

改善藥效反應與開關現象

緩釋型左旋多巴



左旋多巴雖是巴金森病治療的「黃金準則」，但隨著病情發展，病患對左旋多巴的反應持續時間會變短；本文介紹經臨床試驗研究的新藥劑型及新投藥方法，提供晚期巴病患者較多的選擇。

文／黃馨儀 諮詢／吳瑞美 臺大醫學院教授

巴金森病的成因是由於腦部製造多巴胺的細胞死亡或凋亡，導致腦內多巴胺含量降低，影響神經傳導，導致運動功能受損。儘管遺傳及環境因素和其病原有相關性，但巴金森病的真正病因仍不得而知。一直到1967年，才發現高劑量的左旋多巴（levodopa）可大幅改善巴金森病。

左旋多巴治療的限制

左旋多巴是可轉換成腦內多巴胺的多巴胺前驅物，對於巴金森病的治療最具療效，儘管今日已有更新的藥品及方法來治療這項疾病，但是左旋多巴仍然是巴金森病治療上的「黃金準則」。

然而，傳統的左旋多巴藥物因血漿半衰期較短（1.5~2小時），導致臨床效果無法長時間維持。在疾病初期，當多巴胺神經細胞還有能力儲存及釋放多巴胺時，每天給予三到四次左旋多巴療法，尚能有效的消除巴金森病的症狀。但是，在病情發展多年後，對左旋多巴的反應持續時間會變短，而且巴金森病的症狀在投藥間隔的末期又會再度出現，藥效時間遞減，出現越來越長的「停電」時間。

因此，嘗試利用改良的藥物劑型及投藥方法，將左旋多巴血中濃度保持在穩定的治療濃度範圍內，用以減少「斷電」及異動症的發生，乃是目前新藥物劑型的發展目標。



OFF

24%

研究顯示，服用緩釋型左旋多巴的帕金森病人「停電」的時間較少，約佔一天的24%；對照組則佔32%。

Rytary®卡比多巴-左旋多巴緩釋劑

臨床研究

Rytary®是一個左旋多巴的緩釋劑型，相較於傳統的左旋多巴治療，其藥效可維持較長且穩定。在2013年發表的一項納入393位晚期巴病患者的臨床試驗¹，比較Rytary®與一般左旋多巴-卡比多巴（levodopa-carbidopa）的治療，分析其改善「來電停電」及生活品質的影響。結果顯示，Rytary®能顯著減少「停電」的時間，而在「來電」期間同時併有異動症的發生機會也會下降，生活品質也有顯著的改善。

另外，若與其他延長效果的左旋多巴比較時，也有臨床試驗證明其效果。一項2014年發表的研究²，納入91位晚期巴病患者，分析Rytary®與延長效果的左旋多巴-卡比多巴-思他卡朋（levodopa-carbidopa-entacapone）對於「來電停電」時間的改善。結果發現，Rytary®有顯著較少的「停電」時間，約佔一天24小時中的24%，而對照組則為32%。

Rytary®建議的服藥頻率約為一天三到五次，雖然一樣也需分成一天多次服用，但根據研究結果顯示，其對於改善「來電停電」的效果、以及生活品質的改善，較傳統的左旋多巴為佳。在臨床試驗中發現，較常見的副作用為失眠、噁心及跌倒，尤其是在調整藥物劑量時較為常見。然而，病人普遍對Rytary®耐受性佳，且副作用的發生機率與過去一般左旋多巴-卡比多巴（levodopa-carbidopa）差不多。

原理及使用方法

Rytary®的製劑方式較為特殊，其有效成分會利用科學技術做成不同釋放速度的極小顆粒，再將這些極小顆粒包含在膠囊中，因此建議整粒吞服，不建議咬碎服用，以免破壞劑型。對於無法吞服膠囊的病友，建議可以將膠囊打開，把極小顆粒平均撒在蘋果泥中吞服。



Duodopa® 連續性類多巴胺刺激療法

臨床研究

連續性類多巴胺刺激療法Duodopa®，是將左旋多巴-卡比多巴的水性懸浮液，透過經皮內視鏡胃造口術（Percutaneous Endoscopic Gastrostomy, PEG），經由導管，直接輸注入十二指腸或空腸。如此，可以改善因為不規律的胃排空、左旋多巴早期代謝等造成藥物吸收不穩定的問題。另外，利用此方法，左旋多巴也可以迅速被吸收入血流中，效果較快。利用持續性穩定的腸道吸收，可以降低左旋多巴在血中濃度的波動，療效出現的波動也會隨之降低。

在2014年發表的研究³，納入66位晚期巴金森病患者，比較Duodopa®與一般左旋多巴-卡比多巴的治療，分析其改善來電斷電及生活品質的影響。結果顯示，相較一般的左旋多巴治療，Duodopa®可以減少約2小時的「停電」時間，對於「來電」時間的延長及生活品質也都有顯著的改善。

在臨床試驗中發現，通常是在開始使用Duodopa®時會有較高的比例出現裝置技術等

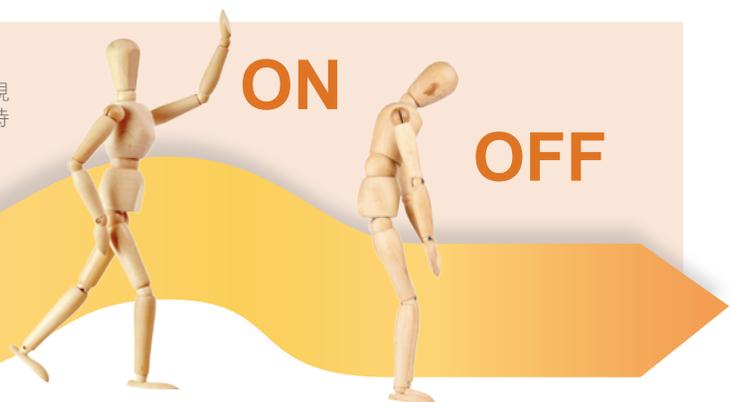
的問題，而此問題也會隨著使用的時間及經驗而漸漸改善。另外，其他如噁心、異動症及姿態性低血壓等，亦為臨床試驗中常見的副作用，尤其是剛開始使用此裝置時，更需特別注意。

原理及使用方法

Duodopa®是含有左旋多巴-卡比多巴（各20/5毫克/毫升）安定的凝膠液，適用於晚期巴病患者的日間持續輸注。Duodopa®懸浮液已調劑好，裝入匣盒內，該匣盒可與攜帶式幫浦連接，藉此幫浦，將匣盒內藥劑持續地輸注入十二指腸。一枚匣盒可供一日使用，可維持大約16小時的輸注，正好也約莫是患者睡眠以外的清醒時間。

Duodopa®必須利用手術建構長期小腸輸注的管道，手術後輸注系統可立即使用。Duodopa®的輸注速率可輕易由電腦程式設定，且可以每級0.1毫升/小時為單位做調整。若當天需要小量額外劑量時，只要按壓給藥鈕，便可輸注一個預先以程式設定的劑量。此一額外劑量通常為10或20毫克，也可以依需要來調整額外劑量。

傳統的左旋多巴藥物容易出現藥效波動，開關現象是病友普遍的困擾；緩釋型左旋多巴可以維持血中左旋多巴的濃度，降低藥效波動。





圖片提供：Abbvie

一組 Duodopa® 包含一個藥匣與相連接的小型幫浦，方便患者隨身攜帶。調好的藥劑裝在藥匣內，透過幫浦輸入十二指腸。一枚藥匣約可持續輸注 16 小時。輸注速率可從電腦設定；臨時需額外劑量時，可按壓給藥鈕小量輸注。

使用前應與醫師討論 留意裝置技術

在巴金森病的治療上，利用科學技術，改善左旋多巴的劑型，或將左旋多巴以連續輸注的方式直接輸注於小腸上部，維持持續穩定的血中濃度，進而減少因血中濃度起伏而造成的療效波動及運動反應失能（如：異動症、舞蹈症、肌張力不全等），對於晚期巴病患者而言，可提供另一個治療的選擇。

然而，在臨床上若要使用 Duodopa®，亦需特別注意裝置技術的問題。臨床試驗中發現，在治療之初，技術性裝置的問題較為普遍。因此，決定使用 Duodopa® 前，應該和醫師、家屬及看護一起討論最佳的照顧計畫，而且應該在醫療人員密切合作下開始進行治療。目前 Rytary® 及 Duodopa® 雖還未正式於台灣上市，然而，這些新藥可望在未來改變巴金森病的治療。

參考文獻

1. Hauser RA, Hsu A, Kell S, Espay AJ, Sethi K, Stacy M, Ondo W, O'Connell M, Gupta S. Extended-release carbidopa-levodopa (ipx066) compared with immediate-release carbidopa-levodopa in patients with parkinson's disease and motor fluctuations: A phase 3 randomised, double-blind trial. *The Lancet Neurology*. 2013;12:346-356
2. Stocchi F, Hsu A, Khanna S, Ellenbogen A, Mahler A, Liang G, Dillmann U, Rubens R, Kell S, Gupta S. Comparison of ipx066 with carbidopa-levodopa plus entacapone in advanced pd patients. *Parkinsonism & related disorders*. 2014;20:1335-1340
3. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, Vanagunas A, Othman AA, Widnell KL, Robieson WZ, Pritchett Y, Chatamra K, Benesh J, Lenz RA, Antonini A. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced parkinson's disease: A randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *The Lancet Neurology*. 2014;13:141-149