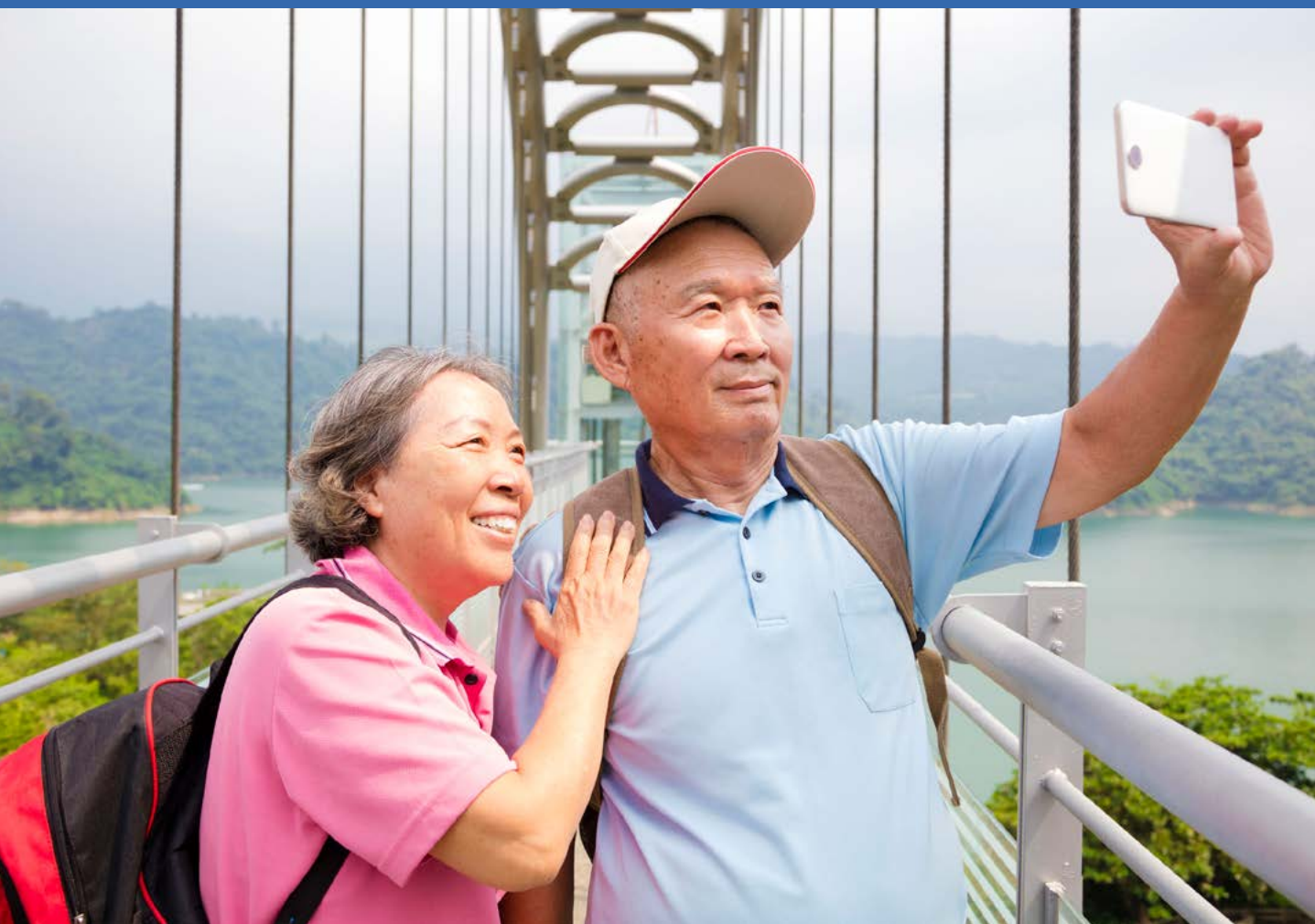


創新投藥方式改善吸收

腰間錦囊： 減少藥效波動的小腸灌流術

文／姜欣慧



小腸灌流術藉由穿戴式體外小型幫浦，將左多巴藥物直接輸送至十二指腸，可避開許多影響藥物吸收的干擾因素，維持血中左多巴濃度，降低藥效波動的困擾。

治療藥效若穩定，享受人生不是夢。

巴金森病的成因，是由於患者中腦「黑質」合成多巴胺的神經元減少或凋亡，無法分泌足夠的多巴胺所致。自從 1961 年 Oleh Hornykiewicz 教授以左旋多巴（L-dopa）開始了藥物治療巴金森病的新紀元至今，左旋多巴仍然是藥物治療的主流。

然而，接受左多巴藥物治療的病人在服藥幾年後，多半會出現「藥效波動」的現象，又稱「開關現象」。

■ 左旋多巴治療的藥效波動

所謂的「藥效波動」，是指左多巴藥物的效果無法維持到下次服藥的時間，導致患者出現動作障礙甚至突然失去活動力，像關上電源一樣，因此簡稱為「斷電（OFF）」；反之，在藥效正常的「開電（ON）」期，患者的活動力較佳，震顫和僵硬的現象也較少。

藥效波動的產生，跟藥物在血液中的半衰期有關。藥物在口服後，經過消化、吸收，血中濃度會逐漸提昇至高峰，隨著時間經過，濃度會逐漸降低，這段過程，即為藥物在血中濃度的半衰期。當左多巴在血中的濃度維持在「治療濃度範圍」，患者就可以正常活動，處於「開電（ON）」的狀態；左多巴濃度過高，患者就會產生異動症；過低，則產生「斷電（OFF）」現象。

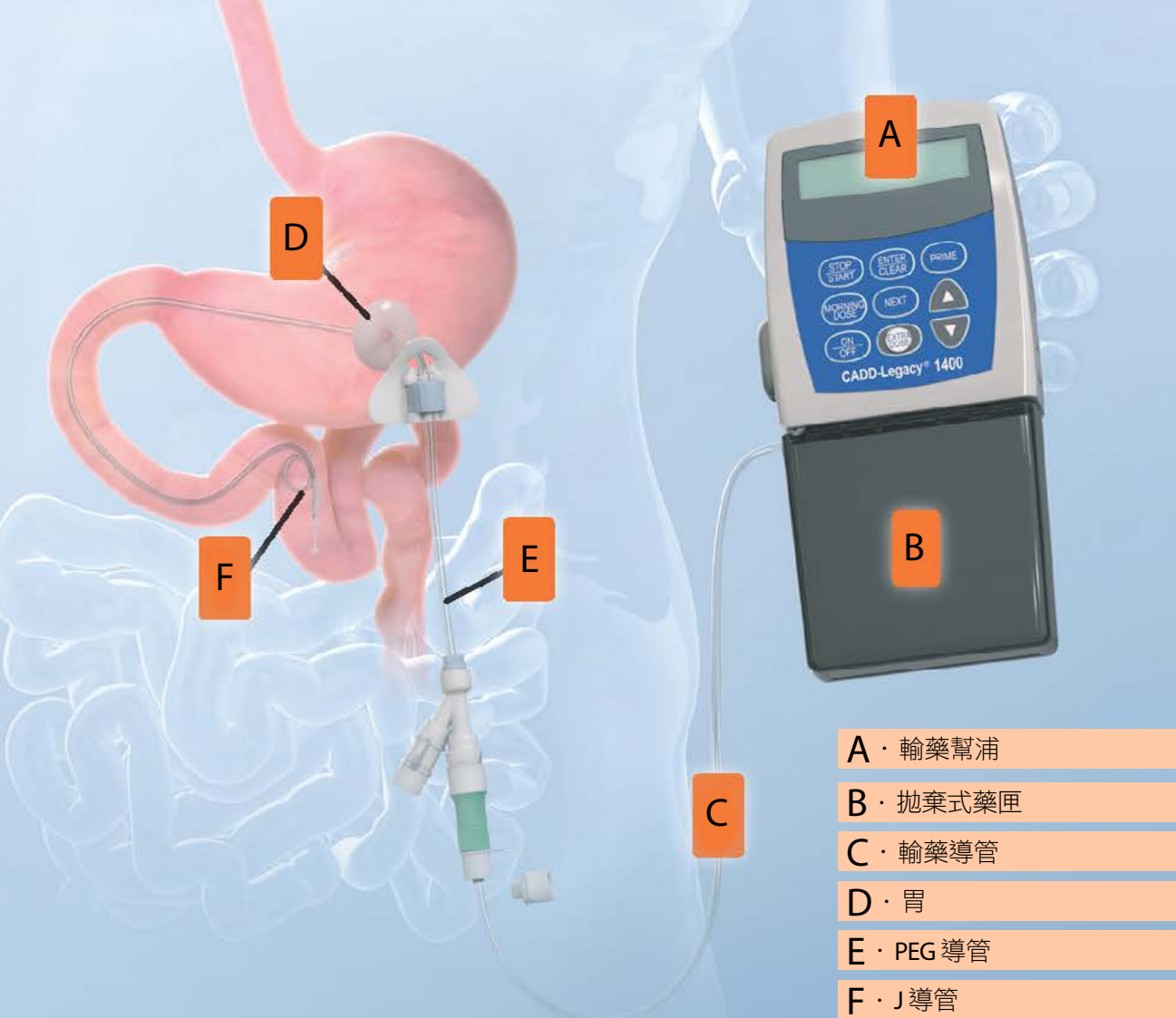
左多巴的半衰期會隨著病人接受藥物治療的期程，變得越來越短，導致晚期巴金森患者血中左多巴濃度忽高忽低，藥效波動現象越來越明顯而頻繁。一般來說，約有40%會在開始接受藥物治療後大約六年，逐漸面臨這樣的困擾。

■ 輸液幫浦改善開關現象

口服左多巴的藥效會受到食物的影響（尤其是含豐富蛋白質的食物），而延遲被胃腸道吸收和送入血液的時間。雖然透過肌肉注射的方式可以快速將藥物送入血液中，但是巴金森患者的肌肉異常活動，常常造成肌肉注射的困擾。因此，如何改善巴金森病患者的投藥方式，是改善患者症狀及生活品質的重要課題。

為此，艾伯維公司（Abbvie）研發了一種方便的投藥系統——levodopa-carbidopa腸凝膠（levodopa-carbidopa intestinal gel, LCIG），藥名為「多度寧輸液幫浦（Duodopa®）」，並已於2015年獲美國食品藥物管理局（FDA）核准上市。

Duodopa®的治療方式是透過經皮內視鏡胃造口術，以灌流泵將含有levodopa-carbidopa的藥物凝膠經由導管輸送至十二指腸或空腸，如此便能將影響藥物吸收的干擾因素降



Duodopa® 的治療方式

接受Duodopa®小腸灌流術的患者，必須做一個胃造口，以導管連接體外的輸液系統。這套系統外觀像是皮帶上的小腰包，裡面是微電腦控制的藥匣及小型幫浦，藥物會依據設定的時間自動輸送到體內，被小腸吸收。這樣的給藥系統不但能減少藥效波動，也可避免病人忘記吃藥。

小藥匣內的藥物是一種安定的凝膠，內含carbidopa/ levodopa 各 5/20 毫克/毫升，份量足夠日間輸注16小時，差不多足夠病人每日在外活動的時間，十分方便。

Duodopa® 的輸注速率可透過電腦程式自行設定，以每小時0.1毫升為單位進行調整。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，通常為10或20毫克，也可以依需要加以調整。

至最低，如：不規律的胃排空、藥物過早代謝、腸吸收的競爭性抑制等。由於是透過專用的幫浦及微電腦控制系統，病人隨身攜帶的藥量可維持16小時自動輸注，這種持續性穩定的腸道吸收，可減少血液中左多巴濃度的起伏，進而改善藥效波動現象。

■ 小腸灌流術的適用與禁忌對象

接受小腸灌流術雖無年齡限制，但巴金森患者初期以口服左多巴藥物即可，不需一開始就採用這種方式。通常是比較晚期的患者，服藥多年且符合以下狀況，經醫師評估才使用：

- 1 · 仍對口服左旋多巴藥物有反應者
- 2 · 藥效波動現象但仍然有正常動作時段
- 3 · 口服合併療法仍然反應不佳者
- 4 · 沒有痴呆失智狀態

此外，病人若有以下狀況，則不能使用：

- 1 · 無法接受經皮內視鏡胃空腸造口術
- 2 · 對左多巴、carbidopa或其任何一項賦形劑過敏者
- 3 · 狹角性青光眼
- 4 · 嚴重肝腎功能不全
- 5 · 嚴重心臟衰竭
- 6 · 嚴重心律不整
- 7 · 急性中風

■ 小腸灌流術的臨床效果

根據一篇由澳洲雪梨威斯米醫院 (Westmead Hospital) 動作障礙研究中心發表於2016年 *Journal of Clinical Neuroscience* 期刊的報告指出，以這種小腸灌流術治療，可改善患者的動作表現、生活品質及每日「ON」的時間，對晚期巴金森病患者很有幫助。¹

以往這類的研究大多以白種人為受試對象，但臨床統計顯示，亞洲的巴金森患者出現藥效波動的情形也相當普遍。² 相關研究指出，亞洲的患者比白種人患者更常發生動作障礙，但亞洲患者控制巴金森症狀所需的口服左多巴劑量比白種人低20~30%。³ 這可能由於不同人種間的BMI差異及亞洲患者接受的治療不足所致。因此，有必要針對亞洲病患進行藥效研究。

為了確認Duodopa®對亞洲患者的療效，研究人員針對日本、台灣及韓國的晚期巴金森病患者進行試驗，以測試療效及安全性。⁴ 這項研究針對31名亞洲患者進行藥效研究，其中包含23名日本人、4名台灣人及4名韓國人。31名患者中有30人接受了經皮內視鏡胃空腸造口管，完成全程測試的共28名，它們仍繼續參與接下去的延伸試驗。

根據研究結果，受試者從接受治療的第2週開始，就發現「OFF」時間縮短了；到了第12週，每日平均「OFF」時間相較於受試前明顯

減少了4.6小時。受試者最後一次回診時，也進行了巴金森病問卷調查，以了解其生活品質的改善情況。結果顯示，相較於受試前，患者的行動能力、日常活動、認知及身體不適等，都獲得顯著的改善。



接受手術前與醫師、家屬及看護一起討論最佳的照顧計畫

接受小腸灌流術的注意事項

在以上的研究及各種臨床經驗中發現，接受小腸灌流術容易遭遇的問題及注意事項如下：

1. 決定接受小腸灌流術之前，應與醫師、家屬及看護一起討論最佳的照顧計畫，並在醫療人員密切合作下才能開始進行治療。
2. 經皮內視鏡胃空腸造口置放手術後的第一週內，常見與胃腸道或手術有關的不良反應，但是大多在經過進一步治療處理後都能解決。
3. 通常在開始使用Duodopa®之初，患者容易遇到裝置操作上的技術問題，但隨著使用時間及經驗，會漸漸改善。
4. 臨床試驗中常見噁心、異動症及姿態性低血壓等副作用，尤其是剛開始使用時，需特別注意。
5. 接受治療期間，臨床醫師需注意患者週邊神經病變及維他命B6和B12缺乏症，適時補充維他命，以幫助週邊神經病變恢復。

Duodopa®已在台上市

目前已有三十幾個國家核准Duodopa®上市，臨床使用人次超過 2,800人。⁵台灣衛福部已於2016年7月核准多度寧輸液幫浦 (Duodopa®)治療，健保給付則在審查中。所需治療費主要為藥匣及凝膠藥物的費用，會隨著用藥劑量而有差別；至於自動輸注設備，由於是個人專屬使用，為避免感染，並無租賃方案，但正常使用下若有故障，廠商提供五年保固，免費維修或更換。

1. Florence C.F. et al. Intraduodenal levodopa-carbidopa intestinal gel infusion improves both motor performance and quality of life in advanced Parkinson's disease. J Clin Neurosci 25, 41-45. 2016
2. Chen, W. et al. Prevalence of wearing-off and dyskinesia among the patients with Parkinson's disease on levodopa therapy: a multi-center registry survey in mainland China. Transl. Neurodegener. 3, 26 (2014).
3. Wood, A. J. & Zhou, H. H. Ethnic differences in drug disposition and responsiveness. Clin. Pharmacokinet. 20, 350-373 (1991).
4. Miho M., et al. Efficacy and safety of levodopa-carbidopa intestinal gel from astudy in Japanese, Taiwanese, and Korean advanced Parkinson's disease patients. npj Parkinson's Disease (2016) 2, 16020
5. Fernandez HH, Vanagunas A, Odin P, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease open-label study: interim results. Parkinsonism. Relat Disord 2013;19:339-45.

在醫院內裝設 Duodopa® 的流程

