

# 三總 藥訊

中華民國 75 年 12 月創刊

三軍總醫院藥事審議會 發行

發行人 王智弘

總編輯 何景良

主 編 李宜勳

編輯群 湯松陵、洪乃勻、王筱萍

## 醫藥新知 —

### 每日投與一次劑量之降血壓藥物，於早上服用 vs. 睡前服用 (10/2022)

以往，每天一次降血壓藥物投與的最佳時間即存有爭議，一些研究發現睡前服藥可降低夜間血壓並改善心血管事件結果，然近期一項在英國進行的大規模、嚴謹度高之臨床試驗 (TIME 研究) 並無相同的結論。此研究屬於前瞻 (prospective)、務實 (pragmatic)、分散 (decentralised)、平行 (parallel) 設計性研究，研究中納入超過 21,000 名患有高血壓的成人，隨機分配成早上 (0600-1000 時) 和晚上 (2000-0000 時) 兩組服用降血壓藥物，之後連續追蹤五年，兩組在心血管事件如因非致死性心肌梗死或非致死性中風而導致血管性死亡或住院發生率相似 (表一)<sup>1</sup>，不良事件發生率也相似 (表二)<sup>1</sup>。此項研究結果顯示，患者可以在他們認為最合適的時間點服用每日一次的降血壓藥物。

表一、主要複合式結果和次要心血管事件和死亡結果

|  | Evening dosing group (n=10 503) |                                     | Morning dosing group (n=10 601) |                                     | Hazard ratio (95% CI) | p value |
|--|---------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|---------|
|  | Participants, n (%)             | Rate per 100 patient-years (95% CI) | Participants, n (%)             | Rate per 100 patient-years (95% CI) |                       |         |
| Primary composite endpoint                             | 362 (3.4%)                      | 0.69 (0.62-0.76)                    | 390 (3.7%)                      | 0.72 (0.65-0.79)                    | 0.95 (0.83-1.10)      | 0.53    |
| Secondary cardiovascular and mortality endpoints       |                                 |                                     |                                 |                                     |                       |         |
| Hospitalisation for non-fatal myocardial infarction    | 134 (1.3%)                      | 0.25 (0.21-0.30)                    | 150 (1.4%)                      | 0.27 (0.23-0.32)                    | 0.92 (0.73-1.16)      | 0.48    |
| Hospitalisation for non-fatal stroke                   | 129 (1.2%)                      | 0.24 (0.20-0.29)                    | 143 (1.3%)                      | 0.26 (0.22-0.31)                    | 0.93 (0.73-1.18)      | 0.54    |
| Vascular death   | 115 (1.1%)                      | 0.22 (0.18-0.26)                    | 108 (1.0%)                      | 0.20 (0.16-0.24)                    | 1.10 (0.84-1.43)      | 0.49    |
| All-cause death  | 437 (4.2%)                      | 0.82 (0.74-0.90)                    | 434 (4.1%)                      | 0.79 (0.72-0.87)                    | 1.04 (0.91-1.18)      | 0.59    |
| Hospitalisation or death from congestive heart failure | 76 (0.7%)                       | 0.14 (0.11-0.18)                    | 99 (0.9%)                       | 0.18 (0.15-0.22)                    | 0.79 (0.59-1.07)      | 0.12    |

表二、預設之不良反應結果

|  | Evening dosing group (n=9574) <sup>a</sup> | Morning dosing group (n=10 054) <sup>a</sup> | Between-group difference (95% CI) <sup>†</sup> |
|--|--|--|--|
| Dizziness or light-headedness                          | 3511 (36.7%)                               | 4007 (39.9%)                                 | -3.2% (-4.6 to -1.8)                           |
| Excessive visits to the toilet during the day or night | 3825 (40.0%)                               | 3660 (36.4%)                                 | 3.6% (2.2 to 4.9)                              |
| Sleep problems   | 4017 (42.0%)                               | 4125 (41.0%)                                 | 0.9% (-0.5 to 2.3)                             |
| Upset stomach or indigestion                           | 2639 (27.6%)                               | 3050 (30.3%)                                 | -2.8% (-4.1 to -1.5)                           |
| Diarrhoea  | 1803 (18.8%)                               | 2170 (21.6%)                                 | -2.8% (-3.9 to -1.6)                           |
| Feeling generally less well                            | 3079 (32.2%)                               | 3311 (32.9%)                                 | -0.8% (-2.1 to 0.6)                            |
| Muscle aches   | 3724 (38.9%)                               | 4352 (43.3%)                                 | -4.4% (-5.8 to -3.0)                           |
| Other (not specified)                                  | 2970 (31.0%)                               | 2686 (26.7%)                                 | 4.3% (3.0 to 5.6)                              |

Numbers reported are the number of participants who indicated that they had experienced each prespecified symptom. <sup>a</sup>Number of participants who submitted at least one completed study follow-up form. <sup>†</sup>Difference in percentage: evening dosing group minus morning dosing group.

Table 3: Prespecified adverse events (symptoms) in safety analysis population (n=19 628)

## 參考資料

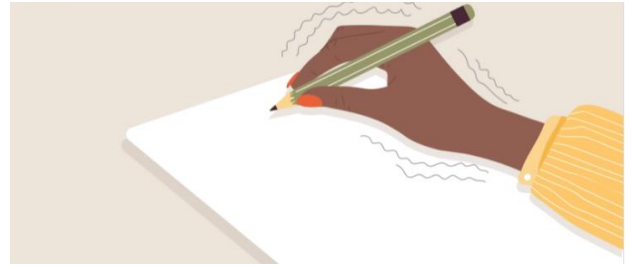
- Mackenzie, I. S., Rogers, A., Poulter, N. R., Williams, B., Brown, M. J., Webb, D. J., ... & TIME Study Group. (2022). Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. *The Lancet*, 400(10361), 1417-1425.

## 本院新進藥品—

### Equfina® (safinamide, 愛可穩錠)

帕金森氏症(Parkinson's disease, PD)是一個常見慢性之神經退化性疾病，主要伴隨著四種症狀，靜止時顫抖、僵硬、運動徐緩、和步態障礙，持續影響生活品質。相較於 1990 年，於 2015 年時，帕金森氏症盛行率增加 15.7%，估計於 2040 年，全球受帕金森氏症影響之病人數估計將超過 1200 萬<sup>1</sup>。

迄今為止，雖然已經有許多種治療帕金森氏症的藥物，但沒有藥物可以完全治癒此疾病，因此，藥物治療主要是用來減輕某些因為帕金森氏症所產生的症狀，像是運動困難，靜止時會顫抖，或是肢體僵硬等問題，藉由症狀的減輕，改善生活品質。用來治療帕金森氏症的藥主要分為補充外來的多巴胺、透過多巴胺的類似物刺激多巴胺的接受器、抑制多巴胺在腦部的代謝及使用抗膽鹼藥物等來改善顫抖的症狀。長期使用 levodopa 可能會產生運動方面的併發症，例如：藥效波動 (motor fluctuations) 及異動症 (dyskinesias)。



當藥效存在時病人的運動正常，一旦藥效消失，病人就會出現較差的運動狀態(例如：顫抖、僵硬，或是活動緩慢)，除了增加服用的頻率外也可以搭配緩釋劑型使用或是合併其他類藥品。在藥效高峰時出現頭、嘴、手、腳或軀幹不自主的顫動，通常是多巴胺量過高造成。當運動併發症發生時，有效的治療策略包括使用也可用於早期階段單一治療的 MAO-B 抑制劑以及 amantadine 和涉及異動症發生之 N-甲基-D-天門冬胺酸 (glutamate N-methyl-D-aspartate, NMDA) 受體之拮抗劑。

帕金森氏症之病生理學現在被認為是多巴胺(dopaminergic)以外之途徑所驅動，特別是多巴胺流失被認為會觸發谷氨酸 (glutamate) 過度釋放，繼而導致運動症狀、併發症及進一步神經病變發生有關，因此，非多巴胺治療可能可以解決過往以多巴胺為中心之治療方法的缺點。

於 2015 年，歐洲核准 safinamide 每日 50 至 100 毫克用於具有運動波動之中晚期帕金森氏症，單獨或與其他抗帕金森氏症藥

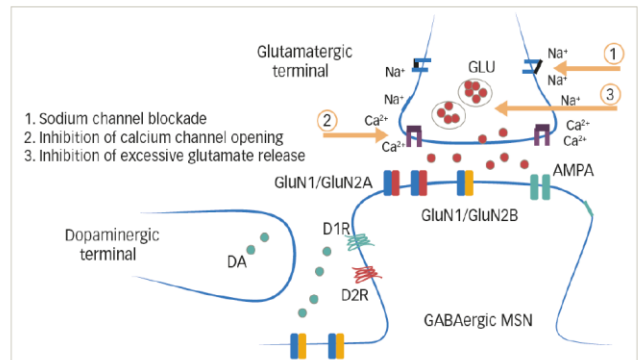
物併用。2017 年，美國食品藥物管理局核准其用於使用 l-dopa/carbidopa 且經歷” off ”發作之帕金森氏症患者。



Safinamid 具有雙重作用機轉，為抗運動障礙特質的新型抗帕金森氏症藥物。Safinamid 可高度選擇及可逆性抑制 MAO-B 受體，減少腦部分解代謝(catabolism)使得紋狀體(striatum)細胞外之多巴胺濃度增加，提升此類藥物的臨床效益。單胺氧化酶 B (Monoamine oxidase B, MAO-B) 抑制劑是金森氏症早期和晚期運動併發症上之重要治療

選項之一。除提升多巴胺類濃度外，safinamid 也與電壓開控型鈉離子(Na<sup>+</sup>)通道的狀態依賴性抑制，從而調節鈣通道開放和刺激 glutamate 釋出 (圖一)，透過抑制谷氨酸異常釋放，進而控制中晚期帕金森氏症神經元過度興奮。

圖一 Safinamidea 之非多巴胺作用



AMPA =  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid; DA = dopamine agonist; MSN = medium spiny neurons; GLU = glutamate.

參考資料

1) Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. J Parkinsons Dis. 2018;8 (s1):S3-S8.