

藥品早晚不一樣

高醫藥學四 陳昭穎

藥物分類

| 需要按時服藥的種類 | 按時服藥的目標 |
|--|---|
| 對該藥而言服藥時間準確性相當重要 | |
| 由醫療院所定義，需準確時間服用的藥物* | 需要再非常準確的時段服用(e.g. 速效型胰島素) ，否則要在預定時間前後 30 分鐘內服用 |
| *某些若早於30分鐘前或晚於30分鐘後服用， 可能會導致療效上的改變的藥物 | |
| 包括但不限於服用次數間隔小於4小時的藥物 | |
| 對該藥而言服藥時間準確性相對較不重要 | |
| 每日、每周或每月服用 | 2 個小時內 在預定時間前後 |
| 藥物每天吃，但服用次數大於4個小時 | 1 個小時內 在預定時間前後 |
| Table 1. adopted from ((ISMP) 2011) | |

服藥時間如何影響

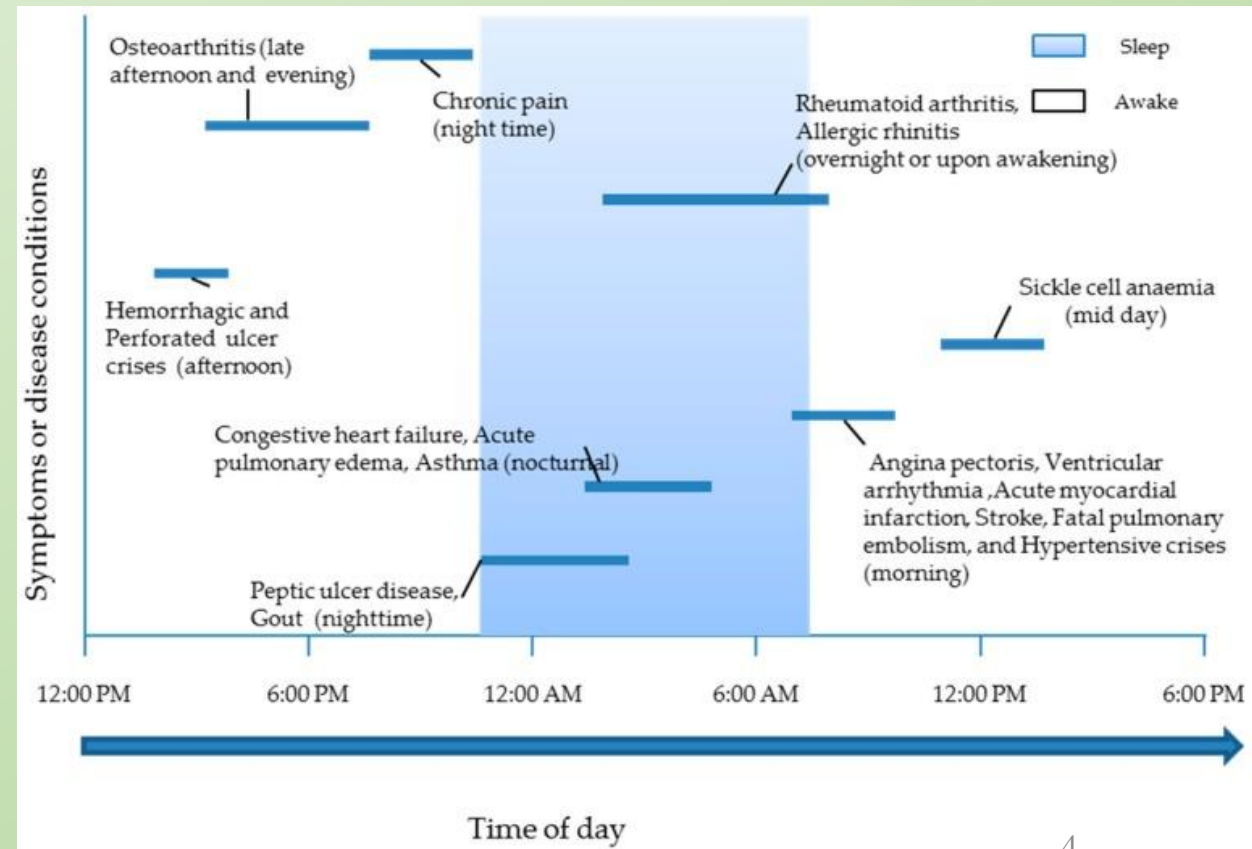
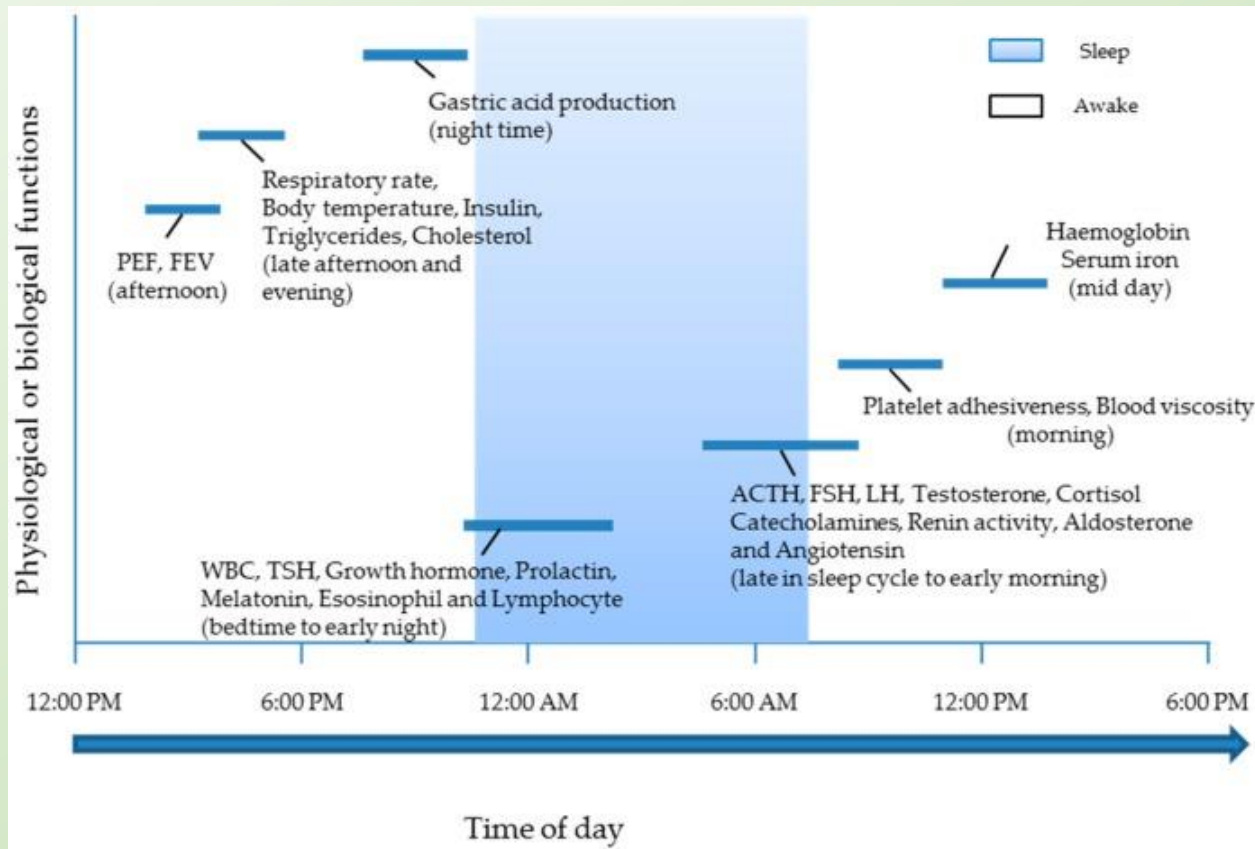


- 生理時鐘



- 生活習慣

人體生理變化



生理時鐘

- 影響原理

1. 早晨時間交感神經運作較強。
2. 賀爾蒙的合成時間不盡相同。
3. 因鬱症有暮輕晨重的特點。 (Wirz-Justice 2008)
4. 人類生理中膽固醇合成在夜間會到達高峰。 (Awad and Banach 2018)

生活習慣(中華民國藥師公會全國聯合會 2010)

- 藥品的使用無可避免的會出現副作用以及效果
- 正常人日出而作，日落而息
- 藥品的使用若能有效搭配人一天的生活作息，則能夠降低藥品影響生活的程度
- 具有嗜睡效果/副作用的藥物希望在夜間使用，避免白天想睡。
- 具有利尿效果/副作用的藥物希望在白天使用，避免夜尿。

特殊考量

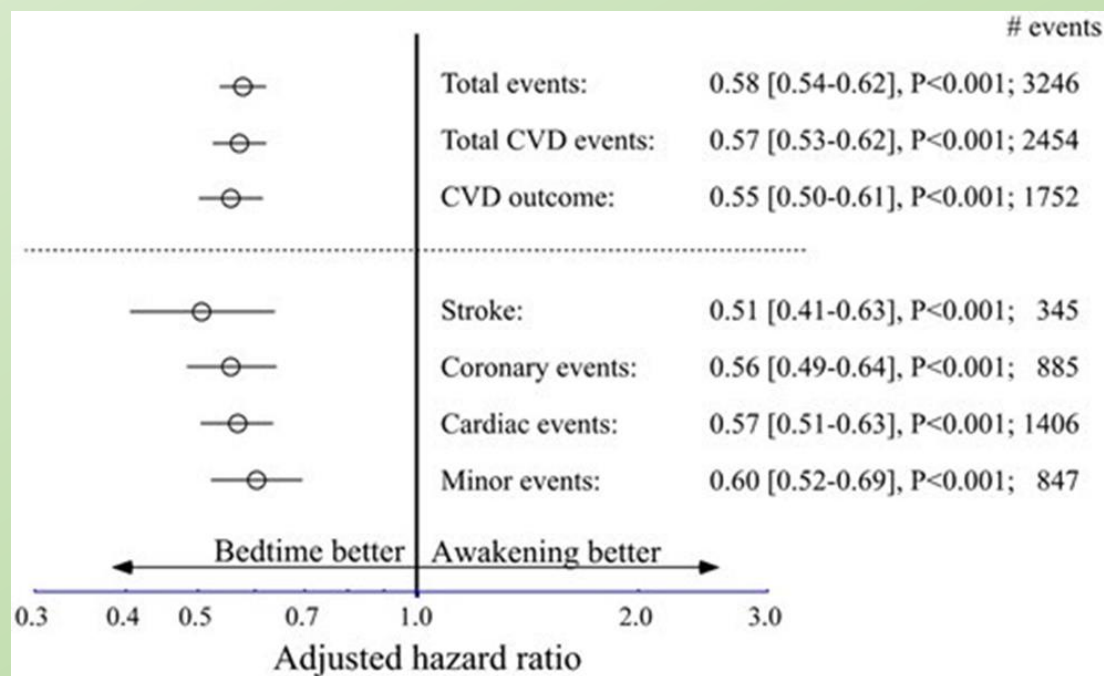
- 部分降血糖藥物如短效胰島素和胰島素促泌劑應在吃飯前30分鐘內服用，以避免血糖過低的副作用。
- 胃潰瘍藥物應在長期禁食後服用(特別是早餐時間)(Waghray, Waghray et al. 2019)

衝突考量(I)

- 抗心絞痛/保護心臟藥物建議在早上服用
- 利尿劑避免在晚上睡前6~8小時前服用 (Leslie, D'Andrea et al. 2018)
- 在睡前使用降血壓藥物可以降低心血管疾病風險 ◦ (Hermida, Crespo et al. 2020)

✓此研究包含：

1. ACEI / ARB
2. Beta Blocker
3. CCB
4. Diuretics



衝突考量(II)

- 雖然睡前使用利尿劑(降血壓用途)會有比較好的預後
- 但會嚴重影響生活品質(乃至對用藥配合度)
- 因此最終考量為：
 1. 抗心絞痛/保護心臟藥物建議在早上服用（Beta Blocker）
 2. 利尿劑在早上服用（Diuretics）
 3. 其他降血壓藥物除Alpha blocker在早上服用（CCB，ACEI/ARB）
- 最終用藥決策建議可以和病患進行醫病共享決策決定適當時機。

什麼藥應該藥在早上吃

| 藥物種類 | 原生/病理作用 | 預期效果 |
|----------------|----------------------------------|--|
| 抗憂鬱藥物 | 因鬱症有暮輕晨重的特點 | 在鬱症強烈時改善鬱症 |
| α -阻斷劑* | 有直立性低血壓的副作用 | 身避免使用 α -阻斷劑更可以防止夜間起身時直立性低血壓的發生 |
| 利尿劑* | 利尿劑是為了不增加夜間排尿次數造成病人不便 | 排除利尿劑可防止夜間經常起 |
| 預防心絞痛* | 心絞痛發作的晝夜節律高峰為上午6~12時 (交感神經活化) | 降低交感神經活性，預防心肌梗塞 |
| 質子幫浦抑制劑 | 因身體經過一夜禁食，胃酸會牙起來 | 早餐前半小時服用效果最佳 |
| 雙磷酸鹽藥物 | 磷酸鹽藥物使用後需保持直立30分鐘 | 早餐前半小時服用避免躺平 |

*目前Statin類藥物多為長效型，半衰期可達一天以上，因此目前除Fluvastatin(速效)，Lovastatin和Simvastatin任何時間皆可

什麼藥應該藥在夜間睡前吃

| 藥物種類 | 原生/病理作用 | 預期效果 |
|-------|-------------------|---------------------------|
| 止喘藥 | 氣喘多在夜間、凌晨容易發作 | 壓制氣喘 |
| 降血脂藥 | 膽固醇主要在夜間合成 | 晚上給藥時膽固醇濃度較高 比白天給藥更有效* |
| 降血壓藥物 | | 睡前服用可以顯著改善心血管疾病機率 |
| 緩瀉藥 | 輕瀉劑一般需8~12小時才出現效果 | 隔日早晨排便合適正常生活作息 |
| 鎮靜安眠藥 | 有中樞神經鎮靜而導致嗜睡的狀況。 | 白天使用容易影響工作 |
| 抗組織胺 | | 夜晚使用則不會有相關的顧慮 |
| 鈣片 | 容易影響工作、夜間血鈣濃度較低 | 有利鈣質吸收,，補充鈣質效果佳 |

中藥建議

(中華民國藥師公會全國聯合會 2020)

- 適合晨間使用的有人參、蜂王乳、利水祛濕藥、補陽藥、補氣藥、催吐藥
- 解表發汗藥、益氣昇陽藥宜午前服用
- 瀉下藥宜午後服用
- 滋陰養血藥(如當歸六黃湯、六味地黃丸)宜入夜服用
- 澀精止遺藥、安神藥、緩下劑宜在睡前服用。

加倍用藥受毒害

高醫藥學四 陳昭穎

原劑量沒效，吃更多會更有效？

- 在部分藥物上吃更多，可能會相對有效，但副作用都將會提升到人無法負擔的境界。
- 甚者，若身體無法負擔，反而會傷害自己身體。
- 例如，若普拿疼吃過多，身體無法代謝時，藥物會轉而傷害肝細胞

用藥過量的不良反應，機轉舉例

- Acetaminophen，常見商品名為普拿疼，由於算是最常見的止痛藥之一，在此舉例。
- Acetaminophen進入身體後，5% 由尿液排出，40~67% 經葡萄糖醛酸化 (glucuronidation) 後排出，20~46% 經硫酸化 (sulfation) 後排出，5~15% 進入CYP450氧化反應產生**NAPQI (對肝臟的毒性物質)**
- 正常治療劑量下，肝細胞內glutathione (GSH) 可以將NAPQI解除毒性，但過量時則會**因為GSH不足**而讓肝臟受損

那我怎麼知道怎麼樣吃最好？

- 藥品在上市之前皆會經過**很嚴謹的臨床試驗**，在療效與副作用中找到最好的組合，因此，在**建議劑量**裡面吃是最健康的。
- 若此藥物還是沒效，請和藥師或醫師諮詢，看是否有換藥的需求。
切勿自行增加或調整單次服用藥量。
- 藥物在不同人上**反應皆不同**，有些人可能吃某種藥物容易中毒，而某種藥物則不會，因此適當劑量**應諮詢醫療人員**為佳。

常見藥物中毒劑量

| 化合物 | 中毒劑量 | 相關商品 | 參考文獻 |
|--------|---|----------------------|---|
| 水楊酸 | 單次：150 mg/kg 以上 | 阿斯匹靈 | (Chyka, Erdman et al. 2007) |
| 對位乙醯胺酚 | 24小時內服用超過4000 mg 單次：150 mg/kg (成人) 90 mg/kg (小孩) | 普拿疼，斯斯解痛， 全多祿，五分珠 | (社團法人台灣急診醫學會 2017) |
| 咖啡因 | 估計開始產生症狀：1200 mg 致死劑量：10000 ~ 14000 mg | 市售咖啡 普拿疼加強錠 | (Evans, Richards et al. 2021) |
| 維他命D | 24小時內服用超過10,000 IU | | (Marcinowska-Suchowierska, Kupisz-Urbanska et al. 2018) |

參考文獻

- 中華民國藥師公會全國聯合會就是藥健康：你不可不知的正確用藥常識洪葉文化 2020
- 中華民國藥師公會全國聯合會 不可不知的用藥資訊！藥師提點，原來早晚用藥不一樣！ KingNet國家網路醫藥 2020
- KAUR, Gagandeep, et al. Timing of administration: for commonly-prescribed medicines in Australia. *Pharmaceutics*, 2016, 8.2: 13
- AWAD, Kamal; BANACH, Maciej. The optimal time of day for statin administration: a review of current evidence. *Current opinion in lipidology*, 2018, 29.4: 340-345
- HERMIDA, Ramón C., et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *European heart journal*, 2020, 41.48: 4565-4576
- LESLIE, Stephen W., et al. Nocturia. 2018
- ISMP , Guidelines for Timely Administration of Scheduled Medications (Acute) 2011
- WILLICH, Stefan N., et al. Increased morning incidence of myocardial infarction in the ISAM Study: absence with prior beta-adrenergic blockade. ISAM Study Group. *Circulation*, 1989, 80.4: 853-858
- WIRZJUSTICE, Anna. Diurnal variation of depressive symptoms. *Dialogues in clinical neuroscience*, 2008, 10.3: 337
- 社團法人台灣急診醫學會 急性中毒救命術-AILS, 金名圖書有限公司. 2017
- EVANS, Justin; RICHARDS, John R.; BATTISTI, Amanda S. Caffeine. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, 2020.
- MARCINOWSKA-SUCHOWIERSKA, Ewa, et al. Vitamin D toxicity—a clinical perspective. *Frontiers in endocrinology*, 2018, 9: 550.
- Chyka, P. A., et al. (2007). "Salicylate poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management." *Clin Toxicol (Phila)* 45(2): 95-131.