

# 臺北醫學大學附設醫院藥劑部



## 北醫藥訊

發行人：施俊明

總編輯：陳必立


執行編輯：石丹萍


電話：27372181-8136


地址：台北市吳興街 252 號

中華民國一百一十二年十月一日 出刊

第 102 期

本期內容： 淺談妥瑞氏症與其治療/ 許晟婕 藥師

 淺談化學治療引起之噁心嘔/ 蔡嘉鈺 藥師

 新藥介紹 Rybelsus® 瑞倍適錠/ 謝佩璇 藥師



### 淺談妥瑞氏症與其治療

許晟婕藥師

#### 前言

妥瑞氏症 (Tourette Syndrome) 為一種兒童時期發病的神經系統疾病，**抽動 (Tics)** 是最主要的表徵，即反覆出現不自主、不規律的聲音或動作，通常出現得**突然而短暫**。一般來說，妥瑞氏症病人的智力程度與其他兒童相同，反倒是抽動影響專注力而使學習表現不佳。妥瑞氏症有些抽動以簡單方式如**眨眼、擤鼻子、清喉嚨、出怪聲**來表現，因此在尚未被醫學所定義之前，常與過敏、氣喘等疾病混淆而誤診，妥瑞氏症首先於西元 1885 年由法國醫師 Gilles de la Tourette 發現並描述，經神經學家 Jean-Martin Charcot 定名為「Gilles de la Tourette syndrome, GTS」，後賦予完整定義並簡稱為「妥瑞氏症 (Tourette's Disorder)」。

## 病理機轉

- 多巴胺、血清素、正腎上腺素等神經傳導物的異常而導致「**腦部皮質-紋狀體-視丘-皮質（中腦邊緣）迴路** Cortico-striatal-thalamic-cortical（mesolimbic）Circuit」紊亂，進而產生**抽動**。神經影像學也發現了與妥瑞氏症相關的大腦結構、功能和代謝變化的證據，其中位於基底核內的尾狀核（Caudate）體積的減少是最常見的結構變化；而正子斷層掃描顯示妥瑞氏症病人**基底核（Basal ganglia）**的葡萄糖利用率與一般人存在差異；另外，核磁共振顯示島葉（Insula）在抽動前的預兆衝動扮演著關鍵角色。
- 目前發現部分病人有遺傳傾向，但儘管進行了大量的遺傳學研究，仍尚未發現明確的致病基因。

## 流行病學

- 全球患病率估計為**0.5%**，男女比例約為**3~5：1**。
- 大多數報告表明，TS的患病率在不同種族和族裔群體中相似，在非裔美國人和撒哈拉以南非洲黑人中似乎較罕見。

## 臨床表現

- 發作前常會有**預兆**，如覺得脖子痠疼、眼睛刺痛。
- 突然的**動作型及發聲型抽動**，且**反覆**出現，分類如表一。
- **抽動為非自願行為**，不抽動病人會感到十分不適，反之抽動後則得以紓解，雖偶爾可強忍下來、但最終仍忍不住作出抽動，有時抽動甚至會更加猛烈。

表一、臨床常見之動作型及發聲型抽動

	動作型抽動 (Motor Tics)	發聲型抽動 (Phonic Tics)
簡單型	甩頭、聳肩、皺眉、 眨眼、蹙鼻、晃手	無意義吵雜音： 清嗓子、咳嗽、 鼻子吸氣聲、出怪聲
複雜型	涉及具協調性的動作： 碰觸別人、亂踢腿、作鬼臉、 模仿別人、做出不雅動作	較有意義的詞彙： 大聲喊出一個詞或短語、 迸出一段髒話、重複特定語句

### 合併症 (Comorbidities)

- 因妥瑞氏症影響的神經迴路與掌管行為及情緒的邊緣系統相連，因此大多數被診斷為妥瑞氏症者也同時被額外診斷出至少一種以上的合併症，如：
  - (1) 注意力不足過動症 (Attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)
  - (2) 強迫症 (Obsessive-compulsive disorder, OCD)
  - (3) 憂鬱症
  - (4) 睡眠障礙
  - (5) 其他行為和心理社會問題：焦慮症、情緒障礙 (Mood disorders)、違拗症 (Oppositional defiant disorder)、自殺風險、學習或閱讀障礙。
- 相比幼童，合併**情緒障礙**較常發生於青少年、成人，或抽動嚴重度較高者。
- 過了青春前期仍持續抽動者、先前曾有自殺企圖者，及患有人格障礙共病者，其自殺而死亡的風險較一般妥瑞氏症病人高。

## 評估與診斷

- **耶魯抽動症整體嚴重程度量表**（Yale Global Tic Severity Scale, YGTSS）
  - （1）臨床上評估抽動嚴重程度中，最廣為所用也最被認可的工具。
  - （2）主要分成：
    - 次數 Number、頻率 Frequency、強度 Intensity、複雜性 Complexity、對生活的干擾 Interference、生心理及社會方面損害程度 Impairment
  - （3）可做為治療成效的指標
- 目前無法以任何抽血數據或影像檢查來診斷妥瑞氏症，必須依賴家長對症狀的描述或生活影片的提供，再經由醫師的觀察與評估，根據 2013 年第五版美國精神學會診斷和統計手冊，若符合以下條件，則可確診為妥瑞氏症：
  - （1）有**多種**「動作型」以及**一種以上**「出聲型」抽動，儘管不一定同時出現
  - （2）**次數頻繁**(一天發生數次，幾乎每天發生)或**症狀間歇性出現長達一年以上**
  - （3）這個疾病會明顯引起**社交、職業或其他功能上的困擾**
  - （4）症狀出現在**18 歲**以前
  - （5）並非起因於藥物/毒物、其他疾病或感染等問題

## 妥瑞氏症發病概況與進程

- 妥瑞氏症通常在兒童**5 至 10 歲**時開始出現，最初的症狀通常是頭頸部的動作型抽搖。
- 發生頻率與嚴重度會**隨著生活的起伏而有變化**（waxing and waning）：
  - （1）在專注時以及熟睡後症狀會明顯減輕或甚至消失。
  - （2）在疲憊、壓力、緊張、憤怒或興奮時，抽動通常會更嚴重。
- 儘管妥瑞氏症症狀**可能會出現、消失並再次出現**，但大多數情況下抽動症狀：
  - （1）於**青春期前期**達到高峰。
  - （2）大部分至**青春期後期和成年早期**會改善，有時甚至會完全消失：

1/3 病人：完全消失。

另外 1/3 病人：些微改善。

剩下 1/3 病人：症狀會持續到成年，有的會在成年後變得更糟。

## 妥瑞氏症之處置

妥瑞氏症目前並無根治之法，只能針對症狀做治療，其包含了**行為治療**（Comprehensive Behavioral Intervention for Tics, CBIT）與**藥物治療**；此外，並無證據顯示**越早進行治療可獲得越好的療效**。

### 妥瑞氏症處置流程如下：

- Step1：病人發生抽動時，應定期接受**教育與諮詢**，醫療人員應與病人及其家屬探討可能引發抽動的**因素**，並觀察抽動發生的**型態與頻率**，並做好治療幾乎**無法完全消除抽動的心理建設**。
- Step2：大部分抽動症狀輕微的病人並不需要藥物治療，只需要觀察即可。但如果抽動症狀**導致功能受損**，如**影響日常生活、同儕社交互動、工作表現**，或引起**不適感、受傷、疼痛**時，就需要介入治療。
- Step3：跟抽動本身相比，注意力不足過動症（ADHD）、強迫症（OCD）等**合併症**對病人的危害更加明顯，因此更需要**優先治療**。行為治療與藥物治療的**效應值（effect size）**相似，因此若無合併症，在病人及家屬同意下，應優先進行**行為治療（CBIT）**。
- Step4：若病人及家屬傾向藥物治療，則先從**單一藥物**開始，並觀察藥物治療效果。
- Step5：若行為或藥物治療任一項無法使抽動得到有效控制，則**行為治療需和藥物治療併行**，或另選其他**藥物品項**來做治療。
- Step6：倘若藥物治療和行為治療**並行仍無法改善抽動症狀**，則須**重新檢視治療方案**以及病人對於**治療的順從性**，此外也可考慮**替代療法**。

## 妥瑞氏症之行為治療 (CBIT)

- 習慣反向訓練 (Habit-Reversal Training / HRT)
  - (1) Tic-awareness training：教導病人識別抽動發作前的早期徵兆。
  - (2) Competing-response training：採取反向行為來抗衡抽動的發生。
- 放鬆訓練 (Relaxation training)
- 專注力治療 (因臨床上抽動常在專注時會消失)
- 防止因情緒而引起的症狀加劇

## 妥瑞氏症之藥物治療

神經學研究發現妥瑞氏症病人「腦部皮質-紋狀體-視丘-皮質 (中腦邊緣) 迴路」中多巴胺轉運蛋白 (DAT)、突觸後多巴胺 D2 受體結合率較高，因此藥物以抑制 D<sub>2</sub> 受體為主。

(1) 美國目前唯一核准用於治療妥瑞氏症的藥物為：

Aripiprazole、Haloperidol、Pimozide

## 藥物介紹：

- 多巴胺抑制劑 (Antidopaminergic drugs)：

	抗精神病藥物 (Antipsychotic agents)		VMAT2 inhibitors
藥理分類	First-generation Antipsychotics (FGA) = Typical Antipsychotics 典型抗精神病藥	Second-generation Antipsychotics (SGA) = Atypical Antipsychotics 非典型抗精神病藥	Vesicular monoamine transporter type 2 抑制劑：減少多巴胺進入突觸小泡，耗盡其儲存
藥物	Fluphenazine Haloperidol Pimozide Sulpiride	Aripiprazole Olanzapine Quetapine Risperidone Ziprasidone	Tetrabenazine Deutetrabenazine Valbenazine

<p><b>特色</b></p>	<p>1. 抑制<b>中腦邊緣</b>系統的D<sub>2</sub>受體→可減少正性症狀（如：抽動）。</p> <p>2. 抑制<b>紋狀體</b>路徑的多巴胺→易產生 EPS 及嗜睡等副作用。</p> <p>3. 抑制<b>中腦皮質</b>路徑的多巴胺→導致<b>負性症狀</b>更嚴重，如：認知損害。</p>	<p>1. 主要作用並不在於多巴胺受體，因此相較於典型抗精神病藥，EPS、TD、內分泌異常等副作用較小。</p> <p>2. 部分藥物（如：Olanzapine、Quetiapine）與 5-HT<sub>2</sub>受體親和力較高，需要注意的不良反應是鎮靜與體重增加。</p>	<p>1. 與典型的抗精神病藥一樣有效，但<b>不會</b>引起 TD。</p> <p>2. 可作為複雜型抽動病人的首選藥物。</p> <p>3. 歐洲妥瑞氏症臨床指引並未將 VMAT2 抑制劑作為實證治療選擇。</p>
<p>EPS<sup>1</sup></p>	<p>較多</p>	<p>較少</p>	<p>幾乎無</p>
<p>TD<sup>2</sup></p>	<p>較多</p>	<p>較少</p>	<p>幾乎無</p>
<p><b>常見不良反應</b></p>	<p>1.EPS</p> <p>2.TD</p> <p>3.內分泌異常： Hyperprolactinemia 高泌乳素血症、Amenorrhea 無月經症、體重增加 →監測：泌乳激素、月經週期、體重</p> <p>4.心律不整（QT 間期延長）：以 Pimozide、Haloperidol 風險最大</p>	<p>1.鎮靜</p> <p>2.代謝副作用：體重增加、糖尿病、高脂血症。 →監測：身體質量指數、血糖、血脂、血壓</p> <p>3. 心律不整（QT 間期延長）：以 Ziprasidone、Clozapine 風險最大</p> <p>4.Akathisia 靜坐不能</p> <p>5.TD</p>	<p>1.鎮靜（最常見）</p> <p>2.情緒低落（有自殺風險存在）</p> <p>3.EPS</p>

註 1：錐體外症候群（Extrapyramidal symptoms, EPS）：

Akathisia 靜坐不能、Acute/Tardive dystonia 急性或遲發性肌張力失調、Drug-induced parkinsonism 藥物引起之巴金森氏症（步態僵硬、靜止時顫抖等症狀）。

註 2：Tardive dyskinesia 遲發性運動障礙：

口、舌、下顎及軀幹不自主運動的現象；主要發生於長期服藥者，大多為不可逆傷害。

(2) **Aripiprazole** 為臺灣首例核准用於妥瑞氏症的藥物，民國 105 年始有健保給付。

(3) **Aripiprazole** 為目前臺灣普遍用於治療妥瑞氏症抽動症狀之藥物，其特色如下

<b>Aripiprazole</b> 屬於多巴胺系統穩定劑 (Dopamine serotonin system stabilizer, DSS)： 對多巴胺 D <sub>2</sub> 受體有高度親和力、5-HT <sub>1A</sub> 受體的部分作用劑、5-HT <sub>2A</sub> 受體的拮抗劑 →Aripiprazole 作為 DSS 的優點如下：
--

1. 抑制抽動的同時也能減少 EPS 副作用產生
--------------------------

2. 可避免認知損害、反應變慢
-----------------

(4) QT interval prolongation 發生率較高的抗精神病藥物：

同時服用具有 QT interval prolongation 風險的藥物，或有心臟病史、相關家族史

的病人，在使用該藥品的前後須定期做心電圖檢查。

(5) 發生 EPS、TD 時的處置：

發生 EPS	1. 降低劑量或停藥 2. 合併抗膽鹼藥物、多巴胺致效劑、BZDs 來緩解
發生 TD	1. 降低劑量、換用其他藥或停藥 2. 並無有效緩解方式，著重在預防

(6) 欲停止抗精神病藥物之使用，不可馬上中斷，應慢慢調降藥物劑量：

戒斷過程須持續數週甚至數月，以防戒斷性運動障礙的發生。



- 正腎上腺素致效劑 (Noradrenergic agents)

藥物	Clonidine	Guanfacine	Atomoxetine
藥理分類	$\alpha_2$ 受體作用劑 (Alpha adrenergic agonists)		選擇性去甲基腎上腺素再回收抑制劑
來自隨機試驗的數據	可用於 <b>抑制抽動</b> ，但使用這些藥物減少抽動的證據並不一致；在一些試驗中， $\alpha_2$ 受體作用劑在減少抽動方面並不優於安慰劑。		-
間接證據表明	作用強度小於多巴胺拮抗劑		-
與安慰劑相比，統合分析得出的結論是	更有效減少抽動的 可信度中等	更有效減少抽動的 可信度較低	-
儘管對抽動症的療效有限	兒科和兒科精神病醫生多將其用作 <b>早期或輕度</b> 抽動症病人的一線治療		-
常見不良反應	低血壓、反彈性高血壓（驟然停藥之下產生）、 心搏過緩、鎮靜、口乾 →在劑量調整時需 <b>監測脈搏、血壓</b>		
	相較於安慰劑，鎮靜多	相較於安慰劑，嗜睡多	脈搏增加、噁心、體重下降

(1) 透過調節前額葉皮質負責情緒及注意力的區域，可**治療合併「注意力不足過動症 ADHD」及「妥瑞氏症 TS」**的病人，對於 ADHD 症狀（尤其是衝動控制障礙和憤怒發作）及 TS 抽動都有改善效果。

(2) Clonidine 及 Guanfacine 對於抽動的效應值 (effect size)：

抽動合併 ADHD > 只有抽動、無合併 ADHD

- 替代療法

(1) 行為治療與藥物治療**並行仍無法**緩解抽動時，可考慮替代療法

(2) 樣本數仍少，需更多隨機試驗之統合分析證明其療效。

藥物	四氫大麻酚 (Tetrahydrocannabinol, THC)	肉毒桿菌毒素 (Botulinum toxin)
作用	1. 藉由作用在 CB1 (Central cannabinoid receptor) 受體來調節注意力、記憶力及其他認知功能。 2. 研究發現每日 10 mg THC 治療，持續 6 週可減少病人的抽動。 3. 突然的戒斷通常不會產生太大的副作用。	1. 降低肌肉張力以緩解抽動。 2. 對簡單動作型抽動（尤其是重複性、劇烈抽動的部位），無論短期或長期治療，既有效且相對安全；相對的，對發聲型抽動效果較不明顯。 3. 一次療程的效果約可維持 12~16 週，在這之後可再重複一次療程。
常見暫時性之不良反應	頭暈、口乾、疲勞	虛弱、聲音改變

(3) 大麻類藥物會影響認知功能，因此應盡量避免使用於以下族群：

幼兒、青少年、孕婦、哺乳婦女、精神病病人。

● 妥瑞氏症同時患有合併症之治療

(1) 合併「注意力不足過動症 (ADHD)」

A. 對於學齡前兒童 (4~5 歲) ADHD 的首選是行為治療。

藥物	CNS stimulants (Methylphenidate)	Non-stimulator (Atomoxetine)	$\alpha_2$ 受體作用劑 (Clonidine、 Guanfacine)
臨床經驗	中樞神經系統興奮劑有機會引發或惡化抽動，因此當需要控制抽動狀態下的 ADHD 症狀時： 建議先用多巴胺抑制劑治療抽動，再使用興奮劑治療 ADHD。	與安慰劑相比，不會惡化抽動且可減緩 ADHD 症狀，但效果中等。	為目前妥瑞氏症合併 ADHD 最好的治療藥物，可合併 Methylphenidate 做治療。

B. Methylphenidate 仿單標註的禁忌症之一：

「被診斷為妥瑞氏症之病人或有此家族病史的病人」

C. Methylphenidate 與抗精神病藥物 (Antipsychotic agents) 皆容易降低癲癇閾值：

因此有癲癇病史的兒童若併用以上兩種藥物時需要特別謹慎！

(2) 合併「強迫症 (OCD)」

A. 對於合併輕至中度 OCD 的兒童，建議的 OCD 初始治療是認知行為治療 (Cognitive behavioral therapy, CBT)。

藥物	Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) 如：Fluoxetine
研究結果	1. SSRI 是否減少抽動仍存有爭議，但研究顯示其並不會惡化抽動 (與 Methylphenidate 不同之處!!!) 2. 治療 OCD 的療效在 4~6 週才會顯現 3. OCD 合併妥瑞氏症與單純只有 OCD 的病人相比，在治療 OCD 症狀方面：對 SSRI 的反應可能較差，但對於認知行為治療 (CBT) 來說沒

	有太大差異→因此對於同時患有妥瑞氏症的 OCD 病人，CBT 是首選。 4. SSRI 改善 OCD 效果不佳時，可考慮併用抗精神病藥物
--	---

## 總結

妥瑞氏症普遍於兒童時期發病，被認定為一種慢性神經系統疾病，確診妥瑞氏症後應先對病人做心理教育，合併症須優先處理，而針對妥瑞氏症本身，依照病人的病況、治療特性和副作用，以及其偏好，來選擇行為治療、藥物治療或兩者併行來控制抽動症狀。目前治療藥物以**多巴胺抑制劑與  $\alpha_2$  受體作用劑**為主，一旦開始治療，不僅是治療成效，**其副作用的追蹤也**同樣重要，醫療人員需要告知病人目前用藥可能產生的副作用與需定期監測之項目，以及提醒病人在完全終止用藥前必須採取漸進式減量以減少戒斷的不適感。治療目標並非完全消除抽動，而是用**最低劑量來緩解抽動症狀**，希望在醫病共享決策之下的治療使妥瑞兒的身心靈都得以正向的方向發展，也期望社會能多一份理解與包容，讓妥瑞兒能更快樂成長！

## 參考資料

1. DynaMed. Tourette Syndrome. EBSCO Information Services. Accessed February 23, 2023. <https://www.dynamed.com/condition/tourette-syndrome>
2. 彭虹迪。吳坦螢。洪嘉琪。魏沛滢。廖玲巧。妥瑞症的藥物治療。藥學雜誌電子報 134 冊。 <https://jtp.taiwan-pharma.org.tw/134/006.html>
3. Joseph Jankovic, MD. Tourette syndrome: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis. Uptodate. December 15, 2022.
4. Joseph Jankovic, MD. Tourette syndrome: Management. Uptodate. September 13, 2023.
5. U.S. CDC- Tourette Syndrome Overview: <https://www.cdc.gov/ncbddd/tourette/facts.html>
6. 楊智超醫師。妥瑞症候群 (Tourette Syndrome)。台大醫院神經部。 <https://www.ntuh.gov.tw/neur/Fpage.action?fid=4211>
7. Tourette Syndrome 妥瑞氏症。中國醫藥大學兒童醫院\_Health Education。 [https://www.cmuh.cmu.edu.tw/HealthEdus/Detail\\_EN?no=7644](https://www.cmuh.cmu.edu.tw/HealthEdus/Detail_EN?no=7644)
8. 張寶玲醫師。季節變化 長期眨眼清喉嚨須注意妥瑞症。新竹臺大分院小兒部\_衛教資訊。 [https://www.hch.gov.tw/?aid=626&pid=55&page\\_name=detail&iid=337](https://www.hch.gov.tw/?aid=626&pid=55&page_name=detail&iid=337)
9. Lexicomp® Drug Interactions
10. Methylphenidate 仿單
11. American Academy of Neurology (AAN): Comprehensive systematic review summary — Treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders



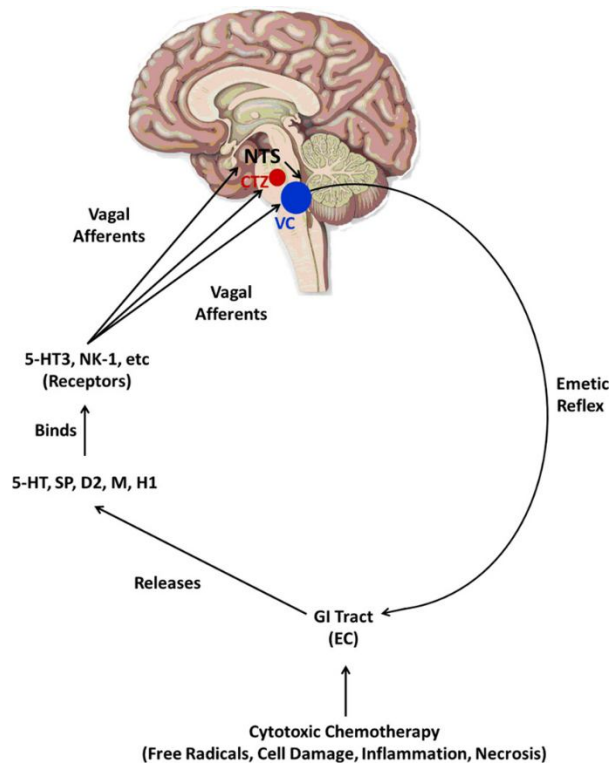
### 前言

癌症是當代醫學面臨的嚴峻挑戰之一，化學治療作為常見的治療手段，雖然在抑制腫瘤生長方面取得了顯著成果，卻也伴隨著嚴重的副作用，其中以嘔吐噁心為最為突出的問題。這些不適感不僅影響了病人的身體健康，更對其心理狀態和生活造成了嚴重影響。在這樣的背景下，化療止吐劑的應用成為了改善病人生活品質、提高治療順從性的重要手段。本文將探討化療止吐劑的使用，從多方面探討其在化學治療中的作用機制、不同類型止吐藥物的特點，以及在臨床實踐中的使用時機及相關健保規定。

### 化療引起的噁心嘔吐

#### 一、機轉

化療引起的嘔吐（Chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV）過程牽涉到神經傳導物質的釋放，包含 serotonin（5-HT）、substance P 與 dopamine 等。急性嘔吐主要與 5-HT<sub>3</sub> 受體及 dopamine 受體有關；NK-1 受體則與延遲性嘔吐最有關聯。給予化療藥物後，位於延髓（medulla oblongata）的化學受體觸發區（Chemoreceptor trigger zone, CTZ），又稱為 area postrema（AP），接受化學致吐性物質，將信息傳遞到嘔吐中樞（vomiting center），引發嘔吐反應；透過周邊作用，化學治療物質釋放自由基至胃腸道上皮細胞中的腸嗜鉻細胞（enterochromaffin cell, EC），其受刺激後分泌 serotonin，經由迷走神經，刺激 CTZ 產生噁心嘔吐；CINV 也與記憶相關的大腦皮質有關，若病人曾經歷過化療引起的嘔吐經驗，再次化療時，這些記憶可能引起情緒反應，導致噁心嘔吐的出現。



圖一、化學治療引起的嘔吐機轉

## 二、類型

1. 急性嘔吐 (acute emesis)：在化療後 24 小時內產生嘔吐。
2. 延遲性嘔吐 (delayed emesis)：在化療 24 小時後發生 (可能持續第 2 至 5 天)。
3. 預期性嘔吐 (anticipatory emesis)：因前次化療的不舒服感覺，產生的預期性嘔吐，在開始化療前 24 小時發生。

## 三、風險因子

影響 CINV 的風險因子除了與癌症種類與治療方式有關，若病人有以下述因子，也可能會提高噁心嘔吐的風險。

1. 過去有化療嘔吐經驗者
2. 無長期飲酒者

3. 年齡小於 50 歲
  4. 女性
  5. 懷孕期間曾有孕吐（morning sickness）歷史
  6. 易暈車者
7. 對於化療噁心感感到焦慮者

#### 四、造成嘔吐的其他因素

1. 腸阻塞（bowel obstruction）
2. 前庭異常（vestibular dysfunction）
3. 電解質異常：高血鈣、高血糖、低血鈉
4. 尿毒症（uremia）
5. 與其他藥物併用，例如鴉片類
6. 化療或其他因素引起的胃輕癱（gastroparesis）
7. 過多分泌液，例如常見於頭頸癌病人
8. 惡性腹水（malignant ascites）
9. 心理作用，例如焦慮、預期性噁心嘔吐



## 抗癌藥物致吐等級 (NCCN Guidelines Version 2.2023 Antiemesis)

本表節錄整理自 NCCN 化療止吐治療指引。單株抗體類大多為低度、輕微致吐性，其中 Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (Enhertu) 及 Sacituzumab govitecan-hziy (Trodelvy) 屬於高致吐性。

表一、注射抗腫瘤藥品致吐發生率分類

致吐分級	發生率	化療藥物
高	>90%	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Anthracycline + Cyclophosphamide</li> <li>■ Carboplatin AUC <math>\geq 4</math></li> <li>■ Cisplatin</li> <li>■ Cyclophosphamide <math>&gt;1500\text{mg}/\text{m}^2</math></li> <li>■ Dacarbazine</li> <li>■ Doxorubicin <math>\geq 60\text{ mg}/\text{m}^2</math></li> <li>■ Epirubicin <math>&gt; 90\text{ mg}/\text{m}^2</math></li> <li>■ Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki</li> <li>■ Ifosfamide <math>\geq 2\text{ g}/\text{m}^2</math> per dose</li> <li>■ Sacituzumab govitecan-hziy</li> </ul>
中	30%-90%	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Bendamustine</li> <li>■ Carboplatin AUC <math>&lt;4</math></li> <li>■ Cyclophosphamide <math>\leq 1500\text{ mg}/\text{m}^2</math></li> <li>■ Cytarabine <math>&gt;200\text{ mg}/\text{m}^2</math></li> <li>■ Daunorubicin</li> <li>■ Doxorubicin <math>&lt;60\text{ mg}/\text{m}^2</math></li> <li>■ Epirubicin <math>\leq 90\text{ mg}/\text{m}^2</math></li> <li>■ Idarubicin</li> <li>■ Ifosfamide <math>&lt; 2\text{ g}/\text{m}^2</math> per dose</li> <li>■ Irinotecan</li> <li>■ Irinotecan liposomal</li> <li>■ Methotrexate <math>\geq 250\text{ mg}/\text{m}^2</math></li> <li>■ Oxaliplatin</li> <li>■ Trabectedin</li> </ul>
低	10%-30%	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ado-trastuzumab emtansine</li> <li>■ Amivantamab-vmjw</li> <li>■ Arsenic trioxide</li> <li>■ Azacitidine</li> <li>■ Carfilzomib</li> <li>■ Copanlisib</li> <li>■ Cytarabine (low dose) <math>100-200\text{ mg}/\text{m}^2</math></li> <li>■ Docetaxel</li> <li>■ Doxorubicin liposomal</li> <li>■ Eribulin</li> <li>■ Etoposide</li> <li>■ 5-Fluorouracil</li> <li>■ Gemcitabine</li> <li>■ Ixabepilone</li> <li>■ Methotrexate <math>50 - 250\text{ mg}/\text{m}^2</math></li> <li>■ Mitomycin</li> <li>■ Paclitaxel</li> <li>■ Paclitaxel-albumin</li> <li>■ Pemetrexed</li> <li>■ Topotecan</li> </ul>
微	<10%	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Asparaginase</li> <li>■ Bleomycin</li> <li>■ Bortezomib</li> <li>■ Cytarabine <math>&lt;100\text{ mg}/\text{m}^2</math></li> <li>■ Decitabine</li> <li>■ Fludarabine</li> <li>■ Methotrexate <math>\leq 50\text{ mg}/\text{m}^2</math></li> <li>■ Vinblastine (DBL Vinblastine)</li> <li>■ Vincristine (Vincristine)</li> </ul>

## 化療止吐藥物介紹

止吐劑的使用需考量到整個化療療程的致吐風險，屬高致吐性者須考量到至少三天的療程；屬中致吐性者則至少兩天，若嘔吐情形未經控制，可能導致病人脫水、營養不足與厭食，甚至後續抗拒癌症治療的進行。目前用於 CINV 的藥物包含：血清素受體拮抗劑、神經激肽受體拮抗劑、類固醇與非典型抗精神病藥物，針對抗癌藥物致吐等級（以治療組合中最高等級藥物為準）、病人風險因子，以及對於前次化療止吐劑的使用是否反應不佳，皆為選擇止吐藥物的考量點。藥物交互作用方面，止吐藥物可能會與抗癌藥物有交互作用的存在，但目前尚未有相關臨床資料佐證，且 NCCN 指引提及若短期並用（<4 天），不大有機會有臨床上副作用的表現，但仍然需要衡量利弊後再使用。

### 一、serotonin (5-HT<sub>3</sub>) receptor antagonist 血清素受體拮抗劑

此類藥品化學結構類似於血清素，與血清素競爭胃腸道中的 5-HT<sub>3</sub> 受體，經由 5-HT<sub>3</sub> 受體活化迷走神經，而引發嘔吐反射。兩代血清素受體拮抗劑與受體的親和力、半衰期不同，第一代包含 Ondesetron、Granisetron、Dolasetron，其止吐療效差不多；第二代則是 Palonosetron，相較於第一代，此藥親和力增加，半衰期延長，也未有延長 QT 間隔的報告，在急性嘔吐及延遲型嘔吐療效都較第一代優秀。此類藥物最常見的副作用為便秘及頭痛，第一代血清素受體拮抗劑可能會造成 QTc 的延長，因此當有風險因子存在時，例如，同時服用會引起 QTc 延長的藥物或造成電解質異常的藥物時，應謹慎使用及監測心電圖。此外，5-HT<sub>3</sub> 受體拮抗劑與血清素作用藥物併用時，例如，選擇性血清素回收抑制劑（selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs）、血清素與正腎上腺素回收抑制劑（serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs）、單胺氧化酶抑制劑（monoamine oxidase inhibitors, MAOIs）、Mirtazapine、Fentanyl、Lithium、Tramadol 及 Methylene blue），需要注意血清素症候群（serotonin syndrome, SS）的狀況。

表二、serotonin (5-HT<sub>3</sub>) receptor antagonist 藥物比較表

Serotonin receptor antagonist	第一代		第二代
學名	Ondansetron	Granisetron	Palonosetron
商品名	Zofran 8mg/tab 卓弗蘭膜衣錠	Otril 3mg/3mL/Vial 嘔速停注射劑	OKmilon 0.25mg/5ml 嘔克朗注射劑
半衰期	3-6 hrs	9 hrs	40 hrs
起始作用時間	30 min	30 min	NA
維持時間	8 hrs	24 hrs	> 120 hrs
蛋白質結合比率	70% - 76%	65%	62%
吸收	BA : 55-60% Tmax : 1.5hr	BA : 60%	BA : 97% (oral) Tmax : 5.1hr (oral)
分布	Vd : 1.9 L/kg	Vd : 3L/kg	Vd : 8.3 ± 2.5 L/kg
代謝	CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6 受質	CYP3A subfamily	CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6 受質
排除	T1/2 : 3hr Renal excretion : 5% unchanged	T1/2 : 9hr Renal excretion : 49% metabolites 12% unchanged	T1/2 : 40hr Renal excretion : 40% metabolites 40% unchanged

## 二、substance P neurokinin 1 (NK-1) receptor antagonist 神經激肽受體拮抗劑

Substance P 活化 NK-1，刺激 CTZ 產生嘔吐，而此神經傳導物質與延遲性嘔吐的發生有關。此類藥品包含 Aprepitant、Fosaprepitant、Netupitant、Fosnetupitant 及 Rolapitant，目前台灣僅有上述前兩項藥品，及複方 Akynzeo (Netupitant 300mg/Palonosetron 0.5mg)，其中 Netupitant 預防化療引起的急性和延遲性噁心嘔吐，Palonosetron 則用於急性噁心嘔吐。止吐藥物組合中，NK1 RA 常與 dexamethasone 做搭配，因其可抑制 dexamethasone 的代謝，因此使後者濃度升高，使療效增加。

## 三、其他

### 1. 皮質類固醇 (Corticosteroid)

常作為止吐組合中的一員—Dexamethasone，其作用機轉可能與 serotonin、NK-1、

NK-2 相關，或是直接作用在延腦。其與血清素受體拮抗劑併用能使止吐療效增加，但藥物的副作用可能會使部分病人無法忍受，例如：失眠、消化不良、打嗝與血糖增加等… 與食物併用可以減緩消化不良的不適，或是服用 H2 受體阻抗劑（H2 receptor blockers）或是氫離子幫浦阻斷劑（Proton-pump inhibitor, PPI），若病人無法忍受，可考慮使用 Olanzapine 作為替代。

## 2. 非典型抗精神病藥

Olanzapine 拮抗 CINV 相關受體，例如：dopamine、serotonin、histamine 及 acetylcholine-muscarine，也因為如此，其可能造成姿態性低血壓、疲勞、鎮靜和抗膽鹼等相關副作用。若病人為年長者、老年失智、糖尿病病人及有 QTc 延長風險因子，須謹慎用藥。當病人為年長者或先前使用造成過度鎮靜，NCCN 指引建議使用劑量為 5mg，通常在使用第二天鎮靜效果最明顯；若前次效果不佳則能考慮使用 10mg，但過去研究比較 5mg 及 10mg Olanzapine 用於在中致吐性及高致吐性化療方案的病人中，其止吐療效差異不大，但相對於劑量 5mg 組，鎮靜嚴重度比劑量 10mg 組高出 133%。

## 3. Benzodiazepines

此類藥品用於預期性嘔吐及突發性嘔吐，與 Olanzapine 一樣須注意 CNS 抑制的副作用，年長著須評估後再作使用，此外，與鴉片類止痛劑（opioids）併用會增加抑制呼吸的風險。NCCN 指引建議於化療期間使用 0.5-1mg Lorazepam PO/IV，特別是當發生預期性、焦慮情緒引起及突發性嘔吐時。

## 4. Dopamine receptor antagonist

此類藥品包含 Metoclopramide、Haloperidol、Prochlorperazine。Metoclopramide 機轉為 D2 receptor antagonist 及 5-HT3 receptor antagonist，同時兼具止吐及鎮靜效果；Haloperidol 及 Prochlorperazine 須注意是否有錐體外症候群（extrapyramidal syndrome, EPS）的狀況產生，此三種藥品通常用於突發性嘔吐，及使用致吐性低的化療藥物做使用。

表三、本表節錄整理自 NCCN 化療止吐臨床建議

及目前台灣健保對於靜脈注射化療藥品規定

	Day1	Day2	Day3	Day4
高致吐性	<b>Four drug regimen</b>			
	Olanzapine 5-10mg PO (健保未給付)	Olanzapine 5-10mg PO	Olanzapine 5-10mg PO	Olanzapine 5-10mg PO
	1. Aprepitant 125mg PO ◆ 健保規定： ①口服製劑限用三天，每日限用一顆。 ②除第一天外，不得併用 5-HT3 之藥物。	Aprepitant 80mg PO	Aprepitant 80mg PO	/
	2. Akynzeo (Neutropitant/Palonosetron) ◆ 健保規定： ①限用於防止初次或重覆使用高致吐性化療時引起的急性或延遲性噁心嘔吐。 ②每次化療限使用 1 粒。 ③自使用本案藥品之日起 3 天內不得併用其他 serotonin antagonist 或 neurokinin-1 receptor antagonist 止吐劑。			
	1. Palonosetron 0.25mg IV ◆ 健保規定：限中、高致吐化療前使用。	/	/	/
	2. Ondasetron 16-24mg PO  3. Granisetron 1-3 mg ◆ 健保規定： ①必要時使用以不得超過五日為原則。 ②若發生嚴重延遲性嘔吐，得直接使用，每療程使用不得超過五日為原則。			
	Dexamethasone 12mg PO/IV	Dexamethasone 8mg PO/IV	Dexamethasone 8mg PO/IV	Dexamethasone 8mg PO/IV
	<b>Three drug regimen-1 (Four drug regimen 去除 Olanzapine)</b>			
	<b>Three drug regimen-2</b>			
	1. Olanzapine 5 - 10 mg PO once 2. Palonosetron 0.25 mg IV once 3. Dexamethasone 12 mg PO/IV once	Olanzapine 5-10mg PO	Olanzapine 5-10mg PO	Olanzapine 5-10mg PO

	Day1	Day2	Day3	Day4
中致吐性	<b>Two drug regimen</b>			
	1.Palonsetron 0.25mg IV ◆ 健保規定：限於中、高致吐化療前使用。  2.Ondasetron 16-24mg PO  3.Granisetron 1-3 mg ◆ 健保規定：嚴重延遲性嘔吐，使用 dexamethasone 及 metoclopramide 無效(病歷需有記錄)，每療程使用以不得超過五日為原則。	5-HT3 RA monotherapy (若第一天使用 Palonosetron，則不須再給予 5-HT3 RA)		/
		1.Ondansetron on days 2, 3 ① 8 mg PO BID ② 16 mg PO QD ③ 8 - 16 mg IV QD  2.Granisetron on days 2, 3 ① 1-2 mg (total dose) PO QD ② 0.01 mg/kg (max 1 mg) IV QD		
	Dexamethasone 12mg PO/IV	Dexamethasone 8mg PO/IV	Dexamethasone 8mg PO/IV	/
	<b>Three drug regimen</b> (建議用於有致吐風險因子病人或先前使用 Corticosteroid + 5-HT3 RA 效果不佳病人)			
	1. Olanzapine 5-10 mg PO once 2. Palonosetron 0.25 mg IV once 3. Dexamethasone 12 mg PO/IV once	Olanzapine 5-10mg PO	Olanzapine 5-10mg PO	Olanzapine 5-10mg PO
	<b>Two/Three drug regimen</b> (建議用於有致吐風險因子病人或先前使用 Corticosteroid + 5-HT3 RA 效果不佳病人)			
	1.Aprepitant 125mg PO 2.Akynzeo (Neutupitant/Palonosetron)	Aprepitant 80mg PO	Aprepitant 80mg PO	/
	1.Palonsetron 0.25mg IV 2.Ondasetron 16-24mg PO 3.Granisetron 1-3 mg	/	/	/
	± Dexamethasone 12mg PO/IV	± Dexamethasone 8mg PO/IV	± Dexamethasone 8mg PO/IV	/
1. Dexamethasone 8-12mg PO/IV 2. Metoclopramide 10-20mg PO/IV 3. Prochlorperazine 10mg PO/IV 4. 5-HT3 RA Dolasetron 100mg PO Granisetron 1-2mg PO Ondasetron 8-16mg PO		微致吐性	無須預防	

## 結語

化療治療在癌症病人中被廣泛應用，然而，與之伴隨的嘔吐和噁心副作用常常影響病人的生活品質和治療適從性。這些止吐劑的個體化選擇和組合使用，對於不同類型的病人有著顯著的效果，提高了治療的適應性，並改善了病人的生活質量。然而，儘管在研究中取得了重要的成果，但在臨床實踐中，我們仍然面臨著許多挑戰。我們期待未來能夠進一步深入研究止吐劑的機制，開發更為精準的個體化治療方案，為病人提供更好的醫療品質。

## 參考資料

1. 2011 年台灣癌症基金會 — 「關懷癌友調查計畫」
2. Janelsins MC, Tejani MA, Kamen C, Peoples AR, Mustian KM, Morrow GR. Current pharmacotherapy for chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2013 Apr;14 ( 6 ) :757-66.
3. Nausea and vomiting related to cancer treatment ( 10 March, 2023 ) National Cancer Institute. ( Accessed: 18 October,2023 ) .  
Mukhopadhyay S, Dutta P, Banerjee S, Bhattacharya B, Biswas S, M Navari R. Low-dose olanzapine, sedation and chemotherapy-induced nausea and vomiting: a prospective randomized controlled study. *Future Oncol*. 2021 Jun;17 ( 16 ) :204



## 前言

根據 2022 年國人死因統計結果，糖尿病為第 6 大死因，且盛行率持續攀升中。糖尿病的治療除了要考慮血糖問題之外，病人可能會伴隨肥胖、心血管疾病和腎功能不佳等共病，而降血糖藥品類升糖素胜肽-1 受體致效劑（Glucagon like peptide-1 receptor agonist, GLP-1 RA），不僅可用於控制血糖、減重、降低心血管疾病風險，還具備保護腎臟、改善蛋白尿的效果。原有的 GLP-1 RA 皆為針劑品項，病人接受度普遍不高，因此本篇將介紹新型口服降血糖藥 GLP-1 RA：Rybelsus®，提供第二型糖尿病治療的新選擇。

## 藥品基本資料

商品名	Rybelsus® 瑞倍適錠
學名	Semaglutide
適應症	第二型糖尿病
用法用量	每天一次，每次 3mg，使用 30 天後，更換為每天 7mg。可依後續血糖控制狀況於 30 天後再次增加劑量至每天 14 mg
用量調整	腎損傷：無需調整劑量 肝損傷：無需調整劑量

## 藥理學介紹

Semaglutide 是 GLP-1 類似物，有助於促進胰島素（insulin）釋出、抑制升糖素（glucagon）分泌，達到降血糖的功效。亦可減緩胃排空（gastric emptying）速率，減少餐後血糖上升，並抑制食慾達到減重之附加效果。



## 藥物動力學

吸收
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Semaglutide 的吸收主要發生在胃中。</li><li>2. 口服 Semaglutide 的絕對生體可用率低，吸收率不固定。</li><li>3. 根據體外數據，Salcaprozate sodium 可促進 Semaglutide 的吸收。以口服投與後，Semaglutide 的預估生體可用率約為 1%。</li><li>4. 如果搭配食物或大量的水服用，會降低 Semaglutide 的吸收。</li><li>5. 給藥後空腹時間越長，吸收率越高。</li></ol>
分佈
<p>血漿蛋白結合率 &gt;99%。</p> <p>分佈體積 (Volume of distribution, Vd) 約為 8L。</p>
代謝/生物轉換
<p>Semaglutide 透過蛋白質水解切割胜肽骨架，及後續的脂肪酸旁鏈之 <math>\beta</math>-氧化而被代謝。一般認為，中性胜肽內切酶 (NEP) 參與 semaglutide 的代謝。</p>
排除
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Semaglutide 相關物質主要由尿液及糞便排出，約 3% 的吸收劑量以原型經由尿液排出。</li><li>2. Semaglutide 的排除半衰期約為 1 週，最後一劑之後仍會存在於血液循環中大約 5 週。</li></ol>

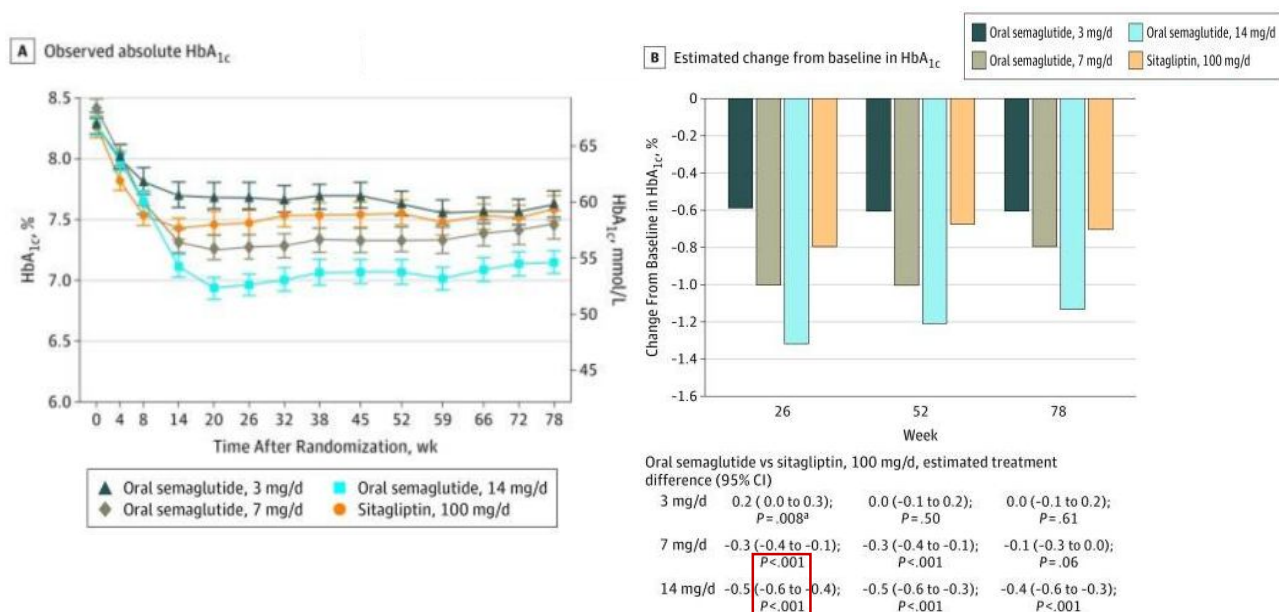
## 臨床療效及安全性

以下將介紹兩篇試驗的療效及安全性試驗結果：

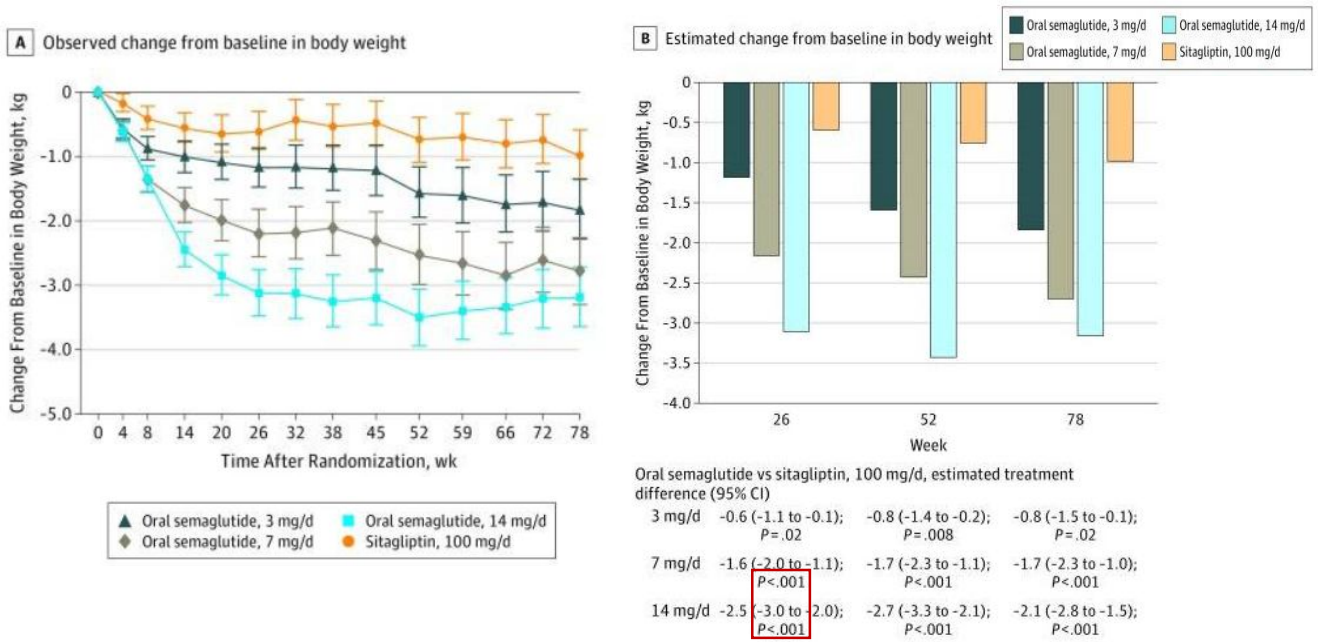
### PIONEER 3

一篇為期 78 週的隨機、雙盲、Phase 3a 的全球性試驗，比較 Semaglutide 在不同劑量（3mg、7mg、14mg/day）與 Sitagliptin（100 mg/ day）的療效及安全性。本試驗收錄條件為 HbA<sub>1c</sub> 數值介於 7.0% ~ 10.5% 且有規律服用 Metformin 或 Metformin 加上磺醯脲類藥物的第二型糖尿病病人，符合條件的人以 1:1:1:1 隨機分配接受每日一次口服 Semaglutide 3、7、14 mg 或 Sitagliptin 100 mg，皆併用 Metformin 或 Metformin 加上磺醯脲類藥物。Primary endpoint 是第 26 週時，HbA<sub>1c</sub> 數值相對於 baseline 的變化；Secondary endpoint 是第 26 週時，體重相對於 baseline 的變化。

根據研究結果顯示，在療效方面 Semaglutide 7、14 mg 組於第 26 週時，HbA<sub>1c</sub> 的下降幅度與對照組相比具統計上顯著差異（ $P < 0.001$ 、 $P < 0.001$ ），但無法證明 Semaglutide 3 mg/d 與 Sitagliptin 100 mg 相比的非劣效性（estimated treatment difference of 0.2%；95% CI，0.1-0.3%； $P = 0.09$ ； $\alpha = 0.05$ ）（圖一）；在 Secondary endpoint 中，Semaglutide 7、14 mg 組在第 26 週時，體重的下降幅度與對照組相比亦具統計上顯著差異（ $P < 0.001$ 、 $P < 0.001$ ）（圖二）。



圖一、HbA<sub>1c</sub> 相對於 baseline 的變化



圖二、體重相對於 baseline 的變化

最常見的不良事件是腸胃道症狀，嚴重程度為輕度至中度，最常見的是噁心、嘔吐或腹瀉。治療期間嚴重不良事件的數量和比例相似。因不良事件導致提前停藥的組別中，Semaglutide 14 mg 組的數量和發生率明顯高於其他組約 2 倍（表一），推測不良事件的嚴重程度與劑量相關，因此以低劑量開始口服 Semaglutide 並緩慢增加劑量，可提高耐受性，且有助於最大限度地減少胃腸道不良事件。

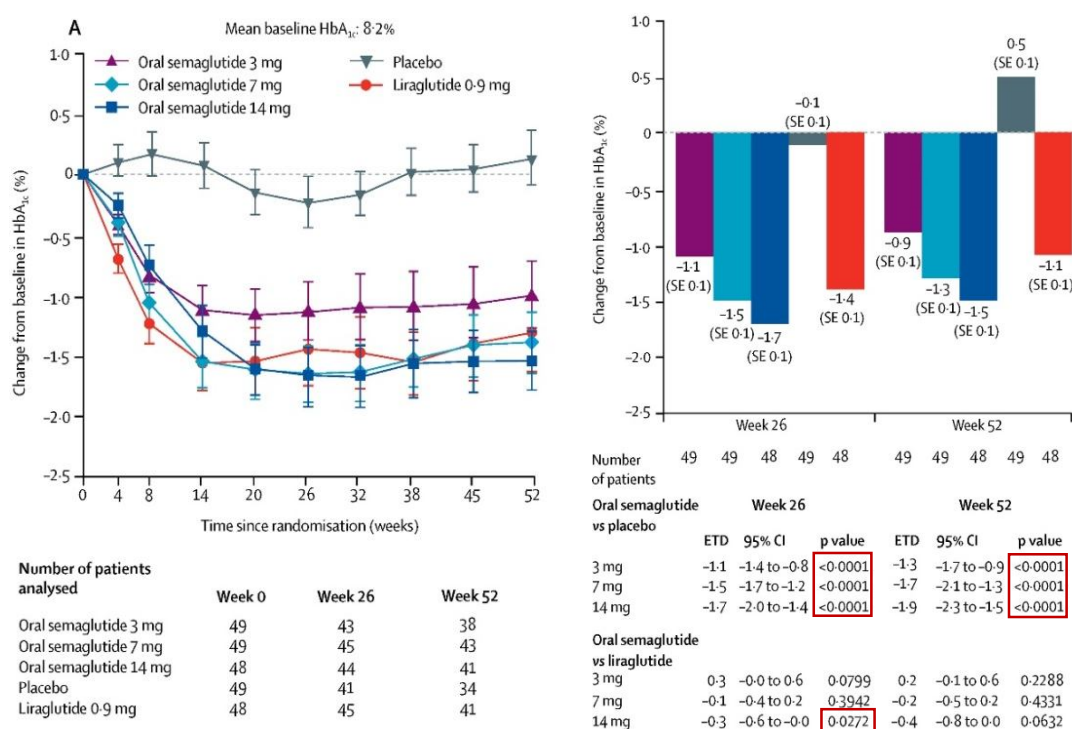
表一、治療中發生的不良反應事件

Adverse Events	Oral Semaglutide			Sitagliptin, 100 mg/d (n = 466)
	3 mg/d (n = 466)	7 mg/d (n = 464)	14 mg/d (n = 465)	
Patients experiencing ≥1 adverse event				
Any adverse events <sup>a</sup>	370 (79.4)	363 (78.2)	370 (79.6)	388 (83.3)
Serious adverse events	64 (13.7)	47 (10.1)	44 (9.5)	58 (12.4)
Severity of any adverse event <sup>b</sup>				
Mild	323 (69.3)	318 (68.5)	321 (69.0)	340 (73.0)
Moderate	186 (39.9)	171 (36.9)	199 (42.8)	197 (42.3)
Severe	47 (10.1)	37 (8.0)	40 (8.6)	53 (11.4)
Adverse events leading to premature trial product discontinuation	26 (5.6)	27 (5.8)	54 (11.6)	24 (5.2)
Severe or whole-blood glucose-confirmed symptomatic hypoglycemia <sup>c</sup>	23 (4.9)	24 (5.2)	36 (7.7)	39 (8.4)
Most frequent adverse events occurring in ≥5% of patients in any treatment group (by MedDRA preferred term) <sup>d</sup>				
Nausea	34 (7.3)	62 (13.4)	70 (15.1)	32 (6.9)
Diarrhea	45 (9.7)	53 (11.4)	57 (12.3)	37 (7.9)
Nasopharyngitis	53 (11.4)	49 (10.6)	47 (10.1)	47 (10.1)
Vomiting	13 (2.8)	28 (6.0)	42 (9.0)	19 (4.1)
Headache	29 (6.2)	30 (6.5)	37 (8.0)	36 (7.7)
Decreased appetite	8 (1.7)	14 (3.0)	32 (6.9)	14 (3.0)
Upper respiratory tract infection	36 (7.7)	35 (7.5)	26 (5.6)	32 (6.9)
Hypertension	30 (6.4)	24 (5.2)	26 (5.6)	29 (6.2)

## PIONEER 9

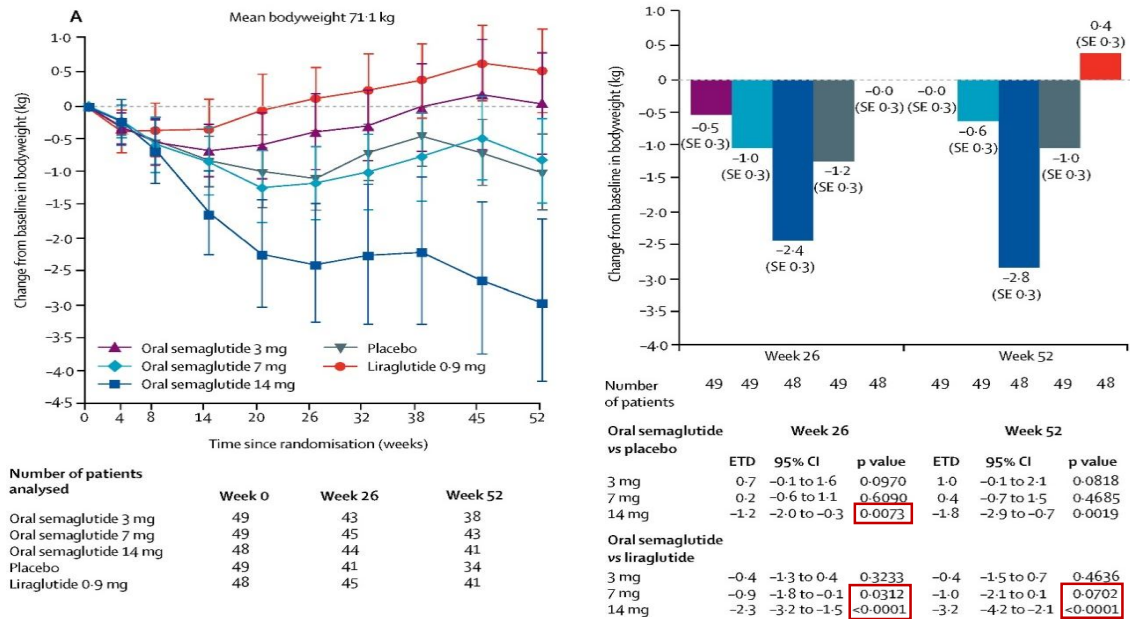
一篇為期 52 週的 Phase 2/3a、雙盲、隨機對照試驗，在日本 16 個地點（診所和大學醫院）進行。評估口服 Semaglutide 的劑量反應，並比較口服 Semaglutide 與安慰劑和皮下注射 GLP-1 受體致效劑在日本人族群中的療效和安全性。本試驗收錄條件為  $\geq 20$  歲，且在收案前已接受口服降血糖藥物單一療法治療  $\geq 30$  天（每日穩定劑量小於或等於日本最大核准劑量的一半），或僅透過飲食和運動進行血糖控制的日本第二型糖尿病病人。符合條件的人以 1:1:1:1 隨機分配接受每日一次口服 Semaglutide 3、7、14 mg、皮下注射 Liraglutide 0.9 mg 或安慰劑治療。Primary endpoint 是第 26 週時，HbA<sub>1c</sub> 數值相對於 baseline 的變化；Secondary endpoint 是在第 26 週和第 52 週時體重相對於 baseline 的變化。

根據研究結果顯示，第 26 週時，口服 Semaglutide 3、7、14 mg 的 HbA<sub>1c</sub> 相對於 baseline 的變化顯著大於安慰劑組（ $P < 0.001$ 、 $P < 0.001$ 、 $P < 0.001$ ），且口服 Semaglutide 14 mg 組顯著大於 Liraglutide 0.9 mg（ $p = 0.0272$ ）。在第 52 週，口服 Semaglutide 3 mg、7 mg 和 14 mg，HbA<sub>1c</sub> 相對於 baseline 的變化仍然顯著大於安慰劑組（ $p < 0.0001$ ）（圖三）。



圖三、HbA<sub>1c</sub> 相對於 baseline 的變化

口服 Semaglutide 14 mg 組的體重從 baseline 下降到第 26 週，並持續下降到第 52 週。第 26 週時，觀察到試驗產品被測者口服 Semaglutide 14 mg 與安慰劑相比體重顯著下降 ( $p=0.0073$ )，且口服 Semaglutide 7、14 mg 與 Liraglutide 相比體重顯著下降 ( $p=0.0312$ 、 $p < 0.0001$ )。第 52 週時，口服 Semaglutide 14 mg 組的體重下降幅度仍顯著大於安慰劑和 Liraglutide 組 ( $p=0.0019$ 、 $p < 0.0001$ ) (圖四)。



圖四、體重相對於 baseline 的變化

在所有治療組中，所有不良反應事件均為輕度或中度嚴重程度。治療期間最常通報的是鼻咽炎，其次是腸胃道問題。與安慰劑相比，接受口服 Semaglutide 治療的病人出現更多便秘、噁心、腹瀉 (7mg 除外) 和胃食道逆流 (7mg 除外) 事件；Liraglutide 治療組出現便秘的情況也更頻繁，但沒有出現噁心的副作用 (表二)。

表二、治療中發生的不良反應事件

	Oral semaglutide 3 mg (n=49)		Oral semaglutide 7 mg (n=49)		Oral semaglutide 14 mg (n=48)		Placebo (n=49)		Liraglutide 0.9 mg (n=48)	
	Patients	Events	Patients	Events	Patients	Events	Patients	Events	Patients	Events
All adverse events	37 (76%)	119	37 (76%)	111	34 (71%)	96	39 (80%)	106	32 (67%)	116
Serious adverse events	2 (4%)	2	3 (6%)	3	0	--	3 (6%)	5	0	--
Fatal events	0	--	0	--	0	--	0	--	0	--
Adverse event severity										
Severe	1 (2%)	1	2 (4%)	2	0	--	0	--	0	--
Moderate	3 (6%)	5	5 (10%)	5	4 (8%)	4	8 (16%)	13	2 (4%)	4
Mild	35 (71%)	113	35 (71%)	104	33 (69%)	92	37 (76%)	93	31 (65%)	112
Premature trial product discontinuation due to adverse events	1 (2%)	1	1 (2%)	1	2 (4%)	2	0	--	0	--
Most frequent adverse events by preferred term (≥5% of patients in any group)										
Nasopharyngitis	10 (20%)	12	8 (16%)	12	9 (19%)	19	14 (29%)	24	14 (29%)	21
Constipation	5 (10%)	5	6 (12%)	9	6 (13%)	6	3 (6%)	3	9 (19%)	11
Decreased appetite	0	--	0	--	6 (13%)	6	0	--	3 (6%)	5
Nausea	2 (4%)	2	5 (10%)	6	4 (8%)	4	1 (2%)	1	0	--
Back pain	2 (4%)	2	0	--	3 (6%)	3	3 (6%)	3	3 (6%)	3
Diarrhoea	4 (8%)	8	1 (2%)	2	3 (6%)	3	1 (2%)	1	2 (4%)	2
Upper respiratory tract inflammation	4 (8%)	5	3 (6%)	3	2 (4%)	3	3 (6%)	3	2 (4%)	4
Abdominal discomfort	1 (2%)	1	3 (6%)	3	1 (2%)	1	1 (2%)	1	2 (4%)	2
Dental caries	1 (2%)	2	3 (6%)	3	1 (2%)	1	2 (4%)	2	0	--
Gastro-oesophageal reflux disease	4 (8%)	4	0	--	1 (2%)	1	0	--	1 (2%)	1
Influenza	3 (6%)	3	1 (2%)	1	1 (2%)	1	2 (4%)	2	2 (4%)	2
Cataract	1 (2%)	1	2 (4%)	2	0	--	3 (6%)	3	1 (2%)	1
Periarthritis	5 (10%)	5	0	--	0	--	2 (4%)	2	1 (2%)	1
Upper respiratory tract infection	3 (6%)	3	3 (6%)	3	0	--	1 (2%)	1	0	--

Data are n or n (%). \*The on-treatment observation period started at the date of first dose of trial product, included the period after initiation of rescue medication (if any), and excluded the period after trial product discontinuation (if applicable).

**Table 3: On-treatment adverse events\***

在 PIONEER 9 試驗中，口服 Semaglutide 對日本病人的血糖控制似乎比全球性試驗 PIONEER 1 略佳，該試驗也評估了口服 Semaglutide 單一療法的療效。此外，與全球多中心 SUSTAIN 1 試驗中的病人相比，在日本病人中觀察到皮下注射 Liraglutide 的 HbA1c 降低幅度更大。因此，日本病人可能比其他族群對 GLP-1 受體致效劑的降血糖效應更敏感。

## 小結

在兩篇研究中，不同劑量的口服 Semaglutide 7、14 mg 組別比安慰劑組更有效顯著降低 HbA1c 及體重；安全性方面，口服 Semaglutide 最常發生的不良反應為噁心、嘔吐、腹瀉等腸胃道副作用。

其中第二篇為日本進行的區域性臨床試驗，結果顯示服用口服 Semaglutide 後，HbA1c 與體重減輕方面與安慰劑相比都具有顯著差異，也證實日本第二型糖尿病病人對口服 Semaglutide 的療效更敏感。

## 使用注意事項

1. 如果漏掉一劑，則應跳過，第二天再服用下一劑。
2. 本藥品應空腹服用。
3. 應搭配少量的水（最多半杯，相當於 120 毫升）整顆吞服。
4. 錠劑不應剝開、壓碎或咀嚼。

## 交互作用

1. Semaglutide 會延緩胃部排空，可能影響其他口服藥物的吸收。
2. Semaglutide 對其他藥物的影響：

四碘甲狀腺素	單次投與 Levothyroxine 後，四碘甲狀腺素的整體暴露量（AUC）（根據內生性濃度調整）增加了 33%。最大暴露量（Cmax）維持不變。併用 Levothyroxine 與 Semaglutide 進行治療時，應考慮監測甲狀腺參數。
--------	---

## 不良反應

>10%：噁心、腹瀉

1% ~ 10%：嘔吐、腹脹、消化不良、胃炎

<1%：急性胰臟炎

## 禁忌症

1. 本身或家族有髓質甲狀腺癌（MTC）病史，或罹患第二型多發性內分泌腫瘤症候群（MEN 2）。
2. 已知對於 semaglutide 或 Rybelsus® 的其他成分過敏。

## 結語

Rybelsus® 為全球第一款口服劑型的 GLP-1 RA，不僅可以控制血糖，還有體重減輕的效果。其口服劑型也較原本的針劑劑型更方便使用，有助提升服藥順從性，對糖尿病病人來說是一大福音。

## 參考資料

1. 行政院衛生福利部統計處。111 年國人死因統計結果。臺北：衛生福利部  
<https://www.mohw.gov.tw/cp-16-74869-1.html>
2. Julio Rosenstock, Dale Allison, Andreas L. Birkenfeld, et al. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea. JAMA; 321(15): 1466-1480.
3. Yuichiro Yamada, Hideki Katagiri, Yoshiyuki Hamamoto, et al. Dose-response, efficacy, and safety of oral semaglutide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 9): a 52-week, phase 2/3a, randomised, controlled trial. Elsevier Ltd; 8: 377-391.
4. Rybelsus® 仿單 Product Information：Rybelsus Tablets 14mg, Semaglutide, Novo Nordisk A/S.
5. Semaglutide：Drug information. In UpToDate, Post TW(ED), UpToDate, Waltham, MA, Retrieved September 10, 2023.