



仁愛藥訊

105年十二月出刊

季刊 Vol.21 Num.04

發行人：徐弘正

發行所：仁愛醫療財團法人

編輯：藥劑部 (04)24819900-11139

專 題- 淺談妥瑞氏症 張友瑞藥師

藥物介紹- 胰妥善™ 注射液 Victoza® 張雅茹藥師



QUALITY
CARE COMFORT

專題-

淺談妥瑞氏症

藥師 張友瑞

● 前言

妥瑞氏症是存在已久的疾病，但在 1885 年才被法國的醫生 Gilles de la Tourette 以系統性的方式描述出來，後世為紀念他，將其症狀命名為「Tourette Syndrome」。目前認為是一種屬於發病於兒童的慢性神經精神異常 (neuropsychiatric disorder)，主要表現的症狀是持續有短暫、重複及不規則的動作和聲音表徵，全球患病率約每一萬人中有五到十人，1990 年的報告更高達 1/200，在美國 5-17 歲的孩童有此症狀大約是 0.6%，在台灣則是 0.56%，而男女比則是 3-4:1(這比例不分任何種族、社經階層)。

● 病因

Tourette's syndrome 是神經學的問題而不是精神病學方面的問題，嚴格來說它的致病機轉仍不清楚。

一、神經醫學方面

儘管仍有許多不了解，妥瑞氏症的致病機轉被認為是和神經傳導物質的異常有關，像多巴胺受體、正腎上腺素和血清素受體。概括來說就是皮質-紋狀體-視丘-皮質的傳導路徑出了問題。近來的生化研究指出這個疾病是突觸後 dopamine receptor hyper-responsiveness，妥瑞氏症患者紋狀體的 dopamine decarboxylase 及 dopamine transporter levels (DAT) 都比一般人要高，而突觸後的多巴胺受器 D2 receptor 的結合在某些妥瑞氏症病

人身上也是較高的，這些神經迴路除了部分和掌管運動功能的腦皮質相接才有「tic」的產生外，也和掌管行為或情緒的邊緣系統相接，才會出現強迫症、易分心及過度活動的問題。

二、遺傳方面

基因遺傳一直以來就被認為是重要因素，有許多患者有明顯的家族史。研究也顯示同卵雙胞胎的同時發生率有 53% 而異卵雙胞胎則只有 8%。最近幾年則發現這些基因的突變跟妥瑞氏症也有關聯，包括 Slit and Trk-like family member 1 gene (SLITRK1)，HTR2C gene 和 L-histidine decarboxylase gene (HDC) 然而這些僅能解釋少部分的妥瑞氏症患者，仍然有許多的患者找不到和這些基因的關聯性。

三、鏈球菌感染- 熊貓症

有些研究發現，部分個案可能是遭受病毒或鏈球菌感染，引發自體免疫反應後，出現妥瑞氏症的症狀。依據美國衛生研究院指出，可能是免疫機轉造成的妥瑞氏症病因，稱為『合併鏈球菌感染的兒童自體免疫神經精神異常』 (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder with Streptococcal infection)，英文合併為 PANDAS 暱稱“熊貓症”，但此種病因仍佔妥瑞氏患者中的少數，體質上必須有特定免疫反應才會發生。因為，大家都得過鏈球菌感染，卻不是人人都會併發熊貓症。

● 甚麼是妥瑞氏症??

妥瑞氏症是個罕見的疾病會造成病人有不尋常的動作聲音我們稱之為 tics，他的特徵是會好好壞壞、頻率和嚴重程度會有所變化。tics 最常是從

頭、臉部肌肉開始，像是眨眼睛、裝鬼臉、噁嘴、搖頭晃腦，嚴重的患者甚至會做出猥褻不雅的動作，之後再轉變到其它部位和聲音，像是清喉嚨、咳嗽、擤鼻涕、吐口水、發出尖叫聲。

雖然妥瑞氏症是個罕見疾病，但是就研究來看有逐漸增加的趨勢，妥瑞症的症狀平均出現於7歲之前(臨床上還是有些病人被發現是在21歲的)，在出現的2到3年間被發現，大部分的孩子症狀最嚴重的時期是在9到11歲之間，5%到10%的患者會持續症狀，幾乎沒有改善。大約85%的患者，症狀會在青春後自動消失，但也有少數患者會在晚年又復發。

約有60-70%的妥瑞症患者合併有注意力不足過動症(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD), 30-50%會合併強迫症(obsessive-compulsive disorder, OCD)其它像自閉症、學習障礙、情緒控管和焦慮等問題也相當常見，事實上僅約10%的人沒有合併症，而這些合併症往往也是治療上的最大挑戰。

● 診斷

妥瑞症的診斷及分類，主要是依照臨床診斷的標準，診斷完全依個人的疾病史及臨床表現而定。根據2013年美國精神學會診斷和統計手冊第五版修訂(DSM-5)的妥瑞症診斷標準如下：

1. 在疾病期間同時或是不同時出現多種『動作型抽動』及一種(含)以上的『聲語型抽動』。
2. 抽動症狀常常一天發生多次，或是間歇性的發生在一年的某段期間，但抽動症狀的出現持續超過一年以上。
3. 18歲以前出現抽動症狀。
4. 確定並非起因於用藥(例如古柯鹼)

或是其他疾病(例如亨丁頓氏舞蹈症或病毒後腦炎)。

● 治療

有相當多數症狀輕微的患者並不需要藥物治療，可以藉由非藥物治療，其目的是在建立自信加強人際關係和鼓勵探索自己的興趣及正面的經驗，家長與老師們充分溝通，以建立較友善的學習環境例如可以透過運動、飲食(避免攝取會引起中樞神經興奮的食物)、支持心理治療(協助病人和家屬認識此疾病並鼓勵其調適)、行為治療(藉由自省訓練，教導抽動或自傷行為的處理方式，以增加個人因應能力，減少症狀出現的頻率和嚴重度)，但如果影響到社交人際關係、情緒控管、學業表現或動作引起的不適與疼痛，都建議轉介治療。而目前所有的tics用藥都只能達到控制效果，無法治癒，整體而言，藥物治療可以有25~50%的減輕效果。輕微的肌肉抽動症狀可以用維他命B6來做治療，藥物主要可以由以下這幾類來做治療：

1. 典型抗精神病藥，目前美國FDA認可的妥瑞症用藥是haloperidol和pimozide，這類藥物效果最好但要注意其造成EPS的副作用。
2. 非典型抗精神病藥，目前台灣跟FDA都核可的藥物是Aripiprazole，這類藥物的副作用相對於典型抗精神病藥少，治療效果也不錯。
3. α -2 agonist, Clonidine 常被當作同時有過動症和妥瑞氏症患者的首選藥，且其副作用也小。
4. Benzodiazepines，這類藥物較少被使用是因其會有成癮和耐受性的問題。
5. Botulinum toxin injections，針對某些肌肉抽動嚴重的部位可以透過注射肉毒桿菌素來緩解症狀。

● 結論

即早診斷出妥瑞氏症,如何讓病人和其家人、師長、朋友了解並接受妥瑞症比藥物治療更重要,不光只是解決「tic」就好,無論藥物或非藥物治療,在目前已被證實有許多治療方式,能夠減少 tic 的頻率及嚴重度,其實對於妥瑞氏症患者最重要是給予適度關懷,了解他,不要投以異樣的眼光。

● 參考資料

1. Uptodate
2. 妥瑞症的現況 劉正超
3. 台北榮總護理部網路護理指導
4. rsn的妥瑞網
5. <https://www.tourette.org/>
6. 快樂小藥師

新藥介紹-

胰妥善 TM 注射液 Victoza®

藥師 張雅茹

一. 適應症

第 2 型糖尿病。當患者已接受口服降血糖藥物,或基礎胰島素治療仍未達理想血糖控制時,與口服降血糖藥物或基礎胰島素併用。

二. 劑量與投與方式

Victoza®可在任何時間每日投與一次,以皮下注射方式注射在腹部、大腿或上臂,無須根據進餐時間給藥。注射部位與投藥時間改變時不需調整劑量。

對於所有患者,Victoza®起始劑量為每日 0.6mg,使用一星期。使用 0.6mg 作為起始劑量是為了要減少

在調整劑量過程中所造成的腸胃不適症狀,該劑量無法有效控制血糖。在給予每日 0.6mg 一星期後,劑量應增加為每日 1.2mg。若 1.2mg 劑量並沒有達到理想的血糖控制時,可增加劑量為 1.8mg。在開始使用 Victoza®,為減少發生低血糖風險,應該考慮減少併服促胰島素分泌劑的劑量(例如:sulphonylureas),當併用 Victoza®與 insulin 時,請分開注射。不可混合。可以將 Victoza®與 insulin 注射在同一個身體部位,但是注射位置不可相鄰。在每次注射 Victoza®溶液,只有在溶液呈現澄清無色且無任何異物才能使用。

如果錯過注射,則每日一次療程應在下一次預計時間繼續。請勿額外投與或是增加劑量來補足錯過的注射。

基於排除半衰期,如果在最近一次注射後已超過 3 日,應建議患者重新以 0.6mg 劑量開始投與 Victoza®。如此可以減緩因為重新開始療程所造成胃腸道症狀。在重新開始投與時,醫師應謹慎調整 Victoza®劑量。

三. 劑型與濃度

皮下注射用溶液,預填式的一次劑量注射筆,可一次投與 0.6mg, 1.2mg 或 1.8mg(6mg/ml, 3ml)。

四. 禁忌

- (1). 禁用於個人或家族有甲狀腺髓樣癌(medullary thyroid carcinoma MTC)病史的患者,以及有第 2 型多發性內分泌腫瘤綜合症患者(Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2, MEN2)。
- (2). 禁用於曾經對 Victoza®或任一賦形劑嚴重過敏者。

五. 常見不良反應

A 大部分的不良反應為胃腸道方面。

六. 上市後使用經驗

以下的額外的不良反應發生在核准上市後通報。由於這些案例都是自主性通報，未知樣本數，因此無法確實的評估發生率或是建立與使用暴露量的關聯性。

- 噁心、嘔吐及腹瀉而造成的脫水
- 血清肌肝酸(Creatinine)上升，急性腎衰竭或慢性腎衰竭惡化而有時需要透析的情況。
- 血管性水腫與過敏性反應。
- 過敏性反應:發疹與搔癢。
- 急性胰臟炎，出血性與壞死性胰臟炎，有時可能會致死。

七. 藥物交互作用

7.1 口服藥物

Victoza®會延遲胃排空，因此可能會影響口服併用藥物的吸收。在臨床藥理試驗中，Victoza®影響試驗口服藥物的吸收程度並不至於造成臨床上的疑慮。儘管如此，當口服藥物與Victoza®併用時，仍應小心謹慎。

八. 使用特定族群

8.1 懷孕

懷孕 C 級，沒有針對懷孕女性使用 Victoza®適當且良好控制的研究。只有當 Victoza®對於胎兒的潛在益處大於潛在風險時，才可在懷孕期間使用。

8.2 授乳的母親

無法確知 Victoza®是否會分泌到人類乳汁中。由於許多藥物均會被分泌至人類乳汁，而且由動物研究顯示 liraglutide 有潛在的

致瘤性，在衡量藥物對母親的重要性後，應決定是否停止授乳或停止使用 Victoza®。在授乳的大鼠中，liraglutide 以原型態分泌到乳汁中，且濃度約為母體血中濃度的 50%。

8.3 兒童用藥

針對兒童患者，Victoza®的安全性與效力尚未確立。Victoza®不建議使用於兒童患者。

8.4 老年用藥

在 Victoza®臨床試驗中，年齡 65 歲以上的患者有 797 位(20%)，年齡 75 歲以上的患者有 113 位(2.8%)。整體上，這些患者與年輕患者在安全性與效力上沒有差異，但不可排除某些較年老的患者具較高感受性(sensitivity)。

8.5 腎功能不全

目前對於輕度、中度與重度腎功能不全患者，包括腎病末期患者，使用 Victoza®經驗有限。然而，在上市後的報告中，有急性腎衰竭與慢性腎衰竭惡化而有時需要透析的案例。[見警語及注意事項(5.4)與不良反應(6.2)]對這些患者族群需謹慎使用 Victoza®。針對腎功能不全患者建議無需劑量調整。

8.6 肝功能不全

目前對於輕度、中度與重度肝功能不全患者，用藥經驗有限。因此，對這些患者族群需謹慎使用 Victoza®。針對肝功能不全患者建議無需調整劑量。

8.7 胃輕癱 (gastroparesis)

Victoza®減緩胃排空速度。尚未有針對胃輕癱患者的研究。

8.8 過量

在臨床試驗與上市後使用 Victoza®有使用過量的案例。結果包括嚴重噁心與嚴重嘔吐。在過量使用事件中，應根據患者臨床病徵，給予適當的支持療法。

九. 臨床藥理學

9.1 作用機轉

Liraglutide 是一個醃化的人類 Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1)受體的增效劑(agonist)，與內生性人類 GLP-1(7-37)在胺基酸的序列 上有 97%相似性。循環中有活性的 GLP-1(7-37)占內生性 GLP-1 總數不到 20%。如同 GLP-1(7-37)，liraglutide 活化胰臟 beta 細胞膜 表面的 GLP-1 受體，藉由刺激 G 蛋白(Gs)來活化腺苷酸環化酶 (adenyl cyclase)而產生作用。葡萄糖濃度增加時，liraglutide 增加細胞內環磷酸腺苷(cAMP)而導致胰島素分泌。而當血糖濃度 下降且接近正常血糖時，胰島素分泌會減弱。Liraglutide 也會依 葡萄糖濃度多寡來減少昇糖素的分泌。降血糖的機轉也包含了延 遲胃排空。

十. 合併療法

與 metformin 併用一項為期 26 週的試驗，1091 名患者在 metformin 治療之外再隨機 給予 Victoza® 0.6 mg, Victoza® 1.2 mg, Victoza® 1.8 mg, 安慰劑或 glimepiride 4 mg(美國核准最大劑量之 一半)。導入期(run-in period)包括首 3 週的 metformin 劑量調整期及後續的 3 週維持期。6 週導入期後再開始隨機分配。劑量調整的階段，metformin 增加到

2000 mg/day。與 metformin 加安慰劑相比，metformin 加上 Victoza® 1.2 mg 及 1.8 mg，其平均 HbA1c 顯著降低，且降低程度與 metformin 加 glimepiride 4 mg 相似。因無效而終止試驗者，Victoza® 1.8 mg + metformin 治療組有 5.4%，Victoza® 1.2 mg + metformin 治療組有 3.3%，安慰劑 + metformin 有 23.8%，glimepiride + metformin 有 3.7%。

十一. 用藥指導

應告知患者關於 Victoza®潛在的風險和利益以及其他的替代治療方式。也應告知患者關於持續地遵循飲食指引，規律的運動，定期測量血糖及 HbA1c，認識並管理低血糖和高血糖，以及糖尿病併發症處置/評估的重要性。在遇到像是發燒、外傷、感染或是外科手術的情況時，用藥情況可能會改變，應建議患者立即尋求醫療協助。應告知患者 Victoza®最常見的副作用為頭痛、噁心及腹瀉。在首次使用 Victoza®時，噁心是最常見的，但是大部分的患者會隨著時間減緩，且通常不會停用 Victoza®。

十二. Victoza®注射筆儲存條件

在首次使用前	在首次使用後	
冷藏於 2°C~8°C (36°F~46°F)	室溫下 15°C~30°C (59°F~86°F)	冷藏於 2°C~8°C (36°F~46°F)
存放至有效期限	30 天	

● 參考資料：

胰妥善 TM 注射液 Victoza®仿單。