



新光醫療財團法人

新光吳火獅紀念醫院

SHIN KONG WU HO-SU MEMORIAL HOSPITAL

新光藥訊

102年08月第124期

淺談阿茲海默症的藥物治療

黃美智

一、前言

隨著人口的老化，台灣預估在2017年時，老年人口占總人口比率將超過14%，成為高齡（aged）社會，在失智症盛行率隨著年齡增加而上升的情況下，伴隨著少子化現象，照顧失智症患者勢必成為將來青壯年人的沉重負擔。失智症一般可分為退化型或血管型，患者有時會兩者並存（混合型）；而退化型失智症中以阿茲海默症（Alzheimer's Disease）最為常見，是在1906年由德國 Alois Alzheimer 醫師發現，因此以其名命名。阿茲海默症是因為大腦的膽鹼乙醯轉移酶（choline acetyltransferase）製造減少，使得乙醯膽

**本院ADR通報專線
#2165 或 線上通報**

<http://www.skh.org.tw/pharmacy>

任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

鹼的合成降低而造成大腦皮質膽鹼功能受損。治療上可藉由乙醯膽鹼酶抑制劑在突觸間隙中抑制乙醯膽鹼酶以增加乙醯膽鹼的傳遞來增加其活性，因此治療藥物以乙醯膽鹼酶抑制劑為主。

二、乙醯膽鹼酶抑制劑個論

目前FDA核准可用於治療阿茲海默症的乙醯膽鹼酶抑制劑有以下4個藥物：Tarcine、Donepezil、Rivastigmine以及Galantamine。Tarcine雖然是第一個被FDA核准用於治療阿茲海默症的藥物，但是它會造成嚴重的肝毒性，因此已較少被使用。至於Donepezil、Rivastigmine以及Galantamine三者在療效上並沒有太大的差異，選擇上主要取決於藥品的價格、病患的耐受度以及醫師的經驗。

本期要目

淺談阿茲海默症的藥物治療

黃美智藥師 P1

類風濕性關節炎藥品介紹
Tocilizumab(Actemra®)

李冠翰藥師 P7

糖尿病新藥-Liraglutide

陳媿婷藥師 P12

新光吳火獅紀念醫院102年6、7月藥品異動總覽

編輯室 P19

藥物不良反應相關公告 編輯室 P21

發行人：吳東進

網址：<http://www.skh.org.tw/pharmacy>

局版台誌第 10144 號

發行所：新光吳火獅紀念醫院/台北市士林區文昌路 95 號

電子郵件信箱：T010066@ms.skh.org.tw

執行編輯：藥物諮詢組/(02)28332211#2166

1

1. Donepezil (Aricept®)

Donepezil相對有較小的周邊抗乙酰膽鹼酶活性且病患耐受性高，加上只需一天投與一次，所以在阿茲海默症治療中很常被使用。一般建議劑量為5 mg/day服用4週後，再增加劑量到10mg/day。建議睡前服用。

在一個為期24週的多中心、雙盲試驗中，輕度至中度阿茲海默症患者被隨機分派為服用Donepezil 5mg(n = 154)、10mg (n = 157)以及安慰劑(n = 162)3組，以ADAS-cog(Alzheimer's Disease Assessment Scale)、CIBIC plus (Clinician's Interview Based Assessment of Change-Plus)、以及MMSE (Mini-Mental State Examination)作初步評估，以CDR-SB (Clinical Dementia Rating Scale-Sum of the Boxes)及病患生活品質(Quality of Life, QoL)作次要評估。結果顯示在ADAS-cog分數上治療組均明顯優於對照組，CIBIC plus、MMSE (Mini-Mental State Examination)、以及CDR-SB上也有幫助，但是對生活品質改善並未看到有相同的助益。

一般而言，長期使用Donepezil是安全且有效的，膽鹼性的副作用(主要是腹瀉、噁心及嘔吐)發生率約20%，但通常是短暫且輕微的。症狀性的心搏過慢是另一個可能發生的副作用。在一個population-based cohort study中顯示，在服用乙酰膽鹼酶抑制劑的個案中，因為昏倒而住院的發生率為每100個人年(person-years)有3.2次(其中68%病患是服用Donepezil)，發生率是對照組的1.7倍。

2. Rivastigmine (Exelon®)

Rivastigmine對於輕度至中度阿茲海默症治療是很治療是很有幫助的。常見的副作用通常與膽鹼作用有關，例如噁心、嘔吐、食慾下降、頭痛...等，建議與食物併服可以減少噁心感。因為曾有嚴重嘔吐造成食道穿孔的案例報告，所以建議必須緩慢的增加藥物劑量(例如：一開始以1.5 mg BID給予，每2週慢慢增加劑量到6mg BID)；如果治療中斷達數天以上，應該重新從最低有效劑量開始服用再慢慢增加劑量。

當病患已經以3mg口服膠囊一天兩次治療，若耐受性良好且治療情況穩定達四週以上時，可轉換為Rivastigmine貼片(9mg/5cm²，釋放速率：4.6 mg/24 hours)一天一片。治療期間若發生胃腸道不良反應(如：噁心、嘔吐、腹瀉、食慾不振)，應暫時停止治療直到這些不良反應的問題獲得解決。若停藥僅在數日內，可使用相同的藥品劑量或劑型重新開始治療，如果停藥超過數日，則應由口服最低劑量1.5mg膠囊一天兩次開始治療。若重新治療後，不良反應仍持續時，應降低至之前有良好耐受性的劑量。

Rivastigmine貼片用法，每天一次，貼於清潔、乾燥、無毛髮、完整健康的皮膚上，貼片粘貼的地方應選擇不會因穿著而磨擦掉貼片的部位。建議粘貼的部位為上背或下背部，因為病人較不可能移除這些部位的貼片，若無法貼在背部時，可貼於上臂或胸部。貼片不應貼於發紅、受刺激或割傷的皮膚。雖然貼

片可連續貼於相同的解剖學部位（例如上背部不同的點），仍建議每天變換不同的部位粘貼，以避免對皮膚產生刺激性。相同的點於14天內不宜重複黏貼。貼片應確實向下壓平直到邊緣都貼住。貼片於洗澡及酷熱的天氣等情況下仍可繼續使用。每24小時應更換新的貼片，應確實告知病患及照護者此使用方法。為避免影響貼片的粘著性，貼片不可貼在有擦乳膏、乳液或粉的皮膚上。

Rivastigmine在血漿中的半衰期大約1小時，乙醯膽鹼酯酶抑制劑作用期大約是9小時。服用過量病患即使沒有症狀，在24小時內仍不可以再給予Rivastigmine。服用過量時會產生嚴重的噁心、嘔吐，此時應該考慮使用止吐劑。對於其他副作用，如果有必要時可視其症狀加以治療。在極大的過量時，可以使用Atropine治療，初劑量推薦為靜脈點滴Atropine Sulphate 0.03mg/kg，接著視其臨床反應再給予維持劑量。不建議使用Scopolamine作解毒劑。

3. Galantamine (Reminyl®)

在一隨機對照試驗中發現，Galantamine以維持劑量24或32 mg/day治療早期阿茲海默症患者，與安慰劑比較，

可以減緩病患的認知以及日常生活能力衰退的速度。在認知功能上的幫助甚至可維持長達36個月。常見的副作用以腸胃道症狀為主（噁心、嘔吐、腹瀉、食慾不振以及體重減輕）。Galantamine和Rivastigmine一樣，和Donepezil相比療效是差不多的，但是有較大的腸胃道副作用，故建議最好與食物併服。

輕度認知缺失 (Mild cognitive impairment, MCI) 病患不適用Galantamine，因有研究指出可能會增加MCI患者的死亡率。兩個兩年的對照試驗(以輕度認知缺失病人為受試者)並未達到預期雙重主要療效結果。雖然兩個治療組皆有低死亡率，但隨機分配到Galantamine組的受試者在原始紀錄中較安慰劑組有較多的死亡，不過這兩個治療組之間的嚴重不良反應發生率是相同的。其死亡肇因於非無法預期於老年人的各種原因。當雙盲期間完成前就停藥之大量病人群的數據被包含於其中，沒有證據顯示使用Galantamine一段時間後的受試者會增加死亡的危險性。與Galantamine組相比，更多使用安慰劑的受試者在死亡前停藥，或許可說明死亡率原始紀錄的差異性。

三、N-methyl-D-aspartate (NMDA)拮抗劑

Memantine (Ebixa®)屬於NMDA拮抗劑，在2003年10月FDA核准用於中度至重度阿茲海默症，作用機轉與乙醯膽鹼酶抑

制劑不同，NMDA拮抗劑顯示有神經保護作用。Glutamine是在大腦皮質及海馬迴神經元很重要的刺激性胺基酸神經傳導物質，

它會活化許多受體，包括與學習和記憶有關的NMDA受體。局部缺血可能會造成過度的NMDA刺激而導致刺激性毒性，因此，NMDA拮抗劑可以保護血管型失智症患者避免進一步的傷害之外，也可以讓殘餘的神經元功能恢復使症狀獲得改善。

Memantine與乙醯膽鹼酶抑制劑相比副作用較少，主要副作用為暈眩。但在某些病患身上發現可能會增加躁動或幻想的行為。對於路易體痴呆(dementia with Lewy bodies, DLB)患者，則可能會惡化幻覺相關行為。

成人每日最大劑量為20mg，為了降低副作用的風險，前三個星期應以每週5mg往上增加以達維持劑量，建議如下：第一週5mg/Day，第二週10mg/Day (5mg BID)，第三週建議15mg/Day (早上10mg，

下午5mg)，第四週起，維持劑量建議為20mg/Day (10mg BID)。

在一為期24週的隨機分派、雙盲對照試驗中，404位已經穩定服用Donepezil的中度至重度阿茲海默症患者(MMSE 5-14分，平均約10分)，隨機分派為併用Memantine(起始劑量5mg/天，增加至20mg/天，n=203)及安慰劑(n=201)，結果顯示Donepezil併用Memantine對病患的認知功能、日常生活能力以及行為上均有顯著改善，因副作用而中止治療的比例分別為Memantine組15位(7.4%)及安慰劑組25位(12.4%)。因此，對於原本已穩定接受Donepezil治療的患者，再加上Memantine或許對患者的病情會有所幫助。但目前健保給付規定並不支持Donepezil併用Memantine。

四、結論

對於失智症患者的治療與照顧其實是複雜的，因為這類患者通常在決策的能力上是降低的，也無法正確遵從治療計畫(包括藥物順從性)，發生藥物不良反應時可能也無法表達；因此，與照顧者徹底緊

密的溝通是必須的，以減少這些因素對患者在治療上的影響。而目前的治療主要還是在緩解症狀為主，期許未來能有可以治癒疾病本身的藥物被發展出來，提供阿茲海默症患者在治療上的新契機。

五、參考資料

1. Cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia. Daniel Press, MD. Michael Alexander, MD. UpToDate
2. Treatment of dementia. Daniel Press, MD. Michael Alexander, MD. UpToDate
3. 行政院衛生署中央健保局
4. 藥品仿單
5. Micromedex
6. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. Neurology. 1998;50(1):136
7. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I, Memantine Study Group. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. JAMA. 2004;291(3):317.

表一、用於治療失智症的乙醯膽鹼酶抑制劑：劑量與給藥方式^[1]

Cholinesterase inhibitors used for treatment of dementia: dose and administration			
Drug	Starting dose	Maintenance dose	Comments
Donepezil pill or oral disintegrating tablet	5 mg orally, once a day	10 mg per day (increased after 4 to 6 weeks)	
Rivastigmine patch	4.6 mg/24 hours	9.5 mg/24 hours (increased after 4 weeks)	Can cause rash; rotate sites. Fewer side effects than pill.
Rivastigmine pill or solution	1.5 mg twice daily	6 mg twice daily (increased in 2 to 4 week intervals by 1.5 mg twice daily increments)	Give with meals
Galantamine immediate release tablet or solution Galantamine extended release tablet	4 mg twice daily 8 mg once daily	12 mg twice daily (increased in monthly intervals by 4 mg twice daily increments) 24 mg once daily (increased in monthly intervals by 8 mg once daily increments)	Give with meals

UpToDate[®]

表二、失智症藥品健保給付規範(第1.3.3項)[3]

<p>1. 限用於依NINDS-ADRDA或DSM或ICD標準診斷為阿滋海默氏症或帕金森氏症之失智症病患。</p> <p>2. 如有腦中風病史，臨床診斷為「血管性失智症」，或有嚴重心臟傳導阻斷（heart block）之病患，不建議使用。</p> <p>3. 需經事前審查核准後使用，第一次申請須檢附以下資料：</p> <p>(1) CT、MRI或哈金斯氏量表（Hachinski Ischemic Score）三項其中之任一結果報告。</p> <p>(2) CBC, VDRL, BUN, Creatinine, GOT, GPT, T4, TSH檢驗。</p> <p>(3) 病歷摘要。</p> <p>(4) MMSE或CDR智能測驗報告。</p> <p>1. 依疾病別及嚴重度，另規定如下：</p> <p>(1) 阿滋海默氏症之失智症 由神經科或精神科醫師處方使用。</p> <p>I. 輕度至中度失智症：</p> <p>限使用donepezil (如Aricept)，rivastigmine (如Exelon) ()，galantamine (如Reminyl) (92/1/1、95/6/1、100/3/1)：</p> <p>i. 智能測驗結果為MMSE 10~26分或CDR 1級及2級之患者。</p> <p>ii. 使用前述三種藥品任一種後，三個月內，因副作用得換用本類另一種藥物，不需另外送審，惟仍應於病歷上記載換藥理由。()</p> <p>iii. 使用後每一年需重新評估，追蹤MMSE或CDR智能測驗，如MMSE較起步治療時減少2分(不含)以上或CDR退步1級，則應停用此類藥品。(、99/5/1)</p> <p>iv. 使用rivastigmine貼片劑（如Exelon Patch），每日限用一片，且不得併用同成分之口服藥品()。</p> <p>II. 中重度失智症：</p> <p>限使用memantine (如Witgen、Ebixa) (、99/10/1)</p> <p>i. 智能測驗結果為$10 \leq \text{MMSE} \leq 14$分或CDR 2級之患者。</p> <p>ii. 曾使用過donepezil, rivastigmine, galantamine其中任一種藥品之患者，若不再適用上述其中任一藥物，且MMSE或CDR智能測驗達標準($10 \leq \text{MMSE} \leq 14$分或CDR 2級)，並經事前審查核准後得換用memantine。惟 memantine 不得與前項三種藥品併用。</p> <p>iii. 使用後每一年需重新評估，追蹤MMSE或CDR智能測驗，如MMSE較起步治療時減少2分(不含)以上或CDR退步1級，則應停用此類藥品。(、99/5/1)</p> <p>III. 重度失智症：(99/10/1)</p> <p>限使用donepezil (如Aricept)、memantine (如Witgen、Ebixa)</p> <p>i. 智能測驗結果為MMSE 5-9分且CDR 3級之患者。</p> <p>ii. 臥床或無行動能力者不得使用。</p> <p>iii. 曾使用過memantine, donepezil, rivastigmine, galantamine而不再適用者，不得使用。</p> <p>iv. donepezil及memantine二者不能併用。</p> <p>v. 使用後每一年需重新評估，追蹤MMSE智能測驗，如MMSE較起步治療時減少2分(不含)以上，則應停用此類藥品。</p> <p>(1) 帕金森氏症之失智症 <99/05/01,100/03/01> 限神經科醫師診斷及處方使用於輕度至中度之失智症。限使用 rivastigmine (如 Exelon Capsule)</p> <p>I 智能測驗結果為 MMSE 10-26 分或 CDR 1 級及 2 級之患者。</p> <p>II 失智症發生於帕金森氏症診斷至少一年以後。</p> <p>III 使用後每一年需重新評估，追蹤 MMSE 或 CDR 智能測驗，如 MMSE 較起步治療時減少 2 分（不含）以上或 CDR 退步 1 級，則應停用此類藥品。 <99/05/01></p> <p>備註：起步治療定義：係指同組藥品第一次申請同意治療之評分</p>
--