



仁愛藥訊

102年九月出刊

季刊 Vol.18 Num.03

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

- 
1. 專題-淺談阿滋海默氏症-----賴佳典
 2. 新藥介紹-Ramosetron Hydrochloride (Setoral®) --- 陳靜儀

QUALITY
CARE COMFORT

專 題

淺談阿滋海默氏症

賴佳典 藥師

■ 前言

依照聯合國的定義，當一個地區 65 歲以上人口超過 7%，即可稱為「高齡化社會」，而根據行政院經濟建設委員會推計，65 歲以上人口老年人口占總人口比率將由 2012 年之 11.2%，增加為 2060 年之 39.4%。其中，80 歲以上人口占老年人口之比率，亦將由 2012 年之 25.4%，大幅上升為 2060 年之 41.4%。行政院所做的另一項統計，我國 65 歲以上老年人，每 20 人中即有 1 人罹患失智症，可見阿滋海默氏症與年齡有密切關係。依據世界衛生組織(2012)「失智症：公共衛生優先議題」顯示東亞地區 60 歲以上老年人口失智症盛行率為 4.98%；我國 20 年前 65 歲以上老年人失智症盛行率為 3.38%，共約 5 萬人。而在衛生署委託台灣失智症協會進行由民國 100 年至 101 年底的全國失智症盛行率調查，以隨機抽樣全台 65 歲以上人口資料調查發現，我國 65 歲以上長者輕度以上失智症患者共 414 人，其盛行率為 4.97%，即 65 歲以上老年人 20 人中 1 人罹患失智症，推估全國 65 歲以上老年人罹患失智症者共近 13 萬人。若依五歲年齡區分，65-69 歲人口失智症盛行率為 2.98%，70-74 歲人口失智症盛行率為 2.85%，75-79 歲人口失智症盛行率為 6.72%，80-84 歲人口失智症盛行率為 11.6%，85-89 歲人口失智症盛行率為 20.31%，90 歲以上人口失智症盛行率為 34.08%。失智症是老年人常見的疾病，在失智症患者中約有六成是屬於阿茲海默氏症。

■ 臨床特徵

1. 記憶力：大多數首先被家屬、熟人發覺近事記憶力的缺失，例如健忘，藉故逃避或厭棄別人的發問，關於最近

發生的事物，常虛構故事來填補記憶力的缺損空隙。晚期則遠事記憶力亦受損。

2. 注意力：早期會出現記憶力分散，例如對著窗口失神發楞很久，容易受外界環境的刺激或干擾而分神，或是只能盯牢單件事情，而無法輕易地將記憶力轉移到其他的刺激上。
3. 定向力：早期即困難於抽象的時間觀念，晚期則逐漸喪失具體的地、物、人等定向力。
4. 外觀衣著：除了額葉萎縮的患者於早期顯得髒亂之外，大多於晚期才發生疏忽個人衛生、外表及生活上的自我照顧。
5. 構圖能力：早期即顯出描繪或模仿線條圖畫的困難。
6. 語言能力：早期即呈現語言內容的貧乏、嘮叨、說話重複或繞圈子、刻板化等，逐漸地出現語意的整合及理解減退，唸錯人、物的名字。晚期則出現語音回響、刻板的語調、字句停頓、認字不能，或失語症等。
7. 計算力及抽象思考：於早期皆有缺失。
8. 判斷力及知覺力：於早期即降低或扭曲，而容易誤解事物，產生疑心或妄念。
9. 情緒：依照病因的不同，呈現有欣快感、易激動或冷漠無情等。約有 25 至 30% 患者產生憂鬱的症狀。由於患者長期處於智能障礙的困擾之下，生活頗感不便，而變得孤立與退縮、寂寞、依賴、幼稚、固執、刻板與自卑。也不能接納外界環境的變化，及適應新鮮、陌生的人事地物。反之，夜晚人靜、光線昏暗的時候，因為感官的刺激減少，患者對於周遭的人事物捉摸不清，混淆潦亂而容易產生杯弓蛇影、風聲鶴唳、草木皆兵的心態，而產生了缺乏安全感、疑心恐懼、無理

取鬧、妄想、幻覺、錯覺、失眠等的精神狀態。外界環境的刺激太多、太少皆同樣會引起心理、行為及思考等精神失控的狀態。

10. 意識：早期可能是清晰的，然而其進展過程當中，意識是呈波動狀的變化，此變化也受外界環境對感官認知功能的刺激所影響。有些患者不一定整日乖順退縮於屋內一隅，卻是漫無目的地在外地遊蕩亂闖，而不知如何返家。

■ 評估方法：

1. 簡短式智能評估(Mini-Mental State Examination, MMSE)測驗認知功能。其內容包括時間、地點之定向感各占5分(各5題)，即刻記憶3分，近事記憶3分，減7系列計算(集中力或注意力)5分，物體認知功能2分，語言能力1分，意念動作功能3分，閱讀能力1分，書寫能力1分，空間概念圖形1分，滿分30分，分數愈高表示認知功能愈良好。國小三年級肄業以上者的教育程度之評估常模以24/23分為界限，23分以下者為有認知功能受損之現象；而教育程度在小學二年級(含)肄業以下者，則以16/15為分割線，15分以下者表示認知功能有障礙狀況。
2. 臨床失智量表(Clinical Dementia Rating Scale, CDR)。從病患本人及其家屬、照顧者獲取資料來評估病患的六大精神功能：記憶力、定向力、判斷力、解決問題的能力、社區事務的參與、居家活動與嗜好及自我照顧的能力等。每一區0分即正常，0.5分為疑似失智，1分為輕度，2分為中度，3分為重度，4分為極重度，5分為末期。使用此量表來評估樣本之記憶力、定向感、判斷力及解決事情之能力、社區事務之參與、居家生活及嗜好等，以瞭解失智的嚴重度。
3. 哈欽斯基氏血管性失智症量表(The Hachinski Ischemic Score): 14項症狀

總共18分。突然發作2分，階段性變差1分，時好時壞2分，夜間混亂1分，相對程度的人格固執1分，憂鬱1分，身體化症狀1分，情緒失禁1分，高血壓或曾有病史1分，有中風病史2分，血管硬化的表癥1分，局部神經症狀2分，局部神經癱瘓2分。

■ 院內使用藥物：

目前仍無法治癒阿茲海默氏症，所有的治療只是在保留或是改善其認知功能、減少行為混亂，並延緩疾病惡化。在藥物治療方面可分為以下：

Cholinesterase inhibitors：

目前最能明顯改善認知狀態的用藥，主要為抑制膽鹼酶(cholinesterase)使腦中的乙醯膽鹼(acetylcholine)含量增加，以彌補患者所降低的神經傳導物質，進而達到治療的目的。

1. Donepezil (Aricept®5mg, 10mg)為高度選擇性與可逆性的膽鹼酶抑制劑(cholinesterase inhibitors)，以阿滋海默症之病患為對象，在兩項隨機分配、雙盲、安慰劑對照之臨床試驗結果已證實Aricept®治療輕度至中度阿滋海默症有效。(病患診斷標準，採用NINCDS及DSM III-R，簡易智能狀態測驗評估(Mini-Mental State Examination)≥10且≤26，臨床失智評分表為1或2)。對照性臨床試驗中顯示，Aricept®5mg和10mg，每日服用一次有效。較高劑量10mg之臨床效益與5mg來比較，並無統計學上之顯著差異。然而，依據臨床試驗中群組的平均分數及劑量分析數據，Aricept®每日10mg的劑量，對於某些病患有較好的治療效果。因此，建議應由醫師依病患的情況來決定是否授與10mg之劑量。
2. Rivastigmine (Exelon®1.5mg, 4.5mg)為假性不可逆(pseudo irreversible enzyme inhibition)之膽鹼酶抑制劑，主要是模擬乙醯膽鹼，並成為乙醯膽鹼

酵素適當的受質，進而阻止乙醯膽鹼進行水解反應。在改善認知、日常活動的效果與 donepezil 類似，適用於輕度至中度阿茲海默氏病之失智症。投與方法為一日服用兩次，可在早餐及晚餐後或一起服用。起始劑量 1.5mg 一天兩次，假如已知病人對膽鹼性的藥物有特別的敏感性，則開始劑量為 1mg 一天兩次。推薦起始劑量為 1.5 mg，一天兩次，兩週後增加到 3mg 一天兩次，再兩週後增加到 4.5mg 一天兩次，再兩週後增加到 6mg 一天兩次。劑量的增加必須是在病患有良好的耐受性情況下。

如果在治療期間出現副作用(例如噁心、嘔吐、腹痛或食慾不振)或體重降低，則可能要省略一個或更多的劑量。如果副作用持續，則每天的劑量須降回之前的那個有良好耐受性的劑量。維持劑量 1.5mg 到 6 mg 一天兩次，為達到最大治療利益，必須保持在病患有良好的耐受性的最高劑量。每日最高劑量 6mg 一天兩次。

通常不良反應與發生率較常發生在高劑量時。如果病患中止服藥數天以後，若想重新服藥時，應從最低 1.5mg 重新調整起，每隔兩週逐漸增加到那個有良好耐受性的劑量。

另外 Rivastigmine 的貼片劑型 (Exelon®Patch 5)，含有 Rivastigmine 9mg，釋放速率 4.6mg/24hr，大小 5cm²。已經以 3mg 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 Exelon Patch 5 cm² 一天一片。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。建議每天變換不同的部位粘貼，以避免對皮膚產生刺激性。每 24 小時應更換新的貼片，每一次只能貼一片。相同的點於 14 天內不可再貼新的貼片。在貼新的貼片前，應先將前一天的貼片撕下來。

NMDA glutamate 接受器之拮抗劑：

Memantine (Ebixa® 10mg Film-Coated Tablets)，是目前唯一用於治療中至重度阿茲海默氏症之藥物。其藥物藥理作用則是 NMDA

(N-Methyl-D-Aspartate receptor) 受體的部份拮抗劑。NMDA 受體為麩胺酸

(Glutamate) 是大腦海馬迴區的重要受體，過量的麩胺酸累積會造成大量鈣離子透過 NMDA 受體進到細胞中，造成神經細胞損壞，進而影響記憶與認知等功能。因此，Memantine 藥物作用機轉為透過對 NMDA 受體的拮抗作用，避免大量鈣離子對神經細胞造成傷害。

Memantine 與 Mg²⁺ 相較對 NMDA receptor 有更高的親合力因此能抑制 Ca²⁺ 進入神經細胞。成人每日最大劑量為 20 毫克，為了降低副作用的風險，前三個星期應以每個禮拜 5 毫克往上增加以達維持劑量，如下：第一個星期每天 5 毫克 (早上半顆)，第二個星期每天 10 毫克 (一天兩次，每次半顆)，第三個星期建議每天 15 毫克 (早上一顆，下午半顆)，第四個星期起，維持劑量建議為每天 20 毫克 (一天兩次，一次一顆)。

■ 結論：

阿茲海默症患者的症狀都會持續惡化，目前仍是屬於無法逆轉的疾病，而且無法根治。在發藥對病患講解時，病患時常在講解後沒多久就回到櫃台詢問。藥師再對病患說明只是舉手之勞，但對病患家屬而言，可知是需要很大的耐心、愛心和包容。病患在生活各方面更是需要他人的協助，像是洗澡、吃東西、上廁所...等等。由於阿茲海默症患者需要日夜照護，因此病患親友的生活往往也跟著受到很大的影響。所以除了藥物治療與適度行為限制外，對家屬之衛教及心理支持等也很重要。

■ 健保使用規範：

(1) 阿茲海默氏症之失智症

由神經科或精神科醫師處方使用。

- I. 輕度至中度失智症：
限使用 donepezil、rivastigmine 及 galantamine 口服製劑 (90/10/1、92/1/1、95/6/1、100/3/1、102/8/1)：
- 智能測驗結果為 MMSE 10~26 分或 CDR 1 級及 2 級之患者。
 - 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。其中 Epalon Tablets、NEPES Tablets、Nomi-Nox Tablets 等 3 種藥品，倘因副作用，需換用 donepezil、rivastigmine 或 galantamine 口服製劑之另一種藥物，需另經事前審查核准後使用。(93/4/1、102/8/1)
 - 使用後每一年需重新評估，追蹤 MMSE 或 CDR 智能測驗，如 MMSE 較前一次治療時減少 2 分(不含)以上或 CDR 退步 1 級，則應停用此類藥品。惟 Epalon Tablets、NEPES Tablets、Nomi-Nox Tablets 等 3 種藥品，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。(98/1/1、99/5/1、102/8/1)
 - 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(100/3/1)。
- II. 中重度失智症：
限使用 memantine 口服製劑 (95/6/1、99/10/1、102/8/1)
- 智能測驗結果為 $10 \leq \text{MMSE} \leq 14$ 分或 CDR 2 級之患者。
 - 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。
- III. 重度失智症：(99/10/1、102/8/1)
限使用 donepezil 及 memantine 口服製劑 (102/8/1)
- 智能測驗結果為 MMSE 5-9 分且 CDR 3 級之患者。
 - 臥床或無行動能力者不得使用。
 - 曾使用過 memantine, donepezil, rivastigmine, galantamine 而不再適用者，不得使用。
 - donepezil 及 memantine 二者不能併用。
 - 使用後每一年需重新評估，追蹤 MMSE 智能測驗，如 MMSE 較前一次治療時減少 2 分(不含)以上，則應停用此類藥品。惟 Epalon Tablets、NEPES Tablets、Nomi-Nox Tablets、Ebixa Tablets 及 Evy Tablets 等 5 種藥品，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。(99/10/1、102/8/1)
- (2) 帕金森氏症之失智症(99/5/1、100/3/1、102/8/1)
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 口服製劑 (102/8/1)
- I. 智能測驗結果為 MMSE 10~26 分或

CDR 1 級及 2 級之患者。

- II. 失智症發生於帕金森氏症診斷至少一年以後。
- III. 使用後每一年需重新評估，追蹤 MMSE 或 CDR 智能測驗，如 MMSE 較前一次治療時減少 2 分(不含)以上或 CDR 退步 1 級，則應停用此類藥品。(99/5/1、102/8/1)

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

■ 參考資料：

1. 行政院經濟建設委員會網站
2. 行政院衛生署網站
3. 行政院衛生署中央健康保險局網站
4. 台灣失智症協會網站
5. 台中榮民總醫院 精神部 卓良珍:失智症的臨床診斷流程
6. 慈濟藥訊
7. 常用藥品治療手冊 2011 年版陳長安
8. 各藥品仿單



新藥介紹-

陳靜儀藥師

Ramosetron Hydrochloride (Setoral®)

■ 前言

化學治療是目前對抗癌症的利器之一，但調查發現：噁心和嘔吐是病人化療後最無法忍受的副作用前兩名。每一種不同的化療藥物有程度不等的致吐性，也由於化療藥物致吐機轉不完全清楚，有可能作用在身體很多不同的位置，藉由不同的神經傳導物質，發出訊息給嘔吐中樞，最後導致嚴重程度不同的噁心和嘔吐，了解噁心及嘔吐的生理機轉有助於控制這些副作用。

1953 年証實在人體腦部中存有嘔吐中樞，可接收人體中各組織所傳來的嘔吐神經傳導，這些嘔吐的神經傳導物

質有血清素(serotonin)、多巴胺(Dopamine)、組織胺(Histamine)、乙酰膽鹼(Acetylcholine)及物質 P(substance P)，化學受體刺激區(Chemoreceptor trigger zone, 簡稱 CTZ)，最重要的訊息則是來自腸道中的迷走神經，迷走神經是啟動嘔吐最重要的傳導神經，當腸道內皮細胞(Enterochromaffin cells)因化療而受損時，會分泌最重要的嘔吐神經傳導物質血清素(serotonin, 5-Hydroxy tryptamine, 簡稱 5HT)，藉由迷走神經上的 5-HT₃ 受體，刺激腦部中的 CTZ 產生嘔吐作用。

由於最重要的嘔吐神經傳導物質是血清素，因此阻斷它與接受體結合以防止嘔吐副作用的發生，成了近年化療止吐藥物研發的重點，而這類藥物統稱 5-HT3 受體拮抗劑。近期上市的 5-HT3 受體拮抗劑的化療止吐藥物 ramosetron hydrochloride(商品名為 Setoral，適吐朗)是 1989 年在日本的山之內(Yamanouchi)實驗室研發成功，經過 4 年多的不同期別臨床試驗，才在 1994 年向日本厚生省提出上市申請，並且在 1996 年的 7 月得到上市許可;同年 9 月得到日本的醫療保險給付。

■ Ramosetron

Ramosetron 的國內商品名為適吐朗®注射液 0.3 毫克/2 毫升，褐色安瓿。

適吐朗®注射液是一種 5-HT3 接受體拮抗型止吐劑，接受化學治療前 30 分鐘以靜脈注射方式投與，可預防化學療法引起之急性噁心和嘔吐。

◆ 臨床治療用途

衛生署核准適應症：可預防化學療法引起之急性噁心和嘔吐。

健保給付使用相關規定如下：
Ramosetron(Setoral®)注射劑(99/5/1)

1. 血液幹細胞移植者接受高劑量化學治療時。
2. 惡性腫瘤患者及風濕免疫疾病，患者處方高致吐性藥品，可預防性使用 Ramosetron 0.3mg 一日劑量，必要時其使用以不得超過五日為原則。若發生嚴重延遲性嘔吐，使用 dexamethason 及 metoclopramide 無效之病例，每療程使用以不超過五日為原則。病歷需有使用 dexamethason 及 metoclopramide 無效之記錄。
3. 腹部放射治療中產生嘔吐，經使用 dexamethason、metoclopramide 或 rochlorperazine 等傳統止吐劑無效時。

◆ 藥理作用

5-HT3 接受體拮抗作用。抗惡性腫瘤劑所引起嘔吐的抑制作用對於白鮑因投與 cisplatin 所引起的嘔吐，於嘔吐前或嘔吐發生第一次後，投與本藥均有抑制作用。

◆ 作用機轉

抗惡性腫瘤劑如 cisplatin 會造成胃腸道的嗜鉻細胞游離出 serotonin。被游離出的 serotonin 會與存在於胃腸道黏膜內之傳入迷走神經末 5-HT3 接受體結合，此神經刺激作用導致嘔吐中樞誘發嘔吐。Ramosetron HCL 被認為是藉由阻斷 5-HT3 接受體而產生止吐作用。

◆ 藥物動力學

靜脈投與 0.2-0.8mg 於健康成人自願者，其血漿中原型藥物濃度呈現兩相式地降低，半衰期約 5 小時。本藥投與 24 小時後，投與量之 16-22 % 原型態藥物會被排泄到尿中，顯示本藥代謝比例不低。從尿中回收到的總藥量約 75%，顯示腎臟是主要排泄器官。

◆ 注意事項

本藥限用於預防因投與抗惡性腫瘤劑(例如 cisplatin)所引起的嚴重噁心嘔吐。

◆ 藥物交互作用

本藥主要藉由藥物代謝酵素 CYP1A2 和 CYP2D6 於肝臟內代謝。當本藥與 Fluvoxamine 藥品併用時，因為 CYP1A2 的抑制作用，Fluvoxamine 可能增加本藥的血中濃度。

◆ 不良反應

可能發生休克或類過敏性症狀(例如不舒服感、胸悶感、呼吸困難、喘鳴、顏面潮紅、紅疹、搔癢感、發紺、血壓低下等)，給藥時應仔細觀

察病人。治療期間如發現上述情形，應停藥並且做適當處置。

注意事項

本藥與下列注射液會發生變化，切勿合併使用。

D-mannitol 注射液、Lunetoron® 注射液、Lasix® 注射液。但若已含有 furosemide 20 mg 的 Lasix® 注射液之 200ml 生理食鹽水與本藥安瓿 1 支混合則無問題。

授乳婦投與本藥時，應停止授乳。

適吐朗療效特色歸類

1. 適吐朗具更有效的 5-HT₃ receptor antagonist(受器拮抗)作用。比較性臨床試驗則顯示，適吐朗治療後剛開始的療效類似或略高於先前的藥物，但在給藥後稍晚時(6-24 小時及 24-48 小時)適吐朗效果則較優異。
2. 適吐朗能有效治療 cisplatin 引起之噁心/嘔吐，其臨床效用在研究中獲得證實。適吐朗能有效讓患者在癌症化療後提早開始進食。研究結果顯示：在 24 小時後，適吐朗組有 15 名(36.6%)患者能吃下至少基準點一半的食量，與安慰組(3 名患者，7.9%)相比有顯著差異(P<0.01)。
3. 在預防噁心及嘔吐(急性與延遲性嘔吐)方面，一項雙盲試驗顯示：適吐朗與 granisetron 同樣有效。兩

種藥物具有相似的安全特性，不良事件通常程度輕微且時間短暫。適吐朗能有效且安全地控制 cisplatin 所引起的急性與延遲性嘔吐。

4. 適吐朗曾在台灣四大醫學中心進行 288 位受試者的第三期臨床試驗。完成試驗者共 274 位，適吐朗組與 granisetron 組各半。結果顯示兩組在預防因使用化學治療藥物 24 小時內引起的嘔吐及噁心的療效相當，為預防化學治療引起的噁心及嘔吐提供一有效且安全的選擇。

結論

對抗癌症除了依靠藥物治療之外，還需要從日常飲食習慣去做調整，以期達到減少化學治療後所需面對的噁心嘔吐，進而減少副作用所衍生的相關問題。另外，醫師與病患的事前溝通很重要，透過了解化療藥物的特性與病人體質，醫師會為病人選擇不同的止吐藥物組合，包括 5-HT₃ 藥物、適量的類固醇、及鎮靜安眠藥物等，斟酌個別給藥，避免讓化療後嘔吐嚇壞了病人。積極化療並不一定伴隨噁心嘔吐，養足了身體好抗癌，盡量以正面、樂觀的態度面對癌症和化療，因為保持愉快的心情絕對有助完成療程，恢復健康。

Reference

1. 藥品仿單
2. 台北榮總癌症新探 57 期

