



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：張聖原

主編：陳立奇

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：官政秀

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2091

創刊：94 年 03 月 15 日

103 年 03 月第 109 期

本期專題

1. 阿茲海默氏症 Alzheimer's disease
2. 藥物安全資訊：
 - (1) 降血糖藥品 saxagliptin 之心衰竭風險
 - (2) Testosterone 對心血管的風險

阿茲海默氏症 Alzheimer's disease

撰稿：李桂花藥師；校稿：梁蕙文總藥師

壹、前言

阿茲海默氏症 (Alzheimer's disease) 是一種腦退化性疾病，也是最常引起老人癡呆症的原因，此疾病所造成認知與行為上的缺損，^{1,2} 嚴重干擾到病人的社交與職業功能。阿茲海默氏症在美國目前有五百萬人，預估至 2050 年，罹患的人數會超過一千三百萬人。³ 行政院衛生福利部 93 年委託台灣失智症協會「台灣失智症機構照顧需求之調查-長期照護機構失智症患者之盛行率調查」研究的報告，預估台灣失智人口到 2060 年時將逼近 80 萬人，屆時照顧失智老人的社會成本，將成為下一個青壯年世代非常沉重的負擔。

一、認知缺損 (Jacobs et al. 1995) ¹

病人會呈現記憶方面的學習缺陷，及語意的知識缺陷；在定向感部份，則會有歪曲的時間概念；語言方面呈現混亂、找字困難，言語內容少。實踐的能力不佳，包括不能運用概念、肢體運用不協調。在視覺處理方面，人、物辨認能力差、空間混亂、注意力缺乏。執行功能低，計畫能力缺乏、判斷能力缺乏，甚至無法處理複雜工作。

二、行為異常現象 (Bassiony and Lyketsos 2003) ²

行為冷漠、缺乏動機、缺乏持續力，無病識感。會有妄想、偏執、錯認、幻想、憂鬱、

焦慮等精神或情緒症狀；出現的激動症狀，包括無目的的行為、漫遊踏步、語言攻擊、身體攻擊等。其他如尿失禁、過度飲食亦會有發生。

貳、嚴重程度分級

一般阿茲海默氏症在診斷後的存活時間約 4-6 年，一半以上的病人死於全面性神經功能受損，例如無法活動、營養不良；另一半則死於其他與年齡相關的疾病，例如中風、癌症。雖然可能有段時間症狀相對穩定，但阿茲海默氏症通常是持續進展，在早期及晚期較不會快速進展，在中期則會快速喪失功能，特別是在日常生活活動的部份改變最大。阿茲海默氏症的臨床表徵，依癡呆嚴重程度分級（Larson et al. 2004）⁴ 如下：

一、輕度

1. 記憶力缺損，對不經意的觀察者可能不明顯。
2. 喪失複雜的活動，例如計畫用餐、財政經濟。
3. 自我照顧變差。
4. 改變為消極人格特質。
5. 社交退縮。
6. 極少出現主動行為。

二、中度

1. 明顯記憶缺損。
2. 明顯日常活動缺損，例如使用爐子、電話。
3. 自我照顧缺乏，例如洗澡沐浴、打扮裝飾。
4. 典型行為困難，例如偏執。
5. 社交技巧變差。
6. 需要他人照護監督。

三、重度

1. 只有片段記憶。
2. 可能無法辨認熟悉的人。
3. 喪失所有複雜活動能力。
4. 失去自我照顧能力，需要人協助幫忙。
5. 活動能力降低。

對於阿茲海默氏的心智狀態檢查，往往能提供足夠的資訊做診斷，例如認知功能評估量表之一的簡易心智量表（Mini-Mental State Examination, MMSE），則可做為臨床篩檢評估工具，⁵但不能代表全面性的認知缺損評估，尚須相關的實驗室檢查，例如常規的 CBC, SMA, T4, TSH, VDRL, B12, CT, MRI 等，特殊病情需要則會進行 PET, SPECT, CSF, ESR, NURO, EEG, X-ray 檢查。其他的評估量表包括臨床失智評分量表（Clinical Dementia Rating, CDR）、知能篩檢測驗（Cognitive Abilities Screening Instrument, CASI）、畫時鐘測驗（Clock Drawing Test, CDT）、語言記憶測驗（Memory Test: Selective Reminding Test）等。

參、病理學

阿茲海默氏症與年齡有相關，1%發生在 60 歲以下，每五年增加雙倍的危險性，40%發生在 85 歲以上，同年齡男性與女性發生機率相同。危險因子包括唐氏症、頭部曾經受傷、甲狀腺低下、家族有唐氏症、帕金森氏症等。⁶在基因方面，特別是在小於 55 歲發作的人，40%有家族史。

疾病形成的原因主要為不正常蛋白質代謝而阻斷神經傳遞訊息的功能，其中包括澱粉樣蛋白質斑塊 (Amyloid Plaques, AP) 在大腦皮質、杏仁核、海馬迴沉積所形成的病理變化，若斑塊愈多，疾病愈嚴重。

另一可能的原因為神經纖維糾結 (Neurofibrillary Tangles, NFT)，為神經細胞內過度磷酸化的濤 (tau) 蛋白失序纏結所形成。它活化周圍細胞防衛機制，造成神經細胞之壞死，這一類的神經纖維糾結可能出現在唐氏症、血管性癱瘓。

類澱粉斑塊及神經纖維糾結共同出現，為現在對阿茲海默氏症普遍被接受的特徵。

肆、藥理學上的治療機轉及藥物

一、乙醯膽鹼酶抑制劑 (acetylcholinesterase inhibitors, AChEI)，是第一個被用來許可治療阿茲海默氏症的藥物，提升中樞神經系統的乙醯膽鹼，減緩疾病的進展。能改善認知功能及行為上的症狀，是中度至重度阿茲海默氏症的第一線治療藥物。

(一) 藥物治療種類

1. 第一代 AChEI

Tacrine，於 1930 年上市，容易吸收，半衰期短，於肝臟代謝，同時會作用在副交感神經系統。有腸胃道不適的副作用，會增加肝臟酵素及肝毒性。每天服用四次，劑量範圍大，難以預測藥物動力學，近來已不用此藥。

2. 第二代 AChEI

(1) Donepezil，1997 年上市，於腸胃道吸收，肝臟代謝，半衰期長 70 小時，只作用在中樞神經系統。高劑量可能有腸胃道不適、心跳過慢，少數有腸胃道出血，氣喘病人禁用，沒有肝毒性，劑量 5-10mg/day，每天服用一次。Winblad 研究顯示，服用 donepezil 5-10mg/day，追蹤觀察一年，與對照組比較，能維持較好的認知分數，而對照組呈現明顯的惡化。⁷有研究顯示高劑量 donepezil 23mg/day，用於中度至重度阿茲海默氏症，能顯著的改善認知功能，但並非所有的功能改善，且噁心、嘔吐、厭食等副作用也會增加，通常在第一個最明顯。⁸

(2) Rivastigmine，1998 年上市，半衰期 12 小時，可能有腸胃道不適副作用。每天服用二次，可用於氣喘及慢性阻塞性肺病 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) 病人。起始劑量 1.5mg BID，可增加到 3-6mg BID，作用與劑量有關。Corey-Bloom 研究顯示，1-4mg/day 與 6-12mg/day，26 週追蹤觀察，相較於服用安慰劑組，高劑量有較好的認知功能，而對照組則是認知功能變差；在日常生活功能方面，服用高劑量組有明顯的改善。在副作用方面，會隨著服用劑量增加而增加。⁹ Rivastigmine 建議隨餐服用，由於仍有噁心嘔吐腹瀉的副作用，因此有

經皮吸收貼片劑型，相較於口服可降低許多腸胃道不適的副作用，使用時皮膚的刺激不適是少見的，現今貼片劑型被臨床廣泛使用。

- (3) Galantamine，於 2000 年上市，於肝臟代謝，半衰期 5 小時，劑量 4-12mg BID，使用於輕度至中度阿茲海默氏症。Raskind 研究顯示，服用 24mg 或 32mg/day，追蹤觀察六個月，相較於對照組，有明顯的認知改善。¹⁰ Galantamine 有 4mg, 8mg, 12mg 劑型，一天二次，也有 8mg, 16mg, 24mg 緩釋劑型，一天一次；研究顯示，作用曲線下有效面積是相同的，二者的作用及副作用差異不大。¹¹ 緩釋劑型，一天一次，現在已大量在臨床使用。

(二) AChEI 之比較

1. Wilcock 研究顯示，galantamine 12mg BID, doneperil 10mg/day, 52 週追蹤觀察，顯示二者在日常生活活動分數上沒有差異。¹²
2. 若因嚴重副作用無法適應，或治療效果不佳，可改用其他的 AChEI。¹³

(三) AChEI 使用時注意事項

1. 小心使用於心臟有傳導阻斷、心跳過慢的病人，及有胃潰瘍、氣喘、慢性阻塞性肺病患者。藥物與藥物之間的交互作用是少見的，若病人有服用高度抗膽鹼（highly anti-cholinergic）藥物，例如 diphenhydramina, oxybutinin, dicyclomine 需要被謹慎評估。
2. AChEI 可用於輕度、中度、重度阿茲海默氏症，血管性癡呆病人，使用 galantamine 皆有治療效果。¹⁴ 盡可能維持每個病人的日常活動，藥物使用不論是稍許進步，穩定病情，或減緩病情進展，皆是好的選擇。因很難區分是因藥物作用無效，或病情惡化，需持續多久的治療很難預定。當決定停止使用 AChEI 時，劑量漸減是必要的，經驗顯示快速停藥，常會產生認知及行為上的惡化，若症狀因停藥而惡化，常會繼續使用 AChEI。在阿茲海默氏症癡呆的晚期，當病人對家人及照顧者喪失有意義的反應時，此時藥物對於病人失去效益，就可以停止藥物治療。

二、N-methyl-D-aspartate (NMDA) -receptors partial antagonist

1. 興奮性神經傳導物質 glutamate 連結於 NMDA 受體，在中樞神經系統扮演學習及記憶功能。
2. Memantine, 2002 年發展，在歐洲被用於治療中度至重度阿茲海默氏症（MMSE3-14），可防止神經原由於 glutamate 造成的興奮性毒性，部份阻斷 glutamate 在 NMDA-receptor 的作用，改善突觸傳送，預防鈣離子釋出，提供神經元保護，半衰期 70 小時。Reisberg 研究顯示，memantine 20mg/day，28 週追蹤觀察，對於中度至重度阿茲海默氏症，可減緩認知喪失及日常活動的惡化，可顯著減少照顧服務員的照顧時間，相較於 AChEI，有較少的副作用。¹⁵
3. AChEI, memantine 合併使用

因 AChEI, memantine，有不同的作用機轉，合併使用會帶來益處，Tariot 研究顯示，合併 memantine 及 doneperil，24 個月追蹤觀察，合併使用相較於單獨使用 doneperil，有較少有腸胃道的副作用，能改善認知及日常活動；galantamine 或 rivastigmine，合併 memantine 亦有相同效果。¹⁶ 合併 AChEI 及 memantine，在臨床上治療中度至重度阿茲

海默氏症，是另一種治療選擇，但合併使用可能須考量副作用或經濟上的負擔。

三、抗氧化劑

中樞神經系統受損的原因，常由於是脂質過度氧化。Sano 研究顯示，二年追蹤比較， α -tocopherol 併用 selegiline，與對照組安慰劑比較，於中度至重度病人的認知功能測量，沒有顯著差異。¹⁷ 近年來 2000IU Vit.E，常被用在阿茲海默氏症治療，而 Petersen 的研究顯示，病人服用大於 1000IU 的 Vit.E，有可能造成腹部血液異常凝集，病人若併用 warfarin 當作抗凝血劑，是使用 Vit.E 最大的禁忌，因此已逐漸減少用 Vit.E 當成神經保護之治療。¹⁸ 對於阿茲海默氏症，高劑量 selegiline，相較於安慰劑，一年的追蹤分析，並無顯著改變阿茲海默氏症的症狀。¹⁹

四、銀杏

銀杏萃取物 flavovoid，是非處方用藥，用途廣泛，有抗氧化及抗發炎效用，被用於改善健康人的記憶及改善記憶受損。Soloman 的研究顯示，服用銀杏 240mg/day，一年追蹤分析，對於輕度、中度阿茲海默氏症，未顯著性改善認知及日常生活活動或行為。²⁰ 雖銀杏廣泛使用於老人，但實證依據顯示對認知功能少有影響。

伍、結論

乙醯膽鹼水解酶的抑制劑（AChEI）可改善阿茲海默氏症認知及日常生活活動，對於輕度及重度阿茲海默氏症，並不是每個病人都有效。Memantine, partial antagonist NMDA receptor 可改善認知及日常活動，併用 AChEI 有加成的效果。其他常用藥物，如銀杏，較少證據顯示其效用。

多年來，運動、減少體重、積極治療代謝性症候群等，常被醫師建議用來減少血管性疾病及預防阿茲海默氏症的發生。目前阿茲海默氏症使用 AChEI 或 memantine 治療，或二者併用，或增加精神科藥物，有需要時增加行為治療，在臨床上可達到良好的治療效果。

陸、參考資料

1. Jacobs DM, Sano M, Dooneief G et al: Neuropsychological and characterization of preclinical Alzheimer's disease. *Neurology* 45:957-962, 1995
2. Bassiony MM, Lyketsos CG: Delusions and hallucinations in Alzheimer's disease: review of the Brain Decade. *Psychosomatics* 44:388-401, 2003
3. Hebert LA, Sherr PA, Bienias JL, et al: Alzheimer disease in the U.S. population: prevalence estimates using the census. *Arch Neurol* 60:1119-1122, 2003
4. Larson EB, Shadlen MF, Wang L, et al: Survival after initial diagnosis of Alzheimer disease. *Ann Int Med* 140:501-509, 2004
5. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR, et al: "Mini-mental state": a practical method of grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12:189-198, 1975
6. Scarpini E, Scheltens P and Feldman H: Treatment of Alzheimer's disease: current status and

- new perspectives. *Lancet (Neurology)* 2: 539-47, 2003
7. Winblad B, Kilander L, Ericsson S, et al: Doneperil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet* 367:1057-1065, 2006
 8. Farlow MR, Tariot P, Hochadel T, et al: Effectiveness and tolerability of high dose(23mg/d) versus standard dose(10mg/d) doneperil in moderate to severe Alzheimer's disease; a 24-week, randomized, double-blind study. *Clin Ther* 32:1234-1251, 2010
 9. Corey-Bloom J, Anand R, Veatch J: A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine of tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychopharmacology* 1:55-65, 1998
 10. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, et al: Galantamine in AD: a 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. *Neurology* 54:2261-2268, 2000
 11. Zhao Q, Janssens L, Verhaeghe T, et al: Pharmacokinetics of extended-release and immediate-release formulations of galantamine at steady state in healthy volunteers. *Curr Med Res Opin* 21:1547-1554, 2005
 12. Wilcock GK, Howe I, Coles H, et al: A long-term comparison of galantamine and doneperil in the treatment of Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 20:777-789, 2003
 13. Auriacombe S, Pere JJ, Loria-Kanza Y, et al: Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease who failed to benefit from treatment with doneperil. *Curr Med Res Opin* 18:129-138, 2002
 14. Erkinluntti T, Kurz A, Gauthier S, et al: Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomized trial. *Lancet* 359:1283-1290, 2002
 15. Reisberg B, Doody R, Stoffler A, et al: Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 348:1333-1341, 2003
 16. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al: Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease already receiving doneperil: a randomized controlled trial. *JAMA* 291:317-324, 2004
 17. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al: A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med* 336:1216-1222, 1997
 18. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al: Vitamin E and doneperil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 352:2379-2388, 2005
 19. Farlow MR, Tariot P, Hochadel T, et al: Disease stage severity at baseline influenced progression rate in a 48-week selegiline Alzheimer's disease treatment trial. *Neurology* 52 (suppl 2):S172-S173, 1999
 20. Solomon PR, Adams F, Silver A, et al: Ginkgo for memory enhancement: a randomized controlled trial. *JAMA* 288:835-840, 2002

藥物安全資訊

撰稿：官政秀藥師；校稿：楊淑瑜組主任

壹、FDA 回顧降血糖藥品 saxagliptin 之心衰竭風險

美國藥物食品管理局（U.S. Food and Drug Administration, FDA）對藥廠要求執行臨床試驗，調查第二型糖尿病治療藥物 saxagliptin 是否與心衰竭有關聯。相關研究的結果刊登在新英格蘭雜誌（New England Journal of Medicine），結果顯示，使用 saxagliptin 會增加心衰竭的住院率，但此研究並沒有發現死亡率或主要的心血管風險，例如心臟病或中風的機率會增加。廠商預計在 2014 年三月前將臨床試驗的結果送到美國 FDA，在那之後美國 FDA 將會進行全面性的分析並且報告新的管理政策。

此時美國 FDA 將會以新英格蘭雜誌的研究結果來做初步的相關警示資訊。病人不需要停止服用 saxagliptin，但如果有任何問題或疑慮應該立即與醫師討論。醫療相關人員則應照著仿單上的建議事項評估及使用此藥。

貳、本院備藥品項

Onglyza（saxagliptin 5 mg/tab）

Kombiglyze XR（each tablet contains saxagliptin 5 mg and metformin 1000 mg）

參、參考資料

1. Saxagliptin (marketed as Onglyza and Kombiglyze XR): Drug Safety Communication - FDA to Review Heart Failure Risk. US Food and Drug Administration. FDA Safety Information. Available at <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm385471.htm> Accessed 02/20/2014.
2. FDA Drug Safety Communication: FDA to review heart failure risk with diabetes drug saxagliptin (marketed as Onglyza and Kombiglyze XR). US Food and Drug Administration. FDA Safety and Available. Available at <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm385287.htm> Accessed 02/20/2014.

藥物安全資訊

撰稿：官政秀藥師；校稿：楊淑瑜組主任

壹、 Testosterone 對心血管的風險

美國藥物食品管理局（U.S. Food and Drug Administration, FDA）正在調查核准用於男性的睪固酮（testosterone）造成中風、心肌梗塞及死亡的風險。依據最近兩個不同的研究結果之發表文章提到，此類藥品會增加心血管風險。美國 FDA 持續監測此風險並決定重新評估其安全性，同時提供此警訊，且將持續評估兩個研究及其他相關的資料，當評估結果完成時會再公告。

目前美國 FDA 並沒有對睪固酮增加心血管事件的風險下結論，病人不應該在未與醫療人員討論之下自行停藥，而醫療人員應詳細的考慮利弊來決定使用與否，使用過程也應遵守仿單上的資訊。

睪固酮產品只核准用來治療男性缺乏睪固酮，或不足且伴隨有醫療問題，如因基因缺陷或化療導致睪丸無法產生睪固酮，或是因腦結構異常造成控制睪丸產生睪固酮的機制異常。美國 FDA 目前核准的睪固酮產品劑型可分為外用凝膠、經皮吸收貼片（transdermal patch）、經頰吸收（buccal system），及注射劑。

貳、 本院備藥品項

Androgel gel（testosterone 1%, 5g/ package）
Andriol（testosterone undecanoate 40mg/cap）

參、 參考資料

1. Testosterone Products: Drug Safety Communication - FDA Investigating Risk of Cardiovascular Events. US Food and Drug Administration. FDA Safety Information. Available at.
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm384225> Accessed 02/20/2014
2. FDA evaluating risk of stroke, heart attack and death with FDA-approved testosterone products. US Food and Drug Administration. FDA Safety and Available. Available at
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm383904.htm> Accessed 02/20/2014.

