

Guidelines for the Medical Treatment of Patients with Alzheimer's Disease

Guideline Subcommittee of the Taiwan Dementia Society

Abstract-

The prevalence of dementia is approximately 1.7 - 4.3% among aged people in Taiwan, and Alzheimer disease (AD) is the most common cause of dementia. Although three cholinesterase inhibitors and one glutamate NMDA receptor antagonist are available in Taiwan to treat dementia, their insurance reimbursement is strictly regulated and only a small proportion of patients with AD receive medical treatment. A local consensus of and guideline for treatment of dementia is needed in Taiwan. Therefore, the Guideline Subcommittee of the Taiwan Dementia Society summarized the data of cholinesterase inhibitors and glutamate NMDA receptor antagonist for treatment of the patients with AD according to the principles of evidence-based medicine. We have assessed the qualities of studies, levels of evidence, and referred to other guidelines proposed by Western countries. After several panel discussions, we merged opinions from the subcommittee members and proposed a Taiwan consensus.

Key Words: dementia, Alzheimer's disease, cholinesterase inhibitors, NMDA receptor antagonist

From the Guideline Subcommittee of the Taiwan Dementia Society. Mei-Chuan Chou, Min-Fei Chuang, Jong-Ling Fuh, Chia-Wei Hung, Wei-Ju Lee, Chien-Hsun Li, Chia-Fen Tsai, Yuan-Han Yang, Po-Yen Yeh.
Received February 15, 2011. Accepted May 3, 2011.

Correspondence to: Jong-Ling Fuh, MD. Department of Neurology, the Neurological Institute, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan.
E-mail: jlfuh@vghtpe.gov.tw

阿茲海默症藥物治療準則

台灣失智學會準則小組

中文摘要

台灣老年人失智症的盛行率是1.7%到4.3%，其中阿茲海默症是最常見的原因。雖然三種乙醯膽鹼酶抑制劑和N-methyl D-aspartate (NMDA)接受體拮抗劑於台灣均有上市，但是健保給付有很嚴格的規定，只有一小部分阿茲海默氏病人接受治療。因此台灣本土共識的失智症治療準則有其必要性。台灣臨床失智症學會準則小組針對乙醯膽鹼酶抑制劑和NMDA接受體拮抗劑對於阿茲海默症病患的使用，以實證醫學的方式，評估過去文獻的品質、證據等級並參考歐美國家的相關準則，歷經數次討論與意見整合，提出共識。

關鍵字：失智、阿茲海默症、乙醯膽鹼酶抑制劑、NMDA接受體拮抗劑

Acta Neurol Taiwan 2011;20:85-100

前言

台灣65歲以上的老年人口2009年已達10.6%，依之前流行病學的研究數據，失智症的盛行率是1.7%-4.3%⁽¹⁾，依此數據計算，失智症人口可達4-10萬人。因為這些流行病學都是十幾年以前做的，很多人相信真正的數據可能更高。因為失智症所造成的社會、家庭和個人的衝擊十分龐大。

失智症中最常見的疾病是阿茲海默症，它的病因之一目前認為是老化的腦中堆積一些錯誤摺疊(misfolded)的蛋白質，導致腦中氧化和發炎等不正常的變化，進而造成細胞能量缺乏和突觸連結異常

⁽²⁾。目前阿茲海默症之治療，是以乙醯膽鹼酶抑制劑(acetylcholinesterase inhibitors, AChEI)或N-methyl D-aspartate (NMDA)接受體拮抗劑為主，於病況需要時可以合併使用。台灣健保局目前對於這些藥物均有給付，但是對於此類藥物也訂立嚴格的規範，使得目前使用此藥物的病人只占一小部分。台灣臨床失智症學會準則小組針對乙醯膽鹼酶抑制劑或NMDA接受體拮抗劑於阿茲海默症病人的使用，以實證醫學的方式，評估過去文獻的品質、證據等級並參考歐美國家的相關準則，歷經數次討論與意見整合，提出共識。

台灣臨床失智症學會準則小組：周美鵬、莊閔妃、傅中玲、洪嘉蔚、李威儒、李建勳、蔡佳芬、楊淵韓、葉柏延(作者乃依英文姓氏字母排列)

通訊作者：台灣失智學會準則小組

以下將一一介紹這些藥物：

Donepezil

簡介

1996年經美國食品藥品管理局(FDA)核可用於治療輕度至中度阿茲海默症，2006年核可用於重度阿茲海默症病患。台灣上市時間為1998年，目前市場上之商品有：得憶 膜衣錠® [Arcdone film-coated tab]，愛憶欣 膜衣錠® [Aricept film-coated tab]衛采，憶可朗 膜衣錠® [Epalon film-coated tab]南光，腦密腦舒 膜衣錠® [Nomi-Nox film-coated tab]強生，憶尤欣 膜衣錠® [Remecin film-coated tab]瑞士，喜復憶 膜衣錠® [Rewise film-coated tab]聯亞生技，內貝思 膜衣錠® [Nepes film-coated tab]健亞生物科技和憶寧 膜衣錠® [Arin film-coated tab]瑞安大藥廠等其他廠牌。有5毫克及10毫克口服錠劑型。

Donepezil為第二代可逆性乙醯膽鹼酶抑制劑，主要作用為抑制腦中乙醯膽鹼酶的分解，以增加腦中乙醯膽鹼含量。與第一代乙醯膽鹼酶抑制劑(tacrine)相比，donepezil不具肝毒性；又因其主要和腦中乙醯膽鹼酶反應，故不會產生擬膽鹼藥物之副作用。

口服donepezil後，約3至5小時即可達最高血漿濃度(peak plasma concentration)，與血漿中蛋白質的結合率約95%，因其生物高利用率及長藥物血漿半衰期(plasma half-life, 70小時)，每日給藥一次即可。Donepezil主要由肝酵素CYP2D6及CYP3A4代謝，再經腎排出。

Cochrane review和重要巨集分析 (Meta-analysis)

認知功能 (Cognitive function)

2006年Cochrane review分析15筆以輕中度阿茲海默症患者為主之隨機、安慰劑對照的大型臨床研究資料，顯示實驗期間(為期12至52週，平均為24週)，使用donepezil的實驗組患者，其認知功能均較對照組

有明顯進步[3]。以Alzheimer's Disease Assessment Scale cognitive subscale (ADAS-cog)量表評估，使用5mg/day的患者比對照組患者進步約2分(-2.0, 95% CI -2.69 to -1.34, $p < 0.00001$)；使用10mg/day的患者則進步2.8分(-2.8, 95% CI -3.74 to -2.10, $p < 0.00001$)。以Mini-Mental State Examination (MMSE)量表評估，使用5mg/day的患者較使用安慰劑之者進步1.4分(1.44, 95% CI 0.64 to 2.24, $p = 0.0004$)；使用10mg/day的患者則進步1.3分(1.34, 95% CI 0.92 to 1.76, $p < 0.00001$)。Hansen et al.分析八個探討donepezil對認知功能影響的臨床試驗(半數使用5mg，另一半則使用10mg)，實驗組表現均優於安慰劑組⁽⁴⁾。5mg與10mg對改善認知功能的效果近似。Raina et al.分析五個涵蓋輕、中、重度阿茲海默症患者及其他類型失智症患者的臨床試驗，donepezil對認知功能改善僅見於使用10mg/day donepezil的實驗組患者(-2.80, 95% CI -3.28 to -2.33, $p < 0.001$)；以MMSE量表評估，實驗組與對照組無異⁽⁵⁾。

在重度阿茲海默症患者中，有五篇研究在認知功能方面皆是以嚴重失能量表(Severe Impairment Battery, SIB)做為認知功能的評估⁽⁶⁻¹¹⁾。經過donepezil 24-26週治療有進步(10mg: +0.19~+4.7 points, 5mg: +2.5 points)，而安慰劑組則是退步(-2.1 ~ -5.13 points)($p < 0.001$)。特別是在記憶、語言、動作運用(praxis)跟空間視覺有顯著差異。

整體表現 (Global assessment)

Cochrane review顯示，24週內donepezil組之Clinician Interview-Based Impression of Change, plus carer interview (CIBIC-plus)分數均優於對照組 (OR 2.38, 95% CI 1.78 to 3.19, $p < 0.00001$ at 5mg/day; OR 1.82, 95% CI 1.42 to 2.35, $p < 0.00001$ at 10mg/day)⁽³⁾。以Disability Assessment for Dementia (DAD)，Instrumental Activities of Daily Living (IADL)及Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living (ADCS-ADL)評估患者日常生活表現亦以donepezil組較佳。另五個涵蓋輕、中、重度阿茲海默症患者及其他類型失智症患者的臨床試驗中，以

CIBIC-plus量表(-0.45, 95% CI -0.54 to -0.36, $p < 0.001$)及Clinical Dementia Rating Scale (CDR) sum of boxes (CDR-SB)量表 (-0.44, 95% CI -0.65 to -0.23, $p < 0.001$)評估患者整體表現，使用donepezil的實驗組均較對照組有顯著進步。但是在日本Akira Homma等人以donepezil 5mg治療重度阿茲海默症患者24週後，用CIBIC-plus評估雖有較對照組進步，但無統計學上意義($p = 0.149$)⁽⁶⁾。

日常生活功能(Activities of Daily Living)

Cochrane review顯示，donepezil對日常生活功能的某些面向是有助益，多數是使用10mg，但此方面的研究結果仍然不多。

在重度阿茲海默症患者中，有三篇作者使用Alzheimer's Disease Cooperative Study activities of daily living inventory for severe Alzheimer's disease (ADCS-ADL-severe) 評估日常生活功能。其中一篇Winblad et al. 以donepezil 10mg跟對照組比較(95%CI 1.5-9.8; $p = 0.008$)，特別是在語言、空間視覺、大小便功能及穿衣方面有顯著改善差異⁽⁸⁾。另外兩位作者則認為無顯著差異，不管是donepezil 5mg 或 10mg^(6,7)。

此外，在2003年Feldman發表一篇收錄290位中到重度阿茲海默症患者使用donepezil 24週後，對日常功能及照顧者負荷的隨機雙盲試驗⁽¹¹⁾。結論是使用donepezil可以有效減緩失智病人的退化速度，這當中包含病人在啟動、計畫及執行效率；而照顧者所需協助病患維持日常生活功能的時間也較對照組少。

行為症狀 (Behavioral disturbance)

Cochrane review顯示，donepezil對改善失智症相關之精神行為症狀方面效果有限。以巨集分析三筆使用Neuropsychiatric Inventory (NPI)評估精神行為症狀之臨床研究資料，使用10mg/day donepezil 24週之患者，平均NPI分數雖稍有進步 (MD -2.62, 95%CI -4.88 to -0.43, $p = 0.02$)，但其中一研究結果卻顯示安慰劑組之NPI分數較佳。但Hansen所分析的臨床試驗中，其中四個臨床試驗顯示donepezil組患者行為症狀

有進步⁽⁴⁾。

藥物不良反應(Adverse events)及安全性

研究中donepezil組出現過的不良反應如下(發生機率高者在前)：噁心(5% ~ 19%)、腹瀉(8% ~ 15%)、失眠(5% ~ 14%)、感染(11%)、倦怠(fatigue) (3% ~ 8%)、厭食(3% ~ 8%)、頭痛(4% ~ 10%)、眩暈(vertigo) (2% ~ 8%)、食慾不振(3% ~ 8%)、暈厥(syncope) (2%)、無力(asthenia)、肌肉痙攣(3% ~ 8%)、體重減輕(3%)、骨折、躁動(agitation)、焦慮(anxiety)、震顫(tremor)及盜汗(diaphoresis)呼吸中止(apnea)及胃潰瘍等。較常見且被認為和藥物有關的不良反應為噁心、腹瀉、嘔吐、及失眠。此類反應多為短暫出現、程度輕微，且可在服藥數天後自行緩解。隨餐服藥可減少此類不良反應之發生機率。Donepezil組發生機率超過安慰劑組兩倍之不良反應有：眩暈、無力、及暈厥，但該研究認為以上反應與藥物無關⁽¹²⁾。Rogers et al. 於1998年發表之大型臨床試驗結果，donepezil組患者和安慰劑組患者相比，治療期間出現達統計意義之心跳變慢：donepezil組與接受治療前自身基礎心跳數(baseline heart rate)相比，平均每分鐘減少2.26 (10mg/day)至2.65(5mg/day)下；安慰劑組治療期間心跳數僅比基礎心跳每分鐘減少0.09下⁽¹³⁾。但出現心搏過慢(bradycardia, 每分鐘心跳低於50下)比例，兩組並無差異⁽¹⁴⁾。Cochrane review指出，使用10mg donepezil之實驗組比對照組引起較多之不良反應，因而中斷試驗的人數比例約占24% (289/1125 24% 10mg/day vs. 219/1079 20% placebo, OR 1.35, 95% CI 1.11 to 1.65, $p = 0.003$)；使用5mg donepezil而中斷試驗之比例和對照組無異⁽³⁾。

5mg/day和10mg/day之比較

多個為期26週之phase III臨床試驗曾比較不同劑量的donepezil (5mg/day vs. 10mg/day)對患者之助益。研究結果顯示：

1. 兩組患者之整體表現(以CIBIC-plus評估)、CDR-SB及MMSE分數並無差異；
2. 使用10mg/day組，患者之ADAS-cog表現較佳

[Mean Difference (MD)-1.05, 95% CI -1.80 to -0.30, p=0.006]；

3. 使用5mg/day之患者，生活品質滿意度(QoL)較高(MD -8.33, 95% CI -16.23 to -0.44, p=0.04)；

4. 因不良反應而中途退出試驗的比率或不良反應之發生比率，5mg/day組均較10mg/day低。在一項台灣阿茲海默症病人血中donepezil濃度研究發現，長期在較高donepezil濃度的病人，並不一定會使認知功能(MMSE)進步⁽¹⁵⁾。

23mg Donepezil

根據2010年七月所發表的一篇大型隨機雙盲對照試驗⁽¹⁶⁾，美國食品藥物管理局核准donepezil 23mg持續釋放錠使用於中重度的阿茲海默症患。截至文章撰寫完成時，台灣此藥還沒有上市。在這一篇文章1467人(包含台灣三所醫院31人)的試驗中，使用高劑量Donepezil 23mg跟Donepezil 10mg做比較，所有參加者皆已使用12星期以上 donepezil 10mg，以2:1方式隨機雙盲分配。在認知功能方面使用嚴重失能量表評估，經24週治療後，Donepezil 23mg/day與10mg/day分別為+2.6比+0.4 (p < 0.001)有顯著差別。但在整體功能方面，使用CIBIC-plus評估則是4.23比4.29 (p = 0.179)無顯著差別。其他方面評估包含ADCS-ADL是-1.2 比 -1.2 (p = 0.882)及MMSE結果+0.4 比+0.2 (p = 0.244)皆無顯著差別。

值得注意的是，此試驗中如果將中度病患(MMSE 17-20)和重度病患(MMSE 0-16)分開統計，可以發現重度患者使用較高劑量的donepezil 23mg跟一般標準治療劑量10mg在認知及整體功能差異較大，高劑量患者有較佳結果。但中度患者則是沒有顯著差異。

在此試驗中，使用donepezil 23mg這組有較高退出比例(30.2%比17.9%)。在治療期間的急性不良反應中，23mg與10mg分別有73.7%及63.7%，但被歸因於因治療所引起則是23mg較高(31.3%比18.0%)。最常見歸因於治療的副作用有：噁心(6.1%)，嘔吐(5.0%)及腹瀉(3.2%)，體重下降7%以上的比例也較10mg高(8.4%比4.9%)。需注意在23mg治療組中，如果病患

體重低於55公斤，發生治療期間的急性不良反應的比例較高。

單一臨床試驗結果

Geldmacher追蹤1,115名曾參與過隨機雙盲安慰劑比較臨床試驗之阿茲海默症患者，曾使用5mg/day或更高劑量之donepezil患者，相較於被隨機分配至安慰劑組的患者，可延後被家人送至養護機構的時間(平均晚21.4個月)⁽¹⁷⁾。

Courtney於2004年發表初始收治565位患者之AD2000研究，其結果顯示：長期使用donepezil (60週至216週)雖能稍稍改善患者在MMSE量表及basic activities of daily living (BADLS)量表之表現，但對減少機構安置、延緩失能狀態、改善精神行為症狀、減輕照顧者心理壓力及所耗費時間、和節省照護費用等，均無幫助⁽¹⁸⁾。

結 論

Donepezil用於阿茲海默氏症患者的建議如下：輕、中度之阿茲海默症患者，使用12週、24週或52週之donepezil，均有助改善認知功能及整體表現(class I, level of evidence A)。每天使用10mg donepezil的效果雖稍稍優於5mg，但衡量10mg/day會造成不良反應之機率較高，醫師應視臨床狀況斟酌使用劑量。

在治療重度阿茲海默症病患上，同樣有助於改善病患的認知及整體功能(class I, level of evidence A)，10mg效果略優於5mg，在日常生活行為也略有幫助(class IIa, level of evidence A)；但在精神行為方面則是沒有差別。

Rivastigmine

簡介

Rivastigmine為carbamate的衍生物，作用為膽鹼酯酶(acetyl- and butyryl-cholinesterases)之抑制劑(pseudo-reversible inhibitor)，血漿中半衰期約為1小

時，與血漿中蛋白質的結合率約40%，並可以容易地穿過血腦障壁。在人體內主要經過腎臟排除，只有<1%經由糞便排除。2000年於台灣上市的為諾華藥廠「憶思能」(Exelon®)，口服有四種劑型(1.5、3.0、4.5或6.0毫克)。另有口服溶液劑型和貼片劑型(有兩種劑型為4.6mg/24 hours) (國外藥物試驗使用的貼片劑型為：10-cm²: 9.5mg/24 hours; 20-cm²: 17.4mg/24 hours)⁽¹⁹⁾。目前台灣核准的rivastigmine藥物還包括晟德藥廠理曼提內服液劑(Rivast Oral Solution)和復憶能膠囊 4.5 毫克(Revelin Capsules)以及諾華藥廠之憶思能液劑。

Cochrane review和重要巨集分析(Meta-analysis)

在2009 Cochrane review⁽²⁰⁾分析9個臨床試驗包含4775名輕到中度阿茲海默症病患中(MMSE:10~26)顯示，高劑量的rivastigmine (每天6至12毫克)於26週後的追蹤，在認知能力方面使用ADAS-cog量表評估與對照組比較有2分的進步(weighted mean difference(WMD) -1.99, 95%CI -2.49 to -1.50, $p<0.00001$, on an intention-to-treat basis) (Class I, level of evidence A)。若使用MMSE評估，在其中5個臨床試驗中則有0.82分的進步(WMD 0.82, 95%CI 0.56 to 1.08, $p<0.00001$)與上述結論類似(Class II, level of evidence A)；在日常生活能力方面，在高劑量的rivastigmine組用PDS (Progressive Deterioration Scale)評估，在12週、18週、26週追蹤均發現有進步(WMD:1.08, 1.90, 2.15; $p=0.02$, 0.0001, <0.0001)。在整體評估部分，使用CIBIC-Plus或AD Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change (ADCS-CGIC) 發現，與對照組比較後也有進步(OR 0.66, 95% CI 0.55 to 0.79, $p<0.00001$)。在低劑量的rivastigmine (每天1至4毫克)組，於26週後的追蹤，於認知能力方面使用ADAS-cog量表評估與對照組比較有0.84分的進步(WMD -0.84, 95%CI -1.48 to -0.19, $p=0.01$)；使用MMSE評估則有0.43分的差距(95%CI 0.08 to 0.78, $p=0.02$)；在整體評估部分使用CIBIC-Plus或ADCS-CGIC 發現與對照組比較後也有

進步(OR 0.71, 95%CI 0.55 to 0.93, $p=0.01$)；在日常生活能力方面則無差異。(Class I, level of evidence A)

在另一篇2008年巨集分析中⁽²¹⁾，不論何種劑量的rivastigmine一起分析，在其中4篇對於輕到中重度阿茲海默症病患(MMSE:10~29)，使用ADAS-cog於26週至52週的評估中，發現與對照組比較雖有高的異質性，但有顯著的進步(WMD:-3.91, 95%CI -5.48 to -2.34, $p<0.001$) (Class I, level of evidence A)。但是在使用MMSE評估的其中3個臨床試驗中，並無統計上顯著差異，並有高的異質性(WMD: -0.04, 95%CI -1.28 to 1.20, $p=0.95$) (Class II, level of evidence A)。在整體評估方面，5個臨床試驗使用CIBIC-plus發現與對照組也有顯著差異(WMD:-0.36, 95%CI -0.45 to -0.27, $p<0.001$)，但是在使用PDS評估日常生活能力時則與對照組無差異。(Class I, level of evidence A)

在一篇針對病程快速與較緩慢進展阿茲海默症患者的巨集分析研究中⁽²²⁾，發現rivastigmine (每日最大劑量12mg)對於病程快速進展病患(ADAS-cog於26週內增加4分以上)的認知功能助益較大($p=0.029$)。(Class I, level of evidence A)。

其他單一臨床試驗結果

在一52週(前26週雙盲，安慰劑對照；後26週open-label全部用rivastigmine每天6-12 mg)的研究⁽²³⁾中發現，早期治療的輕中度阿茲海默症病患，在52週的追蹤，比一開始安慰劑組有比較好的認知功能，以ADAS-cog評估有平均1.4分的差別 ($p<0.05$)。在另一類似方法的研究當中⁽²⁴⁾，評估中重 (Global Deterioration Scale (GDS ≥ 5))的阿茲海默症病患中也發現類似的結果。在追蹤52週時評估早期治療的病患和一開始用安慰劑26週後，再換成rivastigmine的病患使用ADAS-cog評估有4.3分的差距($p<0.05$)。(Class I, level of evidence B)

在更長期使用rivastigmine方面，於一輕中度阿茲海默症病患 (MMSE:10~26) 一開始26週雙盲安慰劑對照試驗之後，open-label追蹤5年的研究中⁽²⁵⁾，發現約25%病人可以在5年時持續使用較高劑量(每日

6~12mg)的rivastigmine。這些病患中有三分之二在一開始是使用rivastigmine而非安慰劑，在脫離研究的病患中，9個月後就沒有因為副作用而退出的病人。作者認為rivastigmine長期使用是可以被適應的，且提早使用似乎有好處。(Class IIa, level of evidence B)

藥物不良反應及安全性

Rivastigmine的不良反應大都發生在劑量增加期間，常見的不良反應和安慰劑比較包括噁心(44.8% vs 11.4%)、嘔吐(27.8% vs 4.3%)、頭暈(21.2% vs 9.2%)、食慾缺乏(16.6% vs 2.5%)、頭痛(16% vs 6.5%)、腹痛(11.2% vs 3.1%)、倦怠(9.7% vs 3.2%)、抑鬱(6.3% vs 1.5%)⁽²⁶⁾。與安慰劑比較其中最常發生為嘔吐(RR= 6.06)，食慾缺乏 (RR =5.34) 次之。在上述2009 Cochrane review中，高劑量rivastigmine (每天6至12毫克)在劑量增加期間或26週的追蹤，與安慰劑組比較皆有較高的不良反應發生率(劑量增加期間：OR= 2.96， $p<0.00001$ ；26週：OR= 2.49， $p<0.00001$)。在使用低劑量rivastigmine (每天1至4毫克)則無此狀況。在高劑量與低劑量rivastigmine與安慰劑發生不良反應的風險上，在高劑量組有顯著的差異(12.4%，OR= 1.88， $p<0.0001$)。在發生不良反應導致無法繼續服用藥物在高劑量組與安慰劑比較下亦有顯著的差異(OR= 2.73， $p<0.00001$)。

在台灣的經驗，根據一篇264位病患的前瞻性上市後觀察型研究⁽²⁷⁾中指出，61.3%的病患至少發生一種不良反應，最常見的為頭暈(5.5%)，睡眠障礙(5.1%)，食慾缺乏(4.0%)，便秘(4.0%)，嘔吐(4.0%)，噁心(3.6%)。在使用的劑量方面為每天3毫克到12毫克，最常見的劑量是每天9毫克。

Rivastigmine貼片

在貼片劑型方面，10cm²貼片(9.5 mg/24hours)和高劑量口服rivastigmine (每天6至12毫克)在一24週的研究中⁽²⁸⁾，不論在認知功能，日常生活能力，行為異常，及整體評估上結果皆無差異。在比較20cm²和10cm²貼片時也發現在認知功能，日常生活能力，行為異常，及整體評估上結果皆無差異。在不良反應

方面，20cm²貼片比10cm²貼片更易出現不良反應(OR 1.90， $p=0.0001$)，但是在嚴重不良反應、無法繼續使用藥物及死亡數皆無差異；比較口服高劑量rivastigmine與10cm²貼片則發現貼片有較少的不良反應(OR 0.59， $p=0.002$)，但是在嚴重不良反應、無法繼續使用藥物人數及死亡人數皆無差異⁽²⁸⁾。另外在一較長期open-label 研究中⁽²⁹⁾，口服與貼片劑型rivastigmine 24週雙盲試驗後全部使用20cm²貼片(17.4mg/ 24hours)再追蹤28週發現，其中少於2.5%病患發生噁心，少於1.9%發生嘔吐，其他並無非預期安全性疑慮發生。在貼片引發的皮膚反應方面，使用5cm²貼片約有23.2%發生皮膚反應，10cm²貼片為48.6%；嚴重的皮膚反應在5cm²貼片為1.8%，在10cm²貼片為10.4%；因為皮膚反應無法繼續使用藥物在5cm²貼片為0.5%，10cm²貼片為2%⁽²⁸⁾。使用口服rivastigmine患者若要轉換到貼片劑型時，在已經使用高劑量(每天6至12毫克)口服rivastigmine者可以直接轉換到10cm²貼片(9.5 mg/24hours)，若在使用較低劑量(每天少於6毫克)者，建議先使用低劑量貼片(4.6 mg/24hours)至少4週，再轉換到10cm²貼片(9.5 mg/24hours)⁽³⁰⁾。(Class II, level of evidence A)

結 論

Rivastigmine用於阿茲海默氏症患者的建議如下：

在輕中度或是中重度的阿茲海默症病患中(MMSE:10~29)，使用rivastigmine不論高劑量(每天6至12毫克)或低劑量(每天1至4毫克)都對認知功能和整體評估有所幫助，且高劑量(每天6至12毫克)的效果較為明顯(class I, level of evidence A)。在日常生活能力方面則需要高劑量(每天6至12毫克)才較能預期有顯著的進步(class I, level of evidence A)。對於若是病程進展速度較快者(ADAS-cog於26週內增加4分以上)，在認知功能方面助益會較病程緩慢進展者為大(class I, level of evidence A)。另外早期治療對於認知功能應該有益處(class IIa, level of evidence B)。

Galantamine

簡介

Galantamine (也稱為galanthamine)，是一種由石蒜科植物(Amaryllidaceae)及喇叭水仙(daffodil)球莖萃取而來的三級生物鹼，做為選擇性、可逆性及競爭性之乙醯膽鹼酶抑制劑。目前來源多用合成。此外，它對於尼古丁型膽鹼受體 (nicotinic acetylcholine receptors; nAChRs)有異位調節作用(allosteric modulation)，能促進乙醯膽鹼的作用，因而加強膽鹼性傳導。

Galantamine口服藥物會經胃腸快速吸收，口服單一劑量8 mg，在1.2小時後達最高血漿濃度，排除半衰期為7-8小時，約75%之galantamine主要在肝臟透過CYP2D6及CYP3A4進行代謝。重度肝功能不全之病人不建議使用。

Galantamine於2001年6月取得美國食品藥品管理局用於治療輕中度阿茲海默症的許可。目前在台灣上市的有Reminyl®利憶靈(Janssen-Cilag嬌生公司楊森大藥廠)、欣憶膜衣錠(Remember® Genovate 健亞生技)和“台灣神隆”葛蘭他命(Galantamine Hydrobromide®台灣神隆)。Reminyl®有兩大口服劑型，一為膜衣錠(Film coated tablet)有4、8、12mg；另一為持續性藥效膠囊劑(Prolonged Release capsule, PR)有8、16、24mg。膜衣錠須每天給藥兩次。持續性藥效膠囊只須每天一次。目前台灣市面上Reminyl PR有8及16mg使用。

Cochrane review和重要巨集分析 (System review or Meta-analysis)

2006年 Cochrane review⁽³¹⁾針對galantamine使用於阿茲海默症及輕度認知功能障礙(mild cognitive impairment)的病患分析10個隨機控制藥物試驗⁽³²⁻³⁸⁾，共包含6805名受試者，治療組為輕度至中度的阿茲海默症患者及輕度認知功能障礙，MMSE最低為10~12分及最高22~25分。

在認知功能評估中，其中有8篇研究顯示，

ADAS-cog方面，以galantamine治療在所有劑量(8~32 mg/day)達到有意義地降低；以6個月的治療期比起3個月有較大的效益。效益的點估計(Point estimate of effect)在劑量8 mg/day較低，但在16~36 mg/day則相當。以galantamine 24 mg/day為例，治療6個月，ADAS-cog可降低3.1分(95% CI 2.6-3.7, k=4, intention-to-treat sample)。

在整體表現評估量表方面，整合了8篇研究結果顯示，以galantamine除8mg/day之外所有劑量治療，有比較高比例的個案有意義地進步或維持不變。Galantamine治療勝算比(ORs)的信賴區間在16至36 mg/day此治療劑量範圍是重疊的。以intention-to-treat分析，點估計值為1.6 - 1.8。

日常生活活動方面，僅有一篇文獻探討。以intention-to-treat分析，ADCS-ADL分數有意義地比較少下降，在16 mg/d為3.1分(95% CI 1.6-4.6); 24 mg/d為2.3分(95% CI 0.6-4.0)。

失能評估方面，有一個試驗報告3個月的效益，有兩個試驗報告6個月的效益。經觀察案例(observed case)及intention-to-treat分析，使用galantamine 24-32 mg/day在3個月後有統計上顯著的效益，與基礎比較的改變量(change from baseline)為4.8分(95% CI 2.1-7.6, intention-to-treat)。經觀察案例(observed)及intention-to-treat分析，在使用6個月後也有統計上顯著的效益。與基礎比較的改變量在24 mg/day為3.7分(95% CI 1.4-6.9, intention-to-treat)，32 mg/day為3.5分(95% CI 0.5-6.5, intention-to-treat)。

Cochrane review總結：galantamine使用16mg/day以上可維持或改善輕度和中度的阿茲海默症患者認知功能及整體表現至少六個月，但在日常生活及行為方面的證據相對較為不足。

另外在一篇2008年的巨集分析中⁽³⁹⁾，收集10個galantamine治療輕度到中度阿茲海默症病人 (MMSE 10-24)的隨機控制的臨床試驗共3997人^(32-38,40)。在認知功能方面，以總結評估加權平均差異值(WMD)的方式分析7個臨床試驗，發現galantamine 24 mg/day在ADAS-cog的改善上是有統計顯著意義的(p<0.001)。在輕中度阿茲海默症病人，小計(subtotal)加

權平均差異值(WMD)是-2.45(95% CI -3.48 ~ -1.42)；在阿茲海默症及血管性失智症(Vascular dementia)病人，加權平均差異值是-2.70 (95% CI -3.95 ~ -1.45)。在整體表現方面，以總結評估相對風險(RR)的方式分析4個臨床試驗，發現galantamine 24 mg/day在CIBIC-plus的影響(改善或穩定)是有統計顯著意義的。在輕度至中度阿茲海默症病人上，小計相對風險是1.22 (95% CI 1.12~1.33, $p < 0.001$)；在阿茲海默症及血管性失智症病人，小計相對風險是1.25 (95% CI 1.08 ~ 1.45, $p = 0.002$)。在以總結評估加權平均差異值(WMD)的方式分析，galantamine 24 mg/day在ADCS-ADL及DAD的改善上共5篇，發現都是有統計顯著意義的。ADCS-ADL的WMD是1.84 (95% CI 0.68~ 3.00, $p = 0.002$)；DAD的WMD是4.20 (95% CI 2.18~6.22, $p < 0.0001$)。

Galantamine的最適劑量

Stephen A.等學者在2009年發表一篇galantamine五個月隨機控制的臨床試驗的事後分析研究(post hoc analysis) 評估galantamine每天16及24mg在輕度及中度阿茲海默症病患的效益及安全性($n=838$ 人)⁽⁴¹⁾，將阿茲海默症病患依照MMSE分數分為兩個次群體(subgroup)，輕度阿茲海默症組的MMSE分數大於18分，中度阿茲海默症組的MMSE分數為10至18分，療效評估包括ADAS-cog及治療反應(ADAS-cog維持(≥ 0 分改善), 改善 ≥ 4 分及改善 ≥ 7 分)。結果發現就ADAS-cog改變量而言，在輕度阿茲海默症，不論以galantamine 16 mg/day或24 mg/day治療，兩者的平均ADAS-cog改變量都有顯著的改善($p < 0.001$)，安慰劑組並無顯著的改變。在中度阿茲海默症，galantamine的劑量只有在24 mg/day達顯著的改善($p=0.018$)，但在16 mg/day則未達顯著改善($p=0.764$)，而安慰劑組有顯著的退步($p < 0.001$)。在治療反應方面，以galantamine 16 mg/day治療，在輕度及中度阿茲海默症分別有76%及52%使ADAS-cog維持或改善；以galantamine 24 mg/day治療，在輕度及中度阿茲海默症分別有69%及61%使ADAS-cog維持或改善，而安慰劑組僅有55%及28%。 $(p < 0.05)$ 。此篇研究顯示就輕度阿茲

海默症而言，galantamine 16 mg/day是最適劑量，若以galantamine 24 mg/day治療並無更佳的療效。就中度阿茲海默症而言，以galantamine 24 mg/day治療，可得到比galantamine 16 mg/day更好的益處。

Galantamine的緩釋劑型

Brodsky H.等學者於2005年發表一隨機雙盲的多國多中心臨床試驗，研究galantamine的持續性藥效膠囊(Prolonged-release capsule, PRC) 對於輕度至中度阿茲海默症病患療效及耐受性⁽³⁸⁾。共有971位受試者參與試驗，隨機分派至galantamine PRC組(共320人)、galantamine一般劑型組(共327人)及安慰劑組(共324人)，初始劑量為8 mg/day維持四週，然後每四週增加8 mg/day直到最大劑量為16或24 mg/day，總共治療六個月。此研究發現galantamine一般劑型及galantamine PRC對於ADAS-cog/11分數與ADCS-ADL的改善皆優於安慰劑組，但在NPI及CIBIC-plus 則未達顯著意義。galantamine PRC組的不良事件發生率和種類及退出試驗和galantamine一般劑型相當。galantamine的持續性藥效膠囊使用劑量為16或24 mg/day(每天一次)，在輕度至中度阿茲海默症病患之療效及耐受性和galantamine一般劑型(每天二次)相當。此研究的事後分析比較發現雖然galantamine兩種劑型發生噁心的病患比例及每天發生次數沒有差別，但galantamine的持續性藥效膠囊組發生噁心的平均天數比例顯著少於galantamine一般劑型組。(18.4% vs. 38.0% ; $p = 0.014$)。此外，在有出現噁心或嘔吐的受試者使用止吐劑的比例，galantamine的持續性藥效膠囊組也顯著優於galantamine一般劑型組(33.3% vs. 53.4% ; $p = 0.028$)。

其他隨機控制的臨床試驗(Randomized-Controlled Trial)

Galantamine的長期治療效果

在2003年 Blesa R.等發表一篇統整2個長期試驗(12個月)的事後分析研究⁽⁴²⁾，評估galantamine 24 mg/day在中重度阿茲海默症病人(ADAS-cog > 30 及MMSE ≤ 14 兩組群)的效益。在ADAS-cog > 30 組，共

有165人(治療vs.對照組 n=69 vs.96)；MMSE \leq 14組，共有72人(26 vs.46)。結果發現在ADAS-cog $>$ 30組群中，治療組12個月後ADAS-cog維持和改善的比例是51%，治療組是13% (p $<$ 0.001)；而在MMSE \leq 14組群中，治療組12個月後ADAS-cog維持和改善的比例是48%，治療組是4% (p =0.001)。在兩組群裡，ADAS-cog的治療差異(治療vs.對照組)總計約達10分。以DAD來評估功能性時，在ADAS-cog $>$ 30組群中，治療組顯著優於對照組(-6.3 vs. +20.3分，p $<$ 0.001；維持或改善率 39 vs.12%，p=0.001)。而在MMSE \leq 14組群中，治療組雖也優於對照組，但未達統計意義。

以目標達成測量(Goal Attainment Scaling, GAS) 為主要療效評估的臨床試驗

雖然乙醯膽鹼酶抑制劑在阿茲海默症病患的療效統計達顯著意義，但其臨床意義仍備受爭議。在2006年Rockwood等學者發表一篇VISTA(Video-Imaging Synthesis of Treating Alzheimer's disease)研究，便以目標達成測量(Goal Attainment Scaling, GAS)為主要療效評估來解決此爭議⁽⁴³⁾。這是一個別化的療效評估工具，設定觀察的目標後，在整個試驗過程便遵循此規則。此研究徵召輕至中度阿茲海默症個案 (MMSE 10-25及ADAS-cog \geq 18)共130人，先隨機分派為治療組及安慰劑組，治療組以galantamine (16 or 24 mg/day) 治療4個月，在雙盲時期結束後，再開放所有受試者接受galantamine治療4個月。主要療效評估是看目標達成測量分數；次級療效評估包括ADAS-cog, CIBIC-plus, DAD及照顧者負荷程度(Caregiving Burden Scale, CBS)。以效應值 (effect sizes)，即標準反應平均值(standardized response means, SRM)及p值來評估療效。在intention-to-treat分析，治療組醫師評分的GAS分數相對於安慰劑組顯著有較多的改善(改變4.8分 \pm 9.6 vs. 0.9 \pm 9.5, SRM=0.41, p =0.02)；而病人-照顧者評分的GAS分數在治療組也有類似的改善(改變4.2分 \pm 10.6)，但比較對照組並無統計意義(改變2.3分 \pm 9.0, SRM=0.20, p =0.27)。在次級療效評估方面，ADAS-cog及CIBIC-plus達顯著意義 (SRM=-0.36, p=0.04及SRM=-0.40,

p=0.03)；但DAD及CBS 未達顯著(SRM=0.28, p=0.13及SRM=-0.17, p=0.38)。

Galantamine在亞洲族群的臨床試驗

在2004年Suh等學者發表一篇在韓國進行的三種不同劑量的galantamine臨床試驗，徵召輕至中度阿茲海默症病患(MMSE-K 10-22及ADAS-cog/11-K \geq 14)共234人，隨機分派為三組，分別接受為期16週的galantamine 8mg, 16 mg 或 24 mg/day治療⁽⁴³⁾。對照組為社區未治療的輕至中度阿茲海默症病患，共60人。結果發現ADAS-cog/11-K與治療劑量存在明顯的劑量－反應關係(dose-response relationship)，治療組的平均改善分數為3.7至5.6分，而對照組退步4.7分 (p $<$ 0.001)。三個治療組在DAD-K, BEHAVE-AD-K及CIBIC-plus-K 方面也有顯著地改善(p $<$ 0.001, p $<$ 0.005, and p $<$ 0.001)。

Galantamine使用於重度阿茲海默氏症病患的證據

關於galantamine使用於重度阿茲海默症病患的證據目前僅有一個隨機控制的臨床試驗，即SERAD研究⁽⁴⁴⁾，收案對象為安養院的病患，診斷為隨機控制的臨床試驗，MMSE為5-12分，其平均年齡84歲，總共收案407人。受試者隨機接受六個月galantamine (24mg/day)治療(207人)或安慰劑(200人)，以嚴重失能量表及最小數據集－日常生活能力量表(minimum data set-activities of daily living, MDS-ADL) 分別評估認知功能及日常生活功能，結果顯示galantamine 組平均嚴重失能量表評分增加了1.9分，而安慰劑組降低了3.0分(p=0.006)。兩組平均最小數據集－日常生活能力量表評分分別降低了1.2分和1.6分 (p=0.383)。在嚴重失能量表評估中，galantamine組在記憶、動作運用和視覺空間能力等項目均顯著優於安慰劑組。galantamine組和安慰劑組分別有88%和89%的患者發生了不良事件(多為輕至中度)，兩組死亡的比例分別為4%和11%。此研究顯示galantamine 可安全地應用於老年重度阿茲海默症患者，並可改善其認知功能，和改善部份日常生活能力。

藥物不良反應及安全性

上市前臨床試驗最常見的副作用(8~32 mg/day, 發生率 $\geq 5\%$ 且是安慰劑組發生頻率的兩倍)為噁心(17~44%)、嘔吐(7~26%)、厭食(4~20%)、頭痛(dizziness) (4~19%)、腹瀉(2~19%)、激動(6~15%)、頭痛(5~15%)、體重降低(4~12%)、腹痛(7~11%)、嗜眠(8%)、疲倦及消化不良等。女性及低體重者較易觀察到噁心、嘔吐及厭食。其它常見副作用(發生率 $\geq 5\%$ 且發生頻率大於等於安慰劑組為感冒症狀(4~13%)、泌尿道感染(7%)、憂鬱(5~6%)、跌倒(6%)。震顫(5%)為一種不常見的治療相關性副作用。亦曾觀察到昏厥及罕見的重度心跳過慢。緩釋膠囊所發生的副作用在機率及本質上與錠劑所見者相同。

在亞洲人種方面,在2004年Suh等學者發表在韓國進行的臨床試驗⁽⁴³⁾,以galantamine 8, 16及24 mg/day治療輕中度阿茲海默症病人,發現較常見的副作用是頭暈(14.5%)、噁心(11.8%, $p = 0.044$)、頭痛(10.5%)、體重降低(5.5%)及厭食(5.5%)。

在2006年Cochrane review分析安全性後,指出腸胃副作用是顯著較多的,而且與劑量相關⁽⁴⁵⁾。如噁心的OR值在16 mg/day是2.9 (95% CI= 1.7-5.3),在32 mg/day是4.6 (95% CI =3.0-7.0)。3個月與6個月的結果相當。另外在6個月期間, ≥ 16 mg/day的治療組較有可能因副作用而中斷;而在3個月期間, ≥ 24 mg/day的治療組較有可能因副作用而中斷。

在2008年的巨集分析中⁽³⁷⁾,得出5個顯著的害處(harms):厭食(RR, 3.41, 95% CI 2.36-4.93),體重降低(RR, 3.29),嘔吐(RR, 3.27),噁心(RR, 2.84),頭暈(RR, 1.90)。因副作用而退出的比率在治療組是8~54%,而對照組是4~17%。嚴重副作用的比率在兩組間並無重要差異。

這些副作用大部份發生於劑量調整期間。噁心及嘔吐,這兩種最常見的副作用,大部份病人的持續時間少於一星期且大都僅有一次。

結 論

Galantamine用於阿茲海默氏症患者的建議如

下:

在輕到中度或是中重度的阿茲海默症病患中(MMSE: 10~25),使用galantamine 16~36 mg/day都對認知功能及整體表現評估有所幫助(Class I, level of evidence A)。其中,16和24 mg/day對輕度阿茲海默症病患,在認知功能改善的療效是相當的;而只有24 mg/day對中度阿茲海默症病患,在認知功能改善的療效較有顯著(Class I, level of evidence B)。在日常生活活動方面使用16~24 mg/day即有所助益,但在功能評估方面則需要24~32 mg/day (Class I, level of evidence A)。另在目標達成評量方面使用16~24 mg/day可能有所助益(Class IIa, level of evidence B)。另外值得注意的是,在東方族群或某些病人身上,使用8 mg/d即可發現對認知功能有所幫助(Class IIa, level of evidence B)。而在藥物安全性方面,腸胃副作用是顯著較多的,而且與劑量相關。使用 ≥ 16 mg/d即有可能因副作用而提前在6個月內中斷治療; ≥ 24 mg/day即有可能因副作用而提前在3個月內中斷治療(Class I, level of evidence A)。

Memantine

Memantine是一種中低親和力的非競爭性NMDA接受器拮抗劑,可以減少興奮性神經傳導物質glutamate對神經細胞的傷害^(43,44)。目前在台灣有憶必佳(Ebixa®) 10mg、威智(Witgen®) 10mg、滅擾(Manotin®) 10mg和益美憶(Evy®)膜衣錠四種廠牌。

輕中度阿茲海默症

使用memantine治療輕中度阿茲海默症病人有輕微的效果,但臨床上的差異不如中重度病人顯著。一隨機雙盲試驗的結果顯示,輕中度阿茲海默症病人(MMSE 10-22)服用memantine 24週後(20mg/天),整體表現優於安慰劑組(CIBIC-Plus進步或維持穩定:memantine組67.3%,安慰劑組50.8%;兩組分數在第4、12、18及24週皆有差異, $p = 0.03$),日常生活功能則和安慰劑組沒有差異。在認知功能上,last observation carried forward (LOCF)和repeated measurements analyses without imputation (MMRM)分析方法皆顯示memantine組表現優於安慰劑組(LOCF:

ADAS-cog和安慰劑組相差1.9分，95% CI -3.1 - -0.6， $t[349] = -2.98$ ， $p = 0.003$ ；MMRM：ADAS-cog和安慰劑組相差1.37分，95% CI -2.3 - 0.48， $t[349] = 2.51$ ， $p = 0.003$ ），觀察案例分析方法顯示memantine組在第8、12及18週優於安慰劑組，但兩組在第24週時無差異（ $t[279] = -1.52$ ， $p = 0.13$ ）。在行為方面也顯示類似的結果（LOCF：NPI和安慰劑組相差3.5分，95% CI -6.2 - -0.8， $t[337] = -2.55$ ， $p = 0.011$ ；MMRM：NPI和安慰劑組相差2.34分，95% CI -4.5 - 0.18， $t[321] = -2.13$ ， $p = 0.03$ ；觀察案例：NPI和安慰劑組相差2.1分，95% CI -4.9 - 0.7， $t[291] = -1.47$ ， $p = 0.14$)⁽⁴⁷⁾。

另一隨機雙盲試驗評估輕中度阿茲海默症病人合併使用乙醯膽鹼酶抑制劑和memantine的效果。將433名長期服用乙醯膽鹼酶抑制劑（donepezil、rivastigmine、galantamine）的輕中度阿茲海默症病人（MMSE 10-22）隨機分為兩組，memantine組每日服用20mg memantine，24週後其整理表現、認知功能、日常生活功能和行為，皆和安慰劑組無差別⁽⁴⁸⁾。

中重度阿茲海默症病人

臨床試驗的結果顯示，使用memantine治療中重度阿茲海默症病人有輕微的效果。2006年Cochrane Database of Systemic Reviews分析三個phase III臨床試驗，中重度阿茲海默症病人（MMSE 3-14）服用memantine 6個月後（20mg/天，24-28週），其認知功能（嚴重失能量表和安慰劑組相差2.97分，95% CI 1.68 - 4.26， $p < 0.00001$ ）、日常生活功能（ADCS ADL-sev⁽⁴⁹⁾和安慰劑組相差1.27分，95% CI 0.44 - 2.09， $p = 0.003$ ）、行為（NPI和安慰劑組相差2.76分，95% CI 0.88 - 4.63， $p = 0.004$ ）及整體表現（CIBIC和安慰劑組相差0.28分，95% CI 0.15 - 0.41， $p < 0.0001$ ）皆優於安慰劑組⁽⁴⁶⁾。其中一個臨床試驗的病人在服用memantine或安慰劑前，已接受過6個月以上的donepezil治療，結果顯示乙醯膽鹼酶抑制劑加上memantine，治療效果顯著優於只用donepezil⁽⁵⁰⁾。目前在台灣、美國和歐洲，memantine僅被核准使用於中重度阿茲海默症的病人。

藥物不良反應及安全性

在memantine的大型臨床試驗中，病人報告的不良反應包括噁心、頭暈、頭痛、激動、意識混亂、腹瀉、便秘和高血壓^(51,52)，但這些不良反應發生的機率和安慰劑組並無差異（表一）^(46,52)。病人因不良反應而中止臨床試驗的比例，memantine組也和安慰劑組差不多⁽⁵²⁾。

結 論

Memantine用於阿茲海默氏症患者的建議如下：

Memantine可改善中重度阿茲海默症病人的整體表現、認知功能、日常生活功能和行為（class I, evidence A），和donepezil併用的效果優於單用donepezil（class I, evidence B）。對輕中度阿茲海默症病人僅能改善整體表現，和乙醯膽鹼酶抑制劑併用的效果沒有優於單用乙醯膽鹼抑制劑（class II, evidence B）。

各國用藥指引

在2001年美國神經學會（American Academy of Neurology, AAN）準則中認為乙醯膽鹼酶抑制劑在輕到中度的阿茲海默症病人上應考慮使用（Standard, Class I evidence）⁽⁵³⁾。在2006年歐洲神經學會聯盟（European Federation of Neurological Societies, EFNS）準則中認為在診斷為阿茲海默症時，在考慮預期的效果和用藥安全性後，即應開始使用乙醯膽鹼酶抑制劑（level A）⁽⁵⁴⁾。2008加拿大醫學會認為乙醯膽鹼酶抑制劑對於輕到中度的阿茲海默症為可以使用的治療選擇（viable treatment option）（I, A）⁽⁵⁵⁾，對於重度阿茲海默氏建議使用乙醯膽鹼酶抑制劑或memantine或是兩者合併使用，預期可以改善或減少認知、日常功能及行為的退化。（class I, level of evidence A），且應持續治療直到證明沒有臨床上的利益（class III, level of evidence C）⁽⁵⁶⁾。但在2008年American College of Physicians（ACP）準則中認為，目前的證據雖然和安慰劑比較起來在許多量表上皆有顯著差異，但是進步幅度在臨床上並不顯著，而認為臨床醫師使用乙醯膽鹼酶抑制劑的決定是個別化（individualized），

建議強度及證據等級分別為 weak recommendation 及 moderate-quality evidence⁽⁵⁷⁾。另外2009年英國 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 準則中指出乙醯膽鹼酶抑制劑只應用於治療中度阿茲海默症(MMSE: 10~20)，但是不應以MMSE 為唯一判斷的依據，需考慮病人的日常生活功能、患病以前的能力和語言能力等⁽⁵⁸⁾。

建議強度

Class I 處置或治療其具有證據及/或經普遍同意者。

Class II 處置或治療其證據有爭議及/或意見分歧者。

IIa 評量其證據/意見傾向有用/有效。

IIb 其有用/有效的證據/意見基礎薄弱。

Class III 處置或治療具有證據及/或經普遍同意其為無用或無效，且在某些情況可能是有害的。

證據等級

A 證據來源為多次隨機臨床試驗。

B 證據來源為單次隨機試驗或多次非隨機研究。

C 專家共識意見。

REFERENCE

- Fuh JL, Wang SJ. Dementia in Taiwan: past, present, and future. *Acta Neurol Taiwan* 2008;17:153-161.
- Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer disease. *N Engl J Med* 2010;362:329-344.
- Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 25:CD001190.
- Hansen RA, Gartlehner G, Webb AP, Morgan LC, Moore CG, Jonas DE. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systemic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging* 2008;3:211-225.
- Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C, Cowan D, Levine M, Booker L, Oremus M. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2008;148:379-397.
- Homma A, Imai Y, Tago H, Asada T, Shigeta M, Iwamoto T, Takita M, Arimoto I, Koma H, Ohbayashi T. Donepezil treatment of patients with severe Alzheimer's disease in a Japanese population: results from a 24-week, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;25:399-407.
- Black SE, Doody R, Li H, McRae T, Jambor KM, Xu Y, Sun Y, Perdomo CA, Richardson S. Donepezil preserves cognition and global function in patients with severe Alzheimer disease. *Neurology* 2007;69:459-469.
- Winblad B, Kilander L, Eriksson S, Minthon L, Båtsman S, Wetterholm AL, Jansson-Blixt C, Haglund A; Severe Alzheimer's Disease Study Group. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet* 2006;367:1057-1065.
- Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Xu Y, Ieni JR, Schwam EM; Donepezil MSAD Study Investigators Group. Efficacy and safety of donepezil in patients with more severe Alzheimer's disease: a subgroup analysis from a randomized, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20:559-569.
- Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subbiah P, Whalen E; Donepezil MSAD Study Investigators Group. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;57:613-620.
- Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Emir B, Mastey V, Subbiah P; Donepezil MSAD Study Investigators Group. Efficacy of donepezil on maintenance of activities of daily living in patients with moderate to severe Alzheimer's disease and the effect on caregiver burden. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:737-744.
- Winblad B, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, Wimo A, Wetterholm AL, Zhang R, Haglund A, Subbiah P; Donepezil Nordic Study Group. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001;57:489-495.
- Rogers SL, Doody RS, Mohs RC, Friedhoff LT. Donepezil

- improves cognition and global function in Alzheimer disease: a 15-week, double-blind, placebo-controlled study. Donepezil Study Group. *Arch Intern Med* 1998;158:1021-1031.
14. Rogers SL, Friedhoff LT. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US Multicentre, Randomized, Double-Blind, placebo-Controlled Trial. *Dementia* 1996;7:293-303.
 15. Yang YH, Wu SL, Chou MC, Lai CL, Chen SH, Liu CK. Plasma concentration of donepezil to the therapeutic response of Alzheimer's disease in Taiwanese. *J Alzheimers Dis* 2011;23:391-397.
 16. Farlow MR, Salloway S, Tariot PN, Yardley J, Moline ML, Wang Q, Brand-Schieber E, Zou H, Hsu T, Satlin A. Effectiveness and tolerability of high-dose (23 mg/d) versus standard-dose (10 mg/d) donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease: A 24-week, randomized, double-blind study. *Clin Ther* 2010;32:1234-1251.
 17. Geldmacher DS, Provenzano G, McRae T, Mastey V, Ieni JR. Donepezil is associated with delayed nursing home placement in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:937-944.
 18. Courtney C, Farrell D, Gray R, Hills R, Lynch L, Sellwood E, Edwards S, Hardyman W, Raftery J, Crome P, Lendon C, Shaw H, Bentham P; AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004;363:2105-2115.
 19. Grossberg GT, Schmitt FA, Meng X, Tekin S, Olin J. Reviews: Effects of transdermal rivastigmine on ADAS-cog items in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2010;25:627-633.
 20. Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD001191.
 21. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C, Cowan D, Levine M, Booker L, Oremus M. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2008;148:379-397.
 22. Farlow MR, Small GW, Quarg P, Krause A. Efficacy of rivastigmine in Alzheimer's disease patients with rapid disease progression: results of a meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;20:192-197.
 23. Farlow M, Anand R, Messina J Jr, Hartman R, Veach J. A 52-week study of the efficacy of rivastigmine in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 2000;44:236-241.
 24. Doraiswamy PM, Krishnan KR, Anand R, Sohn H, Danyluk J, Hartman RD, Veach J. Long-term effects of rivastigmine in moderately severe Alzheimer's disease: does early initiation of therapy offer sustained benefits? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26:705-712.
 25. Farlow MR, Lilly ML; ENA713 B352 Study Group. Rivastigmine: an open-label, observational study of safety and effectiveness in treating patients with Alzheimer's disease for up to 5 years. *BMC Geriatr* 2005;5:3.
 26. Chiu PY, Dai DE, Hsu HP, Lee C, Lin JJ, Kuo HC, Huang YC, Liu YC, Tsai CP. Safety/Tolerability and efficacy of rivastigmine in taiwanese patients with Alzheimer's disease: a prospective post-marketing surveillance study. *Clin Drug Investig* 2009;29:729-738.
 27. Winblad B, Grossberg G, Frolich L, Farlow M, Zechner S, Nagel J, Lane R. IDEAL: a 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease. *Neurology* 2007;69:S14-S22.
 28. Winblad B, Cummings J, Andreasen N, Grossberg G, Onofri M, Sadowsky C, Zechner S, Nagel J, Lane R. A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease--rivastigmine patch versus capsule. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22:456-467.
 29. Grossberg G, Sadowsky C, Frostl H, Frolich L, Nagel J, Tekin S, Zechner S, Ros J, Orgogozo JM. Safety and tolerability of the rivastigmine patch: results of a 28-week open-label extension. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009;23:158-164.
 30. Sadowsky C, Perez JA, Bouchard RW, Goodman I, Tekin S. Switching from oral cholinesterase inhibitors to the rivastigmine transdermal patch. *CNS Neurosci Ther* 2010;16:51-60.
 31. Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;1: CD001747.
 32. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W, Galantamine

- USA-1 Study Group. Galantamine in AD: A 6-month randomized placebo controlled trial with a 6-month extension. *Neurology* 2000;54:2261-2268.
33. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C, Galantamine USA-10 Study Group. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. *Neurology* 2000;54: 2269-2276.
 34. Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a multicentre randomized controlled trial. *BMJ* 2000;321:1-7.
 35. Wilkinson D, Murray J. Galantamine: a randomized, double-blind, dose comparison in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:852-857.
 36. Rockwood K, Mintzer J, Truyen L, Wessel T, Wilkinson D. Effects of a flexible galantamine dose in Alzheimer's disease: a randomised, controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:589-595.
 37. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 2002;359: 1283-1290.
 38. Brodaty H, Corey-Bloom J, Potocnik FCV, Truyen L, Gold M, Damaraju CRV. Galantamine Prolonged-Release Formulation in the Treatment of Mild to Moderate Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 20:120-132.
 39. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C, Cowan D, Levine M, Booker L, Oremus M. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2008 ;148:379-397.
 40. Bullock R, Erkinjuntti T, Lilienfeld S; GAL-INT-6 Study Group G. Management of patients with Alzheimer's disease plus cerebrovascular disease: 12-month treatment with galantamine. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17:29-34.
 41. Stephen A, Bart VB, Shane K, Susanne S. Optimal Dosing of Galantamine in Patients with Mild or Moderate Alzheimer's Disease: Post Hoc Analysis of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Drugs Aging* 2009;26: 231-239.
 42. Blesa R, Davidson M, Kurz A, Reichman M, van Baelen B, Schwalen S. Galantamine provides sustained benefits in patients with 'advanced moderate' Alzheimer's disease for at least 12 months. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003;15: 79-87.
 43. Rockwood K, Fay S, Song X, MacKnight C, Gorman M; Video-Imaging Synthesis of Treating Alzheimer's Disease (VISTA) Investigators. Attainment of treatment goals by people with Alzheimer's disease receiving galantamine: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2006;174:1099-1105.
 44. Suh GH, Yeon Jung H, Uk Lee C, Hoon Oh B, Nam Bae J, Jung HY, Ju YS, Kil Yeon B, Park J, Hong I, Choi S, Ho Lee J; Korean Galantamine Study Group. A prospective, double-blind, community-controlled comparison of three doses of galantamine in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease in a Korean population. *Clin Ther* 2004;26:1608-1618.
 45. Wilkinson DG, Hock C, Farlow M, Van Baelen B, Schwalen S. Galantamine provides broad benefits in patients with 'advanced moderate' Alzheimer's disease (MMSE < or = 12) for up to six months. *Int J Clin Pract* 2002;56:509-514.
 46. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database of Systemic Reviews* 2006;2: CD003154.
 47. Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, Ott BR, Graham SM, Olin JT, McDonald S. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:704-715.
 48. Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, Olin JT; Memantine MEM-MD-12 Study Group. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Alzheimer Res* 2008;5:83-89.
 49. Galasko D, Schmitt F, Thomas R, Jin S, Bennett D, Alzheimer's Disease Cooperative Study. Detailed assessment of activities of daily living in moderate to severe Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2005;11:446-453.
 50. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gregol I, Memantine Study Group. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a random-

- ized controlled trial. *JAMA* 2004;291:317-324.
51. Hogan DB, Bailey P, Black S, Carswell A, Chertkow H, Clarke B, Cohen C, Fisk JD, Forbes D, Man-Son-Hing M, Lanctôt K, Morgan D, Thorpe L. Diagnosis and treatment of dementia: 5. nonpharmacologic and pharmacologic therapy for mild to moderate dementia. *CMAJ* 2008;179:1019-1026.
 52. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C, Cowan D, Levine M, Booker L, Oremus M. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2008;148:379-397.
 53. Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, Kaye JA, Gwyther L, Mohs RC, Thal LJ, Whitehouse PJ, DeKosky ST, Cummings JL. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1154-1166.
 54. Waldemar G, Dubois B, Emre M, Georges J, McKeith IG, Rossor M, Scheltens P, Tariska P, Winblad B. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol* 2007;14:e1-e26.
 55. Herrmann N, Gauthier S. Diagnosis and treatment of dementia: 6. Management of severe Alzheimer disease. *CMAJ* 2008;179:1279-1287.
 56. Qaseem A, Snow V, Cross JT, Jr, Forciea MA, Hopkins R, Jr, Shekelle P, Adelman A, Mehr D, Schellhase K, Campos-Outcalt D, Santaguida P, Owens DK. Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med* 2008;148:370-378.
 57. Dyer C. NICE reiterates that people with mild Alzheimer's disease should not get drug treatment. *BMJ* 2009;12;338:b2413.