失智症的藥物治療

香港醫院藥劑師學會
藥物教育資源中心
蘇曜華藥劑師

老年痴呆症

- 是一種直接影響腦部的疾病
- 大腦皮質退化
- 導致它喪失正常的活動功能
  - 記憶力、判斷力、抽象思考力、推理能力及空間關係等
- 65歲以上人老的發病率高達10%

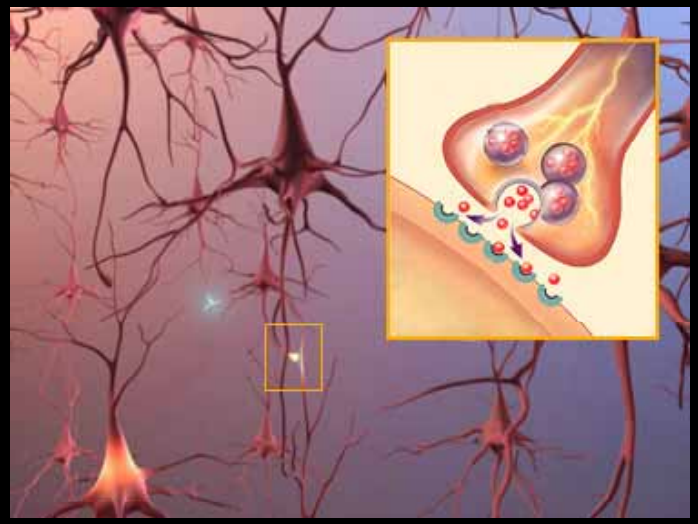
老年痴呆症的種類

一. 70% 是由阿氏痴呆症引起(Alzheimer′s Disease）
   - 原因不明
   - 最先是由一位精神科兼神經病理學家Alois Alzheimer 在1906年發現

二. 由中風引起的 血管性痴呆症 (Vascular Dementia)

三. 由腦積水、腦部感染、甲狀腺分泌不足、藥物中毒及抑鬱症等引起。

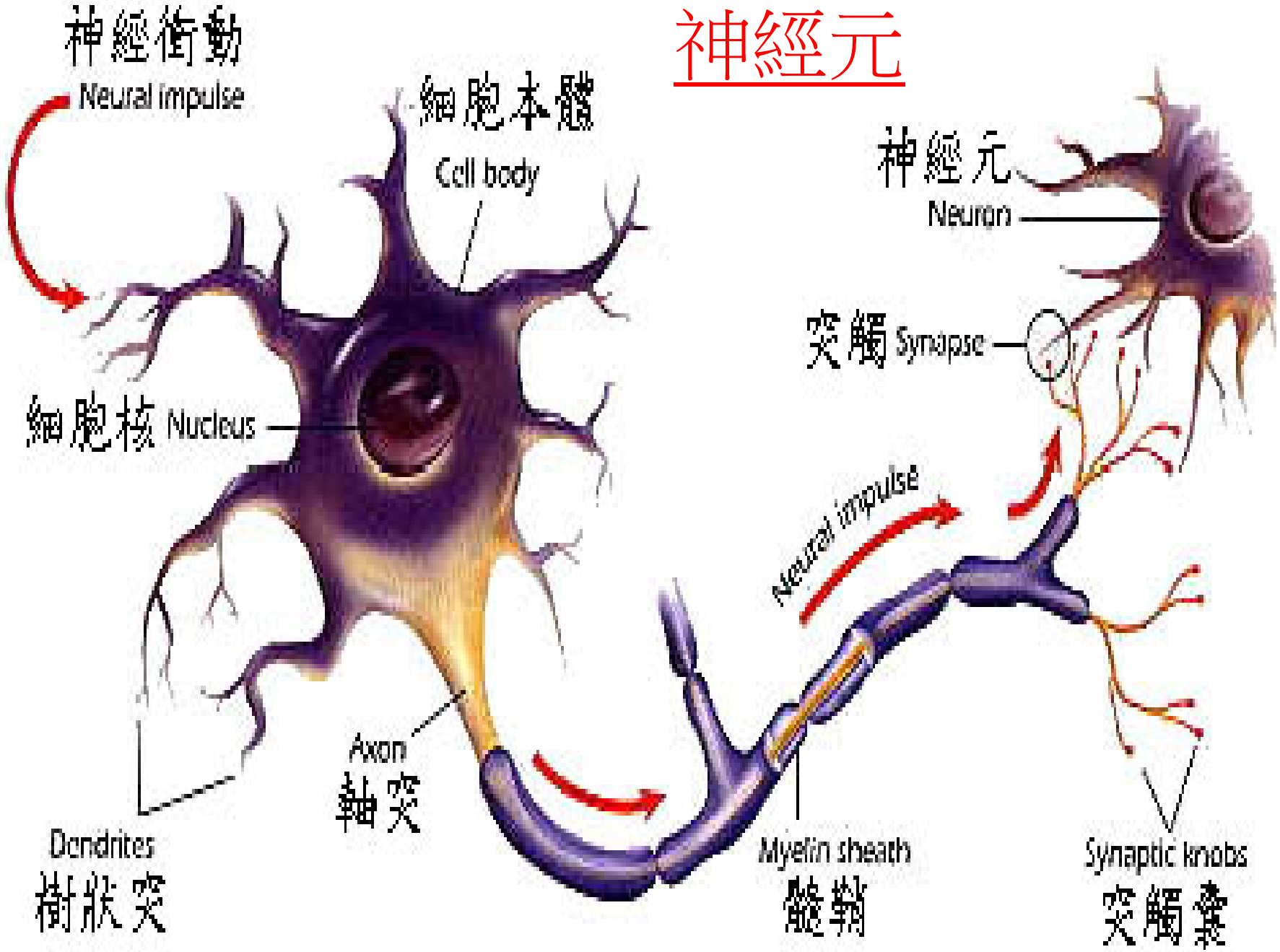
細胞信號



- 神經細胞與另一神經細胞靠神經突觸互相接觸。當神經細胞的電流脈衝傳到神經突觸時，它觸發釋放出一些微量化學物質，稱為神經傳遞物質。

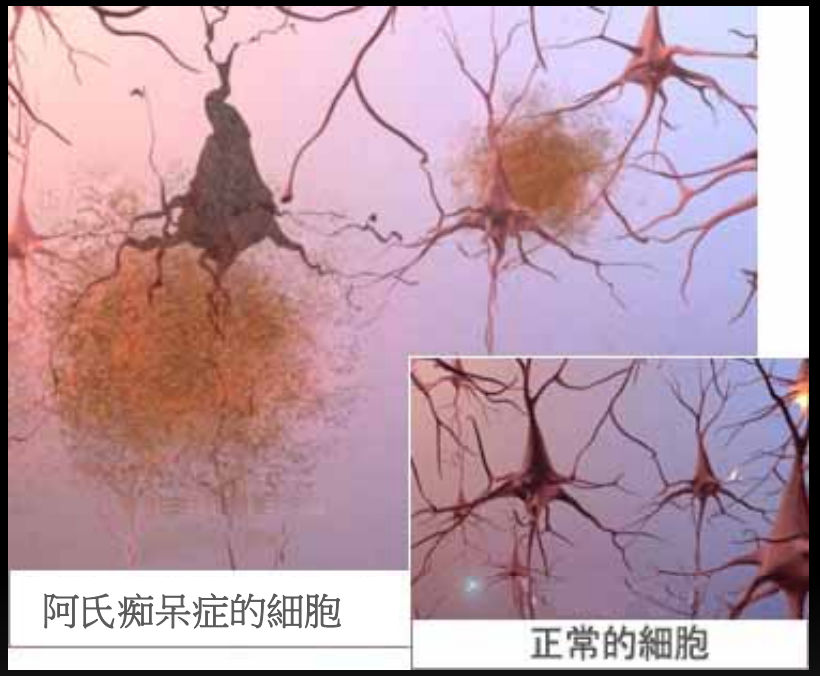
  阿氏痴呆症會破壞神經細胞內的電流脈衝，也會影響神經傳遞物質的活動能力。

神經元


神經衝動
Neural impulse
細胞本體
Cell body
神經元
Neuron
突觸 Synapse
細胞核 Nucleus
Neural impulse
Axon
軸突
Dendrites
樹狀突
Myelin sheath
髓鞘
Synaptic knobs
突觸囊

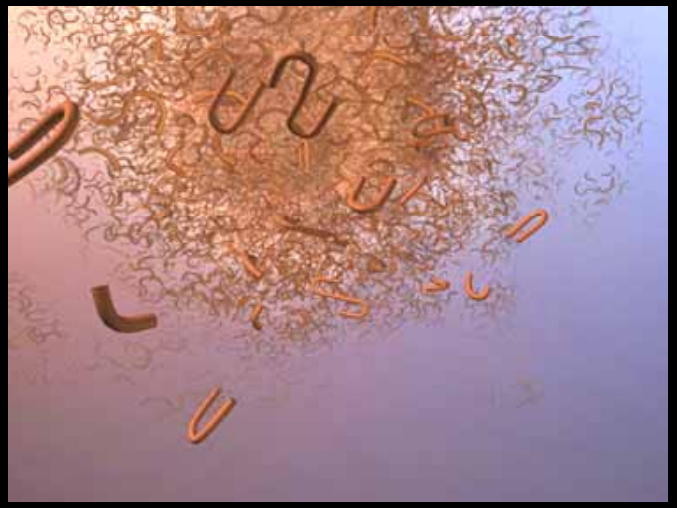
顯微鏡下的腦細胞

- 患者的腦部組織與正常的腦部相比，神經細胞及神經突觸數目遽減。
- 斑塊 (Plaques)，是產生於神經元之間的不正常蛋白質。
- 神經纖維纏結 (tangles)，是由一串串不規則的蛋白質在細胞內組合而成。



詳談斑塊（Plaques）

- β澱粉樣蛋白（Beta-amyloid）是來自神經細胞脂肪膜內的大分子蛋白質。β澱粉樣蛋白（Beta-amyloid）凝結一起便形成了蛋白質小塊，逐漸累積並形成斑塊。



- β澱粉樣蛋白（Beta-amyloid）中具有最大破壞力的是蛋白質小塊，而不是斑塊本身。因為蛋白質小塊可以干擾細胞與細胞之間神經突觸所發的信號。他們可能也刺激免疫細胞並導致發炎和吞食已喪失功能的細胞。

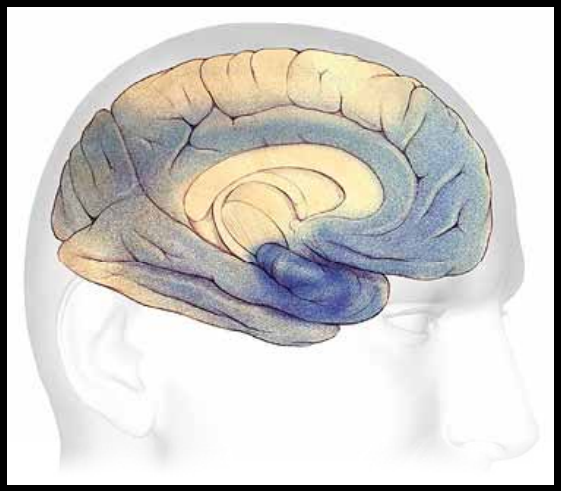
早期阿氏痴呆症

- 阿氏痴呆症初期的病徵不明顯：可能有輕微抑鬱或輕微妄想。腦內的斑塊和神經纖維纏結已經開始在腦內某些區域形成，而這些區域的功能包括：
- 學習與記憶
- 思考與策劃

輕度至中度阿氏痴呆症

- 腦部中主要負責記憶、思考和策劃的區域會形成較多的斑塊和神經纖維纏結，最終導致明顯的記憶力或思考力退化，情況嚴重到妨礙日常工作和社交生活。在處理金錢、表達自己和組織思考上也會感到混亂與困難。很多老年痴呆症患者都是於在此階段被診斷出來的。
  斑塊和神經纖維纏結同樣會蔓延至以下區域：
- 說話和理解言語
- 自身與週遭物件的相關性
- 當阿氏痴呆症漸漸發展時，患者可能出現性格和行為上的改變，而且辨認家人和朋友也會出現困難。

重度阿氏痴呆症

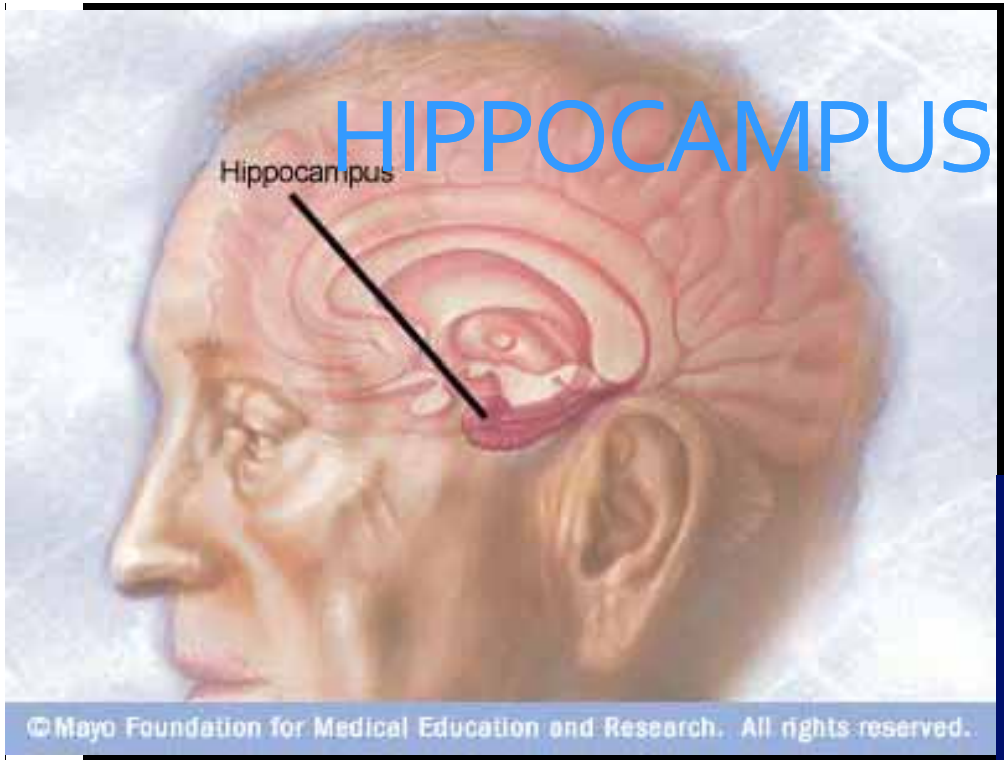


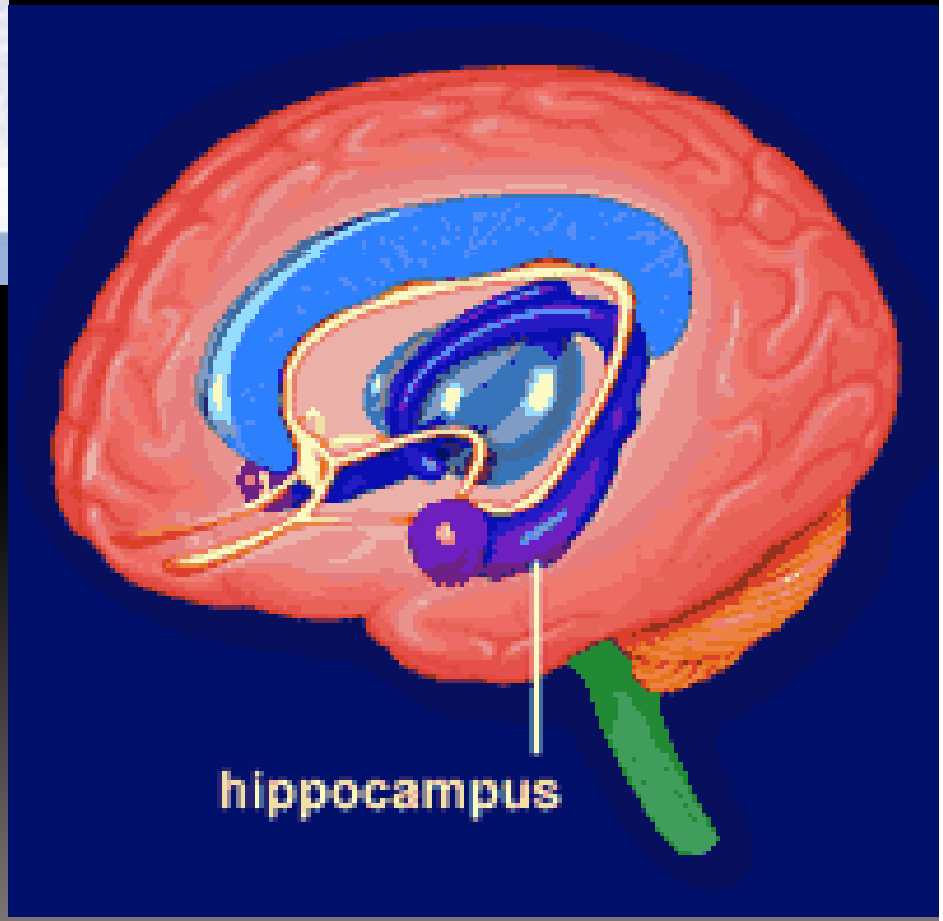
- 在重度阿氏痴呆症階段，大部份腦部皮層都已經被嚴重損壞，腦部亦由於腦細胞的大量死亡而出現明顯的萎縮。患者會失去溝通能力、辨認家人和至親的能力和自我照顧能力等。

重度阿氏痴呆症腦部的改變

- 皮質區和海馬體萎縮，受破壞的區域包括思想區、策劃區及記憶區 。
- 腦室: 腦部充滿液體的空間將會變得更大。

HIPPOCAMPUS 海馬體





功能：

主管近期記憶、描述記憶、情境記憶、空間記憶、調節腎上腺皮質素的分泌、情緒

老年痴呆症患者腦部的退變

- 病情的發展因不同的因素而有很大的不同。患者的平均壽命約為 8 年。但亦有患者存活 到 20 年之久，這種疾病的發展速度跟診斷時的年齡及患者當時的身體健康情況亦有關係。

- 早期阿氏痴呆症- 腦部的退化可能在20年或更早以前已經開始。
- 輕度至中度阿氏痴呆症- 大部份患者能存活2-10年。

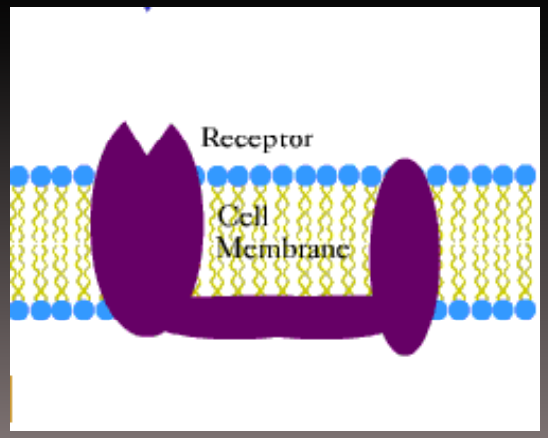
- 重度阿氏痴呆症- 大部分患者大約存活1-5年。

藥物治療目的

- 減慢退化時速度
- 改善病人的認知能力
- 改善行為異常
- 短暫穩定病人日常的活動能力

藥物作用的基本原理

- **受體(Receptor)**
  - 屬於蛋白質結構，存在於細胞膜、細胞質或細胞核內，當藥物與受體結合後，會引起一連串的生理、生化反應，而產生所謂的藥效
  - 藥物與受體結合具有專一性、選擇性



「膽素激性神經傳導理論」

乙醯膽鹼 Acetylcholine (ACh)

- 是一種神經傳導的化學物質
- 負責神經元之間訊息傳遞
- 與人類的認知、學習及記憶能力有關

「膽素激性神經傳導理論」

膽鹼酯解霉Cholinesterase

- 破壞了乙醯膽鹼 ACh 的活動能力
- 令乙醯膽鹼大量流失
- 造成大腦皮質退化
- 病者失去記憶及認知能力

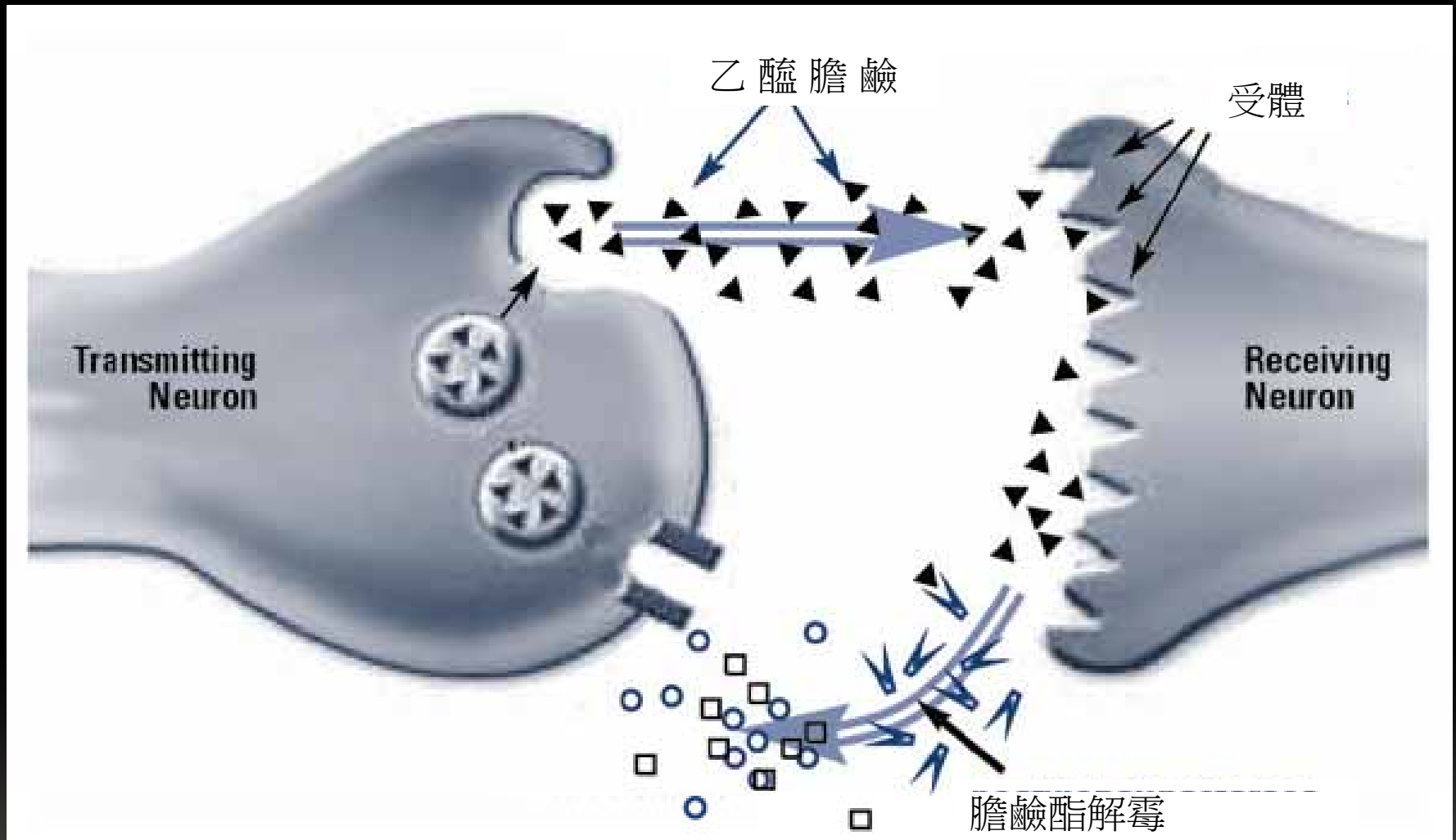


Fig. 1. After signalling, acetylcholine is released from receptors and broken down by acetylcholinesterase to be recycled in a continuous process.

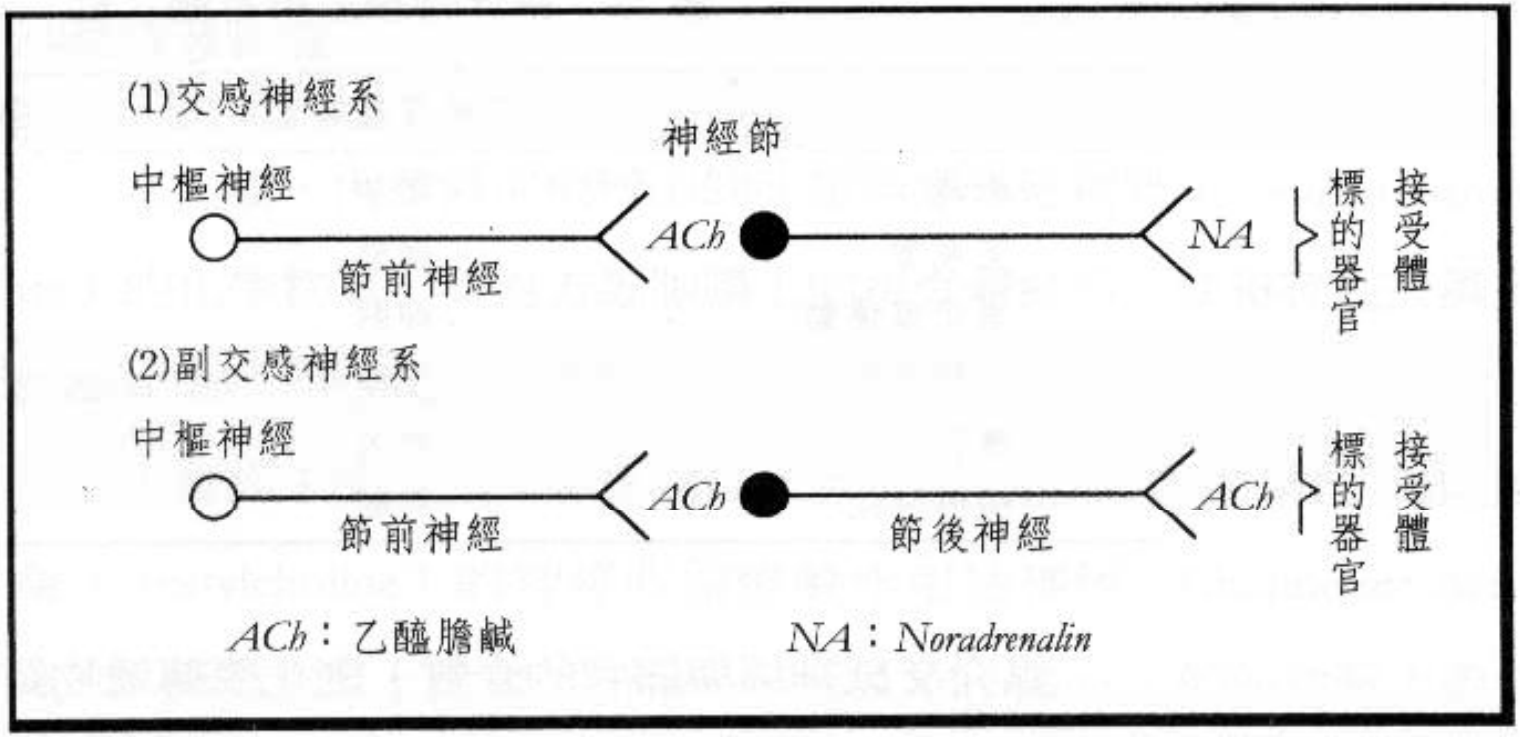
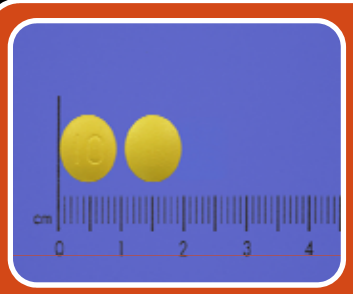


圖 33　對標的器官（心臟、血管、支氣管、消化道等）的自律神經掌管

一. 膽鹼酯解霉抑制劑(Cholinesterase Inhibitor: ChEI)治療輕度至中度老人痴呆症



Donepezil 10mg 多奈哌齊
(Aricept® 安理中) (Esai)

Galantamine 8mg
(Reminyl®)(Janssen)

Rivastigmine 3mg 卡巴拉丁
(Exelon® 憶思能)(Janssen)

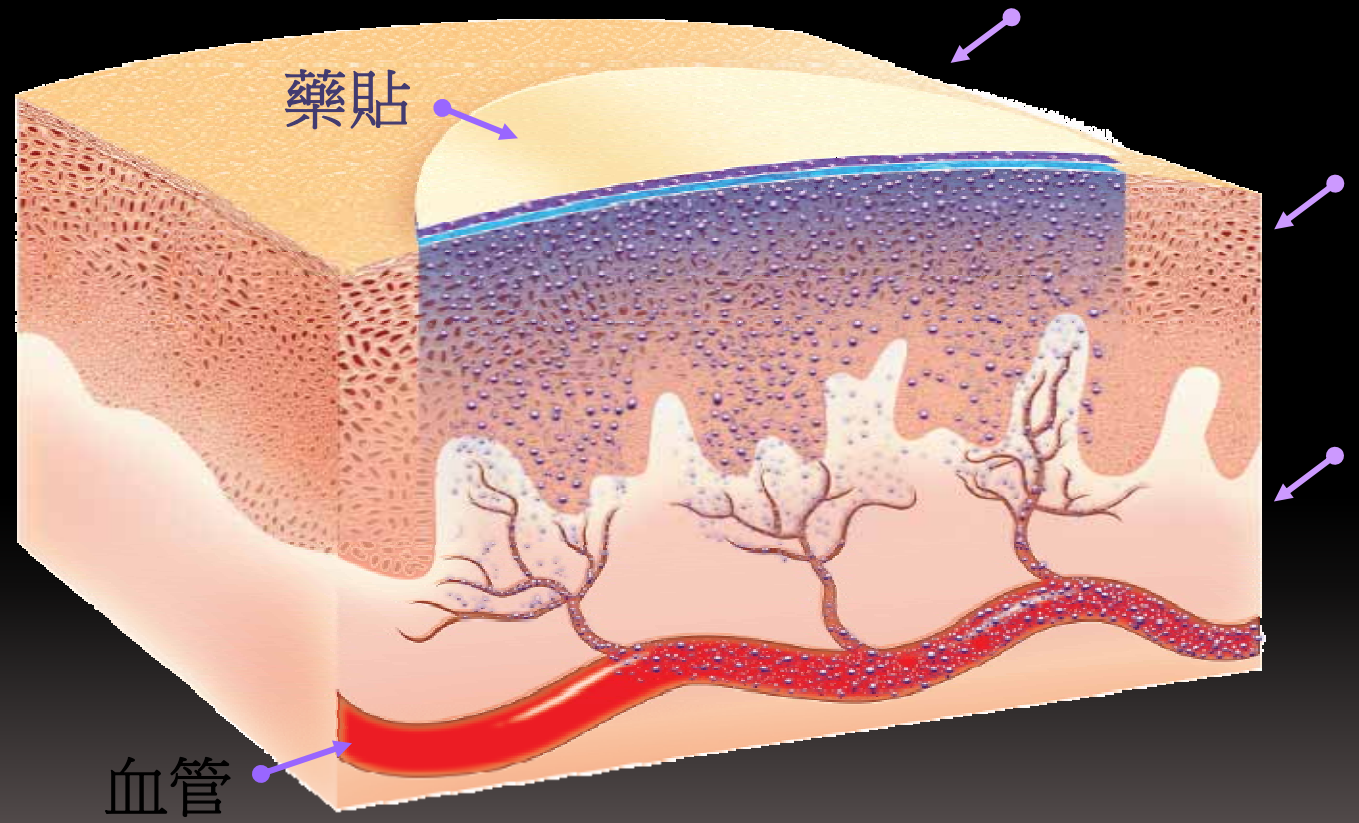
7片
安理申® 5mg
盐酸多奈哌齐片
Eisai
卫材(中国)药业有限公司制造
http://www.newdruginfo.cn

Reminyl 12 mg
Each tablet contains 15,380 mg galantamine hydrobromide (equivalent to 12 mg galantamine). Each tablet contains orange yellow S aluminium lake.
56 comprimés pelliculés - film-coated tablets
JANSSEN-CILAG

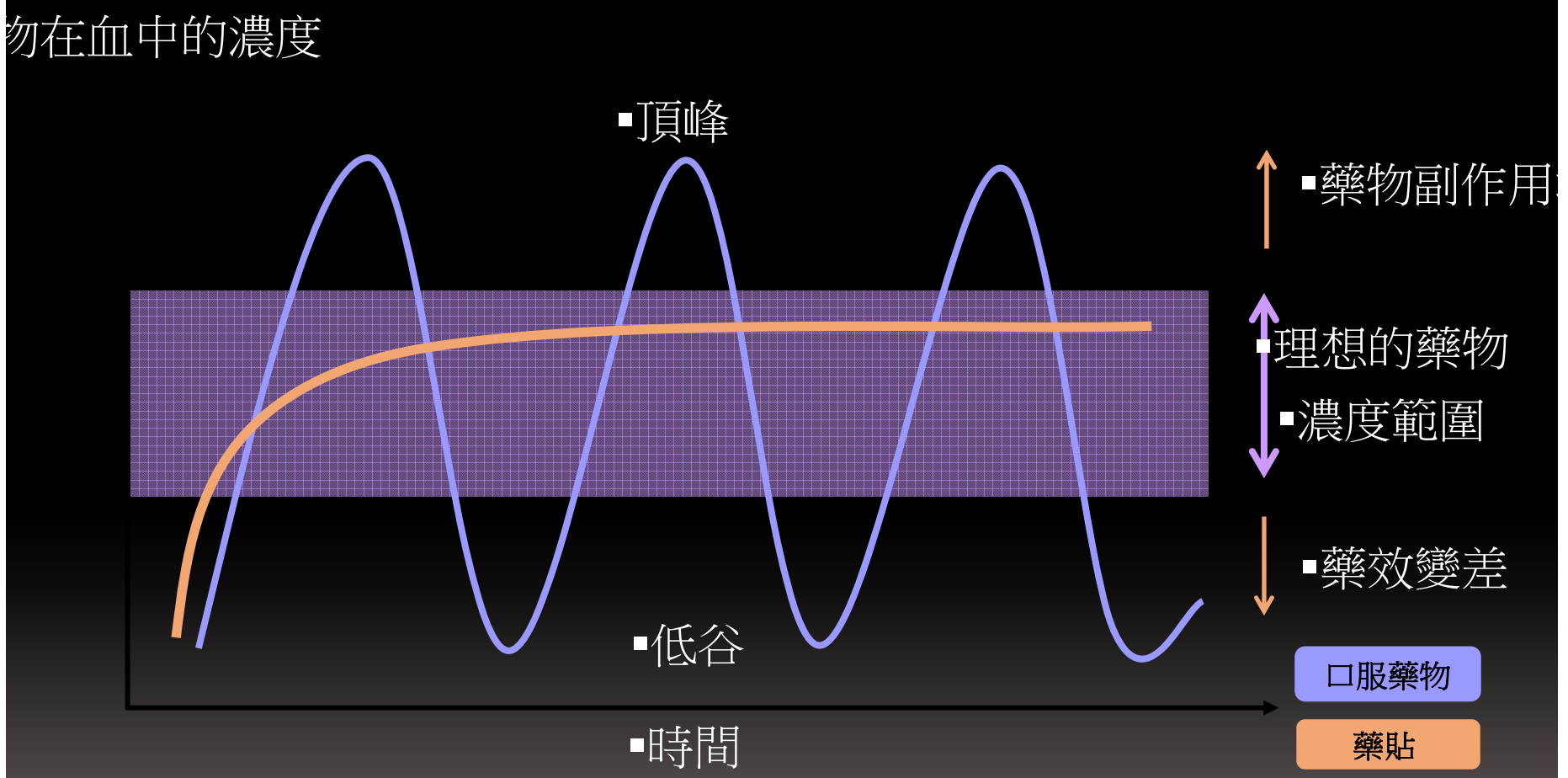
NOVARTIS
EXELON
3 mg
EXELON
Edrughot.com

NOVARTIS
EXELON® PATCH 5
4.6 mg/24 h transdermal patch
4.6 mg/24 h parche transdérmico
rivastigmine/rivastigmina
30 transdermal patches/parches transdérmicos
NOVARTIS
EXELON® PATCH 10
9.5 mg/24 h transdermal patch
9.5 mg/24 h parche transdérmico
rivastigmine/rivastigmina
30 transdermal patches/parches transdérmicos

憶思能®藥貼（EXELON®*Patch*）：



憶思能®藥貼（EXELON®*Patch*）



二. NMDA Receptor Antagonist

治療中度至嚴重的老人痴呆症

- 谷氨酸鹽(Glutamate)跟學習和記憶有關
- 過度刺激谷氨酸鹽受體會形成Noise
- NMDA：N- methyl-D-aspartate（N-甲基-D-天門冬胺酸酯)
- 藥物可抑制谷氨酸鹽(NMDA) 受體的功能：Memantine (Ebixa® 愛憶欣)

三. 其他藥物

補充記性的藥物

- Nicergoline 尼麥角林（Sermion ®思爾明、腦通）Duxaril, Piracetam 增進血液循環
- 高劑量的維他命E
- 維他命B12
- 葉酸
- 銀杏葉 Gingko Leaf

保護神經元

- 抗氧化物(維生素C及E，紅酒,綠茶)用於抵抗游離基的有害氧化作用
  1. 維生素C及E，適量的紅酒可清除自由基。
  2. 維生素E可減慢中度至嚴重痴呆症患者的退化速度(Sano et al, 1997)。美國有研究發現，服食維生素E可延遲患者入住安老院十二個月。
  3. 綠茶和紅酒中的微量養份可減低β澱粉狀蛋白的毒性帶來的傷害(choi et al, 2001; Russo et al, 2003; Savaskan et al, 2003)。

銀杏葉素

- 銀杏葉素能改善記憶力衰退，並對痴呆症所引起的智能退化有所幫助。
- 可能因為銀杏葉素有抗氧化作用，亦能提高腦部血液流量。
- 有研究亦發現，它有預防腦部退化之作用。

腦中風與痴呆症

- 血管性痴呆症的成因在於腦中風。因此，控制並防止患者再度中風，便成為防止血管性痴呆症退化之關鍵。
- 在此，控制患者之血壓是重要的原素。

精神科藥物-重性鎮靜劑

- 常見的精神科藥物,重性鎮靜劑包括：Haloperidol, Risperdone, Olanzapine
- 雖然一般的重性鎮靜劑主要用於重性精神科疾病，如精神分裂症。但由於老人痴呆症患者會出現精神科徵狀如幻覺、妄想和激動等，因此醫生亦會適量處方給痴呆症患者服用。

精神科藥物-重性鎮靜劑之副作用

錐外病徵：

- 渴睡、頭暈
- 手震、肌肉僵硬、動作不靈活
- 坐立不安、煩躁
- 視覺模糊、口渴、作嘔、便秘、小便困難
- 增加體重

精神科藥物-重性鎮靜劑之副作用

其他副作用包括：

- 企立式低血壓
- 容易摔倒
- 心率不正
- 失眠
- 性無能
- 便秘

精神科藥物副作用

- 舌頭、口部不自主活動
- 流口水或朝天眼等
- 發高燒
- 精神昏亂

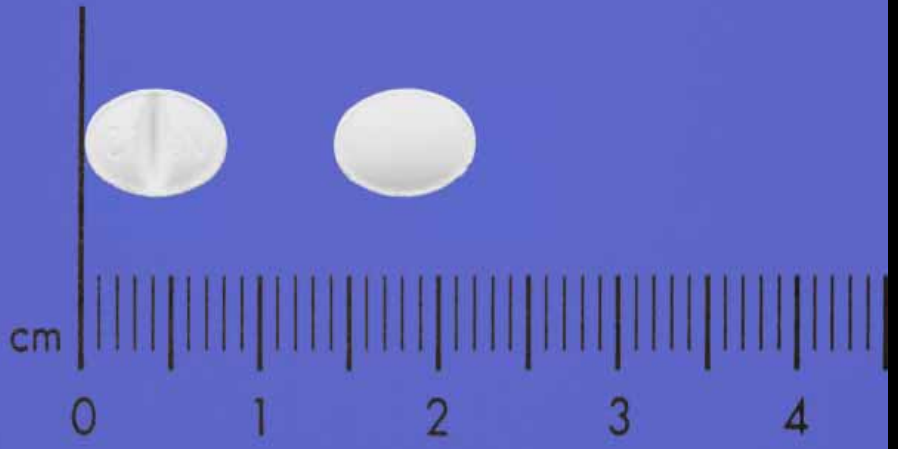
抑鬱情緒

- 老人痴呆症患者亦可能出現抑鬱情緒，部分可以透過行為治療等解決，但有些時候，服用抗抑鬱藥物的效果可能更好。
- 我們要為出現抑鬱情緒之患者評估自殺之危機。
- 抑鬱情緒可以透過改善環境和加強環境認知而改善。

抑鬱情緒

- 難於解決的抑鬱狀況可用藥物改善。
- 抗抑鬱劑對出現抑鬱情緒之痴呆症患者有幫助。
- 抗抑鬱劑的副作用及患者病歷是決定我們選擇藥物的重要指標。

Citalopram 20mg
(Lundbeck)



Fluoxetine 20mg TEVA

Paroxetine CR 25mg
(GlaxoSmithKline)

Sertraline 100mg (Pfizer)

DEPRESSION

- Fluoxetine有較長半衰期，容易使長者跌倒。
- Sertraline較適合長者使用。
- 其次可考慮Paroxetine，因為Anticholingergic能力亦算温和。

Paroxetine

Escitalopram

Fluoxetine

Citalopram

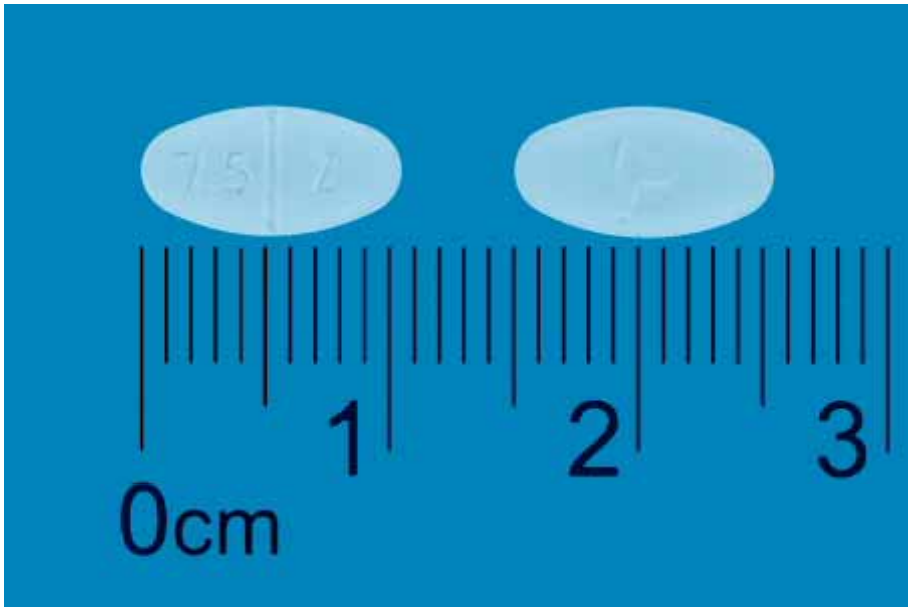
安眠藥

- 為減少長期失眠服安眠藥者，對苯二氮䓬類安眠藥之依賴成癮，宜多使用具鎮靜作用之抗鬱藥。
- 多數長期失眠者，有其他精神疾病之共病，許多情況下，具鎮靜作用之抗鬱藥可取代苯二氮䓬類類安眠藥。
- 只靠安眠藥、愈服愈抑鬱。
- Zopiclone和Zolpidem在濫用成癮危險性、肌肉放鬆作用等方面來看，特別是在減少老人半夜起床跌倒方面，是有其優點。

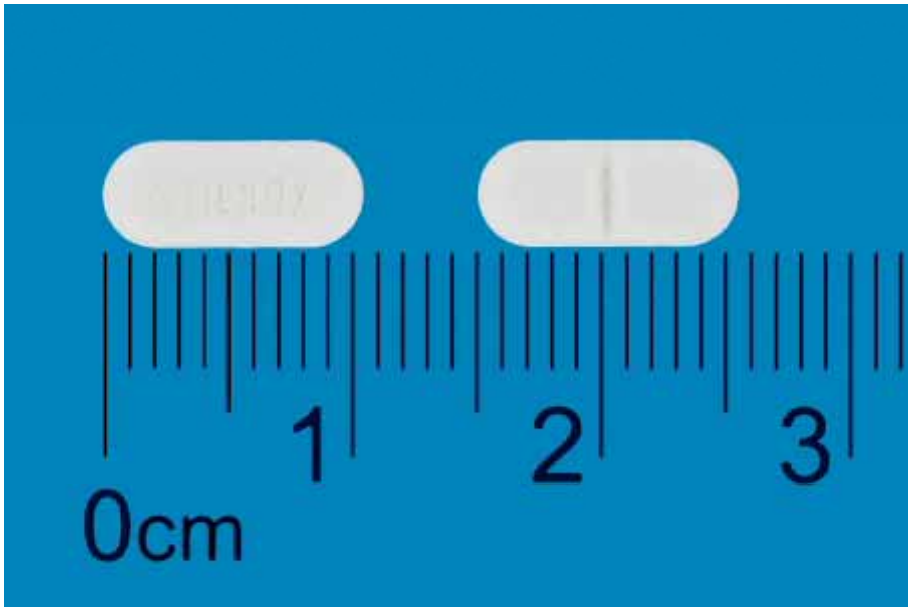
ALPHARMA
Diazepam
Tablets 2mg
28 tablets For Oral Use
Lexotan®
Bromazepam
1.5 mg
100 tablets
Roche
Dormicum®
Midazolam
15 mg
100 tablets
Roche
Rohypnol®
Flunitrazepam
1 mg
30 film-coated tablets
Roche

安眠藥

- 快速見效又藥力維持中度
- 如Lorazepan (Ativan)和 Zopiclone (Imovane)較適合長者
- 藥力持續易導致跌倒
- 低劑量Clonazepam (Rivotril)可增加深層睡眠(REM)



Zopiclone 7.5mg



Zolpidem 10mg

安眠藥–imovane, stilnox

- 副作用：
  - 口乾
  - 脾氣暴躁
  - 口腔留有苦澀味, 如 imovane
- 對長者智能和認知力有影響，最好避免長期使用。
- 如要停藥，要循序漸進地減藥。