

成醫藥誌

Pharmacy Forum

發行人：楊 俊 佑
總編輯：張 慧 真
主 編：藥品諮詢組
地 址：台南市勝利路 138 號
電 話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

藥物介紹：Rivastigmine Patch

文郁嘉¹、吳玉琴

前言

隨著人類壽命的延長，失智症已成為二十一世紀「流行病」。根據全球流行病學研究，65歲以上的老人有5%有失智症；85歲以上則增加到20%，且隨著年齡層愈高，其盛行率也愈高。台灣老年人口的快速增加，使得失智症人數也隨之增加。最近的研究顯示，台灣失智症的盛行率，在65歲以上老人約為2-4%，其發生率每年每千人約有13人會變成失智老人。

失智症可分為退化性、血管性、混和性、可逆性或可治療性失智症，大部份患者是屬於退化性失智症，而其中最常見的是阿茲海默氏症(Alzheimer's Disease, AD)，約佔失智症的60-70%。阿茲海默氏症是一種進行性且致命的神經退化性疾病，在患者腦部皮質中，膽鹼性神經傳遞系統會漸漸退化，其最主要的臨床表現為認知及記憶能力的退化等。美國 FDA 核准用於治療 AD 的藥物有兩類，一類是乙醯膽鹼酶抑制劑(acetylcholinesterase inhibitors, AChEIs)，包括 rivastigmine、donepezil 與 galantamine，另一類是 N-methyl-D-aspartate (NMDA)接受體拮抗劑，如：memantine (見表一)。目前膽鹼酯酶抑制劑為最常用來減緩疾病進程的藥物，但這類藥物常伴隨著噁心、嘔吐等腸胃道不適的問題，因而影響病患的服藥

順從性，也降低了疾病的控制。近年，rivastigmine 貼片劑型上市，在台灣也被核准用於治療輕至中度阿茲海默氏症之失智症，可提供不適合口服藥物病人另一項選擇。

作用機轉與藥物動力學

乙醯膽鹼(acetylcholine)是重要的神經傳導物質，會在突觸間隙被乙醯膽鹼酶分解並且再回收利用，rivastigmine 的確切作用機轉仍未明確，推測可能是藉由促進膽鹼的功能與可逆性地抑制膽鹼酶的水解作用以增加乙醯膽鹼的濃度而產生療效。這類抑制劑的治療效果與血中濃度成正比關係，但在提高血中濃度的同時，發生膽鹼性腸胃道副作用的機率也大幅提升。

2007年François Mercier等人的藥物動力學研究中，將rivastigmine口服劑型製作成經皮膚吸收的貼片，可提供較低的血中濃度與相似的曲線下面積(area under the curve, AUC)，在維持相同療效時，大幅降低了副作用發生的機率，此外也能減少藥物血中濃度的起伏波動，使藥物達最高血中濃度的時間(Tmax)延長，減少病患一天的服藥次數，增加使用的方便性。

臨床療效

2007年Bengt Winblad等人所做為期24週的多中心、雙盲雙模擬(double-blind, double-dummy)、跨國研究中，收納1,195位確診為阿茲海默氏症且心智評估分數(Mini-Mental

¹ 中國醫藥大學藥學系實習生

State Examination, MMSE)在 10-20 分的患者。隨機將病患分成四組，第一組(n=291)每天使用一次 10 cm² 貼片(藥物釋放速率為 9.5 mg/24 hr)，並早晚口服兩次安慰劑膠囊、第二組(n=303)每天使用一次 20 cm² 貼片(藥物釋放速率為 17.4 mg/24 hr)，並早晚口服兩次安慰劑膠囊、第三組(n=294)每天早晚各服用 6 mg rivastigmine 膠囊，並使用一次安慰劑貼片及第四組(n=302)每日使用一次安慰劑貼片與早晚兩次安慰劑膠囊。在試驗開始前及服藥後的第 16 與 24 週，分別以阿茲海默症之智能評估量表(Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale, ADAS-Cog)等多項心智評分標準進行評分，並作為結果的效益評估。此研究目的在比較使用安慰劑、口服膠囊與貼片劑型的臨床效果與安全性。

結果證實，在接受 rivastigmine 的患者(包含口服與貼片)與安慰劑相比有顯著的臨床效益。各組 ADAS-Cog 分數的變化，於第 24 週，與安慰劑組相比，在使用 10 cm² 貼片、20 cm² 貼片及口服膠囊組的平均差異分別為 1.6 ($p=0.005$)、2.6 ($p<0.001$)及 1.6 ($p=0.003$)。噁心的發生率於安慰劑組、10 cm²、20 cm² 貼片及口服膠囊組分別為 5%、7%、21%及 23%，嘔吐的發生率則分別為 3%、6%、19%及 17.0%。

建議劑量

以 rivastigmine 3 mg 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 9 mg (5 cm²)貼片，一天一片。治療期間若發生腸胃道不良反應(如：噁心、嘔吐、腹瀉、食慾不振)，應暫時停止治療直至這些不良反應緩解。若停藥僅在數日內，可使用相同的劑量或劑型重新開始治療，如果停藥超過三日以上，則應由口服最低劑量 1.5 mg 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。在肝腎功能損害患者無需調整劑量。

用法

Rivastigmine (中文名:憶思能)貼片每日一一次，貼於清潔、乾燥、無毛髮、完整健康且沒有塗抹乳膏、乳液或粉的皮膚上。不應貼於發紅、受刺激或割傷的皮膚，也應避免貼於易因穿著而摩擦貼片的部位。可選擇的部位有：左右上臂、前胸、上背與下背部。為避免貼片對皮膚的刺激性，建議每日變換部位粘貼，相同部位於 14 天內盡量避免重複貼予。貼片於洗澡、游泳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。

注意事項

使用時應注意下列情形：

1. 若病患已知對於 rivastigmine 或其他 carbamate 衍生物成分過敏者，禁止使用。
2. 使用貼片時，較可能發生的副作用為腸胃道不適，例如：噁心、嘔吐、腹瀉、厭食、食慾不振及體重減輕等。
3. 需特別注意病患是否有體重減輕的現象，在體重較輕的病患，藥物血中濃度會上升。在體重<50 公斤患者，可能會發生較多的不良反應，須小心使用。
4. 在臨床試驗中，有少部分的患者反應在貼藥部位有皮膚瘙癢紅腫的情形。

結論

憶思能穿皮貼片可用於治療輕度至中度的阿茲海默氏失智症。與傳統劑型相比可提供較低血中濃度與減少血中濃度波動的釋藥系統，有較穩定的膽鹼酶抑制作用。貼片劑型在維持相同治療效果下，有較少的副作用發生機率，對於因口服劑型而無法耐受胃腸副作用的病患提供了另一項選擇。

參考文獻

1. François Mercier et al. Rivastigmine exposure provided by a transdermal patch versus capsules. Curr Med Res Opin. 2007; 23(12): 3199-204.
2. Bengt Winblad et al. 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: 456-67.
3. Exelon® Patch (rivastigmine transdermal system). Product insertion. August, 2012.
4. 傅中玲, 台灣老年醫學暨老年學雜誌, 2008; 3(3): 169-81.

表一、本院用於治療阿茲海默氏症藥物比較

藥品學名	Rivastigmine	Rivastigmine	Galantamine	Donepezil	Memantine
商品名	Exelon® Patch	Exelon®	Reminyl®	Aricept®	Witgen®
劑量規格	9 mg/patch (釋放速率 4.6 mg/24 h/ patch)	4.5 mg/cap	16 mg/cap	10 mg/tab	10 mg/tab
作用機轉	Cholinesterase inhibitor				NMDA-receptor antagonist
適應症	可用於治療輕度至中度阿茲海默氏症			可用於治療輕度至重度阿茲海默氏症	可用於治療中重度至重度阿茲海默氏症
建議劑量	9 mg/patch/ day; max. 9.5 mg/ 24 h	6-12 mg/day	起始劑量: 8 mg/day x 4 wk 維持劑量: 16 mg/day; max. 24 mg/day	5-10 mg/day	20 mg/day
代謝途徑	Cholinesterase-mediated hydrolysis		CYP2D6 CYP3A4	CYP2D6, CYP3A4	Nonhepatic
管灌病人藥品的選擇	-	不宜磨粉	不宜磨粉	可磨粉	可磨粉
	可	否	否	可	可