

輕中度阿茲海默症病人使用 Donepezil 於臨床持續性之探討

劉錦鳳¹ 張秀美² 黃耀斌³ 楊淵韓⁴

¹ 高雄醫學大學附設中和紀念醫院藥學部

² 高雄市立大同醫院 (委託財團法人私立高雄醫學大學經營) 藥劑科

³ 高雄醫學大學藥學院

⁴ 高雄醫學大學附設中和紀念醫院神經內科

摘要

阿茲海默症 (Alzheimer's disease, AD) 是一種慢性神經退行性疾病。衛福部核准治療輕~中度失智症之膽鹼酶抑制劑以 donepezil 比同類處方量呈現較高情況下, 本研究探討輕中度 AD 病人, 首次使用 donepezil 之臨床持續性。分析南部某醫院神經內科, 2015 年~2019 年診斷為輕中度 AD, 且首次使用 donepezil 之 65 歲以上病人, 觀察直到死亡、失去追蹤、轉換藥品或量表分數退化改換 memantine, 追蹤至 2021 年 12 月 31 日。以 K-Meier 存活分析平均服藥 3.0 ± 0.1 年。以 Cox 比例風險模型分析: 基準 MMSE 每增加 1 分下降 3% 停藥風險比 (HR=0.97, 95%CI: 0.95-0.99; $p=0.011$); donepezil 發生副作用約增加 50% 停藥風險比 (HR=1.50, 95%CI: 1.20-1.87; $p<0.001$); 改 memantine 約增加 52% 停藥風險比 (HR=1.52, 95%CI: 1.20-1.93; $p<0.001$)。

關鍵詞: 阿茲海默症 (Alzheimer's disease)
抗失智藥品 (Anti-dementia medications)
Donepezil 錠劑
臨床持續性 (Clinical Persistence)

前言

依據國際失智症協會 2019 年全球失智症的報告, 估計全球超過 5 千萬名失智病友, 到 2050 年預計將會成長至 1 億 5 千 2 百萬人¹。阿茲海默症 (Alzheimer's disease, AD) 出現的失智症狀, 占有失智類型的 60%-80%²。它是一種慢性神經退化性疾病, 主要是大腦認知功能關

於記憶、語言、判斷、決策、定向和學習方面有進行性退化, 且症狀為不可逆。文獻分析以 65 歲為年齡界限, 出現 AD 臨床症狀的盛行率各為 14% 和 86%, 顯示失智與高齡相關³。回顧文獻失智症從發病到死亡, 病程約 8-10 年⁴, 對經濟的發展及生產力造成衝擊。雖然現今藥廠朝向清除大腦類澱粉蛋白的堆積進行研發藥品, 例如: lecanemab⁵, 這類藥品的效益, 主要

是延緩認知功能的退化無法治癒。而同樣延緩認知功能退化的抗失智藥品，台灣衛福部已通過核准治療輕～中度 AD 藥品為 Cholinesterase inhibitors (CHEIs)，有 donepezil、rivastigmine 及 galantamine 三種；核准治療中～重度 AD 有 NMDA 受體拮抗劑為 memantine。

從衛福部網頁查詢 2021～2022 年來抗失智藥品的申報情形有逐漸上升，其中 donepezil 藥品使用量最高，galantamine 則是抗失智藥品的用量最少，如：表一。而韓國 Byun 等學者在 2022 年發表分析 2009-2019 年之間首次診斷為 AD 病人，追蹤在開始用藥的 6 個月內，三種 CHEIs 藥品中 donepezil 呈現增加趨勢最多，從 2009 年的 44.3% 增加到 2019 年 60.5%；使用 rivastigmine 病人比例從 2009 年至 2019 年約增加 10%；但是 galantamine 從 2009 年的 28.2% 下降到 2019 年的 2.5%⁷。國內在評估輕中度 AD 每月的藥品費用上，衛福部歷年有逐步放寬藥品給付規定及調降健保費用下，現今各藥品每月的藥費約 1500-2200 元，其中以 donepezil 最低有效劑量 5 mg 健保價格最低，galantamine 緩釋型最低有效劑量 16 mg 健保價格最高。對於如何選擇治療藥品，已有文獻歸納出 CHEIs 的選擇應基於病人耐受副作用程度、使用方便、

臨床醫師的經驗和各國的保險給付等有關^{8,9}，因為在有限的比較研究中已證明三種 CHEIs 之間的療效是沒有差異^{9,10}。由於 donepezil 比同類藥品使用量呈現較高情況下，本研究的目的在探討南部某區域醫院，輕～中度失智症老年人使用 donepezil 之劑量和影響服藥持續性因素。

研究方法

一、研究設計及對象選定

本研究設計採回溯性世代研究，研究計畫經高雄醫學大學附設中和紀念醫院人體試驗審查委員會審核通過 (KMUHIRB-E(I)-20230009)。回溯觀察時間設定從 2015 年 1 月 1 日到 2019 年 12 月 31 日期間，至某區域醫院神經內科門診就醫之失智症者，經醫師診斷為輕中度 AD 長者，其診斷依據智能測驗結果為簡易智能量表 (Mini-Mental Status Examination, MMSE) 10-26 分或臨床失智症評估量表 (Clinical Dementia Rating, CDR) 1 級和 2 級 (符合一項分數即可)、以及年齡須大於 65 歲 (含) 以上，且由醫師首次開立 donepezil 錠劑指標藥品。另於納入其間參與其他臨床試驗案，此情況之對象，研究列入排除條件。當符合納入條件後，

表一：110~111 年健保特約醫療院所申報藥品醫令數量 (失智症藥品)⁶

失智症藥品	使用頻次	醫令申報量 (110)	醫令申報量 (111)	健保價 111/01 核定 (元)
Donepezil (Aricept [®]) 錠劑	一天 1 次	5 mg : 4,053,559.0	5 mg : 4,914,260.0	55
		10mg : 9,322,742.0	10mg : 10,531,386.0	57
Rivastigmine (Exelon [®]) 膠囊劑	一天 2 次	1.5-6 mg : 8,382,736.0	1.5~6 mg : 9,240,779.0	30.6
Rivastigmine (Exelon [®]) 經皮貼片	一天 1 次	4.6mg/24hr : 976,270.0	4.6mg/24hr : 1,080,011.0	62
		9.5mg/24hr : 961,537.0	9.5mg/24hr : 1,047,202.0	64
Galantamine (Gatamine [®]) 膜衣錠	一天 2 次	8-12 mg : 49,102.0	8-12 mg : 67,926.0	26.5
Galantamine (Reminly [®]) 膠囊劑	一天 1 次	緩釋 8 mg : 55,893.0	緩釋 8 mg : 71,872.0	59
		緩釋 16-24 mg : 107,259.0	緩釋 16-24 mg : 102,705.0	73
Memantine (Witgen [®]) 錠劑	一天 2 次	5,450,392.0	6,227,124.0	7.4

記錄病人的性別、首次使用藥品的年齡、基準 MMSE 和基準 CDR，及追蹤指標藥品開始使用之前半年內，罹患與失智症相關的慢性共病症（包括：糖尿病、中風、高血壓、高膽固醇/高血脂症、憂鬱症）等。當研究回溯過程中有轉換另一種 CHEIs 繼續治療、或是有回診但不再繼續使用抗失智藥、因 MMSE 或 CDR 量表分數退化得改換 memantine（藥品給付條件，MMSE 或 CDR 必須每年評估一次，如：MMSE 比前一次治療時少 2 分、CDR 比前次多 1 分，此類藥品則不再給付），以及研究對象死亡、無持續回診或轉院等，可獲取得到的資訊結束，依據事件發生日會給予中止。關於無持續回診的定義，依台灣的健保規定慢性病連續處方箋可開立 3 個月，處方箋調劑 1 次可以給予 28-30 天的藥量，3 次慢箋可調劑最多 90 天，因此研究對象在研究期間有超過 90 天，沒有回門診看病領取 CHEIs 新處方，此情況在服藥持續性的計算認定上會當作不連續，研究給予中止。臨床持續性為從處方開始時間到事件中止日，或研究結束（2021 年 12 月 31 日）。

二、統計分析工具及方法

研究使用 SPSS Statistics 26.0 版統計軟體進行資料處理和分析。描述性統計以比例、百分比、平均數及標準差呈現。使用 Kaplan-Meier 存活曲線方法評估服藥持續時間（單位為年），比較不同類別變項（如：確診年齡組）在存活曲線差異為對數秩檢定（log-rank test）。利用 Cox proportional hazard 模型（Cox 比例風險模型），調整各項風險因子，評估影響停藥風險之相對危險比（hazard ratio, HR），以 p 小於 0.05 定義有統計差異。再分析開始用藥 1 年後之持續率，即（1 年後仍然持續原先指標藥人數）除以（該組使用藥品總人數）*100%。

研究結果

一、研究對象的基本資料

從 2015 年 1 月 1 日至 2019 年 12 月 31 日期間，經診斷有失智症者有 1385 位，符合本

研究納入條件的人共 784 人，排除服藥過程加入臨床試驗案有 14 人，符合研究對象分析共有 765 人。研究族群以女性比例最多，有 513 人（67.1%）。整體平均首次用藥的年齡為 79.45 ± 6.87 歲。與失智相關的慢性共病症方面，追蹤病歷紀錄分析出研究對象在確診 AD 前，得到與失智症相關的慢性共病症以高血壓的人數最多，有 423 人（55.3%）；而憂鬱症是研究對象較少得到的疾病，有 56 人（7.3%）。表二為研究對象基本資料描述。探討年齡組別與基準 CDR 分數的關聯，排除 40 位查無基準 CDR 分數，研究發現大於 85 歲以上者 CDR-2 分數占 22%，比其他年齡組多（65-74 歲 CDR-2 分數占 6%、75-84 歲 CDR-2 分數占 10%）；而同樣此組 CDR-0.5 分數占 22%，也比其他年齡

表二：研究對象基本資料描述

變項	Donepezil 錠劑 N=765
性別	
女性 n(%)	513(67.1%)
年齡 (歲, mean ± SD)	79.4 ± 6.8
65 ~ 74	171(22.4%)
75 ~ 84	414(54.1%)
>85	180(23.5%)
基準 MMSE (mean ± SD)	15.8 ± 5.8
基準 CDR n(%)	
0.5	245(32.0%)
1	388(50.7%)
2	92(12.0%)
共病症之疾病數 n(%)	
0	176(23.0%)
1	271(35.4%)
2	196(25.6%)
3	113(14.8%)
4	9(1.2%)
共病症疾病名稱 n(%)	
糖尿病	243(31.8%)
中風	118(15.4%)
高血壓	423(55.3%)
憂鬱症	56(7.3%)
高膽固醇 / 高血脂	192(25.0%)

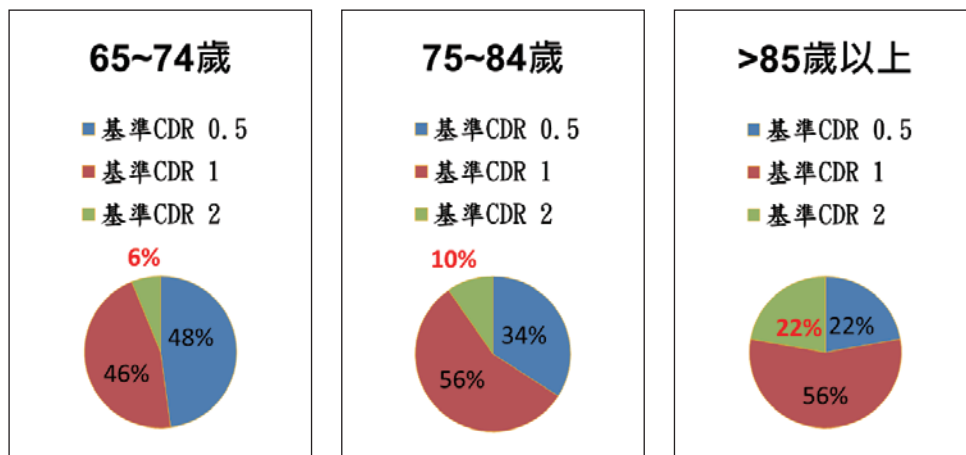
基準 CDR 分數有 40 人遺漏

組少 (65-74 歲 CDR-0.5 分數占 48%、75-84 歲 CDR-2 分數占 34%)，因此 85 歲以上整體認知功能為三組中最差。圖一為年齡與基準 CDR 分數之分析呈現。

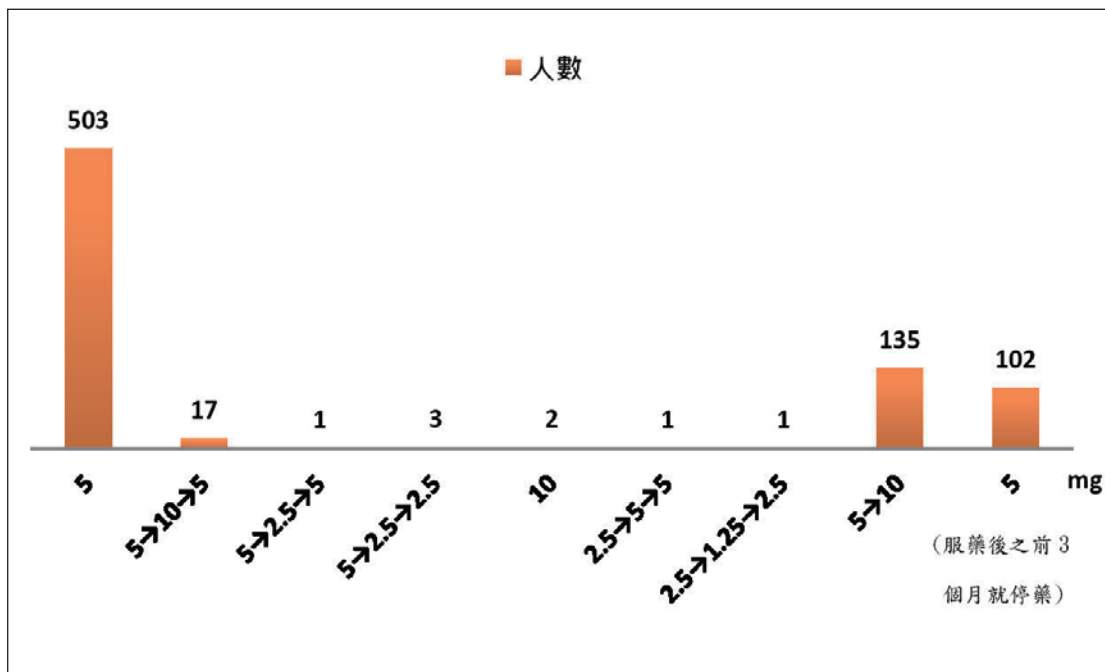
二、處方劑量與耐受性分析

donepezil 錠劑從起始到維持劑量，每天使用 5 mg 的人最多，有 503 人 (65.7%)。而另有 102 人每天使用 5 mg，但他們都是開始用藥後前 3 個月就停止。donepezil 錠劑劑量調整與人數，

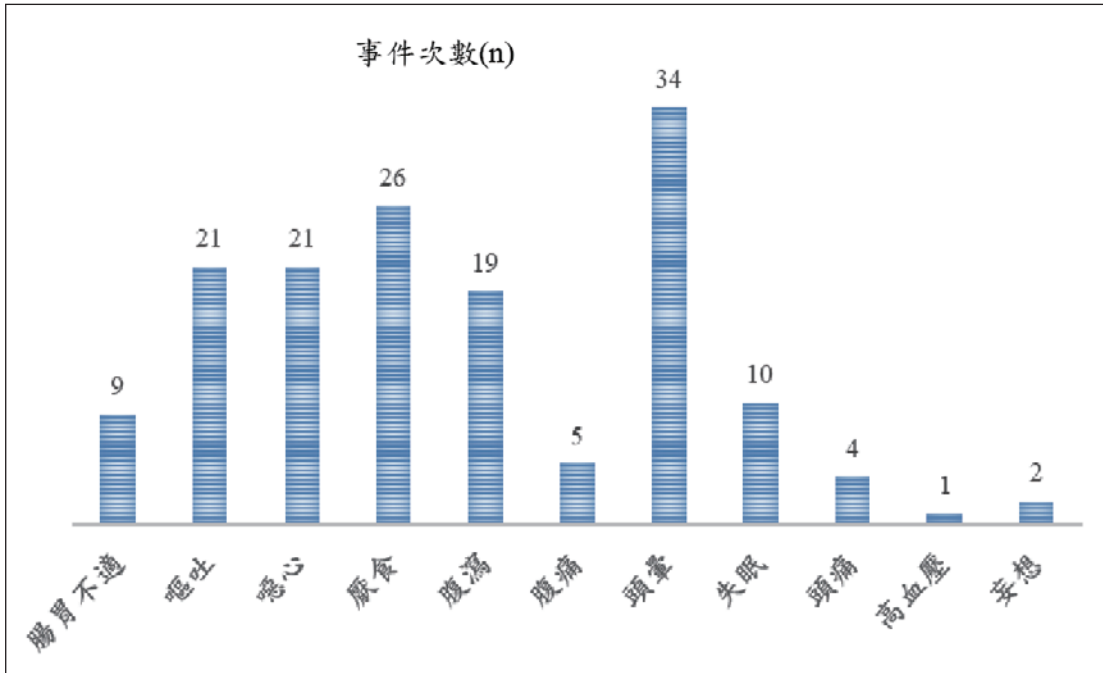
如：圖二。分析耐受性方面：整體 765 位中有 148 人 (19.3%) 發生副作用，又以女性出現副作用為多，有 107 人 (72.7%)。使用 donepezil 錠劑出現副作用主要以 gastrointestinal (例如：嘔吐 / 噁心 / 厭食 / 腹瀉) 和 neuropsychiatric (頭暈 / 失眠) 等症狀表現，圖三為使用 Donepezil 錠劑出現副作用及症狀事件次數。用藥過程曾使用每日 2.5 mg QD 有 6 人、曾使用每日 5 mg QD 有 762 人、曾使用每日 10 mg QD 有 154 人中，分別在前述劑量下有 1 人 (16.6%)、130 人



圖一：年齡與基準 CDR 分數之分析呈現



圖二：Donepezil 錠劑劑量調整與人數



圖三：使用 Donepezil 錠劑出現副作用及症狀事件次數

(17.1%)、17 人 (11.0%) 為首次發生副作用。隨著醫師調增劑量時，無重複發生副作用人次。研究進一步發現，發生副作用的 148 人之中，有 98 人 (66.2%) 約在開始服藥後 1 個月內出現。

三、服藥持續性

在研究結束前，有中止事件的原因及人數：無持續回診有 219 人 (28.6%)、轉換另一種 CHEIs 藥品有 46 人 (6.0%)、轉換 Memantine 有 106 人 (13.9%)、有回診但不使用藥有 4 人 (0.5%)、死亡有 73 人 (9.5%) 及另有 48 人 (6.2%) 轉院。在研究結束日，仍持續使用的人共有 269 位 (35.2%)。研究以 Kaplan-Meier 存活曲線方法，分析整體使用 donepezil 錠劑平均持續時間為 3.0 ± 0.1 年。使用 donepezil 錠劑 1 年後持續率為 66.2%。研究進一步評估在年齡與服藥持續性關聯上：年齡層在 65-74 歲有 171 人，平均服藥時間 3.3 ± 0.2 年；75-84 歲有 414 人，平均服藥時間 3.1 ± 0.1 年；85 歲以上有 180 人，平均服藥時間 2.4 ± 0.1 年，以上三組別在服藥時間有顯著差異，對數秩檢定 (log-rank test) = 11.787, $p = 0.003$ 。但 Kaplan-Meier 存活曲線方法僅能了解三組間有差異，因此再使用 Cox proportional

hazard 模型進行單一變項分析發現：在持續用藥時間上有差異的組別是落在 65-74 歲及 85 歲以上的二組族群。在 CDR 因子與服藥持續性關聯上：本研究基準 CDR-0.5 共 245 人、CDR-1 共 388 人與 CDR-2 共 92 人 (整體有 40 位基準 CDR 遺漏)，分析 CDR-0.5 有較長的平均持續時間，約 3.3 ± 0.1 年、CDR-1 有 2.9 ± 0.1 年、CDR-2 有 2.6 ± 0.2 年，然而 CDR 分期在服藥時間統計上本研究並無差異。研究將分析之各因子：基準 MMSE/ 基準 CDR、確診年齡、慢性共病症之疾病總數、服藥後有副作用、分數退化改換 memantine 等，以 Cox proportional hazard 模型，控制各項因子下，影響停藥風險之相對危險比，結果：基準 MMSE 每增加 1 分會降低停藥風險比，約下降 3% (HR = 0.97, 95%CI : 0.95-0.99 ; $p = 0.011$)；失智藥品發生副作用與服藥持續時間的關聯，有較高的停藥風險比，約增加 50% (HR = 1.50, 95%CI : 1.20-1.87 ; $p < 0.001$)；因分數退化改換 memantine (即藥品給付規定)，停藥風險比約增加 52% (HR = 1.52, 95%CI : 1.20-1.93 ; $p < 0.001$)。表三：調整服藥持續因素之 Cox proportional hazard 模型。

表三：為調整服藥持續因素之 Cox proportional hazard 模型

變項	HR	95% CI of HR	p 值
基準 MMSE	0.97	0.95-0.99	0.011
基準 CDR ^a			
1	0.96	0.76-1.21	0.750
2	0.93	0.63-1.37	0.722
確診年齡 ^b			
75 ~ 84 歲	0.95	0.75 ~ 1.22	0.738
85 歲以上	1.26	0.95 ~ 1.67	0.108
慢性共病症之疾病總數	0.97	0.88-1.06	0.522
失智藥品無副作用 ^c			
失智藥品有副作用	1.50	1.20-1.87	<0.001
無退化改藥 ^d			
退化改 Memantine	1.52	1.20-1.93	<0.001

指標參數：a 為 CDR 0.5；b 為 65 ~ 74 歲；c 為失智藥品無副作用；d 為無退化改藥

討論

本研究探討輕中度 AD 老年人使用 Donepezil 錠劑之持續性及相關副作用，並且將研究結果與文獻作討論和比較。過去關於抗失智藥品在追蹤持續服藥時間的研究差異很大，如：Kostev 等人在 2019 年發表分析首次使用 Donepezil、Rivastigmine 和 Memantine 1 年的持續性¹¹；Chang 等人在 2019 年發表分析首次使用 Donepezil 及 Rivastigmine 追蹤 2 年的持續性²；以及 Chang 等人在 2015 年發表首次使用 Donepezil 有最多 10 年、最少 0.5 個月的持續性¹²。本研究分析從 2015 年 1 月 1 日至 2019 年 12 月 31 日首次診斷 AD、且首次使用 Donepezil 錠劑之 65 歲以上長者，並且追蹤至 2021 年 12 月 31 日，此分析時間讓每位研究對象都能觀察至少 2 年以上。然而回顧文獻在定義持續性上也有差異，例如：Ku 等人在 2018 年發表定義至少 90 天沒有接受抗失智藥品治療，視為不連續¹³；Balázs 等人在 2022 年發表定義停藥超過 30 天則為沒有持續性¹⁴。本研究考量醫院慢性病連續處方箋釋出因素，以至於下次回診領取新處方約在 3 個月左右，因

此在服藥持續的計算認定上以超過 90 天未回診，視為不連續。本研究 Donepezil 錠劑在用藥 1 年後持續率為 66.2%，不同於 Kostev 等人在 2019 年首次使用 Donepezil 錠劑 1 年後持續率為 42.2%¹¹，此篇文獻也定義處方間隔大於 90 天當作不連續，Kostev 等人認為研究之間的持續性差異，可能與各國失智處置不同有相關¹¹。例如以各國保險給付政策說明：『法國』在 2018 年 5 月就宣布移除 Memantine 和 CHEIs 等，將不再由國家給付，法國衛生當局認為藥品對認知的影響是否有臨床意義，沒有證據證明對行為症狀、生活品質或延緩入住機構的時間是有效益，以及現實世界中有罕見，但增加心搏過緩風險需要住院的可能性¹⁵。『加拿大』和『澳洲』雖有給付抗失智的藥品，但在用藥後每 6 個月就要重新評估，以確保具有臨床真正效益^{16,17}。目前在抗失智藥品政策上較為寬鬆的國家中，『芬蘭』的照護指引為當被診斷 AD 或具有 AD 的特徵，應開始抗失智藥品治療。CHEIs 被推薦作為 AD 的一線治療藥物，除非使用 CHEIs 存在禁忌（如：胃潰瘍或 6 個月內有行腸道手術、嚴重氣喘或慢性阻塞性肺病），則可以從 memantine 開始治療。輕~中度 AD 長者可獲得

抗失智藥品，即使當疾病發展到嚴重階段時，不會取消對 AD 藥品的保險給付，因此建議同時使用 ChEIs 和 memantine 治療嚴重階段的 AD¹⁸。Taipale 在 2014 發表關於芬蘭國家抗失智藥的追蹤，其 ChEIs 平均使用時間超過 3 年，屬於低停藥率。鄰近的『韓國』在重度 AD 長者仍有藥品給付，同時用藥後再評估的時間也比較長¹⁷（輕度～中度 AD 患者為 6-12 個月，重度 AD 患者為 6-36 個月）。此外，AD 患者後續治療不限於神經科或精神科醫師，一般內科醫師或家醫科醫師，可經由專科醫師的建議開立抗失智藥品處方^{19,20,21}；而台灣目前僅能由神經科或精神科醫師開立抗失智藥品處方。台灣在抗失智藥品給付上，從過去到現在藥品給付條文一直有在放寬，健保署也取消此類藥品在病人用藥前須專家「事前審查」的使用規範，使用後每一年再重新評估一次，追蹤 MMSE 較前一次治療時減少 2 分（不含）以上或 CDR 退步 1 級，則應停用藥品。

在分析平均持續用藥上，本研究追蹤 AD 病人用藥最長追蹤 7 年，整體平均持續用藥時間為 3 年；台灣學者 Ku 等人在 2018 年發表的文章，分析從 2002 年 1 月 1 日至 2006 年 12 月 31 日失智診斷為 AD，有使用大於 1 種 ChEI 處方，並且排除 2002 年之前有用過 ChEI 藥品的病人，超過 90 天未領取抗失智藥品處方當作不連續，追蹤時間有 9 年（至 2010 年 12 月 31 日），此篇研究結果平均持續用藥有 2.3 年¹³。

Yang 等學者在 2019 年發表文獻中，有討論抗失智藥品的最佳劑量和臨床反應，認為高劑量有較好的認知結果²²。然而本研究 Donepezil 錠劑有使用 10 mg 人數僅 2 成（154 人），依據台灣 Huang 等學者在 2021 年發表的文獻，認為每天 10 mg 在改善認知功能方面比每天 5 mg 稍微有效，但它可能會導致更多的副作用²³；然而不同於 Huang 學者說法，中國有篇前瞻性研究在觀察輕中度 AD 病人每日使用 10 mg 之下，是能改善認知（MMSE）且耐受安全，使用之病人中 38.5% 至少有一次副作用，17.4% 因副作用而中止，最常見症狀為嘔心 / 嘔吐 / 腹瀉²⁴。而本研究 donepezil 最低維持劑量即起始劑

量 5 mg，雖建議 4-6 週之後可以增加劑量，但本組僅有 10 位在 3 個月內增加至 10 mg，其他 144 位都是在 3 個月之後才調增，因為有研究發現 Donepezil 副作用有較高比例，在開始服藥的 90 天內發生（在治療持續時間 ≤ 90 天和 > 90 天的病人中，因發生副作用事件而停止治療的比例分別為 53.5% 和 32.5%， $p=0.054$ ；而且該研究將劑量從 5 mg 增加到 10 mg 的時間：停藥組約為 40 天、持續組則為 77 天， $p=0.045$ ），因此建議慢慢調高劑量，可減少治療之中斷率²⁵。

在研究對象之年齡和認知關聯上：85 歲以上基準 CDR-2 人數占 22.0%，高於 65-74 歲和 75-84 歲之 CDR-2 人數，各占 6.0% 和 10.0%。Massoud 與 Gauthier 學者評估隨著年齡增加相關慢性共病症、死亡率及比較嚴重的失智症發生率較高；認為 80 歲以上族群的停藥風險明顯高於 70 歲以下者²⁶。本研究也評估出 65-74 歲和 85 歲以上，在持續用藥時間上是有顯著差異。雖然在 CDR-0.5、1 和 2 在服藥持續的統計上無顯著差異，但 CDR-0.5 這族群有較長的平均持續時間，此結果也與 Chang 等學者於 2015 發表文獻相似，在認知退化較輕時早先診斷 AD，可使服藥時間儘可能有機會延長，即失智早期提早介入治療，可延緩退化進程¹²。Chang 等學者認為抗失智藥品的持續使用和年齡、認知及副作用有相關之外，也與藥品給付有關¹²。本研究分析出影響服藥持續因素與認知功能、耐受藥品副作用和藥品給付政策等相關，也符合學者的結果。

結論

本研究追蹤首次使用 Donepezil 的時間為 2015 年 1 月 1 日～2019 年 12 月 31 日，每位病人至少追蹤用藥 2 年，最多有 7 年，整體的平均使用時間為 3 年。在劑量上使用每日 5 mg 的病人最多，若需增加劑量建議在 3 個月之後才調增，減少副作用出現，降低治療中斷率。同時持續性也和國家的給付政策有關。失智症從發病到死亡，病程約 8-10 年，而台灣在 2025 年將邁入超高齡社會，如能在早期發現失智現象

確定診斷，及早給藥，再輔以非藥物治療，讓失智症長者較可以延緩退化並改善失智伴隨而來的情緒反應。

參考文獻

1. 台灣失智症協會。台灣失智症人口推估。[cited 2024 Oct 12]。Available from <http://www.tada2002.org.tw/Messages/Content?Id=1207>。
2. Chang CJ, Chou TC, Chang CC, et al. Persistence and adherence to rivastigmine in patients with dementia: Results from a noninterventional, retrospective study using the National Health Insurance research database of Taiwan. *Alzheimers Dement (N Y)* 2018;5:46-51.
3. Wattmo C, Wallin ÅK. Early- versus late-onset Alzheimer's disease in clinical practice: cognitive and global outcomes over 3 years. *Alzheimers Res Ther* 2017;9(1):70.
4. 梁家欣、程蘊菁、陳人豪。失智症之重點回顧。內科學誌2014；25(3)：151-7。
5. 許博淳、龐琇綾、陳銘鴻、盧志峯、王郁青。Lecanemab在阿茲海默症治療的新曙光。藥學雜誌2023；39(4)：45-52。
6. 110-111年健保特約醫療院所申報藥品醫令數情形（失智症藥品）https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=5AA7CAFFF61CB16D&topn=5FE8C9FEAE863B46（衛生福利部中央健康保險署→其他藥品相關事項→藥品使用量分析）。全民健康保險藥品價格明細表<https://www.nhi.gov.tw/ch/dl-41736-bb7866c5b2ac45cb95ee-1b827e4b1316-1.pdf>。資料擷取日：2024/10/12。
7. Byun J, Lee DY, Jeong CW, et al. Analysis of treatment pattern of anti-dementia medications in newly diagnosed Alzheimer's dementia using OMOP CDM. *Sci Rep* 2022;12(1):4451.
8. Herrmann N, Lanctôt KL, Hogan DB. Pharmacological recommendations for the symptomatic treatment of dementia: the Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia. *Alzheimers Res Ther* 2013;5(Suppl 1):S5.
9. Hogan DB, Bailey P, Black S, et al. Diagnosis and treatment of dementia: 5. Nonpharmacologic and pharmacologic therapy for mild to moderate dementia. *CMAJ* 2008;179(10):1019-26.
10. Takeda A, Loveman E, Clegg A, et al. Share A systematic review of the clinical effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine on cognition, quality of life and adverse events in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006;21(1):17-28.
11. Kostev K, Kurylo P, Kosik J, Jacob L. One-Year Persistence with Donepezil, Memantine, and Rivastigmine in More than 66,000 Elderly Patients Followed in Poland. *J Alzheimers Dis* 2019;70(3):899-905.
12. Chang YP, Yang CH, Chou MC, Chen CH, Yang YH. Clinical compliance of donepezil in treating Alzheimer's disease in Taiwan. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2015;30(4):346-51.
13. Ku LE, Li CY, Sun Y. Can persistence with cholinesterase inhibitor treatment lower mortality and health-care costs among patients with Alzheimer's disease? A population-based study in Taiwan. *Am J Alzheimer Dis Other Demen* 2018;33(2):86-92.
14. Balázs N, Bereczki D, Ajtay A, Oberfrank F, Kovács T. Cholinesterase inhibitors for the treatment of dementia: real-life data in Hungary. *Geroscience* 2022;44(1):253-63.
15. Walsh S, King E, Brayne C. France removes state funding for dementia drugs. *BMJ* 2019;367:I6930.
16. Chang A, Vannabouathong C, Perras C. Utilization of Cholinesterase Inhibitors for Alzheimer Disease in Canada. *Can J Health Technol* 2022;2(6):46-51.
17. Lee HJ, Roughead EE, Han E, Lee J, Kalisch Ellett L. Post-market utilization patterns of Alzheimer's disease treatments in South Korea: comparison with countries with universal health coverage. *Eur J Clin Pharmacol* 2021;77(6):921-9.
18. Taipale H, Tanskanen A, Koponen M, Tolppanen AM, Tiihonen J, Hartikainen S. Antidementia drug use among community-dwelling individuals with Alzheimer's disease in Finland: a nationwide register-based study. *Int Clin Psychopharmacol* 2014;29(4):216-23.
19. Lee JH. The listed, delisted, and sustainability of therapeutic medicines for dementia patients: the study is specific to South Korea. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2022;395(5):535-46.
20. Jang JW, Park JH, Kim S, Lee SH, Lee SH. Prevalence and Incidence of Dementia in South Korea: A Nationwide Analysis of the National Health Insurance Service Senior Cohort. *J Clin Neurol* 2021;17(2):249-56.
21. Suh GH. Modeling the cost-effectiveness of galantamine for mild to moderately severe Alzheimer's disease in Korea. *Value Health* 2009;12(3):49-54.
22. Yang YH, Liscic R, Dominguez J. Framework of treating Alzheimer's dementia. *Brain Sci Adv* 2019;5(2):82-93.
23. Huang LK, Chiu PY, Yeh YC, et al. Taiwan Dementia Treatment Guideline. *Int J Gerontol* 2021;15(4):292-300.
24. Jia J, Wei C, Chen W, et al. Safety and Efficacy of Donepezil 10 mg/day in Patients with Mild to Moderate Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2020;74(1):199-211.
25. Park KH, Yang Y, Chen C, et al. Discontinuation Rate of Newly Prescribed Donepezil in Alzheimer's Disease Patients in Asia. *J Clin Neurol* 2021;17(3):376-84.
26. Massoud F, Gauthier S. Update on the pharmacological treatment of Alzheimer's disease. *Curr Neuropharmacol* 2010;8(1):69-80.

Clinical Persistence of Donepezil in Patients with Mild to Moderate Alzheimer's Disease

Chin-Feng Liu¹, Hsiu-Mei Chang², Yaw-Bin Huang³, Yuan-Han Yang⁴

¹*Department of Pharmacy, Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan*

²*Department of Pharmacy, Kaohsiung Municipal Ta-Tung Hospital (Operation under Entrustment with Kaohsiung Medical University Hospital)*

³*School of Pharmacy, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan*

⁴*Department of Neurology, Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan*

Alzheimer's disease (AD) is a chronic neurodegenerative disease. When the dosage of donepezil among the cholinesterase inhibitors approved by the Ministry of Health and Welfare for the treatment of mild to moderate dementia is higher than that of similar prescriptions, this study explores the clinical sustainability of donepezil in patients with mild to moderate AD who are first used. Retrospective analysis of patients over 65 years old who were diagnosed with mild to moderate AD from 2015 to 2019 in the Department of Neurology of a hospital in the south and who used donepezil for the first time. They were observed until death, loss of follow-up, drug switching or scale score degradation, switching to memantine, etc., and were followed up to December 31, 2021. The average medication use was 3.05 ± 0.10 years as assessed by K-Meier survival. Analysis using the Cox proportional hazard model: every 1-point increase in baseline MMSE will reduce the risk of discontinuation by 3% (HR=0.97, 95%CI: 0.95-0.99; $p=0.011$); side effects of donepezil increase the risk of discontinuation by approximately 50% (HR=1.50, 95%CI: 1.20-1.87; $p<0.001$); switching to memantine increases the risk of discontinuation by approximately 52% (HR=1.52, 95%CI: 1.20-1.93; $p<0.001$).