

不同剂量多奈哌齐联用奥氮平在改善阿尔茨海默病病人的认知功能与精神症状的临床效果

龙 瑶, 肖 林

[摘要] **目的:** 观察分析不同剂量多奈哌齐联用奥氮平对改善阿尔茨海默病病人认知功能和精神症状的作用, 为临床用药提供指导。 **方法:** 选取 95 例阿尔茨海默病病人作为研究对象, 按照随机数字表法分为观察组 49 例和对照组 46 例。2 组均服用奥氮平, 并在此基础上观察组给予多奈哌齐 10 mg/d, 而对照组为 5 mg/d, 睡前口服, 治疗时间为 6 个月。 **结果:** 2 组病人治疗前的神经精神科问卷 (NPI)、护理苦恼程度和简易智力状态检查量表 (MMSE) 评分之间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 6 个月后, 观察组的 NPI、MMSE 评分和护理苦恼程度均明显优于对照组 ($P < 0.01$); 且治疗后 2 组 NPI、MMSE 评分和护理苦恼程度均明显优于治疗前 ($P < 0.01$)。观察组在情绪高涨、淡漠、幻觉、妄想、激惹、行为失控、易怒方面的评分明显优于对照组 ($P < 0.01$)。 **结论:** 给予 10 mg/d 多奈哌齐联合奥氮平在改善阿尔茨海默病病人的精神症状和认知功能方面更加有效。

[关键词] 阿尔茨海默病; 认知功能; 精神症状; 多奈哌齐; 奥氮平

[中图分类号] R 749.1

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.12.013

The clinical effect of different doses of donepezil combined with olanzapine in improving cognitive function and mental symptoms in patients with Alzheimer's disease

LONG Yao, XIAO Lin

(Department of Pharmacy, The Fourth People's Hospital of Chengdu, Chengdu Sichuan 610000, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the effects of different doses of donepezil combined with olanzapine on cognitive function and mental symptoms of patients with Alzheimer's disease (AD), and provide the guidance in clinical medication. **Methods:** Ninety-five patients with AD from January 2010 to December 2015 were divided into the observation group and control group according to the random number table method. The observation group and control group were treated with olanzapine combined with 10 mg/d and 5 mg/d donepezil by oral for 6 months, respectively. **Results:** The differences of the scores of NPI and MMS, and degree of care distress between two groups before treatment were not statistically significant ($P > 0.05$). After 6 months of treatment, the scores of NPI and MMSE, and degree of care distress in observation group were better than those in control group ($P < 0.01$), and which after treatment was significantly better than that before treatment in two groups ($P < 0.01$). The scores of high emotion, apathy, hallucination, delusion, irritability and uncontrollable behavior in observation group were significantly better than those in control group ($P < 0.01$). **Conclusions:** The 10 mg/d donepezil combined with olanzapine can effectively improve the psychiatric symptoms and cognitive function of patients with AD.

[Key words] Alzheimer's disease; cognitive function; psychiatric symptom; donepezil; olanzapine

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种起病隐匿、进行性发展的神经系统退行性疾病, 临床上表现为记忆障碍、失语、失用、失认、视空间技能损害、执行功能障碍以及人格和行为改变等。随着我国老龄化加剧, AD 患病率呈逐年上升趋势^[1-2]。近年来国内外学者^[3-4] 研究报道, 多奈哌齐作为一种长效的 AD 的对症治疗药物, 在提高病人认知功能方面效果明显, 奥氮平作为一种非典型抗精神病药物, 对伴有行为和精神症状的 AD 治疗效果好, 安全

性高。但目前对这两种药物联合治疗 AD 疗效的报道很少, 本研究通过观察我院收治的 95 例 AD 病人应用不同剂量的多奈哌齐联用奥氮平的情况, 比较两种治疗方案在病人认知功能与精神症状改善方面的临床效果。现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 - 2015 年我院收治的 AD 病人 95 例。纳入标准: 符合我国精神障碍分类和诊断标准第 3 版 AD 诊断标准^[5], 简易智能量表测试评分 ≤ 24 分; 伴有行为和精神症状; 治疗前未服用或注射过抗精神病药物; 病人及家属人签署知情同意书。排除标准: 严重心脏、肝、肾、脑疾病病

人;其他心理或精神疾病导致行为、精神异常者;未完成全部疗程或中途更换药物者。按照随机数字表法将 95 例病人分为观察组 49 例和对照组 46 例。

1.2 治疗方法 2 组病人给予多奈哌齐联用奥氮平口服治疗,观察组和对照组的多奈哌齐(重庆植恩药业有限公司生产,批准文号:国药准字 H20010723)用量分别为每次 10 mg/d 和 5 mg/d,均晚间睡前口服;2 组病人奥氮平(江苏豪森药业股份有限公司生产,批准文号:国药准字 H20052688)开始用量为每次 2.5 mg/d,然后根据病人病情和不良反应调整为每次 2.5 ~ 15 mg/d,晚间睡前口服。治疗时间为 6 个月。

1.3 观察指标 病人精神症状评定采用神经精神科问卷(NPI),该问卷共包括妄想、幻觉、激越/攻击、抑郁/心理恶劣、焦虑、情感高涨/欣快、情感淡漠/漠不关心、脱抑制、易激惹/情绪不稳、异常行为活动、睡眠、食欲和进食障碍 12 项精神与行为症状

条目,根据护理者对病人行为的看待和感受到的相应苦恼来评估 12 项精神与行为障碍,病人分级的评分范围为 0 ~ 144 分,护理苦恼程度分级评分为 0 ~ 60 分,0 分均代表最好。采用简易智力状态检查量表(MMSE)评估病人的认知智力功能,包括定向力、记忆力、注意力和计算力、回忆能力、语言能力五个方面 30 个条目,总得分范围为 0 ~ 30 分,得分越高认知智力功能越好。

1.4 统计学方法 采用 χ^2 检验和 t 检验。

2 结果

2.1 2 组病人的基线资料与服药量比较 2 组病人的性别、年龄、病程、体质量指数、空腹血糖、平均动脉压方面基线资料差异均无统计学意义($P > 0.05$),治疗期间奥氮平平均服用量之间的差异亦无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性(见表 1)。

表 1 2 组病人的基线资料与服药量比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	性别		年龄/岁	病程/年	体质量指数/ (kg/m ²)	空腹血糖/ (mmol/L)	平均动脉压/ mmHg	奥氮平平均 服用量/(mg/d)
		男	女						
观察组	49	21	28	70.6 ± 5.9	5.5 ± 2.1	26.71 ± 1.52	4.32 ± 0.54	125.47 ± 6.71	4.19 ± 0.42
对照组	46	22	24	72.7 ± 6.3	5.7 ± 2.4	26.36 ± 1.43	4.25 ± 0.49	128.15 ± 6.47	4.24 ± 0.45
<i>t</i>	—	0.24*		1.68	0.43	1.15	0.69	1.98	0.56
<i>P</i>	—	>0.05		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

*示 χ^2 值

2.2 2 组病人治疗前后各量表评分比较 2 组病人治疗前 NPI、护理苦恼程度和 MMSE 评分之间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 6 个月后,观察组 NPI、MMSE 评分和护理苦恼程度均明显优于对照组($P < 0.01$);且治疗后 2 组 NPI、MMSE 评分和护理苦恼程度均明显优于治疗前($P < 0.01$)(见表 2)。观察组在情绪高涨、淡漠、幻觉、妄想、激惹、行为失控、易怒方面的评分均明显优于对照组($P < 0.01$)(见表 3)。

3 讨论

AD 又被称为老年性痴呆症,其特征性病理变化为大脑皮层萎缩,并伴有 β -淀粉样蛋白沉积,神经原纤维缠结,大量记忆性神经元数目减少,导致病人出现痴呆行为和精神症状,严重影响着病人的生活质量^[6]。据相关研究^[7]报道,新型非典型抗精神病药物奥氮平能够有效治疗 AD 病人的精神症状,多奈哌齐可以明显改善 AD 病人的认知功能。其主要作用机制为,多奈哌齐能够促进中枢神经系统的

表 2 2 组病人治疗前后 NPI、护理苦恼程度、MMSE 评分比较($\bar{x} \pm s$;分)

分组	n	NPI 评分	MMSE 评分	护理苦恼程度评分
治疗前				
观察组	49	33.52 ± 6.59	16.32 ± 3.84	28.54 ± 7.34
对照组	46	34.81 ± 6.82	16.85 ± 3.76	30.13 ± 7.49
<i>t</i>	—	0.94	0.68	1.04
<i>P</i>	—	>0.05	>0.05	>0.05
治疗后				
观察组	49	15.72 ± 5.61**	22.73 ± 3.57**	12.96 ± 6.37**
对照组	46	20.68 ± 5.24**	19.03 ± 3.62**	20.78 ± 6.82**
<i>t</i>	—	4.45	5.01	5.78
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01	<0.01

组内配对 t 检验;与治疗前比较 ** $P < 0.01$

乙酰胆碱浓度增加,进而改善病人的认知功能^[8],奥氮平通过对 α_2 受体、D2D3D4 受体和 5-HT2 产生拮抗作用,刺激与病人精神活动密切相关的中脑边缘系统,进而起到抗精神病症状的效果^[9]。

近年来,已有研究对采用抗精神病药物奥氮平

表 3 2 组病人治疗后 NPI 各因子评分比较 ($\bar{x} \pm s$; 分)

分组	n	情感高涨	淡漠	幻觉	妄想	激惹	抑郁
观察组	49	2.08 ± 1.49	1.79 ± 1.92	3.16 ± 1.52	3.72 ± 1.84	2.21 ± 1.23	1.86 ± 1.57
对照组	46	4.35 ± 1.28	3.12 ± 1.97	5.43 ± 2.18	5.48 ± 2.07	3.04 ± 1.36	1.82 ± 1.69
t	—	7.94	3.33	4.57	4.39	3.12	0.12
P	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	>0.05

分组	n	行为失控	易怒	焦虑	异常行为	食欲	睡眠
观察组	49	2.85 ± 1.16	2.12 ± 1.24	2.54 ± 1.27	1.79 ± 1.58	2.08 ± 1.19	1.89 ± 1.21
对照组	46	4.97 ± 1.89	3.36 ± 1.43	2.71 ± 1.36	1.83 ± 1.77	2.21 ± 1.06	2.16 ± 1.18
t	—	6.54*	4.52	0.98	0.12	0.56	1.10
P	—	<0.01	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

* 示 t' 值

联合多奈哌齐治疗 AD 的疗效和安全性进行评估,如李文科等^[10-11]结果报道,这两种药物联合治疗的临床效果和病人家属的满意度均明显高于其中一种药物,而且不良反应评分和痴呆行为均明显低于其中一种药物,提示二者联合用药安全性更高。此外,国内学者还对不同剂量多奈哌齐对 AD 的治疗效果进行比较,如任钦等^[12]报道每日睡前口服 10 mg 多奈哌齐病人的 MMSE 评分提高幅度明显大于口服 5 mg 的病人,而且不良反应发生率无明显差异。本文在上述研究的基础上,比较分析不同剂量多奈哌齐联合奥氮平在改善 AD 病人的精神症状和认知功能方面的效果,结果发现,观察组 NPI、MMSE 和护理苦恼程度评分均优于对照组,且在情绪高涨、淡漠、幻觉、妄想、易怒、激惹行为失控的得分明显优于对照组,表明在使用奥氮平平均剂量相同的情况下,每日睡前口服 10 mg 多奈哌齐能够获得更好的临床疗效。

综上所述,使用多奈哌齐和奥氮平治疗 AD 疗效明确,而且多奈哌齐具有显著的剂量效应,使用 10 mg/d 多奈哌齐联合奥氮平在改善病人的精神症状和认知功能方面更加有效。

[参 考 文 献]

- [1] 王云,凌云,王丽,等. 奥氮平联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病精神行为症状的疗效和安全性研究[J]. 北方药学,2015,13(4):84.
- [2] 张玉琦,徐文炜,程灶火,等. 奥氮平或喹硫平联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病精神行为症状的疗效和安全性研究[J].

中国医药导报,2012,9(26):73.

- [3] 林杭,杨正辉,刘榆,等. 盐酸多奈哌齐治疗阿尔茨海默病病人的疗效观察[J]. 中国生化药物杂志,2014,6(5):64.
- [4] LEVY K, LANCTOT D KL, FARBER SB, *et al.* Does pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease Relieve Caregiver Burden? [J]. *Drugs Aging*,2012,29(3):167.
- [5] 张玉琦,徐文炜,程灶火,等. 多奈哌齐合并奥氮平治疗阿尔茨海默病精神行为症状的疗效和安全性对照研究[J]. 中国临床药理学与治疗学,2012,17(9):1038.
- [6] 蔡鸣,马强,高平,等. 奥氮平与利培酮治疗阿尔茨海默病精神行为症状的临床对比分析[J]. 中国老年学杂志,2011,31(10):1772.
- [7] 曹延奎. 不同药物治疗阿尔茨海默病精神行为的随机对照研究[J]. 当代医学,2014,10(10):69.
- [8] 罗海龙. 奥氮平与利培酮治疗阿尔茨海默病精神行为症状的疗效比较[J]. 河北医学,2013,19(11):1633.
- [9] 杨春水,李建英,刘人恺,等. 奥氮平对阿尔茨海默病病人智能及生存能力影响观察[J]. 成都医学院学报,2012,7(1):101.
- [10] 李文科,李品军. 阿尔茨海默病病人精神行为症状治疗的临床研究[J]. 现代医药卫生,2015,31(18):2742.
- [11] 王云,凌云,王丽,等. 奥氮平联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病精神行为症状的疗效和安全性研究[J]. 北方药学,2015,12(4):84.
- [12] 任钦,戎立辉,陶云海,等. 不同剂量多奈哌齐对 AD 病人认知功能的干预作用研究[J]. 中国生化药物杂志,2015,35(1):145.

(本文编辑 刘畅)