

## · 老年人合理用药专栏 ·

# 老年性痴呆的合理用药

闫 鹏, 杜怡峰\*

(山东大学附属山东省立医院神经内科, 济南 250021)

**【摘要】**阿尔茨海默病(AD)是最常见的老年期痴呆类型。人们对此病的认识越来越深入,但迄今针对AD的药物治疗种类尚比较有限,且总体欠缺规范化。本文对AD的合理用药进行了较系统的讨论,以期通过相对合理化的用药尽可能改善或延缓AD的症状进展。

**【关键词】**老年人; 阿尔茨海默病; 治疗

**【中图分类号】** R741.05

**【文献标识码】** A

**【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.08.132

## Rational medication in dementia for the elderly

YAN Peng, DU Yi-Feng\*

(Department of Neurology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Ji'nan 250021, China)

**【Abstract】** Alzheimer's disease (AD) is the most common type of senile dementia. Though with more and more profound understanding of the disease, there are still relatively limited types of drug for its treatment, and the drug treatment is lack of overall standardization. In this paper, we discussed rational drug use for AD systematically, and hope to improve or delay its progression with rational drug therapy.

**【Key words】** aged; Alzheimer's disease; treatment

Corresponding author: DU Yi-Feng, E-mail: duyifeng2013@163.com

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是老年期痴呆的最常见类型,现已成为世界范围的一大难题和沉重负担。据统计<sup>[1]</sup>,截止到2010年,中国AD的痴呆患者至少已达569万余人,占有痴呆类型的>60%。科学家们针对AD的研究已延续了百余年之久,但其发病机制目前仍不明确,且缺乏有效的治疗手段。随着研究的逐渐深入,AD的早期识别率逐渐升高。在早期识别后的干预措施中,“药物干预”是重要的组成部分。合理用药可有效地减轻患者的痴呆程度并改善记忆功能,提高痴呆患者的日常生活能力和生活质量并改善其社会和家庭功能,还可相对延缓痴呆进程的恶化。本文就合理选择药物的种类、应用药物的时机以及对药物副作用的关注等方面对AD的合理用药进行简要总结。

## 1 AD的药物治疗

### 1.1 对症药物治疗

基于与AD有关的神经递质传递障碍的研究

成果,AD相关的对症药物得到了较好的发展,且多种对症药物在世界范围内均得到了广泛的认同和应用。

**1.1.1 乙酰胆碱酯酶抑制剂** AD胆碱能假说认为,基底前脑胆碱能神经元退行性变导致海马及新皮质突触前胆碱能神经元末端的功能障碍,这对记忆障碍和(或)其他认知功能症状来说极为关键<sup>[2]</sup>。基于胆碱能假说,乙酰胆碱酯酶抑制剂通过抑制胆碱酯酶活性增强胆碱能传递继而增加乙酰胆碱的可利用程度。目前市面可用的此类药物主要有多奈哌齐(donepezil)、重酒石酸卡巴拉汀(艾斯能, rivastigmine, Exelon)、加兰他敏(galanthamine)、石杉碱甲(huperzine A)等。鉴于疗效有限,此类药物一般应用于轻、中度AD患者。

多奈哌齐和加兰他敏是选择性乙酰胆碱酯酶抑制剂;而卡巴拉汀可同时抑制乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶,且其对两种胆碱酯酶的亲和力相似。另外加兰他敏还可变构调节突触前烟碱能受体。多

奈哌齐和加兰他敏均通过肝的细胞色素P450酶系的CYP2D6和CYP3A4进行代谢,因此这两种药物与那些可以抑制上述两种酶的药物(如氟西汀和帕罗西汀)联用时可导致胆碱能副作用时间的增加。卡巴拉汀不通过肝脏代谢,故基本不存在上述药物联用所致的肝毒副作用事件。另外,不同药物的半衰期也各不相同,这就要求我们在应用药物时对用药频率相应地进行调整。

多项临床药物试验表明,此类药物对认知症状具有适度的积极影响,同时乙酰胆碱酯酶抑制剂还表现出改善功能性和行为性症状的效果,且多种乙酰胆碱酯酶抑制剂之间并未表现出疗效差异<sup>[3]</sup>。基于该类药物的作用机制,它们不能改变AD的自然病程,只能暂时改善一些症状。研究表明,它们的治疗有效期一般为2年<sup>[4,5]</sup>,甚至有些患者的治疗有效期长达5年<sup>[6]</sup>。一项Cochrane系统评价的结论表明<sup>[3]</sup>,乙酰胆碱酯酶抑制剂多奈哌齐、卡巴拉汀和加兰他敏对轻、中度AD患者有效;美国神经病学学会(AAN)的质量标准小组推荐将上述药物作为一线药物对AD进行治疗<sup>[7]</sup>。

总之,这类药物比较安全,其副作用通常仅限于胃肠道症状,如恶心、呕吐及腹泻等。而降低起始剂量通常可以降低副作用的发生率,随后可根据病情逐渐增加用量。与餐同服可延迟对药物的吸收时间并可减轻胃肠道的副作用。

英国的国立健康和临床擅长研究所(National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE)等的治疗指南推荐,只有相应药物达到适合剂量2~4个月、简易智能量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)得分增加或至少不减低的情况下,乙酰胆碱酯酶抑制剂的治疗才应继续进行。但药物治疗有效与否的判断有时是比较困难的,因为不同患者其临床病程有较大的变异性,例如安慰剂组的患者间MMSE得分的变异值在1个月内可达5分之多。因此,需同时考虑临床病程变异性和伦理问题两方面情况后方可考虑停药。

上述已知药物的治疗作用有限,临床疗效持续时间也相对较短,且AD有多种递质系统障碍,应注意有针对性地选择用药,或联合用药。AD是皮质神经元进行性变性,病程晚期神经元及突触已破坏,药物失去靶细胞,则难以发挥作用。早期诊断及早期治疗可能对病情的发展有缓解作用,对改善症状有效。

**1.1.2 天冬氨酸受体拮抗剂** 谷氨酸是脑内主要的兴奋性神经递质。正常条件下,谷氨酸和N-甲基-D-

天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体在学习和记忆过程发挥着重要作用。而在AD患者等非正常条件下,谷氨酸活性的增加可导致NMDA受体的持续低水平激活,这可能会损害神经元的功能<sup>[8]</sup>。

美金刚(memantine)是一种非竞争性NMDA受体拮抗剂,目前被认为可保护神经元免受谷氨酸介导的兴奋性毒性而同时又不妨碍正常认知功能所需的生理性NMDA受体活化过程<sup>[9]</sup>。随机双盲临床试验表明,在为期6个月的时间内,美金刚可对中重度AD患者的认知及行为症状发挥适度的积极作用,并可改善其日常生活、活动能力<sup>[9]</sup>。此外,对于中、重度AD,多奈哌齐和美金刚的联用方案对症状的积极作用明显优于多奈哌齐单药治疗的效果<sup>[10]</sup>。然而,一项Cochrane回顾的结论却提示尚无数据表明美金刚对轻度AD具有任何益处<sup>[8]</sup>。

尽管美金刚的神经保护作用具有合理的理论基础,然而目前的试验尚不足以用来评估药物是否具有疾病修饰效果。尽管如此,总体来说该药具有耐受性好、不良事件少的特点,可使中、重度AD患者(通常定义为MMSE评分<15分)明显获益<sup>[8]</sup>。对于没有明确禁忌的中、重度AD患者来说,美金刚目前是一个较好的选择。而且,如可能可尝试美金刚与多奈哌齐的联用。当然,同时需要注意多奈哌齐胆碱酯酶抑制作用相关的副作用。

**1.1.3 行为学症状的治疗** 侵袭性、精神运动性激越和精神症(幻觉和妄想)等行为学症状在AD患者中非常普遍,尤在疾病的晚期。这类症状不仅影响患者和陪护人员的生活质量,也会增加护理负担和经济成本。

相比传统的抗精神病药来说,非典型抗精神病药物较少产生锥体外系副作用(如帕金森综合征和迟发性运动障碍),因此被首先用来针对性地治疗精神症状或激越行为。有短期试验显示利培酮和奥氮平可有效降低侵袭性、激越行为及精神症的发生率<sup>[11,12]</sup>。替代性治疗包括抗惊厥药物[如双丙戊酸钠(divalproex sodium)、卡马西平(carbamazepine)]和短效苯二氮草类药物[如劳拉西泮(lorazepam)和奥沙西泮(oxazepam)]<sup>[13]</sup>。此外,胆碱能缺陷可导致行为症状的发生,乙酰胆碱酯酶抑制剂的治疗还可改善行为症状<sup>[2]</sup>。

当应用短效苯二氮草类药物处理焦虑、激越和失眠等症状时,剂量应尽量小且不宜长用,同时应警惕相应副作用和可能出现的矛盾反应也许会加重焦虑和激越行为。针对失眠症状,在应用药物治疗前可通过增加白天活动进行调节,这有时比服用药

物更加有效且安全。另外,还应尽量寻找可能引起或加重患者焦虑、失眠的原因,如各种原因引起的疼痛、感染、外伤和二便障碍等,在接受对应性的处理或治疗后患者的焦虑或失眠等情况往往可得到有效的缓解。

抗精神病药在痴呆患者中通常用于治疗躁动、侵袭性及精神症状,但一般来说获益程度较低,且相比来说严重的副作用反而较多,主要包括过度镇静、帕金森症、肺部感染、脚踝浮肿,且卒中和死亡的风险可显著增加。因此,应用此类药物时应仔细权衡潜在的利弊,还应避免长期处方此类药物。诸如社会交往、以人为中心的照顾培训和芳香疗法等一些简单的非药物治疗,可有效替代AD的药物治疗。当抑郁症状较严重时加重AD患者的功能缺陷和残疾,此时应进行抗抑郁药治疗。

## 1.2 基于流行病学的药物治疗

受限于AD的发病机制不明,目前来说基于扎实理论基础的AD相关药物较少,而流行病学研究作为一种有效的补充手段在药物开发方面发挥着重要作用。观察性研究表明不同类型的药物或补充剂在AD患者中可能发挥不同程度的保护作用,但相关机制及临床可用性均需进一步深入研究。

**1.2.1 抗炎药物** AD老年斑伴有局部的炎症特征,但炎症是否造成神经毒性或提示针对A $\beta$ 沉积的继发反应尚不清楚。多数流行病学研究表明,非甾体类抗炎药可降低AD的发病风险,但抗炎药物的临床试验显示抗炎药物对AD患者的认知功能无明确的改善作用<sup>[14]</sup>。可能的解释是这些药物可能在疾病的病理早期通过抗炎作用阻止甚至逆转相应的病理过程,而在AD患者其病理特征已然确定且不可逆转。随着AD的早期诊断研究和一级预防相关研究的不断进展,预期抗炎药可能在AD的病理早期治疗方面发挥比较重要的作用,但目前尚无明确证据支持应用非甾体类抗炎药或肾上腺皮质激素等抗炎药物治疗轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)和AD。

**1.2.2 降脂药物** 回顾性病例对照研究表明降低胆固醇药物(他汀类)治疗可明显减低AD的发病率<sup>[15,16]</sup>,并受到了很大的关注。随后应用AD转基因小鼠进行的研究也提示降低胆固醇类药物可减少脑内A $\beta$ 的负荷<sup>[17]</sup>。然而,新近的前瞻性队列研究<sup>[18]</sup>并未显示出他汀类药物的使用与AD的患病风险减低之间具有关联性<sup>[19,20]</sup>。此外,针对AD患者的治疗性试验并未发现患者血浆或脑脊液中的

A $\beta$ 42有任何明确的变化<sup>[21,22]</sup>。另外一项为期12个月的安慰剂对照双盲研究表明阿托伐他汀仅表现出边界性的认知功能改善作用。由此可见,降脂药物似乎在AD的防治中未显示明确的应用价值。

**1.2.3 抗氧化剂** 大型观察性研究提示维生素E(VE)等自饮食中摄取的抗氧化剂可以降低AD的发病风险<sup>[23,24]</sup>。一项随机对照临床试验发现补充性应用VE对延缓患者病情的进展速度作用有限<sup>[25]</sup>。然而,另外一项精心设计的随机对照试验显示补充性应用VE对改善患者从MCI向AD的转变率无明显作用<sup>[26]</sup>。

**1.2.4 血管性危险因素控制** 近年来血管性危险因素作为AD发病危险因素的一部分日益受到关注和重视。大量研究显示,血管性危险因素在AD的发病机制中发挥着重要作用,诸如高脂血症、高血压、动脉硬化和糖尿病等血管性危险因素作为AD的危险因子均可增加AD的患病风险,但具体机制需进一步系统地深入研究。由此分析,如AD患者具备一些血管性危险因素,那么针对性地给予药物干预可能会使AD患者受益。但并非所有AD患者均具备血管性危险因素,这也许正是前述降胆固醇药物似乎可使AD患者受益而又未得出明确阳性结果的原因之一。

## 1.3 其他类型药物

临床中还有一些经常会用到的药物可能使AD患者获益,这些药物的主要靶向作用包括扩张血管、改善循环;增加脑细胞对氧、葡萄糖、氨基酸和磷脂的利用;改善脑代谢和神经传递,等。简列评述如下。

**1.3.1 吡咯烷酮衍生物** 本类药物包括吡拉西坦(piracetam)、茴拉西坦(aniracetam)和奥拉西坦(oxiracetam)等。理论上此类药物分别具有以下作用:激活、保护脑神经元细胞;增进细胞腺苷酸激酶活性,促进ATP形成;增加葡萄糖利用和蛋白质、脂类及RNA合成等。其中茴拉西坦较易通过血脑屏障而选择性地作用于海马,可能使痴呆患者的记忆力和生活能力得到改善。临床医师可根据患者病情、是否存在合并症和禁忌证等适当掌握应用。但具体机制与针对AD的确切疗效有待进一步深入细致的研究。

**1.3.2 钙通道拮抗剂** 研究证实细胞内钙浓度过高或钙超载是细胞凋亡的重要因素。神经细胞内钙超载可引起可逆性神经障碍和认知功能的减低,严重时细胞死亡和丢失可导致痴呆。理论上应用钙通道拮抗剂可能有助缓解AD的进展。此类药物主要包括

氟桂利嗪 (flunarizine)、尼莫地平 (nimodipine)。其中, 由于中长期应用氟桂利嗪时可导致体质量明显增加及锥体外系反应的风险等副作用, 其应用明显受限; 尼莫地平相对来说安全性更好, 且该药为脂溶性, 易透过血脑屏障, 同时还有较强的选择性扩血管作用, 可在不影响或很少影响外周血流量和血压的基础上增加脑血流量, 临床可酌情应用。

1.3.3 自由基清除剂、大脑水解物制剂和生长因子等药物 在理论上这些药物都有可能使AD或MCI患者受益, 但多数尚缺乏系统的循证医学证据和基础研究, 临床上可依据患者病情、病程并结合患者其他合并疾病及安全性等综合考虑, 酌情应用。

## 2 膳食控制

鉴于目前AD的针对性药物和措施有限, 膳食控制对AD的防治尤显重要, 我们应当将合理膳食囊括至广义的“合理用药”范围内, 以使AD患者人群最大程度获益。

参考美国《预防阿尔茨海默病的膳食指南》<sup>[27]</sup>, 减少AD风险的膳食原则主要包括以下方面: (1) 减少饱和脂肪酸和反式脂肪酸的摄入; (2) 膳食主食控制在蔬菜、豆类、水果和全麦食物范围内; (3) 每日进食含可靠来源维生素B<sub>12</sub>的食物, 以至少达到成年人每日推荐摄入量 (2.4μg); (4) 除外遵从医嘱情况, 应尽量选择服用不含铁和铜的复合维生素补充剂和铁补充剂, 还应尽量避免使用增加膳食铝的炊具、抗酸剂、发酵粉或其他产品; (5) 保证每周至少3次有氧运动, 每次快走≥40min。

## 3 现状及展望

作为临床医师, 我们应当提示、教育或告知广大群众正确认识AD或MCI是认知功能障碍的病理本质并给予足够的重视, 做到尽早发现、初步识别并及时就医, 并尽量找“痴呆”专业领域的医师进行诊治, 这凸显了记忆门诊的重要性。

目前AD的发病机制尚不清楚, 临床上可用且疗效明显的药物非常有限; 另外还有一部分药物, 其对AD的防治呈现边界性特点, 如抗炎药、降低胆固醇类药物等。这就需要我们应用目前“有限的材料”尽量做出一份“好吃的菜肴”, 而中间的“系带”即合理用药。简而言之, 需要我们认准并把握好时机。

但随着整体研究关注时间窗的前移, 人们逐渐开始认识和重视AD的病理分期并将越来越多的目光和精力置放于其“临床前期”或“病理早期”, 这

也预示着人们对这种疾病的认识似乎越来越清晰化和明朗化。而随着这种思路的变换, 诸如抗炎药等边界性药物的角色可能会更加明朗和重要。

### 【参考文献】

- [1] Chan, KY, Wang W, Wu JJ, *et al.* Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990–2010: a systematic review and analysis[J]. *Lancet*, 2013, 381(9882): 2016–2023.
- [2] Terry AV Jr, Buccafusco JJ. The cholinergic hypothesis of age and Alzheimer's disease-related cognitive deficits: recent challenges and their implications for novel drug development[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, 306(3): 821–827.
- [3] Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 25(1): CD005593.
- [4] Courtney C, Farrell D, Gray R, *et al.* Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial[J]. *Lancet*, 2004, 363(9427): 2105–2115.
- [5] Bullock R, Touchon J, Bergman H, *et al.* Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period[J]. *Curr Med Res Opin*, 2005, 21(8): 1317–1327.
- [6] Bullock R, Dengiz A. Cognitive performance in patients with Alzheimer's disease receiving cholinesterase inhibitors for up to 5 years[J]. *Int J Clin Pract*, 2005, 59(7): 817–822.
- [7] Doody RS, Stevens JC, Beck C, *et al.* Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. *Neurology*, 2001, 56(9): 1154–1166.
- [8] Areosa SA, Sherriff F, McShane R. Memantine for dementia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, 18(2): CD003154.
- [9] Wilcock GK. Memantine for the treatment of dementia[J]. *Lancet Neurol*, 2003, 2(8): 503–505.
- [10] Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, *et al.* Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2004, 291(3): 317–324.
- [11] Brodaty H, Ames D, Snowden J, *et al.* A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia[J]. *J Clin Psychiatry*, 2003, 64(2): 134–143.
- [12] Street JS, Clark WS, Gannon KS, *et al.* Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer's disease in nursing care facilities: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The

- HGEU Study Group[J]. Arch Gen Psychiatry, 2000, 57(10): 968-976.
- [13] Masterman D. Treatment of the neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease[J]. J Am Med Dir Assoc, 2003, 4(6 Suppl): S146-S154.
- [14] Aisen PS. The potential of anti-inflammatory drugs for the treatment of Alzheimer's disease[J]. Lancet Neurol, 2002, 1(5): 279-284.
- [15] Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P, *et al.* Decreased prevalence of Alzheimer's disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors[J]. Arch Neurol, 2000, 57(10): 1439-1443.
- [16] Jick H, Zornberg GL, Jick SS, *et al.* Statins and the risk of dementia[J]. Lancet, 2000, 356(9242): 1627-1631.
- [17] Refolo LM, Pappolla MA, LaFrancois J, *et al.* A cholesterol-lowering drug reduces beta-amyloid pathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. Neurobiol Dis, 2001, 8(5): 890-899.
- [18] Sparks DL, Sabbagh MN, Connor DJ, *et al.* Atorvastatin for the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease: preliminary results[J]. Arch Neurol, 2005, 62(5): 753-757.
- [19] Rea TD, *et al.* Statin use and the risk of incident dementia: the Cardiovascular Health Study[J]. Arch Neurol, 2005, 62(7): 1047-1051.
- [20] Zandi PP, Sparks DL, Khachaturian AS, *et al.* Do statins reduce risk of incident dementia and Alzheimer's disease? The Cache County Study[J]. Arch Gen Psychiatry, 2005, 62(2): 217-224.
- [21] Simons M, Schwärzler F, Lütjohann D, *et al.* Treatment with simvastatin in normocholesterolemic patients with Alzheimer's disease: a 26-week randomized, placebo-controlled, double-blind trial[J]. Ann Neurol, 2002, 52(3): 346-350.
- [22] Hoglund K, Thelen KM, Syversen S, *et al.* The effect of simvastatin treatment on the amyloid precursor protein and brain cholesterol metabolism in patients with Alzheimer's disease[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2005, 19(5-6): 256-265.
- [23] Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, *et al.* Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer's disease[J]. JAMA, 2002, 287(24): 3223-3229.
- [24] Morris MC, Evans DA, Bienias JL, *et al.* Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer's disease in a Biracial Community Study[J]. JAMA, 2002, 287(24): 3230-3237.
- [25] Sano M, Ernesto C, Thomas RG, *et al.* A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study[J]. N Engl J Med, 1997, 336(17): 1216-1222.
- [26] Petersen RC. Clinical practice. Mild cognitive impairment[J]. N Engl J Med, 2011, 364(23): 2227-2234.
- [27] Barnard ND, Bush AI, Ceccarelli A, *et al.* Dietary and lifestyle guidelines for the prevention of Alzheimer's disease[J]. Neurobiol Aging, 2014, 35(Suppl 2): S74-S78.

(编辑: 刘子琪)