

加兰他敏与多奈哌齐治疗阿尔茨海默病型痴呆对照研究

蔡旭明(四川省攀枝花市第三人民医院 617061)

【摘要】 目的 比较加兰他敏与多奈哌齐对轻、中度阿尔茨海默病型痴呆的疗效。**方法** 选取 50 例符合中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版(CCMD-3)阿尔茨海默病诊断标准的患者,随机分为加兰他敏组和多奈哌齐组,分别对两组进行 12 周治疗,在 12 周末分别对两组进行疗效评估。**结果** 两组患者认知功能障碍有效率分别为 60%和 64%,差异无统计学意义($P>0.05$);不良反应分别为 28%和 20%,两组比较差异也无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 上述两种药物对轻、中度阿尔茨海默病型痴呆认知功能障碍均有较好的疗效,不良反应相似。

【关键词】 阿尔茨海默病型痴呆; 加兰他敏; 多奈哌齐
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.24.026 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)24-2995-02

A control study of Galantamine and Donepezil treatment in dementia of Alzheimer's disease CAI Xu-ming (The Third People's Hospital of Panzhihua City, Sichuan 617061, China)

【Abstract】 Objective To compare the efficacy in the treatment of Galantamine and Donepezil on patients with mild to moderate dementia of Alzheimer's disease. **Methods** 50 mental disorder patients in accordance with the diagnosis standard third edition (CCMD-3) of China's classification and diagnosis of Alzheimer's disease were randomly divided into Galantamine group and Donepezil group. All patients accepted 12 weeks' treatment. The two groups accepted curative effect evaluation respectively at the end of the 12 weeks. **Results** The effective rate in the treatment of cognitive dysfunction in two groups were 60% and 64%, and there was no statistical significance ($P>0.05$); The adverse reaction rates were 28% and 20%, and there was no statistical significance ($P>0.05$). **Conclusion** The Galantamine and Donepezil all have good effect for cognitive dysfunction in mild to moderate dementia of Alzheimer's disease patients, and their adverse reactions are similar.

【Key words】 dementia of Alzheimer's disease; Galantamine; Donepezil

阿尔茨海默病型痴呆(DAT)是一种大脑原发性退行性变性疾病,为老年人最常见的一种痴呆^[1]。有资料显示,其在临床痴呆患者中约占 50%~75%。2005 年我国在北京、上海、成都、西安 4 个城市进行痴呆患病率调查,结果显示,65 岁以上的老年人 DAT 患病率男性为 3.4%,女性为 7.7%,总患病率为 5.9%^[2]。胆碱酯酶抑制剂是最早被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗老年性痴呆(AD)的药物。胆碱酯酶抑制剂不仅能延缓 AD 患者的失能,还可能通过逆转其病理生理进程,进而延缓疾病的进展^[3]。加兰他敏与多奈哌齐均为胆碱酯酶抑制剂,但加兰他敏临床应用较少,本研究旨在探讨更多疗效好、不良反应小的治疗 DAT 药物。

1 资料与方法

1.1 对象 选取 2008 年 11 月至 2011 年 5 月本院住院 50 例轻、中度 DAT 患者,凡符合中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版(CCMD-3)中阿尔茨海默病诊断标准者均为入组对象,50 例患者经精神状态简量表(MMSE)^[4]测试均在 12~24 分。50 例轻、中度 DAT 患者按住院时间先后顺序随机分为两组,奇数为加兰他敏组,共 25 例,其中男 15 例,女 10 例,年龄 62~76 岁,病程 4~23 个月;偶数为多奈哌齐组,共 25 例,其中男 14 例,女 11 例,年龄 64~79 岁,病程为 6~27 个月。两组患者年龄、性别、病程和病情差异均无统计学意义。为了不影响药物治疗效果,在治疗过程中控制吸烟、饮酒,并禁止使用肝药酶诱导剂和抑制剂。

1.2 方法 患者于治疗前停药 1 周为清洗期,1 周后开始治疗,加兰他敏起始剂量为 4 mg/d,分 2 次服,如能耐受可逐渐增至 12 mg/d,分 2 次服,12 周为 1 个疗程。多奈哌齐起始剂量 5 mg/d,分 2 次服,如能耐受可逐渐增至 10 mg/d,分 2 次服,12 周为 1 个疗程。治疗前、后进行临床随访及疗效评估,以 MMSE 和 ADL 评分进行评测^[5],均由主治医师以上专业人

员进行。疗效评定:以 MMSE 的评分提高分率计算,提高分率=(治疗末分值-治疗前分值)/治疗前分值 $\times 100\%$ 。显效:提高分率大于或等于 20%;有效:提高分率大于或等于 12%但小于 20%;无效:提高分率小于 12%。日常生活能力以 ADL 总分变化评定,两组进行自身前后对照。

1.3 统计学处理 使用 SPSS11.0 统计软件进行统计学处理,采用自身配对 t 检验及 Wilcoxon 秩和检验分析,率的比较用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 疗效评定 两组治疗 12 周末,加兰他敏组总有效率为 60%(15/25),其中显效 9 例,有效 6 例,无效 10 例。多奈哌齐组总有效率为 64%(16/25),其中显效 8 例,有效 8 例,无效 9 例。两组疗效经 Wilcoxon 秩和检验分析,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 两组患者 MMSE 评分比较 多奈哌齐组治疗前后 MMSE 总分差异有统计学意义($P<0.01$)。加兰他敏组治疗前、后 MMSE 总分差异有统计学意义($P<0.01$)。两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患者治疗前后 MMSE 及 ADL 评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	量表	治疗前	治疗 12 周末	差值	t 值
加兰他敏组 ($n=25$)	MMSE	16.3 $\pm$ 2.4	18.2 $\pm$ 2.7	1.8 $\pm$ 1.0 ^b	2.3
	ADL	45.0 $\pm$ 9.0	40.0 $\pm$ 7.0	-3.0 $\pm$ 6.0 ^a	4.1
多奈哌齐组 ($n=25$)	MMSE	15.2 $\pm$ 2.1	17.4 $\pm$ 1.4	1.2 $\pm$ 1.4 ^{bc}	2.1
	ADL	46.0 $\pm$ 8.0	42.0 $\pm$ 6.0	-4.0 $\pm$ 8.0 ^{ac}	3.9

注:两组患者治疗前、后经配对比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$ 。两组患者间比较,^c $P>0.05$ 。

2.3 两组 ADL 评分比较 多奈哌齐组治疗前后 ADL 评分差异有统计学意义($P<0.05$)。加兰他敏组治疗前后 ADL 评分

差异有统计学意义($P<0.05$)。两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.4 不良反应 两组患者不良反应发生率比较见表 2。

表 2 两组患者不良反应发生率比较[n(%)]

组别	例数	发生率	未发生率
加兰他敏组	25	7(28)	18(72)
多奈哌齐组	25	5(20)	20(80)

注:两组比较差异无统计学意义($\chi^2=0.403, P>0.05$); $OR=1.54$, OR 的 95% CI 为 0.372~6.379。

3 讨 论

DAT 是大脑存在乙酰胆碱合成缺陷,加兰他敏不仅是抗胆碱酯酶抑制剂,还对烟碱的乙酰胆碱受体有调节作用,对于轻、中度 DAT 患者最有效^[6]。多奈哌齐是一种可逆性中枢性乙酰胆碱酯酶抑制剂,口服给药后可剂量依赖性地抑制脑内胆碱酯酶对乙酰胆碱的水解作用^[7],增加大脑认知功能相关区域突触间乙酰胆碱含量,从而改善记忆和学习功能。以往认为该药只对轻、中度 AD 有效,但近年的研究发现其对重度 AD 同样有效^[8],可显著改善患者的整体认知功能,包括记忆、计算、定向及语言能力,亦可提高及维持日常生活能力,并对部分精神行为症状具有改善作用。本研究结果显示,两种药物对 DAT 患者的认知功能(MMSE 评分表)和日常生活能力(ADL 评分)的改善作用明显,能够提高 MMSE 得分和改善日常生活能力,两组疗效经 Wilconxon 秩和检验分析,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究中加兰他敏不良反应发生率为 28%,多奈哌齐不良反应发生率为 20%,未出现严重不良反应,差异无统计学意义。但 $OR=1.54>1$,说明加兰他敏不良反应大于多奈哌齐, OR 的 95% $CI=0.372\sim6.379$ 。胆碱酯酶抑制剂的不良反应主要与其胆碱能活性有关,本研究最常见的不良反应表现在消化系统和中枢神经系统,包括恶心、呕吐、头晕等,这与国外的研究是一致的^[9]。且不良反应多数为轻、中度,一过性,停药后或给予对症处理后可很快缓解,但用药原则应是因人而异,缓慢加药。

(上接第 2994 页)

质过氧化已得到大家普遍的公认,作为 AS 发病的重要机制之一。在高脂血症大鼠动物模型中可见其动脉血管壁沉积大量脂质,且有斑块的出现,低密度脂蛋白的氧化是沉积其中的主要成分。如何遏制氧化低密度脂蛋白沉积是制止 AS 斑块形成的关键,也是摆在临床医生面前棘手的问题。AS 的出现将导致严重的并发症群,所以尽早检测出患者有无 AS 显得尤为重要。以往的实验室还没有公认的、早期快速诊断 AS 的金标准,现如今的检验项目也大多停留在确证 AS 的程度。

近年来,OX-LDL-Ab 得到各国学者关注,其含量直接与氧化低密度脂蛋白的作用相关。诸多研究结果提示,OX-LDL-Ab 水平的增加与 AS 病变有关,且独立于年龄、性别、体质量指数、三酰甘油、总胆固醇、高密度脂蛋白和 LDL 水平,可作为心血管疾病初发和发展的危险因素之一^[2-4]。

本研究直接测定免疫复合物中的 OX-LDL-Ab 可更确切反映体内 LDL 的氧化修饰情况^[5]。以往人们检测结果只是反映体内游离的氧化 LDL 水平,实际上免疫复合物中的 OX-LDL-Ab 水平才是真正与 AS 作用相关的致病因子。本研究证实,AS 组无论是 OX-LDL-Ab 阳性率还是浓度水平明显高于健康对照组,可见 OX-LDL-Ab 水平高低反映了 AS 的严重程度,为尽早诊断大血管病变提供可能,其临床应用前景值得

参考文献

[1] 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版(CCMD-3)[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2001:32-34.

[2] 郝伟. 精神科疾病临床诊疗规范教程[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2009:29-30.

[3] Taskeda A, Loveman E, Clegg A, et al. A systematic review of the clinical effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine on cognition, quality of life and adverse events in Alzheimer's disease[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2006, 21(1): 17-28.

[4] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician[J]. J Psychiatr Res, 1975, 12(3): 189-198.

[5] Galasko D, Bennett D, Sano M, et al. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease[J]. Alzheimer Dis Assoc Disord, 1997, 11(suppl 2): S33-39.

[6] 初晓, 张少丽. 精神科药物治疗手册[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008:252-254.

[7] 胡锦芳, 熊玉卿. 多奈哌齐抗阿尔茨海默病的药理及临床研究进展[J]. 药品评价, 2008, 5(5): 233-235.

[8] Winblad B, Kilander L. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study[J]. Lancet, 2006, 367(9516): 1057-1065.

[9] Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, et al. A 5-month randomized placebo-controlled trial of galantamine in AD[J]. Neurology, 2000, 54(13): 2269-2276.

(收稿日期: 2011-09-23)

重视。

参考文献

[1] 张熠, 李广平, 李立丰, 等. 血浆致动脉粥样硬化指数与冠心病及其危险因素的相关性分析[J]. 天津医药, 2011, 39(4): 338-340.

[2] Yasunobu Y, Hayashik K, Shingu T, et al. autoantibodies against oxidized low density lipoprotein and cardiolipin in patients with coronary heart disease[J]. Atherosclerosis, 2008, 155(2): 445-453.

[3] Niskanen LK, Laaksonen DN, Nyyssönen K, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study [J]. Arch Kntern Med, 2004, 164(4): 1546-1551.

[4] 崔向辉, 浦奎. 氧化低密度脂蛋白自身抗体与动脉粥样硬化[J]. 国外医学: 心血管疾病分册, 2005, 32(2): 85-87.

[5] 田刚, 潘静, 王金良, 等. 抗氧化低密度脂蛋白自身抗体与冠心病关系的研究[J]. 天津医药, 2009, 37(6): 476-478.

(收稿日期: 2011-07-27)