

奥拉西坦和吡拉西坦治疗老年脑出血后认知功能障碍的疗效比较

吴海宽¹, 王晓青²

1. 上海中冶职工医院 药剂科, 上海 200941

2. 中国人民解放军总医院第一附属医院 药剂药理科, 北京 100048

摘要: **目的** 比较奥拉西坦和吡拉西坦治疗老年脑出血后认知功能障碍的临床疗效和安全性。**方法** 上海中冶职工医院2012年2月—2013年12月收治的老年脑出血患者104例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各52例。对照组口服吡拉西坦片, 4片/次, 3次/d。治疗组口服奥拉西坦胶囊, 2粒/次, 3次/d。两组均持续治疗6个月。分别于治疗前后采用蒙特利尔认知评估(MoCA)量表、简易智能精神状态检查(MMSE)量表和日常生活活动(ADL)量表进行认知功能评定。**结果** 治疗后, 两组MoCA、MMSE量表的项目评分均较治疗前显著提高, 同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组MoCA量表中执行功能、计算评分高于对照组; 治疗组MMSE量表中即刻回忆力、注意计算力、语言能力、总分均高于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。**结论** 奥拉西坦较吡拉西坦可更好的改善老年脑出血后患者的认知功能障碍, 且不良反应较少, 具有良好的临床疗效和安全性。

关键词: 奥拉西坦胶囊; 吡拉西坦片; 脑出血; 认知功能障碍

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2014)10-1117-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2014.10.010

Comparison on clinical efficacy between oxiracetam and piracetam in treatment of elderly cognitive dysfunction after cerebral hemorrhage

WU Hai-kuan¹, WANG Xiao-qing²

1. Department of Pharmacy, Zhongye Worker Hospital in Shanghai, Shanghai 200941, China

2. Department of Pharmacy and Pharmacology, First Affiliated Hospital of PLA General Hospital, Beijing 100048, China

Abstract: **Objective** To compare the clinical efficacy and safety between oxiracetam and piracetam in the treatment of elderly cognitive dysfunction after cerebral hemorrhage. **Methods** Elderly cerebral hemorrhage patients (104 cases) who came to Zhongye Worker Hospital in Shanghai from February 2012 to December 2013 were randomly divided into control and treatment groups, and there were 52 cases in each group. The patients in the control group were *po* administered with Piracetam Tablets, 4 tablets/time, three times daily. The patients in the treatment group were *po* administered with Oxiracetam Capsules, 2 capsules/time, three times daily. The patients in the two groups were treated for 6 months. Cognitive function was assessed by Montreal cognitive assessment (MoCA) scale, minimum mental state examination (MMSE) activities and daily living (ADL) before and after the treatment. **Results** After the treatment, project scores of MoCA and MMSE scales were significantly improved, and the difference was statistically significant before and after the treatment in the same group ($P < 0.05$). After the treatment, the executive function and calculation scores of MoCA scale in the treatment group were higher than those in the control group, while immediate recall force, computing power, language ability, and total scores of MMSE scale were higher than those in the control group, and there were differences between the two groups ($P < 0.05$). There was no difference on the incidence of adverse drug reactions (ADR) between the two groups. **Conclusion** Compared with piracetam, oxiracetam can effectively improve the cognitive dysfunction of elderly patients after cerebral hemorrhage, and have good clinical efficacy and safety with less ADR.

Key words: Oxiracetam Capsules; Piracetam Tablets; cerebral hemorrhage; cognitive dysfunction

收稿日期: 2014-06-23

基金项目: 军队“十二五”军队医疗机构制剂标准提高专项课题(13ZJ17-2)

作者简介: 吴海宽(1978—), 主管药师。Tel: 15800970727 E-mail: wuhaiquan106@126.com

脑出血是较为常见和多发的心脑血管疾病之一,在我国具有发病率高、致残率高以及病死率高的特点。有研究显示,脑出血的发病率占有脑梗死发病率的 5%~30%,其中病死率可达 30%~50%,多发生于疾病早期,有临床报道显示约有 50% 的患者死亡于发病 48 h 内,相比缺血性脑梗死患者其致残率也处于较高水平,在幸存的患者中仅有 20% 的患者预后良好^[1-3]。由此可见,脑出血对我国民众的生命健康有着巨大的威胁,而相关研究表明年龄的增长是影响脑出血发病的独立危险因素,因而老年人群成为病发脑出血的高危人群。

临床观察结果显示,首发脑出血患者多伴有不同程度的认知功能障碍,且直接影响患者的预后^[2-4]。因此,如何有效改善老年脑出血后认知功能障碍成为焦点。目前临床治疗认知功能障碍多采用胆碱酯酶抑制药、谷氨酸受体调控药、抗氧化药以及改善认知障碍药等,奥拉西坦和吡拉西坦作为改善认知障碍药物的代表,临床应用广泛,但对于两者的临床疗效尚无确切定论。因此上海中冶职工医院对采用奥拉西坦和吡拉西坦进行治疗的老年脑出血患者进行比较分析,旨在为临床合理用药提供依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

所有患者均为 2012 年 2 月—2013 年 12 月上海中冶职工医院收治的老年脑出血患者,根据《血管性认知功能损害的专家共识》^[5]中对脑出血所致认知功能障碍的诊断标准确诊,即患者均因脑出血致病,无梗死或缺血体征,且不符合痴呆标准。

纳入标准:患者年龄 ≥ 60 岁,性别不限;病发脑出血后出现明显记忆力或(和)认知、执行功能损害,或较发病前有不同程度功能减退表现;蒙特利尔认知评估量(montreal cognitive assessment, MoCA)表评分 < 26 分;所有患者均签署知情同意书,自愿接受相关临床研究调查。

排除标准:患有失语症、伴有意识障碍、严重肝肾功能不全、精神疾病、对治疗药物过敏以及无法口服药物的患者。

根据上述纳排标准本研究共纳入 104 例脑出血后认知功能障碍的老年患者,其中,男 68 例,女 36 例;年龄 60~85 岁,平均年龄(72.71 ± 6.98)岁;病程 3 个月~2 年。

1.2 药物

奥拉西坦胶囊由石药集团欧意药业有限公司生

产,规格 0.4 g/粒,产品批号 059131146;吡拉西坦片由上海信谊药厂有限公司生产,规格 0.4 g/片,产品批号 003140202。

1.3 分组和治疗方法

根据患者入院的先后顺序随机分为治疗组和对照组,每组各 52 例。其中,治疗组男 36 例,女 16 例;年龄 60~83 岁,平均年龄(72.13 ± 7.15)岁。对照组男 32 例,女 20 例;年龄 62~85 岁,平均年龄(73.29 ± 6.87)岁。两组患者在一般资料上比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者入院后完善各项检查,均给予常规治疗。对照组口服吡拉西坦片,4 片/次,3 次/d。治疗组口服奥拉西坦胶囊,2 粒/次,3 次/d。两组均持续治疗 6 个月。

1.4 观察指标

分别于治疗前后采用 MoCA 量表、简易智能精神状态检查量表(minimum mental state examination, MMSE)和日常生活活动量表(activities of daily living, ADL)进行认知功能评定。

MoCA 量表^[6]包括注意与集中、执行功能、记忆、语言、视结构技能、抽象思维、计算和定向力等 8 个认知领域的 11 个检查项目,总分 30 分, ≥ 26 分正常,评分越低表明认知功能越差。

MMSE 量表^[7]包括定向力、记忆力、注意力和计算力、回忆能力、语言能力 5 个领域共 11 项问题,总分为 30 分,小学文化程度以 17 分作为痴呆的阳性界线值,中学及以上文化程度以 25 分作为痴呆的阳性界线值。

ADL 量表^[7]由躯体生活自理量表和工具性日常生活能力量表 2 部分共 16 项问题,总分为 14~56 分,14 分为正常,分值越高表明日常生活活动功能障碍越严重。所有评估项目均于患者入院当日以及治疗结束时由患者监护人或家属通过对患者近 2 周的表现对评估项目进行填写,并由笔者对患者进行核验评定。

1.5 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无恶心呕吐、过敏、头晕、失眠等不良反应发生。

1.6 统计学方法

将所得结果录入 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,其中计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验。计数资料采用例数和百分比表示,计数资料比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组各量表评分比较

治疗后, 两组 MoCA、MMSE 量表的项目评分均较治疗前显著提高, 同组治疗前后差异有统计学意义

($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 MoCA 量表中执行功能、计算评分高于对照组; 治疗组 MMSE 量表中即刻回忆力、注意计算力、语言能力、总分均高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组各量表评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=52$)

Table 1 Comparison on scores of scale between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=52$)

量表	项目	治疗组评分/分		对照组评分/分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
MoCA	注意与集中	2.1±0.5	3.2±0.3*	2.0±0.6	2.9±1.5*
	执行功能	1.3±0.7	2.2±1.2*▲	1.2±0.6	1.8±0.41*
	记忆	1.6±0.9	2.9±0.6*	1.5±0.8	2.5±0.7*
	语言	0.9±0.5	1.5±0.3*	0.7±0.4	1.2±0.6*
	视结构技能	1.4±1.0	2.4±1.1*	1.5±1.2	2.1±0.3*
	抽象思维	0.4±0.3	0.8±0.3*	0.4±0.4	0.7±0.4*
	计算	1.2±0.8	1.8±1.2*▲	1.1±0.9	1.5±0.7*
	定向力	2.9±1.8	3.8±1.5*	2.7±1.6	3.6±1.2*
	总分	11.8±4.3	18.6±6.4*	11.1±5.2	16.3±6.3*
MMSE	定向力	7.9±1.3	9.8±1.5*	8.1±1.2	9.8±1.6*
	记忆力	2.0±0.6	2.7±0.8*	1.8±0.7	2.4±0.6*
	即刻回忆力	1.9±1.0	2.5±0.7*▲	1.8±1.2	2.2±0.6*
	注意计算力	2.2±0.7	3.0±0.6*▲	2.0±0.6	2.6±0.9*
	语言能力	7.5±1.3	9.0±1.1*▲	7.3±1.1	8.4±1.2*
ADL	总分	21.5±1.2	27.0±0.9*▲	21.0±1.4	25.4±1.1*
		28.7±11.3	21.0±10.5*	29.0±12.1	21.8±10.3*

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.2 两组不良反应情况比较

治疗过程中, 治疗组发生过敏 1 例, 对照组发生恶心呕吐 1 例, 头晕 1 例, 失眠 2 例, 两组不良反应发生率比较差异无统计意义。

3 讨论

脑出血存在的原发或继发的颅脑组织损伤可引发参与神经系统破坏的一系列生物效应, 如炎症反应、过氧化反应、免疫反应等, 成为造成老年人致残率高以及肢体功能和认知功能障碍的主要原因。其中认知功能障碍是老年脑出血患者常见的后遗症之一, 其病理学研究表明, 认知功能障碍主要是由脑缺血、缺氧引发的脑组织能量代谢障碍、葡萄糖利用率降低、蛋白合成异常、相关神经递质水平改变、胆碱能受体缺失、脑白质损害以及神经元缺陷等多种因素所致, 目前临床以药物治疗为主。因此, 选择有效的、安全的药物是治疗老年患者脑出血后

认知功能障碍的关键。

奥拉西坦是吡拉西坦的类似物, 有报道显示其药效为吡拉西坦的 3~5 倍, 且作用机制与吡拉西坦相似, 均可通过血脑屏障, 而奥拉西坦可广泛分布于中隔区、海马、皮层和纹状体, 并通过影响胆碱能系统、PKC、中枢谷氨酸系统、外周皮质类固醇激素等起到促智的作用。相关研究表明^[7-8], 奥拉西坦可激动乙酰胆碱, 阻止或逆转东莨菪碱所致学习记忆降低以及由乙酰胆碱合成酶抑制剂密胆碱诱导的健忘; 而 PKC 的激活被认为可能是促智药的共同作用机制, 其 PKC 的活性越高, 机体所表现出的学习记忆功能则越好; 同时奥拉西坦作为神经元 α -氨基羟甲基咪唑丙酸 (AMPA) 敏感的谷氨酸受体的正性调节因子, 能促进 AMPA 功能的发挥, 使其诱导产生的原代培养小脑颗粒细胞 Ca^{2+} 内流并作用于大脑皮质, 影响谷氨酸能神经系统进而发挥增强

记忆的作用。近年来,大量的临床研究表明奥拉西坦对于治疗脑组织损伤后认知功能障碍方面均表现出良好的临床效果。

MoCA、MMSE 是广泛用于临床评价认知功能障碍的常用量表^[8-9],具有良好的敏感性和特异性。相关研究表明,MoCA 在对认知功能障碍诊断的敏感度和特异度分别为 89.29%、82.76%,而 MMSE 则为 10.71%、100%^[8],提示 MoCA 对于诊断认知功能障碍具有较高的敏感度,而 MMSE 则具有较高的特异度,因此本研究采用 2 种量表共同作为对脑出血患者认知功能障碍的评价。另外,结合 ADL 量表对患者脑出血后认知功能障碍对日常生活的影响进行综合评价。

研究结果显示,经奥拉西坦和吡拉西坦的患者治疗后其 MoCA 评分、MMSE 评分均较治疗前明显增高,ADL 评分则较治疗前明显降低,且治疗组在 MoCA 量表中执行功能、计算评分高于对照组;治疗组 MMSE 量表中即刻回忆力、注意计算力、语言能力、总分均高于对照组,提示 2 种药物均可不同程度的改善老年脑出血患者的认知功能,但奥拉西坦效果更加突出。

综上所述,奥拉西坦可有效改善老年脑出血后患者的认知功能障碍,且不良反应较少,具有良好的临床疗效和安全性。

参考文献

- [1] 魏常娟,薛蓉,张楠,等.不同脑梗死分型与脑卒中后抑郁和认知功能障碍的关系[J].中华老年心脑血管病杂志,2011,13(4):313-315.
- [2] 陈于祥,陈于兰,瞿伦学,等.老年急性脑出血患者死亡的危险因素分析[J].西南国防医药,2013,23(7):726-728.
- [3] Mailer T. Drug therapies for neuropsychiatric and autonomic disturbances in patients with PD [J]. *Future Med*, 2012, 11(10): 76-87.
- [4] 郑书芳.奥拉西坦治疗脑梗死恢复期患者认知功能障碍的疗效观察[J].中国实用神经疾病杂志,2012,15(9):43-44.
- [5] 血管性认知功能损害专家共识组.血管性认知功能损害的专家共识[J].中华内科杂志,2007,46(12):1052-1054.
- [6] 孙云闯,秦斌.中文版 MoCA 和 MMSE 在诊断遗忘型轻度认知功能障碍中的应用[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2011,18(2):91-97.
- [7] 简文佳,时晶,倪敬年,等.日常生活能力量表鉴别痴呆与轻度认知损害[J].中国老年学杂志,2014,34(2):865-868.
- [8] 王盼,张熙.蒙特利尔认知评价量表(中文版)在轻度认知损害诊断及进展过程中的作用[J].中国现代神经疾病杂志,2012,12(2):193-197.
- [9] 刘科.奥拉西坦在颅脑损伤中的应用及疗效[J].中华神经外科杂志,2012,28(5):538-540.