

利培酮或喹硫平与多奈哌齐联合使用对老年痴呆患者精神行为症状的治疗效果

陈喜平¹, 张满菊²

1. 许昌市第二人民医院 神经内科, 河南 许昌 461000

2. 许昌市立医院 神经内科, 河南 许昌 461000

摘要: **目的** 研究利培酮或者喹硫平与多奈哌齐联合使用对老年痴呆患者精神行为症状的治疗效果。**方法** 选择2015年1月—2017年12月许昌市第二人民医院的198例老年痴呆患者, 随机分为利培酮组以及喹硫平组。利培酮组采用利培酮联合多奈哌齐治疗, 喹硫平组采用喹硫平联合多奈哌齐治疗。两组治疗2个月后, 比较MMSE评分、BEHAVE-AD评分以及TESS评分。**结果** 利培酮组与喹硫平组的有效率相比无明显差异。两组治疗后的认知功能MMSE评分均明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但两组间相比无明显差异。两组治疗后的幻觉、偏执妄想、行为紊乱、昼夜节律紊乱、攻击行为、焦虑恐惧以及情感障碍评分值均明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但两组间相比无明显差异。喹硫平组治疗1个月和2个月后的TESS评分均明显低于利培酮组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 利培酮或者喹硫平与多奈哌齐联合使用均可以有效改善老年痴呆患者的精神行为症状, 但与利培酮相比, 喹硫平的不良反应更少, 更适合用于老年痴呆患者的治疗。

关键词: 利培酮; 喹硫平; 多奈哌齐; 老年痴呆; 精神行为症状

中图分类号: R969 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2019) 03-0513-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.03.025

Effect of risperidone or quetiapine combined with donepezil in treatment of psycho behavioral symptoms in Alzheimer's patients

CHEN Xiping¹, ZHANG Manju²

1. Neurology Department, The Second People's Hospital of Xuchang, Xuchang 461000, China

2. Neurology Department, Xuchang Municipal Hospital, Xuchang 461000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of risperidone or quetiapine combined with donepezil in the treatment of psycho behavioral symptoms in Alzheimer's patients. **Methods** Selected 198 cases of Alzheimer's patients who were treated in our hospital from January 2015 to December 2016, divided into two groups randomly. The risperidone group was treated with risperidone combined with donepezil, the quetiapine group was treated with quetiapine combined with donepezil. After two months of treatment, the MMSE score, BEHAVE-AD score and TESS score of the two groups were compared. **Results** There was no significant difference in the efficiency of the risperidone group and the quetiapine group. The cognitive function MMSE scores in the two groups were significantly increased ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the two groups. The scores of hallucinations, paranoid delusions, behavioral disorders, circadian rhythm disorders, aggressive behaviors, anxiety and fear, and affective disorders in the two groups decreased significantly ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the two groups. The TESS score of the quetiapine group was significantly lower than risperidone group ($P < 0.05$). **Conclusion** Risperidone or quetiapine combined with donepezil can effectively improve the mental and behavioral symptoms of Alzheimer's disease, but compared with risperidone, quetiapine has fewer side effects and is more suitable for the treatment of Alzheimer's disease.

Key words: Risperidone; quetiapine; donepezil; Alzheimer's; mental; behavioral symptoms

老年痴呆具有起病慢、病程长的特点, 其临床表现主要为不同严重程度的语言能力、记忆能力、

收稿日期: 2018-07-10

第一作者: 陈喜平(1972—), 女, 河南许昌人, 汉族, 本科, 研究方向为癫痫。Tel: 13253707508 E-mail: chenxip_118@163.com

视空间能力以及认知能力的减退,患者通常出现行为、情感和人格方面异常,病情严重者甚至生活无法自理,对老年患者的生活质量造成严重的不良影响^[1-2]。目前临床治疗老年痴呆主要通过改善并调节脑神经元、脑细胞的代谢功能,提高病变区的脑细胞功能,使患者的各项临床症状得以改善,从而增强患者的认知能力、记忆力和智能^[3]。目前临床上对于老年痴呆尚无特效的治疗药物和治疗方法。利培酮、喹硫平以及多奈哌齐均为临床上常用的治疗老年痴呆药物,但尚未发现关于对比分析利培酮联合多奈哌齐或者喹硫平联合多奈哌齐治疗效果的研究报道。鉴于此,本研究主要观察了利培酮或者喹硫平与多奈哌齐联合使用对老年痴呆患者精神行为症状的治疗效果,从而提供更好的治疗方案选择。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2015年1月—2017年12月许昌市第二人民医院的198例老年痴呆患者,均符合相关的诊断标准^[4],排除伴有其他精神疾病患者,严重躯体疾病患者,对本研究中的药物过敏的患者。随机分为利培酮组以及喹硫平组,观察组99例,男51例,女48例;年龄65~83岁,平均(71.25±7.83)岁;病程1~11年,平均(3.46±0.57)年;其中,痴呆程度:轻度痴呆期59例,中度痴呆期40例。对照组99例,男50例,女49例;年龄65~84岁,平均(70.32±8.45)岁;病程1~10年,平均(3.22±0.49)年;其中,痴呆程度:轻度痴呆期61例,中度痴呆期38例。所有患者均签署知情同意书。两组的基线资料具有可比性。

1.2 治疗方法

两组患者均口服盐酸多奈哌齐片[卫材(中国)药业有限公司,国药准字H20070181,规格:10 mg,生产批号:1501012、1604013、1702012],每天5 mg。利培酮组给予利培酮片(北京天衡药物研究院南阳天衡制药厂,国药准字H20061072,规格1 mg,生产批号:140423186、160123258、170224169)的起始剂量为每天口服0.5 mg,然后依照患者的具体病情变化进行适量的调整,剂量调整范围为每天0.5~2.0 mg,利培酮组患者的平均服用剂量为每天(1.27±0.43)mg。喹硫平组给予富马酸喹硫平片(湖南洞庭药业股份有限公司,国药准字H20000466,规格25 mg,生产批号:140431、150427、170917)的起始剂量为每天口服25 mg,然后依照患者的具体病情变化进行适量的调整,剂量调整范围为每天50~

400 mg,喹硫平组患者的平均服用剂量为每天(132.78±41.59)mg。两组均治疗2个月。

1.3 观察指标

分别于治疗前和治疗2个月后采用简易精神状态检查(MMSE)量表^[4]对患者的认知功能状态进行评估,MMSE量表主要包括记忆力、定向力、注意力、语言能力和回忆力者5个方面,满分值是30分,评分值越高则说明患者的认知功能越佳。比较两组的临床治疗效果,疗效标准^[4]:显效为经过治疗后,患者的MMSE量表评分值与满分即30分接近;有效为经过治疗后,患者的MMSE量表评分值与治疗前相比升高15%~40%;无效为经过治疗后,患者的MMSE量表评分值与治疗前相比无显著的差异。

有效率=(显效+有效)/本组例数

分别于治疗前和治疗2个月后采用病理行为评分表(BEHAVE-AD)^[4]对患者的精神行为症状情况进行评估,该量表包括幻觉、偏执妄想、行为紊乱、昼夜节律紊乱、攻击行为、焦虑恐惧以及情感障碍7种因子,评分值越低则说明患者的精神行为症状越佳。

分别于治疗1个月和2个月检查血常规、心电图、血脂、肝功能、血糖、肾功能、血压、脉搏以及体重,采用症状量表(TESS)^[4]对患者的不良反应情况进行评估,评分值越低则说明患者的不良反应发生率越低。

1.4 统计学分析

采用SPSS16.0软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间和组内对比用方差分析和 t 检验,组间率的比较用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效对比

利培酮组与喹硫平组的有效率相比无明显差异,见表1。

表1 两组临床疗效对比

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
利培酮	99	49	41	9	90.91
喹硫平	99	51	40	8	91.92

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组认知功能MMSE评分对比

两组治疗后的认知功能MMSE评分均明显升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$),但两组间相比无明显差异,见表2。

表2 两组认知功能MMSE评分对比

Table 2 Comparison on MMSE scores between two groups of cognitive function

组别	n/例	MMSE 评分	
		治疗前	治疗后
利培酮	99	8.39±2.25	26.78±4.25 [#]
喹硫平	99	8.37±2.41	25.94±4.17 [#]

与同组治疗前比较:[#] $P<0.05$ [#] $P<0.05$ vs same group before treatment

2.3 两组 BEHAVE-AD 评分对比

两组治疗后的幻觉、偏执妄想、行为紊乱、昼夜节律紊乱、攻击行为、焦虑恐惧以及情感障碍评分值均明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$),但两组间相比无明显差异,见表3。

2.4 两组不良反应 TESS 评分对比

喹硫平组治疗1个月和2个月的TESS评分均明显低于利培酮组,组间差异有统计学意义($P<0.05$),见表4。

表3 两组 BEHAVE-AD 评分对比

Table 3 Comparison on BEHAVE-AD scores between two groups

组别	n/例	时间	幻觉	偏执妄想	行为紊乱	昼夜节律紊乱	攻击行为	焦虑恐惧	情感障碍
利培酮	99	治疗前	1.13±0.49	3.37±1.25	6.57±1.41	1.92±0.73	4.35±1.17	1.59±0.74	1.62±1.18
		治疗后	0.52±0.24 [#]	1.09±0.78 [#]	0.92±0.45 [#]	0.64±0.53 [#]	0.85±0.13 [#]	0.63±0.25 [#]	0.54±0.38 [#]
喹硫平	99	治疗前	1.15±0.57	3.39±1.24	6.59±1.38	1.94±0.58	4.29±1.05	1.61±0.92	1.64±1.05
		治疗后	0.53±0.23 [#]	1.12±0.93 [#]	0.89±0.73 [#]	0.62±0.47 [#]	0.86±0.24 [#]	0.64±0.37 [#]	0.56±0.23 [#]

与同组治疗前比较:[#] $P<0.05$ [#] $P<0.05$ vs same group before treatment

表4 两组不良反应 TESS 评分对比

Table 4 Comparison on TESS scores between two groups of adverse reactions

组别	n/例	TESS 评分	
		治疗1个月	治疗两个月
利培酮	99	14.39±1.72	11.25±1.34
喹硫平	99	9.45±1.14 [*]	7.38±1.05 [*]

与对照组治疗同期比较:^{*} $P<0.05$ ^{*} $P<0.05$ vs control group at same time

3 讨论

老年痴呆患者的病理特征为神经细胞外出现神经细胞消失、淀粉样蛋白沉淀和细胞内出现神经元纤维缠结,而淀粉样蛋白沉淀的发生与丁酰胆碱酯酶以及乙酰胆碱酯酶紧密相关^[5-9]。老年痴呆的发生可能是因为中枢神经发生退行性病变,导致海马和大脑皮质等系统功能区域神经纤维发生缠结,从而造成机体各项机能下降,发生语言、记忆或渐进性认知功能障碍。患者于初期的临床症状主要包括分析记忆力减退、判断能力下降、人格改变以及行为改变等,随着病情的逐渐加重,患者甚至会出现大小便失禁、生活无法自理、肢体僵直等症状,造成患者社会生活、独立生活以及工作能力出现显著减退甚至丧失^[10-11]。多奈哌齐能使中枢神经系统尤其是基底节神经突触以及大脑皮质内的乙酰胆

碱水平升高,从而改善老年痴呆患者的认知功能。

喹硫平以及利培酮均对老年痴呆患者具有显著的治疗效果,但是对于老年患者而言选用何种抗精神病药物更为有效和安全,是值得探讨的一个重要问题。本研究发现,利培酮组以及喹硫平组的有效率相比无明显差异;两组治疗后的认知功能MMSE评分均明显升高($P<0.05$),但两组间相比无明显差异;两组治疗后的幻觉、偏执妄想、行为紊乱、昼夜节律紊乱、攻击行为、焦虑恐惧以及情感障碍评分值均明显降低($P<0.05$),但两组间相比无明显差异;表明利培酮或者喹硫平与多奈哌齐联合使用治疗老年痴呆的效果大致相当,均可以有效改善患者的认知功能以及精神行为症状。本研究与赵红梅等^[12]的研究结果相一致。喹硫平是一种非典型的多受体型抗精神病药物,可以与患者脑内的D1、5-HT₂、D₂受体发生相互结合,并且与5-HT₂受体的结合强度较高,可以对D₄受体进行有效的阻断,进而发挥缓解阳性症状的功能,而且能降低锥体外反应的发生率^[13-14]。喹硫平组治疗1个月和两个月的TESS评分均明显低于利培酮组($P<0.05$)。表明喹硫平的不良反明显少于利培酮,有利于提高患者的治疗依从性。Wirshing等^[15]研究发现,喹硫平对血脂以及血糖的影响程度较为轻微,极为适合应用于合并其他躯体疾病的老年痴呆患者。

综上所述,利培酮或者喹硫平与多奈哌齐联合

使用均可以有效改善老年痴呆患者的精神行为症状,但与利培酮相比,喹硫平的不良反应更少,更适合用于老年痴呆患者的治疗。

参考文献

- [1] 曹江, 吴彦清, 周佳男, 等. 美金刚治疗老年痴呆患者伴精神行为症状的对照研究 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2016, 24(11): 828-830.
- [2] 李岩, 冯宗妹, 李宁, 等. 老年痴呆症的药物治疗 [J]. 职业与健康, 2016, 32(1): 131-134.
- [3] Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society [J]. Lancet Neurol, 2016, 15(5): 455.
- [4] 郝伟. 精神病学[M]. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 89-91.
- [5] 林琳, 王昌在, 赵赞. 盐酸多奈哌齐联合奥拉西坦治疗老年痴呆 41 例 [J]. 陕西医学杂志, 2016, 45(6): 749-750.
- [6] 张静, 曹艳飞, 李文丽. 乙酰胆碱酶抑制剂类药物联合盐酸美金刚治疗老年痴呆的效果分析 [J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(21): 136-138.
- [7] Reichman W E, Coyne A C. Depressive symptoms in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia [J]. J Geriatric Psych Neurol, 2016, 8(2): 96-99.
- [8] 曹江, 吴彦清, 周佳男, 等. 美金刚治疗老年痴呆患者伴精神行为症状的对照研究 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2016, 24(11): 828-830.
- [9] 仇成轩, 闫中瑞, 杜怡峰. 延迟老年痴呆症发病的人群干预策略 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2017, 26(6): 501-506.
- [10] 傅源源, 王德旺, 罗璨, 等. 2012~2014 年南京地区 34 家医院老年痴呆药物使用情况及合理性评价 [J]. 药学与临床研究, 2016, 24(3): 257-260.
- [11] 陈培栋, 房利勤. 阿立哌唑与利培酮对老年痴呆患者行为障碍及认知功能的影响研究 [J]. 山西医药杂志, 2017, 46(3): 334-336.
- [12] 赵红梅, 孙辉. 喹硫平治疗老年痴呆精神行为症状临床疗效观察 [J]. 河北医学, 2013, 19(8): 1186-1188.
- [13] 王健. 马来酸咪达唑仑片联合富马酸喹硫平治疗老年痴呆并发睡眠障碍临床观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(7): 861-863.
- [14] 周勇, 王炎, 刘丽娜. 哌罗匹隆与喹硫平治疗老年痴呆患者精神行为症状的对照研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2013, 18(1): 90-94.
- [15] Wirshing D A, Pierre J M, Erhart S M, et al. Understanding the new and evolving profile of adverse drug effects in schizophrenia. [J]. Psych Clin North Am, 2003, 26(1): 165-190.