

解析国际新近阿尔茨海默病治疗指南

彭丹涛(卫生部北京医院 神经内科, 北京 100730)

阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)的发病机制十分复杂,半个世纪以来,随着AD临床和病理研究的深入以及其诊断标准的不断完善^[1-6],国际上针对其治疗的研究也越来越多,但迄今AD的治疗仍是难点。解析国际上在大量临床研究基础上所做出的新近治疗指南,对目前更好地治疗痴呆,并让患者最大程度获益有着重要的指导作用。

1 国际新近AD治疗指南

国际上新近的较权威指南有:2010年由欧洲神经病学联盟(EFNS)发布的阿尔茨海默病诊疗指南^[7](EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's Disease, *European Journal of Neurology*, 2010)、2008年发表在*Annals of Internal Medicine*杂志上由美国医师学会(ACP)和美国家庭医生协会(AAFP)发布的痴呆最新药物治疗临床操作指南^[8](Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians, *Annals of Internal Medicine*, 2008)、2007年由美国精神病学会(APA)发布的阿尔茨海默病及其他痴呆诊疗指南^[9](Practice Guideline for the Treatment of Patients With Alzheimer's Disease and Other Dementias, *American Journal of Psychiatry*, 2007),本文以上述指南为蓝本,建议AD治疗应注意如下原则:

1.1 AD认知症状的治疗

(1)应用抗AD一线治疗药物:乙酰胆碱酯酶抑制剂(ChEI)及美金刚。EFNS^[10]及APA指南

均一致推荐ChEI(多奈哌齐、卡巴拉汀和加兰他敏)及谷氨酸NMDA受体拮抗剂(美金刚)为AD的一线治疗药物,无论是从病理机制还是临床大量的研究均验证了疗效的有效性和安全性。ChEIs治疗轻度、中度AD患者的认知和非认知症状有效(Level A),也有研究支持ChEIs用于重度AD患者的治疗。美金刚治疗中、重度AD患者认知和非认知症状有效(Level A),非认知症状(激越、妄想)的治疗效果优于其他症状(Level B),指南指出有研究显示美金刚也可用于轻度AD患者的治疗。

(2)联合用药获益更大。EFNS及APA指南指出,联合ChEI和美金刚治疗比单独应用ChEI可让患者更有效获益,两者联合有相互增效的作用。有研究显示,2种ChEIs适当剂量的联合应用也较单独使用1种ChEI疗效更好。

(3)应交待药物治疗的受益期望,以确保长期治疗。临床目前面临的问题在于,医生未与患者和家属详尽探讨患者的受益限于延缓疾病的发展或轻度好转,不能完全逆转或治愈疾病,致使许多患者在用药2~3月后因感觉不到治疗效果而停药,以致疾病逐渐加重。

(4)注意药物的不良反应。APA指南提醒医生应用ChEI时,由于乙酰胆碱(ACh)外周M受体有降低血压、减慢心率、增加腺体分泌等作用,患有病窦或严重房室传导阻滞、急性胃炎、胃溃疡、严重哮喘或慢性阻塞性肺病的患者,应谨慎使用,ACh较轻微的一些头晕、恶心等不良反应在用药2~4天后会逐渐减轻,如能忍受开始几天的不适,

以后可能无不适症状。

(6) 坚持随访, 对疗效进行评估。EFNS 指南建议, 应至少每 3~6 月随访 1 次, 对治疗进行评估, 如使用简易智能状态检查表 (MMSE), 以根据评估结果调整药物的剂量及治疗方案, 确保疗效的有效性。

1.2 AD 精神行为异常症状的处理

(1) 寻找精神行为异常症状 (BPSD) 的病因, 予非药物治疗 EFNS 及 APA 指南建议针对 AD 患者 BPSD 寻找诱因, 如是否有生活、环境及躯体的不适, 纠正其潜在的病因, 采取非药物管理 (Level C)。

(2) 择性 5-羟色胺 (5-HT) 重摄取抑制剂 (SSRIs) 而不是三环类抗抑郁药治疗 AD 伴发的抑郁、焦虑等 BPSD (Level B) SSRIs 类药物能补充 AD 病理所致的 5-HT 降低, 改善抑郁相关的神经精神症状, 如攻击、焦虑、情感淡漠和精神病症, 传统三环类抗抑郁药 (如阿米替林、丙咪嗪) 有抗胆碱能不良反应, 应该避免使用。

(3) 抗精神病药仅用于 AD 患者 ChEIs 治疗或非药物管理无效的中重度 BPSD 的治疗 (Level A)。抗精神病药物能控制 AD 患者的 BPSD, 但其不良反应大, 应在不得不应用时少量短期使用, 非典型抗精神病药如阿立哌唑、喹硫平、奥氮平和利哌酮的不良反应包括: 增加死亡风险、心脑血管意外、迟发性运动障碍、体重增加、糖尿病、过度镇静、意识模糊和认知功能的恶化, 因此, 必须谨慎使用这类药物, 应予最低有效剂量, 还应告知患者和家属抗精神病药潜在的效益和风险, 特别是死亡的风险。没有证据表明传统抗精神病药在中风或死亡危险上比非典型抗精神病药更加安全, 传统药物缺乏确定的证据而且不良反应更大 (Level B)。

(4) 苯二氮卓类药物可能对 AD 患者的焦虑症状有一定作用。APA 指南认为, 苯二氮卓类药物比抗精神病药有更多的不良反应和更少的益处, 只偶尔用于有些激惹或焦虑较突出的患者, 应该避免长期使用, 苯二氮卓类药物的不良反应包括过度镇静、增加跌倒、呼吸抑制、认知功能恶化、谵妄及增加情绪低落的风险, 劳拉西泮和奥沙西泮没有活性代

谢产物, 其作用优于半衰期较长的药物 (地西泮或氯硝西泮), 而短效药物更易出现跌倒和髋关节骨折, 苯二氮卓类药物依赖也是一个值得关注的风险。

(5) 应用情感稳定剂。APA 指南指出, 使用低剂量的卡马西平对 AD 激惹症状有中度受益, 卡马西平没有被推荐为痴呆患者激惹症状的常规药物, 使用抗精神病药物无效时, 可以考虑使用卡马西平、丙戊酸盐。EFNS 指南认为, 卡马西平可能对攻击性行为有帮助, 但多数丙戊酸试验结果阴性。在临床实践中发现, 某些 AD 患者有颞叶癫痫, 很可能被误认为精神行为症状, 抗癫痫药物很可能不仅对激惹、攻击精神症状有帮助, 而是控制了癫痫所致的精神行为异常。

(6) 睡眠障碍的治疗。指南认为, 包括曲唑酮、唑吡坦或扎来普隆等非苯二氮卓类药物治疗 AD 患者睡眠障碍疗效的数据很少, 可结合患者的临床效果个体化治疗。而苯二氮卓类药物因其不良反应不推荐使用或仅短期使用。苯海拉明因其抗胆碱能作用不推荐使用。不应该只为治疗睡眠障碍而使用抗精神病药。

1.3 其他辅助手段

(1) 非甾体类抗炎药 (NSAIDs) 如阿司匹林不用于 AD 的治疗 (Level A), 但可用于伴有其他适应证的 AD 患者 (如预防心血管事件)。AD 患者老年斑周围有明显的免疫炎症反应, T 淋巴细胞浸润, 细胞因子、补体及与免疫反应相关蛋白的存在, 而在年龄相匹配的健康对照组中则未发现此种现象。APA 指南指出, 单独应用 NSAIDs, 如阿司匹林, 其临床研究未显示其有治疗 AD 的依据, 但在控制 AD 的危险因素, 如高血压、高脂血症、脑卒中时, 建议应用阿司匹林。

(2) 抗氧化剂单独使用无治疗 AD 的有效依据。氧化应激反应增加 A β 神经毒性作用, 抗氧化剂可以保护神经元免受 A β 诱导的神经毒性作用。如银杏叶制剂、维生素 E 和司来吉兰, 各指南指出, 尚无依据显示抗氧化剂单独使用能使 AD 患者获益, 目前对维生素 E 临床试验安全性的荟萃分析发现, 有提高剂量依赖的死亡率, 建议维生素 E 不应用于 AD 的治疗 (Level A)。

(3) 促智药物治疗 AD 的有效性和安全性还不确定 (Level A)。脑代谢活化剂 (甲磺酰麦角碱混合物, 如脑通、二氢麦角碱、尼麦角林等) 及吡咯烷酮衍生物 (吡拉西坦、茴拉西坦、奈非西坦、奥拉西坦)。麦角碱类通过增强脑细胞的新陈代谢增加脑细胞摄氧和葡萄糖的作用, 营养神经细胞促进神经递质传递, 从而改善认知功能。吡咯烷酮衍生物能增加脑代谢功能, 其主要机制是作用于神经传递中的突触前膜离子通道。通过增强神经细胞的电位依赖性钙通道的电流, 增强了钙离子的摄入, 从而促进神经递质的释放。各指南未推荐此类药物常规使用, 但指南亦指出, 因其有效性和安全性还不确定, 临床医生常用于有选择的患者或辅助性治疗。

(4) 改善脑血液循环药物的辅助治疗。AD 患者脑中存在明显的脑血管淀粉样变 (CAA) 及脑动脉粥样硬化, 可使脑血管狭窄, 脑组织缺血, 正电子发射断层成像术 (PET) 及单光子发射计算机断层成像术 (SPECT) 验证了脑血流灌注减少现象, 虽然各指南均未涉及中医领域, 但目前我国中医界对中医药治疗 AD 正在进行大量研究, 改善脑血液循环, 从机制上可减少继发性脑缺血导致的神经细胞功能损害, 尚需临床验证研究。

(5) 轻度到中度 AD 患者可使用认知刺激或康复治疗 (好的实践参考)。专业性认知康复治疗可提高患者的功能并减少照料的需求 (Level B) 指南建议应辅以康复治疗, 包括刺激导向疗法 (如娱乐活动)、艺术疗法、音乐疗法和宠物疗法。情感导向疗法, 予支持性心理治疗, 以解决患者早期的功能丧失。回忆性治疗, 在改善情绪和行为症状方面有适度的研究支持。认知导向疗法, 如针对特殊认知缺陷的本体定位, 认知再训练和技能训练, 但尚不能让患者持久受益。

2 AD 患者的全面管理带来更大临床受益

在探讨围绕 AD 的机制及临床症状的指南治疗原则的基础上, 结合长期治疗经验, 对 AD 患者实行全面管理可以给患者带来更大获益。针对疾病多靶点机制的全面治疗可使患者长期保持病情稳定或轻度好转, 通过对痴呆库 200 多例坚持随访 2~3 年以上患者进行总结分析显示, 应用多靶点全面治

疗的 AD 患者, 在 MMSE 随访评测中, 显示病情基本稳定。未能坚持全面治疗或停止治疗的患者, 如失访半年或 1 年又因病情加重而返回我们中心, 则表现出显著下降。多靶点全面治疗包括: ①尽量联合应用一线抗痴呆药物: AChEI 和美金刚, ②对 AD 精神行为症状患者, 如抑郁、淡漠、焦虑、烦躁、退缩等应用 SSRI 类药物, 对在应用一线治疗及 SSRI 药物基础上, 仍出现精神症状带来痛苦者, 可短期、小剂量应用抗非典型精神病药, 效果差者可试用卡马西平, 对在此基础上仍有睡眠障碍者可应用非苯二氮草类睡眠药物或短期应用苯二氮草类, ③控制危险因素: 包括血压 (高/低)、血脂、血糖、脑缺血及营养状态等, ④教育看护者掌握护理及康复原则和方法, ⑤在前 4 个方面均做到的基础上, 结合个体化患者病情及经济承受能力可辅以各机制靶点药物, 如: 抗氧化剂、抗免疫炎症制剂及促智剂, 但此类药物不应单独应用, 以免因单独用药而致病情加重。

参考文献

- [1] 田金洲, 时晶, 张学凯, 等. 2011 年美国阿尔茨海默病最新诊断标准解读 [J]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2011, 3 (4): 91-100.
- [2] Jack CR, Albert MS, Knopman DS, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3):257-262.
- [3] Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3):280-292.
- [4] Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3):270-279.
- [5] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3):263-269.

- [6] Korczyn AD. Commentary on "Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease" [J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3):333-334.
- [7] Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's Disease[J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17(10):1236-1248.
- [8] Qaseem A, Snow V, Cross JT Jr, et al. Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians[J]. *Ann Intern Med*, 2008, 148(5):370-378.
- [9] APA Work Group on Alzheimer's Disease and other Dementias, Rabins PV, Blacker D, et al. American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Second edition[J]. *Am J Psychiatry*, 2007, 164(12 Suppl):5-56.
- [10] 彭丹涛, 李鹤, 张占军. 2010年欧洲神经病学联盟阿尔茨海默病诊疗指南[J]. *中华老年医学杂志*, 2011, 30(2): 89-95.

收稿日期: 2013-02-17

• 信息窗 •

中国心律失常注册研究（C-Rhythm）项目新闻发布会

2013年4月26日,在第16届全国介入心脏病学论坛“中国心律失常注册研究（C-Rhythm）项目”新闻发布会上,首都医科大学附属北京安贞医院马长生教授表示,心律失常是常见的心血管疾病,但是我国心律失常疾病的发病情况、诊疗策略、患者预后等信息十分匮乏,心律失常研究的整体水平有待提高。针对目前国内心律失常诊疗和研究现状,在中国生物医学工程学会心律分会（CHRS）、中华医学会心血管病分会（CSC）、中国医师协会心血管内科医师分会（CCCP）等团体的学术支持下,拟开展中国心律失常注册研究。

据了解,此次心律失常注册研究项目是为了了解我国心律失常疾病的患病情况、疾病原因、诊疗策略、疾病预后等信息。为确定我国心律失常治疗的规范化、指南制定提供有价值的、可供参考的证据,为整合临床资源、开展临床研究和转化医学研究提供支持,为促进整个学科的进步和国际影响力的提高搭建平台。

心律失常注册研究主要通过C-Rhythm的目标疾病,即C-Rhythm将关注所有心律失常疾病谱,在注册研究的起始阶段将重点进行心房颤动、心脏性猝死、遗传性心律失常、晕厥的注册研究,特别将以心房颤动为突破点,在目前已创建的网络平台和临床数据资源和生物样本资源库的基础上,扩展全国性的多病种的心律失常注册研究;C-Rhythm的网络平台建设,即网络建设的初期将先以医院为单位,在全国具有地域代表性的30余家具具有心律失常诊疗优势的地域性“中心”医院进行。以后,将以地域性“中心”单位为支点扩展到周围其它医院,以后将扩展到以医生个人为参加单元,辐射到全国各地的研究。另外一方面,C-Rhythm的注册网络平台已经初步完成搭建与调试,所有的参与单位将免费获得该数据库网络平台及其免费维护服务。该网络平台已经上线3年,已入选9000多例资料完整的心房颤动病例;临床资源和生物样本库的建设,即临床资源样本库通过网络平台,由研究单位根据e-CRF输入患者的临床资料信息。对于心脏性猝死、遗传性心律失常的注册需留取患者血样的,血样经初步处理后暂保存于个地域性“中心”医院,然后转运至北京安贞医院已经建成的心血管样本库集中保存;注册研究资源的使用,即任何资料的使用均需由专家委员会批准,专家委员会包括各地域性“中心”医院的负责人,学术团体代表,受邀的临床流行病学家和统计学专家等。专家委员会负责审批资料的使用申请、发表和产权等问题。注册研究资源的使用为开放式,所有参与者均有申请使用注册资料的权利,但为鼓励注册研究的开展,发表论文的作者排序将主要参考研究者入选患者的例数四种方法进行。

马长生教授表示,C-Rhythm的开展,将有助于了解心房颤动等常见心律失常诊治状况,缩小临床和指南的差距,并为制定适合中国国情的诊疗指南提供依据。对于心脏性猝死、遗传性心律失常等少见疾病,有利于充分发挥我国病例资源丰富的优势,促进该领域研究整体水平和国际影响力的提高。

解析国际新近阿尔茨海默病治疗指南

作者: [彭丹涛](#)
作者单位: [卫生部北京医院 神经内科, 北京, 100730](#)
刊名: [中国医学前沿杂志 \(电子版\)](#)

英文刊名: [Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science \(Electronic Version\)](#)

年, 卷(期): [2013 \(6\)](#)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgyxqyzz201306026.aspx