

痴呆的精神行为症状及其药物治疗

【作者】 邢秋泓 解恒革

解放军总医院南楼神经内科 (北京 100853)

【摘要】 痴呆主要是一个生命终末期的疾病,影响 5% 的 >65 岁老年人,和几乎半数 >85 岁的老年人。痴呆的精神行为症状在多种痴呆类型中均可出现,是老年痴呆患者进入护理院、急诊室或住院的主要原因,降低患者生活质量,增加照料成本。精神行为症状是可以处理的。指南推荐初始使用非药物治疗来处理精神行为症状,药物治疗在症状严重时可作为一线考虑。已经有多个随机双盲安慰剂对照的试验,证明抗精神病药物治疗精神行为症状可以稳定患者的行为症状,并不会加重患者行为症状。精神行为症状的治疗减轻了患者的痛苦,减少了家庭的负担和社会的花费。

【关键词】 痴呆; 行为症状; 抗精神病药; 抗抑郁药; 激越

【中图分类号】 R971.43

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2012)-02-0031-05

Behavioural and psychological symptoms of dementia(BPSD) and its pharmacotherapy

【Writers】 Xing Qiu-hong Xie Heng-ge

【Abstract】 Dementia is a primary disease of later life. It affects 5% of people aged over 65 years, and almost half of those aged over 85 years. The behavioural and psychological symptoms of dementia(BPSD) are found in all types of dementia. BPSD is the primary reason for the older people with dementia enter nursing homes or emergency room or hospital, diminish the quality of life and increase the cost of care. However BPSD is treatable. Guidelines have recommended the use of nonpharmacologic approaches for the initial treatment of BPSD, pharmacotherapy could be considered a first-line therapy in the severe symptoms. There are several randomized double-blind placebo-controlled trials suggest that psychotropic medications for BPSD can be successfully withdrawn from most patients after a period of behavioural stability without exacerbating behaviour. Treatment for BPSD offers the best opportunities for alleviating patients' suffering, reducing family burden and reducing the cost to society.

世界人口老龄化速度正在加剧。到 2020 年,中国 >60 岁老年人口将 >2.5 亿人。而随着人口老龄化,痴呆也成为 21 世纪最重要的慢性非传染性疾病之一。流行病学研究显示,痴呆主要在老年期发病,它影响了 5% 的 >65 岁的老年人,和几乎一半 >85 岁的老年人。

1 痴呆的精神行为症状

痴呆的精神行为症状(behavioural and psychological symptoms of dementia, BPSD)在多种痴呆类型中都会出现,60%~98% 的痴呆患者在疾病过程

中都会出现精神症状。部分痴呆类型有它自己特征性的表现。比如,在路易体痴呆(dementia with Lewy body, DLB)中,视幻觉比较突出,而脱抑制和攻击行为,在额颞叶痴呆(frontotemporal dementia, FTD)中较为突出。

BPSD 之所以如此重要,原因在于 BPSD 是导致老年痴呆患者住院或入住疗养院的主要因素,因为照料者无法解决此类问题。同时, BPSD 也是痴呆患者急诊就诊的重要原因。BPSD 还可降低患者和照料者的生活质量,导致痴呆患者

残疾程度加重。患者的功能丧失比单纯由认知功能损害造成的更为严重。此外, BPSD 会增加照料的成本。

早在 1820 年, Esquirol 就描述了类似 BPSD 的症状。Alzheimer 医生最初的病人就是一个具有多种痴呆精神行为症状, 包括妄想、性幻觉、尖叫和攻击行为的妇女。虽然这些症状被人熟知已有很长时间, 但过去的几十年里, 对这些问题的研究还非常少, 临床试验资料非常贫乏。1990 年, 全世界对治疗 BPSD 的精神病药物安慰剂对照的试验研究文献仅有 7 篇, 而且这些试验问题百出。他们的试验方法按现在的标准来看过于古老, 有效且可靠的 BPSD 评定量表当时仍未出现, 当时使用的是用来评定年轻精神分裂症和双向情感障碍患者的量表。直到 20 世纪 80 年代末, 专门用于评定 BPSD 的量表才被开发出来。目前, 有 20 多种的量表可供使用。此外, 早期的研究问题还在于使用较高剂量的药物、DSM - III 诊断标准和试验的持续时间比较短。

更多的量表可供使用和更多新的研究结果, 这使得临床医师和研究者能够更好地阐明 BPSD 的范围。国际老年精神病协会(International Psychogeriatric Association, IPA)因此制定了一个计划, 旨在推动 BPSD 研究, 培训和传播有关 BPSD 信息给健康专家和照料者。IPA1996 年召开了一次会议, 各位与会者在 BPSD 的疾病分类学、病因学、临床症状和研究方向上达成了一致意见。这次会议最终确定了 behavioural 和 psychological 这两个词汇来描述相关症状。同时, 这次会议也决定我们需要一个研究规程, 来检查症状的持续时间, 来确定症状何时发生和症状怎样表现^[1]。我们需要集中于精神状态、抑郁和其他的一些攻击性行为的问题。重点关注它们的频率、潜在的致病机制和它们是否与神经生物学、社会或个人因素相关。我们需要同时评估临床、社会、患者本人及其家庭的影响, 还需要检查 BPSD 与环境的关系。观察治疗方法对不同症状的反应, 哪些用非

药物治疗, 哪些用药物干预。

精神症状在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者中通常表现为幻觉和妄想。处理方式应当取决于其对于患者和照料者潜在的危害性。治疗方式包括药物性和非药物性。行为症状在 AD 中也比较常见, 且由于其形式多样而导致定性更为困难。一篇综述将其分为非攻击性行为和攻击性行为^[2]。非攻击性行为包括徘徊、漫步、自我为中心、重复性行为、抱怨和哭诉、言语中断和注意 - 探究行为。攻击性行为包括击打、推搡、搔抓、咬人、尖叫和踢人。对于非攻击性行为, 可以考虑环境干预。比如分散患者注意力、创建一个结构性环境来使患者和照料者平静下来等。对于具有攻击性行为的患者, 这些方法可能无效, 药物治疗是有必要的。

2 BPSD 的药物治疗

目前有多种类型的药物可用于治疗 BPSD, 包括抗精神病药物, 抗抑郁药, 抗焦虑药, 抗惊厥药, 胆碱酯酶抑制药, N - 甲基 - D - 天冬氨酸受体拮抗药和情感稳定药等。

2.1 抗抑郁药

抗抑郁药被用于治疗 AD 患者的抑郁症状和其他 BPSD 症状, 如激越和攻击行为。痴呆患者的抑郁症状比较常见, 临床试验研究包括三环类抗抑郁药, 如丙米嗪、氯米帕明, 选择性 5 - 羟色胺再摄取抑制药(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)如西酞普兰、舍曲林、氟西汀和其他抗抑郁药, 如吗氯贝胺。多项研究表明抗抑郁药与安慰剂相比, 抗抑郁疗效具有显著性差异, 特别是 SSRIs^[3], 且不良反应无差异^[4]。但其中两项研究显示, 应用三环类抗抑郁药会显著降低患者的认知水平。曲唑酮、西酞普兰和舍曲林与安慰剂对照的试验表明, 仅西酞普兰对改善激越、攻击和精神症状的疗效优于安慰剂。但此类药物对激越和其他 BPSD 的疗效仍需进一步证实。

2.2 抗惊厥药

抗惊厥药的随机对照的临床试验研究了卡

马西平和丙戊酸盐对 BPSD 的治疗作用。卡马西平被认为对激越和攻击行为有显著疗效^[5], 但临床应用较少, 因为考虑到老年患者对其耐受性较差和明显的药物相互作用。丙戊酸盐被认为更安全, 耐受性更好, 但临床试验结果均为阴性^[6]。研究发现丙戊酸盐在老年人中的不良反应发生率比年轻人要高, 比如血小板减少症。其他的抗惊厥药如加巴喷丁、托吡酯、拉莫三嗪也被用于试验性治疗 BPSD, 但尚未有临床试验结果报道。

2.3 胆碱酯酶抑制药

胆碱酯酶抑制药 (ChEIs), 特别是利斯的明, 可以延缓 BPSD 发生和减轻 BPSD 的程度, 减少抗精神病药物和其他精神类药物的需要。证据表明, 它更适合于控制慢性(数周至数月)轻到中度的 BPSD。研究发现支持胆碱酯酶抑制药作为 AD 和 DLB 的认知和精神行为症状的一线用药^[7]。利斯的明在多项研究中被证实可以改善 BPSD, 且耐受性良好, 可改善 AD 的精神和非精神症状。但有些研究发现其对行为症状无效或效果非常有限。多奈哌齐在减少 BPSD 范围方面的有效性, 例如激越、淡漠、焦虑、妄想、抑郁、去抑制和兴奋, 已在各项 4~24 周的临床实验中报道。更多的证据表明多奈哌齐的使用与减少 AD 患者精神类药物(例如抗抑郁药)的需要有关^[8]。轻度兴奋和激越的 AD 患者在使用精神类药物之前, 应先考虑胆碱酯酶抑制药。在一项研究中, 发现加兰他敏对改善 BPSD 有效且耐受性良好^[9], 但其他研究与安慰剂相比无显著性差异。有报道称美金刚可稳定行为症状^[10]。

2.4 苯二氮䓬类药物

多项临床实验研究苯二氮䓬类药物对 BPSD 的治疗作用, 包括奥沙西洋、地西洋、阿普唑仑和劳拉西洋。但苯二氮䓬类药物长期应用会导致耐药和依赖, 老年人使用的不良反应较多, 包括过度镇静、跌倒和认知损害。所以某些指南上建议"按需使用"^[11]。苯二氮䓬类药物的使用, 仅在一项肌内

注射奥氮平和劳拉西洋治疗急性激越的实验中被提出^[12]。

2.5 抗精神病药物

目前治疗的焦点集中在抗精神病药物上, 因为这一类型药物中的传统抗精神病药物曾因其不良反应和滥用报告而广受关注。此外, 还有抗精神病药物对此类病人的有效性问题。非经典抗精神病药物似乎解决了其中的一些问题, 它们对于具有 BPSD 的 AD 患者潜在的有效性和安全性都优于传统抗精神病药物。多种传统抗精神病药物都具有不良的后果, 比如平衡异常会导致患者跌倒, 镇静作用、嗜睡、抗胆碱作用、异常步态、直立性低血压、锥体外系症状和迟发性运动障碍。

非药物策略被推荐为 BPSD 的一线处理方式^[13], 但在临床实践中较难实现。由于种种原因, 抗精神病药物被广泛应用。传统的抗精神病药物例如氟哌啶醇在 1950 年就投入使用。临床实验的荟萃分析显示, 传统的抗精神病药物治疗痴呆的激越症状, 疗效甚微, 但不良反应比安慰剂显著^[14]。在过去的几十年里, 新型的"非经典"抗精神病药物在临床的使用迅速增加, 因为这些药物与传统药物相比, 被认为不良反应较少。加拿大的一项研究显示, 老年人抗精神病药物的使用率 1993 年为 2.2%, 2002 年增加至 3.0%, 在 1993 年还未出现的非经典抗精神病药物, 在 2002 年抗精神病药物的使用中, 已经占据 82.5% 的比例^[15]。我们对综合医院老年住院患者的调查显示^[16], 11.43% 的患者(年龄均 ≥ 80 岁)使用了抗精神病药物, 绝大部分患者服用非经典抗精神病药物。痴呆占 46.9%, 是老年住院患者使用抗精神病药物的主要疾病。抗精神病药物的使用主要与急性谵妄或精神病性症状、焦虑抑郁、BPSD 等有关。43.8% 的患者连续服用 ≥ 1 年, 56.3% 的患者合用镇静催眠药。可见 BPSD 的临床处置是非常复杂的。一些短期的随机对照试验(Randomized Clinical Tri-

als, RCTs) 研究了非经典抗精神病药物在治疗 BPSD 中的作用。一项包括 421 例具有激越、攻击、精神症状的门诊 AD 患者的 RCTs 显示, 这些新药的不良反应抵消了它们的优势。2005 年 4 月, 美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 发布一项公共卫生建议, 在老年痴呆患者中使用非经典抗精神病药物时, 需要注意其增加患者死亡率的风险。2005 年 6 月, 加拿大卫生部门发布了同样的警告和数据。这些数据来自于对 RCTs 的综述, 包括利培酮、奥氮平、喹硫平和阿立哌唑。在 17 项实验中, 有 15 项的死亡率比安慰剂高 1.6 ~ 1.7 倍。这项警告的范围扩大到目前所有可供使用的传统抗精神病药物^[17]。其他出版物均支持这项警告, 并且增加了对传统抗精神病药物安全性的关注。

在美国医学会杂志 (Journal of the American Medical Association, JAMA) 的一篇有关痴呆的精神症状的药物治疗的综述中, 将药物分为以下几类^[13]。

2.5.1 传统的抗精神病药 实验时间从 17d 到 16 周, 包括氟哌啶醇、硫利达嗪、替沃噻吨、氯丙嗪、三氟拉嗪、醋奋乃静。文献报道, 在 100 例患者中, 有 18 例能在使用经典抗精神病药物时获益, 但疗效在不同的药物之间没有差别。一项硫利达嗪与安慰剂的试验发现该药对于激越症状具有显著疗效, 但此项试验并没有提及不良反应和完成试验的患者人数。有关氟哌啶醇与安慰剂的试验证实药物对激越症状也有疗效, 但不良反应如锥体外系症状和嗜睡、镇静作用的发生率是安慰剂的 2 倍。醋奋乃静在一项 17d 的试验中, 未发现与安慰剂相比的明显获益。

2.5.2 非经典的抗精神病药 包括氯氮平、奥氮平、利培酮、喹硫平、齐拉西酮和阿立哌唑。实验时间从 24h 到 12 周, 主要选取的是疗养院中的中到重度痴呆患者。一项口服 5 ~ 10mg 奥氮平的研究表明, 药物可改善神经精神科问卷 (Neuropsychiatric Inventory, NPI) 所揭示的 3

大核心症状 (激越、幻觉、妄想), 7.5mg 为最佳剂量。另一项研究表明, 肌内注射 2.5 ~ 5mg 奥氮平可在 2h 内明显改善症状。一项有关利培酮的研究表明, 1mg 利培酮即可明显减少阿尔茨海默病患者的病理性行为, 2mg 的效果并不比 1mg 显著, 但不良反应更严重, 如锥体外系症状和嗜睡。一组未出现嗜睡的患者亦从服用利培酮中获益, 证明造成嗜睡并不是药物起效的机制。在氟哌啶醇与利培酮的研究中, 二者疗效并没有显著性差异, 但锥体外系症状的发生率氟哌啶醇较高, 有 16.8% 的患者发生了脑血管事件, 5 例卒中, 1 例短暂性脑缺血发作。但这 6 例患者中有 5 例存在卒中危险因素: 心房纤维颤动。综上所述, 每日 5 ~ 10mg 奥氮平或 1.0mg 利培酮, 是目前控制 AD 或血管性痴呆患者精神症状最适当的给药。在这种药物剂量下, 锥体外系症状的发生率较低, 但仍需注意嗜睡的问题。

虽然 RCTs 提供了治疗的有效性和危害的证据, 但每个单独的 RCT 中不良事件的发生率是比较低的。对死亡率的可靠估计仅仅是出于对数据的结合和荟萃分析。这些 RCTs 的持续时间均较短, 无法提供有关抗精神病药物的使用对死亡率的长期影响的信息。还有, 这些试验最初是为了评价非经典抗精神病药物的有害作用, 有关传统抗精神病药物的不良作用的数据较少。研究提示经典药物与非经典药物在安全性上存在较大差异。Sudeep 等^[18]对加拿大安大略省 1997 年 4 月至 2003 年 3 月之间的共计 27259 例老年痴呆患者, 进行了一项以人口为基础的回溯性队列研究, 研究抗精神病药物 (包括经典的和非经典的) 和所有因素对死亡率的影响。最终得出的结论是, 与不使用抗精神病药物相比, 使用非经典抗精神病药物确实会轻度增加老年痴呆患者的死亡风险, 但使用经典抗精神病药物造成的死亡风险会更高。

总之, BPSD 是痴呆症状的一部分, 发生率较

高,分布在疾病的不同时期,导致患者及照料者生活质量的下降。评估和处理 BPSD 是痴呆治疗中重要的部分。一线推荐处理为行为和环境的干预,接着是慎重的药物治疗。目前的研究表明,胆碱酯酶抑制药、抗抑郁药和非经典抗精神病药物对 BPSD 的改善有益。正确识别和治疗 BPSD 可为患者减轻痛苦,减少家庭的负担和社会的花费。

【参考文献】

- [1]Gill SS,Bronskill SE,Normand SL,et al. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia[J]. Ann Intern Med,2007, 146:775- 786.
- [2]Borson S,Raskind MA. Clinical features and pharmacologic treatment of behavioral symptoms of Alzheimer's disease[J]. Neurology, 1997,48:S17- S24.
- [3]Teri L,Logsdon RG,Peskind E,et al. Treatment of agitation in AD: a randomized,placebo-controlled clinical trial[J]. Neurology,2000, 55:1271- 1278.
- [4]Thompson S, Herrmann N, Rapoport MJ, et al. Efficacy and safety of antidepressants for treatment of depression in Alzheimer's disease: a metaanalysis[J]. Can J Psychiatry,2007,52: 248- 255.
- [5]Cooney C,Mortimer A,Smith A,et al. Carbamazepine use in aggressive behaviour associated with senile dementia[J]. Int J Geriatr Psychiatry,1996,11:901- 905.
- [6]Sival RC,Haffmans PM,Jansen PA,et al. Sodium valproate in the treatment of aggressive behavior in patients with dementia-a randomized placebo controlled clinical trial[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2002,17:579- 585.
- [7]Trinh NH,Hoblyn J,Mohanty S,et al. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta analysis[J]. JAMA,2003, 289:210- 216.
- [8]Cummings JL,McRae T,Zhang R. Effects of donepezil on neuropsychiatric symptoms in patients with dementia and severe behavioral disorders[J]. Am J Geriatr Psychiatry,2006,14:605- 612.
- [9]Herrmann N,Rabheru K,Wang J,et al. Galantamine treatment of problematic behavior in alzheimer disease: post - hoc analysis of pooled data from three large trials[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2005,13:527- 534.
- [10]Reisberg B,Doddy R,Stoffler A,et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease[J]. N Engl J Med,2003,348:1333- 1341.
- [11]Glass J,Lancôt KL,Herrmann N,et al. Sedative hypnotics in older people with insomnia: metaanalysis of risks and benefits[J]. BMJ, 2005,331:1169.
- [12]Meehan KM,Wang H,David SR,et al. Comparison of rapidly acting intramuscular olanzapine, lorazepam, and placebo: a double-blind, randomized study in acutely agitated patients with dementia [J]. Neuropsychopharmacology, 2002, 26: 494- 504.
- [13]Sink KM,Holden KF,Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence[J]. JAMA,2005,293:596- 608.
- [14]Lancôt KL,Best TS,Mittmann N,et al. Efficacy and safety of neuroleptics in behavioral disorders associated with dementia[J]. J Clin Psychiatry,1998,59:550- 561; quiz 562- 563.
- [15]Rapoport M,Mamdani M,Shulman KI,et al. Anti-psychotic use in the elderly: shifting trends and increasing costs[J]. Int J Geriatr Psychiatry,2005,20:749- 753.
- [16]那秋泓,赵坤英,解恒革. 综合性医院老年住院患者抗精神病药物使用状况的临床分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2011,13:905- 908.
- [17]Health Canada advises consumers about important safety information on atypical antipsychotic drugs and dementia[R/OL]. Ottawa: HealthCanada,[2005-06-15]. Accessed at [http://www. hc - sc. gc. ca/ahec - asc/media/advisories - avis/_2005/2005_63 - eng. php](http://www.hc-sc.gc.ca/ahec-asc/media/advisories-avis/_2005/2005_63-eng.php).
- [18]Proitsi P,Hamilton G,Tsolaki M,et al. A multiple indicators multiple causes(MIMIC)model of behavioural and psychological symptoms in dementia(BPSD)[J]. Neurobiol aging,2011, 32: 434- 442.

祝贺《临床药物治疗杂志》成为
“中国科技论文统计源期刊,中国科技核心期刊”!