

多奈哌齐临床应用特征及潜在用药风险分析[△]

任晓蕾*, 刘刚, 刘一#, 詹轶秋, 张春燕, 黄琳, 封宇飞(北京大学人民医院药剂科, 北京 100044)

中图分类号 R971 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)09-1102-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.09.019

摘要 目的:了解住院患者多奈哌齐应用特征,为规范临床合理用药提供参考。方法:选取2018—2019年北京大学人民医院使用多奈哌齐的住院患者,共170例,对患者的一般情况、临床用药特征及联合用药情况进行统计分析。结果:170例患者中,男性患者91例,女性患者79例;平均年龄(78.44±8.67)岁;平均住院时间(12.65±6.93)d;既往有过敏史的患者有32例;165例患者(占97.06%)有服用多奈哌齐的相关诊断,5例患者(占2.94%)缺少相应的诊断。多奈哌齐的用量以5 mg、1日1次和10 mg、1日1次为主,共149例,占87.65%;12.35%的患者(21例)可能存在用药剂量不适宜。部分患者在服用多奈哌齐的同时联合应用西酞普兰、舍曲林、帕罗西汀、利培酮和托特罗定等药物,可能存在药物相互作用导致潜在用药风险。另外,有7例患者(占4.12%)出现了不良反应。结论:住院患者多奈哌齐的使用存在诊断不规范、用法与用量不规范及潜在用药风险等情况,应引起临床重视;同时,药师在药学服务中应予以关注。

关键词 多奈哌齐;用药特征;潜在用药风险

Clinical Application Characteristics and Potential Drug Risk of Donepezil[△]

REN Xiaolei, LIU Gang, LIU Yi, ZHAN Yiqiu, ZHANG Chunyan, HUANG Lin, FENG Yufei (Dept. of Pharmacy, People's Hospital, Peking University, Beijing 100044, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the clinical application characteristics of donepezil in inpatients, so as to provide reference for standardizing rational drug use in clinic. **METHODS:** A total of 170 inpatients with donepezil in People's Hospital, Peking University from 2018 to 2019 were extracted for statistical analysis of the general conditions, clinical characteristics and drug combination. **RESULTS:** Among the 170 patients, 91 were males and 79 were females, the average age was (78.44±8.67) years, the average length of stay was (12.65±6.93) d. There were 32 patients with previous allergic history. Totally 165 patients (97.06%) had the diagnosis related to the administration of donepezil and 5 patients (2.94%) lacked the corresponding diagnosis. The dosage of donepezil was mainly 5 mg, qd, and 10 mg, qd, 149 cases in total, accounting for 87.65%. And 12.35% of patients (21 cases) might have inappropriate dosage. In some patients, donepezil was combined with citalopram, sertraline, paroxetine, risperidone, tolterodine and other drugs, which might lead to potential drug risks due to drug interactions. Meanwhile, 7 patients (4.12%) had adverse drug reactions. **CONCLUSIONS:** The use of donepezil in inpatients has irregular diagnosis, improper usage and dosage, and potential medication risks, which should attract clinical attention; meanwhile, pharmacists should pay attention to the phenomenon in pharmaceutical care.

KEYWORDS Donepezil; Medication characteristics; Potential drug risk

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是一种主要发生于老年人群的神经退行性疾病,其病因和发病机制尚不明确^[1]。目前尚无任何药物或治疗方法可以从根本上治愈AD,胆碱酯酶抑制剂是AD对症治疗最常用的药物,可起到缓解AD症状、延缓病程发展的作用,是现阶段AD治疗的一线药物^[2]。多奈哌齐于1997年在美国上市,1999年在我国批准上市,其为第2代高选择性胆碱酯酶抑制剂,能够通过抑制脑内乙酰胆碱的水解,间接增加乙酰胆碱在大脑皮质中的含量,临床上

常作为轻中度AD治疗的首选药物^[3]。由于人口老龄化进程加快,AD的发病率呈现明显升高趋势,因此,多奈哌齐的使用日益广泛。本研究旨在了解和分析使用多奈哌齐的住院患者特点、用药特征及联合用药情况,以更好地研判和防范用药风险,促进合理用药。

1 资料与方法

选取2018—2019年北京大学人民医院(以下简称“我院”)使用多奈哌齐的住院患者资料,对于重复住院的患者,选取其最后一次入院的资料,排除死亡病例,余下病例全部纳入研究,最终纳入170例患者。采用回顾性研究方法,查阅病历资料,记录患者的一般资料、过敏史、出院诊断、相关用药及不良反应发生情况等。数据采用Excel 2016软件进行统计分析。

△基金项目:北京大学人民医院研究与发展基金项目(No. RDY2019-39)

* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:renxiaolei83@126.com

通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail:lyi1267@126.com

2 结果

2.1 服用多奈哌齐患者的基本情况

170 例服用多奈哌齐患者的住院患者中,男性患者 91 例(占 53.53%),女性患者 79 例(占 46.47%),男女比例为 1.15:1;年龄为 48~98 岁,平均年龄为(78.44±8.67)岁,其中<65 岁者 15 例,≥65 岁者 155 例;住院时间为 1~67 d,平均住院时间为(12.65±6.93)d;既往有过敏史的患者有 32 例,主要涉及抗感染药、非甾体抗炎药、造影剂、阿仑膦酸钠、甘草及中药注射剂等。

2.2 服用多奈哌齐患者的科室分布和合并症情况

170 例患者出院诊断的疾病数为 2~29 种,平均(11.31±4.93)种;涉及 11 个科室,病例数排序居前 3 位的科室为神经内科(74 例)、老年科(55 例)和心内科(16 例),其他科室包括创伤骨科(7 例)、呼吸科(6 例)、急诊科(4 例)、肝胆外科(3 例)、中医科(2 例)、风湿免疫科(1 例)、乳腺外科(1 例)和胸外科(1 例);合并脑血管病者 127 例(占 74.71%),合并高血压者 110 例(占 64.71%),合并心血管疾病者 64 例(占 37.65%),合并糖尿病者 57 例(占 33.53%)。

2.3 服用多奈哌齐患者的疾病诊断分布

170 例患者中,165 例患者(占 97.06%)有服用多奈哌齐的相关诊断,5 例患者(占 2.94%)缺少相应的诊断,见表 1。

2.4 多奈哌齐的用法与用量分布

170 例患者中,多奈哌齐的用法与用量分布见表 2。

表 3 服用多奈哌齐的患者联合应用改善认知及精神行为症状的药物情况

Tab 3 Donepezil combined with drugs of improving cognitive and behavioral and psychological symptoms

药物类别	病例数	联合使用率/%	具体药品(例)
改善认知药	26	15.29	盐酸美金刚(7)、茴拉西坦(15)和银杏叶提取物(4)
精神病样症状治疗药物	19	11.18	富马酸喹硫平(11)、奥氮平(7)和利培酮(1)
抑郁焦虑症状治疗药物	37	21.76	艾司西酞普兰(7)、西酞普兰(6)、盐酸舍曲林(7)、盐酸曲唑酮(7)、氟哌噻吨美利曲辛(2)、盐酸帕罗西汀(3)、盐酸度洛西汀(1)、米氮平(1)、盐酸舍曲林+米氮平(2)和氟哌噻吨美利曲辛+艾司西酞普兰(1)
睡眠障碍治疗药物	40	23.53	艾司唑仑(15)、佐匹克隆(8)、劳拉西泮(6)、酒石酸唑吡坦(4)、地西泮(2)、氯硝西泮(2)、艾司唑仑+唑吡坦(2)和艾司唑仑+劳拉西泮(1)

表 4 服用多奈哌齐的患者住院期间潜在用药风险

Tab 4 Potential drug risks for patients taking donepezil during hospitalization

与多奈哌齐联合应用的药品	用药风险	建议	联合用药/例
西酞普兰	西酞普兰通过抑制 CYP2D6 介导的多奈哌齐的代谢,可能引起多奈哌齐血药浓度升高、毒性反应(如肝毒性、胆碱能中毒等)增加	谨慎联合应用,密切监测	6
舍曲林	舍曲林通过抑制 CYP2D6 介导的多奈哌齐的代谢,可能引起多奈哌齐血药浓度升高、毒性反应(如肝毒性、胆碱能中毒等)增加	谨慎联合应用,密切监测	7
帕罗西汀	帕罗西汀通过抑制 CYP2D6 介导的多奈哌齐的代谢,可能引起多奈哌齐血药浓度升高、毒性反应(如肝毒性、胆碱能中毒等)增加	谨慎联合应用,密切监测	2
利培酮	2 药可能导致乙酰胆碱-多巴胺失衡,增加锥体外系反应(如帕金森综合征样症状)发生风险	谨慎联合应用,密切监测	1
托特罗定	多奈哌齐可抑制胰液胆碱酯酶,尤其对中枢系统胰液胆碱酯酶的抑制作用较强,与托特罗定联合应用,可能存在药理拮抗作用	谨慎联合应用,密切监测	2

2.7 服用多奈哌齐患者的不良反应发生情况

170 例服用多奈哌齐的患者中,有 7 例(占 4.12%)出现了不良反应,其中胃部不适、恶心呕吐 3 例,心电图 QT 间期延长 1 例,一过性视物异常 1 例,尿失禁加重 1 例,失眠加重 1 例。

3 讨论

3.1 用药群体特征

本研究结果表明,170 例使用多奈哌齐的住院患者平均年龄为(78.44±8.67)岁,与痴呆患者的人群特点一致。170 例患者中,平均出院诊断的疾病数为(11.31±4.93)种,涉及 11 个科室,从诊断的疾病数和就诊科室来看,该类人群常合并多种疾病,其中 127 例(占 74.71%)合并脑血管病。脑卒中中具有发

表 1 服用多奈哌齐患者的相关疾病诊断分布

Tab 1 Distribution of related disease diagnosis in patients with donepezil

相关诊断	病例数	构成比/%
AD	66	38.82
痴呆	62	36.47
认知功能障碍	14	8.24
血管性痴呆	10	5.88
混合性痴呆	6	3.53
路易体痴呆	4	2.35
记忆力降低	3	1.76
缺少诊断	5	2.94
合计	170	100.00

表 2 多奈哌齐的用法与用量分布

Tab 2 Distribution of usage and dosage of donepezil

多奈哌齐的用法与用量	病例数	构成比/%
10 mg,1 日 1 次	41	24.12
7.5 mg,1 日 1 次	4	2.35
5 mg,1 日 1 次	108	63.53
5 mg,1 日 2 次	2	1.18
2.5 mg,1 日 1 次	15	8.82
合计	170	100.00

2.5 服用多奈哌齐患者的联合用药情况

服用多奈哌齐的患者联合应用改善认知及精神行为症状的药物情况见表 3。

2.6 服用多奈哌齐的患者住院期间潜在用药风险

170 例患者中,部分患者占服用多奈哌齐的同时联合应用西酞普兰、舍曲林、帕罗西汀、利培酮和托特罗定等药物,可能存在药物相互作用导致潜在用药风险,见表 4。

诊断包括 AD、痴呆、认知功能障碍、血管性痴呆、混合性痴呆、路易体痴呆和记忆力降低,此外有 5 例患者(占 2.94%)缺乏痴呆及认知相关诊断。表明多奈哌齐的实际使用中存在超说明书用药及诊断不规范的现象,多奈哌齐用于改善一些疾病的认知功能,但没有得到美国食品药品监督管理局的批准,疗效也缺乏循证医学证据支持。

胆碱酯酶抑制剂存在剂量-效应关系,药品不良反应与使用剂量有关,中重度 AD 患者可选用高剂量的胆碱酯酶抑制剂作为治疗药物,但应遵循低剂量开始逐渐滴定的给药原则,使用合理的剂量可降低不良反应发生风险^[6-7]。建议多奈哌齐 1 日 5 或 10 mg,睡前顿服,以减少胃肠道不适等症状,睡眠障碍患者可白天服用;大剂量可获得相对好的临床效果,建议最初 4~6 周 1 日 5 mg,如有需要,加量至 1 日 10 mg,以减少不良反应的发生^[8]。本研究中,多奈哌齐的用法与用量以 5 mg、1 日 1 次和 10 mg、1 日 1 次为主,共 149 例(占 87.65%),另有 12.35% 的患者(21 例)可能存在用药剂量不适宜的情况,而 5 mg、1 日 2 次的给药方式也值得进一步商榷。

联合应用具有不同靶点的药物,可起到协同改善 AD 患者认知功能的作用^[9]。联合治疗具有潜在的协同作用机制,如联合应用美金刚可降低背景噪音,使胆碱能神经传递更好地识别相关信号,协同增加乙酰胆碱的释放,减缓患者认知功能和整体状态的下降,临床获益优于单药治疗^[10]。鉴于 AD 的发病机制不明,目前临床使用的治疗痴呆的药物作用靶点单一,很难确切、有效、专一地对患者的认知障碍和神经元损伤,因此,药理作用机制不一、拓宽治疗靶点的双药或多药联合治疗不失为一个好方法,有益于获得更好的临床效果^[8]。另外,痴呆的行为精神症状(behavioral and psychological symptom of dementia, BPSD)是痴呆患者常见的临床表现,严重影响患者、家属或照料者的生活质量。1996 年,国际老年精神病学学会将 BPSD 定义为痴呆患者经常出现的紊乱的幻觉、思维内容、心境或行为等症^[11]。因此,临床常使用抗精神病药、抗抑郁焦虑药及治疗睡眠障碍药物以缓解 BPSD。本研究结果显示,170 例服用多奈哌齐患者的患者中,40 例患者(占 23.53%)联合应用睡眠障碍治疗药物,提示该类人群中存在较为普遍的睡眠障碍问题,与文献报道一致^[12]。

3.3 潜在风险评估

本研究中,170 例患者平均出院诊断的疾病数为(11.31±4.93)种,常联合应用多种药物治疗,表明多重用药是该类人群的共性问题,然而药物相互作用所带来的潜在用药风险却容易被临床所忽视。多奈哌齐被 CYP2D6 和 CYP3A4 代谢,从药物分布和代谢来看,与血浆蛋白结合的药物、可能诱导肝药酶的药物可能与多奈哌齐发生相互作用,联合应用时需谨慎^[13]。另外,该类患者人群中高龄老人居多,老年患者大多生理机能衰退,发生潜在风险的可能性相应增加,因此,对该类患者进行多重用药的风险性评估至关重要^[14]。本研究查阅了患者住院期间的所有用药医嘱,提出存在的潜在风险点,并给出了相关建议,同时提醒药师在药学服务中予以关注。

3.4 不良反应

多奈哌齐有抑制胆碱酯酶的作用,在乙酰胆碱生物学作用增强的情况下,容易引起胃肠道反应^[15]。本研究中,有 7 例患者(占 4.12%)出现了不良反应,其中 3 例为胃肠道反应,表现

为胃部不适、恶心呕吐,一般停药后可好转。建议临床在用药初期或剂量上调过程中密切监测胃肠道不良反应^[16]。另外出现的 QT 间期延长、一过性视物异常、尿失禁加重及失眠加重也是药品说明书中明确的不良反应。有研究结果表明,多奈哌齐主要通过中枢神经系统影响窦房结和心脏传导系统,临床医师应警惕该药对心血管系统的损害,具有高危因素的患者服用多奈哌齐时要定期进行心电图检查,监测 QT 间期,尽量避免和及时发现该药所致心脏不良反应^[17-18]。有文献报道,94 例应用多奈哌齐治疗的 AD 患者中,7 例出现尿失禁,多数为短暂性尿失禁^[19]。此外,由于疾病特点,服用多奈哌齐的患者以老年人为主,老年患者由于身体各系统功能减退,基础疾病较多,使用药物的数量也相应较多,潜在的药物相互作用导致的用药风险也相应增加,因此,应重视该类人群药品不良反应的监测及处置。

本研究结果显示,住院患者多奈哌齐的使用存在诊断不规范、用法用量不规范及潜在药物相互作用导致用药风险的情况,应引起临床重视,同时药师在药学服务中应予以关注。

参考文献

[1] Ballard C, Gauthier S, Corbett A, et al. Alzheimer's disease [J]. Lancet, 2011, 377(9770): 1019-1031.

[2] 中国痴呆与认知障碍写作组,中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(二):阿尔茨海默病诊治指南[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(13): 971-977.

[3] Droogsma E, van Asselt D, Diekhuis M, et al. Initial cognitive response to cholinesterase inhibitors and subsequent long-term course in patients with mild Alzheimer's disease[J]. Int Psychogeriatr, 2015, 27(8): 1323-1333.

[4] 中国卒中学会,卒中后认知障碍管理专家委员会. 卒中后认知障碍管理专家共识[J]. 中国卒中杂志, 2017, 12(6): 519-531.

[5] Renjen PN, Gauba C, Chaudhari D. Cognitive impairment after stroke[J]. Cureus, 2015, 7(9): e335.

[6] 杨澜韩,贾建军. 胆碱酯酶抑制剂在阿尔茨海默病患者的合适剂量[J]. 阿尔茨海默病及相关病, 2018, 1(3): 223-227.

[7] 邹会林,陈欣悦,刘立,等. 3 种胆碱酯酶抑制剂上市后不良反应信号的数据挖掘与分析[J]. 药物流行病学杂志, 2021, 30(3): 192-196, 216.

[8] 彭昭,王红雁,杨玉敏,等. 阿尔茨海默病的药物治疗与临床药学监护[J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(10): 1277-1280.

[9] Yabuki Y, Matsuo K, Hirano K, et al. Combined memantine and donepezil treatment improves behavioral and psychological symptoms of dementia-like behaviors in olfactory bulbectomized mice [J]. Pharmacology, 2017, 99(3/4): 160-171.

[10] Atri A, Molinuevo JL, Lemming O, et al. Memantine in patients with Alzheimer's disease receiving donepezil: new analyses of efficacy and safety for combination therapy[J]. Alzheimers Res Ther, 2013, 5(1): 6.

[11] 魏翠柏. 精神行为症状与阿尔茨海默病[J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(11): 935-937.

[12] 吴凡,鲍亚玲,赵炎军,等. 57 家医院阿尔茨海默病患者用药情况[J]. 临床药物治疗杂志, 2021, 19(1): 63-67.

[13] 卢进,万丽丽,郭澄. 多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的疗效相关基因多态性研究进展[J]. 中国药业, 2016, 25(5): 7-11.

(下转第 1108 页)