

联合应用复方左旋多巴制剂致睡眠异常 1 例

张婧, 夏坤, 梅娜, 王景红*

(中国中医科学院望京医院药学部, 北京 100102)

【摘要】 1 例慢性肾脏病 (CKD) 87 岁男性患者因帕金森病服用卡左双多巴控释片 (每片含卡比多巴 50 mg、左旋多巴 200 mg) 半片、tid, 治疗超过 2 年。1 周前因精神症状加重, 加用多巴丝肼 (每片含左旋多巴 200 mg、苄丝肼 50 mg) 半片、qid, 治疗 12 d 后出现嗜睡、呼之不醒。停用卡左双多巴控释片后患者自行清醒, 且未再发生睡眠发作。

【关键词】 睡眠发作; 嗜睡; 左旋多巴; 慢性肾脏病; 老年患者

【中图分类号】 R971.5; R969.3

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2015)01-0087-02

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.01.022

One case of parahypnosis induced by the combination used of compound levodopa

ZHANG Jing, XIA Kun, MEI Na, WANG Jing-hong*

(Department of Pharmacy, Wangjing Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China)

【Abstract】 An 87 years old patient, with the chronic kidney disease (CKD), was taking Sinemet-CR (carbidopa 50 mg and levodopa 200 mg) three times a day, and one half piece every time for over two years for Parkinson's disease (PD). Because the psychiatric symptoms got worse last week, the patient took Madopar combination (levodopa 200 mg and benserazide hydrochloride 50 mg) four times a day and one half piece every time. After twelve days of treatment, the patient appeared drowsiness. Withdrawn the Sinemet-CR, the patient was awaked and the drowsiness not happened again.

【Keywords】 drowsiness; levodopa; chronic kidney disease; elder patient

患者男性, 87 岁, 2 年前确诊为帕金森病 (Parkinson's disease, PD), 服用卡左双多巴控释片 (每片含卡比多巴 50 mg、左旋多巴 200 mg) 半片, tid。于 2013 年 10 月 25 日加用多巴丝肼片 (每片含左旋多巴 200 mg、苄丝肼 50 mg) 半片, qid 治疗。近 1 月患者出现兴奋、意识混乱等精神症状, 伴双下肢水肿, 于 2013 年 11 月 1 日入院治疗。既往史: 高血压病史 20 年, 慢性肾脏病 (CKD) 9 年, 入院诊断为 ① PD 精神症状原因未明; ② CKD3 期, 入院查血肌酐 $86.7 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 生化、血常规均未见异常。

患者入院后给予卡左双多巴控释片半片, tid, 多巴丝肼片半片, qid; 并给予糖皮质激素、降压、补钙等药物治疗。2013 年 11 月 7 日晚 9 点, 患者出现嗜睡, 呼之不应。查体: 血压 160/90 mmHg ($1 \text{ mmHg} = 1.33 \times 10^5 \text{ Pa}$), 心率 120 次· min^{-1} , 双眼球上翻, 律齐, 二尖瓣可闻及 3/6 级收缩期杂

音。急查心电图: 窦性心动过速。当日生化回报血肌酐 $104.2 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。次日凌晨 2:30, 患者自行清醒, 于 3:30 左右再次入睡。晨起量血压 170/95 mmHg, 心率 90 次· min^{-1} , 仍呼之不应。停用卡左双多巴控释片, 给予盐酸乌拉地尔注射液 (亚宁定) 泵入控制血压, 晚 8 点患者清醒, 未再出现嗜睡。此后患者未再服用卡左双多巴控释片, 继续服用多巴丝肼片, 未再出现睡眠发作。2013 年 11 月 11 日复查血肌酐为 $82.0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

讨论

本例患者为一位肾功能不全的老年患者, 因 PD 长期服用卡左双多巴控释片, 1 周前因精神症状加重加用多巴丝肼治疗, 12 d 后出现了嗜睡、呼之不醒。临床排除了其他疾病所致。药师提示多巴丝肼说明书明确指出该药与其他抗 PD 药物 (如抗

[收稿日期] 2014-07-16

[作者简介] 张婧, 女, 主管药师, 研究方向: 临床药学, Tel: (010)84739272, E-mail: zhangjing10132003@126.com

[通讯作者] * 王景红, 女, 主任药师, 研究方向: 医院药学, Tel: (010)84739272, Email: wangjinghong2002@126.com

胆碱能药物、金刚烷胺、多巴胺受体激动剂等)联合使用时治疗作用和不良反应同时增加。停用卡左双多巴后患者自行清醒,且未再发生睡眠发作。考虑该两种药物合用致患者睡眠发作可能性大。

PD是一种由于锥体外系功能障碍引起的慢性、进展性中枢神经系统疾病,常见于中老年人。近年来在我国发病率有逐年上升的趋势,已成为威胁老年人健康与生活质量的重要疾病之一。治疗PD的药物主要有多巴胺类对症治疗药物及各种靶向治疗药物,补充脑内多巴胺仍是目前最常用的有效的治疗方法,左旋多巴仍是首要的基础治疗药物^[1]。PD患者普遍存在睡眠质量差、睡眠障碍的问题^[2],但睡眠发作并不常见。Homann等^[3]对文献报告有睡眠事件的1787例PD患者作出统计:124人使用多巴胺受体激动剂(8人服左旋多巴,2人服阿朴吗啡,13人服溴隐亭,1人服卡麦角林,服麦角乙脲或吡贝地尔有23人,服培高利特5人,服普拉克索32人,服罗匹尼罗38人,其余2人服用的具体药物不详),其中96人发生睡眠发作。

卡左双多巴未见有发生睡眠发作的报道,多巴丝肼说明书明确指出该药可引起嗜睡和突然睡眠发作,但国内外文献,均未见相关报道^[4]。多巴丝肼说明书提示老年PD患者(65~78岁)与青年患者(34~64岁)相比,左旋多巴的清除半衰期和AUC均高出约25%;该药与其他抗PD药物联合使用,治疗作用和不良反应同时增加。患者入院当天查血肌酐为 $86.7\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,睡眠发作当日查血肌酐 $104.2\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,停用卡左双多巴控释片3d后复查血肌酐为 $82.0\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。卡左双多巴控释片和多巴丝肼片均含有卡左多巴,目前尚没有两种药物肾功能损伤患者的药代动力学数据,但此两种药物均

主要经肾脏排泄,一起使用对于一位肾功能减退的老年患者可能存在用量过大的危险,故不排除药物过量引起睡眠发作的可能。此外,由于老年人的病理生理特点、药动学和药效学的改变以及顺应性差,更容易出现药物相关问题^[5]。据报道^[6],与药物不良反应有关的死亡患者中,60岁以上的患者约占50%。消耗不成比例的大量药物,且常常同时使用多种药物,是老年人药物不良反应事件的主要因素^[7]。老年人用药应根据年龄、性别、病史、体质量、药物特性、脏器功能等情况选择相应的药物和剂量。

该病例提示我们联合应用含相同成分的复方制剂容易忽略药品中所含的单个成分而重复给药,加大了药物不良反应事件发生的风险。临床药师应该对老年患者特别是伴有肝肾功能不全的老年患者在药物剂量和品种的选择上给予指导,以减少和避免药物不良反应事件的发生。

【参考文献】

- [1] 王冬梅,冯洁,海静如.帕金森病药物治疗的研究进展[J].华西药学杂志,2012,27(2):221-223.
- [2] Schrempf W,Brandt M D,Storch A,et al.Sleep disorders in Parkinson's disease[J]. J Parkinsons Dis, 2014, 4(2):211-221.
- [3] Homann C N,Wenzel K.Sleep attacks in patients taking dopamine agonists:review[J]. BMJ, 2002, 324(7352):1483-1487.
- [4] 朱秀美,李建成,张林.多巴丝肼不良反应文献概述[J].中国药物滥用防治杂志,2013,19(6):361-362.
- [5] 袁玉波,张波,梅丹.老年人药物相关问题和用药管理[J].中国药理学杂志,2011,46(12):966-968.
- [6] Miguel A,Azevedo L F,Araujo M,et al.Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients:a systematic review meta-analysis[J].Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2012, 21(11):1139-1154.
- [7] 王雪梅,王思媛,沈芊.老年人药品不良反应分析[J].中国医药用药评价与分析,2010,10(12):1114-1117.