

## 普拉克索治疗不安腿综合征临床疗效及安全性研究

马利, 王娟娟\*, 薛涛

(延安大学附属医院 神经内科, 延安 716000)

**【摘要】目的:** 评价普拉克索治疗原发性不安腿综合征(RLS)的临床疗效和安全性。**方法:** 本研究采用随机平行对照临床试验的研究设计方案, 将80例原发性RLS受试者随机分为试验组和对照组, 每组各40例。试验组的受试者给予普拉克索治疗, 对照组的受试者给予美多巴治疗, 共治疗8周。疗效的评定采用国际不安腿综合征评估量表(IRLS), 匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)和汉密尔顿抑郁量表(HAMD)。同时, 密切观察并记录普拉克索治疗的不良反应, 评价其安全性。两组受试者分别于治疗前, 治疗8周结束后和随访3个月进行疗效评估, 以及治疗后评估其安全性。**结果:** 治疗前, 两组受试者IRLS, PSQI和HAMD评分比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后, 两组受试者的IRLS, PSQI和HAMD评分均显著降低, 与同组治疗前比较, 差异显著, 有统计学意义( $P<0.01$ )。治疗后, 与对照组比较, 试验组原发性RLS受试者的IRLS, PSQI和HAMD评分均显著低于对照组。二者比较, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。但两组不良反应比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论:** 普拉克索不仅能有效缓解原发性不安腿综合征的临床症状, 还可以有效改善这些患者的睡眠和焦虑。该药物的不良反应较小, 患者可以耐受。

**【关键词】** 原发性不安腿综合征; 普拉克索; 美多巴; 疗效; 安全性

**【中图分类号】** R969

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2017)03-0025-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.03.006

## A randomized controlled trial investigating the efficacy and safety of Pramipexole for treating primary restless legs syndrome

MA Li, WANG Juan-juan\*, XUE Tao

(Department of neurology, The Affiliated Hospital of Yanan University, Yanan, 716000, China)

**【Abstract】 Objective:** To assess the efficacy and safety of Pramipexole for treating primary restless legs syndrome (PRLS). **Methods:** This study was designed as a randomized parallel-controlled trial. Eighty PRLS patients were randomly divided into the intervention group (40 subjects) and the control group (40 subjects). The patients in the control group received Madopar tablet, while the subjects in the intervention group received Pramipexole. The outcomes included IRLS, PSQI and HAMD scales as well as the adverse events. The outcome measurements were conducted before treatment, after treatment and 3-month follow-up. **Results:** After treatment, the scales of IRLS, PSQI and HAMD were reduced significantly compared with those before treatment in both groups ( $P<0.01$ ). In addition, the scales of IRLS, PSQI and HAMD were also reduced significantly in the intervention group compared with those of the control group ( $P<0.05$ ). However, the adverse events were similar between both groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** Pramipexole can effectively treat PRLS. In addition, the patients can tolerate its adverse events.

**【Key words】** Primary restless legs syndrome; pramipexole; madopar tablet; efficacy; safety

不安腿综合征(restless legs syndrome, RLS), 也称不宁腿综合征, 是常见的一种神经系统睡眠障碍性疾病<sup>[1-2]</sup>。其主要临床症状表现为夜间出现双下肢难以描述的感觉异常, 迫使患者常有不可抗拒的移动下肢以减轻痛苦, 导致患者严重的睡眠障碍,

严重的影响了他们生活质量。流行病学研究报道, 国外RLS发病率为1%~10%, 而我国的RLS发病率则为1.5%~5%<sup>[3-4]</sup>。由于本病的发病原因仍然不清楚, 因此, 对其治疗仍是一大难题。临床主要应用多巴胺类药物、抗癫痫药物、阿片类药物以及镇

**【收稿日期】** 2016-09-18

**【作者简介】** 马利, 大学本科, 主治医师; 研究方向: 脑血管疾病; E-mail:1325569197@qq.com

**【通讯作者】** \*王娟娟, 主治医师; 研究方向: 脑血管疾病; E-mail:wjj795@126.com

静催眠类药物等治疗,但疗效仍然不佳,且长期使用这些药物,常产生很多不良反应,患者往往难以耐受。普拉克索是新一代非麦角类多巴胺受体激动剂。本研究应用普拉克索治疗原发性RLS受试者,并与美多巴治疗本病比较,评价其临床疗效及安全性。本临床试验已经获得延安大学附属医院伦理委员会批准,并于2013年1月至2015年12月期间在延安大学附属医院进行。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

2013年1月至2015年12月期间延安大学附属医院收治的原发性RLS受试者。纳入标准:①根据2003年国际RLS工作小组公布的诊断标准确诊为原发性RLS<sup>[5]</sup>;②年龄在20~75岁之间(包括20和75岁);③国际不安腿综合征评估量表(International Restless Legs Scale, IRLS)评分>15分;④近3个月内每周至少3d发作RLS症状;⑤近1个月内未服用过显著影响普拉克索疗效的药物;排除标准:①受试者有继发性RLS;②夜间腿痛性痉挛;③骨关节炎;周围血管病;④下肢静脉曲张;⑤酒精性周围神经病或神经根病;⑥孕妇及正在哺乳的女性患者;⑦药物过敏史及过敏体质者。

### 1.2 方法

**1.2.1 抽样方法** 根据已发表的普拉克索治疗不安腿综合征中的IRLS评分变化进行样本量估算<sup>[6]</sup>。已发表文献中的IRLS评分变化的平均数和标准差分别为-13.1和9.7,求得每组需要40例,共需80例。根据入院顺序选取符合条件的患者直至80例,然后采用随机、隐藏和盲法分别将患者分为试验组和对照组。随机方案由统计人员通过SAS 8.1软件产生随机数字表,按照1:1比例随机将原发性RLS受试者随机分为试验组和对照组,每组各40例。根据受试者入组时间严格按照随机序列号分组。本研究只对疗效评估者和统计人员实施了盲法。

**1.2.2 治疗方法** 试验组受试者给予普拉克索治疗,0.25 mg·d<sup>-1</sup>, qd,睡前1次;1周后改为0.25 mg, bid,治疗时间为8周。对照组受试者给予美多巴治疗125 mg·d<sup>-1</sup>,睡前1次;治疗时间为8周。两组受试者分别于治疗前、治疗8周结束后及随访3个月进行疗效评估。

**1.2.3 疗效与安全性评价** 疗效评价指标主要包括

国际不安腿综合征评估量表<sup>[7]</sup>,匹兹堡睡眠质量指数(pittsburgh sleep quality index, PSQI)<sup>[8]</sup>和汉密尔顿抑郁量表(Hamilton anxiety scale, HAMD)<sup>[9]</sup>。采用IRLS量表对原发性RLS受试者的临床症状进行综合评分<sup>[7]</sup>,采用PSQI量表评价受试者的睡眠质量<sup>[7]</sup>,采用HAMA量表评价原发性RLS受试者治疗前后情绪状况。其中,HAMA评分≥14分认为受试者存在焦虑<sup>[8]</sup>。治疗后评估并比较两组受试者的不良反应。

**1.2.4 统计分析** 数据分析采用SPSS15.0统计软件包进行处理。计量资料比较采用 $t$ 检验,计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

试验组和对照组各纳入40例患者。试验组平均年龄( $52.6 \pm 11.9$ )岁、病程( $1.5 \pm 0.6$ )年,对照组( $50.1 \pm 12.1$ )岁,病程( $1.6 \pm 0.6$ )年。两组受试者的年龄,性别,病程等一般资料差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表1。

### 2.2 两组受试者IRLS、PSQI及HAMD评分比较

治疗前,两组受试的IRL、SIRLS、PSQI及HAMD评分比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,与同组治疗前比较,两组受试者的IRLS评

表1 两组受试者的一般资料 [ $n$  (%)]

临床资料	试验组	对照组	$P$ 值
性别			
男	16(40.0)	18(45.0)	0.65
女	24(60.0)	22(55.0)	0.65
文化程度			
小学及以下	7(17.5)	10(25.0)	0.42
初中	11(27.5)	9(22.5)	0.61
高中	14(35.0)	16(40.0)	0.64
大学及以上	8(20.0)	5(12.5)	0.37

分均显著降低,差异有统计学意义( $P<0.01$ );与对照组比较,试验组的IRLS评分降低的更显著,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,两组受试者的PSQI评分均显著降低,与同组治疗前比较,差异有统计学意义( $P<0.01$ );与对照组比较,试验组的PSQI评分显著降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,两组受试者的HAMD评分均

显著降低,与同组治疗前比较,差异有统计学意义 ( $P<0.01$ );与对照组比较,试验组的 HAMD 评分显著降低,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ),详见表 2。

表 2 两组受试者治疗前后及随访 3 个月各评分量表比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	项目	治疗前	治疗后	随访 3 个月
试验组	IRLS	24.6 ± 5.3 <sup>▲</sup>	9.6 ± 3.5 <sup>*△</sup>	10.1 ± 3.7 <sup>△</sup>
	PSQI	10.2 ± 4.1 <sup>▲</sup>	4.3 ± 1.8 <sup>*△</sup>	4.6 ± 1.9 <sup>△</sup>
	HAMD	15.3 ± 4.6 <sup>▲</sup>	6.3 ± 2.3 <sup>*△</sup>	6.7 ± 2.7 <sup>△</sup>
对照组	IRLS	24.5 ± 5.1	12.9 ± 4.2 <sup>*</sup>	13.3 ± 4.5 <sup>*</sup>
	PSQI	9.9 ± 4.0	5.8 ± 2.1 <sup>*</sup>	6.1 ± 2.2 <sup>*</sup>
	HAMD	15.8 ± 4.7	8.1 ± 2.7 <sup>*</sup>	8.6 ± 2.9 <sup>*</sup>

注:治疗前,与对照组比较,▲ $P>0.05$ ;治疗 8 周结束后和随访 3 个月,与本组治疗前比较,\* $P<0.01$ ;与对照组比较<sup>△</sup> $P<0.05$

### 2.3 两组受试者不良反应比较

两组受试者不良发应发生率差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。试验组受试者有 2 例因不良反应而退出研究,对照组受试者有 3 例因不良反应而退出研究,具体表现见表 3。

表 3 两组受试者不良反应比较 [ $n$  (%)]

不良反应	试验组	对照组	$P$ 值
恶心	5(12.5)	8(20.0)	0.37
头痛	4(10.0)	7(17.5)	0.34
眩晕	2 (5.0)	4(10.0)	0.41
腹泻	1 (5.0)	3 (7.5)	0.33
失眠	2 (5.0)	3 (7.5)	0.65
疲惫	0 (0.0)	1 (5.0)	0.50

## 3 讨论

临床上常用治疗 RLS 的药物为左旋多巴,但循证医学研究发现,该药长期服用会降低疗效,而且不良反应较多,患者耐受性差<sup>[10]</sup>。因此,近年来的指南对发病频繁的 RLS 患者,不推荐长期服用左旋多巴。

RLS 的症状多发生在夜间,所以严重影响了患者的睡眠和睡眠质量,甚至引起患者严重的精神压力、焦虑等,给他们带来了极大的痛苦<sup>[11]</sup>。苯二氮卓类药物或其他抗抑郁或焦虑药物等治疗 RLS。但长期服用苯二氮卓类药物容易引起药物依赖性,而抗抑郁或焦虑的药物长期服用则可以引起诸多不良反应。甚至有研究报道,长期服用抗抑郁或焦虑药物可以诱发或加重 RLS 的症状<sup>[12]</sup>。

普拉克索作为新一代非麦角类多巴胺受体激动剂。该药物不但对多巴胺受体的特异性较高,而且具有完全的内在活性。另外,与左旋多巴比较,该药物有更长的半衰期和持续作用时间更长,而且该药物还有良好的耐受性和安全性。因此,近年来,该药物被批准用于长期治疗 RLS<sup>[13-15]</sup>。

目前,国内学者也报道了多篇高水平普拉克索治疗 RLS 临床研究<sup>[16-18]</sup>和荟萃分析<sup>[19]</sup>。郁可等<sup>[16]</sup>纳入了 66 例 RLS 患者并随机分为两组,观察组采用了普拉克索治疗,对照组采用美多巴治疗,两组均治疗了 6 周。研究发现普拉克索能有效缓解原发性 RLS 症状,且药物不良反应较小,相比美多巴其抗抑郁的优势更为明显。但该研究疗程较短,且未对患者进行随访,而本研究共纳入 80 例 RLS 患者,两组均治疗了 8 周并随访了 3 个月。郭朝辉等<sup>[17]</sup>报告了 10 例普拉克索治疗原发性不安腿综合征患者,结果发现普拉克索治疗原发性不安腿综合征安全有效。但该研究样本量少,且未设对照组。张海娜等<sup>[18]</sup>研究共纳入了 66 例 RLS 患者,对照组 28 例常规应用银杏制剂及 B 族维生素,治疗组在对照组基础上给予普拉克索治疗,研究结果发现,普拉克索能有效控制 RLS 症状且无明显不良反应。该研究也未对患者进行随访,且治疗组采用普拉克索和银杏制剂及 B 族维生素的复合疗法,这影响了普拉克索的单药疗效评价。沈小平等<sup>[19]</sup>采用荟萃分析评了普拉克索治疗 RLS 的临床疗效和安全性。该研究共纳入 8 随机对照试验,合计 2 218 例 RLS 患者,其中试验组 1 333 例,对照组 885 例。研究结果发现能有效改善 RLS 患者的症状,耐受性较好。但受到纳入文献数量限制,今后仍需更多高质量的临床试验进一步证实。该研究的所有对照组患者均给予安慰剂治疗,而本研究对照组患者给予美多巴治疗。

本研究结果显示,与治疗前同组比较,两组受试者的 IRLS, PSQI 和 HAMA 评分均显著降低 ( $P<0.01$ )。与对照组比较,试验组的 IRLS, PSQI 和 HAMA 评分也均显著降低,差异显著,有统计学意义 ( $P<0.05$ ),提示普拉克索可以改善原发性 RLS 患者的运动症状、睡眠和焦虑。另外,该药物与对照组药物比较,不良反应也无显著差异,且患者均可以耐受。

值得指出的是,本研究中美多巴剂量没有增加



剂量,这可能对研究结果有一定影响,我们在今后研究中将会进一步探讨美多巴增加剂量后的临床疗效;同时,研究中采用美多巴多为对照药物,而该药物目前主要治疗间歇性RLS,而本研究纳入的患者多为频发性RLS,这可能对本结果有一定的影响;而且,本研究样本量较小,随访时间短。因此,今后仍需多中心、大样本、高质量的随机对照试验来进一步验证普拉克索治疗原发性RLS患者的长期疗效和安全性。

#### 【参考文献】

- [1] Zhang J, Liu B, Zheng Y, et al. Pramipexole for Chinese people with primary restless legs syndrome: a 12-week multicenter, randomized, double-blind study[J]. *Sleep Med*, 2015, 16(1):181-185.
- [2] Inoue Y, Hirata K, Kuroda K, et al. Efficacy and safety of pramipexole in Japanese patients with primary restless legs syndrome: A polysomnographic randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Sleep Med*, 2010, 11(1):11-16.
- [3] Allen R P, Bharmal M, Calloway M. Prevalence and disease burden of primary restless legs syndrome: results of a general population survey in the United States[J]. *Mov Disord*, 2011, 26(1):114-120.
- [4] 邵明. 不安腿综合征的诊断与治疗[J]. *中华医学信息导报*, 2004, 28(24):13.
- [5] Allen R P, Picchiatti D, Hening W A, et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health[J]. *Sleep Med*, 2003, 4(2):101-119.
- [6] Winkelman J W, Sethi K D, Kushida C A, et al. Efficacy and safety of pramipexole in restless legs syndrome[J]. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2007, 68(4):1641.
- [7] Walters A S, LeBrocq C, Dhar A, et al. International Restless Legs Syndrome Study Group. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome[J]. *Sleep Med*, 2003, 4(2):121-132.
- [8] Carpenter J S, Andrykowski M A. Psychometric evaluation of the Pittsburgh Sleep Quality Index[J]. *J Psychosom Res*, 1998, 45(1): 5-13.
- [9] Rottach K G, Schaner B M, Kirch M H, et al. Restless legs syndrome as side effect of second generation antidepressants[J]. *J Psychiatr Res*, 2008, 43(1): 70-75.
- [10] Garcia-Borreguero D, Kohnen R, Silber MH, et al. The long-term treatment of restless legs syndrome / Willis-Ekbom disease: evidence-based guidelines and clinical consensus best practice guidance: a report from the International Restless Legs Syndrome Study Group[J]. *Sleep Med*, 2013, 14(7):675-684.
- [11] Giannaki CD, Sakkas GK, Hadjigeorgiou GM, et al. Quality of life score is primarily affected by the mental rather than the physical component in patients with restless legs syndrome[J]. *Mov Disord*, 2010, 25(1):135-136.
- [12] Narowska D, Bo'zek M, Krysiak K, et al. Frequent difficulties in the treatment of restless legs syndrome-case report and literature review[J]. *Psychiatr Pol*, 2015, 49(5):921-930.
- [13] Lipford M C, Silber M H. Long-term use of pramipexole in the management of restless legs syndrome[J]. *Sleep Med*, 2012, 13(10): 1280-1285.
- [14] 林晓东, 赵丽. 不安腿综合征研究进展[J]. *河北医药*, 2011, 31(2):263-265.
- [15] 耿同超, 史洁. 不安腿综合征的药物治疗[J]. *临床药物治疗杂志*, 2012, 12(6):39-43.
- [16] 郁可, 胡婷婷, 王建, 等. 普拉克索治疗原发性不安腿综合征疗效观察[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2012, 9(10):19-21.
- [17] 郭朝辉, 李峰. 普拉克索治疗原发性不宁腿综合征的疗效和安全性观察[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2010, 27(4):365-366.
- [18] 张海娜, 陈秋惠, 韩艳秋, 等. 普拉克索治疗不宁腿综合征疗效观察[J]. *中国误诊学杂志*, 2009, 15(12):2792.
- [19] 沈小平, 王士列, 刘建平, 等. 普拉克索治疗不宁腿综合征疗效的系统评价[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(21):5417-5420.