

文章编号: 1672-3384 (2004)-06-0024-03

帕金森病的临床药物治疗

【作者】 耿同超 史洁
清华大学玉泉医院 (北京 100039)

【中图分类号】 R742.5; R971.5

【文献标识码】 B

流行病学资料显示, 随着我国老龄化人口逐年增加, 帕金森病的发病率和患病人数也在逐年增加。虽然引起该病的原因不清, 但其重要生化基础是由于多巴胺减少和乙酰胆碱相对增多导致的中枢神经系统递质间失衡。近年有关帕金森病的治疗进展较快, 如基因疗法、胚胎脑和神经干细胞移植疗法、脑深部电刺激疗法等等, 但传统的药物治疗仍是目前绝大多数患者的优先选择。这里仅就部分药物治疗作一简要讨论。

1 抗胆碱能药物

临床上通常使用的此类药物是苯海索(安坦)。安坦对帕金森病的治疗机制, 包括降低中枢神经系统特别是纹状体区乙酰胆碱受体的兴奋作用, 以及抑制突触间隙中多巴胺的再摄取, 从而实现病理状态下乙酰胆碱与多巴胺神经生物化学功能的相对平衡。

安坦对震颤的效果较好, 是左旋多巴类药物不可替代的, 适用于帕金森病震颤明显的患者。安坦治疗肌肉强直和抗胆碱作用, 可减轻患者的流涎症状。但是由于安坦的抗胆碱能作用可以导致记忆障碍, 而约有30%的帕金森病患者合并记忆力减退, 因此伴有记忆功能减退或70岁以上的老年患者不宜使用。临床上安坦可单独应用, 也可与其他抗帕金森病的药物联合应用, 但单胺氧化酶除外(因其也影响记忆功能)。

安坦的副作用有视力模糊、口干、便秘、尿潴留, 故合并青光眼和前列腺肥大的患者不宜应用。安坦也可引起焦虑、幻觉、定向障碍、精神错乱等不良反应, 因此伴有动脉硬化的老年患者, 以及既

往曾有过精神障碍史的患者慎用或禁用。

安坦的用法和用量: 老年人首日2mg, 分2次服用, 若无不适, 一周内加至每日3次, 每次2mg。青壮年或身体条件较好者, 首日3次, 每次2mg。总剂量不宜超过12mg。

2 内源性多巴胺释放促进剂

本类药物主要有金刚烷胺等。金刚烷胺为一抗病毒药物, 也是一种古老而又便宜的治疗帕金森病的药物, 作用机理可能与促进纹状体多巴胺能神经末梢释放多巴胺、拮抗N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)受体等有关。

金刚烷胺能纠正帕金森病的部分运动异常症状, 如少动、震颤、强直等。该药服用后见效快, 但作用消失得也快, 增加用量不增加疗效, 单药可用于早期帕金森病患者。与抗胆碱药物和左旋多巴制剂具有协同作用。联合使用可减少多巴胺类药物的用量。也有作者认为金刚烷胺与其他抗帕金森病药物联用, 有可能增加对中枢神经系统的毒性作用, 特别是与抗胆碱药合用较为常见, 故主张临床单独应用。

美金刚为金刚烷胺的同类药, 作为NMDA受体拮抗剂, 具有保护神经元的作用。在完成临床对照试验后, 已被美国食品与药品管理局(FDA)批准为治疗晚期阿尔茨海默氏病(AD)的药物。间接提示该药和金刚烷胺或许适用于伴有记忆障碍的帕金森病患者。

金刚烷胺的副作用有小腿、踝部水肿, 下肢网状青斑, 睡眠不安, 甚至躁狂和谵妄, 偶可见惊厥, 故癫痫患者需慎用。

金刚烷胺的用法和用量: 为减少副作用的发生,

每日剂量不宜超过 200mg, 早晨、中午各服用 1 次。

3 左旋多巴与多巴代谢抑制剂

包括左旋多巴及多巴脱羧酶抑制剂、儿茶酚-氧位-甲基转移酶抑制剂、单胺氧化酶 B 抑制剂等。

3.1 左旋多巴

左旋多巴的发现是现代神经药理学的一个里程碑。30 多年过去了, 左旋多巴药物仍是治疗帕金森病最有效、最廉价的药物。左旋多巴作为多巴胺合成前体可透过血脑屏障进入脑内, 被多巴胺能神经元摄取后转变为多巴胺而发挥治疗作用。由于左旋多巴吸收后在外周大都脱羧酶所降解, 并产生不良反应, 仅 1% 左右通过血脑屏障进入脑内。故为减少左旋多巴外周不良反应、增强疗效, 目前临床应用的大多为左旋多巴与多巴脱羧酶抑制剂的复合制剂, 如美多巴、息宁等。

复合多巴制剂能改善帕金森病的肌肉僵直和运动困难, 但对治疗静止性震颤效果不满意, 对姿势不稳、步态不良、跌倒等(有学者称这些症状为“多巴抵抗性运动特征”)无效。对便秘、抑郁、认知障碍等非运动特征也无效, 且不能阻止疾病的进展。多巴类药物治疗帕金森病的“蜜月期”约为 1~2 年。5 年后部分患者出现疗效减退, 1/2 的患者出现运动波动和异动症等并发症。因此, 国内有专家结合临床实践提出了“细水长流、不求全效”的治疗原则, 即尽可能给予最小剂量, 以获得最满意的疗效。主张从小剂量开始用药, 逐渐增加到需要的剂量。

临床观察发现多巴类药物存在周围和中枢两类不良反应。前者出现较早, 如恶心、呕吐、体位性低血压、心律失常等。后者多在长期用药后出现, 如上面提到的运动功能波动、睡眠障碍和精神症状等。临床上, 可通过增加服用次数, 减少每次剂量, 力保每日总剂量不变, 或改用控释剂型, 或加用其他药物, 如多巴胺受体激动剂、甲基转移酶抑制剂等, 治疗长期用药后出现的运动波动或异动症。

用法和用量: 美多巴, 开始每日 125mg, 分 2 次口服, 若效果不明显, 一周后剂量加倍, 分 4 次服用。恶性型患者, 初始和维持治疗需加大剂量。

临床中发现, 有剂末现象和异动症的患者, 改服息宁后症状改善。息宁控释片, 开始每日 2 次, 每次 250mg, 而后根据病情增加剂量。为不影响多巴类药物的吸收, 应注意避免同食高蛋白物质。

3.2 儿茶酚胺氧位甲基转移酶抑制剂

主要有托卡朋和恩他卡朋等。该类药物通过抑制外周儿茶酚胺氧位甲基转移酶活性, 阻止左旋多巴代谢而保持稳定的血浆浓度, 增加左旋多巴进入脑内的量而发挥作用。因为托卡朋可引起严重的肝损害, 国外有地区已放弃临床使用。此类药物单独应用无效, 与多巴制剂合用可增强其疗效, 且延长左旋多巴有效时间。尤其在长期使用多巴类药物产生剂末现象和开关现象时, 加服此类药物有助于改善临床表现。

托卡朋的用法和用量: 100mg, 每日 3 次。

3.3 单胺氧化酶 B 抑制剂

临床常用的代表药物是司吉宁。此类药物在适度剂量范围, 可选择性抑制脑内单胺氧化酶 B 活性、阻止多巴胺降解为高香草酸, 抑制突触前膜对多巴胺的再摄取。单独应用司吉宁适合早期帕金森病, 能延迟使用多巴类药物的时间。与多巴类制剂合用, 则可治疗各期帕金森病, 减少多巴类药物的用量, 改善多巴类药物引起的运动波动并发症。但也有人认为合用多巴类药物可能诱发运动障碍、体位性低血压、精神症状等不良反应, 甚至增加死亡的危险性。

司吉宁可以抑制脑内氧化应激反应过程, 减少自由基的产生, 具有保护神经元作用。临床观察证明, 司吉宁可以改善阿尔茨海默氏的记忆障碍, 所以对合并记忆障碍的帕金森病患者, 可选择此类药物。司吉宁对左旋多巴抵抗性的运动和非运动性症状无效。

此类药物剂量过大时, 对单胺氧化酶 B 选择性抑制作用将部分消失, 而对单胺氧化酶 A 的抑制作用显著增强, 有可能增加酪胺介导的高血压反应。所以, 在开始治疗的两三天内, 应从低剂量开始。又因有可能引发 5-羟色胺综合征, 故一般不推荐与选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂合用(帕金森病合并抑郁的患者须注意)。

司吉宁的用法和用量：开始口服剂量 5mg，每日 1 次。随后逐渐增至 10mg，分 2 次服用较好。

4 多巴受体激动剂

药理学上可将多巴胺能受体激动剂分为两大类，即麦角类和非麦角类多巴胺能受体激动剂。麦角类多巴胺能受体激动剂有溴隐亭、培高利特、里舒麦角晶碱等。非麦角类多巴胺能受体激动剂有罗比尼尔、泰舒达缓释片和普拉克索。其中，溴隐亭主要激动 D₂ 受体，培高利特与阿朴吗啡激动 D₁、D₂ 受体，泰舒达激动 D₂、D₃ 受体。

用多巴胺能受体激动剂治疗帕金森病开始于 20 世纪 70 年代。经过多年应用，有人得出以下临床经验：①单用多巴胺能受体激动剂可治疗早期帕金森病。②也可作为多巴类药物的辅助用药。③在帕金森病的晚期，多巴类药物疗效降低，多巴胺受体激动剂与左旋多巴类制剂合用，能增加疗效，并能减轻后者因长期应用而引起的运动波动性，如开关现象、冻结现象、剂末现象等等。但也有可能增加严重的精神症状和幻觉等不良反应的发生率。

多巴胺能受体激动剂的临床使用原则基本上同复方左旋多巴。应从最小剂量开始，逐渐增加药量，以期获得较好疗效的最小剂量。治疗过程中，应进行细致观察，以便随时修正治疗方案或调整用量，确保最佳治疗效果。

与多巴类制剂相比，多巴胺受体激动剂具有一些优点，如胃肠道吸收好，不需要酶转换，T_{1/2} 长，通过血脑屏障不受阻，能绕过退行变性的神经元，选择性直接刺激突触后多巴胺受体等。有的多巴胺能受体激动剂如里舒麦角晶碱和阿朴吗啡备有针剂，可选择各种途径给药。当然也有缺点，如改善帕金森病症状的疗效较左旋多巴差，可出现较多的副作用，如精神症状、体位性低血压、胃溃疡、红斑性肢痛、肺部和腹膜后纤维化等，老年人或有认知功能障碍患者使用多巴胺能受体激动剂可诱导“睡眠发作”。

用法和用量：溴隐亭，初始剂量 1.25mg，每日 2 次，10d 后加量。培高利特，最初 5d，0.025mg，随后每 5d 增加 0.025mg，合适的剂量在 0.15 ~

0.6mg 之间，饭后半小时服用为宜。此两种药物不良反应重，不宜首选。泰舒达，合用多巴类药物时，剂量 50mg，每日 2~3 次，单独应用可加量。

临床用药必须注意剂量的个体化，特别是帕金森病多见于老年患者，代谢降低，容易引起药物蓄积产生不良反应。在治疗开始时应做好随诊工作，以便及时发现问题，调整用药剂量。在治疗过程中，应细心观察，以便修正治疗方案。首选何种药物，是否联合用药，联合何种药物，这些问题常受多种因素影响，难以在临床中完全实现，即便在医疗和经济条件较好的地区也是如此，比如受体激动剂和酶抑制剂在国内并未普及，价格大多昂贵。

帕金森病不仅存在运动神经功能障碍，而且还有植物神经功能障碍，如患者出现便秘、阳痿、体位性低血压，有的患者出现记忆障碍和情感异常如抑郁、精神症状等，需要同时给予治疗，这里不再赘述。

【参考文献】

- [1] 王新得. 锥体外系疾病的治疗. 匡培根主编. 神经系统疾病药物治疗学. 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002, 692~700
- [2] Rascol O, Payoux P, Ory F, et al. Limitations of current Parkinson's disease therapy. *Ann Neurol*, 2003, 53 (suppl3): S3~S15
- [3] Jankovic J, Kapadia AS. Functional decline in Parkinson disease. *Arch Neurol*, 2001, 58: 1611~1615
- [4] Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology*, 2001, 56 (suppl.5): 1~88
- [5] Rascol O, Goetz C, Koller W, et al. Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence based assessment. *Lancet*, 2002, 359: 1589~1598
- [6] Barone P, bravi D, Bermejo-Pareja F, et al. Pergolide monotherapy in the treatment of early PD: a randomized, controlled study. Pergolide Monotherapy Study Group. *Neurology*, 1999, 53: 573~579
- [7] Olanow CW. Selegiline: current perspectives on neuroprotection and mortality. *Neurology*, 1996, 47: 210~216
- [8] Uitti RJ, Rajput AH, Agliskog JE, et al. Amantadine treatment is an independent predictor of improved survival in Parkinson's disease. *Neurology*, 1996, 46: 1551~1556