

## 帕金森病合并非运动症状患者多重用药调查分析

孙登昆, 刘文娜, 张郃\*

(首都医科大学宣武医院 药学部, 北京 100053)

**【摘要】 目的:** 调查北京宣武医院门诊处方中帕金森病合并非运动症状患者的用药趋势, 为帕金森患者多重用药管理及风险防范提供依据。**方法:** 收集2016年4—5月于北京宣武医院门诊神经科就诊的1443例帕金森病确诊患者的处方, 随机抽取721份, 分别统计帕金森病患者与帕金森病合并非运动症状患者的用药情况, 包括性别、年龄、诊断、用药种类及频率。从审方药师的角度分析合并用药处方中存在的潜在问题以及合理性。**结果:** 191例患者处方中具有帕金森病合并非运动性症状的相关诊断, 主要包括焦虑/失眠(38.7%), 抑郁/神经症(37.6%)等。59例患者(30.8%)处方用药至少包括1种或多种安定类药物, 98例患者(51.3%)处方中开具了抗抑郁及抗焦虑药物。多数处方的药物应用合理, 仍有部分处方中存在潜在的药物相互作用或用药风险。**结论:** 帕金森病合并非运动症状患者普遍存在多重用药, 该人群的药物治疗管理需要通过神经科医师、审方药师和临床药师团队的共同努力, 确保用药安全有效。

**【关键词】** 帕金森病; 非运动症状; 多重用药

**【中图分类号】** R969.3

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2018)08-0063-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.08.015

## Investigation of the poly-pharmacy in Parkinson's patients with non-motor symptoms

SUN Deng-kun, LIU Wen-na, ZHANG He\*

(Department Pharmacy, Xuanwu Hospital Capital Medical University, Beijing 100053, China)

**【Abstract】 Objective:** To investigate the trend of anti-Parkinson's disease (PD) medication usage of PD outpatients with non-motor symptoms in Xuanwu Hospital Capital Medical University and provide reference to management and risk prevention in anti-Parkinson polypharmacy. **Methods:** Seven hundred and twenty-one prescriptions were randomly selected from 1443 outpatient prescriptions of PD in the hospital from April to May in 2016. Prescriptions of parkinsonian outpatients with or without the diagnose of non-motor symptoms were studied retrospectively in the respects of gender, age, diagnosis, medication classification, and usage frequency. Rationality and potential safety problems in the prescriptions were evaluated from the viewpoint of prescription checking pharmacists. **Results:** Among the 721 investigated PD outpatients, 191 patients were co-diagnosed with non-motor symptoms such as anxiety/insomnia (38.7%), depression/neurology (37.6%); 59 patients (30.8%) were prescribed at least one sedative-hypnotic drugs; and 98 patients (51.3%) were prescribed with antidepressants and anxiolytics. The majority of co-medications was rational, however, the potential problems still exist in and should be noticed by clinical practitioners and checking pharmacists. **Conclusion:** A considerable subset of investigated PD-patients was co-diagnosed with non-motor symptoms and was prescribed corresponding medications. A multidisciplinary intervention conducted by neurologist and clinical pharmacist could make contribution to ensure the safety of the polypharmacy in PD-patients with non-motor symptoms.

**【Key words】** Parkinson's disease; non-motor symptoms; polypharmacy

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是好发于中老年人的慢性中枢神经系统退行性疾病。随着

我国社会日趋老龄化, PD的发病率也在逐年上升, >65岁人群中患病率为1%~3%, 并随年龄的增

[收稿日期] 2017-11-06

[基金项目] 北京市卫生和计划生育委员会“老年重大疾病关键技术研究”(PXM2018-026283-000002)

[作者简介] 孙登昆, 男, 药师; 研究方向: 医院药学; Tel: (010)83198156; E-mail: sdk1006@sina.com

[通讯作者] \*张郃, 男, 药师; 研究方向: 药理学; Tel: 13691595773; E-mail: zhanghe0718@sina.com.cn

长而增高。PD的主要表现为静止性震颤、肌强直、运动迟缓、姿势反射异常等运动性症<sup>[1]</sup>。除上述这些运动障碍外,部分患者会伴发焦虑、抑郁等神经精神症状,即非运动性症状(non-motor symptoms, NMS)<sup>[2]</sup>。这些症状会影响PD患者的生活质量,损害其认知功能,也是影响帕金森病患者治疗,加重陪护负担的重要因素<sup>[3-6]</sup>。为控制这些症状,临床上常需多药合用,这加大了药物相互作用及不良反应的发生率,也提高药师对帕金森患者处方的审核难度。针对此问题,本研究选取2016年4—5月于首都医科大学宣武医院门诊就诊的721名帕金森病患者的处方资料进行分析,以了解PD非运动症状患者用药情况及潜在的用药风险。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

2016年4—5月于首都医科大学宣武医院门诊神经科就诊的721名帕金森病确诊患者的处方资料。

### 1.2 方法

由2名药师收集PD患者处方共计1443份,按收集顺序编号后从中抽取偶数编号的患者处方721份,分别统计帕金森病不伴有非运动症状患者(PD组)与帕金森病合并非运动症状患者(PD-NMS组)的用药情况,信息双人录入Excel表格,对患者基本信息、合并用药等情况进行统计。数据处理采用SPSS 19.0软件进行统计分析,对药物及诊断统计人数的构成比的统计推断采用 $\chi^2$ 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 PD组与PD-NMS组患者年龄及性别分布

721份处方中PD组患者530例(73.51%),PD-NMS组患者191例(26.49%)。PD组患者中,男性比例(59.06%)显著高于女性(40.94%)( $\chi^2 = 6.76, P < 0.01$ );而PD-NMS组患者中,男性(48.1%)比例与女性(51.9%)无显著差异( $\chi^2 = 0.52, P > 0.05$ ),这说明在PD-NMS组患者中女性患者发生非运动症状发生比例相对较高。见表1。

### 2.2 PD-NMS组患者非运动症状诊断分布

对191例PD-NMS患者除PD之外的附加诊断进行统计,主要包括焦虑、失眠、抑郁、神经症、

神经痛、认知障碍、便秘等。其中抑郁/神经症、认知障碍/痴呆在 $\leq 65$ 岁组患者诊断中比例显著高于 $> 65$ 岁组患者,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表1 PD组及PD-NMS组患者年龄及性别分布[n(%)]

年龄 (岁)	PD组		PD-NMS组	
	男性	女性	男性	女性
$\leq 65$	107(20.2)	113(21.3)	32(16.7)	36(18.8)
$> 65$	206(38.9)	104(19.6)	60(31.4)	63(32.9)
合计	313(59.1)	217(40.9)	92(48.1)	99(51.9)

表2 PD-NMS组患者非运动症状诊断分布[n(%)]

诊断	$\leq 65$ 岁	$> 65$ 岁	$\chi^2$ 值	P值
焦虑/失眠	23(33.3)	51(41.8)	0.040	$> 0.05$
抑郁/神经症 <sup>a</sup>	30(44.4)	42(34.8)	6.038	$< 0.05$
认知障碍/痴呆 <sup>b</sup>	21(30.8)	77(62.7)	5.423	$< 0.05$
其他 <sup>c</sup>	12(33.3)	29(23.8)	0.019	$> 0.05$

注:<sup>a</sup>包括神经衰弱、精神障碍;<sup>b</sup>包括认知障碍、血管性痴呆、痴呆及脑动脉硬化;<sup>c</sup>包括不安腿综合征、坐骨神经痛及便秘

### 2.3 PD-NMS组患者合并用药情况

63.5%的患者使用多巴或卡左双多巴制剂作为治疗PD的基础方案,针对非运动症状合用的药物包括多巴胺受体激动药、单胺氧化酶B型抑制剂、抗精神病药、抗抑郁药、抗焦虑药、安定类药物等。见表3。

表3 PD-NMS患者合并用药情况

药物类别	处方药物	例数(%)
多巴制剂	多巴丝肼片	122(63.5)
	卡左双多巴缓释片	63(32.8)
	合用以上2种多巴制剂	32(16.5)
多巴胺受体激动剂	普拉克索	75(39.8)
	吡贝地尔	39(21.1)
	溴隐亭	3(1.6)
	合用2种多巴胺受体激动剂	4(2.0)
	促多巴胺释放药	17(9.1)
抗胆碱药	苯海索	9(4.6)
单胺氧化酶B型抑制剂	司来吉兰	14(7.0)
抗精神病药	奥氮平	12(6.2)
	氯氮平	19(9.8)

续表3 PD-NMS 患者合并用药情况

药物类别	处方药物	例数(%)
抗抑郁药	选择性5-羟色胺再摄取抑制剂 <sup>a</sup>	57(30.0)
	米氮平	4(2.1)
	文拉法辛	10(5.0)
	度洛西汀	11(5.7)
抗焦虑药	坦度螺酮	7(3.6)
	氟哌噻吨美利曲辛	9(4.2)
安眠药	1种安定类药物 <sup>b</sup>	42(22.1)
	合用2种或3种安定类药物	17(8.8)

注:<sup>a</sup>包括氟西汀、帕罗西汀、西酞普兰、艾司西酞普兰及舍曲林;<sup>b</sup>包括地西洋、劳拉西洋、氯硝西洋、硝西洋、艾司唑仑、酒石酸唑吡坦及佐匹克隆

#### 2.4 PD-NMS 组患者合并用药的潜在问题

PD-NMS 组患者用药方案中存在中枢抑制作用叠加及药物相互作用等潜在用药风险。举例见表4,如一诊断为PD伴抑郁、失眠的患者同时开具单胺氧化酶抑制剂司来吉兰、抗抑郁药物米氮平及文拉法辛。米氮平说明书注明,该药与5-羟色胺活性药物如文拉法辛合用可能发生5-羟色胺综合征;不应与单胺氧化酶抑制剂司来吉兰合用,如必须合用应间隔2周。审方药师针对上述问题应及时联系处方医师,要求在处方中注明包括用药原因及用药时间的详细医嘱。

表4 PD-NMS 组患者多重用药潜在问题举例

用药潜在风险	处方药物	药品说明书中提示的风险
5-羟色胺综合征风险	5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs) <sup>a</sup> 、5-羟色胺及去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs) <sup>b</sup>	单独使用有5-羟色胺综合征风险,联合使用风险加大,应明确提示患者5-羟色胺综合征样体征 <sup>c</sup> 及症状并进行监测
	氟哌噻吨美利曲辛联合司来吉兰	有5-羟色胺综合征风险,需间隔2周使用
	米氮平联合SSRIs <sup>a</sup> /SNRIs <sup>b</sup>	米氮平与5-羟色胺活性物质合用导致5-羟色胺综合征风险升高
药物相互作用	多巴受体激动剂 <sup>d</sup> 联用	药理作用及不良反应叠加
	多巴制剂 <sup>e</sup> 联合氟哌噻吨美利曲辛	后者降低左旋多巴的作用,而增加心脏不良反应
	司来吉兰联合SSRIs <sup>a</sup>	合用有严重不良反应报告,药品说明书要求避免同时使用 <sup>f</sup>
中枢抑制,睡眠发作	普拉克索联合金刚烷胺	金刚烷胺使普拉克索清除率减少,需调整剂量
	SSRIs <sup>a</sup> 、SNRIs <sup>b</sup> 、米氮平、氟哌噻吨美利曲辛、安定类药物 <sup>g</sup> 、抗精神病药 <sup>h</sup> 、多巴制剂 <sup>e</sup> 、多巴受体激动剂 <sup>d</sup>	药物本身具有较强的中枢神经系统抑制作用,警惕老年人用药后中枢抑制及跌倒风险,提示出现嗜睡或突然昏睡症状的患者需避免驾驶工作及操作机器,建议避免给患者同时开具含有上述药物的处方 <sup>i</sup>
不适当用药	苯海索用于>65岁以上男性患者	损害患者智力,尽量避免使用

注:<sup>a</sup>包括氟西汀、帕罗西汀、西酞普兰、艾司西酞普兰及舍曲林;<sup>b</sup>包括文拉法辛、度洛西汀;<sup>c</sup>精神状态改变(如激动,幻觉),自述神经紊乱及失调(如心动过速,血压变化,高热),神经肌肉系统失调(如反射亢进,动作失调);<sup>d</sup>吡贝地尔缓释片、普拉克索片、溴隐亭片;<sup>e</sup>多巴丝肼片、卡左双多巴缓释片;<sup>f</sup>氟西汀停药5周后可开始服用司来吉兰;<sup>g</sup>地西洋、劳拉西洋、氯硝西洋、硝西洋、艾司唑仑、酒石酸唑吡坦及佐匹克隆;<sup>h</sup>奥氮平、氯氮平;<sup>i</sup>酒精增加上述药物的中枢抑制作用,服药期间禁止使用含乙醇的饮品;<sup>j</sup>该联合用药一般用于病情未完全明确,尚未启动多巴基础治疗方案的临时用药,但本次调查患者处方中并未按说明书要求做剂量调整

### 3 讨论

抑郁既是PD的前驱症状,也是PD-NMS的表现<sup>[7]</sup>,抑郁的出现是PD患者生活质量恶化的重要预测因子<sup>[8]</sup>。国内文献报道其发生率为44.9%,国外调查发生率约为35.0%<sup>[9]</sup>。本研究中被调查患者开具抗抑郁药物的比例为30.0%,这与其同时开具抗焦虑及安定类药物有关。张深山等<sup>[10]</sup>研究报道普拉克索与帕罗西汀治疗抑郁的效果相当,本调查中39.8%的PD-NMS患者开具了普拉克索。焦虑和睡眠问题也是PD-NMS的重要特点和常见表现<sup>[11]</sup>,本调查显示有22.1%的患者处方中开具了安定类药物,8.8%的患者开具了2种或多种安定类药物。

以往PD的临床研究多以其运动症状的改善为主要观察指标,而忽略了患者的精神状况和整体生活质量。近10年,神经科医生才开始关注PD非运动症状,目前临床上对于帕金森病的非运动症状多为对症治疗,针对多种非运动症状同时开具的多类药物之间的相互作用及潜在风险易被忽视。上述抗抑郁药物及安定类药物的中枢抑制作用与抗帕金森症状药物存在明显的叠加。由于帕金森病患者多为中老年人,部分患者是由家人定期来院帮助开具药物,审方药师应将上述用药风险明确告知患者或其家属,告知患者用药期间禁酒,避免操作精细机械及驾驶车辆,以防范中枢过度抑制及睡眠突然发作给自身及他人带来危险。

(下转第69页)