

## 帕金森患者非运动症状患病情况调查与用药负担分析

卫红涛<sup>1</sup>, 廖音<sup>1\*</sup>, 侯文婧<sup>1</sup>, 王维娜<sup>1</sup>, 崔向丽<sup>1</sup>, 金岩<sup>2</sup>

1. 首都医科大学附属北京友谊医院 药剂科, 北京 100050; 2. 北京普瑞快思医药咨询有限公司, 北京 100025

**【摘要】目的** 调查帕金森病(PD)患者非运动症状(NMS)的患病情况、药品负担及使用情况,为临床合理用药提供参考。**方法** 采用多中心回顾性分析方法,随机抽取北京市5家三级甲等医院2014—2019年诊断为帕金森病的处方,分析患者基本信息、NMS情况、相关药品使用情况、药品治疗费用。**结果** 总计纳入818例患者,有效医嘱条目11 108条;818例帕金森病患者中有NMS的患者总计408例,其中伴有失眠的人数最多,为207例,发病率25.30%;其次是抑郁160例,发病率19.56%。所有帕金森病患者人均治疗药费为(377.31±360.41)元/月,其中治疗运动症状的人均药费(279.00±248.68)元/月,而治疗NMS人均药费(263.59±325.08)元/月,二者差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 近一半的帕金森病患者伴有NMS,NMS的治疗药费不低于运动症状的药费。在关注PD患者运动症状的同时也应积极关注NMS,合理选择治疗药物。

**【关键词】** 帕金森病;非运动症状;患病情况;用药负担

**【中图分类号】** R971.5

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2023)07-0052-04

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.07.010

## Statistical analysis of prevalence and drug burden of non-motor symptoms of Parkinson's disease

WEI Hong-tao<sup>1</sup>, LIAO Yin<sup>1\*</sup>, HOU Wen-jing<sup>1</sup>, WANG Wei-na<sup>1</sup>, CUI Xiang-li<sup>1</sup>, JIN Yan<sup>2</sup>

1. Department of Pharmacy, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China; 2. Research Center, Beijing Puroiqisi Pharmaceutical Consulting CO., Ltd, Beijing 100025, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the prevalence of non-motor symptoms (NMS) of Parkinson's disease (PD) and analysis of drug burden, to provide reference for clinical rational drug use. **Methods** A multicenter retrospective analysis was used. Prescriptions diagnosed as PD from 2014 to 2019 in 5 tertiary hospitals in Beijing were randomly selected, and the information of patients, NMS, related drugs were statistically analyzed. **Results** A total of 818 PD patients and 11 108 medical orders were included in the study, of which 408 patients had symptoms of NMS. Among them, 207 cases (25.30%) were accompanied by insomnia, followed by depression 160 cases (19.56%). The mean cost of treatment for these PD patients was (377.31±360.41) yuan/month. In which the mean cost of treatment for motor symptoms was (279.00±248.68) yuan/month, while it was (263.59±325.08) yuan/month for NMS, ( $P>0.05$ ). **Conclusion** The NMS are found in nearly half of patients with PD. We should pay more attention to NMS and choose therapeutic drugs more rationally while treating the motor symptoms of PD patients.

**【Key words】** Parkinson's disease; non-motor symptoms; prevalence; drug expense

帕金森病是一种常见的慢性退行性神经系统疾病,主要影响患者的运动系统,包括运动徐缓、震颤、肌张力升高、姿势保持障碍等运动症状(motor symptoms, MS),同时也可引起多种非运动症状(non-mo-

tor symptoms, NMS),包括神经精神症状(焦虑、抑郁、精神行为异常、认知功能损伤、淡漠、冲动控制障碍等)、自主神经功能障碍(直立性低血压、便秘、流涎、泌尿功能障碍、性功能障碍、与药物相关的胃肠不

\*通信作者:廖音,硕士,副主任药师,研究方向:慢性病药物治疗与管理。E-mail: noyaliao@163.com

适等)、睡眠-觉醒障碍(失眠、日间过度嗜睡、快速眼球运动期睡眠行为障碍(rem sleep behavior disorder, RBD)等、疼痛、疲劳、嗅觉及视觉障碍等<sup>[1-3]</sup>。帕金森病相关的NMS涉及多器官系统,对患者的生活质量产生较大的影响,增加了患者的直接与间接医疗成本<sup>[4]</sup>。目前国内文献缺少对帕金森NMS的用药负担分析,本研究调查分析了北京市5家三级甲等医院2014—2019年门诊患者帕金森病相关的NMS的患病情况、用药情况及费用,旨在加强临床对NMS的重视,为临床合理用药提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

抽取首都医科大学附属北京天坛医院、首都医科大学附属北京友谊医院、首都医科大学宣武医院、北京大学第三医院和卫生部北京医院共5家医院2014—2019年帕金森患者处方。纳入标准:处方诊断含帕金森、帕金森病或震颤麻痹;且应用MS治疗药物,如复方左旋多巴类、儿茶酚-O-甲基转移酶(catechol-O-methyltransferase, COMT)抑制剂、单胺氧化酶B(monoamine oxidase type B, MAO-B)抑制剂、多巴胺受体激动剂、抗胆碱药等。

### 1.2 方法

**1.2.1 抽样方法** 采用1个50×20包含1000个不重复随机数的表格,按照行或者列的顺序,抽取数据库中编号与随机数相对应的样本,在每家医院随机抽取2014年1月1日至2019年12月31日门诊的帕金森患者的处方。如果数据库中没有随机数对应的数据,可以跳过当前随机数,使用后续的随机数继续抽取,其中首都医科大学附属北京天坛医院抽取400例,其他医院每家各提供50例以上病例数据。

**1.2.2 观察指标** 统计处方中患者基本信息、疾病情况,并根据处方条目统计分析NMS相关治疗药品使用情况及费用,其中处方条目为处方中的每条医嘱。为消除患者的个体化用药差异。如患者多次就诊,每次就诊分别统计、计算。

**1.2.3 统计分析** 运用SPSS 20软件对纳入信息进行统计分析。其中符合正态分布的数据连续变量采用t检验,不符合正态分布的采用秩和检验;对计数资

料采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者基本情况

共获取846例帕金森病患者的处方信息,排除数据不全的患者,总计纳入818例患者。男女比例为436:382,年龄为11~99岁,平均年龄(69.87±13.17)岁。共获取患者处方条目17 314条,剔除无效信息6206条,无效信息包括用法、取药金额和取药数量为空等情况,最终纳入处方条目11 108条。

### 2.2 帕金森病患者非运动症状患病情况及药费

818例帕金森病患者中有NMS共408例(49.88%)。患有NMS的患者中257例(62.99%)患有1种NMS,96例(23.53%)同时患有2种,39例(9.56%)同时患有3种,16例(3.92%)最多同时患有4种NMS。各类NMS患病人数及占比见表1。

表1 帕金森病患者非运动症状患病情况及治疗药费

合并NMS	例数(%) <sup>a</sup>	患病情况(%) <sup>b</sup>	药费(元/月)
精神症状			
失眠	191(46.81)	23.35	21.81±35.26
RBD	16(3.92)	1.96	
抑郁障碍	160(39.22)	19.56	233.48±107.54
精神行为异常	32(7.84)	3.91	299.75±157.62
认知功能			
MCI	52(12.75)	6.36	272.21±196.23
痴呆	45(11.03)	5.50	
肌痛	15(3.68)	1.83	57.96±52.17元
胃肠系统			
胃肠道不适	35(8.58)	4.28	47.53±75.64
便秘	84(20.59)	10.27	37.55±44.77
合计	408(100.00)	49.88	263.59±325.08

注:NMS表示非运动症状;RBD表示快速眼球运动期睡眠行为障碍;MCI表示轻度认知功能障碍;<sup>a</sup>表示在408例伴有非运动症状帕金森病患者中的占比;<sup>b</sup>表示在818例帕金森病患者中的患病情况

### 2.3 帕金森病患者治疗药物负担情况

818例帕金森患者人均治疗药费为(377.31±360.41)元/月(含MS及NMS治疗);其中用于MS治疗(包括多巴胺补充剂、多巴胺受体激动剂、MAO-B抑制剂、COMT抑制剂、金刚烷胺等药物)的人均治疗药费(279.00±248.68)元/月;而在合并NMS的

408例患者中用于NMS治疗的人均治疗药费为(263.59±325.08)元/月。NMS与MS的人均药费比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

## 2.4 帕金森病患者非运动症状药物治疗情况

### 2.4.1 睡眠障碍的药物治疗

共开具睡眠障碍治疗药物1030例次,其中使用例次最多的药品为艾司唑仑。各药使用例次、费用情况见表2。

表2 治疗睡眠障碍药物使用情况

药品名称	例次(%)	费用(元/月)
艾司唑仑	406(39.42)	5.00±2.22
唑吡坦	141(13.69)	57.14±0.00
劳拉西洋	132(12.82)	9.32±3.96
佐匹克隆	130(12.62)	20.45±3.01
氯硝西洋	97(9.42)	2.71±0.34
中成药	91(8.83)	88.49±75.32
地西洋片	18(1.75)	2.84±0.83
阿普唑仑	14(1.36)	3.57±0.88
咪达唑仑	1(0.10)	15.22±0.00
合计	1030(100.00)	21.75±35.25

### 2.4.2 抑郁障碍的药物治疗

帕金森病患者中抑郁障碍的药物治疗主要包括三环类、五羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)与选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂(serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor, SNRI)抗抑郁药,其中使用例次最多的药品为氟哌噻吨美利曲辛,见表3。

表3 抗抑郁药使用情况

药品名称	例次(%)	费用(元/月)
氟哌噻吨美利曲辛	180(19.46)	113.46±11.21
西酞普兰	174(18.81)	249.13±66.07
艾司西酞普兰	165(17.84)	365.65±118.85
舍曲林	162(17.51)	191.39±67.21
帕罗西汀	157(16.97)	251.43±45.48
文拉法辛	59(6.38)	277.97±65.71
米氮平	20(2.16)	139.14±49.45
氟西汀	8(0.86)	275.34±108.13
合计	925(100.00)	233.48±107.54

### 2.4.3 认知功能障碍、精神行为异常与肌肉疼痛的药物治疗

帕金森病患者中认知功能障碍的治疗使用例次最多的药物为多奈哌齐,其次为二氢麦角碱;精神行为异常的治疗则主要服用奥氮平,喹硫平等;

对因肌张力升高引起的疼痛,主要服用巴氯芬或双氯芬酸缓解,具体用药情况见表4。

表4 认知功能障碍、精神行为异常与肌肉疼痛的用药情况

药品名称	例次(%)	费用(元/月)
认知功能障碍治疗药物	472(100.00)	273.80±195.84
多奈哌齐	183(38.77)	431.15±178.12
二氢麦角碱	107(22.67)	134.00±27.75
茴拉西坦	68(14.41)	87.30±15.36
石杉碱甲	56(11.86)	120.91±44.69
美金刚	36(7.63)	421.65±120.72
卡巴拉汀	22(4.66)	368.55±117.79
精神行为异常治疗药物	124(100.00)	299.75±157.62
奥氮平	81(65.32)	330.99±169.03
喹硫平	26(20.97)	253.27±138.99
利培酮	17(13.71)	221.99±55.47
疼痛治疗药物	45(100.00)	57.96±52.17
巴氯芬	25(55.56)	95.03±58.39
双氯芬酸	20(44.44)	28.31±15.17

### 2.4.4 便秘与胃肠道不适的药物治疗

帕金森病患者便秘一般常用开塞露、缓泻剂及益生菌治疗;胃肠道不适,常用抑酸药或胃黏膜保护剂治疗,具体用药情况见表5。

表5 帕金森病患者便秘与胃肠道不适的用药情况

非运动症状	例次(%)	费用(元/月)
便秘	368(100.00)	37.55±44.77
开塞露	195(52.99)	11.09±10.00
中成药	81(22.01)	28.97±12.93
缓泻剂	66(17.93)	104.41±52.23
益生菌	26(7.07)	92.98±17.81
胃肠道不适	87(100.00)	47.53±75.64
黏膜保护	64(73.56)	20.68±23.59
抑酸药	23(26.44)	122.24±113.31

## 3 讨论

帕金森病并发NMS包括嗅觉减退、抑郁、便秘、RBD,以及中晚期出现的认知功能障碍、精神行为异常、直立性低血压等<sup>[2]</sup>,其中嗅觉减退的发生率最高,但因其对患者生活质量影响较小,且缺乏特效治疗药物与措施<sup>[5]</sup>,较少体现在诊断中,本研究未纳入统计。

本研究中并发NMS最多的是睡眠障碍,有23.35%

的帕金森病患者合并失眠,1.96%的患者合并RBD。帕金森病患者的失眠症状可能与运动症状及心理因素相关,如肌张力升高导致的肌肉疼痛或焦虑情绪等因素;RBD还与帕金森病病理改变相关。文献中报道帕金森病患者约有30.0%~86.8%合并睡眠障碍,约22.2%~60.0%合并RBD症状,高于本研究中的患病情况<sup>[6-7]</sup>,提示临床应加强对帕金森病患者睡眠障碍尤其是RBD症状的关注;对确诊RBD的帕金森病患者,可口服氯硝西泮治疗<sup>[6]</sup>。

本研究中NMS患病情况第2位的是抑郁,为19.56%。帕金森病与抑郁存在病理上的相关性,机体功能的下降、社会心理等因素也可引起帕金森病相关的抑郁。帕金森病相关焦虑抑郁多采用SSRI类或SNRI类药物治疗<sup>[8]</sup>或多巴胺受体激动剂普拉克索。需要注意的是,治疗帕金森病运动症状的MAO-B抑制剂(如司来吉兰)与SSRI、SNRI类存在明确相互作用,严重的可致五羟色胺综合征,应谨慎联合使用。本研究中使用率最高的氟哌噻吨美利曲辛,因其可引起锥体外系症状和较高的停药反应风险<sup>[9]</sup>,使用时应充分权衡利弊。

中晚期帕金森病患者可出现帕金森性痴呆,本研究中帕金森病患者11.86%出现认知功能损伤。在治疗上,卡巴拉汀是目前证据等级最高的治疗药物,但本研究中多奈哌齐的使用率更高,这可能与医师习惯及卡巴拉汀的普及率低有关。随着认知功能损伤的加剧,患者可能出现明显的精神症状<sup>[10]</sup>;本研究中抗精神病药使用率最高的是奥氮平,但需要注意的是,奥氮平可能会加重帕金森病运动症状,因此不推荐使用<sup>[11]</sup>,建议使用氯氮平或喹硫平替代。

本研究中其他患病情况较高的NMS是便秘,为10.27%。便秘通常与患者年龄、肠道蠕动减慢、肠道菌群改变、服药等因素有关,而由于帕金森病患者常伴有自主神经功能的损伤,以及服用的多巴胺补充剂左旋多巴可明显减弱肠道蠕动,会导致便秘风险增加。疼痛的患病情况较低,为1.83%。帕金森病相关疼痛多与肌张力升高有关,可选择兼有肌松作用的非甾体止痛药巴氯芬治疗<sup>[12]</sup>。

治疗费用方面,本研究中帕金森病患者人均治疗费用为(377.31±360.41)元/月,其中MS人均治疗费用(279.00±248.68)元/月;NMS人均治疗费用

(263.59±325.08)元/月。2014—2019年北京市人均可支配收入为3707.42~5646.33元/月(44489.00~67756.00元/年),PD治疗费用占可支配收入的5%~10%左右,其中有NMS的患者治疗负担更大。在对NMS的治疗中,人均药费最高的是精神行为异常、认知功能障碍、焦虑抑郁的治疗药物,临床可优先使用集采药品,以减轻患者负担。

综上,帕金森病作为一种综合性疾病,在治疗MS的同时,也应重视各种NMS症状的诊断和治疗,减少其对患者的生活质量的影响。

### 【参考文献】

- [1] 陈施吾,窦荣花,王玉凯,等.帕金森病血压管理专家共识[J].内科理论与实践,2020,15(3):176-183.
- [2] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组,中国医师协会神经内科分会帕金森病及运动障碍学组.帕金森病非运动症状管理专家共识(2020)[J].中华医学杂志,2020,100(27):2084-2091.
- [3] Titova N, Padmakumar C, Lewis SJG, et al. Parkinson's: a syndrome rather than a disease? [J]. J Neural Transm, 2017, 124(8):907-914.
- [4] Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease—an evidence-based medicine review[J]. Mov Disord, 2019, 34(2):180-198.
- [5] Masala C, Solla P, Liscia A, et al. Correlation among olfactory function, motors' symptoms, cognitive impairment, apathy, and fatigue in patients with Parkinson's disease[J]. J Neurol, 2018, 265(8):1764-1771.
- [6] Liu CF, Wang T, Zhan S, et al. Management Recommendations on Sleep Disturbance of Patients with Parkinson's Disease [J]. Chin Med J, 2018, 131(24):2976-2985.
- [7] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组,中国医师协会神经内科分会帕金森病及运动障碍学组.中国帕金森病睡眠障碍管理专家共识[J].中华神经科杂志,2022,55(5):441-451.
- [8] Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis [J]. Lancet, 2018, 391(10128):1357-1366.
- [9] 洪卫兰,卢奎,张文渊,等.氟哌噻吨美利曲辛片不良反应文献回顾性分析[J].药品评价,2022,19(13):829-832.
- [10] Ffytche DH, Creese B, Politis M, et al. The psychosis spectrum in Parkinson disease [J]. Nat Rev Neurol, 2017, 13(2):81-95.
- [11] Nichols MJ, Hartlein JM, Eicken MG, et al. A fixed-dose randomized controlled trial of olanzapine for psychosis in Parkinson disease [J]. F1000Res, 2013, 2: 150.
- [12] Bellows S, Jankovic J. Treatment of dystonia and tics [J]. Clin Park Relat Disord, 2019, 2: 12-19.

收稿日期:2022-12-22 本文编辑:杨昕