

文章编号:1003-2754(2014)09-0835-03



金刚烷胺治疗帕金森病异动症的疗效观察

崔群力

摘要: **目的** 探讨金刚烷胺治疗帕金森病(PD)左旋多巴诱导异动症(LID)的临床疗效。**方法** 将42例帕金森病患者随机分为金刚烷胺组与恩托卡朋组,每组21例,每组均应用美多巴和普拉克索作为帕金森病基础治疗。经12w联合用药治疗后,以统一帕金森病评定量表(UPDRS)各部分评分相对于基线(治疗前评分)的变化为指标评估疗效。同时监测血压,观察患者不良反应,比较两组治疗方案的安全性。**结果** 经12w治疗后金刚烷胺组UPDRS-IV(治疗的并发症)评分相对基线有显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。金刚烷胺组UPDRS-IV(治疗的并发症)评分较恩托卡朋组评分下降更多,差异有统计学意义($P < 0.05$)。金刚烷胺组临床总有效率为86%,恩托卡朋组临床总有效率为32%,差异有显著统计学意义($P < 0.05$)。两组药品不良反应发生率分别为19%和23%。差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 金刚烷胺治疗左旋多巴诱导的帕金森病异动症可获得较显著的近期疗效。

关键词: 金刚烷胺; 恩托卡朋; 帕金森病; 异动症

中图分类号: R742.5 **文献标识码:** A

Clinical evaluation of Amantadine for Dyskinesias in Parkinson's Disease CUI Qun-li. (The Second Teaching Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy, safety and tolerability of amantadine in Parkinson's disease patients suffering from dyskinesias. **Methods** Included in the present study were 42 PD patients with dyskinesia who received amantadine(300 mg/day) or Entacapone(300 mg/day) as an adjunct to levodopa and pramipexole for 12 weeks in our institute. The outcome measures were changes in the Unified Parkinson's Disease Rating Scale part IVa(UPDRS-IVa, dyskinesias), part IVb(motor fluctuations), and part III(motor function) during each treatment period. The safety and tolerability were assessed on the basis of side effects and blood pressure. **Results** UPDRS-IVa was improved to a significantly greater degree in amantadine-treated patients compared with that of before treatment($P < 0.01$), and UPDRS-IVa was also improved to a significantly greater degree in amantadine-treated patients compared with that of Entacapone-treated patients ($P < 0.01$). However, there were no significant effects on UPDRS-IVb or III scores between two groups after treatment($P > 0.05$). No significant difference was found between the amantadine and Entacapone groups in terms of adverse events (29%, 33%) ($P > 0.05$). **Conclusions** Results from the present study demonstrated that amantadine exhibited efficacious effects on dyskinesias in about 80% patients at least with short-term use and is well-tolerated in the treatment of PD patients with dyskinesias as an adjunct to levodopa and pramipexole.

Key words: Amantadine; Entacapone; Parkinson's disease; Dyskinesias

帕金森病(PD)是人类第二大类神经系统变性疾病,65岁以上人群发病率约1%~3%^[1]。帕金森病所致运动障碍可以应用左旋多巴、多巴胺受体激动剂得以缓解,然而,长期应用左旋多巴会导致运动并发症,如:症状波动、异动症。运动并发症的出现导致患者生活质量的降低,并且难以控制。左旋多巴减量可以减轻异动症,却导致运动症状的恶化。研究显示,多巴胺能药物过量、纹状体多巴胺受体超敏感是其发病的主要机制^[2,3],谷氨酸NMDA受体亚型磷酸化模式的改变亦是机制之一,这些敏化的受体增加了皮质对纹状体中型棘状神经元的兴奋性输入,从而累及运动功能^[4]。临床实践证明金刚烷胺单药治疗能减轻帕金森病症状,且没有诱导异动症。现行治疗指南推荐金刚烷胺用于剂峰异动症的添加治疗^[5]。本研究旨在观察金刚烷胺治疗左旋多巴诱导异

动症(LID)的疗效及不良反应。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择自2010年8月~2013年12月在郑州大学第二附属医院神经内科门诊及病房接受治疗的PD患者。入选标准:(1)入组患者均为根据英国帕金森病协会脑库的诊断标准^[6],Hoehn-Yahr分级Ⅲ~Ⅳ级PD患者;(2)接受多巴丝肼及多巴胺受体激动剂基础治疗;(3)出现异动症。排除标准:(1)各种继发性PD综合征及PD叠加综合征;(2)未使用复方LD制剂或复方LD制剂治疗无效的PD

收稿日期:2014-05-18;修订日期:2014-08-12

作者单位:(郑州大学第二附属医院神经内科,河南 郑州 450000)

通讯作者:崔群力, E-mail: cuiqunli@tom.com

患者;(3)前 2 w 接受过金刚烷胺治疗者;(4)合并精神症状者。(5)肝功能、肾功能、心功能不全患者。

1.2 研究方案

1.2.1 试验设计 所有患者均为神经内科帕金森病专业主任医师或副主任医师诊治的病例,共 42 例,基础治疗为多巴丝肼片(商品名:美多芭,上海罗氏制药有限公司,规格 250 mg) + 普拉克索片(商品名:森福罗,德勃林格股格翰药业有限公司,规格 0.25 mg 和 1 mg)。根据治疗异动症方案不同将患者分为:金刚烷胺组 21 例,男 13 例,女 8 例,Ⅲ级 PD4 例,Ⅳ级 PD17 例,年龄 62.3 ± 4.1 岁,病程 11.6 ± 2.3 y,;恩托卡朋组 21 例,男性 11 例,女性 10 例,Ⅲ级 PD5 例,Ⅳ级 PD16 例年龄 61.5 ± 4.3 岁,病程 10.2 ± 2.0 y。两组患者性别、年龄、病情分级、病程等方面比较,差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。

1.2.2 给药方案 基础治疗药物多巴丝肼(125 mg qid ~ 187.5 mg qid) + 普拉克索片(0.5 mg tid ~ 0.75 mg tid)。试验药物:金刚烷胺(江苏鹏鹞药业有限公司,规格 100 mg):50 mg tid,服用 1 w 后改为 100 mg tid;恩托卡朋(商品名:柯丹,芬兰奥利安公司,规格 0.2 g):100 mg tid,服用 1 w 后改为 200 mg tid。

1.2.3 病情及疗效评估标准 所有患者在接受金刚烷胺或恩托卡朋治疗前和治疗后 2、4、8、12 w 进行统一帕金森病评分量表(UPDRS)评分。评估标准为治疗 12 w 后 UPDRS 总评分、UPDRS 第 1 部分(精神、行为和情感)、第 II 部分(日

常生活能力)、第 III 部分(运动功能)和第 IV 部分(治疗的并发症)分值相对基线的变化。

疗效评定方法:显效:治疗后分数减少在原来评分的 61% 以上;有效:服药后分数减少为原来评分的 30% ~ 60% 之间;无效:服药后分数减少在原来评分的 30% 以下^[7]。

1.2.4 安全性评定 两组治疗方案的药物安全性和耐受性通过观察和询问患者服药后是否有何不良反应,并定期监测血压来评定。主要不良反应包括胃肠道反应(恶心、呕吐、食欲减退)、心血管反应(体位性低血压)、精神症状(幻觉、失眠、抑郁、焦虑、多梦)、便秘、视物模糊等。

1.2.5 统计学分析 采用 SPSS16.0 统计软件处理数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。方法采用单因素方差分析、SNK-q 检验及秩和检验、卡方检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 UPDRS 评分比较 两组患者治疗前各项 UPDRS 评分差异均无统计学意义(P>0.05),具有可比性。经 12 w 治疗后,两组 UPDRS 日常生活能力、运动功能、症状波动各部分评分均值相对于基线(治疗前评分)均有显著下降,有统计学差异(P<0.05);金刚烷胺组 UPDRS 异动症评分相对于基线差异显著,有极统计学意义(P<0.01);恩托卡朋组 UPDRS 异动症评分相对于基线差异无统计学意义(P>0.05);治疗后异动症评分两组比较差异有极显著统计学差异(P<0.01)(见表 1)。

表 1 两组 UPDRS 量表评分比较(分, $\bar{x} \pm s, n = 42$)

UPDRS 量表各因子	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
日常活动能力	15.72 ± 7.68	10.31 ± 4.85 [△]	15.64 ± 8.37	12.83 ± 6.86 [△]
运动功能评分	25.59 ± 8.51	13.7 ± 5.93 [*]	24.69 ± 7.87	14.59 ± 6.59 [*]
异动症评分	7.59 ± 3.27	3.18 ± 2.37 ^{**}	7.71 ± 3.89	6.56 ± 3.75
异动症持续时间	7.71 ± 3.31	2.36 ± 1.53 ^{**}	7.25 ± 4.10	6.72 ± 4.73
症状波动评分	5.03 ± 2.07	2.58 ± 1.42 [*]	4.95 ± 1.98	2.10 ± 1.63 [*]

治疗前后组内比较:△P<0.05, *P<0.01;治疗后两组比较: #P<0.01

2.2 两组患者疗效的比较 金刚烷胺组显效 15 (71%),有效 3 例(14%),无效 3 例(14%),总有效率 86%;恩托卡朋组显效 2 例(10%),有效 6 例(29%),无效 13 例(62%),总有效率(38%)。两组差异有极显著统计学意义(P<0.01)(见表 2)。

2.3 安全性评价 本试验中金刚烷胺组的副作用包括失眠 3 例(14%),幻觉 2 例(10%),恶心 1 例(5%);恩托卡朋组有恶心 2 例(10%),呕吐 1 例(5%),腹痛 1 例(5%),幻觉 2 例(10%),头晕 1 例(5%)。常见的不良反应是 DA 能反应。两组患者药物不良反应发生率分别是 29% 和 33%,差

异无统计学意义(P>0.05),未发现与用药有关的肝功、血常规等其他实验室检查异常。

表 2 两组患者临床疗效比较(n, %)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
金刚烷胺组	21	15(71%)	3(14%)	3(14%)	18(86%)
恩托卡朋组	21	2(10%)	6(29%)	13(62%)	8(38%)

3 讨论

左旋多巴(L-dopa)是目前治疗 PD 的最为有效的药物,可不同程度缓解 PD 的症状和体征。但多数患者在使用左旋多巴治疗 4~6 y 后约 30% 并发异动症,而在治疗 10 y 后近 90% 的患者合并该疾病^[8],这不仅严重影响了患者的生活质量,也造成了 PD 治疗的困难。因此明确左旋多巴诱发异动症(levodopa-induced dyskinesia, LID)的发生机制,寻找 LID 的治疗措施对于改善晚期 PD 患者的症状,提高其生活质量具有极其重要的意义。

异动症的形成机制十分复杂,多巴胺受体长期受到波动性刺激是产生异动症的一个主要因素。失神经支配的多巴胺受体受到波动性刺激,谷氨酸受体过度活化,引起突触后基因及蛋白表达和神经元放电方式的改变,影响直接通路和间接通路的输出,导致两条通路的平衡失调而产生 LID^[9,10]。左旋多巴像“点燃”(priming)一样使大脑对后续多巴胺能治疗敏感,以至 LID 的发生^[11]。

异动症包括剂峰异动症、双相异动症和肌张力障碍。处理方法:(1)减少每次复方左旋多巴的剂量;(2)加用 DR 激动剂或加用 COMT 抑制剂;(3)加用金刚烷胺。

金刚烷胺原本作为 PD 左旋多巴治疗的辅助用药,是一个低亲和性、非竞争性谷氨酸受体(NMDA)拮抗剂。有研究显示其能够改善异动症^[12],疗效可能仅持续 8 m^[13],但是治疗 1 y 或更长时间后撤药会使异动症恶化^[14]。这说明金刚烷胺治疗异动症是有效的,但是证据并不充分。

本研究入选患者美多巴和普拉克索均已达到较为合理剂量,如美多巴减量势必影响患者的运动功能,不易再调整。因此,需加用金刚烷胺或恩托卡朋。结果显示添加金刚烷胺组,患者日常生活能力、运动功能、异动症和症状波动均得到明显改善,治疗终点和基线比较有显著统计学差异,这可能是金刚烷胺能促进神经末梢释放多巴胺、减少多巴胺的再摄取,从而改善帕金森病症状,同时通过拮抗 NMDA 受体起到治疗异动症的作用。添加恩托卡朋可减少左旋多巴的降解,维持其血药浓度稳定,从而达到持续多巴胺能刺激之目的。结果显示恩托卡朋可改善患者日常生活能力、运动功能、症状波动,治疗终点和基线比较有显著统计学差异。恩托卡朋组治疗终点异动症评分同基线比较有所降低,但无统计学差异。这提示恩托卡朋能够改善 PD 患者运动功能,和症状波动,但对异动症无效。这同 Ferreira^[15]研究是一致的。

在本研究中,我们观察到,金刚烷胺起效快,在 1 w 内能使患者异动症得到明显改善;治疗终点显示其能使约 80% 异动症患者症状改善,但仍有 3 例患者无效,1 例为年轻起病的 PD 患者,2 例为双相异动症患者。这可能提示年轻起病的 PD 患者异动症病情较重;以及双相异动症和剂峰异动症的机制不同。

综上所述,金刚烷胺对约 80% 帕金森病异动症患者是有效的,至少在短期内效果显著,能显著改善 PD 患者症状,提高生活质量。

[参考文献]

- [1] Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease [J]. *N Engl J Med*, 1998, 339:1130-1143.
- [2] Carta M, Carlsson T, Kirik D, et al. Dopamine released from 5-HT terminals is the cause of L-DOPA-induced dyskinesia in parkinsonian rats [J]. *Brain*, 2007, 130:1819-1833.
- [3] Corvol JC, Muriel MP, Valjent E, et al. Persistent increase in olfactory type G-protein alpha subunit levels may underlie D1 receptor functional hypersensitivity in Parkinson disease [J]. *J Neurosci*, 2004, 24:7007-7014.
- [4] Calon F, Rajput AH, Hornykiewicz O, et al. Levodopa-induced motor complications are associated with alterations of glutamate receptors in Parkinson's disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2003, 14(3):404-16.
- [5] Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BA. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease [J]. *European Journal of Neurology*, 2013, 20(1):5-15.
- [6] Daniel SE, Lees AJ. Parkinson's Disease Society Brain Bank. London: overview and research [J]. *J Neural Transm Suppl*, 1993, 39:165-172.
- [7] 卫生部药政局. 神经系统药物临床研究指导原则 [A]. 新药(西药)临床研究指导原则汇编 [M]. 北京: 中华人民共和国卫生部药政局, 1993. 53.
- [8] Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature [J]. *Mov Disord*, 2001, 16:448-458.
- [9] Cenci M. L-dopa-induced dyskinesia: cellular mechanisms and Approaches to treatment [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2007, 13:S263-S267.
- [10] Nadjar A, Gerfen CR, Bezdard E. Priming for l-dopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: a feature inherent to the treatment or the disease [J]. *Prog Neurobiol*, 2009, 87:1-9.
- [11] Antonini A. Continuous dopaminergic stimulation: from theory to clinical practice [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2007, 13:24-28.
- [12] da Silva-Junior FP, Braga-Neto P, Sueli Monte F, et al. Amantadine reduces the duration of levodopa-induced dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2005, 11:449-452.
- [13] Thomas A, Iacono D, Luciano AL, et al. Duration of amantadine benefit on dyskinesia of severe Parkinson's disease [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75:141-143.
- [14] Wolf E, Seppi K, Katzenschlager R, et al. Long term antidyskinetic efficacy of amantadine in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2010, 25:1357-1363.
- [15] Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease [J]. *Eur J Neurol*, 2013, 20(1):5-15.