

# 金刚烷胺治疗帕金森病的有效性和安全性评价

赵桂宏<sup>1,2</sup>, 白向荣<sup>1</sup>, 李晓玲<sup>1</sup>, 王育琴<sup>1\*</sup> (1. 首都医科大学宣武医院药剂科, 北京 100053; 2. 首都医科大学潞河教学医院药剂科, 北京 101100)

**摘要:**目的 评价金刚烷胺治疗帕金森病的有效性和安全性。方法 计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed 数据库、Embase 数据库、ISI 数据库、CBM 数据库、CNKI 数据库、VIP 数据库、万方数据库, 纳入金刚烷胺对比安慰剂治疗帕金森病的随机对照试验(RCT)、系统评价(SR)和 Meta 分析, 对纳入的随机对照试验进行方法学质量评价和 Meta 分析, 参考纳入的系统评价和 Meta 分析结论。结果与结论 金刚烷胺与安慰剂对照治疗帕金森病共纳入 9 个 RCT。结果显示, 金刚烷胺治疗帕金森病有效率高于安慰剂组, 差异有统计学意义 [RR 10.13, 95% CI (5.10, 20.11)],  $P < 0.000 01$ 。改善帕金森症状差异有统计学意义 [RR -3.21, 95% CI (-5.88, -0.54)],  $P = 0.02$ ; ADR 差异无统计学意义。

**关键词:** 金刚烷胺; 帕金森病

中图分类号: R96 文献标志码: A 文章编号: 1001-2494(2011)23-1847-04

## Effectiveness and Safety of Amantadine in Parkinson Disease—a Meta-Analysis

ZHAO Gui-hong<sup>1,2</sup>, BAI Xiang-rong<sup>1</sup>, LI Xiao-ling<sup>1</sup>, WANG Yu-qin<sup>1\*</sup> (1. Xuanwu Hospital Capital Medical University, Beijing 100053, China; 2. Luhe Hospital Capital Medical University, Beijing 100053, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To evaluate the effectiveness and safety of amantadine in Parkinson's disease. **METHODS** Cochrane library, Pubmed database, Embase database, ISI database, CBM database, CNKI database, VIP database, Articles Database in computer were searched. Randomized controlled trials (RCT), systematic review (SR) or Meta analysis of amantadine vs placebo in Parkinson's disease were selected, then quality evaluation and Meta-analysis were performed. The conclusions of the included SR and Meta-analysis were taken into consideration. **RESULTS** There were 9 RCTs of amantadine vs placebo in treating parkinson's disease. The result showed that the efficacy of amantadine was better than placebo [RR 0.14, 95% CI (0.06, 0.29),  $P < 0.000 01$ ]. Amantadine was better than placebo to improve parkinson's symptoms [RR -3.21, 95% CI (-5.88, -0.54),  $P = 0.02$ ]. When it comes to ADR, there was no significant difference between amantadine and placebo.

**KEY WORDS:** amantadine; parkinson

帕金森病(Parkinson disease, PD), 又称震颤麻痹, 由英国医生 James Parkinson 在 1817 年首先详细描述。这是一种中老年人常见的运动障碍疾病, 以黑质多巴胺能神经元变性缺失和路易小体形成为病理特征, 临床表现为静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势步态异常等。65 岁以上老年人群患病率为 2%。随着社会老龄化, PD 的发病率、患病率及致残率均呈现逐年增高的趋势, 目前我国的 PD 患者人数已超过 200 万。目前, 在 PD 的各种治疗方法中仍以药物治疗最为有效。金刚烷胺可促进神经末梢释放多巴胺和减少多巴胺的再摄取, 能改善 PD 的震颤、肌强直和运动迟缓等症状, 在临床使用已久, 但目前尚无系统评价对金刚烷胺治疗 PD 的有效性进行客观评价。笔者旨在用循证医学的方法, 全面检索国内外有关金刚烷胺治疗 PD 的文献<sup>[1-3]</sup>, 筛选符合纳入研

究标准的试验并进行方法学质量评价, 对其临床疗效进行定量分析, 为临床上使用金刚烷胺治疗 PD 提供客观依据, 也为国家基本药物目录的制定提供参考。

### 1 资料和方法

#### 1.1 纳入标准和排除标准

1.1.1 研究设计 纳入随机对照试验(RCT)。

1.1.2 纳入患者类型类型 服用金刚烷胺的帕金森病人。服用金刚烷胺治疗左旋多巴导致的运动障碍的帕金森病人。纳入的患者年龄性别不限。

1.1.3 干预措施 试验组: 单用金刚烷胺或左旋多巴 + 金刚烷胺。对照组: 安慰剂。

1.1.4 排除标准 瘫痪、植物状态、或合并有其他严重基础

基金项目: 国家十一五科技支撑计划重点项目(2009BAI76B030203)

作者简介: 赵桂宏, 女, 主管药师, 硕士研究生 研究方向: 临床药学  
Tel/Fax: (010) 83198682 E-mail: zhaguihong510@sohu.com

\* 通讯作者: 王育琴, 教授, 硕士生导师 研究方向: 临床药学

疾病的患者。

**1.1.5 结局指标** 疗效指标:统一帕金森评分量表,症状改善有效率。

安全性指标:试验药物引起的药物不良反应(由研究者根据症状、体征和实验室检查判定)。

**1.1.6 语种** 限定为中文和英文。

## 1.2 检索策略

计算机检索 PubMed 数据库、EMBASE 数据库、Cochrane 图书馆、ISI (web of science) 数据库、中国生物医学文献数据库 (CBMdisc)、中国期刊全文数据库 (CNKI)、中文科技期刊全文数据库 (VIP)、万方数字化期刊全文库。各数据库检索自建库至 2010 年 12 月。以金刚烷胺的不同表达方式及相关商品名,金刚烷胺、金刚胺、三环癸胺、amantadine、symmetrel,以及 PD、震颤、parkinson disease、parkinson、tremor,不同的表达方式作为主题词、自由词,运用逻辑符、通配符、范围算符等制定检索式。

## 1.3 资料提取

按照本研究设计的资料提取表,根据研究疾病特征制定提取项目包括:①一般资料:人口学特征(平均年龄、性别构成)、疾病特征(诊断标准、疗效判定标准)、受试者特征(纳入排除标准、例数)、基线情况;②研究方法:随机方法、分配隐藏、盲法实施、选择性结果报道、数据缺失及其他可能偏倚情况;③干预措施:药物名称、剂量、给药方法、干预频率等;④结果数据:疗程/随访时间、数据丢失情况、分类资料应提取每组总人数及事件发生率、连续资料应收集每组研究人数、均数和标准差。数据提取应由 2 名研究员独立进行,然后对筛选结果进行核对,如发生异意则协商解决或由第 3 研究员协助解决。原始研究信息不清项目联合作者咨询,如无回复该项目记为不清楚(UNCLEAR)。

## 1.4 质量评价

根据 Cochrane 图书馆手册 5.0 推荐方法,对以下指标进行评价:随机序列产生(sequence generation)、隐藏分配(allocation concealment)、盲法(blinding)、数据丢失(incomplete outcome data)、选择性报道(selective outcome reporting)及其他可能偏倚(other source of bias)。每项指标按发生偏倚由低到高的可能性,分为 YES,NO,UNCLEAR: YES 为文献报

道实施方法正确,发生偏移的可能性较小;NO 为危险报道未实施或者实施方法不正确,发生偏移的可能性较大;UNCLEAR 为根据文献信息未能判断相关实施情况,发生偏移的可能性未知。原始研究方法学质量以偏倚风险摘要(Risk of bias summary)和偏倚风险图(Risk of bias graph)表示。

## 1.5 数据分析

**1.5.1 异质性分析** 异质性包括临床异质性、方法学异质性和统计学异质性。临床异质性:人口学差异、疾病状态差异、干预措施差异等。方法学异质性:研究设计类型(随机对照试验、病例对照试验、队列研究、自身对照、交叉试验等),本次研究只纳入随机对照试验,不存在此项异质性。统计学异质性:根据  $Q$  统计量检验,检验水准为 0.10,当  $P > 0.10$  视为无统计学异质性,采用固定效应模型分析;当  $P < 0.10$  有统计学异质性,采用随机效应模型分析。

**1.5.2 统计分析** 对纳入研究效应量进行合并分析采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.0 软件进行。对无统计学异质性( $P > 0.10$ )的研究采用固定效应模型,有统计学异质性( $P < 0.10$ )的采用随机效应模型。对结果测量的度量衡单位相同的连续变量采用均数差(MD);分类变量采用相对危险度(RR)并用 95% CI 表示疗效效应量。

## 2 结果

### 2.1 检索结果和质量评价

检索结果及方法学质量评价 根据检索策略,检索得到 1 329 篇文献,经初步筛选得到对照试验 21 篇,最后共纳入文献 9 篇<sup>[1-9]</sup>。对其疗效和安全性进行分析。各研究基本信息见表 1。文献质量评价结果见图 1 2。

### 2.2 金刚烷胺治疗 PD 的疗效

**2.2.1 金刚烷胺治疗 PD 有效率** 共有 3 个研究<sup>[1-3]</sup>,184 例患者金刚烷胺治疗 PD 的有效性进行了观察,3 个 RCT 进行 meta 分析,异质性检验  $P = 0.13$ ,  $I^2 = 52%$ ,研究有低异质性,选用固定效应模型。结果显示,金刚烷胺治疗帕金森病有效率高于安慰剂组,差异有统计学意义 [RR 10.13, 95% CI (5.10, 20.11)] (图 3)。

**2.2.2 金刚烷胺改善帕金森病人症状评分** 共有 5 个研究<sup>[4-8]</sup> 109 例患者对金刚烷胺改善 PD 症状进行了观察,5 个 RCT

表 1 纳入研究基本信息

Tab. 1 Basic information of included RCTs

Author	Year	Sample size /n	Course /d	Intervention measures/mg		Final indicator
				Test group	Control group	
J. E. Walker	1971	42	3 weeks	Amantadine 100 mg po bid	Placebo 100 mg po bid	①③
Andre Barbeau,	1971	54	4 weeks	Amantadine 100 mg po	Placebo 100 mg po	②③
Vera Dallos	1970	62	4 weeks	Amantadine 100 mg po	Placebo 100 mg po	①③
Francois Savery, M. D.	1977	42	9 weeks	Amantadine 100 mg po bid	Placebo 100 mg po bid	①③
Clas Fehling	1973	21	4 weeks	Amantadine 100 mg po bid	Placebo 100 mg po bid	③
E. luginger,	2000	10	2 weeks	Amantadine 100 mg po tid	Placebo 100 mg po tid	②③
Barry J. Snow	2000	22	3 weeks	Amantadine 100 mg po	Placebo 100 mg po	②
L. Verhagen Metman, MD	1998	14	3 weeks	Amantadine 350mg po	Placebo 350mg po	②③
Francisco	2005	18	3 weeks	Amantadine 100 mg po	Placebo 100 mg po	②

注:结局指标:①有效率;②UPDRS 评分;③药物不良反应

Note: Final indicator: ①Effective rate; ②UPDRS score; ③ADR

进行 meta 分析, 异质性检验  $P = 0.004$ ,  $I^2 = 74%$ , 异质性较大, 分析异质性原因可能是评分标准不完全一致。选用随机效应模型进行分析, 结果显示, 金刚烷胺能改善帕金森病人症状, 与安慰剂对照差异有统计学意义 [RR -3.21, 95% CI (-5.88, -0.54)] (图 4)。

### 2.3 不良反应

共有 7 个 RCT<sup>[14, 6-8]</sup> 对金刚烷胺与安慰剂所出现的不良反应进行了报道, 不良反应表现为口干、疲劳、腹部不适、眼花等。金刚烷胺和安慰剂组均未出现严重不良反应。7 个 RCT 进行 meta 分析, 异质性检验  $P = 0.08$ ,  $I^2 = 47%$ , 异质性较大, 分析异质性原因可能是不良反应出现在不同的系统, 选用随机效应模型进行分析。结果

显示, 金刚烷胺导致的不良反应发生率与安慰剂对照差异无统计学意义  $P = 0.36$ , [RR 1.53, 95% CI (0.62, 3.75)] (图 5)。

从分析结果可见, 金刚烷胺治疗 PD 有效, 能够改善 PD 患者的震颤、运动障碍等症状。在安全性方面, 金刚烷胺组比安慰剂组不良反应发生率稍高, 但差异无统计学意义。

### 3 讨论

本试验纳入了金刚烷胺对比安慰剂治疗 PD 的随机对照试验, 采用循证医学方法对纳入原始研究进行方法学质量评价和 Meta 分析。



图 1 纳入研究的质量评价

Fig. 1 Risk of bias summary

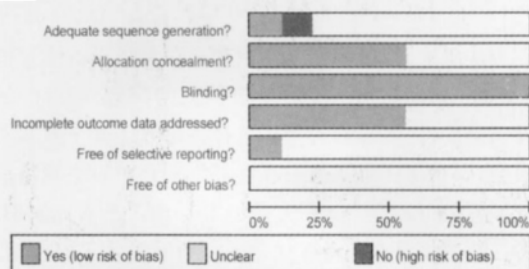


图 2 纳入研究的质量评价柱状图

Fig. 2 Risk of bias graph

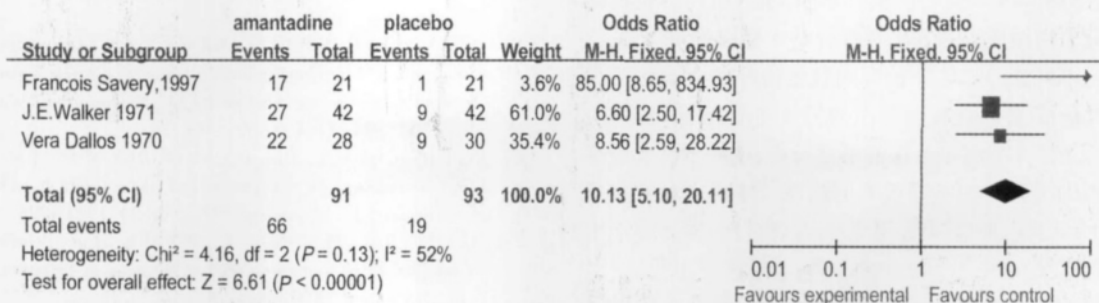


图 3 金刚烷胺治疗帕金森 (PD) 病有效率 Meta 分析森林图

Fig. 3 Meta-analysis of amantadine's efficacy in Parkinson disease

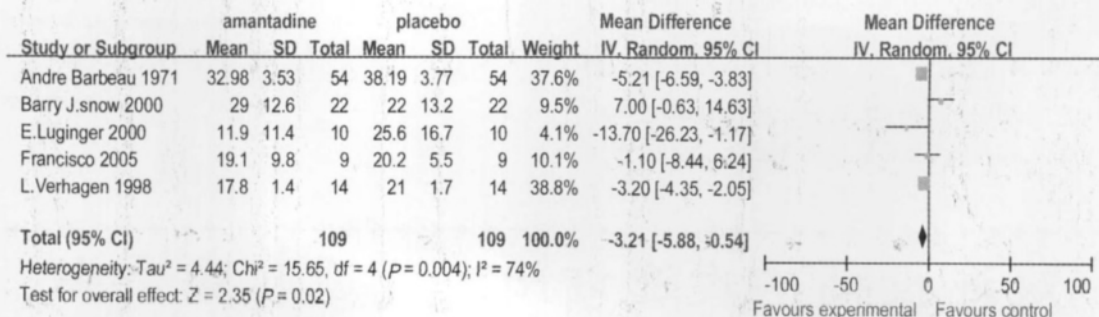


图 4 金刚烷胺改善 PD 病人症状评分 Meta 分析森林图

Fig. 4 Meta-analysis of amantadine for improvinf PD score

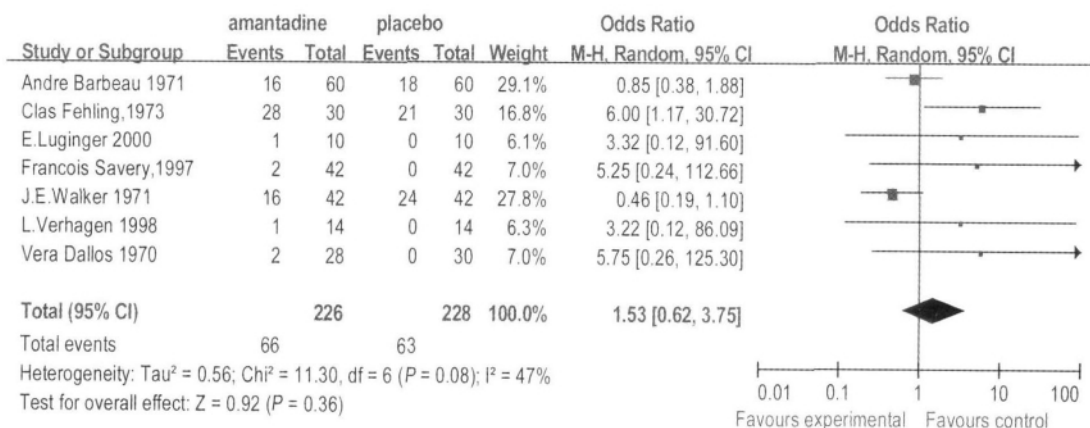


图 5 3 金刚烷胺导致不良反应发生率 Meta 分析森林图

Fig. 5 3 Meta-analysis of ADR incidence of amantadine

在方法学上,由于可纳入研究普遍存在随机方法报道不详、隐藏分组情况无法判断等质量偏低的问题,故可能导致选择性偏倚的发生。为此,严格选择并纳入了9个双盲对照试验研究,及盲法正确实施来有效避免研究中对主观结局指标造成偏倚的可能性。本研究通过5个RCT的研究发现,金刚烷胺在改善帕金森患者症状评分方面明显优于安慰剂,但有一定异质性,推荐证据级别为Ib级。通过2个RCT的研究发现,金刚烷胺治疗帕金森病的有效率明显高于安慰剂组,且异质性较低,推荐证据级别为Ia级。

在本研究中选择的3个结局指标是在权衡原始研究报告和对研究药物疗效及安全性评判的基础上建立的。纵观国内外研究,评价抗帕金森药的有效性指标为统一帕金森评分量表,但不同RCT研究的侧重点不同,缺乏统一的定量标准。本研究采用循证医学方法对符合纳入标准的RCT进行归纳、合并,以科学的方法评价金刚烷胺治疗帕金森病的有效性。药物的安全性是我们关注的另一重要指标,不同的RCT分别报道了来自各个系统的不良反应,这些不良反应在应用安慰剂的患者也会不同程度的出现。本研究对来自各个RCT的不良反应加以综合,并与安慰剂对照,客观地评价金刚烷胺的安全性。

本试验的局限性在于观察的疗程较短,所纳入的RCT疗程分别为3周、4周,最长为9周。帕金森病是一种慢性病,需要长期治疗。对于金刚烷胺治疗帕金森病的长期有效性和安全性,还需要进一步的跟踪、随访和进一步的研究。

#### 4 结论

综上所述,金刚烷胺治疗PD,对于改善PD患者的震颤、运动障碍等症状,提高患者生活质量是有效的,安全的,但长

期的有效性和安全性还需要进一步研究。

#### REFERENCES

- [1] WALKER J E, ALBERS J W, TOURTELLOTTE W W, et al. A qualitative and quantitative evaluation of amantadine in the treatment of Parkinson's disease [J]. *J Chronic Dis*, 1972, 25(3): 149-182.
- [2] SAVERY F. Amantadine and a fixed combination of levodopa and carbidopa in the treatment of Parkinson's disease [J]. *Dis Nerv Syst*, 1977, 38(8): 605-608.
- [3] DALLOS V, HEATHFIELD K, STONE P, et al. Allen use of amantadine in Parkinson's disease. Results of a double-blind trial [J]. *British Med Med J*, 1970, 4(3): 24-26.
- [4] BARBEAU A, MARS H, BOTEZ M I, et al. Amantadine-HCl (Symmetrel) in the management of Parkinson's disease: a double-blind cross-over study [J]. *Can Med Assoc J*, 1971, 105(1): 42-46.
- [5] FRANCISCO P, PEDRO B, FRANCISCA S. Amantadine reduces the duration of levodopa-induced dyskinesia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Parkinsonism Related Disorders*, 2005, 11(7): 449-452.
- [6] VERHAGEN M L, DEL D P, VAN DEN M P, et al. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease [J]. *Neurology*, 1998, 50(5): 1323-1326.
- [7] LUGINER E, WENNING G K, BOSCH S, et al. Beneficial effects of amantadine on L-dopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2000, 15(5): 873-878.
- [8] SNOW B J, MACDONALD L, MCAULEY D, et al. The effect of amantadine on levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2000, 23(2): 82-85.
- [9] FEHLING C. The effect of adding amantadine to optimum L-dopa dosage in Parkinson's syndrome [J]. *Acta Neurol Scand*, 1973, 49: 245-251.

(收稿日期: 2011-04-30)

**欢迎投稿 欢迎订阅 欢迎刊登广告**