

金刚烷胺治疗帕金森综合症的临床研究

赵桂宏^{1*} 王育琴^{2#} (1. 首都医科大学潞河教学医院药剂科, 北京 101100; 2. 首都医科大学宣武医院药剂科, 北京 100053)

中图分类号 R971 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2012)02-0190-03

帕金森综合征 (parkinson disease, PD), 又称震颤麻痹, 由英国医生 Jame Parkinson 在 1817 年首先详细描述, 是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。随着对 PD 研究的深入, 其治疗药物也越来越多, 金刚烷胺这一具有 40 年历史的老药是否仍有其应用价值, 是神经科医生和 PD 患者关注的问题。本文从金刚烷胺的作用机制入手, 对金刚烷胺在治疗 PD 中的地位、作用及不良反应做一综述。

1 金刚烷胺的药理作用和药代动力学特点

金刚烷胺 (amantadine) 是饱和三环癸烷的氨基衍生物, 最早是作为抗病毒药开发成功, 在 20 世纪 60 年代末期作为 PD 治疗药物上市, 对 PD 治疗有一定作用。动物研究显示, 金刚烷胺增加大鼠纹状体 L-氨基酸脱羧酶的活性, 从而导致多巴胺的释放增加^[1]。研究人员相继提出多种作用机制, 如增加纹状体内多巴胺的合成, 多巴胺和去甲肾上腺素能神经突触前再摄取阻断剂, 而且有轻微的抗胆碱作用^[2]。在 PD 患者的脑内, 金刚烷胺能够增加纹状体内氨基酸脱羧酶的活性, 从而保持内源性或外源性左多巴在中枢神经或外周神经的脱羧^[3], 金刚烷胺可促进纹状体内多巴胺的合成及释放, 减少神经细胞对多巴胺的再摄取, 并加强中枢神经系统的多巴胺与儿茶酚胺的作用, 增加神经元的多巴胺含量^[4]。马其林等^[5]研究认为, 谷氨酸以及谷氨酸载体参与了 PD 的发病机制, 金刚烷胺亦是一种谷氨酸拮抗剂, 可抑制谷氨酸诱发的神经毒作用, 因而可能是一种神经保护剂^[6]。

金刚烷胺的血浆半衰期为 10.0 ~ 28.5 h, 常用剂量为 200 mg, 每日 2 或 3 次。增加剂量并不能提供更好的疗效, 却可增加药品不良反应。在体内, 金刚烷胺不经历任何代谢过程, 最后以原形药从尿液中排出。因此, 肾功能不良者应酌情减量, 并严格监测不良反应。通常在开始治疗时先给予小剂量 (100 mg·d⁻¹) 持续 1 周, 随后逐渐达到常用剂量。

2 PD 的流行病学特点和发病机制

>65 岁的老年人 PD 患病率为 2%, 随着社会老龄化, PD

* 硕士研究生。研究方向: 临床药学。E-mail: zhaoguihong510@sohu.com

通讯作者: 硕士研究生导师。研究方向: 医院药学。E-mail: yuqiang@sina.com

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 患者数已超过 200 万^[4]。

多巴胺和乙酰胆碱是纹状体内 2 种重要的神经递质, 功能相互拮抗, 维持二者之间的平衡对于基底节环路活动起着重要的调节作用。脑内多巴胺递质通路主要为黑质-纹状体通路。患 PD 时由于黑质多巴胺能神经元变性、缺失, 纹状体多巴胺含量显著降低 (超过 80%), 造成乙酰胆碱系统功能相对亢进, 导致肌张力增高、运动减少等临床表现。近期研究发现, 在中脑边缘系统和在中脑皮质系统多巴胺含量也显著减少, 这可能与智能减退、行为情感异常、言语错乱等高级神经活动障碍有关^[4]。

3 治疗 PD 常用药物

PD 治疗的基本原则是恢复大脑黑质 D 纹状体通路中多巴胺能神经传递, 降低过高的胆碱能神经活动性, 维持多巴胺能和胆碱能系统的正常平衡。主要方法有 2 种: 其一, 使用抗胆碱药降低胆碱能神经活动性, 抑制纹状体内过多的胆碱能神经传递; 其二, 使用多巴胺能药物提高多巴胺能神经活动性, 恢复黑质-纹状体通路中多巴胺能神经传递。

目前, 除金刚烷胺外, 临床常用的 PD 治疗药物有以下几种: (1) 使用多巴胺的前体左多巴来补足神经元中多巴胺。左多巴自 1976 年问世以来, 至今仍是目前治疗 PD 最有效的药物, 被誉为 PD 药物治疗的“金标准”。左多巴经多巴脱羧酶转变成多巴胺, 可弥补纹状体中多巴胺的缺失, 改善 PD 患者运动过慢及僵硬症状, 但它对 PD 的其他症状如震颤、痴呆、肢体不稳定性等影响较小。左多巴通常总是与外周多巴脱羧酶抑制剂如卡比多巴或苻丝肼合用, 通过合用外周多巴脱羧酶抑制剂, 防止左多巴在外周转变成多巴胺, 可以减少其外周不良反应 (恶心、呕吐及心血管效应等), 增加进入大脑而获利用的量, 使临床反应更加平稳^[7]。(2) 多巴胺受体激动剂, 其通过直接刺激突触后膜多巴胺受体而发挥作用, 逐渐成为治疗 PD 的另一大类重要药物。如 D₂ 受体激动剂溴隐亭; 培高利特对 D₁ 和 D₂ 这 2 类受体均有激动作用, 在改善症状波动方面优于溴隐亭。(3) 单胺氧化酶 B (MAO-B) 抑制剂, 其可阻止多巴胺降解, 增加脑内多巴胺含量。与复方左多巴合用有协同作用, 可减少约 1/4 的左多巴用量, 能延缓“开关”现象的出现, 可单独应用或与左多巴联合用于治疗早期或中晚期 PD 患者。常用药物为司来吉林。(4) 儿茶酚氧

位甲基转移酶抑制剂(COMTI) ,其通过抑制左多巴在外周代谢,维持左多巴血浆药物浓度的稳定,加速通过血-脑脊液屏障,增加脑内纹状体多巴胺的含量。该类药物单独使用无效,需与美多巴或卡左双多巴控释片(息宁)等联用方可增加疗效,减少症状波动反应,目前用于临床的有卡托朋、恩托卡朋。

4 金刚烷胺在 PD 治疗指南中的地位

从循证医学的角度来说,金刚烷胺治疗 PD 的有效性和安全性证据不足。2006 年美国 PD 诊断和治疗指南指出,金刚烷胺可用于治疗早期 PD,但不作为首选药物,证据等级为 D 级(专家意见)^[8]。2006 年英国国家临床最优化研究所(NICE) PD 治疗指南指出,金刚烷胺对于早期 PD 患者不是首选,因为有效性证据不足^[9]。2010 年,苏格兰指南也指出早期 PD 患者使用金刚烷胺只有 1 个系统评价,且只包含 6 个随机、对照试验(RCT),共 215 例患者^[10],包含的 RCT 数量少,且不同的研究给药剂量和频率存在差异,所以没有有效的证据被采纳。另外,一篇系统评价认为金刚烷胺治疗晚期 PD 运动障碍的有效性证据不足。世界卫生组织(WHO)推荐的治疗 PD 的基本药物是比哌立登或左多巴联合卡比多巴,金刚烷胺未列入基本药物目录。

我国自 2009 年 9 月 21 日起实施的《国家基本药物目录(基层医疗卫生机构配备使用部分)》(2009 版)中指出,进入基本药物目录的 PD 治疗药物只有金刚烷胺和苯海索。虽然美国指南中金刚烷胺为 D 级推荐,但考虑到我国基层卫生机构缺医少药的现状和基层患者的承受能力,我国仍把金刚烷胺作为基本药物,并纳入医保目录。我国 PD 治疗指南指出,年龄 < 65 岁的早期 PD 患者可选用金刚烷胺,金刚烷胺尤其适用于以震颤为主的患者^[11]。

5 金刚烷胺的临床应用

近 20 年来,随着 PD 基础和临床研究的发展,临床上可供使用的 PD 治疗药物已经从当初单一的几种发展成 6 大类十余种,尤其是近年来国内上市的新药层出不穷,几乎与国际同步。苏丽丽等^[12]对 2005—2007 年天坛医院 PD 住院患者用药进行了调查分析,结果显示,金刚烷胺的用量居 PD 治疗药物的第 2 位,仅次于左多巴。与国外相比,调查组患者 PD 治疗药物中抗胆碱能制剂、金刚烷胺的使用率偏高而多巴胺受体激动剂的使用率偏低^[13],主要原因可能为多巴胺受体激动剂目前在 PD 治疗药物中相对价格较为昂贵,而经典的抗胆碱能制剂苯海索及金刚烷胺价格相对低廉,多数患者尤其是自费的患者倾向于选用低价药,即使是选择了多巴胺受体激动剂也往往不能长期服用。

5.1 PD 早期单独用药

老年前期患者(< 65 岁),且不伴认知障碍,可选用金刚烷胺^[14],早期 PD 患者中约 2/3 对此药有效。早期作为单药治疗以延缓左多巴的使用,缩短长期左多巴治疗并发症的时间,用于早期症状轻的患者,价格便宜,较少出现踝部水肿,年龄偏小

的患者耐受性较好,是年龄偏小患者理想的一线治疗药物^[15]。

张文记等^[16]研究表明,单用金刚烷胺(35 例)和金刚烷胺 + 炔苯丙胺(29 例)治疗 PD 患者,经改良 Wester 量表和 PD 运动功能(MDRSPD)量表评定发现:这 2 组对早期 PD 患者均有一定的疗效。

Crosby 等^[17]研究认为,虽然有一些非交叉、对照试验表明金刚烷胺的有效性,但那些患者往往不是原发性 PD 患者,经 6 个严格的随机、交叉、对照试验分析显示,金刚烷胺治疗原发性 PD 的有效性和安全性不确定。

5.2 PD 晚期与左多巴联合

药物治疗 4~5 年后最常用的服药方式是单用多巴丝肼片(美多巴)或多巴丝肼片与苯海索(安坦)和金刚烷胺联合应用^[18]。患者开始服用左多巴后,过去主张尽快停用金刚烷胺,以减轻多巴胺的不良反应,但 Snow 等^[19]的临床观察发现,加用金刚烷胺 100 mg、每日 2 次的患者,不但不良反应没有增加,其异动症积分(Goetz 积分)反而减少了 24%,每日“关”的时间也有所缩短,但“开”的时间无明显变化。Luginger 等^[20]对 11 例入选患者进行为期 5 周的双盲、交叉、对照试验,结果显示,金刚烷胺使左多巴导致的运动障碍显著改善。Wolfel 等^[21]对金刚烷胺治疗左多巴导致的运动障碍的有效性进行了多中心随机、双盲、对照试验,结果显示,金刚烷胺组帕金森评分与基线相比无显著升高(3.2~3.6),而安慰剂组帕金森评分与基线相比显著升高(3.06~4.28),提示金刚烷胺治疗左旋多巴导致的运动障碍有效。但 Crosby 等^[17]从循证医学角度出发,纳入 3 篇文章做出系统评价,其结论为金刚烷胺用于治疗左多巴导致运动障碍的 PD 患者的有效性和安全性证据不足。

6 金刚烷胺的不良反应

金刚烷胺的不良反应主要表现在神经系统方面,如眩晕、失眠、迷糊、幻觉等,另外也有恶心、呕吐等胃肠道反应以及足踝水肿、网状青斑等其他不良反应。金刚烷胺以原形药从尿液中排出,对肾功能不全者需减量。血清药物浓度过高时,会造成严重的精神症状,突然停用金刚烷胺会严重恶化 PD 症状或导致恶性精神系统综合征和急性精神错乱。

张强春^[22]报道 152 例使用金刚烷胺的 PD 患者,其中 45 例出现急性精神障碍,临床表现为幻觉、错觉、意识障碍、行为异常、睡眠障碍等。停用金刚烷胺,肌内注射苯巴比妥及小剂量氯氮平等治疗,精神症状一般在 1~3 d 内消失。朱丹彤等^[23]报道某患者服用金刚烷胺 20 d 后引起幻视 1 例,停药后幻觉消失,随访半年,未再复发。李力^[24]报道金刚烷胺日剂量为 0.4~0.6 g,引起知觉障碍及错觉、幻觉、谵语、躁狂等严重精神症状,提示临床用药要严格掌握剂量,尤其是对中老年患者更应慎重用药。

马传响等^[25]对金刚烷胺对小鼠行为的变化进行了研究,结果显示,金刚烷胺以剂量相关性方式改变 FosB/δFosB 蛋白的表达,FosB/δFosB 阳性细胞高表达的区域主要集中在前脑

内与情绪活动和内脏活动功能密切相关的脑区,这些区域脑神经元的功能变化可能是临床使用金刚烷胺导致患者出现精神症状不良反应的原因之一。

金刚烷胺用于治疗 PD 已有 40 年的历史,其作用机制为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,适用于轻症患者,可单独使用;也可与左多巴联合应用,减少左多巴的用量,并改善左多巴导致的运动障碍。其不良反应较少见,一般为心神不宁、失眠、头晕、头痛、恶心、下肢网状青斑、踝部水肿等。常规剂量为 100 mg,每日 2 次,剂量过大可导致精神症状。美国 PD 治疗指南指出,金刚烷胺治疗 PD 的有效性与其安全性缺乏有效的系统评价,目前指南推荐级别为 D 级,不作为首选用药。但因为价格便宜,考虑到基层缺医少药的现状,我国仍把金刚烷胺作为治疗 PD 的基本药物之一。

参考文献

- [1] Fisher A, Biggs CS, Starr MS. Effects of glutamate antagonists on the activity of aromatic L-amino acid decarboxylase [J]. *Amino Acids*, 1998, 14(1-3): 43.
- [2] Oertel WH, Quinn NP. *Parkinsonism* [M]. In: Brandt T, Caplan LR, Dichgans J, et al. *Neurological disorders. Course and treatment*. San Diego: Academic Press, 1996: 715.
- [3] Bennett VL, Juorio AV, Li XM. Possible new mechanism for the antiparkinsonian effect of amantadine [J]. *J Psychiatry Neurosci*, 1999, 24(1): 52.
- [4] 吴江. 神经病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 245.
- [5] 马琪林, 鲁丛霞, 蔡琰, 等. 金刚烷胺对帕金森病患者线粒体谷氨酸载体活性的影响[J]. *中华神经医学杂志* 2007, 6(4): 364.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典·临床用药须知[S]. 2005 年版. 北京: 化学工业出版社, 2005.
- [7] 余自成. 帕金森病药物治疗的循证分析[J]. *现代康复* 2001, 5(12): 98.
- [8] National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). *Parkinson's Disease: National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care* [M]. London (UK): Royal College of Physicians, 2006: 237.
- [9] Stewart DA. NICE guideline for Parkinson's disease [J]. *Age Ageing* 2007, 36(3): 240.
- [10] Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). *Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease. A national clinical guideline* [S]. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2010: 61.
- [11] 陈生弟. 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南(第 2 版) [J]. *中华神经科杂志* 2009, 42(5): 352.
- [12] 苏丽丽, 赵志刚, 刘媛媛. 2005—2007 年我院帕金森病住院患者用药分析 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2009, 9(2): 124.
- [13] 王刚, 周海燕, 陈生弟, 等. 帕金森病患者抗帕金森病药物应用情况的调查研究 [J]. *临床神经病学杂志*, 2006, 19(5): 336.
- [14] 中华医学会神经病学分会运动障碍及帕金森病学组. 帕金森病治疗指南 [J]. *中华神经科杂志*, 2006, 39(6): 409.
- [15] 周子懿. 帕金森病分期治疗的药物选择 [J]. *中风与神经疾病杂志* 2009, 26(1): 118.
- [16] 张文记, 陈海波, 蒋雨萍, 等. 金刚烷胺单用及与复方丹参或丙炔苯丙胺和用治疗早期帕金森病的临床观察 [J]. *中国康复理论与实践* 2004, 10(7): 418.
- [17] Crosby NJ, Deane KH, Clarke CE. Amantadine for dyskinesia in Parkinson's disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, 2: CD003467.
- [18] 韩艳, 张晓红, 陈彤, 等. 帕金森病诊治现状调查 [J]. *中华保健医学杂志* 2008, 10(1): 18.
- [19] Snow BJ, 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.
- [20] Luginer E, Wenning GK, Bösch S, et al. Beneficial effects of amantadine on L-dopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord* 2000, 15(5): 873.
- [21] Wolf E, MD, Seppi K, Katzenschlager R, et al. Long-term antidyskinetic efficacy of amantadine in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord* 2010, 25(10): 1357.
- [22] 张强春. 金刚烷胺致急性精神障碍 [J]. *浙江临床医学* 2000, 2(4): 252.
- [23] 朱丹彤, 金丽娟, 杨晓芬, 等. 金刚烷胺引起幻视 1 例报告 [J]. *临床神经病学杂志* 2001, 14(2): 90.
- [24] 李力. 金刚烷胺引起严重精神失常 2 例 [J]. *张家口医学院学报*, 1993, 10(2): 54.
- [25] 马传响, 张静, 刘芳, 等. 金刚烷胺诱发小鼠行为学变化和前脑内 FosB / δ FosB 蛋白的表达 [J]. *神经解剖学杂志* 2010, 26(6): 587.

(收稿日期: 2011-10-09)