

临床药师在晚期帕金森病伴复杂运动并发症中的药学服务

赵琴琴¹, 张威², 王佩¹, 郑蓓¹, 冯频频¹ (1.浙江省立同德医院药学部, 杭州 310012; 2.北京积水潭医院药学部, 北京 100035)

摘要: 目的 探讨临床药师在晚期帕金森病伴复杂运动并发症中的药学监护。方法 临床药师参与 1 例晚期帕金森病伴复杂运动并发症治疗的案例, 分析总结临床药师在该疾病治疗中的药学服务模式。结果 临床药师对该患者的药物选择进行了分析及建议, 并对药物治疗中出现的不良反应进行了处理和监护的综合管理, 使患者的症状得到了改善。结论 临床药师为帕金森病患者提供药学服务, 可有效提高患者用药安全。

关键词: 帕金森病; 运动并发症; 临床药师; 药学服务

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2020)04-0467-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.04.016

引用本文: 赵琴琴, 张威, 王佩, 等. 临床药师在晚期帕金森病伴复杂运动并发症中的药学服务[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(4): 467-470.

Pharmaceutical Care on Advanced Parkinson's Disease with Complicated Motor Complications by Clinical Pharmacists

ZHAO Qinqin¹, ZHANG Wei², WANG Pei¹, ZHENG Bei¹, FENG Pinpin¹ (1. Department of Pharmacy, Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310012, China; 2. Department of Pharmacy, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the pharmaceutical care of patients with advanced Parkinson's disease with complicated motor complications. **METHODS** By participating in the treatment of a Parkinson's disease patient with complicated motor complications, analyzed and summarized the pharmaceutical services on the patient. **RESULTS** Clinical pharmacist provided rational suggestions on the drug selections, and conducted the evaluation and treatment of adverse drug reactions with professional knowledges. Finally, the improvement was seen in this patient. **CONCLUSION** Clinical pharmacist can provide pharmaceutical service on patients with Parkinson's disease, which will improved the safety of patients.

KEYWORDS: Parkinson's disease; motor complications; clinical pharmacist; pharmaceutical care

帕金森病是一种常见的中老年神经系统变性疾病, 可能与黑质纹状体区多巴胺递质减少、乙酰胆碱能神经功能相对亢进有关, 其显著特征为震颤、肌强直、动作迟缓、姿势平衡障碍的运动症状和便秘、睡眠障碍等非运动症状。目前, 以左旋多巴为代表的多巴胺替代疗法仍是帕金森病治疗的主要手段, 但是随着左旋多巴治疗时间的延长, 帕金森病患者在连续服用左旋多巴 5 年后运动并发症的发生率高达 50%~90%^[1]。运动并发症的出现将严重影响晚期帕金森病患者的生活质量, 因此对这些患者进行合理用药监护, 对于延缓疾病进程及改善患者生活质量十分重要。本文回顾了 1 例伴发多种运动并发症的晚期帕金森病的药物治疗历程, 临床药师通过对运动并发症的药物选择进行建议及对后续出现的不良反应进行

监护, 从而在晚期帕金森病患者的药学监护中发挥作用。

1 病例资料

1.1 基本信息

患者, 男性, 68 岁, 身高 167 cm, 体质量 52 kg, 因“右手抖 12 年, 行动迟缓 10 年”于 2018 年 4 月 16 日入院。患者 12 年前出现右侧手抖, 伴麻木, 无其他不适, 未予以重视及治疗。10 年前出现行动缓慢, 行走不稳, 伴四肢抖动, 诊断为帕金森病, 予多巴丝肼片 125 mg tid po 治疗, 上述症状可缓解。期间上述症状发作逐渐频繁, 加用司来吉兰片治疗效果明显, 但患者自行停用。近半个月症状明显, 每日自行服用多巴丝肼片(每片 250 mg)12 片, 服药后有开-关及多动等症状。为求进一步诊治, 拟“帕金森病”收治入院。患者

基金项目: 浙江省自然科学基金(LYY19H280005, LQ17H280001); 浙江省中医药科技计划项目(2017ZQ008)

作者简介: 赵琴琴, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (0571)89972240 E-mail: qinqin180@126.com

有结肠炎病史 3 年，锁骨骨折修复术史 2 年，否认其他重大疾病史，否认食物药物过敏史。

查体：体温 37.4 °C，脉搏每分钟 84 次，呼吸每分钟 19 次，血压 125/70 mmHg。意识清，精神可，行动缓慢，四肢抖动，行走不稳，双上肢肌张力无殊，双下肢肌张力增高，四肢肌力 5 级，余查体无殊。实验室检查：同型半胱氨酸 30.3 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ， ^{14}C 尿素呼气试验阳性++，余结果未见明显异常。辅助检查：TCD 示双侧颈总动脉分叉处粥样斑块形成，MRI 示两侧额叶皮层下少许缺血性改变。

入院诊断：帕金森病；结肠炎。

1.2 治疗经过

患者入院前每日自行服用多巴丝肼片 12 片，过程中逐渐出现了剂末恶化、开-关现象和剂峰异动症等运动并发症，且开-关现象伴随异动。

初始给予卡左双多巴控释片 250 mg qid po，恩他卡朋片 200 mg qid po，吡贝地尔缓释片 50 mg qd po 的治疗方案，吡贝地尔每 3 d 增加 50 mg，逐渐增至 50 mg tid po。治疗 10 d 后，患者症状稍有改善，但改善不甚理想，故临床药师建议将卡左双多巴控释片 250 mg qid po 改为多巴丝肼片 125 mg qid po 联合卡左双多巴控释片 250 mg qn po 的方案，配合增加一剂恩他卡朋 200 mg，同时也建议将吡贝地尔缓释片逐渐换成普拉克索片 0.5 mg tid po 的方案。药物调整后 14 d，患者症状进一步改善，但是强直、异动等的症状依然较明显，影响其独立行走功能，故临床药师提醒医生加用金刚烷胺 100 mg bid 进行加强治疗。5 d 后患者虽仍有症状波动及不自主动作，但已经可以下床行走。同时，患者出现了睡眠障碍，表现为晚上入睡困难、睡眠质量差，排除了夜间运动不能导致的睡眠障碍，医嘱准备给予抗失眠药进行治疗。临床药师分析了患者的用药及时间，推断金刚烷胺导致失眠的可能性大。考虑到金刚烷胺对改善异动症有疗效，直接停用金刚烷胺有撤药综合征风险，且抗失眠药的使用会加重老年人的认知损害，故建议先减少金刚烷胺剂量至 100 mg qd，若无改善再加用抗失眠药物。3 d 后，患者失眠情况有所改善，且运动并发症未恶化。之后患者带药出院，临床药师对其进行出院带药宣教，嘱其按正确的时间规范服药，不能自行增减药物。出院后 2 周，临床药师对患者进行电话随访，患者

症状稳定，睡眠情况也良好。患者住院期间使用的抗帕金森病药物的具体剂量及给药时间见表 1。

表 1 主要治疗药物

Tab. 1 Main therapeutic drugs

药物	用法用量	治疗起止时间
卡左双多巴控释片	250 mg 每日 4 次 口服	第 1~10 天
	250 mg 每晚 1 次 口服	第 11~32 天
多巴丝肼片	125 mg 每日 4 次 口服	第 11~32 天
	200 mg 每日 4 次 口服	第 1~10 天
恩他卡朋片	200 mg 每日 5 次 口服	第 11~32 天
	50 mg 每日 1 次 口服	第 1~3 天
	50 mg 每日 2 次 口服	第 4~6 天
	50 mg 每日 3 次 口服	第 7~10 天
吡贝地尔缓释片	50 mg 每日 2 次 口服	第 11~13 天
	50 mg 每日 1 次 口服	第 14~16 天
	0.125 mg 每日 3 次 口服	第 11~15 天
	0.25 mg 每日 3 次 口服	第 16~20 天
普拉克索片	0.5 mg 每日 3 次 口服	第 21~32 天
	100 mg 每日 2 次 口服	第 25~29 天
金刚烷胺片	100 mg 每日 1 次 口服	第 30~32 天

2 分析与讨论

2.1 晚期帕金森病伴复杂运动并发症的用药选择
帕金森病运动并发症包括症状波动和异动症，症状波动主要有剂末恶化及开-关现象等，异动症包括剂峰异动症、双相异动症及肌张力障碍等。本例患者同时伴有症状波动的剂末恶化及开-关现象，又有异动症中的剂峰异动症，是复杂的运动并发症患者。治疗处于该阶段的患者具有很大的挑战性，目前有效的解决措施不多，多为尝试性。

2.1.1 左旋多巴剂型的选择对于晚期帕金森病伴复杂运动并发症治疗的影响
针对患者如此复杂的运动并发症，增加左旋多巴的次数、减少每次左旋多巴的剂量是比较明确的做法，但是关于左旋多巴剂型的选择却存在一定的矛盾及争议。剂末恶化主张使用左旋多巴缓控释制剂，以延长左旋多巴的作用时间；开-关现象的原理与多巴胺受体波动性刺激有关，故推荐左旋多巴持续输注给药；剂峰异动症与左旋多巴剂峰浓度有一定的关系，虽然左旋多巴常释制剂会导致一定的浓度波动，但控释制剂会导致药物浓度的蓄积而不利於异动症，故中国帕金森病指南推荐将左旋多巴控释制剂换成常释制剂^[2]。

目前主流的左旋多巴剂型有 2 种，分别为常

释剂型(多巴丝肼片)和控释剂型(卡左双多巴控释片)。临床药师推荐把白天的 3 剂控释剂型改为 4 剂常释剂型,保留晚上 1 剂控释剂型,调整的理由主要如下:①根据中国帕金森病指南,虽然左旋多巴控释剂可以在一定程度上改善剂末恶化现象,但是每天 4 次的控释剂型给药会造成药物浓度的蓄积而可能不利于异动症的治疗,故把白天 3 剂控释剂型改为 4 剂常释剂型,而晚上的控释剂型对于改善患者晨起剂末恶化是有帮助的,所以建议保留。②虽然左旋多巴控释剂在治疗症状波动中的剂末恶化的疗效较为肯定,但是在治疗症状波动中的开-关现象的证据并不一致。2006 年英国国家卫生与临床优化研究所(NICE)关于帕金森病的诊治指南中指出,左旋多巴缓释和释放的制剂(包括控释剂)可能可以改善晚期帕金森病患者的运动并发症(包括症状波动和异动症),但不作为首选^[3];此外,国际帕金森和运动障碍学会对帕金森病运动症状治疗的药物及非药物的循证医学证据进行了全面系统的评价,纳入了证据级别均为 I 级的随机对照试验研究,该建议中指出了左旋多巴的标准制剂、缓释制剂及十二指肠泵输注制剂对于改善症状波动(包括开-关现象和剂末恶化等)是有效的,但是控释剂用于治疗症状波动的临床证据不充分^[4]。因此,控释剂对于开-关现象的改善效果可能较为有限。故临床药师认为,控释剂改为常释剂应该不会导致开-关现象的恶化。

综上所述,针对该患者,临床药师认为每天 4 剂左旋多巴常释剂型联合晚上 1 剂控释剂型要优于每天 4 剂的控释剂型。

2.1.2 多巴胺受体激动剂的选择对晚期帕金森病伴复杂运动并发症治疗的影响 在多巴胺受体激动剂选择方面,我国指南并未进行具体药物的推荐。目前国内医院主流的药物主要是吡贝地尔和普拉克索 2 种。

在疗效方面,普拉克索和吡贝地尔具有一定的区别。一方面,它们之间的剂量不同,吡贝地尔与普拉克索间的剂量转化比约为 100:1^[5],本例患者已按照 100:1 比例进行转化,故可以排除剂量方面的影响;另一方面,在相同的转化剂量下,两者的疗效仍有一定区别。2018 年国际帕金森和运动障碍学会关于帕金森病运动症状治疗的循证建议更新中指出^[4],对于疾病晚期症状波动

(包括开-关现象和剂末恶化等)的治疗,普拉克索是临床有效的,但是吡贝地尔证据不充分;而对于晚期异动症的治疗,普拉克索和吡贝地尔的疗效证据均不充分。此外,1 项发表在 *Lancet*^[6] 上的综述的结论也与之一致,进一步验证了在治疗症状波动方面,普拉克索的疗效可能优于吡贝地尔,但是在治疗异动症方面,两者的疗效可能都不是很确定。因此,对于该患者,既有症状波动又有异动症,临床药师认为普拉克索的疗效要优于吡贝地尔。

在不良反应方面,普拉克索要小于吡贝地尔。有文献^[7]对比了包括普拉克索和吡贝地尔在内的 11 种多巴胺受体激动剂的不良反应,发现吡贝地尔在导致头晕方面的不良反应发生率最高,且作者最终的结论是,吡贝地尔、罗匹尼罗和溴隐亭三者的总体不良反应在这 11 种多巴胺受体激动剂中居前列。

综上所述,虽然该患者在使用吡贝地尔过程中未发生相关不良反应,但临床药师认为该患者使用普拉克索的疗效及安全性均优于吡贝地尔,故建议医师换药。

2.2 晚期帕金森病伴复杂运动并发症患者在金刚烷胺用药过程中发生失眠的处理及监护

金刚烷胺是一个非选择性 NMDA 受体拮抗剂,在改善异动症方面有其独特的疗效。Wolf 研究团队采用双盲、安慰剂对照研究发现,使用金刚烷胺>1 年,可以持续显著改善异动症,该研究随访 3 周发现,异动症患者在使用金刚烷胺后,其 UPDRS 评分从 3.06 提高到了 4.28($P=0.02$)^[8]。且国内外的指南中也有推荐金刚烷胺用于异动症的治疗。故该患者在异动症控制不佳的情况下,加用了金刚烷胺,治疗效果可。

患者发生失眠的情况,排除了夜间运动不能的因素后,考虑与药物相关。结合患者失眠出现的时间,考虑金刚烷胺的可能性较大。临床药师建议先减成每天 1 次给药观察,主要基于以下几方面的考虑:金刚烷胺对改善异动症有效,故希望可以继续使用;对于金刚烷胺导致的失眠,可以先纠正服药时间,金刚烷胺需在下午 4 点前服用,若无明显改善,再减量甚至停药。患者第 2 次服药时间在下午 4 点前,故可以先进行减量的处理;减量也是考虑了撤药综合征的风险。研究表明,突然停用抗帕金森药物,会出现明显的肌

张力增高、体温升高、血清肌酸激酶升高和自主神经功能障碍等症状,严重者可引起死亡,原因与多巴胺活性迅速下降,使中枢及外周多巴胺能神经元功能紊乱有关^[9]。在金刚烷胺撤药综合征方面,Fryml 等^[10]报道了 3 例金刚烷胺撤药综合征的病例,有 1 例使用金刚烷胺 100 mg bid 停药后发生了撤药综合征的情况,重新给予金刚烷胺后患者症状好转。此外,Ory-Magne 等^[11]还发现,如果中断金刚烷胺的治疗,平均 7 d 左右患者异动症会再度恶化,因此不建议突然停用金刚烷胺;临床药师也不建议一开始便加用抗失眠药物,原因是老年人长期使用抗失眠药物会有认知损害的风险。有研究者进行了 1 项回顾性队列研究^[12],从台湾纵向健康保险研究数据库中选取了 5 693 例痴呆患者及 28 465 例非痴呆患者,探讨抗失眠药对于认知的影响,结果表明长期使用抗失眠药增加了 2 倍的痴呆风险,并且与抗失眠药是否为苯二氮草类药物无关,故临床药师建议先不加抗失眠药物。

最终,根据临床药师的建议,患者减量成早上服用 1 次金刚烷胺进行继续观察,后患者失眠症状改善,避免了撤药综合征、联合用药及异动症加重的风险。

3 总结

本病例是 1 例晚期帕金森病伴复杂运动并发症患者,剂末恶化、开-关现象、剂峰异动症等症状严重影响了患者的正常生活。临床药师在该患者的疾病治疗过程中发挥了如下作用:对患者金刚烷胺导致失眠的不良反应进行了合理的处理及监护,保障了患者用药安全;对晚期帕金森病伴复杂运动并发症患者相关的用药选择进行了建议,推荐了适合该患者的左旋多巴剂型及多巴胺受体激动剂,体现了临床药师的价值。

帕金森病晚期伴发多种运动并发症是一个非常复杂的临床过程,许多用药的细节问题将极大影响患者的生活质量。临床药师通过参与患者治疗的整个过程,对患者的用药实施了细致、全程、综合的监护及管理,最终使患者达到了良好的治

疗效果。这为药师在晚期帕金森病患者的药物治疗管理中所能发挥的作用提供了一些新思路。

REFERENCES

- [1] KUM W F, GAO J, DURAIRAJAN S S, et al. Risk factors in development of motor complications in Chinese patients with idiopathic Parkinson's disease [J]. *J Clin Neurosci*, 2009, 16(8): 1034-1037.
- [2] Parkinson's Disease and Movement Disorder Group, Society of Neurology, Chinese Medical Association. Third edition of guidelines for treatment of Parkinson's disease [J]. *Chin J Neurol*(中华神经科杂志), 2014, 47(6): 428-433.
- [3] National Institute for Health and Clinical Excellence. Parkinson's disease: National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care [M]. UK: Royal College of Physicians, 2006.
- [4] FOX S H, KATZENSCHLAGER R, LIM S Y, et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease [J]. *Movement Disorders*, 2018, 33(8): 1248-1266.
- [5] TOMLINSON C L, STOWE R, PATEL S, et al. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease [J]. *Movement Disorders*, 2010, 25(15): 2649-2653.
- [6] KALIA L V, LANG A E. Parkinson's disease [J]. *Lancet*, 2015, 386(9996): 896-912.
- [7] LI B D, BI Z Y, LIU J F, et al. Adverse effects produced by different drugs used in the treatment of Parkinson's disease: A mixed treatment comparison [J]. *CNS Neurosci Therapeut*, 2017, 23(10): 827-842.
- [8] WOLF E, SEPPI K, KATZENSCHLAGER R, et al. Long-term antidyskinetic efficacy of amantadine in Parkinson's disease [J]. *Movement Disorders*, 2010, 25(10): 1357-1363.
- [9] MIZUNO Y, TAKUBO H, MIZUTA E, et al. Malignant syndrome in Parkinson's disease: concept and review of the literature [J]. *Parkinsonism Related Disorders*, 2003, 9(Suppl 1): S3-S9.
- [10] FRYML L D, WILLIAMS K R, PELIC C G, et al. The role of amantadine withdrawal in 3 cases of treatment-refractory altered mental status [J]. *J Psychiatric Pract*, 2017, 23(3): 191-199.
- [11] ORY-MAGNE F, CORVOL J C, AZULAY J P, et al. Withdrawing amantadine in dyskinetic patients with Parkinson's disease: the AMANDYSK trial [J]. *Neurology*, 2014, 82(4): 300-307.
- [12] CHEN P L, LEE W J, SUN W Z, et al. Risk of dementia in patients with insomnia and long-term use of hypnotics: a population-based retrospective cohort study [J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e49113. Doi: 10.1371/journal.pone.0049113.

收稿日期: 2019-01-15

(本文责编: 蔡珊珊)