

参考文献

- [1] 姜允琦,李熙雷,董健. 胸腰段椎间盘突出症临床特点及手术选择[J]. 中华外科杂志,2013,51(6):567-569.
- [2] 刘芳,先小纲. 静脉及硬膜外麻醉对肠道术后胃肠功能的影响比较[J]. 中国社区医师(医学专业),2012,14(34):90-91.
- [3] 李开华,陈刚,夏建龙,等. 后路胸椎椎间融合术治疗胸椎间盘突出症[J]. 中国骨与关节损伤杂志,2016,31(1):69-70.
- [4] 李冬. 探析颈椎微创术后椎间盘内压力与临床疗效的关系[J]. 当代医学,2015,21(26):40-41.
- [5] 李昊轩. 胸腰段间盘突出症临床表现与圆锥位置的相关性研究[D]. 吉林:吉林大学,2015.
- [6] 冯大雄,王清. 胸腰段骨折、脱位前路手术后胃肠道并发症的原因及治疗[J]. 中华创伤杂志,2006,22(6):408-410.
- [7] 杨玲玲. 不同麻醉方法用于老年人髋关节手术的临床对比观察[J]. 中国卫生标准管理,2015,6(12):47-48.
- [8] 王守福,王翠英. 不同麻醉方法用于老年下肢骨科手术的效果观察[J]. 菏泽医学专科学校学报,2014,26(3):30-32.
- [9] 徐然,吴安石. 胸段硬膜外麻醉和术后镇痛对胃肠功能的影响[J]. 中华全科医师杂志,2010,9(6):380-382.
- [10] 廖玉玲,彭侃,周正洋. 全麻联合硬膜外麻醉对腹部手术患者胃肠道保护作用[J]. 延边医学,2014(19):64-65.
- [11] 张远,解雅英. 硬膜外复合全身麻醉对梗阻性黄疸术后肠屏障功能的影响[J]. 临床麻醉学杂志,2016,32(5):438-440.
- [12] 李海波. 双歧杆菌三联活菌胶囊对结肠直肠癌术后患者血浆 D-乳酸和粪便 S-IgA 含量的影响[J]. 中国药师,2015,18(5):787-789.
- [13] 朱锦龙,方兴亮. 急性胰腺炎患者早期血浆 D-乳酸和内毒素水平与病情严重度评估系统的相关性研究[J]. 中华危重症医学杂志(电子版),2013,6(5):41-43.

收稿日期:2016-12-21 修回日期:2017-01-24 编辑:王国品

· 临床研究 ·

在左旋多巴治疗原发性帕金森病致“开-关”现象的控制中卡比多巴/左旋多巴的应用及效果

王丹, 许莹

中国医科大学附属盛京医院第一神经内科, 辽宁 沈阳 110004

摘要: **目的** 探讨在左旋多巴治疗原发性帕金森病“开-关”现象控制中卡比多巴/左旋多巴(Rytary)缓释胶囊的应用及其效果。**方法** 选取 2015 年 6 月至 2016 年 2 月收治的 132 例经左旋多巴治疗且存在“开-关”现象的原发性帕金森病患者,根据随机数字表法将患者分为对照组及观察组,各 66 例,在常规治疗的基础上对照组采取甲磺酸雷沙吉兰治疗,观察组采取 Rytary 缓释胶囊治疗,治疗周期均为 16 周。比较两组患者治疗后 T_1 (第 6 周)、 T_2 (第 12 周)、 T_3 (第 16 周)平均每日“开”期、“关”期时间相对于 T_0 (治疗前)的变化及各时间点“开”期、“关”期时间占觉醒期的百分率,比较 T_0 、 T_1 、 T_2 、 T_3 各时间点两组患者统一帕金森评定量表(UPDRS) II ~ IV 各量表评分情况。**结果** T_1 、 T_2 、 T_3 时间点,两组患者的平均每日“关”期时间、UPDRS II ~ IV 各量表评分、“关”期时间占觉醒期时间百分率均明显低于 T_0 时间点($P < 0.05$, $P < 0.01$),且观察组各时间点的平均每日“关”期时间、UPDRS II ~ IV 各量表评分、“关”期时间占觉醒期时间百分率均明显低于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。 T_1 、 T_2 、 T_3 时间点,两组患者的平均每日“开”期时间、“开”期时间占觉醒期时间百分率均明显高于 T_0 时间点(P 均 < 0.05),且观察组各时间点的平均每日“开”期时间、“开”期时间占觉醒期时间百分率均明显高于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论**

Rytary 缓释胶囊能有效缓解左旋多巴治疗原发性帕金森病所致的“开-关”现象,临床疗效确切,不良反应少,具有重要的临床应用价值。

关键词: “开-关”现象;原发性帕金森病;左旋多巴;卡比多巴;缓释胶囊

中图分类号: R 742.5 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2017)04-0514-04

帕金森病是一种较常见的神经内科疾病,其病理特点是中脑黑质多巴胺能神经元变性死亡^[1]。左旋多巴可在大脑内转化为多巴胺,补充大脑内多巴胺的

不足,从而起到替代治疗的作用,是当前临床上治疗帕金森病最有效的药物之一。长期使用左旋多巴治疗极易出现异动症、药物疗效减退、“开-关”现象等一系列运动障碍不良反应^[2]。“开-关”现象是帕金森患者长期应用左旋多巴制剂治疗后产生的一种药物副作用,主要表现为当药物起效时,患者可自如活

动,此期为“开”状态;而当药物失效时,患者的活动开始逐渐变得迟缓,此期为“关”状态^[3]。“开-关”波动现象多出现在服用左旋多巴制剂 3~5 年的患者中,处于“关”状态期间的患者往往有非常痛苦的表现,特别是合并有痉挛或疼痛的患者,且一般情况下“关”期持续时间也比较长,约为几个小时,多发生于下午,是患者一天中最痛苦的时候^[4]。调整用药频次或增加药物的使用剂量可在一定程度上改善“开-关”症状,但不能从根本上缓解“开-关”症状,严重影响治疗效果及疾病预后^[5],因此寻找有效控制“开-关”现象的药物显得尤为重要。卡比多巴/左旋多巴(Rytary)缓释胶囊是 2015 年 1 月由美国食品药品监督管理局批准用于治疗帕金森病的新药,可用于疾病晚期及存在“开-关”现象的帕金森病患者的治疗^[6]。本研究旨在探讨 Rytary 缓释胶囊对左旋多巴治疗原发性帕金森病所致“开-关”现象的效果,以期对存在“开-关”现象帕金森病的治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 诊断标准 符合《中国帕金森病治疗指南(第二版)》关于原发性帕金森病的诊断标准^[7]:(1)主要表现为运动迟缓、静止性震颤、姿势步态障碍及肌强直;(2)患者出现一侧肢体的活动笨拙或震颤,进而累及对侧肢体;(3)经头部核磁共振或 CT 排除其他脑血管疾病导致的活动笨拙、静止性肢体震颤等。

1.2 病例的纳入标准 (1)符合原发性帕金森病的诊断标准;(2)年龄 30~70 岁;(3)多巴胺制剂治疗有效,每日使用左旋多巴的剂量 ≥ 300 mg;(4)患者的运动波动症状主要表现为“药效衰退”或“剂末现象”,除外晨僵每日“关”期时间 ≥ 2 h;(5)“关”期在修订的 Yahr 及 Hoehn 分级中为 2~4 级;(6)患者知情同意并签署知情同意书。本研究经过我院医学伦理委员会审查通过。

1.3 病例的排除标准 (1)代谢性疾病、药物、基底节疾病、脑炎、脑血管疾病、颅脑外伤等原因导致的帕金森叠加征和帕金森综合征^[8];(2)合并其他严重精神类疾病;(3)严重认知功能障碍;(4)合并严重的肝、肾、造血系统等基础性器质性疾病;(5)入组前服用镇痛麻醉、中枢兴奋药物、血管扩张剂等;(6)入组前 2 年内有酒精滥用及药物滥用史;(7)对本研究药物过敏;(8)妊娠期女性、哺乳期女性;(9)入组前 1 个月内参加其他药物临床试验者。

1.4 剔除标准 (1)治疗期间出现严重并发症者;(2)缺乏相关检查记录者;(3)试验期间服用其他药物者。

1.5 一般资料 本研究共纳入 2015 年 6 月至 2016 年 2 月我院收治的左旋多巴治疗且存在“开-关”现象的原发性帕金森病患者 132 例,根据随机数字表法将患者分为对照组及观察组,各 66 例。对照组男 42 例,女 24 例;年龄(62.35 ± 6.84)岁;帕金森病程(6.03 ± 2.25)年;左旋多巴治疗(4.95 ± 1.14)年;左旋多巴剂量(513.34 ± 14.48)mg/d。观察组男 41 例,女 25 例;年龄(62.42 ± 6.79)岁;帕金森病程(6.06 ± 2.21)年;左旋多巴治疗(4.98 ± 1.11)年;左旋多巴剂量(515.26 ± 15.54)mg/d。两组患者的性别、年龄、帕金森病程、左旋多巴剂量及治疗年限等一般资料比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05),具有可比性。

1.6 治疗方法 基础用药:对照组及观察组均予以多巴胺制剂治疗,治疗期间保持多巴胺制剂剂量稳定,若患者出现异动症表现,在保持多巴胺制剂每日治疗总剂量不变的情况下,将每日给药次数增加,减少每次治疗剂量直至异动症表现消失。在既往服用药物基础上,对照组予以甲磺酸雷沙吉兰,1 次/d,于早餐后 1 h 口服。甲磺酸雷沙吉兰的初始剂量为每次半片,第 3 周开始增加至每次 1 片,连续服用至第 14 周末;第 15 周开始减至每次半片,维持至第 16 周末试验结束时停药。观察组采取 Rytary 缓释胶囊治疗,Rytary 缓释胶囊的起始剂量为 23.75 mg/次,95 mg/d,维持 3 d,第 4 天开始将剂量增加至 145 mg/d,根据患者的耐受性及临床症状,Rytary 缓释胶囊可增至最大推荐剂量 390 mg/d,加药频率可由 3 次/d 增加至 5 次/d。建议患者维持在最低剂量,以保证达到临床症状控制及减少不良反应。治疗周期均为 16 周。

1.7 观察指标 比较两组患者治疗后 T_1 (第 6 周)、 T_2 (第 12 周)、 T_3 (第 16 周)“开”期、“关”期时间相对于 T_0 (治疗前)的变化及各时间点“开”期、“关”期时间占觉醒期的百分率,并比较 T_0 、 T_1 、 T_2 、 T_3 各时间点两组患者统一帕金森评定量表(UPDRS) II~IV 各量表评分。

1.8 安全性评价 主要包括药物不良反应及严重不良反应,监测患者的血常规、尿常规、肝肾功能、心电图。记录患者的生命体征、体检结果及不良事件等。

1.9 统计学处理 本研究应用 SPSS 20.0 统计软件进行数据处理及分析。计数资料以百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行成组样本 t 检验,多个时点比较采用重复测量资料的方差分析,不同时间点间两两比较用 LSD- t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者各时间点“开”期、“关”期时间变化情况 T_0 时,两组患者的平均每日“关”期时间、平均每日“开”期时间、“关”期时间占觉醒期时间百分率、“开”期时间占觉醒期时间百分率比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05); T_1 、 T_2 、 T_3 时间点,两组患者的平均每日“关”期时间、“关”期时间占觉醒期时间百分率均明显低于 T_0 时间点 ($P < 0.05$, $P < 0.01$),且观察组各时间点的平均每日“关”期时间、“关”期时间占觉醒期时间百分率均明显低于对照组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); T_1 、 T_2 、 T_3 时间点,两组患者的平均每日“开”期时间、“开”期时间占觉醒期时间百分率均明显高于 T_0 时间点 ($P < 0.05$, $P < 0.01$),且观察组各时间点的平均每日“开”期时间、“开”期时间占

觉醒期时间百分率均明显高于对照组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表 1。

2.2 两组患者各时间点 UPDRS II ~ IV 各量表评分比较 T_0 时间点,两组患者的 UPDRS II ~ IV 各量表评分比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05); T_1 、 T_2 、 T_3 各时间点,两组患者的 UPDRS II ~ IV 各量表评分均明显低于 T_0 时间点 ($P < 0.05$, $P < 0.01$),且观察组各时间点的 UPDRS II ~ IV 各量表评分均明显低于对照组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表 2。

2.3 安全性评价 治疗期间,观察组出现皮疹 1 例,恶心 1 例,头痛 1 例,总药物不良反应发生率为 4.55% (3/66);对照组出现皮疹 1 例,恶心 1 例,血清肌酐轻度升高 1 例、头痛 1 例,总药物不良反应发生率为 6.06% (4/66);两组患者的不良反应发生率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 1.20$, $P = 0.260$)。

表 1 两组患者各时间点“开”期、“关”期时间变化情况 ($n = 66$, $\bar{x} \pm s$)

指标	组别	T_0	T_1	T_2	T_3	LSD- t_1/P_1 值	LSD- t_2/P_2 值	LSD- t_3/P_3 值
a. “关”期时间(h/d)	对照组	3.11 ± 0.63	2.85 ± 0.84	2.49 ± 0.82	2.10 ± 0.81	2.48/0.030	2.82/0.029	2.46/0.032
	观察组	3.12 ± 0.64	2.43 ± 0.70	2.02 ± 0.74	1.79 ± 0.69	5.42/0.007	5.51/0.006	5.40/0.005
b. “开”期时间(h/d)	对照组	10.73 ± 1.42	11.34 ± 1.35	11.84 ± 1.38	12.19 ± 1.42	3.70/0.028	3.75/0.025	3.86/0.023
	观察组	10.72 ± 1.44	11.58 ± 1.39	12.09 ± 1.45	15.16 ± 1.46	2.60/0.037	2.64/0.036	3.21/0.028
c. “关”期时间占觉醒期时间百分率(%)	对照组	22.30 ± 2.86	19.71 ± 2.74	16.95 ± 2.76	12.55 ± 2.68	3.26/0.030	3.31/0.028	4.52/0.015
	观察组	22.32 ± 2.88	16.01 ± 2.23	13.44 ± 2.31	10.12 ± 2.16	4.68/0.014	5.83/0.005	4.51/0.016
d. “开”期时间占觉醒期时间百分率(%)	对照组	87.70 ± 2.75	80.29 ± 2.66	83.05 ± 2.63	87.45 ± 2.51	3.00/0.036	3.05/0.034	3.19/0.030
	观察组	87.78 ± 2.59	83.99 ± 2.69	86.56 ± 2.40	89.88 ± 2.38	4.08/0.030	4.11/0.028	4.39/0.025
t_a 值		0.15	3.38	4.56	2.59			
P_a 值		0.930	0.011	0.008	0.024			
t_b 值		0.42	15.42	15.51	16.49			
P_b 值		0.560	0.007	0.006	0.005			
t_c 值		0.33	2.48	2.83	2.46			
P_c 值		0.640	0.030	0.019	0.033			
t_d 值		0.78	3.75	3.86	4.95			
P_d 值		0.290	0.024	0.022	0.012			

注:LSD- t_1/P_1 、 t_2/P_2 、 t_3/P_3 分别为 T_1 、 T_2 、 T_3 与 T_0 的比较; t_a/P_a 、 t_b/P_b 、 t_c/P_c 、 t_d/P_d 分别为 a、b、c、d 项的两组间比较。

表 2 两组患者各时间点 UPDRS II ~ IV 各量表评分比较 ($n = 66$, $\bar{x} \pm s$)

UPDRS	组别	T_0	T_1	T_2	T_3	LSD- t_1/P_1 值	LSD- t_2/P_2 值	LSD- t_3/P_3 值
a. II	对照组	32.74 ± 2.48	28.98 ± 2.52	24.36 ± 2.46	21.29 ± 2.13	2.98/0.032	3.24/0.031	3.32/0.030
	观察组	32.77 ± 2.49	25.61 ± 2.61	21.45 ± 2.32	18.02 ± 2.02	4.32/0.006	4.35/0.005	4.43/0.003
b. III	对照组	28.39 ± 2.33	24.56 ± 2.28	20.84 ± 2.26	17.61 ± 2.25	3.96/0.011	4.01/0.010	4.23/0.009
	观察组	28.37 ± 2.31	21.24 ± 2.25	17.75 ± 2.24	14.80 ± 2.26	5.03/0.025	5.06/0.023	5.27/0.018
c. IV	对照组	3.14 ± 0.05	3.08 ± 0.04	3.04 ± 0.05	2.98 ± 0.04	4.81/0.022	5.03/0.025	5.24/0.019
	观察组	3.15 ± 0.04	3.05 ± 0.05	2.94 ± 0.03	2.75 ± 0.05	4.21/0.012	4.32/0.006	4.40/0.004
t_a 值		0.96	2.58	3.23	3.28			
P_a 值		0.160	0.017	0.014	0.012			
t_b 值		0.87	4.86	4.69	4.80			
P_b 值		0.270	0.001	0.003	0.002			
t_c 值		0.69	3.58	3.42	3.14			
P_c 值		0.320	0.006	0.009	0.010			

注:LSD- t_1/P_1 、 t_2/P_2 、 t_3/P_3 分别为 T_1 、 T_2 、 T_3 与 T_0 的比较; t_a/P_a 、 t_b/P_b 、 t_c/P_c 分别为 a、b、c 项的两组间比较。

3 讨论

Rytary 缓释胶囊是左旋多巴及卡比多巴的缓释配方胶囊,左旋多巴属于芳香族氨基酸的一种^[9],卡比多巴属于一种芳香族氨基酸脱羧酶抑制剂,卡比多巴可对外周的左旋多巴脱羧产生抑制作用,从而促进更多的左旋多巴通过机体的血脑屏障进入大脑组织^[10]。Rytary 缓释胶囊可用于治疗脑炎后帕金森疾病及原发性帕金森病,前者可能与锰中毒及一氧化碳中毒有关^[11]。左旋多巴的吸收可因高热量、高脂肪食物的摄入而延迟 2 h,而 Rytary 缓释胶囊为口服胶囊,在服用期间并不会受到患者进食的影响^[12],具有一定的优势。Greig 等^[13]研究显示,将 381 例晚期帕金森病患者随机分为安慰剂组及 Rytary 组,治疗 30 周后,Rytary 组 UPDRS II ~ IV 各量表评分均明显优于安慰剂组;Kestenbaum 等^[14]研究显示,使用 Rytary 缓释胶囊治疗 393 例存在“开-关”现象的帕金森病患者,结果表明,经治疗后患者“关”期时间占觉醒期时间的百分率由 23.9% 降至 13.8%。本研究结果显示,Rytary 缓释胶囊观察组的平均每日“关”期时间、UPDRS II ~ IV 各量表评分、“关”期时间占觉醒期时间百分率均明显低于对照组,平均每日“开”期时间、“开”期时间占觉醒期时间百分率均明显高于对照组,与上述研究结果相符。安全性评价研究结果显示,两组患者的药物不良反应发生率比较差异无统计学意义,提示 Rytary 缓释胶囊能有效缓解原发性帕金森病的“开-关”症状,且不增加不良反应的发生率。

综上所述,Rytary 缓释胶囊能有效缓解左旋多巴治疗原发性帕金森病引发的“开-关”现象,临床疗效确切,不良反应少,具有重要的临床应用价值。

参考文献

[1] 梁波,黄磊,李雪莲,等. 帕金森病患者非运动症状波动的临床

特点[J]. 临床神经病学杂志,2015,28(3):188-191.

- [2] 张文,路宁维,杨焯,等. 雷沙吉兰联合左旋多巴治疗帕金森病的 Meta 分析[J]. 解放军药学报,2015,31(5):402-405.
- [3] 蒋雨平. 原发性帕金森病患者早期起始单用多巴胺受体激动剂治疗比起始单用左旋多巴明显减少异动症风险[J]. 中国临床神经科学,2014,22(3):325.
- [4] 李凤,陈明,马勋泰,等. 甲磺酸雷沙吉兰治疗原发性帕金森病的随机、双盲、安慰剂对照临床试验[J]. 第三军医大学学报,2014,36(7):696-699.
- [5] 甲磺酸雷沙吉兰可显著改善左旋多巴治疗原发性帕金森病的“开关”现象[J]. 第三军医大学学报,2014,36(10):1113.
- [6] 廖品君. 甲磺酸雷沙吉兰联合左旋多巴治疗运动症状有波动的原发性帕金森病的疗效观察[J]. 实用心脑血管病杂志,2014,22(9):78-79.
- [7] 赵杰,王润青. 帕金森病和原发性震颤嗅觉障碍研究[J]. 中国实用神经疾病杂志,2014,17(19):48-50.
- [8] 陈岚,李玫. 血管性帕金森综合症与原发性帕金森病的临床症状和 MRI 对比分析[J]. 现代预防医学,2011,38(18):3795-3796,3799.
- [9] 闻公灵,温昌明,王彦平,等. 左旋多巴联合恩他卡朋治疗帕金森病的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2016,32(14):1289-1292.
- [10] 赵文丽. Rytary 缓释胶囊获 FDA 批准用于帕金森病治疗[J]. 国际药学研究杂志,2015,42(2):182.
- [11] Silver DE, Troesch RM. Physicians' experience with RYTARY (carbidopa and levodopa) extended-release capsules in patients who have Parkinson disease[J]. Neurology, 2016, 86(14 Suppl 1):S25-S35.
- [12] Dhall R, Kreitzman DL. Advances in levodopa therapy for Parkinson disease: Review of RYTARY (carbidopa and levodopa) clinical efficacy and safety[J]. Neurology, 2016, 86(14 Suppl 1):S13-S24.
- [13] Greig SL, McKeage K. Carbidopa/Levodopa ER Capsules (Rytary[®], Numient[™]): A Review in Parkinson's Disease [J]. CNS Drugs, 2016, 30(1):79-90.
- [14] Kestenbaum M, Fahn S. Safety of IPX066, an extended release carbidopa-levodopa formulation, for the treatment of Parkinson's disease [J]. Expert Opin Drug Saf, 2015, 14(5):761-767.

收稿日期:2016-10-28 修回日期:2016-11-25 编辑:周永彬