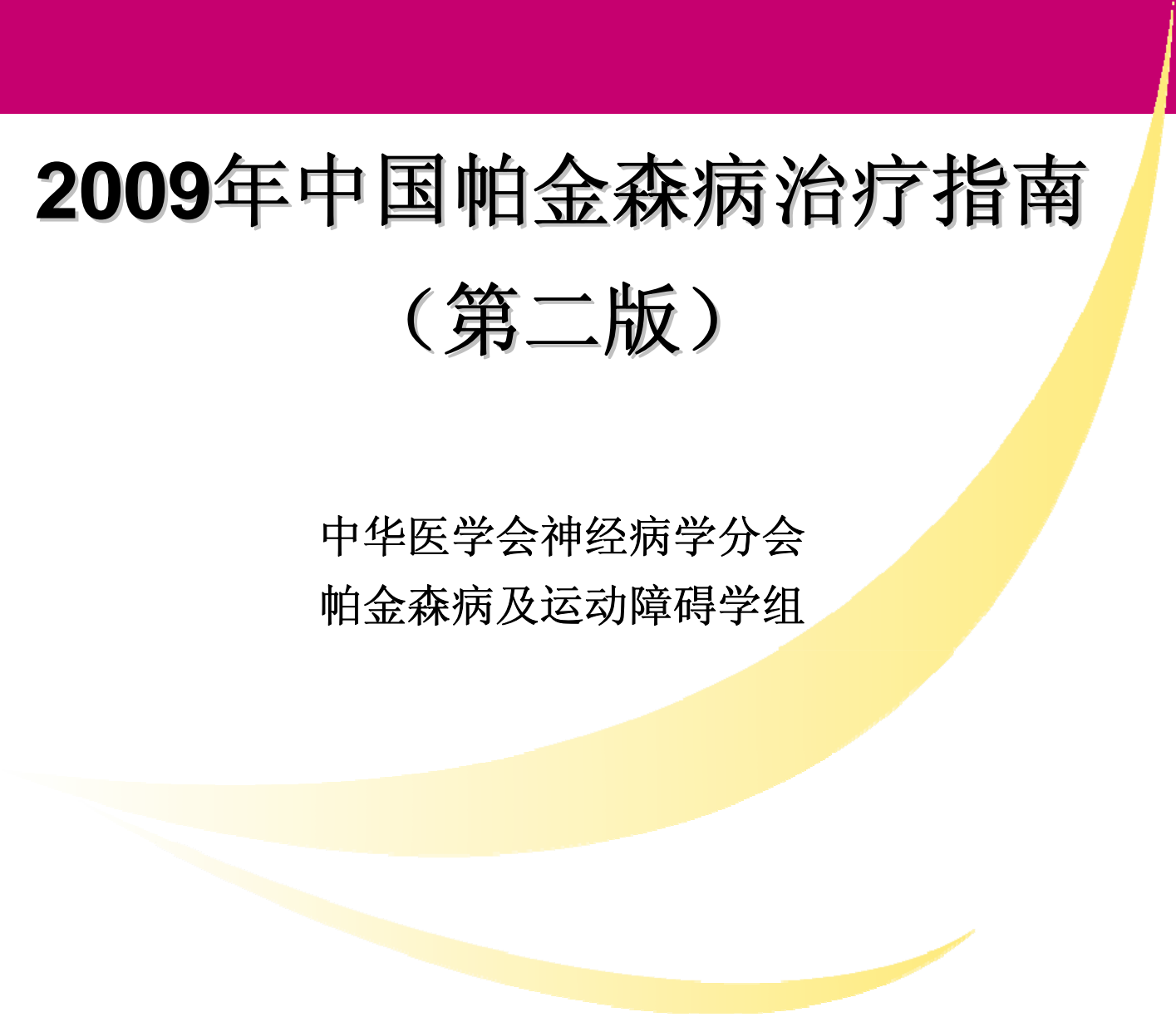




# 2009年中国帕金森病治疗指南 (第二版)

中华医学会神经病学分会  
帕金森病及运动障碍学组



## 主要内容

- 帕金森病及中国指南的发展历史背景
- 中国指南与EFNS指南的差异（疾病分期）
- PD的治疗原则
- 帕金森病的药物治疗有哪些常用药物，如何使用？
- 帕金森病的早期、中期、晚期治疗

## 主要内容

- 中国指南的历史背景
- 中国指南与EFNS指南的差异（疾病分期）
- PD的治疗原则
- 帕金森病的药物治疗有哪些常用药物，如何使用？
- 帕金森病的早期、中期、晚期治疗

## 帕金森病及中国指南历史

- 金元时代著名医学家张从正（公元1156—1228年）所著的《儒门亲事》中报道一例帕金森病患者。
- 1817年James Parkinson 报道6例并命名为 “shaking palsy” -震颤麻痹，距今已经192年
- 1998年中华医学会神经病学分会提出原发性帕金森病治疗建议
- 帕金森病及运动障碍学组在2006年制定了首部中国帕金森病治疗指南
- 帕金森病及运动障碍学组于2009年完成修改与补充，《中国帕金森病治疗指南（第二版）》发表在2009年5月的《中华神经科杂志》

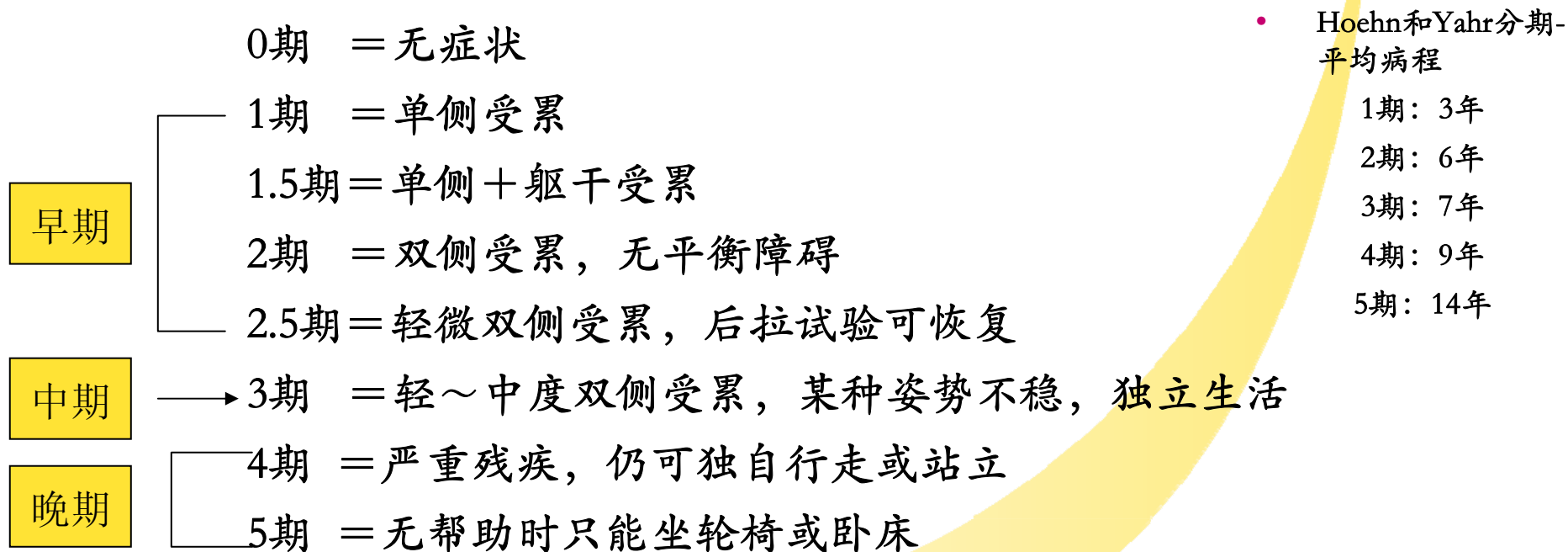
## 主要内容

- 中国指南的历史背景
- 中国指南与EFNS指南的差异（疾病分期）
- PD的治疗原则
- 帕金森病的药物治疗有哪些常用药物，如何使用？
- 帕金森病的早期、中期、晚期治疗

## 中国指南与EFNS指南的差异

差异点	EFNS指南	中国指南
立足点	临床大量循证证据的汇总分析	指导临床用药
总体感觉	PD百科全书 篇幅很长 PD专科，提供强有力的参考	临床医生的治疗用药手册 篇幅小，简洁明了 指导如何用药
整体结构	分为两部分 从疾病的早、晚期分别详细论述帕金森病的治疗	1、介绍疾病； 2、治疗原则 3、重点介绍早中晚期PD的药物治疗方案 4、简单介绍手术及其他治疗
疾病分期	早期：无并发症 晚期：有并发症	根据Hoehn-Yahr分期分级

# 帕金森病的分期（中国PD指南）

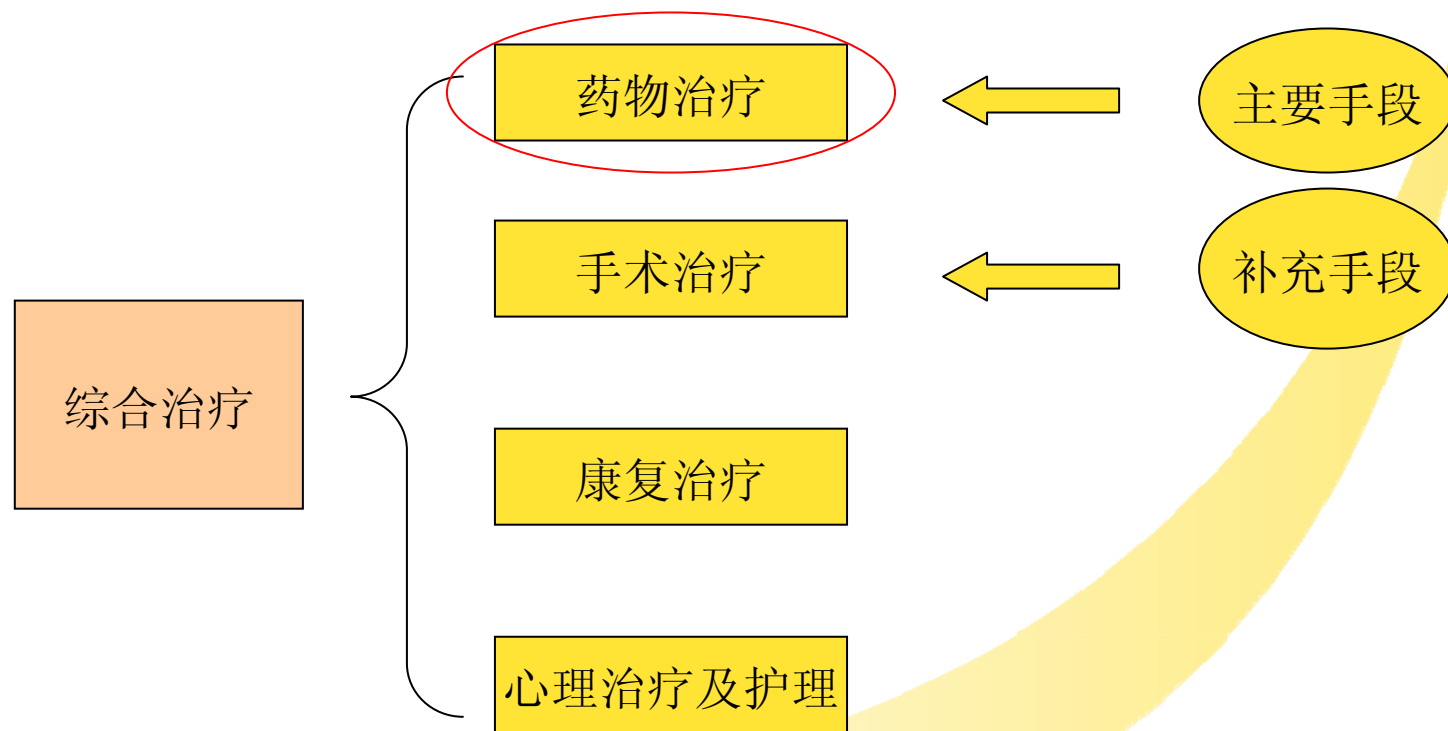


## 主要内容

- 帕金森病及中国指南的发展历史背景
- 中国指南与EFNS指南的差异（疾病分期）
- **PD的治疗原则**
- 帕金森病的药物治疗有哪些常用药物，如何使用？
- 帕金森病的早期、中期、晚期治疗

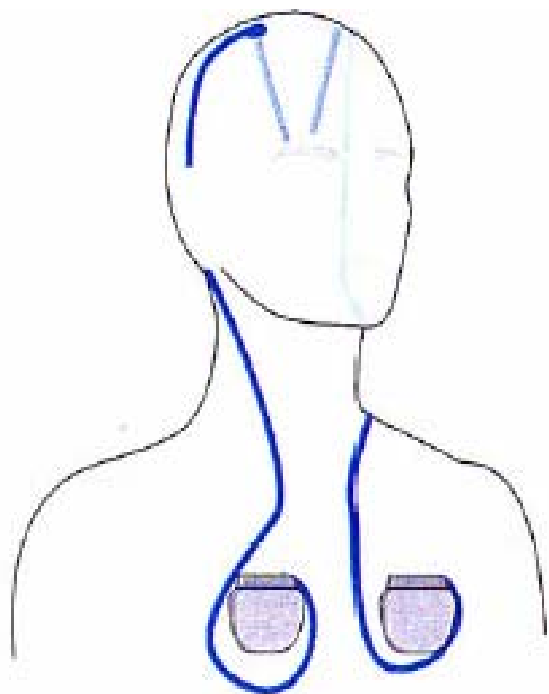


## 治疗原则——综合治疗



无论药物或手术都只能改善症状不能阻止病情的发展，更无法治愈。

## 深部电刺激 (DBS)



手术仅是改善症状，而不能根治疾病，术后仍需应用药物治疗，但可减少剂量。

对震颤、强直、运动迟缓和异动症的疗效最为显著。

但对躯体性中轴症状，如：姿势步态异常、平衡障碍无明显疗效。

对患者要求：手术前患者对左旋多巴的反应、年龄、病程

费用较高：手术20万，电池5万/7年

风险性：手术靶点苍白球内侧部(GPi)、丘脑腹中间核(VIM)、丘脑底核(STN)

## 治疗原则——用药原则

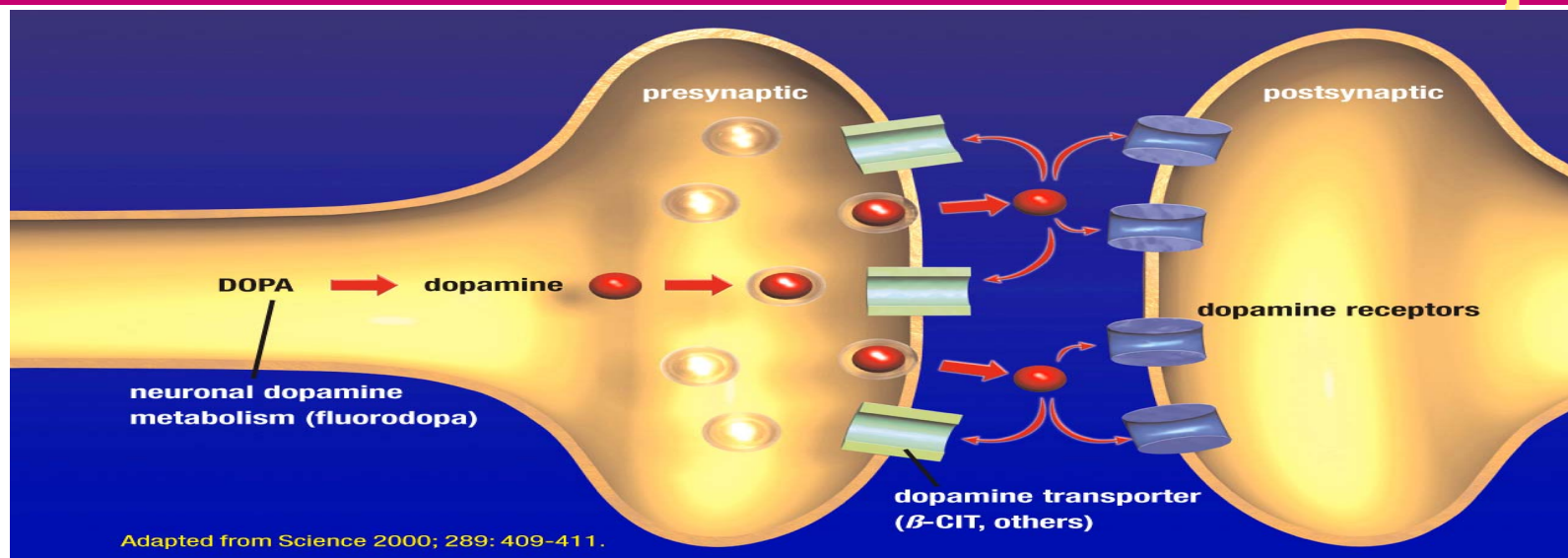
### 用药原则:

- 目标：有效改善症状，提高生活质量
- 坚持“剂量滴定”，“以最小剂量达到满意效果”
- 个体化用药：（考虑患者的病情、年龄、就业情况、经济能力等）
- 尽量减少药物的副作用和并发症
- 撤药原则：缓慢撤退，逐步减量至停药（尤其是左旋多巴，快速撤药会导致帕金森病撤药恶性综合症）

## 主要内容

- 帕金森病及中国指南的发展历史背景
- 中国指南与EFNS指南的差异（疾病分期）
- PD的治疗原则
- 帕金森病的药物治疗有哪些常用药物，如何使用？
- 帕金森病的早期、中期、晚期治疗

# 药物治疗策略



多巴胺神经元死亡 → 多巴胺递质的减少 → 多巴胺受体刺激的减少

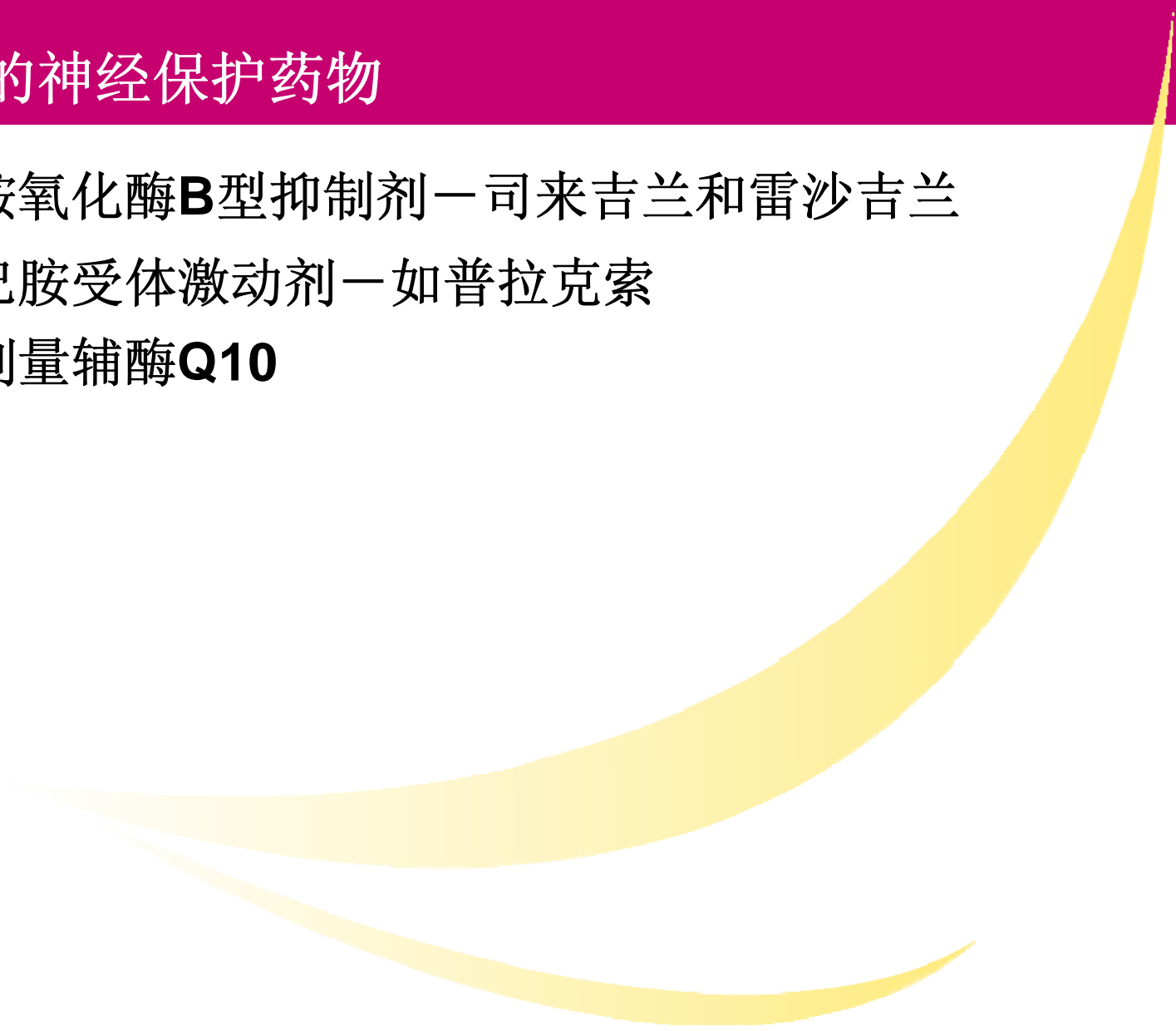
神经保护等

外源性补充

外源性受体激动剂

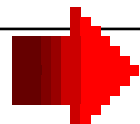
内源性增多

## 可能的神经保护药物

- 单胺氧化酶**B**型抑制剂—司来吉兰和雷沙吉兰
  - 多巴胺受体激动剂—如普拉克索
  - 大剂量辅酶**Q10**
- 
- The slide features a decorative graphic consisting of two thick, curved yellow lines that sweep across the bottom half of the page, starting from the left and curving towards the right.

## 帕金森病治疗的常用药物

药物/分类	名称	作用机制
<a href="#">左旋多巴</a>	美多巴； 息宁	转化为多巴胺
<a href="#">多巴胺受体激动剂</a>	溴隐亭； 协良行； 普拉克索 ； 吡 叻地尔； 克瑞帕； 罗匹尼罗	结合并激动多巴胺受体
<a href="#">儿茶氧位甲基转移酶抑制剂 (COMT-I)</a>	恩他卡朋	通过阻断左旋多巴的降解而提高多巴胺浓度
<a href="#">单胺氧化酶抑制剂 (MAO-I)</a>	司来吉兰	阻止多巴胺的降解
金刚烷胺	金刚烷胺	促进多巴胺释放； 阻断乙酰胆碱
抗胆碱能	安坦	阻断乙酰胆碱的作用



## 抗胆碱能药

- 主要有苯海索
- 用法：1-2mg，3次/天
- 主要适用于：有震颤的患者，无震颤的患者一般不用
- 禁忌症：尤其老年患者慎用，狭角型青光眼及前列腺肥大患者禁用



# 金刚烷胺

- 金刚烷胺
- 用法：50-100mg，2-3次/天，末次应在下午4时前服用。
- 主要适用于：对少动、强直、震颤均有效改善作用，对伴异动症患者可能有帮助。
- 禁忌症：肾功能不全、癫痫、严重胃溃疡、肝病患者慎用，哺乳期妇女禁用。

## 复方多巴胺制剂——美多巴；息宁

- 美多巴：左旋多巴和苄丝肼
- 息宁：左旋多巴和卡比多巴的控释片
- 初始剂量：**62.5--125mg,2-3次/天**，根据病情而渐增剂量至疗效满意和不出现副作用时的适宜剂量维持治疗，餐前**1小时**或餐后**1.5小时**服药。
- 禁忌症：活动性消化道溃疡者慎用，**狭角型青光眼、精神病患者禁用**
- 缺点：**3-5年蜜月期**后易出现运动并发症
- 对精神状态改变、步态障碍、姿位不稳等疗效不佳

## 长期应用左旋多巴后出现的运动并发症

并发症	描述
异动症	异常的、自发运动，如：颤搐、点头、急跳等，被认为与纹状体多巴胺过多有关
运动波动	
开-关现象	疾病症状无法得到平稳地控制，患者运动功能波动明显： <ul style="list-style-type: none"><li>● “开”时，左旋多巴能良好控制帕金森病症状</li><li>● “关”时，帕金森病症状很难控制，患者可能出现“冻结”、异常不自主运动、异动等。</li></ul>
剂末现象	一定剂量的左旋多巴疗效维持时间缩短： <ul style="list-style-type: none"><li>●服用一定剂量的左旋多巴，患者无法得到4个小时的良好控制，通常有效期仅为3小时或更短。</li></ul>



## 多巴胺受体激动剂

- 目前大多推崇非麦角类DR激动剂为首选药物，尤其用于年轻患者病和初期。因为这类**长半衰期制剂**能够避免对纹状体突触后膜产生脉冲样刺激，从而减少运动并发症的发生。
- 激动剂均应从小剂量开始，渐增剂量至获得满意疗效而不出现副作用为止。
- 非麦角类受体激动剂：
  - 普拉克索，罗匹尼罗，吡贝地尔，罗替戈汀，阿朴吗啡
- 麦角类受体激动剂：
  - 溴隐亭，培高利特，二氢麦角隐亭，卡麦角林，麦角乙脞



# 普拉克索是选择性多巴胺D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> 受体激动剂

受体	罗匹尼罗	普拉克索	培高利特	溴隐亭
多巴胺D1	无	无	中低	拮抗
多巴胺D2	中度	中度	高度	中低
多巴胺D3	中度	高度	中度	中低
肾上腺素 α 1	无	无	低度	高度
肾上腺素 α 2	无	低度	高度	高度
肾上腺素 β	无	无	无	无
5-HT1 和5-HT2	无	无	中度	中度

可能与异动症相关

与PD伴发的抑郁高度相关

# 多巴胺受体激动剂药代动力学参数比较



Boehringer  
Ingelheim

	罗匹尼罗	普拉克索	$\alpha$ -二氢麦角隐亭	培高利特	溴隐亭
绝对生物利用度(%)	>55	>90	2	<20	7
$t_{max}$ (h)	1.5	1-3	1.6	1-3	1.4
$t_{1/2}$ (h)	5 - 7	8-12	12	15-40 (30)	5 - 8
血浆蛋白结合率(%)	10-40	15	55	90	90 - 96
代谢	主要在肝脏内被细胞色素P450酶CYP1A2代谢	肝脏代谢有限, 和CYP450没有相互作用	主要参与肝脏代谢	主要参与肝脏代谢	主要参与肝脏代谢
清除	主要由尿排出	主要以原形从肾脏排泄	主要经肝脏清除	主要以代谢产物由尿排出	代谢产物约95%经胆汁排出

# 普拉克索简要处方信息

- 适应症：
  - 特发性帕金森病的体征和症状，**单独**或与左旋多巴联合治疗
- 规格/价格：

规格	零售价
0.25mg X 30片	RMB 249
1.0mg X 30片	RMB 691

# 普拉克索简要处方信息

- **用法用量:**
- 药片用水口服，可伴随食物或不伴随食物服用。每天的剂量平均分三次服用。
- 初次治疗：开始每天服用的剂量是0.375mg，然后每5~7天逐步增加剂量。若患者未出现不可耐受的副作用，剂量应逐步增加以达到可产生最大疗效剂量
- 维持剂量：0.375-4.5mg/天；最大剂量：4.5mg/天

森福罗剂量递增表		
周	剂量 (mg)	每天总剂量 (mg)
1	3×0.125	0.375
2	3×0.25	0.75
3	3×0.5	1.5

中国指南推荐有效剂量：**0.5-0.75mg Tid**




## 多巴胺受体激动剂——吡贝地尔缓释片

- 泰舒达（吡贝地尔缓释片）
- 使用剂量：
- 初始剂量50mg，每日1次
- 易产生副作用患者可改为25mg，每日2次，第2周增至50mg，每日2次
- 有效剂量150mg/天，分3次口服
- 最大不超过250mg/天



## 多巴胺受体激动剂——等效剂量转换

- 1mg普拉克索
  - 100mg吡贝地尔
  - 10mg溴隐亭
  - 60mg二氢麦角隐亭
  - 1mg培高利特
- 
- A decorative graphic consisting of two thick, curved yellow lines that sweep from the bottom left towards the top right, framing the text area.

## 儿茶氧位甲基转移酶抑制剂（COMT-抑制剂）

- 恩托卡朋
- 用法：每次100-200mg，服用次数与左旋多巴相同，若每日服用复方左旋多巴次数较多，也可少于复方左旋多巴的服用次数。
- 恩托卡朋需与复方左旋多巴同服，单用无效。
- 副作用：腹泻、头痛、多汗、口干、氨基转移酶升高、腹痛、尿色变黄等。有可能导致肝功能损害，需严密监测肝功能，

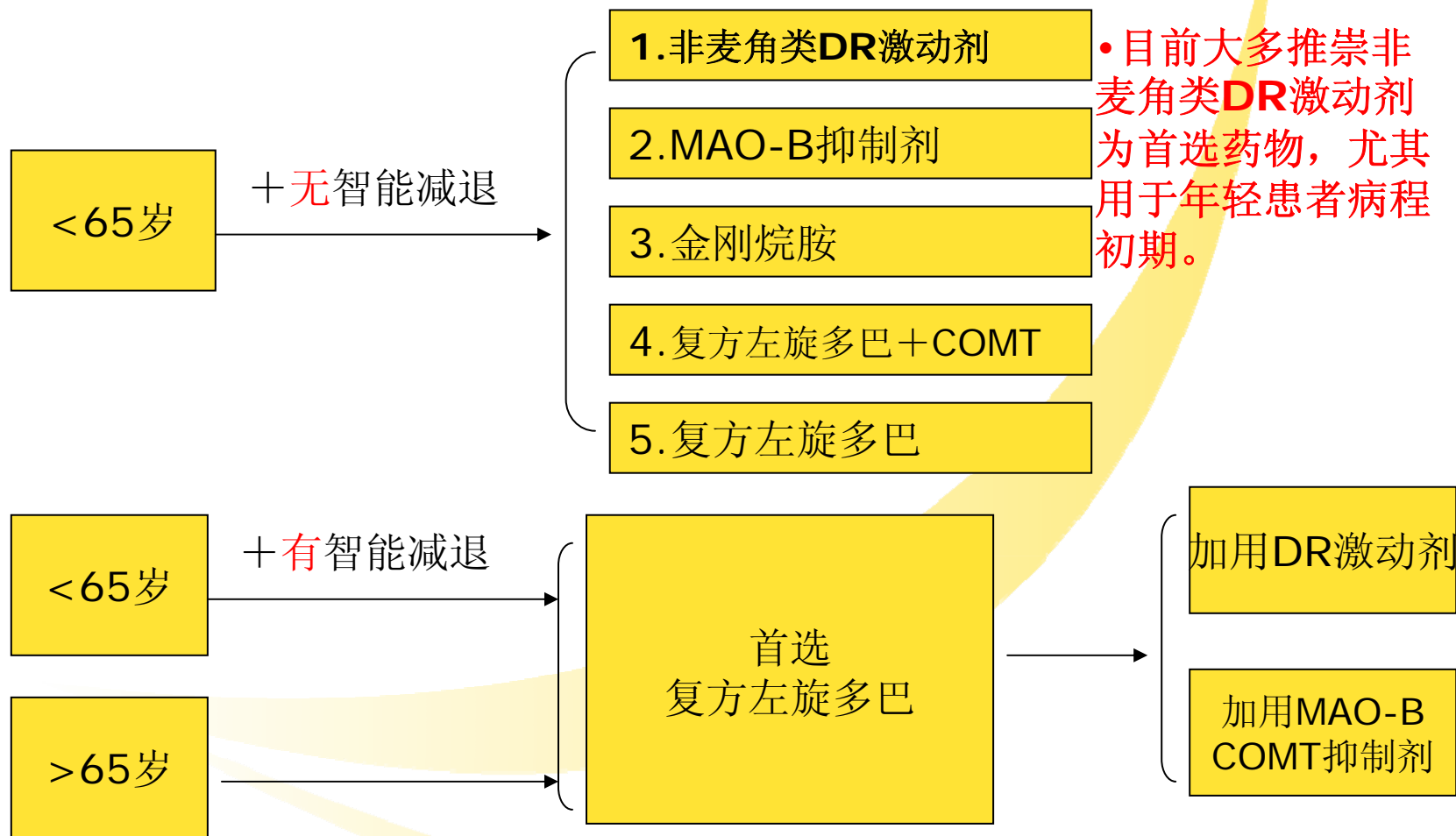
## B型单胺氧化酶抑制剂

- 司来吉兰 (Selegiline Hydrochloride )
  - 用法：2.5-5.0mg, 每日2次，应早、中午服用
  - 注意事项：勿在傍晚或晚上使用以免引起失眠，或与维生素E2000IU合用；
  - 司来吉兰口腔黏膜崩解剂的吸收、作用、安全性均好于司来吉兰标准片，用法为：1.25-2.5mg/d，目前国内未上市
- 雷沙吉兰
  - 中国未上市
  - 用法：1mg，每日1次，早晨服用。
- 单胺氧化酶抑制剂，胃溃疡者慎用，禁与SSRI合用。

## 主要内容

- 帕金森病及中国指南的发展历史背景
- 中国指南与EFNS指南的差异（疾病分期）
- PD的治疗原则
- 帕金森病的药物治疗有哪些常用药物，如何使用？
- 帕金森病的早期、中期、晚期治疗

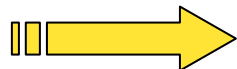
# 早期帕金森病患者的治疗——首选药物



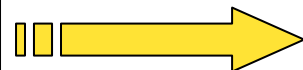
# 中期帕金森病患者的治疗

早期用药

**DR**激动剂  
MAO-B  
金刚烷胺  
抗胆碱药物



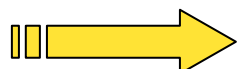
症状改善  
不明显



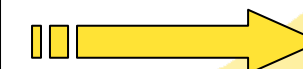
中期用药

添加左旋多巴

低剂量  
复方左旋多巴



症状改善  
不明显



增加左旋多巴剂量  
添加**DR**激动剂  
添加MAO-B  
添加金刚烷胺  
添加COMT

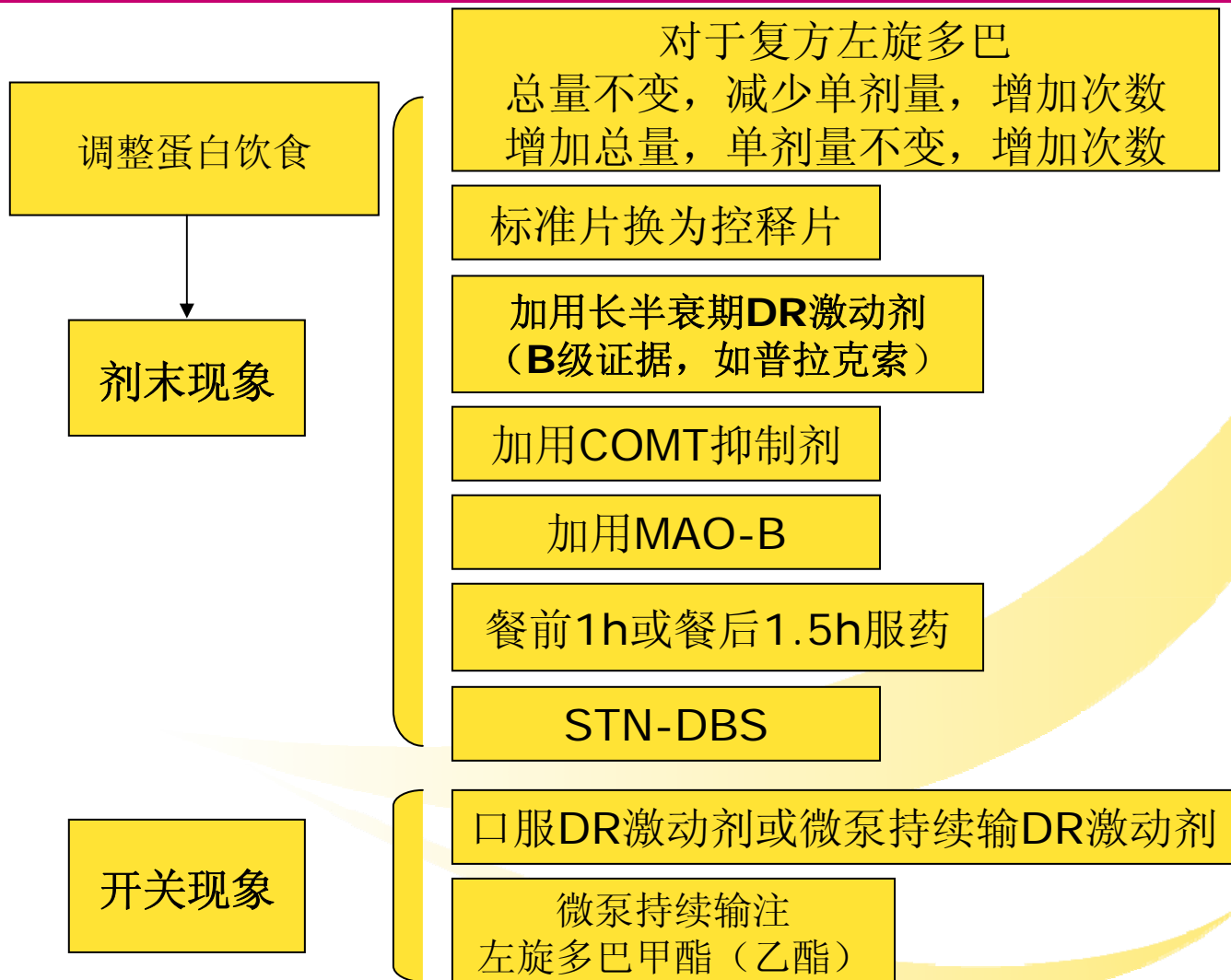
## 晚期帕金森病患者的治疗

- 晚期临床表现复杂，治疗困难。
- 应该在治疗初期就考虑长远的治疗效果。
- **2006EFNS**帕金森病指南：单独应用普拉克索同样可以有效控制早期PD患者的症状，且运动并发症发生率低于左旋多巴（A级证据）
- **2006EFNS**帕金森病指南：年轻的帕金森病人更容易发生左旋多巴诱导的运动并发症，起始治疗推荐单独应用多巴胺受体激动剂（良好的临床经验）
- 一方面要力求改善运动症状，另一方面处理一些可能产生的运动并发症和非运动症状。





# 运动并发症——剂末现象和开关现象



# 异动症（剂峰异动症、双相异动症、肌张力障碍）

剂峰异动症

减少每次  
左旋多巴剂量

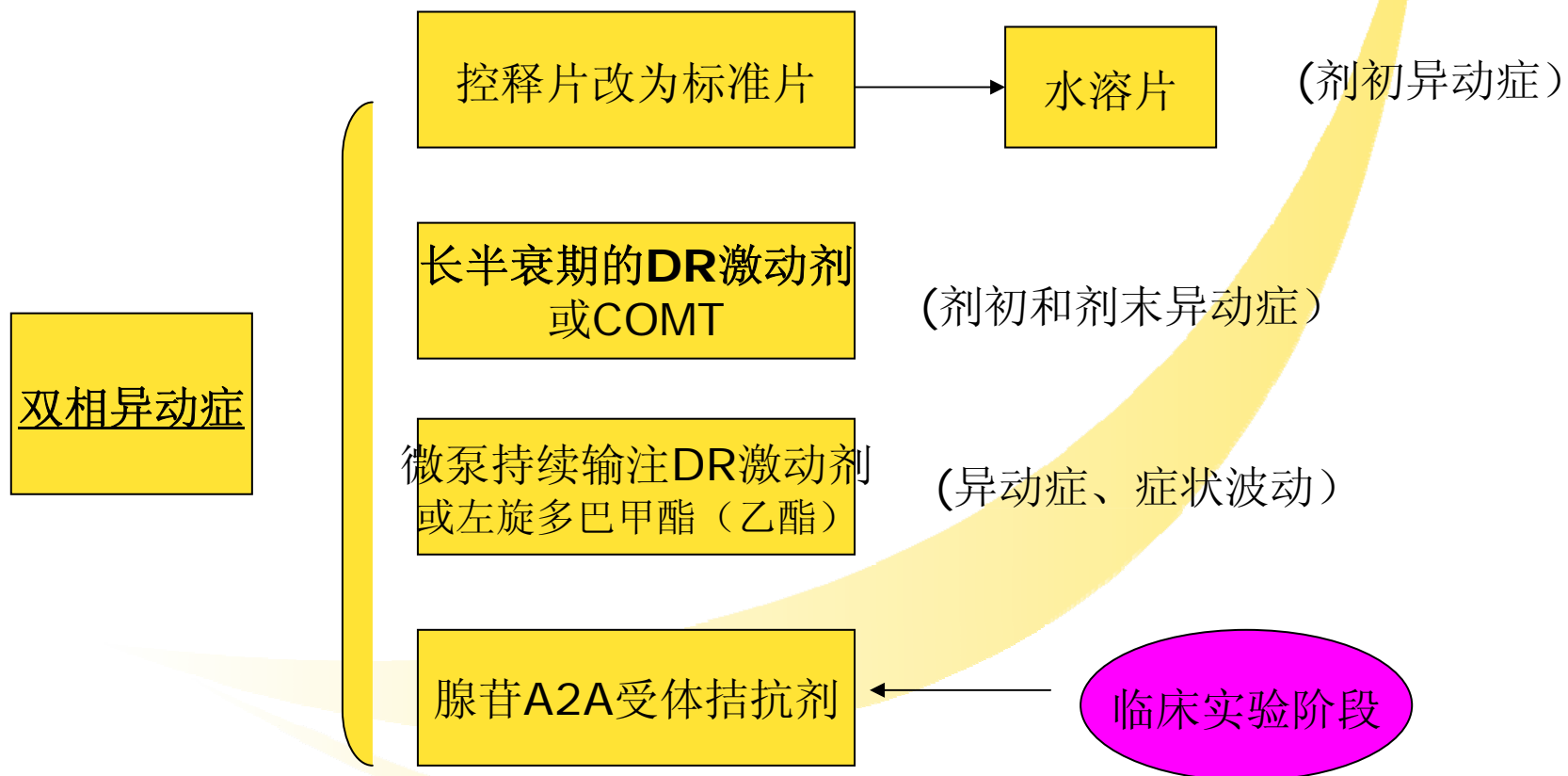
减少左旋多巴剂量

同时加用**DR**激动剂  
或COMT

加用金刚烷胺

控释片改标准片

# 异动症（剂峰异动症、双相异动症、肌张力障碍）



# 异动症（剂峰异动症、双相异动症、肌张力障碍）

## 晨起肌张力障碍：

- 睡前服用复方左旋多巴控释片
- 睡前服用长效的多巴胺受体激动剂
- 起床前服用左旋多巴标准片或水溶片
  
- 开期肌张力障碍治疗同剂峰异动症。

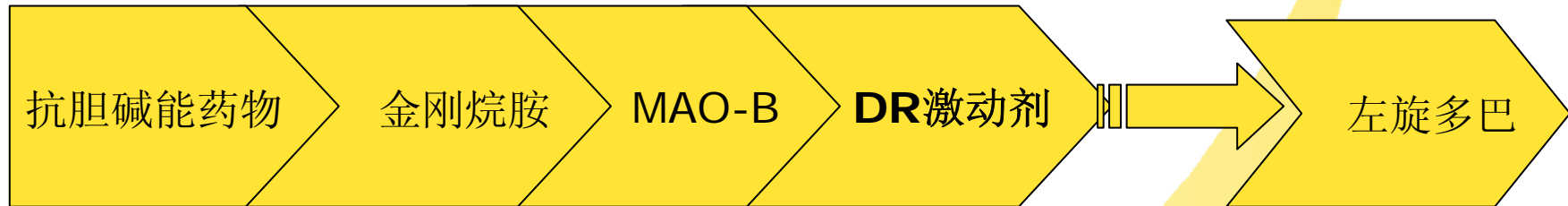
## 姿势步态障碍治疗

- 摔跤的最常见原因，易在转换体位时发生
- 缺乏有效措施治疗。
- 物理方法：主动调整重心、踏步行走、大步走、听口令、听音乐、拍拍子行走、跨越物体行走（真实或假想的物体）可能有益

## 非运动症状的治疗

- 精神障碍:

首先考虑依次逐渐减量或依次停药



- 认知障碍和痴呆  
石杉碱甲、多奈哌齐、利伐斯明、加兰她敏
- 幻觉和谵妄  
氯氮平、喹硫平
- 抑郁  
抗抑郁药物: SSRI、SNRI  
指南中明确指出:  
**DR激动剂**, 尤其是普拉克索, 既改善运动症状, 又改善抑郁
- 易激惹状态  
劳拉西泮和地西泮

## 非运动症状的治疗

- 自主神经功能障碍
- 便秘：多喝水，高纤维的食物，停抗胆碱药物，其他：乳果糖，大黄苏打片，番泻叶
- 尿急、尿频、急迫性尿失禁：应用外周抗胆碱药物，奥昔布宁，溴胺丙太林，莨菪碱
- 尿潴留：清洁导尿。前列腺增生引起，可手术治疗。逼尿肌无力：胆碱能药物（可以加重PD症状）
- 体位性低血压：增加盐和水的摄入，睡眠时抬高头位，可以穿弹力裤，不要快速从卧位起来； $\alpha$ -肾上腺素能激动剂米多君

# 非运动症状的治疗

- 睡眠障碍

主要包括失眠(insomnia)、  
不宁腿综合征(RLS)、  
周期性肢动症(PLMS)

