

指南论坛

帕金森病非运动症状治疗国际指南解读和比较

李鑫,冯涛

文章编号:1005-2194(2011)11-0838-03 中图分类号:S853.54 文献标志码:A

摘要:欧洲神经病协会联盟在2011年推出了《欧洲神经病治疗手册》。该指南依据最新循证医学证据进一步提出了晚期帕金森病治疗方法,为晚期帕金森病的治疗提供了更多选择。指南涉及运动系统症状治疗及非运动系统症状治疗,尤其对以往认识比较欠缺的非运动系统症状的治疗进行了详细的阐述,并对神经精神症状、睡眠障碍、自主神经功能障碍、胃肠道功能障碍及感觉异常等症状一一提出了相关建议。

关键词:帕金森病;非运动症状

European guidelines on the treatment of non-motor symptoms of Parkinson's disease: Interpretation and comparison with past editions. LI Xin, FENG Tao. Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Summary: In 2011, European Federation of Neurological Societies released the "European Handbook of Neurological Management". This guideline goes further to propose the treatment strategies of late-stage Parkinson's disease based on the latest evidence-based data, and hence more treatment options for patients with this condition. The guideline shed light on management for motor and non-motor symptoms, with emphasis on the latter which has not been fully understood until recently. In addition, recommendations were given on neuropsychiatric complications, sleep disorders, autonomic dysfunction, gastrointestinal dysfunction, and paresthesia.

Keywords: Parkinson's disease; nonmotor complications



冯涛,首都医科大学附属北京天坛医院神经内科主任医师、教授、硕士生导师。兼任中华医学会神经病学分会帕金森和运动障碍疾病学组委员,北京帕金森和运动障碍疾病学组副组长。入选北京市卫生系统高层次人才培养计划。曾获得省部级科技进步奖等5项

奖项。在国内外发表中英文论著九十余篇。兼任《中国实用内科杂志》等4本中国科技核心期刊编委。

帕金森病(PD)又称震颤麻痹,是锥体外系功能紊乱引起的一种慢性神经系统变性疾病。PD循证的主要症状为静止性震颤、肌强直及运动迟缓,并具有单侧起病、症状缓慢、逐渐进展的特点,导致患者生活能力下降,很大程度上影响着患者的生存质量。为了让PD的循证治疗更加科学化、合理化、规范化,欧洲神经病协会联盟在2011年发表了《欧洲神经病治疗手册》。该指南结合了国际上最新的循证医学证据,在旧的指南基础上进一步提出了晚期PD循

证治疗建议。

晚期PD循证治疗重点在于运动症状与非运动症状,PD的非运动症状包括神经精神症状,如抑郁、焦虑、淡漠、认知功能障碍;睡眠障碍,如失眠、周期性下肢活动、不宁腿综合征、静坐不能、快动眼睡眠行为障碍;自主神经功能障碍,如泌尿系统功能紊乱、勃起障碍;胃肠道功能障碍;感觉异常,如疼痛^[1]。这些症状可能比运动症状更加突出或早于运动症状出现,给患者的生存质量带来很大影响。本文旨在介绍新版指南中针对非运动症状的治疗建议,并对比美国神经学会(AAN)指南及英国国家健康与临床优化研究所(NICE)指南。

PD中痴呆的患病率为30%~40%,累计发生率高达80%。PD相关痴呆发生的最高风险因素是患者年龄,而非疾病持续时间^[2]。2006版AAN指南推荐用药是“多奈哌齐(B级推荐)和利斯的明(B级推荐)”^[3]。2011版欧洲神经病协会联盟(EFNS)指南提出的建议是“终止使用潜在加重认知障碍的药物,加服胆碱酯酶抑制剂”。由于他克林具有肝毒性,EFNS指南中不推荐使用。此外,药物在疗效反应和副反应上可能有个体差异,所以指南中强调“当一种药物无效时,可以尝试另一种药物”^[2]。Leroi等^[4]对25例患者进行了为期22周的随机对照研究,证实长期应用美金刚可以稳定改善痴呆症状,且耐受性很好,因此

作者单位:首都医科大学附属北京天坛医院神经内科,北京100050

电子信箱:bingxin007@sina.com

2011版EFNS指南建议“如果患者不能耐受胆碱酯酶抑制剂的不良反应或胆碱酯酶抑制剂无效,可以加服或用美金刚替代”^[2]。

精神病是PD最致残的非运动并发症之一,对此2011版EFNS指南指出“首先要控制诱发因子,如治疗感染和代谢紊乱,纠正水、电解质平衡,治疗睡眠障碍;减少多药合用,如抗胆碱能抗抑郁药物、抗焦虑、镇静药物;减少抗PD循证药物,减药或停药,顺序应为抗胆碱能药物、金刚烷胺、多巴胺受体激动剂、单胺氧化酶B(MAO-B)和儿茶酚氧位甲基转移酶(COMT)抑制剂,最终,减少左旋多巴”。需要注意的是,停止抗PD循证药物可能引起症状恶化,所以应该权衡利弊,谨慎减药或停药。此外,多巴胺受体激动剂比左旋多巴引起精神病的风险更大^[2]。2006版AAN指南推荐用药为“氯氮平(B级推荐)、喹硫平(C级推荐)”,而不推荐“奥氮平”常规应用^[3]。2011版EFNS指南中建议“加服非典型抗精神病药物,应注意氯氮平的血液学副反应,并进行血液学监测,应用喹硫平可能有效,其不需要监测血液指标;加服胆碱酯酶抑制剂,如利斯的明(B级推荐)、多奈哌齐(C级推荐)”,该指南不推荐使用奥氮平、利培酮和阿立哌唑。由于典型的抗精神病药物(如吩噻嗪类,苯丁酮类)会加重帕金森症状,所以指南认为也不应使用^[2]。NICE指南认为“如果患者可以很好的耐受轻度的精神失常,可以不必积极治疗”,这一点,EFNS新版指南没有涉及^[5]。

抑郁是常见的PD晚期症状之一,其发生率众说纷纭。Reijnders等^[6]研究发现,PD患者中严重抑郁障碍的平均发生率为17%,精神抑郁症的发生率13%,而较轻的抑郁发生率更高,占PD患者的22%。治疗PD相关抑郁,2006年版AAN指南推荐使用阿米替林(C级推荐)^[3]。2011版EFNS指南建议“优选抗震颤麻痹治疗”^[2]。目前,对于如何优选抗震颤麻痹的治疗,缺乏针对PD患者抑郁症状的左旋多巴疗效研究,而一个涵盖7个随机对照试验的Meta分析显示,将普拉克索应用于无严重抑郁症状的PD患者,可以改善情绪和激发性症状^[7]。2011版EFNS指南还建议“应用三环类抗抑郁药,其具有抗胆碱能效果,是严重抑郁的常规治疗方法;此外可选用选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs),它比三环类抗抑郁药物出现的副反应少”。2011版EFNS指南不推荐新抗抑郁疗法(米氮平、瑞波西汀、文拉法辛)^[2]。

作为PD的非运动症状之一,直立性低血压的存在可能增加多系统萎缩的风险^[8]。在一个涉及17例PD患者的对照研究中,多潘立酮和氟氢可的松均可改善自主功能评分,其中多潘立酮改善的更多^[9]。另一个小型研究发现口服和静脉注射吡哆美辛可以显著改善直立性低血压,但2010版AAN指南认为这都不足以支持或反对将它们用于直立性低血压的治疗^[10-11]。相比之下,2011版EFNS指南对治疗直立性低血压作出了具体建议“避免暴饮暴食、饮酒、夜间喝咖啡、暴露在温暖环境中、容量不足和使用已知

的导致直立性低血压的药物;在出现症状性直立性低血压时增加盐的摄入(每餐1g);抬高床头(30°~40°)(可能有效)、应用弹力袜、腹带、增加锻炼、少食多餐;药物可以选择米多君(A级推荐)或者氟氢可的松(可能有效)”^[2]。

逼尿肌过度活跃在PD患者中常见,患者常主诉尿急,这是由膀胱中不足负荷量的尿液引起,因多巴胺刺激加重^[1]。针对泌尿系统症状,2011版EFNS指南中给出了详细建议:第一,突然出现症状,首先除外泌尿系感染;第二,当以尿频和多尿为主时,除外糖尿病的可能性;第三,如果是夜尿为主,晚6点后减少液体摄入;第四,床头向上倾以减少尿液形成;第五,最佳化晚间多巴胺能治疗;第六,如果主要问题是尿流梗阻,可以考虑注射阿扑吗啡;第七,使用抗胆碱能药物,其中,优先选择不通过血脑屏障的药物,推荐曲司氯胺(10~20mg,每日2~3次)、托特罗定(2mg,每日2次)、奥昔布宁(2.5~5.0mg,每日2次);第八,试点试验中向逼尿肌过度活跃的PD患者逼尿肌内注射a型肉毒杆菌毒素,改善了临床症状,并有尿动力学改变。此外,应参考泌尿专科医生意见^[2]。一个III类研究中,将阿扑吗啡用于治疗10例PD患者,改善了排泄效率、提高了平均和最大尿流率,另2个IV类研究发现深部脑刺激可改善膀胱容积,对此,2010版AAN指南中的结论是“阿扑吗啡或深部脑刺激治疗尿失禁的证据不足”^[11]。

关于治疗PD中吞咽障碍的研究有限,而且许多研究存在方法学问题,NICE指南仅提出了经验性建议:早期寻求语言治疗专家的帮助、吞咽建议,如果需要的话还应行器械检查;行电视透视检查排除安静误吞;可以考虑肠饲(短期鼻胃管灌食或长期肠饲系统(经皮内镜胃造瘘)^[5]。2011版欧洲指南的建议除上述内容,还包括“优先考虑使运动症状治疗最佳化;左旋多巴和阿扑吗啡至少可以改善一部分患者的吞咽困难”^[2]。关于外科治疗,NICE指南提到环咽肌切开术有效,但同时危害也较多^[5]。2011版EFNS指南认为对外科治疗、康复治疗和肉毒素治疗的经验仍非常有限,因而不做推广^[2]。

对于2006年版AAN指南和2010版AAN指南都未涉及的胃功能障碍治疗,2011年版EFNS指南的经验性建议:应用多潘立酮加速胃排空;使用不经肠道的治疗方法;对胃肌轻瘫的患者行内镜下皮胃造口术。如果患者出现恶心呕吐,2011年版EFNS指南建议应用多潘立酮,昂丹司琼可作为二线药物,指南还强调“避免使用甲氧氯普胺、桂利嗪和丙氯拉嗪”^[2]。

便秘是PD特征的非运动症状。研究发现,PD患者的中枢和结肠的多巴胺能神经元严重缺少^[1]。2010版AAN指南中建议应用等渗的聚乙二醇(C级推荐),应用肉毒毒素治疗的证据尚不足^[11]。2011版EFNS指南中同样推荐了聚乙二醇(A级推荐),同时还提到给予蚕草(B级推荐)以及一些经验性方法,如停用抗胆碱能药、增加液体和纤维素的摄入、增加体力活动及短期使用刺激性泻药^[2]。

勃起障碍与神经元变性相关,也是常见的PD非运动

症状^[1]。一个 II 类研究证实 50 mg 的枸橼酸西地那非可使男性在性生活中达到并维持勃起,同时血压变化非常小。因此 2010 年 AAN 指南推荐应用枸橼酸西地那非(C 级推荐)^[11]。2011 年 EFNS 指南同样推荐了西地那非(B 级推荐)此外,还可以选用他达拉非或伐地那非,有些患者可以使用阿扑吗啡皮下注射或静脉注射罂粟碱或前列地尔,但这些都是经验性推荐^[2]。

临床上 PD 患者明显的睡眠障碍非常常见。据估计,60%~90% 的患者有睡眠问题。这些疾病可以被分为夜间睡眠问题(失眠)、日间睡眠问题和特殊的夜间运动问题^[2]。2011 年 EFNS 指南对快动眼睡眠行为障碍建议:应用防止睡眠相关损伤的保护措施(卧室防护设备);减少或停止抗抑郁药,主要是选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂;睡眠时间加服氯硝西泮(C 级推荐)^[2]。而 2010 版 AAN 指南作者认为证据不足,只是提出临床治疗中通常应用的药物为抗癫痫药氯硝西泮和褪黑激素^[11]。

针对日间嗜睡的问题,2010 年版 AAN 指南推荐“应用药物莫达非尼(A 级推荐)”,至于患者能否从事开车类活动,证据不足,未予建议^[11]。3 个小型 II 类短期空白对照随机双盲试验评估了莫达非尼对 PD 患者日间睡眠的作用,两个具有交叉设计的试验发现日间嗜睡有轻度改善,而平行的试验中莫达非尼并未对日间嗜睡产生明显改善^[2]。2011 年 EFNS 指南除了推荐莫达非尼(B 级推荐),还经验性建议“评估夜间睡眠障碍、优化夜间睡眠、不要开车、减少或停止其他情况使用的镇静剂、减少多巴胺能药物、换用其他多巴胺受体激动剂、加用其他促清醒药物如哌醋甲酯”^[2]。

2010 年版 AAN 指南单独提出了对睡眠中周期性下肢运动的治疗建议:应用左旋多巴或卡比多巴(B 级推荐)。这是基于一个 I 类试验,在此试验中,睡前服用左旋多巴或卡比多巴可以使自发活动频率由每晚 43 次减少为每晚 28~33 次^[11]。2011 年版 EFNS 指南对睡眠问题的治疗建议包括:睡前加服 1 次标准或缓释的左旋多巴(B 级推荐);对有运动波动的晚期 PD 患者经皮给予罗替高汀、普拉克索和罗匹尼罗,以改善睡眠质量(A 级推荐);STN 刺激可以改善晚期 PD 患者除夜间运动症状之外的睡眠障碍^[2]。

综上所述,与以往指南相比,2011 年 EFNS 指南在 PD 循证非运动症状的治疗上给出了更加细致、全面的建议,使今后 PD 循证的治疗选择更加丰富,但是客观来说,非运动症状的治疗多基于经验,仍然缺乏足够的研究证据,所以未来几年需更多研究者着眼于非运动症状治疗的研究。需要注意的是,新版 EFNS 指南给出了大量 PD 循证的治疗建

议,然而,这些措施仍然只能缓解患者的症状,提高患者的生存质量,却不能从根本上阻止或逆转病情进展,对于 PD 循证的治疗仍然任重而道远。

参考文献

- [1] Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment [J]. *Lancet Neurol* 2009; 8(5): 464-474.
- [2] Oertel WH, Berardelli A, Bloem BR, et al. *European Handbook of neurological [M]. Management Blackwell publishing Ltd.* 2011: 237-267.
- [3] Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, et al. Practice Parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology [J]. *Neurology* 2006; 66(7): 996-1002.
- [4] Leroi I, Overshott R, Byrne EJ, et al. Randomized controlled trial of memantine in dementia associated with Parkinson's disease [J]. *Mov Disord* 2009; 24(8): 1217-1221.
- [5] Stewart DA. NICE guideline for Parkinson's disease [J]. *Age and Ageing* 2007; 36(3): 240-242.
- [6] Reijnders JS, Eht U, Weber WE, et al. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord* 2008; 23(2): 183-189.
- [7] Leentjens AF, Koester J, Fruh B, et al. The effect of pramipexole on mood and motivational symptoms in Parkinson's disease: a meta-analysis of placebo-controlled studies [J]. *Clin Ther* 2009; 31(1): 89-98.
- [8] Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009) [J]. *Neurology*, 2009; 72(21 Suppl 4): S1-S136.
- [9] Schoffer KL, Henderson RD, O'Malley K, et al. Nonpharmacological treatment, fludrocortisone, and domperidone for orthostatic hypotension in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord* 2007; 22(11): 1543-1549.
- [10] Abate G, Polimeni RM, Cuccurullo F, et al. Effects of indomethacin on postural hypotension in Parkinsonism [J]. *Br Med J* 1979; 2(6203): 1466-1468.
- [11] Zesiewicz TA, Sullivan KL, Arnulf L, et al. Practice Parameter: treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology [J]. *Neurology* 2010; 74(11): 924-931.

2011-08-26 收稿 本文编辑:刘瑾