

卡左双多巴控释片联合多巴丝肼治疗帕金森病的疗效观察

余小云

眉山市人民医院 神经内科, 四川 眉山 620010

摘要: **目的** 探讨卡左双多巴控释片联合多巴丝肼片治疗帕金森病的临床疗效。**方法** 选取2014年1月—2016年1月眉山市人民医院收治的帕金森患者123例为研究对象,所有患者随机分为对照组(59例)和治疗组(64例)。对照组口服多巴丝肼片,初始剂量为0.125 g/次,3次/d,服用1周后,根据个人病情逐渐增加治疗量至最大剂量,并维持最大剂量不超过1.5 g/d(至少分3次服用)。治疗组在对照组基础上口服卡左双多巴缓释片,125 mg/次,1次/12 h。两组患者均连续治疗12个月。观察两组的临床疗效,比较两组的帕金森病综合评分量表(UPDRS)评分、简易智力状态检查量表(MMSE)评分和蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为71.19%、84.38%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组UPDRS各级评分均显著下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组UPDRS评分明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组MMSE评分、MoCA评分均显著升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标明显高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 卡左双多巴控释片联合多巴丝肼片治疗帕金森病具有较好的临床疗效,可改善患者认知功能,安全性较好,具有一定临床推广应用价值。

关键词: 卡左双多巴缓释片;多巴丝肼片;帕金森病;UPDRS评分;MMSE评分;MoCA评分

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)05-1225-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.05.049

Clinical observation of Carbidopa and Levodopa Sustained-release Tablets combined with levodopa and benserazide in treatment of Parkinson's disease

SHE Xiao-yun

Department of Neurology, Meishan City People's Hospital, Meishan 620010, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Carbidopa and Levodopa Sustained-release Tablets combined with Levodopa and Benserazide Hydrochloride Tablets in treatment of Parkinson's disease. **Methods** Patients (123 cases) with Parkinson's disease in Meishan City People's Hospital from January 2014 to January 2016 were randomly divided into the control group (59 cases) and the treatment group (64 cases). Patients in the control group were *po* administered with Levodopa and Benserazide Hydrochloride Tablets, starting dosage 0.125 g/time, three times daily, after 1 week, gradually increased the amount of treatment to the maximum dose and maintained the maximum dose of not more than 1.5 g/d (at least 3 times) according to the individual's condition. Patients in the treatment group were *po* administered with Carbidopa and Levodopa Sustained-release Tablets on the basis of the control group, 125 mg/time, 1 time/12 h. Patients in two groups were treated for 12 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and UPDRS scores, MMSE scores, and MoCA scores in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 71.19% and 84.38%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the various grade of UPDRS score in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, MMSE scores and MoCA scores in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Carbidopa and Levodopa Sustained-release Tablets combined with Levodopa and Benserazide Hydrochloride Tablets has clinical curative effect in treatment of Parkinson's disease, can improve cognitive function, with good safety, which has a certain

收稿日期: 2017-11-07

作者简介: 余小云, 男, 医学硕士, 研究方向为脑血管疾病和神经肌肉疾病。E-mail: xiaoyun88996@sina.com

clinical application value.

Key words: Carbidopa and Levodopa Sustained-release Tablets; Levodopa and Benserazide Hydrochloride Tablets; Parkinson's disease; UPDRS scores; MMSE scores; MoCA scores

帕金森病是比较常见的神经功能障碍性疾病之一^[1-2],好发于中老年群体,以震颤、肢体僵直、认知障碍等为主要表现,如果得不到及时治疗,认知功能和运动功能将会呈进行性下降,不仅严重影响患者生活自理能力,导致患者生活无法自理,而且对身体健康具有严重危害。多巴胺类药物治疗目前仍然是帕金森病最主要治疗方式^[3-4],卡左双多巴和多巴丝肼作为临床治疗帕金森病的常见药物,已经被证实对帕金森病具有确切疗效,但由于两种药物均有一定局限性,往往需要联合用药。本研究选取2014年1月—2016年1月眉山市人民医院收治123例的帕金森患者,给予卡左双多巴控释片联合多巴丝肼治疗,旨在总结卡左双多巴控释片联合多巴丝肼治疗帕金森病的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2014年1月—2016年1月眉山市人民医院收治的帕金森患者123例为研究对象,其中男71例,女52例,年龄51~79岁,平均 (67.03 ± 4.22) 岁,Hoehn-Yahr分级:I级36例、II级65例、III级22例。

纳入标准:符合中华医学会神经病学分会“中国帕金森病的诊断标准(2016版)”中帕金森诊断标准^[5],患者意识清晰,蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分显示存在明确认知功能障碍(10~26分);家属对治疗方案认可;药物规范性使用和随访配合良好;在知情同意基础上自愿加入;本研究内容经医院伦理委员审核并监督全程。

排除标准:合并脑外伤、脑血管急性、心脑血管疾病、恶性肿瘤等其他疾病者;先天性认知功能障碍、心理性认知功能等其他原因所致认知功能、神经功能损伤者;存在相关药物使用禁忌,无法接受相关药物治疗者;存在治疗期间使用其他药物、中途失访、治疗依从性差、参加其他研究等因素者;研究者认为存在其他不适宜加入本研究因素者。

1.2 分组和治疗方法

所有患者随机分为对照组(59例)和治疗组(64例)。对照组男34例,女25例;年龄51~77岁,平均 (66.73 ± 4.18) 岁;Hoehn-Yahr分级:I级17

例、II级31例、III级11例。治疗组男37例,女27例;年龄52~79岁,平均 (68.31 ± 4.25) 岁;Hoehn-Yahr分级:I级19例、II级34例、III级11例。两组患者的年龄、性别、Hoehn-Yahr分级比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者均接受康复作业疗法、认知功能康复训练等常规治疗。对照组患者口服多巴丝肼片[上海罗氏制药有限公司生产,规格250 mg(左旋多巴200 mg+苄丝肼50 mg)/片,产品批号SH3209],初始剂量为0.125 g/次,3次/d,服用1周后,根据个人病情逐渐增加治疗量(每周增加0.125 g)至最大剂量,并维持最大剂量不超过1.5 g/d(至少分3次服用)。治疗组在对照组基础上口服卡左双多巴缓释片[杭州默沙东制药有限公司生产,规格250 mg(左旋多巴200 mg+卡比多巴50 mg)/片,产品批号20140130],125 mg/次,1次/12 h(一般为早晚8点服用)。两组患者均连续治疗12个月。

1.3 临床疗效评价标准

根据帕金森氏病综合评分量表(UPDRS)^[6]对患者精神行为和情感障碍(UPDRS I)、日常生活能力(UPDRS II)、运动能力(UPDRS III)、药物治疗(UPDRS IV)进行评分。UPDRS评分越低,说明治疗效果越好。根据评分结果和临床症状变化以及《神经系统药物临床研究指导原则》^[7]制定治疗效果评价标准。显效:临床症状基本消失,日常生活基本能够自理,评分改善幅度 $\geq 61\%$;有效:临床症状改善明显,生活自理能力明显提升,60% $\geq$ UPDRS评分改善幅度 $> 30\%$;无效:不符合以上标准。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 简易智力状态检查量表(MMSE)评分 治疗前后进行患者认知功能能力评价,评价工具使用MMSE评分量表。MMSE评分量表共包含7个评价维度,分别是包括延迟记忆、即刻记忆、地点定向、语言能力、时间定向、注意力和计算力、视空间,并且MMSE评分与认知能力呈正比,分数高表示认知能力好^[8]。

1.4.2 MoCA量表评分 治疗前后分别进行患者认

知能力评价,评价工具使用 MoCA。MoCA 量表包含 7 个评价维度,分别是语言、命名、记忆、注意力、定向力、抽象能力、执行能力,分数高说明认知功能好^[9]。

1.5 不良反应观察

从接受药物治疗开始进行不少于 12 个月的随访,随访方式为电话随访、家庭访视、门诊复查相结合,随访内容为指导合理和统计用药不良反应,对药物不良反应及时予以详细准确记录。

1.6 统计学分析

以 SPSS 22.0 统计学软件为本研究中数据统计学分析工具,正态分布的连续型计量变量表达用 $\bar{x} \pm s$,两组间分析用两独立样本 t 检验,组内分析用配对 t 检验,计数变量、等级变量表达用例数百分数,组间计数变量分析用 χ^2 检验,组间等级变量分析用秩和检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效 24 例,有效 18 例,总有效率为 71.19%;治疗组显效 33 例,有效 21 例,总有效率为 84.38%,两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组 UPDRS 评分比较

治疗后,两组 UPDRS 各级评分均显著下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组 UPDRS 评分明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组 MMSE 评分和 MoCA 评分比较

治疗后,两组 MMSE 评分、MoCA 评分均显著升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标明显高于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	59	24	18	17	71.19
治疗	64	33	21	10	84.38*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 UPDRS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on UPDRS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	UPDRS I 评分	UPDRS II 评分	UPDRS III 评分	UPDRS IV 评分
对照	59	治疗前	2.78 ± 1.18	14.07 ± 2.09	33.17 ± 4.52	2.42 ± 0.65
		治疗后	1.73 ± 1.05*	9.82 ± 1.57*	22.84 ± 3.63*	1.41 ± 0.54*
治疗	64	治疗前	2.71 ± 1.24	13.84 ± 2.16	35.41 ± 4.09	2.34 ± 0.91
		治疗后	1.26 ± 1.01*▲	6.23 ± 1.61*▲	15.32 ± 2.71*▲	0.78 ± 0.49*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组 MMSE 评分和 MoCA 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on MMSE scores and MoCA scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	MMSE 评分/分	MoCA 评分/分
对照	59	治疗前	16.67 ± 2.17	17.12 ± 2.25
		治疗后	19.82 ± 3.52*	21.46 ± 3.14*
治疗	64	治疗前	16.25 ± 2.23	17.09 ± 2.14
		治疗后	22.36 ± 3.11*▲	23.28 ± 2.39*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组不良反应比较

在治疗期间部分患者出现轻度药物不良反应，主要不良反应为胃肠道反应、睡眠障碍（嗜睡、失

眠）和头晕，经过对症治疗、药物剂量调整均有明显改善，无病例因不良反应而中断治疗者，两组不良反应发生率比较差异无统计学意义，见表4。

表4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	失眠/例	胃肠道反应/例	嗜睡/例	头晕/例	不良反应发生率/%
对照	59	3	3	2	3	18.64
治疗	64	2	4	3	2	17.19

3 讨论

帕金森病作为神经系统退行性病变，中老年人群发病率极高，是导致中老年人生活无法自理能力、生活质量下降的主要原因^[10]。帕金森病的发病机制极为复杂，遗传因素、神经细胞凋亡、免疫功能异常等共同参与其发病过程，但关于具体发病机制尚无法完全阐释，但目前医学研究普遍认为帕金森病主要损伤黑质-纹状体系统，能够导致黑质-纹状体通路中多巴胺类神经元数目发生绝对性下降，当多巴胺类神经元数目减少至一定程度时即可出现运动障碍（静止性震颤、运动缓慢、肌强直、步态异常等）和非运动性症状障碍（自主神经功能异常、认知功能障碍、精神症状）^[11-12]。帕金森病不仅存在明显的运动功能障碍，而且多数患者伴有明显认知功能障碍，因此在帕金森病治疗中不仅需要对运动功能进行改善，而且应该重视认知功能障碍的治疗。虽然目前康复治疗、针灸、手术等手段均应用在帕金森病治疗中，并被证实对帕金森病预后具有一定促进作用，但是临床治疗帕金森伴认知障碍仍尚无根治性治疗手段。

多巴胺类药物能够在一定程度上对脑内多巴胺进行有效补充，多巴胺类药物也是目前帕金森病相关指南中推荐使用药物之一^[12]。多巴丝肼和卡左双多巴均为目前比较常用的脑内多巴胺直接补充性复方药物，但究其本质和作用特点，二者仍有较大区别，但目前关于多巴丝肼、卡左双多巴对比或联合应用的研究却极为少见。本研究结果显示，两组患者治疗后MMSE评分、MoCA评分、UPDRS评分明显改善，且治疗组MMSE评分、MoCA评分、UPDRS评分改善幅度和临床疗效均显著优于对照组，说明与单独接受多巴丝肼片比较，卡左双多巴控释片联合多巴丝肼片对帕金森病的临床疗效改善更为显著，这可能与两种药物的作用特点有关。多

巴丝肼片中有效成分为左旋多巴和苄丝肼^[13]，其中左旋多巴吸收后能通过外周循环对脑内多巴胺水平进行直接性补充，苄丝肼则能减少左旋多巴外周分解量，对脑内多巴胺水平提升起保障性作用。但多巴丝肼片存在长期应用不良反应多，能够出现“开关效应”，而且有效血药浓度维持时间短，因此治疗效果并不理想。卡左双多巴控释片是左旋多巴和卡比多巴组成的复方制剂，左旋多巴能够直接提升脑内多巴胺，卡比多巴虽然不具有血脑屏障透过性，但降低左旋多巴外周分解能力，促使更多左旋多巴进入脑内分解，与多巴丝肼片比较，卡左双多巴片能够避免对多巴胺受体造成脉冲样刺激，虽然有效起效时间长，但是有效血药浓度时间长，不仅自身不会产生“开关效应”，而且能够减轻多巴丝肼片“开关效应”，两药合用不仅协同补充脑内多巴胺，具有起效快、作用时间长的优点，而且能够通过减少多巴丝肼片用量，一定程度上避免“开关效应”，从而提升治疗效果。

综上所述，卡左双多巴控释片联合多巴丝肼片治疗帕金森病具有较好的临床疗效，可改善患者认知功能，安全性较好，具有一定临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 胡以松. 从流行病学的角度看待我国的帕金森病筛查[J]. 诊断学理论与实践, 2016, 15(2): 118-121.
- [2] 刘疏影, 陈 彪. 帕金森病流行现状[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2016, 16(2): 98-101.
- [3] 李 建, 陈 侃, 高 芸, 等. 左旋多巴治疗对帕金森病患者血浆同型半胱氨酸水平的影响[J]. 临床神经病学杂志, 2014, 27(5): 399-400.
- [4] 王智敏. 多巴丝肼治疗帕金森病 100 例的疗效与护理体会[J]. 中国药业, 2012, 21(23): 82-83.
- [5] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍

- 专业. 中国帕金森病的诊断标准(2016 版) [J]. 中华神经科杂志, 2016, 49(4): 268-271.
- [6] Fahn S. Unified Parkinson's disease rating scale [J]. *Resent Develop Parkinsons Dis*, 1987, 2(8): 2576-2577.
- [7] 神经系统药物临床研究指导原则 [J]. 中国临床药理学杂志, 1989, 5(3): 185-189.
- [8] Bonnet A M. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale [J]. *Rev Neurol*, 2000, 156(5): 534-541.
- [9] Gill D J, Freshman A, Blender J A, *et al*. The montreal cognitive assessment as a screening tool for cognitive impairment in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2008, 23(7): 1043-1046.
- [10] 李芳君. 帕金森病多巴胺能神经元变性及临床表现产生的可能机制的研究进展 [J]. 实用临床医学, 2012, 13(1): 135-138.
- [11] 赵 珺, 王 洁, 李 阳, 等. 帕金森病痴呆发病机制及其影响因素 [J]. 中国临床研究, 2015, 28(2): 261-264.
- [12] 何海蓉, 张 旭, 杨 林. 帕金森病药物治疗的新进展 [J]. 检验医学与临床, 2012, 9(4): 450-452.
- [13] 朱秀美, 李成建, 张 林. 多巴丝肼不良反应文献概述 [J]. 中国药物滥用防治杂志, 2013, 19(6): 361-362.