

普拉克索添加治疗帕金森病 临床随机对照研究

姚亚妮 王玉玲 杨新玲

【摘要】 目的 评价新型多巴胺受体激动剂普拉克索联合美多巴与单用美多巴治疗帕金森病(PD)患者的疗效及安全性。方法 采用随机对照开放式研究,将 70 例 PD 患者按照随机数字表法分为普拉克索+美多巴组和美多巴组,每组各 35 例。治疗 12 周后判断其疗效及安全性。疗效判定的主要指标为统一 PD 评定量表第 III 部分(UPDRS III)的运动检查总评分相对患者基线的变化和第 II 部分(UPDRS II)的日常生活活动能力总评分相对患者基线的变化;次要指标为第 I 部分(UPDRS I)的精神、行为和情感总评分相对患者基线的变化和第 IV 部分(UPDRS IV)的治疗并发症总评分相对患者基线的变化和美多巴药物每日剂量相对基线的变化。安全性指标依据药物的不良反应来判定。结果 普拉克索+美多巴组患者 UPDRS III 总评分均值与基线相比下降了 11.40 分,高于美多巴组(9.26 分),比较差异有统计学意义($P<0.05$);UPDRS II 总评分均值与基线相比下降了 4.57 分,高于美多巴组(4.50 分),比较差异无统计学意义($P>0.05$);UPDRS I 总评分均值与基线相比下降了 0.66 分,低于美多巴组(1.14 分),差异无统计学意义($P>0.05$);UPDRS IV 总评分均值与基线相比下降了 0.22 分,美多巴组则升高了 0.06 分,差异有统计学意义($P<0.05$)。与基线相比,治疗后 12 周普拉克索+美多巴组美多巴的日用量下降了 163.57 mg/d,美多巴组升高了 8.57 mg/d,差异有统计学意义($P<0.05$)。普拉克索+美多巴组在治疗后 12 周发生疗效减退、症状波动、异动症的例数均低于美多巴组,差异有统计学意义($P<0.05$)。美多巴组出现了明显的疗效减退、症状波动、异动症,而普拉克索+美多巴组无明显的上述症状,但有 2 例出现突然入睡发作、1 例嗜睡、1 例直立性低血压。结论 普拉克索+美多巴组在改善 PD 运动功能方面优于美多巴组,在日常活动、精神、行为和情绪方面疗效相似。同时服用普拉克索可以明显减少美多巴的用量及其治疗后所引起的并发症(疗效减退、症状波动及异动症)的发生率。普拉克索可引起突然入睡发作、嗜睡、直立性低血压等副作用。

【关键词】 普拉克索; 美多巴; 帕金森病

【中图分类号】 R742 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-8925(2009)07-0685-05

Pramipexole combined with Madopar vs Madopar alone for treatment of Parkinson's disease: a randomized controlled clinical trial

YAO Ya-ni, WANG Yu-ling, YANG Xin-ling. Center of Neurological Medicine, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China
Corresponding author: YANG Xin-ling, Email: poplar862@sohu.com

【Abstract】 Objective To assess the therapeutic effect and safety of pramipexole combined with Madopar and Madopar alone in the treatment of Parkinson's disease (PD). **Methods** This randomized, controlled open-label trial involved 70 PD patients who were randomly assigned to receive pramipexole combined with Madopar ($n=35$) or Madopar alone ($n=35$) for 12 consecutive weeks. The therapeutic effect was assessed primarily by the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). The main effect was motor symptoms of UPDRS III and activities of daily living of UPDRS II. The secondary effect was the changes relative to the baseline levels in the consciousness, behavior, and emotion of UPDRS I, the complications of UPDRS IV and daily Madopar dosage. The safety of the drugs was evaluated according to the adverse reactions. **Results** Compared to the baseline levels, 12 weeks of treatment with pramipexole combined with Madopar resulted in significantly greater reduction in the total scores of UPDRS III than Madopar alone (11.40 vs 9.26, $P<0.05$), but the reduction in the total

scores of UPDRS II and UPDRS I was comparable between the two treatments (4.57 vs 4.50 and 0.66 vs 1.14, respectively, $P>0.05$). The combined treatment reduced the total score of UPDRS IV by 0.22 whereas Madopar alone increased the score by 0.06, showing significant difference between the two treatments ($P<0.05$). The daily Madopar dosage in the combined treatment group was decrease by 163.57 mg, but that in Madopar group increased by 8.57 mg ($P<0.05$). The frequencies of wearing-off, symptom fluctuation and movement disorder were significantly lower in combined treatment group than in Madopar group. Obvious wearing-off, symptom fluctuation and movement disorder occurred in Madopar group, which were not noted in the combined treatment group but two patients developed sudden sleep, one reported drowsiness, and another exhibited orthostatic hypotension. **Conclusion** Pramipexole combined with Madopar results in better improvement of the motor symptoms than Madopar alone in PD patients, but they show similar effect on the activities of daily living and consciousness, behavioral and emotional changes. Pramipexole can significantly decrease the daily dose of Madopar and help reduce the complications, suggesting its safety and effectiveness in the treatment of PD, but its adverse effects should be given due attention in clinical application.

【Key words】 Pramipexole; Madopar; Parkinson's disease

普拉克索是 20 世纪 90 年代新上市的多巴胺受体激动剂(dopamine agonists, DAs),具有独特的药理学作用,是一种新型的 DAs,对多巴胺 D2 受体家族具有受体选择性,对 D2 受体家族中的 D3 受体亚型具有高亲和性^[1,2]。国内温洪波等^[3]2006 年报道了普拉克索治疗中国帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 患者的有效性及安全性较佳,与国外的研究报道相符^[4,5]。但目前我国关于普拉克索添加治疗 PD 的相关研究较少,故本研究收集了自 2007 年 11 月至 2008 年 12 月就诊于新疆医科大学第一附属医院的 70 例原发性 PD 患者,其中美多巴治疗 35 例,美多巴+普拉克索治疗 35 例,对其临床疗效和安全性进行分析。

资料和方法

一、研究对象

1. 纳入标准:年龄在 30~80 岁之间的男性或女性;根据英国脑库临床诊断标准确诊为原发性 PD;在进入本研究前至少 15 d 未服用过 DAs;患者接受美多巴加外周脱羧酶抑制剂 (dopa decarboxylase, DDC)或其他 PD 药物(非 DAs)治疗,已达剂量稳定至少 30 d;患者或其照料者能够正确填写家庭日记,并签署书面知情同意书。

2. 排除标准:对普拉克索或者产品中任何其他成分过敏者;继发性 PD 患者或 PD 叠加综合征患者;PD 手术患者、妊娠或哺乳期妇女、精神分裂症患者;有严重的心、肾、造血系统疾病或恶性肿瘤者;不能完成家庭日记或曾有不良依从性记录者;基线前 30 d 内合并使用神经安定剂、胃肠外麦角制剂、可能引起锥体外系不良反应的药物或其他试验药物

者。

3. 分组:将符合纳入标准、排除标准的原发性 PD 患者 70 例按照随机数字表法分为美多巴+普拉克索组和美多巴组。

4. 基线期评分资料:美多巴+普拉克索组:男 20 例,女 15 例;年龄 30~80 岁,平均(61.58±12.96)岁;病程为 1~15 年,平均(8.06±4.39)年;病情严重程度用 Hoehn-Yahr 评定标准进行分期,其中 II 期 10 例, III 期 13 例, IV 期 12 例;UPDRS III 评分(32.11±6.43)分,UPDRS II 评分 (12.94±4.18) 分,UPDRS I 评分 (2.23±1.54)分,UPDRS IV 评分(0.31±0.58)分。美多巴组:男 19 例,女 16 例;年龄 32~79 岁,平均(62.51±13.35)岁;病程 1~15 年,平均(7.65±3.68)年;病情严重程度用 Hoehn-Yahr 评定标准进行分期,其中 II 期 11 例, III 期 12 例, IV 期 12 例;UPDRS III 评分 (32.23±6.68) 分,UPDRS II 评分 (14.03±3.67) 分,UPDRS I 评分(2.85±1.17)分,UPDRS IV 评分(0.34±0.59)分。两组基线资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

二、研究方法

1. 药品给药途径及疗程:本试验采用的左旋多巴(L-Dopa)类药物为美多巴(上海罗氏制药有限公司),DAs 为普拉克索(德国勃林格殷格翰药业有限公司)。普拉克索起始剂量为 0.25 mg/d,至第 2 周末渐加至 1.0 mg/d,作为最低治疗剂量。从第 2 周末至第 8 周,根据受试者的临床症状和安全性逐步加量。普拉克索每日剂量最高增加到 4.5 mg (1.5 mg, 3 次/d),加量期间受试者症状的改善达到稳定,该剂量就作为维持剂量。疗程持续 12 周(加量期:最长 8 周;维持剂量期:最短 4 周),减量期为 1~4 周。美多

巴口服 62.5~500 mg, 2~4 次 /d (剂量根据病情严重程度增减)。疗程持续 12 周, 试验终点是完成全方案观察, 包括 1~2 周的筛选期, 基线和随后的 1~3 月的随访治疗期, 共 5 次访问。

2. 疗效评定标准: 主要指标为统一 PD 评定量表第 III 部分(UPDRS III)的运动检查总评分相对基线的变化和第 II 部分(UPDRS II)的日常生活活动能力总评分相对基线的变化, 次要指标为第 I 部分(UPDRS I)的精神、行为和情感总评分相对基线的变化和第 IV 部分(UPDRS IV)的治疗并发症总评分相对基线的变化。安全性指标依据患者的不良反应判定。

三、统计学分析

采用 SPSS15.0 统计软件, 计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)来表示, 采用两样本 *t* 检验和方差分析, 进一步两两比较采用 Hotelling T² 检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、主要指标

美多巴+普拉克索组治疗后第 4 周、第 8 周、第 12 周 UPDRS III 总评分均值较基线相比分别下降了 5.97 分、7.74 分、11.40 分, 比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 美多巴组治疗后第 4 周、第 8 周、第 12 周 UPDRS III 总评分均值较基线相比分别下降了 5.92 分、7.06 分、9.26 分, 比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 美多巴+普拉克索组与美多巴组治疗后 12 周 UPDRS III 总评分相对基线变化的均值比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。美多巴+普拉克索组治疗后第 4 周、第 8 周、第 12 周 UPDRS II 总评分均值较基线相比分别下降了 2.91 分、3.85 分、4.57 分, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 美多巴组治疗后第 4 周、第 8 周、第 12 周 UPDRS II 总评分均值较基线相比分别下降了 3.06 分、4.06 分、4.50 分, 比较差异均具有统

计学意义 ($P < 0.05$); 美多巴+普拉克索组与美多巴组治疗后 12 周 UPDRS II 总评分相对基线变化的均值比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。(表 1)

二、次要指标

美多巴+普拉克索组治疗后第 4 周、第 8 周、第 12 周 UPDRS I 总评分均值较基线相比分别下降了 0.34 分、0.46 分、0.66 分, 比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 美多巴组治疗后第 4 周、第 8 周、第 12 周 UPDRS I 总评分均值较基线相比分别下降了 0.25 分、0.65 分、1.14 分, 比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后 8 周、12 周美多巴+普拉克索组与美多巴组 UPDRS I 总评分均值比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。美多巴+普拉克索组治疗后第 4 周、第 8 周、第 12 周 UPDRS IV 总评分均值较基线相比分别下降了 0.14 分、0.17 分、0.22 分, 比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 美多巴组治疗后第 4 周、第 8 周 UPDRS IV 总评分均值较基线相比分别下降了 0.06 分、0.03 分, 但第 12 周 UPDRS IV 总评分均值较基线相比升高了 0.06 分, 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后 12 周美多巴+普拉克索组与美多巴组 UPDRS IV 总评分均值比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。(表 2)

治疗前美多巴+普拉克索组美多巴的日用量为 (655.00±298.41) mg, 美多巴组为 (672.14±305.10) mg, 比较差异无统计学意义 ($t=0.238, P=0.813$); 治疗后 12 周分别为 (491.43±277.04) mg、(680.71±312.92) mg, 比较差异有统计学意义 ($t=2.437, P=0.017$)。

三、安全性分析

治疗后 12 周美多巴+普拉克索组有 1 例发生疗效减退, 美多巴组有 12 例, 比较差异有统计学意义 ($\chi^2=6.326, P=0.017$)。治疗后 12 周美多巴+普拉克索组有 2 例发生症状波动, 美多巴组有 8 例, 比较差异有统计学意义 ($\chi^2=6.981, P=0.013$)。治疗后 12 周美多巴+普拉克索组有 2 例发生异动症, 美多巴组

表 1 美多巴+普拉克索组与美多巴组治疗前后疗效主要指标分析($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Analysis of the main effects of pramipexole combined with Madopar and Madopar alone (Mean±SD)

组别	例数	UPDRS III 评分						UPDRS II 评分					
		基线	第 4 周	第 8 周	第 12 周	F 值	P 值	基线	第 4 周	第 8 周	第 12 周	F 值	P 值
美多巴+普拉克索组	35	32.11±6.43	26.14±5.14 ^a	24.37±4.76 ^a	21.71±4.15 ^a	107.590	0.000	12.94±4.18	10.03±3.89 ^a	9.09±3.67 ^a	8.37±3.16 ^a	51.139	0.000
		33.23±6.68	27.31±6.24 ^a	26.17±6.14 ^a	23.97±5.16 ^a			14.03±3.67	10.97±3.82 ^a	9.97±3.15 ^a	9.53±3.29 ^a		
美多巴组	35	33.23±6.68	27.31±6.24 ^a	26.17±6.14 ^a	23.97±5.16 ^a	236.510	0.000	14.03±3.67	10.97±3.82 ^a	9.97±3.15 ^a	9.53±3.29 ^a	101.808	0.000
<i>t</i> 值		0.711	0.839	1.370	2.017			1.155	1.023	0.999	1.186		
<i>P</i> 值		0.480	0.404	0.175	0.048			0.252	0.310	0.321	0.240		

与基线比较, ^a $P < 0.05$

表 2 美多巴+普拉克索组与美多巴组治疗前后疗效次要指标分析($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Analysis of the secondary effects of pramipexole combined with Madopar and Madopar alone ($Mean\pm SD$)

组别	例数	UPDRS I 评分					UPDRS IV 评分						
		基线	第 4 周	第 8 周	第 12 周	F 值	P 值	基线	第 4 周	第 8 周	第 12 周	F 值	P 值
美多巴+普拉克索组	35	0.31±	1.89±	1.77±	1.57±	3.899	0.018	0.31±	0.17±	0.14±	0.09±	3.460	0.031
		0.58	1.13 ^a	1.01 ^a	0.98 ^a			0.58	0.38 ^a	0.35 ^a	0.28 ^a		
美多巴组	35	0.34±	2.60±	2.20±	1.71±	10.995	0.000	0.34±	0.28±	0.31±	0.40±	1.778	0.171
		0.59	0.95 ^a	0.80 ^a	0.75 ^a			0.59	0.52	0.53	0.06		
t 值		0.204	2.865	1.980	0.685			0.204	1.023	1.590	2.786		
P 值		0.839	0.006	0.520	0.495			0.839	0.310	0.116	0.007		

与基线比较, ^aP<0.05

有 9 例, 比较差异有统计学意义($\chi^2=8.615, P=0.006$)。另外美多巴+普拉克索组有 2 例出现突然入睡发作、1 例头晕、1 例直立性低血压, 而美多巴组未出现上述症状, 采取对症治疗后, 上述患者症状均有改善。

讨 论

PD 是中枢神经系统锥体外系变性病, 以老年人多发, 因其致残率高、病程长, 严重影响患者的生活质量。L-Dopa 一直是 PD 治疗的标准药物^[6]。但随着 PD 病情的进展, L-Dopa 类药物的服用剂量会逐渐增加, 其不良反应, 如运动波动症状、晨僵、少动、剂末现象、疗效减退、开关现象和异动症等的发生率也随之升高。

与 L-Dopa 相比, DAs 主要通过兴奋纹状体突触后膜的 DA 受体来发挥其治疗作用, 其疗效不易受黑质多巴胺神经元进行性丢失的影响。同时 DAs 可以通过减少 L-Dopa 剂量, 刺激 DA 自身受体, 减少自由基; 直接抗氧化作用; 抑制丘脑底部刺激, 以减少黑质细胞死亡等途径参与 DA 神经元的保护作用^[7,8]。有研究显示, 在 PD 疾病的早期单独使用 DAs, 可以推迟使用 L-Dopa 的时间, 可能起到延缓 PD 病情发展的作用^[9]。在疾病后期用美多巴治疗已经产生症状波动或运动障碍者加用 DAs, 可以减轻或者消除这些症状, 同时可以减少美多巴的用量。

普拉克索是新一代的 DAs, 不同于以往的 DAs。以往的 DAs 多为 D2 受体的部分激动剂, 而普拉克索则高度选择性地作用于 D2 受体家族, 是一种完全性的 DAs。本研究在传统药物美多巴的基础上加用普拉克索, 观察其临床疗效及安全性。结果显示: 美多巴+普拉克索组和美多巴组治疗后第 4 周、第 8 周、第 12 周 UPDRS III、UPDRS II 总评分均值较入选前患者基线相比均下降; 美多巴组治疗后第 4 周、第 8 周、第 12 周 UPDRS III、UPDRS II 总评

分的均值较入选前患者基线相比均下降, 表明美多巴+普拉克索组及美多巴组均可以改善 PD 患者的运动及日常生活功能, 且随着观察时间的延长, 这种改善程度在逐渐增加。但治疗后 12 周, 美多巴+普拉克索组与美多巴组 UPDRS III 总评分相对基线变化的均值分别下降了 11.40 分、9.26 分, 差异有统计学意义($P<0.05$); 美多巴+普拉克索组与美多巴组 UPDRS II 总评分相对基线变化的均值分别下降了 4.57 分、4.50 分, 差异有统计学意义($P>0.05$), 表明美多巴+普拉克索组在改善 PD 患者运动功能方面优于美多巴组, 此与国外研究结果相一致^[4], 但美多巴+普拉克索组在改善 PD 患者日常生活功能方面的疗效与美多巴组相似, 未显示出明显的优势, 可能与本试验观察时间短有关。

据报道 PD 的抑郁患病率为 45.7%, 而抑郁症的 PD 患病率为 79.7%, 抑郁是 PD 患者生活质量下降的独立危险因素, 可增加照料者的负担^[10]。多项研究已经报道普拉克索具有抗抑郁的作用, 并且在治疗 PD 患者中略优于经典的抗抑郁药物^[11-13]。本研究显示美多巴+普拉克索组治疗后第 4 周、第 8 周、第 12 周 UPDRS I 总评分的均值较入选前患者基线相比均下降; 治疗后 12 周, 与基线相比, 美多巴+普拉克索组 UPDRS I 评分均值下降了 0.66 分, 低于美多巴组的 1.14 分, 表明两组治疗方案均可以改善 PD 患者的精神、行为和情感功能, 但美多巴+普拉克索组在改善 PD 患者日常活动, 精神、行为和情绪方面的疗效与美多巴组相似, 未显示出明显的改善情绪的作用, 可能与本试验样本含量小, 选择患者的病期及观察时间短有关。

治疗后 12 周, 与基线相比, 美多巴+普拉克索组美多巴的日用量下降了 163.57 mg, 美多巴组则升高了 8.57 mg, 表明普拉克索可以明显减少美多巴的用量。治疗后 12 周, 与基线相比, 美多巴+普拉克索组 UPDRS IV 总评分均值下降 0.22 分, 美多巴

组则升高了 0.06 分;美多巴+普拉克索组发生疗效减退、症状波动、异动症的频率均低于美多巴组,其中美多巴+普拉克索组有 2 例出现突然入睡发作、1 例头晕、1 例直立性低血压,而美多巴组未出现上述症状。表明普拉克索可以明显减少美多巴治疗后所引起的并发症(疗效减退、症状波动及异动症)的发生率,这与国外的研究报道相符^[4],但应注意其引起的突然入睡发作、嗜睡、直立性低血压的副作用。

总之,虽然美多巴+普拉克索组在日常活动、精神、行为和情绪方面的疗效与美多巴组相似。但美多巴+普拉克索组在改善 PD 运动功能方面明显优于美多巴组,同时普拉克索可以明显减少美多巴的用量及其治疗后所引起的并发症(疗效减退、症状波动及异动症)的发生率。由于本研究观察时间短,样本含量较小,对于 PD 患者长期服用普拉克索合用美多巴的远期疗效和安全性有待扩大临床试验进一步验证。

参 考 文 献

- [1] Schapira AH. Dopamine agonists and neuro protection in Parkinson's disease[J]. Eur J Neurol, 2002, 9(Suppl 13): 7-14.
- [2] Kondo T. Initial therapy for Parkinson's disease: levodopa vs dopamine receptor agonists[J]. J Neurol, 2002, 249 (Suppl 12): II 25-II 29.
- [3] 温洪波,张振馨,罗毅,等.普拉克索治疗帕金森病的多中心随机双盲溴隐亭对照临床疗效和安全性研究 [J]. 中华神经科杂志, 2006, 39(9): 604-608.
- [4] Moler JC, Oertel WH, Koster J, et al. Long-term efficacy and safety of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results from a European multicenter trial[J]. Mov Disord, 2005, 20(5): 602-610.
- [5] Mizuno Y, Yanagisawa N, Kuno S, et al. Randomized, double-blind study of pramipexole with placebo and bormocriptine in advanced Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2003, 18(11): 1149-1156.
- [6] Clarke CE, Guttman M. Levodopa agonist monotherapy in Parkinson's disease[J]. Lancet, 2002, 360(9347): 1767-1769.
- [7] Gu M, Irvani MM, Cooper JM, et al. Pramipexole protects against Apoptotic cell death by non-dopaminergic mechanisms [J]. J Neurochem, 2004, 91(5): 1075-1081.
- [8] Asanuma M, Miyazaki I, Diaz-Corrales FJ, et al. Pramipexole has ameliorating effects on levodopa-induced abnormal dopamine turnover in parkinsonian striatum and quenching effects on dopamine semiquinone generated *in vitro* [J]. Neurol Res, 2005, 27 (5): 533-539.
- [9] Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, et al. Practice parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review) report of the quality standards subcommittee of the American academy of neurology [J]. Neurology, 2006, 66(7): 983-995.
- [10] National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Parkinson's disease: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care [M]. London: Royal College of Physicians, 2006: 62-64.
- [11] Lemke MR, Brecht HM, Koester J, et al. Effects of the dopamine agonist pramipexole on depression, anhedonia and motor functioning in Parkinson's disease[J]. J Neurol Sci, 2006, 248(1-2): 266-270.
- [12] Barone P, Scarzella L, Marconi R, et al. Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicenter parallel-group randomized study [J]. J Neurol, 2006, 253(5): 601-607.
- [13] 吴钢,林玮玮,王长连.普拉克索治疗帕金森病的临床疗效观察 [J]. 中华神经医学杂志, 2008, 7(5): 501-504.

(收稿日期:2009-01-24)

(本文编辑:卢丽玉)