

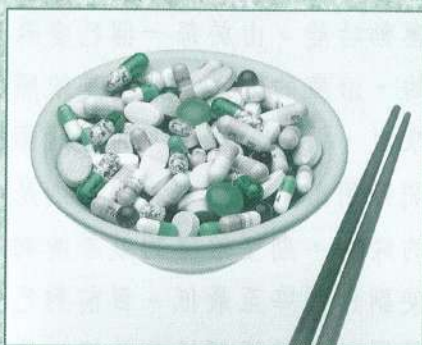


巴金森氏症的藥物治療

初期巴金森病之藥物治療

初期巴金森病之藥物治療

王志弘醫師/吳瑞美醫師 台大醫院神經部



左多巴是否具有神經毒性

多巴胺促效劑是否能達到有效的症狀控制

多巴胺促效劑是否能有效減少運動障礙的併發症

初期巴金森病之藥物治療原則

在理想情況下，當巴金森病診斷確定後，最早期的巴金森病治療應該是神經保護性（neuroprotection）的治療，以減緩或停止疾病的進行。雖然有許多治療方式曾被提及可能具有神經保護作用，然而經過嚴格



巴金森氏症的藥物治療

初期巴金森病之藥物治療

的臨床試驗，迄今仍然沒有發現具有確定神經保護作用的治療。隨著疾病的進行，疾病本身所造成的運動障礙足以影響到日常生活和工作時，便需要症狀緩解性的藥物治療（symptomatic treatment）以改善症狀，維持正常的運動功能。由於每一個巴金森病患者的症狀都是獨特的，治療的方式當然也是依照個人的狀況而定。一般來說，醫師會在患者的症狀影響到日常生活和工作時開始用藥。而處方的開立則是依據患者的需要和醫師的經驗，期望治療的效果能夠減輕巴金森病的症狀並使副作用降至最低。目前對巴金森病的藥物治療，都是屬於症狀緩解性的治療—能夠改善巴金森病的症狀，但是無法扼止神經細胞本身的退化。

在 1960 年代末期，開始使用左多巴（levodopa，即 Madopar 和 Sinemet 的最主要成分）來治療巴金森病，這是對於進行性神經退化疾病治療史上的一大突破，人類首度能夠對這些退化性疾病的症狀予以有效的控制。左多巴直到今天仍是治療巴金森病最主要的治療方式。但隨著使用左多巴的時間與經驗的增加，人們發現到長期使用左多巴會伴隨有併發症，尤其是運動方面的併發症，如各種不自主動作，稱為異動症（dyskinesia）或運動機能波動現象（motor fluctuation）



巴金森氏症的藥物治療

初期巴金森病之藥物治療

等。由於這些症狀於人類使用左多巴治療巴金森病之前，並未曾被發現過，因此便聯想到是長期使用左多巴才會造成這些運動併發症；此外於一些體外或動物實驗中，發現多巴胺代謝後會產生一些自由基和氧化物質，可能具有神經毒性，進而推論使用左多巴反而會更加速神經退化的速度，促進疾病的進展。這些論點便構成了「迴避左多巴」(levodopa-sparing)治療模式的理論依據，想藉著避免使用左多巴以防止這些併發症的發生。

到了 1970 年代，多巴胺促效劑(dopamine agonist)的發現，並且被證實有減輕巴金森病症狀的功效，於是便有人在原已用左多巴的巴金森病患者使用多巴胺促效劑治療，看能否降低左多巴用量，以達到「迴避左多巴」的效果，希望能減少因使用左多巴所造成的併發症。尤其是初期的患者，一開始便單獨使用多巴胺促效劑，希望更能減少運動併發症的發生。實際上隨著疾病本身的進行，單獨使用多巴胺促效劑並不能達到足夠的症狀改善，必須再加上使用左多巴才能有效的控制症狀。因此在巴金森病的治療上，如何達到最有效的症狀控制，同時又能將併發症降到最輕呢？尤其是在初期病人該先使用左多巴或是多巴胺促效劑



巴金森氏症的藥物治療

初期巴金森病之藥物治療

呢？這一直是二、三十年來爭論不休的話題。

本文將會整理一些文獻來釐清下列問題：「左多巴是否具有神經毒性？」、「多巴胺促效劑是否能達到有效的症狀控制？」、「多巴胺促效劑是否能有效減少運動障礙的併發症？」，進而了解「初期巴金森病之藥物治療原則。」

左多巴是否具有神經毒性？

組織培養的證據

在最早期的組織培養試驗中，觀察到將左多巴加入培養的多巴胺神經元(亦即神經細胞)會造成不良的影響，因而推論左多巴對這些神經元具有毒性。這可能和左多巴代謝後產生的過氧化物以及自由基有關，加入抗氧化劑能預防左多巴的影響也間接的支持這個想法。但仔細分析這些實驗可以發現一些問題：首先實驗中培養這些神經元所用左多巴濃度，比一般服用左多巴治療的情況下大腦中的左多巴濃度來的高；此外若使用較低濃度的左多巴來培養神經元，反而會發現對神經元具有滋養作用，使神經突起的數目及突起的分枝增加，這顯示左多巴的濃度是重要的因素。其



巴金森氏症的藥物治療

初期巴金森病之藥物治療

次大部份的實驗中所用的神經元培養基中缺少或甚至完全沒有神經膠細胞（glia cells）。神經膠細胞除了可將左多巴轉換成多巴胺以外，也負責清除左多巴代謝後產生的過氧化物以及自由基，一個神經膠細胞大約具有保護二十個神經元的能力。最近的實驗發現將低濃度的左多巴加到老鼠神經元及神經膠細胞培養基中，不但能增加細胞抗氧化的能力，還能促進神經分支的延長。總之，在體外試驗中，高濃度的左多巴會增加氧化壓力以及產生對多巴胺神經元的毒性；但在低濃度的情況下，或是伴隨有神經膠細胞的情況下（比較接近生理上的情況），左多巴反而會具有保護作用。

動物及人體試驗的結果

在少數被誤診為巴金森病而長期服用左多巴的病人，其死後病理解剖並沒有發現到黑質（substantia nigra）受到破壞。另外若比較有服用過左多巴和未曾服過藥的巴金森病患者的病理解剖，兩者同樣也沒有組織學上的差異。正常老鼠長期使用高劑量的左多巴之後，發現其黑質中的多巴胺神經元並沒有減少的現象。至於在黑質已有受損的老鼠，長期使用左多巴後的實驗結果差異較大，有的說會減少，有的反而是會增加多巴胺細胞。截至目前為止，不論是在動物身上



巴金森氏症的藥物治療

初期巴金森病之藥物治療

或是人類，不論是有病（黑質細胞受損）或是沒病，都還無法確定長期服用左多巴是否具有神經毒性。

多巴胺促效劑是否能達到有效的症狀控制？

多巴胺促效劑主要可以分成兩大類：麥角鹼衍生物（ergot derivatives，如：bromocriptine，pergolide）

與非麥角鹼衍生物（non-ergot derivatives，如：apomorphine，pramipexole，ropinirole）。雖然彼此的藥理作用略有不同，但對於多巴胺 D2 接受體皆具有強大的作用，這也是最主要用來治療巴金森病症狀的原因。在藥理特性上多巴胺促效劑有一些優點：（1）直接作用在突觸後的多巴胺接受體上，不需經過酵素轉換來產生作用。（2）不會產生有毒性的代謝產物或自由基。（3）有較長的半衰期，可以提供較持續的作用。（4）不需要和食物中的胺基酸來競爭於腸胃道的吸收，也不會和血中的胺基酸競爭通過血腦障壁。（5）有些報告認為多巴胺促效劑具有神經保護的作用。

多巴胺促效劑剛被發現時，主要是作為後期巴金森病的輔助治療，臨床試驗證實於原有的左多巴之外，加上輔助的多巴胺促效劑，可以減少左多巴的藥



巴金森氏症的藥物治療

初期巴金森病之藥物治療

量，有效的降低異動症或運動波動現象，這證明了多巴胺促效劑確實有改善巴金森病症狀的效果。接著便有人提議說，是否單獨只使用多巴胺促效劑治療也有改善症狀的效果？幾個促效劑和安慰劑的對照試驗，也證實了在早期的巴金森病患者單獨使用多巴胺促效劑的確可以明顯的改善症狀。

多巴胺促效劑能否有效減少運動障礙併發症？

左多巴所引起的運動障礙併發症，目前認為主要和多巴胺神經元末端退化，以及對多巴胺接受體脈動性的刺激有關。在疾病的初期，由於神經元末端的退化不多，它對多巴胺的儲存能力尚可緩衝因為間斷式服藥所造成血中左多巴濃度的波動，而維持腦中多巴胺約略穩定的濃度；但隨著疾病進展，神經元退化，對多巴胺儲存和緩衝能力的減少，因此每一次服用左多巴引起血中濃度的改變，便會造成腦中多巴胺濃度的高低波動，對多巴胺接受體產生脈動性的刺激，引起受體下游反應的改變，於是產生了異動症或者是運動波動現象。多巴胺促效劑由於相對於左多巴而言半衰期較長，能給予多巴胺接受體較持續的刺激，因此較不易產生運動障礙的併發症。



巴金森氏症的藥物治療

初期巴金森病之藥物治療

在最近的兩個臨床試驗中，比較兩組早期的巴金森病患者，一組患者單獨使用新一代促效劑(ropinirole 或 pramipexole)，對照於另一組使用左多巴的患者，分別追蹤 5 年(ropinirole)及 2 年(pramipexole)，看多巴胺促效劑能否有效減少運動障礙的併發症？以及能否達到有效的症狀控制？結果顯示單獨使用多巴胺促效劑的確能減少且延緩運動障礙併發症的發生，但改善巴金森病症狀的效力較差。在使用促效劑組患者平均所測得的 UPDRS 運動功能的分數較使用左多巴組差，此外在追蹤期間約有 51%至 53%的患者需再添加左多巴來改善症狀；不過從另一個角度來看，也就是說有接近一半的患者，在這 2 至 5 年中只靠多巴胺促效劑治療即可。但是使用多巴胺促效劑的患者有較多的非運動方面的副作用，如幻覺、嗜睡和水腫，尤其要留意突然睡著(sleep attack)可能會造成意外事件。

初期巴金森病之藥物治療

今年初美國神經學會在「神經學」發表了正式的「初期巴金森病的治療」報告。這份報告是美國神經學會的研究人員審閱了 1966 到 2000 年間發表於全球



巴金森氏症的藥物治療

初期巴金森病之藥物治療

的數百篇關於治療巴金森病的論文而獲得的結論。根據這些臨床試驗的結果，左多巴還是目前控制巴金森病症狀最有效的藥物。對初期巴金森病患者的治療，可以使用左多巴或是多巴胺促效劑。左多巴效果較好，但是異動症副作用的可能性較高。在初期治療上，緩釋型左多巴(slow releasing form)的效果並不會比常規型左多巴(regular form)效果佳。因此，美國神經學會建議，對於開始藥物治療的早期患者，左多巴和多巴胺促效劑都可以使用，它們的差別是在於改善運動功能和減少長期治療後產生併發症這兩項問題上，依患者個人狀況作一權衡與抉擇。P

參考文獻：

1. Agid Y. "Levodopa: is toxicity a myth?" Neurology, 1998; 50:858-863.
2. Stern, M.B. "The early treatment of Parkinson's disease: levodopa, dopamine agonists or both", Parkinsonism and related disorders 2001; 7: 27-33.
3. Miyasaki, JM, Martin W, Suchowersky O, Weiner WJ, Lang AE. "Practice parameter: Initiation of treatment for Parkinson's disease: an evidence-based review", Neurology 2002; 58:11-17