



## 巴金森氏症的治療

謝美芬 顏兆熊



### 前言

診斷巴金森氏症(Parkinson's disease)之後不見得要馬上開始用藥，當運動功能症狀造成病患困擾或失能時，才開始用藥，病患的意願也是決定是否用藥的重要因素。抗巴金森氏症藥物大都是經由不同的機轉增加腦內的多巴胺(dopamine)而達治療目的，稱為多巴胺激性製劑(dopaminergic agents)(表1)。不同時期的巴金森氏症使用的治療藥物不同，起始用藥包括levodopa與多巴胺促進劑(dopamine agonists)。

### Levodopa

Levodopa為多巴胺的前驅物，可通過腦血屏障進入腦部，經脫羧反應(decarboxylation)變成多巴胺而產生作用(圖1)；多巴胺因無法通過腦血屏障，故直接給予多巴胺無法治療巴金森氏症。Levodopa通常對動作遲緩的效果最好，其次為僵硬，對於顫抖的效果則較

差。Levodopa常與作用於周邊之脫羧酶(decarboxylase)抑制劑(例如carbidopa或benserazide)合併使用，可減少levodopa在到達腦部之前被脫羧掉(圖1)，可延長levodopa的作用時間，且可減少噁心、嘔吐的發生率。Levodopa開始使用時先給較低劑量，之後再逐漸增加劑量，一直到症狀改善或出現藥物副作用為止。若經三個月的嘗試，且劑量至少達每日1,000 mg仍無反應，應考慮診斷可能不正確，因經病理檢查證實為巴金森氏症患者，只有不到10%對足夠劑量之levodopa無反應。

Levodopa使用一段時間後，藥效維持時間會逐漸變短，開始時只在藥效快消失前出現運動困難之症狀(wearing-off phenomenon)，過一段時間後則可能不定時出現症狀，此現象稱為運動功能波動(motor fluctuation)。藥物能有效控制症狀的期間稱通電期(on-time)，藥物未能產生效果(患者無法活動)的時間稱為斷電期(off-time)。使用levodopa之後也可能引起異動症(dyskinesia)，此乃無法控制的不自主動作，可能呈舞蹈症(chorea)或肌強直(dystonia)，通常在血中藥物濃度最高時出現(peak-dose dyskinesia)，但後期也可能不定時出現異動症之症狀。

新泰醫院 家庭醫學科主治醫師

關鍵詞：Parkinson's disease, levodopa, dopamine agonists



Levodopa在使用2年後可能出現上述運動功能之併發症，用藥4-5年後有40%出現。發生運動功能波動時，可增加給藥頻率(每天用藥4-5次，必要時可每隔2-3小時用藥)或加上其他藥物(多巴胺促進劑、B型單胺酶抑制劑、COMT抑制劑、amantadine)。避免以levodopa做為優先用藥，可延緩這些運動併發症。較年輕就發病的巴金森氏症患者，運動功能併發症出現較早、較嚴重，這些患者或許應避免以levodopa做為優先用藥。有認知異常者或年齡較大者可考慮使用，這些人發生運動併發症的機率較低。

標準的immediate-release levodopa製劑的半衰期只有60-90分鐘，作用時間短，而間歇性的刺激多巴胺接受器與異動症的發生可能有關係。為避免藥效起伏波動，現在也有長效緩釋型的levodopa，但與一般製劑比起來，緩釋型的levodopa未證實能改善藥物引起之運動併發症，不做為優先選擇。

### 多巴胺促進劑

多巴胺促進劑(dopamine agonist)經由直接刺激多巴胺接受器而產生作用，包括有ropinirole及pramipexole，不同的促進劑都可有效治療運動症狀，但效果比levodopa稍差。多巴胺促進劑用藥4-5年後發生運動功能波動或異動症的機率比levodopa低，故亦可做為治療巴金森氏症的起始用藥，可延後需使用levodopa的時

機。多巴胺促進劑亦可與levodopa合併使用，可減少levodopa的劑量。多巴胺促進劑引起精神混亂、幻覺的機率較高，在老人或認知異常者使用要小心，較年輕者對這類藥物的耐受性較好，且年輕病患使用levodopa較容易出現運動異動症，所以建議年輕病患以多巴胺促進劑作為起始用藥。極少見的副作用為強迫行為(病態性賭博或性慾過度)。以多巴胺促進劑做為起始治療者，經使用5年後只有<20%仍能維持其效用，必須再加上levodopa或以levodopa取代來控制症狀。

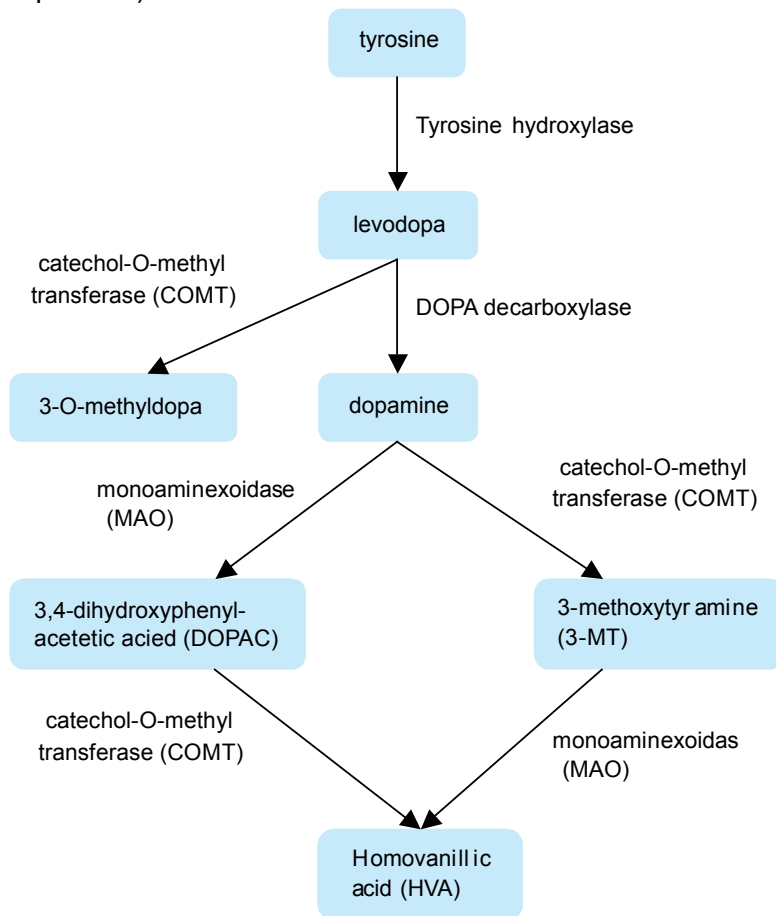
Apomorphine亦為多巴胺促進劑，可經由注射給藥迅速產生效果，可用於斷電期(off-state)的緊急治療。麥角類bromocriptine及pergolide亦屬多巴胺促進劑，雖可治療運動症狀，但可能引起心瓣膜或肋膜纖維化，現在已很少使用。

### 抗膽鹼藥物

抗膽鹼藥物(anticholinergics)可矯治中樞神經系統內多巴胺與乙醯膽鹼活性不平衡的情形，但用於治療巴金森氏症的效果不是很好。當其他藥物效果不好時，抗膽鹼藥物可用於控制顫抖，但這類藥物可能影響認知功能，通常不建議使用於老人或失智症患者；其他常見副作用有口乾、視力模糊、便秘、尿瀰留，狹角青光眼患者不可使用抗膽鹼藥物。常用藥物有biperiden與trihexyphenidyl。突然將抗膽鹼藥物停掉可能造成巴金森氏症狀的惡



圖1. 多巴胺(dopamine)的製造與代謝



化，要停藥時應逐漸減低劑量。

### 其他藥物

Selegiline與rasagilin為單胺氧化酶之B型同功酶之抑制劑(MAO-B inhibitors)，可抑制多巴胺的代謝(圖1)，增加可用之多巴胺，可減少的巴金森氏症患者之失能、需要使用levodopa的時機、減少運動功能波動，且不會增加併發症或死亡率。Amantadine為N-methyl-D-aspartate glutamate(NMDA)接受器拮抗

劑，原本是抗病毒藥物，可能因增加神經細胞釋放出多巴胺或減少多巴胺的再吸收，可治療早期之巴金森氏症症狀，副作用為腿腫、網狀青斑(livedo reticularis)、認知障礙。單獨使用時，amantadine可能在數月後便失去效用。單胺酶抑制劑與amantadine效果較差，治療巴金森症時，通常與其他藥物(levodopa或多巴胺促進劑)合併使用。

Entacapone為作用於周邊之catechol-O-methyltransferase (COMT)抑制劑，可減少levodopa的代謝(圖1)，增加血液與中



表1 常用於治療巴金森氏症的藥物

類別	常用藥物與劑量	副作用	說明
levodopa + 脫羧酶抑制劑	levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg (Sinemet) 1-2 # TID levodopa 100 mg + benserazide 25 mg (Madopar) 1-2 # TID	開始用藥時：無食慾、噁心、嘔吐、暈眩、血壓過低。 長期用藥：運動功能波動、異動症、精神混亂、幻覺。	效果最好，但長期使用可出現運動功能之併發症。有認知異常者或年齡較大者可做為優先選擇
多巴胺促進劑 (dopamine agonists)	pramipexole (Mirapex) 0.5-1.5 mg TID ropinirole (Requip) 3-8 mg TID	噁心、嘔吐、血壓過低、足踝水腫、白日嗜睡、強迫行為、精神混亂、幻覺	效果稍差，出現運動功能併發症的機率較低，但可引起認知行為異常。較年輕者可做為優先選擇
B型單胺酶抑制劑 (MAO-B inhibitors)	selegiline 5 mg BID	失眠、噁心、嘔吐、無食慾、幻覺。 。可能與SSRI, meperidine產生交互作用	效果較差，少單獨使用
N - m e t h y l - D - a s p a r t a t e glutamate接受器拮抗劑	amantadine 100 mg BID	暈眩、失眠、神經質、網狀青斑、幻覺、精神混亂	效果較差，少單獨使用
c a t e c h o l - O - methyltransferase (COMT)抑制劑	entacapone (Comtan) 200 mg與levodopa 共同使用	噁心、腹瀉、尿液變色、血壓過低、幻覺、精神混亂異動症	與levodopa 共同使用
抗膽鹼藥物	trihexyphenidyl (Artane) biperiden (Akineton) 2 mg TID	記憶受損、精神混亂、口乾、便秘、視力模糊、尿瀦留、狹角青光眼	老人或失智症不建議使用

資料來源：Nutt JG, Wooten GF: Diagnosis and initial management of Parkinson's disease. N Engl J Med 2005;353:1021-7. Rao SS, Hofmann LA, Shakil A: Parkinson's disease: diagnosis and treatment. Am Fam Physicians 2006; 74:2046-54.

樞神經系統內的levodopa濃度。Entacapone通常與levodopa共同使用，可延長levodopa的作用時間、減少levodopa濃度的起伏波動、改善運動功能波動現象，減少斷電期、延長通電期，並可減少levodopa的劑量。

### 其他治療

有些小型、短期研究顯示復健能改善日常生活功能、走路速度與平衡，但對

巴金森氏症的長期效用仍有待更多研究證實。語言治療可改善聲音與語言功能。規律的運動對維持或改善活動能力也可能有幫忙。

巴金森氏症之運動波動、異動症、嚴重顫抖無法以藥物控制者，可考慮外科治療。早期曾做蒼白球燒灼術或視丘燒灼術等破壞性手術，近年則以植入電極(晶片)刺激視丘下核、內蒼白球或視丘腹側中間核等部位為優先選擇。



### 預後

巴金森氏症病程通常超過10年，但每個患者惡化的速度不同。發病時年齡較大、合併其他疾病(中風、視障、聽障)、初始症狀為僵硬與動作緩慢者、對levodopa反應較差者，運動功能惡化較快、存活期較短。以顫抖做為初始症狀者，惡化速度較慢、對levodopa有反應的時間較持久。

巴金森氏症現今仍無法治癒，藥物治療可減輕症狀、改善生活品質、延長存活時間，但終究還是會逐漸惡化，到疾病晚期可能無法走動、站立、進食，需要全天候的照護；患者可能因哽塞、肺炎或跌倒而造成死亡。

### 結論

藥物可改善巴金森氏症之症狀，但無法治癒巴金森氏症，治療的目標乃在於維持患者的功能狀況與生活品質，同時盡量避免藥物引起副作用。但藥物是否能減緩或抑制病情的惡化、是否有神經保護(neuroprotective)的作用尚待證實，有些

研究顯示B型單胺酶抑制劑或多巴胺促進劑可能可以延緩病程的進展，但尚未有確切的結論；其他如維生素E、Q10同功酶亦未經證實有神經保護作用。

### 參考資料

1. Davie CA: A review of Parkinson's disease. *Br Med Bull* 2008; 86:109-27.
2. Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, et al: Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force for the European federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society – European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2006; 13:1170-85.
3. Parkinson Study Group: Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol* 2004; 61:1044-53.
4. Stowe RL, Lves NJ, Clark C, et al: Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2:CD006564.
5. Suchowersky O, Reich S, Perlmutter J, et al: Practice parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-base review). Report of the Quality Standard Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 66:968-75.