

· 药物与临床 ·

1 例帕金森病伴部分精神障碍患者的用药分析和药学监护

徐栋丽¹, 应茵¹, 陆绪亮², 宋洪涛², 戴海斌³ (1.浙江省立同德医院, 浙江 杭州 310000; 2.福州总医院药学科, 福建 福州 350025; 3.浙江大学医学院附属第二医院药剂科, 浙江 杭州 310009)

[摘要] **目的** 探讨临床药师在帕金森病伴部分精神障碍患者治疗过程中的作用。**方法** 临床药师结合患者疾病特点、用药史、药物相互作用及药品不良反应等情况, 对患者进行药学监护并提出优化治疗方案的建议。**结果** 临床药师参与患者治疗方案的制订, 进行用药指导和出院教育, 促进合理用药。**结论** 临床药师可利用自身专业知识, 积极参与临床药物治疗工作, 协同医师优化临床给药方案。

[关键词] 帕金森病; 精神障碍; 药学监护

[中图分类号] R742.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2017)05-0460-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.05.019

Medication analysis and pharmaceutical care for a Parkinson's disease patient with mental disorders

XU Dongli¹, YING Yin¹, LU Xuliang², SONG Hongtao², DAI Haibin³ (1. Department of Pharmacy, Zhejiang Province Tongde Hospital, Hangzhou 310000, China; 2. Department of Pharmacy, Fuzhou General Hospital, Fuzhou 350025, China; 3. Department of Pharmacy, Second Hospital Affiliated to College of Medicinal Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310009, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the role of clinical pharmacists in the treatment of a Parkinson's disease patient with mental disorders. **Methods** Clinical pharmacists provided appropriate pharmaceutical care and optimized the treatment program based on patient's symptom, medication history, drug interactions, and adverse drug reactions etc. **Results** Clinical pharmacists improved rational drug use by participating in the development of patient's treatment program, giving patient with proper medication instruction and discharge education. **Conclusion** With their professional knowledge, clinical pharmacists play an important role in rational drug use and helping physicians to optimize the medication regimen.

[Key words] Parkinson's disease; mental disorders; pharmaceutical care

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的中老年神经系统退行性疾病, 临床主要表现为震颤、肌强直、动作迟缓、姿势平衡障碍等运动症状和嗅觉减退、便秘、睡眠行为异常以及抑郁等非运动症状。其中, 最常见的精神障碍包括抑郁和(或)焦虑、幻觉、认知障碍或痴呆等^[1]。病程呈进行性发展, 其发病率随着年龄的增加而增高, 给社会和家庭造成了不利影响^[2]。

1 病例介绍

患者, 女, 70岁, 体重52 kg, 因“动作迟缓、步态异常1年”于2015年3月31日收治入院。患者家属诉, 患者1年前无明显诱因下出现行动迟缓、步态

异常、翻身不能、小便失禁, 时常伴有双侧肋下及腰部针刺样疼痛。10余年前有“抑郁症”病史, 服药1年余, 具体不详, 治疗好转后自行停药。2013年精神异常复发, 焦虑, 伴听觉性幻觉, 多次精神卫生科就诊, 诊断为“抑郁症”。长期予“盐酸度洛西汀肠溶胶囊、奥氮平片、艾司唑仑片”对症治疗, 服药期间病情稳定, 能与人主动交流及外出活动。为求进一步诊疗, 门诊以“帕金森病; 抑郁症”收治入院。否认高血压、糖尿病、心脏病、肝炎、肺结核等病史, 否认重大手术外伤史, 否认药物、食物过敏史。入院体格检查, 体温36.9℃, 脉搏86次/min, 呼吸18次/min, 血压154/86 mmHg。神清, 精神可。面部表情减少, 对答切题, 口齿清晰, 能独立完成指令。头颅无明显畸形, 双侧睑裂等大(约7 mm), 瞳孔等大、等圆, 直径3.0 mm, 双侧直接或间接光反射存在, 无眼球震颤, 眼球上视不能, 双侧结膜无充血或出血。双侧眼球各向活动无明显障碍, 无眼震。双侧鼻唇

[作者简介] 徐栋丽, 本科, 药师, Tel: 15068810536; Email: 76616885@qq.com

[通讯作者] 戴海斌, 主任药师, 研究方向: 临床药学, Email: haibinda@163.com

沟对称,伸舌居中,面部表情少,颈软,口角无歪斜。双侧软腭上抬可,悬雍垂居中,咽反射存在。双侧外耳道未见明显疱疹、流脓和流液。右侧颜面部及肢体麻木伴感觉减退。无肢体震颤。脊柱侧弯明显,各椎体无压痛。双上肢肌力5级,双下肢肌力4级,四肢肌张力不对称增高,上肢尤甚,呈齿轮样强直。行走时右侧肢体无连带动作。病理反射未引出,指鼻试验阴性,对指试验阴性。心律齐,双肺呼吸音粗,未闻及明显干、湿性啰音,腹平软,无压痛。入院诊断:帕金森病,抑郁症。

2 药物治疗方案

患者入院后延续既往用药方案,并予抗帕金森病的药物治疗。治疗方案:①初始方案:多巴丝肼片 62.5 mg, po tid;卡左双多巴控释片 125 mg, po qn;盐酸度洛西汀肠溶胶囊 60 mg, po qd;奥氮平片 5 mg, po qn;艾司唑仑片 0.5 mg, po qn。②治疗方案的调整:入院后第2天,临床药师建议停用奥氮平片,换用喹硫平片 25 mg, po bid,主治医生采纳。入院后第3天,行动迟缓症状未见明显改善,加用盐酸普拉克索片 0.125 mg, po tid;富马酸喹硫平片调整为 50 mg, po bid。经过住院期间规范化治疗,患者行动迟缓等不适症状明显改善,未见其他明显异常,病情稳定,予办理出院。

3 临床用药分析与药学监护

3.1 抗帕金森病药物的选择 患者为老年女性,帕金森病诊断明确, Hoehn-Yahr 分级:2.0 级(早期),临床常规予复方左旋多巴(多巴丝肼片或卡左双多巴控释片)治疗。根据《中国帕金森病治疗指南(第三版)》(简称《指南》)首选药物原则,晚发型或伴有智能减退的患者,一般首选复方左旋多巴治疗。药师考虑该患者首选治疗药物明确,而初始治疗方案的制订应重点考虑以下两方面的问题:①左旋多巴早期治疗的剂量;②是否有更佳的治疗方案。

左旋多巴是目前对症治疗帕金森病最有效的药物,其对几乎所有经病理证实的帕金森病患者的临床症状均有效^[3]。但由于左旋多巴存在 3~5 年的“蜜月期”及早期应用可增加异动症发生的风险,使得以往多主张尽可能推迟使用。而现有研究表明^[4-6],早期应用小剂量(≤ 400 mg/d)该药并不增加异动症的发生率。因此,对于早期应用左旋多巴的帕金森病患者,积极控制左旋多巴的治疗剂量显得尤为重要。药师考虑该患者为晚发型帕金森病患者,左旋多巴初始治疗剂量为 250 mg/d,无需为早

期应用左旋多巴可能会诱发异动症而过分担忧,但不能排除个体差异,应在治疗过程中予以密切关注。

根据相关指南提示^[7,8],多巴胺替代疗法与抗精神病治疗存在治疗矛盾,同时可加重抑郁症状。因此,在治疗过程中应对多巴胺替代疗法的潜在风险和获益进行认真的评价,尽可能用最少的多巴胺以改善运动症状。药师考虑在改善运动症状的前提下,积极减少每日服用左旋多巴的剂量为优化初始治疗方案的关键,故建议积极添加单胺氧化酶 B 型(MAO-B)抑制剂或多巴胺受体(DR)激动剂作为左旋多巴的替换或补充治疗,如司来吉兰或普拉克索。

司来吉兰为一种单胺氧化酶抑制剂(MAOIs),能不可逆地抑制 B 型 MAO;在帕金森病患者中也有潜在的抗抑郁疗效^[7]。由于 MAOIs 具有广泛抑制单胺氧化酶的特性,所以与许多药物之间存在着相互作用的可能,如与三环类抗抑郁药(TCAs)等杂环类抗抑郁药联用,会引起血压升高、抽搐发作可能,如与选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)合并使用,会引起 5-HT 综合征等^[8],如与度洛西汀合并使用,会引起中枢神经毒性或 5-HT 综合征,甚至死亡。与司来吉兰不同的是,Barone 等^[9]已证实,普拉克索在改善帕金森病患者运动症状的同时,也可有效改善抑郁症状。另外,普拉克索还可避免对纹状体突触后膜的多巴胺受体产生“脉冲”样刺激,降低运动并发症的发生风险。因此,药师考虑由于患者在服用度洛西汀,而司来吉兰又无法完全替代度洛西汀的抗抑郁治疗目的,故建议可选择普拉克索作为左旋多巴替换或补充治疗的首选药物,以尽可能减少每日所需的左旋多巴的剂量,医师予以采纳。

3.2 抗抑郁药物的选择 研究表明,15%的帕金森病患者在疾病早期或诊断前出现抑郁症^[10],甚至可发生在帕金森病确诊前 10 年^[11-14]。另一项研究显示^[15],抑郁患者发展为帕金森病的可能性较非抑郁患者明显增加。患者 10 余年前有“抑郁症”病史,不能排除抑郁症发展为帕金森病的可能。

度洛西汀为 5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)类抗抑郁药,由于其不良反应少,抗胆碱能及心血管系统不良反应轻微,耐受性好,故也可考虑用于帕金森病伴发抑郁症状的治疗。但药师考虑临床实践中帕金森病伴抑郁患者的治疗应有据可循,度洛西汀用于帕金森病伴抑郁患者尚缺乏足够的循证医学证据证明其疗效,并非该患者抗抑郁药物的最佳选择。根据相关指南提示^[7],除了帕罗西汀及文拉法辛缓释胶囊对帕金森病抑郁有确切的疗

效,三环类抗抑郁药地昔帕明和去甲阿米替林也可以改善帕金森病的抑郁症状。药师考虑三环类抗抑郁药可引起抗胆碱能和心血管系统等不良反应,故认为帕罗西汀片或文拉法辛缓释胶囊可能为该帕金森病伴抑郁患者的更好选择。医师考虑度洛西汀治疗可,继续予以该药治疗,续观病情。

3.3 抗精神病症状药物的选择 患者既往长期服用奥氮平片抗精神病症状治疗,由于奥氮平对中枢多巴胺受体的作用具有部位选择性的药理学特性,可选择性地减少中脑边缘系统多巴胺能神经元的活动,对纹状体的运动功能通路影响很小,所以理论上很少会引起锥体外系副反应。但药品说明书明确提出,不推荐使用奥氮平治疗帕金森病及与多巴胺激动剂相关的精神病。所以,该患者是否继续使用奥氮平抗精神病治疗还需重新综合考虑。

结合现有研究可发现^[16-19],奥氮平未能改善帕金森病患者的精神病症状,而且会恶化帕金森病患者的运动症状。Seppi等^[20]研究也表明,出于安全考虑,奥氮平不用于帕金森伴精神病患者的治疗。而针对该类患者的治疗,《指南》推荐选用氯氮平或喹硫平。药师考虑患者当前精神病症状较轻,而且氯氮平可引起严重的粒细胞缺乏症、体重增加及糖脂代谢障碍等不良反应,所以认为喹硫平更适合该患者抗精神病症状的长期治疗,医师予以采纳。

3.4 动态监护 调整治疗方案3d后,患者行动迟缓、步态异常、翻身不能等不适症状明显改善,患者家属诉患者精神症状较前好转。住院期间密切关注患者血压、血细胞及肝、肾功能等生化指标,未见异常。

4 用药指导和出院教育

用药指导和出院教育是促进临床合理用药的重要手段。一方面,用药指导可提高患者用药安全意识和依从性,从而达到正确、合理地使用药物,发挥药物有效性和安全性的目的;另一方面,出院教育可提高患者对治疗过程中可能出现问题的认识,从而加强患者对疾病自身的管理能力,两者相辅相成,最终实现对疾病综合治疗的目的。

4.1 用药指导 嘱患者多巴丝肼片应于餐前1h或餐后1.5h服用,服药时用适量温水送服,勿与富含蛋白质的食物或饮料同服,服药期间应积极限制蛋白质摄入,为保证人体蛋白质的正常供应,可将主要的蛋白质摄入安排在晚上睡前;卡左双多巴控释片每晚睡前服用125mg,应沿着药片刻痕掰半后服用,勿随意掰半、捣碎或咀嚼,在使用控释片剂型时

与饮食的关系并不十分密切,不影响晚上的蛋白质摄入。

4.2 出院教育 遵医嘱规律服药,多巴丝肼片及卡左双多巴控释片需长期服用,勿随意停撤药,服药期间若出现尿液或体液变红,属于正常现象。盐酸度洛西汀肠溶胶囊不可突然停药,为避免出现撤药综合征,应逐渐减量;服用度洛西汀期间禁止与司来吉兰等MAOIs合用。调整帕金森病治疗方案时,请主动将在服用度洛西汀的情况告知医生。服用普拉克索期间,尤其是与复方左旋多巴、度洛西汀合用时,应积极预防体位性低血压发生,如从坐位或卧位起身时应缓慢进行。日常生活中,多食富含纤维素和易消化的食物,多喝水,多吃新鲜蔬菜瓜果,坚持适量运动,积极预防便秘和保持正常运动机能。定期神经内科门诊随访,以便临床医师对疾病及药物疗效阶段性评估,及时调整治疗方案,若出现明显不适,应及时来院或其他医疗机构就诊,勿随意加量或添加其他药品。

5 讨论

帕金森病是一种慢性进行性进展的神经系统疾病,病情会随着时间的推移而变化,长期的个体化治疗也就必须随病情变化进行调整。对于帕金森病的治疗,除了制订一个全面有效的治疗方案,用药指导和出院教育同样重要。用药指导和出院教育是最大程度发挥药物治疗作用和减少并发症及药品不良反应的有效保障,但由于当前这方面工作尚较为缺乏,这也就为临床药师参与临床工作提供了广阔的舞台,同时提出了巨大的挑战。

在实施药学监护过程中发现,临床药师首先需要掌握较丰富的业务知识,才有能力深入临床治疗工作;其次,需要具备较好的沟通能力,以实施好患者用药教育工作和适宜地提出自己的意见;另外,还需具备敏锐的洞察力,及时更新药物最新资讯,服务于临床。总之,临床药师参与临床治疗工作是一项艰巨的任务,同时也是一项光荣的使命。

【参考文献】

- [1] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南(第三版)[J]. 中华神经科杂志, 2014, 47(6):428-433.
- [2] 王惠霞,武新安,何忠芳. 帕金森病一例药学监护实践[J]. 临床合理用药杂志, 2012, 12(5): 85-86.
- [3] Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines[S]. Neurology, 2001, 56(11): S1-S88.

3个月复查一次甲状腺功能,并对其进行用药随访。

综上所述,对于这种临床常用、不良反应发生率高、不良反应症状隐匿的药物,临床药师应该给予足够重视,对需要长期用药的患者,药师应与医生充分交流,深度辩证,相互补充,做好提前预防、全面监护、积极宣教和及时随访,提高患者用药的安全性。

【参考文献】

- [1] 罗清礼. 甲状腺相关眼病[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:54-61.
- [2] Nygaard B, Hegedus L, Gervil M, *et al.* Influence of compensated radioiodine therapy on thyroid volume and incidence of hypothyroidism in Graves' disease[J]. *J Intern Med*, 1995, 238(6):491-497.
- [3] Sridama V, McCormick M, Kaplan EL, *et al.* Long-term follow-up study of compensated low-dose ¹³¹I therapy for Graves' disease[J]. *N Engl J Med*, 1984, 311(7):426-432.
- [4] Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S, *et al.* Effects of amiodarone therapy on thyroid function[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2010, 6:34.
- [5] Eskes SA, Wiersinga WM. Amiodarone and thyroid[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2009, 23(6):735-751.
- [6] 陈雪梅,刘敏力,范源,等. 碘过量与桥本氏甲状腺炎之间关系的研究进展[J]. *昆明医科大学学报*, 2014, 35(12):169-174.
- [7] Teng X, Shan Z, Teng W, *et al.* Experimental study on the effects of chronic iodine excess on thyroid function, structure, and auto immunity in auto immune-prone NODH-2h4 mice[J]. *Clin Exp Med*, 2009, 9(1):51-59.
- [8] Pramyothin P, Leung AM, Pearce EN, *et al.* Clinical problem-solving. A hidden solution[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365:2123-2127.
- [9] 黄琨,刘品明,张少玲. 胺碘酮与甲状腺功能异常[J]. *岭南急诊医学杂志*, 2014, 19(2):161-163.
- [10] 任志强. 72例胺碘酮治疗心律失常致甲状腺功能减退临床分析[J]. *中国实用医药*, 2015, 10(29):150-151.
- [11] 乔庆红,傅颖,张柱,等. 慢性心衰合并甲状腺功能减退症的治疗分析[J]. *中国社区医药*, 2015, 31(6):17-19.
- [12] 邓世斌. 心律失常患者服用胺碘酮引起甲状腺功能减退的临床分析[J]. *现代诊断与治疗*, 2015, 26(3):606-607.
- [收稿日期] 2016-03-03 [修回日期] 2016-09-06
[本文编辑] 顾文华
- (上接第462页)
- [4] 刘春风,尹伟华,罗蔚锋. 帕金森病患者运动障碍和症状波动的影响因素[J]. *中华神经科杂志*, 2003, 36(6):411-413.
- [5] Zhang ZX, Chen H, Chen SD, *et al.* Chinese culture permeation in the treatment of Parkinson disease: a cross-sectional study in four regions of China[J]. *BMC Res Notes*, 2014, 7:65.
- [6] Warren Olanow C, Kieburtz K, Rascol O, *et al.* Factors predictive of the development of Levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2013, 28(8):1064-1071.
- [7] 中华医学会神经病学分会神经心理学与行为神经病学组, 中华医学会神经病学分会神经心理学与行为神经病学组. 帕金森病抑郁、焦虑及精神病性障碍的诊断标准及治疗指南[J]. *中华神经科杂志*, 2013, 46(1):56-60.
- [8] 江开达. 中华医学会精神科分会. 抑郁障碍防治指南[M]. 北京:北京大学医学出版社, 2007:21.
- [9] Barone P, Poewe W, Albrecht S, *et al.* Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(6):573-580.
- [10] O'Sullivan SS, Williams DR, Gallagher DA, *et al.* Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study[J]. *Mov Disord*, 2008, 23(1):101-106.
- [11] Duncan GW, Khoo TK, Yarnall AJ, *et al.* Health-related quality of life in early Parkinson's disease: the impact of non-motor symptoms[J]. *Mov Disord*, 2014, 29(2):195-202.
- [12] Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, *et al.* Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study[J]. *Mov Disord*, 2000, 15(4):669-677.
- [13] Leentjens AF, Van den Akker M, Metsemakers JF, *et al.* Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study[J]. *Mov Disord*, 2003, 18(4):414-418.
- [14] Gonera EG, van't Hof M, Berger HJ, *et al.* Symptoms and duration of the prodromal phase in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 1997, 12(6):871-876.
- [15] Shen CC, Tsai SJ, Perng CL, *et al.* Risk of Parkinson disease after depression: a nationwide population-based study[J]. *Neurology*, 2013, 81(17):1538-1544.
- [16] Breier A, Sutton V, Feldman PD, *et al.* Olanzapine in the treatment of dopaminergic-induced psychosis in patients with Parkinson's disease[J]. *Biol Psychiatry*, 2002, 52(5):438-445.
- [17] Ondo WG, Levy JK, Vuong KD, *et al.* Olanzapine treatment for dopaminergic-induced hallucinations[J]. *Mov Disord*, 2002, 17(5):1031-1035.
- [18] Goetz CG, Blasucci LM, Leurgans S, *et al.* Olanzapine and clozapine: comparative effects on motor function in hallucinating PD patients[J]. *Neurology*, 2000, 55(6):789-794.
- [19] Friedman JH. Olanzapine in the treatment of dopaminergic psychosis in patients with Parkinson's disease[J]. *Neurology*, 1998, 50(4):1195-1196.
- [20] Seppi K, Weintraub D, Coelmo H, *et al.* The movement disorder society evidence-based medicine review update: treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2011, 26(3):S42-80.
- [收稿日期] 2015-12-14 [修回日期] 2017-03-28
[本文编辑] 顾文华