

关于治疗中枢神经系统退行性疾病药 (5)

中枢神经系统退行性疾病

一组由慢性、进行性的中枢神经组织退行性变性而产生的疾病的总称。包括：

1. 帕金森病（Parkinson's disease, PD）
2. 阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）
3. 亨廷顿病(Huntington disease, HD)
4. 肌萎缩侧索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis, ALS）等。



病因和发病机制

病因和发病机制尚不清楚

假说:

1. 兴奋毒性(excitotoxicity)
2. 细胞凋亡(apoptosis)
3. 氧化应激(oxidative stress)

第一节 抗帕金森病药

1817年 英国人James Parkinson首次报道

1953年 确定病变部位在黑质和纹状体

1958年 纹状体DA含量占全脑70%

1960年 发现患者黑质纹状体DA含量降低

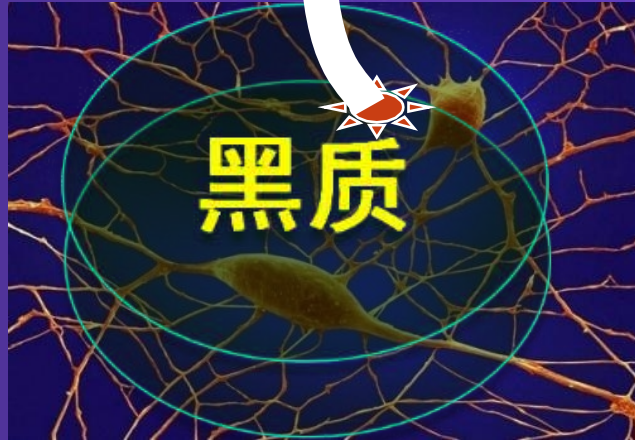
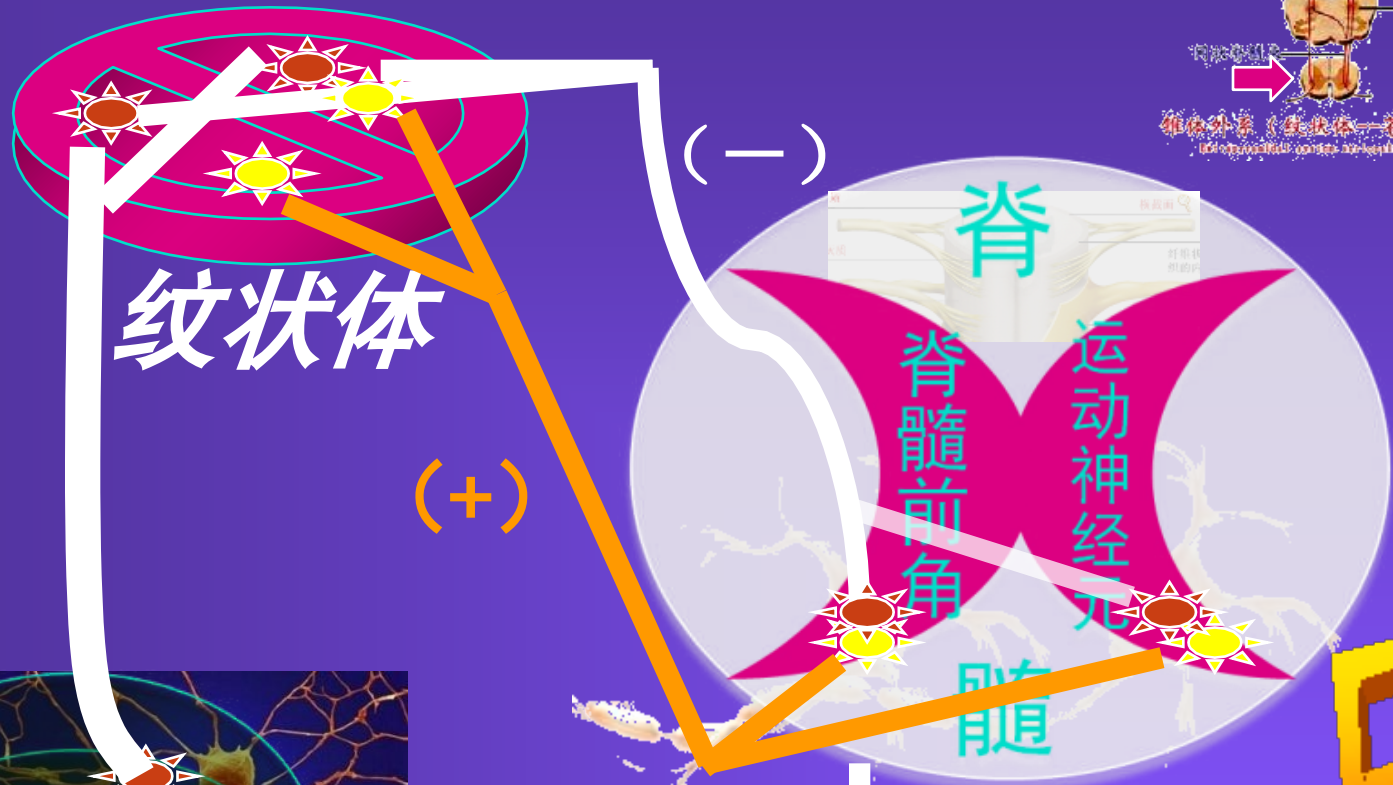
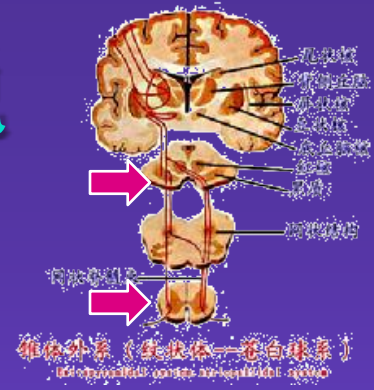
1961年 L-Dopa治疗取得良好的效果

1983年四氢吡啶（MPTP）致人、猴PD

1988年 胎儿黑质神经元移植治疗人PD



帕金森病的病因学说



 Ach
 DA

 Ach通路
 DA通路

PD

帕金森病的病因学说

PD患者→黑质病变→DA合成减少→纹状体内DA含量降低→造成黑质—纹状体通路DA能神经功能减弱→胆碱能神经功能相对占优势→PD的肌张力增高等症状



帕金森病(Parkinson's disease, PD)

1. PD 即震颤麻痹是一种锥体外系功能紊乱引起的慢性中枢神经系统神经退行性疾病。
2. 临床症状:静止震颤、肌肉僵直、运动迟缓和姿势反射受损，重患者伴有记忆障碍和痴呆症状，晚期往往全身僵硬，不能活动。

药物治疗

两类药物：

1. 拟DA药
2. 抗胆碱药



合用可增强疗效

一、拟多巴胺药

左旋多巴 Levodopa

儿茶酚胺类神经递质酶促合成过程中的中间代谢产物，也是DA递质的前体物质，由酪氨酸羟化酶催化左旋酪氨酸生成。



问题：为什么不直接补充多巴胺治疗震颤麻痹？

体内过程

- $t_{1/2}$ 为1~3h，在小肠被迅速吸收。
- 胃排空延缓、胃内酸度增加可降低其生物利用度。
- 只有**1%**的原形药物到达脑循环。
- 95%以上在外周被氨基酸脱羧酶所脱羧。



药理作用及作用机制

- 作用机理：在脑内转变成DA，补充了纹状体中DA的不足。
- L-DA通过血脑屏障进入脑组织
- 而DA脂溶性较差不易进入脑组织，不具有治疗PD的作用。

临床应用

可用于治疗各类型PD病人：

1. 首先改善运动障碍和肌肉强直；
2. 然后改善震颤；
3. 对步态不协调，面部无表情和流涎者也有效，但对痴呆症状不易改善。
4. 对吩噻嗪类抗精神病药引起的锥体外系症状无效。

作用特点

- 起效慢。用药2~3周后才改善症状，1~6个月后才获得最大疗效。
- 对轻症及年轻患者疗效较好，而对重症及老年者患者效果较差。

疗效评价

- 治疗早期，患者疗效稳定，可完全改善。
- 服药6年后，约半数病人失效，只有25%病人仍可获得良好效果。
- 流行病学调查，服用L-DA可明显延长生命时间，提高生活质量。

不良反应

早期反应:

1. 胃肠道反应：厌食、恶心、呕吐或上腹部不适，继续治疗可耐受。
2. 心血管反应：轻度体位性低血压，心律不齐。

长期反应:

2~4个月

1. 运动过多症(hyperkinesia): 异常不随意运动

2. “开-关”现象(on-off phenomena):

3年~5年后

突然多动不安 (开)

强直运动不能 (关)

缓解 (开期)
与

加重 (关期)

3. 精神障碍: 引起幻觉、妄想、幻视、焦虑、恶梦和情感抑郁等。

药物相互作用

1、维生素B6（多巴脱羧酶的辅酶）→外周组织脱羧酶↑ → DA↑ →副作用↑

2、抗精神病药→阻断DA受体



利血平→耗竭中枢DA →致药源性PD

左旋多巴增效药

卡比多巴 Carbidopa 苄丝肼 benserazide



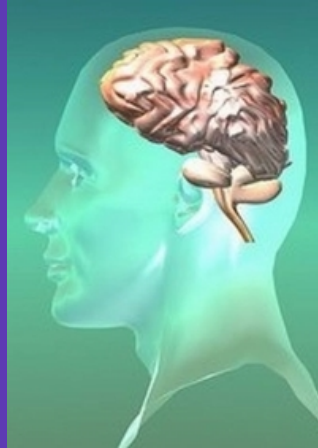
1. 对外周多巴脱羧酶具有抑制作用；
2. 不能通过血脑屏障；
3. 单独应用本类药物无治疗作用。
4. 与L-dopa合用（常用复方制剂）。

开始1次剂量卡比多巴10mg、左旋多巴100mg，每日4次；以后每隔3~7日每日增加卡比多巴40mg、左旋多巴400mg，直至每日量卡比多巴达200mg、左旋多巴达2g为限。多采用其复方制剂。如病人已先用左旋多巴，需停药8小时以上才能再合用二药。

疗效评价

两药合用的优点如下：

- 减少L-dopa用量，减轻毒副作用；
- 2. 能缩短治疗开始时达到疗效的时间。



司立吉兰 Selegiline 雷沙吉兰 (rasagiline)

- 1、选择性极高的**MAO-B**抑制剂
- 2、抗氧化剂，阻滞OH-自由基形成
 - 有**DA增效剂**和保护黑质DA神经元作用
 - 可用于抗帕金森病的早期治疗。
 - 目前认为：疗效确切，且耐受性好。

二、中枢抗胆碱药

1. 对不能耐受L-dopa以及L-dopa治疗无效的患者有效。
2. 与L-dopa合用，可增强疗效。
3. 对抗精神病药引起的PD有效。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/198047066077007005>