

## Medical Treatment of Parkinson's Disease

Wen-Juh Hwang

---

**Abstract-** The etiology and pathogenesis of Parkinson's disease are still unknown. Symptomatic treatment with dopaminergic and anticholinergic medications remains the mainstay at the present time. A correct clinical diagnosis together with considerations of patient's age, cognitive function, main clinical features, concomitant medical and psychiatric disorders, and functional disability is the key element for successful treatment. Based on the data of evidence-based medicine and the knowledge about the disease course and specific profiles of available medications, physicians can significantly improve the patient's clinical symptoms, life quality and employability without concomitant serious adverse drug reactions. Both the physicians and patients play an important role in the management of Parkinson's disease. They should understand the goals of treatment and the limitations of medications and have a realistic expectation.

**Key Words:** Parkinson's disease, Medical treatment, Dopaminergic drugs, Dopamine receptor agonists, Anticholinergic drugs

---

From the Department of Neurology, College of Medicine,  
National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan.  
Received July 25, 2002. Revised July 26, 2002.  
Accepted August 7, 2002.

Reprint requests and correspondence to: Wen-Juh Hwang, MD,  
Department of Neurology, College of Medicine, National  
Cheng Kung University, 138 Sheng Li Road, Tainan 704,  
Taiwan.  
E-mail: wjhwang@mail.ncku.edu.tw

# 巴金森氏病的藥物治療

黃文柱

## 摘要

巴金森氏病的病因及致病機轉目前仍不清楚。現階段的處置以藥物的症狀治療為主。正確的診斷再加上適切的考量病人的年齡、認知功能、主要臨床症狀、併存的內科及精神科疾病，及功能性殘障程度是治療成功的第一步。依據實證醫學的資料，再加上對病程及各種藥品的特性、副作用及重要交互作用的了解；臨床醫師可以有效的改善大部分症狀，提升患者生活品質及工作能力，並可減低藥品的副作用。在治療的過程，醫師及病人同時扮演重要的角色；兩者均須了解治療的目標及藥物治療的限制，並應有一個合理實在的期待。

**關鍵字：**巴金森氏病，藥物治療，左多巴及其增強劑，多巴胺促進劑，抗乙醯膽鹼類藥品

*Acta Neurol Taiwan 2002;12:44-57*

## 前言

巴金森氏病 (Parkinson's disease) 是一種慢性進行性神經系統退化性疾病。主要的病變部位是在中腦黑質區 (substantia nigra)，但整個病理變化所影響的範圍並不只侷限於中樞神經系統。主要欠缺的神經傳導物質是多巴胺 (dopamine)；但其它神經傳導物質如正腎上腺素 (noradrenaline)、血清素 (serotonin) 及乙醯膽鹼 (acetylcholine) 等也都有不同程度的影響。臨床表現以動作方面的症狀為主，包括靜態性顫抖 (resting tremor)、動作遲緩 (bradykinesia)、僵硬 (rigidity)、姿勢性反射變差 (postural reflex impairment) 以及僵住不能動 (freezing, motor block)。

其它常見的非動作方面的症狀有嗅覺喪失或減退，肢體灼熱麻木，便秘，陽萎，頻尿，姿勢性低血壓，異常出汗，脂漏性皮膚炎，憂鬱，失智，失眠及疲勞。

巴金森氏病的治療方向可分為三大類：(1) 症狀治療 (symptomatic) 一重建紋狀體 (striatum) 多巴胺的功能；(2) 預防性 (preventive) 一針對病因及致病機轉以阻止黑質細胞進一步的死亡；(3) 重建性 (restorative) 一植入新的細胞或刺激存活細胞的生長或功能。臨床實務上，我們能做的是症狀治療。症狀治療的目標是改善功能性失能 (functional disability) 並減少運動功能波動 (motor fluctuation) 或其它副作用、併發症的發生。藥品的使用應盡量維持在最

台南成功大學醫學院附設醫院神經科  
受文日期：西元2002年7月25日。修改日期：西元2002年7月26日。接受日期：西元2002年8月7日。

通訊作者：黃文柱醫師。成大醫學院神經科，台南市704勝利路138號。  
E-mail: wjhwang@mail.ncku.edu.tw

低有效劑量。在治療的過程，醫師及病人同時扮演重要的角色。病人要對自己的症狀有所了解，並必須學會如何區分顫抖 (tremor) 及亂動症 (dyskinesia)。另外，醫師及病人都必須了解治療的目標及藥物治療的限制，並應有一個合理實在的期待。

藥物治療的品項包括：(1)左多巴/多巴脫羧基醣素抑制劑 (Madopar, Sinemet)；(2)多巴胺促進劑 (dopamine agonists)；(3)amantadine；(4)B型單胺基氧化酶抑制劑 (monoamine oxidase B inhibitor, MAO-B inhibitor)；(5)鄰苯二酚轉甲基酶抑制劑 (catechol-O-methyltransferase inhibitor, COMT inhibitor)；(6)抗乙酰膽鹼 (anticholinergics)；(7)其它；包括抗憂鬱劑，非典型的抗精神病藥物 (atypical antipsychotics)，軟便劑，止吐劑 (domperidone)，抗焦慮劑， $\beta$ -阻斷劑，安眠藥，以及用於改善姿勢性低血壓及認知功能的藥品。對運動功能的改善，以左多巴的效果最好，多巴胺促進劑次之，amantadine、抗乙酰膽鹼及B型單胺基氧化酶抑制劑效果最弱。鄰苯二酚轉甲基酶抑制劑單獨使用並沒有治療效果，它必須與 Sinemet 或 Madopar 併用才有治療效果。

## 藥品的特性

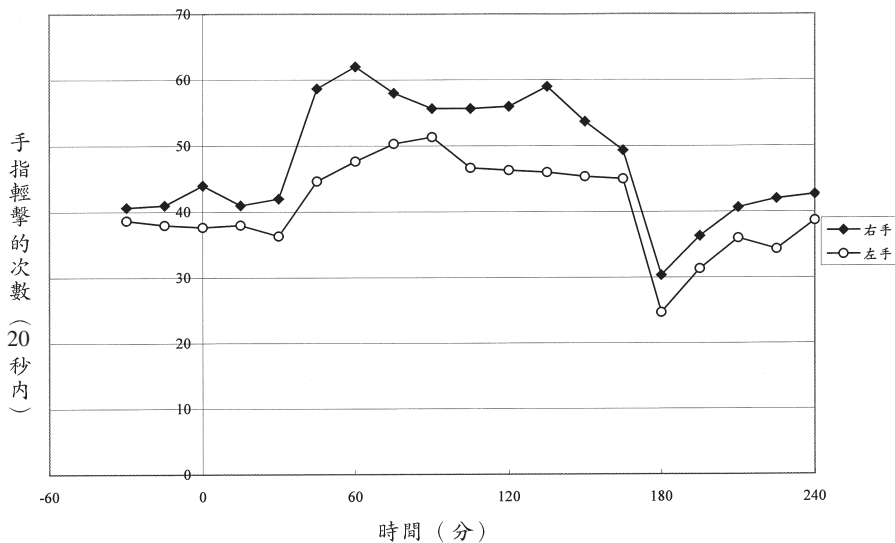
### 一、左多巴

1967年 Cotzias 確立了左多巴在巴金森氏病的治療效果。左多巴加上脫羧基醣素抑制劑 carbidopa (Sinemet) 或 benserazide (Madopar) 是最有效的巴金森氏病治療劑。當診斷確定並需要治療時，是否一開始就要用左多巴，目前仍有爭議<sup>(1,2)</sup>。截至目前為止，並沒有充分的證據顯示左多巴對黑質細胞有毒性，或會加速黑質細胞的死亡<sup>(3)</sup>。至於左多巴的使用是否會加速以後出現亂動症及運動功能波動的機會，目前仍是存疑。一般而言，當病人有以下幾種情形時，是使用左多巴治療的適當時機：(1)對其它治療效果較弱的藥品沒有適當的反應或副作用太大；(2)高齡患者併有認知功能障礙；(3)走路困難或平衡惡化；(4)無法稱職；(5)日常生活自我照顧困難，或是病人對家事或個人財務處理有困難<sup>(4,5)</sup>。

左多巴口服後由小腸的近端吸收。標準型的左多巴在服藥後 30-60 分鐘出現藥效，緩釋型則需 100-120 分鐘。兩者藥效持續的時間沒有很顯著的差別。左多巴的使用，一般是從 50/12.5 或 100/25 mg bid-tid 開始給予。它的累積最佳治療效果約需一星期，必要時可每 1-2 星期調高一次劑量，直到適當的治療效果。當左多巴的劑量達每日 1500 mg 且持續 4 星期以上，臨床效果仍不好時，可判定對左多巴治療無效。在巴金森氏病主要症狀中動作遲緩及僵硬對左多巴反應最好；顫抖則反應不一，有的病人甚至一開始會短暫的惡化，但持續治療一段時間後常可改善；而姿勢性反射變差則是治療效果最不理想。在治療過程中，若突然停服左多巴有引起類惡性抗精神病藥物症後群 (neuroleptic malignant-like syndrome) 的危險。

左多巴治療引起的副作用主要有三方面：(1)腸胃不適—噁心、嘔吐；(2)心血管症狀—頭暈、姿勢性低血壓、心悸；(3)精神神經症狀—幻覺、妄想、嗜睡、失眠、作惡夢、亂動症、運動功能波動<sup>(4,5)</sup>。至於左多巴在使用上的禁忌包括 melanoma，窄角性青光眼 (narrow-angle glaucoma) 及正接受 MAOI 治療的病人 (不包括 selegiline 等 MAO-B inhibitor)。另外，服用左多巴可能會引起體液變色，這是因為左多巴氧化形成黑色素 (melanin)，所以小便的顏色可能變成橘紅色或紅棕色。

長期左多巴治療後可以觀察到的現象包括：(1)每個劑量有效時間縮短；(2)臨床效果變得不規則，有時不可預期；(3)能達到的最佳治療效果變差；(4)為了維持動作繼續 (“on”) 的狀態，病人會有亂動症的出現。如果給予早期沒有藥效波動的病人一開始選用緩釋型左多巴 (Sinemet CR, Madopar HBS)，而不是標準型左多巴 (standard Sinemet, Madopar)，是否可以提供較持續穩定的多巴胺接受器刺激，進而降低以後運動功能波動或亂動症的發生；目前並沒有證據支持這樣的說法。而且緩釋型左多巴的藥效出來的比較慢，價格較高，吸收較不穩定，劑量約需標準型的 125-135%。另外，所謂脈衝性 (pulsatile) 或持續性 (continuous) 刺激並非全取決於投藥的頻次及藥品的劑型<sup>(6)</sup>。早期的病人雖然每天服藥兩次或三



圖一. 左多巴的負面效果 (negative levodopa effect)。在服藥後180-210分鐘之間病人的臨床症狀反而比未服藥前惡化。

次，但因存活的細胞仍有相當好的庫存及製造能力，所以緩衝能力好，能依正常生理狀態釋放多巴胺。因而雖然間歇性給藥但對多巴胺接受器的刺激是持續性的；反映到日常生活就是病人的活動能力平穩而不會起伏不定。反之，末期的病人不管是突觸前細胞的數目或是突觸後接受器的數目都有明顯的降低<sup>(7)</sup>，庫存及緩衝能力下降；所以即便是給予持續性的皮下注射apomorphine，甚至靜脈點滴注射左多巴，病人的活動能力仍是起伏不定<sup>(8)</sup>。晚期巴金森氏病患者所觀察到的亂動症或運動功能波動，與中樞神經的藥品動力學改變有很密切的相關。目前並沒有確定的證據支持長期慢性的左多巴治療是導致多巴胺接受器數目下降的主因。

對於晚期巴金森氏病的患者，若不給予治療或接受一種無效或不足的治療，臨床上並不會有運動功能波動，“開—關” (“on-off”) 現象，或是亂動症出現。但這時候病人是處在一種嚴重的“off”狀態，日常生活幾乎完全仰賴別人。若病人接受了左多巴或多巴胺促進劑這兩類最強最有效的藥品治療，則臨床症狀會有明顯的改善而至“on”的狀態。其它像 amantadine, anticholinergics, selegiline 等治療效果較弱的品項，若單獨使用於晚期的巴金森氏病患者並不會出現“on-off”，但這時病人是處於症狀惡化、動作中斷 (“off”) 而不是動作繼續 (“on”) 的狀態。假如

左多巴投予的劑量不足以引起“on”的反應，則臨床上也不會看到有運動功能波動的現象。對左多巴治療無效的巴金森氏症患者 (如progressive supranuclear palsy) 臨床上也不會出現“on-off”。從年輕吸毒者因MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) 引起的急性巴金森氏症來看，這些患者臨床上都是比較嚴重，在接受左多巴治療後數週至數個月的時間就出現運動功能波動的現象；所以疾病的嚴重度而不是治療時間的長短是決定運動功能波動出現與否的主要因素。也可以說，巴金森氏病患者要出現亂動症或運動功能波動，必須是在疾病的晚期且要接受有效的治療才能達成；而這當中，因為左多巴的藥效最強，半衰期短 (60-90分鐘)，所以它引起這方面的機率就比多巴胺促進劑高。

圖一是一位運動功能波動的患者作手指輕擊鍵盤的結果。病人在作這個測試的前一天下午4點以後停用 Sinemet CR 及多巴胺促進劑。前一天晚上8點以後停用標準型 Sinemet。測試當天早上病人先服用 domperidone 20 mg，緊接著雙手交替測試 20 秒內手指輕擊鍵盤的次數；15 分鐘後再作一次，共作兩次作為基準。服用 domperidone 30 分鐘後，也就是橫軸時間點 0 的位置服用兩顆標準型 Sinemet 100/25 mg。之後每隔 15 分鐘雙手各測試手指輕擊的次數，連續 4 小時。由圖一可看出病人服藥後 30-45 分鐘藥



效出現，60-120 分鐘效果最好，整個藥效持續時間約2小時 15 分。值得注意的是，服藥後 180 分鐘及接下來的 30 分鐘，病人的臨床症狀比未服藥前更差。這段時間稱為左多巴的負面效果 (negative levodopa effect)。在黑質—紋狀體神經傳導徑路上，突觸前神經末端也有多巴胺第二型 (D2) 的自體接受器 (autoreceptor)。這一部份的接受器若受到活化則會抑制多巴胺的合成及釋放。正常生理情況下，突觸前多巴胺接受器對多巴胺的親和力是突觸後接受器的1000倍。所以當突觸中多巴胺濃度低的時候，反而主要作用在突觸前的接受器而造成多巴胺的合成及釋放減少，引起運動功能惡化，這就是左多巴的負面效果產生的機制。藥效衰減 (wearing-off) 或其它更嚴重運動功能波動的病人，會抱怨剛服用左多巴後幾分鐘內臨床症狀反而惡化；這是因為剛服下的藥尚未吸收再加上前一劑的藥效逐漸衰減，突觸中多巴胺濃度低，因此他是處於左多巴負面效果的狀態。學理上而言，多巴胺促進劑也有可能出現這種負面效果。標準型及緩釋型左多巴在中度至重度巴金森氏病患者併有運動功能波動的比較研究有幾項結論：(1)使用緩釋型每日投藥頻次可降低 33% (每日減少 1-2 次)；(2)每日需要的左多巴總劑量，緩釋型比標準型高出 25% 或以上；(3)使用緩釋型治療約可增加每天 “on” 的時間 20-40 分鐘，同時也增加了亂動症及幻覺的機會。標準型與緩釋型左多巴的合併使用，可以改善藥效衰減現象以及清晨及夜間的活動困難。

左多巴用於巴金森氏病患者明顯的延長了病人的壽命<sup>9)</sup>。服用左多巴的患者死後黑質區在顯微鏡下的觀察沒有異於沒用過左多巴的患者。再者，左多巴用於其它疾病如肌張力異常症 (dystonia)，雙腳靜止不能症候群 (restless legs syndrome) 都沒有引起不可逆性的臨床或病理學惡化。如果說多巴胺對黑質細胞是有毒性的，它所牽涉的氧化壓力 (oxidative stress) 是巴金森氏病一個重要的致病機制，那為何不含多巴胺的細胞在這種退化性疾病也受牽扯？為何晚期的病人出現失智、自律神經失調及其它對左多巴治療無效的動作障礙，他們主要退化的部位不是在多巴胺相關的路徑上？

總結來說，雖然學理上對左多巴用於巴金森氏病—尤其是早期的患者—的治療有些憂心。但臨床實務上並沒有令人信服的證據來支持左多巴會傷害黑質細胞並加速病程的惡化。也沒有證據支持左多巴的使用是造成晚期患者運動功能波動的主因。左多巴是目前治療巴金森氏病最有效的藥品。它的使用改善了病人的生活品質、自我照顧能力並延長了病人的壽命。依病人各別狀況及需求，在適當的時機給予適量的左多巴治療，對病人而言絕對是正面的<sup>10)</sup>。

## 二、多巴胺促進劑

多巴胺促進劑最早的應用是 1951 年的 apomorphine，其次是 1974 年的 bromocriptine，1989 年的 pergolide；最近則是 1997 年的 pramipexole, ropinirole 和 cabergoline。Bromocriptine 和 pergolide 美國 FDA 核准的適應症是晚期的巴金森氏病患者；Pramipexole 和 ropinirole 美國 FDA 核准的適應症則是早期及晚期的巴金森氏病患者。Cabergoline 則在美國以外地區上市。除用於巴金森氏病外，cabergoline 與另一個多巴胺促進劑 lisuride 臨床上主要被用於產後的退乳及腦下垂體腺瘤併泌乳激素增高症或肢端肥大症。

多巴胺促進劑可用於早期及晚期巴金森氏病患者<sup>4)</sup>，也是目前治療巴金森氏病競爭最激烈的一種處方。它對巴金森氏病動作障礙症狀的改善僅次於左多巴。在整個巴金森氏病的病程中，若沒有在適當的時機加入多巴胺促進劑，則症狀的控制將無法臻於完善。就學理上而言，多巴胺促進劑優於左多巴的地方包括：(1)有較高的選擇性直接刺激突觸後某些類型的多巴胺接受器；(2)不需經黑質或紋狀體細胞代謝轉換成活性物；減輕退化中的神經細胞的負擔；(3)藥物進入中樞神經系統不受飲食中蛋白質含量及血漿中胺基酸的影響；(4)更長的半衰期，對多巴胺接受器的刺激較持久，可以減少活動困難的時間 (“off” period)，減輕運動功能波動及可能減少以後動作相關併發症的發生；(5)在體內代謝後不會產生自由基，不會誘發氧化壓力。

對於一開始先選擇左多巴治療的患者，一般在左多巴 (添加 benserazide 或 carbidopa) 每天的劑量達

表一. 多巴胺促進劑在接受器的作用、藥物動態學特性及排泄途徑

Dopamine agonist	D1 R	D2 R	Tmax (min)	T <sub>1/2</sub> (h)	排泄途徑
<i>Ergot derivatives</i>					
Bromocriptine	0/-	++	70-100	6	肝
Pergolide	+	+++	60-120	15-27	腎
Cabergoline	0/+	+++	120-240	65	肝
<i>Non-ergot derivatives</i>					
Ropinirole	0	+++	90	6	肝
Pramipexole	0	++	60-180	8-12	腎

R: receptor; +: mild agonist; ++: moderate agonist; +++: full agonist; -: antagonist; 0: no or little effect; Tmax: time to peak plasma concentration; T<sub>1/2</sub>: elimination half-life

600-800 mg 之間，而臨床症狀仍未能得到適當的改善時，是加入多巴胺促進劑的適當時機。其他添加多巴胺促進劑的適當時機包括病人有清晨足部肌張力異常 (early morning dystonia)，藥效衰減或“開一關”現象，走路時僵住不能動，對左多巴反應不好的顫抖，疲勞，左多巴引起厲害的亂動症(同時降低左多巴劑量約 25%)。少數報告認為 pramipexole 在 1-5 mg/day 的劑量下可以有效的改善病人憂鬱、焦慮症狀；所以對合併有憂鬱症的巴金森氏病患者可考慮使用 pramipexole。病人若有失智症、藥物引起精神病 (psychosis) 的病史及伴有症狀的姿勢性低血壓則不宜使用多巴胺促進劑。高齡及認知功能異常的患者在使用時要格外小心。多巴胺促進劑的使用可讓病人每天清醒時間“on”的時段增加 1-2 個小時。例如病人原先一天清醒時“on”的時間是 12 個小時，在添加多巴胺促進劑後一天“on”的時間變成 13-14 小時；若病人每天服藥 4 次，每一劑藥品的有效時間約延長 15-30 分鐘。

開始投予多巴胺促進劑時要由低劑量開始，最好在睡前給藥。可能的話，可以給病人事先印好的藥量調整說明單張及藥物的特性、副作用及其應對方法的資料。這樣子，患者回家後如果有需要可以隨時取出參閱。對於教育程度低，看不懂說明的病人，則藥量的調整要比平常慢些，回診的時間要安排早些且頻次要增加。在使用多巴胺促進劑的過程中，若病人有出現胃腸不適、嗜睡、失眠、姿勢性低血壓、精神錯亂等副作用時，則藥量應回到較低的劑量，且以後增加的速度再更慢些。病人若短期內有重要事情安排，如出國渡假、參加大型正式的宴會或外科手術，則盡量不要在藥品上作太大的變

動或選擇這時候加入多巴胺促進劑。

各種多巴胺促進劑的特性如表一所列。整體而言，各品項是大同小異；相似性多於差異性。所以如何正確的選擇多巴胺促進劑大多依臨床醫師對藥品的熟悉程度；以選擇自己熟悉的品項為原則。在加拿大因為保險制度及藥品價格的關係，當病人需要多巴胺促進劑時一定要先用 bromocriptine；若治療無效，副作用太大，或有麥角衍生物 (ergot derivative) 的禁忌，才可以給予其它的多巴胺促進劑。

當病人對某一種多巴胺促進劑不適應或治療反應不理想時，並不代表他對其它的同類品項會不適應。各種多巴胺促進劑之間的劑量轉換或多巴胺促進劑與左多巴的轉換，可以參考以下的轉換率。

- (1) 1 mg pergolide (Celance)
  - = 1 mg lisuride (Dopergin)
  - = 1 mg pramipexole (Mirapex)
  - = 5 mg ropinirole (Requip)
  - = 10 mg bromocriptine (Parlodel)
  - = 100 mg standard Madopar or Sinemet
- (2) 70 mg standard Madopar (Sinemet) = 100 mg Madopar HBS (Sinemet CR)
- (3) 1 mg standard Madopar or Sinemet = 5 mg plain levodopa

做多巴胺促進劑的切換時，我們要讓病人知道他可能會經歷一段治療不足 (巴金森症狀惡化) 或過度治療 (急性精神症狀、厲害的亂動症及併有症狀的姿勢性低血壓) 的期間；也就是說，在症狀變得更好之前，有一段時期可能會變得更壞 (“no pain, no gain”)。另外，在做多巴胺促進劑的切換時，可依轉換率給予略低的劑量，因為過度治療所造成的不良反應遠比巴金森症狀的惡化帶給病人或照顧者更大

表二. 多巴胺促進劑使用指引

藥品	開始的劑量 (mg)	劑量調整	常用劑量 (mg/day)	最高劑量 (mg/day)
Bromocriptine	1.25 bid	每兩星期調高一次，每次增加2.5 mg；或每星期調高一次，每次增加1.25 mg。在高劑量時要分成3次或以上服用。	10-40	100
Pergolide	0.05 qd	最初的兩、三天0.05 mg qd，接下來的兩個星期可以每3-7天增加0.1-0.15 mg；以後每3-7天增加0.25 mg，直到適當的治療效果。pergolide在高劑量時要分成3次或以上服用。	1-4	5
Cabergoline	0.5 qd	每星期增加0.5 mg；半衰期長，所以可以qd給藥	3-6	8
Pramipexole	0.125 tid	第一週0.125 mg tid，第二週0.25 mg tid，以後每週增加0.25 mg tid。	1.5-4.5	6
Ropinirole	0.25 tid	前四週，每週增加0.25 mg tid (0.25 mg tid → 0.5 mg tid → 0.75 mg tid → 1 mg tid)；若有需要，第5週後，每週增加0.5 mg tid，直到9 mg/day。若需要再往上加，則每週增加0.75-1 mg tid。	6-12	24

的困擾。當新的多巴胺促進劑添加後，先前使用的多巴胺促進劑必須同時停掉。給予病人一張關於新品項說明，可以減輕病人的不安也可以降低他們到急診或打電話找醫師的比率。此外，剛換藥時，病人回診的時間不要約太久。各種多巴胺促進劑與左多巴的研究比較可歸納出以下幾點結論：(1)多巴胺促進劑引起亂動症及藥效衰減的機會比較少；(2)左多巴對巴金森氏病症狀改善的程度比較好；(3)兩者的副作用相近，但多巴胺促進劑有比較高的機會引起嗜睡、僵住不能動、姿勢性低血壓及幻覺；(4)接受多巴胺促進劑治療的患者兩年內有 50% 需補充左多巴，3 年內有 65%，5 年內有 85%。所以必須在療效及運動功能波動之間作一個妥協、折衷。

Apomorphine 同時作用於D1及D2多巴胺接受器。它是用於晚期的患者併有嚴重“off”時段的救急用藥(“rescue agent”)。皮下注射後藥效約 5-10 分鐘出現，效果約維持 1 個小時。常見的副作用是噁心、嘔吐、低血壓、頭暈、嗜睡。另外，在打針處也可能形成結節(nodules)或潰瘍。Apomorphine 在使用的早期需與 domperidone 等止吐劑合併使用。當病人發現藥效已退，而馬上接著要上課、開會或抵達旅途目的地而不便下車、離機時，這時apomorphine最能發揮它的救急功效。常用的單次皮下注射劑量是 3-5 mg (範圍, 2-10 mg)。當病人口服一劑左多巴後，未能在預期的時間(30-60分鐘左右)改善症狀(no “on”)，這時如果要皮下注射 apomorphine 必須減量，否則會導致嚴重的亂動症或精神恍惚、錯亂。另外，apomorphine 也被報告可以有效的治療惡性抗精

表三. 腎功能受損患者 pramipexole 的建議劑量

肌氨酸酐廓清率 (ml/min)	Pramipexole 開始的劑量	Pramipexole 最高劑量
≥ 60	0.125 mg tid	1.5 mg tid
35-59	0.125 mg bid	1.5 mg bid
15-34	0.125 mg qd	1.5 mg qd
< 15或慢性洗腎患者	不建議使用	

神病藥物症候群(neuroleptic malignant syndrome)<sup>(11)</sup>。

使用麥角衍生物類多巴胺促進劑治療之前，應先照一張胸部 X 光作基準。在治療的過程中，若有出現呼吸系統相關症狀，則應追蹤檢查胸部 X 光，以確定是否有肺實質浸潤(pulmonary infiltrate)、肋膜炎、肋膜積水或纖維化、心包膜炎或心包膜積水。一般不建議定期的胸部 X 光檢查。病人若服藥多年且劑量較高；若有出現背痛，下肢水腫或腎功能異常，則需懷疑後腹腔纖維化(retroperitoneal fibrosis)的可能。臨床上若出現嚴重的下肢水腫，erythromelalgia, Raynaud’s phenomenon, 肋膜、心包膜或後腹腔發炎反應及纖維化則需停藥。

Bromocriptine 等麥角衍生物在使用上的禁忌包括：(1)對麥角過敏；(2)最近有心肌梗塞(若病情穩定則可使用)；(3)嚴重的末梢血管疾病或沒有控制的惡性高血壓；(4)活動性消化性潰瘍；(5)有嚴重精神疾病病史或症狀。

加拿大規定，不可處方 pramipexole 及 ropinirole 給需要開車的患者。病人在被告知並簽字後，若有違反規定發生意外需自負全責。因為 Frucht 報告 8 個巴金森氏病患者在服用 pramipexole 平均 7 個月後



(範圍，1-14 個月) 因突發性不可抗拒的睡著而發生車禍造成自己及公眾的傷害<sup>(12)</sup>。這其中一位患者在改用 ropinirole 後 1 個月又再度發生車禍。

至於新的多巴胺促進劑 (pramipexole, ropinirole) 是否確實會引起突然不可抗拒的睡著 (“sleep attack”)，目前仍有爭議。葡萄牙的 Ferreira 建議可以從以下幾個方向來思考：(1)沒有治療的巴金森氏病患者是否也有這個問題？(2)其它的多巴胺促進劑的使用是否同樣有這個問題<sup>(13)</sup>？這個問題以前有被忽略嗎？(3)年齡相近的正常健康受試者如何？(4)這個問題的出現是在 pramipexole 及 ropinirole 上市後才有的嗎？(5)停藥一段時間以後又如何？(6)病人是否有併服左多巴及其它有鎮靜作用的藥品？

多巴胺促進劑臨床上除用於巴金森氏病外，其他的治療用途尚包括惡性抗精神病藥物症候群、腦下垂體小腺瘤 (hyperprolactinemia, acromegaly)、產後的退乳及雙腳靜止不能症候群。

多巴胺促進劑在使用上的缺點：(1)劑量調整繁瑣不便 (表二、表三)；(2)價格昂貴 (表四)；(3)單獨使用於中度或末期的病人，治療效果常不滿意；(4)某些無法忍受的副作用，導致醫囑順從性低；(5)需要花比較多的時間去跟病人說明藥品服用方法，病人可能因為藥物不適應而打電話找醫師的機率較高。

### 三、鄰苯二酚轉甲基酶抑制劑

投予單純的左多巴 (plain levodopa) 時，將近 99% 在周邊就被脫羧基酵素 (decarboxylase) 代謝掉，而不能進到腦部。而左多巴配上一個周邊的脫羧基酵素抑制劑 (Madopar, Sinemet) 使用，也有近 90% 在未到腦部前就被鄰苯二酚轉甲基酶 (catechol-O-methyl transferase, COMT) 代謝掉。所以鄰苯二酚轉甲基酶抑制劑 (tolcapone, entacapone, 表五) 的使用能讓更多的左多巴到達腦部。<sup>18</sup>F-dopa/PET 的研究證實了同時投予 entacapone 及 Sinemet 可以提高紋狀體中 <sup>18</sup>F-dopa 吸收的量<sup>(4)</sup>。Tolcapone 及 entacapone 的使用常見的副作用是出現亂動症及其它多巴胺系統相關的副作用如噁心、嘔吐、血壓下降及神經精神症狀。這時候應該將左多巴的量調降 12%

左右。約 5-10% 服用 tolcapone 的病人在治療數週至數個月後會產生嚴重的、爆發性的腹瀉，這時候就必須把 tolcapone 停掉。Entacapone 引起的腹瀉、噁心、腹痛及便秘一般很輕微，不必因此停藥。病人小便的顏色可能變成棕橘色。Tolcapone 或 entacapone 的使用可增加病人一天清醒時期 “on” 的時段約 1-1.5 個小時。

晚期的巴金森氏病患者有藥效衰減及運動功能波動時，是加入 COMT inhibitor 的適當時機。但對於早期的患者，在投予 Madopar 或 Sinemet 的同時添加 COMT inhibitor 是否可以讓紋狀體得到比較連續、平穩、恆定的多巴胺刺激以致可以減少以後運動功能波動的現象，則有所爭議。給予一劑 200 mg 的 entacapone 可以抑制 COMT 酵素的活性 40-60%，且作用時間約僅維持 2 小時。Entacapone 的使用對於最高血漿中左多巴濃度 (Cmax) 及到達最高濃度的時間 (Tmax) 沒有改變；但是左多巴在血漿中的半衰期約增加 75%，而血漿中曲線下面積 (area under the curve, AUC) 約增加 35%<sup>(4)</sup>。

Tolcapone 於 1997 年 8 月在歐洲、加拿大、瑞士上市使用<sup>(14)</sup>。1998 年初，美國也開始上市使用。在臨床試驗階段服用 100 mg tid 有 1.0% 的病人血中肝臟酵素超過正常上限值 3 倍以上；服用 200 mg tid 則有 3% 超過正常上限值 3 倍。上市後全世界大約有 100,000 病人使用，其中半數是在歐洲。開始使用後約一年內有 3 個病人因服用 tolcapone 導致猛爆性肝炎而死亡的報告。Tolcapone 的肝毒性是造成肝細胞的傷害而不是膽汁滯留性傷害；所以臨床監測以 GOT、GPT 為主，膽紅素及鹼性磷酸酶要到後期很嚴重才會上升。歐洲的 European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) 於 1998 年 10 月 15 日規定所有服用 tolcapone 的病人在服藥前要先作肝功能檢查，服藥後的最初 3 個月須每 3 週作一次肝功能檢查，接下來的 3 個月則每個月檢查一次。在治療的過程中若劑量有增加，則肝功能檢查要從頭做起。若 GOT 或 GPT 的值超過正常值上限 3 倍以上則須停藥。即便這樣嚴格的監控，仍然有一例新病人死於猛爆性肝炎。因而 EMA 於 1998 年 11 月 12 日建議歐盟 38 個已使用 tolcapone 的國家停



止上市，並回收已上市的产品。

在美國，FDA 並未建議回收上市的 tolcapone。他們建議 tolcapone 只能用於對其它治療反應不理想且能接受密切的肝功能監測的巴金森病人的輔助治療。肝功能監測的規定則更加嚴格。病人在服藥前要先有一個基準的 GOT 及 GPT 檢查，服藥後第一年應每 2 星期檢查一次，接下來的半年應每 4 星期檢查一次，以後則每 8 星期檢查一次。假如劑量由 100 mg PO tid 增至 200 mg PO tid 則肝功能的監測要從頭做起。在治療過程中若發現 GOT 或 GPT 的值超過正常值上限，或有任何肝機能受損的症狀或徵兆，則須停止 tolcapone 的使用。在加拿大，新診斷的巴金森氏病患者不能處方 tolcapone。而原先服用 tolcapone 的病人則須簽署同意書後，才能繼續得到藥品的供應。

Tolcapone 的故事以前在其他藥品也曾發生過，例如 thalidomide 事件或 isoniazid、diclofenac 引起的肝毒性。他們所共同傳達的訊息是少數極罕見但非常嚴重且不可預期的副作用在臨床藥物試驗時，因病人數不夠多所以沒出現；等到藥品上市，使用的病人數大增時才被注意到。這也說明了藥品上市後監控 (postmarketing surveillance) 的重要性。

COMT inhibitor 在臨床使用上的好處包括：(1) 容易投藥，不需作繁瑣的劑量調整，患者耐受性好；(2) 對左多巴治療反應穩定的病人可以進一步改善病人的活動能力及日常生活自我照顧能力；(3) 對左多巴治療產生藥效衰減的患者可以減少活動困難的時間。而使用上的缺點則包括：(1) 容易產生或加重亂動症；(2) 有 5-10% 使用 tolcapone 的患者通常在服藥後 30-90 天會出現嚴重的腹瀉；(3) 使用 tolcapone 的患者有發生猛爆性肝炎的危險。

COMT inhibitor 單獨使用並沒有治療效果，它必須與左多巴並服。至於早期的病人開始使用 Madopar 或 Sinemet 治療時，是否應同時再加入 COMT inhibitor 則有所爭議。

#### 四、B型單胺基氧化酶抑制劑

1982年在加州北部幾位年輕的海洛英 (heroin) 吸毒者因靜脈注射一種他們合成的海洛英而出現急性、嚴重的巴金森氏症。大多數的患者完全失去活

表四. 巴金森氏病治療用藥的健保核價

藥品	價格 (元/顆)
Levodopa/benserazide	
(Madopar 100/25 mg)	7.55
(Madopar 200/50 mg)	13.50
Levodopa/benserazide HBS	
(Madopar HBS 100/25 mg)	7.55
Levodopa/carbidopa	
(Sinemet 100/25 mg)	12.30
(Sinemet 250/25 mg)	20.75
Levodopa/carbidopa CR	
(Sinemet CR 200/50 mg)	21.80
Bromocriptine	
(Parlodel 2.5 mg)	21.08
Pergolide	
(Celance 0.05 mg)	17.50
(Celance 0.25 mg)	31.30
(Celance 1.0 mg)	72.00
Pramipexole	
(Mirapex 0.25 mg)	16.40
(Mirapex 1.0 mg)	59.20
Ropinirole	
(Requip 0.25 mg)	8.70
(Requip 1.0 mg)	24.00
(Requip 2.0 mg)	35.00
Entacapone	
(Comtan 200 mg)	29.10
Amantadine	
(PK-Merz 100 mg)	15.75
Selegiline	
(Jumexal 5 mg)	29.77
Trihexyphenidyl	
(Artane 2 mg)	0.96
(Artane 5 mg)	1.70
Biperiden	
(Akineton 2 mg)	5.35
Benzotropine	
(Cogentin 0.5 mg)	2.96

動能力，以後的研究發現，這些人注射的毒品中含 MPTP。MPTP在體內經單胺基氧化酶的代謝形成 MPP+(1-methyl-4-phenylpyridinium ion)。MPP+引起黑質細胞的傷害，因而導致巴金森氏症。在動物實驗中，先授予單胺基氧化酶抑制劑 selegiline (deprenyl)，再加入 MPTP，則 MPTP 不會被代謝成 MPP+，因而沒有出現巴金森氏症。假定巴金森氏病是由環境中或體內某種毒素所引起，且這種毒素在腦部要先經單胺基氧化酶的作用才能造成黑質細胞的傷害，則 selegiline 的給予就可能可以阻止疾病的惡

表五. Tolcapone 及 Entacapone 的重要差異

	Tolcapone (Tasmar)	Entacapone (Comtan)
COMT的抑制半衰期(小時)	周邊及中樞 2-3	周邊 <1
劑量	100 mg or 200 mg tid	200 mg with each levodopa dose, up to 8 doses per day
副作用	噁心, 嘔吐, 亂動症, 嗜睡, 姿勢性低血壓, 幻覺, 妄想, 意識混亂, 頭痛, GOT、GPT上升, 嚴重的爆發性腹瀉, 猛爆性肝炎	噁心, 嘔吐, 亂動症, 嗜睡, 姿勢性低血壓, 幻覺, 妄想, 意識混亂, 頭痛, 便秘, 腹瀉
肝臟酵素監測	需要	不必

化。另外, 支持氧化壓力假說的學者認為 selegiline 的投予可以減少多巴胺被代謝分解產生 $H_2O_2$ 及 $OH\cdot$ , 進而減輕黑質細胞退化的速度。

Selegiline 的另一學名是 deprenyl。Deprenyl 是在1963年於匈牙利研發用於治療憂鬱症的病人。如果把 deprenyl 和 depression 擺在一起更可看出它研發的初衷是爲了憂鬱症。1975年 Birkmayer 及 1977年 Lees 報告 deprenyl 在巴金森氏病的治療效果。1982年在英國上市使用。1989年在北美完成 DATATOP (Deprenyl and Tocopherol Antioxidative Therapy of Parkinsonism) 的研究後, 同年在美國上市使用<sup>(15)</sup>。它的使用劑量是 5-10 mg/day。在每天10 mg 的劑量下, 它對血小板及大腦內的 B 型單胺基氧化酶可分別達 100% 及 80-90% 的抑制作用。因爲它的代謝產物含有安非他命, 可能造成某些患者失眠, 所以若每天服用 10 mg, 可選擇在早上及中午各給予 5 mg。Selegiline 與選擇性血清素再回收抑制劑 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs) 併服可能引起危險的“血清素症候群”(serotonin syndrome)<sup>(16)</sup>。它的發生率約 0.24%, 臨床症狀比較嚴重的約 0.04%。臨床表現包括意識混亂, 妄想, 躁動, 昏迷, 肌躍症 (myoclonus), 顫抖, 肌腱反射增強, 冒汗, 腹瀉, 發抖, 發燒, 血壓不穩定。Fluoxetine (prozac) 因爲半衰期特別長, 所以必須在停藥 5 星期後, 才可服用 selegiline。另外, selegiline 的血漿中半衰期約 40 小時, 再加上它對 B 型單胺基氧化酶的抑制是不可逆性的, 所以必須停用至少 2 星期後, 才可服用 SSRIs。

Selegiline 在臨床應用的理論基礎包括: (1)降低氧化壓力; (2)可以阻止外源性或內因性類似 MPTP

表六. 腎功能受損患者 amantadine 的建議劑量

肌氨酸酐廓清率(ml/min)	Amantadine 劑量
≥80	100 mg bid
60-79	200 mg/100 mg on alternate days
40-59	100 mg qd
30-39	200 mg 2 times per week
20-29	100 mg 3 times per week
10-19	200 mg/100 mg alternating every 7 days
慢性洗腎患者	200 mg/100 mg alternating every 7 days

的毒素轉化成對身體有害的毒素; (3)可以增加多巴胺的堆聚總量 (increase the pool of dopamine)。

Selegiline 是否具有神經保護作用呢? 這是一個大家關切的問題。DATATOP 的研究結果告訴我們 selegiline 有輕度的症狀治療效果; 無法看出它是否有神經保護作用。後續的追蹤研究沒有證據支持 selegiline 的投予可以減緩巴金森氏病進行的速度。也沒有證據支持早期投予 selegiline 可以減少以後運動功能波動或亂動症的發生率。最近的一篇報告指出長期服用 selegiline 與對照組比較可以降低走路時僵住不能動 (freezing of gait) 的機會, 但同時也提高了亂動症發生的機率。

Selegiline 的使用是否會增加病人的死亡率是另一個大家關心的問題。英國的 Lees 報告早期輕度的巴金森氏病患者同時服用 selegiline 及左多巴比單獨服用左多巴的病人在平均追蹤 5.6 年後出現較高的死亡率<sup>(17)</sup>。但這篇報告也受到許多的質疑及批評。這當中包括統計分析方法, 收錄的病人中途退出 (drop-out) 的比率太高 (50%), 不管實驗組或對照組的死亡率與其它研究報告相比均高出許多, 以及死因的認

定。

贊成使用 selegiline 來治療巴金森氏病的理由包括服用簡便，可降低左多巴需求量，以及可以改善晚期病人運動功能波動的現象。反對的理由則包括價格昂貴 (表四)，藥效弱，可能惡化左多巴的副作用，以及長期使用對病人壽命可能有負面影響。

總結來說，selegiline 對巴金森氏病有輕度的症狀治療效果。Selegiline 的使用對巴金森氏病長期的病程而言沒有明顯實際的好處。在疾病的前一、兩年，selegiline 的使用有輕度的症狀改善效果。對於晚期病人，selegiline 仍可作為左多巴的輔助療法。目前沒有充分的證據支持 selegiline 會增加病人的死亡率。

## 五、抗乙醯膽鹼類藥品及amantadine

對於症狀輕微尤其是以顫抖為主的早期患者，有些醫師會先選擇抗乙醯膽鹼類藥品或 amantadine。Amantadine 是一種 NMDA (N-methyl-D-aspartate) 接受器的拮抗劑。因為它的臨床副作用與抗乙醯膽鹼類藥品非常接近，所以兩者常被放在一起討論。1969 年 Schwab 首先報告 amantadine 在巴金森氏病的治療效果<sup>(18)</sup>。Amantadine 的優點是價格適中，投藥方便。它的靜脈注射劑型 (200 mg/500 cc) 可用於某些因為手術或其它腸胃道病變而暫時無法口服抗巴金森氏病藥物的患者。最近的報告指出，amantadine 也可以改善病人的亂動症<sup>(19)</sup>。此藥使用於腎功能受損的患者必須調整劑量 (表六)。它的不被少數患者接受的一個副作用是網狀青斑 (livedo reticularis)。網狀青斑一般在停藥後 2-4 星期內就會逐漸消失。

某些巴金森氏病患者有流口水的症狀，所以在左多巴尚未問世以前，抗乙醯膽鹼類藥品就被用以改善流口水的症狀，但後來發現這類藥品也可以改善顫抖，肌張力異常及僵硬等症狀；但它的治療效果仍比不上左多巴。再者，這類藥品對動作遲緩及走路困難的治療效果非常有限，並有容易口乾、視力模糊、便秘、解尿困難、記憶變差及意識混亂等副作用，所以它在臨床上的應用比較有限，尤其在老年人。它最適合於以顫抖為主要症狀的年輕患者。Biperiden (akineton) 一般由 1 mg bid 逐漸增至 2 mg tid；它的每日最高劑量是 16 mg。Trihexy-

phenidyl (artane) 可由 1 mg bid 開始給予，每星期可以增加約 2 mg，一般用量是 6-15 mg/day。Biperiden 或 trihexyphenidyl 在服用後 1-1.5 小時可達最高血漿濃度。若要停止抗乙醯膽鹼類藥物治療，宜逐漸減低劑量不要驟然停止，以避免巴金森氏病症狀的急速惡化。Benztropine (cogentin) 是一種比較特別的抗乙醯膽鹼藥品，它除了抑制中樞乙醯膽鹼的活性，同時也作用在多巴胺運輸器 (dopamine transporter)，抑制多巴胺的再回收而延長多巴胺的生理作用。它的另一項可能的優點是作用時間長，所以可以每天睡前給藥一次即可，對於改善晚上翻身困難或早上起床困難有所助益。一般是從 0.5-1 mg/day 開始給予，每星期可增加 0.5 mg，最高劑量 6 mg/day。Amantadine 及抗乙醯膽鹼類藥品在使用上的禁忌包括，窄角性青光眼，腸胃道或泌尿道阻塞，巨結腸症，肌無力症以及高齡體弱併認知功能障礙。

## 一些特殊問題的處理

### 一、運動功能波動及亂動症

對於可預期的藥效衰減現象，若“off”持續的時間小於 1 小時，且在“on”的時段沒有嚴重的亂動症或精神方面副作用，則可提高每次左多巴或多巴胺促進劑的劑量。若“off”持續的時間超過 1 小時以上，則一般是建議增加服藥的頻次。標準型左多巴配上緩釋型左多巴、多巴胺促進劑或 COMT inhibitor 可部分改善這個問題。必要時皮下注射 apomorphine 也有助於“off”時段的改善。

單一劑量服用後效果比較晚才出來 (delayed “on”) 或沒有產生效果 (no “on”)，通常是發生在下午的時候。它的處理方式可考慮：(1) 空腹服藥；(2) 在預期的時間尚未出現藥效時加服 50-100 mg 標準型左多巴；(3) 添加 COMT inhibitor；(4) 減少午餐蛋白質的攝取量，避免飯後馬上躺著或睡覺；(5) 減低或避免使用抗乙醯膽鹼類藥品；(6) 添加 domperidone 促進腸胃蠕動。在台灣因為病人特殊的求醫行為，再加上病人對自己所服用藥品的名稱、作用不清楚；所以不建議使用 cisapride，以避免與 macrolides 類抗生素 (如 erythromycin) 或 imidazoles 和 triazole 類抗黴菌藥 (如 ketoconazole) 併服產生致命的心律不整。在



加拿大 cisapride 已全面回收不再使用。

對於不可預期的，與服藥時間沒有絕對關連的，突然的“off”狀態的處理比較困難。因為病人在這個時期紋狀體中突觸前神經末梢的數目及庫存、緩衝能力都有非常明顯的下降，再加上突觸後接受器的減少；所以整個神經傳導功能非常不穩定及不可靠。雖然各種處置建議包括；(1)在空腹時服藥；(2)重新調整分配蛋白質攝取的時間及量；(3)調整多巴胺促進劑或 COMT inhibitor 的使用；(4)連續性皮下注射 apomorphine；(5)連續性經十二指腸給予左多巴；(6)左多巴液體劑型每 60-90 分鐘服用一次，但效果皆不彰。研究顯示，即使使用連續靜脈注射左多巴也無法免去“off”的狀態<sup>(18)</sup>。

僵住不能動 (freezing) 是指進行中的動作突然停頓或無法開始一個新動作；持續數秒鐘或數十秒鐘，不需額外藥物治療，常可自行緩解。此症最常影響到走路。它的發生常不可預期。比較容易誘發或加重僵住不能動的原因，包括分心，行走於狹隘的空間，或轉彎多的地方，如市場、室內、小徑、巷道。另外，到一個生疏的地方，不能預知正確的行進方向，或走走停停，也比較容易發生。很多病人或家屬都注意到打赤腳比穿鞋子走得更好。有人攙扶或牽著，或自己手中拿根柺杖、雨傘，也會走得比較好。要解除僵住不能動，病人首先要集中注意力，藉著外在的聲音或語言上的刺激前進，留意地面上的線索，或假想自己要跨過眼前的障礙物，或先向側面走幾步再順勢前進。留意最容易發生僵住不能動的時間以及服藥時間之間的關係。有時藥量的調整或加上抗焦慮藥物也有助於解決問題。有運動功能波動且對藥物治療沒有恰當反應的患者，可以考慮手術治療。

亂動症依照出現的時機可分為藥效顛峰 (peak-dose) 亂動症，“off”期間亂動症及雙相性 (biphasic) 亂動症。前者的臨床表現類似舞蹈症；後兩者的表現則以肌張力異常為主。後兩者反應多巴胺的不足，處置以增加或延長多巴胺系統的刺激為主。藥效顛峰亂動症可能會導致病人摔倒或嚴重干預日常生活，如喝水、扣釦子。減低左多巴或多巴胺促進劑的劑量或把一部份的左多巴換成多巴胺促進劑，

可能有助於顛峰期亂動症的改善；但患者的巴金森氏病症狀則可能同時惡化。若因亂動症以致藥量無法調高至可以適當改善運動功能的水平時，則可以考慮手術治療。文獻報告，amantadine 及 clozapine 可能有助於亂動症的改善。

## 二、憂鬱症

大約 40% 的巴金森氏病患者有憂鬱症<sup>(20)</sup>。憂鬱及焦慮症狀有時比病人的動作遲緩、顫抖等動作異常更早出現。一般認為，病人的憂鬱症是體內各種神經傳導物質缺乏，尤其是血清素及正腎上腺素的不足所致。它不是續發於生理上的殘障，也不是抗巴金森氏病藥物治療的一種併發症。

巴金森氏病患者的憂鬱症與原發性憂鬱症 (idiopathic depression) 的表現略有不同。常見的臨床表現包括心情沮喪，易怒，悲傷，對未來悲觀，產生自殺念頭。比較少見的症狀是罪惡感，愧疚感，自責 (覺得自己是個沒有用的人或常批評自己的弱點或錯誤)，幻覺，妄想及自殺行為 (雖然自殺的念頭較普遍，但少付諸行動)。憂鬱症的患者常合併焦慮症狀。病人的憂鬱及焦慮症狀在藥效減退，或“off”的時段，也會比較顯著。

根據統計，大約 50% 憂鬱症的巴金森氏病患者接受選擇性血清素再回收抑制劑 (SSRIs) 的治療；約 40% 接受三環抗憂鬱劑治療；其餘的 10% 接受其它治療包括混合性血清素及正腎上腺素再回收抑制劑 (venlafaxine)，可逆性 A 型單胺基氧化酶抑制劑 (moclobemide) 及電痙攣療法 (electroconvulsive therapy) 等。三環抗憂鬱劑的使用可能引起便秘、解尿困難、姿勢性低血壓、妄想及認知功能障礙而加重病人原有的問題。它的優點是價格便宜，對嚴重憂鬱症的效果比較好。另外，它也可用以治療頻尿及失眠，但因副作用大，耐受性差；老年人及心血管疾病患者要特別小心。

選擇性血清素再回收抑制劑安全性高、耐受性好、半衰期長，一天服用一次即可，所以臨床使用日益增加。國內現有的 SSRIs 中以 fluoxetine 的半衰期最長，加上它的代謝物也具有活性，所以若以 fluoxetine 治療無效而想改用其它的藥品時，應至少間



隔5星期。其它的 SSRI 們，因半衰期相對較短，且代謝物活性弱或無，所以在作藥品取代時，大約只需間隔2週。SSRI 們的主要副作用是噁心、嘔吐、腹瀉、頭痛、失眠及性功能障礙。

幾個零星的個案報告，使用 SSRI 們—特別是 fluoxetine—會導致巴金森氏病的運動功能惡化或出現靜坐不能 (akathisia)。這可能是血清素活性增強後，抑制製造多巴胺的細胞釋放多巴胺。對於有姿勢性低血壓的憂鬱症患者，可考慮選擇 venlafaxine。

少數零星的報告認為，電痙攣療法可以短暫的改善病人的憂鬱症狀和運動功能。這方面的療效仍需進一步研究。

### 三、失智症

巴金森氏病患者約30%會出現失智症。它的發生率是正常對照組的 6-12 倍。記憶減退、認知功能障礙及明顯的失智狀態，可視為巴金森氏病的一部份。年齡比較高及病史較長的患者，罹患失智症的機會比較高。失智症本身是一種慢性進行性的疾病，但受到一些因素的影響而惡化，如併存的內科問題 (脫水、感染、電解質不平衡)，治療巴金森氏病用藥 (抗乙醯膽鹼類、amantadine) 或其它作用在中樞神經系統的藥品如鎮靜劑、抗焦慮劑及三環抗憂鬱劑。極少數的患者，因為同時有腦瘤或腦膿瘍而快速惡化。當患者的認知功能有障礙時，應先試圖改善上述會導致急性惡化的原因。改善巴金森氏病運動功能的藥品，應依抗乙醯膽鹼，amantadine, selegiline 及多巴胺促進劑的順序逐漸減量或停藥。如果併存的疾病及藥物已作了改善及修正，甚至左多巴也減量了；失智症狀還存在時，可考慮使用 cholinesterase inhibitor (donepezil, rivastigmine)，但需留意巴金森氏病症狀的惡化。慢性安養機構的安排也需列入考慮。

### 四、幻覺、妄想

幻覺以視幻覺為主，在晚上的時候症狀會比較明顯。它最常見的原因是由於治療巴金森氏病藥物或其它作用在中樞神經的藥物所引起。病人看到的東西常是具體成形的人或動物，如小孩子、朋友、過世的親人，貓、狗等。有幻覺症狀的患者，有很

高的機會認知功能會逐漸惡化，終至明顯的失智。幻覺的存在也會讓醫師無法把治療巴金森氏病的藥物調整到可以滿意改善病人運動功能的水平。

妄想的常見症狀包括，認為另一半有外遇，有別人要傷害他，有警察要抓他。病人可能因為恐懼而焦躁不安，容易作惡夢，日夜顛倒，常要往外衝。對照顧者而言，病人的憂鬱及精神症狀是他們最大的苦惱、負荷及壓力來源；所以當我們試圖改善病人的運動功能及活動能力時，絕對不可造成意識混亂、幻覺、妄想等精神症狀 (Mentality is more important than mobility)。一個可以自己走動的妄想症患者，對自己或別人都可能造成傷害。

有關幻覺、妄想的處理，首先要排除感染、電解質不平衡或腦內結構性病變 (如硬腦膜下血腫) 等可能原因；接著儘可能停止具有抗乙醯膽鹼特性的藥品，如三環抗憂鬱劑、抗組織胺、傳統的抗精神病藥物、麻醉性止痛劑、抗痙攣劑 (如oxybutynin) 及治療巴金森氏病用的 biperiden, trihexyphenidyl 及 amantadine。如果經過上述處理後妄想仍然存在，可以進一步考慮停止 selegiline，並準備減低多巴胺促進劑及左多巴的藥量。如果上述的方法均無法奏效或是導致巴金森氏病症狀明顯的惡化，病人無法維持起碼的活動能力，則應考慮給予非典型抗精神病藥物 (atypical antipsychotics)<sup>(21)</sup>。

所有的抗精神病藥物都有鎮靜作用，應該由小劑量開始，並在睡前服用。非典型抗精神病藥物中，以 clozapine 的報導最多。一般是從 6.25 或 12.5 mg hs 開始，每 3-5 天調高一次，直到幻覺、妄想獲得控制。有效的一般劑量是 6.25-50 mg/day，很少需要用到每天 100 mg 或以上。這時候，病人有機會可以調高左多巴的劑量，進一步改善活動能力。各種非典型的抗精神病藥物與傳統的 haloperidol 其劑量的切換，可以參考以下的轉換率：

1 mg haloperidol  
= 25 mg clozapine (Clozaril)  
= 25-50 mg quetiapine (Seroquel)  
= 0.5-1 mg risperidone (Risperidal)  
= 1-2 mg olanzapine (Zyprexa)

Clozapine 的副作用包括嗜睡、姿勢性低血壓 (10%)、流口水、顆粒性白血球減少 (1-2%)、癲癇發

作 (1-10%) 及意識混亂(尤其在原有認知功能障礙的病人)。這些副作用中，以顆粒性白血球減少最嚴重，且與服用的劑量無關。美國嚴格規定，服用 clozapine 的最初6個月需每星期作血球計數檢查，然後每2星期作一次。Clozapine 與 SSRI 併用可能導致血中 clozapine 濃度升高 2-3 倍。如果這兩類藥品併用，需調降clozapine 的劑量。若考量對幻覺、妄想治療的有效性及其副作用 (顆粒性白血球減少、心肌炎、巴金森氏病惡化)，選用順序的一般建議是 quetiapine, clozapine, olanzapine, 及 risperidone。

## 結語

巴金森氏病患者的治療要考慮幾個因素：(1)年齡；(2)認知功能；(3)主要臨床症狀；(4)併存的內科及精神科疾病；(5)功能性殘障程度—自我照顧能力、就業能力。年輕患者早期若以顫抖為主要症狀，可考慮使用 anticholinergics 或 amantadine，也可以併用 selegiline。若症狀無法得到適當的控制，而影響到工作、居家生活或社交生活，則可考慮優先加入多巴胺促進劑，必要的話，再加左多巴。對老年的患者，一般建議是開始就用左多巴治療。

當我們面對巴金森氏病患者，尤其是需要住院觀察評估的病人；我們要先知道病人的年齡、性別、慣用手、職業、發病年齡、最初的症狀、家族史、過去病史以及何時被診斷有巴金森氏病等基本資料；接著要了解病人是否有接受左多巴或多巴胺促進劑的治療？臨床改善程度如何？有沒有副作用？對反應不理想的患者，要檢討目前這樣的劑量已經服用多久？若無效，試用多久？服藥的間隔恰當與否？另外，我們也要了解有沒有運動功能波動或亂動症的情形；如果有，何時出現？試過那些藥？效果如何？有沒有藥量不能增加的理由 (如嗜睡、低血壓、幻覺、妄想)？評估病人時是在“on”的狀態或是“off”的狀態？離最近一個劑量多久？眼前的狀況是否平常大致如此？比一般狀況差？比一般狀況好？需要拿柺杖、助行器或坐輪椅有多久了？有沒有動過腦部手術？

藥物治療是目前巴金森氏病最重要的治療方式。醫師及患者對臨床症狀的了解，以及對病程、

藥品的認識是決定治療成功與否的重要關鍵。

## 參考文獻

- Weiner WJ. The initial treatment of Parkinson's disease should begin with levodopa. *Mov Disord* 1999;14:716-24.
- Montastruc JL, Rascol O, Senard JM. Treatment of Parkinson's disease should begin with a dopamine agonist. *Mov Disord* 1999;14:725-30.
- Rajput AH, Fenton ME, Birdi S, et al. Is levodopa toxic to human substantia nigra? *Mov Disord* 1997;12:634-8.
- Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease: treatment guidelines. *Neurology* 2001;56:S1-88.
- Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. Second of two parts. *N Engl J Med* 1998;339:1130-43.
- Olanow CW, Obeso JA. Preventing levodopa-induced dyskinesias. *Ann Neurol* 2000;47:S167-78.
- Hwang WJ, Yao WJ, Wey SP, et al. Downregulation of striatal dopamine D2 receptors in advanced Parkinson's disease contributes to the development of motor fluctuation. *Eur Neurol* 2002;47:113-7.
- Nutt JG, Carter JH, Lea ES, et al. Motor fluctuations during continuous levodopa infusions in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997;12:285-92.
- Diamond SE, Markham CH, Hoehn MM, et al. Multi-center study of Parkinson mortality with early versus later dopa treatment. *Ann Neurol* 1987;22:8-12.
- Ahlskog JE. Treatment of early Parkinson's disease: are complicated strategies justified? *Mayo Clin Proc* 1996;71:659-70.
- Wang HC, Hsieh Y. Treatment of neuroleptic malignant syndrome with subcutaneous apomorphine monotherapy. *Mov Disord* 2001;16:765-7.
- Frucht S, Rogers JD, Greene PE, et al. Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* 1999;52:1908-10.
- Ferreira JJ, Galitzky M, Montastruc JL, et al. Sleep attacks and Parkinson's disease treatment. *Lancet* 2000;355:1333-4.
- Colosimo C. The rise and fall of tolcapone. *J Neurol* 1999;246:880-2.
- The Parkinson Study Group. Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J*

- Med 1989;321:1364-71.
16. Garcia-Monco JC, Padierna A, Beldarrain MG. Selegiline, fluoxetine, and depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1995;10:352.
  17. Lees AJ. Comparison of therapeutic effects and mortality data of levodopa and levodopa combined with selegiline in patients with early, mild Parkinson's disease. *BMJ* 1995; 311:1602-7.
  18. Schwab RS, England AC Jr, Poskanzer DC, et al. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *JAMA* 1969;208:1168-70.
  19. Rajput AH, Rajput A, Lang AE, et al. New use of an old drug: amantadine benefits levodopa-induced dyskinesia. *Mov Disord* 1998;13:851.
  20. Burn DJ. Beyond the iron mask: towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:445-54.
  21. Friedman JH, Factors SA. Atypical antipsychotics in the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000;15:201-11.