

以多巴胺促效劑治療巴金森病

黃英儒^{1,2}

¹長庚大學醫學系, 桃園, 台灣

²林口長庚醫院神經部動作障礙科, 桃園, 台灣

壹、多巴胺促效劑是唯一能預防 / 延後動作併發症的藥物類型

多巴胺受體分為 D1 與 D2 兩群, 多巴胺促效劑 (dopamine agonist, DA) 乃藉由刺激多巴胺受體, 達到治療巴金森病 (Parkinson Disease, PD) 的效果; 早年的 DA 多為麥角類 (ergot) 藥物, 近年則以非麥角類 (non-ergot) 為主, 這些藥物對各受體的刺激程度不同, 雖然對 PD 皆有效, 但尚未能釐清個別受體對臨床動作功能與疾病控制的詳細作用。2018 年在 Movement Disorder 期刊發表的 PD 動作症狀治療回顧文獻中明確指出截至目前為止沒有任何一種療法可有效預防 PD 或延緩 PD 惡化, 現行常作為單獨或輔助治療 PD 動作症狀的藥物雖然幾乎都有足夠的實證基礎, 不過針對特定症狀的療法則多半證據力不足^{1,2}; 在預防 / 延後動作併發症 (motor complication) 這點只有 DA 類藥物確實有效, 其他種類藥物如 COMT 抑制劑 (catechol-o-methyl transferase inhibitor) 和 MAO-B 抑制劑 (monoamine oxidase inhibitor) 則為無效或證據力不足 (表一)²。

動作併發症是 PD 治療上的難題, 尤其 dyskinesia 常出現在藥物劑量尖峰 (peak dose) 導致藥物劑量無法再增加, 因此臨床上極希望延遲其出現。普遍來說, 造成 motor fluctuation 的風險因子分為內在與外在因素, 內在因素多為疾病相關, 包括人為無法改變的條件如發病年齡較輕、女性、疾病嚴重度、疾病表現非以震顫為主 (non-tremor phenotype)、帶有特定基因和初始突觸前多巴胺耗損 (Initial presynaptic dopamine depletion), 僅有一項「低體重」為可改善因子³; 外在因素則與治療相關, 影響最大的項目是 levodopa 累積劑量, 其他幾點包含初始 levodopa 劑量、levodopa 治療時間較長, 以及波動性 (pulsatile) 多巴胺刺激, 都是有機會藉由人為方式去預防或延緩³⁻⁶。

動物實驗結果顯示波動性多巴胺刺激之所以會造成影響的機轉在於其造成多巴胺受體調控增加 (upregulation) 和過度敏感^{7,8}, 另外 PD 病患透過血清素 (serotonin) 系統製造的多巴胺無法如同正常多巴胺系統能緩慢釋放, 亦會導致大量多巴胺集中釋放的震盪現象⁹。如欲預防或延緩動作併發症, 給藥應掌握「持續性

通訊作者: 黃英儒 醫師
電話: 03-328-1200
地址: 桃園市龜山區復興街 5 號

Class	Intervention	Efficacy conclusions	Safety	Implication for clinical practice	
Dopamine agonists	Nonergot	Pramipexole IR	Efficacious(F,D)	Acceptable risk with specialized monitoring	Clinically useful (F,D)
		Ropinirole IR	Efficacious (D) Insufficient evidence (F)		Clinically useful (D) Investigational (F)
	cabergoline	Efficacious(F,D)	Clinically useful (F,D)		
	Ergot	Bromocriptine	Likely efficacious (D) Insufficient evidence(F)		Possibly useful (D) Investigational (F)
		Pergolide	Likely efficacious(D) Insufficient evidence(F)		Possibly useful (D) Investigational (F)
COMT inhibitors	Entacapone	Nonefficacious(F,D)	Not useful (F,D)		
MAO-B inhibitors	Selegiline	Nonefficacious(D) Insufficient evidence (F)	Not useful (D) Investigational (F)		

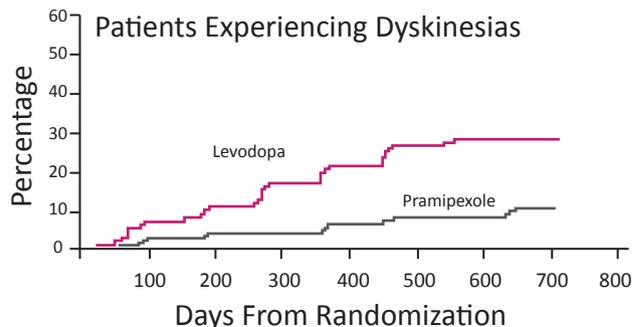
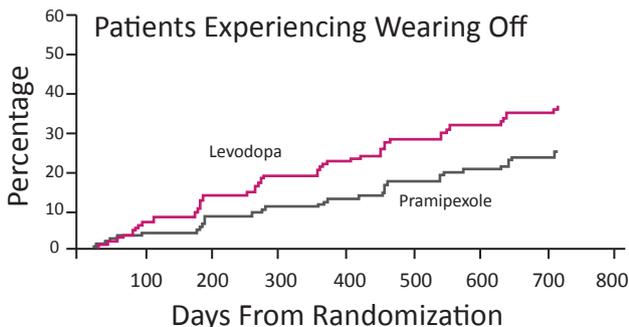
表一. 各類藥物預防 / 延緩動作波動 (motor fluctuation, F) 或異動症 (dyskinesia, D) 效果

多巴胺刺激」的原則，給予神經元持續且穩定的多巴胺刺激、不要中斷或有波動，能達成此目標的方法就是持續性給藥 (continuous drug delivery)。

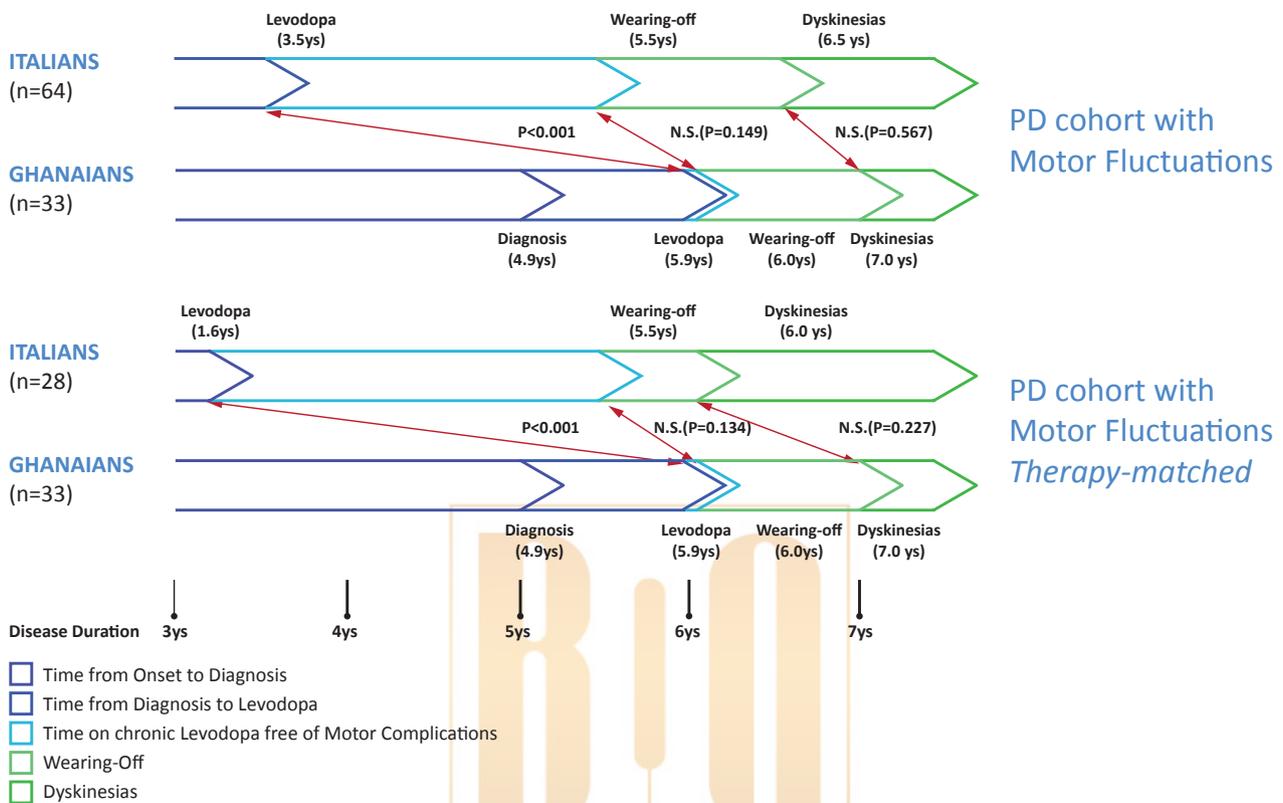
貳、使用長效緩釋型 DA 能預防 / 延緩多巴胺濃度波動、減少 Levodopa 累積劑量

臨床試驗已證實使用 pramipexole (屬 DA 藥物) 的病患產生動作併發症的比例確實比使

用 levodopa 者低 (圖一)¹⁰，其他幾種 DA 相關試驗也得到類似結果，關鍵在於 DA 藥物的普遍半衰期為數小時，但 levodopa 的半衰期僅約 1 至 1 個半小時，代表用藥後藥物濃度會快速攀升至高點並快速下降，造成多巴胺波動情況，相對若使用 DA 則可讓多巴胺濃度維持和緩，尤其最新的 DA 藥物皆為緩釋型長效藥物，又比之前的短效藥物更能維持多巴胺濃度穩定。長久以來臨床醫師普遍認同應盡量預防 / 延緩以 levodopa 治療 PD，至今為止這項論調雖仍正確，但背後的理論基礎卻不同以往，過去認



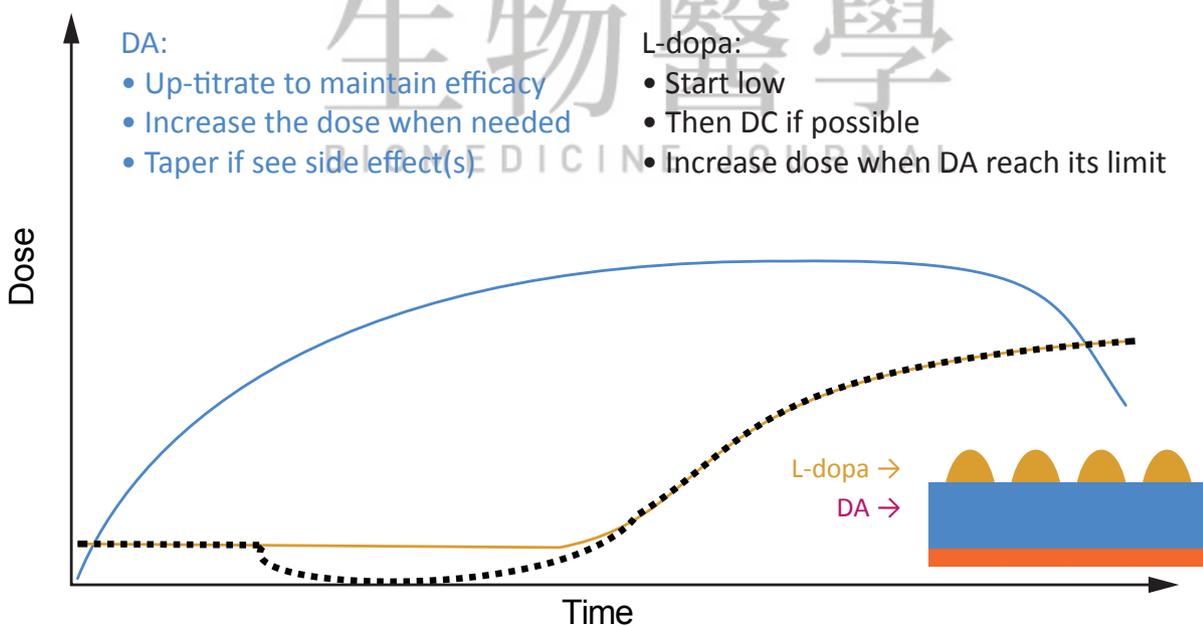
圖一. CLAM-PD 試驗結果



圖二 . 義大利與迦納病患使用 Levodopa 時間與動作併發症關聯性試驗結果

為 levodopa 具有神經毒性，但從義大利研究團隊的試驗結果看來或許並非如此，此試驗比較義大利與迦納的 PD 病患接受 levodopa 治療後產生動作併發症的情況，發現義大利病患雖然開始使用 levodopa 的時間較早、治療時間較

長，但出現動作併發症的時機卻與僅用短時間 levodopa 的迦納病患沒有顯著差異 (圖二)，代表使用 levodopa 的時間長短並非造成併發症的關鍵，最重要的風險因子還是 levodopa 累積劑量¹¹。



圖三 . DA 與 levodopa 治療建議

Adverse event	Ropinirole	Rotigotine	Pramipexole
Nausea	↑↑	↑↑	↑
Dizziness	↑	↑	↑
Somnolence	↑↑	↔	↑
Dyskinesia	↑↑	↑↑	↑↑
Insomnia	↔	↑	↑
Headache	↔	↔	↑
Orthostatic hypotension	↔	↔	↔
Vomiting	↑↑	↑↑↑↑↑	↔
Hallucinations	↑↑	↑↑↑↑	↑↑↑
Confusion	↔	NA	↑↑
Constipation	↔	↔	↑↑
Abdominal pain	↔	NA	↔

表二 .DA 常見副作用

承上述，目前針對 PD 的治療建議是以長效型 DA 為主，但可視情況需要加上低劑量 levodopa 作為輔助，主要考量在於日後若因副作用等原因無法增量或甚至無法繼續使用 DA 時，levodopa 的累積劑量尚控制在一定範圍內，還有機會加量使用（圖三）；這樣的治療策略也獲得研究支持，顯示相較於增加 levodopa 劑量，合併使用 levodopa 與 DA 確實可延後 dyskinesia 出現的時機¹²，且緩釋型 DA 持續釋放穩定劑量多巴胺的特性對於 peak dose 及雙相性異動症（diphasic dyskinesia）皆能發揮改善功效。

欲使用 DA 務須充分了解其重要副作用，方能確保用藥順利而長遠。不同 DA 的常見副作用種類與發生率略有差異（表二），舉例來說，使用 ropinirole 或 rotigotine 造成的噁心、嘔吐和嗜睡嚴重程度會比 pramipexole

來得明顯¹³。多數常見副作用都能順利獲得控制或治療，但值得注意的是無預警的 sleep attack 可能有引發危險之虞。事實上這個情況不僅出現於使用 DA 的患者，而是所有多巴胺（dopaminergic）藥物都可能引發的副作用，有研究指出併用多種藥物的發生率最高，其次為併用 DA 與 levodopa，之後才是單用 levodopa 或是 DA 者¹⁴。

參、Pramipexole 改為緩釋型後 ICD 發生率遠低於以往

衝動控制障礙（impulse control disorder, ICD）則是 DA 最為人詬病的副作用，這其實也是使用所有 dopaminergic 藥物都可能出現的問題，根據回溯性統計數據，所有 PD 病患發生率約為 13.6%，風險因子包括年齡較輕、接受 DA 治

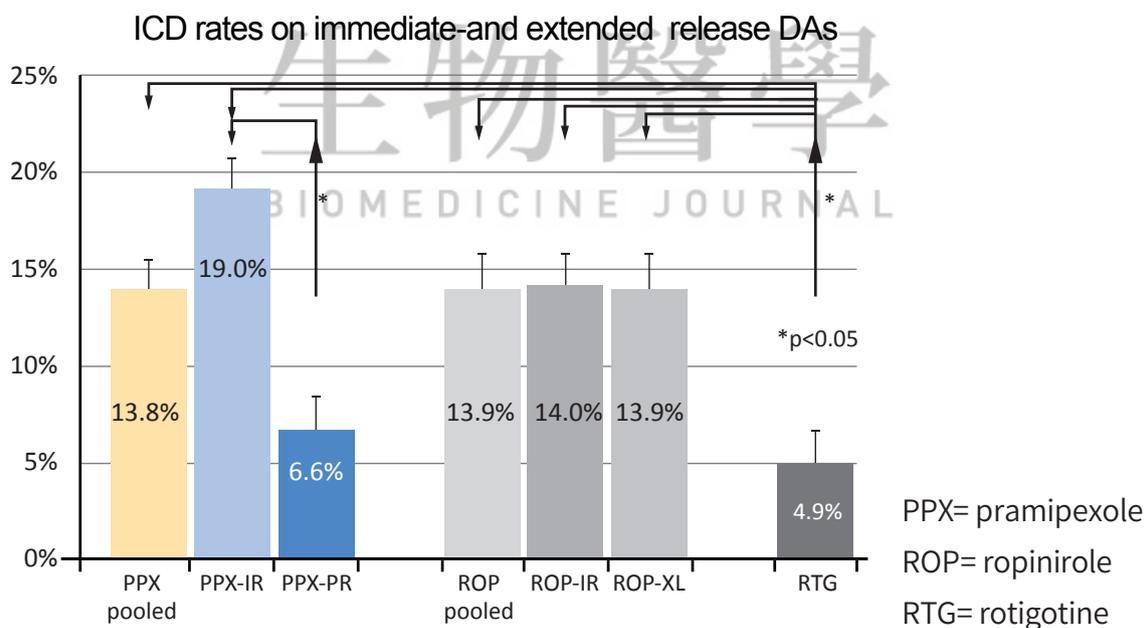
療、使用高劑量 levodopa、未婚，和有賭博家族史者；近期發表的病歷回溯性研究指出接受 DA 治療的病患 ICD 累計發生率確實比未使用者高出許多，不過沒有使用 DA 族群亦有人發生 ICD，而發生 ICD 病患停用 DA 多半能獲得顯著改善，但仍約有 30% 的比例 ICD 不會消失¹⁵。不同 DA 併發 ICD 的機率也不盡相同，**pramipexole 在推出緩釋劑型後 ICD 發生率大幅下降，與發生率最低的 rotigotine 已相差無幾 (圖四)**¹⁶。

以往「精神病 (psychosis)」常被歸因於接受 DA 造成的副作用，但統計報告證實兩者關聯性其實不高，主要成因為病患認知功能不佳又攝取 dopaminergic 藥物而造成¹⁷；幻覺 (hallucination) 也是常被認定與 DA 相關的副作用，然而早年的試驗在病患納入條件、PD 藥物劑量和回報之精神症狀分類上都沒有統一標準，因此 DA 的劑量是否為導致幻覺的單一因子一直存在爭議，2000 年發表的一篇研究除了推翻「DA 劑量是導致 PD 病患產生幻覺的單一病

理機轉成因」這項觀點外，亦提出其他相關因子包括病患接受抗膽鹼藥物 (anticholinergic) 或 selegiline、認知障礙、睡眠障礙等¹⁸，因此若病患產生幻覺時處理的第一步驟就是停掉所有 anticholinergic 藥物，接下來才需考慮調整 DA 劑量或停用 DA，以及調整 levodopa 的劑量，若在調整 PD 藥物上有困難，又希望治療症狀時，clozapine 是目前唯一經證實可有效緩解幻覺的藥物，quetiapine 的療效證據強度較低，但在 clozapine 副作用過大時亦可使用，而 olanzapine 則普遍被認為無臨床效益¹⁹。

肆、停藥 / 調降劑量速度不影響戒斷症候群發生率

當病患出現 ICD 時臨床醫師常會考慮停用 DA，此時或許會面臨戒斷症候群 (withdrawal syndrome) 的問題。統計顯示停用或調降 DA 劑量的病患中約有 15% - 19% 會出現戒斷症候群，有 ICD 者出現機率則高達三分之一，亦有文獻認為此比率實質上為 100%；出現戒斷症狀



圖四 . 不同 DA 之 ICD 發生率比較

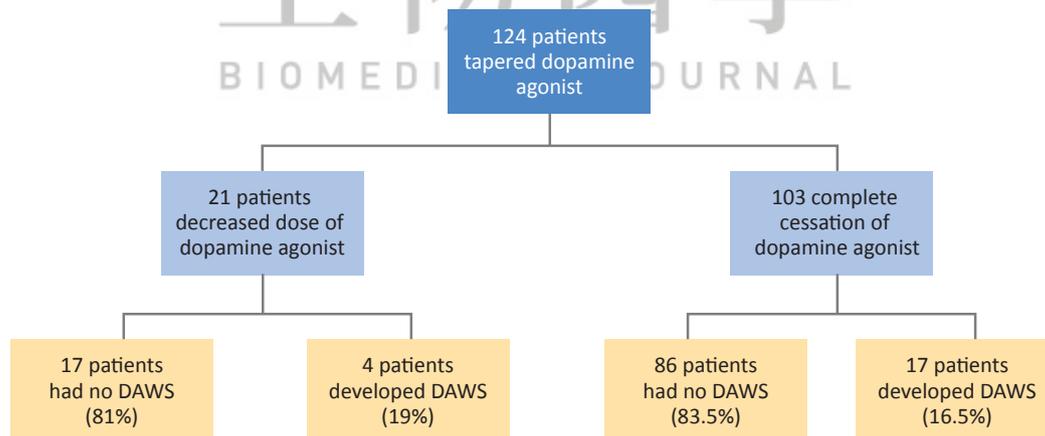
的時機點不一，多數會在開始降低劑量當下出現，但有時也可能較晚才發生²⁰。針對 124 名病患進行試驗得到的結論為不論是降低 DA 劑量或立刻停藥，發生戒斷症候群的比例其實差異不大 (圖五)，常見症狀包括躁動 (agitation)、疲累和疼痛等，其中一半會在數日至數週內自行痊癒，其餘則可能持續數月或數年，亦有少數病患需要再將 DA 加回以控制症狀²¹。

較容易產生戒斷症候群的風險因子包括出現 ICD、使用高劑量 DA 等，而 PD 患者產生戒斷症候群的機率又高於不寧腿，但與臨床決策相關的重點還是「調降 DA 劑量速度緩急不影響戒斷症候群發生率」²⁰。目前尚無針對戒斷症候群的有效治療方式，唯一處置方法就是再度啟用或調高 DA 劑量，然而這樣又有產生 ICD 的風險，因此建議讓病患從一開始就使用發生 ICD 機率較低的 DA 如 **pramipexole** 或 **rotigotine**，或是在為病患加回 DA 的過程中換成上述兩種藥物；另有一說法是若病患一發生 ICD 就立刻停藥，能減少戒斷症候群發生可能性，但此作法的效果仍缺乏充足證據。臨床上建議醫師在開始給予病患 DA 先進行衛教說明，讓病患對於日後有停藥、

換藥或調降劑量的可能性有心理準備，以利日後順利進行相關調整。

參考文獻

1. Olanow, et al. *Neurology* 1998.Sep;51(3):825-30.
2. Fox, et al., *Mov Disord* 2018.Dec 21. doi: 10.1002/mds.27565.
3. Hong, et al. *Neurology* 2014.Jul 1;83(1):48-55.
4. Mouradian, et al 1990.Jan;27(1):18-23.
5. Olanow, et al 2000.;55(11 Suppl 4):S72-7; discussion S78-81.
6. Stocchi, et al 2002.Sep;23 Suppl 2:S115-6.
7. LeWitt, et al. *Mov Disord* 2015.Jan;30(1):64-72.
8. Lohle, et al. *Neurology* 2016.Jan 19;86(3):231-40.
9. Picconi, et al. *Mov Disord*. 2008;23 Suppl 3:S570-9.
10. Parkinson study Gr. *JAMA* 2002.Jul 17;288(3):312
11. Cilia, et al. *Brain* 2014.Oct;137(Pt 10):2731-42.
12. Watts, et al. *Move Disord* 2010.May 15;25(7):858-66.
13. Kulisevsky, et al. *Drug Saf* 2010.Feb 1;33(2):147-61.
14. Paus, et al. *Mov Disord*. 2004 Jun;19(6):705-7.
15. Corvol, et al. *Neurology* 2018.Jul 17;91(3):e189-e201.
16. Rizos, et al. *Euro J Neurol* 2016.Aug;23(8):1255-61.
17. Papapetropoulos. *J Neurol* 2005.Jul;252(7):753-64.
18. Fenelon, et al. *Brain* 2000.Apr;123 (Pt 4):733-45.
19. Goldman, et al. *Expert Opin Pharmacother* 2011. Sep;12(13):2009-24.
20. Nirenberg. *Drugs Aging*. 2013 Aug;30(8):587-92.
21. Patel, et al. *J Neurol Sci*. 2017 Aug 15;379:308-311.



圖五 .DA 戒斷症候群試驗結果