

左旋多巴联用普拉克索治疗原发性不宁腿综合征的疗效观察

王琿¹, 谭向红¹, 陈艳香¹, 唐荣华²

摘要 目的:观察左旋多巴联合应用普拉克索对原发性不宁腿综合征(RLS)患者的疗效。方法:中~重度原发性RLS患者30例,随机分为对照组和联合组各15例,2组均予普拉克索0.25~0.75 mg/d,联合组还予美多巴62.5~125 mg/d,治疗6周。利用RLS严重程度量表(IRLS)、临床总体印象改善量表(CGI-I)、患者总体印象量表(PGI)和Epworth嗜睡量表(ESS)评估患者治疗前后的RLS症状严重程度和嗜睡程度,同时记录不良反应。结果:2组治疗后IRLS评分均低于治疗前($P<0.05$);联合组治疗后的IRLS评分低于对照组($P<0.05$)。治疗后,联合组的CGI-I及PGI评估显效率高于普拉克索组($P<0.05$)。2组治疗后ESS评分均低于治疗前($P<0.05$),2组治疗后的ESS评分差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:左旋多巴联合应用普拉克索对原发性RLS的疗效优于单用普拉克索。

关键词 原发性不宁腿综合征;左旋多巴;普拉克索

中图分类号 R741;R742.5 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.09.003

王琿, 谭向红, 陈艳香, 等. 左旋多巴联用普拉克索治疗原发性不宁腿综合征的疗效观察[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(9): 441-443.

Effects of Pramipexole Combined with L-dopa on Patients with Idiopathic Restless Legs Syndrome WANG Hui¹, TAN Xiang-hong¹, CHEN Yan-xiang¹, TANG Rong-hua². 1. Department of Neurology, Affiliated Xiaolan Hospital affiliated to Southern Medical University, Guangdong 528415, China; 2. Department of Neurology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract Objective: To demonstrate the efficacy of pramipexole combined with L-dopa on patients with idiopathic restless legs syndrome (RLS). **Methods:** Thirty patients with moderate to severe RLS were randomly divided into the control group and combined group with 15 patients in each. During the 6 weeks of treatment, both groups were given Pramipexole (0.25~0.75 mg/d), and the combined group was additionally given Madopar (62.5~125 mg/d). The international RLS scale (IRLS), patient global impression (PGI) scale, clinical global impressions-improvement (CGI-I) scale, and Epworth sleepiness scale (ESS) were used to evaluate RLS symptom severity and sleepiness before and after treatment; incidence of adverse events was also recorded throughout the trial. **Results:** IRLS scores decreased after therapy both in both groups ($P<0.05$), and the post-treatment IRLS score in the combined group was lower than that in the control group ($P<0.05$). After therapy, CGI-I and PGI scores of the combined group were significantly greater than that in the control group ($P<0.05$). ESS scores decreased after therapy in both groups ($P<0.05$), and there was no statistical difference between the post-treatment ESS scores of the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** The efficacy of pramipexole combined with L-dopa in the treatment of idiopathic RLS is greater than that of pramipexole alone.

Key words restless legs syndrome; L-dopa; pramipexole

不宁腿综合征(restless legs syndrome, RLS)是一种感觉运动性疾病,其主要特征是患者在夜间或静息状态下出现强烈的移动双下肢的冲动,通常伴随双下肢主观不适的感觉异常,活动肢体可暂时缓解^[1]。该疾病可引起睡眠障碍,导致患者在白天出现困倦、疲乏及情绪异常,甚至出现抑郁和焦虑^[2-4]。严格的疾病定义调查显示,成年人RLS患病率为4%~14%^[5],女性患病率约为男性2倍,儿童RLS患病率为2%^[6,7]。由于患

者多以失眠为主诉,RLS的误诊率和漏诊率比较高,导致其诊疗不够及时充分。RLS的治疗首先需通过临床评估排除继发性,常见铁缺乏^[8]。对于原发性RLS,目前尚无可改变其病程的治疗方法,各种治疗目的都只是控制症状。RLS的治疗药物分为多巴胺能药物和非多巴胺能药物两大类^[9],其中多巴胺能药物为一线用药,普拉克索作为一种非麦角类多巴胺受体激动剂,在治疗方面极具代表性,近年我国已有学者分别对于普拉克

作者单位

1. 南方医科大学附属小榄医院神经内科

广东 小榄 528415

2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科

武汉 430030

收稿日期

2019-05-13

通讯作者

陈艳香

171865342@qq.com

com

索和左旋多巴治疗原发性RLS进行研究,但尚缺乏左旋多巴联合应用普拉克索治疗中~重度原发性RLS患者的临床研究,基于此点,本文进行以下研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2016年1月至2019年3月在中山市小榄人民医院神经内科及华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科初诊的中~重度原发性RLS患者30例,纳入标准:符合美国国立卫生研究院2003年修订的诊断标准^[1];年龄>18岁;国际不宁腿评估量表(International Restless Legs Scale, IRLS)评分>15分;最近3个月内每周至少2~3 d出现RLS症状。排除标准^[1]:继发性RLS;在试验期间不能采取避孕措施的育龄期女性;哺乳期女性;开始服药前14 d内服用过任何可能显著影响RLS症状的药物或食品添加剂;有美多巴、普拉克索的禁忌证;合并其他可影响RLS的疾病。全部患者随机分为2组,每组各15例:①对照组,男8例,女7例;年龄28~77岁;病程3~5年;②联合组,男9例,女6例;年龄29~76岁;病程3~5年。2组一般资料比较差异均无统计学意义。所有患者签署知情同意书,并通过我院临床试验伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 2组均予普拉克索0.25~0.75 mg/d,初始剂量为0.25 mg/d,后根据患者症状的改善情况和对药物的耐受程度,逐步增加至可满意控制症状的维持剂量,治疗剂量依次为0.25 mg/d、0.5 mg/d、0.75 mg/d,最大剂量为0.75 mg/d,每日睡前2~3 h顿服,持续6周。治疗组还予美多巴62.5~125 mg/d,初始剂量为62.5 mg/d,持续6周。

1.2.2 疗效评定 治疗第7、21天进行电话随访,第14、28、42天进行面对面随访。电话随访包括询问用药情况、不良反应和进行患者总体印象量表(Patient Global Impression, PGI)评分。面对面随访的内容包括测量生命体征,记录患者用药情况、睡眠情况和不良事件等,进行PGI评分,“显效”代表患者总体评分为“很好”或“非常好”。在治疗开始和结束时分别进行全面评

估,包括IRLS评分、临床总体印象改善量表(Clinical Global Impressions-Improvement, CGI-I)评分、Epworth嗜睡量表(Epworth Sleeping Scal, ESS)评分。根据评分评估患者治疗前后RLS症状的严重程度和嗜睡严重程度。CGI评分“显效”代表总体评分为“明显改善”或“非常明显改善”。药品的安全性根据患者的不良反应报告、体格检查及实验室检查来综合评定。

1.3 统计学处理

采用SPSS 17.0统计软件处理数据,计量资料以(均数±标准差)表示,t检验,计数资料以率表示, χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效评定

2.1.1 IRLS评分 2组治疗前IRLS评分差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后IRLS评分均低于治疗前,且差异有统计学意义($P<0.05$);联合组治疗后的IRLS评分低于对照组($P<0.05$),见表1,说明普拉克索+美多巴治疗效果优于单用普拉克索。

2.1.2 PGI评估和CGI-I评估 治疗后,联合组的CGI-I及PGI评估显效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.1.3 ESS评分 2组治疗前的ESS评分差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后ESS评分均低于治疗前,且差异有统计学意义($P<0.05$);2组治疗后的ESS评分差异无统计学意义($P>0.05$),见表1,说明2组白天困倦程度的影响效果相似。

2.2 不良反应

联合组中1例患者在实验末期普拉克索加量至0.5 mg,同时美多巴加量至125 mg时出现心悸,心电图提示一过性窦性心动过速,未经任何对症处理,症状于1 d内自行缓解,复查心电图正常。对照组中未见明显不良反应。

3 讨论

RLS是一种常见疾病,临床诊断参考美国国立卫生研究院2003年修订的诊断标准^[1],包括4条基本诊断

表1 2组IRLS评分、CGI-I及PGI评估、ESS评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	IRLS评分/(分, $\bar{x}\pm s$)		CGI-I评估显效率/%	PGI评估显效率/%	ESS评分/(分, $\bar{x}\pm s$)	
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后
对照组	15	22.13±2.59	11.8±2.54 ^①	53.3	33.3	9.87±1.41	5.07±1.22 ^①
联合组	15	22.67±2.35	4.8±2.07 ^②	76.9 ^②	73.3 ^②	9.93±1.94	5.20±1.37 ^①

注:与治疗前比较,^① $P<0.05$;与对照组比较,^② $P<0.05$

标准和4条支持诊断标准,诊断RLS首先必须符合4个基本诊断标准,包括:被迫活动下肢,通常伴有或起因是下肢的难以形容的感觉异常或不适;休息或不活动时发作或加重;通过活动,如走动或拉伸,症状可部分或完全缓解;症状在傍晚或夜间重于白天,或仅发生于傍晚或夜间。次要诊断标准包括以下几点:有RLS家族史;多巴胺能药物治疗有效;觉醒或睡眠中发生周期性肢动;睡眠障碍。RLS可分为原发性和继发性两种,前者原因不明,受遗传影响较大;后者与铁缺乏、妊娠、肾功能不全、糖尿病、甲状腺疾病及风湿类疾病有关。与RLS相关的神经系统疾病还包括帕金森病、脊髓损害、多发性硬化及多发性神经病。

目前对RLS的研究表明,其病理生理学改变是由于中枢神经系统多巴胺系统功能失调所致,RLS的发病机理与帕金森病有类似之处^[10],其病变部位较广泛,黑质纹状体以外的多巴胺系统,包括间脑、脊髓都在发病中起重要作用^[11]。铁缺乏通过影响多巴胺的合成、释放过程也参与RLS的发病^[11]。除此之外RLS还与其他一些神经递质系统的神经变性有关,包括去甲肾上腺素能、5-羟色胺能、胆碱能系统,这些系统的病变与RLS情绪障碍、自主神经症状的进展有很大关系^[11]。遗传可能参与RLS的发病机制^[12]。由于多巴胺功能障碍在RLS的病理生理机制起核心作用,因此临床应用左旋多巴治疗RLS高达90%以上的高有效率很好地证明这一点,目前一线治疗都是旨在提高中枢神经系统的多巴胺能传导。其他的治疗药物还包括阿片类药物、苯二氮卓类、抗癫痫药物、加巴贲丁和可乐定等^[9,13]。

本研究应用左旋多巴联合普拉克索治疗RLS患者,取得良好的临床疗效。多巴胺能药物可分为多巴胺前体(左旋多巴+多巴脱羧酶抑制剂)和多巴胺激动剂两大类,后者又包括麦角衍生物(培高利特、卡麦角林和溴隐亭)和非麦角衍生物(罗匹尼罗和普拉克索)。多巴胺前体仅用于间断性RLS症状,但具有晨间症状反跳和症状加重作用等缺点。麦角衍生物可引起罕见但后果严重的副作用——心脏瓣膜病和浆膜纤维化,这些不良反应都限制这两类药物的应用^[14]。因此,非麦角衍生物类的多巴胺受体激动剂正逐步成为治疗中~重度RLS的一线选择。普拉克索是一种高选择性非麦角衍生的多巴胺D2和D3受体激动剂,已有研究表明,应用普拉克索治疗RLS取得良好的疗效^[15],但临床工作中单用普拉克索治疗RLS时,常有临床起效慢,效果不理

想等。本研究为期6周的观察表明联合应用普拉克索及美多巴能有效改善中~重度原发性RLS患者的症状,起效快,具有良好的耐受性,且疗效优于单用普拉克索;联合应用普拉克索及美多巴与单用普拉克索两种治疗方法均不会导致患者白天嗜睡,反而可以改善患者白天的困倦程度,这可能是由于治疗后患者夜间睡眠质量改善所致。本研究表明联合应用左旋多巴+普拉克索治疗原发性RLS安全有效,值得临床推广。

参考文献

- [1] Allen RP, Picchietti D, Hening WA, et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology: a report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health [J]. *Sleep Med*, 2003, 4: 101-119.
- [2] Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study [J]. *Arch Intern Med*, 2005, 165: 1286-1292.
- [3] Hening W, Walters AS, Allen RP, et al. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study [J]. *Sleep Med*, 2004, 5: 237-246.
- [4] Kushida CA, Allen RP, Atkinson MJ. Modeling the causal relationships between symptoms associated with restless legs syndrome and the patient reported impact of RLS [J]. *Sleep Med*, 2004, 5: 485-488.
- [5] Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population [J]. *J Psychosom Res*, 2002, 53: 547-554.
- [6] Manconi M, Ulfberg J, Berger K, et al. When gender matters: restless legs syndrome. Report of the "RLS and woman" workshop endorsed by the European RLS Study Group [J]. *Sleep Med Rev*, 2011, 8: 25-27.
- [7] Picchietti D, Allen RP, Walters AS, et al. Restless legs syndrome: prevalence and impact in children and adolescents - the Peds REST study [J]. *Pediatrics*, 2007, 120: 253-266.
- [8] 吕传真, 周良辅. 实用神经病学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2014: 326-327.
- [9] Winkelmann J, Allen RP, Högl B, et al. Treatment of restless legs syndrome: Evidence-based review and implications for clinical practice (Revised 2017) [J]. *Mov Disord*, 2018, 33: 1077-1091.
- [10] Ferini-Strambi L, Carli G, Casoni F, et al. Restless Legs Syndrome and Parkinson Disease: A Causal Relationship Between the Two Disorders? [J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 551.
- [11] Zhou P, Huang L, Zhao Q, et al. A Domestic Diagnosis System for Early Restless Legs Syndrome Based on Deep Learning[J]. *Zhongguo Yi Liao Qi Xie Za Zhi*, 2019, 43: 79-82.
- [12] Jiménez-Jiménez FJ, Alonso-Navarro H, García-Martín E, et al. Neurochemical features of idiopathic restless legs syndrome[J]. *Sleep Med Rev*, 2019, 45: 70-87.
- [13] Lebrato Hernández L, Prieto León M, Cerdá Fuentes NA, et al. Restless legs syndrome in patients with multiple sclerosis: evaluation of risk factors and clinical impact[J]. *Neurologia*, 2019, 5: 213-220.
- [14] Kwatra V, Khan MA, Quadri SA, et al. Differential Diagnosis and Treatment of Restless Legs Syndrome: A Literature Review.[J]. *Cureus*, 2018, 10: 812-815.
- [15] Salminen AV, Winkelmann J. Restless Legs Syndrome and Other Movement Disorders of Sleep-Treatment Update.[J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2018, 20: 55-56.

(本文编辑:王晶)