




# 抗癫痫和帕金森病药物

甘肃省人民医院药剂科

高 珮



甘肃省人民医院

GANSU PROVINCIAL PEOPLE'S HOSPITAL



1

## 抗癫痫药物

2

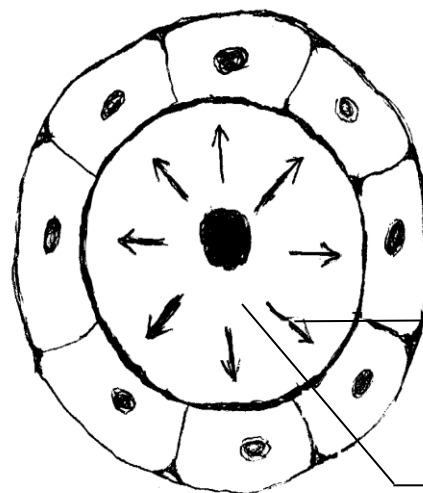
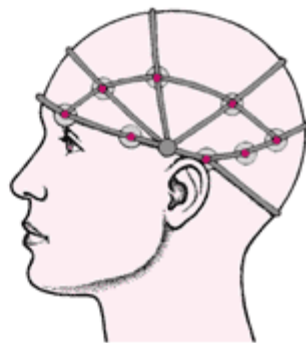
## 抗帕金森病药物



# 抗癫痫药物

## 一、概念和临床表现

- **癫痫**：多种原因所致大脑某些神经细胞群**异常放电**，向周围**扩散**，引起临床症状发作。
- **临床表现**：突发、短暂、反复发作（运动、感觉、意识、精神等脑功能紊乱）



正常人脑电图

癫痫小发作脑电图

癫痫大发作脑电图

正常脑细胞

异常高频放电

病灶

## 二、病因

➤ **原发性（特发性）**：病因不清，暂时未能确定脑内有器质性疾病

→ 多由于遗传因素所致，药物治疗效果较好

➤ **继发性（症状性）**：脑内有明确的致病因素引起

→ **脑部疾病**：先天性疾病、颅脑肿瘤、外伤、感染、脑血管病

→ **全身或系统性疾病**：缺氧、糖尿病、低血糖、低血钙、尿毒症、中毒（一氧化碳、有机磷、中枢兴奋剂、某些重金属）



# 抗癫痫药物

## 三、常见的类型



类别	特点
部分性发作	单纯部分性发作 不影响意识
	复杂部分性发作 精神运动性发作或颞叶癫痫 伴意识障碍
全身性发作	全身强直一阵挛发作（ <b>大发作</b> ） 意识丧失、全身强直性抽搐→阵挛性抽搐
	失神发作（ <b>小发作</b> ） 意识障碍为主，儿童多见
	其他：肌阵挛发作、阵挛发作、 强直发作、失张力发作
不能分类	①全身强直阵挛发作 <b>持续状态</b> 反复抽搐、持续昏迷、危及生命
	②失神发作持续状态
	③复杂部分性发作持续状态
	④部分性癫痫持续状态
	⑤在某些特定情况下发生的发作



## 四、治疗目标和方法

### ➤ 治疗目标

- ➔ 根除癫痫、控制癫痫发作或最大限度地减轻、减少发作
- ➔ 保护并恢复大脑功能
- ➔ 提高社会适应能力及生活质量：尽可能保证病人身心健康地生活、学习和工作

### ➤ 治疗方法：药物治疗和非药物治疗



## 五、药物治疗

抗癫痫药的**作用途径**

**抑制**病灶区神经元**异常放电**

作用于病灶周围正常组织，**遏制**异常放电向正常组织**扩散**

**控制癫痫发作**

甘肃省人民医院

GANSU PROVINCIAL PEOPLE'S HOSPITAL



# 常用药物及作用机制

调节钠通道

调节 $\gamma$ -氨基丁酸

机制

拮抗兴奋性氨基酸

阻滞钙通道



甘肃省人民医院

GANSU PROVINCIAL PEOPLE'S HOSPITAL

# 抗癫痫药物

## ➤ 调节钠通道

苯妥英钠、卡马西平、丙戊酸钠、拉莫三嗪、托吡酯

- ➔ 阻滞 $\text{Na}^+$ 依赖性动作电位的快速发放，调节电压依赖性 $\text{Na}^+$ 通道
- ➔ 阻滞 $\text{Ca}^{2+}$ 通道，调节 $\text{Na}^+$ ， $\text{K}^+$ -ATP转化酶活性，从而达到抗惊厥作用
- ➔ 减少培养神经元持续性动作电位发放的频率，但不影响单一动作电位的电压及持续时间



甘肃省人民医院

GANSU PROVINCIAL PEOPLE'S HOSPITAL

# 抗癫痫药物

丙戊酸钠、苯二氮卓类、  
托吡酯

## ➤ 调节γ-氨基丁酸

- ➔ γ-氨基丁酸（GABA）是中枢神经系统的抑制性递质，它可以促使Cl<sup>-</sup>内流入细胞使胞膜的超极化更加稳定
- ➔ 通过增加GABA含量、延长作用或增加敏感性发挥抗癫痫作用



甘肃省人民医院

GANSU PROVINCIAL PEOPLE'S HOSPITAL

# 抗癫痫药物

## ➤ 兴奋性氨基酸拮抗剂

拉莫三嗪、托吡酯

- ➔ 兴奋性氨基酸包括谷氨酸、天门冬氨酸等，是中枢神经系统的兴奋性神经递质
- ➔ 抑制兴奋性氨基酸受体活性

## ➤ 阻滞钙通道作用

苯妥英钠、苯巴比妥、  
苯二氮卓类

- ➔ 阻滞Ca<sup>2+</sup>通道，调节Na<sup>+</sup>，K<sup>+</sup>-ATP转化酶活性，从而达到抗惊厥作用



甘肃省人民医院

GANSU PROVINCIAL PEOPLE'S HOSPITAL

# 抗癫痫药物

## 常用药物

- 苯妥英钠 (sodium phenytoin, 大仑丁)
- 苯巴比妥 (phenobarbital)
- 卡马西平 (carbamazepine, 酰胺咪嗪)
- 丙戊酸钠 (sodium valproate)
- 乙琥胺 (ethosuximide)
- 苯二氮卓类 (BDZ)



# 抗癫痫药物

## 苯妥英钠 (sodium phenytoin, 大仑丁)

### 【体内过程】

- 吸收慢而不规则，不同制剂的生物利用度显著不同，有明显的个体差异
- 呈强碱性 (PH=10.4)，刺激性大，不宜肌肉注射，可作静脉注射
- 消除速率与血浆浓度密切关系
  - 低于 $10\mu\text{g/ml}$ ，按一级动力学消除， $t_{1/2}$  6~12hr
  - 高于 $10\mu\text{g/ml}$ ，按零级动力学消除， $t_{1/2}$  20~60hr



【作用机制】

phenitoin

神经元、心肌细胞膜Na<sup>+</sup>通道阻滞

Na<sup>+</sup>内流减少

稳定神经、心肌细胞膜

兴奋性降低



## 【药理作用和临床用途】

### ➤ 中枢抑制

- ➔ 抗癫痫：除失神小发作外各型有效，大发作及部分发作（**首选**），癫痫持续状态（iv）
- ➔ 中枢疼痛综合征：三叉神经痛、舌咽神经痛、坐骨神经痛等

### ➤ 心脏抑制

- ➔ 抗心律失常——主要用于**室性**心律失常



# 抗癫痫药物

## 【不良反应】

### ➤ 急性毒性

→ 口服有胃肠道刺激反应, 静注可致静脉炎

→ 静注过快可致: 血压降低、心肌抑制、中枢抑制

### ➤ 慢性毒性——长期用药引起

→ 齿龈增生: 青少年多见

→ 肝药酶诱导剂 → Vit D代谢加速 → 缺钙, 同时也能加速多种药物代谢

→ 巨幼红细胞性贫血: 因叶酸吸收和代谢障碍

→ 过敏反应: 皮疹、发热、粒细胞减少、血小板减少、肝损等

→ 运动障碍和视力障碍

→ 致畸



# 抗癫痫药物

## 卡马西平（ carbamazepine, 酰胺咪嗪）

- 作用与苯妥英钠类似，抗癫痫谱较广
- 对精神运动性发作疗效较好
- 对外周神经痛的疗效优于苯妥英钠
- 单纯及复杂部分性发作的**首选药**



甘肃省人民医院

GANSU PROVINCIAL PEOPLE'S HOSPITAL

# 抗癫痫药物

## 苯巴比妥 (phenobarbital)

### 【作用机制】

既能抑制病灶异常放电，又能限制异常放电的扩散。与激动突触后膜GABA<sub>A</sub>受体、阻断前膜Ca<sup>2+</sup>依赖性递质释放有关

### 【药理作用】

**较大剂量：**抗癫痫、抗惊厥、麻醉作用

### 【临床用途】

**癫痫大发作和癫痫持续状态**

**有起效快、疗效好、毒性低和价格低廉等特点**



甘肃省人民医院

GANSU PROVINCIAL PEOPLE'S HOSPITAL

## 乙琥胺 (ethosuximide)

### 【作用机制】

抑制丘脑神经元T-型Ca<sup>2+</sup>通道，调节细胞膜兴奋功能，从而抑制运动皮层的神经传递

### 【临床用途】

是治疗**癫痫小发作（失神性发作）**的**首选**药物

### 【不良反应】

胃肠道反应，诱发精神异常，血象下降或再障等。在失神性发作伴有大发作时，应与苯巴比妥合用



## 丙戊酸钠 (sodium valproate)

### ➤ 广谱抗癫痫药物

- ➔ 对大发作的疗效不及苯妥英钠、苯巴比妥，但后者无效时，本药仍有效
- ➔ 对小发作疗效优于乙琥胺，但因肝脏毒性，不做首选
- ➔ 对精神运动性发作疗效与卡马西平相似



# 抗癫痫药物

## 苯二氮卓类 (BDZ)

- 地西洋：**癫痫持续状态首选药**
- 硝西洋：用于癫痫小发作，特别是肌阵挛性发作和婴儿痉挛
- 氯硝西洋：抗癫痫谱较广，可用于小发作和癫痫持续状态



## 六、临床用药原则

- 去除病因
- 根据癫痫发作类型选用不同药物：
  - ➔ 大发作：苯妥英钠、丙戊酸钠、苯巴比妥、卡马西平
  - ➔ 小发作：乙琥胺
  - ➔ 肌阵挛发作：丙戊酸钠
  - ➔ 持续状态：地西泮
- 治疗方案个体化
- 长期规则用药
- 定期复查：肝、肾功能，监测血药浓度（TDM）




1

## 抗癫痫药物

2

## 抗帕金森病药物





# 帕金森病

World  
Parkinson's  
Disease  
Day

2011. 4. 11



# 引言



甘肃省人民医院  
GANSU PROVINCIAL PEOPLE'S HOSPITAL

# 抗帕金森病药物

## 一、概念和临床表现

- **帕金森病**（Parkinson's disease, PD），又名**震颤麻痹**（shaking palsy），是一种常见于中老年慢性神经系统退行性疾病
- 临床表现有**四大基本特征**
  - ➔ 静止性震颤：“搓丸样”动作
  - ➔ 运动徐缓
  - ➔ 肌强直：“面具脸”
  - ➔ 姿势步态异常：“慌张步态”

甘肃省人民医院

GANSU PROVINCIAL PEOPLE'S HOSPITAL





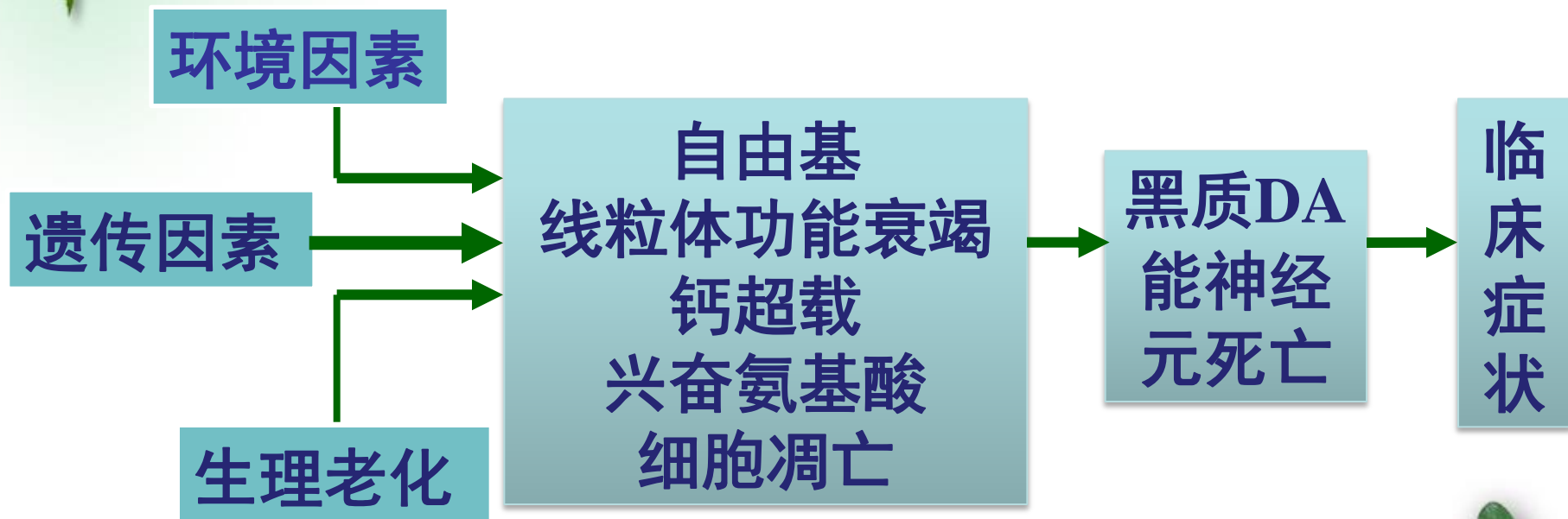
XINHUA



甘肃  
GANSU PROVIN

# 抗帕金森病药物

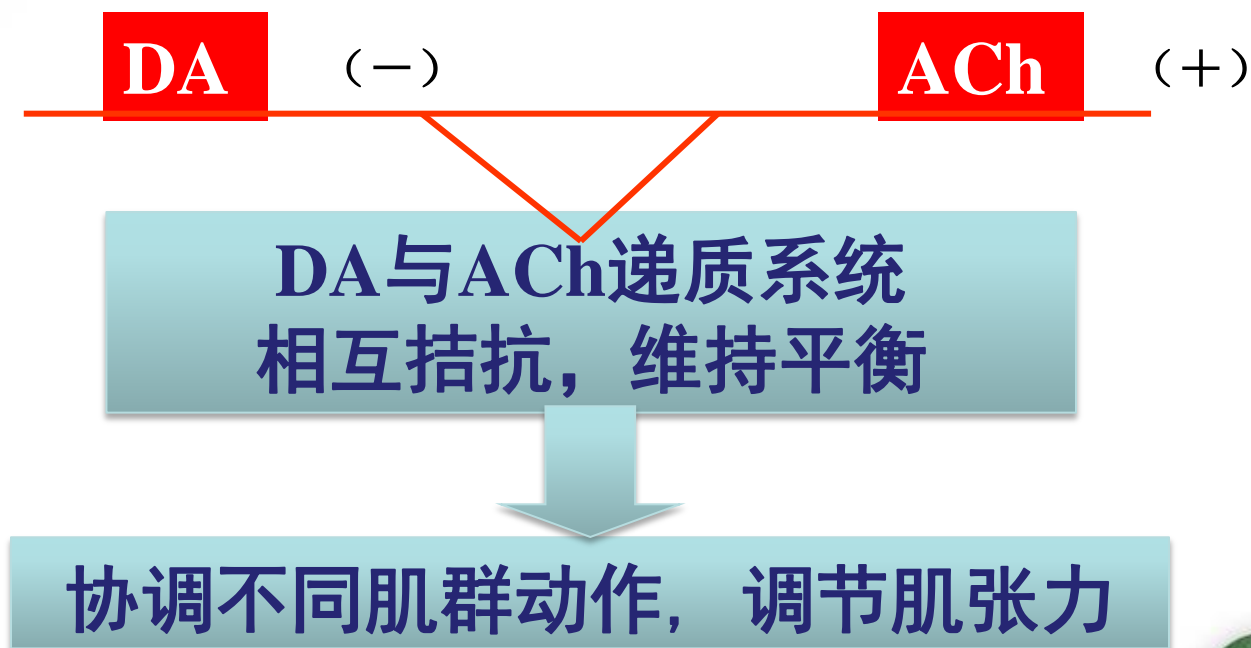
## 二、病因



# 抗帕金森病药物

## 三、发病机制

### 黑质纹状体神经递质系统



甘肃省人民医院

GANSU PROVINCIAL PEOPLE'S HOSPITAL



# 抗帕金森病药物

## 三、发病机制

黑质DA神经元病变

黑质纹状体神经递质

DA↓

ACh功能相对亢进

神经生化改变  
与症状成正比



肌张力↑，运动↓

甘肃省人民医院

GANSU PROVINCIAL PEOPLE'S HOSPITAL



# 抗帕金森病药物

## 四、治疗

对症治疗，恢复DA-ACh平衡

### 1. 药物治疗

治疗思路

增强中枢DA神经功能 → 拟多巴胺药

阻断中枢胆碱受体 → 中枢抗胆碱药

### 2. 手术治疗

对肢体震颤和（或）肌强直有较好疗效

对姿势步态异常、平衡障碍无明显疗效

### 3. 康复治疗



甘肃省人民医院

GANSU PROVINCIAL PEOPLE'S HOSPITAL

# 抗帕金森病药物

## 五、治疗药物

### ➤ 增加DA能神经功能

- ➔ 多巴胺前体药物：左旋多巴
- ➔ 左旋多巴的增效剂：卡比多巴、司来吉兰
- ➔ 多巴胺受体激动剂：溴隐亭、培高利特
- ➔ 促多巴胺释放药：金刚烷胺

### ➤ 阻断ACh受体

- ➔ 胆碱受体阻断药：苯海索



# 抗帕金森病药物

## 左旋多巴Levodopa (L-dopa)

### 【特点】

- **起效慢**：一般2-3周，最大疗效1-6个月，疗效逐渐下降，6年约半数患者失效
- **对轻症及较年轻患者疗效较好**；**对重症及年老体弱者疗效差**（重症患者DA神经严重变性，残存功能无几）
- **对肌肉僵直及运动困难疗效较好**；**对肌肉震颤疗效差**
- **对抗精神病药如氯丙嗪引起的帕金森综合症无效**（原因：氯丙嗪阻断DA受体）

甘肃省人民医院

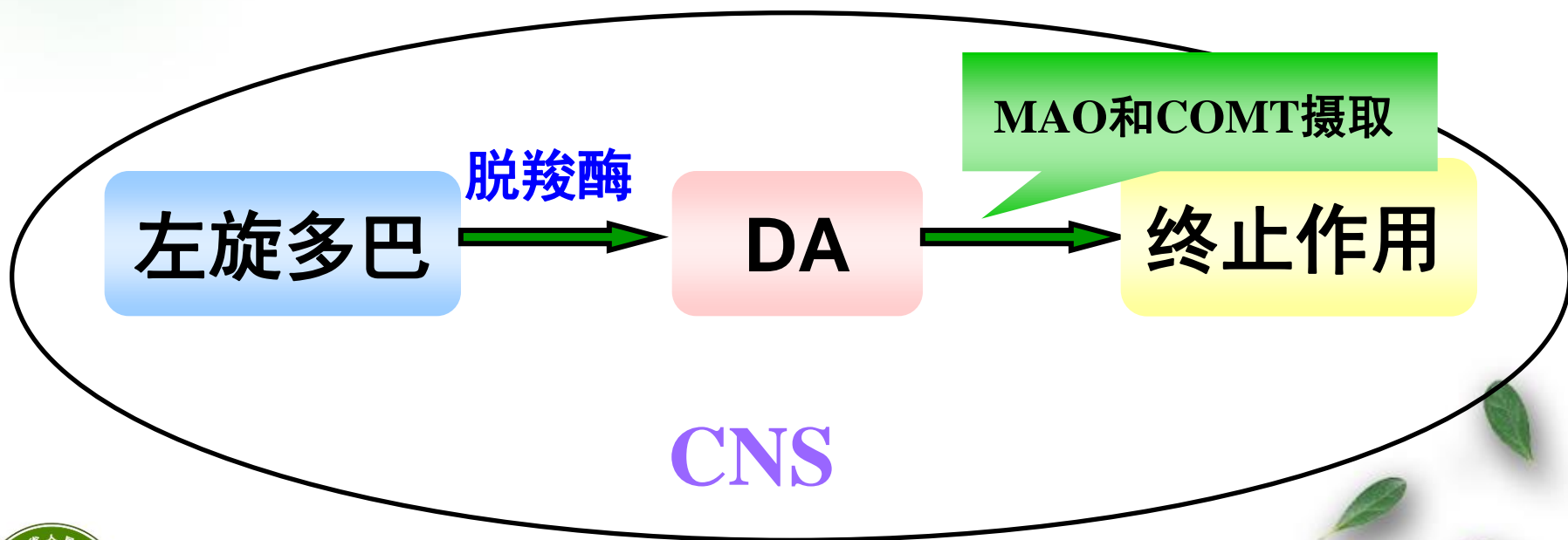
GANSU PROVINCIAL PEOPLE'S HOSPITAL



# 抗帕金森病药物

## 【作用机制】

- L-dopa 是由酪氨酸合成儿茶酚胺的中间物，即DA的前体

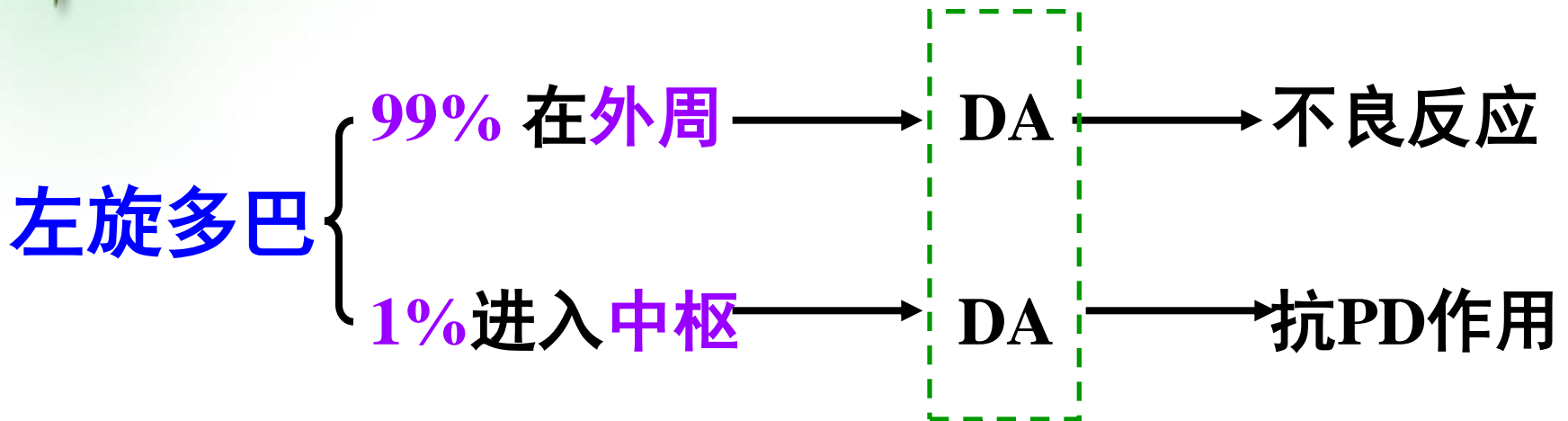


甘肃省人民医院

GANSU PROVINCIAL PEOPLE'S HOSPITAL

# 抗帕金森病药物

## 【体内过程特点与药理作用的关系】



不能通过血脑屏障



甘肃省人民医院

GANSU PROVINCIAL PEOPLE'S HOSPITAL

# 抗帕金森病药物

## 【不良反应】

- **胃肠反应**：治疗初期常见
  - DA直接刺激胃肠道和兴奋延脑催吐化学感受区D<sub>2</sub>R
- **心血管反应**：体位性低血压、心律失常
  - DA兴奋心脏β<sub>1</sub>受体所致
- **不自主异常运动和开关现象**
  - 面、舌抽搐、怪相、摇头、四肢和躯干做出各种各样摆动（服用大量L-DOPA后，DA受体过度兴奋）
  - 病人突然多动不安（开），而后肌强直运动不能（关），两种现象交替出现（与PD的发展导致DA的贮存能力下降有关）
- **精神障碍**：边缘叶DA神经功能↑

氯氮平

甘肃省人民医院

GANSU PROVINCIAL PEOPLE'S HOSPITAL



# 抗帕金森病药物

## 卡比多巴 (Carbidopa)

### 【特点】

- 是较强的L-芳香族氨基酸脱羧酶抑制剂
- 不能通过血脑屏障
- 抑制L-dopa在外周转化为DA
- 单独应用无抗PD的作用

抑制L-dopa在外周脱羧

血L-dopa ↑

脑组织中L-dopa ↑

脑组织中DA ↑



甘肃省人民医院

GANSU PROVINCIAL PEOPLE'S HOSPITAL

# 抗帕金森病药物

## 【常用复方制剂】

### ➤ 信尼麦 (sinemet)

左旋多巴：卡比多巴=10：1 (100mg：10mg)  
(250mg：25mg)  
(100mg：25mg)

### ➤ 美多巴 (Madopar)

左旋多巴：苄丝肼=4：1 (100mg：25mg)  
(200mg：50mg)

## 【与L-dopa合用的意义】

- 减少 L-dopa 的用量，减少75%
- 提高脑内DA的浓度
- 增强L-dopa的治疗作用
- 减轻外周不良反应

# 司来吉兰

- 选择性MAO-B抑制剂→代谢↓→突触DA浓度↑
- 与左旋多巴合用可减少前者的不良反应，增强疗效
- 抗氧化作用：减少氧自由基的形成，延缓黑质的变性



# 抗帕金森病药物

## 溴隐亭 (Bromocriptine)

- 为半合成的麦角生物碱
- 疗效与L-Dopa相似
- 直接激动黑质-纹状体的D<sub>2</sub>受体，与L-Dopa合用减少后者用量，减少症状波动。

## 培高利特 (麦角啉)

- L-Dopa不能耐受者



甘肃省人民医院

GANSU PROVINCIAL PEOPLE'S HOSPITAL



# 抗帕金森病药物

## 金刚烷胺 (Amantadine)

- 为抗病毒药
- 疗效：不及L-Dopa；优于抗胆碱药
- 特点：起效快，但不持久
- 与L-Dopa合用可增强疗效，减少不良反应



甘肃省人民医院

GANSU PROVINCIAL PEOPLE'S HOSPITAL



阻断纹状体ACh能神经

# 抗帕金森病药物

苯海索 (Trihexyphenidyl, 安坦 arthane)

## 【作用与应用】

- 多用于轻症患者
- 用于不能耐受或禁用L-dopa患者
- 与L-dopa合用，可使50%患者症状进一步改善
- 对抗精神病药（如氯丙嗪）引起的锥体外系（帕金森综合征）有效

甘肃省人民医院

GANSU PROVINCIAL PEOPLE'S HOSPITAL



# 抗帕金森病药物

## 六、临床用药原则

### ➤ 长期服药、控制症状

➔ 几乎所有病例均需终身服药

➔ 复方左旋多巴仍是治疗帕金森病的“金标准”

### ➤ 对症用药、辨证加减

➔ 药物治疗方案应个体化

### ➤ 最小剂量、最佳效果

### ➤ 权衡利弊、联合用药



甘肃省人民医院

GANSU PROVINCIAL PEOPLE'S HOSPITAL





中华医学会系列杂志

# 中华神经外科杂志®

Chinese Journal of Neurosurgery



· 352 ·

中华神经科杂志 2009 年 5 月第 42 卷第 5 期 Chin J Neurol, May 2009, Vol. 42, No. 5

· 指南 ·

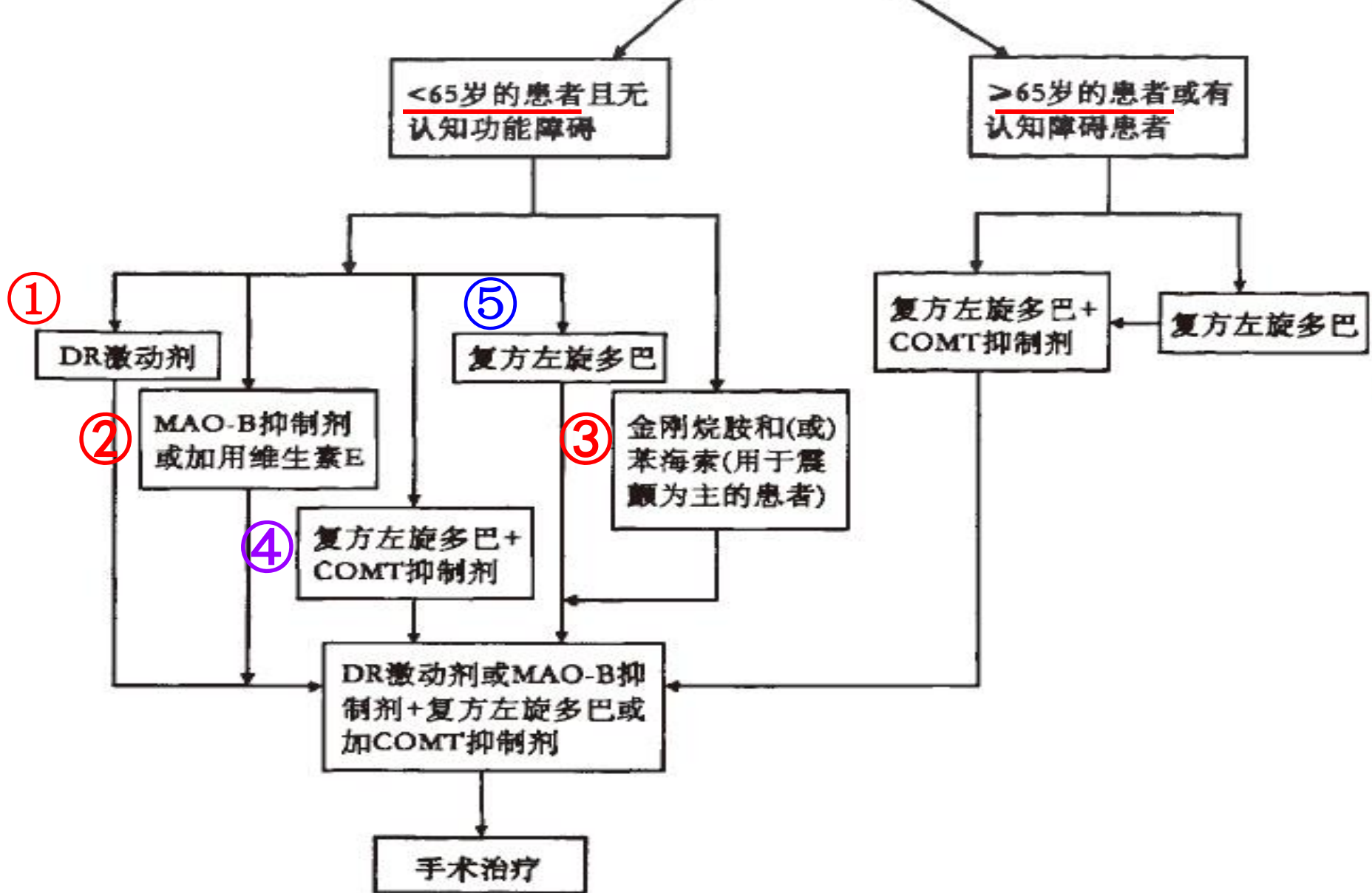
## 中国帕金森病治疗指南(第二版)

中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组



甘肃省人民医院  
GANSU PROVINCIAL PEOPLE'S HOSPITAL

# 早期PD治疗



## 中期PD治疗

- 早期使用DR激动剂、MAO-B、金刚烷胺或苯海索的患者，中期症状改变不明显，应加用复方L-Dopa
- 早期选用低剂量复方左旋多巴的患者，中期症状缓解不明显的，应加大剂量或加用DR激动剂、MAO-B、金刚烷胺或COMT



# 晚期PD治疗

➤ 晚期PD的表现极其复杂，其中有疾病本身的进展也有药物的副作用或并发症的参与

➤ PD晚期的治疗

→ 一方面继续力求改善运动症状

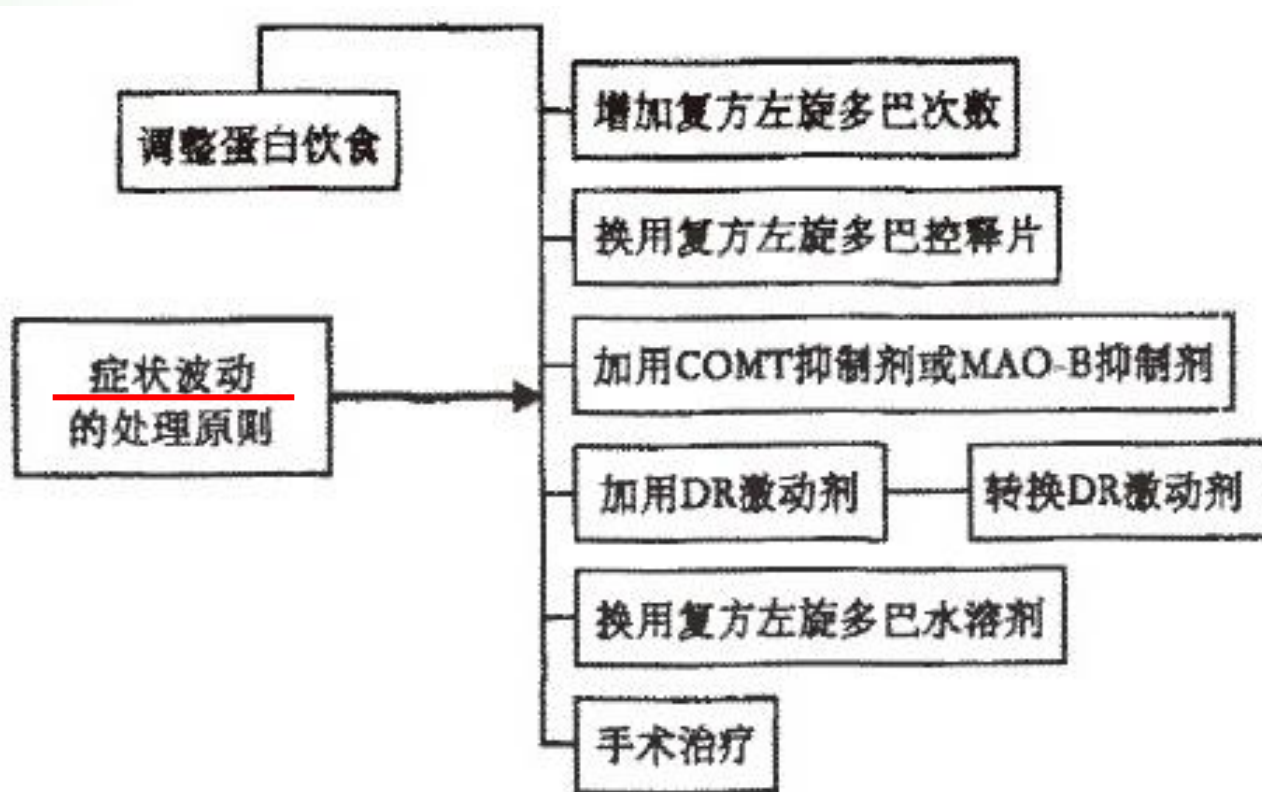
→ 另一方面处理可能产生的运动并发症（症状波动和异动症）和非运动症状



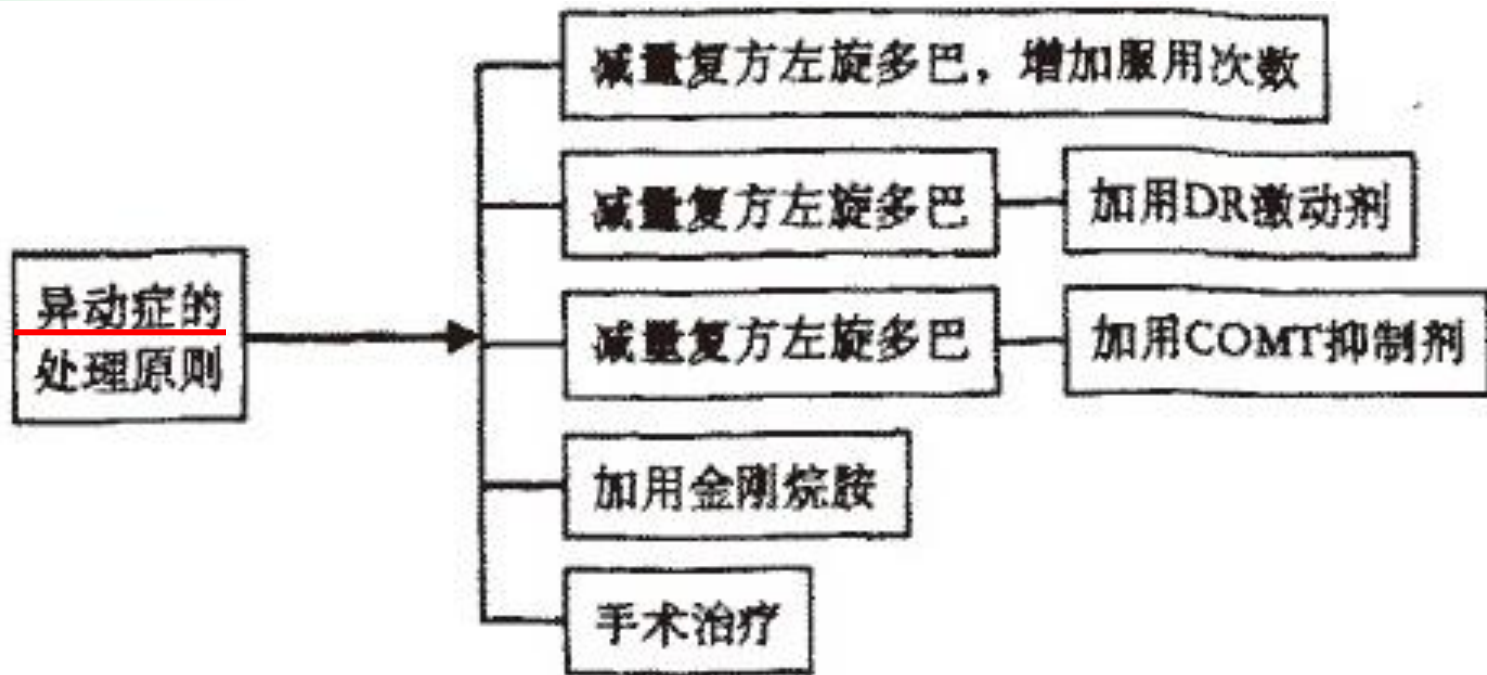
甘肃省人民医院

GANSU PROVINCIAL PEOPLE'S HOSPITAL

# 运动并发症的处理（一）



## 运动并发症的处理（二）



# 非运动症状处理

- **精神障碍：**考虑依次**逐减或停用**抗胆碱能药、金刚烷胺、MAO-B抑制剂、DR激动剂；左旋多巴逐渐减量
- **睡眠障碍：**调整药物剂量
- **自主神经功能障碍：**对症治疗





*The End!*



甘肃省人民医院  
GANSU PROVINCIAL PEOPLE'S HOSPITAL