

第十四章

神经系统疾病的临床用药

• 学习目标

- 1. 掌握抗癫痫药苯妥英钠、卡马西平及丙戊酸钠药理作用、临床应用及主要不良反应；抗帕金森病药物左旋多巴临床应用、主要不良反应，常用左旋多巴与其增效剂组成的复方制剂；临床常用抗老年痴呆的药物的分类及代表药。
- 2. 熟悉上述药物的药动学特点和药物相互作用。
- 3. 了解抗癫痫病、帕金森病及老年痴呆的用药注意事项。

第一节 抗 癲 痫 药

一、概述

- 癲痫是一类慢性的反复发作性的脑灰质神经元突然高频放电并向周围扩散所引起的大脑功能短暂失调综合征。
- 表现：突发的、短暂的运动、感觉功能或精神异常、伴有异常的脑电图。
- 抗癲痫药治疗原则如下：
 1. 根据发作类型选药
 2. 用药方案的制订
 3. 不良反应监测
 4. 妊娠期妇女用药问题

癫痫的主要临床类型与可选药物

| 类型 | 可选药物 |
|--------------------------|-----------------------------|
| 局限性发作 | |
| 1. 单纯性局限性发作 | 苯妥英钠、卡马西平、苯巴比妥、托吡酯、噻加宾、加巴喷丁 |
| 2. 复合性局限性发作 (神经运动性发作) | 苯妥英钠、卡马西平、苯巴比妥、托吡酯、噻加宾、加巴喷丁 |
| 全身性发作 | |
| 1. 失神性发作 (小发作) | 乙琥胺、氯硝西泮、丙戊酸钠、托吡酯 |
| 2. 肌阵挛性发作 | 丙戊酸钠、氯硝西泮、托吡酯 |
| 3. 强直~阵挛性发作 (大发作) | 苯妥英钠、卡马西平、苯巴比妥、丙戊酸钠、加巴喷丁 |
| 4. 癫痫持续状态 | 地西泮、苯妥英钠、苯巴比妥 |

二、常用抗癫痫药物

苯妥英钠（大仑丁）

【药动学】

1. 口服吸收慢而不规则，达峰时间为3~12h，个体差异大。
2. 强碱性（pH=10.4），刺激性大，不宜肌注，癫痫持续状态可静注。
3. 血药浓度 $<10 \mu\text{g/ml}$ ，一级消除， $t_{1/2}$ ：6~24 h，
血药浓度 $>10 \mu\text{g/ml}$ ，零级消除， $t_{1/2}$ ：20~60 h。
4. 应作血药浓度监测

【药效学】

1. 能阻止癫痫病灶异常放电活动向周围正常脑组织扩散，但不能抑制病灶本身的异常放电。
2. 具有膜稳定作用。可降低细胞膜对 Na^+ 和 Ca^{2+} 的通透性，抑制 Na^+ 和 Ca^{2+} 的内流，使动作电位不易产生。

【临床应用】

1. 癫痫

苯妥英钠是治疗强直阵挛发作（大发作）和单纯性局限性发作的首选药，对复合性局限性发作（精神运动性发作）亦有效，静脉注射可治疗癫痫持续状态。

但对失神发作（小发作）和肌阵挛发作不仅无效，甚至可使病情恶化。

2. 中枢疼痛综合征

中枢疼痛综合征包括三叉神经痛、舌咽神经痛等，其神经元放电与癫痫有相似的发作机制。

苯妥英钠能使疼痛减轻，发作次数减少。

【不良反应】

1. 局部刺激症状：

对胃肠道有刺激性；静脉注射可引起静脉炎。

2. 神经系统反应

与剂量相关，现眼球震颤、复视、共济失调等小脑-前庭功能障碍，严重者可出现语言障碍、精神错乱，甚至昏睡、昏迷等。

3. 慢性毒性反应

长期应用可引起多种慢性毒性反应。齿龈增生；巨幼细胞贫血；低血钙、佝偻病、骨质疏松；男性可出现乳房增生，女性可见多毛症。

4. 心血管系统

治疗癫痫持续状态时静脉注射过快可引起心律失常、血压下降，宜在心电图监护下进行。

5. 过敏反应

6. 致畸反应

7. 停药反应

【药物相互作用】

1. 本药为肝药酶诱导剂，能加速包括自身在内的多种药物的代谢，如左旋多巴、糖皮质激素、避孕药等。
2. 本药血浆蛋白结合率高，可与保泰松、磺胺类、水杨酸类等竞争血浆蛋白结合部位，使后者游离血药浓度增加。
3. 氯霉素、异烟肼等肝药酶抑制剂可提高本品的血药浓度；苯巴比妥、卡马西平等肝药酶诱导剂可加速本品的代谢，使其血药浓度下降。

【用法与注意事项】

1. 成人常用剂量为300mg/d，分两次口服，若疗效不明显可缓慢增加，每次增量以25~50mg/d为宜。最大剂量为600mg/d。
2. 本药不宜肌内注射。治疗癫痫持续状态时宜静脉注射，成人注射剂量为10~15mg/kg，最大速度为50mg/min；儿童注射剂量为15~20mg/kg，最大速度为30mg/min。
3. 本品治疗浓度与中毒浓度接近，易出现毒性反应。小儿中毒症状不易发现，故小儿应慎用。
4. 本药对失神发作（小发作）和肌阵挛发作不仅无效，反而会增加发作频率，故禁用。

卡马西平 (Carbamazepine)

又称酰胺咪嗪

【药动学】

卡马西平口服吸收慢而不规则，吸收后70%~80%与血浆蛋白结合。经肝代谢为10, 11-环氧卡马西平，仍有抗癫痫作用。

本品为肝药酶诱导剂，反复应用后 $t_{1/2}$ 缩短。本药大部分由尿排出。

【药效学】

对癫痫病灶的异常放电及放电后扩散均有抑制作用。可降低细胞膜对 Na^+ 和 Ca^{2+} 的通透性，提高神经元的兴奋阈值。提高脑内 γ -氨基丁酸（ γ -aminobutyric acid, GABA）浓度，具有中枢抑制作用。

【临床应用】

是治疗精神运动性发作的首选药，对强直阵挛发作（大发作）和单纯性局限性发作的疗效与苯妥英钠相当，对失神发作和肌阵挛发作疗效差。

此外本药可用于治疗中枢疼痛综合征及躁狂症。

【不良反应】

恶心、呕吐、眩晕、视物模糊、眼球震颤、共济失调，也可有皮疹

治疗浓度与中毒浓度接近，大于 $12\text{ }\mu\text{g/ml}$ 可导致严重不良反应，如骨髓抑制、肝损害、心律失常等。

【药物相互作用】

1. 本药为肝药酶诱导剂
2. 本药血浆蛋白结合率较高

【用法与注意事项】

成人用量为每次 $200\sim 400\text{mg}$ ，每日3次。儿童可按 $10\sim 30\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，分3次服用。从小剂量开始。

苯巴比妥 (Phenobarbital)

又称鲁米那

【药动学】

口服吸收慢，但较完全。10～12h血药浓度达峰值，连续服用2～3周达稳态血药浓度。

尿液pH对排泄影响较大，碱化尿液可促进药物的排出。

【药效学】

对癫痫病灶的异常放电及放电后扩散均有抑制作用。增强GABA的抑制作用，抑制谷氨酸的兴奋性。

【临床应用】

对癫痫大发作和单纯性局限性发作疗效较好，对于癫痫持续状态临床常采用戊巴比妥钠静脉注射，对小发作和婴儿痉挛性发作疗效差。

【不良反应】

较大剂量可出现嗜睡、精神萎靡，耐受性。小儿可出现兴奋不安、活动过多等反常症状。

【药物相互作用】

为肝药酶诱导剂，与这些药物合用时应注意调整剂量。

【用法与注意事项】

1. 成人用量为每次30mg，每日3次。最大剂量为每次250mg，
2. 可通过胎盘，也可进入乳汁，妊娠期妇女及哺乳期妇女慎用。
3. 久用可产生依赖性，逐渐减量，

乙琥胺 (Ethosuximide)

又称扎兰丁

【药动学】

口服吸收完全，本药血浆蛋白结合率低，长期用药脑脊液内药物浓度与血药浓度相近。肝代谢，经尿排出。

【药效学】

能显著对抗戊四氮所致惊厥；对癫痫小发作治疗效果显著，其机制可能与选择性阻断丘脑神经元T型Ca²⁺通道有关。

【临床应用】

是治疗癫痫小发作的首选用药，对其他类型癫痫无效。

【不良反应】

胃肠道反应，中枢神经系统症状，如头痛、困倦、嗜睡等。对有精神病史者易引起精神异常。偶见粒细胞缺乏和再生障碍性贫血，应定期检查血象。

【用法与注意事项】

1. 成人用量 开始剂量为每次250mg，每日2次。每隔1周每日剂量增加250mg，直至有效控制症状。最大剂量为每日1500mg。
2. 肝肾功能不良、贫血、有精神病史、妊娠期妇女及哺乳期妇女慎用。

丙戊酸钠 (Sodium Valproate)

广谱抗癫痫药物。

【药动学】

口服吸收完全，主要分布在肝、肾、胃和脑等组织，易通过胎盘、乳汁。血浆 $t_{1/2}$ 为9h，肝代谢，尿排出。

【药效学】

不抑制病灶的异常放电，但能阻止异常放电的扩散。增强脑内GABA，阻滞电压依赖性Na⁺和Ca²⁺通道。

【临床应用】

广谱抗癫痫药，对小发作优于乙琥胺，对大发作不及苯妥英钠及卡马西平，对精神运动性发作与卡马西平相似

苯二氮卓类 (benzodiazepine, BZ)

1. 地西洋： 癫痫持续状态(首选)
 2. 硝西洋： 肌阵挛性癫痫、不典型小发作、婴儿痉挛疗效较好。
 3. 氯硝西洋、氯巴占： 各型癫痫
- 缺点： 中枢抑制作用明显，久用产生耐受性，成瘾。

托吡酯 (Topiramate)

1. 托吡酯是一种新型、广谱、高效、具有多种机制的抗癫痫药。
2. 对大发作、小发作和局限性发作均有效。主要用于治疗难治性大发作和局限性发作，多作为辅助用药，也可用于治疗初发癫痫。
3. 慎用：行为障碍、认知缺陷、感觉异常、泌尿道结石、肝肾功能不全、妊娠及哺乳妇女。

第二节 抗帕金森病药

一、概述

帕金森病（Parkinson disease, PD）又称震颤麻痹，是中老年人常见的慢性退行性神经疾病，也是中老年人最常见的锥体外系疾病。患病率随年龄增高而增高。

临床主要表现为不自主肢体震颤、肌肉僵直、运动迟缓、行走困难、感觉异常、识别及记忆障碍等。

二、常用抗帕金森病药

临床常用

拟多巴胺药

单胺氧化酶B抑制剂

中枢抗胆碱能药

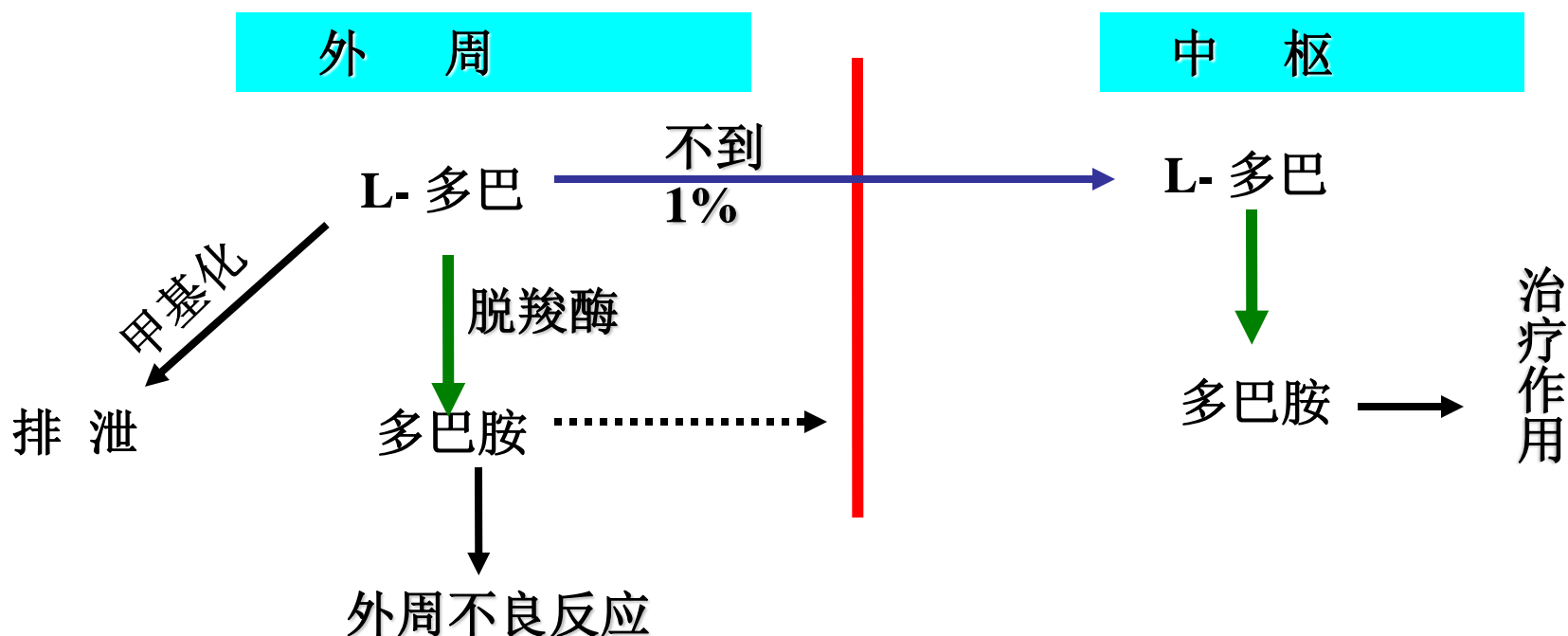
维生素E

(一) 拟多巴胺药

左旋多巴 (L-多巴, L-dopa)

为酪氨酸的羟化物，在体内是多巴胺的前体。

【药动学】



【药效学】

作为多巴胺前体可透过血脑屏障，脑内脱羧变为多巴胺，改善症状，对运动障碍有特殊疗效。可以增加脑内多巴胺及去甲肾上腺素等神经递质含量，还可以提高大脑对氨的耐受，而用于治疗肝性脑病，改善中枢功能，使患者清醒。

【临床应用】

（1）抗帕金森病：特点如下：

- 1）对轻症及较年轻患者疗效较好，而重症及年老患者疗效差。
- 2）改善肌肉僵直及运动困难效果较好，对肌震颤效果差。
- 3）对抗精神病药吩噻嗪类引起的锥体外系反应无效。
- 4）起效慢，1～6个月显示最大疗效。

（2）治疗肝性脑病

【不良反应】

- (1) 胃肠道反应：偶见溃疡出血或穿孔，消化性溃疡患者慎用。
- (2) 心血管反应：早期直立性低血压、心动过速及高血压。
- (3) 不自主异常运动
- (4) 开关现象 (on-off phenomenon)
- (5) 精神障碍
- (6) 其他

【药物相互作用】

- (1) 维生素B₆是多巴脱羧酶的辅酶，同用可增强外周副作用。
- (2) 抗精神病药（如吩噻嗪类、丁酰苯类）能引起帕金森综合征，故禁与左旋多巴合用。
- (3) 单胺氧化酶抑制剂可导致心率加快及高血压危象，不宜与本品同用。

【用法与注意事项】

- (1) 用于帕金森病：开始每次0.25~0.5g，每日2~4次，饭后服用。以后视患者耐受情况，每隔3~7天增加一次剂量，增加范围为0.125~0.5g/d。直至达到最佳疗效，最大剂量为6g/d，分3~4次服。
- (2) 用于肝性脑病：0.3~0.4g/d，加入5%葡萄糖溶液500ml静脉滴注
- (3) 左旋多巴可加重思维障碍，精神病患者禁用；闭角型青光眼患者、黑色素瘤患者及妊娠期妇女禁用；溃疡病患者慎用；心脏病患者最好合用左旋多巴与卡比多巴。

L-dopa增效药

- L—Dopa
- \downarrow 氨基酸脱羧酶 \leftarrow (-) 卡比多巴, 苄丝肼
多巴胺 $\xrightarrow{\text{MAO—B}}$ 高香草酸
- \downarrow β 羟化酶 \uparrow (-)
- NA 司来吉兰 (可以通过血脑)

卡比多巴 (Carbidopa)

又称 α -甲基多巴肼

卡比多巴不能通过血脑屏障，是芳香氨基酸脱羧酶抑制剂，故与左旋多巴合用时，仅能抑制外周多巴脱羧酶的活性，从而减少多巴胺在外周组织的生成，同时提高脑内多巴胺的浓度，减轻外周不良反应，卡比多巴单独应用基本无药理作用。

卡比多巴与左旋多巴按1:4或1:10的剂量合用，组成复方制剂，称信尼麦 (Sinemet, 心宁美)

苄丝肼 (Benserazide, 羟苄丝肼)

与卡比多巴类似，能抑制肠道多巴脱羧酶的活性。

苄丝肼与左旋多巴按1:4制成的复方制剂，称美多巴。

DA受体激动药

溴隐亭

培高利特

罗匹尼罗

普拉克索

吡贝地尔

激动中枢D₂受体

本类药与左旋多巴合用治疗帕金森病有协同作用，但需酌情减量。

促多巴胺释放药

促进L-DOPA进入中枢→↑DA合成、释放、↓DA再摄取

金刚烷胺（Amantadine，金刚胺）

- 抗病毒药
- 抗帕金森病：快、短、弱
- 与左旋多巴合用有协同作用
- 用于不能耐受左旋多巴的帕金森病患者的治疗。

美金刚（Memantine）

美金刚为金刚烷胺的衍生物。

COMT抑制药

- 左旋多巴与外周多巴脱羧酶抑制剂合用后，左旋多巴在外周的代谢酶主要是COMT，如再加用COMT抑制剂，则会明显增加左旋多巴进入脑内的量，而增加其疗效。
- **托卡朋（Tolcapone）和 恩他卡朋（Entacapone）**
是可逆性外周和中枢的COMT抑制剂，延长左旋多巴的半衰期，提高其生物利用度。

用于左旋多巴和卡比多巴联合治疗帕金森病的辅助治疗。

（二）单胺氧化酶B抑制药

单胺氧化酶B（MAO-B）抑制剂可抑制脑内多巴胺的分解，提高脑内多巴胺含量，增加多巴胺能系统的功能而发挥作用。

司来吉兰（Selegiline, 司立吉林）

- 可透过血脑→↓脑中DA降解→纹状体DA↑→为PD辅助药（↓自由基生成 O_2^- , OH^- ）
- 用于帕金森病的早期治疗，可以起到保护神经细胞的作用，延缓病情进展和左旋多巴需加量的时间。
- 抗抑郁治疗
- 抗阿尔茨海默病治疗。

（三）中枢抗胆碱能药

阻断中枢M胆碱受体，↓纹状体ACh能N的作用。

苯海索（Benzhexol，安坦，Artane）

- 对震颤和强直有效，对运动迟缓疗效较差；
- 用于轻度帕金森病患者；亦用于不能耐受或禁用左旋多巴的患者，可与左旋多巴合用；
- 抗精神病药物（吩噻嗪类）引起的帕金森综合征的治疗。

第三节 抗阿尔茨海默病药

一、概述

阿尔茨海默病（Alzheimer disease, AD）是一种中枢神经系统变性疾病，起病隐袭，病程呈慢性进行性。主要表现为渐进性记忆障碍、认知功能障碍、人格改变及语言障碍等精神神经症状。

由于AD的病因及发病机制尚未阐明，目前没有特效药物及方法逆转和阻止病情进展。但早期进行对症治疗，包括药物治疗可改善认知功能、精神症状。

用于阿尔茨海默病治疗的药物主要有

胆碱酯酶抑制剂、谷氨酸受体阻断药、改善脑代谢或脑循环的药物、钙通道阻滞药、中药和其他促认知药。

二、常用抗阿尔茨海默病药

(一) 胆碱酯酶抑制剂

多奈哌齐 (Donepezil, 安理申)

【药动学】

口服3~4h达血浆峰浓度，血浆浓度和药-时曲线下面积与剂量成正比。消除半衰期约70h。饮食对多奈哌齐的吸收无影响。血浆蛋白结合率约95%，主要在肝代谢，代谢产物与原型药由尿排泄。

【药效学】

多奈哌齐能明显抑制脑中的胆碱酯酶，使乙酰胆碱含量增加，可增进记忆，提高语言、行为能力，改善认知功能，延缓AD患者症状发展。

【临床应用】

用于轻、中度阿尔茨海默病症状的治疗。

【不良反应】

最常见的是腹泻、恶心和失眠，在用药1~2天内可缓解。

【药物相互作用】

与拟胆碱药和其他胆碱酯酶抑制剂有协同作用，而与抗胆碱能药有拮抗作用。

【用法与注意事项】

每次2.5~5mg，一日1次，睡前服用。最大剂量为10mg/d。

对多奈哌齐或哌啶衍生物高度敏感的患者禁用；拟胆碱作用可能引起尿潴留及惊厥，用药时应注意观察；与琥珀胆碱类肌肉松弛剂、抗胆碱能药有拮抗作用，故不能合用。

石杉碱甲 (Huperzine A)

石杉碱甲系由石杉科植物千层塔中提取的一种生物碱。

【药动学】

口服吸收迅速、完全，可透过血脑屏障，消除半衰期为4h左右。

【药效学】

本药是强效的胆碱酯酶可逆性抑制剂，选择性分布在皮质海马等脑区，明显提高脑内乙酰胆碱水平，有明显的促进学习、记忆过程或改善记忆障碍的作用。

【临床应用】

适用于阿尔茨海默病、良性记忆障碍、脑血管疾病、脑创伤、器质性精神障碍、外周血管阻塞性疾病、糖尿病神经病变、急慢性跟腱疼痛、运动性肌肉创伤。

【不良反应】

剂量过大可引起头晕、恶心、胃肠道不适、乏力等反应。

加兰他敏 (Galanthamine)

【药动学】

口服吸收迅速、完全，生物利用度较高，血浆蛋白结合率为20%，经肝代谢，由肾排泄。

【药效学】

抗胆碱酯酶作用较弱，易透过血脑屏障可改善学习、记忆和认知功能，对患者的日常生活和工作能力均有明显改善。

【临床应用】

用于轻、中度阿尔茨海默病症状的治疗，亦用于重症肌无力、进行性肌营养不良、脊髓灰质炎后遗症、儿童脑型麻痹、多发性神经炎等。

【不良反应】

超量时，可有流涎、心动过缓、头晕、腹痛等不良反应。

【用法与注意事项】

肌肉注射或皮下注射：每次5~10mg。口服：每次10mg，每天3次。

运动功能亢进、支气管哮喘、机械性肠梗阻、癫痫、心绞痛及对本品过敏者禁用。

（二）谷氨酸受体阻断药

美金刚（Memantine）

【药动学】

美金刚的绝对生物利用度约为100%，食物不影响美金刚的吸收

【药效学】

可阻断谷氨酸含量升高导致的神经元损伤，促进DA的释放，能显著改善患者的认知障碍。

【临床应用】

用于中、重度阿尔茨海默病，帕金森综合征、大脑性痉挛。

【不良反应】

常见不良反应有疲倦、头晕、头痛和幻觉

【药物相互作用】

本药可增加左旋多巴、多巴胺受体激动剂和抗胆碱能药的作用。

【用法与注意事项】

肾功能损害患者酌情调整剂量；癫痫、有惊厥病史者应慎重；服用本品时应避免驾车或操作机械。

（三）改善脑代谢或脑循环的药物

吡拉西坦（Piracetam, 脑复康）

【药动学】

口服易吸收，可透过血脑屏障，大脑皮质中浓度更高，易通过胎盘屏障。

【药效学】

本药属于GABA的环状衍生物，有保护和修复神经细胞的作用，能促进脑内ATP和乙酰胆碱合成并能增强神经兴奋的传导。可对抗脑损伤，增强记忆，提高学习能力。

【临床应用】

适用于轻、中度阿尔茨海默病；脑血管病、脑外伤和多种原因所致的记忆减退；也可用于儿童智能发育迟缓。

【不良反应】

常见恶心、腹部不适、食欲缺乏、腹胀、腹痛等消化道不良反应，症状的轻重与用药剂量直接相关

【药物相互作用】

本药与华法林联合应用时，可延长凝血酶原时间，可抑制血小板聚集。

【用法与注意事项】

肝、肾功能障碍者慎用；妊娠妇女禁用；哺乳期妇女用药指征尚不明确；新生儿禁用。

**同类药物：茴拉西坦（Aniracetam，益灵舒）、
胞磷胆碱（Citicoline）**

（四）钙通道阻滞药

尼莫地平（Nimodipine）、桂利嗪（Cinnarizine）

- 容易通过血脑屏障而作用于脑血管及神经细胞，选择性地扩张脑血管，可拮抗脑血管痉挛，在增加脑血流量的同时不影响脑代谢。有抗抑郁和改善学习、记忆功能的作用。另有降低红细胞脆性、血浆黏稠性和抑制血小板聚集作用。
- 用于预防和治疗缺血性脑血管性疾病、蛛网膜下腔出血所致脑血管痉挛、血管性及老年性痴呆、偏头痛、突发性耳聋等。

(五) 中药

银杏叶提取物

为银杏叶提取的活性成分，主要有银杏内酯和白果内酯。

- 主要用于脑卒中、注意力不集中、记忆力衰退、痴呆；耳鸣、眩晕、听力减退、耳迷路综合征；糖尿病引起的视网膜病变及神经障碍、慢性青光眼；间歇性跛行、手脚麻痹冰冷。

• 思考题

- 1. 简述癫痫的临床类型及每一类型的常用药物。
- 2. 简述苯妥英钠的主要不良反应。
- 3. 简述左旋多巴的临床应用及主要不良反应。哪些药物能影响左旋多巴的疗效？
- 4. 治疗阿尔茨海默病的常用药物有哪些？