

心悸

- 所谓心悸；通常所说的心慌 乃是由于人们主观感觉上对心脏跳动的一种不适感觉，心悸可以由于心脏活动的频率，节律或收缩强度的改变而导致，也可以在心脏活动完全正常的情况下产生，后者系因人们对自己心脏活动特别敏感而致。健康人一般仅在剧烈运动，精神高度紧张或高度兴奋时才会感觉到心悸，属于正常情况。
- 而在某些病理情况下如心率过快 过慢以及有过早搏动时，患者的主要症状即为心悸；少数情况下，如心脏神经功能症或过度焦虑的患者，虽然没有心律失常或器质性心脏病但由于交感神经张力增高，心跳有力，也会表现心悸。

交感神经张力增加

对心脏活动具有兴奋作用，能加速心搏频率和加速心搏力量；促进微动脉收缩，从而增加血流外周阻力，提高动脉血压；对胃肠运动主要具有抑制作用，即降低胃肠平滑肌的紧张性及胃肠蠕动的频率；瞳孔扩大，同时促进肝糖原分解，从而使血糖升高。

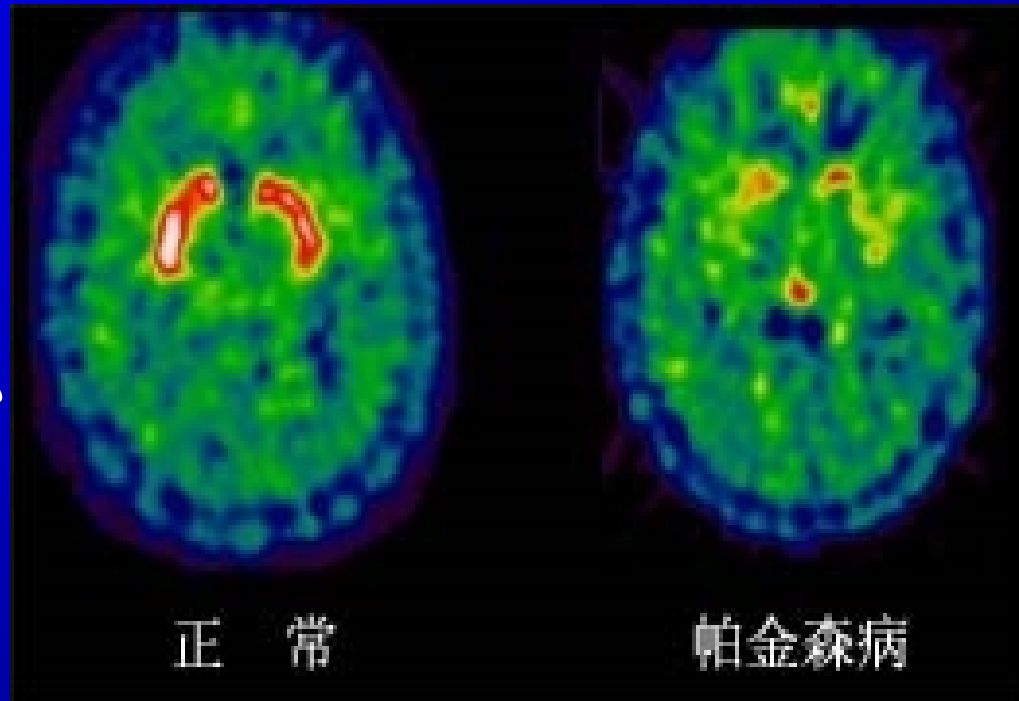
第 15 章

抗帕金森病药和治疗老年性痴呆药

中枢神经系统退行性疾病

- 一组由慢性进行性的中枢神经组织退行性变性而产生的疾病的总称。

病理上可见脑和(或)脊髓发生神经元退行变性、丢失。



中枢神经系统退行性疾病

主要疾病:

帕金森病 (Parkinson's disease, PD)

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)

亨廷顿病 (Huntington disease, HD)

肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS)

病因和发病机制

本组疾病的病因和发病机制尚不清楚，有关假说：

兴奋毒性 (excitotoxicity) 激活电压依赖性钙通道， Ca^{++} 内流 \uparrow ，细胞内钙超载，致细胞死亡

细胞凋亡 (apoptosis) 缺乏特殊生长因子，激活“细胞凋亡蛋白”致死亡。

氧化应激 (oxidative stress) 细胞线粒体氧化磷酸化过程，产生过多“氧自由基”，发生膜脂质过氧化致细胞死亡。

治疗药物

- 随着社会发展和人口老龄化的出现，本组疾病已成为继心血管疾病和癌症之后，严重影响人类健康的第三位因素。
- 但除PD患者通过合理用药可延长其寿命和改善其生活质量外，其他疾病的治疗效果均不理想。
- 本章重点介绍治疗帕金森病的药物。

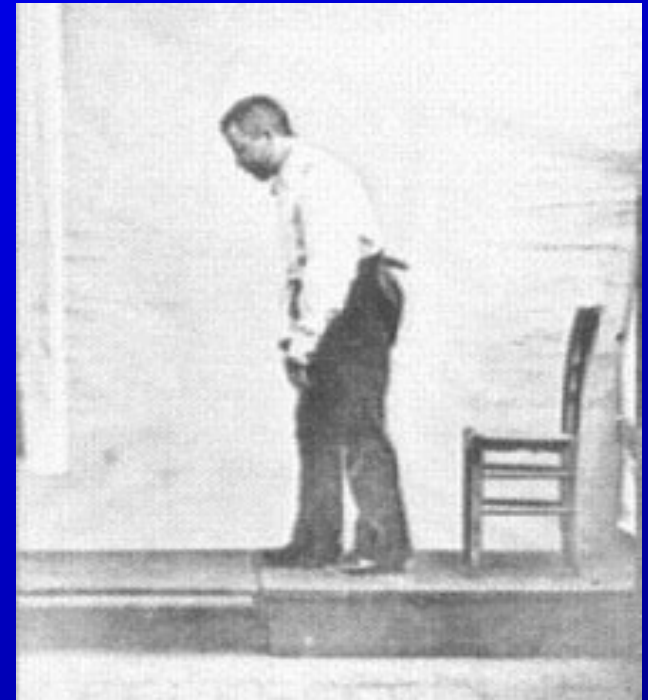
第一节 抗帕金森病药

帕金森病 (Parkinson' s disease, PD)

帕金森病 (Parkinson' s disease, PD) 又称震颤麻痹, 是锥体外系功能紊乱引起的一种慢性中枢神经系统神经退行性疾病, 由英国人James Parkinson首次描述。

【症状】

1. 静止性震颤
2. 肌僵直(面具脸、关节僵硬)
3. 运动障碍(语音单调、特殊步态、作复杂精细动作困难)
4. 严重患者伴有记忆障碍、痴呆，生活不能自理，甚至卧床不起。



【特点】

进行性, 是一种慢性锥体外系疾患;

退行性, 以运动障碍为主, 伴有记忆障碍、智力减退等症状;

高龄性, 发病年龄多在50岁以上。

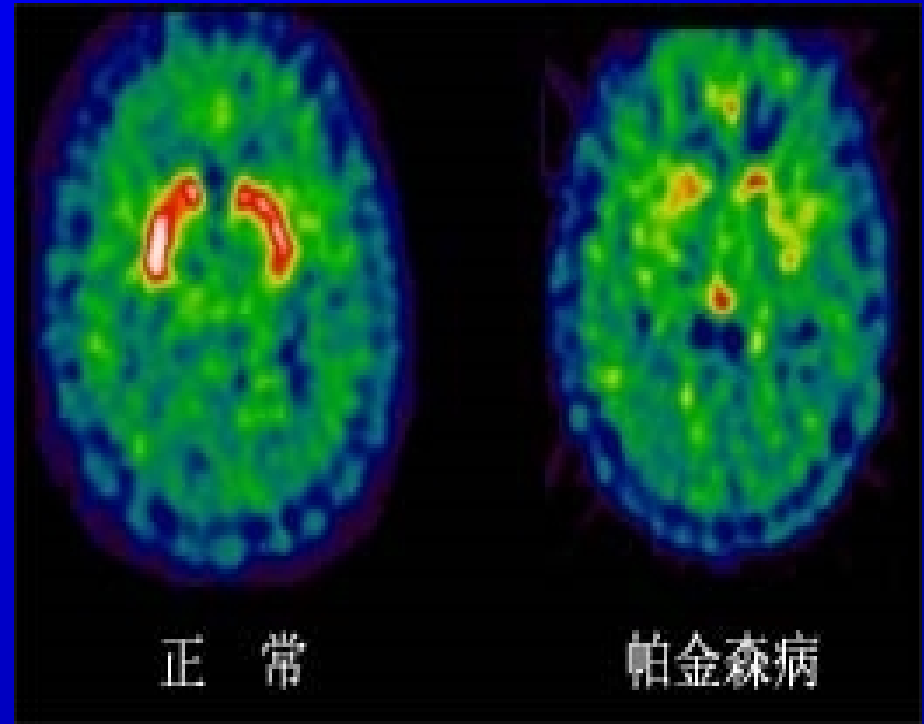
PD病因学说

兴奋性神经毒性学说

氧化自由基学说

线粒体功能障碍学说

多巴胺缺失学说



多巴胺缺失学说

PD是由于纹状体内多巴胺(dopamine, DA)减少所致，由于黑质受损变性所致。

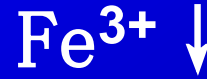
病人纹状体（死亡尸解）的DA是正常人的5~15%

左旋多巴或DA受体激动剂可显著缓解震颤麻痹的症状；

破坏黑质纹状体DA神经元的神经毒素MPTP（1-methyl-4-phenyl-1, 2, 5, 6-tetrahydropyridine）和长期应用DA受体拮抗剂可致震颤麻痹。

黑质病变→黑质DA ↓ →ACh能N元功能亢进

单胺氧化酶B



抗氧化物（如谷胱甘肽）生成 ↓ ↓ ↓
多巴胺神经元退变 (>80%)

拟DA药 (L-DOPA)

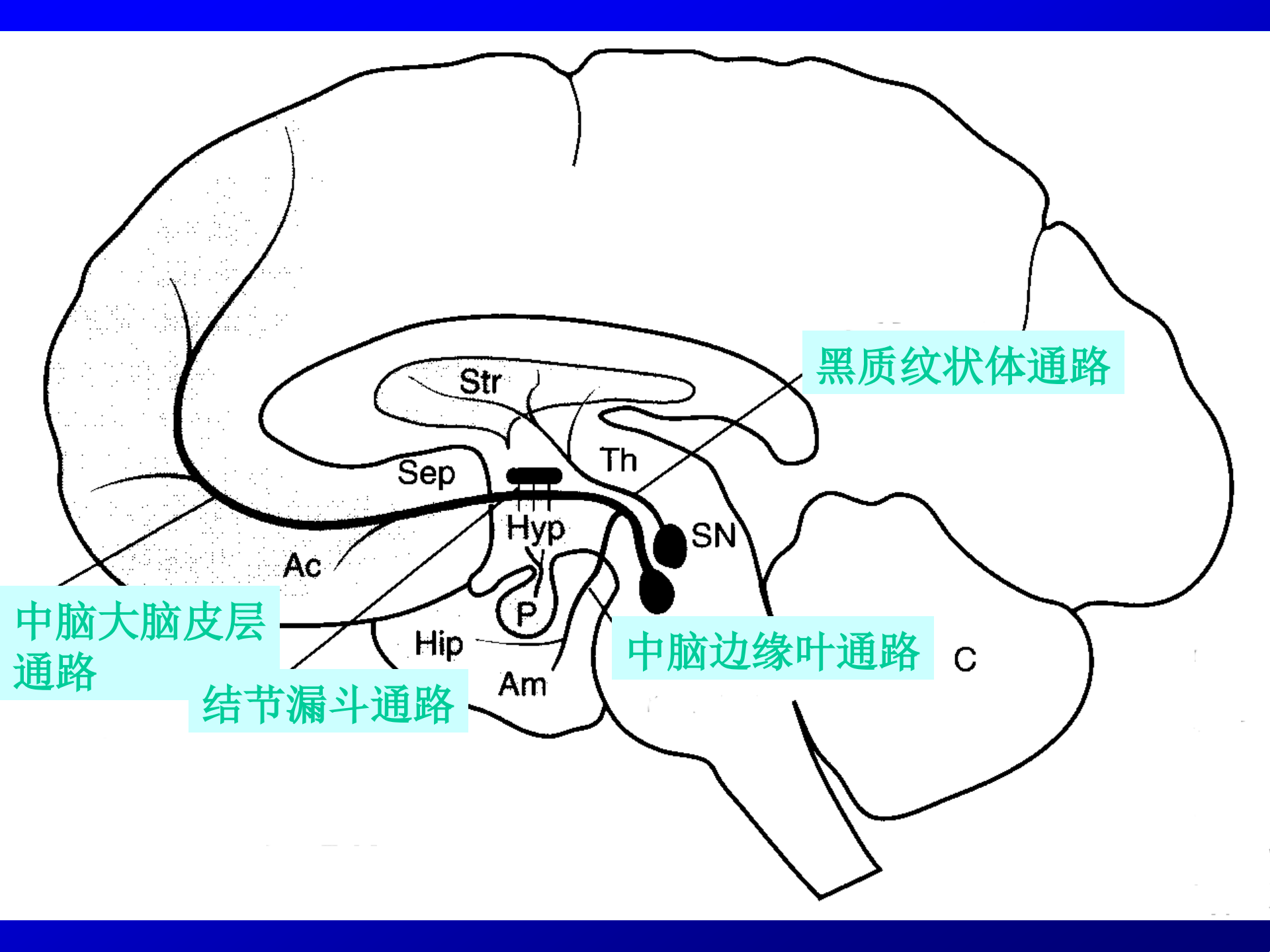


正常

DA产生 ↓ ↓ ↓



ACh能N元功能相对亢进
运动徐缓 肌强直 震颤
帕金森氏病



黑质纹状体通路

中脑边缘叶通路

结节漏斗通路

中脑大脑皮层通路

Str

Sep

Th

Hyp

SN

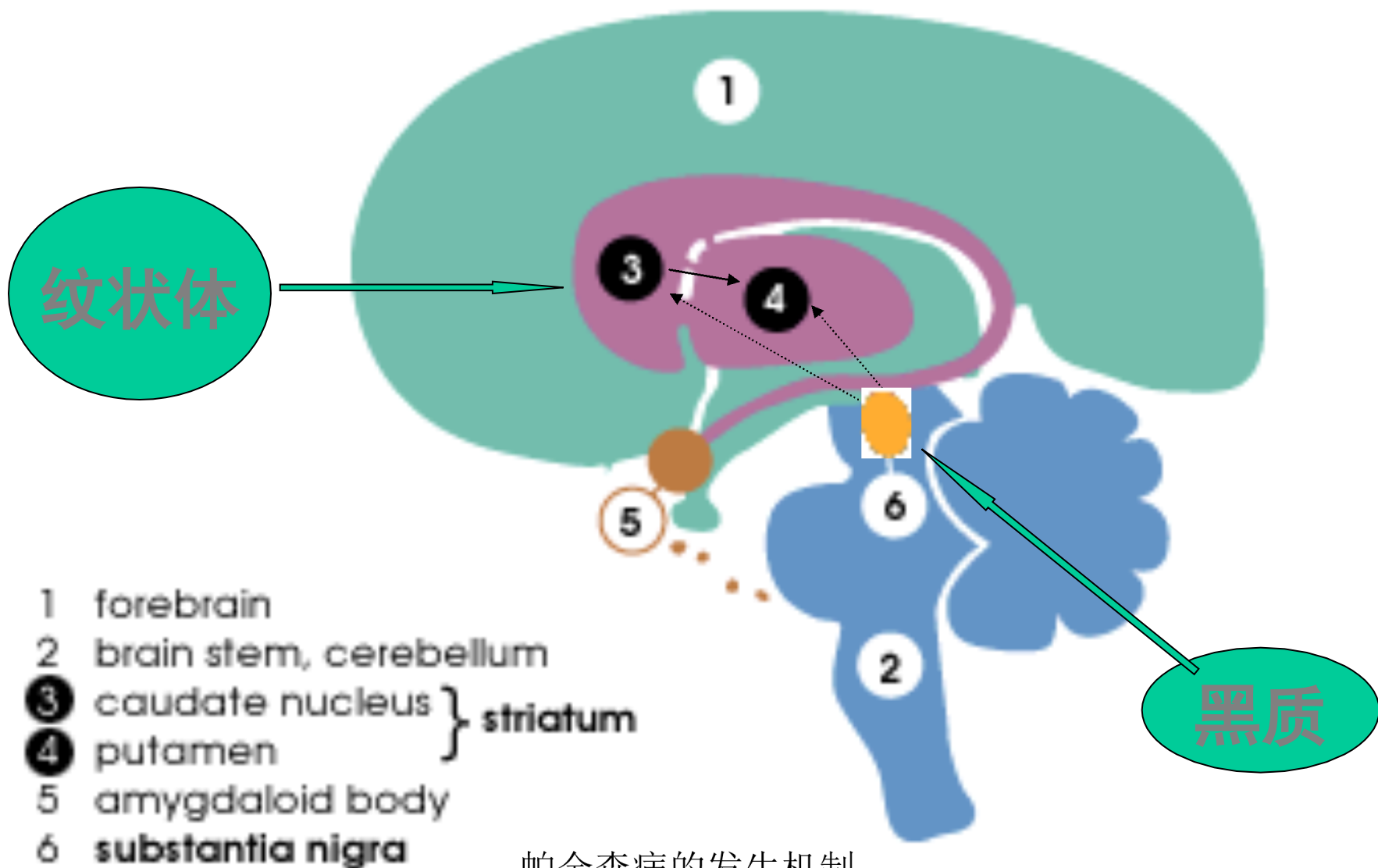
Ac

P

Hip

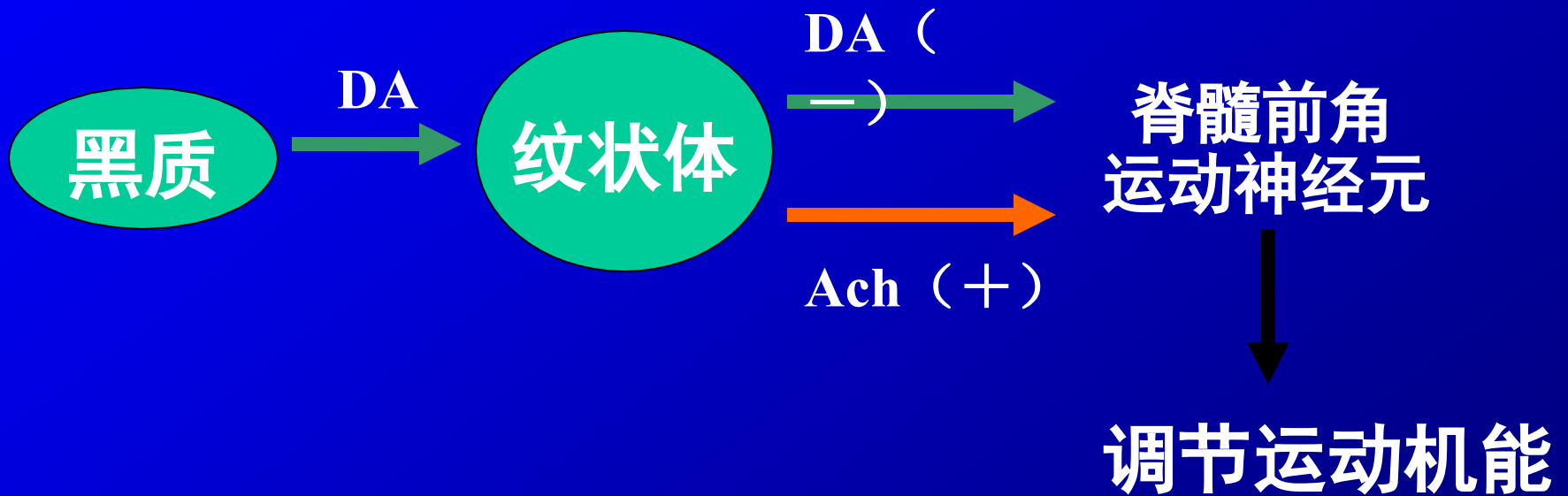
Am

C

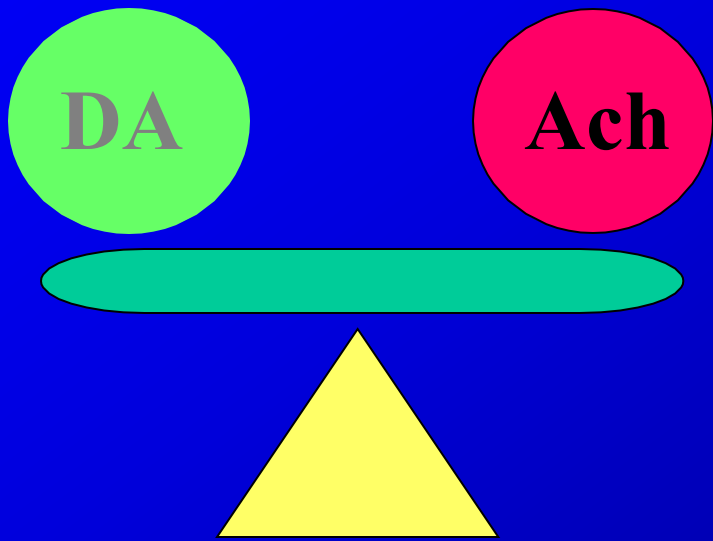


帕金森病的发生机制

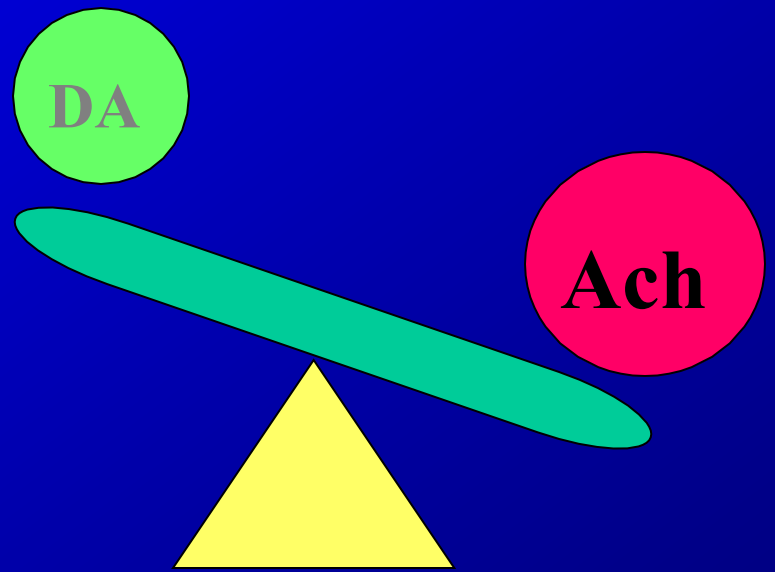
发病机制



发病机制



正常人



帕金森病人

病人纹状体（死亡尸解）的DA是正常人的5~15%

提示：帕金森氏病的发生与纹状体DA↓↓↓有关

把ACh注入苍白球，对侧肢体运动加剧；再注入M受体阻断药，症状缓解

提示：帕金森氏病人纹状体ACh系统功能亢进，阻断M受体可缓解其症状，抗胆碱药对病人有效

处理

↑ 黑质DA

阻断ACh受体

药理 拟多巴胺类药

胆碱受体阻断药

(L-DOPA)

(如苯海索)

拟多巴胺类药

1. 增强中枢DA神经功能

- ① 补充DA递质（L-dopa）
- ② 促DA释放（金刚烷胺）
- ③ 激动DA受体（溴隐亭、吡贝地尔）

2. 阻断中枢胆碱受体

中枢性抗胆碱药

苯海索Benzhexol, 苯扎托品Benzatropine

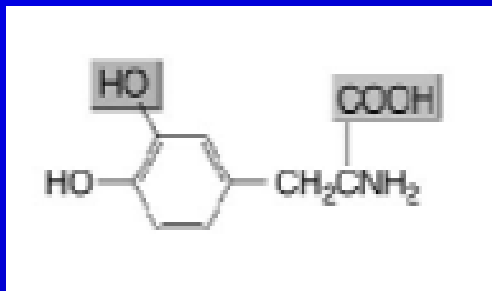
拟多巴胺类药① 补充DA递质 (L-dopa)

左旋多巴 (L-dopa)

【药动学】

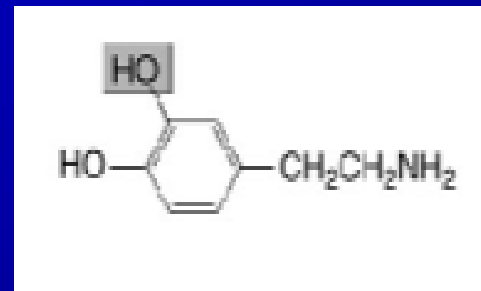
口服吸收快；

经肝代谢



L-dopa

多巴脱羧酶



DA

1% 中枢

99% 外周

① 补充DA递质 (L-dopa)

药理作用及应用:

1. 抗帕金森病

外周 (>99%) DA → 不良反应

中枢 (<1%) DA → 治疗作用

研究显示:

应用大量L-DOPA治疗此病，病人死后纹状体DA较未用L-DOPA治疗者高5.8倍，脑内DA的↑与其疗效相一致

证明

1. 口服的L-DOPA能进入纹状体补充DA的不足
2. 纹状体有足够的DOPA脱羧酶使进入的L-DOPA脱羧变成DA
3. 纹状体未变性的DA能神经元摄取、贮存、释放DA

疗效:

约75%病人有较好的疗效，治疗初期疗效更佳。据估计L-DOPA的问世使病人寿命从10年延长到20年

特点

- (1) 起效慢：用药2~3周获显效，1~6周获最大疗效、持久
- (2) 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
- (3) 对肌肉僵直及运动困难疗效较好；对肌肉震颤疗效差，但长期较大量用药仍有效
- (4) 对抗精神病药引起的帕金森综合症无效

2. 治疗肝昏迷

有人认为肝功能衰竭时，肝对酪氨酸的代谢产物酪胺的解毒作用丧失，大量酪胺进入脑内，被肾上腺素能神经摄取经 β 羟化形成“伪递质”蟑胺，使CNS功能紊乱，因而出现昏迷。左旋多巴在CNS内转为去甲肾上腺素，恢复CNS功能，使肝昏迷患者苏醒，但不能改善肝功能。

不良反应

1. **胃肠反应**：发生率80%，为DA兴奋呕吐中枢所致

偶见：溃疡出血、穿孔

2. **心血管反应**：治疗初期30%患者出现体位性BP↓（原因未明）、心动过速、心律失常（DA所致）

防治：普萘洛尔

3. 不自主异常运动

用药2~4月，50%病人发生；用药 \geq 1年，80%病人出现

表现：舞嘴弄舌、皱眉、摇头摆脑、肢体或躯体摇摆运动

不规则喘气或换气过度

长期用药可出现开关现象（on-off phenomenon）

开关现象 (on-off phenomenon)

突然多动不安 (开)



肌强直, 运动不能 (关)

4. 精神障碍

焦虑、失眠、恶梦、狂躁、妄想、抑郁等

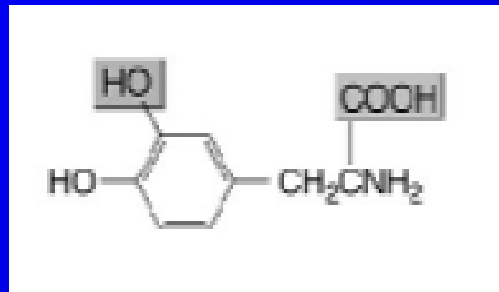
15%患者需↓量或停药。与DA作用于边缘系统有关

慎用或禁用：

1. 窄角青光眼
2. 精神失常
3. 心律失常或心肌梗塞
4. 黑色素瘤

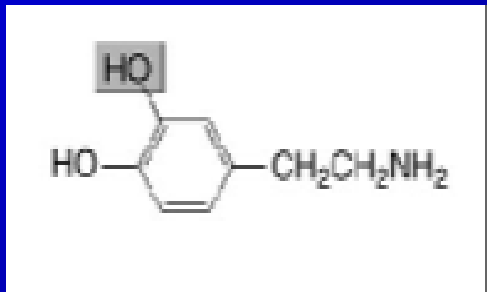
药物相互作用

1. VitB6（脱羧酶辅基）可↑L-DOPA外周副作用
2. 抗精神病药能对抗L-DOPA作用



L-dopa

多巴脱羧酶



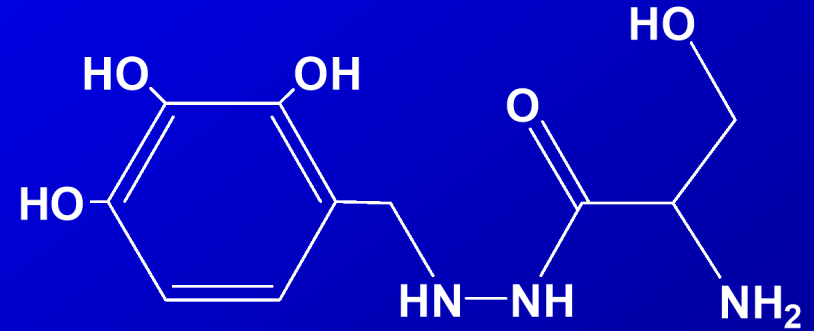
DA

1% 中枢
99% 外周

卡比多巴 (carbidopa)



苄丝肼 (benserazide)



- 两者均为外周多巴脱羧酶抑制剂，且不易通过血脑屏障→减轻L-dopa副作用，增强L-dopa疗效

卡比多巴 (Carbidopa)

本药单用基本无药理作用，与L-DOPA合用
疗效↑

与L-DOPA (1:10) 合用，可使后者用量
↓75%

抑制DOPA脱羧酶



抑制L-DOPA在外周的脱羧



血L-DOPA ↑



脑组织L-DOPA ↑



脑组织DA ↑

附：苄丝肼（Denserazide）与卡比多巴相似

复方制剂

心宁美 (L-dopa: 卡比多巴=10: 1)

美多巴 (L-dopa: 苄丝肼=2: 1)

联合用药主要优点

- 1、提高左旋多巴疗效 (增效)
- 2、减少外周副作用
- 3、减少左旋多巴用量 (70~80%)

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/638101037042006124>