**多巴丝肼**

文章版本号：1

最后发布时间：2013-6-5 21:11:43

**【药物名称】**

中文通用名称：多巴丝肼

英文通用名称：Levodopa and Benserazide Hydrochloride

其他名称：苄丝肼多巴、复方左旋多巴、美多芭、万多霸、左旋多巴/苄丝肼、左旋多巴和盐酸苄丝肼、Laevodopa and Benserazine Hydrochloride、Levodopa and Benserazide、Madopar。

**【组成成分】**

本药主要成分为左旋多巴和盐酸苄丝肼。

**【药理分类】**

神经系统用药>>抗帕金森病药>>拟多巴胺药

**【临床应用】**

**CFDA说明书适应症**

用于帕金森病及脑炎后、动脉硬化性或中毒性帕金森综合征。

**【用法与用量】**

**成人**

◆常规剂量

·帕金森病、帕金森综合征

1.口服给药  (1)常规制剂：第1周一次100mg/25mg(左旋多巴/苄丝肼)，一日2次。然后每隔1周增加100mg/25mg(左旋多巴/苄丝肼)，一日总量不宜超过800mg/200mg(左旋多巴/苄丝肼)，分3-4次服。维持剂量为一次200mg/50mg(左旋多巴/苄丝肼)，一日3次。(2)常规制剂转为控释片剂时，第1-2日的用量和用药次数应与换药前常规制剂的剂量和用药次数相同。因控释片剂的吸收量只有70%，故几日后剂量需逐渐加大30%，以保证左旋多巴的总量不变。又因控释片剂的药物释放缓慢，服药后需3小时方可起效，故有时需合用常规制剂或分散片，才可较快达到有效的血药浓度(尤其在早晨第1次服药时)。以后每隔2-3日调整一次控释片的剂量，直到达到最好疗效而不良反应最小时，再采用维持剂量，服药次数可酌情增减。对夜间行动不便的患者，可在夜间加用控释片或分散片。

**【国外用法用量参考】**

**成人**

◆常规剂量

·帕金森病

1.口服给药  (1)常规制剂：①先前用过左旋多巴者，初始用量为一次100-200mg(左旋多巴)和25-50mg(苄丝肼)(4:1)，一日2次。可每隔3-7日增加1次用量，一次增加50-100mg(左旋多巴)和12.5-25mg(苄丝肼)，分3-4次使用。帕金森病进展期，本药剂量通常需增加到能维持临床效果，但一日最大量不可超过800mg(左旋多巴)和200mg(苄丝肼)。②未治疗过的患者初始用量为一次100(左旋多巴)和25mg(苄丝肼)，一日2次，必要时每周增加2次用量。有效治疗帕金森病的一日平均用量为左旋多巴612.5mg、苄丝肼140mg。维持量可每日分2-3次给予。③从单用左旋多巴转为本药治疗：如用本药替代单用左旋多巴，则本药中左旋多巴的剂量约为单用时的20%即可达到相同的治疗效果。最后一次使用左旋多巴到使用本药治疗之间的间隔期至少需12小时。(2)控释制剂：①建议联合使用常规制剂和控释制剂，尤其是晨起时首次用药。由于控释制剂的生物利用度较低，治疗2-3日后一日总量应较常规制剂多增加40%-50%。为达到最大效应，应在餐前30分钟或餐后90分钟服药。②由于帕金森病患者夜间及凌晨症状较多，除日间常规剂量外，睡前应给予左旋多巴300mg控释片和275mg常规制剂，同时服用苄丝肼。③从常规制剂转为控释制剂：早晨应继续使用常规制剂。一日用810mg左旋多巴可长期改善帕金森病症状的波动，其中450mg由控释片提供(剂量范围为300-600mg)、360mg由常规制剂提供(范围为250-750mg)。在初治的4周内，可用控释剂(平均一日978mg)完全替代常规制剂，而在随后的2年中，必要时可重新使用常规制剂。(3)分散片：多巴丝肼分散片(125mg)在少量水中能释放出100mg左旋多巴及25mg苄丝肼，以液体形式给药。与标准左旋多巴制剂比较，其起效更迅速，作用时间更长。对伴吞咽困难的帕金森病患者适用，且不会引起疗效损失。

**【给药说明】**

**给药方式说明**

口服给药  本药宜在餐前至少30分钟或餐后1小时服用。

**【禁忌症】**

1.对左旋多巴或苄丝肼过敏者。

2.肝、肾(透析者除外)功能代偿失调者。

3.内分泌代偿失调的患者。

4.心脏病患者。

5.精神病患者。

6.闭角型青光眼患者。

7.有尚未诊断明确的皮损、黑色素瘤或有黑色素瘤史者(国外资料)。

8. 25岁以下(骨骼未发育完全)患者。

9.妊娠期妇女及有潜在妊娠可能的妇女。

10.哺乳期妇女。

**【慎用】**

1.糖尿病患者。

2.支气管哮喘、肺气肿及其他严重肺部疾病患者。

3.尿潴留者。

4.严重骨髓疾病患者(国外资料)。

5.严重甲状腺功能亢进、心动过速或嗜铬细胞瘤患者(国外资料)。

6.慢性开角型青光眼患者(国外资料)。

7.活动性消化性溃疡患者(国外资料)。

8.骨质软化症患者(国外资料)。

9.老年人(国外资料)。

**【特殊人群】**

**儿童**

25岁以下(骨骼未发育完全)患者禁用。

**老人**

老年人慎用。有骨质疏松的老年人，使用本药有效时，应缓慢恢复正常活动，以减少引起骨折的危险。

**妊娠期妇女**

动物实验显示本药可影响胚胎骨骼发育，妊娠期妇女及有潜在妊娠可能的妇女禁用。

**哺乳期妇女**

本药中的左旋多巴可进入乳汁，同时可减少乳汁分泌，哺乳期妇女禁用。

**【不良反应】**

1.心血管系统  较常见直立性低血压。较少见高血压、心律失常。

2.代谢/内分泌系统  有使黄尿酸、尿犬尿素水平上升，诱导芳香族氨基酸脱羧酶(ALAAD)产生的报道，可能影响促甲状腺素水平、催乳素水平。

3.泌尿生殖系统  较常见排尿困难。可出现尿色改变(通常为粉红色，静置后变深)。

4.免疫系统  有引起狼疮样综合征的个案报道。

5.神经系统  较常见头、面部、舌、上肢和身体上部的异常不随意运动。可能引起失眠、短暂性定向力障碍、冻结发作、剂末恶化、“开关”现象。还可见睡眠障碍。有报道认为本药治疗剂量也可导致癫痫发作。

6.精神  较常见精神抑郁。可能引起激动、焦虑、失眠、幻觉、妄想。还可见不安。长期应用还可导致精神错乱。

7.肝脏  可出现一过性氨基转移酶、碱性磷酸酶升高。有引起γ谷氨酰转移酶升高的报道。还可引起血清胆红素水平升高。

8.胃肠道  较常见恶心、呕吐。较少见胃痛。有厌食、味觉丧失、味觉障碍、腹泻的报道。使用早期偶可发生畏食。

9.血液  较少见溶血性贫血。有一过性白细胞减少、血小板减少的个案报道。还可引起凝血活酶时间缩短。

10.皮肤  罕见瘙痒、皮疹等皮肤过敏反应。某些个案显示，使用本药可导致原发性恶性黑色素瘤复发，但其作用尚需进一步验证。

11.其他  (1)较少见易疲劳或无力。(2)情绪紧张可促进患者发生反常运动不能或“起步困难”。(3)有使用多巴胺受体激动药治疗帕金森病后出现病理性赌博、性欲增高、性欲亢进的报道。(4)长期用药后突然停药，可导致危及生命的撤药症状、恶性综合征(高热、强直和血清肌酸升高)及严重的运动障碍。

**【药物相互作用】**

**药物-药物相互作用**

1.甲基多巴：

结果：合用可改变左旋多巴的抗帕金森作用，并产生中枢神经系统的毒性作用，促使精神病等发作。同时甲基多巴的抗高血压作用增强。

2.利舍平：

结果：利舍平可抑制本药作用。

处理：正在接受利舍平治疗者禁用本药。

3.其余参见“左旋多巴”的“药物相互作用”。

**【注意事项】**

**用药警示**

1.如需进行全身麻醉，本药应尽量延续使用至手术前(氟烷麻醉除外)。使用本药的患者在接受氟烷麻醉时，可导致血压波动和心律失常，故应在术前12-48小时内停药，术后可将用量逐渐恢复至术前水平。

2.用药期间应严密观察患者可能出现的精神症状。患有胃及十二指肠溃疡、支气管哮喘或骨软化症的患者服药时应严密观察。

3.用药时注意剂量个体化，剂量应逐渐增加。

4.本药需使用一段时间后才能起效，在开始使用本药治疗时，应逐渐减少其他抗帕金森病药的用量，而不应立即停用其他抗帕金森病药。如治疗4周后症状有所改善，应继续服用，以便获得更好的疗效。有时需要服用6个月以上才能达到最佳效果。

5.本药缓释胶囊有起始作用延迟的特性，此时与本药片剂或分散片联合使用可较快获得临床药效(特别是在首次晨剂量时)。调整本药缓释胶囊的剂量应缓慢而谨慎，周期至少为2-3日。

6.从本药片剂转换为缓释胶囊时宜从上午用药开始，两日内给药剂量与之前相同，2-3日后可逐渐增加50%左右，期间可能有一过性的病情加重。如缓释胶囊的疗效不显著，则宜恢复使用本药片剂或分散片。

7.本药禁止与非选择性单胺氧化酶抑制药合用，但选择性单胺氧化酶B抑制药(如司来吉兰、雷沙吉兰)和选择性单胺氧化酶A抑制药(如吗氯贝胺)除外。

8.本药可能引起嗜睡或突然睡眠发作，驾驶或操作机械时应谨慎。对曾出现过嗜睡或突然睡眠发作的患者，应避免驾驶或操作机械，且应考虑减量或终止治疗。

**不良反应的处理方法**

1.如出现胃肠道反应，主要发生在治疗的开始阶段，可通过与食物、饮料同服或者缓慢增加服用剂量等方式加以控制。也可联用止吐药来防止。

2.如在治疗初期就出现了较严重的不良反应，则不应再增加剂量，可维持剂量不变甚至减量，但较少需要中断治疗。当不良反应消失或可以耐受时，日剂量可重新增加，但加量应更加缓慢。如因不良反应减量后不能达到良好疗效，则应尝试重新增加药量(重新开始间断治疗)。

3.对于症状波动(如“开关”现象)，可采用少量多次的服药方法，也可使用缓释胶囊或控释片减轻或消除症状。服用控释片时，应整片吞服。

4.使用本药缓释胶囊药效反应过度(运动障碍)时，可延长给药间隔。

**用药前后及用药时应当检查或监测**

1.开角型青光眼患者应定期测量眼压。

2.对有心肌梗死、冠状动脉供血不足或心律不齐的患者，应定期进行心血管检查(包括心电图检查)。

3.治疗期间若同时使用抗高血压药，应定期测量血压。

4.长期用药应定期检查血常规和肝、肾功能。

**【国外专科用药信息参考】**

**精神状况信息**

1.对精神状态的影响：本药可能引起严重精神不良反应(包括抑郁、自杀想法和自杀企图)，还可能引起激动、共济失调、意识模糊、惊厥、妄想、痴呆、欣快、疲劳、幻觉、失眠、梦魇、偏执、精神病发作、镇静。

2.对精神障碍治疗的影响：本药不可用于治疗震颤、亨廷顿氏舞蹈病、药物引起的锥体外系症状；使用吩噻嗪类或三环类抗抑郁药者慎用本药。

**护理注意事项**

1.定期评估心血管、肝、肾和造血功能。

2.监测患者是否出现精神病和肌张力障碍的症状。

3.糖尿病患者应监测血糖水平。

**【药物过量】**

**过量的表现**

药物过量可导致心血管不良反应(如心律失常)、精神障碍(如精神错乱、失眠)、胃肠道反应(如恶心、呕吐)及异常的不自主运动。

**过量的处理**

用药过量时应立即催吐、洗胃，采取增加排泄措施，并进行相应的对症治疗和支持疗法。对部分患者，可能需进行心血管症状(如心律不齐)和中枢神经系统症状(如呼吸抑制)的系统治疗。

**【药理】**

**药效学**

本药为抗帕金森病药，由左旋多巴和苄丝肼组成。

导致帕金森病锥体外系反应的主要原因是纹状体内多巴胺形成及储备减少。帕金森病患者中枢神经系统内的多巴胺合成能力越弱，则病情越严重。多巴胺的前体药左旋多巴要进入中枢神经系统才能产生作用，但口服的左旋多巴大部分在脑外就已脱羧，仅少部分能进入中枢神经系统。

苄丝肼对芳香族氨基酸脱羧酶有抑制作用，同时能降低脑外形成多巴胺后引起的不良反应。苄丝肼也能选择性抑制脑外组织(如胃肠壁、肝脏、肾)及血-脑脊液屏障对左旋多巴的脱羧作用，使左旋多巴在纹状体及下丘脑形成多巴胺。

故由苄丝肼与左旋多巴组成的复方，既可减少左旋多巴的用量，又可降低不良反应的发生率。

**药动学**

口服后，苄丝肼在消化道迅速吸收(约58%)，左旋多巴能使苄丝肼的吸收轻度增加，而食物可延长吸收时间并降低吸收量。多巴丝肼缓释制剂的相对生物利用度约为常规制剂的60%-70%。口服本药1个月后即可达到最大治疗效应。口服常规制剂的达峰时间为0.5-1小时，口服缓释制剂的达峰时间为3-3.5小时。

吸收后可分布于小肠、肾、肝，其中苄丝肼能透过胎盘，左旋多巴可透过血-脑脊液屏障(苄丝肼不能透过血-脑脊液屏障)。

胃肠道是主要的代谢部位。左旋多巴经甲基化、转氨基、氧化及脱羧作用代谢。苄丝肼的生物转化主要在肠道进行，通常在到达动脉血之前就已完全降解。本药也可在肝脏中代谢，但量较少。另外，苄丝肼可抑制消化道壁、肝脏、肾脏及血-脑脊液屏障对左旋多巴的脱羧作用，使左旋多巴能通过血-脑脊液屏障，然后在脑组织中脱羧形成多巴胺。左旋多巴的主要代谢产物为多巴胺(有活性)，与苄丝肼联用，被儿茶酚-邻-甲基转移酶(COMT)降解为3-O-甲基多巴(3-OMD)。3-OMD是左旋多巴透过血-脑脊液屏障的竞争性抑制物。

90%经肾脏排泄，10%经粪便排泄。苄丝肼是否随乳汁排泄尚不清楚，但左旋多巴可进入乳汁，并可抑制乳汁分泌。给予苄丝肼后，左旋多巴的半衰期为1.5-2小时。老年人的半衰期将延长25%，缓释剂型的半衰期也较长。在苄丝肼存在时，左旋多巴的代谢产物3-OMD的半衰期为15-17小时。

**遗传、生殖毒性与致癌性**

◆遗传毒性  本药及左旋多巴、苄丝肼的Ames试验结果为阴性。

◆生殖毒性  给予小鼠(400mg/kg)、大鼠(250mg/kg、600mg/kg)、家兔(120mg/kg、150mg/kg)本药未见致畸作用或对骨骼发育的影响，但大鼠一般毒性试验结果显示可能会影响骨骼发育。在产生母体毒性的剂量下，可见胚胎死亡发生率增加(家兔)和(或)胎仔体重降低(大鼠)。

**【制剂与规格】**

多巴丝肼片  (1)左旋多巴/苄丝肼(100mg/25mg)。(2)左旋多巴/苄丝肼(200mg/50mg)。

多巴丝肼控释片  左旋多巴/苄丝肼(100mg/25mg)。

多巴丝肼分散片  左旋多巴/苄丝肼(100mg/25mg)。

多巴丝肼胶囊  (1)左旋多巴/苄丝肼(100mg/25mg)。(2)左旋多巴/苄丝肼(200mg/50mg)。

多巴丝肼缓释胶囊  左旋多巴/苄丝肼(100mg/25mg)。

**【贮藏】**

片剂：遮光、密闭，在阴凉(不超过20℃)干燥处保存。

胶囊：遮光、密闭，在阴凉(不超过20℃)干燥处保存。

缓释胶囊：30℃以下保存。

使用UpToDate临床顾问须遵循[用户协议](http://www.uptodate.com/contents/license)。

专题 92736 版本 1.0