

· 临床研究 ·

盐酸哌甲酯控释片治疗注意缺陷多动障碍疗效观察

潘学霞¹, 麻宏伟¹, 万彬², 戴晓梅¹

(1. 中国医科大学附属盛京医院发育儿科, 辽宁 沈阳 110004; 2. 滨州医学院附属医院儿科, 山东 滨州 256603)

【摘要】目的 盐酸哌甲酯是目前治疗注意缺陷多动障碍(ADHD)的首选药物。以往多使用传统的速释哌甲酯片,现已研制出渗透泵控释的哌甲酯,并且已在我国上市使用。该研究对盐酸哌甲酯控释片对ADHD的疗效及安全性进行评价。**方法** 将99例ADHD儿童按随机原则分为哌甲酯控释片组与速释哌甲酯片组。接受6周治疗观察,采用主要疗效评定指标(SNAP-IV家长评定量表)及次要疗效评定指标(IVA-CPT)进行疗效评定。**结果** 共50例患儿完成6周治疗,哌甲酯控释片组治疗有效率(83.3%)、完全缓解率(44%)均高于速释哌甲酯组(有效率75%、完全缓解率25%),两组治疗6周前后各量表分值与基线值相比差异均有显著性($P<0.01$),两组间各量表分值变化的平均值差异无显著性。两组治疗期间不良事件发生率相似。**结论** 哌甲酯控释片用于ADHD治疗安全有效,且每日只需1次服药,用药方便。 [中国当代儿科杂志,2008,10(4):471-474]

【关键词】 注意缺陷多动障碍;盐酸哌甲酯控释片;SNAP-IV量表;儿童
【中图分类号】 R748 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1008-8830(2008)04-0471-04

Effectiveness of oral osmotic-methylphenidate in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children

PAN Xue-Xia, MA Hong-Wei, WAN Bin, DAI Xiao-Mei. Department of Developmental Pediatrics, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, China (Ma H-W, Email:mahongwei1960@hotmail.com)

Abstract: Objective Methylphenidate is recommended as a first-line modality for treating attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). In the past, immediate release methylphenidate (IR-MPH) was used for ADHD. Now oral osmotic-methylphenidate (OROS-MPH) is used for ADHD in China. This study was designed to investigate the efficacy and safety of OROS-MPH for treatment of ADHD in children. **Methods** Ninety-nine children with ADHD were randomly administered with OROS-MPH (18 mg/time, once daily) and IR-MPH (5 mg/ time, twice or three times per day). After 6 weeks of treatment, the therapeutic effects were evaluated by the SNAP-IV and the IVA-CPT. **Results** Fifty patients completed the 6-week treatment. The effective rate (83.3% vs 75%) and the complete remission rate (44% vs 25%) in the OROS-MPH treatment group were higher than that in the IR-MPH treatment group. There were statistically significant differences in the SNAP-IV and IVA-CPT scores before and after treatment in the two groups ($P<0.01$). The two groups had a similar incidence of side effects during treatment. **Conclusions** OROS-MPH for the treatment of ADHD is effective and safe in children, and its once-daily administration is more convenient. [Chin J Contemp Pediatr, 2008, 10 (4):471-474]

Key words: Attention deficit hyperactivity disorder; Oral osmotic-methylphenidate; SNAP-IV; Child

中枢兴奋药是治疗儿童注意缺陷多动障碍(ADHD)的第一线药物,其中哌甲酯是目前治疗ADHD的首选药物^[1]。以往多使用传统的速释哌甲酯片(IR-MPH,利他林),现已研制出渗透泵控释的哌甲酯(OROS MPH,专注达),并且已在我国上市使用,国外已有文献报道^[2-4]哌甲酯控释片治疗ADHD的疗效观察,国内未见相关报道,本研究通过对哌甲酯控释片和速释哌甲酯治疗ADHD对照观

察,评定哌甲酯控释片对ADHD的疗效及安全性。

1 资料

1.1 病例选择

自2006年8月至2007年6月就诊于中国医科大学盛京医院发育儿科的ADHD患儿99例。50例完成6周治疗,男性42例,女性8例,年龄6~13

[收稿日期]2007-11-09;[修回日期]2007-12-15
[作者简介]潘学霞,女,硕士研究生,医师。主攻方向:儿童保健。
[通讯作者]麻宏伟,女,教授,博士生导师,中国医科大学附属盛京医院发育儿科,邮编:110004。

岁,平均年龄 8.9 ± 1.2 岁。均符合美国精神疾病手册 (DSM-IV)^[5] 诊断标准,除外其他精神性障碍、癫痫病史或广泛性发育障碍。韦氏儿童智力量表总智商大于 80。

1.2 治疗方法

控释哌甲酯片开始剂量 18 mg/d,每日 1 次,速释哌甲酯开始剂量每次 5 mg,每日 2 次或 3 次,均根据治疗情况调整到最佳剂量,所有患儿在服药治疗期间均不加用其他药物和其他治疗方法。

1.3 评价方法

1.3.1 临床研究设计 计划观察 6 周,第 0,6 周同时用 SNAP-IV (Swanson, Nolan and Pelham 第四版)量表及整合视听持续测试 (IVA-CPT) 进行全面评定。按简单随机法中的抽签法分为 2 组:哌甲酯控释片组与速释哌甲酯片组(表 1)。

1.3.2 疗效评定 包括主要疗效评价指标和次要疗效评价指标,其中主要疗效评价指标为家长填写的 SNAP-IV 评定量表,次要疗效评价指标为 IVA-CPT。SNAP-IV 量表共包含 26 个问题,由 18 个 ADHD 问题和 8 个对立违抗性障碍 (oppositional defiant disorder, ODD) 问题组成,每个问题为 4 分制 (0~3 分),表示不同的严重度 (0 代表完全不,3 代表非常)。IVA-CPT 为美国 Braintrain 公司生产的测试仪,对 ADHD 诊断给予客观评定。IVA-CPT 测试的判断标准为:符合以下两条中一条可考虑为 ADHD①理解商数 > 60%,反应控制商数或注意商数 < 80;②反应控制商数或注意商数 80~85,理解商数或多动商数 < 85^[6]。以自编副作用量表评定

治疗中出现的各种副作用。患儿治疗的有效性评定:治疗 6 周后 SNAP-IV 量表总分比治疗前减少 40% 以上,完全缓解定义为治疗 6 周后 SNAP-IV 量表所有项评分均为 1 或 0,完全缓解为最理想的治疗结果。

1.3.3 智力测定 采用中国韦氏儿童智力量表,结果应用智力结果分析软件进行智商评定,IQ < 80 者不纳入研究。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 统计软件对数据进行配对 *t* 检验及相关分析。

2 结果

哌甲酯控释片组治疗有效率为 83.3%,完全缓解率为 44%;速释哌甲酯片组治疗有效率为 75%,完全缓解率为 25%。比较治疗 6 周后及治疗前主要评价指标 SNAP 量表总分和分量表分平均值的变化,差异均有显著性 ($P < 0.01$,表 2)。两个治疗组之间各量表分变化的差异无显著性。IVA-CPT 评定量表中除视觉控制力商数治疗前后平均值的变化差异无显著性外,其余分量表分平均值的变化差异均具有显著性 ($P < 0.01$,表 3),两个治疗组之间差异无显著性。虽然两个治疗组之间各量表分变化的差异无显著性,但哌甲酯控释片组治疗 6 周前后差值的平均数均高于速释哌甲酯片组。两组治疗期间不良事件发生率相似(表 4)。

表 1 哌甲酯控释片组与速释哌甲酯片组诊断分型

分组	平均年龄 (岁)	性别		诊断分型		
		男	女	注意缺陷型	多动/冲动型	混合型
速释哌甲酯片组	8.9 ± 2.1	17	3	8	0	12
哌甲酯控释片组	8.6 ± 2.4	27	3	13	1	16

表 2 开始治疗前与治疗 6 周后两种药物治疗家长评定 SNAP-IV 量表分变化值

SNAP-IV	注意缺陷分	多动/冲动分	对立违抗分	总分
速释哌甲酯片组				
基线值	18.2 ± 2.1	13.9 ± 3.0	8.8 ± 2.4	40.9 ± 5.5
观察终点	11.2 ± 2.3	8.9 ± 2.5	4.7 ± 2.8	28.7 ± 7.0
差值 <i>d</i>	4.9 ± 4.2	5.2 ± 2.7	3.2 ± 2.6	14.7 ± 12.9
<i>P</i> 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
哌甲酯控释片组				
基线值	18.5 ± 1.6	14.0 ± 2.6	8.6 ± 2.6	41.4 ± 5.2
观察终点	9.0 ± 2.0	7.3 ± 2.1	4.7 ± 2.8	20.7 ± 6.5
差值 <i>d</i>	5.4 ± 4.4	6.2 ± 2.9	3.9 ± 2.3	20.7 ± 13.0
<i>P</i> 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

表 3 开始治疗前与治疗 6 周后 IVA-CPT 量表分变化值

IVA-CPT	综合控制力商数	听觉控制力商数	视觉控制力商数	综合注意力商数	听觉注意力商数	视觉注意力商数
速释哌甲酯片组						
基线值	86.4 ± 7.9	89.9 ± 8.9	80.5 ± 9.6	75.4 ± 7.5	79.5 ± 8.9	69.1 ± 10.9
观察终点	90.7 ± 8.6	92.6 ± 6.7	85.4 ± 7.9	86.9 ± 9.2	85.6 ± 11.8	90.7 ± 9.5
差值 <i>d</i>	13.7 ± 7.5	12.5 ± 9.28	7.8 ± 9.7	15.9 ± 8.8	12.0 ± 11.6	16.6 ± 9.8
<i>P</i> 值	<0.01	<0.01	<0.05	<0.01	<0.01	<0.01
哌甲酯控释片组						
基线值	87.9 ± 8.6	86.8 ± 7.9	93.5 ± 8.6	71.4 ± 7.2	77.5 ± 8.7	67.1 ± 10.9
观察终点	101.7 ± 8.3	99.6 ± 4.7	95.4 ± 7.9	90.9 ± 9.2	89.6 ± 11.2	93.7 ± 9.5
差值 <i>d</i>	15.9 ± 7.9	17.5 ± 9.2	1.9 ± 8.7	20.9 ± 8.6	16.0 ± 11.0	20.6 ± 9.4
<i>P</i> 值	<0.01	<0.01	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01

表 4 治疗期间出现不良事件发生率

分组	例(%)							
	食欲下降	头晕	睡眠延迟	腹痛	情绪不稳定	皮疹	发冷	抽动
速释哌甲酯片组	5(25.0)	0(0.0)	2(10.0)	1(5.0)	1(5.0)	1(5.0)	0(0.0)	1(5.0)
哌甲酯控释片组	8(26.7)	1(3.0)	5(16.7)	0(0.0)	2(6.7)	1(3.0)	1(3.0)	1(3.0)

3 讨论

盐酸哌甲酯是一种中枢神经系统(CNS)兴奋剂、类拟交感神经作用药。哌甲酯的神经生化作用是阻断去甲肾上腺素和多巴胺再摄取进入突触前神经元,并促进这些单胺释放到神经元外,但其治疗 ADHD 的作用机制尚未完全阐明,在急性期或长期给予哌甲酯时,许多神经递质系统都会发生改变。目前盐酸哌甲酯是治疗 ADHD 的一线药物,已在临床使用了近 30 年。国内外多项研究显示哌甲酯治疗 ADHD 在学龄儿童中有效率较高达到 70% ~ 85%^[4,7]。以往多使用速效哌甲酯口服吸收迅速,在给药后约 2 h 即达最大血药浓度,可持续 1 ~ 4 h,但易出现盈亏效应(当早上服后药物的体内药物浓度开始降低时注意缺陷在上午后半段课程可能加重)。现研制哌甲酯控释片采用先进的 OROS 渗透泵控释技术,可以提供 12 h 的疗效。这样可将每日 3 次服用哌甲酯导致的血药浓度峰-谷波动降低到最小。在家长评定 SNAP-IV 量表中也显示哌甲酯控释片疗效优于速效哌甲酯片,且哌甲酯控释片组的有效率及完全缓解率均高于速效哌甲酯片组。

在本研究中显示哌甲酯治疗 ADHD 脱落率较高,达到 49.5%。哌甲酯控释片组高于速释哌甲酯片组。哌甲酯控释片组中由于出现副作用脱落占 17%、效果差占 17%、担心副作用(看过说明书后害怕出现,还未出现副作用)占 6.4%、由于经济负担重占 34%、因家长工作忙而没有时间复诊占 17%、家长认为症状好转不需继续用药占 8.6%。在速释哌甲酯组因效果差脱落率达到 34%、经济困难者仅

为 2%,其余原因比例相似。速释哌甲酯组因效果差脱落率为哌甲酯控释片组 2 倍,考虑原因可能为①速释片 1 日 2 次或 3 次用药,其中漏服率较高,晚上回家做作业效率较差,父母在家未能看到患儿的变化;②速释哌甲酯易出现盈亏效应,血药浓度峰-谷波动大;而哌甲酯控释片 1 天内均衡释放,将血药浓度峰-谷波动降低到最小,效果持续到晚上 7 ~ 8 点,患儿放学回家完成家庭作业较容易。但因哌甲酯控释片费用约为速释哌甲酯片的 25 倍,其中因家庭经济负担重引起的脱落率哌甲酯控释片组是速释哌甲酯片组的 17 倍。这也是总体哌甲酯控释片组脱落率高于速释哌甲酯片组的原因。

在研究中发现完成 2 周访谈后脱落的多因为出现副作用及担心出现副作用,在完成 4 周后脱落者多因为经济困难或效果不理想。在治疗期间我们发现食欲下降等不良反应,约在 2 ~ 4 周达到最重,但持续应用后约在 6 周后逐渐恢复到正常。因此用药 6 周后因不良反应脱落率反而减少,大部分在用药 2 周、4 周后脱落。因此患者就诊时临床医师向家长详细交代用药期间可能出现的问题,有望缓解家长压力,降低脱落率。

本研究显示两者治疗期间不良事件发生率相似。但由于第 2 周与第 4 周时因不良反应脱落了部分患者,总体不良事件发生率低于其他报道文献^[8,9]。其中最常见不良反应为食欲下降,占 26.7%。其次为睡眠延迟占 16.7%,一般延迟了 1 ~ 2 h,在晚间 10 ~ 11 点时才能入睡。

用药期间的几点体会:①用药期间观察到有 6 例 ADHD 合并抽动症患者(抽动症状较轻)家长意愿首先选择治疗 ADHD,试给予专注达治疗,发现治疗期间有 2 例出现抽动症状加重;有 1 例抽动症状

未变化;3例抽动症状减轻,提示我们在ADHD伴发抽动症状,而抽动症状轻微时,如果家长要求首先治疗ADHD,可试给予哌甲酯治疗。但治疗期间应密切随访,以随时调整用药。②在治疗期间有5例患者合并原发性夜间遗尿症,用哌甲酯控释片治疗后尿床情况改善非常明显,一般在用药5~7d后就不再尿床。半年后追踪观察,其中3例患者用药2个月(4盒专注达)后停药,半年内未再发生尿床情况;2例患者用药1.5个月(3盒专注达)后停药,其中1例患者停药半年内尿床症状减轻,尿床频率由每晚2~3次减为1次,另1例患者停药一个月后尿床症状恢复到用药前情况。考虑哌甲酯控释片改善了患者夜间的觉醒功能,夜间有尿时使患儿能正常觉醒,从而治疗了遗尿症。这也提示我们遗尿症患者尤其是合并ADHD时可首选哌甲酯治疗,但治疗时间达到2~3个月以上效果较好。③在疗效评定过程中我们采用IVA-CPT客观指标进行评定,与家长主观评定符合率达到80%,在治疗前及治疗6周后IVA-CPT各项指标差异具有显著性,家长及患儿均通过客观数据看到了进步,增强了自信心。国内外多项研究^[6,10,11]显示IVA-CPT对ADHD诊断具有一定的辅助价值。本研究显示IVA-CPT在ADHD治疗的疗效评定中可以作为有效辅助检查工具。

总之,本研究结果显示哌甲酯控释片用于ADHD治疗安全有效,疗效优于速释哌甲酯组,且每日只需1次服药,用药方便,避免了患儿在校服药的尴尬,同时也保证了治疗的连续性。

[参 考 文 献]

[1] 苏林雁. 儿童多动症[M]. 北京:人民军医出版社,2004,293-

295.
[2] Lee SI, Hong SD, Kim SY, Kim EJ, Kim JH, Kim JH, et al. Efficacy and tolerability of OROS methylphenidate in Korean children with attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. Prog Neuropsychopharmacol, 2007, 31(1):210-216.
[3] McGough JJ, McBurnett K, Bukstein O, Wilens TE, Greenhill L, Lerner M, et al. Once-daily OROS methylphenidate is safe and well tolerated in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2006, 16(3):351-356.
[4] Steele M, Weiss M, Swanson J, Wang J, Prinzo RS, Binder CE. A randomized, controlled, effectiveness trial of OROS-methylphenidate compared to usual care with immediate-release methylphenidate in attention deficit-hyperactivity disorder[J]. Can J Clin Pharmacol, 2006, 13(1):e50-62.
[5] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder[M]. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994, 129-130.
[6] Edwards G. Determining the role of a new continuous performance test in the diagnostic evaluation for ADHD[J]. ADHD Report, 1998,6(3):11-13.
[7] Schweitzer JB, Cummins TK, Kant CA. Attention deficit hyperactivity disorder[J]. Med Clin North Am, 2001,85(3):757-777.
[8] 杜亚松,查彩琴,李雪荣. 哌醋甲酯治疗注意缺陷多动障碍的疗效研究[J]. 上海精神医学,1997,9(1):21-23.
[9] 李飞,苏林雁,刘军,朱焱. 盐酸托莫西汀和盐酸哌甲酯治疗注意缺陷多动障碍门诊患儿的随机双盲对照研究[J]. 中国神经精神疾病杂志,2006,32(2):182-183.
[10] 潘学霞,麻宏伟,戴晓梅. 整合视听连续测试诊断注意缺陷多动障碍的临床应用探讨[J]. 中国当代儿科杂志,2007,9(3):210-212.
[11] 姜林,苏渊,张伟,刘鲜,张宏生,沐云. 整和视听连续执行测试与DSM-IV诊断注意缺陷多动障碍的对照研究[J]. 中国儿童保健杂志,2004,12(5):388-390.

(本文编辑:吉耕中)