

可乐定透皮贴剂治疗儿童抽动-秽语综合症的疗效观察

康华¹,张月芳²,焦富勇¹,郭向阳¹,高晓敏¹

(陕西省人民医院 1. 儿科; 2. 儿保科, 陕西 西安 710068)

[摘要] 目的 目前对儿童抽动-秽语综合征(TS)的治疗主要以口服药物为主,但鉴于药物的不良反应及每日1~2次口服药物不方便,导致患儿依从性差。该文探讨可乐定透皮贴剂治疗TS的临床疗效和安全性。方法 将119例5~17岁TS患儿分为两组,治疗组65例采用可乐定透皮贴剂;对照组54例给予氟哌啶醇口服。4周后观察两组的疗效。疗效评定采用耶鲁大体抽动严重程度量表(YGTSS)测定。结果 贴剂治疗组YGTSS减分率(61.5±7.5%),对照组减分率(41.0±6.3%),两组减分率通过 χ^2 检验差异有显著性($P < 0.05$)。贴剂治疗组53例有效,有效率为81.5%,对照组36例有效,有效率为67.5%,差异无显著性。贴剂治疗组1例出现血压下降、头晕反应,停药后恢复。对照组2例出现轻度的颈肌张力增高,4例出现轻度嗜睡,疲乏。结论 可乐定透皮贴剂对治疗儿童TS有明显疗效,且不良反应少而轻微,方便,易于接受。 [中国当代儿科杂志,2009,11(7):537-539]

[关键词] 可乐定透皮贴剂;氟哌啶醇;抽动-秽语综合征;儿童

[中图分类号] R748 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2009)07-0537-03

Efficacy of clonidine transdermal patch for treatment of Tourette's syndrome in children

KANG Hua, ZHANG Yue-Fang, JIAO Fu-Yong, GUO Xiang-Yang, GAO Xiao-Min. Department of Pediatrics, Shaanxi Province People's Hospital, Xi'an 710068, China (Jiao F-Y, Email: jiaofy@yeah.net)

Abstract: Objective Children with Tourette's syndrome (TS) have a poor treatment compliance due to side effects and inconvenient administration of oral drugs. This study explored the efficacy and safety of clonidine transdermal patch for treating TS in children. **Methods** A total of 119 children with TS were randomly treated with the clonidine transdermal patch ($n=65$) or with oral haloperidol ($n=54$). The therapeutic efficacy was assessed based on the results of the Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) 4 weeks after treatment. **Results** The clonidine transdermal patch group showed a higher reduction in the overall tic symptom scores ($61.5 \pm 7.5\%$) than that in the haloperidol group ($41.0 \pm 6.3\%$; $P < 0.05$). Clonidine transdermal patch treatment was effective in 53 patients (81.5%) and 36 patients (67.5%) showed effective to oral haloperidol ($P > 0.05$). Mild side effects (decrease of blood pressure and dizziness) were observed in 1 patient in the clonidine transdermal patch group. Mild hypermytonia, drowsiness or lassitude as side effects occurred in 6 patients in the haloperidol group. **Conclusions** Clonidine transdermal patch is effective for the treatment of TS in children and its side effects are mild and rare. [Chin J Contemp Pediatr, 2009, 11 (7):537-539]

Key words: Clonidine transdermal patch; Haloperidol; Tourette's syndrome; Child

抽动-秽语综合征(Tourette's syndrome, TS)是儿童常见的神经精神疾病之一,其发病机制尚不清楚,近年来发病率有增高趋势,目前尚无根本的防治措施^[1]。临床常采用小剂量氟哌啶醇加安坦、泰必利等药物治疗,但因易出现嗜睡、疲乏、锥体外系等不良反应,导致患儿依从性差。为进一步探讨有效治疗方法,自2004年9月至2007年9月,我们对就诊的119例TS患儿分别采用可乐定透皮贴剂及小剂量氟哌啶醇对比治疗,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 病例选择

采用CCMD-II-R关于抽动障碍及TS的诊断标准^[2]:起病于21岁以前,大多数在2~15岁之间。主要表现为多种抽动动作和一种或多种不自主发声,两者出现于病程某些时候,但不一定同时存在。抽动症状1d反复多次,几乎天天如此,但在数周或数月内症状的轻重有不同变化,并能受意志克制数

[收稿日期]2008-10-25; [修回日期]2008-12-16

[作者简介]康华,女,大学,主治医师。主攻方向:小儿神经。

[通讯作者]焦富勇,男,教授,陕西省人民医院儿科,邮编:710068。

分钟至数小时,病程至少持续1年,且在同一年之内症状缓解不超过2个月以上。不自主抽动和发声,不能用其他疾病来解释。该研究将来本院就诊的符合以上诊断标准的119例TS患儿纳入研究对象,并分为治疗组和对照组,分别给予可乐定透皮贴剂(山西瑞福莱药业有限公司)及小剂量氟哌啶醇治疗。

1.2 一般资料

119例TS患儿中治疗组65例,男47例,女18例,平均年龄9.1岁;对照组54例,男39例,女15例,平均年龄7.8岁。两组的发病年龄为5.1~17.1岁,男女比例为2.6:1。平均病程1.9年。两组的就诊年龄、发病年龄及病程差异均无显著性($P>0.05$),具有可比性,见表1。

表1 两组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别		年龄(岁)	病程(年)	发病年龄(岁)
		男	女			
对照组	54	39	15	7.8±1.5	1.8±0.8	6.2±1.8
治疗组	65	47	18	9.1±0.8	2.0±0.6	6.8±1.9

1.3 临床表现

主要临床表现为眨眼,皱眉,缩鼻,耸肩,摇头,舔舌,肢体抽动或身体扭动,反复清嗓等,抽动部位不定,有一个或多个部位同时或交替抽动,以眨眼为最常见。

1.4 方法

治疗组所有病例按体重大小给予大、中、小剂量的可乐定透皮贴剂,低体重患者20~40 kg,使用1.0 mg/片,中体重患者41~60 kg,使用1.5 mg/片,体重>60 kg者使用2.0 mg/片。贴剂贴于背部肩胛下角皮肤完好处,每周更换1次,共4周;换新贴片时,也更换新的贴用部位,通常为对侧肩胛下角。对照组给予小剂量氟哌啶醇联合安坦治疗,两药剂量均为0.5~0.7 mg/次,每日2次,早晚口服。症状缓解不明显者增加0.25 mg,最大剂量为1 mg/次。两组均每周随访1次,共随访5周。用药前及每次随访时均进行耶鲁大体抽动严重程度量表(Yale Global Tic Severity Scale, YGTSS)测定及临床大体印象量表(CGI)评定。同时向家长进行TS知识教育,告诫患儿避免长时间看电视,玩电脑游戏,加强户外活动。家长不要过分注意患儿的抽动症状,避免采用打骂体罚的管教方式。治疗前后进行肝肾功能常规和心电图等检查。

1.5 疗效评定标准

采用YGTSS测定^[3],评定量表评分的变化及减

分率以表示症状变化。所有患儿在初次就诊时均由经过专门培训的医生按照YGTSS评定运动抽动和发声抽动、功能受损程度,三者之和为抽动总积分。治疗12周后再进行YGTSS评分,得出治疗后积分。将积分的减少值除以基础积分,得出YGTSS总分减分率,作为疗效评定指标。

减分率 = (治疗前总分 - 治疗后总分) ÷ 治疗前总分 × 100%。减分率 ≥ 50% 为有效,减分率 < 50% 为无效。

1.6 统计学分析方法

计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用独立样本t检验,以SPSS 13.0进行统计分析。

2 结果

2.1 两组 YGTSS 减分率比较

治疗组 YGTSS 减分率高于对照组,差异有显著性($P<0.05$),见表2。

表2 两组 YGTSS 减分率比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	基础积分	治疗4周后积分	减分率(%)
对照组	37.13 ± 3.82	22.05 ± 2.73	41.0 ± 6.3
治疗组	41.02 ± 3.72	16.15 ± 3.84	61.5 ± 7.5 ^a

a: 与对照组比较, $P<0.05$

2.2 两组疗效比较

治疗组65例,有效53例,有效率81.5%;对照组54例,有效36例,有效率67.5%,两组比较差异无显著性($\chi^2 = 3.46, P>0.05$)。

2.3 不良反应

治疗组65例中1例出现血压下降、头晕,停药后不良反应消失。对照组54例中6例有不良反应,2例出现轻度的颈肌张力增高,4例出现轻度嗜睡,疲乏。未出现严重的锥体外系反应。治疗前后进行的肝肾功能常规和心电图等检查未发现明显异常。

3 讨论

儿童TS多发生于5~15岁的学龄儿童,据估计大约有15%的儿童在某一年龄段会出现这种问题。发病率较高,约1%~7%,以男孩多见。其表现形式各不相同,包括肌肉的抽动,痉挛等所谓的“运动性抽动”,以及发出各种声音的所谓“发声性抽动”,主要表现为不停的或反复、快速的一个或多个部位肌肉运动抽动和发声抽动综合征,并可伴有注意力

不集中,多动,强迫动作和思维以及其他行为症状^[1]。目前有报道提示,TS患儿的智力结构存在普遍性损伤,患儿的一般知识、理解、逻辑思维、抽象概念、非结构性视觉实践、视觉运动等能力都与正常儿童存在一定差距^[4,5]。而且此类患儿可能有一定程度的记忆损害,这将会影响他们的学习过程;并且其个性不良也是较为突出的心理问题,生活质量明显低于正常组。所以及早干预将有助于提高他们的生活质量。该病的病因目前尚不清楚,其发病与遗传因素、神经质失衡、心理因素和环境因素等诸方面有关。近年来随着神经生化、神经化学及神经药理学等学科的发展,揭示TS的病因可能是基底神经节的中枢神经递质多巴胺活动过度或多巴胺受体超敏所致。

目前临床多采用口服氟哌啶醇,泰必利,托吡酯等药物结合心理治疗。但口服药物易出现嗜睡,乏力,情绪暴躁及静坐不能,急性肌张力障碍等锥体外系反应。泰必利还可致食欲亢进,肥胖,记忆力减退,睡眠障碍等不良反应^[6]。而且因其不良反应及每日2次口服药物易出现漏服等原因,导致治疗的顺从性下降,以至自行中断服药,影响治疗。可乐定是选择性 α_2 肾上腺受体激动剂,原用于高血压的治疗,能作用于蓝斑核,抑制去甲肾上腺素能活性。去甲肾上腺素能通路在觉醒状态的调节中起重要作用,直接影响多巴胺能、5-羟色胺能、内源性阿片及神经生长素的活性^[7,8]。可乐定用于治疗TS的机制是:小剂量应用时具有刺激抑制性突触 α_2 前受体,阻滞去甲肾上腺素进入大脑,又使去甲肾上腺素的释放减少,从而抑制抽动等行为^[9,10]。可乐定皮肤控释贴从皮肤表面给药,利用药物储库与皮肤表面间可乐定的浓度梯度,药物在控释膜的控制下于7d内以恒定的速度,通过皮肤各层进入人体循环产生全身治疗作用,充分发挥药物效能^[11]。这种给药方法最大限度地避免了药物的诸多不良反应;此外,药物不经过消化道,避免了pH值、食物及消化液等因素对药物的分解作用,也避免了药物对消化道的刺激。另外还有以下优点:①外贴药物易于患

儿接受,每周更换1次,方便易行;②极少引起嗜睡,反应迟钝,记忆力减退等不良反应,对患儿的学习和生活干扰较少,顺从性好;③无食欲亢进等,故适用于肥胖儿;④对肝肾功能无不良影响;⑤锥体外系的不良反应少,只有个别病例出现血压下降,局部红斑;⑥虽可乐定贴剂组与对照组比较,整体疗效无差异,但可乐定贴剂组 YGTSS 分值与对照组比较有明显下降,且副作用少。故可乐定透皮贴剂治疗儿童TS有明显的优越性。但对大量人群及远期疗效尚有待进一步观察。

[参 考 文 献]

- [1] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 第7版. 北京:人民卫生出版社,2005,1962-1964.
- [2] 中华医学会精神科学会. 抽动障碍诊断标准,CCDM-II-R[S]. 南京:东方大学出版社,1995,118-120.
- [3] 钟佑泉,吴慎,谢晓丽,胡文广,周文智. 耶鲁抽动症整体严重程度量表对抽动障碍患儿的临床评估[J]. 中国实用儿科杂志,2006,21(3):214-216.
- [4] Chang SW, McCracken JT, Piacentini JC. Neurocognitive correlates of child obsessive compulsive disorder and Tourette syndrome [J]. J Clin Exp Neuropsychol, 2007, 29(7):724-733.
- [5] 匡桂芳,傅平,周长虹,衡中玉. 抽动障碍患儿的智力记忆力自我意识及个性特征研究[J]. 中国行为医学科学,2004,13(5):509-511.
- [6] 郑亚兵,宋雄. 泰必利和氟哌啶醇治疗多发性抽动症依从性比较[J]. 广西中医学院学报,2002,15(2):22-23.
- [7] Pringsheim TA, Davenport WJ, Lang AC. Tics movement disorders[J]. Curr Opin Neurol, 2003, 16(4):523-527.
- [8] Lichter DG, Jackson LA. Predictors of clonidine response in Tourette syndrome: implications and inferences[J]. J Child Neurol, 1996, 11(2):93-97.
- [9] Gaffney GR, Perry PJ, Lund BC, Bever-Stille KA, Arndt S, Kuperman S. Risperidone versus clonidine in the treatment of children and adolescents with Tourette's syndrome[J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2002, 41(3):330-336.
- [10] Singer HS, Gammon K, Quaskey S. Haloperidol, fluphenazine and clonidine in Tourette syndrome: controversies in treatment[J]. Pediatr Neurosci, 1985-1986, 12(2):71-74.
- [11] Behrman A, Goertemoeller S. A sticky situation: toxicity of clonidine and fentanyl transdermal patches in pediatrics[J]. J Emerg Nurs, 2007, 33(3):290-293.

(本文编辑:徐福兰)