

论著·临床研究

可乐定透皮贴片治疗儿童中重度抽动障碍的临床研究

郭敬民 施晓茜 杨式薇 钱沁芳 黄艳 谢燕钦 欧萍

(福建医科大学附属福建省妇幼保健院, 福建 福州 350001)

[摘要] **目的** 观察可乐定透皮贴片与氟哌啶醇片治疗中重度儿童抽动障碍的疗效差异。**方法** 将134例耶鲁大体抽动严重程度量表(YGTSS)总评分25分以上的中重度抽动障碍患儿随机分为可乐定组(70例)和氟哌啶醇组(64例)。可乐定组给予可乐定透皮贴片治疗, 氟哌啶醇组给予氟哌啶醇治疗, 疗程均为8周。采用YGTSS进行治疗前后症状评价, 并记录治疗中的不良反应。**结果** 氟哌啶醇组治疗1周的疗效高于可乐定组($P<0.05$); 治疗后3周、5周、8周的疗效差异无统计学意义($P>0.05$)。在运动抽动积分、发声抽动积分、功能受损积分和总评分方面, 治疗1周后可乐定组的YGTSS减分率均低于氟哌啶醇组($P<0.05$); 治疗3周、5周、8周时, 两组的YGTSS减分率差异无统计学意义($P>0.05$)。可乐定组总不良反应发生率为8%, 低于氟哌啶醇组(37%) ($P<0.01$)。**结论** 可乐定透皮贴剂和氟哌啶醇均是治疗儿童中重度抽动障碍的有效药物, 可乐定起效速度较慢, 但疗效与氟哌啶醇相当, 且不良反应低于氟哌啶醇。

[中国当代儿科杂志, 2017, 19(7): 786-789]

[关键词] 可乐定透皮贴片; 抽动障碍; 疗效; 儿童

Efficacy of clonidine transdermal patch in treatment of moderate to severe tic disorders in children

GUO Jing-Min, SHI Xiao-Xi, YANG Shi-Wei, QIAN Qin-Fang, HUANG Yan, XIE Yan-Qin, OU Ping. Fujian Provincial Maternity and Children's Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350001, China (Qu P, Email: eve1019@126.com)

Abstract: Objective To investigate the difference in the efficacy between clonidine transdermal patch and haloperidol tablets in the treatment of moderate to severe tic disorders in children. **Methods** A total of 134 children with moderate to severe tic disorders were randomly divided into clonidine group ($n=70$) and haloperidol group ($n=64$). The clonidine and haloperidol groups were treated with clonidine transdermal patch and haloperidol tablets respectively, and the treatment lasted for 8 weeks in both groups. The Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) was used to evaluate the conditions of the children before and after treatment, and the adverse events during the treatment were recorded. **Results** The haloperidol group had a significantly better treatment outcome than the clonidine group after one week of treatment ($P<0.05$); the treatment outcome showed no significant difference between the two groups after 3, 5, and 8 weeks of treatment ($P>0.05$). The clonidine group had significantly less reductions in the motor tics, vocal tics, and function impairment scores and total score of YGTSS than the haloperidol group after one week of treatment ($P<0.05$); there were no significant differences in YGTSS score reductions between the two groups after 3, 5, and 8 weeks of treatment ($P>0.05$). The clonidine group had a significantly lower overall incidence of adverse events than the haloperidol group (8% vs 37%; $P<0.01$). **Conclusions** Clonidine transdermal patch and haloperidol are both effective in the treatment of moderate to severe tic disorders in children. The clonidine transdermal patch, despite slow action, has comparable efficacy and fewer adverse effects compared with haloperidol.

[Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(7): 786-789]

Key words: Clonidine transdermal patch; Tic disorder; Efficacy; Child

[收稿日期] 2016-10-28; [接受日期] 2017-04-19

[作者简介] 郭敬民, 男, 本科, 副主任医师。

[通信作者] 欧萍, 女, 主任医师。

抽动障碍是一种儿童时期常见的复杂慢性神经精神障碍,多见于学龄儿童,男性明显多于女性,主要表现为不自主、反复、快速的肌肉抽动或发声抽动^[1]。既往认为抽动障碍是一种终身疾病,缺乏规范治疗的患儿症状可迁延至成年;但近年研究发现,大部分抽动障碍患儿经规范治疗后预后较好。因此,抽动障碍应在儿童期及早治疗,治疗原则为心理行为治疗联合药物治疗,药物包括氟哌啶醇、硫必利、利培酮、阿立哌唑等传统抗精神病类药物和多巴胺拮抗类药物,临床效果、安全性、依从性或者复发率有待进一步改善^[2]。国内外学者应用可乐定治疗儿童注意力缺乏和多动症获得良好效果^[3-4]。2011年欧洲抽动障碍治疗指南以及2012年加拿大抽动障碍治疗指南均将可乐定列入一线治疗药物^[5-6]。可乐定被推荐为轻型、特别是年龄较小的注意缺陷与多动障碍患儿的首选药物,或在抽动秽语综合征的初始阶段使用^[7]。而康华等^[8]、Jiao等^[9]研究显示,可乐定治疗各型抽动障碍的效果均优于氟哌啶醇。因此,可乐定对抽动障碍患儿的疗效还存在争议。为此,本研究对照分析可乐定透皮贴片与氟哌啶醇对耶鲁抽动症严重程度量表(YGTSS)评分 ≥ 25 分的慢性运动或发声抽动障碍以及抽动秽语综合征等中重度抽动障碍患儿的疗效差异,以期可为可乐定透皮贴片治疗中重度儿童抽动障碍提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择福建省妇幼保健院2010年6月至2015年6月诊治的148例慢性运动或发声抽动障碍或抽动秽语综合征等抽动障碍患儿作为研究对象,男113例、女35例,年龄5~12岁,平均 7.9 ± 2.6 岁。诊断符合中国精神疾病分类与诊断标准第三版(CCMD-III)中慢性运动或发声抽动障碍或抽动秽语综合征的诊断标准^[10];YGTSS总得分 ≥ 25 分。根据文献^[11]均符合中重度抽动障碍。

排除标准:(1)短暂性抽动障碍;(2)疑有智力缺陷者;(3)伴有心、脑、肝、肾脏器疾病;(4)对可乐定、氟哌啶醇过敏;(5)入组前1周内服用过抗精神病药、抗抑郁药、抗躁狂药及抗惊厥药;(6)有风湿性舞蹈病、癫痫、儿童偏

头痛、精神发育迟滞、精神分裂症病史;(7)风湿性舞蹈病、癫痫肌阵挛发作、药源性等原因导致的不由自主抽动和发声;(8)体重 ≤ 20 kg。

148例患儿随机分为可乐定组和氟哌啶醇组,扣除脱落病例14例(可乐定组4例,氟哌啶醇组10例),最终可乐定组70例、氟哌啶醇组64例。可乐定组中男58例、女12例,年龄5~12岁,平均 7.9 ± 2.5 岁,病程 2.3 ± 1.6 年,其中慢性抽动障碍的50例、抽动秽语综合征的20例;氟哌啶醇组中男46例、女18例,年龄5~12岁,平均 7.9 ± 2.8 岁,病程 2.5 ± 1.3 年,其中慢性抽动障碍44例、抽动秽语综合征20例。两组患儿的性别构成比($\chi^2=1.160$)、年龄($t=0.768$)、病程($t=0.924$)、发作类型构成比($\chi^2=0.057$)的差异没有统计学意义($P>0.05$)。本研究获得患儿家属知情同意。

1.2 治疗方法

可乐定组患儿于背部肩胛骨下、耳后乳突或上臂外侧敷贴可乐定透皮贴片(规格:1 mg/片,1.5 mg/片,2 mg/片),每7天更换1贴,并更换敷贴部位,以减轻药物对皮肤的刺激性,疗程8周。体重 > 60 kg者,每周2.0 mg;40~60 kg者,每周1.5 mg;20~40 kg者,每周1.0 mg。

氟哌啶醇组口服氟哌啶醇,起始剂量为每日0.05 mg/kg,5~7 d后逐渐加量至症状控制或每日0.075 mg/kg,疗程8周。

1.3 疗效评价及不良反应观察

在治疗1周、3周、5周、8周时进行随访,由专人采用YGTSS评价患儿症状,计算治疗后的减分率。并根据副反应量表(treatment emergent symptom scale, TESS)评定心血管、消化系统、神经系统及过敏等不良反应^[12]。

减分率(%) = (治疗前总分 - 治疗后总分) / 治疗前总分

根据YGTSS减分率评判临床疗效^[13]:(1)治愈:YGTSS减分率 $\geq 80\%$;(2)显著进步:50%~80%;(3)进步:30%~50%;(4)无效:减分率 $< 30\%$ 。治愈或显著进步均判断为显效。

1.4 统计学分析

采用SPSS 19.0软件进行数据处理。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;等级资料多组间比较采用秩和检验;计数资料用百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异

具有统计学意义。

2 结果

2.1 可乐定组、氟哌啶醇组疗效比较

治疗前可乐定组 YGTSS 为 56 ± 12 分，氟哌

啶醇组 YGTSS 为 55 ± 12 分，两组间的差异没有统计学意义 ($P>0.05$)。

氟哌啶醇组治疗 1 周时临床疗效明显高于可乐定组 ($P<0.01$)，治疗 3 周、5 周、8 周时两组的疗效差异无统计学意义 ($P>0.05$)，见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较

组别	<i>n</i>	治愈	显著进步	进步	无效	Z 值	P 值
治疗 1 周							
可乐定组	70	3	4	28	35	-3.190	<0.01
氟哌啶醇组	64	8	7	33	16		
治疗 3 周							
可乐定组	70	14	14	22	20	-0.139	>0.05
氟哌啶醇组	64	14	12	20	18		
治疗 5 周							
可乐定组	70	18	17	19	16	-0.256	>0.05
氟哌啶醇组	64	16	16	21	11		
治疗 8 周							
可乐定组	70	22	22	16	10	-0.009	>0.05
氟哌啶醇组	64	18	24	14	8		

2.2 两组患儿治疗后的 YGTSS 减分率比较

治疗 1 周后，可乐定组 YGTSS 减分率在运动抽动积分、发声抽动积分、功能受损积分和总评分方面均明显低于氟哌啶醇组 ($P<0.05$)；治疗 3

周、5 周、8 周时，两组的 YGTSS 减分率在运动抽动积分、发声抽动积分、功能受损积分、总评分方面的差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见图 1。

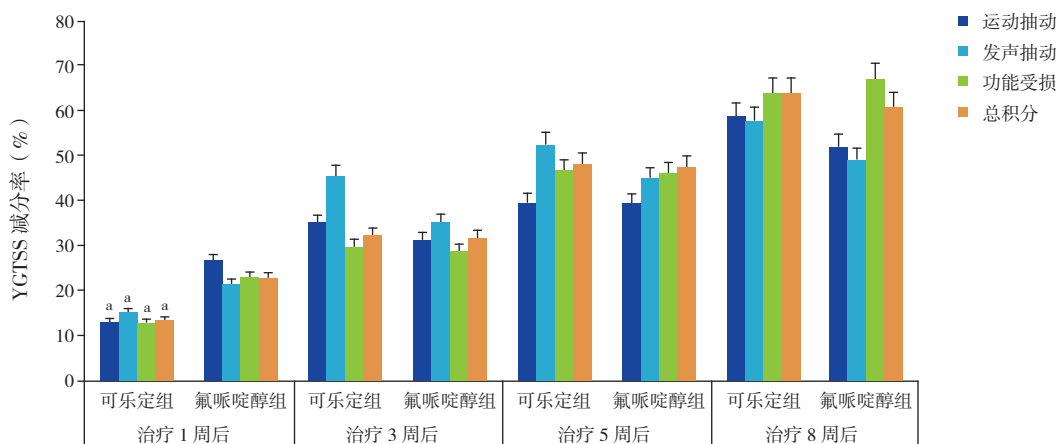


图 1 两组患儿治疗后 YGTSS 减分率比较 注：a 示与相应氟哌啶醇组比较， $P<0.05$ 。

2.3 不良反应

可乐定组 6 例 (8%) 出现不良反应，为敷贴部位瘙痒、发红。氟哌啶醇组 24 例 (37%) 出现不良反应，口渴、困倦、乏力 8 例，吞咽不适或困难 6 例，静坐不能、坐立不安 4 例，运动震颤 4 例，便秘 2 例。可乐定组的不良反应发生率低于氟哌啶醇组 ($\chi^2=8.051$, $P<0.01$)。

3 讨论

抽动障碍与其他神经精神疾病如精神分裂症、抑郁症、帕金森病等均存在多巴胺 (DA) 能和 5-HT 能神经元功能的失衡^[14-15]。氟哌啶醇、泰必利、阿立哌唑、利培酮等通过阻断多巴胺 D2 受体或拮抗多巴胺敏感性腺苷酸环化酶的功能起作用。氟哌

啖醇是抽动障碍首选用药,但嗜睡、头昏、椎体外系等副作用较大,对学习和日常生活造成影响,应用受到一定限制。可乐定是 α 受体激动剂,主要兴奋中枢肾上腺素 α_2 受体,可直接影响多巴胺能、5-羟色胺能、内源性阿片及神经生长素的活性,进而抑制中枢神经系统蓝斑区突触前去甲肾上腺素的合成,使抽动症状减轻。研究表明,可乐定能使72%的注意力缺陷多动障碍症状和75%的抽动障碍症状改善^[16-18]。可乐定透皮贴剂是一种长效恒速释放给药系统,主要起效成分可乐定通过皮肤毛细血管进入体循环,敷贴2~3 h后血浆内药物浓度达到治疗浓度,7 d内释药速度基本恒定,可避免多次给药,并且没有口服制剂常见的血药浓度峰谷现象,能充分发挥药物疗效^[19]。本文采用YGTSS对可乐定透皮贴剂和氟哌啶醇治疗的中重度抽动障碍患儿进行疗效评价,结果显示,治疗1周时的疗效可乐定组较差,但治疗3周时两组的疗效差异无统计学意义。提示对于中重度抽动障碍患儿可乐定起效虽较慢,但疗效与氟哌啶醇相当。与本研究类似,杜亚松等^[20]、高超等^[21]研究也提示可乐定贴剂的疗效在给药后3~4周出现。

可乐定透皮贴剂不经过消化道,避免了pH、食物及消化液等因素对药物的分解,也避免了消化道不良反应,且药物恒速释放不会导致血药浓度波动,减轻了药物不良反应。本研究可乐定组不良反应主要为敷贴部位瘙痒、发红;氟哌啶醇组的不良反应包括口渴、困倦、乏力、吞咽困难、坐立不安、震颤等,程度及不良反应发生率均较高。

综上所述,可乐定透皮贴剂是治疗慢性抽动障碍和抽动秽语综合征等中重度抽动障碍的有效药物,随着治疗时间的延长,临床疗效逐步提高,且不良反应远低于氟哌啶醇。

【参 考 文 献】

- [1] 唐渊,江莲英,陈若珊,等. 218例儿童抽动障碍临床分析及误诊原因探讨[J]. 中国妇幼保健, 2010, 25(17): 2371-2373.
- [2] 刘艳艳,陈燕惠,陈辉,等. 阿立哌唑与泰必利治疗儿童抽动障碍的对照研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2010, 12(6): 421-424.
- [3] Du YS, Li HF, Vance A, et al. Randomized double-blind multicentre placebo-controlled clinical trial of the clonidine adhesive patch for the treatment of tic disorders[J]. Aust N Z J Psychiatry, 2008, 42(9): 807-813.
- [4] 王健彪,徐晓华,华颖. 可乐定透皮贴剂治疗58例儿童Tourette综合征的临床研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2016, 24(9): 1002-1005.
- [5] Pringsheim T, Doja A, Gorman D, et al. Canadian guidelines for the evidence-based treatment of tic disorders: pharmacotherapy[J]. Can J Psychiatry, 2012, 57(3): 133-143.
- [6] Roessner V, Plessen KJ, Rothenberger A, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment[J]. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2011, 20(4): 173-196.
- [7] 柯钟灵,陈燕惠,念欲霞,等. 可乐定透皮贴剂治疗儿童抽动障碍疗效与安全性的系统评价和Meta分析[J]. 中国循证儿科杂志, 2016, 11(6): 426-430.
- [8] 康华,张月芳,焦富勇,等. 可乐定透皮贴剂治疗儿童抽动-秽语综合征的疗效观察[J]. 中国当代儿科杂志, 2009, 11(7): 537-539.
- [9] Jiao F, Zhang X, Zhang X, et al. Clinical observation on treatment of Tourette syndrome in Chinese children by clonidine adhesive patch[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2016, 20(1): 80-84.
- [10] 中华医学会精神病学分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)[J]. 中华精神科杂志, 2001, 34(3): 184-188.
- [11] 衣明纪,马遥,刘秀梅,等. 儿童抽动障碍的诊断与评估: 单中心10年回顾性研究[J]. 中华诊断学电子杂志, 2013, 1(1): 25-31.
- [12] 郑喜英,刘芳,程志忠,等. 托吡酯联合心理干预治疗儿童抽动症疗效分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(20): 111.
- [13] 吕娟. 可乐定透皮贴片和盐酸硫必利治疗抽动障碍的对比研究[D]. 吉林: 吉林大学, 2015.
- [14] 纪小艺,吴敏. 抽动障碍患儿治疗前后多巴胺D2受体与转运体mRNA的表达[J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(4): 297-300.
- [15] 周亚兵,吴敏,阎秀菊,等. 祛风止动方对抽动障碍小鼠神经行为学与Notch1、D2RmRNA表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(6): 519-523.
- [16] 胡敏,颜刚. 可乐定缓释片治疗抽动症的疗效及不良反应的初步研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2014, 22(12): 1326-1327.
- [17] 刘平,吴惧,周文智,等. 可乐定治疗共患注意缺陷多动障碍的抽动障碍患儿的临床疗效[J]. 儿科学杂志, 2012, 18(6): 18-21.
- [18] 钟佑泉,周文智,胡文广,等. 可乐定透皮贴剂治疗儿童抽动障碍的随机双盲对照研究[J]. 中华儿科杂志, 2007, 45(10): 785-787.
- [19] Stevens JR, Justin Coffey M, Fojtik M, et al. The use of transdermal therapeutic systems in psychiatric care: A primer on patches[J]. Psychosomatics, 2015, 56(5): 423-444.
- [20] 杜亚松,李华芳,钟佑泉,等. 可乐定透皮贴剂治疗抽动障碍的随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床试验[J]. 上海精神医学, 2006, 18(4): 193-198.
- [21] 高超,吴永利,刘君婷,等. 氟哌啶醇联合可乐定透皮贴剂治疗儿童难治性Tourette综合征及对Th1/Th2的影响[J]. 疑难病杂志, 2016, 15(12): 1259-1262.

(本文编辑: 俞燕)