

注意缺陷多动障碍药物治疗进展

曹清心

(南京中医药大学, 江苏南京 210029)

[摘要] 注意缺陷多动障碍(ADHD)不仅危害儿童,而且妨碍成人的生活。ADHD的病理生理是与额叶皮层下网状结构功能异常和多巴胺能、去甲肾上腺素能、烟碱能神经递质系统失调是联结在一起的。对于ADHD患者应用兴奋剂与非兴奋剂的治疗被证明是有效的,现有的缓释、长效制剂与透皮吸收的兴奋剂,以及可替换的非兴奋剂,为ADHD的药物治疗提供了新的选择。新问世的缓释剂型削弱了兴奋剂短效剂型的强化效应,从而使备受关注的兴奋剂滥用倾向得到缓和。治疗成功的关键在于充分的初期评估与诊断、持续释放药物的应用、足够稳定的药物浓度、对于来自看护人和老师的临床评定量表反馈信息的及时处理。通过恰当的药物与社会心理干预的联合应用,可以获得理想的治疗结果。

[关键词] 注意缺陷多动障碍;药物治疗;成瘾性;进展

中图分类号: R749.94 文献标识码: A 文章编号: 1672-271X(2008)02-0122-03

注意缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)在学龄儿童中发病最高,国内外报道学龄儿童的患病率为3%~6%。此病对患儿产生广泛而消极的影响,其为学业和职业成就低的高危人群,给家庭和社会造成沉重负担。而且,疾病呈慢性终身性过程,70%的患儿症状会持续到青春期,30%的患儿症状会持续终身;继发或共患破坏性行为障碍及情绪障碍的危险性高,成年期物质依赖、反社会人格障碍和违法犯罪的风险增加。所以,ADHD患儿如果得不到及时诊断与治疗,可能对其一生产生严重不良的影响。

大量的研究表明,该病存在有效、可用的治疗方法,而且这些方法具有循证医学依据。ADHD的治疗包括药物治疗与行为治疗两大类。本文拟对ADHD药物治疗的最新进展综述如下。

1 ADHD发病机理

ADHD的发病机理主要归结为:①额叶皮层下网状结构功能异常;大脑前额叶背外侧皮质是指导注意或控制执行的中枢所在,同时它兼有管理情绪或延缓情绪反应的能力^[1]。②多巴胺能、去甲肾上腺素能、烟碱能神经递质系统失调。③多个基因的叠加效应与环境因素的影响共同促成本病的发生。

2 药物治疗

药物治疗主要是通过影响神经递质的传输途径来实现的。不同递质在神经活动中的作用是不同的。多巴胺增强注

意,促进聚焦;去甲肾上腺素则抑制冲动的兴奋扩布,降低“噪声”,减少注意转移或分散。假如经过递质途径传输的信号偏弱,注意就会被拉至更有吸引力的事物上。对于信号传输有显著障碍的ADHD患者,药物可以增强信号,从而使其能够实现自我控制。兴奋剂如哌醋甲酯(MPH),主要影响其多巴胺途径;而非兴奋剂如阿托西汀则主要影响去甲肾上腺素途径,右旋安非他命(AMP)则对前述两个神经传递途径均能产生影响。

2.1 药物分类 ADHD治疗药物可分为兴奋剂与非兴奋剂两大类。各种兴奋剂与非兴奋剂药物均具有强化递质系统的特性。兴奋剂中MPH与AMP的安全性及有效性已经得到超过50年的临床应用研究的证明^[2]。一项对29份双盲、安慰剂对照、长达25年以上研究的荟萃分析表明,在治疗儿科ADHD患者时,兴奋剂疗效(安非他命92%与哌醋甲酯80%)比非兴奋剂(阿托西汀73%、莫达非尼49%和丁氨苯丙酮32%)更加有效。纳入此项研究的8~15岁的儿童与青少年达4465名之多,研究者对兴奋剂药效反应进行了分类追踪随访^[3]。

最近获准应用的非兴奋剂药物——阿托西汀(Strattera),是一种选择性去甲肾上腺素重摄取抑制剂,同时具有对额叶中多巴胺的抑制作用。它是目前唯一获美国食品和药物管理局(FDA)批准用于ADHD儿童、青少年与成人患者的非兴奋剂药物,已有超过10项的对照研究证实其有效性^[4];汤亚南等^[5]采用Meta分析方法,纳入国外文献13篇、国内文献1篇,合并分析表明,不同剂量阿托西汀与安慰剂相比,均可显著降低患儿ADHD-RS量表的评分;从现有的临床证据看,阿托西汀在改善18岁以下ADHD患儿的核心症状方面,疗效显著。

另一种药物为促醒剂——莫达非尼。此药新近获批用于治

作者简介: 曹清心(1985-),女,江苏南京人,本科,从事医学心理研究。

疗昏睡病与过度的日间嗜睡,但它的作用机理尚不是很清楚。莫达非尼不是一种多巴胺受体激动剂,但按照处方信息,它的促觉醒作用类似于AMPs与MPH。最近,调查莫达非尼治疗ADHD的数据令人满意,在分别对于6~13岁与6~17岁患者的两项随机、对照研究中显示了正面的疗效^[6]。突然中断用药不会引发撤药症状或反跳^[7]。然而,FDA儿科咨询委员会在2006年3月质询莫达非尼用于儿科患者的安全性问题,他们担心此药可能诱发Stevens-Johnson综合征。2006年4月FDA倾向于同意在进一步的安全性评价后,将批准莫达非尼用于治疗儿科ADHD患者。

可供选择的二线药物包括抗抑郁药如丁氨苯丙酮、三环类抗抑郁药或文拉法辛等^[8]。其他可能有帮助的药物有:胆碱酯酶抑制剂、去甲肾上腺素能/多巴胺能激动剂、 α -2a-肾上腺素受体激动剂(可乐定与胍法辛)等^[6]。

近来研究使用“前药”。Lisdexamfetamine dimesylate (Vyvanse, LDX)于2007年2月由FDA批准上市,是一种无活性的AMP前药,需在体内代谢后方有活性。前药分子是AMP以共价与L-赖氨酸连结,口服后逐步水解释放d-AMP。前药应用减少了安非他命样效应的发作,并降低其强度,比等剂量的d-AMP更少要求增量救援,有助于降低药物滥用。在兴奋剂滥用成年患者中,LDX的药物峰浓度上升较迟,比同等剂量的d-AMP较少产生欣快感。

2.2 新的递药系统 新的递药系统有助于治疗实施的个案化,而且,延缓递药系统可以降低兴奋剂的滥用。Diffucaps® MPH系统:制备微粒的释放是双相的(剂量即释30%、缓释70%)。胶囊内容物可以被喷洒在苹果沙司中而易于为幼童定量配制。球型口腔药物吸收系统(SODAS):以MPH LA (Ritalin LA)为例,总剂量的一半为即释微粒,其余药物包裹于肠溶外衣、延迟释放(DR)的微粒中,在口服后的4小时中逐步释放。MPH SR(Ritalin 持续释放)使用了一种简单的蜡基质递药系统,设计为缓慢释放5~8小时;然而,有报告称药物释放速度的变量不够合格。渗透压控制释放的口腔递药系统(OROS)封装的哌醋甲酯(Concerta)包含一个即释组分在外层,其余药物通过渗透泵在8小时内逐步释放。MAS XR(Adderall XR)片剂包含3种d-AMP微粒和1种l-AMP微粒,通过即释与缓释微粒提供长达12小时药效时间。经皮吸收MPH(Daytrana)于2006年获准用于6~12岁儿童。贴片敷置9小时后,药物持续作用时间将是12小时。其剂量灵活多变,可通过贴片的留置或去除而对药物作用时间进行调节。

2.3 治疗趋势

2.3.1 延长作用时间 当前对于ADHD治疗探索集中于评价持续作用的时间与确定哪一个递药系统更适合患者。表1列举了中效、长效与超长效(LA)的兴奋剂药物。药效最长的是SPD465,一种混合安非他命盐的3层微粒制剂,2007年5月得到FDA用于ADHD成人患者的批准文书。显然,当前ADHD治疗药物研发的趋势,是通过延长药物的作用时间,实现平缓而稳定的临床疗效。

表1 ADHD治疗药物部分剂型

中效(大约8小时)
缓释哌醋甲酯
长效哌醋甲酯
长效(10~12小时)
缓释右旋哌醋甲酯
混合安非他命盐缓释剂(MAS XR)
哌醋甲酯口腔渗透吸收剂
Lisdexamfetamine
超长效(16小时)
混合安非他命盐,3层微粒制剂

2.3.2 逐步增加兴奋剂剂量的策略 关于兴奋剂给药剂量,各种指南普遍赞同“从低剂量开始,缓慢递增”的策略。美国儿童与青少年精神病研究颁发了简明实用的指南^[9]。医生通常使用三种方法确定给药剂量:①处方后期待;②逐步增加剂量至行为改善;③快速递增剂量至出现副作用,然后减少至出现副作用之前的剂量。

对副作用的处理依据其严重程度。轻度的食欲下降与(或)失眠症通常是期待且可接受的;然而,如果这些副作用上升至中等程度,剂量应该降低。当出现严重副作用时,应停止给药或尝试应用另一不同的药物^[9]。

在逐步增加药物剂量的过程中,至关重要的是从多方面获取关于患儿行为变化的可靠信息,特别是来自学校中与患儿接触最多的老师的信息。然而,一项调查发现,当患儿在逐步增加剂量时,仅3%的老师被要求向临床医师报告他们的观察。

3 综合治疗

ADHD的综合治疗(MTA)研究显示,行为治疗与药物治疗相结合,可使ADHD患儿获得全面的改善^[10]。美国国家精神健康研究所(NIMH)的此项多中心研究,共纳入7~9.9岁的患儿579名,分为4组:①与药物外形一致的安慰剂;②强化的行为干预;③药物与行为干预相结合;④社区治疗(一般看护)^[11]。综合治疗与单纯药物治疗对于共患焦虑障碍的患儿,疗效的满意程度是等同的。然而,单纯行为治疗对于某些症状、特别是对于无行为障碍的亚组的疗效与药物治疗相当,在仅有ADHD或ADHD共患对立违抗性障碍或行为障碍的患儿中,需要药物治疗的帮助才能改善,行为治疗本身并无额外的获益^[12]。

参考文献

- [1] Tekins S, Cummings JL. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update[J]. J Psychosom Res, 2002,53:647-654.
- [2] Brown RT, Amler RW, Freeman WS, et al. Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: overview of the evidence[J]. Pediatrics, 2005,115:e749-757.

《东南国防医药》2008年4月第10卷第2期

- [3] Spencer TJ. ADHD treatment across the life cycle[J]. J Clin Psychiatry, 2004, 665(suppl 3): 22-26.
- [4] Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW, et al. The Texas Children's Medication Algorithm Project: revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention deficit/hyperactivity disorder[J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2006, 45: 642-657.
- [5] 汤亚南, 魏玲, 赵凤临. Meta分析阿托西汀治疗儿童注意力缺陷多动障碍的临床疗效[J]. 中国实用儿科杂志, 2007, 22(11): 864-869.
- [6] Biederman J, Amsten AF, Faraone SV, et al. New developments in the treatment of ADHD[J]. J Clin Psychiatry, 2006, 67: 148-159.
- [7] Swanson JM, Greenhill LL, Lopez FA, et al. Mofenil film-coated tablets in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study followed by abrupt discontinuation[J]. J Clin Psychiatry, 2006, 67: 137-147.
- [8] Hackett D. Venlafaxine XR. N the treatment of anxiety [J]. Acta Psychiarr Scand, 2000, 102: 20.
- [9] Greenhill L, Pliszka S, Dulcan MK, et al. Practice parameter for use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults[J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2002, 41(s2): 26-49.
- [10] Jensen PS, Hinshaw SP, Swanson JM, et al. Findings from the NIMH Multimodal Treatment Study of ADHD (MTA): implications and applications for primary care providers[J]. J Dev Behav Pediatr, 2001, 22: 60-73.
- [11] MTA Cooperative Group. The multimodal treatment study of children with ADHD: a 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. Arch Gen Psychiatry, 1999, 56: 1073-1086.
- [12] Jensen PS, Hinshaw SP, Swanson JM, et al. ADHD comorbidity findings from the MTA study: comparing comorbid subgroups[J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2001, 40(2): 147-158.

(收稿日期: 2008-03-20)

(本文编辑 潘雪飞)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊文后参考文献著录格式示例

1 期刊

著录格式: 主要责任者. 题名[文献类型标志]. 刊名, 年, 卷(期): 引文起页-止页.

- [1] 施毅. 肺炎的诊断与治疗研究进展[J]. 东南国防医药, 2007, 9(6): 401-404.
- [2] 刘永才, 张霞, 张松涛, 等. 军事训练致下肢疲劳性损伤123例分析[J]. 人民军医, 2007, 50(1): 4-5.
- [3] Kaneko M, Kato Y, Horiuchi H, et al. Molecular characterization of a human monoclonal antibody to B antigen in ABO blood type[J]. Immunol Lett, 2003, 86(1): 45-51.

2 专著

著录格式: 主要责任者. 题名[文献类型标志]. 其他责任者(例如翻译者). 版本项(1版不著录). 出版地: 出版者, 出版年: 引文起页-止页.

- [1] 杨宗城. 烧伤治疗学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 119-120.
- [2] 昂温G, 昂温PS. 外国出版史[M]. 陈生铮, 译. 北京: 中国书籍出版社, 1988: 98-102.
- [3] Smith GG. Gene and protein[M]. 4th ed. New York: McGraw Hill, 2001: 776.

3 专著中的析出文献

著录格式: 析出文献主要责任者. 析出文献题名[文献类型标志]//专著主要责任者. 专著题名. 版本项. 出版地: 出版者, 出版年: 析出文献的页码.

- [1] 陈英勇. 气胸[M]//戴自英. 实用内科学. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 924-926.
- [2] Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganism[M]//Sodeman WA Jr, Sodeman WA. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: Saunders, 1974: 745-772.

4 电子文献

著录格式: 主要责任者. 题名[文献类型标志/文献载体标志]. 出版地: 出版者, 出版年(更新或修改日期). [引用日期]. 获取或访问路径.

- [1] 江向东. 互联网环境下的信息处理与图书管理系统解决方案[J/OL]. 情报学报, 1999, 18(2): 4[2000-01-18]. <http://www.chinainfo.gov.cn/periodical/qkxb/qkxb99/qkxb/990203>.
- [2] TURCOTTE DL. Fractals and chaos in geology and geophysics[M/OL]. New York: Cambridge University Press, 1992[1998-09-23]. <http://www.seg.org/reviews/mccorm30.html>.