

注意缺陷多动障碍临床治疗

杨斌让

(深圳市儿童医院, 深圳 518026)

摘要: 注意缺陷多动障碍是一种常见于儿童期的慢性疾病。循证医学证明有效的治疗方法包括药物治疗和行为治疗,但治疗的长期效果并不理想。药物治疗存在潜在的风险。在治疗过程中应按照慢性病管理要求,严密观察、定期随访,以确保最大获益及最小副作用。

关键词: 注意缺陷多动障碍; 临床治疗; 儿童

中图分类号: R749.94 **文献标识码:** B **文章编号:** 1008-6579(2013)09-0899-03

注意缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)常见于儿童期,约 60%~85%的持续至青春期,50%的持续至成年期。因其广泛而持续的社会功能损害,对其治疗倍受关注。

目前大多数治疗方法缺乏循证医学证据的支持。神经反馈治疗、针灸及中草药治疗、饮食疗法(避免食用某些特定的食物如食糖、糖果、食物水杨酸、防腐剂、食品添加剂及人工食用色素、补充长链 ω -3 多不饱和脂肪酸)、运动疗法和感觉统合训练、顺势疗法、社交技能训练、注意力训练等方法由于缺乏严格的大样本随机对照研究而不能得出治疗有效性的结论。与上述治疗方法相比,药物及行为治疗得到大量证据支持。

国内批准用于治疗 ADHD 的药物包括中枢兴奋剂和非中枢兴奋剂两大类。前者为哌甲酯,包括速释剂型(商品名为利他林,为短效剂,1 次给药作用维持 4 h 左右)和渗透性缓释剂型(商品名为专注达,为长效剂,一次给药作用持续 12 h)。后者为盐酸托莫西汀(商品名为择思达,为长效剂,1 次给药作用可持续 24 h)。美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的中枢兴奋剂还有苯丙胺多种剂型及哌甲酯其它剂型,非兴奋剂有 α 2 肾上腺素能受体激动剂(可乐定缓释剂、胍法辛缓释剂),未被 FDA 批准但临床上使用的还有抗抑郁剂(安非他酮、丙咪嗪、去甲丙咪嗪、去甲替林、莫达非尼)、可乐定速释剂、胍法辛速释剂。

哌甲酯是多巴胺再摄取抑制剂,主要阻断多巴胺转运体,也可少许阻断去甲肾上腺素转运体,升高多巴胺和去甲肾上腺素浓度。它主要作用于伏隔核、包括纹状体在内的整个基底神经节、边缘系统、前额叶皮层,优先结合纹状体的多巴胺转运体,非常

少的结合前额叶皮层和小脑。多巴胺水平的升高并不与哌甲酯诱导的多巴胺转运体阻断呈正相关,其它因素如多巴胺释放速度或基线水平的多巴胺强度差异可能导致哌甲酯诱导的多巴胺水平升高存在个体间差异。纹状体的多巴胺转运体密度较高而去甲肾上腺素转运体较低,额叶皮层则相反。多巴胺对去甲肾上腺素转运体比对多巴胺转运体有更高的亲和力,使用兴奋剂后皮层的多巴胺水平升高被认为在很大程度上是由去甲肾上腺素转运体调节的。

哌甲酯能有效改善 ADHD 患者的核心症状和神经认知功能。随年龄增加、使用兴奋剂治疗的患者比例与右侧基底神经节体积正常化存在相关。兴奋剂治疗不仅增强区域性的特定的激活强度,而且使 ADHD 主要网络功能异常的功能连接正常化。在开始执行结构化的认知任务时,哌甲酯可提高对患者腹侧前扣带回、后扣带皮层的默认模式活动水平的抑制。哌甲酯通过与默认模式网络相关的环路内的活动正常化和提高默认模式网络与侧前额叶皮层的功能性交相互作用而改善 ADHD 相关症状。长期兴奋剂治疗可能会使 ADHD 儿童小脑蚓部的重要区域发育正常化。美国儿科学会(AAP)、美国儿童青少年精神协会(AACAP)等指南推荐兴奋剂作为一线药物并首选,尤其是在无共患病的情况下。

托莫西汀是选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂,通过高选择性阻断去甲肾上腺素转运体而发挥作用。可增加前额叶皮层、前扣带回、纹状体突触处细胞外的去甲肾上腺素水平,也可增加去甲肾上腺素转运体密度较大的其它脑区如大鼠枕叶皮层、下丘脑外侧、海马背侧、小脑的去甲肾上腺素水平。在动物研究中,由于共享的单胺类物质摄取抑制具有区域特异性,虽然托莫西汀不能改变诸如伏隔核、纹状体等富含多巴胺的脑区的多巴胺水平,但可选择性增加前额叶皮层多巴胺浓度,增加程度与去甲肾上腺素

【作者简介】 杨斌让(1971-),男,主任医师,主要从事儿童心理卫生与神经心理学专业。

腺素相似。

托莫西汀能有效改善 ADHD 的核心症状,可持续改善晨间和晚间行为及困难,可改善执行功能。托莫西汀对 ADHD 评定量表总分的效应值 6~7 岁组儿童为 0.77,8~12 岁组为 0.65;注意缺陷分量表前者为 0.71,后者为 0.59;多动/冲动分量表分别为 0.76 和 0.52。托莫西汀可增加 ADHD 成人背侧前额叶皮层、顶叶皮层和小脑的激活,提高健康志愿者的抑制控制能力和增强抑制时的右侧额下回的激活水平。哌甲酯与托莫西汀均能减少双侧运动皮层的活动,同时哌甲酯可减少与任务有关的右侧额下回、左侧前扣带回/辅助运动区、双侧后扣带回皮层激活而托莫西汀可增加其激活。

AACAP 等指南推荐托莫西汀为一线用药。多个治疗指南建议不仅在患者对兴奋剂无效时托莫西汀可优先选择,而且在患者存在焦虑、抽动、对立违抗性障碍 (oppositional defiant disorder, ODD)、神经质性的装相行为 (咬嘴唇、扯皮肤、抠指甲、捻/拔头发等)、遗尿症、存在药物滥用易感性、失眠、需要更长时间或 24 h 控制症状时可优先选择。

在一项双盲、随机、安慰剂对照的大样本研究中,研究者对 6~16 岁儿童青少年 ADHD 患者随机分组进行托莫西汀或渗透释放哌甲酯治疗 6 周。此后,使用哌甲酯治疗者改为托莫西汀治疗。结果显示托莫西汀、哌甲酯治疗者反应率分别为 45% 和 56%,明显高于安慰剂组 (24%)。托莫西汀的治疗效应值为 0.6,哌甲酯为 0.8;对于以前使用过兴奋剂者,托莫西汀的效应值为 0.5,哌甲酯为 0.8;而对于以前未使用过兴奋剂治疗者,托莫西汀和哌甲酯的效应值分别为 0.9 和 1.0。对哌甲酯无反应的患者中,有 43% 的患者对托莫西汀治疗反应。对托莫西汀无反应的患者中,42% 的对哌甲酯有反应。以前未使用过兴奋剂治疗的患者对托莫西汀、哌甲酯反应率分别为 57% 和 64%,需要治疗的患者数 (指得到 1 例有效结果需要治疗的病例数) 分别为 4 和 3。有 34% 的患者仅对其中一种药物有反应,44% 的对这两种药物均有反应,22% 的患者对这两种药物均无反应。另一项研究报告托莫西汀效应值 0.62,速释和缓释哌甲酯分别为 0.91 和 0.95。

MTA 研究发现联合与药物治疗组对改善大部分 ADHD 症状比行为与社区治疗组更有效;联合与药物治疗组无明显差别。在对立/攻击症状、内化症状、教师评定社交技巧、亲子关系和阅读成绩上联合治疗组优于行为治疗及社区治疗组;如果行为治疗作为首选,那么联合药物优势大于单独行为治疗。

如果严格的药物治疗为首选,结果显示许多患者无需行为治疗。

在研究结束后继续自然追踪 10 个月,发现这 4 组的症状严重度较基线水平仍明显为低,但较研究结束时 (14 个月) 有所增加。对这 4 个组按照 24 个月时实际治疗情况重新分组,发现停止药物治疗组效果衰减最大,持续药物治疗或一直未药物治疗组轻度衰减,开始药物治疗组有改善。自然追踪至 36 个月,相对于基线水平各治疗组仍普遍保持治疗效果,但组间差异消失,大约只有 1/3 的患者显示出药物治疗的益处。按不同的 ADHD 症状轨迹可将研究对象分为三个亚组:第 1 组 (占 34%) 表现为症状随时间逐渐改善,在 36 个月显示出渐增、明显的药物治疗获益;第 2 组 (52%) 在治疗开始就表现为较大的症状改善,并随时间持续;第 3 组 (14%) 表现为在治疗开始有积极反应之后回到治疗前水平。第 2 组患者开始治疗时就存在社会人口学和行为学优势,并且开始治疗时不成比例地被更多地分配至药物或联合治疗组。

自然追踪至 6、8 年时,开始随机分组的 4 组间无显著性差异,但较基线水平仍有改善。但与健康对照组相比,在行为评分、学业、总体功能较差。这说明当治疗严格时效果明显,当治疗密度松散时效果减弱;具有行为、社会人口学优势、对任一治疗有最好反应的患者有最好的长期预后。

一般药物副作用轻微而短暂,常常可被接受。

一般儿科人群中猝死率为 0.8~8.5/10 万病人年。使用哌甲酯、托莫西汀儿童猝死率为 0.2~0.5/10 万病人年。目前尚无证据表明药物会引起严重的心血管效应或猝死。

兴奋剂和托莫西汀可引起血压升高,平均升高幅度收缩压为 1~4 mmHg,舒张压为 1~2 mmHg。兴奋剂和非兴奋剂可引起小的心率增加,平均 1~2 次/min。长期即使是小的血压升高与成年脑血管疾病的发生率增加有关,其它后果包括终末器官损伤。根据药物治疗引起心脏风险的可能机制,在 ADHD 治疗中任何持续的心率增加通常很小,不可能是加剧潜在的心脏病理学变化的危险因素,但少许更大的持续增加从理论上讲是有可能的。

QT 间期延长是室性心律失常和猝死的危险因素。由药物所导致的 QT 间期延长不显著。目前在使用兴奋剂时,尚无指征要求监测 QT 间期的改变。QT 间期延长在哌甲酯、托莫西汀的使用中被报道过。

由于目前的证据并非来自专门研究药物心血管

效应的,因此很难得出严格的结论。对于使用药物治疗的 ADHD 患者,推荐在治疗过程中监测脉搏和血压,通常 3 或 6 个月 1 次。一般不用于有心脏病史或症状的儿童和青少年,包括严重结构性心脏异常、心肌病和严重的心律失常、心悸史、晕厥、无法以肥胖解释的运动耐受不能病史,或有明显猝死的家族史。法洛氏四联征术后、冠状动脉异常、主动脉下狭窄是已知的使用兴奋剂治疗时需要特别考虑的的心脏问题。胸痛、心律不齐、高血压或晕厥可能是肥厚性心肌病的征兆,这些与儿童和青少年的突然意外死亡相关。准备使用药物治疗的儿童应该进行详细的病史询问(包括早期猝死的家族史)及体格检查,在治疗前及治疗中心电图并非必需。

自杀相关事件很少与 ADHD 药物治疗相关。2005 年 9 月,美国 FDA 在托莫西汀的产品标签上增加了黑框警告。自杀观念在使用托莫西汀和安慰剂的儿童青少年中分别为 5/1 357 和 0/851。少有证据表明在使用药物治疗的 ADHD 儿童中所观察到自杀相关事件发生率高于一般人群的预计值。

托莫西汀所引起的肝损害可能与特异性体质代谢或药物诱导的自身免疫性肝炎有关。由于肝损害发生的罕见性,不推荐常规监测肝功能,但治疗中应密切关注有肝脏问题的证据(搔痒、右上腹疼痛,深色尿、皮肤或眼睛发黄或不能解释的流感样症状)。

使用兴奋剂通常会导致体重和身高增长减慢。在治疗的前 1~3 年,身高大约平均减少 1 cm/年。体重减轻更明显,治疗 3 年期间较预期体重大约减少 3 kg。兴奋剂对生长的最初影响随时间而变弱。在开始治疗的前 2 年,托莫西汀的影响较小,治疗长达 5 年者除对超重者外无长期影响。对年龄小者的影响大于年龄大者。

药物假期是指结构性地中断药物治疗。药物假期有以下作用:1)用于药物敏感性的恢复;2)监测药物治疗是否依然有效或治疗效果与副作用比较是否仍然利于继续治疗;3)用于控制急性副作用,减少慢性影响。实际证据显示利用药物假期控制副作用的效果是有限的。改善患者的社会功能需要全天候控制 ADHD 的核心症状,不必要地中断治疗,可能会使 ADHD 症状出现波动。如果无明显的副作用,不建议使用药物假期。

关于疗程目前无统一规定。AACAP 建议,应定期评估以确定是否有必要持续治疗或症状是否缓解。只要症状存在且有损害时,治疗就应该持续。一般在症状持续缓解一年的情况下,在压力小如假期时可尝试撤药,但应布置有认知要求的任务,以确

定达到缓解。

兴奋剂所产生的欣快感与血浆及脑内的兴奋剂水平的急速升高有关。欣快感可以通过调整药物释放的速度来减弱。相对于速释剂,缓释兴奋剂的活性成分是逐渐释放的,其峰值血浆浓度更小,主观欣快感的产生也较少,从而与使其滥用率减少。

如果服用过量的兴奋剂,药物起效后可能表现出以下症状:感到过于“敏锐”或“兴奋”、过分易激惹、非常疲惫、悲伤、情绪“迟钝”、丧失了常有的“激情”。如果这些症状出现在服药后并持续数小时,又在估计药物耗尽时缓解,那么最可能的原因是药物过量。如果这些反应发生在估计药物耗尽以后,则可能是症状“反弹”。

联合行为治疗可减少药物治疗的使用剂量,对于非 ADHD 症状及社会功能提高有所帮助。有循证医学证据支持的行为治疗方法见表 1。

表 1 有循证医学证据的行为治疗方法

方法	描述	主要结果	中位效应值
行为学父母培训 (BPT)	教授父母行为矫正原理以在家中实施	改善对父母命令的服从性;提升父母对行为原理的理解;提高父母对治疗的满意度	0.55
教室行为管理	教授教师行为矫正原理以在教室实施	提高对指令的注意力;改善对教室规则遵从性;减少破坏行为;提高学习效率。	0.61
行为同伴干预 (BPI)	以同伴互动/关系为核心;通常为每周小组式干预,包括基于临床的社交技巧培训;可单独进行,也可联合行为学父母培训和/或药物治疗	办公室干预的效果甚微;社交有效性存疑;有些 BPT 研究联合基于临床的 BPT 可改善父母评定的 ADHD 症状;未发现社交功能和父母评价的社交行为有改善	

ADHD 的治疗仍面临很大挑战:1)效果欠佳:治疗后功能改善很少,大部分患者仍残留缺陷。2)治疗个体化问题:目前尚无法确定哪些患者对哪类药物反应较好。由于 ADHD 本身特点、共患病、药物遗传学基础不同、家庭环境、年龄、性别、社会支持系统、治疗要求、动机及每个患者的剂量-反应曲线的个体性差异,因此应做到个体化治疗。3)治疗依从性差:依从性受治疗卫生系统/卫生保健团队因素、疾病相关因素、病人相关因素、治疗相关因素、社会经济状态因素影响。国外研究临床样本的依从率 1 年后约为 50%~80%,5 年后 36%~46%。国内依从性则更差。

结合多个治疗指南,针对 ADHD 的临床治疗提出以下建议:1)制定个体化的治疗计划,确定治疗目标。应考虑到 ADHD 为慢性疾病、有效治疗的最新证据和家庭偏好和担心。包括对父母和儿童关于 ADHD 的心理教育和不同治疗选择、社区支持和合适的学校资源以控制核心症状及获得功能的最大化

为目标,改善与父母、老师、同伴的关系,减少破坏性行为或与环境不相适应的行为,改善学业表现,提高自尊心,在自理、完成分配的任务等方面更加独立。2)对于学龄前儿童,应首选行为治疗(包括 ADHD 知识宣教,学习更小心地对不当行为和服从行为进行关注,建立家庭代币制,有效地使用隔离法,管理公共场合的不服从行为,使用学校行为日报卡,预期未来的不当行为)。对于年龄超过 6 岁的儿童,症状较轻、功能损害较少者选择行为治疗,症状较重、功

能损害较大或有共患病者首选药物治疗,同时联合行为治疗。3)治疗方案未达预期目标时,应评价诊断正确性、所用治疗方法恰当性、治疗方案依从性、是否有共患病等。4)定期随访,监测效果及不良反应。每年至少 2 次测量身高和体重。每 3 或 6 月监测血压和脉搏 1 次。

收稿日期:2013-04-28

本刊网址:www.cjchc.net