

托莫西汀治疗注意缺陷多动障碍的疗效和药物经济学研究进展

杨红双*, 马爱霞[#](中国药科大学国际医药商学院, 南京 211198)

中图分类号 R971 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)26-3740-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.26.46

摘要 目的:关注托莫西汀治疗注意缺陷多动障碍(ADHD)的临床疗效及药物经济学评价的研究进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,介绍 ADHD 的治疗方案,对托莫西汀治疗 ADHD 的临床疗效和药物经济学研究进展进行归纳和总结。结果:多项多中心、双盲随机临床试验显示托莫西汀疗效较好,且具有良好的耐受性和安全性。较少的药物经济学研究显示托莫西汀治疗 ADHD 更经济。结论:托莫西汀的临床疗效和经济性在总体上具有优势,但还需进一步研究。

关键词 托莫西汀;注意缺陷多动障碍;临床疗效;药物经济学

注意缺陷多动障碍(Attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)又称儿童多动综合征(Hyperkinetic syndrome of childhood),主要表现为与年龄和发育水平不相称的注意力易分散、注意广度缩小、不分场合的过度活动和冲动,并伴有认知障碍和学习困难,智力正常或接近正常。ADHD 是一种根据行为来界定的神经心理疾病,其核心症状为注意力不集中、多动、冲动。童连等^[1]的研究显示,我国 ADHD 总发病率为 5.7%,高于全球发病率(5.3%),其中男童发病率为 6.4%~8.8%,女童发病率为 2.7%~4.4%。ADHD 是儿童期最常见的一种心理行为障碍,已经引起了全社会的关注。ADHD 患儿消耗医疗资源,其年消耗医疗费用是非 ADHD 患儿的 2.5 倍。其非正常行为常引发不良后果,尤其是重症或有共病患儿,如不能得到及时有效的诊断和治疗,病情逐渐加重,不仅影响学习和生活,而且给家庭、学校和社会造成伤害和负担。

1 ADHD 的治疗方案

ADHD 的主要治疗方案包括药物治疗、行为治疗和综合治疗。药物治疗是最经济、方便、有效的治疗方法,其治疗药物包括中枢兴奋药、选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂等。中枢兴奋药是通过阻滞突触前神经元对去甲肾上腺素和多巴胺的再摄取,增加单胺物质释放至神经元突触间隙发挥药效。选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂代表药物为托莫西汀,是选择性突触前膜去甲肾上腺素转运体的强效抑制剂,能增强去甲肾上腺素的翻转效应,从而有效治疗 ADHD。我国 2007 版《儿童注意缺陷多动障碍防治指南》推荐的一线治疗药物包括哌甲酯、托莫西汀,二线治疗药物包括三环类抗抑郁药物、杂环类抗抑郁药物、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂和中枢去甲肾上腺素调节药物等^[2]。

在药物治疗中,中枢兴奋药哌甲酯是传统的最有效的药物,临床应用最多的是速释哌甲酯(IR-MPH)和缓释哌甲酯(XR-MPH),二者疗效相当,均可在短期内改善 ADHD 的核心症状,但因其部分患者消化道不良反应明显,大剂量服用后出现呆滞、意志力减退等不良反应使其依从性降低。IR-MPH 每日 3 次与 XR-MPH 每日 1 次给药均只能维持每日 12 h 的疗效。中枢兴奋药有潜在的滥用与成瘾风险,从而促使非中枢兴奋药的研究成为热点。托莫西汀是第 1 个被美国食品与药

物管理局(FDA)批准用于治疗 ADHD 的非兴奋药,在临床试验中未发现该药会引起其他兴奋药或欣快感药物的常见典型反应。托莫西汀于 2004 年完成了在我国的上市前临床研究,证实其与哌甲酯疗效相当,且不良反应不明显,其每日 1 次给药可维持 24 h 的疗效。

2 托莫西汀临床治疗 ADHD

2.1 与安慰剂对照的疗效和安全性比较

2001 年,Michelson D 等^[3]率先对盐酸托莫西汀进行了研究,以盐酸托莫西汀胶囊和安慰剂进行对照试验,入组 8~18 岁 ADHD 患儿 297 例,试验期为 8 周,服用本品 0.5 mg/(kg·d)、1.2 mg/(kg·d)或 1.8 mg/(kg·d),bid。结果发现,对于基线症状严重程度为中度-重度的患儿,托莫西汀 1.2 mg/(kg·d)或 1.8 mg/(kg·d)在改善 ADHD 症状上显著优于安慰剂,两剂量组间差异无统计学意义($P>0.05$)。托莫西汀 0.5 mg/(kg·d)的有效性介于安慰剂组和两高剂量组之间。与安慰剂组相比,托莫西汀组可以显著改善患儿的社会和家庭功能。所有入组患儿不良反应停药率 $<5\%$ 。结果显示,托莫西汀用于治疗 ADHD 安全性和耐受性较好。2002 年,Michelson D 等^[4]对托莫西汀与安慰剂对比治疗 ADHD 的有效性进行了研究,入组年龄 6~16 岁 ADHD 患儿 171 例,试验期为 6 周,托莫西汀每日 1 次给药并逐渐增加剂量至 1.5 mg/(kg·d),通过计算注意缺陷/多动障碍量表(Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale, ADHD-RS)总分得出,与安慰剂相比,托莫西汀能有效改善 ADHD 症状。所有入组患儿不良反应停药率 $<3\%$ 。结果证明,托莫西汀每日 1 次给药治疗 ADHD 患儿有效。其他托莫西汀与安慰剂对比的随机双盲对照试验^[5-7]均证明,托莫西汀治疗 ADHD 患儿急性期有效。Schwartz S 等^[8]为综合评估托莫西汀在 ADHD 患儿中的有效性和安全性进行了系统评价,共纳入 25 项研究、3 928 例患儿。结果表明,短期应用托莫西汀治疗可以显著改善 ADHD 患儿核心症状和结局指标。

Buitelaar JK 等^[9]进行了一项托莫西汀与安慰剂对比观察的临床试验,对 6~15 岁患儿进行 3 个月的托莫西汀治疗,然后再进行 9 个月的双盲、安慰剂对照维持治疗,完成 1 年托莫西汀治疗的患儿随机分配为继续接受托莫西汀治疗(81 例)和接受安慰剂治疗(82 例),治疗时间为 6 个月。6 个月双盲期间的复发被定义为严重程度临床整体印象(Clinical Global Impressions of Severity, CGI-S)评分较头 3 个月托莫西汀治疗结束时增加至少 2 分,且 ADHD-RS 总分恢复至参与研究时评分的 90%或以上。结果显示,接受持续托莫西汀治疗的患儿比

* 硕士研究生。研究方向:药物经济学在药品政策中的应用。电话:025-86185757。E-mail: yanghs_cpu@163.com

[#] 通信作者:教授,博士生导师。研究方向:药物经济学与医药产业政策。电话:025-86185757。E-mail: ma86128@sina.com

接受安慰剂治疗的患者出现更长的复发时间,差异有统计学意义($P=0.008$)。

2.2 与哌甲酯对照的疗效和安全性比较

徐通等^[10]采用双盲对照方法对46例ADHD患儿进行托莫西汀与哌甲酯疗效和安全性的比较,托莫西汀组和哌甲酯组的治疗有效率分别为91.3%、100%,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组各量表评分均低于治疗前,均无严重不良反应,有较轻微不良反应,如食欲下降、嗜睡、发热、腹痛、咳嗽等。与哌甲酯相比,托莫西汀组嗜睡较多。吴晓萍等^[11]对托莫西汀与哌甲酯治疗ADHD患儿的疗效和安全性进行评价,得出两者治疗ADHD的有效率相近,安全性均较好。Hazell PL等^[12]对哌甲酯和托莫西汀试验结果进行了系统评价,共纳入7项研究、1368例患儿,试验周期均为6周,均采用ADHD患儿家长评定量表(第4版)进行评定。结果显示,治疗6周后,两者在改善ADHD核心症状方面疗效相当。Hanwella R等^[13]对哌甲酯和托莫西汀的试验结果进行系统评价,共纳入9项研究、2762例患儿。结果显示,托莫西汀和哌甲酯的有效性和耐受性差异无统计学意义($P>0.05$);但哌甲酯分为XR-MPH和IR-MPH,进行亚组分析结果显示,XR-MPH的有效性优于托莫西汀,托莫西汀的有效性优于IR-MPH。

2.3 治疗ADHD合并其他病症

ADHD共病较多,特别是破坏性行为障碍(Disruptive behaviour disorders, DBDs),约50%ADHD患儿伴对立违抗障碍(Oppositional defiant disorder, ODD)/品行障碍(Conduct disorder, CD)。Dittmann RW等^[14]进行了一项托莫西汀与安慰剂对比治疗ADHD并发ODD/CD的研究,试验期为9周,主要测量指标为注意缺陷多动障碍筛查量表(Swanson Nolan and Pelham Version IV, SNAP-IV)和ODD子量表重复测量指标分析。结果显示,托莫西汀组的量表测量结果比安慰剂组显著减少,差异有统计学意义($P<0.001$),且耐受性良好。

ADHD常伴有抽动秽语综合征(Tourette syndrome, TS)或慢性运动性抽动障碍,约50%的TS患儿合并有ADHD。哌甲酯对合并有TS的ADHD患儿会加重抽动症状,盐酸托莫西汀是非中枢性兴奋药,不会加重TS患儿抽动症状。Allen AJ等^[15]开展了一项评价托莫西汀在合并TS或慢性运动性抽动的患儿中的安全性和疗效的随机、双盲研究,入组患儿7~18岁,均符合《精神障碍诊断和分类手册》(第4版)(DSM-IV)中关于ADHD合并TS或慢性运动性抽动障碍的诊断标准,并随机分组:托莫西汀组($n=76$)、安慰剂组($n=72$),用药剂量为0.5 mg/(kg·d)~1.5 mg/(kg·d)。研究中,所用的量表评测结果均未发现抽动加重情况,与安慰剂组相比,托莫西汀组的抽动程度明显改善。另外,Spencer TJ等^[16]也做了同样的研究,结果显示,托莫西汀对于ADHD共患抽动障碍的患儿的有效性和耐受性良好。

3 国内外药物经济学评价研究

目前,我国没有开展托莫西汀或其相关治疗ADHD方案的药物经济学研究,国外的相关研究也较少。Cottrell S等^[17]应用马尔科夫模型对托莫西汀与哌甲酯进行了成本-效果分析。结果显示,托莫西汀与哌甲酯相比,托莫西汀的总有效人数相对较少,但其疗效更稳固,疗效维持时间更长,且不良反应更少,是更加经济有效的药物。Hong J等^[18]应用马尔科夫模型对

托莫西汀与哌甲酯进行了成本-效果分析,该研究将ADHD患儿按有无兴奋药禁忌和治疗史分成了3组。结果显示,对于没有兴奋药禁忌且未接受过药物治疗的患者,托莫西汀与哌甲酯相比,成本更高,效果更好,不良反应更少;托莫西汀与IR-MPH的增量成本-效果比为34308欧元/质量调整生命年(QALY),托莫西汀与XR-MPH的增量成本-效果比为24310欧元/QALY。曾采用兴奋药治疗失败和兴奋药禁忌的患儿,托莫西汀与未干预的患儿的增量成本-效果比分别为23820欧元/QALY和23323欧元/QALY。证明托莫西汀是经济有效的药物。Erder MH等^[19]针对兴奋药不耐受或没有最佳响应的患儿,应用Markov模型对胍法辛缓释片与托莫西汀进行了成本-效果分析。结果显示,胍法辛与托莫西汀相比,成本更高,效果更好,增量成本-效果比为10673欧元/QALY。

4 结语

目前,治疗ADHD的首选药物为托莫西汀、哌甲酯,疗效均较好。临床选择用药时,应综合考虑患者并发症、药品常见不良反应和患者的治疗史。ADHD的诸多并发症不适合选用兴奋药进行治疗,当ADHD患者合并抽动、焦虑、抑郁症状时,建议使用托莫西汀进行治疗。对于无兴奋药禁忌的患者来说,哌甲酯、托莫西汀的临床疗效和安全性均较好,需综合考虑。

综上所述,托莫西汀、哌甲酯的作用机制、不良反应和疗效等方面各有利弊。国外学者对托莫西汀和哌甲酯进行药物经济学评价,但各国卫生体制、医疗保障制度的差异,从经济学角度较难比较。学者们有必要基于我国研究现状进行更多的多中心、随机、对照临床研究及药物经济学评价研究,为临床选择安全、有效和经济的治疗方案提供合理依据,为各地卫生决策部门及医保部门作出决策提供经济学依据,减轻患儿家庭的经济负担,合理利用现有医药卫生资源。

参考文献

- [1] 童连,史慧静,臧嘉捷.中国儿童ADHD流行状况Meta分析[J].中国公共卫生,2013,29(9):1279.
- [2] 郑毅.儿童注意缺陷多动障碍防治指南[M].1版.北京:北京大学医学出版社,2007:98-99.
- [3] Michelson D, Faries D, Wernicke J, et al. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study[J]. *Pediatrics*, 2001, 108(5): e83.
- [4] Michelson D, Allen AJ, Busner J, et al. Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study[J]. *Am J Psychiatry*, 2002, 159(11): 1896.
- [5] Spencer T, Heiligenstein JH, Biederman J, et al. Results from 2 proof-of-concept, placebo-controlled studies of atomoxetine in children with attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *J Clin Psychiatry*, 2002, 63(12): 1140.
- [6] Kelsey D, Sumner CR, Casat CD, et al. Once-daily atomoxetine treatment for children with attention-deficit/hyperactivity disorder, including an assessment of evening and morning behavior: a double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Pediatrics*, 2004, 114(1): e1.
- [7] Weiss M, Tannock R, Kratochvil C, et al. A randomized,

米诺环素治疗牙周炎的研究进展

翟利云^{1*}, 魏 珍¹, 庞宇轩², 王金蕊^{1#} (1. 吉林大学口腔医院牙体牙髓病科, 长春 130021; 2. 吉林大学口腔医院修复科, 长春 130021)

中图分类号 R978.14 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)26-3742-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.26.47

摘要 目的: 为临床合理使用米诺环素治疗牙周炎提供参考。方法: 查阅近年来国内外相关文献, 对米诺环素治疗牙周炎的研究进展进行归纳和总结。结果与结论: 米诺环素可使牙周袋内保持较长时间的有效药物浓度, 有效抑制牙周炎的主要致病菌和胶原酶, 促进牙周组织再生。米诺环素的全身和局部给药都取得了良好的临床效果, 局部给药可避免全身给药的不良反应, 有替代全身给药的趋势。

关键词 米诺环素; 牙周炎; 抑菌作用; 不良反应

牙周炎是口腔科常见的一种慢性感染性疾病, 牙菌斑是牙周炎的主要致病因素, 清除牙菌斑、防止或减缓菌斑的再聚集是治疗并防止牙周炎复发的主要途径^[1]。机械方法清除龈下牙菌斑、破坏菌斑生物膜是阻断牙周炎发展最有效的方法, 但对牙周组织破坏严重, 牙周袋较深以及伴有糖尿病等全身性疾病的患者须使用抗菌药物作为洁治术和刮治术的辅助

治疗。米诺环素, 又名二甲胺四环素, 是一种广谱抗菌的四环素类抗生素, 具备广谱抗菌作用以及抗炎、抑制胶原酶活性、促进牙周组织再生等药理学特性。本文拟对米诺环素治疗牙周炎的作用机制、临床应用及不良反应进行归纳和总结。

1 作用机制

1.1 药理学

- placebo-controlled study of once-daily atomoxetine in the school setting in children with ADHD[J]. *J Am Acad Adolesc Psychiatry*, 2005, 44(7):647.
- [8] Schwartz S, Correll CU. Efficacy and safety of atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a comprehensive meta-analysis and meta regression[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2014, 53(2):174.
- [9] Buitelaar JK, Michelson D, Danckaerts M, et al. A randomized, double-blind study of continuation treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder after 1 year[J]. *Biol Psychiatry*, 2007, 61(5):694.
- [10] 徐通, 周翊, 魏宏伟, 等. 托莫西汀和哌甲酯治疗儿童注意缺陷多动障碍的疗效和安全性比较[J]. *中国实用儿科杂志*, 2008, 23(7):499.
- [11] 吴晓萍, 黄云倩. 托莫西汀与哌甲酯治疗注意缺陷多动障碍患儿的疗效和安全性比较[J]. *儿科药学杂志*, 2012, 18(6):21.
- [12] Hazell PL, Kohn MR, Dickson R, et al. Core ADHD symptom improvement with atomoxetine versus methylphenidate: a direct comparison meta-analysis[J]. *J Atten Disord*, 2011, 15(8):674.
- [13] Hanwella R, Senanayake M, de Silva V. Comparative efficacy and acceptability of methylphenidate and atomoxetine in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis[J]. *BMC Psychiatry*, 2011(10):176.
- [14] Dittmann RW, Schacht A, Helsberg K, et al. Atomoxetine versus placebo in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder: a double-blind, randomized, multi-center trial in Germany[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2011, 21(2):97.
- [15] Allen AJ, Kurlan RM, Gilbert DL, et al. Atomoxetine treatment in children and adolescents with ADHD and comorbid tic disorders[J]. *Neurology*, 2005, 65(12):1941.
- [16] Spencer TJ, Sallee FR, Gilbert DL, et al. Atomoxetine treatment of ADHD in children with comorbid tourette syndrome[J]. *J Atten Disord*, 2008, 11(4):470.
- [17] Cottrell S, Tilden D, Robinson P, et al. A modeled economic evaluation comparing atomoxetine with stimulant therapy in the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder in the United Kingdom[J]. *Value Health*, 2008, 11(3):376.
- [18] Hong J, Dilla T, Arellano J. A modelled economic evaluation comparing atomoxetine with methylphenidate in the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder in Spain[J]. *BMC Psychiatry*, 2009, doi:10.1186/1471-244X-9-15.
- [19] Erder MH, Xie J, Signorovitch JE, et al. Cost effectiveness of guanfacine extended-release versus atomoxetine for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: application of a matching-adjusted indirect comparison[J]. *Appl Health Econ Health Policy*, 2012, 10(6):381.

* 硕士研究生。研究方向: 牙体牙髓病学。电话: 0431-88796017。E-mail: zhailiyun0603@163.com

通信作者: 副教授, 硕士。研究方向: 牙体牙髓病学。电话: 0431-88796017。E-mail: 891945048@qq.com

(收稿日期: 2014-10-20 修回日期: 2014-12-26)

(编辑: 陶婷婷)