

可乐定透皮贴治疗儿童抽动障碍的有效性与安全性的Meta分析^Δ

宋好鑫^{1,2,3,4*}, 黄宗瑶^{1,2,3,4}, 杨春松^{2,3,4}, 俞丹⁵, 张伶俐^{2,3,4#}, 蒋学华^{1#}(1.四川大学华西药学院, 成都 610041; 2.四川大学华西第二医院药学部, 成都 610041; 3.四川大学华西第二医院循证药学中心, 成都 610041; 4.出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 成都 610041; 5.四川大学华西第二医院儿科, 成都 610041)

中图分类号 R985 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)01-0125-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.01.26

摘要 目的:系统评价可乐定透皮贴治疗儿童抽动障碍的有效性与安全性,为临床治疗提供循证依据。方法:计算机检索各数据库自建库起至2018年7月Medline、Embase、Cochrane图书馆、中国知网、维普网、中国生物医学文献数据库、万方数据上发表的可乐定透皮贴(试验组)对比其他治疗(对照组,包括安慰剂组、硫必利组、氟哌啶醇组)治疗儿童抽动障碍的随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的文献进行资料提取,并采用Cochrane系统评价手册5.1.0进行质量评价后,采用Rev Man 5.3统计软件对耶鲁综合抽动严重程度量表(YGTSS)减分率(量)、不良事件发生率、有效率等指标进行Meta分析,无法进行Meta分析组别的指标仅进行描述性分析。结果:共纳入8项RCT,合计1 320例患儿。其中2项研究对照组为安慰剂、2项为硫必利、3项为氟哌啶醇、1项同时研究硫必利和氟哌啶醇。Meta分析结果显示,在YGTSS减分率方面,试验组显著高于氟哌啶醇组[MD=21.94, 95%CI(21.03, 22.86), $P<0.001$],但与硫必利组比较差异无统计学意义[MD=10.66, 95%CI(-15.68, 37.00), $P=0.43$];在不良事件(试验组患儿不良事件主要包括皮肤瘙痒、发红、口干、头晕、血压下降、心电图异常)发生率方面,试验组显著低于硫必利组[OR=0.42, 95%CI(0.22, 0.82), $P=0.01$]、氟哌啶醇组[OR=0.17, 95%CI(0.09, 0.32), $P<0.001$],但与安慰剂组比较差异无统计学意义[OR=0.61, 95%CI(0.29, 1.29), $P=0.20$];在有效率方面,试验组与硫必利组[OR=1.29, 95%CI(0.38, 4.39), $P=0.69$]、氟哌啶醇组[OR=1.63, 95%CI(0.89, 2.96), $P=0.11$]比较,差异均无统计学意义。描述性分析结果显示,试验组YGTSS减分率(量)显著高于安慰剂组($P<0.05$),有效率显著高于安慰剂组($P<0.01$)。结论:可乐定透皮贴治疗儿童抽动障碍的YGTSS减分率(量)优于安慰剂、氟哌啶醇,与硫必利相当;有效率优于安慰剂,与硫必利、氟哌啶醇相当;安全性优于硫必利、氟哌啶醇,与安慰剂相当。

关键词 可乐定;透皮贴;儿童;抽动障碍;Meta分析

Efficacy and Safety of Clonidine Transdermal Patch for Child Tic Disorders: A Meta-analysis

SONG Haoxin^{1,2,3,4}, HUANG Zongyao^{1,2,3,4}, YANG Chunsong^{2,3,4}, YU Dan⁵, ZHANG Lingli^{2,3,4}, JIANG Xuehua¹[1. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2.Dept. of Pharmacy, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3.Evidence-based Pharmacy Center, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 4.Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children (Sichuan University), Ministry of Education, Chengdu 610041, China; 5.Dept. of Pediatrics, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China]

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the efficacy and safety of Clonidine transdermal patch for child tic disorders in children, and to provide evidence-based reference for clinical treatment. **METHODS:** Retrieved from Medline, Embase, Cochrane library, CNKI, VIP, CBM and Wanfang database, randomized controlled trials (RCTs) about Clonidine transdermal patch (trial group) versus other therapies (control group, including placebo group, thiopride group, haloperidol group) for child tic disorders were collected from database establishment to July 2018. The literatures met inclusion criteria were summarized. After quality evaluation with Cochrane system evaluation manual 5.1.0, Meta-analysis of reduction rate (amount) of YGTSS, the

incidence of ADR and response rate was performed by using Rev Man 5.3 statistical software. Descriptive analysis was performed on indicators of groups that were unable to perform Meta-analysis. **RESULTS:** A total of 8 RCTs involving 1 320 patients were included. Among them, 2 RCTs involved placebo in control group; 2 RCTs involved thiopride, 3 RCTs involved haloperidol, and 1 RCT involved thiopride and haloperidol. Results of Meta-analysis showed that reduction rate of YGTSS in trial group were significantly higher than haloperidol group [MD=21.94, 95%CI(21.03, 22.86), $P<$

^Δ 基金项目:国家卫生和计划生育委员会药政司政府购买服务项目(No.药政[2017]3号)

* 硕士研究生。研究方向:循证药学研究与实践。E-mail: shx1168@qq.com

#a 通信作者:主任药师,博士生导师,博士。研究方向:循证药物决策与管理、循证临床药学研究与实践。电话:028-85503205。E-mail: zhanglingli@scu.edu.cn

#b 通信作者:教授,博士生导师。研究方向:药动学与药物制剂生物等效性评价、药物新制剂的设计与评价、临床药学教育。电话:028-85500324。E-mail: jxh1013@163.com

0.001], but there was no statistical significance compared with thiopride group [MD=10.66, 95% CI(-15.68, 37.00), $P=0.43$]. The incidence of adverse events (mainly including skin itching, redness, dry mouth, dizziness, decreased blood pressure, abnormal electrocardiogram) in trial group were significantly lower than thiopride group [OR=0.42, 95% CI(0.22, 0.82), $P=0.01$] and haloperidol group [OR=0.17, 95% CI(0.09, 0.32), $P<0.001$], but there was no statistical significance compared with placebo group [OR=0.61, 95% CI(0.29, 1.29), $P=0.20$]. There was no statistical significance in response rate of trial group compared with thiopride group [OR=1.29, 95% CI(0.38, 4.39), $P=0.69$] and haloperidol group [OR=1.63, 95% CI(0.89, 2.96), $P=0.11$]. The results of descriptive analysis showed that reduction rate (amount) of YGTSS in trial group was significantly higher than that of placebo group ($P<0.05$), and response rate of trial group was significantly higher than that of placebo group ($P<0.01$). CONCLUSIONS: For child tic disorders in children, Clonidine tansdermal patch is better than placebo and haloperidol in reduction rate (amount) of YGTSS, and is similar to thiopride. Response rate of Clonidine tansdermal patch is better than that of placebo, and is similar to those of thiopride and haloperidol. The safety of Clonidine tansdermal patch is better than those of thiopride and haloperidol, and is similar to that of placebo.

KEYWORDS Clonidine; Transdermal patch; Children; Tic disorder; Meta-analysis

抽动障碍(Tic disorders, TD)是一种起病于儿童时期,主要表现为快速、重复、不自主的单一或多部位抽动的神经精神疾病^[1]。约半数TD患儿伴有注意缺陷多动障碍、情绪障碍、睡眠障碍等共患病^[2]。TD及其共患病影响患儿学习、社会适应能力、个性及心理品质的健康发展,给治疗和管理增添诸多困难^[3]。

可乐定、硫必利及氟哌啶醇是治疗TD的常用药物,在多个指南中被推荐使用^[3-5]。可乐定透皮贴是一种连续、恒速释药的控释膜制剂,与可乐定口服制剂效果相当,并有良好耐受性^[6]。可乐定透皮贴1周更换1次,可显著提高儿童用药依从性。本研究通过Meta分析方法,系统评价可乐定透皮贴治疗儿童TD的有效性和安全性,为临床治疗提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(RCT);无论是否采用盲法。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 符合美国精神疾病诊断与统计手册(DSM)^[7-9]、《中国精神障碍分类与诊断标准》(CCMD)^[9]或其他相关标准的TD患儿,年龄 <18 岁。

1.1.3 干预措施 可乐定组患儿给予可乐定透皮贴每周使用1贴,剂量根据年龄或体质量选择。对照组患儿给予安慰剂、硫必利或氟哌啶醇治疗。安慰剂使用安慰剂贴片,每周使用1贴。硫必利和氟哌啶醇口服给药,给药剂量不限。

1.1.4 结局指标 主要指标:①耶鲁综合抽动严重程度量表(Yale global tic severity scale, YGTSS)减分率或减分量,根据YGTSS进行评分^[10], $\text{YGTSS 减分率} = (\text{治疗前 YGTSS 评分} - \text{治疗后 YGTSS 评分}) / \text{治疗前 YGTSS 评分} \times 100\%$;②不良事件发生率。次要指标:③有效率(治疗有效标准为YGTSS减分率 $>50\%$)。

1.1.5 排除标准 ①非临床研究文献;②重复发表文献;③数据不全或有明显错误的文献。

1.2 检索策略

计算机检索Medline、Embase、Cochrane图书馆、中国知网(CNKI)、维普网(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据;检索时限均为建库起至2018年7月,并追溯纳入文献的参考文献。英文检索词为“Clonidine”“Tic disorders”;中文检索词为“可乐定”“抽动障碍”。

1.3 资料提取

由两位研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对。如有分歧,通过讨论或者第三方协商解决。阅读文献题目和摘要排除明显不相关文献后,阅读文献全文确定是否纳入。追溯纳入研究的参考文献,以补充获取相关文献。数据提取内容主要包括:(1)纳入文献基本信息,包括文献作者、发表国家、发表时间,研究对象疾病诊断、诊断标准等;(2)干预措施具体细节,包括干预参数、疗程等;(3)偏倚风险评价的关键因素;(4)关注的结局指标和结果测量数据,包括YGTSS减分率、不良事件发生率、有效率。

1.4 质量评价

使用Cochrane系统评价手册5.1.0^[11]对纳入RCT进行质量评价,评价内容包括随机序列生成方法、分配隐藏方法、盲法实施方法、数据完整性、报告偏倚和其他偏倚。由两位评价员对纳入研究独立进行方法学质量评价,如遇分歧则与第三方讨论解决。

1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。二分类变量采用比值比(Odds ratio, OR)作为效应指标,连续变量采用均数差(Mean difference, MD)作为效应指标,各效应量均提供95%置信区间(CI)。采用 Q 检验分析各研究结果间异质性,检验水准 $\alpha=0.1$,并结合 I^2 判断异质性大小。当 $P \geq 0.1$, $I^2 \leq 50\%$ 时,说明各研究效应量无统计学异质性,选用固定效应模型,反之,则选用随机效应模型。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检得相关文献661篇,阅读题目与摘要后排除642

篇,阅读全文后排除11篇,最终纳入8篇(项)RCT^[12-19]。

2.2 纳入研究基本信息

纳入研究包含8项RCT,合计1 320例TD患儿,其中试验组780例,对照组540例。纳入RCT的对照组2项

为安慰剂^[13-14]、2项为硫必利^[16,18]、3项为氟哌啶醇^[15,17,19]、1项为硫必利和氟哌啶醇^[12]。纳入研究基本信息见表1(文献[14]的结局指标中①为YGTSS减分量,其余均为减分率)。

表1 纳入研究的基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	研究队列	例数/女性患者例数	中位年龄($\bar{x}\pm s$),岁	中位病程($\bar{x}\pm s$),年	干预措施	疗程,周	结局指标
张红宇(2006) ^[12]	可乐定组	25/2	9.24 $\pm$ 1.56	未报道	可乐定透皮贴2.5 mg/贴,每周1/2,3/4或1贴(根据年龄选择)	12	①②
	氟哌啶醇组	38/3	9.58 $\pm$ 1.73	未报道	氟哌啶醇1.5~6 mg/d,分2~3次口服		
	硫必利组	29/2	9.37 $\pm$ 1.85	未报道	硫必利100~200 mg/d,分2~3次口服		
钟佑泉(2007) ^[13]	可乐定组	58/9	8.75	1.00	可乐定透皮贴1.0,1.5或2.0 mg/贴(根据体质量选择),每周1贴	4	①②
	安慰剂组	18/5	8	1.08	安慰剂贴片,每周1贴		
Du YS(2008) ^[14]	可乐定组	326/未报道	未报道	未报道	可乐定透皮贴1.0,1.5或2.0 mg/贴(根据体质量选择),每周1贴	4	①②
	安慰剂组	111/未报道	未报道	未报道	安慰剂贴片,每周1贴		
康 华(2009) ^[15]	可乐定组	65/18	9.1 $\pm$ 0.8	2.0 $\pm$ 0.6	可乐定透皮贴1.0,1.5或2.0 mg/贴(根据体质量选择),每周1贴	4	①②③
	氟哌啶醇组	54/15	7.8 $\pm$ 1.5	1.8 $\pm$ 0.8	氟哌啶醇0.5~0.7 mg/次,每日2次,症状缓解不明显者增加0.25 mg/次,不超过1 mg/次		
吕 娟(2015) ^[16]	可乐定组	76/17	8.37 $\pm$ 2.19	1.87 $\pm$ 0.87	可乐定透皮贴1.0,1.5或2.0 mg/贴(根据体质量选择),每周1贴	12	①②③
	硫必利组	84/19	8.23 $\pm$ 2.30	1.83 $\pm$ 0.92	硫必利25 mg/次,每日2次,每周加量25 mg,不超过400 mg/d		
Jiao FY(2016) ^[17]	可乐定组	128/31	8.5 $\pm$ 2.7	1.3 $\pm$ 0.2	可乐定透皮贴1.0,1.5或2.0 mg/贴(根据体质量选择),每周1贴	4	①②③
	氟哌啶醇组	116/26	7.8 $\pm$ 1.5	1.8 $\pm$ 0.8	氟哌啶醇0.5~0.7 mg/次,每日2次,症状缓解不明显者增加0.25 mg/次,不超过1 mg/次		
王健彪(2016) ^[18]	可乐定组	32/14	9.67	1.75	可乐定透皮贴1.0,1.5或2.0 mg/贴(根据体质量选择),每周1贴	12	③
	硫必利组	26/12	10.17	1.97	硫必利50或100 mg/次(根据体质量选择),每天3次		
郭敬民(2017) ^[19]	可乐定组	70/12	7.9 $\pm$ 2.5	2.3 $\pm$ 1.6	可乐定透皮贴1.0,1.5或2.0 mg/贴(根据体质量选择),每周1贴	8	②③
	氟哌啶醇组	64/18	7.9 $\pm$ 2.8	2.5 $\pm$ 1.3	起始0.05 mg/kg,逐渐加量至症状控制或每日0.075 mg/kg		

2.3 纳入研究方法学评价

2项研究^[13-14]采用随机数字表法,1项研究^[16]采用计算机随机法,其余均不清楚;1项研究^[13]使用计算机分配隐藏,其余均不清楚;2项研究^[13-14]对患者和研究者使用

双盲,1项研究^[13]对结局测量者使用盲法,其余均不清楚;2项研究^[13-14]患者退出或失访,其余研究均完整;所有研究的选择性报告结果和其他偏倚来源均不清楚。方法学评价结果见表2。

表2 方法学质量评价结果

Tab 2 Results of methodology quality evaluation

第一作者及发表年份	随机方法	分配隐藏	盲法	数据完整性	选择性报告结果	其他偏倚来源
张红宇(2006) ^[12]	不清楚	不清楚	患者与研究者和结局测量者均不清楚	完整	不清楚	不清楚
钟佑泉(2007) ^[13]	随机数字表	计算机分配	双盲	完整	不清楚	不清楚
Du YS(2008) ^[14]	随机数字表	不清楚	双盲	6例退出、失访	不清楚	不清楚
康 华(2009) ^[15]	不清楚	不清楚	不清楚	完整	不清楚	不清楚
吕 娟(2015) ^[16]	计算机随机	不清楚	不清楚	16例退出、失访	不清楚	不清楚
Jiao FY(2016) ^[17]	不清楚	不清楚	不清楚	完整	不清楚	不清楚
王健彪(2016) ^[18]	不清楚	不清楚	不清楚	完整	不清楚	不清楚
郭敬民(2017) ^[19]	不清楚	不清楚	不清楚	完整	不清楚	不清楚

2.4 Meta分析结果

2.4.1 YGTSS减分率 (1)可乐定组 vs. 安慰剂组。仅1项研究^[13]报道了YGTSS减分率指标,无法进行Meta分析。另有1项研究^[14]报道了治疗前后YGTSS减分量,虽可估算YGTSS减分率,但存在误差,故不进行换算。在文献[13]中,可乐定组YGTSS减分率显著高于安慰剂组(53.88 $\pm$ 3.21 vs. 12.02 $\pm$ 5.87, $P<0.01$)。在文献[14]中,可乐定组YGTSS减分量显著高于安慰剂组(11.53 $\pm$ 8.22 vs. 10.72 $\pm$ 7.50, $P=0.03$)。

(2)可乐定组 vs. 硫必利组。2项研究^[12,16]报道了YGTSS减分率,共计214例患儿。研究间有统计学异质性($P<0.01$, $I^2=98\%$),采用随机效应模型合并效应量进行分析。结果显示,两组YGTSS减分率比较,差异无

统计学意义[MD=10.66,95%CI(−15.68,37.00), $P=0.43$],详见图1。

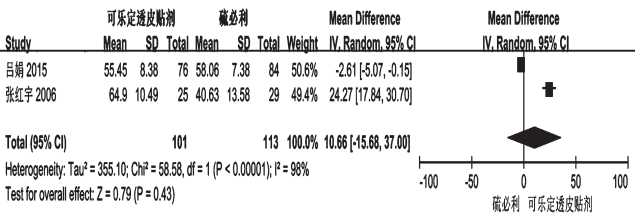


图1 可乐定组对比硫必利组YGTSS减分率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of reduction rate of YGTSS between clonidine group and thiopride group

(3)可乐定组 vs. 氟哌啶醇组。3项研究^[12,15,17]报道了 YGTSS 减分率,共计 426 例患儿。各研究间无统计学异质性($P=0.47, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量进行分析。结果显示,可乐定组 YGTSS 减分率显著高于氟哌啶醇组,差异有统计学意义[MD=21.94, 95% CI (21.03,22.86), $P<0.001$],详见图 2。

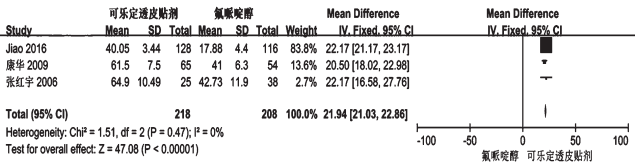


图2 可乐定组对比氟哌啶醇组 YGTSS 减分率的 Meta 分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of reduction rate of YGTSS between clonidine group and haloperidol group

2.4.2 不良事件发生率 7项研究报道了不良事件情况^[12-17,19]。使用可乐定透皮贴主要不良事件包括皮肤瘙痒、发红(26例),口干(11例),头晕(11例),血压下降(4例),心电图异常(2例)等,无严重不良事件。

(1)可乐定组 vs. 安慰剂组。2项研究^[13-14]报道了不良事件发生率,共计 36 例患儿。各研究间无统计学异质性($P=0.21, I^2=36\%$),采用固定效应模型合并效应量进行分析。结果显示,两组不良事件发生率比较,差异无统计学意义[OR=0.61, 95% CI (0.29,1.29), $P=0.20$],详见图 3。

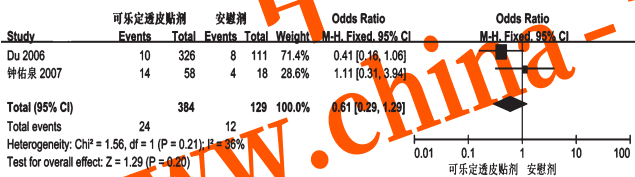


图3 可乐定组对比安慰剂组不良事件发生率的 Meta 分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of ADR between clonidine group and placebo group

(2)可乐定组 vs. 硫必利组。2项研究^[12,16]报道了不良事件发生率,共计 214 例患儿。各研究间无统计学异质性($P=0.19, I^2=42\%$),采用固定效应模型合并效应量进行分析。结果显示,可乐定组不良事件发生率显著低于硫必利组,差异有统计学意义[OR=0.42, 95% CI (0.22,0.82), $P=0.01$],详见图 4。

(3)可乐定组 vs. 氟哌啶醇组。4项研究^[12,15,17,19]报道了不良事件发生率,共计 560 例患儿。各研究间无统计学异质性($P=0.46, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量进行分析。结果显示,可乐定组不良事件发生率显著低于氟哌啶醇组,差异有统计学意义[OR=0.17, 95%

CI(0.09,0.32), $P<0.001$],详见图 5。

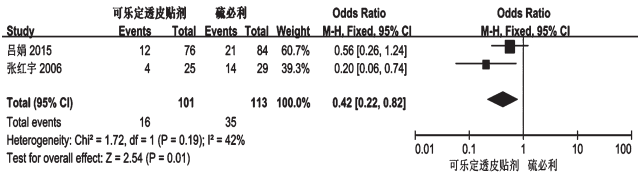


图4 可乐定组对比硫必利组不良事件发生率的 Meta 分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of ADR between clonidine group and thiothipride group

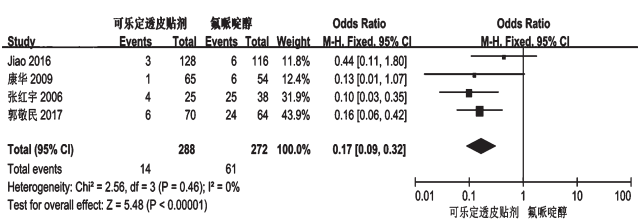


图5 可乐定组对比氟哌啶醇组不良事件发生率的 Meta 分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of ADR between clonidine group and haloperidol group

2.4.3 有效率 (1)可乐定组 vs. 安慰剂组。仅 1 项研究^[14]报道了有效率,无法进行 Meta 分析。在文献^[14]中,可乐定组有效率显著高于安慰剂组(68.85% vs. 46.85%, $P<0.01$)。

(2)可乐定组 vs. 硫必利组。2项研究^[16,18]报道了有效率,共计 202 例患儿。各研究间有统计学异质性($P=0.07, I^2=70\%$),采用随机效应模型合并效应量进行分析。结果显示,两组有效率比较,差异无统计学意义[OR=1.29, 95% CI (0.38,4.39), $P=0.69$],详见图 6。

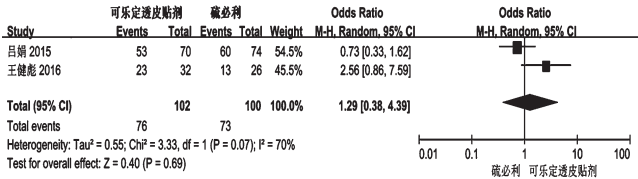


图6 可乐定组对比硫必利组有效率的 Meta 分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of response rate between clonidine group and thiothipride group

(3)可乐定组 vs. 氟哌啶醇组。3项研究^[15,17,19]报道了有效率,共计 497 例患儿。各研究间有统计学异质性($P=0.12, I^2=54\%$),采用随机效应模型合并效应量进行分析。结果显示,两组有效率比较,差异无统计学意义[OR=1.63, 95% CI (0.89,2.96), $P=0.11$],详见图 7。

3 讨论

可乐定是治疗儿童 TD 的一线药物,多项研究显示,

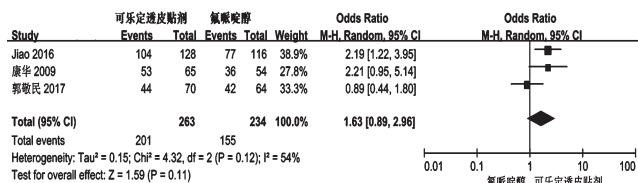


图7 可乐定组对比氟哌啶醇组有效率的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of response rate between clonidine group and haloperidol group

可乐定是治疗TD的有效药物、安全性较好,尤其适用于合并注意缺陷的多动障碍患儿^[20-22]。可乐定透皮贴是一种可乐定缓控释制剂,可用于治疗儿童TD^[5]。

本研究分析了可乐定透皮贴治疗儿童TD的有效性与安全性。在纳入的研究中,2项是与安慰剂比较的RCT,6项是与阳性药比较的RCT。可乐定透皮贴与安慰剂的比较提示可乐定透皮贴治疗效果优于安慰剂;与硫必利的比较提示可乐定透皮贴剂与硫必利疗效相当;与氟哌啶醇的比较提示可乐定透皮贴剂治疗TD的疗效优于(在减分率上)或等于(在有效率上)氟哌啶醇。

应当注意,在与氟哌啶醇的比较中,减分率与有效率结果不同。有效性Meta分析结果的95%CI整体偏向可乐定透皮贴优势方向,下限接近1[OR=1.63, 95% (0.89, 2.96), $P=0.11$],提示可能是样本量不足,有效率的差异无法被检出。另外,在文献[15]中,安慰剂组平均YGTSS得分减少(10.72 ± 7.50)分,有效率为46.85%,提示TD治疗有明显的安慰剂效应。在文献[14]中,安慰剂组减分率为(12.02 ± 5.87)分,也提示TD治疗有明显的安慰剂效应。

在安全性方面,7项RCT报道了不良事件发生情况。不良事件主要为皮肤瘙痒发红、口干、头晕等,少数出现血压下降、心电图异常等。不良事件发生率的Meta分析显示,可乐定透皮贴不良事件发生率小于氟哌啶醇和硫必利,与安慰剂相当,具有良好安全性。

儿童剂型的可乐定透皮贴已在我国上市,患儿可根据体质量选择合适剂量,每周更换一片,使用方便。在收集的临床应用文献中可知,可乐定透皮贴可有效改善抽动障碍患儿症状,安全性良好,仅少数患儿出现贴片处皮肤发红、口干等症状,但是相比其他口服治疗药物,透皮贴价格昂贵,每片百元以上,每月需要4片。因此,建议医师开具此药时应综合考虑患儿的年龄、用药依从性和家庭经济情况。

本研究纳入文献的质量整体较低,方法学报告不够详细。5项RCT未说明随机序列产生方法;7项RCT未报告分配隐藏方法,6项RCT未报告是否实施盲法。另外,在8项RCT中,6项采用阳性药物作对照,仅2项以安慰剂为对照。

本研究的局限性包括:(1)纳入研究文献数量较少

且样本量小,影响结果可靠性;(2)纳入研究质量不高,存在选择性偏倚、实施偏倚较大的可能性;(3)纳入研究间的患儿诊断标准不统一,存在一定临床异质性,可能影响分析结果的可靠性;(4)纳入研究中没有可乐定透皮贴剂与口服剂的比较,药物与剂型的双重差异使贴剂的优势难以体现;(5)仅检索中、英文公开发表文献,存在潜在发表偏倚较大的可能。

综上所述,可乐定透皮贴治疗TD的YGTSS减分率(量)优于安慰剂、氟哌啶醇,与硫必利相当;有效率优于安慰剂,与硫必利、氟哌啶醇相当;安全性优于硫必利、氟哌啶醇,与安慰剂相当。

参考文献

- [1] LECKMAN JF. Tic disorders[J]. *BMJ*, 2012.DOI: 10.1136/bmj.d7659.
- [2] 刘智胜. Tourette综合征共患病的诊治进展[J]. *中国儿童保健杂志*, 2010, 18(2): 94-95, 99.
- [3] 中华医学会儿科学分会神经学组. 儿童抽动障碍诊断与治疗专家共识(2017实用版)[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(15): 1137-1140.
- [4] 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.
- [5] ROESSNER V, PLESSSEN 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.
- [6] EHRlich J, BECK B, THIEDMANN R, et al. Bioequivalence and adhesion evaluation of transdermal clonidine following a change in excipient supplier[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2016, 54(10): 816-824.
- [7] American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*[M]. 4th edition. Washington: American Psychiatric Association, 1994: 100-105.
- [8] American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV-TR*[M]. Washington: American Psychiatric Association, 2000: 1-943.
- [9] 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准[M]. 3版. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 35.
- [10] LECKMAN JF, RIDDLE MA, HARDIN MT. The Yale global tic severity scale: initial testing of a clinician-rating scale of tic severity[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1989, 28(4): 566-573.
- [11] HIGGINS JPT, GREEN S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0*[EB/OL]. [2018-08-17]. <http://handbook.cochrane.org>.
- [12] 张红宇, 林悦, 刘美娜, 等. 可乐定控释贴治疗儿童抽动障碍的临床研究[J]. *儿科药理学杂志*, 2006, 12(6): 8-9, 16.
- [13] 钟佑泉, 周文智, 胡文广, 等. 可乐定透皮贴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

基于Excel vba技术构建审核全肠外营养液处方的算法^Δ

王亚奇*,庞成森,马 妮,贺银丽,董卫华[#](西安交通大学第一附属医院药学部,西安 710061)

中图分类号 R459.3;R952 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)01-0130-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.01.27

摘 要 目的:提高全肠外营养液(TPN)处方审核的效率和准确性。方法:采用Excel vba技术编写vba代码,构建TPN处方审核的算法,确定TPN处方审核的关键指标及其标准;将构建的算法用于审核我院静脉药物配置中心(PIVAS)2018年5月的处方,并将该审方结果与人工审方的结果(以钾离子浓度、一价阳离子浓度和丙氨酰谷氨酰胺配伍氨基酸是否合理为判断指标)进行比较。结果:通过确定TPN处方中的糖脂比、热氮比、一价阳离子浓度等17项关键指标及其审核标准等构建了TPN处方审核算法。采用该算法对我院PIVAS 1个月的2 638条TPN处方进行审核,总用时为15 s,并标记出了其中449条不合理处方(药物超量、配伍不适宜、营养成分比例不适宜和体积不适宜等情况)及不合理原因;在选取的3个评价指标中,经人工审方发现不合理的处方分别为1、1、0例,构建的算法审核结果分别为4、12、4例。结论:基于Excel vba技术构建的TPN处方审核算法能大批量审核TPN处方,并且可以自动对不符合标准的处方进行标记,提高了PIVAS审核TPN的效率和准确性。

关键词 Excel vba;算法;全肠外营养液;审方;合理用药

Establishment of Checking TPN Prescription Algorithm Based on Excel vba Technology

WANG Yaqi, PANG Chengsen, MA Ni, HE Yinli, DONG Weihua (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To improve the efficiency and accuracy of checking total parenteral nutrition (TPN) prescription. METHODS: Excel vba technology was used to edit vba code and construct TPN prescription algorithm. The key indicators and standard of TPN prescription checking were determined. Established algorithm was used to check the prescriptions from PIVAS of our hospital in May 2018, results of which was compared with the results of manual checking (using potassium concentration, monovalent cation concentration and alanyl-glutamine combined with amino acid as indexes). RESULTS: TPN prescription algorithm was established through confirming 17 key indicators as glycolipid ratio, heat-nitrogen ratio, monovalent cation concentration, the checking standard was set as. It took 15 seconds to check 2 638 TPN prescriptions received within one month in

(10):785-787.

- [14] 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.
- [15] 康华,张月芳,焦富勇,等.可乐定透皮贴治疗儿童抽动-秽语综合征的疗效观察[J]. *中国当代儿科杂志*, 2009, 11(7):537-539.
- [16] 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]. 长春:吉林大学, 2015.
- [17] JIAO FY, 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.

- [18] 王健彪,徐晓华,华颖.可乐定透皮贴治疗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.
- [19] 郭敬民,施晓茜,杨式薇,等.可乐定透皮贴片治疗儿童中重度抽动障碍的临床研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2017, 19(7):786-789.
- [20] LECKMAN JF, DETLOR J, HARCHERIK DF, et al. Short-and long-term treatment of Tourette's syndrome with clonidine: a clinical perspective[J]. *Neurology*, 1985, 35(3):343-351.
- [21] LECKMAN JF, HARDIN MT, RIDDLE MA, et al. Clonidine treatment of Gilles de la Tourette's syndrome[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1991, 48(4):324-328.
- [22] Tourette Syndrome Study Group. Treatment of ADHD in children with tics: a randomized controlled trial[J]. *Neurology*, 2002, 58(4):527-536.

(收稿日期:2018-09-18 修回日期:2018-11-01)

(编辑:刘明伟)

Δ 基金项目:陕西省社会发展科技攻关项目(No.2016SF-054);西安交通大学第一附属医院新医疗新技术项目(No.XJDYFY-2016J6)

* 药师。研究方向:医院药学。电话:029-85323711。E-mail:precious5@163.com

通信作者:主任药师,博士。研究方向:临床药学。电话:029-85323508。E-mail:dwh751001@sina.com