

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.08.004

· 论 著 ·

盐酸哌甲酯控释片治疗儿童注意缺陷多动障碍的心血管安全性

张婕, 王丽芳, 赵小艳, 高敬文, 彭军 (西安市儿童医院, 陕西西安 710002)

[摘要]目的:探讨盐酸哌甲酯控释片治疗儿童注意缺陷多动障碍(ADHD)对心血管系统的影响。方法:回顾性分析 98 例 ADHD 患儿的临床资料。所有患儿均服用盐酸哌甲酯控释片治疗,初始剂量为 18 mg/d,2 周后如临床症状缓解不理想调整至 36 mg/d。经过 SNAP-IV 量表评估有效,家长能够坚持治疗,服药满 3 个月为 1 个观察周期。观察治疗前后患儿心血管系统安全性指标的变化情况。结果:与治疗前比较患儿治疗后心率加快($P<0.05$),收缩压、舒张压无明显变化($P>0.05$);心率变异性及心力减速度降低($P<0.05$),但均处于正常范围。不同用药剂量人群的总体不良反应发生率及心血管指标比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:盐酸哌甲酯控释片治疗儿童 ADHD 对心血管系统的影响较小,但长期用药的影响还有待进一步研究证实。

[关键词] 盐酸哌甲酯控释片;注意缺陷多动障碍;心血管系统

[中图分类号] R748

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2020)08-0010-04

Cardiovascular Safety of Methylphenidate Hydrochloride Controlled-Release Tablets in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Zhang Jie, Wang Lifang, Zhao Xiaoyan, Gao Jingwen, Peng Jun (Xi'an Children's Hospital, Shaanxi Xi'an 710002, China)

[Abstract] **Objective:** To probe into the effects of methylphenidate hydrochloride controlled-release tablets on the cardiovascular system of children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). **Methods:** Retrospective analysis was performed on clinical data of 98 children with ADHD. All children were treated with methylphenidate hydrochloride controlled-release tablets at an initial dose of 18 mg/d, which was adjusted to 36 mg/d after 2 weeks, if the clinical relief was unsatisfactory. After being evaluated by the SNAP-IV scale, parents were able to adhere to the treatment, and one observation period of 3 months of medication was used. Changes of safety indexes of cardiovascular system were observed before and after treatment. **Results:** Compared with before treatment, children's heart rate increased after treatment ($P<0.05$), and there was no significant change in systolic blood pressure and diastolic blood pressure ($P>0.05$); the heart rate variability and heart deceleration decreased after treatment ($P<0.05$), but both were within the normal range. There was no statistically significant difference in the incidence of adverse drug reactions and cardiovascular indexes among people with different medication doses ($P>0.05$). **Conclusion:** Treatment of methylphenidate hydrochloride controlled-release tablets for children with ADHD has less effects on the cardiovascular system, yet the effect of long-term administration needs to be confirmed by further studies.

[Keywords] methylphenidate hydrochloride controlled-release tablets; attention deficit hyperactivity disorder; cardiovascular system

注意缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)是发病率较高的发育障碍性疾病,发病年龄多为 6~15 岁儿童。资料显示,ADHD 在学龄期儿童的患病率为 4%~5%^[1]。患儿的症状特征主要为注意力不集中、情绪变化大、活动过度、易出现冲动行为,但不伴有智力障碍。ADHD 患儿常常同时存在学习能力、交际能力受损情况,出现明显的社会退缩倾向。如不及时进行干预,将严重影响患儿的健康成长^[2]。药物治疗是控制 ADHD 的重要手段,应用中枢神经兴奋剂治疗 ADHD 已有数十年历史,有效率可达 65%~75%^[3]。哌甲酯是典型的中枢神经兴奋剂,是治疗 ADHD 的一线药物。近年来,哌甲酯的长效剂型应用于临床,取得了较好的疗效,但也存在较高的不良反应发生率。除常见的消化道症状外,心脏不良反应也是一个受到关注的问题,哌甲酯对心脏的影响也是目前研究的热点^[4]。本研究探讨了哌甲酯长效剂型药品盐酸哌甲酯控释片(专注达)治疗 ADHD 的安全性及

其剂量对心血管系统的影响。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取我院 2015 年 12 月至 2017 年 12 月收治的服用盐酸哌甲酯控释片(专注达)时间超过 3 个月的 ADHD 患儿 98 例,其中男 56 例,女 42 例,年龄 6~13 (9.2±2.7)岁。纳入标准^[5-7]:(1)符合第 4 版《美国精神障碍诊断手册》(DSM-VI)中 ADHD 诊断标准;(2)临床总体印象-总体严重程度量表(CGI-ADHD-S)评分≥4 分;(3)患儿家长知情同意。排除标准:精神发育迟滞、认知功能障碍、阿斯伯格综合征、先天性疾病及其他严重疾病。

1.2 方法

所有患儿均服用盐酸哌甲酯控释片(专注达,西安杨森制药,国药准字 J20120028)治疗。初始剂量为 18 mg/d,2 周后如临床症状缓解不理想调整至 36 mg/d。

基金项目:陕西省重点研发计划项目,编号 2018SF229。

作者简介:张婕(1975.05-),女,硕士,主任医师,主要从事儿童发育行为疾病研究,E-mail: 86853513@qq.com。

经过 SNAP-IV 量表评估有效,家长能够坚持治疗,服药满 3 个月为 1 个观察周期。

1.3 观察指标

在治疗前和治疗 3 个月后监测患儿血压 (BP)、24 小时心电图,比较患儿治疗前后安静状态下的心率 (HR)、收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)、心率变异性指标 (SDNN、RMSSD) 及心力减速力 (CD) 等测定值的变化。根据药品说明书中的不良反应设计简易问卷,对患儿本人进行用药不适感方面的调查,重点对照心血管系统不适感的发生情况及与心率、心率变异性等测定值之间的关系。

1.4 统计学方法

应用 SAS9.0 软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同哌甲酯剂量下的不良反应发生率比较

将 98 例患儿按日服药剂量分为 18 mg/d 组 82 例 (83.7%) 和 36 mg/d 组 16 例 (16.3%)。两组共计 59 例 (60.2%) 患儿发生不良反应,包括胃肠道不适 (厌食等)、睡眠障碍、心血管不适,其中心血管不适发生率 (3.1%, 3/98) 较低。两组患儿胃肠道不适、心血管不适及总体不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),但 18 mg/d 组睡眠障碍发生率较低 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 不同哌甲酯剂量下的不良反应发生率比较 例 (%)

组别	例数	胃肠道不适	睡眠障碍	心血管不适	总体不良反应
18 mg/d 组	82	42 (51.2)	4 (4.9)	1 (1.2)	47 (57.3)
36 mg/d 组	16	10 (62.5)	8 (50.0)	2 (12.5)	12 (75.0) *
χ^2		0.68	21.34	2.57	1.75
P		>0.05	<0.05	>0.05	>0.05

注: * 因为同一患儿可发生多种不良反应,所以总体不良反应患儿例数小于分组之和

2.2 患儿治疗前后的心血管相关指标比较

患儿治疗后 HR 加快 ($P < 0.05$), SBP、DBP 无明显变化 ($P > 0.05$), 心率变异性与心力减速力降低 ($P < 0.05$), 但均处于正常范围。见表 2。

表 2 患儿治疗前后的心血管相关指标比较 ($n=98$)

时间	HR/(次/分)	SBP/mm Hg	DBP/mm Hg	SDNN/ms	RMSSD/ms	CD
治疗前	76.8±9.7	101.7±11.0	64.8±6.9	142.3±24.8	36.6±3.6	9.4±1.2
治疗后	87.2±8.6	103.5±12.6	65.0±7.5	126.2±20.2	28.1±2.1	7.2±0.9
t	7.942	1.065	0.194	3.843	3.076	4.267
P	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 哌甲酯用药剂量及不良反应对心血管相关指标的影响

按是否发生不良反应分为有不良反应组 59 例和无

不良反应组 39 例,分别比较两组患儿治疗前后心血管相关指标的改变值 (Δ HR、 Δ SDNN、 Δ RMSSD、 Δ CD), 结果差异均无统计学意义 (P 均>0.05)。见表 3。

表 3 不良反应对心血管相关指标的影响

影响因素	组别	例数	Δ HR/(次/分)	Δ SDNN/ms	Δ RMSSD/ms	Δ CD
用药剂量	18 mg/d	82	2.92±0.30	8.24±1.13	3.44±0.52	1.44±0.18
	36 mg/d	16	3.41±0.37	10.89±1.77	4.17±0.59	1.77±0.27
	t		0.771	1.258	0.963	1.334
	P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
不良反应	无	39	2.71±0.32	9.02±1.43	3.05±0.48	1.26±0.13
	有	59	3.15±0.36	11.33±1.86	4.21±0.53	1.53±0.24
	t		0.684	1.301	0.981	1.215
	P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

3 讨论

哌甲酯对心血管的不良反应,是近十几年来的研究热点,这源于 2006 年美国 FDA 针对 ADHD 患儿兴奋剂治疗后发生的 25 例猝死案例而发布的一个警告^[8]。近十几年来,多个研究团队针对兴奋剂治疗潜在的心血管风险进行了一系列不同方向的研究。大多数研究认为哌甲酯对心率和血压存在轻度的影响,但是这种影响在正常范围内^[9-15]。然而,不同研究所得出的结论也不尽相同。Hennessy L 等^[12]认为,哌甲酯治疗对患儿的心率和血压没有影响。Awudu G A 等^[14]却发现,哌甲酯治疗 ADHD 患儿时会导致血压和心率的轻度增加。Buchhorn R 等^[16]则认为,哌甲酯治疗可以降低迷走神经张力,使多动症儿童加快的心率趋于正常。尽管大规模的研究也并未发现由于兴奋剂导致的猝死,但有个别报道报告了无心脏风险的 ADHD 儿童用药后发生严重心肌梗死导致心脏骤停的案例^[9],成人使用哌甲酯导致心脏严重并发症的情况也有报道^[10]。因此,近期的文献综述^[17]提出,虽然目前的文献认为 ADHD 药物似乎是安全的,随机对照试验报告的大多数不良事件是轻微的和短暂的,现有证据不支持与药物的关联,但仍存在心血管不良反应和精神问题的担忧。

本研究选取心率、血压、SDNN、RMSSD 及 CD 等指标进行分析,希望进一步验证长效哌甲酯的治疗效果与心血管系统安全性的关系。心率变异性 (HRV) 是反映交感神经-副交感神经张力及其平衡的敏感指标,其中 RMSSD 是间接反映心脏副交感神经张力的指标,SDNN 则可以间接反映心脏交感神经张力。关于 ADHD 患儿是否存在自主神经功能障碍的研究,结果有争议^[18-20]。目前虽然尚无有力证据证明 ADHD 存在自主神经功能受损,但是有一些研究提示两者之间可能存在一定的关联^[20-21]。CD 的概念提示,24 小时心电监测中,凡相邻的两个心动周期中后一个周期较前一个周期延长时,则为心率出现了减速,并可视作迷走神经的负性频率作用对心率起到调节效果,是迷走神经功能与障碍的定量指标^[22]。目前还没有关于 CD 与 ADHD 患儿心血管风险关系的研究,我们希望能够通过 CD 验证哌甲酯治疗是否会影响 ADHD 患儿心脏迷走神经功能。

本研究结果显示,哌甲酯长效剂型对心血管系统有一定程度的影响,治疗后患儿心率有轻度加快,两项心率变异性指标 RMSSD、SDNN 以及 CD 在治疗后轻度降低,其原因可能与哌甲酯提高交感神经系统中的去甲肾上腺素浓度有关。但是无论是心率,还是其他几项指标的变化均在正常范围之内,无法证明其存在明确的心血管不良反应风险。因此,可以认为,哌甲酯对心血管方面的影响是比较轻微的,在患儿可以耐受的程度内。国外研究^[12]也提示,哌甲酯引起的心血管指标轻度改变多出现在 6 个月内,随着时间的推移可能会逐渐消失。这种轻度改变是否会对长期身体健康产生不良影响还有待观察,甚至有少数学者提出,ADHD 儿童本身具有交感神经兴奋的特质,而兴奋剂对心血管的影响可能是一种有益作用^[15]。

因为具有器质性心脏病基础的患儿(如扩张性心脏病)容易导致心源性猝死,本研究没有选择有心肌疾病基础的儿童,因此,心源性猝死的风险较低。考察心血管系统正常 ADHD 儿童用药前后的 CD 值,虽然有轻微的降低,但是没有发现达到危险范围的病例,因此,如果没有心血管系统基础疾病,哌甲酯治疗并不会对 ADHD 患儿的心脏产生明确的严重致死性影响。

综上所述,哌甲酯长效剂型治疗 ADHD 患儿对心血管系统有一定影响,但是影响有限,未达到致病的程度。没有心脏基础疾病的儿童,使用哌甲酯后并未增高其心源性猝死的风险。但由于本研究以门诊 ADHD 患儿为研究对象,没有对比正常儿童的数据,无法进行随机双盲对照试验,对研究结果的解释存在一定局限性。另外,本研究仅进行 3 个月的用药观察,而大部分 ADHD 患儿需长期治疗,关于长期用药的安全性还需进一步研究探讨。虽然患儿大多数无明显心血管损害临床症状,但是鉴于已经发现的可能的心血管不良反应,建议用药期间应定期进行心电图、血压等心脏指标的监测,防止出现严重心血管不良反应。

参考文献:

- [1] POLANCZYK G V, SALUM G A, SUGAYA L S, et al. Annual research review: a meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents [J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 2015, 56(3): 345-365.
- [2] RAMOS-QUIROGA A, CASAS M. The concept of remission in ADHD [J]. *CNS Drugs*, 2011, 25(1): 18-36.
- [3] BIEDERNIAN J, MICK E, FRIED R, et al. Are stimulants effective in the treatment of executive function deficits? Results from a randomized double blind study of OROS-methylphenidate in adults with ADHD [J]. *European neuropsychopharmacology*, 2011, 21(7): 508-515.
- [4] KIMKO H, GIBIANSKY E, GIBIANSKY L, et al. Population pharmacodynamic modeling of various extended-release formulations of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder via meta-analysis [J]. *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics*, 2012, 39(2): 161-176.
- [5] American Psychiatric Association. Attention-deficit/hyperactivity disorder [M]//Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fifth Edition. Arlington, 2013: 59.
- [6] National Institute for Health and Care Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults [M/OL]. (2011-12-12). <http://www.nice.org.uk/CG72>.
- [7] BANASCHEWSKI T, COGHILL D, SANTOSH P, et al. Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline [J]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2006, 15(8): 476-495.
- [8] LANGENDIJK P N, WILDE A A. Medication for ADHD and the risk of cardiovascular mortality [J]. *Ned Tij Gene*, 2006, 150(31): 1713-1714.
- [9] MUNK K, GORMSEN L, KIM W Y, et al. Cardiac arrest following a myocardial infarction in a child treated with methylphenidate [J]. *Case Rep Pediatr*, 2015: 905097. doi: 10.1155/2015/905097.
- [10] RUWALD M H, RUWALD A C, TONDER N. Methylphenidate induced ST elevation acute myocardial infarction [J]. *Ugeskr Laeger*, 2012, 174(10): 647-648.
- [11] LAMBERTI M, ITALIANO D, GUERRIERO L, et al. Evaluation of acute cardiovascular effects of immediate-release methylphenidate in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2015, 11(8): 1169-1174.
- [12] HENNISSEN L, BAKKER M J, BANASCHEWSKI T, et al. Cardiovascular effects of stimulant and non-stimulant medication for children and adolescents with ADHD: a systematic review and meta-analysis of trials of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine [J]. *CNS Drugs*, 2017, 31(3): 199-215.
- [13] WITT K L, MALARKEY D E, HOBBS C A, et al. No increases in biomarkers of genetic damage or pathological changes in heart and brain tissues in male rats administered methylphenidate hydrochloride (Ritalin) for 28 days [J]. *Environ Mol Mutagen*, 2010, 51(1): 80-88.
- [14] AWUDU G A, BESAG F M. Cardiovascular effects of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder: an update [J]. *Drug Saf*, 2014, 37(9): 661-676.
- [15] NEGRAO B L, CRAFFORD D, VILJOEN M. The effect of sympathomimetic medication on cardiovascular functioning of children with attention-deficit/hyperactivity disorder [J]. *Cardiovasc J Afr*, 2009, 20(5): 296-299.
- [16] BUCHHORN R, CONZELMANN A, WILLASCHEK D, et al. Heart rate variability and methylphenidate in children with ADHD [J]. *Atten Defic Hyperact Disord*, 2012, 4(2): 85-91.
- [17] CLAVENNA A, BONATI M. Pediatric pharmacoepidemiology-safety and effectiveness of medicines for ADHD [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2017, 16(12): 1335-1345.
- [18] CROWELL S E, BEAUCHAINE T P, GATZKE-KOPP L, et al. Autonomic correlates of attention-deficit/hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder in preschool children [J]. *J Abnorm Psychol*, 2006, 115(1): 174-178.
- [19] SHIBAGAKI M, FURUYA T. Baseline respiratory sinus arrhythmia and heart-rate responses during auditory stimulation of children with attention-deficit hyperactivity disorder [J]. *Percept*

- Mot Skills, 1997, 84(3 Pt 1): 967-975.
- [20] CARVALHO T D, WAJNSZTEJN R, ABREU L C, et al. Analysis of cardiac autonomic modulation of children with attention deficit hyperactivity disorder [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2014, 10: 613-618. doi: 10.2147/NDT.S49071.
- [21] TONHAJZEROVÁ I, ONDREJKA I, FARSKY I, et al. Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is associated with altered heart rate asymmetry [J]. Physiol Res, 2014, 63(Suppl 4): 509-519.
- [22] BAUER A, KANTELHARDT J W, BARTHEL P, et al. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study [J]. Lancet, 2006, 367(9523): 1674-1681.
- (编辑:刘雄志)
(收稿日期:2019-07-11 修回日期:2019-08-29)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.08.005

• 论著 •

CSNK2B 基因突变致婴儿期全面性癫痫伴精神运动发育落后 1 例并文献复习

高佳^{1,2}, 蒋铁甲², 潘小明¹, 高峰² (1. 杭州市大江东医院, 浙江杭州 310000; 2. 浙江大学医学院附属儿童医院, 浙江杭州 310000)

[摘要]目的:探讨 CSNK2B 基因突变的临床表型及遗传学特点。方法:收集 1 例 CSNK2B 基因剪切突变致婴儿期全面性癫痫伴精神运动发育落后患儿的临床和遗传学资料,通过千人基因组数据库、美国国家心肺血液研究外显子组测序数据库 (ESP6500SI)、外显子组整合数据库 (ExAC)、基因组突变频率数据库 (GnomAD) 及 PubMed 等检索 CSNK2B 基因突变相关的临床表型和突变位点。结果:本例患儿为 CSNK2B 基因剪切位点的杂合新生突变,基因位点 c.557+1 (IVS6) G>A,该突变国内外均未见报道。CSNK2B 基因突变临床表现为婴儿期起病,全面强直阵挛发作,精神运动发育落后,视频脑电图及颅脑磁共振正常,癫痫发作较易控制。结论:CSNK2B 基因突变可能导致癫痫发作和精神运动发育落后,基因检测有利于确定病因。

[关键词] CSNK2B 基因;剪切位点突变;癫痫;智力落后

[中图分类号] R742.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2020)08-0013-04

Infantile Generalized Epilepsy Complicated with Psychomotor Retardation Induced by CSNK2B Gene Mutation: A Case Study and Literature Review

Gao Jia^{1,2}, Jiang Tiejia², Pan Xiaoming¹, Gao Feng² (1. Hangzhou Dajiangdong Hospital, Zhejiang Hangzhou 310000, China; 2. The Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Zhejiang Hangzhou 310000, China)

[Abstract] **Objective:** To probe into the clinical phenotype and genetic characteristics of CSNK2B gene mutation. **Methods:** Clinical genetic data of one case with infantile generalized epilepsy complicated with psychomotor retardation induced by CSNK2B gene mutation were collected. Clinical phenotype and mutation sites related to CSNK2B gene mutation were retrieved through 1000 Genome Project, ESP6500SI, the Exome Aggregation Consortium (ExAC), Genome Aggregation Database (GnomAD) and PubMed. **Results:** This thesis reported a case of heterozygous de novo mutation in CSNK2B gene, with locus c.557+1 (IVS6) G>A, which had not been reported at home and abroad. CSNK2B gene clinically presented with infantile onset, generalized tonic clonic seizure, psychomotor retardation, normal video EEG and magnetic resonance imaging, and easily controlled epilepsy. **Conclusion:** CSNK2B gene mutation may lead to etiology and psychomotor retardation, and gene detection is helpful for patients to determine the etiology.

[Keywords] CSNK2B gene; splice site mutation; epilepsy; psychomotor retardation

CSNK2B 基因位于第 6 号染色体 21.33 位的短臂 (6p21.33),编码酪蛋白激酶 2 (CK2) 的 β 亚基,在生物中高度保守。CK2 是一种多效丝氨酸/苏氨酸激酶,存在广泛表达,可磷酸化数百种底物,参与多种细胞过程,包括细胞周期调控、DNA 复制、修复、发育、分化、转录、细胞信号转导、致癌、凋亡等,在脑内高水平表达,其 β 亚基具有调节功能^[1]。CSNK2B 基因与主要组织相容性

复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 相关,有研究将其鉴定为 MHC 类的等位基因组合 (扩展单倍型)^[2]。小鼠胚胎神经干细胞中 CSNK2B 基因敲除降低了树突长度和分支点,改变了突触传递,导致神经发育障碍,推测 CSNK2B 基因突变可能在多巴胺信号传导中发挥作用^[3]。

CSNK2B 基因突变相关疾病为 Poirier-Bienvenu 神经

作者简介:高佳(1983.03-),女,硕士,主治医师,主要从事儿童神经系统疾病研究,E-mail: gaojia3@126.com。

通讯作者:高峰(1965.12-),男,硕士,主任医师,主要从事儿童神经系统疾病研究,E-mail: epilepsy@zju.edu.cn。