

基于 FAERS 数据库的盐酸可乐定缓释片治疗注意力缺陷多动障碍安全警戒信号分析

马欢, 马攀*

陆军军医大学第一附属医院 药学部, 重庆 400038

摘要:目的 挖掘和分析美国不良事件报告系统 (FAERS) 数据库中盐酸可乐定缓释片治疗注意力缺陷多动障碍的安全警戒信号, 为临床安全用药提供借鉴。方法 以“clonidine”或“clonidine hydrochloride”为首要怀疑对象, 提取 2004 年第一季度—2023 年第 3 季度 FAERS 数据库中适应证为“attention deficit hyperactivity disorder”的相关不良事件 (ADE) 报告, 采用报告比值比法 (ROR)、比例报告比值比法 (PRR) 及贝叶斯置信度递进神经网络法 (BCPNN) 进行信号挖掘及检测分析。结果 检索到以可乐定或盐酸可乐定为主要怀疑对象且适应证为注意力缺陷多动障碍对应的 ADE 报告有 136 例, 累及 8 个系统, 36 个安全警戒信号, 其中以神经系统、心血管系统及呼吸系统 ADE 为主, 常见镇静、嗜睡、窦性心动过缓、低血压、戒断性高血压、呼吸抑制、呼吸暂停等, 另检测出说明书未提及的 QT 间期延长、全身强直性阵挛发作、自杀行为、超体质量等 ADE 信号。结论 临床使用盐酸可乐定缓释片时需做好用药监测, 尤其心率和血压。当患儿出现精神系统症状或生长发育异常时也需积极排除是否与此药相关, 做好安全合理用药。

关键词: 盐酸可乐定缓释片; 注意力缺陷多动障碍; 信号分析; FDA 不良事件报告系统; QT 间期延长; 全身强直性阵挛发作; 自杀行为

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)01-0231-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.01.039

Detection and analysis on safety signals of Clonidine Hydrochloride Sustained-Release Tablets for attention deficit hyperactivity disorder based on FAERS database

MA Huan, MA Pan

Department of Pharmacy, The First Hospital Affiliated Army Medical University, Chongqing 400038, China

Abstract: Objective To mine and analyze the safety warning signals of Clonidine Hydrochloride Sustained-Release Tablets in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in the FAERS database, and provide reference for clinical safety medication.

Methods “clonidine” or “clonidine hydrochloride” is targeted as the primary suspect, and extracted adverse event reports related to “attention deficit hyperactivity disorder” in the FAERS database from first quarter 2004 to third quarter 2023, using the report odds ratio method (ROR), proportional reporting ratio (PRR), while bayesian confidence progressive neural network (BCPNN) were used for signal detection analysis. **Results** There were 136 ADE reports with clonidine or clonidine hydrochloride as the main suspected object and the indication corresponding to attention deficit hyperactivity disorder, involving 8 systems and 36 safety warning signals, including the nervous system, cardiovascular system and respiratory system. The main ADE are common sedation, drowsiness, sinus bradycardia, hypotension, withdrawal hypertension, respiratory depression, apnea, etc. In addition, prolongation of QT interval and generalized tonic convulsions not mentioned in the instruction manual were detected, including suicidal behavior, overweight and other ADE signals. **Conclusion** When using Clonidine Hydrochloride Sustained-Release Tablets clinically, it is necessary to monitor the medication, especially the heart rate and blood pressure. In children with behavioral disorders or brain development, it is also necessary to consider the relationship with this drug, and make a safe and rational use of the drug.

Key words: Clonidine Hydrochloride Sustained-Release Tablets; attention deficit and hyperactivity disorder; signal detection; FDA adverse event reporting system; prolonged QT interval; generalized tonic spasm; suicidal behavior

收稿日期: 2023-08-04

作者简介: 马欢, 女, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为临床药学。E-mail: makunta@163.com

*通信作者: 马攀, 女, 硕士, 主管药师, 主要从事临床药学、体内药物分析、医疗大数据方面的研究。E-mail: 472447635@qq.com

注意力缺陷多动障碍是一种复杂的神经发育障碍，其特征是多动、注意力不集中、冲动以及社交和学习成绩方面的问题^[1]。多动症的病因仍不清楚，可能受遗传和环境因素的影响，它最常见于 6~17 岁的儿童^[2]，患病率在 3.4%~7.2%^[3-4]，60%~80% 的患儿会持续到成年期，且与女性相比，男性受到的影响更大^[5]。该病严重影响了儿童的学业成绩、幸福感和社会交往，给个人和社会都带来了高昂的成本^[6-7]。

药物治疗是注意力缺陷多动障碍治疗策略的一个重要内容。尽管注意力缺陷多动障碍的治疗指南建议将兴奋剂，即哌醋甲酯作为一线治疗^[8]，但多达 15% 的患者对这些药物没有反应，且因一些不良反应，如食欲下降、生长速度下降、短期和长期心血管不良反应而被迫停药^[9-10]。盐酸可乐定缓释片能有效控制抽动症状，特别是对抽动障碍合并注意缺陷多动障碍患者的有效性和安全性俱佳，研究证据较充足，指南均推荐使用^[11-12]。尽管普遍认为盐酸可乐定缓释片不如精神兴奋药有效，但包括盐酸可乐定缓释片和胍法辛在内的 α_2 受体激动剂因其安全性更佳常被用作抽动症的一线药物治疗^[13]。

盐酸可乐定缓释片于 2022 年 6 月 30 日获国家药品监督管理局注册批准，用于 6~17 岁儿童和青少年注意力缺陷多动障碍的治疗，此为患儿和临床医生提供了新选择。尽管盐酸可乐定缓释片的临床研究显示该药具有较好的安全性，但缺少真实临床应用数据。不良事件 (ADE) 自发呈报系统是目前最主要的药物 ADE 监测方法，可以获取药物在真实世界中的安全性数据；通过美国食品药品监督管理局 (FDA) 不良事件报告系统 (FAERS) 数据库的信号检测也是发现上市后 ADE 的重要数据来源。本研究采用数据挖掘方法，对 FAERS 中盐酸可乐定缓释片的 ADE 进行信号检测，以发现和评价该药在真实世界中的安全性特征，为患有注意力缺陷多动障碍的儿童群体的治疗和监护提供参考。

1 方法

1.1 数据来源和处理

FAERS 中所有 ADE 数据采用国际医学用语词典 (MedDRA) 的首选语 (PT) 编码。MedDRA 共 5 个层级，包括系统器官分类 (SOC) 编码、PT、高位语 (HLT)、高位组语 (HLGT) 及相关中文术语，使用 MedDRA 可使数据的输入更特异、更全面，数据检索更方便。

本研究通过应用程序编程接口提取 open-FDA 数据库中结构化的 ADE 报告数据。临床上在盐酸可乐定缓释片上市前有超说明书使用盐酸可乐定缓释片治疗注意力缺陷多动障碍情况，因此为保证数据的完整性，本研究检索时间设定为 2004 年第一季度—2023 年第 3 季度，限定目标药物通用名为“clonidine”或“clonidine hydrochloride”，提取目标药物为 ADE 发生的首要怀疑对象的原始数据并筛选适应证为注意力缺陷多动障碍对应的 ADE 报告，删除疾病本身的临床表现和药物适应证相关的 ADE 信号，并评价其余信号的相关性。

1.2 信号检测方法

比例失衡测量法是国际上常用的药物 ADE 定量信号检测方法。本研究采用报告比值比法 (ROR)、比例报告比值比法 (PRR) 及贝叶斯置信度递进神经网络法 (BCPNN) 3 种方法进行信号检测，当 2 种算法均呈阳性，则判断为可疑信号。算法的具体计算公式及信号检测标准见表 1、2。

表 1 比例失衡测量法

Table 1 Ratio imbalance measurement algorithm

药物	目标 ADE	其他 ADE	合计
目标药物	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i>
其他药物	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c+d</i>
合计	<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	<i>a+b+c+d</i>

2 结果

2.1 ADE 上报基本情况

以盐酸可乐定或可乐定为首要怀疑药物且适应证为注意力缺陷多动障碍对应的 ADE 报告共 136 例。ADE 报告的人口学特征及严重 ADE 构成情况见表 3。部份报告存在信息缺失，男性 (61.76%) 多于女性 (27.94%)。上报年龄主要集中在 6~17 岁 (69 例，50.74%)，这与美国 FDA 批准适应证中年龄段一致；盐酸可乐定缓释片先于 2010 年在美国上市，临床应用广泛，故上报数量最多的是美国 (98 例，72.06%)。

2.2 ADE 信号分析结果

本次 ADE 报告中经 ROR、PRR、BCPNN 3 种方法共检测出 36 个安全信号，使用 MedDRA SOC 对所有信号的 PT 进行分类，盐酸可乐定缓释片的安全信号累及 8 个 SOC，见表 4。

2.2.1 心脏疾病 盐酸可乐定缓释片可对心脏器官产生显著的影响。其中说明书中提及的心动过缓 (ROR 下限=24.68, IC-2SD=4.42)、窦性心动过

表 2 信号检测标准及计算公式

Table 2 Standard of signal detection and calculation formula

检测方法	计算公式	阈值
ROR	$\text{ROR} = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$ $95\% \text{CI} = e^{\ln(\text{ROR}) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$	$a \geq 3, \text{ROR} \geq 2, 95\% \text{CI} > 1$
PRR	$\text{PRR} = \frac{a(a+b)}{c(c+d)} = \frac{a(c+d)}{c(a+b)}$ $\chi^2 = \frac{(ad-bc - \frac{n}{2})^2 n}{(a+b)(a+c)(c+d)(b+d)}$ $n = a + b + c + d$	$a \geq 3, \text{PRR} \geq 2, \chi^2 \geq 4$
BCPNN	$\text{E(IC)} = \log_2 \frac{(C_{xy} + \gamma_{11})(C + \alpha)(C + \beta)}{(C + \gamma)(C_x + \alpha_1)(C_y + \beta_1)}$ $\text{V(IC)} = \frac{1}{(\ln 2)^2} \left\{ \left(\frac{C - C_{xy} + \gamma - \gamma_{11}}{(C_{xy} + \gamma_{11})(1 + C + \gamma)} \right) + \left(\frac{C - C_x + \alpha - \alpha_1}{(C_x + \alpha_1)(1 + C + \alpha)} \right) + \left(\frac{C - C_y + \beta - \beta_1}{(C_y + \beta_1)(1 + C + \beta)} \right) \right\}$ $n = \gamma_{11} \frac{(C + \alpha)(C + \beta)}{(C_x + \alpha_1)(C_y + \beta_1)}$ $\text{IC} - 2\text{SD} = \text{E(IC)} - 2\sqrt{\text{V(IC)}}$ $\alpha_1 = \beta_1 = 1; \alpha = \beta = 2; \gamma_{11} = 1$ $C = a + b + c + d; C_x = a + b; C_y = a + c; C_{xy} = a$	$a \geq 3, \text{IC} - 2\text{SD} > 0$

表 3 人口学特征及严重 ADE 构成情况

Table 3 Demographic characteristics and composition of serious ADE

	类别	报告数/例	占比/%
性别	男	84	61.76
	女	38	27.94
	未知	14	10.29
年龄/岁	<6	11	8.09
	6~17	69	50.74
	>17	7	5.15
严重 ADE	未知	49	36.03
	死亡	4	2.94
	残疾	2	1.47
	危及生命	6	4.41
	住院或住院时间延长	24	17.65
报告来源	未知	100	73.53
	美国	98	72.06
	印度	2	1.47
	其他已知国家	8	5.88
	未知	28	20.59

缓 (ROR 下限=27.58, IC-2SD=4.26)、一级房室传导阻滞 (ROR 下限=12.28, IC-2SD=2.79) 显示出强信号。说明书未提及的强信号包括心电图 QT 间期延长 (ROR 下限=5.06, IC-2SD=2.2)、

冠状动脉痉挛 (ROR 下限=15.51, IC-2SD=2.96)、左心室衰竭 (ROR 下限=19.24, IC-2SD=3.14)。

2.2.2 呼吸系统 挖掘出呼吸抑制 (ROR 下限=11.24, IC-2SD=3.11) 和呼吸暂停 (ROR 下限=13.00, IC-2SD=3.14) 的高风险信号。

2.2.3 神经及精神类系统 盐酸可乐定缓释片可致明显的嗜睡 (ROR 下限=6.93, IC-2SD=2.67)、镇静 (ROR 下限=10.54, IC-2SD=3.17)。说明书中未提及的张力减退 (ROR 下限=8.94, IC-2SD=2.71)、全身强直性阵挛发作 (ROR 下限=2.02, IC-2SD=0.88) 亦显示出强信号。

2.2.4 血管与淋巴管类疾病 此次数据挖掘还显示戒断性高血压 (ROR 下限=801.38, IC-2SD=4.73)、恶性高血压 (ROR 下限=22.62, IC-2SD=2.27)、低血压 (ROR 下限=8.19, IC-2SD=2.90) 的强信号。

2.2.5 其他系统疾病 瞳孔缩小 (ROR 下限=36.50, IC-2SD=4.52)、实施自杀行为 (ROR 下限=3.54, IC-2SD=1.74)、超体质量 (ROR 下限=5.81, IC-2SD=1.83) 显示出高风险信号。

表 4 重点系统器官信号检测结果

Table 4 Results of key system organ signal detection

	SOC/PT	ROR (95%CI 下限)	IC (IC-2SD)	PRR (χ^2)	是否收录说明书
心脏器官疾病	急性心肌梗死	3.48 (2.37)	1.67 (1.11)	3.47 (43.28)	否
	冠状动脉痉挛	23.63 (15.51)	3.56 (2.96)	23.53 (448.3)	否
	心室功能障碍	5.47 (2.05)	1.53 (0.24)	5.47 (10.45)	否
	左心室衰竭	29.04 (19.24)	3.73 (3.14)	28.92 (585.75)	否
	左心室肥厚	11.66 (6.61)	2.67 (1.87)	11.64 (105.84)	否
	窦性心动过缓	34.35 (27.58)	4.59 (4.26)	33.85 (2 547.88)	是
	心动过缓	27.58 (24.68)	4.58 (4.42)	25.92 (7 963)	是
	心动过速	3.82 (3.05)	1.86 (1.54)	3.78 (154.75)	否
	左心室功能障碍	3.34 (1.39)	1.26 (0.08)	3.34 (6.02)	否
	一级房室传导阻滞	18.70 (12.28)	3.39 (2.79)	18.62 (347)	是
	心电图 QT 间期延长	6.50 (5.06)	2.56 (2.20)	6.44 (279.15)	否
	心率增加	2.24 (1.68)	1.12 (0.70)	2.23 (30.72)	否
呼吸系统、胸及纵隔疾病	呼吸暂停	18.06 (13.00)	3.61 (3.14)	17.95 (555.61)	否
	呼吸抑制	14.94 (11.24)	3.52 (3.11)	14.82 (601.54)	是
	呼吸频率降低	18.41 (10.87)	3.08 (2.34)	18.36 (211.26)	否
各类神经系统疾病	意识水平低下	9.71 (7.91)	3.13 (2.83)	9.55 (710.03)	否
	昏迷程度异常	20.22 (12.71)	3.32 (2.66)	20.16 (306.45)	否
	张力减退	12.66 (8.94)	3.21 (2.71)	12.59 (328.46)	否
	镇静	13.12 (10.54)	3.49 (3.17)	12.93 (887.28)	是
	嗜睡	8.35 (6.93)	2.94 (2.67)	8.19 (712.36)	是
	晕厥	2.70 (2.12)	1.39 (1.03)	2.68 (69.19)	是
	刺激反应消失	7.57 (5.62)	2.71 (2.28)	7.51 (241.46)	否
精神类疾病	全身强直性阵挛发作	3.10 (2.02)	1.49 (0.88)	3.09 (27.61)	否
	幻视	3.96 (2.52)	1.78 (1.14)	3.95 (38.97)	否
	幻觉	2.37 (1.74)	1.19 (0.74)	2.36 (30.84)	否
	睡眠质量差	2.36 (1.30)	1.08 (0.25)	2.36 (7.28)	否
	睡惊症	8.83 (4.41)	2.24 (1.27)	8.82 (47.77)	否
	实施自杀行为	4.42 (3.54)	2.07 (1.74)	4.37 (204.65)	否
	精神状态改变	12.49 (10.08)	3.44 (3.12)	12.31 (868.92)	否
血管与淋巴管类疾病	低血压	9.08 (8.19)	3.06 (2.90)	8.5 (2 567.29)	是
	恶性高血压	42.29 (22.62)	3.15 (2.27)	42.21 (356.23)	是
	戒断性高血压	1 172.70 (801.38)	5.25 (4.73)	1 164.22 (30 165.34)	是
胃肠系统疾病	肠梗阻	3.25 (1.69)	1.41 (0.49)	3.25 (11.84)	否
代谢及营养类疾病	超体质量	10.03 (5.81)	2.60 (1.83)	10.01 (96.23)	否
眼器官疾病	瞳孔缩小	45.61 (36.50)	4.85 (4.52)	44.95 (3 335.16)	否
	畏光	3.22 (1.87)	1.47 (0.70)	3.21 (17.65)	否

3 讨论

可乐定是一种 α_2 肾上腺素受体激动剂, 其速释片剂作为抗高血压药已有 40 多年的历史, 多年

来超说明书用于治疗注意力缺陷多动障碍^[14-15]。

2010 年, 几个大规模的随机对照试验增加了盐酸可乐定缓释片在注意力缺陷多动障碍患儿中的临床

应用^[13, 16]。同年, 盐酸可乐定缓释片获得 FDA 批准在美国上市。2022 年 6 月盐酸可乐定缓释片于国内上市, 其说明书中最常见的 ADE 为低血压/心动过缓、镇静和嗜睡、反跳性高血压、心脏传导异常、疲劳、易怒、失眠、头晕、噩梦、便秘、食欲下降、口干。如果 ADE 被忽视, 这可能会导致注意力缺陷多动障碍患儿受到伤害。

在多药治疗和/或患有先天性心脏畸形的儿童中使用盐酸可乐定缓释片有出现猝死的病例报告后, 人们特别关注盐酸可乐定缓释片安全性。1 项为期 16 周的多中心双盲试验^[17]中 122 名患有注意力缺陷多动障碍(无基线心血管问题)的儿童被随机分配到可乐定($n=31$)、醋哌甲酯($n=29$)、可乐定和醋哌甲酯($n=32$)或安慰剂($n=30$)组, 与单独使用安慰剂或醋哌甲酯相比, 在接受可乐定(含或不含哌醋甲酯)治疗的注意力缺陷多动障碍儿童中未发现重大心血管事件或脑电图变化。但接受可乐定治疗儿童的心动过缓和嗜睡更常见, 可乐定(单独或与醋哌甲酯联合)对比安慰剂组有明显更多的嗜睡相关。在 2002 年图雷特综合症研究组中, 48%接受可乐定治疗的儿童出现镇静, 而接受醋哌甲酯治疗的这一比例为 14%, 接受安慰剂治疗的这一比例为 6%^[18]。1 项临床研究中显示, 盐酸可乐定缓释片具有良好的耐受性, 最常见的 ADE 是轻度至中度嗜睡, 心电图变化很小^[13]。本次盐酸可乐定缓释片的安全信号中检测到嗜睡、镇静的强信号, 不难看出, 盐酸可乐定缓释片的药理机制导致了相关的 ADE。盐酸可乐定缓释片是一种合成的咪唑衍生物, 对中枢和外周的肾上腺素受体均具有激动活性, 中枢神经系统突触后肾上腺素受体的激活导致交感神经流出减少, 并降低心率、心输出量、外周阻力和血压。盐酸可乐定缓释片还能兴奋蓝斑区 α_2 肾上腺素受体, 增强 γ -氨基丁酸的释放及阿片受体和 5-羟色胺受体的相互作用, 带来进一步镇静效果。盐酸可乐定缓释片最常见心血管系统的 ADE 为心动过缓, 窦性心动过缓, 窦性心律不齐和房室传导阻滞^[19], 本研究也挖掘出上述强信号。尽管可乐定作为一种抗高血压药物, 中枢 α 肾上腺素活动通常占主导地位, 但外周 α 肾上腺素受体的激活可降低血压, 所以盐酸可乐定缓释片也会有低血压的表现^[20]。

结合临床研究, 虽然盐酸可乐定缓释片在没有基础心血管风险的注意力缺陷多动障碍儿童中似

乎安全且耐受性良好, 但有必要定期监测脉搏和血压变化, 不建议进行常规心电图检查。伴有低血压、心动过缓和心脏传导阻滞风险的患儿应谨慎使用盐酸可乐定缓释片。应在治疗开始前、剂量增加后定期测量心率和血压。还建议患者不要脱水或过热。应密切监测患有血管疾病、心脏传导疾病或慢性肾功能衰竭的患者, 并应缓慢增加盐酸可乐定缓释片的剂量。还需注意的是, 在停用 α_2 肾上腺素受体激动剂时, 必须逐渐减量以避免戒断性高血压。

盐酸可乐定缓释片最常见的神经系统影响包括感觉下降、嗜睡、昏迷、共济失调、瞳孔缩小、沮丧、反射、肌张力减退。本次数据挖掘检测到张力减退、瞳孔缩小、呼吸抑制和呼吸暂停的强信号。从药理作用方面分析, α_2 肾上腺素受体对脊髓中间神经元谷氨酸释放的损害及抑制作用促进蓝斑核脊髓束通路产生张力减退和骨骼肌松弛。盐酸可乐定缓释片还可激活蓝斑中 α -肾上腺素受体使瞳孔缩小, 在中枢神经系统显着抑制的情况下, 有时会出现苍白, 呼吸抑制和呼吸暂停, 类似阿片类药物中毒。

本研究显示出 QT 间期延长中强信号, 说明书中并未提及, 但文献有报道。在 1 项对儿童和青少年注意力缺陷多动障碍药物治疗的系统评价中, 胍法辛出现了 QT 间期延长的 ADE^[21], 盐酸可乐定缓释片和胍法辛同为 α_2 肾上腺素受体激动剂, 药理作用相似, 在临床使用过程中, 需密切关注盐酸可乐定缓释片对心血管系统的潜在风险。在病例报道中, 盐酸可乐定缓释片可能与新发癫痫有关^[22], 本次也研究检测出说明书未提及的全身强直性阵挛发作的信号。有学者考虑癫痫发作可能是由低血糖继发的, 这提示在临床用药中, 需关注患儿的血糖情况。在极少数情况下, 在盐酸可乐定缓释片服药过量 and 给药后进行诊断性检测(如生长激素缺乏症检测)时, 可发现低血糖, 这是所有精神状态改变的患儿应排除低血糖的原因之一^[23]。但注意力缺陷多动障碍疾病本身可能导致癫痫发作, 注意力缺陷多动障碍患者的无端癫痫发作和癫痫发病率已被证明是非注意力缺陷多动障碍儿童的 2~3 倍^[24]。另外, 注意力缺陷多动障碍通常共患精神和/或行为障碍, 如抽动障碍、焦虑障碍、抑郁障碍等, 这些合并症的存在增加了注意力缺陷多动障碍儿童和青少年管理的复杂性。此次盐酸可乐定缓释片的安全信号中检测到说明书中未提及的精神系统信号,

如实施自杀行为等,从疾病本身方面分析,自杀未遂或死亡的青少年大多有精神障碍^[25],注意力缺陷多动障碍共患病可能会对自杀行为产生一定的影响。目前盐酸可乐定缓释片对精神类疾病的影响报道较少,也尚未充分研究盐酸可乐定缓释片对自杀的影响,无明确证据表明自杀与盐酸可乐定缓释片有关,但盐酸可乐定缓释片具亲脂性,易透过血脑屏障,儿童血脑屏障发育不完全,相比成人更易发生神经系统抑制作用。这也提示临床,使用盐酸可乐定缓释片时需注意这一风险。

超体质量和肥胖儿童及青少年与心血管、内分泌系统疾病等的发生显著相关,肥胖极大的增加了相关疾病的负担^[26]。本次信号挖掘提示盐酸可乐定缓释片导致超体质量的强信号,目前虽然短期研究中没有发现盐酸可乐定缓释片对体质量有显著的影响^[21],但在临床实践中,医师也需警惕盐酸可乐定缓释片是否影响了患儿的体质量增长。

本研究基于 ADE 自发呈报系统,采用数据挖掘信号检测方法,对国外多年来儿童使用盐酸可乐定缓释片治疗注意力缺陷多动障碍的真实数据进行分析,有效解决临床试验样本量不足,观察时间短等问题,为我国刚上市的盐酸可乐定缓释片在儿童中安全的应用提出参考和警示。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Özgen H, Spijkerman R, Noack M, et al. International consensus statement for the screening, diagnosis, and treatment of adolescents with concurrent attention-deficit/hyperactivity disorder and substance use disorder [J]. *Eur Addict Res*, 2020, 26(4-5): 223-232.

[2] Berger I. Diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder: Much ado about something [J]. *Isr Med Assoc J*, 2011, 13(9): 571-574.

[3] Thomas R, Sanders S, Doust J, et al. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis [J]. *Pediatrics*, 2015, 135(4): 994-1001.

[4] 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.

[5] Childress A C, Berry S A. Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder in adolescents [J]. *Drugs*, 2012, 72(3): 309-325.

[6] Groman C M, Barzman D H. The impact of ADHD on morality development [J]. *Atten Defic Hyperact Disord*, 2014, 6(2): 67-71.

[7] Klein R G, Mannuzza S, Olazagasti M R, et al. Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2012, 69(12): 1295-1303.

[8] Findling R L. Evolution of the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children: A review [J]. *Clin Ther*, 2008, 30(5): 942-957.

[9] Childress A. The safety of extended-release drug formulations for the treatment of ADHD [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2017, 16(5): 603-615.

[10] Liang E F, Lim S Z, Tam W W, et al. The effect of methylphenidate and atomoxetine on heart rate and systolic blood pressure in young people and adults with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): Systematic review, meta-analysis, and meta-regression [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15(8): 1789.

[11] 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.

[12] 卢青, 孙丹, 刘智胜. 中国抽动障碍诊断和治疗专家共识解读 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36 (9): 647-653.

[13] Jain R, Segal S, Kollins S H, et al. Clonidine extended-release tablets for pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2011, 50(2): 171-179.

[14] Palumbo D R, Sallee F R, Pelham Jr W E, et al. Clonidine for attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Efficacy and tolerability outcomes [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2008, 47(2): 180-188.

[15] Scahill L, Chappell P B, Kim Y S, et al. A placebo-controlled study of guanfacine in the treatment of children with tic disorders and attention deficit hyperactivity disorder [J]. *Am J Psychiatry*, 2001,158(7): 1067-1074.

[16] Biederman J, Melmed R D, Patel A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder [J]. *Pediatrics*, 2008, 121(1): 73-84.

[17] Daviss W B, Patel N C, Robb A S, et al. Clonidine for attention-deficit/hyperactivity disorder: II. ECG changes and adverse events analysis [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2008, 47(2): 189-198.

[18] Tourette's Syndrome Study Group. Treatment of ADHD in

- children with tics: A randomized controlled trial [J]. *Neurology*, 2002, 58(4): 527-536.
- [19] Spiller H A, Hays H L, Aleguas Jr A. Overdose of drugs for attention-deficit hyperactivity disorder: Clinical presentation, mechanisms of toxicity, and management [J]. *CNS Drugs*, 2013, 27(7): 531-543.
- [20] Spiller H A, Klein-Schwartz W, Colvin J M, et al. Toxic clonidine ingestion in children [J]. *J Pediatr*, 2005, 146(2): 263-266.
- [21] Hirota T, Schwartz S, Correll C U. Alpha-2 agonists for attention-deficit/hyperactivity disorder in youth: A systematic review and meta-analysis of monotherapy and add-on trials to stimulant therapy [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2014, 53(2): 153-173.
- [22] Feron F J, Hendriksen J G, Nicolai J, et al. New-onset seizures: A possible association with clonidine [J]. *Pediatr Neurol*, 2008, 38(2): 147-149.
- [23] Huang C, Banerjee K, Sochett E, et al. Hypoglycemia associated with clonidine testing for growth hormone deficiency [J]. *J Pediatr*, 2001, 139(2): 323-324.
- [24] Hesdorffer D C, Ludvigsson P, Olafsson E, et al. ADHD as a risk factor for incident unprovoked seizures and epilepsy in children [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2004, 61(7): 731-736.
- [25] Nock M K, Green J G, Hwang I, et al. Prevalence, correlates, and treatment of lifetime suicidal behavior among adolescents: Results from the National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement [J]. *JAMA Psychiatry*, 2013, 70(3): 300-310.
- [26] Afshin A, Forouzanfar M H, Reitsma M B, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(1): 13-27.

[责任编辑 高源]