

# 可乐定在儿童临床应用的研究进展

舒蓉

广州医科大学附属妇女儿童医疗中心，广东省广州市，510000；

**摘要：**可乐定是一种  $\alpha$  肾上腺素能受体激动剂，通过激动中枢  $\alpha_2$  肾上腺素受体和提高  $\gamma$ -氨基丁酸释放水平，从而影响中枢多巴胺能神经元发挥作用。常用于高血压、青光眼、镇痛、控制戒断症状（尼古丁、阿片、酒精和绝经期潮热）、Tourette 综合征、注意力缺陷多动障碍等。本文主要对可乐定在儿童这一特殊群体的临床应用及研究进展进行简要的介绍。

**关键词：**可乐定；儿童；临床应用

**DOI:**10.69979/3029-2808.24.5.052

咪唑啉衍生物可乐定于 1962 年被人工合成，为  $\alpha_2$  肾上腺素受体激动剂，属于中枢性降压药，普遍用于治疗成人高血压。也辅助用于麻醉前的镇静和镇痛，延长麻醉药的麻醉和镇痛作用。可以控制戒断症状（尼古丁、阿片、酒精和绝经期潮热），治疗偏头痛、青光眼。对于儿童，可乐定被用于治疗 Tourette 综合征（发声与多种运动联合抽动障碍）、注意力缺陷多动障碍。人们对可乐定进行持续的临床研究，其临床价值被逐渐挖掘，以下是对其在儿童临床应用及研究进展的综述。

## 1 药理作用

盐酸可乐定，作为  $\alpha_2$  肾上腺素能受体兴奋剂，其减轻抽动症状及多动症状的作用或许是通过降低蓝斑区突触前去甲肾上腺素（NA）的释放和提高  $\gamma$ -氨基丁酸（GABA）水平，从而影响中枢的多巴胺能神经元来实现的。

可乐定直接兴奋位于下丘脑及延脑的中枢突触后膜  $\alpha_2$  受体，抑制性神经元被激活，降低中枢交感神经冲动传出，因此减少外周交感神经活动。另一方面，由于外周交感神经突触前膜  $\alpha_2$  受体被激动，负反馈作用提高，末梢神经释放 NA 降低，使外周血管和肾血管阻力减小，心率变缓，血压随之下降。

盐酸可乐定的急性使用，能使儿童和成人体内生长激素释放增加。但是经研究证实，长期使用不会造成生长激素水平不断升高。可乐定对偏头痛、痛经及绝经期潮热等均有治疗作用，机制不明，也许是通过稳定周围血管起作用。可乐定治疗阿片成瘾戒断作用可能与其削弱脑内  $\alpha$  受体活性有关。

## 2 可乐定在儿童的临床应用

### 2.1 治疗抽动障碍

抽动障碍（tic disorder, TD）病因尚不明确，是一种神经精神障碍疾病，患儿有不自愿的运动抽动和或发声抽动的行为，或伴随强迫症、情绪障碍等精神心理疾病。抽动发作会对患儿的认知功能和发育造成不同程度地干扰损害，也会降低其社会适应能力。治疗儿童 TD 药物有硫必利、阿立哌唑、舒必利、可乐定、氟哌啶醇等。欧洲于 2011 年在治疗指南中将可乐定列入儿童抽动障碍治疗药物，加拿大在 2012 年推荐可乐定作为治疗儿童抽动障碍首选药物。2017 年中国医师协会儿科学会将可乐定纳入小儿抽动障碍治疗药物。

Du 等<sup>[1]</sup>评估了可乐定透皮贴剂治疗 TD 患儿的治疗效果，进行为期 4 周的治疗，可乐定透皮贴剂相较于安慰剂，可有效控制患儿抽动症状。李俭俭等<sup>[2-4]</sup>将硫必利与可乐定透皮贴片进行联用，结果显示，联合用药组的 YGTSS 总减分率明显高于硫必利组，联用效果佳。罗华荣等研究<sup>[5]</sup>发现盐酸硫必利联合可乐定透皮贴片治疗抽动障碍相比单一使用盐酸硫必利或可乐定透皮贴片效果更好，对抽动障碍患儿抽动症状控制效果更优。苏惠红等人<sup>[6]</sup>研究发现同样如此，可乐定透皮贴剂联合硫必利疗效更佳，并能改善患儿血清多巴胺、 $\gamma$ -氨基丁酸、5-羟色胺等神经递质水平。王健彪等<sup>[7]</sup>对可乐定和硫必利治疗 TS 患儿的效果进行比较，经过 12 周治疗，得出的结论是，可乐定的疗效更好。张娟等<sup>[8]</sup>进行随机对照试验，比较硫必利和可乐定治疗 TD 患儿的疗效，结论与王健彪等<sup>[7]</sup>的一致。而刘珏君等<sup>[9]</sup>实验选择中、重度抽动障碍患者，并且使用可乐定透皮贴或硫必利单药进行超过 9 个月的治疗，实验结论为可乐定透皮贴与硫必利均有理想的临床治疗效果，且疗效无差别；且可乐定

透皮贴与硫必利相比,在减轻发声性抽动方面具有更明显的优势。吕娟、赵彩红、罗华荣<sup>[5,10,11]</sup>结果显示,可乐定透皮贴片和硫必利用于TD患儿具有类似的疗效,差异不明显。而Yang等<sup>[12]</sup>的实验对150例患儿进行观察性研究,评价可乐定透皮贴片与硫必利联用以及硫必利和可乐定单用三种用药方案治疗儿童TD的疗效,治疗12周后,每组的治疗效果无明显差异。

汪忠鸿等<sup>[13]</sup>选取门诊就诊的抽动障碍患儿115例,随机分组,探讨可乐定透皮贴剂与维生素D3滴剂联合治疗儿童抽动障碍的临床疗效及对血清25羟维生素D水平的影响。结果显示联合用药组YGTSS评分显著性较其余单药低。且血清25羟维生素D水平显著性升高。穆志龙等<sup>[14]</sup>将门诊诊治的抽动障碍患儿随机分成中药贴剂组、可乐定透皮贴组,治疗3个月,发现外用中药贴剂与可乐定透皮贴均有效,中药贴剂在改善患儿运动抽动、抗焦虑方面具有更佳的效果,而可乐定透皮贴在控制患儿发声抽动、抗抑郁方面效果更明显。

## 2.2 治疗注意缺陷多动障碍

注意缺陷多动障碍(ADHD)也被称为多动症,是一类慢性心理障碍疾病,多见于儿童期,尤其是学龄儿童,其表现为与年龄不匹配的注意力无法集中,不与环境适宜的多动和行为冲动,往往伴随有不同程度的学习障碍,动作不协调,举止或性格的异常表现。须有超过六个月的病史,学龄前起病,表现为慢性过程,不单影响患儿的生活,还容易造成患儿学习上的持续长久困难,导致行为问题和心理自卑。目前ADHD药物治疗主要为中枢兴奋剂、去甲肾上腺素再摄取抑制剂、 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂、抗抑郁类药物等。

2010年10月美国FDA批准了Kapvay(一种盐酸可乐定缓释片的商品名),作为单一疗法或与兴奋性药物联用,用于治疗6至17岁儿童和青少年的注意力缺乏和多动障碍。可乐定在《中国注意缺陷多动障碍防治指南》(2016版)中被建议作为共患抽动障碍ADHD患者首选治疗药物。

R. Jain等<sup>[15,16]</sup>将236名患有ADHD儿童与青少年分为安慰剂组,可乐定缓释片组,8周治疗后,患者普遍对盐酸可乐定缓释片具有良好的耐受性,ADHD症状显著改善。傅克勇等<sup>[17]</sup>的实验选取96例罹患多动症的患儿随机分对照组和观察组,连续治疗8周后,可乐定贴片联合盐酸哌甲酯控释片组儿童多动症显著改善。

## 2.3 治疗抽动障碍共患注意力缺陷多动症

注意缺陷多动障碍(ADHD)和抽动障碍(TD)是一类神经发育障碍性疾病,多见于儿童时期,大多数ADHD患儿共患其他神经发育障碍或精神心理障碍疾病,其中共患TD最为多见。合并患有ADHD、TD的儿童容易出现学习、行为及情绪障碍,严重时甚至会对其成长发育产生影响。托莫西汀和可乐定在加拿大儿科学会2018版的《儿童青少年注意缺陷多动障碍诊疗指南》中被推荐作为治疗ADHD、TD共患病的一线药物。若TD共患ADHD的儿童主要表现为抽动症状,则应首选 $\alpha 2$ 受体激动剂治疗,这是因为 $\alpha 2$ 受体激动剂能够同时改善这两种病的症状并降低对立行为。和中枢兴奋剂相比, $\alpha 2$ 受体激动剂的缺点是可能需要数周的时间才能对症状产生显著疗效,并且对ADHD症状的改善程度普遍较低。但 $\alpha 2$ 受体激动剂与中枢兴奋药物联用时安全性高,这可能为多动和抽动症状提供最好的疗效。

刘平等<sup>[18]</sup>的研究得出结论:可乐定治疗共患ADHD的TD患儿时,在注意力缺陷、多动-冲动、发声抽动、运动抽动等方面都有显著治疗效果,可有效提高患儿生活质量。王伟松等<sup>[19]</sup>研究通过自身前后对照表明可乐定合并托莫西汀治疗后YGTSS总分及运动抽动症状分、发声抽动症状分、综合损害总分均明显下降,注意缺陷症状、多动症状和ADHD总分也均有明显下降。廖捷<sup>[20]</sup>的实验对照组应用托莫西汀联用可乐定贴片治疗,试验组应用托莫西汀联用盐酸硫必利治疗,两组的注意缺陷多动障碍治疗方面,控制力商数均值、注意力商数均值、多动指数均值、冲动指数均值无统计学意义。但抽动障碍临床疗效好于对照组。李国凯等<sup>[21]</sup>将36例中重度TD共患ADHD儿童作为研究对象,治疗12周后儿童YGTSS、PSQ各因子评分和YGTSS总分均降低,可乐定透皮贴治疗可以缓解TD儿童的抽动症状和ADHD的核心症状。Zeng KD等<sup>[22]</sup>将154例共患ADHD、TD患儿,随机分为观察组(盐酸哌甲酯联合氟哌啶醇)和实验组(可乐定)进行实验。相比下,可乐定的临床疗效明显更高,可乐定对抽动障碍的缓解更显著,表现为更低的动力学抽动评分、发声抽动评分。可乐定单药治疗的患儿抽动症状明显较轻,表现为性格问题、学习问题、心身障碍、冲动-多动、焦虑指数和多动指数评分较低。

## 2.4 儿童生长激素缺乏症的诊断

儿童矮小症是儿科内分泌常见疾病之一,生长激素

缺乏症 (growth hormone deficiency, GHD) 是引起儿童矮小症的常见原因之一, 由于生长激素 (GH) 的分泌是脉冲式的, 判断 GH 是否缺乏, 需要选择作用机制不同的两种药物进行 GH 激发试验。中国儿童生长激素缺乏症诊治指南建议将精氨酸联合可乐定或左旋多巴等一次性联合激发试验作为疑似 GHD 患儿诊断的常用方法。但因其低质量证据, 还是弱推荐。

孙程程等人<sup>[23-25]</sup>对患儿进行精氨酸、可乐定单药及两药联合激发试验, 对激发试验阳性率与峰值时间进行比较。发现两药联用的激发试验的阳性率高于单药激发组阳性率, 可乐定激发试验的阳性率高于精氨酸激发试验的阳性率。李蕾等<sup>[26]</sup>的实验分为试验组 (溴吡斯的明+可乐定) 与对照组 (精氨酸+可乐定), 单日联合激发实验, 两组激发试验的 GH 峰值水平、峰值阳性率与不良反应发生率差异均无统计学意义, 溴吡斯的明与可乐定联合和精氨酸与可乐定得出的结果具有很高的一致性。李蕾等人<sup>[27]</sup>的另一实验试验组采用溴吡斯的明与可乐定单日联合激发试验, 对照组采用经典的胰岛素与可乐定两日序贯激发试验, 两组 GH 激发试验阳性率和不良反应阳性率差异均无统计学意义, 溴吡斯的明与可乐定单日联合激发试验和经典胰岛素耐量试验得出的结果具有很高的一致性。

## 2.5 其他临床应用

王敏建等人<sup>[28]</sup>的实验研究可乐定透皮贴片治疗自闭症谱系障碍 (ASD) 患儿的疗效和安全性, 发现可乐定透皮贴片对 ASD 患儿行为问题改善疗效好, 安全性高, 使用方便, 治疗副作用轻微, 主要为镇静、皮肤局部皮疹等。Ekici 等人<sup>[29]</sup>报告了可乐定治疗注意缺陷多动障碍共病孤独症的病例 3 例, 可乐定在改善患有多种神经发育障碍的儿童的 ADHD 和 ASD 相关症状以及破坏性、攻击性行为和抽搐方面具有良好的耐受性、安全性和有效性。Jang YJ<sup>[30]</sup>等探讨了可乐定对儿童和青少年失眠患者睡眠数量和质量的改善情况, 年龄在 13~24 岁之间患有情绪/焦虑障碍或注意力缺陷/多动障碍且睡眠潜伏期超过 60 分钟基线的女性人群, 使用可乐定超过 14 天后, 睡眠潜伏期得到了改善。目前美国食品和药物管理局 (FDA) 还没有批准用于儿童和青少年的睡眠药物, 临床上用于治疗失眠药物都是基于临床经验、极少的病例报告和小样本研究数据。尽管缺少适应症和安全性数据的支持, 可乐定治疗仍可能是改善儿童和青少年睡眠

质量和睡眠数量的一个治疗方法。

## 3 不良发应

口服后常见不良反应有口干便秘、疲劳嗜睡、头晕、失眠易怒等。少见的不良反应有心悸、体位性低血压、心电图改变等, 通常来说, 这些不良反应在给药 2 至 3 周后会渐渐消退。因此用药期间, 应监测血压、脉搏和心电图, 长期服药后突然停药, 会产生戒断症状。可乐定透皮贴剂中的药物以恒定的速度释放, 能够保持相对恒定的血药浓度。与口服给药相比, 血药浓度波动小, 副作用轻。贴剂主要副作用是局部皮肤过敏、口干、镇静等, 但通常都是短暂的, 不会持续很长时间。

## 参考文献

- [1] Y. S. Du, H. F. Li, A. Vance, Y. Q. Zhong, F. Y. Jiao, H. M. Wang, M. J. Wang, L. Y. Su, D. L. Yu, S. W. Ma, J. B. Wu, Randomized double-blind multicentre placebo-controlled clinical trial of the clonidine adhesive patch for the treatment of tic disorders, *The Australian and New Zealand journal of psychiatry* 42(9) (2008) 807-13.
- [2] 李俭俭, 郑华城, 刘振奎, 可乐定透皮贴剂联合盐酸硫必利治疗儿童抽动障碍的疗效分析, *脑与神经疾病杂志* 25(06) (2017) 376-378.
- [3] 顾水琴, 可乐定透皮贴片和盐酸硫必利治疗慢性抽动障碍的疗效, *系统医学* 6(23) (2021) 117-120.
- [4] 鲁文青, 可乐定透皮贴片联合盐酸硫必利治疗儿童抽动障碍的疗效分析, 2021.
- [5] 罗华荣, 叶子珊, 盐酸硫必利与可乐定透皮贴剂联合治疗儿童抽动障碍的疗效分析, *中华养生保健* 42(07) (2024) 40-43.
- [6] 苏惠红, 郑小兰, 吴玲玲, 林彩梅, 可乐定透皮贴剂与硫必利治疗抽动障碍患儿的临床疗效, *深圳中西医结合杂志* 32(18) (2022) 72-74.
- [7] 王健彪, 徐晓华, 华颖, 可乐定透皮贴剂治疗 58 例儿童 Tourette 综合征的临床研究, *中国儿童保健杂志* 24(09) (2016) 1002-1005.
- [8] 张娟, 刘文龙, 王真真, 盐酸硫必利与可乐定透皮贴剂治疗抽动障碍临床疗效的比较研究, *临床合理用药杂志* 12(30) (2019) 77-78.
- [9] 刘珏君, 可乐定透皮贴和硫必利治疗儿童抽动障碍的临床分析, 2021.
- [10] 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, 2015.

- [11] 赵彩红, 可乐定透皮贴与硫必利治疗儿童抽动障碍的疗效及安全性对比研究, 2019.
- [12] C. Yang, B. Kang, D. Yu, L. Zhao, L. Zhang, Effectiveness and Safety of a Clonidine Adhesive Patch for Children With Tic Disorders: Study in a Real-World Practice, *Frontiers in Neurology* 11 (2020).
- [13] 汪忠鸿, 张翼飞, 可乐定透皮贴剂联合维生素D3滴剂治疗儿童抽动障碍的疗效及对血清25羟维生素D水平的影响, *实用医学杂志* 38(19) (2022) 2472-2475.
- [14] 穆志龙, 牛倩, 焦富勇, 王洁英, 李宏艳, 卫丽, 自研外用中药贴剂与可乐定透皮贴治疗儿童抽动障碍疗效比较, *现代中西医结合杂志* 33(11) (2024) 1541-1544.
- [15] R. Jain, S. Segal, S.H. Kollins, M. Khayrallah, Clonidine extended-release tablets for pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 50(2) (2011) 171-179.
- [16] M. Brams, E. Tenorio, C. Wang, R. Muniz, Clonidine hydrochloride extended release tablet monotherapy for children and adolescents with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder, (2011).
- [17] 傅克勇, 黄荣水, 可乐定贴片联合盐酸哌甲酯控释片治疗儿童多动症的临床效果, *中国妇幼保健* 36(03) (2021) 598-600.
- [18] 刘平, 吴惧, 周文智, 陈会, 胡文广, 可乐定治疗共患注意缺陷多动障碍的抽动障碍患儿的临床疗效, *儿科药理学杂志* 18(06) (2012) 18-21.
- [19] 徐光洪, 齐培, 王伟松, 可乐定合并盐酸托莫西汀对Tourette综合征共病注意缺陷多动障碍的疗效观察, *中国神经精神疾病杂志* 37(03) (2011) 175+191.
- [20] 廖捷, 应用托莫西汀联用盐酸硫必利与联用可乐.
- [21] 李国凯, 黄欣欣, 欧萍, 钱沁芳, 可乐定透皮贴治疗中重度抽动障碍共患注意缺陷多动障碍儿童的近期疗效, *海峡药学* 34(06) (2022) 64-66.
- [22] K.D. Zeng, G.L. Wang, Y. Yuan, W. Zhang, X.H. Huang, B. Hu, Efficacy of clonidine in the treatment of children with tic disorder comorbid with attention deficit hyperactivity disorder, *European review for medical and pharmacological sciences* 27(9) (2023) 4232-4238.
- [23] 孙程程, 张宇, 精氨酸与可乐定生长激素激发试验在矮小症儿童中的应用比较, *生命科学仪器* 22(02) (2024) 159-161.
- [24] 周海群, 王丹, 孙丽芹, 王瑞芳, 魏广友, 刘威, 可乐定联合精氨酸激发试验在矮小儿童生长激素缺乏症中的诊断价值及生长激素峰值的影响因素分析, *现代生物医学进展* 19(13) (2019) 2555-2558+2575.
- [25] 狄志敏, 童夏生, 冯利平, 矮小儿童精氨酸联合可乐定单剂复合激发试验GH峰值时间分析, *浙江临床医学* 22(07) (2020) 977-978.
- [26] 李蕾, 李明磊, 王倩倩, 牟素萍, 李田华, 韩春芳, 两药单剂生长激素激发试验在矮小儿童的临床价值, *临床荟萃* 37(12) (2022) 1114-1116.
- [27] 李蕾, 卢园园, 王倩倩, 陈志红, 韩春芳, 溴吡斯的明与可乐定联合激发试验对儿童生长激素缺乏症的诊断价值, *中国医药科学* 12(12) (2022) 139-142.
- [28] 王敏建, 周雪, 蒋国庆, 可乐定透皮贴片治疗自闭症谱系障碍儿童行为问题的临床疗效分析, *重庆医学* 49(23) (2020) 3916-3918+3922.
- [29] R.D. Temeltürk, G. İlçioğlu Ekici, G. Yağmur Efendi, B.G. Kılıç, Use of Clonidine in Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder Comorbidity: Report of 3 Cases, *Psychiatry Clin Psychopharmacol* 33(4) (2023) 326-329.
- [30] Y.-J. Jang, H. Choi, T.S. Han, D. Sung, J. Y. Woo, T.-H. Kim, M.-H. Park, Effectiveness of Clonidine in Child and Adolescent Sleep Disorders, *Psychiatry Investigation* 19(9) (2022) 738-747.