

哌甲酯缓释片与托莫西汀对注意缺陷多动障碍患者睡眠参数的影响比较

吴为阁^{1,2}, 王文强², 李宗磊², 李 韵^{1,2}, 韦 璇², 郑书传²

(1 福建医科大学临床医学部, 福州 350122; 2 厦门市仙岳医院/厦门医学院附属仙岳医院/
福建省精神医学中心/福建省精神疾病临床医学研究中心, 厦门 361012)

[摘要] **目的:** 对比哌甲酯缓释片与托莫西汀对注意缺陷多动障碍 (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) 患者睡眠的影响。**方法:** 共入组 70 例 ADHD 患者, 根据随机数字表分为哌甲酯缓释片 (MPH) 与托莫西汀 (ATX) 药物治疗组。分别于基线时、服药 2 周末和服药 6 周末进行整夜多导睡眠监测 (PSG)。**结果:** 48 例 ADHD 患者 (哌甲酯缓释片组 23 例, 65.7%; 托莫西汀组 25 例, 71.4%) 完成共 3 次 PSG。基线时, 哌甲酯缓释片组和托莫西汀组各睡眠参数值比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。2 周末时哌甲酯缓释片组睡眠潜伏时间 (SOL)、快速眼动期 (REM) 潜伏时间 (ROL) 比托莫西汀组长, REM 期时间比托莫西汀组短, 睡眠效率 (SE) 比托莫西汀组差, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。6 周末时哌甲酯缓释片组 SOL, ROL, REM 期时间及 SE 等参数与托莫西汀组比较异常无统计学意义 ($P > 0.05$)。而 N1 期、N2 期、N3 期及 R 期的总睡眠时间 (TST)、唤醒次数及唤醒时间 (WASO) 等睡眠参数两组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** 与托莫西汀组比较, 哌甲酯缓释片组服药 2 周时对 ADHD 患者的睡眠状况具有一定负面影响。2 种药物在持续治疗 6 周后, 对睡眠的影响无明显差别。ADHD 核心症状的改善与睡眠的改善可能具有一定的相关性, 哌甲酯缓释片与托莫西汀均可以作为治疗共病睡眠问题 ADHD 患者的首选药物。

[关键词] 注意缺陷多动障碍; 多导睡眠监测; 哌甲酯缓释片; 托莫西汀

[中图分类号] R971 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)24-2535-05

A comparison of the effects of methylphenidate extended-release tablets and atomoxetine on sleep parameters in patients with attention deficit hyperactivity disorder

WU Wei-ge^{1,2}, WANG Wen-qiang², LI Zong-lei², LI Yun^{1,2}, WEI Xuan², ZHENG Shu-chuan²

(1 Clinical Medical College, Fujian Medical University, Fuzhou 350122, China; 2 Xianyue Hospital of Xiamen, Affiliated Xianyue Hospital of Xiamen Medical College, Fujian Provincial Center of Mental Health, Fujian Provincial Clinical Research Center of Mental Disorders, Xiamen 361012, China)

[Abstract] **Objective:** To compare the effects of methylphenidate sustained-release tablets and atomoxetine on sleep in patients with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). **Methods:** A total of 70 patients with ADHD were enrolled and randomly divided into methylphenidate sustained-release tablets (MPH) and atomoxetine (ATX) treatment groups according to a random number table. Overnight polysomnography (PSG) was performed at baseline and the end of 2 and 6 weeks of medication. **Results:** Totally 48 patients with ADHD (23 in the MPH group, 65.7%; 25 in the ATX group, 71.4%) completed a total of 3 PSGs. At baseline, there was no significant

[基金项目] 厦门市医疗卫生指导性项目 (3502Z20214ZD1281)

[作者简介] 吴为阁, 男, 副主任医师, 主要从事医学心理学及儿童青少年精神疾病临床研究。联系电话: (0592) 5392592, E-mail: mnshop@126.com。

difference in the values of each sleep parameter between the MPH group and the ATX group ($P > 0.05$). At the end of 2 weeks, the sleep onset latency (SOL), REM onset latency (ROL) of the MPH group were longer than those of the ATX group; the REM time was shorter than that of the ATX group; the sleep efficiency SE (%) was worse than that of the ATX group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$ for all). At 6 weeks, there was no significant difference in SOL, ROL, REM time and sleep efficiency SE (%) between the MPH group and the ATX group ($P > 0.05$). The percentage of total sleep time (% TST) for N1, N2, N3 and R stages and the number of awakenings and wake after sleep onset WASO were not significantly different between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Compared with the ATX group, the MPH group had a certain negative impact on the sleep condition of ADHD patients after 2 weeks of medication. There was no obvious difference in the effect on sleep between the two drugs after 6 weeks of continuous treatment. There was a certain correlation between the improvement of ADHD core symptoms and the improvement of sleep. Both MPH and ATX can be used as first-line drugs for treating ADHD patients with comorbid sleep problems.

[Key words] attention deficit hyperactivity disorder; polysomnography; methylphenidate sustained release tablets; tomoxetine

注意缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)症状与睡眠有密切关系,睡眠障碍可能加重 ADHD 症状,也可能是 ADHD 的原因之一^[1]。ADHD 患者的睡眠问题包括入睡困难、睡眠质量差、夜间觉醒多等,睡眠结构也有改变^[2]。哌甲酯缓释片(methylphenidate hydrochloride prolonged-release tablets, MPH)和托莫西汀(atomoxetine, ATX)是治疗 ADHD 的一线药物,但对睡眠的影响不一致,有些患者会出现失眠或嗜睡等不良反应^[3-6]。本研究采用整夜多导睡眠监测(PSG),探讨哌甲酯缓释片和托莫西汀对中国汉族 ADHD 患者睡眠质量、睡眠结构和昼夜节律的影响,比较 2 种药物在改善 ADHD 症状和睡眠问题方面的效果和安全性,分析其对 ADHD 患者睡眠参数的影响与对 ADHD 症状的改善之间的关系,报道如下。

资料与方法

1 研究对象

1.1 纳入标准 门诊或住院患者;符合美国精神障碍诊断与统计手册(第 5 版,DSM-5)注意缺陷多动障碍诊断标准;年龄 6~17 岁,男女不限,汉族;配合全程 3 次的 PSG 检查;患者本人(及其法定监护人)签署书面知情同意书。本研究通过厦门市仙岳医院伦理委员会审批同意(伦理批号:2016-ky-002)。

1.2 排除标准 有癫痫病史者;有严重的内科疾病者;有抽动障碍者;入组前 4 周内服用影响睡眠的药物(如抗精神病药、抗抑郁药、心境稳定剂、非甾体类药物、镇静催眠药等);心电图结果有临床意义

的异常或实验室结果异常(肝功能指标超过正常值上限的 1.5 倍)且有临床意义者;无人监护或不能按照医嘱服药者。

1.3 剔除标准 不遵守研究方案者;失访者;撤销知情同意书,不愿继续接受研究治疗者;研究期间服用影响睡眠的药物者。

1.4 脱落标准 依从性差,不能按照方案完成研究者。

1.5 入组患者一般资料 2018 年 1 月—2022 年 2 月,共纳入符合入组标准的患者 70 例,采用基于计算机生成的随机数字表分为哌甲酯缓释片组和托莫西汀组各 35 例。70 例中有 48 例(68.5%, 48/70)完成总共 3 次 PSG,可纳入符合方案分析集(PP)分析,其中哌甲酯缓释片组 23 例(给药量 18 mg·d⁻¹组 7 例,36 mg·d⁻¹组 16 例),托莫西汀组 25 例(给药量 25 mg·d⁻¹组 16 例,50 mg·d⁻¹组 9 例),基线时人口统计学资料见表 1。两组间年龄、体重及性别比例比较均无统计学差异($P > 0.05$)。8 例仅完成 1 次基线 PSG,患者未按照研究要求完成后续随访的 2 次 PSG,原因包括:① 缺乏疗效而停药 3 例。② 发生不良反应而停药 2 例(分别为头晕、恶心)。③ 路远、无人陪护等客观原因不能 PSG 2 例。④ 担心 PSG 会影响身体健康 1 例。⑤ 失访 1 例。14 例完成 2 次 PSG,患者未按照研究要求完成后续随访的最后 1 次 PSG。原因包括:① 缺乏疗效而停药 5 例。② 发生不良反应而停药 4 例(分别为 2 例食欲缺乏,1 例呕吐,1 例睡前行为兴奋)。③ 路远、无人陪护等客观原因不能 PSG 2 例。④ 担心 PSG

会影响身体健康 2 例。⑤ 失访 1 例。

表 1 两组人口学 and 一般资料比较

项目	哌甲酯缓释片组($n=23$)	托莫西汀组($n=25$)
年龄/岁	9.6 ± 2.1	9.5 ± 1.9
性别(男/女)	4/19	4/21
体重/kg	34 ± 8.2	34.6 ± 8.6

2 治疗方法

根据患者的疗效及耐受性,采用系统剂量滴定法给药。哌甲酯缓释片组口服哌甲酯缓释片(商品名:专注达,美国 Alza 制药公司生产,西安杨森制药公司分装,批号:3GE305,每片 18 mg),第 1 周 18 mg·d⁻¹,从第 2 周到研究结束弹性给药(18 ~ 54 mg·d⁻¹)。托莫西汀组口服托莫西汀胶囊(商品名:择思达,美国礼来制药公司生产,批号:D513443,每粒 25 mg),第 1 周 25 mg·d⁻¹,从第 2 周到研究结束弹性给药(25 ~ 100 mg·d⁻¹)。哌甲酯缓释片要求早餐时整片用水送下,不能咀嚼、掰开或压碎。托莫西汀可每日早餐或晚餐时单次服药。两组在治疗期间禁用系统心理行为治疗和物理治疗。

3 PSG

两组在开始服用药物前 1 d、服药第 2 周末(±2 d)及第 6 周末(±2 d)分别给予 PSG。记录时间:夜间正常入睡至次日自然觉醒。监测室条件:环境安静,光线柔和,室温 20 ℃,室内空气新鲜。仪器方法:患者在整夜睡眠中采用飞利浦伟康 Alice 系列多导睡

眠监测系统监测。记录过程中 PSG 系统运行正常,电极/传感器无脱落,阻抗检查正常,监测信号良好。采集参数:脑电导联(F3-M2, F4-M1, C3-M2, C4-M1, O1-M2, O2-M1)以国际 10-20 导联系统安置,眼动导联,下颌肌电导联,双下肢肌电导联,心电图导联,同时佩戴口鼻热敏传感器和鼻气流压力传感器、鼾声传感器、电感体积描记胸腹带、指夹式脉搏氧饱和度仪、体位传感器和同步视频记录。分析指标:按照美国睡眠医学会(AASM)判读规则人工分析睡眠及相关事件,包括:睡眠结构(分期 N1, N2, N3 及 REM 各期的百分比、快速眼动期(REM)潜伏期、睡眠潜伏期、总睡眠时间(TST)、睡眠效率(SE)、觉醒次数、总觉醒时间等)、呼吸事件、血氧情况、心电图、运动事件、特殊事件等。检查当天禁食咖啡因、酒精等影响睡眠的饮料和食品。

4 统计学分析

应用 SPSS V22.0 对数据进行统计分析。计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)描述,非正态分布数据以 G(P25 ~ P75)表示,对两组间睡眠参数的差异进行 *t* 检验,所有项目检验均为双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组睡眠参数比较

两组在基线、治疗第 2 周末和第 6 周末睡眠参数见表 2。

表 2 从基线到第 2 周和第 6 周的睡眠参数值(意向治疗分析集)

睡眠参数	哌甲酯缓释片组($n=23$)			托莫西汀组($n=25$)		
	基线	2 周末	6 周末	基线	2 周末	6 周末
N1 期(% TST)	10.9 ± 1.1	11.7 ± 0.9	11.1 ± 1.2	11.4 ± 1.1 ^a	10.7 ± 1.1	11.1 ± 1.3 ^c
N2 期(% TST)	51.7 ± 2.3	52.5 ± 1.9	52 ± 3.5	52.1 ± 3.2 ^a	52.2 ± 2.3	52.1 ± 2.9 ^c
N3 期(% TST)	21.9 ± 1.6	21.7 ± 2.4	21.8 ± 3.1	21.6 ± 2.4 ^a	22.5 ± 3.5	21.9 ± 2.7 ^c
R 期(% TST)	15.5 ± 1.9	14.1 ± 1.7	15.1 ± 2.4	14.9 ± 3.9 ^a	14.6 ± 2.8	14.9 ± 3.2 ^c
睡眠潜伏时间(SOL)/min	21.1 ± 12.4	27.2 ± 6.4	22.2 ± 18.8	20.5 ± 15 ^a	21.1 ± 7 ^b	20.7 ± 17.6 ^c
REM 潜伏时间(ROL)/min	155.2 ± 35.2	127.2 ± 32.1	148.6 ± 39.6	155.1 ± 39.1 ^a	143.6 ± 29.5 ^b	152.5 ± 40.8 ^c
REM 期时间/min	79.8 ± 15.3	70.5 ± 13.8	77.5 ± 16.6	79.6 ± 19.6 ^a	77.6 ± 20.1 ^b	78.1 ± 19.5 ^c
TST/min	458.3 ± 54.2	438.5 ± 37.1	457.3 ± 41.8	457.6 ± 53.3 ^a	452.7 ± 44	469.8 ± 54.1 ^c
总卧床时间(TIB)/min	510.8 ± 54.1	509 ± 42.9	517.2 ± 54.5	507.2 ± 59.8 ^a	498 ± 49.6	501 ± 54.2 ^c
SE/%	89.7 ± 23.4	86.1 ± 16.4	90.2 ± 11	90.6 ± 17.5 ^a	90.9 ± 17	93.8 ± 15.9 ^c
唤醒次数 ^d /次	12.5(8.2 ~ 13.6)	12.7(6.7 ~ 14.5)	11.9(7.9 ~ 12.8)	13.1(5.6 ~ 16.1) ^a	13(5.9 ~ 15.9)	11.5(7.6 ~ 14.2) ^c
唤醒时间(WASO)/min	35 ± 15.8	37.2 ± 13.8	33.7 ± 26.4	35.5 ± 14.7 ^a	35.1 ± 14.1	31.6 ± 23.5 ^c

基线时哌甲酯缓释片组和托莫西汀组各睡眠参数比较, a: $P > 0.05$; 2 周时哌甲酯缓释片组和托莫西汀组睡眠参数(SOL, SOL, REM 期时间)比较, b: $P < 0.05$; 6 周时哌甲酯缓释片组和托莫西汀组各睡眠参数比较, c: $P > 0.05$; d: 非正态分布数据以 G(P25 ~ P75)表示

基线时哌甲酯缓释片组和托莫西汀组各睡眠参数数值比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2 哌甲酯缓释片组睡眠指标变化

本研究 2 周末时与基线时相比较,哌甲酯缓释片组 SOL,ROL 延长及 REM 期时间缩短,SE 变差,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。6 周末时复测 PSG,哌甲酯缓释片组 SOL,ROL,REM 期时间及 SE 等与基线时比较异常无统计学意义($P > 0.05$)。

3 托莫西汀组睡眠指标变化

本研究 2 周末时与基线时相比较,托莫西汀组 SOL,ROL,REM 期时间及 SE 较基线时的差异无统计学意义(P 均 > 0.05),其余睡眠参数的差异也无统计学意义(P 均 > 0.05),6 周末时复测 PSG 结果类似。

4 两组睡眠指标比较

4.1 2 周末时 哌甲酯缓释片组 SOL 为(27.2 ± 6.4) min,长于托莫西汀组的(21.1 ± 7.0) min,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。哌甲酯缓释片组 ROL 为(127.2 ± 32.1) min,短于托莫西汀组的(143.6 ± 29.5) min,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。哌甲酯缓释片组 REM 期时间为(70.5 ± 13.8) min,短于托莫西汀组的(77.6 ± 20.1) min,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。哌甲酯缓释片组 SE 为(86.1 ± 16.4)%,差于托莫西汀组的(90.9 ± 17)%,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。

4.2 6 周末时 哌甲酯缓释片组的 SOL,ROL,REM 期时间及 SE 等参数与托莫西汀组比较,异常无统计学意义($P > 0.05$)。睡眠结构参数(N1 期、N2 期、N3 期及 R 期、TST、唤醒次数及 WASO 等睡眠参数)在 2 周末和 6 周末时两组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

讨 论

ADHD 患者主要在 TST、非快速眼动睡眠 II 期(N2)及 REM 上短于健康对照者^[7-8],进而出现日间嗜睡,嗜睡可导致神经执行功能的缺陷,包括降低的认知灵活性及语言创造性、降低的注意力和警惕性以及记忆能力的损害^[9]。

哌甲酯缓释片对 ADHD 患者的睡眠影响没有一致的研究结论^[10-11],本研究中哌甲酯缓释片组治疗 2 周末与基线时相比较睡眠指标变差,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。6 周末时复测 PSG 并与基线时比较无差异($P > 0.05$)。研究结果提示:哌甲

酯缓释片治疗早期可能导致睡眠恶化,但随着时间的推移,经过哌甲酯缓释片持续治疗 2~6 周,患者对药物具有一定的耐受性,睡眠问题逐渐缓解。而且伴随 ADHD 核心症状的缓解,睡眠问题亦得到改善。托莫西汀在治疗 ADHD 核心症状时,可间接缓解焦虑、改善睡眠。研究也显示相对于失眠不良反应,托莫西汀的嗜睡不良反应更多见,特别是治疗早期或剂量滴定太快时^[12]。托莫西汀组治疗 2 周末与基线时相比较,睡眠指标无差异;6 周末时复测 PSG 指标类似。提示托莫西汀相对于哌甲酯缓释片,对睡眠结构的影响较小,符合临床用药经验,与 Hvolby 等^[5]研究结果相似。对于伴有严重睡眠障碍的 ADHD 患者,相较于中枢兴奋剂,可能需要优先考虑使用托莫西汀。

当药物治疗 2 周末哌甲酯缓释片组 SOL,ROL,REM 期时间及 SE 等指标差于托莫西汀组,与 Sangal 等^[6]进行的儿童青少年 ADHD 患者的交叉研究结果相似,托莫西汀相比哌甲酯缓释片的失眠较少。当两药持续治疗 6 周共 3 次 PSG 后,结果显示以上各睡眠参数均改善明显,两组间的参数差异无统计学意义($P > 0.05$)。Konofal 等^[13]提出了兴奋剂相关睡眠问题的治疗建议:兴奋剂相关的失眠可在兴奋剂治疗 1~2 个月后逐渐缓解。本研究结果显示,哌甲酯缓释片对刚开始服药时 ADHD 患者的睡眠结构可能具有一定的影响,但未加任何干预(含睡眠卫生知识宣教、辅助药物治疗等),仅将哌甲酯缓释片持续治疗达 6 周时间,睡眠指标明显改善,提示哌甲酯缓释片核心症状的改善与睡眠的改善可能具有一定的相关性。

在临床处方药物治疗 ADHD 时,应综合考虑患者的疾病特点、治疗要求和药物的作用机制等,给出合理的治疗方案。同时,应关注患者的睡眠问题,通过睡眠健康教育、药物辅助或其他方法,提高患者的睡眠质量。本研究仅涉及中国大陆汉族人群,样本量有限,未能探讨 ADHD 亚型、严重程度、处方剂量和年龄段等因素对结果的影响,需要进一步扩大研究范围和深化研究内容。

[参 考 文 献]

- [1] WALDON J, VRIEND J, DAVIDSON F, et al. Sleep and attention in children with ADHD and typically developing peers[J]. *J Atten Disord*, 2018, 22(10): 933-941.
- [2] OWENS J, GRUBER R, BROWN T, et al. Future research directions in sleep and ADHD: report of a consensus working group [J]. *J Atten Disord*, 2013, 17(7): 550-564.

- [3] BÉDARD AC, STEIN MA, HALPERIN JM, *et al.* Differential impact of methylphenidate and atomoxetine on sustained attention in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 2015, 56(1): 40–48.
- [4] KIROV R, BRAND S. Sleep problems and their effect in ADHD [J]. *Expert Rev Neurother*, 2014, 14(3): 287–299.
- [5] HVOLBY A. Associations of sleep disturbance with ADHD: implications for treatment[J]. *Atten Defic Hyperact Disord*, 2015, 7(1): 1–18.
- [6] SANGAL RB, OWENS J, ALLEN AJ, *et al.* Effects of atomoxetine and methylphenidate on sleep in children with ADHD [J]. *Sleep*, 2006, 29(12): 1573–1585.
- [7] GRUBER R, XI T, FRENETTE S, *et al.* Sleep disturbances in prepubertal children with attention deficit hyperactivity disorder: a home polysomnography study[J]. *Sleep*, 2009, 32(3): 343–350.
- [8] OWENS J, SANGAL RB, SUTTON VK, *et al.* Subjective and objective measures of sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *Sleep Med*, 2009, 10(4): 446–456.
- [9] OWENS JA. The ADHD and sleep conundrum: a review[J]. *J Dev Behav Pediatr*, 2005, 26(4): 312–322.
- [10] WILENS T, PELHAM W, STEIN M, *et al.* ADHD treatment with once-daily OROS methylphenidate: interim 12-month results from a long-term open-label study[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2003, 42(4): 424–433.
- [11] STEIN MA, WEISS M, HLAVATY L. ADHD treatments, sleep, and sleep problems: complex associations[J]. *Neurotherapeutics*, 2012, 9(3): 509–517.
- [12] HUANG YS, TSAI MH, GUILLEMINAULT C. Pharmacological treatment of ADHD and the short and long term effects on sleep [J]. *Curr Pharm Des*, 2011, 17(15): 1450–1458.
- [13] KONOFAL E, LECENDREUX M, CORTESE S. Sleep and adhd [J]. *Sleep Med*, 2010, 11(7): 652–658.

编辑:杨青/接受日期:2023-08-03