

# 托莫西汀治疗注意缺陷/多动障碍患儿的常见不良反应及安全性研究<sup>△</sup>

林 泓<sup>1\*</sup>, 黄彦科<sup>1</sup>, 刘晓峰<sup>1#</sup>, 方 乐<sup>1</sup>, 江文庆<sup>2</sup>, 杜亚松<sup>2</sup>(1. 深圳市南山区妇幼保健院, 广东 深圳 518000; 2. 上海交通大学医学院附属精神卫生中心, 上海 200000)

中图分类号 R964 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)17-2444-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.17.32

**摘要** 目的: 了解托莫西汀治疗注意缺陷/多动障碍(ADHD)患儿的常见不良反应及安全性, 为临床用药提供参考。方法: 以“托莫西汀”“注意缺陷/多动障碍”“不良反应”“安全性”“患儿”“Atomoxetine”“Attention deficit hyperactivity disorder”“Safety”“Adverse effect”“Children patient”等为关键词, 组合查询中国知网、万方数据、PubMed等数据库中的相关文献, 检索时限均为各数据库建库起至2017年, 对托莫西汀常见不良反应及安全性研究进行论述。结果与结论: 共检索到相关文献82篇, 其中有效文献47篇。托莫西汀常见不良反应包括胃肠道不良反应、体质量下降、心血管相关不良反应、肝功能相关不良反应和精神相关不良反应。其中, 最常见的不良反应为胃肠道不良反应和体质量下降, 两者可能存在相关性; 心血管相关不良反应也较常见, 主要表现为血压的升高和QT间期的延长, 但是程度轻微; 肝功能不良反应发生率较低, 一般表现为丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、碱性磷酸酶和总胆红素的轻微增加, 但对于肝功能不全的ADHD患儿, 应该考虑降低剂量以及严密检测肝功能; 托莫西汀的精神相关不良反应, 如自杀倾向、敌对/攻击行为、躁狂等, 发生率较低, 但对于ADHD合并其他精神相关疾病的患儿, 应该严密监测精神相关不良反应的发生。

**关键词** 托莫西汀; 安全性; 不良反应; 注意缺陷/多动障碍; 患儿

注意缺陷/多动障碍(Attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)的全球患病率大约为5%, 而儿童(3~12岁)ADHD的患病率为8.9%~13.3%<sup>[1]</sup>, 中国儿童ADHD的患病率为4.48%~7.14%<sup>[2]</sup>。研究表明, ADHD会引起社会经济的负面影响<sup>[3]</sup>, 并且与高犯罪率相关<sup>[4]</sup>。因此, 有效的药物治疗对ADHD患儿极为重要<sup>[5-7]</sup>。治疗ADHD的药物主要包括兴奋剂哌甲酯和非兴奋剂托莫西汀<sup>[8]</sup>, 其中托莫西汀属于去甲肾上腺素再摄取抑制剂。2002年美国FDA批准托莫西汀用于治疗6岁以上的ADHD患者, 2007年托莫西汀胶囊在中国获准治疗儿童/青少年ADHD, 目前该药已广泛地应用于97个国家<sup>[9]</sup>。但是, 托莫西汀引起的不良反应较多, 从而影响了ADHD患儿服药的依从性; 同时, 关于托莫西汀治疗ADHD患儿安全性的数据也非常有限<sup>[9]</sup>。因此, 了解托莫西汀治疗ADHD患儿的常见不良反应及安全性, 对临床治疗ADHD患儿非常重要。鉴于此, 笔者以“托莫西汀”“注意缺陷/多动障碍”“不良反应”“安全性”“患儿”“Atomoxetine”“Attention deficit hyperactivity disorder”“Safety”“Adverse effect”“Children patient”等为关键词, 组合查询中国知网、万方数据、PubMed等数据库中的相关文

献, 检索时限均为各数据库建库起至2017年。结果, 共检索到相关文献82篇, 其中有效文献47篇。现对托莫西汀常见不良反应及安全性研究进行论述, 以为临床用药提供参考。

## 1 托莫西汀常见不良反应

托莫西汀常见不良反应包括胃肠道不良反应、体质量下降、心血管相关不良反应、肝功能相关不良反应和精神相关不良反应, 现从这5个方面进行阐述。

### 1.1 胃肠道不良反应

胃肠道不良反应是托莫西汀治疗ADHD患儿最常见的不良反应之一<sup>[8, 10]</sup>, 包括食欲下降、腹痛、恶心、呕吐等<sup>[9]</sup>, 其中腹痛和食欲下降最常见<sup>[11-12]</sup>。在一项对5~7岁的ADHD患儿的研究中, 发现服用托莫西汀后, 5岁的ADHD患儿出现食欲下降的百分率高于6~7岁(44.8% vs. 21.9%)<sup>[12]</sup>。在一项6~8周的随机对照试验(RCT)中, 507例托莫西汀治疗的患儿, 年龄6~11岁, 有18.1%(92/507)的患儿出现食欲下降<sup>[13]</sup>。通常, 患者在服用托莫西汀一段时间后胃肠道不良反应会缓解<sup>[9]</sup>。在一项长期的试验中, 胃肠道不良反应在治疗最初的1~3个月内发生率最高, 随后快速下降<sup>[14-15]</sup>, 持续时间为平均大约2个月<sup>[16]</sup>。文献[17-19]也报道, 服用托莫西汀8周后胃肠道不良反应有所缓解。

研究表明, 在总剂量不变的情况下, 托莫西汀1天服药1次比一天服药2次更容易出现胃肠道不良反应, 且不良反应持续时间更长<sup>[20]</sup>。由于细胞色素P<sub>450</sub>2D6(CYP2D6)慢代谢人群血浆药物浓度大约是快代谢人群

△ 基金项目: 深圳市南山区卫生和计划生育局引进高层次医学团队项目(No.深南卫计发[2017]340号); 深圳市南山区技术研发和创意设计项目分项资金教育(卫生)科技资助项目(No.南科研卫2017051号)

\* 药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 0755-87850088。E-mail: risalin@163.com

# 通信作者: 副主任药师。研究方向: 医院药学。电话: 0755-87850088。E-mail: 565816559@qq.com

的2.2倍<sup>[21]</sup>,所以胃肠道不良反应的发生与个体差异有关。对于服药后出现食欲下降较严重的ADHD患儿,可以考虑将原有剂量分2次服用。另外,托莫西汀较少引起严重的胃肠道不良反应,也很少因为胃肠道不良反应导致服药终止。

## 1.2 体质量下降

托莫西汀是否会在短期内引起体质量下降,目前观点不一<sup>[13,22-25]</sup>。短期试验报道了患儿在接受托莫西汀治疗6~8周后出现了体质量下降<sup>[22-26]</sup>。在一项为期6周的托莫西汀RCT中,纳入72例ADHD患儿(6~16岁),观察组有9.7%(7/72)出现了体质量下降,安慰剂组为6.1%(2/33)<sup>[25]</sup>。一项Meta分析表明,ADHD患儿(6~11岁)在服用托莫西汀6~8周后体质量平均下降0.58 kg( $n=507$ ),安慰剂组体质量则增加1.15 kg( $n=341$ ),但是观察组与安慰剂组比较差异无临床意义<sup>[13]</sup>。

然而,也有报道称托莫西汀用于ADHD治疗1~2年中,对体质量的影响极其轻微<sup>[23,27]</sup>。在Spencer TJ等<sup>[28]</sup>和Kratovich CJ等<sup>[29]</sup>的报道中,分别有95例患儿接受了1年的托莫西汀治疗后平均体质量可恢复至标准体质量。两位研究者认为,托莫西汀治疗引起的体质量下降,在2~3年后可完全恢复至标准体质量。Spencer TJ等<sup>[30]</sup>对托莫西汀与体质量的关系进行了5年的跟踪随访,发现ADHD患儿在服药15个月后体质量出现了最大下降,24个月后体质量部分恢复,36个月后体质量恢复至标准体质量。极少ADHD患儿因为体质量下降而终止服药<sup>[28-30]</sup>。

托莫西汀治疗后出现的体质量下降或许与其胃肠道不良反应存在相关性<sup>[2]</sup>,但是托莫西汀的长期治疗对ADHD患儿的体格生长影响较小<sup>[13,23,30]</sup>。

## 1.3 心血管相关不良反应

文献[12,14,31]报道,患者服用托莫西汀后出现心率和血压的轻度增加以及QT间期延长。因此,以下将从托莫西汀对ADHD患儿心率和血压以及QT间期的影响方面进行阐述。

1.3.1 对血压和心率的影响 托莫西汀长期服用(>12个月)对健康个体心率和血压的影响来说一般比较轻微。Hammerness PG等<sup>[31]</sup>在服用托莫西汀6岁和7岁的ADHD患儿中发现,与安慰剂组比较,托莫西汀组心率增加,差异有统计学意义( $P<0.001$ )。3个来自长期临床试验的数据分析表明,与安慰剂组比较,观察组服用托莫西汀后血压和心率变化差异无统计学意义<sup>[15,29]</sup>。徐通等<sup>[32]</sup>研究发现,23例ADHD患儿接受8周的托莫西汀治疗,出现心率增快和血压升高,但与哌甲酯组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

Donnelly C等<sup>[14]</sup>的研究发现,1 533例ADHD患儿服用托莫西汀后,其中6例(0.4%)因为心血管的不良事件在服药不超过3年就停止服药,其中4个不良事件(心率加快、高血压、心动过速、预激综合征)与药物相关。研究表明,与基线值比较,服用托莫西汀后,有8%~12%

的ADHD患儿出现心率和血压的增加,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),但是较少因为该不良反应而停药<sup>[23,33]</sup>。托莫西汀对心率的影响可能在长期服药后会减弱<sup>[14]</sup>。意大利的一项研究观察到,与基线值比较,托莫西汀治疗ADHD患儿(<15岁)6个月后,平均心率增加2.93次/min,差异具有统计学意义( $P<0.001$ ),第12个月和第24个月心率与基线值比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),表明随着时间的延长,托莫西汀对心率的影响有减缓趋势<sup>[34]</sup>。

托莫西汀对ADHD患儿服药后血压和心率的影响,各项研究结果各有不同,既可能与服药后观察的时间不同有关,也可能与样本量大小以及纳入观察的ADHD患儿的年龄有关。此外,有部分ADHD患儿因为托莫西汀对心率和血压的影响而停药,导致样本的脱落<sup>[12,14-15]</sup>,这可能也是造成研究结果有差异的原因。

1.3.2 对QT间期的影响 在一项意大利研究中,在ADHD患儿服用托莫西汀期间,出现异常心电图的患儿数量随着时间的延长而增加,从第6个月的4.8%到第9个月的9.9%<sup>[34]</sup>。Donnelly C等<sup>[14]</sup>报道ADHD患儿服用托莫西汀 $\geq 3$ 年,与基线值比较,有1.4%出现QT间期延长,不同剂量对QT间期没有影响。Prasad S等<sup>[35]</sup>认为,QT间期用Bazett公式校正或许会过度评估QT间期延长在ADHD患儿中的发生率。大部分研究表明,ADHD患儿服用托莫西汀后会出现轻微的QT间期变化<sup>[14,35]</sup>。但是,也有报道1例11岁的男性患儿服用托莫西汀2年后出现显著的QT间期延长<sup>[11]</sup>。Reed VA等<sup>[8]</sup>则认为目前的研究不能表明托莫西汀与严重的心血管不良事件或者猝死相关。

QT间期延长是一个发生程度小但是有潜在的猝死风险的不良反应<sup>[8]</sup>。因此,同时患有严重心血管疾病或者脑血管疾病的患儿禁用托莫西汀,有心脏基础疾病或家族史的患儿应该严密监测该不良反应的发生<sup>[8]</sup>。

## 1.4 肝功能相关不良反应

托莫西汀引起常见的肝功能相关不良反应表现为丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、胆红素和碱性磷酸酶水平的升高<sup>[28]</sup>。Bangs ME等<sup>[36]</sup>在研究中提到,3个自发报告的可逆转肝损害事件已经被认为与托莫西汀的治疗相关,另外有41例出现肝胆不良反应,其中25例患儿表现为ALT和AST的轻微增加。Donnelly C等<sup>[14]</sup>报道,704例ADHD患儿服用托莫西汀3年后,有0.3%(2/704)检测到显著的肝酶变化,包括ALT、AST、碱性磷酸酶和总胆红素,但是未有报道患儿出现胆红素升高合并ALT升高这一显著肝损伤的标志的现象。王勇等<sup>[37]</sup>发现,39例ADHD患儿服用托莫西汀1周后,出现1例AST升高,继续服药2周后AST恢复到正常水平。

托莫西汀引起肝功能相关不良反应一般较轻微,但也有少数报道引起肝严重不良反应。意大利一项研究发现,68例ADHD患儿中有2例在服用正常剂量(18~40 mg/d)的托莫西汀7、10个月后,出现胆红素增加和肝



肿大,患儿年龄分别为8、14岁,肝功能指标在停止服药后恢复到正常水平<sup>[22]</sup>。Lim JR等<sup>[38]</sup>报道2例年龄分别为8、11岁的ADHD女孩服用托莫西汀后出现肝炎,服药时间37 d和接近1年,剂量在25~40 mg/d。其中一例在停用托莫西汀4周后肝功能情况改善;另外一例则需要额外的支持护理或免疫抑制治疗,治疗6周后肝功能指标水平恢复到正常水平。

临床医师对于肝功能异常的ADHD患儿应该降低剂量并严密监测患者的肝功能指标。对于轻度肝功能不全患儿,托莫西汀剂量应该减少50%,而对严重肝功能不全患儿则剂量应该减少至25%<sup>[8]</sup>。

### 1.5 精神相关不良反应

在托莫西汀引起的精神相关不良反应中,以自杀倾向最为严重,以攻击/敌对行为和躁狂报道较多。因此,以下选取这3种精神相关不良反应进行阐述。

1.5.1 自杀倾向 一项长期(3~4年)的研究发现,在714例ADHD患儿服用托莫西汀时间超过3年中,有508例(6~18岁)服用托莫西汀超过4年,有自杀观念和行为的发生率为0.8%(4/508)<sup>[41]</sup>。一项研究表明,在1357例服用托莫西汀的ADHD患儿中,有6例出现了自杀观念,而安慰剂组( $n=851$ )未出现自杀信号<sup>[39]</sup>。

但是来自12项托莫西汀临床试验的Meta分析表明,2208例ADHD患儿服用托莫西汀后在观察期内(6~18周)均未发现自杀情况<sup>[40]</sup>。在一篇2014年发表的大样本研究中有37936例ADHD患儿,其中6818例服用托莫西汀,跟踪随访4年,发现自杀风险并未增加<sup>[41]</sup>。在英国一项对7543例11~14岁ADHD患儿服用托莫西汀的研究中(观察时间为13年),没有患儿因为自杀而死亡<sup>[42]</sup>。

McCarthy S等<sup>[42]</sup>认为,与哌甲酯比较,ADHD患儿服用托莫西汀自杀的概率较高。但是,Linden S等<sup>[43]</sup>进行的一项队列研究表明,与哌甲酯比较,托莫西汀并未增加5~18岁ADHD患儿自杀事件的发生风险。Chen Q等<sup>[41]</sup>认为,服用托莫西汀后有自杀行为的ADHD患儿一般合并其他精神疾病,如抑郁。McCarthy S等<sup>[42]</sup>也认为,尽管不能排除药物因素,但其他与ADHD共同存在的因素如抑郁和反社交行为都有可能造成ADHD患儿自杀。因此,对于ADHD共患其他精神疾病的患儿,服用托莫西汀期间需要严密监测。

1.5.2 攻击/敌对 与安慰剂组比较,ADHD患儿服用托莫西汀后攻击/敌对事件发生的频率差异无统计学意义( $P>0.05$ )<sup>[44]</sup>。一项对学龄前ADHD患儿进行的研究表明,服用托莫西汀后,5岁ADHD患儿有31.0%(9/29)出现易怒行为,而6~7岁ADHD患儿为8.3%(50/603),说明攻击/敌对行为的发生可能与年龄相有关<sup>[12]</sup>。但是目前对于儿童服用托莫西汀是否导致攻击/敌对事件发生率的增加没有一致的观点。

Donnelly C等<sup>[41]</sup>对来自13项超过3年的临床试验和3项开放试验进行分析,超过6%的ADHD患儿服用托

莫西汀后出现攻击/敌对行为,并且在用药第1个月内发生率较高。另一项由Schwartz S等<sup>[10]</sup>发表的对托莫西汀相关的短期RCT的Meta分析结果表明,与安慰剂组比较,服用托莫西汀发生攻击/敌对事件数量更多,但是两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。另外,Polzer J等<sup>[44]</sup>还发现,与哌甲酯比较,服用托莫西汀发生攻击/敌对事件的风险是相当的(0.8% vs. 1.2%)。虽然以上3项Meta分析提示服用托莫西汀与攻击/敌对行为的发生或许不存在相关性,但因所纳入的数据来源有部分相同,因此要下肯定的结论需要更多的数据支持。

1.5.3 躁狂 在意大利的一项大样本研究中,在781例服用托莫西汀的ADHD患儿中有1例出现轻度躁狂<sup>[45]</sup>。一项对12例6~17岁的ADHD合并双相障碍患儿的研究结果表明,服用8周的托莫西汀(0.8 mg/kg)后有1例患儿因为轻度躁狂停药<sup>[46]</sup>。另一项为期1年的前瞻性研究中,96例8~12岁的ADHD患儿服用托莫西汀,其中4例患儿在服药(18~40 mg/d)127~284 d后出现情绪不稳定,但是没有出现躁狂以及因为躁狂而停药的<sup>[47]</sup>。以上研究结果提示,托莫西汀是否会引引起躁狂尚不明确。

笔者对托莫西汀常见不良反应的发生率进行统计,结果详见表1。

表1 托莫西汀常见不良反应发生率统计

类型	发生率, %	文献来源
胃肠道不良反应	7.9~44.0	[8-10, 12, 14, 23-24, 29]
体质量下降	21.0~29.0	[10, 12, 14, 24]
心血管相关不良反应	6.9~12.0	[8, 10, 14]
肝功能相关不良反应	1.0~13.0	[14]
精神相关不良反应	0.6~9.0	[8, 10, 14]

## 2 结语

胃肠道不良反应、心血管相关不良反应的发生可能与托莫西汀抑制去甲肾上腺素的作用相关<sup>[11, 14, 28]</sup>。QT间期延长的发生可能与托莫西汀的代谢酶CYP2D6相关<sup>[11]</sup>,但是该酶与肝功能相关不良反应可能没有联系<sup>[38]</sup>。

胃肠道相关不良反应、体质量下降、心血管相关不良反应和肝功能相关不良反应的发生可能与托莫西汀剂量相关<sup>[8, 11, 14, 24]</sup>。但是也有研究表明,并未观察到托莫西汀剂量与不良反应发生的相关性<sup>[10, 14, 28]</sup>。因此,对于托莫西汀剂量与不良反应的相关性仍无法得出确切结论。

胃肠道不良反应和体质量下降均是托莫西汀治疗ADHD患儿的较常见不良反应,且二者之间可能存在相关性。因此,对于发育迟缓的ADHD患儿,在改变服药时间(如改在餐后或者睡前服药)和改善食物类型后胃肠道不良反应依然没有缓解的情况下,应该考虑降低剂量或者对其胃肠道症状进行干预治疗。心血管相关不良反应也较常见,主要表现为血压的升高和QT间期的延长,但是程度轻微。肝功能不良反应发生率较低,一般表现为ALT、AST、碱性磷酸酶和总胆红素的轻微增加,但对于肝功能不全的ADHD患儿,应该考虑降低剂量以及严密检测肝功能。托莫西汀的精神相关不良反

应,如自杀倾向、敌对/攻击行为、躁狂等,发生率较低,但对于ADHD合并其他精神相关疾病的患儿,应该严密监测精神相关不良反应的发生。

对于托莫西汀治疗的ADHD患儿,应该对其发生不良反应进行评估,引导其合理用药。同时,对ADHD患儿家长进行用药宣教,使其了解托莫西汀的常见不良反应及应对措施,从而提高ADHD患儿的用药依从性。

### 参考文献

- [ 1 ] WILLCUTT EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review[J]. *Neurotherapeutics*, 2012, 9(3): 490-499.
- [ 2 ] POLANCZYK GV, WILLCUTT EG, SALUM GA, et al. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis[J]. *Int J Epidemiol*, 2014, 43(2): 434-442.
- [ 3 ] WANG T, LIU K, LI Z, et al. Prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder among children and adolescents in China: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Psychiatry*, 2017, 17(1): 32.
- [ 4 ] DOSHI JA, HODGKINS P, KAHLE J, et al. Economic impact of childhood and adult attention-deficit/hyperactivity disorder in the United States[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2012. DOI: 10.1016/j.jaac.2012.07.008.
- [ 5 ] DALSGAARD S, MORTENSEN PB, FRYDENBERG M, et al. Long-term criminal outcome of children with attention deficit hyperactivity disorder[J]. *Crim Behav Ment Health*, 2013, 23(2): 86-98.
- [ 6 ] SAVILL NC, BUITELAAR JK, ANAND E, et al. The efficacy of atomoxetine for the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a comprehensive review of over a decade of clinical research[J]. *CNS Drugs*, 2015, 29(2): 131-151.
- [ 7 ] BOLEA-ALAMANAC B, NUTT DJ, ADAMO M, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology[J]. *J Psychopharmacol*, 2014, 28(3): 179-203.
- [ 8 ] REED VA, BUITELAAR JK, ANAND E, et al. The safety of atomoxetine for the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a comprehensive review of over a decade of research[J]. *CNS Drugs*, 2016, 30(7): 603-628.
- [ 9 ] WEHMEIER PM, DITTMANN RW, BANASCHEWSKI T. Treatment compliance or medication adherence in children and adolescents on ADHD medication in clinical practice: results from the COMPLY observational study [J]. *Atten Defic Hyperact Disord*, 2015, 7(2): 165-174.
- [ 10 ] SCHWARTZ S, CORRELL CU. Efficacy and safety of atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a comprehensive meta-analysis and metaregression[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2014, 53(2): 174-187.
- [ 11 ] YAMAGUCHI H, NAGUMO K, NAKASHIMA T, et al. Life-threatening QT prolongation in a boy with attention-deficit/hyperactivity disorder on atomoxetine[J]. *Eur J Pediatr*, 2014, 173(12): 1631-1634.
- [ 12 ] UPADHYAYA H, KRATOCHVIL C, GHUMAN J, et al. Efficacy and safety extrapolation analyses for atomoxetine in young children with attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2015, 25(10): 799-809.
- [ 13 ] WILENS TE, KRATOCHVIL C, NEWCORN JH, et al. Do children and adolescents with ADHD respond differently to atomoxetine?[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2006, 45(2): 149-157.
- [ 14 ] DONNELLY C, BANGS M, TRZEPACZ P, et al. Safety and tolerability of atomoxetine over 3 to 4 years in children and adolescents with ADHD[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2009, 48(2): 176-185.
- [ 15 ] WILENS TE, NEWCORN JH, KRATOCHVIL CJ, et al. Long-term atomoxetine treatment in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *J Pediatr*, 2006, 149(1): 112-119.
- [ 16 ] UPADHYAYA H, TANAKA Y, LIPSIIUS S, et al. Time-to-onset and resolution of adverse events before/after atomoxetine discontinuation in adult patients with ADHD[J]. *Postgrad Med*, 2015, 127(7): 677-685.
- [ 17 ] 何耀众, 陈亮. 托莫西汀治疗儿童注意缺陷多动障碍的疗效与安全性的系统评价[J]. *中国药房*, 2013, 24(36): 3396-3400.
- [ 18 ] 朱舒虹, 李思涛, 符平. 盐酸托莫西汀与盐酸哌甲酯治疗儿童注意缺陷多动障碍的对比研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2016, 20(17): 95-97, 102.
- [ 19 ] 盛未, 任艳玲, 王永清. 注意缺陷多动障碍儿童服用盐酸托莫西汀治疗的有效性和安全性研究[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(5): 1914-1917.
- [ 20 ] WIETECH LA, RUFF DD, ALLEN AJ, et al. Atomoxetine tolerability in pediatric and adult patients receiving different dosing strategies[J]. *J Clin Psychiatry*, 2013, 74(12): 1217-1223.
- [ 21 ] YU G, LI GF, MARKOWITZ JS. Atomoxetine: a review of its pharmacokinetics and pharmacogenomics relative to drug disposition[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2016, 26(4): 314-326.
- [ 22 ] RUGGIERO S, RAFANIELLO C, BRAVACCIO C, et al. Safety of attention-deficit/hyperactivity disorder medications in children: an intensive pharmacosurveillance monitoring study[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2012, 22(6): 415-422.
- [ 23 ] CARDO E, PORSDAL V, QUAIL D, et al. Fast vs. slow switching from stimulants to atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder

- [J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2013, 23(4): 252-261.
- [24] DITTMANN RW, CARDO E, NAGY P, et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a head-to-head, randomized, double-blind, phase III b study[J]. *CNS Drugs*, 2013, 27(12): 1081-1092.
- [25] MARTENYI F, ZAVADENKO NN, JARKOVA NB, et al. Atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a 6-week, randomized, placebo-controlled, double-blind trial in Russia[J]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2010, 19(1): 57-66.
- [26] POTT W, ALBAYRAK O, HINNEY A, et al. Successful treatment with atomoxetine of an adolescent boy with attention deficit/hyperactivity disorder, extreme obesity, and reduced melanocortin 4 receptor function[J]. *Obes Facts*, 2013, 6(1): 109-115.
- [27] GARG J, ARUN P, CHAVAN BS. Comparative short term efficacy and tolerability of methylphenidate and atomoxetine in attention deficit hyperactivity disorder[J]. *Indian Pediatr*, 2014, 51(7): 550-554.
- [28] SPENCER TJ, NEWCORN JH, KRATOCHVIL CJ, et al. Effects of atomoxetine on growth after 2-year treatment among pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *Pediatrics*, 2005, 116(1): e74-e80.
- [29] KRATOCHVIL CJ, WILENS TE, GREENHILL LL, et al. Effects of long-term atomoxetine treatment for young children with attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2006, 45(8): 919-927.
- [30] SPENCER TJ, KRATOCHVIL CJ, SANGAL RB, et al. Effects of atomoxetine on growth in children with attention-deficit/hyperactivity disorder following up to five years of treatment[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2007, 17(5): 689-700.
- [31] HAMMERNES PG, KARAMPAHTSIS C, BABALOLA R, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder treatment: what are the long-term cardiovascular risks?[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2015, 14(4): 543-551.
- [32] 徐通, 周翊, 陈前波, 等. 托莫西汀治疗儿童注意缺陷多动障碍对心血管系统的影响[J]. *临床儿科杂志*, 2010, 28(9): 873-876.
- [33] BUSHE CJ, SAVILL NC. Systematic review of atomoxetine data in childhood and adolescent attention-deficit hyperactivity disorder 2009-2011: focus on clinical efficacy and safety[J]. *J Psychopharmacol*, 2014, 28(3): 204-211.
- [34] ARCIERI R, GERMINARIO EA, BONATI M, et al. Cardiovascular measures in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder who are new users of methylphenidate and atomoxetine[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2012, 22(6): 423-431.
- [35] PRASAD S, FURR AJ, ZHANG S, et al. Baseline values from the electrocardiograms of children and adolescents with ADHD[J]. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*, 2007, 1(1): 11.
- [36] BANGS ME, JIN L, ZHANG S, et al. Hepatic events associated with atomoxetine treatment for attention-deficit hyperactivity disorder[J]. *Drug Saf*, 2008, 31(4): 345-354.
- [37] 王勇, 顾教伟, 王大斌. 托莫西汀对哌甲酯治疗无效的注意缺陷多动障碍患儿的疗效和安全性分析[J]. *湖北医药学院学报*, 2011, 30(6): 597-599.
- [38] LIM JR, FAUGHT PR, CHALASANI NP, et al. Severe liver injury after initiating therapy with atomoxetine in two children[J]. *J Pediatr*, 2006, 148(6): 831-834.
- [39] BANGS ME, TAUSCHER-WISNIEWSKI S, POLZER J, et al. Meta-analysis of suicide-related behavior events in patients treated with atomoxetine[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2008, 47(2): 209-218.
- [40] POLANCZYK G, DE LIMA MS, HORTA BL, et al. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis[J]. *Am J Psychiatry*, 2007, 164(6): 942-948.
- [41] CHEN Q, SJÖLANDER A, RUNESON B, et al. Drug treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder and suicidal behaviour: register based study[J]. *BMJ*, 2014. DOI: 10.1136/bmj.g3769.
- [42] MCGARTHY S, CRANSWICK N, POTTS L, et al. Mortality associated with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) drug treatment: a retrospective cohort study of children, adolescents and young adults using the general practice research database[J]. *Drug Saf*, 2009, 32(11): 1089-1096.
- [43] LINDEN S, BUSSING R, KUBILIS P, et al. Risk of suicidal events with atomoxetine compared to stimulant treatment: a cohort study[J]. *Pediatrics*, 2016, 137(5): e20153199.
- [44] POLZER J, BANGS ME, ZHANG S, et al. Meta-analysis of aggression or hostility events in randomized, controlled clinical trials of atomoxetine for ADHD[J]. *Biol Psychiatry*, 2007, 61(5): 713-719.
- [45] CLAVENNA A, ANDRETTA M, PILATI P, et al. Antidepressant and antipsychotic use in an Italian pediatric population[J]. *BMC Pediatr*, 2011. DOI: 10.1186/1471-2431-11-40.
- [46] CHANG K, NAYAR D, HOWE M, et al. Atomoxetine as an adjunct therapy in the treatment of co-morbid attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents with bipolar I or II disorder[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2009, 19(5): 547-551.
- [47] DIDONI A, SEQUI M, PANEI P, et al. One-year prospective follow-up of pharmacological treatment in children with attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2011, 67(10): 1061-1067.

(收稿日期: 2018-03-13 修回日期: 2018-07-22)

(编辑: 余庆华)