

本文引用:王云,郭素芹,张子梅,等.帕利哌酮缓释片治疗首发精神分裂症的疗效及安全性[J].新乡医学院学报,2015,32(11):1015-1018.

【临床研究】

## 帕利哌酮缓释片治疗首发精神分裂症的疗效及安全性

王云,郭素芹,张子梅,孙福根,张红梅,张瑞岭  
(新乡医学院第二附属医院精神科,河南 新乡 453002)

**摘要:** **目的** 探讨帕利哌酮缓释片治疗首发精神分裂症中的临床效果,并评价其临床用药安全性。**方法** 将46例首发精神分裂症患者随机分为观察组及对照组,每组23例,观察组患者给予帕利哌酮缓释片治疗,对照组患者给予利培酮治疗,用药治疗8周,以阳性和阴性症状量表(PANSS)及个人和社会功能量表(PSP)评价临床疗效,以实验室监测以及不良反应量表(TESS)评价治疗安全性。**结果** 治疗8周末,观察组患者治疗总有效率为95.65%,对照组患者治疗总有效率为86.96%,2组疗效比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。对照组患者治疗2、4、8周末PANSS总分、阳性症状评分、阴性症状评分、一般精神病理评分与治疗前比较均显著降低( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。观察组患者治疗1、2、4、8周末PANSS总分、阳性症状评分、一般精神病理评分与治疗前比较均显著降低( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ );2、4、8周末阴性症状评分与治疗前比较均显著降低( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。治疗1、2、4、8周末,观察组患者PANSS总分、阳性症状评分、阴性症状评分、一般精神病理评分与对照组比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗4、8周末2组患者PSP评分均较治疗前显著升高( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),治疗4、8周末观察组患者PSP评分略高于对照组,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗8周末,2组患者TESS评分比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。在治疗过程中观察组和对照组不良反应的发生例数逐渐增加,主要为头晕、口干、焦虑、便秘、嗜睡、体位性低血压、静坐不能、肌强直和震颤、催乳素升高,均为轻度或中度,经对症治疗或随治疗时间延长,不良反应逐渐减轻或消失,观察组患者锥体外系反应(静坐不能、肌强直和震颤)发生率(21.74%)显著低于对照组(52.17%)( $P < 0.05$ )。**结论** 帕利哌酮缓释片治疗首发精神分裂症,起效快,临床治疗效果较好,患者锥体外系等不良反应较少,社会功能改善较明显,安全性相对较高。

**关键词:** 帕利哌酮缓释片;精神分裂症;利培酮片;疗效;安全性

**中图分类号:** R749.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2015)11-1015-04

## Efficacy and safety of paliperidone extended-release in the treatment of first-episode schizophrenic patients

WANG Yun, GUO Su-qin, ZHANG Zi-mei, SUN Fu-gen, ZHANG Hong-mei, ZHANG Rui-ling

(Department of Psychiatry, the Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453002, Henan Province, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the efficacy and safety of paliperidone extended-release in the treatment of first-episode schizophrenic patients. **Methods** Forty-six patients with schizophrenia were randomly divided into observation group and control group, with 23 patients in each group. The patients in observation group were given paliperidone extended-release, and the patients in control group were given risperidone for eight weeks. The positive and negative syndrome scale (PANSS), personal and social performance (PSP) were adopted to measure the efficacy; the treatment emergent symptom scale (TESS) and laboratory examinations were adopted to measure the safety. **Results** At the end of eight weeks, the effective rate in observation group and control group was 95.65% and 86.96% respectively; there was no statistic difference of the effective rate between the two groups ( $P > 0.05$ ). Compared with those before treatment, the total scores of PANSS, positive symptom scores, negative symptom scores and the general psychopathology scores in control group decreased at the end of 2, 4, 8 weeks ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). Compared with those before treatment, the total scores of PANSS, positive symptom scores and the general psychopathology scores in observation group decreased at the end of 1 week, 2, 4, 8 weeks ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); compared with that before treatment, the negative symptom scores in observation group decreased at the end of 2, 4, 8 weeks ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). There was no significant difference in total scores of PANSS, positive symptom scores, negative symptom scores and the general psychopathology scores at the end of 1 week and 2, 4, 8 weeks between the two groups ( $P > 0.05$ ). Compared with

DOI: 10.7683/xyxyxb.2015.11.011

收稿日期: 2015-07-20

作者简介: 王云(1967-),男,江苏扬州人,学士,副主任医师,研究方向:精神病学和儿童精神病学。

通信作者: 张瑞岭(1967-),男,河南新乡人,博士,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向:精神病学; E-mail: zhangrulingxx@163.com。

that before treatment, the PSP scores at the end of 4,8 weeks increased significantly in the two groups ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). At the end of 4,8 weeks, there was no statistic difference of the PSP score between the observation group and the control group ( $P > 0.05$ ). There was no statistic difference of the TESS score at the end of 8 weeks between the observation group and the control group ( $P > 0.05$ ). During the course of therapy, the adverse events (such as dizziness, dry mouth, anxiety, constipation, sleepiness, orthostatic hypotension, akathisia, myotonia, tremor, prolactin rise) increased; all adverse events were minimal or moderately, and most of them were reduced or disappeared gradually after given the symptomatic treatment or with the extension of treatment time. The incidence of extrapyramidal adverse events (akathisia, myotonia and tremor) in observation group (21.74%) was significantly lower than that in the control group (52.17%) ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Paliperidone extended-release has fast and good efficacy in treatment of first-episode schizophrenic. It has lower extrapyramidal adverse events and the social function of patients are improved obviously.

**Key words:** paliperidone extended-release; schizophrenia; risperidone; efficacy; safety

精神分裂症是一种病因尚未完全阐明的精神病,通常有特殊的思维、知觉、情感、行为等多方面的障碍和精神活动与环境不协调,目前其治疗效果并不乐观<sup>[1]</sup>,因此,临床上需要一种安全有效的新型药物治疗精神分裂症。帕利哌酮缓释片是一种新型非经典抗精神病药物,其活性成分帕利哌酮能显著改善患者的精神症状和社会功能<sup>[2-4]</sup>。本研究对帕利哌酮缓释片和利培酮片治疗首发精神分裂症的疗效与安全性进行对照评价,旨在观察帕利哌酮缓释片对首发精神分裂症的治疗效果和用药安全性。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择2013年9月至2014年6月入住新乡医学院第二附属医院精神科的首发精神分裂症患者46例,均符合以下标准:(1)首次发病,病程5a以内;(2)发病年龄18~60岁;(3)未使用过抗精神病药物;(4)符合《中国精神障碍分类与诊断标准》<sup>[5]</sup>;(5)治疗前阳性与阴性症状量表(positive and negative syndrome scale, PANSS)<sup>[6]</sup>总分 $\geq 60$ 分。排除标准:(1)妊娠或哺乳期患者;(2)计划1a内妊娠者;(3)精神发育迟滞及器质性精神障碍患者;(4)精神活性物质所致精神障碍患者;(5)患有内分泌系统疾病、血液病、肝脏病、肾脏病、严重不稳定心血管疾病等躯体疾病的患者;(6)有严重攻击行为及自杀企图者;(7)对帕利哌酮缓释片或利培酮片及其辅料过敏或高过敏体质患者。退出标准:(1)服药期间出现严重不良反应,综合考虑患者的利益,研究者认为其应退出研究;(2)患者及监护人中途要求撤销知情同意。所有患者按入院顺序随机分为2组,观察组23例,男11例,女12例;年龄18~56岁,平均(35.2 $\pm$ 5.8)岁;病程3个月至4a,平均(1.9 $\pm$ 1.5)a;受教育年限(10.6 $\pm$ 4.3)a。对照组23例,男12例,女11例;年龄18~57岁,平均(34.9 $\pm$ 6.2)岁;病程4个月至4a,平均(2.0 $\pm$ 1.4)岁;受教育年限(11.0 $\pm$ 4.1)a。2组患者性别、

年龄、病程、受教育年限比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究为开放性随机对照研究,并经医院伦理委员会同意,且患者或其监护人签署知情同意书。

**1.2 治疗方法** 观察组患者给予帕利哌酮缓释片(西安杨森制药有限公司,国药准字J20120025),起始剂量为3mg,每日1次,早晨口服,1周内治疗剂量稳定在每日早晨1次服药3~9mg,平均(6.0 $\pm$ 2.5)mg,维持治疗,服药时必须在液体帮助下整片吞服。对照组患者给予利培酮片(西安杨森制药有限公司,国药准字H20010309),起始剂量为1mg $\cdot$ d<sup>-1</sup>,1周内加至2~6mg $\cdot$ d<sup>-1</sup>维持治疗,平均治疗剂量为(3.9 $\pm$ 1.5)mg $\cdot$ d<sup>-1</sup>。2组患者治疗时间均为8周,禁止使用心境稳定剂、抗抑郁药及抗精神病药物;睡眠障碍患者可短时间合并使用苯二氮类药物,以不超过2周为宜;治疗过程中出现锥体外系反应者可使用抗胆碱药物苯海索对症治疗。

**1.3 临床疗效评价** 观察组和对照组患者均于治疗前及治疗第1、2、4、8周末采用PANSS评分评估疗效。以PANSS减分率判定临床疗效,分4级评定: PANSS减分率 $\geq 75\%$ 为痊愈,50%~74%为显著进步,25%~49%为进步, <25%为无效,痊愈+显著进步为显效,痊愈+显著进步+好转为有效。另外,于治疗前和治疗4、8周末采用个人和社会功能量表(personal and social performance, PSP)评定患者社会功能<sup>[7]</sup>。

**1.4 临床安全性评价** 分别于治疗前和治疗1、2、4、8周末时检测2组患者的心电图、肝功能和血常规,采用不良反应量表(treatment emergent symptom scale, TESS)评价2组患者的不良反应。

**1.5 统计学处理** 应用SPSS 19.0软件进行统计分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,进行 $t$ 检验,计数资料采用 $\chi^2$ 检验,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 2 组患者临床疗效比较** 治疗 8 周,46 例入组患者均未退出。治疗 8 周末,观察组痊愈 9 例(39.13%),显著进步 7 例(30.43%),好转 6 例(26.09%),无效 1 例(4.35%),显效率为 69.56%,有效率为 95.65%;对照组痊愈 6 例(26.09%),显著进步 9 例(39.13%),好转 5 例(21.74%),无效 3 例(13.04%),显效率为 65.22%,有效率为 86.96%;2 组患者的显效率、有效率比较差异均无统计学意义( $\chi^2=0.10,0.27,P>0.05$ )。

**2.2 2 组患者治疗前后 PANSS 评分比较** 结果见表 1。治疗前观察组患者 PANSS 总分、阳性症状评分、阴性症状评分、一般精神病理评分与对照组比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。对照组患者治疗 2、4、8 周末 PANSS 总分、阳性症状评分、阴性症状

表 1 2 组患者治疗前后阳性与阴性症状量表评分比较

Tab.1 Comparison of PANSS scores of patients before and after treatment between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	治疗前	治疗 1 周	治疗 2 周	治疗 4 周	治疗 8 周
对照组	23					
阳性症状		25.27 ± 5.92	23.13 ± 4.79	21.81 ± 5.22 <sup>a</sup>	16.75 ± 6.16 <sup>b</sup>	13.01 ± 5.98 <sup>b</sup>
阴性症状		23.57 ± 5.01	22.30 ± 5.87	19.56 ± 4.82 <sup>a</sup>	16.13 ± 5.76 <sup>b</sup>	13.78 ± 6.15 <sup>b</sup>
一般精神病理		43.35 ± 8.11	40.06 ± 9.63	38.12 ± 8.37 <sup>a</sup>	32.42 ± 8.57 <sup>b</sup>	26.28 ± 8.11 <sup>b</sup>
总分		89.01 ± 9.98	85.22 ± 9.76	81.52 ± 9.45 <sup>a</sup>	67.52 ± 10.58 <sup>b</sup>	50.22 ± 10.13 <sup>b</sup>
观察组	23					
阳性症状		25.11 ± 6.53	21.30 ± 5.85 <sup>a</sup>	19.12 ± 6.23 <sup>b</sup>	15.58 ± 6.62 <sup>b</sup>	12.16 ± 6.01 <sup>b</sup>
阴性症状		23.05 ± 5.52	22.62 ± 6.08	18.78 ± 5.63 <sup>a</sup>	15.25 ± 6.09 <sup>b</sup>	13.21 ± 5.96 <sup>b</sup>
一般精神病理		43.95 ± 7.69	38.35 ± 8.23 <sup>a</sup>	36.41 ± 8.19 <sup>b</sup>	30.62 ± 8.01 <sup>b</sup>	25.37 ± 7.62 <sup>b</sup>
总分		88.51 ± 10.23	81.78 ± 10.02 <sup>a</sup>	76.65 ± 9.82 <sup>b</sup>	66.72 ± 10.21 <sup>b</sup>	49.26 ± 9.92 <sup>b</sup>

注:与治疗前比较<sup>a</sup> $P<0.05$ ,<sup>b</sup> $P<0.01$ 。

表 2 2 组患者治疗前后个人和社会功能量表评分比较

Tab.2 Comparison of PSP scores of patients before and after treatment between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	治疗前	治疗 4 周	治疗 8 周
对照组	23	31.92 ± 9.79	38.55 ± 10.27 <sup>a</sup>	48.97 ± 9.67 <sup>b</sup>
观察组	23	32.18 ± 9.37	40.32 ± 10.86 <sup>a</sup>	50.55 ± 10.62 <sup>b</sup>

注:与同组治疗前比较<sup>a</sup> $P<0.05$ ,<sup>b</sup> $P<0.01$ 。

**2.4 临床安全性评价** 2 组患者心电图、肝功能、血常规检查均未见明显异常。治疗 8 周末,对照组、观察组患者 TESS 评分分别为  $3.56 \pm 4.54$ 、 $2.32 \pm 4.59$ ,2 组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。在治疗过程中,随着治疗剂量的增加,观察组和对照组不良反应的发生逐渐增加,主要为头晕、口干、焦虑、便秘、嗜睡、体位性低血压、静坐不能、肌强直和震颤、催乳素升高,其中对照组分别发生 2 例(8.70%)、1 例(4.35%)、2 例(8.70%)、1 例(4.35%)、3 例(13.04%)、1 例(4.35%)、5 例(21.74%)、3 例(13.04%)、4 例(17.39%)、6 例(26.09%),观察组患者 TESS 分别发生 1 例(4.35%)、1 例(4.35%)、2

例(8.70%)、2 例(8.70%)、2 例(8.70%)、1 例(4.35%)、2 例(8.70%)、1 例(4.35%)、2 例(8.70%)、5 例(21.74%),均为轻度或中度,患者均可耐受,经对症治疗或随治疗时间延长,不良反应逐渐减轻或消失,治疗过程中无病例脱落。观察组患者的锥体外系反应(静坐不能、肌强直和震颤)发生率(21.74%)显著低于对照组(52.17%),差异有统计学意义( $\chi^2=4.57,P>0.05$ )。

**2.3 2 组患者治疗前后 PSP 评分比较** 结果见表 2。治疗前 2 组患者 PSP 评分比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗 4、8 周末 2 组患者 PSP 评分均较治疗前显著升高,差异有统计学意义( $P<0.05,P<0.01$ ),治疗 4、8 周末观察组 PSP 评分略高于对照组,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

例(8.70%)、2 例(8.70%)、2 例(8.70%)、1 例(4.35%)、2 例(8.70%)、1 例(4.35%)、2 例(8.70%)、5 例(21.74%),均为轻度或中度,患者均可耐受,经对症治疗或随治疗时间延长,不良反应逐渐减轻或消失,治疗过程中无病例脱落。观察组患者的锥体外系反应(静坐不能、肌强直和震颤)发生率(21.74%)显著低于对照组(52.17%),差异有统计学意义( $\chi^2=4.57,P>0.05$ )。

## 3 讨论

随着医学的进步和人民生活水平的日益提高,人们不仅关注精神分裂症患者的临床疗效,而且更加关注精神分裂症患者的社会功能恢复。首发精神分裂症患者中,75% 以上的患者可以达到临床治愈,但反复发作或不断恶化的比例较高<sup>[8]</sup>。因此,选择相对安全有效、改善患者认知功能的药物,增加患者的服药依从性,是预防复发的关键因素。新型抗精神病药物帕利哌酮缓释片结合了独特的口服渗透泵

控释技术和利培酮的活性代谢成分 9-羟利培酮,相对于一般抗精神病药物的小剂量起始、然后再逐渐调整到靶剂量而言,其可以以相对受控制的速度在 24 h 内释放,首次服用后血药浓度平缓升高,血药浓度峰谷波动维持在较小的范围内<sup>[9-10]</sup>;而且,这种药物代谢动力学特征使大部分受试者可以不需要调整剂量,直接将帕利哌酮缓释片的有效剂量作为起始剂量服用<sup>[11-12]</sup>,临床起效较快。本研究结果显示,在疗效方面,观察组起效较对照组快,与这一理论相符。

在患者社会功能恢复方面,帕利哌酮缓释片的缓释功能可以稳定患者的病情,能有效改善精神分裂症患者的执行功能<sup>[13]</sup>,快速有效地控制各个精神病性症状和改善社会功能,有助于精神分裂症患者回到工作岗位、回归社会<sup>[1]</sup>。本研究结果显示,治疗 8 周末,2 组患者社会功能均有明显改善,观察组患者 PSP 评分略高于对照组,但 2 组间比较差异无统计学意义。

有研究表明,帕利哌酮缓释片的锥体外系反应比利培酮轻<sup>[14-16]</sup>,理论上帕利哌酮阻断黑质纹状体多巴胺通路上的 D2 受体可引起锥体外系反应,但是由于帕利哌酮缓释剂血药浓度上升缓慢,避免了脑 D2 受体阻断的快速增加;而且如果峰浓度时脑 D2 受体的占领率不超过 80%,就不出现锥体外系反应,而帕利哌酮缓释片峰谷浓度波动性小,帕利哌酮离解 D2 受体比利培酮快,故帕利哌酮比利培酮的锥体外系反应轻。本研究结果显示,在安全性方面,观察组与对照组治疗首发精神分裂症治疗剂量安全,无严重不良反应;观察组患者在治疗 8 周末 TESS 评分和对照组比较差异无统计学意义;观察组患者锥体外系反应发生率低于对照组,与该理论一致。

本研究表明,帕利哌酮缓释片治疗首发精神分裂症患者起效较快,疗效较好,锥体外系反应较少,安全性较高,患者依从性较好,社会功能改善较明显,提示帕利哌酮缓释片可以作为首发精神分裂症的临床首选药物,以提高首发精神分裂症的治愈率,利于患者社会功能的恢复。但由于本研究观察时间较短,样本量较少,有关研究结果还需延长观察时间和加大样本量进一步证实。

## 参考文献:

- [1] 王洪明,段明君,马敏,等. 帕利哌酮和奥氮平在急性期精神分裂症的随机对照研究[J]. 现代生物医学进展,2013,13(4): 697-700.
- [2] Janicak P G, Winans E A. Paliperidone ER; a review of the clinical trial data[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*,2007,3(6):869-897.
- [3] 刘振花,郑云哨,张天亮,等. 帕利哌酮缓释片对急性期精神分裂症患者社会功能的影响[J]. 山东大学学报:医学版,2011,49(8):100-103.
- [4] 丁国安,余国汉,马静山,等. 帕利哌酮缓释片治疗精神分裂症临床疗效和安全性研究[J]. 中国新药杂志,2011,20(12): 1095-1097.
- [5] 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准[M]. 3 版. 济南:山东科学技术出版社,2001:108-113.
- [6] 何艳玲,张明圆. 阳性和阴性症状量表中国常模和因子分析[J]. 中国临床心理学杂志,2000,8(2):65-69.
- [7] 孙凌,周天红,雷彤. 帕利哌酮缓释片治疗儿童期首发精神分裂症 37 例的疗效及安全性[J]. 中国新药杂志,2011,20(9):800-802.
- [8] 沈渔邨. 精神病学[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社,2009:516.
- [9] Pani L, Marchese G. Expected clinical benefits of paliperidone extended-release formulation when compared with risperidone immediate-release[J]. *Expert Opin Drug Deliv*,2009,6(3):319-331.
- [10] Owen R T. Extended-release paliperidone: efficacy, safety and tolerability profile of a new atypical antipsychotic[J]. *Drugs Today (Barc)*,2007,43(4):249-258.
- [11] Boom S, Talluri K, Janssens L, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics and dose proportionality of the psychotropic agent paliperidone extended release[J]. *J Clin Pharmacol*,2009,49(11):1318-1330.
- [12] 余一旻,李华芳,杨甫德,等. 可变剂量帕利哌酮缓释剂治疗急性期精神分裂症的疗效、耐受性及安全性[J]. 上海精神医学,2010,22(6):349-353.
- [13] 张轶杰,雷杰鹏,胡怡. 帕利哌酮对精神分裂症患者执行功能的影响[J]. 现代预防医学,2013,40(18):3448-3450.
- [14] Ortega I, Perez-Ruixo J P, Stuyckens K, et al. Modeling the effectiveness of paliperidone ER and olanzapine in schizophrenia: meta-analysis of randomized, controlled clinical trials[J]. *J Clin Pharmacology*,2010,50(3):293-310.
- [15] Spina E, Cavallaro R. The pharmacology and safety of paliperidone extended-release in the treatment of schizophrenia[J]. *Expert Opin Drug Saf*,2007,6(6):651-662.
- [16] 喻东山. 帕利哌酮的不良反应[J]. 临床荟萃,2011,26(2): 173-177.

(本文编辑:李胜利 英文编辑:孟月)