

帕利哌酮与利培酮治疗精神分裂症近期疗效和安全性比较

王琦*,张忠东#,于海燕(南京医科大学附属无锡精神卫生中心,江苏无锡 214151)

中图分类号 R749.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)28-2632-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.28.14

摘要 目的:观察和比较帕利哌酮与利培酮治疗精神分裂症的近期疗效和安全性。方法:将75例精神分裂症患者随机分为帕利哌酮组(P组,41例)和利培酮组(L组,34例,研究过程中脱落1例)。P组初始剂量为单次口服3 mg,每隔1~2周增加剂量1次,增幅为每次3 mg,维持剂量稳定在6~12 mg/d;L组初始剂量为单次口服2 mg,每隔1~3周增加剂量1次,增幅为每次2 mg,维持剂量稳定在8~12 mg/d。两组患者疗程均为6周。两组均于治疗前及治疗第1、2、4、6周末用阳性和阴性症状量表(PANSS)评估疗效,用副反应量表(TESS)评估不良反应。结果:与本组治疗前比较,治疗第6周末两组患者阳性症状分、阴性症状分、精神病病理症状分、PANSS总分均显著下降($P<0.05$)。治疗第2周末,两组患者PANSS总分比较差异有统计学意义($P<0.05$);治疗其他时段,两组患者PANSS总分比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。P组和L组患者的总有效率分别为82.9%和81.8%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者不良反应发生率相当($P>0.05$),但L组有1例患者因肝功能损害退出试验。结论:帕利哌酮治疗精神分裂症的疗效和安全性与利培酮相当,但起效相对利培酮较快,且对肝功能指标无影响。

关键词 帕利哌酮;利培酮;精神分裂症;疗效;安全性

Comparison of Short-term Efficacy and Safety of Paliperidone and Risperidone in the Treatment of Schizophrenia

WANG Qi, ZHANG Zhong-dong, YU Hai-yan (Wuxi Mental Health Center, Nanjing Medical University, Jiangsu Wuxi 214151, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe and compare short-term efficacy and safety of paliperidone and risperidone in the treatment of schizophrenia. METHODS: 75 patients with schizophrenia were randomly divided into paliperidone group (group P, 41 cases) and risperidone (group L, 34 cases, a case was not available during study). Initial dose of group P was 3 mg orally and increased by 3 mg every 1-2 week, and maintenance dose was 6-12 mg/d; initial dose of group L was 2 mg orally and increased by 2 mg every 1-3 week, and maintenance dose was 8-12 mg/d. Treatment course of 2 groups lasted for 6 weeks. Therapeutic efficacies of 2 groups were measured using PANSS and ADR was evaluated with TESS before treatment and during 1st, 2rd, 4th and 6th week treatment. RESULTS: Compared with before treatment, positive symptom score, negative symptom score, psychopathology score and PANSS score of 2 groups were decreased significantly at the end of 6th week ($P<0.05$). There was statistical significance in PANSS score between 2 groups at the end of 2rd week ($P<0.05$); no statistical significance in PANSS score between 2 groups during other periods ($P>0.05$). Total effective rates of group P and group L were 82.9% and 81.8%, there was no statistical significance ($P>0.05$). The incidences of adverse drug reaction in 2 groups were similar to each other ($P>0.05$), but a patient withdrew from the study due to hepatic injury in group L. CONCLUSIONS: Therapeutic efficacy and safety of paliperidone is similar to schizophrenia in the treatment of schizophrenia, but paliperidone has a rapid onset and no effect on hepatic function index.

KEY WORDS Paliperidone; Risperidone; Schizophrenia; Therapeutic efficacy; Safety

现代生活由于压力增大,精神疾病的发病率持续升高。精神分裂症是一种常见的心境障碍,可由各种原因引起,严重者可出现自杀念头和行为,号称疾病第一杀手,与此相关的终生自杀率估计为15%^[1]。

帕利哌酮(Paliperidone)是美国食品与药品管理局(FDA)2006年12月批准上市的一种新型抗精神病药物^[2],通过拮抗5-HT_{2A}和多巴胺D₂受体发挥抗精神病的作用^[3],对精神分裂症的阳性、阴性症状均有效,大量的临床研究证明其对精神分

方法的分析[J].齐齐哈尔医学院学报,2008,29(8):936.

[4] 张远超,余莉,张建.人工机械瓣膜置换术后早期抗凝治疗的临床研究[J].实用临床医学,2008,9(8):54.

[5] Steger V, Bail DH, Graf D, et al. A practical approach

* 主管药师,本科。研究方向:临床药学。电话:0510-82768652

通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学。电话:0510-82768652

for bridging anticoagulation after mechanical heart valve replacement. (Editorial) [J]. *Heart Valve Dis*, 2008, 17 (3):335.

[6] Gilles M, Vale'rie P, Jean PC, et al. Low Molecular weight heparin after mechanical heart valve replacement [J]. *Circulation*, 2000, 101(10):1 083.

(收稿日期:2013-02-17 修回日期:2013-04-02)

裂症的疗效显著、安全性好^[4],且其价格较便宜。临床应用的精神分裂症治疗药物(如利培酮^[5-6]等)在疗效及安全性上是否存在差异,国内近年才开始出现相关报道。本研究比较了帕利哌酮和利培酮这两种药物治疗精神分裂症的疗效和安全性,以期为临床合理用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2010年1月—2012年12月我院门诊75例精神分裂症患者,年龄19~70岁,均符合《中国精神障碍分类与诊断标准(第3版)》(CCMD-3)中关于精神分裂症或分裂样精神病临床症状诊断标准,且阳性和阴性症状量表(Positive and negative symptoms score, PANSS)评分 ≥ 60 分。本方案经伦理委员会批准,且患者均签署知情同意书。排除标准:(1)患有肝、胆、肾、内分泌及免疫系统疾病,或营养不良,或其他精神疾病;(2)患有癫痫、心肌梗死、不稳定型心绞痛、充血性心力衰竭;(3)怀孕或哺乳期妇女;(4)患有其他严重神经系统疾病或可能干扰试验评估的疾病;(5)已在服用可能使QT间期延长的药物,QT间期 > 440 ms;(6)不同意参加本研究。终止和脱落标准:(1)妊娠;(2)在研究过程中未按方案服药;(3)因药物所致严重不良反应不能耐受者。所有患者按随机数字表法分为两组,帕利哌酮组(P组)41例,其中男性20例,女性21例,平均年龄(31.1 \pm 10.5)岁;利培酮组(L组)34例,其中男性18例,女性16例,平均年龄(32.2 \pm 13.1)岁。两组患者性别、年龄、精神病首发年龄、本次发作持续时间、既往发作次数、治疗前PANSS总分等比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。研究过程中共脱落1例,总脱落率为1.3%,其中P组脱落0例,L组脱落1例(占2.9%),原因为肝功能损害。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

项目	P组	L组	P
男性/女性,例	20/21	18/16	0.31
年龄,岁	31.1 \pm 10.5	32.2 \pm 13.1	0.52
精神病首发年龄,岁	31.2 \pm 9.2	32.7 \pm 10.3	0.25
本次发作持续时间,周	25.3 \pm 7.2	25.1 \pm 10.6	0.45
既往发作次数	4.2 \pm 3.7	3.1 \pm 2.5	0.61
治疗前PANSS总分	87.3 \pm 4.3	86.1 \pm 3.1	0.72

1.2 研究方法

P组患者初始剂量为单次口服帕利哌酮3 mg(美国ALZA公司生产),每隔1~2周增加剂量1次,增幅为每次3 mg,维持剂量稳定在6~12 mg/d;L组患者初始剂量单次口服利培酮2 mg(西安杨森制药有限公司生产),每隔1~3周增加剂量1次,增幅为每次2 mg,维持剂量稳定在8~12 mg/d。若无法耐受则剂量可适当减少,然后维持剂量不变。两组患者疗程均为6周。研究期间若出现静坐不能、心率加快或睡眠障碍等,可酌情于晚间使用 β 受体阻滞药或少量苯二氮草类药物改善睡眠;出现锥体外系反应可用苯海索对症处理,但禁用其他抗精神病药物或电休克治疗。

1.3 疗效及不良反应的评估标准及方法

治疗的第1、2、4、6周末,按PANSS量表评估疗效,比较两组的阳性症状分、阴性症状分、精神病理症状分及PANSS总分变化情况,根据PANSS总分计算减分率。PANSS总分减分率

$\geq 75\%$ 为痊愈,50%~74%为显著有效,25%~49%为有效, $< 25\%$ 为无效。减分率=(治疗前PANSS总分-治疗后PANSS总分)/治疗前PANSS总分 $\times 100\%$;显效率=(痊愈患者例数+显著有效患者例数)/总例数 $\times 100\%$;总有效率=(痊愈患者例数+显著有效患者例数+有效患者例数)/总例数 $\times 100\%$ 。治疗前和治疗第1、2、4、6周末进行有关实验室检查,包括:血、尿常规,肝、肾功能,血糖,心电图,脑电图。同时,于治疗过程中记录不良反应的发生情况,并以副反应量表(TESS)评估不良反应,TESS评分 > 2 视为不良反应。

1.4 统计方法

采用SPSS 13.0统计学分析软件包进行数据处理。组间比较采用 t 检验或 χ^2 检验。对中途退出或失访的病例按照末次分析截转法(LOCF)处理缺失值。所有的统计检验均采用双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后PANSS评分比较

两组患者治疗过程中,随治疗时间的推移,各分项分和PANSS总分均逐渐下降。两组治疗第6周末PANSS总分与本组治疗前比较差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗前及治疗第1、4、6周末两组PANSS总分比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗第2周末两组PANSS总分比较差异有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后PANSS评分比较($\bar{x} \pm s$)

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

组别	阳性症状分	阴性症状分	精神病理症状分	PANSS总分
P组(n=41)				
治疗前	33.1 \pm 3.3	25.3 \pm 4.1	31.1 \pm 5.3	87.3 \pm 4.3
第1周末	31.2 \pm 4.3	23.1 \pm 3.3	28.6 \pm 4.6	83.1 \pm 8.3
第2周末	23.2 \pm 6.1	17.3 \pm 5.1	18.4 \pm 4.1	66.3 \pm 5.3
第4周末	23.5 \pm 2.6	18.4 \pm 3.8	18.3 \pm 3.2	61.4 \pm 4.4
第6周末	20.6 \pm 4.9	15.2 \pm 2.9	13.4 \pm 4.2	51.9 \pm 7.1
L组(n=33)				
治疗前	31.6 \pm 5.2	28.1 \pm 5.1	29.6 \pm 4.1	86.1 \pm 3.1
第1周末	29.4 \pm 1.6	25.1 \pm 6.2	23.4 \pm 2.2	82.9 \pm 6.1
第2周末	26.4 \pm 4.3	25.4 \pm 2.6	22.0 \pm 3.3	75.4 \pm 3.4
第4周末	20.2 \pm 4.4	19.6 \pm 1.7	16.6 \pm 4.6	58.7 \pm 3.7
第6周末	18.6 \pm 3.1	16.4 \pm 2.1	14.3 \pm 3.7	51.2 \pm 4.2

2.2 两组患者临床疗效比较

经过6周的治疗,P组显效率为73.1%,总有效率为82.9%;L组显效率为69.7%,总有效率为81.8%,两组患者比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表3。但P组患者在第2周末发生临床改善(即起效)的患者比例较L组略有提高[P组患者第2周末临床改善26例,占63.4%(26/41);L组患者第2周末临床改善17例,占51.5%(17/33)],说明帕利哌酮的起效时间占有一定的优势。

表3 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of clinical efficacies between 2 groups [case(%)]

组别	n	痊愈	显著有效	有效	无效	显效率,%	总有效率,%
P组	41	21(51.2)	9(21.9)	4(9.8)	7(17.1)	73.1	82.9
L组	33	15(45.5)	8(24.2)	4(12.1)	6(18.2)	69.7	81.8

2.3 两组患者不良反应比较

两组患者不良反应主要涵盖了锥体外系反应(如静坐不

能)、便秘、嗜睡、直立性低血压、口干等,结果见表4(患者可能同时发生多种不良反应)。其不良反应主要为轻至中度,出现在服药后的第1~2周内,随着治疗时间的延长,上述不良反应会逐渐减轻甚至消失。两组患者治疗前后的血、尿常规等检查未见异常,且心电图、脑电图等没有明显变化,以上情况说明帕利哌酮的安全性与利培酮相当。另外,L组尚有1例因肝功能损害退出试验,而P组无因肝功能损害脱落病例。

表4 两组患者不良反应比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of adverse drug reaction between 2 groups [case(%)]

不良反应	P组	L组	P
至少发生一种不良反应	35(85.4)	28(84.8)	0.24
无不良反应	6(14.6)	5(15.2)	0.32
静坐不能	18(43.9)	16(48.5)	0.15
便秘	7(17.1)	15(45.5)	0.12
嗜睡	13(31.7)	17(51.5)	0.09
口干	15(36.6)	6(18.2)	0.11
直立性低血压	8(19.5)	11(33.3)	0.07
震颤	2(4.9)	4(12.1)	0.24
肌强直	1(2.4)	1(3.0)	0.56

3 讨论

帕利哌酮是非典型抗精神病药物,与空白对照试验证明,其可以有效地控制精神分裂症阳性症状(即思维、情感的分裂),改善精神分裂症阴性症状(即精神功能的减退或缺失)和认知损害,提高患者的耐受性和依从性^[7-9]。曾有研究^[10]报道,帕利哌酮与利培酮对脑内大多数受体的亲和力相似,据此可推论二者的临床疗效和不良反应类似。

有研究^[11]表明,帕利哌酮在治疗精神分裂症阳性症状方面起效比利培酮快,可能是因为帕利哌酮主要不是通过酶代谢,而主要通过肾脏代谢,从而减少了肝脏的首关效应的缘故。在本试验中,阳性症状方面却没有看到类似的结果,试验结果反映出两种药物在改善阳性症状方面效果相当,这也许与患者的民族、地域等有一定的关系,将在今后的治疗中累积更多的病例进行分析。在本试验中,两种药物治疗第6周末PANSS总分及各分项分与治疗前比较均显著降低($P < 0.05$),且组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),说明二者均能有效控制精神分裂症阳性症状、阴性症状和精神病理症状。第6周末帕利哌酮治疗总有效率为82.9%,利培酮为81.8%,二者差异无统计学意义($P > 0.05$)。但是,在临床观察中发现,帕利哌酮组的初始剂量是3 mg/d,治疗开始后26例(占63.4%)在第2周末就达到了治疗剂量,不用再增加服药量;而利培酮组只有17例(占51.5%)在第2周末达到治疗剂量,其余患者均需加药至8 mg/d,才达到有效的稳定治疗剂量,过程较长,说明帕利哌酮的起效较快。帕利哌酮组第2周末的PANSS总分显著低于利培酮组亦能说明问题,而这有利于增加患者的用药依从性。

在不良反应观察中,利培酮组不良反应发生率为84.8%(28/33),主要不良反应为锥体外系反应、嗜睡、直立性低血压等;帕利哌酮组的不良反应发生率为85.4%(35/41),主要为锥体外系反应、嗜睡、口干、直立性低血压等,后者锥体外系反应发生率与前者比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究中帕利哌酮组没有发生肝功能指标的变化,利培酮组则出现了1

例肝功能指标异常而退出试验,故对于合并肝脏疾病的精神疾病患者,可考虑选用帕利哌酮。

综上所述,帕利哌酮能有效控制精神分裂症的阳性及阴性症状,疗效与利培酮相当,但起效相对利培酮较快,且对肝功能无影响,是一种安全、有效、耐受性较好、依从性较高的新型抗精神病药物。

由于本研究样本量较少,代表性不强,仍需在以后的临床工作中不断积累病例,使研究结果更具代表性。

参考文献

- [1] Buda M, Tsuang MT. *The epidemiology of suicide: implications for clinical practice*. In: S.I. Blumenthal and D.J. Kupfer, editors, *suicide over the life cycle: risk factors, assessments and treatment of suicide patients*[M]. Washington D.C.: American Psychiatric Press, 1981:136.
- [2] 翟金国,赵靖平.非典型抗精神病新药:帕利哌酮[J].国际精神病学杂志,2009,36(2):119.
- [3] 李继涛,司天梅.新型抗精神病药帕利哌酮的研究进展[J].中国新药杂志,2009,18(12):1 095.
- [4] Marino J, Caballero J. Paliperidone extend-release for the treatment of schizophrenia[J]. *Pharmacotherapy*, 2008, 28(10):1 283.
- [5] Ichelson E, Souder T. Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors focus on newer generation compound[J]. *Life Sci*, 2000, 68(1):29.
- [6] Dremencov E, El Mansari M, Blier P. Distinct electrophysiological effects of paliperidone and risperidone on the firing activity of rat serotonin and norepinephrine neurons[J]. *Psychopharmacology*, 2007, 194(1):63.
- [7] Ane J, Canas F, Kramer M, et al. Treatment of schizophrenia with paliperidone extended release tablets: a 6-week placebo-controlled trial[J]. *Schizophr Res*, 2007, 90(12): 147.
- [8] Davidson M, Emsley R, Kramer M, et al. Efficacy, safety and early response of paliperidone extended-release tablets (paliperidone ER): results of a 6-week randomized, placebo-controlled study[J]. *Schizophr Res*, 2007, 93(13): 117.
- [9] Kramer M, Simpson G, Maciulis V, et al. Paliperidone extended-release tablets for prevention of symptom recurrence in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2007, 27(1):6.
- [10] Rder SR, Kramerm FL. Efficacy and safety of paliperidone extend-release tablets: results of a 6-week randomized placebo controlled study[J]. *Biol Psychiatry*, 2007, 62(12):1 363.
- [11] 罗汝琴,陈仁云.帕利哌酮与利培酮治疗精神分裂症的对照研究[J].中国民康医学,2011,23(23):57.

(收稿日期:2012-07-17 修回日期:2013-05-30)