

· 临床研究 ·

帕利哌酮缓释片与国产奥氮平治疗精神分裂症的疗效及安全性观察

曹国兴, 谢国建

(重庆市精神卫生中心老年一科 401147)

摘要:目的 比较帕利哌酮缓释片与国产奥氮平治疗精神分裂症的疗效与安全性。方法 将符合 CCMD-3 的精神分裂症患者 62 例随机分为两组:治疗组(给予帕利哌酮缓释片)与对照组(给予国产奥氮平),随访观察 12 周。采用阳性和阴性症状量表(PANSS)及治疗不良反应量表(TESS)评价临床疗效与不良反应。结果 治疗组在治疗 1 周后各时间点的 PANSS 分值与治疗前 PANSS 分值比较差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组在治疗 2 周后各时间点的 PANSS 分值与治疗前 PANSS 分值比较差异也有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组有效率为 93.3%,对照组有效率为 90.6%,组间疗效比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗组患者的嗜睡发生率比对照组低($P < 0.05$)。结论 帕利哌酮缓释片可快速、有效地控制精神分裂症患者的症状,较少出现嗜睡不良反应。

关键词:精神分裂症;帕利哌酮;奥氮平

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.17.012

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)17-1695-02

Observation of efficacy and safety of paliperidone sustained release tablets and domestic olanzapine in treatment of schizophrenia

Cao Guoxing, Xie Guojian

(First Department of Gerontology, Chongqing Mental Health Center, Chongqing 401147, China)

Abstract: Objective To compare efficacy and safety of paliperidone sustained release tablets and domestic olanzapine in treatment of schizophrenia. **Methods** 62 patients with schizophrenia who met the diagnostic criteria of CCMD-3 were randomly divided into 2 groups: treatment group (treated with paliperidone sustained release tablets) and control group (treated with domestic olanzapine). 12-week follow-up observation was performed. Positive and negative syndrome scale (PANSS) and treatment emergent symptom scale (TESS) were adopted to assess their clinical efficacy and adverse reaction. **Results** Comparison of PANSS score at each time point after 1 week treatment with that before treatment in the treatment group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Comparison of PANSS score at each time point after 2 weeks treatment with that before treatment in the control group, the difference was also statistically significant ($P < 0.05$). The effective rate of treatment was 90.6% in the control group while that was 93.3% in the treatment group, with no statistically significant difference between the two groups ($P > 0.05$). The incidence rate of somnolence in the treatment group was lower than that in control group. **Conclusion** Paliperidone sustained release tablets can quickly and effectively control the symptoms of schizophrenia with less adverse reaction of somnolence.

Key words: schizophrenia; Paliperidone; Olanzapine

帕利哌酮是利培酮的主要活性代谢产物,即 9-羟基-利培酮。帕利哌酮缓释片在国内上市的时间相对较短,是采用口服渗透泵(oral osmotic, OROS)控释技术的第 1 个第 2 代抗精神病药物,具有稳定的血药浓度,起始剂量即为有效剂量,无需肝脏细胞色素酶代谢,不良反应少。奥氮平在国内亦较广泛应用,其疗效好、不良反应小、安全性高、依从性好^[1-3]。现就两药的临床疗效与安全性进行比较,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择重庆市精神卫生中心的住院及门诊患者。入选标准:年龄 18~45 岁,符合中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版(chinese classification and diagnosis of mental disorders, CCMD-3)精神分裂症诊断标准,阳性和阴性症状量表(positive and negative syndrome scale, PANSS)总分不低于 60 分。排除标准:严重心、肝、肾及呼吸系统等躯体疾病或合并其他慢性疾病且目前需要药物控制,脑器质性精神障碍及精神发育迟滞,乙醇或药物所致精神障碍,妊娠或近期内计划妊娠者,精神活性物质滥用者,近 1 个月有使用长效抗精神病药物者,白细胞计数小于 $4.0 \times 10^9/L$ 或曾有药物所致粒细胞减少,存

在具有临床意义的实验室检查异常者。共入选 62 例,将其随机分为治疗组与对照组。其中,治疗组男 16 例,女 14 例,平均年龄 26.00 岁,平均病程 1.25 年;对照组男 17 例,女 15 例,平均年龄 27.12 岁,平均病程 1.30 年。两组患者性别、平均年龄及平均病程比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法 治疗组给予帕利哌酮缓释片(商品名:芮达),起始剂量 3 mg/d,2 周内根据病情调整至 3~12 mg/d;对照组给予国产奥氮平(商品名:欧兰宁),起始剂量 5 mg/d,2 周内根据病情调整至 5~20 mg/d。随访观察 12 周。两组患者均可酌情使用苯二氮卓类药、普萘洛尔或抗胆碱能药物。

1.3 疗效评定 分别于治疗前及治疗 1、2、4、8、12 周末采用 PANSS 评定 1 次。疗效按 PANSS 减分率计: <25% 为无效, ≥25%~50% 为进步, ≥50%~75% 为显著进步, ≥75% 为痊愈;采用治疗不良反应量表(treatment emergent symptom scale, TESS)评定不良反应。

1.4 统计学处理 所有数据均用 SPSS13.0 统计软件分析,计数资料用 Ridit 分析, Fisher 确切概率法分析,计量资料比较用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 两组患者各时间点 PANSS 评分比较($\bar{x} \pm s$ 分,)

组别	n	治疗前	治疗后				
			1 周末	2 周末	4 周末	8 周末	12 周末
对照组	32	82.2±12.3	80.4±10.3	75.5±10.2*	59.1±7.2**	43.8±4.7**	33.1±3.8**
治疗组	30	85.4±13.8	77.1±9.9*	73.8±9.8**	58.1±6.2**	42.5±5.8**	32.5±4.1**
t		0.96	1.29	0.67	0.59	0.97	0.60
P		0.321	0.113	0.493	0.552	0.322	0.544

*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$, 与治疗前比较。

2 结 果

治疗组在治疗后各时间点 PANSS 评分与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 对照组在治疗后各时间点 PANSS 评分比较差异也有统计学意义($P < 0.05$)。组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 1。

治疗 12 周末治疗组有效(痊愈、显著进步、好转)28 例, 有效率为 93.3%; 显效(痊愈、显著进步)21 例, 显效率为 70.0%。对照组有效(痊愈、显著进步、好转)29 例, 有效率为 90.6%; 显效(痊愈、显著进步)19 例, 显效率为 59.4%, 两组疗效比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 2。

治疗组的嗜睡反应发生率低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组便秘、唾液增多及体质量增加发生率较高, 治疗组锥体外系反应及月经改变发生率较高, 但二者差异无统计学意义。总体上两药所致不良反应程度均较轻, 患者耐受性较好, 见表 3。

表 2 两组患者疗效比较[n(%)]

组别	n	痊愈	显著进步	好转	无效
对照组	32	6(18.8)	13(40.6)	10(31.3)	3(9.4)
治疗组	30	7(23.3)	14(46.7)	7(23.3)	2(6.7)

表 3 两组患者 TESS 评分比较[n(%)]

组别	n	嗜睡	锥体外系	口干	鼻塞	视力模糊	便秘	唾液增多	恶心	头昏	心动过速	体质量增加	月经改变
对照组	32	5(15.6)	4(12.5)	4(12.5)	3(9.4)	2(6.3)	6(18.8)	3(9.4)	1(3.1)	1(3.1)	1(3.1)	13(40.6)	0(0)
治疗组	30	1(3.3)*	9(30.0)	3(10.0)	3(10.0)	1(3.3)	3(10.0)	1(3.3)	2(6.7)	1(3.3)	2(6.7)	6(20.0)	1(3.3)

*: $P < 0.05$, 与对照组比较。

3 讨 论

有研究指出精神分裂症患者经过治疗, 即使已经达到症状、认知以及生活质量的显著改善, 绝大多数精神分裂症患者仍难以获得工作能力和社会功能的全面改善^[4]。治疗过程中出现的过度镇静、肥胖等药物不良反应及耐受性问题严重影响了患者对口服药物的依从性^[5-6]。有研究表明新型抗精神病药帕利哌酮缓释片疗效好、不良反应少、社会功能保持较好^[7-10], 可有效改善患者自伤、自杀及激越冲动行为, 减少重复住院次数, 缓解复发症状等^[11]。

本研究结果显示帕利哌酮缓释片与国产奥氮平均能显著改善精神分裂症的阳性和阴性症状, 从 PANSS 的减分率来看, 帕利哌酮缓释片在 2 周前起效时间及减分率优于国产奥氮平, 提示其可能对改善精神分裂症急性期症状更具优势, 可能与 9-羟基-利培酮能够快速达到有效血药稳态浓度有关, 国内有报道用药 4 d 后出现治疗效果, 8 d 有显著疗效^[12], 缓释剂型能在较低的血药浓度下获得理想的多巴胺受体结合率^[13]。

研究显示帕利哌酮缓释片与奥氮平的不良反应与安全性相当, 但服用国产奥氮平的患者出现嗜睡与镇静等不良反应较帕利哌酮缓释片明显。帕利哌酮缓释片与组胺 H1(histamine, H1)的亲合力较弱, 与胆碱能、毒蕈碱受体无亲合力; 而奥氮平对 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT) 2A/C, 5-HT6, 多巴胺(dopamine, D)1、D2、D3、D4、D5, 毒蕈碱 M1-5, 肾上腺素 $\alpha 1$ 及组胺 H1 受体均有亲合力^[14], 尤其对毒蕈碱 M1 及组胺 H1 受体亲和力高^[15], 这些因素使服用帕利哌酮缓释片的患者出

现过度镇静不良反应较低。

综上所述, 与奥氮平比较, 帕利哌酮缓释片可更快速、有效地控制精神分裂症患者的症状, 不良反应少。但本研究的样本量较少, 评价体系较单一, 帕利哌酮缓释片对于精神分裂症患者确切的疗效和安全性尚需进一步扩大样本量以及长期随访观察来验证。

参考文献:

- [1] 谭会, 王建国. 国产奥氮平治疗精神分裂症临床对照研究[J]. 重庆医学, 2009, 38(7): 787-788.
- [2] 李晓菊, 罗捷, 段彪, 等. 国产奥氮平与氯氮平治疗难治性精神分裂症的对照研究[J]. 重庆医学, 2009, 38(7): 783-784.
- [3] 阎景新. 奥氮平的副反应[J]. 国外医学精神病学分册, 2001, 28(5): 235-238.
- [4] Drake RE, McHugo GJ, Bebout RR, et al. A randomized clinical trial of supported employment for inner-city patients with severe mental disorders [J]. Arch Gen Psychiatry, 1999, 56(7): 627-633.
- [5] Casey DE. Neuroleptic-induced acute extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia [J]. Psychiatr Clin North Am, 1993, 16(3): 589-610.
- [6] Newcomer JW, Haupt DW. The metabolic effects of anti-psychotic medications [J]. Can J Psychiatry, 2006, 51(8): 480-491.

(下转第 1758 页)

difluoride membrane as the solid support[J]. *J Immunol Methods*, 1995, 188(1): 33-41.

- [13] Smith JG, Liu X, Kaufhold RM, et al. Development and validation of a gamma interferon ELISPOT assay for quantitation of cellular immune responses to varicella-zoster virus[J]. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2001(8): 871-879.
- [14] Meiklejohn DA, Karlsson RK, Karlsson AC, et al. ELISPOT cell rescue[J]. *J Immunol Methods*, 2004, 288(1/2): 135-147.
- [15] Smith JG, Joseph HR, Green T, et al. Establishing acceptance criteria for cell-mediated-immunity assays using frozen peripheral blood mononuclear cells stored under optimal and suboptimal conditions[J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2007, 14(5): 527-537.
- [16] Kalyuzhny AE. ELISPOT assay on membrane microplates [J]. *Methods Mol Biol*, 2009(536): 355-365.
- [17] Hawkins N, Self S, Wakefield J. The automated counting of spots for the ELISpot assay[J]. *J Immunol Methods*, 2006, 316(1/2): 52-58.
- [18] Currier JR, Kuta EG, Turk E, et al. A panel of MHC class I restricted viral peptides for use as a quality control for vaccine trial ELISPOT assays[J]. *J Immunol Methods*, 2002, 260(1/2): 157-172.
- [19] Janetzki S, Schaed S, Blachere NE, et al. Evaluation of Elispot assays: influence of method and operator on variability of results[J]. *J Immunol Methods*, 2004, 291(1/

2): 175-178.

- [20] Shacklett BL, Critchfield JW, Lemongello D. Quantifying HIV-1-specific CD8 (+) T-cell responses using ELISPOT and cytokine flow cytometry[J]. *Methods Mol Biol*, 2009(485): 359-374.
- [21] Hesselting AC, Gie RP, Mandalakas AM. The predictive value of the ELISpot-based interferon-gamma-release assay for tuberculosis disease[J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(6): 428-429.
- [22] Cristaudo A, Bordignon V, Palamara F, et al. Progesterone sensitive Interferon-gamma producing cells detected by ELISpot assay in autoimmune progesterone dermatitis[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2007, 32(4): 439-441.
- [23] Kim SH, Oh EJ, Kim MJ, et al. Pretransplant donor-specific interferon-gamma ELISPOT assay predicts acute rejection episodes in renal transplant recipients[J]. *Transplant Proc*, 2007, 39(10): 3057-3060.
- [24] 赵文利, 孔祥英, 何念海. 支气管哮喘缓解期患儿 T 辅助细胞功能状态评估[J]. *重庆医学*, 2004, 33(8): 1211-1213.
- [25] Bordignon V, Sinagra JL, Trento E, et al. Antigen specific cytokine response in pediatric patients with atopic dermatitis[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2005, 16(2): 113-120.

(收稿日期: 2010-11-26 修回日期: 2011-03-09)

(上接第 1696 页)

- [7] Meltzer HY, Bobo WV, Nuamah IF, et al. Efficacy and tolerability of oral paliperidone extended-release tablets in the treatment of acute schizophrenia: pooled data from three 6-week, placebo-controlled studies[J]. *J Clin Psychiatry*, 2008, 69(5): 817-829.
- [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(1/3): 117-130.
- [9] Nussbaum AM, Stroup TS. Paliperidone for treatment of schizophrenia[J]. *Schizophr Bull*, 2008, 34(3): 419-422.
- [10] Janicak PG, Winans EA. Paliperidone ER: a review of the clinical trial data[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2007, 3(6): 869-897.
- [11] Canuso CM, Dirks B, Carothers J, et al. Randomized,

double-blind, placebo-controlled study of paliperidone extended-release and quetiapine in inpatients with recently exacerbated schizophrenia [J]. *Am J Psychiatry*, 2009, 166(6): 691-701.

- [12] 周婧. 新型抗精神病药物——帕利哌酮缓释片[J]. *医药导报*, 2010, 29(10): 1284-1286.
- [13] Karlsson P, Dencker E, Nyberg S, et al. Pharmacokinetics and dopamine D2 and serotonin 5-HT2A receptor occupancy of paliperidone in healthy subjects[J]. *Eur Neuro-psychopharmacol*, 2005, 15 Suppl 3: S386.
- [14] 卫生部合理用药专家委员会组织编写. 中国医师药师临床用药指南[M]. 重庆: 重庆出版社, 2009: 1241.
- [15] 沈渔邨. 精神病学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 680.

(收稿日期: 2011-03-30 修回日期: 2011-03-09)