

· 临床研究 ·

帕利哌酮和奥氮平治疗精神分裂症急性期的对照研究

苏华龙,符巍,李大齐,李清均,陈俊杉

(重庆市精神卫生中心 401147)

摘要:目的 比较帕利哌酮和奥氮平治疗精神分裂症急性期的疗效及不良反应。方法 选择本院 2010 年 1 月至 2011 年 1 月住院精神分裂症急性期患者 66 例,随机分为帕利哌酮组($n=32$),予帕利哌酮初始剂量为 6 mg/d,可在 1~2 周根据病情及耐受性,加至 9 mg/d 或下调至 3 mg/d,如果下调到 3 mg/d 后耐受但疗效不佳,可以调回到 6 mg/d,平均剂量为 (6.25 ± 2.75) mg/d。奥氮平组 34 例,予奥氮平初始剂量 5 mg/d,1 周内加至 10 mg/d。比较两组疗效。结果 帕利哌酮起效较快,但奥氮平对焦虑抑郁、缺乏活动及行为障碍等症疗效较好。帕利哌酮使患者体质量增加轻微,对代谢影响较小。奥氮平使患者泌乳及月经紊乱发生率低于帕利哌酮。结论 帕利哌酮与奥氮平治疗精神分裂症急性期均有效,且不良反应少,安全性高。

关键词:帕利哌酮;奥氮平;精神分裂症

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.27.022

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)27-2751-03

Comparative study for treatment with Paliperidone release tablets and Olanzapine in schizophrenia

Su Hualong, Fu Wei, Li Daqi, Li Qingjun, Chen Junshan

(Chongqing Mental Health Center, Chongqing 401147, China)

Abstract: Objective To compare the efficacy and side effects of Paliperidone release tablets and Olanzapine in treating acute schizophrenia. **Methods** 68 patients with acute schizophrenia were randomly assigned to the group treated with Paliperidone release tablets (32 cases) or Olanzapine (34 cases). The initial dosage of paliperidone release tablets was 6 mg/d which could be adjusted 9 mg/d or 3 mg/d according to the situation of the patients and their tolerance. The average usage was (6.25 ± 2.75) mg/d. To the olanzapine group, the initial dosage was 5 mg/d, and increased to 10 mg/d within one week. And then effects of the two groups were compared. **Results** Paliperidone release tablets got the efficacy rapidly. Olanzapine was better than Paliperidone release tablets in treating anxiety, depression, lacking of energy and behavior disorders. There were not serious adverse reactions in the duration of treatment. The advantage of Paliperidone release tablets was less weight gain. The advantage of Olanzapine was less lactation and menstrual disorder. **Conclusion** The treatment of Paliperidone release tablets and Olanzapine in acute schizophrenia is effective, with few side effects and safe.

Key words: paliperidone release tablets; olanzapine; schizophrenia

帕利哌酮(paliperidone),又称 9-羟利培酮,和奥氮平均为新型非典型抗精神病药,它是利培酮的主要活性代谢产物。有文献报道,其母药利培酮和奥氮平两者总体疗效相当^[1-2],对精神分裂症急性期阳性症状有显著疗效,但新药帕利哌酮对照奥氮平治疗精神分裂症急性期疗效方面报道较少,现将本院 2010 年 1 月至 2011 年 1 月住院精神分裂症急性期患者 66 例结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2010 年 1 月至 2011 年 1 月住院精神分裂症急性期患者 66 例,随机分为帕利哌酮组 32 例,其中男 18 例,女 14 例,平均年龄 (31.0 ± 6.8) 岁,平均病程 (5.4 ± 2.6) 年,有阳性家族史 3 例。奥氮平组 34 例,其中男 16 例,女 18 例,平均年龄 (32.0 ± 7.2) 岁,平均病程 (5.5 ± 2.3) 年,有阳性家族史 4 例。均符合中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版的诊断标准,简明精神病量表(brief psychiatric rating scale, BPRS) > 30 分。排除妊娠、哺乳期或绝经期妇女,有重大或不稳定的躯体疾病以及乙醇、药物依赖者。以上两组患者的年龄、病程及阳性家族史比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法 帕利哌酮组患者予帕利哌酮初始剂量为 6 mg/d,可在 1~2 周根据病情及耐受性,加至 9 mg/d 或下调至 3 mg/

d,如果下调到 3 mg/d 后耐受但疗效不佳,可以调回到 6 mg/d,平均剂量为 (6.25 ± 2.75) mg/d;奥氮平组 34 例,予奥氮平初始量为 5 mg/d,1 周内加至 10 mg/d,2 周为 1 疗程,共治疗 4 个疗程。两组病例如出现不良反应,可加用苯海索片、阿普唑仑和普萘洛尔等药物。应用 BPRS、阳性症状量表(scale for assessment of positive symptoms, SAPS)及治疗不良反应量表(treatment emergent symptom scale, TESS),分别予治疗后第 1、2、4、6 及 8 周评定疗效。治疗结束后以 BPRS 减分率评定疗效, $\geq 80\%$ 为临床治愈, $\geq 60\% \sim 80\%$ 为显著疗效, $\geq 30\% \sim 60\%$ 为好转, $< 30\%$ 为无效。治疗前后进行血常规、尿常规、血糖、肝功能、心电图及脑电图等辅助检查。

1.3 统计学处理 应用 SPSS13.0 软件进行统计学数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,有关数据用 χ^2 检验和 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

帕利哌酮组治愈 25 例(78.13%)、显效 4 例(12.50%)、有效 2 例(6.25%)及无效 1 例(3.13%);奥氮平组治愈 26 例(76.47%)、显效 4 例(11.76%)、有效 3 例(9.38%)及无效 1 例(2.94%)。两组治疗前后 BPRS 评分、SAPS 评分及药物不良反应见表 1~3。

表 1 两组治疗前后 BPRS 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	总分	焦虑抑郁	缺乏活动	思维障碍	激活性	敌对猜疑
帕利哌酮组						
治疗前	65.48±7.62	2.75±1.09	2.78±0.85	3.71±0.56	4.67±1.12	5.36±1.52
治疗 1 周	54.80±6.021 ^a	2.78±1.02	2.66±0.72	3.58±0.48	4.26±0.89	4.88±1.20
治疗 2 周	40.10±5.52	2.40±0.92	2.28±0.88	2.72±0.59	3.38±0.66	3.82±1.02
治疗 4 周	34.13±4.38	2.26±0.88 ^a	2.02±0.67 ^a	2.38±0.44	2.86±0.66 ^a	2.36±0.96
治疗 6 周	30.33±4.28	1.85±0.63	1.66±0.63	1.65±0.36	1.78±0.55	1.46±0.78
治疗 8 周	26.88±4.12	1.52±0.35	1.42±0.61	1.38±0.35	1.22±0.48	1.32±0.68
奥氮平组						
治疗前	66.26±7.52	2.86±1.20	2.76±0.95	3.84±0.48	5.08±1.12	5.46±1.14
治疗 1 周	61.35±6.28	2.68±1.21	2.65±0.94	3.77±0.48	4.48±1.16	5.26±1.14
治疗 2 周	40.74±5.42	2.34±0.92	2.08±0.82	3.11±0.46	3.72±0.55	4.02±1.08
治疗 4 周	33.85±5.12	1.69±0.78 ^a	1.57±0.76 ^a	2.45±0.34	2.31±0.61 ^a	2.42±0.76
治疗 6 周	31.30±4.36	1.29±0.58 ^a	1.1±0.36 ^a	1.72±0.32	1.43±0.56	1.82±0.38
治疗 8 周	27.14±4.26	1.06±0.35	1.02±0.25 ^a	1.54±0.36	1.35±0.38	1.76±0.41

^a: $P<0.05$,与奥氮平组比较。

表 2 两组治疗前后 SAPS 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	总分	幻觉	妄想	怪异行为	思维障碍
帕利哌酮组					
治疗前	69.20±13.6 ^a	4.32±0.52	4.48±0.51	4.58±0.68	3.42±0.54
治疗 1 周	55.24±11.481 ^a	3.66±0.58 ^a	4.32±0.39 ^a	4.32±0.64 ^a	3.12±0.55 ^a
治疗 2 周	41.84±10.54	3.12±0.53	3.48±0.65	3.58±0.62 ^a	1.95±0.64
治疗 4 周	33.64±8.78	2.08±0.51	2.76±0.52	3.28±0.50 ^a	1.45±0.51
治疗 6 周	30.12±8.10	1.39±0.45	1.94±0.46	3.02±0.45 ^a	1.25±0.44
治疗 8 周	25.20±7.15	1.25±0.28	1.40±0.37	2.24±0.36 ^a	1.20±0.42
奥氮平组					
治疗前	68.20±11.08	4.15±0.52	4.72±0.78	4.63±0.77	3.38±0.51
治疗 1 周	61.70±10.51	3.75±0.42	4.60±0.88	4.28±0.61	3.08±0.45
治疗 2 周	41.12±9.51	2.95±0.45	3.35±0.74	3.12±0.48 ^a	1.75±0.36
治疗 4 周	34.72±8.81	2.24±0.35	2.85±0.54	2.07±0.43 ^a	1.46±0.37
治疗 6 周	28.40±7.86	1.48±0.35	1.82±0.39	1.20±0.35 ^a	1.22±0.34
治疗 8 周	24.12±6.48	1.28±0.30	1.38±0.37	1.08±0.30	1.10±0.35

^a: $P<0.05$,与奥氮平组比较。

表 3 两组药物不良反应比较[n(%)]

项目	帕利哌酮组(n=32)	奥氮平组(n=34)
口干	1(3.13) ^a	2(5.88)
恶心呕吐	1(3.13) ^a	1(2.94)
便秘	1(3.13) ^a	2(5.88)
头晕头痛	1(3.13) ^a	1(2.94)
流涎	2(6.26) ^a	1(2.94)
嗜睡	1(3.13) ^a	5(14.71)
震颤	4(12.5) ^a	1(2.94)
肌张力障碍	2(6.26) ^a	0(0)
静坐不能	3(9.38) ^a	1(2.94)
激越行为	1(3.13) ^a	1(2.94)

续表 3 两组药物不良反应比较[n(%)]

项目	帕利哌酮组(n=32)	奥氮平组(n=34)
心动过速	4(12.50) ^a	2(5.88)
失眠	3(9.38) ^a	0(0)
视物模糊	1(3.13) ^a	2(5.88)
体质量增加	1(3.13) ^a	10(29.41)
肝功能异常	1(3.13) ^a	4(11.76)
泌乳、月经紊乱	5(15.62)	1(2.94)

^a: $P<0.05$,与奥氮平组比较。

3 讨论

精神分裂症急性期往往以明显的兴奋激越、冲动行为和幻觉、妄想、思维障碍等症状为特征,帕利哌酮和奥氮平一样对多

巴胺 D₂ 受体和 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5HT)-2A 受体有双重拮抗作用^[4-5], 而利培酮作为活性代谢产物帕利哌酮的母药, 其药物不良反应较轻。美国已将它列为精神分裂症治疗的一线药物^[3]。而帕利哌酮作为利培酮的活性产物是一种新型单胺拮抗剂, 与奥氮平治疗精神分裂症急性期对照比较报道较少。本研究结果显示, 帕利哌酮组的治愈率 (78.13%) 与奥氮平组 (76.47%) 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。同时, 在两组治疗前、后的 BPRS 总分及 SAPS 总分明显减少 ($P < 0.05$), 提示帕利哌酮和奥氮平治疗精神分裂症急性期疗效相当, 但帕利哌酮在治疗第 1 周时 BPRS 总分和 SAPS 总分减分率优于奥氮平 ($P < 0.05$), 提示帕利哌酮起效较快, 其原因可能是由于帕利哌酮缓释片采用分子结合渗透泵式控制释放技术, 可在 24 h 内以一个相对控制的速度释放, 首次服药后血药浓度缓慢升高, 血药浓度峰谷波动较小^[4,6]。有研究发现, 帕利哌酮这种特征性药代动力学表现使大部分受试者可以将抗精神病药的有效剂量直接作为起始剂量, 而不需要剂量滴定^[7]。

本研究提示, 两种药物疗效的 BPRS 和 SAPS 评分比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。提示奥氮平较帕利哌酮在治疗精神分裂症急性期患者焦虑抑郁、缺乏活动、激越冲动及行为障碍等方面具有较强的优势。本研究结果还显示, 帕利哌酮与奥氮平在治疗精神分裂症急性期无严重不良反应, 治疗剂量安全。帕利哌酮对患者血糖、血脂、心电图几乎无影响, 体质量增加轻微, 与国外同类报道相似^[8-9], 明显优于奥氮平, 震颤不良反应虽然较奥氮平明显, 但锥体外系反应的发生率与奥氮平比较相当, 与国外研究相当^[8,10-11]。帕利哌酮在泌乳和月经紊乱方面较奥氮平明显, 可能与帕利哌酮在急、慢性治疗中引起泌乳素水平增高有关^[11-13], 与国外报道有一定差异^[8], 可能与样本量较少, 帕利哌酮治疗剂量偏大有关, 还需临床进一步研究。奥氮平对内分泌影响较少, 可能与其对结节漏斗通路的多巴胺 D₂ 受体作用较弱, 对催乳素影响较少, 引起血催乳素水平变化不大有关^[14-15]。本研究还提示, 奥氮平在肝功能异常方面较帕利哌酮明显, 可能与帕利哌酮在肝脏中代谢较少有关。奥氮平引起肝功能异常虽然多为急性及一过性, 还需引起临床高度关注。

本研究认为, 帕利哌酮与奥氮平均为非典型抗精神病药, 帕利哌酮作为治疗精神分裂症的一种新药, 在治疗精神分裂症急性期与奥氮平疗效相当, 且不良反应少, 安全性高, 依从性好, 起效更快, 具有较好的临床应用前景。

参考文献:

- [1] Marder SR, Meibach RC. Risperidone in the treatment of schizophrenia[J]. *Am J Psychiatry*, 1994, 151(5): 825.
- [2] Meltzer HY. Pre-clinical pharmacology of atypical antipsychotic drugs; a selective review[J]. *Br J Psychiatry Suppl*, 1996(29): 23-31.
- [3] Tollefson GD, Birkett MA, Kisesles GM, et al. Double-blind comparison of olanzapine versus clozapine in schizophrenic patients clinically eligible for treatment with cloz-

- apine[J]. *Biological Psychiatry*, 2001, 49(1): 52-63.
- [4] Owen RT. Extended-release paliperidone: efficacy, safety and tolerability profile of a new atypical antipsychotic[J]. *Drugs Today(Barc)*, 2007, 43(4): 249-258.
- [5] Yang LP, Plasker GL. Paliperidone extended release[J]. *CNS Drugs*, 2007, 21(5): 417-425.
- [6] Pani Li, 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.
- [7] 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.
- [8] Marder SR, Kramer M, Ford L, et al. Efficacy and safety of paliperidone extended-release tablets; results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study[J]. *Biol Psychiatry*, 2007, 62(12): 1363-1370.
- [9] Vermeir M, Naessens I, Remmerie B, et al. Absorption metabolism, and excretion of paliperidone, a new monoaminergic antagonist, in humans [J]. *Drug Metab Dispos*, 2008, 36(4): 769-779.
- [10] Kan 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(1/3): 147-161.
- [11] 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.
- [12] Marder SR, Kramer M, Ford L, et al. Efficacy and safety of paliperidone extended-release tablets; Results of a 6-week, randomized, placebo controlled study[J]. *Biol Psychiatry*, 2007, 62(12): 1363-1370.
- [13] Kramer M, Simpson G, Maciulis V, et al. paliperidone extended-release tablets for prevention symptom recurrence in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2007, 27(1): 6-14.
- [14] Ables AZ, Baughman OL. Antidepressants; update on new agents and indications[J]. *Am Fam physician*, 2003, 67(3): 547-554.
- [15] Altshuler L, Sappes T, Black D, et al. Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1 year follow up [J]. *Am J Psychiatry*, 2003, 160(7): 1252-1262.