

# 帕利哌酮与利培酮治疗老年精神分裂症的对照研究

蔡清艳 李洪毅\* 简薇 阮熙 王晓燕 欧阳艾莅

(成都市第四人民医院 四川 成都 610036)

\* 通信作者: 李洪毅, E-mail: 412132904@qq.com

**【摘要】** 目的 比较帕利哌酮缓释片与利培酮治疗老年精神分裂症的效果和安全性,为老年精神分裂症的药物治疗提供参考。方法 于 2014 年 3 月-2015 年 12 月在成都市第四人民医院就诊者中筛选 126 例符合《精神障碍诊断与统计手册(第 4 版)》(DSM-IV) 诊断标准的、年龄 $\geq 60$  岁的老年精神分裂症患者,按计算机随机法分为帕利哌酮组和利培酮组各 63 例,分别给予帕利哌酮缓释片和利培酮治疗,两组疗程均为 180 天。于基线期及治疗第 1、2、4、8、12 周末、180 天时采用阳性和阴性症状量表(PANSS)、副反应量表(TESS)评定疗效和不良反应,并进行心电图和肝功能监测。结果 共 107 例完成研究,帕利哌酮组 54 例,利培酮组 53 例。分别从治疗第 1、2 周末开始,帕利哌酮组和利培酮组各治疗时点 PANSS 总评分与基线期比较,差异均有统计学意义( $P$  均 $< 0.05$ )。两组各治疗时点 PANSS 总评分比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$  或  $0.01$ ); 治疗第 180 天,帕利哌酮组痊愈率高于利培酮组,差异有统计学意义(79.63% vs. 62.27%,  $P < 0.05$ )。整个治疗期间,帕利哌酮组锥体外系副反应(EPS)发生率低于利培酮组,差异有统计学意义(9.26% vs. 24.53%,  $P < 0.05$ )。结论 帕利哌酮与利培酮均能改善老年精神分裂症患者的精神症状,但帕利哌酮起效更快,疗效更佳,安全性更好。

**【关键词】** 帕利哌酮缓释片; 利培酮; 老年精神分裂症

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2018.04.013

## Controlled study of paliperidone and risperidone in the treatment of senile schizophrenia

Cai Qingyan, Li Hongyi\*, Jian Wei, Ruan Xi, Wang Xiaoyan, Ouyang Aili

(The Fourth People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610036, China)

\* Corresponding author: Li Hongyi, E-mail: 412132904@qq.com

**【Abstract】 Objective** To compare the efficacy and safety between paliperidone and risperidone in the treatment of senile schizophrenia, so as to provide references for drug treatments of the disease. **Methods** The participants were 126 elderly patients with schizophrenia (age $\geq 60$  years) in the Fourth People's Hospital of Chengdu from March 2014 to December 2015. Their symptoms were in line with the schizophrenia criteria in Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV). Participants were randomly divided into two groups (63 participants in each group), and were treated with paliperidone and risperidone respectively for 180 days. Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and Treatment Emergent Symptom Scale (TESS) were used to evaluate the clinical efficacy and side effects at the baseline and 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup>, 4<sup>th</sup>, 8<sup>th</sup>, 12<sup>th</sup> weekend, 180<sup>th</sup> days respectively after treatment started. At the same time, all participants were examined by electrocardiogram and accepted liver function monitor. **Results** 107 patients has completed the study, the paliperidone group were 54 cases while the risperidone group were 53 cases. Compared with the baseline, the total score of PANSS of paliperidone group was statistically different since the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> weekend, the risperidone group showed significant statistical difference ( $P < 0.05$ ). Besides, the total score of PANSS between the two groups showed statistically significant difference at each observed time ( $P < 0.05$  or  $0.01$ ). At the 180<sup>th</sup> day of treatment, the cure rate of paliperidone group was higher than risperidone group (79.63% vs. 62.27%), and the difference was significant ( $P < 0.05$ ). During the treatment, the incidence of extrapyramidal symptoms (EPS) of paliperidone group was lower than that of the risperidone group (9.26% vs. 24.53%,  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Both paliperidone and risperidone can improve the mental symptoms of senile schizophrenia, but paliperidone works faster, better and safer.

**【Keywords】** Paliperidone; Risperidone; Senile schizophrenia

老年精神分裂症指年龄 $\geq 60$  岁的精神分裂症患者,有的是 60 岁之后首次发病,有的是病情反复发作或持续到 60 岁之后。调查显示,欧洲与中国 60 岁以上人群精神分裂症患病率分别为 3.2%、9.88%<sup>[1]</sup>,提示中国的老年精神分裂症患者较多。

由于老年患者肝血流下降,氧化酶活性降低,中毒的风险增加,对神经阻滞剂的耐受性下降,副反应发生率增高,合并症增多,药物相互作用的风险明显增加<sup>[1-2]</sup>。故为老年精神分裂症患者寻找安全有效的抗精神病药物非常重要。帕利哌酮缓释片是非典型

抗精神病药物,主要用于精神分裂症的治疗。有研究显示,帕利哌酮缓释片可有效控制成年精神分裂症患者的精神症状,改善其社会功能和睡眠质量<sup>[3-5]</sup>;一项荟萃分析显示,帕利哌酮缓释片与利培酮对成年精神分裂症患者的疗效存在差异<sup>[6]</sup>;Madhusoodanan 等<sup>[7]</sup>研究显示,帕利哌酮缓释片对老年精神分裂症安全有效。但目前关于帕利哌酮治疗老年精神分裂症的研究仍较少<sup>[8]</sup>。有研究显示,帕利哌酮与利培酮或奋乃静对老年精神分裂症的疗效相当<sup>[9-10]</sup>,但此两项研究样本量较小且观察时间较短。本课题组采用前瞻性对照研究方法,比较帕利哌酮缓释片与利培酮对老年精神分裂症患者的短期及长期疗效,为老年精神分裂症的药物治疗提供参考。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

以 2014 年 3 月 - 2015 年 12 月在成都市第四人民医院就诊的老年精神分裂症患者为研究对象。纳入标准:①符合《精神障碍诊断与统计手册(第 4 版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, DSM - IV)精神分裂症诊断标准;②阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)总评分  $\geq 60$  分;③年龄 60 ~ 80 岁;④无交流障碍,能与医务人员沟通;⑤患者与其监护人同意参与本研究并签署知情同意书。排除标准:①有严重躯体疾病等影响药物滴定的患者;②入组前血糖不稳定或控制不佳的糖尿病患者;③严重冲动或自伤者。终止或退出标准:①依从性差,连续不按医嘱服药 48 h 以上或未按医嘱服药 3 次以上;②治疗期间因病情变化危及生命而需电疗者;③出现不能耐受的副反应或无法按规定方案继续治疗者;④失访者。符合纳入标准且不符合排除标准共 126 例,采用计算机随机法分为帕利哌酮组和利培酮组各 63 例。本研究经成都市第四人民医院医学伦理委员会审核批准。

### 1.2 治疗方法

帕利哌酮组口服帕利哌酮缓释片(芮达,西安杨森制药有限公司,本研究使用了 2 种规格:3 mg/片和 6 mg/片)治疗,起始剂量 3 ~ 6 mg/d,根据病情渐加至 6 ~ 12 mg/d;利培酮组口服利培酮片(维思通,西安杨森制药有限公司,1 mg/片)治疗,起始剂量 0.5 ~ 1 mg/d,根据病情渐加至 3 ~ 6 mg/d。

两组疗程均为 180 天。整个治疗期间禁用其他抗精神病药与电疗,可合并使用苯海索和各种镇静催眠药。

### 1.3 评定工具及方法

采用阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)评定精神症状。PANSS 共 30 个项目,采用 1 分(无) ~ 7 分(极重度)7 级评分法,各项目评分之和为 PANSS 总评分,总评分越高,精神症状越严重。采用副反应量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS)评定不良反应。所有患者分别于基线期、治疗第 1、2、4、8、12 周末及 180 天时,在安静的检查室由经过统一培训的两名精神科主治医师进行 PANSS 和 TESS 评定,每次评定耗时约 35 min。量表评定一致性 Kappa 系数  $> 0.8$ 。于基线期、治疗第 4、12 周末及 180 天时行肝功和心电图检查。

### 1.4 临床疗效判定

以 PANSS 总评分减分率评定临床疗效。减分率 = (治疗前总评分 - 治疗后总评分) / (治疗前总评分 - 30)  $\times 100\%$ ,减分率  $\geq 75\%$  为痊愈,  $50\% \leq$  减分率  $< 75\%$  为显效,  $25\% \leq$  减分率  $< 50\%$  为有效,减分率  $< 25\%$  为无效。总有效率 = (痊愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数  $\times 100\%$ ,总显效率 = (痊愈例数 + 显效例数) / 总例数  $\times 100\%$ 。

### 1.5 统计方法

用 EpiData 3.1 录入数据,采用 SPSS 18.0 进行统计分析。计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,两组各治疗时点 PANSS 评分比较采用重复测量方差分析;计数资料用百分比(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,当出现超过 1/4 个格子的理论频数  $< 5$  时,采用 Fisher 精确检验。 $P < 0.05$  认为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般资料比较

共 107 例完成研究。帕利哌酮组脱落 9 例,共 54 例完成研究;年龄 60 ~ 79 岁,平均  $(65.56 \pm 4.71)$  岁;男性 17 例,女性 37 例;利培酮组脱落 10 例,共 53 例完成研究;年龄 60 ~ 79 岁,平均  $(66.55 \pm 4.75)$  岁;男性 18 例,女性 35 例。两组年龄、性别、脱落率比较差异均无统计学意义( $t = 0.983, P = 0.328$ ;  $\chi^2 = 0.075, P = 0.784$ ;  $\chi^2 = 0.062, P = 0.803$ )。

### 2.2 两组 PANSS 评分比较

从治疗第 1 周末起,帕利哌酮组各治疗时点 PANSS 总评分与基线期比较,差异均有统计学意义( $P$  均  $<0.05$ );从治疗第 2 周末起,利培酮组各治疗

时点 PANSS 总评分与基线期比较,差异均有统计学意义( $P$  均  $<0.05$ )。两组各治疗时点 PANSS 总评分比较,差异均有统计学意义( $F_{\text{组间}} = 6.845, P_{\text{组间}} = 0.01; F_{\text{时间}} = 115.096, P_{\text{时间}} < 0.01; F_{\text{交互}} = 4.739, P_{\text{交互}} < 0.01$ )。见表 1。

表 1 两组 PANSS 评分比较( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组 别	PANSS 评分						
	基线期	治疗第 1 周	治疗第 2 周	治疗第 4 周	治疗第 8 周	治疗第 12 周	治疗第 180 天
帕利哌酮组( $n = 54$ )	90.35 ± 17.49	80.30 ± 14.61 <sup>a</sup>	72.26 ± 14.47 <sup>a</sup>	62.33 ± 12.76 <sup>a</sup>	51.98 ± 12.16 <sup>a</sup>	43.96 ± 11.12 <sup>a</sup>	38.04 ± 10.69 <sup>a</sup>
利培酮组( $n = 53$ )	89.15 ± 16.05	86.79 ± 14.05	76.49 ± 11.84 <sup>a</sup>	67.09 ± 10.20 <sup>a</sup>	58.89 ± 17.58 <sup>a</sup>	51.19 ± 15.44 <sup>a</sup>	45.70 ± 15.25 <sup>a</sup>

注: PANSS, 阳性和阴性症状量表;与基线期比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$

### 2.3 两组临床疗效比较

治疗第 8 周末,帕利哌酮组与利培酮组总有效率分别为 92.59%、77.36%,差异有统计学意义( $P = 0.027$ )。治疗第 12 周末,帕利哌酮组总显效

率为 85.19%、痊愈率为 70.37%;利培酮组分别为 67.92%、50.94%,两组总显效率与痊愈率差异均有统计学意义( $P$  均  $<0.05$ )。治疗第 180 天时,帕利哌酮组与利培酮组总有效率、总显效率及痊愈率差异均有统计学意义( $P$  均  $<0.05$ )。见表 2。

表 2 两组临床疗效比较 [ $n$ (%) ]

组 别	时 间	临床疗效					
		痊愈	显效	有效	无效	总显效	总有效
帕利哌酮组 ( $n = 54$ )	治疗第 8 周末	29(53.70)	15(27.78)	6(11.11)	4(7.41)	44(81.48)	50(92.59)
	治疗第 12 周末	38(70.37)	8(14.81)	7(12.96)	1(1.85)	46(85.19)	53(98.15)
	治疗第 180 天	43(79.63)	7(12.96)	3(5.56)	1(1.85)	50(92.59)	53(98.15)
利培酮组 ( $n = 53$ )	治疗第 8 周末	25(47.17)	10(18.87)	6(11.32)	12(22.64)	35(66.04)	41(77.36)
	治疗第 12 周末	27(50.94)	9(16.98)	9(16.98)	8(15.09)	36(67.92)	45(84.91)
	治疗第 180 天	33(62.27)	8(15.09)	5(9.43)	7(13.21)	41(77.36)	46(86.79)
Fisher 值/ $\chi^2$		0.457	1.186	0.001	4.881	3.302	4.881
$P_1$		0.499	0.276	0.973	0.027	0.069	0.027
Fisher 值/ $\chi^2$		4.234	0.094	0.897	-	4.451	6.089
$P_2$		0.040	0.759	0.344	0.016	0.035	0.014
Fisher 值/ $\chi^2$		3.920	0.101	0.501	-	4.881	-
$P_3$		0.048	0.751	0.479	0.031	0.027	0.031

注:  $P_1$  治疗第 8 周末两组临床疗效比较;  $P_2$  治疗第 12 周末两组临床疗效比较;  $P_3$  治疗第 180 天时两组临床疗效比较

### 2.4 两组不良反应比较

治疗期间,帕利哌酮组发生锥体外系副反应(Extrapyramidal symptoms, EPS) 5 例(9.26%),利培酮组 13 例(24.53%),两组差异有统计学意义( $P = 0.035$ );两组体位性低血压和嗜睡发生率差异无统计学意义( $P$  均  $>0.05$ )。见表 3。基线期,帕利哌酮组和利培酮组肝功正常分别为 52 例、51 例,

治疗期间,帕利哌酮组出现肝功异常 0 例,利培酮组 5 例(9.80%),差异有统计学意义( $P = 0.027$ )。基线期,帕利哌酮组与利培酮组心电图正常者分别为 42 例、39 例,治疗期间,帕利哌酮组出现心电图异常 6 例(14.29%),利培酮组 7 例(17.95%),差异无统计学意义( $P = 0.654$ ),帕利哌酮组均为心动过速,利培酮组 4 例心动过速 2 例 T 波异常,1 例 QTC 间期稍延长。

表 3 两组 EPS、体位性低血压、嗜睡发生率比较 [n( % )]

组 别	EPS				体位性低血压	嗜睡
	震颤	静坐不能	肌强直	总发生率		
帕利哌酮组 (n = 54)	1 (1.85)	2 (3.70)	2 (3.70)	5 (9.26)	1 (1.85)	0
利培酮组 (n = 53)	4 (7.55)	4 (7.55)	5 (9.43)	13 (24.53)	6 (11.32)	4 (7.55)
Fisher/ $\chi^2$	-	-	-	4.457	-	-
P	0.205	0.437	0.270	0.035	0.058	0.057

注: EPS, 锥体外系副反应; EPS 总发生率 = (震颤例数 + 静坐不能例数 + 肌强直例数) / 总例数 × 100%

### 3 讨 论

帕利哌酮缓释片是目前国内治疗精神分裂症一个较新的药物,有研究显示,成人精神分裂症患者服用利培酮或其他抗精神病药无效或不能耐受时,换用帕利哌酮缓释片可能会获得更好的结局<sup>[6,11]</sup>,但在老年精神分裂症患者中的相关研究很少。

本研究结果显示,治疗第 8 周末,帕利哌酮组总有效率高于利培酮组 ( $P = 0.027$ ),治疗第 12 周末及 180 天时,帕利哌酮组总有效率、总显效率和痊愈率均高于利培酮组 ( $P$  均  $< 0.05$ ),提示帕利哌酮的疗效优于利培酮。既往研究<sup>[9,12]</sup>显示,帕利哌酮缓释片与利培酮对老年精神分裂症的疗效相当,与本研究结果不一致,也与在成人精神分裂症中的研究结果不一致<sup>[6]</sup>,这可能与样本量和观察时间的差异有关。本研究结果显示,治疗 1 周后,帕利哌酮组 PANSS 总评分即低于基线期,而利培酮组从治疗第 2 周末起与基线期差异才有统计学意义,提示帕利哌酮起效更快。司天梅等<sup>[13]</sup>在帕利哌酮缓释片临床用药指导意见中指出,治疗急性精神分裂症患者,与安慰剂相比,帕利哌酮缓释片各剂量组的 PANSS 评分在第 4 天就有改善;Meltzer 等<sup>[14]</sup>的研究也显示,帕利哌酮缓释片治疗急性精神分裂症在第 4 天即可起效。虽然口服利培酮后的代谢产物之一是具有活性的帕利哌酮,但本研究显示口服利培酮与帕利哌酮的疗效存在差异,其原因可能是口服利培酮后仅 60% ~ 70% 的利培酮被分解代谢为帕利哌酮及其他无活性物质,血液中仍存在游离的利培酮,而利培酮较帕利哌酮有更高的亲脂性<sup>[15]</sup>,更易透过血脑屏障,脑组织中利培酮的浓度远高于帕利哌酮,所以患者服用利培酮后发挥抗精神病作用的仍主要是利培酮而不是其活性代谢产物帕利哌酮。

本研究结果显示,帕利哌酮与利培酮治疗老年精神分裂症的不良反应有差异也有相似。帕利哌酮组 EPS 发生率低于利培酮组 ( $P = 0.035$ ),与 Suzuki 等<sup>[9]</sup>研究结果一致,也与针对成人精神分裂症的研

究结果一致<sup>[16]</sup>。帕利哌酮组肝功异常者少于利培酮组 ( $P = 0.027$ ),与边云等<sup>[17]</sup>的研究结果一致,其原因可能是帕利哌酮极少经肝脏代谢<sup>[18]</sup>。嗜睡及体位性低血压的发生率两组差异无统计学意义,与 Leucht 等<sup>[19]</sup>的 Meta 分析结果不一致,后者显示帕利哌酮组的嗜睡及体位性低血压发生率低于利培酮组,这可能与研究对象的差异有关。该 Meta 分析纳入的研究对象排除了以阴性症状为主的患者,同时又包含了分裂样的患者,而本研究对象仅为精神分裂症,同时未排除以阴性症状为主的患者。两组心电图异常发生率差异无统计学意义,与刘栋梁等<sup>[20]</sup>研究结果一致。

综上所述,帕利哌酮与利培酮均能改善老年精神分裂症患者的精神症状,但前者起效更快,疗效更佳,不良反应更少。本研究存在一定局限性:样本量较既往类似研究偏少,未进行多中心研究,未将首发与非首发患者进行分层分析。今后可进行更大样本的、设计更严谨的多中心研究以进一步验证本研究结论。

### 参考文献

- [1] 于欣. 老年精神病学 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2008: 221 - 225.
- [2] 郭应丽. 老年精神病患者合并躯体疾病的调查分析 [J]. 青海医药杂志, 2016, 46(1): 58 - 59.
- [3] Zhang H, Li H, Liu Y, et al. Safety and efficacy of paliperidone extended-release in Chinese patients with schizophrenia: a 24-week, open-label extension of a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016, 12: 69 - 77.
- [4] Nakagawa R, Ohnishi T, Kobayashi H, et al. The social functional outcome of being naturalistically treated with paliperidone extended-release in patients with schizophrenia [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2015, 11: 1511 - 1521.
- [5] Kongsakon R, Thavichachart N, Chung KF, et al. Evaluation of sleep profile in schizophrenia patients treated with extended-release paliperidone: an open-label prospective study in South-east Asia [J]. *Psychol Res Behav Manag*, 2017, 10: 323 - 327.
- [6] 孙云峰, 应茵, 夏仲尼. 帕利哌酮与利培酮治疗精神分裂症

- 的疗效和安全性 Meta 分析[J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(10): 1263-1267.
- [7] Madhusoodanan S, Zaveri D. Paliperidone use in the elderly[J]. Curr Drug Saf, 2010, 5(2): 149-152.
- [8] 蔡清艳, 张岚, 简薇. 帕利哌酮缓释片治疗老年精神分裂症患者的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(9): 1029-1033.
- [9] Suzuki H, Gen K, Otomo M, et al. Study of the efficacy and safety of switching from risperidone to paliperidone in elderly patients with schizophrenia[J]. Psychiatry Clin Neurosci, 2013, 67(2): 76-82.
- [10] 王俊. 老年精神分裂症患者应用帕利哌酮与奋乃静治疗的疗效分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(18): 109-111.
- [11] Mauri M, Mauri MC, Adami M, et al. Efficacy and tolerability of paliperidone ER in patients with unsatisfactorily controlled schizophrenia by other antipsychotics: a flexible-dose approach[J]. Int Clin Psychopharmacol, 2015, 30(6): 329-337.
- [12] 彭新贤. 帕利哌酮缓释片与利培酮治疗老年精神分裂症患者的疗效与安全性[J]. 中外医疗, 2015(15): 92-93.
- [13] 司天梅, 黄继忠, 李晓白, 等. 帕利哌酮缓释片临床用药指导意见(第二版)[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(9): 1029-1035.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Cai S, Lu H, Bai Z, et al. Paliperidone extended-release tablets in Chinese patients with schizophrenia: meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2015, 11: 1817-1834.
- [17] 边云, 卞清涛, 韩笑乐. 新型抗精神病药物对肝功能的影响及帕利哌酮的优势[J]. 四川精神卫生, 2014, 27(4): 307-310.
- [18] 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): 1095-1098, 1104.
- [19] Leucht S, Cipriani A, Spinelli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis[J]. Lancet, 2013, 382(9896): 951-962.
- [20] 刘栋梁, 许祥峰, 陈亚蕾, 等. 帕利哌酮与利培酮治疗精神分裂症疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 临床心身疾病杂志, 2014, 20(3): 19-21, 55.

(收稿日期: 2018-01-09)

(本文编辑: 唐雪莉)