国产帕利哌酮缓释片治疗稳定期精神分裂症的疗效与安全性

李秀英[1*]，陈　莹[2]，陈　宏[2#]（1.山东省戴庄医院药学部，山东 济宁　272051；2.山东省戴庄医院精神科，山东 济宁　272051）

中图分类号　R971+.41；R969.4　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）24-3051-04
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.24.17

摘　要　目的　探讨国产帕利哌酮缓释片替代原研帕利哌酮缓释片治疗稳定期精神分裂症的疗效和安全性。**方法**　收集2021年6月至2022年6月于山东省戴庄医院门诊就诊或住院且单一使用原研帕利哌酮缓释片治疗2个月及以上的精神分裂症患者65例，按随机数字表法分为国产组（33例）和原研组（32例）；国产组患者换用相同剂量国产帕利哌酮缓释片治疗2个月，原研组患者继续使用原研药原剂量治疗2个月。分别于入组时和入组治疗1周末、1个月末和2个月末分别进行阳性和阴性症状量表（PANSS）、治疗伴发症状量表（TESS）评分，计算入组治疗2个月末的不良反应发生率；另外抽取静脉血检测空腹血糖、血脂指标（甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、极低密度脂蛋白）、血清泌乳素水平和帕利哌酮血药浓度，计算帕利哌酮血药浓度与剂量的比值（*C*/*D*值），并行心电图检查。**结果**　国产组和原研组分别有31、30例患者完成试验。两组患者在入组时及入组治疗1周末、1个月末和2个月末的PANSS评分、TESS评分、*C*/*D*值比较，以及在入组时和入组治疗2个月末的空腹血糖、血脂指标、血清泌乳素水平比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），而各组患者在入组治疗1个月末和2个月末的PANSS评分与同组入组时比较均显著降低（$P<0.01$）。国产组和原研组的不良反应发生率分别为25.81%、30.00%，组间比较差异无统计学意义（$P>0.05$），且两组患者的心电图均无明显异常。**结论**　国产帕利哌酮缓释片可直接替代原研药治疗稳定期的精神分裂症，二者的临床疗效和安全性相当。

关键词　帕利哌酮缓释片；精神分裂症；国产制剂；原研制剂；疗效；安全性

Efficacy and safety of domestic Paliperidone extended-release tablets in the treatment of stable schizophrenia

LI Xiuying[1], CHEN Ying[2], CHEN Hong[2] (1. Dept. of Pharmacy, Shandong Daizhuang Hospital, Shandong Jining 272051, China; 2. Dept. of Psychiatry, Shandong Daizhuang Hospital, Shandong Jining 272051, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To investigate the efficacy and safety of domestic Paliperidone extended-release tablets as a substitute for original Paliperidone extended-release tablets in the treatment of stable schizophrenia. **METHODS** A total of 65 patients with schizophrenia, who were treated with single original Paliperidone extended-release release tablets for 2 months or more in the outpatient or inpatient department of Shandong Daizhuang Hospital from June 2021 to June 2022, were collected and randomly divided into the domestic group (33 cases) and the original group (32 cases). The domestic group was treated with the same dose of domestic Paliperidone extended-release tablets instead for 2 months, and the original group continued to use the previous dose of the original drug for 2 months. Positive and negative syndrome scale (PANSS) and treatment emergent symptom scale (TESS) were used to evaluate the two groups at the time of enrollment and the end of 1 week, 1 month and 2 months after enrollment. The incidence of ADR was calculated at the end of 2 months after enrollment. The fasting blood glucose, blood lipid indicators (triglyceride, total cholesterol, low-density lipoprotein, high-density lipoprotein, very-low-density lipoprotein), serum prolactin levels, and paliperidone blood concentration were determined after the intravenous blood sample was collected. The ratio of paliperidone blood concentration to dose (*C/D* value) was calculated, and an electrocardiogram was performed. **RESULTS** There were 31 and 30 patients in the domestic group and the original group who completed the trial, respectively. There were no statistical significances in PANSS score, TESS score or *C/D* value at the time of enrollment and the end of 1 week, 1 month and 2 months after enrollment; there were no statistical significances in the levels of fasting blood glucose, blood lipid or serum prolactin at the time of enrollment and at the end of 2 months after enrollment ($P>0.05$). PANSS scores of both groups significantly decreased at the end of 1 month and 2 months after enrollment ($P<0.01$). The incidences of ADR were 25.81% in the domestic group and 30.00% in the original group, without significant difference ($P>0.05$), and there were no significant abnormalities in the electrocardiograms of the two groups. **CONCLUSIONS** Domestic Paliperidone extended-release tablets can directly replace the original tablets in the treatment of stable schizophrenia, and their clinical efficacy and safety are comparable.

KEYWORDS　Paliperidone extended-release tablets; schizophrenia; domestic preparation; original preparation; efficacy; safety

＊**第一作者**　副主任药师。研究方向：精神药理学。电话：0537-3165623。E-mail：550290515@qq.com

＃**通信作者**　主任医师，硕士。研究方向：临床精神病学。电话：0537-3165633。E-mail：chenhong1569@126.com

精神分裂症是一种严重的慢性迁延性精神障碍，临床主要表现为阳性症状、阴性症状和认知障碍等。世界范围内精神分裂症的终生患病率为0.30%～0.66%[1]，在我国约为781/10万[2]，其高致残率、高复发率使得该病成为全球疾病负担较重的精神疾病之一。药物治疗是精神分裂症的首选治疗方案，患者多需长期服药治疗，因此患者服药依从性成为精神分裂症治疗有效和预防复发的决定性因素[3]。药物疗效、安全性、价格等都是患者服药依从性的重要影响因素[4]。帕利哌酮是美国强生公司研发的第二代抗精神病药物，于2006年12月在美国获批上市。2008年9月，强生公司旗下西安杨森制药有限公司生产的帕利哌酮缓释片在我国上市[5]。2021年，由江苏豪森药业集团有限公司首仿的帕利哌酮缓释片被批准用于临床，其价格较原研药低廉。但国产与原研帕利哌酮缓释片在临床疗效和安全性方面是否存在差异尚未可知。本文旨在探讨国产帕利哌酮缓释片替代原研药治疗稳定期精神分裂症的疗效和安全性，旨在为精神分裂症的临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入、排除与退出标准

1.1.1 纳入标准

本研究纳入标准包括：(1)符合《国际疾病与相关健康问题统计分类第10版》精神分裂症诊断标准；(2)年龄18～60岁；(3)入组前单一使用原研帕利哌酮缓释片(商品名为芮达，规格为3 mg/片或6 mg/片，西安杨森制药有限公司，注册证号为HJ20160552)，每日1次，口服治疗2个月及以上，近1个月未调整药物剂量，病情基本稳定；(4)阳性和阴性症状量表(positive and negative syndrome scale，PANSS)总分≤70分；(5)患者本人及法定监护人对本研究知情同意并签署知情同意书。本研究方案和知情同意书获得山东省戴庄医院伦理委员会审核批准(伦理号：2021-伦理-31-01)。

1.1.2 排除标准

本研究排除标准包括：(1)伴有严重躯体疾病或精神活性物质滥用者；(2)对利培酮或帕利哌酮过敏者；(3)妊娠、哺乳期或近期有怀孕意愿的女性；(4)存在严重自伤、自杀风险的患者。

1.1.3 退出标准

本研究退出标准包括：(1)违反本研究方案者；(2)出现严重不良反应者；(3)连续中断3 d未服药者；(4)失访者。

1.2 研究对象

本研究为开放性临床研究设计，收集2021年6月至2022年6月于山东省戴庄医院门诊就诊或住院的患者且符合上述标准的患者65例，按照随机数字表法分成国产组(33例)和原研组(32例)。国产组男性患者18例，女性患者15例；门诊患者20例，住院患者13例；年龄(34.58±5.76)岁；病程(1.86±0.96)年；受教育年限(12.37±3.58)年；入组时原研帕利哌酮缓释片的日剂量为(6.58±2.34)mg。原研组男性患者16例，女性患者16例；门诊患者20例，住院患者12例；年龄(33.39±4.97)岁；病程(1.73±0.94)年；受教育年限(11.86±3.39)年；入组时原研帕利哌酮缓释片的日剂量为(6.79±2.46)mg。两组患者的性别、年龄、病程、受教育年限和入组时原研帕利哌酮缓释片的日剂量比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

1.3 治疗方法

入组后，国产组患者换用相同剂量的国产帕利哌酮缓释片(商品名为艾兰达，规格为3 mg/片或6 mg/片，江苏豪森药业集团有限公司，批准文号为H20203266)继续治疗2个月，原研组患者继续按原剂量使用原研帕利哌酮缓释片治疗2个月，两组患者均为每日1次口服用药。

1.4 疗效和不良反应评价

所有患者均在入组时和入组治疗1周末、1个月末和2个月末(治疗结束)进行PANSS评分，以判定疗效；同时进行治疗伴发症状量表(treatment emergent symptom scale，TESS)评分，以评定不良反应，并计算治疗结束时两组患者的不良反应发生率。

1.5 检查指标

所有患者均在入组时和入组治疗1周末、1个月末和2个月末早晨7：00空腹抽取肘静脉血，检测入组时和治疗结束时的空腹血糖、血脂指标[甘油三酯(triglyceride，TG)、总胆固醇(total cholesterol，TC)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein，LDL)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein，HDL)、极低密度脂蛋白(very-low-density lipoprotein，VLDL)]、血清泌乳素水平，并行心电图检查，以及检测入组时和入组治疗1周末、1个月末和2个月末的帕利哌酮血药浓度，计算帕利哌酮血药浓度(ng/mL)与剂量(mg/d)的比值(C/D值)。

1.6 统计学方法

采用SPSS 22.0软件对数据进行分析。计量资料采用$\bar{x}\pm s$表示，入组前后比较采用配对t检验，两组间比较采用独立样本t检验；计数资料采用例数或率表示，组间比较采用χ^2检验。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 患者退出情况

研究期间，国产组有1例门诊患者自行停药，1例门诊患者失访，共31例患者完成试验；原研组有2例门诊患者自行停药，共30例患者完成试验。

2.2 两组患者PANSS评分比较

两组患者在入组时及入组治疗1周末、1个月末和2个月末的PANSS评分比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）；而各组患者入组治疗1个月末和2个月末的PANSS评分与同组入组时比较均显著降低（$P<0.01$）。结果见表1。

表1 两组患者PANSS评分比较（$\bar{x}\pm s$，分）

组别	n	入组时	入组治疗1周末	入组治疗1个月末	入组治疗2个月末
国产组	31	62.45±3.42	61.38±3.26	57.55±2.98[a]	54.26±2.31[a]
原研组	30	63.10±3.21	61.96±2.44	57.57±2.81[a]	54.57±2.47[a]
t		−0.763	−0.783	−0.025	−0.504
P		0.449	0.437	0.980	0.616

a：与同组入组时比较，$P<0.01$。

2.3 两组患者TESS评分和不良反应比较

两组患者入组治疗前后均未出现肾功能异常，其在入组时及入组治疗1周末、1个月末和2个月末的TESS评分比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）；各组患者在入组治疗1周末、1个月末和2个月末的TESS评分与同组入组时比较，差异亦无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表2。

表2 两组患者TESS评分比较（$\bar{x}\pm s$，分）

组别	n	入组时	入组治疗1周末	入组治疗1个月末	入组治疗2个月末
国产组	31	6.13±3.27	5.90±3.13	5.94±2.95	5.77±2.86
原研组	30	6.17±3.24	6.13±2.98	5.80±2.87	5.73±2.80
t		−0.045	−0.294	0.182	0.056
P		0.964	0.770	0.857	0.955

治疗结束时，国产组患者的不良反应发生率为25.81%（8/31），其中月经紊乱3例，泌乳2例，嗜睡2例，头疼头晕、静坐不能、窦性心动过速各1例（部分患者可能同时出现2种不良反应）；原研组患者的不良反应发生率为30.00%（9/30），其中月经紊乱2例，泌乳3例，嗜睡2例，头疼头晕、窦性心动过速、口干便秘各1例（部分患者可能同时出现2种不良反应）。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义（$\chi^2=0.13$，$P>0.05$）。

2.4 两组患者空腹血糖、血脂指标、血清泌乳素水平和心电图比较

两组患者在入组时及治疗结束时的空腹血糖、血脂指标及血清泌乳素水平比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）；各组患者治疗结束时的空腹血糖、血脂指标及血清泌乳素水平与同组入组时比较，差异亦无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表3。两组患者在入组时和治疗结束时的心电图均未发现明显异常。

2.5 两组患者*C*/*D*值比较

两组患者在入组时及入组治疗1周末、1个月末和2个月末的*C*/*D*值比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）；各组患者入组治疗1周末、1个月末和2个月末的*C*/*D*值与同组入组时比较，差异亦无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表4。

表3 两组患者空腹血糖、血脂指标及血清泌乳素水平比较（$\bar{x}\pm s$）

项目	检测时间	国产组（n=31）	原研组（n=30）	t	P
空腹血糖/（mmol/L）	入组时	4.95±0.52	4.82±0.57	0.906	0.369
	治疗结束时	5.09±0.47	4.99±0.49	0.917	0.407
TG/（mmol/L）	入组时	1.55±0.63	1.59±0.64	−0.239	0.812
	治疗结束时	1.63±0.58	1.62±0.51	0.017	0.986
TC/（mmol/L）	入组时	3.99±0.79	4.22±0.73	−1.181	0.242
	治疗结束时	4.15±0.64	4.33±0.59	−1.149	0.255
LDL（mmol/L）	入组时	2.68±0.45	2.64±0.40	0.430	0.669
	治疗结束时	2.75±0.37	2.74±0.32	0.167	0.868
HDL/（mmol/L）	入组时	1.39±0.24	1.44±0.24	−0.718	0.476
	治疗结束时	1.37±0.17	1.42±0.20	−0.910	0.367
VLDL/（mmol/L）	入组时	0.75±0.47	0.82±0.43	−0.569	0.572
	治疗结束时	0.79±0.37	0.84±0.36	−0.534	0.596
血清泌乳素/（μIU/mL）	入组时	1 425.18±530.44	1 434.71±523.91	−0.071	0.944
	治疗结束时	1 480.54±473.78	1 491.05±453.41	−0.088	0.930

表4 两组患者*C*/*D*值比较[$\bar{x}\pm s$，ng·d/（mg·mL）]

组别	n	入组时	入组治疗1周末	入组治疗1个月末	入组治疗2个月末
国产组	31	5.37±1.26	5.48±0.97	5.48±0.92	5.51±0.98
原研组	30	5.44±2.41	5.50±2.07	5.49±1.96	5.45±1.79
t		−0.137	−0.039	−0.039	0.158
P		0.892	0.969	0.969	0.875

3 讨论

帕利哌酮缓释片是一种新型非典型抗精神病药物，采用渗透性控释口服给药技术，可实现药物在肠道内的稳定、持久释放，同时可维持平稳的血药浓度并减少相关不良反应的发生，且该药每天只需服用1次，用药方便，提高了患者的依从性[6]。帕利哌酮缓释片的主要成分是利培酮的活性代谢产物——9-羟利培酮，对多巴胺D_2受体和5-羟色胺2A受体有较强的阻断作用，可治疗精神分裂症患者的阳性症状，同时改善其认知和情感障碍[7]，已被证实对精神分裂症急性期和维持期均有较好疗效[8]；此外，因具有起效迅速、药物持续释放和安全性优良等特点，帕利哌酮成为了首个被美国FDA批准用于精神分裂症治疗的药物。有研究将精神分裂症患者使用的利培酮、奥氮平替换为帕利哌酮后发现，患者的认知和社会功能均得到不同程度的改善[9—10]。

本研究将连续使用（≥2个月）原研帕利哌酮缓释片治疗的稳定期精神分裂症患者分成两组，一组继续使用原研药原剂量治疗2个月，另一组换用国产药品同剂量继续治疗2个月，比较两者的临床疗效和安全性。结果发现，两组患者在入组时及入组治疗1周末、1个月末和2个月末的PANSS评分，以及在入组时和入组治疗结束时的空腹血糖、血脂指标、血清泌乳素水平比较差异均无统计学意义，且各组患者在入组治疗1个月末和2个月末的PANSS评分均显著低于同组入组时。这说明国产帕利哌酮缓释片与原研药治疗稳定期精神分裂症患者的临床疗效相当。

本研究还发现，两组患者入组时及入组治疗各时间点的*C*/*D*值比较差异均无统计学意义。这提示患者换

药后的血药浓度未发生明显波动。治疗结束时，国产组和原研组患者的*C/D*值分别为（5.51±0.98）和（5.45±1.79）ng·d/（mg·mL），均高于国内报道的（2.76±1.13）ng·d/（mg·mL）[11]，这可能与选择的治疗时期不同有关；但本研究所得平均*C/D*值仍在2017年神经精神药理学与药物精神病学协会相关指南推荐的参考值范围[2.06～5.90 ng·d/（mg·mL）]内[12]。

在安全性方面，两组患者入组时及入组治疗1周末、1个月末和2个月末的TESS评分比较差异均无统计学意义，且心电图均未发现明显异常，提示国产帕利哌酮缓释片与原研药的安全性相当。有研究证实，患者在接受帕利哌酮治疗初期可能存在困倦乏力、头昏头痛、视物模糊、口干便秘、鼻塞、心动过速等常见不良反应，但一般程度较轻，多在规律服药2～4周后耐受、缓解，而长期应用帕利哌酮观察到的主要不良反应是锥体外系反应（包括急性肌张力障碍、静坐不能、类帕金森综合征、迟发性运动障碍）、体重增加及血清泌乳素增加[13]。本研究结果显示，在入组治疗期间国产组和原研组均有患者出现头疼头晕、口干便秘或心动过速的不良反应，但发生率较低，原因可能是不同患者对药物不良反应的耐受性不同。本研究中发生静坐不能例数较少，可能与样本量小或观察周期短有关。同时，本研究还发现，两组患者入组时及治疗结束时的血清泌乳素均明显高于正常值（59～619 μIU/mL）。血清泌乳素水平升高的可能与其能阻断多巴胺D_2受体活性有关，且帕利哌酮可直接作用于结节-漏斗部位，这可能也是患者血清泌乳素水平升高的原因之一[6]。因此，临床应用帕利哌酮时监测患者血清泌乳素水平是很有必要的。

综上所述，国产帕利哌酮缓释片可直接替代原研药治疗稳定期的精神分裂症，二者的临床疗效和安全性相当。但因本研究样本量有限，故所得结论有待多中心、大样本研究予以验证。另外，本研究的观察时间较短，缺乏长期随访，后续可进一步延长研究周期，开展不同性别的分层研究，以及针对急性期患者的对照研究，为临床精神分裂症的治疗提供更多的参考依据。

参考文献

[1] VAN OS J, KAPUR S. Schizophrenia[J]. Lancet, 2009, 374(9690): 635-645.

[2] PHILLIPS M R, ZHANG J X, SHI Q C, et al. Prevalence, treatment, and associated disability of mental disorders in four provinces in China during 2001-05: an epidemiological survey[J]. Lancet, 2009, 373(9680): 2041-2053.

[3] SI T M, ZHUO J M, FENG Y, et al. Long-term efficacy and safety of paliperidone palmitate once-monthly in Chinese patients with recent-onset schizophrenia[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2019, 15: 1685-1694.

[4] 李凌江. 精神分裂症长期药物治疗的依从性[J]. 中华精神科杂志, 2018, 51(1): 67-68.
LI L J. Compliance of long-term drug treatment for schizophrenia[J]. Chin J Psychiatry, 2018, 51(1): 67-68.

[5] 俞悦，张利锋，潘裕生，等. 帕利哌酮缓释片的制备及体内外评价[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(19): 1947-1951, 1968.
YU Y, ZHANG L F, PAN Y S, et al. Preparation and *in vitro-in vivo* evaluation of paliperidone extended-release tablets[J]. Chin J Hosp Pharm, 2017, 37(19): 1947-1951, 1968.

[6] 李春娟. 帕利哌酮缓释片的临床研究进展[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2018, 39(6): 700-702.
LI C J. Clinical study of paliperidone sustained release tablets[J]. J Qiqihar Med Univ, 2018, 39(6): 700-702.

[7] SI T M, SUN L, ZHANG Y L, et al. Dose adjustment model of paliperidone in patients with acute schizophrenia: a post hoc analysis of an open-label, single-arm multicenter study[J]. Front Psychiatry, 2021, 12: 723245.

[8] GATTAZ W F, SARACCO-ALVAREZ R, DALTIO C S, et al. Treatment of patients with recently exacerbated schizophrenia with paliperidone palmitate: a pilot study of efficacy and tolerability[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2020, 16: 2063-2072.

[9] TOST M, GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ A, AGUAYO R, et al. Switching from risperidone to paliperidone palmitate in schizophrenia: changes in social functioning and cognitive performance[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2023, 120: 110619.

[10] SI T M, CAI S L, ZHUO J M, et al. Switching to paliperidone extended release in patients with schizophrenia dissatisfied with previous olanzapine treatment: post hoc analysis of an open-label, prospective study[J]. Medicine, 2019, 98(3): e13688.

[11] 孙文文，程宇琪，陈娴瑜，等. 帕利哌酮治疗精神分裂症的血药浓度与临床疗效研究[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(4): 126-130.
SUN W W, CHENG Y Q, CHEN X Y, et al. Correlation between paliperidone plasma concentration and clinical efficacy in treatment of schizophrenia[J]. China J Mod Med, 2017, 27(4): 126-130.

[12] HIEMKE C, BERGEMANN N, CLEMENT H W, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017[J]. Pharmacopsychiatry, 2018, 51(1/2): 9-62.

[13] CAI S L, LU H F, BAI Z H, 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.

（收稿日期：2023-05-05　修回日期：2023-11-27）
（编辑：邹丽娟）