

· 临床研究 ·

帕利哌酮缓释片临床用药指导意见(第二版)

司天梅¹, 黄继忠², 李晓白³, 江开达², 杨甫德⁴, 郝伟⁵, 王高华⁶, 梅其一⁷, 刘铁榜⁸, 李涛⁹, 王学义¹⁰,
许秀峰¹¹, 谭庆荣¹², 施剑飞¹³, 焦志安¹⁴, 李毅¹⁵, 于欣¹

(1 北京大学第六医院(精神卫生研究所), 北京 100083; 2 上海市精神卫生中心, 上海 200030; 3 中国医科大学第一附属医院, 沈阳 110001; 4 北京回龙观医院, 北京 100096; 5 中南湘雅大学附属第二医院, 长沙 410011;
6 武汉大学人民医院, 武汉 430060; 7 苏州广济医院, 苏州 215008; 8 深圳康宁医院, 深圳 518003;
9 四川大学华西医院, 成都 610041; 10 河北医科大学第一医院, 石家庄 050030; 11 昆明医学院第一附属医院, 昆明 650032; 12 第四军医大学第一附属医院西京医院, 西安 710032; 13 浙江大学医学院精神卫生中心, 杭州市第七人民医院, 杭州 310013; 14 山东省立医院, 济南 250021; 15 武汉市精神卫生中心, 武汉 430022)

[摘要] 帕利哌酮缓释片(paliperidone extended release, 帕利哌酮 ER)是2009年在中国上市的一种新型抗精神病药物。2011年发表的《帕利哌酮缓释片临床用药指导意见》帮助了医生在临床实践中合理使用帕利哌酮 ER。近年来,随着帕利哌酮 ER在临床实践中的广泛应用和系统研究,积累了越来越多的研究数据和实践经验,特别是基于我国人群的研究数据,为其在我国及全球的规范使用提供了重要素材。为了进一步优化帕利哌酮 ER的临床应用,改善患者的治疗结局,在综合最新研究证据和临床实践经验的基础上,本文对《帕利哌酮缓释片临床用药指导意见》进行更新和完善。

[关键词] 精神分裂症; 帕利哌酮缓释片; 临床用药; 合理用药

[中图分类号] R971.41 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2016)09-1029-07

Clinical recommendation on paliperidone extended-release tablets (second edition)

SI Tian-mei¹, HUANG Ji-zhong², LI Xiao-bai³, JIANG Kai-da², YANG Fu-de⁴, HAO Wei⁵,
WANG Gao-hua⁶, MEI Qi-yi⁷, LIU Tie-bang⁸, LI Tao⁹, WANG Xue-yi¹⁰, XU Xiu-feng¹¹,
TAN Qing-rong¹², SHI Jian-fei¹³, JIAO Zhi-an¹⁴, LI Yi¹⁵, YU Xin¹

(1 Peking University the Sixth Hospital (Institute of Mental Health) Beijing 100083, China; 2 Shanghai Mental Health Center, Shanghai 200030, China; 3 The First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China; 4 Beijing HuiLongGuan Hospital, Beijing 100096, China; 5 The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China; 6 Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China; 7 Suzhou Guangji Hospital, Suzhou 215008, China; 8 Shenzhen Kangning Hospital, Shenzhen 518003, China; 9 West China Hospital of Sichuan, Chengdu 610041, China; 10 The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050030, China; 11 First Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming 650032, China; 12 The First Hospital of The Fourth Military Medical University Xijing Hospital, Xian 710032, China; 13 Mental Health Center School of Medicine Zhejiang University, Hangzhou Seventh People's Hospital, Hangzhou 310013, China; 14 Shandong Provincial Hospital, Jinan 250021, China; 15 Wuhan Mental Health Center, Wuhan 430022, China)

[Abstract] Paliperidone extended-release tablets (paliperidone ER) is a new type of antipsychotic drug marketed in China in 2009. The Clinical Recommendation on Paliperidone Extended-Release Tablets in schizophrenia therapy published in 2011 was an important guidance for doctors to use the paliperidone ER rationally in clinical

[作者简介] 司天梅,女,教授,主要从事精神药理学研究。联系电话:(010)82801948,E-mail:si.tian-mei@163.com。

practice. In recent years, more and more research data and practical experience have been accumulated about paliperidone ER. So, we updated the Recommendation based on the latest research evidence and clinical experience, in order to optimize paliperidone ER treatment and improve patients' outcome.

[Key words] schizophrenia; paliperidone ER; clinical recommendation; rational medication

1 帕利哌酮缓释片(帕利哌酮 ER)的药理学特征

2011年发表的《帕利哌酮缓释片临床用药指导意见》帮助了医生在临床实践中合理使用帕利哌酮缓释片^[1]。帕利哌酮又名9-羟利培酮,主要通过阻断5-羟色胺2A(5-HT_{2A})和多巴胺(DA) D₂受体发挥抗精神病作用。帕利哌酮与利培酮在化学结构上的主要区别在于帕利哌酮存在一个9位羟基,该基团对帕利哌酮的药理学特征具有显著影响,因而,帕利哌酮被认为是一种新型抗精神病药^[2]。帕利哌酮对肾上腺素能α₂、D₃及5-HT₇受体的亲和力明显高于利培酮,提示帕利哌酮与利培酮相比可能在社会认知、改善精神分裂症伴随的抑郁症状以及改善昼夜节律和睡眠结构方面具有一定优势^[3]。已有临床研究显示帕利哌酮治疗组在认知功能的部分条目上优于利培酮组^[4];临床前研究发现帕利哌酮和利培酮对5-HT和去甲肾上腺素(NE)能神经元的放电活动有不同影响,提示帕利哌酮可能对SSRI治疗不佳的抑郁症状具有一定的疗效^[5]。

在使用抗精神病药物时,临床医生应考虑药物相互作用的问题。对于一些超快代谢、慢代谢或正使用CYP酶诱导剂(如利福平、卡马西平等)或抑制剂(如氟西汀、帕罗西汀等)的患者以及罹患肝脏疾病的患者,应考虑调整药物剂量或选用较少经肝脏代谢的药物^[6]。帕利哌酮主要以原形经肾脏排泄,很少经肝脏代谢,因此对肝功能的影响较小,与经细胞色素CYP450同功酶代谢的药物合用时发生药物间相互作用的风险低^[7]。

此外,帕利哌酮ER采用了独特的OROS®(Osmotic-controlled Release Oral Delivery System)缓释技术,保证了患者只需每日1次服用,并能维持稳定的血药浓度和较小的峰谷浓度波动,如12 mg·d⁻¹的帕利哌酮ER,其血药浓度波动指数为38%,而4 mg·d⁻¹的利培酮片血药浓度波动指数为125%。血药浓度与大脑内D₂受体占有率相关,给药后血药浓度的快速增高可能会引起脑内D₂受体占有率的快速增高,诱发锥体外系不良反应(EPS)发生(EPS的发作的D₂受体占有率阈值为80%~85%);而血药浓度达到低谷时,D₂受体占有率可能会明显降低,

甚至低至产生疗效的D₂受体占有率阈值(65%)以下。帕利哌酮ER稳定的血药浓度使其D₂受体占有率能均衡地维持在适当的治疗窗内,发挥稳定的治疗作用而EPS的发生风险较低^[2]。

2 帕利哌酮 ER 使用的循证证据

国内外临床研究显示,帕利哌酮ER治疗急性期精神分裂症时,能快速有效控制阳性症状,改善认知和情感症状,帮助恢复患者社会功能,安全性良好^[8-12];治疗维持期的精神分裂症患者,能有效降低复发率,延缓复发时间,降低再住院率,持续改善症状及社会功能^[13-16]。

一项帕利哌酮ER在中国精神分裂症患者中治疗效应及安全性的Meta分析,总计纳入4 114例患者。结果显示,帕利哌酮ER在精神分裂症急性期的治疗有效性与利培酮、奥氮平等药物相当,因不良反应导致的脱落率显著低于其他第2代抗精神病药物组(RR 0.32, 95% CI 0.17~0.58)及利培酮组(RR 0.31, 95% CI 0.14~0.67)^[11]。对帕利哌酮在中国人群应用的系统评价显示,帕利哌酮ER的起效更快,在第一周末表现出优于奥氮平及利培酮的特点,可能与帕利哌酮ER特殊的剂型和给药方式有关;在研究终点,帕利哌酮ER对精神分裂症患者社会功能的改善程度,显著优于一些第2代抗精神病药物,包括利培酮、奥氮平、阿立哌唑及齐拉西酮;帕利哌酮ER在中国人群中最常见的不良反应是EPS、失眠或嗜睡及泌乳素升高^[12]。

国外对3项设计类似的精神分裂症急性期关键研究进行了汇总分析,纳入1 306例患者^[17]。结果显示:研究终点时,帕利哌酮ER各剂量组阳性及阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)总分的改善及PANSS亚量表的改善都显著优于安慰剂组($P < 0.001$),且各剂量组在d4,与安慰剂组相比PANSS评分就有了更显著的改善($P < 0.003$),显示帕利哌酮ER快速起效^[18]。帕利哌酮ER各剂量组个人和社会功能量表(Personal and Social Performance Scale, PSP)评分的改善显著优于安慰剂组($P < 0.001$);帕利哌酮ER组的不良事件发生率为66%~77%,安慰剂组的不良事件发生率为

66% ,其中最常见不良事件为头痛和睡眠障碍^[17]。

两项设计类似的安慰剂对照维持期研究^[13,19] ,包括一项中国人群研究及一项来自高加索人群的研究 ,均显示与安慰剂组相比 ,帕利哌酮 ER 可以显著延缓复发时间 ,降低复发率 ,改善 PANSS 评分。帕利哌酮 ER 组的不良反应发生率与安慰剂组相近或略低。

3 帕利哌酮 ER 治疗精神分裂症的临床使用指导意见

根据现有的研究证据及临床应用经验 ,推荐以下适用人群及使用方案。

3.1 适用人群

急性期和维持期精神分裂症患者 ,包括首发、复发及使用其他抗精神病药物治疗疗效或耐受性不佳的患者。

首发患者大多病史较短 ,年龄较轻 ,达到康复和回归社会的可能性较大 ,家属对患者功能恢复的期望值较高。这类患者通常比慢性复发患者对抗精神病药物的疗效更好 ,同时对治疗相关不良反应也更为敏感 ,因此 ,治疗中需要特别谨慎地权衡治疗药物所产生的可能获益及不良反应 ,包括代谢相关障碍、锥体外系症状等^[6]。帕利哌酮 ER 起效迅速 ,全面控制各类精神症状 ,同时代谢、过度镇静等不良反应发生率低。更有利于患者的人际交往和社会功能恢复 ,是首发患者最适合的治疗药物选择之一^[12,20-21]。

对复发患者而言 ,反复发作会严重影响患者的社会功能 ,增加治疗的难度。帕利哌酮 ER 除了起效迅速及疗效显著的特点以外 ,其安全性良好 ,服药方便 ,有利于提高长期用药的依从性。同时帕利哌酮 ER 的药物相互作用影响小 ,合并用药时更加安全 ,长期治疗中患者有较好的满意度。

此外 ,精神分裂症患者常伴发代谢障碍 ,一项 Meta 分析显示 ,精神分裂症患者中约 1/3 符合代谢综合征的诊断标准 ,约 1/2 超重 ,约 2/5 有血脂障碍 ,约 1/5 有血糖异常。这些合并症增加心血管疾病风险及死亡率 ,对患者结局带来很大影响。抗精神病药物的使用会增加代谢风险 ,尤其是一些对代谢风险影响大的药物。因此 ,一些临床指南及专家共识建议 ,在起始使用抗精神病药物时需要考虑代谢风险 ,对于首发患者避免首选代谢影响大的药物 ;应监测精神分裂症患者的代谢风险 ,如果在治疗过程中患者体重增加 $\geq 5\%$,需要考虑换药。帕利哌酮

ER 治疗中代谢风险相对较低。

因此 ,对于首发或复发患者 ,如果有代谢障碍的高风险因素或患者及家属对功能恢复的需求高 ,或原治疗药物足量足疗程疗效欠佳或不良反应明显 (如代谢指标发生显著异常改变) 导致患者不能耐受 ,均可考虑使用或换用帕利哌酮 ER。

3.2 帕利哌酮 ER 临床使用方案

3.2.1 急性期治疗方案 起始剂量及加量模式 :通常建议起始剂量 $6 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,早晨服用。治疗过程中积极评估患者的症状变化及不良反应 ,剂量滴定的间隔通常需要大于 5 d ,推荐以 $3 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 的幅度增加剂量 ,大部分患者目标治疗剂量可能需要 $9 \sim 12 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ^[13,19,22]。帕利哌酮 ER 早期快速加量可能带来更佳疗效 ,有研究显示 ,帕利哌酮 ER 治疗 2 周时的 PANSS 减分值可显著预测研究终点时的临床有效率^[23] ,而早期加量治疗组改善精神症状要显著优于晚期加量和维持剂量组^[24]。

首次发作、既往从未服用过抗精神病药物、年老体弱、伴有躯体疾病或已知对药物不良反应非常敏感的患者建议 $3 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 起始 ,在 1 ~ 3 d 内加至 $6 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,观察患者的症状改善程度和耐受性进一步调整剂量 ,以上患者大部分目标治疗剂量为 $6 \sim 9 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。对于复发、住院治疗、年轻体壮或兴奋激越明显的患者 ,一般建议从 $6 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 甚至更高剂量起始。

合并苯二氮草类药物的使用 :长期使用较强镇定作用的药物 ,会影响患者社会功能 ,而帕利哌酮 ER 的镇静作用相对较弱。对于急性激越兴奋、焦虑、失眠的患者 ,在起始治疗时需要短期合并苯二氮草类药物辅助治疗。合并用药时间一般不超过 2 周 ,随着兴奋激越等症状的改善 ,逐渐减量直至停药。一项研究帕利哌酮可变剂量治疗急性期住院精神分裂症患者的研究显示 ,65.0% 患者在研究开始后联用苯二氮草类药物 ,平均使用时间 (14.3 ± 12.0) d ,最常用药物为地西泮和劳拉西泮^[8]。

3.2.2 巩固期及维持期治疗方案^[6] 经急性期治疗精神病性症状得到控制之后 ,需继续巩固治疗 ,进一步提高疗效和防止精神症状波动。巩固期仍以药物治疗为主 ,以原有效药物、原有效剂量继续巩固治疗至少 6 个月。维持期需根据个体及所用药物情况 ,确定是否减少剂量 ,应把握好预防复发所需最低剂量 ;如果疗效稳定 ,不良反应可以耐受 ,应尽可能不换用其他药物 ;疗程视患者个体情况而定 ,5 年内有 2

次以上(包括2次)发作者应保证长期维持治疗。

3.2.3 换药方案 精神分裂症治疗中转换用药的原因有多种,如疗效不佳、耐受性不佳、不依从或部分依从、即使依从但仍然复发、社会功能受损或患者偏好^[25]。多项国内外研究显示,急性期病情恶化或既往治疗不满意的患者换用帕利哌酮 ER 后,疗效、安全性和功能方面均能获得进一步改善^[8,14,22]。

临床换药方法包括立即换药、逐渐减停和交叉换药3种。换药策略需遵循个体化原则及考虑药代动力学特点。一些情况下,可能需要短暂的合并用药过渡。突然把前药减停可能会增加症状反跳及撤药反应的风险。交叉换药是临床最常用的换药策略^[25]。

从利培酮、阿立哌唑或齐拉西酮转换为帕利哌酮时,前药可选择较快速减量,在1~2周内减停。而奥氮平和喹硫平对H1受体和M1受体有较强阻断作用,故镇静作用和抗胆碱能作用强,通常换药时间需要3~4周或更长。短期合并镇静作用的药物可减少换药过程中出现的失眠和焦虑等症状,氯氮平换药的情况也类似^[25]。

换药时,帕利哌酮 ER 推荐6 mg 剂量起始,但一些既往不良反应表现明显,或因耐受性差而换药的患者可选择3 mg 起始,逐渐加量。治疗剂量范围在3~12 mg·d⁻¹,对于既往口服抗精神病药物达中高剂量的患者,帕利哌酮 ER 的目标治疗剂量应在9~12 mg·d⁻¹;急性期患者换药后剂量一般较非急性期高,尤其是急性期住院患者的换药后目标治疗剂量可能≥9 mg·d⁻¹。此外,有复发征象的患者换药可能同样需要较高剂量。非急性期换药目标剂量和原药物剂量之间的转换可参考表1。

表1 非急性期患者从其他抗精神病药物换药至帕利哌酮 ER 的剂量换算^[25]

既往口服药名称	既往药物剂量 /mg·d ⁻¹	帕利哌酮 ER 剂量 /mg·d ⁻¹
奥氮平	10	6
利培酮	4~6	6~12
喹硫平	400	6
阿立哌唑	15	6

3.2.4 使用剂量分布 中国人群临床研究的治疗剂量分布:一项可变剂量帕利哌酮治疗非急性期精神分裂症患者的研究显示,研究终点时55.5%患者

剂量为9~12 mg·d⁻¹^[22];一项随机双盲安慰剂对照的维持期研究显示,约80%的患者,在维持期使用9~12 mg·d⁻¹^[13],其中38%的患者使用12 mg·d⁻¹。

国外临床研究的治疗剂量分布:一项帕利哌酮可变剂量治疗急性期精神分裂症的研究显示,研究终点(6周末)时,54%患者剂量为9~12 mg·d⁻¹,37%患者目标剂量为6 mg·d⁻¹^[8]。一项随机双盲安慰剂对照的维持期研究显示,近90%的患者,在急性期及维持期使用9~12 mg·d⁻¹或者更高剂量^[19]。

3.2.5 从帕利哌酮缓释片换用棕榈酸帕利哌酮^[26]

帕利哌酮除了缓释的口服制剂外,还有每月仅需注射1次的长效注射制剂棕榈酸帕利哌酮,在剂型上给患者和临床医生提供了更多选择。从帕利哌酮缓释片换用棕榈酸帕利哌酮时,可以立即停用口服药,次日注射;也可以较快速度交叉停药。若患者为急性期患者,尤其是使用较高药物剂量的患者,尽量避免立即或过快停用口服药物,以免引起患者的症状波动。既往服用帕利哌酮缓释片的患者换用棕榈酸帕利哌酮,无论是何剂量,都建议常规的负荷剂量方案(d1:150 mg, d8:100 mg),三角肌注射。维持期的剂量根据帕利哌酮缓释片的剂量换算,见表2。

表2 稳态下可以达到相似暴露的帕利哌酮缓释片和棕榈酸帕利哌酮的剂量

项目	帕利哌酮缓释片	棕榈酸帕利哌酮
服药周期	每日1次	每4周1次
剂量/mg	12	150
	6	75

3.3 常见不良反应处理

帕利哌酮 ER 总体耐受性良好^[11],产生代谢紊乱的风险与安慰剂相似^[27],对体重的影响显著低于氯氮平、奥氮平和喹硫平,但高于阿立哌唑和齐拉西酮^[28]。常见不良反应(发生率≥5%)包括:锥体外系反应、催乳素升高、失眠、嗜睡等。帕利哌酮 ER 的一些少见的不良反应,如心血管系统症状如心动过速,消化道症状如恶心、食欲不振等多为一过性,轻度或中度,无需特殊处理。另外,帕利哌酮 ER 的罕见不良反应有:抗精神病药恶性综合征、迟发性运动障碍、胃肠梗阻和晕厥等。以下为常见不良反应的处理意见。

3.3.1 锥体外系反应 帕利哌酮 ER 引起的锥体

外系症状呈剂量依赖性,包括类帕金森综合征、急性肌张力障碍及静坐不能等,以静坐不能最为常见(5%~10%)。类帕金森综合征及急性肌张力障碍可使用抗胆碱能药物治疗,如苯海索。急性肌张力障碍肌注东莨菪碱多可获得快速缓解。静坐不能可通过合用 β 受体阻滞剂和苯二氮䓬类药物[6]。

3.3.2 催乳素升高 帕利哌酮 ER 可引起血清催乳素水平升高,升高程度女性大于男性且随着剂量的增加而增加[28]。高催乳素血症可导致相关不良反应,如月经紊乱、闭经、溢乳、男性乳房胀痛等。催乳素有4种相对分子质量不同的异型结构,仅相对分子质量较小的两种对受体的亲和力更大,更易引起不良反应,因此不良反应严重程度与催乳素升高的程度之间并无平行对应关系[29-30]。急性期治疗研究表明,帕利哌酮 ER 或安慰剂的催乳素相关不良事件发生率为1%~2%[28],大多数患者并无临床症状。对于药物引起的高催乳素血症而无临床症状的患者,通常不需要特殊治疗[31]。对于有临床症状的患者,经合并使用5~10 mg·d⁻¹阿立哌唑可使患者在精神症状较少出现波动的情况下减轻高催乳素血症相关症状[32-33]。如病情稳定,还可适当降低药物剂量,或者合并中药或中医辨证施治治疗。如有必要,可以请相关专科会诊治疗。

3.3.3 失眠、嗜睡 因为帕利哌酮 ER 镇静作用较弱,部分患者会出现失眠症状,可通过短期合并使用苯二氮䓬类药物处理。而嗜睡、日间困倦等不良反应也较为常见,轻、中度患者通常无需特殊处理。若少数病例嗜睡较为严重,可以考虑将帕利哌酮 ER 改为晚餐后服用。

3.4 特殊人群

3.4.1 儿童青少年 帕利哌酮 ER 在美国已被批准用于青少年(12~17岁)精神分裂症的治疗[34],但目前在中国尚没有申请相关适应症。一项为期6周的随机双盲安慰剂对照研究,纳入201例青少年精神分裂症,结果显示,帕利哌酮 ER 3.6及12 mg·d⁻¹的 PANSS 减分显著优于安慰剂组,常见不良反应为嗜睡、静坐不能和震颤,不良反应呈剂量依赖性[35]。一项为期2年的开放性研究,纳入400例青少年精神分裂症,结果显示研究终点时66.7%的患者 PANSS 减分超过20%,41.7%的患者达到临床治愈。常见的不良反应为嗜睡、体重增加、失眠、头痛及锥体外系不良反应[36]。约9.3%的患者出现催乳素相关不良反应[36]。青少年人群的治疗剂量推

荐见表3。

表3 青少年精神分裂症帕利哌酮 ER 使用剂量^[37]
mg·d⁻¹

体重/kg	起始剂量	推荐剂量	最大剂量
<51	3	3~6	6
≥51	3	3~12	12

本人群的抗精神病药物选择和使用应该由患者及其父母或照料者与医生一起决定。提供适龄信息及讨论每种药物治疗时可能的利弊,包括代谢相关不良反应、锥体外系反应、心血管不良反应、内分泌不良反应及其他不适[6]。

3.4.2 老年人群 研究显示,帕利哌酮 ER 治疗老年精神分裂症患者的疗效和安全性良好。一项研究设计了6周随机双盲安慰剂对照期及随后的24周开放性延展期,纳入113例老年精神分裂症患者(≥65岁),平均年龄70岁,平均日剂量为8.4 mg,包括合并心血管疾病、高血压及糖尿病等多种躯体疾病情况。结果显示,安慰剂组的不良反应发生率为71%,帕利哌酮组为67%,帕利哌酮组患者的精神症状显著改善。

由于帕利哌酮主要经肾脏排泄,因此中、重度肾脏损害的老年患者应减少药物起始及目标剂量(参照“3.4.4 合并肝肾功能损害”一节)。老年人群中需注意躯体状况及合并用药情况,应积极治疗躯体疾病,注意药物间相互作用。选药时应谨慎斟酌,权衡利弊,尽可能选用抗胆碱能和心血管系统不良反应少、镇静作用弱和肝肾毒性小的药物[6]。心理社会干预及支持有助于进一步缓解患者的精神症状。

3.4.3 孕期及哺乳期女性 目前尚缺乏帕利哌酮在妇女妊娠期及哺乳期使用的临床证据。与大多数第2代抗精神病药物一样,帕利哌酮的FDA妊娠安全分级为C级,即动物实验已证明该类药物对胎儿会造成不良影响,但没有充分人体对照研究资料,在确有应用指征时,充分权衡利弊后决定是否选用[6]。只有在潜在的益处明显大于可能对胎儿的危险的情况下,方可在妊娠期间使用。帕利哌酮可经乳汁分泌,哺乳期应谨慎用药,仔细权衡母乳喂养的益处与婴儿暴露于药物的未知危险。

研究显示,罹患精神分裂症的孕妇接受产前保健服务相对较差,出现产科并发症的风险更高,胎儿出现不良结局的风险也更高,例如低出生体重儿及

死产。因此,对妊娠期的精神分裂症患者,应加强产前保健服务,紧密联系产科医生,争取早期介入,以降低患者妊娠期间可能出现的各种风险^[37]。

3.4.4 合并肝肾功能损害 肝功能损害:一项开放性单臂交叉研究,纳入 114 例伴轻、中度肝损害(Child-Pugh 分级 A 或者 B)的患者,先维持入组前的抗精神病药物治疗 4 周,再换用可变剂量(3~12 mg)的帕利哌酮 ER 治疗 4 周,平均剂量为(7.4±1.9) mg。研究显示,患者经帕利哌酮 ER 治疗后,精神症状、社会功能及患者满意度均有显著改善,未发现新的安全性相关事件,提示帕利哌酮 ER 对轻、中度肝脏疾病的精神分裂症疗效确切,耐受性较好^[38]。轻、中度肝损害患者不需要进行剂量的调整^[2]。迄今还未在严重肝损害患者中对帕利哌酮 ER 进行相关研究。

肾功能损害:必须根据患者肾功能检查的情况进行个体化的剂量调整。对于轻度肾功能损害的患者(肌酐清除率:50~<80 mL·min⁻¹),推荐的最大日治疗剂量是 6 mg。对于中、重度肾功能损害的患者(肌酐清除率:10~<50 mL·min⁻¹),推荐的最大日治疗剂量是 3 mg^[2]。

3.4.5 合并物质滥用 约 1/3 的精神分裂症谱系障碍患者同时合并物质滥用,精神分裂症患者合并物质滥用的风险是普通人群的 6 倍,最常见种类是酒精和大麻^[37]。精神分裂症共病物质滥用的治疗目标与精神分裂症的治疗目标一致,只是需要加上物质滥用的治疗目标,例如,减少危害、戒断、预防复发及康复^[37]。有观察性研究显示,与典型抗精神病药物相比,氯氮平及其他非典型抗精神病药更能够减少精神分裂症患者的酒精、大麻和可卡因使用率。当患者精神分裂症症状稳定后,通常可以通过小组治疗来改善物质滥用的情况^[37]。

帕利哌酮 ER 没有关于减少成瘾的适应症。但由于对于精神分裂症合并物质滥用的患者,帕利哌酮 ER 能有效改善其精神症状,同时对肝功能的影响较小,可作为该种精神分裂症患者的首选药物之一。

4 结语

帕利哌酮是一种新型第 2 代抗精神病药物,主要通过阻断 5-HT_{2A} 和 D₂ 受体发挥抗精神病作用,同时对肾上腺素能 α₂, D₃ 及 5-HT₇ 受体的亲和力明显高于利培酮,能更有效改善阳性、阴性、情感及认知症状。在药动学上具有药物间相互作用风险低和

血药浓度稳定的特点。国内外临床研究显示,帕利哌酮 ER 起效迅速,有效控制各类精神症状,显著改善患者功能,并降低复发率,治疗中安全性良好,是适合首发、复发及使用其他抗精神病药治疗疗效或耐受性不佳患者的一线治疗选择。在临床治疗中,应根据患者的临床特点和个体素质,综合制定临床用药策略,优化选择适合患者的个体化治疗方案。

[参 考 文 献]

- [1] 舒良,蔡焯基,吉中孚,等.帕利哌酮缓释片临床用药指导意见[J].中国新药杂志,2011,20(16):1514-1521.
- [2] PANI L, MARCHESE G. Expected clinical benefits of paliperidone extended-release formulation when compared with risperidone immediate-release expert opin [J]. *Drug Deliv*, 2009, 6(3):319-331.
- [3] GRAY JA, ROTH BL. The pipeline and future of drug development in schizophrenia [J]. *Mol Psychiatry*, 2007, 12(10):904-922.
- [4] KIM SW. Paliperidone ER versus risperidone for neurocognitive function in patients with schizophrenia: a randomized, open-label, controlled trial [J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2012, 27(5):267-274.
- [5] 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 (Berl)*, 2007, 194(1):63-72.
- [6] ANDRADE C. Drugs that escape hepatic metabolism [J]. *J Clin Psychiatry*, 2012, 73(7):e889.
- [7] 赵靖平,施慎逊.中国精神分裂症防治指南[M].第2版.北京:中华医学电子音像出版社,2015.
- [8] SCHMAUSS M, JUKIC V, SIRACUSANO A, et al. Flexible dosing with paliperidone ER in the treatment of patients with acutely exacerbated schizophrenia: results from a single-arm, open-label study [J]. *Curr Med Res Opin*, 2012, 28(8):1395-1404.
- [9] CANUSO CM, TURKOZ I, SHEEHAN JJ, et al. Efficacy and safety of paliperidone extended-release in schizophrenia patients with prominent affective symptoms [J]. *J Affective Disord*, 2010, 120(3):193-199.
- [10] CANUSO CM, BOSSIE CA, AMATNIEK J, et al. Paliperidone extended-release tablets in patients with recently diagnosed schizophrenia [J]. *Early Intervention in Psychiatry*, 2010, 4(1):64-78.
- [11] CAI S, LU HZ, 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.
- [12] SI TM, ZHANG LL, LI JT, et al. Critical evaluation of paliperidone in the treatment of schizophrenia in Chinese patients: a systematic literature review [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016,

- 12: 113 – 131.
- [13] RUI Q, WANG Y, LIANG S, *et al.* Relapse prevention study of paliperidone extended-release tablets in Chinese patients with schizophrenia [J]. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2014, 53: 45 – 53.
- [14] SCHREINER A, LAHAYE M, PEUSKENS J, *et al.* Paliperidone extended-release in patients with non-acute schizophrenia previously unsuccessfully treated with other oral antipsychotics [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, 15(5): 593 – 603.
- [15] SCHREINER A, HARGARTER L, HITSCHFIELD K, *et al.* Clinical effectiveness and resource utilization of paliperidone ER for schizophrenia: Pharmacoepidemiologic International Longitudinal Antipsychotic Registry (PILAR) [J]. *Curr Med Res Opin*, 2014, 30(7): 1279 – 1289.
- [16] JANICAK PG, WU JH, MAO L. Hospitalization rates before and after initiation of paliperidone ER in patients with schizophrenia: results from open-label extensions of the US double-blind trials [J]. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(6): 1807 – 1815.
- [17] MELTZER HY. 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.
- [18] DAVIDSON M. Efficacy, safety and early response of paliperidone extended-release tablets (paliperidone ER): results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study [J]. *Schizophrenia Res*, 2007, 93: 117 – 130.
- [19] 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 – 14.
- [20] 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.
- [21] SI T, TAN Q, ZHANG K, *et al.* An open-label, flexible-dose study of paliperidone extended-release in Chinese patients with first-onset psychosis [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2015, 11: 87 – 95.
- [22] 张鸿燕, 郝晓楠, 王雪芹, 等. 帕利哌酮缓释片治疗非急性期精神分裂症疗效及安全性的开放性研究 [J]. *中华精神科杂志* 2012, 45(1): 20 – 24.
- [23] YEH EC. Early treatment response predicted subsequent clinical response in patients with schizophrenia taking Paliperidone extended-release [J]. *Psychiatry Res*, 2015, 230(1): 13 – 18.
- [24] LEE JS. Dose pattern and effectiveness of paliperidone extended-release tablets in patients with schizophrenia [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2011, 34(5): 186 – 190.
- [25] PEUSKENS J, RUBIO G, SCHREINER A. Dosing and switching of paliperidone ER in patients with schizophrenia: recommendations for clinical practice [J]. *Ann General Psychiatry*, 2014, 13(1): 10.
- [26] 张鸿燕, 司天梅, 黄继忠, 等. 棕榈酸帕利哌酮临床使用指导意见 [J]. *中国新药杂志* 2014, 23(12): 1410 – 1417.
- [27] RODRIGUEZ-MARTINEZ A, QUILO CG. Paliperidone extended-release: safety and tolerability from a metabolic profile perspective [J]. *Clin Drug Investig*, 2013, 33(12): 867 – 876.
- [28] SPINA E, CRUPI R. Safety and efficacy of paliperidone extended-release in acute and maintenance treatment of schizophrenia [J]. *J Cent Nerv Syst Dis*, 2011, 3: 27 – 41.
- [29] 袁耀萼, 盛丹菁. 妇产科学新理论与新技术 [M]. 上海: 上海科技教育出版社, 1996: 147 – 150.
- [30] PETTY RG. Prolactin and antipsychotic medications: mechanism of action [J]. *Schizophrenia Res*, 1999, 35 Suppl: S67 – S73.
- [31] MELMED S, CASANUEVA FF, HOFMAN AR, *et al.* Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(2): 273 – 288.
- [32] QIAO Y, YANG F, LI C, *et al.* Add-on effects of a low-dose aripiprazole in resolving hyperprolactinemia induced by risperidone or paliperidone [J]. *Psychiatry Res* 2016, 237(30): 83 – 89.
- [33] MENG ML, LI W, ZHANG SW, *et al.* Using aripiprazole to reduce antipsychotic-induced hyperprolactinemia: meta-analysis of currently available randomized controlled trials [J]. *Shanghai Arch Psychiatry*, 2015, 27(1): 4 – 17.
- [34] Highlights of prescribing information of INVEGA (paliperidone) Extended-Release Tablets, Initial U. S. Approval 2006 [EB/OL]. (2016-04-02). <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=INVEGA>.
- [35] SINGH J, ROBB A, VIJAPURKAR U, *et al.* A randomized, double-blind study of paliperidone extended-release in treatment of acute schizophrenia in adolescents [J]. *Biol Psychiatry*, 2011, 70(12): 1179 – 1187.
- [36] SAVITZ A, LANE R, NUAMAH I, *et al.* Long-term safety of paliperidone extended release in adolescents with schizophrenia: an open-label, flexible dose study [J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2015, 25(7): 548 – 557.
- [37] American Psychiatric Association, work group on schizophrenia. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia [M]. Second Edition 2004.
- [38] AMATNIEK J, CANUSO CM, DEUTSCH SI, *et al.* Safety of paliperidone extended-release in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder and hepatic disease [J]. *Clin Schizophr Relat Psychosis*, 2014, 8(1): 8 – 20.

编辑: 杨青/接受日期: 2016-04-18