

· 临床研究 ·

棕榈酸帕利哌酮临床使用指导意见

张鸿燕^{1*}, 黄继忠^{2*}, 司天梅¹, 舒良¹, 郝伟³, 梅其一⁴, 赵靖平³, 于欣¹, 张明园²
(1 北京大学第六医院, 北京大学精神卫生研究所, 卫生部精神卫生学重点实验室(北京大学),
北京 100191; 2 上海市精神卫生中心, 上海 200030; 3 中南大学湘雅二医院精神卫生研究所,
长沙 410008; 4 苏州广济医院, 苏州 215008)

摘要 棕榈酸帕利哌酮是非典型抗精神病长效针剂, 兼具急性期快速起效, 维持期持续改善症状的作用。它疗效确实, 使用便捷, 有利于患者持续有效的药物治疗, 预防复发, 为精神分裂症的治疗提供了新的选择。作为目前中国唯一的每月注射 1 次长效针剂, 棕榈酸帕利哌酮于 2011 年 12 月被我国批准用于精神分裂症的急性期和维持期治疗。经中华医学会精神医学分会精神分裂症协作组讨论, 组织专家, 通过复习国内外的相关文献, 并结合临床实践, 就棕榈酸帕利哌酮的药理学特性、适用人群、临床用法用量及不良反应和处理撰写了本文, 为临床合理使用该药提供参考, 以期使更多的患者获益。

关键词 棕榈酸帕利哌酮; 长效针剂; 精神分裂症; 复发; 临床指导意见

中图分类号 R971 **文献标志码** C **文章编号** 1003-3734(2014)12-1410-08

Clinical guidelines of paliperidone palmitate

ZHANG Hong-yan¹, HUANG Ji-zhong², SI Tian-mei¹, SHU Liang¹, HAO Wei³,
MEI Qi-yi⁴, ZHAO Jing-ping³, YU Xin¹, ZHANG Ming-yuan²

(1 Peking University Sixth Hospital, Peking University Institute of Mental Health, Key Laboratory of Mental Health, Ministry of Health (Peking University), Beijing 100191, China; 2 Shanghai Mental Health Center, Shanghai 200030, China; 3 Institute of Mental Health, Xiangya No. 2 Hospital of Central South University, Changsha 410008, China; 4 Suzhou Guangji Hospital, Suzhou 215008, China)

[Abstract] Paliperidone palmitate is an atypical long acting antipsychotics, which can fast onset in acute phase and continuously improve the symptoms in maintenance phase. It has the solid efficacy and convenient administration, which offer a new option for schizophrenia treatment and will help patients to adhere the treatment and prevent relapse. As the sole long acting antipsychotics with monthly injection, it was approved by CFDA in 2011 and indicated for the acute and maintenance treatment of schizophrenia. Based on the published manuscripts and clinical experience, CSCG (China Schizophrenia Coordination Group) organized the experts to write this paper, which will discuss the characteristic of paliperidone palmitate on pharmacology, applicable patients, dosage information and adverse reaction. We hope this clinical usage guideline of paliperidone palmitate could provide the useful suggestion for clinical practice and make more patients get benefits.

[Key words] paliperidone palmitate; long acting antipsychotics; schizophrenia; relapse; clinical guideline

棕榈酸帕利哌酮 (paliperidone palmitate) 是第 2 代抗精神病药帕利哌酮的长效注射制剂, 已被我国、

美国和欧盟等批准为精神分裂症的治疗用药。该药适用于精神分裂症的全程治疗, 既适用于维持用药以预防复发, 也适用于急性期治疗以控制精神症状。临床实践已经证明, 该药疗效确实, 使用简便, 患者及其照料者的接受度高, 能有效地改善治疗的依从性确保持续治疗, 为精神分裂症患者提供了新的治疗选择。与欧美各国相比, 我国精神分裂症患者应

作者简介 张鸿燕, 女, 主任医师, 药理基地主任, 主要从事精神科疾病诊疗及药物临床研究工作。联系电话: (010) 82801984, E-mail: sally_zhy@sina.com。黄继忠, 男, 主任医师, 主要从事精神科临床、科研、教学工作。联系电话: (021) 64387250, E-mail: junghjz@sina.cn。

* 张鸿燕与黄继忠为本文共同第一作者。



用长效注射制剂的比例较低,许多临床医师对长效抗精神病药使用的经验相对不足。由于该药问世时间不长,相关临床资料较为缺乏。经中华医学会精神医学分会精神分裂症协作组讨论,认为有必要组织专家,复习国内外相关文献,结合临床实践,撰写一文,供精神科同道参考,以期更合理地使用该药,使广大患者获益。

本文内容重点为棕榈酸帕利哌酮的临床使用,主要包括药理学、适用人群、临床效果的循证证据、用法和用量、特殊人群的应用、注意事项、不良反应及其处理和临床治疗中的治疗联盟等。

1 背景

1.1 关注复发危险因素,有效预防复发

精神分裂症是一种病程迁延、反复发作的重性精神疾病,世界卫生组织报告,精神分裂症是导致青壮年致残 10 大主致残病种之一^[1]。如何更好地治疗和管理这个疾病,改善患者的长期预后一直都是精神科医生临床工作的重点。复发的结果是脑神经元的进一步丢失^[2-3],脑室的扩大,急性期治疗难度加大^[4]。患者对治疗越来越抵抗,症状缓解越来越缓慢并且越来越不完全,且更难恢复到之前的功能水平^[4-5]。因此,想要更好地改善患者的长期预后,预防复发成为了我们亟待解决的问题,而预防复发的关键又是改善治疗的中断率提高依从性。

大量研究结果显示,复发的危险因素很多,包括有生物学因素、环境因素以及治疗相关因素等。比如患者有家族史^[6-7]、有复发史^[8]、有药物治疗中断或不持续药物治疗的情况^[9]、有家庭支持不良^[10-11]、自知力恢复差等,这些因素将提示我们该患者出现复发的可能性要比其他患者更高,更迫切需要为其制定预防复发的策略。生物学因素和环境因素大都不容易改变,但中断治疗作为复发的首要预测危险因素^[9],却是可以更容易的通过医生、患者和家属的共同努力而改变的。提高治疗的依从性将极大地降低患者的复发可能,改善预后。如果我們能在疾病的各个阶段关注患者的复发危险因素,及时评估患者的复发风险,将有助于更早干预复发,真正做到防范于未然,预防复发,从而使患者获得更好的功能结局^[12]。

1.2 追求更高治疗目标,优化治疗方案

对精神分裂症复发的关注反映了治疗目标的改变。我们已从单纯的重视急性期阳性症状的快速控制,转变到了如何更好地管理这个疾病,如何在病程

的各个阶段全面考虑患者不同维度(如阴性、情感、认知症状等)的症状控制,预防疾病复发,改善社会功能,以期获得更好的长期结局。因此,从全病程干预治疗考虑,我们需要在急性治疗期就开始关注和制定维持期的治疗计划,减少复发风险,以达到预防复发改善功能结局的目的^[12]。当然,达到治疗目标的手段包括了药物和非药物的治疗。药物治疗是基本,从全病程治疗的角度出发,我们在药物选择时除了关注药物的症状作用谱是否更广泛,疗效耐受性是否更佳,也需要关注该药是否有利于患者的持续治疗,预防复发和功能改善。从药物研发来看,更优化的治疗靶点的探索,以及从短效到长效的制剂改进也是为了适应这一不断提高的治疗目标。大量研究证实长效抗精神病药物能改善患者的依从性,减少中断率,有效降低复发率。

2012 年在我国上市的棕榈酸帕利哌酮注射液是目前国内唯一每月注射 1 次的长效针剂。该药的活性分子帕利哌酮具有良好的改善精神分裂症阳性症状、阴性症状、情感症状和认知功能的作用^[13];同时采用了纳米晶体研磨的高新技术,成为每月注射一次的针剂^[14],这将有助于解决患者中断或不持续药物治疗的问题,达到预防复发改善长期功能的作用;其独特的起始给药模式也使得它不同于其他的长效针剂,具有了急性期快速起效的作用^[15]。因此,棕榈酸帕利哌酮能满足医生对于急性期和维持期治疗的不同需求,简便的给药模式也减轻了照料者的负担。从全病程的治疗考虑出发,它将成为我们预防复发优化治疗方案的一个新选择。而以棕榈酸帕利哌酮为代表的长效针剂的出现,不仅仅是精神分裂症治疗药物制剂学的发展,也是精神分裂症疾病管理治疗学的发展。

1.3 建立良好的治疗联盟,改善治疗结局

这里所说的治疗联盟有 2 个含义:首先是医生、患者及患者家属之间的联盟。主要通过共同制定“个体服务计划(ISP)”帮助患者找到自身能够坚持治疗和康复训练的优势,鼓励患者积极参与;同时分析患者治疗和康复中的具体困难,设定具体解决目标,并协助其达成。简单来说,它是指医生与患者及其家属之间建立的一种开放、情感交流和合作的关系。医生鼓励患者或家属表达自己的愿望,然后给出专业的建议,和患者及其家属共同探讨医疗策略,选择最佳的药物治疗途径,进而改善患者长程治疗的有效性,给患者带来更好的临床获益。患者在此

过程中参与了治疗决策并感受到治疗团体对他的关注,从而会更加信赖医生,并更加主动坚持治疗,从而达到理想的治疗效果^[14]。新型长效针剂显著地改善患者的依从性,有效地预防了精神分裂症的复发。因患者1个月注射一次药物,在注射时便于医患间沟通与药物监测,有助于治疗联盟的完善。

其次是医疗机构与社区卫生服务之间的联盟。医疗机构要积极培训社区卫生人员熟悉长效抗精神病药物的治疗特点、疗程以及不良反应,保证社区精防人员在根据《重性精神疾病管理治疗工作规范》对患者进行随访时,能按时提醒患者注射时间、观察不良反应并报告。

2 棕榈酸帕利哌酮药理学特点

棕榈酸帕利哌酮是采用纳米晶体湿磨技术形成的水混悬液注射制剂,肌肉注射后缓慢溶解,由酯酶水解为帕利哌酮进入体循环。棕榈酸帕利哌酮在体内血药浓度波动小,安全性高。独特的起始给药模式确保药物快速起效^[13]。

2.1 制剂特点

棕榈酸帕利哌酮注射液是一种长效的肌肉注射用水性混悬液,活性成份为帕利哌酮。棕榈酸帕利哌酮的化学名(9-*RS*)-3-[2-[4-(6-氟-1,2-苯丙异恶唑-3-基)哌啶-1-基]乙基]-2-甲基-4-氧-6,7,8,9-四氢-4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-9-基-棕榈酸盐。帕利哌酮和棕榈酸通过酯化反应,形成帕利哌酮棕榈酸酯,由于水溶性极低,颗粒又比较大,因此采用了纳米晶体湿磨技术,将棕榈酸帕利哌酮制成细微颗粒,颗粒的表面积增加,水溶性提高,形成了适宜肌肉注射给药的水混悬液制剂,也增加药物的吸收率和生物利用度^[13]。

棕榈酸帕利哌酮注射液经过肌肉注射后缓慢溶解,小颗粒先溶解,大颗粒后溶解,随后棕榈酸帕利哌酮被酯酶完全水解为帕利哌酮,限速环节是棕榈酸帕利哌酮在注射部位的溶解。棕榈酸帕利哌酮注射液的剂量分别为39,78,117,156和234 mg,药物在体内逐渐被水解为25,50,75,100和150 mg的帕利哌酮^[14]。水解后的帕利哌酮逐渐进入全身循环系统,在注射后的1周内达到有效的血浆治疗浓度,不必每日口服药物就可在注射后几周内一直维持在有效的血药浓度内。另外,长效注射剂的半衰期较长,减少了因漏药引起的药物浓度骤降和病情波动。

2.2 药效动力学特点

棕榈酸帕利哌酮注射液在体内起作用的是帕利

哌酮。帕利哌酮又名9-羟基利培酮,是利培酮在体内经肝脏CYP 2D6酶代谢后的活性代谢产物。结构上与利培酮较为接近,由于其9位羟基,因此与各种神经递质受体的亲和性均与利培酮表现出较大差异,因此表现出的临床效应也并不相同^[14]。

帕利哌酮对多巴胺 $2(D_2)$ 受体、5-羟色胺 $2A(5-HT_{2A})$ 受体有较强的阻断作用(亲和性 K_d 值分别为1.6,1.1)^[17],帕利哌酮血浆水平到 $7.5\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时,可以占据纹状体65%~80%的 D_2 受体,充分发挥出抗精神病作用^[14]。另外,帕利哌酮可以阻断去甲肾上腺素能(NE) α_2 受体(K_i 值为3.9)作用^[17],显著强于利培酮。帕利哌酮的这一药理特点,可能介导了药物对情感症状的改善作用。帕利哌酮通过阻断中枢NE和5-HT能神经元突触前膜的 α_2 受体,使突触前膜去极化,突触囊泡内的NE和5-HT释放进入突触间隙,增强5-HT和NE的神经传递,表现出抗抑郁活性。帕利哌酮对 D_3 受体具有很强的阻断作用(K_i 值为3.5)^[17]。阻断 D_3 受体可以增加前额叶和扣带回乙酰胆碱的释放,增强大鼠社会认知(工作记忆、注意力、被动回避)。一些临床试验也观察到帕利哌酮缓释片以及棕榈酸帕利哌酮注射液治疗精神分裂症患者,显著改善其认知功能。而且,帕利哌酮对5-HT $_7$ 受体也有强的阻断作用, K_i 值为2.8^[17]。阻断5-HT $_7$ 受体参与了药物对抑郁情绪的改善作用,并可能改善昼夜节律和恢复正常的睡眠结构。

与氯氮平相似的是,帕利哌酮与 D_2 受体的结合比较疏松,可以快速解离,短暂结合和快速解离可以使内源性的DA有机会与 D_2 受体结合,发挥正常的生理作用,可减少相关的不良反应发生率。

此外,帕利哌酮对 α_1 和 H_1 受体有一定阻断作用,阻断这两个受体主要与药物的不良反应有关,如体位性低血压和过度镇静。帕利哌酮没有胆碱能受体的阻断作用^[17],因此不会出现抗胆碱能不良反应,包括抗胆碱能作用诱导的认识损害和胃肠功能紊乱,其良好安全性已经在多项临床试验结果中得到证实。

2.3 药动学特点

单次注射药物后,药物从d1开始释放,持续释放时间最长可达注射后d126,大约在注射后d13帕利哌酮达到血浆峰浓度^[14]。有研究表明负荷剂量注射棕榈酸帕利哌酮d8时的血药浓度达 $10\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 以上,已满足占据65%~80%的 D_2 受体,充分发挥抗精神病效果所需的血药浓度。三角肌注射的血浆

峰浓度比臀肌注射的血浆峰浓度平均高 28%^[4], 可能因为这些部位的肌肉和脂肪组织分布不同所致, 三角肌注射安全性较高, 达到稳态后, 两个部位注射药物的稳态浓度没有明显差异。基于此, 推荐棕榈酸帕利哌酮注射液的前两针在三角肌注射, 以便于快速达到治疗水平, 使药物快速起效。

棕榈酸帕利哌酮注射液在体内的浓度-时间曲线下面积 (AUC) 在 25 ~ 150 mg 帕利哌酮剂量范围内随剂量增加而成比例增大, 而高剂量时, 药物的半衰期延长, 吸收率减缓, 最大血药浓度 (C_{max}) 增加的比例要略微低于剂量增加的比例。三角肌和臀肌注射 100 mg 帕利哌酮剂量的棕榈酸帕利哌酮注射液达稳态时, 峰谷浓度波动系数分别为 1.8 和 2.2^[4]。

帕利哌酮主要经肾脏排泄, 约 59% 的药物以原形从尿液中排出, 其余约 25% 在肝脏通过非细胞色素 P450 酶 (CYP 酶) 的脱氢反应或脱烷基反应形成代谢产物排泄, 仅少部分 (少于 10%) 经过肝脏 CYP 酶发生氧化反应而消除^[4], 因此肝脏 CYP450 2D6, CYP450 3A4/5 的多态性或者肝脏细胞色素酶的抑制剂或诱导剂对帕利哌酮的药动学过程没有明显影响, 避免了临床中联合用药所带来的药物间相互作用问题^[4]。单次注射 25 ~ 150 mg 帕利哌酮剂量的棕榈酸帕利哌酮注射液后, 平均的消除半衰期为 25 ~ 49 d^[4], 注射部位并不影响药物的半衰期。

棕榈酸帕利哌酮注射液的群体药动学会受到体重指数、肌酐清除率、注射部位、注射体积和针头长度的影响^[4]。高体重指数 ($\geq 25 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$) 的个体, 帕利哌酮的血浆浓度低于低体重指数 ($< 25 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$) 个体, 但是连续注射后, 体重指数的影响消失^[3]。帕利哌酮对肝脏细胞色素代谢酶无明显的抑制或诱导作用。高浓度时对 P-糖蛋白有弱的抑制作用, 在注射高剂量棕榈酸帕利哌酮期间, 如果合并其他中枢活性药物 (如饮酒)、可能诱发体位性低血压的药物时, 需要注意会有体位性低血压发生的可能^[4]。

3 棕榈酸帕利哌酮的适用人群

棕榈酸帕利哌酮作为目前中国唯一每月注射 1 次的长效针剂, 兼具急性期快速起效, 维持期持续疗效预防复发的特性。它适用于所有的精神分裂症患者的急性期和维持期治疗, 但鉴于它的独特优势, 棕榈酸帕利哌酮能使下列几类患者获益更大。

3.1 病程早期患者

复发将加大治疗难度以及功能的进一步损害。有研究证实长效针剂较口服药物更能降低患者的复

发率。因此, 对于处于病程早期的患者 (诊断 ≤ 5 年), 复发次数少 (一般小于 3 次), 社会功能保存尚好, 如果针对这部分患者使用棕榈酸帕利哌酮, 将有助于降低患者的复发率, 使其社会功能一直保持在较高的水平, 有望获得更好的预后^[18]。

首发患者是病程早期的患者中比较特殊的一类, 医生、患者和家属都对其预后抱有更高的期望, 因为他们社会功能保存更好, 也有更高的治疗需求和价值。所以在首发患者中使用长效针剂获益更大^[9], 但这类患者对治疗更敏感, 医生在使用长效针剂的过程中需要考虑到这点, 需注意剂量的选择以及不良反应的及时处理。

3.2 精神分裂症急性发作患者

棕榈酸帕利哌酮具有快速起效的特点, 可快速有效控制患者的急性期症状^[20], 与口服药物相当^[21]; 其给药方法简单, 可简化监控护理; 独特递药系统能确保急性期自知力尚未恢复患者的用药, 适用于精神分裂症急性发作的患者。一方面, 棕榈酸帕利哌酮作为长效针剂, 可有效改善患者的中断或不持续治疗, 有利于维持期的预防复发, 另一方面, 它又不同于其他的长效针剂, 可快速起效用于精神分裂症的急性期治疗, 使得使用同一药物无缝连接急性期和维持期治疗的模式成为可能, 从而真正实现了从急性期就考虑患者长期治疗计划预防复发的治疗目标。

3.3 复发风险较高, 有中断或不持续药物治疗的病史或可能的患者

研究证实了长效针剂在预防复发方面较口服药更有优势, 因此它能使复发风险较高的患者获益更多^[22]。而在众多的复发风险因素中, 中断治疗是复发的最强预测因素^[3], 也是导致患者不能获得良好预后的关键问题之一。棕榈酸帕利哌酮半衰期长, 血药浓度更平稳, 带来更稳定的疗效和更少的不良反应, 有利于减少患者因为疗效或耐受性不佳而中断或不持续药物治疗; 每月只需注射一次, 给药方便, 有利于患者坚持长期的治疗; 作为注射针剂, 也有利于我们发现患者潜在的中断或不持续治疗的问题, 并及时补救。此外, 对于自知力差、依从性不好或不能配合治疗的患者, 使用棕榈酸帕利哌酮治疗也能有助于减少他们中断或不持续治疗的可能性。因此, 对于有中断或不持续药物治疗病史或可能的患者, 棕榈酸帕利哌酮的特点决定了它在这类患者中不可替代的地位。

3.4 对恢复功能,回归社会要求较高的患者

棕榈酸帕利哌酮在有效控制患者多维症状的同时带来的不良反应(如EPS、代谢异常等)较小,且能有效改善患者的社会功能^[2]。因此对于患者精神症状改善后回归社会具有良好的促进作用,所以对于那些对功能恢复要求高的患者更合适。

精神分裂症患者的病耻感是影响患者坚持治疗回归社会的重要因素。对于学生或有工作的这类患者,棕榈酸帕利哌酮每月注射一次的特性,更有利于帮助他们克服因为忙而漏药的问题,也能更好的保证他们的隐私,有利于患者的长期治疗和预后。

4 棕榈酸帕利哌酮的用法与用量

4.1 使用方法

常规使用方法:首次三角肌注射棕榈酸帕利哌酮 150 mg, d 8 三角肌注射 100 mg,以后每个月注射一次,可在 75 ~ 150 mg eq 的范围内选择合适的注射剂量,注射部位可以为三角肌或臀肌,应两侧交替注射^[3]。对于剂量的选择,第 3 针的剂量选择应根据疾病的严重程度以及既往口服药物的种类和剂量而定,考虑长效针剂平稳释放的特性,如患者耐受性尚可,宜选择较高剂量更有利于患者的症状控制。维持期的治疗剂量因人而异,一般而言较高的维持剂量比较低的维持剂量能更有效地降低复发率,但高剂量相应地会带来较多的不良反应,影响患者的依从性。因此,需要平衡疗效和不良反应,选择一个既能有效预防患者症状波动,稳定病情,又能把不良反应降低到最少的维持剂量。棕榈酸帕利哌酮作为第二代抗精神病药长效针剂,如果患者在急性期及巩固期的疗效显著且耐受性良好,维持期的剂量可与急性期治疗剂量相当;如果耐受性欠佳,在急性期与巩固期足量足疗程治疗后,需要根据患者个体情况酌情减量,如病情稳定,可考虑 6 个月后酌情减量。

4.2 急性期治疗

4.2.1 从未用过利培酮或帕利哌酮缓释片者 建议短期口服利培酮或帕利哌酮缓释片小剂量,观察有无特殊药物过敏反应,如无,给予棕榈酸帕利哌酮长效针剂单一用药。使用方法同上。

4.2.2 用过利培酮或帕利哌酮缓释片者 如果患者既往用过利培酮或帕利哌酮缓释片,可以直接开始棕榈酸帕利哌酮长效针剂治疗,使用方法同上。

4.2.3 正在使用其他抗精神病药物者 如正在使用其他抗精神病药,按换药或合并用药治疗方案,即:① 如换药采用交叉换药方案。② 如合并治疗,

酌情减量。

4.2.4 兴奋激越症状明显者 ① 合并口服抗精神病药物,可选用具有镇静作用的药物如喹硫平、奥氮平、小剂量氯氮平或小剂量利培酮口服液等。② 短时间合并苯二氮䓬类药物,如罗拉、氯硝西泮等;可口服或肌注。③ 短期合并氟哌啶醇等短效针剂。

4.3 稳定期(巩固期)治疗

对于急性期治疗有效的患者,棕榈酸帕利哌酮需要继续坚持原有剂量,巩固治疗至少 3 ~ 6 个月。应避免巩固期药物剂量减少,导致病情的复燃,增加复发的风险。

棕榈酸帕利哌酮经过急性期 4 ~ 6 周治疗后,仅注射了 3 针,其中前 2 针是使用起始给药模式下的固定剂量治疗。如果第 3 针的剂量选择不合适,需要在之后的注射中进行调整。药动学模拟模型显示,调整棕榈酸帕利哌酮的注射剂量,血药浓度达到相应的稳态水平需要一个过程。临床上有少部分患者治疗过程中因为血药浓度不足出现症状波动,为了快速及时地控制症状需要短期合并口服药物。因此,巩固期的治疗目标还包括优化棕榈酸帕利哌酮的剂量,逐渐减停急性期短期合并的口服药物。遵循单一用药的治疗原则,有利于提高患者治疗的依从性。

巩固期还需要关注治疗期间出现的不良反应或长期可能出现的不良反应,作出相应的处理,防止因不良反应对患者长期治疗依从性的影响。此外,配合家庭教育及心理治疗可以帮助患者恢复社会功能。

4.3.1 有精神病性残留症状者

继续急性期棕榈酸帕利哌酮的有效剂量治疗,如有病情波动,可采取以下方案:① 加大原注射剂量。② 如已用最高剂量每月 150 mg,目前尚无超过 150 mg 的循证依据,可缩短注射周期,提前 1 周注射。③ 合并适量帕利哌酮缓释片用药。④ 合并其他抗精神病药物,选药参考:不同药理机制的药物,该患者既往用药经验。

4.3.2 无精神病性残留症状者

继续急性期棕榈酸帕利哌酮的有效剂量治疗,合并的口服抗精神病药可酌情减量或停用。

4.4 维持期治疗

4.4.1 残留精神病性症状者 棕榈酸帕利哌酮用量不宜太低,减量不宜过快。

4.4.2 基本痊愈者 病情稳定已 6 个月者,且社会

功能恢复良好,棕榈酸帕利哌酮可酌情减量,如每月 150 mg 减至每月 100 mg,每月 100 mg 减至每月 75 mg,或延长至 5 周注射 1 次。合并的口服抗精神病药物可停用。

4.4.3 部分原先接受口服药物治疗的维持期患者为了长期治疗预防复发、给药方式便利等原因,也可考虑在维持期换用棕榈酸帕利哌酮。用法采用常规使用方法,用量需考虑之前使用的抗精神病药的种类和剂量。

4.5 棕榈酸帕利哌酮换药策略及对等剂量

4.5.1 从既往口服帕利哌酮缓释片或利培酮换药至棕榈酸帕利哌酮 ① 换药方式: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。② 换药剂量:既往口服利培酮或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(d 1:150 mg; d 8:100 mg),三角肌注射。

4.5.2 从利培酮微球或其他抗精神病药长效针剂换用棕榈酸帕利哌酮 ① 换药方式:既往使用利培酮微球或其他传统长效针剂治疗的患者,可以在下次注射时直接换用相当剂量的棕榈酸帕利哌酮,无需使用推荐的负荷给药模式。如果换药过程中病情出现波动,可以短暂合用帕利哌酮缓释片、利培酮片等药物。② 换药剂量:长效利培酮针剂与棕榈酸帕利哌酮的剂量换算非常简单,即后者月剂量是长效利培酮针剂剂量的 2 倍。具体换算见表 1。其他抗精神病药物长效针剂与棕榈酸帕利哌酮之间的等效剂量尚缺乏研究数据。

表 1 棕榈酸帕利哌酮与利培酮微球的对等剂量

利培酮微球剂量/mg(每 2 周)	棕榈酸帕利哌酮剂量/mg(每月)
25	50 ~ 75 mg eq.
37.5	75 ~ 100mg eq.
50	100 ~ 150 mg eq.

4.5.3 从其他口服抗精神病药换用棕榈酸帕利哌酮 ① 换药方式:鉴于多数口服抗精神病药的半衰期不到 3 d,所以棕榈酸帕利哌酮应该按照推荐的负荷给药模式使用(d 1:150 mg;d 8:100 mg)。原口服抗精神病药物逐渐减量,若口服阿立哌唑、齐拉西酮、氨磺必利或传统药物,建议 1 ~ 2 周内完成减量

和停药,若口服镇静作用和/或抗胆碱能作用较强的氯氮平、奥氮平或喹硫平,建议交叉换药的时间更长,一般需 2 ~ 4 周,氯氮平可能需更长的时间,有时甚至为长期小剂量合用。② 换药剂量:缺乏除利培酮和帕利哌酮以外的口服抗精神病药与棕榈酸帕利哌酮间等效剂量资料,表 2 的剂量来自临床实践,可供参考。但棕榈酸帕利哌酮的选择剂量除了参考之前的口服药物的种类和剂量以外以及患者目前所处的疾病时期,是否希望获得比之前用药更进一步的疗效等。有研究表明,非急性期的患者换用棕榈酸帕利哌酮稳定剂量者 100 mg 最多(35.6%),而急性恶化者的稳定剂量 150 mg 者居多(39.2%)。

表 2 各种抗精神病口服药物的等效剂量资料

药物	低剂量/mg	中剂量/mg	高剂量/mg
维思通	2	3 ~ 4	5 ~ 6 ~ 8
芮达	6	9	12 ~ 15
善思达	75	100	150
奥氮平	10	15	20 ~ 30
喹硫平	400 ~ 600	600 ~ 800	> 800
阿立哌唑	10 ~ 15	20 ~ 25	> 30
齐拉西酮	80 ~ 120	120 ~ 160	> 160

4.6 药物漏用的处理^[5]

注射窗:棕榈酸帕利哌酮第 2 次给药时间应为第 1 次注射后的 d 8,可在此日期的前后 2 d 内给药(可以在 d 6 到 d 10 内的任意时间内给药)。第 2 针之后每月给药 1 次,在预定的给药时间前后 7 d 内给药均可。

如果自前次给药已间隔 4 ~ 6 周(预计给药时间的 2 周内),应尽快接受一次棕榈酸帕利哌酮三角肌注射(采用之前的稳定给药剂量),而后再进行每月注射。

如果距离前次给药 > 6 周而 < 6 个月,应尽快以患者之前注射的稳定剂量重新开始治疗,连续 2 次棕榈酸帕利哌酮三角肌注射,2 次注射间隔 1 周,2 次注射剂量相同(若患者之前的稳定剂量是 150 mg,则 2 次注射均采用 100 mg),而后再进行每月 1 次注射。

如果漏药举例前次给药超过 6 个月,则重新开始负荷给药模式开始治疗。见使用方法。

4.7 常见不良反应及处理

常见不良反应:① 锥体外系症状,包括震颤、肌张力增高、静坐不能等;可给予抗胆碱能药物对症处

理,如苯海索。② 高泌乳素血症,患者可出现与高泌乳素血症相关的症状,如月经紊乱、闭经、泌乳、男性乳房胀痛等,目前尚无有效治疗方法。可以合并中药如乌鸡白凤丸调理,或合并小剂量阿立哌唑。如有必要,可以请相关专科会诊。③ 精神症状,如失眠、焦虑等症状,可对症处理。④ 体重增加,14个月棕榈酸帕利哌酮的研究发现体重增加的比例为23%,如果出现明显体重增加,建议患者少食多运动。一般不良反应对症处理后可缓解或消失,无需减量或停药,若出现严重不良反应,如QTc延长超过450 ms,过敏反应、迟发性运动障碍等,则宜停止注射,对症处理,换用其他药物。

4.8 使用注意事项

4.8.1 使用禁忌 禁止用于对利培酮或帕利哌酮过敏患者,包括过敏反应和血管神经性水肿。本品会转化为帕利哌酮,它是利培酮的代谢产物,所以本品禁止用于那些已知对帕利哌酮或利培酮过敏的患者,也禁用于对本品任何辅料过敏的患者。

4.8.2 慎用 ① 原有QTc间期延长史者,或目前心电图显示:女性QTc $\geq$ 470 ms,男性QTc $\geq$ 450 ms。

② 有迟发性运动障碍病史者。③ 既往口服抗精神病药物出现严重EPS者。

4.9 特殊人群剂量选择

4.9.1 肾损伤患者^[1] 尚未在肾脏损伤患者中对本品进行系统的研究。已知该药主要经肾脏排泄,肾功能损害患者的清除率会降低,应降低此类患者的剂量。对于轻度肾脏损伤的患者(肌酐清除率 $\geq$ 50 mL $\cdot$ min⁻¹至 $<$ 80 mL $\cdot$ min⁻¹),推荐本品的起始用药剂量为:第1次给予100 mg,1周后给予75 mg,这两剂药物均采用三角肌注射给药。之后每月注射50 mg,可以选择三角肌或臀肌部位给药。不推荐本品用于中度或重度肾脏损伤患者(肌酐清除率 $<$ 50 mL $\cdot$ min⁻¹)。

4.9.2 肝损伤患者 尚未在肝损伤患者中进行本品的研究。根据一项帕利哌酮口服制剂的临床研究结果推测,轻度或中度肝损伤患者使用本品时无需调整剂量。尚未在重度肝损伤患者中进行帕利哌酮的研究。

4.9.3 孕妇及哺乳期妇女用药 目前没有妊娠妇女中对本品进行充分、严格的对照试验。在帕利哌酮动物研究和利培酮人体研究中发现帕利哌酮可分泌到母乳中。因此,哺乳期妇女接受本品期间,建议不要哺乳。

4.9.4 儿童用药 尚未在18岁以下的患者中对本品的安全性和有效性进行充分、严格、系统的研究。

4.9.5 老年人 本品的临床研究没有纳入足够数量的65岁及以上受试者来确定这些受试者的反应是否与成年受试者不同。其他报告的临床研究也没有确定老年患者和年轻患者在药物反应上存在差异。一般情况下,推荐肾功能正常的老年患者使用本品的剂量和肾功能正常的成年患者相同。由于老年患者有时会伴随肾功能下降,因此在剂量选择上应谨慎,所以还应参考上述肾脏损伤患者的推荐剂量。

4.10 正确的注射方法^[13]

本品仅供肌内注射使用。可以选择三角肌或臀肌注射。注射时,应严格按照标准肌内注射方法操作,垂直进针并缓慢将药物注入肌肉深部。注意不要将药物注射入血管中。每剂药物都应一次性注射完毕,不能分次注射。应根据患者的体重情况确定所用的针头型号。三角肌注射时,体重 $\geq$ 90 kg的患者应使用1.5英寸的22号针头进行注射,体重 $<$ 90 kg的患者应使用1英寸的23号针头进行注射。在臀肌部位注射本品时,建议使用1.5英寸的22号针头。应将药物注射到臀肌的外上象限。应交替使用两侧的三角肌或臀肌。

志谢:特别感谢以下专家在本次《棕榈酸帕利哌酮临床使用指导意见》撰写工作过程中给予专业的指导、建议、帮助和支持(按专家姓氏笔画数排序):马弘(北京大学精神卫生研究所),邓红(四川大学华西医院),王高华(武汉大学人民医院),王传跃(北京安定医院),江开达(上海市精神卫生中心),杨肖昕(中华精神科杂志编辑委员会),杨甫德(北京市回龙观医院),陆峰(上海市精神卫生中心),刘哲宁(中南大学湘雅二医院精神卫生研究所),刘铁榜(深圳市康宁医院),何燕玲(上海市精神卫生中心),李乐华(中南大学湘雅二医院精神卫生研究所),张聪沛(哈尔滨市第一专科医院),周东丰(北京大学精神卫生研究所),栗克清(河北省第六人民医院),贾福军(广东省人民医院),施慎逊(上海市精神卫生中心),蒙华庆(重庆医科大学附属第一医院),谭庆荣(西京医院)。

[参考文献]

- [1] 中华医学会. 中国精神分裂症防治指南 [EB/OL]. [2014-05-01]. http://wenku.baidu.com/link? url = YvKGG14YTQ0RQL5z20oT6u8D4Gqtql6srXAnFQwqeC4cPyQXR5-fldDjFAQGxvKZc_aR-5WwNvogtWeszGZ2x6BTa06GkCNFXdlUeM_wVLq.
- [2] LIEBERMAN JA, KOREEN AR, CHAKOS M, et al. Factors influencing treatment response and outcome of first-episode schiz-



- 编辑:夏海波/接受日期:2014-05-26

[7] CFDA. 预防性疫苗临床试验的不良反分级标准指导原则 [EB/OL]. (2005) [2014-04-01]. <http://www.sfda.gov.cn>.

[8] CFDA. 疫苗临床试验严重不良事件报告管理规定 (征求意见稿) [EB/OL]. (2013) [2014-04-01]. <http://www.sfda.gov.cn>.

[9] CFDA. 药品定期安全性更新报告撰写规范 [EB/OL]. (2012) [2014-04-01]. <http://www.sfda.gov.cn>.

[10] CFDA. 一次性疫苗临床试验机构资格认定管理规定 [EB/OL]. (2013) [2014-04-01]. <http://www.cde.org.cn>.

[11] CFDA. 关于药物临床试验信息平台的公告 [EB/OL]. (2013) [2014-04-01]. <http://www.cde.org.cn>.

[12] CFDA. 药物 I 期临床试验管理指导原则 [EB/OL]. (2011)

- 编辑:夏海波/接受日期:2014-04-21