

帕利哌酮缓释片治疗精神分裂症患者的血药浓度与临床疗效

申丽娟, 何益群, 肖伟霞, 王 丹

新乡医学院第二附属医院心身疾病一科, 河南 新乡 453200

摘要: **目的** 探讨帕利哌酮缓释片治疗精神分裂症患者的血药浓度与临床疗效的相关性。**方法** 选择2014年9月—2017年8月在新乡医学院第二附属医院诊治的101例精神分裂症患者, 给予帕利哌酮缓释片治疗, 在治疗第2、4、8周进行帕利哌酮血药浓度检测, 同时进行临床疗效、不良反应的判定与记录。**结果** 101例患者的帕利哌酮缓释片平均口服剂量为 (6.30 ± 0.98) mg/d, 平均血药浓度为 (31.90 ± 14.29) ng/mL, 治疗第2、4、8周的服药剂量与血药浓度对比无显著差异。治疗第2、4、8周的有效率分别为82.2%、92.1%、98.0%, 对比差异显著($P < 0.05$)。治疗第2、4、8周的不良反发生率分别为8.9%、9.9%、10.9%, 对比无显著差异。Spearman非参数相关分析显示帕利哌酮的血药浓度与临床疗效有效率间无显著相关性($r = 0.154$); 治疗第8周, 发生不良反应的患者血药浓度明显高于未发生不良反应($P < 0.05$)。**结论** 帕利哌酮缓释片治疗精神分裂症有很好的治疗效果, 随着帕利哌酮缓释血药浓度的增加, 临床疗效无显著增加, 但是可增加不良反应发生率, 需要合理调整用药剂量。

关键词: 帕利哌酮; 缓释片; 精神分裂症; 血药浓度; 临床疗效

中图分类号: R969.4

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2018)09-1693-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.09.026

The plasma concentration and clinical efficacy of paliperidone sustained tablet in the treatment of schizophrenic patients

SHEN Lijuan, HE Yiqun, XIAO Weixia, WANG Dan

Psychosomatic Disease Department, The Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medicine University, Xinxiang 453200, China

Abstract: Objective To explore the correlation between the plasma concentration and clinical efficacy of paliperidone sustained tablet in the treatment of schizophrenic patients. **Methods** The study time was from September 2014 to August 2017, 101 schizophrenic patients in our hospital diagnosis and treatment were selected as the research object, All patients were given the treatment of paliperidone sustained tablet, the plasma concentration were detected after treatment of 2 weeks, 4 weeks and 8 weeks, and were to determination and record the clinical efficacy and adverse reaction. **Results** The average oral dose of paliperidone sustained tablet in 101 patients was (6.30 ± 0.98) mg/d, and the average plasma concentration was (31.90 ± 14.29) ng/mL. There were no significant difference in the dosage between 2 weeks, 4 weeks and 8 weeks after treatment. The rates of treatment for 2 weeks, 4 weeks, and 8 weeks were 82.2%, 92.1% and 98%, respectively, and compared the difference were significantly ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions for 2 weeks, 4 weeks and 8 weeks were 8.9%, 9.9% and 10.9%, respectively, and compared were not significant difference ($P < 0.05$). Spearman nonparametric correlation analysis showed that there was no significant correlation between the plasma concentration of paliperidone and the effective rate ($r = 0.154$, $P > 0.05$). The plasma concentration of paliperidone sustained tablet in patients who had adverse reactions after 8 weeks of treatment was significantly higher than those without adverse reactions ($P < 0.05$). **Conclusions** The paliperidone sustained tablet has a good clinical efficacy in the treatment of schizophrenia. With the increase of plasma concentration of paliperidone sustained tablet, there is no significant increase in the clinical efficacy, but it can increase the incidence of adverse reactions, so we need to adjust the dosage rationally.

Key words: paliperidone; sustained tablet; schizophrenia; plasma concentration; clinical efficacy

收稿日期: 2018-03-02

第一作者: 申丽娟(1977—), 女, 博士, 主治医师, 研究方向为精神病与精神卫生方向。E-mail: shenlijuan_1977@medpap2017.cn

精神分裂症在一般人群的终身患病率是 1%左右,是一种严重的精神障碍,大多起病于青壮年,常常具有感知、思维、慢性认知、行为和情绪等多方面的障碍,严重危害自身、家庭和社会^[1-2]。我国大概有 700 万人患精神分裂症,10.0%最终死于自杀,50.0%曾经有自杀行为^[3-4]。精神分裂症的病因仍未完全明确,在临床治疗中多采用药物治疗。帕利哌酮属于苯并异噁唑的衍生物,是一种非典型的抗精神病药,是利培酮的主要活性代谢产物。帕利哌酮可选择性拮抗 D₂、5-HT_{2A} 受体,能改善患者的认知功能和整体社会功能,对精神分裂症的阳性、阴性症状有效^[5-7]。帕利哌酮缓释片通过渗透泵型药物控释技术使药物 24 h 内持续释放,降低血药浓度在峰值、谷值的波动,受肝脏影响较小,能减少药物不良反应的发生^[8-9]。帕利哌酮缓释片 2009 年 2 月 14 日正式在中国大陆上市,已经得到广泛应用^[10-11]。本研究采用开放性临床观察方法,通过收集帕利哌酮缓释片治疗精神分裂症相关资料,同时进行血药浓度监测,考察帕利哌酮缓释片的血药浓度与临床疗效、不良反应相关性,为帕利哌酮缓释片的广泛应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选择 2014 年 9 月—2017 年 8 月在新乡医学院第二附属医院诊治的 101 例精神分裂症患者,纳入标准:年龄 18~65 岁;符合精神分裂症诊断标准;患者或者家属知情同意本研究;阳性与阴性症状量表(PANSS)总评分在 70~120 分;全面体格检查显示正常。既往应用帕利哌酮无效或明显不能耐受;入组前 2 周内应用过抗精神病药长效制剂;有酒精、物质滥用或依赖;合并严重心、肝、脑器质性疾病或可能干扰试验评估的疾病;妊娠或哺乳期及未用可接受的方法避孕的妇女;有癫痫或惊厥发病史。其中男 60 例,女 41 例;年龄 19~64 岁,年龄(56.24±3.18)岁;病程(5.35±1.42)年;体质指数(22.41±1.82) kg/m²;受教育年限(10.76±2.14)年; PANSS 总分为(94.22±5.19)分。本研究已通过本院伦理委员会审核。

1.2 药物与设备

帕利哌酮缓释片(西安杨森制药有限公司,国药准字 J20140066,规格 3 mg,生产批号:140825883、16HD1516X、17BD2161X);FLC-2701 型前端高效液相色谱系统(美国 ESA 公司);

Eppendorf 5424 型离心机(上海创萌生物科技有限公司);SC-2546 型低速离心机(大连 TAKARA 公司);Eppendorf 5424 型离心机(上海生工公司);XH-D 型涡旋振荡器(上海沃信仪器有限公司)。

1.3 治疗方法

所有患者使用帕利哌酮缓释片进行治疗,剂量 3~9 mg/d,连续治疗 8 周,治疗期间根据患者的反应与临床症状改变情况调整用药剂量。

1.4 血药浓度测定

在治疗第 2、4、8 周,清晨抽取空腹静脉血 3 mL,3 000 r/min 离心 5 min,吸取上层血清,沉淀蛋白后,采用色谱法测定药物浓度。以曲唑酮(纯度>99%)为内标,流动相为甲醇:乙腈:水(1:5:14),检测波长为 280 nm,色谱柱 C₁₈ 柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm),体积流量为 1.0 mL/min,帕利哌酮在 2.81~180 ng/mL($r=0.99$)的浓度范围内呈良好的线性关系,柱温为 18~28℃,湿度<85%,日内、日间平均误差,均小于 11%,平均方法回收率 90%~100%。

1.5 观察指标

1.5.1 疗效判定标准 治疗前后根据阳性与阴性症状量表(PANSS)评定 PANSS 减分率[PANSS 减分率=(治疗前总分-治疗后总分)/治疗前总分],减分率≥50%为“显效”,20%~49%为“缓解”,<20%为“无效”。(显效+缓解)/组内例数=有效率。

1.5.2 不良反应判定 采用副反应量表(TESS)评定不良反应,主要关注精神、神经系统、体质量改变等不良反应。

研究人员一致性试验 $\kappa=0.87$ 。

1.6 统计学方法

用 SPSS 22.00,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数数据用百分数/例数表示,对比用 t 检验、 χ^2 检验、方差分析,用 Spearman 非参数等级相关分析进行相关性分析。

2 结果

2.1 血药浓度状况

101 例患者的帕利哌酮缓释片平均口服剂量为(6.30±0.98) mg/d,平均血药浓度为(31.90±14.29) ng/mL,治疗第 2、4、8 周的服药剂量与血药浓度对比无显著差异。见表 1。

2.2 疗效状况

治疗第 2、4、8 周的有效率分别为 82.2%、92.1%、98.0%,对比差异显著($P<0.05$)。见表 2。

表1 不同时间点的帕利哌酮缓释片口服剂量与血药浓度

Table 1 Oral dose and blood concentration of Paliperidone Extended-Release Tablets at different time points

时间点	n/例	口服剂量/ (mg·d ⁻¹)	血药浓度/ (ng·mL ⁻¹)
治疗第2周	101	6.22±1.49	30.98±14.49
治疗第4周	101	4.41±1.19	32.87±15.50
治疗第8周	101	4.32±1.92	31.87±17.44

表2 不同时间点的患者疗效对比

Table 2 Comparison of curative effect at different time points

时间点	n/例	显效/例	缓解/例	无效/例	有效率/%
治疗第2周	101	61	22	18	82.2
治疗第4周	101	81	12	8	92.1*
治疗第8周	101	91	8	2	98.0*#

与治疗第2周比较: * $P < 0.05$; 与治疗第4周比较: # $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs second weeks of treatment; # $P < 0.05$ vs four weeks of treatment

2.3 不良反应情况对比

治疗第2、4、8周的不良反应发生率分别为8.9%、9.9%和10.9%，对比无显著差异。见表3。不良反应包括静坐不能、尿频、锥体外系反应、嗜睡，程度均为轻度至中度，处理好转，无影响到治疗进程。

2.4 相关性分析

在101例患者中，Spearman非参数相关分析显示帕利哌酮的血药浓度与有效率无显著相关性($r=0.154$, $P>0.05$)。治疗第8周发生不良反应的患者帕利哌酮血药浓度显著高于未发生不良反应的患者($P<0.05$)。见表4。

表3 不同时间点的患者不良反应情况对比

Table 3 Comparison of patients' adverse reactions at different time points

时间点	n/例	不良反应/例	不良反应发生率/%
治疗第2周	101	9	8.9
治疗第4周	101	10	9.9
治疗第8周	101	11	10.9

表4 不同患者的帕利哌酮血药浓度对比

Table 4 Comparison on blood concentration of Paliperidone in different patients

患者类型	n/例	帕利哌酮血药浓度/(ng·mL ⁻¹)
发生不良反应	11	45.66±11.48
未发生不良反应	90	27.18±13.09*

与发生不良反应患者对比: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs patients with adverse reactions

3 讨论

精神分裂症是一种涉及情感、意志活动和精神异常的精神疾病，当前由于各种因素的影响，我国精神分裂症患者越来越多，且逐渐年轻化。目前，精神分裂症主要通过药物治疗，以选择适当的药物种类、剂量、疗程、减少药物联用、提高药物疗效、减少不良反应为原则^[12]。

帕利哌酮是最新的第2代抗精神病药物的长效药物，可用于治疗急性期和维持期精神分裂症，取得了很好的效果^[13]。帕利哌酮缓释片应用渗透性控释口服给药系统技术，代谢清除受肝脏影响较小，可在24 h内使血药浓度保持较平稳状态，减小峰、谷浓度的波动，为此具有提高患者治疗依从性、利于减少药物不良反应等优点^[14-15]。本研究显示101例患者的帕利哌酮缓释片平均口服剂量为(6.30±0.98)mg/d，平均血药浓度为(31.90±14.29)ng/mL，治疗第2、4、8周的服药剂量与血药浓度对比无显著差异。从机制上分析，缓释片相对于速释片能够在较低的血药浓度下更好的结合D2受体，且帕利哌酮在肝脏中代谢的量很少，这样可以减少药物-药物、药物-疾病间的相互作用，从而保持血药浓度相对稳定^[16]。不过也有研究表明男、女性患者平均血药浓度存在差异，主要在于雌激素水平对女性生理功能的影响比较大，使得血药浓度偏高，另外女性与男性脂质的腔表观分布容积有很大差异，使药物的消除半衰期延长，易蓄积脂溶性抗精神病药物，也会导致血药浓度增加^[17]。

精神分裂症在临床上的主要特征为行为、情绪障碍、认知功能损害，可严重影响患者日常生活与身心健康^[18]。帕利哌酮缓释片可有效改善精神分裂症患者的自伤自杀行为、激越冲动表现、阳性、阴性症状，并可缓解症状、减少住院次数^[19]。本研究显示治疗第2、4、8周的有效率分别为82.2%、92.1%、98.0%，对比差异显著($P<0.05$)，说明帕利哌酮缓释片可快速、有效地控制和改善精神分裂症的阳性、阴性症状。

帕利哌酮的治疗窗比较窄，准确测定其血药浓度尤为重要，其也是鉴别药物不良反应发生的有效手段。虽然帕利哌酮缓释片的释放特性能减少浓度依赖不良反应，提高耐受性，但是也存在一定的不良反应^[20]。有研究表明，帕利哌酮血药浓度可以在一定程度上为预测不良反应的发生提供参考，临床上通过记录、监测治疗效果、不良反应少的患者

的血药浓度“最优范围”，为临床用药提供参考意见^[21]。本研究显示治疗第2、4、8周的不良反应发生率分别为8.9%、9.9%、10.9%，对比无显著差异。在治疗过程中患者出现的不良事件主要是嗜睡、锥体外系反应、尿频，多数程度较轻，经对症处理后得到缓解。本研究 Spearman 非参数相关分析显示帕利哌酮的血药浓度与有效率间无显著相关性 ($r=0.154$, $P>0.05$)；治疗第8周，发生不良反应的患者帕利哌酮血药浓度明显高于未发生不良反应的患者 ($P<0.05$)，表明随着帕利哌酮血药浓度的增加，患者的临床疗效无显著改变，而不良反应发生率会显著增加。有研究将帕利哌酮缓释片的目标血药浓度设定为10~60 ng/mL，每15天监测一次血药浓度，当谷浓度小于10 ng/mL时需再次给药维持治疗^[22-24]。但是但本研究的样本量较少，评价体系较单一，观察时间较短，尚需进一步扩大样本量进行随访观察与记录。

综上所述，帕利哌酮缓释片治疗精神分裂症有很好的治疗效果，随着帕利哌酮缓释血药浓度的增加，临床疗效无显著增加，但是可增加不良反应发生率，需要合理调整用药剂量。

参考文献

- [1] Chiba K, Wada T, Nakamura Y, et al. Analysis of proarrhythmic potential of an atypical antipsychotic drug paliperidone in the halothane-anesthetized dogs [J]. *J Pharmacol Sci*, 2017, 134(4): 239-246.
- [2] 赵东旭, 隋鑫. 帕利哌酮缓释片联合无抽搐电休克治疗女性难治性精神分裂症患者效果观察 [J]. *中国实用医刊*, 2017, 44(2): 101-103.
- [3] Enokiya T, Zhang E, Ikemura K, et al. Effect of lipid emulsion infusion on paliperidone pharmacokinetics in the acute overdose rat model: A potential emergency treatment for paliperidone intoxication [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, 15(109): 217-222.
- [4] Gustafsson S, Lindström V, Ingelsson M, et al. Intact blood-brain barrier transport of small molecular drugs in animal models of amyloid beta and alpha-synuclein pathology [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 1(128): 482-491.
- [5] Korell J, Green B, Remmerie B, et al. Determination of Plasma Concentration Reference Ranges for Risperidone and Paliperidone [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2017, 6(9): 589-595.
- [6] Magnusson M O, Samtani M N, Plan E L, et al. Dosing and switching strategies for paliperidone palmitate 3-month formulation in patients with schizophrenia based on population pharmacokinetic modeling and simulation, and clinical trial data [J]. *CNS Drugs*, 2017, 31(4): 273-288.
- [7] 陈哲, 张伟. 帕利哌酮治疗慢性精神分裂症的临床效果观察 [J]. *医学理论与实践*, 2017, 30(17): 2554-2556.
- [8] Zhao J, Wang L, Fan C, et al. Development of near zero-order release PLGA-based microspheres of a novel antipsychotic [J]. *Int J Pharm*, 2017, 516(1-2): 32-38.
- [9] Magnusson M O, Samtani M N, Plan E L, et al. Population pharmacokinetics of a novel once-every 3 months intramuscular formulation of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2017, 56(4): 421-433.
- [10] 何燕, 张敏桥, 韩亚丽, 等. 齐拉西酮与帕利哌酮对女性精神分裂症患者 PANSS 评分、催乳素及体质量的影响比较 [J]. *中国基层医药*, 2017, 24(20): 3145-3148.
- [11] Ikaï S, Suzuki T, Mimura M, et al. Plasma levels and estimated dopamine D(2) receptor occupancy of long-acting injectable risperidone during maintenance treatment of schizophrenia: a 3-year follow-up study [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2016, 233(23-24): 4003-4010.
- [12] 李小新. 帕利哌酮缓释片治疗急性精神分裂症疗效及安全性的对照分析 [J]. *北方药学*, 2017, 14(10): 156-157.
- [13] Schoretsanis G, Stegmann B, Hiemke C, et al. Pharmacokinetic patterns of risperidone-associated adverse drug reactions [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2016, 72(9): 1091-1098.
- [14] Remmerie B, De Meulder M, Ariyawansa J, et al. Comparison of capillary and venous plasma drug concentrations after repeated administration of risperidone, paliperidone, quetiapine, olanzapine, or aripiprazole [J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2016, 5(6): 538-547.
- [15] 戢汉斌, 巫珺, 李四冬, 等. 帕利哌酮缓释片对首次发病的女性精神分裂症患者血清催乳素水平及体质量影响的对照研究 [J]. *临床精神医学杂志*, 2017, 27(1): 53-55.
- [16] 莫亚莉, 夏泳, 陶云海, 等. 3种非典型抗精神病药对首发精神分裂症患者血糖血脂、泌乳素、甲状腺激素的影响 [J]. *中华全科医学*, 2017, 15(3): 479-482.
- [17] Chung Y C, Cui Y, Kim M G, et al. Early predictors of a clinical response at 8 weeks in patients with first-episode psychosis treated with paliperidone ER [J]. *J Psychopharmacol*, 2016, 30(8): 810-818.

- [18] Paulzen M, Haen E, Gründer G, et al. Pharmacokinetic considerations in the treatment of hypertension in risperidone-medicated patients - thinking of clinically relevant CYP2D6 interactions [J]. *J Psychopharmacol*, 2016, 30(8): 803-809.
- [19] Darville N, van Heerden M, Mariën D, et al. The effect of macrophage and angiogenesis inhibition on the drug release and absorption from an intramuscular sustained-release paliperidone palmitate suspension [J]. *J Control Release*, 2016, 28(230): 95-108.
- [20] 史 军. 帕利哌酮缓释片治疗伴肝损害及代谢异常精神分裂症 1 例 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2017, 43(1): 61-64.
- [21] 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.
- [22] Ji S, Shang D, Wu K, et al. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic (PopPK/PD) modeling of risperidone and its active metabolite in Chinese schizophrenia patients [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2016, 54(5): 378-389.
- [23] Ngamsamut N, Hongkaew Y, Vanwong N, et al. 9-Hydroxyrisperidone-induced hyperprolactinaemia in thai children and adolescents with autism spectrum disorder [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2016, 119(3): 267-272.
- [24] Okubo M, Morita S, Murayama N, et al. Individual differences in *in vitro* and *in vivo* metabolic clearances of antipsychotic risperidone from Japanese subjects genotyped for cytochrome P450 2D6 and 3A5 [J]. *Hum Psychopharmacol*, 2016, 31(2): 93-102.