

## 不同剂型棕榈酸帕利哌酮治疗精神分裂症有效性及安全性分析

贾菲<sup>1,2</sup>, 臧彦楠<sup>1,2</sup>, 鲍爽<sup>1,2</sup>, 牛梦溪<sup>1,2</sup>, 刘珊珊<sup>1,2</sup>, 庄红艳<sup>1,2</sup>, 郑楠<sup>1,2\*</sup>

1. 首都医科大学附属北京安定医院 国家精神心理疾病临床医学研究中心 精神疾病诊断与治疗北京市重点实验室, 北京 100088; 2. 人脑保护高精尖创新中心 首都医科大学, 北京 100069

**【摘要】目的** 比较1个月注射1次的棕榈酸帕利哌酮注射液(PP1M)与3个月注射1次的棕榈酸帕利哌酮注射液(PP3M)在有效性和安全性方面的差异。**方法** 检索中国知网、万方数据知识服务平台、PubMed、Embase、the cochrane Library等数据库中关于PP1M与PP3M有效性及安全性比较研究的文献,检索时间为数据库建库至2023年11月。**结果** 共纳入10篇文献,研究对象均为成人精神分裂症患者,研究周期7~24个月。结果显示,PP1M和PP3M对于精神分裂症患者的症状改善程度相似,PP3M比PP1M更能降低因精神疾病住院率和疾病复发风险,使用PP3M发生锥体外系综合征和体质量增加的风险低于PP1M,其他安全性指标在二者之间没有明显区别。**结论** PP1M和PP3M的疗效与安全性相当,PP3M用药依从性更好。

**【关键词】** 棕榈酸帕利哌酮长效注射液;有效性;安全性;精神分裂症

**【中图分类号】** R971.41;R969.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1672-3384(2024)02-0026-05

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2024.02.006

## Comparative analysis of efficacy and safety of different dosage forms of paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia

JIA Fei<sup>1,2</sup>, ZANG Yan-nan<sup>1,2</sup>, BAO Shuang<sup>1,2</sup>, NIU Meng-xi<sup>1,2</sup>, LIU Shan-shan<sup>1,2</sup>, ZHUANG Hong-yan<sup>1,2</sup>, ZHENG Nan<sup>1,2\*</sup>

1. The National Clinical Research Center for Mental Disorders & Beijing Key Laboratory of Mental Disorders, Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China; 2. Advanced Innovation Center for Human Brain Protection, Capital Medical University, Beijing 100069, China

**【Abstract】Objective** To compare the difference in efficacy and safety between paliperidone palmitate 1-month (PP1M) and paliperidone palmitate 3-month (PP3M). **Methods** A systematic review of the literature on the efficacy and safety of PP1M and PP3M in relevant Chinese and English databases from CNKI, Wanfang Data, PubMed, Embase, the Cochrane Library and so on, from the inception of the database until November, 2023. **Results** A total of 10 literatures were further screened to meet the exclusion criteria. The subjects of the included literature were all adult schizophrenia patients with a study period ranging from 7 months to 24 months. The results showed that PP1M and PP3M improved the symptoms of patients with schizophrenia to a similar extent. PP3M was more effective than PP1M in reducing the rate of hospitalization for psychiatric disorders and the risk of relapse. The risk of extrapyramidal symptoms (EPS) and weight gain was lower with PP3M than with PP1M, and there was no significant difference in other safety indexes between the two groups. **Conclusion** The efficacy and safety of PP1M and PP3M were comparable, and the medication compliance of PP3M was better.

**【Key words】** paliperidone palmitate long-acting injection; efficacy; safety; schizophrenia

帕利哌酮又名9-羟利培酮,是利培酮的主要活性代谢产物,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。与口服抗精神

病药相比,抗精神病药长效注射剂(long-acting injection antipsychotics, LAIAs)可以提高患者的治疗依从性,降低疾病的复发率与再住院率<sup>[1]</sup>。帕利哌酮长

基金项目:北京市自然科学基金(7232248);北京市医院管理中心“青苗”计划(QML20231902)

\*通信作者:郑楠,博士,副研究员,研究方向:临床药理学。E-mail: nanzheng928@mail.ccmu.edu.cn

效注射剂国内上市有2种,即1个月注射1次的棕榈酸帕利哌酮注射液(paliperidone palmitate 1-month, PP1M)和3个月注射1次的棕榈酸帕利哌酮注射液(paliperidone palmitate 3-month, PP3M)。本文系统检索了中英文数据库中比较PP1M与PP3M有效性与安全性的文献并进行综述,以期为临床选择棕榈酸帕利哌酮长效注射液提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

本研究纳入国内外公开发表的关于PP1M及PP3M的有效性及安全性进行研究的中英文文献。排除重复发表的数据、综述、个案报道、体外研究。

### 1.2 方法

**1.2.1 检索策略** 检索的中文数据库为中国知网、万方数据知识服务平台及维普资讯,英文数据库为PubMed、Embase、the Cochrane Library,检索时间为数据库建库至2023年11月。中文检索词为棕榈酸帕利哌酮、棕榈酸帕利哌酮酯,英文检索词为paliperidone palmitate,检索字段为关键词。

**1.2.2 文献提取** 文献提取的信息包括研究方法、研究周期、样本量、主要研究指标等。

**1.2.3 文献筛选及质量评价** 由2名经过循证方法学培训的研究者根据纳入和排除标准独立进行文献筛选,并进行交叉核对,有分歧时需共同商讨或者交予第3名研究者仲裁。依据《Cochrane系统评价员手册5.1.0》推荐的文献质量评价方法对纳入文献进行方法学质量评价。纳入研究若满足所有评价标准为低偏倚风险;部分满足为中偏倚风险;全都不满足为高偏倚风险。

## 2 结果

### 2.1 纳入文献的基本情况与质量评价结果

共检索到3476篇文献,其中437篇中文文献,3039篇英文文献。其中来源于中国知网142篇、万方数据知识服务平台157篇、维普资讯138篇、PubMed 1282篇、Embase 1259篇、the Cochrane Library 498篇。剔除重复后获得文献1520篇;阅读文题和摘要后获得文献78篇;排除综述、描述性文献22篇,非对照试

验36篇及重复发表数据10篇,最终纳入10篇文献。研究对象均是成人精神分裂症患者,除Savitz等<sup>[2]</sup>文献质量为低偏倚风险外,其余9篇文献质量为中偏倚风险,纳入文献基本情况见表1。

### 2.2 有效性

**2.2.1 阳性与阴性症状量表评分** 在Garcia-Portilla等<sup>[3]</sup>的研究中,入组患者已使用PP1M 4个月以上,阳性与阴性症状量表(positive and negative syndrome scale, PANSS)评分基线水平为52.4分,换用PP3M治疗12个月后,PANSS评分降低至49.4分,表明PP3M的疗效不低于PP1M( $P<0.001$ )。Savitz等<sup>[2]</sup>研究结果显示,换用PP1M或PP3M(PP1M使用4个月后换药)治疗11个月后,PANSS总分较换药前显著降低(PP3M组降低27.5分,PP1M组降低26.9分, $P<0.05$ ),两组间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。Mauri等<sup>[7]</sup>纳入研究的患者入组时PANSS总分为71.9分,PP1M用药4个月后明显下降,换用PP3M治疗的9个月中保持稳定,研究结束时(即换PP3M治疗9个月后)PANSS总分为60.9分,差异有统计学意义( $P=0.0016$ )。Karslioglu等<sup>[4]</sup>的研究也表明,PP1M换用PP3M前后PANSS总分平均下降2.2分,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),但临床意义有限。

**2.2.2 简明精神病评定量表评分** Mauri等<sup>[7]</sup>研究发现,简明精神病评定量表(the brief psychiatric rating scale, BPRS)总评分从PP1M用药4个月换用PP3M治疗9个月时保持不变,但从入组时(即PP1M和PP3M均未使用时)的40.6分下降至研究结束时的33.9分,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),提示PP3M疗效不低于PP1M。

**2.2.3 临床疗效总评量表评分** 将临床疗效总评量表(clinical global impression scale, CGI-S)评分作为有效性指标的研究共5项<sup>[2-3,6,9,11]</sup>,均提示PP3M疗效不劣于PP1M,但改善程度有所不同。Garcia-Portilla等<sup>[3]</sup>的研究,已使用PP1M治疗4个月以上的入组患者CGI-S评分的基线水平与更换PP3M治疗12个月后大致相似,中重度患者的比例下降约10%。Savitz等<sup>[2]</sup>与Di Lorenzo等<sup>[11]</sup>研究结果均显示,PP1M组和PP3M组从基线到终点的评分结果相似。Fernandez-Miranda等<sup>[6]</sup>研究显示,稳定使用PP1M治疗至少2年的患者换用PP3M治疗24个月后CGI-S评分与换药

表1 纳入文献的基本情况

第一作者	样本量(例)	研究时长(月)	有效性指标	安全性指标
Savitz <sup>[2]</sup>	1016	11	PANSS、CGI-S、PSP、复发率、SR	EPS、PRL、血糖、体质量、心功能、注射部位评估
Garcia-Portilla <sup>[3]</sup>	305	13	PANSS、CGI-S、PSP、SR、因精神疾病住院率或急诊就诊率	PRL、EPS、体质量、血压、心率
Karslioglu <sup>[4]</sup>	25	7	PANSS	PRL、ASEX
Li <sup>[5]</sup>	1564	12~24	复发率	—
Fernandez-Miranda <sup>[6]</sup>	84	24	CGI-S、因精神疾病住院率	EPS、PRL、体质量、血常规、肝功能、血糖、血脂
Mauri <sup>[7]</sup>	22	13	PANSS、BPRS、HAMD	体质量、血生化和血常规
Basu <sup>[8]</sup>	4609	18	因精神疾病住院率	—
Oh <sup>[9]</sup>	418	6	CGI-S、PSP	—
Gutierrez-Rojas <sup>[10]</sup>	2275	13	因精神疾病住院率或急诊就诊率	—
Di Lorenzo <sup>[11]</sup>	90	12	CGI-S、GAF、因精神疾病住院率或急诊就诊率	EPS、体质量、性功能障碍

注: PANSS表示阳性与阴性症状评定量表; CGI-S表示临床疗效总量表; PSP表示个人和社会功能量表; 复发定义为以下事件发生至少1项, ①因精神分裂症症状住院, ②PANSS评分>40分的患者连续2次评估总分增加25%或PANSS评分≤40分的患者增加10%, ③连续3~7 d评估均有不同PANSS项目得分增加, ④有临床意义的故意自残或暴力行为, 导致自杀、伤害或显著损害, ⑤自杀或杀人的意愿和攻击性行为; SR表示症状缓解, 在所有选定的PANSS项目上同时得分为较低; EPS表示锥体外系反应; PRL表示催乳素; ASEX表示亚利桑那性体验量表; BPRS表示简明精神病评定量表; HAMD表示汉密尔顿抑郁量表; GAF表示功能大体评定量表; —表示未涉及

前比较有所降低, 差异有统计学意义( $P<0.01$ )。Oh等<sup>[9]</sup>的研究表明, 已使用PP1M治疗4个月以上患者换用PP3M治疗12周和24周后的CGI-S评分依次降低, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。

**2.2.4 个人和社会功能量表评分** Garcia-Portilla等<sup>[3]</sup>研究结果显示, 患者PP1M使用4个月时个人和社会功能量表(personal and social performance scale, PSP)总评分为65.9分, PP3M治疗12个月后评分平均增加了1.0分。38.4%的患者在换用PP3M前处于功能缓解状态(PSP总评分>70分), 而在使用PP3M治疗12个月后增加至39.8%。Oh等<sup>[9]</sup>的研究中, PP1M使用4个月及以上患者PSP总分基线为54.3分, 换用PP3M治疗第12周时增加至57.6分, 第24周时增加至61.0分。重度功能障碍患者(PSP总评分<30.0分)比例由基线时的12.3%, 降至PP3M 24周时的3.7%。Savitz等<sup>[2]</sup>研究结果显示, PP1M组和PP3M组的PSP评分从基线到终点的改善相似。

**2.2.5 功能大体评定量表评分** Di Lorenzo等<sup>[11]</sup>的研究表明, 使用PP1M与PP3M治疗6个月及12个月患者的功能大体评定量表(global assessment of function, GAF)评分相似, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

**2.2.6 汉密尔顿抑郁量表评分** 在Mauri等<sup>[7]</sup>研究中, 汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评分从PP1M开始用药时的17.4分下降至PP3M用药9个月后的7.42分, 差异有统计学意义( $P=0.003$ ), 说明PP1M与PP3M对抑郁症状也有较好疗效。

**2.2.7 精神分裂症复发率和住院率** Savitz等<sup>[2]</sup>的研究显示, 490例接受PP1M治疗和458例接受PP3M治疗的患者中, 复发率分别为9.0%和8.0%, 可以认为PP3M精神分裂症复发率的降低效果不劣于PP1M( $P<0.05$ )。复发最常见的表现是PANSS总分增加和因精神分裂症症状住院。Li等<sup>[5]</sup>对于美国IBM MarketScan数据库中2015年6月至2018年6月使用PP1M和PP3M的患者数据进行分析, 结果显示, 在使用PP1M( $n=1136$ )和PP3M( $n=428$ )患者中, PP1M组中有179例(15.8%)患者复发, PP3M组有45例(10.5%)患者复发, 最常见的复发原因是精神分裂症导致的住院(PP1M: 10.7%; PP3M: 5.6%)。

Basu等<sup>[8]</sup>研究显示, 与连续服用口服抗精神病药相比, 换用PP1M和PP3M治疗可降低患者因精神疾病住院率及全因住院率约30%, 其中换为PP3M治疗

的患者住院率降低幅度高于PP1M治疗的患者。Garcia-Portilla等<sup>[3]</sup>研究显示,换用PP3M治疗前12个月的住院率为13.5%,换用PP3M治疗后12个月的住院率仅为4.6%,住院时间也由治疗前的33.2 d下降至15.2 d,换用PP3M治疗后在精神科急诊就诊率为由3.6%下降至1.0%。Gutierrez-Rojas等<sup>[10]</sup>研究了使用PP1M、PP3M、阿立哌唑长效注射液与口服抗精神病药患者的住院率和急诊就诊率,结果表明住院率PP3M(0.46‰)<PP1M(1.10‰)<阿立哌唑长效注射液(1.37‰)<口服抗精神病药(1.46‰)( $P<0.001$ )。急诊就诊率PP3M(2.03‰)<PP1M(4.52‰)<阿立哌唑长效注射液(5.79‰)<口服抗精神病药(6.47‰)( $P<0.001$ )。Di Lorenzo等<sup>[11]</sup>的研究表明,使用PP1M患者的住院率、住院时间及精神科急诊咨询率虽高于PP3M,但差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

**2.2.8 症状缓解** Savitz等<sup>[2]</sup>研究中,PP1M组和PP3M组均有超过50%的患者在研究的最后6个月达到症状缓解。Garcia-Portilla等<sup>[3]</sup>纳入研究的已使用PP1M治疗4个月的303例患者中,有176例患者达到症状缓解,在换用PP3M治疗12个月后172例患者达到症状缓解。2项研究的结果说明,PP1M和PP3M对于精神分裂症症状缓解的维持效果良好。

## 2.3 不良反应

**2.3.1 锥体外系反应及其他运动障碍** Garcia-Portilla等<sup>[3]</sup>研究中使用PP1M>4个月患者锥体外系反应症状(extrapyramidal symptoms, EPS)评定量表评分为1.76分,PP3M使用12个月后,ERS评分降低0.69分。在Savitz等<sup>[2]</sup>研究中,口服抗精神病药的患者中出现EPS的有180例(13%),研究期间,PP1M组38例(7%)患者出现EPS,PP3M组42例(8%)出现EPS。根据Fernandez-Miranda等<sup>[6]</sup>的研究,在使用PP1M 2年后的患者中发生药物导致的运动障碍15例次,换用PP3M 2年后发生11例次,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。Di Lorenzo等<sup>[11]</sup>的研究表明,PP3M组EPS发生率高于PP1M组,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**2.3.2 催乳素及性功能障碍** PP1M与PP3M导致的催乳素水平升高发生率差异在几项研究中的结论并不一致。Fernandez-Miranda等<sup>[6]</sup>研究结果显示,PP1M换用PP3M后催乳素水平没有显著变化。Di Lorenzo等<sup>[11]</sup>研究结果显示,PP1M与PP3M使用

期间发生性功能障碍的比例差异无统计学意义( $P>0.05$ )。而Savitz等<sup>[2]</sup>的研究则显示,PP1M组与PP3M组相比,相较于口服抗精神病药的基线阶段,更多的男性患者出现高催乳素血症(45%比39%);而对于女性患者,两组比例相似(32%比33%)。Karslioglu等<sup>[4]</sup>研究结果显示,换用PP3M治疗90 d后患者的催乳素水平显著低于换药前(PP1M)水平( $P<0.001$ )。

**2.3.3 体质量或体质指数变化** PP3M与PP1M均可能增加体质量,但PP3M风险低于PP1M。Garcia-Portilla等<sup>[3]</sup>研究显示,26例(8.6%)患者出现了体质量增加,入组时(已使用PP1M治疗4个月以上)和研究终点(换用PP3M治疗12个月)的BMI平均值为27.3 kg/m<sup>2</sup>和27.5 kg/m<sup>2</sup>,体质量变化较小。Savitz等<sup>[2]</sup>研究显示,PP1M组体质量增加3.1 kg,PP3M组体质量增加2.2 kg。Mauri等<sup>[7]</sup>的研究,入组时(PP1M和PP3M均未使用时)到研究终点(PP1M使用4个月,PP3M使用9个月),患者的平均体质量增加4.0%。Di Lorenzo等<sup>[11]</sup>的研究显示,PP1M引起体质量增加的发生率高于PP3M,差异有统计学意义( $P=0.0022$ )。Fernandez-Miranda等<sup>[6]</sup>研究显示,PP1M换为PP3M治疗前后体质量没有显著变化。

**2.3.4 血液学检查** 有3项研究将血常规、血生化(包含血脂、血糖、肝功能等)纳入研究范围,结果显示,与PP1M相比,PP3M组血糖升高风险较低<sup>[3]</sup>,其余指标在PP1M与PP3M间未观察到异常<sup>[6-7]</sup>。

**2.3.5 血压及心率** Garcia-Portilla等<sup>[3]</sup>研究显示,从PP1M换为PP3M的全过程中,患者的血压和心率均没有明显改变。

**2.3.6 注射部位反应** Savitz等<sup>[2]</sup>研究显示,PP1M的注射部位相关不良反应发生率(6%)低于PP3M(8%);两组局部注射部位耐受性良好;两组患者中≤5%的患者出现了硬结、红肿和肿胀,但大部分症状轻微。

## 3 讨论

帕利哌酮长效针剂是采用纳米晶体湿磨技术制成的水混悬液注射制剂,水溶性极低,肌肉注射后缓慢溶解,由酯酶水解为帕利哌酮并被吸收至体循环,在注射后1周内逐渐达到有效的治疗浓度并在随后的几周至几个月内维持该浓度<sup>[12]</sup>,因此适用于病情稳

定精神分裂症患者的长期维持治疗。本研究比较了PP1M与PP3M治疗精神分裂症的有效性和安全性。评价结果表明,PP3M对于精神分裂症状改善程度优于PP1M或与PP1M相似,症状缓解维持效果良好,该结论与PP3M降低复发率的研究<sup>[13]</sup>结果一致。PP1M和PP3M与其他第2代抗精神病药相似,均可能引起体质量增加、EPS、催乳素升高等不良反应,其中EPS和体质量增加的风险PP3M低于PP1M,其他耐受性指标二者没有明显区别。

本研究的局限性主要在于PP3M的使用条件较为严苛(仅可用于已使用PP1M治疗4个月以上病情稳定的患者),使得纳入分析的患者选择存在偏差,尚待更优的研究对更广泛人群的疗效及安全性进行评价。

综上所述,对于病情稳定的精神分裂症患者,帕利哌酮长效针剂不失为一个较好的选择,对于已经在长期使用PP1M的患者,医师也可考虑换用PP3M。

## 【参考文献】

- [1] Taniguchi M, Hatano M, Kamei H, et al. Factors that affect continuation of antipsychotic long-acting injections [J]. *Biol Pharm Bull*, 2019,42(7):1098-1101.
- [2] Savitz AJ, Xu H, Gopal S, et al. Efficacy and safety of paliperidone palmitate 3-month formulation for patients with schizophrenia: a randomized, multicenter, double-blind, noninferiority study[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2016,19(7):1-14.
- [3] Garcia-Portilla MP, Liorca PM, Maina G, et al. Symptomatic and functional outcomes after treatment with paliperidone palmitate 3-month formulation for 52 weeks in patients with clinically stable schizophrenia[J]. *Ther Adv Psychopharmacol*, 2020, 25(10):1-20.
- [4] Karslioglu EH, Kolcu Z, Karslioglu NI, et al. Prospective analysis of serum prolactin levels, clinical symptomatology and sexual functions in patients with schizophrenia switched to paliperidone palmitate 3-monthly from paliperidone palmitate 1-monthly: preliminary findings of the first 3 months [J]. *Hum Psychopharmacol*, 2022,37(3):e2827.
- [5] Li G, Keenan A, Daskiran M, et al. Relapse and treatment adherence in patients with schizophrenia switching from paliperidone palmitate once-monthly to three-monthly formulation: a retrospective health claims database analysis[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2021,15:2239-2248.
- [6] Fernandez-Miranda JJ, Diaz-Fernandez S, De Berardis D, et al. Paliperidone palmitate every three months (PP3M) 2-year treatment compliance, effectiveness and satisfaction compared with paliperidone palmitate-monthly (PP1M) in people with severe schizophrenia[J]. *J Clin Med*, 2021,10(7):1480.
- [7] Mauri MC, Franco G, Minutillo A, et al. The switch from paliperidone long-acting injectable 1-to 3-monthly: clinical pharmacokinetic evaluation in patients with schizophrenia (preliminary data)[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2022,42(1):23-30.
- [8] Basu A, Benson C, Alphs L. Projecting the potential effect of using paliperidone palmitate once-monthly and once-every-3-months long-acting injections among medicaid beneficiaries with schizophrenia [J]. *J Manag Care Spec Pharm*, 2018, 24(8):759-768.
- [9] Oh J, Oh J, Kim DW, et al. Effects of long-acting injectable 3-monthly paliperidone palmitate on the clinical and social performance of patients with schizophrenia [J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2023,21(1):126-134.
- [10] Gutierrez-Rojas L, Sanchez-Alonso S, Garcia D M, et al. Impact of 3-monthly long-acting injectable paliperidone palmitate in schizophrenia: a retrospective, real-world analysis of population-based health records in Spain [J]. *CNS Drugs*, 2022, 36(5): 517-527.
- [11] Di Lorenzo R, Iorio A, Pinelli M, et al. Effectiveness and quality of life with paliperidone palmitate 3-monthly in comparison with other long-acting drugs[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2022, 18:829-846.
- [12] 张鸿燕, 黄继忠, 司天梅, 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.
- [13] Clark I, Wallman P, Cornelius V, et al. Factors predicting relapse and treatment discontinuation with paliperidone 3-monthly long-acting injection: a 2-year naturalistic follow-up study [J]. *Eur Psychiatry*, 2021,64(1):e68.

收稿日期:2023-12-01 本文编辑:杨昕