

小细胞肺癌疗效与安全性的 Meta 分析[J]. 现代肿瘤医学, 2019,27(10):1736-1740

15 林巍,李美霞,卢伟,等. 埃克替尼治疗晚期非小细胞肺癌有效性与安全性的 Meta 分析[J]. 中国药房,2019,30(4):533-537

16 宋俞,方罗,戚雅君. 埃克替尼与吉非替尼治疗既往化疗失败的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者的系统性评价[J]. 中国医院用药评价与分析,2014,17(7):602-605

17 徐磊. 埃克替尼与厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌疗效与安全性的对比的 Meta 分析[D]. 南昌:南昌大学,2018

18 申莉莉,汪春雨,赖翔宇. 基于 Meta 分析埃克替尼联合 TP 化疗可显著治疗非小细胞肺癌[J]. 基因组学与应用生物学,2017,36(11):4491-4496

19 Liu Y,Zhang Y,Feng G,et al. Comparison of effectiveness and adverse effects of gefitinib, erlotinib and icotinib among patients with non-small cell lung cancer: A network meta-analysis[J]. Exp Ther Med,2017,14:4017-4032

20 康倩,余正. EGFR-TKIs 治疗晚期非小细胞肺癌效果的 Meta 分析[J]. 中国药物评价,2013,30(3):151-158

21 Liu G,Li X,Yu S,et al. Efficacy and adverse events of five targeted agents in the treatment of advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis of nine eligible randomized controlled trials involving 5,059 patients[J]. J Cell Physiol,2019,234(4):3445-3457

22 Zhao Y,Liu J,Cai X,et al. Efficacy and safety of first line treatments for patients with advanced epidermal growth factor receptor mutated, non-small cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis[J]. BMJ,2019,367:15460

23 赵婧雨,金冠一,杨莉. 达可替尼一线治疗表皮生长因子突变阳

性非小细胞肺癌的成本-效用分析[J]. 中国药物经济学,2021,16(1):20-26

24 别良玉,李敏,陈贝贝,等. 晚期非小细胞肺癌 3 种 EGFR-TKI 治疗的临床疗效及药物经济学分析[J]. 肿瘤基础与临床,2016,29(2):143-146

25 Zhang C,Zhang H,Shi J,et al. Trial-based cost-utility analysis of icotinib versus gefitinib as second-line therapy for advanced non-small cell lung cancer in China[J]. PLoS One,2016,11(3):e0151846

26 赵云,张美玲. 非小细胞肺癌靶向治疗直接医疗成本分析[J]. 中国临床药理学杂志,2018,27(3):167-171

27 康倩,余正. EGFR-TKIs 类药物治疗晚期非小细胞肺癌的药物经济学评价[J]. 药物经济学研究,2013,30(5):305-308

28 康倩,徐丹妮,余正. EGFR-TKIs 治疗晚期非小细胞肺癌的成本-效果分析[J]. 药物经济学研究,2013,30(6):377-380

29 Li W,Bai R,Qian L,et al. Cost-effectiveness of icotinib versus whole-brain irradiation with or without chemotherapy in EGFR-mutant NSCLC patients with brain metastases[J]. Asia-Pac J Clin Oncol, 2021,17(2):e40-e47

30 Lu S,Ye M,Ding L,et al. Cost-effectiveness of gefitinib, icotinib, and pemetrexed-based chemotherapy as first-line treatments for advanced non-small cell lung cancer in China[J]. Oncotarget,2017,8(6):9996-10006

31 石远凯. 盐酸埃克替尼(凯美纳)中国临床使用经验专家共识[J]. 中国新药杂志,2012,21(6):578

32 石远凯,孙燕,丁翠敏,等. 中国埃克替尼治疗非小细胞肺癌专家共识(2015 版)[J]. 中国肺癌杂志,2015,18(7):397-399

(2021-06-25 收稿 2021-10-19 修回)

草酸艾司西酞普兰片致鼻出血 1 例

张莉敏 (枣庄市食品药品检验检测中心 山东枣庄 277000)

关键词 草酸艾司西酞普兰片;鼻出血;药品不良反应

中图分类号:R971. *43 文献标识码:B 文章编号:1008-049X(2022)01-0112-02

DOI:10. 19962/j. cnki. issn1008-049X. 2022. 01. 020

1 病例资料

患者,女,21 岁,身高 165 cm, 质量 46 kg。2021 年 5 月 2 日因“近 12 个月以来精神焦虑、情绪低落、失眠、时而头痛,偶有轻微自伤行为”入院就医。脑 CT 检查结果正常。医师对患者的家庭、学习、病情起因、日常生活表现、情绪波动时的行为、既往疾病史及是否服用其他药物等情况作了全面了解后,诊断为抑郁症,给予草酸艾司西酞普兰片(山东京卫制药有限公司,规格:10 mg/片,批号:2103205) 5 mg,po, qd 治疗。患者 5 月 2 日开始用药,1 周后焦虑与抑郁状况好转。服用该药物 1 个月,身体健康

状况良好,仅有轻微头晕、疲倦、困乏现象。5 月 30 日晚,患者一侧鼻腔突然出血,初为喷射状出血,约 1 min 后变为浸润式出血,颜色鲜红、无血块,出血时间持续 5~6 min,总出血量约为 15~20 ml;出血时患者无其他不适感觉。此后于 6 月 2 日晚上约 11 时、6 月 5 日晚约 10 时、6 月 6 日晚约 10 时、6 月 8 日晚约 8 时,患者鼻腔一侧或双侧多次发生出血现象,出血方式、持续时间、出血量及出血时患者自身感觉与 5 月 30 晚类似。

6 月 9 日患者因鼻出血入院。主诉现病史:鼻腔频繁出血。既往病史:抑郁症。鼻出血前鼻部无外

通信作者:张莉敏 Tel:18866321556 E-mail:zhanglimin197301@ 163. com

伤,入院前服用草酸艾司西酞普兰片 37 d,未服用抗血小板类及其他药物。入院体检:T 36.8℃,P 75 次/min,R 22 次/min,BP 100/85 mm Hg。实验室检查:WBC $5.68 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,RBC $4.28 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$,Plt $230.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$;PT 11.3 s,APTT 27.8 s,TT 14.8 s,FIB 3.22 g $\cdot L^{-1}$;ALT 10.6 U $\cdot L^{-1}$,AST 14.7 U $\cdot L^{-1}$,GGT 10.0 U $\cdot L^{-1}$,AKP 70.0 U $\cdot L^{-1}$ 。肝胆胰脾肾彩超、耳鼻喉咽部检查,除双侧鼻腔黏膜轻微肿胀、充血外,其他检查结果均未见明显异常。考虑鼻出血可能为草酸艾司西酞普兰片的不良反应,建议患者将该药减量至 2.5 mg,po, qd,并逐渐停用。6 月 16 日患者停用草酸艾司西酞普兰片,改为米氮平片(哈尔滨三联药业股份有限公司,规格:15 mg/片,批号:2002243)15 mg,po, qd 治疗。艾司西酞普兰减量和停药期间患者未再出现鼻出血。

2 讨论

2021 年 1 月 10 日患者曾因失眠服用参味益气口服液(枣庄市精神卫生中心,规格:168 ml/瓶,批号:20201223)10 ml,po, bid 治疗近 3 个月,未发生过鼻出血。5 月 2 日开始服用草酸艾司西酞普兰片,近 1 个月时间患者频繁出现鼻出血,停用可疑药物更换其他药物后,患者未再发生鼻出血,不良反应与可疑药物在时间上存在合理关系。患者为年轻女性,无既往病史,无血小板相关疾病、贫血、白血病,血友病等可引起凝血功能障碍的血液系统疾病;无肝硬化、肝脏肿瘤、肝炎等可引起肝功衰竭而导致凝血功能下降的肝脏疾病;无月经过多、牙龈出血、鼻衄、血肿等异常出血史;患者服药期间无自伤和外伤史;可排除疾病和鼻部受伤等因素引起的鼻出血。患者遵医嘱服用草酸艾司西酞普兰片期间未同时服用其他药物;多次发生鼻出血后进行系列辅助检查,均未见明显异常。草酸艾司西酞普兰片为选择性 5-羟色胺再摄取抑制药(SSRIs),有国外文献的病例报道^[1,2]及实验室研究结果^[3,4]显示,SSRIs 可导致出血风险。因此根据我国药品不良反应因果关系评价标准^[5],判定该病例中,草酸艾司西酞普兰片致鼻出血不良反应的关联性为“很可能”,属于该药血液系统中未知的不良反应类型。

SSRIs 通过阻断中枢神经系统对 5-羟色胺的再摄取,使神经突触间隙中的 5-羟色胺浓度增高,增强 5-羟色胺能神经传递发挥抗抑郁的作用^[6]。5-羟色胺作为抗抑郁的神经递质不仅存在于突触间隙,也存在于血小板中,可使血小板黏附功能降低,对其凝血功能有重要影响^[7]。当血液中西酞普兰的浓度升高,血小板中 5-羟色胺浓度也会增加,西酞普

兰浓度达到 $100 \mu g \cdot L^{-1}$ 时,5-羟色胺可明显抑制血小板对胶原、纤维蛋白的黏附;而此时血小板功能可能未能及时代偿,就会使出血的风险增加^[8]。本例患者不良反应的主要临床表现为:鼻腔一侧或双侧出血,喷射状或浸润适出血,血液颜色鲜红、无血块,其特点和可疑药物增加出血风险的机制是相符的。

草酸艾司西酞普兰片说明书中未提及鼻出血不良反应。查阅相关文献,也未见草酸艾司西酞普兰片致鼻出血的报道。但国外文献有草酸艾司西酞普兰片导致异常出血的临床报道^[9,10]。而本例患者在用药 1 个月中频繁出现鼻出血,实属罕见。

虽然草酸艾司西酞普兰片发生的鼻出血不良反应为轻到中度,但由于服用此类药物的人群数量大,且多数患者需长期用药,因此存在以下情况时临床医务工作者应多加关注:①对于初次使用该药的患者;对用该药剂量加大,服用时间超过 2 周以上的患者;合并用抗血小板药物或其他有相互作用药物的患者,医师应主动定期随访监测;②当患者出现异常出血时,应及时调整治疗方案;③在患者因长时间用此药需进行体检时,应对血小板黏附、聚集实验进行监测。

参 考 文 献

- 1 Boricević Marsanić V, Kusmić E. Menorrhagia and ecchymoses in an adolescent girl treated with sertaline[J]. Arch Womens Ment Health, 2010,13(5):453-454
- 2 Reeves RR, Wise PM, Cox SK. SSRIs & the risk of abnormal bleeding [J]. J Psychosoc Nurs Ment Health Serv, 2007,45(4):15-21
- 3 Hallback I. *In vitro* effects of serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors on human platelet adhesion and coagulation[J]. Pharmacol Rep, 2012,64(4):979-983
- 4 Wallerstedt SM, Gleerup H, Sundstrom A. Risk of clinically relevant bleeding in warfarin-treated patients-influence of SSRI treatment[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2009,18(5):412-416
- 5 魏晶,王瑜歆. 药品不良反应报告因果关系评价方法概述[J]. 中国药物警戒, 2011,8(10):600-603
- 6 张石革. 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂应用与评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2007,7(3):172-175
- 7 Carneiro AM, Cook EH, Murphy DL, et al. Interactions between integrin $\alpha II \beta 3$ and the serotonin transporter regulate serotonin transport and platelet aggregation in mice and humans[J]. J Clin Invest, 2008, 118(4):1544-1552
- 8 孙海洋. 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂致临床异常出血两例 [D]. 杭州:浙江大学, 2015
- 9 Frank A. Citalopram-induced bleeding due to severe thrombocytopenia[J]. Psychosomatics, 2009,50(3):297-298
- 10 Chittaranjan A. Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: a review for clinicians and a reconsideration of mechanisms[J]. Clin Psychiatry, 2010,71(12):1565-1575

(2021-08-03 收稿 2021-09-15 修回)