

# 舍曲林的临床应用新进展与合理用药

裴丽\*, 罗艳, 李翔, 黄显金, 王丽伟, 刘京伟(解放军总医院第一附属医院药剂药理科, 北京 100048)

中图分类号 R971<sup>+</sup>.43 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)27-3886-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.27.50

**摘要** 目的:为促进舍曲林的临床合理应用提供参考。方法:系统回顾近年国内外有关舍曲林的临床文献报道,并进行整理、归纳和分析。结果:舍曲林除了治疗抑郁症外,在功能性消化不良、早泄、尿毒症瘙痒、紧张性头痛、心境恶劣障碍等方面的治疗也有新进展。该药的不良反应主要涉及胃肠道反应、精神及神经系统反应、心脏毒性等。通过加强个体化用药和用药监护等措施可进一步促进合理用药。结论:临床医师及药师应重视舍曲林的不良反应与合理用药问题,采取有效对策,保障患者用药安全。

**关键词** 舍曲林;临床应用;不良反应;合理用药

抑郁症是一种常见的精神疾病,具有高发病率、高经济负担、高复发率等特点。自20世纪80年代以来,抑郁症的治疗取得了较大的进展,尤其是5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂(SSRI)的出现,开启了抑郁症治疗的新纪元,显著提高了药物治疗的方便性和安全性。舍曲林为一种强效的神经元SSRI,可通过选择性抑制中枢神经系统对5-HT的再摄取,使突触间隙中5-HT浓度增高,发挥抗抑郁作用。该药具有耐受性强、疗效显著、安全性好的特点,目前已成为抗抑郁治疗的一线药和首选药。此外,该药除了说明书中收录的适应证外,在其他疾病临床应用方面也得到进一步拓展。然而,随着舍曲林临床应用的日益广泛,其用药安全问题也备受关注。本文中,笔者旨在通过对舍曲林的临床应用新进展、不良反应(ADR)及合理用药等方面进行简要的文献综述,为促进该药的临床合理应用提供参考。

## 1 临床应用新进展

### 1.1 功能性消化不良(FD)

FD是指持续或反复发作的非器质性消化不良综合征,常见上腹痛或不适等上腹部症状,病程往往超过一个月或在过

去的12个月中累计超过12周。精神心理因素在FD发病机制中占有重要地位。朱时林<sup>[1]</sup>报道,联合应用舍曲林治疗FD疗效确切,尽管ADR发生率有所增加,但大多较轻微、可耐受,不影响治疗。缪光月<sup>[2]</sup>报道,舍曲林联合护理干预能有效缓解FD患者抑郁、焦虑等不良情绪,明显改善胃肠排空功能,改善预后。而Tan VP等<sup>[3]</sup>在一项采用舍曲林治疗FD的随机对照试验中,据意向性分析(ITT)或符合方案集分析(PP)结果,首次证实其治疗FD的疗效并未优于安慰剂。故建议此方面的临床试验还需进一步深入开展,以提供更可靠的临床证据。

### 1.2 早泄(PE)

PE是常见的男性功能障碍之一,近年来临床上应用SSRI治疗PE较多见,具有一定成效<sup>[4]</sup>。Xu G等<sup>[5]</sup>报道,舍曲林常用的起始剂量治疗PE无效时,可通过增加剂量改善疗效。谢子平等<sup>[6]</sup>在舍曲林治疗PE的系统疗效评价中,发现相比他达拉非及多沙唑嗪,舍曲林可显著延长PE患者的射精潜伏时间,提高性生活满意度;而相比于伐地那非,疗效未见显著差异。

### 1.3 尿毒症瘙痒

尿毒症瘙痒发生于42%~75%的末期肾透析患者中,甚

[18] 张娜, 张小燕, 陈双. 酸枣仁皂苷提取纯化及分析方法研究进展[J]. 食品与发酵科技, 2012, 48(6): 82.  
[19] 郑一敏, 傅善权, 韩玉梅, 等. HPLC法同时测定麦冬药材中麦冬皂苷R<sub>a</sub>和慈溪麦冬皂苷A的含量[J]. 中国药房, 2010, 21(39): 3 704.  
[20] 姚令文, 王钢力, 王峰, 等. HPLC-ELSD法测定川麦冬中麦冬皂苷D'的含量[J]. 中草药, 2004, 35(12): 1 419.  
[21] 何礼, 金虹, 梁雪兰, 等. HPLC测定川麦冬块根及须根中的麦冬皂苷D[J]. 华西药学杂志, 2014, 29(5): 583.  
[22] 俞建平, 马月光, 邵建峰, 等. ELSD-HPLC法测定浙麦冬、川麦冬中麦冬皂苷D含量的方法研究[J]. 中药新药与临床药理, 2002, 13(4): 253.  
[23] 吴笑如, 徐德生, 冯怡, 等. HPLC-ELSD法测定川麦冬须根大孔树脂富集物中麦冬皂苷D、D'的含量[J]. 中成药, 2006, 28(11): 1 638.  
[24] Wang Y, Xu J, Qu H. Determination of three steroidal saponins from *Ophiopogon japonicus* (Liliaceae) via high-performance liquid chromatography with mass spectrometry[J]. *Nat Prod Res*, 2013, 27(1): 72.

[25] Xia CH, Sun JG, Hao HP, et al. Quantitative determination of ophiopogonin D by liquid chromatography/electrospray ionization mass spectrometry and its pharmacokinetics in rat[J]. *Planta Med*, 2008, 74(15): 1 832.  
[26] Xia CH, Wang G, Sun J, et al. Simultaneous determination of ginsenoside R<sub>g1</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, R<sub>b1</sub> and ophiopogonin D in rat plasma by liquid chromatography/electrospray ionization mass spectrometric method and its application to pharmacokinetic study of "SHENMAI" injection[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2008, 862(1/2): 72.  
[27] 许敏, 高英, 李卫民. 麦冬总皂苷含量测定方法的研究[J]. 临床医药实践, 2010, 19(5B): 596.  
[28] 徐江滔, 汤谷平, 吴敏, 等. 薄层扫描法测定麦冬皂苷类成分[J]. 药物分析杂志, 1997, 17(3): 164.

(收稿日期:2015-05-20 修回日期:2015-08-14)

(编辑:周 箐)

\*药师。研究方向:医院药学。电话:010-66867402。

至是充分透析的患者。有研究结果显示,在肾姑息治疗的患者中,对于抗组胺药物难治的尿毒症皮肤瘙痒,低剂量的舍曲林可作为有效疗法<sup>[7]</sup>。Shakiba M等<sup>[8]</sup>报道,19例晚期肾病血液透析伴严重慢性瘙痒症患者应用4个月的舍曲林50 mg/d治疗,同时每月对瘙痒症状进行评估。结果显示,治疗前中度瘙痒症9例(47.4%),重度10例(52.6%);治疗后,轻度11例(57.8%),中度6例(31.5%),重度2例(10.7%);其中10例重度瘙痒症患者治疗后大多有不同程度缓解,表明舍曲林可用于控制晚期肾病血液透析患者的瘙痒症状。

#### 1.4 紧张性头痛

紧张性头痛是指双侧枕部、颈部或全头部的紧缩或压迫性疼痛,是临床上最常见的头痛类型,约占头痛患者的40%。有报道认为,舍曲林能有效治疗慢性紧张性头痛,具有疗效好、耐受性强的特点,可作为阿米替林的有效替代药物<sup>[9-10]</sup>。

#### 1.5 心境恶劣障碍

在一项初级保健治疗中,Browne G等<sup>[11]</sup>对心境恶劣障碍患者给予舍曲林50~200 mg/d治疗。结果显示,相比于单独采用人际心理治疗(IPT)方案和单用舍曲林治疗,舍曲林联合IPT为更有效、经济的综合治疗方案。

## 2 ADR

### 2.1 胃肠道反应

Hsu JW等<sup>[12]</sup>将患者随机分为西酞普兰组和舍曲林组,分别给予西酞普兰20 mg和舍曲林50 mg。安全性结果显示,舍曲林组出现12例(28.6%)ADR,主要包括口干(9.5%)、恶心(9.5%)、便秘(7.1%)等。Banerjee S等<sup>[13]</sup>将326例阿尔茨海默病(AD)患者随机分为舍曲林组(150 mg/d,  $n=107$ )、米氮平组(45 mg/d,  $n=108$ )和安慰剂组( $n=111$ )进行观察。结果发现,舍曲林组的ADR主要为胃肠道反应(24%)。另有报道指出,在接受50~150 mg/d舍曲林治疗的患者中,胃肠道反应为常见的ADR<sup>[14]</sup>。此外,Panahi Y等<sup>[15]</sup>在一项舍曲林治疗伊朗老兵创伤后应激障碍(PTSD)的疗效和耐受性评价研究中,70例符合精神疾病诊断与统计手册第4版(DSM-IV)诊断标准的患者被随机分为舍曲林组(50~200 mg/d)和安慰剂组。结果显示,舍曲林耐受性良好,仅2例患者由于ADR中止试验,ADR主要包括恶心、腹泻、口干、食欲下降、便秘等。

### 2.2 精神及神经系统反应

Brunoni AR等<sup>[16]</sup>报道,抑郁症患者( $n=50$ ,符合DSM-IV标准)接受舍曲林50 mg/d治疗出现的ADR包括嗜睡(30%)、瘙痒(35%)、注意力无法集中(16%)、头痛(14%)等。Tan VP等<sup>[3]</sup>在一项采用舍曲林治疗FD的研究中,舍曲林组采取为期8周、50 mg/d的治疗方案。结果,在结束治疗的24例患者中,14例出现ADR,主要表现为失眠、焦虑等。

### 2.3 心脏毒性

在冠心病的临床病例中,有证据表明抑郁症治疗失败与抗抑郁药物的心脏ADR风险有关。为确定冠心病患者中阻塞性睡眠呼吸暂停/低通气综合征(OSAHS)发生是否与抗抑郁药物的低应答性有关,Roest AM等<sup>[17]</sup>对舍曲林联合 $\omega$ -3脂肪酸治疗冠心病伴严重抑郁症患者的临床试验数据进行了二次分析。105例受试者被随机分到舍曲林联合 $\omega$ -3组和安慰剂组。OSAHS相关周期心率模式通过动态心电图进行检测,治疗前和随访期间患者的抑郁状况评估均依据贝克抑郁量表-II和17项汉密尔顿抑郁量表。结果显示,OSAHS与舍曲林治疗低应答性有关,然而OSAHS发生是否增加舍曲林的心脏毒性风险仍需通过进一步试验确定。

此外,舍曲林治疗过程中有心动过速发生的可能,因此治疗期间需对患者进行用药监护,以便对舍曲林作为引起心动过速的诱因进行评估,以减少ADR发生,保障患者用药安全<sup>[14]</sup>。但舍曲林导致窦性停搏ADR鲜有报道。Kocabay G等<sup>[18]</sup>报道1例患者由于西酞普兰治疗过程中出现恶心、头晕、失眠等ADR,改用舍曲林治疗,结果治疗的第4天出现窦性停搏。

### 2.4 其他

舍曲林的ADR还涉及呼吸系统、生殖泌尿系统、肌肉骨骼系统、肝脏、皮肤等。此前,Chen S等<sup>[19]</sup>已证实舍曲林可通过致线粒体功能障碍和细胞凋亡机制,导致肝毒性。另外,Weintraub D等<sup>[20]</sup>在舍曲林治疗AD患者抑郁症的研究中,发现舍曲林组严重的肺相关ADR发生率较安慰剂组高。

## 3 合理用药

随着舍曲林临床应用日益广泛,其用药合理性受到越来越多的关注。因此,需加强患者安全用药和个体化用药指导,同时注重特殊人群用药监护,不断提高临床合理用药水平。

### 3.1 安全用药

Khairkar PH等<sup>[21]</sup>报道1例惊恐障碍患者服用50 mg/d舍曲林的第3周出现斑丘疹、红斑、痒疹等ADR,待皮疹症状缓解后停用舍曲林10 d,改服帕罗西汀12.5 mg/d,发现第4天出现同样的症状,显示了舍曲林、帕罗西汀之间存在可能的交叉敏感。故建议医师在交替使用SSRI时需提高警惕,避免交叉敏感的发生。在AD患者中抑郁症较为常见。Rosenberg PB等<sup>[22]</sup>在对患者实施舍曲林100 mg/d治疗方案时,不仅未见较好疗效,且增加了ADR发生率,多见胃肠道和呼吸道反应。因此,在AD患者抑郁症治疗方面应用SSRI有一定的局限性。

一位48岁的男性患者口服舍曲林50 mg/d期间,出现心室颤动和心搏聚停,通过全面检查分析发现,严重低钾血症引起的心室颤动很可能与舍曲林的使用有关<sup>[23]</sup>。虽然没有明确的致病机制,但该药确有可能影响血钾平衡。此外,在突然停用舍曲林时,患者会出现情绪烦躁、头晕、感觉障碍等。因此,尽量不要突然停药。若减量或停药后出现无法耐受的症状,可考虑恢复原先的剂量。随后,采用更慢的减量方案。

### 3.2 个性化用药

Mushtaq D等<sup>[24]</sup>在对5-HT转运体(5-HTTLPR)基因型(SS、SL、LL)与舍曲林疗效相关性的研究中,就纳入的创伤后应激障碍(PTSD)患者采用为期12周的舍曲林100 mg/d治疗方案,并通过PTSD临床评定量表等进行疗效评估。结果显示,因ADR停止治疗的SS、SL和LL基因型患者分别占18.1%、15.3%和5.9%。研究表明,相比SS、SL基因型,LL基因型PTSD疗效较好,且因ADR退出治疗的发生率低。Clayton AH等<sup>[25]</sup>在舍曲林治疗惊恐障碍的研究中,探究了性别对疗效的影响。结果发现,女性较男性疗效显著,然而这种性别导致的疗效差异可能具有偶然性,有待进一步试验证实。

### 3.3 特殊人群用药<sup>[26]</sup>

低钠血症是抗利尿激素分泌过多综合征(SIADH)的结果。在应用舍曲林治疗时,老年患者及利尿剂服用者易发生低钠血症。另外,由于舍曲林主要通过肝脏代谢,对于慢性轻度肝功能损伤患者,舍曲林的清除率会降低,因此需降低舍曲林给药剂量或频率。同时,闭角型青光眼患者应慎用舍曲林。此外,在妊娠晚期服用舍曲林后,对新生儿可能有不利影响。因此,只有当妊娠期妇女服药的益处明显大于药物对胎儿的潜在风险时,方可服用舍曲林。对患有抑郁症和其他精神疾

病的儿童、青少年实施舍曲林治疗时,为避免治疗期间出现情绪、行为异常变化以及自杀倾向等情况,用药需从最小剂量开始,并配合适宜的医疗监护,降低用药风险。

#### 4 结语

近年来,在舍曲林的临床应用,各种相关用药问题日益凸显,如临床新应用的用药风险、ADR、个体差异等,需引起广大医药人员的重视。针对ADR和用药风险需及时采取有效对策。因此,建议充分了解舍曲林临床用药特点并结合患者个体差异,来选择最佳用药方案。此外,临床用药中各项指标监测工作应同时开展,以保障患者安全、合理、经济用药。

#### 参考文献

[1] 朱时林.联合舍曲林治疗功能性消化不良疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2012,21(14):1 522.

[2] 缪光月.舍曲林对功能性消化不良患者胃肠动力的影响及护理[J].海峡药学,2012(12):241.

[3] Tan VP, Cheung TK, Wong WM, *et al.* Treatment of functional dyspepsia with sertraline: a double-blind randomized placebo-controlled pilot study[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(42):6 127.

[4] Tang KL, Wang BL, Yang L, *et al.* Sexual function improvement in association with serum leptin level elevation in patients with premature ejaculation following sertraline treatment: a preliminary observation[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2013, 13(4):248.

[5] Xu G, Jiang HW, Fang J, *et al.* An improved dosage regimen of sertraline hydrochloride in the treatment for premature ejaculation: an 8-week, single-blind, randomized controlled study followed by a 4-week, open-label extension study[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2014, 39(1):84.

[6] 谢子平,谭艳,谢胜,等.舍曲林治疗早泄疗效的系统评价[J].中国性科学,2014(2):42.

[7] Chan KY, Li CW, Wong H, *et al.* Use of sertraline for antihistamine-refractory uremic pruritus in renal palliative care patients[J]. *J Palliat Med*, 2013, 16(8):966.

[8] Shakiba M, Sanadgol H, Azmoude HR, *et al.* Effect of sertraline on uremic pruritus improvement in ESRD patients[J]. *Int J Nephrol*, 2012:363901.

[9] 张丽梅,季波,张方予,等.浅谈舍曲林的临床应用及进展[J].实用药物与临床,2011(3):253.

[10] Singh NN, Misra S. Sertraline in chronic tension-type headache[J]. *J Assoc Physicians India*, 2002, 50:873.

[11] Browne G, Steiner M, Roberts J, *et al.* Sertraline and/or interpersonal psychotherapy for patients with dysthymic disorder in primary care: 6-month comparison with longitudinal 2-year follow-up of effectiveness and costs[J]. *J Affect Disord*, 2002, 68(2/3):317.

[12] Hsu JW, Su TP, Huang CY, *et al.* Faster onset of antidepressant effects of citalopram compared with sertraline in drug-naïve first-episode major depressive disorder in a Chinese population: a 6-week double-blind, randomized comparative study[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2011, 31(5): 577.

[13] Banerjee S, Hellier J, Romeo R, *et al.* Study of the use

of antidepressants for depression in dementia: the HTA-SADD trial: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of sertraline and mirtazapine[J]. *Health Technol Assess*, 2013, 17(7):1.

[14] Patel NH, Golwala H, Stavarakis S, *et al.* Sertraline-induced ventricular tachycardia[J]. *Am J Ther*, 2013, 20(6): e720.

[15] Panahi Y, Moghaddam BR, Sahebkar A, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on the efficacy and tolerability of sertraline in Iranian veterans with post-traumatic stress disorder[J]. *Psychol Med*, 2011, 41(10):2 159.

[16] Brunoni AR, Schestatsky P, Lotufo PA, *et al.* Comparison of blinding effectiveness between sham tDCS and placebo sertraline in a 6-week major depression randomized clinical trial[J]. *Clin Neurophysiol*, 2014, 125(2):298.

[17] Roest AM, Carney RM, Stein PK, *et al.* Obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome and poor response to sertraline in patients with coronary heart disease[J]. *J Clin Psychiatry*, 2012, 73(1):31.

[18] Kocabay G, Yildiz M, Eksi DN, *et al.* Sinus arrest due to sertraline[J]. *Clin Cardiol*, 2010, 33(6): E114.

[19] Chen S, Xuan J, Couch L, *et al.* Sertraline induces endoplasmic reticulum stress in hepatic cells[J]. *Toxicology*, 2014, 322:78.

[20] Weintraub D, Rosenberg PB, Drye LT, *et al.* Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer disease: week-24 outcomes[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2010, 18(4):332.

[21] Khairkar PH, Bang GM, Singh AB, *et al.* Possible cross-sensitivity between sertraline and paroxetine in a panic disorder patient[J]. *Indian J Pharmacol*, 2010, 42(2): 110.

[22] Rosenberg PB, Drye LT, Martin BK, *et al.* Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer disease[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2010, 18(2):136.

[23] Izgi C, Erdem G, Mansuroglu D, *et al.* Severe hypokalemia probably associated with sertraline use[J]. *Ann Pharmacother*, 2014, 48(2):297.

[24] Mushtaq D, Ali A, Margoob MA, *et al.* Association between serotonin transporter gene promoter-region polymorphism and 4- and 12-week treatment response to sertraline in posttraumatic stress disorder[J]. *J Affect Disord*, 2012, 136(3):955.

[25] Clayton AH, Stewart RS, Fayyad R, *et al.* Sex differences in clinical presentation and response in panic disorder: pooled data from sertraline treatment studies[J]. *Arch Womens Ment Health*, 2006, 9(3):151.

[26] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].17版.北京:人民卫生出版社,2011:291.

(收稿日期:2014-10-03 修回日期:2015-08-11)

(编辑:周 箐)