

· 论著 ·

垂体后叶注射液典型不良反应回顾及用药指引建立

1. 广州中医药大学第二附属医院药学部临床药学科 (广东 广州 510120)

2. 广州中医药大学第二附属医院呼吸与危重症医学科一科 (广东 广州 510120)

张 杰¹ 黄敏玲² 谈馨媛² 蔡俊翔² 赖潇潇¹ 罗懿妮¹

【摘要】目的 探讨垂体后叶素不良反应的发生原因,建立合理的用药指引。方法 回顾2例典型垂体后叶素治疗导致心血管及中枢神经不良反应的病例,结合文献进行分析与总结。结果 应对其不良反应有全面了解,在咯血治疗中给药应在排除禁忌症后,在严密监护下小剂量缓慢输液泵给药。结论 建立用药指引有助于其合理、安全使用。

【关键词】垂体后叶素; 加压素; 催产素; 不良反应; 用药指引; 咯血

【中图分类号】R322.5+4; R441.7

【文献标识码】A

DOI: 10.3969/j.issn.1009-3257.2019.04.024

Retrospective Study of Typical Adverse Reactions of Pituitrin Injection and Establishment of Medication Guidelines

ZHANG Jie, HUANG Min-ling, TAN Xin-yuan, et al., Department of Clinical Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, Guangdong Province, China

[Abstract] **Objective** To explore the causes of adverse reactions of pituitrin and establish reasonable guidelines for medication.

Methods Review two cases of typical pituitrin vasopressin treatment leading to cardiovascular and central nervous system adverse reactions, combined with literature analysis and summary. **Results** A comprehensive understanding of its adverse reactions should be achieved. In the treatment of hemoptysis, the drug should be administered under low-dose slow infusion pump under strict monitor after excluding the contraindications. **Conclusion** Establish medication guidelines to help them use them rationally and safely.

[Key words] Pituitrin; Vasopressin; Oxytocin; Adverse Reactions; Medication Guidelines; Hemoptysis

垂体后叶素(Pituitrin, PTT)在我国呼吸、消化、妇产科等应用于急症止血、促进宫缩等使用时间久、疗效确切,被称为“内科止血钳”。我国的PTT产品由猪脑垂体后叶制得。本质是血管加压素[vasopressin, 也称升压素、抗利尿激素(ADH, antidiuretic hormone)]和缩宫素(oxytocin)的混合物。现回顾两例典型PTT注射液的不良反应病例,并对临床合理性使用进行分析,建立其应用于大咯血治疗时的合理用药指引。

1 病例资料

例1, 患者甲, 女, 56岁, 高血压2级, 因肺癌、腺癌伴咯血入肿瘤病区, 于当日上午11点静脉推注垂体后叶注射液6IU, 速度3IU/min, 推注时患者出现胸闷、脸潮红、头晕、呼吸急促, 急测血压146/94mmHg, 呼吸频率28次, 心率110次/min, 立即停药, 大约30min后, 患者症状自行缓解; 7小时后再

次予缓慢静脉滴注PTT 18IU, 速度调整为0.037IU/min, 测血压106/66mmHg, 患者未再有不适症状。

例2, 患者乙, 32岁, 男, 因“支扩伴咯血”入住外院, 外院住院期间再次发生咯血, 在行栓塞术介入治疗后, 外院予以静滴PTT治疗5日, 在停药2日后出现神情淡漠、肌张力高、抽搐反复发作等, 遂转入当地RICU治疗, 考虑为“垂体后叶素脑病”, 后诊断为桥脑髓鞘中央溶解症、缺血缺氧性脑病。

2 讨 论

加压素是PTT止血和抗利尿的主要承担者。我国产品多为猪源制剂, 为8-位赖氨酸加压素(LVP), 有别于人和牛内源的8-位精氨酸加压素(AVP)。

加压素是由下丘脑合成的九肽, 半衰期为10-20分钟。主要通过V1a受体、V1b(亦称V3)受体、V2受体介导其体内生理作用^[1-2]。其中V1a受体分布最广, 主要促血管平滑肌收缩, 对毛细血管和小动脉的作用更

明显,对大静脉影响甚小;可升高血压,增加心输出量,减少内脏血流;介导子宫收缩,用于产后出血止血。激动V1a受体,也可诱导冠状动脉和肺血管内皮产生强效血管扩张剂—一氧化氮(NO);V1b受体主要位于垂体前叶和海马,促垂体释放促肾上腺皮质激素、泌乳素和脑啡肽。

V2受体主要于肾集合管基底侧膜中表达,也存在于血管内皮细胞中。当AVP与肾集合管的V2结合后,最终增强集合管的水重吸收、浓缩尿液。此作用是加压素受体在生物进化中的基本功能,在生理剂量时即可激动。同时,还增加粗段升支和集合管的Na⁺转运。亦激动内皮NO系统,介导血管舒张。分布在肝脏的V2受体的激活还可促肝脏合成凝血因子并释放。

催产素的结构类似于加压素,仅两个氨基酸差异,大剂量使用时也有AVP的生物效应。除了常见的妇科作用外,药理剂量时亦可激活V2受体,发挥抗利尿作用,尤其当低渗液体输注过快,可导致水中毒并发惊厥、昏迷。

我国的PTT制剂产品质控标准的欠清晰及工艺中目标多肽及杂肽含量差异和不稳定等,是不良反应的潜在因素。汪泓等^[3]的研究表述多家厂家PTT产品整体质量一致可控,但其中一厂家不同批次产品间,目标多肽及杂肽含量存在显著的批间差异。张营等^[4]的研究阐明:目前的6IU/mlPTT产品,含有约6.10~6.40IU/ml的LVP和5.63~5.93IU/ml缩宫素,解释了此制剂具体构成。

加压素的副作用往往与个体敏感性和短时间大剂量给药相关。大剂量使用时,其收缩血管作用导致的血压升高、心律失常、心绞痛、心肌梗死、脸潮红及腹部绞痛^[5]。

体内激动V2受体的剂量要低于V1受体的阈值,所以往往在介导缩血管作用前,就已激动了抗利尿的生物效应。V2受体介导了尿浓缩过程亦易诱发稀释性低钠血症,与剂量和疗程呈正相关。所以应关注血钠及水盐平衡,及时补充钠。发生急性低钠血症时,纠正血钠宜慢,目标值为130mmol/L。其抗利尿作用导致的水中毒及低钠血症,在我国说明书中并没有提及,也是易在临床应用中被忽视的原因。

PTT导致的神经系统不良反应应重视,有癫痫样抽搐、大脑缺血性损伤、中枢神经脱髓鞘综合征,后者可能与低钠血症纠正过程中血钠上升速度过快相关^[6]。

催产素较为安全,大剂量时亦有抗利尿作用,副作用主要是心率增快、心律失常、严重高血压和水潴留。

前述病例,患者甲在推注PTT用于咯血治疗时,出现心率加快、胸闷、呼吸急促等心肺不适表现,究其原因在于LVP的缩血管效应与剂量正相关,给药过快不仅使支气管动脉急速收缩,冠状动脉亦剧烈收缩,继而心肌供血骤减所致,是典型的V1a激动相关的不良反应病例。患者患肺癌,肺癌特别是小细胞癌易导致内源性ADH不适当地持续释放,所以这类患者生理性的AVP基线水平可能较高,外源性给药时应更谨慎。患者亦高血压2级,属应谨慎使用人群,应如第二次给药策略,予以小剂量缓慢静脉滴注给药并予以心电监护较为安全。是典型的V1a与V2激动相关的不良反应病例。

患者乙,是一医疗纠纷病例,在当地大型三甲医院PTT治疗时,以超过了0.1IU/kg/h的给药速度治疗五天,在停药2日后出现了以抽搐、神志改变、肌肉痉挛为表现的渗透性脱髓鞘综合征及缺血缺氧性脑病,其原因可能是:(1)过快给药后,LVP急剧收缩脑部小动脉和毛细血管可能导致的供血区域的缺血缺氧及神经细胞变性;(2)持续使用,V2受体的抗利尿作用可能诱发了低钠血症导致了脑水肿,和/或在过快纠正血钠导致了代谢性脑病。

针对PTT在目前临床上最常见的应用是大咯血治疗,鉴于不良反应的发生与个体敏感性的异质性和剂量相关性,为了更安全、合理的使用PTT,我们制定了以下的用药指引。

3 PTT用于大咯血治疗合理用药指引

3.1 甄别病因,针对性治疗 首先应甄别根本病因,清除呼吸道阻塞,予以针对性的治疗防止再次出血。应保持气道通畅,可以采用患侧卧位,必要时采取插管及机械通气支持;针对出血部位可以采取介入、外科止血治疗;同时应纠正凝血功能障碍。最后才考虑是否使用PTT治疗。

3.2 明确使用禁忌 总结相应权威证据,综述PTT使用的“禁忌”和“慎用”参考如表1,对于咯血患者建议采用《用药须知》中的推荐,作为参考标准。

在使用前应详细询问患者既往病史,评估风险和获益,对于60岁以上的老年人即使以往无高血压、动脉硬化以及冠心病史也应持谨慎态度,须严密监护下使用,从小剂量起始。

3.3 给药方式及给药剂量 如果非要应用,一定要在密切监测下、小剂量缓慢输注给药,疗程不宜过长。

表1 垂体后叶注射液使用的“禁用”和“慎用”标准参考

参考来源	禁用	慎用
PTT中国产品说明书	患有肾脏炎、心肌炎、血管硬化、骨盆过窄、双胎、羊水过多、子宫膨胀过度等病人不宜应用	高血压和冠状动脉病患者慎用
FDA说明书-AVP	对本品已知过敏或对8-L-精氨酸过敏的患者禁用。	
中华人民共和国药典临床用药须知：2015年版。化学药和生物制品卷-加压素	过敏者及妊娠期禁用	哮喘、癫痫、偏头痛、心功能不全、冠心病、高血压及慢性肾功能不全患者

我国目前相关共识推荐的给药速度^[7]（静脉滴注（0.1IU/kg/h））在临床实践中反馈发生不良反应的风险高，可能确实剂量偏大；西方国家AVP一般用于纠正血流动力学，推荐给药速度一般是0.01-0.04IU/min^[8]；而拯救脓毒症运动中，建议给药剂量不超过0.03IU/min，并且认为超过0.04IU/min时，心血管并发症的风险会大大增加，并可能诱发在肠系膜和肾脏循环的缺血，并建议在任何情况下均不超过0.1IU/min。

结合我们的临床实践经验，建议对于咯血患者应采取输液泵给药：（1）可将12-24IU PTT稀释于NS 250ml中，使用普通输液泵静脉给药，滴定给药速度，控制在5-20ml/h之间，持续输注；（2）也可以使用精密输液泵给药，使用15IU PTT用NS 27.5ml稀释得总体积约30ml，浓度为0.5IU的稀释液，使用精密静脉输液泵持续输注，建议泵入速度不超过4ml/h。

应根据咯血情况及尿量来滴定式调整给药速度及疗程，输注速度建议不超过2.4IU/h，以每15分钟调整0.005IU/min来滴定给药速度。在此基础上，在排除相应禁忌症的情况下可联合使用肾上腺色腓、酚磺乙胺、氨甲环酸、酚妥拉明等。在出血控制后，再继续应用8-12小时，然后逐步减量撤药，建议在1天内完成；由于外源性LVP持续使用和撤药，可能会抑制内源性AVP释放而导致尿崩，应关注。

3.4 用药监护 建议护士在巡查正在行PTT输注的患者时，应复核其药物剂量和滴速，定期观察患者有无头痛、面色苍白、出汗、心悸、胸闷、腹痛、鼻刺激及有无中毒的表现，复核出入液量、血压和脉搏情况，并予以相应上报和处理。由于其外渗可能导致周围血管收缩引起血栓形成、坏疽等，在输注中应密切监测以防渗出。

治疗中应定期复查患者血钠、尿量，建议每日复查一次血钠，稳定后可每3日一次复查。

3.5 不良反应的应对 （1）心肺血管系统不良反应：患者表现出相应的心肺血管相关不良反应时，应及时停用或减慢输液速度，并使用硝酸甘油（出现高

血压、腹痛、心绞痛时），或使用酚妥拉明（当肺血管压力过高时）对抗其作用，并保证收缩压>90mmHg。（2）低钠血症和水中毒：多无水肿表现，一旦发生应立即停用，及时纠正水盐进出。外源性的LVP亦会抑制内源的ADH合成与释放，停用时要谨慎控制出入量；症状明显时，可限制水摄入量小于1000ml/h，可补充3%NaCl（注意非NS），并每4h检测一次血钠，可以考虑联用呋塞米利尿；过快纠正低钠血症可引起代谢性脑病等，血钠上升速度不应超过0.5mmol/h，纠正所需时间应大于（130-血钠）/0.5。V2拮抗剂托伐普坦可用于这类低钠血症的治疗。

3.6 应关注的药物相互作用 联用吡哌美辛时会延长其作用；合用卡马西平、奥卡西平、氯磺丙脲、氯贝丁酯、依那普利、长春新碱、大剂量静脉用环磷酰胺和SSRI及三环类抗抑郁药物可能增加其抗利尿作用增加水中毒的风险；锂制剂、去甲肾上腺素及酒精合用时，可减弱其抗利尿作用。

参考文献

- [1] 布伦顿,凯伯纳,克诺尔曼,等.古德曼·吉尔曼治疗学的药理学基础[M].北京:人民卫生出版社,2016.
- [2] Russell J A.Bench-to-bedside review: vasopressin in the management of septic shock[J].Critical Care,2011,15(4): 226.
- [3] 汪泓,郑璐侠,史芳亮,等.垂体后叶注射液中主成分和杂蛋白谱的生物质谱研究[J].药物分析杂志,2014,03:505-510.
- [4] 张营,杜益,潘余睿智,等.垂体后叶注射液含量HPLC法和生物效价测定法等效性研究[J].药物分析杂志,2018,10:1830-1836.
- [5] 国家药典委员会编.中华人民共和国药典临床用药须知:2015年版.化学药和生物制品卷[M].北京:中国医药科技出版社,2017.
- [6] 王仪昆,赵旭,苗立成.1例垂体后叶素致低钠性脑病患者的药理学监护[J].中国药师,2016,19(10):1932-1934.
- [7] 成人支气管扩张症诊治专家共识编写组.成人支气管扩张症诊治专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2012,35(7):485-492.
- [8] Zimmerman J, Lee J P, Cahalan M. "Vasopressors and inotropes." Pharmacology and Physiology for Anesthesia[M]. Elsevier, 2019, 520-534.

【收稿日期】2019-05-19