

664例垂体后叶素致低钠血症文献分析

李黎明*(河南省人民医院ICU, 郑州 450002)

中图分类号 R969.3;R973*.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)02-0231-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.02.30

摘要 目的:提示临床重视垂体后叶素致低钠血症,为其合理应用及完善说明书提供参考。方法:以“垂体后叶素”“低钠血症”等为检索词,检索中国期刊全文数据库(CNKI)截至2014年6月文献,按纳入与排除标准共纳入34篇文献、664例病例,进行资料提取,按患者性别、年龄、用药剂量、临床表现等进行统计;另对国内3个厂家的药品说明书进行对比分析。结果:垂体后叶素致低钠血症较常见,且严重低钠血症可危及生命;说明书中未见有低钠血症的风险提示。结论:临床应重视垂体后叶素致低血钠的风险,药品说明书应得以完善,确保临床用药安全。

关键词 垂体后叶素;低钠血症;药品说明书;分析

Literature Analysis of 664 Cases of Hypophysin-induced Hyponatremia

LI Li-ming(ICU, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450002, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prompt the clinicals attach importance to the hyponatremia induced by hypophysin, and to provide reference for its rational application and the improvement of drug package inserts. METHODS: Using “hypophysin” and “hyponatremia” as key words, retrieving CNKI up to Jun. 2014, 34 literatures were included according to inclusion and exclusion criteria. 664 medical cases were extracted and analyzed statistically in respects of patient's gender, age, drug dosage, clinical manifestations, etc. The package inserts of drugs from 3 manufacturers were analyzed comparatively. RESULTS: Hyponatremia induced by hypophysin is very common. The life may be threatened by severe hyponatremia, and there is no warning of hyponatremia in the drug package insert. CONCLUSIONS: Great importance should be attached to the risk of hyponatremia induced by hypophysin and the improvement of drug package inserts so as to ensure the safety of drug use in the clinic.

KEYWORDS Hypophysin; Hyponatremia; Drug package inserts; Analysis

垂体后叶素由动物垂体后叶中提取,含催产素及加压素两种成分,主要利用加压素作用于血管平滑肌,使肺小动脉或支气管动脉收缩,有助于破裂血管区凝血、止血,因其止血起效快,疗效显著,有“内科止血钳”之称。临床上主要用于肺、

支气管出血(如咯血)、消化道出血(呕血、便血)等。垂体后叶素为《国家基本药物目录》收录品种,临床应用量大,其不良反应如面色苍白、出汗、心悸、胸闷、腹痛以及过敏反应常被关注,但低钠血症却易被忽视。严重的低钠血症可致患者昏迷、

作用机制上重复,而且辅酶注射液含还原型谷胱甘肽的量少,所以不建议二者联合应用于肝酶升高患者的保肝治疗。

神经内科重症患者病情危重,用药种类繁多,对肝脏的负担重,导致肝脏的ADR的发生率较高。有吸烟、饮酒史及老年患者是高发人群,一般在用药后1~2周内肝酶升高明显,合并感染应用抗感染药物的患者,肝酶升高得快,持续时间长,使用时应注意监测患者肝酶变化,发生肝酶升高时应及时停药,或根据患者临床实际情况进行保肝治疗,治疗药物可以选择联合作用机制不同的药物。总之,对于危重症患者来说,临床药师应该多关注老年患者用药情况,尤其是对有吸烟、饮酒等不良嗜好的男性脑血管病合并感染的患者,应密切监测肝酶变化,一旦发生肝脏损害时,更应协助临床医师权衡利弊,积极治疗,当好临床医师安全合理用药的助手。

参考文献

- [1] 贾建平.神经病学[M].6版.北京:人民卫生出版社,2010:1-3.
- [2] 姜远英.临床药物治疗学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2011:87-94.

- [3] 梁雁,鲁云兰,车文玺.111例药物性肝损害病例分析[J].药物不良反应杂志,2004,6(6):374.
- [4] 朱蕙,但菊开.药源性肝损害及其防治[J].医药导报,2009,28(9):1231.
- [5] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组.急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南:2010[J].中华神经科杂志,2010,43(2):1.
- [6] 王浴生,周黎明,洪净.氟喹诺酮类药物不良反应的机制与化学结构的关系[J].药物不良反应杂志,2005,7(6):401.
- [7] 中华医学会感染病学分会.肝脏炎症及其防治专家共识专家委员会.肝脏炎症及其防治专家共识[J].中国实用内科杂志,2014,34(2):152.
- [8] 于乐成,陈成伟.ACG特异质性药物性肝损伤临床诊治指南解读[J].肝脏,2014,19(8):570.
- [9] 于清英,邵荟竹.还原型谷胱甘肽治疗药物性肝损伤的疗效观察[J].中外健康文摘,2013,10(8):136.
- [10] 刘超.异甘草酸镁治疗药物性肝损害36例[J].中国药业,2013,22(7):80.

*副主任护师。研究方向:重症监护、护理管理。电话:0371-63337776。E-mail:syliliming@163.com

(收稿日期:2014-08-29 修回日期:2014-11-28)
(编辑:李劲)

抽搐甚至死亡。为提高对垂体后叶素致低钠血症的认识,笔者全面收集了该药致低钠血症的文献,对相关数据进行分析,并对国内3个厂家的药品说明书进行统计、分析,以期引起临床对垂体后叶素致低钠血症的重视,为安全用药和进一步完善说明书提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

检索中国期刊全文数据库(CNKI),检索时间范围为从数据库建库至2014年6月。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 用药原因为出血、干预措施为使用垂体后叶素的文献,研究类型包括个案报告、病例系列、病例系列研究、队列研究、类实验研究、随机对照试验(RCT)。

1.2.2 排除标准 有垂体后叶素禁忌证者,如高血压、冠心病、动脉硬化患者;治疗前合并有低钠血症;明确无低钠血症发生的;重复发表的文献;二次文献研究;实验研究、综述、摘要类文献。

1.3 统计学方法

对纳入文献的相关信息提取,并采用回顾性研究方法,按照患者性别、年龄、用药剂量、临床表现等进行统计、分析。

2 结果

2.1 检索结果

以“垂体后叶素”、“低钠血症”等为检索词,初检出文献244篇,均为中文文献。排查重复文献后余186篇;阅读标题和摘要排查后余67篇;经下载、阅读全文共纳入文献34篇,共提取病例664例。

2.2 病例分析结果

根据纳入排除标准,最后共获得有效病例664例,分别按“1.3”项方法进行统计、分析。

2.2.1 患者性别与年龄分布 664例病例中,男性317例,女性203例,144例性别不详,构成比分别为47.74%、30.57%、21.69%,男、女比例1.6:1。年龄均在18岁以上。发生ADR患者年龄分布见表1。

表1 发生低钠血症患者年龄分布

Tab 1 Distribution of patients' age in ADR/ADE cases

年龄,岁	例数	构成比,%
0~18	0	0
19~50	283	42.62
>50	120	18.07
不详	261	39.31
合计,例	664	100

2.2.2 用药剂量与血钠浓度 血钠<135 mmol/L为低钠血症。根据血钠水平,将低钠血症分为轻、中、重度。有文献报道,血钠<125 mmol/L时会产生临床症状,115 mmol/L以下时可产生严重的神经症状^[1]。664例病例中,115 mmol/L以下172例,单日剂量最高达150 U,累积用量高达960 U,血钠浓度最低至100 mmol/L;115~125 mmol/L 214例;125~130 mmol/L 215例;不详63例。用药剂量与血钠浓度见表2。

2.2.3 溶剂 664例病例中,用生理盐水作溶剂的有141例(21.23%),葡萄糖氯化钠注射液作溶剂的有114例(17.17%),葡萄糖注射液作溶剂的有31例(4.67%)。说明书中明确指出将该药用氯化钠注射液稀释,但在统计明确溶剂使用情况的286例报告中,仅有141例(49.30%)按照说明书使用。溶剂使用情况见表3。

表2 用药剂量与血钠浓度

Tab 2 Relationship between dose and concentration of serum sodium

血钠浓度, mmol/L	例数	单日剂量,U	累积用量,U	血钠浓度, mmol/L	例数	单日剂量,U	累积用量,U
<115	172	24~96	120~960	115~125	214	28	50~390
		78~150	150~800		18		54~180
		150	765		12~58	33.6	162.4
		150	765		9~17	27	170
		12~52	48~624		9~17	124	
		70	560		24	120	
		80	480		24	120	
		35~60	175~300		18	36~108	
		48~144	147~435		9~17	24~108	
		16~20	188		24	96	
125~130	215	72~96	144~192	18	72		
		14~36	78~158	18	54		
		24	96	21.168	42.336		
		12	24	21.168	42.336		
		24~96	120~960	24~36	不详		
		78~150	150~800	不详	63	120~160	600~800
		12~52	48~624				
		48~144	147~435				
		9~17	27~170				
		12~58	33.6~162.4				
不详	63	18	36~108		100	400~500	
		24	96				
		18	54		12~40	36~120	
		24	48				
		18	36		24	48	
		12	24				

表3 溶剂使用情况

Tab 3 The application of solvents

溶剂	例数	构成比,%
0.9%氯化钠注射液	141	21.23
葡萄糖氯化钠注射液	114	17.17
葡萄糖注射液	31	4.67
不详	378	56.93
合计	664	100

2.2.4 累及器官/系统 664例低钠血症患者中,212例无临床症状,452例有低钠血症临床表现。452例垂体后叶素致低钠血症主要涉及中枢神经系统损害和胃肠系统损害,表现为头痛、淡漠、头昏、昏迷、恶心、呕吐等,具体见表4。

2.2.5 药品说明书 通过对国内3家企业(成都市海通药业、安徽宏业药业、南京新百药业)垂体后叶素说明书进行分析,对有关安全项目进行比对。结果表明,3家企业在药品名称、成分、适应证、用法用量、禁忌、注意事项、药物相互作用、药理毒理、有效期等项描述一致,特殊人群用药、不良反应和药物过量项信息均无。3家企业中1家药动学项缺失,另2家药动学项下信息也不全,且均未见有低钠血症的风险提示,具体见表5。

3 讨论

3.1 垂体后叶素致低钠血症机制

临床上应用的垂体后叶素注射液是垂体后叶素的稀醋酸灭菌溶液,有效成分为抗利尿激素,即加压素(AVP)。人体内源性AVP与血管平滑肌内的V₁受体结合,影响血管平滑肌张力,使血管收缩及促进血小板聚集,从而起到止血作用。但是,由于V₂受体与AVP亲和力大于V₁受体,因此小剂量垂体后

表4 低钠血症累及器官/系统及临床表现分布

Tab 4 Organs/systems involved in ADR and clinical manifestations

累及器官/系统	例次	构成比,%	临床表现(例次)
中枢神经系统	682	46.91	淡漠(101)、头痛(108)、头昏(82)、昏迷(70)、迟钝(59)、抽搐(58)、意识障碍(55)、嗜睡(53)、谵妄(48)、头晕(23)、烦躁(14)、意识丧失(7)、焦虑(3)、低钠性脑病(1)
胃肠系统	497	34.18	恶心(225)、呕吐(179)、食欲缺乏(81)、腹痛(11)、腹胀(1)
全身性损害	136	9.35	乏力(119)、疲乏(9)、紫绀(6)、高热(1)、苍白(1)
骨骼系统	56	3.85	肌无力(37)、肌痉挛(17)、癫痫发作(1)、运动失调(1)
电解质紊乱	11	0.76	低氯(10)、低钾(1)
其他	72	4.95	尿少(9)、尿失禁(6)、视物模糊(2)、心动过缓(1)、呼吸急促(1)、低血压(1)、失明(1)、心悸(1)、牙关紧闭(1)、不详(49)
合计	1 454	100	

表5 3家企业药品说明书比对分析

Tab 5 Comparative analysis of drug package inserts of drugs from 3 enterprises

企业名称	不良反应	禁忌	注意事项	药物过量	药动学
成都市海通药业	尚不明确	本品对患有肾脏炎、心肌炎、血管硬化、骨盆过窄、双胎、羊水过多、子宫膨胀过度等患者不易应用。在子宫颈尚未完全扩大时亦不宜采用本品。高血压成冠状动脉病患者慎用	用药后如出现面色苍白、出汗、心悸、胸闷、腹痛、过敏性休克等,应立即停药	尚不明确	缺项
安徽宏业药业	同上	同上	同上	同上	本品因能被消化液破坏,不宜口服;注射或静滴给药,药理作用快而维持时间短(30 min)
南京新百药业	同上	同上	同上	未进行该项实验项目且无可靠参考文献说明	未进行该项实验项目且无可靠参考文献说明

叶素即可引发抗利尿激素所致的稀释性低钠血症,大剂量才能发挥止血作用^[2]。因此,外源性较大剂量的垂体后叶素在起到止血作用的同时,其抗利尿作用更为强大,致循环血量增大,使心钠素分泌增多,抑制肾小管对钠的重吸收,结果导致稀释性低钠血症^[1]。

部分静脉滴注垂体后叶素的患者由于出现食欲减退、恶心、呕吐等消化道症状,造成进食减少或排便增多,钠摄入不足或丢失过多,这是低钠血症产生的另一个原因^[3]。

3.2 低钠血症与患者个体因素的关系

从表1、表2可以看出,664例垂体后叶素所致低钠血症病例中,除去描述不详的病例外,男女比例1.6:1,成年人构成比较高。这可能与出血性疾病主要发生在成年人中有关,因此在成年男性中发生率较高。有文献报道,在大剂量、长时间应

用垂体后叶素时,老年及体弱患者往往不能耐受,且老年人及更年期妇女等因自身及外在原因,可能增加垂体后叶素分泌过多几率^[4],导致低钠血症的发生。

3.3 用药剂量与血钠浓度

垂体后叶素说明书中明确指出,治疗呼吸道或消化道出血时一次6~12 U。664例病例中单日剂量均≥12 U,且最高剂量达150 U,累积用量高达960 U,血钠浓度最低至100 mmol/L。有资料显示,血钠降低至125 mmol/L时会产生临床症状,115 mmol/L时出现精神系统症状^[1]。垂体后叶素用量越大,时间越长,越易发生稀释性低钠血症,程度也越严重。国内文献明确表达低钠血症的发生率及严重程度与垂体后叶素应用剂量呈正相关^[5]。因此临床在控制出血的前提下,应严格按照说明书规定剂量应用,并尽可能减少垂体后叶素的用药时间。

3.4 临床表现

从表4可看出,垂体后叶素主要累及中枢神经系统损害和胃肠系统损害,主要表现为头痛、淡漠、头昏、昏迷、恶心、呕吐等。其中恶心、呕吐等消化系统症状发生率最高,但这些症状缺乏特异性,容易被误诊或忽视而导致血钠进一步降低。神经系统症状为低钠血症的首发症状,易与肺性脑病、结核性脑膜炎相混淆。因此,严重的中枢神经系统损害如昏迷等虽然发生率不高,但可危及生命,短期病死率高^[6],应加以警惕。

3.5 药品说明书

药品说明书是临床用药的第一手资料,对指导临床用药具有法律意义。说明书比对结果显示,3家企业药品说明书内容描述基本一致,但在药理作用项和相关安全性信息项均未见有低钠血的风险提示。刘保东^[7]将垂体后叶素与醋酸去氨加压素注射液说明书比较发现,醋酸去氨加压素注射液在不良反应、注意事项以及药物过量项均明确提示有致低钠血症的风险,并标注有低钠血症的治疗措施;垂体后叶素说明书却未见有低钠血症的风险提示,说明书内容描述存在严重缺陷。

4 结语

垂体后叶素为国家基本药物品种,为治疗止血的首选药物,临床使用量大,不良反应特别是低钠血症报道逐年增多。低钠血症是一种严重的电解质紊乱,国内文献报道垂体后叶素引起低钠血症的发生率在34%~84%不等^[5],且垂体后叶素致低钠等水电解质紊乱于药品说明书及药物手册中很难查及,容易误诊和忽视。

因此,在临床使用时,若出现严重的低钠血症,应避免在短时间内大量补钠,以防发生渗性脱髓鞘病变。但只要对低钠血症有足够的认识,并积极、科学地防治,一旦出现低钠倾向,应及时补钠,减少垂体后叶素用量或停用,适当限水;并建议药品监管部门及时对药品说明书进行完善修订,以指导临床合理用药,减少不良反应的发生。

参考文献

- [1] 葛艳.脑垂体后叶素治疗咯血过程引起低钠血症63例临床分析[J].中国医药导报,2006,3(32):77.
- [2] 陈宇星,冯淑玲,孙红.垂体后叶素的不良反应与安全应用[J].福建医药杂志,2008,30(2):121.
- [3] 李志波,林淑媚,冯起校.垂体后叶素治疗咯血患者引起低钠血症的临床分析[J].中国当代医药,2009,16(15):96.
- [4] 钟敏琴,汪金生,左昕.垂体后叶素导致低钠血症的临床分析[J].海军医学杂志,2012,33(6):395.
- [5] 张运剑,刘春萍,张伟华,等.垂体后叶素致抗利尿激素分

鼻用制剂致不良反应181例文献分析

闫晶超*, 黄滔敏, 陈念祖[#](复旦大学附属耳鼻喉科医院药剂科, 上海 200031)

中图分类号 R76;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)02-0234-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.02.31

摘要 目的:探讨滴鼻液、鼻喷雾剂致不良反应(ADR)发生的特点及一般规律,为临床合理用药提供参考。方法:检索2000—2013年国内医药期刊发表的文献,获得滴鼻液或鼻喷雾剂致ADR文献47篇,181例患者,并就ADR的相关情况进行统计、分析。结果:以鼻用减充血剂滴鼻液引发的ADR最为常见,且多为严重的ADR;患者多为10岁以下儿童;绝大部分ADR发生在给药后的24 h内;临床表现多与心血管功能障碍及中枢抑制有关。结论:临床医师和药师应关注鼻用减充血剂在儿童患者中的应用,加强用药指导,以减少鼻用制剂导致的ADR。

关键词 滴鼻液;鼻喷雾剂;药品不良反应;文献;分析

181 Cases of Adverse Drug Reactions Induced by Nasal Preparations: Literature Analysis

YAN Jing-chao, HUANG Tao-min, CHEN Nian-zu (Dept. of Pharmacy, The Affiliated Eye&ENT Hospital of Fudan University, Shanghai 200031, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the characteristics and general pattern of adverse drug reactions (ADRs) induced by nasal drops or nasal sprays, and to provide reference for rational drug use. METHODS: Retrieving domestic medical journals during 2000—2013, 47 literatures about nasal drops or nasal sprays induced ADR were collected, involving 181 patients. ADR cases were analyzed statistically. RESULTS: The most common ADRs were caused by Decongestant nasal drops, and most of them were serious ADR. Children under the age of 10 occupied the highest proportion; most of the ADRs occurred within 24 h after dosing. Clinical manifestations were mainly associated with cardiovascular dysfunction and central inhibition. CONCLUSIONS: Clinicians and pharmacists should focus on the application of Decongestant nasal drops in children patients and enhance the medication guide to reduce the ADR induced by nasal preparations.

KEYWORDS Nasal drops; Nasal spray; Adverse drug reactions; Literature; Analysis

各种滴鼻液、鼻喷雾剂等在治疗耳鼻喉科疾病中的应用极为广泛^[1-3]。然而,由于其通常是用作局部治疗的制剂,由其所引发的不良反应(ADR)常常被人们所忽视,因此笔者检索了十余年来国内报道的各种滴鼻液、鼻喷雾剂所致ADR文献,并进行统计分析,探讨和总结鼻用制剂致ADR的特点及一般规律,以为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

检索中国期刊全文数据库、中文科技期刊全文数据库、万方数据库和中国生物医学文献数据库,对2000年1月—2013年6月国内公开发行的医药期刊报道的有关滴鼻液和鼻喷雾剂所致ADR的文献进行统计。剔除综述、重复报道和病例报道过于简单的文献后,共查阅到47篇文献,合计181例患者。

1.2 方法

采用文献计量学方法进行研究,并按世界卫生组织(WHO)药品不良反应监测中心的标准进行分类、统计,就其患者年龄与性别、发生ADR的时间、药物剂型、ADR所涉及药品及具体临床表现等方面进行汇总分析,以探讨ADR发生的有关特征^[4]。

2 结果

2.1 患者性别与年龄分布

181例患者中,男性94例(51.93%),女性83例(45.86%),不详4例(2.21%);年龄14 d~76岁,以10岁以下的儿童占绝大多数。发生ADR患者的年龄分布见表1。

表1 发生ADR患者的年龄分布

Tab 1 Distribution of patient's age in ADR cases

项目	年龄,岁								合计
	<10	10~19	20~29	30~39	40~49	50~59	≥60	不详	
例数	134	4	10	6	15	8	2	2	181
构成比,%	74.03	2.21	5.52	3.31	8.29	4.42	1.10	1.10	100

2.2 发生ADR的时间分布

181例患者中,发生ADR的时间分布见表2。

表2 发生ADR的时间分布

Tab 2 Distribution of occurrence time of ADR

项目	<0.5 h	0.5~1 h	>1~24 h	>1~7 d	>7 d	不详
例数	62	26	28	2	33	30
构成比,%	34.25	14.36	15.47	1.10	18.23	16.57

泌不当综合征89例的回顾性分析[J].药物不良反应杂志,2009,11(1):5.

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:021-64377134-387。E-mail: yjc0813@126.com

[#] 通信作者:副主任药师。研究方向:医院药学。电话:021-64373955。E-mail: nianzuch@163.com

[6] 许慧阳,侯为顺.血钠水平在肝硬化中的临床意义[J].实用全科医学,2006,4(3):278.

[7] 刘保东.药品说明书缺陷致垂体后叶素严重不良反应1例[J].中国医院药学杂志,2012,32(5):398

(收稿日期:2014-07-14 修回日期:2014-08-15)

(编辑:李 劲)