

感染性休克使用特利加压素还是去甲肾上腺素？

刘 澳¹, 王君艳^{2*}

¹内蒙古医科大学包头临床医学院, 内蒙古 包头

²包头市中心医院重症医学科, 内蒙古 包头

收稿日期: 2025年1月8日; 录用日期: 2025年2月1日; 发布日期: 2025年2月10日

摘 要

背景: 全球脓毒症休克的发病率和死亡率居高不下, 尽管去甲肾上腺素可以增加危重病人的血压, 但对额外治疗的需求未得到满足。方法: 特利加压素与去甲肾上腺素治疗感染性休克的多中心随机对照试验来解决这个问题。结果: 将617例患者随机分配到特利加压素($n = 312$)或去甲肾上腺素输注($n = 305$)联合标准治疗组, 其中包括开放标签血管加压药。对主要终点, 即亚组28天死亡率(特利加压素 $n = 260$; 去甲肾上腺素 $n = 266$)进行了先验改良的意向治疗初步分析。28天死亡率无差异(特利加压素 = 40%, 去甲肾上腺素 = 38%, p NS)。选定的次要终点, 如存活天数和无血管加压药天数以及脓毒症器官衰竭评估(SOFA)评分的变化, 组间没有差异。然而, 特利加压素组的不良事件比去甲肾上腺素组更严重(30% vs. 12%, $P < 0.01$)。结论: 特利加压素和去甲肾上腺素之间的死亡率没有差异, 但特利加压素有更严重的不良事件。因此, 去甲肾上腺素仍然是首选的血管加压药, 但对于对去甲肾上腺素无反应的难治性脓毒性休克患者, 可以加用加压素或特利加压素。

关键词

特利加压素, 去甲肾上腺素, 感染性休克, 联合治疗

Teripressin Is Used in Septic Shock Still Norepinephrine?

Ao Liu¹, Junyan Wang^{2*}

¹Baotou Clinical College of Medicine, Inner Mongolia Medical University, Baotou Inner Mongolia

²Department of Critical Care Medicine, Baotou Central Hospital, Baotou Inner Mongolia

Received: Jan. 8th, 2025; accepted: Feb. 1st, 2025; published: Feb. 10th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 刘澳, 王君艳. 感染性休克使用特利加压素还是去甲肾上腺素? [J]. 临床医学进展, 2025, 15(2): 50-54.
DOI: 10.12677/acm.2025.152314

Abstract

Background: The incidence and mortality of septic shock remain high globally, and although norepinephrine can increase blood pressure in critically ill patients, there is an unmet need for additional treatment. **Methods:** A multicenter randomized controlled trial of teripressin versus norepinephrine for septic shock was conducted to address this issue. **Results:** 617 patients were randomly assigned to teripressin ($n = 312$) or norepinephrine infusion ($n = 305$) in combination with standard care, which included open-label vasopressors. For the primary endpoint, the subgroup 28-day mortality (teripressin $n = 260$; Norepinephrine $n = 266$) performed a preliminary analysis of intention-to-treat with a priori modification. There was no difference in mortality at 28 days (teripressin = 40%, norepinephrine = 38%, pNS). Selected secondary endpoints, such as days of survival and vasopressor free days and changes in the Sepsis Organ Failure Assessment (SOFA) score, did not differ between groups. However, adverse events were more severe in the teripressin group than in the norepinephrine group (30% vs. 12%, $P < 0.01$). **Conclusions:** There was no difference in mortality between teripressin and norepinephrine, but teripressin had more serious adverse events. Therefore, norepinephrine remains the vasopressor of choice, but for patients with refractory septic shock who do not respond to norepinephrine, vasopressin or teripressin may be added.

Keywords

Teripressin, Norepinephrine, Septic Shock, Combination Therapy

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

尽管越来越关注预防和早期抗生素和智能液体复苏的积极治疗, 但全球脓毒性休克的发病率和死亡率仍然很高[1]。脓毒症患者经常出现持续性分布性休克, 通常需要输注血管加压药以恢复足够的平均动脉压(MAP), 以便为关键器官和组织提供足够的灌注。尽管有多种儿茶酚胺可用于增加这些危重患者的血压, 但由于感染性休克的发病率和死亡率持续居高不下, 对额外治疗的需求仍未得到满足。

去甲肾上腺素是对充分液体复苏无反应的患者的一线血管加压药[1]。最近有多项替代非儿茶酚胺血管加压药的随机对照试验(RCT), 包括加压素[2][3]、加压素[4]和血管紧张素 II [5]。加压素现在被认为是生存脓毒症指南推荐的在难治性脓毒性休克中加入去甲肾上腺素的第二种血管加压药。该建议基于多项研究, 尤其是关键的加压素和感染性休克试验(VASST), 与去甲肾上腺素单药治疗感染性休克相比, 该试验在正在进行的去甲肾上腺素中加入低剂量加压素(0.01~0.04 单位/小时)。尽管 28 天死亡率相似, 但加压素组在休克较轻患者中的死亡率较低。然而, 最近的研究报告说, 加压素在临床实践中的疗效可能令人失望[6]。Sacha 及其同事[6]报告了对加压素的反应率为 45% (定义为在开始血管加压素后 6 小时内儿茶酚胺剂量减少和血压稳定), 并且在 12 小时后接受治疗的患者和高乳酸患者对加压素的反应较低。人们还担心潜在的加压素毒性, 因为加压素会激活内皮细胞(可能是促血栓形成的)和肾集合管(可能会减少尿量)上的 V2 受体。这些担忧是评估具有更多 V1a 激动作用的加压素样药物(如特利加压素)或纯 V1a 激动剂(如加压素)的基本原理。

特利加压素是加压素的合成类似物, 对 V1 受体具有更大的亲和力, V1 受体是血管平滑肌血管收缩响应加压素的机制, 因此可能比加压素具有更少的副作用[7]。动物模型研究表明, 特利加压素与加压素

的血管收缩效果相似, 特利加压素的液体滞留较少, 这对感染性休克患者至关重要。

特利加压素主要在肝肾综合征危重患者中进行研究, 小型研究表明, 特利加压素在这些具有挑战性的患者中肾功能得到改善。然而, 在感染性休克中使用特利加压素或去甲肾上腺素是平衡的[8]-[14]。Liu 及其同事通过在中国进行特利加压素与去甲肾上腺素治疗感染性休克的多中心随机对照试验来解决这个问题[15]。他们因在一个历史上从未在重症监护方面进行过如此大规模 RCT 的国家实施大型关键 RCT 所做的努力而受到赞扬。

他们将 617 例患者随机分配到特利加压素($n=312$)或去甲肾上腺素输注($n=305$)联合标准治疗组, 其中包括开放标签血管加压药。他们对主要终点, 即亚组 28 天死亡率(特利加压素 $n=260$; 去甲肾上腺素 $n=266$)进行了先验改良的意向治疗初步分析。28 天死亡率无差异 (特利加压素 = 40%, 去甲肾上腺素 = 38%, $p=NS$)。选定的次要终点, 如存活天数和无血管加压药天数以及脓毒症器官衰竭评估(SOFA)评分的变化, 组间没有差异。然而, 特利加压素组的不良事件比去甲肾上腺素组更严重(30% vs. 12%, $P<0.01$)。

作者得出结论, 特利加压素和去甲肾上腺素之间的死亡率没有差异, 但特利加压素有更严重的不良事件。

该 RCT 以死亡率为依据, 主要结果为阴性, 表明结果为真阴性。然而, 在 RCT 实施期间, 假设的死亡率和绝对风险降低与 VASST [3]中使用的相同相当高。去甲肾上腺素的死亡率高于最近报道的感染性休克 RCT 中报告, 例如早期目标导向治疗[16]-[19]; 这有点令人惊讶。由于先验无效分析, 该试验也在第二次中期分析时停止。

特利加压素和去甲肾上腺素以 20~160 mg/h 特利加压素或 4~30 mg/min 去甲肾上腺素(低至中等剂量的去甲肾上腺素)连续输注给药, 以达到 65~75 mmHg 的目标 MAP。特利加压素通常从推注后输注开始, 但在当前的 RCT 中没有这样做, 这可能限制了先前研究中报道的特利加压素的有益作用[20]。当患者血流动力学稳定 12 小时时, 研究药物撤机, 这是方案的一个合理方面。如果发生预定义的严重不良事件, 可以扣留研究药物。如果患者停用研究药物, 后来再次发生感染性休克, 则分配的盲法研究药物在同一 ICU 入院期间重新开始。

纳入标准是感染性休克, 定义为尽管进行了“充分”的液体复苏, SSC 2021 指南目前建议, 在脓毒症诱导的低灌注或脓毒性休克的最初 3 h, 应至少给予 30 mL/kg (理想体质量)的晶体液[21]。在一项对接受液体复苏的脓毒性休克重症监护室患者的回顾性分析中, 证明在前 2 h 完成初始 30 mL/kg 静脉液体复苏能缩短休克逆转时间并降低 28 d 死亡率, 研究者认为最佳液体速率为 0.25~0.5 mL/kg·min [22]。但仍有低血压(未定义为液体的体积或类型)。

使用短期(28 天)死亡率进行感染性休克干预已经存在了几十年, 但最近的作者质疑这种硬性终点的有效性, 并主张采用更有创意的终点, 类似于心脏病学领域。最近, 美国食品和药物管理局批准血管紧张素 II 用于治疗感染性休克[5]。已经讨论了 FDA 批准血管紧张素 II 使用和批准 3 小时 MAP 升高的新主要终点的理由[23]。

应该祝贺这些研究人员进行了一项高质量的试验, 具有有趣的设计, 在一个具有挑战性的研究领域加入了盲法安慰剂输注。该研究的优势包括匹配良好的患者修改意向治疗初步分析, 以及器官功能障碍分析方法[24]。

Liu's RCT 的更广泛影响是什么? 先前的 RCT 确定去甲肾上腺素是首选的血管加压药, 可以添加加压素, 但应避免使用多巴胺, 因为早期加压素[2]与去甲肾上腺素、去甲肾上腺素与肾上腺素[25]、去甲肾上腺素与多巴胺[26]和加压素与去甲肾上腺素在感染性休克中[3]。VASST 协调中心最近的一项倾向匹配队列研究[27]表明, 与 NE 相比, 较低剂量的加压素与相似的结果相关。接受早期加压素和去甲肾上腺素治疗的患者比接受去甲肾上腺素单药治疗的患者更快地将 MAP 增加到 65 mmHg 的目标[28]。

对于临床医生, 我们同意 Liu 及其同事的观点, 即特利加压素和去甲肾上腺素之间的死亡率没有差异, 但特利加压素的不良事件更严重。因此, 去甲肾上腺素仍然是首选的血管加压药, 但对于对去甲肾上腺素无反应的难治性脓毒性休克患者, 可以加用加压素或特利加压素。

基金项目

内蒙古医学科学院公立医院科研联合基金项目。

参考文献

- [1] Rhodes, A., Evans, L.E., Alhazzani, W., *et al.* (2017) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Critical Care Medicine*, **45**, 486-552.
- [2] Gordon, A.C., Mason, A.J., Thirunavukkarasu, N., *et al.* (2016) Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients with Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Association*, **316**, 509-518.
- [3] Russell, J.A., Walley, K.R., Singer, J., *et al.* (2008) Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock. *The New England Journal of Medicine*, **358**, 877-887.
- [4] Russell, J.A., Vincent, J.L., Kjolbye, A.L., *et al.* (2017) Selepressin, a Novel Selective Vasopressin V_{1A} Agonist, Is an Effective Substitute for Norepinephrine in a Phase IIa Randomized, Placebo-Controlled Trial in Septic Shock Patients. *Critical Care*, **21**, Article No. 213.
- [5] Khanna, A., English, S.W., Wang, X.S., *et al.* (2017) Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock. *The New England Journal of Medicine*, **377**, 419-430.
- [6] Sacha, G.L., Lam, S.W., Duggal, A., *et al.* (2018) Predictors of Response to Fixed-Dose Vasopressin in Adult Patients with Septic Shock. *Annals of Intensive Care*, **8**, Article 35.
- [7] Rehberg, S., Ertmer, C., Lange, M., *et al.* (2010) Role of Selective V₂-Receptor-Antagonism in Septic Shock: A Randomized, Controlled, Experimental Study. *Critical Care*, **14**, R200.
- [8] Lange, M., Ertmer, C., Rehberg, S., *et al.* (2011) Effects of Two Different Administration Regimens of Terlipressin on Organ Function in Sheep with Endotoxemia. *Journal of Inflammation Research*, **60**, 429-437.
- [9] Morelli, A., Ertmer, C., Pietropaoli, P., *et al.* (2009) Terlipressin: A Promising Vasoactive Agent in Hemodynamic Support of Septic Shock. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **10**, 2569-2575.
- [10] Morelli, A., Ertmer, C., Rehberg, S., *et al.* (2009) Continuous Terlipressin versus Vasopressin Infusion (TERLIVAP) in Septic Shock: A Randomized, Controlled Pilot Study. *Critical Care*, **13**, R130.
- [11] Rehberg, S., Ertmer, C., Kohler, G., *et al.* (2009) Effects of Arginine Vasopressin and Terlipressin as First-Line Vasopressors in Fulminant Septic Shock of Sheep. *Intensive Care Medicine*, **35**, 1286-1296.
- [12] Westphal, M., Rehberg, S., Ertmer, C., *et al.* (2009) Terlipressin—Not Just a Prodrug for Lysine Vasopressin? *Critical Care Medicine*, **37**, 1135-1136.
- [13] Morelli, A., Ertmer, C., Lange, M., *et al.* (2008) Effect of Short-Term Simultaneous Infusion of Dobutamine and Terlipressin in Patients with Septic Shock: The DOBUPRESS Study. *British Journal of Anaesthesia*, **100**, 494-503.
- [14] Morelli, A., Ertmer, C. and Westphal, M. (2008) Terlipressin in the Treatment of Septic Shock: The Earlier the Better? *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, **22**, 317-321.
- [15] Liu, Z.M., Chen, J., Kou, Q., *et al.* (2018) Teripressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Trial. *Intensive Care Medicine*, **44**, 1816-1825.
- [16] Angus, D.C. (2017) Early, Goal-Directed Therapy for Septic Shock—A Patient-Level Meta-Analysis. *The New England Journal of Medicine*, **377**, Article 995.
- [17] Peake, S.L., Bailey, M., *et al.* (2014) Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock. *The New England Journal of Medicine*, **371**, 1496-1506.
- [18] Peake, S.L., Bailey, M., Rowan, K.M., *et al.* (2017) Early, Goal-Directed Therapy for Septic Shock—A Patient-Level Meta-Analysis. *The New England Journal of Medicine*, **376**, 2223-2234.
- [19] Yende, S. and Thompson, B.T. (2016) Evaluating Glucocorticoid Therapy for Sepsis: Time to Change Course. *American Medical Association*, **316**, 1769-1771.
- [20] Serpa Neto, A., Nassar, A.P., Cardoso, S.O., *et al.* (2012) Vasopressin and Terressin in the Treatment of Vasodilatory Shock in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Nine Randomized Controlled Trials. *Critical Care*, **16**, R154.

-
- [21] Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., *et al.* (2021) Campaign to Save Sepsis: International Guidelines for the Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Journal of Intensive Medicine*, **47**, 1181-1247.
 - [22] 胡斌, 陈建英, 董耀, 等. 液体复苏初始输注率对脓毒性休克患者预后的影响: 历史队列研究[J]. 危象护理, 2020, 24(1): 137.
 - [23] Senatore, F., Jagadeesh, G., Rose, M., *et al.* (2019) Angiotensin II Is Approved by the FDA for the Treatment of Distributed Shock Hypotension in Adults. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, **19**, 11-20.
 - [24] Russell, J.A., Lee, T., Singer, J., *et al.* (2018) In Critical Vasopressors and Septic Shock Trials, Survival and Days Free Are Used as Alternative Approaches to Death Outcomes. *Journal of Critical Care Nursing*, **47**, 333-337.
 - [25] Myburgh, J.A., Higgins, A., Jovanovska, A., *et al.* (2008) Comparison of Epinephrine and Norepinephrine in Critically Ill Patients. *Intensive Care Medicine*, **34**, 2226-2234.
 - [26] de Backer, D., Biston, P., Devriendt, J., *et al.* (2010) Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock. *The New England Journal of Medicine*, **362**, 779-789.
 - [27] Russell, J.A., Wellman, H. and Walley, K.R. (2018) Vasopressin versus Norepinephrine for Septic Shock: Propensity Scores Matched to a Retrospective Cohort Study of Efficiency at VASST Coordination Center Hospitals. *Journal of Intensive Care*, **6**, Article No. 73.
 - [28] Hammond, D.A., Ficek, O.A., Painter, J.T., *et al.* (2018) Prospective Open-Label Trial of Early Combined Vasopressin and Norepinephrine Therapy versus Initial Norepinephrine Monotherapy for Septic Shock. *Journal of Pharmaceutical Care*, **38**, 531-538.