

临床药物治疗集萃

北京大学第三医院 学术支持

肺栓塞患者使用华法林抗凝治疗：疗程 24 个月优于 6 个月



研究背景及临床问题

对于首次发生自发性肺栓塞的成人患者，当抗凝治疗 3~6 个月后停止治疗时，患者复发的风险比一过性危险因素（如手术）引发的静脉血栓栓塞症的风险要高得多。在这类高危人群中，延长抗凝治疗时间能否带来更多的获益、停药后获益是否能够维持仍然不确定。

那么，对于自发性肺栓塞首次发作的患者，抗凝治疗的最佳疗程是多长时间？

研究内容

在《JAMA》2015 年 7 月发表的一项研究（Couturaud F, et al. Six

months vs extended oral anticoagulation after a first episode of pulmonary embolism: the PADIS-PE randomized clinical trial. JAMA. 2015, 314(1):31-40.) 中，对以上问题进行了回答。

研究者纳入了法国 14 个医疗中心的 371 名年龄 18 岁以上的首次发生自发性肺栓塞的成人患者，患者已经连续使用华法林治疗 6 个月（范围 5.5~7 个月，目标 INR 值是 2.0~3.0）。研究中，自发性肺栓塞定义为：客观上证实的症状性肺动脉栓塞发生，在诊断的 3 个月内没有任何重大可逆转的静脉血栓栓塞风险因素，包括超过 30 min 的手术用局部麻醉或全身麻醉、使用或不使用石膏固定下肢的外伤、卧床超过 72 h、2 年内的癌症活跃期或者治疗后的癌症。

研究采用随机、双盲、安慰剂对照设计，试验组服用华法林 2~5mg，对照组服用外观一致的安慰剂。研究中，4 名患者在 18 个月治疗后失访，1 名患者因不良事件退出。在 18 个月的治疗期间，华法林组的 184 名患者中的 6 名（3.3%）、安慰剂组 187 名

患者中的 25 名（13.5%）发生主要终点事件（18 个月静脉血栓栓塞复发和大出血的复合结局）（危险比 $HR=0.22$ ；95% CI , 0.09~0.55； $P=0.001$ ）。华法林组中 3 名患者再次发生静脉血栓栓塞，安慰剂组为 25 名（ $HR=0.15$ ；95% CI , 0.05~0.43）；华法林组 4 名发生大出血，安慰剂组为 1 名（ $HR=3.96$ ；95% CI , 0.44~35.89）。在 42 个月的整个研究期间（包括研究治疗和随访期），华法林组有 33 例（20.8%）发生复合终点，安慰剂组为 42 例（24.0%）（ $HR=0.75$ ；95% CI , 0.47~1.18）。组间复发性静脉血栓栓塞症（ $P=0.14$ ）、大出血（ $P=0.85$ ）和非肺栓塞相关性死亡（ $P=0.45$ ）的比率没有显著差异。

研究结论

对于连续 6 个月接受华法林初始治疗的首次发生自发性肺栓塞的成人患者，继续 18 个月（疗程达 24 个月）的华法林治疗与安慰剂相比，能降低复发性静脉血栓形成和大出血的复合结局，但随访至 42 个月时治疗结局无差异。

（易湛苗 综译）

间断输注和延迟输注哌拉西林 / 他唑巴坦引起急性肾损伤并无差异



背景及临床问题

哌拉西林 / 他唑巴坦属于时间依赖性抗菌药物，以药物浓度大于最低抑菌浓度的时间占给药间隔时间的百分比（ $T > MIC$ ）作为衡量杀菌效果指标，临床上通过延长输注时间来增加 $T > MIC$ 以提高杀菌效果，治疗耐药细菌感染。临床上一般将单次剂量延长输注时间至 3h 以上定义为延

长输注。药物所致肾功能不全通常发生在开始使用药物后 3-5 d，甚至是数周之后，停药后大多能恢复正常，少数患者会发展成为慢性肾功能不全。有研究显示，使用哌拉西林 / 他唑巴坦后会引发急性间质性肾炎，停药后症状能够缓解。

那么两种输注方式：间断输注和延迟输注哌拉西林 / 他唑巴坦引起急

性肾损伤 (ARI) 的发生率有无差异?

研究内容

2015年6月发表在《Am J Health Syst Pharm》的一项研究 (McCormick H, et al. Comparison of acute renal injury associated with intermittent and extended infusion piperacillin/tazobactam. Am J Health Syst Pharm. 2015, 72(11 Suppl 1):S25-30.) 中, 对以上问题进行了回答。该研究对美国佛罗里达中部墨尔本一家社区医院的282名患者进行了回顾性

调查, 排除82名患者后, 最终纳入200名患者。该研究的纳入标准是: 接受哌拉西林/他唑巴坦3个连续剂量治疗、住院48 h及以上患者。排除标准为: 基线血清肌酐水平: $\text{SCr} \geq 4 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$, 年龄 < 18 岁, 孕妇, 青霉素过敏, 同时使用其他青霉素类及头孢菌素。主要的终点指标为ARI的发生率 (24 h内两次测量血清肌酐上升 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$), 次要终点指标为患者的实际住院天数。

研究最终纳入的200名患者分为两组, 每组100名患者: 一组为间

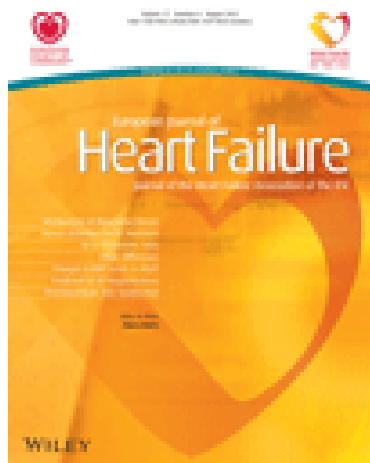
断输注组 (输注时间 $> 30 \text{ min}$); 另一组为延迟输注组 (输注时间 $> 4 \text{ h}$)。在间断输注组及延迟输注组的ARI的发生率分别是11%和9% ($P = 0.637$), 实际住院天数分别为19d和14d ($P = 0.083$), 均无显著性差异。

研究结论

在该研究中, 延迟输注有着和间断输注相似的ARI发生率; 目前临床上革兰阴性杆菌重症感染较多, 延迟输注哌拉西林/他唑巴坦使治疗有了更多的选择。

(应颖秋 综译)

螺内酯可预防蒽环类药物引起的心肌毒性



研究背景及临床问题

心脏毒性是蒽环类药物最显著也最严重的毒副反应, 临床研究和实践都显示蒽环类药物导致的心脏毒性往往呈进展性和不可逆性。我国2013年版《蒽环类药物心脏毒性防治指南》中推荐, 当出现心衰症状时, 可参照心衰常规治疗使用ACEI、ARB和 β 受体阻滞剂, 而预防心脏毒性的药物目前只有右丙亚胺有循证医学证据。Akpek团队的一项全新研究为蒽环类药物心脏毒性的防治带来了新的思路。

研究内容

《European Journal of Heart Failure》2015年1月发表的一项研究 (Akpek M, et al. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy. Eur J Heart Fail, 2015, 17(1): 81-89) 中, 考察了醛固酮拮抗剂螺内酯在预防蒽环类药物心脏毒性中的作用。根据既往研究, 螺内酯通过拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS系统) 的最后一步, 在心衰及心梗后的心肌纤维化和重塑中起到重要作用, 而该机制在蒽环类药物引起的心脏毒性中是否同样重要? 为考察这个问题, 该研究团队纳入了83名拟使用蒽环类药物进行化疗的乳腺癌患者, 随机分为试验组和对照组, 试验组纳入43名患者, 对照组纳入40名患者。试验组自化疗前1周开始每日使用螺内酯25 mg直至化疗结束后三周, 平均服用时间为24周。研究结束时比较两组患者的超声心动检查结果及心脏标志物NT-proBNP、CK、CK-MB及TnI水平的变化。研

究结果表明, 试验组 (螺内酯组) 在化疗结束后, 左室射血分数 (LVEF) 从 (67.0 ± 6.1) 降至 (65.7 ± 7.4) ($P = 0.094$), 对照组则从 (67.7 ± 6.3) 降至 (53.6 ± 6.8) ($P < 0.001$)。两组患者的心脏舒张功能分级也在化疗后出现不同程度的下降, 而对照组的下降具有统计学意义 (对照组 $P < 0.001$ vs 试验组 $P = 0.096$)。螺内酯组CK-MB从 $(15.8 \pm 5.3) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 增加到 $(17.3 \pm 6.0) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ($P = 0.229$), 对照组则显著增加, 从化疗前的 $(15.4 \pm 6.8) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 增加至化疗结束的 $(21.7 \pm 9.5) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ($P = 0.001$)。而TnI和NT-proBNP也出现同样的变化, 对照组患者化疗后出现显著的增加。

研究结论

Akpek团队的研究显示, 在给予蒽环类药物的同时使用螺内酯可以预防心脏收缩功能和舒张功能的恶化, 以及心脏标志物水平的升高。螺内酯可能有望用于蒽环类药物心脏毒性的预防。

(刘维 综译)