

临床药物治疗集萃

北京大学第三医院 学术支持

二型糖尿病患者：DPP-4 抑制剂是否导致心衰风险增加



研究背景:

近日美国食品药品监督管理局 (FDA) 根据 SAVOR-TIMI 53 和 EXAMINE 两项大型临床研究的安全审查结果, 就沙格列汀、阿格列汀以及含上述成分降糖药物的心衰风险进行了警告, 尤其是对于伴有心血管疾病或肾脏疾病的患者。尽管 SAVOR-TIMI 53 研究中显示沙格列汀可使因心衰住院的风险增加 ($HR=1.27$, $95\% CI 1.07\sim1.51$), 然而 EXAMINE 与 TECOS 两项研究中并未得出类似结论。DPP-4 抑制剂是否增加心衰风险呢?

研究内容:

2016 年 2 月, 发表在《BMJ》

(Li L, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies[J]. BMJ. 2016, 352:i610.) 的一项由中国、挪威、波兰等国科学家进行的研究回答了上述问题。

研究采用系统评价的方法, 检索了截止至 2015 年 6 月 25 日、三大数据库 (Medline、Embase、Cochrane) 与注册登记研究 (Clinical Trials.gov) 中比较了 DPP-4 抑制剂与安慰剂等在 2 型糖尿病中应用的随机对照研究、非随机对照研究、队列研究以及病例对照研究, 要求随访时间至少 12 周 (病例对照研究除外), 并报告心衰或因心衰住院的结局。

共纳入 43 项随机对照研究 (68 775 人) 和 12 项观察性研究 (9 项队列研究, 3 项巢式病例对照研究, 共 1 777 358 人)。38 项低质量的随机对照研究报告了心衰结局, 表明 DPP-4 抑制剂组与对照组发生心衰的风险类似 ($42/15\ 701$ vs $33/12\ 591$, 比值比 0.97 ($95\% CI 0.61\sim1.56$)); 在每 1 000

例二型糖尿病患者中, DPP-4 抑制剂组与对照组的 5 年风险差异小于 2 个事件。观察性研究的结果与随机对照研究的总体一致, 但是证据质量非常低。5 项中等质量的随机对照研究报告了因心衰住院的结局 (含 SAVOR-TIMI 53、EXAMINE 及 TECOS), 表明对于有心血管疾病或有血管性疾病风险因素的患者, DPP-4 抑制剂组因心衰住院的风险高于对照组 ($622/18\ 554$ vs $552/18\ 474$, 比值比 1.13 ($95\% CI 1.00\sim1.26$)), 5 年风险差异多于 8 个事件。观察性研究的调整估计值 (西格列汀 vs 安慰剂, 调整比值比 1.41, $95\% CI 0.95\sim2.09$) 与随机对照研究结果类似, 但是证据质量非常低。

研究结论:

由于随访时间较短、证据质量较低, DPP-4 抑制剂导致心衰风险增加的作用尚不确定。与安慰剂等相比, DPP-4 抑制剂可能增加已有心血管疾病或有血管性疾病风险因素的患者因心衰住院的风险。

(李潇潇 综译)

儿童与成人接种疫苗后发生严重过敏反应的风险



研究背景及临床问题:

药源性严重过敏反应是以药物为诱因, 在用药后数分钟到数小时内发生的, 可累及心血管、呼吸、神经、消化系统以及皮肤黏膜组织的 I 型超敏反应。常见的致敏药物包括抗菌药物、非甾体抗炎药、麻醉药、造影剂等。一些疫苗由于含鸡蛋或牛奶蛋白、明胶等, 或可导致严重过敏反应。近年一些国家将流感疫苗等列入全国范围内推荐预防接种项目, 使得疫苗的

安全性问题被重点关注。为此美国疾病控制与预防中心等建立了疫苗安全数据库 (VSD), 布莱顿协作组陆续发布了相关诊断标准与病例收集、分析、报告标准指南。然而至今鲜有基于 VSD 对儿童与成人接种疫苗后发生严重过敏反应进行风险评价的公开报道。

研究内容:

2015 年 3 月, 发表于《J Allergy Clin Immunol》上的一项研究 (McNeil

MM, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults[J]. J Allergy Clin Immunol. 2016, 137(3):868-78.) 对以上问题进行了回答。

研究回顾 VSD 中 2009 年 1 月至 2011 年 11 月期间接种疫苗的所有记录, 共 25 173 965 个疫苗剂量。通过疾病代码与事件发现时间窗初筛获得 1 117 例潜在严重过敏反应。进一步通过布莱顿协作组诊断标准确定了 76 例严重过敏反应; 其中有 33 例由疫苗诱发, 疫苗致严重过敏反应的总发生率为 1.31 (95% CI, 0.90~1.84) /100 万

疫苗剂量。其中, 灭活三价流感疫苗 10 例, 发生率 1.35 (95% CI, 0.65~2.47) /100 万疫苗剂量; 灭活一价流感疫苗 2 例, 发生率 1.83 (95% CI, 0.22~6.63) /100 万疫苗剂量。疫苗致严重过敏反应的总发生率不受年龄 (年龄范围 4~65 岁, 中位年龄 17 岁) 或性别 (女性 20 例 vs 男性 13 例) 的影响。28 例 (85%) 的患者有特异性免疫反应既往史。严重过敏反应的发生时间分别为: 30 min 内 (8 例), 30~120 min (8 例), 2~4 h (10 例), 4~8 h (2 例), 第二天 (1 例), 未记录 (4 例)。在这些病例中, 无死

亡事件发生, 仅 1 例因该不良反应住院。所有病例均接受了药物治疗, 包括肾上腺素 (15 例, 45%)、抗组胺药 (28 例, 85%)、糖皮质激素 (17 例, 52%)、H₂ 受体阻断剂 (7 例, 21%)、吸入用支气管扩张剂 (13 例, 39%) 以及吸氧 (5 例, 15%) 等。

研究结论:

尽管本研究得出疫苗致严重过敏反应的发生率极低的结论, 仍需做好救治措施。

(李潇潇 综译)

持续输注与传统间断输注哌拉西林 / 他唑巴坦在治疗铜绿假单胞菌感染中的安全性及有效性相当



背景及临床问题:

哌拉西林 / 他唑巴坦是 β -内酰胺及 β -内酰胺酶复方制剂, 其抗菌谱优势在于覆盖铜绿假单胞菌, 被广泛用于治疗复杂医院获得性感染。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 ($T > MIC$) 占给药间隔时间的百分比作为衡量杀菌效果指标。哌拉西林 / 他唑巴坦说明书中推荐的给药方式是间断输注, 推荐给药时间一般为 30 min; 越来越多的专家建议, 通过延长输注时间来增加哌拉西林 / 他唑巴坦的 $T > MIC$ 以提高杀菌效果, 治疗院内多重耐药细菌感染。

目前临床已有其他 β -内酰胺类药物持续输注成功治疗 (间断输注治疗失败) 铜绿假单胞菌感染的案例报道, 但缺少关于哌拉西林 / 他唑巴坦

持续输注的有效性和安全性的信息。在治疗疑似或确诊铜绿假单胞菌感染时, 哌拉西林 / 他唑巴坦持续输注与传统间断输注两种给药方式之间, 究竟谁更胜一筹?

研究内容:

2016 年 2 月发表在《International Journal of Clinical Pharmacy》的一项研究 (Cotrina-Luque J, et al. Continuous versus intermittent piperacillin/tazobactam infusion in infection due to or suspected pseudomonas aeruginosa. Int J Clin Pharm. 2016, 38:70-79.) 中, 对以上问题进行了回答。该研究拟针对西班牙 11 家医院的 152 名患者进行随机、双盲平行组临床研究, 最终纳入了 78 名患者。该研究的纳入标准是: 由疑似或者确诊铜绿假单胞菌引起的复杂感染或院内感染, 年龄 ≥ 18 岁, 体重 ≥ 40 kg, 与患者本人或其法定监护人签署知情同意者, 孕龄妇女近期不打算怀孕者。排除标准为: 入组前已经使用过该药, 患有中枢神经系统疾病, 需要机械通气的肺炎, 中性粒细胞 $< 500/\text{mm}^3$, 疑似超广谱 β -内酰胺酶或鲍曼不动杆菌感染, 肌酐清除率 $< 20 \text{ mL/min}$ 等。主要有效性终点为治疗结束时, 有满

意临床应答的患者百分比, 定义为临床治愈或临床改善。安全性分析则为不良反应发生率。

研究最终纳入的 78 名患者并分为两组, 一组为持续输注组 (40 名患者): 首剂量 2.25 g (30 min 内输完), 之后立即给予 9g 药物持续输注 24 h, 每 8 h 给予 1 次 100 mL 空白 0.9%NaCl 注射液静点 30 min; 另一组为间断输注组 (38 名患者): 首剂量 4.5 g, 之后给予 4.5 g 药物, q 8 h, 每次静点 30 min。共有 58 名患者 (74.4%) 在治疗结束时治愈或改善, 其中持续输注组 27 人, 治愈改善率为 67.5% (27/40); 间断输注组 31 人, 治愈改善率为 81.6% (31/38)。两组之间, 治愈率无统计学差异。未报告不良事件。

研究结论:

哌拉西林 - 他唑巴坦的持续输注是与常规间断输注的有效性和安全性至少相似的替代用药方法。治疗疑似或确诊绿脓杆菌感染, 哌拉西林 - 他唑巴坦持续输注的有效性与 30% 更高剂量间断输注相当。在疗效相近时, 间断输注会增加医疗成本; 如果采用相等剂量进行对比, 可能会得出具有显著差异的结果

(应颖秋 综译)