

- genetic and clinical aspects of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitides [J]. *Front Immunol*, 2018,9:680.
- [6] GAO Y,ZHAO M H, GUO X H, et al. The prevalence and target antigens of antithyroid drugs induced antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in Chinese patients with hyperthyroidism [J]. *Endocr Res*, 2004, 30(2):205-213.
- [7] DOLMAN K M, GANS R O, VERVAAT T J, et al. Vasculitis and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies associated with propylthiouracil therapy [J]. *Lancet*, 1993, 342(8872):651-652.
- [8] ISHII R, IMAIZUMI M, IDE A, et al. A long-term follow-up of serum myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibodies (MPO-ANCA) in patients with Graves disease treated with propylthiouracil [J]. *Endocr J*, 2010, 57(1):73-79.
- [9] WANG C, GOU S J, XU P C, et al. Epitope analysis of anti-myeloperoxidase antibodies in propylthiouracil-induced antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15(6):196.
- [10] BALAVOINE A S, GLINOER D, DUBUCQUOI S, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive small-vessel vasculitis associated with antithyroid drug therapy: how significant is the clinical problem? [J]. *Thyroid*, 2015, 25(12):1273-1281.
- [11] NOH J Y, YASUDA S, SATO S, et al. Clinical characteristics of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis caused by antithyroid drugs [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(8):2806-2811.
- [12] CHEN M, GAO Y, GUO X H, et al. Propylthiouracil-induced antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2012, 8(8):476-483.
- [13] GAO Y, CHEN M, YE H, et al. Long-term outcomes of patients with propylthiouracil-induced anti-neutrophil cytoplasmic auto-antibody-associated vasculitis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, 47(10):1515-1520.
- [14] HELFGOTT S M, SMITH R N. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 21-2002. A 21-year-old man with arthritis during treatment for hyperthyroidism [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(2):122-130.
- [15] CHEN Y, BAO H, LIU Z, et al. Clinico-pathological features and outcomes of patients with propylthiouracil-associated ANCA vasculitis with renal involvement [J]. *J Nephrol*, 2014, 27(2):159-164.

替加环素不良反应分析

周峰, 吴小燕, 郭晓辉

(解放军总医院海南分院药剂科, 三亚 572013)

摘要 目的 探索替加环素不良反应发生规律, 促进替加环素临床合理应用。方法 检索国内外有关替加环素不良反应文献报道, 整理分析相关信息。结果 共检索到文献报道 38 例, 患者多为高龄, 不良反应主要是导致胰腺炎。结论 单用替加环素更易发生不良反应, 应用过程中要着重预防胰腺炎的发生。

关键词 替加环素; 不良反应; 药品; 胰腺炎

中图分类号 R978.4; R969.3

文献标识码 B

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2019.06.028

文章编号 1004-0781(2019)06-0807-04

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



替加环素(tigecycline)是新型甘氨酸四环素类广谱抗菌药物, 因其母环第 9 位点大型侧链产生的空间位阻, 抵抗四环素类药物的主要耐药机制, 导致其具

有更广泛的抗菌谱^[1-3]。替加环素于 2005 年经美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市, 2011 年 12 月在中国上市, 是首个被批准用于临床静脉内给药的甘氨酸四环素类抗菌药物, 在抑制泛耐药菌(主要是泛耐药鲍曼不动杆菌)方面发挥积极作用^[4]。目前, 替加环素临床上主要用于治疗社区获得性肺炎、复杂的腹腔和皮肤感染等感染类型^[5-7], 应用范围越来越广, 笔者对近年来替加环素不良反应进行整理分析, 以期增强对其不良反应的认识, 提高合理应用水平。

收稿日期 2018-04-16 修回日期 2018-08-18

作者简介 周峰(1988-), 男, 山东平邑人, 药师, 硕士, 研究方向: 微生物与生化药学。ORCID: 0000-0002-3735-9709。电话: 0898-37330836, 15692537918, E-mail: 375797911@qq.com。

通信作者 郭晓辉(1981-), 女, 山西大同人, 主管药师, 学士, 研究方向: 药事管理。电话: 0898-37330836, E-mail: fe.2211@163.com。

1 资料与方法

以“tigecycline”“adverse event”和“tigecycline”“adverse reaction”分别为关键词搜索 Pubmed 和 EMbase 数据库,以“替加环素”“不良反应”为关键词检索中国知网、万方数据库、维普数据库,检索时间段:2005 年 1 月—2018 年 3 月,共检索到文献 1677 篇(中文 331 篇/英文 1346 篇),去除数据库间重复、非独立不良反应事件报道及其他不相关文献,最终得到独立病例报道 34 篇(中文 12 篇/英文 22 篇),病例 38 例。对 38 例患者年龄、性别、基础疾病、感染类型、致病菌、用药方法、产生不良反应时间以及转归情况进行记录和分析^[8-44]。

2 结果

2.1 一般资料 发生替加环素不良反应的患者 38 例,男 21 例,女 17 例,年龄 9~90 岁,平均(62.41±18.20)岁。

2.2 基础疾病及感染类型 患者原患疾病多在两种以上,包括:心血管疾病 14 例,肝肾功能障碍、糖尿病各 8 例,其他疾病 8 例。感染类型:肺部感染 16 例,腹腔内感染 5 例,术后感染、关节炎症、菌血症各 3 例,骨髓炎、褥疮溃疡各 1 例,其他重度感染 6 例。

2.3 用药方式 38 例患者均采用替加环素静脉滴注,其中 15 例患者首剂加倍,首剂 100 mg, q12h,维持剂量 50 mg, q12h; 14 例患者首剂 50 mg, q12h; 3 例^[11,19,30]采用大剂量替加环素, 100 mg, q12h; 2 例^[10,43]采用中剂量 50 mg, q8h; 1 例^[10]前 3 d 为 100 mg, q12h,第 4 天开始 50 mg, q8h;文献中未具体说明用法患者 3 例。采取多种抗菌药物联合抗感染 14 例,单用替加环素抗感染 23 例,1 例未报道具体治疗过程。

2.4 致感染菌种 患者中由两种以上致病菌引起感染 9 例(23.68%),单个致病菌 21 例(55.26%),致病菌不详 8 例(21.05%),其中鲍曼不动杆菌 13 例(34.21%)、肺炎克雷伯杆菌感染 6 例(15.79%)、葡萄球菌 4 例(10.53%)、嗜麦芽窄食单胞菌 3 例(7.89%)、阴沟肠杆菌 2 例(5.26%)、大肠埃希菌 5 例(13.16%)、其他菌 5 例(13.16%)。

2.5 不良反应发生时间 患者在使用替加环素后 1~75 d 出现不良反应,1~10 d 的 20 例,>10~20 d 的 7 例,>20 d 的 5 例,文献中未具体报道时间 6 例。其中 6 例患者^[18,21-22,30-31]同时出现两种不良反应。

2.6 不良反应累及器官及临床表现 按照系统器官(SOC)分类,其累及器官及临床表现包括:①胃肠系统,胰腺炎 12 例(31.58%)^[12,19-20,23,28,30,32-35,43]、严重腹

泻 1 例(2.63%)^[16];②血液系统:凝血功能障碍 9 例(23.68%)^[18,22,29-31,36-37,39](含低纤维蛋白原血症),血小板减少 4 例(10.53%)^[8,11,31],全血细胞减少 1 例(2.63%)^[14],类白血病病 1 例(2.63%)^[21];③内分泌系统:低血糖 5 例(13.16%)^[9,15,25-27];④肝胆系统:肝功能衰竭 4 例(10.53%)^[10];⑤皮肤及皮下组织:皮疹 2 例(5.26%)^[17-18],色素沉着过度 1 例(2.63%)^[38];⑥肾脏及泌尿系统:肌酐水平升高 1 例(2.63%)^[13];全身性疾病:药物热 1 例(2.63%)^[21]。

2.7 转归情况 多数不良反应经停用替加环素,对症治疗或改用其他抗菌药物抗感染后,症状好转,1~150 d 后,症状消失、指标恢复正常,其中停药后 1 周内恢复 14 例,>1~2 周恢复 3 例,>3 周恢复 5 例^[24],11 例文献仅报道停药后逐渐好转,未标明具体时间,有 5 例由于原发疾病过重死亡。

3 讨论

FDA 在 2010 年研究 10 项临床试验患者数据,结果表明替加环素与其他抗感染药物相比具有更高的死亡风险^[44]。收益与风险并存是替加环素面临的困境,如何合理应用替加环素,最大程度发挥抗感染作用,同时降低不良反应发生率,是替加环素合理使用的方向。

3.1 替加环素不良反应分类 38 例病例报道中,ADR 主要累及血液系统和胃肠道系统,具体不良反应最多的为胰腺炎。KADOYAMA 等^[40]分析 2004—2009 年 FDA 不良反应数据库,收集 248 例与替加环素相关不良反应,发生率较大的包括恶心、呕吐、胰腺炎、肝功能障碍、低血糖等,与本文数据吻合。OKON 等^[41]分析 1997—2010 年期间 FDA 不良反应数据库,发现 62 例替加环素相关的胰腺炎报道,利用相对报道比率(RRR₀₅)来分别比较替加环素与所有其他药物、抗菌药物、四环素在导致胰腺炎方面的差异性(RRR₀₅≥2 即为有明显差异),最终 RRR₀₅分别为 10.4、10.38 和 2.87,证明替加环素较其他药物更易导致胰腺炎,本文中共 12 例胰腺炎不良反应(12 例均未提及既往胰腺炎病史)。在本文所列不良反应中,低纤维蛋白原血症(5 例^[24,29-30,37,39]),有潜在的生命威胁,近年才被关注;ZHANG 等^[42]调查 20 例感染患者应用替加环素后血液纤维蛋白原水平均有降低;YILMAZ 等^[39]研究也报道 1 例 90 岁女性患者在使用替加环素后第 10 天出现低纤维蛋白原血症。建议在使用替加环素的时候严密监控凝血参数,一旦确定低纤维蛋白血症,建议立即停用替加环素。

3.2 替加环素不良反应特点 本文数据表明,患者应用替加环素发生不良反应男性构成比高于女性,且倾

向于高龄患者;替加环素多用于肺部感染、腹腔内感染,主要针对鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌。使用替加环素后绝大部分在 10 d 内出现不良反应,5 例在 21 d 后出现不良反应,时间最长的 1 例为用药后 75 d 出现不良反应^[38]。主要造成的不良反应为急性胰腺炎,大部分患者在停药对症治疗后好转,有 5 例患者由于疾病过重最终死亡^[10,39]。38 例患者中有 14 例患者患有心血管类型基础疾病,这一方面表明伴心血管疾病的患者更易发生不良反应,另一方面出现这种现象也可能与患者年龄构成有关,多为老龄患者,心血管疾病高发。

37 例患者在抗感染过程中大部分采用常规治疗(首剂加倍,50 mg,q12h),仅有 3 例大剂量使用,另外有 23 例单独使用替加环素,14 例联合其他抗菌药物,1 例未报道其使用情况,单用替加环素在不良反应案例中占比更大。SHAO 等^[21]和 PIERINGER 等^[36]报道,患者最初开始抗感染治疗均采用替加环素联合其他几种抗菌药物,随后停用其他药物,单用替加环素后出现不良反应。单用和联用其他抗菌药物抗感染与替加环素导致不良反应是否存在相关性,还需要更广泛的临床资料验证。

在临床实际应用中,国内外不同厂家生产的替加环素适应证方面存在一定差异。38 例病例中,23 例国外文献报道均未注明药品厂家,15 例国内文献报道中,有 9 例注明药品厂家。FDA 批准替加环素用于社区获得性肺炎,本文病例中涉及肺部感染,未明确是否为社区获得性肺炎,其是否属于适应证内用药存疑。临床应用中需根据实际使用药品说明书,确保对症用药,降低替加环素安全风险。

替加环素在针对多重耐药菌引起的重度感染时发挥重要的作用,特别是在许多药物无效的情况下,发挥十分重要的作用,但是其引起的严重不良反应也需要引起重视。针对易发的急性胰腺炎,应用替加环素的患者一旦出现恶心、呕吐、腹痛症状,应及时停药,禁食,必要时腹部 CT 确诊,直至这些症状好转。考虑单用替加环素抗感染更易发生不良反应,临床在用药决策和利弊考虑中要充分评估患者情况、严密监控不良反应症状,以便做出更利于患者的选择。

参考文献

- [1] BOUCHER H W, WENNERSTEN C B, ELIOPOULOS G M. *In vitro* activities of the glycylcycline GAR-936 against gram-positive bacteria [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, 44(8): 2225-2229.
- [2] EDLUND C, NORD C E. *In vitro* susceptibility of anaerobic bacteria to GAR-936, a new glycylcycline [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2000, 6(3): 159-163.
- [3] PANKEY G A. Tigecycline [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2005, 56(3): 470-480.
- [4] 陈佰义, 何礼贤, 胡必杰, 等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(2): 76-85.
- [5] 梁慧, 彭国钧, 张薇, 等. 米诺环素、替加环素对多重耐药菌的体外抗菌活性比较[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2012, 12(5): 390-392.
- [6] DA SILVA L M, NUNES SALGADO H R. Tigecycline: a review of properties, applications, and analytical methods [J]. *Ther Drug Monit*, 2010, 32(3): 282-288.
- [7] BRINK A J, BIZOS D, BOFFARD K D, et al. Guideline summary: appropriate use of tigecycline [J]. *S Afr J Surg*, 2012, 50(1): 20-21.
- [8] 张红翠, 王晓伟, 朱曼. 1 例替加环素超说明书用药致血小板降低的案例分析[J]. *中国药物应用与监测*, 2016, 13(2): 125-127.
- [9] 陆永珍, 田新君, 杨敏, 等. 1 例替加环素致反复发生低血糖的护理体会[J]. *当代护士(上旬刊)*, 2017, (12): 163-164.
- [10] 吴健标, 张春红. 4 例替加环素致肝功能衰竭的临床分析[J]. *中国生化药物杂志*, 2017, 37(8): 372-373.
- [11] 肖昌钱, 韩奇. 替加环素致血小板减少 2 例[J]. *医药导报*, 2018, 37(1): 125-127.
- [12] 杜春辉, 赵艳玲, 赵庆国. 注射用替加环素致罕见急性胰腺炎 1 例[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2017, 17(10): 1311-1312.
- [13] 吴冰, 陈世耀. 替加环素致肌酐水平升高 1 例[J]. *中国药物应用与监测*, 2014, 11(4): 253-254.
- [14] 杨焕芝, 宋沧桑, 李兴德, 等. 替加环素致全血细胞减少不良反应 1 例[J]. *中国医院药学杂志*, 2015, 35(3): 277-278.
- [15] 裴素娟. 替加环素致顽固性低血糖 1 例[J]. *中国药师*, 2016, 19(8): 1561-1562.
- [16] 张晋萍. 替加环素致严重腹泻 1 例[J]. *药物流行病学杂志*, 2011, 20(12): 660-661.
- [17] 孙薇, 文仲光. 替加环素致重症药疹 1 例[J]. *临床肺科杂志*, 2015, 20(1): 187-188.
- [18] 钟斌, 彭芳, 杨人泽. 疑似替加环素致皮疹及严重凝血功能障碍 1 例[J]. *中国医院药学杂志*, 2016, 36(18): 1620.
- [19] 李远. 替加环素致急性胰腺炎 1 例[J]. *医药导报*, 2018, 37(2): 263-264.
- [20] GILSON M, MOACHON L, JEANNE L, et al. Acute pancreatitis related to tigecycline: case report and review of the literature [J]. *Scand J Infect Dis*, 2008, 40(8): 681-683.

- [21] SHAO Q Q, QIN L, RUAN G R, et al. Tigecycline- induced drug fever and leukemoid reaction; a case report [J]. *Medicine*, 2015, 94(45) : e1869.
- [22] SABANIS N, PASCHOU E, GAVRIILAKI E, et al. Hypo-fibrinogenemia induced by tigecycline: a potentially life-threatening coagulation disorder [J]. *Infect Dis*, 2015, 47 (10) : 743–746.
- [23] HUNG W Y, KOGELMAN L, VOLPE G, et al. Tigecycline-induced acute pancreatitis: case report and literature review [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2009, 34(5) : 486–489.
- [24] MCMAHAN J, MOENSTER R P. Tigecycline- induced coagulopathy [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2017, 74(3) : 130–134.
- [25] MILLS R D, WHITEHOUSE F. Hypoglycemia due to tigecycline therapy for a non-healing foot wound [J]. *Endocrine Rev*, 2014, 35(Suppl) : 3.
- [26] KANT R, CHANDRASEKARAN S, MUNIR K M, et al. Tigecycline-induced severe hypoglycemia in a patient with type 1 diabetes [J]. *Endocrine Reviews*, 2013, 34 (Suppl 3) : 1.
- [27] SHAH B, KAUSHIK S. Tigecycline induced hypoglycemia: a case report [J]. *Res J Pharm Biol Chem Sci*, 2014, 5(4) : 1021–1023.
- [28] MESA C D, DAJOYAG-MEJIA M A, ISSAC R, et al. Tigecycline-induced acute pancreatitis with rechallenge: a case report [J]. *J Pharm Technol*, 2013, 29(1) : 3–8.
- [29] WU P C, WU C C. Tigecycline-associated hypofibrinogenemia: a case report and review of the literature [J]. *IDCases*, 2018, 11 : 56–57.
- [30] WU X, ZHAO P, DONG L, et al. A case report of patient with severe acute cholangitis with tigecycline treatment causing coagulopathy and hypofibrinogenemia [J]. *Medicine*, 2017, 96(49) : e9124.
- [31] GIRYES S, AZZAM Z S, ISMAEL- BADARNEH R, et al. Severe coagulation disorder and thrombocytopenia associated with tigecycline-case report and review of literature [J]. *Curr Drug Saf*, 2017, 12(1) : 7–9.
- [32] HEMPHILL M T, JONES K R. Tigecycline- induced acute pancreatitis in a cystic fibrosis patient: a case report and literature review [J]. *J Cyst Fibros*, 2016, 15(1) : e9–e11.
- [33] MARSHALL S R. Tigecycline-induced pancreatitis [J]. *Hospital Pharm*, 2009, 44(3) : 239–241.
- [34] PROT-LABARTHE S, YODAREN R, BENKERROU M, et al. Pediatric acute pancreatitis related to tigecycline [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2010, 29(9) : 890–891.
- [35] MAROT J C, JONCKHEERE S, MUNYENTWALI H, et al. Tigecycline- induced acute pancreatitis: about two cases and review of the literature [J]. *Acta Clin Belg*, 2012, 67(3) : 229–232.
- [36] PIERINGER H, SCHMEKAL B, BIESENBAACH G, et al. Severe coagulation disorder with hypo-fibrinogenemia associated with the use of tigecycline [J]. *Ann Hematol*, 2010, 89(10) : 1063–1064.
- [37] ROSSITTO G, PIANO S, ROSI S, et al. Life-threatening coagulopathy and hypofibrinogenemia induced by tigecycline in a patient with advanced liver cirrhosis [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 26(6) : 681–684.
- [38] VANDECASTEELE S J, DE CEULAER J, WITTOUCK E. Tigecycline induced hyperpigmentation of the skin [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2016, 3(1) : 33.
- [39] YILMAZ DURAN F, YILDRM H, SEN E M. A lesser known side effect of tigecycline: hypofibrinogenemia [J]. *Turk J Hematol*, 2018, 35(1) : 83–84.
- [40] KADOYAMA K, SAKAEDA T, TAMON A, et al. Adverse event profile of tigecycline: data mining of the public version of the U.S. Food and Drug Administration adverse event reporting system [J]. *Biol Pharm Bull*, 2012, 35(6) : 967–970.
- [41] OKON E, ENGELL C, VAN MANEN R, et al. Tigecycline-related pancreatitis: a review of spontaneous adverse event reports [J]. *Pharmacotherapy*, 2013, 33(1) : 63–68.
- [42] ZHANG Q, ZHOU S, ZHOU J. Tigecycline treatment causes a decrease in fibrinogen levels [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(3) : 1650–1655.
- [43] LIPSHITZ J, KRUH J, CHEUNG P, et al. Tigecycline-induced pancreatitis [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2009, 43(1) : 93.
- [44] 《上海医药》编辑部. FDA 警告辉瑞旗下替加环素增加患者的死亡风险 [J]. *上海医药*, 2013, 34(19) : 61–62.