·药物安全与合理应用·

替加环素致凝血功能障碍文献分析

张　明[1],王　瑾[2],王　睿[2],白　楠[2],艾　超[1]
(1 清华大学附属北京清华长庚医院/清华大学临床医学院,北京 102218;
2 解放军总医院药物临床研究中心,北京 100853)

[摘要] **目的:**分析替加环素致凝血功能障碍的发生规律及特点,为临床安全用药提供参考。**方法:**检索中国学术期刊全文数据库、维普中文科技期刊数据库、PubMed、Embase及SCI数据库收载的替加环素致凝血功能障碍的个案报道,进行分析。**结果:**共检索到替加环素致凝血功能障碍病例17例,男性12例,女性5例,其中合并肝功能异常的患者5例。10例在用药10 d内发生凝血功能障碍。临床表现主要为凝血酶原时间(prothrombin time,PT)和部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT)的明显延长及纤维蛋白原(fibrinogen,FIB)的下降。经对症处理后,16例患者好转,1例患者死亡。**结论:**临床医师和药师应了解替加环素致凝血功能障碍的规律和特点,严格按照药品说明书的要求使用,加强用药监护。

[关键词] 替加环素;凝血功能障碍;药物不良反应
[中图分类号] R969.3　[文献标志码] A　[文章编号] 1003-3734(2021)03-0285-04

Literature analysis of tigecycline-induced blood coagulation dysfunction

ZHANG Ming[1], WANG Jin[2], WANG Rui[2], BAI Nan[2], AI Chao[1]
(1 *Beijing Tsinghua Changgeng Hospital, School of Clinical Medicine, Tsinghua University, Beijing* 102218, *China*; 2 *Center of Medicine Clinical Research, PLA General Hospital, Beijing* 100853, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To analyze the general patterns and characteristics of blood coagulation dysfunction induced by tigecycline and provide reference for clinical use. **Methods**: Blood coagulation dysfunction induced by tigecycline reported in foreign and domestic academic journals were collected from China National Knowledge Infrastructure (CNKI), VIP, PubMed, Embase and SCI, and analyzed in depth. **Results**: A total of 17 patients, including 12 males and 5 females, were retrieved, and 5 of whom with abnormal liver function. Among them, 10 patients appear coagulation dysfunction in 10 d of treatment. The clinical manifestations of blood coagulation dysfunction induced by tigecycline were the significant prolongation of prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT) and fibrinogen (FIB) significantly decreased. After treatment, 16 patients recovered and 1 died. **Conclusion**: Clinicians and pharmacists should familiarize the pauem and characteristics of blood coagulation dysfunction induced by tigecycline, which should be used strictly in accordance with the instructions. Drug monitoring should be strengthened.

[**Key words**] tigecycline; blood coagulation dysfunction; adverse drug reactions

替加环素是首个应用于临床的甘氨酰环素类抗生素,除铜绿假单胞菌和变形杆菌以外,几乎对所有的革兰阴性菌、革兰阳性菌及厌氧菌、多重耐药(multi-drug resistance,MDR)菌高度敏感[1],临床主要用于治疗复杂性腹腔感染、复杂性皮肤和皮肤软组织感染及社区获得性肺炎。替加环素于2005年被美国FDA批准上市,2012年在我国上市。近年来,国内外陆续有替加环素致凝血功能障碍的报道,但尚无系统性的研究报道,因此笔者收集了国内外数据库替加环素致凝血功能障碍有关的个案报道,对替加环素致凝血功能障碍的临床特点进行分析,

[作者简介] 张明,男,学士,主要从事医院药学研究。E-mail:zhangm301@163.com。
[通讯作者] 艾超,男,硕士,主要从事医院药学研究。联系电话:(010)56118630,E-mail:aichao@btch.edu.cn。

以期为临床合理用药提供参考。

资料与方法

1 资料来源

在 PubMed,Embase 以及 SCI 数据库中以题目、主题、摘要中含有“tigecycline”及“blood coagulation dysfunction”或“coagulation disorders”进行检索,在 CNKI 和 VIP 数据库中以“替加环素”及“凝血功能障碍”为关键词进行检索,收集替加环素致凝血功能障碍的相关个案报道。检索时间为建库以来至 2019 年 7 月。

纳入标准:国内外公开发表的个案报道;文献记载相关信息完整;病例发生凝血功能障碍与替加环素相关。排除标准:综述性文献、重复文献及病例记载不完整的文献。

2 统计学方法

详细阅读纳入文献,提取患者的性别、年龄、诊断疾病、致病菌株、替加环素用法用量、用药至发生凝血功能障碍的时间、症状、治疗和转归等有效信息,应用 Excel 软件进行统计分析。

结 果

1 患者一般情况

共检索到符合纳入标准的个案报道 17 例,国内 6 例,国外 11 例。其中,男性 12 例(70.6%),女性 5 例(29.4%),年龄 28 ~ 90 岁,患者性别与年龄分布见表 1。17 例患者中,肺部感染 7 例,急性重症胰腺炎 1 例,医院获得性肺炎 1 例,腹膜炎 1 例,髋关节置换术后感染 1 例,褥疮合并溃疡 1 例,严重急性胆管炎合并败血症 1 例,右手截肢残肢坏死 1 例,严重腹腔感染合并肺部感染 1 例,多发性肝脓肿 1 例,左侧肱骨和股骨骨折 1 例。致病菌株中多重耐药鲍曼不动杆菌 7 例,肺炎克雷伯菌 2 例,大肠埃希菌 2 例,多药耐药嗜麦芽窄食单孢菌 1 例。合并肝功能异常患者 5 例。

表 1 患者情况与年龄分布

年龄/岁	ADR 例数			构成比/%
	男性	女性	合计	
21 ~ 40	2	—	2	11.8
41 ~ 60	4	3	7	41.2
61 ~ 80	3	1	4	23.5
≥81	3	1	4	23.5
合计	12	5	17	100.0

2 替加环素使用情况及出现凝血功能障碍的时间

17 例患者均静脉给药替加环素,其中首剂 100 mg,之后每 12 h 50 mg 者 4 例;首剂 100 mg,之后每 12 h 25 mg 者 1 例;每 12 h 50 mg 者 3 例;每 12 h 100 mg 者 6 例;有 3 例未提及替加环素用量。说明书规定成人用量为首剂 100 mg,之后每 12 h 50 mg,肝功能不全者可减量 50%,因此,17 例患者中,6 例为超剂量用药范畴。使用替加环素出现凝血功能障碍最短时间为用药后 2 d,最长为 39 d,发生时间详见表 2。

表 2 发生凝血功能障碍的时间分布

出现时间/d	例数	构成比/%
1 ~ 10	10	58.8
11 ~ 20	2	11.8
21 ~ 30	4	23.5
≥31	1	5.9

3 替加环素致凝血功能障碍的临床表现

17 例患者出现的凝血功能障碍主要为部分凝血活酶时间(APTT)和凝血酶原时间(PT)的明显延长及纤维蛋白原(FIB)的下降,其中 APTT 延长的有 14 例,PT 延长的有 10 例,FIB 降低的有 10 例,国际标准化比值(INR)升高的有 7 例,凝血酶时间测定(thrombin time,TT)延长的有 3 例。

17 例发生凝血功能障碍的患者中,有 11 例患者对替加环素致凝血功能障碍的临床表现作了描述,8 例患者出现皮下散在出血点及瘀斑,2 例患者出现便血,1 例出现消化道出血。

4 治疗和转归

16 例停用替加环素,其中有 14 例出现凝血功能障碍后立即停用替加环素,并予以输注血浆、维生素 K_1 注射液及其他对症治疗后痊愈;2 例先进行减量,后疗效不佳停药,予以对症治疗后凝血功能恢复正常[2-3]。1 例予以减量替加环素后,最终死于败血症感染[4]。

讨 论

17 例替加环素致凝血功能障碍的病例中,男性 12 例,占 70.6%,60 岁以上的老年患者 8 例,占 47%,合并有肝功能异常者 5 例,占 29.4%,提示应重视对男性、年龄 >60 岁且有肝功能异常患者的监护。

17 例病例中,有 1 例属于超适应证用药,用于

医院获得性肺炎;6 例为超剂量用药范畴,给予每 12 h 100 mg 用量。Routsi 等[5]报道了 45 例 ICU 患者超剂量使用替加环素对凝血功能的影响,用药量为每 12 h 75 ~ 100 mg,为期 14 d,结果表明超剂量应用替加环素可以导致 FIB 的明显下降,INR 和 APTT 的明显延长;Qian 等[6]报道了 60 例应用替加环素的患者,其中使用剂量超出说明书用量的 20 例患者出现 FIB 下降,PT 和 APTT 的延长。因此,超说明书用药可能是替加环素致凝血功能障碍的一个因素。

替加环素致凝血功能障碍的 17 例病例中,16 例停用替加环素,经过对症治疗后痊愈,1 例患者死亡[4]。具体如下:1 例 83 岁左侧肱骨和股骨骨折的男性患者,药敏试验显示多重耐药鲍曼不动杆菌和大肠埃希菌感染,使用替加环素,每 12 h 100 mg,d 21 出现 FIB 下降(1.69 $g\cdot L^{-1}$),d 26 降到最低(0.60 $g\cdot L^{-1}$),排除了其他可能的原因,确定为替加环素所导致的低纤维蛋白原血症,未停药,经过减量至每 12 h 50 mg,患者于 d 28 时死于败血症感染。患者最终死亡可能与高龄患者、替加环素致凝血功能障碍以及减量替加环素控制感染失败等有关。

目前,替加环素致凝血功能障碍的机制仍不明确。回顾性分析显示了替加环素可导致肝损伤[7],主要表现为肝功能指标异常,如谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)及总胆红素浓度(TBIL)等水平升高等,与替加环素说明书注意事项中所提到的,在接受替加环素治疗的患者中可观察到 TBIL、PT 及转氨酶类升高的情况相符合。由于绝大多数凝血因子是在肝脏内合成的,当肝功能受损时,凝血因子的合成与成熟会出现障碍,从而引起一系列的凝血酶和凝血因子合成障碍,致凝血异常[8]。另有文献指出在出现凝血功能障碍时,血生化提示肝功能损伤加重与凝血功能障碍同时存在[9]。因此推测,接受替加环素治疗的患者出现凝血功能障碍可能与肝功能受损有关。5 例肝功能异常的患者中,有 2 例用量超出说明书规定范畴为 100 mg,每 12 h 1 次,未进行减量维持治疗[10-11],5 例患者均经过停药,对症处理后缓解,建议临床按照说明书用法用量使用,并监测接受替加环素治疗的肝功能异常患者,降低凝血功能障碍发生的风险。替加环素为甘氨酰环素类抗菌药,其在结构上与四环素类抗生素相似,可能存在相似的不良反应,可能会通过破坏体内肠道菌群、抑制维生素 K 的合成使凝血酶前体蛋白不能正常转化为凝血酶原,导致 PT 和 APTT 的延长以及 FIB 的下降。在 17 例患者中多数患者经过补充维生素 K_1 注射液及其他对症治疗,症状得到了改善,但仍有部分患者[2,12]经过补充维生素 K_1 注射液,未能有效改善替加环素所致的凝血功能障碍。替加环素可致患者 PT 和 APTT 明显延长,表明患者的内源性和外源性凝血途径均受到了抑制。Zimmerman 等[13]报道,替加环素通过直接影响凝血级联反应导致凝血功能障碍。FIB 是由肝脏合成的具有凝血功能的急性期蛋白质,有关 *FIB* 基因表达调控的研究提示[14],白介素 IL-6 可以作用于 *FIB* 基因的 STAT3 位点,增加 *FIB* 的表达,而替加环素已被证实可以减少 IL-6 的含量[15],从而导致 FIB 合成的减少。另有文献表明[16],在败血症患者血清中微小核糖核酸 122(miR-122)水平与 APTT,FIB 及 AT-III 水平相关,凝血功能出现异常的患者血清 miR-122 水平明显增加,替加环素是否会影响血清 miR-122 水平有待进一步证实。

综上所述,根据替加环素致凝血功能障碍的发生规律及特点,应加强对老年人、肝功能异常患者及超说明书用药患者的用药监护,必要时增加凝血功能监测频率。临床医师应严格掌握适应证,避免超剂量和超适应证用药,保障患者的用药安全。患者一旦发生凝血功能障碍,应及时停药,病情严重或发生出血者应输注维生素 K_1 注射液、冰冻血浆、人纤维蛋白原等给予对症治疗。

[参 考 文 献]

[1] 于春娜. 105 例注射用替加环素用药合理性分析[J]. 中国新药杂志,2017,26(4):476 - 480.

[2] GIRYES SJ, AZZAM Z, ISMAEL-BADARNEH R, *et al*. Severe coagulation disorder and thrombocytopenia associated with tigecycline-case report and review of literature[J]. *Current Drug Safety*, 2017, 12(1): 7 - 9.

[3] ZHANG Q, ZHOU J. Fibrinogenopenia caused by tigecycline: a case report[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(6): 915 - 917.

[4] BOURNEAU-MARTIN D, CROCHETTE N, DRABLIER G, *et al*. Hypofibrinogenemia complicated by hemorrhagic shock following prolonged administration of high doses of tigecycline[J]. *Fundament Clin Pharmacol*, 2016, 30: 29.

[5] ROUTSI C, KOKKORIS S, DOUKA E, *et al*. High-dose tigecycline-associated alterations in coagulation parameters in critically ill patients with severe infections[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2015, 45(1): 90 - 93.

[6] ZHANG Q, ZHOU SM, ZHOU J. Tigecycline treatment causes a decrease in fibrinogen levels[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(3): 1650 - 1655.

[7] 李昱霖,梁志欣,王彬,等. 替加环素不良反应回顾性分析[J]. 中国药物应用与监测, 2014, 11(2): 111 - 114.

[8] 俞婷婷, 楼炜. 替加环素再激发致凝血功能障碍 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(9):116 - 117.
[9] 马丽娟. 肝功能损害的严重程度对凝血指标影响的临床意义[J]. 检验医学与临床,2009,6(7):528 - 529.
[10] WU XQ,ZHAO P,DONG L,*et al*. A case report of patient with severe acute cholangitis with tigecycline treatment causing coagulopathy and hypofibrinogenemia[J]. *Medicine* (*Baltimore*), 2017,96(49):e9124.
[11] 戴万程,苏丹. 替加环素致凝血功能异常 1 例的药学监护[J]. 临床合理用药杂志,2018,11(1):132 - 133.
[12] 华素, 曹玉合, 李灵红. 碳青霉烯类抗菌药物及替加环素的临床应用管理及成效分析[J]. 中国现代应用药学,36(14):1837 - 1841.
[13] ZIMMERMAN JJ,RAIBLE DG,HARPER DM,*et al*. Evaluation of a potential tigecycline-warfarin drug interact[J]. *Pharmacotherapy*,2008,28(7):895 - 905.
[14] RICHARD J, MARGUERITE NA. Fibrinogen gene regulation[J]. *Thromb Haemost*,2012,108(3):419 - 426.
[15] SALIBA R, PAASCH L, EI SOLH A. Tigecycline attenuates staphylococcal superantigen-induced T-cell proliferation and production of cytokines and chemokines[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*,2009,31(4):583 - 588.
[16] WANG HJ,DENG J,WANG JY,*et al*. Serum miR-122 levels are related to coagulation disorders in sepsis patients[J]. *Clin Chem Lab Med*,2014,52(6):927 - 933.

编辑:杨青/接受日期:2020 - 03 - 09