

北京地区 2013~2018 年替加环素不良反应回顾性分析

李春钰¹ 贾自力¹ 邢丽秋²

(1. 北京丰台医院药剂科 北京 100071; 2. 北京市药品不良反应监测中心)

摘要 目的:了解替加环素不良反应发生的特点,为临床安全使用替加环素提供参考。**方法:**调取国家药品不良反应(ADR)监测系统收集的2013~2018年北京地区替加环素ADR报告,对其发生的特点及相关因素进行回顾性分析。**结果:**统计时间内,共收到49份怀疑与替加环素有关的ADR报告。其中60岁以上老年患者居多,占67.35%;临床表现复杂多样,主要ADR累及系统为血液系统(36.21%)、消化系统(20.69%)、皮肤软组织及附件(17.24%)。ADR发生在2~6d内占40.82%,大多经停药或对症治疗好转。**结论:**临床合理使用替加环素可以减少其ADR的发生。建议在使用该药时,对患者进行严密监护,以降低发生ADR的风险。

关键词 替加环素;药品不良反应;报告;安全用药

中图分类号:R978.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2019)09-0581-05

Retrospective Analysis of ADR Induced by Tigecycline in Beijing Area During 2013-2018

Li Chunyu¹, Jia Zili¹, Xing Liqu²

1. Department of Pharmacy, Beijing Fengtai Hospital, Beijing 100071, China; 2. Beijing Center for ADR Monitoring

ABSTRACT Objective: To understand the characteristics induced by tigecycline, and to provide reference for clinical safe and rational use of tigecycline. **Methods:** According to the ADR reports of tigecycline collected by Beijing Center for ADR Monitoring from 2013 to 2018, the characteristics and related factors of the occurrence of tigecycline ADR were analyzed retrospectively. **Results:** During the statistical period, 49 ADR reports suspected to be related to tigecycline were received. Of 49 ADR cases, the incidence of ADR in the elderly patients was higher than young patients, over 60 years old (67.35%). Clinical manifestations are complex and diverse. The main ADR involvement systems are blood system (36.21%), digestive system (20.69%), skin and soft tissue and accessories (17.24%). ADR occurred within 2-6 days, accounting for 40.82%. Most of them would be better after stopping drug or symptomatic treatment. **Conclusion:** Rational clinical use of tigecycline can reduce the incidence of ADR. It is suggested that patients should be closely monitored in order to reduce the risk of ADR.

KEY WORDS Tigecycline; Adverse drug reactions; Report; Safety medication

替加环素对难以治疗的病原体如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、耐万古霉素肠球菌、鲍曼不动杆菌和产超广谱 β -内酰胺酶的革兰阴性菌株都具有活性^[1]。目前细菌耐药率逐年增加,替加环素成为临床治疗严重耐药菌感染的新选择,常用于ICU、呼吸科、肿瘤科、烧伤科等重度感染患者的治疗,其安全性与有效性受到广泛关注,药品不良反应(ADR)也屡见报道。本文回顾性分析北京地区近5年替加环素ADR报告,了解替加环素ADR发生特点,为临床安全使用提供参考。

1 资料与方法

数据来源北京市药品不良反应监测中心数据库,

选取北京地区2013年1月~2018年9月医疗机构上报的替加环素ADR报告。参照国家药品不良反应监测中心制定的《药品不良反应报告和监测工作手册》^[2]中的标准,评价替加环素与ADR的关联性,纳入关联性评价结果为肯定、很可能和可能的ADR报告51例,剔除同一患者不同给药剂量的重复报告2例,最终得到替加环素ADR报告共49例。将49例的患者性别、年龄、原患疾病、家族及既往ADR史,替加环素用法用量、合并用药情况,ADR累及器官/系统及临床表现、发生时间和预后等资料导入Excel软件,进行统计分析。根据《药品不良反应报告和监测管理办法》^[3]中“一般的”“新的”“严重的”ADR相关定义,对替加环素ADR报告进行分类。

2 结果

2.1 ADR 基本情况

49 例 ADR 报告中,肯定 2 例,很可能 8 例,可能 39 例,一般的 ADR 36 例,新的 ADR 5 例,严重的 ADR 8 例。严重的 ADR 报告占总数的 16.33% (8/49)。

2.2 患者年龄与性别分布

49 例替加环素 ADR 报告中,男 30 例,女 15 例,性别不详者 4 例;患者年龄最小 29 岁,最大 92 岁,年龄不详者 4 例,60 岁以上老年患者占 67.35%。具体性别年龄分布见表 1。

表 1 49 例替加环素 ADR 患者的性别与年龄分布

年龄(岁)	男(例)	女(例)	性别不详(例)	合计(例)	构成比(%)
<30	1	0	0	1	2.04
30~39	2	1	0	3	6.12
40~49	2	1	0	3	6.12
50~59	7	2	0	9	18.37
60~69	5	5	0	10	20.41
70~79	5	3	1	9	18.37
≥80	7	3	0	10	20.41
年龄不详	1	0	3	4	8.16
合计	30	15	4	49	100.00

2.3 原患疾病

49 例 ADR 报告中,原患重症肺炎、肺部感染 27 例,间质性肺病 1 例,肺孢子菌病 1 例,腹腔感染 9 例,急性胰腺炎 3 例,颅内感染 1 例,败血症 1 例,白血病感染 1 例,肝硬化感染 1 例,法特壶腹恶性肿瘤感染 1 例,腹主动脉闭塞症(臀部及下肢皮肤破溃)1 例,不详 2 例。统计中发现有用于急性胰腺炎、颅内感染、败血症等超说明书用药。3 例仅描述白血病感染、肝硬化感染、法特壶腹恶性肿瘤感染,具体感染部位不详。

2.4 患者家族及既往 ADR 史

49 例 ADR 报告中,无家族 ADR 史者 9 例,不详者 40 例。患者有既往 ADR 史者 3 例,1 例为去甲万古霉素致皮疹,1 例对头孢哌酮钠/舒巴坦钠(舒普深)过敏,1 例对青霉素过敏;无 ADR 史者 19 例,不详者 27 例。

2.5 替加环素用法用量

49 例患者给药方式都为静脉滴注,剂量按 50 mg bid 使用最多,有 28 例,占 57.14%;遵照替加环素说明书推荐的给药方案,首剂 100 mg,后按 50 mg q12 h 使用 5 例,占 10.20%;按 100 mg q12 h 加倍剂量使用 5 例,占 10.20%;按 100 mg qd 使用病例 5 例,占 10.20%。有 3 例 ADR 为 1 日给药 4 次,系某

外资药企 4 期临床试验研究中发生并上报的。替加环素的给药剂量见表 2。

表 2 注射用替加环素给药剂量

用量(mg/次)	频次(次/d)	例数	构成比(%)
25mg	2	1	2.04
	4	1	2.04
50mg	1	1	2.04
	2	28	57.14
50mg(首剂 100mg)	4	1	2.04
	2	5	10.20
100mg	1	5	10.20
	2	5	10.20
100mg(首剂 200mg)	4	1	2.04
	1	1	2.04
合计		49	100.00

2.6 联合用药

49 例中,联合其他抗感染药治疗的有 9 例,其中联合使用头孢哌酮/舒巴坦(3 g, 2~3 次/d)5 例,占 55.6%,联合使用注射用哌拉西林钠/舒巴坦钠(4.5 g, tid)、注射用伏立康唑(200 mg, bid)、利奈唑胺注射液(600 mg, bid)、左氧氟沙星注射液(0.5 g, qd)各 1 例。

2.7 ADR 累及器官/系统及临床表现

替加环素的 ADR 累及多个器官系统,49 例病例中共包含主要临床表现 58 例次,涉及到血液系统 21 例次(36.21%)、消化系统 12 例次(20.69%)、皮肤软组织及附件 10 例次(17.24%)、肝胆系统 6 例次(10.34%)等。临床具体表现及发生例数见表 3。

表 3 ADR 累及器官/系统及临床表现

累及系统	例次	构成比(%)	临床表现(例次)
血液系统	21	36.21	纤维蛋白原降低(5),凝血时间延长(5),血小板减少(1),溶血(1),血浆蛋白减少(1),低血糖(3),白细胞增多(1),白细胞减少(1),低钠血症(2),高钾血症(1)
消化系统	12	20.69	腹泻(3),恶心(3),呕吐(3),腹胀(2),胃肠道出血(1)
皮肤、软组织及附件	10	17.24	皮疹(7),剥脱性皮炎(2),肋肋胀痛(1)
肝胆系统	6	10.34	胆红素升高(3),转氨酶升高(2),急性胰腺炎(1)
心血管系统	4	6.90	心律失常(2),胸闷(1),血压升高(1)
全身性损害	3	5.17	过敏反应(血压升高、寒战)(1),感染性休克(1),乏力(1)
神经系统	1	1.72	头晕(1)
肾脏系统	1	1.72	肌酐值升高(1)
合计	58	100.00	

2.8 出现 ADR 的时间

发生时间最短的为静滴结束后 3 min,用药后 2~6 d 发生 ADR 的例数最多(40.82%)。见表 4。

表4 ADR 发生时间及例数

ADR 发生时间	例数	构成比 (%)
<1h	4	8.16
1d	4	8.16
2~6d	20	40.82
8~14d	15	30.61
15~25d	6	12.24

2.9 转归及对原患疾病的影响

49 例患者中,16 例停药及对症处理后好转,26 例停药后自行好转,7 例结果不详。对症处理方法见表 5。

表5 对症处理的 ADR 类型及治疗方法

ADR 类型	治疗方法	例数
皮疹	卤米松、炉甘石外用,维生素 C 及 10% 葡萄糖酸钙静滴;氯雷他定鼻饲,卤米松乳膏外涂等抗过敏治疗。	2
剥脱性皮炎	甲泼尼龙 60mg 静滴,氧化锌油外涂;糠酸莫米松、凡士林外涂治疗	2
血压升高	氢化可的松 50mg 入壶及地尔硫草泵入	1
腹泻	盐酸去甲万古霉素 (400mg, q8h) 鼻饲	1
腹胀	盐酸甲氧氯普胺和硫糖铝混悬液治疗	1
凝血时间延长	维生素 K、人纤维蛋白原静脉输液对症治疗;血浆置换处理	2
纤维蛋白原低	输注纤维蛋白原	2
急性胰腺炎	醋酸奥曲肽注射液 (善宁) 及注射用奥美拉唑 (洛赛克) 治疗	1
肾功能异常	血液滤过	1
肝功能异常	还原型谷胱甘肽保肝治疗	3

对原患疾病影响不明显的有 44 例,导致患者病程延长的有 4 例,导致患者病情加重的有 1 例。

2.10 严重 ADR 情况

8 例严重的 ADR 病例中,男 6 例,女 2 例,60 岁以上老人 6 例,占 75%。原患疾病中 5 例为肺部感染,1 例为腹腔感染,2 例感染部位不详。给药剂量 6 例为 50 mg, q12h; 1 例按说明书给药剂量,首剂 100 mg,维持 50 mg, q12h; 1 例为 200 mg (首剂) 替加环素输液结束即出现过敏样反应,血压升高危及生命,经过氢化可的松 50 mg 入壶及地尔硫草泵入抢救后好转。严重 ADR 发生时间为 1~5 d,仅有 1 例血浆蛋白减少的 ADR 发生时间为 11 d。患者严重 ADR 分类及临床表现见表 6。

表6 替加环素严重 ADR 分类及临床表现

分类	严重 ADR 表现	例数	总例数	构成比 (%)
危及生命	过敏反应 (血压升高,寒战), 感染性休克	2	2	25.0
导致住院或住院时间延长	剥脱性皮炎 (严重)	2	4	50.0
	肾功能异常,肌酐升高,且出现腹泻	1		
	胃肠道出血 (严重); 便血 (严重)	1		
导致其他重要医学事件	急性胰腺炎	1	2	25.0
	血浆蛋白减少	1		

3 讨论

替加环素为新一代广谱的甘氨酸四环素类抗菌药物,对于常见致病菌或多重耐药菌均有良好的抗菌活性。在临床上常用于治疗难治性的感染,例如医院获得性肺炎、呼吸机相关性肺炎、糖尿病足感染等^[4,5]。

3.1 个体差异对 ADR 的影响

替加环素致 ADR 患者中,男性明显多于女性,与资料中男性患者患重症感染的比例较高有关,有研究报道男性发生院内感染的比例高于女性^[5]。60 岁以上老年患者占 67.35%,老年患者的比例明显高于中青年患者。严重 ADR 患者中老年人占比 75%。主要原因为老年人脏器功能减退,代谢能力降低,因此对药物的耐受力较年轻人下降,同时老年人群体所患基础疾病复杂,易引发重症感染,应用替加环素的概率比年轻人大。本研究中,发生 ADR 的老年患者构成比较高,因此老年患者是应用替加环素的重点监护人群。

3.2 ADR 与用法用量、发生时间的关系

替加环素说明书中推荐初始负荷剂量为 100 mg,维持剂量为 50 mg,静脉滴注每 12 h 一次。表 2 显示按照说明书应用的仅为 5 例,占 10.20%。其他主要是未首剂加倍,有 28 例,占 57.14%。个别病例单次给药剂量偏小或偏大或者给药频次错误。替加环素首剂采取负荷剂量有助于药物迅速达到稳态血药浓度,迅速发挥抗感染疗效,临床应用时严格给予负荷剂量。由于用药人群大多是重症感染患者,应用正常剂量的替加环素抗感染治疗效果不明显时,临床常常超说明书用药,增加给药剂量或更改给药频次。抗菌药物超说明书用法专家共识^[6]推荐治疗多重耐药菌感染的医院获得性肺炎 (HAP) 或呼吸机相关性肺炎 (VAP) 时,可增加剂量,维持剂量可达 100 mg q12h。但是有研究发现,使用高剂量的替加环素与纤维蛋白原降低有时间相关性^[7]。还有文献认为高剂量维持治疗致肝损伤的风险高于推荐剂量^[8]。本研究中有 2 例高剂量替加环素导致肝损伤的报告 (维持剂量为 100 mg, q12h)。因此高剂量应用时 ADR 的发生概率也会加大,对于重症患者要权衡利弊应用,并注意监测各项指标。由表 4 可见,替加环素引发的 ADR 多发生在 1 周以内,严重 ADR 也多发生在 1~5 d,因此需重点监控 7d 内 ADR 的发生,但也有部分 ADR 发生时间较晚,需警惕迟发型不良反应的发生。

3.3 替加环素的主要 ADR 及防治措施

替加环素已报道的 ADR 主要包括胃肠道不适和实验室检查的异常,其中凝血酶原时间、ALT/AST、胆红素、血糖水平改变等较为多见^[9]。由表 3 可见,替加环素所致 ADR 累及器官/系统有 8 类,其中主要不良反应类型是血液系统、消化系统、皮肤软组织系统和肝胆系统。本研究还发现 5 例新的不良反应,是替加环素说明书中未载明的不良反应,包括心律失常(2 例)、白细胞升高、高钾血症、肋肋胀痛,对于新发现的不良反应,希望能为临床提供警示与参考。

由表 3 可见,替加环素引发的血液系统 ADR 以凝血功能障碍占比最高,与说明书中胃肠道反应为主不一致。本研究发现替加环素对凝血功能的影响较大,与其他学者研究报道相仿^[10,11]。提示临床上在应用替加环素时应严密监测凝血指标、血常规及出血情况,若出现严重的凝血功能异常,应立即停药,给予维生素 K 或人纤维蛋白原对症治疗。其次是消化系统不良反应占比较高。因此替加环素用药后因出现消化系统不良反应中断治疗的情况比较常见,应用时要注意患者临床症状,尤其是重症患者,此类 ADR 发生时间较短,一般停药 1~3d 即可好转。皮疹也是替加环素比较常见的一般不良反应,但也容易进展成为重症皮疹-剥脱性皮炎。因此对于有过敏体质的患者应警惕皮疹及重症皮疹,如果发生重症皮疹应及时停药,应用激素等抗过敏药物内服及外用治疗。替加环素致肝损伤的文献报道较多^[12,13],本研究中有 6 例次,经停药和保肝治疗后均好转。因此,对于肝功能不全的患者及应用替加环素治疗重症感染的患者,应注意观察体征,严密监测肝功能,防止药物性肝损伤的发生。

3.4 规范临床应用

在本研究中发现 3 例替加环素分别用于治疗急性胰腺炎、颅内感染、败血症,属于超说明书适应证用药。2018 年 9 月卫计委制定了《替加环素临床应用评价细则》^[14],提到替加环素适应证不包括中枢神经系统和尿路感染。替加环素表观分布容积大,组织分布广泛,导致血浆中药物浓度低,并且透过血脑屏障的能力较差,不建议用于颅内感染和血流感染。虽然有文献研究用于这两种感染^[15,16],但其有效性和安全性是有争议的,尚有待开展科学规范的、高质量的随机对照试验进一步验证。

3.5 安全用药提示

替加环素临床应用广泛,但须严格掌握其适应证,合理使用,并注意监测 ADR。建议医生在使用

替加环素时应做到:①把握指征,防止滥用,遵循说明书适应证应用,如果超说明书应用按规定程序备案;②熟练掌握药物的药动学特点,按照说明书用法用量应用,避免长期大剂量应用而引发严重 ADR;③应该加强用药后的监护观察,尤其高龄、肝功能不全及过敏体质的人群是 ADR 重点监测人群,注意恶心呕吐等胃肠道反应,警惕皮疹及重症皮疹,应严密监测凝血指标、血常规及肝肾功能等指标,以减少和避免 ADR 的发生。

参 考 文 献

- Stein GE, Babinchak T. Tigecycline: an update[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2013, 75(4):331-336
- 国家药品不良反应监测中心,国家食品药品监督管理局药品安全监管司. 药品不良反应报告和监测工作手册[Z]. 2012
- 原国家卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法[S]. 卫生部令第 81 号. 2011
- Ramirez J, Dartois N, Gandjini H, et al. Randomized Phase 2 Trial To Evaluate the Clinical Efficacy of Two High-Dosage Tigecycline Regimens versus Imipenem-Cilastatin for Treatment of Hospital-Acquired Pneumonia[J]. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, 2013, 57(4):1756-1762
- Lauf L, Zsófia Oszvár, Mitha I, et al. Phase 3 study comparing tigecycline and ertapenem in patients with diabetic foot infections with and without osteomyelitis[J]. *Diagnostic Microbiology & Infectious Disease*, 2014, 78(4):469-480
- 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 抗菌药物超说明书用法专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2015, 38(6):410-444
- Falagas ME. Effectiveness and safety of high-dose tigecycline-containing regimens for the treatment of severe bacterial infections [J]. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2014, 44(1):1-7
- 崔红霞,于苏文. 125 例替加环素不良反应回顾性分析[J]. *中国药物警戒*, 2018, 15(8):489-492
- 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]. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2012, 35(6):967-970
- Zhang Q, Zhou S, Zhou J. Tigecycline treatment causes a decrease in fibrinogen levels[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(3):1650-1655
- Yılmaz Duran F, Yıldırım H, Şen EM. A lesser known side effect of tigecycline: Hypofibrinogenemia[J]. *Turk J Hematol*, 2018, 35:75-93
- Entenza JM, Moreillon P. Tigecycline in combination with other antimicrobials: a review of in vitro, animal and case report studies[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2009, 34(1):8, e1-e9
- 李双. 替加环素致胆红素水平升高[J]. *药物不良反应杂志*, 2016, 18(6):464-465

14 原国家卫生部. 替加环素临床应用评价细则[S]. 卫办医政发(2018)822号. 2018

15 梅升辉,朱乐亭,杨莉,等. 替加环素治疗颅内耐药菌感染的研究进展[J]. 中国药房,2016,27(14): 2005-2008

16 蒙光义,彭评志,冯桂湘. 替加环素治疗鲍曼不动杆菌感染的研究进展[J]. 临床合理用药杂志,2017,10(18): 163-165

(2019-01-18 收稿 2019-05-15 修回)