

替加环素等多药联用致弥散性血管内凝血 1 例

陈俞先 龚巧燕 管玫

(四川大学华西医院药剂科 成都 610041)

关键词 替加环素;细菌性肝脓肿;弥散性血管内凝血;药品不良反应

中图分类号:R978.1 文献标识码:B

文章编号:1005-0698(2019)12-0834-03

1 病例资料

患者,男,69岁,因“寒战、发热、腹痛”于2018年12月15日入院,经实验室和影像学检查提示,诊断为“细菌性肝脓肿”。患者既往有慢性肾功能不全病史(10年前行肾移植)、高血压病(Ⅲ级)、2型糖尿病、慢性病性贫血、消化性溃疡,1个月前因缺血性心脏病伴非ST段抬高型心肌梗死,行经皮冠状动脉药物洗脱支架植入治疗。患者入院时使用药物有:盐酸雷尼替丁片 150 mg, po, qn;环孢素软胶囊 75 mg, po, bid;盐酸泼尼松片(浙江仙琚制药股份有限公司,批号:180904)5 mg, po, qd;阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,批号:BJ52333)100 mg, po, qd;硫酸氢氯吡格雷片[赛诺菲(杭州)制药有限公司,批号:7A654]75 mg, po, qd;

通讯作者:陈俞先 Tel:18628200917 E-mail:cyxcd123@126.com

地特胰岛素注射液 12 u, ih, qd; 赖脯胰岛素注射液 4 u, ih, tid; 甲磺酸氨氯地平片 5 mg, po, qd; 富马酸比索洛尔片 10 mg, po, qd。患者入院后即经验性予静脉滴注甲硝唑注射液联合注射用亚胺培南/西司他丁钠(杭州默沙东制药有限公司, 批号: R017670) 1 g, ivd, q8h 抗感染, 同时行超声引导下经皮穿刺置管引流治疗肝脓肿。

入院 7 d 后, 血培养药敏结果提示碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌(carbapenem resistant *klebsiella pneumoniae*, CRKP), 患者血肌酐(SCr)则从 12 月 15 日的 $159 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 升高至 12 月 22 日的 $276 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 此时患者凝血功能指标基本正常, 凝血酶原时间(PT) 13.7 s, 部分凝血活酶时间(APTT) 36.9 s, 国际标准化比值(INR) 1.13, 纤维蛋白原(FIB) $3.058 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 血小板计数(Plt) $184 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 。考虑患者存在慢性肾损伤, 将注射用亚胺培南/西司他丁钠减量至 0.5 g, ivd, q8h, 同时根据药敏结果, 停用甲硝唑注射液, 改为联合注射用替加环素(江苏豪森药业股份有限公司, 批号: 181108), 首剂 100 mg, 之后 50 mg, ivd, bid 抗感染治疗。12 月 29 日患者出现严重凝血功能障碍: PT 17.7 s, APTT 48.9 s, INR 值 1.76, 同时伴严重低纤维蛋白原血症(FIB $0.653 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$) 和血小板减少症(Plt $91 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$), 血浆鱼精蛋白副凝试验(3P 实验)阳性, D-二聚体 $6.8 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 提示继发纤溶亢进可能, 经维生素 K 补充治疗仍无法纠正。而在替加环素治疗前后患者肝功能指标均在正常范围, 提示无明显肝损害。12 月 30 日患者上肢外周中心静脉置管处发生深静脉血栓, 全身多发皮肤紫癜、瘀斑, 采用中国弥散性血管内凝血诊断积分系统(Chinese DIC scoring system, CDSS)^[1]评分 ≥ 6 分, 提示弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC), 立即予静脉注射肝素钠注射液。考虑到疑似 DIC 样表现可能与使用替加环素有关, 故于当日停用。亚胺培南/西司他丁钠及其他联用药物(盐酸雷尼替丁片、环孢素软胶囊、阿司匹林肠溶片、硫酸氢氯吡格雷片、地特胰岛素注射液、赖脯胰岛素注射液、甲磺酸氨氯地平片及富马酸比索洛尔片等)仍继续使用, 同时予静脉输注新鲜冰冻血浆、冷沉淀等血液制品替代治疗。2019 年 1 月 2 日患者主要凝血指标逐渐恢复正常: INR 值 1.20, FIB $2.372 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, Plt $146 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 患者全身多发大小不一瘀斑逐渐消散, 临床症状好转。

2 讨论

细菌性肝脓肿是临床常见的一种肝脏感染性疾病, 我国发病率相对较高, 胆石症、饮食习惯及糖尿病控制不佳均可能引起细菌性肝脓肿^[2]。糖尿病患者比健康人群易发生细菌性肝脓肿, 可能主要与其长期血糖控制较差而造成血管内膜异常、自身免疫受损、中性粒细胞趋化与吞噬功能下降及高糖状态利于细菌特别如肺炎克雷伯菌生长有关^[3]。而药物治疗、影像学下介入治疗与手术治疗是肝脓肿的基本治疗手段, 三者各有利弊^[4]。流行病学研究表明, 我国细菌性肝脓肿患者主要致病菌为肺炎克雷伯菌^[5]。本例患者因存在

高龄、糖尿病、体内置管等高危基础, 考虑病原菌耐药, 经验性选择碳青霉烯类联合甲硝唑全身使用抗菌药治疗, 同时结合影像学引导下经皮穿刺引流治疗^[2]。但入院后血培养提示 CRKP, CRKP 近年来呈逐年增多趋势, 目前无明确的最佳治疗方案, 通常选择的抗菌药物主要是多黏菌素、替加环素、磷霉素等^[6]。

考虑病原学检查结果及患者肾功能, 抗感染治疗方案更改为亚胺培南/西司他丁钠减量联合替加环素治疗, 其可抵抗与四环素相关的核糖体保护及泵机制等耐药机制, 本例患者用药后出现严重凝血障碍主要表现为 PT 和 APTT 延长、INR 升高、FIB 和 Plt 减少、D-二聚体升高, 随后在外周中心静脉置管处发生深静脉血栓, 疑似发生 DIC, 与替加环素使用时间先后关系, 且替加环素已知的常见不良反应有诱发或加重凝血功能异常、肝功能损伤及胃肠道不适等^[7], 停用替加环素后患者主要凝血指标恢复正常, 但其他药物、潜在的药物相互作用及疾病状态等因素引起的凝血功能障碍尚无法排除, 故根据国家有关药品不良反应关联性评价标准, 对替加环素与该不良反应进行规范的关联性评价为“可能”。

替加环素引起的 DIC 样严重凝血障碍国内外报道相对甚少^[8], 替加环素引起凝血功能异常的确切机制尚不十分明确, 因其结构与四环素相似, 可能与影响维生素 K 合成有关, 但本案例补充维生素 K 并未能有效改善凝血功能障碍, 提示该机制可能缺乏有力证据^[9], 因 PT 和 APTT 分别是外源性和内源性凝血途径常用的检测指标, 不排除替加环素或其代谢产物直接作用于凝血瀑布中某个或某些环节^[8]。其他可疑药品有亚胺培南/西司他丁钠、阿司匹林、氯吡格雷、泼尼松, 如应用亚胺培南/西司他丁钠也会影响肠道菌群摄入维生素 K, 可能影响凝血功能; 阿司匹林和氯吡格雷联用可能增强抗血小板效应而增加出血风险, 且阿司匹林可增加泼尼松引起胃溃疡和出血风险。此外败血症、血液系统疾病或肝功能异常等原因也可能引起肝脓肿合并凝血功能障碍^[10], 细菌性肝脓肿疾病本身也有可能该不良反应。

总之, DIC 的防治应采取综合措施, 防治原发性疾病、预防和迅速去除引起 DIC 的病因是根本性防治措施, 并及时改善微循环, 纠正微循环障碍, 特别需注意可能因药物或药物相互作用因素引起的 DIC, 如替加环素用药过程中应尽量避免超剂量、超疗程用药, 同时需注意其他可能增加出血风险的有害药物相互作用, 密切监测各项凝血指标, 如发生凝血功能障碍, 应立即停药并采取相应处理措施。

参 考 文 献

- 1 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 弥散性血管内凝血诊断中国专家共识(2017年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(5): 361-363
- 2 章顺轶, 陈岳祥. 细菌性肝脓肿诊治进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(7): 1577-1580
- 3 Li W, Chen H, Wu S, et al. A comparison of pyogenic liver

- abscess in patients with or without diabetes: a retrospective study of 246 cases[J]. *BMC Gastroenterol*, 2018, 18(1): 144
- 4 黄洋,张伟辉. 细菌性肝脓肿的诊治进展[J]. *临床肝胆病杂志*,2018,34(3):641-644
- 5 Qian Y, Wong CC, Lai S, et al. A retrospective study of pyogenic liver abscess focusing on *Klebsiella pneumoniae* as a primary pathogen in China from 1994 to 2015[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:38587
- 6 洪佳莉,吴军华,邱海燕. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌相关危险因素及防治研究进展[J]. *中国现代医生*,2018,56(8):161-164
- 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
- 8 黄梅娟,薛加玲,于维松. 替加环素相关凝血功能障碍文献概述[J]. *中国药师*,2017,20(11):2046-2048,2095
- 9 Rossitto G, Piano S, Rosi S, et al. Life-threatening coagulopathy and hypofibrinogenaemia induced by tigecycline in a patient with advanced liver cirrhosis[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2014,26(6):681-684
- 10 潘涛,畅智慧,刘兆玉. 凝血功能障碍患者行经皮肝脓肿穿刺引流术的安全性探讨[J]. *介入放射学杂志*, 2015,24(7):602-604