替加环素致多重耐药菌感染患者低纤维蛋白原血症的药学监护Δ

李　洁*，祝德秋#（同济大学附属同济医院药剂科，上海　200065）

中图分类号　R969.3；R978　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）08-1010-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.08.22

摘　要　目的　为临床治疗多重耐药菌感染患者使用替加环素致低纤维蛋白原血症的药学监护和替加环素的安全使用提供参考。**方法**　临床药师通过参与1例多重耐药菌感染患者使用替加环素致低纤维蛋白原血症的案例，对替加环素与低纤维蛋白原血症不良反应的相关性进行判断，并结合相关文献分析替加环素致低纤维蛋白原血症发生的危险因素和可能机制；建议医师停用替加环素，并给予人纤维蛋白原和血浆纠正。**结果与结论**　替加环素与患者的低纤维蛋白原血症有关。医师采纳临床药师意见，患者纤维蛋白原水平恢复至正常水平。替加环素致低纤维蛋白原血症发生的危险因素包括大剂量、长疗程用药，以及患者自身合并肾功能不全。临床药师及时给予医师停药建议，并建议在必要时输注人纤维蛋白原和血液制品进行纠正，避免了严重且危及生命的凝血障碍的发生，保障了替加环素使用的安全性。

关键词　替加环素；多重耐药感染；药学监护；低纤维蛋白原血症

The pharmaceutical care of a multidrug-resistant bacterial infection patient with tigecycline-induced hypofibrinogenemia

LI Jie, ZHU Deqiu (Dept. of Pharmacy, Tongji Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200065, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To provide reference for pharmaceutical care of multidrug-resistant bacterial infection patients with tigecycline-induced hypofibrinogenemia and the safe use of tigecycline. **METHODS** Clinical pharmacists participated in a case of hypofibrinogenemia caused by tigecycline with multidrug-resistant bacterial infection, to determine the correlation of hypofibrinogenemia and tigecycline, and to analyze the risk factors and possible mechanisms of the occurrence of hypofibrinogenemia caused by tigecycline in combination with relevant literature. Clinical pharmacists recommended that physicians discontinued tigecycline and provided human fibrinogen and plasma for correction. **RESULTS & CONCLUSIONS** Tigecycline was associated with hypofibrinogenemia of the patient. The physician followed the advice of clinical pharmacists and the patient's fibrinogen level returned to normal. The risk factors of hypofibrinogenemia induced by tigecycline included high dose, long course of treatment, and complication with renal dysfunction. Clinical pharmacists should timely advise physicians to stop taking the drug, and give human fibrinogen and blood product infusion for correction when necessary, so as to avoid the occurrence of serious life-threatening coagulation disorders and ensure the safety of tigecycline use.

KEYWORDS　tigecycline; pharmaceutical care; hypofibrinogenemia; multidrug-resistant bacterial infection

替加环素是甘氨酰环素类新型广谱抗菌药物，对临床常见的革兰氏阳性菌、革兰氏阴性杆菌和厌氧菌，特别是对碳青霉烯类耐药肠杆菌和不动杆菌均具有良好的抗菌活性，且不受四环素主要耐药机制（外排泵受限和核糖体保护）的影响[1-2]。替加环素药品说明书指出，该药的血液系统相关不良反应包括活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time，APTT）、凝血酶原时间（prothrombin time，PT）延长，国际标准化比值（international normalized ratio，INR）升高，血小板减少和低纤维蛋白原血症等，但临床试验和上市后安全性评价均未明确其致低纤维蛋白原血症的发生频率（即无法以现有数据进行估算）。笔者通过查阅相关文献发现，替加环素可导致低纤维蛋白原血症的发生，特别是长期大剂量使用该药或合并肾功能损害的患者[3]。低纤维蛋白原血症会引起患者凝血功能异常，甚至危及生命，临床应予以关注。本文从临床药师角度出发，介绍了1例重症医学科多重耐药菌感染患者长期大剂量使用替加环素致低纤维蛋白原血症的病例，分析了替加环素对患者纤维蛋白原（fibrinogen，FIB）水平的影响，并通过查阅相关文献对替加环素致低纤维蛋白原血症的危险因素和可能机制进行了归纳、总结，以期为该类患者的药学监护和替加环素的临床安全使用提供参考。

Δ **基金项目**　上海市临床药学重点专科建设项目（No.沪卫计药政〔2018〕8号）

＊ **第一作者**　主管药师。研究方向：临床药学。E-mail：tilin3955@163.com

通信作者　主任药师，博士。研究方向：临床药学。E-mail：80727627@qq.com

1 病例资料

男性患者，89岁，体质量72 kg，于2021年11月17日因右侧股骨粗隆间及粗隆下骨折（经X线检查确认）收入我院夜间急诊，予冰敷、补液支持治疗。患者主诉“摔伤致右髋部疼痛、畸形、活动受限5 d”。11月18日，患者腹胀严重，予通便、胃肠减压等处理后无好转，同时出现气急现象，氧饱和度为85%～90%，转入重症医学科治疗。转科时，患者神志清楚但精神萎靡，气促（25～30次/min），予面罩吸氧，氧饱和度维持在85%～90%；心率103～115次/min，频发房性早搏；血压195/88 mmHg（1 mmHg＝0.133 kPa）；两肺呼吸音粗，未闻及明显干湿啰音；腹部膨隆，肠鸣音消失；右侧膝部有瘀青，右下肢凹陷性水肿，肢端血运好，肢体末梢温。凝血常规检查结果显示，FIB水平为3.9 μg/mL，APTT为26.5 s，PT为11 s，INR为1。转科诊断如下：（1）呼吸衰竭；（2）右侧股骨粗隆间及粗隆下骨折；（3）不完全性小肠梗阻。

2 治疗过程

11月18日，医师予注射用头孢米诺钠（每天2次，每次2 g，静脉滴注）抗感染治疗。11月19日，患者出现高热，体温达38.4 ℃，医师改用注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠（每天3次，每次3 g，静脉滴注）抗感染。11月28日，痰培养回报示碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌（carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*，CRAB）阳性，药敏实验示病原菌对替加环素和多黏菌素敏感；患者反复高热，体温最高达38.6 ℃，C反应蛋白最高为145 mg/L；胸部CT示两肺有散在炎症。医师在与临床药师沟通后，加用注射用替加环素（每天2次，每次100 mg，静脉滴注）对症治疗。替加环素使用当日，患者的FIB水平为4.7 g/L；2 d后，其FIB水平回落至正常范围（2～4.5 g/L）。12月1日，患者的FIB水平降至0.7 g/L，医师予人纤维蛋白原1 g（静脉滴注）并输注血浆。12月3日，患者的FIB水平为2.1 g/L，行股骨骨折切开复位和髓内针内固定术。12月7日，患者生命体征平稳，无高热，C反应蛋白为41 mg/L，降钙素原为0.3 ng/mL，转回骨科继续治疗。骨科医师停用头孢哌酮钠舒巴坦钠联合替加环素抗感染方案，改为注射用头孢米诺钠（每天2次，每次2 g，静脉滴注）抗感染。12月12日，患者自行拔除胃管，疑有误吸可能，同时出现少尿，血肌酐升至340 μmol/L（入院时患者血肌酐为72 μmol/L；反复高热期间，患者血肌酐逐渐上升，于11月28日升至232 μmol/L，后稳定在200 μmol/L左右），因重症肺炎伴呼吸衰竭、右侧股骨粗隆间及粗隆下骨折切开复位和髓内针内固定术后、不完全性小肠梗阻、肾功能不全再次转回重症医学科治疗。转科当日，医师予注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠（每天3次，每次4.5 g，静脉滴注）抗感染。12月13日，胸部CT示患者两肺仍有散在炎症且较前进展，降钙素原为19 ng/mL，临床药师建议修改抗感染方案，在哌拉西林钠他唑巴坦钠使用的基础上联用替加环素（每天2次，每次100 mg，静脉滴注），医师采纳该建议。更换方案当日，患者的FIB水平为4.4 g/L。12月19日，痰培养及药效实验回报示铜绿假单胞菌（对哌拉西林钠他唑巴坦钠敏感）和阴沟肠杆菌（对第二、三代头孢菌素类耐药）阳性，感染指标有所好转，C反应蛋白为69 mg/L，降钙素原为1.0 ng/mL，血肌酐为102 μmol/L，FIB水平为1.3 g/L，维持原治疗方案。12月21日，患者的FIB水平降至0.9 g/L，予人纤维蛋白原1 g（静脉滴注）并输注血浆。12月23日，患者体温和感染指标均基本正常，FIB水平为1.4 g/L。临床药师通过查阅相关文献，考虑到患者第1次使用替加环素后出现了低纤维蛋白原血症，具有时间相关性，遂认为FIB水平的降低与替加环素相关；同时，该不良反应的Naranjo评分为9分，即患者的低纤维蛋白原血症与替加环素的相关性为“确定”[4]。临床药师与医师商量后停用替加环素。12月25日，患者的FIB水平恢复正常，转回骨科继续治疗。

3 分析与讨论

3.1 低纤维蛋白原血症发生的原因分析

在上述治疗过程中，该患者共使用替加环素2次，且均接受了较高剂量（每天2次，每次100 mg）。在药物使用过程中，患者的感染指标均在好转，体温也在逐渐下降，故考虑感染致凝血功能障碍可能性较小。该患者在单独使用头孢哌酮钠舒巴坦钠抗感染时，FIB水平均在正常范围内；在联合使用头孢哌酮钠舒巴坦钠和替加环素期间，该患者出现了低纤维蛋白原血症；当停用替加环素和头孢哌酮钠舒巴坦钠并同时给予人纤维蛋白原和血液制品纠正后，该患者的FIB水平恢复至正常水平。有学者回顾性分析了127例使用替加环素治疗重症感染患者的临床资料，同时分析了低纤维蛋白原血症患者头孢哌酮钠舒巴坦钠的使用情况，结果显示，头孢哌酮钠舒巴坦钠的使用与低纤维蛋白原血症的发生无关（P＝0.681）；但与未使用头孢哌酮钠舒巴坦钠的患者相比，使用头孢哌酮钠舒巴坦钠患者的凝血功能障碍发生率更高（P＝0.009），且需要使用更多的血液制品（P＝0.003）[5]。

再次启用替加环素时，该患者联用了哌拉西林钠他唑巴坦钠抗感染，此时再次出现了FIB水平降低的情况。临床药师查阅相关文献，并未发现哌拉西林钠他唑巴坦钠有致FIB水平降低的报道。再次停用替加环素后并给予人纤维蛋白原和血液制品纠正后，该患者的FIB水平恢复至正常范围。因此，临床药师考虑FIB水平的降低与患者使用替加环素相关。在此案例的基础上，临床药师对替加环素致低纤维蛋白原血症的危险因素和潜在机制进行了文献检索，并运用了Naranjo评分量表判断得该不良反应与替加环素使用的相关性为“确定”；同时本案例提示，临床应通过识别高风险患者来减

少低纤维蛋白原血症的发生风险，以保证治疗安全。

3.2 替加环素导致低纤维蛋白原血症的危险因素

基于美国FDA不良事件报告系统数据库的相关记录，与其他治疗耐药菌感染的抗菌药物相比，替加环素更易引发低纤维蛋白原血症[6]。于2020－2021年发表的涉及600余例患者的4项回顾性研究结果显示，替加环素的使用与低纤维蛋白原血症的发生有关[5,7－9]。有学者收集并整理了已报道的病例报告，结果显示，患者使用替加环素后出现低纤维蛋白原血症的中位时间为9 d，FIB水平由（3.98±2.05）g/L逐渐降低至（0.87±0.45）g/L（$P<0.001$），APTT由（38.26±8.80）s延长至（83.43±47.23）s（$P=0.002$）；停用替加环素后，所有患者的FIB水平在1～12 d（中位时间4 d）内恢复至正常范围；大多数患者无典型临床表现，仅有少数患者可见出血和瘀斑[10]。该研究还特别指出，对于使用替加环素抗感染治疗的患者，特别是肾功能不全或长期使用替加环素的患者，应密切监测其FIB水平[10]。

临床药师通过文献分析发现，首先从剂量来说，替加环素药品说明书指出，该药的成人常规推荐方案为静脉注射负荷剂量100 mg，维持剂量为50 mg，q12 h；而越来越多的临床资料表明，对于某些最低抑菌浓度（minimum inhibitory concentration，MIC）＞1 mg/L的多重耐药革兰氏阴性杆菌（如鲍曼不动杆菌）引起的严重感染，上述剂量较难达标[2,11－12]。因此，临床在实际治疗医院获得性肺炎或多重耐药菌感染时常使用更高剂量，即负荷剂量200 mg，维持剂量100 mg，q12 h，以达到较好的临床治疗效果。然而，在大剂量替加环素使用的情况下，患者更容易发生FIB水平的降低。1项回顾性分析发现，接受大剂量替加环素治疗患者的FIB水平显著降低（平均降低1.76 g/L），INR明显增加（平均增加0.11），大剂量替加环素的使用是低纤维蛋白原血症发生的独立危险因素；停用替加环素7 d后，患者FIB水平逐渐恢复[8]。

其次，长疗程使用替加环素对患者FIB水平也存在相应的影响。目前，对于抗感染的治疗，尤其是重症患者多重耐药菌感染的治疗，替加环素的使用疗程尚无明确规定，需根据患者临床症状、感染指标、影像学相关依据、细菌学培养结果等综合评估以确定是否可停药。多项报道结果均显示，替加环素的使用疗程与患者FIB水平的降低存在相关性：1项基于美国FDA不良事件报告系统数据库的替加环素安全性评价研究指出，随着替加环素使用时间的延长，患者FIB水平逐渐降低，且出现FIB水平异常的平均用药时间和中位用药时间均为6 d[13]；1项回顾性研究结果显示，无论患者接受高剂量或标准剂量的替加环素，长疗程（＞14 d）组中的低纤维蛋白原血症患者明显多于常规疗程组（$P<0.05$）[7]；我国的1项回顾性研究观察到，低纤维蛋白原血症组患者持续使用替加环素的时间为8～16 d（中位时间11 d），显著长于正常组患者的3～16.75 d（中位时间6 d）（$P=0.001$）[5]；2项针对危重患者的研究显示，替加环素的使用时间分别超过2周和4周，提示长疗程用药也是低纤维蛋白原血症存在的危险因素[7－8]。

此外，对于肾功能受损或需要血液透析的患者来说，临床暂无需调整替加环素的剂量。在替加环素导致FIB水平降低的病例报道中，大多数患者患有急性或慢性肾功能不全：1项针对替加环素致低纤维蛋白原血症的高危因素研究指出，与肾功能正常患者相比，合并肾功能不全患者的低纤维蛋白原血症发生率较高（17.7% vs. 8.1%，$P=0.004$）；此外，肾功能衰竭（无论是否需要透析）也是替加环素致低纤维蛋白原血症发生的危险因素[比值比＝2.450，95%置信区间（1.335，4.496）][7]。有研究者报道了1例有肾移植病史的53岁患者在使用替加环素治疗后出现了严重的低纤维蛋白原血症，该患者入院后的估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）为30 mL/（min·1.73 m^2）[14]。Sabanis等[15]报道了1例74岁女性终末期肾病患者，在接受定期血液透析时，接受了替加环素以治疗多重耐药鲍曼不动杆菌感染，出现了凝血功能障碍（INR增加，APTT延长），并发生了严重的低纤维蛋白原血症（FIB水平由入院时的4.9 g/L降到了0.4 g/L）；停用替加环素后，该患者定期进行血液透析并接受多次新鲜血浆输注后情况有所改善。上述文献均未要求调整替加环素的剂量。基于此，笔者建议，该类患者在使用替加环素时暂无需调整用药剂量，但应密切监测患者凝血功能及FIB水平等相关指标[3]。

3.3 替加环素导致低纤维蛋白原血症的可能机制

目前尚无研究能够解释替加环素致FIB水平降低的确切机制。有文献报道，替加环素致FIB水平降低可能与该药破坏肠道菌群，干扰其正常代谢，造成维生素K合成障碍，减少凝血酶原合成，进而引发抗菌药物相关凝血功能障碍有关[16－17]。但有学者对该说法提出异议，认为不管是预防性还是治疗性使用维生素K，都不能逆转FIB水平的下降[18]。同时有学者认为，替加环素的血浆蛋白结合率很高，可与FIB结合，从而形成抗原以激发人体产生免疫反应，进而产生抗体反向破坏FIB，最终导致FIB水平降低[16,19]。此外，FIB是一种急性期蛋白，其形成受细胞因子的调节：如白细胞介素6（interleukin-6，IL-6）可增加FIB的表达，而IL-1、IL-4、IL-10、IL-13和肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）则可抑制其合成[20]。已有研究证实，替加环素会降低IL-6、TNF-α水平，且二者可不同程度地干扰FIB的合成[21]。再者，遗传易感性的潜在作用也被认为是FIB水平降低的原因。在既往病例中，患者并未出现明确的肝损伤，所以替加环素致肝功能障碍无法解释FIB水平的下降，

因此有学者认为FIB的合成很有可能被某些分子途径直接阻断，如可能与遗传性纤维蛋白原缺陷症有关[15]，但是上述推测还需进一步研究来验证。

3.4 相关病例的药学监护要点

替加环素在多重耐药菌感染的治疗中十分重要，超药品说明书大剂量使用（负荷剂量200 mg，维持剂量100 mg，q12 h）在临床上也十分常见；多重耐药菌感染患者的病程一般较长，进而使用替加环素抗感染治疗的疗程也会相应延长；此外，多重耐药菌感染的重症感染患者在早期可发生急性肾损伤，出现血肌酐升高、尿量减少等临床表现。在本病例中，临床药师全程参与了抗感染方案的确定和药学监护方案的制定，动态监测了该患者感染指标和凝血功能的变化。该患者先后2次使用了大剂量的替加环素，存在长疗程、大剂量的高危因素，临床应予以关注。同时在治疗过程中，该患者出现血肌酐升高、尿量减少等急性肾功能不全的症状，虽然在治疗过程中及时得以纠正，但是患者病情的动态变化也提醒临床药师仍需密切关注其肾功能转归情况，避免替加环素引发低纤维蛋白原血症。在该患者出现低纤维蛋白原血症时，临床药师及时与医师沟通，通过停药、予人纤维蛋白原+输注血浆的方法，纠正了患者的低纤维蛋白原血症。在其他可疑药物的排除过程中，临床药师关注到该患者在使用替加环素的同时联用了头孢哌酮钠舒巴坦钠和哌拉西林钠他唑巴坦钠，通过查阅文献并结合患者的病情，基本排除了上述2种药物与低纤维蛋白原血症的相关性。因此，该病例提醒临床药师应注意替加环素致低纤维蛋白原血症的发生，并通过对危险因素的分析和对患者凝血功能的监测来减少此类事件的发生。

4 结语

重度感染合并肾功能损害且伴有凝血病史的患者在使用大剂量、长疗程的替加环素时，临床药师应在药学监护过程中密切监测患者的凝血功能和FIB水平。一旦发现替加环素致FIB水平降低，应及时与医师沟通，并积极采取输注血浆、补充FIB等方法来及时减缓FIB水平的降低；同时，应结合临床实际，在确保有效控制感染的前提下，停用替加环素（一般停药4～10 d后，患者的FIB水平会自行恢复至正常值[22]）；在查房过程中，也应观察患者的口腔黏膜、皮肤和消化道及相关指标的变化，以避免出现严重且危及生命的凝血障碍，保障替加环素的安全使用。

参考文献

[1] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组. 抗菌药物临床应用指导原则：2015年版[M]. 北京：人民卫生出版社，2015.

[2] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志，2018，41(6)：409-446.

[3] 吕鹏，王运红，樊晖晖，等. 替加环素致低纤维蛋白原血症的危险因素和可能机制[J]. 中国医院药学杂志，2021，41(15)：1587-1590.

[4] NARANJO C A，BUSTO U，SELLERS E M，et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J] .Clin Pharmacol Ther，1981，30(2)：239-245.

[5] HU J，XIAO Y H，ZHENG Y，et al. Clinical characteristics and risk factors of tigecycline-associated hypofibrinogenaemia in critically ill patients[J]. Eur J Clin Pharmacol，2020，76(7)：913-922.

[6] GUO M X，LIANG J W，LI D D，et al. Coagulation dysfunction events associated with tigecycline：a real-world study from FDA adverse event reporting system（FAERS）database[J]. Thromb J，2022，20(1)：12.

[7] ZHANG Q，WANG J E，LIU H，et al. Risk factors for tigecycline-induced hypofibrinogenaemia[J]. J Clin Pharm Ther，2020，45(6)：1434-1441.

[8] CAMPANY-HERRERO D，LARROSA-GARCIA M，LALUEZA-BROTO P，et al. Tigecycline-associated hypofibrinogenemia in a real-world setting[J]. Int J Clin Pharm，2020，42(4)：1184-1189.

[9] LIU J，YAN Y Y，ZHANG F. Risk factors for tigecycline-associated hypofibrinogenemia[J]. Ther Clin Risk Manag，2021，17：325-332.

[10] LEI H B，LIU X，LI Z J，et al. Analysis of the clinical characteristics of tigecycline-induced hypofibrinogenemia [J]. J Chemother，2022，29：1-6.

[11] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会，中华结核和呼吸杂志编辑委员会，中国药学会药物临床评价研究专业委员会. 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.

[12] 王明贵. 广泛耐药革兰阴性菌感染的实验诊断、抗菌治疗及医院感染控制：中国专家共识[J]. 中国感染与化疗杂志，2017，17(1)：82-92.

[13] 张静. 基于FAERS数据库的替加环素安全性评价及其对凝血指标影响的临床研究[D]. 重庆：陆军军医大学，2019.

[14] AKALAY S，VANASSCHE T，DE MUNTER P. Tigecycline-induced life-threatening coagulopathy in a patient with a *Mycobacterium abscess*：a case report and step-by-step diagnostic approach[J]. Acta Clin Belg，2021，76(5)：410-414.

[15] SABANIS N，PASCHOU E，GAVRIILAKI E，et al. Hypofibrinogenemia induced by tigecycline：a potentially life-threatening coagulation disorder[J]. Infect Dis，2015，47(10)：743-746.

[16] 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.

（下转第1024页）