

# 某院2013—2015年替加环素使用安全性分析

苏丹\*,徐 珊,王君萍(南京医科大学附属常州第二人民医院药学部,常州 213003)

中图分类号 R978.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)08-1058-06  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.08.14

**摘要** 目的:为替加环素的合理应用和警惕严重的不良反应的发生提供参考。方法:回顾某三级综合医院2013—2015年使用替加环素的50例患者,观察患者在使用替加环素注射液后症状、体征、实验室检验指标的变化,归纳和总结替加环素可能的不良反应、处理和转归。结果:50例患者中,共24例发生不良反应,其中诱发或加重凝血功能异常10例(41.67%)、肝功能损伤9例(37.50%)、恶心呕吐等胃肠道不适4例(16.67%)、全身多处皮肤红色皮疹伴瘙痒1例(4.17%)。消化系统不良反应均较轻,予抑酸、止吐等对症处理后均好转;影响较重的如肝功能损伤,在保肝、降酶等对症处理后仍不能好转。9例出现肝功能损伤患者,主要表现在总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、碱性磷酸酶(ALP)、乳酸脱氢酶(LDH)水平升高,其中8例为用药前即有肝功能损伤,用药后肝功能损伤加重;其中,3例为用药第10天出现,2例为用药第9天出现。10例用药前凝血功能异常病例,用药后出现凝血功能异常加剧,主要表现为部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)延长,国际标准化比值(INR)、凝血酶原时间(PT)、D-二聚体升高等;凝血功能异常加重多出现在使用替加环素后第2~22天,以第2~5天出现为主(70.00%)。结论:应用替加环素应高度警惕凝血功能异常、肝功能损伤等严重的不良反应,加强药品不良反应监测,以提高用药安全性。

**关键词** 替加环素;不良反应;凝血异常;肝损伤;合理用药

## Retrospective Analysis of the Safety of Tigecycline in a Hospital

SU Dan, XU Shan, WANG Junping (Dept. of Pharmacy, Changzhou Second People's Hospital, Nanjing Medical University, Changzhou 213003, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide reference for rational application of tigecyclin and alert to the occurrence of severe ADR. METHODS: Fifty patients receiving tigecycline in a level 3 general hospital during 2013-2015 were analyzed retrospectively to observe the change of symptom, sign and lab indexes after using Tigecyclin injection. Possible ADR of tigecycline, processing and outcomes were summarized. RESULTS: Among 50 patients, there were 24 cases of ADR, including 10 cases of inducing

- Agents Chemother*, 2006, 50(4):1599-1602.
- [8] 于乐成,茅益民,陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(11):1752-1769.
- [9] Im JH, Baek JH, Kwon HY, et al. Incidence and risk factors of linezolid-induced lactic acidosis[J]. *Int J Infect Dis*, 2015, 31(C):47-52.
- [10] Boak LM, Rayner CR, Grayson ML, et al. Clinical population pharmacokinetics and toxicodynamics of linezolid [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(4):2334-2343.
- [11] Bernstein WB, Trotta RF, Rector JT, et al. Mechanisms for linezolid-induced anemia and thrombocytopenia[J]. *Ann Pharmacother*, 2003, 37(4):517-520.
- [12] 包旻,姜玲,孙育才,等. 某“三甲”医院利奈唑胺注射剂临床应用合理性评价[J]. 中国药房, 2012, 23(10):881-883.
- [13] 李佳,范玉华,廖丽雯,等. 成人危重症患者利奈唑胺相关性血小板减少症的危险因素分析[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(9):743-747.
- [14] 董海燕,邹雅敏,董亚琳,等. Logistic模型和ROC曲线对利奈唑胺致血小板减少症的预测分析[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(22):1827-1831.
- [15] Jager NG, van Hest RM, Lipman J, et al. Therapeutic drug monitoring of anti-infective agents in critically ill patients [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2016, 15:1-19.
- [16] 邹琳,刘长庭. 利奈唑胺在高龄老年患者中的临床应用[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(3):399-401.
- [17] Hiraki Y, Tsuji Y, Hiraike M, et al. Correlation between serum linezolid concentration and the development of thrombocytopenia[J]. *Scand J Infect Dis*, 2012, 44(1):60-64.
- [18] Zuccarini NS, Yousuf T, Wozniczka D, et al. Lactic acidosis induced by linezolid mimics symptoms of an acute intracranial bleed: a case report and literature review[J]. *J Clin Med Res*, 2016, 8(10):753-756.
- [19] 王楠,邢颖,甄建存. 利奈唑胺致乳酸性酸中毒21例文献分析[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(17):1580-1583.
- [20] Vodovar D, LeBeller C, Mégarbane B, et al. Drug fever: a descriptive cohort study from the French national pharmacovigilance database[J]. *Drug Saf*, 2012, 35(9):759-767.
- [21] Patel RA, Gallagher JC. Drug fever[J]. *Pharmacotherapy*, 2010, 30(1):57-69.

\* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:0519-81087178。E-mail:bjj4461@163.com

(收稿日期:2016-08-07 修回日期:2016-09-29)  
(编辑:晏 妮)

or aggravating blood coagulation abnormality (41.67%), 9 cases of liver function injury (37.50%), 4 cases of vomiting and other gastrointestinal discomfort (16.67%), 1 case of red erythra with itching (4.17%). ADR of digestive system were mild and recovered after symptomatic treatment as inhibiting acid, antiemetic. Severe ADR as Liver function injury could not be recovered after symptomatic treatment as protecting liver, reducing enzyme. Nine cases of liver function injury mainly manifested as the elevation of TBIL, DBIL, ALP, LDH; 8 of which suffered from liver function injury before medication and the symptom was aggravated after medication; liver function injury appeared in 3 cases on 10th day after medication and in 2 cases on 9th day after medication. Ten cases suffered from coagulation function disorder before medication and the symptom was aggravated after medication, which mainly manifested as the prolongation of APTT and TT and the elevation of INR, PT, D-dimer, etc. The coagulation function disorder was aggravated abnormally on 2nd-22th day after using tigecycline, mainly appearing on 2nd-5th day (70.00%). CONCLUSIONS: Great importance should be attached to severe ADR as coagulation function disorder, liver function injury when using tigecycline, in order to ensure the safety of drug use.

**KEYWORDS** Tigecycline; Adverse reactions; Blood coagulation disorder; Liver injury; Rational drug use

四环素是20世纪发现的快速广谱抑菌药,四环素类药物是衣原体感染、支原体感染、立克次体感染和螺旋体感染的首选药物,还可以治疗鼠疫、布鲁菌病、霍乱、幽门螺杆菌感染引起的消化性溃疡、肉芽肿杆菌感染引起的腹股沟肉芽肿等。近年来,由于耐药菌种类的逐渐增多<sup>[1]</sup>,四环素疗效逐渐减弱,药品不良反应(ADR)突出,其临床应用逐渐减少,在这种情况下,新型四环素应运而生<sup>[2]</sup>。替加环素作为第一个用于临床的甘氨酸四环素类抗菌药物,其体外抗菌谱广,对多数革兰氏阳性需氧菌[特别是耐甲氧西林表皮葡萄球菌(MRSE)、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、耐万古霉素肠球菌(VRE)和耐青霉素肺炎链球菌(PRSP)]、革兰氏阴性需氧菌(如肠杆菌、流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌)、厌氧菌和不典型病原体具有良好的抗菌活性。2005年6月,美国食品与药物管理局(FDA)批准替加环素上市,用于成人复杂的皮肤感染和复杂的软组织感染,包括复杂阑尾炎、烧伤感染和腹腔溃疡等。《中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识》<sup>[3]</sup>推荐替加环素用于泛耐药鲍曼不动杆菌所致的院内获得性肺炎。2011年12月,替加环素进入中国市场,其治疗的有效性安全性日益受到关注,但其ADR报道在国内外均较为少见。本文就某三级综合医院使用替加环素的安全性进行统计与分析,为替加环素的临床使用和ADR监测提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

对某三级综合医院2013—2015年使用替加环素的50例患者的用药情况和ADR发生情况进行统计分析。

### 1.2 调查方法

利用该院的医院信息系统,调取2013—2015年使用过替加环素的患者,共50例,记录患者住院期间关键信息,如住院科别、替加环素用法用量、给药途径、合并用药情况、各项实验室检查指标、ADR发生的严重程度、发生的时间、处理和转归等,排除合并用药和疾病进展的影响,并对以上信息进行归纳和总结。

实验室检查指标包括——(1)肝功能:总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)、谷氨酸脱氢

酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP);(2)凝血指标:部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FBG)、D-二聚体;(3)胰腺炎标志物:血/尿淀粉酶;(4)血糖:空腹血糖、随机血糖、餐后血糖;(5)肾功能:尿素氮(BUN)、血肌酐(Cr);(6)电解质:钾(K<sup>+</sup>)、钙(Ca<sup>2+</sup>);(7)血常规:白细胞(WBC)、红细胞(RBC)、中性粒细胞(NE)、血小板(PLT)、血红蛋白(HBG)。

### 1.3 药品使用方法

该院替加环素注射液有2个品种:泽坦(江苏豪森药业股份有限公司,批准文号:国药准字H20123394,规格:50 mg)、泰阁(Patheon Italia S.P.A.,注册证号:H20110586,规格:50 mg)。溶剂以100 mL 0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液为主。替加环素的使用首剂量为100 mg, qd, ivgtt,之后以50 mg, q12 h, ivgtt或100 mg, q12 h, ivgtt维持。

### 1.4 ADR判定标准

按照欧洲变态反应和临床免疫学会(European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAA-CI)不良反应判定标准进行评定:(1)用药与不良反应/事件的出现有无合理的时间关系;(2)反应是否符合该药已知的不良反应类型;(3)停药或减量后,反应是否消失或减轻;(4)再次使用可疑药品是否再次出现同样反应/事件;(5)反应/事件是否可用并用药的作用、患者病情的进展、其他治疗的影响来解释。评价:在ADR分析的5个原则选项中,前4个选项都选择“是”,则关联性评价应选“肯定”;前4个选项中有3个选择“是”,则关联性评价应选“很可能”;前4个选项中有2个选择“是”,则关联性评价应选“可能”。观察使用替加环素前后的各项指标及患者症状的改变,以发现和总结ADR发生情况。

## 2 结果与分析

### 2.1 病例概况

2.1.1 科室分布情况 50例患者科室分布以重症监护治疗病房(ICU)为主,占28.00%,其次为烧伤整形科、老干部科等,详见表1。

2.1.2 主要疾病分布 50例患者所患疾病分布为肺部感染28例,急性胆源性胰腺炎2例,腹腔感染4例,全身

表1 使用替加环素患者的科室分布

Tab 1 Distribution of patients receiving tigecycline in departments

科别	例数	构成比, %
ICU	14	28.00
烧伤整形科	12	24.00
老干部科	8	16.00
急诊重症监护治疗病房(EICU)	7	14.00
血液内科	5	10.00
呼吸内科	2	4.00
呼吸重症监护治疗病房(RICU)	2	4.00
合计	50	100

多处火烧伤Ⅱ°~Ⅲ°或全身多处烧伤Ⅲ°5例,腹腔感染合并肺部感染3例,全身多处烧伤Ⅱ°~Ⅲ°合并肺部感染2例,肺部感染合并皮肤软组织感染1例,全身多处烧伤合并肺部感染和尿路感染1例,腹腔感染合并败血症1例,肺部感染合并腹腔感染合并皮肤软组织感染1例,全身多处烧伤Ⅱ°~Ⅲ°合并肺部感染和尿路感染1例,全身多处烧伤Ⅱ°~Ⅲ°合并烧伤脓毒症和感染性休克1例。

## 2.2 ADR分布

50例患者中,共24例出现ADR(ADR发生率为48.00%)。其中,诱发或加重凝血功能异常最多(10例,占41.67%),其次为肝功能损伤(9例,占37.50%)。ADR累及器官/系统与主要临床表现见表2。

表2 ADR累及器官/系统与主要临床表现

Tab 2 Organs/systems involved in ADR and main clinical manifestations

累及器官/系统	例数	构成比, %	主要临床表现
血液系统	10	41.67	凝血时间等指标延长
肝胆系统	9	37.50	胆红素、肝酶升高,白蛋白降低
消化系统	4	16.67	恶心、呕吐
皮肤软组织	1	4.17	皮肤红色皮疹伴痒痒

## 2.3 ADR的处理与转归

消化系统ADR均较轻,予抑酸、止吐等对症处理后均好转;影响较重的ADR如肝功能损伤,在保肝、降酶等对症处理后仍不能好转。患者转归判断依据为实验室检查指标结合临床表现。ADR的处理与转归见表3。

## 2.4 替加环素对肝功能的影响

在50例患者中,9例(18.00%)出现肝功能损伤,表现在TBIL、DBIL、ALP、LDH水平升高,其中8例为用药前即有肝功能损伤,用药后肝功能损伤加重。7例患者予替加环素100 mg, q12 h维持给药,共4例(57.14%)出现肝功能损伤/损伤加重;43例患者予替加环素50 mg, q12 h维持给药,共5例(11.63%)出现肝功能损伤/损伤加重。使用剂量和原始肝功能对肝功能的影响见表4。

替加环素所致肝功能损伤/损伤加重病例中,3例为用药第10天出现,2例为用药第9天出现,详见表5。

## 2.5 替加环素对血液系统的影响

10例用药前凝血功能异常病例,用药后出现凝血功能异常加剧,主要表现为APTT、TT延长,INR升高、PT升高,D-二聚体升高等。7例患者予替加环素100 mg,

表3 ADR的处理与转归

Tab 3 Disposal and outcomes of ADR

ADR	处理		转归		
	方法	例数	结局	例数	
凝血功能异常	口服血康口服液;先予白细胞介素113 mg, qd,皮下注射;后予人免疫球蛋白10 g/d冲击治疗	1	未好转	1	
	输血浆补充凝血因子,冷沉淀;补充纤维蛋白原,血凝酶止血	1	未好转	1	
	给予维生素K补充凝血因子;输注血浆补充凝血因子,冷沉淀;补充纤维蛋白原,血凝酶止血	1	好转	1	
	停用替加环素	1	好转	1	
	给予维生素K补充凝血因子;输注血浆、少浆血,补充血小板,输注病毒灭活冰冻血浆	1	好转	1	
	输血	1	好转	1	
	未处理	2	死亡	1	
			好转	1	
	肝功能损伤	口服护肝片,静脉使用还原型谷胱甘肽保肝治疗	1	未好转	1
		输注白蛋白,予还原型谷胱甘肽保肝、酯酰胆碱降酶治疗	1	未好转	1
免疫支持治疗		2	未好转	2	
还原型谷胱甘肽保肝治疗		1	未好转	1	
未处理		3	未好转	3	
补充白蛋白		1	未好转	1	
恶心呕吐		1	好转	1	
奥美拉唑抑制胃酸分泌		1	好转	1	
甲氧氯普安保胃、促消化		1	好转	1	
未处理		1	好转	1	
皮疹	停用替加环素,予注射葡萄糖酸钙、口服氯雷他定片抗过敏治疗,外用复方炉甘石洗剂	1	好转	1	

表4 使用剂量和原始肝功能对肝功能的影响

Tab 4 Effects of drug dosage and original liver function on liver function

项目	分类	例数	构成比, %
用药前肝功能	正常	1	11.10
	肝功能不全	8	88.89
用药剂量	维持剂量100 mg, q12 h	4/7(肝功能损伤例数/总例数)	57.14
	维持剂量50 mg, q12 h	5/43(肝功能损伤例数/总例数)	11.63
肝功能变化及临床症状	DBIL升高	6	66.67
	ALP升高	5	55.56
	TBIL升高	4	44.44
	LDH升高	3	33.33
	皮肤黏膜巩膜黄染等症状	0	0

表5 用药与肝功能损伤时间关系分布

Tab 5 Time relationship distribution of medication with liver function injury

肝功能损伤/损伤加重的时间, d	例数	构成比, %
1	1	11.11
3	1	11.11
9	2	22.22
10	3	33.33
17	1	11.11
21	1	11.11
合计	9	100

q12 h维持给药,共2例(28.57%)出现凝血功能异常加剧;43例患者予替加环素50 mg,q12 h维持给药,共8例(18.60%)出现凝血功能异常加剧,详见表6。

表6 替加环素用量对凝血系统的影响

Tab 6 Effects of the dose of tigecycline on coagulation system

项目	分类	例数	构成比,%
用药前凝血功能	正常	0	0
	异常	10	10.00
用药剂量	维持剂量100 mg,q12 h	2/7(凝血功能异常例数/总例数)	28.57
	维持剂量50 mg,q12 h	8/43(凝血功能异常例数/总例数)	18.60
凝血功能变化及临床症状	APTT升高	9	90.00
	INR升高	8	80.00
	PT升高	7	70.00
	TT升高	7	70.00
	D-二聚体升高	3	30.00

凝血功能异常加剧多出现在使用替加环素后2~22 d,以第2~5天出现为主,详见表7。

表7 用药与凝血功能异常的时间关系分布

Tab 7 Time relationship distribution of medication with blood coagulation disorder

凝血功能异常加剧出现时间,d	例数	构成比,%
2	3	30.00
3	2	20.00
5	2	20.00
8	2	20.00
22	1	10.00
合计	10	100

凝血功能异常加剧的10例患者中,1例用药前肝功能正常,9例用药前凝血功能、肝功能均异常,用药后10例均出现肝功能、凝血功能受损或损伤加重。

### 2.6 替加环素对消化系统的影响

共4例患者出现胃肠道ADR,均为50 mg,q12 h维持剂量,主要症状为恶心呕吐。用药与胃肠道不良反应的时间关系分布见表8。

表8 用药与胃肠道不良反应的时间关系分布

Tab 8 Time relationship distribution of medication with gastrointestinal ADR

胃肠道ADR出现时间	例数	构成比,%
用药后2 d	1	25.00
用药后3 d	2	50.00
用药后4 d	1	25.00
合计	4	100

### 2.7 替加环素对其他系统的影响

替加环素对其他系统的影响主要表现为皮肤过敏。1例患者在开始使用替加环素的第3天出现皮肤过敏反应,表现为全身多处皮肤出现红色皮疹,伴瘙痒。

## 3 讨论

### 3.1 病例分布

替加环素作为广谱、强效的新一代抗菌药物,主要用于重症感染(尤其是耐药菌所致的重症感染)。由表1

可见,使用替加环素的患者多分布在ICU、烧伤整形科、老干部科等科室,患者病情较重,且均为其他药物(如万古霉素、 $\beta$ -内酰胺类等)治疗效果不佳、或微生物培养提示耐药菌之后改用该药,符合《抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)》的要求。

### 3.2 替加环素致ADR分析

3.2.1 肝功能损害 由表4可知,使用替加环素的50例患者中,共9例(18.00%)出现肝功能损伤,其中1例为初发肝功能损伤,8例为原有肝功能损伤加重,表现为肝功能指标的异常,如TBIL、DBIL、ALP、LDH水平升高,具体可以表现为一项或几项指标的异常,与国内外报道相近<sup>[4-5]</sup>。

替加环素说明书推荐的维持剂量为50 mg,q12 h。有报道<sup>[6]</sup>予替加环素维持剂量100 mg,q12 h用于某些重症感染,本次调查发现7例此种用法。由表4可知,大剂量维持治疗所引起肝功能损伤加重风险高于推荐剂量。故临床如需大剂量使用替加环素,必须严密监测患者的肝功能。

本研究中1例肝功能正常者出现初发肝功能损伤的时间为第21天;而原有肝功能不全者肝功能损伤加重多见于用药后第9~10天。可见用药后原有肝功能损伤加重出现的时间可能会明显早于初发肝功能损伤出现的时间。而对于原有肝功能异常患者,维持剂量为100 mg,q12 h时,肝功能损伤发生在用药后第10天,维持剂量为50 mg,q12 h时,肝功能损伤发生在用药后第9~10天,剂量改变,肝功能损伤发生时间无明显差异。其中1例心脏衰竭合并感染患者在使用替加环素后出现肝酶升高,但心脏衰竭本身也可能引起的应激性肝酶升高<sup>[7]</sup>,提示如果合并心脏衰竭或合用其他有肝毒性的药物,需注意药物与疾病均可加重肝功能损伤。

3.2.2 凝血功能异常 由表6可知,10例(20.00%)患者出现原有凝血功能异常加剧,表现为PT、INR、APTT、TT和D-二聚体一项或几项水平的显著升高,这与李昱霖等<sup>[8]</sup>报道的替加环素所致凝血功能异常相符。本研究中,排除其他药物所致凝血功能异常,提示替加环素维持剂量越大,凝血功能异常发生率越高。维持剂量为100 mg,q12 h时,凝血功能异常加重发生在用药后第8~13天;维持剂量为50 mg,q12 h时,凝血功能异常加重多发生在用药后第2天,可见用药剂量增大,凝血功能异常发生时间反而后延。

文献报道,替加环素致肝功能损伤会引起一系列的凝血酶和凝血因子合成障碍,致凝血功能异常,肝功能损伤患者其凝血功能的改变可能与肝功能损伤的时间长短有关<sup>[9]</sup>。肝功能异常,有可能会引起一系列的凝血酶和凝血因子合成障碍。研究表明,肝病患者血小板和凝血因子异常可导致凝血功能异常<sup>[10]</sup>。肝功能异常是引起止血功能障碍的常见原因,故肝功能损伤者使用替加环素时,其凝血功能异常与肝功能损伤有相关性。本研究中,10例原有凝血异常病例中,9例用药前合并肝功能异常,用药后肝功能、凝血功能异常均加剧,与以上描

述相符。

由表7可知,患者在使用替加环素开始出现凝血异常加剧的时间多发生在第2~5天,所以在用药第2~5天期间,应密切监测凝血指标,警惕凝血系统的严重的ADR发生。

本研究显示,替加环素致凝血功能异常加剧的发生率为20%,较文献[4]报道的数据高。10例患者中,1例为重度烧伤,文献[11]报道烧伤可引起患者应激性消化道溃疡出血,重度烧伤患者本身丢失大量凝血因子,诱发凝血异常,加重出血倾向,所以不排除此例患者烧伤对凝血系统的影响。

**3.2.3 消化系统ADR** 国内文献<sup>[8]</sup>报道,替加环素最主要的ADR为恶心、呕吐等胃肠道不适症状。调查数据显示<sup>[12]</sup>,在治疗腹腔感染时,替加环素的反胃、呕吐、腹泻等消化道ADR发生率显著高于亚胺培南西司他丁对照组。但由表8可知,本次调查仅发现4例患者出现恶心、呕吐等胃肠道不适,发生率为8%,与文献报道不完全一致,可能与样本量较小有关。

**3.2.4 替加环素所致药源性皮疹** 本研究有1例患者使用替加环素第3天出现全身多处红色皮疹、伴瘙痒,立即停药,并予以葡萄糖酸钙注射液静脉推注、复方炉甘石洗剂外用,以及氯雷他定片口服,对症处理10d后,皮疹几乎全部消退。出现皮疹前后,该患者并未使用其他易导致皮疹发生的药物,皮疹在使用替加环素后第3天开始出现,所以考虑为替加环素所致的药源性皮疹。文献报道<sup>[13]</sup>替加环素导致皮疹,可能是药物本身化学结构所致,也可能是替加环素生产过程中引入的高分子杂质作为抗原与体内高分子蛋白质结合,引起抗原-抗体反应,表现为出现皮疹和皮肤瘙痒。本例与该文献报道相符。因此,对四环素过敏的患者应该禁用替加环素注射液。

### 3.3 警惕与防范替加环素ADR

除上述ADR外,替加环素引起的其他不良反应,如低血糖<sup>[4]</sup>、血栓性静脉炎<sup>[12]</sup>、注射部位疼痛、注射部位炎症、味觉倒错、胰腺炎<sup>[9]</sup>等发生率不高,但其严重性仍需引起注意。FDA已经对替加环素的ADR提出警告,鉴于替加环素的ADR会对使用者造成严重损伤<sup>[14]</sup>,医护人员必须引起重视并密切关注。

**3.3.1 规范使用,严密监测** 根据本次调查,替加环素ADR发生率较高,为48%,故在使用过程中,应高度警惕可能出现的ADR。替加环素的使用需要临床药师的会诊,审核其用药指征、用法用量、给药途径,是否存在用药禁忌,并严密监测。在严重感染的情况下,应用常规剂量替加环素抗感染治疗不明显时,不应轻易增加给药剂量和频次。应结合患者的临床症状、体征、实验室检查指标等,由包括临床药师在内的专家会诊讨论后决定是否超说明书用药。调整给药方案后,观察患者临床

症状、体温变化,监测PCT、CRP、血常规、内毒素等指标的变化,评价治疗效果。

**3.3.2 ADR的防治** ①血液系统:用药后,观察患者皮肤、黏膜是否有异常出血、出血点,期间密切监测凝血指标。轻度凝血功能异常,可以口服血康口服液等药物,或予白细胞介素、维生素K、少浆血、冷沉淀、血凝酶粉针等措施对症处理。根据ADR严重程度,判断是否立即停药。利用血栓弹力图(TEG)检测法<sup>[15]</sup>可以快速了解患者的凝血功能,对患者进行全面的评估,具有时间短、方法简便等优点,帮助医护人员迅速、高效地诊断和治疗。②消化系统:胃肠道反应是比较常见的ADR,影响患者的生活质量,应予以重视。医师、药师、护士在查房过程中应仔细询问患者是否有不适症状,并及时进行评估,同时对症处理。根据胃肠道反应的严重程度决定是否停用替加环素,可给予甲氧氯普安止吐,伊托必利改善肠蠕动,予奥美拉唑等质子泵抑制剂(PPIs)抑制胃酸分泌等处理。如果患者呕吐、腹泻严重,体内电解质大量丢失,需补液,补充电解质以维持内环境稳定。③肝功能:使用替加环素后肝功能损伤如果较为严重应立即停药,并及时纠正肝功能损伤,如护肝片、酯酰胆碱、还原型谷胱甘肽等药物保护肝功能,同时可予免疫支持治疗;注意监测白蛋白水平,必要时给予输注白蛋白<sup>[16]</sup>。④皮肤过敏:在病史采集时,应仔细询问患者的食物药物过敏史。对四环素过敏患者,应禁用替加环素。对于已经发生药源性皮疹的患者,应减量或停药。

## 4 结语

提高替加环素的用药安全性,保证药物疗效的发挥和合理用药,需要医务工作者和患者的共同努力,应用循证药学指导抗菌药物在临床的合理应用,可有助于减少抗菌药物滥用带来的负面影响。考虑患者的体质量、肝肾功能,抗菌药物的药效学、药动学特性,提供优化的个体化给药方案,可提高抗菌疗法的安全性和有效性。

## 参考文献

- [1] Huang M, Qi F, Wang J, et al. Changes of bacterial diversity and tetracycline resistance in sludge from AAO systems upon exposure totetracycline pressure[J]. *J Hazard Mater*, 2015, 15(298):303-309.
- [2] Kasbekar N. Tigecycline: a new glycylcycline antimicrobial agent[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2006, 63(13):1235-1243.
- [3] 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.
- [4] 陈细秀,周笑芬,全清霞,等.ICU多重耐药菌感染患者应用替加环素治疗的不良反应监护[J]. *护理学报*, 2012, 19(11A):59-61.
- [5] 李雪芹,王桂凤,刘峰.替加环素治疗耐药鲍曼不动杆菌感染临床疗效及安全性分析[J]. *中国药物应用与监测*, 2015, 2(12):108-111.

# 我院72例碘比醇注射液致药品不良反应分析

李 宁\*,马满玲#(哈尔滨医科大学附属第一医院药学部,哈尔滨 150001)

中图分类号 R969.3;R981\*.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)08-1063-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.08.15

**摘要** 目的:探讨临床应用碘比醇注射液致药品不良反应(ADR)发生的特点及规律,为临床合理用药提供参考。方法:采用回顾性研究方法,收集2015年7月—2016年7月在我院应用碘比醇注射液出现ADR的72例患者的相关信息,按照年龄、性别、原患疾病、ADR累及器官/系统及临床表现、关联性评价及等级、出现时间、转归情况等进行统计分析。结果:72例ADR患者中女性为男性的2倍,年龄集中在50~80岁(80.56%);ADR累及器官/系统以皮肤及其附件所占比例最高(30.57%),其次为全身性反应(22.93%)和循环系统(21.66%);ADR多在用药后20 min内发生(38.89%)。ADR转归方面,痊愈占58.33%,好转占41.67%。结论:碘比醇注射液临床应用过程中,应详细了解患者的病情、病史及各项检查结果,告知患者可能出现的过敏症状,并做好急救准备。

**关键词** 碘比醇注射液;药品不良反应;合理用药

## Analysis of 72 Cases of ADR Induced by Iobitridol Injection in Our Hospital

LI Ning, MA Manling (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To investigate the characteristics and regularity of ADR induced by Iobitridol injection, and to provide reference for clinical drug use. **METHODS:** In retrospective study, the information of 72 patients suffering from ADR induced by Iobitridol injection were collected from our hospital during Jul. 2015 to Jul. 2016, and then statistical analysis was conducted in respects of age, gender, primary disease, organs/system involved in ADR, clinical manifestations, relationship evaluation and degree, occurrence time, outcomes, etc. **RESULTS:** Among 72 cases of ADR, the number of female was about twice of that in male. The age mainly distributed in the range of 50 to 80 years old (80.56%). ADR mainly occurred in skin and its appendants (30.57%), followed by systemic reactions (22.93%) and circulatory system (21.66%). ADR occurred within 20 min after medication (38.89%). 58.33% of ADR patients were cured, and 41.67% were recovered. **CONCLUSIONS:** During the application of Iobitridol injection, a detailed understanding should be obtained about the patient's condition, medical history and the results of the examinations. Medical staff should inform the patient of the possible allergic symptoms, and do a good emergency preparation.

**KEYWORDS** Iobitridol injection; Adverse drug reaction; Rational drug use

- [6] 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):429-430.
- [7] 李斌,郑刚.心力衰竭患者合并肝功能损伤的临床研究[J].中国心血管病研究,2013,11(3):203-205.
- [8] 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.
- [9] 王兰,王红梅,张建龙,等.大鼠肝缺血再灌注损伤肝核因子- $\kappa$ B、髓过氧化物酶、组织因子与凝血功能紊乱[J].中华肝脏病杂志,2005,13(8):607-608.
- [10] 栾秀霞,宋志善,孟宪君,等.肝硬化患者血小板参数和凝血指标的观察[J].现代预防医学,2008,35(23):4749-4576.
- [11] Chai JK, Liu W, Deng HP, *et al.* A novel model of burn-blast combined injury and its phasic changes of blood coagulation in rats[J].*Shock*, 2013, 40(4):297-302.
- [12] 赵程程,闫素英.替加环素相关急性胰腺炎[J].药物不良反应杂志,2011,13(6):363-366.
- [13] 姜玲海,方忠宏,沈英.药源性发热伴皮疹病例的分析及警示意义[J].中国医院用药评价与分析,2014,14(8):752-753.
- [14] 李雪芹,王桂凤,刘峰.替加环素治疗耐药鲍曼不动杆菌感染临床疗效及安全性分析[J].中国药物应用与监测,2015,2(12):108-111.
- [15] Sun W, Jeleniowski K, Zhao X, *et al.* Thromboelastography (TEG)-based algorithm reduces blood product utilization in patients undergoing VAD implant[J]. *J Card Surg*, 2014, 29(2):238-243.
- [16] 胡爱艳,侯英勇.药物性肝功能损伤1例[J].临床与实验病理学杂志,2014,30(2):235-236.

\* 硕士研究生。研究方向:药剂学、循证药学。电话:0451-85554444。E-mail:lnwyyx1992@163.com

# 通信作者:主任药师,硕士。研究方向:医院药学、循证药学。电话:0451-85554444。E-mail:mamanling@126.com

(收稿日期:2016-08-02 修回日期:2016-10-19)

(编辑:晏妮)