

# 替加环素致构音障碍一例

杨慧萍<sup>1,2</sup>, 张春燕<sup>1\*</sup>, 任晓蕾<sup>1</sup>, 黄婧<sup>1</sup>, 张晓红<sup>1</sup>

1. 北京大学人民医院 药学部, 北京 100044; 2. 唐山市中心医院 药学部, 河北 唐山 063008

**【摘要】** 本文报道1例急性复杂性腹腔感染IgA肾病患者经替加环素抗感染治疗后出现构音障碍的案例。患者经替加环素治疗后出现构音障碍, 经临床药师参与对其症状与药物关联性进行分析, 建议医师对患者进行血液灌流, 同时替加环素减量, 经过这一治疗后患者构音障碍好转, 停用替加环素后构音障碍逐渐消失。肾功能不全患者及低蛋白血症患者使用替加环素应警惕药物浓度偏高引起不良反应。

**【关键词】** 替加环素; 不良反应; 构音障碍

**【中图分类号】** R969.3

**【文献标识码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2023)07-0081-03

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.07.016

## Dysarthria caused by tigecycline: a case report

YANG Hui-ping<sup>1,2</sup>, ZHANG Chun-yan<sup>1\*</sup>, REN Xiao-lei<sup>1</sup>, HUANG Jing<sup>1</sup>, ZHANG Xiao-hong<sup>1</sup>

1. Department of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; 2. Department of Pharmacy, Tangshan Central Hospital, HeBei Tangshan 063008, China

**【Abstract】** The article reported a case of dysarthria in a patient with IgA nephropathy with acute complicated intra-abdominal infection after tigecycline anti-infection therapy. Patient developed dysarthria after treatment with tigecycline. After the clinical pharmacists participated in the analysis of the association of symptoms with drugs, the physicians were advised to perform hemoperfusion on patients and reduce the dose of tigecycline. After treatment, the dysarthria symptom was improved and gradually disappeared after tigecycline was discontinued. Patients with renal insufficiency and/or hypoproteinemia should be alert to adverse reactions caused by high concentration of tigecycline.

**【Key words】** tigecycline; adverse reactions; dysarthria

替加环素是一种甘氨酸环素类抗菌药物, 是四环素类抗菌药物米诺环素的衍生物<sup>[1]</sup>, 其作用机制与四环素类抗菌药物相似, 但亲和力更强, 抗菌谱更广, 可用于治疗多重耐药革兰阳性和革兰阴性病原体引起的多重微生物感染<sup>[2-4]</sup>。替加环素于2005年在美国上市, FDA已批准的适应证包括复杂性腹腔内感染(complicated intra-abdominal infection, cIAI)、复杂性皮肤和皮肤软组织感染(complicated intra-abdominal infections, cSSSI)、社区获得性细菌性肺炎(community-acquired bacterial pneumonia, CAP), 且主要适用于成人及18岁以上患者。随着替加环素在临床上的使用日渐增多, 不良反应发生的相关报道

也逐渐增多, 最常见的不良反应是胃肠道症状, 其次是眩晕、静脉炎、胰腺炎等不良反应<sup>[5]</sup>。说明书示中枢神经系统不良反应为头痛、眩晕和发冷<sup>[6]</sup>。目前为止, 国内外文献尚无替加环素导致构音障碍相关报道, 本文首次报道由替加环素引起构音障碍的病例, 为临床合理使用替加环素提供参考。

## 1 病例介绍

患者, 男, 42岁, 主因“维持性腹膜透析9年, 发热3 d”入院。入院前3 d, 患者因行结肠息肉切除术, 出现腹部胀痛、畏寒、发热, 体温高达38.5℃, 腹膜透析超滤液浑

\*通信作者: 张春燕, 硕士, 主任药师, 研究方向: 临床药学。E-mail: zhangchy66@163.com

浊,可见絮状物,考虑腹膜炎,收住入院。入院前,白细胞计数 $2.70\times 10^9/L$ ,中性粒细胞绝对数 $2.00\times 10^9/L$ ,血红蛋白90 g/L,血小板计数 $104\times 10^9/L$ ;C反应蛋白237.5 mg/L;降钙素原 $>100.00\ \mu\text{g/L}$ ;肌红蛋白237.6  $\mu\text{g/L}$ ;ALT 14 U/L,AST 13 U/L,肌酐清除率1206  $\mu\text{mol/L}$ ,白蛋白22.9 g/L,钠134.8 mmol/L,氯93.9 mmol/L;B型钠尿肽未见异常;总蛋白(腹水)3.5 g/L,白蛋白(腹水)1.3 g/L。入院查体,体温36.9℃、脉搏100次/呼吸18次、血压130/80 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),皮肤黏膜色泽发暗,双肺呼吸音清,未闻及干湿性啰音,心律齐,各瓣膜听诊未闻及明显杂音,脐周有压痛、反跳痛,双下肢可触及可凹形水肿。入院诊断:①急性腹膜炎;②腹腔感染;③慢性IgA肾病5期;④低蛋白血症。

## 2 治疗经过

入院第1天,患者腹痛,发热,最高38.5℃,腹膜透析超滤液浑浊,可见絮状物,查体脐周有压痛、反跳痛。腹水培养可见大肠埃希菌,予注射用头孢他啶(1.0 g,每日1次)、硫酸阿米卡星注射液(0.1 g,每日1次)入腹透液,注射用亚胺培南(0.5 g,每日1次)静脉滴注、制霉菌素片(50万单位,每日3次)口服抗感染治疗。入院第8天,患者仍有腹痛,无发热。根据感染科会诊意见调整抗感染方案为硫酸阿米卡星注射液(0.1 g,每日1次)、注射用亚胺培南(0.5 g,每日1次)存腹,注射用头孢他啶(1.0 g,每日1次)静脉滴注。入院第10天,腹痛较前加重,为控制感染,拔出腹膜透析管。入院第11天,患者仍有发热,最高37.8℃。调整抗菌药物种类,静脉滴注注射用亚胺培南(0.5 g,每12 h 1次)、注射用盐酸万古霉素(0.5 mg,隔日1次)、注射用头孢他啶(1.0 g,每日1次)抗感染治疗,同时将腹膜透析改为血液透析。入院第15天,患者仍有发热,最高38.6℃。辅助检查:白细胞计数 $6.30\times 10^9/L$ ,血红蛋白72 g/L,血小板计数 $227\times 10^9/L$ ;C反应蛋白182.2 mg/L;降钙素原3.42  $\mu\text{g/L}$ ;尿素15.35 mmol/L,肌酐814  $\mu\text{mol/L}$ ,白蛋白25.0 g/L。调整抗感染方案为注射用头孢哌酮舒巴坦钠(1.5 g,每12 h 1次)和注射用替加环素(50 mg,每12 h 1次)静脉滴注。入院第17天,患者出现构音障碍,语言缓慢(主要表现为发音费力,语音

不清),完善头颅MRI检查,结果未见新发急性梗死灶,继续当前抗感染治疗。入院第25天,医师与临床药师沟通,分析患者构音障碍可能是替加环素导致的。替加环素分子量大,蛋白结合率高,血液透析不能清除,临床药师建议进行血液灌流清除药物,遂行1次血液灌流治疗。入院第26天患者言语缓慢好转(发音较前容易,语音较前清晰),考虑患者构音障碍很可能由替加环素导致,调整替加环素剂量减半为50 mg,每日1次。入院第29天,患者体温正常,无腹痛,炎症指标逐步回落,构音障碍未完全恢复,综合考虑逐步降级使用抗菌药物(亚胺培南0.5 g,每日1次后改为头孢克肟颗粒,50 mg,每日2次)。入院第45天,患者言语恢复正常,炎症指标回落,病情好转,出院。

## 3 讨论

构音障碍属于神经系统疾病,该患者既往无神经疾病史,无言语障碍问题,当出现构音障碍后,首先排除中枢神经系统疾病,行头颅MRI检查,未见新发急性梗死灶,考虑可能为抗菌药物相关脑病。患者使用替加环素与头孢哌酮钠舒巴坦钠抗感染治疗,同时进行血液透析治疗2 d后,出现构音障碍,替加环素、头孢哌酮钠舒巴坦钠用药时间与不良反应存在关联性。

头孢哌酮钠舒巴坦钠说明书中提到肾功能障碍患者,舒巴坦钠清除减少,应调整头孢哌酮钠舒巴坦钠的给药方案,肌酐清除率小于15 mL/min的患者,每日舒巴坦钠最高剂量为1 g,分等量,每12 h注射1次;在血液透析患者中,舒巴坦钠药动学特性有明显改变,头孢哌酮钠在血液透析患者中血清半衰期轻微缩短<sup>[6]</sup>。患者血肌酐为814  $\mu\text{mol/L}$ ,肌酐清除率约为6.299 mL/(min $\cdot$ 1.73 m<sup>2</sup>),此患者头孢哌酮钠舒巴坦钠剂量为1.5 g,每12 h 1次(透析后给药),给药方案符合头孢哌酮钠舒巴坦钠在肾功能不全、血液透析患者中的应用原则。

头孢哌酮钠舒巴坦钠主要不良反应有过敏反应、胃肠道反应、皮肤反应、中性粒细胞轻微减少、血小板减少等血液系统反应和头痛、头晕等中枢神经系统不良反应。有文献报道头孢类抗菌药物引起中枢神经系统不良反应与肾功能密切相关,主要因肾功能障碍造成药物过量所致<sup>[7-8]</sup>。本例患者使用头孢哌酮钠舒

巴坦钠剂量适合,且患者用药期间进行血液透析,头孢哌酮钠舒巴坦钠可通过血液透析清除,因此头孢哌酮钠舒巴坦钠导致患者出现构音障碍的可能性较小。另外,以头孢哌酮钠舒巴坦钠和构音障碍为关键词,在中国知网、万方数据库、中华医学会电子期刊数据库中未查询到相关内容报道,以“Cefoperazone Sodium and Sulbactam Sodium for Injection”“dysarthria”在PubMed数据库中未查询到相关内容报道。

替加环素分子量较大,血浆蛋白结合率高,不易被血液透析清除。进行血液灌流及替加环素减量后,患者言语缓慢好转,考虑患者构音障碍可能是由替加环素导致。根据Naranjo药品不良反应因果关系评价标准<sup>[9]</sup>,对替加环素与患者出现构音障碍的因果关系进行评价,评分为6分,患者出现构音障碍与替加环素因果关系判断为很可能。

替加环素导致构音障碍的机制并不明确。以往报道的替加环素导致的中枢神经系统不良反应有头痛、眩晕、精神异常、谵妄等<sup>[10-12]</sup>,未见导致构音障碍报道。替加环素说明书中注明肾功能损伤或接受血液透析患者无需对替加环素进行剂量调整。但是目前缺乏透析患者药动学数据,本例患者患有IgA肾病9年,长期维持腹膜透析,入院后改为血液透析,血肌酐浓度为814  $\mu\text{mol/L}$ ,替加环素给药剂量是否应做调整尚需进一步探讨。有文献报道在严重肾功能损伤受试者中,替加环素清除率降低约20%,替加环素AUC增加约30%<sup>[13-14]</sup>。本例患者慢性肾脏病5期,eGFR小于15 mL/(min $\cdot$ 1.73 m<sup>2</sup>),按常规给药剂量,患者体内药物浓度可能会偏高,导致不良反应发生。

血液灌流是一种血液净化技术,依靠大孔高分子聚合树脂及活性炭吸附作用,可有效清除体内大分子毒素,一般血液透析不能清除的外源性或内源性毒素、药物或代谢物可用血液灌流进行清除<sup>[14]</sup>。替加环素的分子量>500 Dal,普通血液透析很难清除,血液灌流利用其强大的吸附作用,可以用于替加环素清除。本例患者在出现构音障碍,排除其他因素,怀疑替加环素很可能是导致患者构音障碍的原因,在血液透析时加1次血液灌流并将替加环素减量,第2天患者语言障碍好转,说明患者出现构音障碍可能与药物浓度相关。此外本例患者血浆白蛋白较低(25 g/L),导致替加环素蛋白结合率低,游离血药浓度高,这可

能是导致不良反应现象发生的诱因。

综上所述,替加环素是一种对多重耐药菌具有广谱抗菌活性的四环素类衍生物,以往报道神经系统不良反应主要为头痛、眩晕,未见构音障碍相关报道。本文报道了首例由替加环素导致构音障碍的病例,提示肾功能不全患者及低蛋白血症患者使用替加环素时应警惕药物浓度偏高引起不良反应。

## 【参考文献】

- [1] Yaghoubi S, Zekiy AO, Krutova M, et al. Tigecycline antibacterial activity, clinical effectiveness, and mechanisms and epidemiology of resistance: narrative review[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2022,41(7):1003-1022.
- [2] Chopra I, Hawkey PM, Hinton M. Tetracyclines, molecular and clinical aspects[J]. J Antimicrob Chemother,1992,29:245-277.
- [3] Bauer G, Berens C, Projan SJ, et al. Comparison of tetracycline and tigecycline binding to ribosomes mapped by dimethylsulphate and drug-directed Fe<sup>2+</sup> cleavage of 16S rRNA[J]. J Antimicrob Chemother,2004,53(4):592-599.
- [4] Kaewpoowat Q, Ostrosky-Zeichner L. Tigecycline: a critical safety review[J]. Expert Opin Drug Saf,2015,14(2):335-342.
- [5] 王炎,乔逸,杨志福,等.替加环素致不良反应文献分析[J].中国药物应用与监测,2022,19(2):109-112.
- [6] Full prescribing information of tigecycline in FDA[P]. Reference ID: 4702101, 2005.
- [7] 张圣雨,邢海燕,姜玲,等.慢性肾功能不全患者使用头孢哌酮钠他唑巴坦钠致抽搐6例报道[J].安徽医药,2014,18(11):2193-2195.
- [8] 杨婧,刘丽宏,杨辉.静脉滴注头孢哌酮钠/舒巴坦钠致癫痫样发作2例报道[J].临床药物治疗杂志,2017,15(12):49-50.
- [9] Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Set al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. Clin Pharmacol Ther,1981,30(2):239-245.
- [10] 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]. Biol Pharm Bull,2012,35:967-970.
- [11] 彭龙希,赵滨,李正翔,等.替加环素致单侧听力下降不良反应1例[J].中国医院药学杂志,2022,42(19):2080-2081.
- [12] heng X, Jiang H, Xue L, et al. Delirium induced by tigecycline treatment for Acinetobacter baumannii infection: a case report[J]. Medicine (Baltimore),2019,98(19):e15399.
- [13] Meagher AK, Ambrose PG, Grasela TH, et al. The pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of tigecycline [J]. Clin Infect Dis, 2005, 41(Suppl 5):S333-S340.
- [14] Troy SM, Muralidharan G, Micalizzi M, et al. The effects of renal disease on the pharmacokinetics of tigecycline (GAR-936), program and abstracts of the 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Chicago) [J]. Am Soc Microbiol,2003,9:5.
- [15] 蔡文利,苗书斋,邢利,等.血液灌流联合血液透析在慢性肾衰竭患者药物性脑病中的应用[J].中华医院感染学杂志,2012,22(13):2809-2811.