

한국인에서 Tigecycline 사용에 의한 부작용 발생 빈도 및 연관 인자

소인태·이지연·현미리·김현아·류성열

계명대학교 의과대학 감염내과학교실

Incidence and Associated Factor of Adverse Events of Tigecycline Therapy in Korean Patients

In Tae So, M.D., Ji Yeon Lee, M.D., Miri Hyun, M.D., Hyun Ah Kim, M.D.,
Seong Yeol Ryu, M.D.

*Division of Infectious Disease, Department of Internal Medicine, Keimyung University School of
Medicine, Daegu, Korea*

Received: March 05, 2018

Revised: May 25, 2018

Accepted: June 20, 2018

Corresponding Author: Seong Yeol Ryu, M.D.,

Division of Infectious Disease,

Department of Internal Medicine,

Keimyung University School of Medicine,

56 Dalseong-ro, Jung-gu, Daegu 41931, Korea

Tel: +82-53-250-7915

E-mail: 121rsy@dsmc.or.kr

• The authors report no conflict of interest in this work.

Tigecycline is a broad spectrum antibiotic which has been used for complicated intra-abdominal infection and complicated skin and soft tissue infection by multi-drug resistant bacteria. However recent meta-analysis studies have raised a concern for adverse events of tigecycline. We analyzed retrospectively adverse events, associated factors of adverse events in multi-drug resistant bacteria caused infections treated with tigecycline in Korean patients. One hundred-sixty patients treated with tigecycline from July 2009 to September 2013 were enrolled in this study. Their clinical and microbiologic data were reviewed. History of invasive procedure within 7 days and recent operation within 3 months were associated with adverse events. The most common adverse events were nausea and vomiting. Associated factors of nausea were soft tissue injury and recent operation within 3 months. In this study, nausea was the most common adverse event in patients who received tigecycline. Although it is not serious complication, monitoring of adverse events is required to increase compliance.

Keywords: Adverse drug reaction, Multiple-drug resistance, Tigecycline

서론

1928년 페니실린 발견 이후 수많은 항생제가 개발되면서 감염성 질환 치료에 획기적인 성과를 보였으나 항생제 오남용으로 인한 다제 내성 균주의 증가로 인하여 감염성 질환의 이환율 및 사망률이 증가하고 있다[1].

국내 다제 내성균 현황에 대해 최근 10년간 국내의 학술지를 바탕으로 정리한 결과 주요 세균의 내성률이 서구 국가들보다 전반적으로 높은 양상을 보였고 *Staphylococcus aureus* 중 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)가 80%, *Enterococcus* 중 vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE)가 24%, Enterobacteriaceae 중 beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae가 30%, *Acinetobacter baumannii* 중 multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* (MRAB)가 36%를 차지하였다[2].

빠르게 늘고 있는 항생제 내성에 비하여 이러한 내성균에 사용 가능한 항생제 개발은 매우 부족한 실정이며 이 중 tigecycline은 비교적 최근에 개발된 항생제로 광범위한 내성균, 특히 MRSA, VRE, beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae, MRAB 등의 다제 내성균 감염에 감수성이 있으며 복잡성 복강 내 감염, 복잡성 피부 연조직 감염, 지역사회 획득 폐렴의 치료에 대해 미국 식품의약국(U.S. Food and Drug Administration, FDA)의 사용 승인을 받았다. 대부분 환자에서 독성이 적고 신기능이 저하된 환자에게서도 약물 용량 조절이 필요치 않아 다양한 임상적 질환의 치료에 사용되고 있다[3-5].

그러나 최근 tigecycline 항생제의 사용과 연관된 부작용에 관한 우려가 대두되고 있다. 국외 자료를 살펴보면 부작용으로 구역, 구토, 설사 등의 위장관 부작용이 가장 흔하고 체중감, 간 효소 수치 상승, 백혈구 증가 또는 감소, 혈소판 감소 등이 발생하였다[3,5]. 또한 tigecycline은 정균 작용의 항생제로 2010년 미국 식품의약국은 패혈증 환자에서 tigecycline 투여군이 대조군과 비교하여 높은 사망률을 보여 중증 감염성 질환 환자에서 사용 시 안전성에 대한 우려를 표명하였다[3,5].

Tigecycline의 부작용에 대한 연구는 대부분

국외에서 서구인을 대상으로 이루어졌고, 국내에서 한국인을 대상으로 한 연구는 미미한 상태이므로 저자들은 한국인을 대상으로 tigecycline 항생제에 의한 부작용 발생 빈도 및 연관 인자에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

2009년 7월 7일부터 2013년 9월 28일까지 계명대학교 동산의료원에 입원한 환자 중 tigecycline 처방을 받은 환자 160명을 대상으로 하였다. 18세 이하와 타 병원으로 전원 된 환자는 대상자 선발에서 제외하였다.

Tigecycline을 투여받은 환자를 성별, 감염 범주, 기저질환, 감염의 중증도, 동반 질환 상태, 원인 균주, 감염 종류, 부작용 유무 및 종류를 의무기록을 이용하여 후향적으로 조사하고 부작용 발생 및 이와 연관된 인자에 대해 분석하였다. 균주는 VITEK II system (bioMerieux, France)으로 확인하였고 유의성 여부는 임상사가 판단하였다.

지역사회 획득 감염은 입원 이전에 발생하였거나 입원 48시간 이내에 증상이 발현된 경우로 정의하였다. 병원 획득 감염은 병원에 입원하여 48시간 이후에 발생한 감염으로 정의하였고 지역사회에서 발생한 감염 환자 중 지난 90일 이내에 48시간 이상 병원에 입원한 병력이 있는 경우, 혈액 투석을 하는 경우, 외래를 통해 정맥주사로 투약을 하는 경우, 장기 요양시설에서 거주하고 있는 경우에는 의료관련 감염으로 분류하였다. 위에서 기술한 의료 관련 감염의 위험인자가 확인되지 않은 나머지 환자들은 지역사회 획득 감염 환자로 분류하였다.

감염의 중증도는 전신 염증성 반응, 패혈증, 중증 패혈증, 패혈성 쇼크로 분류하였다. 체온이 38°C 이상 또는 36°C 이하인 경우, 분당 심박수 90회 이상인 경우, 분당 호흡수 20회 이상 또는 동맥혈 이산화탄소 분압 32 mmHg 이하인 경우, 백혈구 수 12,000 cell/mm³ 이상 또는 4,000 cell/mm³ 이하 또는 미성숙 백혈구 10% 이상인 경우 중 두 가지 이상 만족할 경우 전신 염증성 반응으로 정의하였고, 감염에 의해 전신

염증성 반응이 나타나는 경우를 패혈증으로 정의하였다. 패혈증에 저혈압, 저관류, 급성 장기부전을 동반하게 되면 중증 패혈증, 적절한 수액 치료에도 반응이 없는 중증 패혈증을 패혈성 쇼크로 정의하였다.

자료의 처리 및 통계학적 분석은 SPSS (version 21.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)로 수행하였다. 기본 특성은 연속 변수는 평균과 표준편차로 표시하였고 명목 변수는 숫자와 백분율로 표시하였다. 연속형 변수는 독립표본 t-검정으로, 명목 변수는 Chi-square 분석을 통하여 두 군간 비교하였다. Tigecycline 사용으로 인한 부작용 인자를 알기 위해 로지스틱 회귀분석을 이용하였고 각 변수의 교차비(odds ratio, OR)와 신뢰구간을 측정하였다. 95% 신뢰 구간은 이항분포에 근거하여 추정하였으며, p 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

환자군의 임상적 특성

총 160명 환자의 평균 연령은 63.7세, 남자가 102명(63.7%)이었다. 감염 범주에 따라 지역사회 획득 감염이 24명(15.0%), 의료 관련 감염이 71명(44.4%), 병원 획득 감염은 65명(40.6%)을 차지하였다. 감염의 중증도별로 살펴보면, 패혈증이 22명(13.8%), 중증 패혈증이 46명(23.8%), 패혈성 쇼크가 37명(23.1%)에서 나타났다. Tigecycline의 평균 투여 기간은 12.0일이었다. 감염 부위별로 보면, 복잡성 피부 연조직 감염이 75명(46.9%), 복잡성 복강 내 감염은 57명(35.6%)이었고 폐렴이 28명(17.5%)이었다(Table 1). 감염 원인 균주는 MRAB 75명(46.9%), VRE 61명(38.1%), MRSA 37명(23.1%)으로 나타났고 복합균 감염의 경우를 포함하였다.

Tigecycline 항생제의 부작용 종류와 빈도

부작용은 81명(50.6%)에서 발생했으며 부작용

Table 1. Baseline characteristics of subjects

Variables	Number of patients (%) (n = 160)
Gender	
Male	102 (63.7)
Female	58 (36.3)
Age (years)	63.7 ± 16.2 ^a
Underlying disease	
Hypertension	70 (43.8)
Diabetes	46 (28.8)
Cardiovascular disease	26 (16.3)
Cerebrovascular disease	37 (23.1)
Chronic lung disease	7 (4.4)
Chronic kidney disease	18 (11.3)
Liver cirrhosis	17 (10.6)
Solid tumor	46 (28.8)
Hematologic malignancy	3 (1.9)
Solid organ transplantation	6 (3.8)
Soft tissue injury	9 (5.6)
Bone injury	18 (11.3)
Category of infection	
Community-acquired	24 (15.0)
Healthcare-associated	71 (44.4)
Hospital-acquired	65 (40.6)
Infection severity	
No SIRS	56 (35.0)
Sepsis	22 (13.8)
Severe sepsis	46 (28.8)
Septic shock	37 (23.1)
Source of infection	
Skin and soft tissue infection	75 (46.9)
Intra-abdominal infection	57 (35.6)
Hospital-acquired pneumonia	24 (15.0)
Community-acquired pneumonia	4 (2.5)
Durations of tigecycline therapy (days)	12.0 ± 7.2 ^a

SIRS: systemic inflammatory response syndrome. ^aMean ± SD.

중에서는 구역이 44명(54.3%), 구토가 30명(37.0%), 설사가 14명(17.3%)에서 나타났으며 구토 증상을

Table 2. Incidence of adverse events

Adverse events	Number of patients (%) (n = 81)
Gastrointestinal symptoms	
Nausea	44 (54.3)
Vomiting	30 (37.0)
Diarrhea	14 (17.3)
Abdominal pain	6 (7.4)
Abnormal laboratory findings	
BUN increase (>23 mg/dL)	11 (13.6)
Leukopenia (<4,000 /uL)	6 (7.4)
AST/ALT increase (>40 u/L)	6 (7.4)
Bilirubin increase (>1.2 mg/dL)	5 (6.2)
ALP increase (>129 u/L)	3 (3.7)
Thrombocytopenia (<130,000 /uL)	3 (3.7)
PT prolongation (>14 seconds)	1 (1.2)
Skin lesion	
Rash	3 (3.7)
Pruritis	3 (3.7)
Fever	10 (11.9)
Headache	2 (2.5)
Dizziness	1 (1.2)
Insomnia	1 (1.2)
Breakthrough bacteremia ^a	15 (18.5)

ALP: alkaline phosphatase, ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, BUN: blood urea nitrogen, PT: prothrombin time. ^aPositive blood cultures despite appropriate antibiotic therapy.

호소환 환자 모두 구역 증상을 동반하였다. 혈액학적 변화는 27명(33.3%)에서 발생하였다. 이 중 혈액 요소 질소 상승(>23 mg/dL)이 11명(13.6%)에서 나타났고 간 효소 수치 상승 및 빌리루빈 상승 소견이 각각 6명(7.4%), 5명(6.2%)에서 확인되었다(Table 2).

Tigecycline 항생제의 부작용 연관인자

나이, 성별, 감염 범주에 따른 부작용 발생의 차이는

통계적으로 유의하지 않았다. 부작용이 발생한 군에서는 부작용이 발생하지 않은 군에 비해 tigecycline의 평균 사용 기간이 길었다(13.1 ± 7.4 vs. 10.8 ± 6.9 , $p = 0.040$). 또한 최근 3개월 이내 수술한 경우가 더 많았고(79.0% vs. 48.1% , $p = 0.000$) 1주일 이내 침습적 시술을 한 경우는 더 낮게 나타났으며(40.7% vs. 62.0% , $p = 0.007$), 이는 통계학적으로 유의하였다. 가장 흔한 부작용으로 나타난 구역 증상 발생 여부에 따른 차이를 추가로 분석하였다. 구역 증상 발생군에서 발생하지 않은 군에 비해 연령이 낮았고, tigecycline 평균 사용 기간이 더 길었다. 뼈 손상 및 연조직 손상이 있는 경우, 최근 3개월 이내 수술한 환자의 비율이 더 높았으며, 1주일 이내 침습적 시술을 한 경우는 더 낮게 나타났다(Table 3). 다변량 분석에서는 연조직 손상이 있는 경우, 1주일 이내 침습적 시술을 한 경우 및 최근 3개월 이내 수술한 경우에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다(Table 4).

고찰

Tigecycline 항생제는 glycylycylines으로 알려진 새로운 항생제의 원형으로 MRSA, VRE, MRAB, ESBL 생성 그람 음성 균주와 같은 다제 내성 병원균에 효과적인 것으로 알려져 있으며 미국식품의약국에서 2005년 복잡성 복강 내 감염, 복잡성 피부 연조직 감염, 2008년 지역 사회 획득 폐렴 치료에 승인받은 약제이다[6-9]. 국내 균주를 대상으로 시행한 연구에서 tigecycline은 MRSA에 대해 100%, ESBL 생성 *Klebsiella pneumoniae*에 대해 100%, 다제 내성 *Acinetobacter species*에 대해서는 90.3%의 감수성을 나타내었다 [10,11].

작용기전은 minocycline 유도체로 세균 리보솜의 30S 아단위의 나선형 부위에 가역적으로 결합하여 aminoacyl transfer RNA의 결합을 방해하여 단백질 합성을 방해한다[12,13]. 장기 독성이 적고 간에서 대사되어 말기 간경화 환자를 제외하고는 대부분의 경우 용량 조절이 필요치 않다. 다른 항생제와 비교하여 약물 상호작용이 비교적 적은 것으로 알려져 있고 다른 항생제와 길항적 작용이 없이 배가 작용을

Table 3. Comparison of characteristics according to nausea

Variables	Nausea (+) (n = 44)	Nausea (-) (n = 116)	P value
Male	24 (54.5%)	78 (67.2%)	0.136
Female	20 (45.5%)	38 (32.8%)	0.136
Age* (years)	58.8 ± 16.8	65.5 ± 15.6	0.018
Duration of tigecycline therapy* (days)	14.1 ± 7.9	11.2 ± 6.9	0.020
Underlying diseases			
Hypertension	19 (43.2%)	51 (44.0%)	0.929
Diabetes	17 (38.6%)	29 (25.0%)	0.089
Cardiovascular disease	8 (18.2%)	18 (15.5%)	0.811
Cerebrovascular disease	5 (11.4%)	32 (27.6%)	0.030
Chronic lung disease	3 (6.8%)	4 (3.4%)	0.395
Chronic kidney disease	3 (6.8%)	15 (12.9%)	0.402
Liver cirrhosis	3 (6.8%)	14 (12.1%)	0.404
Bone injury	11 (25.0%)	7 (6.0%)	0.002
Soft tissue injury	6 (13.6%)	3 (2.6%)	0.014
Comorbid conditions			
Neutropenia	2 (4.5%)	3 (2.6%)	0.616
Corticosteroid	1 (2.3%)	9 (7.8%)	0.287
Immunosuppressant	4 (9.1%)	9 (7.8%)	0.754
Urinary catheter	24 (54.5%)	69 (59.5%)	0.572
Central venous catheter	20 (45.5%)	72 (62.1%)	0.058
Parenteral nutrition	17 (38.6%)	64 (55.2%)	0.062
Percutaneous catheter drainage	25 (56.8%)	77 (66.4%)	0.261
Invasive procedure within 7 days	15 (34.1%)	67 (57.8%)	0.007
Recent operation within 3 months	34 (77.3%)	68 (58.6%)	0.028
Source of infection			
Skin and soft tissue infection	30 (68.2%)	45 (38.8%)	0.001
Intra-abdominal infection	11 (25.0%)	46 (39.7%)	0.084
Hospital-acquired pneumonia	0 (0.0%)	4 (3.4%)	0.576
Community-acquired pneumonia	3 (6.8%)	21 (18.1%)	0.074

보여 항생제의 허가된 적응증 외에도 *Clostridium difficile* 감염증의 보조 치료제, 다제 내성균에 유발된 요로감염, 당뇨 족부 감염 등 다양한 감염 질환에서의 유용성에 대한 연구가 진행 중이다[4,5,14,15].

다제 내성 병원균에 의한 감염 질환의 증가와 함께 tigecycline 항생제 사용이 증가하면서 항생제 사용과 관련된 부작용이 보고되고 있으며 가장 흔한 부작용은 구역, 구토, 설사 등 위장관 증상이라고 알려져 있다.

Table 4. Associated factors of nausea

Variables	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Age >60 years	0.450 (0.221-0.915)	0.026	0.480 (0.217-1.060)	0.070
Duration of tigecycline >17 days	2.042 (0.888-4.693)	0.089		
Bone injury	5.190 (1.863-14.460)	0.002		
Soft tissue injury	5.947 (1.418-24.947)	0.014	8.046 (1.584-40.875)	0.012
Invasive procedure within 7 days	0.378 (0.183-0.780)	0.007	0.404 (0.177-0.922)	0.031
Recent operation within 3 months	2.400 (1.083-5.320)	0.028	2.423 (1.007-5.831)	0.048
Skin and soft tissue infection	3.381 (1.619-7.059)	0.001	2.062 (0.914-4.654)	0.081

2010년 9월 미국식품의약국에서는 패혈증 환자에게 tigecycline 투여 시 다른 항생제와 비교하여 사망률 증가 가능성에 대해 우려를 표명하여 약물의 안전성 및 부작용에 논란이 많다[16,17]. 그러나 아직 tigecycline 사용과 관련된 부작용에 대한 한국인 대상의 국내 연구는 부족한 상태이다. Guirao 등[18]이 유럽 5개국에서 tigecycline으로 치료한 복잡성 복강 내 감염, 복잡성 피부 연조직 감염 환자의 안정성에 대해 후향적으로 분석한 결과 구역은 2.0%, 구토는 0.5% 차지하였고 가장 흔한 부작용은 다발성 장기 부전 및 패혈증이었고 사망률은 질환의 중증도와 상관관계가 있었다. Bodmann 등[7]은 tigecycline으로 치료받은 1,025명의 복잡성 감염 환자에서 부작용은 362명(35.3%)에서 발생하였고 위장관 장애, 간 효소 수치 상승, 혈소판 감소, 간담도 장애 등을 보고하였다. Stein과 Craig [14]의 보고에 의하면 tigecycline 치료군과 대조군 간의 부작용에 대해 분석한 결과에서는 tigecycline 치료군에서 구역, 구토가 유의하게 많이 발생하였고 그 외 부작용 발생은 대조군과 유사하였다. 구역과 구토는 tigecycline 투여 용량이 높을수록, 나이가 18세에서 50세 사이인 경우, 여자에서 발생 위험이 높았다. 음식물과 함께 투여 시 구역, 구토의 발생 가능성이 낮으며 항구토제의 선제적 치료는 구역, 구토의 발생률과 중증도에 영향을 미치지 않았고 항구토제의 종류에 따른 항구토 효과의 차이는 없었다. 국내의 경우, Lee 등[19]이 tigecycline을

투여한 환자 21명을 대상으로 시행한 연구에서 부작용은 4명(19.1%)에서 발생하였고 간효소 수치 상승이 3명, 신기능 저하가 1명에서 확인되었고 구역 및 구토는 없었다. 그러나 대상 환자수가 비교적 적어 전체 환자군을 대표하기에는 제한이 있다.

본 연구에서는 tigecycline을 투여한 환자 160명 중 81명(50.6%)에서 부작용이 발생하였다. 부작용 발생군에서는 부작용이 발생하지 않는 군에 비해 tigecycline의 평균 사용 기간이 길었고, 최근 3개월 이내 수술력이 있는 경우가 많았고 1주일 이내 침습적 시술을 한 경우가 더 낮게 나타났다. 부작용 중 구역, 구토, 설사가 tigecycline의 가장 흔한 부작용으로 나타나는 것은 국외 자료와 비슷하지만, 유럽과 비교하여 빈도가 높은 차이를 보였다. 이는 본 연구의 대상 감염 질환이 피부 연조직 감염이 46.9%로 많은 것도 작용하였을 것으로 생각되나 더 많은 한국인을 대상으로 하는 연구가 필요할 것으로 생각된다. 구역 증상과의 연관 인자 분석에서는 국외 연구와 달리 성별, 나이보다는 연조직 손상력, 이전의 침습적 시술 및 수술력 등과 더 연관성이 있었다.

본 연구의 제한점으로 국내 단일 기관의 환자를 대상으로 후향적으로 시행했다는 점이다. 또한 tigecycline 이외에 다른 항생제로 치료받은 경우와 비교가 되지 않았고, tigecycline과 병합 투여한 항생제에 대한 정보가 없다는 점도 이 연구의 한계점이라 할 수 있겠다. 의무기록을 통해 부작용을 후향적으로 평가하였기 때문에 구역 증상의 중증도를

객관적으로 평가하지는 못하였으나 tigecycline 투여 중단이 필요할 정도의 중증 증상과 tigecycline 투여를 지속할 수 있었던 경한 구역 증상을 호소했던 환자군 사이에서는 통계적으로 유의한 차이점이 관찰되지 않았다. 따라서 향후 다기관을 대상으로 한 전향적 연구가 필요하겠으며 tigecycline 투여 시 발생한 부작용이 다른 항생제를 투여한 경우에 비해 더 흔하게 나타나는지에 대한 비교 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서 tigecycline 투여로 인한 부작용은 대부분 경미한 위장관 증상으로 나타났으나 증상 지속 시 치료 순응도에 영향을 미쳐 치료 효과에 영향을 미칠 수 있으므로 tigecycline 사용 시 부작용 발생에 대한 지속적인 모니터링이 필요하겠고 투여 적응증에 맞게 약제를 사용한다면 안전성 및 부작용에 대한 염려를 덜 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

- Song YG. The history of antimicrobial drug development and the current situation. *Infect Chemother* 2012;**44**:263-8.
- Song JH. Current status and future strategies of antimicrobial resistance in Korea. *Korean J Med* 2009;**77**:143-51.
- Kadoyama K, Sakaeda T, Tamon A, Okuno Y. Adverse event profile of tigecycline: data mining of the public version of the U.S. Food and Drug Administration adverse event reporting system. *Biol Pharm Bull* 2012;**35**:967-70.
- Stein GE, Babinchak T. Tigecycline: an update. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;**75**:331-6.
- Kaewpoowat Q, Ostrosky-Zeichner L. Tigecycline: a critical safety review. *Expert Opin Drug Saf* 2015;**14**:335-42.
- Andrasevic AT, Dowzicky MJ. In vitro activity of tigecycline and comparators against Gram-negative pathogens isolated from blood in Europe (2004-2009). *Int J Antimicrob Agents* 2012;**39**:115-23.
- Bodmann KF, Heizmann WR, von Eiff C, Petrik C, Loschmann PA, Eckmann C. Therapy of 1,025 severely ill patients with complicated infections in a German multicenter study: safety profile and efficacy of tigecycline in different treatment modalities. *Chemotherapy* 2012;**58**:282-94.
- Okon E, Engell C, van Manen R, Brown J. Tigecycline-related pancreatitis: a review of spontaneous adverse event reports. *Pharmacotherapy* 2013;**33**:63-8.
- Lauf L, Ozsvar Z, Mitha I, Regoly-Merei J, Embil JM, Cooper A, et al. Phase 3 study comparing tigecycline and ertapenem in patients with diabetic foot infections with and without osteomyelitis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014;**78**:469-80.
- Ko KS, Song JH, Lee MY, Park S, Kwon KT, Heo ST, et al. Antimicrobial activity of tigecycline against recent isolates of respiratory pathogens from Asian countries. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;**55**:337-41.
- Park YK, Choi JY, Song JH, Ko KS. In vitro activity of tigecycline against colistin-resistant *Acinetobacter* spp. isolates from Korea. *Int J Antimicrob Agents* 2009;**33**:289-90.
- Doan TL, Fung HB, Mehta D, Riska PF. Tigecycline: a glycylycylcline antimicrobial agent. *Clin Ther* 2006;**28**:1079-106.
- Gostelow M, Gonzalez D, Smith PB, Cohen-Wolkowicz M. Pharmacokinetics and safety of recently approved drugs used to treat methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in infants, children and adults. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014;**7**:327-40.
- Stein GE, Craig WA. Tigecycline: a critical analysis. *Clin Infect Dis* 2006;**43**:518-24.
- Rossitto G, Piano S, Rosi S, Simioni P, Angeli P. Life-threatening coagulopathy and hypofibrinogenemia induced by tigecycline in a patient with advanced liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;**26**:681-4.
- Hylands J. Tigecycline: a new antibiotic. *Intensive Crit Care Nurs* 2008;**24**:260-3.

17. Dowzicky MJ, Chmelarova E. Global in vitro activity of tigecycline and linezolid against Gram-positive organisms collected between 2004 and 2009. *Int J Antimicrob Agents* 2011;**37**:562-6.
 18. Guirao X, Sanchez Garcia M, Bassetti M, Bodmann KF, Dupont H, Montravers P, *et al.* Safety and tolerability of tigecycline for the treatment of complicated skin and soft-tissue and intra-abdominal infections: an analysis based on five European observational studies. *J Antimicrob Chemother* 2013;**68** Suppl 2:ii37-44.
 19. Lee MJ, Seo AY, Bae SS, Jeong DH, Yoon KH, Hwang BS, *et al.* Tigecycline Treatment for Infections Caused by Multidrug-Resistant Pathogens. *Yeungnam Univ J Med* 2011;**28**:133-44.
-