

# 达托霉素致 PT/INR 异常升高的病例分析及文献复习

章媛<sup>1a,2</sup>, 胡燕平<sup>2</sup>, 刘骏<sup>1b</sup>, 阳平<sup>1a</sup>, 陈娜<sup>1a\*</sup> (1.浙江大学附属第一医院, a.药剂科, b.感染病科, 杭州 310000; 2.杭州市萧山区第三人民医院药剂科, 杭州 311251)

**摘要:** 目的 提高对达托霉素(daptomycin, DAP)致凝血酶原时间/国际标准化比值(prothrombin time/international normalized ratio, PT/INR)假性升高的临床认识。方法 对1例使用DAP致PT/INR异常升高患者的临床资料进行回顾性分析,并复习相关文献。结果 本例患者PT/INR异常升高考虑为DAP与测定PT所用试剂间的相互作用而引起的假性升高,未予维生素K拮抗治疗,并及时加用华法林抗凝治疗,降低了患者发生血栓的风险。结论 随着耐药菌的出现,DAP在临床上的应用逐渐增多,应重视使用DAP时PT/INR异常升高的现象,特别是在接受华法林抗凝治疗的患者中应采用多种检测方法复测患者的凝血功能水平,减少因检测方法的缺陷导致临床治疗的失误。

**关键词:** 达托霉素; PT/INR; 文献复习

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2019)13-1682-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.13.017

引用本文: 章媛, 胡燕平, 刘骏, 等. 达托霉素致 PT/INR 异常升高的病例分析及文献复习[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(13): 1682-1685.

## Case Analysis and Literature Review of Daptomycin Induced Abnormal Prolongation of PT/INR

ZHANG Yuan<sup>1a,2</sup>, HU Yanping<sup>2</sup>, LIU Jun<sup>1b</sup>, YANG Ping<sup>1a</sup>, CHEN Na<sup>1a\*</sup> (1.The First Affiliated Hospital of Zhejiang University, a.Department of Pharmacy, b.Department of Infectious Diseases, Hangzhou 310000, China; 2.Department of Pharmacy, The Xiaoshan Third People's Hospital, Hangzhou 311251, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To improve the clinical recognition of daptomycin induced artificial prolongation of prothrombin time/international normalized ratios(PT/INR). **METHODS** Clinical data of a case of daptomycin induced abnormal prolongation of PT/INR were retrospectively analyzed, and reviewed the literature. **RESULTS** Abnormal prolongation of PT/INR in this patient was considered to cause by daptomycin interacting with some test reagents of PT. Therefore, the patient didn't receive vitamin K therapy, and warfarin was added in time to reduce the risk of thromboembolic events. **CONCLUSION** With the emergence of drug-resistant bacteria, the clinical application of daptomycin is gradually increasing, abnormal prolongation of PT/INR in patients who treated with daptomycin should be paid more attention, especially for the warfarin users, coagulation function should be tested by other methods to decrease mistakes in clinical treatment due to defects in test methods.

**KEYWORDS:** daptomycin; PT/INR; literature review

人工瓣膜植入是感染性心内膜炎的易发因素<sup>[1]</sup>,而华法林是人工瓣膜植入术后重要的治疗药物,特别是植入机械瓣膜患者必须终身服用华法林抗凝治疗<sup>[2]</sup>。因华法林治疗窗窄,个体差异大,且药物、饮食、各种疾病状态均可改变华法林的药动学,因此需要定期监测国际标准化比值(international normalized ratio, INR)以保证其在治疗范围内,从而减少出血和栓塞事件的发生<sup>[3-4]</sup>。

达托霉素(daptomycin, DAP)于2003年9月首次在美国上市,是一种全新的环脂肽类抗菌药物,随着耐药菌的出现,其在治疗人工瓣膜心内膜炎

(prosthetic valve endocarditis, PVE)方面也逐渐显示出了优势<sup>[5-6]</sup>。但DAP与测定凝血酶原时间(prothrombin time, PT)使用的某些重组促凝血酶原激活酶试剂间的相互作用可能会导致PT/INR异常升高<sup>[7]</sup>。因此对于同时使用华法林和DAP治疗的PVE患者,必须做好INR监测管理工作。本研究就1例使用DAP时PT/INR异常升高的PVE患者进行分析,并进行相应的文献复习。

### 1 病例资料

患者,女,63岁,2018年3月30日于外院经食管超声心动图示:人工主动脉瓣可疑赘生物,

**基金项目:** 2019年浙江省医药卫生科技计划项目(2019RC168); 2016年浙江省药学会医院药学专项科研资助项目(2016ZYY03); 2016年杭州市萧山区重大科技攻关项目(2016306); 2019年杭州市卫生科技计划项目(OO20191053)

**作者简介:** 章媛,女,硕士,主管药师 Tel: (0571)82470371 E-mail: zhangyuan203@126.com \*通信作者: 陈娜,女,硕士,主管药师 Tel: (0571)87233441 E-mail: zjucn@zju.edu.cn

经抗感染治疗后仍反复发热，最高体温近 40 °C。4 月 19 日因“反复发热 2 月余”就诊于浙江大学附属第一医院，入院诊断：①发热待查；②风湿性心脏病，二尖瓣置换术后，主动脉瓣置换术后；③自身免疫性肝病；④甲状腺功能异常；⑤脾切除术后；⑥胆囊切除术后。本次发热以来，外院及笔者所在医院血培养均阴性，结合外院心超结果，考虑“感染性心内膜炎”可能性大，予亚胺培南西司他丁联合 DAP 抗感染治疗 9 d 后，单用 DAP 继续抗感染治疗，经治疗患者体温恢复正常，C-反应蛋白、降钙素原均降至正常范围内，经食管心超复查无可疑赘生物，感染控制佳；除抗感染治疗外，患者住院期间服用的其他治疗药物有华法林钠片、熊去氧胆酸胶囊、水飞蓟宾胶囊、左甲状腺素钠片，均为其长期服用的药物。

患者于 5 余年前行“机械二尖瓣及机械主动脉瓣置换术”，术后长期予华法林抗凝治疗，既往服用华法林的依从性良好，每日服用剂量为 2.5~3.75 mg，INR 基本能控制在 2.0~2.5 之间，偶有 INR 升高，最高<5，且一般在 INR>4 时便会出现出血的不良反应，主要表现为双下肢大面积淤青、牙龈出血等。此次发病入院前 3 天(4 月 16 日)患者因 INR 偏低(<2.0)，将华法林剂量调整为 5.625 mg qd，同时因感染控制不佳，将抗菌药物调整为 DAP 0.5 g qd 联合阿莫西林克拉维酸钾 1.2 g q6h。4 月 19 日转入笔者所在医院查 INR 为 4.80，患者无出血现象，予停用华法林。4 月 21 日停用华法林后约 33 h 复查 INR 为 6.77，患者无出血现象，考虑可能为 DAP 引起的 PT/INR 假性升高，在密切关注患者出血情况的前提下未予维生素 K 治疗。而后复查 INR 呈下降趋势(INR=3.17)，及时加用华法林 2.5 mg qd 抗凝治疗以降低患者血栓风险，同时密切监测患者的 INR 和出血情况。在加用华法林后联合应用 DAP 治疗期间患者的 INR 始终偏高(INR=3.5~4.0)，但均未发生出血和血栓事件。患者出院后停用 DAP，华法林用药剂量仍为 2.5 mg qd，1 周后复查 INR 为 3.0，未予调整华法林剂量，继续监测 1 周后 INR 回归至 2.0~2.5 之间。

## 2 讨论

DAP 临床上用于需氧革兰阳性菌感染的治疗，能与细胞膜结合并引起细胞膜电位的快速去极化，进而抑制细菌 DNA、RNA 及蛋白质的合成，

最终导致细菌细胞死亡<sup>[7]</sup>。目前有关 DAP 引起 PT/INR 假性升高的报道并不多见，以“(达托霉素 OR DAP) AND (PT OR INR OR 国际标准化比值 OR 凝血酶原时间)”为检索式在中国知网、万方、维普等数据库中检索，均未见相关报道，在 PubMed、EMbase 上进行英文检索，可见 3 篇个案报道<sup>[8-10]</sup>、体外研究<sup>[11]</sup>及临床试验<sup>[12]</sup>等。Hartmann 等<sup>[8]</sup>报道了 1 例表皮葡萄球菌感染的心内膜炎患者在使用 DAP 后发生了血小板减少症、INR 增高和纤维蛋白原降低的情况，该患者入院后首先选用万古霉素治疗心内膜炎，但因皮疹增多停用万古霉素改用 DAP 治疗，患者在 DAP 治疗过程中出现血小板减少、INR 增高(2.6)，但无出血并发症，患者无华法林用药史，肝素诱导血小板减少症抗体试验也排除了可能，DAP 治疗 6 周后更改为万古霉素和莫西沙星继续治疗，停用 DAP 后患者的血小板计数和 INR 都回归到了正常值。Hartmann 等认为此例患者 INR 为假性升高，并与 DAP 存在很大的相关性。Smith 等<sup>[9]</sup>报道了 1 例部分胆囊切除术后耐万古霉素肠球菌感染的房颤患者使用 DAP 联合美罗培南治疗，在启用 DAP 治疗前 1 d，患者因 INR 升高至 2.8，予以停用华法林(7.5 mg qd)治疗，DAP 治疗第 1 天复查 INR=4.1，治疗第 2 天复查 INR=6.0，予维生素 K 10 mg iv 治疗，在治疗第 3 天和第 5 天各给予 1 单位新鲜冷冻血浆，在 DAP 治疗的第 8 天采用 PT 试剂检测患者 INR，仍显示升高(INR=2.6)，但此时患者长期服用的华法林已停用 9 d，而同时采用凝血弹性描记法(thromboelastography, TEG)测定的各项凝血功能指标均为正常值，表明其真实的 INR 值应在正常范围内，且 DAP 改为利奈唑胺后采用 PT 试剂检测患者 INR 为正常值。Smith 等认为 DAP 可假性升高 INR，且推荐此时可采用 TEG 检测患者真正的凝血功能水平。Gilchrist 等<sup>[10]</sup>报道了 1 例青霉素过敏患者因链球菌性心内膜炎行机械主动脉瓣置换术，术后予华法林抗凝和万古霉素抗感染等治疗，因万古霉素致急性肾损伤，改为 DAP 治疗，DAP 治疗 1 周后 PT 试剂检测 INR=5.0~6.0，但同时采用指尖 INR 测试仪复测得 INR=2.1。

本例患者入院当天查 INR=4.8，当时未考虑是 DAP 引起的假性升高，因此予以停用华法林，但停用华法林后约 33 h 复查 INR 为 6.77，后重新给予患者日常剂量的华法林后 INR 仍在 3.5~4.0 之

间, 这引起了临床医师及临床药师的注意。临床上影响 INR 的因素有很多, 如疾病状态、食物、药物, 笔者也就此展开了讨论。①疾病状态: 查阅第 9 版《内科学》及相关临床指南, 患者的基础疾病中, 仅自身免疫性肝病与凝血异常相关<sup>[13]</sup>, 但凝血异常(INR>1.5)是重症自身免疫性肝病的临床表现<sup>[14]</sup>, 本例患者血清氨基转移酶均正常, 免疫球蛋白 G  $2\ 280.0\ \text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ , 轻度上升(约为  $1.27\times$  正常值上限), 而血清氨基转移酶、免疫球蛋白 G 和(或)  $\gamma$  球蛋白水平均恢复正常为自身免疫性肝病生物化学缓解的标志<sup>[14]</sup>。②食物: 临床药师在对患者进行药学评估时了解到, 患者在 5 年的华法林用药史中具有良好的依从性, 在此次 INR 异常升高期间, 患者也未曾食用葡萄柚、枸杞、鱼油、芒果、龟苓膏等可增强华法林抗凝作用的食物。③药物: 患者在此次 INR 异常升高期间, 无自备药物服用, 除 DAP 外, 说明书提及左甲状腺素钠片可增强华法林抗凝作用, 亚胺培南西司他丁不良反应有报道过 PT 延长。针对上述 2 点在知网、万方、PubMed、Embase 等数据库中查阅相关文献。首先针对左甲状腺素的检索结果表明, 未见有左甲状腺素增强华法林抗凝作用的相关报道, 但国外 1 项回顾性、自身对照临床研究( $n=102$ )<sup>[15]</sup>和 1 项基于人群的巢式病例对照研究( $n=260\ 076$ )<sup>[16]</sup>均表明左甲状腺素与华法林之间无明显的临床相互作用, 且该患者的左甲状腺素钠片是长期服用的, 与 INR 异常升高的发生时间也不符合。其次亚胺培南西司他丁在 1986~1988 年期间有日本学者发表的 3 篇关于新生儿、早产儿和儿童使用后凝血酶原时间延长的报道<sup>[17-19]</sup>, 但总共纳入的病例仅 30 余例, 亚胺培南西司他丁自 1985 年首次在德国上市以来<sup>[20]</sup>, 临床上应用极为广泛, 但在 1988 年后未见关于其引起 PT 延长的报道, 且笔者所在医院也未发生类似现象, 因此由亚胺培南西司他丁引起 INR 升高的可能性极低。

鉴于上述几点, 课题组一致认为此例患者 INR 异常升高为 DAP 引起的假性升高可能性大, 原因如下: ①FDA 批准的说明书上明确提及 DAP 与测定 PT 使用的某些重组促凝血酶原激酶试剂间的相互作用, 可能会导致错误的 PT/INR 升高<sup>[4]</sup>。②体外试验研究表明 DAP 对 PT/INR 的假性升高呈浓度依赖性, 且在 PT/INR 基线水平较高时影响较

大<sup>[11]</sup>。Smith 等<sup>[9]</sup>报道的个案与本例患者的情况非常相似, 两者均服用了高剂量华法林, 均在华法林停药后 INR 再次升高, 这也提示在华法林剂量较大, 患者自身 PT/INR 基线水平较高时, DAP 对 PT/INR 的假性升高更容易发生, 且升高幅度会更大。③日本学者在使用 DAP 治疗的 35 例患者中开展了 1 项前瞻性临床试验<sup>[12]</sup>, 使用 9 个 PT 试剂测定 DAP 峰谷浓度时的 PT 值, 研究表明高浓度的 DAP 通过与 PT 试剂相互作用可导致 PT/INR 的假性升高, 且升高幅度可能为临床不可忽视的, 特别是服用华法林患者接受高剂量 DAP, 建议最好是在 DAP 谷浓度而非峰浓度时测定 PT<sup>[12]</sup>。④临床药师对患者进行密切的药学监护, 患者在住院期间无出血事件发生, 且患者服用华法林的既往史中 INR>4 就会出血, 主要表现为双下肢大面积淤青、牙龈出血等, 此次 INR 虽为 6.77, 但患者自诉静脉采血后摁压抽血点和 INR 处于治疗范围时的凝血速度差不多。⑤华法林停用 2 d 后 INR 的升高与 DAP 血药浓度相关: DAP 对 PT/INR 假性升高的影响呈浓度依赖性, 浓度越高影响越大, 临床药师也及时进行了回顾性分析, 发现 4 月 19 日抽血时间点距上一次 DAP 给药时间约 29 h, 4 月 21 日约 23 h, 因此 4 月 21 日血样中的 DAP 浓度高于 4 月 19 日, 这也解释了华法林停用 2 d 后 INR 反而升高的现象。⑥患者出院停用 DAP 且继续服用相同剂量华法林, 1 周后复查 INR 为 3.0, 2 周后复查 INR 为 2.0~2.5, 与住院期间联用 DAP 相比, INR 明显下降。

鉴于患者 INR 异常升高为 DAP 引起的假性升高, 因此临床药师在患者住院期间给出相应的监护计划: ①建议采用 TEG 或指尖 INR 测试仪复测患者的真实凝血功能水平; ②华法林是指南唯一推荐的机械瓣膜置换术后应长期服用的抗凝药物<sup>[2]</sup>, 因此建议可将 DAP 更换为其他抗菌药物; ③为避免将患者置于血栓风险中, 建议及时加用华法林抗凝治疗。但因当时缺乏 2 种复测手段, 未能对患者的凝血功能水平进行其他方法的检测; 鉴于患者在院外反复发热, 使用 DAP 治疗后感染控制佳, 也未予其进行更换。因此, 临床药师在密切关注患者出血情况的前提下未予维生素 K 治疗, 而后复查 INR 呈下降至 3.17, 及时加用华法林  $2.5\ \text{mg}\ \text{qd}$  再次给予抗凝治疗, 患者在住院期间未发生出血及血栓事件。

### 3 结论

本例患者住院期间出现了 INR 的异常升高, 经临床医师与临床药师讨论, 考虑为 DAP 引起的假性升高, 因此未予维生素 K 治疗, 并及时重新启用华法林抗凝, 减少患者发生血栓的风险。国内未见相关报道, 可能与 DAP 价格昂贵使用不广泛或是对于这一现象并未重视有关。但这对于接受华法林抗凝治疗的患者来说, 如未正确意识到 DAP 引起的假性升高, 而给予不必要的维生素 K 拮抗治疗, 必将患者置于严重的血栓风险中。因此本研究建议同时使用华法林及 DAP 治疗 INR 异常升高时, 应采用多种检测方法如 TEG 或指尖 INR 测试仪复测患者的凝血功能水平, 减少因检测方法的缺陷导致临床治疗的失误。

### REFERENCES

- [1] HABIB G, LANCELLOTTI P, ANTUNES M J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis [J]. *Kardiol Pol*, 2015, 73(11): 963-1027.
- [2] SOUSA-UVA M, HEAD S J, MILOJEVIC M, et al. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2018, 53(1): 5-33.
- [3] HAN J Y. Research progress of pharmacist-participated warfarin anticoagulation manage [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2018, 35(8): 1269-1273.
- [4] DING Z, DAI Q, LIU Z H, et al. Shensong Yangxin capsules reduced INR in two cases and literature review [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2018, 35(11): 1729-1731.
- [5] BADDOUR L M, WILSON W R, BAYER A S, et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: A scientific statement for healthcare professionals from the American heart association [J]. *Circulation*, 2015, 132(15): 1435-1486.
- [6] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 成人感染性心内膜炎预防、诊断和治疗专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(10): 806-816.
- [7] Labels for NDA 021572 [DB/OL]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo>

=021572

- [8] HARTMANN B, MAUS S, KELLER F, et al. Thrombocytopenia, INR prolongation and fall in fibrinogen under daptomycin [J]. *J Chemother*, 2011, 23(3): 183-184.
- [9] SMITH S E, RUMBAUGH K A. False prolongation of International Normalized Ratio associated with daptomycin [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2018, 75(5): 269-274.
- [10] GILCHRIST M, MOORE L, THOMAS C, et al. Daptomycin and warfarin: An important clinical observation [J]. *Br J Clin Pharm*, 2013(2): 449-470.
- [11] HASHIMOTO H, SAITO M, KANDA N, et al. Dose-dependent effect of daptomycin on the artificial prolongation of prothrombin time in coagulation abnormalities: *in vitro* verification [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2017, 18(1): 74.
- [12] SAITO M, HATAKEYAMA S, HASHIMOTO H, et al. Dose-dependent artificial prolongation of prothrombin time by interaction between daptomycin and test reagents in patients receiving warfarin: a prospective *in vivo* clinical study [J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2017, 16(1): 27.
- [13] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017.
- [14] 中华医学会肝病学会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会感染病学分会. 自身免疫性肝炎诊断和治疗共识(2015)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2016, 24(1): 23-35.
- [15] WOOD M D, DELATE T, CLARK M, et al. An evaluation of the potential drug interaction between warfarin and levothyroxine [J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12(8): 1313-1319.
- [16] PINCUS D, GOMES T, HELTINGS C, et al. A population-based assessment of the drug interaction between levothyroxine and warfarin [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 92(6): 766-770.
- [17] SUNAKAWA K, ISHIZUKA Y, SAITO N, et al. Bacteriological and clinical evaluations of imipenem/cilastatin sodium in neonates and premature infants [J]. *Jpn J Antibiot*, 1988, 41(11): 1692-1703.
- [18] SUNAKAWA K, ISHIZUKA Y, KAWAI N, et al. Basic and clinical studies on imipenem/cilastatin sodium in the pediatric field [J]. *Jpn J Antibiot*, 1986, 39(7): 1804-1816.
- [19] HARUTA T, OKURA K E, KUROKI S, et al. Fundamental and clinical evaluation of imipenem/cilastatin sodium in the field of pediatrics [J]. *Jpn J Antibiot*, 1986, 39(7): 1879-1888.
- [20] 叶仕远, 王志强, 黄学荪. 碳青霉烯类抗生素临床应用及耐药性概况[J]. *海峡药学*, 2013, 25(3): 161-164.

收稿日期: 2018-12-17

(本文责编: 沈倩)