



克罗恩病合并低蛋白血症患者对英夫利昔单抗失应答的用药分析与监护

蔺婷婷, 曾婷婷, 田泾

Pharmaceutical care for a Crohn's disease patient with hypoalbuminemia and non-response to infliximab

LIN Tingting, ZENG Tingting, TIAN Jing

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202102009>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

1例帕金森病伴部分精神障碍患者的用药分析和药学监护

Medication analysis and pharmaceutical care for a Parkinson's disease patient with mental disorders

药学实践杂志. 2017, 35(5): 460-462,465 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.05.019

1例儿童细菌性脑膜炎的治疗分析与药学监护

Treatment analysis and pharmaceutical care for one child with bacterial meningitis

药学实践杂志. 2021, 39(2): 174-177 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202012022

1例化脓性脑膜炎伴肾功能不全小儿患者的治疗分析与药学监护

Treatment analysis and pharmaceutical care for one infant with purulent meningitis and renal insufficiency

药学实践杂志. 2018, 36(3): 285-288 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.03.021

1例支气管扩张合并糖尿病、痛风患者的药学监护

Pharmaceutical care on a patient with bronchiectasis, diabetes and gout

药学实践杂志. 2017, 35(2): 171-173 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.02.019

药师对1例转移性乳腺癌术后伴癌痛患者的药学监护

Pharmaceutical care for a patient with cancer pain after surgery for metastatic breast cancer

药学实践杂志. 2021, 39(4): 359-361 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202101028

1例甲巯咪唑致全血细胞减少及肝损伤患者的药学监护

Pharmaceutical care for a patient with pancytopenia and liver injury induced by methimazole

药学实践杂志. 2021, 39(1): 86-89 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202004025



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 药物与临床 ·

克罗恩病合并低蛋白血症患者对英夫利昔单抗失应答的用药分析与监护

蔺婷婷^{1,2}, 曾婷婷³, 田 涇¹ (1. 海军军医大学附属长海医院, 上海 200433; 2. 滨州医学院附属医院, 山东 滨州 256603; 3. 中国人民解放军联勤保障部队天津康复疗养中心, 天津 300381)

[摘要] 目的 探讨临床药师在克罗恩病患者出现英夫利昔单抗继发性失应答的个体化治疗和用药监护中的作用。方法 临床药师参与1例克罗恩病合并低蛋白血症患者的药学实践过程, 及时查阅文献对英夫利昔单抗血药浓度检测结果进行解读, 分析该药的药动学过程, 高度怀疑患者血清白蛋白水平降低致消除加快, 浓度降低引起继发性失应答。结果 临床药师协助医生调整药物治疗方案, 患者经治疗后病情趋于好转。结论 临床药师充分了解药物药动学变化, 对治疗药物监测结果进行解读, 可协助临床发现药物治疗相关问题, 有利于建立个体化治疗方案, 提高患者生物制剂用药的安全性及有效性。

[关键词] 克罗恩病; 英夫利昔单抗; 治疗药物监测; 失应答; 药学监护

[文章编号] 2097-2024(2023)01-0059-04 **[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202102009

Pharmaceutical care for a Crohn's disease patient with hypoalbuminemia and non-response to infliximab

LIN Tingting^{1,2}, ZENG Tingting³, TIAN Jing¹ (1. Changhai Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Hospital Affiliated to Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256603, China; 3. Tianjin Rehabilitation and Convalescent Center of Joint Logistic Support Force of the PLA, Tianjin 300381, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the role of clinical pharmacists in individualized treatment and pharmaceutical care for a Crohn's disease patient with non-response to infliximab. **Methods** The clinical pharmacist participated in the pharmaceutical care for a Crohn's disease patient with hypoalbuminemia. Clinical pharmacists interpreted the blood concentration results of infliximab based on literature review, analyzed the pharmacokinetic process of drugs, and suggested that low serum albumin levels may cause the accelerated drug elimination and resulted in reduced drug concentration and secondary non-response. **Results** Clinical pharmacists assisted clinician adjusting the medication regimen and the patient recovered well after the new treatment plan. **Conclusion** With good understanding in medication pharmacokinetics and the blood test results, clinical pharmacists can help to solve the drug therapy related problems and establish an individual treatment plan to improve the safety and effectiveness of the biological medications.

[Key words] Crohn's disease; infliximab; therapeutic drug monitoring; secondary non-response; pharmaceutical care

克罗恩病(Crohn's disease, CD)是一种病因未明的炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)。临床以腹痛、腹泻、肠梗阻等为特点, 常伴有肠外表现, 并发症多, 致残率高, 发作与缓解交替出现, 治疗难度较大。英夫利昔单抗(infliximab, IFX)是IBD治疗中最早使用的生物制剂, 但是随着目前国内广泛应用, 有部分IBD患者对IFX表现为失应答。临床药师通过血药浓度监测对1例CD合并低蛋白血症患者出现失应答的原因进行分析, 考虑该患者血清白蛋白水平影响药物药动学过

程, 协助医生共同解决用药问题, 以期提高IFX的应答, 并对患者进行药学监护。

1 病例报告

患者, 女, 53岁, 身高165 cm, 体重48 kg, 体重指数(BMI)为17.63, 于2017年7月无明显诱因出现黏液血便, 每日4~5次, 伴脐周痛, 于当地医院对症治疗, 症状好转, 之后症状间断出现。曾就诊于外院提示溃疡性结肠炎, 予口服美沙拉嗪1 g tid, 联合美沙拉嗪灌肠液4 g qn, 灌肠治疗, 症状有所缓解, 但无法达到完全缓解。2019-01-21就诊于长海医院, 经肛小肠镜检查: 回肠多发溃疡, 病理:(回肠下段)见固有层较多淋巴结, 浆、中性粒细胞浸润, 局灶见肉芽肿, 符合克罗恩病改变。依据《世

[作者简介] 蔺婷婷, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向: 消化内科药物治疗, Email: ltt901229@163.com

[通信作者] 田 涇, 博士研究生, 副主任药师, 研究方向: 消化内科药物治疗, Email: smmutj@126.com

界卫生组织克罗恩病诊断标准》，符合节段性病变及全壁性炎症反应，内镜回肠至肛周多发节段性纵行溃疡伴狭窄，确诊克罗恩病，予 IFX 300 mg 静脉滴注治疗，出院后在进少渣软食的同时口服肠内营养制剂增加营养素的摄入。至 2020-03-26 期间规律行 IFX 300 mg 维持治疗，2020-04-23 日因患者出现腹痛症状反复，故将 IFX 剂量调整至 400 mg。

患者于 2020-06-17 再次就诊我院，仍有腹痛腹胀症状，结肠镜：克罗恩病，回肠末端病理示：固有层较多淋巴细胞、浆细胞、中性粒细胞浸润，未见肉芽肿。查炎症因子水平：(白介素)IL-6 23.9 pg/ml, TNF α 133 pg/ml, 粪便钙卫蛋白(FC)>1800 μ g/g, IFX 血药浓度<0.4 μ g/ml, 抗体血清浓度<4 ng/ml, 由于 IFX 血药浓度低于下限，临床药师与医师分析后，考虑药物剂量不足引起继发性失应答，缩短注射间隔，本次输注 IFX 后间隔 4 周返院行 IFX 治疗。患者白蛋白 25 g/L, 住院期间输注 20% 人血白蛋白 50 ml, 临床药师建议医师对该患者进行全肠内营养支持，每日口服肠内营养粉剂(TP)(荷兰 Abbott.Lab.B.V., 批准文号: H20130320)1 罐，短肽型肠内营养剂(德国 MilupaGmbH, 批准文号: H20170170)1 盒。患者出院 4 周后(2020-07-18)返院行 IFX 400 mg 治疗，查炎症因子水平: IL-6 14.9 pg/ml, CRP 21.4 mg/L, 红细胞沉降率 41 mm/H, TNF α 56.3 pg/ml, 查炎症因子与炎症指标较前下降，症状有所缓解，疾病活动度下降。

2 讨论

2.1 治疗药物浓度以及抗体浓度结果解读

患者为中年女性，IFX 用药期间临床症状反复，处于疾病活动期，且 IFX 血清谷浓度<0.4 μ g/ml, 低于有效的谷浓度范围(3~7 μ g/ml), 抗体浓度测定<4 ng/ml, 未产生抗药抗体。有研究表明，IFX 谷浓度水平可预测其治疗 CD 的疗效^[1]。Hibi 等认为达到临床反应的谷浓度阈值约 1.0 μ g/ml^[2]，在韩国人群中的研究显示基于疾病活动度的谷浓度截断值为 0.68 μ g/ml^[3]。有研究发现，在对 IFX 治疗最初有应答的 IBD 患者中，最终也有高达 40% 的患者由于药物暴露不佳、副作用或其他原因不明的机制而失去反应^[4]。结合该患者临床症状及实验室指标，考虑该患者为 IFX 剂量不足而引起继发性失应答。

对继发性失应答的患者进行治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)可指导治疗方案的调整^[5]。针对 TDM 结果，临床药师利用药动

学、药效学、临床药物治疗学等知识，综合分析产生该结果的原因，评估该结果对药物治疗效果、安全性及用药依从性等方面的影响，为临床医师确定药物治疗方案、药师实施药物治疗管理及患者自我管理提供参考^[6]。针对该患者的 TDM 结果，临床药师提出以下建议：该患者谷浓度低，抗体阴性，现用剂量 400 mg, 患者体重 48 kg, 已经达到 8 mg/kg, IFX 最高剂量为 10 mg/kg, 同时考虑免疫抑制剂如硫唑嘌呤可导致严重的骨髓抑制、肝功能异常等剂量依赖性不良反应，建议采取缩短注射间隔，由 8 周缩短为间隔 4 周，后期若患者应答情况差，加用硫唑嘌呤联合治疗或更换同类别或跨类别转换治疗。医师采纳，嘱患者出院后 4 周返院行 IFX 治疗，后期随访炎症因子与炎症指标较前下降，活动度下降。

2.2 结合药动学分析 IFX 失应答的可能机制

虽然关于失应答的确切原因还不明确，但是目前研究观点认为导致 IFX 药物失效可能是由于以下两个关键机制：①药物免疫原性。由于 IFX 是人鼠嵌合型抗体，存在鼠源成分，因此有可能引发人体免疫系统产生抗药抗体，识别并中和体内药物，增加药物清除率，导致药物浓度的降低。②药动学变化。受疾病严重程度、血清蛋白水平和体重指数等多个因素的影响，体内药物代谢和清除速率发生变化，导致药物浓度偏低。

与传统化学药物不同，IFX 是大分子药物，由于其分子质量较大，使其呈现出不同于小分子药物的独特药代特征，几乎不存在经肾清除，一般包括：①通过抗体与 Fc γ 受体结合，被网状内皮系统的吞噬细胞进行蛋白分解代谢，然后被细胞内的溶酶体降解成肽段和氨基酸；②通过 FcRn 介导的循环^[7]。所以影响这些机制的参数就会导致更多的清除和较低的药物浓度。

患者此次入院，血清白蛋白 25 g/L, 查既往病史资料，自 2020-03-26 起血清白蛋白水平一直<30 g/L, 处于低蛋白血症的状态，是否血清白蛋白水平影响药物清除及应答？临床药师查阅文献后认为，血清白蛋白水平低会导致外源的 IgG 即 IFX 分解代谢增加，清除率增加，从而降低了 IFX 药物暴露，产生失应答。一项真实世界探索影响 IBD 患者 IFX 药动学因素的大型队列研究发现，高滴度 ATIs、高体重和低血清白蛋白水平是影响 IFX 清除的独立因素^[8]。有研究利用 ACCENT I 和 REACH 试验数据建立非线性混合效应模型，发现当 CD 患者白蛋白降低时清除率是增加的^[9]。Dotan 等也发

现 IFX 清除率与白蛋白、体重和 ATI 等患者因素显著相关,建议对低蛋白血症者缩短给药间隔,体重较低者应给予较高的初始剂量^[10]。有研究提出 FcRn 共同挽救 IgG 和白蛋白的机制在解释血清白蛋白水平与 IFX 药动学之间的关系中起重要作用,虽然可能需要进一步的研究来阐明 FcRn 的作用^[11]。该患者住院期间及时静脉输注人血白蛋白纠正低蛋白水平是合理的。

2.3 该患者的营养支持方案分析

临床药师对该患者进行营养筛查, NRS2002 总评分 ≥ 3 分,同时对当前营养状况进行评估:血生化评价营养指标血清白蛋白 25 g/L,前白蛋白 115 mg/L,明显偏低,提示患者属于营养状况不良,需加强营养支持。有研究表明,肠内营养不仅可以改善营养状态,还能诱导和维持 CD 缓解,可能机制主要是:下调促炎因子,发挥抗炎作用,促进肠道黏膜上皮愈合,降低肠道渗透性,且使机体脂肪和蛋白质等大分子致病抗原的含量大大降低,进而起到减少肠道黏膜抗原暴露的目的,使肠道休息,还可调整肠道菌群^[12]。并且不同的配方成分在诱导克罗恩病患者缓解时的疗效无显著差异,蛋白质类型均不影响肠内营养效果^[13]。该患者前期一直服用整蛋白型肠内营养制剂,药师认为营养成分完整、接近正常饮食组成、价廉、口感好的整蛋白型肠内营养制剂是适宜的。短肽肠内营养制剂可直接吸收,不依赖于消化酶可快速纠正低蛋白状态,且低脂配方不增加肠道负担。联合使用可以及时补充患者蛋白质,有助于肠道黏膜对蛋白质的吸收,提高血浆前蛋白、白蛋白水平,临床药师建议患者联合使用。2006年欧洲肠外肠内营养学会(ESPEN)推荐缓解期克罗恩病患者:25~30 kcal/(kg·d),活动期 CD 患者:约高出缓解期 8%~10%,该患者进行全肠内营养,联合使用短肽型和整蛋白型制剂,肠内营养粉剂(TP)400 g(1 800 kcal)每日一罐,肠内营养粉剂(短肽型)125 g(500 kcal)每日一袋,一日总热量为 2 300 kcal,是合理的。

3 药学监护

该患者接受 IFX 治疗过程中,容易诱发机会性感染,如真菌感染、病毒感染等,这些感染会导致各种感染性疾病,本次治疗前检查无机会感染发生,继续加强监护。针对该患者肠内营养支持的监护,首先要加强营养状况监测,定期筛查营养风险,定期检查微量营养素缺乏情况,如维生素 D、B₁₂、叶酸等;其次,进行用药教育增加患者用药依从性和

意识,全肠内营养不仅是营养支持,更是一种治疗,能够诱导 CD 缓解,并可能有助于维持缓解,延缓复发,促进肠黏膜溃疡愈合;最后,密切监测相关并发症,如肠道并发症(腹泻、腹胀、恶心、呕吐等)、代谢并发症(水电解质平衡异常、血糖波动等)。

4 总结

克罗恩病是一种慢性炎症性病变,属于需要长期治疗的疾病。临床药师对患者进行全程药学监护,特别是结合患者合并低蛋白血症的病情,查阅相关文献,分析 IFX 血药浓度较低的原因,协助医师优化治疗方案,较好地发挥了临床药师进行药学服务实践的作用。该病例提示我们,临床患者使用 IFX 是具有个体差异的,特别是对于复杂病情的患者,我们应该提高警惕,尤其是要关注血清白蛋白水平对 IFX 消除以及疗效的影响。

【参考文献】

- [1] BORTLIK M, DURICOVA D, MALICKOVA K, et al. Infliximab trough levels may predict sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease[J]. J Crohns Colitis, 2013, 7(9): 736-743.
- [2] HIBI T, SAKURABA A, WATANABE M, et al. Retrieval of serum infliximab level by shortening the maintenance infusion interval is correlated with clinical efficacy in crohn's disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2012, 18(8): 1480-1487.
- [3] OH E H, KO D H, SEO H, et al. Clinical correlations of infliximab trough levels and antibodies to infliximab in South Korean patients with Crohn's disease[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(8): 1489-1496.
- [4] NAKASE H. Optimizing the use of current treatments and emerging therapeutic approaches to achieve therapeutic success in patients with inflammatory bowel disease[J]. Gut Liver, 2020, 14(1): 7-19.
- [5] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 中国炎症性肠病治疗药物监测专家共识意见[J]. 中华消化杂志, 2018, 38(11): 721-727.
- [6] Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society; Hospital Pharmacy Committee of Chinese Pharmaceutical Association; Evidence-Based Pharmacy Committee of Chinese Pharmaceutical Association; Chinese Pharmacists Association Therapeutic Drug Monitoring Pharmacists Branch; Chinese Pharmacists Association Home-Based Pharmaceutical Care Pharmacists Branch; Writing Group of the Expert Consensus on the Interpretation of Therapeutic Drug Monitoring. 治疗药物监测结果解读专家共识[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(23): 2389-2395.
- [7] KEIZER R J, HUITEMA A D, SCHELLENS J H, et al. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies[J].

- Clin Pharmacokinet, 2010, 49(8): 493-507.
- [8] BRANDSE J F, MOULD D, SMEEKES O, et al. A real-life population pharmacokinetic study reveals factors associated with clearance and immunogenicity of infliximab in inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(4): 650-660.
- [9] FASANMADE A A, ADEDOKUN O J, BLANK M, et al. Pharmacokinetic properties of infliximab in children and adults with Crohn's disease: a retrospective analysis of data from 2 phase III clinical trials[J]. *Clin Ther*, 2011, 33(7): 946-964.
- [10] DOTAN I, RON Y, YANAI H, et al. Patient factors that increase infliximab clearance and shorten half-life in inflammatory bowel disease: a population pharmacokinetic study[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2014, 20(12): 2247-2259.
- [11] FASANMADE A A, ADEDOKUN O J, OLSON A, et al. Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2010, 48(5): 297-308.
- [12] HARTMAN C, ELIAKIM R, SHAMIR R. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(21): 2570-2578.
- [13] ZACHOS M, TONDEUR M, GRIFFITHS A M. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(1): CD000542.
- [收稿日期] 2021-02-17 [修回日期] 2021-07-13
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 39 页)

误差较大,这可能是在溶解初期,含量、片剂硬度、原辅料组成成分和形式等因素都在对溶出度产生影响,各因素的影响程度都较大^[10]。而在溶解中期,即溶出 6~15 min 时,影响溶出行为的因素逐渐转为含量主导,模型相关系数增大,预测误差减小,展现出较好的预测能力。从溶出数据上可以看出,15 min 和 30 min 两个时间点的溶出度几乎相同,在模型中也可以看出两个时间点的模型参数很接近,这是因为阿立哌唑片在 15 min 后基本已经完全溶出。目前,模型在预测最终溶出度上得到了较为可信的数据,但影响溶出度的因素还有很多,后续仍需增加其他因素差异的片剂优化模型,如相同含量不同硬度的片剂、不同阿立哌唑原料药晶型的片剂等。另外,对于溶出初期预测效果差的问题也需要进行更加深入的分析研究。

本文初步证明了通过片剂近红外光谱预测溶出行为的可行性,这提示研究工作者在压片过程中可以出片口处在线采集片剂的近红外光谱,通过溶出度预测模型预判每片的溶出度是否合格、溶出行为是否合理,节约检测成本,简化放行程序,提高药品生产效率,便于及时分析原因以减少损失。

【参考文献】

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 四部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 132.
- [2] 陆婉珍. 现代近红外光谱分析技术[M]. 北京: 中国石化出版社, 2007: 395.
- [3] 牟红元, 汪雪娇, 谢洪平. 基于近红外光谱在线测定黄芩苷固体分散体的溶出度[C]. 全国第三届近红外光谱学术会议, 2010, O-027: 52-53.
- [4] 肖莹, 彭凤, 杨洪芹, 等. 近红外光谱法在琥乙红霉素片定量分析中的应用[J]. *化学研究与应用*, 2016, 28(7): 954-959.
- [5] 彭秋实. 近红外光谱技术在布洛芬复方片制备工艺中的应用研究[D]. 贵阳: 贵州大学, 2018.
- [6] BARANWAL Y, ROMÁN-OSPINO A D, KEYVAN G, et al. Prediction of dissolution profiles by non-destructive NIR spectroscopy in bilayer tablets[J]. *Int J Pharm*, 2019, 565: 419-436.
- [7] LUO W, WU J, WANG X K, et al. Near infrared spectroscopy combination with PLS to monitor the parameters of naproxen tablet preparation process[J]. *Anal Methods*, 2013, 5(5): 1337.
- [8] 李沙沙, 陈辉, 赵云丽, 等. 硫酸羟氯喹颗粒水分含量测定近红外定量模型的建立[J]. *沈阳药科大学学报*, 2019, 36(7): 593-599.
- [9] 李民东. 顶喷式流化床制粒工艺中颗粒水分预测研究[D]. 济南: 山东大学, 2020.
- [10] ANTONIO M, MAGGIO R M. Assessment of mefenamic acid polymorphs in commercial tablets using chemometric coupled to MIR and NIR spectroscopies. Prediction of dissolution performance[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, 149: 603-611.
- [收稿日期] 2021-08-15 [修回日期] 2022-01-10
[本文编辑] 李春德