

·学术探讨·

《2011 年欧洲抗风湿联盟银屑病关节炎 药物治疗建议》解读及思考

陈进伟

银屑病关节炎(psoriatic arthritis, PsA)是与银屑病相关的炎性关节病,其临床表现复杂多样。它不但有多种关节病变表型,还可有多种关节外表现,包括皮肤、指甲病变及指(趾)炎和附着点炎。目前临床上对 PsA 的治疗尚未形成理论体系,临床上如何规范、有效地治疗 PsA 是风湿科医生所面临的问题。近期,欧洲抗风湿联盟(EULAR)组织了来自欧洲和美国的的多名风湿病学家以及其他相关学科专家组成银屑病和银屑病关节炎研究组(GRAPPA),通过文献系统评价,达成 PsA 治疗方面的专家共识,制定了最新的《关于银屑病关节炎药物治疗的十项建议》(以下简称《建议》)^[1]。现就建议相关内容对 PsA 治疗作一回顾。

目前已认识到 PsA 是一种异质性疾病,可致残,治疗方案须由医患双方共同协商。治疗需要多学科协作,因该病同时累及肌肉骨骼系统及皮肤,故需风湿科和皮肤科专家协同诊治,以期通过控制症状,防止结构损伤,恢复患者关节正常功能和社会活动,最大程度提高患者的生活质量。

1 轻度 PsA 的治疗

轻度 PsA 治疗药物主要涉及非甾体抗炎药(NSAIDs)及关节腔局部注射糖皮质激素^[2]。轻度 PsA 的治疗目的以缓解骨骼肌肉症状为主,以 NSAIDs 为首选,但 NSAIDs 对皮疹无作用,对 PsA 关节破坏进展也无效。由于 NSAIDs 潜在的消化道及心血管不良反应,GRAPPA 主张采用最小有效剂量及尽量缩短疗程。至于具体 NSAIDs 种类的选择,可根据患者具有的高危因素行个体化治疗。环氧化酶 2 抑制剂与非选择性 NSAIDs 对 PsA 的疗效相当。

糖皮质激素局部注射使用可有效缓解寡关节炎、附着点炎或指(趾)炎等。但激素全身应用治疗 PsA 仍有争议。激素的全身使用治疗银屑病在皮肤科不常用,有报道称激素突然停药可加重 PsA 的皮肤病变,因此认为全身性使用激素需谨慎对待。而通过文献系统检索发现,支持激素治疗 PsA 会引发皮疹加重这一观点的文献仅仅是极少数,因此,虽然尚无临床试验证实全身性激素治疗 PsA 有效,但 GRAPPA 仍认为其是一种可供选择的治疗方法,同时也指出全身性使用激素过程中应警惕其诱发皮疹的可能性,特别是在患者有严重或广泛的皮损和(或)未同时服用改善病情抗风湿药(DMARDs)时。当激素被用于 PsA 的全身性治疗时,通常采用小剂量

(≤ 7.5 mg/d)。同其他慢性疾病一样,要警惕长期使用激素的不良反应。

2 中重度 PsA 治疗

中重度 PsA 则需要积极予以 DMARDs 药物治疗,尤其是具有关节结构破坏高危因素的患者。传统非生物类 DMARD 药物在 PsA 如何应用,何时应用一直以来是争议的焦点。但目前均认为,活动性关节炎或附着点炎的 PsA 患者及可能发生关节结构破坏等预后不良患者应使用 DMARD。活动性 PsA 的定义为一个或多个关节压痛、红肿和(或)有附着点压痛、指(趾)炎及炎性腰痛;预后不良的相关因素包括有炎症活动的关节数 ≥ 5 个、急性期反应物增高、影像学上可见损害进展、先前使用过糖皮质激素、关节功能丧失及生活质量降低等^[3]。

目前仅有甲氨蝶呤是美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗 PsA 的唯一非生物制剂类 DMARDs。虽然该药治疗 PsA 疗效也缺乏大规模随机对照试验(RCTs)证实,但有小型研究显示其单用具有一定疗效^[4-5]。尽管如此,借鉴 RA 治疗经验,甲氨蝶呤仍被推荐为 PsA 非生物类 DMARD 药物治疗的首选,且建议甲氨蝶呤 5 mg/周比低剂量更合适,且小剂量可能无效。银屑病皮疹发生部位对患者生活质量的影响比其病变范围的大小更重要,例如发生于面部、手或生殖器的皮疹,因此 GRAPPA 建议伴影响患者生活质量的银屑病皮疹时,应优先选用亦可改善银屑病皮疹的 DMARDs 药物如甲氨蝶呤。对于伴有饮酒、肥胖、2 型糖尿病、非酒精性脂肪肝或同时使用其他有潜在肝毒性药物(如他汀类)情况等具肝损害高风险患者,应密切监测患者的转氨酶^[6]。其他可用于治疗 PsA 的 DMARDs 还包括柳氮磺吡啶^[7]、来氟米特^[8]等,还有研究报道环孢素、金制剂和硫唑嘌呤治疗关节病变也有效。关于 DMARDs 药物的联用,可借鉴 RA 治疗,采用以甲氨蝶呤为基础,行联合用药^[9],虽然具体疗效还有待进一步证实。非生物类 DMARDs 对 PsA 附着点炎和中轴病变无效。

肿瘤坏死因子(TNF)抑制剂的使用是 PsA 治疗的曙光。经 FDA 及欧洲药品局(EMA)批准用于 PsA 治疗的生物制剂有 4 种,均为 TNF 抑制剂:依那西普、阿达木单抗、英夫利西单抗以及戈利木单抗。目前 TNF 抑制剂在 PsA 的使用一般借鉴强直性脊柱炎(AS)、RA 或银屑病的经验,由于有关生物制剂治疗 PsA 的研究有限,用前需仔细评估禁忌证并权衡收益/风险/成本比。临床显示,阿达木单抗、依那西普、戈利木单

抗、英夫利西单抗等 TNF 抑制剂对 PsA 的关节和皮疹症状均有效,且能阻止影像学破坏进展^[10-13]。但依那西普对银屑病皮疹的疗效似乎较其他 TNF 抑制剂的疗效差,因此,有明显皮肤受累的 PsA 患者选择 TNF 抑制剂时应考虑这一点。与非生物类 DMARDs 不同,TNF 抑制剂可改善附着点炎和中轴病变病情。由于价格昂贵,一般作为非生物类 DMARDs 药物治疗无效或不能耐受患者的后备治疗手段。

临床应用显示,以附着点炎或指(趾)炎或中轴型关节受累为主要表现的 PsA 患者,非生物类 DMARDs 疗效差,可借鉴 AS 治疗,不管以前是否用过非生物类 DMARDs 药物,均可考虑使用 TNF 抑制剂。对附着点炎或指(趾)炎的严重程度的临床判断一般从对患者生活质量影响的角度出发,尤其是严重影响生活质量的某些部位损害如跟腱炎。治疗以改善身体残疾和生活质量为目标。但并非强调所有这类患者都必须使用 TNF 抑制剂,以防出现 TNF 抑制剂滥用。从 PsA 本身病情活动程度而言,GRAPPA 建议,如果 PsA 疾病活动度达中度和(或)伴功能损害及影响生活质量的疾病活动性证据时,应考虑使用 TNF 抑制剂。TNF 抑制剂可作为某些极个别特殊情况的 PsA 患者的一线治疗药物。例如有使用非生物类 DMARDs 的禁忌证,有预后不良的危险因素(伴严重皮肤疾病或关节外临床表现)且出于职业的需求需要迅速缓解症状的患者。

TNF 抑制剂随着使用时间延长不可避免由于机体产生抗药物抗体导致疗效的下降。因此有研究建议与小剂量甲氨蝶呤合用可预防此现象^[14-15]。在 RA 或 AS 的临床治疗与研究中可观察到,TNF 抑制剂转换可取得更好疗效,在 PsA 治疗中也可借鉴,但由于缺少 RCT 数据的支持,TNF 抑制剂具体转换原则仍需进一步明确。

总之,PsA 治疗方案的制定应遵循个体化治疗原则,综合考虑疗效、安全性、费用等多方面情况,选择合适的方案。同时也要重视并发症的治疗及药物不良反应监测与预防,由于该病慢性迁延,故定期门诊随诊调整用药方案也是治疗中重要的一环。与 RA 相比,PsA 尚缺乏大量的 RCT,PsA 疾病活动性评估方法、药物治疗和非药物治疗、治疗目标和策略等方面有待进一步研究。

参考文献

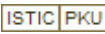
- [1] Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, et al. European League against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71: 4-12.
- [2] Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol*, 2008, 58: 851-864.
- [3] Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68: 1387-1394.
- [4] Black RL, O'Brien WM, Vanscott EJ, et al. Methotrexate therapy in psoriatic arthritis: double-blind study on 21 patients. *JAMA*, 1964, 189: 743-747.
- [5] Willkens RF, Williams HJ, Ward JR, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*, 1984, 27: 376-381.
- [6] Kalb RE, Strober B, Weinstein G, et al. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol*, 2009, 60: 824-837.
- [7] Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis: a department of veterans affairs cooperative study. *Arthritis Rheum*, 1996, 39: 2013-2020.
- [8] Nash PD, Thaci D, Behrens F, et al. Leflunomide improves psoriasis in patients with psoriatic arthritis: an in-depth analysis of data from the TOPAS study. *Dermatology*, 2006, 212: 238-249.
- [9] Fraser AD, van Kuijk AW, Westhovens R, et al. A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64: 859-864.
- [10] Mease PJ, Ory P, Sharp JT, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis*, 2009, 68: 702-709.
- [11] Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum*, 2004, 50: 2264-2272.
- [12] Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64: 1150-1157.
- [13] Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*, 2009, 60: 976-986.
- [14] Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, et al. A randomized comparison of continuous vs intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2007, 56: 31. e1-15.
- [15] Atzeni F, Sarzi-Putini P. Autoantibody production in patients treated with anti-TNF-alpha. *Expert Rev Clin Immunol*, 2008, 4: 275-280.

(收稿日期:2012-04-24)

(本文编辑:葛虹)

《2011年欧洲抗风湿联盟银屑病关节炎药物治疗建议》解读及思考



作者: [陈进伟](#)
作者单位: [中南大学湘雅二医院风湿免疫科, 长沙, 410011](#)
刊名: [中华风湿病学杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Rheumatology](#)
年, 卷(期): 2013, 17(1)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhfsbx98201301017.aspx