

风湿免疫疾病(类风湿关节炎)超药品说明书 用药专家共识

(广东省药学会风湿免疫用药专家委员会)

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种常见的以进行性关节破坏为特征的慢性炎症性自身免疫性疾病,多见于中年女性,我国患病率为0.32%~0.36%。临床主要表现为对称性、慢性、进行性多关节炎,可造成关节软骨、骨及关节囊的破坏,最终导致关节畸形和功能丧失,是造成人群劳动力丧失和致残的主要疾病之一,病情严重者寿命缩短达10~15年。

目前研究已证实RA是由于免疫系统活化对关节的攻击所致,早期、积极、正规的治疗可使大部分患者病情控制良好。由于临床上RA患者的表现、病情轻重不一,治疗上应强调个体化治疗。临床上治疗RA的常用药物有五大类,包括非甾体类抗炎药(NSAIDs)、改善病情抗风湿药(DMARDs)、生物制剂、糖皮质激素(简称激素)和植物药,此外,国内核素药物锝^[99Tc]亚甲基二膦酸盐注射液也有治疗RA的适应证。NSAIDs具有抗炎镇痛作用,可控制关节肿痛症状,但不能控制关节破坏的进展。DMARDs具有改善和延缓RA病情进展作用,但起效慢。RA一经确诊,都应早期使用DMARDs治疗。2013年欧洲抗风湿病联盟(EULAR)更新的RA治疗推荐^[1]将DMARDs分为合成类化合物(synthetic chemical compounds, sDMARDs)和生物制剂(biological agents, bDMARDs),其中sDMARDs又分为传统合成类(conventional sDMARDs, csDMARDs),如甲氨蝶呤(MTX)、来氟米特、柳氮磺吡啶、羟氯喹等,和靶向合成类(target sDMARDs, tsDMARDs),如托法替尼; bDMARDs又分为生物原研药(biological originator, boDMARDs)和生物类似物(biological similar, bsDMARDs)。已用于临床的bDMARDs包括肿瘤坏死因子(TNF)- α 拮抗剂(如依那西普及其生物类似物重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白、英夫利西单抗、阿达木单抗、赛妥珠单抗、戈利木单抗)、白介素-6拮抗剂(如托珠单抗)、抗CD20单抗(如利妥昔单抗)、白介素-1拮抗剂(如阿那白滞素)及阿巴西普等。csDMARDs中,金诺芬、氯喹等因副作用明显目前国内已不再使用或极少用于临床治疗RA,美满霉素(米诺环素)国外指南有RA适应证^[2],但国内临床极少使用。

本文总结了国内临床常用于治疗RA药物的药品说明书外用法,国内外指南^[1-3]提到的部分bDMARDs

如阿那白滞素、阿巴西普、赛妥珠单抗、戈利木单抗及tsDMARDs托法替尼,因尚未在国内上市,故未纳入本文的讨论中。由于NSAIDs药物种类繁多,将另文专门进行总结。

1 SFDA批准的说明书中含有RA适应证的药品

国内有RA适应证的药物成分化学名及药品别名见表1。需注意的是,并非所有相同成分的药品都有RA的适应证,如成分同为柳氮磺吡啶的维柳芬、舒腹捷的说明书有RA适应证,而柳氮磺吡啶肠溶片、长建宁的说明书则无RA适应证;成分同为硫酸羟氯喹的赛能的说明书有RA适应证,而纷乐的说明书则无RA适应证。

2 国内说明书外用法治疗RA的药品

目前国内临床治疗RA属说明书外用法的风湿免疫科药品主要有泼尼松、甲氨蝶呤片、复方环磷酰胺片和利妥昔单抗(见表2)。

2.1 糖皮质激素

糖皮质激素具有强大的抗炎作用,能迅速改善关节肿痛和全身症状。2010年国内RA诊断及治疗指南^[3]推荐激素治疗RA的指征主要包括:①伴有血管炎等关节外表现的重症RA;②不能耐受NSAIDs的RA患者作为“桥梁”治疗;③其他治疗方法效果不佳的RA患者;④伴局部激素治疗指征(如关节腔内注射)。目前已证实激素联合DMARDs可提高RA患者临床、功能及结构的疗效^[4],包括起始高剂量而后快速减量,或较低剂量维持1~2年。然而,考虑到长期使用低剂量激素治疗的安全性问题(如骨质疏松、动脉粥样硬化等),目前已不主张长期使用小剂量激素治疗RA。2010年EULAR/美国风湿病学会(ACR)关于RA治疗推荐^[5]建议小-中剂量激素联合sDMARD(s)治疗作为初始短期治疗可取得良好疗效。2013年EULAR更新的RA治疗推荐^[1,4]进一步明确,小剂量激素(泼尼松 ≤ 7.5 mg/d或其它等效剂量的激素)可作为RA起始治疗方案的一部分,疗程最长不超过6个月,并应采取补充钙剂、维生素D等减少激素副作用的措施;对于伴有血管炎、心、肺或神经系统等受累的重症RA患者,可使用中-高剂量激素。

表1 国内有 RA 适应证的药品

类型	成分(化学名)	有 RA 适应证的药品(别名)	无 RA 适应证的药品(别名)
1 糖皮质激素	氢化可的松	注射用氢化可的松琥珀酸钠	氢化可的松注射液
	泼尼松龙	氢化泼尼松注射液、 赣鹰利君、强的松龙	
	甲基泼尼松龙	美卓乐、尤金、甲强龙、米乐松	
	曲安奈德	醋酸曲安奈德注射液 痛息通、康宁克通-A	
	地塞米松	地塞米松磷酸钠注射液 地塞米松钠注射液 利美达松、息洛安	
	倍他米松	得宝松	川欣
2 csDMARDs	甲氨蝶呤	密都	注射用甲氨蝶呤 甲氨蝶呤注射液
	来氟米特	爱若华、妥抒、关平	
	柳氮磺吡啶	维柳芬、舒腹捷	柳氮磺吡啶肠溶片、长建宁
	硫酸羟氯喹	赛能	纷乐
	环孢素	新山地明、环孢素胶囊 新赛斯平(胶囊)	强盛、新赛斯平(口服溶液)
	艾拉莫德	艾得辛	注射用环磷酰胺
	环磷酰胺	安道生	
	硫唑嘌呤	依木兰、硫唑嘌呤片	
	青霉胺	青霉胺片	
3 bDMARDs	依那西普	恩利	
	英夫利西单抗	类克	
	阿达木单抗	修美乐	
	托珠单抗	雅美罗	
4 bsDMARDs	TNF 受体-抗体融合蛋白	益赛普	强克
5 植物药制剂	雷公藤	雷公藤多苷片 雷公藤片 昆明山海棠片、昆仙胶囊	
	白芍总苷	帕夫林	
	青藤碱	盐酸青藤碱肠溶片	
6 核素药物	锝 [^{99m} Tc] 亚甲基二膦酸盐	云克	

目前国内临床常用的口服激素包括醋酸可的松、醋酸泼尼松、甲泼尼龙及醋酸地塞米松,其中可的松因抗炎作用弱、疗效较差且不良反应较大,很少用于自身免疫病的抗炎治疗;地塞米松片因长期口服对下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响较大,也很少长期口服。甲泼尼龙(美卓乐、尤金)有 RA 适应证,而临床最常用的口服激素泼尼松片尽管国外有 RA 适应证,但国内无 RA 适应证(见表2)。注射用激素绝大多数药品说明书均有 RA 适应证,除了氢化可的松注射液和川欣(倍他米松磷酸钠注射液)。

关节腔内注射激素有利于减轻关节炎症。国内可用于关节腔内注射的激素包括倍他米松、曲安奈德、地塞米松、泼尼松龙及氢化可的松等,说明书均有 RA 适应证。需要注意的是,不是所有的有国内 RA 适应证

的注射用激素都可以关节腔内注射,如国内甲强龙只能静脉注射,不能关节腔内注射,而国外有专门用于关节腔内注射的甲强龙。关节腔内注射激素应注意 2 次间隔至少 3 个月,并且每年不应超过 3 次。过频的关节腔穿刺可能增加感染风险,并可发生类固醇晶体性关节炎。

2.2 DMARDs

2.2.1 甲氨蝶呤片 MTX 是国内、美国及欧洲 RA 治疗指南^[1-3]公认的首选 DMARD,是治疗 RA 的“锚药物(anchor drug)”。国外 MTX 的说明书有 RA 适应证,美国 FDA 批准 MTX 用于治疗成人严重 RA。国内 MTX 药品有口服片剂和注射液,其中临床上最常用的 MTX 口服剂型国内说明书无 RA 适应证,注射剂型中 MTX 注射液(密都)说明书有 RA 适应证。另外,由于

国产 MTX 说明书的主要适应证为各型急性白血病及多种恶性肿瘤, 往往容易给 RA 患者造成误解及恐慌。

MTX 可抑制细胞内二氢叶酸还原酶, 使嘌呤合成受抑, 同时具有抗炎作用。2010 年 EULAR/ACR 关于 RA 治疗推荐^[5]中明确提出 MTX 应作为活动期 RA 患者起始治疗方案的一部分, 2013 年 EULAR 更新的 RA 治疗推荐仍保留了这一条推荐^[2]。EULAR 推荐的 MTX 最佳剂量是 25 ~ 30 mg/周(存在限制剂量的副作用时减少剂量)^[1,6]。考虑到中国人体型及体表面积较外国人相对要小, 因此 2010 年国内 RA 诊断及治疗指南^[3]推荐的 MTX 常用剂量为 7.5 ~ 20 mg/周。MTX 治疗 RA 可口服或注射给药。目前国内注射用 MTX 可用于静脉注射、肌肉注射、鞘内注射等, 国外说明书尚有皮下注射的用法。皮下注射 MTX 治疗 RA 的生物利用度显著高于口服, 且胃肠道副作用更低^[7]。国内临床已逐步开始应用皮下注射 MTX 治疗 RA^[8-9]。MTX 常见不良反应有恶心、呕吐、口炎、腹泻、脱发、皮疹和肝损害, 少数出现骨髓抑制, 偶见肺间质病变。用药期间应适当补充叶酸, 可减少皮肤黏膜损害、胃肠道不良反应及转氨酶升高的发生率^[10-11]。一项为期 48 周随机、双盲、安慰剂对照临床试验推荐的补充叶酸用法为: MTX 用量 < 15 mg/周, 服叶酸 1 mg/d 或使用 MTX 24 h 后服亚叶酸 2.5 mg/周^[11]。

2.2.2 环磷酰胺 (CTX) CTX 较少用于 RA, 对于重症患者, 在多种药物治疗难以缓解时可酌情使用。2010 年 EULAR/ACR 关于 RA 治疗推荐^[5]建议对于难治性的严重 RA 患者或现有生物制剂及 DMARDs 有禁忌的患者, CTX 是可考虑使用的药物之一。然而, 2013 年 EULAR 更新的 RA 治疗推荐^[1]删除了这一条, 理由是现有的其他生物和非生物 DMARDs 可有效地控制 RA 病情, 而 CTX 用于治疗 RA 的受益/风险比并不令人满意, 因此不建议作为一线治疗药物, 仅用于少数特殊情况, 如伴有血管炎、心、肺或神经系统等受累的重症 RA 患者。2010 年国内 RA 诊断及治疗指南推荐 CTX 的常用剂量为 400 mg/2 ~ 4 周^[3]。

国内 CTX 的剂型有针剂和口服。进口 CTX 针剂 (Endoxan, 安道生, 100 mg/瓶或 200 mg/瓶) 说明书有 RA 适应证, 国产注射用 CTX 的说明书无 RA 适应证。口服环磷酰胺片 (50 mg/片) 或复方环磷酰胺片 (每片含 CTX 成分 50 mg, 人参茎叶总皂苷 50 mg) 的国内

说明书均无 RA 适应证。口服 CTX 治疗 RA 属于说明书外用法, 具体用法为, 每天口服 CTX 成分 1 ~ 2 mg · kg⁻¹ · d⁻¹^[3]。使用 CTX 时需注意骨髓抑制、胃肠道反应、出血性膀胱炎及其他不良反应如脱发、口腔炎、中毒性肝炎、皮肤色素沉着、月经紊乱、无精子或精子减少及肺纤维化等。

2.3 生物制剂

利妥昔单抗 (Rituximab, 美罗华) 是抗 CD20 的嵌合人/鼠单克隆抗体, 能清除 B 细胞, 国外批准的适应证是 TNF- α 拮抗剂治疗不耐受或有禁忌证的活动期 RA 患者。2012 年 ACR 推荐^[2]及 2013 年 EULAR 更新的 RA 治疗推荐^[1]均建议利妥昔单抗可用于 MTX 或其它 csDMARDs 类药物治疗反应欠佳的 RA 患者, 而并非一定在使用 TNF- α 拮抗剂治疗无效后才可以使用, 并且在某些特殊情况下, 利妥昔单抗可能作为一线生物制剂, 如合并淋巴瘤、潜伏结核感染而抗结核药禁忌, 居住在结核流行区及脱髓鞘疾病病史的 RA 患者^[1]; 合并 5 年内治疗过的实体恶性肿瘤或非黑色素瘤皮肤癌、治疗过的黑色素瘤皮肤癌或淋巴组织恶性肿瘤的 RA 患者^[2]。

利妥昔单抗最常见的不良反应是输液反应, 静脉给予糖皮质激素可降低其发生率和严重度。其他不良反应包括高血压、皮疹、瘙痒、发热、关节痛等, 可能增加感染机率。2013 年英国风湿病学会 (BSR) /英国风湿病卫生专业人员协会 (BHPR) 关于利妥昔单抗治疗 RA 的指南^[12]推荐: 利妥昔单抗常规与 MTX 联用, 如果有 MTX 禁忌症, 可单独使用利妥昔单抗或联合使用来氟米特; 在开始使用利妥昔单抗、重复使用前及使用后 4 ~ 6 个月时应检查免疫球蛋白水平, 重复使用利妥昔单抗前 IgG < 6 g/L 的患者感染风险提高; 利妥昔单抗禁用于有活动感染及严重免疫功能不全的患者; 有重复感染或慢性感染病史、容易导致严重感染的患者慎用; 未进行肺炎链球菌疫苗接种的患者需要在开始利妥昔单抗治疗 4 ~ 6 周前进行免疫接种; 应在开始利妥昔单抗治疗前及每年进行流感疫苗接种; 使用利妥昔单抗治疗前应评估发生乙型或丙型肝炎病毒感染的风险, 对于慢性乙型肝炎病毒感染的患者应权衡利弊进行抗病毒治疗; 对于既往或目前有乙型或丙型肝炎病毒感染的患者, 应定期检测肝炎病毒表面抗原情况; 出现进行性多灶性白质脑病时应终止利妥昔单抗治疗。

表2 国内药品说明书外用法用于治疗 RA 的药品*

药品名称	国内已批准的适应证	规格	用法用量	依据及其等级** (国外说明书、Thomson 有效性、推荐级别和证据强度)
醋酸泼尼松片	主要用于过敏性与自身免疫性炎症性疾病。适用于结缔组织病,系统性红斑狼疮,严重的支气管哮喘,皮炎,血管炎等过敏性疾病,急性白血病,恶性淋巴瘤以及适用于其他肾上腺皮质激素病症等。	5 mg/片	通常为小剂量 (≤ 7.5 mg/d), 口服	美国 FDA 已批准泼尼松用于治疗成人 RA、幼年 RA。成人 RA: 有效性等级 Class I, 推荐级别 Class IIa, 证据强度 Category B; 幼年 RA: 有效性等级 Class I, 推荐级别 Class IIa, 证据强度 Category B。
甲氨蝶呤片	各型急性白血病,特别是急性淋巴细胞白血病、恶性淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤和蕈样肉芽肿、多发性骨髓瘤; 头颈部癌、肺癌、各种软组织肉瘤、银屑病; 乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、恶性葡萄胎、绒毛膜上皮癌、睾丸癌。	2.5 mg/片	7.5~25 mg 口服 qw	美国 FDA 已批准 MTX 用于治疗对一线治疗包括足剂量 NSAIDs 效果欠佳或不耐受的成人严重 RA。有效性等级 Class I, 推荐级别 Class IIb, 证据强度 Category B。
环磷酰胺片/复方环磷酰胺片	适用于恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤、淋巴细胞白血病、神经母细胞瘤、卵巢癌、乳癌以及各种肉瘤及肺癌等。	每片含环磷酰胺 50 mg	CTX 成分 1~2 mg \cdot kg ⁻¹ \cdot d ⁻¹ 口服 qd	美国 FDA 未批准 CTX 用于治疗成人 RA。有效性等级 Class IIb, 推荐级别 Class IIb, 证据强度 Category B。
利妥昔单抗注射液	1. 复发或耐药的滤泡性中央型淋巴瘤(国际工作分类 B、C 和 D 亚型的 B 细胞非霍奇金淋巴瘤) 的治疗; 2. 先前未经治疗的 CD20 阳性 III~IV 期滤泡性非霍奇金淋巴瘤, 患者应与标准 CVP 化疗(CTX、长春新碱和泼尼松) 8 个周期联合治疗; 3. CD20 阳性弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤(DLBCL) 应与标准 CHOP 化疗(CTX、阿霉素、长春新碱、泼尼松) 8 个周期联合治疗。	100 mg/10 mL 500 mg/50 mL	第一疗程予静脉输注 500~1 000 mg/次 0 周和 2 周各 1 次; 根据病情可在 6~12 个月接受第二个疗程。	1. 美国 FDA 未批准利妥昔单抗用于与 MTX 联合治疗对 MTX 疗效欠佳的成人 RA。有效性等级 Class IIa, 推荐级别 Class IIb, 证据强度 Category B。2. 美国 FDA 已批准利妥昔单抗用于治疗对一种或多种 TNF 拮抗剂疗效欠佳的成人中重度 RA, 需与 MTX 联合治疗。有效性等级 Class IIa, 推荐级别 Class IIb, 证据强度 Category B。

注: * 临床提供证据来源^[1-3]; ** 证据等级分级来自美国 Thomson Healthcare MICROMEDEX 数据库

附: 关于依据等级的说明

已批准的适应证: 指我国国家食品药品监督管理局(SFDA) 已批准的, 在该药品说明书中明确列举的适应证。

依据等级: 指该“药品说明书之外的用法”的循证医学证据情况, 主要包括国内的临床诊疗指南和国际循证医学证据 2 部分内容。对“说明书之外的用法”在临床使用中的有效性、是否推荐和证据等级等 3 方面信息进行了详细的描述。Thomson 有效性等级包括治疗有效、证据支持有效、有效性具有争议和治疗无效 4 个等级, 有效性等级是依次减弱, 具体含义见表 3。推荐等级包括推荐使用、大多数情况下推荐使用、在某些情况下推荐使用、不推荐使用和不明确 5 个等级, 推荐等级是依次减弱, 具体含义见表 4。证据等级: 包括 A 类、B 类、C 类和没有证据 4 类, 证据等级是依次减弱, 具体含义见表 5。

表3 有效性等级

等级	是否有效	含义
Class I	治疗有效 (Effective)	药物治疗方案对特定适应证的证据和(或)专家意见表明治疗有效
Class II a	证据支持有效 (Evidence Favors Efficacy)	药物治疗方案对特定适应证有效性证据和(或)专家意见存在分歧, 但证据和(或)专家意见倾向有效
Class II b	有效性具有争议 (Evidence is Inconclusive)	药物治疗方案对特定适应证有效性的证据和(或)专家意见存在分歧, 证据和(或)专家意见对其有效性存在争议
Class III	治疗无效 (Ineffective)	药物治疗方案对特定适应证的证据和(或)专家意见表明治疗无效

表 4 推荐等级

等级	是否推荐	含义
Class I	推荐 (Recommended)	药物治疗方案已被证实有效 推荐使用
Class II a	大多数情况下推荐 (Recommended ,In Most)	药物治疗方案通常认为是有效的 在大多数情况下推荐使用
Class II b	在某些情况下推荐使用 (Recommended , In Some)	药物治疗方案可能有效 在某些情况下推荐使用 但大多数情况下不推荐使用
Class III	在某些情况下推荐使用 (Not Recommended)	药物治疗方案没有效果 应避免使用
Class Inde- terminate	不明确	

表 5 证据等级分类

等级	含义
Category A	证据基于以下证据: 随机对照试验的荟萃分析; 多个、设计良好、大规模的随机临床试验
Category B	证据基于以下证据: 结论冲突的随机对照试验的荟萃分析; 小规模或研究方法有显著缺陷的随机对照试验; 非随机研究
Category C	证据基于以下证据: 专家意见或共识; 个案报道或系列案例
No Evidence	没有证据

参考文献

[1] Smolen JS , Landewé R , Breedveld FC , *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update [J]. *Ann Rheum Dis* , 2014 , 73 (3) : 492 - 450.

[2] Singh JA , Furst DE , Bharat A , *et al.* 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)* , 2012 , 64 (5) : 625 - 639.

[3] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南 [J]. *中华风湿病学杂志* 2010 , 14 (4) : 265 - 270.

[4] Gaujoux-Viala C , Nam J , Ramiro S , *et al.* Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs , glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis* , 2014 , 73 (3) : 510 - 515.

[5] Aletaha D , Neogi T , Silman AJ , *et al.* 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative [J]. *Ann Rheum Dis* , 2010 , 69 (9) : 1580 - 1288.

[6] Visser K , van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature [J]. *Ann Rheum Dis* , 2009 , 68 (7) : 1094 - 1099.

[7] Schiff MH , Jaffe JS , Freundlich B. Head-to-head , randomised , crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 ? mg may be overcome with subcutaneous administration [J]. *Ann Rheum Dis* , 2014 , 73 (8) : 1549 - 1551.

[8] 冯艳广 , 魏琴 , 刘小军 等. 甲氨蝶呤皮下注射治疗类风湿关节炎的临床研究 [J]. *中国现代药物应用* , 2012 , 06 (21) : 73 - 74.

[9] 温媛媛 , 刘升云 , 张磊 等. 比较皮下注射大剂量甲氨蝶呤针与口服小剂量甲氨蝶呤片治疗类风湿关节炎疗效及安全性观察 [J]. *医学与哲学* 2012 , 33 (6) : 26 - 27.

[10] Ortiz Z , Shea B , Suarez-Almazor ME , *et al.* The efficacy of folic acid and folinic acid in reducing methotrexate gastrointestinal toxicity in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of randomized controlled trials [J]. *The Journal of rheumatology* , 1998 , 25 (1) : 36 - 43.

[11] van Ede AE , Laan RF , Rood MJ , *et al.* Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week , multicenter , randomized , double-blind , placebo-controlled study [J]. *Arthritis Rheum* , 2001 , 44 (7) : 1515 - 1524.

[12] Bukhari M , Abernethy R , Deighton C , *et al.* BSR and BHRP guidelines on the use of rituximab in rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatology (Oxford)* , 2011 , 50 (12) : 2311 - 2313.