

• 标准与共识 •

羟氯喹治疗风湿性疾病专家共识

国家风湿病数据中心及 CSTAR 专家共识组

羟氯喹最初被用于治疗疟疾,后来广泛用于治疗多种风湿性疾病,主要是通过免疫调节以及其他机制而发挥抗风湿作用。基于其肯定的疗效和良好的安全性,羟氯喹已得到国内外各级指南推荐用于治疗多种风湿性疾病,尤其是 SLE 和 RA。我国风湿性疾病患者众多,风湿科医生的诊治水平和用药习惯存在较大的地区差异,为了规范羟氯喹在风湿性疾病中的应用,使更多的风湿性疾病患者能从羟氯喹治疗中获益,特制定本专家共识(见表 1)。

1 羟氯喹可作为 SLE 患者的基础用药,在无禁忌证的情况下,可以长期使用

对 11 项评价羟氯喹与 SLE 疾病活动度关系的研究[包括 4 项随机对照研究(RCT)]进行系统综述认为,羟氯喹可降低 SLE 患者的疾病活动度^[1];另一项基于 LUMINA 数据库的回顾性分析^[2]显示,羟氯喹可显著降低疾病活动度($P=0.015\ 7$),且与 IFN- α 的降低强烈相关。Ruiz-Irastorza 等^[3]的系统性综述认为,羟氯喹可减轻 SLE 患者的器官损害风险;一项队列研究结果显示,使用羟氯喹可使 SLE 患者器官

损害的风险降低 66%^[3]($OR=0.34,95\%CI\ 0.132\sim 0.867$)。Ruiz-Irastorza 等^[1]对 3 项评价羟氯喹与 SLE 患者生存关系的研究(1 项病例对照研究、1 项前瞻性队列研究和 1 项巢式病例对照研究)进行系统综述后认为,羟氯喹可延长 SLE 患者的生存,其证据级别中等;一项队列研究在校正了潜在的混淆因素后显示,羟氯喹治疗可降低 SLE 患者的病死率达 38%^[4][风险系数(HR)=0.62,95%CI 0.39~0.99],并且可能呈时间依赖性,即使用羟氯喹时间越长,患者病死率越低。

2 羟氯喹可用于治疗妊娠期 SLE 患者

对 3 项评价羟氯喹与妊娠 SLE 患者疾病活动度关系的研究(包括 1 项 RCT)进行系统综述认为,羟氯喹可降低妊娠 SLE 患者的疾病活动度^[5],且对胎儿是安全的;另一项队列研究结果显示,羟氯喹可降低妊娠患者的疾病活动度,且对新生儿无不良影响^[6];我国进行的一项回顾性研究结果同样显示,羟氯喹对妊娠期 SLE 妇女及胎儿均具有良好的安全性^[6]。

3 羟氯喹可作为传统 DMARDs 用于治疗 RA

表 1 羟氯喹在 SLE 和 RA 中的应用共识要点

条目	内容	同意度 ^a ($\bar{x}\pm s$)
1	羟氯喹可作为 SLE 患者的基础用药,在无禁忌证的情况下,可以长期使用	9.89 $\pm$ 0.44
2	羟氯喹可用于治疗妊娠期 SLE 患者	9.47 $\pm$ 0.76
3	羟氯喹可作为传统 DMARDs 用于治疗 RA	9.94 $\pm$ 0.22
4	传统 DMARDs 联合治疗 RA 疗效肯定,常用的羟氯喹联合治疗方案有:甲氨蝶呤+羟氯喹、甲氨蝶呤+羟氯喹+柳氮磺吡啶(SSZ)等	9.42 $\pm$ 0.74
5	对于症状轻且无不良预后的 RA 患者可使用羟氯喹单药治疗	8.53 $\pm$ 2.06
6	用于 SLE 或 RA 治疗时,羟氯喹的初始剂量建议为 400 mg/d,持续 3~6 个月或以上	8.58 $\pm$ 1.38
7	对于存在视网膜病变高危因素的患者,羟氯喹治疗期间应每年接受 1 次眼科检查。视网膜病变的高危因素包括:羟氯喹的累积剂量达 1 000 g,服用羟氯喹超过 7 年,肥胖,严重肝肾疾病或高龄,既往存在视网膜、黄斑病变或白内障	8.84 $\pm$ 1.66
8	羟氯喹的总体安全性良好,以下患者禁用:已知对 4-氨基喹啉类化合物过敏的患者、有眼底黄斑病变者	8.89 $\pm$ 1.68

注:^a 专家对各条目进行评分(1 分代表完全不同意该条目的内容,10 分代表完全同意该条目的内容),统计全体专家的评分并计算 $\bar{x}\pm s$,即为该条目的同意度(推荐力度)

对 4 项 RCT 或临床对照试验(CCT)的 Meta 分析显示,羟氯喹可显著改善 RA 患者的肿胀关节数、疼痛关节数、总体评价及 ESR^[7],各项指标的标准化均数差从-0.33~-0.52 (由于每项研究的评价指标不尽相同,所以合并分析时对各项指标进行了标准化),尽管其总体的抗风湿作用强度为中等,但其不良反应的发生率较低。

4 传统 DMARDs 联合治疗 RA 疗效肯定,常用的羟氯喹联合治疗方案有:甲氨蝶呤+羟氯喹、甲氨蝶呤+羟氯喹+柳氮磺吡啶(SSZ)等

羟氯喹+甲氨蝶呤联合治疗活动性 RA 患者的疗效肯定,安全耐受,停用甲氨蝶呤后,羟氯喹可维持两药联合获得的治疗反应^[8]。一项随机交叉人体药代动力学研究显示,羟氯喹联合甲氨蝶呤,通过增加甲氨蝶呤的血药浓度-时间曲线下面积和延长甲氨蝶呤的达峰时间而发挥协同增效作用;同时还可以通过降低甲氨蝶呤的峰值浓度而减轻了甲氨蝶呤的急性肝损害^[9]。一项随机双盲对照研究比较了羟氯喹+甲氨蝶呤、甲氨蝶呤+SSZ 以及三药联合治疗 RA 的疗效,意向性治疗分析结果表明,无论既往是否接受过甲氨蝶呤治疗,三药联合治疗组的疗效均显著优于甲氨蝶呤+SSZ,略优于甲氨蝶呤+羟氯喹^[10]。

5 对于症状轻且无不良预后的 RA 患者可使用羟氯喹单药治疗

一篇对 4 项 RCT 或 CCT 的 Meta 分析^[7]显示,羟氯喹单药治疗可显著改善 RA 患者的肿胀关节数、疼痛关节数、总体评价及 ESR;2010 年我国 RA 诊断和治疗指南^[11]以及 2012 年 ACR 的 RA 治疗推荐意见^[12]中均推荐羟氯喹可单独用于病程较短、病情较轻的患者。

6 用于 SLE 或 RA 治疗时,羟氯喹的初始剂量建议为 400 mg/d,持续 3~6 个月或以上

用于治疗 SLE 时,羟氯喹的初始剂量应使用 400 mg 或接近 400 mg,并应持续 3~6 个月;此后的维持治疗,可适当减少剂量。一项 RCT 研究^[13]观察了羟氯喹治疗 SLE 的疗效,使用的羟氯喹剂量为(271±95) mg,平均疗程达到了 40 个月。一项队列研究^[14]则发现,在 SLE 患者中,未出现肾脏损害的患者使用的羟氯喹剂量为 384 mg,而出现肾脏损害患者的剂量为 331 mg;另一项队列研究中,SLE 患者使用羟氯喹的中位剂量为 400 mg(200~400 mg)^[15]。用于治疗 RA 时,3 项 RCT 研究^[10,16,17]和 1 项描述性研究^[8]中使用的羟氯喹剂量均为 400 mg,疗程 6~24 个月。

羟氯喹说明书、2010 年中国 RA 诊断和治疗指南^[11]以及 2010 年 SLE 诊断和治疗指南^[18]中均推荐羟氯喹的剂量为 400 mg/d。

7 对于存在视网膜病变高危因素的患者,羟氯喹治疗期间应每年接受 1 次眼科检查。视网膜病变的高危因素包括:羟氯喹的累积剂量达 1 000 g,服用羟氯喹超过 7 年,肥胖,严重肝肾疾病或高龄,既往存在视网膜、黄斑病变或白内障

Ruiz-Irastorza 等^[11]对 7 项评价羟氯喹与视网膜病变关系的回顾性研究进行系统综述发现,2 043 例使用羟氯喹约 10 年的患者中,肯定的视网膜毒性反应发生率仅为 0.1%(2/2 043),肯定的和很可能的视网膜毒性反应发生率也仅为 0.3%,均远远低于氯喹的视网膜毒性反应发生率(P 均 <0.01)。另一项对 3 995 例风湿性疾病患者的分析显示,肯定和很可能的与羟氯喹有关的视网膜不良反应发生率为 0.65%^[19]。2008 年 ACR 的 RA 治疗指南^[20]明确推荐,对于存在视网膜病变高危因素的患者,羟氯喹治疗期间应每年接受 1 次眼科检查,无高危因素的患者 5 年内无需随访。

8 羟氯喹的总体安全性良好,以下患者禁用:已知对 4-氨基喹啉类化合物过敏的患者、有眼底黄斑病变者

对 4 项评价抗疟药的不良事件发生率的研究进行系统综述发现,抗疟药的不良事件发生率较低^[1],主要表现为轻度的胃肠道不适和皮疹;羟氯喹相关的不良事件发生率显著低于氯喹($P<0.01$),羟氯喹相关的因不良事件而停药的比例也显著低于氯喹(校正的 $HR=0.62$,95% CI 0.40~0.96)。与其他传统 DMARDs 相比,羟氯喹也显示出良好的安全性,一项回顾性分析发现,在所有常用的 DMARDs 中,羟氯喹相关的因不良反应而停药的患者比例最低,仅为 1.8%^[21]。

整理者:冷晓梅(中国医学科学院 北京协和医院风湿免疫科)

国家风湿病数据中心及 CSTAR 专家共识组成员(按姓氏笔划排序):中山大学附属第三医院(古洁若);中南大学湘雅医院(左晓霞);中国医学科学院 北京协和医院(田新平);吉林大学中日联谊医院(毕黎琦);第四军医大学西京医院(朱平);四川大学华西医院(刘毅);南京鼓楼医院(孙凌云);北京大学人民医院(苏茵);山西医科大学第二医院(李小峰);中国医科大学附属第一医院(肖卫国);浙江大学医学院附属第二医院(吴华香);复旦大学附属华山医院(邹和建);广东省人民医院(张晓);中国医学科学院 北京协和医院(张烜);哈尔滨医科大学附属第一医院(张志毅);江苏省人民医院(张缪佳);新疆维吾尔自治区人民医院(武丽君);中国医学科学院 北京协和医院(赵岩);第二军医大学附属长海医院(赵东宝);第二军医大学附属长征医院(徐沪济);解放军总医院(黄烽);卫生部北京医院

(黄慈波);中国医学科学院 北京协和医院(曾小峰);上海交通大学医学院附属仁济医院(鲍春德)

参考文献

- [1] Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, et al. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69: 20-28.
- [2] Willis R, Seif AM, McGwin G Jr, et al. Effect of hydroxychloroquine treatment on pro-inflammatory cytokines and disease activity in SLE patients: data from LUMINA (LXXV), a multiethnic US cohort[J]. Lupus, 2012, 21: 830-835.
- [3] Akhavan PS, Su J, Lou W, et al. The early protective effect of hydroxychloroquine on the risk of cumulative damage in patients with systemic lupus erythematosus [J]. J Rheumatol, 2013, 40: 831-841.
- [4] Shinjo SK, Bonfá E, Wojdyla D, et al. Antimalarial treatment may have a time-dependent effect on lupus survival: data from a multinational Latin American inception cohort [J]. Arthritis Rheum, 2010, 62: 855-862.
- [5] Clowse ME, Magder L, Witter F, et al. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy[J]. Arthritis Rheum, 2006, 54: 3640-3647.
- [6] 章璐, 马丽, 林冰, 等. 羟氯喹治疗系统性红斑狼疮合并妊娠 24 例临床研究[J]. 中华内科杂志, 2011, 50: 918-921.
- [7] Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, et al. Antimalarials for treating rheumatoid arthritis (review)[J/CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2000(2): CD000959.
- [8] Clegg DO, Dietz F, Duffy J, et al. Safety and efficacy of hydroxychloroquine as maintenance therapy for rheumatoid arthritis after combination therapy with methotrexate and hydroxychloroquine[J]. J Rheumatol, 1997, 24: 1896-1902.
- [9] Carmichael SJ, Beal J, Day RO, et al. Combination therapy with methotrexate and hydroxychloroquine for rheumatoid arthritis increases exposure to methotrexate[J]. J Rheumatol, 2002, 29: 2077-2083.
- [10] O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Arthritis Rheum, 2002, 46: 1164-1170.
- [11] 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: 265-270.
- [12] 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: 625-639.
- [13] The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus[J]. N Engl J Med, 1991, 324: 150-154.
- [14] Pons-Estel GJ, Alarcón GS, McGwin G Jr, et al. Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXV, data from a multiethnic US cohort[J]. Arthritis Rheum, 2009, 61: 830-839.
- [15] Alarcón GS, McGwin G, Bertoli AM, et al. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINAL)[J]. Ann Rheum Dis, 2007, 66: 1168-1172.
- [16] Clark P, Casas E, Tugwell P, et al. Hydroxychloroquine compared with placebo in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial[J]. Ann Intern Med, 1993, 119: 1067-1071.
- [17] Davis MJ, Dawes PT, Fowler PD, et al. Should disease-modifying agents be used in mild rheumatoid arthritis [J]. Br J Rheumatol, 1991, 30: 451-454.
- [18] 中华医学会风湿病学分会. 系统性红斑狼疮诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14: 342-346.
- [19] Wolfe F, Marmor MF. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2010, 62: 775-784.
- [20] Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2008, 59: 762-784.
- [21] Mittal N, Sharma A, Jose V, et al. Causes of DMARD withdrawal following ADR within 6 months of initiation among Indian rheumatoid arthritis patients[J]. Rheumatol Int, 2012, 32: 743-748.

(收稿日期: 2013-08-29)

(本文编辑: 臧长海)

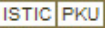
• 消息 •

本刊临床病例评析类文章征稿

本刊自 2010 年 7 月在“临床研究”栏目中增加“临床病例评析”类型的文章, 内容要求高于本刊已有栏目——临床病例(病理)讨论文章, 并经专家审稿通过。格式同临床研究, 包含中英文摘要, 中英文关键词, 正文包括引言、病历摘要、诊治启示或专家分析和结论与评析, 并附有必要的参考文献。欢迎广大读者、作者踊跃投稿。

本刊编辑部

羟氯喹治疗风湿性疾病专家共识

作者: [国家风湿病数据中心及CSTAR专家共识组](#)
作者单位:
刊名: [中华风湿病学杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Rheumatology](#)
年, 卷(期): 2014, 18 (3)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhfsbx98201403002.aspx