

阿维 A 治疗银屑病专家共识(2017 版)

中华医学会皮肤性病学分会

通信作者:郝飞,Email:haofei62@medmail.com.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2017.06.002

阿维 A(acitretin)自 1989 年上市以来,经近 30 年的临床应用,已证明在银屑病治疗中发挥了较重要的作用。由于阿维 A 具有独特的治疗机制,以及无直接的免疫抑制和细胞毒性等药理特性,至今仍然是银屑病单一或联合疗法中重要的组成部分,是国内外专家认可的不可或缺的系统治疗药物之一^[1-3]。本共识以近年来高级别临床研究及国内外指南为依据,对阿维 A 治疗银屑病的适应证、禁忌证、疗法、剂量、不良反应及对策等提出具体的建议,形成供各级临床医师应用的指导性意见。

一、阿维 A 的药理特性及治疗机制

阿维 A 属于第二代维 A 酸,是前体阿维 A 酯的游离酸形式及活性代谢物,由于在药代动力学、疗效及不良反应均优于阿维 A 酯,已完全代替阿维 A 酯。阿维 A 平均生物利用度为 59%,在 50 mg/d 剂量以下吸收呈线性关系,与食物同服其吸收可提高 2~5 倍。药物吸收后 95% 与白蛋白结合,因其亲脂性比阿维 A 酯低 50 倍^[4],可以均匀分布于组织中,且无显著的蓄积现象。口服后 0.9~4.6 h 血浆浓度达高峰,半衰期 15.5~111.1 h,平均 47.1 h。本品主要经肝脏 P450 酶代谢,其代谢产物主要通过肾和粪便排泄。精液及乳汁中排泄量甚微,分别约为口服剂量的 1.5% 和 0.5%^[4-5]。

阿维 A 治疗银屑病确切的作用机制并不十分清楚^[4-5]。通常认为,本品通过调节内源性维 A 酸代谢和免疫反应等两方面发挥作用。阿维 A 通过结合维 A 酸受体(RAR) α 、 β 、 γ 等 3 个亚型和维 A 酸 X 受体(RXR),调节涉及到如银屑病等高度增生组织的基因转录,直接发挥抗增生作用。也可通过拮抗转录因子或竞争性结合共激活分子,间接发挥抗增生效应。此外,阿维 A 可通过抑制细胞增生、血管生成和炎症因子等相关的基因、抑制中性粒细胞激活和游走以及调节 Th1 和 Th17 细胞功能等而发挥治疗作用。因此,阿维 A 治疗机制有一定的独特性,涉及到免疫反应、血管生成、炎症过程及细胞增生等银屑

病发病的多个环节,且无细胞毒及免疫抑制作用^[5]。

二、阿维 A 治疗银屑病

1. 适应证:研究证明,阿维 A 除关节病性银屑病外,对其他类型的银屑病均有肯定的疗效。

(1) 寻常性:①斑块型:单一疗法可用于银屑病严重程度指数(PASI) > 10 的银屑病;轻中度银屑病局部或光疗治疗无效的;重度银屑病光疗或其他治疗方法抵抗的患者;联合治疗的一线选择,包括与 UVB、外用药物、生物制剂、或中草药等。系统药物长期维持治疗的首选或一线治疗;②掌跖银屑病:单独或联合外用角质剥脱剂如尿素或水杨酸乳膏、或联合外用激素、光疗等;③头皮银屑病:角质溶解剂、糖皮质激素、维生素 D 衍生物、他扎罗汀等外用不能控制病情时可选用;④甲银屑病:疗效较差,疗程需 6 个月以上。

(2) 脓疱性:①局限型,如掌跖脓疱病、连续性肢端皮炎、不稳定慢性斑块型银屑病部分皮损上形成的脓疱等,局部治疗无效后系统治疗药物的首选或一线用药;②泛发性,如 von Zumbusch 型、环状型、发疹型等,系统药物治疗的首选或一线选择。

(3) 红皮病性:一线选择或使用环孢素或甲氨蝶呤后序贯治疗的选择,或联合生物制剂的一线选择。

2. 单一疗法:阿维 A 治疗指数较低,提高疗效的关键在于把握疗效与不良反应发生的平衡,通常在治疗剂量范围内,剂量越大,疗效越好,不良反应也越多。因此,需依据不同临床类型把握好起始剂量、最大有效剂量、维持剂量及疗程等。具体疗法:①斑块型银屑病:阿维 A 使用剂量可不按体重计算剂量。成人通常起始剂量为 10~20 mg/d,4 周后每 1~2 周增加 10 mg/d,一旦出现口唇显著干燥、脱屑等反应停止增加剂量,通常最高不超过 40~50 mg/d。阿维 A 起效较慢,通常 4 周起效,8~12 周后疗效达高峰,PASI70 有效率达 60%~70%,少数可达 80% 以上。阿维 A 可用于维持治疗,剂量为 10~20 mg/d,

连续使用待皮损控制住逐渐减药^[4-7];②脓疱性银屑病:起始剂量偏大,通常每公斤体重0.5~0.75 mg/d,10 d内起效,有效率达70%~80%;起效后逐渐减量,通常每2周减少10 mg/d,达到10 mg/d维持剂量后连续使用3个月。如病情容易反复患者,建议缓慢减量并适当延长疗程^[2,5-7];③红皮病性银屑病:因较大剂量阿维A可引起皮肤黏膜不良反应,应从较小剂量开始,每公斤体重0.2~0.4 mg/d,每1~2周增加10 mg/d。通常起效较慢,疗效50%~70%。控制病情后逐渐减量,通常每2~4周减少10 mg/d,达到10 mg/d维持至少3个月以上;④掌跖银屑病:成人起始剂量为20~30 mg/d,连续使用2个月,通常2个月后疗效达到高峰,维持剂量为10 mg/d,连续使用3~6个月;⑤甲银屑病:每公斤体重0.2~0.3 mg/d,通常起效较慢,需连续服用6个月评估效果。阿维A停药后银屑病反跳发生率较低,且病情反复后可重复治疗并可获得同样的疗效^[2,5,7]。

3. 联合疗法:可单一阿维A治疗的基础上联合其他疗法,也可在其他治疗的基础上联用阿维A。与其他疗法联合治疗时,剂量酌减。联合疗法有:①联合外用卡泊三醇或外用糖皮质激素,特别是联合卡泊三醇有协同抗基因转录作用;②联合UVB治疗是值得推荐的联合疗法。联合治疗的第1周,UVB开始剂量应较常规减少30%~50%,以减少光疗后的红斑反应,以后视情况逐渐增加剂量。联合治疗可减少光疗的次数和阿维A的剂量,在提高疗效的同时降低药物的不良反应,同时阿维A的抗肿瘤特性可降低光疗致肿瘤的风险;③联合其他系统治疗药物。阿维A可与其他免疫抑制剂联合使用,与甲氨蝶呤联合治疗其他疗法无效的严重的银屑病,但需加强肝功能监测。通常不主张与环孢素联用,因可增加环孢素蓄积的风险;④联合靶向生物制剂是值得推荐的联合疗法,可提高疗效,减少生物制剂的用量,并可作为长期维持治疗而不增加免疫抑制的风险。

4. 序贯疗法:阿维A是银屑病序贯治疗的一个组成部分,在光疗、环孢素、甲氨蝶呤或生物制剂治疗有效减轻病情或出现不良反应不能耐受的情况下,可改为阿维A序贯治疗,开始每日20 mg/d,待病情有效控制后用低剂量(每日10~20 mg)维持治疗,安全有效,并可降低其他药物的治疗风险及费用。

三、阿维A的禁忌证及合理选择

阿维A使用存在一定的禁忌证^[5,8]。绝对禁忌

证包括:①用药前1个月、用药期间及停药后2年内有生育愿望的妇女;②严重肝衰竭;③严重肾衰竭;④对阿维A过敏。相对禁忌证包括:①轻度的肝损害;②轻度的肾损害;③长期大量饮酒;④合并使用有相互作用的药物;⑤合并使用协同器官毒性的药物;⑥活动性感染;⑧高脂血症未控制;⑨代谢综合征;⑩儿童及老人等。

应严格控制绝对禁忌证的使用,对相对禁忌证应权衡利弊后决定是否选用。阿维A无明显的细胞毒或免疫抑制作用,对于乙肝病毒(HBV)或丙肝病毒(HCV)感染者,无明确激活肝炎病毒复制的依据,不需要同时抗病毒治疗,这些不同于甲氨蝶呤、环孢素及生物制剂^[9]。儿童使用要考虑到对骨骼的影响,主要是干骺端的过早闭合。大样本长疗程研究未发现对儿童骨骼产生影响,推荐低剂量并将疗程控制在2年内^[8,10]。老年人要考虑皮肤黏膜及器官毒性等不良反应耐受性较差,需慎重选择,并使用较低的剂量^[11]。

四、阿维A的不良反应发生、处理及监测

阿维A不良反应发生呈剂量依赖性。每日低于20 mg剂量其不良反应明显减少,而每日高于50 mg剂量则显著增多。阿维A治疗后多数患者存在不同程度的不良反应,通常是可逆的。当剂量减少或间断治疗后其不良反应可消失或减轻,很少因不良反应中断治疗^[4,5]。

(一)不良反应及其处理:

1. 致畸性:最严重的不良反应,且无任何安全剂量。因此,对生育期妇女在服药期间及服药后2年内应严格避孕^[4-5,8]。精液和乳汁中阿维A排泄量甚微,对男性精子无明显的影响,哺乳期妇女在权衡利弊情况下可以服用^[5]。

2. 皮肤黏膜不良反应:最常见的不良反应,也是有效药物吸收的标志。常见有皮肤黏膜干燥、唇炎、结膜炎、瘙痒、掌跖脱屑等,少见的有指甲变脆、光敏反应及面部、躯干、手背鳞屑性红斑丘疹等,后者易误认为治疗后银屑病加重。上述这些表现统称为维甲酸皮炎(retinoid dermatitis),其中唇炎的发生率几乎达100%。这些不良反应仅需对症处理,包括使用润肤保湿霜等,必要时减少阿维A剂量,通常不影响治疗^[5,8]。

3. 脱发:阿维A可致25%患者生长期脱发,部分成弥漫性斑秃,常发生在治疗的开始阶段,且减量或停药后6~8周内可完全恢复。

4. 药物性肝损害:阿维A用药后2~8周可致近

1/3患者出现丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、乳酸脱氢酶、 γ -谷氨酰转氨酶、碱性磷酸酶等轻度升高,通常是一过性的,持续性及进行性肝损害很少见,合并存在如肥胖、糖尿病、病毒性肝炎、酗酒、曾经或同时使用甲氨蝶呤或其他肝损害药物等相关的风险因素时发生概率增多^[5,7]。当肝酶水平升高低于正常3倍以下时,可继续用药并加强监测,常可恢复正常。如肝酶持续升高超过正常的5倍,需立即停药,并监测肝功能至正常。已出现阿维A致肝损害的患者,再次使用时,应评估引起肝损害的风险因素,从小剂量开始,并加强用药后监测^[5]。

5. 对代谢的影响:阿维A常引起血脂代谢改变,包括三酰甘油、胆固醇升高和高密度脂蛋白水平降低,通常是轻度的升高,且呈剂量依赖性。如存在高脂血症家族史、长期饮酒、肥胖或糖尿病等危险因素,应重视。阿维A可影响到血糖水平及导致糖耐量异常,但不增加糖尿病发生的风险^[5,8]。

6. 对眼睛的影响:常见的有干眼症,特别是老年患者,需人工泪液处理可缓解。罕见可有复视或视物模糊,需警惕视神经乳头水肿,应立即停药^[8]。

7. 对肌肉骨骼的影响:长期使用可引起轻度的关节及肌肉疼痛,避免剧烈运动可减轻或避免。阿维A不增加骨折的风险。治疗期间不推荐常规开展骨检查。儿童口服较大剂量(每公斤体重>1 mg/d)和疗程在2年以上,应注意导致干骺端过早闭合。

8. 对神经精神的影响:阿维A可引起假脑瘤或良性颅内压增高,但罕见。一旦发现需立即停药并及时处理。阿维A与抑郁或自杀倾向无明确的关联。

(二)用药前筛选及用药后不良反应监测:尽管阿维A的不良反应发生率高,但对服药前筛选及服药后监测相对要求较低^[2,5]。使用前可根据患者的具体情况选择性地检查血常规、肝肾功能、血脂以及妊娠试验等,不需要常规全面筛查这些项目。服药后需检查皮肤黏膜不良反应,同时每个月检查1次肝功能,每2个月检查1次血常规,服药后第1个月检查1次血脂,如无异常可在4个月后复查。服药前如血糖及肾功能正常,通常服药后不需要监测^[2]。

总之,阿维A选择正确的适应证和合理的剂量,

其治疗安全;同时在定期随访和监测下,系统不良反应可以避免。

参加制定本共识的专家(以姓氏笔画为序) 于建斌(郑州大学第一医院)、孙青(山东大学齐鲁医院)、张锡宝(广州市皮肤病医院)、陆前进(中南大学湘雅二医院)、郑捷(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、郑敏(浙江大学医学院附属第二医院)、高兴华(中国医科大学附属第一医院)、郝飞(第三军医大学西南医院)、晋红中(中国医学科学院北京协和医院)、栗玉珍(哈尔滨医科大学附属第二医院)、顾恒(中国医学科学院皮肤病医院)、徐金华(复旦大学附属华山医院)、晋雄明(新疆维吾尔自治区人民医院)。

执笔者 郝飞 郑捷 陆前进 晋红中 顾恒

参 考 文 献

- [1] Borghi A, Corazza M, Bertoldi AM, et al. Low-dose acitretin in treatment of plaque-type psoriasis: descriptive study of efficacy and safety[J]. Acta Derm Venereol, 2015, 95(3): 332-336. DOI: 10.2340/00015555-1921.
- [2] Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris-- Update 2015-- Short version-- EDF in cooperation with EADV and IPC [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2015, 29(12): 2277-2294. DOI: 10.1111/jdv.13354.
- [3] 中华医学会皮肤性病分会银屑病学组. 中国银屑病治疗专家共识(2014版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2014, 47(3): 213-215. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0412-4030.2014.03.017.
- [4] Sarkar R, Chugh S, Garg VK. Acitretin in dermatology [J]. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2013, 79(6): 759-771. DOI: 10.4103/0378-6323.120721.
- [5] Carretero G, Ribera M, Belinchón I, et al. Guidelines for the use of acitretin in psoriasis. Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology [J]. Actas Dermosifiliogr, 2013, 104(7): 598-616. DOI: 10.1016/j.adengl.2013.01.001.
- [6] 孙建方, 温海, 郝飞, 等. 阿维A治疗寻常性银屑病120例[J]. 中华皮肤科杂志, 2008, 41(3): 204-205. DOI: 10.3321/j.issn: 0412-4030.2008.03.036.
- [7] 冯素英, 林麟, 靳培英. 维A酸类药的临床应用、不良反应及对策[J]. 中华皮肤科杂志, 2003, 36(8): 485-486.
- [8] 冯素英, 林麟, 靳培英. 维A酸类药的临床应用、不良反应及对策[J]. 中华皮肤科杂志, 2003, 36(9): 543-545.
- [9] Bonifati C, Lora V, Graceffa D, et al. Management of psoriasis patients with hepatitis B or hepatitis C virus infection [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(28): 6444-6455. DOI: 10.3748/wjg.v22.i28.6444.
- [10] Di LV, Bonamonte D, Lasagni C, et al. Effectiveness and safety of acitretin in children with plaque psoriasis: a multicenter retrospective analysis [J]. Pediatr Dermatol, 2016, 33(5): 530-535. DOI: 10.1111/pde.12940.
- [11] Piaserico S, Conti A, Lo CF, et al. Efficacy and safety of systemic treatments for psoriasis in elderly patients [J]. Acta Derm Venereol, 2014, 94(3): 293-297. DOI: 10.2340/00015555-1719.

(收稿日期:2017-02-03)

(本文编辑:吴晓初)