

风湿免疫疾病超药品说明书用药专家共识(之三)

——强直性脊柱炎

广东省药学会

关键词: 强直性脊柱炎; 超说明书用药; 专家共识; 指南

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.03.034

强直性脊柱炎(Ankylosing Spondylitis, AS)是一种与人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA-B27)相关、病因不明的慢性炎症性疾病,主要侵犯骶髂关节、脊柱、脊柱旁软组织及外周关节,可伴眼炎等关节外表现,严重者可出现脊柱畸形和强直。我国AS的患病率在0.25%左右,男女之比约2~3:1。

AS尚无根治方法,其治疗目标是缓解疼痛、僵硬和疲劳,同时维持良好的姿势以及良好的生理和心理功能。AS的理想治疗包括非药物和药物相结合。非药物治疗包括患者教育、规律锻炼和物理疗法等。药物治疗主要包括非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- α)拮抗剂、慢作用抗风湿药、糖皮质激素和抗风湿植物药。其中,TNF- α 拮抗剂包括生物原研药(依那西普、英夫利昔单抗、阿达木单抗、赛妥珠单抗、戈利木单抗)和生物类似物(TNF受体-抗体融合蛋白等),其中赛妥珠单抗和戈利木单抗尚未在国内上市,故未纳入本文讨论。

1 国内说明书有AS适应证的药物

国家食品药品监督管理总局(China Food and Drug Administration, CFDA)已批准的国内说明书有AS适应证的药物见表1。同一药物成分的药品可以有不同的生产厂家及不同的别名,若其中一种或以上国内说明书有AS适应证,则认为CFDA曾批准该药物成分用于治疗AS。见表1。

2 国内说明书之外治疗AS的药物

2.1 NSAIDs

NSAIDs可迅速改善患者腰背痛和晨僵,减轻关节肿痛及增加活动范围,是AS患者症状治疗的首选药物。2015年美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)、美国脊柱炎协会(Spondylitis Association of America, SAA)以及脊柱关节炎研究治疗网络(Spondyloarthritis Research and Treatment Network, SPARTAN)共同发布的关于AS和放射学

阴性中轴型脊柱关节炎的治疗指南强烈推荐成人活动性AS患者服用NSAIDs优于不用NSAIDs(低质量证据,投票100%同意);条件推荐连续服用NSAIDs优于按需使用NSAIDs(非常低质量证据,投票90%同意);不推荐首选任何特定的NSAID(低~中质量证据,投票100%同意,条件推荐)^[1]。

从CFDA、美国食品及药物管理局(FDA)及欧洲药品管理局(EMA)药品说明书中共检索14种NSAIDs药物,见表2;其中CFDA已批准吡罗昔康、美洛昔康、塞来昔布、双氯芬酸、吲哚美辛、萘丁美酮、布洛芬及萘普生等用于治疗AS,见表1。其他国内临床常用的NSAIDs包括舒林酸、依托考昔、尼美舒利、阿西美辛、依托度酸、洛索洛芬等国内说明书均无AS适应证。其中,舒林酸治疗AS的Thomson有效性等级为Class I,推荐等级为Class II a,证据强度为Category B,美国FDA已批准用于治疗AS;依托考昔治疗AS的Thomson有效性等级为Class II a,推荐等级为Class II b,证据强度为Category A,见表3。尼美舒利、阿西美辛、依托度酸及洛索洛芬既无CFDA、FDA或EMA批准的AS适应证,亦无Thomson Healthcare MICROMEDEX数据库关于治疗AS的评价,因此本文共识未对尼美舒利、阿西美辛、依托度酸及洛索洛芬说明书之外治疗AS作出推荐。

2010年国内AS诊疗指南^[2]指出,医师应针对每例患者的具体情况选用1种NSAID药物;不推荐同时使用2种或以上的NSAIDs,因为不仅不增加疗效,反而会增加药物不良反应,甚至带来严重后果;同时指出要评估某个特定的NSAID是否有效,应持续规则使用同样剂量至少2周;如一种药物治疗2~4周疗效不明显,应改用其他不同类别的NSAIDs。NSAIDs较多见的不良反应是胃肠不适,严重者可引起消化道溃疡,增加消化道出血风险;其他较少见的有心血管疾病如高血压等,可伴头痛、头晕、肝、肾损伤,血细胞减少、水肿及过敏反应等。见表2。

表 1 国内说明书有 AS 适应证的药物

类型	药物成分 (化学名)	有 AS 适应证的药品 (别名)	无 AS 适应证的药品 (别名)
1. TNF- α 拮抗剂	生物原研药依那西普	恩利	
	英夫利西单抗	类克	
	阿达木单抗	修美乐	
	生物类似物		
	TNF 受体-抗体融合蛋白	益赛普、强克、安佰诺	
2. 慢作用抗风湿药	柳氮磺吡啶	舒腹捷	维柳芬、柳氮磺吡啶肠溶片、长建宁、柳氮磺吡啶栓
3. 糖皮质激素	甲基泼尼松龙片剂*	美卓乐、尤金	
	甲基泼尼松龙针剂*	甲强龙、米乐松	
	曲安奈德**	康宁克通-A	醋酸曲安奈德注射液、痛息通
	倍他米松**		川欣、倍他米松磷酸钠注射液
	复方倍他米松**	得宝松	
4. NSAIDs	吡罗昔康	吡罗昔康片 Δ 、吡罗昔康软膏 $\Delta\Delta$	喜来通、炎痛喜康、吡罗昔康肠溶片、安尔克、吡罗昔康注射液、洛尔定、吡罗昔康凝胶、特乐思特贴片、吡罗昔康搽剂
	美洛昔康	莫比可片、莫比可针剂	宏强、优尼、莫乐新、赛可斯、则立、莫刻林、可伊、普利洛、洛珂、络贯健、美洛昔康片、奈邦、美洛昔康分散片、麦安、斯莱美、塞欧斯、统克、美洛昔康胶囊
	塞来昔布	西乐葆	希乐森
	双氯芬酸	扶他林(肠溶片)、芬迪宁、迪道、迪根、迪克乐克、路林、依尔松、双氯芬酸钠缓释片、戴芬、诺福丁、非言、奥尔芬注射液	扶他林(缓释片、乳膏剂)、扶他捷、依林、洛普佳、欣普芬、格得、普他宁、芬迪、芬那克、英太青凝胶、蒙洛英、瑞立泰、来比新、特适纳、毕克、双氯芬酸钠肠溶片、迪弗纳、双氯芬酸钠缓释胶囊、英太青
	吡罗昔康	意施丁缓释片、吡罗昔康缓释胶囊、吡罗昔康控释胶囊、中科泰斗、消炎痛栓、吡罗昔康栓	消炎痛片、吡罗昔康片、吡罗昔康肠溶片、吡罗昔康胶囊、美达新、吡罗昔康搽剂、必艾得、吡罗昔康软膏、扶兰青、吡罗昔康栓
	萘丁美酮	科芬汀、萘丁美酮胶囊	瑞力芬片、奥赛金颗粒、彤舒通
	布洛芬	保施泰	清芬、布洛芬片、抚尔达、芬尼康、布洛芬缓释片、倍芬、贝乐芬、安瑞克、布洛芬颗粒、布洛芬软胶囊、布洛芬胶囊、芬必得、布洛芬缓释胶囊、美林、恬倩、古浩、迪尔诺、托恩、右旋布洛芬混悬液、布洛芬缓释混悬液、艾贝诺干混悬剂、芬克泡腾片、复方布洛芬凝胶、布洛芬凝胶、布洛芬糖浆、同泽安栓
	萘普生	萘普生钠片、萘普生片 $\blacktriangle$ 、萘普生分散片、宁好缓释片、萘普生胶囊 $\blacktriangle\blacktriangle$ 、泰泽、佳丹、萘普生钠注射液	澳普利缓释片、惠可、倍利、适洛特、萘普生栓

注: * 根据药品说明书,用于治疗 AS 时“作为辅助疗法短期使用(帮助患者度过急性期或危重期)”; ** 仅限于肌注或关节腔注射,不能用于静脉注射; Δ 仅限于迪康药业、博大制药、泰安制药、天衡制药等厂家生产的吡罗昔康片; $\Delta\Delta$ 仅限于海外制药生产的吡罗昔康软膏; $\blacktriangle$ 仅限于迪沙药业、巨泰药业生产的萘普生片; $\blacktriangle\blacktriangle$ 仅限于南洋药业、瑞格制药、京新药业、众益药业等厂家生产的萘普生胶囊。

表 2 NSAIDs 的 CFDA、FDA 及 EMA 药品说明书中 AS 适应证情况

药物成分	药品说明书			Thomson Healthcare MICROMEDEX 数据库
	CFDA	FDA	EMA	
塞来昔布	✓	✓	✓	有效性等级 Class I; 推荐等级 Class IIb; 证据强度 Category B
萘普生	✓	✓	✓	有效性等级 Class I; 推荐等级 Class I; 证据强度 Category B
吲哚美辛	✓	✓	—	成人: 有效性等级 Class I; 推荐等级 Class I; 证据强度 Category A 儿童: 有效性等级 Class I; 推荐等级 Class IIa; 证据强度 Category B
吡罗昔康	✓	×	✓	无吡罗昔康治疗 AS 的评价
美洛昔康	✓	×	×	无美洛昔康治疗 AS 的评价
布洛芬	✓	×	×	无布洛芬治疗 AS 的评价
双氯芬酸	✓	×	—	有效性等级 Class I; 推荐等级 Class I; 证据强度 Category A
萘丁美酮	✓	×	—	无萘丁美酮治疗 AS 的评价
舒林酸	×	✓	—	有效性等级 Class I; 推荐等级 Class IIa; 证据强度 Category B
依托考昔	×	×	×	有效性等级 Class IIa; 推荐等级 Class IIb; 证据强度 Category A
尼美舒利	×	×	×	无尼美舒利治疗 AS 的评价
阿西美辛	×	×	—	无阿西美辛治疗 AS 的评价
依托度酸	×	×	—	无依托度酸治疗 AS 的评价
洛索洛芬	×	×	—	无洛索洛芬治疗 AS 的评价

注: CFDA, 国家食品药品监督管理总局; FDA, 美国食品及药物管理局; EMA, 欧洲药品监督局 “✓”表示有 AS 适应证, “×”表示无 AS 适应证; “—”表示未查到。

2.2 慢作用抗风湿药

2015 年 ACR、SAA、SPARTAN 共同发布的关于 AS 和放射学阴性中轴型脊柱关节炎的治疗指南^[1]指出,对于 NSAIDs 治疗后病情仍活动的成人 AS 患者,强烈推荐使用 TNF- α 拮抗剂优于不用 TNF- α 拮抗剂(中质量证据,投票 80%同意);条件不推荐使用慢作用抗风湿药(非常低~中质量证据,投票 90%同意);对于首个 TNF- α 拮抗剂治疗后病情仍活动的成人 AS 患者,条件推荐另一种不同的 TNF- α 拮抗剂优于加用一种慢作用抗风湿药(非常低质量证据,投票 100%同意)。对于 NSAIDs 治疗后病情仍活动且有 TNF- α 拮抗剂禁忌证的成人 AS 患者,条件推荐一种慢作用抗风湿药优于非 TNF- α 拮抗剂(非常低~低质量证据,取决于药物,投票 100%同意),但仅柳氮磺吡啶被指南推荐用于治疗 AS^[1]。柳氮磺吡啶对于脊柱疼痛及外周关节炎症状有很小的获益,但较安慰剂有更高的副作用风险,可考虑用于对 TNF- α 拮抗剂有禁忌证或 TNF- α 拮抗剂减量治疗的患者,还可考虑用于明显外周关节炎者。

CFDA 已批准柳氮磺吡啶(别名为舒腹捷)用于治疗 AS。其他国内临床常用的慢作用抗风湿药还有沙利度胺和甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)。

2.2.1 沙利度胺 沙利度胺是一个相对较弱的 TNF- α 抑制剂,可能通过选择性促进 TNF- α 信使 RNA 降解、减少 TNF- α 的合成而对 AS 有一定的疗效^[3]。2006 年 ASAS/EULAR 关于 AS 治疗的建议认为,虽然开放性试验结果显示沙利度胺对脊柱病变有益,但其不良反应较多,考虑其严重致先天缺陷及潜在的不可逆外周神经病变,其毒性超过其治疗益处^[4]。2010 年 ASAS/EULAR 关于 AS 治疗建议的更新中未提及沙利度胺的应用^[5]。2010 年国内 AS 诊疗指南指出,沙利度胺可改善部分男性难治性 AS 患者的临床症状、血沉和 C 反应蛋白^[2]。检索 Thomson Healthcare MICROMEDEX 数据库,沙利度胺的 Thomson 有效性级别为 Class II a,推荐级别为 Class II b,值得注意的是,只有 C 级的证据强度。见表 3。

表 3 国内说明书之外治疗 AS 的药物*

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)
依托考昔	治疗骨关节炎急性期和慢性期的症状和体征; 治疗急性痛风性关节炎。	60 mg/片, 120 mg/片	60~120 mg/d	美国 FDA 未批准依托考昔用于治疗 AS。Thomson 有效性等级 Class IIa, 推荐等级 Class IIb, 证据强度 Category A
舒林酸	适用于骨关节炎、类风湿性关节炎、关节强硬性脊椎炎、幼年类风湿性关节炎、关节周的疾病如急性疼痛(急性肩峰下黏液囊炎/冈上肌腱炎)和腱鞘炎、急性痛风性关节炎、疼痛的低背综合症(低背痛, 通常通归于腰痛)、上呼吸道感染体征和症状。	0.1 g/片, 0.2 g/片	0.2 g/早晚各 1 次	美国 FDA 已批准舒林酸用于治疗 AS。Thomson 有效性等级 Class I, 推荐等级 Class IIa, 证据强度 Category B
沙利度胺	用于控制瘤型麻风反应症。	25 mg/片	建议初始剂量 25~50 mg/d, 逐渐增加至有效、可耐受的最小剂量维持, 常用量 50~100 mg/d	美国 FDA 未批准沙利度胺用于治疗 AS。Thomson 有效性等级 Class IIa, 推荐等级 Class IIb, 证据强度 Category C
甲氨蝶呤片/注射液 甲氨蝶呤/甲氨蝶呤注射液	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。	片剂: 2.5mg/片; 注射用粉剂: 5mg; 注射液: 5 mg/1 mL、10 mg/1 mL、7.5~10 mg/周。	MICROMEDEX 数据库中无甲氨蝶呤用于治疗 AS 的评价	
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类药物的病症等。	5 mg/片	在有限的情况下可考虑短期全身用激素且快速减量, 包括外周关节炎的多关节复发、妊娠期间复发或伴随炎症性肠病复发	美国 FDA 已批准泼尼松用于治疗 AS。MICROMEDEX 数据库中无泼尼松用于治疗 AS 的评价
泼尼松龙片	过敏性与自身免疫性炎症性疾病, 胶原性疾病。如风湿病、类风湿性关节炎、红斑狼疮、严重支气管哮喘、肾病综合征、血小板减少性紫癜、粒细胞减少症、急性淋巴细胞白血病、各种肾上腺皮质功能不足症、剥脱性皮炎、无疱疹神经性皮炎、类湿疹等	5 mg/片	同上	美国 FDA 已批准泼尼松龙用于治疗 AS。Thomson 有效性等级 Class I, 推荐等级 Class IIa, 证据强度 Category B
白芍总苷	类风湿关节炎	300 mg/片	每日 2~3 次, 每次 300~600 mg	MICROMEDEX 数据库未收录白芍总苷。
雷公藤多苷	祛风解毒, 除湿消肿, 舒筋通络, 有抗炎及抑制细胞免疫和体液免疫等作用, 本品主要用于风湿热痹, 毒邪阻滞所致的类风湿性关节炎, 肾病综合症, 白塞氏三联症, 麻风反应, 自身免疫性肝炎等。	20 mg/片	30~60 mg/d, 分 3 次饭后服用	MICROMEDEX 数据库未收录雷公藤多苷。
青藤碱	用于急性关节炎及类风湿性关节炎	20 mg/片	每日 3 次, 每次 20~60 mg, 饭前口服	MICROMEDEX 数据库未收录青藤碱。

注: * 临床依据来源详见正文; 尼美舒利、阿西美辛、依托度酸及洛索洛芬既无 CFDA、FDA 或欧盟批准的 AS 适应证, 亦无 Thomson Healthcare MICROMEDEX 数据库关于治疗 AS 的评价, 故不作出推荐。** 证据等级来自 Thomson Healthcare MICROMEDEX 数据库。

沙利度胺治疗 AS 的具体用法建议初始剂量为 25~50mg/d, 逐渐增加至有效、可耐受的最小剂量维持, 常用量 50~100 mg/d。2013 年发表的一项国内单中心随机对照研究指出沙利度胺(150 mg/d) 治疗 30 例病情已达 ASAS20 的 AS 患者(经依那西普治疗 3 个月), 其复发率显著低于柳氮磺吡啶组

(2g/d, $n=33$) 或 NSAIDs 组 ($n=37$), 2 例患者因嗜睡而退出试验^[6]。

沙利度胺曾在欧洲用于治疗妊娠期呕吐, 随后发现其引起胎儿肢体畸形(海豹胎)。因此, 沙利度胺使用期间应严格避孕, 一年内有生育意向的男女患者忌用。沙利度胺禁用于受孕前、妊娠期和哺乳期的女性患者。男性患者受孕前使用的安全性证据不足, 故不建议使用。沙利度胺主要的不良反应包括嗜睡、头晕、便秘、口干、皮疹、肝酶增高、白细胞减少和外周神经病变等, 用药初期应定期查血常规、肝肾功能, 长期用药者还应定期做神经系统检查。

2.2.2 MTX 2006 年 ASAS/EULAR 关于 AS 治疗的建议指出, 无证据表明 MTX 对 AS 中轴病变治疗有效, MTX 对治疗外周关节炎亦无明显益处; 并且对于使用 TNF- α 拮抗剂治疗的 AS 患者, 无证据支持加用 MTX 能增加疗效^[4]。由于研究数据有限, 2010 年 ASAS/EULAR 关于 AS 治疗建议的更新并未增加对 MTX 的建议, 并且指出尽管大多数风湿病学家对以外周关节炎为主的 AS 患者会试用 MTX, 但目前尚无证据支持该药的使用^[5]。2015 年 ACR、SAA、SPARTAN 共同发布的关于 AS 和放射学阴性中轴型脊柱关节炎的治疗指南纳入了 3 项关于 MTX 治疗 AS 有效性的临床试验进行评价。2001 年一项纳入 51 例 AS 患者, 分为萘普生(1000 mg/d) 联合 MTX(每周口服 7.5 mg) 组及单用萘普生组, 结果显示联合组仅一项主观指标(医生总体疾病活动度评估) 显著优于单药组, 其余疗效指标及不良反应两组均无显著性差异^[7]。2004 年一项随机、双盲、安慰剂对照试验显示 AS 患者单用 MTX(每周 7.5 mg) 24 周疗效改善优于安慰剂组^[8]。2007 年一项纳入 20 例 NSAIDs 疗效欠佳的 AS 患者的队列研究(无对照组), 每周皮下注射 MTX 15 mg, 共 4 周, 其后增加剂量至皮下注射 MTX 20 mg, 共 12 周, 结果仅 25% 达到 ASAS20, 10% 达 ASAS40, 无人达 ASAS70^[9]。近年研究亦未能为 MTX 治疗 AS 提供更多的依据^[10]。

Thomson Healthcare MICROMEDEX 数据库中无 MTX 用于治疗 AS 的评价。然而, 由于国内 TNF- α 抑制剂价格昂贵, AS 患者使用 TNF- α 抑制剂治疗的经济负担重, 长期使用 NSAIDs 有较多的不良反应, 柳氮磺吡啶及沙利度胺的疗效也不确切, 因此 2010 年国内 AS 诊疗指南建议常规治疗缺乏疗效的外周关节受累的 AS 患者可以使用 MTX^[2]。基于现

有的临床试验, 建议 MTX 限于每周 10 mg 或更低剂量^[1]。MTX 常见的副作用包括胃肠道反应、口腔黏膜糜烂、肝功能异常、骨髓抑制等。叶酸对预防胃肠道症状和皮肤黏膜副作用有明显作用。

2.3 糖皮质激素

2.3.1 全身用激素 2015 年 ACR、SAA、SPARTAN 共同发布的关于 AS 和放射学阴性中轴型脊柱关节炎的治疗指南强烈反对成人活动性 AS 患者全身用激素(非常低质量证据, 投票 100% 同意)^[1], 但在有限的情况下可考虑短期全身用激素且快速减量, 包括外周关节炎的多关节复发、妊娠期间复发或伴随炎症性肠病复发。国内甲基泼尼松龙药品的说明书有 AS 适应证。泼尼松片及泼尼松龙片属于国内说明书之外治疗 AS 的药物, 美国 FDA 已批准泼尼松用于治疗 AS, 见表 3。

2.3.2 局部用激素 对于 NSAIDs 治疗后病情仍活动的成人 AS 患者有孤立骶髂关节炎活动, 条件推荐局部注射激素优于无局部激素治疗(非常低质量证据, 投票 100% 同意)。指南指出虽然研究证据存在严重的偏倚风险且某些研究纳入未分化脊柱关节炎患者, 但与增加全身激素用量相比, 局部注射激素可能是一个有用的选择^[1]。

对于 NSAIDs 治疗后病情仍活动的成人 AS 患者中轴病变稳定但肌腱端炎活动, 条件推荐局部注射激素优于无局部激素治疗; 肌腱周围注射应避免跟腱、髌腱、股四头肌肌腱(非常低质量证据, 投票 100% 同意)。因无相关临床研究, 该推荐外推自其他疾病如肌腱急性损伤及慢性劳损的研究证据。根据严重程度及患者对于局部注射与全身治疗的偏好, 可考虑某些部位的局部注射激素, 例如大转子、骨盆边缘、足底筋膜附着处^[1]。

对于 NSAIDs 治疗后病情仍活动的成人 AS 患者中轴病变稳定但外周关节炎活动, 条件推荐局部注射激素优于无局部激素治疗(非常低质量证据, 投票 100% 同意)。因无相关临床研究, 该推荐也外推自其他疾病如类风湿关节炎、幼年特发性关节炎的研究证据。可考虑用于更愿意选择局部治疗而非全身治疗的患者, 且只有 1~2 个关节有炎症^[1]。

CFDA 已批准曲安奈德(如康宁克通-A)、复方倍他米松(如得宝松)等局部用激素剂型用于治疗 AS。

2.4 抗风湿植物药

如前所述, 由于国内使用 TNF- α 抑制剂的经济负担重, 长期使用 NSAIDs 有较多的不良反应, 国内

可有效治疗 AS 的药物十分有限。2010 年国内 AS 诊疗指南建议常规治疗缺乏疗效的外周关节受累的 AS 患者可使用抗风湿植物药,但其对中轴关节病变的疗效尚不确定^[2]。目前国内使用的抗风湿植物药主要包括白芍总苷、雷公藤多苷和青藤碱。有限的临床试验及 Meta 分析表明上述抗风湿植物药治疗 AS 对缓解关节肿痛可能有效且安全^[11~13],但由于抗风湿植物药主要在国内使用,国外指南并未提及,Thomson Healthcare MICROMEDEX 数据库亦未收录上述抗风湿植物药。白芍总苷常用剂量为每日 2~3 次,每次 300~600 mg,不良反应主要有腹痛、腹泻和纳差等。雷公藤多苷常用剂量为 30~60 mg/d,分 3 次饭后服用,主要不良反应为性腺抑制,其他不良反应包括皮疹、色素沉着、指甲变软、脱发、头痛、胃肠道不适、骨髓抑制、肝酶升高和血肌酐升高等。青藤碱常用剂量每日 3 次,每次 20~60 mg,饭前口服,主要不良反应是皮肤瘙痒、皮疹和白细胞减少等。

总之,NSAIDs 及 TNF- α 抑制剂是 AS 治疗的主要用药,CFDA 也已批准多种 NSAIDs 及 TNF- α 抑制剂治疗 AS。然而,国内大多数 AS 患者无法长期使

用 TNF- α 抑制剂,而长期使用 NSAIDs 有较多的不良反应,柳氮磺吡啶的疗效不确切且某些患者不耐受,因此常规治疗缺乏疗效的外周关节受累的 AS 患者可考虑超药品说明书试用沙利度胺、MTX 或抗风湿植物药治疗。

2.5 关于依据等级的说明

已批准的适应证:指 CFDA 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。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。见表 5 和表 6。

表 4 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
ClassII 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
ClassII 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
ClassIII	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 5 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
ClassII a	大多数情况下推荐 (Recommended, In Most)	药物治疗方案通常认为是有用的,在大多数情况下推荐使用
ClassII 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
ClassIII	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 Indeterminate	不明确	

表 6 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] Ward MM, Deodhar A, Akl EA, *et al.* American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(2) : 282-298.
- [2] 中华医学会风湿病学分会. 强直性脊柱炎诊断及治疗指南 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14(8) : 557-559.
- [3] Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, *et al.* Kelley's Textbook of Rheumatology (9th edition) : 1217.
- [4] Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, *et al.* ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65(4) : 442-452.
- [5] Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, *et al.* 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(6) : 896-904.
- [6] Deng X, Zhang J, Zhang J, *et al.* Thalidomide reduces recurrence of ankylosing spondylitis in patients following discontinuation of etanercept [J]. *Rheumatol Int*, 2013, 33: 1409 - 1413
- [7] Altan L, Bing I U, Karako Y, *et al.* Clinical investigation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis [J]. *Scand J Rheumatol*, 2001, 30(5) : 255-259.
- [8] Gonzalez-Lopez LI, Garcia-Gonzalez A, Vazquez-Del-Mercado M, *et al.* Efficacy of methotrexate in ankylosing spondylitis: a randomized, double blind, placebo controlled trial [J]. *J Rheumatol*, 2004, 31(8) : 1568-1574.
- [9] Haibel H, Brandt HC, Song IH, *et al.* No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial [J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(3) : 419-421.
- [10] van den Berg R, Baraliakos X, Braun J, *et al.* First update of the current evidence for the management of ankylosing spondylitis with non-pharmacological treatment and non-biologic drugs: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2012, 51(8) : 1388-1396.
- [11] 康建, 阚全程, 张晓坚, 等. 白芍总苷治疗强直性脊柱炎的 Meta 分析 [J]. *中国医院药学杂志*, 2013, 33(18) : 1542-1544.
- [12] Li H, Guo F, Luo YC, *et al.* Efficacy of tripterygium glycosides tablet in treating ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Clin Rheumatol*, 2015, 34(11) : 1831-1838.
- [13] 刘维, 吴沅峰, 吴晶金. 青藤碱制剂治疗强直性脊柱炎随机对照试验的系统评价 [J]. *天津中医药*, 2014, 31(2) : 75-80.

《风湿免疫疾病超药品说明书用药专家共识(之三) ——强直性脊柱炎》起草专家组

执笔:

王庆文 北京大学深圳医院 主任医师

(wqw_sw@ 163.com)

戴 冽 中山大学孙逸仙纪念医院 主任医师

(liedai2004@ 163.com)

伍俊妍 中山大学孙逸仙纪念医院 主任药师

(junewu@ tom.com)

成员(按姓氏拼音为序)

风湿免疫病学专家:

戴 冽 中山大学孙逸仙纪念医院 主任医师

林昌松 广州中医药大学附属第一医院 主任医师

潘云峰 中山大学附属第三医院 主任医师

孙尔维 南方医科大学南方医院 主任医师

陶 怡 广州医科大学第二医院 主任医师

王梅英 北京大学深圳医院 副主任医师

王庆文 北京大学深圳医院 主任医师

王育凯 汕头中心医院 副主任医师

吴 琳 广州市第一人民医院 主任药师

吴晓松 暨南大学附属第一医院 主任药师

吴新荣 广州军区广州总医院 主任药师

杨 敏 广东省人民医院 主任药师

郑志华 广东省药学会 秘书长、主任药师

韦 锋 江门市中心医院 主任医师

吴恒莲 东莞市人民医院 主任医师

谢 彤 广东医科大学附属第一医院 主任医师

许百洁 揭阳市人民医院 副主任医师

张建瑜 广州医科大学附属第三医院 主任医师

张丽君 香港大学深圳医院 主任医师

郑东辉 中山大学孙逸仙纪念医院 副主任医师

药学专家:

陈 孝 中山大学附属第一医院 主任药师

陈 杰 中山大学附属第一医院 副主任药师

黄红兵 中山大学肿瘤医院 主任药师

何艳玲 广州市妇女儿童医疗中心 主任药师

刘世霆 南方医科大学南方医院 主任药师

唐洪梅 广州中医药大学附属第一医院 主任中药师

伍俊妍 中山大学孙逸仙纪念医院 主任药师

邱凯锋 中山大学孙逸仙纪念医院 副主任药师

林 茵 中山大学孙逸仙纪念医院 副主任药师

秘书:

莫颖倩 中山大学孙逸仙纪念医院 主治医师

朱乙声 北京大学深圳医院 主治医师

(2016年12月)