小剂量来氟米特治疗类风湿关节炎的临床研究*

王 军 祖比亚 杨俊生 覃学勇 尹 琦 廖 明

(南方医科大学附属柳州医院 柳州铁路中心医院肾内科 广西 柳州 545007)

摘要 目的：前瞻性观察小剂量来氟米特治疗类风湿关节炎(RA)的临床疗效。方法：32例类风湿关节炎病例随机进入治疗组及对照组。治疗方案治疗组采用小剂量来氟米特(略去负荷剂量，每日剂量10mg维持)，对照组使用柳氮磺胺吡啶治疗，1.5-2.0g/日。观察期6个月，观察指标为主要疗效指标：肿胀、压痛关节数、患者及医师对疾病状况总体评价；次要疗效指标疼痛视觉模拟评分、晨僵时间、美国风湿病学会疗效评价指标(ACR20、50)、健康评价问卷(HAQ)、C反应蛋白。结果：治疗6个月后，主要疗效指标压痛、肿胀关节数改善及医师总体评价，来氟米特均优于柳氮磺胺吡啶($p<0.05$)。在次要疗效指标方面，来氟米特组HAQ评分及C反应蛋白改善优于柳氮磺胺吡啶组($p<0.05$)，两组在关节晨僵改善无明显差异。达到ACR20标准的病例，来氟米特组占56.3%，柳氮磺胺吡啶组占57.1%($p>0.05$)；达到ACR50标准分别为37.5%、35.7%($p>0.05$)。研究中，来氟米特组胃肠道反应轻微，有2例出现血压升高。结论：小剂量来氟米特治疗类风湿关节炎治疗活动性类风湿关节炎，与柳氮磺胺吡啶疗效相当，耐受性好。

关键词：来氟米特；类风湿关节炎；小剂量；临床研究

中图分类号：R593.22，R969 文献标识码：A 文章编号：1673-6273(2011)06-1145-04

Small dose of leflunomide for rheumatoid arthritis*

WANG Jun, ZU Bi-ya, YANG Jun-sheng, QING Xue-yong, YIN Qi, LIAO Ming

(The Liuzhou railway hospital, affiliated hospital of South Medical University, Liuzhou, Guangxi, China, 545007)

ABSTRACT Objectives: To prospectively study the efficiency of low-dose leflunomide in active rheumatoid arthritis with sulphasalazine. Methods: thirty-two subjects with active rheumatoid arthritis were randomized assigned to low dose leflunomide(omitting loading dose, maintenance dose10mg/day) or sulphasalazine for six months. The primary end-points were tender and swollen joint counts and global physician and patients assessments. Results: After six months, the mean changes in the low-dose leflunomide and sulphasalazine, respectively, were -9.7 and -8.3 for tender joint count($p<0.05$); -7.6 and -6.7 for swollen joint count($p<0.05$); -1.1 and -1.0 for physician global assessment($p<0.05$); -1.1 and -1.1 for patients global assessment($p>0.05$); the improved HAQ scores and C-reactive protein in leflunomide group were higher when comared with those of controlled group, while the ACR response in the two groups were comparable. The adverse events for patients received low-dose leflunomide were slightly except for two drug-related hypertension. Conclusion: Low-dose leflunomide used in the study were efficacious for active rheumatoid arthritis treatment compared with sulphasalazine, and it was well tolerated.

Key words: Leflunomide; rheumatoid arthritis; low-dose; clinical trial

Chinese Library Classification(CLC): R593.22, R969 Document code: A

Article ID:1673-6273(2011)06-1145-04

前言

来氟米特治疗类风湿关节炎(RA)临床疗效，已经得到广泛的循证医学证据支持。然而，使用来氟米特治疗RA的用药方案多取自国外经验，文献报导仍存在一定的副作用发生，进而导致部分病人退出治疗；如何减少来氟米特的副作用，提高病人治疗的顺应性，是临床上迄需解决的问题。本研究使用前瞻性、开放、对照的方法，通过减少来氟米特剂量，观察使用小剂量来氟米特治疗RA的临床疗效，探讨小剂量来氟米特治疗类风湿关节炎可行性。

1 对象与方法

1.1 对象

病例选择：选取在本院风湿病门诊就诊的的类风湿关节炎病例32例，进入本研究。所有病例均符合美国风湿病学会1987年的类风湿关节炎分类标准。

入选标准：

①入选病例年龄>18岁，签署知情同意参与本研究；病程超过4个月；

②所有入选病例均符合美国风湿病学院类风湿关节炎诊断标准[1]；

③入选病例入选时关节疼痛不少于6个关节，肿胀不少于3个关节[2]；

* 基金项目：广西卫生厅自筹经费课题(Z2010135)

作者简介：王军(1972-)男，医学硕士，主治医师，研究方向：肾脏病与风湿病，Tel:13597029882，E-mail:wj48724@sina.com.

(收稿日期：2010-11-02 接受日期：2010-11-25)

© 1994-2011 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

④CRP>2.0mg/dl 或血沉 >28mm/h；

⑤病例入组前 1 月，停服用其它慢作用药物；

⑥入选前经检查，排除慢性肝脏、肾脏病、糖尿病，慢性心脏病；

⑦育龄期女性病例均告知采取恰当避孕措施；

分组方法：入选病例按照 1:1 比例随机进入治疗组与对照组，治疗组使用小剂量来氟米特治疗，对照组使用柳氮磺胺吡啶治疗，随访观察期为 6 个月。

1.2 方法

1.2.1 用药方案 治疗组使用小剂量来氟米特治疗，方法为来氟米特起始剂量 10mg/ 天，略去负荷剂量，之后以此剂量维持；对照组服用柳氮磺胺吡啶，用法为：起始剂量 0.25g/ 次× 2/ 日，之后每周追加剂量 0.5g，加至 1.5～2.0g/ 日维持。

1.2.2 观察指标 每次随访均记录如下观察指标

①肿胀、压痛关节数、晨僵时间；②疼痛视觉模拟评分 (VAS)；③记录患者及医师对疾病总体状况的综合评价；④健康评价问卷 (HAQ) 评价患者健康功能状况[3]；⑤定期检查肝、肾功能、血常规、C 反应蛋白；⑥记录两组不良反应发生情况。

随访方案：所有病例进入研究前及随访时，均检查肝、肾功能、血像、体液免疫功能、C 反应蛋白及类风湿因子；治疗开始后每 2 周随访 1 次，2 月后每 8 周随访 1 次至结束。

疗效评价：

确定肿胀、压痛关节数、患者与医师对疾病总体状况综合评价为主要疗效指标，ACR20、ACR504，疼痛 VAS 评分、晨僵时间、HAQ、C 反应蛋白为次要疗效指标。ACR20 定义为患者肿胀及压痛关节数有 20%的改善，并且下列 5 项中至少有 3 项有 20%的改善：疼痛的 VAS 评分、患者及医师对疾病总体状况综合评价 VAS 评分、HAQ 评分、C 反应蛋白。ACR50 指相同标准达 50%改善。

1.3 统计方法

使用 statistica 统计软件进行统计，计数资料的比较采用方差分析，计量资料的组间比较采用 x^2 检验或 Fisher 精确检验。

2 结果

2.1 一般情况

来氟米特组 16 例，全部完成本研究；柳氮磺胺吡啶组 16 例中有 2 例因疗效不佳于第 4、6 周退出。完成治疗的病例一般情况见表 1。入选病例平均年龄 57-59 岁，女性病例约占 75%；近 46%病例既往有使用慢作用药物史。其中，联合使用激素比例达 15%，联合使用非甾体消炎药比例为 82-84%。

Table 1 Demographics of patients in baseline

	Leflunomide(n=16)	Sulphasalazine (n=14)
Age	58.3± 10.6	57.6± 10.1
Women(%)	72.1%	75.4%
Duration of RA(years)	4.2± 3.5	4.7± 6.2
Concomitant corticosteroids(%)	15.2	12.4
Concomitant NSAIDs(%)	82.0	83.6
Previous DMARDs treatment(%)	42.3	46.7

DMARDs：慢作用药物；NSAIDs：非甾体类抗炎药

2.2 起效时间

来氟米特治疗组病例起效时间在服药 5-6 周左右，与文献报道相比，起效时间略迟。柳氮磺胺吡啶起效时间在 7-8 周，较小剂量来氟米特起效晚。

2.3 疗效分析

2.3.1 主要疗效指标：见表 2

研究结束，达到 ACR20 标准的病例，来氟米特组有 9 例 (56.3%)，柳氮磺胺吡啶组有 8 例 (57.1%)；两组间无明显差异。达到 ACR50 标准的病例，来氟米特组有 6 例 (37.5%)，柳氮磺胺吡啶组有 5 例 (35.7%)，两组间无显著差异。具体表现：在主要疗效指标方面，来氟米特组的压痛、肿胀关节数改善、医师总体评价指标优于柳氮磺胺吡啶；但在患者总体评价方面，两组没有显著差别。

2.3.2 次要疗效指标

在次要疗效指标上，来氟米特治疗组在治疗 6 周时，疼痛视觉评分与柳氮磺胺吡啶组有。

显著差异，然而随后差异消失。来氟米特组在 HAQ 评分、C 反应蛋白改善方面优于柳氮磺胺吡啶组；两组病例在关节晨僵时间改善方面无明显差异。

2.4 不良反应

本研究中，两组病例的总体不良反应发生率较低。研究初期，来氟米特治疗组没有出现恶心、呕吐等胃肠道反应的病例。柳氮磺胺吡啶组有 2 例出现白细胞下降，药物减量后恢复，同时有 1 例出现肝酶升高，减量后恢复；有两例因疗效不佳退出研究。来氟米特组有 2 例出现高血压，在服用降压药后可以坚持治疗，2 例次患者出现皮肤瘙痒，对症治疗后好转。来氟米特治疗组没有病例退出研究。

3 讨论

慢作用药物 (DMARD) 在控制类风湿关节炎疾病活动中起到重要作用，但是副作用及疗效不佳仍是导致病人退出治疗的重要因素[5]。临床上，如能降低来氟米特治疗副反应发生，对提高类风湿关节炎治疗顺应性会起到重要作用。由于来氟米特半衰期长达 15-18 天[6]，药代动力学特点独特，故而免除负荷剂

© 1994-2011 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

量，同时结合国人体质特点将维持剂量减半是适宜的。如果没有负荷剂量，会大大减少治疗初期发生副作用的几率[7]。因此，我们尝试小剂量的用药方案治疗类风湿关节炎，藉以减少治疗相关副作用发生，进而降低治疗的退出率。

Table 2 Changes of primary clinical efficacy end-points after treatment

	Leflunomide(n=16)	Sulphasalazine (n=14)	P value
Tender joint count			
Baseline	16.3± 6.6	16.7± 6.3	
Δ	-9.7± 7.9	-8.3± 7.9	<0.05
Swollen joint count			
Baseline	15.8± 5.6	16.2± 5.9	
Δ	-7.6± 6.5	-6.7± 5.8	<0.05
Physician global assessment			
Baseline	3.6± 0.6	3.5± 0.6	
Δ	-1.1± 1.0	-1.0± 0.9	<0.05
Patients global assessment			
Baseline	3.5± 0.6	3.7± 0.7	
Δ	-1.1± 1.0	-1.1± 1.0	NS

NS, not significant. VAS indicates visual analog scale(range,0-100mm)

Table 3 Changes of secondary clinical efficacy end-points after treatment

	Leflunomide(n=16)	Sulphasalazine (n=14)	P value
Pain intensity(VAS mm)			
Baseline	55.2± 21.5	57.2± 19.3	
Δ	-26.5± 24.1	-24.7± 23.1	NS
Morning stiffness(min)			
Baseline	121.7± 105.2	116.8± 98.7	
Δ	-87± 93	-72± 102	NS
HAQ			
Baseline	1.1± 0.5	1.1± 0.6	
Δ	-0.52± 0.47	-0.48± 0.5	<0.05
CRP(mg/L)			
Baseline	45± 38	39± 36	
Δ	-23± 31	-18± 26	<0.05

NS, not significant

本研究发现，采用上述方法的来氟米特用药方案，其临床疗效与柳氮磺胺吡啶类似。起效时间来氟米特一般在 5-6 周，比柳氮磺胺吡啶组起效快；在主要疗效指标方面，两组无显著差异；在关节痛及晨僵时间次要疗效指标方面，治疗组与对照组亦无差异。因此，小剂量来氟米特治疗 RA 短期观察疗效确切，而且有效地减少了副反应发生。研究中来氟米特的起效时间略迟，与来氟米特减量后血药浓度达到稳态浓度时间推迟有关。

国外有学者观察了来氟米特不同给药方案治疗类风湿关节炎的临床疗效。Juan[8]等采用来氟米特每周给药 1 次（100mg/周）治疗RA，发现每周给药 1 次起效稍慢，但 4 月后，疗效与常规治疗基本相当。不良反应方面，周剂量给药方法显示出较好的安全性。Jorge 等 [9] 也发现来氟米特每周给药一次（100mg/周），效果与每日给药类似，且节省治疗费用。每周给药 1 次，类似与我们小剂量来氟米特每日给药方案。实际上，有人也观察了小剂量（10mg/ 天）给药（但仍保留负荷剂量）与常规剂量用药的临床效果，与本研究一致，小剂量给药治疗类风湿关节炎疗效肯定[10]。作者建议对于来氟米特治疗耐受性差的病例，可以用小剂量维持治疗。

本研究中，治疗组在研究初期，没有胃肠道反应发生，应该

© 1994-2011 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

归功于免去负荷剂量；研究中后期胃肠道及血液系统的副作用亦没有出现，仅有 2 例出现血压升高。可见，小剂量来氟米特治疗类风湿关节炎的方法，初步显示出很好的安全性，这将有助于提高病人对治疗的依从性。事实上，为减少来氟米特治疗副反应，已有建议对于部分病人，可以省去负荷剂量；如果联合用药则更宜采用小剂量治疗[11]。

总之，本研究初步发现小剂量来氟米特治疗类风湿关节炎短期疗效确切，安全性高；但本研究样本量较小，观察时间较短，需要进一步扩大研究例数观察其疗效；同时小剂量来氟米特治疗类风湿关节炎的远期疗效，亦需要进行大规模的随机、对照临床观察来确定。

参 考 文 献(reference)

[1] Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 1988, 31(3):315-324

[2] Strangfeld A, Hierse F, Kekow J, et al. Comparative effectiveness of tumour necrosis factor a inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide [J]. Ann Rheum Dis, 2009, 68 (12): 1856-1862

[3] Finckh A, Dehler S, Gabay C on behalf of the SCQM doctors. The effectiveness of leflunomide as a co-therapy of tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a population-based study [J]. Ann Rheum Dis, 2009, 68(1):33-39

[4] Felson DT, Anderson JJ, Boers M et al. The American College of Rheumatology preliminary definintion of improvement in rheumatoid arthritis clinical trial[J]. Arthritis Rheum, 1995, 38(6):724-735

[5] Van EA, Laan RFJM, Blom HJ, et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis: an update with focus on mechanisms involved in toxicity[J]. Semin Arthritis Rheum, 1998, 27(3):277-292

[6] Leca Nicolae. Leflunomide use in renal transplantation [J]. Current Opinion in Organ Transplantation, 2009, 14(4):370-374

[7] Maddison P, Kiely P, Kirkham B, et al. Leflunomide in rheumatoid arthritis: recommendations through a process of consensus [J]. Rheumatology, 2005, 44(3):280-286

[8] Juan Jakez-Ocampo, Yvonne Richaud-Patin, J. Abraham Simó n and Luis Llorente. Weekly dose of leflunomide for the treatment of refractory rheumatoid arthritis: an open pilot comparative study [J]. Joint bone spine, 2002; 69(4):307-311

[9] Jorge JH, Manuel RR, Rodrigo SO, et al. Rheumatoid arthritis treatment with weekly leflunomide: an open-label study. J Rheumatol, 2004, 31 (2): 235-237

[10] Poor G, Strand V. Efficacy and safety of leflunomide 10mg versus 20mg once dialy in patients with active rheumatoid arthritis: multinational, double-blind, randomized trial[J]. Rheumatology, 2004, 43(7): 744-749

[11] Lee S-S, Park Y-W, Park JJ, et al. Combination treatment with leflunomide and methotrexate for patients with active rheumatoid arthritis[J]. Scand J Rheumatol, 2009, 38(1):11-14

(上接第 1127 页)

[16] Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease[J]. N Engl J Med, 2005,352:1685-1695

[17] Kocaman SA, Sahinarslan A, Cemri M, et al. Independent relationship of serum uric acid levels with leukocytes and coronary atherosclerotic burden[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2009, 19:729-735

[18] Saito M, Ishimitsu T, Minami J, et al. Relations of plasma high-sensitivity C-reactive protein to traditional cardiovascula rrisk factors[J]. Atherosclerosis, 2003,167:73-79

[19] Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction[J]. Kidney Int, 2005,67:1739-1742

[20] Gersch C, Palii SP, Kim KM, et al. Inactivation of nitric oxide by uric acid[J]. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids, 2008,27:967-978

[21] Roy D, Perreault M, and Marette A. Insulin stimulation of glucose uptake inskeletal muscles and adipose tissues invivo is NO dependent [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 1998,274:E692-E699

[22] Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB, et al. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration [J]. JAMA, 1991,266: 3008-3011

[23] Alderman M, Aiyer KJ. Uric acid: role in cardiovascular disease and effects of losartan[J]. Curr Med Res Opin, 2004,20:369-379

[24] Milionis HJ, Kakafika AI, Tsouli SG, et al. Effects of statin treatment on uric acid homeostasisin patients with primary hyperlipidemia[J]. Am Heart J, 2004,148:635-640

[25] Gresser U, Gathof BS, and Gross M. Benzbromarone and fenofibrate are lipid lowering and uricosuric: a possible key to metabolic syndrome? [J]. Adv Exp Med Biol, 1994,370:87-90

© 1994-2011 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net