



www.printo.it/pediatric-rheumatology/CN/intro

药物治疗

第几版本2016

前言

本章节介绍了常用的治疗儿科风湿性疾病的药物。每一节分成四个主要部分。

概述

这一部分全面介绍了药物的作用机制及预期的副作用。

剂量/用法

这一部分介绍了药物的剂量，通常为mg/kg/d或mg/体表面积（m²），以及给药方式（例如丸剂，注射剂，静脉注射）。

副作用

这一部分全面介绍了药物的副作用。

儿科风湿性疾病的主要适应症

最后一部分对每种药物适于的儿科风湿性疾病进行列表。适应症意味着该药物做过专门的儿童研究，并被官方监督管理，如欧洲药品管理局（EMA）或美国食品药品监督管理局（FDA）等机构允许其在儿童中使用。在某些情况下，医生可能会决定应用某种药物，即使这种药物未经过官方批准。

儿科用药法规，说明书内和超说明书用药及未来治疗的可能性。

直至15年以前，治疗JIA和许多其他儿科疾病的药物还未经过规范的儿童研究。这意味着医师是根据个人经验或基于成人的研究来使用这些药物的。

事实上，在过去，在儿科风湿病进行临床试验是十分困难的，主要是由于缺乏用于儿童研究的经费，以及制药公司对如此小的、无收益的儿科市场缺乏兴趣。这种情况在几年前发生了巨大变化。这是由于引入了美国儿童最好的药品法案及欧盟对儿科药物研发的专门立法（儿科条例）。这些措施迫使制药企业对儿科用药进行研究。

美国和欧盟的立法，联合了2大网络，国际儿科风湿病临床试验组织（PRINTO网址WWW.printo.it），其联合了全世界50多个国家，以及儿科风湿病研究协作组，（PRCSG 网址是 www.prcsg.org），其以北美为根基，在儿科风湿病尤其是JIA新治疗的发展中起到了非常积极的作用。世界各地成百上千名被PRINTO或PRCSG治疗的JIA患儿家庭参与了这些临床研究，允许JIA患儿应用所研究的药物进行治疗。有时，这些研究需要使用安慰剂（即无有效成分的药片或注射液），来确定预估剂量的药物是否利大于弊。

由于这些重大的发展可能性，现在有几种药物专门被批准应用于JIA。这意味着监管部门，如美国食品药品监督管理局（FDA），欧洲药品管理局（EMA）及一些国家主管部门，已经根据临床试验的科学结果修订了药物的信息，允许制药公司在说明书上标注此药物对儿童是有效和安全的。

专门被批准用于治疗JIA的药物包括甲氨蝶呤，依那西普，阿达木单抗，阿巴西普，托珠单抗和卡

那单抗。

一些其他药物目前正在或将要进行儿童试验，所以你的医生可能会询问你的孩子是否愿意参加这些试验。

也有一些药物没有被明确批准应用于JIA，如一些非甾体抗炎药（NSAIDs），硫唑嘌呤，环孢素，阿那白滞素和英夫利昔单抗。这些药物应用是未经批准的（所谓的超说明书用药），你的医生可能会建议使用这些药物，特别是没有其他更好的治疗方法时。

依从性

治疗的依从性是保持健康最重要的一点，无论是短期还是长期。

依从性即遵守医师制定的治疗计划；包括坚持服药，规律门诊随诊，定期物理治疗及实验室检查等等。这些方面协同起作用，成为一个互补的治疗方案，有利于对抗疾病，强健孩子的身体并保持他/她的健康。药物的频率和剂量由药物在体内需要的维持浓度来确定。依从性差可能导致药物浓度低，即无效的药物浓度，增加疾病复发的机会。为了防止这种情况发生，规律注射和口服药物是非常重要的。

最常见的治疗失败的原因是治疗依从性差。遵守由医生和医疗团队制定的医疗计划中的所有细节会大大增加病情缓解的机会。坚持治疗过程中的各方面对于患儿家长或监护人来说有时是繁重的。然而，这是确保孩子最有机会来获得健康所必需的。遗憾的是，随着年龄的增长，尤其是他/她进入青春期，依从性差越发成为一个问题。青少年抗拒将自己定义为患者，并跳过那些给他们带来不便的治疗。因此，疾病复发非常普遍。治疗的依从性好能确保最大程度上达到病情缓解和获得好的生活质量。

1. NSAIDs-非甾体抗炎药

1.1概述

非甾体抗炎药（NSAIDs）一直是许多儿童风湿性疾病的主要治疗药物。他们的作用仍然是很重要的，大多数孩子需要应用非甾体抗炎药。这类药为对症性抗炎药，属于解热镇痛药；对症的意思是这类药并不能明显的影响疾病的进程，但可以控制由炎症引起的症状。其在成人类风湿性关节炎中可能有限的影响疾病的进展

这类药物通过抑制一种酶（环氧化酶）起作用，该酶对引起炎症的物质的产生起重要作用。另外，这些炎症物质（叫做前列腺素）在体内起重要的生理作用，包

括保护胃粘膜和调节肾脏的血流等。这些生理作用解释了大部分NSAIDs的副作用。（见下文）因为阿司匹林便宜且有效，过去被广泛应用。但由于其副作用，目前已很少应用。目前最常用的非甾体抗炎药是萘普生、布洛芬和吲哚美辛。

最近，新一代NSAIDs药物（COX-2抑制剂）已经引入市场，但只有少数进行了儿童的研究（美洛昔康和塞来昔布）。即便如此，目前还没有在儿童中广泛应用。这些NSAIDs似乎比原有的NSAIDs的胃肠道副作用更小，但却能维持相同的疗效。COX-2抑制剂较原有的NSAIDs更贵，有关他们的安全性与有效性是否超过传统的NSAIDs 尚无结论，儿童应用这些药物的经验有限。在一项对照试验中，美洛昔康和塞来昔布已被证明对儿童是安全且有效的。

儿童对不同的NSAIDs的反应不同，所以一种NSAID可能有效，而另一种可能是无效的。

1.2剂量/给药方式

单一的NSAID试验性应用4-6周对于评估其疗效是必要的。然而，由于NSAIDs不是缓解病情药物（即它们不能影响疾病的进程），它们更多的被用来更治疗疼痛，关节僵硬和全身性关节炎相关的发热。剂型可以为液体或丸剂。

仅有少部分NSAIDs被批准用于儿童：最常见的有萘普生、布洛芬、吲哚美辛、美洛昔康和塞来昔布。

萘普生

剂量为10-20mg/kg/天，分两次口服。

布洛芬

布洛芬适用于6个月到12岁的儿童，标准剂量为30-40mg/kg/天，分为3-4次口服。儿童通常从小剂量开始，然后依病情需要逐渐增加剂量。病情较轻的儿童可为20mg/kg/天；剂量大于40mg/kg/天可能增加严重不良反应的风险性；剂量大于50mg/kg/天还没有进行过研究，所以不推荐应用。最大剂量为2.4g/天。

吲哚美辛

吲哚美辛适用于2-14岁的儿童中，剂量为2-3mg/kg/天，分2-4次。可逐渐增加至最大剂量4mg/kg/天或200mg/天。为了减少胃肠道刺激，其应与食物同服或餐后立即服用。

美洛昔康

美洛昔康用于2岁或2岁以上儿童，剂量为0.125 mg/kg，每日1次口服，最大剂量7.5mg/天。在临床试验中，剂量增加至 > 0.125 mg/kg/天并没有额外的益处。

塞来昔布

塞来昔布用于2岁或2岁以上儿童：体重10- 25kg的儿童，剂量为50mg/次，每日两次口服；体重大于25kg的儿童，剂量为100mg/次，每日两次口服。
不同的NSAIDs药物之间的相互作用尚不明确。

1.3副作用

NSAIDs通常耐受性良好且副作用较成人少见。胃肠道反应是最常见的副作用，由于损伤胃粘膜而引起。症状变化非常大，可能仅仅为服药后轻微的腹部不适，也可能出现严重的腹痛和胃出血导致的黑便。虽然缺乏NSAIDs对儿童胃肠道副作用的文献报道，但总的来说，儿童应用NSAIDs的胃肠道副作用明显少于成人。但是仍建议患儿及家长NSAIDs须与食物一起服用，以减少胃部不适的风险。抑酸剂，H₂受体拮抗剂，米索前列醇和质子泵抑制剂用于慢性关节炎的患儿以预防严重的NSAID诱发的胃肠道并发症的疗效尚不明确，且非官方推荐。肝脏的副作用可以引起肝酶的增加，但是除阿司匹林外，其他药物并不明显。

肾脏的副作用是罕见的，仅仅发生在既往有肾脏、心脏或肝脏功能障碍的患者。

对幼年特发性关节炎全身型的患儿，NSAIDs（如同其他药物）可能会引发巨噬细胞活化综合征，即免疫系统的过度活化，可能危及生命。

NSAIDs可以影响血液凝固，但非常轻微，除非病人既往已有凝血方面的问题，一般没有临床意义。阿司匹林比较容易引起凝血异常，这种作用用于治疗一些有血栓危险的疾病（血管内病理性血栓的形成），在这种情况下，可选择小剂量阿司匹林治疗。吲哚美辛对控制幼年特发性关节炎全身型患儿的发热是有效的。

1.4儿科风湿性疾病应用的主要指征

NSAIDs可用于所有儿科风湿性疾病。

2. 环孢素 A

2.1概述

环孢素A是一种免疫抑制剂，最初用于预防接受器官移植后的排斥反应，但是现在也用于儿科风湿性疾病的治疗。它对一类在免疫反应中起主要作用的白细胞有强有力的抑制作用。

2.2剂量/用法

它有液体剂型也有片剂。剂量为3-5mg/kg/天，分两次。

2.3副作用

副作用是十分常见的，特别是在应用大剂量时更常见，从而限制了其应用。副作用包括肾脏损伤、高血压、肝脏损伤、牙龈肿胀、毛发增加、恶心和呕吐。

因此，用环孢素治疗需要规律的门诊随诊和实验室检查以评价药物副作用。而且必须在家中规律监测血压。

2.4儿科风湿性疾病主要适应症

巨噬细胞活化综合征

幼年皮炎

3. 静脉输注免疫球蛋白（IVIG）

3.1概述

免疫球蛋白与抗体是同义词。静脉用免疫球蛋白（IVIG）是来自大量健康供血者的血浆，血浆是人血的液体成分。IVIG是一种治疗方法，用于治疗由于免疫系统缺陷造成的抗体缺乏。但其机理仍然不清楚，而且不同的情况机理可能是不同的。IVIG在一些自身免疫性疾病和风湿性疾病的治疗中也有一定作用。

3.2剂量/用法

给药途径为静脉输注，依疾病不同而剂量不同。

3.3副作用

其副作用是罕见的，包括过敏反应、肌肉疼痛、输液过程中发热和头痛，由于非感染性的脑膜反应（无菌性脑膜炎）导致的头痛和呕吐，大约持续24小时。

这些副作用可自行缓解。有些患者，特别是川崎病和低蛋白血症的患者，可能会在输注IVIG时出现严重低血压；这些患者需要由经验丰富的医护团队密切监测。

IVIGs是不含HIV、肝炎和大部分其他已知的病毒的。

3.4儿科风湿性疾病主要适应症

川崎病

幼年皮炎

4. 皮质激素

4.1 概述

皮质激素是一大类人的身体内产生的化学物质（激素），由人工合成的相同或相似的物质可以用于治疗不同的疾病，包括儿科风湿性疾病。

您的孩子所用的类固醇，是不同于那些运动员为了提高成绩而用的类固醇。

用于治疗炎症的类固醇全名叫糖皮质激素，或者更简单一些叫皮质激素。其能够非常有效而迅速地抑制炎症，这是通过十分复杂的方式干扰免疫反应而实现的。常常将皮质激素用于需要更快速的改善病人状况的情况下，皮质激素先于其他联合应用的药物而起作用。

除他们的免疫抑制作用和抗炎作用外，其同时还影响体内的许多其它过程，如心血管功能和应激反应、水、碳水化合物及脂肪的代谢，血压的调节和其他功能。

考虑其治疗作用的同时，也要考虑其副作用。这些副作用主要与皮质激素的长期应用有关，在一个富有经验的医生的指导下应用皮质激素是非常重要的，这可以尽量减少皮质激素的副作用。

4.2 剂量/用法

皮质激素可以全身给药（口服或静脉输注），或者局部用药（关节注射、皮肤外用、治疗葡萄膜炎可以滴眼）。

剂量和给药途径的选择要根据病种及病情严重程度而定。大剂量，特别是注射给药时，其作用是非常快速和有效的。

口服片剂有不同的形状和剂量，泼尼松和泼尼松龙是最常用的药物。

尚没有给药剂量和给药次数的一般的常规方法。

每日一次给药（通常为早上），通常最大剂量为2mg/kg/天（最大剂量60mg/天）或隔日口服可以减少副作用，但治疗作用也减弱，这种疗法有时在维持疾病控制时是必需的。在疾病严重的情况下，医生可能更愿意选择大剂量甲泼尼龙静脉输注，通常的用法是每日一次，连续数日。（高达30mg/kg/天，最大量1g/天），且需在医院输注。

有时当口服药物吸收困难时，可以每日小剂量静脉给药。

长效皮质激素注射于发炎的关节（关节内注射）是对关节炎的一种治疗。长效皮质激素（常常是醋酸氢化可的松）是活性的类固醇物质结合于小的晶体，将其注射于关节腔后，它能分布于关节面周围，较长时间缓慢释放皮质激素，从而获得长效抗炎效果。

尽管关节注射的药效持续的时间变化是非常大的，但对大部分病人来说，其作用可持续数周至数月。每次可以治疗一个或多个关节，结合应用局部止痛剂（如皮肤止痛膏或止痛喷剂）、局麻药、镇静药（咪达唑仑，一氧化二氮）或全身麻醉，这要根据病人的年龄和需要治疗的关节的数量来决定。

4.3 副作用

皮质激素的副作用主要见于下面两种情况：一是由于大剂量长期应用，另一是由于停药。如果应用皮质激素超过一周，那就不能突然停药，突然停药可能引起严重的问题。这是由于自身的类固醇产生不足的缘故，在用药时自身类固醇常常是受抑制的。皮质激素的作用、副作用的类型和严重程度每个人不同，因此难于预测。

副作用常常与用药的剂量和给药途径等有关，相同的用药总量，每日分次给药的副作用较每日早晨一次给药的副作用大。主要的明显的副作用包括：食欲增加，导致体重增加，皮肤出现紫纹。保持低脂肪、低糖、高纤维素的平衡饮食有助于控制体重。面部的粉刺可以通过局部皮肤治疗得到控制。另外常可引起睡眠困难、神经过敏等情绪改变。长期皮质激素治疗可以使生长受抑制；

为了避免这一儿童严重的副作用，医生更愿意选用更短疗程更小剂量的皮质激素。剂量小于0.2mg/kg/天（或最大量10mg/天，以较低者为准）被认为可以避免出现生长抑制。

应用皮质激素后，身体防御感染的能力也会发生改变，常常容易感染或出现更严重的感染，这取决于机体免疫受抑制的程度。在应用皮质激素的儿童，其免疫受抑制，可以使水痘变得非常严重，所以，如果你的孩子出现水痘的早期表现，或者你意识到你的孩子接触了感染水痘的孩子，需要立即告诉医生。

根据个人的具体情况，可以注射抗水痘抗体，和/或抗病毒药物。

大部分不明显的副作用可以通过治疗期间仔细监测而发现，主要包括：骨钙的脱失，容易骨折（骨质疏松）。骨质疏松可以通过测定骨密度而进行检测。可以通过补充钙剂（大约每日1000mg）和维生素D来减缓骨质疏松的发展。

眼睛的副作用包括白内障和眼内压增高（青光眼）。如果血压增高（高血压）进展，低盐饮食就十分重要。血糖可以增高，可诱发类固醇性糖尿病，在这些病例中，饮食要无糖和脂肪。

关节内注射类固醇副作用较少。有药物外渗造成局部皮肤萎缩或钙质沉着的风险。注射类固醇引起的感染的风险似乎非常低（由有经验的医师进行关节内注射时，出现感染的风险约万分之一）。

。

4.4 儿科风湿性疾病主要适应症

皮质激素可用于所有的儿科风湿性疾病；经典的用法为最短疗程，最小剂量。

5. 硫唑嘌呤

5.1 概述

硫唑嘌呤是一种免疫抑制剂。

它起作用是通过干扰DNA合成，DNA合成是所有的细胞分裂所必需的。免疫抑制剂的功能实际上是影响了一种白细胞（淋巴细胞）的发育。

5.2 剂量/用法

口服2-3mg/kg/天，最大剂量150mg/天。

5.3 副作用

尽管其耐受性优于环磷酰胺，但仍有一些需要密切监测的副作用。胃肠道的毒副作用（口腔溃疡、恶心、呕吐、腹泻、上腹痛）是不常见的。肝毒性可能发生，但也是罕见的。可能发生末梢白血细胞的减少，但与剂量有关；红细胞和血小板的减少是不常见的。大约10%的患者可能出现血液系统并发症（血细胞减少，白细胞、红细胞或血小板减少），这可能是由于遗传缺陷造成的（局部的硫嘌呤甲基转移酶-TPMT-

不足也称为遗传多态性）。这种遗传缺陷可以在开始治疗之前进行检测。治疗后7 - 10天需监测血细胞计数，每月或每2月监测1次。

理论上来说，长期应用硫唑嘌呤可能与癌症发病率增高有关，但到目前为止，尚没有得到有关的证据。

与其他免疫抑制剂相同，用硫唑嘌呤治疗有增加感染的可能性，特别常见的是感染带状疱疹。

5.4 儿科风湿性疾病主要适应症

儿童系统性红斑狼疮。
一些儿童系统性血管炎。

6 . 环磷酰胺

6.1 概述

环磷酰胺是一种免疫抑制剂，它能够减少炎症并抑制免疫系统。它通过改变DNA的合成，干扰细胞繁殖而起作用，因此，主要影响血液细胞、毛发及小肠上皮细胞，因为这些细胞是分裂繁殖活跃的细胞（细胞需要合成新的DNA以再生）。血液中的白细胞，叫做淋巴细胞，最容易受环磷酰胺的影响，而且他们在功能和数量上的改变反映免疫反应受抑制的情况。环磷酰胺已经用于治疗某些癌症。在风湿病的治疗中，当应用间歇给药时，其副作用较治疗癌症时小得多。

6.2 剂量/用法

环磷酰胺可以口服(1 - 2mg/kg/天)，更多的是静脉给药(通常每月1次，0.5 -1.0g/m²，冲击治疗6个月，之后是每3个月冲击2次，或者，500mg/m²/次，每2周1次，冲击6次)

6.3 副作用

环磷酰胺能够大大减弱免疫反应，并且有严重的副作用，所以需要密切的实验室检测。最常见的副作用是恶心和呕吐，还可见脱发。

如果发现循环血中的白细胞或血小板太少，则需要减少剂量，或者暂时停药。

可能发生膀胱损害（血尿），但在每日口服治疗时比每月静脉给药更容易发生，为了避免发生膀胱损害，需要大量饮水。静脉注射后，通过大量的水来将体内的环磷酰胺代谢出来。长期治疗增加了生育能力受损和发生癌症的危险性，这两项并发症发生的危险性取决于治疗以来病人应用环磷酰胺的累积剂量。

环磷酰胺减弱了免疫力，因此增加了感染的危险性，尤其是在与其他影响免疫的药物同时应用时，如大剂量皮质类固醇。

6.4 儿科风湿性疾病主要适应症

儿童系统性红斑狼疮。
一些系统性血管炎。

7. 甲氨蝶呤

7.1 概述

甲氨蝶呤被用于治疗不同的儿童风湿性疾病已有多年的历史。由于其能减慢细胞分裂速度（增殖），最初被用于抗肿瘤治疗。

然而，这种作用仅在大剂量时明显，小剂量间歇用药用于治疗风湿性疾病，MTX通过其他机理达到其抗炎作用。当小剂量应用时，与大剂量相比，大多数副作用或者不发生，或者容易监测和处理。

7.2剂量/用法

甲氨蝶呤有两种主要剂型：片剂和针剂。一周一次应用，在每周的同一天使用，通常的剂量是10–15mg/m²/周(通常最多20mg/周)。应用甲氨蝶呤24小时后补充叶酸或亚叶酸可以降低一些副作用的发生概率。

医生根据病人个体情况来选择给药途径、剂量

饭前用水送下片剂是容易吸收的，针剂可以给予皮下注射，如同糖尿病时皮下注射胰岛素一样，但也可以给予肌肉或静脉注射。

注射有容易吸收和减少胃部不适的优点。甲氨蝶呤治疗是需要长期治疗的，大部分医生建议的疾病得到控制（缓解）后继续用药至少6—12个月。

7.3副作用

甲氨蝶呤对大多数孩子很少有副作用。它们包括恶心和胃部不适。可以在夜间服药来减少此副作用，也可以服用维生素、叶酸来预防这些副作用。

有时可以在用药前或用药后服用止吐药，也可以将药物由片剂改变为针剂，对此类副作用有一定的帮助。其他的副作用有口腔溃疡、皮疹，但较少见。

咳嗽和呼吸困难在儿童是罕见的副作用，对血液细胞数的影响是轻微的。在儿童，长期的肝脏损害（肝脏纤维化）是非常罕见的，因为不存在其它的肝毒性物质，如饮酒。

通常当肝酶升高时，要停止治疗；当肝酶降为正常时，再开始治疗。因此，在使用甲氨蝶呤治疗期间，要定期地进行血液化验。使用甲氨蝶呤治疗不会增加儿童感染风险。

如果你的孩子是少年，其他一些因素就变得更重要。要严格禁止摄入酒精，因为它能增加甲氨蝶呤的肝脏毒性；甲氨蝶呤能够损害胎儿，所以，当年轻人要进行性行为之前，要采取预防性避孕措施。

7.4儿科风湿性疾病主要适应症

幼年特发性关节炎。

幼年皮炎。

儿童系统性红斑狼疮。

局限性硬皮病。

8.来氟米特

8.1概述

来氟米特是对甲氨蝶呤无效或不耐受的病人的另一选择。然而，这种药物治疗儿童关节炎的经验仍然不足，且此药物未被批准用于治疗JIA。

8.2剂量/用法

体重小于20kg的儿童，第一天口服100mg，接下来每隔一天口服10mg的维持剂量。体重20至40kg的儿童，口服100mg/天，连服2天，之后每天口服10mg的维持剂量。体重超过40kg的儿童，口服100mg/天，连服3天，之后每天口服20mg的维持剂量。

因为来氟米特会致畸(会导致胎儿畸形)，年轻适孕的女性开始应用药物之前必须妊娠试验结果阴性，服药期间必须采取适当的避孕措施。

8.3副作用

腹泻、恶心、呕吐是主要的副作用。如有药物中毒，需要在医生指导性应用考来烯胺治疗。

8.4儿科风湿性疾病主要适应症

幼年特发性关节炎(本药物未被批准用于幼年特发性关节炎)。

9.羟氯喹

9.1概述

羟氯喹最早是被用于疟疾的治疗，目前，已经证实了它能干扰与炎症相关的几个过程。

9.2剂量/用法

通常该药为片剂，一天一次，剂量7mg/kg/天，与食物或牛奶随服。

9.3副作用

羟氯喹常常容易耐受，胃肠道反应可以有恶心，但并不严重。主要的副作用是对眼睛的毒性，羟氯喹可以沉积在眼睛视网膜，并且在停药后仍然长时间存在。

这种改变是非常罕见的，但却可以致盲，甚至在停药后仍然可以发生。在应用目前的小剂量的情况下，这种眼睛问题是非常少见的。

早期发现这种并发症并停药，可以预防视力的丧失；因此要定期检查视力。当小剂量应用羟氯喹，比如在风湿性疾病中应用时，虽然对于定期检查视力是否必要，以及检查的频率如何安排仍有一定的疑问，但仍要定期检查。

9.4儿科风湿性疾病主要适应症

幼年皮炎

儿童系统性红斑狼疮

10.柳氮磺胺吡啶

10.1概述

柳氮磺胺吡啶是抗菌素及抗炎药物的结合产物。很多年前，人们认为成人关节炎是一种感染性疾病，所以应用该药。尽管后来发现最初应用该药的理由是错的，但柳氮磺胺吡啶已经被证实了在治疗某些关节炎和以慢性炎性肠病为特征的一组疾病中有作用。

10.2剂量和给药途径

柳氮磺胺吡啶为口服制剂，剂量为50mg/kg/天,最大量2g/天。

10.3副作用

副作用并不常见，但也需要定期血液检测

。副作用包括胃肠道反应（食欲减低、恶心、呕吐、腹泻），过敏反应，皮疹，肝脏毒性（转氨酶升高），循环血细胞数目减少，血清免疫球蛋白浓度减低。这种药禁止应用于全身型JIA或JSLE病人，因为可能引起严重的疾病复发或巨噬细胞活化综合征。

10.4儿科风湿性疾病主要适应症

幼年特发性关节炎（主要是与附着点炎症相关的JIA）

11.秋水仙素

11.1概述

秋水仙素已经被发现几个世纪，它来自于秋水仙（是百合科的有花植物）干燥的种子，它能够抑制白细胞的数量和功能，从而阻断炎症反应。

11.2剂量/用法

它通常是口服给药，1-1.5mg/天。在某些情况下，可能需应用更大的剂量(2-2.5mg/天)。在极少数治疗无反应的病人中，给予静脉注射。

11.3副作用

大部分副作用与胃肠系统有关。腹泻、恶心

、呕吐和偶尔有腹部绞痛，可以进食无乳糖的食物来缓解。暂时减少剂量可以使副作用缓解。反应消失之后，缓慢增加剂量至原来的水平。 还可能有血细胞的减少，因此，要定期检测血象。肌无力（肌炎）可以在伴有肾脏或肝脏疾病的病人中看到，停药后可以恢复。另一种罕见的副作用是末梢神经的改变（周围神经病），这种情况恢复是缓慢的。偶尔可以见到皮疹和脱发。

大量用药后可能发生严重的毒性反应。秋水仙素中毒需要进行治疗，经过治疗可以逐渐恢复，但有时候却是致命的。所以父母要非常警惕，药物要放在小孩接触不到的地方。秋水仙素在治疗家族性地中海热时，可以在整个怀孕期应用，但需要向妇科医生咨询。

11.4儿科风湿性疾病主要适应症

家族性地中海热。

一些其他自身炎症性疾病包括复发性心包炎

12. 霉酚酸酯

12.1概述

在一些儿童风湿性疾病，部分的免疫系统被过度激活。霉酚酸酯抑制了B和T淋巴细胞的繁殖(这

些都是特定的白细胞)；换句话说，它降低了一些免疫活性细胞的发育速度。霉酚酸酯是通过这种抑制作用来起效的。应用药物几个星期后开始起效。

12.2 剂量/用法

这种药物可以为片剂或粉末溶于溶液中。剂量1-3g/天。建议霉酚酸酯在两餐之间食用，因为食物摄入可能减少药品的吸收。如果忘记服用，病人再次服药时也不能两倍剂量服用。产品应在原始包装中密封存放。理想情况下，应该在一天内不同时段监控血液中的药物浓度；这样以便达到个体化合适的剂量。

12.3 副作用

最常见的副作用是胃肠道不适，发生在10-30%的病人中，特别是在治疗初始阶段。可能有腹泻、恶心、呕吐、便秘。如果这些副作用持续下去，可以考虑减少剂量或应用类似药物。这种药物可能导致白细胞和/或血小板减少，因此，应该每月监测血常规。发生白细胞或血小板减少时应该暂时停药。

药品会导致感染的风险增加。此药物可抑制免疫系统，会导致对活疫苗有异常反应。因此建议孩子不应该接种活疫苗如麻疹疫苗。接种疫苗前及出国旅行前应向医生咨询。应用霉酚酸酯治疗期间应避免怀孕。

规律门诊随访(每月1次)及监测血液和尿液对于发现和应对可能出现的副作用是必要的。

12.4 儿科风湿性疾病主要适应症

儿童系统性红斑狼疮

13. 生物制剂

在过去的几年，生物制剂带来了新的治疗前景。这种通过生物工程生产的药品，其不同于甲氨蝶呤或来氟米特，它主要针对特定的分子（肿瘤坏死因子TNF，白介素1或6，T细胞受体拮抗剂）来起作用。生物制剂已成为阻断炎症进程的重要手段，如抑制JIA中的典型炎症反应。现在有几种生物制剂已被明确获准用于治疗JIA。

所有的生物制剂都是非常昂贵的。已出现了一些生物制剂的仿制药，所以在专利期过后，可以使用较便宜的仿制药物。

大体上所有的生物制剂都会使感染的风险增加。因此，向病人/父母强调预防措施是非常重要的，如接种疫苗（减毒活疫苗只建议在开始治疗前接种，而其他疫苗接种可以在治疗过程中进行）。结核病筛查（结核菌素试验或PPD）对考虑应用生物制剂的病人是必须要做的。一般情况下，每当感染发生时，至少应暂时中断生物制剂的治疗。然而，停药应是医生在基于病人个体情况而决定的。

对于其与肿瘤的可能的相关性，见下文抗肿瘤坏死因子的部分。

对怀孕期间生物制剂使用的信息有限，但一般情况下，建议停止使用；此外，推荐进行个体化评估。

使用其它生物制剂的风险可能与那些抗TNF治疗所产生的风险是类似的；然而，接受生物制剂治疗的病人的数目较少且随访时间较短。治疗观察到一些并发症，如发生在巨噬细胞活化综合征的一些患者中，似乎更可能与基础疾病（JIA全身型导致的巨噬细胞活化综合征）有关，而不是治疗本身。由于注射疼痛导致治疗中断的主要是在阿那白滞素治疗中。过敏反应的观察主要在静脉治疗中。

13.1 TNF拮抗剂

抗TNF药物选择性阻断肿瘤坏死因子，其是在炎症过程起主要作用的分子。它们单独应用或与甲氨蝶呤联合应用，对大多数患者是有效的。其快速起效，在几年的治疗中已被证明安全性好（见下文药物安全部分）；然而，需要较长的随访来监测潜在的长期副作用。用于治疗JIA的生物制剂是被最广泛使用的，包括几种类型的TNF阻断剂，它们的主要区别是在给药方法和给药频率的不同。依那西普是皮下给药，每周一次或两次，阿达木单抗也是皮下注射，每2周1次，英夫利昔单抗是静脉给药每月输注1次。其他药物则仍在研究中（例如戈利木单抗和赛妥珠单抗）。

在一般情况下，抗肿瘤坏死因子被用于多数JIA分型，除了全身型JIA使用其他生物制剂，例如抗IL-1（阿那白滞素和卡那单抗）和抗IL-6（托珠单抗）。持续的少关节炎通常不使用生物制剂。如同所有的二线药物，生物制剂必须在严格的医生控制下使用。

所有的药物都有强效的抗炎作用，并且在用药期间持续存在。主要的副作用是更易患感染，特别是结核感染。

一旦有严重感染的证据，就要停药。在一些罕见的情况下，生物制剂可能和除关节炎外的其他自身免疫性疾病的发生有关。到目前为止，没有证据表明这些药物会导致儿童癌症发病率升高。

几年前，美国食品和药品监督管理局发布了一项警告，长期应用生物制剂可能增加患肿瘤的风险（尤其是淋巴瘤）。目前没有科学证据表明，这种风险是真实的。也有观点认为，自身免疫性疾病的患者本身患恶性肿瘤的机率就是稍高的（成人也是如此）。医生与家属对关于使用这些药物有关的风险和益处进行讨论是很重要的。

目前关于TNF抑制剂的经验都是近期的，尚缺乏真正长期的安全性数据。下一节描述当前可用的抗TNF制剂。

13.1.1 依那西普

概述 依那西普是一种TNF受体阻滞剂，该药物可阻断TNF与其炎症细胞表面受体的连接，由此阻断或降低炎症过程，炎症进程是幼年特发性关节炎的基础。

剂量/用法 依那西普是通过皮下注射给药，每周1次（0.8mg/kg，最大50mg/周）或每周2次（0.4mg/kg，最大25mg，每周2次）；可以教会病人和家长自己注射。

副作用 在注射部位可能发生局部反应（红斑、瘙痒、肿胀），但常轻微，且短期消失。

儿科风湿性疾病主要适应症 其他药物如甲氨蝶呤无效的幼年特发性关节炎多关节型的患儿。它已被用于（没有明确的证据）治疗JIA相关的葡萄膜炎，如果甲氨蝶呤和局部类固醇治疗无效时。

13.1.2 英夫利昔单抗

概述 英夫利昔单抗是嵌合的单克隆抗体（部分是从小鼠蛋白质中提取的）。单克隆抗体连接到肿瘤坏死因子，从而阻止或减少炎症过程，而炎症反应是幼年特发性关节炎的基础

剂量/用法 英夫利昔单抗需要在医院内静脉输注，通常是每8周1次（每次6mg/kg），并与甲氨蝶呤联用以减轻副作用。

副作用 输液过程中可能发生过敏反应，轻者（气短、皮疹、瘙痒）容易治疗，严重的过敏反应可伴有低血压和休克的风险。过敏反应常常发生在第一次输液后，是人体针对药物分子中的鼠源性成分的免疫反应。如果发生过敏反应，应停止用药。小剂量（3mg/kg/次）应用，尽管有效，但通常与严重不良事件发生频率的增加有关。

儿科风湿性疾病主要适应症 英夫利昔单抗未获准应用于幼年特发性关节炎，目前是超说明书用药（即说明书上未显示可以用于幼年特发性关节炎）。

13.1.3阿达木单抗

概述 阿达木单抗是一种人源性单克隆抗体。单克隆抗体连接到肿瘤坏死因子，从而阻止或减少炎症过程，而炎症反应是幼年特发性关节炎的发病基础

剂量/用法

此药物需皮下注射给药，每2周1次（24mg/m²/次至最大40mg/次），通常与甲氨蝶呤联用。

副作用 在注射部位可能发生局部反应（红斑、瘙痒、肿胀），但常轻微，且短期消失。

儿科风湿性疾病主要适应症 对甲氨蝶呤等其他药物无效的幼年特发性关节炎多关节型的患儿。它已被用于（没有明确的证据）治疗JIA相关的葡萄膜炎，当甲氨蝶呤和局部类固醇治疗无效时。

13.2其他生物制剂

13.2.1阿巴西普

概述 阿巴西普是一种有不同作用机制的生物制剂，其精确作用于T淋巴细胞活化中一种重要的分子（CTL4lg），其可以被用来治疗对甲氨蝶呤或其他生物制剂无效的多关节炎患者。

剂量/用法 阿巴西普需要在医院内静脉给予，通常是每月1次（6mg/kg/次），并与甲氨蝶呤联用以减轻副作用。皮下注射的阿巴西普正在研究中。

副作用 到目前为止，未见明显副作用。

儿科风湿性疾病主要适应症

对甲氨蝶呤或抗TNF等药物无效的幼年特发性关节炎多关节型的患儿。

13.2.2阿那白滞素

概述 阿那白滞素是天然分子的重组（IL-1受体拮抗剂），其干扰IL-1的功能，从而抑制炎症过程，特别是在幼年特发性关节炎全身型和自身炎性疾病如冷吡啉相关周期性综合征（CAPS）。

剂量/用法 阿那白滞素在幼年特发性关节炎全身型需每日皮下注射（通常1-2mg/kg，在一些低体重有严重临床表现的儿童可增加为5mg/kg，很少超过每日100mg）。

副作用 在注射部位可能发生局部反应（红斑、瘙痒、肿胀），但常轻微，且短期消失。严重不良事件少见，包括一些严重感染，肝炎，一些全身型JIA病人可能发生巨噬细胞活化综合征。

儿科风湿性疾病主要适应症 此药可用于2岁以上的冷吡啉相关周期性综合征（CAPS）。通常超说明书用药（即说明书上未显示的适应症）用于依赖糖皮质激素的幼年特发性关节炎全身型，及其他自身炎症性疾病。

13.2.3卡那单抗

概述 卡那单抗是第二代抗白介素1(IL1)单克隆抗体，从而抑制炎症过程，特别是全身型幼年特发性关节炎和自身炎症性疾病综合征，如冷吡啉相关周期性综合征(CAPS)。

剂量/用法 卡那单抗为皮下注射给药，每月1次（4mg/kg/次），用于全身型幼年特发性关节炎。

副作用 在注射部位可能发生局部反应（红斑、瘙痒、肿胀），但常轻微，且短期消失。

儿科风湿性疾病主要适应症 此药物最近获得批准用于皮质激素依赖的全身型幼年特发性关节炎患儿和冷吡啉相关周期性综合征(CAPS)患儿。

13.2.4托珠单抗

概述 托珠单抗是一种抗白介素6 (IL6) 受体的单克隆抗体，能抑制炎症过程，尤其是全身型幼年特发性关节炎。

剂量/用法 托珠单抗需要在医院内静脉给药。在全身型JIA的患儿，每15天给药1次（体重大于30 kg，为8mg/kg；体重小于30kg，为12mg/kg），且通常和甲氨喋呤或糖皮质激素联合用药。在非全身型的多关节症状的患儿，托珠单抗每4周应用1次（体重大于30kg的，为8mg/kg；体重小于30kg的，为10mg/kg）。

副作用 一般可能发生过敏反应。严重不良事件少见，包括一些严重感染，肝炎，在全身型JIA中一些病人可能发生巨噬细胞活化综合征。有时可出现肝酶异常(转氨酶)和白细胞减少，如血小板和中性粒细胞等，以及血脂水平的变化。

儿科风湿性疾病主要适应症 此药物最近获得批准用于皮质激素依赖的全身型幼年特发性关节炎患儿和对如甲氨喋呤等其他药物无效的多关节炎JIA。

13.3其他可用的生物制剂或正在研究中的生物制剂

其他生物制剂如列洛西普（皮下注射的抗白介素1），利妥昔单抗(静脉输液抗CD20)，托法替尼(丸剂的JAK-3抑制剂)和其他一些用于治疗成人风湿性疾病的生物制剂，只实验性的应用于儿童。评价这些药物的疗效和安全性的研究正在进行中或将在未来几年内开始。目前，儿童应用这些药物的资料非常有限。

14.正在开发的新药

制药公司和临床研究人员正在研发新药，他们隶属于国际儿科风湿病临床试验组织和儿科风湿病研究协作组，（PRCSG 网址是 www.prcsg.org）。PRINTO和PRCSG参与医学文献的协议修改、病例报告、数据收集、数据分析和数据报告。

在医生可以开具新药处方之前，此药物必须经过临床试验来评估其安全性和疗效。一般来说，儿童临床试验的开展总在成人之后，所以一些药物可能只适用于成人。随着越来越多的药物被批准用于儿童，超说明书用药的情况就减少了。您可以参加临床试验来帮助开发一种新药。

以下网站可以找到更多的信息：

PRINTO www.printo.itwww.paediatric-rheumatology.printo.it

PRCSG www.prcsg.org

正在进行的临床试验：

www.clinicaltrialsregister.eu/

www.clinicaltrials.gov

欧洲儿童新药研发获准的计划

www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/pipsearch.jsp&mid=WC0b01ac058001d129

批准用于儿童的药物：

www.ema.europa.eu

<http://labels.fda.gov> <http://labels.fda.gov>