**<吡嗪酰胺>**

**【药物名称】**

中文通用名称：吡嗪酰胺

英文通用名称：Pyrazinamide

其他名称：异烟酰胺、Pyrafat、Pyrazinamidum。

**【药理分类】**

抗感染药>>抗分枝杆菌药>>抗结核病药

**【临床应用】**

**CFDA说明书适应症**

与其他抗结核药(如链霉素、异烟肼、利福平及乙胺丁醇)联合用于治疗结核病。

**【用法与用量】**

**成人**

◆常规剂量

·结核病

1.口服给药  (1)与其他抗结核药合用，一日15-30mg/kg，顿服，最大日剂量为2g；或一次50-70mg/kg，每周2-3次，每周服2次者单次最大剂量为4g，每周3次者单次最大剂量为3g。(2)也可采用间歇疗法，一次50mg/kg，一周2次。

**儿童**

◆常规剂量

·结核病

1.口服给药  一日20-30mg/kg。

**【国外用法用量参考】**

**成人**

◆常规剂量

·结核病[包括人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者]

1.口服给药  (1)体重为40-55kg者，一次1g，一日1次；或一次1.5g，一周3次；或一次2g，一周2次，与其他抗结核病药合用。一周2次的剂量不适用于HIV感染者中CD4细胞计数小于100/μl者。(2)体重为56-75kg者，一次1.5g，一日1次；或一次2.5g，一周3次，或一次3g，一周2次，与其他抗结核病药合用。一周2次的剂量不适用于HIV感染者中CD4细胞计数小于100/μl者。(3)体重为76-90kg者，一次2g，一日1次；或一次3g，一周3次；或一次4g，一周2次，与其他抗结核病药合用。一周2次的剂量不适用于HIV感染者中CD4细胞计数小于100/μl者。

◆肾功能不全时剂量

感染HIV的慢性肾病患者或终末期肾病患者(肌酐清除率＜10ml/min)使用常规剂量的50%-100%，每24小时1次。

**儿童**

◆常规剂量

·结核病(包括HIV感染者)

1.口服给药  一次15-30mg/kg，一日1次，最大日剂量为2g；或一次50mg/kg，一周2次，最大日剂量为4g，与其他抗结核病药合用。

**【禁忌症】**

1.对本药过敏者(国外资料)。

2.急性痛风患者(国外资料)。

3.高尿酸血症患者。

**【慎用】**

1.糖尿病患者。

2.痛风患者。

3.血卟啉病患者。

4.慢性肝病及严重肝功能减退者。

5.肾功能不全者。

6.有酒精中毒史者(国外资料)。

7.哺乳期妇女(国外资料)。

**【特殊人群】**

**儿童**

本药具有较大的毒性，儿童不宜使用，若必须应用时应充分权衡利弊。

**老人**

尚不明确。

**妊娠期妇女**

1.妊娠期妇女可先用异烟肼、利福平和乙胺丁醇治疗9个月，如对上述药物中任一种耐药且可能对本药敏感者可使用本药。动物试验未发现致畸作用。

2.美国食品药品管理局(FDA)对本药的妊娠安全性分级为C级。

**哺乳期妇女**

本药可随乳汁排泄，故哺乳期妇女慎用。

**特殊疾病状态**

1.有酒精中毒史者：此类患者已有肝功能损害，即使给药期间停止饮酒，仍应慎用。

2.痛风患者：本药可抑制尿酸排泄，有引起急性痛风发作的报道，故痛风患者慎用，急性痛风患者禁用。

**【不良反应】**

1.代谢/内分泌系统  可引起高尿酸血症。

2.肌肉骨骼系统  常见关节痛(因高尿酸血症引起)。也可见痛风性关节炎(表现为关节酸痛、肿胀、活动受限、血尿酸升高)。

3.神经系统  可见癫痫。

4.肝脏  可见丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、肝肿大；肝损害与用药剂量和疗程有关，在常用量下较少发生肝损害。长期大剂量应用可发生中毒性肝炎，出现严重肝细胞坏死和血浆蛋白减少。老年人、酗酒和营养不良者肝损害的发生率增加。

5.胃肠道  少见食欲减退。也可见恶心、腹痛、严重呕吐，偶可见溃疡病发作。

6.血液  偶可引起低色素性贫血与溶血反应。

7.皮肤  少见皮肤黄染。还有引起多形性红斑、糙皮病和痤疮的报道。

8.眼  少见眼黄染。

9.过敏反应  可见过敏反应，表现为药物热、皮疹、光敏反应等。

10.其他  少见发热、乏力、畏寒。

**【药物相互作用】**

**药物-药物相互作用**

1.异烟肼、利福平：

结果：合用有协同作用。与利福平合用时，因利福平可抑制肾小管对尿酸的重吸收，可减少本药所致的关节痛。

2.乙硫异烟胺：

结果：合用可增强不良反应。

3.磷苯妥英、苯妥英：

结果：合用可增加苯妥英类药物的毒性，表现为共济失调、反射亢进、眼球震颤和肢体震颤。

机制：本药可抑制以上药物的代谢，使以上药物血药浓度保持在较高水平。

4.齐多夫定：

结果：齐多夫定可降低本药的疗效。

5.环孢素：

结果：合用可使环孢素血药浓度降低。

处理：合用需监测血药浓度，据以调整剂量。

6.别嘌醇、秋水仙碱、丙磺舒、磺吡酮：

结果：合用增加血尿酸浓度而降低以上药物对痛风的疗效。

处理：合用时应调整以上药物的剂量，以便控制高尿酸血症和痛风。

**【注意事项】**

**用药警示**

单用本药治疗结核病时，结核菌易产生耐药性，因此常与其他抗结核病药联合应用。

**交叉过敏**

对乙硫异烟胺、异烟肼、烟酸或其他与本药化学结构相似的药物过敏者，也可对本药过敏。

**药物对检验值或诊断的影响**

本药可与硝基氰化钠作用变为红棕色，影响尿酮测定结果。

**用药前后及用药时应当检查或监测**

1.用药期间常出现血尿酸浓度升高，可引起急性痛风发作，须定期进行血清尿酸测定。

2.本药可造成肝功能损害，应定期检查肝功能。

**【国外专科用药信息参考】**

**精神状况信息**

本药可能导致嗜睡。

**护理注意事项**

1.体质评估/监测：用药前应评估患者的病史、饮酒史，定期评估胸透结果。

2.实验室检查：治疗开始2-3个月内及治疗结束时应定期监测肝功能、血尿酸，进行痰细菌培养、胸部X光检测。

**【药理】**

**药效学**

本药为烟酰胺的衍生物。其作用机制尚不明确，可能与吡嗪酸的代谢有关。本药渗透入吞噬细胞后进入结核杆菌菌体内，菌体内的酰胺酶使其脱去酰胺基，转化为吡嗪酸而发挥抗菌作用。此外，因吡嗪酰胺在化学结构上与烟酰胺相似，可取代烟酰胺参与细胞代谢，干扰脱氢酶并阻止脱氢作用，妨碍结核杆菌对氧的利用，从而影响细菌的正常代谢，造成细菌死亡。

本药对人型结核杆菌有较好的抗菌作用，而对其他非结核分枝杆菌不敏感。其抗结核杆菌的作用易受环境因素的影响，在酸性环境中有较强的杀菌作用，在中性和碱性环境中几乎无抑菌作用。

**药动学**

本药口服后在胃肠道内吸收迅速而完全，2小时后可达血药峰浓度。广泛分布于全身组织和体液中，包括肝、肺、脑脊液、肾及胆汁，脑脊液内药物浓度可达同期血药浓度的87%-105%。蛋白结合率10%-20%。主要在肝内代谢，水解成有抗菌活性的吡嗪酸，继而羟化成为无活性的代谢物，经肾小球滤过排泄。本药半衰期为9-10小时，肝、肾功能减退时可能延长。血液透析4小时可使吡嗪酰胺的血药浓度降低55%，血中吡嗪酸降低50%-60%。

**【制剂与规格】**

吡嗪酰胺片  (1)0.25g。(2)0.5g。

吡嗪酰胺胶囊  0.25g。

**【贮藏】**

片剂：遮光，密封保存。

胶囊：遮光，密封保存。