**柳氮磺吡啶**

文章版本号：5

最后发布时间：2014-5-15 9:10:31

**【药物名称】**

中文通用名称：柳氮磺吡啶

英文通用名称：Sulfasalazine

其他名称：长建宁、柳氮吡啶、柳氮磺胺吡啶、舒腹捷、水杨酸偶氮磺胺吡啶、水杨酰偶氮磺胺吡啶、维柳芬、Azulfidine、Gastropyrin、Salazopyrin、Salazosulfapyridine、Salicylazosulfapyridine、Sulfasalazinum。

**【药理分类】**

消化系统用药>>其它消化系统药

免疫系统用药>>抗炎、抗风湿药>>其它抗炎、抗风湿药

抗感染药>>合成抗菌药>>磺胺类及磺胺增效药

**【临床应用】**

**CFDA说明书适应症**

1.溃疡性结肠炎。用于治疗轻至中度的溃疡性结肠炎，在重度溃疡性结肠炎中可作为辅助疗法；亦可用于溃疡性结肠炎缓解期的维持治疗。

2.克罗恩病。用于治疗活动期的克罗恩病，特别是累及结肠的患者。

3.类风湿关节炎。

**其他临床应用参考**

1.用于幼年型类风湿关节炎。(FDA批准适应症)

2.用于强直性脊柱炎。

3.用于银屑病及银屑病关节炎。

4.用于肠道手术前预防感染。

**【用法与用量】**

**成人**

◆常规剂量

·炎性肠病(主要为溃疡性结肠炎)

1.口服给药  一日3-4g，分次口服，用药间隔不宜超过8小时，为防止胃肠道不耐受，初始以一日1-2g的小剂量开始，如果一日超过4g，应警惕毒性增加。(1)缓解期：建议给予维持剂量以防症状重现，一般一次1g，一日2-3次。(2)轻至中度发作：一次1g，一日3-4次。(3)严重发作：一次1-2g，一日3-4次，可与类固醇药物合用，组成强化治疗方案。(4)防止复发：按一日0.02-0.03g/kg的剂量，分3-6次服用。

2.直肠给药  (1)重症患者，一次0.5g，早、中、晚各1次。(2)轻至中度患者，早、晚排便后各用0.5g。(3)症状明显改善后，改用维持量，即每晚或隔日睡前用0.5g。

3.灌肠  一日2g，混悬于生理盐水20-50ml中，作保留灌肠，也可添加白及粉以增大药液的黏滞度。

·类风湿关节炎

1.口服给药  一次1g，一日2次，并按下表逐渐增加日剂量。若治疗两月后未出现反应，可将剂量增至一日3g。

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 类风湿关节炎患者日剂量增加表 | | | | |
|  | 第1周 | 第2周 | 第3周 | 第4周及以后 |
| 早晨 |  | 0.5g | 0.5g | 1g |
| 晚上 | 0.5g | 0.5g | 1g | 1g |

◆肾功能不全时剂量

肾功能损害者应减小剂量。

**儿童**

◆常规剂量

·炎性肠病(主要为溃疡性结肠炎)

1.口服给药  按一日0.04-0.06g/kg的剂量，分3-6次服用。防止复发时，按一日0.02-0.03g/kg的剂量，分3-6次服用。

**【国外用法用量参考】**

**成人**

◆常规剂量

·溃疡性结肠炎

1.口服给药  初始剂量为一日3-4g，分次服用；维持剂量为一日2g，分次服用；用药间隔不宜超过8小时。

·类风湿关节炎

1.口服给药  初始剂量为一日0.5-1g，1次或分2次服用；维持剂量为一次1g，一日2次，最大日剂量为3g。

◆肾功能不全时剂量

肾功能受损者本药的半衰期延长，从而导致药物蓄积，应减少用量。但文献尚未明确提出减量的具体方案。

◆肝功能不全时剂量

尚无肝功能不全者的具体给药量。只有在严格评估后才可使用本药。

◆透析时剂量

本药及其代谢产物为低分子量，可能促使其在透析时被清除。但文献尚无本药及其代谢产物透析的相关数据。

◆其他疾病时剂量

慢乙酰化者：由于本药在慢乙酰化者中有累积作用，故建议一日剂量为2.5-3g。

**儿童**

◆常规剂量

·溃疡性结肠炎

1.口服给药  6岁及6岁以上儿童，初始剂量为一日40-60mg/kg，分3-6次服用；维持剂量为一日30mg/kg，分4次服用；最大日剂量为2g。

·幼年型类风湿关节炎

1.口服给药  6岁及6岁以上儿童，一日30-50mg/kg，分2次平均给药，最大日剂量为2g。

◆肾功能不全时剂量

参见成人“肾功能不全时剂量”项。

◆肝功能不全时剂量

参见成人“肝功能不全时剂量”项。

◆透析时剂量

参见成人“透析时剂量”项。

**【给药说明】**

**给药方式说明**

1.口服给药  本药应在一日固定的时间服用，进餐时服用为佳。

2.直肠给药  本药栓剂用药后不久即排便并发现有大量黄色药物颗粒排出时，应补用0.5g。患者用药数小时后排便时药栓仍以原型整粒排出属异常现象，若此现象重复发生则应停用栓剂治疗。

**【禁忌症】**

1.对本药及其代谢产物、磺胺类药物或水杨酸盐过敏者。

2. 2岁以下小儿。

3.妊娠期妇女。

4.哺乳期妇女。

**【慎用】**

1.血小板、粒细胞减少者。

2.肠道或尿路阻塞者。

3.葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏者。

4.血卟啉病患者。

5.肝、肾功能损害者。

6.哮喘患者。

7.失水、休克患者(因服用本药易导致肾损害)。

8.慢乙酰化者(Slow acetylator phenotypes)(国外资料)。

9.青少年类风湿关节炎的全身用药者(国外资料)。

10.纤维性肺泡炎患者(国外资料)。

11.有感染复发史、慢性感染或感染潜在因素者(国外资料)。

**【特殊人群】**

**儿童**

因本药可与胆红素竞争在血浆蛋白上的结合部位，而新生儿的乙酰转移酶系统未发育完善，磺胺游离血浓度增高，以致增加了胆红素脑病发生的风险，故此该类药物在新生儿及2岁以下小儿禁用。

**老人**

老年患者应用本药发生严重不良反应的机会增加，常见严重皮疹、骨髓抑制和血小板减少等。故老年患者宜避免使用，确有指征时用药需权衡利弊。

**妊娠期妇女**

1.本药可通过胎盘屏障，有妊娠期妇女用药导致婴儿出现神经管缺陷的报道，故妊娠期妇女禁用。

2.美国食品药品管理局(FDA)对本药的妊娠安全性分级为B级。

**哺乳期妇女**

本药可随乳汁排泄，对葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏的新生儿可引起溶血性贫血，故哺乳期妇女禁用。

**特殊疾病状态**

1.重症炎性肠病患者：重症炎性肠病患者宜合用肾上腺皮质激素或免疫抑制药硫唑嘌呤，以便及时控制病情。

2.慢乙酰化者：此类患者用药后磺胺吡嗪(本药代谢物)的半衰期延长，更易出现不良反应，故应慎用。

**【不良反应】**

1.心血管系统  常见心悸。有出现心动过速、结节性动脉周围炎的个案报道。上市后还有心肌炎的报道。

2.代谢/内分泌系统  偶见甲状腺肿大及功能减退。上市后还有叶酸缺乏的报道。

3.呼吸系统  肺部并发症(纤维性肺泡炎伴有呼吸困难、咳嗽、发热、嗜酸粒细胞增多等)。有报道可出现肺炎和肺部浸润，在治疗数周或数月后出现，停药和给予皮质类固醇激素治疗后症状消失。

4.肌肉骨胳系统  有可致肌病的个案报道，表现为急性肌肉疼痛及瘙痒性皮疹，见于手臂，躯干和腿部。皮肤检查发现手臂、腿部和躯干有弥漫性的斑丘疹样红斑状皮损；肢端检查发现弥漫性的肌肉触痛，以股四头肌最为严重。

5.泌尿生殖系统  (1)结晶尿、管型尿、血尿，较少见蛋白尿。偶见间质性肾炎、肾小管坏死，罕见男性精子减少或不育症。(2)有溶血性尿毒症综合征、中毒性肾病变(表现为少尿、无尿、结晶尿、血尿、蛋白尿)及肾病综合征的个案报道。也有出现双侧肾结石的报道。(3)可导致尿液变色。

6.免疫系统  (1)有发生系统性红斑狼疮的报道，停药后症状缓解。(2)可出现继发性选择性的免疫球蛋白A(IgA)不足。该反应可能仅发生于有遗传易患性的患者，但尚需要更多的研究证实。

7.神经系统  (1)常见头痛，较少见头晕，也可见周围神经病变、无菌性脑膜炎。(2)还可见听力受损、横贯性脊髓炎、惊厥、失眠、急性感染性多发性神经炎(格林巴利综合征)和共济失调等。也有出现一过性脊柱损伤以及嗜睡的报道。还有可能出现更严重但较少见的急性脑病、言语困难、癫痫发作。

8.精神  可见抑郁症。也有出现幻觉的报道。

9.肝脏  (1)肝炎、黄疸、高胆红素血症、新生儿胆红素脑病、肝功能减退，严重者可出现急性重型肝炎。(2)可出现肝脏肉芽肿。停药后，肝功能恢复正常，肉芽肿消失。(3)上市后还有胆汁淤积型肝炎、胆汁淤积、肝硬化的报道。

10.胃肠道  (1)可见恶心、呕吐、食欲减退、腹泻、畏食；较少见胃痛、腹痛；偶见艰难梭菌肠炎，此时需停药；罕见胰腺炎。(2)还可见味觉异常、腹部不适、胃肠胀气、胃灼热感、血性腹泻、口腔炎、中性粒细胞减少性小肠结肠炎。(3)上市后还有口咽痛的报道。

11.血液  (1)可见中性粒细胞减少或缺乏、血小板减少、再生障碍性贫血，表现为咽痛、发热、苍白、出血倾向。(2)较少见红细胞异常(如溶血性贫血、巨幼细胞贫血)、紫绀。还可见骨髓抑制如伴有白细胞减少。(3)有用药后出现白细胞增多的报道，停药后症状消失。(4)上市后还有假性单核细胞增多的报道。

12.皮肤  (1)常见红斑、瘙痒。较少见皮肤黄染。还可有皮疹、荨麻疹、史-约(Stevens-Johnson)综合征、表皮坏死松解症。(2)有出现皮肤色素沉着的个案报道。(3)上市后还有紫癜的报道。

13.耳  较少见耳鸣。有出现听力丧失的报道。

14.过敏反应  过敏反应较为常见，可表现为药疹，严重者可发生渗出性多形性红斑、剥脱性皮炎、大疱表皮松解萎缩性皮炎；也可表现为光敏反应、药物热、关节及肌肉疼痛、发热等血清病样反应。还可见眶周水肿、血清病、LE综合征、肾病综合征、药疹伴嗜酸粒细胞增多、血管神经性水肿。

15.其他  有严重感染(包括致死性败血症)的报道。

**【药物相互作用】**

**药物-药物相互作用**

1.丙磺舒、磺吡酮：

结果：合用可使本药血药浓度升高且持久，从而产生毒性。

机制：以上药物可减少本药经肾小管的分泌。

处理：在应用磺吡酮期间或在应用其治疗后，可能需要调整本药的剂量。当磺吡酮疗程较长时，对本药的血药浓度宜进行监测，有助于剂量的调整，保证安全用药。

2.保泰松：

结果：合用可增强保泰松的作用。

机制：本药可取代保泰松的血浆蛋白结合部位。

3.口服抗凝药、口服降血糖药、甲氨蝶呤、苯妥英钠、硫喷妥钠：

结果：合用可致药物作用时间延长或毒性发生。

机制：本药可取代以上药物的蛋白结合部位，或抑制其代谢。

处理：合用或在应用磺胺药之后使用时，需调整以上药物剂量。

4.骨髓抑制药：

结果：合用可能增强此类药物对造血系统的不良反应。

处理：如有指征需合用时，应严密观察可能发生的毒性反应。

5.溶栓药物：

结果：合用可能增加此类药物潜在的毒性作用。

6.光敏药物：

结果：合用可使光敏作用相加。

7.利鲁唑：

结果：合用可能增加肝脏损害的风险，至今尚无两者合用的安全性资料。

机制：利鲁唑有潜在的肝毒性。

8.肝毒性药物：

结果：合用可能引起肝毒性发生率升高。

处理：对此类患者(尤其是用药时间较长及有肝病史者)应监测肝功能。

9.尿碱化药：

结果：尿碱化药可增加本药在尿液中的溶解度，促使本药排出。

10.氨苄西林：

结果：合用可降低本药利用度。

机制：氨苄西林可影响本药的吸收程度。

处理：合用时应注意观察本药的疗效是否降低。

11.新霉素：

结果：合用可使本药作用降低。

机制：新霉素可抑制肠道菌群，影响本药在肠道内分解。

12.硫酸亚铁：

结果：硫酸亚铁可能干扰本药在体内的吸收。

机制：络合作用。

13.葡萄糖酸钙：

结果：合用可导致本药的吸收延迟。

14.氨苯甲酸：

结果：氨苯甲酸可代替本药被细菌摄取，对本药的抑菌作用发生拮抗。

处理：不宜合用。

15.考来烯胺：

结果：动物试验表明，口服考来烯胺可防碍本药的肠道吸收。

处理：为避免此相互作用的发生，建议两药服用的间隔时间尽可能延长。

16.洋地黄类药物、叶酸：

结果：合用可使以上药物血药浓度降低。

机制：本药可减少以上药物的吸收。

处理：合用时应随时观察洋地黄类药物的作用和疗效。而对需要同时用药的炎性肠病患者，胃肠外给予叶酸可避免此相互影响。

17.环孢素：

结果：合用可降低环孢素的药效。

机制：本药可诱导细胞色素P450介导的环孢素的代谢。

18.伤寒活疫苗：

结果：用药时接种伤寒活疫苗，可降低后者的抗伤寒沙门菌的抗菌活性。

处理：应在最后一次使用本药24小时或更长时间以后再给予伤寒活疫苗。

19.维生素B12：

结果：合用可影响维生素B12的吸收。

20.避孕药(雌激素类)：

结果：长时间合用可导致避孕的可靠性降低，并增加经期外出血的机会。

21.乌洛托品：

结果：合用可使发生结晶尿的风险增加。

机制：乌洛托品在酸性尿中可分解产生甲醛，后者可与本药形成不溶性沉淀物。

处理：不宜合用。

**【注意事项】**

**用药警示**

1.用药期间应多饮水，保持高尿流量，以防结晶尿的发生，必要时服碱化尿液的药物。

2.治疗期间应根据患者的反应与耐药性，随时调整剂量，部分患者可采用间歇治疗(用药2周，停药1周)。如腹泻不改善，可加大剂量。

**交叉过敏**

1.对磺胺药过敏者对本药也可过敏。

2.对呋塞米、砜类、磺脲类、噻嗪类利尿药以及磺酰基类、碳酸酐酶抑制药、水杨酸类药物过敏者，对本药也可过敏。

**不良反应的处理方法**

1.如有胃肠道刺激症状，除强调餐后服药外，也可分成小量多次服用，甚至可每小时1次，使症状减轻。

2.如出现过敏反应早期症状(如发热、淋巴结病)，应评估患者状态，如需要应停药；如出现皮疹、黏膜损伤等过敏反应，应停药。

**药物对检验值或诊断的影响**

1.本药可干扰氨基马尿酸钠肾脏清除率测定时的化学显色过程，故影响测定的精确度。

2.本药可导致液相色谱法测定尿去甲变肾上腺素出现假阳性。

**用药前后及用药时应当检查或监测**

1.治疗前作全血检查，以后每月复查一次。这对接受较长疗程的患者尤为重要。

2.治疗前需评估过敏史，检查是否存在恶血质、光敏感性、肠胃不适、贫血、黄疸、血尿、中枢神经系统改变。

3.直肠镜与乙状结肠镜检查，观察用药效果及调整剂量。

4.尿液检查(每2-3日查尿常规一次)，以发现长疗程或高剂量治疗时可能发生的结晶尿。

5.肝、肾功能检查。

6.排便次数、感染迹象检查。

**其他注意事项**

1.未曾用本药片剂及肠溶片治疗过的患者，建议其在最初数周内逐渐增加剂量。使用肠溶片可降低胃肠道不良反应的发生率。肠溶片不可压碎及掰开服用。

2.类风湿关节炎的治疗只可用本药肠溶片。根据经验，治疗类风湿关节炎时，临床效果出现在治疗后1-2个月内。建议本药肠溶片与止痛药和(或)非甾体类抗炎药一起服用，至少到本药肠溶片的疗效出现为止。已证实，使用本药肠溶片进行长期治疗是有效的且可被较好的耐受。

3.用药时，尿液可呈橘红色，此为正常现象，不应与血尿混淆。

4.小剂量长期应用可防止复发，延长其缓解期。

5.当一日用量达到或超过4g，或血药浓度超过50μg/ml时，本药的不良反应或毒性反应增多。

6.本药用于急性溃疡性结肠炎时，临床症状如腹泻等消失后仍需继续用药，只有当内镜检查确定好转后剂量才可降至维持量，若腹泻复发，则应加大剂量至停药前的剂量。

7.接受磺胺药治疗者对维生素K的需要量增加。

**【国外专科用药信息参考】**

**精神状况信息**

1.对精神状态的影响：本药常引起眩晕，有本药引起烦躁、易怒、抑郁、欣快感、定向障碍、惊恐、幻觉及妄想的报道。

2.对精神障碍治疗的影响：本药常导致光敏反应，与抗精神病药物合用时应谨慎；还可导致白细胞减少，与氯氮平、卡马西平合用时应谨慎。

**【药物过量】**

**过量的表现**

用药过量的表现：尿痛或排尿困难、血尿、下背部疼痛、嗜睡、腹泻、恶心、呕吐及癫痫发作。

**过量的处理**

用药过量的处理：首先应洗胃，继而静脉补液利尿，静脉给予碳酸氢钠碱化处理，警惕出现少尿和无尿症状，若发生无尿，应及时进行透析治疗。若出现高铁血红蛋白症(出现紫绀)时，应静脉缓慢给予亚甲蓝(美兰)1-2mg/kg或其他合适治疗。若有严重的硫血红蛋白血症时，则可进行输血替换治疗。

**【药理】**

**药效学**

本药是水杨酸与SP的偶氮化合物，具有抗菌、抗风湿和免疫抑制作用。在肠道内被细菌分解为SP与5-ASA。SP有微弱的抗菌作用，它在药物分子中主要起载体作用，阻止5-ASA在胃和十二指肠部位吸收，仅在肠道碱性条件下，肠道微生物使重氮键破裂而释出有效成分。其机制目前认为主要是5-ASA与大肠壁结缔组织络合后，可较长时间停留在肠壁组织中发挥抗菌消炎和免疫抑制作用，减少大肠埃希菌和梭状芽孢杆菌，同时抑制肠前列腺素(溃疡性结肠炎患者前列腺素增加)及其他炎症介质(如白三烯)的合成。

**药动学**

本药口服后部分在胃肠道吸收，通过胆汁可重新进入肠道(肠肝循环)。未被吸收部分被回肠末段和结肠的细菌分解为5-ASA和SP，残留部分自粪便排出，也可透过胎盘及经乳汁排泄。5-ASA几乎不被吸收，大部分以原形自粪便排出，但其N-乙酰衍生物也可见于尿中；SP可被吸收并排泄，尿中可测到其乙酰化代谢产物。血清SP及其代谢产物的浓度(20-40μg/ml)与毒性有关，当SP浓度超过50μg/ml时具毒性，此时应减少剂量，避免毒性反应。

**【制剂与规格】**

柳氮磺吡啶片  (1)0.125g。(2)0.25g。(3)0.5g。

柳氮磺吡啶肠溶片  0.25g。

柳氮磺吡啶结肠溶胶囊  0.25g。

柳氮磺吡啶栓  0.5g。

灌肠用柳氮磺吡啶散

**【贮藏】**

片剂：遮光，密封保存。

肠溶片：遮光，密封保存。

肠溶胶囊：遮光，密封保存。

栓剂：遮光、密封，在30℃以下保存。

使用UpToDate临床顾问须遵循[用户协议](http://www.uptodate.com/contents/license)。

专题 94048 版本 1.0