**硫唑嘌呤**

文章版本号：3

最后发布时间：2014-4-15 9:39:07

**【特别警示】**

使用嘌呤类抗代谢药有增加肿瘤形成的风险。同时，本药有潜在的致突变性和血液毒性。(FDA药品说明书-硫唑嘌呤片)

**【药物名称】**

中文通用名称：硫唑嘌呤

英文通用名称：Azathioprine

其他名称：硫唑呤、咪唑硫嘌呤、硝基咪唑硫嘌呤、依木兰、义美仁、Azamun、Azanin、Azathioprim、Azathioprinum、Imuran、Imurek、Imurel。

**【药理分类】**

免疫系统用药>>免疫调节药>>免疫抑制药

**【临床应用】**

**CFDA说明书适应症**

1.与皮质类固醇和(或)其他免疫抑制药及治疗措施联用，用于防止器官移植(肾、心、肝脏)发生的排斥反应。

2.与皮质类固醇和(或)其他免疫抑制药及治疗措施联用或单独使用，用于治疗严重类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、皮肌炎、自身免疫性慢性活动性肝炎、结节性多动脉炎、自身免疫性溶血性贫血、自发性血小板减少性紫癜。

3.用于原发性胆汁性肝硬化、甲状腺功能亢进、重症肌无力、慢性非特异性溃疡性结肠炎、克罗恩病、多发性神经根炎、狼疮性肾炎、增殖性肾炎、韦氏肉芽肿病等。

4.用于急、慢性白血病。对慢性粒细胞白血病近期疗效较好，作用快，但缓解期短。

**其他临床应用参考**

用于多形性红斑、寻常型天疱疮、复发性或多发性硬化。

**【用法与用量】**

**成人**

◆常规剂量

·器官移植

1.口服给药  一日2-5mg/kg，一日1次或分次口服。

·白血病

1.口服给药  一日1.5-3mg/kg，一日1次或分次口服。

·其他疾病

1.口服给药  起始剂量为一日1-3mg/kg，当治疗效果明显时，应考虑将用药量减至可保持疗效的最低剂量(从低于一日1mg/kg至一日3mg/kg不等，取决于临床治疗的需要和患者的个体反应，包括血液系统的耐受性)作为维持剂量。如3个月内病情无改善，则应考虑停药。

◆肾功能不全时剂量

肾功能不全者建议按照推荐剂量的下限值给药。

◆肝功能不全时剂量

肝功能不全者建议按照推荐剂量的下限值给药。

◆老年人剂量

老年人建议按照推荐剂量的下限值给药。

**儿童**

◆常规剂量

·其他疾病(除器官移植、白血病外)

1.口服给药  起始剂量为一日1-3mg/kg，当治疗效果明显时，应考虑将用药量减至可保持疗效的最低剂量(从低于一日1mg/kg至一日3mg/kg不等，取决于临床治疗的需要和患者的个体反应，包括血液系统的耐受性)作为维持剂量。如3个月内病情无改善，则应考虑停药。

**【国外用法用量参考】**

**成人**

◆常规剂量

·肾移植

1.口服给药  预防排斥反应的剂量和最小毒性因患者而异。常用的初始剂量，在移植时开始使用一日3-5mg/kg，一日1次。通常在移植术的当日使用1次，偶尔在移植前的1-3日使用。术后维持剂量为一日3-5mg/kg。

2.静脉给药  常用的初始剂量，在移植时开始使用一日3-5mg/kg，一日1次。通常在移植术的当日使用1次，偶尔在移植前的1-3日使用。术后改为口服治疗的维持剂量为一日3-5mg/kg。

·类风湿关节炎

1.口服给药  推荐初始剂量为一日1mg/kg，一日1次或分2次服用。在无严重毒性反应的情况下，如疗效不满意，可在6-8周时开始加量，每隔4周一日加0.5mg/kg，直至最大剂量一日2.5mg/kg。维持剂量：每隔4周一日减0.5mg/kg(其他合用药物剂量不变)，直至最低有效剂量。

2.静脉给药  一日1mg/kg，一日1次或分2次使用。可在6-8周时开始加量，每隔4周一日加0.5mg/kg，直至最大剂量一日2.5mg/kg。维持剂量：每隔4周一日减0.5mg/kg(其他合用药物剂量不变)，直至最低有效剂量。

◆肾功能不全时剂量

因肾功能不全者有延迟本药或其代谢物清除速率的风险，故应以低剂量用药。

◆其他疾病时剂量

1.有白细胞迅速下降、白细胞持续低于正常水平或有其他骨髓抑制症状的患者，应减量或暂停用药。对减量后仍持续全血细胞计数异常的患者，应考虑停药。

2.硫嘌呤甲基转移酶(TPMT)活性降低的患者，应减量用药。

**【给药说明】**

**给药方式说明**

口服给药  本药须在餐后以足量水吞服。

**【禁忌症】**

1.对本药过敏者。

2.妊娠期妇女或准备近期内妊娠的妇女。

**【慎用】**

肝、肾功能不全者。

**【特殊人群】**

**儿童**

儿童用药参见“用法与用量”项。

**老人**

老年患者使用免疫抑制药的毒性增加，建议使用较低的成人剂量。可能不会出现发热、白细胞增多等感染症状，而嗜睡和意识模糊可能更为显著。应密切监测老年患者的血液学指标。

**妊娠期妇女**

1.本药可致畸胎，曾有部分服用本药的妊娠期妇女所产下的新生儿有白细胞减少和(或)血小板减少的报道，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D级。

**哺乳期妇女**

哺乳期妇女用药后母乳中可测出6-巯基嘌呤(本药的一种代谢物)，故使用本药的患者不应进行哺乳。

**特殊疾病状态**

TPMT缺乏症患者：TPMT遗传性缺乏症患者可能对骨髓抑制作用较敏感。若患者TPMT活性为中级，则可能增加骨髓抑制的风险；若患者TPMT活性较低或无活性，则将面临严重和危及生命的血液毒性的风险。考虑对全血细胞计数(CBC)异常低下的患者(对剂量降低无应答)进行TPMP测试。TPMT测试并不能替代CBC监测。

**【不良反应】**

1.心血管系统  可见心动过缓、血压过低、心包炎、脉管炎。

2.代谢/内分泌系统  可见负氮平衡。

3.呼吸系统  极罕见可逆转肺炎。有出现过敏性哮喘的报道。还可出现肺腺癌、上呼吸道水肿、弥漫性肺间质纤维化、间质性肺炎。

4.肌肉骨骼系统  偶见肌萎缩。还可出现关节痛、肌无力、重症肌无力、横纹肌溶解。

5.泌尿生殖系统  可见中毒性肾损害、子宫颈发育异常。

6.免疫系统  可见对感染的易患性增加。还可见超敏反应。

7.神经系统  有出现手颤、JC病毒感染所致的进行性多灶性脑白质病(PML)的报道。

8.肝脏  偶见胆汁淤积，通常停药后可恢复。罕见肝功能损害，与长期服用本药有关，主要为器官移植患者。组织学检查可出现窦状隙扩张、紫癜性肝炎、静脉闭塞疾病和小结再生性增生。还可出现胆管炎、肝脾肿大。

9.胃肠道  可见结肠炎、憩室炎、肠穿孔。曾有少数患者出现胰腺炎。还可出现腹痛、恶心、呕吐、脂肪泻、类圆线虫属感染、外部变应性牙槽炎。

10.血液  最常见白细胞减少。可见骨髓抑制。偶见贫血和血小板减少。罕见粒细胞缺乏、各类血细胞减少、再生障碍性贫血、严重巨幼细胞性贫血及红细胞发育不全。还可出现急性髓细胞性白血病、出血、骨髓增生异常综合征。

11.皮肤  可见皮疹、脱发。极罕见史-约综合征(Stevens-Johnson Syndrome)和中毒性表皮坏死松解症。还可出现秃头症、广泛良性黏膜类天疱疮、斑疹、皮肤双重感染、急性发热性嗜中性皮病(Sweet's综合征)。

12.眼  可见单纯疱疹性角膜炎。

13.其他  罕见肿瘤，包括非霍奇金淋巴瘤和其他恶性肿瘤，尤其是皮肤癌(黑色素瘤和非黑色素瘤)、肉瘤(卡波西肉瘤和非卡波西肉瘤)以及原位子宫颈癌。还可出现发热。

**【药物相互作用】**

**药物-药物相互作用**

1.非布索坦：

结果：合用可增加本药的血药浓度。

处理：两药禁止合用。

2.利巴韦林：

结果：合用可增加本药骨髓毒性的风险。

机制：本药的清除降低。

3.甲氨蝶呤：

结果：合用可增加肝毒性。

4.别嘌呤醇：

结果：合用可使本药的毒性增加。

机制：别嘌醇对黄嘌呤氧化酶有抑制作用，可抑制有生物活性的6-硫代次黄苷酸转化为无活性的6-硫脲酸。

处理：合用时本药剂量应减至原剂量的1/4。

5.血管紧张素转换酶抑制药(如卡托普利)、甲氧苄啶/磺胺甲噁唑：

结果：合用有加重血液学异常的可能。

6.西咪替丁、吲哚美辛：

结果：本药有可能增强以上药物的骨髓抑制作用。

7.氨基水杨酸衍生物(如奥沙拉秦、美沙拉秦、柳氮磺吡啶)：

结果：合用可增加骨髓抑制的风险。

机制：以上药物对遗传性TPMT有抑制作用。

处理：正接受本药治疗的患者慎用此类药物。

8.神经肌肉阻滞药[去极化药物(如琥珀胆碱)、非去极化药物(如筒箭毒碱)]：

结果：本药可增强去极化药物的神经肌肉阻滞作用，减弱非去极化药物的神经肌肉阻滞作用。

9.疫苗：

结果：本药对活疫苗可引起一种非典型的潜在性损害；对无活性疫苗可能有减灭作用。

处理：化疗结束后应至少间隔3个月才能接种活疫苗。

10.松果菊：

结果：合用可降低本药的作用。

处理：松果菊应避免与本药合用。

11.苯丙香豆素、华法林：

结果：合用可减弱以上药物的抗凝作用。

12.吗替麦考酚酯、霉酚酸：

结果：合用可抑制嘌呤代谢。

处理：以上药物不应与本药合用。

13.呋塞米：

结果：呋塞米可破坏人体肝细胞对本药的代谢作用，但其临床意义尚不明确。

14.环孢素：

结果：合用可降低环孢素的血药浓度。

机制：环孢素的吸收减少。

**【注意事项】**

**用药警示**

1.本药由于不良反应较多且严重，故不作自身免疫性疾病的首选药物，通常是在单用皮质激素而疾病不能控制时才使用。

2.次黄嘌呤-鸟嘌呤-磷酸核糖转移酶缺乏症(累-奈氏综合征)患者不应使用本药。

3.同时接受或近期内刚完成细胞生长抑制药或骨髓抑制药(如青霉胺)治疗的患者，慎用本药。

4.已接受烷化剂(包括环磷酰胺、苯丁酸氮芥、美法仑)治疗的类风湿关节炎患者，因可增加发生恶性肿瘤的风险，故此类患者禁用本药。

5.器官移植后，应长期维持治疗，否则将会出现预期的排斥反应。

6.同所有细胞毒性化疗药物一样，使用本药治疗患者的配偶需采取充分的避孕措施。

7.患皮肤癌危险性增加的患者，应通过使用保护性衣装和使用高保护系数的防晒用品，以尽量减少对日光和紫外光线的暴露。

**交叉过敏**

对6-巯基嘌呤过敏者对本药也可能过敏。

**不良反应的处理方法**

如新发神经病学临床表现，应诊断是否为PML，如确诊，应减少免疫抑制药的数量。

**药物对检验值或诊断的影响**

可使高效液相色谱法(HPLC)测定肌酸酐值假性升高。

**用药前后及用药时应当检查或监测**

治疗前8周内，应至少每周进行一次包括血小板在内的全血细胞计数检查；如大剂量给药、肝和(或)肾功能不全患者，应增加全血细胞计数检查的频率。此后，检查次数可减少，但仍建议每月检查1次，或至少每3个月检查1次。

**【国外专科用药信息参考】**

**牙科用药信息**

1.对出血的影响：本药极少引起血小板减少。

2.牙科用药的常规剂量：本药作为成人严重复发性口腔炎的辅助用药(非批准的适应症)：口服给药，与泼尼松合用，一次50mg，一日1次。

**精神状况信息**

对精神障碍治疗的影响：本药可能引起全血细胞减少，与氯氮平和卡马西平合用应谨慎。

**护理注意事项**

1.体质评估/监测：应监测有无机会性感染。

2.实验室检查：(1)应监测CBC(第1个月每周1次；第2和第3个月每月2次；随后每月1次；调整剂量时应增加监测频率)、总胆红素、肝功能测试、肌酐清除率、TPMT基因型或表现型[考虑对CBC异常低的患者(对剂量降低无应答)进行TPMP测试]。(2)本药用于克罗恩病和溃疡性结肠炎的免疫调节治疗时，应监测CBC(第1个月每周1次；第2个月每两周1次；随后的治疗过程中，每1-2个月监测1次；若有任何症状，应增加监测频率)。肝功能测试应每3个月评估1次。

**【药物过量】**

**过量的表现**

用药过量可出现原因不明的感染、喉部溃疡、紫癜和出血，主要由于用药9-14日后，骨髓抑制达到最大而引起。此症状在慢性过量用药时比一次过量用药更易出现。曾有摄入本药7.5g后，开始出现恶心、呕吐和腹泻，随后出现中度白细胞减少和轻度肝功能异常，然后恢复正常的报道。

**过量的处理**

目前本药尚无特效解毒药。如出现过量，可进行灌胃，并进行包括血液学在内的临床监测，对所有可能进一步发展的不良反应必须作出迅速处理。尽管本药可被部分透析，但透析对用药过量患者的效果仍不明确。

**【药理】**

**药效学**

本药为6-MP的衍生物，在体内转变为6-巯基嘌呤而起作用。其免疫抑制的作用机制主要有：(1)释放出的6-巯基嘌呤是嘌呤代谢的拮抗药。(2)烷基化对官能团-巯基的封闭作用。(3)通过多种途径抑制核酸的生物合成，从而阻止参与免疫识别和免疫放大的细胞的增生。(4)向脱氧核糖核酸(DNA)链内掺入硫代嘌呤类似物，而导致DNA破坏。

本药对T淋巴细胞的抑制作用比B淋巴细胞强，较小剂量即可抑制细胞免疫。本药还能减少狼疮患者的免疫复合物在肾脏的沉积，在免疫反应期可阻止淋巴细胞释放巨噬细胞制动因子而抑制局部组织的炎症反应。

**药动学**

本药口服易吸收，口服后1小时达血药峰浓度，生物利用度为47.4%，总蛋白结合率为30%。本药在红细胞和肝脏内通过氧化作用和甲基化作用降解，少量本药及其代谢物可分泌至乳汁中。本药肾脏清除率为57ml/(min·kg)，24小时50%-60%随尿液排泄，48小时内12%随粪便排泄，半衰期约为3小时。本药可被血液透析清除。

**遗传、生殖毒性与致癌性**

◆遗传毒性  接受本药治疗的男性及女性患者均可出现染色体异常。

◆生殖毒性  孕鼠和孕兔的研究表明，在器官形成期给予本药一日5-15mg/kg，可引起不同程度的胎儿异常。给予孕兔本药一日10mg/kg，可产生明显致畸现象。本药和长波紫外光线可产生协同的致畸变作用。

◆致癌性  对移植患者进行冲击性治疗可增加移植后淋巴瘤的发生率。免疫抑制的类风湿关节炎患者淋巴瘤风险增高至少与疾病本身部分相关。移植患者皮肤癌的发病率高于普通人，其部分原因可能与免疫抑制疗法有关。

**【制剂与规格】**

硫唑嘌呤片  (1)50mg。(2)100mg。

注射用硫唑嘌呤  100mg。

**【贮藏】**

片剂：遮光，密封保存。

冻干粉针剂：遮光，于15-25℃保存。

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

专题 91939 版本 1.0