**异烟肼**

文章版本号：2

最后发布时间：2014-4-15 9:48:50

**【特别警示】**

1.用药后可导致严重肝炎，停药数月后亦可能发生。(FDA药品说明书-异烟肼片)

2.用药前及用药期间应定期的监测患者的肝酶。(FDA药品说明书-异烟肼片)

3.因使用本药致肝炎的结核病患者应另择其他药物治疗，或在体征或实验室检测值异常消失后再由小逐渐增大剂量，肝脏一旦出现反复症状，立即停药。(FDA药品说明书-异烟肼片)

4.急性肝病患者应暂缓结核病的预防治疗。(FDA药品说明书-异烟肼片)

**【药物名称】**

中文通用名称：异烟肼

英文通用名称：Isoniazid

其他名称：雷米封、异烟脲、异烟酰肼、INAH、INH、Isoniazidum、Lsoniazid、Rimifon。

**【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**

1.与其他抗结核药联用于治疗多型结核病，包括结核性脑膜炎以及其他分枝杆菌感染。

2.单用或与其他抗结核药联合用于预防以下各型结核病：(1)新近确诊为结核病患者的家庭成员或密切接触者。(2)结核菌素纯蛋白衍生物(PPD)试验强阳性同时胸部X射线检查符合非进行性结核病，痰菌阴性，且过去未接受过正规抗结核治疗者。(3)正在接受免疫抑制药或长期激素治疗的患者，某些血液病或单核-吞噬细胞系统疾病(如白血病、霍奇金氏病)、糖尿病、尿毒症、矽肺或胃切除术等患者，其PPD试验呈阳性反应者。(4)35岁以下PPD试验呈阳性反应者。(5)已知或怀疑为人类免疫缺陷病毒(HIV)感染，其PPD试验呈阳性反应者。

**其他临床应用参考**

用于痢疾、百日咳、麦粒肿等。

**【用法与用量】**

**成人**

◆常规剂量

·结核病

1.口服给药  (1)预防：一日300mg，顿服。(2)治疗：与其他抗结核药联用时，一日5mg/kg，最大日剂量为300mg；或一日15mg/kg，最大日剂量为900mg，一周2-3次。(3)急性粟粒型肺结核、结核性脑膜炎：一次200-300mg，一日3次。

2.肌内注射  (1)常规剂量：一日300-400mg，或一日5-10mg/kg。(2)急性粟粒型肺结核、结核性脑膜炎：一日10-15mg/kg，最大日剂量为900mg。(3)间歇疗法：一次600-800mg，一周2-3次。

3.静脉注射  参见“肌内注射”项。

4.静脉滴注  参见“肌内注射”项。

5.局部注射  胸膜腔、腹腔、椎管内注射，一次50-200mg。

6.雾化吸入  一次100-200mg，一日2次。

·百日咳

1.口服给药  一日10-15mg/kg，分3次服。

·麦粒肿

1.口服给药  一日4-10mg/kg，分3次服。

◆肾功能不全时剂量

肾功能减退者其血肌酸酐值低于60mg/L时，无需减少剂量。如肾功能减退更为严重或患者系慢乙酰化者则可能需减量，以服药后24小时的血药浓度不超过1μg/ml为宜。在无尿患者中本药的剂量可减为常用量的一半。

**儿童**

◆常规剂量

·结核病

1.口服给药  (1)预防：一日10mg/kg，最大日剂量为300mg，顿服。(2)治疗：与其他抗结核药联用时，一日10-20mg/kg，最大日剂量为300mg，顿服。(3)结核性脑膜炎儿童：一日30mg/kg，最大日剂量为500mg。

2.静脉滴注  一日10-15mg/kg，最大日剂量为300mg。

**【国外用法用量参考】**

**成人**

◆常规剂量

·活动性结核病

1.口服给药  与其他抗结核药联用时，一次5mg/kg(最大单剂量为300mg)，一日1次；或一次15mg/kg(最大单剂量为900mg)，一周1-3次。

2.肌内注射  参见“口服给药”项。

3.静脉给药  参见“口服给药”项。

·HIV感染患者活动性结核病

1.口服给药  与其他抗结核药联用时，一次5mg/kg(最大单剂量为300mg)，一日1次；或一次15mg/kg(最大单剂量为900mg)，一周2-3次。HIV感染患者CD4+细胞计数小于100/ml者不推荐一周2次。

2.肌内注射  参见“口服给药”项。

3.静脉给药  参见“口服给药”项。

·非活动性结核病

1.口服给药  (1)一次5mg/kg(最大单剂量为300mg)，一日1次；或一次15mg/kg(最大单剂量为900mg)，一周2次，疗程9个月。(2)也可选择一次15mg/kg[依据剂量选择使用规格最接近的制剂给药(50mg或100mg制剂)，最大单剂量为900mg]，一周1次，与利福喷汀(10-14kg者一次300mg，14.1-25kg者一次450mg，25.1-32kg者一次600mg，32.1-49.9kg者一次750mg，50kg及50kg以上者一次900mg，一周1次，疗程12周)合用。

·HIV感染患者非活动性结核病

1.口服给药  (1)一日300mg；或一次900mg，一周2次，疗程9个月，与维生素B6(一次50mg，一日1次)合用。(2)未接受抗逆转录病毒治疗的患者也可选择一次15mg/kg[依据剂量选择使用规格最接近的制剂给药(50mg或100mg制剂)，最大单剂量为900mg]，一周1次，与利福喷汀(10-14kg者一次300mg，14.1-25kg者一次450mg，25.1-32kg者一次600mg，32.1-49.9kg者一次750mg，50kg及50kg以上者一次900mg，一周1次，疗程12周)合用。

◆肾功能不全时剂量

肌酐清除率(Ccr)小于10ml/min者日剂量需减为常用量的一半。

◆透析时剂量

血液透析患者透析后给予一次全剂量。持续性非卧床腹膜透析(CAPD)患者剂量可减为常用量的一半，每24小时1次。

**儿童**

◆常规剂量

·活动性结核病

1.口服给药  与其他抗结核药联用时，一日10-15mg/kg(最大单剂量为300mg)；或一次20-30mg/kg(最大单剂量为900mg)，一周2次。

·HIV感染患者活动性结核病

1.口服给药  与其他抗结核药联用时，一次10-15mg/kg(最大单剂量为300mg)，一日1次；或一次20-30mg/kg(最大单剂量为900mg)，一周2次。

·非活动性结核病

1.口服给药  (1)一次10-20mg/kg(最大单剂量为300mg)，一日1次；或一次20-40mg/kg(最大单剂量为900mg)，一周2次，疗程9个月。(2)12岁及12岁以上儿童也可选择一次15mg/kg[依据剂量选择使用规格最接近的制剂给药(50mg或100mg制剂)，最大单剂量为900mg]，一周1次，与利福喷汀(10-14kg者一次300mg，14.1-25kg者一次450mg，25.1-32kg者一次600mg，32.1-49.9kg者一次750mg，50kg及50kg以上者一次900mg，一周1次，疗程12周)合用。

·HIV感染患者非活动性结核病

1.口服给药  (1)一次10-15mg/kg(最大单剂量为300mg)，一日1次；或一次20-30mg/kg(最大单剂量为900mg)，一周2次，疗程9个月。(2)12岁及12岁以上未接受抗逆转录病毒治疗的儿童也可选择一次15mg/kg[依据剂量选择使用规格最接近的制剂给药(50mg或100mg制剂)，最大单剂量为900mg]，一周1次，与利福喷汀(10-14kg者一次300mg，14.1-25kg者一次450mg，25.1-32kg者一次600mg，32.1-49.9kg者一次750mg，50kg及50kg以上者一次900mg，一周1次，疗程12周)合用。

◆肾功能不全时剂量

同成人“肾功能不全时剂量”。

◆透析时剂量

同成人“透析时剂量”。

**【给药说明】**

**给药方式说明**

国内较少肌内注射，一般在强化期、对于重症或不可口服用药的患者采用静脉滴注。

**注射液的配制**

静脉滴注液：本药粉针剂及高浓度注射液需用氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液溶解或稀释后使用。

**【禁忌症】**

1.对本药过敏者。

2.肝功能异常者。

3.精神病患者。

4.癫痫患者。

**【慎用】**

1.有精神病史者。

2.有癫痫病史者。

3.严重肾功能损害者。

**【特殊人群】**

**儿童**

新生儿肝脏乙酰化能力较差，本药的消除半衰期可能延长，新生儿用药时应密切观察不良反应。

**老人**

50岁以上老年人使用本药导致肝炎的发生率较高。

**妊娠期妇女**

1.本药可透过胎盘，导致胎儿血药浓度高于母体血药浓度，故妊娠期妇女用药须权衡利弊。本药与其他药联用时对胎儿的作用尚不明确。

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**

本药在乳汁中浓度可达12μg/ml，与血药浓度相近，哺乳期妇女用药应权衡利弊，如用药应暂停哺乳。

**特殊疾病状态**

1.慢乙酰化患者：此类患者较易产生不良反应，如周围神经炎等，故宜用较低剂量。

2.急性肝病患者：此类患者使用本药治疗潜在结核病毒感染时需延迟。

**【不良反应】**

1.心血管系统  可见脉管炎。

2.代谢/内分泌系统  可见男子乳腺发育、泌乳，偶有维生素B6缺乏症、高血糖症、代谢性酸中毒、内分泌功能障碍的报道。

3.肌肉骨骼系统  有出现类风湿关节炎和横纹肌溶解的报道。

4.泌尿生殖系统  可见月经不调、阳痿。

5.免疫系统  可见淋巴结病。也有出现系统性红斑狼疮的报道。

6.神经系统  可引起中枢神经症状和周围神经炎：(1)中枢神经症状表现为头痛、失眠、疲倦、记忆力减退、反射亢进、幻觉、抽搐、排尿困难、昏迷，少见失眠、自主力丧失、中毒性脑病。(2)周围神经炎表现为步态不稳、手脚疼痛、麻木针刺感或烧灼感。还可见头晕、嗜睡、意识模糊。

7.精神  少见兴奋、欣快感、中毒性精神病。也可见易怒、抑郁。

8.肝脏  可见肝毒性(表现为尿色变深、眼或皮肤黄染、食欲不佳、异常乏力或软弱、恶心或呕吐)、血胆红素升高、丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高。还可见严重肝炎。

9.胃肠道  可见腹痛、便秘。偶有口干的报道。

10.血液  可见粒细胞减少、血小板减少、高铁血红蛋白血症、嗜酸粒细胞增多、贫血、白细胞减少，引起血痰、咯血、鼻出血、眼底出血等。

11.皮肤  可见多形性皮疹。还有非血小板减少性紫癜、表皮剥脱、表皮萎缩、瘙痒、痤疮、Stevens-Johnson综合征的报道。

12.眼  极少见视神经炎(视物模糊或视力减退，合并或不合并眼痛)。还可见眼球震颤。

13.耳  可见耳鸣。

14.其他  可见发热。有多器官功能障碍综合征的报道。还有血管神经性水肿、注射部位刺激的报道。

**【药物相互作用】**

**药物-药物相互作用**

1.抗结核药(如乙硫异烟胺、吡嗪酰胺、利福平)：

结果：合用可增加本药的肝毒性，尤其是已有肝功能损害者或异烟肼快乙酰化者。

处理：两者应尽量避免合用，如合用应在疗程的前3个月密切监测有无肝毒性征象。

2.艾司唑仑：

结果：合用可升高艾司唑仑的血药浓度，增加中毒的风险。

机制：本药可抑制细胞色素P450(CYP) 3A介导的艾司唑仑的代谢。

处理：合用时应监测苯二氮卓类药物的中毒症状(如镇静、头晕、共济失调、软弱、认知能力和运动功能减退)，如出现以上症状时，应减小艾司唑仑的剂量，并考虑换用劳拉西泮、奥沙西泮、替马西泮。

3.苯妥英钠、氨茶碱：

结果：合用可升高以上药物的血药浓度。

机制：本药可抑制以上药物在肝脏中的代谢。

处理：本药与以上药物先后应用或合用时，以上药物的剂量应适当调整。

4.卡马西平：

结果：合用可升高卡马西平的血药浓度，引起毒性反应。

机制：本药可抑制卡马西平的代谢，卡马西平则可诱导本药的肝微粒体代谢，导致具有肝毒性的中间代谢物增加。

5.阿普唑仑：

结果：合用可增加阿普唑仑的生物利用度和药效。

机制：本药可抑制CYP 3A介导的阿普唑仑的代谢。

处理：合用应谨慎，并监测不良反应(嗜睡、疲劳、恶心、呕吐、腹泻、便秘)。

6.阿芬太尼：

结果：合用可延长阿芬太尼的作用。

机制：本药为肝酶抑制药。

7.抗凝血药(如香豆素或茚满双酮衍生物)：

结果：合用可使抗凝血作用增强。

机制：本药可抑制抗凝血药的酶代谢。

8.环丝氨酸：

结果：合用时可增加中枢神经系统的不良反应(如头晕或嗜睡)。

处理：合用需调整剂量，并密切监测中枢神经系统毒性征象，尤其对于从事高灵敏度工作的患者。

9.对乙酰氨基酚：

结果：合用可增加肝毒性和肾毒性。

机制：本药可诱导CYP，使对乙酰氨基酚毒性代谢物的量增加。

10.双硫仑：

结果：合用可增强中枢神经系统作用，产生眩晕、动作不协调、易激惹、失眠等。

11.恩氟烷：

结果：合用可增加具有肾毒性的无机氟代谢物的形成。

12.麻黄碱、颠茄：

结果：合用可增加不良反应。

处理：本药不可与以上药物合用。

13.左旋多巴：

结果：合用可使帕金森病症状恶化。

机制：本药直接抑制了外周和中枢的多巴脱羧酶的作用。

处理：合用时应监测患者对剂量调整的临床反应和与帕金森病治疗相关的不良反应。

14.含铝制酸药：

结果：合用可降低本药的血药浓度。

机制：合用可延缓并减少本药的口服吸收。

处理：两者应避免合用，或在口服制酸药前至少1小时服用本药。

15.肾上腺皮质激素(尤其泼尼松龙)：

结果：合用可降低本药的血药浓度而影响疗效，快乙酰化者更为显著。

机制：合用可增加本药在肝内的代谢及排泄。

处理：合用时应适当调整剂量。

16.维生素B6：

结果：合用可增加维生素B6经肾排出量，易致周围神经炎的发生。

机制：本药为维生素B6的拮抗药。

处理：合用时，严重维生素B6缺乏者或本药用量过大时，需增加维生素B6的剂量。

17.酮康唑、咪康唑：

结果：合用可降低以上药物的血药浓度。

处理：本药不宜与以上药物合用。

18.伊曲康唑：

结果：合用可使伊曲康唑失效。

机制：本药可诱导CYP 3A4介导的伊曲康唑的代谢。

19.卡介苗：

结果：合用可减弱卡介苗在膀胱内的治疗效果或疫苗接种的效果。

机制：本药具有抗菌活性。

处理：使用本药期间不应接种卡介苗。

**药物-酒精/尼古丁相互作用**

酒精：

结果：用药期间饮酒，易诱发肝脏毒性反应，并加速本药的代谢。

处理：用药期间避免饮用酒精饮料，如合用需调整本药的剂量，并密切观察肝毒性征象。

**药物-食物相互作用**

1.含组胺的食物(如箭鱼、金枪鱼、其他热带鱼)：

结果：合用可引起头痛、多汗、心悸、脸红、低血压等症状。

机制：本药可抑制二胺氧化酶。

处理：用药期间应避免进食含组胺的食物。

2.其他食物：

结果：合用可减小本药的暴露量。

机制：食物可减少本药的吸收。

处理：本药应空腹服用。

**【注意事项】**

**用药警示**

本药用于结核病应采用联合用药，以防止耐药性。

**交叉过敏**

对乙硫异烟胺、吡嗪酰胺、烟酸或者其他化学结构相关的药物过敏者也可能对本药过敏。

**不良反应的处理方法**

1.用药后出现轻度手脚发麻、头晕，可服用维生素B1或B6，若重度者或有呕血现象，应立即停药；成人同时口服维生素B6一日50-100mg以助于防止或减轻周围神经炎及(或)维生素B6缺乏症状。

2.一旦出现发热、多型性皮疹、淋巴结病、脉管炎、肝毒性的症状及体征，需立即停药，再用时应从最小剂量开始，逐渐增加剂量。

**药物对检验值或诊断的影响**

用硫酸铜法进行尿糖测定可呈假阳性，但不影响酶法测定的结果。

**用药前后及用药时应当检查或监测**

1.定期检查肝功能。

2.如治疗过程中出现视神经炎症状，需立即进行眼部检查，并定期复查。

**【国外专科用药信息参考】**

**牙科用药信息**

1.与牙科治疗有关的主要不良反应：口干(停药后唾液流量恢复正常)。

2.对出血的影响：本药罕见血小板减少，故无需常规的特殊预防措施。

**精神状况信息**

1.对精神状态的影响：本药可导致头晕、嗜睡，罕见抑郁或精神错乱，也有引起失眠、不安、定向障碍、幻觉、妄想、强迫症和精神分裂恶化的报道。

2.对精神障碍治疗的影响：本药可减少卡马西平的代谢和苯二氮卓类药物的氧化代谢，故合用时应监测其不良反应。

**护理注意事项**

1.体质评估/监测：本药治疗期间应观察恶心、呕吐、周围神经病变和中枢神经系统改变情况。

2.实验室检查：(1)开始治疗前及治疗期间应定期监测肝功能，尤其具有发生不良反应的高风险患者(如有肝病史、嗜酒、HIV感染患者、妊娠期妇女及产后3个月内妇女、伴有其他疾病或使用其他药物的老年人)应监测天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、胆红素。(2)每月进行痰细菌培养。(3)眼科检查。

**【药物过量】**

**过量的表现**

用药过量主要表现为抽搐、意识模糊、昏迷等，处理不及时还可发生急性重型肝炎。

**过量的处理**

1.停药。

2.保持呼吸道通畅。

3.采用短效巴比妥制剂和维生素B6静脉给药，维生素B6剂量为每1mg本药用1mg维生素B6。如服用异烟肼的剂量不明，可给予维生素B6 5g，每30分钟1次，直至抽搐停止，患者恢复清醒。继以洗胃，洗胃应在服用本药后的2-3小时内进行。

4.立即抽血测定血气、电解质、尿素氮、血糖等。

5.立即静脉给予碳酸氢钠，纠正代谢性酸中毒，必要时可重复给予。

6.采用渗透性利尿药，并在临床症状已改善后继续应用，促进本药排泄，预防复发。

7.严重中毒患者可采用血液透析，不可进行血液透析时，可进行腹膜透析，同时合用利尿药。

8.采取有效措施，防止出现缺氧、低血压及吸入性肺炎。

**【药理】**

**药效学**

◆作用机制  本药为一种具有杀菌作用的合成抗菌药，确切的作用机制尚不明确。其杀菌作用可能通过多种方式进行：(1)阻碍结核杆菌细胞壁中磷脂和分枝菌酸的合成，使细胞壁通透性增加，细菌失去抗酸性而死亡。(2)在菌体内被氧化为异烟酸，其结构与烟酰酶相似，可取代烟酰胺腺嘌呤核苷酸中的烟酰胺，形成烟酰胺腺核苷酸(NAD)的同系物，干扰NAD和烟酰胺嘌呤二核苷酸磷酸盐(NADP)脱氢酶的活性，使之失去递氢作用，因而抑制结核菌的生长。(3)可与NAD葡萄糖水解酶的抑制因子相结合，使NAD降解而影响脱氧核糖核酸的合成。(4)可与结核杆菌的某些酶所需的铜离子结合，使酶失去活性而发挥抗菌作用。

◆抗菌谱  本药主要对生长繁殖期的分枝杆菌有效。

**药动学**

本药口服后迅速自胃肠道吸收，1-2小时达血药峰浓度，4-6小时后血药浓度可因药物的乙酰化快慢不同而不同。生物利用度为90%。吸收后分布于全身组织和体液中，包括脑脊液、胸水、腹水、皮肤、肌肉、乳汁和干酪样组织，并可透过血-脑脊液屏障和胎盘屏障，蛋白结合率仅0-10%，分布容积为0.6-0.75L/kg。本药主要在肝脏中经乙酰化代谢而成无活性代谢产物，部分具有肝毒性。本药主要经肾排泄(约70%)，在24小时内排出，大部分为无活性代谢产物。快乙酰化者93%以乙酰化型随尿液排出，慢乙酰化者为63%；快乙酰化者尿液中的本药呈游离型或结合型者为7%，而慢乙酰化者则为37%。本药亦可随乳汁排出，少量可随唾液、痰液和粪便中排出。乙酰化的速率由遗传所决定。快乙酰化者，半衰期为0.5-1.6小时；慢乙酰化者，半衰期为2-5小时；肝、肾功能损害者半衰期可能更长。相当量的药物可经血液透析与腹膜透析清除。

**遗传、生殖毒性与致癌性**

◆生殖毒性  大鼠和家兔试验表明本药可引起死胎。

◆致癌性  本药可诱发小鼠肺肿瘤，但未发现对人体有致癌性。

**【制剂与规格】**

异烟肼片  (1)50mg。(2)100mg。(3)300mg。

注射用异烟肼  100mg。

异烟肼注射液  (1)2ml:50mg。(2)2ml:100mg。

异烟肼氯化钠注射液  (1)100ml(异烟肼300mg、氯化钠0.9g)。(2)250ml(异烟肼300mg、氯化钠2.25g)。

**【贮藏】**

片剂：遮光，密封，在干燥处保存。

粉针剂：遮光，密封保存。

注射液：遮光，密封保存。

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

专题 92281 版本 1.0