

Isoniazide 中毒

A. 總論

INH 過量會造成癲癇，一般發生於服用後一小時內，但也可能發生於 30 分至 5 小時後。服用 80~150 mg/kg 可導致嚴重之毒性，例如癲癇、代謝性酸血症、木僵及昏迷。如果未加以治療，其死亡率極高。另外，成人就算只吃下 1.5 g 也可能造成較輕的中毒反應。

而在服用治療劑量下，INH 會有已知之副作用，包括週邊神經病變，肝炎，視神經炎，腦病變等。一般治療劑量為 5mg/kg，最大劑量為 300mg/day。偶而在極為嚴重的病人會用到 10mg/kg(600mg/day)。整體來說，發生各式副作用的機會約 5.4%。

B. INH 中毒劑量：

INH 血中濃度 >10mg/ml：嚴重中毒。

服下 35~40mg/kg 可造成癲癇，80~150mg/kg 能導致死亡。成人食入 2~3g 可能會中毒，若食入 10~15 未接受治療，常會死亡。

C. INH 的藥物動力學：

1. 吸收：INH 快速由消化道吸收，與食物服用會降低吸收。
2. 分佈：蛋白質結合率：0~10 %
分佈體積：0.57~0.76 L/kg
3. 代謝：體質為甲基化代謝較慢的病人(slow-acetylators)可能造成較大的毒性。
4. 排泄：腎臟：50~70%的劑量在 24 小時內排出。
5. 半衰期：0.5~1.6 hrs 在 fast-acetylator；2~5 hrs 在 slow-acetylator。

D. 以下就 INH 過量的表現做一詳述。

1. INH 過量，體溫可能會上升，尤其發生於癲癇之後。
2. INH 過量可能造成視覺模糊，視神經發炎。
3. 心血管方面，INH 過量能造成低血壓，心跳加快，常見於發生癲癇的病人。
4. 最重要的為神經系統方面的毒性，臨床上可見：
 - A. 癲癇：最嚴重的過量反應，常發生於服用過量後 30 分到 3 小時內，而可能會持續數小時，故需積極的治療。其發生原因，一些證據顯示，在 INH 過量後，大腦中 GABA 的含量會下降，這可能與癲癇的發作有關。INH 的代謝產物會干擾 pyridoxine 5' phosphate 的合成，一個 GABA 形成過程中所必須的輔助劑。所以 GABA 合成量下降，可能導致癲癇發作。
 - B. 昏迷：常發生於癲癇之後，可能會持續數小時。
 - C. 神經病變：包括不正常的反射(高張性或低張性)，口齒不清，暈眩及木

僵，到最嚴重的癲癇及昏迷。

D. 另外一提的是，在接受透析治療的病人，就算只服用治療劑量，也可能比一般人易發生週邊神經病變，如感覺異常，虛弱，到無法步行。其原因可能與 pyridoxine 代謝成活性態 "pyridoxine 5 phosphate" 的量下降和洗腎中 pyridoxine phosphate 的清除率上升有關。故這些病人在發生 INH 中毒時，上述嚴重的神經系統反應皆較容易發生。

5. 肝臟方面，過量時能發生輕微的肝功能變化。

在治療劑量下，10~20%的病人(成人)會發生無症狀的肝指數上升，上升 2~3 被常見於開始服用的 1~2 個月內，但持續治療後常會恢復。臨床上有症狀的肝炎，如噁心嘔吐，疲倦，發燒，腹痛，皮膚癢，肝指數上升 10 倍以上較不常見，發生於 0.3~1.3%的病人，但老人的機會較高，2.3%於 50~64 歲的老人。另外，黃疸發生機率約 0.6%。

6. 代謝方面，能造成嚴重的代謝性酸血症(乳酸中毒)，尤其常見於發生癲癇的人。另外，INH 能干擾乳酸代謝成爲 pyruvate 的過程。

E. 抽血檢驗方面：

從 INH 血中濃度可知是否過量。另外，CBC/DC，電解質，血糖，肝腎功能，在較嚴重的病人監測 ABG 以評估酸血症，監測 PT INR 和 APTT 在發生肝傷害的病人等，都是必須且極爲重要的檢查。

F. 治療：

1. 催吐：不建議，因爲可能會抑制中樞神經系統及發生癲癇。

2. 活性炭：一小時內投予最有效

劑量：30g in 240 ml water，一般成人及青少年：25~100g；1~12 歲小孩 25~50g；<1 歲爲 1g/kg。

副作用：造成嘔吐，噎到，尤其神智不清的病人。

禁忌：呼吸道未保護好，併用增加吸入性的治療

3. 洗胃：

適應症：吃下一危及生命之劑量時使用，最好能在 1 小時內施行。

注意事項：a. 先控制癲癇 b. 保護氣道：應使用復甦姿勢或是插管以保護氣道。

併發症：吸入性肺炎，缺氧，二氧化碳堆積，插管傷害喉嚨、食道或胃，體液和電解質不平衡等。

禁忌：喪失氣道保護反射和意識不清，且未插管的病人；同時喝了腐蝕劑；消化道出血或是穿孔的病人，非嚴重中毒的病人。

4. Pyridoxine(Vit. B6)：

如果有懷疑 INH 過量(>80mg/kg)，就算病人沒有症狀，也可以使用 iv 的 pyridoxine。越早投予，INH 的副作用越少。

劑量：Pyridoxine 劑量相當於 INH 的量。如果 INH 劑量未知，先給 5g 的 pyridoxine，若病人有發生癲癇再重複給予。目前並不知 pyridoxine 中毒劑量是多少。

5. 癲癇的治療：

初步治療應包括 pyridoxine，另外可能需要 Diazepam iv push(劑量：成人：5~10mg 開始，需要的話每 15 分重複給予；小孩：0.25~0.4mg/kg，最多到 10mg。) 或是 Lorazepam (劑量：成人 4~8mg；小孩：0.05~0.1mg/kg)。如果癲癇無法控制或再發，考慮使用 phenobarbital!

6. 酸血症：

可能需要大量的碳酸氫鈉(NaHCO_3)來矯正酸血症。然而，酸血症可能源自於癲癇，所以控制癲癇可以降低酸血症之嚴重度。

給予 NaHCO_3 時，應監測血液氣體，並且在大劑量時，應監測鈉離子以避免高血鈉症及體液過量。

7. 利尿劑：

不建議在對 pyridoxine 或 diazepam 有反應的病人上使用，其效果未有定論。

8. 血液或腹膜透析：

兩者皆有成功治療 INH 過量的報告。然而，一般在病人癲癇或酸血症無法以 NaHCO_3 ，pyridoxine，diazepam 控制時才使用。