

而减少前列腺素的合成,由此减轻组织充血、肿胀,降低周围神经痛觉的敏感性,并通过下丘脑体温调节中心而起解热作用。抗炎、镇痛和解热作用比阿司匹林、保泰松或对乙酰氨基酚强,在患儿不能耐受阿司匹林时,使用本品有效。副作用比其他抗炎镇痛药小,尤其是胃肠道反应小。该药退热起效时间平均为1.16h,退热持续时间平均约为5h,平均体温下降值为2.3℃,下降百分率为88%。儿科专家认为,本品可以代替肌肉注射退热药,适用于感染性疾病所致高热患儿。布洛芬适用于6个月以上儿童,剂量为5~10mg/kg,每6~8h一次<sup>[2,3]</sup>。

从表2可知,吡唑酮类在各类解热镇痛抗炎药中排第2位,占28.27%。其中本院以使用安痛定(复方氨基巴比妥)为主,该药为注射剂,退热效果显著,由于可作肌肉注射,所以退热快、效果好,是临床上常用的一种强效退热药。但该药中含有的氨基比林可导致外周血中白细胞减少,若在短期内反复多次注入本品易致急性颗粒性白细胞缺乏症。对某些患儿来说,本药还可诱发急性溶血性贫血,发生皮疹等副作用。此外,如注射本品剂量过大,会使患儿出汗过多、体温骤降,易引起虚脱。因此,儿科专家指出,婴幼儿禁用复方氨基比林,年长儿慎用<sup>[3]</sup>。

排在第三位的为水杨酸类,占16.11%。水杨酸

类药是为大众所熟悉的一类解热镇痛抗炎药,以阿司匹林为代表药物。阿司匹林是一种古老的退热药,1899年开始使用。其退热作用较强,口服吸收迅速,价格便宜,但副作用大,主要为胃肠道出血、血小板减少,其最严重副作用是瑞氏综合征,病死率为30%。英国明确规定,16岁以下儿童禁用阿司匹林。目前该药在国内儿科也趋于少用<sup>[2,3]</sup>。

另外,本院解热镇痛抗炎药的使用存在一些用药上的问题。例如,二联用药占总解热镇痛抗炎药的40.72%。退热药品种类很多,有单一成分的,也有复方制剂,但主要成分却相同或相似,故不宜几种药品同时使用<sup>[4]</sup>。吡唑酮类药物的使用率也较高,应尽量减少使用,使药物的不良反应降到最低。因此建议多使用物理降温等措施进行解热,避免滥用解热镇痛抗炎药。

#### 【参考文献】

- [1] 刘国卿. 药理学. 第1版. 北京:中国医药科技出版社,2000
- [2] 吴梓梁. 小儿内科学. 第1版. 郑州:郑州大学出版社,2003
- [3] 陆晓和. 实用临床用药监护. 第1版. 北京:人民卫生出版社,2003
- [4] 雷波. 合理选用小儿退热药. 健康报,2004

文章编号:1672-3384(2005)-06-0038-03

## 利福昔明的临床应用

【作者】 任淑萍 陈瑞玲

首都医科大学附属北京天坛医院 (北京 100050)

【中图分类号】 R978.1

【文献标识码】 B

### 1 药理作用

利福昔明(rifaximin)是广谱肠道抗生素。它是利福霉素SV的半合成衍生物,与其他利福霉素类抗生素一样,通过作用于细菌中依赖DNA $\beta$ -亚单位不可逆地结合而抑制RNA合成,最终抑制细菌蛋白

质的合成。由于其与酶的结合是不可逆的,所以其活性为对敏感菌的杀菌作用。对利福昔明的抗菌活性研究显示,其对多数革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌(包括枸橼酸菌、卡他布兰汉菌、流感嗜血杆菌、葡萄球菌、链球菌、肠杆菌、志贺杆菌、沙门杆菌、

空肠弯曲杆菌以及隐孢子虫等)具有良好的抗菌活性<sup>[1]</sup>。利福昔明口服不被胃肠道吸收,通过杀灭肠道的病原体而在局部发挥抗菌作用。有研究表明,患者每日口服800mg利福昔明,治疗3d后,粪便中的浓度可达4~8mg/g,而在血中的浓度可忽略。

## 2 药代动力学及毒理学

### 2.1 药代动力学

大鼠单次口服利福昔明100mg/kg,在血清及肝脏中仅存在少量药物(0.2 $\mu$ g/mL, 9.6 $\mu$ g/mL)。大鼠单次口服利福昔明25mg/kg后72h,粪便中的回收率为53.4%,尿中的回收率为0.29%。犬单次口服利福昔明25mg/kg或多次连续使用利福昔明8d(10mg/(kg·d))后未在血清中检出利福昔明。健康志愿者禁食9h后口服利福昔明400mg,在血浆标本中未检出该药;在给药48h内,尿中可见极少量的原形药物(低于给药剂量的0.01%)。

### 2.2 毒理学

2.2.1 急性毒性 利福昔明毒性小。小鼠口服LD<sub>50</sub>>5g/kg。

2.2.2 长期毒性 SD大鼠每天灌胃给予利福昔明25、50及100mg/kg,连续给药180d,除雌性大鼠血清总胆固醇出现剂量相关性增高外,其他血液学、血清生化及病理组织学检查均未见异常改变。

2.2.3 三致毒性体内外研究表明,利福昔明无致突变、致生殖毒性、致癌作用。

## 3 临床应用

### 3.1 适应证

对利福昔明敏感的病原菌引起的肠道感染,包括急、慢性肠道感染、腹泻综合征、夏季腹泻和小肠结肠炎。

### 3.2 不良反应

本药不良反应较轻微,局部和全身用药均有良好的耐受性。部分患者用药后可出现恶心(通常出现在第一次服药后),但症状可迅速消退。大剂量长期用药,极少数患者可能出现麻疹样皮肤反应。

### 3.3 禁忌证

对本药或利福霉素类药物过敏者、肠梗阻者、严重的肠道溃疡性病变者禁用。

### 3.4 临床评价

Dupont等<sup>[2]</sup>采用随机双盲临床试验对187例旅行腹泻患者进行临床研究,24例在牙买加,163例在墨西哥。其中93例接受利福昔明治疗,94例接受环丙沙星治疗。两组患者的性别、种族、年龄、体重以及大便微生物检查均具可比性,结果与环丙沙星对照表明:二者对细菌清除率均为100%,替换率和再感染率为0,且在临床好转率、无效率和微生物治愈率方面无显著性差异( $P>0.05$ )。Distefano<sup>[3]</sup>等对利福昔明用于控制肠道产气及腹胀、腹痛、矢气次数、腹围以及累积呼氢量等指标进行评价,结果利福昔明显著降低呼氢量和症状总评分,并使矢气次数和腹围显著减少。另一项随机、双盲对照设计的试验对利福昔明与氯四环素短期治疗小肠细菌过度生长的研究表明:前者的禁食呼氢量、峰值呼氢量和总呼氢量均显著降低,而后者只有27%;同时前者在改善症状方面也比后者更有效<sup>[4]</sup>。利福昔明治疗由EAEC引起的旅行腹泻实验研究表明:与对照组比较,利福昔明明显缩短EAEC腹泻时间( $P<0.05$ )<sup>[5]</sup>。国内李晓娟等<sup>[6]</sup>对利福昔明治疗急性肠炎进行临床观察,患者随机分为2组,治疗组( $n=25$ )用利福昔明400mg,每日3次,1d后改为每日2次,用2d,共3d。对照组( $n=26$ )用环丙沙星200mg,每日3次,1d后改为每日2次,用2d,共3d。两组均不合用其他抗腹泻及抗菌药。两组疗效评价:治疗组总有效率为92%,对照组总有效率为95.1%,两组无显著性差异( $P>0.05$ )。不良反应发生率治疗组为24%,对照组为23.08%,两组无显著性差异( $P>0.05$ )。杨卫红等<sup>[7]</sup>对利福昔明治疗急性肠道感染的多中心随机对照临床试验研究,评估病例203例,其中试验组(利福昔明)101例,对照组(环丙沙星)102例。在治疗急性肠道感染中,利福昔明和环丙沙星在止泻率、止泻时间、大便常规、性状及次数的复常率、主要伴随症状的缓解率均无显著差异,两组的总有效率分别为94.01%和96.1%,药物不良反应发生率分别为4.0%和3.9%。二者在疗效及安全性上均无统计学差异。另外,William R<sup>[8]</sup>等采用随机、双盲的多中心研究评价利福昔明治疗肝性脑病(HE)的有效性及安全性和剂量,试验病例54例(男32例,女22例),分别接受利福昔明

600mg × 7 (18 例), 1 200mg × 7 (19 例), 2 400mg × 7 (17 例) 治疗, 以门体分流脑病指数 (PSE) 为治疗指标。结果, 治疗后各剂量组的 PSE 指数均明显减小, 其中 1 200 mg 和 2 400 mg 的减小有显著性 (95% CI 分别为 -17.4 ~ -3.1 和 -17.8 ~ -3.6), 600mg 组也有较好的趋势; 而且利福昔明的耐受性良好, 未有因药物不良反应而退出试验的病例。因而, 利福昔明 1 200mg/d 可作为替换或辅助药物用于肝硬化患者 I - III 期 HE 治疗。

#### 4 结论

利福昔明作为一种肠道抗生素, 仅在胃黏膜达到较高的药物浓度, 其在血中的药物浓度几乎可以忽略, 不仅其发生全身副作用的危险性很低, 而且利福昔明与环丙沙星、氨基糖苷类和四环素等常用抗肠道细菌感染的药物相比, 临床疗效无显著性差异。但应注意, 仍有患者服用利福昔明时出现恶心、荨麻疹等不良反应。因此, 其安全性尚需在临床应用过程中进一步评价。

#### 【参考文献】

[1] 柴文清. 利福昔明. 国外医学药学分册, 1995, 5: 308

- [2] Dupont HL, Jiang ZD, Ericsson CD, et al. Rifacimin versus ciprofloxacin for the treatment for travelers diarrhea: a randomized, double-blind clinical trial. *Clin Infect Dis*, 2001, 33: 1807 ~ 1815
- [3] Di Stefano M, Strocchi A, Malsevisi S, et al. Non-absorbable antibiotics for managing intestinal gas production and gas-related symptoms. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000, 14: 1001 ~ 1008
- [4] Di Stefano M, Maiservisi S, Veneto G, et al. Rifaximin versus chlortetracycline in the short-term treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001, 14: 551 ~ 556
- [5] Infante RM, Ericsson CD, Jiang ZD, et al. Eteroaggragative scherichia coli diarrhea intravelers; response to rifaximin therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004, 2(2): 135 ~ 138
- [6] 李晓娟, 于岩岩, 侯凤琴, 等. 利福昔明治疗急性肠炎 251 例临床观察. *中国临床药理学杂志*, 2002, 4(18): 263 ~ 267
- [7] 杨卫红, 周丽雅, 林三仁, 等. 利福昔明治疗急性肠道感染的多中心随机对照临床试验研究. *中国实用内科杂志*, 2003, 12(23): 753 ~ 754
- [8] Williams R, James OF, Warnes TW, et al. Evaluation of the efficacy and safty of rifaximin the treatment of hepaticencephalopathy: a double-blind, randomized, dose-finding multi-centre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2000, 12: 203 ~ 208

文章编号: 1672-3384(2005)-06-0040-07

## 国产抗抑郁新药的临床应用

【作者】 贡联兵<sup>1</sup> 马玲<sup>2</sup>

1 解放军第 305 医院 (北京 100017)

2 山东肥城市人民医院 (山东 271600)

【中图分类号】 R971.43

【文献标识码】 B

抗抑郁药自 20 世纪 50 年代问世以来迅速发展, 特别是近几年, 许多新型抗抑郁药在国内生产。这类药物不仅有抗抑郁的疗效, 对焦虑不安、强迫状态及恐怖症也有一定疗效。本文对在临床应用的 4 种国产抗抑郁新药作一介绍。

#### 1 吗氯贝胺 (moclobemide)

#### 1.1 药理作用

吗氯贝胺对单胺氧化酶 A 有明显抑制作用, 具有选择性、可逆性。药理实验对 3 种抑郁模型动物有显著抗抑郁作用。

#### 1.2 药代动力学

吗氯贝胺口服后吸收完全, 分布于全身, 1 ~ 2h