维普资讯 http://www.cqvip.com

临床研究 文章编号:0253-3626(2007)05-0531-03

利福昔明片与环丙沙星片随机、单盲对照治疗急性细菌感染性腹泻的临床疗效观察

凌 宁[1],周 智[1],黄长武[1],张大志[1],任 红[1],谭光星[2]

(1.重庆医科大学附属第二医院感染病科,重庆 400010;2.四川省百利制药有限公司,成都 610041)

【摘 要】目的:评价国产利福昔明治疗细菌感染性腹泻的疗效和安全性。方法:采用随机、单盲对照试验,以国产环丙沙星作对照,研究利福昔明治疗细菌感染性腹泻的效果。利福昔明第 1 日每次 0.4g,1 日 3 次,第 2 日起每次 0.4g,1 日 2 次;环丙沙星第 1 日每次 0.25g,1 日 3 次,第 2 日起每次 0.25g,1 日 2 次,疗程均为 3~7 天。治疗前后查血、尿、大便常规,肝功、肾功生化和心电图用于安全性评价。结果:利福昔明组 29 例,环丙沙星组 25 例,其中 35 例治疗前分离到病原菌,细菌阳性率为 64.8%。临床有效率和临床痊愈率分别为 100%和 91.3%,两组临床有效率和临床痊愈率无统计学差异。细菌清除率分别为 100%和 87.5%,亦无统计学差异。两组未观察到不良反应的发生。结论:利福昔明片治疗细菌感染性腹泻的临床疗效肯定,不良反应少,可在细菌感染性腹泻治疗中应用。

【关键词】利福昔明;环丙沙星;感染性腹泻

【中国图书分类法分类号】R515.1 【文献标识码】B 【收稿日期】2006-10-23

Rifaximin in treatment of acute bacterial diarrhea:a randomized, single-blind clinical trial

LING Ning,et al

(*Department of Infectious,the Second Affiliated Hospital,Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*:To evaluate the efficacy and safety of rifaximin against acute bacterial diarrhea. *Methods*:The effect of rifaximin for the treatment of acute bacterial diarrhea was investigated in a randomized,single-blind clinical trial with control of ciprofloxacin.Patients were administered with rifaximin 0.4g tid on the first day, followed by 0.4g bid;as for ciprofloxacin 0.25g tid on the first day, followed by 0.25g bid, until the end of 3~7days treatment,respectively. Stool,blood (hepatic and renal functions),urine samples and ECG of pre- and post-treatment were assayed for safety evaluation of rifaximin in diarrhea patients. *Results*:29 patients in rifaximin group and 25 in ciprofloxacin group showed similar efficacy rates and recovery rates, 100% and 91.3% respectively.There was no statistic difference between the two groups related to the effectiveness.The bacterium positive rate was 64.8%(35/54)before treatment. Bacterial clearance rates were 100% and 87.5%.No statistic difference and obvious side effect in the two groups were observed. *Conclusion*:rifaximin is safe and effective in the treatment of acute bacterial diarrhea.

【Key words】Rifaximin;Ciprofloxacin;Bacterial diarrhea

利福昔明是利福霉素衍生物,是第一个非氨基糖甙类肠道用抗生素,已于 1987 年在意大利上市。其抗菌谱广、作用强,对革兰氏阳性需养菌中的金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌和肠球菌,及革兰氏阳性厌养菌中的艰难梭菌等有高度抗菌活性;对革兰氏阴性需养菌中的沙门氏菌、大肠杆菌、小肠结肠耶尔氏菌及革兰氏阴性厌养菌中的拟杆菌也有良好的抗菌活性[1-4]。

1 研究方法

1.1 试验设计与对照药设置

本试验采用随机化、单盲试验设计,选用环丙沙星片作对照药。

1.2 菌种与病种

菌种 选择对本品敏感的革兰氏阳性菌如金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌和肠球菌,革兰氏阴性需养菌中的沙门氏

作者介绍:凌 宁(1973-),女,主治医师,博士,
主要研究方向:病毒性肝炎及肠道感染性疾病。

维普资讯 http://www.cqvip.com

菌、志贺氏菌、致病性大肠埃希氏菌、小肠结肠炎耶尔氏菌等。

病种　急性细菌感染性腹泻。

1.3　药品剂量和用法

试验药　利福昔明片，每片 0.1g，批号：030501，由四川百利药业有限责任公司提供，共计 50 例。使用方法：第 1 日每日 3 次，每次 4 片，第 2 日起每次 2 次，每次 4 片，3~7 天为一疗程。

对照药　环丙沙星片，每片 0.25g，批号：030304，由山西津华药业有限公司产品，共计 50 例。使用方法：第 1 日每日 3 次，每次 1 片，第 2 日起每次 2 次，每次 1 片，3~7 天为一疗程。

1.4　病例选择

年龄 18~65 岁，有细菌感染性腹泻的临床症状、体征、实验室检查及病原学的依据，致病菌对试验药和对照药均敏感，本次感染后未用抗生素或用过无效者，征得受试者同意，并签署知情同意书的轻、中度感染患者，符合以上条件者作为入选对象。对利福昔明或利福霉素类药物过敏的患者；有心、肝、肾功能严重损害或有其它严重或进行性基础疾病者；对利福昔明及环丙沙星耐药的致病菌感染和对本品无效的感染如病毒、真菌等；孕妇、产后及哺乳期妇女等为排除对象。

1.5　安全性与有效性观察指标

临床症状、体征的观察　每日详细观察并做临床体检，包括临床症状、体征。症状、体征严重程度以轻度、中度、重度表示，并将检查结果填入病例登记表。

实验室检查　大便常规、血常规、尿常规、血生化检查、心电图检查，女性育龄患者需在入选前作尿妊娠试验，结果必须阴性。

临床疗效评价　按痊愈、显效、进步和无效评定。

以上各项检测均必须在治疗前、停药后第 1 天进行。停药后第 1 天检查如为异常，可于停药 1 周后复查。

1.6　细菌学检查

治疗前、治疗结束后第 1 天各做 1 次细菌培养。细菌培养阳性率在 60%以上。体外敏感试验包括利福昔明、环丙沙星、氟哌酸、红霉素、复方新诺明 5 种纸片法药敏试验。

1.7　不良事件评价标准

一般不良事件观察：研究者需将所有一般不良事件的下列情况记录在不良反应观察表上：症状描述，发生日期，症状中止日期，程度，采取措施及最终结局。

严重不良事件观察：严重不良事件包括死亡、威胁生命、致残、需要住院或延长住院时间和致癌。研究者亦需将所有严重不良事件的详细情况记录在不良反应观察表上。不论是否与试验药物有关，应立即采取急救措施，并于 24h 内向监查员，项目负责人及伦理委员会报告，然后尽快就不良事件的发生的过程及处理情况向当地药政当局递送书面报告。

试验结束后对临床不良反应与化验异常按与药物有关、很可能与药物有关、可能与药物有关、可能与药物无关、与药物无关五级评定临床反应及化验异常与试验药物之间的关系，前三者计为不良反应，统计不良反应发生率。

1.8　资料处理与统计分析

所有临床病例数据交由专业统计单位（华西医科大学统计教研室）进行统计分析。

2　结　果

2.1　一般资料分析

试验药入组 29 例，对照药入组 25 例，共计 54 例，其中 54 例可进行临床安全性分析；可进行临床疗效分析（PP 分析）试验药组 29 例，对照药组 23 例，共计 52 例。患者的性别、年龄、病情、治疗前全身应用抗菌药物情况、伴随使用其他药物情况、胃肠功能、疗程、腹痛、治疗前大便性状和次数、治疗前发热情况，经 ITT 分析（意向性分析）和 PP 分析（有效病例分析），试验药组和对照组比较均无显著性统计学差异。

2.2　临床疗效比较

利福昔明组痊愈 29 例，有效率 100%；环丙沙星组痊愈 21 例，进步 2 例，总有效率 91.3%，两组比较无统计学差异（P=0.115）。

2.3　细菌清除率比较

利福昔明组 29 例有效病例中 21 例阳性，细菌阳性率为 71%；环丙沙星组 23 例有效病例中 16 例阳性，细菌阳性率为 69%。结束治疗后细菌清除率分别为 100%和 87.5%，两组比较无统计学差异（P=0.18）。

2.4　药物敏感性试验结果

由于利福昔明对革兰氏阴性菌药敏没有查到可以应用的判断标准，故利福昔明对革兰氏阴性菌没有判断其敏感性，只做了抑菌环直径的测定。结果表明：利福昔明和环丙沙星抑菌环直径差别无统计学意义；利福昔明和氟哌酸抑菌环直径差别无统计学意义；利福昔明和 Co-SMZ 抑菌环直径差别无统计学意义；利福昔明和红霉素抑菌环直径差别有统计学意义，利福昔明抑菌环直径大于红霉素抑菌环直径。

2.5　不良事件评价

临床观察中没有发现不良反应发生，可能与样本量较少有关。其他中心报道的不良反应主要为恶心、腹胀，停药后即缓解。

表 1　抑菌环直径的两两比较 *（PP 分析）

比较组	均数差值	标准误	P
利福昔明－环丙沙星	0.49	2.284	0.832
利福昔明－氟哌酸	2.19	2.284	0.339
利福昔明－Co-SMZ	0.84	2.284	0.714
利福昔明－红霉素	8.46	2.284	*0.0001*

*：用 LSD 法对抑菌环直径做两两比较

维普资讯 http://www.cqvip.com

3 讨 论

利福昔明抗菌谱广、作用强,在肠道不吸收,故在肠道内浓度极高,不存在于其他器官中,毒副作用很小。国外多用于旅游者腹泻、憩室炎和肝性脑病的治疗和预防。它主要对革兰氏阳性需养菌中的金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌和肠球菌,及革兰氏阳性厌养菌中的艰难梭菌等有高度抗菌活性;对革兰氏阴性需养菌中的沙门氏菌、大肠杆菌、小肠结肠耶尔氏菌及革兰氏阴性厌养菌中的拟杆菌也有良好的抗菌活性。本品优于新霉素、链霉素及其他氨基糖甙类抗生素的特点尚有:本品不损伤听觉功能,不会引起肾功能不全;肠道内寄生的正常菌群,特别是非致病菌大肠杆菌很快即重新定于肠道而避免重复感染,肠道粘膜炎症趋于消失[5-10]。

本研究共有病例 54 例,可临床疗效分析 52 例,其中试验药组 29 例,对照药组 23 例。试验药组与对照药组,在年龄、性别、病程、病情轻重程度、等经统计学处理,差异无统计学意义($P>0.05$)。试验药组临床有效率和临床痊愈率均为 100%,对照药组临床有效率和临床痊愈率均分别为 100% 和 91.30%。PP 分析显示,两组临床有效率和痊愈率差异无统计学意义。试验药组细菌清除率为 100%,对照药组细菌清除率为 87.5%。PP 分析显示,细菌清除率差异无统计学意义。

病原菌体外纸片法敏感率显示:利福昔明和环丙沙星对革兰氏阳性菌的敏感率分别为 100%(21/21)和 57.14%(12/21),两组有统计学意义,利福昔明片对革兰氏阳性菌的敏感性优于环丙沙星片。由于利福昔明对革兰氏阴性菌药敏没有判断标准,故利福昔明对革兰氏阴性菌没有判断其敏感性,只做了抑菌环直径的测定。因观察病例较少,未观察到不良反应的发生。

本资料表明:利福昔明片治疗细菌感染性腹泻,临床疗效肯定,不良反应少,使用方便,值得在细菌感染性腹泻治疗中推广应用。

参 考 文 献

[1] Jiang ZD, Ke S, Palazzini E, et al. In vitro activity and fecal concentration of rifaximin after oral administration[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2000;44(8):2205.

[2] Jiang ZD, Dupont HL. Rifaximin: in vitro and in vivo antibacterial activity[J]. Chemotherapy, 2005;51Suppl1:103-109.

[3] Scarpignato C, Pelosini I. Rifaximin, a poorly absorbed antibiotic:pharmacology and clinical potential[J]. Chemotherapy, 2005;51Suppl1:36-66.

[4] Huang DB, Dupont HL. Rifaximin: a novel antibacterial for enteric infections[J]. J Infect, 2005;50(2):97-106.

[5] Jiang ZD, Ericsson C D. Rifaximin versus ciprofloxacin for the treatment of traveler,s diarrhea: a randomized, double-blind clinical trial[J]. Clin Infect Dis, 2001;33(11):1807.

[6] Sirra JM, Ruiz J, Navia MM, et al. In vitro activity of rifaximin against enteropathogens producing traveler,s diarrhea[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2001; 45(2):643.

[7] Ericsson C D. Traveler,s diarrhea[J]. Int J Antimicrob Agents, 2003;21(2):116.

[8] Nas A, Rodes J, Sunyer L, et al. Comparison of rifaximin and lactitol in the treatment of acute hepaticencephalopathy: results of a randomized, double-blind, double-dummy, controlled clinical trial[J]. J Hepatol, 2003;38(1):51.

[9] Lawler J V, Wallace M R. Diagnosis and treatment of bacterial diarrhea[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2003;5(4):287.

[10] 周 智,凌 宁.利福昔明片多中心、随机、单盲对照治疗急性细菌感染性腹泻的临床疗效观察[J]. 中国抗生素杂志,2004;29(5):307-309.

(上接第 512 页)

患者心理社会功能改善、生活质量提高,由此给患者带来的更大利益是不容忽视的。因此,医务工作者在选择药物时不仅要考虑患者的经济承受能力,还须顾及长久效应。

(通讯作者:况 利,女,教授,主要研究方向:精神疾病的生物学机制;医学心理学)

参 考 文 献

[1] 郝元涛,方积乾.世界卫生组织生活质量测定量表中文版介绍及其使用说明[J].现代康复,2000;4(8):1127-1129.

[2] 任清涛,田明萍,路英智.奋乃静与利培酮对精神分裂症病人生活质量影响的比较研究[J].中国行为医学科学,2002;11(1):32-33.

[3] 章丽娟,张 毅,饶顺曾.氯丙嗪与利培酮对精神分裂症病人生活质量的影响[J].中国心理卫生杂志,2000;14(4):286.

[4] 龙金亮.利培酮对精神分裂症患者生活质量的影响[J].临床精神医学杂志,2005;15(4):218-219.

[5] Voruganti L.Novel antipsychotics improve quality of life in routient clinical practice[J].Schizophrenia Res,2000;43(2):135-145.

[6] Ritsner M,Gibel A,Perelroyzen G,et al.Quality of Life Outcomes of Risperidone,Olanzapine,and TypicalAntipsychotics Among Schizophrenia Patients Treated in Routine Clinical Practice[J].Journal of Clinical Psychopharmacology,2004;24(6):582-589.