

# 抗结核新药——利福喷丁

利福喷丁 (Refapentine) 的化学名为 3-(4-环戊基-1-咪唑基-亚氨基甲基)-利福霉素 SV, 系一种新型半合成的利福霉素族抗生素, 是四川抗菌素工业研究所与四川省长征制药厂联合研制成功并由卫生部于 1989 年批准的一类新药。

**【性状】** 本品为砖红色或暗红色结晶性粉末, 无臭, 无味。

**【药理研究】** (1) 体内外抗菌试验 本品体外对 H37RV 的 MIC 为  $0.195 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ , MBC 为  $0.195 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ , 对急性实验性结核小鼠的  $\text{ED}_{50}$  为  $1.34 \sim 2.05 \text{ mg/kg}$ ; 其活性为利福平的 4 倍, 为利福定的 1.8 倍, 半数动物存活时间  $\text{ST}_{50}$  相对百分延长剂量系数比利福平和利福定都低。对豚鼠实验性结核的疗效也优于利福平和利福定。同时有很强的体内外抗金黄色葡萄球菌活性和对麻风杆菌的杀灭作用。小鼠一次灌胃  $10 \text{ mg/kg}$  后, 有效血药浓度和血浆抑菌活性可维持 5 天, 血浆杀菌活性维持 3 天,  $\text{T}_{1/2}$  为 32.8 小时, 为利福平的 4 倍, 利福定的 1.9 倍, 预防性给药也显示了长效抗结核活性。本品与利福平、利福定之间有交叉耐药, 但对其它类型抗结核药的耐药菌株仍有效。(2) 毒性试验 急性毒性试验: 大小鼠灌胃或腹腔注射本品, 毒性很低, 均未测得  $\text{LD}_{50}$ 。麻醉狗灌服本品, 对呼吸、血压和心电图均无显著影响。长期毒性试验: 大鼠每周两次服药, 每次  $10 \text{ mg/kg}$ , 共 8 个月, 狗间歇服药每次  $10 \text{ mg/kg}$ , 每隔两天一次, 共 6 个月。动物的一般体征、体重、外观和行为均无异常, 血象、肝肾功能及脏器病理检查与对照组动物比较均无明显差异。致突变试验: 本品的微生物回复突变试验, 小鼠微核试验和显性致死试验均呈阴性。生殖毒性试验: 小鼠一般生殖毒性试验, 大鼠致畸胎试验和小鼠围产期毒性试验均显示本品无明显生殖毒性, 而利福平却有明显胚胎毒性。(3) 药代动力学研究 小鼠、大鼠和狗分别灌服本品 20, 30,  $50 \text{ mg/kg}$  后, 各于 12, 18, 11 小时达峰浓度 (分别为  $15.26, 16.58, 69.6 \mu\text{g/ml}$ ); 血清半衰期分别为 26.76, 77.0, 14.29 小时。在脏器中分布以肝脏最高, 其次为肺、脾、心、肾; 脑中含量较低。 $^3\text{H}$ -利福喷丁小鼠口服试验结果也证明该药半衰期和组织分布广, 大量药物组织外排泄, 临床药代动力学研究表明, 正常健康者分别口服利福喷丁和利福平  $600 \text{ mg}$  后, 利福平的血药浓度高峰在服药后 2 小时, 利福喷丁在 6~9 小时, 且服药后 96 小时血药浓度仍高于 MIC;  $\text{T}_{1/2}$  在 14 小时左右, 以粪便排出为主, 经尿排出 24 小时仅占 1.5~3.7%。

**【临床研究】** (1) 肺结核患者的治疗 ①国内 21 个临床单位进行了本品和利福平治疗肺结核的对照研究, 治疗满 9 个月的共 511 例 (其中初治 443 例, 复治 68 例), 结果表明: 本品实验组 332 例痰结核菌培养转阴率初、复治组各为 99.5% 及 94.7%; X 线病灶有效率各为 99% 及 97.6%; 空洞关闭率各为 90.2% 及 75.9%, 与利福平对照组 179 例比较, 疗效和副作用均无显著差异 ( $P > 0.05$ )。其中本品每周一次组疗效优异, 副

作用小于利福平每日组, 无显著差异 ( $P > 0.05$ ), 其有效剂量以每周一次  $500 \sim 600 \text{ mg}$  为宜。②用本品短程 (6 个月) 治疗肺结核患者 72 例与利福平 69 例满疗程的痰菌镜检阴转率分别为 95.1% 和 94.2%, X 线病灶有效率分别为 95.8% 及 94.2%, 两组疗效相仿。③本品治疗肺结核满疗程后随访三年, 满疗程时痰菌阴性 453 例, 占应访例 95%, 本品每周一次治疗与利福平每日治疗同样有效。本品治疗肺结核不仅有满意的近期疗效, 而且有可靠的远期疗效。本品对治疗前痰菌耐药病例亦有优异疗效, 无一例复发。(2) 麻风病患者的治疗 ①多菌型患者 9 例, 每日服本品  $600 \text{ mg}$  共半年, 疗效显著, 治疗前后作常规切刮涂片查菌对比, 治前细菌形态指数 (MI) 平均为 10%, 治疗后为 0; 细菌密度指数 (BI) 治前平均为 4.25, 治后为 3.6, 相差显著 ( $P < 0.05$ ), 无一例发生肝肾功能异常。②多菌型患者 10 例, 分为本品及利福平两组, 均服用  $1200 \text{ mg}$ , 治后第七天切取皮损作成匀浆接种于小鼠足后垫, 12 个月回收菌数以考核细菌活力丧失情况, 证明本品组优于利福平组, 相差显著 ( $P < 0.05$ )。③10 例多菌型病人顿服本品  $900 \sim 1200 \text{ mg}$ , 治后 7 天检查细菌形态指数时, 下降 7.95, 5 例皮损经鼠足垫接种, 9~14 月后均无细菌生长。(3) 急性肺部感染患者的治疗 对 32 例肺炎或其它疾病并发肺部急性感染病人, 单用本品间日服用  $400 \text{ mg}$ , 治疗 2~4 周治愈率为 81.3%。(4) 化脓性皮肤病患者的治疗 各类化脓性皮肤病用本品治疗 71 例与用红霉素治疗 20 例比较, 痊愈率分别为 76.1% 和 30.0% ( $P < 0.05$ )。此外, 用利福喷丁粉摩擦法治疗沙眼亦获得较好疗效。

**【适应症】** (1) 结核病 可作为结核病联合化疗方案中的杀菌药, 适应于: ①痰菌阳性肺结核; ②对其他抗结核药物不能耐受者; ③对利福类以外抗结核药物难治的病例。(2) 对其他抗金黄色葡萄球菌抗生素耐药的重症金黄色葡萄菌感染。

**【用法用量】** 口服, 每周 1 次, 每次  $0.5 \sim 0.6 \text{ g}$ , 疗程为 6~9 个月或遵医嘱。

**【不良反应】** 服用本品后, 少数病人可出现白细胞、血小板减少, 谷丙转氨酶升高, 皮疹, 胃肠道反应, 头昏、失眠等不良反应。

**【禁忌症】** (1) 有肝病或肝功能异常者, 白细胞显著减少者应在严密观察下慎用或忌用, 有黄疸者禁用。(2) 孕妇禁用。

**【注意事项】** (1) 为了防止产生耐药性, 使用本品心须严格掌握适应症、用量及联合用药等原则; (2) 必须空腹服用; (3) 服用本品期间, 尿、泪、痰、汗、大便可出现橙红色。

**【生产单位】** 四川省长征制药厂、