

文章编号: 1007—3213 (2007) 02—0100—04

含与不含甲氧苄啶的两个双氢青蒿素复方治疗恶性疟的临床对照试验

谈博¹, 宋健平¹, Thou Tharith², 李国桥¹

(1. 广州中医药大学青蒿研究中心, 广州 510405; 2. 柬埔寨国防部卫生厅, 金边, 柬埔寨)

摘要: 【目的】比较双氢青蒿素的两个复方——Artecom (含双氢青蒿素、磷酸哌喹和甲氧苄啶) 与 Artekin (仅含双氢青蒿素和磷酸哌喹) 的疗效与安全性, 研究甲氧苄啶在复方中的作用。【方法】Artecom 和 Artekin 两组分别纳入 37 例和 47 例无并发症恶性疟病人, 两组病人分别服用 Artecom 与 Artekin 8 片, 按不同年龄及时间给药, 2 d 为 1 个疗程。住院治疗观察患者的平均退热时间、平均原虫转阴时间共 7 d, 并于出院后随访至第 28 天, 计算治愈率和原虫复燃率。【结果】两组临床症状均得到迅速控制。Artecom 和 Artekin 治疗的平均退热时间分别为 (19.3 ± 17.0) h 和 (15.1 ± 15.7) h, 平均原虫转阴时间分别为 (31.8 ± 10.8) h 和 (31.5 ± 11.0) h, 两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组 28 d 治愈率均为 100%, 复燃率均为 0, 差异也无统计学意义 ($P > 0.05$)。但 Artekin 的不良反应发生率相对较低。【结论】含甲氧苄啶的 Artecom 在疗效上与不含甲氧苄啶的 Artekin 相似, 但不良反应的出现以前者较突出, 故推荐临床使用 Artekin。

关键词: 疟疾, 恶性/药物治疗; 复方双氢青蒿素/治疗应用

中图分类号: R531.3

文献标识码: A

双氢青蒿素的两个复方——Artecom 与 Artekin 是由广州中医药大学热带医学研究所李国桥教授等发明, Artecom 由双氢青蒿素 (dihydroartemisinin, DHA)、磷酸哌喹 (piperazine phosphate, PQP) 和甲氧苄啶 (trimethoprim, TMP) 组成, 现已在中国和越南获准注册、销售; Artekin 则由双氢青蒿素和磷酸哌喹组成。中国、越南、柬埔寨、泰国大量的临床资料表明, Artecom 治疗无并发症恶性疟疾的 28 d 治愈率为 93%~100%, 975 例的平均治愈率为 96.9%, 而副作用发生率显著低于青蒿琥酯+甲氟喹治疗组^[1]。我们现有的鼠疟药效试验初步表明: 含 TMP 的 Artecom (DHA+PQP+TMP) 有效率稍高于不含 TMP 的 Artekin (DHA+PQP) (《双氢青蒿素哌喹片的鼠疟药效学研究》, 待发表)。本临床试验的目的在于研究 TMP 在复方中的作用。若实验结果表明含 TMP 的 Artecom 疗效优于不含 TMP 的 Artekin, 我们将保留 Artecom 的复方, 相反则减去复方中的 TMP 以降低成本。

2001 年, 本实验在柬埔寨第五军区医院进行, 该医院位于柬埔寨西北部柬泰边境, 也是全球多重抗药性最严重的疟疾流行区。如近年来, 世界卫生组织 (WHO) 和柬埔寨国家疟疾中心在该地区研

究氯喹 (chloroquine), 周效磺胺+乙胺嘧啶 (sulfadoxine+pyrimethamine, SP), 青蒿琥酯+甲氟喹 (artesunate+mefloquine, AM) 等抗疟药, 发现氯喹和 SP 抗性问题严重, 而 AM 复方副作用严重, 故均停止使用^[2-3]。因此, 为检验两个双氢青蒿素复方 (Artecom 和 Artekin) 对多重抗药性恶性疟疾的疗效与安全性, 经与柬埔寨国防部卫生厅商议, 此项临床试验选择在柬埔寨第五军区医院进行。

1 资料与方法

1.1 研究对象

84 例研究对象均来源于柬埔寨第五军区医院收治的恶性疟病人。

1.2 病例诊断标准

1.2.1 诊断标准 参照《疟疾诊断标准及处理原则 GB15989—1995》^[4] 恶性疟的诊断标准: (1) 曾于疟疾传播季节在疟疾流行区住宿, 或有输血史。(2) 间歇性定时发作, 每天、隔天或隔两天发作一次。发作时有发冷、发热、出汗等临床症状。发作多次可出现脾肿大和贫血。(3) 血涂片查见恶性疟原虫。

1.2.2 纳入标准 (1) 有发热等疟疾临床症状,

收稿日期: 2006—08—10

作者简介: 谈博 (1974—), 男, 助理研究员, 博士

年龄 7~65 岁; (2) 末梢血涂片查到恶性疟原虫无性体 1 000~100 000/ μ L; 本次发病前 1 周内和发病后未用过任何抗疟药, 包括四环素类和磺胺类。

1.2.3 排除标准 (1) 年龄小于 7 岁和大于 65 岁; (2) 伴有频繁呕吐或腹泻; (3) 孕妇; (4) 有严重并发症或其他严重疾病。

1.3 一般资料

根据以上标准, Artemcom 组共收 37 例病人, 男 34 例, 女 3 例; 年龄 14~47 岁, 35 例为大于 15 岁的成年人, 小于 15 岁者 2 例; 2 例发现有配子体,

2 例合并感染间日疟。

Artekin 组共收 47 例病人, 男 40 例, 女 7 例; 年龄 10~49 岁, 44 例为大于 15 岁的成年人, 小于 15 岁者 3 例; 4 例发现有配子体。

两组病人中多数为成年人, 原因是受治对象为工作在柬泰边境地区森林中的现役军人。出院后完成 28 d 随访者 Artemcom 组仅为 14 例, Artekin 组为 11 例。两组病人基本情况相似, 具有可比性 ($P>0.05$) (见表 1)。

表 1 两组病人基本情况比较
Table 1 General data of the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别(Groups)	例数(N)	$t_{age}/岁$	$t_{发热}/d$	$n_{原虫无性体}/(个\cdot\mu L^{-1})$	$T_{体温}/^{\circ}C$	$p_{肝肿}/\%$	$p_{脾肿}/\%$
Artemcom	37	27.3 \pm 8.1	5.2 \pm 2.1	13881 \pm 8673	38.6 \pm 1.0	5.4	2.7
Artekin	47	28.0 \pm 9.1	5.3 \pm 3.3	16435 \pm 8152	38.7 \pm 1.1	5.1	2.1

1.4 给药方法

Artemcom 和 Artekin 由广州健桥医药研究所提供(批号分别为 010620 和 010626)。两组病人均采用成人 8 片 2 d 疗程。各年龄组给药剂量见表 2。

表 2 Artemcom 和 Artekin 的给药方案
Table 2 Regimen of Artemcom and Artekin

年龄(岁)	Artemcom 和 Artekin(片)			
	0 h	8 h	24 h	32 h
≥ 16	2	2	2	2
11~15	1.5	1.5	1.5	1.5
7~10	1	1	1	1

1.5 临床观察

全部患者住院治疗观察 7 d, 于服药后 14 d、21 d 和 28 d 追踪复查原虫复燃情况。住院期间每 6 h 腋下查体温 1 次, 体温恢复正常 24 h 后改为每日 1 次; 每天上午、下午均查询有无不良反应, 连续 5 d, 并按不良反应记录表作详细查询记录。

1.6 实验室检查

1.6.1 原虫学检查 服药当天至服药后 4 d, 每天上、下午涂制厚血膜 2 次, 服药后 5~7 d 每天 1 次, 血膜用姬姆萨染色后检查疟原虫。治疗前计算每立方毫米血的无性体原虫数(原血膜计算 200 个白细胞范围内原虫数换算)。以厚血膜 200 个视野查不到原虫定为阴性。于服药后 14 d、21 d 和 28 d

涂血片复查原虫, 了解原虫复燃情况。

1.6.2 血液学检查 服药当天和服药后 7 d 检查外周血红细胞计数、白细胞计数和分类。

1.7 疗效评价标准

参照世界卫生组织(WHO)推荐的氯喹临床敏感性 4 周观察法评价疗效^[3], 以平均原虫转阴时间(PCT)、平均退热时间(FCT)、治愈率和原虫复燃率作为疗效评价和比较的指标。评价标准如下: (1) 治愈(S): 血中疟原虫无性体在服药 7 d 内消失, 28 d 内无复燃。(2) 有效但复燃(R I): 血中疟原虫无性体在服药 7 d 内消失, 但 28 d 内复燃。(3) 低效(R II): 血中疟原虫无性体在服药后 48 h 内显著减少(减少幅度大于 75%), 但 7 d 内不消失。(4) 无效(R III): 血中疟原虫无性体在服药后 48 h 减少不到 75% 或反而增多。

1.8 统计方法

采用 SPSS 12.0 软件包进行统计分析, 对平均退热时间、平均原虫转阴时间数据进行正态性检验和方差齐性检验后, 用 t 检验分析。对治愈率和副作用的分析, 采用 Fisher's 精确检验法。

2 结果

2.1 疗效

治疗后两组病人的临床症状均得到迅速控制, 平均原虫转阴时间和平均退热时间相仿 ($P>$

0.05)。两组完成 28 d 随访的病人 Artemcom 组 14 例, Artekin 组 11 例, 治愈率均为 100%, 均无复燃病例。两组的疗效比较见表 3。

2.2 可能发生的副作用

两组病人服药后均未见明显的毒性反应, 部分病人出现的可能与药物有关的副作用也是轻微的(见表 4)。

表 3 两组疗效比较

Table 3 Comparison of therapeutic effect in the two groups

组别	例数	t_{PCT}	t_{FCT}	$P_{治愈}$	$P_{复燃}$
Groups	<i>N</i>	/h	/h	/%	/%
Artemcom	37	31.8±10.8	19.3±17.0	100	0
Artekin	47	31.5±11.0	15.1±15.7	100	0

表 4 两组病人出现的可能与药物有关的副作用比较

Table 4 Comparison of side effects in the two groups

N (p/%)

组别	例数	恶心	头晕	头痛
Groups	<i>N</i>	Nausea	Vertigo	Headache
Artemcom	37	2(5.4)	1(2.7)	0
Artekin	47	1(2.1)	0	1(2.1)

3 讨论

恶性疟原虫抗性的蔓延是个全球性的问题^[6], 随着对氯喹抗性的蔓延, 在东南亚疟疾流行区恶性疟原虫对甲氟喹的抗性也在迅速蔓延^[7-8], 多年来恶性疟原虫多重抗性的问题一直困扰着柬埔寨军队的医务工作者, 威胁疟疾流行区工作的军人生命和健康, 据有关统计, 1998 年全军死于疟疾的军人达 400 多人^[9-10]。

本试验采用成人总剂量 8 片 2 d 疗程的 Artemcom (含 TMP) 和 Artekin (不含 TMP) 共治疗多重抗性的无并发症恶性疟 84 例, 结果表明: Artemcom 和 Artekin 均能迅速解除病人的临床症状和杀灭疟原虫, 均表现为双氢青蒿素的速效作用, 两组病人的 FCT 和 PCT 无明显差异。两复方治疗组随访 28 d 治愈率均为 100%, 且均无 1 例复燃, 显示该地区恶性疟原虫对两个双氢青蒿素复方 Artemcom 和 Artekin 的高度敏感性。由于本组病例 28 d 随访完成率不高, 进一步扩大样本和提高 28 d 随访完成率的研

究有待进行。

两组病人在治疗期间均未见明显的不良反应, Artemcom 组病人出现的可能与药物有关的副作用略高于 Artekin 组, 其原因可能是 Artekin 不含 TMP, 故与药物相关的副作用发生率低于含 TMP 的 Artemcom 组。虽然两个复方治疗组均取得高治愈率, 但考虑到 Artekin 仅含两个成分(双氢青蒿素和哌喹), 出现的可能与药物相关的副作用较低, 对药物资源消耗也少, 所以病人将以更低的价格使用 Artekin。如果今后的进一步研究能证实本组研究结果, 我们将推荐不含 TMP 的 Artekin 在柬埔寨推广使用。

参考文献:

[1] Wikiratanaporn P, Knudsood S, Chalemmut K, et al. An open randomized clinical trial of Artemcom vs artesunate-mefloquine in the treatment of acute uncomplicated falciparum malaria in Thailand [J]. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 2002, 33 (3): 519.

[2] McIntosh H M, Greenwood B M. Chloroquine or Amodiaquine combined with sulfadoxine-pyrimethamine as a treatment for uncomplicated malaria—a systematic review [J]. Annals of Tropical Medicine & Parasitology, 1998, 93: 265.

[3] Mockenhaupt F P. Mefloquine resistance in Plasmodium falciparum [J]. Parasitology Today, 1995, 11: 248.

[4] 中华人民共和国国家标准 (GB15989—1995). 疟疾诊断标准及处理原则 [S]. 北京: 中国标准出版社, 1996: 1.

[5] World Health Organization. Chemotherapy of malaria and resistance to antimalaria. Report of a WHO scientific working group [M]. WHO Geneva; 1972.

[6] World Health Organization. The world health report [M]. WHO Geneva; 1998.

[7] Ring Wahl P, Bicki J, Basco L K. Randomised trial of pyronaridine versus chloroquine for acute uncomplicated falciparum malaria in Africa [J]. Lancet, 1996, 347: 24.

[8] Sowunmi A, Oduola A M. Open comparison of mefloquine/ sulfadoxine/ pyrimethamine and chloroquine in acute uncomplicated falciparum malaria in children [J]. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1995, 89: 303.

[9] Nosten F, Ter kuile Fo, Chongsuphajaisiddhi T, et al. Mefloquine-resistant falciparum malaria on the Thai-Burmese border [J]. Lancet, 1991, 337: 1140.

[10] Pukritt ayakamee S, Supanaranond S, Looareesuwan S, et al. Quinine in severe falciparum malaria: evidence of declining efficacy in Thailand [J]. Tran R Soc Trop Med Hyg, 1994, 88: 488.

Randomized Controlled Trial of Two Kinds of Compound Dihydroartemisinin with or Without Trimethoprim for Uncomplicated Falciparum Malaria

TAN Bo¹, SONG Jianping¹, THOU Tharith², LI Guoqiao¹

(1. Center for Artemisia Research, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China;

2. Dept. of Health, Ministry of Defense, Cambodia, Thailand)

Abstract: **【Objective】** To compare the efficacy and safety of two kinds of compound dihydroartemisinin with or without trimethoprim, i. e. Artecom (containing dihydroartemisinin, piperaquine and trimethoprim) and Artekin (containing dihydroartemisinin and piperaquine), for uncomplicated falciparum malaria, and to investigate the influence of trimethoprim in the compounds. **【Methods】** A two-day treatment course with a total dosage of 8 tables of Artecom and Artekin was carried out for uncomplicated falciparum malaria inpatients. Thirty-seven cases were enrolled to Artecom group and 47 to Artekin group. Average fever clearance time and average parasite clearance time were examined during 7-day hospitalization and 28-day follow-up, and then the cure rate and parasite recrudescence rate were counted. **【Results】** After treatment, the symptoms were released quickly in both groups. Average fever clearance time was (19.3 ± 17.0) hours and (15.1 ± 15.7) hours, and average parasite clearance time was (31.8 ± 10.8) hours and (31.5 ± 11.0) hours in Artecom group and Artekin group respectively, the difference being insignificant ($P > 0.05$). The cure rate was 100% and parasite recrudescence rate was zero in both groups, the difference being insignificant. The incidence of adverse reaction was lower in Artekin group. **【Conclusion】** Artecom and Artekin have similar therapeutic effect on uncomplicated falciparum malaria, but Artekin without trimethoprim has lower adverse reactions, thus it is recommended for clinical use.

Key words: MALARIA, FALCIPARUM/drug therapy; COMPOUND DIHYDROARTEMISININ/therapeutic use

2007 年《广州中医药大学学报》征订启事

《广州中医药大学学报》(ISSN 1007-3213/CN44-1425/R)是一份中医药学术类刊物,是中国科技论文统计源期刊(国家科技核心期刊);被包括中国核心期刊(遴选)数据库、美国化学文摘(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)等22个国内外权威检索系统收录。先后荣获全国优秀高校自然科学学报及教育部优秀科技期刊、全国中医药优秀期刊等重要奖项,并入选中国期刊方阵。主要栏目有:中医基础理论探讨、临床研究、实验研究、中药药理、中药鉴定、中药制剂与工艺、经络与针灸和疑难病案分析等。其特点是比较集中地报导目前中医药学最新研究信息。文章题材新颖,切合临床实际,可读性强。大部分论文提供中、英文摘要;图表采用中、英文双语编排。既可作为国内外中医药高校教师和研究人员进行中医药研究的参考,又能为临床医生诊疗疾病以及药物研究人员进行中药开发提供思路。

本刊为双月刊,大16开本,逢单月20日出版。定价:¥8.00元/期,48.00元/全年。

邮发代号:46-275。全国各地邮局均可订阅。

编辑部地址:广州市机场路12号《广州中医药大学学报》编辑部。邮政编码:510405。

联系人:贺小英、袁书慧;电话:(020)36585268,36585697;传真:(020)36585697

E-mail: gzyxb@gzhtcm.edu.cn

网址: <http://gzyydxh.wanfangdata.cn>; <http://www.chinajournal.net.cn>

本编辑部存有自创刊以来的各年杂志,订价(不含邮费)如下,款至即寄杂志及发票:

合订本:1984-1985年创刊合订本45.00元,1986-1989年每年30.00元,1990-1997年每年40.00元,1998-2003年每年50.00元,2004年以后每年60.00元。单行本:1984-1996年每期5.50元,1998年以后每期8.00元。