

双氢青蒿素两个复方治疗恶性疟的临床对比研究

徐 颖 欧凤珍 陈沛泉 宋建平 符林春

摘要 目的 比较双氢青蒿素的两 个复方—Artekin 与 Artekin(T)治疗无并发症恶性疟的有效性和 安全性。 方法 收治 60 例无并发症恶性疟,随机分成两组,每组 30 例,采用 2d4 次给药,成人总量 8 片的方案,观察治愈率、平均原虫转阴时间、退热时间和副作用。 结果 Artekin 组的平均原虫转阴时间为 (56.7 ± 16.3) h, Artekin(T)组为 (58.4 ± 18.6) h;平均退热时间 Artekin 组为 (20.2 ± 1.3) h, Artekin(T)组为 (22.8 ± 1.1) h;随访 28d,两组均有 1 例复燃,Artekin 组和 Artekin(T)组治愈率均为 96.7%。两组患者对两复方均有很好的耐受性,恶心、腹痛等症状均轻微。 结论 本试验初步显示双氢青蒿素复方高效、速效、低毒等优点。Artekin 对海南岛多重抗药性且无并发症恶性疟有良好的疗效。

关键词 恶性疟;双氢青蒿素复方;Artekin;Artekin(T).

中图分类号: R531.3 文献标识码: A 文章编号: 1009-9727(2003)06-0723-03

Randomized trial of Artekin and Artekin(T) for treatment of uncomplicated falciparum malaria patients XU Ying, OU Feng-zhen, CHEN Pei-quan, et al. Institute of Tropical Medicine, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong, P. R. China

Abstract Objective To compare the efficacy and safety of Artekin and Artekin(T), the two compounds dihydroartemisinin (DHA) for treatment of uncomplicated falciparum malaria patients. **Methods** The 60 cases were randomly divided into 2 groups each consisted of 30 cases and adult total dose of 8 tablets were given to the 2 groups 4 times in 2 days. The cure rate, average parasite clearance time, average fever clearance time and side effects were also observed. **Results** The average parasite clearance time in Artekin groups was (56.7 ± 16.3) h and (58.4 ± 18.6) h in Artekin(T) Group; the average fever clearance time in Artekin group was (20.2 ± 1.3) h and (22.8 ± 1.1) h in Artekin(T) group. A recrudescence occurred in each group after a follow-up of 28 days. The cure rate in Artekin group and Artekin(T) group was 96.7%. The side effect nausea and stomach ache were mild in the two groups. **Conclusion** Artekin and Artekin(T), the compound dihydroartemisinin are of high efficacy, rapid action and low toxicity for treatment of uncomplicated falciparum malaria patients and both of them can be used for treatment of patients in multi-drug resistant falciparum malaria endemic areas.

Key Words Falciparum malaria; Dihydroartemisinin; Artekin; Artekin(T).

Artekin 与 Artekin(T)均为双氢青蒿素(Dihydroartemisinin, DHA)与哌喹(Piperaquine, PQP)的复方。Artekin(T)由 DHA、PQP 和甲氧苄啶(Trimethoprim, TMP)组成,与已在中国、越南获准注册、销售;Artekin 则由 DHA、PQP 两药组成。

海南省为抗氯喹恶性疟流行区,1998 年 Artekin(T)2d 疗程总量 8 片方案治疗恶性疟,取得 97.6%的治愈率^[1]。2001 年,Artekin 与 Artekin(T)的临床对比试验在海南省东方市天安乡广州中医药大学疟疾研究基地进行。目的在于比较两组分的 Artekin 和三组分的 Artekin(T)有无区别。

1 资料与方法

1.1 病例选择

1.1.1 纳入标准 (1)有发热等疟疾临床症状,年龄 7~65 岁;(2)末梢血恶性疟原虫无性体 1000~100000 个/ 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。

1.1.2 排除标准 ①伴有频繁呕吐或腹泻;②孕妇;③有严重并发症或其它严重疾病。

1.1.3 病例选择与分组 60 例无并发症恶性疟患者,按入院的次序,根据随机数字表随机分成 2 组,即 Artekin 治疗组和 Artekin(T)对照组,每组各 30 例。Artekin 组男性 16 例,女性 14 例。年龄 10~49 岁,其中 24 例为成年人,儿童 6 例(年龄 11~15 岁 2 例,7~10 岁 4 例),1 例发现有配子体,3 例合并感染间日疟。Artekin(T)组男性 14 例,女性 16 例,年龄 7~58 岁,20 例为成年人,儿童 10 例(年龄 11~15 岁 5 例,7~10 岁 5 例),2 例发现有配子体,2 例合并感染间日疟。入院时两组病人基本情况见表 1。

1.2 给药方法 Artekin 和 Artekin(T)均由广州健桥医药研究所提供(批号分别:010620 和 010626)。Artekin 每片含 DHA 400mg 和 PQP 320mg;Artekin(T)含

* [作者单位] 广州中医药大学热带医学研究所,广州市 510405

DHA 320mg、PQP 320mg 和 TMP 90mg。Artekin 和 Artekin(T)片外观形状一致,而且医生和病人都不知道,Artekin 和 Artekin(T)的成分和区别。两组病人均采用成人 8 片 2d 疗程。给药方案详见表 2。

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

表 1 两组病例基本情况比较			
Table 1. General conditions in the patients of the two groups			
项目 Items of examination	Artekin (n=30)	Artekin(T) (n=30)	P 值 Pvalue
平均年龄(岁) Mean age(year)	26.3±9.8	28.5±10.1	>0.05
入院前发病时间(天) Day of illness	4.2±3.0	5.0±2.5	>0.05
原虫无性体数(1×10 ⁴) Asexual form	17632±18584	15285±11663	>0.05
体温(℃) Temperature	38.8±0.9	38.6±0.8	>0.05
无免疫力患者(%) No immunity	46.7	40	>0.05
肝肿大(%) Hepatomegaly	27	30	>0.05
脾肿大(%) Splenomegaly	30	27	>0.05

表 2 Artekin 和 Artekin(T)的给药方案				
Table 2 Regimen of medication of Artekin and Artekin(T)				
年龄 Age	剂量(片) Dose (Tablet)			
	0h	8h	24h	32h
≥16	2	2	2	2
11~15	1.5	1.5	1.5	1.5
7~10	1	1	1	1

1.4 实验室检查

1.4.1 原虫学检查 服药当天至服药后 4d 每天上午、下午[间隔(10±2)h]分别涂制厚、薄血膜 1 次,服药后 5~7d 每天 1 次,血膜用姬姆萨染色检查疟原虫。治疗前计算每微升血的无性体原虫数(厚血膜计算 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 14d、21d 和 28d 涂血片复查原虫,了解原虫复燃情况。

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

1.5 统计学方法 采用 t 检验和卡方检验计算分析两组病人平均原虫转阴时间、退热时间、治愈率和副作用发生率的差异。

2 结果

2.1 疗效评价 参照世界卫生组织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为疗效评价和比较的指标。治愈(S):血中疟原虫无性

体在服药 7d 内消失,28d 内无复燃;显效(RI):血中疟原虫无性体在服药 7d 内消失,但 28d 内复燃;有效(RII):血中疟原虫无性体在服药后 48h 内显著减少(减少幅度大于 75%),但 7d 内不消失;无效(RII):血中疟原虫无性体在服药后 48h 减少不到 75%或反而增多。

2.2 疗效 治疗后两组病人的临床症状得以迅速控制,原虫转阴时间和退热时间均较快。两组病人全部完成 28d 随访,分别有 1 例为 RI 病例,结果见表 3。

表 3 Artekin 与 Artekin(T)的疗效比较			
Table 3 Comparison of efficacies of Artekin and Artekin(T)			
项 目 Items	Artekin (n=30)	Artekin(T) (n=30)	P 值 Pvalue
平均原虫转阴时间(小时 $\bar{x} \pm SD$) Mean parasite clearance time	56.7±16.3	58.4±18.6	>0.05
平均退热时间(小时 $\bar{x} \pm SD$) Mean fever clearance time	20.2±1.3	22.8±1.1	>0.05
治愈率(%) Cure rate(%)	96.7	96.7	>0.05

2.3 不良反应 两组个别病人服药后出现胃肠道反应,如恶心、呕吐等,但症状轻微而且是自限性的。除此之外,未发现其它不良反应。两组出现胃肠道症状的情况详见表 4。

表 4 两组病例出现胃肠道症状的情况			
Table 4. Intestinal symptoms in patients of the two groups			
症状 Symptom	Artekin (n=30)	Artekin(T) (n=30)	P 值 Pvalue
恶心 Nausea	1(3.3%)	2(6.7%)	>0.05
呕吐 Vomitting	0	1(3.3%)	>0.05

3 讨论

恶性疟原虫抗药性的蔓延是个全球性的问题。在东南亚疟疾流行区恶性疟原虫对 Fansidar 和甲氟喹的抗性也在迅速蔓延^[3,4]。海南省是抗氯喹恶性疟流行区之一^[5],东方市也存在抗氯喹恶性疟^[6]。

符林春等 1984~1988 年在海南省西部及南部连续观察恶性疟对哌喹敏感性,东方县 1984 年治疗恶性疟 36 例未发现抗性,1986 年和 1987 年,恶性疟原虫对哌喹的敏感性下降至 83.0%~88.9%,1988 年进一步下降至 25.6%,II、III 级抗性显著增加,共占 56.4%^[7]。

青蒿素类药是现有的抗疟药中抗疟作用最快的药物,同时也能减少恶性疟原虫配子体的传播,而双氢青蒿素又是青蒿素及其衍生物的活性代谢物。对无性体的杀灭作用又强于其母体,但是单独使用又需 7d 疗程而不易为病人接受^[8~9]。双氢青蒿素与哌喹组成的抗疟复方,正好克服了哌喹起效慢的缺点又弥补了双氢青蒿素长疗程的不足,病人易于完成 2d 疗程,我们在鼠疟和猴疟药效学试验中均证明了该复方

配伍不仅起到协同增效作用, 而且对疟原虫的抗性培育中观察到复方还能明显延缓抗药性的产生。柬埔寨的研究证实, 双氢青蒿素哌喹复方治疗无并发症恶性疟具有高效、安全等优点。同时, 双氢青蒿素哌喹复方也是目前全世界仅有的 2 个抗疟复方之一, 具有潜在的抗疟优势^[9~10]。

本试验对成人总剂量 8 片 2d 疗程的 Artekin 和 Artekin(T)治疗方案进行比较研究, 以评估二组分及三级分药物疗效, 按照随机对照分组的原则, 对无并发症恶性疟 60 例进行疗效观察, 两组均取得高治愈率, 但考虑到 Artekin 为两个组分(DHA 和 PQP), 出现的不良反应率更低, 对药物消耗也少, 制造成本可能更低。因此, 我们倾向于不含 TMP 的 Artekin 在有哌喹抗性的地区行扩大试验, 以作出进一步的评价。

参 考 文 献

[1] 宋建平, 徐颖, 欧凤珍, 等. 复方双氢青蒿素 2 天疗程治疗恶性疟 50 例[J]. 广州中医药大学学报, 2000, 3: 238 ~ 240.
[2] WHO. Chemotherapy of malaria and resistance to antimalaria. Report of a

WHO scientific working group[M]. WHO Tech. Rep. ser. 1973, 529: 30
[3] Ring Wald P, Bickii J, Basco L. Randomised trial of pyronaridine versus chloroquine for acute uncomplicated *falciparum* malaria in Africa[J]. Lancet, 1996, 347: 24
[4] Sowunmi A, Oduola AMJ. Open comparison of mefloquine, mefloquine/sulfa-doxine/pyrimethamine and chloroquine in acute uncomplicated *falciparum* malaria in children[J]. Trans R Soc Trop Med Hyg 1995, 89: 303.
[5] 刘德全, 刘瑞君, 张春勇, 等. 我国恶性疟原虫对抗疟药敏感性的现状[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 1996 14(1): 37~ 41
[6] 陈沛泉, 符永新, 符林春, 等. 海南岛东方县恶性疟原虫对氯喹敏感性的观察[M]. 青蒿素类药临床研究专辑, 1990 44~ 45.
[7] 符林春, 陈沛泉, 张俊才, 等. 海南岛恶性疟对哌喹敏感性的观察[J]. 海南医学, 1992, 3(3): 4
[8] White NJ, Nosten F, Looareesuwan, et al Averting a malaria disaster[J]. Lancet, 1999, 353: 1965 ~ 1967.
[9] World Health Organization, The use of anti-malaria drug. Report of a WHO informal consultation. WHO, Geneva, 13 ~ 17 November 2000 WHO/CDS/RBM/2001, 33.
[10] DanisMB, Davis TINE, Hewitts, et al Efficacy and safety of dihydroartemisinin-piperazine (Artekin) in Cambodian children and adults with uncomplicated *falciparum* malaria[J]. CID, 2002, 35: 1469~ 1976.
(收稿: 2003-03-26 修回: 2003-06-30)

[其 它]

《寄生虫病与感染性疾病》2004 年征订启事

文章编号: 1009-9727(2003)06-0725-01

本刊前身为《实用寄生虫病杂志》, 2002 年经国科财函(2004)4 号文批准更名, 由四川省卫生厅主管, 四川省寄生虫病防治研究所与四川大学华西医学中心, 四川省医科院等单位主办, 是中华预防医学会系列刊物之一, 全国性科技期刊, 国内外公开发行人, 国内统一刊号为 CN51-1636/R, 国际连续出版物编号为 ISSN 1005-2534。本刊已被“中国期刊网”、“中国学术期刊(光盘版)”、《万方数据系统中国数字化期刊群》、《中文科技期刊数据库》、《中国学术期刊综合评价数据库》等大型检索文献数据库全文收录。

本刊内容主要以反映和交流寄生虫病及感染性疾病为主, 即凡是由细菌、病毒、立克次体、原虫、寄生虫等病原引起的感染均属此范围, 因此, 除大专院校, 科研防疫部门, 有关的行政管理部门外, 本刊也适于医院, 临床等单位及个人。

本刊突出学术性和实用性相结合的特点, 设有论著、综述、实验研究、防治研究、健康教育、临床研究与经验、病例报告、医学新闻、护理经验等。敬请广大作者, 读者互相转告, 多多赐稿, 踊跃订阅。

本刊自办发行, 季刊, 大 16 开, 48 页, 每本 5.00 元, 全年 20 元(含平刷邮费)

银行汇款: 单 位: 四川省寄生虫病防治研究所;
开户行: 成都市工商银行滨江支行;
帐 号: 4402204009008931053;
注册订购《寄生虫病与感染性疾病》杂志。

邮局汇款: 请寄四川省成都市大学路 10 号, 四川省寄生虫病防治研究所《寄生虫病与感染性疾病》杂志编辑部。 邮政编码: 610041。

电话: (028)85441752; E-mail: ascjys@shell.scsti.ac.cn