

文章编号: 1007-3213(2000)03-0238-03

复方双氢青蒿素 2 天疗程治疗恶性疟 50 例

宋建平, 徐毅, 欧凤珍, 袁捷, 李国桥

(广州中医药大学热带医学研究所, 广州 510405)

摘要: 为寻找高效、速效、低毒的治疗恶性疟复方, 采用复方双氢青蒿素(由双氢青蒿素、磷酸哌喹和甲氧苄啶组成)2天疗程成人总量8片方案治疗无并发症恶性疟50例。结果: 平均退热时间为 (17.2 ± 9.9) h, 平均原虫转阴时间为 (52.0 ± 20.2) h。46例追踪观察28 d, 无1例复燃。34例患者治疗前检查血液学、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)和总胆红素, 发现小部分患者有异常改变; 治疗后7 d复查, 全部患者上述指标均正常。

主题词: 疟疾, 恶性/药物疗法; @复方青蒿素/治疗应用; 青蒿素/治疗应用;

青蒿素/类似物和衍生物; 青蒿素/投药和剂量; 疟原虫, 恶性/药物作用

中图分类号: R531.3 文献标识码: A

复方双氢青蒿素(Artecom)由双氢青蒿素、磷酸哌喹和甲氧苄啶组成。Artecom治疗恶性疟在越南、柬埔寨、中国海南省均表明3 d 8片疗法具有高效、速效、低毒等优点。观察本组病例, 目的在于评价Artecom 2天疗法和进一步缩短疗程的意义、疗效、毒副反应。为此, 1999年8~11月间, 我们在海南省东方市天安医院—广州中医药大学疟疾研究基地, 试用Artecom 2 d疗程总量8片治疗无并发症恶性疟疾50例以评价2 d疗程的疗效和毒副反应。

1 方法

1.1 病例选择

1.1.1 纳入标准 有疟疾临床症状, 年龄为7~65岁的恶性疟患者; 恶性疟原虫无性体 $\geq 1 \times 10^9/L$, 或大环状体 $\geq 3 \times 10^8/L$ 而伴有发热者; 本次发病后未用过抗疟药, 包括四环素、磺胺类。

1.1.2 排除标准 严重呕吐或腹泻者; 年龄大于65岁和小于5岁者; 孕妇、有严重并发症或其他严重疾病者。

1.2 病情情况

50例患者中, 属疟区人口48例, 外来人口2例, 男32例, 女18例。年龄(N)5~68岁, 其中5~10岁8例, 11~15岁5例, $N \geq 16$ 岁37例。发病时间(t)最短1 d, 最长15 d, $t > 5$ d者11例。50例均属无并发症恶性疟。

3例(6%)入院时处于退热期, 其余47例(94%)均有发热。其中 38.0°C 以下8例(16%), $38.0 \sim 38.9^\circ\text{C}$ 16例(32%), $39.0 \sim 39.9^\circ\text{C}$ 17例(34%), $\theta \geq 40.0^\circ\text{C}$ 6例(12%)。肝肿大8例(16%), 脾肿大10例(20%)。

实验室检查: 末梢血涂片恶性疟原虫无性体计数为 $1.5 \times 10^9 \sim 154.4 \times 10^9/L$, 平均 $29.4 \times 10^9/L$ 。红细胞计数 $3.0 \times 10^{12} \sim 4.0 \times 10^{12}/L$ 者9例(18%), $N_{RBC} > 4.0 \times 10^{12}/L$ 者41例(82%)。白细胞计数 $N_{WBC} < 5.0 \times 10^9/L$ 者20例(40%), $5.0 \times 10^9 \sim 10.0 \times 10^9/L$ 者26例(52%), $N_{WBC} > 10.0 \times 10^9/L$ 者4例(8%)。血液生化检查34例, ALT升高、AST升高各1例, 总胆红素升高4例。

1.3 给药方法

所有患者均服用复方双氢青蒿素片(Artecom), 该药由重庆健桥医药有限公司提

供(批号 981021), 疗程为 2 d, 总量 8 片, 分 4 次服, 于 0 h、8 h、24 h 和 32 h 服用, 每次 2 片。各年龄组给药方案见表 1。

1.4 临床观察

所有患者均住院观察 7 d, 于 D_{14} 、 D_{21} 和 D_{28} 进行追踪复查。体温观察期间, 每隔 6 h 腋下探查体温 1 次, 体温恢复正常 24 h 后改为每天下午查 1 次。每次服药后均需询问是否有不良反应, 如有无出现精神混乱、失眠、头痛、耳鸣、耳聋、恶心、呕吐、食欲不振、腹痛、腹泻、瘙痒、皮疹等症状, 并按不良反应记录表作详细记录。

1.5 实验室检查

1.5.1 原虫学检查 $D_0 \sim D_4$, 每天涂制厚血膜 2 次, $D_5 \sim D_7$ 每天 1 次, 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数(常规计算 200 个白细胞范围内原虫数换算)。

以厚血膜 200 个视野查不到原虫无性体/配子体定为阴性。

于 D_{14} 、 D_{21} 和 D_{28} 作原虫学检查, 了解原虫复燃情况。

1.5.2 血液学和血液生化检查 D_0 、 D_7 检查丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、血清肌酐 (Cr)、血清总胆红素 (TBil)、血清直接胆红素 (DBil), 外周血红细胞计数、白细胞计数及分类。

上述血液生化指标在 D_7 检查异常者则每周复查 1 次, 直到恢复正常。

1.6 疗效评价

参照世界卫生组织 1973 年推荐的氯喹临床敏感性 4 周观察法评价疗效, 以平均退热时间 (FCT)、平均原虫转阴时间 (PCT)、治愈率和复燃率作为疗效评价和比较的指标。

S (治愈): 血中疟原虫无性体在服药 7 d 内消失, 28 d 内无复燃。

表 1 复方双氢青蒿素 2 天疗程的给药方案

$N_{\text{年龄/岁}}$	$N_{\text{给药/片}}$				$N_{\text{总量/片}}$
	0h	8h	24h	32h	
≥ 16	2	2	2	2	8
11~15	1.5	1.5	1.5	1.5	6
7~11	1	1	1	1	4

RI (有效但复燃): 血中疟原虫无性体在服药 7 d 内消失, 但 28 d 内复燃。

RII (低效) 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。

RIII (无效): 血中原虫无性体在服药后 48 h 减少不到 75% 或反而增多。

2 结果

2.1 疗效

复方双氢青蒿素 (Artecom) 治疗恶性疟 50 例, 平均退热时间为 (17.2 ± 9.9) h, 平均原虫转阴时间为 (52.0 ± 20.2) h。46 例追踪观察 28 d 无 1 例复燃, 也没有间日疟出现。另 4 例中 3 例出院后失去联系, D_{14} 未复燃, 但 D_{21} 后失去联系。治疗前查到配子体 7 例, 治疗后仅 1 例于 3 d 查到配子体, 其中 5 例治疗后 3~6 d 配子体逐渐消失, 另 2 例至 21 d 后才消失。

复方双氢青蒿素治疗前后血液学情况见表 2。治疗前后血液生化情况见表 3、表 4。

2.2 不良反应

50 例患者服药后多数未见全身或局部不良反应, 仅 3 例出现头痛, 1 例食欲不佳, 1 例皮肤瘙痒, 且只持续 1~2 d, 未能排除疟疾病情本身的症状。

ALT 治疗前升高 1 例 (42 U/L), 治疗后 7 d 恢复正常 (27 U/L)。AST 治疗前升高 1 例 (48 U/L), 治疗后 7 d 恢复正常 (20 U/L)。总胆红素治疗前升高 4 例, 治疗 7 d 全部恢复正常。

表 2 复方双氢青蒿素治疗前后血液学情况 ($\bar{x} \pm s$)

	$N/\text{例}$	$N_{\text{WBC}}/(\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1})$	$N_{\text{RBC}}/(\times 10^{12} \cdot \text{L}^{-1})$
治疗前	46	6.3 ± 2.5	4.6 ± 0.6
治疗后 7d	46	6.1 ± 2.0	4.6 ± 0.5

表 3 复方双氢青蒿素治疗前后 ALT、AST 和总胆红素异常人数

	$N/\text{例}$	$N_{\text{ALT}}/\text{例}$	$N_{\text{AST}}/\text{例}$	$N_{\text{总胆红素}}/\text{例}$
治疗前	34	1	1	4
治疗后 7d	34	0	0	0

* Karmen 法, 正常值: ALT $8 \sim 40 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$; AST $8 \sim 40 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$; 总胆红素 $1.7 \sim 17.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$

表 4 复方双氢青蒿素治疗前后血液生化情况 ($\bar{x} \pm s$)

	N/例	$J_{ALT}(\text{U} \cdot \text{L}^{-1})$	$J_{AST}(\text{U} \cdot \text{L}^{-1})$	$c_{\text{总胆红素}}(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	$c_{\text{直接胆红素}}(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	$c_{\text{肌酐}}(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$
治疗前	34	15.4 ± 8.8	24.2 ± 3.5	10.9 ± 5.0	3.2 ± 2.3	115.9 ± 29.8
治疗后 7d	34	13.7 ± 8.3	18.9 ± 7.7	5.8 ± 1.7	1.9 ± 1.0	106.6 ± 29.9

3 讨论

复方双氢青蒿素 (Artecom) 总量 8 片 2 天疗法治疗无并发症恶性疟 50 例, 参照 WHO 推荐的氯喹临床敏感性 4 周观察法评价疗效, 完成研究计划的 46 例全部临床治愈, 治疗后均无全身或局部不良反应, 血液学、血丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、血液总胆红素、血液直接胆红素均未见明显异常。

28 d 复查 46 例, D_{14} 、 D_{21} 和 D_{28} 血片提示无 1 例复燃, 也未发现再感染间日疟。符林春等 1984 ~ 1988 年在海南岛西部、南部连续观察恶性疟对哌喹的敏感性, 东方县 1984 年治疗恶性疟 36 例未发现抗性, 1986 年和 1987 年, 敏感性下降至 83% ~ 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%^[1]。1999 年 8 ~ 11 月, 同在该地区使用复方双氢青蒿素, 尽管该复方含有哌喹, 但未发现该复方与哌喹有交叉抗性。

复方双氢青蒿素由双氢青蒿素、磷酸哌喹和甲氧苄啶组成, 复方中的双氢青蒿素属于短效抗疟药, 具有高效、速效、低毒等特点, 但只有 5 ~ 7 d 疗程才能获得高治愈率; 而磷酸哌喹与氯喹同属 4 - 氨基喹啉类药, 但其效价优于氯喹而毒性明显低于氯喹, 是一类长效抗疟药, 3 d 疗程治愈率可达 90%

以上, 其不足之处是单药使用容易产生抗药性, 而且起效也明显慢于青蒿素类药, 特别是在全球多重抗药性蔓延形势下, 哌喹的使用更受限制; 甲氧苄啶属于抗疟药的增效剂, 与乙胺嘧啶类似, 通过干扰疟原虫嘌呤合成而抑制疟原虫生长。该三药配合组成复方正好取长补短, 通过不同的作用途径, 既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, 同时还避免了单药抗药性的产生。我们在鼠疟和猴疟药效学试验中均证明该复方配伍不仅能起到协同、增效作用, 而且对疟原虫的杀虫速度、治愈试验均明显优于单药, 在鼠疟原虫的抗性培育中观察到该复方还能明显延缓抗药性的产生。这与临床所观察的疗效正好一致, 同时也解释了为什么在海南哌喹抗性流行地区使用该复方仍未发现与哌喹有交叉抗性。说明复方双氢青蒿素具有速效、高效、短疗程、低毒副反应、使用安全等优点, 与国内外现有抗疟药复方比较, 具有较强的竞争实力。

参考文献:

- [1] 符林春, 陈沛泉, 张俊才, 等. 海南岛恶性疟对哌喹敏感性的临床观察 [J]. 海南医学, 1992, 3 (3): 4
- [2] 中国疟疾的防治与研究编委会. 中国疟疾的防治与研究 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1991. 166 ~ 168

A Two-Day Course of Compound Dihydroartemisinin for Falciparum

Malaria : A Report of 50 Cases

SONG Jianping , XU Yi , OU Fengzhen , YUAN Jie , LI Guoqiao

(Tropical Medicine Institute , Guangzhou University of TCM , Guangzhou 510405 , China)

Abstract : A trial of compound dihydroartemisinin was carried out in 50 acute falciparum malaria patients without complications. The patients received a total dosage of 8 tablets of compound dihydroartemisinin for 2 days. Forty-six patients had a complete 28-day follow-up period. No recrudescence was observed. The mean fever-subsidence time and mean parasite clearance time were (17.2 ± 9.9) hours and (52.0 ± 20.2) hours respectively. Indexes of hematology , ALT , AST and total bilirubin were examined in 34 patients on the first day of treatment (D0) and the seventh day (D7). The above examinations appeared abnormal in some cases on D0 but returned normal on D7.

Key words : MALARIA , FALCIPARUM/drug therapy ; @COMPOUND DIHYDROARTEMISININ/ther. use ; ARTEMISININ/ther. use ; ARTEMISININ/analogs ; ARTEMISININ/admin. ; PLASMODIUM , FALCIPARUM/drug eff.

(original article on page 238)