

[文章编号] 1007-7669(2008)12-0908-04

# 青蒿素哌喹片治疗无并发症恶性疟的剂量探索试验

宋健平<sup>1</sup>, 谈 博<sup>1</sup>, DUONG Socheat<sup>2</sup>, SUOU Seila<sup>2</sup>, 徐 颖<sup>1</sup>, 欧凤珍<sup>1</sup>, SRENG Sokunthea<sup>2</sup>, LEAP Sophorn<sup>3</sup>, 李国桥<sup>1</sup>

(1. 广州中医药大学青蒿研究中心, 广东 广州 510405; 2. 柬埔寨国家疟疾控制中心, 柬埔寨 金边; 3. 柬埔寨实居省医院, 柬埔寨 实居省)

[关键词] 疟原虫, 恶性; 疟疾; 青蒿素; 抗疟药; 药物疗法; 哌喹

[摘要] 目的 探索青蒿素哌喹片治疗无并发症恶性疟的安全有效的适宜剂量。方法 收治 7 ~ 65 岁男性和女性病人共 100 例, 按区组随机化方案分成 2 组, 成人总量 1 400 mg 组年龄 (22 ± s 12) 岁, 1 750 mg 组年龄 (21 ± 12) 岁。分别于 0 h 和 24 h 给药一次, 比较 2 组的平均原虫转阴和退热时间、28 d 治愈率及原虫复燃率。结果 2 组的平均原虫转阴时间分别是 (61 ± 19) h 和 (57 ± 21) h, 平均退热时间为 (20 ± 15) h 和 (18 ± 10) h,  $P > 0.05$ ; 28 d 治愈率是 80 % 和 96 %, 原虫复燃率为 20 % 和 4 %, 总量 1 750 mg 组显著优于 1 400 mg 组 ( $P < 0.05$ )。2 组耐受性均良好, 未发现明显的不良反应。结论 推荐青蒿素哌喹片的临床治疗剂量为总量 1 750 mg, 每日 1 次, 分 2 d 服完为 1 个疗程。

[中图分类号] R978.61; R969

[文献标识码] A

## Dosage exploring of artemisinin-piperaquine in treatment of uncomplicated falciparum malaria

SONG Jian-ping<sup>1</sup>, TAN Bo<sup>1</sup>, DUONG Socheat<sup>2</sup>, SUOU Seila<sup>2</sup>, XU Ying<sup>1</sup>, OU Feng-zhen<sup>1</sup>, SRENG Sokunthea<sup>2</sup>, LEAP Sophorn<sup>3</sup>, LI Guo-qiao<sup>1</sup>

(1. Research Center for Qinghao, Guangzhou University of Chinese Traditional Medicine, Guangzhou GUANGDONG 510405, China; 2. National Malaria Center, Ministry of Health, PHNOM PRNH, Cambodia; 3. Kampong Spue Referral Hospital, KAMPONG SPUE, Cambodia)

[KEY WORDS] *Plasmodium falciparum*; malaria; artemisinin; antimalarials; drug therapy; piperaquine

[ABSTRACT] AIM To explore the effective and safe dosage of artemisinin-piperaquine for uncomplicated falciparum malaria. METHODS One hundred uncomplicated falciparum malaria male and female patients aged from 7 to 65 years old were enrolled in the trial according to randomized block design; equally distributed into 2 dosage groups, the adult total dose 1 400 mg group (mean age (22 ± s 12) years) and the 1 750 mg group (mean age (21 ± 12) years). Once-daily administration respectively at 0 h and 24 h, comparison were made including the mean parasite clearance time, mean fever clearance time, 28-day cure rates, and parasite recrudescence rates in two groups. RESULTS The mean parasite clearance time were (61 ± 19) h and (57 ±

[收稿日期] 2008-10-06

[接受日期] 2008-10-28

[基金项目] 广东省科技计划项目 (2005A11601007)

[作者简介] 宋健平 (1965-), 男, 江西会昌人, 研究员, 中医学专业, 从事青蒿素复方防治耐药性恶性疟和青蒿素快速控制疟疾的研究。Phn: 86-20-8655-6081; E-mail: songjgz@yahoo.com.cn

21) h, the mean fever clearance time were (20 ± 15) h and (18 ± 10) h,  $P > 0.05$ ; 28-day cure rates were 80 % and 96 %, and parasite recrudescence rates were 20 % and 4 %, respectively. The efficacy of total dose 1 750 mg group is superior to that of the 1 400 mg group ( $P < 0.05$ ). Patients in both groups showed good tolerance and no obvious adverse reactions. CONCLUSION The recommended total clinical therapeutic dose of artemisinin-piperaquine is 1 750 mg, once daily, taking all together 2 d, as a course.

恶性疟原虫耐药性的出现是全球性的问题。1990 年以来,恶性疟抗甲氟喹(mefloquine)虫株在东南亚出现并快速蔓延。柬埔寨泰国边境是全球多药耐药性恶性疟蔓延最严重的地区之一,即使青蒿琥酯<sup>[1]</sup>(artesunate)+甲氟喹复方在当地也出现疗效下降的趋势<sup>[2-4]</sup>。研制新的防治耐药性恶性疟的青蒿素类复方,成为国际疟疾控制的重要策略之一。

青蒿素哌喹片(artemisinin-piperaquine, Artequick)由青蒿素(artemisinin, Art)和哌喹(piperaquine, PQ)组成,是一种新的固定剂量的青蒿素复方制剂(ACT),属于化学药复方新药,用于治疗无并发症的耐药性恶性疟疾。作为青蒿素的配伍药——哌喹,属于 4-氨基喹啉类抗疟药,20 世纪 70 ~ 80 年代曾取代氯喹(chloroquine)在中国大规模使用,临床耐受性优于其磷酸盐。哌喹作为配伍药,在保证疗效的前提下,可以增加单次给药剂量,减少给药次数,从而缩短疗程。为了探索青蒿素哌喹片治疗无并发症恶性疟的有效安全的适宜剂量,设不同剂量组进行比较。

对象与方法

研究地点 本试验在柬埔寨实居省医院进行,病人来自实居省奥拉县,位于柬埔寨西部的森林地区,是多药耐药性疟疾的严重流行区之一。

病例选择

1 纳入标准 (1)有发热等疟疾临床症状,年龄 7 ~ 65 岁;(2)末梢血涂片查到恶性疟原虫无性体  $1 \times 10^9 \sim 1 \times 10^{11}$  个·L<sup>-1</sup>;(3)本次发病前 1 wk 内和发病后未用过任何抗疟药,包括四环素类和磺胺类。

2 排除标准 (1)年龄 < 7 岁和 > 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。

分组与给药方案 收治无并发症恶性疟 100 例,按区组随机化方案分成 2 组,即 ART 200 mg + PQ 1 200 mg 组(以下简称 1 400 mg 组)和 ART

250 mg + PQ 1 500 mg 组(以下简称 1 750 mg 组)。青蒿素哌喹片由广东新南方青蒿科技有限公司提供,批号为 20030522,每片含青蒿素 50 mg 和哌喹 300 mg。1 400 mg (4 片)组收治 50 例病人,男性 28 例,女性 22 例,年龄 7 ~ 58 岁,31 例为成年人,儿童 19 例(年龄 11 ~ 15 岁 9 例,7 ~ 10 岁 10 例)。1 750 mg (5 片)组收治 50 例病人,男性 34 例,女性 16 例,年龄 7 ~ 61 岁,29 例为成年人,儿童 21 例(年龄 11 ~ 15 岁 7 例,7 ~ 10 岁 14 例)。2 组病人的基本情况相似,具有可比性  $P > 0.05$  (表 1)。2 组给药方案见表 2。

表 1 2 组病人的基本情况 n = 50

项目	1 400 mg 组	1 750 mg 组	P 值
年龄/岁	22 ± 12	21 ± 12	0.62
发热时间/d	6 ± 4	7 ± 4	0.89
体温/℃	38.4 ± 1.0	38.3 ± 0.9	0.60
原虫无性体数/10 <sup>6</sup> · L <sup>-1</sup>	23 473 ± 20 451	20 301 ± 20 950	0.45
肝肿率/%	4	6	0.65
脾肿率/%	24	20	0.63

2 组比较经  $t$ 、 $\chi^2$  检验:均  $P > 0.05$

表 2 青蒿素哌喹 1 400 mg (4 片) 组和 1 750 mg 组 (5 片) 给药方案

体重/kg	时间	青蒿素哌喹 1 400 mg 组		青蒿素哌喹 1 750 mg 组	
		每次给药量/片	总量/片	每次给药量/片	总量/片
≥ 50	d1	2	4	2.5	5
	d2	2		2.5	
40 ~ 49	d1	1.6	3.2	2	4
	d2	1.6		2	
30 ~ 39	d1	1.2	2.4	1.5	3
	d2	1.2		1.5	
20 ~ 29	d1	0.9	1.8	1	2
	d2	0.9		1	
15 ~ 19	d1	0.6	1.2	0.75	1.5
	d2	0.6		0.75	

观察方法 (1)病人住院观察 d 7、14、21 和 28 追踪观察症状和原虫有无复燃。(2)病人住院期间,腋下体温每 6 h 查 1 次,至体温恢复正常 24 h 后,改为每日下午查 1 次,直至病人出院为止。(3)病人住院期间,每日上午、下午查视病人 1 次,并按“不良反应观察记录表”进行逐项查询和记录。

**实验室检查** (1) 原虫学: d 0 ~ 4 每日 7: 00 和 17: 00 涂薄、厚血片, 计算 200 个白细胞无性体原虫数。原虫少至不能计数时 (200 个白细胞无性体原虫数小于 1), 查 200 个视野以判定原虫是否转阴。d 5 ~ 7 每日 7: 00 做原虫学检查。连续 3 次血片均阴性者为原虫转阴。(2) 于服药后 d 14、21 和 28 涂血片复查原虫, 并嘱病人在观察期间如有发热, 立即回医院复查, 了解原虫复燃情况。全部病人 d 0 均取滤纸血滴干燥保存, 对 28 d 内恶性疟原虫阳性的病人再取滤纸血滴保存, 进行 PCR 基因定性分析, 以判定是重新感染还是复燃。(3) 血液学: 于 d 0 和 d 7 做白细胞计数、分类和红细胞计数检查。(4) 心电图: 于 d 0 和 d 7 做心电图检查。(5) 血液生化检查: 于 d 0 和 d 7 抽血检查 ALT、AST、TBIL、DBIL、BUN、Cr。对 d 7 异常的项目, 每周追踪复查 1 次, 直至恢复正常。

**疗效评价** 参照 2003 年 WHO 的抗疟药疗效评价标准<sup>[9]</sup>, 采用以下疗效判别指标: 28 d 治愈率 (ACPR) 和原虫复燃率, 平均原虫复燃天数, 平均原虫转阴时间 (h), 平均退热时间 (h)。

**安全性评价** 根据不良反应观察记录表对每例病人出现不良反应的判定结果和血液学、血液生化 (d 0 和 d 7) 检查结果, 对青蒿素哌喹作出安全性评价。

结 果

**疗效** 治疗后 2 组病人的临床症状均迅速消失, 原虫转阴时间和退热时间均较快 (表 3)。1 400 mg 组在 28 d 复查期间, 15 例恶性疟原虫再现, 经 PCR 基因定型, 6 例为新感染, 9 例为复燃, 复燃率为 20 % (9/44), 治愈率 80 % (35/44); 复燃时间分别为 d 14 和 d 21 各 1 例, 另 7 例复燃时间为 d 28。1 750 mg 组有 3 例在随访期间出现恶性疟原虫, 经 PCR 基因定型, 1 例为新感染, 2 例于 d 28 复燃, 复燃率为 4 % (2/49), 治愈率 96 % (47/49)。2 组的疗效见表 3。

**不良反应** 2 组病人服药后均未见明显的临床不良反应, 少数病人出现的可能与药物有关的不良反应也是轻微的、自限性的, 2 组不良反应发生率比较, 差异无显著意义 ( $P > 0.05$ ) (见表 4), 且不排除与疟疾病情本身有关。

**血液学检查和心电图检查** 2 组病人 d 0 与 d 7 血液学检查比较, 未发现治疗后的明显异常。心电

表 3 2 组疗效指标的比较 n = 50,  $\bar{x} \pm s$

项目	1 400 mg组	1 750 mg组	P 值
平均原虫转阴时间/h	61 ± 19	57 ± 21	0.30
平均退热时间/h	20 ± 15	18 ± 10	0.38
治愈例数/例	35	47	0.001
复燃例数/例	9	2	0.02
28 d治愈率/%	80	96	0.02

2 组比较经  $t$ 、 $\chi^2$  检验

表 4 2 组病人出现的可能与药物有关的不良反应 n = 50, 例

不良反应	1 400 mg组	1 750 mg组	P 值
恶心	1	1	0.75
腹泻	0	3	0.12
食欲差	1	2	0.50
头晕	1	0	0.50
疲倦	0	1	0.50

2 组不良反应, 经四格表 Fisher 确切概率法检验 (单侧):  $P > 0.05$

图检查, 治疗前 (d 0) 1 400 mg 组和 1 750 mg 组分别有 10 例和 13 例出现窦性心动过速或窦性心律不齐; 经治疗后 (d 7), 则分别下降为 4 例和 2 例。

**生化检查结果** 治疗前 (d 0), 2 组有 25 例病人出现 AST、ALT 或 DBIL 升高。治疗后的结果如下: 1 400 mg 组 d 7 仍然有 DBIL 升高 3 例, AST 和 ALT 升高各 1 例, d 14 复查均降至正常。1 750 mg 组 d 7 仍然有 DBIL 升高 8 例, ALT 升高 1 例, d 14 复查均降至正常。

讨 论

本研究中青蒿素发挥速效作用的剂量已在早期临床试验中得到证明, 青蒿素与哌喹的剂量配比为 1 : 6 亦已确定, 而治愈率的高低同长半衰期的哌喹的剂量关系较大, 因而在本试验的剂量设计中关键是探索哌喹的剂量。根据过去 20 多年哌喹单药使用总剂量为 1 200 mg ~ 1 800 mg 分 2 次服的经验, 本试验采用青蒿素哌喹总剂量 1 400 mg (ART 200 mg + PQ 1 200 mg) 和总剂量 1 750 mg (ART 250 mg + PQ 1 500 mg) 进行随机对照研究, 2 组分别治疗无并发症恶性疟 50 例, 结果表明: 2 个剂量均能迅速控制病人的临床症状和使疟原虫迅速转阴, 均表现出青蒿素的速效作用, 原虫转阴时间和退热时间均较快, 2 组比较无显著差异; 但是 2 个剂量组 28 d 治愈率则有明显差异, 1 400 mg 组治愈率为 80 %, 1 750 mg 组为 96 %。

2 组病人在治疗期间均未见与药物明显有关的不良反应,少数病人出现的可能与药物有关的不良反应有腹泻、恶心、食欲差、头晕和疲倦,但发生率低(2%~6%),不能排除疟疾本身的症状。比较治疗前后生化、血液学和心电图检查结果,均无发现与药物有关的毒性表现。以上结果说明病人对青蒿素哌喹总量 1 400 mg 和 1 750 mg 耐受性良好。

青蒿素哌喹的剂量探索结果表明,成人总剂量 1 750 mg 2 d 疗程 2 次分服,治疗无并发症恶性疟可获高治愈率,无明显不良反应,病人耐受性良好,故推荐作为 II 期临床试验的治疗剂量。

### [参考文献]

[1] 李天星,姚 朗. 青蒿素类药物抗肿瘤作用的基础与临床研

究[J]. 中国新药与临床杂志, 2008, 27(4): 227-230.

- [2] D'ALESSANDRO U, BUTTIENS H. History and importance of antimalarial drug resistance[J]. Trop Med Int Health, 2001, 6(11): 845-848.
- [3] WONGSRICHANALAI C, MESHNICK SR. Declining artesunate-mefloquine efficacy against falciparum malaria on the Cambodia-Thailand border[J]. Emerg Infect Dis, 2008, 14(5): 716-719.
- [4] CHAIJAROENKUL W, BANGCHANG KN, MUNGTHIN M, *et al.* *In vitro* antimalarial drug susceptibility in Thai border areas from 1998-2003 [J]. Malar J, 2005, 4: 37.
- [5] WHO. Assessment and monitoring of antimalarial drug efficacy for the treatment of uncomplicated falciparum malaria [EB/OL]. Geneva: World Health Organization, 2003, [2008-06-21].[www.who.int/malaria/docs/Protocol\\_WHO.pds](http://www.who.int/malaria/docs/Protocol_WHO.pds).

Global reach. Quality research.

全球研发。质量结果。

### 服务内容

1. 生物样品分析
2. 毒理学研究
3. 药理药效研究
4. 药代动力学
5. 药物化学合成
6. 大分子生物学



When research is your oyster,  
we make the world your pearl.

当您专注于研究时,我们能让世界变成您的珍珠

Medicilon/MPI

PRECLINICAL RESEARCH—SHANGHAI  
美迪西普亚医药科技(上海)有限公司

联系方式: 陈春麟博士

手机: 13585849600,

E-mail: clchen@mediciloninc.com

蔡金娜博士

手机: 13701901249,

E-mail: jncal@medicilon.com.cn

For more information, visit [medicilon-mpi.com](http://medicilon-mpi.com).  
有关更多信息,请访问 [medicilon-mpi.com](http://medicilon-mpi.com).