

文章编号: 1000-7423(2008)-01-0050-03

【临床研究】

双氢青蒿素-磷酸哌喹和蒿甲醚-本芴醇两种复方对海南岛无并发症恶性疟的疗效观察

王善青^{1*}, Eva Christophel², 林世干¹, 蒙锋¹, 胡锡敏¹, 王光泽¹, 柳坚¹, 曾林海¹

【摘要】 目的 观察双氢青蒿素-磷酸哌喹和蒿甲醚-本芴醇两种复方抗疟药对海南岛无并发症恶性疟的治疗效果。方法 2005-2006 年在海南省 5 县(市)恶性疟流行区, 选择 1~60 岁无并发症单纯恶性疟病例 107 例(原虫无性体密度为 1 000~200 000 个/ μ l), 病例随机分为 2 组, A 组 55 例, 口服双氢青蒿素-磷酸哌喹治疗(成人总剂量 8 片, 1 次/d, 疗程为 3 d, 首日 4 片), B 组 52 例, 口服蒿甲醚-本芴醇治疗(成人总剂量 24 片, 2 次/d, 早晚各服 4 片, 疗程为 3 d)。按照 WHO 体内法观察标准进行治疗、观察和随访。结果 A 组 55 例, 全部完成治疗、观察和 28 d 随访, 平均退热时间为(22.35 \pm 13.26) h, 平均原虫转阴时间为(34.99 \pm 12.28) h; B 组 52 例中有 51 例完成治疗、观察和 28 d 随访, 平均退热时间为(20.99 \pm 11.38) h, 平均原虫转阴时间为(36.45 \pm 12.60) h, 两组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。28 d 随访两组病例均未出现复燃。个别病例在服药后出现中枢神经系统及胃肠道反应, 如头痛、恶心、呕吐等, 症状较轻, 停药后即自行消失。未出现严重的不良反应。结论 双氢青蒿素-磷酸哌喹和蒿甲醚-本芴醇两复方治疗海南岛无并发症恶性疟效果好, 控制症状快, 治愈率高。

【关键词】 双氢青蒿素-磷酸哌喹; 蒿甲醚-本芴醇; 复方; 恶性疟; 疗效

中图分类号: R383.2 文献标识码: A

Efficacy of Dihydroartemisinin-piperaquine and Artemether-lumefantrine in the Treatment of Uncomplicated Falciparum Malaria in Hainan, China

WANG Shan-qing^{1*}, Eva Christophel², LIN Shi-gan¹, MENG Feng¹, HU Xi-min¹,
WANG Guang-ze¹, LIU Jian¹, ZENG Lin-hai¹

(1 Hainan Provincial Center for Disease Control and Prevention, Haikou 570203, China; 2 WHO Regional Office for the Western Pacific, 1000 Manila, Philippines)

【Abstract】 Objective To assess the therapeutic efficacy of the combinations dihydroartemisinin-piperaquine and artemether-lumefantrine in treating uncomplicated falciparum malaria cases in an area with high level resistance of *Plasmodium falciparum* to chloroquine in Hainan Province. **Methods** Patients aged 1 to 60 with uncomplicated *P. falciparum* infection and parasite density 1 000 to 200 000 parasites/ μ l were enrolled following an informed consent. Eligible patients were randomly assigned to 2 groups for receiving either a 3-day course of dihydroartemisinin-piperaquine (40/320 mg, DP, group A) or 6-dose course of artemether/lumefantrine (20/120 mg tablets, AL, group B) over three days. They were followed up with clinical and laboratory examinations until day 28 using standard WHO *in vivo* antimalarial drug test protocol. **Results** Altogether 107 eligible patients were enrolled but 106 completed the study. Adequate clinical and parasitological response (ACPR) was observed in 51 (100%) and 55 (100%) cases in groups A and B respectively. The mean time of fever clearance and mean time of asexual parasite clearance were (20.99 \pm 11.38) h and (36.45 \pm 12.60) h in AL and (22.35 \pm 13.26) h and (34.99 \pm 12.28) h in DP, respectively. There was no statistical difference on the mean time of fever clearance and asexual parasite clearance between AL and DP($P>0.05$). None of the participants showed recrudescence and serious adverse effect. **Conclusion** Both combinations artemether-lumefantrine and dihydroartemisinin-piperaquine show a high cure rate and proper tolerability among the patients with uncomplicated falciparum malaria in Hainan.

【Key words】 Dihydroartemisinin-piperaquine; Artemether-lumefantrine; Combination; *Plasmodium falciparum*; Therapeutic efficacy

基金项目: 世界卫生组织资助课题 (No. MVP/CHN/04/01 AC 03.05.03.RG)

作者单位: 1 海南省疾病预防控制中心, 海口 570203; 2 世界卫生组织西太区办事处, 马尼拉 1000

* 通讯作者, E-mail: wangsqkevin@hotmail.com

Supported by the World Health Organization (No. MVP/CHN/04/01 AC 03.05.03.RG)

* Corresponding author, E-mail: wangsqkevin@hotmail.com

海南省是我国疟疾发病最严重的省份之一^[1],自 1974 年发现第 1 例抗氯喹恶性疟病例后,至 1978 年抗药性恶性疟在海南岛广泛扩散^[2],并产生多重抗药性恶性疟。近年来,世界卫生组织倡导使用以青蒿素为基础的联合疗法 (artemisinin-based combination therapy, ACT) 治疗恶性疟^[3-6]。本研究旨在比较双氢青蒿素-磷酸哌喹片 and 蒿甲醚-本芴醇片两复方对海南省恶性疟的治疗效果,为今后推广应用 ACT 提供参考。

观察对象与方法

1 病例选择

2005-2006 年在海南省乐东县抱由镇、东方市江边乡、三亚市高峰乡、昌江县七差乡及白沙县南开乡,选择 1~60 岁现症疟疾病人 (体温 ≥ 37.5 °C 或最近 24 h 内有发热史,镜检恶性疟原虫无性体密度为 1 000~200 000 个/ μl)。排除有严重心、肾、肝、造血系统疾病,严重营养不良,孕妇和哺乳期妇女,对研究用药物有过敏史者。患者按入院顺序随机分为 A、B 两组。每位患者均自愿参加,并签知情同意书。

2 药物及给药方法

2.1 药物来源 双氢青蒿素-磷酸哌喹片(商品名为科泰复),每片含双氢青蒿素 40 mg 和磷酸哌喹 (基质) 320 mg,购自北京华立科泰制药有限公司 (批号为 040716)。蒿甲醚-本芴醇片(商品名为复方蒿甲醚),每片含蒿甲醚 20 mg 和本芴醇 120 mg,购自北京诺华制药有限公司 (批号为 031001)。

2.2 分组及给药方法 A 组口服双氢青蒿素-磷酸哌喹片,成人总剂量为 8 片,疗程 3 d,1 次/d,首日 4 片,第 2、3 天各 2 片。B 组口服蒿甲醚-本芴醇片,成人总剂量为 24 片,分 3 次服用,疗程 3 d,第 2、3 天各 8 片,早晚各 4 片。儿童剂量为成人剂量 \times 体重(kg)/50。

3 观察指标和方法

患者均住院观察。服药后涂制血膜,镜检。疟原虫无性体转阴、体温恢复正常及症状减轻后出院,随访至 28 d。

3.1 观察指标 疟原虫转阴情况:给药前及给药后每天上、下午分别涂制厚、薄血膜(非定量) 1 次,吉氏液染色,镜检计数疟原虫,按镜检血膜视野数估算

每微升血无性体原虫数。原虫计数连续 3 次阴性者为转阴,以首次阴性时间为原虫转阴时间。于服药后 7、14、21 和 28 d 分别涂制血膜复查,了解疟原虫复燃情况。体温:给药前及服药后每 4 h 测腋下体温 1 次,体温恢复正常后(连续 2 d 体温降至 37 °C 以下)每天上、下午各测 1 次至出院。

3.2 不良反应 患者住院期间,每天观察记录其症状、体征,并与服药前比较,以确定不良反应。

4 药效评价标准

根据 1976 年 WHO 氯喹 28 d 敏感性测定评价标准。治愈(S)即服药后 7 d 内血检原虫无性体转阴,28 d 无复燃;临床治愈(R1)即服药后 7 d 内血检无性体原虫转阴,但 28 d 内复燃;有效(R2)即服药后血检疟原虫无性体明显减少 (>75%),但 7 d 内无转阴;无效 (R3) 药后 48 h 血检原虫无性体减少不到 75%,甚至有所上升。

5 统计学分析

用 SPSS12.0 软件进行统计学分析。采用 *t* 检验和 χ^2 检验分析两组病例平均疟原虫转阴时间、平均退热时间及不良反应率的差异。

结 果

1 患者基本情况

共收治 107 例, A 组 55 例,男性 41 例(占 74.6%),平均年龄为 22.1 岁(1.5~64 岁)、体温为 (38.74 \pm 0.93) °C、体重为 (40.35 \pm 15.09) kg、原虫密度为 24 987 个/ μl 血 (1 000~140 000 个/ μl); B 组 52 例,男性 46 例 (占 80.8%),平均年龄 22.6 岁(3~68 岁)、体温为 (38.39 \pm 0.83) °C、体重为 (43.57 \pm 15.56) kg、原虫密度为 20 632 个/ μl 血 (1 200~122 000 个/ μl)。

2 治疗效果

病例服药治疗后,症状迅速得到控制,无性体疟原虫较快转阴,体温恢复较快。A 组 55 例完成 28 d 随访, B 组 51 例完成 28 d 随访, 1 例在第 28 天失访。未发现原虫复燃病例(表 1)。

3 不良反应

A 组 55 例中有 10 例出现不良反应 (占 18.18%),

表 1 两种复方治疗恶性疟疗效
Table 1 The efficacy of dihydroartemisinin-piperazine and artemether-lumefantrine in the treatment of uncomplicated falciparum malaria

组别 Regimen	平均退热时间 Mean time of fever clearance(h)		平均原虫转阴时间 Mean time of asexual parasite clearance(h)		28 d 随访情况 Result of 28 day follow-up	
	例数 No. cases	$\bar{x}\pm s$	例数 No. cases	$\bar{x}\pm s$	例数 No. cases	复燃率 Recrudescence(%)
A 组 Group A	55	22.35±13.26	55	34.99±12.28	55	0
B 组 Group B	52	20.99±11.38	52	36.45±12.60	51*	0
t 值 t value	0.56 (P>0.05)		0.61 (P>0.05)			

注: * B 组 1 例患者第 28 天失访。

Note: * 1 case in group B did not finish the 28-day follow-up.

其中头痛 5 例、恶心 4 例、呕吐 1 例、腹痛 3 例、嗜睡 1 例; B 组观察 52 例中有 4 例出现不良反应 (占 7.69%), 其中头痛 3 例、恶心 2 例、心悸 1 例。两组有的病例同时出现 2~3 种不良反应。以上症状均较轻, 停药后即自行消失, 未出现严重的不良反应。A、B 两治疗组之间不良反应的差异无统计学意义 ($\chi^2=2.58, P>0.05$)。

讨 论

自 20 世纪 60 年代恶性疟原虫对氯喹产生抗性后, 抗性范围不断扩大, 并发展到对多种抗疟药的抗性。因此, WHO 要求今后在改变抗疟药使用原则时, 均应改为以青蒿素衍生物为主与其他抗疟药伍用, 以延缓抗性的产生^[3-6]。

双氢青蒿素-磷酸哌喹复方抗疟药, 由我国研发。2001 年在海南省东方市天安乡治疗恶性疟, 杀虫速度与控制症状均较快, 治愈率达 96.7%^[7]。蒿甲醚-本芴醇复方抗疟药, 最初在国内研制, 现已在国外上市。2000 年在海南省三亚市用复方蒿甲醚 16 片 (蒿甲醚 320 mg、本芴醇 1920 mg) 治疗恶性疟, 并与本芴

醇单药比较, 结果该复方在杀虫速度及控制症状方面均优于本芴醇单药, 治愈率达 98.2%^[8]。

本研究对比两种复方抗疟药治疗海南岛恶性疟共 107 例, 治愈率均达 100%, 28 d 随访除 1 例失访外其他均未发现原虫复燃病例, 两药平均无性体原虫转阴时间及退热时间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗期间部分病例出现轻微中枢神经系统及胃肠道反应, 停药后症状自行消失。本研究结果表明, 复方双氢青蒿素-磷酸哌喹片及复方蒿甲醚-本芴醇片治疗无并发症恶性疟具有相同的疗效, 是治疗恶性疟的有效药物。

参 考 文 献

- [1] Wang SQ. Review of the malaria control in ten years since Hainan Province has set up[J]. Hainan Med J, 1998, 9: 153-156. (in Chinese)
(王善青. 海南建省十年来疟疾防治工作回顾[J]. 海南医学, 1998, 9: 153.)
- [2] Wang SQ. Malaria situation and measures for control of falciparum malaria in Hainan[J]. Chin Trop Med, 2001, 1: 17-19. (in Chinese)
(王善青. 海南省疟疾流行状况及控制恶性疟措施[J]. 中国热带医学, 2001, 1: 17-19.)
- [3] Roll Back Malaria. ACT. The way forward for treating malaria [C]. WHO/Roll Back Malaria, Geneva, World Health Organization, 2002.
- [4] World Health Organization. The use of antimalarial drugs[R]. Report of a WHO Informal Consultation, Geneva, 2000.
- [5] World Health Organization. Antimalarial drug combination therapy [R]. Report of a WHO Technical Consultation, Geneva, 2001.
- [6] World Health Organization. Report of a meeting on antimalarial drug development [C]. Convened by WHO Regional Office for the Western Pacific, Shanghai, China, 2001. 6.
- [7] Xu Y, Ou FZ, Chen PQ, et al. Randomized trial of Artekin and Artekin(T) for treatment of uncomplicated falciparum malaria patients[J]. Chin Trop Med, 2003, 3: 723-725. (in Chinese)
(徐颖, 欧风珍, 陈沛泉, 等. 双氢青蒿素两个复方治疗恶性疟的临床对比研究[J]. 中国热带医学, 2003, 3: 723-725.)
- [8] Sun ZW, Shan CQ, Li GF, et al. Clinic comparative trial of coartemether and benflumetol (two formulations) in the treatment of falciparum malaria[J]. Chin J Parasitol Parasit Dis, 2000, 18: 159-161. (in Chinese)
(孙志伟, 单承启, 李国福, 等. 复方蒿甲醚片和本芴醇两种剂型治疗恶性疟临床对比试验[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2000, 18: 159-161.)

(收稿日期: 2007-08-13 编辑: 盛慧锋)