

青蒿琥酯片不同疗程治疗恶性疟疗效比较

李广谦 符永新 卞维秀 郭兴伯

内容提要 目的:观察青蒿琥酯片不同疗程治疗恶性疟的疗效。方法:采用青蒿琥酯片 3 天、5 天和 7 天疗程总量 400mg、600mg 和 800mg,治疗恶性疟 90 例。结果:全部临床治愈。各组间平均退热时间、原虫转阴时间相似。28 天原虫复燃率 3 天疗程组为 39.3%(11/28 例)、5 天疗程组为 6.9%(2/29 例)和 7 天疗程组为 3.4%(1/29 例),5 天疗程组与 3 天疗程组比较, $\chi^2=8.489, P<0.005$;7 天组与 3 天组比较, $\chi^2=11.008, P<0.005$;7 天组与 5 天组比较, $\chi^2=0$ 。结论:延长青蒿琥酯片疗程可以有效地降低 28 天原虫复燃率。

关键词 青蒿琥酯片 恶性疟疾 原虫复燃率

Comparison on Treatment of Falciparum Malaria with Different Courses of Artesunate Tablet Li Guang-qian, FU Yong-xin, BIAN Wei-xiu, et al *Tropical Medicine Institute, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou (510407)*

Objective: To assess the efficacy of Artesunate on falciparum malaria. **Methods:** A randomized controlled study on the treatment of 90 uncomplicated falciparum malaria patients was carried out with 400 mg of artesunate tablet as a total dose over 3 days, 600 mg over 5 days and 800 mg over 7 days. **Results:** All patients were cured. Fever clearance time (FCT) and parasite clearance time (PCT) among the three groups were similar. Parasite recrudescence rate within 28 days was 39.3% (11/28) in 3 day group, 6.9% (2/29) in 5 day group and 3.4% (1/29) in 7 day group (comparing 5 day group with 3 day group, $P<0.005$, comparing 7 day group with 3 day group, $P<0.005$). **Conclusion:** It indicated that parasite recrudescence rate may be effectively decreased by prolonging treatment courses.

Key words Artesunate tablet, falciparum malaria, parasite recrudescence rate

青蒿琥酯是从中药青蒿中提取出的抗疟新药青蒿素的衍生物之一。青蒿琥酯针剂静脉、肌肉注射已广泛用于脑型疟的抢救和普通恶性疟疾(恶性疟)的治疗,其抗疟指数较青蒿素高 4~8 倍。但针剂不如片剂使用方便。青蒿琥酯片耐受良好,毒性反应轻微⁽¹⁾,血浆半衰期为 40min 左右⁽²⁾,与青蒿琥酯针剂血浆半衰期相似⁽³⁾。青蒿琥酯片 3 天疗程治疗恶性疟 28 天复燃率较高⁽⁴⁾。为此,我们在海南岛西部抗药性恶性疟流行地区⁽⁵⁾,采用青蒿琥酯片 3 天、5 天和 7 天疗程对 90 例普通恶性疟患者进行了随机对照研究。

资料和方法

1 病例选择 (1)有疟疾临床症状,年龄 7 岁以

上;(2)末梢血中恶性疟原虫无性体 $\geq 1000\text{Mp}/\mu\text{l}$;(3)本次发病以来未用过抗疟药或有抗疟作用的药如四环素类、磺胺类;(4)无妊娠、严重呕吐、腹泻或肝肾功能不全者。

2 病例分组 3 天、5 天和 7 天疗程组各收治 30 例,共 90 例普通恶性疟患者,采用随机方法将患者分配到各疗程组中。3 天疗程组 30 例,男 14 例,女 16 例;年龄 10~60 岁, ≤ 15 岁 6 例, > 15 岁 24 例,平均 27.0 ± 15.1 岁;入院时 27 例处于发热期,平均体温为 $38.9 \pm 0.9^\circ\text{C}$;平均原虫密度为 $14789 \pm 18503\text{Mp}/\mu\text{l}$;肝肿大 17 例,脾肿大 11 例(36.7%),其中肝脾均肿大 11 例; $\text{WBC} < 4 \times 10^9/\text{L}$ 3 例, $> 10 \times 10^9/\text{L}$ 5 例; Hb $96 \pm 21\text{g}/\text{L}$; $\text{ALT} > 40\text{u}/\text{L}$ 3 例, $\text{Cr} > 2\text{mg}/\text{dl}$ 2 例;其余均正常。5 天疗程组 30 例,男 16 例,女 14 例;年龄 7~59 岁, ≤ 15 岁 6 例, > 15 岁 24 例,平均 23.3 ± 12.4 岁;

入院时 24 例处于发热期,平均体温为 $38.9 \pm 0.8^\circ\text{C}$;原虫密度为 $11953 \pm 13203\text{Mp}/\mu\text{l}$;肝肿大 17 例,脾肿大 7 例(23.3%),其中肝脾均肿大 7 例; $\text{WBC} < 4 \times 10^9/\text{L}$ 1 例; Hb $97 \pm 19\text{g}/\text{L}$; $\text{ALT} > 40\text{u}/\text{L}$ 2 例, $\text{Cr} > 2\text{mg}/\text{dl}$ 1 例;其余均正常。7 天疗程组 30 例,男 16 例,女 14 例;年龄 7~65 岁, ≤ 15 岁 5 例, > 15 岁 25 例,平均 23.7 ± 11.5 岁;入院时 23 例处于发热期,平均体温 $38.9 \pm 0.8^\circ\text{C}$;原虫密度为 $12941 \pm 13135\text{Mp}/\mu\text{l}$;肝肿大 14 例,脾肿大 10 例(33.3%),其中肝脾均肿大 7 例; $\text{WBC} < 4 \times 10^9/\text{L}$ 3 例, $> 10 \times 10^9/\text{L}$ 2 例, Hb $108 \pm 20\text{g}/\text{L}$; $\text{AST} > 50\text{u}/\text{L}$ 1 例,胆红素(Bil) $> 1\text{mg}/\text{dl}$ 2 例, $\text{Cr} > 2\text{mg}/\text{dl}$ 1 例,其余均正常。

3 药物和给药方案 青蒿琥酯片由广西桂林制药厂生产,每片含量为 50mg,批号为 940801。每天服药 1 次, > 15 岁者每天服用 100mg, 11~15 岁每天 75mg, 7~10 岁每天 50mg,均为首剂加倍。成人总量为 3 天疗程 400mg, 5 天疗程 600mg 和 7 天疗程 800mg; 11~15 岁患者 3 天疗程 300mg, 5 天疗程 450mg 和 7 天疗程 600mg; 7~10 岁患者 3 天疗程 200mg, 5 天疗程 300mg 和 7 天疗程 400mg。

4 临床观察 每 6h 测腋下体温 1 次,至体温恢复正常 24h 后改为每天 2 次直至第 7 天,以后每天下午测体温 1 次直至出院。全部患者住院 28 天以防再次感染。每天 2 次询问患者有无不良反应,并详细记录在毒副反应表上。每次服药均由观察者监看。服药后 2h 内呕吐者补服药 1 剂,反复呕吐者不列入统计。

5 实验室检查 治疗前~4 天($\text{D}_0 \sim \text{D}_4$)每天早 7:00 和下午 5:00 做原虫学检查, 5~7 天($\text{D}_5 \sim \text{D}_7$)每天早 7:00 做原虫学检查。以厚血膜 200 个视野找不到恶性疟原虫无性体为阴性。并于 14 天(D_{14})、21 天(D_{21})和 28 天(D_{28})各做原虫学检查 1 次。在 28 天住院观察期间如果患者发热,随时做原虫学检查,以防复燃。 D_0 和 D_7 各做 WBC 、 Hb 、 ALT 、 AST 、 Bil 、 Cr 等检查。

6 疗效评价 参考世界卫生组织(1973)推荐的氯喹临床敏感性 4 周观察法^[6],以退热时间、原虫转阴时间、治愈率和复燃率作为疗效评价和比较的指标。

结 果

1 疗效 全部病例临床治愈。3 天、5 天和 7 天疗程组平均退热时间(FCT)分别为 $16.4 \pm 11.2\text{h}$ 、 $15.1 \pm 7.9\text{h}$ 和 $17.9 \pm 9.7\text{h}$;平均原虫转阴时间(PCT)分别为 $53.3 \pm 12.0\text{h}$ 、 $54.5 \pm 12.5\text{h}$ 和 $56.0 \pm 16.4\text{h}$;各组比较差异无显著性。28 天原虫复燃率 3 天疗程组为 39.3% (11/28 例)、5 天疗程组为 6.9% (2/29 例)和 7 天组为

3.4% (1/29 例)。5 天疗程组和 7 天疗程组 28 天原虫复燃率明显低于 3 天疗程组,有显著性差异($\chi^2 = 8.489$ 和 11.008 , $P < 0.005$)。治疗后各组均未见明显不良反应。

2 实验室检查结果 3 天组 Cr D_7 为 $2.2\text{mg}/\text{dl}$ 2 例, D_0 为 $1.8\text{mg}/\text{dl}$ 。5 天组 Cr D_7 为 $2.1\text{mg}/\text{dl}$ 和 $2.2\text{mg}/\text{dl}$ 各 1 例, D_0 为 $2.0\text{mg}/\text{dl}$ 。7 天组 Bil D_7 为 $1.7\text{mg}/\text{dl}$ 1 例, D_0 为 $0.9\text{mg}/\text{dl}$ 。各组中 D_0 实验室检查异常者 D_7 检查均正常。 Hb D_7 和 D_0 相近。其余病例 D_0 、 D_7 实验室检查均正常。

讨 论

青蒿琥酯片治疗恶性疟,3 天、5 天和 7 天疗程组间 FCT、PCT 比较无显著差异。28 天原虫复燃率 5 天疗程组(6.9%)和 7 天疗程组(3.4%)明显低于 3 天疗程组(39.3%, $P < 0.005$)表明延长疗程可以有效地降低复燃率。这一结果与 1987 年我们在同一地区以青蒿琥酯片治疗恶性疟的 PCT、FCT 以及复燃率均相似^[4]。郭兴伯等^[7]于 1985~1986 年在该地区以青蒿琥酯针剂静脉注射 3 天疗程,每天 60mg,第 1 天 120mg,总量 240mg,其中第 1 天量于 0h 和 6h 各 60mg 治疗恶性疟 142 例,第 1 天量 120mg 1 次给药治疗 31 例,28 天复燃率分别为 47.3% 和 60.0%。可见青蒿琥酯片 3 天、5 天和 7 天疗程治疗恶性疟无论是 FCT、PCT 和复燃率方面均可获得和青蒿琥酯针剂静脉注射的疗效,而且未见明显毒副反应。

参 考 文 献

1. 张俊才,郭兴伯,钱本顺,等.健康人对青蒿琥酯片的耐受性和不良反应.新药与临床 1992;11(2):70-72.
2. 林炳盛,陈芝喜,贾可亮,等.健康志愿者口服青蒿琥酯片的生物利用度.广州中医学院学报 1990;7(3):163-166.
3. 陈芝喜,林炳盛,郭兴伯,等.青蒿琥酯 I 期临床药代动力学的研究.广州中医学院学报 1987;4(1):40-42.
4. 郭兴伯,符林春,陈沛泉,等.口服青蒿琥酯片治疗恶性疟与哌喹的随机比较.中华医学杂志 1989;69(9):515-516.
5. 蔡贤铮,庞学坚,曾乔卿.海南岛十年来抗氯喹恶性疟的调查.中华流行病学杂志 1986;2:92-96.
6. WHO Technical Report Series. Chemotherapy of malaria and resistance to antimalarials: report of a WHO Scientific Group. 1973;529:30-36.
7. 郭兴伯,符林春,刘光平,等.青蒿琥酯静脉注射治疗恶性疟 173 例.广州中医学院学报 1988;5(1):9-12.

(收稿:1996-04-04 修回:1996-09-20)