

·临床研究·

塞克硝唑片治疗滴虫阴道炎的随机对照多中心临床研究

沈慧敏¹, 杨越波¹, 李小毛¹, 伍招娣², 丁依玲³, 张鹤鸣⁴, 方莉¹, 万璟¹, 黄敏¹(1. 中山大学附属第三医院妇产科, 广东 广州 510630; 2. 中南大学湘雅医院妇产科, 湖南 长沙 410008;
3. 中南大学湘雅二医院妇产科, 湖南 长沙 410011; 4. 广东太阳神集团有限公司, 广东 广州 510620)

摘要: 【目的】评价口服塞克硝唑片治疗滴虫阴道炎的有效性和安全性。【方法】采用多中心、随机双盲、平行对照设计, 入选滴虫阴道炎患者 144 例, 塞克硝唑片组与替硝唑片组各 72 例, 对其临床疗效和滴虫清除率进行比较, 并观察用药后不良事件和实验室检查异常的发生情况。【结果】用药后塞克硝唑片组痊愈率和有效率分别为 61% 和 94%; 替硝唑片组痊愈率和有效率分别为 51% 和 94%, 两组之间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。塞克硝唑片组滴虫清除率为 96%, 替硝唑片组滴虫清除率为 97%, 两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。144 例病例中无不良事件与严重不良事件发生; 塞克硝唑片组实验室检查异常发生率为 0, 替硝唑片组实验室检查异常发生率为 4%, 两组之间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。【结论】口服塞克硝唑片治疗滴虫阴道炎安全、有效。

关键词 塞克硝唑; 替硝唑; 滴虫阴道炎

中图分类号 R711.3

文献标识码 A

文章编号 1672-3554(2007)04-0447-05

Secnidazole Tablet in Treatment of Trichomonal Vaginitis: A Multi-center, Randomized, Controlled Clinical Trial

SHEN Hui-min¹, YANG Yue-bo¹, LI Xiao-mao¹, WU Zhao-di², DING Yi-ling³, ZHANG He-ming⁴,
FANG Li¹, WAN Jing¹, HUANG Min¹(1. Department of Obstetric and Gynecology, The Third Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510630, China;
2. Department of Obstetrics and Gynecology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China;
3. Department of Obstetrics and Gynecology, Xiangya Second Hospital, Central South University, Changsha 410011, China;
4. Guangdong Apollo Limited Company, Guangzhou 510620, China)

Abstract: 【Objective】 To evaluate the efficacy and safety of secnidazole tablet in treatment of trichomonal vaginitis. 【Methods】 A multi-center, randomized, double-blinding, parallel-controlled clinical trial including 144 cases suffered trichomonal vaginitis was conducted. 72 cases in trial group were given secnidazole tablets and 72 cases in control group were given tinidazole tablets. The clinical efficacy and the eradicated rates of trichomonad between trial group and control group were compared. The adverse events and abnormal results of laboratory tests were observed. 【Results】 After treatment, the cure rates were 61% in trial group and 51% in control group, the efficacy rates were 94% in trial group and 94% in control group. There were no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). The eradicated rates of trichomonad were 96% in trial group and 97% in control group. There were no significant differences between the two groups in eradicated rates of trichomonad ($P > 0.05$). There were no adverse events and severe adverse events happened in these 144 cases. The rate of abnormal results of laboratory test were 0 in trial group and 4% in control group. There were no significant difference between the two groups in safety ($P > 0.05$). 【Conclusion】 Secnidazole tablet is effect and safe in the treatment of trichomonal vaginitis.

Key words: secnidazole; tinidazole; trichomonal vaginitis

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2007, 28(4):447-451]

收稿日期 2006-12-25

基金项目 广东省科技计划项目 (2005B34201006)

作者简介 沈慧敏 (1974-), 男, 江苏南通人, 硕士, 主治医师, E-mail: huimin.shen@163.net; 杨越波, 通讯作者, E-mail: yueboyang@schu.

com

滴虫阴道炎 (trichomonal vaginitis) 由阴道毛滴虫引起, 是常见阴道炎。滴虫不仅寄生于阴道, 还常常侵入尿道或尿道旁腺, 甚至膀胱、肾盂。治疗主要使用硝基咪唑类药物局部和/或全身用药^[1,2]。塞克硝唑 (Secnidazole) 是 5-硝基咪唑类化合物, 具有与甲硝唑、替硝唑及奥硝唑相同的抗厌氧菌和抗滴虫的作用, 它是继替硝唑、奥硝唑后研制成的一种疗效高、疗程短、耐受性好的硝基咪唑类新药^[3,4]。本试验应用塞克硝唑片 (500 mg/片) 对 72 例滴虫阴道炎患者进行治疗, 以替硝唑片 (500 mg/片) 作为对照, 采用多中心分段随机、双盲、平行对照方法进行临床研究, 评价口服塞克硝唑片治疗滴虫阴道炎的有效性和安全性。

1 材料和方法

1.1 病例选择

中山大学附属第三医院、中南大学湘雅医院、中南大学湘雅二医院滴虫阴道炎患者共 144 例, 随机分为试验组(塞克硝唑片组)72 例和对照组(替硝唑片组)72 例。

1.1.1 入选标准 女性, 已婚或未婚而有性生活史, 年龄 18~65 岁; 非月经期; 临床症状符合滴虫阴道炎: 外阴瘙痒或稀薄的泡沫状白带等; 阴道分泌物悬滴法见滴虫, 需抗滴虫治疗; 1 周内禁性生活; 试验前 1 周内未使用其他抗滴虫药及阴道清洁剂, 或使用其他抗滴虫药物无效; 阴道分泌物悬滴法见滴虫; 受试者签署知情同意书。

1.1.2 排除标准 儿童、孕妇及哺乳期妇女; 对硝基咪唑类药物有过敏史者或高敏体质者; 严重心、肝、肾功能不全 (心功能分为四级, 属 3~4 级者; 丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) > 正常值 1.5 倍; 肌酐 (Creatinine, Cr) > 133 $\mu\text{mol/L}$ 或造血功能障碍、出血倾向及出血性疾病患者; 有精神、神经系统疾患以及晚期肿瘤患者; 依从性差或生命垂危, 不能完成疗程者; 已参加过本次试验或入选前 3 个月内参加过其他药物试验者; 免疫功能缺陷者; 吸毒者或酒精依赖者。

1.2 试验用药物及给药方法

1.2.1 试验用药物 试验药: 塞克硝唑片, 500 mg/粒, 由广东太阳神荔城制药有限公司、湖南长沙天人医药技术开发有限公司提供, 批号: 20040408。对照药: 替硝唑片, 500 mg/粒, 由广州

侨光制药有限公司生产, 批号: 40010。对照药品重新包装, 使之与试验组药物在外观、包装、使用说明书、药物形状、药量、气味、标签等方面一致。

1.2.2 给药方法 试验组: 塞克硝唑片 (500 mg/片), 单剂量顿服 2 g (4 片), 饭后服用。对照组: 替硝唑片 (500 mg/片), 服用同试验组。

1.3 观察项目

1.3.1 用药前 签署知情同意书, 询问病史, 了解伴随疾病 (既往或目前所患其它疾病) 及伴随治疗用药情况, 评价用药前临床症状、体征 (包括外阴瘙痒、尿路刺激症状、白带性状、白带气味、白带量、阴道充血情况等)。实验室检查: 血常规、尿常规、肝肾功能 (ALT、AST、TBIL、BUN、Cr) 检查, 尿妊娠试验, 阴道分泌物病原学检查 (悬滴法)。

1.3.2 用药后 观察不良事件及严重不良事件, 评价停药后 3~5 d 的临床症状、体征 (包括外阴瘙痒、尿路刺激症状、白带性状、白带气味、白带量、阴道充血情况等)。实验室检查: 停药后第 3~5 天查血常规、尿常规、肝肾功能 (ALT、AST、TBIL、BUN、Cr) 检查, 阴道分泌物病原学检查 (悬滴法)。

1.3.3 临床症状、体征评分标准 外阴瘙痒: 0 分=无; 1 分=有轻微外阴瘙痒; 2 分=有明显外阴瘙痒, 外阴有抓痕, 有明显痛感; 尿路刺激症状: 0 分=无; 1 分=有轻微尿路刺激症状; 2 分=有明显尿路刺激症状; 白带性状: 0 分=正常; 1 分=灰色或灰白色泡沫状; 2 分=脓性白带, 黄绿色泡沫状; 白带气味: 0 分=无臭味; 1 分=有轻微腥臭味; 2 分=有较重鱼腥臭味; 白带量: 0 分=正常; 1 分=较多; 2 分=过多; 阴道充血: 0 分=阴道壁无红肿充血; 1 分=阴道壁轻微红肿充血; 2 分=阴道壁明显红肿充血, 斑点状黏膜下出血点。

1.3.4 病原学检查评分标准 滴虫数以四级记录, - : 未发现滴虫; + : < 5 个/HP; ++ : 5~10 个/HP; +++ : > 10 个/HP。滴虫活力: 0=无活力; 1=活力较弱; 2=活力较好。

1.4 疗效评价

1.4.1 病原学疗效评价 清除: 白带显微镜检查滴虫转阴; 部分清除: 白带显微镜检查滴虫未转阴, 但滴虫数明显减少 (降低 2 个级别), 无活力; 未清除: 白带显微镜检查滴虫数略减少 (降低 1 个级别), 活力较弱; 或滴虫数无减少或增多, 活力正常。

1.4.2 临床疗效评价 痊愈: 临床症状和体征

完全消失;同时白带显微镜检滴虫转阴; 显效:临床症状和体征未完全消失,但总积分降低率75%;同时白带显微镜检滴虫转阴或滴虫数明显减少(降低2个级别),无活力; 进步:临床症状和体征总积分降低率50%~74%;或白带显微镜检滴虫数略减少(降低1个级别),活力较弱; 无效:临床症状和体征总积分降低率<50%;或白带显微镜检滴虫数无减少或增多,活力正常。痊愈与显效合计为有效,并据此计算有效率。

1.5 不良事件的观察、处理及记录

对试验期间出现的不良事件,记录其出现的时间、症状、程度、持续时间、处理措施、转归等,并评价其与试验的相关性,详细记录。在试验过程中发生严重不良事件时,研究者应立即对受试者采取适当的治疗措施,及时停止试验,详细记录停止时间、不良事件及相关症状、发生时间、持续时间、处理经过及转归,并上报。

1.6 统计分析方法

所有临床数据,经审核录入后用统计软件包SPSS第11版进行统计分析,均采用双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。分类资料的假设检验方法采用 χ^2 检验或Fisher确切概率算法,等级资料或部分计量资料采用Wilcoxon秩和检验,其它计量资料

采用t检验。

2 结果

2.1 一般临床资料

本临床研究共入组滴虫阴道炎受试者144例,试验组和对照组各72例,3例失访脱落(其中试验组2例、对照组1例)。试验组与对照组年龄分别为(34 \pm 9)岁和(35 \pm 10)岁,体质量分别为(52 \pm 6)kg和(52 \pm 6)kg,两组受试者均无伴随疾病与合并用药。两组间性别、年龄、体质量、伴随疾病、合并用药等参数经比较差异均无统计学意义($P>0.05$)显示两组间一般临床资料具有可比性。

2.2 基线情况

试验组和对照组的基线情况见表1。结果表明,两组基线各指标,差异均无统计学意义($P>0.05$)。试验组治疗前滴虫数:“+”56例、“++”10例、“+++”6例,对照组治疗前滴虫数:“+”56例、“++”10例、“+++”6例;试验组与对照组治疗前临床症状与体征平均总积分分别为6.13分和6.24分。两组治疗前滴虫数及治疗前临床症状与体征总积分经比较差异均无统计学意义($P>0.05$),显示两组间治疗前滴虫数及临床症状与体征总积分具有可比性。

表1 两组滴虫阴道炎受试者治疗前后的症状、体征积分及滴虫活力的比较

Table 1 Comparison of integral of signs, symptoms, and trichomonal activity in the two groups before and after treatment

Items	Group	Integral distribution before treatment(cases)				\bar{x}_B	Integral distribution after treatment (cases)					\bar{x}_A
		0	1	2	total		-2	-1	0	1	Total	
		Character of leucorrhea	Trial	0	10		62	72	1.86	46	24	
	Control	0	13	59	72	1.82	42	27	2	0	71	1.56
Quantity of leucorrhea	Trial	4	52	16	72	1.17	6	55	8	1	70	0.94
	Control	2	55	15	72	1.18	4	60	7	0	71	0.96
Smell of leucorrhea	Trial	14	57	1	72	0.82	0	56	14	0	70	0.80
	Control	13	57	2	72	0.85	2	55	14	0	71	0.83
Vulva pruritus	Trial	8	55	9	72	1.01	6	55	9	0	70	0.95
	Control	7	55	10	72	1.04	8	56	7	0	71	1.01
Urinary stimulating symptoms	Trial	63	8	1	72	0.14	0	7	63	0	70	0.10
	Control	61	11	0	72	0.15	0	10	61	0	71	0.14
Vaginal congestion	Trial	2	59	11	72	1.13	6	60	4	0	70	1.03
	Control	2	54	16	72	1.19	9	58	4	0	71	1.07
Trichomonal activity	Trial	0	50	22	72	1.31						
	Control	1	48	23	72	1.31						

All items before treatment compared between the two groups, $P>0.05$; \bar{x}_B : Average integral before treatment; \bar{x}_A : Average integral after treatment; the integrals of all item decreased after treatment in two groups, $P<0.05$, but compared between the two group, $P>0.05$

2.3 用药后疗效评价

2.3.1 两组受试者治疗前后症状、体征变化 两组滴虫阴道炎受试者用药后白带性状、白带量、白带气味、外阴瘙痒、尿路刺激症状、阴道充血评分与用药前比较结果见表 1。结果表明,用药后,试验组与对照组的临床症状、体征较用药前均有显著改善 ($P < 0.05$),但两组之间临床症状、体征在用药前后改变比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。试验组和对照组用药后总积分平均下降 5.51 分和 5.61 分、总积分降低率分别为 91.40%和 89.65%,用药前后组内比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),两组之间比较差异无统计学意义 ($P >$

0.05),结果显示塞克硝唑片和替硝唑片均能有效控制滴虫阴道炎症状、体征,两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3.2 临床疗效 试验组和对照组各 72 例,试验组 2 例、对照组 1 例失访脱落,进行临床疗效符合方案数据分析(per protocol, PP)病例 141 例:试验组 70 例、对照组 71 例,进行临床疗效意向性分析(intention to treat, ITT)病例 144 例:试验组和对照组各 72 例,结果见表 2。结果表明,用药后,两组之间的痊愈率和有效率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)表明塞克硝唑片与替硝唑片用于治疗滴虫阴道炎的效果相当。

表 2 两组滴虫阴道炎受试者用药后疗效分析

Table 2 Efficacy of the two groups after treatment

PP (ITT) analysis

Groups	Efficacy					Cure rate(%)	Efficacy rate(%)
	Cure	Excellence	Progress	Failure	Total		
Trial	43 (43)	23 (23)	3 (3)	1 (3)	70 (72)	61 (60)	94 (92)
Control	36 (36)	31 (31)	2 (2)	2 (3)	71 (72)	51 (50)	94 (93)

Compared with the two groups, cure rate of PP analysis, $\chi^2=1.64$, $P > 0.05$, efficacy rate $\chi^2=0.00$, $P > 0.05$; cure rate of ITT analysis, $\chi^2=1.37$, $P > 0.05$, efficacy rate $\chi^2=0.01$, $P > 0.05$

2.3.3 病原学疗效 两组受试者用药前后病原学检查情况见表 3。结果表明,用药后,两组之间滴虫全部清除率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。表明塞克硝唑片与替硝唑片用于治疗滴虫阴道炎时对滴虫的清除效果相当。

($P > 0.05$)。表明塞克硝唑片与替硝唑片用于治疗滴虫阴道炎均有较好的安全性。

3 讨论

滴虫阴道炎(trichomonal vaginitis)是妇产科常见阴道炎,是由阴道毛滴虫引起。治疗主要使用硝基咪唑类药物局部和/或全身用药^[1,2]。

塞克硝唑(Secnidazole)是 1980 年由法国罗纳普朗克公司研发的 5-硝基咪唑类化合物,与甲硝唑、替硝唑及奥硝唑具有相同的抗厌氧菌和抗寄生虫谱。与同类其他药物相比,塞克硝唑口服后吸收迅速,消除半衰期长, $t_{1/2}$ 达 17~29 h,通常单次服药即可达到治疗效果,且不良反应轻微,病人耐受性良好。口服单剂量的塞克硝唑 0.5~2 g,塞克硝唑的平均绝对生物利用度为 (100% ± 26%)。血浆塞克硝唑质量浓度 (C_{max})范围 35.7~46.3 mg/L,于给药后 1.42~3 h 到达,口服后稳态的分布容积小 (49.2 L),总血浆药物浓度仅约 15%与血浆蛋白或球蛋白结合。血浆塞克硝唑浓度较好地落在相应的由许多研究者报道的体外对脆弱杆菌、阴道毛滴虫、溶组织内阿米巴属的敏感的 MIC 范围内至

表 3 两组滴虫阴道炎受试者用药前病原学检验情况

Table 3 The pathogen in the two groups after treatment

Groups	Full eradicated	Part eradicated	Reinfection	Dropout
Trial	69 (96%)	1 (1%)	0	2
Control	70 (97%)	1 (1%)	0	1

Compared with the two groups, full eradicated $\chi^2=0.21$, $P > 0.05$

2.4 安全性评价

在所有接受药物治疗的 144 例滴虫阴道炎受试者中无不良事件和严重不良事件发生。试验组实验室检查异常发生率为 0 (0/72),对照组实验室检查异常发生率为 4% (3/72),包括 1 例同时出现血小板下降、总胆红素升高和直接胆红素升高,1 例出现尿糖升高,1 例出现直接胆红素升高,未予以特殊处理,治疗结束后随访至恢复正常。两组之间比较实验室检查异常发生率差异无统计学意义

少 48 h^[3-7]。此期间持续的血浆塞克硝唑高浓度有助于解释单剂量治疗的临床疗效。本研究显示,塞克硝唑治疗滴虫阴道炎患者 3-5 d 后白带性状、白带量、白带气味、外阴瘙痒、尿路刺激症状、阴道充血情况均明显好转,其治疗滴虫阴道炎的痊愈率和有效率分别为 61%和 94%,与替硝唑比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

塞克硝唑对脆弱拟杆菌、阴道毛滴虫和溶组织内阿米巴原虫有相似的抗菌活性,对临床分离的一株泌尿生殖道滴虫菌株,本品的 MIC 为 0.70 mg/L, MTC 为 0.63 mg/L。大量临床研究^[7-12]表明,塞克硝唑对肠阿米巴原虫的清除率可达 97%,强于甲硝唑和替硝唑,与奥硝唑相当;对厌氧脆弱类杆菌较替硝唑及奥硝唑强;对蓝氏贾第鞭毛虫的清除率可达 98%;单次疗法治疗泌尿生殖道毛滴虫病的清除率达 92%~100%。本研究显示,塞克硝唑对阴道滴虫的清除率为 96%,与文献报道相似,与替硝唑比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

本研究显示 72 例滴虫阴道炎患者口服单剂量塞克硝唑 2 g,无不良事件和严重不良事件发生,无实验室检查异常发生;72 例患者口服单剂量替硝唑 2 g,无不良事件和严重不良事件发生,实验室检查异常发生率为 4% (3/72),包括 1 例同时出现血小板下降、总胆红素升高和直接胆红素升高,1 例出现尿糖升高,1 例出现直接胆红素升高,均未予以特殊处理,治疗结束后随访至恢复正常。两组之间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),表明塞克硝唑片用于治疗滴虫阴道炎有较好的安全性。

近年来,随着甲硝唑及替硝唑在临床上的普遍使用,两药的耐药率已明显上升,有的国家甚至达到 60%;且阿米巴痢疾、蓝氏贾第鞭毛虫病、滴虫阴道炎仍是目前发展中国家尤其是农村地区的常见病,因此,有必要研制新的硝基咪唑类药物供临床使用。本临床研究显示口服单剂量塞克硝唑 2 g 治疗滴虫阴道炎具有良好的有效性和安全性。

参考文献:

[1] 乐杰. 妇产科学 [M]. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版

社, 2004: 258.

- [2] 张彤,杨文方,倪宗瓚,等. 贫困地区育龄妇女滴虫性阴道炎相关因素分析 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2005, 36 (1): 101-104.
- [3] GILLIS J C, WISEMAN L R. Secnidazole, A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in the management of protozoal infections and bacterial vaginosis [J]. *Drugs*, 1996, 51 (4): 621-638.
- [4] RIVERA A B, HERNANDEZ R G, NOVOA DE ARMAS H, et al. Physico-chemical and solid-state characterization of secnidazole [J]. *Farmaco*, 2000, 55 (11-12): 700-707.
- [5] 张立红,吴松. 塞克硝唑的药理及临床应用 [J]. 中国新药杂志, 2002, 11(10): 763-766.
- [6] RAETHER W, HANEL H. Nitroheterocyclic drugs with broad spectrum activity [J]. *Parasitol Res*, 2003, 90 (Supp 1): S19-39.
- [7] 徐颖颖,陈小青,阚连娣. 塞克硝唑体内外抗厌氧菌效果的研究 [J]. 中国现代应用药学杂志, 2003, 20 (2): 91-94.
- [8] RAO P S, SHIVANANDA P G. In vitro susceptibility testing of nonsporing anaerobes to ten antimicrobial agents [J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2000, 43(3): 281-284.
- [9] GIRGINKARDESLER N, COSKUN S, CUNEYTBALCIOGLU I, et al. Dientamoeba fragilis, a neglected cause of diarrhea, successfully treated with secnidazole [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2003, 9(2): 110-113.
- [10] ESCOBEDO A A, CANETE R, GONZALEZ M E, et al. A randomized trial comparing mebendazole and secnidazole for the treatment of giardiasis [J]. *Ann Trop Med Parasitol*, 2003, 97(5): 499-504.
- [11] MAMMEN-TOBIN A, WILSON J D. Management of metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis* - a new approach [J]. *Int J STD AIDS*, 2005, 16(7): 488-490.
- [12] SHARMA J B, MITTAL S, RAINA U, et al. Comparative efficacy of two regimens in syndromic management of lower genital infections [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2006, 273(4): 232-235.

(编辑 张恩健)