克霉唑阴道膨胀栓治疗妊娠期合并霉菌性阴道炎的多中心、随机对照的开放性临床研究

Open Multicenter, Randomized Controlled Clinical Trial of Clotrimazole Vaginal Expansion Suppository in the Treatment of Pregnant Women with Mycotic Vaginitis

胡智敏¹ 廖瑶² 蒋思思³ 周成炎⁴

Zhimin Hu¹ Yao Liao² Sisi Jiang³ Chengyan Zhou⁴

1.浙江大学附属邵逸夫医院

中国·浙江 杭州 310002;

2.杭州市第一人民医院

中国·浙江杭州 310003;

3.浙江中医药大学附属杭州市中医院

中国·浙江 杭州 310005;

4.浙江大学附属第二医院

中国·浙江 杭州 310006

1. Shaw Hospital Affiliated to Zhejiang University,
Hangzhou, Zhejiang, 310002, China;

2. Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou,
Zhejiang, 310003, China;

3. Hangzhou Traditional Chinese Medicine
Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medical
University,

Hangzhou, Zhejiang, 310005, China;

4. Second Affiliated Hospital of Zhejiang
University,

Hangzhou, Zhejiang, 310006, China

【摘要】论文通过多中心、随机、开放性、平行对照的临床研究,进一步评价克霉唑阴道膨胀栓与其他抗真菌药物治疗妊娠期合并霉菌性阴道炎的临床疗效与安全性差异。入选4个中心,1200例经细菌性学检查确定为妊娠期合并霉菌性阴道炎患者,随机数字表分为组A 300例克霉唑阴道膨胀栓(1粒/次),组B 克霉唑阴道片(1片/次)、组C 硝酸咪康唑(1粒/次)、组D 制霉菌素栓组(1粒/次),每组治疗7天,评估转阴率等指标。结果显示,组A、B、C、D转阴率分别为95.0%,94.33%,85.33%,88.0%,4组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。4组白昼中重度瘙痒发生率分别为1.30%,9.33%,15.67%,12.0%,4组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。4组III+IV度阴道清洁度发生率分别为1.30%,8.67%,15.00%,11.3%,4组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗过程中发现,克霉唑阴道膨胀栓、咪康唑、制霉菌素均无明显不良反应,而克霉唑阴道片11.3%的患者出现阴道灼热、红肿。由此得出,克霉唑阴道膨胀栓相比阴道片转阴率相似,但改善清洁度及安全性更优。相比制霉菌素、咪康唑,瘙痒控制更优、转阴率更高,清洁度及安全性更优。

【Abstract】This paper evaluates the efficacy and safety of multiple-center, randomized, open-label, parallel-controlled clinical trials, to further evaluate the clinical efficacy and safety of clotrimazole vaginal expansion suppository compared with other Fungicide in the treatment of pregnant women with Mycotic vaginitis. 1200 cases of pregnant women with Mycotic vaginitis were selected from 4 centers, and randomly divided into groups of A 300 cases of clotrimazole vaginal swelling suppository (1 tablet per time), group B: CLOTRIMAZOLE vaginal tablet (1 tablet / TIME), Group C: miconazole nitrate (1 tablet / Time), and Group D: NYSTATIN suppository (1 tablet / time). The results show that the negative conversion rates of Group A, B, C and d were 95.0%, 94.33%, 85.33% and 88.0% respectively. The incidence of moderate and severe pruritus was 1.30%, 9.33%, 15.67%, 12.0% in four groups, the incidence of III + IV vaginal cleanliness was 1.30%, 8.67%, 15.00%, 11.3%, respectively, during the course of treatment, clotrimazole vaginal swelling suppository, miconazole and NYSTATIN had no obvious adverse reactions, but 11.3% of the patients with clotrimazole vaginal tablet had vaginal burning and redness. It is concluded that clotrimazole vaginal expansion suppository has similar negative conversion rate compared with vaginal tablets, but better cleanliness and safety. Compared with NYSTATIN and Miconazole, pruritus control is better, negative conversion rate is higher, cleanliness and safety are better.

【关键词】克霉唑;妊娠期;膨胀栓;霉菌性阴道炎

【Keywords】clotrimazole; pregnancy; expansion suppository; mycotic vaginitis

【DOI】10.36012/pmr.v1i3.937

1 引言

阴道炎是女性常见的由病菌入侵引发的炎症反应,症状

以性交痛、外阴瘙痒、灼热等多见,常见致病菌包括白色念珠菌、滴虫等,其中由念珠菌感染所致阴道炎发病率较高。妊娠期是女性较为特殊的时期,机体雌激素水平上升、阴道酸度增

加,孕妇免疫力降低,因此更易受到病菌感染,造成念珠菌体内快速繁殖,引发疾病,反复发作,对患者生活质量造成影响^[1-3]。因妊娠期用药时必须确保对胎儿无影响,如何选择安全有效的药物治疗得到医师的关注。目前文献被证实用于妊娠期合并霉菌性阴道炎的抗真菌药物有克霉唑、硝酸咪康唑、制霉菌素。但目前仅有克霉唑是妊娠期分级为B级药物,硝酸咪康唑、制霉菌素均为C级药物,且药物之间的临床疗效、安全性差异目前并不清楚。本文基于此目的,评估各类药物的临床疗效与安全性差异。

2 对象和方法

2.1 研究对象

入选标准^[4]:①年龄在20~50岁,妊娠期3~8个月女性;②有临床症状:主要为外阴瘙痒、灼痛,白带增多,还可伴有尿痛;③体征:外阴潮红,水肿,可见抓痕或皲裂,小阴唇内侧及阴道黏膜附着白色膜状物,阴道内可见较多的白色豆渣样分泌物或呈凝乳状分泌物;④本次就诊化验室检查阴道分泌物:10%氢氧化钾溶液中直接镜检见到丝状体为真菌阳性。

排除标准:①密切接触者中有皮肤真菌感染;②免疫缺陷病、器官移植、恶性肿瘤、糖尿病及精神病患者、妊娠高血压、妊娠糖尿病等高危妊娠疾病者;③混合其他阴道炎如滴虫、细菌性阴道病;④1月内用过系统抗真菌药物;⑤近1月曾接受过抗生素治疗。

剔除标准:①高危妊娠患者;②试验过程中自行加用或换用其他影响本品疗效的药物者;③用药不足72h或因故中断治疗,无法评价疗效者;④因严重药物不良反应停药者,不纳入疗效分析,但纳入药物不良反应统计;⑤依从性差,未按临床试验方案完成试验者。

2.2 治疗方法

组A:克霉唑阴道膨胀栓(0.15g/粒,哈尔滨欧替药业有限公司生产,批号20180218)1粒/d;组B:克霉唑阴道片(0.5g/片,拜耳医药生产,批号20180422),1片/d;组C:制霉菌素阴道栓(0.2g/粒,江苏远恒药业生产,批号20180677),1粒/d;组D:硝酸咪康唑(20g/瓶),1次/d。睡前应用,连续应用7d。用药及疗

效观察期间避免性生活,禁用含酒精饮料,禁用其他药物。

2.3 评价指标

评估时间于治疗第4天,第8天,评估以下指标:①转阴率:治疗第7天后评估阴道分泌物真菌是否阳性;②白昼瘙痒程度评估:于治疗第4天,评估白昼瘙痒程度,包括无瘙痒、轻度瘙痒可以忍受、中度瘙痒较难忍受、重度瘙痒无法忍受,计数白昼中、重度瘙痒发生人数;③阴道清洁度:于第8天统计III+IV阴道清洁度的人数;④不良反应:阴道红肿、灼热、水肿、皮疹等。同时还要观察用药前后血压、脉搏等生命体征的变化,用药前后血、尿常规、肝肾功能的变化。

2.4 数据处理

研究方案、表格、病例观察表和随机表统一设计,资料统一收集进行数据处理。有效性评价的分析资料包括意向性分析,并作符合方案设计资料分析。计量资料用配对 t 检验(或秩和检验);计数资料用 χ^2 检验、等级秩和检验及等效性检验。

3 结果

3.1 临床基线

本试验共入组1200例病人,4组病例一般临床资料比较显示治疗前病情轻重、年龄、孕周等比较均无显著性差异($P>0.05$),提示两组临床基线具有可比性(表1)。

3.2 转阴率

组A转阴人数285人,转阴率95.0%;组B转阴人数283人,转阴率94.33%;组C转阴人数256,转阴率85.33%;组D转阴人数264,转阴率88.0%。组A与组B比较差异不具有统计学意义($\chi^2=0.45, P=0.94$);组A与组C比较差异具有统计学意义($\chi^2=3.28, P=0.02$);组A与组D比较差异具有统计学意义($\chi^2=3.02, P=0.03$)。说明4种抗真菌药物的转阴率排名为克霉唑阴道膨胀栓>克霉唑阴道片>咪康唑>制霉菌素。

3.3 白昼中、重度瘙痒

研究组治疗第4天,组A、B、C、D白昼发生中、重度瘙痒的人数分别为4例,28例,47例,36例;发生率分别为1.30%,9.33%,15.67%,12.0%。组A显著低于组B($\chi^2=5.72, P=0.01$);组C($\chi^2=6.91, P=0.006$);组D($\chi^2=5.98, P=0.008$)。

表1 两组基线水平比较

项目	组 A(300 例)	组 B(300 例)	组 C(300 例)	组 D(300 例)
年龄(a)	28.4±3.2	29.8±3.5	29.2±3.2	30.1±2.1
体重(kg)	62.4±4.5	61.1±5.2	61.7±5.5	61.1±4.2
病程(d)	17.3±2.1	18.1±1.4	16.5±2.4	19.2±2.6
孕周(m)	6.4±2.3	6.6±2.1	6.3±2.6	6.5±2.4

3.4 III+IV 度阴道清洁度

治疗 7 天后,组 A、B、C、D III+IV 度阴道清洁度人数分别为 4 例,26 例,45 例,34 例;发生率分别为 1.30%,8.67%,15.00%,11.3%。组 A 显著低于组 B($\chi^2=5.42, P=0.02$);组 C($\chi^2=6.76, P=0.012$);组 D($\chi^2=5.68, P=0.017$)。

3.5 不良反应

用药过程,组 A 2 例发生给药过程阴道干涩,瘙痒;组 B 34 例发生阴道灼热,14 例无法坚持用药一周,8 例出现阴道红肿现象,可能由于单次给药剂量过大有关。组 C、组 D 分别 4 例、5 例出现给药过程阴道干涩。组 A 与组 C、组 D 不良反应发生率无显著差异($\chi^2=0.45, P=0.94$)。组 A 与组 B 比较差异具有显著的统计学意义($\chi^2=15.68, P=0.0001$)。

4 讨论

念珠菌性阴道炎是临床发病率高、易反复发作的妇科疾病,妊娠期女性由于机体免疫能力降低,雌性激素分泌增加,使阴道上皮细胞糖含量、阴道内环境酸度上升,从而给细菌生长、繁殖提供条件,导致发病率增加。目前临床对念珠菌性阴道炎治疗多采用药物进行治疗,鉴于妊娠期用药可对胎儿造成损害,因此临床在治疗需注意选择对胎儿影响较小或无影响的药物。美国 FDA 根据药物对胎儿的危害性,将其分为 5 个等级,A、B 级属于未见到药物对胎儿的不良影响,或在动物繁殖性研究中发现药物有不良反应,可以应用于整个孕期。而 C 级可能有影响的药物,因此在孕早期不得应用,孕晚期在权衡对孕妇的益处大于对胎儿的危害之后,方可使用,D 级则不能应用于孕妇。根据分级显示制霉素、咪康唑均为 C 级,仅有克霉唑是 B 级,克霉唑抗真菌的机制明确,主要是通过抑制麦角固醇的合成,抑制真菌的甘油三酯和磷脂的生物合成从而影响细胞膜的完整性^[9],因此克霉唑是妊娠期阴道炎首选用药。另外普通剂型存在较大的局限性^[9],比如,①给药无法到达阴道深部,无法根除深部的感染;②无法白日给药,因此难以控制白日瘙痒;③单药治疗药物容易漏液,作用时间较短,导致细菌转阴率较低;④单用克霉唑剂量过大,容易造成阴道灼热,患者依从性较差。膨胀栓是一种创新剂型,在欧美的治疗较为流行,但在中国较少应用。研究提示膨胀栓具有 4 方面优点^[7-9]:①膨胀栓吸水后与阴道壁接触面积更大,给药更充分,且具有缓释给药功能,一次给药维持 6~8 小时;②膨胀栓可到

达阴道深部,有利于清除阴道深部的感染;③膨胀栓不发生漏液,患者可白日应用,有助于干预白日发生的瘙痒;④具有吸附清洁功能,吸附杀灭或损伤的细菌,提高阴道清洁度。本研究中结果显示,组 A、B、C、D 转阴率分别为 95.0%,94.33%,85.33%,88.0%,4 组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。转阴率疗效方面比较显示克霉唑阴道膨胀栓=克霉唑阴道片>咪康唑>制霉素。另外 4 组白日中重度瘙痒发生率分别为 1.30%,9.33%,15.67%,12.0%,4 组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),说明克霉唑阴道膨胀栓有助于控制白日瘙痒。另外组 A、B、C、D III+IV 度阴道清洁度发生率分别为 1.30%,8.67%,15.00%,11.3%,4 组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),说明克霉唑阴道膨胀栓有助于改善阴道清洁度。另外治疗过程中发现,克霉唑阴道膨胀栓、咪康唑、制霉素均无明显不良反应,而克霉唑阴道片超过 10%的患者出现阴道灼热,红肿。因此本研究揭示,克霉唑阴道膨胀栓相比阴道片转阴率相似,但改善清洁度及安全性更优,相比制霉素、咪康唑,瘙痒控制更优、转阴率更高,清洁度及安全性更优。

参考文献

- [1]王晓娟,李冰琳,王聪.硝酸咪康唑与制霉素治疗妊娠合并念珠菌性阴道炎的疗效观察及对患者性生活质量的影响[J].中国性科学,2018,27(11):132-135.
- [2]唐小花.克霉唑阴道片治疗妊娠合并念珠菌性阴道炎的临床观察[J].实用妇科内分泌杂志,2018,5(18):61-66.
- [3]李默.克霉唑阴道片治疗妊娠合并念珠菌性阴道炎的效果研究[J].现代医学与健康研究,2018,2(02):59.
- [4]杨淑华.克霉唑阴道片治疗妊娠合并念珠菌性阴道炎的临床观察[J].实用妇科内分泌杂志,2017,4(27):69-71.
- [5]李静.克霉唑阴道片治疗妊娠合并念珠菌性阴道炎的疗效及安全性分析[J].中国卫生标准管理,2016,7(10):89-90.
- [6]陶忠华.国外治疗念珠菌阴道炎外用药物研究进展[J].中国新药杂志,2004,13(2):110-113.
- [7]张依然,陈和迅,林璇.克霉唑阴道膨胀栓联合甲硝唑参阴道膨胀栓治疗混合性阴道炎的多中心、随机、平行、开放性 II 期临床研究[J].临床医药文献,2019,6(2):143-144.
- [8]胡智敏,廖瑶,蒋思思,等.克霉唑阴道膨胀栓和克霉唑阴道片治疗外阴阴道念珠菌病的药物经济学评价[J].中国药物经济学,2018,13(12):23-26.