doi:10.11659/jjssx.03E018043

·临床研究·

氟康唑两种给药方法治疗难治性外阴阴道假丝酵母菌病的疗效对比

王 玲,刘 荣,王首玉,陈 燕,李 晖 (荆州市中心医院妇产科,湖北 荆州 434020)

[摘 要] **目的** 探讨氟康唑两种给药方法治疗难治性外阴阴道假丝酵母菌病(VVC)的疗效对比。**方法** 选取2014年1月至2017年1月本院收治的难治性VVC患者200例,依据随机数字表法分为单次组和巩固组,每组100例,单次组给予150 mg氟康唑单次口服治疗,巩固组给予150 mg氟康唑巩固口服治疗(1次/天,连续3 d,下次月经干净后再给药1次),比较2组患者临床症状缓解时间、治疗疗效、不良反应、复发情况。**结果** 单次组和巩固组阴道瘙痒感、腰腹部疼痛感、阴道分泌物、黏膜充血性水肿缓解时间和治疗有效率、不良反应发生率基本相同,差异无统计学意义($P>0.05$);随访12个月期间,巩固组复发率明显低于单次组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 与单次给药比较,氟康唑巩固给药治疗难治性VVC也具有良好的疗效和安全性,可有效减少患者的复发,值得临床推广应用。

[关键词] 氟康唑;给药方法;难治性;外阴阴道假丝酵母菌病;疗效
[中图分类号] R711.3 [文献标识码] A [收稿日期] 2018-03-13

Efficacy comparison of two administration methods of fluconazole in the treatment of intractable vulvovaginal candidiasis

WANG Ling, LIU Rong, WANG Shou-yu, CHEN Yan, LI Hui (Department of Obstetrics and Gynecology, Jingzhou Central Hospital, Jingzhou Hubei 434020, China)

Abstract: Objective To discuss the efficacy comparison of two administration methods of fluconazole in the treatment of intractable vulvovaginal candidiasis(VVC). **Methods** 200 patients with intractable VVC were selected in our hospital from January 2014 to January 2017; according to the random number table, all patients were divided into single-dose group and consolidation group, each with 100 cases; the single-dose group was orally administered a single dose of 150mg fluconazole, while the consolidation group was orally administered 150mg oral fluconazole(1 time/d, continuous treatment for 3d, and administering it 1 time after next menstruation); the clinical symptom remission time, curative effect, adverse reaction and recurrence were compared in two groups. **Results** The vaginal itching, abdomen pain, vaginal secretion, mucosal hyperemia, edema remission time and the treatment efficiency rate, adverse reaction rate of single group and consolidation group were basically the same; and the difference was not statistically significant ($P>0.05$). During the 12-month follow-up, the recurrence rate of consolidated group was significantly lower than that of single-dose group, the difference was statistically significant($P<0.05$). **Conclusion** Compared with the single dose, the fluconazole consolidation therapy also has the good therapeutic efficacy and safety in the treatment of intractable VVC, and it can effectively reduce the recurrence of patients, so it is worth further clinical promotion.

Keywords: fluconazole; administration methods; intractability; vulvovaginal candidiasis; efficacy

[通信作者] 刘 荣,E-mail:liurongjy@163.com

[20] Yang YG, Cai XB, Wang XM, et al. Case-control study on shoulder pain caused by hook palte for the treatment of acromioclavicular joint dislocation[J]. Zhongguo Gu Shang, 2015, 28(6): 491 – 495.

[21] Struhl S. Double endobutton technique for repair of complete acromioclavicular joint dislocations[J]. Techniques in Shoulder & Elbow Surgery, 2007, 8(4): 175 – 179. doi: 10.1097/BTE.0b013e31815907a3.

[22] Struhl S, Wolfson TS. Continuous Loop Double Endobutton Reconstruction for Acromioclavicular Joint Dislocation[J]. American Journal of Sports Medicine, 2015, 43(10): 2437 – 2444. doi: 10.1177/0363546515596409.

[23] Steinbacher G, Sallent A, Seijas R, et al. Clavicular hook plate for grade-Ⅲ acromioclavicular dislocation[J]. J Orthop Surg(Hong Kong), 2014, 22(3): 329 – 332. doi: 10.1177/230949901402200312.

(编辑:魏 源)

外阴阴道假丝酵母菌病(vulvovaginal candidiasis,VVC)是临床上常见的一种妇科炎症性疾病,主要症状为外阴搔痒、灼痛,具有病情迁延、反复发作等特点,严重时可导致腰腹部疼痛感、黏膜充血性水肿等,严重影响患者的生活及工作[1]。目前,药物治疗是难治性VVC常用的方法,其中氟康唑可有效促进假丝酵母菌凋亡而发挥治疗作用,但临床上氟康唑给药方法主要有单次和多次巩固给药,不同给药方法对患者的功效也不相同,且尚无统一标准[2-3]。对此,本研究通过分别给予难治性VVC患者氟康唑两种给药治疗(单次和多次巩固给药),并比较二者的治疗疗效及安全性,为氟康唑给药方法的选择提供依据,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2014年1月至2017年1月本院收治的难治性VVC患者200例,纳入标准:①经临床症状、病史、血尿常规、妇科检查、实验室检查等证实为难治性VVC[4];②有阴道瘙痒感、腰腹部疼痛感、阴道分泌物、黏膜充血性水肿等临床症状、阴道分泌物培养为假丝酵母菌阳性且VVC评分大于6分;③年龄18~60岁、无精神病病史。排除标准:①治疗前1个月有抗生素、抗霉菌性药物、激素等药物治疗史;②有氟康唑过敏史;③有心、肝、肾等严重性疾病;④合并其他急慢性感染性疾病或糖尿病。依据随机数字表法分为单次组和巩固组,每组100例,单次组:年龄18~56岁,体质量指数18.23~27.84 kg/m^2,病程0.5~6个月。巩固组:年龄18~58岁,体质量指数18.17~27.92 kg/m^2,病程0.5~6个月。2组患者在年龄、婚姻状况、体质量指数、病程、VVC评分等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性(表1)。本研究经我院伦理委员会审批且通过,患者签署知情同意书。

表1 2组患者一般资料比较($n=100$)

组别	年龄(岁)	婚姻状况[例(%)]		体质量指数	病程	VVC评分
		已婚	未婚	(kg/m^2)	(月)	(分)
单次组	27.57±10.27	68(68.00)	32(32.00)	23.68±4.26	3.67±1.43	9.05±1.05
巩固组	28.22±10.87	72(72.00)	28(28.00)	23.57±4.21	3.72±1.50	9.10±1.08
χ^2/t		0.435	0.381	0.184	0.241	0.375
P		0.762	0.806	0.929	0.884	0.811

1.2 方法

2组患者均给予常规抗炎、水电解质平衡、消肿等基础对症治疗,以有效改善患者的各项身体指标。单次组患者给予150 mg氟康唑,单次口服治疗;巩固组患者给予150 mg氟康唑巩固口服治疗,1次/天,连续3 d,下次月经干净后再给药1次。2组患者治疗期间禁止性生活、勤换内裤、保持外阴清洁、禁食辛辣等刺激性食物等,严密监控2组患者的治疗过程,对于出现不良反应的患者,及时对症处理,以减少并发症的发生,并确保患者的生命体征维持在稳定状态,在用药结束后7~14 d进行随访,共随访12~16个月、平均(14.52±1.85)个月。

1.3 观察指标和标准

观察2组患者用药后下次月经干净后1周的临床症状和体征,监测血常规、尿常规、肝肾功能,留取标本并送真菌涂片及真菌培养,比较临床症状缓解时间、治疗疗效、不良反应、复发情况。①临床症状缓解时间:观察和记录患者治疗期间阴道瘙痒感、腰腹部疼痛感、阴道分泌物、黏膜充血性水肿等临床症状缓解时间。②治疗疗效[5]:治疗结束后下次月经干净后观察临床症状、复查真菌学和妇科检查等,临床症状消失、妇科检查阴道壁光滑、真菌学检查阴性为治愈。临床症状明显缓解、阴道有轻微红肿、真菌学检查阴性为显效;临床症状基本缓解但阴道有红肿、有不适感、真菌学检查可阳性或阴性为有效;临床症状无缓解、阴道分泌物病原菌阳性为无效。治疗有效率=(治愈数+显效数+有效数)/总例数×100%;③不良反应:观察和记录患者治疗期间恶心、头痛、头昏、腹痛等反应的发生情况。④复发:通过电话、复诊等方式随访12个月,于复诊时再度确诊为难治性VVC,即患者自觉外阴阴道部剧烈瘙痒,阴道分泌物增多,带下黏稠似奶酪样,外阴阴道水肿发红且其上可见乳白色的薄膜,阴道分泌物直接镜检可以找到典型的念珠菌丝及其芽胞。

1.4 统计学分析

采用SPSS 22.0统计软件处理数据,对计数资料以(%)表示,采用χ^2检验,对计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用t检验,以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者临床症状缓解时间比较

单次组和巩固组临床症状缓解时间基本相同,差

异无统计学意义($P>0.05$),见表2。

表2 2组患者临床症状缓解时间比较($n=100$,d)

组别	阴道瘙痒感	腰腹部疼痛	阴道分泌物	黏膜充血水肿
单次组	5.43±0.62	6.91±0.71	12.89±1.55	9.75±0.98
巩固组	5.47±0.52	6.87±0.69	12.74±1.47	9.66±0.93
t	0.494	0.404	0.702	0.666
P	0.752	0.792	0.521	0.568

2.2 2组患者疗效比较

单次组和巩固组治疗有效率基本相同,差异无统计学意义($P>0.05$),见表3。

表3 2组患者疗效比较($n=100$)

组别	治愈[例(%)]	显效[例(%)]	有效[例(%)]	无效[例(%)]	有效率(%)
单次组	46(46.00)	30(30.00)	18(18.00)	6(6.00)	94.00
巩固组	50(50.00)	34(34.00)	12(12.00)	4(4.00)	96.00
χ^2					0.421
P					0.784

2.3 2组患者不良反应比较

单次组和巩固组不良反应发生率基本相同,差异无统计学意义($P>0.05$),见表4。

表4 2组不良反应比较[$n=100$,例(%)]

组别	恶心	头痛	头昏	腹痛	合计
单次组	3(3.00)	1(1.00)	2(2.00)	1(1.00)	7(7.00)
巩固组	4(4.00)	1(1.00)	3(3.00)	1(1.00)	9(9.00)
χ^2					0.272
P					0.872

2.4 2组患者复发比较

随访12个月,巩固组复发率为2.08%(2/96),明显低于单次组的10.64%(10/94),差异有统计学意义($\chi^2=5.875$,$P=0.018$),见图1。

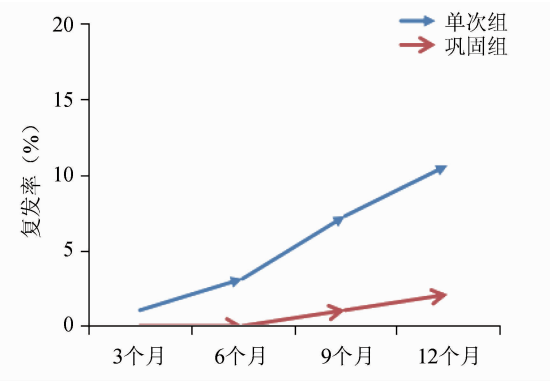


图1 2组患者复发率比较

3 讨论

VVC的病原菌主要是以白假丝酵母菌为主的酵母菌,10%~20%非孕妇女、30%孕妇的阴道中有此菌寄生,当全身及阴道局部免疫异常时,可使其大量繁殖可引发严重的阴道炎症,依据VVC临床症状进行评分,大于6分为难治性VVC[6-7]。目前,根据《外阴阴道假丝酵母菌病(VVC)诊治规范修订稿》,难治性VVC治疗原则为首选咪唑类抗真菌药物治疗,其中氟康唑是常用的咪唑类广谱抗真菌药物,对真菌依赖的细胞色素P-450酶具有高度选择性,可在体液和组织中分布广泛而抑制真菌细胞膜上麦角固醇的生物合成,最终促使真菌死亡[4,8]。

氟康唑口服吸收性较强,其血浆浓度可达到同剂量药物静脉给药后浓度的90%以上,1~2 h即可达到血浆峰浓度,其常用治疗方案为150 mg氟康唑单次口服治疗,在治疗VVC中,具有良好的临床疗效[9-10]。但也有研究显示,随着近年来广谱抗生素、激素等药物的广泛使用,部分病原菌已出现耐药性,单次给药的治疗效果存在个体差异,部分患者疗效欠佳[11-12]。有研究显示,通过氟康唑多次给药治疗VVC,可有效维持氟康唑对念珠菌属的抑制活性,从而达良好的治疗疗效[13-14]。但也有研究显示,并非剂量越大、疗程越长,疗效会越好,长期、大量使用氟康唑容易产生耐药,从而影响治疗疗效[15-16]。

目前氟康唑单次和多次巩固给药的疗效比较资料较少,本研究通过两种给药方式(单次和多次巩固给药)治疗难治性VVC,结果显示,2组阴道瘙痒感、腰腹部疼痛感、阴道分泌物、黏膜充血性水肿缓解时间基本相同,表明氟康唑巩固给药治疗未明显增加患者的治疗疗效。这可能是由于氟康唑口服吸收性较强、达到血浆峰浓度较短、维持药物浓度时间较长,因此其在单次和多次巩固给药后,均能够在较短时间内发挥其抗真菌的作用,能够有效破坏酵母菌细胞壁的完整性而达到治疗作用,从而能够有效缓解患者的临床症状。本研究中单次组和巩固组治疗有效率基本相同,此结果与既往的研究结果一致[17-18]。此外,氟康唑的不良反应多以腹痛、恶心等胃肠道反应为主,偶有发生肝酶升高,药物经肾排泄。本研究中,单次组和巩固组不良反应发生率比较无统计学差异,主要的不良反应为恶心、头痛、头昏、腹痛等,且在停药后逐渐自行缓解,提示氟康唑单次给药和巩固给药治疗难治性VVC均具有良好的安全性,但是在治疗过程中,仍应注意肝肾功,尤其是与其他药物如利福平、茶碱等合用时,需注意血药浓度改变。

本组患者随访12个月,巩固组复发率为2.08%,明显低于单次组的10.64%,此结果与雷蕾、Hosseinzadeh等[19-20]研究一致,表明与单次给药比较,氟康唑巩固给药治疗能够有效减少难治性VVC患者的复发。

这可能是由于单次服用氟康唑后可在组织与阴道分泌物中维持治疗浓度72~96 h,其药效维持时间较短,易导致并未清除念珠菌,但阴道环境改变时存留黏膜的念珠菌会迅速繁殖,从而出现复发。本研究多次巩固给药治疗中,连用3 d后,下次月经干净后再给药1次,能够有效延长氟康唑的维持治疗浓度,有利于确保治疗效果而降低患者复发率,且该给药方法为非长期持续性用药,有利于避免长期大量的使用氟康唑而产生耐药或引起患者依从性降低,提示临床上也应根据患者实际情况调整用药时间以确保治疗效果。

抗真菌类药物并非疗程越长,剂量越大,疗效会越好,长期大量的使用氟康唑易产生耐药,且患者依从性会降低,与单次给药比较,氟康唑巩固给药治疗难治性VVC也具有良好的疗效和安全性,并能够有效减少患者的复发。如再发,可根据患者实际情况调整用药时间,确保治疗效果可以适当在月经前或月经后巩固1~2个疗程,同时应重视寻找并去除好发因素。综上所述,氟康唑巩固给药的疗效显著,疗程短具有一定的优越性,值得临床推广应用。

[参考文献]

[1] 潘丽英,金 枝. 氟康唑片和克霉唑阴道片联合治疗复杂性VVC效果观察[J]. 中国实用医药,2017,12(18):124-126.

[2] 朱屹峰,陈丽红. 克霉唑联合氟康唑治疗复发性外阴阴道假丝酵母菌病的疗效观察[J]. 中国继续医学教育,2015,7(4):225-226. doi:10.3969/j.issn.1674-9308.2015.04.194.

[3] Theill L,Dudiuk C,Morano S,et al. Prevalence and antifungal susceptibility of Candida albicans and its related species Candida dubliniensis and Candida africana isolated from vulvovaginal samples in a hospital of Argenlina[J]. Rev Argent Microbiol,2016,48(1):43-49. doi:10.1016/j.ram.2015.10.003.

[4] 刘朝晖,廖秦平. 外阴阴道假丝酵母菌病(VVC)诊治规范修订稿[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2012,28(6):401-402.

[5] Ajay S,Joanne L,Susan JH,et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluconazole for cryptococcal meningoencephalitis:implications for antifungal therapy and in vitro susceptibility breakpoints[J]. Antimicrob Agents Chemother,2013,57(6):2793-2800. doi:10.1128/AAC.00216-13.

[6] 刘 樱,曹绪兰. 氟康唑联合克霉唑治疗外阴阴道假丝酵母菌病的临床分析[J]. 药品评价,2016,13(17):18-19. doi:10.3969/j.issn.1672-2809.2016.17.005.

[7] Martinez RC,Franceschini SA,Patta MC,et al. Improved treatment of vulvovaginal candidiasis with fluconazole plus probiotic LactobaciUus rh-amnosus GR-1 and Lactobaeillus reuteri RC-14[J]. Lett Appl Microbi-ol,2013(48):269-274. doi:10.1111/j.1472-765X.2008.02477.x.

[8] 何永清. 氟康唑在复发性假丝酵母菌性阴道炎中的疗效及安全性研究[J]. 中华医院感染学杂志,2013,23(9):2184-2185.

[9] 姚敏玲,邱振英,邱惠玲. 三种疗法在治疗复发性念珠菌性外阴阴道炎的疗效观察[J]. 中国现代药物应用,2014,8(12):129-130.

[10] Pardis H,Atallah G,Freshteh D,et al. A comparative study of vaginal estrogen cream and sustained-release estradiol vaginal tablet (Vagifem) in the treatment of atrophic vaginitis in Isfahan,Iran in 2010-2012[J]. J Res Med Sci,2015,20(12):1160-1165. doi:10.4103/1735-1995.172983.

[11] 种寿芳. 伊曲康唑、氟康唑与阴道局部用药治疗复发性假丝酵母菌性阴道炎的疗效观察[J]. 实用妇科内分泌电子杂志,2015,2(11):59-60.

[12] Roxana P,Abbas R,Fereshteh M,et al. Impact of health-promoting educational intervention on lifestyle(nutrition behaviors,physical activity and mental health)related to vaginal health among reproductive-aged women with vaginitis[J]. Iran Red Crescent Med J,2016,18(10):e37698. doi:10.5812/ircmj.37698. eCollection 2016 Oct.

[13] 杨建新. 两种巩固治疗方法对复发性外阴阴道假丝酵母菌病的效果比较[J]. 中国计划生育和妇产科,2017,9(6):66-68. doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2017.06.19.

[14] Peters BM,Palmer GE,Nash AK,et al. Fungal morphogenetic pathways are required for the hallmark inflammatory response during candida albicans vaginitis[J]. Infect Immun,2014,82(2):532-543. doi:10.1128/IAI.01417-13.

[15] 李丽平. 复发性外阴阴道假丝酵母菌病治疗方案及疗程的研究分析[J]. 航空航天医学杂志,2015,26(5):554-555. doi:10.3969/j.issn.2095-1434.2015.05.020.

[16] Parsapure R,Rahimifomshani A,Majlessi F,et al. Impact of heahh-promoting educational intervention on lifestyle(nutrition behaviors,physical activity and mental health) related to vaginal health among reproductive-aged women with vaginitis[J]. Iran Red Crescent Med J,2016,18(10):e37698. doi:10.5812/ircmj.37698. eCollection 2016 Oct.

[17] 林素婷. 氟康唑单次给药与强化给药治疗重度外阴阴道假丝酵母菌病的疗效对比[J]. 中国医药指南,2017,15(32):82-83.

[18] Rossi S,Vigani B,Puccio A,et al. Chitosan ascorbate nanoparticles for the vaginal delivery of antibiotic drugs in atrophic vaginitis[J]. Mar Drugs,2017,15(10)E319. doi:10.3390/md15100319.

[19] 雷 蕾. 臭氧联合氟康唑对外阴阴道假丝酵母菌病患者的近远期疗效及安全性[J]. 中国医药,2017,12(9):1399-1402. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2017.09.032.

[20] Hosseinzadeh P,Ghahiri A,Daneshmand F,et al. A comparative study of vaginal estrogen cream and sustained-release estradiol vaginal tablet (Vagifem) in the treatment of atrophic vaginitis in Isfahan,Iran in 2010-2012[J]. J Res Med Sci,2015,20(12):1160-1165. doi:10.4103/1735-1995.172983.

(编辑:左艳芳)