

## ASPETTI ATTUALI DELLA TERAPIA DELLA TRICHOMONIASI

P.L. MAGAUDDA - L. PENNISI

Istituto di Parassitologia Medica,  
Università di Messina

Direttore: Prof. P.L. Magaudda

Una valida terapia della *trichomoniasi* rappresenta un problema di non facile soluzione, giacché se è relativamente facile eliminare il *T. vaginalis* (t. v.) dalla vagina molto più difficile risulta il suo allontanamento dai dotti di Skene, dall'uretra e dalla prostata. Si aggiunga che non è semplice convincere i portatori asintomatici di *Trichomonas* a sottoporsi a lunghi e spesso fastidiosi trattamenti terapeutici così che questi rimangono come sorgenti di reinfezioni (infezioni a ping-pong).

I farmaci anti-*Trichomonas* possono essere distinti in chemioterapici ad azione locale (i primi ad essere introdotti in terapia) e chemioterapici ad azione sistemica. I primi si possono suddividere in rapporto al modo di applicazione o alla formulazione farmaceutica in lavande e soluzioni vaginali, tamponi, ovuli, candele, capsule, polveri, paste e creme.

In rapporto, invece, ai componenti attivi, questi possono essere suddivisi in disinfettanti, alogenotimetallici, derivati arsenicali organici, derivati chinolinici, basi ammoniche quaternarie, nitrofuranici ed, infine, antibiotici.

Nel corso degli ultimi decenni vari tipi di chemioterapici sono stati, via via, saggianti « in vitro » ed eventualmente impiegati nella terapia umana per via locale ma i successi, nella pratica, sono stati sempre modesti e gli iniziali entusiasmi non sono stati poi confermati da una più approfondita esperienza clinica.

Ciò portava Wellerson e coll. (1959) (19) ad affermare, a conclusione di una rassegna sull'argomento, « che allo stato attuale non vi è agente *topico* capace di curare effettivamente la "trichomoniasi" ». Opinione confermata più recentemente da altri (13, 16) e che concludevano le loro rassegne sugli agenti chemioterapici impiegati nella malattia affermando come solo il metronidazolo fosse un farmaco ottimale. Infatti si deve giungere alla sintesi di nuovi chemioterapici della serie nitroimidazolica per avere una messe feconda di risultati positivi.

È da precisare che il problema di una terapia *trichomonocida* sistemica è stato affrontato in quanto alcuni inconvenienti hanno sempre limitato l'attività e l'efficacia dei farmaci ad uso topico: lo scarso assorbimento dei farmaci introdotti in vagina e la concomitante presenza

### SUMMARY

Problems concerning gynecological treatment of trichomoniasis, are examined by the Authors, in their evolution through the past decades using new chemiotherapeutic agents.

in vagina di una ricca flora batterica Gram positiva e negativa oltre ai miceti.

La prima sostanza sintetizzata ed usata per via orale fu l'amminitrozolo (5), sostanza che fu successivamente abbandonata per la sua tossicità e la scarsa efficacia (8-35%). Contemporaneamente la scoperta di un antibiotico «l'Azomicina», dalla struttura semplice (2-nitroimidazolo) e dotato di attività antiprotozoaria, ha permesso di indirizzare le ricerche sui derivati imidazolici, che si sono rivelati buoni chemioterapici antiprotozoari ed in particolare sui nitro-5-imidazolici.

Tale indirizzo di ricerche ha consentito la sintesi del primo vero composto trichomonocida, il metronidazolo (4); nello stesso anno compaiono in Francia (9) e in Canada (8) le prime segnalazioni sulla sorprendente efficacia del chemioterapico contro *T. vaginalis*. Il farmaco si è dimostrato attivo non solo nelle forme vaginali ma in tutti i foci extravaginali, nelle uretriti e prostatiti e la sua efficacia è stata ampiamente documentata da una copiosa letteratura mondiale. Con tale farmaco, cosa molto importante, è possibile trattare il partner maschile per via orale contemporaneamente sí da prevenire la reinfezione, un tempo una delle cause principali del mantenimento delle infezioni.

Lo schema terapeutico piú comunemente usato è la somministrazione del farmaco per 7 giorni alla dose di 600 mg al giorno (pari ad una dose totale di mg 4200). Recenti studi hanno mostrato l'efficacia terapeutica di una *unica dose* di 2 g di farmaco: i risultati positivi con tale metodica variano a seconda degli AA. dall'80 al 90%.

Circa gli inconvenienti che possono insorgere nel corso del trattamento terapeutico questi sono numerosi: leggera leucopenia, cefalea, nausea, vomito, diarrea, crampi addominali, vertigini, atassia, orticaria. Inoltre alcuni AA. hanno segnalato una minore tollerabilità all'alcool (valori alcoolemici piú elevati in soggetti trattati rispetto ad altri non trattati accompagnati da crampi addominali, vomito ed arrossamento cutaneo).

Dopo la introduzione in terapia del metronidazolo la ricerca farmacologica si è orientata sulla sintesi e lo studio di altri derivati 5-nitroimidazolici.

Fra i numerosi prodotti sperimentati quattro si sono dimostrati, nelle prove sperimentali «in vitro» ed «in vivo» e nella successiva applicazione terapeutica, di notevole interesse ed efficacia: il tinidazolo, il nimorazolo, l'ornidazolo e l'azanidazolo.

Il **TINIDAZOLO** (chimicamente  $\beta$ -1-etil-sulfon-etil 2-metil-5 nitroimidazolo) si è dimostrato altamente attivo nelle prove sperimentali eseguite «in vitro» ed «in vivo». Le concentrazioni minime trichomonicide determinate dopo 48 h di contatto in terreno C.P.L.M. oscillano a seconda i ceppi saggiati tra 1,2-1,6 mcg/ml (2), 1,25 mcg/ml (12).

Inoltre la velocità di azione trichomonocida appare assai spiccata sí da far ritenere che l'effetto parassittocida si espliciti essenzialmente tra la 4<sup>a</sup> e l'8<sup>a</sup> ora di contatto.

Nella pratica clinica sono stati eseguiti due indirizzi terapeutici: *l'impiego multidoso*: in questo caso lo schema terapeutico per os è di mg 150 due volte al giorno per 7 giorni o di 150 mg 3 volte al giorno per 5 giorni. Con tali dosaggi si ottiene una guarigione rispettivamente nello 84 e nel 97,5 % dei casi (14). L'aggiunta di un trattamento con tinidazolo per via vaginale non apporta alcun significativo vantaggio. In sintesi i risultati dei vari AA. che hanno saggiato tale farmaco oscillano tra l'83 ed il 100 % dei casi. Anche per il tinidazolo è stata recentemente utilizzata la posologia della *dose unica* (2 gr.). Le varie ricerche condotte in varie parti del mondo riportano percentuali di guarigioni comprese tra il 90 ed il 100 %;

— *l'impiego monodoso* appare particolarmente importante nel trattamento delle pazienti ambulatoriali e dei rispettivi partners.

Il **NIMORAZOLO** o nitrimidazina, sintetizzato dall'Istituto di Ricerche Carlo Erba (1, 7) presenta una notevole attività «in vitro» ed «in vivo» contro il *T. vaginalis*. In «vitro» la sua attività trichomonocida si esplica alla concentrazione di 0,3 mcg/ml mostrando fra tutti i nitroimidazolici la velocità d'azione di gran lunga piú elevata su *T. vaginalis* (7). Nell'uomo l'inattivazione metabolica del farmaco è notevolmente minore di quella del nitroimidazolo. I due principali metaboliti

del nimorazolo, isolati dalle urine di soggetti trattati per via orale, sono entrambi attivi «in vitro» su *T. vaginalis* a concentrazioni rispettivamente di 0,6 e 1,4 mcg/ml. Il dosaggio standard impiegato all'estero per alcuni anni è stato di 250 mg due volte al giorno per 6 giorni<sup>(10)</sup>.

Con tale dosaggio si sono ottenute percentuali di guarigioni superiori al 90 % (in alcune casistiche addirittura del 100 per cento). Più recentemente, come per altri trichomonocidi, l'indirizzo terapeutico si è rivolto verso il *dosaggio unico* con due diverse metodiche; la dose unica di 2 g e la dose di 1 g somministrata 3 volte nell'arco di 24-36 ore.

La dose singola di 2 g produce livelli serici della sostanza dopo 2 ore di 32 mcg/ml che scadono a 1,9 mcg/ml alle 24 h; mentre tali livelli scendono a 24 mcg/ml quando si attua lo schema dei 3 g suddivisi nelle 24 ore. I due metodi posologici ampiamente sperimentati negli ultimi anni rappresentano ovviamente un notevole progresso in quanto eliminano il fastidio delle terapie prolungate. L'efficacia delle due metodiche sono equivalenti e superiori ai dosaggi unici intrapresi con il metronidazolo.

Secondo Ross<sup>(15)</sup> la dose unica di 2 g dà il 92 % di guarigione contro l'85 % del metronidazolo, mentre la dose di 1 g per 3 volte dà l'88 % contro l'84 % sempre del metronidazolo. La maggior parte degli AA. stima l'efficacia del farmaco in percentuali oscillanti tra il 92 % ed il 100 % con entrambi gli schemi posologici. L'efficacia maggiore è stata ottenuta da quei ricercatori che durante il trattamento hanno associato i due partners.

Circa la tolleranza questa è buona e gli inconvenienti sono scarsi e di poca importanza (gastralgie, nausea, glossite, bruciore vaginale e qualche reazione orticarioide).

Altro derivato nitroimidazolico è il prodotto denominato RO 7-02 07 (*ORNI-DAZOLO*) sintetizzato nei laboratori Roche e dotato di notevole attività, «in vitro» antiprotozoaria. Con tale farmaco è possibile effettuare su *T. vaginalis* un *trattamento rapido* limitato a 24 ore, somministrando alla donna 4 compresse orali da 500 mg e 2 compresse vaginali. Con

tale trattamento Goisis e Coll.<sup>(11)</sup> hanno disinfestato 29 soggetti su 30.

Gli stessi AA. segnalano l'ottima tollerabilità del prodotto superiore a quella degli altri trichomonocidi fin'ora posti in commercio.

Un più recente derivato nitroimidazolico è l'*AZANIDAZOLO* o nitromidina, sostanza sintetizzata dall'I.C.I. Tale prodotto si è dimostrato «in vitro» dotato di notevole attività trichomonocida (0,19 mcg/ml) ad attività battericida su varie specie gram positive e gram negative, priva di attività fungina.

Lo schema terapeutico adoperato è di 2 capsule da 200 mg prese a stomaco pieno, per 3-5 giorni. Su 764 soggetti fino ad ora trattati da vari Autori<sup>(3, 6, 17)</sup> risulta una efficacia media del 93,5 %. La tollerabilità è buona; inoltre, cosa importante, si è riscontrata, al contrario del metronidazolo e di altre sostanze trichomoriacee, l'assenza dell'effetto antabuse.

Un chemioterapico di sintesi diverso dai nitroimidazolici è il *NIFURATEL* dotato di attività trichomonocida specifica che esplica anche attività antimicotica ed antibatterica. La dose è di 200 mg 3 volte al giorno per 7-10 giorni spesso associato a terapia locale. Il farmaco si è rivelato più attivo nelle forme miste (associazione del *T. vaginalis* con miceti e flora batterica mista) con percentuali di guarigione che oscillano con due cicli di terapia, tra l'80 % per le forme pure ed il 90-100 % nelle forme miste. Gli inconvenienti, specie per i partners, sono i tempi lunghi di terapia oltre a reazioni sfavorevoli quali esantemi, orticaria, sonnolenza e, come per il metronidazolo, scarsa tollerabilità all'alcool con, a volte, notevoli reazioni vasomotorie.

#### RIASSUNTO

Gli AA. esaminano il problema del trattamento ginecologico della trichomoniasi vaginale nella evoluzione che negli ultimi decenni ha avuto con i vari tipi di chemioterapici.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Cantone A. et alii: *G. Mal. Inf. e Parass.*, 21, 54, 1969.
- 2) Carosi G., Dei Cas A.: *Clin. Exp. Obst. Gyn.*, Vol. V, Suppl. 1978.
- 3) Casabona F., Ferraro R.: *Clin. Exp. Obst. Gyn.*, Vol. V, Suppl. 1978.
- 4) Cosar C., Julou L.: *Ann. Inst. Pasteur*, 96, 238, 1959.
- 5) Cuckler A. C., Kupferberg A. B., Milmann N.: *Antibiotics and Chemotherapy*, 5, 540, 1955.
- 6) D'Alessandro P.: *Clin. Exp. Obst. Gyn.*, Vol. V, Suppl. 1978.
- 7) De Carneri et alii: *Boll. Chim. Farm.*, 111, 393, 1972.
- 8) De Carneri I.: *Aggiornamenti di Chemioterapia*, 278, Ed. Genazzani E., ESAM, Roma 1977.
- 9) Durel P., Roiron V., Siboulet A., Borel L. J.: *Compt. Rend. Soc. Franc. Gynecol.*, 29, 36, 1959.
- 10) Evans B. A., Catterall R. D.: *Brit. Med. J.*, 4, 146, 1971.
- 11) Goisis M., Grossi F., Dede': *Giorn. Mal. Inf. Parass.*, 27, 13, 1975.
- 12) Howes H. L. et alii: *Antimicrobial agents and Chemotherapy*, pag. 261, 1969.
- 13) Jirovec O., Petru M.: *Advances in Parasitology*, Vol. 6, pag. 117, Ed. Ben Dawes, Acad. Press., 1968.
- 14) Lahon H. F. J.: *Advances in Antimic. and Antineopl. Chemoter.*, Vol. 1, pag. 397, 1972.
- 15) Ross S. M.: *Brit. J. Vener. Dis.*, 49, 475, 1973.
- 16) Schnitzer R. J.: *Experimental Chemotherapy*, Vol. 1, pag. 289; Vol. 4, pag. 423, Ed. Schmitzer R. J., Hawking F., Acad. Press., 1963 e 1966.
- 17) Bacchi A.: *Clin. Exp. Obst. Gyn.*, Vol. V, Suppl. 1978.
- 18) Sylvestre L., Belanger M., Gallaiz E. J.: *Can. Med. Assoc. J.*, 83, 1195, 1960.
- 19) Wellerson R., Doscher G., Kupferberg A. B.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 83, 253, 1959.