

RICERCA CLINICA CONTROL- LATA SU UN NUOVO TRICHO- MONICIDA: L'AZANIDAZOLO

F. GROSSI

Divisione Ostetrica e Ginecologica,
Ospedale Civile di Lodi

Primario: Prof. M. Goisis

Il quadro clinico della trichomoniasi vaginale può essere notevolmente variabile, configurandosi in tre forme distinte: un tipo asintomatico, una forma acuta con leucorrea, bruciori, noduli, erosioni e macule; una forma cronica con perdite periodiche, prurito e bruciori.

Oltre che la vagina, possono essere coinvolte dal processo flogistico le ghiandole di Bartolini, l'uretra, le tube di Falloppio e la vescica (^{1, 4}).

Al substrato organico vanno spesso aggiunti problemi psicologici, individuali e coniugali, legati alla personalità del soggetto (⁵).

Ove a tali considerazioni si associno quelle sulla estesa e crescente diffusione della malattia ci si rende facilmente ragione degli sforzi compiuti fino ad oggi nella ricerca di nuove molecole antitrichomonas (^{6, 7, 8, 9}). Tra questi farmaci, nell'ultimo decennio, notevole interesse ha suscitato il metronidazolo (¹⁰).

Esso è caratterizzato da un'elevata attività trichomonocida anche a basse concentrazioni (2 mcg/ml sia nel siero che nell'urina), mentre è inattivo nei confronti della *Candida albicans* e della normale microflora vaginale, inclusi i bacilli di Döderlein (¹¹). Nel corso della somministrazione di metronidazolo possono verificarsi reazioni sfavorevoli: modesta leucopenia, vertigini, atassia, nausea con cefalea, turbe dispeptiche etc. Inoltre la concomitante assunzione di bevande alcoliche può essere fonte di ulteriori effetti secondari (^{12, 13}).

Abbiamo riportato queste notizie sul metronidazolo poiché proprio tale molecola è stata scelta come farmaco di confronto per valutare l'attività di un nuovo preparato trichomonocida, l'azanidazolo dell'Istituto Chemioterapico Italiano, apparso dotato di interessanti proprietà nella sperimentazione farmaco-tossicologica preliminare (¹⁴).

SUMMARY

The authors report their clinical experience with a new trichomonocide. Two groups of patients affected by urogenital trichomoniasis, have been treated following a double blind pattern.

100 % of positive results enhance the validity of this compound. In a big casuistry of outpatients, the therapeutic efficacy has been proved.

Disegno sperimentale e selezione della casistica.

Per valutare l'efficacia terapeutica e la tollerabilità del preparato in sperimentazione, abbiamo trattato con azanidazolo, secondo uno schema a cecità semplice controllata, diversi gruppi di pazienti affette da trichomoniasi uro-genitale.

Tale metodica ci è parsa come la più adatta al tipo di indagine che ci eravamo preposti di fare, in quanto i parametri che più interessavano erano di competenza del microbiologo e quindi meno influenzabili da interpretazioni soggettive.

D'altro canto, una sperimentazione in doppio cieco avrebbe comportato tali difficoltà di tecnica farmaceutica da sconsigliarne l'esecuzione.

La diagnosi di trichomoniasi è stata basata sull'individuazione del parassita all'esame microscopico diretto e a quello colturale.

Sono state escluse dalla ricerca le pazienti in età feconda nelle quali non era possibile accertare un'eventuale gravidanza e inoltre quei soggetti che presentavano alterazioni ematologiche, epatiche e neurologiche.

In base ai criteri sopra descritti sono stati selezionati due gruppi costituiti, rispettivamente, da 40 ricoverate presso l'Ospedale Maggiore di Lodi e da 100 ambulatoriali che si erano presentate al Centro Colpocitologico dello stesso Ospedale per i consueti dépiages tumorali.

Il gruppo di pazienti ospedalizzate è stato suddiviso in due sottogruppi di 20 soggetti ciascuno, trattati con due capsule/die di azanidazolo (Triclose I. C. I., contenenti 200 mg di sostanza attiva) per 5 giorni, oppure con metronidazolo alla posologia di due compresse/die da 250 mg e una candelezza vaginale da 500 mg per 10 giorni consecutivi.

Alle 100 pazienti ambulatoriali è stato sempre somministrato azanidazolo con le modalità sopra indicate.

Unica variante, rispetto alla ricerca condotta in Ospedale, è stata quella di richiedere, onde evitare reinfezioni, il trattamento del partner secondo modalità e criteri suggeriti alle pazienti.

Ricerca del Trichomonas vaginalis.

Il secreto vaginale è stato prelevato dai fornici, mediante tampone sterile Swube (Falcon Plastic).

Il prelievo effettuato prima del trattamento era rivolto a confermare la diagnosi clinica ed ha perciò costituito criterio di selezione delle pazienti.

Il controllo effettuato al termine della terapia aveva lo scopo di accertare la scomparsa del protozoo.

La ricerca del *Trichomonas vaginalis* è stata effettuata con pi tecniche allo scopo di ottenere la migliore accuratezza: esame a fresco, colorazione secondo Papanicolaou, coltura con Trichosel Broth BBL.

Valutazione della risposta clinica e della tollerabilità generale e locale.

Le caratteristiche del quadro clinico sono state valutate mediante osservazione dello stato della mucosa vaginale nel corso dell'esame colposcopico eseguito prima e al termine del trattamento. Si è anche tenuto conto dei sintomi soggettivi correlati alla flogosi vaginale.

La tollerabilità al trattamento è stata ricercata mediante interrogatorio ed esame obiettivo delle pazienti.

La tollerabilità biologica è stata valutata mediante i principali esami ematologici, ematochimici e delle urine.

Per stabilire se esistessero interazioni con la contemporanea assunzione di alcool durante il trattamento con azanidazolo sono state somministrate insieme alle capsule del preparato, dosi di 20 ml di uno sciroppo con 18-20° di concentrazione alcoolica, in presenza del medico sperimentatore che rilevava gli effetti.

RISULTATI

Nelle pazienti ospedalizzate si è assistito alla scomparsa del *Trichomonas vaginalis* in tutte le 20 pazienti trattate con azanidazolo.

La negatività del reperto persisteva anche al terzo giorno dalla sospensione del farmaco. Viceversa nei soggetti che hanno ricevuto metronidazolo la presenza del parassita venne riscontrata in 17 e in 12 pazienti, rispettivamente, al 6° e al 12° giorno di terapia.

Il confronto statistico effettuato mediante X_2 corretto secondo Yates, ha indicato una differenza altamente significativa ad entrambi i tempi di rilevazione.

L'efficacia dell'azanidazolo è stata confermata anche dalla più ampia casistica ambulatoriale ove la scomparsa del flagellato è stata ottenuta nel 100 % dei casi. Il quadro clinico ha presentato uno spiccato miglioramento con pressoché totale scomparsa dei sintomi relativi alla flogosi genitale.

La tollerabilità locale e generale dell'azanidazolo è risultata soddisfacente poiché sintomi, per lo più modesti e di pertinenza gastroenterica sono comparsi solo in 5 pazienti su 20 contro 12 su 20 del gruppo controllo.

Nella piú ampia casistica ambulatoriale la tollerabilità è apparsa ancora migliore, dal momento che solo due pazienti hanno riferito disturbi collegati al trattamento.

Va sottolineato che anche la somministrazione contemporanea di alcool non ha influito sostanzialmente sulla sintomatologia soggettiva delle pazienti. Soltanto in due casi si è verificata modesta vasodilatazione cutanea, soprattutto a livello del viso.

Infine nessuna modificazione di rilievo è stata osservata al termine del trattamento nei diversi esami di laboratorio praticati.

CONCLUSIONI

L'elevata efficacia terapeutica dell'azanidazolo è emersa dalla casistica ospedaliera da noi trattata ed è stata confermata dalla piú ampia serie ambulatoriale.

Il confronto con il metronidazolo, eseguito in condizioni di cecità ha evidenziato differenze altamente significative a favore dell'azanidazolo.

La tollerabilità dell'azanidazolo è apparsa del tutto soddisfacente, senz'altro superiore a quella del preparato di confronto.

Molto interessante ci è parsa la mancanza di interazione con l'alcool somministrato contemporaneamente; questo aspetto differenzia nettamente l'azanidazolo dagli altri composti di derivazione nitroimidazolica.

RIASSUNTO

Gli Autori riferiscono della loro esperienza nell'uso clinico dell'azanidazolo, un nuovo trichomonocida.

Sono stati trattati, secondo uno schema a cecità semplice controllata, due gruppi di pazienti affette da trichomoniasi urogenitale.

I risultati, 100 % di guarigione, depongono in favore del preparato in esame.

Tale efficacia terapeutica è stata poi riscontrata in una piú ampia casistica ambulatoriale.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Palazzetti P.: *Minerva Ginec.*, 11, 421, 1959.
- 2) Kurnatowska A.: *Acta Med. Pol.*, 6, 439, 1965.
- 3) Goodal J. R., Anderson F. O., McPhail F. L.: *J. Obst. Gynec. Brit. Emp.*, 45, 597, 1938.
- 4) Candiani G. B.: *Ed. Sc. Saltapietra*, Firenze 1953.
- 5) Dellepiane G., Maurizio E., Tesauo G.: *Trattato Italiano di Ginecologia*, Ist. Geograf. De Agostini, Novara 1968.
- 6) Bertrand P., Chappaz G.: *Gynaecologie*, 161, 38, 1966.
- 7) Wittington M. J.: *Brit. J. Vener. Dis.*, 33, 80, 1957.
- 8) Watt. L.: *Pract.* 195, 613, 1965.
- 9) Jennison R. F., Watt. L.: *Brit. J. Vener. Dis.*, 36, 163, 1960.
- 10) Nicol C. S., Barrow J., Redmond A.: *Brit. J. Vener. Dis.*, 36, 152, 1960.
- 11) Füzi M., Csukás Z.: *Zntrabbl. Bakteriolog. Abt. I*, 213, 258, 1970.
- 12) Goodman L. S., Gilman A.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics McMillan Company*, London, IV Ed., 1970.
- 13) Aiazzi Mancini M., Donatelli L.: *Trattato di Farmacologia*, Vallardi, Milano, II Ed., 1969.
- 14) Di Carlo F.: *Farmacologia e tossicologia dell'azanidazolo*, (in corso di stampa).