·临床研究·

盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片治疗慢性牙周炎的有效性与安全性

张　静[1],郑晶晶[2],吴　英[3],吴　敏[4]

(1 上海市第八人民医院,上海 200235; 2 漯河市第二人民医院,漯河 462000;3 上海市口腔病防治医院,上海 201112;4 复旦大学附属中山医院, 上海 200031)

[摘要] **目的**:评价盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片治疗慢性牙周炎的有效性与安全性。**方法**:试验选取 2020 年 5 月—2021 年 5 月于我院诊断为慢性牙周炎的患者 150 例,随机分为观察组和对照组,每组各 75 例。经牙周基础治疗后,分别给予盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片或头孢克洛缓释胶囊联合甲硝唑片治疗 1 周。观察和比较两组牙周指标,如探诊出血(BOP)、出血指数(BI)、牙周探诊深度(PD)和附着水平(AL)以及总有效率、不良事件发生率和患者依从性。**结果**:与对照组相比,观察组治疗后 BOP 和 BI 显著减少($P<0.01$),PD 和 AL 比较无差异($P>0.05$);观察组治疗总有效率略低于对照组,但比较差异无统计学意义($P>0.05$);观察组不良事件发生率低于对照组,患者依从性良好。**结论**:盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片治疗慢性牙周炎疗效明显,不良事件发生率低,安全性和患者依从性良好。

[关键词] 慢性牙周炎;盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片;头孢克洛缓释胶囊;甲硝唑片

[中图分类号] R781.4; R988.2　[文献标志码] A　[文章编号] 1003-3734(2021)20-1867-04

Efficacy and safety of clindamycin hydrochloride palmitate dispersion tablets for treatment of chronic periodontitis

ZHANG Jing[1], ZHENG Jing-jing[2], WU Ying[3], WU Min[4]

(1 *The Eighth People's Hospital of Shanghai*, *Shanghai* 200235, *China*; 2 *Luohe Second People's Hospital*, *Luohe* 462000, *China*; 3 *Shanghai Stomatological Hospital*, *Shanghai* 201112, *China*; 4 *Zhongshan Hospital of Fudan University*, *Shanghai* 200031, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To observe the efficacy and safety of clindamycin hydrochloride palmitate dispersion tablets for the treatment of chronic periodontitis. **Methods**: One hundred and fifty patients diagnosed with chronic periodontitis in our hospital from May 2020 to May 2021 were randomly divided into observation group (75 cases) and control group (75 cases). After the initial therapy of periodontal diseases, the two groups were administered with clindamycin hydrochloride palmitate dispersion tablets or cefaclor sustained-release capsules combined with metronidazole tablets for one week, respectively. Periodontal indexes, such as bleeding on probing (BOP), bleeding index (BI), periodontal probe depth (PD) and adhesion level (AL), as well as the total effective rate, incidence of adverse events and patient compliance, were observed and compared between the two groups. **Results**: Compared with the control group, the incidences of BOP and BI were significantly lower in the observation group after treatment ($P<0.01$), but PD and AL had no significant difference ($P>0.05$). The total effective rate of treatment in the observation group was lower than that of the control group, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$). The incidence of adverse events in the observation group was lower than the control group and the patients had good compliance. **Conclusion**: Clindamycin hydrochloride palmitate dispersion tablets was effective in the treatment of chronic periodontitis, with low incidence of adverse events, good safety and patient compliance.

[**Key words**] chronic periodontitis; clindamycin hydrochloride palmitate dispersion tablets; cefaclor sustained-release capsules; metronidazole tablets

[作者简介] 张静,女,硕士研究生,初级医师,主要从事口腔病诊疗研究。E-mail:zhangjing7303@126.com。

牙周病是口腔最常见的疾病之一,是由菌斑微生物所引起的感染性疾病,慢性牙周炎是最常见的一类牙周病,长期的炎症刺激会导致牙周软硬组织的破坏进而导致牙齿的松动和脱落[1-2]。牙周基础治疗又称牙周非手术治疗,主要包括口腔卫生指导、龈下刮治和根面平整,可有效控制感染,消除炎症,为牙周组织提供有利条件,但牙周基础治疗具有一定的局限性,需配合使用抗菌药物,才能达到辅助治疗、防止复发的目的[3-4]。

头孢克洛属于第二代广谱半合成头孢菌素类抗生素,在临床上广泛用于治疗革兰阳性菌、革兰阴性菌引起的多种感染[5]。甲硝唑为硝基咪唑类衍生物,主要用于厌氧菌感染,被广泛应用于牙周炎的治疗[6-7]。研究表明,头孢菌素类抗生素与甲硝唑的联合用药具有协同作用,广泛用于多种疾病的预防和治疗[8-9]。盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片属于林可酰胺类,对革兰阳性菌和厌氧菌抗菌活性较强,该药物是克林霉素和棕榈酸酯的水溶性磷酸盐,体外没有活性,体内快速水解成有抗菌活性的克林霉素,从而发挥抗菌作用[10-11]。

目前,关于盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片用于治疗慢性牙周炎的研究尚少,且对用药后是否出现不良事件尚不明确,因此,本研究旨在通过与头孢克洛联合甲硝唑进行比较分析,探索盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片治疗慢性牙周炎的有效性和安全性。

资料与方法

1 病例选择

1.1 纳入标准 经临床及实验室诊断为慢性牙周炎并全口余留牙超过 10 个的患者,符合以下条件者:年龄 18 ~65 岁;1 个月内未使用抗菌药物治疗,6 个月内未行牙周基础治疗;所有患者均知晓研究内容,并同意配合研究。

1.2 排除标准 妊娠期、哺乳期妇女及最近有妊娠意愿者;过敏体质或对研究药物有过敏史者;有严重的肝肾功能障碍或合并其他严重的全身系统性疾病及恶性肿瘤的患者。

1.3 脱落标准 试验中出现病情加重或严重不良事件者;主动退出试验者。

本随机开放对照临床研究选取 2020 年 5 月—2021 年 5 月于我院诊断为慢性牙周炎的患者 150 例,采用随机数字法将患者随机分为 2 组,其中,观察组为盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片组 75 例,男 35 例,女 40 例,年龄 19 ~66 周岁,平均年龄(44.77 ± 9.31)周岁;对照组为头孢克洛缓释胶囊联合甲硝唑片组 75 例,男 34 例,女 41 例,年龄 18 ~65 周岁,平均年龄(44.65 ± 9.29)周岁。两组患者上述资料比较无统计学差异。在试验前,对两组患者进行系统性的口腔卫生指导并完成牙周基础治疗,所有患者均顺利完成研究,无剔除及脱落病例。

2 试验药

盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片(广州一品红制药有限公司,规格:75 mg,批号:H20030434)。头孢克洛缓释胶囊(上海现代制药股份有限公司,规格:187.5 mg,批号:H20020240),甲硝唑片(上海信宜万象药业股份有限公司,规格:200 mg,批号:H31020379)。

3 治疗方案

患者入组,根据病例报告调查表检查并记录患者基本情况和患牙牙周指标包括探诊出血(BOP)、出血指数(BI)、牙周探诊深度(PD)、龈缘到釉牙本质界距离(龈缘-CEJ)和附着水平(AL),根据患者病情为其进行口腔卫生宣教,告知诊疗流程,拔除因损伤或缺损严重而无法保留的患牙,1 周后对患者进行龈上洁治、龈下刮治、根面平整和不良修复体去除术,完成牙周基础治疗。分别给予两组盐酸克林霉素棕榈酸酯分散 900 $mg\cdot d^{-1}$ 或头孢克洛缓释胶囊 750 $mg\cdot d^{-1}$ 联合甲硝唑片 600 $mg\cdot d^{-1}$,疗程 1 周。2 周后复诊,检查并记录牙周指标。

4 疗效评价

根据患者治疗后临床检查和牙周指标将疗效分为 4 个等级:① 痊愈:症状完全消失,牙龈出血、疼痛、红肿消退,牙周袋无溢脓,张口度在 3 cm 以上,面部肿胀消退,牙齿无松动。② 显效:症状明显好转,牙龈出血、疼痛、红肿及面部肿胀明显减轻,牙周袋无溢脓,张口度在 2.5 ~3 cm,牙齿松动度减低。③ 有效:症状略有减轻,牙龈出血、疼痛、红肿仍然存在,牙周袋内分泌物、张口度改善,牙齿松动度改善不明显。④ 无效:症状、体征均无减轻或反而加重。治疗总有效率 =(痊愈 + 显效 + 有效)/总数 ×100%。

5 安全性评价

以用药后一般情况、生命体征(体温、呼吸、心率、血压)和药物相关不良事件发生率评价药物的安全性。

6 依从性评价

以药物口感、服用是否方便和是否会再次选择此药评价患者依从性。

7 合并用药

在实施临床试验时,需避免选择对研究目标有干扰的药物。如使用了影响试验药有效性和安全性评价的药物,则按疗效为“无效”记录。

8 统计分析

采用 SPSS 22.0 软件包进行数据统计分析。计数资料采用率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,若数据满足正态分布和方差齐性,组间比较采用 t 检验,若不满足则采用非参数检验中的 Mean-Whitney U 检验。$P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

9 质量控制

牙周基础治疗以及各项牙周指标的检查和记录均由同一牙周医生按照统一标准进行,所有患者均在完成牙周基础治疗后给药。

结　果

1 疗效比较

1.1 两组患者治疗前后相关指标对比 治疗前,两组患者探诊出血、出血指数、牙周探诊深度和附着水平比较无显著差异(t 检验和 Mean-Whitney U 检验 $P > 0.05$);治疗后,与对照组相比,观察组探诊出血和出血指数显著减少(Mean-Whitney U 检验 $P < 0.01$),牙周探诊深度和附着水平比较无显著差异(t 检验 $P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者治疗前后相关指标对比 $\bar{x} \pm s$

组别	探诊出血(+)/个		出血指数/mm		牙周袋深度/mm		附着水平/mm	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	3.67 ± 0.70	1.96 ± 0.69	3.19 ± 0.59	1.00 ± 0.73	3.95 ± 0.40	2.38 ± 0.31	5.03 ± 0.77	3.98 ± 0.83
观察组	3.80 ± 0.74	1.32 ± 0.76	3.21 ± 0.45	0.69 ± 0.71	3.92 ± 0.49	2.42 ± 0.37	5.03 ± 0.71	4.01 ± 0.77

1.2 两组患者疗效对比 观察组治疗总有效率略低于对照组,但差异无统计学意义(χ^2 检验 $P > 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者疗效对比 n(%)

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效率/%
对照组	5(6.67)	47(62.67)	20(26.67)	3(4.00)	96.00
观察组	5(6.67)	42(56.00)	23(30.67)	5(6.67)	93.33

2 安全性评价

对照组发生不良事件 8 例,不良事件总发生率为 10.67%;观察组发生不良事件 2 例,不良事件总发生率为 2.67%。观察组不良事件总发生率低于对照组,但差异无统计学意义(χ^2 检验 $P > 0.05$),见表 3。

表 3 两组不良事件发生频次比较 n(%)

组别	恶心呕吐	腹痛腹泻	金属味	胃痛	不良事件总发生率/%
对照组	2(2.67)	0(0)	3(4)	3(4)	10.67
观察组	0(0)	2(2.6)	0(0)	0(0)	2.67

3 依从性评价

与对照组相比,观察组仅服用 1 种药物且不良反应较少,服用方便,口感无不适,总体依从性良好。

讨　论

牙周炎是由菌斑微生物所引起的以牙周组织进行性破坏为特征的慢性炎症性疾病,主要表现为牙龈出血、肿胀,牙齿松动和脱落,严重影响患者口腔功能、美观和生活质量[12]。牙周炎的治疗目标是防止疾病进一步发展,减轻症状和不适,尽可能恢复缺损组织和维持患者的牙周健康[13]。牙周基础治疗尤其是龈下刮治和根面平整是牙周治疗最常见的方法,但对于深牙周袋、根分叉和有牙面凹陷等不宜机械清除的牙周炎具有一定的局限性[4,13],因此,辅助性使用抗菌药物可消除或抑制牙周致病菌,提高临床疗效,甚至是牙周治疗成功与否的关键[4,14]。

本研究探讨了盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片治疗慢性牙周炎的有效性与安全性,结果显示,与头孢克洛和甲硝唑联合用药相比,盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片组治疗后探诊出血和出血程度显著减少,牙周袋深度的减少和附着水平的增加比较无显著差异,两组治疗总有效率和不良事件发生率比较无统计学意义。因单一用药服用方便、不良反应少且口感无不适,患者总体依从性良好。

本研究发现,盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片

在治疗慢性牙周炎时可减轻牙周出血和牙周袋深度,增加附着水平。而相关研究也有类似报道,在Gomez-Sandoval[15]进行的一项关于糖尿病合并牙周炎的随机对照研究中发现,与甲硝唑和阿莫西林联合用药相比,克林霉素在改善探诊出血、牙周袋深度和菌斑指数上,两组比较无显著差异。另有研究表明,在侵袭性牙周炎经牙周基础治疗和辅助用药后,与甲硝唑相比,克林霉素治疗后附着水平和牙周袋深度无显著差异[16]。

本研究还发现,在牙周基础治疗及辅助使用抗菌药物后仍无效的患者均为糖尿病和/或长期吸烟者。大量研究表明,糖尿病是牙周炎公认的危险因素,两者之间存在双向的关系,一方面,糖尿病会导致牙周致病菌超炎症反应,破坏组织修复,进而导致牙周损害加重;另一方面,牙周炎会对糖尿病患者的血糖控制产生不利影响,并导致糖尿病并发症的发生[17-19]。而吸烟是牙周病发生和发展的主要可预防的危险因素,据推测,吸烟可通过损害免疫和血管机制影响牙周炎的病程[20-21]。有研究表明,吸烟者通常患有更严重的牙周病,如更深的探诊深度、更多的附着丧失和更高的牙齿脱落率[22]。还有研究发现,经过牙周基础治疗后吸烟者探诊深度的减少和附着水平的增加均低于不吸烟者,甚至对牙周基础治疗无反应[13,21,23]。因此,血糖控制以及戒烟教育应被视为牙周综合性治疗的重要组成部分[17,23]。

综上所述,盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片在治疗慢性牙周炎时可有效控制炎症,改善牙周症状,恢复组织缺损,不良事件发生率低,安全性和患者依从性良好,可作为牙周病患者治疗的辅助用药。同时,要注重对糖尿病和吸烟患者的口腔健康教育以达到更好的牙周治疗效果和健康维护。

[参 考 文 献]

[1] NATTO ZS, ABU AHMAD RH, ALSHARIF LT, *et al*. Chronic periodontitis case definitions and confounders in periodontal research: a systematic assessment[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 4578782.

[2] LI C, LV Z, SHI Z, *et al*. Periodontal therapy for the management of cardiovascular disease in patients with chronic periodontitis[J]. *Cochr Datab Syst Rev*, 2017,11: CD009197.

[3] KEESTRA JA, GROSJEAN I, COUCKE W, *et al*. Non-surgical periodontal therapy with systemic antibiotics in patients with untreated chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Periodontal Res*, 2015,50(3): 294-314.

[4] SGOLASTRA F, SEVERINO M, PETRUCCI A, *et al*. Effectiveness of metronidazole as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Periodontal Res*, 2014,49(1): 10-19.

[5] NAM YH, LEE SH, RHYOU HI, *et al*. Proper cut-off levels of serum specific IgE to cefaclor for patients with cefaclor allergy[J]. *Yonsei Med J*, 2018,59(8): 968-974.

[6] FREEMAN CD, KLUTMAN NE, LAMP KC. Metronidazole. A therapeutic review and update[J]. *Drugs*, 1997,54(5): 679-708.

[7] DUKIC S, MATIJEVIC S, DAKOVIC D, *et al*. Comparison of cefixime and amoxicillin plus metronidazole in the treatment of chronic periodontitis[J]. *Vojnosanit Pregl*, 2016,73(6): 526-530.

[8] TILL SR, MORGAN DM, BAZZI AA, *et al*. Reducing surgical site infections after hysterectomy: metronidazole plus cefazolin compared with cephalosporin alone[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, 217(2): 187e1-187e11.

[9] MIKAMO H, MONDEN K, MIYASAKA Y, *et al*. The efficacy and safety of tazobactam/ceftolozane in combination with metronidazole in Japanese patients with complicated intra-abdominal infections[J]. *J Infect Chemother*, 2019, 25(2): 111-116.

[10] BHARATHI C, JAYARAM P, SUNDER RAJ J, *et al*. Identification, isolation and characterization of impurities of clindamycin palmitate hydrochloride[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2008, 48(4): 1211-1218.

[11] MOHAMED EM, BARAKH ALI SF, RAHMAN Z, *et al*. Formulation optimization of selective laser sintering 3D-printed tablets of clindamycin palmitate hydrochloride by response surface methodology[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2020, 21(6): 232.

[12] FISCHER RG, LIRA JUNIOR R, RETAMAL-VALDES B, *et al*. Periodontal disease and its impact on general health in Latin America. Section V: treatment of periodontitis[J]. *Braz Oral Res*, 2020,34(Suppl 1): e026.

[13] GRAZIANI F, KARAPETSA D, ALONSO B, *et al*. Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease[J]. *Periodontol*,2017,75(1): 152-188.

[14] HERRERA D, SANZ M, JEPSEN S, *et al*. A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients[J]. *J Clin Periodontol*, 2002, 29(Suppl 3): S136-S159.

[15] GOMEZ-SANDOVAL JR. Efficacy of clindamycin compared with amoxicillin-metronidazole after a 7-day regimen in the treatment of periodontitis in patients with diabetes: a randomized clinical trial[J]. *BMJ Open Diabet Res Care*, 2020,8: e000665.

[16] KHATTRI S, KUMBARGERE NAGRAJ S, ARORA A, *et al*. Adjunctive systemic antimicrobials for the non-surgical treatment of periodontitis[J]. *Cochr Datab Syst Rev*, 2020,11: CD012568.

[17] LALLA E, PAPAPANOU PN. Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2011,7(12): 738-748.

[18] CARDOSO EM, REIS C, MANZANARES-CESPEDES. Chronic periodontitis, inflammatory cytokines, and interrelationship with other chronic diseases[J]. *Postgrad Med*, 2018,130(1): 98-104.

[19] CHAPPLE IL, GENCO RW. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases[J]. *J Clin Periodontol*, 2013,40 (Suppl 14): S106-S112.

[20] LEITE FRM, NASCIMENTO GG, SCHEUTZ F, *et al*. Effect of smoking on periodontitis: a systematic review and meta-regression[J]. *Am J Prev Med*, 2018,54(6): 831-841.

[21] KANMAZ B, LAPPIN DF, NILE CJ, *et al*. Effects of smoking on non-surgical periodontal therapy in patients with periodontitis Stage III or IV, and Grade C[J]. *J Periodontol*, 2020,91(4): 442-453.

[22] DIETRICH T, WALTER C, OLUWAGBEMIGUN K, *et al*. Smoking, smoking cessation, and risk of tooth loss: the EPIC-potsdam study[J]. *J Dent Res*, 2015,94(10): 1369-1375.

[23] ALEXANDRIDI F, TSANTILA S, PEPELASSI E. Smoking cessation and response to periodontal treatment[J]. *Aust Dent J*, 2018, 63(2): 140-149.

编辑:王宇梅/接受日期:2021-08-09