

2% 酮康唑乳膏治疗浅部真菌病开放性、随机对照临床研究

李春阳 李诚菊 徐永豪 王克玉 蔡大幸 苏英 郭淑兰 王玉坤 焦健 孙青
(山东大学齐鲁医院皮肤科, 济南 250012)

【摘要】 目的 观察 2% 酮康唑乳膏治疗浅部真菌病的有效性和安全性。方法 确诊为手足癣、体股癣、花斑糠疹和马拉色菌毛囊炎的患者随机分为试验组和对照组。试验组采用 2% 酮康唑乳膏 1次/d 对照组采用 1% 联苯苄唑乳膏 1次/d 体股癣、花斑糠疹用药 2周, 手足癣、马拉色菌毛囊炎用药 4周, 角化型手足癣用药 6周。结果 2% 酮康唑乳膏和 1% 联苯苄唑乳膏治疗浅部真菌病的综合有效率分别为 86.09% 和 78.82%; 对体股癣、手足癣、花斑糠疹、马拉色菌毛囊炎综合有效率分别为 83.67%、95.45%、77.42%、100% 和 64.52%、94.44%、84.00%、81.82%。真菌清除率分别为 96.52% 和 94.12%, 两组间差异均无统计学意义。除 1人用 2% 酮康唑乳膏后出现局部瘙痒外, 未观察到其他不良反应。结论 2% 酮康唑乳膏治疗浅部真菌病有效、安全。

【关键词】 2% 酮康唑乳膏; 1% 联苯苄唑乳膏; 浅部真菌病

【中图分类号】 R 756 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1673-3827(2011)02-0112-03

2% 酮康唑乳膏是咪唑类外用抗真菌制剂, 具有广谱抗真菌作用, 尤其对皮肤癣菌、念珠菌和马拉色菌具有明显的抑菌作用。为评价该药的疗效和安全性, 我科自 2010年 5月 1日 ~ 11月 30日对 2% 酮康唑乳膏与 1% 联苯苄唑乳膏治疗浅部真菌病进行开放性、随机对照临床研究, 报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

228例患者均来自我院皮肤科门诊, 男性 137例, 女性 91例。年龄 10~ 79岁; 病程 2d~ 8a。

入选标准 具有浅部真菌感染的临床症状、体征, 真菌直接镜检阳性, 确诊为体股癣、手足癣、花斑糠疹、马拉色菌毛囊炎者; 性别、年龄不限; 近 1个月内未全身应用抗真菌药、1周内未局部外用抗真菌制剂者; 患者知情同意。

排除标准 局部合并细菌感染、湿疹; 合并深部真菌感染或甲真菌病需全身应用抗真菌药; 已知对咪唑类药物过敏者; 妊娠期、哺乳期妇女。

剔除标准 入组后发现符合排除标准者; 违反

试验方案者; 未完成疗程者 (因不良反应停药者不计入疗效, 但计入不良反应); 只有临床疗效而缺少真菌学疗效者。

1.2 治疗方案

患者按照随机数字表进入试验组、对照组。试验组采用 2% 酮康唑乳膏 (商品名“金达克宁”), 对照组采用 1% 联苯苄唑乳膏 (商品名“美克”)。两种药均为 1次/d 温水洗净后涂于患处。体股癣、花斑糠疹用药 2周, 手足癣、马拉色菌毛囊炎用药 4周, 角化型手足癣用药 6周, 并可联合应用尿素软膏。

1.3 疗效观察

于治疗前、治疗 2周、4周、6周观察评价临床症状与体征, 进行真菌直接镜检, 记录不良反应情况。皮损评分: 临床症状与体征观察包括红斑、丘疹、水疱、鳞屑、糜烂和瘙痒 6项, 分别按无 (0分)、轻 (1分)、中 (2分)、重 (3分) 计分。综合疗效判断标准: 痊愈: 皮损全部消退或仅留色素沉着, 真菌镜检阴性; 显效: $60\% \leq$ 症状体征积分下降 $< 100\%$; 真菌镜检阴性; 好转: $20\% \leq$ 症状体征积分下降 $< 60\%$; 真菌镜检阴性或阳性; 无效: 皮损积分下降 $< 20\%$; 真菌镜检阳性。有效率按痊愈加显效计算。真菌学疗效按照真菌清除 (真菌镜检阴性) 和未清除 (真菌镜检阳性) 统计。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 13.0 软件对试验数据进行统计学分析。两组间症状体征积分比较采用 *t* 检验, 有效率比较采用 χ^2 检验。

2 结果

228 例患者中, 完成临床研究者 200 人, 剔除 27 人, 因未完成疗程而剔除。另 1 人因不良反应而退出。进入疗效评价的 200 人中, 手足癣 40 人;

体股癣 80 人; 花斑糠疹 56 人; 马拉色菌毛囊炎 24 人。2% 酮康唑乳膏治疗组 115 人, 1% 联苯苄唑乳膏对照组 85 人。

2% 酮康唑乳膏和 1% 联苯苄唑乳膏治疗浅部真菌病综合疗效见表 1。从表中可以看出, 2% 酮康唑乳膏组和 1% 联苯苄唑乳膏组治疗后的症状体征平均积分均较治疗前显著下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 两组平均积分下降数和有效率之间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 2% 酮康唑乳膏、1% 联苯苄唑乳膏治疗浅部真菌病综合疗效
Tab 1 Therapeutic effects of 2% ketoconazole cream and 1% bifonazole cream in superficial mycoses

	人数	治疗前 平均积分	治疗后 平均积分	平均积分 下降	痊愈	显效	好转	无效	有效率 (%)
2% 酮康唑乳膏	115	7.069 6	1.069 6	6.000 0	69	30	12	4	86.09
1% 联苯苄唑乳膏	85	6.964 7	1.341 2	5.623 5	38	29	16	2	78.82
<i>t</i> 检验		$P = 0.835$		$P = 0.436$					
χ^2 检验									$P = 0.188$

真菌学疗效 治疗结束时, 2% 酮康唑乳膏组和 1% 联苯苄唑乳膏组分别有 111 例 (96.52%) 和 80 例 (94.12%) 达到真菌清除, 两者比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2% 酮康唑乳膏和 1% 联苯苄唑乳膏对不同病种

临床综合疗效见表 2~5。从各表看出, 2% 酮康唑乳膏和 1% 联苯苄唑乳膏对体股癣、手足癣、花斑糠疹及马拉色菌毛囊炎治疗后症状体征平均积分均较治疗前显著下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。各病种两组有效率之间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 2% 酮康唑乳膏、1% 联苯苄唑乳膏治疗体、股癣综合疗效
Tab 2 Therapeutic effects of 2% ketoconazole cream and 1% bifonazole cream in tinea corporis and cruris

	人数	治疗前 平均积分	治疗后 平均积分	平均积分 下降	痊愈	显效	好转	无效	有效率 (%)
2% 酮康唑乳膏	49	8.591 8	1.632 7	6.959 1	25	16	7	1	83.67
1% 联苯苄唑乳膏	31	8.871 0	2.161 3	6.709 7	9	11	11	0	64.52
<i>t</i> 检验		$P = 0.691$		$P = 0.724$					
χ^2 检验									$P = 0.062$

表 3 2% 酮康唑乳膏、1% 联苯苄唑乳膏治疗手、足癣综合疗效
Tab 3 Therapeutic effects of 2% ketoconazole cream and 1% bifonazole cream in tinea manus and pedis

	人数	治疗前 平均积分	治疗后 平均积分	平均积分 下降	痊愈	显效	好转	无效	有效率 (%)
2% 酮康唑乳膏	22	8.727 3	0.500 0	8.227 3	17	4	0	1	95.45
1% 联苯苄唑乳膏	18	9.277 8	1.055 6	8.222 2	10	7	0	1	94.44
<i>t</i> 检验		$P = 0.572$		$P = 0.996$					
χ^2 检验									$P = 1.000$

表 4 2% 酮康唑乳膏、1% 联苯苄唑乳膏治疗花斑糠疹综合疗效

Tab 4 Therapeutic effects of 2% ketoconazole cream and 1% bifonazole cream in pityriasis versicolor

	人数	治疗前 平均积分	治疗后 平均积分	平均积分 下降	痊愈	显效	好转	无效	有效率 (%)
2% 酮康唑乳膏	31	4 290.3	0 871.0	3.419.3	18	6	5	2	77.42
1% 联苯苄唑乳膏	25	3 840.0	0 720.0	3.120.0	14	7	4	0	84.00
t 检验		P = 0.462		P = 0.571					
χ ² 检验									P = 0.737

表 5 2% 酮康唑乳膏、1% 联苯苄唑乳膏治疗马拉色菌毛囊炎综合疗效

Tab 5 Therapeutic effects of 2% ketoconazole cream and 1% bifonazole cream in malassezia folliculitis

	人数	治疗前 平均积分	治疗后 平均积分	平均积分 下降	痊愈	显效	好转	无效	有效率 (%)
2% 酮康唑乳膏	13	5 153.8	0 384.6	4.769.2	9	4	0	0	100
1% 联苯苄唑乳膏	11	4 909.1	0 909.1	4.000.0	5	4	1	1	81.82
t 检验		P = 0.809		P = 0.438					
χ ² 检验									P = 0.199

安全性观察结果 仅 1 例患者应用 2% 酮康唑乳膏出现局部瘙痒, 退出后改用其他抗真菌制剂治疗。未观察到其他不良反应。

3 讨 论

浅部真菌感染 (superficial mycoses) 指限于皮肤最外层 (表皮)、甲板、毛发和黏膜的真菌感染, 其主要病原菌为皮肤癣菌、马拉色菌、念珠菌等。此类疾病是皮肤科最常见的感染性疾病, 据统计其发病率可占全部皮肤病的 1/4 左右^[1]。

酮康唑 (ketoconazole) 是 1976 年人工合成的咪唑类二噁烷衍生物。作用于真菌细胞膜形成过程中的羊毛类固醇 14α 去甲基化酶, 抑制羊毛类固醇向 14α-去甲基羊毛类固醇的转化, 从而抑制真菌细胞膜麦角固醇的生物合成而抑制真菌生长。酮康唑具有广谱抗真菌作用, 尤其对皮肤癣菌、念珠菌和马拉色菌具有明显的抑制作用^[2]。

2% 酮康唑乳膏自 1981 年上市以来, 已在临床中得到广泛的应用。药动力学研究中, 将 2% 酮康唑乳膏单次涂于健康志愿者的胸、背和上肢皮肤, 或重复使用在有炎症的真菌感染部位, 在血液中均没有检测到酮康唑^[3]。对 7 名年龄 1~5 个月患泛发性脂溢性皮炎 (皮损面积 > 体表 50%) 的婴儿外

用 2% 酮康唑乳膏治疗, 用药后第 5、10 天检测其血药浓度为 0.018~0.133 μg/mL, 而口服后的血药浓度为 4~9 μg/mL。研究表明 2% 酮康唑乳膏外用经皮吸收甚微, 是一种安全的外用药物^[3]。

本研究以 1% 联苯苄唑乳膏为对照, 观察 2% 酮康唑乳膏治疗浅部真菌的效果。研究结束时, 两种药物均取得满意疗效。对体股癣、手足癣及马拉色菌毛囊炎的疗效均以 2% 酮康唑乳膏组稍优, 对花斑糠疹的疗效以 1% 联苯苄唑乳膏组稍优, 但两者比较差异均无统计学意义; 两组的真菌清除率相似。安全性方面, 全部用药患者中仅 1 例使用酮康唑乳膏者出现轻微局部不良反应, 无其他或严重不良反应发生。

总之, 本研究结果表明 2% 酮康唑乳膏治疗浅部真菌病安全、有效, 值得临床推广应用。

参 考 文 献

[1] 朱学骏, 顾有守. 实用皮肤病性病治疗学 [M]. 第 3 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2006: 593-597.
 [2] 匡玉珍, 刘志军, 段明. 萘替芬酮康唑乳膏治疗浅部真菌病疗效观察 [J]. 中国真菌学杂志, 2009, 4(1): 46-47.
 [3] 王爱平, 李若瑜. 2% 酮康唑乳膏在皮肤科疾病中的应用 [J]. 中国真菌学杂志, 2010, 5(3): 179-183.
 [收稿日期] 2010-11-28 [本文编辑] 施 慧