

## • 临床研究 •

## 国产布替萘芬喷雾剂治疗浅部真菌病的随机双盲对照试验

Self-made butenafine hydrochloride spray in treatment of superficial mycosis: a randomized double-blind controlled clinical trial

王英<sup>1</sup>, 顾军<sup>1</sup>, 刘维达<sup>2</sup>, 张丽娟<sup>1</sup>, 胡芳<sup>1</sup>, 阎明<sup>1</sup>

(1. 第二军医大学长海医院皮肤科, 上海 200433; 2. 中国医学科学院、中国协和医科大学皮肤病研究所, 南京 210042)

**[摘要]** **目的:** 观察和评价国产盐酸布替萘芬喷雾剂治疗体、股、足真菌病的临床疗效和安全性。 **方法:** 采用随机双盲对照法, 入选 80 例患者, 其中体股真菌病患者 40 例, 足真菌病患者 40 例。随即分为 2 组, 每组各 40 例, 试验组应用 1% 盐酸布替萘芬喷雾剂, 对照组应用 1% 联苯苄唑喷雾剂。药品编号随机产生, 入选病例随机取用 1 个编号的药物, 按规定使用, 每日 1 次。足真菌病疗程 4 周, 每 2 周复诊 1 次; 体股真菌病疗程 2 周, 每周复诊 1 次; 停药后 2 周均再复诊 1 次。 **结果:** 在用药结束后 2 周时体股真菌病和足真菌病试验组的临床痊愈率与有效率合计为 35% 和 85%, 与对照组无显著差异。在用药结束时试验组真菌镜检转阴率与培养清除率合计为 97.50% 和 96.77%, 均与对照组无显著差异。试验组没有发生严重的不良反应。 **结论:** 研究显示国产 1% 盐酸布替萘芬喷雾剂在治疗足真菌病时有良好的疗效, 在治疗体股真菌病时可通过增加用药次数来提高它的短期痊愈率。

**[关键词]** 盐酸布替萘芬; 喷雾剂; 浅部真菌病; 随机双盲对照试验**[中图分类号]** R 978.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 0258-879X(2004)08-0906-02

盐酸布替萘芬是近年来研制的一种较新的抗真菌剂, 它属于丙烯胺类抗真菌药, 通过特异地抑制角鲨烯环氧化酶来阻止真菌细胞膜麦角固醇合成, 从而发挥抗真菌作用, 具有较强的抑菌、杀菌活性, 且抗菌谱广。在国外已有报道<sup>[1]</sup>显示其对皮肤癣菌感染具有较好的治疗作用。我院皮肤科门诊从 2001 年 9~12 月参与了对山东省医药工业研究所研制的 1% 布替萘芬喷雾剂的随机双盲对照试验多中心研究(新药临床研究批件 2001XL0129), 对 80 例体、股、足真菌病患者采用 1% 布替萘芬及 1% 联苯苄唑喷雾剂进行随机双盲对照试验以观察其临床疗效和安全性。

## 1 对象和方法

**1.1 病例选择** 80 例患者均来自部队战士和我院门诊患者, 年龄在 18~65 岁, 男女不限, 非孕妇及哺乳期妇女, 无局部细菌感染、严重慢性系统性疾病及长期激素、免疫抑制剂治疗史, 就诊前 2 周局部未用过抗真菌药、3 个月内未应用过系统性抗真菌药, 对丙烯胺类药物无过敏史。其中体股真菌病患者 40 人, 足真菌病患者 40 人。临床症状典型, 真菌镜检阳性, 真菌培养阳性率达到 80% 以上。所有患者治疗前血、尿常规, 肝、肾功能检查均正常。所有患者均知情同意, 并严格按照试验方法用药。

**1.2 试验药品** 1% 盐酸布替萘芬喷雾剂(山东省医药工业研究所提供), 10 g/支。对照药: 1% 联苯苄唑喷雾剂(北京四环制药厂)。两者外包装及感官性状完全一致, 附有随机编号。

**1.3 试验方法** 入选病例随机取用 1 个编号的药物, 使用时清洗患处, 取适量药物均匀喷涂于患处及周边区域皮肤, 按揉使之渗入皮肤内, 每日 1 次。足真菌病疗程 4 周, 每 2 周

复诊 1 次; 体股真菌病疗程 2 周, 每周复诊 1 次。停药后 2 周均再复诊 1 次。停药后随访 2 周。

**1.4 随机化及揭盲规定** 由生物统计学家利用 SAS 软件包, 分层随机化产生编码并附于药品外包装上。本试验采用两次揭盲法, 即在盲态核查后第 1 次揭盲, 完成统计分析报告和临床试验报告后进行第 2 次揭盲。仅在发生严重不良事件时才可紧急揭盲。

**1.5 观察项目** 分别在治疗前、治疗中(体股真菌病 1 周、足真菌病 2 周)、停药时及停药后 2 周观察临床症状和体征。分别对瘙痒、皮损面积、红斑、丘疹、水疱、鳞屑、浸渍糜烂进行 0~3 级评分。受试者在试验过程中始终由同一位试验者负责观察记录。治疗前、停药时及停药后 2 周做真菌直接镜检、培养及菌种鉴定, 每次随访都做直接镜检。治疗前和停药时各做一次血、尿常规和肝、肾功能检查。对受试者在受试期间发生的任何不良事件均作记录, 并记录处理经过和其与试验药品的相关性。试验期间禁止使用其他任何抗真菌药, 并对受试者受试期间的常规用药作详细记录。

**1.6 疗效判断** 停药时、停药后 2 周根据以下标准判断近期疗效和远期疗效: (1) 皮损、症状消退的程度; (2) 真菌直接镜检及培养阴转率。按“痊愈、显效、进步、无效”四级评定。痊愈和显效合并计算总有效率。

**1.7 统计学处理** 计量资料采用 *t* 检验, 计数资料采用  $\chi^2$  检验, 等级资料采用秩和检验。

## 2 结果

**2.1 一般资料** 经揭盲, A 组为试验组, B 组为对照组。B

**[作者简介]** 王英(1972-), 女(汉族), 硕士, 讲师、主治医师。  
E-mail: wangying8@sh163.net

组体股真菌病患者中有1名因治疗局部烧灼痛放弃治疗而作脱落计,但列入安全性评价。体股真菌病A组男18人,女2人;B组男18人,女1人。足真菌病A组男20人;B组男19人,女1人。病程:体股真菌病A组(6±22)个月,B组(6±21)个月;足真菌病A组(30±24)个月,B组(36±54)个月。培养出的致病菌有须癣毛癣菌、红色毛癣菌、紫色毛癣菌、疣状毛癣菌、玫瑰色毛癣菌、絮状表皮癣菌、白念珠菌、光滑念珠菌、热带念珠菌、克柔念珠菌等10种。

2.2 临床疗效 患者停药时和停药2周后综合疗效见表

表1 两组患者停药时和停药2周后综合疗效分析

组别	停药时					停药2周后								
	痊愈	显效	进步	无效	合计	痊愈率(%)	有效率(%)	痊愈	显效	进步	无效	合计	痊愈率(%)	有效率(%)
体股癣														
A(n=20)	1	15	3	1	20	5.0	80.0	8	10	2	0	20	40.0	90.0
B(n=19)	9	7	3	0	19	47.4*	84.2	14	5	3	0	19	73.7*	100.0*
手足癣														
A(n=20)	5	11	3	1	20	25.0	80.0	6	10	3	1	20	30.0	80.0
B(n=20)	7	9	3	1	20	35.0	80.0	7	11	2	0	20	35.0	90.0
合计														
A(n=40)	6	26	6	2	40	15.0	80.0	14	20	5	1	40	35.0	85.0
B(n=39)	16	16	6	1	39	41.0	82.1	21	16	2	0	39	53.8	94.9

A: 试验组; B: 对照组; \*P<0.05 与试验组比较

2.3 真菌学疗效 见表2。体股真菌病和足真菌病的A、B两组患者用药后真菌镜检转阴率和培养清除率均无显著差异。

表2 两组患者用药前后真菌镜检转阴和培养情况

组别	真菌镜检		培养	
	阳性(n)	转阴率(%)	阳性(n)	清除率(%)
体股癣				
A	20	95.0	18	94.4
B	18	100.0	15	100.0
手足癣				
A	20	100.0	13	100.0
B	20	95.0	14	100.0
合计				
A	40	97.5	31	96.8
B	38	97.4	29	96.5

A: 试验组; B: 对照组

2.4 安全性评价 血、尿常规,肝、肾功能用药前后均无明显改变。用药后发生的不良反应有刺痛、灼热和瘙痒,其中A组发生比例为20.0%,B组为27.5%,两者无显著差异。

### 3 讨论

国产1%布替萘芬喷雾剂治疗体股癣和手足癣的结果

1. 停药后2周体股真菌病A、B两组痊愈率和有效率有差异( $\chi^2=2.2020, P=0.0277$ );足真菌病A、B两组痊愈率和有效率无显著差异;A、B两组体、股、足真菌病合计痊愈率和有效率无显著差异。体股真菌病停药时A组痊愈率明显低于B组( $P<0.05$ ),但在停药后2周已无显著差异;足真菌病停药时及在停药后2周A、B两组痊愈率均无显著差异;A、B两组患者体股真菌病和足真菌病合计有效率在停药时和停药2周后无显著差异。

显示,在给药结束后2周时的临床痊愈率与有效率为35.0%和85.0%,在给药结束时真菌镜检转阴率与培养清除率为97.5%和96.8%,其结果很好的印证了布替萘芬能提供持久的抗真菌活性,局部外用可在皮肤中(部分在角质层)产生杀菌浓度的积聚,并保持至少72h的报道<sup>[2]</sup>。虽然我们的试验没有观察停药2周后的后续疗效,但根据目前的报道<sup>[3]</sup>提示:布替萘芬在短期用药后抗真菌有效率将维持到治疗结束后的5周,有理由认为它的持久疗效将使之成为抵抗真菌感染的又一有效药物。

### [参考文献]

- [1] Gupta AK, Einarson TR, Summerbell RC, et al. An overview of topical antifungal therapy in dermatomycoses. A North American perspective[J]. *Drugs*, 1998, 55(5):645-674.
- [2] Mingeot-Leclercq MP, Gallet X, Flore C, et al. Experimental and conformational analyses of interactions between butenafine and lipids[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45(12): 3347-3354.
- [3] McNeely W, Spencer CM. Butenafine[J]. *Drugs*, 1998, 55(3):405-412.

[收稿日期] 2003-12-04

[修回日期] 2004-04-03

[本文编辑] 曹静