Клиническая дерматология и венерология
2022, Т. 21, № 5, с. 610-618
https://doi.org/10.17116/klinderma202221051610

Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology =
Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya 2022, Vol. 21, No. 5, pp. 610-618
https://doi.org/10.17116/klinderma202221051610

# Результаты наблюдательного исследования у пациентов с вульгарным псориазом, получавших длительную местную терапию (PSO-CONTROL)

© Л.С. КРУГЛОВА[1], А.Н. ЛЬВОВ[1, 2], А.А. ИСМАИЛОВ[4], Е.Э. МАРОЧКИНА[5], Е.В. ТОМИЛОВ[4], Д.Д. ПЕТРУНИН[3]

[1]ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия;
[2]Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;
[3]ООО «ЛЕО Фармасьютикал Продактс», Москва, Россия;
[4]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;
[5]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**РЕЗЮМЕ**

**Цель исследования.** Описание опыта пациентов по применению топических препаратов в течение длительного времени (до 52 нед) при лечении вульгарного псориаза в повседневной клинической практике в Российской Федерации и оценка влияния указанной терапии на продолжительность безрецидивного периода.

**Материал и методы.** В исследование вошли 779 пациентов. Пациентов включали в исследование при назначении им местной терапии комбинацией бетаметазона и кальципотриола или только кальципотриолом с целью поддержания безрецидивного периода сразу после купирования очередного обострения псориаза. Наблюдение осуществляли в течение 52 нед. Первичной конечной точкой эффективности являлось время до очередного рецидива. Вторичные конечные точки: общая частота успеха лечения по мнению врача (PsGA) и по мнению пациента (PaGA), а также влияние на качество жизни пациентов по данным опросника DLQI.

**Результаты.** Среднее время до очередного рецидива псориаза в исследовании составило 42,80±14,3 нед. Среднее время до очередного рецидива псориаза у пациентов, получавших терапию комбинацией кальципотриола и бетаметазона (*n*=724), составило 42,89±14,34 нед, у пациентов, получавших терапию только кальципотриолом, — 39,52±15,00 нед. В конце исследования у большинства пациентов наблюдали улучшение глобальной оценки псориаза врачом (PsGA) и пациентом (PaGA), а также улучшение качества жизни (DLQI) по сравнению с исходными данными. Переносимость местной терапии в исследовании была хорошей. Всего зарегистрировано 5 нежелательных явлений.

**Заключение.** Полученные данные говорят об увеличении безрецидивного периода при вышеописанном подходе. Проведение указанной терапии приводило к улучшению симптомов псориаза, а также к улучшению качества жизни пациентов.

***Ключевые слова:*** *вульгарный псориаз, время до рецидива, местная терапия, кальципотриол, бетаметазон.*

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**
Круглова Л.С. — https://orcid.org/0000-0002-5044-5265
Львов А.Н. — https://orcid.org/0000-0002-3875-4030
Исмаилов А.А. — https://orcid.org/0000-0002-5555-6263
Марочкина Е.Э. — https://orcid.org/0000-0002-7976-7401
Томилов Е.В. — https://orcid.org/0000-0003-0394-4245
Петрунин Д.Д. — https://orcid.org/0000-0002-6309-7044
**Автор, ответственный за переписку:** Петрунин Д.Д. — e-mail: prof.preobrazhenskii@gmail.com

**КАК ЦИТИРОВАТЬ:**
Круглова Л.С., Львов А.Н., Исмаилов А.А., Марочкина Е.Э., Томилов Е.В., Петрунин Д.Д. Результаты наблюдательного исследования у пациентов с вульгарным псориазом, получавших длительную местную терапию (PSO-CONTROL). *Клиническая дерматология и венерология*. 2022;21(5):610–618. https://doi.org/10.17116/klinderma202221051610

# Results of an observational study in patients with psoriasis vulgaris who received long-term topical therapy (PSO-CONTROL)

© L.S. KRUGLOVA[1], A.N. LVOV[1, 2], A.A. ISMAILOV[4], E.E. MAROCHKINA[5], E.V. TOMILOV[4], D.D. PETRUNIN[3]

[1]Central State Medical Academy of Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;
[2]Medical Scientific and Educational Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;
[3]LEO Pharmaceutical Products LLC, Moscow, Russia;
[4]St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia;
[5]Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

**ABSTRACT**
**Objective.** To describe patients' experience of long-term (up to 52 weeks) topical treatment of psoriasis vulgaris in everyday clinical practice in the Russian Federation and to evaluate the effect of topical therapy on the duration of the relapse-free period.
**Material and methods.** The study included 779 patients. Patients were included in the study when they were prescribed topical therapy with a combination of betamethasone and calcipotriol or calcipotriol alone to maintain the relapse-free period immediately after the resolution of a psoriasis exacerbation. The observation was carried out for 52 weeks. The primary efficacy endpoint was the time to the next relapse. Secondary endpoints were overall treatment success rate according to physician opinion (physician static global assessment, PsGA) and according to patient opinion (patient's global assessment, PaGA), as well as the impact on the patient's quality of life assessed using the DLQI questionnaire.
**Results.** The mean time to the next psoriasis relapse in the study was 42.80±14.3 weeks. The mean time to next psoriasis relapse in patients treated with calcipotriol and betamethasone combination therapy (*n*=724) was 42.89±14.34 weeks vs. 39.52±15.00 weeks in patients treated with calcipotriol alone. At the end of the study, most patients showed an improvement in global physician (PsGA) and patient (PaGA) assessment of psoriasis, as well as an improvement in quality of life (DLQI), compared to baseline. The studied topical therapy was well-tolerated. A total of 5 adverse events was reported.
**Conclusion.** The findings suggest an increase in the relapse-free period with the above approach. The above therapy led to improvement of psoriasis symptoms as well as the quality of life of the patients.

***Keywords:*** *psoriasis vulgaris, time to relapse, topical therapy, calcipotriol, betamethasone.*

**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:**
Kruglova L.S. — https://orcid.org/0000-0002-5044-5265
Lvov A.N. — https://orcid.org/0000-0002-3875-4030
Ismailov A.A. — https://orcid.org/0000-0002-5555-6263
Marochkina E.E. — https://orcid.org/0000-0002-7976-7401
Tomilov E.V. — https://orcid.org/0000-0003-0394-4245
Petrunin D.D. — https://orcid.org/0000-0002-6309-7044
**Corresponding author:** Petrunin D.D. — e-mail: prof.preobrazhenskii@gmail.com

**TO CITE THIS ARTICLE:**
Kruglova LS, Lvov AN, Ismailov AA, Marochkina EE, Tomilov EV, Petrunin DD. Results of an observational study in patients with psoriasis vulgaris who received long-term topical therapy (PSO-CONTROL). *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2022;21(5):610–618. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/klinderma202221051610

## Введение

Псориаз представляет собой хроническое воспалительное иммуноопосредованное заболевание кожи, которым в РФ страдает около 2—3% популяции [1]. Наиболее частой формой (90% всех случаев) заболевания является вульгарный псориаз [2]. Из-за высокой частоты, хронического характера и внешней непривлекательности очагов псориаз оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов [3]. Тяжесть псориаза определяется площадью поражения, характеристикой очагов и влиянием на качество жизни [4].

Топическая терапия играет важную роль в лечении псориаза [1, 5]. Она эффективна при лечении форм легкой и средней степени тяжести и имеет благоприятный профиль безопасности, что продемонстрировано во множестве клинических исследований [6—10]. В России пациенты с псориазом обычно начинают лечение рецидива псориаза с помощью топических стероидов или комбинированной терапии, включающей стероиды: стероидный гормон + салициловая кислота или стероидный гормон + аналоги витамина D [1, 11, 12].

После полного или почти полного исчезновения очагов врачи-дерматологи стараются перевести пациентов на периодическое курсовое применение препаратов, содержащих или не содержащих стероиды, с целью поддержания клинического эффекта. Препаратами выбора являются негормональные средства, такие как кальципотриол, пиритион цинка и др. [7, 11—17].

В то же время в РФ мало локальных сведений о дальнейшей судьбе этих пациентов и их попытках поддержать длительный безрецидивный период. Кроме того, в РФ пациенты с псориазом не получают денежной компенсации затрат на лечение и вынуждены приобретать все топические лекарственные средства за свой счет; таким образом, цена препарата часто является одной из главных составляющих при выборе пациентом лечения, особенно в условиях, когда нет доступных данных об отдаленных исходах терапии.

Цель исследования — описание опыта пациентов по применению топических препаратов (комбинации кальципотриола и бетаметазона или только кальципотриола) в течение длительного времени (до 52 нед) при лечении вульгарного псориаза в повседневной клинической практике в РФ и оценка влияния указанной терапии на продолжительность безрецидивного периода.

## Материал и методы

В ходе исследования решение о назначении лечения пациентам исследователи принимали

в соответствии с рутинной клинической практикой и только до включения пациентов в исследование. Все аспекты исследования подробно разъяснили пациентам до того, как они подписали информированное добровольное согласие и были включены в исследование.

Пациенты получали местную терапию псориаза комбинацией кальципотриола и бетаметазона в форме геля или мази или кальципотриолом только в форме мази либо неизвестную местную терапию. Фиксированную комбинацию бетаметазона дипропионата и кальципотриола наносили на пораженные участки 1 раз в день, тогда как кальципотриол наносили на пораженные участки 1 раз или 2 раза в день. Максимальная суточная доза каждого из препаратов не превышала 15 г. В исследовании продолжительность применения кальципотриола выбрана исследователями и не соответствовала инструкции по применению препарата.

Демографические данные, история болезни, критерии включения и исключения, глобальная оценка псориаза врачом (5-балльная шкала PsGA) и пациентом (5-балльная шкала PaGA), оценка влияния на качество жизни пациента (DLQI) оценены во время визита включения в исследование.

Контрольные визиты проводили каждые 10–14 нед в соответствии с обычной клинической практикой или внепланово (в связи с ухудшением симптомов заболевания). На контрольных визитах течение псориаза оценивали врач (5-балльная шкала PsGA) и пациент (5-балльная шкала PaGA), оценивали также время до обострения заболевания (время от начала терапии после лечения острой фазы рецидива до оценки пациентом ухудшения симптомов заболевания — появления свежих бляшек, увеличения площади поражения и т.д.) и влияние проводимой терапии на качество жизни пациента (DLQI).

Нежелательные явления (НЯ) регистрировали на протяжении всего исследования на основе результатов опроса пациента, пока тот получал местную терапию. Планировалась максимальная продолжительность участия каждого пациента в исследовании 52 нед или до очередного рецидива.

С целью обеспечения максимально возможной репрезентативности изучаемой популяции пациентов включали в различных географических регионах/учреждениях с разными особенностями клинической практики. Эта мера увеличивает возможности обобщения результатов исследования для более широкой популяции, т.е. обеспечивает внешнюю валидность исследования.

**Дизайн исследования**

Проспективное наблюдательное исследование с акцентом на данные, сообщенные самими пациентами, в связи с топическим лечением псориаза. Пациентов с обыкновенным псориазом, которые, по мнению исследователя, могут получать терапию только топическими средствами, наблюдали в условиях реальной клинической практики после предоставления информированного добровольного согласия. Наблюдение проводилось в течение 52 нед, каждые 10–14 нед в соответствии с рутинной клинической практикой пациент должен был посещать медицинский центр.

**Условия проведения исследования**

Исследование проводилось в 89 медицинских центрах различных регионов РФ (Барнаул, Брянск, Воронеж, Екатеринбург, Казань, Кемерово, Красноярск, Курск, Москва, Омск, Оренбург, Пермь, Санкт-Петербург, Саратов, Симферополь, Ульяновск, Уфа, Челябинск, Ярославль). Набор пациентов осуществляли в период с февраля 2016 г. по апрель 2019 г.

Поскольку данное исследование является неинтервенционным наблюдательным, сведения собирали проспективно из историй болезни / амбулаторных карт пациентов, а также проспективно во время визитов без каких-либо ограничений.

Исследование проводили в условиях обычной клинической практики — таким образом оно лучше отражает наблюдаемую при ведении подобных пациентов картину, чем клинические исследования, вмешательства в которых жестко ограничены протоколом как для представляющей интерес исследуемой популяции, так и для оцениваемых клинических исходов.

Опросники заполняли сами пациенты до выполнения любых клинических оценок, для того чтобы свести к минимуму риск искажения информации.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией [21] и требованиями надлежащей практики фармаконадзора [19], а также в соответствии с общими требованиями, предъявляемыми к клиническим испытаниям с участием людей, в частности к наблюдательным исследованиям [18, 22].

**Участники исследования**

Отбор пациентов полностью зависел от решения исследователя: это пациенты с обыкновенным (вульгарным) псориазом легкой или средней степени тяжести (за исключением изолированного псориаза волосистой части кожи головы) старше 18 лет, включенные в исследование сразу после достижения (согласно оценке исследователя) удовлетворительного эффекта во время лечения обострения и для которых дерматолог запланировал только местное лечение для поддержания безрецидивного периода. Пациентов, получающих системную терапию, в исследование не включали.

Пациенты на момент включения в исследование могли по-прежнему испытывать симптомы псориаза

(умеренные или легкие симптомы по шкале PaGA), но острая стадия рецидива была купирована.

## Популяции исследования

Для основной популяции (все пациенты, у которых были исходные/последующие данные для анализа по крайней мере одной конечной точки исследования) выполнены три анализа:

1) анализ первичной конечной точки (ПКТ) эффективности;

2) анализ вторичной конечной точки (ВКТ) эффективности;

3) анализ оценки безопасности.

Пациентов включали в анализ, когда присутствовали необходимые данные для оценки. Если данные не были собраны в ходе исследования, пациента исключали из анализа.

### Переменные

#### *Первичная конечная точка эффективности*

Время до очередного рецидива (время от начала терапии после лечения острой фазы рецидива до оценки пациентом ухудшения симптомов заболевания — появления свежих бляшек, увеличения площади поражения и т.д.), оцененное на любом визите в течение 52 нед терапии.

#### *Вторичные конечные точки эффективности*

1. Изменение суммы баллов по 5-балльной шкале PsGA на любом визите в течение периода наблюдения.

2. Изменение суммы баллов по 5-балльной шкале PaGA на любом визите в течение периода наблюдения.

3. Изменение общего балла DLQI на любом визите в течение периода наблюдения.

#### *Другие переменные, собранные во время визита включения в исследование*

Индекс массы тела (ИМТ), пол, возраст, локализация очагов псориаза, сопутствующие заболевания, AUDIT-C (общий балл по шкале оценки потребления алкоголя), сопутствующая терапия.

#### *Источники данных/измерения*

В исследовании проводили сбор первичных данных, сообщаемых как врачами, так и пациентами.

#### *Размер выборки*

В соответствии с опубликованными данными продолжительность безрецидивного периода после купирования обострения обыкновенного псориаза составляет 3—10 мес [20], в среднем 6 мес (стандартное отклонение 3,5 мес). Для ожидаемой продолжительности безрецидивного периода 6±3,5 мес до момента следующего обострения (ПКТ) предполагалось, что размер выборки (примерно 384 пациента) обеспечит двусторонний 95% доверительный интервал (ДИ) с погрешностью 5%, позволяющий оценить продолжительность периода до следующего обострения с точностью 10 дней. С учетом ожидаемой частоты выбывания примерно 40% предполагалось, что включение 650 пациентов для описательного анализа позволит оценить ожидаемую продолжительность 6 мес для ПКТ с погрешностью 5%, что соответствует среднему значению 6,0 с ДИ от 5,65 до 6,35 ($\alpha$=0,05).

## Результаты

### Участники исследования

| Всего в исследование включены 779 пациентов<br>Оценка безопасности (*n*=779) | |
|---|---|
| Оценка ПКТ (*n*=632) | Оценка ВКТ (*n*=779) |
| *Пропущенные данные:* | *Пропущенные данные:* |
| — время до рецидива (*n*=147) | — визит включения в исследование |
| — распределение высыпаний (*n*=158) | • балл PaGA (*n*=7)<br>• балл PsGA (*n*=7) |
| — рост (*n*=46) | — визит завершения исследования |
| — масса тела (*n*=46) | • балл PaGA (*n*=44) |
| — терапия псориаза (*n*=1) | • балл PsGA (*n*=44) |

### Описательные данные

В исследование были включены 779 пациентов, из них 48% женщин и 52% мужчин.

Пациенты в исследовании получали фиксированную комбинацию бетаметазона дипропионата и кальципотриола (*n*=724), или местную терапию кальципотриолом (*n*=44), или неизвестную местную терапию (*n*=11).

Пациенты применяли кальципотриол (0,05 мг/г) в виде мази; фиксированную комбинацию бетаметазона (0,5 мг/г) и кальципотриола (0,05 мг/г) в виде геля или мази.

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 40,1±13,41 года; средний ИМТ — 25,61±3,77 кг/м$^2$.

Локализацию очагов псориаза оценивали на визитах включения и завершения исследования. Так, на визите включения очаги псориаза (1376 очагов у 779 пациентов) чаще регистрировали на волосистой части кожи головы (142/1376; 10,32%), на туловище (657/1376; 47,75%), на верхних и нижних конечностях (142/1376; 10,32%). Пациентов с отсутствием высыпаний на визите включения в исследование не было.

На визите завершения исследования очаги псориаза (840 очагов у 779 пациентов) чаще встречались на туловище (363/840; 43,21%), на волосистой части кожи головы (313/840; 37,26%), на верхних и нижних

конечностях (87/840; 10,36%). На момент завершения исследования у 30 пациентов высыпания отсутствовали. Изменения в локализации очагов псориаза между визитами являются статистически значимыми ($p$<0,001).

В исследовании зарегистрировано 738 сопутствующих заболеваний у 779 пациентов. В качестве сопутствующих заболеваний чаще всего регистрировали заболевания органов пищеварения (229/738; 31,03%), заболевания системы кровообращения (233/738; 31,57%), психические расстройства (71/738; 9,62%).

Пациентов в течение исследования не ограничивали в приеме препаратов сопутствующей терапии. При этом наиболее часто применяемыми препаратами были антигистаминные препараты (71/724; 21,85%), гепатопротекторные препараты (57/724; 17,54%) или инфузии с тиосульфатом натрия (28/724; 3,87%).

Употребление алкоголя в исследовании оценивали с помощью шкалы AUDIT-C. Суммарное значение показателя 4 балла и менее (низкий риск) зарегистрировано у 708 пациентов (708/779; 90,89%): 0 баллов — у 145 (18,61%), 1 балл — у 320 (41,08%), 2 балла — у 99 (12,71%), 3 балла — у 74 (9,5%), 4 балла — у 67 (8,6%), 5 баллов — у 34 (4,36%), 6 баллов — у 19 (2,44%), 7 баллов — у 10 (1,28%), 8 баллов — у 4 (0,51%), 9 баллов — у 3 (0,39%), 10 баллов — у 3 (0,39%). Данные отсутствовали для 1 пациента.

## Результаты

Предполагалось, что продолжительность наблюдения за пациентами в исследовании составит не более 52 нед. Однако у 5,78% (45/779) пациентов длительность наблюдения превысила 52 нед и, как следствие, продолжительность безрецидивного периода составила более 52 нед. Эти данные не изменены и включены в анализ в исходном виде.

Среднее время до рецидива в исследовании составило 42,79±14,34 нед (медиана 52 нед; диапазон 0—59 нед). При терапии комбинацией кальципотриола и бетаметазона ($n$=724) среднее время до рецидива составило 42,89±14,34 нед (медиана 52 нед; диапазон 0—59 нед); при терапии только кальципотриолом ($n$=44) среднее время до рецидива составило 39,52±15,00 нед (медиана 51 нед; диапазон 6—52 нед). Анализ показал, что у пациентов, получавших терапию комбинацией кальципотриола и бетаметазона, среднее время до рецидива больше, чем у пациентов, получавших только кальципотриол.

При оценке первичной конечной точки эффективности (модель Кокса) было показано, что риск ухудшения симптомов псориаза не увеличивается в зависимости от роста, массы тела, возраста, распространенности сыпи и терапии.

Большое количество отсутствующих данных обнаружено на промежуточных визитах, поэтому сравнение данных пациентов проводили только между визитами включения в исследование и завершения исследования.

На визите включения в исследование соответственно у 68,29% (532/779) и 21,18% (165/779) пациентов регистрировали умеренные симптомы (псориатические бляшки = умеренное возвышение с округлыми или покатыми краями; шелушение = большинство очагов по крайней мере частично покрыто чешуйками кожи; эритема = ярко выраженная красная окраска) или легкие симптомы (псориатические бляшки = небольшие, но различимые папулы; шелушение = мелкие чешуйки, частично или полностью покрывающие очаги (бляшки); эритема = легкая красноватая окраска) по результатам оценки псориаза врачом (PsGA) **(табл. 1)**.

В результате местной терапии псориаза на визите завершения исследования соответственно у 36,46% (284/779) и 30,94% (241/779) пациентов регистрировали чистую кожу (псориатические бляшки = отсутствуют утолщения по сравнению с нормой; шелушение = отсутствует заметное шелушение; эритема = отсутствует (нет остаточного покраснения, но поствоспалительная гиперпигментация может присутствовать)) или почти чистую кожу (псориатические бляшки = отсутствуют либо возможны небольшие утолщения в виде трудно различимых папул на коже; шелушение = отсутствует либо отмечается остаточная поверхностная сухость и шелушение; эритема = легкая розоватая окраска кожи) по результатам оценки псориаза врачом (PsGA). К визиту завершения исследования разница в баллах PsGA между визитами была статистически значимой ($p$<0,001) **(см. табл. 1)**.

На визите включения в исследование соответственно 66,88% (521/779) и 19,38% (151/779) пациентов сообщили об умеренных (явные симптомы/признаки псориаза, часто мешающие повседневной жизни) или легких (незначительные симптомы/признаки псориаза, изредка влияющие на повседневную жизнь) симптомах по шкале PaGA **(табл. 2)**.

К визиту завершения исследования, после проведения местной терапии псориаза, соответственно 37,23% (290/779) и 31,07% (242/779) пациентов сообщили об отсутствии симптомов/признаков псориаза или о незначительных симптомах/признаках псориаза, не влияющих на повседневную жизнь; легкие симптомы зарегистрированы у 13,35% (104/779) больных. К визиту завершения исследования разница в баллах PsGA между визитами была статистически значимой ($p$<0,001) **(см. табл. 2)**.

Качество жизни пациентов, связанное со здоровьем, оценивали с помощью опросника DLQI (Dermatological Patient Quality of Life Questionnaire), который включает 6 доменов: симптомы и жалобы,

***Таблица 1.*** **Результаты глобальной оценки псориаза врачом (PsGA) на визитах включения в исследование и завершения исследования**
***Table 1.*** **Results of physician static global assessment (PsGA) at baseline and end of study visits**

| Чистая кожа | Почти чистая кожа | Легкие симптомы | Умеренные симптомы | Тяжелые симптомы | Нет данных | Критерий Макнемара для повторных измерений (*p*) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Визит включения | | | | | | |
| 4 /0,51% (0; 2,8) | 21/2,7% (0; 2,54) | 165/21,18% (0; 2,54) | 532/68,29% (0; 2,54) | 50/6,42% (0; 2,54) | 7/0,9% (15,79; 20,77) | <0,001 |
| Визит завершения | | | | | | |
| 284/36,46% (0; 2,99) | 241/30,94% (0; 2,54) | 107/13,74% (0; 2,54) | 98/12,58% (0; 2,54) | 5/0,64% (0; 2,54) | — | |

*Примечание.* В скобках — 95% ДИ.

***Таблица 2.*** **Результаты глобальной оценки псориаза пациентом (PaGA) на визитах включения в исследование и завершения исследования**
***Table 2.*** **Results of patient's global assessment (PaGA) at baseline and end of study visits**

| Чистая кожа | Почти чистая кожа | Легкие симптомы | Умеренные симптомы | Тяжелые симптомы | Нет данных | Критерий Макнемара для повторных измерений (*p*) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Визит включения | | | | | | |
| 4/0,51% (0; 2,79) | 23/2,95% (0; 2,53) | 151/19,38% (0; 2,53) | 521/66,88% (0; 2,53) | 73/9,37% (0; 2,53) | 7/0,9% (16,17; 21,14) | <0,001 |
| Визит завершения | | | | | | |
| 290/37,23% (0; 2,98) | 242/31,07% (0; 2,53) | 104/13,35% (0; 2,53) | 91/11,68% (0; 2,53) | 8/1,03% (0; 2,53) | 44/5,65% (0,39; 5,35) | |

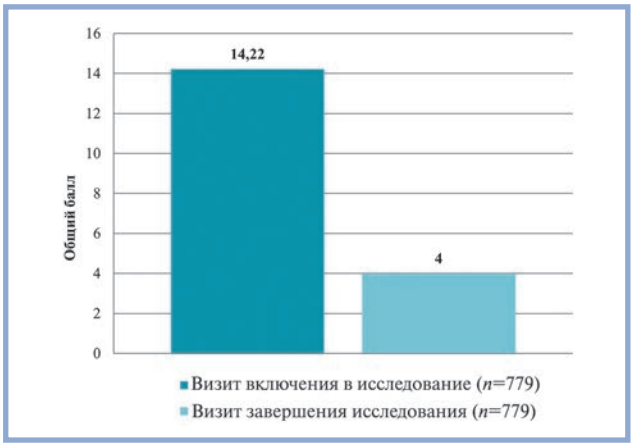
*Примечание.* В скобках — 95% ДИ.

повседневная деятельность, отдых, работа и учеба, личные отношения и терапия. Чем ниже балл DLQI, тем лучше качество жизни пациента.

Общий балл DLQI на визите включения в исследование составил 14,22, в то время как в конце исследования общий балл качества жизни пациентов был равен 4 **(рисунок)**. Разница в общем балле DLQI между посещениями является статистически значимой (критерий Уилкоксона—Манна—Уитни менее 0,001).

Всего за время исследования зарегистрировано 5 НЯ: боль в месте применения наблюдали у 1 пациента, ощущение жжения кожи — у 3 пациентов, головную боль — у 1 пациента. Все пациенты с зарегистрированными НЯ применяли наружно комбинацию бетаметазона и кальципотриола.

Дозы препаратов не изменяли в связи с НЯ ни у одного из пациентов. К визиту завершения исследования все НЯ разрешились выздоровлением.




**Изменение суммарного балла DLQI по визитам.**
**Change in DLQI total score by visit.**

## Обсуждение

### Ключевые результаты

Общая длительность безрецидивного периода в исследовании составила 42,79±14,34 нед (медиана 52 нед; диапазон 0—59 нед), что говорит об увеличении данного показателя при длительном применении препаратов кальципотриола и бетаметазона с целью поддержания ремиссии по сравнению с обычно наблюдаемым безрецидивным периодом согласно данным литературы.

Средняя продолжительность времени до рецидива у пациентов, получавших комбинацию бетаметазона дипропионата и кальципотриола, была немного больше (42,89±14,34 нед, медиана 52 нед; диапазон 0—59 нед), чем у пациентов, получавших терапию только кальципотриолом (39,52±15,00 нед, медиана 51 нед; диапазон 6—52 нед).

У большинства пациентов наблюдали улучшение общей оценки симптомов псориаза врачом (PsGA) и пациентом (PaGA). Применение наружных препаратов кальципотриола и бетаметазона приводило к улучшению качества жизни пациентов — общий балл по шкале дерматологического индекса каче-

ства жизни (DLQI) снизился с 14,22 на визите включения в исследование до 4 на визите завершения исследования.

**Ограничения**

Одним из основных ограничений исследования, вероятно, является систематическая ошибка отбора. Цель исследования состояла в том, чтобы включить пациентов после лечения рецидива, однако у 6,42% участников исследования на момент включения регистрировали тяжелые симптомы псориаза в соответствии с баллом PsGA. Такие пациенты должны были получать лечение, отличное от местной терапии. Исследование также, вероятно, может иметь предвзятые результаты из-за ошибочной трактовки исхода (время до рецидива), поскольку не было четкого определения ухудшения симптомов псориаза. Кроме того, результаты могут быть искажены, поскольку причина, по которой некоторые пациенты получали комбинацию, а другие монотерапию, неизвестна. Из-за небольшого числа пациентов, получавших только кальципотриол, время до рецидива, рассчитанное для данных пациентов, может быть нерелевантным.

В связи с наблюдательным характером исследования и, как следствие, отсутствием рандомизации распределение пациентов и характеристики пациентов в исследуемых группах были неравномерными.

Продолжительность наблюдения превысила 52 нед, и, как следствие, продолжительность безрецидивного периода составила более 52 нед у 5,78% (45/779) пациентов (применение не в соответствии с инструкцией по применению препарата). Возможно, это привело к более длительному времени до рецидива в группе пациентов, получавших терапию комбинацией кальципотриола и бетаметазона.

**Интерпретация**

В ходе проведенного исследования показано, что у пациентов, получавших терапию комбинацией кальципотриола и бетаметазона, среднее время до рецидива было немного больше, чем у пациентов, получавших только кальципотриол.

Противорецидивная эффективность препаратов кальципотриола согласуется с данными литературы. Так, в исследовании J.M. Camarasa и соавт. проведено сравнение длительности безрецидивного периода в зависимости от проводимой терапии (кальципотриол против бетаметазона) в течение 8 нед. Пациентов, которые все еще находились в стадии ремиссии после 8 нед без терапии, в группе получавших мазь кальципотриола было почти в 2 раза больше, чем в группе, получавших 0,05% бетаметазон мазь (48% против 25%; $p<0,01$) [23].

При оценке ПКТ эффективности было показано, что риск рецидива не увеличивается в зависимости от роста, массы тела, возраста, распространенности высыпаний и группы терапии. Аналогичные результаты получены в исследовании S. Coimbra и соавт.: статистических различий по полу, возрасту, длительности заболевания и ИМТ не выявлено [20].

В начале исследования примерно у 90% пациентов регистрировали умеренные или легкие симптомы псориаза по оценке врача (PsGA), но после лечения, на визите, завершающем исследование, этот показатель снизился примерно до 26,32%. К концу исследования только у 5 (0,64%) пациентов регистрировали тяжелые симптомы псориаза, в то время как у 50 (6,42%) пациентов были отмечены тяжелые симптомы на визите включения в исследование.

Кроме того, отмечена положительная динамика в оценке симптомов по шкале PaGA. Так, на визите включения в исследование 66,88% пациентов сообщали о симптомах средней степени тяжести, но после лечения, во время визита завершения исследования, этот показатель снизился до 11,68%. К визиту завершения исследования снижение балла PaGA между визитами было статистически значимым ($p<0,001$).

Об улучшении состояния пациентов по шкалам PsGA и PaGA (соответственно 59,09% и 56,1% больных), получавших местную терапию комбинацией бетаметазона дипропионата и кальципотриола, также сообщалось в трех рандомизированных клинических исследованиях, что согласуется с полученными нами результатами [24].

Результаты другого неинтервенционного исследования показывают, что пациенты, получавшие гель кальципотриола и бетаметазон в течение 52 нед, также имели более высокие общие показатели успеха лечения, основанные на оценке врача (PsGA) и оценке пациента (PaGA) на визите завершения исследования [25].

Влияние местной терапии на качество жизни пациентов оценивали по шкале DLQI. К визиту завершения исследования по сравнению с визитом включения в исследование общий балл DLQI снизился с 14,44 до 4. Разница в общем балле DLQI между визитами является статистически значимой (критерий Уилкоксона—Манна—Уитни менее 0,001).

Местная терапия фиксированной комбинацией кальципотриола и бетаметазона дипропионата улучшила качество жизни пациентов с псориазом. Результаты другого обсервационного исследования [25] показывают, что оценка по DLQI исходно составляла 13,6±5,95 балла и снизилась до 3,89±5,95 балла после проведения терапии ($p<0,001$), что также согласуется с данными, полученными в исследовании PSO-CONTROL.

Кроме того, местная терапия в этом исследовании показала хороший профиль безопасности. Сообщается только о 5 НЯ. Из них только 4 НЯ (боль в месте нанесения и чувство жжения кожи), по мнению исследователей, могли быть связаны с применением местной терапии.

## Заключение

Местная терапия псориаза в период ремиссии связана со статистически значимым улучшением оценок пациентов и исследователей в отношении симптомов псориаза, улучшением качества жизни пациентов, независимо от времени обострения и исхода заболевания, и способствует увеличению длительности безрецидивного периода по сравнению с обычно приводимым в литературе безрецидивным периодом.

**Источники финансирования.** Исследование проведено при финансировании ООО «ЛЕО Фармасьютикал Продактс».

**Sources of financing.** The study was funded by LEO Pharmaceutical Products LLC.

**Участие авторов:**
Концепция и дизайн исследования: Л.С. Круглова, А.Н. Львов, Д.Д. Петрунин
Сбор и обработка материала: А.А. Исмаилов, Е.Э. Марочкина, Е.В. Томилов
Статистическая обработка данных: А.А. Исмаилов, Е.Э. Марочкина, Е.В. Томилов
Написание текста: А.А. Исмаилов, Е.Э. Марочкина, Е.В. Томилов, Д.Д. Петрунин
Редактирование: Д.Д. Петрунин

**Authors' contributions:**
The concept and design of the study: L.S. Kruglova, A.N. Lvov, D.D. Petrunin
Collecting and interpreting the data: A.A. Ismailov, E.E. Marochkina, E.V. Tomilov
Statistical analysis: A.A. Ismailov, E.E. Marochkina, E.V. Tomilov
Drafting the manuscript: A.A. Ismailov, E.E. Marochkina, E.V. Tomilov, D.D. Petrunin
Revising the manuscript: D.D. Petrunin

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**The authors declare no conflict of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Потекаев Н.Н., Круглова Л.С. *Псориатическая болезнь*. М. 2014.
Potekaev NN, Kruglova LS. *Psoriaticheskaya bolezn'*. M. 2014. (In Russ.).
2. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(5):826-850.
https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.02.039
3. Takahashi H, Satoh K, Takagi A, et al. Economic burden of psoriatic patients in Japan: Analysis from a single outpatient clinic. *J Dermatol*. 2017;44(9):1024-1026.
https://doi.org/10.1111/1346-8138.13859
4. Feldman S. Disease burden and treatment adherence in psoriasis patients. *Cutis*. 2013;92(5):258-263.
5. Koo J. How and why to use sequential therapy for psoriasis. *Skin Aging*. 1998;6(10):42-44.
6. Sandoval LF, Huang KE, Harrison J, Clark A, Feldman SR. Calcipotriene 0.005% — betamethasone dipropionate 0.064% ointment versus topical suspension in the treatment of plaque psoriasis: A randomized pilot study of patient preference. *Cutis*. 2014;94(6):304-309.
7. Kin KC, Hill D, Feldman SR. Calcipotriene and betamethasone dipropionate for the topical treatment of plaque psoriasis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(6):789-797.
https://doi.org/10.1080/17512433.2016.1179574
8. Ali Rajabi-Estarabadi, Hournaz Hasanzadeh, Arash Taheri, et al. The efficacy of short-term clobetasol lotion in the treatment of scalp psoriasis. *Journal of Dermatological Treatment*. 2017;29:2:111-115.
https://doi.org/10.1080/09546634.2017.1341616
9. Lebwohl M, Colón LE. The evolving role of topical treatments in adjunctive therapy for moderate to severe plaque psoriasis. *Cutis*. 2007;80(5):29-40.
10. Das A, Panda S. Use of Topical Corticosteroids in Dermatology: An Evidence-based Approach. *Indian J Dermatol*. 2017;62(3):237-250.
11. Круглова Л.С., Жукова О.В., Серов Д.Н. эффективность фиксированной комбинации кальципотриола и бетаметазона в лечении пациентов с вульгарным псориазом. *Клиническая дерматология и венерология*. 2016;15(4):48-54.
Kruglova LS, Zhukova OV, Serov DN. Efficacy of the fixed combination of calcipotriol and betamethasone in treatment of patients with psoriasis vulgaris. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinichaskaya dermatologiya i venerologiya*. 2016;15(4): 48-54. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/klinderma201615448-54
12. Круглова Л.С., Турбовская С.Н. Кальципотриол — современные возможности длительного контроля над псориазом в течение года. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017;16(2):53-59.
Kruglova LS, Turbovskaya SN. Calcipotriol: modern possibilities of long-term psoriasis control in the course of a year. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinichaskaya dermatologiya i venerologiya*. 2017;16(2):53-59. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/klinderma201716253-59
13. Cullen SI. Long-term effectiveness and safety of topical calcipotriene for psoriasis. *Calcipotriene Study Group. South Med J*. 1996;89(11):1053-1056.
https://doi.org/10.1097/00007611-199611000-00005
14. Kragballe K, van de Kerkhof P. Pooled safety analysis of calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel for the treatment of psoriasis on the body and scalp. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(2):10-21.
https://doi.org/10.1111/jdv.12444
15. Kragballe K, Austad J, Barnes L, et al. Efficacy results of a 52-week, randomised, double-blind, safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Daivobet/Dovobet/Taclonex) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Dermatology*. 2006;213(4):319-326.
https://doi.org/10.1159/000096069
16. Kragballe K, Austad J, Barnes L, et al. A 52-week randomized safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Dovobet/Daivobet/Taclonex) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 2006;154(6):1155-1160.
https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07236.x
17. Kragballe K, Fogh K, Søgaard H. Long-term efficacy and tolerability of topical calcipotriol in psoriasis. Results of an open study. *Acta Derm Venereol*. 1991;71(6):475-478.
18. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use.
19. Epstein M. International Society of Pharmacoepidemiology. Guidelines for good pharmacoepidemiology practices (GPP). *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005;14(8):589-595.
https://doi.org/10.1002/pds.1082
20. Coimbra S, Oliveira H, Belo L, Figueiredo A, Rocha-Pereira P, Santos-Silva A. Principal determinants of the length of remission of psoriasis vulgaris

after topical, NB-UVB, and PUVA therapy: A follow-up study. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14(1):49-53. https://doi.org/10.1007/s40257-012-0002-8

21. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for Medical Research Involving Human Subjects. 1964.
22. Von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(4):344-349. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.11.008
23. Camarasa JM, Ortonne JP, Dubertret L. Calcitriol shows greater persistence of treatment effect than betamethasone dipropionate in topical psoriasis therapy. *J Dermatolog Treat*. 2003;14:8-13.
24. Iversen L, Kurvits M, Snel-Prentø, et al. Calcipotriol/Betamethasone Dipropionate Cutaneous Foam Treatment for Psoriasis in Patients With BSA 5-15% and PGA⩾3: Post-Hoc Analysis From Three Randomized Controlled Trials. *Dermatology and Therapy*. 2020;10(5):1111-1120. https://doi.org/10.1007/s13555-020-00419-2
25. Бакулев А.Л., Петрунин Д.Д. Результаты долгосрочного наблюдательного неинтервенционного проспективного исследования BODYGUARD у пациентов с псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2019;4:87-93. Bakulev AL, Petrunin DD. Results of the long-term observational non-interventional prospective study BODYGUARD in psoriasis patients. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2019;4:87-93. (In Russ.).

Поступила в редакцию 16.06.2022
Received 16.06.2022
Принята к печати 11.08.2022
Accepted 11.08.2022