

Максимов И.С., Кочергин Н.Г., Новоселов В.С., Ушакова Д.И.

Оценка эффективности наружного применения комбинации бетаметазона дипропионата 0,05% / кальципотриола моногидрата 0,005% и клобетазола пропионата 0,05% у больных псориатической ониходистрофией

Кафедра кожных и венерических болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия

Псориатическая ониходистрофия – коморбидность, которая часто встречается у больных псориазом, влияя на их качество жизни. Хотя в последнее время достигнуты определённые успехи в лечении кожной формы псориаза, варианты терапии ногтей ограничены ввиду небольшого объёма публикаций и недостаточно доказанной эффективности. Разработка эффективных и безопасных методов терапии псориаза ногтей остаётся актуальной задачей.

Цель исследования – оценить эффективность и переносимость наружного применения комбинации бетаметазона дипропионата 0,05%/кальципотриола моногидрата 0,005% в виде геля и клобетазола пропионата 0,05% в виде мази у пациентов с псориатической ониходистрофией.

Материал и методы. В исследование было включено 50 больных вульгарным псориазом лёгкой и средней степени тяжести, стационарной стадии с поражением ногтевых пластин кистей. Пациентов разделили на две группы и применяли бетаметазона дипропионат 0,05%/кальципотриола моногидрат 0,005% в виде геля (группа А) и клобетазола пропионат 0,05% в виде мази под окклюзию (группа Б) в течение 24 нед с аппаратной обработкой ногтевых пластин на 0-й, 8-й, 16-й неделе. Они не получали никакого другого местного или системного лечения. Тяжесть псориаза ногтей оценивали по индексу NAPSИ на 0-й, 8-й, 16-й и 24-й неделях. Для оценки терапевтического ответа использовали индекс IGA после лечения на 24-й неделе.

Результаты. 43 пациента завершили исследование. В начале исследования среднее значение NAPSИ составило $32,8 \pm 10,3$ в группе А и $33,1 \pm 9,8$ в группе Б. На 24-й неделе средний балл NAPSИ снизился до $12,8 \pm 7,2$ в группе А и $11,8 \pm 6,8$ в группе Б. В конце исследования средний балл терапевтического ответа IGA был равен $3 \pm 0,74$ в группе А и $3,1 \pm 0,79$ в группе Б.

Комбинированные методы лечения псориатической онихии на основе аппаратной обработки ногтевых пластин с последующим нанесением геля бетаметазона дипропионата 0,05%/кальципотриола моногидрата 0,005% и мази клобетазола пропионата 0,05% являются эффективными и могут применяться у пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением ногтевого псориаза, что подтверждается результатами исследования в виде клинического улучшения на 60,8 и 64,5% соответственно на основании снижения индекса NAPSИ на 24-й неделе и оценки терапевтического ответа после проведённого лечения с помощью индекса IGA.

Ключевые слова: псориаз ногтей; псориатическая ониходистрофия; топическая терапия псориаза; эффективность.

Для цитирования: Максимов И.С., Кочергин Н.Г., Новоселов В.С., Ушакова Д.И. Оценка эффективности наружного применения комбинации бетаметазона дипропионата 0,05%/кальципотриола моногидрата 0,005% и клобетазола пропионата 0,05% у больных псориатической ониходистрофией. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2019; 22(5–6): 156–160.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 20.02.2020

Принята к печати 28.02.2020

Maximov I.S., Kochergin N.G., Novoselov V.S., Ushakova D.I.

Evaluation of the effectiveness of topical treatment combination of betamethasone dipropionate 0.05%/calcipotriol monohydrate 0.005% gel and clobetasole propionate 0.05% ointment in patients with psoriatic onychodystrophy

Department of Dermatology and Venereology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation

Psoriatic onychodystrophy is a comorbidity that often occurs in patients with psoriasis, affecting their quality of life. Although success has recently been achieved in the treatment of the cutaneous form of psoriasis, there are few publications about nail therapy with proven effectiveness. The development of effective and safe therapies remains relevant for nail psoriasis.

Objective. To evaluate the effectiveness and tolerability of the fixed combination of betamethasone dipropionate 0.05%/calcipotriol monohydrate 0.005% gel and clobetasole propionate 0.05% ointment in patients with psoriatic onychodystrophy.

Material and methods. The study included 50 patients with psoriasis vulgaris, mild to moderate severity with lesions of the nail plates. Patients were divided into two groups and used betamethasone dipropionate

0.05%/calcipotriol monohydrate 0.005% gel (group A) and clobetasole propionate 0.05% ointment with occlusion (group B) for 24 weeks with hardware treatment of nail plates at 0, 8, 16 weeks. They did not receive any other local or systemic treatment. The severity of nail psoriasis was assessed by the NAPSI index at week 0, 8, 16, and 24, and by the IGA after treatment.

Results. 43 patients completed the study. At the beginning of the study, the average NAPSI was 32.8 ± 10.3 in group A and 33.1 ± 9.8 in group B. At week 24 the average NAPSI score decreased to 12.8 ± 7.2 in group A and 11.8 ± 6.8 in group B. IGA for evaluation treatment score was 3 ± 0.74 in group A and 3.1 ± 0.79 in group B.

Conclusions. Combined treatments in the form of hardware processing nail plates with betamethasone dipropionate 0.05%/calcipotriol monohydrate 0.005% gel and clobetasol propionate 0.05% ointment are effective and can be used in patients with moderate and severe nail psoriasis, which is confirmed by the results in clinical improvement of 60.8% and 64.5%, respectively, based on a decrease in NAPSI at 24 weeks and an assessment of the therapeutic response after treatment using the IGA.

Key words: nail psoriasis; psoriatic onychodystrophy; topical therapy of psoriasis; effectiveness.

For citation: Maximov I.S., Kochergin N.G., Novoselov V.S., Ushakova D.I. Evaluation of the effectiveness of topical treatment combination of betamethasone dipropionate 0.05%/calcipotriol monohydrate 0.005% gel and clobetasole propionate 0.05% ointment in patients with psoriatic onychodystrophy. *Russian journal of skin and venereal diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznet)*. 2019; 22(5-6): 156-160. (in Russian)

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

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

Received 20 Febr 2020

Accepted 28 Febr 2020

Псориаз – это хроническое рецидивирующее иммуноопосредованное заболевание, поражающее в среднем до 3% населения [1]. Помимо изменений со стороны кожи и суставов, псориазическое поражение ногтей по разным данным встречается у 15–80% пациентов [2–4], а в течение жизни наблюдается у 90% больных [5, 6]. В 5–10% псориазическая ониходистрофия является единственным проявлением заболевания [7], такие пациенты имеют больший риск развития в будущем псориазического поражения суставов [8, 9]. Среди больных псориазическим артритом поражение ногтей встречается с частотой до 80% случаев [10]. Также псориаз ногтей часто ассоциирован с длительным течением псориаза и тяжёлым поражением кожи [6], что вызывает проблемы в социальной адаптации и значительно ухудшает качество жизни пациентов из-за причиняемых физических страданий, ограничения функциональной активности конечностей и косметического дефекта [4, 11].

Клинические особенности псориаза ногтей во многом зависят от степени вовлечения определённой структуры ногтевого аппарата: ногтевого матрикса и/или ногтевого ложа. Точечные вдавления ногтя, линии Бо, онихорексис, продольные трещины, онихомадезис, красные пятна в области лулулы и лейконихии обусловлены вовлечением ногтевого

матрикса в патологический процесс. К поражению ногтевого ложа относят следующие симптомы: онихолизис, симптом масляного пятна, подногтевой гиперкератоз, продольные геморрагии [6]. Часто поражается околоногтевой валик с развитием паронихии. Необходимо учитывать, что частота встречаемости онихомикоза у больных псориазом выше, чем у здоровых людей, а при наличии псориазической ониходистрофии этот показатель дополнительно возрастает [12, 13]. Такое разнообразие клинических проявлений, высокая вероятность присоединения микотической инфекции и наличие определённых анатомо-физиологических особенностей ногтевого аппарата (длительность формирования ногтевой пластины, плохая биодоступность топического лекарственного средства к матриксу ногтя и ногтевому ложу) усложняет лечение псориаза ногтей [3].

Несмотря на актуальность данной проблемы, на сегодняшний день не существует конкретных схем и стандартов в терапии псориаза ногтей. При лечении псориазической ониходистрофии учитывают тяжесть поражения ногтей, клинические проявления псориаза на коже, поражение суставов, сопутствующую патологию, индивидуальные предпочтения пациента, резистентность к проводимой ранее терапии [14]. Основные виды лечения включают

Для корреспонденции:

Максимов Иван Сергеевич, ассистент кафедры кожных и венерических болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия. E-mail: maximov.is@mail.ru

For correspondence:

Ivan S. Maximov, assistant of the Department of Dermatology and Venereology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: maximov.is@mail.ru

Information about authors:

Maximov Ivan, <https://orcid.org/0000-0003-2850-2910>; Kochergin Nikolay, <http://orcid.org/0000-0001-7136-4053>; Scopus ID: 6602082412; Novoselov Victor, <https://orcid.org/0000-0003-3067-8915>; Ushakova Daria, <https://orcid.org/000-0002-9987-7624>

местные препараты: глюкокортикостероиды, ингибиторы кальциневрина (такролимус), ретиноиды (тазаротен), аналог витамина D3 (кальципотриол), фитопрепараты (экстракт индиго), 5-фторурацил – и системные: циклоспорин, метотрексат, ретиноиды, биологические препараты.

Проведённых исследований с оценкой эффективности лекарственных средств недостаточно, чтобы создать чёткие рекомендации по ведению пациентов с псориазом ногтей.

Цель исследования – оценка эффективности геля бетаметазона дипропионата 0,05%/кальципотриола моногидрата 0,005% и мази клобетазола пропионата 0,05% у пациентов с псориатической ониходистрофией.

Материал и методы

Исследование проводили на кафедре кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

Дизайн исследования – проспективное открытое рандомизированное сравнительное исследование. Сроки наблюдения – 24 нед.

В исследование были включены 50 больных вульгарным псориазом лёгкой и средней степени тяжести, стационарной стадии с поражением ногтевых пластин кистей в возрасте от 18 до 68 лет. Онихомироз был исключён с помощью микроскопии и культурального метода. Диагноз «псориаз ногтей» был установлен на основании клинических данных и типичных кожных проявлений. Пациенты не получали на момент включения в исследование местную терапию на ногти в течение месяца, системную – в течение 3 мес. Также критериями невключения пациента в исследование были: наличие сопутствующей соматической патологии в стадии обострения; психические расстройства; беременность, кормление грудью; заболевания, сопровождающиеся нарушением метаболизма кальция; выраженная почечная и печёночная недостаточность. Критерии исключения из исследования: применение системного лекарственного средства, которое может влиять на псориатическую ониходистрофию (ретиноиды, циклоспорин, метотрексат, системные глюкокортикостероиды, биологические препараты); планирование или наступление беременности; желание пациента прекратить участие в исследовании; несоблюдение пациентом режима, назначенной схемы обследования и лечения.

Пациенты были распределены случайным образом с помощью компьютера и генератора случайных чисел на две группы. Всем пациентам проводили аппаратную обработку поражённых ногтевых пластин на 0-й, 8-й, 16-й неделе для удаления онихолитической части ногтя и уменьшения явлений подногте-

вого гиперкератоза. Первой группе (А) было рекомендовано применять бетаметазона дипропионат 0,05% + кальципотриола моногидрат 0,005% в виде геля. Второй группе (Б) было рекомендовано применять клобетазола пропионат 0,05% в виде мази под окклюзию. Оба средства следовало наносить тонким слоем на поверхность поражённых ногтевых пластин, ногтевое ложе, гипонихий, окружающие ногтевые складки и проксимальный валик 1 раз в сутки вечером в течение 24 нед. Также было запрещено мыть руки до утра.

Оценку эффективности применения лекарственных средств проводили с помощью расчёта индекса NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) на 8-й, 16-й, 24-й неделе наблюдения. Индекс NAPSI рассчитывали путём условного деления каждой ногтевой пластины на 4 квадранта. Каждый квадрант оценивали на наличие симптомов: отдельно поражение ногтевого матрикса (точечные вдавления, лейконихии, красные пятна в лунке, крошение) и ногтевого ложа (симптом масляного пятна, онихолизис, подногтевой гиперкератоз, продольные геморрагии). При отсутствии перечисленных признаков псориатической ониходистрофии выставляли 0 баллов. Наличие любого симптома вовлечения ногтевого ложа и матрикса в квадранте оценивали в 1 балл. Для каждого ногтя общая сумма могла достигать 8 баллов: 0–4 балла – при поражении ногтевого ложа и 0–4 балла – при изменении ногтевого матрикса. Также для оценки терапевтического ответа использовали показатель IGA (Investigator's Global Assessment) на 24-й неделе. Использовали следующую балльную систему, которая учитывает ответ пациента на проведённую терапию: 0 – хуже; 1 – без изменений; 2 – небольшое улучшение; 3 – умеренное улучшение; 4 – заметное улучшение; 5 – полный регресс. В конце исследования пациентов опросили для оценки субъективного выздоровления (0 – стало хуже; 1 – без изменений; 2 – улучшение; 3 – полный регресс).

Результаты

21 из 25 пациентов в группе А и 22 из 25 пациентов в группе Б завершили исследование. Основной причиной исключения из исследования (у 5 из 7 пациентов) была необходимость в применении системного препарата для лечения кожной формы псориаза. 2 пациента не соблюдали рекомендации и были исключены из исследования. 43 пациента в обеих группах завершили исследование и были включены в анализ. В группу А входили 12 мужчин и 8 женщин, средний возраст составил $42,6 \pm 11,5$ года. Средняя длительность заболевания составила $11,8 \pm 8,8$ года для псориаза кожи и $5,63 \pm 3,8$ года при псориазе ногтей. В группе Б находилось 13 мужчин и 10 женщин, со средним возрастом $40,1 \pm 15$ лет. Средняя длительность заболевания составила $11 \pm 6,6$ года для

псориаза кожи и $4,8 \pm 3,8$ года при псориазе ногтей. В начале исследования среднее значение NAPSИ составило $32,8 \pm 10,3$ в группе А и $33,1 \pm 9,8$ в группе Б. На 24-й неделе средний балл NAPSИ снизился до $12,8 \pm 7,2$ в группе А и $11,8 \pm 6,8$ в группе Б. Средний балл IGA был равен $3 \pm 0,74$ в группе А и $3,1 \pm 0,79$ в группе Б. Клиническое улучшение составило в группе А – $60,8 \pm 15,6\%$ и в группе Б – $64,5 \pm 15,8\%$ ($p < 0,01$). Через 16 нед применения лекарственных средств у 7 пациентов в группе А и у 10 пациентов в группе Б было достигнуто NAPSИ 50. На 24-й неделе NAPSИ 50 достигли 11 пациентов в группе А и 8 – в группе Б, NAPSИ 75 было зафиксировано у 5 и 9 соответственно. Результаты самооценки пациентов были сходны с баллом IGA. Оба средства были наиболее эффективны в отношении онихолизиса и симптома масляного пятна. Клобетазола пропионат 0,05% был эффективен в отношении точечных углублений. Серьёзных побочных эффектов не наблюдалось в обеих группах. В группе А два пациента испытывали раздражение в области проксимального валика. В группе Б у трёх пациентов было отмечено усиление пигментации и у двух – явления атрофии в области проксимального валика.

Обсуждение

Существует ряд трудностей, связанных с ведением больных с псориатической ониходистрофией. Базовая системная терапия в долгосрочной перспективе оказывает токсическое воздействие на организм и сопровождается рядом побочных эффектов, таких как гепатотоксичность, гипертония, почечная дисфункция, иммуносупрессия и тяжёлые инфекции, что несколько ограничивает её применение [14, 15]. В этом плане топическая терапия имеет явные преимущества, особенно в отношении больных с изолированным поражением ногтей. При этом существуют проблемы с проникновением основного действующего вещества в ногти и окружающие ткани, связанные с анатомической структурой, которая не позволяет абсорбировать лекарственные средства через ногтевую пластину, а наличие подногтевого гиперкератоза только ухудшает проникновение действующего вещества [16]. В нашем исследовании мы сравнивали эффективность бетаметазона дипропионата 0,05% + кальцитриола моногидрата 0,005% в виде геля, который уже применялся в двух исследованиях и показал неплохие результаты [17, 18], и клобетазола пропионата 0,05% в виде мази. В последних исследованиях по эффективности лекарственных средств при псориазе ногтей всё больше встречается использование мазевых форм [16, 19–21]. Положительный эффект, по-видимому, связан с окклюзионным эффектом мази, что приводит к уменьшению трансэпидермальной потери воды. При таких условиях мазевая

форма за счёт своей липофильности может способствовать проникновению лекарственного средства к матрице ногтя и ногтевому ложу [20, 22]. В нашем исследовании мы впервые применили аппаратную обработку ногтевых пластин при псориазе ногтей, что способствовало повышению биодоступности лекарственного средства к поражённым структурам ногтя. Данное исследование проводили в группе пациентов с более тяжёлым поражением ногтевых пластин, чем в других работах [16–21].

Таким образом, комбинированные методы лечения псориатической онихии на основе аппаратной обработки ногтевых пластин с последующим нанесением фиксированной комбинации бетаметазона дипропионата 0,05% и кальцитриола моногидрата 0,005% в виде геля и клобетазола пропионата 0,05% в виде мази являются сопоставимо эффективными и могут применяться по персонализированным показаниям у пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением ногтевого псориаза, что подтверждается результатами исследования в виде клинического улучшения на 60,8 и 64,5% соответственно на основании снижения индекса NAPSИ на 24-й неделе и оценки терапевтического ответа после проведённого лечения с помощью индекса IGA.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Parisi R., Symmons D.P., Griffiths C.E., Ashcroft D.M. Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J. Invest Dermatol.* 2013; 133(2): 377–85.
2. Reich K. Approach to managing patients with nail psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2009; 23(Suppl. 1): 15–21.
3. Pasch M.C. Nail psoriasis: a review of treatment options. *Drugs.* 2016; 76(6): 675–705.
4. de Jong E.M., Seegers B.A., Gulinck M.K., Boezeman J.B., van de Kerkhof P.C. Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients: results of a recent interview with 1,728 patients. *Dermatology.* 1996; 193(4): 300–3.
5. Lawry M. Biological therapy and nail psoriasis. *Dermatol. Ther.* 2007; 20(1): 60–7.
6. Jiaravuthisan M.M., Sasseville D., Vender R.B., Murphy F., Muhn C.Y. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007; 57(1): 1–27.
7. Salomon J., Szepietowski J.C., Proniewicz A. Psoriatic nails: a prospective clinical study. *J. Cutan. Med. Surg.* 2003; 7(4): 317–21.
8. Maejima H., Taniguchi T., Watarai A., Katsuoka K. Evaluation of nail disease in psoriatic arthritis by using a modified nail psoriasis severity score index. *Int. J. Dermatol.* 2010; 49(8): 901–6.
9. Langenbruch A., Radtke M.A., Krensel M., Jacobi A., Reich K., Augustin M. Nail involvement as a predictor of concomitant psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2014; 171(5): 1123–8.
10. Williamson L., Dalbeth N., Dockerty J.L., Gee B.C., Weatherall R., Wordsworth B.P. Extended report: nail disease in psoriatic arthritis – clinically important, potentially treatable and often overlooked. *Rheumatology (Oxford).* 2004; 43(6): 790–4.
11. Augustin M., Reich K., Blome C., Schafer I., Laass A., Radtke M.A. Nail psoriasis in Germany: epidemiology and burden of disease. *Br. J. Dermatol.* 2010; 163(3): 580–5.

12. Klaassen K.M., Dulak M.G., van de Kerkhof P.C., Pasch M.C. The prevalence of onychomycosis in psoriatic patients: systematic review. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014; 28(5): 533–74.
13. Gupta A.K., Lynde C.W., Jain H.C., Sibbald R.G., Elewski B.E., Daniel C.R., et al. A higher prevalence of onychomycosis in psoriatics compared with non-psoriatics: a multicentre study. *Br. J. Dermatol.* 1997; 136(5): 786–9.
14. Blauvelt A., Armstrong A.W., Krueger G.G. Essential truths for the care and management of moderate-to-severe psoriasis. *J. Drugs Dermatol.* 2015; 14(8): 805–12.
15. Crowley J.J., Weinberg, J.M., Wu J.J., Robertson A.D., Van Voorhees A.S.; National Psoriasis Foundation. Treatment of nail psoriasis: best practice recommendations from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *JAMA Dermatol.* 2015; 151(1): 87–94.
16. Saki N., Hosseinpour S., Heiran A., Mohammadi A., Zeraatpishe M. Comparing the efficacy of triamcinolone acetonide iontophoresis versus topical calcipotriol/betamethasone dipropionate in treating nail psoriasis: A bilateral controlled clinical trial. *Dermatol. Res. Pract.* 2018; 2018: 2637691. doi: 10.1155/2018/2637691.
17. Tan E.S., Oon H.H. Effective treatment of severe nail psoriasis using topical calcipotriol with betamethasone dipropionate gel. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2016; 82(3): 345–7.
18. Arango-Duque L.C., Roncero-Riesco M., Usero Barcena T., Palacios Alvarez I., Fernandez Lopez E. Treatment of nail psoriasis with Pulse Dye Laser plus calcipotriol betametasona gel vs. Nd:YAG plus calcipotriol betamethasone gel: An intrapatient left-to-right controlled study. *Actas Dermosifiliogr.* 2017; 108(2): 140–4.
19. Rigopoulos D., Gregoriou S., Daniel Iii C.R., Belyayeva H., Larios G., Verra P., et al. Treatment of nail psoriasis with a two-compound formulation of calcipotriol plus betamethasone dipropionate ointment. *Dermatology.* 2009; 218(4): 338–41.
20. De Simone C., Maiorino A., Tassone F., D'Agostino M., Caldarella G. Tacrolimus 0.1% ointment in nail psoriasis: a randomized controlled open-label study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2013; 27(8): 1003–6.
21. Boontaveeyuwat E., Silpa-Archa N., Danchaivijitr N., Wongpraparut C. A randomized comparison of efficacy and safety of intralesional triamcinolone injection and clobetasol propionate ointment for psoriatic nails. *J. Dermatol. Treat.* 2019; 30(2): 117–22.
22. Brown M.B., Khengar R.H., Turner R.B., Forbes B., Traynor M.J., Evans C.R., et al. Overcoming the nail barrier: A systematic investigation of unguinal chemical penetration enhancement. *Int. J. Pharm.* 2009; 370(1–2): 61–7.