

[文章编号] 1007-7669(2013)06-0460-04

钙泊三醇倍他米松软膏外用治疗寻常型银屑病的疗效、安全性及对患者生活质量的影响

马莉, 黄岚, 黄琼, 杨勤萍

(复旦大学附属华山医院 皮肤科, 上海 200040)

[关键词] 银屑病; 卡泊三醇; 倍他米松; 钙泊三醇倍他米松软膏; 随机对照试验

[摘要] 目的 研究钙泊三醇倍他米松软膏外用治疗稳定期寻常型银屑病患者的临床疗效、安全性及对患者生活质量的影响。方法 采用随机、双盲、阳性药物平行对照的临床试验, 共入组 80 例寻常型银屑病患者, 随机纳入试验组或对照组, 疗程 4 周。试验组早晨外用模拟剂软膏基质, 晚间外用钙泊三醇倍他米松软膏; 对照组早晚外用卡泊三醇软膏。于首次用药后 1、2、4 周末观察临床疗效及安全性。结果 治疗 4 周末试验组有效率 76% (29/38) 高于对照组 (42%, 16/38), 皮肤病生活质量指数 (DLQI) 的下降值也大于对照组, 差异均有非常显著意义 ($P < 0.01$)。治疗 1、2 周末, 试验组银屑病皮损面积和严重程度指数 (PASI) 较基线下降百分比大于对照组 ($P < 0.05$); 治疗 1、2、4 周末, 试验组皮损总面积占体表面积百分比及患者视觉模拟评分 (VAS) 的改善均优于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。两组均无严重不良事件发生, 试验组和对照组药物不良反应发生率无显著差异 (20% vs. 28%, $P > 0.05$)。结论 钙泊三醇倍他米松软膏治疗稳定期寻常型银屑病起效快、疗效好、用药安全方便, 并可显著提高患者生活质量。

[中图分类号] R986 [文献标志码] A

Efficacy, safety and quality of life of topical calcipotriol betamethasone dipropionate in treatment of psoriasis vulgaris

MA Li, HUANG Lan, HUANG Qiong, YANG Qin-ping

(Department of Dermatology, Huashan Hospital, Fudan University, SHANGHAI 200040, China)

[KEY WORDS] psoriasis; calcipotriol; betamethasone; calcipotriol betamethasone ointment; randomized controlled trials

[ABSTRACT] AIM To assess the clinical efficacy, safety and influence on quality of life of topical calcipotriol betamethasone dipropionate ointment (Daivobet®) in Chinese patients with stable psoriasis vulgaris. METHODS In this double-blind, active-controlled, parallel study, 80 patients were randomly allocated into two groups to receive either calcipotriol betamethasone ointment once daily in the evening and placebo once daily in the morning (trial group) or calcipotriol ointment twice daily (control group). The safety and efficacy of the two regimens were evaluated at the end of week 1, 2 and 4 after the first dosage. RESULTS After 4 weeks of

[收稿日期] 2012-11-30 [接受日期] 2013-03-20

[作者简介] 马莉, 女, 主治医师, 医学博士, 主要从事皮肤科药物临床试验、光敏性皮肤病的诊治以及皮肤病的紫外线光疗和激光治疗, Fax: 86-21-5288-7782, E-mail: mary023bb@medmail.com.cn

[责任作者] 黄岚, E-mail: doctorhl@medmail.com.cn

the treatment, the effective rate of calcipotriol betamethasone group (76%, 29/38) was significantly higher than calcipotriol monotherapy group (42%, 16/38, $P < 0.01$), while the improvement of dermatology life quality index (DLQI) of the trial group was also greater than the control group with significant difference ($P < 0.01$). After 1 and 2 weeks of the treatment, the patients in the trial group experienced a greater reduction in the psoriasis area and severity index (PASI) compared with those in the control group with statistical significance ($P < 0.05$). A greater improvement was also observed in the area percentage of lesions and visual analog scale (VAS) at the end of week 1, 2 and 4 in the trial group than the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). No severe adverse event occurred during the study. The incidence of drug related adverse reactions of the trial group and the control group showed no statistical difference (20% vs. 28%, $P > 0.05$). CONCLUSION Once daily calcipotriol betamethasone ointment is an effective, safe and convenient treatment with a rapid onset of action for stable psoriasis vulgaris in Chinese patients which also improves the patients' life quality markedly.

寻常型银屑病是一种常见的慢性炎症性皮肤病, 影响到全世界人口的1%~3%^[1]。罹患本病可使患者健康相关生活质量(HRQOL)显著下降^[2]。外用疗法是治疗银屑病的重要手段, 其中外用糖皮质激素和维生素D类似物被认为是治疗轻中度银屑病的一线用药^[3,4]。研究表明, 糖皮质激素和维生素D类似物复方制剂联合外用治疗寻常性银屑病具有起效快、疗效佳、耐受性好的特点^[5]。钙泊三醇倍他米松软膏(calcipotriol betamethasone ointment)是2009年经国家食品药品监督管理局批准上市的治疗寻常型银屑病的新药, 其对银屑病患者生活质量的影响作者尚未见国内文献报道。本研究旨在验证钙泊三醇倍他米松软膏外用治疗我国稳定期寻常性银屑病患者临床疗效和安全性, 同时观察其对患者生活质量的影响。

资料和方法

研究对象 病例来源于2010年1月至2010年10月间复旦大学附属华山医院皮肤科门诊。

1 入选标准 年龄18~65岁; 符合寻常型银屑病(稳定期)临床诊断标准^[6]; 对上肢、下肢和躯干三个区域分别进行银屑病皮损面积和严重程度指数(psoriasis area and severity index, PASI)评价, 至少有一个区域的皮损面积评分 ≥ 2 分(即该区域受累面积占其区域面积 $\geq 10\%$); 愿意接受研究产品每周最大用量为100g的治疗; 签署知情同意书。本试验经复旦大学附属华山医院伦理委员会批准。

2 排除标准 面部有银屑病需要治疗的患者; 进行期银屑病包括急性点滴型银屑病、红皮病型银屑病、脓疱型银屑病或关节病型银屑病的患者;

银屑病病情严重需使用糖皮质激素或其他药物系统治疗者; 全身银屑病皮损受累面积 $> 30\%$ 者; 入选前4周内接受过系统抗银屑病治疗者或近2周内接受过局部抗银屑病治疗者; 在本试验过程中计划接受光疗的患者; 用药部位伴有其他影响疗效判断的炎症性皮肤病者; 已知对研究制剂的某一成分或类似成分过敏者; 入选前3个月参加过其他临床试验; 妊娠、哺乳期妇女及短期内计划怀孕的育龄期妇女; 伴有甲状腺疾病、钙代谢异常或高钙血症、柯兴综合征、糖尿病等内分泌代谢疾病患者; 有严重心、肝、肾疾病, 免疫缺陷、恶性肿瘤、酒精或药物依赖以及精神病患者; 未签署知情同意书及其他经研究者判断认为不适宜参加本临床试验的患者。

研究方法 采用随机、双盲、阳性药物平行对照的临床试验设计, 采用随机数字表按1:1比例将入选患者纳入钙泊三醇倍他米松组(试验组)或卡泊三醇组(对照组)。试验组早晨外用安慰剂软膏基质, 晚间外用钙泊三醇倍他米松软膏(商品名: 得肤宝, 每支50g, 含钙泊三醇 $50 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 和倍他米松 $0.5 \text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$, 丹麦利奥制药有限公司生产)。对照组早晚均外用卡泊三醇软膏(商品名: 达力士, 每支50g, 含卡泊三醇 $50 \text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$, 丹麦利奥制药有限公司生产)。疗程4周。所有用于本研究的药物都由丹麦利奥制药有限公司提供的, 均制成外观完全一致的软管包装, 包括钙泊三醇倍他米松软膏、卡泊三醇软膏和安慰剂软膏基质, 只在软管的外包装纸盒上标明是日用或夜用。

疗效分析 治疗前和治疗1、2、4周末进行PASI评价和视觉模拟评分(VAS)。采用改良PASI评价法, 比较两组PASI较基线下降百分比及皮损总面积(头面部除外)百分比下降值。PASI较基线下

降百分比 = (治疗前 PASI - 基线 PASI) / 基线 PASI × 100%; 皮损总面积百分比下降值 = 治疗后皮损总面积百分比 - 基线皮损总面积百分比。以治疗 4 周末 PASI 较基线下降 ≥ 75% 为有效, 比较两组治疗 4 周末 PASI 较基线下降 ≥ 75% 患者的频数, 进行疗效分析。

治疗前和治疗后 4 周末进行皮肤病生活质量指数 (dermatology life quality index, DLQI) 评价, 比较两组治疗后 DLQI 较基线的下降值。

安全性分析 筛选期和试验结束时各进行一次体格检查和实验室检查, 体格检查包括皮肤出现的红斑、皮肤萎缩、毛细血管扩张、色素改变、毛囊炎等, 实验室检查包括血常规、肝功能、肾功能、电解质、血清钙及校正血清钙、尿常规、妊娠试验 (育龄女性) 等。并观察有无不良事件。

统计学方法 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组内比较采用配对 *t* 检验, 组间比较采用方差分析 (ANOVA) 或 ANOVA 协方差分析方法 (ANCOVA)。计数资料比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率检验。

结 果

一般情况

1 完成情况 本研究共纳入 80 例受试者, 根据意向性治疗原则 (ITT) 进入全分析数据集 (FAS), 两组各 40 例, 且所有病例数据均进入安全性分析数据集 (SS)。退出试验 4 例 (5%), 试验组及对照组各退出 2 例。退出原因为 (试验组/对照组): 失访 (1/1)、不良事件 (0/1)、皮疹基本痊愈但因故未来随访 (1/0)。76 例完成试验进入疗效的符合方案分析数据集 (PPS), 每组各 38 例。

2 基线特征 两组受试者年龄、性别、身高、体重、体重指数 (BMI)、心率、收缩压、舒张压等指标比较, 差异均无显著意义 ($P > 0.05$)。两组受试者银屑病总病程、本次发病的连续病程、基线 PASI、皮损总面积百分比、DLQI 评分、病情的 VAS 整体评分等比较亦无显著差异 ($P > 0.05$), 具有可比性。见表 1。

临床疗效 治疗后两组 PASI、皮损总面积百分比和 VAS 均下降, 除治疗 4 周末 PASI, 试验组各项指标各时点下降幅度均大于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 见表 2。治疗 4 周末, 试验组 DLQI 下

表 1 两组基线指标比较

n = 40

指标	对照组	试验组
年龄/岁	42.4 ± 12.1	43.0 ± 11.9
性别/例 男:女	33:7	33:7
身高/cm	168.9 ± 7.0	169.1 ± 6.9
体重/kg	68.9 ± 10.4	69.5 ± 11.6
体重指数/kg·m ⁻²	24.15 ± 3.20	24.23 ± 3.48
收缩压/mmHg	118.3 ± 12.4	119.6 ± 14.3
舒张压/mmHg	78.6 ± 9.3	78.7 ± 9.1
心率/次·min ⁻¹	79 ± 8	79 ± 8
银屑病总病程/月	149.7 ± 121.1	146.1 ± 119.3
本次发病连续病程/月	22.9 ± 43.0	23.8 ± 48.3
基线 PASI	11.8 ± 4.7	11.2 ± 4.4
皮损总面积百分比/%	15.6 ± 6.6	14.8 ± 6.8
DLQI	10.3 ± 6.2	10.9 ± 5.8
VAS/分	7.4 ± 1.8	7.5 ± 1.7

PASI: 银屑病皮损面积和严重程度指数, DLQI: 皮肤病生活质量指数, VAS: 视觉模拟评分。组间比较, 经 ANOVA 检验: 均 $P > 0.05$

降 (5.2 ± 4.4), 对照组下降 (3.2 ± 2.5), 试验组下降幅度大于对照组, 差异有非常显著意义 ($P < 0.01$)。治疗 4 周末, 试验组有效率 76% (29/38), 对照组有效率 42% (16/38), 两组有非常显著差异 ($P < 0.01$)。

表 2 两组治疗后各项指标比较

n = 38, $\bar{x} \pm s$

组别	时间	PASI 较基线 下降百分比/%	皮损总面积 百分比下降值/%	VAS 下降 值/分
对照	治疗 1 周末	39.1 ± 18.0	0.6 ± 1.3	1.9 ± 1.3
	治疗 2 周末	57.5 ± 14.7	1.6 ± 2.6	3.0 ± 1.7
	治疗 4 周末	73.5 ± 11.9	4.0 ± 4.6	4.1 ± 2.1
试验	治疗 1 周末	48.2 ± 20.0 ^b	1.5 ± 2.0 ^b	2.7 ± 1.4 ^b
	治疗 2 周末	66.1 ± 16.6 ^b	3.5 ± 3.3 ^c	4.4 ± 1.6 ^c
	治疗 4 周末	77.3 ± 16.6 ^a	6.6 ± 6.0 ^b	5.6 ± 1.7 ^c

组间同时点比较, 经 ANOVA 或 ANCOVA 检验: ^a $P > 0.05$, ^b $P < 0.05$, ^c $P < 0.01$

安全性

1 不良事件 无严重不良事件发生。对照组 1 例因系银屑病加重退出试验, 经研究者判断与研究药物肯定有关。共 19 例受试者发生不良反应, 试验组不良反应发生率 20% (8/40), 对照组为 28% (11/40), 两组无显著差异 ($P > 0.05$)。常见药物不良反应为毛囊炎、瘙痒、色素沉着, 少见为色素减退、皮炎及银屑病加重等, 均为轻至中度, 均未予处理。

2 实验室检查 试验组发生尿镜检红细胞异常 1 例; 对照组出现天冬氨酸转氨酶升高 1 例, 尿酸异常 1 例。所有受试者血清钙及校正血清钙水平均在正常范围内, 未出现血清钙升高。

[参考文献]

讨 论

银屑病是持续终身的慢性炎症性皮肤病,即使在皮损累及范围相对局限时亦可严重影响患者的生活质量。大型流行病学调查显示,银屑病对多达79%患者的生活产生负面影响,包括精神压力大、对外表感到羞耻和尴尬、抑郁、缺乏自信、导致家庭摩擦、药物成瘾或酗酒、性功能障碍、想结束生命或自杀^[7]。银屑病患者社会心理问题往往会被临床医生忽略,并最终导致患者放弃正规医疗机构的规范治疗转而寻求其他治疗方法^[8]。因此,银屑病治疗药物对患者生活质量的影响已成为临床医生衡量疗效及提高患者治疗依从性的重要因素。

钙泊三醇是维生素D₃活性代谢产物1,25-二羟基维生素D₃的类似物,可结合于细胞的钙泊三醇受体,钙泊三醇倍他米松复方制剂可抑制角质形成细胞过度增殖、调节细胞的正常分化,在用药局部产生抗炎和免疫调节作用,且经皮系统吸收少,可有效治疗寻常型银屑病。既往已经完成的为期4周的多项国外临床随机对照研究中,钙泊三醇倍他米松软膏每日用药1次,患者PASI降低的百分比为65.0%~71.3%,疗效优于卡泊三醇每日用药2次^[9-12];在改善患者生活质量方面,钙泊三醇倍他米松软膏亦优于卡泊三醇^[12,13]。本研究表明,治疗4周后应用钙泊三醇倍他米松的患者有效率、DLQI下降值均优于单用卡泊三醇的患者,说明钙泊三醇倍他米松软膏外用治疗寻常型银屑病的疗效及对患者生活质量的改善均优于单用卡泊三醇软膏。治疗1、2周末试验组PASI较基线下降百分比即明显大于对照组,说明钙泊三醇倍他米松软膏每日用药1次较卡泊三醇每日用药2次起效更快。另外本试验未见严重不良事件,所有患者血清钙水平正常,提示钙泊三醇倍他米松软膏外用安全。

综上所述,本研究证实钙泊三醇倍他米松软膏治疗稳定期寻常型银屑病较单用卡泊三醇具有起效快、疗效好、用药方便安全的优势,并可显著提高患者的生活质量。

- [1] KIMBALL AB, JACOBSON C, WEISS S, *et al.* The psychosocial burden of psoriasis[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2005, 6 (6): 383-392.
- [2] RAPP SR, FELDMAN SR, EXUM ML, *et al.* Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases[J]. *J Am Acad Dermatol*, 1999, 41(3 Pt 1): 401-407.
- [3] NORRIS DA. Mechanisms of action of topical therapies and the rationale for combination therapy[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2005, 53(1 Suppl 1): S17-S25.
- [4] CHARAKIDA A, DADZIE O, TEIXERIA F, *et al.* Calcipotriol/betamethasone dipropionate for the treatment of psoriasis [J]. *Expert Opin Pharmacol*, 2006, 7(5): 597-606.
- [5] McCORMACK PL. Calcipotriol/betamethasone dipropionate: a review of its use in the treatment of psoriasis vulgaris of the trunk, limbs and scalp[J]. *Drugs*, 2011, 71(6): 709-730.
- [6] 刘承煌, 方 翎. 银屑病 [M]//王侠生, 廖康煌, 杨国亮. 皮肤病学. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2005: 505-516.
- [7] RABIN F, BHUIYAN SI, ISLAM T, *et al.* Psychiatric and psychological comorbidities in patients with psoriasis—a review [J]. *Mymensingh Med J*, 2012, 21 (4): 780-786.
- [8] NELSON PA, CHEW-GRAHAM CA, GRIFFITHS CE, *et al.* Recognition of need in health care consultations: a qualitative study of people with psoriasis[J]. *Br J Dermatol*, 2013, 168(2): 354-361.
- [9] VAKIRLIS E, KASTANIS A, IOANNIDES D. Calcipotriol/betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis vulgaris [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2008, 4(1): 141-148.
- [10] ANSTEY AV, KRAGBALLE K. Retrospective assessment of PASI 50 and PASI 75 attainment with a calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment[J]. *Int J Dermatol*, 2006, 45 (8): 970-975.
- [11] KRAGBALLE K, van de KERKHOFF PC. Consistency of data in six phase clinical studies of two-compound product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate ointment for the treatment of psoriasis[J]. *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2006, 20 (1): 39-44.
- [12] SARACENO R, ANDREASSI L, AYALA F, *et al.* Efficacy, safety and quality of life of calcipotriol/betamethasone dipropionate (Dovobet) versus calcipotriol (Daivonex) in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, multicentre, clinical trial[J]. *J Dermatolog Treat*, 2007, 18 (6): 361-365.
- [13] van de KERKHOFF PC. The impact of a two-compound product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate (Daivobet) on the quality of life in patients with psoriasis vulgaris: a randomized controlled trial[J]. *Br J Dermatol*, 2004, 151(3): 663-668.