

Олисова О.Ю., Анпилова Е.М.

Лечение розацеа сегодня: достижение полностью чистой кожи – наша реальность

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

АКТУАЛЬНОСТЬ. Лечение розацеа представляет большие трудности. В статье приведен обзор современной концепции этиопатогенеза и социальной значимости розацеа, а также результаты зарубежных исследований по изучению эффективности применения 0,5% геля бримонидина тартрата (Мирвазо Дерм) и 1% крема ивермектина (Солантра) при эритемато-телеангиэктатическом и папулопустулезном подтипах розацеа.

ЦЕЛЬ – изучить эффективность и безопасность ивермектина и бримонидина тартрата в лечении розацеа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Представлены результаты собственного опыта применения топических препаратов при розацеа у 87 пациентов. В зависимости от подтипа и степени тяжести розацеа наши пациенты получали гель Мирвазо Дерм (59%), крем Солантра и мазь такролимус (41%) при эритемато-телеангиэктатическом подтипе (ЭТПР); доксициклин в дозе 0,1–0,2 г 2 раза в день и крем Солантра (29%), миноциклин в дозе 0,05–0,1 г 1 раз в день и крем Солантра (37%) при папулопустулезном подтипе (ПППР), а также комбинированную терапию антибактериальным препаратом (доксициклин или миноциклин), гелем Мирвазо Дерм и кремом Солантра (34%). Кроме того, все больные независимо от степени тяжести процесса ежедневно использовали средства линейки Cetaphil PRO для кожи, склонной к покраснениям (ранее – Cetaphil Redness Control). В среднем длительность антибактериальной терапии составила 1,5–2 мес. Местная терапия назначалась на больший срок – от 8 мес до 2 лет для геля Мирвазо Дерм, от 3 до 10 мес для крема Солантра.

РЕЗУЛЬТАТЫ. По 5-балльной шкале оценки заболевания исследователем (IGA) 43% пациентов с ПППР достигли отметки «0» (чистая кожа), 55% – «1» (почти чистая кожа); при ЭТПР IGA 0 отмечался у 41% пациентов, IGA 1 – у 50%. Спустя год состояние чистой и почти чистой кожи (IGA 0–1) сохранялось у 87 и 79% пациентов с ПППР и ЭТПР соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Продemonстрированы высокая эффективность и безопасность геля Мирвазо Дерм и крема Солантра в лечении розацеа.

Ключевые слова: розацеа; ивермектин; бримонидин; лечение.

Для цитирования: Олисова О.Ю., Анпилова Е.М. Лечение розацеа сегодня: достижение полностью чистой кожи – наша реальность // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2020;23(5):324–333.

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv49867>

Благодарность. Авторы выражают благодарность ООО «Галдерма» (Россия) в поддержке публикации статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 09.11.2020

Принята к печати 09.12.2020

Olisova O.Yu., Anpilova E.M.

Current management options for rosacea: clear skin is our reality

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

BACKGROUND: Treatment of rosacea makes enough difficulties. Review of current etiology, pathogenesis and social burden of rosacea are presented, as well as results of international studies on efficacy of brimonidine gel (Mirvaso Derm) and ivermectin creme (Soolantra) usage in erythematotelangiectatic and papulopustular rosacea.

AIMS: To evaluate efficacy and safety of topical ivermectin and brimonidine for the treatment of rosacea.

MATERIALS AND METHODS: Results of our own experience of using these drugs in 87 rosacea patients are presented. Depending on the subtype and severity of the disease, patients with erythematotelangiectatic subtype rosacea were treated with Mirvaso Derm gel (59%), Soolantra cream, and tacrolimus ointment (41%); doxycycline 0.1–0.2 g twice a day and Soolantra cream (29%); and minocycline 0.05–0.1 g a day and Soolantra cream (37%).

Moreover, patients with papulopustular subtype rosacea were treated with the following combined therapy: doxycycline/minocycline + Mirvaso Derm gel + Soolantra cream (34%). Regardless of the severity of the process, all patients received Cetaphil Pro for redness prone skin (Cetaphil Redness Control line until 2018) as daily skin care products. The mean duration time of therapy for antibiotics was 1.5–2 month and topical therapy had a relatively longer duration time of therapy: from 8 to 24 months for Mirvaso Derm and 3 to 10 months for Soolantra.

RESULTS: After the therapy 43 and 55% of patients with papulopustular rosacea achieved Investigator Global Assessment (IGA) scores of 0 (clear) and 1 (almost clear), respectively; and 41% and 50% of patients with erythematotelangiectatic rosacea achieved IGA scores 0 and 1, respectively. During the 1-year follow-up 'clear and almost clear skin' (IGA = 0–1) remained in 87% of patients with papulopustular subtype rosacea and 79% of patients with erythematotelangiectatic subtype rosacea.

CONCLUSION: Thus, based on the results, Mirvaso Derm gel and Soolantra creme have demonstrated to be very effective and safe options for rosacea treatment.

Keywords: rosacea; ivermectin; brimonidine; treatment.

For citation: Olisova OYu, Anpilogova EM. Current management options for rosacea: clear skin is our reality. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2020;23(5):324–333. (in Russian). DOI: <https://doi.org/10.17816/dv49867>

Acknowledgements. The study had sponsorship by Galderma (Russian).

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

Received 09 Nov 2020

Accepted 09 Dec 2020

Обоснование

Розацеа – распространённое воспалительное заболевание кожи с преимущественной локализацией в центральной части лица, характеризующееся хроническим течением с эпизодами обострения [1]. Клинически розацеа проявляется эритемой, папулопустулёзными элементами, фимами и поражением глаз. Встречается у лиц обоего пола (чаще у женщин) в возрасте старше 30 лет, имеющих наследственную предрасположенность к транзиторному покраснению кожи лица, реже шеи и зоны декольте [2]. В настоящее время ключевая роль в патогенезе розацеа отводится воспалению, а также нарушению нейрососудистой регуляции и целостности эпидермального барьера вследствие воздействия триггерных факторов, самыми распространёнными из которых являются ультрафиолетовое (UV) облучение, эмоциональный стресс, тепловое воздействие, алкоголь и др. Обсуждается и роль эндогенных факторов – клеща *Demodex*, *Helicobacter pylori* и др. [3–5]. Воспаление инициируется Toll-подобными рецепторами (TLR2) кератиноцитов и поддерживается усиленной секрецией кератиноцитами воспалительных протеаз и выработкой антимикробных пептидов. Этот механизм, а также вазодилатация и нарушенный кожный барьер приводят к развитию повышенной чувствительности кожи и появлению субъективных ощущений – болезненности, жжения, зуда, покалывания, сухости, «стянутости» кожи [6].

Локализация высыпаний на открытых участках кожных покровов обуславливает значительное влияние розацеа на качество жизни пациентов. В 2017 г. J. Tap и соавт. [7] проанализировали данные масштабного исследования с участием 710 пациентов и 554 врачей из Франции, Германии, Италии, Великобритании, Канады и США с целью понять степень тяжести бремени розацеа. Выяснилось, что дерма-

тологический индекс качества жизни (Dermatology Life Quality Index, DLQI) имел значение, равное 11–20 баллам (очень большое негативное влияние), у 22%, а 21–30 баллов (максимально негативное) – у 9% пациентов. Авторы отмечают, что, например, при псориазе DLQI > 10 является поводом для возможного назначения генно-инженерной биологической терапии. Кроме того, в ходе исследования выяснилось, что более тяжёлое бремя розацеа характерно для пациентов в возрасте $39,5 \pm 11,8$ года, чем у пациентов старшего возраста $45,9 \pm 14$ лет.

В 2018 году M. Steinhof и соавт. [8] сравнили данные международного исследования у пациентов с розацеа ($n = 300$) и с псориазом, локализованным на лице ($n = 318$). Оказалось, что розацеа не уступает псориазу по степени негативного влияния на жизнь пациентов. Так, влияние на карьеру при розацеа и псориазе отмечали 40 и 42% пациентов, на повседневную жизнь – 58 и 55% соответственно. Вместе с тем при розацеа пациенты чаще были вынуждены отказываться от своих привычек и любимых занятий – солнечных ванн (59 против 31%), приёма алкоголя (44 против 26%) и горячих напитков (20 против 5%), приёма острой (43 против 21%) и горячей (20 против 7%) пищи, использования декоративной косметики (35 против 23%). Депрессию и тревогу умеренной и тяжёлой степени отмечали 49 и 34% больных розацеа, 54 и 43% больных псориазом соответственно, при этом пациенты с розацеа чаще всего испытывали смущение (41%), дискомфорт (38%), снижение самооценки (34%), а при псориазе – дискомфорт (48%), смущение (42%) и разочарование (30%). Ощущение стигматизации, вызванное презрительными взглядами и недружелюбным отношением со стороны окружающих, испытывали 48,6% пациентов при розацеа и 49,1% при псориазе. Однако больные розацеа были более оптимистичны

Для корреспонденции:

Олисова Ольга Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия. E-mail: olisovaolga@mail.ru

For correspondence:

Olga Yu. Olisova, MD, PhD, DSc., Head of Department of Dermatology and Venereology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: olisovaolga@mail.ru

Information about the authors:

Olisova O.Yu., <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>; Anpilogova E.M., <https://orcid.org/0000-0001-9478-5838>

настроены относительно исхода своего заболевания: 44% из них верили в возможность полного очищения кожи от высыпаний (35% при псориазе).

В связи с этим основной терапевтической целью при розацеа является, прежде всего, повышение качества жизни пациентов за счёт избавления от субъективных ощущений, очищения кожных покровов и поддержания состояния полной ремиссии.

В 2017 году G. Webster и соавт. [9] опубликовали данные метаанализа CLEAR с участием 1366 пациентов с розацеа, согласно которым 77% пациентов, достигших IGA 0 («полностью чистая кожа» по шкале общей оценки исследователя), оценили состояние кожи после терапии розацеа как отличное (при IGA 1 только 42%). Мало того, безрецидивный период после достижения «чистой кожи» длился на 5 мес дольше, чем у пациентов с IGA 1 («почти чистая кожа») – 252 дня против 85.

Таким образом, крайне важно достичь полного очищения кожных покровов при розацеа. Тем не менее только каждый пятый дерматолог настроен добиться IGA 0, что, по-видимому, связано с некоторого рода отчаянием и неуверенностью в имеющихся терапевтических возможностях [8].

Определённые трудности в лечении розацеа связаны с тем, что точный патофизиологический механизм болезни остаётся всё ещё неизученным. Много десятилетий тому назад наши предшественники применяли кровопускание и гирудотерапию. Безусловно, с тех пор появилось большое количество новых методов и средств для терапии этого заболевания. Согласно большинству существующих руководств по лечению розацеа, при выборе того или иного препарата необходимо проводить оценку клинических проявлений с определением подтипа розацеа и тяжести процесса [10–13]. Выделяют четыре подтипа заболевания: эритематозно-телеангиэктатический (ЭТПР), папулопустулёзный (ПППР), фиматозный и офтальморозацеа. В практике часто встречается «перекрывание» симптомов, когда, например, у одного и того же пациента могут отмечаться и эритема, и телеангиэктазии, и папулопустулёзные элементы, или фимы, что подразумевает применение сразу нескольких терапевтических агентов. Таким образом, необходим фенотипический (индивидуальный) подход в каждом конкретном случае.

При средней и тяжёлой степени заболевания в качестве системной терапии розацеа широко применяются антибиотики тетрациклинового ряда. По данным клинических рекомендаций Российского общества дерматовенерологов и косметологов (РОДВК), препаратом выбора является доксициклин в дозе 100–200 мг [13]. За рубежом его рекомендовано применять в модифицированной противовоспалительной дозе 40 мг в день [10–12], однако в связи с отсутствием данной формы препарата в нашей стране

в качестве альтернативы может выступать Миноциклин в дозе 50 мг. При лечении тяжёлых форм ПППР и наличии фиматозных проявлений назначают изотретиноин, чаще в низких дозах (0,1–0,3 мг/кг), не требующих достижения определённой курсовой дозы.

Системные антибиотики часто назначают в комбинации с местными средствами, список которых обширен: метронидазол (гель 1%, крем 0,75%), азелаиновая кислота (крем 15%), клиндамицин (гель 1%, раствор 1%), а также ингибиторы кальциневрина: такролимус (мазь 0,03%; 0,1%) и пимекролимус (крем 1%) [12].

В дополнение к медикаментозным средствам целесообразно проведение аппаратных процедур, особенно при ЭТПР, например импульсный лазер на красителях 585–595 нм, Nd:YAG 1064 нм (неодимовый лазер), IPL 500–1200 нм (интенсивный импульсный свет), BBL (широкополосное излучение), КТР 532 нм (калий-титан-фосфатный лазер), а также физиотерапевтических (микротоки, криотерапия) сеансов [13].

В 2016 г. в Российской Федерации появились два новых препарата для наружного применения, вошедшие в клинические рекомендации РОДВК 2020 г. как средства с высоким уровнем достоверности доказательств, – 0,5% гель бримонидина тартрата (Мирвазо® Дерм, Галдерма, Швейцария) и 1% крем ивермектин (Солантра®, Галдерма, Швейцария) [13].

Бримонидина тартрат (Мирвазо® Дерм) – высоко-селективный агонист α_2 -адренергических рецепторов, способный сужать кровеносные сосуды лица, которые аномально расширены при розацеа. Препарат является единственным лекарственным средством, обладающим целенаправленным действием на основной симптом розацеа – эритему [14]. По данным многочисленных исследований, при средне-тяжёлой и тяжёлой эритеме первый эффект бримонидина проявляется уже через 30 мин после нанесения на кожу, достигает максимума через 3–6 ч и длится до 12 ч.

Эффективность и безопасность 0,5% бримонидина тартрата были изучены в двух многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (РПКИ) III фазы с участием пациентов ($n = 553$) с эритемой умеренной и тяжёлой степени. Препарат применяли ежедневно на протяжении 4 нед. На 29-й день терапии через 3; 6; 9 и 12 ч у 70,9; 69,3; 63,8 и 56,7% пациентов основной группы и 32,8; 32; 29,7 и 30,5% группы плацебо отмечалось улучшение на 1 балл по индексам шкал оценки эритемы врачом (Clinician's Erythema Assessment, CEA) и пациентом (Patient Self Assessment, PSA). Во втором исследовании аналогичные результаты на 29-й день терапии через 3; 6; 9 и 12 ч были получены у 71,1; 64,8; 66,9 и 53,5% после использования

бримонидина и 40,1; 43; 39,4 и 40,1% пациентов группы плацебо соответственно. Примерно у 10% участников развились незначительные транзиторные побочные явления (приливы, зуд, эритема) [15].

Долгосрочные эффективность и безопасность бримонидина были подтверждены в ходе многоцентрового 12-месячного исследования, в котором приняли участие 449 пациентов со среднетяжелой эритемой и в среднем 5,4 воспалительными элементами. Степень эритемы оценивали с помощью CEA и PSA при каждом контрольном визите – на 1-й нед и через 1; 3; 6; 9 и 12 мес. Как и в других исследованиях, эффект наступал после первого нанесения геля, а показатели CEA снижались с 3,1 до 1,7 уже через 3 ч. Незначительные побочные эффекты отмечались в основном в 1-й месяц терапии у 31% пациентов: чаще всего возникали внезапные приливы, усиливалась эритема, появлялись чувство жжения и зуд, однако все они имели временный и быстропроходящий характер [16].

Для снижения риска возникновения нежелательных явлений необходимо соблюдать правильную методику применения бримонидина. Так, лечение следует начинать с небольшого количества геля (менее максимальной суточной дозы) в течение как минимум 1 нед с постепенным его увеличением. После нанесения препарата независимо от времени года следует применять дермато-косметический крем с высоким уровнем фотозащиты (sun protection factor, SPF) ≥ 30 .

Ивермектин (Солантра®) – полусинтетическое производное авермектина (продукт жизнедеятельности *Streptomyces avermitilis*) с выраженным противовоспалительным эффектом посредством подавления клеточного и гуморального иммунного ответов, а также противопаразитарным и антигельминтным эффектами, вызывает гибель клеща *Demodex* с помощью селективного связывания и высокого сродства к глутаматрегулируемым хлорным каналам, находящимся в нервных и мышечных клетках беспозвоночных [17]. Кроме того, появились убедительные данные о противовирусных возможностях ивермектина [18].

Итальянские дерматологи провели 32-недельное проспективное клиническое исследование с участием 20 больных среднетяжелым ПППР. Им был назначен 1% крем ивермектина ежедневно на ночь в течение 8 нед, в результате чего IGA 0 был достигнут у 31,6% пациентов. В случае неполного очищения кожи пациенты ($n = 11$) продолжали применять ивермектин еще 12 нед. На 20-й нед полный регресс высыпаний отмечался у 5 (26,3%) пациентов. В основном все испытуемые перенесли лечение хорошо, за исключением одного пациента, досрочно прекратившего терапию в связи с развитием локальной реакции. При дальнейшем наблюдении рецидив роза-

цеа отмечался у одного пациента, достигшего IGA 0 за 8 нед терапии ивермектином и еще у одного, применявшего препарат в течение 20 нед; об ухудшении кожного процесса сообщили 2 пациента, у которых ранее удалось достичь IGA 1 [19].

Учёные из университета Генуи [20] изучили эффективность и переносимость ивермектина в ретроспективном исследовании за период 2016–2018 гг. Были проанализированы данные 50 пациентов (75% женщин и 25% мужчин) в возрасте 56 лет с ПППР, получавших монотерапию ивермектином в течение 16 нед. До лечения высыпания были представлены папулами и пустулами у 100% (50/50) пациентов, эритемой – у 86% (43/50), телеангиэктазиями – у 34% (17/50). После 16 нед применения ивермектина клинические проявления розацеа уменьшились у большинства участников. Так, папулы и пустулы сохранялись в 14% случаев (7/50), эритема – в 38% (19/50), а телеангиэктазии – в 16% (8/50). В результате терапии у 92% пациентов с изначальным IGA 1 удалось достичь IGA 0. При начальных значениях IGA 2–3–4 после лечения показатель индекса ≤ 1 отмечался у 74% пациентов, причём чаще всего результат «полностью чистая кожа» был характерен для пациентов с изначальным IGA 2, чем с IGA 3–4. Кроме того, в исследовании была доказана эффективность ивермектина в отношении клеща *Demodex*: до лечения он определялся у 32% (16/50) пациентов, через 16 нед была достигнута его полная эрадикация. Побочные эффекты терапии различной степени тяжести отмечались у 20 (40%) пациентов. У 20% развилось чувство стягивания и сухости кожи, у 14% – лёгкое жжение; чувство сильного жжения развилось у 2 пациентов с исходным IGA 3 и у 1 пациента с IGA 2, однако ни в одном случае побочные эффекты не явились причиной досрочного прекращения терапии.

Немецкие дерматологи опубликовали результаты применения ивермектина не только при ПППР, но и при офтальморозацеа. Ивермектин назначали 10 пациентам (6 мужчин, 4 женщины в возрасте от 26 до 75 лет) с IGA 2 ($n = 6$) и IGA 3 ($n = 4$), а также с жалобами на сухость глаз и явления блефарита на протяжении в среднем 8 мес. Уже через 8 нед лечения индекс поражения глазной поверхности (OSDI) снизился с $52,9 \pm 19,7$ до $38,5 \pm 21,7$. В результате 8 мес терапии у 44% пациентов отсутствовали или были незначительными проявления офтальморозацеа, у 23% сохранялись умеренные признаки заболевания, у 33% удалось достичь значительного улучшения (OSDI $30,9 \pm 19,67$); побочных эффектов не выявлено [21].

Группа учёных из США и Канады опубликовала результаты двух идентичных РПКИ, где ивермектин применяли 1 раз в день в течение 12 нед у больных среднетяжелой и тяжелой формами ПППР. В обоих исследованиях пациенты ($n = 1371$) были

разделены на две группы: первая ($1n$, $2n$) получала ивермектин, вторая (n) – плацебо: $1n = 451$, $n = 232$; $2n = 459$, $n = 229$. В результате терапии IGA 0 отмечался у 38,4% пациентов, получавших ивермектин, и у 11,6% пациентов из группы плацебо, IGA 1 – у 40,1 и 18,8% соответственно. На 76% уменьшилось количество воспалительных элементов при терапии ивермектином в сравнении с 50% в группе плацебо. В обоих исследованиях пациенты группы ивермектина давали более высокую оценку результатам проведённого лечения: «превосходно» – 69 против 38,6%, «хорошо» – 66,2 против 34,4%. По истечении 12 нед оба исследования были продлены еще на 40 нед. В общей сложности пациенты ($n = 1258$) были разделены на две группы: 1-я (412 и 428 пациентов) продолжала получать ивермектин, во 2-й (210 и 208 пациентов) был назначен 15% гель азелаиновой кислоты. Через 40 нед IGA ≤ 1 был достигнут в 71,1 и 76% случаев применения ивермектина в первом и втором исследовании соответственно, в группе азелаиновой кислоты – в 59,4 и 57,9% случаев соответственно [22].

А. Taieb и соавт. [23] в исследовании ATTRACT продемонстрировали превосходство ивермектина над метронидазолом, считавшимся ранее «золотым стандартом» в лечении розацеа. В первой части исследования 962 больных среднетяжёлым и тяжёлым ПППР (IGA ≥ 3 ; 15–70 воспалительных элементов) были разделены на две группы. В 1-й группе ($n = 478$) назначали крем 1% ивермектина 1 раз в день, во 2-й ($n = 484$) – крем 0,75% метронидазола 2 раза в день в течение 16 нед. По окончании лечения IGA 0–1 был достигнут у 84,9% пациентов 1-й группы и 75,4% 2-й группы. Полный регресс высыпаний отмечался у 34,9% получавших ивермектин и у 21,7% – метронидазол. Ивермектин оказался не только более эффективным, но и более безопасным препаратом. Так, побочные эффекты, явившиеся причиной отмены лечения, развились в 0,6% случаях использования ивермектина и в 2,1% – метронидазола (покраснение кожи, аллергический дерматит, обострение розацеа, зуд, чувство «жара»). Незначительные местные реакции также чаще встречались в группе метронидазола: стягивание/жжение (15,5 против 11,1%), сухость (12,8 против 10%), зуд (11,4 против 8,8%). Более довольными результатами лечения были пациенты из группы ивермектина, оценившие достигнутый прогресс в состоянии кожного процесса как «превосходный» (52,3 против 37%).

Вторая часть исследования [24] длилась 36 нед и была посвящена изучению долгосрочной эффективности ивермектина. Пациенты, достигшие IGA 0–1 после применения ивермектина ($n = 399$) и метронидазола ($n = 365$), совершали контрольные визиты к врачу каждые 4 нед до 36 нед. Безрецидивный период длился гораздо дольше у пациентов, прошед-

ших лечение ивермектином, и в среднем составил 115 дней по сравнению с применявшими метронидазол (85 дней).

S. Gold и соавт. [25] провели многоцентровое РПКИ MOSAIC на базе 26 клиник США и Канады среди 190 больных розацеа средней и тяжёлой степени (IGA 3/4) длительностью более 5 лет с признаками как стойкой распространённой эритемы (CEA 3/4), так и с папулопустулёзными элементами (от 15 до 70). Все пациенты были разделены на две группы: 1-я группа ($n = 95$) получала комбинированную терапию ивермектином и бримонидином, 2-я группа ($n = 95$) – плацебо. К 12-й нед терапии полный регресс воспалительных элементов был достигнут у большего количества пациентов 1-й группы, чем у получавших плацебо – 16,3 против 4,2%. Бримонидин и ивермектин имеют своего рода накопительный эффект. Так, в 1-й группе (ивермектин и бримонидин) показатели IGA 0–1 были достигнуты у 28,3% пациентов на 8-й нед лечения сразу же после нанесения геля бримонидина, а на 12-й нед – у 32,7%; через 3 ч после нанесения геля бримонидина разница в достижении IGA 0–1 была ещё более ощутимой: 50% на 8-й нед и 61,2% на 12-й нед комбинированной терапии.

Важно помнить, что для успешного ведения больных розацеа необходим адекватный ежедневный уход за чувствительной кожей с использованием очищающих и увлажняющих косметических средств. С 2019 г. в нашей стране стали доступны специально разработанные дермато-косметические средства линейки Cetaphil® PRO PRO для кожи, склонной к покраснениям (ранее, до 2018 г., линейка называлась Cetaphil® Redness Control): Успокаивающая пенка для умывания Cetaphil® PRO, Успокаивающий дневной крем для лица Cetaphil® PRO (с SPF 30), Ночной увлажняющий восстанавливающий крем Cetaphil® PRO 1 (с церамидами, гиалуроновой кислотой и растительными маслами).

Материал и методы

Под нашим амбулаторным наблюдением в Клинике кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) находились 87 пациентов с установленным диагнозом розацеа, из них 58 женщин (67%) и 29 мужчин (33%) в возрасте от 31 до 68 (средний возраст 45) лет. Давность заболевания составила от 1 до 19 лет.

Сопутствующие заболевания имели 72 (83%) пациента, среди которых встречались гипертоническая болезнь у 48 (67%), ишемическая болезнь сердца у 3 (4%), сахарный диабет у 6 (8%), хронический колит у 3 (4%), хронический гастрит у 57 (79%), хронический панкреатит у 6 (8%), хронический холецистит у 7 (10%), мигрень у 8 (11%),



Рис. 1. Больная М., 47 лет. Розацеа, папулопустулёзный подтип, тяжёлая степень: *a* – до лечения (IGA = 4); *б* – после 3 мес комбинированной терапии кремом Солантра® и доксициклином (IGA 0).



Рис. 2. Больная С., 39 лет. Розацеа, папулопустулёзный подтип, тяжёлая степень: *a* – до лечения (IGA 4); *б* – после комбинированной терапии: 1,5 мес доксициклина и 5 мес применения крема Солантра® (IGA 0).



Рис. 3. Больная З., 31 год. Розацеа, папулопустулёзный подтип, средняя степень тяжести: *a* – до лечения (IGA = 3); *б* – после 4 мес применения крема Солантра® (IGA 0–1).



Рис. 4. Больная Н., 41 год. Розацеа, эритематозно-телеангиэктатический подтип, средняя степень тяжести: *a* – до лечения (IGA 3); *б* – через 5 мес комбинированной терапии кремом Солантра® и мазью Протопик 0,01% (IGA 0) (фото Смирновой Е.А.).

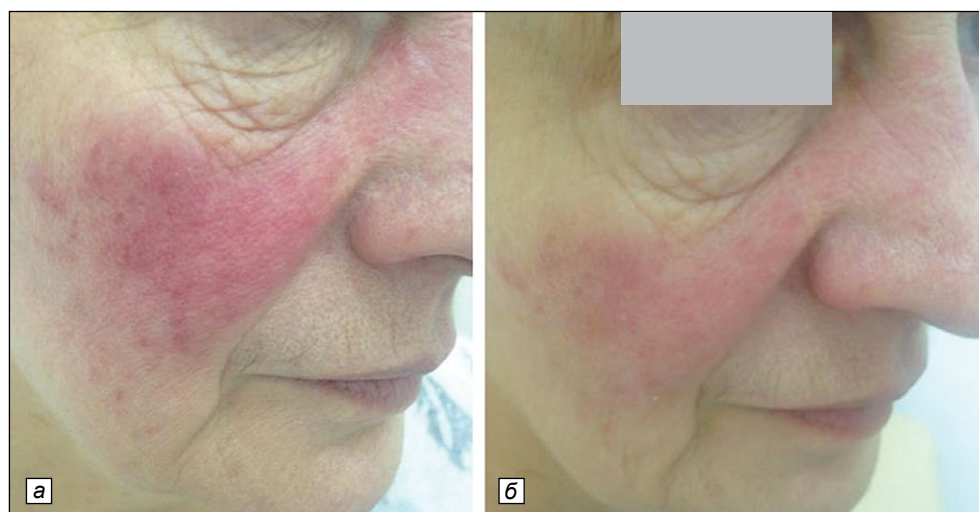


Рис. 5. Больная Т., 65 лет. Розацеа, эритематозно-телеангиэктатический подтип, средняя степень тяжести: *a* – до лечения (IGA 3); *б* – после 9 мес монотерапии гелем Мирвазо Дерм® (IGA 1).



Рис. 6. Больной Р., 33 года. Розацеа, папулопустулёзный подтип, тяжёлая степень: *a* – до лечения (IGA 4); *б* – после 3 мес комбинированной терапии минолексинном по 100 мг/сут и кремом Солантра® (IGA 0).

ревматоидный артрит у 1 (1,5%), аутоиммунный тиреоидит у 4 (5,5%), ожирение 1–2-й степени у 12 (16%), тонзиллит у 3 (4%), аднексит у 4 (5,5%), миома матки у 5 (7%), хронический простатит у 10 (14%).

По данным проведённой оценки кожного статуса ЭТПР был диагностирован у 22 (25%), ПППР – у 65 (75%) пациентов, при этом пациенты с ПППР имели среднюю ($n = 55$) и тяжёлую ($n = 10$) степень кожного процесса ($IGA \geq 3$). У пациентов с ЭТПР, за исключением одного случая тяжёлого течения, отмечалась средняя степень тяжести ($n = 21$). В зависимости от степени тяжести и характера клинических проявлений больные ранее получали различные лекарственные препараты, включая системные антибиотики тетрациклинового ряда, изотретиноин в малых дозах (10 мг), а также местные средства (антибиотики, метронидазол, азелаиновую кислоту, ингибиторы кальциневрина).

В связи с недостаточной эффективностью во всех случаях была изменена схема лечения. Так, при ЭТПР 13 (59%) пациентам был назначен гель Мирвазо Дерм (ежедневно утром), 9 (41%) – крем Солантра (утром) и мазь такролимус (вечером). При ПППР 19 (29%) больных получали доксициклин в дозе 0,1–0,2 г 2 раза в день и крем Солантра (вечером), 24 (37%) – миноциклин в дозе 0,05–0,1 г в день и крем Солантра (вечером), 22 (34%) – комбинированную терапию, включавшую антибактериальный препарат (доксициклин или миноциклин), гель Мирвазо Дерм (утром) и крем Солантра (вечером). Кроме того, все больные независимо от степени тяжести процесса ежедневно наносили уходовые средства из линейки Cetaphil PRO для кожи, склонной к покраснениям. Длительность антибактериальной терапии составила в среднем 1,5–2 мес. Местную терапию назначали на больший срок – от 8 мес до 2 лет для геля Мирвазо Дерм от 3 до 10 мес для крема Солантра.

Результаты и обсуждение

В результате лечения ПППР IGA 0 был достигнут у 28 (43%), IGA 1 у 36 (55%) пациентов; при ЭТПР IGA 0 отмечался у 9 (41%), IGA 1 у 11 (50%) пациентов. Одна пациентка прекратила лечение Мирвазо Дерм из-за возобновления более выраженной эритемы лица. Два пациента, получавших крем Солантра, отмечали лёгкое жжение, прекратившееся через 1 нед от начала терапии. Все пациенты оценили состояние своей кожи после лечения как «хорошее» и «отличное» (рис. 1–6). Спустя 1 год после окончания лечения состояние чистой кожи (IGA 0–1) сохранялось у 87% пациентов с ПППР и 79% пациентов с ЭТПР.

Индивидуальный подход к выбору схемы терапии позволил нам достичь убедительных результатов. Как показал собственный опыт, высокая эффектив-

ность крема 1% ивермектина отмечалась не только в виде монотерапии, но и в комбинации с системными антибиотиками или в сочетании с гелем 0,5% бримонидина тартрата. Стоит отметить, что противовоспалительное действие ивермектина оказывает выраженный эффект как на папулы и пустулы, так и на эритему. Нами были получены интересные данные по лечению ЭТПР комбинацией крема Солантра и мази такролимус. Однако обычно назначаемый вечером крем Солантра в данном случае наносили по утрам, а мазь с более жирной основой – вечером. Данная методика сочетанного применения ивермектина и такролимуса при ЭТПР и ПППР была запатентована на нашей кафедре несколько лет назад (RU 2645932). При тяжёлой степени ПППР пациенты в дополнение к наружной терапии получали системные антибиотики – доксициклин или миноциклин. Это сочетание нередко используют и иностранные коллеги. Так, M. Schaller и соавт. [26] сообщают о хороших результатах сочетания низких доз доксициклина и крема ивермектина. В рандомизированном многоцентровом исследовании 3b/4 фазы такая комбинация продемонстрировала быстрый ответ и лучшую удовлетворённость пациентов лечением.

Очень сложной задачей является лечение ЭТПР, и поэтому разрешение эритемы у наших пациентов в результате применения геля бримонидина является, на наш взгляд, большим достижением. Уже долгое время не утихают дискуссии по поводу длительности применения бримонидина. Мы наблюдали пациентку с тяжёлой степенью ЭТПР с крайне выраженной резистентностью к проводимой терапии, у которой удалось достичь состояния «чистой кожи» только ко второму году применения геля бримонидина, при этом никаких побочных эффектов, в том числе системных, не отмечалось. Мы обратили внимание, что при достижении состояния «чистой кожи» (IGA 0) длительность ремиссии, как правило, увеличивается.

Побочные эффекты встречались у наших пациентов крайне редко, и только в одном случае привели к досрочному прекращению лечения при использовании бримонидина. Несмотря на свою высокую эффективность, препарат может вызывать появление возвратной эритемы. В таких ситуациях врачи должны вести профилактические беседы с пациентами и объяснять, что по окончании курса все нежелательные явления полностью регрессируют.

Заключение

На основании полученных данных можно утверждать, что гель Мирвазо Дерм и крем Солантра обладают высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности при лечении розацеа умеренной и тяжёлой степени. Кроме того, эффективно их применение как в виде монотерапии, так и в сочетании

друг с другом, с антибактериальными препаратами и ингибиторами кальциневрина, при этом более длительный курс лечения позволяет отсрочить возможное развитие рецидивов розацеа. С появлением геля Мирвазо Дерм и крема Солантра стало возможным быстро и надолго достигать состояния полностью чистой кожи, что позволило этим препаратам занять достойную нишу в терапии розацеа.

ЛИТЕРАТУРА

- Олисова О.Ю., Додина М.И., Кушлинский Н.Е. Роль фактора роста сосудистого эндотелия в патогенезе розацеа и его медикаментозная коррекция // *Клиническая дерматология и венерология*. 2012;10(1):49-55.
- Alexis A., Callender V., Baldwin H., Desai S., Rendon M., Taylor S. Global epidemiology and clinical spectrum of rosacea, highlighting skin of color: Review and clinical practice experience. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(6):1722-9.e7. doi: 10.1016/j.jaad.2018.08.049.
- Two A., Wu W., Gallo R., Hata T. Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(5):749-58. doi: 10.1016/j.jaad.2014.08.028.
- Moran E., Foley R., Powell F. Demodex and rosacea revisited. *Clin Dermatol*. 2017;35(2):195-200. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.10.014.
- Олисова О.Ю., Владимиров Е.В., Бабушкин А.М. Кожа и солнце // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2012;15(6):57-62.
- Ahn C., Huang W. Rosacea Pathogenesis. *Dermatol Clin*. 2018;36(2):81-6. doi: 10.1016/j.det.2017.11.001.
- Tan J., Steinhoff M., Bewley A., Gieler U. Rosacea: Beyond the Visible. *The BMJ Hosted Content*. 2018. Available at: <http://hosted.bmj.com/rosaceabeyondthevisible>. Data accessed: Oct 2020.
- Steinhof M., Harper J., Gieler U., Tan J. Beyond the visible: rosacea and psoriasis of the face. *The BMJ Hosted Content*. 2018. Available at: <http://hosted.bmj.com/rosaceabeyondthevisible>. Data accessed: Oct 2020.
- Webster G., Schaller M., Tan J., Jackson J., Kerrouche N., Schäfer G. Defining treatment success in rosacea as 'clear' may provide multiple patient benefits: results of a pooled analysis. *J Dermatol Treat*. 2017;28(5):469-74. doi: 10.1080/09546634.2017.1343435.
- Asai Y., Tan J., Baibergenova A., Barankin B., Cochrane C., Humphrey S., et al. Canadian clinical practice guidelines for Rosacea. *J Cutan Med Surg*. 2016;20(5):432-45.
- Anzengruber F., Czernielewski J., Conrad C., Feldmeyer L., Yawalkar N., Hausermann P., et al. The Swiss S1 guideline for the treatment of rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(11):1775-91.
- Schaller M., Almeida L., Bewley A., Cribier B., Dlova N., Kautz G., et al. Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea Consensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol*. 2017;176(2):465-71.
- Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Клинические рекомендации 2020. *Розацеа*. Доступно на: https://cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/. Дата доступа: октябрь 2020.
- Bertino B., Blanchet-Réthoré S., Thibaut de Ménonville S., Reynier P., Méhul B., Bogouch A., et al. Brimonidine displays anti-inflammatory properties in the skin through the modulation of the vascular barrier function. *Exp Dermatol*. 2018;27(12):1378-87. doi: 10.1111/exd.13793.
- Fowler J., Jackson M., Moore A., Jarratt M., Jones T., Meadows K., et al. Efficacy and safety of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two randomized, double-blind, and vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol*. 2013;12(6):650-6.
- Moore A., Kempers S., Murakawa G., Weiss J., Tauscher A., Swinyer L., et al. Long-term safety and efficacy of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of a 1-year open-label study. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(1):56-61.
- Del Rosso J. Topical Ivermectin: Data Supporting Dual Modes of Action in Rosacea. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2017;10(9):39-42.
- Formiga F., Leblanc R., de Souza Rebouças J., Farias L., de Oliveira R., Pena L. Ivermectin: an award-winning drug with expected antiviral activity against COVID-19. *J Control Release*. 2020;S0168-3659(20)30580-0. doi: 10.1016/j.jconrel.2020.10.009.
- Dall'Oglio F., Lacarrubba F., Luca M., Boscaglia S., Miceli G. Clinical and erythema-directed imaging evaluation of papulo-pustular rosacea with topical ivermectin: A 32 weeks duration study. *J Dermatol Treat*. 2019;30(7):703-7. doi: 10.1080/09546634.2019.1572860.
- Trave I., Merlo G., Cozzani E., Parodi A. Real-life experience on effectiveness and tolerability of topical ivermectin in papulopustular rosacea and antiparasitic effect on Demodex mites. *Dermatol Ther*. 2019;32(6):e13093. doi: 10.1111/dth.13093.
- Sobolewska B., Doycheva D., Deuter C., Schaller M., Zierhut M. Efficacy of topical ivermectin for the treatment of cutaneous and ocular rosacea. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;1-5. doi: 10.1080/09273948.2020.1727531.
- Stein L., Kircik L., Fowler J., Tan J., Draeol Z., Fleischer A., et al. Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(3):316-23.
- Taieb A., Ortonne J., Ruzicka T., Roszkiewicz J., Berth-Jones J., Peirone M., Jacovella J. Ivermectin Phase III study group. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. *Br J Dermatol*. 2015;172(4):1103-10. doi: 10.1111/bjd.13408.
- Taieb A., Khemis A., Ruzicka T., Baranska-Rybak W., Berth-Jones J., Schaubert J., et al. Ivermectin Phase III Study Group. Maintenance of remission following successful treatment of papulopustular rosacea with ivermectin 1% cream vs. metronidazole 0.75% cream: 36-week extension of the ATTRACT randomized study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(5):829-36.
- Gold L., Papp K., Lynde C., Lain E., Gooderham M., Johnson S., Kerrouche N. Treatment of rosacea with concomitant use of topical ivermectin 1% cream and Brimonidine 0.33% gel: a randomized, vehicle-controlled study. *J Drugs Dermatol*. 2017;16(9):909-16.
- Schaller M., Kemény L., Havlickova B., Jackson J., Ambroziak M., Lynde C. et al. A randomized phase 3b/4 study to evaluate concomitant use of topical ivermectin 1% cream and doxycycline 40-mg modified-release capsules, versus topical ivermectin 1% cream and placebo in the treatment of severe rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(2):336-43. doi: 10.1016/j.jaad.2019.05.063.

REFERENCES

- Olisova OYu, Dodina MI, Kushlinskiy NE. The role of vascular endothelial growth factor in rosacea pathogenesis and its medical correction. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2012;10(1):49-55. (in Russian)
- Alexis A, Callender V, Baldwin H, Desai S, Rendon M, Taylor S. Global epidemiology and clinical spectrum of rosacea, highlighting skin of color: Review and clinical practice experience. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(6):1722-9.e7. doi: 10.1016/j.jaad.2018.08.049.
- Two A, Wu W, Gallo R, Hata T. Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(5):749-58. doi: 10.1016/j.jaad.2014.08.028.
- Moran E, Foley R, Powell F. Demodex and rosacea revisited. *Clin Dermatol*. 2017;35(2):195-200. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.10.014.

5. Olisova OYu, Vladimirova EV, Babushkin AM. The skin and the sun. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2012;15(6):57-62. (in Russian)
6. Ahn C, Huang W. Rosacea Pathogenesis. *Dermatol Clin*. 2018;36(2):81-6. doi: 10.1016/j.det.2017.11.001.
7. Tan J, Steinhof M, Bewley A, Gieler U. Rosacea: Beyond the Visible. *The BMJ Hosted Content 2018*. Available at: <http://hosted.bmj.com/rosaceabeyondthevisible>. Data accessed: Oct 2020.
8. Steinhof M, Harper J, Gieler U, Tan J. Beyond the visible: rosacea and psoriasis of the face. *The BMJ Hosted Content*. 2018. Available at: <http://hosted.bmj.com/rosaceabeyondthevisible>. Accessed: Oct 2020.
9. Webster G, Schaller M, Tan J, Jackson J, Kerrouche N, Schafer G. Defining treatment success in rosacea as 'clear' may provide multiple patient benefits: results of a pooled analysis. *J Dermatolog Treat*. 2017;28(5):469-74. doi: 10.1080/09546634.2017.1343435.
10. Asai Y, Tan J, Baibergenova A, Barankin B, Cochrane C, Humphrey S, et al. Canadian clinical practice guidelines for Rosacea. *J Cutan Med Surg*. 2016;20(5):432-45.
11. Anzengruber F, Czernielewski J, Conrad C, Feldmeyer L, Yawalkar N, Hausermann P, et al. Swiss S1 guideline for the treatment of rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(11):1775-91.
12. Schaller M, Almeida L, Bewley A, Cribier B, Dlova N, Kautz G, et al. Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea Consensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol*. 2017;176(2):465-71.
13. Russian society of dermatovenereologists and cosmetologists. *Clinical guideline 2020. Rosacea*. Available at: https://cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/. Accessed October 2020. (in Russian)
14. Bertino B, Blanchet-Rethore S, Thibaut de Menonville S, Reynier P, Mehul B, Bogouch A, et al. Brimonidine displays anti-inflammatory properties in the skin through the modulation of the vascular barrier function. *Exp Dermatol*. 2018;27(12):1378-87. doi: 10.1111/exd.13793.
15. Fowler J, Jackson M, Moore A, Jarratt M, Jones T, Meadows K, et al. Efficacy and safety of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two randomized, double-blind, and vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol*. 2013;12(6):650-6.
16. Moore A, Kempers S, Murakawa G, Weiss J, Tauscher A, Swinney L, et al. Long-term safety and efficacy of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of a 1-year open-label study. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(1):56-61.
17. Del Rosso J. Topical Ivermectin: Data Supporting Dual Modes of Action in Rosacea. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2017;10(9):39-42.
18. Formiga F, Leblanc R, de Souza Reboucas J, Farias L, de Oliveira R, Pena L. Ivermectin: an award-winning drug with expected antiviral activity against COVID-19. *J Control Release*. 2020;S0168-3659(20)30580-0. doi: 10.1016/j.jconrel.2020.10.009.
19. Dall'Oglio F, Lacarrubba F, Luca M, Boscaglia S, Micali G. Clinical and erythema-Directed imaging evaluation of Papulo-Pustular rosacea with topical ivermectin: A 32 weeks duration study. *J Dermatol Treat*. 2019;30(7):703-7. doi: 10.1080/09546634.2019.1572860.
20. Trave I, Merlo G, Cozzani E, Parodi A. Real-life experience on effectiveness and tolerability of topical ivermectin in papulopustular rosacea and antiparasitic effect on Demodex mites. *Dermatol Ther*. 2019;32(6):e13093. doi: 10.1111/dth.13093.
21. Sobolewska B, Doycheva D, Deuter C, Schaller M, Zierhut M. Efficacy of Topical Ivermectin for the Treatment of Cutaneous and Ocular Rosacea. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020:1-5. doi: 10.1080/09273948.2020.1727531.
22. Stein L, Kircik L, Fowler J, Tan J, Draelos Z, Fleischer A, et al. Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(3):316-23.
23. Taieb A, Ortonne J, Ruzicka T, Roszkiewicz J, Berth-Jones J, Peirone M, Jacovella J. Ivermectin Phase III study group. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. *Br J Dermatol*. 2015;172(4):1103-10. doi: 10.1111/bjd.13408.
24. Taieb A, Khemis A, Ruzicka T, Baranska-Rybak W, Berth-Jones J, Schaubert J, et al. Ivermectin Phase III Study Group. Maintenance of remission following successful treatment of papulopustular rosacea with ivermectin 1% cream vs. metronidazole 0.75% cream: 36-week extension of the ATTRACT randomized study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(5):829-36.
25. Gold L, Papp K, Lynde C, Lain E, Gooderham M, Johnson S, Kerrouche N. Treatment of Rosacea With Concomitant Use of Topical Ivermectin 1% Cream and Brimonidine 0.33% Gel: A Randomized, Vehicle-controlled Study. *J Drugs Dermatol*. 2017;16(9):909-16.
26. Schaller M, Kemeny L, Havlickova B, Jackson J, Ambroziak M, Lynde C, et al. A randomized phase 3b/4 study to evaluate concomitant use of topical ivermectin 1% cream and doxycycline 40-mg modified-release capsules, versus topical ivermectin 1% cream and placebo in the treatment of severe rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(2):336-43. doi: 10.1016/j.jaad.2019.05.063.