

Применение 1%-ного ивермектина в комбинированных схемах лечения розацеа

Е.А. Хлыстова¹✉, ORCID: 0000-0002-5484-5653, e-mail: dermacentr@gmail.com

А.Л. Савастенко², ORCID: 0000-0002-8604-3612, e-mail: savastenko_al@pruf.ru

¹ Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

² Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Введение. В статье приведены актуальные данные по современным методам терапии розацеа. Приводятся данные собственных клинических наблюдений пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами папуло-пустулезной розацеа, получающих комбинированное лечение и сравнительный анализ эффективности различных схем терапии.

Цель исследования. Целью исследования стал сравнительный анализ терапевтической эффективности комбинированной терапии с наружным препаратом ивермектин 1% в сочетании с препаратами системной терапии (доксциклин, миноциклин, изотретиноин).

Материалы и методы исследования. Под нашим наблюдением находились 37 пациентов с папуло-пустулезным подтипом розацеа среднетяжелой и тяжелой степени тяжести. Пациенты были разделены на 4 группы (А, В, С, D). Пациенты группы контроля получали монотерапию наружным 1%-ным ивермектином, в остальных группах применялась комбинированная терапия (ивермектин 1% в сочетании с доксициклином, миноциклином и изотретиноином в низких дозировках). Оценка эффективности терапии проводилась на основании определения степени тяжести розацеа с помощью Шкалы диагностической оценки розацеа (ШДОР), клинических проявлений по критериям IGA (Investigator Global Assessment), а также оценки качества жизни больных с помощью опросника ДИКЖ (дерматологический индекс качества жизни) до и через 3 мес. лечения.

Результаты. В результате сравнительного анализа динамики показателей степени тяжести кожного процесса и качества жизни у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами папуло-пустулезной розацеа после проведенной наружной и комбинированной терапии, у пациентов, получающих комбинированную терапию, результаты проведенного лечения оказались более значимыми, чем в группе, получающей монотерапию.

Заключение. Сочетанное применение 1%-ного ивермектина с системными препаратами является наиболее эффективным для пациентов с тяжелыми формами папуло-пустулезного подтипа розацеа. Комбинированное лечение с учетом клинических форм и тяжести розацеа позволяет оптимизировать клинические результаты терапии, что значимо влияет на качество жизни больных и открывает возможности индивидуального подхода в алгоритмах лечения розацеа.

Ключевые слова: розацеа, папуло-пустулезная форма, терапия, 1%-ный ивермектин, доксициклин, миноциклин, изотретиноин

Для цитирования: Хлыстова Е.А., Савастенко А.Л. Применение 1%-ного ивермектина в комбинированных схемах лечения розацеа. *Медицинский совет.* 2020;(12):17–23. doi: 10.21518/2079-701X-2020-12-17-23.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

1% ivermectin in combination therapy regimens for rosacea

Elena A. Khlystova¹✉, ORCID: 0000-0002-5484-5653, e-mail: dermacentr@gmail.com

Aleksey L. Savastenko², ORCID: 0000-0002-8604-3612, e-mail: savastenko_al@pruf.ru

¹ Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Prospect, Moscow, 119071, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Introduction. The article provides latest data on modern methods of treating rosacea. The results of own clinical observations of patients with moderate to severe papulopustular rosacea receiving combination treatment and a comparative analysis of the efficacy of various therapy regimens are presented.

Objective of the study. The aim of the study was to conduct a comparative analysis of the therapeutic efficacy of combination therapy using the ivermectin 1% topical drug combined with systemic therapy drugs (doxycycline, minocycline, isotretinoin).

Materials and methods. We observed 37 patients with moderate to severe papulo-pustular rosacea subtype. The patients were divided into 4 groups (A, B, C, D). Patients in the control group received monotherapy with 1% ivermectin topical drug, patients in the other groups received combination therapy (1% ivermectin combined with low-dose doxycycline, minocycline and isotretinoin). The efficacy of the therapy was evaluated by measuring rosacea severity on the Scale for Diagnostic Assessment of Rosacea (SDAR), clinical manifestations according to the IGA (Investigator Global Assessment) criteria, and by assessing the patients' quality of life using the DLQI (Dermatology Life Quality Index) questionnaire before and after 3-month treatment.

Results. The comparative analysis of changes in severity indicators of the skin process and quality of life in patients with moderate to severe papulopustular rosacea after topical and combination therapy showed that the results of the treatment in patients receiving combination therapy were more significant than those in the group receiving monotherapy.

Conclusion. The concomitant use of 1% ivermectin and systemic drugs is most effective in patients with severe papulopustular rosacea subtype. The combination treatment tailored to the clinical forms and severity of rosacea allows to optimize the clinical results of the therapy, which significantly affects the patients' quality of life and opens up potential for an individual approach in the algorithms for the treatment of rosacea.

Keywords: rosacea, papulopustular form, therapy, 1% ivermectin, doxycycline, minocycline, isotretinoin

For citation: Khlystova E.A., Savastenko A.L. 1% ivermectin in combination therapy regimens for rosacea. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(12):17–23. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-12-17-23.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Розацеа (acne rosacea, gutta rosacea, erythrosis facialis, cuperosis) – это хроническое, рецидивирующее заболевание, преимущественно кожи лица, имеющее в своей основе разную этиологическую природу и характеризующееся стадийным течением [1]. Исходя из его клинических особенностей, разнообразия клинических форм – от транзиторной эритемы до тяжелых папуло-пустулезных, конглобатных и фиматозных проявлений, а также важной роли триггерных факторов в этиологии розацеа, можно сделать выводы о сложном мультифакториальном генезе данного заболевания с участием различных регуляторных систем. Несмотря на то что в последние годы множество исследований пролило новый свет на патофизиологию розацеа, нет однозначных и точных данных о взаимодействии иммунной, сосудистой, нервных систем в формировании данного воспалительного заболевания кожи лица [2]. Известны основные ключевые звенья запуска каскада воспалительных реакций при розацеа: нарушение в системе врожденного и адаптивного иммунитета, нарушение кожного барьера, где немаловажную роль играют экзогенные триггерные факторы, а также нейрососудистая дисрегуляция, ведь, по сути, розацеа представляет собой ангиотрофоневроз в зоне иннервации тройничного нерва [3, 4].

Актуальность данного заболевания поддерживается широкой распространенностью розацеа среди других дерматозов, торпидностью патологического процесса к терапии, значимому снижению качества жизни больных при отсутствии поддерживающего лечения [5].

Основными трудностями в терапии розацеа являются осуществление персонифицированного подхода в лечении различных форм розацеа и ограниченные возможности применения комбинированных схем лечения, т. к. по настоящее время не существует стандартов и оптимальных алгоритмов лечения розацеа с учетом особенностей течения, тяжести заболевания и разнообразия его клинических проявлений.

Современные подходы к терапии розацеа основываются на местном лечении в легких стадиях патологического процесса и системном лечении среднетяжелых и тяжелых форм. Традиционно для системного лечения тяжелых форм розацеа применяются три группы препа-

ратов: антибактериальные препараты (чаще всего тетрациклинового ряда), противопаразитарные средства – производные имидазола (метронидазол, орнидазол и др.) и ретиноиды. Широко распространена схема лечения среднетяжелых и тяжелых форм розацеа изотретиноном в низких дозировках от 0,2 до 0,4 мг на кг массы тела в сутки в зависимости от выраженности клинических проявлений, длительность терапии составляет не менее 4–6 мес. Принцип действия системных ретиноидов основывается на снижении экспрессии патоген-ассоциированных рецепторов (TLRs) и дезорганизации работы сально-волосяных фолликулов [6, 7].

Антибиотики тетрациклинового ряда до сих пор считаются наиболее эффективными антибактериальными препаратами в терапии розацеа. Данные препараты ингибируют ангиогенез, снижают продукцию воспалительных цитокинов и оксида азота, подавляют хемотаксис нейтрофилов, угнетают активацию протеолитических ферментов – металлопротеаз ММП-2 и ММП-9 [8]. Начальная доза доксициклина варьирует от 200 мг до 100 мг/сут. Лечение обычно длительное, до 12 нед. [8, 9]. Широко используется схема длительного применения «субантибиотических доз» доксициклина, принцип которой заключается в назначении препарата от 40 до 100 мг/сут на 6–12 нед. Такие дозы препарата оказывают именно противовоспалительное действие, в частности путем ингибирования ферментов системы протеаз. Эффективность применения «противовоспалительных доз» доксициклина при розацеа показана в отдельных исследованиях [10].

Альтернативным препаратом для лечения розацеа является миноциклин. В крупном рандомизированном исследовании проведен сравнительный анализ эффективности миноциклина 100 мг и доксициклина 40 мг. По результатам исследования Миноциклин 100 мг не уступает доксициклину 40 мг по эффективности в течение 16-недельного периода лечения. При последующем наблюдении RosaQoL и PaGA было показано преимущество миноциклина в статистически значимом клиническом улучшении у пациентов с тяжелыми формами розацеа по сравнению с доксициклином, а также было выявлено, что терапия миноциклином 100 мг дает более длительную ремиссию. В этом исследовании не было выявлено никаких существенных различий в безопасности дан-

ных препаратов, однако, основываясь на данных литературы, миноциклин имеет более низкое соотношение риска и пользы, чем доксициклин [11]. В других исследованиях показана хорошая эффективность новой формы пролонгированного миноциклина в дозировке 45 мг в сочетании с наружным лечением азелаиновой кислотой [12]. Есть данные, что системная терапия миноциклином приводит к значительному уменьшению эритемы, нормализации себорегуляции, уровня PH кожи и степени гидратации у пациентов с розацеа [13]. Чуть позже появились данные о наружной форме миноциклина в виде пены, результаты применения которой у больных тяжелой папуло-пустулезной розацеа оказалась эффективными, позволяя достигнуть результатов 0–1 балл по IGA, что соответствует коже, свободной или почти свободной от высыпаний. Препарат показал хорошую переносимость, безопасность и удобство в применении, что создает высокую комплаентность лечению у пациентов [14].

Учитывая данные современных исследований об эффективности и хорошей переносимости, миноциклин является перспективным препаратом для лечения тяжелых форм розацеа, однако требуются дальнейшие исследования по применению миноциклина при различных формах розацеа на крупных выборках больных для более глубокого понимания действия препарата на патофизиологические аспекты розацеа и его преимуществ в продлении периода ремиссии данного дерматоза.

Среди топических препаратов наибольшую эффективность показали во многих исследованиях 1%-ный крем ивермектин и 0,5%-ный гель бримонидина тартрат. Ивермектин относится к группе авермектина, который оказывает противовоспалительное действие путем подавления выработки провоспалительных цитокинов, индуцированной липополисахаридами. Ивермектин также действует на клещей *Demodex folliculorum*, главным образом, посредством селективного связывания и высокого сродства к глутамат-регулируемым хлорным каналам, находящимся в нервных и мышечных клетках беспозвоночных. Эффективность и безопасность 1%-ного крема ивермектина при применении 1 раз в день была исследована у пациентов с умеренным и тяжелым течением папуло-пустулезного подтипа розацеа в возрасте 18 лет и старше в рамках двух многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых 12-недельных исследований в США и Канаде. Также показана эффективность применения 1%-ного крема ивермектин 1 раз в сутки в сравнении с 15%-ным гелем азелаиновой кислоты при применении 2 раза в сутки. Результаты исследований показали статистически достоверное преимущество 1%-ного крема ивермектин над плацебо по эффективности и постоянное клиническое улучшение при длительном применении 1%-ного крема ивермектин (в течение 40 нед.), а также благоприятный профиль безопасности 1%-ного крема ивермектин на протяжении 52 нед. терапии розацеа. Также была показана статистически значимая превосходящая эффективность применения крема ивермектина 1% один раз в сутки в сравнении с 0,75%-ным кремом метронидазола

при применении 2 раза в сутки у 962 пациентов в возрасте 18 лет и старше с умеренным и тяжелым течением папуло-пустулезного типа розацеа. При пролонгировании исследования у пациентов была достигнута статистически значимая более длительная ремиссия при наружном применении ивермектина по сравнению с метронидазолом [15–17].

Бримонидина тартрат является высокоселективным агонистом альфа₂-адренергических рецепторов. Принцип действия данного препарата заключается в уменьшении эритемы за счет прямой вазоконстрикции кровеносных сосудов дермы. В двух идентичных многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях III фазы, проведенных в США и Канаде у взрослых пациентов с эритематозной и эритематозно-папулезной формой розацеа, 0,5%-ный гель бримонидина тартрат продемонстрировал эффективность, значительно превосходящую таковую при применении плацебо. В открытом многоцентровом исследовании III фазы, проведенном в США у 449 пациентов с эритемой лица средней и тяжелой степени выраженности, было показано, что 0,5%-ный гель бримонидина тартрата был эффективен при длительной терапии пациентов в течение 12 мес. с приемлемым профилем безопасности. Необходимо отметить, что данные клинических исследований показывают, что применение 0,5%-ного геля бримонидина тартрата индуцирует уменьшение интенсивности эритемы уже через 30 мин с достижением максимального эффекта приблизительно через 3 ч и продолжительностью максимального снижения интенсивности эритемы приблизительно в течение 6 ч после однократного применения препарата [18–21].

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ РОЗАЦЕА

Комбинированная терапия является распространенным вариантом лечения розацеа и стала преимущественной для пациентов с различными клиническими проявлениями среднетяжелой и тяжелой папуло-пустулезной розацеа. При одновременном воздействии на различные симптомы заболевания комбинированная терапия может быть предпочтительнее монотерапии [22]. Однако исследования комбинированной терапии при розацеа носят ограниченный характер, поскольку отсутствуют доказательства высокого уровня относительно превосходства комбинированной терапии.

Вопрос эффективности сочетания наружных препаратов ивермектина 1% и бримонидина тартрата был исследован в многоцентровом 12-недельном двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании, в котором принимали участие пациенты с розацеа от средней до тяжелой степени, с выраженной персистирующей эритемой лица и папуло-пустулезными поражениями (n = 190). Значительно более высокая эффективность («чистая», «почти чистая кожа»), основанная на оценке IGA, была у пациентов, получающих сочетанную терапию двумя местными препаратами, чем в группах, получавших только 1%-ный ивермектин или бримонидина

тарtrat. Это демонстрирует аддитивное терапевтическое преимущество сочетания альфа-агонистической терапии с противовоспалительным эффектом 1%-ного ивермектина [23, 24].

В 2017 г. появились данные о наших первых клинических наблюдениях сочетанного применения препаратов ивермектин 1% и бримонидина тартрата [25]. В результате проведенного клинического исследования у 12 пациентов с эритематозной, эритематозно-папулезной, папуло-пустулезной, стероидной формой розацеа был достигнут выраженный положительный эффект на фоне терапии 1%-ным кремом ивермектина и 0,5%-ным гелем бримонидина тарtrat. У пациентов с папуло-пустулезной формой розацеа был достигнут хороший эффект вплоть до клинического выздоровления на фоне терапии 1%-ным кремом ивермектина в течение 4 мес. У пациентов с эритематозной формой розацеа констатировано значительное клиническое улучшение на фоне применения 0,5%-ного геля бримонидина тартрата 1 раз в сутки, причем продолжительность терапии напрямую коррелировала с длительностью временного эффекта (регресс эритемы до 12 ч через 2 мес. лечения). У 4 пациентов с эритематозно-папулезной, стероидной формой розацеа была применена схема поэтапного применения 0,5%-ного геля бримонидина тартрата в течение 2 нед., 1%-ного крема ивермектина в течение 2 нед. и дальнейшего их сочетанного применения в течение 3 мес. Вероятно, выраженный клинический эффект от комбинированной терапии у пациентов со стероидной формой розацеа объясняется наличием двух путей патофизиологического процесса: нейрососудистой дисрегуляцией в виде проявления эритемы на коже лица и появлением воспалительных элементов в результате нарушения адаптивного иммунитета на фоне длительной иммуносупрессии [25].

Эффективность комбинированной терапии наружным 1%-ным ивермектином и системной терапией доксициклином 40 мг с модифицированным высвобождением у 273 пациентов с тяжелой розацеа была продемонстрирована в 3b/4-й стадии рандомизированного исследования. Сочетанное применение ивермектина и доксициклина показало превосходную эффективность в уменьшении воспалительных явлений (80,3%) по сравнению с монотерапией 1%-ным наружным ивермектином (73,6%). Комбинированная терапия имела более быстрое начало действия с 4-й нед. Это значительно увеличило число пациентов, достигших оценки IGA 0 (11,9% против 5,1%), и 100%-ное уменьшение клинических проявлений розацеа (17,8% против 7,2%) на 12-й нед. [26].

Поскольку доксициклин и ивермектин могут иметь как разные, так и общие молекулярные мишени в каскаде воспалительных реакций при розацеа, известно, что их совместное использование может привести к улучшению эффективности терапии и оптимизировать клинические результаты [27].

В подтверждение вышесказанного приводим данные собственных клинических наблюдений и результаты проведенного комбинированного лечения у пациентов с папуло-пустулезным типом розацеа среднетяжелой и тяжелой степени тяжести.

Цель исследования: сравнительный анализ терапевтической эффективности применения комбинированной терапии с применением наружного препарата ивермектин 1% в сочетании с препаратами системной терапии (доксициклин, Миноциклин, изотретиноин).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 37 пациентов с папуло-пустулезным подтипом розацеа среднетяжелой и тяжелой степени тяжести.

Оценка степени тяжести розацеа проводилась с помощью Шкалы диагностической оценки розацеа (ШДОР) до начала лечения и через три месяца терапии. Проводилась оценка тяжести клинических проявлений по критериям IGA (Investigator Global Assessment) до и через 3 мес. лечения, а также оценка качества жизни больных с помощью опросника ДИКЖ (дерматологический индекс качества жизни).

Группа А (8 пациентов) – пациенты применяли только наружную терапию: 1%-ный крем ивермектин на кожу лица тонким слоем 1 раз в день утром.

Группа В (8 пациентов) – пациенты получали комбинированную терапию: 1%-ный крем ивермектин на кожу лица тонким слоем 1 раз в день + доксициклин 100 мг/сут и в течение 6–8 нед.

Группа С (8 пациентов) – пациенты получали комбинированную терапию: 1%-ный ивермектин на кожу лица тонким слоем 1 раз в день + изотретиноин 0,2–0,4 мг/кг массы тела.

Группа D (13 пациентов) – пациенты получали комбинированную терапию: Миноциклин 100/50 мг/сут в течение 6–8 нед. (9 пациентов с тяжелой формой розацеа принимали Миноциклин по схеме 100 мг/сут первые 14 дней, далее 4–6 нед. 50 мг/сут, 4 пациента со среднетяжелой формой розацеа принимали 50 мг/сут на протяжении 6–8 нед.) + наружная терапия 1%-ным кремом ивермектин 1 раз в день на высыпания на протяжении 3 мес.

Параллельно с лечением всем пациентам было рекомендовано избегать экзогенных факторов, способствующих обострению кожного процесса, были даны рекомендации по диете и применению солнцезащитных средств.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе А до лечения папуло-пустулезные высыпания на фоне выраженной эритемы наблюдались у 8 пациентов (4 балла у 5 пациентов, что соответствует «тяжелой» розацеа и 3 балла у 3 пациентов, что соответствует «умеренной» розацеа). После 3 мес. лечения IGA 2 балла сохранялись у 5 больных, что соответствует «легкой» степени розацеа, у 2 пациентов сохранялись явления легкой эритемы, IGA составил 1 балл и лишь у одного пациента IGA достиг 0 баллов, что соответствует здоровой коже без высыпаний.

Таким образом, в группе А средний уровень IGA до лечения составлял 3,63 балла ($\pm 0,20$), а через 3 мес. терапии снизился до 1,5 балла ($\pm 0,20$), на 58,6%.

В группе В до лечения папуло-пустулезные высыпания на фоне выраженной эритемы, соответствующие «тяжелой розацеа» (4 балла), присутствовали у всех 7 больных, у одного пациента степень тяжести розацеа составляла 3 балла («умеренная» розацеа), через 3 мес. лечения проявления розацеа в «легкой степени» в виде единичных высыпаний и незначительной эритемы сохранялись у 5 пациентов (2 балла), у одного пациента сохранилась лишь эритема легкой степени тяжести (1 балл), у 2 пациентов высыпания регрессировали полностью (0 баллов).

Средний показатель IGA в группе В составил 3,88 балла ($\pm 0,13$), а через 3 мес. после лечения снизился до 1,38 балла ($\pm 0,35$), на 64,4%.

В группе С папуло-пустулезные высыпания средней и тяжелой степени тяжести присутствовали у всех 8 больных (у 6 пациентов – 4 балла, у 2 пациентов – 3 балла), через 3 мес. лечения сохранялись в легкой степени (2 балла) у одного пациента, явления незначительной эритемы и шелушения кожи – у 4 пациентов (1 балл), полностью регрессировали до 0 баллов у 3 пациентов.

Средний показатель IGA в группе С составил 3,75 балла ($\pm 0,17$), а через 3 мес. после лечения снизился до 0,75 балла ($\pm 0,27$) на 80%.

В группе D папуло-пустулезные высыпания на фоне эритемы средней и тяжелой степени тяжести наблюдались у 13 пациентов (у 9 пациентов «тяжелая» степень тяжести соответствовала 4 баллам, у 4 – «средняя» степень тяжести до 3 баллов), после лечения единичные папуло-пустулезные высыпания на фоне незначительной эритемы сохранились у 2 пациентов (2 балла), у 5 пациентов наблюдались остаточные застойные явления легкой степени, соответствующие по локализации предшествующим папуло-пустулезным высыпаниям (1 балл), у 6 пациентов высыпания полностью разрешились до 0 баллов.

Среднее значение IGA в группе D составило 3,69 балла ($\pm 0,14$), а через 3 мес. после лечения снизилось до 0,69 балла ($\pm 0,75$) на 81,3%.

Результаты комбинированной терапии у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами розацеа в группах В, С и D оказались значительно выше, чем в группе А, получавшей монотерапию ивермектином 1%.

У пациентов группы А, получающих монотерапию наружным ивермектином 1%, показатели индекса ШДОР (табл. 1), оценивающие степень выраженности эритемы,

● **Таблица 1.** Оценка динамики тяжести кожного процесса по ШДОР у пациентов «до» и «после» терапии

● **Table 1.** Assessment of changes in skin process severity according to SDAR in patients “before” and “after” therapy

Степень тяжести	До лечения (M ± m)	После лечения (M ± m)	p
Группа А	14,4 ± 1,22	11,3 ± 1,43	p < 0,05
Группа В	16,7 ± 0,90	8,7 ± 0,90	p < 0,05
Группа С	17,3 ± 0,73	5,1 ± 0,72	p < 0,05
Группа D	10,31 ± 0,51	2,23 ± 0,38	p < 0,05

количество папуло-пустулезных высыпаний, степень шелушения и субъективных ощущений снизились на 19,2%. Согласно индексу IGA, оценивающему степень тяжести кожного процесса на 58,6%, у одного пациента из группы удалось достичь полного регресса кожного процесса до 0 баллов. У пациентов группы В, получающих терапию «субклиническими дозами» доксицилина и наружную терапию ивермектином, показатели индекса ШДОР снизились на 48%, IGA на 64,4%, полный регресс высыпаний отмечался у 2 пациентов из группы. У пациентов группы С, получавших системную терапию низкими дозами изотретиноина и наружную терапию ивермектином 1%, показатели ШДОР снизились на 70,52%, IGA на 80%, у 3 пациентов из 8 наблюдался полный регресс высыпаний на коже. У пациентов группы D, получающих системную терапию низкими дозами миноциклина в сочетании с наружной терапией ивермектином, показатели тяжести кожного процесса по ШДОР снизились на 78,37%, IGA на 81,3%, а результат «кожа, свободная от высыпаний» наблюдался у 6 пациентов.

Показатели качества жизни больных (ДИКЖ) после проведенного лечения у пациентов всех групп значительно улучшились от 71,31 до 76,1% (табл. 2). Несмотря на значимое превосходство эффективности комбинированного лечения по ШДОР и IGA в группе пациентов, получающих комбинацию системной терапии низкими дозами изотретиноина с наружной терапией ивермектином, показатели качества жизни после проведенного лечения оказались сравнимыми с показателями других групп, что, возможно, связано с побочными эффектами в виде шелушения, сухости кожи и субъективными ощущениями на фоне системного применения изотретиноина. У пациентов в группе D, получающих системную терапию «субклиническими» дозами миноциклина в комбинации с ивермектином, отмечалась наибольшая динамика улучшения качества жизни на 76,1%.

● **Таблица 2.** Оценка динамики качества жизни по опроснику ДИКЖ

● **Table 2.** Assessment of changes in quality of life according to the DLQI questionnaire

Группы	ДИКЖ до лечения (M ± m)	ДИКЖ через 3 мес. лечения (M ± m)	p
А	24,5 ± 2,26	7,0 ± 0,57	p < 0,05
В	23,7 ± 1,91	6,8 ± 1,4	p < 0,05
С	24,2 ± 1,93	6,5 ± 0,88	p < 0,05
D	25,1 ± 2,18	6,0 ± 0,57	p < 0,05

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате сравнительного анализа динамики показателей степени тяжести кожного процесса и качества жизни у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами папуло-пустулезной розацеа после проведенной наружной и комбинированной терапии, у пациентов, получающих комбинированную терапию, результа-

ты проведенного лечения оказались более значимыми, чем в группе, получающей монотерапию. Необходимо отметить, что системная терапия «субклиническими» дозами миноциклина в сочетании с наружной терапией ивермектином у пациентов с тяжелыми формами папуло-пустулезной розацеа показала наилучшие результаты в виде значимого снижения степени активности кожного процесса вплоть до полного регресса высыпаний, что коррелирует с улучшением качества жизни больных. Также отличные результаты в лечении тяжелых форм папуло-пустулезной розацеа показала схема лечения с применением низких доз изотретиноина и наружного ивермектина. Стоит отметить, что в сравнении с результатами применения аналогичной схемы терапии «субклиническими» дозами доксициклина эффективность системного применения миноциклина в

комбинации с наружным лечением оказалась значительно выше.

Как показывают результаты вышеизложенных исследований по применению комбинированных схем в лечении розацеа, а также наших собственных клинических наблюдений сочетанное применение системного и наружного лечения является наиболее эффективным для пациентов с тяжелыми формами папуло-пустулезного подтипа розацеа. Комбинированное лечение с учетом клинических форм и тяжести данного хронического дерматоза открывает хорошие перспективы для создания оптимального персонализированного алгоритма лечения розацеа.



Поступила / Received 26.08.2020

Поступила после рецензирования / Revised 23.09.2020

Принята в печать / Accepted 25.09.2020

Список литературы

1. Потекаев Н.Н. *Розацеа (этиология, клиника, терапия)*. М., СПб.: Бином, Невский диалект; 2000.
2. Steinhoff M., Schaubert J., Leyden J.J. New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(6 Suppl 1):S15–S26. doi: 10.1016/j.jaad.2013.04.045.
3. Woo Y.R., Lim J.H., Cho D.H., Park H.J. Rosacea: Molecular Mechanisms and Management of a Chronic Cutaneous Inflammatory Condition. *Int J Mol Sci.* 2016;17(9):1562. doi: 10.3390/ijms17091562.
4. Baldwin H.E. Diagnosis and treatment of rosacea: state of the art. *J. Drugs Dermatol.* 2012;11(6):725–730. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22648219>.
5. Шаршунова А.А., Круглова Л.С., Котенко К.В., Софинская Г.В. Этиопатогенез и возможности лазеротерапии эритематозно-телеангиэктатического подтипа розацеа. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.* 2017;6(6):284–290. doi: 10.18821/1681-3456-2017-16-6-284-290.
6. Layton A., Thiboutot D.J. Emerging therapies in rosacea. *Am Acad Dermatol.* 2013;69(6 Suppl 1):S57–S65. doi: 10.1016/j.jaad.2013.04.041.
7. Palatsi R., Kelh  la H.L., H  gg P. Uusia n  kemyksi   ruusufoinnin patogeenisist   ja hoidosta [New insights in the pathogenesis and treatment of rosacea]. *Duodecim.* 2012;128(22):2327–2335. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23342479>.
8. Parish L.C., Witkowski J.A. Acne rosacea and *Helicobacter pylori* betrothed. *Int J Dermatol.* 1995;34(4):236–237. doi: 10.1111/j.1365-4362.1995.tb01586.x.
9. Gupta A.K., Chaudhry M.M. Rosacea and its management: an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19(3):273–285. doi: 10.1111/j.1468-3083.2005.01216.x.
10. Вулф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д. (ред). *Дерматология по Томасу Фитцпатрику: атлас-справочник*. 2-е изд. М.: Практика; 2007. 1248 с.
11. van der Linden M.M.D., van Ratingen A.R., van Rappard D.C., Nieuwenburg S.A., Spuls Ph.I. DOMINO, doxycycline 40 mg vs. minocycline 100 mg in the treatment of rosacea: a randomized, single-blinded, noninferiority trial, comparing efficacy and safety. *Br J Dermatol.* 2017;176(6):1465–1474. doi: 10.1111/bjd.15155.
12. Jackson J.M., Kircik L.H., Lorenz D.J. Efficacy of extended-release 45 mg oral minocycline and extended-release 45 mg oral minocycline plus 15% azelaic acid in the treatment of acne rosacea. *J Drugs Dermatol.* 2013;12(3):292–298. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23545911/>.
13. Ni Raghallaigh S., Powell F.C. Epidermal hydration levels in patients with rosacea improve after minocycline therapy. *Br J Dermatol.* 2014;171(2):259–266. doi: 10.1111/bjd.12770.
14. Mrowietz U., Kedem T.H., Keynan R., Eini M., Tamarkin D., Rom D., Shirvan M. A Phase II, Randomized, Double-Blind Clinical Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Efficacy of a Topical Minocycline Foam, FMX103, for the Treatment of Facial Papulopustular Rosacea. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(3):427–436. doi: 10.1007/s40257-017-0339-0.
15. Stein L., Kircik L., Fowler J., Tan J., Draeos 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):316–323. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24595578/>.
16. Taieb A., Ortonne J.P., Ruzicka T., Roszkiewicz J., Berth-Jones J., Peirone M.H., Jaconella J. 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):1103–1110. doi: 10.1111/bjd.13408.
17. Gold L.S., Kircik L., Fowler J., Jackson J.M., Tan J., Draeos Z. et al. Ivermectin Phase 3 Study Group. Long-term safety of ivermectin 1% cream vs azelaic acid 15% gel in treating inflammatory lesions of rosacea: results of two 40-week controlled, investigator-blinded trials. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(11):1380–1386. Available at: <https://europepmc.org/article/med/25607706>.
18. Fowler J.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):650–656. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23839181/>.
19. Fowler J., Jarratt M., Moore A., Meadows K., Pollack A., Steinhoff M. et al. Once-daily topical brimonidine tartrate gel 0,5% is a novel treatment for moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two multicentre, randomized and vehicle-controlled studies. *Br J Dermatol.* 2012;166(3):633–641. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10716.x.
20. Layton A.M., Schaller M., Homey B., Hofmann M.A., Bewley A.P., Lehmann P. et al. Brimonidine gel 0.33% rapidly improves patient-reported outcomes by controlling facial erythema of rosacea: a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(12):2405–2410. doi: 10.1111/jdv.13305.
21. Moore A., Kempers S., Murakawa G., Weiss J., Tauscher A., Swinyer L., Liu H., Leoni M. 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. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24385120/>.
22. van Zuuren E.J., Fedorowicz Z., Carter B., van der Linden M.M., Charland L. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(4):CD003262. doi: 10.1002/14651858.CD003262.pub5.
23. Gold L.S., 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):909–916. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28915286/>.
24. Del Rosso J.Q., Tangheiti E., Webster G., Gold L.S., Thiboutot D., Gallo R.L. An update on rosacea management from the American Acne and Rosacea Society (AARS). *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019;12(6):17–24. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6624012/>.
25. Потекаев Н.Н., Львов А.Н., Хлыстова Е.А., Кочетков М.А. Первый опыт применения ивермектина и бримонидина тартрата у пациентов с розацеа (клинические наблюдения). *Клиническая дерматология и венерология.* 2017;16(2):117–125. doi: 10.17116/klinderma2017162117-125.
26. Schaller M.L., Kem  ny L., Havlickova B., Jackson M.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):336–343. doi: 10.1016/j.jaad.2019.05.063.
27. Steinhoff M., Vocanson M., Voegel J.J., Hacini-Rachinel F., Sch  fer G. Topical ivermectin 10 mg/g and oral doxycycline 40 mg modified-release: current evidence on the complementary use of anti-inflammatory rosacea treatments. *Adv Ther.* 2016;33(9):1481–1501. doi: 10.1007/s12325-016-0380-z.

References

- Potekaev N.N. *Rosacea (etiology, clinic, therapy)*. Moscow, St Peterburg: Binom, Nevskiy dialekt; 2000. (In Russ.)
- Steinhoff M., Schaub J., Leyden J.J. New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(6 Suppl 1):S15–S26. doi: 10.1016/j.jaad.2013.04.045.
- Woo Y.R., Lim J.H., Cho D.H., Park H.J. Rosacea: Molecular Mechanisms and Management of a Chronic Cutaneous Inflammatory Condition. *Int J Mol Sci*. 2016;17(9):1562. doi: 10.3390/ijms17091562.
- Baldwin H.E. Diagnosis and treatment of rosacea: state of the art. *J Drugs Dermatol*. 2012;11(6):725–730. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22648219>.
- Sharshunova A.A., Kruglova L.S., Kotenko K.V., Sofinskaya G.V. Etiopathogenesis and the opportunities of lasertherapy of erythemato-teleangiectatic rosacea subtype. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya = Russian Journal of the Physical Therapy, Balneotherapy and Rehabilitation*. 2017;6(6):284–290. (In Russ.) doi: 10.18821/1681-3456-2017-16-6-284-290.
- Layton A., Thiboutot D.J. Emerging therapies in rosacea. *Am Acad Dermatol*. 2013;69(6 Suppl 1):S57–S65. doi: 10.1016/j.jaad.2013.04.041.
- Palatsi R., Kelh  t   H.L., H  gg P. Uusia n  kemyksi   ruusufoinnin patogeenisist   ja hoidosta [New insights in the pathogenesis and treatment of rosacea]. *Duodecim*. 2012;128(22):2327–2335. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23342479>.
- Parish L.C., Witkowski J.A. Acne rosacea and *Helicobacter pylori* betrothed. *Int J Dermatol*. 1995;34(4):236–237. doi: 10.1111/j.1365-4362.1995.tb01586.x.
- Gupta A.K., Chaudhry M.M. Rosacea and its management: an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19(3):273–285. doi: 10.1111/j.1468-3083.2005.01216.x.
- Wolff K., Johnson R.A., Suurmond D. (eds). *Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis*. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2005. 1085 p.
- van der Linden M.M.D., van Ratingen A.R., van Rappard D.C., Nieuwenburg S.A., Spuls Ph.I. DOMINO, doxycycline 40 mg vs. minocycline 100 mg in the treatment of rosacea: a randomized, single-blinded, noninferiority trial, comparing efficacy and safety. *Br J Dermatol*. 2017;176(6):1465–1474. doi: 10.1111/bjd.15155.
- Jackson J.M., Kircik L.H., Lorenz D.J. Efficacy of extended-release 45 mg oral minocycline and extended-release 45 mg oral minocycline plus 15% azelaic acid in the treatment of acne rosacea. *J Drugs Dermatol*. 2013;12(3):292–298. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23545911/>.
- Ni Raghallaigh S., Powell F.C. Epidermal hydration levels in patients with rosacea improve after minocycline therapy. *Br J Dermatol*. 2014;171(2):259–266. doi: 10.1111/bjd.12770.
- Mrowietz U., Kedem T.H., Keynan R., Eini M., Tamarkin D., Rom D., Shirvan M. A Phase II, Randomized, Double-Blind Clinical Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Efficacy of a Topical Minocycline Foam, FMX103, for the Treatment of Facial Papulopustular Rosacea. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(3):427–436. doi: 10.1007/s40257-017-0339-0.
- 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):316–323. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24595578/>.
- Taieb A., Ortonne J.P., Ruzicka T., Roszkiewicz J., Berth-Jones J., Peirone M.H., Jacovella J. 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):1103–1110. doi: 10.1111/bjd.13408.
- Gold L.S., Kircik L., Fowler J., Jackson J.M., Tan J., Draelos Z. et al. Ivermectin Phase 3 Study Group. Long-term safety of ivermectin 1% cream vs azelaic acid 15% gel in treating inflammatory lesions of rosacea: results of two 40-week controlled, investigator-blinded trials. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(11):1380–1386. Available at: <https://europepmc.org/article/med/25607706>.
- Fowler J.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):650–656. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23839181/>.
- Fowler J., Jarratt M., Moore A., Meadows K., Pollack A., Steinhoff M. et al. Once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% is a novel treatment for moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two multicentre, randomized and vehicle-controlled studies. *Br J Dermatol*. 2012;166(3):633–641. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10716.x.
- Layton A.M., Schaller M., Homey B., Hofmann M.A., Bewley A.P., Lehmann P. et al. Brimonidine gel 0.33% rapidly improves patient-reported outcomes by controlling facial erythema of rosacea: a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(12):2405–2410. doi: 10.1111/jdv.13305.
- Moore A., Kempers S., Murakawa G., Weiss J., Tauscher A., Swinyer L., Liu H., Leoni M. 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. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24385120/>.
- van Zuuren E.J., Fedorowicz Z., Carter B., van der Linden M.M., Charland L. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(4):CD003262. doi: 10.1002/14651858.CD003262.pub5.
- Gold L.S., 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):909–916. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28915286/>.
- Del Rosso J.Q., Tanghe E., Webster G., Gold L.S., Thiboutot D., Gallo R.L. An update on rosacea management from the American Acne and Rosacea Society (AARS). *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019;12(6):17–24. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6624012/>.
- Potekaev N.N., Lvov A.N., Khlystova E.A., Kochetkov M.A. First experience of using ivermectin and brimonidine tartrate in patients with rosacea: case studies. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2017;16(2):117–125. (In Russ.) doi: 10.17116/klinderma2017162117-125.
- Schaller M.L., Kem  ny L., Havlickova B., Jackson M.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):336–343. doi: 10.1016/j.jaad.2019.05.063.
- Steinhoff M., Vocanson M., Voegel J.J., Hacin  -Rachinel F., Sch  fer G. Topical ivermectin 10 mg/g and oral doxycycline 40 mg modified-release: current evidence on the complementary use of anti-inflammatory rosacea treatments. *Adv Ther*. 2016;33(9):1481–1501. doi: 10.1007/s12325-016-0380-z.

Информация об авторах:

Хлыстова Елена Александровна, научный сотрудник отдела клинической дерматовенерологии и косметологии, врач-дерматовенеролог, косметолог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы»; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; e-mail: dermacentr@gmail.com
Савастенко Алексей Леонидович, ассистент кафедры кожных и венерических болезней медицинской институт, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; e-mail: savastenko_al@prof.ru

Information about the authors:

Elena A. Khlystova, Researcher, Department of Clinical Dermatovenereology and Cosmetology, Dermatovenereologist, Cosmetologist, State Budgetary Healthcare Institution "Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of Moscow Health Department"; 17, Leninskiy Prospect, Moscow, 119071, Russia; e-mail: dermacentr@gmail.com

Aleksey L. Savastenko, Teaching Assistant, Department of Dermatology and Venereal Diseases, Institute of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia"; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; e-mail: savastenko_al@prof.ru