

Розацеа кожи: патогенез, клинические проявления, современные рекомендации по тактике ведения пациентов

James Q. Del Rosso

Дерматологический исследовательский центр доктора Джима Дел Россо
8861 проспект 3. Сахара, оф. 230, Лас Вегас, Невада 89117

В обзоре обобщены и систематизированы имеющиеся международные данные по патогенезу, клиническим проявлениям и текущим рекомендациям по тактике ведения пациентов с розацеа.

Ключевые слова: розацеа, патофизиологические механизмы, клинические проявления, обострения розацеа и возможные пусковые механизмы, рекомендации по лекарственной терапии, 0,5% гель бримонидина тартрата, 1% крем ивермектина.

Контактная информация: jqdelrosso@yahoo.com. Вестник дерматологии и венерологии 2016; (2): 21—31.

■ Розацеа — распространенное воспалительное заболевание, которому подвержены лица обоих полов и которое наиболее часто проявляется на коже центральной части лица [1]. Распространенность розацеа была изучена в эпидемиологических исследованиях у отдельных групп населения. Достаточно сказать, что это очень распространенная патология, пациенты с которой регулярно наблюдаются в специализированных дерматологических и поликлинических отделениях [1]. Хотя имеются данные, что заболевание чаще поражает лиц с типом кожи I—II по Фицпатрику, розацеа может развиваться у представителей любой расы и цвета кожи. По данным, полученным на основании регистрации случаев обращаемости пациентов к врачу за 15 лет обширной врачебной практики в Великобритании, частота встречаемости розацеа — 1,65 на 1000 пациенто-лет у лиц в возрасте старше 30 лет, которые составляют более 80% выявленных больных розацеа [3].

Клинические проявления розацеа

Розацеа обычно проявляется клинически на третьем-четвертом десятилетии жизни. Часто наиболее ранним признаком заболевания является нали-

чие транзиторной приливной эритемы, отражающей острое или подострое расширение сосудов центральной части лица, которая стихает без развития каких-либо других видимых признаков розацеа, что затрудняет диагностику заболевания при ранней стадии дерматоза. Обычно клиническое течение розацеа характеризуется периодами обострения с видимыми признаками и симптомами заболевания с последующей ремиссией различной продолжительности. Со временем отдельные клинические проявления розацеа наблюдаются не только во время обострений заболевания, но некоторые из них сохраняются и в периоды между рецидивами заболевания, что облегчает постановку правильного диагноза. Клинические признаки и клиническое течение розацеа варьируют у разных пациентов и могут меняться с течением времени [2, 4—7].

Для врача-клинициста важно оценить и дифференцировать, что одни клинические проявления розацеа на лице являются *перемежающимися (непостоянными)*, возникающими во время обострений, другие — *постоянными (стойкими)*, т.е. присутствуют как во время обострений заболевания, так и в периоды между ними (рис. 1). Видимыми признаками розацеа, которые на-

ПЕРЕМЕЖАЮЩАЯСЯ ФОРМА*Присутствие во время рецидивов**Отсутствие между рецидивами*

- Подострая/острая вазодилатация (приливая эритема)
- Воспалительные поражения
 - Папулы
 - Пустулы
- Очаговая/околоочаговая эритема
- Диффузная эритема центральной части лица
 - Связана с гиперемией и острым воспалением розацеа и НЕ связана с длительно расширенными поверхностными кровеносными сосудами кожи

СТОЙКАЯ ФОРМА*Присутствие во время и между рецидивами*

- Диффузная эритема центральной части лица
 - Связана с длительно расширенными поверхностными кровеносными сосудами кожи*
- Телеангиэктазии
- Фиматозные изменения

* Увеличение степени **выраженности** во время обострения розацеа.

Рис. 1. Клинические проявления розацеа кожи [5]

блюдаются периодически (т. е. во время обострения заболевания), являются усиление эритемы в центральной части лица из-за расширения сосудов (*приливы при розацеа*), что отмечается у подавляющего большинства пациентов, и папуло-пустулезные высыпания, которые появляются по центру щек, лба и/или подбородка у определенной подгруппы пациентов [1, 2, 4—9]. Папулы и пустулы часто описываются как воспалительные поражения при розацеа, и, несмотря на то что они представляют собой видимые нарушения, они носят перемежающийся характер, поскольку возникают во время обострения розацеа и исчезают после угасания рецидива заболевания [1, 2, 4—6]. Преобладающим постоянным видимым проявлением, которое сохраняется между обострениями заболевания, является стойкая эритема центральной части лица, именуемая как *фоновая эритема*, которая по своей природе является диффузной, макулярной и, как правило, сливающейся. Иногда она наблюдается на фоне отека мягких тканей и сопутствующих телеангиэктазий на лице, которые являются линейными и часто очень слабовыраженными или же в отдельных случаях могут быть более выраженными с более четкими границами (рис. 2) [2, 4—9]. Фиматозные пролиферации, которые представляют собой сливающуюся гиперплазию сальных желез, иногда с муцинозными и фиброзными изменениями, развиваются чаще всего на носу (ринофима) и являются постоянными нарушениями [2, 4, 7].

С целью определения подходов к ведению пациентов видимые клинические признаки розацеа были

разделены на подтипы для дифференцировки на клиническом уровне с корреляцией по субпопуляциям пациентов [2, 4—6, 10]. Частота встречаемости розацеа у пациентов с эритемой центральной части лица, которая называется «эритематозно-телеангиэктатическая розацеа» (подтип 1), в 4 раза выше по сравнению с папуло-пустулезной розацеа (подтип 2) [1, 2, 4]. Фиматозные изменения, по оценкам, встречаются у 1—4% пациентов с розацеа и чаще у мужчин [1, 2, 4—7].

Клиническое течение розацеа и современная оценка розацеа

На начальном этапе розацеа обычно проявляется в виде кратковременных приливов гиперемии, вызванных вазодилатацией и усилением кровотока, которые наиболее доминируют в центральной части лица [2, 4, 7—9]. Как описано выше, после того, как вазодилатация, которая приводит к развитию эритемы, разрешается, кожа лица визуально кажется нормальной [4—8]. Поскольку рецидивы покраснения в центральной части лица неоднократно обостряются и временно стихают в течение длительного периода, сосудистая сеть на лице постепенно расширяется, что приводит к появлению стойкой фоновой эритемы и телеангиэктазий. Как фоновая эритема, так и телеангиэктазии наблюдаются в периоды между обострениями заболевания и сохраняются между ними [2, 5, 6—10].

В конечном счете оптимально выбранная тактика лечения розацеа гарантирует статическую оценку ви-



а



б

Рис. 2. Фоновая эритема лица при розацеа: а — стойкая, постоянная с преобладанием диффузной эритемы в центральной части лица; присутствие телеангиэктазий; б — стойкая, постоянная с преобладанием телеангиэктазий и легкой диффузной эритемы в центральной части лица

димых проявлений, которые наблюдаются у каждого отдельно взятого пациента в данный момент [1, 5, 6, 10]. Во время манифестации заболевания текущая оценка розацеа зависит от следующих факторов: 1) находится ли заболевание в стадии обострения или ремиссии; 2) присутствуют ли папуло-пустулезные элементы сыпи во время обострения заболевания; 3) присутствуют ли фиматозные изменения; 4) видимая интенсивность фоновой эритемы; 5) степень выраженности, размер и структура телеангиэктазий; 6) является ли дерматит, наблюдаемый при розацеа, клинически очевидным; 7) присутствует ли сопутствующая симптоматика (см. ниже). Как было показано, по мере увеличения трансэпидермальной потери воды (ТЭПВ) в коже центральной части лица и снижения содержания воды (гидратации) в роговом слое эпидермиса, наблюдающихся при розацеа особенно во время обострения заболевания, можно отметить видимую эритему, отличающуюся розовой окраской, и диффузное шелушение, что было описано как дерматит при розацеа [5, 6, 10, 11].

Как упоминалось ранее, розацеа была классифицирована с использованием вариантов подтипов, чему посвящена публикация 2002 г. [4]. В ряде недавних публикаций Американского общества по проблемам акне и розацеа подчеркивается клиническая значимость точной оценки видимых проявлений розацеа у каждого пациента во время манифестации заболевания. Это обеспечивает возможность выбора терапевтического подхода, нацеленного на лечение проявлений, которые имеются у данного пациента, а не только на категории подтипа [6, 10, 13]. Два наиболее часто встречающихся

проявления розацеа — *диффузная эритема центральной части лица без папуло-пустулезных элементов и диффузная эритема центральной части лица с папуло-пустулезными элементами* (рис. 3) [1, 2, 5, 6, 13]. Фиматозные изменения и/или проявления розацеа со стороны глаз могут одновременно возникать у пациентов с любым типом розацеа [1, 2, 4—7, 10, 13].

Симптоматика, связанная с розацеа

Эпизодическая эритема во время обострения розацеа часто сопровождается субъективной симптоматикой. Она включает ощущение тепла, жара кожи лица. Признаки повышенной чувствительности кожи лица, такие как чувство острой боли, жжение, покалывание и зуд, также являются типичными симптомами, включая те случаи, когда кожа лица контактирует с рядом средств, которые обычно используются для ухода за кожей и личной гигиены [1, 2, 4—12]. Симптомы повышенной чувствительности кожи к воздействию раздражителей являются более распространенными и более тяжелыми во время обострения розацеа, но могут также присутствовать между периодами обострений на коже, склонной к развитию розацеа [2, 5, 6, 10].

Обострения розацеа и возможные пусковые сигналы

Естественное течение розацеа недостаточно изучено, однако известно, что у людей с розацеа наблюдаются эпизодические обострения, которые характеризуются специфическими клиническими признаками. К ним относятся: 1) *приливы при розацеа*, которые сопровождаются *усилением эритемы на лице*



из-за расширения сосудистой системы в центральной части лица; 2) усиление воспаления, которое приводит к видимому усилению эритемы на лице; 3) отек мягких тканей в центральной части лица переменной интенсивности; 4) папуло-пустулезные высыпания у некоторых пациентов.

Некоторые из провоцирующих факторов, которые, как было отмечено, индуцируют рецидивы розацеа, — повышенная температура окружающей среды, горячие напитки, которые вызывают гиперемиию кожи лица из-за термического воздействия при приеме внутрь, острая пища, а также пищевые продукты с сосудорасширяющим действием, такие как алкоголь (например, красное вино) и ниацин [1, 2, 5—8, 10, 14—18]. Клещи *Demodex*, хотя и не являются обязательным патогенетическим компонентом развития розацеа, могут служить провоцирующим фактором у некоторых пациентов, склонных к развитию заболевания, путем стимуляции специфических провоспалительных механизмов [5, 19, 20]. Были идентифицированы нейрогенные, иммунные и воспалительные процессы, которые, по-видимому, задействованы в патофизиологии розацеа; также была отмечена физико-химическая

и структурная разница на участках кожи, пораженных розацеа, по сравнению с нормальной кожей [5, 6, 15—18, 21—25].

Патофизиологические механизмы при розацеа и их клиническая значимость

Публикации, посвященные в первую очередь патофизиологии розацеа, появляются в других рубриках медицинской литературы. Тем не менее информация, касающаяся особенностей *кожи, склонной к развитию розацеа*, и информация об основных патофизиологических механизмах, которые считаются вовлеченными в развитие заболевания, необходима для того, чтобы лучше понять их корреляцию со специфическими клиническими признаками и симптомами дерматоза, а это также позволяет более рационально выбрать индивидуальные схемы лечения в каждом конкретном случае [5, 6, 13, 22, 26—32]. Кожа, склонная к развитию розацеа, характеризуется тремя основными признаками: 1) нарушение нейрососудистой регуляции; 2) усиленное реагирование со стороны иммунной системы; 3) некоторые физико-химические изменения, которые были обнаружены в коже лица пациентов

с розацеа по сравнению с нормальной кожей лица [5, 6, 15—17, 33]. По существу, кожа пациентов, склонная к развитию розацеа, является «проводником», реагирующим на стимулирующие факторы, которые обычно не вызывают развитие иммунной и/или воспалительной реакции у людей без розацеа. Пусковые сигналы, которые вызывают рецидивы розацеа (например, тепло, УФ-свет, специи), индуцируют возникновение ряда реакций в коже, склонной к развитию розацеа. К ним относятся нейрогенные реакции, которые вызывают вазодилатацию (гиперемия), симптомы повышенной чувствительности кожи (чувство острой боли, жжение, покалывание) и активацию каскада реакций, увеличивающих выработку антимикробных пептидов (особенно кателицидина LL-37 и других альтернативных провоспалительных пептидов), которые вызывают развитие воспаления в коже и вазодилатацию во время обострения заболевания. Повторные эпизоды выработки кателицидина, как предполагается, также увеличивают плотность и диаметр поверхностных сосудов кожи в центральной части лица, что постепенно приводит к развитию стойкой эритемы, которая сохраняется в периоды между обострениями розацеа [2, 5, 6, 8—10, 15—18, 21—28, 33]. Современные данные, относящиеся к потенциальным механизмам действия конкретных методов лечения, используемых для лечения специфических клинических признаков розацеа, по-видимому, по крайней мере частично, объясняют, почему определенные терапевтические средства улучшают некоторые видимые признаки розацеа, но не воздействуют на другие симптомы заболевания [2, 5, 6, 10, 13, 26, 29, 31—35].

Часто применяемая лекарственная терапия розацеа

Большинство исследований, посвященных изучению медикаментозных методов лечения розацеа, в первую очередь касается пациентов с папуло-пустулезными высыпаниями; во вторую очередь — пациентов с сопутствующей очаговой и околоочаговой эритемой. Следует добавить, что если не принимать во внимание данные исследований и отчетов о результатах местного применения α -адренергических агонистов (например, бримонидин, оксиметазолин), то ни один из наиболее часто применяемых местно или внутрь лекарственных препаратов не продемонстрировал эффективности в отношении фоновой стойкой эритемы на лице, которая сохраняется в периоды между рецидивами заболевания [5, 6, 9, 13, 26, 31—33, 36—38].

Поскольку присутствие бактерий или микроорганизмов, как было показано, не является обязательным в патогенезе розацеа, методы лечения, которые угнетают воспалительные процессы, вовлеченные в развитие заболевания, занимали центральное место в терапии папуло-пустулезной розацеа [2, 5, 6, 15—18, 21, 22, 27, 28, 39].

Правильный уход за кожей при розацеа

Хотя средства и принципы ухода за кожей не контролируются в большинстве исследований, правильный уход за кожей по нескольким причинам является неотъемлемой частью плана лечения розацеа [10—13, 35—38]. Подводя итог, следует отметить, что применение правильно подобранного мягкого очищающего и увлажняющего средства противодействует нарушенной проницаемости кожного барьера, уменьшая тем самым признаки и симптомы раздражения кожи лица, связанные с заболеванием или использованием наружных средств. Фотопротекция также очень важна в лечении розацеа, поскольку тепло окружающей среды и УФ-излучение являются провоцирующими факторами в развитии розацеа, а хроническое фотоповреждение само по себе вызывает развитие стойкой эритемы и телеангиэктазий на длительно открытых участках кожи [1, 2, 5, 10—13, 16, 35—38].

Обзор местных средств для лечения розацеа

Наиболее часто используемыми в Соединенных Штатах Америки средствами для местного применения, которые зарегистрированы Управлением США по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) для лечения папуло-пустулезной розацеа, являются метронидазол (гель, крем, лосьон 0,75%; гель, крем 1%), азелаиновая кислота 15% (гель, пена) и ивермектин крем 1% [31, 32, 36—38]. При папуло-пустулезной розацеа эти средства, как было показано, значительно уменьшают размеры папул, пустул и очаговой/околоочаговой эритемы с устранением последней за счет стихания папуло-пустулезных поражений.

Механизм действия метронидазола для местного применения при розацеа неизвестен. Были предложены к рассмотрению механизмы, которые могут уменьшить воспаление при розацеа, но данные ограничены [31, 32, 37, 38]. Результаты исследований, в том числе проведенных с участием пациентов с папуло-пустулезной розацеа, демонстрируют, что препарат азелаиновая кислота снижает активность сериновой протеазы в коже центральной части лица, пострадавшей от розацеа, что в свою очередь приводит к снижению выработки кателицидина (LL-37) и уменьшению выраженности воспаления [34, 40, 41].

Несмотря на преимущества применения ряда других наружных препаратов для лечения розацеа, о которых сообщалось в ходе проведения некоторых небольших исследований и в клинической практике, таких как препараты, содержащие 10% сульфациламид и 5% серу, ингибиторы кальциневрина и перметрин, клинические и базовые научно-исследовательские данные по ним доступны в меньшем объеме [5, 13, 29, 31, 32, 36—38].

Обзор препаратов для приема внутрь для лечения розацеа

Лекарственные препараты для приема внутрь, которые преимущественно применяют для лечения розацеа, относятся к классу тетрациклинов. В первую очередь это окситетрациклин, тетрациклин, доксициклин, которые показаны для лечения папуло-пустулезной розацеа [31, 32, 36—38, 42]. Другие антибиотики для приема внутрь, которые продемонстрировали эффективность в отношении папуло-пустулезной розацеа, включают метронидазол и азитромицин [31, 32, 36, 38, 42—44]. К слову, антибиотики для приема внутрь применяются для лечения розацеа в течение более пяти десятилетий, несмотря на отсутствие убедительных доказательств, что бактериальная инфекция является причинным или обязательным компонентом патогенеза розацеа [2, 6, 16, 18, 21, 22, 30, 39].

Считается, что биологические противовоспалительные свойства тетрациклинов, которые не связаны с антибактериальной активностью, являются основной причиной, объясняющей терапевтическое преимущество этих препаратов при лечении розацеа [30, 34, 45—47]. Эта концепция подтверждается также несколькими исследованиями, которые демонстрируют эффективность применения субпротивомикробной дозы доксициклина (например, доксициклина гидрохлорид, капсулы с модифицированным высвобождением [MR] 40 мг, один раз в сутки) при лечении папуло-пустулезной розацеа [30, 42, 48—51]. Субпротивомикробная доза доксициклина демонстрирует фармакокинетический профиль, который лишен давления отбора антибиотика, но сохраняет противовоспалительную активность, включая деактивацию метаболитического пути кателицидина, таким образом обходя перестройку микробиома хозяина и развитие устойчивости к антибиотикам, которые неизбежны при пероральной терапии антибиотиками [42, 48—52]. В пилотных исследованиях III фазы, проведенных с применением доксициклина капсул MR 40 мг один раз в сутки по сравнению с плацебо, в группе активного лечения не было отмечено ни одного случая вагинального кандидоза или повышенной фоточувствительности [50]. При приеме доксициклина капсул MR 40 мг один раз в сутки была продемонстрирована эффективность, эквивалентная приему доксициклина 100 мг ежедневно при папуло-пустулезной розацеа, со значимо более низкой частотой побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта [48]. Доза доксициклина 20 мг два раза в сутки также является субпротивомикробной, однако данные в отношении лечения розацеа ограничены, и противовоспалительная активность препарата, вероятно, будет недостаточной, если предписанный режим терапии с приемом препарата два раза в сутки соблюдается не полностью [42, 49, 52].

Изотретиноин для приема внутрь может быть эффективным в отдельных случаях трудно поддающейся

лечению папуло-пустулезной розацеа или при раннем формировании папул, которые не прогрессировали до муцинозной или фиброзной фазы [39, 42, 53]. В отличие от обычных угрей после прекращения приема изотретиноина длительные ремиссии розацеа не наблюдаются.

Новейшие дополнения к арсеналу медикаментозной терапии при розацеа

Для лечения розацеа за последние три года появились два лекарственных препарата для местного применения, которые включают новые действующие вещества. Первый препарат, 0,5% гель бримонидина тартрата (бримонидин 0,33%), является первым зарегистрированным FDA препаратом для лечения стойкой, постоянной эритемы лица при розацеа (фоновая эритема). Вторым препаратом, 1% крем ивермектина, показан для лечения папуло-пустулезной розацеа.

Обоснование использования агонистов α -адренергических рецепторов для местного применения в терапии розацеа

Эритема центральной части лица, видимая интенсивность которой увеличивается во время обострения заболевания и сохраняется в периоды между рецидивами, является основным диагностическим клиническим признаком розацеа [2, 4, 5, 7, 14, 21, 26]. Увеличение интенсивности эритемы, наблюдающееся во время обострения заболевания, отражает в первую очередь вазодилатацию (гиперемия при розацеа). Важно отметить подключение многих других процессов, таких как нейрогенное воспаление, врожденное и приобретенное иммунное воспаление, очаговая и окологлазная эритема, если имеются папуло-пустулезные высыпания, а нарушение проницаемости эпидермального барьера вызывает увеличение ТЭПВ [2, 5, 6, 8, 11, 14—18, 21—28, 33]. Тем не менее фоновая эритема, наблюдающаяся в период между рецидивами розацеа, коррелирует с повышенной плотностью и размерами поверхностной сосудистой сети дермы, которая остается физиологически вазоактивной под контролем симпатической нервной системы, а также с наличием телеангиэктазий, которые не являются вазоактивными [2, 5, 6, 9, 14, 16, 18, 21, 26, 33, 54, 55].

Агонисты α -адренергических рецепторов (α -агонисты) для местного применения являются первым классом наружных лекарственных препаратов, которые показаны для уменьшения выраженности фоновой эритемы лица при розацеа. Наиболее широко изучено применение бримонидина тартрата; также в тематических докладах обсуждалось применение оксиметазолина и ксилометазолина [33, 37, 56—58]. Терапевтической мишенью α -агониста являются α -адренорецепторы, присутствующие в гладкомышечном слое, охватывающем стенку поверхностных кровеносных сосудов кожи. Физиологическая функция этих сосудов заключается

в модуляции тонуса сосудов и относительного кровотока в пределах поверхностных и глубоких сплетений кожи [26, 33]. Сужение кровеносных сосудов, которое происходит после нанесения препарата α -агониста на кожу лица, приводит к уменьшению выраженности эритемы, которое сохраняется в течение всего срока значимого связывания с α -адренорецепторами, расположенными в стенках сосудов. Более мелкие папиллярные сосуды, такие как капилляры, и телеангиэктазии не суживаются, поскольку они не содержат полностью сформированную гладкомышечную оболочку и, следовательно, их тонус не изменяется под действием α -адренергических веществ [26, 33, 56—58].

Бримонидин для местного применения при лечении стойкой эритемы при розацеа

Бримонидина тартрат (БТ) является α -агонистом, селективным по отношению к α_2 -адренорецепторам [57]. В ходе исследования с использованием однократных доз ($n = 122$) было показано, что 0,5% гель БТ (эквивалентно бримонидину 0,33%), применяемый один раз в сутки, дает наибольший эффект в отношении снижения выраженности эритемы [57]. Фармакокинетический анализ после применения БТ геля на коже лица в течение 29 дней по сравнению с закапыванием в глаза 0,2% офтальмологического раствора БТ (используемого при открытоугольной глаукоме) продемонстрировал, что 0,5% гель БТ обладает лучшим профилем безопасности с низкой системной экспозицией и отсутствием системного накопления в течение исследования [59]. В пилотных исследованиях III фазы оценивали состояние взрослых ($n = 553$) с наличием фоновой эритемы при розацеа и максимум двух папуло-пустулезных высыпаний с результатами, согласующимися с данными, которые были получены в ходе исследования II фазы со сходным дизайном ($n = 269$). Результаты исследования продемонстрировали эффективность, приемлемую переносимость, отсутствие системных сигналов по безопасности, отсутствие тахифилаксии и минимальную возможность возобновления симптомов у пациентов, состояние которых оценивали через 2 нед. после терапии [57, 60]. При проведении 52-недельного открытого многоцентрового исследования оценивали действие 0,5% геля БТ, применяемого один раз в сутки у пациентов с эритемой лица при розацеа ($n = 449$), с папуло-пустулезными высыпаниями и без них, принимая во внимание, что 29,2% пациентов использовали одновременно лекарственные препараты для местного применения (метронидазол, азелаиновую кислоту) или приема внутрь (тетрациклины) [61]. Долгосрочные данные показали, что эффективность применения 0,5% геля БТ сохраняется в течение всего периода исследования, а переносимость и безопасность согласуются с данными, полученными в исследованиях II и III фаз.

Данные доступных исследований показывают, что в целом применение 0,5% геля БТ 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 приема препарата. Учитывая, что максимальный эффект ослабевает, обычно повторное появление эритемы представляло собой прогрессивное возвращение эритемы лица в течение 2—3 ч до уровня, который был немного меньше, чем исходный. Тем не менее в ряде случаев интенсивность эритемы может превышать ту, которая наблюдалась исходно перед нанесением препарата, или у некоторых пациентов иногда может отмечаться парадоксальное увеличение интенсивности эритемы [57, 60]. Случаев тахифилаксии или усиления папуло-пустулезной розацеа не наблюдалось в долгосрочном исследовании с участием 335 пациентов и 279 пациентов, получавших лечение 0,5% гелем БТ один раз в сутки в течение 6 и 12 мес. соответственно [61].

Результаты оценки безопасности, завершенной в течение пилотных и долгосрочных исследований, во время которых на кожу лица наносили различные концентрации БТ геля, подтверждают в целом благоприятный профиль безопасности, без системных сигналов по безопасности. Применение 0,5% геля БТ один раз в сутки в течение 52 нед. сопровождалось появлением нежелательных реакций со стороны кожи, которые были отмечены через некоторый период у 105 (23,4 %) пациентов и сопровождались усилением эритемы или розацеа, ощущением жжения кожи, раздражением, зудом, гиперемией и аллергическим дерматитом (у 10,1, 3,3, 3,1, 2,0, 8,9 и 1,6% пациентов соответственно) [61]. Применение 0,5% геля БТ было прекращено у 12,7% пациентов ($n = 57$) в связи с появлением нежелательных реакций со стороны кожи, что не являлось неожиданным, учитывая характерную для заболевания реактивность сосудов и повышенную чувствительность кожи при розацеа, а также возможность развития контактного дерматита у некоторых пациентов. Единичные случаи возобновления симптомов эритемы или парадоксальной эритемы, связанные с применением 0,5% геля БТ, скорее всего, были связаны с вариабельностью реактивности сосудов у разных пациентов или искажающими эффектами внешних провоцирующих факторов для развития розацеа [62, 63]. Рекомендуется, чтобы врачи и медицинский персонал информировали пациентов о том, что может иногда наблюдаться усиленное покраснение лица, а также о необходимости использовать 0,5% геля БТ только в соответствии с рекомендациями.

Оксиметазолин, еще один α -агонист, в настоящее время находится на стадии исследовательской разработки в США.

Ивермектин для местного применения при папуло-пустулезной розацеа

Ивермектин (ИВМ) является полусинтетическим эндектоцидом, который относится к соединениям семейства авермектина. На протяжении более двух десятилетий ИВМ применяли внутрь для лечения различных эндопаразитических инвазий, а также внутрь и наружно для лечения экзопаразитических инвазий [64]. Противопаразитарная активность ИВМ реализуется через блокаду специфических каналов, участвующих в передаче сигналов в нейронных синапсах, что встречается у беспозвоночных (например, черви, клещи, вши), которые могут заражать млекопитающих, включая людей [62]. Прием внутрь ИВМ, как сообщалось, является эффективным при демодекозе, а также у пациентов с нарушениями, наблюдаемыми со стороны кожи и глаз, связанными с пролиферацией *Demodex folliculorum* [65, 66]. Повышенное количество *D. folliculorum* на коже лица было продемонстрировано у некоторых пациентов с эритематозно-телеангиэктатической или папуло-пустулезной розацеа по сравнению с кожей лица здоровых людей, что обусловило проведение исследований по применению крема ИВМ у пациентов с папуло-пустулезной розацеа [19, 20, 67]. Поскольку сообщалось о противовоспалительных свойствах ИВМ, терапевтическая активность ИВМ может быть связана, по меньшей мере частично, с этими эффектами, так как пролиферация *Demodex* присутствует не во всех случаях розацеа [67].

В ходе проведения двух рандомизированных контролируемых пилотных исследований было показано, что 1% крем ИВМ при применении один раз в сутки эффективнее, чем плацебо-крем, назначаемый один раз в сутки, у пациентов с умеренной или тяжелой папуло-пустулезной розацеа ($n = 1371$). Среднее количество воспалительных элементов на исходном уровне в двух исследованиях составило $30,9 \pm 14,33$ и $32,9 \pm 13,70$, что заметно выше, чем в исследованиях других, зарегистрированных FDA препаратов, используемых для лечения папуло-пустулезной розацеа [67]. В обоих исследованиях больший процент участников в группе применения 1% ИВМ достиг успеха лечения, который определялся как полный или почти полный, основываясь на глобальной оценке, данной исследователем: 38,4 и 40,1% и 11,6 и 18,8% в группах, применявших ИВМ и плацебо соответственно (в обоих случаях $p < 0,001$). Количество воспалительных поражений по сравнению с исходным уровнем снизилось на 76,0 и 75,0% в обеих группах применения ИВМ и на 50,0% в обеих группах применения плацебо соответственно, что также было значимым [67]. Оценка эффективности, безопасности и переносимости 1% крема ИВМ, выполненная в ходе проведения пилотных и долгосрочных исследований, продемонстрировала эффективность применения препарата с низкой частотой местных реакций (например, жжение, зуд), отсутстви-

ем серьезных нежелательных эффектов, значимых системных побочных эффектов, а также клинически значимых отклонений лабораторных показателей от нормы [67, 68]. В ходе проведения рандомизированного контролируемого исследования по применению 1% крема ИВМ один раз в сутки ($n = 478$) по сравнению с применением 0,75% метронидазола крема два раза в сутки ($n = 484$) при папуло-пустулезной розацеа была продемонстрирована более высокая эффективность 1% ИВМ в отношении уменьшения воспалительных поражений уже на 3-й неделе исследования, и исследователями была дана глобальная оценка успешности лечения ($p < 0,001$ в обоих случаях) [69]. Кроме того, продолжительность периода ремиссии розацеа после прекращения терапии была приблизительно на 4 нед. больше в случае применения 1% крема ИВМ по сравнению с применением 0,75% метронидазола крема [69].

Рекомендации по лечению розацеа: от лечения в домашних условиях до лечения в процедурном кабинете

В следующих пунктах (см. ниже) кратко представлены сводные рекомендации по лечению заболевания, основанные на данных цитируемых в обзоре публикаций, предназначенные для оптимизации медикаментозного лечения наиболее распространенных клинических проявлений розацеа: эритемы центральной части лица с папуло-пустулезными высыпаниями (папуло-пустулезная форма заболевания) и эритемы центральной части лица без папуло-пустулезных высыпаний (эритематозно-телеангиэктатическая форма заболевания).

- Первый шаг в оптимальном лечении розацеа после получения соответствующей подробной информации об истории болезни пациента заключается в оценке наблюдающихся на данный момент видимых и симптоматических проявлений.
- Контроль выбора средств по уходу за кожей и определение того, насколько они интегрированы в схему лечения, предложенную клиницистом, являются очень важными для всех случаев розацеа. Это подтверждает необходимость использования пациентами с розацеа мягкого очищающего и увлажняющего средств, которые способствуют уменьшению ТЭПВ и ослаблению симптомов повышенной чувствительности кожи, связанных с применением лекарственных препаратов и других продуктов [2, 6, 10—13, 21, 31, 32, 39].
- При лечении розацеа настоятельно рекомендуется избегать известных провоцирующих факторов, насколько это возможно с практической точки зрения [1, 2, 4—6, 31, 32, 39].
- Настоятельно рекомендуется соблюдать правила фотопroteкции, включая предотвращение прямого воздействия солнечных лучей (особенно в часы

максимальной активности), а также использовать солнцезащитный крем широкого спектра действия. Избегание прямого воздействия солнечных лучей и использование солнцезащитного крема уменьшают потенциал провоцирующего действия УФ-излучения на кожу лица, склонную к развитию розацеа. Избегание прямого воздействия солнечных лучей, особенно в часы пик, уменьшает интенсивность воздействия тепла окружающей среды, которое может служить провоцирующим фактором для развития розацеа [1, 2, 6, 10—13, 31, 32].

■ У пациентов с папуло-пустулезной формой розацеа можно применять местное лечение, препараты для приема внутрь или использовать комбинацию обоих видов лечения в зависимости от степени выраженности симптомов.

— В случае если папуло-пустулезная розацеа имеет легкую или умеренную степень тяжести, применение только местного лечения (например, метронидазол, ИВМ, азелаиновая кислота), как правило, является очень эффективным в снижении выраженности воспалительных высыпаний и ассоциированной с ними эритемы. Также может применяться лечение препаратами для приема внутрь тетрациклинового ряда, например, применение субпротивомикробной дозы доксициклина, обеспечивающее основное преимущество по эффективности без появления устойчивых к антибиотикам штаммов бактерий [13, 31, 36, 37, 39, 42, 48—51].

— При папуло-пустулезной розацеа от умеренной до тяжелой степени течения сочетание местного лечения и препаратов для приема внутрь обычно используется для достижения контроля над заболеванием, который, как правило, достигается в течение нескольких месяцев (2—3 мес.) с последующим переходом только на местную терапию, с помощью которой продолжается подавление розацеа и уменьшается частота и тяжесть рецидивов розацеа. В качестве альтернативного варианта можно использовать данные пилотных и других исследований, во время проведения которых в качестве монотерапии применяли субпротивомикробную дозу доксициклина. Результаты исследований подтверждают, что применение доксициклина в течение длительного периода более эффективно по сравнению с применением начальной комбинации терапии. Поскольку для лечения папуло-пустулезной розацеа, которая находится в пределах верхнего диапазона средней тяжести или была определена как тяжелая, было выбрано только местное лечение, было исследовано применение 1% кре-

ма ИВМ у пациентов с более высоким исходным средним количеством воспалительных элементов (приблизительно 30 высыпаний), а также было выполнено сравнение с другими лекарственными препаратами, применяемыми для лечения папуло-пустулезной розацеа (приблизительно от 18 до 21 высыпания) [31, 36, 37, 42, 48—51, 67, 70].

— Фоновая эритема, которая не является постоянной и стойкой, часто становится более очевидной сразу после того, как достигается контроль над рецидивом папуло-пустулезной розацеа. Фоновую эритему можно лечить путем подключения α -агониста, такого как 0,5% гель БТ, один раз в сутки. Важно с течением времени продолжать щадящий уход за кожей и соблюдать правила фотопротекции, а также избегать воздействия факторов, которые являются пусковыми при развитии заболевания. Стойкие телеангиэктазии, которые доставляют беспокойство пациенту, можно лечить с помощью соответствующего лазерного и/или другого светового воздействия [13, 26, 33, 35, 37, 42, 57—61].

— Если при папуло-пустулезной розацеа местное лечение α -агонистом назначается до начала терапии, которая проводится с целью уменьшения выраженности воспалительных поражений, фоновая эритема спадет, но очаговая-околоочаговая эритема изначально сохранится в виде маленьких красных точек до разрешения воспалительных поражений [33, 37].

— Изотретиноин, предназначенный для приема внутрь, используется для лечения отдельных случаев трудно поддающейся лечению папуло-пустулезной розацеа. После достижения контроля над заболеванием для долгосрочной терапии может быть эффективным применение низких доз препарата и прерывистые схемы лечения. Терапия изотретиноином для приема внутрь может привести к тератогенному действию и развитию побочных эффектов, что необходимо принимать во внимание как до, так и во время применения препарата [42, 53].

■ Эритема центральной части лица без папуло-пустулезных высыпаний может подвергаться медицинской коррекции путем надлежащего ухода за кожей, соблюдения правил фотопротекции и применения α -агониста, такого как 0,5% гель БТ. Физические методы, такие как лазерное излучение, например пульсирующий лазер на красителе (PDL) и интенсивное импульсное излучение (IPL), также могут быть использованы для лечения сосудистой эритемы и телеангиэктазий. Лекарственные препараты для приема внутрь, как было показано, неэф-

фективны в отношении стойкой фоновой эритемы при розацеа [13, 26, 33, 35, 37, 42, 57—63].

- *Стойкие фиматозные изменения требуют хирургического лечения.* Ранние фиматозные изменения могут реагировать на пероральную терапию изотретиноином [31, 35, 39].
- *Хотя основное внимание в этой статье уделяется розацеа кожи, следует отметить, что розацеа глаз*

реагирует на терапию тетрациклином для приема внутрь, особенно на лечение доксициклином для приема внутрь. Консультация офтальмолога является явно оправданной, если ухудшается зрение, сопутствующая симптоматика является серьезной или наблюдается устойчивость к лечению препаратами тетрациклинового ряда или к другим лечебным мероприятиям [31, 32, 39, 42]. ■

Литература

1. Tan J., Berg M. Rosacea: current state of epidemiology. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69: S27—S35.
2. Crawford G.H., Pelle M.T., James W.D. Rosacea I: etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 327—341.
3. Spöndlin J., Voegel J.J., Jick S.S., Meier C.R. A study on the epidemiology of rosacea in the UK. *Br J Dermatol* 2012; 167.
4. Wilkin J., Dahl M., Detmar M. et al. Standardized classification system of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 584—587.
5. Del Rosso J.Q. Advances in understanding and managing rosacea: part 1 connecting the dots between pathophysiological mechanisms and common clinical features of rosacea with emphasis on vascular changes and facial erythema. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012; 5 (3): 16—25.
6. Del Rosso J.Q., Gallo R.L., Tangheiti E. et al. An evaluation of potential correlation between pathophysiological mechanisms, clinical manifestations, and management of rosacea. *Cutis* 2013; 91 (suppl 3): 1—8.
7. Plewig G., Kligman A.M. Rosacea. In: Plewig G., Kligman A.M., Eds, 3rd Edition, *Acne and Rosacea*, Springer-Verlag, Berlin, Germany, 1975: 438—445.
8. Guzman-Sanchez D.A., Ishiui Y., Patel T. et al. Enhanced skin blood flow and sensitivity to noxious heat stimuli in papulopustular rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 800—805.
9. Rosina P., Zamperetti M., Giovannini A. et al. Videocapillaroscopic alterations in erythematotelangiectatic rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 100—104.
10. Del Rosso J.Q., Thiboutot D., Gallo R. et al. Consensus recommendations from the American Acne & Rosacea Society on the management of rosacea, part 1: a status report on the disease state, general measures, and adjunctive skin care. *Cutis* 2013; 92: 234—240.
11. Dirschka T., Tronnier H., Fölster-Holst R. Epithelial barrier function and atopic diathesis in rosacea and perioral dermatitis. *Br J Dermatol* 2004; 150: 1136—41.
12. Torok H.M. Rosacea skin care. *Cutis* 2000; 66 (suppl 4): 14—16.
13. Del Rosso J.Q., Thiboutot D., Gallo R. et al. Consensus recommendations from the American Acne & Rosacea Society on the management of rosacea, part 5: a guide on the management of rosacea. *Cutis* 2014; 93: 134—38.
14. Bamford J.T. Rosacea: current thoughts on origin. *Semin Cutan Med Surg.* 2001; 20: 199—206.
15. Schwab V.D., Sulk M., Seeliger S. et al. Neurovascular and neuroimmune aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2011; 15: 53—62.
16. Yamasaki K., Gallo R.L. The molecular pathology of rosacea. *J Dermatol Sci* 2009; 55: 77—81.
17. Steinhoff M., Buddenkotte J., Aubert J. et al. Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2011; 15: 2—11.
18. Steinhoff M., Schaubert J., Leyden J.J. New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: S15—S26.
19. Casas C., Paul C., Lahfa M. et al. Quantification of *Demodex folliculorum* by PCR in rosacea and its relationship to skin innate immune activation. *Exp Dermatol* 2012; 21: 906—10.
20. Forton F.M. Papulopustular rosacea, skin immunity and *Demodex*: pityriasis folliculorum as a missing link. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 19—28.
21. McAleer M.A., Lacey N., Powell F.C. The pathophysiology of rosacea. *G Ital Dermatol Venereol* 2009; 144: 663—671.
22. Fleischer A.B. Jr. Inflammation in rosacea and acne: implications for patient care. *J Drugs Dermatol* 2011; 10: 614—620.
23. Yamasaki K., Kanada K., Macleod D.T. et al. TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2011; 131: 688—697.
24. Meyer-Hoffert U., Schröder J.M. Epidermal proteases in the pathogenesis of rosacea. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2011; 15: 16—23.
25. Sulk M., Seeliger S., Aubert J. et al. Distribution and expression of non-neuronal transient receptor potential (TRPV) ion channels in rosacea. *J Invest Dermatol* 2012; 132: 1253—62.
26. Del Rosso J.Q. Advances in understanding and managing rosacea: part 2. The central role, evaluation, and medical management of diffuse and persistent facial erythema of rosacea. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012; 5: 26—36.
27. Yamasaki K., Di Nardo A., Bardan A. et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med.* 2007; 13: 975—980.
28. Yamasaki K., Gallo R.L. Rosacea as a disease of cathelicidins and skin innate immunity. *J Invest Dermatol* 2011; 15: 53—62.
29. Layton A., Thiboutot D. Emerging therapies in rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: S57—65.
30. Korting H.C., Schöllmann C. Tetracycline actions relevant to rosacea treatment. *Skin Pharmacol Physiol* 2009; 22: 287—94.
31. Kennedy Carney C., Cantrell W., Elewski B.E. Rosacea: a review of current topical, systemic and light based therapies. *G Ital Dermatol Venereol* 2009; 144: 673—88.
32. Odom R., Dahl M., Dover J. et al. Standard management options for rosacea, part 2: options according to rosacea subtype. *Cutis* 2009; 84: 97—104.
33. Del Rosso J.Q. Management of facial erythema of rosacea: what is the role of topical alpha-adrenergic receptor agonist therapy? *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: S44—56.
34. Two A., Del Rosso J.Q. Kallikrein 5-mediated inflammation in rosacea: clinically relevant correlations with acute and chronic manifestations in rosacea and how individual treatments may provide therapeutic benefit. *J Clin Aesthet Dermatol* 2014; 7: 20—25.
35. Tangheiti E., Del Rosso J.Q., Thiboutot D. et al. Consensus recommendations from the American Acne & Rosacea Society on the management of rosacea, part 4: a status report on physical modalities and devices. *Cutis* 2014; 93: 71—6.
36. van Zuuren E.J., Kramer S.F., Carter B.R. et al. Effective and evidence-based management strategies for rosacea: summary of a Cochrane systematic review. *Br J Dermatol* 2011; 165: 760—81.

37. Del Rosso J.Q., Thiboutot D., Gallo R. et al. Consensus recommendations from the American Acne & Rosacea Society on the management of rosacea, part 2: a status report on topical agents. *Cutis* 2013; 92: 277—84.
38. Lazaridou E., Giannopoulou C., Fotiadou C. et al. The potential role of microorganisms in the development of rosacea. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9: 21—25.
39. Pelle M.T., Crawford G.H., James W.D. Rosacea II: therapy. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 499—512.
40. Schlesinger T., Rowland C. et al. *J Drugs Dermatol* 2013; 12 (6): 664—667.
41. Coda A.B., Hata T., Miller J. et al. Cathelicidin, kallikrein 5, and serine protease activity is inhibited during treatment of rosacea with azelaic acid 15% gel. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: 570—77.
42. Del Rosso J.Q., Thiboutot D., Gallo R. et al. Consensus recommendations from the American Acne & Rosacea Society on the management of rosacea, part 3: a status report on systemic therapies. *Cutis* 2014; 93 (1): 18—28.
43. Bakar O., Demirçay Z., Gürbüz O. Therapeutic potential of azithromycin in rosacea. *Int J Dermatol* 2004; 43: 151—54.
44. Fernandez-Obregon A. Oral use of azithromycin for the treatment of acne rosacea. *Arch Dermatol* 2004; 140: 489—90.
45. Kanada K.N., Nakatsuji T., Gallo R.L. Doxycycline indirectly inhibits proteolytic activation of tryptic kallikrein-related peptidases and activation of cathelicidin. *J Invest Dermatol* 2012; 132: 1435—42.
46. Sapadin A.N., Fleischmajer R. Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 258—65.
47. Del Rosso J.Q. Update on rosacea pathogenesis and correlation with medical therapeutic agents. *Cutis* 2006; 78: 97—100.
48. Del Rosso J.Q. Anti-inflammatory dose doxycycline in the treatment of rosacea. *J Drugs Dermatol* 2009; 8: 664—68.
49. Bikowski J.B. Subantimicrobial dose doxycycline for acne and rosacea. *Skinmed* 2003; 2: 234—45.
50. Del Rosso J.Q., Webster G.W., Jackson M. et al. Two randomized phase III clinical trials evaluating anti-inflammatory dose doxycycline (40-mg doxycycline, USP capsules) administered once daily for treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 791—802.
51. Preshaw P.M., Novak M.J., Mellonig J. et al. Modified-release subantimicrobial dose doxycycline enhances scaling and root planing in subjects with periodontal disease. *J Periodontol* 2008; 79: 440—52.
52. Skidmore R., Kovach R., Walker C. et al. Effects of subantimicrobial-dose doxycycline in the treatment of moderate acne. *Arch Dermatol* 2003; 139: 459—64.
53. Park H., Del Rosso J.Q. Use of oral isotretinoin in the management of rosacea. *J Clin Aesthet Dermatol* 2011; 4: 54—61.
54. Hieble J.P. Subclassification and nomenclature of alpha- and beta-adrenoreceptors. *Curr Top Med Chem* 2007; 7: 129—34.
55. Johnson J.M., Kellogg D.L. Local thermal control of human cutaneous circulation. *J Appl Physiol* 2010; 109: 1229—38.
56. Kim J.H., Oh Y.S., Ji J.H. et al. Rosacea (erythematotelangiectatic type) effectively improved by topical xylometazoline. *J Dermatol* 2011; 38: 510—13.
57. Fowler J., Jarratt M., Moore A. et al. Once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% is a novel treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two multicenter, randomized and vehicle-controlled studies. *Br J Dermatol* 2012 Mar; 166 (3): 633—41.
58. Shanler S.D., Ondo A.L. Successful treatment of erythema and flushing of rosacea using a topically applied selective alpha1-adrenergic receptor antagonist, oxymetazoline. *Arch Dermatol* 2007; 143: 1369—71.
59. Benkali K., Leoni M., Rony F. et al. *Br J Dermatol*. 2014 Feb 7. doi: 10.1111/bjd.12881. [Epub ahead of print].
60. Fowler J. Jr., Jackson M., Moore A. 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: 650—56.
61. Moore A., Kempers S., Murakawa G. 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: 56—61.
62. Ikkovitch D., Pomerantz R.G. Brimonidine effective but may lead to significant rebound erythema. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70 (5): e109-10. doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.853.
63. Routt E.T., Levitt J.O. Rebound erythema and burning sensation from a new topical brimonidine tartrate gel 0.33%. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 37—8.
64. Dourmishev A.L., Dourmishev L.A., Schwartz R.A. Ivermectin: pharmacology and application in dermatology. *International Journal of Dermatology*. 2005; 44: 981—88.
65. Forstinger C., Kittler H., Binder M. Treatment of rosacea-like demodicidosis with oral ivermectin and topical permethrin cream. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 775—77.
66. Salem D.A., El-Shazly A., Nabih N. et al. Evaluation of the efficacy of oral ivermectin in comparison with ivermectin-metronidazole combined therapy in the treatment of ocular and skin lesions of *Demodex folliculorum*. *Int J Infect Dis* 2013; 17: 343—47.
67. Stein Gold L., Kircik L., Fowler J. 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.
68. Stein Gold L., Kircik L., Fowler J. et al. 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—1388.
69. Taieb A., Ortonne J.P., Ruzicka T. et al. 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.
70. Bhatia N.D., Del Rosso J.Q. Optimal management of papulopustular rosacea: rationale for combination therapy. *J Drugs Dermatol* 2012; 11: 838—844.

об авторе:

James Q. Del Rosso — научный руководитель Дерматологического исследовательского центра доктора Джима Дел Россо, Лас Вегас

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье