

Л.А. Болотная

Харьковская медицинская академия последипломного образования

## Топический метронидазол в лечении розацеа

**Цель работы** — изучить эффективность различных вариантов применения крема метронидазола 1 % («Розамет®») в составе комплексной терапии больных розацеа.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находилось 40 пациентов с папуло-пустулезным подтипом розацеа. «Розамет®» назначали в виде монотерапии при легкой степени тяжести или в составе комбинированной терапии при средней степени. Эффективность терапии изучали на основании динамики шкалы диагностической оценки розацеа и частоты рецидивов дерматоза.

**Результаты и обсуждение.** Показана высокая эффективность (22,5 % клиническое излечение, 62,5 % значительное улучшение) использования крема «Розамет®» 2 раза в сутки в течение 8 нед. Продолжение наружной терапии кремом 1 раз в сутки в течение 8 нед способствовало регрессу клинических проявлений, уменьшению в 4 раза количества рецидивов.

**Выводы.** Топический метронидазол 1 % (крем «Розамет®») является препаратом выбора при наружном лечении розацеа папуло-пустулезного подтипа. Применение крема «Розамет®» возможно в качестве длительной поддерживающей терапии у больных розацеа.

### Ключевые слова

Розацеа, патогенез, лечение, метронидазол 1 % (крем), «Розамет®», эффективность.

Розацеа — мультифакторное хроническое рецидивирующее заболевание кожи, поражающее преимущественно центральную часть лица, характеризуется стадийностью клинических проявлений, прогрессивным течением. Среди европейцев розацеа страдают от 1,5 до 10 % населения, в США — более 15 млн [4, 11, 20]. Следует учитывать, что распространенность заболевания имеет прямую корреляцию с его ранней диагностикой. В структуре дерматологической патологии розацеа составляет от 2 до 8 %, чаще всего пациенты обращаются при наличии персистирующей эритемы, телеангиэктазий, папул и пустул, а также более тяжелых вариантов болезни. В структуре акнеподобных дерматозов розацеа имеет наибольший удельный вес (36 %) [4]. У 6–50 % больных розацеа регистрируется поражение органа зрения (блефарит, конъюнктивит, халязион, ирит, иридоциклит, кератит). Розацеа оказывает значительное негативное влияние на качество жизни пациентов, сравнимое с таким при тяжелых формах акне [1, 8, 12].

Розацеа относится к дерматозам среднего возраста, первые признаки заболевания могут отме-

чаться в 25–35 лет, достигая максимальной распространенности к 40–50 годам. Традиционно считается, что заболевание в 2–4 раза чаще и раньше возникает у женщин. Однако тяжелые стадии, такие как фимы, характерны в большей степени для мужчин в связи с более реактивным течением, запускающим пролиферативные процессы [5, 13].

Согласно современным представлениям, розацеа — это полиэтиологический дерматоз с участием в развитии универсальных патологических реакций и факторов: конституциональная ангиопатия, изменения в соединительной ткани дермы, микроорганизмы, дисфункция пищеварительного канала, оксидативный стресс и др. [7, 8, 23]. Установлено множество факторов, повышающих риск развития розацеа (возраст, фототип кожи, воздействие УФ-излучения, стрессы, длительное пребывание в условиях высоких и низких температур, острая и горячая пища, косметика, физические упражнения и др.) [12, 18]. Продолжаются дискуссии о том, чем являются варианты заболевания: различными фенотипами или же стадиями в рамках единого патологического прогрессирования?

В патогенезе розацеа сьогодні виділяють наступні ключові зв'язки: порушення в функціонуванні вроджених імунних реакцій, опосередованих активацією TLR (Toll-like receptors), патологія судин шкіри обличчя і порушення кожного бар'єра (збільшення трансепідермальної втрати вологи, низький рівень вологості рогового шару) [4, 7, 13, 16]. Результати сучасних досліджень передбачають участь кератиноцитів, гладком'язових клітин, ендотеліальних клітин, макрофагів, мастоцитів, фібробластів, Th1/Th17-клітин, продуцуючих антитіла В-клітин і нейронів в патобіології розацеа [14].

Найбільш важливими представниками сімейства сигнальних паттерн-розпізнаючих рецепторів, присутніх на поверхні кератиноцитів, а також макрофагів шкіри, є TLR. Специфічне взаємодія TLR з їх лігандами активізує сигнальні шляхи адапторних білків, протеїнкіназ, транскрипційних факторів, впливаючи на експресію генів провоспалительних цитокінів — інтерлейкінів (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12), фактора некрозу пухлики  $\alpha$ , інтерферону  $\gamma$  і ряду інших, ініціюючи розвиток запального процесу [3, 22].

Ключову роль в кожному запальному процесі при розацеа грають TLR2, викликають синтез молекул калікреїна, матриксних металопротеїназ, активних форм кисню, азоту, окислювачів, цитокінів і хемокінів, змінюючи структуру судин, сприяючи дегенерації колагену, викликаючи клітинну інфільтрацію і запалення [14]. TLR2 можуть активізуватися фізичними факторами (УФ-випромінюванням, високими і низькими температурами), нейропептидами при стресі. Вплив вказаних факторів на TLR шкіри здорових людей призводить до контролюваного підвищення рівня цитокінів і речовин з антимікробною активністю (кателицидинів, дефензінів). Встановлено, що дисфункція кателицидинів може бути одним з центральних зв'язок патогенезу дерматозу, деякі типи кателицидину мають вазоактивні і провоспалительні властивості [23, 24]. Ряд дослідників вказують на значущу роль кателицидину LL-37 в розвитку розацеа. Стимулює вироблення цього пептиду УФ-випромінювання, яке є одним з провідних провокуючих факторів.

Одним з тригерів активації TLR2 є хітин кліщів *Demodex folliculorum*, виявлення яких прямо пропорційно корелює з запаленням на шкірі. Кліщ-железниця в процесі життєдіяльності порушує епіте-

ліальний бар'єр, проникає в шкіру і стимулює TLR. Сальні залози хворих папулопустулезної розацеа виробляють шкірне сало з зміненим профілем жирних кислот, що в свою чергу сприяє розвитку кліщів [16]. Крім цього, антигенні білки, асоційовані з *Bacillus oleronius*, що знаходяться в кліщі *D. folliculorum*, ріст бактерій *Streptococcus Staphylococcus* можуть стимулювати запальну реакцію у пацієнтів з папулопустулезної розацеа. Таким чином, кліщі *Demodex* можуть бути причиною розвитку або загострення розацеа шляхом різних механізмів: блокада волосяних фолікулів, секреція ферментів (протеази), пошкодження епідермального бар'єра і запуск імунних реакцій [13]. Можливо, при розацеа існує паралель між проліферацією кліщів роду *Demodex* і зниженою цитотоксичною активністю CD8<sup>+</sup> Т-клітин, в той час як змінений Th1/Th17-відповідь має важливе значення в розвитку запалення [22].

Важлива роль в патогенезі розацеа відіграє порушення регуляції кровотоку по обличчю вені, зміні тону поверхневих артеріальних судин шкіри в зоні іннервації трійничного нерва, що є наслідком впливу ряду екзогенних (інсоляція, вплив високих і низьких температур) і ендогенних факторів (патологія ендокринної системи, системи гемостаза, травного тракту і др.) [7]. Широко обговорюється роль вазоактивних пептидів (судинистий ендотеліальний фактор росту) і медіаторів (пентагастрин, вазоактивний кишечний пептид, ендорфіни, брадікінин, серотонін, гістамін і субстанція Р) в механізмі виникнення розацеа [4, 22].

Лікування хворих розацеа є складним завданням, так як багато аспектів етіології і патогенезу захворювання залишаються незрозумілими, немає ефективних терапевтичних методів, які призводять до тривалої ремісії і клінічного одужання [5, 8, 18]. Багато способів лікування розацеа визначаються різноманітністю етіологічних і патогенетичних факторів, підтипом, варіантом дерматозу. Лікування передбачає зменшення запальних явищ, усунення передиспозуючих і провокуючих факторів, корекцію різних соматичних порушень, дотримання дієти, фотопротекцію. Сучасні варіанти лікування розацеа враховують основні патогенетичні мішені і передбачувані молекулярні механізми [12, 22]. Найпростішим для лікування деякі автори вважають папулопустулезний підтип в зв'язі з хорошим

ответом на системные и топические препараты (антибиотики, метронидазол), в то время как эритематозно-телеангиэктатический, наоборот, более резистентный к традиционной терапии [24]. Хорошие результаты получены при применении импульсных лазеров на красителях с длиной волны 585 и 595 нм, интенсивного импульсного света в лечении персистирующей эритемы и телеангиэктазий [15].

Несомненно, розацеа относится к заболеваниям, течение которых в большинстве случаев можно контролировать. При лечении добиваются следующих целей: облегчение симптомов заболевания (уменьшение гиперемии лица, количества папул и пустул), предотвращение прогрессирования, достижение длительной ремиссии, профилактика обострений, устранение косметического дефекта, улучшение качества жизни пациента [8].

Среди системных препаратов при розацеа широко применяют антибиотики тетрациклинового ряда и макролиды, которые регулируют воспалительный ответ путем угнетения продукции провоспалительных цитокинов (IL-1, фактор некроза опухоли), а также активных форм кислорода [10, 23]. Показана эффективность комбинированной терапии с использованием противовоспалительных доз доксициклина и топического метронидазола или азелаиновой кислоты для лечения больных с папуло-пустулезным подтипом розацеа [12].

В отечественной дерматологии метронидазол и другие препараты нитроимидазола широко назначают для терапии розацеа, в редких случаях прием препарата ассоциирован с эпилептиформными припадками, энцефалопатией, сенсорной нейропатией и другими нежелательными эффектами, сенсibiliзирующим действием при употреблении алкоголя [15]. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA, США) применение этих препаратов внутрь для лечения розацеа не санкционировало, тогда как одобрило топические препараты метронидазола (0,75 и 1 % лосьон, крем, гель), а также азелаиновую кислоту (15 % гель и 20 % лосьон) и натрия сульфатамида (10 %) с добавлением серы (5 %) (крем, мазь, лосьон), бримонидин (0,33 % гель), ивермектин (1 % крем). Эффективность топических препаратов подтверждена рандомизированными клиническими испытаниями [18, 21, 24].

Согласно рекомендациям консенсуса Американского общества акне и розацеа и глобального розацеа-консенсуса (2013), препаратами первой линии в лечении папуло-пустулезной розацеа легкой и умеренной степени тяжести

(или центрофациальной эритемы с воспалительными высыпаниями) являются топические метронидазол, азелаиновая кислота [10, 19]. При легкой степени розацеа рекомендуют использовать эти препараты в виде монотерапии, в случае умеренного или тяжелого течения лечение дополняют приемом внутрь антибиотиков или изотретиноина.

В последние годы накоплен успешный опыт применения крема «Розамет®» (Jadran, Хорватия) при лечении папуло-пустулезного подтипа в течение 3–8 нед.

**Цель исследования** — изучить эффективность различных вариантов применения крема «Розамет®» в составе комплексной терапии больных с папуло-пустулезным подтипом розацеа.

### Материалы и методы

Под наблюдением находилось 40 пациентов в возрасте от 31 до 48 лет (26 женщин и 14 мужчин) с папуло-пустулезным подтипом розацеа, осложненным демодекозом в 27 случаях (*D. folliculorum* подтвержден лабораторно). Клиническая картина характеризовалась наличием изолированных или сгруппированных папул и пустул на фоне стойкой эритемы, телеангиэктазий на коже щек, подбородка и лба. Легкая степень тяжести дерматоза (менее 10 папул и/или папуло-пустул, легкая центрофациальная эритема) была у 17 больных, средняя (10–19 папул и/или папуло-пустул, умеренная центрофациальная эритема) — у 23 пациентов. Большинство больных жаловались на зуд, жжение, сухость кожи. Длительность заболевания у больных в среднем составляла от 1,5 до 8 лет. Ведущими факторами, провоцирующими обострения, были психоэмоциональные стрессы, инсоляция, тепловые процедуры, применение косметических средств. Большинство пациентов ранее лечились амбулаторно. У больных выявлены вегетососудистая дистония, хронические заболевания пищеварительного канала, болезни сердечно-сосудистой системы.

Для оценки дерматологического статуса больных до лечения, через 1–5 и 6 мес от начала лечения применяли шкалу диагностической оценки розацеа (ШДОР) [1]. Она включает качественную оценку выраженности эритемы: 0 — ощутимой эритемы нет; 1 — слабая (легкая); 2 — умеренно выраженная; 3 — тяжелая (сильная); определение количества папул и пустул: 0 — менее 10; 1 — от 11 до 20; 2 — от 21 до 30; 3 — более 30; наличие телеангиэктазий: 0 — отсутствуют; 1 — занимают менее 10 % лица; 2 — от 11 до 30 %; 3 — более 30 %. Также оценивали второстепенные признаки: сухость кожи и

Таблиця 1. Динаміка клінічних проявів розацеа в процесі комплексної терапії больних в різні терміни спостереження (M ± m)

Срок спостереження	ШДОР, балли		p
	1-я група (n = 21)	2-я група (n = 19)	
До лікування	8,5 ± 0,9	8,3 ± 0,9	> 0,05
В процесі лікування/спостереження через:			
1 мес	6,7 ± 0,0	6,6 ± 0,9	> 0,05
2 мес	3,9 ± 0,7	3,6 ± 0,6	> 0,05
3 мес	3,0 ± 0,6	4,2 ± 0,7	< 0,05
4 мес	1,9 ± 0,3	5,0 ± 0,7	< 0,01
5 мес	2,2 ± 0,4	6,1 ± 0,8	< 0,01
6 мес	2,5 ± 0,5	7,5 ± 0,9	< 0,01

Примечание. p — достовірність відмінностей між показателями в групах больних.

шелушення: 0 — сухості немає; 1 — слабка; 2 — помірна, з незначительним шелушенням; 3 — сильна, з вираженим шелушенням; суб'єктивні відчуття (відчуття жження і почервоніння шкіри); наявність набряку обличчя: 0 — немає; 1 — слабкий; 2 — помірний; 3 — сильний. У пацієнтів з розацеа легкої ступеня тяжкості показателю ШДОР склав (6,4 ± 1,3) бала, середньої ступеня тяжкості — (10,5 ± 1,7) бала.

Терапія больних розацеа легкої ступеня тяжкості включала застосування крему «Розамет®» 2 рази в добу впродовж 8 нед, помірної ступеня тяжкості — антибактеріальні засоби (доксидиклін), препарати венотонізуючого і ангиопротекторного дії, призначаються впродовж 1,5 мес, крем «Розамет®» 2 рази в добу впродовж 8 нед.

Пацієнти розділені на дві групи з метою спостереження і порівняння динаміки процесу в разі продовження зовнішнього лікування і відмови. Больні 1-ї групи (n = 21, легка ступень тяжкості у 9, середня — у 12) продовжали застосовувати «Розамет®» раз в добу впродовж 8 нед. Пацієнти 2-ї групи (n = 19, легка ступень тяжкості у 8, середня — у 11) лікування не отримували, перебували під спостереженням.

Терапевтичний ефект оцінювали за ШДОР на основі динаміки зникнення клінічних симптомів і суб'єктивних відчуттів больних. Клінічну ефективність терапії оцінювали з допомогою наступних критеріїв: клінічне выздоровлення — зникнення осередків ураження в формі повного відсутності еритеми, телеангіектазій, папулезних і пустулезних висипань; значительне покращення — відсутність нових висипань, регрес телеангіектазій і папулезних висипань більше ніж на 50%; покращення — зміна вказаних клінічних критеріїв менше ніж на 50%; без ефекту — шкірні прояви після лікування не змінилися.

Дані обробляли з використанням програмної системи Statistica for Windows 5.5. Критерієм статистичної достовірності висновків вважали величину p < 0,05, де p — рівень статистичної значимості.

### Результати і обговорення

Комплексна терапія больних з розацеа папуло-пустулезним підтипом впродовж 2 мес забезпечила клінічне выздоровлення у 9 (22,5%), значительне покращення — у 25 (62,5%), покращення — у 6 (15,0%) пацієнтів, показателю ШДОР склав (2,7 ± 0,4), (3,8 ± 0,6) і (5,2 ± 0,7) бала відповідно.

Динаміка кожного процесу — об'єктивних і суб'єктивних проявів хвороби (кількість запальних елементів, телеангіектазії, набряк, еритема, жження, сухість) під впливом терапії відображена в табл. 1. Существенне зниження показателя ШДОР відбувалося протягом перших 2 мес терапії в 1-й і 2-й групах больних. Регрес або зменшення кількості папул і/або пустул, еритеми, набряку відзначено у більшості пацієнтів кінці 8-ї тижня терапії, збереглися телеангіектазії і легка еритема обличчя, окремі папули, почервоніння шкіри (рисунк).

Звертає увагу достатньо швидкий клінічний ефект — перші симптоми покращення спостерігалися кінці 1-ї тижня терапії в формі зменшення інтенсивності еритеми, набряку і свербіжності шкіри, кінці 12–14-ї доби зменшилися кількість і розміри папуло-пустулезних висипань. Найбільша вираженість клінічного ефекту досягалася кінці 28–30-ї доби терапії, і кінці 2-го місяця залишалися у 25 больних телеангіектазії, окремі папули, у 6 пацієнтів — папуло-пустулезні висипання (менше 10), телеангіектазії, жження шкіри.

При наступному спостереженні за больними розацеа виявили динаміку клінічних про-



Рисунок. **Большая розацеа (папуло-пустулезный подтип, средняя степень тяжести)**  
**До (слева) и через 8 нед лечения (справа)**

Таблица 2. Частота рецидивов у больных розацеа после терапии

Группа	Степень тяжести	Рецидивы (количество) в периоды наблюдения			
		3 мес	4 мес	5 мес	6 мес
1-я (n = 21)	Легкая (n = 9)	—	—	—	—
	Средняя (n = 12)	—	—	—	2
2-я (n = 19)	Легкая (n = 8)	—	—	1	2
	Средняя (n = 11)	—	1	1	3

явлений дерматоза при продолжении наружной терапии (2 мес) и отсутствии лечения (см. табл. 1). У пациентов 1-й группы к концу 4 мес терапии оставались телеангиэктазии, сухость, периодическое покалывание кожи. Еще через 2 мес у них не выявлено явных признаков прогрессирования, но показатель ШДОР недостоверно увеличился. Пациенты 2-й группы, закончившие лечение, жаловались на усиление эритемы, появление новых единичных папул и/или пустул уже через 1 мес после отмены терапии, постепенное ухудшение процесса каждый месяц и развитие через 4 мес клинической картины, требовавшей повторного лечения (ШДОР  $7,5 \pm 0,9$  балла).

У пациентов обеих групп проанализировано течение дерматоза после окончания терапии (табл. 2).

У больных 1-й группы, получавших наружную терапию в виде крема «Розамет®» в течение 4 мес, через 2 мес дерматоз рецидивировал только у 2 (9,5 %) со средней степенью тяжести, тогда как во 2-й через 1 мес после отмены терапии произошел рецидив у пациента со средней степенью тяжести, через 2 мес — у 2, к концу периода наблюдения — еще у 5 больных, в целом в 8 (42,1 %) случаях (у 3 больных с легкой степенью тяжести дерматоза и у 5 — со средней).

В связи с наличием или формированием чувствительной кожи у больных розацеа значимым является применение «легких» по текстуре кремовых основ наружных лекарственных форм, так как жирные и масляные основы ухудшают

течение, вызывают эстетически неприемлемый блеск кожи лица. Именно такую гидрофильную основу используют в препарате «Розамет®» — 1 % метронидазол в виде крема. Следует отметить, что переносимость препарата «Розамет®» была хорошей, только 4 пациента отмечали незначительное жжение, слабый зуд, незначительное усиление эритемы в начале лечения. При этом явления разрешились самостоятельно на 4–6-е сутки применения крема. В дальнейшем пациенты хорошо переносили препарат даже при длительном применении. Больные отмечали отсутствие запаха, удобство применения, приятную текстуру препарата, возможность нанесения тональных средств и декоративной косметики после употребления лечебного крема, значительное улучшение настроения по мере разрешения элементов на лице.

На сегодня ни один метод терапии не гарантирует полного излечения от розацеа. Тем не менее длительное назначение топических препаратов или новых средств могут обеспечивать значительное улучшение состояния, недостижимое ранее.

Наиболее эффективными при папуло-пустулезной розацеа, согласно Кокрановского обзора 2015 года (оценка результатов рандомизированных контролируемых испытаний), оказались топические препараты метронидазола и азелаиновой кислоты, топический ивермектин [12, 20]. Новый препарат ивермектин обладает противовоспалительным и противоклещевым действием,

ефективен при папуло-пустулезном подтипе, но в Украине его нет. Топические метронидазол и азелаиновая кислота эффективны, безопасны, имеют благоприятное соотношение стоимость/эффективность, в равной степени способствуют уменьшению воспалительных явлений (эритема, количество папул и/или пустул). Тем не менее побочные эффекты у пациентов, применявших метронидазол, наблюдались реже [12, 21].

Впервые возможность применения топического метронидазола при лечении больных розацеа показана в 1980-е гг. В ряде исследований доказана эффективность использования метронидазола (крем или гель) в течение 6–10 нед [2, 24]. В 2006 г. при сравнении эффективности крема, геля и лосьона метронидазола 0,75 и 1 % один или 2 раза в сутки в течение 8–16 нед не выявлено существенных различий при использовании различных форм препарата [24]. Нежелательные эффекты развиваются редко. Это сухость кожи, раздражение, зуд. Метронидазол является антипротозойным средством, действующим на *D. folliculorum*. Большую роль оказывает также бактериостатический эффект, механизм которого связан с нарушением структуры ДНК и блокированием синтеза нуклеиновых кислот чувствительных микроорганизмов, в том числе облигатных анаэробных бактерий (грамотрицательные анаэробные палочки, *H. pylori* и др.). Особенно важен при местном применении метронидазола дополнительный противовоспалительный эффект, достигаемый за счет снижения продукции реактивных форм кислорода, медиаторов воспаления при подавлении активности нейтрофилов комплексом, образуемым метронидазолом при совместном действии с ненасыщенными жирными кислотами кожи [2, 9, 17].

Применение крема «Розамет®», содержащего 1 % метронидазола, для лечения розацеа папуло-пустулезного подтипа в течение 8 нед обеспечил в 100 % случаев положительный результат (85 % случаев — клиническое излечение и значительное улучшение, 15 % — улучшение). Показатель ШДОР за 2 мес терапии уменьшился у всех пациентов в 2,3 раза. У больных 1-й группы, продолживших наружное лечение, т.е. за 4 мес, средний балл снизился более значительно — в 4,4 раза. Во 2-й группе больных, прекративших лечение, ШДОР через 2 мес увеличился в 1,4 раза, через 4 мес — в 2,1 раза.

Наружная терапия кремом «Розамет®» обеспечивает регресс папуло-пустулезных высыпа-

ний и, вероятно, способствует уменьшению отека и эритемы за счет влияния на медиаторы воспаления, единственной остаточной эритемой является расширение кровеносных сосудов (телеангиэктазии). Однако если контроль над эритемой сохраняется, развитие дальнейших телеангиэктазий может быть подавлено. Длительные ремиссии в конечном итоге уменьшают эритему до исходного уровня. Предполагают, что «новое» воспаление, папулы и пустулы усиливают эритему и отек и таким образом запускают порочный круг, ведущий к рецидиву дерматоза.

Применение стандартной фармакотерапии при розацеа позволяет достичь улучшения клинических проявлений болезни и добиться клинической ремиссии процесса, но часто вскоре наступают рецидивы и прогрессирование дерматоза. К сожалению, долгосрочные подходы к поддержанию контроля над розацеа недостаточно отражены в литературе. При этом лишь несколько исследований посвящены оценке наружной поддерживающей терапии [9]. Наш опыт свидетельствует, что продолжение наружной терапии еще в течение 8 нед (в целом 16 нед лечения) способствует уменьшению частоты рецидивов. После окончания лечения у 10 (25,0 %) больных развились рецидивы, при этом в 4 раза реже в 1-й группе (5,0 %), чем во 2-й (20,0 %).

В профилактике рецидивов и долгосрочном контроле розацеа значимая роль отводится также избеганию триггеров или уменьшению их воздействия, в частности ультрафиолетового излучения, стрессов, алкоголя, резких перепадов температур, соблюдению диеты. Симптоматический комплекс чувствительной кожи у больных требует необходимого и соответствующего ухода. Для ухода за кожей пациентам рекомендованы специально разработанные линии косметических продуктов.

## Выводы

Топический метронидазол 1 % (крем «Розамет®») является препаратом выбора при наружном лечении папуло-пустулезного подтипа розацеа, что подтверждают данные о высокой эффективности (85 % клиническое излечение и значительное улучшение) и хорошей переносимости препарата. При легкой степени тяжести рекомендуют применять крем в виде монотерапии, при средней — в составе комбинированной терапии в течение 8 нед. Применение 1 % крема «Розамет®» возможно в качестве поддерживающей длительно терапии при розацеа (не менее 8 нед).

## Список літератури

1. Адаскевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии. — М.: Медицинская книга, 2004. — 164 с.
2. Давыдова И.Б., Королева М.А., Чхатвал Н.А. Топическое применение 1 % крема розамет в комплексном лечении патологии кожи лица // Клини. дерматол. и венерол. — 2009. — № 4. — С. 69–71.
3. Катунина О.Р. Функции Toll-подобных рецепторов как компонента врожденного иммунитета и их участие в патогенезе дерматозов различной этиологии // Вестн. дерматол. и венерол. — 2011. — № 2. — С. 18–25.
4. Кубанова А.А., Махакова Ю.Б. Розацеа: распространенность, патогенез, особенности клинических проявлений // Вестн. дерматол. и венерол. — 2015. — № 3. — С. 36–45.
5. Кутасевич Я.Ф., Маштакова И.А. Опыт топического применения метронидазола для комплексного лечения больных розацеа // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2015. — № 3 (58). — С. 59–62.
6. Молочков А.В., Овсянникова Г. Метронидазол в наружном лечении розацеа // Клини. дерматол. и венерол. — 2010. — № 2. — С. 82–84.
7. Самоделькина К.А., Короткий Н.Г. Современные концепции этиологии и патогенеза розацеа // Клини. дерматол. и венерол. — 2012. — № 2. — С. 4–8.
8. Хайрутдинов В.Р. Розацеа: современные представления о патогенезе, клинической картине и лечении // Эффект. фармакотер. — 2014. — № 3. — С. 32–37.
9. Dahl M.V., Katz H.I., Krueger G.G. et al. Topical metronidazole maintains remissions of rosacea // Arch. Dermatol. — 1998. — Vol. 134, N 6. — P. 679–683.
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 5: a guide on the management of rosacea // Cutis. — 2014. — Vol. 93, N 1. — P. 134–138.
11. Eckel R. Rosacea: the strawberry fields of dermatology // Prime J. — 2014. — Vol. 4, N 4. — P. 60–62.
12. Elewski B.E., Draelos Z., Dréno B. et al. Rosacea — global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. — 2011. — Vol. 25, N 2. — P. 188–200.
13. Forton F.M. Papulopustular rosacea, skin immunity and Demodex: pityriasisfolliculorum as a missing link // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. — 2012. — Vol. 26, N 1. — P. 19–28.
14. Holmes A.D., Steinfeld M. Integrative concepts of rosacea pathophysiology, clinical presentation, and new therapeutics // Exp. Dermatol. — 2016. — Doi: 10.1111/exd.13143.
15. Korting H.C., Schöllmann C. Current topical and systemic approaches to treatment of rosacea // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. — 2009. — Vol. 23, N 8. — P. 876–882.
16. Lacey N., Raghallaigh D. Ni, Powell S.F. Demodex mites — commensals, parasites or mutualistic organisms? // Dermatol. — 2011. — Vol. 222, N 2. — P. 128–130.
17. Miyachi Y. Potential antioxidant mechanism of action for metronidazole: Implications for rosacea management // Adv. Therapy. — 2001. — Vol. 18, N 6. — P. 237–243.
18. Oge L.K., Muncie H.L., Phillips-Savoy A.R. Rosacea: diagnosis and treatment // Am. Fam. Physician. — 2015. — Vol. 92, N 3. — P. 187–196.
19. Tan J., Almeida L., Bewley A. et al. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSaceaCOnsensus (ROSCO) panel // Brit. J. Dermatol. — 2017. — Vol. 176, N 2. — P. 465–471.
20. van Zuuren E.J., Fedorowicz Z., Carter B. et al. Interventions for rosacea. Cochrane Database Syst. Rev. // 2015. — 4. — CD003262. Doi: 10.1002/14651858. CD 003262. Pub. 5.
21. Wolf J.E., Kerrouche N., Arsonnaud S. Efficacy and safety of once-daily metronidazole 1 % gel compared with twice-daily azelaic acid 15 % gel in the treatment of rosacea // Cutis. — 2006. — Vol. 77 (4 Suppl.) — P. 3–11.
22. Woo Y.U., 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. — Vol. 17, N 9. — P. 1562–1568.
23. Yamasaki K., Gallo R.L. Rosacea as a disease of cathelicidins and skin innate immunity // J. Invest. Dermatol. Symp. Proc. — 2011. — Vol. 15, N 1. — P. 12–15.
24. Yoo J., Reid D.C., Kimball A.B. Metronidazole in the treatment of rosacea: do formulation, dosing, and concentration matter? // J. Drugs Dermatol. — 2006. — Vol. 5, N 4. — P. 317–319.

Л.А. Болотна

Харківська медична академія післядипломної освіти

## Топічний метронідазол у лікуванні розацеа

**Мета роботи** — вивчити ефективність різних варіантів застосування крему метронідазолу 1 % («Розамет®») у складі комплексної терапії хворих на розацеа.

**Матеріали та методи.** Під наглядом перебувало 40 пацієнтів з розацеа папуло-пустульозного підтипу. «Розамет®» призначали у вигляді монотерапії у разі легкого ступеня тяжкості або в складі комбінованої терапії за середнього ступеня. Ефективність терапії вивчали на підставі динаміки шкали діагностичної оцінки розацеа і частоти рецидивів дерматозу.

**Результати та обговорення.** Засвідчено високу ефективність (22,5 % клінічневилікування, 62,5 % значне поліпшення) використання крему «Розамет®», який призначали двічі на добу протягом 8 тиж. Продовження зовнішньої терапії кремом раз на добу протягом 8 тиж сприяло регресу клінічних виявів, зменшенню кількості рецидивів у 4 рази.

**Висновки.** Топічний метронідазол 1 % (крем «Розамет®») є препаратом вибору для зовнішньої терапії розацеа папуло-пустульозного підтипу. Використання крему «Розамет®» можливо застосовувати в якості тривалої підтримувальної терапії у хворих на розацеа.

**Ключові слова:** розацеа, патогенез, лікування, метронідазол 1 % (крем), «Розамет®», ефективність.

L.A. Bolotna

*Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education*

## Topical metronidazole in the treatment of rosacea

**Objective** — to study the effectiveness of various options for the use of metronidazole cream 1 % (*Rozamet*<sup>®</sup>) in the complex therapy of patients with rosacea.

**Materials and methods.** 40 patients with papulopustular rosacea subtype were under observation. *Rozamet*<sup>®</sup> was prescribed in the form of monotherapy with mild severity or as part of combination therapy at moderate severity. The effectiveness of the therapy was studied based on the dynamics of the scale of the diagnostic evaluation of rosacea and the frequency of dermatosis relapses .

**Results and discussion.** High efficacy (22.5 % clinical cure, 62.5 % significant improvement) of *Rozamet*<sup>®</sup> cream 2 times a day for 8 weeks is shown. Continuation of external cream therapy once a day for 8 weeks contributed to the regress of clinical manifestations, reducing the number of relapses by 4 times.

**Conclusions.** Topical metronidazole 1 % (*Rozamet*<sup>®</sup> cream) is the drug of choice in the external treatment of the papulopustular subtype of rosacea. The use of *Rozamet*<sup>®</sup> cream is possible as a longterm maintenance therapy for rosacea.

**Key words:** rosacea, pathogenesis, treatment, metronidazole 1 % (cream), *Rozamet*<sup>®</sup>, efficacy. □

---

### Дані про автора:

Болотна Людмила Анатоліївна, д. мед. н., проф., зав. кафедри дерматовенерології  
Харківської медичної академії післядипломної освіти  
61176, м. Харків, вул. Амосова, 58  
Тел. (057) 751-12-90  
E-mail: derma@med.edu.ua