

Lokální léčba zánětlivých (papulopustulózniých) lézí rosacey u dospělých pacientů

MUDr. Radana Dwayebová

Kožní oddělení Nemocnice Nový Jičín, a. s., člen skupiny Agel

Papulopustulózni rosacea je středně těžká forma obličejové dermatózy. Je charakterizována vznikem papul a papulopustul na trvale zarudlé kůži. Kožní morfy se nachází v centrální části obličeje. Existuje více patofyziologických modelů vzniku rosacey. V lokální terapii se uplatňuje řada extern zaměřených na zmírnění zánětlivých projevů. V poslední době se stává u tohoto subtypu růžovky lékem volby ivermektin 1% krém, přičemž je využíván jeho protizánětlivý a antiparazitický účinek. Vzhledem k současné přítomnosti trvalého erytému využíváme i doporučené kombinace ivermektinu s antagonistou alfa 2 adrenergního receptoru brimonidinu, který zmírňuje erytém konstrikcí svalů krevních cév. Důležitou součástí léčby je i edukace pacienta o správné dermato-kosmetice, o rizikových faktorech a nutnosti fotoprotekce. Významnou roli hraje i psychosomatický přístup.

Klíčová slova: papulopustulózni rosacea, lokální terapie, ivermektin, brimonidin.

Local therapy of inflammatory (papulopustular) lesions of rosacea in adult patients

Papulopustular rosacea is a moderately severe form of facial dermatitis. It is characterized by the development of papules and papulopustules on a permanently reddened skin. Cutaneous manifestations are situated in the central part of the face. There are several pathophysiological models of rosacea. Local therapy involves a number of external drugs aimed at relieving inflammatory symptoms. Recently, ivermectin 1% cream has become the drug of choice in this subtype of rosacea, with its anti-inflammatory and antiparasitic effects being utilized as well. Because of the simultaneous presence of persistent erythema, a recommended combination of ivermectin with the alpha-2 adrenergic receptor antagonist brimonidine is used that alleviates erythema by vasoconstriction of cutaneous blood vessels. An integral part of the treatment is patient education on appropriate skin cosmetics, risk factors, and the need for photoprotection. Psychosomatic approach also plays an important role.

Key words: papulopustular rosacea, local therapy, ivermectin, brimonidine.

Úvod

Rosacea faciei, česky růžovka, je jednou z nejčastějších obličejových dermatóz. Jedná se o chronické zánětlivé onemocnění pilosebaceózní jednotky s lokalizací především ve střední části obličeje, t.j. v oblasti čela, nosu, tváří a brady (1). Charakterizována je počátečním přechodným erytémem přecházejícím v erytém trvalý s teleangiektaziemi. Následně vznikají papuly a papulopustuly a později se mohou tvořit zánětlivé noduly a infiltráty provázené hyperplazií mazových žláz a fibrózou, vedoucí ke zhrubnutí a zesílení kůže (2). Až

polovina pacientů trpí oční formou rosacey. Onemocnění postihuje asi 5–22 % populace, nejčastěji osoby mezi 30.–60. rokem věku s fototypem I. a II. stupně. Častěji bývají postiženy ženy (1). Etiologie je multifaktoriální. Terapie rosacey je zaměřena na potlačení objektivních a subjektivních příznaků onemocnění. Uplatňuje se zde řada lokálních i celkových léčiv, která mohou nálezt na kůži výrazně zredukovat až znormlizovat. Nezbytná je šetrná péče o pokožku. Neléčená rosacea se může postupně zhoršovat a vést k významnému psychosociálnímu postižení pacientů (1).

Etiopatogeneze

Etiopatogeneze není ještě zcela objasněna. Existuje více patofyziologických modelů vzniku a průběhu rosacey. Důležitou roli sehrává genetická dispozice, vaskulární hyperreaktivita, zvýšená pohotovost k zánětu, dermální degenerace matrix, některá interní onemocnění a mikrobiální vlivy (2, 4). Typická je souběžnost cévních a zánětlivých projevů. Výsledkem je angiogeneze, lymfangiogeneze, degenerace dermální matrix.

Snížená permeabilita kožních cév a následný edém napomáhá kolonizaci a šíření roztoče *Demodex folliculorum* a bakterií

Staphylococcus epidermidis, *Bacillus oleronius* a kvasinek *Mallasezia ovalis*. Tito spoličinitelé se podílejí na vzniku papul, pustul a granulomů (3). Roztoč *Demodex* způsobuje mechanické ucpávání folikulárního kanálu a jeho přítomnost je považována za spouštěcí mechanismus zánětu nebo specifické imunitní reakce (1). Na rosaceu má také vliv i přítomnost *Helicobacter pylori* v zažívacím ústrojí. Většina autorů se však kloní k názoru, že se infekce *H. pylori* spíše podílí na zhoršování projevů, než že by byla jednou z etiopatogenetických příčin onemocnění. Příčina souvislosti mezi eradikací *H. pylori* a zlepšením růžovky je vysvětlována spíše antioxidačním efektem metronidazolu nebo působením na H2 receptory antagonistů (1, 3).

Vliv na klinický obraz a chronický průběh růžovky mají také tzv. **provokační faktory**: horké a vlhké podnebí či naopak studené prostředí a ostrý vítr, ultrafialové záření, horké koupele, emocionální stres, ostré, kořeněné a kyselé jídlo, horké nápoje, alkohol, potraviny s vysokým obsahem histaminu, kosmetické přípravky obsahující fluoridy, alkohol, aceton, kyselinu sorbovou a abrazivní či peelingové složky. Dále fyzické aktivity spojené s pocením a třením, horkou koupelí či saunou.

Nesmíme opomenout ani působení některých léků, např. vazodilancií, kyseliny nikotinové, amylnitritu, blokátorů kalciového kanálu a opiátů, dále B vitaminů, kortikoidů, biologik, imunomodulátorů a inhibitorů 5 fosfodiesterázy (4).

Na průběh růžovky má vliv také řada interních onemocnění, jako hypertenze, hepatopatie, gastropatie a cholecystopatie. U pacientů s rosaceou existuje i možnost vyššího výskytu Parkinsonovy a Alzheimerovy choroby, DM typu 1, revmatoidní artritidy, coeliakie a sclerosis multiplex (3).

Klinický obraz

Podle standardní klasifikace výboru Národní společnosti odborníků pro rosaceu a její klasifikaci (NRS) rozlišujeme 4 subtypy rosacey faciei. Jednotlivé subtypy mohou, ale nemusí v sebe přecházet (6).

1. Erythematoteleangiektatická rosacea (syn. erytroza, rubeóza, kuperóza) se projevuje zpočátku prchavými, přechodnými erytémy (flusching), později se však mění v trvalé centrofaciální zarudnutí s teleangiaktáziemi. Tento stav

může být zhoršován centrofaciálním edémem, pálením a štípáním (1).

2. Papulopustulózní rosacea je středně těžká forma, charakterizovaná vznikem papul až pustul na trvale zarudlé kůži. Papuly a pustuly se nacházejí jak v centrální části obličeje, tak periorbitálně, perinazálně i periorálně. Tento typ rosacey je podobný acne papulopustulosa, ale bez přítomnosti komedonů.

3. Fytomatózní rosacea je těžká, hyperplastická forma, pro kterou je typická tvorba rozsáhlých zánětlivých ložisek, hrbolů až abscesů. Kůže je prosáklá a jsou přítomny větší póry. Opakované záněty vedou ke zmnožení vaziva a zvětšení mazových žláz. Výsledkem je seborea, ztlustění kůže až její květákovitě zbytnění, zejména na nose – rhinophyma, na čele – metophyma, na ušních boltcích – otophyma a na očních víčkách – blepharophyma. Jsou zde přítomny zvětšené dilatované folikuly vyplněné mazem a keratinem (1, 6).

4. Okulární rosacea, pro kterou je typická hyperemie spojivek i teleangiaktázie, otok víček, blefaritida, blefarokonjunktivitida, keratitida, chalazion a hordeolum. Může dojít až k poruše vidění na základě korneálních komplikací, jako je keratitis punctata, keratitis marginalis a ulcer corneae. Může se projevovat subj. pálením, svěděním, fotofobií, zamlženým viděním, řezáním, suchostí a pocitem cizího tělíska v oku. Oční formou trpí asi 30–50 % pacientů s kožní formou rosacey (1, 4). Nemusí navazovat na kožní projevy a asi ve 20 % případů předchází kožní symptomatologii mnoho let (1, 6).

Variety rosacey: sem zařadila NRS pouze granulomatózní rosaceu, která představuje chronickou formu onemocnění. Jejím charakteristickým projevem jsou tuhé, žlutavěnádhedlé nebo červené papuly či uzlíky, které mohou vést k jizvení.

Ke **zvláštním formám rosacey** pak jsou řazeny tyto jednotky: rosacea fulminans (pyoderma faciale), rosacea globulosa, steroidní rosacea, gram-negativní rosacea, halogen rosacea, perzistující edematózní rosacea, lymfedematózní rosacea (morbus Morbihan).

Diferenciální diagnóza rosacey

Emocionální erytém, klimakterický flusching, karcinoidní syndrom, akné vulgaris, periorální dermatitida, demodikóza, seborrhoická dermati-

tida, kontaktní atopická dermatitida, lupus miliaris disseminatus, infiltrace obličeje při leukémii a kožním T lymfomu, chronický diskoidní lupus erythematoses, sarkoidóza.

Zevní léčba papulopustulózní rosacey

Jak již bylo výše uvedeno, jedná se dle standardní klasifikace o II. subtyp růžovky, středně těžkou zánětlivou formu, charakterizovanou vznikem **papul až papulopustul na trvale zarudlé kůži**. Projevy onemocnění se nacházejí typicky v centrální části obličeje, ale také periorbitálně, perinazálně i periorálně (1). Tento typ rosacey je podobný acne papulopustulosa, ale nenacházíme komedony (acne-rosacea).

Projevy onemocnění nelze zcela trvale vyléčit, ale správnou péčí o pokožku a adekvátní léčbou jsme schopni potlačit viditelné zánětlivé projevy a tím zmírnit subjektivní potíže pacienta, jako je pálení, svědění, štípání a pocit suchosti, a udržet také co nejdelší bezpříznakové období. Důležitá je podrobná **edukace pacienta** o prevenci provokačních vlivů, vhodné hygienické a kosmetické každodenní péči o vysoce citlivou pokožku, včetně výběru vhodných fotoprotektiv. Nesmíme podcenit ani správný dietní režim a volbu vhodného zaměstnání. Vzhledem k lokalizaci onemocnění má rosacea na pacienty výrazný psychosociální dopad, proto je často nutná i spolupráce s psychologem.

V zevní terapii zánětlivých lézí u dospělých pacientů je nově lékem volby ivermektin v podobě krému a k léčbě perzistujícího erytému je určen přípravek brimonidin tartát ve formě gelu. Používají se individuálně k léčbě samostatných subtypů růžovky, ale je možné je aplikovat v kombinaci (10).

Ivermektin patří mezi skupinu avermektinů, které mají protizánětlivý a antiparazitický účinek.

Antiparazitický účinek je dán jeho selektivní vazbou na glutamátém řízené chloridové kanály v nervových a svalových buňkách bezobratlých, čímž umožní masivní vstup chloridů do jejich svalových buněk a způsobí paralýzu svalů. Tímto ivermektin vede k úhynu roztočů *Demodex*. Je známo, že 35–50 % pacientů s rosaceou má až 6x vyšší hustotu osídlení kůže roztočem *Demodex folliculorum* (8), který způsobuje nejen mechanické ucpání folikulárního kanálu, ale také je považován za spouštěcí faktor zánětu nebo specifické imunitní reakce.

Protizánětlivý účinek ivermektinu spočívá v inhibici tvorby zánětlivých cytokinů a zvyšování aktivity cytokinů protizánětlivých.

Krém se aplikuje na obličej v tenké vrstvě jednou denně, nejlépe večer v množství velikosti hrášku na každou z pěti částí obličeje: čelo, nos, bradu a obě tváře. Nutno vynechat oblast kolem očí, rtů a sliznice. Po zaschnutí krému se mohou na postižená místa aplikovat kosmetické přípravky. Délka léčby je obvykle 12–16 týdnů. Léčebná kúra se může opakovat. Pokud nedojde ke zlepšení zánětlivých projevů do tří měsíců, je třeba léčbu ukončit (1).

Z nežádoucích účinků pacienti udávají pálení kůže, svědění a pocit suchosti kůže. Tyto potíže však bývají mírné a přechodného rázu. U dlouhodobě ivermektin motorické neurony neovlivňuje, a proto je pro něj netoxický. Systémová expozice po lokální aplikaci je nízká. Nedoporučuje se ale aplikovat v období těhotenství a kojení, je třeba opatrnosti také u pacientů s těžkou poruchou jater.

Podle zahraniční studie, která porovnávala účinek 1% ivermektinu v krému, oproti účinku 0,75% metronidazolu v krému měl ivermektin výrazně vyšší účinnost na zánětlivé léze.

Rozdíl jejich počtu byl zaznamenán již ve 3. týdnu a pokračoval až do 16. týdne. Střední doba relapsu růžovky byla u osob léčených ivermektinem delší o 5 měsíců ve srovnání s metronidazolem (9).

V ČR je k dispozici přípravek **Soolantra 1% krém**.

Vzhledem k současné přítomnosti trvalého erytému u papulopustulózní rosacey využíváme

možnosti kombinace ivermektinu s antagonistou alfa 2 adrenergního receptoru brimonidinem (10, 11). **Brimonidin** zmírňuje erytém konstrikcí svalů malých cév obličeje. Nepůsobí ale na teleangiectazie (protože ty nemají hladké svalstvo). Aplikuje se 1x denně kdykoliv podle možností pacienta. Maximální denní doporučená dávka je 1 g gelu, rozdělená do pěti částí o velikosti hrášku. Účinek nastupuje za 30 minut, vrcholí za 4–6 hodin, trvá maximálně 12 hodin. Zkušenosti naznačují, že denní aplikace má lepší účinek než sporadické použití a lze jej používat dlouhodobě bez vzniku rebound fenoménu nebo tachyfyaxe.

Nežádací účinky jsou v kontrolovaných klinických studiích mírné (4 %), nejčastěji pacienti popisují erytém, zarudnutí, pálení a kontaktní dermatitidu (12).

Lze jej aplikovat spolu s ostatními léčivými přípravky pro léčbu růžovky a také spolu s kosmetickými přípravky.

V ČR je k dispozici přípravek **Mirvaso 3 mg/g gel**.

U pacientů, u kterých nelze v léčbě využít výše uvedené léky, vzhledem k subjektivně udávaným nežádoucím účinkům nebo v případě přecitlivělosti na složky přípravků, máme na výběr další již osvědčená externa s protizánětlivými účinky, např. metronidazol, antibiotika (tetracyklin, klindamycin, erythromycin), kys. azelaovou, síru, zinek, ichtamol, benzoylperoxid, retinoidy třetí generace a pimekrolimus (1, 6).

U velmi těžkých forem onemocnění je pak nutná kombinace lokální terapie s léčbou celkovou. Nejčastěji se podávají tetracyklinová

antibiotika, metronidazol a azitromycin. V těžkých případech rosacey je úspěšná léčba perorálním isotretinoinem. U pacientů s výslednými stavy zbytnělé phymatózní kůže lze využít chirurgické intervence, laseru či dermabraze. Oční obtíže je nutno léčit ve spolupráci s oftalmologem (1).

Závěr

Papulopustulózní rosacea je chronické onemocnění kůže obličeje charakterizované zánětlivými lézemi na trvale zarudlé kůži. Přesné příčiny onemocnění nejsou známy, existuje mnoho hypotéz, hlavním bodem patofyziologie nemoci je dysregulace vrozeného imunitního systému a nové důkazy naznačují, že k etiologii onemocnění přispívá přítomnost roztoče *Demodex folliculorum*. Léčba musí být komplexní a individuálně zaměřená. Projevy onemocnění nelze zcela trvale vyléčit, ale správnou péčí o pokožku a adekvátní léčbou lze významně potlačit viditelné zánětlivé projevy a zmírnit subjektivní potíže a tím zlepšit kvalitu života pacientů. Důležitá je edukace pacienta a v mnoha případech i psychologická péče.

Zahraníční studie podporují v lokální terapii papulopustulózní rosacey jako lék první volby dlouhodobé používání ivermektinu a vzhledem k současné přítomnosti trvalého erytému u papulopustulózní rosacey je také doporučována kombinace ivermektinu s antagonistou alfa 2 adrenergního receptoru brimonidinem.

Současná aplikace obou léků urychluje úspěšnost terapie, je bezpečná, účinná a pacienti velmi dobře snášena.

LITERATURA

1. Rulcová J. Rosacea. In: Nevoralová Z, Rulcová J, Benáková N. Obličejové dermatózy. Mladá Fronta, a. s., Praha, 2016: 91–120.
2. Štork J. Rosacea. In: Štork J. et al., Dermatovenerologie, druhé vydání, Praha: Galén 2013; 294–295.
3. Pánková R. Rosacea, Dermatol.praxi 2017; 11(1): 6–11.
4. Rulcová J. Přehled nejčastějších obličejových dermatóz. I. část. Dermatol.praxi 2014; 8(3): 98–101.
5. Rulcová J. Kožní choroby postihující obličej. Referátový výběr z dermatovenerologie 2011; 35(III/speciál); 6–14.
6. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Feinstein A, Odom R et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and

- Staging of Rosacea. J Am Acad Dermatol 2002; 46(4): 584–587.
7. Nevoralová Z. Závažná forma růžovky u 32leté pacientky. Dermatol.praxi 2015; 9(3): 130–133.
8. 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(12): 906–910. Www.:https://doi.org/10.1111/exd.12030
9. Taieb A, Ortonne J P, Ruzicka T et al.: Ivermectin Phase III Study group. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0,75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial; Br.J Dermatol 2015; 172, 1103–1110. Www.: https://doi.org/10.1111/bjd.13408

10. Presentation title: Concurrent Administration of Ivermectin 1% cream With Brimonidin 0,33% Gel Improves Efficacy and Tolerability in the Treatment of Moderate to Severe Rosacea. Abstract 7552. Www:https://jofskin.org/index.php/skin/article/view/147/128
11. Gold L S, Papp K, Lynde C, Lain E, Drugs J : Treatment of Rosacea With Concomitant Use of Topical Ivermectin 1% Cream and Brimonidine 0,33% Gel: A Randomized, Vehicle-controlled Study, Dermatol. 2017, 16(9): 909–1616. Www:http://jddonline.com/articles/dermatology/S1545961617P0909X/1
12. https://www.galderma.cz/wp-content/uploads/2016/05/CZ_SPC_mirvaso_01-2017.pdf