

СКИНОРЕН ГЕЛЬ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ПАПУЛЁЗНО-ПУСТУЛЕЗНОЙ ФОРМОЙ РОЗАЦЕА

Панкратов В.Г., Панкратов О.В

УО «Белорусский государственный медицинский университет», УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Розацеа – это хронический дерматоз с преимущественным поражением лица, лишь у отдельных длительно болеющих пациентов высыпания могут локализоваться и экстрафасциально: на шее, на груди. Для него характерно прогрессирующее течение. Основными клиническими проявлениями являются эритема, папулы, пустулы, телеангиэктазии, отёчность, а при развитии ринофимы – узлы [1, 8, 10, 12, 18]. Некоторые авторы определяют розацеа как синдром, включающий сосудистый и воспалительный компоненты, а также пролиферативный ответ тканей [12]. В последние годы наблюдается тенденция к росту заболеваемости розацеа, на долю розацеа сегодня приходится до 5 % от всех дерматологических диагнозов [4]. Болеют преимущественно женщины зрелого возраста – от 30 до 50 лет. Мужчины болеют реже, но такое осложнение, как ринофима, встречается практически исключительно у мужчин [1, 8]. В патогенезе розацеа дискутируется роль патологии желудочно-кишечного тракта, сосудистые нарушения, психосоматические нарушения, алкогольные напитки, алиментарные факторы, метеоусловия, клещи рода *Demodex folliculorum* [1, 5, 8, 10, 18].

Имеется несколько рабочих классификаций розацеа, но общепризнанная классификация отсутствует. Согласно Е.И.Рыжовой (1976), в клинико-морфологическом плане различают 4 стадии заболевания: эритематозную, папулёзную, пустулёзную и инфильтративно-продуктивную [10]. В зарубежной литературе чаще говорят о делении розацеа на 3 стадии: эритематозно-телеангиэктатическую, папуло-пустулёзную и инфильтративно-нодулярную (фиматозную) [1, 8, 12].

Многообразие этиологических и патогенетических факторов розацеа определило и различные подходы к лечению больных с различными стадиями патологического процесса. У больных с папулёзно-пустулёзной розацеа нередко выявляют высокую активность бактерий *Helicobacter pylori*, и в этих случаях рекомендуют проведения курса антихеликобактерной терапии. Поскольку у большей половины больных с розацеа в соскобах с поражённой кожи, в покрышках пустул обнаруживается клещ *Demodex folliculorum*, для местного лечения рекомендуют препараты серы, 10%-я суспензия бензил-бензоата, спрегаль, мазь «Ям», мази и кремы с метронидазолом [1]. Системная

терапия при розацеа чаще базируется на использовании антибиотиков (тетрациклинов, макролидов), метронидазола (как внутрь, так и местно) [1, 4, 5, 6, 8, 12, 18].

Азелаиновую кислоту в виде 15-20 %-ного крема вначале применяли для лечения акне [1, 2, 3, 7, 9, 11, 17], а затем при розацеа в виде 15 %-ного геля [5, 6, 9, 12, 13-15]. Азелаиновая кислота представляет собой природную насыщенную 9-карбоновую дикарбоксильную кислоту с прямой цепью. Она является продуктом окисления ненасыщенных дикарбоновых кислот, в организме человека образуется в небольшом количестве [5, 12]. Азелаиновая кислота безопасна для организма человека, не токсична, не обладает мутагенными свойствами, поэтому беременность и период лактации не являются противопоказанием для наружного применения препаратов данной кислоты [11, 12]. Антимикробные свойства азелаиновой кислоты связаны с её способностью угнетать митохондриальную активность клеток, она является конкурентным ингибитором различных кислородвосстанавливающих ферментов, проявляет антиоксидантную активность, избирательно проникая в воспаленные и неопластические клетки [7, 9, 16]. По мнению проф. Н.Н.Потекаева (2004), клиническая эффективность топических препаратов азелаиновой кислоты при розацеа связана также и с её противовоспалительным действием вследствие ингибирования фермента оксидоредуктазы и образования гидроксильных радикалов нейтрофилами [9]. Наряду с противовоспалительным и антимикробным действием азелаиновая кислота обладает способностью нормализовать процессы кератинизации в фолликулах, т.е. антикомедонным действием [11]. В этом плане крем Скинорен, содержащий 20 % азелаиновой кислоты, может рассматриваться в качестве альтернативы местной терапии угревой болезни макролидными антибиотиками (Федотов). Основным показанием для применения препаратов азелаиновой кислоты (20 %-ного крема скинорен или 15 %-ного геля скинорен) являются папулезно-пустулезные вульгарные угри и папулезно-пустулезная форма розацеа. Экспериментальными исследованиями, проведенными сотрудниками фирмы «Шеринг» на биоптатах кожи безволосых мышей, были показаны преимущества гелевой основы, которая обеспечивала более эффективную концентрацию азелаиновой кислоты и обеспечивала быстрое её проникновение в кожу [7]. Скинорен гель не содержит спирта и жиров, имеет рН 4,8, не токсичен, не имеет запаха, не вызывает фотосенсибилизации, обладает охлаждающим эффектом. Скинорен гель оказался более приемлемым для наружного лечения розацеа, чем скинорен крем, так как в геле только 15 % азелаиновой кислоты, а в креме – 20 %. Клиническая эффективность скинорена геля при вульгарных и розовых угрях была показана во многих публикациях иностранных и российских дерматологов [1, 3, 5, 11]. У отдельных пациентов скинорен гель и особенно

скинорен крем вызывали ощущение лёгкого жжения в первые дни применения препарата, чаще при эритематозной форме розацеа, что показано в отдельных публикациях [9].

Материал и методы

Под наблюдением находилось 28 больных розацеа, из них было 2 мужчин в возрасте 38 и 53 лет и 26 женщин в возрасте от 28 до 59 лет. Давность заболевания была от 1 года до 11 лет. У всех больных была папулёзно-пустулёзная форма розацеа с локализацией высыпаний в центральной части лица. Сыпь была представлена воспалительными гиперемированными папулами и папулопустулами, телеангиэктазии выявлялись от единичных до большого количества. Критериями исключения были случаи гранулематозной и конглобатной розацеа, а также пациенты с ринофимой и болезнью Морбигана. Большинство больных (19 пациентов) ранее лечились препаратами метронидазола, как внутрь, так и для наружного применения (гель метрогил), 6 пациентов получали лечение 10 %-ной эмульсией бензил-бензоата в течение 8-20 дней в связи с обнаружением у них клеща *Demodex folliculorum* (за 3-7 месяцев до начала лечения скинорен гелем).

Часть больных (10 пациенток), у которых число папулопустул на лице было от 8 до 14, в элементах сыпи не обнаруживался клещ демодекс и пациенты не предъявляли никаких жалоб на работу желудка (у них, со слов больных, ранее никогда не обнаруживался хеликобактер), получали скинорен гель в виде монотерапии. Дважды в день – утром и вечером - скинорен гель наносился тонким слоем на предварительно очищенные лосьоном пораженные участки лица, длительность лечения у 7 пациенток составила 5-8 недель, у 3 – 10-12 недель.

Большая часть больных (18 человек) получали местно скинорен гель в составе комплексной терапии. Число папулёзных и папулёзно-пустулёзных элементов у них колебалось от 15 до 50 и более при наличии выраженной эритемы и множества телеангиэктазий. У 14 из них было выявлено повышенное содержание хеликобактера в желудке, а еще 4 страдали в течение последних 8 – 14 месяцев эрозивным гастритом. Поэтому все 18 пациентов получили антихеликобактерную терапию в течение первой недели комплексного лечения (в течение 7 дней больные получали омепразол и кларитромицин дважды в день до еды в обычной дозировке, а после еды – амоксициллин по 0,5 г 3 раза в день). Наружно с первого дня лечения применялся скинорен гель 2 раза в день. Длительность лечения скинореном была от 8 до 12-16 недель. Все больные до начала лечения, а в случаях упорного течения заболевания и в процессе лечения, обследовались на предмет наличия клеща демодекса. *Demodex folliculorum* был выявлен у

8 больных. У 1 мужчины и у 7 женщин на 2-3-й неделе терапии добавлялось противоклещевое лечение по Демьяновичу, первые 2 дня подряд (за 1,5-2 часа до сна), а затем 2 раза в неделю в течение 4 недель (на фоне не прерывающегося лечения скинорен гелем). До начала и ежемесячно в процессе лечения у больных проводилось исследование общих анализов крови и мочи, биохимический анализ крови.

Эффективность лечения оценивали по срокам разрешения эритемы, исчезновения папул и пустул. Поскольку скинорен гель по данным литературы слабо влияет на разрешение телеангиэктазий [9, 12], этот показатель не учитывался при оценке эффективности лечения скинорен гелем. Оценка критериев излеченности приведена в таблице 1.

Таблица 1. Критерии оценки эффективности лечения больных розацеа

Критерий	Динамика симптомов заболевания
Клиническое излечение	Отсутствие эритемы или минимальная остаточная эритема. Отсутствие папул и пустул.
Значительное улучшение	Лёгкая эритема в центральной части лица. Единичные папулы, отсутствие пустул.
Улучшение	Слабая или умеренная гиперемия лица в центральной части лица, немного численные папулы и пустулы.
Слабое улучшение	Умеренная эритема лица, выраженное количество папул и пустул, хотя число их и уменьшилось не менее, чем в 2 раза.
Отсутствие эффекта	Умеренная или тяжёлая эритема по всему лицу, многочисленные папулы и/или пустулы, увеличение количества телеангиэктазий.

Результаты и их обсуждение

В первой группе больных все 10 пациентов получали монотерапию гелем скинорен, другие препараты и средства не применялись. К концу 4-й недели лечения клиническое излечение зарегистрировано у 4 пациенток, значительное улучшение – у 4, улучшение – у 2. К концу 8-й недели лечения - у 7, 2 и 1, соответственно. Спустя 10 недель применение геля скинорен привело к клиническому излечению еще одной пациентки. Две женщины применяли скинорен гель 12 недель, констатировано значительное улучшение. У одной из них спустя 3 месяца после окончания лечения произошло обострение высыпаний на фоне нарушения режима питания и приёма спиртных напитков. Переносимость лечения

было хорошей, лишь 2 женщины отмечали легкое жжение после нанесения геля в первые 3-5 дней лечения, но усиления эритемы или появление большего количества папулезных и пустулезных элементов не отмечалось в эти дни, поэтому препарат не отменялся.

Во второй группе (18 больных) входил в состав комплексного лечения. Результаты лечения отражены в таблице 2.

Табл. 2. Оценка клинической эффективности комплексного лечения больных розацеа с включением геля скинорен

Критерий	Длительность лечения			
	4 недели	6-8 недель	10-12 недель	до 16 недель
Клиническое излечение	6	12	14	15
Значительное улучшение	10	5	3	3
Улучшение	2	1	1	-
Слабое улучшение	-	-	-	-
Отсутствие эффекта	-	-	-	-

Таким образом, через 4 недели комплексного лечения клиническое излечение отмечено у 33,3 % пациентов, значительное клиническое улучшение – у 55,6 %, а улучшение - у 11,1 %. К концу второго месяца лечения клиническое излечение было достигнуто у 66,7 % больных, а выраженное улучшение – у 27,8 %, т.е. у 94,5 % больных был достигнут высокий клинический эффект применения геля скинорен в качестве наружного средства лечения розацеа (начиная со второй недели 10 больных получали только местное лечение гелем скинорен, а у 8 больных на третьей неделе добавлялось лечение сопутствующего демодикоза по методу Демьяновича). Абсолютное большинство больных отмечали выраженное улучшение уже на второй и, особенно, третьей неделе лечения. В конце курса лечения (12-16-я недели) остаточные слабовыраженные единичные папулезные высыпания на фоне легкой эритемы центральной части лица были отмечены только у 16,7 %. Наиболее упорно розацеа протекала у женщины 51 года, страдающей наряду розацеа (болеет 4 года) сахарным диабетом, хроническим гастродуоденитом, артериальной гипертензией. Все пациенты отмечали хорошую переносимость и комплаентность геля скинорен, легкое жжение после аппликаций геля на воспаленных участках в первые 2-4 дня лечения отметили только 2 больных. Наши данные согласуются с наблюдениями других исследователей [5, 6, 9, 12, 13, 14, 15, 18]. Проведенное сравнительное изучение клинической эффективности 15 %-ного геля скинорен и 0,75 %-ного геля метронидазола в лечении папулезно-пустулезной формы розацеа показало преимущество геля скинорен [14].

Всё вышесказанное позволяет сделать вывод, что скинорен гель позволяет добиться в сравнительно короткие сроки хорошего терапевтического эффекта у больных папулёзно-пустулёзной формой розацеа при использовании его как в виде монотерапии, так и в составе схем комплексного лечения.

Литература

1. Адаскевич В.П. Акне и розацеа. СПб : Изд-во «Ольга». – 2000. – 132 с.
2. Адаскевич В.П., Саларев В.В., Аль-Джари А.М. Азелаиновая кислота в комплексном лечении папулопустулёзной формы акне. // Патогенез, диагностика, терапия и профилактика инфекций, передаваемых половым путём, и кожных болезней / Материалы пленума Белорусского научного медицинского общества врачей дерматологов и венерологов (Полоцк, 28 июня 2000 г.). – Минск, 2000. – С. 133-136.
3. Болотная Л.А. Современные подходы и средства лечения угревой болезни. // Дерматология. Косметология. Сексопатология. . – 2008. - № 1-2 (11). – С. 174-178.
4. Джибриль Васим А. Розацеа (розовые угри). // Дерматология. Косметология. Сексопатология. . – 2002. № 1-2 (5). – С. 118-122.
5. Клеменова И.А., Пантелеева Г.А. Скинорен гель - новое средство терапии розацеа. // Клин. дерматол. и венерол. – 2004. - № 4. – С. 70-71.
6. Кудрина М.И. Азелаиновая кислота (скинорен) в терапии розацеа. // Вестн. дерматол. венерол. – 2000. - № 1. – С. 34-35.
7. Пантелеева Г.А. Гель скинорен в терапии акне. // Вестн. дерматол. венерол. – 2005. - № 1. – С. 62-63.
8. Потекаев Н.Н. Розацеа. – М.-СПб.: ЗАО «Изд-во БИНОМ» - «Невский диалект», 2000. – 144 с.
9. Потекаев Н.Н., Андреева Л.М. Препараты азелаиновой кислоты в дерматологии. Опыт применения при розацеа. // Клин. дерматол. и венерол. – 2004. - № 3. – С. 49-51.
10. Рыжкова Е.И. Клинико-морфологические особенности, патогенез и лечение розацеа: Автореф. дисс. ... д.-ра мед. наук. М, 1976. – 27 с.
11. Самцов А.В., Шимановский Н.А. Скинорен в лечении вульгарных угрей. // Вестн. дерматол. венерол. – 1998. - № 6. – С. 39-41.
12. Тибутто Д., Тьерофф-Экердт Р., Граупе К. Эффективность и безопасность геля с азелаиновой кислотой (15 %) в качестве нового препарата для лечения папулёзно-пустулёзной розацеа: результаты двух рандомизированных контролируемых исследований (III фаза). // Клин. дерматол. и венерол. – 2004. - № 2. – С. 74-78.

13. Bjerke R., Fyrand O., Graupe K. Double-blind comparison of azelaic acid 20 % cream and its vehicle in treatment of papulo-pustular rosacea. // *Acta Derm Venereol.* – 1999. - Vol. 79. – N 6. – P. 456-459.
14. Elewski B.E., Fleischer A.B.Jr, Pariser D.M. Comparison of 15 % azelaic acid gel and 0,75 % metronidazole gel in the topical treatment of papulo-pustular rosacea: result of randomized trial. // *Arch. Dermatol.* – 2003.- Vol. 139. – N 11. - P. 1444-1450.
15. Maddin S.A. Comparison of topical azelaic acid 20 % cream in the treatment of patients with papulopustular rosacea. // *J. Am.Acad. Dermatol.* – 1999. - Vol. 40. - P. 961-965.
16. Mingrone G., Greco A.V., Ciardiello A. et al. Distribution of radiolabelled azelaic acid in eye membranes and fluids of rabbits // *Exp. Pathol.* – 1984. - vol. 72. – N 6. – P. 85-88.
17. Nazzaro-Porro M., Passi S., Picardo M., Breathnach F., et al. Beneficial effect of 15% azelaic acid cream on acne vulgaris // *Br. J. Dermatol.* – 1983. – Jul; -Vol. 109. – N 1. - P. 45-48.
18. Rebora A. The management of rosacea // *Am. J. Clin. Dermatol.* -2002. -Vol. 3. - N 7. – P.489-496.