

# Komplexná liečba rozacey

MUDr. Michaela Slušná, MUDr. Michaela Tóthová, MUDr. Michaela Duchoňová, PhD.

Dermatovenerologická ambulancia pre deti a dospelých, SKIN CARE, Bratislava

**Rozacea je chronické zápalové ochorenie kože, ktoré predstavuje jednu z najčastejších diagnóz tvárových dermatóz. Je charakterizovaná prítomnosťou centropáciálneho erytému, tvorbou zápalových ložísk a cievnyymi zmenami s epizódami remisí a exacerbácií. Nasledujúci článok prináša prehľad aktuálnej farmakologickej aj nefarmakologickej liečby a ich kombinácií, ako aj nové terapeutické možnosti.**

**Kľúčové slová:** rozacea, lokálna liečba rozacey, celková liečba rozacey, off label, nové terapeutické možnosti

## Rosacea treatment

**Rosacea is a chronic inflammatory skin disease, one of the most common diagnoses of facial dermatoses. It is characterized by the presence of centrofacial erythema, the formation of inflammatory lesions and vascular changes with episodes of remissions and exacerbations. This article covers pharmacological and non-pharmacological treatment, as well as recent evidence on treatment combinations. In addition, ongoing studies investigating novel therapeutic interventions will be summarized.**

**Key words:** rosacea, local treatment, systemic treatment, off label, novel therapeutic interventions

Dermatol. prax, 2022;16(4):134-140

## Úvod

Rozacea je chronické zápalové ochorenie pilosebaceózne jednotky s typickou lokalizáciou v centrálnej časti tváre (nos, líčne kosti, brada a čelo) (1, 2). Ide o pomerne časté ochorenie vyskytujúce sa prevažne u žien so začiatkom okolo 30. roku života (2, 3). Má chronický priebeh, môže recidivovať a po niekoľkých rokoch môže spontánne ustúpiť (2).

Etiológia rozacey je multifaktórová a stále nie je úplne objasnená (1, 2). Predpokladá sa účasť genetickej predispozície, mikrobiálnej kolonizácie (*Demodex folliculorum*) a porúch tráviaceho traktu (*H. pylori*) (3). Na patomechanizme sa podieľa abnormálna vaskulárna reaktivita, abnormality vrodenej imunity a porucha bariérovej funkcie kože (1). Samotné prejavy sú následne vyvolané vplyvom provokačných faktorov, ako sú extrémne teploty vonkajšieho prostredia (vysoké a nízke), slnečné žiarenie, vietor, konzumácia alkoholu, horúcich nápojov, fyzická aktivita, emócie, kozmetika, hormonálne zmeny, ale aj niektoré lieky (2, 3).

Rozaceu rozdeľujeme na štyri základné podtypy: rozacea erythemato-teleangiectatica (ETR) (obrázok 1), rozacea papulopustulosa (PPR) (obrázok 2), fymatózna rozacea (FR) a okulárna rozacea (OR) (4). V klinickom obraze je pre ETR typický prchavý erytém („flush“) a perzistujúci centropáciálny erytém s teleangiectáziami, niekedy aj s edémom,

**Obrázok 1.** *Rozacea erythemato-teleangiectatica*



ošupovaním a subjektívnymi ťažkosťami ako pálenie a štipanie. PPR je charakterizovaná trvalým erytémom centropáciálne s tvorbou papúl a pustúl v rôznych vývojových štádiách, niekedy s edémom. Subjektívne ťažkosti sú menej časté. Pri FR dochádza k hypertrofii mazových žliaz v dôsledku fibrózy, čo sa klinicky prejavuje rozšírenými ústiami folikulov, zhrubnutím kože a nepravidelnými povrchovými nodozitami. Najčastejšie postihuje nos (rinofyma), menej často bradu (gnatofyma), čelo (metofyma), viečka (blefarofyma) či uši (otofyma). Typicky postihuje len mužov (2, 4, 5). Okulárna rozacea až v 20 % predchádza kožným ťažkostiam, pričom závažnosť OR nekoreluje so závažnosťou kožnej rozacey. Spôsobuje blefaritídu, konjunktivitídu, iritídu, skleritídu, hypopyon a keratitídu (2). Symptómy sú nešpecifické ako su-

**Obrázok 2.** *Rozacea papulopustulosa*



choť, pálenie, svrbenie, bolesť či pocit cudzieho telesa v oku (2, 4). Pre správnu diagnostiku rozacey sú kľúčové typický klinický obraz, anamnéza (expozícia provokačným faktorom) a priebeh (1, 2).

V roku 2017 vznikli nové diagnostické kritériá a odporúčania pre klinickú prax na základe fenotypov (charakteristických znakov pozorovaných na koži) – tzv. ROSCO (Rosacea COnsensus), ktoré umožňujú individuálny manažment pacienta. Rozlišujeme diagnostické, veľké a malé kritériá (tabuľka 1) (6). Na stanovenie diagnózy musí byť prítomné aspoň jedno diagnostické kritérium. Ak je neprítomné, rozaceu môžeme diagnostikovať na základe prítomnosti dvoch a viacerých veľkých kritérií. Okrem toho môžu byť spravidla prítomné malé spolu s diagnostickými a/alebo veľkými kritériami (6). Ak je klinický obraz atypický, prichádza do úvahy histologické vyšetrenie (2). K zvláštnym formám rozacey podľa delenia the National Rosacea Society patrí: rozacea fulminans (pyoderma faciale),

rozacea conglobata, steroidná rozacea, gram-negatívna rozacea, halogén rozacea, perzistujúca edematózna rozacea, lymfedematózna rozacea (perzistujúci solídny tvárový edém – m. Morbihan) (47). Laboratórne hematologické aj biochemické vyšetrenia sú nešpecifické (1).

V rámci diferenciálnej diagnostiky musíme odlišiť aktinické zmeny kože, seboroickú dermatitídu, keratosis pilaris, akné, periorálnu dermatitídu, lupus erythematosus, dermatomyozitídu, sekundárne príčiny náhleho začervenania – tzv. „flush“ (mozgové nádory, lézie miechy, menopauza, úzkostné poruchy) či systémové ochorenia ako polycytaemia vera (2, 4).

### Liečba pacienta s rozaceou

V súčasnosti neexistuje žiadny kauzálny liek na rozaceu. Cieľom terapie je čo najviac znížiť závažnosť symptómov a zlepšiť sociálno-psychologický vplyv ochorenia. Pri terapeutickom výbere je nevyhnutné zväžiť prevažne zastúpený klinický podtyp, očné postihnutie a závažnosť prejavov. Je dôležité poučiť pacienta o spúšťacích faktoroch, ktorým sa treba vyhnúť (tabuľka 2). Je nevyhnutná eliminácia spúšťacích faktorov. Zhrnutie terapeutického postupu vrátane ich bezpečnosti počas gravidity zobrazujú tabuľky 3 – 5.

Ako doplnková denná starostlivosť o pleť s rozaceou je vhodné používanie lekárskej dermatokozmetiky na tvár, hydratačného krému na posilnenie bariérovej funkcie kože a adekvátne širokospektrálna fotoprotekcia s SPF 30 a viac. Trvalá fotoprotekcia redukuje zmeny na koži ako erytém, teleangiektázie a fotostarnutie (7).

### Štandardná lokálna terapia

Štandardná lokálna terapia zahŕňa kyselinu azelaovú, metronidazol, ivermektín, brimonidín, retinoidy a ďalšie protizápalové externá.

**Tabuľka 1.** Diagnostické, veľké a malé kritériá rozacey (6)

Diagnostické kritériá	Veľké kritériá	Malé kritériá
perzistujúci centrofaciálny erytém s prechodnými obdobiami zhoršenia po provokačných faktoroch	prechodný centrofaciálny erytém (flushing)	pocity pálenia
fymatózne zmeny	zapálené papuly a pustuly	pocity štípania
	teleangiektázie	edém
	okulárna symptomatológia	suchosť
	teleangiektázie na okraji viečka	
	blefaritída	
	keratitída/konjunktivitída/sklerokeratitída	

**Tabuľka 2.** Hlavné spúšťacie/zhoršujúce faktory rozacey (24)

<b>Environmentálne/fyziologické faktory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• klimatické podmienky (nadmerné teplo alebo chlad, silný vietor)</li> <li>• UV žiarenie (aj z UV lúčov)</li> <li>• horúce kúpele, sauna</li> <li>• telesné cvičenie</li> <li>• emócie (stres, úzkosť a pod.)</li> <li>• menopauza</li> </ul>
<b>Potraviny</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• korenené jedlá</li> <li>• mliečne výrobky</li> <li>• čokoláda</li> <li>• alkohol</li> <li>• sójové deriváty</li> </ul>
<b>Lieky</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nitroglycerín</li> <li>• kortikosteroidy</li> <li>• lokálne retinoidy</li> <li>• amiodaron</li> </ul>
<b>Kozmetické zložky</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• etyl alebo benzylalkohol</li> <li>• mentol</li> <li>• hamamel</li> <li>• mäťový esenciálny olej</li> <li>• eukalyptový esenciálny olej</li> <li>• vône</li> </ul>

**Kyselina azelaová (crm):** Je indikovaná na použitie pri ETR a PPR. Lokálne aplikovaná kyselina azelaová 1- až 2-krát denne je na Slovensku dostupná v 20 % krémovej forme. Multicentrická dvojito zaslepená randomizovaná štúdia s paralelnými skupinami s 251 pacientmi pri PPR porovnávala účinok 15 % gélu kyseliny azelaovej s 0,75 % metronidazolovým gélom. Bol zaznamenaný lepší účinok kyseliny azelaovej oproti metronidazolu v redukcii zápalových lézií a erytému bez účinku na teleangiektázie.

Kyselina azelaová je prirodzene sa vyskytujúca dikarboxylová kyselina s protizápalovými, antimikrobiálnymi a antioxidantnými vlastnosťami. Kyselina azelaová znižuje mRNA pre kalikreín 5 a katelicidín, dve integrálne zložky v patofyziológii rozacey. Ukázalo sa, že potlačenie UV žiarením indukované uvoľňovanie cytokínov a indukuje peroxizóm proliferáciou aktivovaný receptor- $\gamma$  (8, 9).

**Metronidazol (crm):** Je indikovaný pri stredne ťažkej až ťažkej PPR. Lokálne aplikovaný metronidazol sa na Slovensku

**Tabuľka 3.** Liečebný algoritmus na základe fenotypu (podľa ROSCO) (24)

Erytém		Zápalové lézie (Papulopustuly)		Teleangiektázie	Fima	
Prechodný	Trvalý	Mierny stupeň	Stredný až ťažký stupeň		Klinicky zápalové	Klinicky nezápalové
agonisty $\alpha$ -2-adrenergických receptorov (lok)	brimonidín (lok)	ivermektín (lok)	ivermektín (lok)	elektrodesikácia	doxycyklín 40 mg (p.o.)	fyzikálna terapia
B-blokátory (p.o.)	IPL	kyselina azelaová (lok)	doxycyklín 40 mg (p.o.)	IPL	izotretinoín (p.o.)	
	PDL	metronidazol (lok)	izotretinoín (p.o.)	laser		
		doxycyklín 40 mg (p.o.)				

PDL – pulsed dye laser; IPL – pulzné svetlo

Starostlivosť o pleť: fotoprotekcia SPF 30+, hydratačné krémy, lekárska dermatokozmetika na tvár

**Tabuľka 4.** Terapeutické možnosti pri okulárnej forme (upravené podľa Nevoralová 2020) (1)

	Lahké postihnutie	Stredne ťažké postihnutie	Ťažké postihnutie
<b>Lokálna terapia</b>	umelé slzy	umelé slzy + cyklosporín A	umelé slzy + kortikosteroidy
<b>Celková terapia</b>	doxycyklín 40 mg (p.o.)	doxycyklín 40 mg (p.o.)	doxycyklín 40 mg (p.o.)

**Tabuľka 5.** Bezpečnosť liekov v gravidite (upravené podľa Nevoralová 2020) (1)

Kategória	Liek
Priaznivý bezpečnostný profil	síra, benzoylperoxid, kyselina azelaová, klindamycín, erytromycín, zinok, metronidazol, prednizolón
Nedostatočné dáta/obavy z bezpečnosti	ivermektín, lokálne retinoidy, azitromycín, salicyláty, brimonidín
Kontraindikácia	perorálne retinoidy, tetracyklíny, antiandrogény, trimetoprim

používa v 0,75 % krémovej konzistencii a aplikuje sa 2-krát denne po dobu 8 – 12 týždňov. Vedie k zníženiu počtu papulopustúl a k zmierneniu teleangiektázií a erytému. Pri použití v kombinácii so 40 mg doxycyklínu denne dochádza k väčšiemu poklesu zápalových lézií a erytému a možno ho použiť ako udržiavaciu liečbu. Medzi nežiaduce účinky patria pálenie a štipanie.

Metronidazol znižuje reaktívne formy kyslíka a znižuje oxidačné poškodenie tkaniva inhibíciou cytokínov generovaných neutrofilmi. Má aj protizápalové a imunomodulačné účinky, ktoré môžu prispieť k jeho účinnosti pri liečbe rozacey (1, 10, 11).

**Ivermektín (crm):** Lokálne aplikovaný ivermektín výrazne znižuje počet zápalových lézií pri PPR, zaznamenané bolo zlepšenie aj v rámci ETR. Terapia ivermektínom sa podľa viacerých štúdií považuje za najúčinnjšiu lokálnu terapiu. Na Slovensku je dostupný v 1 % krémovej forme. Aplikácia krému 1-krát denne je dobre tolerovaná, je možná aj kombinácia s ostatnými lokálnymi liečivami.

Ivermektín je širokospektrálne antiparazitikum s baktericídnym a protizápalovým účinkom. S vysokou afinitou sa viaže na glutamátom regulované chloridové kanály v periférnom nervovom systéme bezstavovcov, čím potláča kolonizáciu *Demodexom*. Taktiež reguluje oslabenú imunitnú odpoveď tým, že blokuje expresiu génov pre kalikreín a katelicidín v epiderme, čoho výsledkom je zníženie zápalu kože (11, 12).

**Brimonidín (gél):** Brimonidín 0,33% gél má svoje využitie pri symptomatickej liečbe ETR, na Slovensku je dlhodobo nedostupný. Aplikácia je 1-krát denne,

k zníženiu erytému dochádza do 30 minút a efekt trvá 12 hodín, pričom maximálny efekt je pozorovaný za 4 – 6 hodín po aplikácii.

Brimonidín je vazokonstrikčný  $\alpha_2$ -adrenergny agonista receptora s 1 000-krát vyššou selektivitou pre  $\alpha_2$ -adrenergny receptor ako  $\alpha_1$ -adrenergny receptor. Stimulácia  $\alpha_2$  receptora podľa lokality môže spôsobiť vazokonstrikciu alebo vazodilatáciu. Vazokonstrikcia vzniká aktiváciou  $\alpha_2$ -adrenoceptorov umiestnených postsynapticky. Vazokonstrikcia rozšírených cievok na tvári pri rozacei vedie k zmierneniu erytému. Okrem toho čiastočne redukuje edém a má mierne protizápalové účinky (8).

**Retinoidy (lokálne):** Lokálne retinoidy možno použiť ako liečbu tretej línie pri miernej až stredne závažnej PPR a sú alternatívnou liečbou ETR. V sérii prípadov bola ETR liečená 0,05 % retinaldehydom a pokles erytému bol pozorovaný u 75 % pacientov, v menšej miere došlo aj k redukcii teleangiektázií, ktoré si vyžadovali predĺženie času liečby (13).

Retinoidy znižujú veľkosť mazových žliaz a tým tvorbu mazu, majú protizápalové, imunomodulačné a antiproliferatívne vlastnosti. Mechanizmus účinku je spôsobený znížením expresie Toll-like receptorov typu 2 (TLR-2) (15, 16).

**Sírne a ichtamolové pasty:** Patria medzi lokálnu liečbu 2. línie pre PPR. Síra sa v 5 % paste aplikuje 2-krát denne na papuly, vyznačuje sa keratolytickým, antifungálnym a inhibičným účinkom na *Demodex*. Ichtamol v paste v koncentrácii 2 – 10 % sa v prípade PPR aplikuje 2-krát denne na celú tvár. Má antipruriginózný a antiinflatórny efekt a podporuje regeneráciu buniek (1).

**Benzoylperoxid (crm):** Benzoylperoxid poskytuje dobré výsledky pri PPR samostatne alebo v kombinácii s klindamycínom či erytromycínom. Používa sa 1-krát denne a jeho indikácia je off label. Z nežiaducich účinkov sa často vyskytuje erytém, svrbenie, suchosť a ošupovanie. Na Slovensku je v samostatnej HVLP forme dlhodobejšie nedostupný, k dispozícii je len jeho kombinácia s klindamycínom a adapalénom.

Benzoylperoxid vykazuje značnú antimikrobiálnu činnosť a na rozdiel od antibiotík nevzniká naň rezistencia. Jeho protizápalový účinok spočíva v znížení počtu voľných kyslíkových radikálov (7, 17).

### Štandardná celková terapia

Štandardná celková terapia zahŕňa doxycyklín, metronidazol a retinoid.

**Doxycyklín (tbl):** Systémovo podaný doxycyklín je prvá línia liečby stredne ťažkej až ťažkej PPR. Štúdia bola zameraná na doxycyklín 40 mg tbl s riadeným uvoľňovaním (na Slovensku nedostupný) a zaznamenala zmiernenie erytému a výrazný pokles zápalových lézií. Odporúča sa čas liečby 12 až 16 týždňov a dávka 40 alebo 100 mg denne. Doxycyklín v dávke 40 mg denne je pri liečbe účinnejší ako pri dávke 100 mg denne a má menej vedľajších účinkov (10).

Protizápalové účinky tetracyklínov zahŕňajú inhibíciu metaloproteináz, inhibíciu bakteriálnych produktov, ktoré vyvolávajú zápal a inhibíciu fosfolipázy A2. Okrem toho tetracyklíny znižujú oxid dusnatý (NO) a indukateľnú syntázu oxidu dusnatého (iNOS) (ktoré spôsobujú vazodilatáciu) a potláčajú migráciu neutrofilov a chemotaxiu, tvorbu granulomov a uvoľňovanie prozápalových cytokínov (ako sú TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  a IL-6) (6).

**Metronidazol (tbl):** Perorálny metronidazol je možnosťou u pacientov s PPR ako liečba tretej línie. V štúdiu, pri ktorej bol systémový metronidazol 200 mg vs. 250 mg tetracyklínu podávaných à 12 hodín počas 12 týždňov, sa nezistili žiadne rozdiely medzi týmito dvoma skupinami. Užívanie je možné v rôznych režimoch, napr. 250 mg à 8 hodín 1 týždeň, ďalej zníženie dávky na 250 mg à 12 hodín 2 týždne a nakoniec 250 mg à 24 hodín 3 týždne (1, 10, 18).

**Retinoidy (cps):** Liečba celkovými retinoidmi je vyhradená pre ťažké prípady rozacey – najmä pre PPR a FR alebo pri intolerancii cyklínov, ostáva off label. V porovnávajúcej štúdií dávky izotretinoínu 0,3 mg/kg vs. doxycyklín 100 mg počas 12 týždňov bola redukcia zápalových lézií v oboch skupinách rovnaká, edém a erytém sa viac znížili v skupine s doxycyklínom a redukcia rinofýmy bola významnejšia v skupine s izotretinoínom. Ani v jednej skupine nedošlo k ústupu seborey alebo teleangiektázie (14).

### Fyzikálna a chirurgická liečba

**Chirurgická excízia skalpelom** (tzv. dermashaving) pri FR dosahuje vynikajúce výsledky, ale výraznou nevýhodou je hemostáza počas zákroku. Lasery odstraňujú prebytočné tkanivo odparovaním, čo umožňuje lepšiu vizualizáciu a koaguláciu. Najlepšie výsledky vykazujú kombinácie viacerých techník (42, 43). Pri rozacei sa laserová terapia ukázala ako účinná na telangiektázie, menej efektívna pri erytému. Používa sa široká škála laserových zdrojov ako napríklad KTP (potassium titanyl phosphate) 532 nm, PDL (pulsed dye laser) 595 nm a Nd: Yag 1064 nm. Laser KTP sa považuje za účinný na liečbu povrchových teleangiektázií, PDL je užitočný pri povrchových vaskulárnych léziách. Nd: Yag laser 1064 nm je vhodný na liečbu hlbšie uložených cievnych lézií, pre zníženú interferenciu s melanínovým chromoforom je bezpečný aj u pacientov s tmavšou pokožkou (44). Pulzné svetlo (IPL) znižuje teleangiektázie a erytém, čo vedie k celkovému zlepšeniu symptómov, výsledok pretrváva až 6 mesiacov. Pri rozacei boli klinicky preukázané výsledky pri vlnovej dĺžke medzi 550 a 670 nm. Základný princíp spočíva v absorpcii fotonov z endogénnych alebo exogénnych chromoforov na koži, tento prenos energie vytvára teplo, čo vedie k zničeniu cieľa prostredníctvom procesu nazývanom selektívna fototermolýza (45, 46). Fotodynamická terapia je modalita, ktorá sa čoraz viac používa na liečbu celého radu zápalových, malígnych a premalígnych kožných ochorení. Efektivita v liečbe rozacey bola zaznamenaná predovšetkým pri PPR. Jej účinnosť je pravdepodobne

daná stimuláciou imunitného systému a antimikrobiálnym účinkom (10, 24). Kryochirurgia používa 30-sekundové zmrazovacie cykly so 4-minútovými cyklami rozmrazovania. Dermabrázia je exfoliačná technika a slúži ako doplnková terapia, ktorá vykresľuje pôvodné kontúry. Elektroauterizácia využíva bipolárne zariadenie s kovovým krúžkom, ktoré odstraňuje prebytočné tkanivo pomocou tepla. Bez ohľadu na použitú metódu je pri chirurgickom zákroku nevyhnutné rešpektovať hĺbku pôsobenia a zachovanie štruktúry mazových žliaz, aby sa predišlo neželaným jazvám (42, 43).

### Ďalšie možnosti farmakoterapie a nové postupy

#### Imunomodulátory (crm, ung):

Lokálne inhibítory kalcineurínu – pimekrolimus (1 % crm) a takrolimus (0,1 a 0,03 ung) sa používajú 2-krát denne v off label indikácii najmä pri ETR. Majú sa používať s opatrnosťou, pretože môžu spôsobiť dermatitídu podobnú rozacei ako nežiaduci účinok pri zápalových dermatózach, ako aj proliferáciu roztočov *Demodex*. Inhibítory kalcineurínu pôsobia protizápalovo selektívnym zacielením na T-bunky a žirne bunky, ktoré bránia tvorbe a uvoľňovaniu cytokínov a iným zápalovým mediátorom (7 – 9).

#### Kyselina tranexámová (sol.):

Lokálne aplikovaná 10 % kyselina tranexámová (TXA) môže byť pripravená priamo z injekcie TXA (100 mg/ml). Aplikácia je pomocou vatovej tyčinky 2-krát denne na postihnutú oblasť tváre. V priebehu 4 – 6 týždňov dochádza k zmierneniu prejavov steroidne indukovanej rozacey – erytému, teleangiektázií a pocitu pálenia (24).

TXA kompetitívne inhibuje aktiváciu plazminogénu na plazmín, čím potláča plazmínom indukovanú angiogénu. Znižuje erytém potlačením prozápalových cytokínov IL-6 a TNF- $\alpha$ . Navyše dokáže obnoviť narušenú bariérovú funkciu epidermálnej permeability. Je známe, že zlepšuje klinické príznaky rozacey inhibíciou aktivácie PAR-2 cez serínovú proteázu a následným prílevom vápnika do keratinocytov (25, 26).

**B244 (sprej):** Štúdiá sa zameriavali na pacientov s erytémom a teleangiek-

táziami. B244 je topický sprej s jedným bakteriálnym kmeňom *Nitrosomonas eutropha* D23. Táto baktéria premieňa amoniak a močovinu z potu na dusitan, ktorý má antibakteriálne vlastnosti, a na oxid dusnatý, ktorý reguluje zápal a vazodilatáciu. Okrem toho B244 redukuje cytokíny IL-4, IL-5, IL-13 a IL-31 zodpovedne za zápal a svrbenie. Výsledky štúdie neboli publikované (6, 27).

**Omiganan (gél):** Účinnosť a bezpečnosť omigananu pentahydrochloridu, syntetického antimikrobiálneho peptidu, v topickom géli bola hodnotená v štyroch štúdiách u pacientov so zápalovými léziami pri rozacei, žiadne výsledky však neboli publikované (6, 28).

#### Zapuzdrený benzoylperoxid (crm):

Benzoylperoxid je bežne používaný pri liečbe akné vzhľadom na jeho antibakteriálne vlastnosti. Pre jeho iritačné vlastnosti je jeho užívanie sporné. Štúdie boli zamerané na PPR a venovali sa jeho novej forme – benzoylperoxidu zapuzdrenému do mikrokapsúl oxidu kremičitého, čo môže zmierniť jeho iritačný potenciál. Pre svoje dosiahnuté výsledky bol v roku 2020 schválený FDA. Medzi nežiaduce účinky patria erytém a bolestivosť (29).

**DMT210 5% (gél):** Bol vyvinutý na zníženie regulácie kožných prozápalových cytokínov zodpovedných za zápal a erytém pri rozacei. Štúdiá v roku 2018 zahŕňala pacientov so stredne ťažkou až ťažkou rozaceou, neboli však publikované žiadne výsledky. DMT210 blokuje signalizáciu receptora spojeného s TLR-2 a G-proteínom, čo môže inhibovať expresiu IL-6 a TNF- $\alpha$  (6, 30).

**Oxymetazolín (sol.):** Oxymetazolín 0,05 % roztok bol pri štúdií použitý 1-krát denne pri ETR. Došlo k zmierneniu erytému bez vedľajších účinkov. Liečba pokračovala 8 až 17 mesiacov a mala trvalý efekt.

Oxymetazolín je sympatomimetikum, ktorý stimuluje alfa-1 adrenergické receptory. Okrem zníženia prietoku krvi preukázal aj protizápalové účinky aktiváciou adrenergických receptorov, inhibuje fagocytózu neutrofilov a znižuje prozápalové cytokíny. V porovnaní s brimonidínom má oxymetazolín menší vazokonstrikčný efekt na malé podkožné cievy, u ktorých sa predpokladá najpodstatnejšia rola pri rozacei (7, 31).

**Minocyklín DFD-29 (cps) a 1,5 % a 3 % (gél, pena):** V multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepanej štúdií bola hodnotená účinnosť kapsúl s predĺženým uvoľňovaním minocyklínu DFD-29 u pacientov s PPR. Úspešnosť liečby po 16 týždňoch bola najvyššia (66 %) pri podaní 40 mg DFD-29 v porovnaní s dávkou 20 mg DFD-29, doxycyklínom 40 mg a placebom. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky patrili nazofaryngitída, hnačky a bolesti hlavy. Perorálny minocyklín sa pri liečbe rozacey používa off-label (32).

V gélovej a penovej forme je špeciálne vyvinutý na liečbu PPR (na Slovensku nedostupný). Štúdiá v trvaní 12 týždňov zaznamenala signifikantné zlepšenie kožného nálezu a nezaznamenala nežiaduce účinky systémového podania (hyperpigmentácie, gastritídy, autoimunitná hepatitída, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), závraty, idiopatická intrakraniálna hypertenzia, drug-induced lupus-like syndrome, pseudotumor mozgu a iné) (33, 34).

Minocyklín je polosyntetický derivát tetracyklínu druhej generácie s bakteriostatickými a protizápalovými účinkami. Minocyklín je lipofilnejší ako ostatné tetracyklíny. Má antioxidantnú funkciu tým, že znižuje produkciu voľných radikálov a je účinný vychytávač reaktívnych foriem kyslíka (6).

**B-blokátory (tbl):** Pri štúdiách najlepšie obstáli dva neselektívne b-blokátory – karvedilol (6,25 mg 2- až 3-krát denne) a propranolol (20 – 40 mg 2- až 3-krát denne), ktoré majú aditívne antioxidantné a protizápalové účinky. Najčastejšími nežiaducimi účinkami neselektívnych b-blokátorov sú bradykardia, hypotenzia, bronchospazmus, závraty, somnolencia a únava, taktiež môžu zhoršiť astmu a psoriázu. B-blokátory znižujú erytém tým, že blokujú b<sub>2</sub>-adrenergné receptory na hladkých svaloch kožných arteriálnych krvných ciev, čo spôsobuje vazokonstrikciu. Okrem toho môžu znížiť úzkosť a tachykardiu, a teda predísť ďalšiemu zhoršeniu erytému. Použitie b-blokátorov pri liečbe rozacey ostáva off-label (19, 20).

**Hydroxychlorochín (tbl):** Pri štúdií bol zistený účinok pri podávaní 200 mg hydroxychlorochínu (HCQ) 2-krát

denne u pacientov s rozaceou so zápalovými léziami a erytémom. Zápalové prejavy boli zmiernené o 67 %, erytém o 83 %. Hoci HCQ má potenciálnu očnú toxicitu pri dlhodobom používaní (viac ako 1 rok), pri experimentálnom podávaní lieku po dobu 8 týždňov neboli nájdené žiadne prípady retinopatie ani iné zjavné nežiaduce účinky.

HCQ je známe antimalarikum a antireumatikum, ktoré sa predpisuje aj na liečbu rôznych kožných ochorení. Predpokladá sa, že funguje prostredníctvom inhibície infiltrácie mastocytov, supresie angiogenézy a ochrany buniek pred expozíciou UVB, ktoré sa podieľajú na patogenéze rozacey (21).

**Rifaximin (tbl):** Rifaximín je nevstrebateľné, črevné aktívne antibiotikum registrované na cestovateľskú hnačku, syndróm dráždivého čreva a hepatocencefalopatiu. Štúdiá hodnotiacia úlohu nadmerného rastu baktérií v tenkom čreve (SIBO) u pacientov s rozaceou preukázala, že eradikácia SIBO rifaximínom 400 mg trikrát denne počas 10 dní viedla k úplnému vymiznutiu príznakov rozacey u 78 % pacientov (22). Neskoršia pilotná štúdiá mala za cieľ zistiť prevalenciu SIBO u pacientov s rozaceou navštevujúcich gastroenterologickú ambulanciu. Polovici zo 63 pacientov (51 %) bola diagnostikovaná SIBO v porovnaní s 23 % kontrolnej skupiny bežnej populácie a 5 % zdravých jedincov. Pacienti s rozaceou a SIBO dostávali rifaximín 400 mg trikrát denne počas 10 dní. Z nich 46 % hlásilo jasné alebo výrazné zlepšenie rozacey, 25 % stredné a 11 % mierne zlepšenie (23).

**Zinok sulfát (tbl):** Dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdiá priniesla sľubné výsledky pre perorálne podávaný zinok sulfát v dávke 100 mg tbl 3-krát denne (na Slovensku v tbl forme nedostupný). Už po prvom mesiaci užívania bol zaznamenaný signifikantný pokles papulopustúl, po dvoch mesiacoch potlačenie erytému (avšak bez efektu na teleangiectázie), po troch mesiacoch zlepšenie okulárnej rozacey. Z nežiaducich účinkov bola ojedinele zaznamenaná slabá gastritída (35).

Mechanizmus účinku zinok sulfátu v liečbe rozacey nie je úplne objasnený. Zinok je známy ako lapač voľných radikálov. Významné je aj jeho široké an-

timikrobiálne pôsobenie. Bolo preukázané, že zinok ako uhličitan zinočnatý mal významný vplyv na *H. pylori* u pacienta s peptickým vredom, čo môže predstavovať ďalší mechanizmus účinku zinku pri liečbe rozacey (36 – 38).

**Sekukinumab (s.c.):** V štúdií z roku 2019 bolo pri PPR podávaných 300 mg týždenne počas 5 týždňov a potom mesačne počas dvoch mesiacov. Po 16. týždni bolo zaznamenané signifikantné zníženie počtu papuliek a celkového skóre závažnosti a bola zlepšená kvalita života. Najčastejšími nežiaducimi účinkami súvisiacimi s liečbou boli infekcie. Sekukinumab je ľudská monoklonálna protilátka registrovaná na liečbu psoriázy. Viaže sa na IL-17A, ktorý sa podieľa na zápalovom procese (6, 39).

**Erenumab (s.c.):** Otvorená štúdiá fázy na vyhodnotenie účinnosti a znášanlivosti erenumabu v dávke 140 mg subkutánne v 4-týždňových intervaloch pre pretrvávajúce začervenanie a návaly rozacey sa začala v júni 2020 a bola ukončená v auguste 2021, dáta však nie sú k dispozícii. Erenumab je ľudská monoklonálna protilátka, ktorá sa viaže na receptor peptidu súvisiaceho s génom kalcitonínu (CGRP) a je registrovaná na prevenciu migrény. CGRP je neuropeptid, ktorý moduluje nociceptívnu signalizáciu a vazodilatáciu (6, 40).

**Botulotoxín (i.c.):** Výsledky štúdie intradermálne aplikovaného botulotoxínu (BTX) preukazujú značný pokles teleangiectázií a erytému. Odporúčaná dávka na líce je 20 – 50 U. BTX blokuje uvoľňovanie acetylcholínu a moduluje iné neuropeptidy ako expresiu vaskulárneho endotelového rastového faktora, čím ovplyvňuje vazodilatáciu a inhibuje uvoľňovanie katelicidínu a zápalových mediátorov. Substancia P a peptid súvisiaci s génom pre kalcitonín podporujú protizápalový účinok, ktorý zmierňuje sčervenanie tváre. Okrem toho BTX inhibuje degranuláciu žírnych buniek, čím stimuluje protizápalový účinok (41).

## Záver

Rozacea je chronická tvárová zápalová dermatóza s nejasnou etiológiou, ale známymi spúšťacími činiteľmi. Na dosiahnutie optimálneho terapeutického výsledku je nutná spolupráca pacienta

v dodržiavaní režimových opatrení, ktoré okrem samotného ochorenia predstavujú aj psychickú záťaž. Okrem edukácie pacienta je potrebné voliť liečbu komplexne a individuálne na základe aktuálneho kožného nálezu. V praxi ide o použitie lokálnych extern a/alebo celkovú terapiu, doplnenú fyzikálnou či chirurgickou intervenciou. Do prvej liečebnej línie patrí na Slovensku dostupná lokálna kyselina azelaová, metronidazol, ivermektín a celkovo podávaný doxycyklín. Najnovšie výskumy poukazujú na efektivitu kombinovanej terapie. Hoci cieľom je dosiahnutie úplného alebo takmer úplného vymiznutia príznakov rozacey, napriek dodržiavaniu liečby tento výsledok nedosahujú všetci pacienti. Zostáva dúfať v nové farmakologické postupy so sľubnými výsledkami, ktoré sú stále vo fáze klinických štúdií.

*Autorky nemajú potenciálny konflikt záujmov.*

## Literatúra

- Benáková N. a kol. Moderní farmakoterapie v dermatológii. Praha: Maxdorf, 2020, 335-339 s.
- Hercogová J. et al. Klinická dermatovenerológia. 1. díl. Praha: Mladá fronta, 2019, 522-526 s.
- Šimaljaková M, Buchvald D. Dermatovenerológia. Bratislava: Vydavateľstvo Univerzity Komenského, 2019. 351 s.
- Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L. Dermatology. 1561. 4rd ed. China: Elsevier. 2018. 605-607 p.
- Stefanou E, Gkentsidi T, Spyridis I. et al. Dermoscopic spectrum of Rozacea. JEADV Clinical Practice. 2022;1(1):38-44.
- Zuuren E, Arents B, Linden M, et al. Rozacea: New Concepts in Classification and Treatment. American Journal of Clinical Dermatology. 2021;22(4):457-465.
- Troielli P, González OFM, Ríos YJM, et al. Actualización y recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la rosácea en Latinoamérica. Med Cutan Iber Lat Am. 2016;44(Suppl. 1):7-26.
- Cary JH, Howard I. Maibach. Rozacea. Cham, Switzerland: Springer, 2020.
- Zouboulis CHC, Katsambas AD, Kligman AM, Pathogenesis and Treatment of Acne and Rozacea, USA: Springer, 2014.
- Molina AL, Londoño A, Escobar SM, et al. Guías clínicas para el tratamiento de la rosácea. Rev Asoc Colomb Dermatol. 2012;20(4):339-364.
- Chiarvetto M, Ejarque SO. Ivermectina Y Metronidazol En El Tratamiento De La Rosácea Papulopustular. 2020.
- Husein AH, Steinhoff M. Efficacy of topical ivermectin and impact on quality of life in patients with papulopustular Rozacea: A systematic review and meta-analysis. Dermatol Ther. 2020 Jan;33(1):e13203.
- Vienne MP, Ochando N, Borrel MT, et al. Retinaldehyde alleviates Rozacea. Dermatology (Basel). 1999;199(Suppl.1):53.
- Gollnick H, Blume-Peytavi U, Szabó EL, et al. Systemic isotretinoin in the treatment of Rozacea - doxycycline- and placebo-controlled, randomized clinical study. J Dtsch Dermatol Ges. 2010;8(7):505-15.
- Two AM, Wu W, Gallo RL, et al. Rozacea: part \*II. Topical and systemic therapies in the treatment of Rozacea. J Am Acad Dermatol. 2015; 72(5):761-770.
- Dicken CH. Retinoids: a review. J Am Acad Dermatol. 1984;11(4 PT 1):541-552.
- Plewig G, Kligman AM. Acne and Rozacea. 3rd ed. Springer-Verlag, New York 2000.
- Saihan EM, Burton JL. A double-blind trial of metronidazole versus oxytetracycline therapy for Rozacea. Br J Dermatol. 1980;10(4):443-5.
- Logger JGM, Olydam JI, Driessen RJB. Use of beta-blockers for Rozacea-associated facial erythema and flushing: A systematic review and update on proposed mode of action. J Am Acad Dermatol. 2020 Oct;83(4):1088-1097.
- Farshchian M, Daveluy S. Rozacea. [Updated 2022 Jul 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
- Li J, Yuan X, Tang Y, et al. Hydroxychloroquine is a novel therapeutic approach for Rozacea. Int Immunopharmacol. 2020 Feb;79:106178.
- Parodi A, Paolino S, Greco A, et al. S Small intestinal bacterial overgrowth in Rozacea: clinical effectiveness of its eradication. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008;6(7):759-764.
- Weinstock LB, Steinhoff M. Rozacea and small intestinal bacterial overgrowth: prevalence and response to rifaximin. J Am Acad Dermatol. 2012;68(5):875-876.
- Amerio P, (ed). ROZACEA: nuovo approccio diagnostico e terapeutico. Galderma, 2017. 32p
- Bageorgou F, Vasalou V, Tzanetakou V, et al. The new therapeutic choice of tranexamic acid solution in treatment of erythematotelangiectatic Rozacea. J Cosmet Dermatol. 2019;18(2):563-567.
- Jakhar D, Kaur I. Topical 5% Tranexamic acid for acne-related postinflammatory erythema. J Am Acad Dermatol. 2019 Oct 4. pii:S0190-9622(19)32823-3.
- AOBiome LLC. A study to determine safety and efficacy of b244 in subjects with mild to moderate Rozacea. ClinicalTrials.gov. Identifier NCT03590366.
- Maruho Co., Ltd. Study to evaluate the safety and efficacy of a once-daily CLS001 topical gel versus vehicle. ClinicalTrials.gov. Identifier NCT02547441.
- Leyden JJ. Randomized, phase 2, dose-ranging study in the treatment of Rozacea with encapsulated benzoyl peroxide gel. J Drugs Dermatol. 2014;13(6):685-688.
- Dermata Therapeutics. DMT210 topical gel in the treatment of acne Rozacea. ClinicalTrials.gov. Identifier NCT03003104.
- Feldman SR. Rozacea: new and emerging treatments. Drugs. 2014;74(13):1457-1465.
- Dr Reddy's Laboratories Limited. A controlled study to assess the efficacy, safety and tolerability of oral DFD-29 extended release capsules. ClinicalTrials.gov. Identifier NCT03340961.
- Gold LS (ed). Minocycline 1.5% foam for the topical treatment of moderate to severe papulopustular Rozacea: Results of 2 phase 3, randomized, clinical trials. 2020;82(5):1166-1173.
- Webster G, Draeos ZD, Graber E, et al. A multicentre, randomized, double-masked, parallel group, vehicle-controlled phase IIb study to evaluate the safety and efficacy of 1% and 3% topical minocycline gel in patients with papulopustular Rozacea. Br J Dermatol. 2020 Sep;183(3):471-479.
- Sharquie EK, Rafid AN, Al-Salman HN. Oral zinc sulfate in the treatment of Rozacea: A double-blind, placebo-controlled study. International Journal of Dermatology. 2006;45(7):857-861.
- Oztas MO, Balk M, Ogus E, et al. The role of free oxygen radicals in the aetiopathogenesis of Rozacea. Clin Exp Dermatol. 2003;28(2):188-192.
- Rostan EF, DeBuys HV, Madey DL, et al. Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin. Int J Dermatol. 2002;49(9):606-608.
- Al-Baghdadi B. A possible useful effect of zinc carbonate in peptic ulceration. MSc Thesis. Iraq: College of Medicine, University of Baghdad, 1999.
- Kumar AM, Chiou AS, Shih YH, et al. An exploratory, open-label, investigator initiated study of interleukin-17 blockade in patients with moderate-to-severe papulopustular Rozacea. Br J Dermatol. 2020;183(5):942-943.
- Messoud A. Danish Headache Center. Efficacy and tolerability of erenumab in the management of persistent redness and flushing in Rozacea (STOP Ros). ClinicalTrials.gov. Identifier NCT04419259.
- Luque A, Rojas AP, Ortiz-Florez A, et al. Botulinum Toxin: An Effective Treatment for Flushing and Persistent Erythema in Rozacea. J Clin Aesthet Dermatol. 2021 Mar;14(3):42-45.
- Barco D, Alomar A. Rosácea. Actas Dermosifiliogr. 2008;99(4):244-56.
- Gupta AK, Chaudhry MM. Rozacea and its management: an overview. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2005;19(3):273-285.
- Dahan S. Laser and intense pulsed light management of couperose and Rozacea. Ann Dermatol Venereol. 2011;138(Suppl 3):S219-22.
- Ciocon DH, Boker A, Goldberg DJ. Intense pulsed light: What works, what's new, what's next. Facial Plast Surg. 2009;25(5):290-300.
- Papageorgiou P, Clayton W, Norwood S, et al. Treatment of Rozacea with intense pulsed light: significant improvement and long-lasting results. Br J Dermatol. 2008;159(3):628-32.
- Wilkin J, Dahl M, Detmar M, et al. Standard classification of Rozacea: report of the National Rozacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rozacea. J Am Acad Dermatol. 2002;46(4):584e7.

**MUDr. Michaela Slušná**  
Dermatovenerologická ambulancia  
pre deti a dospelých  
SKIN CARE  
Šancová 110, Bratislava  
slusna.michaela@gmail.com