

Что такое розацеа? Определение

- **Розацеа** – распространенное воспалительное кожное заболевание, которое обычно манифестирует у взрослых людей и поражает лицо; заболевание характеризуется хроническим течением, с эпизодами обострения (Julia K. Tietze, Германия, 2013)¹



Розацеа - от лат. слова *rosaceus* – розовый; синонимы, в т.ч. исторические: розовые угри, красные угри, *acne rosacea*, *guttarosacea*, *cuperose*, *teleangiectasias faciei*

Что такое розацеа? Определение

- **Розацеа** представляет собой ангионевроз, локализующийся преимущественно в зоне иннервации тройничного нерва и обусловленный различными причинами, которые можно объединить в следующие группы: сосудистые нарушения; изменения в соединительной ткани дермы; микроорганизмы; дисфункция пищеварительного тракта; иммунные нарушения; изменения сально-волосяного аппарата; оксидативный стресс; климатические факторы; психовегетативные расстройства¹

1. Федеральные клинические рекомендации* (рабочая группа по ведению больных розацеа: Е.А. Аравийская, А.В. Самцов). Дерматовенерология 2015. Деловой экспресс, Москва, 2016

Эпидемиология розацеа

- **Розацеа** встречается у лиц обоего пола в возрасте **от 30 до 50 лет**¹ (чаще – у женщин), имеющих определенную генетическую предрасположенность к транзиторному покраснению кожи лица, реже – шеи и зоны декольте²
- Дерматозу больше подвержены **лица 1 и 2 фототипов** (т.н. “приливы кельтов”), однако заболевание может встречаться при любом фототипе кожи^{2,3}
- **В странах Европы** заболеваемость розацеа в среднем составляет **от 1,5% до 10%, в России** (данные исследования RISE, 2015) **5%**^{2,4}

1. Chosidow O & Cribier B. *Ann Derm Ven* 2011;138:S179–83; 2. Федеральные клинические рекомендации (рабочая группа по ведению больных розацеа: Е.А. Аравийская, А.В. Самцов). *Дерматовенерология* 2015. Деловой экспресс, Москва, 2016; 3. Wilkin J, et al. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:584–87; 4. J. Tan, H. Schofer, E. Araviiskaia, et. al. Prevalence of rosacea in the general population of Germany and Russia – the RISE study. *JEADV*, 2015

Почему у одних людей есть розацеа, а у других – нет?¹

- Обычные факторы окружающей среды, чаще всего безвредные для людей со здоровой кожей, могут привести к манифестации розацеа или к ее обострению
- В исследовании, проведенном в США (n=1 066 пациентов с розацеа), в качестве провоцирующих факторов были

**Воздействие
солнечных лучей**
81%

**Эмоциональный
стресс**
79%

Жаркая погода
57%

**Интенсивные
тренировки**
56%

Алкоголь
52%

Горячие ванны
51%

Холодная погода
46%

Острая пища
45%

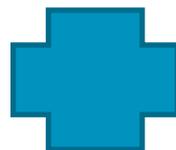
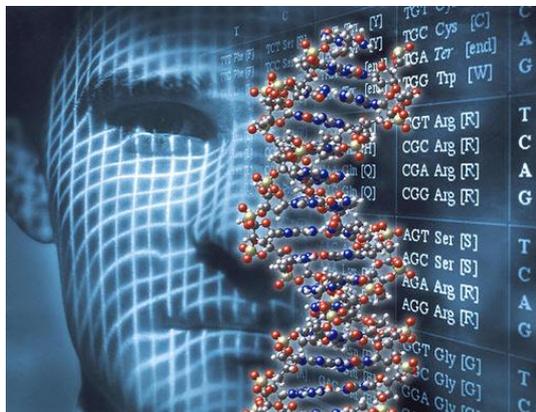
Влажность
44%

*Исследование Национального общества по розацеа (NRS – National Rosacea Society) с участием 1 066 пациентов с розацеа (9 наиболее распространенных провоцирующих факторов), США

Розацеа - совокупность предрасполагающих факторов

Генетический фактор

Фенотипические факторы



максимальная

Повышенная чувствительность кожи



ФОТОТИП 1



ФОТОТИП 2



ФОТОТИП 3



ФОТОТИП 4

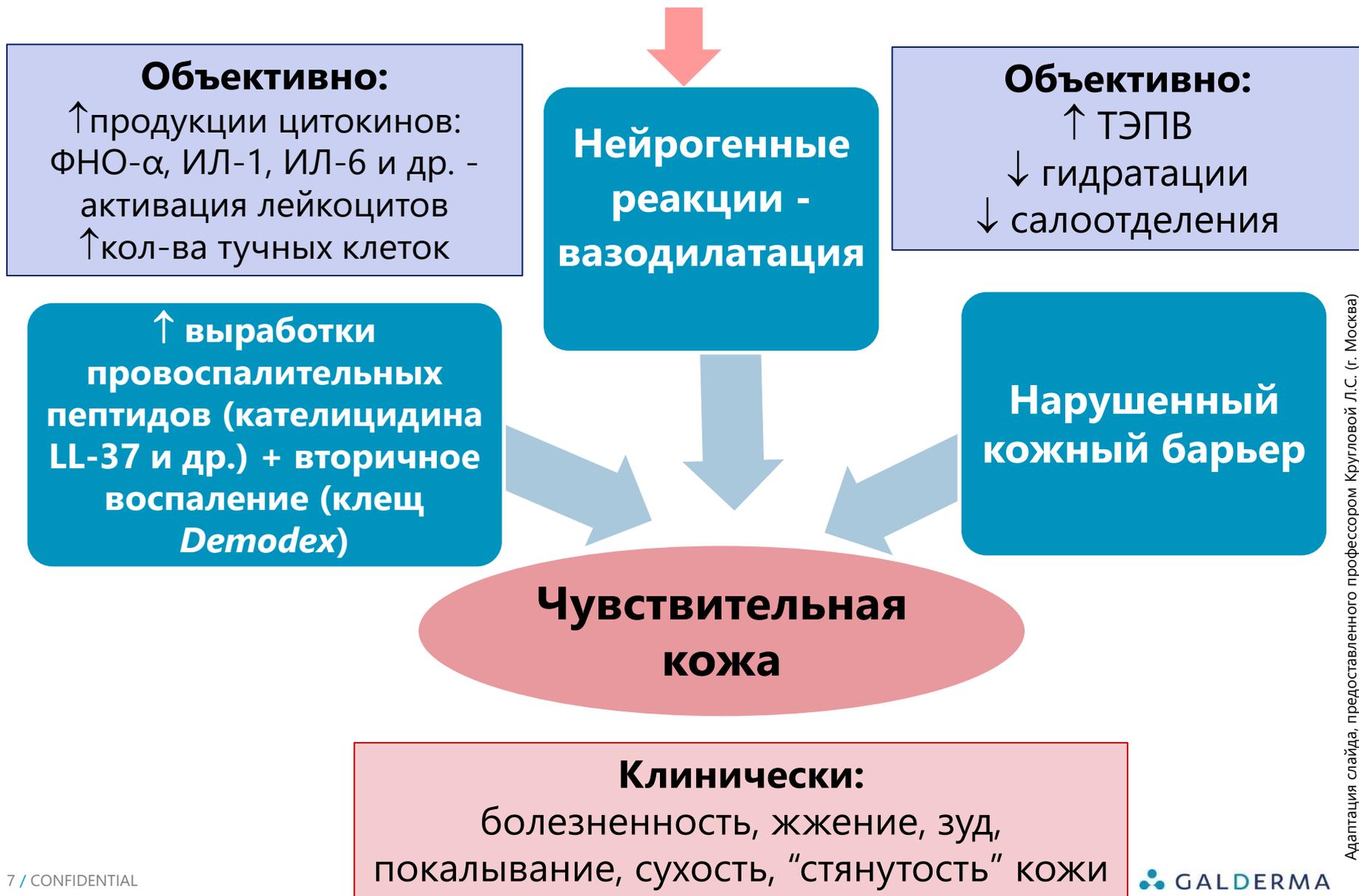


ФОТОТИП 5



ФОТОТИП 6

Розацеа - триггерные факторы (УФО, тепло/холод и др.)



Патогенез розацеа (2)¹

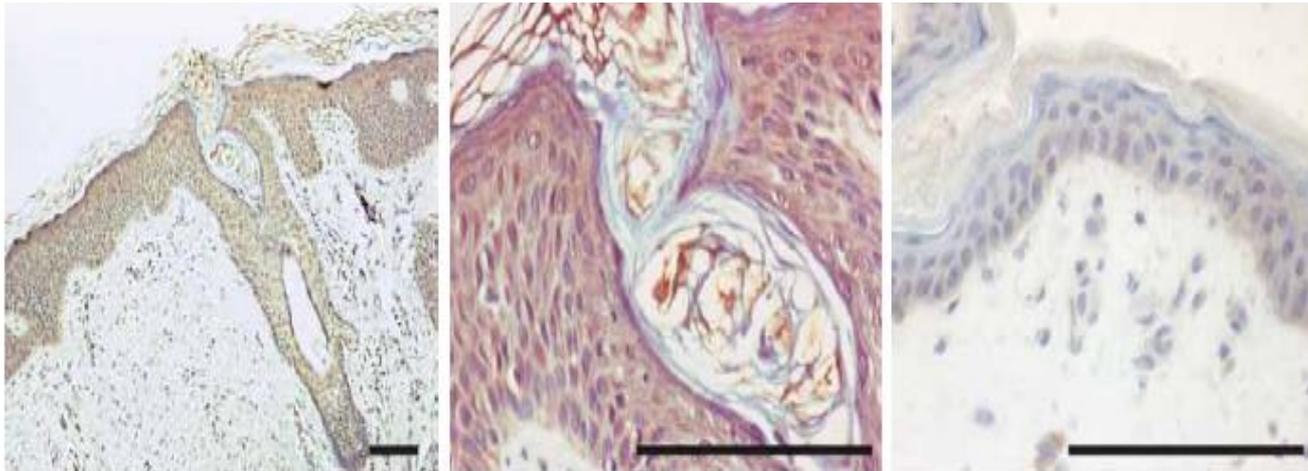
- Дальнейшее развитие патологического процесса обусловлено секрецией кератиноцитами провоспалительных протеаз (матричные металлопротеиназы, калликреинкиназы) и антимикробных пептидов – АМП (альфа-, бета-дефензины и кателицидины)
- **Кателицидины** – антимикробные пептиды, обеспечивающие защиту 1-й линии в коже против инфекционных агентов, влияя на местные воспалительные реакции и ангиогенез путем непосредственного воздействия на иммунитет
- В настоящее время **кателицидину LL-37** отводится значимая роль в развитии розацеа – это АМП, состоящий из 37 аминокислот

Роль кателицидинов (1)^{1, 2}

- Показано, что при розацеа экспрессия **кателицидина LL-37** (АМП*, состоящий из 37 аминокислотных остатков) повышена в коже лица в 10 раз, что способствует инфильтрации лейкоцитами и стимуляции ангионеогенеза

Розацеа

Норма



↑ экспрессия
кателицидинов
в коже

*АМП – антимикробный пептид

1. Yamasaki et al Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. Nat Med 2007;13:975-980; 2. Schaubert J, Gallo R. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. J Allergy Clin Immunol 2009;124:R13-18

Роль кателицидинов (2)^{1, 2}

- В коже больных розацеа уровень протеаз, активирующих кателицидины (например, калликреина 5), повышен в 1000 раз
- Калликреин 5 расщепляет кателицидины (в т.ч. LL-37) на провоспалительные фрагменты
- Вследствие этого кателицидины индуцируют воспаление с повышением проницаемости сосудов

Дисфункция кателицидинов - одно из центральных звеньев патогенеза розацеа

1. Yamasaki et al Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. Nat Med 2007;13:975-980; 2. Schaubert J, Gallo R. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. J Allergy Clin Immunol

Роль кателицидинов (3)^{1, 2}

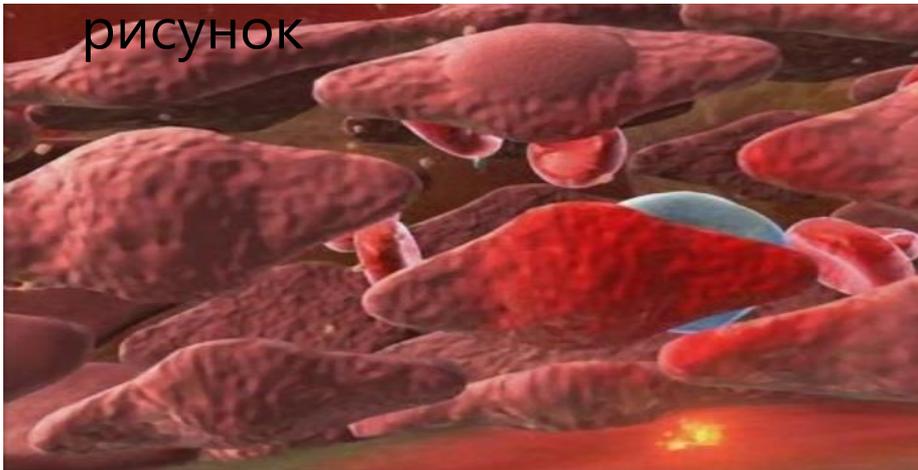
- Патофизиологические эффекты кателицидина LL-37 сводятся к повышению продукции **хемокинов (БАВ-в)** клетками дермы (лейкоцитами, гистиоцитами, тучными клетками), хемотаксису (движению) иммунных клеток в очаг воспаления, **усилению пролиферации эндотелия сосудов и ангиогенеза** (за счет увеличения секреции VEGF* - фактора роста эндотелия сосудов)
- В результате нарушаются архитектура межклеточного матрикса, неоангиогенез и регуляция нейрососудистых реакций в коже

*VEGF – vascular endothelial growth factor

1. Yamasaki et al Increased serine protease activity and cathelicidine promotes skin inflammation in rosacea. Nat Med 2007;13:975-980; 2. Schaubert J, Gallo R. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. J Allergy Clin Immunol 2009;124:R13-18

Воспалительный процесс при розацеа и сосудистая реакция¹⁻³

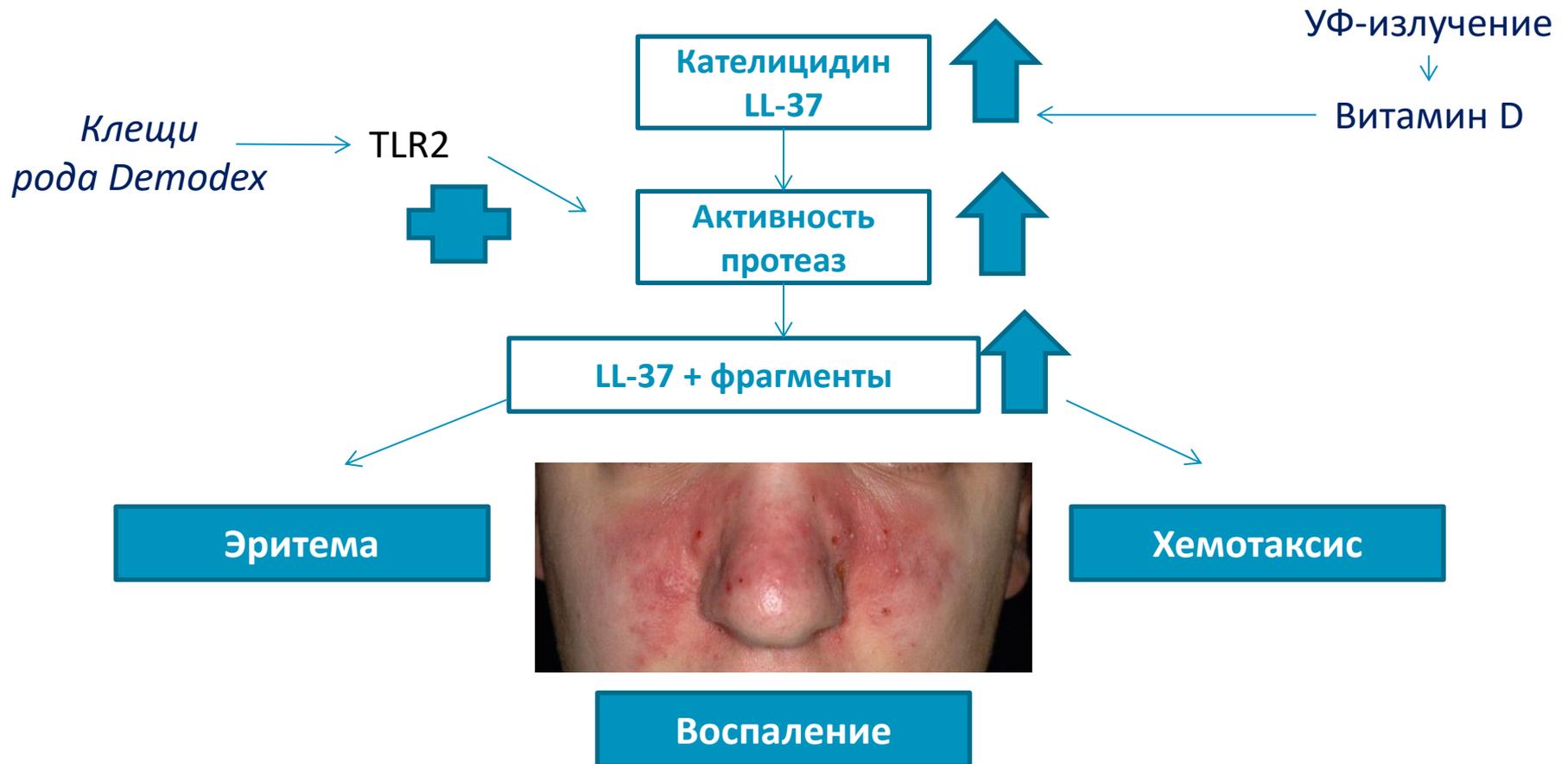
- Под действием триггерных факторов происходит расширение сосудов кожи – клинически эритема, отечность
- Воспаление также приводит к сосудистым нарушениям, усилению неоангиогенеза – клинически видимый сосудистый рисунок



Длительное расширение кровеносных сосудов позволяет жидкой части крови просачиваться в межклеточное пространство, вызывая отек

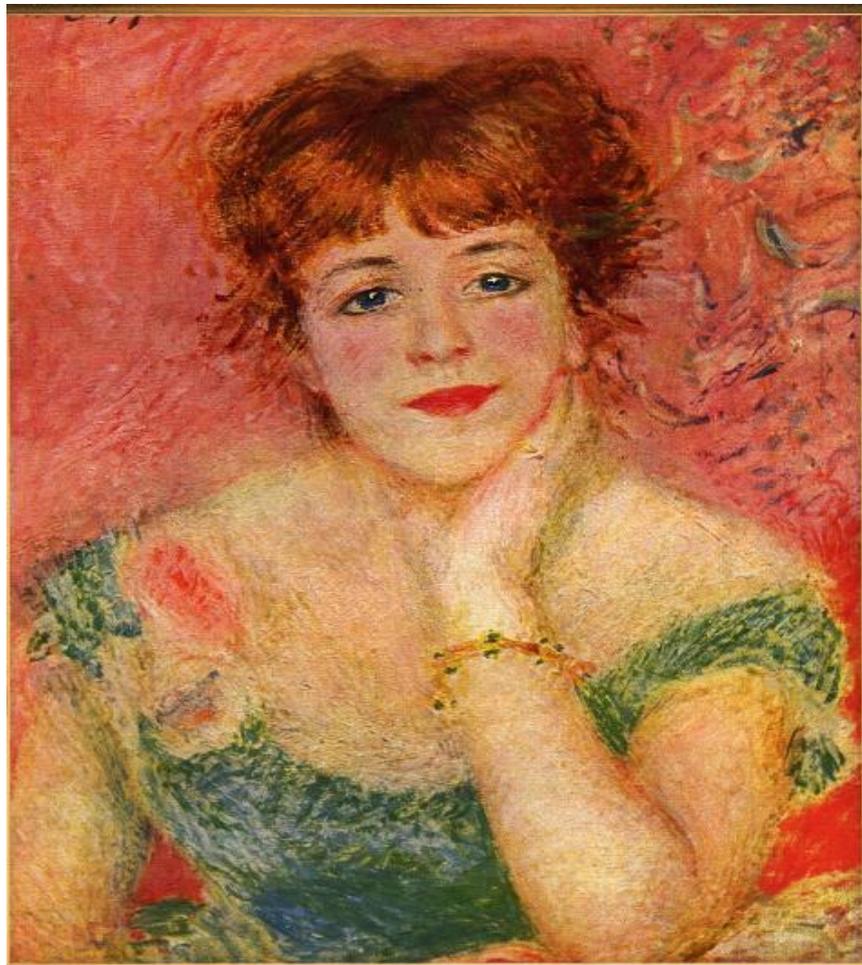
Расширение сосудов под действием триггерных факторов нейтрофилы и провоспалительные цитокины просачиваются в дерму

Патогенез розацеа (схема)¹



Кателицидин LL-37 – антимикробный пептид, состоящий из 37 аминокислотных остатков; TLR2 – Толл-подобные рецепторы; УФ – ультрафиолет

Розацеа в живописи



Портрет актрисы Жанны Самари
Огюст Ренуар, 1877 г.,
ГМИИ им. А.С. Пушкина

1. Расширяя горизонты розацеа в дерматологии



Старик и его внук
Доминико Гирландайо, 1490 г.,
Лувр

Классификация розацеа – 4 подтипа

- В 2002 г. международная группа экспертов (под руководством J. Wilkin, США)* опубликовала руководство по критериям диагностики розацеа, которое описывает четыре подтипа данного заболевания^{1**}

SPECIAL REPORT

Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea

Committee members: Jonathan Wilkin, MD, Chairman,* Mark Dahl, MD,[†] Michael Detmar, MD,[‡] Lynn Drake, MD,[§] Alan Feinstein, MD,[¶] Richard Orlow, MD,^{||} and Frank Powell, MD,^{||} Rockville, Maryland; Scottsdale, Arizona; Boston, Massachusetts; New Haven, Connecticut; San Francisco, California; and Dublin, Ireland

Rosacea is well recognized as a chronic cutaneous disorder primarily of the convexities of the central face (cheeks, chin, nose, and central forehead), often characterized by remissions and exacerbations. Based on recent knowledge, it is In addition to the diversity of clinical manifestations, the etiology and pathogenesis of rosacea are unknown, and there are no histologic or serologic markers. Therefore, the National Rosacea Society



Подтип	Эритемато-телеангиэктатический (ЭТПР)	Папуло-пустулезный (ПППР)	Фиматозный (ФИМ)	Офтальморозацеа (ОФТ)
Распространенность	64%	36%	24%	36%

² *Jonathan Wilkin, MD, USA, Chairman of the National Rosacea Society Expert Committee

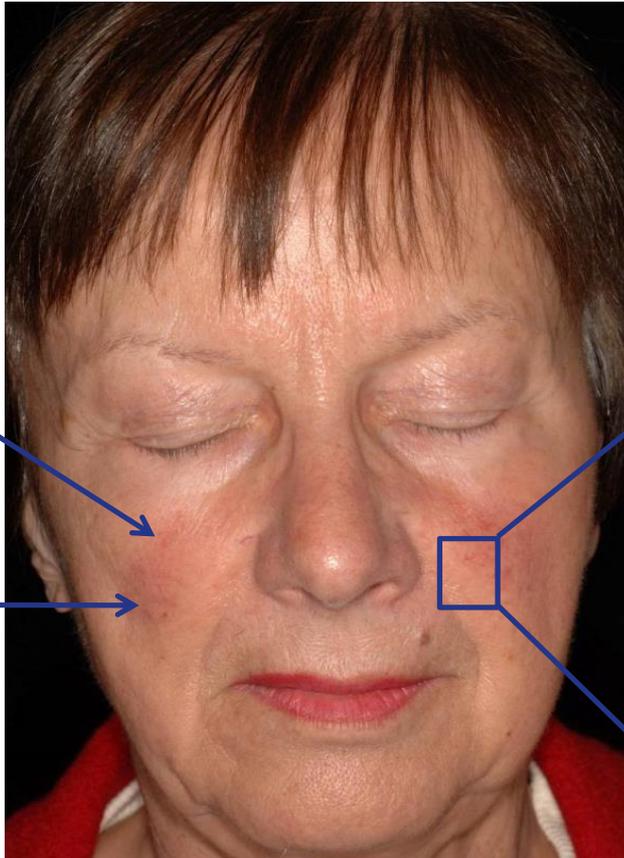
**Гранулематозную розацеа рассматривают как вариант розацеа

1. Wilkin J, et al. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:584–8. 2. Del Rosso JQ. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012;5(3):26–36. Фотографии: Wilkin J, et al. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:907–12

Эритемато-телеангиэктатический подтип розацеа (ЭТПР)¹

Стойкая эритема

Дисрегуляции мелких сосудов дермы («румянец»)



Телеангиэктазии и ангиогенез



Фотография предоставлена д-ром Шаубер, Мюнхенский университет Людвига-Максимилиана

Папуло-пустулезный подтип розацеа (ПППР)¹



Фотографии предоставлены д-ром Шаубер, Мюнхенский университет Людвиг-Максимилиана



Воспалительные элементы (папулы и пустулы) с эритемой вокруг

Стойкая фоновая эритема

Фиматозный (гипертрофический) подтип розацеа и офтальморозацеа

Фиматозный подтип розацеа¹

- Часто встречается после или в комбинации с ЭТПР и ПППР*



Утолщение кожи (гипертрофия) и ее разрастание; часто - ринофима



Стойкая эритема и телеангиэктазии

Воспалительные элементы (папулы и пустулы)



Телеангиэктазии конъюнктивы



Слезящиеся, «налитые кровью» глаза

Офтальморозацеа²

- Кожные симптомы не являются обязательным условием для диагностики

*ЭТПР – эритемато-телеангиэктатический подтип розацеа; ПППР – папуло-пустулезный подтип розацеа

Классификация розацеа – перекрывание подтипов (пример 1)

- В 2002 г. международная группа экспертов (под руководством J. Wilkin, США) опубликовала руководство по критериям диагностики розацеа, которое описывает четыре подтипа данного заболевания¹
- Тем не менее, у пациентов часто присутствует наложение различных проявлений, что означает наличие более чем одного подтипа заболевания²



Подтип	Эритемато-телеангиэктатический (ЭТПР)	Папуло-пустулезный (ПППР)	Фиматозный (ФИМ)	Офтальморозацеа (ОФТ)
Распространенность ²	64%	36%	24%	36%

Пациент, страдающий одновременно тремя подтипами розацеа: ПППР (подтип 2), фиматозный (подтип 3) и офтальморозацеа (подтип 4), “не укладывается” в рамки клинического описания отдельных подтипов²

Критерии диагностики розацеа (по руководству Jonathan Wilkin, США, 2012 и ФКР, 2015)^{1, 2}

– Один или несколько из **основных** критериев:¹

- транзиторная эритема
- стойкая эритема
- папулы и пустулы
- телеангиэктазии

– Один или несколько из **дополнительных** критериев:¹

- жжение / покалывание / отек лица
- сухость кожи лица
- воспалительные бляшки
- «глазные» симптомы (офтальморозацеа)
- фиматозные изменения

Для практической работы также важно определять тяжесть течения каждого из подтипов – ЭТПР и ПППР¹

Характеристика тяжести течения эритемато-телеангиэктатического подтипа

Клинические проявления	Легкое течение	Среднетяжелое течение	Тяжелое течение
Эритема	Незначительная, сначала нестойкая, позднее — стойкая	Умеренная стойкая	Выраженная
Приливы (эпизоды внезапного покраснения)	Редкие	Частые	Частые продолжительные
Телеангиэктазии	Мелкие, едва заметные	Заметные	Множественные заметные

Характеристика тяжести течения папуло-пустулезного подтипа

Легкое течение	Среднетяжелое течение	Тяжелое течение
Малое количество папул/пустул	Умеренное количество папул/пустул	Множественные папулы/пустулы, могут сливаться в бляшки

1. Федеральные клинические рекомендации (рабочая группа по ведению больных розацеа: Е.А.

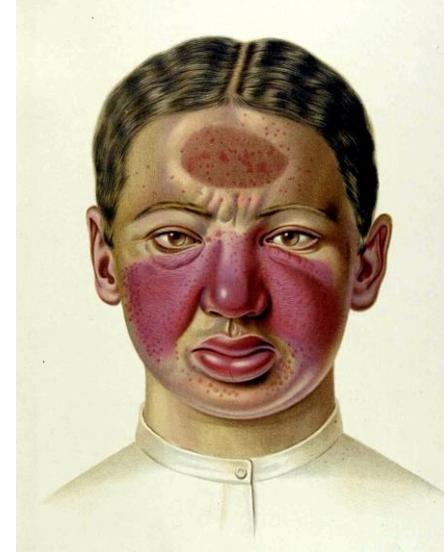
Легкая (А) и тяжелая (В) степень течения ПППР¹



ПППР – папуло-пустулезный подтип розацеа

Розацеа оказывает глубокое психологическое воздействие на пациента¹⁻⁵

- Пациенты, страдающие розацеа, сообщили о:
 - Понижении самооценки
 - Депрессии
 - Стрессе, испытываемом ими в обществе
 - Проблемах в карьере и личной жизни
 - Финансовых трудностях
- Фиматозный подтип розацеа – наиболее психотравмирующий вариант заболевания: бугристость кожи носа - **ринофима**, на коже лба - **метафима**, на коже подбородка - **гнатофима**, на коже ушных раковин (бывает монолатеральной) – **отофима**, на коже век (**блефарофима**)



1. Porter JR, et al. *Cutis* 1987;39:493-4. 2. Papadopoulos L, et al. *Br J Med Psychol* 1999;72(3):385-96. 3. Root S, et al. *Dermatology* 1994;189:234-7. 5. Vos T, et al. *Lancet* 2012;380(9859):2163-96. 5. Baldwin HE, *The Dermatologist*. April 2012 Suppl: 1-4

Дифференциальная диагностика розацеа

- Проводится со следующими заболеваниями:
 - Себорейный дерматит
 - Болезни соединительной ткани (дискоидная красная волчанка, дерматомиозит)
 - Теленангиэктатический мастоцитоз
 - Вульгарные угри
 - Перiorальный (розацеа-подобный) дерматит (“болезнь стюардесс”)
 - Стероидный дерматит
 - Контактный дерматит, в т.ч. фотодерматит

1. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных розацеа (рабочая группа: Е.А. Аравийская, А.В. Самцов). Москва, 2015. 2. Н.Н. Потееаев. Акне и розацеа. Издательство Бином, Москва, 2007

Дифференциальная диагностика розацеа



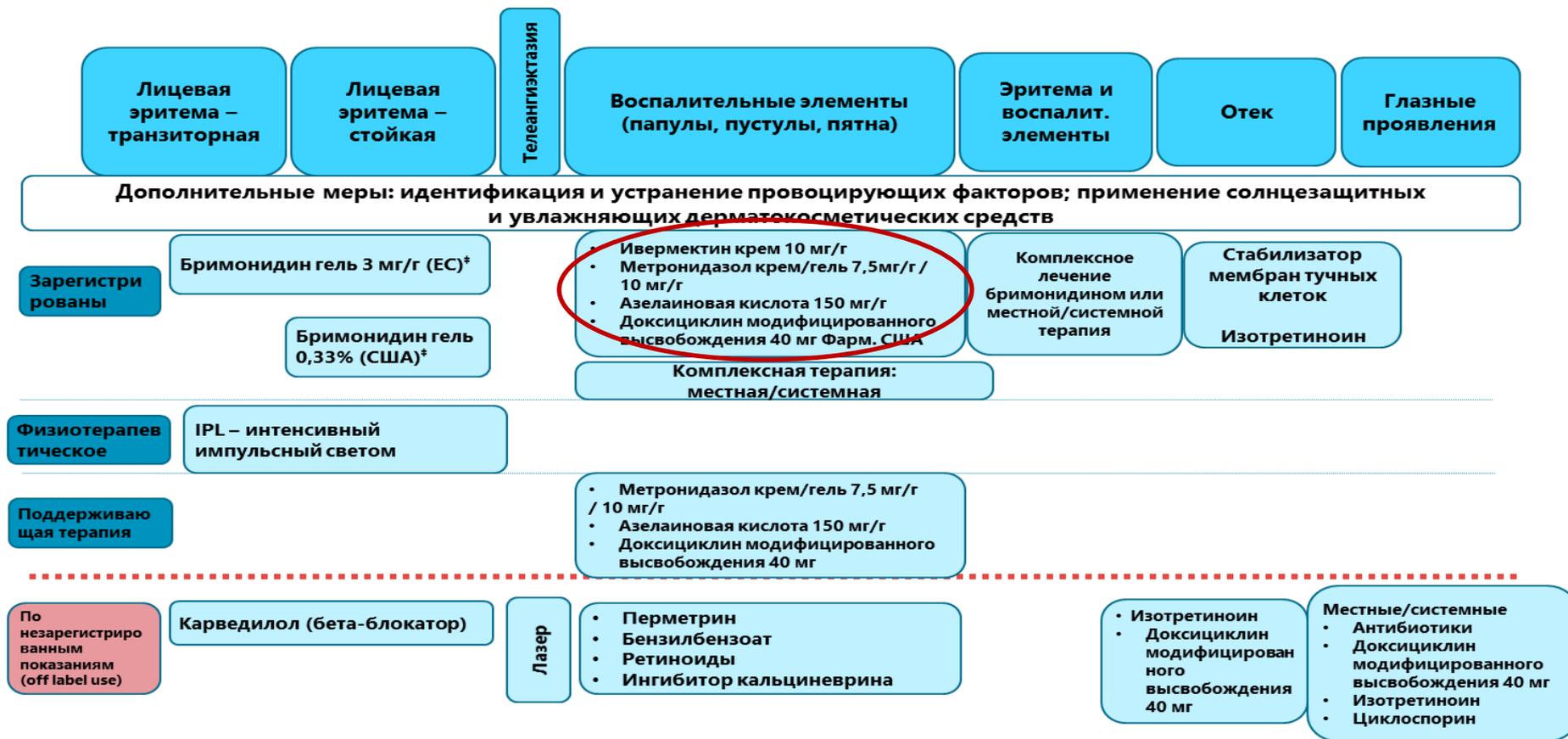
**Трофические изменения кожи
В результате длительного
применения ТГК**



Эритроцитоз

**Клинические рекомендации по
ведению пациентов с розацеа:
ROSCO (международные) и
Федеральные (российские)**

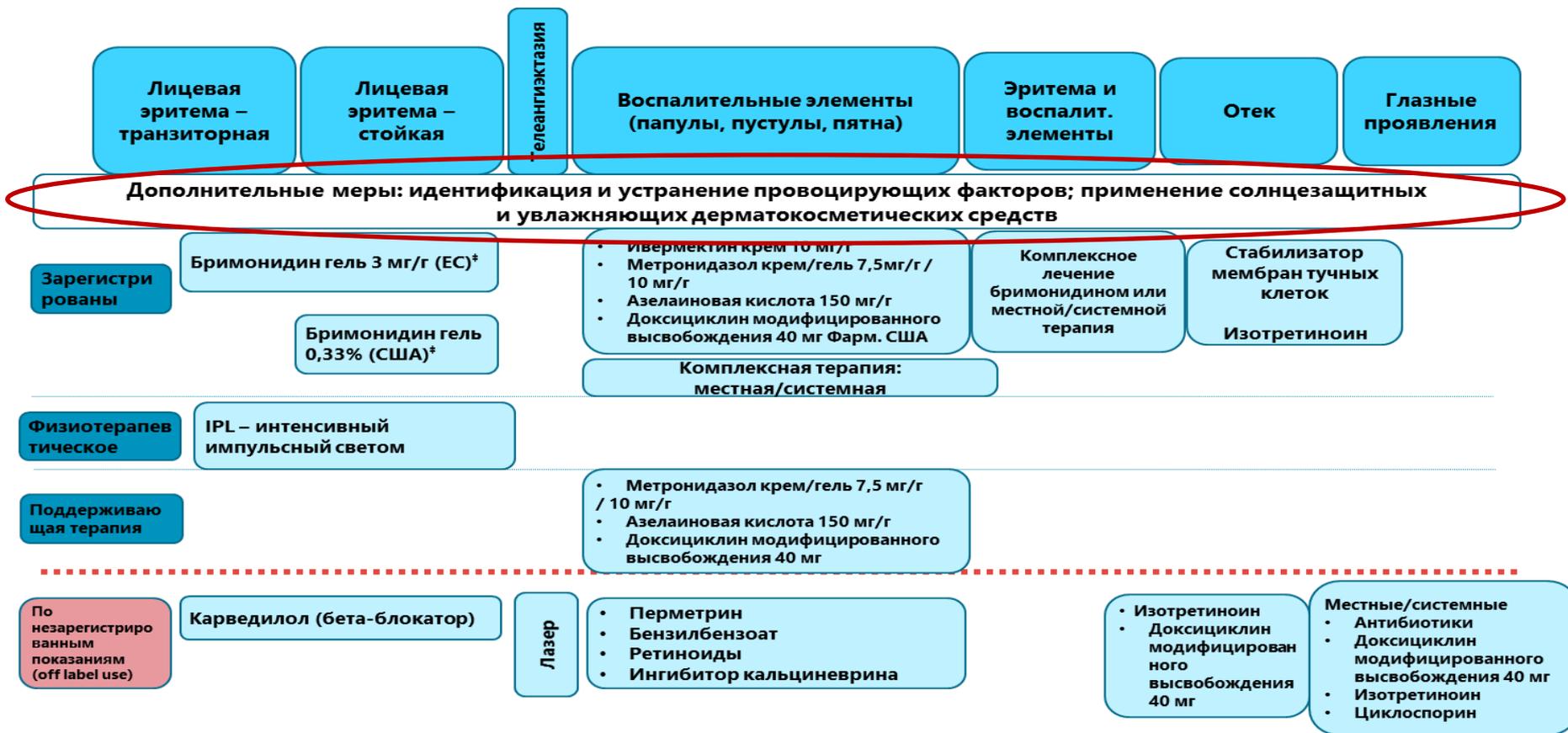
Алгоритм лечения розацеа – международные данные^{1–8*}



[‡]Вследствие политики по солям, действующей в США и ЕС, эффективность выражается в пересчете на содержание активной субстанции (бримонидин тартрат 3 мг/г), а не на эквивалент содержания соли, который использовался в клинических исследованиях (бримонидин тартрат 5 мг/г). Это одна и та же концентрация препарата

1. Reinholz M, et al. J Dtsch Dermatol Ges. 2013;11(8):768–80.
2. Del Rosso JQ, et al. Cutis 2013;92:234–40.
3. Del Rosso JQ, et al. Cutis 2013;92:277–84.
4. Del Rosso JQ, et al. Cutis 2014;93:18–28.
5. Tanghetti E, et al. Cutis 2014;93:71–6.
6. Del Rosso JQ, et al Cutis 2014;93:134–138
7. Elewski BE, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011; 25:188–200.
8. Adapted from Schaller et al (personal communication)

Алгоритм лечения розацеа – международные данные^{1–8*}



[‡]Вследствие политики по солям, действующей в США и ЕС, эффективность выражается в пересчете на содержание активной субстанции (бримонидин тартрат 3 мг/г), а не на эквивалент содержания соли, который использовался в клинических исследованиях (бримонидин тартрат 5 мг/г). Это одна и та же концентрация препарата

1. Reinholz M, et al. J Dtsch Dermatol Ges. 2013;11(8):768–80.
2. Del Rosso JQ, et al. Cutis 2013;92:234–40.
3. Del Rosso JQ, et al. Cutis 2013;92:277–84.
4. Del Rosso JQ, et al. Cutis 2014;93:18–28.
5. Tanghetti E, et al. Cutis 2014;93:71–6.
6. Del Rosso JQ, et al. Cutis 2014;93:134–138
7. Elewski BE, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011; 25:188–200.
8. Adapted from Schaller et al (personal communication)

Global ROSacea COnsensus (ROSCO) – Глобальный консенсус по диагностике и лечению розацеа, 2016 г.^{1, 2}

- Рекомендации ROSCO - совокупное мнение **17-ти ведущих экспертов-дерматологов 3-х офтальмологов** из Северной и Южной Америки, Европы, Азии и Африки
- Рекомендации, разработанные ROSCO, имеют высокий уровень доказательности – **73 литературных источника из PubMed**

MEDICAL DERMATOLOGY British Journal of Dermatology

Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSacea Consensus (ROSCO) panel

J. Tan,¹ L.M.C. Almeida,² A. Bewley,^{3,4} B. Cribier,⁵ N.C. Dlova,⁶ R. Gallo,⁷ G. Kautz,⁸ M. Mannis,⁹ H.H. Oon,¹⁰ M. Rajagopalan,¹¹ M. Steinhoff,¹² D. Thiboutot,¹³ P. Troielli,¹⁴ G. Webster,¹⁵ Y. Wu,¹⁶ E.J. van Zureen¹⁷ and M. Schaller¹⁸

GENERAL DERMATOLOGY British Journal of Dermatology

Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea Consensus (ROSCO) panel

M. Schaller,¹ L.M.C. Almeida,² A. Bewley,^{3,4} B. Cribier,⁵ N.C. Dlova,⁶ G. Kautz,⁸ M. Mannis,⁹ H.H. Oon,¹⁰ M. Rajagopalan,¹¹ M. Steinhoff,¹² D. Thiboutot,¹³ P. Troielli,¹⁴ G. Webster,¹⁵ Y. Wu,¹⁶ E. van Zureen¹⁷ and J. Tan¹⁸

Correspondence
Jerry Tan
E-mail: jerrytan@derca.com

Funding sources
The planning and delivery of this paper was funded by Galderma. The paper was not involved in the writing, discussion or handling of data. All authors participated in consensus document development and in the drafting, critical revision and approval of the final version of the manuscript.

Conflicts of interest
See Appendix.

DOI: 10.1111/bjd.15122

© 2016 The Authors. British Journal of Dermatology published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of British Association of Dermatologists. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

Summary
Background: Rosacea is currently treated according to subtypes. As this does not adequately address the spectrum of clinical presentation (phenotypes), it has implications for patient management. The ROSacea Consensus panel was established to address this issue. Objective: To incorporate current best evidence with clinical experience from an international expert panel and establish consensus to improve outcomes for patients with rosacea. Methods: Seventeen dermatologists and three ophthalmologists reached consensus on critical aspects of rosacea treatment and management using a modified Delphi approach. The panel voted on statements using the responses 'strongly disagree', 'disagree', 'agree' or 'strongly agree'. Consensus was defined as $\geq 75\%$ 'agree' or 'strongly agree'. All voting was electronic and blinded. Results: The panel agreed on phenotype-based treatments for signs and symptoms presenting in individuals with rosacea. First-line treatments were identified for individual major features of transient and persistent erythema, inflammatory papules/pustules, telangiectasia and rhyma, underpinned by general skincare measures. Multiple features in an individual patient can be simultaneously treated with multiple agents. If treatment is inadequate given appropriate duration, another first-line option or the addition of another first-line agent should be considered. Maintenance treatment depends on treatment modality and patient preferences. Ophthalmological referral for all but the mildest ocular features should be considered. Lid hygiene and artificial tears in addition to medications are used to treat ocular rosacea. Conclusions: Rosacea diagnosis and treatment should be based on clinical presentation. Consensus was achieved to support this approach for rosacea treatment strategies.

Клинические проявления розацеа

ROSCO¹
Первая линия
терапии

	Транзиторная эритема (приливы)*			Стойкая эритема†			Воспалительные элементы папулы/пустулы			Телеангиэктазии			Фиматозные изменения (воспалит. клн-ки)			Фиматозные изменения (невоспалит. кл-ки)			
	Легк	Сред	Тяж	Легк	Сред	Тяж	Легк	Сред	Тяж	Легк	Сред	Тяж	Легк	Сред	Тяж	Легк	Сред	Тяж	
Уход за кожей лица	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
Наружные препараты	α-адреномиметики	●	●	●															
	Азелаиновая к-та							●	●										
	Бримонидин				●	●	●												
	Ивермектин							●	●	●									
	Метронидазол							●	●										
Системные ЛП	β-блокаторы	●	●	●															
	Доксициклин‡							●	●	●				●	●	●			
	Изотретиноин									●				●	●	●			
Физиотерапевтич. процедуры	Электрокоагуляция										●	●	●						
	Интенсивный импульсный свет (IPL)				●	●	●				●	●	●						
	Лазеротерапия										●	●	●						
	Импульсный лазер на красителях (PDL)				●	●	●												
	Дермабразия																●	●	●

1. Schaller M et al. Rosacea treatment update: Recommendations from the global ROSacea Consensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol.* 2017 Feb;176(2):465-471.



Федеральные клинические рекомендации по ведению больных розацеа, 2015 г.¹

- **Общие замечания по терапии**

- В основе лечебных мероприятий лежит обеспечение адекватного ежедневного ухода за кожей
- Важной составляющей терапии розацеа является восстановление барьерных функций кожи

- **ПРОФИЛАКТИКА**

- Пациентам рекомендуют бережный уход за кожей с использованием мягкого очищения, увлажняющих и фотопротективных средств, предназначенных для чувствительной кожи

1. Федеральные клинические рекомендации (рабочая группа по ведению больных розацеа: Е.А. Аравийская, А.В. Самцов). Дерматовенерология 2015. Деловой экспресс, Москва, 2016

Розацеа: что нового в лечении?

**Воспалительные
элементы вследствие
активации
врожденного
иммунного ответа**

**Противовоспалительное и
противопаразитарное
средство
Soolantra®* (1%
ивермектин)**

Крем для наружного
применения
Наносить один раз в
сутки (желательно
вечером)

**Зарегистрирован FDA в
2014 г.**

**Зарегистрирован в ЕС в
2015 г.**

**Зарегистрирован в РФ в
2016 г.**



**Ежедневный уход за
чувствительной кожей
лица: очищающие,
увлажняющие и
солнцезащитные
косметические**

**Транзиторная и стойкая
эритема вследствие
расширения мелких
сосудов дермы**

**Сосудосуживающее
средство Mirvaso®*
(0,5% бримонидина
тартрат)**

Гель для наружного
применения
Наносить один раз в
сутки утром

**Зарегистрирован FDA в
2013 г.**

**Зарегистрирован в ЕС в
2014 г.**

**Зарегистрирован в РФ в
2016 г.**

*В РФ зарегистрирован как Салантра®

**В РФ зарегистрирован как Мирвазо® Дерм

Ивермектин обладает двойным механизмом действия¹⁻³

- Точный механизм действия ивермектина до конца не выяснен
- Основан на изучении публикаций по исследованиям *in vitro* и *in vivo*

Противовоспалительное

- Снижает клеточный и гуморальный иммунные ответы
- Уменьшает фагоцитоз нейтрофилов, хемотаксис и продукцию оксидантов фагоцитами
- Авермектин* значительно регулировал ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-10 при липополисахарид-индуцированном воспалении в исследованиях *in vitro*

Противопаразитарное и антигельминтное

- **Противопаразитарное**
- Клещ рода *Demodex*:
 - Нет непосредственных данных (невозможно культивировать *Demodex*)
 - Опубликованы серии клинических случаев

*Авермектин – предшественник ивермектина: ИЛ – интерлейкин; ФНО- α – фактор некроза опухоли-альфа

Ивермектин – три основных клинических исследования III фазы (более 2 300 пациентов!)

- **Два пилотных (базовых) идентичных исследований III фазы (проведены в США и Канаде):**
 - Крем ивермектин в сравнении с плацебо (**часть А, 12 недель: исследование 1А, n=683; исследование 2А, n=688; всего n=1371 пациентов**)
 - Долгосрочная оценка безопасности – продолжение двух пилотных исследований: крем ивермектин в сравнении с гелем азелаиновой кислоты (**часть В, 40 недель: исследование 1В, n=622; исследование 2В, n=636; всего n=1258 пациентов**)
- **Исследование III фазы крема ивермектина в сравнении с кремом метронидазола (ATTRACT, проведено в Европе*)**
 - **16-недельное** прямое сравнительное исследование, доказывающее более высокую эффективность ИВМ vs Метро (**часть А, n=962 пациента**)
 - **36-недельное** продолжение исследования ИВМ vs Метро - исследование рецидивов и длительной безопасности (**часть В, n=757 пациентов**)

Уменьшение количества и % воспалительных элементов при применении ивермектина¹

Исходный уровень



IGA*=4

Воспалительные элементы=63

Неделя 12



IGA=1

Воспалительные элементы=2

Уменьшение
элементов
на 97%

Практически
чистая кожа

*Investigator's Global Assessment (IGA) scale – Шкала общей оценки исследователя

Ивермектин - уменьшение количества и % воспалительных элементов¹

Исходный уровень



IGA* = 3
Воспалительные
элементы = 22

Неделя 16



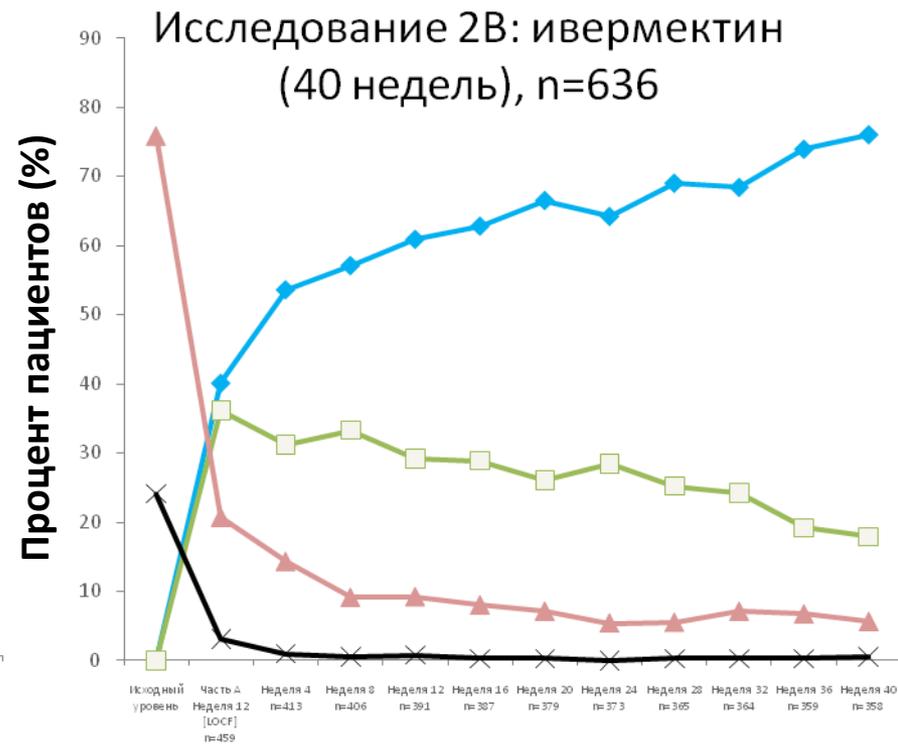
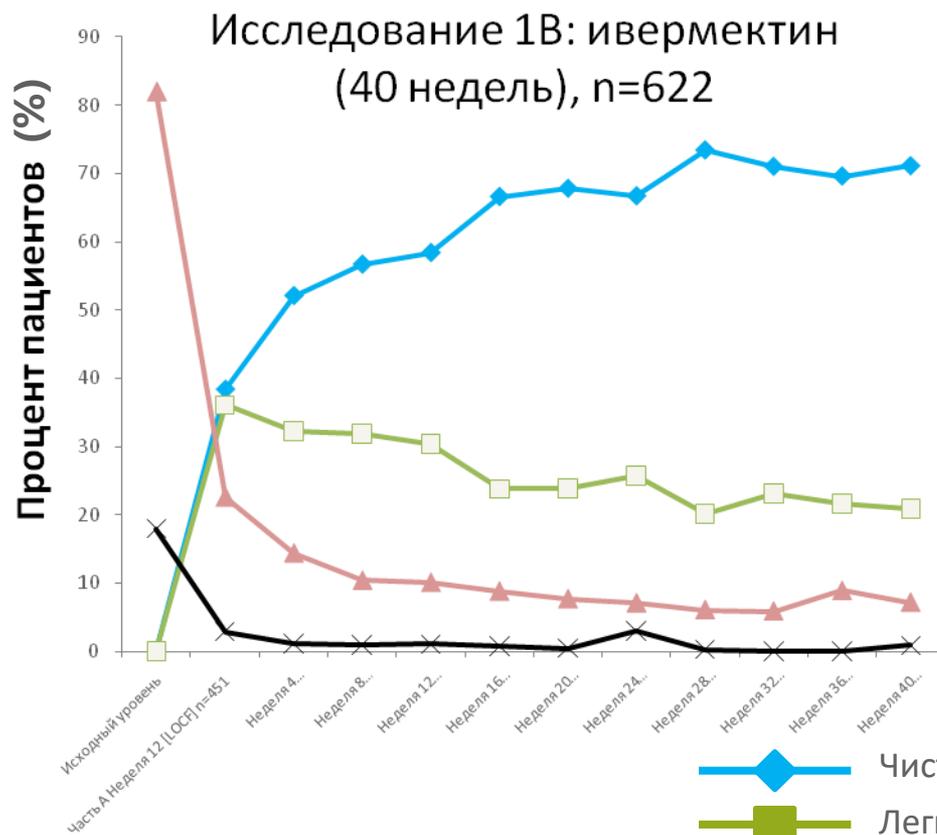
IGA = 0
Воспалительные
элементы = 0

Уменьшение
элементов
на 99%

Чистая кожа

*Investigator's Global Assessment (IGA) scale – Шкала общей оценки исследователя

Ивермектин - длительное (40 недель) клиническое улучшение с повышением баллов по шкале IGA*1



- ◆ Чистая/практически чистая
- Легкая степень
- ▲ Умеренная степень
- ✕ Тяжелая степень

*Investigator's Global Assessment (IGA) scale – Шкала общей оценки исследователя (ООИ)

Преимущество ивермектина в сравнении с метронидазолом – исследование III фазы ATTRACT*, часть А (прямое сравнение) 16 недель, n=962 пациента и часть В (рецидивы) 40 недель, n=757 пациентов

THERAPEUTICS

BJD
British Journal of Dermatology

Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial*

A. Taieb,¹ J.P. Ortonne,² T. Ruzicka,³ J. Roszkiewicz,⁴ J. Berth-Jones,⁵ M.H. Peirone⁶ and J. Jacovella⁶ on behalf of the Ivermectin Phase III study group

¹Service de Dermatologie et Dermatologie Pédiatrique, Hôpital Saint-André, 1 rue Jean Burguet, 33075, Bordeaux Cedex, France

²Service de Dermatologie, Hôpital Archet 2, Nice, France

³Department of Dermatology and Allergy, Ludwig-Maximilian Universität, Munich, Germany

⁴Department of Dermatology, Medical University of Gdansk Poland, Gdansk, Poland

⁵Department of Dermatology, Dermatology Clinical Research Unit, Nuneaton, U.K.

⁶Galderma R&D, Sophia Antipolis, France

Summary

Correspondence

Alain Taieb.
E-mail: alain.taieb@chu-bordeaux.fr

Accepted for publication

12 August 2014

Funding sources

This study was funded by Galderma R&D.

Conflicts of interest

The investigators received grants for conducting the studies. M.H.P. and J.J. are employees of Galderma R&D.

*Plain language summary available online

DOI 10.1111/bjd.13408

Background Few therapeutic alternatives currently exist in the treatment of papulopustular rosacea (PPR).

Objectives To demonstrate superiority of once-daily ivermectin 1% cream (IVM 1%) once daily vs. twice-daily metronidazole (MTZ 0.75%) cream, regarding percentage reduction of inflammatory lesions in subjects with moderate to severe PPR.

Methods In this Phase 3, investigator-blinded, randomized, parallel-group study, subjects received IVM 1% once daily, or MTZ 0.75% twice daily over 16 weeks. Efficacy assessments were inflammatory lesion counts and Investigator's Global Assessment (IGA). Safety assessments included incidence of adverse events (AEs) and local tolerance parameters. Subjects evaluated their disease following a 5-grade scale and completed questionnaires.

Results A total of 962 subjects were randomized to receive IVM 1% (n = 478) or MTZ 0.75% (n = 484). At week 16, IVM 1% was significantly superior to MTZ 0.75% in terms of reduction from baseline in inflammatory lesions (83.0% vs.

DOI: 10.1111/jdv.13537

JEADV

ORIGINAL ARTICLE

Maintenance of remission following successful treatment of papulopustular rosacea with ivermectin 1% cream vs. metronidazole 0.75% cream: 36-week extension of the ATTRACT randomized study

A. Taieb,^{1*} A. Khemis,² T. Ruzicka,³ W. Barańska-Rybak,⁴ J. Berth-Jones,⁵ J. Schaubert,³ P. Briantais,⁶ J. Jacovella,⁶ T. Passeron² on behalf of the Ivermectin Phase III Study Group

¹Service de Dermatologie et Dermatologie Pédiatrique, Hôpital Saint-André, Bordeaux Cedex, France

²Dermatology Department, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Nice, France

³Department of Dermatology and Allergy, Ludwig Maximilian University, Munich, Germany

⁴Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Medical University of Gdansk Poland, Gdansk, Poland

⁵Dermatology Clinical Research Unit, Department of Dermatology, George Eliot Hospital, Nuneaton, UK

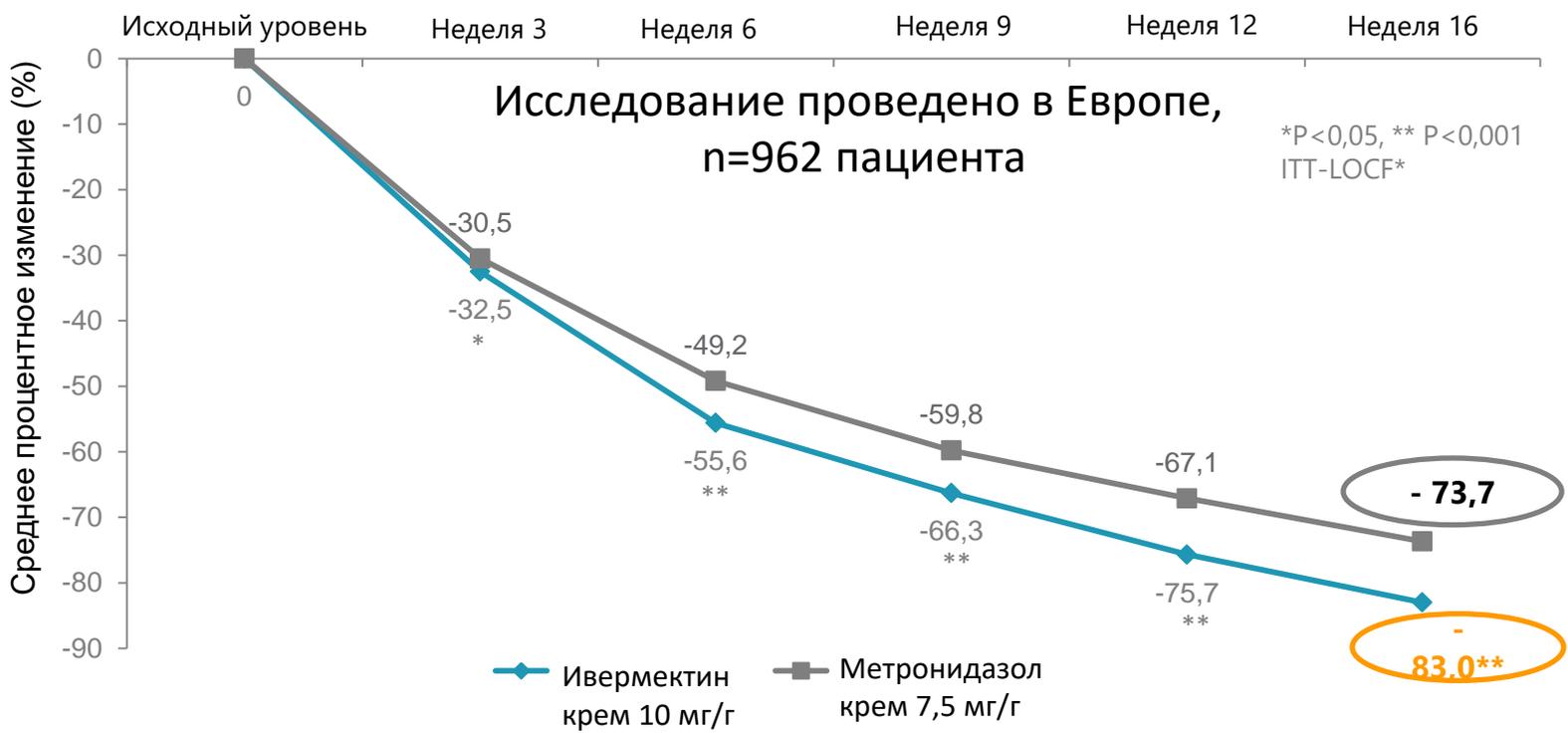
⁶Galderma R&D, Sophia Antipolis, France

*Correspondence: A. Taieb. E-mail: alain.taieb@chu-bordeaux.fr

THE THERAPEUTICS British Journal of Dermatology
Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial*
 A. Taieb, J.P. Ortonne, J. Burdick, J. Roszharsky, J. Smith-Jones, M.H. Pelton* and J. Jacewitz* on behalf of the Ivermectin Phase III study group
 *Clinical R&D, Sphix Arqueis, France
 **Galderma R&D, Sophia Antipolis, France
 †Galderma R&D, Sophia Antipolis, France
 ‡Galderma R&D, Sophia Antipolis, France
 §Galderma R&D, Sophia Antipolis, France
 ¶Galderma R&D, Sophia Antipolis, France
 ††Galderma R&D, Sophia Antipolis, France
 †††Galderma R&D, Sophia Antipolis, France
 ††††Galderma R&D, Sophia Antipolis, France
 †††††Galderma R&D, Sophia Antipolis, France

Ивермектин эффективнее метронидазола - уменьшение числа воспалительных элементов¹

- 1% ивермектин 1 раз в сутки был значимо эффективнее 0,75% метронидазола 2 раза в сутки, **начиная с 3-й недели** терапии (P<0,05) с дальнейшим улучшением (P<0,001)



Ивермектин: общие выводы по клинической эффективности и безопасности

- Ивермектин оказывает противовоспалительное действие, а также вызывает гибель клещей *Demodex*, которые, в свою очередь, являются факторами, вызывающими воспаление кожи¹
- Превосходящая эффективность 1% крема ивермектина по сравнению с 0,75% кремом метронидазола, начиная с 3-й недели терапии²
- Постоянное клиническое улучшение при длительном применении 1% крема ивермектина (в течении 40 недель) по сравнению с 15% гелем азелаиновой кислоты³
- Благоприятный профиль безопасности 1% крема ивермектина на протяжении 52 недель терапии розацеа^{3,4}
- Применяется 1 раз в сутки¹

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Солантра; 2. Taieb A., et al. *Brit J Dermatol.* 2015;172(4):1103-1110; 3. Stein Gold L., et al. *J Drugs Dermatol.* 2014; 13 (11):1380-1390; 4. Stein Gold L., et al. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(3):316-323

Солантра® (крем ивермектина 1%): способ применения и дозы

- Наносить крем Солантра 1 раз в сутки* ежедневно на протяжении всего курса лечения – до 4 месяцев
- При отсутствии улучшения после 3 месяцев применения препарата лечение следует прекратить
- При необходимости курс лечения можно повторить
- Небольшое количество крема нанести на кожу каждой из пяти зон лица: лоб, подбородок, нос и щеки
- Распределить лекарственный препарат тонким слоем по всему лицу, избегая попадания в глаза, на губы и слизистые оболочки

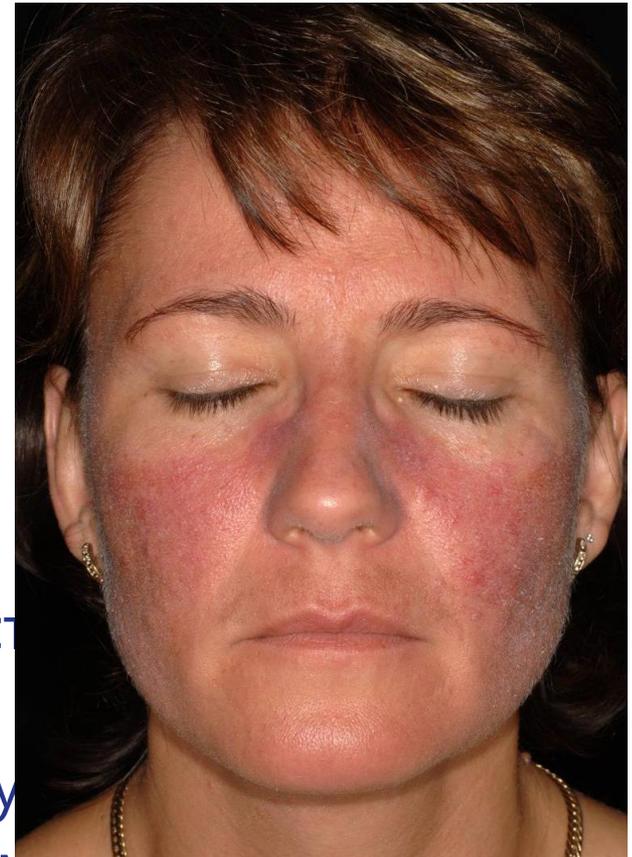
*Согласно данным широкомасштабных клинических исследований – желательно вечером

Солантра® (крем ивермектина 1%): побочные действия

- Наиболее частые нежелательные реакции, такие как чувство жжения, раздражение кожи, зуд и сухость кожи были отмечены менее чем у 1% пациентов, получавших лечение лекарственным препаратом при проведении клинических исследований
- Как правило, данные реакции носят легкий или умеренный характер и обычно ослабевают при продолжении терапии

Эритема - основной симптом при розацеа

- Согласно данным, эритема может присутствовать у любого пациента с розацеа, вне зависимости от преобладающего подтипа¹⁻³
 - Обычно в центральной части лица
- Существуют три основные формы²:
 - Транзиторная эритема (приливы)
 - Постоянная/стойкая эритема
 - Околоочаговая эритема
- Транзиторная эритема наблюдается с частотой в среднем 5,5 раз в неделю, средняя продолжительность - 1,1 часа⁴
- Пациенты с розацеа назвали эритему «наиболее беспокоящим» симптомом⁵



Что такое бримонидина тартрат? (1)

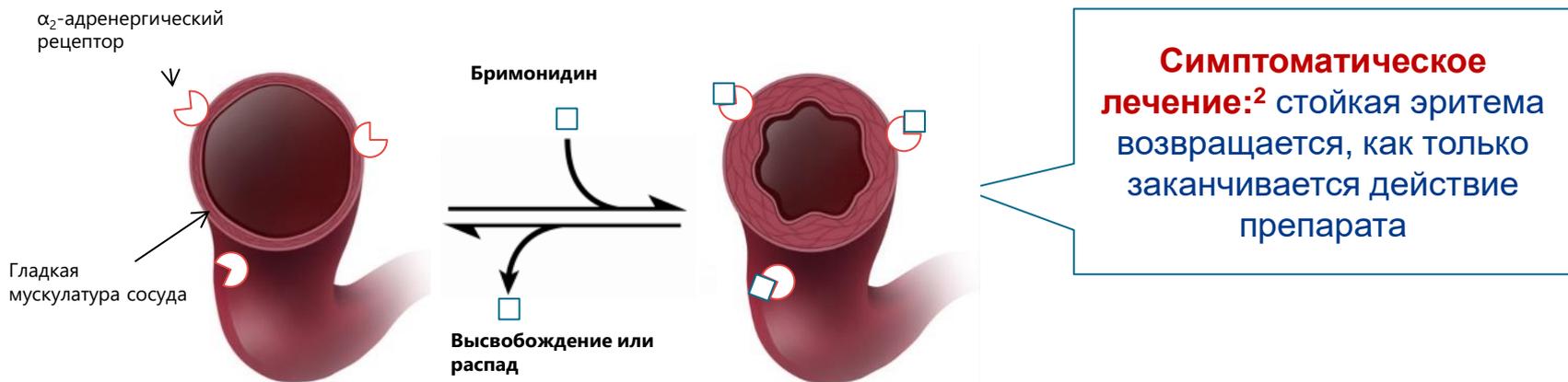
- Высокоселективный агонист α_2 -адренергических рецепторов*^{1,2}
 - В 1000 раз более селективен по отношению к α_2 -рецепторам, чем к α_1 -рецепторам
- Показания при лечении глазных болезней^{1,2}
 - Лечение глаукомы/офтальмогипертензии**
 - >20 лет документально подтвержденные благоприятные данные по безопасности

*Синоним - α_2 -адреномиметик

**Капли глазные с бримонидина тартратом 0,15% и 0,2%

Что такое бримонидина тартрат? (2)

- Бримонидина тартрат для наружного применения³
 - Лечение лицевой эритемы при розацеа (зарегистрирован FDA* в 2013 г.)
 - Вызывает сужение кровеносных сосудов лица, которые аномально расширены при розацеа⁴



*FDA (Food & Drug Administration) - Управление по пищевым продуктам и лекарствам, США

1. SPC Alphagan® 0.2% Available at: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/109/SPC/Alphagan/>. Date accessed: April 2015 2. Fowler J, et al. *J Drugs Dermatol* 2013;12(6):650–6. 3. Mirvaso® Prescribing Information. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/2047081bl.pdf. Date accessed: April 2015. 4. Fowler J, et al. *Br J Dermatol* 2012;166:633–41.

Бримонидина тартрат – два основных клинических исследования III фазы (более 1 000 пациентов!)

- Исследования III фазы с режимом дозирования – нанесение один раз в сутки в течение **29 дней** (проведено в США)¹
 - Два идентичных многоцентровых, рандомизированных, двойных слепых, плацебо контролируемых исследования в параллельных группах (исследование 1А, n=260; исследование 1В, n=293; всего **n=553 пациентов**)
 - Пациенты с розацеа и **эритемой умеренной и тяжелой степени**, а также с ≤ 2 воспалительными поражениями на лице
- Долгосрочное (**52-недельное (1 год), n=449 пациентов**) исследование безопасности и эффективности (проведено в США)²
 - Многоцентровое открытое несравнительное исследование
 - Пациенты с розацеа и **эритемой умеренной и тяжелой степени**, без ограничения количества воспалительных элементов на лице

Бримонидина тартрат в сравнении с плацебо – два идентичных пилотных (базовых) исследования III фазы, 29 дней (исследование 1А, n=260; исследование 1В, n=293; всего **n=553 пациентов** в США с эритемой умеренной и тяжелой степени)

JUNE 2013

650

VOLUME 12 • ISSUE 6

COPYRIGHT © 2013

ORIGINAL ARTICLES

JOURNAL OF DRUGS IN DERMATOLOGY

Efficacy and Safety of Once-Daily Topical Brimonidine Tartrate Gel 0.5% for the Treatment of Moderate to Severe Facial Erythema of Rosacea: Results of Two Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Pivotal Studies

Joseph Fowler Jr. MD,^a J. Mark Jackson MD,^a Angela Moore MD,^b Michael Jarratt MD,^c Terry Jones MD,^d Kappa Meadows MD,^e Martin Steinhoff MD,^f Diane Rudisill BSc,^g and Matthew Leoni MD^g on behalf of the Brimonidine Phase III Study Group

^aUniversity of Louisville, Louisville, KY

^bArlington Center for Dermatology, Arlington, TX

^cDermResearch, Inc, Austin, TX

^dJ&S Studies, Inc, College Station, TX

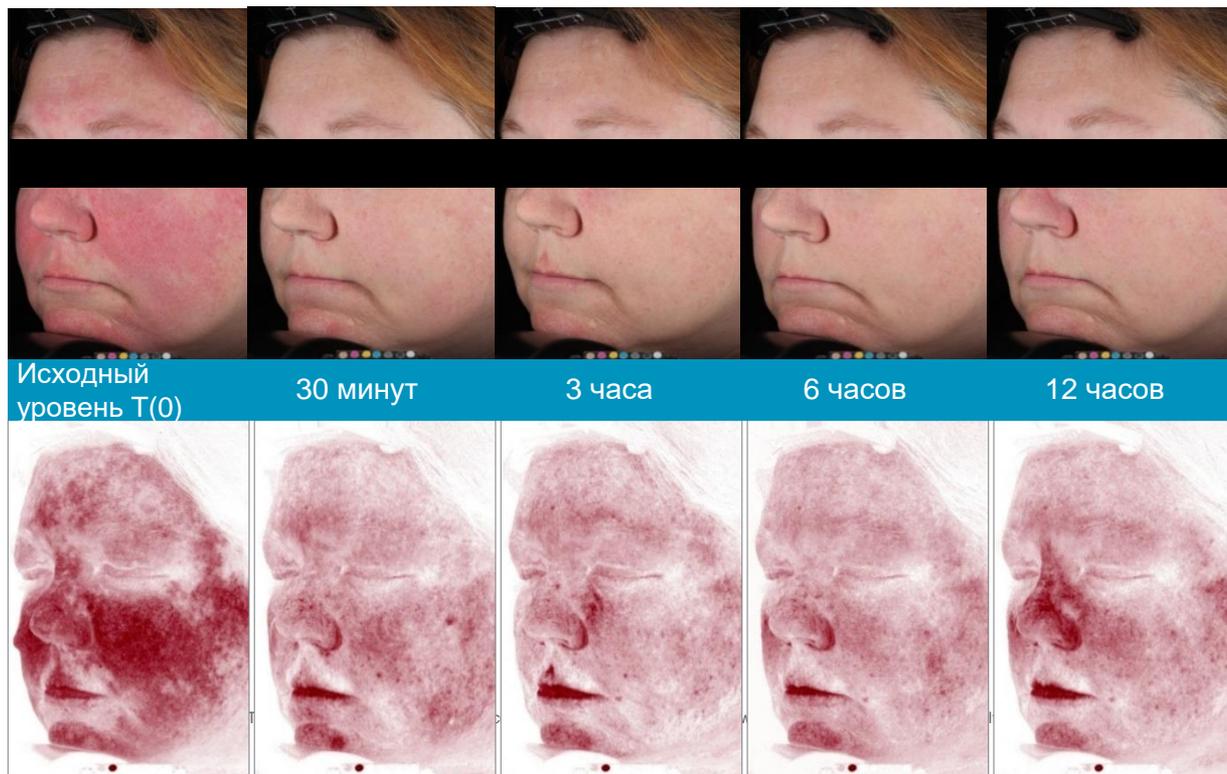
^eThe Education & Research Foundation, Inc, Lynchburg, VA

^fUniversity of California at San Francisco, San Francisco, CA

^gGalderma R&D, Princeton, NJ

Результаты исследования III фазы: пациентка, получавшая лечение бримонидина тартратом¹

В течение 4-х недельного периода применение геля бримонидина тартрата 1 раз в сутки значительно эффективнее уменьшало эритему, чем плацебо (основа геля), длительностью до 12 часов¹



1. Fowler J, et al. *J Drugs Dermatol* 2013;12(6):650-6.

Бримонидина тартрат - исследование долгосрочной (1 год) безопасности и эффективности, **n=449** пациентов в США с эритемой умеренной и тяжелой степени

January 2014

56

VOLUME 13 • ISSUE 1

Copyright © 2014

ORIGINAL ARTICLE

Journal of Drugs in Dermatology

Long-Term Safety and Efficacy of Once-Daily Topical Brimonidine Tartrate Gel 0.5% for the Treatment of Moderate to Severe Facial Erythema of Rosacea: Results of a 1-Year Open-Label Study

Angela Moore MD,^a Steven Kempers MD,^b George Murakawa MD,^c Jonathan Weiss MD,^d Amanda Tauscher MD,^e Leonard Swinyer MD,^f Hong Liu MSc,^g and Matthew Leoni MD^g on behalf of the Brimonidine LTS Study Group

^aArlington Center for Dermatology, Arlington, TX

^bMinnesota Clinical Study Center, Fridley, MN

^cDermcenter PC, Troy, MI

^dGwinnett Clinical Research, Snellville, GA

^eCompliant Clinical Research, Olathe, KS

^fDermatology Research Center, Salt Lake City, UT

^gGalderma R&D Princeton, NJ

Бримонидина тартрат - исследование долгосрочной (1 год) безопасности и эффективности¹

- Пациентка с воспалительными элементами, получавшая лечение гелем бримонидина тртрата 1 раз в сутки



Исходный
уровень

3 часа

Месяц 12
0 часов

Месяц 12
3 часа

Бримонидина тартрат - резюме данных по эффективности, и безопасности, полученных в ходе клинических исследований III фазы¹

- В исследованиях III фазы бримонидина тартрат продемонстрировал^{1,2}:
 - Быстрое уменьшение эритемы - через 30 минут
 - До 12 часов видимого улучшения (пик – 6-9 часов)
 - Постоянное достижение заметного улучшения эритемы на протяжении 1 месяца и 12 месяцев терапии
 - Приемлемый профиль безопасности препарата в течение 1 месяца и 12 месяцев терапии

Мирвазо® Дерм (гель бримонидина тартрата 0,5%): способ применения и дозы

- **Способ применения и дозы**

- Небольшое количество геля тонким слоем наносят на кожу каждой из 5 зон лица (лоб, подбородок, нос, щеки) 1 раз в сутки* при наличии эритемы

➤ *Максимальная рекомендуемая суточная доза препарата, разделенная на 5 частей в соответствии с областями нанесения, составляет 1 г (что примерно соответствует размеру **5 спичечных головок**)*

- При нанесении на кожу гель Мирвазо® Дерм необходимо распределять равномерно тонким слоем по лицу, избегая попадания препарата в глаза, на веки, губы, рот и слизистую оболочку носа
- Лечение следует начинать с небольшого кол-ва геля (меньше максимальной суточной дозы) в течение не менее 1 недели с постепенным его увеличением

- Гель следует наносить только на лицо

Мирвазо® Дерм (гель бримонидина тартрата 0,5%): побочные действия

- **Побочные действия**

- Наиболее частые нежелательные эффекты, включающие эритему, зуд, приливы и ощущение жжения кожи и **побледнение кожи в месте нанесения**, были отмечены у 1,2–3,3% пациентов при проведении клинических исследований
- Как правило, это были реакции легкой или средней степени тяжести, которые не приводили к прекращению лечения
- **Сообщалось о случаях обострения симптомов розацеа у пациентов, получавших препарат**
 - Учитывая данные всех проведенных клинических исследований, случаи обострения симптомов были отмечены у 16% пациентов

Мирвазо® Дерм (гель бримонидина тартрата 0,5%): особые указания

- **Особые указания**

- Препарат Мирвазо® Дерм **не следует наносить на раздраженную кожу (в том числе после проведения лазерной терапии)** или открытые раны, **на область вокруг глаз**
 - ✓ В случае выраженного раздражения или аллергии необходимо прервать лечение препаратом
- Препарат Мирвазо® Дерм возможно использовать совместно с другими лекарственными препаратами, применяемыми для лечения воспалительных элементов розацеа
 - ✓ Они могут быть нанесены на кожу только после высыхания препарата Мирвазо® Дерм, а не одновременно с ним
 - ✓ После нанесения и высыхания препарата Мирвазо® Дерм возможно использование косметических средств

терапии эритемы при розацеа (ЭТПР) Cetaphil® PRO (Redness)



УТРО



ВЕЧЕР

1

Очищение



Cetaphil® PRO (Redness)
Успокаивающая пенка для умывания, 236 мл



Cetaphil® PRO (Redness)
Успокаивающая пенка для умывания, 236 мл

2

Лечение



Мирвазо® Дерм (0,5% бримонидина тартрат)
гель, туба 10 г* или 30 г
Наносить тонким слоем на кожу лица
Дать гелю высохнуть



СОЛАНТРА® (1% ивермектин), крем, туба 30 г

Наносить тонким слоем на кожу лица
Дать крему впитаться

3

Восстановление кожного барьера + Фотопротекция



Cetaphil® PRO (Redness)
Успокаивающий дневной крем с SPF30, 50 мл



Cetaphil® PRO (Redness)
Ночной увлажняющий восстанавливающий крем, 50 мл

**Пересматривая определение целей
успешной терапии розацеа –
концепция CLEAR – “чистая кожа”**



Цели терапии розацеа – международные данные^{1,2}

- **Контроль над заболеванием**
 - Предупредить или отсрочить усугубление заболевания
- Уменьшение дискомфорта от проявлений заболевания
 - **Контроль над симптомами**
- **Улучшение внешнего вида пациента**
 - За счет уменьшения проявлений розацеа (папулы/пустулы, эритема)
- **Поддержка ремиссии** при помощи поддерживающих мер
 - Включая ежедневный уход за кожей
- Изменение стиля жизни пациента
 - Избегать провоцирующих факторов
 - **Постоянный уход за кожей лица и фотопротекция**
 - **Улучшение качества жизни пациентов с розацеа!**

1. Elewski BE, Draelos Z, Dreno B, et al. Rosacea – global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011;25:188–200.

2. Weinkle AP, Doktor V, Emer J. Update on the management of rosacea. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2015;8:159–77.

Концепция CLEAR – “чистая кожа” при розацеа: ключевая публикация 2017 г.

- **Gay Webster** (Отделение дерматологии, Thomas Jefferson University, Филадельфия, США) и соавт.: Martin Schaller (Германия), Jerry Tan (Канада) и др.
 - Journal of Dermatological Treatment, 2017
 - *“Определение успеха терапии розацеа как “чистая кожа” может предоставить пациентам многочисленные преимущества: результаты мета-анализа”*
 - 4 международных РКИ* (ивермектин vs плацебо, АЗК и метронидазол), данные 1366 пациентов
- рандомизированное клиническое исследование

JOURNAL OF DERMATOLOGICAL TREATMENT, 2017
<https://doi.org/10.1080/10954663.2017.1343435>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS [Check for updates](#)

Defining treatment success in rosacea as ‘clear’ may provide multiple patient benefits: results of a pooled analysis

Guy Webster^a, Martin Schaller^b, Jerry Tan^c, J. Mark Jackson^d, Nabil Kemouche^e and Gregor Schäfer^f

^aDepartment of Dermatology, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, USA; ^bDepartment of Dermatology, Eberhard Karls University, Tübingen, Germany; ^cUniversity of Western Ontario, London, Ontario and Windsor Clinical Research Inc, Windsor, Ontario, Canada; ^dDivision of Dermatology, Forefront Dermatology, University of Louisville, KY, USA; ^eGalderna R&D, Sophia Antipolis, France; ^fGalderna International, Paris, France

ABSTRACT

Background: Rosacea treatment success is usually defined as a score of 1 (‘almost clear’) or 0 (‘clear’) on the 5-point Investigator Global Assessment (IGA) scale.

Objective: To evaluate whether, after successful treatment, ‘clear’ subjects had better outcomes than ‘almost clear’ subjects.

Methods: A pooled analysis was performed on 1366 rosacea subjects from four randomized controlled trials with IGA before and after treatment (ivermectin, metronidazole or vehicle). Assessments included the Dermatology Life Quality Index (DLQI) questionnaire and subject assessment of rosacea improvement. In one trial, patients were followed after the treatment period to measure time to relapse (IGA score ≥ 2).

Results: At end of treatment, more ‘clear’ than ‘almost clear’ subjects had a clinically meaningful difference in DLQI (59% vs. 44%; $p < .001$) and a final DLQI score of 0–1 indicating no effect on quality of life (84% vs. 68%; $p < .001$). More ‘clear’ subjects reported an ‘excellent’ improvement in their rosacea (77% vs. 42%; $p < .001$). The median time to relapse was more than 8 months for ‘clear’ vs. 3 months for ‘almost clear’ subjects ($p < .0001$).

Conclusions: Achieving an endpoint of ‘clear’ (IGA 0) vs. ‘almost clear’ (IGA 1) is associated with multiple positive patient outcomes, including delayed time to relapse.

ARTICLE HISTORY

Received 23 May 2017
Accepted 12 June 2017

KEYWORDS

Clear; inflammatory lesions; rosacea; quality of life; time to relapse; pooled analysis

Introduction

Rosacea is a chronic inflammatory skin disease characterized by a number of different symptoms, including inflammatory papules and pustules (lesions) and transient or persistent erythema [1]. The pathophysiology of rosacea, although not fully understood, appears to be multifactorial, involving an augmented immune response and neuroimmune/neurovascular dysregulation [2]. Demodex folliculorum mites are frequently found in elevated counts in skin surface biopsies of patients with papulopustular rosacea [3–5]. Other possible triggers include UV exposure, temperature change, stress, spicy or hot foods and heavy exercise [6]. Although rosacea is often considered as a relatively benign disease, it has a significant impact on quality of life since the various signs and symptoms are readily visible on the face and may cause physical discomfort, for example, painful stinging and burning [7–9].

Recent publications describing objectives for rosacea treatments focus mainly on controlling the disorder by delaying or preventing progression, minimizing the discomfort and alleviating symptoms, improving appearance, and sustaining remission with prolonged therapy, as well as lifestyle modification to avoid triggers [10,11]. Treatment goals in rosacea should be based on perceived severity and psychosocial burden to achieve patient satisfaction by treating individual features, regardless of severity [12]. Current recommendations, in addition to patient education aimed at improving general skin care and the avoidance of triggers, include achieving clear/almost clear skin and improving

patient-reported outcomes (visible and non-visible) [12]. In recent years, regulatory authorities and payers have commonly used an Investigator Global Assessment (IGA) final score of 1 (‘almost clear’) or 0 (‘clear’) to define ‘success’ after treatment for rosacea with inflammatory lesions. The IGA is a composite 5-grade score widely used in clinical trials for rosacea, which includes the evaluation of reduction in erythema as well as reduction in inflammatory lesions (Table 1).

The objective of this pooled analysis was to compare the groups of ‘clear’ and ‘almost clear’ subjects at the end of treatment period, whatever their rosacea severity at baseline and irrespective of treatment received, to evaluate differences in patient-reported outcomes (e.g. quality of life [QoL]) and subject-assessed improvement in their rosacea) and time to relapse after achievement of treatment success.

Methods

Studies analyzed

This pooled analysis of published and unpublished data aimed to summarize the evidence from four previous Galderna-sponsored studies evaluating the use of ivermectin 1% cream (IVM; Soobintra[®], Galderna) in the treatment of inflammatory papules and pustules of rosacea. In a previously unpublished, phase-2, dose-ranging study, 296 subjects with papulopustular rosacea and at least 15 inflammatory lesions as well as at least mild erythema

CONTACT Guy Webster guywebster@jefferson.edu Department of Dermatology, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, USA

© 2017 The Author(s). Published by Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>), which permits non-commercial reuse, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, and is not altered, transformed, or built upon in any way.



Влияние розацеа на качество жизни пациентов

Розацеа оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов, поэтому является социально-значимым заболеванием¹⁻³

Проявления розацеа затрагивают лицо и **легко видимы другим людям**

Пациенты, страдающие розацеа, сообщают о:

- Сниженной самооценке
- Депрессии
- Стрессе, испытываемом ими в обществе
- Проблемах в карьере и личной жизни
- Финансовых трудностях³

1. Aksoy B, Altaykan-Hapa A, Egemen D, et al. The impact of rosacea on quality of life: effects of demographic and clinical characteristics and various treatment modalities. Br J Dermatol. 2010;163:719–25.

2. Moustafa F, Lewallen RS, Feldman SR. The psychological impact of rosacea and the influence of current management options. J Am Acad Dermatol. 2014;71:973–80.

3. van der Linden MM, van Rappard DC, Daams JG, et al. Health-related quality of life in patients with cutaneous rosacea: a systematic review. Acta Derm Venereol. 2015;95:395–400.

Эмоциональное и психосоциальное бремя при розацеа

- Исследования, проведенные у пациентов, страдающих данным дерматозом, Национальным обществом по розацеа в США, показали следующие результаты:^{1,2}

25%
Страдали
депрессией

56%
Не испытывали
удовольствия /
счастья в жизни

75%
Имели низкую
самооценку

88%
Считали, что
заболевание
отрицательно
сказывается на их
профессиональн
ой жизни

51%
Пропускали
работу

41%
Избегали
социальных и
публичных
контактов

Используем ли мы корректное определение «успешного» завершения терапии розацеа?¹

- “Успех” по шкале IGA* (0-4) определяется значениями **0 или 1** (“clear” - “чистая” или “almost clear” - “почти чистая” кожа)
 - Используется при проведении клинических исследований, регуляторными органами, экспертами и врачами

	Оценка	Значение	Клиническое описание
Успех терапии	Чистая кожа	0	Нет воспалительных элементов, нет эритемы
	Почти чистая кожа	1	Несколько мелких папул/пустул, очень легкая эритема
Неуспешность терапии	Легкая степень	2	Небольшое количество мелких папул/пустул, легкая эритема
	Средняя степень	3	Умеренное количество мелких или крупных папул/пустул, умеренная эритема
	Тяжелая степень	4	Множественные мелкие и/или крупные папулы/пустулы, выраженная эритема

- Влияние на качество жизни пациента?
- Влияние на время до рецидива (длительность безрецидивного периода)?

*IGA (Investigator Global Assessment scale) – шкала общей оценки исследователя

1. Gay Webster et al. Defining treatment success in rosacea as “clear” may provide multiple patient benefit: results of pooled analysis. Journal of Dermatological Treatment, vol. 28 (5); 469-474, 2017

Дерматологический индекс качества жизни – DLQI (Dermatology Life Quality Index): обзор

- **Дерматологический Индекс Качества Жизни (ДИКЖ)** применяется дерматологами для оценки **степени негативного воздействия дерматологического заболевания** на разные аспекты жизни пациента, характеризующие **качество его жизни в целом**
- Индекс был разработан специалистами Уэльского университета (авторские права принадлежат AY Finlay, Gk Khan, April 1992)
- Индекс ДИКЖ может использоваться как критерий оценки эффективности лечения дерматологического заболевания
- Вопросы анкеты ДИКЖ (их 10) адресованы непосредственно пациенту
- Индекс рассчитывается путем суммирования баллов по каждому вопросу
 - **Результат может варьироваться от 0 до 30 баллов**
 - Максимальное значение индекса – 30 баллов
 - **Чем ближе показатель к отметке 30 баллов, тем более негативно заболевание сказывается на качестве жизни пациента!**

Дерматологический индекс качества жизни – DLQI (Dermatology Life Quality Index): аспекты

Индекс DLQI			
<p>Вопросник по качеству жизни пациентов с дерматологическими заболеваниями (Dermatology Life Quality Index, DLQI) <i>Цель этого вопросника – оценить, какое влияние оказывало на Вашу жизнь, какое заболевание в течение последней недели. Пожалуйста, отметьте одну ячейку для каждого вопроса.</i></p>			
Лечебное учреждение:			
Дата:			
Значение индекса DLQI:			
ФИО пациента:			
Диагноз:			
Адрес:			
1. На протяжении последней недели насколько сильно беспокоили Вас зуд, чувствительность, болезненность или почесывание кожи?	Очень сильно Сильно Незначительно Совсем нет	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2. На протяжении последней недели насколько сильно Вы чувствовали смущение и неловкость из-за состояния Вашей кожи?	Очень сильно Сильно Незначительно Совсем нет	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3. На протяжении последней недели насколько сильно состояние Вашей кожи мешало Вашим походам за покупками, уходом за домом или садом?	Очень сильно Сильно Незначительно Совсем нет	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Не применимо <input type="checkbox"/>
4. На протяжении последней недели насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на выбор одежды, которую Вы одевали?	Очень сильно Сильно Незначительно Совсем нет	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Не применимо <input type="checkbox"/>
5. На протяжении последней недели насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на Вашу социальную деятельность или досуг?	Очень сильно Сильно Незначительно Совсем нет	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Не применимо <input type="checkbox"/>
6. На протяжении последней недели насколько сильно состояние Вашей кожи затрудняло Ваши занятия спортом?	Очень сильно Сильно Незначительно Совсем нет	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Не применимо <input type="checkbox"/>
7. Препятствовало ли состояние Вашей кожи присутствию на работе или занятиям в течение последней недели? Если "Нет", то в какой степени, на протяжении последней недели, состояние Вашей кожи было проблемой для Вашей работы или обучения?	Да Нет Сильно Незначительно Совсем нет	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Не применимо <input type="checkbox"/>
8. На протяжении последней недели насколько сильно состояние Вашей кожи создавало проблемы с Вашим партнером или Вашими близкими друзьями или родственниками?	Очень сильно Сильно Незначительно Совсем нет	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Не применимо <input type="checkbox"/>
9. На протяжении последней недели насколько сильно состояние Вашей кожи было причиной Ваших сексуальных проблем?	Очень сильно Сильно Незначительно Совсем нет	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Не применимо <input type="checkbox"/>
10. На протяжении последней недели насколько сильно лечение Вашего кожного заболевания создавало Вам сложности, например, создавало беспорядок в доме или отнимало время?	Очень сильно Сильно Незначительно Совсем нет	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Не применимо <input type="checkbox"/>
Пожалуйста, проверьте, ответили ли Вы на каждый вопрос. Спасибо.			

Аспекты опросника ДИКЖ

- Как сильно Ваши проблемы с кожей мешали Вам заниматься уборкой дома или покупками?
- Насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на выбор Вашего гардероба, на Ваш досуг и социальную активность, учебу и т.д.

Значения результатов опросника ДИКЖ (баллы)

0-1 - нет влияния на качество жизни (КЖ)

2-5 - небольшое влияние на КЖ

6-10 - среднее

влияние на КЖ

11-20 - достаточное

влияние на КЖ

21-30 - сильное

влияние на КЖ

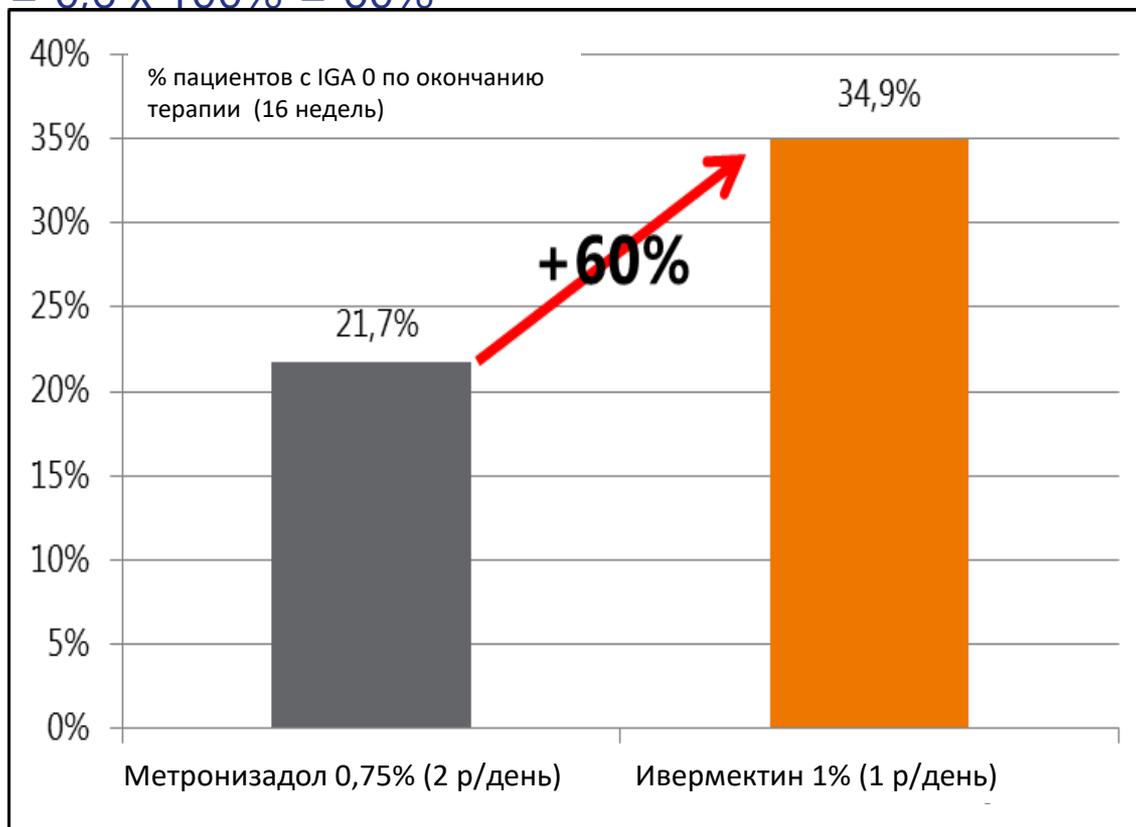
<http://my-derma.com>

<http://dermjournal.com>

 GALDERMA

В результате терапии 1% кремом ивермектина было больше пациентов, достигших оценки «чистая кожа», по сравнению с 0,75% кремом метронидазола¹

- После 16 недель терапии **на 60%** больше пациентов достигли оценки IGA 0 «чистая кожа» при терапии 1% кремом ивермектина (1 раз в день) по сравнению с 0,75% кремом метронидазола (2 раза в день): $(34,9 - 21,7)/21,7 = 0,6 \times 100\% = 60\%$



Выводы из мета-анализа CLEAR: общие¹

Успехом терапии розацеа должно быть достижение пациентом состояния «чистой кожи» (IGA^{*}=0), т.к. был выявлен ряд преимуществ по сравнению с теми, кто достиг оценки «почти чистая кожа» (IGA=1):

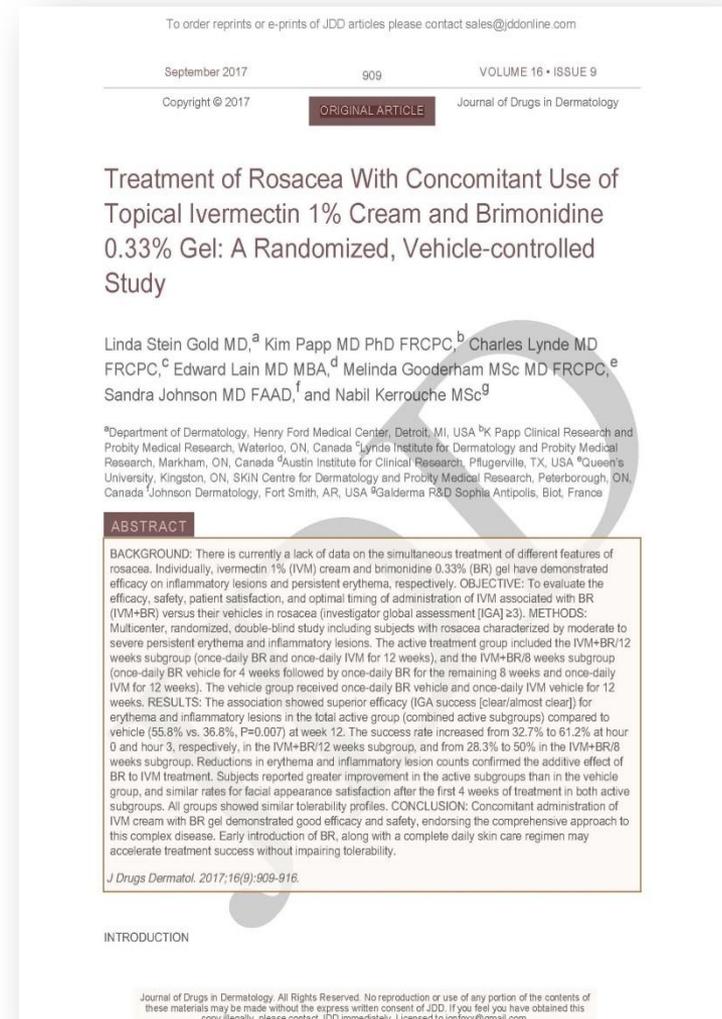
- ❖ Выше качество жизни по завершении лечения (по опроснику DLQI^{**})
- ❖ Результат лучше воспринимается самим пациентом (выше удовлетворенность лечением)
- ❖ Существенно **более длительный безрецидивный период (на 5 месяцев)**
- ❖ В результате терапии **1% кремом ивермектина** (1 раз в день) **существенно больше пациентов (на 60%) достигли оценки по IGA 0 «чистая кожа»** по сравнению с 0,75% кремом метронидазола (2 раза в день)

*IGA (Investigator Global Assessment scale) – шкала общей оценки исследователя, от 0 (чистая кожа) до 4-х баллов (тяжелая степень); **Dermatology Life Quality Index - дерматологический индекс качества жизни; ***Оценка была сделана для 50% пациентов-участников исследования

1. Gay Webster et al. Defining treatment success in rosacea as “clear” may provide multiple patient benefit: results of pooled analysis. Journal of Dermatological Treatment, vol. 28 (5):469-474, 2017

Комбинированная терапия: крем ивермектин + гель бримонидина тартрат

- **Linda Stein Gold** (Отделение дерматологии, Медицинский центр Генри Форда, Детройт, Мичиган, США) и соавт.
- Journal of Drugs in Dermatology, 2017
- *“Эффективность и безопасность применения 1% крема ивермектина и 0,33% геля бримонидина (=0,5% бримонидина тартрата) при терапии пациентов с розацеа средней и тяжелой степени”*

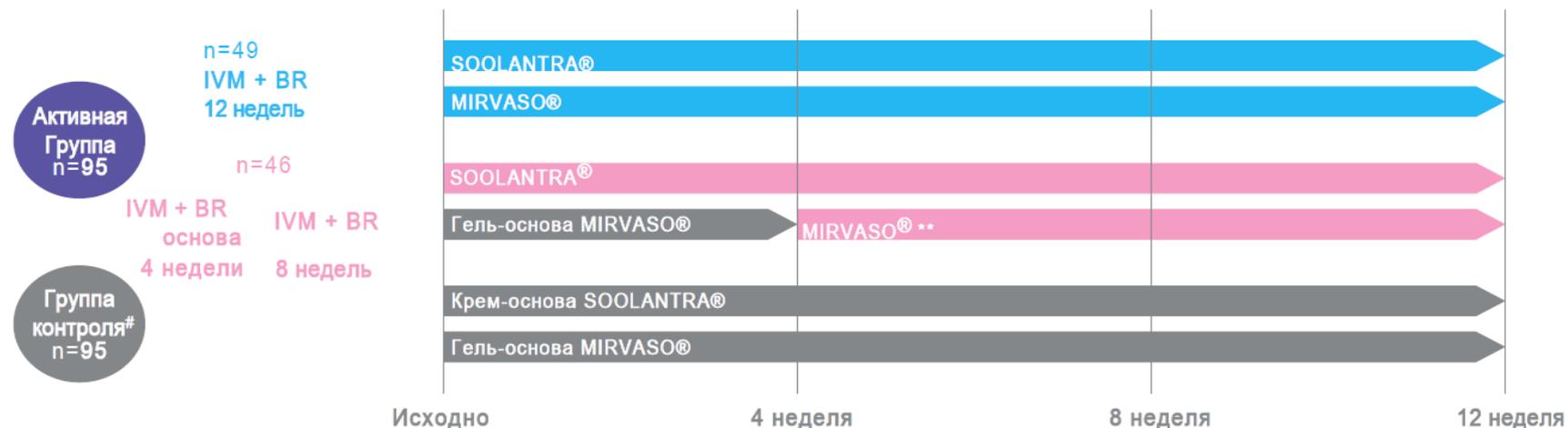


MOSAIC - актуальность исследования

- 1% крем ивермектина (IVM) и 0,5% гель бримонидина тартрата (BR) продемонстрировали эффективность в качестве терапии двух основных проявлений розацеа:
 - Папулы/пустулы и стойкая эритема лица соответственно
 - Воспалительные элементы (папулы/пустулы) – 1% крем ивермектина 1 раз в день (на ночь)
 - Стойкая эритема лица – 0,5% гель бримонидина тартрата 1 раз в день (утром)
- Гипотеза - комбинированная терапия обоими препаратами:
 - должна привести к оптимальному результату
 - соответствует новому подходу к терапии розацеа (согласно заключению международного консенсуса экспертов ROSCO, 2017)

MOSAIC - дизайн исследования

Многоцентровое, рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое, сравнительное исследование в параллельных группах у пациентов со средней или тяжелой степенью розацеа (IGA* = 3 или 4) с признаками как стойкой распространенной эритемы (по шкале клинической оценки эритемы CEA* = 3 или 4), так и воспалительными элементами (папулы и пустулы от 15 до 70 в среднем 30)



Всего **190** пациентов (**95** в активной группе и **95** в группе контроля), женщины (72%) и мужчины белой расы (91%), ср. возраст 49,5 лет, диагноз розацеа > 5 лет (70%) в 26 исслед. центрах в США и Канаде



*IGA (Investigator Global Assessment scale) – шкала общей оценки исследователя, от 0 (чистая кожа) до 4-х баллов (тяжелая степень); CEA (Clinical Erythema Assessment) – шкала клинической оценки эритемы, от 0 (чистая кожа) до 4-х баллов (тяжелая степень)

**Оценка по шкале IGA на 4-й неделе, до введения Mirvaso®

#Это сравнительное исследование между активной группой и группой контроля

Исследование MOSAIC – ключевые выводы

❖ Эффективность

- Комбинированная наружная терапия 1% кремом ивермектина и 0,5% гелем бримонидина тартрата (начиная с 1-го дня) позволяет достичь большего успеха по шкале IGA* и большего числа пациентов с полным (100%-ным) избавлением от воспалительных элементов

❖ Безопасность

- Комбинированная наружная терапия 1% кремом ивермектина и 0,5% гелем бримонидина тартрата хорошо переносится пациентами (с сопоставимыми данными по безопасности во всех группах, включая контрольную - плацебо)
- Низкий уровень возникновения ухудшения проявлений розацеа в обеих активных группах

• Уход за кожей

- Наблюдается положительное влияние ежедневного обязательного ухода за кожей лица с помощью специализированных дермато-косметических средств линейки Cetaphil®

*IGA (Investigator Global Assessment scale) – шкала общей оценки исследователя

Stein Gold L. et al. Treatment of rosacea with concomitant use of topical ivermectin 1% cream and brimonidine 0,33% gel: a randomized, vehicle-controlled study. J Drugs Dermatol, 2017; 16(9): 611-618

Вариант сопровождения комбинированной терапии серией дерматологической косметики Cetaphil® PRO Redness



УТРО



ВЕЧЕР

1

Очищение



Cetaphil® PRO
Успокаивающая пенка для умывания, 236 мл



Cetaphil® PRO
Успокаивающая пенка для умывания, 236 мл

2

Лечение



Мирвазо® Дерм (0,5% бримонидина тартрат)
гель, туба 10 г* или 30 г
Наносить тонким слоем на кожу лица
Дать гелю высохнуть



СОЛАНТРА® (1% ивермектин)
крем, туба 30 г

Наносить тонким слоем на кожу лица
Дать крему впитаться

3

Способствует восстановлению кожного барьера + Фотопротекция



Cetaphil® PRO
Успокаивающий дневной крем с SPF30, 50 мл



Cetaphil® PRO
Ночной увлажняющий восстанавливающий крем, 50 мл

Линейка Cetaphil® PRO*

Новая специализированная линейка Redness

для пациентов с розацеа и для людей с очень чувствительной кожей



Cetaphil® PRO
Успокаивающая пенка
для умывания (утром и
вечером)



Cetaphil® PRO
Успокаивающий дневной
крем (маскирующие
ингредиенты – нейтральный
тон и SPF 30)



Cetaphil® PRO
Ночной увлажняющий
восстанавливающий
крем (с церамидами,
гиалуроновой кислотой и
растительными маслами)

Pro от англ. слова Professional – Профессиональная линейка косметических средств
Все три косметических средства производятся на заводе Galderma в Канаде

Открытое письмо международных экспертов врачам, лечащим розацеа (2017 г.)

An open letter to doctors treating rosacea

Dear reader,

It's time to act on the burden of rosacea.

For more than a decade we have known that rosacea has the potential to harm many parts of people's lives. Our skin is one of the primary ways we connect with those around us. Fairly, or unfairly, our faces are considered a representation of our inner selves. Is it any surprise then that people with rosacea can be very seriously affected?

People with rosacea can feel like they are stuck in an unwinnable situation - judged on their appearance, but also worried they will be blamed or viewed as superficial and overstating their symptoms if they seek help. We need to open the discussion surrounding the burden of rosacea and ensure people are comfortable talking about the impact this illness can have on their lives.

But beyond empathizing, we need to do everything we can to relieve their burden. This is where data from the new global survey of rosacea burden can help. Insights from this report may help us move forward: from discussing rosacea burden in academic papers to addressing it in practice.

To improve the situation, we must start by acknowledging the problem. If you have rosacea - speak up, if you are a doctor - reach out. This isn't a futile conversation - together we may be able to improve outcomes. The question of whether people are happy with their current treatment naturally follows a discussion about the burden of rosacea. We have many more therapies now compared to a decade ago. To help us find the right fit, we need to approach each person as an individual, in terms of their signs, symptoms and burden.

With a visible disease like rosacea, treatment satisfaction is based on how people see themselves. This means improvement, or even regulatory success defined as 'clear' (IGA 0) and 'almost clear' (IGA 1), may not be enough to relieve the burden on people's lives: 'clear' (IGA 0) should be considered the ultimate treatment goal. However, even when treatments work perfectly in getting someone to 'clear', it can take a while for a person's self-image to adjust to their new reality. It is vital to keep connected with people throughout their journey. Treatment goals in combination with a fast-acting treatment can encourage people to stick to their therapy and help them recognize their own progress.

Although we can't yet promise 'clear' to all people, current treatments are now getting more people to 'clear', with combined therapy or even with monotherapy. By aiming for 'clear' (IGA 0) we can help free more people from their rosacea burden.

Take the time to start the conversation about the burden of rosacea
and ensure that the treatment approach aims for 'clear' (IGA 0).

Sincerely,

Dr. Jerry Iban
Adjunct Professor,
Western University,
Windsor, Ontario,
Canada

Prof. Dr. Dr. Martin Steinhoff
Chairman, Dept. of Dermatology
Director, Translational
Research Institute, Herms
Medical Corporation, Well
Cornell University Qatar, Qatar
University, Qatar

Dr. Anthony Bowley
Consultant Dermatologist,
Barts Health, and Honorary
Senior Lecturer, Queen
Mary College of Medicine,
University of London,
London, UK

Prof. Dr. Uwe Giele
Dept. of Dermatology and
Clinic of Psychosomatic
Medicine and Psychotherapy
Justus-Liebig-University
of Gießen, Germany

IGA, Investigator's global assessment



Открытое письмо международных экспертов врачам, лечащим розацеа (2017 г.) - авторы

Д-р Джерри Тан, Канада (Dr. Jerry Tan)
Адъюнкт-профессор Western University,
Windsor, Онтарио, Канада



Профессор Мартин Штайнхоф, Ирландия (Prof. Martin Steinhoff)
Заведующий кафедрой дерматологии и венерологии, Директор HMC Translational Research Institute, Hamad Medical Corporation в Qatar University и Weill Cornell University-Qatar, Заведующий кафедрой дерматологии в Институте UCD Charles, Дублин, Ирландия

Д-р Энтони Бьюли, Великобритания (Dr. Anthony Bewley)
Консультант-дерматолог Barts Health и почетный старший преподаватель, Медицинский колледж королевы Марии, London University, Лондон, Великобритания



Профессор Уве Гилер, Германия (Prof. Uwe Gieler)
Кафедра дерматологии и клиники психосоматической медицины и психотерапии Justus-Liebig University of Giessen, Гессен, Германия



Открытое письмо международных экспертов врачам, лечащим розацеа (1/5)

Уже более десятилетия мы знаем, что розацеа может негативно сказываться на многих аспектах жизни людей

Наша кожа – один из главных способов связи с окружающим миром и другими людьми

Справедливо или нет, но наши лица считаются отражением нашего внутреннего «я»

Поэтому нет ничего удивительного в том, что люди зачастую очень тяжело переносят розацеа

Люди с розацеа могут чувствовать себя в безвыходной ситуации – их судят по внешности, но они опасаются, что если обратятся за помощью, их обвинят, посчитают легкомысленными и преувеличивающими симптомы заболевания

За обсуждением бремени розацеа логично следует вопрос о том, довольны ли люди своим текущим лечением

Сейчас в нашем распоряжении намного больше методов лечения, чем десять лет назад

Мы должны подходить к каждому человеку индивидуально, с точки зрения имеющихся признаков, симптомов и бремени заболевания

И хотя мы пока не можем обещать показатель clear “чистая кожа” (IGA=0*) всем пациентам с розацеа, современные методы лечения: монотерапия или комбинированная терапия помогают достичь показателя “clear” все большему числу пациентов

Стремясь к результату “clear”, мы – врачи можем помочь освободить больше пациентов с розацеа от бремени этого заболевания



Клинические примеры:



Солантра



Мирвазо Дерм



Солантра в комбинации с Мирвазо Дерм

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

**РАСШИРЯЕМ ГОРИЗОНТЫ
В ТЕРАПИИ РОЗАЦЕА!**