

---

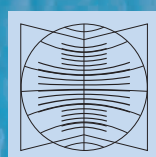
# КЛИНИЧЕСКАЯ ДЕРМАТОЛОГИЯ И ВЕНЕРОЛОГИЯ

---

3'2012

■ Н.С. СИРМАЙС, М.В. УСТИНОВ, Л.Ф. КИСЕЛЕВА

**Сравнительная клиническая  
эффективность современных методов  
терапии при торпидно протекающих  
формах розацеа**



**МедиаСфера**

## Сравнительная клиническая эффективность современных методов терапии при торпидно протекающих формах розацеа

Н.С. СИРМАЙС<sup>1,2</sup>, М.В. УСТИНОВ<sup>1,3</sup>, Л.Ф. КИСЕЛЕВА<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ИПК ФМБА России, Москва; <sup>2</sup>МНПЦДК ДЗМ филиал «Пресненский», Москва; <sup>3</sup>МНПЦДК ДЗМ филиал «Зеленоград»; <sup>4</sup>ГБУЗ БОКВД, Брянск

### Comparative clinical efficacy of up-to-date therapeutic modalities for low-grade forms of rosacea

N.S. SIRMAIS, M.V. USTINOV, L.F. KISELEVA

Institute of Advanced Professional Training, Russian Medico-Biological Agency; State budgetary health facility Regional Dermatovenerological Dispensary, Moscow

*Ключевые слова:* торпидно протекающие формы розацеа, метронидазол, доксициклин, изотретиноин.

*Key words:* low-grade rosacea, metronidazole, doxycyclin, isotretinoin.

Розацеа (Rosacea) — распространенный хронический воспалительный дерматоз, поражающий преимущественно кожу лица в виде эритемы, папуло-пустулезных элементов, телеангиэктазий, с экзогенными и эндогенными провоцирующими факторами (наиболее известные из них — нарушения кровоснабжения и нервной системы, повышение активности клещей рода *Demodex* и бактериальной флоры, нарушение функций пищеварительного тракта), гормональными и эндокринными нарушениями, инсоляцией и др. [23, 25, 27]. Заболеваемость розацеа, по разным данным [1], составляет 3–10% всех дерматозов и занимает седьмое место по частоте в кожной патологии. Розацеа подвержено 10–20% людей в возрасте от 30 до 60 лет преимущественно со светлой кожей кельтского происхождения. Пик заболеваемости приходится на 40–50 лет [2, 24, 31].

Многие отечественные и зарубежные авторы отмечают, что у женщин розацеа наблюдается в 2–4 раза чаще, чем у мужчин. Однако существует мнение, согласно которому мужчины менее требовательны к себе и реже обращаются за лечением. В настоящее время мужчины стали чаще обращаться за медицинской помощью и на их долю приходится  $\frac{1}{3}$  всех обращений по поводу данного заболевания. Возможно, это связано с тем, что розацеа у мужчин протекает более реактивно и приводит к запуску пролиферативных процессов с гиперплазией салъ-

ных желез и формированием фим (ринофима, отофима, гнатофима, блефарофима и др.), в то время как у женщин такие проявления являются казуистической [3, 4, 32].

Этиология и патогенез розацеа до конца не изучены и являются дискуссионными вопросами [5–7, 33, 34]. В ряде работ по розацеа описаны разные факторы, способные как вызывать, так и поддерживать хроническое течение заболевания. К ним относятся ангионевроз [8, 9], нарушение функции желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы [10–14, 35], эндокринной [15] и нервной системы [16], множественные экзогенные факторы, такие как солнечное излучение, температура воздуха [9, 36], изменение иммунного статуса [37, 39]. Многие работы, начиная с 80-х годов XX века, посвящены клещам рода *Demodex*. В них обсуждается причастность клещей *Demodex* к возникновению и хронизации кожного процесса, в том числе и розацеа. Эти клещи являются сапрофитами на коже здоровых людей, но при наличии кожных заболеваний *Demodex* spp. активно размножаются, разрушая эпителий фолликула и попадая в дерму, вызывая воспаление. Таким образом, наличие в коже клещей рода *Demodex* может усугубить течение розацеа [21, 22, 38].

Важную роль играет также конституциональная предрасположенность к развитию розацеа [17]. Так, по наблюдениям А. Rebora [18], наследственная предрасположенность отмечается у  $\frac{1}{3}$  больных.

Для правильной постановки диагноза розацеа необходимо наличие не менее двух основных признаков и двух второстепенных [20]. Основными признаками розацеа являются транзиторная эритема, стойкая эритема, папулы, пустулы, телеангиэктазии, второстепенными — чувство жжения и болезненность, локализация в центральной части лица, отек, поражение кожи век и конъюнктивы, формирование фим.

Лечение розацеа не всегда приводит к стойким и хорошим результатам, что вызывает недовольство как у пациентов, так и у врачей. Именно поэтому терапия должна быть комплексной, с учетом вероятных этиологических факторов, клинической формы и клинических проявлений заболевания, длительности и тяжести течения, переносимости тех или иных препаратов, сопутствующих соматических заболеваний, а также психоэмоциональных особенностей пациентов и их возможностей по уходу за кожей, как во время лечения, так и с профилактическими целями в межрецидивные периоды.

На современном этапе развития медицины существует множество лекарственных средств и методов терапии данного акнеформного дерматоза. Однако эффективность способа лечения может находиться в обратной зависимости от длительности и степени выраженности клинических проявлений заболевания [19, 28—30], а побочные явления препаратов, дающих максимальный благоприятный эффект, ограничивают возможности их применения.

Одной из трудностей в лечении розацеа является то, что применяемые для этого классические препараты не всегда приводят к желаемому эффекту, а нерациональная и недостаточная терапия — к хронизации заболевания, что вызывает психосоциальную дезадаптацию больных, усугубляя клинические проявления розацеа.

Цель настоящего исследования — изучение клинической эффективности (возможности применения) изотретиноина на базе технологии «Lidose» (*Акнекутан\**, «Jadran») в терапии розацеа.

## Материал и методы

Нами были обследованы 155 пациентов (94 женщины, 61 мужчина) в возрасте от 25 до 63 лет с папуло-пустулезной стадией розацеа. Длительность заболевания составила от 1,5 до 14 лет. У большинства больных (96 человек, 61,9%) давность заболевания составила 6—9 лет. Неоднократное лечение с назначением полноценных комплексных схем лечения, включая краткосрочные курсы антибиотиков или антибактериальных, сосудистых препаратов, антигистаминных, десенсибилизирующих средств и витаминов, не сопровождалось существенной динамикой.

\*В Бельгии препарат зарегистрирован под торговым названием «Isosupra Lidose» и производится компанией «Laboratoires SMB S.A.».

При первичном приеме все пациенты заполняли индивидуальное опросники. Проводились беседа для определения возможных триггерных факторов, соскоб с кожи лица для идентификации клеща *Demodex spp.*, общий и биохимический анализы крови в динамике (определение общего билирубина и его фракций, триглицеридов, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, холестерина, щелочной фосфатазы, креатинина, глюкозы), консультации смежных специалистов (гастроэнтеролог, эндокринолог, гинеколог, офтальмолог). Помимо традиционного клинического обследования, до лечения, а также в конце каждой 4-й недели терапии проводили оценку дерматологического статуса с использованием Шкалы диагностической оценки розацеа (ШДОР) [26], которая включала выраженность эритемы, количество папул и пустул, телеангиэктазии, сухость кожи, жжение и покалывание, отек лица, а также выраженность симптомов офтальморозацеа. Каждый показатель оценивался от 0 (отсутствии симптома) до 3 (резко выраженный симптом) баллов. Все пациенты по степени тяжести заболевания (средняя и тяжелая) были разделены на две группы. Максимальное количество баллов, указывающее на тяжелое течение розацеа, составляет 21, минимальное — 0. Пациенты со средней степенью тяжести заболевания по ШДОР в среднем имели 13 баллов, при тяжелой степени — 18 баллов.

Для оценки влияния кожного заболевания на качество жизни использовали «Дерматологический индекс качества жизни» (ДИКЖ), состоящий из 6 основных параметров: симптомы и самочувствие (1, 2), ежедневная активность (3, 4), досуг (5, 6), работа и учеба (7), личные отношения (8, 9), лечение (10). Максимальная сумма показателей составляла 30 баллов (качество жизни пациента обратно пропорционально сумме баллов). Результаты исследования свидетельствовали о том, что средняя тяжесть поражения на момент первичного осмотра у женщин с розацеа составляла в среднем 15 баллов, у мужчин — 17 баллов. В группах с тяжелой и средней степенью тяжести различия не были существенными.

Помимо этого в исследовании применяли шкалу госпитальной тревоги и депрессии (HADS) и шкалу депрессии Гамильтона (HDRS-21) до лечения, а также в конце 4-й и 8-й недели терапии.

Клинический эффект лечения оценивали по принятым в дерматовенерологии критериям (клиническое выздоровление, значительное клиническое улучшение, клиническое улучшение, без эффекта).

Все пациенты были разделены на три основные группы. Пациенты 1-й группы (54 человека: 20 мужчин, 34 женщины) получали системный метронидазол (трихопол) по 500 мг 2 раза в сутки в течение 6 нед, затем — по 250 мг 3 раза в сутки в течение 5 нед, далее — по 250 мг 2 раза в сутки на протяжении 5 нед. Больным 2-й группы (49 человек: 19 мужчин, 30 женщин) назначали доксициклин (юнидокс солутаб) по 100 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней, затем — по 100 мг 1 раз в сутки на протяжении 14 нед. Пациенты 3-й группы (52 человека: 22 мужчины, 30 женщин), получавшие изотретиноин (*Акнекутан*), были разделены на 3 подгруппы. В 1-й подгруппе (3А; 18 человек) 12 нед суточная доза составляла 16 мг, в последующие 4 нед суточная доза снижалась в 2 раза. Во 2-й подгруппе (3Б; 17 человек) пациенты получали по 8 мг/сут изотретиноина, в 3-й (3В; 17 человек) — получали по 16 мг через сутки. Длительность приема изотретиноина в подгруппах

ЗБ и ЗВ составила 20 нед (табл. 1). Дозировка препаратов независимо от групп терапии на протяжении исследования не снижалась в связи с нивелированием всех возникающих побочных действий наружными средствами и достаточно хорошей переносимостью препаратов.

Дополнительно пациентам всех групп назначали афобазол (по 10 мг 3 раза в сутки в течение 42 дней), что позволяло снизить влияние нервной системы на поддержание и рецидивы розацеа.

Для умывания применялись специальные средства — сетафил, Физиогель или мицеллярный раствор сенснбио Н<sub>2</sub>О для очищения кожи, для лечения — 1% крем метронидазола (розамет) и гель демотен, а в качестве поддерживающей лечебной косметики — sensibio AR, розельян, розалиак, в летнее время — средства с SPF 50+. При развитии конъюнктивита назначались глазные капли «Искусственная слеза» или альбуцид и блефарошампунь для гигиены и блефарогель 1, 2 — для массажа и обработки век.

Основными жалобами у всех пациентов были высыпания и сопровождающие их субъективные симптомы, такие как зуд или жжение, чувство стягивания кожи, ощущение жара (приливами или на постоянной основе). В то же время у 14,6% пациентов субъективные ощущения отсутствовали.

В соскобах, в том числе и с элементов, у 104 (67,1%) пациентов были обнаружены *Demodex* spp. (более 10 в препарате). При этом у всех 35 (22,6%) пациентов, применявших ранее кортикостероидные препараты, были обнаружены *Demodex* spp. (более 20 особей на 1 см<sup>2</sup>). У остальных 16 (11,3%) пациентов содержание клещей было в пределах установленной нормы — до 5–7 на 1 см<sup>2</sup>. У 88 (56,77%) больных клещи рода *Demodex* обнаружены в ресницах, при этом у данных пациентов наблюдались разные признаки блефароконъюнктивита. У остальных больных конъюнктивита на протяжении всего периода наблюдений была интактной.

Выявлены следующие сопутствующие заболевания: хронический гастрит (4 случая), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (1), хронический панкреатит (2), хронический холецистит (2), хронический пиелонефрит (1), хронический гайморит (3), хронический бронхит (1), гипертоническая болезнь I–II степени (5), ишемическая болезнь сердца (3), сахарный диабет (2), эпилепсия (2), венозная болезнь нижних конечностей (8), в 7 случаях — другая патология. У 88 (56,77%) больных были выявлены те или иные глазные коморбидности розацеа.

## Результаты

Срок наблюдения составил 18 мес, из которых 4–5 мес отводилось на лечение. В 1-й и 2-й группах

наблюдался наиболее быстрый эффект. Лучший эффект в 3-й группе (прием изотретиноина) наблюдался в подгруппе 3А обычно через 1 мес терапии, с каждым месяцем становился более выраженным и продолжался после отмены препарата. В подгруппах ЗБ и ЗВ улучшение, как правило, отмечалось к концу 2-го — началу 3-го месяца лечения, стойкий клинический результат — в среднем после 4,5–5 мес терапии. Лучший результат к концу наблюдения отмечен в подгруппе 3А.

Динамика количества взрослых клещей, нимф, личинок и яиц на фоне терапии представлена в табл. 2. Отмечено существенное снижение всех стадий развития клещей рода *Demodex*, при этом эффект наблюдается во всех группах, а наилучшая динамика — на фоне приема системного изотретиноина.

В 1-й группе (применение системного метронидазола) наблюдались следующие нежелательные явления: головная боль и головокружение (1 случай), боли в эпигастрии (2), тошнота (2), сухость во рту (1). Во 2-й группе (прием доксициклина) имели место боли в эпигастрии (2), тошнота (3), головная боль (1). В 3-й группе (прием изотретиноина) по подгруппам выявлены равнозначные признаки: сухость кожи (5 случаев) и губ (7).

Клиническая ремиссия со значительным улучшением наблюдалась у всех 52 пациентов из группы с системным приемом изотретиноина, в то время как в группах с системным применением метронидазола и доксициклина — у 75,9 и 71,4% соответственно. В этих двух группах отмечалось незначительное улучшение в 9,3 и 12,3% случаев, что свидетельствует о меньшей эффективности данных препаратов при лечении торпидных форм папуло-пустулезной розацеа.

Период наблюдения после лечения составил 12 мес. За этот срок рецидива заболевания в группе изотретиноина, полученного на базе технологии «Lidose», не наблюдалось, в то время как в группах сравнения — метронидазола и доксициклина — рецидивы были выявлены уже на 3-м месяце наблюдения у 3 (5,6%) и 4 (8,2%) пациентов соответственно.

Для профилактики заболевания пациентам было рекомендовано использовать специальные очищающие средства, а также средства ухода, например крем сенснбио AR или гель демотен.

Таблица 1. Схемы лечения пациентов с розацеа

Показатель	1-я группа		2-я группа		3-я группа					
	Метронидазол+БНТ		Доксициклин+БНТ		Изотретиноин+БНТ					
					3А		3Б		3В	
					16 мг/сут		8 мг/сут		16 мг 1 раз в 2 сут	
Количество пациентов (всего: ♂61, ♀94)	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
	20	34	19	30	8	10	7	10	7	10
Срок лечения	16 нед				20 нед					

Примечание. Здесь и в табл. 2: 3А, 3Б, 3В — подгруппы 3-й группы (по дозировке изотретиноина). БНТ — базовая наружная терапия.

**Таблица 2. Динамика количества взрослых клещей, нимф, личинок и яиц на фоне лечения**

Срок наблюдения	1-я группа		2-я группа		3-я группа					
	Метронидазол + БНТ		Доксициклин + БНТ		Изотретиноин + БНТ					
					3А		3Б		3В	
					16 мг/сут		8 мг/сут		16 мг 1 раз в 2 сут	
	ВН	ЯЛ	ВН	ЯЛ	ВН	ЯЛ	ВН	ЯЛ	ВН	ЯЛ
До лечения	14,22±4,13	11,37±2,31	14,92±4,03	11,82±2,29	14,73±4,66 и 11,06±2,13					
4 нед	6,71±3,74	5,22±1,89	7,5±2,97	6,32±2,23	7,1±3,21	5,64±2,04	7,94±3,73 6,43±3,21			
12 нед	0,67±0,31	0,13±0,07	1,12±0,39	0,38±0,11	0,54±0,21	0,11±0,09	0,73±0,22 0,37±0,09			
16 нед	1,36±0,92	1,03±0,12	2,71±1,01	1,94±0,12	0,27±0,09	0,07±0,02	0,33±0,12 0,21±0,08			
Завершение системной терапии										
20 нед	3,77±1,21	1,34±0,74	4,18±1,84	2,11±0,92	2,63±1,03	0,38±0,06	0,17±0,09 0,21±0,08			
Завершение системной терапии										
24 нед	4,67±1,33	2,52±1,07	5,02±1,76	3,05±1,21	3,12±1,11	0,87±0,09	2,02±0,09 0,91±0,07			

*Примечание.* ВН — взрослые особи и нимфы, ЯЛ — яйца и личинки. Здесь и в табл. 3 и 4: достоверность различий для парных сравнений  $p < 0,05$ . Показатели по ШДОР на 8-й неделе и после лечения представлены в табл. 3, показатели ДИКЖ — в табл. 4. Выявлено снижение показателей более чем в 3 раза по всем группам наблюдения, наилучшая динамика на 8-й неделе наблюдалась на фоне приема метронидазола, в то время как по завершении терапии лучший результат отмечен в группе изотретиноина, причем в подгруппе 3А (16 мг/сут). По-видимому, это связано с тем, что изотретиноин начинает действовать несколько позже, чем антибиотики и антибактериальные средства, но демонстрирует более стабильные и стойкие результаты.

**Таблица 3. Динамика показателей ШДОР на фоне лечения**

Период наблюдения	Степень тяжести	Метронидазол	Доксициклин	Изотретиноин на базе «Lidose» (Акнекутан)		
				16 мг/сут	8 мг/сут	16 мг 1 раз в 2 сут
До лечения	Средняя	11,9±0,9	12,3±1,1		12,6±0,9	
	Тяжелая	17,7±0,6	16,9±0,7		17,1±0,8	
Через 8 нед	Средняя	6,7±0,8	7,1±1,0	6,7±0,7	7,1±0,6	7,2±0,8
	Тяжелая	11,0±0,7	12,3±0,6	11,5±0,5	11,9±0,4	11,8±0,6
После лечения	Средняя	2,7±0,1	3,9±0,3	1,2±0,2	1,9±0,3	2,0±0,2
	Тяжелая	4,2±0,3	4,6±0,4	1,9±0,3	2,5±0,3	2,4±0,4

**Таблица 4. Динамика показателей качества жизни на фоне лечения**

Группа		До лечения	Через 8 нед	После лечения
	♀	17,9±1,0	9,1±0,6	3,9±0,2
Доксициклин	♂	19,9±0,7	10,8±0,5	5,1±0,4
	♀	17,1±1,2	9,8±0,8	4,4±0,3
Изотретиноин на базе «Lidose» (Акнекутан)	♂ 16 мг/сут	19,7±0,7	10,4±0,6	3,5±0,3
	♂ 8 мг/сут		10,6±0,6	3,8±0,2
	♂ 16 мг 1 раз в 2 сут		10,7±0,5	3,9±0,3
	♀ 16 мг/сут	17,1±1,1	9,3±0,6	2,7±0,2
	♀ 8 мг/сут		9,7±0,7	3,0±0,3
	♀ 16 мг 1 раз в 2 сут		9,6±0,8	2,9±0,4

## Заключение

В результате исследования было установлено, что изотретиноин, полученный на базе технологии «Lidose» (Акнекутан, «Jadran»), является эффективным средством для лечения торпидных форм розацеа. Наилучший результат был достигнут в подгруп-

пе 3А, в которой Акнекутан назначался по 16 мг ежедневно до достижения клинического выздоровления с последующим переходом на 8 мг/сут еще на 4 нед. У пациентов, использовавших эту схему терапии, наблюдалась более стойкая положительная динамика клинической картины в ответ на лечение. Показатели ДИКЖ и ШДОР в подгруппе 3А на 8-й

неделе были соизмеримы с таковыми в группе метронидазола, в то время как к концу лечения были достоверно ниже. Применяемый в 1-й месяц анксиолитик небензодиазепинового ряда положительно влиял как на общий эмоциональный фон пациентов, так и на показатели ДИКЖ, особенно в первые недели лечения, пока эффект от изотретиноина был не столь очевиден. Ни в одной из подгрупп с системным приемом изотретиноина в период наблюдения рецидивы заболевания не отмечались, в отличие от групп метронидазола и доксициклина, поэтому в

выборе режима дозирования изотретиноина врач может опираться на свои предпочтения, с учетом переносимости этих доз пациентами и исходя из собственного клинического опыта. В ходе данной работы было показано, что изотретиноин на базе технологии «Lidose» (*Акнекутан*) является эффективным средством и препаратом выбора для лечения торпидных рецидивирующих форм розацеа, а также приводит к наиболее стойкой и длительной клинической ремиссии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Berg M., Liden S. An epidemiological study of rosacea. *Acta Dermatol* (Stockholm) 1989; 69: 5: 419–423, 458–463.
2. Millikan L.E. Rosacea as an inflammatory disorder: A unifying theory? *Cutis* 2004; 73: 1: 5–8.
3. Бобров В.М. Розовые угри носа, осложненные демодекозом. *Вестн дерматол и венерол* 1994; 4: 43–44.
4. Aziz N., Khachemoune A. A man with changes on nose. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 551–553.
5. Рыжкова Е.И. Клинико-морфологические особенности, патогенез и лечение розацеа: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 1987.
6. Середнякова Н.И. Ультраструктура эндотелиоцитов капилляров кожи в норме и при розацеа: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 1987.
7. Soby P. Aetiology and pathogenesis of rosacea. *Acta Derm Venerol* (Stockholm) 1950; 30: 137–140.
8. Черкасова М.В., Сергеев Ю.В., Лобанова Е.В. и др. Состояние системы гемостаза и показателей иммунитета у больных розацеа. *Вестн дерматол и венерол* 1999; 6: 28–30.
9. Borrie P. The state of the blood vessels of the face in rosacea. *Br J Dermatol* 1955; 67: 5–8.
10. Kogan B.G., Stepanenko V.I., Gorgol V.T., Pavlyshin A.V. Role of Demodex mites and Helicobacter infection in etiopathogenesis of rosacea, demodicosis, perioral dermatitis and acne disease. *Eur Acad Dermatol Venerol* 2003; 15: 3: 165.
11. Карлова В.В., Ворущилина И.Е., Чеботарев В.В., Попов С.П. Пилобакт в терапии больных розацеа. *Сиб журн дерматол и венерол* 2005; 6: 33–34.
12. Адаскевич В.П., Дуброва В.П. Психологическое сопровождение пациента в дерматологии (некоторые советы психолога). *Рос журн кожн и вен бол* 2003; 1: 52–56.
13. Rebora A., Drago F., Picciotto A. Helicobacter pylori in patients with rosacea. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1603–1604.
14. Parish L.C., Witkowski J.A. Acne rosacea and Helicobacter pylori bethrothed. *Int J Dermatol* 1995; 34: 4: 237–238.
15. Потекаев Н.Н. Розацеа (этиология, клиника, терапия). М: Бином — СПб: Невский Диалект 2000; 15–22.
16. Быстрицкая Е.А., Быстрицкая Т.Ф., Чернакова Н.Н. Комплексный подход к лечению розацеа, демодекоза и акне у пациенток средней возрастной группы. *Клин дерматол и венерол* 2006; 4: 29–31.
17. Crawford G.H., Pelle M.T., James W.D. Rosacea:1. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 3: 327–341.
18. Rebora A. The red face: Rosacea. *Clin Dermatol* 1993; 11: 225–237.
19. Litt J.Z. Steroid-induced rosacea. *Am Fam Physician* 1993; 1: 67–71.
20. Wilkin J., Dahl M., Detmar M. et al. Standard classification of rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 4: 584–587.
21. Powell F.C. Rosacea and the pilosebaceous follicle. *Cutis* 2004; 74: 3: Suppl: 9–12, 32–34.
22. Hu Q., Wang Y., Tong L. Relationship between the Demodex and bacteria infection in human rosacea. *Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi* 2004; 22: 1: 50–53.
23. Адаскевич В.П. Акне вульгарные и розовые. М: Медицинская книга — Н.Новгород: НГМА 2003; 77–90.
24. Powell F.C. Rosacea. *N Engl J Med* 2005; 352: 793–803.
25. Plevig G., Kligman A.M. Acne and rosacea. 3rd. ed. Berlin (Germany): Springer-Verlang 2000; 460.
26. Адаскевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии. М: Медицинская книга 2004; 164.
27. Baker B. Low-Dose, Pulsed Oral Isotretinoin May Clear Resistant Rosacea. *Skin Allergy News* 1999; 30: 12: 23.
28. Erdogan F.G., Yurtsever P., Aksoy D., Eskioğlu F. Efficacy of Low-Dose Isotretinoin in Patients With Treatment-Resistant Rosacea. *Arch Dermatol* 1998; 134: 7: 884–885.
29. Hoting E., Paul E., Plevig G. Treatment of rosacea with isotretinoin. *Int J Dermatol* 1986; 25: 10: 660–663.
30. Hofer T. Continuous «microdose» isotretinoin in adult recalcitrant rosacea. *Clin Exp Dermatol* 2004; 3: 2: 204–205.
31. Kyriakis K.P., Palamaras I., Terzoudi S. et al. Epidemiologic aspects of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 5: 918–919.
32. Rebora A. Management of rosacea. *Am J Clin Dermatol* 2002; 317: 489–496.
33. Marks R. Concepts in the pathogenesis of rosacea. *Br J Dermatol* 1968; 80: 170–177.
34. Soby P. Aetiology and pathogenesis of rosacea. *Acta Derm Venerol* (Stockholm) 1950; 30: 137–140.
35. Szlachik A., Pytko-Polonczyk J., Sliwowski Z., Karczewska Z. The irradiation of Helicobacter pylori of stomach and the oral cavity in patient with rosacea. *EADV* 2002; 16: 115.
36. Borrie P. The state of the blood vessels of the face in rosacea. II. *Br J Dermatol* 1955; 67: 2: 73–75.
37. Schmidt J.B., Raff M., Spona J. Do sexual steroids contribute to the pathomechanism of rosacea? A study of estrogen and androgen receptors in acne rosacea. *Acta Dermatol Venereol* (Stockholm) 1983; 63: 64–66.
38. Powell F.C. Rosacea and the pilosebaceous follicle. *Cutis* 2004; 74: 3 suppl: 9–12, 32–34.
39. Черкасова М.В., Сергеев Ю.В., Лобанова Е.В. и др. Состояние системы гемостаза и показателей иммунитета у больных розацеа и демодекозом. *Вестн дерматол и венерол* 1999; 6: 28–30.

Для заметок

---

---

Для заметок

---

---



Для заметок

---

---

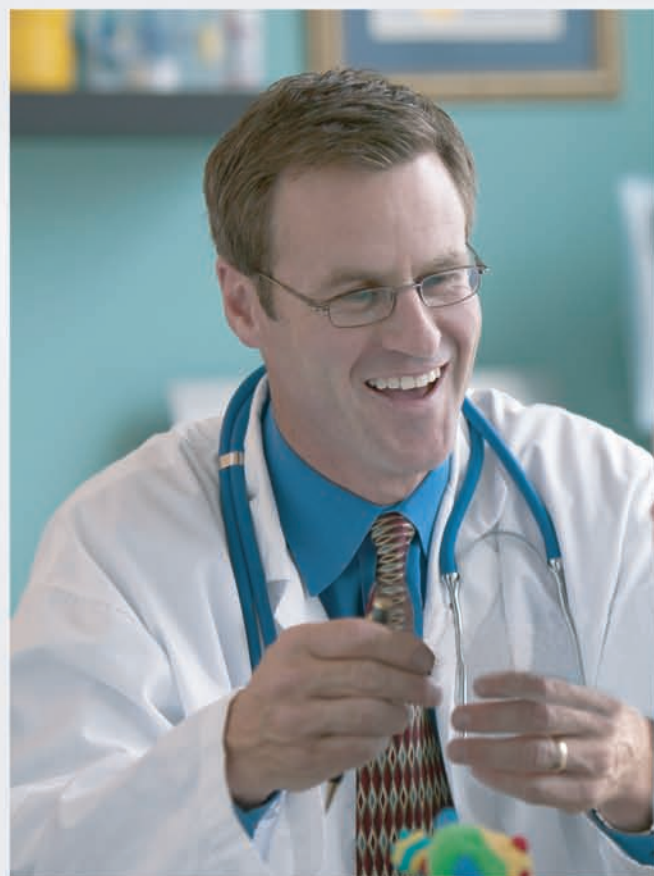
# Р О З А М Е Т

...проверенный поколениями...

...в новой форме...



**метронидазол**



**крем 1%**

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

### ДЕРМАТОЛОГИЯ

Воспалительные папулы, пустулы, эритема при:

- розацеа (acne rosacea)
- вульгарных угрях (acne vulgaris)

### ВЕНЕРОЛОГИЯ

- Баланопостит
- Вульвовагинит

### СХЕМА НАЗНАЧЕНИЯ

2 раза в день в течение 1–2 месяцев



«ЯДРАН» Галенский Лабораторий, Хорватия. Российское представительство  
г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 38, офис 3, 30,  
тел./факс: (495) 970-18-82, 970-18-83, [www.jadran.ru](http://www.jadran.ru)

# Акнекутан

## Высокая эффективность

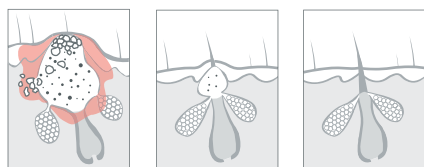
Акнекутан – инновационная оральная форма изотретиноина с экстрабиодоступностью (защищенная патентом технология LIDOSE®). Акнекутан обладает высокой эффективностью по отношению к тяжелым и резистентным формам акне.

## Меньшее число побочных эффектов

Акнекутан – инновационная оральная форма изотретиноина с экстрабиодоступностью (LIDOSE®), которая позволяет уменьшить содержание неактивного изотретиноина в препарате, а значит, и снизить число местных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

## Большая доступность для пациентов

Акнекутан производится в соответствии с мировыми стандартами качества GMP, но при этом он дешевле обычных форм изотретиноина за счет инновационной технологии LIDOSE®, а значит – доступен для большего числа пациентов.



Акнекутан – эффективный препарат для лечения тяжелых и резистентных форм акне. Выписывается по рецепту врача.



«ЯДРАН» Галенский Лабораторий, Хорватия. Российское представительство  
г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 38, офис 3, 30, тел./факс: (495) 970-18-82, 970-18-83  
[www.jadran.ru](http://www.jadran.ru)