

Lze růžovku léčit ivermektinem?

MUDr. Dominika Diamantová, Ph.D.^{1,2}, doc. MUDr. Jarmila Rulcová, CSc.³

¹AmbiCare Praha

²Dermatovenerologické oddělení VN Olomouc

³Dermatovenerologické oddělení FN Brno, Bohunice

V poslední době se v České republice hodně hovoří o kontroverzní léčbě covidu-19 ivermektinem. Ivermektin je širokospektrální antiparazitikum. V dermatologii máme již šestiletou zkušenost s lokální léčbou růžovky humánním registrovaným ivermektinem ve formě krému s pozitivní odezvou našich nemocných.

Klíčová slova: růžovka, ivermektin, léčba.

Can rosacea be treated with ivermectin?

Recently, the controversial treatment of covid-19 with ivermectin is being discussed in the Czech Republic. Ivermectin is a broad-spectrum antiparasitic. In dermatology we already have six years of experience with local treatment of rosacea with human-registered ivermectin in the cream form, with a positive response from our patients.

Key words: rosacea, ivermectin, treatment.

Úvod

Růžovka, lat. rosacea, je typická chronická zánětlivá obličejová dermatóza, se kterou se dermatolog setkává prakticky každý den ve své praxi. Řadíme ji do skupiny chorob mazových žláz. Nemocným činí značné psychické problémy.

Epidemiologie

Onemocnění celosvětově postihuje asi 40 milionů lidí (5–22 % populace). Choroba se manifestuje u žen i mužů, především se světlou pletí, modrými očima, světlými nebo černými vlasy, s fototypem I a II (keltský fototyp). Do 35 let a po 50. roce věku jsou postiženy obě pohlaví stejně. Mezi 36.–50. rokem jsou častěji nemocné ženy a u mužů převládá fymatózní forma růžovky (1).

Kvalita života

Rozacea výrazně negativně ovlivňuje kvalitu života na podkladě příznaků primárních a sekundárních. K primárním příznakům řadí-

me přechodné návaly erytému a tepla, trvalý erytém, papuly, pustuly a teleangiektázie. Sekundární příznaky zahrnují pálení, štípání, bolest kůže, olupování, infiltraci ložisek, suchý vzhled kůže, iritaci, edém (měkký nebo tužší), oční postižení a fymatózní změny.

Etiologie a patogeneze

Etiologie onemocnění je multifaktoriální. Patogeneze se zakládá na faktorech genetické dispozice (abnormální imunitní odpověď), poruch kožní bariéry, vaskulárních změn, ultrafialového záření. Důležitou roli sehrávají i volné kyslíkové radikály, mikrobi a hormonální vlivy. K provokačním faktorům patří sluneční záření, horké podnebí, horké koupele, sauna, pocení, tlak a tření spojené s fyzickou aktivitou, emocionální stres, pití horkých nápojů, konzumace potravin s vysokým obsahem histaminu (pivo, červené víno, jogurt, přezrálé sýry, slanina), horkých, pikantních a kořeněných jídel, používání kosmetických přípravků obsahujících

fluoridy, fluorované zubní pasty, alkohol, aceton, kyselinu sorbovou, abrazivní a peelingové přípravky. Z dalších provokačních faktorů to mohou být léky – nikotináty, vazodilatancia, některá antihypertenziva, vitamin B3, B6, některá biologika, imunomodulátory, inhibitory 5-fosfodiesterázy (2). Zajímavá je otázka škodlivosti kouření u růžovky. Cigaretový kouř má protizánětlivé účinky a nepatrně redukuje začervenání obličeje. Tudiž nemocí trpí především nekuřáci a bývalí kuřáci. To uvádí ve výsledcích práce i autoři Mils a Marks. U pití kávy nebyla potvrzena asociace mezi změnami na kůži a kofeinem. Flushing je důsledkem pití kávy o vyšší teplotě. Též nebyla statisticky dokázaná souvislost vzniku rhinophyma na podkladě nadměrné konzumace alkoholu.

Komorbidity

Z řady studií vyplynulo, že rozacea má pestrou škálu komorbidit, které zahrnují zvýšené riziko demence, zejména Alzheimerovy

nemoci, některé subtypy růžovky jsou spjaté se zvýšeným výskytem migrén, neuropsychiatrických symptomů, dále je prokázána asociace s Parkinsonovou nemocí, se zvýšeným rizikem deprese a úzkosti. Z dalších komorbidit jsou to gastropatie, hepatopatie, cholecystopatie, respirační onemocnění, obezita, diabetes mellitus, onemocnění štítné žlázy, urogenitální problémy, postižení pohybového aparátu, hormonální změny u žen – hormonální dysfunkce, endometrióza, polycystická ovária, hormonální změny u mužů – benigní hyperplazie prostaty, hormonální imbalance.

V roce 2018 byly publikovány výsledky z jednotlivých medicínských databází týkající se nálezů statisticky významné souvislosti komorbidit s růžovkou (tab. 1).

Klinický obraz

Klinický obraz je pestrý. Zahrnuje erytém různé intenzity, zánětlivé projevy se střídáním progresu a regrese až po trvalé fymatózní změny. Na základě doporučení Expertního výboru Národní společnosti pro rozaceu a její klasifikaci z roku 2002 rozlišujeme 4 základní subtypy nemoci (3, 4). Pro každý subtyp jsou typické specifické projevy.

- Subtyp 1. **Rozacea erytematoteleangiectatická (rubeóza, kuperóza, erytróza)** – v klinickém obraze dominuje flushing a perzistující centofaciální erytém. Mohou být přítomny i teleangiectázie. Komplikací může být pálení, štipání a edém.
- Subtyp 2. **Rozacea papulopustulózní** – charakteristický je trvalý centofaciální erytém, často edém, teleangiectázie, přechodná tvorba papul a pustul periorbitálně, perinazálně, periorálně a ve střední části obličeje. Ze subjektivních obtíží je přítomné pálení a štipání.
- Subtyp 3. **Rozacea fymatózní** – projevuje se přítomností edému, ztluštěním a zhruběním kůže, výskytem až květákovitých nodulit, především na nose – rhinophyma. Může být postižena i brada – gnatophyma, čelo – metophyma, ušní boltce – otophyma, oční víčka – blepharophyma.
- Subtyp 4. **Rozacea okulární** – vyvolává chronický zánět víček a rohovky, je úzce spojena s dysfunkcí a zánětem Meibomových žlázek. Ve 20 % případů předchází kožním příznakům. Typická

Tab. 1. Komorbidita rozacey (databáze Pubmed/Medline, Embase, Cochrane Collaboration, bez omezení data zveřejnění, věku účastníků, pohlaví a národnosti), 29 studií, včetně 14 případových kontrol, 8 průřezových studií a 7 kohortových studií

Komorbidita	Počet (n)
Deprese	117 848
Hypertenze	18 176
Kardiovaskulární nemoci	9 739
Úzkostné poruchy	9 079
Dyslipidemie	7 004
Diabetes mellitus	6 306
Migréna	6 136
Revmatická artritida	4 192
Infekce <i>Helicobacter pylori</i>	1 722
Ulcerózní kolitida	1 424
Demence	1 194

Haber R, El Gemayel M. Comorbidities in rosacea: A systematic review and update. *J Am Acad Dermatol.* 2018; 78(4): 786–792

je hyperemie spojivek, teleangiectázie, tvorba chalázií, otok víček periorbitálně, pálení, světlolachost, svědění a zamlžené vidění, řezání a pocit cizího tělesa v oku (5). Typická je blefaritida, blefarokonjunktivitida, keratitida. Může dojít až k poruše vidění.

Jedinou povolenou variantou rozacey je granulomatózní rozacea (lupoidní) – typická je tvorba červených papulí a uzlíků nebo tuhých žlutavě nahnědlých projevů. Lokalizace je na víčkách, pod očima, na tvářích, kolem úst i na krku. Výjimečně bývá i bilaterální otok víček.

Ivermektin v léčbě papulopustulózní rozacey a demodikózy

Lékem volby u papulopustulózní rozacey a demodikózy je Soolantra. Je to krém obsahující ivermektin, 1 g krému obsahuje 10 mg ivermektinu. Dosud je to jediný humánní registrovaný ivermektin pro lokální použití. Do České republiky byl uveden na trh v roce 2015, původně jako 15g krém, plně hrazený pacientem, cena cca 600 Kč. Od roku 2017 máme možnost používat balení 30g krému s úhradou pojišťovny 700 Kč, s doplatkem nemocného 70 Kč.

Demodikóza je parazitární choroba způsobena roztoči *Demodex*, u lidí rozlišujeme 2 druhy – *Demodex folliculorum* (obr. 1) a *Demodex brevis*. Roztoči žijí v pilosebaceózním folikulu. Typickou lokalizací *Demodex folliculorum* jsou: čelo, obočí, řasy, nos a brada, mohou být i v kapiliciu, ve zvukovodech, na

krku, na trupu včetně zad. *Demodex brevis* žije v mazových žlázách obličeje, krku, hrudníku, dále v Meibomových a Zeisových žlázách. Demodikóza se může klinicky projevovat jako recidivující či torpidní rozacea. Bylo prokázáno, že v kůži pacientů s rozaceou je vysoká hustota roztočů *Demodex*. Předpokládá se, že roztoči nebo přidružené bakterie (*Bacillus oleronius*) spouštějí zánět nebo specifickou imunitní odpověď u pacientů s rozaceou.

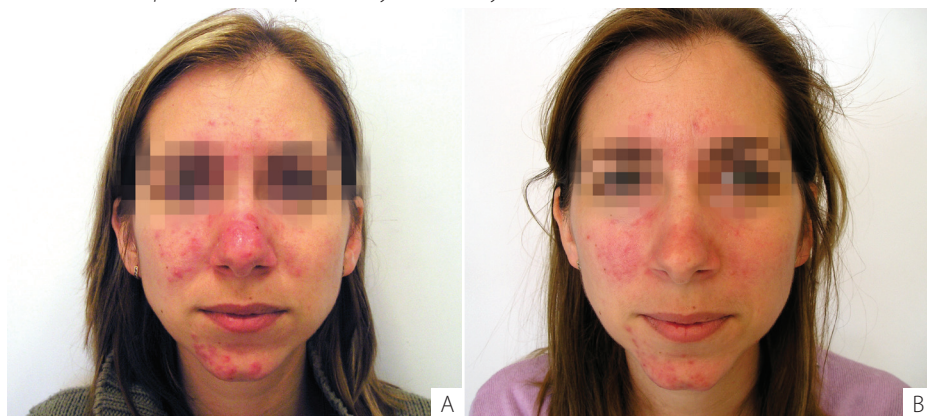
Ivermektin (Invermektin)

Ivermektin je širokospektrální antiparazitikum s protizánětlivými účinky. Používá se ve veterinární a humánní medicíně proti parazitickým hlísticím a některým ektoparazitům jako jsou vši, stěrci či zákožky. Nyní se opakovaně řeší i kontroverzní medikace u covid-19 pozitivních pacientů. Z chemického hlediska patří mezi makrocyclické laktony, do skupiny avermektinů. Ivermektin poprvé izoloval C. Campbell (biochemik z firmy Merck) v roce 1975. V roce 1982 provedla firma Merck ve spolupráci se Světovou zdravotnickou organizací rozsáhlé testování na lidech a zjistilo se, že u lidí je výskyt rezistence parazitů

Obr. 1. *Demodex folliculorum*



Obr. 2a, b. a) před léčbou, b) po osmi týdnech léčby



vůči ivermektinu prakticky minimální, a že nedochází k ovlivnění motorických neuronů. V roce 2015 byl objev ivermektinu oceněn Nobelovou cenou za fyziologii a lékařství (irský biochemik C. Campbell a japonský biochemik Satoši Omura). Antiparazitické účinky vedou ke snížení počtu a k úhynu roztočů. Jsou primárně způsobeny selektivní a afinitní vazbou ivermektinu na glutamát chloridových kanálů v nervových a svalových buňkách. Protizánětlivé účinky jsou výsledkem inhibice tvorby zánětlivých cytokinů (TNF α , IL-10) vyvolané liposacharidy, omezením fagocytózy a chemotaxe. Zvyšuje aktivaci protizánětlivých cytokinů IL-10.

V dermatologii již 6 let používáme ivermektin v topické formě – Soolantra krém. Vehikulum tvoří Cetaphil krém jako masťový základ. Účinnými aktivními látkami jsou ivermektin 1%, oleylalkohol, propylenglykol. Lipidovou fázi tvoří izopropylpalmitát, cetylalkohol, stearylalkohol, dimetikon 20, humektantem je glycerol v 2% koncentraci, která zvyšuje penetraci. Prezervativ je tvořený metyl a propylparabenem a fenoxetanol. Krém je hydrofilní, jemný, neiritující s vyváženým pH. Uvedená léková forma je pacienty preferovaná. Doporučená aplika-

ce je 1× denně, nejlépe večer po dobu 3–4 měsíců. Terapii můžeme opakovat. Pokud nedojde ke zlepšení zánětlivých projevů do tří měsíců, je třeba léčbu ukončit. Krém se aplikuje v množství velikosti hrášku na pleť v 5 lokalitách – čelo, nos, brada, levá a pravá tvář. Nutné je pečlivé rozetření krému v tenké vrstvě na kůži celého obličeje s vynecháním sliznic a těsného okolí očí a rtů. Z nežádoucích účinků popisují někteří nemocní pruritus, pálení, mírné zarudnutí a suchost pleti. Dosud nebyly hlášeny případy předávkování. U dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena bezpečnost a účinnost. U starších nemocných nejsou žádné specifické úpravy dávky. Krém se nedoporučuje podávat v době gravidity a kojení. Nejsou dosud k dispozici údaje týkající se fertility.

Závěr

Rozacea je pro naše nemocné psychicky významně stigmatizující. Zvláště v dnešní době, kdy jsme nuceni nosit osobní ochranné pomůcky (respirátory) vidíme zhoršení všech obličejových dermatóz včetně rozacey. Proto je vítaná další možnost terapie (obr. 2, obr. 3). Léčba Soolantrou je spolehlivá, účinná a bezpečná. Pacienti velice kladně přijímána.

Obr. 3a, b, c. a) před léčbou, b) po 4 týdnech léčby, c) po 8 týdnech léčby



Pozornost v léčbě růžovky byla v tomto článku věnována pouze ivermektinu, protože ostatní místní a celková léčba je dobře známá a byla jí věnována pozornost v mnoha publikacích. Na základě výsledků dotazníkového šetření z náhodně vybraných dermatologických praxí vyplynulo, že ivermektin je dosud nedostatečně používán.

LITERATURA

1. Nevoralová Z, Rulcová J, Benáková N. Obličejové dermatózy. Mladá fronta, a. s., Praha 2016.
2. Abram K, Silm H, Maroos H, Oona M. Risk factors associated with rosacea. JEADV 2010; 24: 565–571.

3. Rulcová J. Rosacea faciei. Referátový výběr z dermatovenerologie. Reprint 2013; 55(5): 1–16.
4. 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.
5. Chalasani R, McNab A. Chronic lymphedema of the eyelid: case series. Orbit 2010; 29(4): 222–226.