

# Terapijske mogućnosti u liječenju rosacee

---

**Belušić, Antonia**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2018**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:821713>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-13**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Antonia Belušić

# **Terapijske mogućnosti u liječenju rosacee**

## **DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Dermatici u ljekarničkoj praksi, Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom doc.dr.sc. Petre Turčić.

*Zahvaljujem se svojoj mentorici doc.dr.sc. Petri Turčić na susretljivosti, strpljenju i stručnim savjetima. Također, htjela bih zahvaliti mentorici, kolegama, djelatnicima Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i predstavnicima farmaceutske struke koji su svojim zalaganjem i trudom na mene prenijeli strast prema struci i njenom unaprjeđenju.*

*Veliko hvala mojoj obitelji na pruženoj podršci, ljubavi i razumijevanju te prijateljima koji su uvijek bili uz mene i uljepšali mi vrijeme provedeno na studiju.*

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
1.1. DEFINICIJA.....	2
1.2. EPIDEMIOLOGIJA .....	2
1.3. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA.....	3
1.3.1. GENETSKA PODLOGA .....	4
1.3.2. IMUNOPATOGENEZA.....	5
1.3.3. NEUROVASKULARNA DISREGULACIJA .....	6
1.3.4. ULOGA MIKROORGANIZAMA.....	6
1.4. KLINIČKA SLIKA .....	9
1.5. DIJAGNOZA .....	12
1.6. UTJECAJ NA KVALITETU ŽIVOTA.....	14
<b>2. OBRAZLOŽENJE TEME</b> .....	<b>16</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE</b> .....	<b>18</b>
<b>4. REZULTATI I RASPRAVA</b> .....	<b>20</b>
4.1. OPĆE MJERE .....	21
4.1.1. IZBJEGAVANJE OKIDAČA .....	21
4.1.2. NJEGA KOŽE .....	22
4.2. LOKALNA TERAPIJA.....	24
4.2.1. METRONIDAZOL.....	24
4.2.2. AZELATNA KISELINA.....	25
4.2.3. IVERMEKTIN.....	26
4.2.4. BRIMONIDIN.....	27
4.2.5. OKSIMETAZOLIN .....	28
4.2.6. CIKLOSPORIN .....	29
4.2.7. OSTALI LIJEKOVI ZA LOKALNU PRIMJENU.....	30
4.3. SISTEMSKA TERAPIJA.....	32
4.3.1. TETRACIKLINI.....	32
4.3.2. IZOTRETINOIN .....	34
4.3.3. OSTALI LIJEKOVI ZA SISTEMSKU PRIMJENU.....	35
4.4. NEFARMAKOLOŠKE INTERVENCIJE .....	35
4.5. ULOGA LJEKARNIKA U LIJEČENJU ROSACEE.....	37

<b>5. ZAKLJUČCI .....</b>	<b>39</b>
<b>6. LITERATURA .....</b>	<b>41</b>
<b>7. SAŽETAK / SUMMARY .....</b>	<b>47</b>
<b>8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD</b>	

## **1. UVOD**

## 1.1. DEFINICIJA

Rosacea je kronična upala kože koja primarno zahvaća obraze, nos, čelo i bradu, a karakterizirana je periodima remisije i egzacerbacija. Manifestira se trajno prisutnim eritemom, rekurentnim naletima crvenila (engl. *flushing*), pojavom papula, pustula i teleangiektazija, a moguć je i nastanak fimatoznih i okularnih promjena (van Zuuren, 2017). Općenito se dijeli na četiri podtipa - eritematoteleangiektazijska (ETR), papulopustularna (PPR), fimatozna (PhR) i okularna rosacea - i jednu neupalnu varijantu, granulomatoznu rosaceu. Moguća je progresija iz jednog u drugi podtip te se kod pacijenata mogu javiti znakovi i simptomi više podtipova (van Zuuren i sur., 2015).

## 1.2. EPIDEMIOLOGIJA

Rosacea se obično javlja između 30. i 50. godine života te je prema nekim studijama jednaka distribucija kod žena i muškaraca, dok neke tvrde da je češća kod žena (van Zuuren, 2017; Tan i Berg, 2013).

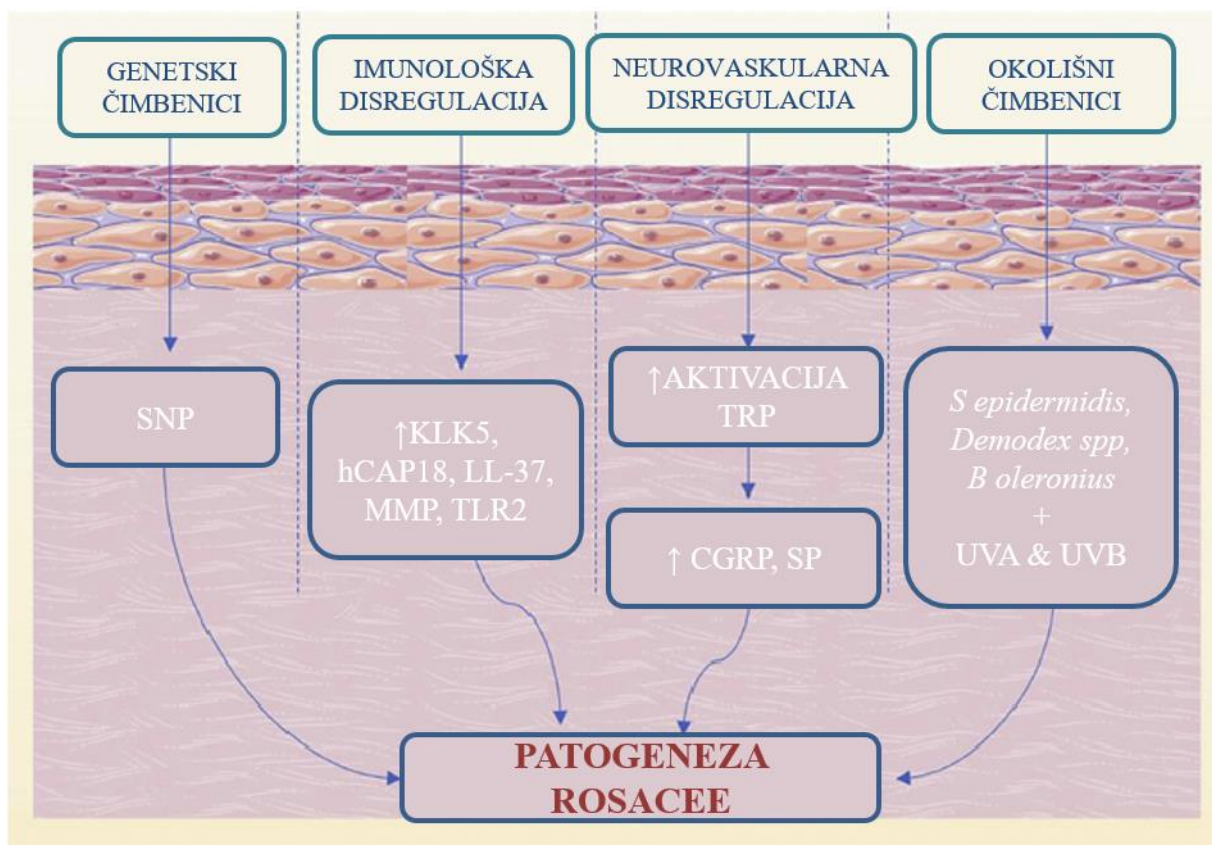
Prema istraživačkoj bazi podataka opće prakse Ujedinjenog Kraljevstva, incidencija rosacee u periodu između 1995. i 2009. godine iznosila je 1,65 na 1000 stanovnika godišnje, uz podatak da je pojavnost bolesti u 80% slučajeva zabilježena kod osoba starijih od 30 godina. Ipak, treba uzeti u obzir da su najveće studije provedene na radnoj populaciji; dakle, izuzete su pedijatrijska i umirovljenička populacija, što je moglo dovesti do odstupanja podataka o dobnoj prevalenciji od stvarnog stanja (Tan i Berg, 2013).

Procjene prevalencije u epidemiološkim studijama rosacee značajno variraju, što bi mogao biti rezultat razlika u utvrđivanju slučajeva, obliku studije, okolišnim utjecajima i fototipovima populacije (Tan i Berg, 2013). Najveća prevalencija u rasponu od 2,7 do 10% zabilježena je među ljudima svijetle puti, tj. Fitzpatrickova fenotipa kože I i II sjevernoeuropskog i keltskog porijekla (Steinhoff i sur., 2011). Međutim, iako se prevalencija čini najveća među svijetlim fototipovima, to bi mogao biti rezultat činjenice da su velike značajne studije provedene u sjevernoj Europi, dok studije na područjima izvan Europe i SAD-a te među tamnijim fototipovima i pedijatrijskom populacijom općenito manjkaju (Tan i Berg, 2013). Prema studijama opće populacije, najzastupljeniji je podtip 1, eritematoteleangiektazijska rosacea, s otprilike četiri puta većom prevalencijom od podtipa 2, papulopustularne rosacee, koja je druga

po zastupljenosti. Podtip 3, fimatozna rosacea, nije česta, no pretežno pogađa muškarce (Tan i Berg, 2013), dok prema različitim izvorima okularne simptome rosacee, tj. podtip 4, ima trećina, odnosno do tri četvrtine pacijenata (Tan i Berg, 2013; Vieira i Mannis, 2013).

### 1.3. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA

Etiopatogeneza rosacee nije u potpunosti razjašnjena, no poznato je da uključuje složenu interakciju urođenog imuniteta posredovanog TLR2 receptorima (engl. *toll like receptor 2*) i neurovaskularne disregulacije posredovane TRPV1 receptorima (engl. *transient receptor potential channel vanilloid receptor 1*) (Ahn i Huang, 2018; Awosika i Oussedik, 2018). Poznati okidači navedene patogeneze uključuju (1) fizikalne utjecaje kao što su UV zračenje (engl. *ultraviolet* – ultraljubičasto) i temperatura, (2) biološke utjecaje - začinjenu hranu i mikrobiotu te (3) endogene utjecaje poput stresa i genetske podloge (Awosika i Oussedik, 2018).



Slika 1. Shematski prikaz čimbenika patogeneze rosacee (preuzeto i prilagođeno iz Ahn i Huang, 2018).



### 1.3.1. GENETSKA PODLOGA

Poznato je da pacijenti oboljeli od rosacee imaju značajno veću pozitivnu obiteljsku anamnezu od kontrolnih skupina (Tan i Berg, 2013), a kohortna studija na blizancima pokazala je veću koleraciju kliničkih pokazatelja rosacee među jednojajčanim blizancima u usporedbi sa dvojajčanim (Ahn i Huang, 2018). Analizom nasljednosti procijenjeno je da genetski doprinos kliničkoj prezentaciji rosacee iznosi 46% (Awosika i Oussedik, 2018).

Jedna od hipoteza jest da je rosacea u Kelta razvijena mutacija kao zaštitna prilagodba od životno ugrožavajućih bakterijskih infekcija tijekom perioda s manje UV zračenja. Moguće je da su u rosacei povećani stres endoplazmatskog retikuluma (ER) i signalni put sfingozin-1-fosfata (S1P) kompenzirali smanjenu ekspresiju antimikrobnog peptida, katelicidina, ovisnu o vitaminu D za vrijeme nordijskih zima kad je UV zračenje deficitarno. Produkcija katelicidina je važna jer osigurava obranu kože od bakterijskih patogena poput meticilin rezistentnog *Staphylococcus aureus* i *Mycobacterium tuberculosis*, kao i od virusnih i gljivičnih infekcija. Uslijed adekvatnog izlaganja UVB zračenju zbivaju se dva procesa: (1) aktivira se promotor katelicidina preko receptora za vitamin D te (2) se inducira stres ER-a uzrokujući time pretvorbu ceramida u S1P koji posljedično stimulira C/EBP $\alpha$  (engl. *CAATT-enhancer-binding protein  $\alpha$* ) promociju genetske ekspresije katelicidina. U odsutstvu UVB zračenja signal za produkciju katelicidina preuzima drugi od navedenih procesa, točnije transkripcijski faktor C/EBP $\alpha$  koji biva aktiviran signalnim putem induciranim povećanim stresom ER-a. Upravo se povećani stres ER-a i s njime povezana produkcija S1P-a i antimikrobnog peptida LL-37 dovodi u vezu s više patoloških procesa u rosacei; primjerice, osjećaj žarenja i disfunkcija lojnih žlijezda u rosacei posredovani su senzitivacijom TRPV1 receptora putem S1P-a, dok se razvoj teleangiektazija, UV preosjetljivosti i upala područja bogatih lojnim žlijezdama može pripisati LL-37 posredovanoj angiogenezi i upali. Unatoč dokazanoj povezanosti stresa ER-a i produkcije katelicidina u etiopatogenezi rosacee, genetski defekt koji uzrokuje signalizaciju povećanim stresom ER-a i dalje je nepoznat.

Međutim, u nedavnoj genomskoj studiji 2015. godine identificiran je polimorfizam jednog nukleotida (engl. *single-nucleotide polymorphism, SNP*) koji je doveden u značajnu vezu s rosaceom. Nalazi se na 6. kromosomu, točnije, između gena HLA-DRA (engl. *human leukocyte antigen complex – antigen D related  $\alpha$  chain*) i BTNL-2 (engl. *butyrophillin-like 2*) koji kodiraju proteine MHC II, odnosno MHC I klase (engl. *major histocompatibility complex*). Oba gena, HLA-DRA i BTNL-2, povezana su koekspresijom putem HLA-DRB5 i CIITA (engl.

*class II, major histocompatibility complex transactivator*) te su oba dovedena u korelaciju s autoimunim bolestima koje uključuju patološku upalu poput multiple skleroze i ulceroznog kolitisa. Daljnja istraživanja genetske povezanosti povezala su tri HLA alela s rosaceom: HLA-DRB1\*03:01, HLA-DQB1\*02:01 te HLA-DQA1\*05:01. Povezanost rosacee s HLA alelima govori o etiološkoj ulozi prezentacije izvanstaničnih antigena i time podržava povezanost rosacee s raznim mikroorganizmima (Awosika i Oussedik, 2018).

### 1.3.2. IMUNOPATOGENEZA

Aktivacijom urođenog imunološkog odgovora raste produkcija citokina i antimikrobnih peptida, što je zamijećeno i u rosacei. Kod oboljelih se u kožnim lezijama nalaze povećane razine katelicidina (hCAP18 – engl. *human cationic antibacterial protein of 18 kDa*), antimikrobnog peptida pohranjenog u neutrofilima i lamelarnim tijelima keratinocita, te proteaze, kalikreina 5 (KLK5). Inaktivni katelicidin se luči i kida u svoj aktivni oblik, LL-37, pomoću KLK5 i proteinaze 3. Nastali produkt, LL-37, aktivan je protiv bakterija, gljivica i parazita te promovira degranulaciju mast stanica i otpuštanje proupalnih medijatora. LL-37 je u koži oboljelih od rosacee eksprimiran u većoj mjeri te je obrađen u kraće fragmente koji, osim antimikrobnih svojstava, imaju svojstva aktivatora imunološkog odgovora: promoviraju angiogenezu, induciraju kemotaksiju leukocita i uključeni su u proizvodnju proupalnih citokina (Ahn i Huang, 2018). Između ostalog, u oboljeloj koži pronađena je i povećana razina TLR2 receptora na keratinocitima koji prepoznaju molekularne obrasce povezane s patogenima i čija aktivacija dovodi do povećane ekspresije i aktivnosti matriksnih metaloproteinaza (MMP) te KLK5, što posljedično dovodi do aktivacije LL-37. Porast ekspresije TLR2 može biti rezultat povećanog stresa ER-a ili izloženosti mikroorganizmima poput grinja iz roda *Demodex* te gram-negativnim bakterijama vrste *Bacillus oleronius*, no specifičan okidač još nije identificiran (Ahn i Huang, 2018; Two i sur., 2015). Također, nedavna istraživanja na miševima pokazala su da mast stanice, čiji je broj povećan u koži oboljelih od rosacee, bivaju aktivirane putem LL-37. One degranulacijom i otpuštanjem LL-37 i MMP-a mogu uzrokovati dodatno povećanje razine LL-37, što za posljedicu ima razvoj kliničkih značajki rosacee na miševima poput eritema i teleangiektazija (Two i sur., 2015).

### 1.3.3. NEUROVASKULARNA DISREGULACIJA

Direktna uključenost neurovaskularne disregulacije u rosacei podržana je karakteristikama određenih površinskih receptora na stanicama poput TRPV1 koji se aktiviraju okidačima rosacee, točnije, temperaturnim utjecajima, začinjenom hranom, tjelovježbom i etanolom te su uključeni u procesu upale, vazoregulacije i funkcije neurona (Steinhoff i sur., 2011). TRP receptori prisutni su na neuronima, keratinocitima, endotelnim stanicama i stanicama imunološkog sustava te se dijele u dvije skupine - TRPV i TRPA (engl. *transient receptor potential channel ankyrin receptor*) koji svojom aktivacijom dovode do otpuštanja medijatora neurogene upale poput supstance P (SP) i CGRP-a (engl. *calcitonin gene related peptide*). Navedeni vazoregulatorni neuropeptidi su ključni posrednici u indukciji naleta crvenila karakterističnih za rosaceu. U koži oboljelih od rosacee pronađen je povećan broj TRPV1, 2, 3 i 4 receptora u usporedbi sa zdravom kožom (Ahn i Huang, 2018). TRPV1 aktiviraju podražaji topline, etanol, kapsaicin i upalna stanja te ima ulogu u vazoregulaciji i nocicepciji. Aktivnosti TRPV1 receptora mogu se pripisati nelagoda i osjetljivost oboljele kože izložene parfemima i biljnim ekstraktima koji su kemijski slični kapsaicinu. TRPV2 ima ulogu u urođenom imunološkom odgovoru, upali, nocicepciji, osjećaju topline i vaskularnoj regulaciji. TRPV3 i TRPV4 aktiviraju se povećanjem temperature te imaju ulogu u osjećaju topline i diferencijaciji keratinocita (TRPV3) te vazodilataciji i upalom uzrokovanoj hiperalgeziji (TRPV4). Također, smatra se da termosenzitivni TRPA1 receptori, koji mogu biti aktivirani i formalinom, cinamaldehydom, uljem goruščice ili proteazom-aktiviranim receptorom 2 (engl. *protease-activated receptor 2*, PAR2), doprinose patogenezi rosacee uzrokujući neurogenu vazodilataciju koja može biti uzrok naleta crvenila u rosacei (Ahn i Huang, 2018; Two i sur., 2015).

### 1.3.4. ULOGA MIKROORGANIZAMA

Pacijenti oboljeli od rosacee imaju primjetne razlike u sastavu kožne flore u odnosu na zdravu kožu - povećana je količina mikroorganizama normalno prisutnih na koži poput roda *Demodex* i vrste *Staphylococcus epidermidis* te su prisutne bakterije koje inače nisu dio normalne kožne flore. Još uvijek nije poznato je li navedena disbioza kože uzrok rosacee ili rezultat promjena u kožnom mikrookolišu oboljele kože (Ahn i Huang, 2018; Two i sur., 2015).

*Staphylococcus epidermidis* je najčešći bakterijski komenzal koji doprinosi obrani kože od *Staphylococcus aureus* i ostalih patogena produkcijom antimikrobnih peptida. Procjenom bakterijske flore kože pacijenata s papulopustularnom rosaceom (PPR) pronađen je povećani rast *S. epidermidis* u pustulama i na rubovima očnih kapaka u usporedbi s okolnom kožom, što implicira njegovu ulogu u patogenezi PPR-e i okularne rosacee. Nadalje, *S. epidermidis* izoliran s oboljele kože bio je  $\beta$ -hemolitičan za razliku od nehemolitičnog izoliranog s kontrola, što znači da bi bakterija na rosaceom zahvaćenoj koži mogla proizvoditi jedinstvene virulentne faktore. Između ostalog, TLR2 receptori prepoznaju antigene *S. epidermidis*, što dovodi do aktivacije KLK5 i posljedično imunološke disregulacije (Ahn i Huang, 2018).

Poznati komenzali kože lica, *Demodex*, naseljavaju folikule dlaka (*D. folliculorum*) te lojne i Meibomove žlijezde (*D. brevis*) (Ahn i Huang, 2018). Pacijenti s ETR i PPR imaju do 5 puta gušću naseljenost grinja roda *Demodex* na koži lica u usporedbi sa zdravim kontrolama, implicirajući time ulogu *Demodexa* u patogenezi rosacee (Two i sur., 2015). Moguće je da *Demodex* blokira folikul dlake ili lojnu žlijezdu uzrokujući time oštećenje tkiva i pojačanu ekspresiju TLR2 receptora koji prepoznaje njegov hitinski egzoskeleton i potiče upalni odgovor. Usporedna studija topikalnog tretmana PPR 5%-tnim permetrinom, 0,75% -tnim metronidazolom i placeboom pokazala je da je permetrin superioriniji od metronidazola u smanjenju gustoće *Demodexa* na koži, usporediv s metronidazolom u terapiji papula i crvenila, no ne djeluje na teleangiektazije, rinofimu i pustule, što ukazuje da *Demodex* vjerojatno nije predominantni faktor u patogenezi rosacee (Ahn i Huang, 2018; Two i sur., 2015).

Gram-negativna bakterija *Bacillus oleronius* također se smatra mogućim faktorom patogeneze rosacee nakon što je kultivirana iz *Demodex folliculorum* s kože pacijenta. Pokazalo se da mnogi pacijenti s rosaceom reagiraju serum-pozitivno na proteine izolirane iz *B. oleroniusa*, (Ahn i Huang, 2018) koji kod oboljelih od rosacee pokreće proliferaciju perifernih mononuklearnih stanica u značajno većem broju nego kod kontrole, implicirajući time svoju ulogu u izazivanju simptoma rosacee (Two i sur., 2015).

Uloga bakterije *Helicobacter pylori* i ostalih intestinalnih bakterija u patogenezi rosacee je nejasna te su studije oko seropozitivnih rezultata na *H. pylori* u oboljelih oprečne. Unatoč tome, pokazalo se da su pacijenti s rosaceom 13 puta skloniji bakterijskom „prerastanju“ tankog crijeva (engl. *small intestinal bacterial overgrowth*, SIBO) u usporedbi s kontrolnim skupinama. Dijagnosticiran SIBO je potencijalni faktor u razvoju rosacee zbog vjerojatne povećane cirkulacije proupalnih citokina (Ahn i Huang, 2018).

### 1.3.5. OSTALI ČIMBENICI

Prema podacima *National Rosacea Societyja*, više od 2/3 ispitanih pacijenata potvrdilo je da im se stanje bolesti mijenja ovisno o godišnjem dobu. Pacijenti su najčešće naveli ljeto kao period pogoršanja simptoma iza čega vjerojatno stoji povećana izloženost sunčevim zrakama (Alinia i sur., 2018). UV zračenje je poznati okidač naleta crvenila i može pogoršati simptome rosacee: UVA zrake doprinose razvoju kliničkih značajki rosacee uzrokujući pretjeranu ekspresiju MMP-a i denaturaciju kolagena, dok UVB zrake doprinose hipervaskularnosti u rosacei potičući keratinocite na povećanu produkciju i sekreciju faktora rasta fibroblasta 2 (engl. *fibroblast growth factor 2*) i faktora rasta vaskularnog endotela 2 (engl. *vascular endothelial growth factor 2*). Također, smatra se da je UV zračenje odgovorno za većinu reaktivnih kisikovih spojeva (engl. *reactive oxygen species*, ROS) prisutnih u koži, kojih je veći broj kod oboljelih od rosacee u usporedbi sa zdravom kožom. ROS imaju proupalni učinak na kožu, mogu aktivirati TLR2 receptore dodatno pojačavajući upalnu kaskadu KLK5-katelicidin prisutnu u koži pacijenata te se sumnja da djelovanjem na neurogene receptore mogu uzrokovati vazodilataciju.

Jedan od rezultata patofizioloških promjena u rosacei jest i smanjena barijerna funkcija kože. Pokazalo se da pacijenti s ETR i PPR imaju povećani transepidermalni gubitak vode u usporedbi sa zdravim kontrolama. Moguće objašnjenje promjena barijerne funkcije jest da PAR2 aktivacija ometa barijernu homeostazu mehanizmom ovisnim o serinskim proteazama u prilog čega govori činjenica da je u istoj studiji topikalni tretman inhibitorima serinskih proteaza ubrzao oporavak pacijenata nakon akutne egzacerbacije (Two i sur., 2015).

Iako je konzumacija alkohola poznati okidač naleta crvenila kod rosacee, kontroverzna je povezanost s razvojem i težinom oboljenja. U američkom anketnom ispitivanju tek je manje od 2% pacijenata s rosaceom bilo liječeno od alkoholizma, dok je prema istraživačkoj bazi podataka opće prakse Ujedinjenog Kraljevstva rizik od nastanka rosacee povećan konzumacijom alkohola (Alinia i sur., 2018; Tan i Berg, 2013). Što se tiče pušenja, prema jednoj studiji bivši pušači imaju povećani rizik, a trenutni pušači smanjeni rizik od nastanka rosacee u usporedbi sa osobama koje nikad nisu pušile. Druga je studija pokazala da su sklonije rosacei osobe koje su prije više od godinu dana prestale pušiti (Alinia i sur., 2018). To je potencijalno rezultat imunosupresivnog učinka cigareta opaženog kod drugih poremećaja kože koji bi mogao biti srodan učinku kod rosacee (Tan i Berg, 2013).

## 1.4. KLINIČKA SLIKA

Rosacea prvenstveno zahvaća lice i popraćena je osjećajem nelagode zbog naleta crvenila, trajnog eritema i posljedica očnih i upalnih lezija (van Zuuren i sur., 2015). Simptomi su u početku prolazni, nakon čega slijedi trajni eritem zbog ponavljane vazodilatacije, a potom teleangiektazije i upala kože u obliku papula, pustula, limfoedema i fibroze (Rivero i Whitfeld, 2018). Prezentacija bolesti u pedijatrijskoj populaciji je slična, izuzev hipertrofije lojnih žlijezda (Saleem i Wilkin, 2018). S obzirom na prisustvo primarnih (naleti crvenila, trajno crvenilo, papule, pustule, teleangiektazije) i sekundarnih (žarenje, bockanje, osjećaj suhoće, formiranje plaka, edem, zahvaćenost sredine lica, okularne manifestacije i fimatozne promjene) obilježja, bolest se kategorizira u 4 podtipa i jednu varijantu. Uobičajeno je i da bolesti prethodi predrosacejno stanje koje uključuje samo nalete crvenila (Rivero i Whitfeld, 2018; Two i sur., 2015). Raznolika klinička prezentacija rosacee može se objasniti multifaktorijalnom podlogom patofiziologije (Awosika i Oussedik, 2018).

**Eritematoteleangiektazijska rosacea (ETR)** obilježena je naletima crvenila i trajnim eritemom centralnog dijela lica. Crvenilo može obuhvaćati i periferni dio lica, uši, vrat i gornji dio prsa, no područje oko očiju je uobičajno pošteđeno. Česta je pojava teleangiektazija, ali nije nužna za dijagnozu (Rivero i Whitfeld, 2018).



Slika 2. Pacijentica s eritematoteleangiektazijskom rosaceom (van Zuuren, 2017).

**Papulopustularna rosacea (PPR)** primjetna je kod pacijenata kod kojih se razvijaju papule i pustule u centralnom području lica što kod težih slučajeva upale može dovesti do kroničnog edema lica.

**Fimatozna rosacea (PhR)** češća je kod muškaraca i karakterizirana je odebljalom kožom s povećanim porama i nepravilnom čvorastom površinom. Promjene su najčešće lokalizirane na nosu (rinofima), no mogu se pojaviti i na ušima, bradi i čelu.

**Okularna rosacea** karakterizirana je vodenastim ili krvavim izgledom očiju, osjećajem prisustva stranog tijela u oku, žarenjem i bockanjem. Mogu se javiti blefaritis, konjuktivitis, suhoća očiju, svrbež, fotosenzitivnost, zamagljen vid i teleangiektazija na konjunktivi ili kapcima. Također, pojava chalaziona i ječmenca je češća kod okularne rosacee nego kod ostalih podtipova (Rivero i Whitfeld, 2018).

Neupalna varijanta rosacee, **granulomatozna rosacea**, karakterizirana je tvrdim smeđim, žutim ili crvenim kožnim papulama ili nodulima uniformnih veličina (van Zuuren i sur., 2015). Češće je prisutna kod osoba afroameričkog i afrokaribijskog porijekla nego kod svjetlijih pojedinaca te zahvaća obraze, periokularno i perioralno područje (Culp i Scheinfeld, 2009).

Valja spomenuti i **rosaceu fulminans (RF)**, rijetku bolest karakteriziranu naglim nastupom združenih pustula, nodula i cističnih struktura uz pojavu eritema i edema na središnjem dijelu lica, bradi i čelu. U većini slučajeva su odsutni komedoni te je bolest prisutna samo na licu. Znatno češće pogađa žene dobne skupine od 20 do 40 godina starosti, a većina slučajeva je u anamnezi imala pojavu crvenila ili rosaceu. Moguća pojava RF povezana je s emotivnim stresom, uporabom lijekova, upalnim bolestima crijeva i hormonalnim promjenama, primjerice trudnoćom, menopauzom ili promjenom načina korištenja oralnih kontraceptiva (Walsh i sur., 2018).



Slika 3. Pacijentica s papulopustularnom rosaceom (van Zuuren, 2017).





Slika 4. A) Pacijent s rinofimom; povećanje nosa uzrokovano je fibrozom i hipertrofijom lojnih žlijezda. B) Pacijent s eritemom i papulama na obrazu te pustulom i prisutnom upalom na donjem kapku. C) Okularna rosacea uz blagi blefaritis i pojavu chalaziona na donjem kapku. D) Nos pacijenta sa slike A nakon elektrokirurškog zahvata s još uvijek uočljivim naglašenim porama (van Zuuren, 2017).

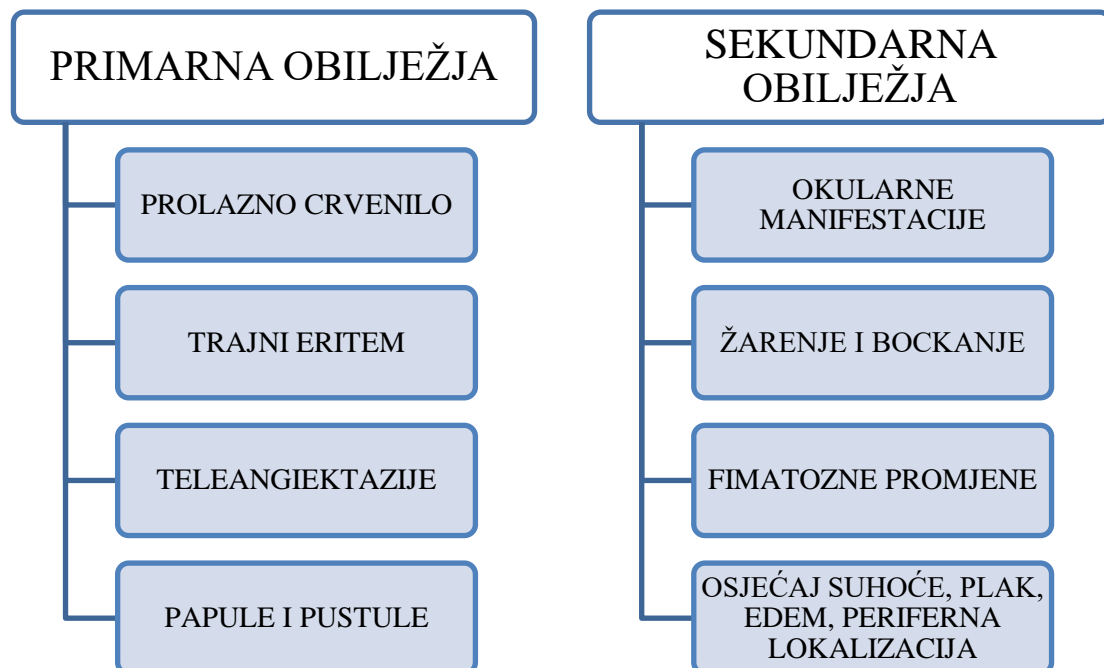
Rosacea je povezana s raznim komorbiditetima – migrenom, kardiovaskularnim bolestima, depresijom, gastrointestinalnim poremećajima, malignim promjenama, neurološkim stanjima i autoimunim bolestima. Međutim, jasna interpretacija tih povezanosti tek slijedi zbog nedosljednosti literature čiji su mogući uzroci ograničena statistička moć studija i korištenje podataka samoprocjene pacijenata, retrospektivnih te opservacijskih analiza (Vera i sur., 2018).



## 1.5. DIJAGNOZA

Rosacea je definirana morfološkim obilježjima, dok histološki i dijagnostički postupci još nisu dostupni. Konsenzus *The National Rosacea Societyja*, prikazan u Tablici 1., najšire je korišten kriterij za dijagnozu (Saleem i Wilkin, 2018). Dijagnoza je najčešće donesena na temelju kliničkih obilježja i anamneze, a ako postoji sumnja, diferencijalne dijagnoze (primjerice, acne vulgaris, seboroični, kontaktni i perioralni dermatitis, eritematozni lupus...) moraju se isključiti. Ponekad se rade dodatna ispitivanja: mikrobiološko ispitivanje brisa ili strugotina kože kako bi se isključila infekcija stafilokokom, ispitivanje na antinuklearna protutijela ukoliko postoji upadljiva fotoosjetljivost te biopsija kože kad je potrebno isključiti kronični folikulitis ili lupus. Barem jedno primarno obilježje je potrebno za dijagnozu koja se uz prisustvo nekog od sekundarnih obilježja može smatrati preciznom (Rivero i Whitfeld, 2018). Trajni eritem, koji pošteđuje periokularnu regiju, u trajanju od barem 3 mjeseca najvažnije je primarno obilježje ETR i PPR, dok su papule, pustule i teleangiektazije dodatna obilježja. (Saleem i Wilkin, 2018).

**Tablica 1.** Dijagnostički kriteriji za rosaceu: potrebno je barem jedno primarno obilježje na srednjem području lica za dijagnozu (preuzeto i prilagođeno iz Saleem i Wilkin, 2018).



**Tablica 2.** Diferencijalna dijagnoza rosacee (preuzeto i prilagođeno iz Culp i Scheinfeld, 2009).

DIJAGNOZA	SLIČNOSTI	RAZLIČITOSTI
<b>Acne vulgaris</b>	eritem, papule, pustule	pojavnost u ranijoj životnoj dobi, komedoni, nije samo na centralnoj trećini lica, nema teleangiektazija i naleta crvenila
<b>Steroidima uzrokovana rosacea</b>	eritem, papule, pustule, zahvaćena centralna trećina lica	povezanost s topikalnom primjenom kortikosteroida, takrolimusa i pimekrolimusa
<b>Seboroični dermatitis</b>	eritem, blefaritis	ljuskanje, ekcematozne promjene, lokalizacija paranazalno, nazolabijalno i ekstrapacijalno
<b>Perioralni dermatitis</b>	eritem, papule	perioralna distribucija, manje lezije, nema teleangiektazija i naleta crvenila
<b>Kontaktni dermatitis</b>	eritem, papule, pustule, žarenje, bockanje	prati veličinu i oblik uzročnika dermatitisa, ljuskanje, histološki spongioza i parakeratoza
<b>Fotodermatitis</b>	eritem, papule, plakovi	sezonska pojava i ekstrapacijalna lokalizacija
<b>Lupus</b>	eritem	„leptirasta“ lokalizacija na licu, fotoosjetljivost

Veliki raspon prevalencije rosacee u sličnim regijama Europe govori o potrebi harmonizacije probira i dijagnoze slučajeva temeljenih na trenutno prihvaćenim dijagnostičkim kriterijima. *Rosascreeen* je jedan od alata za probir pacijenata koji se sastoji od upitnika i algoritma, a izveden je prema NRS kriterijima. *Rosascreeen* je pokazao visoku osjetljivost u određivanju rosacee, stoga ima potencijalnu dijagnostičku vrijednost u studijama opće populacije uz prateću potvrdu dijagnoze dermatologa (Tan i sur., 2016). Nedavno je predložen i upitnik za samoprocjenu, *Rosacea Self Assessment Tool* (RSAT), koji bi također mogao biti vrijedan alat za procjenu težine oboljenja od rosacee u većim kliničkim ispitivanjima te kao kvantitativna mjera rosacee u kliničkoj praksi. RSAT je dizajniran tako da se pacijentima uz upitnik prilože fotografije kako bi mogli prisutstvo eritema, papula, pustula, rinofime i okularnih simptoma ocijeniti na ljestvici od 0 (nepostojanje simptoma) do 4 (teška manifestacija). Tako dobiveni

podaci pokazali su zadovoljavajuću korelaciju usporedbom s *Investigator Global Severity* (IGS) procjenom za određivanje težine oboljenja od rosacee koju ispunjavaju liječnici (Tuchayi i sur., 2017).

**Tablica 3.** IGS procjena težine rosacee (preuzeto i prilagođeno iz Tuchayi i sur. 2017).

OCJENA	KLINIČKI OPIS
<b>0</b>	Bez prisutnog eritema (ili ako je prisutan, vrlo blagi eritem) i bez upalnih lezija.
<b>1</b>	Prisutan vrlo blagi eritem s malo sitnih papula ili pustula.
<b>2</b>	Blagi eritem s nekoliko manjih papula ili pustula.
<b>3</b>	Umjereni eritem uz nekoliko manjih ili većih papula ili pustula i do dva nodula.
<b>4</b>	Teški eritem, brojne male i/ili veće papule ili pustule, moguće nekoliko nodula.

## 1.6. UTJECAJ NA KVALITETU ŽIVOTA

Dermatološka oboljenja najčešće su vidljiva okolini, stoga imaju značajni psihosocijalni utjecaj i utjecaj na kvalitetu života. Tako i rosacea duboko utječe na način kako pacijenti vide sebe, kako ih okolina vidi te na njihovu percepciju pogleda okoline. Primjerice, međunarodna studija implicitne asocijacije provedena na 6831 ispitanikom potvrdila je da je eritem lica u rosacei snažno povezan s percepcijom narušenog zdravlja i loših karakternih osobina (Cardwell i sur., 2017). S druge strane, anketa *National Rosacea Societyja* provedena na preko 400 pacijenata pokazala je da 75% ispitanika pati od manjka samopouzdanja, 70% od osjećaja srama, 69% je izrazilo frustraciju svojim stanjem, a 56% ispitanika misli da su uskraćeni za sreću i zadovoljstvo. Faktori koji utječu na kvalitetu života oboljelih od rosacee uključuju: (1) fizičke faktore poput boli, iritacije, žarenja, suhoće i okularnih simptoma; (2) psihosocijalne faktore, primjerice ljutnja, depresija, manjak samopouzdanja, stigmatizacija, zabrinutost, osjećaj srama,

socijalna fobija, anksioznost ili frustracija; i (3) profesionalne faktore, poput dana izbivanja s posla, smanjeni broj poslovnih prilika ili farmakoe ekonomska razmatranja. O utjecaju rosacee na kvalitetu života oboljelih govori činjenica da je u Cochrane pregledu intervencija za rosaceu, kao jedan od primarnih ishoda u kliničkim ispitivanjima, navedena promjena u kvaliteti života povezanoj sa zdravljem (Oussedik i sur., 2018, van Zuuren i sur., 2015).

## **2. OBRAZLOŽENJE TEME**

Rosacea je kronični poremećaj kože karakteriziran trajnim crvenilom na konveksnim površinama lica uz prisutstvo raznih dodatnih kliničkih obilježja poput naleta crvenila, papula, pustula, teleangiektazija, fime i okularnih simptoma. Fizički izgled i karakteristike lica utječu na brojne društvene ishode uključujući odluke o zapošljavanju, međuljudske odnose i odabir partenra. S druge strane, klinička obilježja rosacee nepovoljno koreliraju s paradigmom zdrave kože, stoga mogu dovesti do negativnih društvenih ishoda. Također, crvenilo lica kod ljudi može sugerirati suprotstavljanje/sukob, ljutnju, posramljenost ili pretjeranu konzumaciju alkohola što implicira negativne karakterne osobine i može doprinijeti stigmatizaciji. Rosacea je često primjetna drugim ljudima, pretežno zbog trajnog crvenila lica, što često vodi mnogim društvenim i emotivnim posljedicama od kojih su među češćim posljedicama društvena anksioznost, stigmatizacija, depresija, čak i psihijatrijski komorbiditeti (Oussedik i sur., 2018). U zadnje je vrijeme liječenje rosacee evoluiralo od empirijskog prema racionalnom, utemeljenom na patogenezi bolesti (Picardo i sur., 2017). Međutim, patogeneza nije u potpunosti razjašnjena, a za neke često propisivane lijekove u terapiji rosacee kontrolirana istraživanja nisu provedena ili nisu pokazala korist. S obzirom na poznati utjecaj rosacee na kvalitetu života pacijenata, nužno je prikupljanje više povratnih informacija pacijenata o ishodima različitih terapija (van Zuuren, 2017).

Cilj ovog teorijskog diplomskog rada je ukazati na značaj rosacee, sistematski prikazati dostupne mogućnosti u liječenju te farmakodinamski opisati mehanizam djelovanja lokalne i sistemske terapije. S obzirom da je bolest kronična, multifaktorijalna i raznolikih prezentacija, postoje razni pristupi liječenju ovisno o kliničkoj slici pacijenta. Važno je pacijentima objasniti kroničnu narav bolesti, educirati ih o općim mjerama njege kože te ih uputiti na pridržavanje propisane terapije kako bi se minimalizirao utjecaj rosacee na kvalitetu njihovog života.

### **3. MATERI JALI I METODE**

U izradi ovog diplomskog rada proučavana je znanstvena literatura koja uključuje aktualne udžbenike iz farmakologije te različite mrežne stranice. Osim toga, korišteni su i znanstveni radovi objavljeni u bibliografskim bazama kao što su *PubMed*, *Medscape* i *Cochrane*. Pretraga bibliografskih baza vršila se prema ključnim riječima: *rosacea epidemiology*, *rosacea genetics*, *patophysiology of rosacea*, *rosacea management*, *ocular rosacea*, *topical metronidazole*, *topical ivermectin*, *intense pulsed light therapy*, *PDL therapy*, *rosacea guidelines*... Iz navedenog su iznijeti relevantni podaci vezani za epidemiologiju, patofiziologiju, dijagnostiku i liječenje rosacee. Za izradu diplomskog rada korišten je program Microsoft Office Word 2016 (Microsoft, Seattle, WA, SAD).



## **4. REZULTATI I RASPRAVA**

Rosacea poput ostalih kroničnih bolesti uključuje dugotrajnu terapiju i brojne terapijske opcije: dostupni su podaci o preporukama i učinkovitosti nekoliko topikalnih i sistemskih terapija te laserskoj ili svjetlosnoj terapiji (Lavers, 2016; van Zuuren, 2015). Trenutno, liječenje rosacee ima fokus na supresiji simptoma kako bi se poboljšala kvaliteta života pacijenata, spriječila progresija bolesti te održala remisija. Većina trenutnih smjernica temeljena je na identifikaciji podtipa rosacee i odabiru prikladne terapije. Međutim, kako se u stvarnosti često kod pacijenata preklapaju klinička obilježja različitih podtipova rosacee, potrebna je kombinacija terapijskih strategija za optimalni ishod liječenja pa posljedično ne postoji univerzalni najbolji način za liječenje rosacee (Rainer i sur., 2017).

Cochraneova meta analiza intervencija za rosaceu ocijenila je topikalnu primjenu brimonidina i ivermektina te oralnu primjenu izotretinoina kao terapije s najkvalitetnijim dokazima učinkovitosti. Međutim, i topikalni metronidazol, azelatna kiselina i oralni doksiciklin imaju određenu kvalitetu dokaza o učinkovitosti koja podržava njihovu primjenu (van Zuuren, 2017). Prva linija terapije kod rosacee fulminans (RF), rijetkog, naglonastupajućeg oblika, oralni su kortikosteroidi i izotretinoin, osim ako nisu kontraindicirani (npr. u trudnoći). U tom slučaju se razmatra uporaba oralnog antibiotika i topikalne terapije (Walsh i sur., 2018).

Važno je educirati pacijente o kroničnoj naravi bolesti s mogućim relapsima koja može biti kontrolirana, no „lijek“ u tradicionalnom smislu ne postoji. Korisno je postaviti realna očekivanja liječenja i raspraviti moguće neželjene učinke s pacijentima kako bi na taj način bili uključeni u odabir prikladne terapije za sebe (Rivero i Whitfeld, 2018).

## **4.1. OPĆE MJERE**

### **4.1.1. IZBJEGAVANJE OKIDAČA**

Nužno je uputiti pacijente u potencijalne egzacerbirajuće čimbenike kako bi lakše identificirali okidače rosacee i poboljšali strategiju suzbijanja relapsa. Pacijentima se savjetuje vođenje dnevnika u svrhu identifikacije okidajućih faktora i njihovog izbjegavanja (Lavers, 2016; van Zuuren, 2015).

Preporučljivo je svim pacijentima savjetovati da izbjegavaju izlaganje čimbenicima koji uzrokuju nalete crvenila u licu kad god je moguće. U takve čimbenike spadaju: izlaganje

ekstremnim temperaturama, UV zračenju i vjetru, stres, topla ili alkoholna pića, vruća ili začinjena hrana, tjelovježba, vruće kupke i tople prostorije (Rivero i Whitfeld, 2018; Lavers, 2016).

Određeni OTC (engl. *over the counter* – bezreceptni lijekovi) i receptni lijekovi mogu pogoršati rosaceu ili uzrokovati nalete crvenila zbog čega je važno prikupiti medikacijsku povijest pacijenata. U takve lijekove spadaju blokatori kalcijevih kanala, sildenafil, nitrati, nikotinska kiselina i niacin (Rivero i Whitfeld, 2018). Nadalje, svakako bi se trebala izbjegavati primjena topikalnih kortikosteroida na rosaceom zahvaćenoj koži. Takva terapija uzrokuje pogoršanje rosacee u idućim tjednima, vjerojatno zbog porasta produkcije dušikovog (II) oksida, iako u početku može biti opaženo poboljšanje zbog vazokonstrikcije i protuupalnog učinka (Lavers, 2016).

#### **4.1.2. NJEGA KOŽE**

Pravilna njega kože je važan čimbenik uspješno kontrolirane rosacee jer pacijenti često imaju osjetljivu kožu koja je sklona iritacijama, crvenilu, upali i peckanju i naročito podložna reakcijama koje su uzrokovane izlaganjem suncu ([www.rosacea.org](http://www.rosacea.org)). Iz tog se razloga preporuča primjena zaštitne kreme od UVA i UVB zračenja sa SPF-om (engl. *sun protection factor* – faktor zaštite od sunca) minimalno 30, dok je prema nekim izvorima dovoljan i SPF 15 ili viši. Preporuča se da kreme sa zaštitnim faktorom od sunca budu lagane, bez uljnih sastavnica te da se koriste kreme sa cinkom ili titanijevim dioksidom ukoliko kreme s kemijskim UV-filterima uzrokuju iritaciju (Lavers, 2016; [www.rosacea.org](http://www.rosacea.org)). Pacijentima se savjetuje dnevna primjena takvih preparata, kao i izbjegavanje izlaganja sunčevim zrakama (van Zuuren, 2015; Rivero i Whitfeld, 2018).

Također je važan pažljivi odabir neiritirajućih kozmetičkih preparata za čišćenje i njegu kože. S obzirom da postoji širok raspon potencijalno iritativnih sastojaka, preporuka pacijentima je da izbjegavaju sve preparate koji kod njih uzrokuju žarenje, bockanje ili svrbež ([www.rosacea.org](http://www.rosacea.org)).

Kako bi se dodatno umanjio rizik od iritacija, pacijenti bi se trebali pridržavati uputa za uporabu i primjenu preparata za čišćenje te topikalnih lijekova. Preporučeno je nježno umivanje mlakom vodom, čišćenje lica preparatima bez sapuna namijenjenima za osjetljivu kožu i sušenje lica tapkanjem mekanim ručnikom. Trebalo bi izbjegavati abrazivne materijale poput grubih

ručnika i spužvica za umivanje, sušenje kože trljanjem ručnika po licu, korištenje vodootpornih kozmetičkih proizvoda koji se teško uklanjaju, kao i uporabu hladne ili vruće vode. Nakon čišćenja lica, valjalo bi pričekati 30 minuta prije primjene propisanog topikalnog lijeka kako bi se izbjeglo peckanje koje se može javiti uslijed primjene na mokru kožu. Vrijeme čekanja da se koža osuši može se postepeno smanjiti na najkraće moguće vrijeme nakon kojeg primjena topikalnog lijeka kod individualnog pacijenta ne izaziva iritaciju. Nakon nanošenja topikalnog lijeka, pacijentima se savjetuje da pričekaju još 5 minuta prije primjene kreme sa zaštitnim faktorom od sunca ili bilo kojeg drugog proizvoda za njegu kože (Lavers, 2016; [www.rosacea.org](http://www.rosacea.org)). Kao dodatna mjera dostizanja terapijskih ishoda preporuča se korištenje hidratantne kreme ili preparata za regeneraciju kožne barijere (Rivero i Whitfeld, 2018).

Opće pravilo je da muškarci koji boluju od rosacee koriste električni brijač kako bi izbjegli iritaciju uzrokovanu tupim žiletima te je preporučljivo da izbjegavaju pjene za brijanje i losione koji uzrokuju žarenje i bockanje ([www.rosacea.org](http://www.rosacea.org)).

Vještom primjenom dekorativne kozmetike znakovi rosacee mogu se uspješno prikriti. Proizvodi poput podloga zelene ili žute nijanse mogu maskirati crvenilo, dok se prikrivajući preparati mogu koristiti za korekciju teleangiektazija, papula i pustula što može povoljno utjecati na samopouzdanje pacijenata. Kod nanošenja dekorativne kozmetike, kistovi su preporučljiviji od spužvica jer se lakše čiste, a preporuča se i zamjena kozmetičkih proizvoda novima svaka tri mjeseca kako bi se umanjio rizik potencijalne degradacije ili kontaminacije proizvoda (Rivero i Whitfeld, 2018; [www.rosacea.org](http://www.rosacea.org)).

Važne opće smjernice za pacijente s okularnom rosaceom su korištenje zaštitnih naočala s UV-filterom i higijena očnih kapaka. Optimalna higijena kapaka uključuje tople komprese, ekspresiju/istiskivanje sadržaja Meibomovih lojnih žlijezda, čišćenje razrijeđenim šamponom za bebe i uporabu kapi za podmazivanje oka (Schaller i sur., 2016). U slučaju povećanih simptoma suhog oka i potrebe za dugotrajnijim učinkom, pacijentima se mogu propisati viskozni pripravci poput gela i masti. Vrijedi spomenuti i da je jedna studija pokazala da bi suplementacija  $\omega$ -3 masnim kiselinama u dozi 1000 mg dnevno mogla poboljšati kvalitetu sekrecije Meibomovih žlijezda djelujući inhibitorno na upalne procese (Vieira i Mannis, 2013).

## 4.2. LOKALNA TERAPIJA

### 4.2.1. METRONIDAZOL

Metronidazol je sintetski 5-nitroimidazolski derivat s antibakterijskim i antiprotozoalnim učinkom te je učinkovit protiv širokog spektra patogenih mikroorganizama, vjerojatno mehanizmom interferencije metabolita metronidazola s DNK patogena ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Selektivno ga apsorbiraju anaerobne bakterije i osjetljive protozoe u kojima se nitro skupina metronidazola neenzimatski reducira reakcijom s reduciranim oblikom feredoksina. Reakcija se obično odvija samo u anaerobnim stanicama, stoga metronidazol ima relativno mali učinak na ljudske stanice ili aerobne bakterije. Ta reakcija rezultira produktima koji su toksični zbog ugradnje u DNK i tvorbe nestabilnih molekula (Katzung i sur., 2012).

Iako mehanizam djelovanja kod rosacee nije još razjašnjen, smatra se da modulira aktivnost neutrofila tako što smanjuje količinu reaktivnih kisikovih spojeva ili da djeluje parazitocidno na *Demodex folliculorum* ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr); McGregor i sur., 2018).

Topikalni metronidazol uspješno se već dugo godina koristi u liječenju papulopustularne rosacee (PPR) te se takva primjena smatra sigurnom i od strane pacijenata dobro toleriranom. U kliničkim je istraživanjima topikalna primjena metronidazola dovela do smanjenja broja upalnih lezija i eritema. Smatra se da je takva terapija barem jednako učinkovita kao oralna primjena doksiciklina, stoga bi valjalo u obzir uzeti preferencije pacijenata vezane za topikalnu, odnosno oralnu primjenu lijeka. Kod težih oblika bolesti kombinira se s oralnim doksiciklinom te nastavak primjene metronidazola nakon završetka terapije doksiciklinom može održati remisiju u približno 80% pacijenata (McGregor i sur., 2018). Metronidazol gel se također pokazao učinkovitim u liječenju blefaritisa povezanog s rosaceom (Vieira i Mannis, 2013).

Pripravci s metronidazolom dostupni su u obliku 1%-tne kreme i 0,75%-tnog gela te se koriste jednom, odnosno dvaput dnevno ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr); McGregor i sur., 2018). Nema razlike u učinkovitosti 1%-tnog oblika s obzirom na primjenu jednom ili dvaput dnevno. S druge strane, 0,75%-tni oblik odobren je samo za primjenu dvaput dnevno, no pokazuje jednaku količinu kliničkog poboljšanja pri primjeni jednom dnevno, u usporedbi s 1%-tnim oblikom. Iz tog bi razloga primjena topikalnog metronidazola jednom dnevno mogla pokazati jednako kliničko poboljšanje, uz poboljšanu tolerabilnost terapije i adherenciju pacijenata (McGregor i sur., 2018). U česte neželjene reakcije primjene (brojčana vrijednost pojavnosti  $\geq 1\%$  i  $< 10\%$ )

ubrajaju se suha koža, eritem, svrbež, pečenje, bockanje, iritacija i pogoršanje rosacee. Prosječno vrijeme trajanja liječenja je 3-4 mjeseca, koje se može nastaviti još toliko ukoliko se terapija pokaže učinkovitom. U odsutnosti kliničkog odgovora, liječenje treba prekinuti. Primjenjuje se kod trudnica samo ako je nužno, dok se dojiljama primjena ne preporučuje (www.halmed.hr).

#### **4.2.2. AZELATNA KISELINA**

Azelatna kiselina je ravnolančana, zasićena, dikarboksilna kiselina za koju se pokazalo da modulira upalni odgovor u normalnim ljudskim keratinocitima na nekoliko načina: (1) aktivira PPAR $\gamma$  (engl. *peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$* ), (2) inhibira transaktivaciju NF- $\kappa$ B (engl. *nuclear factor- $\kappa$ B*), (3) inhibira produkciju proupalnih citokina te (4) inhibira otpuštanje reaktivnih kisikovih spojeva iz neutrofila (www.medicines.org.uk; Katzung i sur., 2012). U modelima ljudskih keratinocita *in vitro*, mišje kože i kože pacijenata s rosaceom, pokazalo se da azelatna kiselina direktno inhibira ekspresiju kalikreina 5 (KLK 5) i katelicidina koji se smatraju središnjim proupalnim molekulama u patogenezi rosacee (www.medicines.org.uk).

Kao kod metronidazola, topikalna primjena azelatne kiseline dovodi do značajnog smanjenja broja upalnih lezija i usporedivog smanjenja eritema. Azelatna kiselina dostupna je u dva oblika, kao 15%-tni gel i kao 20%-tna krema, za koju PPR nije odobrena indikacija, no svejedno se uspješno koristi. Oba oblika koriste se dvaput dnevno. U jednoj je studiji 15%-tni gel azelatne kiseline pokazao bolji učinak u smanjenju broja upalnih lezija te poboljšanja eritema i IGS ocjene od 0,75%-tnog gela metronidazola. S druge strane, usporedna studija 20%-tne kreme azelatne kiseline i 1%-tne kreme metronidazola nije pokazala značajne razlike u učinku. To se može pripisati boljoj topljivosti i penetraciji gel formulacije azelatne kiseline u usporedbi s kremom. Međutim, smatra se da nema značajne razlike između 15%-tnog gela azelatne kiseline i 1%-tnog metronidazola uzevši u obzir učinkovitost i tolerabilnost terapije. Između ostalog, jedna studija je pokazala jednaku učinkovitost primjene azelatne kiseline jednom dnevno u usporedbi s dvaput dnevno čime bi se mogla poboljšati tolerabilnost terapije i adherencija pacijenata (McGregor i sur., 2018). Od neželjenih učinaka primjene, vrlo često (brojčana vrijednost pojavnosti  $\geq 10\%$ ) se javljaju pečenje, bol i svrbež na mjestu primjene, dok se često na mjestu primjene javljaju suhoća, edem, urtikarija i parestezija. Pri primjeni kreme česte nuspojave su i ekfolijacija, gubitak boje kože te iritacija na mjestu primjene (www.halmed.hr; www.medicines.org.uk). Općenito, značajno poboljšanje postaje vidljivo nakon 4 tjedna

primjene gela, koji se može koristiti nekoliko mjeseci. Ukoliko nema poboljšanja nakon 2 mjeseca primjene ili dođe do egzacerbacije rosacee, primjenu treba obustaviti i razmotriti druge terapijske opcije ([www.medicines.org.uk](http://www.medicines.org.uk)). Kod trudnica i dojilja lijek treba primjenjivati s oprezom ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

### 4.2.3. IVERMEKTIN

Ivermektin, polusintetski makrociklični lakton, mješavina je avermektina B<sub>1a</sub> i B<sub>1b</sub> i potječe iz aktinomicete tla, *Streptomyces avermitilis*. Čini se da ivermektin paralizira nematode i arthropode tako što se visokim afinitetom selektivno veže za kloridne kanale regulirane glutamatom koji se nalaze u beskralježnjaka te pojačava transmisiju. Zbog toga se već dugo godina oralno primijenjuje kao antiparazitik, no mehanizam djelovanja 1%-tne kreme ivermektina u rosacei nije poznat (McGregor i sur., 2018; Katzung i sur., 2012.). Smatra se da za protuupalni učinak može biti odgovorna inhibicija lipopolisaharidima inducirane produkcije proupalnih citokina kao što su faktor nekroze tumora- $\alpha$  (engl. *tumor necrosis factor- $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ) i interleukin-1b (IL-1b). Moguće je i da je djelotvornost primjene topikalnog ivermektina na upalne lezije PPR uzrokovana uništavanjem *Demodex* grinja za koje se smatra da su faktor u upali kože kod oboljelih od rosacee ([www.medicines.org.uk](http://www.medicines.org.uk); McGregor i sur., 2018).

U dva klinička istraživanja, 1%-tna krema ivermektina imala je značajno bolji učinak u smanjenju broja upalnih lezija i bolju IGA ocjenu u usporedbi s vehikulumom. Nadalje, studija koja je uspoređivala primjenu 1% kreme ivermektina jednom dnevno s primjenom 0,75%-tnog gela metronidazola dvaput dnevno zabilježila je veće smanjenje broja upalnih lezija i poboljšanje IGA ocjene primjenom ivermektina. Također je važno napomenuti da su pacijenti izvjestili bolje kliničke ishode i kvalitetu života nakon primjene ivermektina nego što je to bio slučaj kod primjene metronidazola (McGregor i sur., 2018).

Topikalni ivermektin je siguran za uporabu i učinkovitiji od topikalnog metronidazola kod srednje teškog do teškog oboljenja. Od neželjenih učinaka primjene 1%-tne kreme ivermektina, često je prijavljeno pečenje kože, dok su manje često (brojčana vrijednost pojavnosti  $\geq 0,1\%$  i  $< 1\%$ ) navedeni iritacija, pruritus i suhoća kože. Lijek se primjenjuje jednom dnevno na lice do 4 mjeseca i, u slučaju potrebe, liječenje se može ponoviti. Ukoliko nakon 3 mjeseca primjene nema poboljšanja, terapija ivermektinom se prekida. Primjena lijeka se ne preporuča trudnicama i dojiljama ([www.medicines.org.uk](http://www.medicines.org.uk)).

**Krotamiton** i **permetrin** su antiparazitici čija je učinkovitost u liječenju PPR također istraživana. Međutim, unatoč dokazanoj djelotvornosti oba oblika u formulacijama s 10% krotamitona, odnosno 5% permetrina, često izazivaju iritaciju i pacijenti ih ne podnose dobro (Cline i sur., 2018).

#### 4.2.4. BRIMONIDIN

Brimonidin tartarat je vazokonstriktivni agonist  $\alpha_2$ -adrenergičnih receptora, ishodno korišten za liječenje glaukoma otvorenog kuta. Topikalni gel s 0,33% brimonidina, što odgovara 0,5% brimonidin tartarata, indiciran je za simptomatsko liječenje trajnog eritema lica kod rosacee (www.ema.europa.eu; Cline i sur., 2018).

Brimonidin tartarat selektivniji je 1000 puta za  $\alpha_2$ -adrenergične receptore nego za  $\alpha_1$ -adrenergične receptore te uzrokuje direktnu vazokonstrikciju malih arterija i vena što dovodi do konstrikcije abnormalno proširenih krvnih žila lica kod pacijenata s eritemom. Također je specifičnijeg i jačeg djelovanja na subkutane žile od oksimetazolina koji je selektivni agonist  $\alpha_1$ -adrenergičnih receptora i parcijalni agonist  $\alpha_2$ -adrenergičnih receptora. Osim toga, za razliku od oksimetazolina, ne utječe na 5-hidroksitriptamin  $2_B$  receptor koji je povezan s bolesti srčanih zalistaka nakon dugotrajne primjene (Cline i sur., 2018).

Više je studija pokazalo da je 0,33%-tni gel brimonidina siguran i učinkovit za liječenje pacijenata koji boluju od rosacee s umjerenim do teškim eritemom. U fazi kliničkog ispitivanja odgovora ovisno o dozi primijenjenog lijeka 2a, 0,5%-tni gel brimonidin tartarata pokazao je najveće smanjenje eritema na duže od 12 sati i bitno poboljšanje u CEA (engl. *clinician's erythema sasessment* – klinička procjena eritema) i PSA (engl. *patient's self-assessment* – samoprocjena pacijenta) ocjenama. Smanjenje eritema javilo se unutar 30 minuta, dok je vršni učinak trajao 4 do 6 sati nakon jedne primjene. Nakon prolaska vršnog učinka, eritem se nije vratio u početno stanje do 12 sati nakon primjene. Nadalje, faza kliničkog ispitivanja odgovora ovisno o dozi primijenjenog lijeka 2b uspoređivala je primjenu gela s 0,5% brimonidin tartarata, gela s 0,18% brimonidin tartarata i vehikuluma jednom dnevno s primjenom gela s 0,18% brimonidin tartarata i vehikuluma dvaput dnevno. Najučinkovitija se pokazala formulacija s 0,5% brimonidin tartarata primijenjena jednom dnevno, postigavši najbolje CEA i PSA ocjene. Smanjenje eritema nakon dnevne primjene gela s 0,5% brimonidin tartarata 28 dana bilo je



jednako ili bolje od prvog dana primjene. Tijekom faze od 4 tjedna nakon liječenja nije zabilježena klinički relevantna pojava „rebound“ eritema (Cline i sur., 2018).

Učinkovitost topikalnog brimonidina potvrđena je Cochrane meta analizom intervencija za rosaceu iz 2015. godine koja je iznijela tvrdnju da postoje visokokvalitetni dokazi u korist učinkovitosti primjene kod rosacee. Dugoročne studije pokazale su da su neželjeni učinci primjene blagog ili umjerenog intenziteta te najčešće uključuju nalete crvenila, pogoršanje eritema ili osjećaj žarenja na koži te pruritus i blijedilo na mjestu primjene. Ipak, prijavljeni su slučajevi trajnog eritema vezanog ili neovisnog o mjestu primjene lijeka, stoga pacijente treba savjetovati o potencijalnim neželjenim učincima i optimizaciji terapije lijekom (primjerice titracija doze) kako bi se umanjio rizik od neželjenih učinaka (www.ema.europa.eu, Cline i sur., 2018).

Topikalni pripravak u obliku gela s 0,33% brimonidina upotrebljava se jednom dnevno nanošenjem na lice te se liječenje započinje s manjom dozom prvih tjedan dana koja se postepeno može povećati do najviše 1 g gela dnevno. Upotreba lijeka kontraindicirana je kod djece mlađe od 2 godine i pacijenata koji koriste lijekove inhibitore monoamino oksidaze (poput selegilina ili moklobemida) te tricikličke (npr. imipramin) i tetracikličke antidepressive (npr. maprolitin, mianserin ili mirtazapin) s učinkom na noradrenergični sustav. Ne preporuča se primjena kod trudnica i dojilja (www.ema.europa.eu).

#### **4.2.5. OKSIMETAZOLIN**

Oksimetazolin je strukturni derivat ksilometazolina, visoko selektivan agonist  $\alpha_{1A}$ -adrenergičnih receptora te djelomično selektivan za  $\alpha_2$ -adrenergične receptore (Cline i sur., 2018). Zbog vazokonstriktivnog djelovanja koristi se kao intranazalni lijek za nazalnu kongestiju te se okularno koristi za smanjenje crvenila oka (Hoover i Erramouspe, 2018).

Oksimetazolin primijenjen topikalno uzrokuje reverzibilnu vazokonstrikciju površinskih krvnih žila te može biti učinkovit u liječenju eritema lica kod oboljelih od rosacee. U 2017. godini, Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA) je na temelju dvije randomizirane, kontrolirane vehikulumom, dvostruko slijepe studije odobrila kremu s 1% oksimetazolina za liječenje trajnog eritema lica kod odraslih pacijenata oboljelih od rosacee. Studije su pokazale da je približno dvostruko više pacijenata u skupini s 1%-tnom kremom oksimetazolina postiglo točku željene učinkovitosti, tj. sniženje PSA i CEA ocjena za

dvije ocjene, za razliku od pacijenata koji su nanosili vehikulum (12% pacijenata u oksimetazolin skupini naspram 6% pacijenata u vehikulum skupini tri sata nakon primjene) ([www.accessdata.fda.gov](http://www.accessdata.fda.gov); Cline i sur., 2018; Hoover i Erramouspe, 2018).

Direktna usporedba brimonidina i oksimetazolina kao dva agonista  $\alpha$ -adrenegričnih receptora nije dostupna zbog različitih skala za procjenu eritema korištenih u studijama. Međutim, brimonidin ipak ima više dugoročnih dokaza koji bi podržali njegovu uporabu. S druge strane, rani podaci sugeriraju da bi oksimetazolin mogao biti manje učinkovit, ali i polučiti manje neželjenih učinaka (Hoover i Erramouspe, 2018).

Krema s 1% oksimetazolina primijenjuje se jednom dnevno na lice. Neželjeni učinci primjene koji se javljaju često uključuju dermatitis, pruritus, eritem i bol na mjestu primjene te pogoršanje upalnih lezija. Ne preporuča se trudnicama i dojiljama ([www.accessdata.fda.gov](http://www.accessdata.fda.gov)).

#### **4.2.6. CIKLOSPORIN**

Ciklosporin (ciklosporin A, CSA) je imunosupresiv učinkovite primjene kod transplantacije organa, graft versus host bolesti nakon transplantacije hematopoetskih matičnih stanica i kod liječenja određenih autoimunih bolesti. To je peptidni antibiotik koji djeluje u ranoj fazi diferencijacije T limfocita inducirane receptorima za antigene blokirajući njihovu aktivaciju. Ciklosporin se veže za ciklofilin te tvori kompleks koji inhibira citoplazmatsku fosfatazu, kalcineurin, koja je nužna za aktivaciju transkripcijskog faktora specifičnog za T limfocite. *In vitro* studije impliciraju da ciklosporin inhibira transkripciju gena za IL-2, IL-3, IFN- $\gamma$  i ostale čimbenike koje produciraju T limfociti stimulirani antigenima (Katzung i sur., 2012).

Studija provedena na pacijentima oboljelima od okularne rosacee uspoređivala je okularnu primjenu emulzije ciklosporina i primjenu umjetnih suza te pokazala poboljšanje kvalitete života i veću produkciju suza kod pacijenata koji su primjenjivali ciklosporin, no navedeno je da se radi o niskoj kvaliteti dokaza (van Zuuren, 2017; van Zuuren i sur., 2015.). Međutim, FDA je odobrila primjenu kapi za oči s 0,05% ciklosporina kod keratokonjuktivitisa, što odgovara blagoj do srednje-teškoj prezentaciji okularne rosacee za koju kanadske smjernice i ROSCO (Rosacea Consensus) smjernice predlažu okularnu primjenu ciklosporina (van Zuuren, 2017; Asai i sur., 2016; Schaller i sur., 2016).

Ciklosporin je dostupan u obliku oftalmičke emulzije u koncentraciji 0,05% i primjenjuje se dvaput dnevno, odnosno svakih 12 sati. Može se koristiti uz primjenu umjetnih suza s razmakom od 15 minuta između primjene. Također, ako pacijent nosi leće, valjalo bi ih izvaditi i pričekati 15 minuta nakon primjene prije ponovnog umetanja ([www.accessdata.fda.gov](http://www.accessdata.fda.gov)). Ciklosporin se ne smije koristiti u slučaju aktivne infekcije oka (van Zuuren, 2015). Kao vrlo često prijavljen neželjeni učinak oftalmičke primjene ciklosporina navodi se peckanje oka, dok su česti neželjeni učinci hiperemija konjunktive, iscjedak, pojačano suženje oka, bol u oku, osjećaj stranog tijela u oku, svrbež, bockanje i vizualne smetnje (najčešće zamućenje vida). Primjena u trudnica nije preporučena, dok se dojiljama savjetuje oprez kod primjene ([www.accessdata.fda.gov](http://www.accessdata.fda.gov)).

#### 4.2.7. OSTALI LIJEKOVI ZA LOKALNU PRIMJENU

Inhibitori kalcineurina, **takrolimus** i **pimekrolimus**, makrolidni su antibiotici protuupalnog i imunomodulatornog učinka. Selektivno ciljaju T limfocite i mast stanice gdje sprječavaju produkciju i otpuštanje citokina i drugih medijatora upale sličnim mehanizmom kao ciklosporin (Cline i sur., 2018; Katzung i sur., 2012). Oni za razliku od kortikosteroidnih lijekova ne uzrokuju teleangiektazije i atrofiju kože. Takrolimus, u obliku 0,1%-tne masti, i pimekrolimus, u obliku 1%-tne kreme, imaju miješane rezultate primjene kod ETR i PPR. Mast takrolimusa je u kliničkom ispitivanju u trajanju od 12 tjedana na oboljelima od ETR i PPR učinkovito smanjila eritem kod oba podtipa, no primjena masti nije utjecala na broj papulopustularnih lezija. Krema pimekrolimusa je kroz 4 tjedna kliničkog ispitivanja pokazala smanjenje u ocjenama za procjenu težine rosacee *National Rosacea Societyja*, s tim da je najveći odgovor na terapiju zabilježen u prva dva tjedna nakon čega je poboljšanje simptoma doseglo plato kroz iduća dva tjedna. Kod nekih je pacijenata liječenje inhibitorima kalcineurina povezano s egzacerbacijom rosacee – i takrolimus i pimekrolimus mogu izazvati rosacei sličan dermatitis. Osim toga, smatra se da bi imunosupresivno djelovanje takrolimusa moglo pogodovati povećanom rastu broja *Demodexa* i bakterija kod pacijenata koji su tome podložni. Zbog različitih rezultata topikalne primjene inhibitora kalcineurina, *off-label* primjena, odnosno, primjena lijeka u indikaciji koja nije odobrena, trebala bi se ograničiti na slučajeve rezistentne na ostalu terapiju (Cline i sur., 2018).

Topikalni **retinoidi** obnavljaju suncem oštećenu kožu potičući remodeliranje veznog tkiva i suprimirajući TLR2 ekspresiju, što se smatra temeljem njihove učinkovitosti u liječenju

rosacee. Randomizirana, dvostruko slijepa studija, koja je obuhvatila 22 pacijenta s teškom rosaceom, uspoređivala je primjenu oralnog izotretinoina u niskoj dozi, lokalnu primjenu tretinoina i kombinaciju obje terapije tijekom 16 tjedana. Iako je oralno primjenjen izotretinoin pokazao brže poboljšanje, sve tri skupine pacijenata imale su poboljšanje eritema i broja papula i pustula te nije bilo razlike među skupinama nakon 16 tjedana (Cline i sur., 2018).

Međutim, Cochraneov pregled intervencija za rosaceu ustanovio je kako nema mjerodavnih studija za procjenu učinkovitosti primjene topikalnog tretinoina, iako se često propisuje u liječenju rosacee za primjenu jednom dnevno. Također, studija koja je procjenjivala učinkovitost terapije kombinacijom **klindamicin** fosfata i tretinoina nije se pokazala učinkovitom u usporedbi s placebom za liječenje PPR (van Zuuren i sur., 2015). *Off-label* se primjenjuju i adapalen u obliku kreme ili gela, retinaldehid kao 0,05% krema i tazaroten u obliku kreme, iako nema izvješća o kliničkoj koristi primjene tih pripravaka (Culp i Scheinfeld, 2009). Ispitivana je i primjena benzoil peroksida u kombinaciji s klindamicinom, ali podaci su krnji, stoga se ne mogu donijeti čvrsti zaključci o učinkovitosti te kombinacije (van Zuuren i sur., 2015).

Topikalni **eritromicin** se ponekad propisuje trudnicama koje boluju od PPR (Rivero i Whitfeld, 2018). Jedna je studija na malom broju pacijenata uspoređivala učinkovitost 2%-tnog gela eritromicina i 0,75%-tnog gela metronidazola te nije iznijela statistički značajne razlike između dvije skupine. Međutim, početna raznolikost u težini oboljenja među pacijentima potencijalno ne ide u prilog mjerodavnosti studije, stoga nije bila uključena u Cochraneov pregled intervencija za rosaceu (van Zuuren i sur., 2015).

**Fusidatna kiselina** koristi se u kliničkoj praksi oko 50 godina i pokazuje naročitu aktivnost protiv stafilokoka. Ima steroidnu strukturu, no ona ne polučuje glukokortikoidnu aktivnost. Randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom studijom pokazala se učinkovitost gel formulacije za okularnu primjenu s 1% fusidatne kiseline kod simptomatskog blefaritisa povezanog s rosaceom. Gel se primjenjivao u dozi jedna kap dvaput dnevno na rub donjeg kapka. Učinak bi mogao biti objašnjen *in vitro* opisanim imunosupresivnim učinkom fusidatne kiseline koja inhibira proliferaciju T limfocita, slično kao ciklosporin A (Seal i sur., 1995).

Ostali topikalni preparati uključuju sumporne pripravke poput kombinacija **10%-tnog natrij sulfacetamida i 5% sumpora** sa ili bez zaštite od sunca (Culp i Scheinfeld, 2009). U usporedbi s metronidazolom, takav je pripravak pokazao usporedivo smanjenje broja upalnih lezija i

eritema kod PPR, no smatra se da je za učinak pripravka mogao biti odgovoran faktor zaštite od sunca u pripravku, sprječavajući utjecaj UV zračenja koje je čest egzacerbirajući faktor kod rosacee (McGregor i sur., 2018; van Zuuren i sur., 2015). Loše strane takvog preparata su neugodan miris i neželjeni učinci primjene koji uključuju žarenje i iritaciju (Rivero i Whitfeld, 2018).

Topikalni **dapson** je sulfonski antibiotik s protuupalnim djelovanjem. Odobren je u Sjedinjenim Američkim Državama za liječenje rosacee u obliku 7,5%-tnog gela koji se koristi jednom dnevno kroz 12 tjedana, dok je u Australiji registriran samo za liječenje akni (Rivero i Whitfeld, 2018). Randomizirana, dvostruko slijepa klinička studija usporedbe s metronidazolom, sugerirala je da je dapson jednako učinkovit kao metronidazol, no nije bila uključena u Cochraneov pregled intervencija za rosaceu (Faghihi i sur., 2015; van Zuuren i sur., 2015).

### 4.3. SISTEMSKA TERAPIJA

#### 4.3.1. TETRACIKLINI

Tetraciklini su bakteriostatski antibiotici širokog spektra koji inhibiraju sintezu proteina. Ulaze u mikroorganizme pasivnom difuzijom i aktivnim transportom te se koncentriraju u podložnim organizmima. U stanici potom reverzibilno vežu 30S podjedinicu bakterijskog ribosoma, sprječavajući time vezanje aminoacil-tRNA na akceptorsko mjesto mRNA-ribosom kompleksa. Antibakterijska aktivnost većine tetraciklina je slična, izuzev činjenice da sojevi otporni na tetraciklin mogu biti osjetljivi na doksiciklin, minociklin i tigeciklin koji su slabi supstrati efluks pumpe odgovorne za rezistenciju (Katzung i sur., 2012).

Mehanizam djelovanja kod rosacee nije razjašnjen. Studija koja je uspoređivala oralnu primjenu 40 i 100 mg **doksiciklina** jednom dnevno pokazala je da je doza od 40 mg barem jednako učinkovita kao 100 mg, uz manji rizik neželjenih učinaka ([www.accessdata.fda.gov](http://www.accessdata.fda.gov); van Zuuren i sur., 2015). Smatra se da doksiciklin pri dozi 40 mg dnevno nema antimikrobni, već protuupalni učinak i da je moguće da inhibira aktivnost neutrofila skupa s nekim proupalnim reakcijama koje uključuju fosfolipazu A<sub>2</sub>, endogeni dušikov oksid i IL-6 ([www.medicines.org.uk](http://www.medicines.org.uk); van Zuuren, 2017). Također se pokazalo da doksiciklin smanjuje

aktivnost KLK5 proteaze tako što indirektno inhibira matriksne metaloproteinaze odgovorne za aktivaciju KLK5, a posljedično i katelicidina (Cline i sur., 2018).

Oralne tablete doksiciklina za primjenu jednom dnevno u dozama 40 mg (s produljenim otpuštanjem) i 100 mg, indicirane su za liječenje PPR. Međutim, kanadske smjernice predlažu primjenu i u ostalim podtipovima rosacee, dok ROSCO smjernice iz toga izuzimaju ETR. S druge strane, **tetraciklin** u dozi 250 mg dvaput dnevno p.o. indiciran je za liječenje teškog oblika rosacee, uz pojavu ozbiljnijih gastrointestinalnih nuspojava nego što je to slučaj kod primjene doksiciklina (van Zuuren, 2017; Asai i sur., 2016; Schaller i sur., 2016). Nedostaju podaci koji bi podržali primjenu **minociklina** kod oboljelih od rosacee, a također je, u rijetkim slučajevima, prijavljena pojava ozbiljnih neželjenih učinaka poput hiperpigmentacije kože i tkiva, autoimunog hepatitisa i eritematoznog lupusa (van Zuuren, 2017).

Zbog prihvatljivijeg profila nuspojava i učinkovitosti, prvi izbor tetraciklina kod PPR su oralne tablete doksiciklina od 40 mg u obliku s produljenim otpuštanjem, primijenjene jednom dnevno (McGregor i sur., 2018). Takav oblik doksiciklina evaluiran je u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja u trajanju od 16 tjedana te je u obje studije zabilježen znatno veći prosječni pad u broju upalnih lezija u skupini s doksiciklinom nego što je to bio slučaj u placebo skupini ([www.medicines.org.uk](http://www.medicines.org.uk)).

Među česte nuspojave korištenja 40 mg doksiciklina ubrajaju se nazofaringitis, sinusitis, infekcije gljivicama, anksioznost, sinusna glavobolja, hipertenzija, dijareja, bol u gornjem dijelu abdomena, suhoća usta, bol u leđima te povišeni krvni tlak, AST, LDH i glukoza u krvi. Lijek se primjenjuje jednom dnevno, ujutro, na prazan želudac, u uspravnom položaju i uz dovoljnu količinu vode kako bi se prevenirala iritacija jednjaka i nastanak ulkusa ([www.medicines.org.uk](http://www.medicines.org.uk)). Liječenje traje 8 do 12 tjedana, međutim, ako nakon 6 tjedana primjene nije zabilježeno poboljšanje, razmatra se ukidanje lijeka ([www.medicines.org.uk](http://www.medicines.org.uk), van Zuuren, 2017).

Primjena tetraciklina je kontraindicirana s 2. i 3. trimestrom trudnoće, akloridijom, kod pacijenata koji su bili podvrgnuti kirurškom zahvatu zaobilaska ili izuzimanja dvanaesnika te istodobnom primjenom oralnih retinoida. Kod dojilja se preporuča samo kratkotrajna primjena ([www.medicines.org.uk](http://www.medicines.org.uk)).

### 4.3.2. IZOTRETINOIN

Izotretinoin je sintetski retinoid primarno korišten za liječenje teškog, refraktornog, upalnog oblika akni. Učinkovitost izotretinoina u liječenju rosacee mogla bi biti povezana s njegovim protuupalnim, antioksidativnim, antiangiogenim i antifibrotičnom svojstvima (Cline i sur., 2018). Nadalje, izotretinoin smanjuje veličinu i broj lojnih žlijezda te može usporiti ili zaustaviti razvoj rinofime (van Zuuren i sur., 2015).

Iako rosacea nije odobrena indikacija, oralna primjena izotretinoina u niskim dozama, od 0,25 do 0,30 mg/kg tjelesne mase, kroz 12 do 16 tjedana, pokazala se učinkovitom u liječenju teške PPR koja ne odgovara na oralne antibiotike ili dolazi do relapsa nakon prekida te terapije. Pustularne lezije brzo reagiraju na liječenje, ali je isto tako opaženo poboljšanje u eritemu i teleangiektazijama. (Cline i sur., 2018; van Zuuren., 2017). Učinkovitost je dokazana u dvije randomizirane kontrolirane studije gdje je u jednoj izotretinoin pokazao blagu superiornost nad oralnim doksiciklinom (smanjenje broja upalnih lezija za 89%, u usporedbi s 83%), dok je u drugoj studiji uspoređivan s placebo (57% pacijenata je imalo smanjenje broja upalnih lezija za 90 ili više posto, dok je u placebo skupini taj postotak bio 10%) (van Zuuren, 2017). Izotretinoin u dozama 10 mg dnevno mogao bi biti učinkovit u liječenju refraktorne rosacee uz manju pojavu neželjenih učinaka (Cline i sur., 2018). Prema ROSCO smjernicama, izotretinoin se primjenjuje kod teške PPR i PhR (Schaller i sur., 2016).

Vrlo česte neželjene reakcije oralne primjene su trombocitopenija, anemija, trombocitoza, povećana brzina sedimentacije eritrocita, blefaritis, konjunktivitis, suhoća oka, nadraženost oka, povišene vrijednosti transaminaza, pruritus, eritemski osip, dermatitis, heilitis, suha koža, lokalizirana ekfolijacija, osjetljivost kože uz rizik od oštećenja zbog trenja, artralgija, mijalgija, bol u leđima (naročito u djece i adolescenata), povišene vrijednosti triglicerida u krvi te snižene vrijednosti lipoproteina visoke gustoće. Od čestih nuspojava navode se glavobolja, neutropenija, nazofaringitis, krvarenje iz nosa, suhoća sluznice nosa, povišene vrijednosti kolesterola u krvi, povišene vrijednosti glukoze u krvi, hematurija i proteinurija.

Izotretinoin uzima se jednom ili dvaput dnevno, uz hranu. Primjena je kontraindicirana u trudnica, dojilja, žena u reproduktivnoj dobi (osim ako su zadovoljeni svi uvjeti programa za sprječavanje trudnoće), bolesnika s oštećenjem jetre, povišenom razinom masnoća u krvi, hipervitaminozom A i kod bolesnika koji se istodobno liječe tetraciklinima ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

### 4.3.3. OSTALI LIJEKOVI ZA SISTEMSKU PRIMJENU

Primjena makrolidnih antibiotika podržana je samo obzervacijskim studijama, no u slučajevima kad su tetraciklini kontraindicirani (primjerice u trudnoći) ili je primjena tetraciklina rezultirala neprihvatljivim neželjenim reakcijama, može se uzeti u obzir primjena **azitromicina** u dozi 250 do 500 mg dva ili triput tjedno ili primjena **eritromicina** u dozi 250 ili 500 mg jednom ili dvaput dnevno (van Zuuren, 2017).

Iako se ne koriste često u kliničkoj praksi, oralni antibiotici s prijavljenom učinkovitošću su **penicilin** u dozi 2,4 milijuna IU na dan (engl. *international unit* – međunarodna jedinica), **amoksicilin** ili **ampicilin** 100 do 500 mg jednom ili dvaput dnevno, **metronidazol** u dozi 250 mg dva- ili triput dnevno i **dapson** 50 do 200 mg jednom dnevno (Culp i Scheinfeld, 2009).

Kod upornog crvenila u licu, često se *off-label*, na temelju iskustvenih dokaza, prepisuju antagonisti  $\beta$ -adrenergičnih receptora kao što su **nadolol**, **propranolol** (u dozi 20 do 40 mg, 2-3 puta dnevno) i **karvedilol** (6,25 mg, 2-3 puta dnevno) te  $\alpha_2$ -adrenergični agonist, **klonidin** (50  $\mu$ g, dvaput dnevno) (Cline i sur., 2018; van Zuuren, 2017).  $\beta$ -adrenergični antagonisti blokiraju arterijske  $\beta$ -adrenergične receptore što rezultira vazokonstrikcijom kutanih arterija i smanjenjem eritema i naleta crvenila kod nekih pacijenata oboljelih od rosacee. Pokazalo se da  $\beta$ -adrenergični antagonisti suprimiraju nalete crvenila, naročito one povezane s anksioznošću, no dostupno je malo izvješća o njihovoj uporabi kod pacijenata oboljelih od rosacee (Cline i sur., 2018).

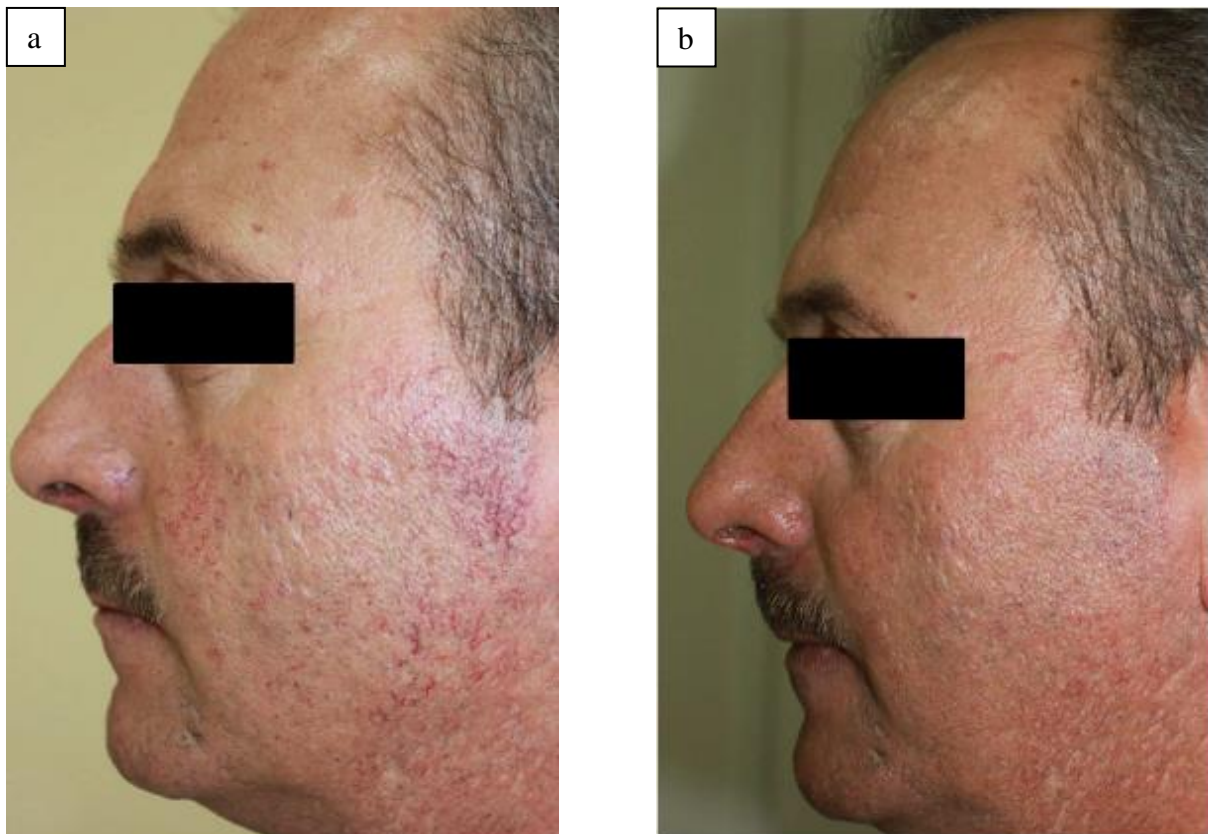
Ukoliko je riječ o naletima crvenila u menopauzi, može se koristiti **hormonska nadomjesna terapija** (Rivero i Whitfeld, 2018).

### 4.4. NEFARMAKOLOŠKE INTERVENCIJE

**Terapija laserom**, uključujući vaskularne lasere i IPL (engl. *intense pulse light*), može pomoći u smanjenju refraktornog eritema i klinički značajnih teleangiektazija, ali ne smanjuje frekvenciju pojave naleta crvenila (Rivero i Whitfeld, 2018). PDL (engl. *pulsed dye laser*) terapija valnom duljinom 595 nm cilja hemoglobin koji apsorbira svu primijenjenu energiju na navedenoj valnoj duljini uzrokujući uništenje krvnih žila. KTP (kalij-titanil fosfat) i Nd:YAG (neodimijem dopirani itrij-aluminij granat) laseri također proizvode valne duljine koje apsorbira hemoglobin, dok IPL proizvodi valne duljine između 550 i 670 nm koje apsorbiraju

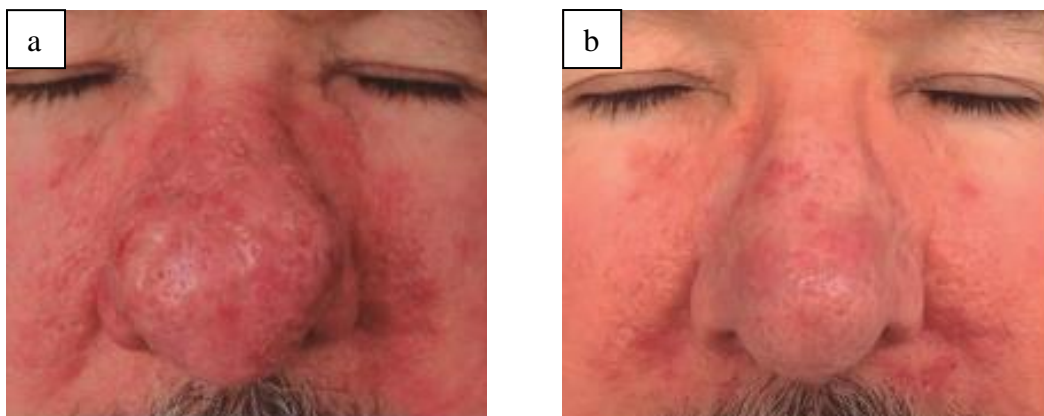


i melanin i oksihemoglobin (van Zuuren i sur., 2015). Navedene terapije trebali bi izvoditi utrenirani iiskusni terapeuti, dok trajanje i broj tretmana ovisi o individualnom pacijentu (Rivero i Whitfeld, 2018). Uobičajna terapija eritema i teleangiektazija uz IPL, PDL ili Nd:YAG je 1 do 4 tretmana, s razmakom od 3 do 4 tjedana među tretmanima. Moguće nuspojave su bol koja se ublažava hlađenjem tretiranog područja, prolazni eritem, edem ili purpura, hipo- ili hiperpigmentacija i, rijetko, ožiljci. Iako su navedene terapije u širokoj primjeni kod eritema i teleangiektazija, te su metode istražene primarno obzervacijskim studijama. IPL i laserske terapije se općenito smatraju sigurnima, ali bilo bi ih bolje izbjegavati kod trudnica jer takvi postupci mogu biti bolni i nelagodni (van Zuuren, 2017). ROSCO smjernice predlažu upotrebu PDL ili IPL terapije kod trajnog eritema (Schaller i sur., 2016), međutim, laserske ili svjetlosne intervencije mogu biti skupocjene, stoga i nedostupne svim pacijentima (Asai i sur., 2016).



Slika 5. a) 46-ogodišnji pacijent s ETR prije tretmana laserom. b) Prikaz kliničkog poboljšanja 4 tjedana nakon zadnjeg tretmana (Baskan i Belli, 2018).

Hipertrofirano tkivo kod pacijenata s fimatoznom rosaceom, u slučajevima kad ono nije upaljeno, već je više fibrotično, može se preoblikovati i konturirati **ablativnom operacijom laserom** s ugljikovim dioksidom ili **elektrokirurškim uređajima** (Rivero i Whitfeld, 2018; van Zuuren, 2017). Cilj oba postupka je odstranjivanje viška tkiva i skulpturiranje izobličene područja s tim da terapija laserom uzrokuje manje krvarenja od tradicionalnog kirurškog zahvata te da je za kirurški zahvat potrebno više iskustva za postizanje preciznosti u izvođenju zahvata (Rivero i Whitfeld, 2018). Neželjene posljedice takvih postupka su bol, stvaranje krusti i ožiljaka te crvenilo i oteklina koji mogu potrajati nekoliko tjedana (van Zuuren, 2017; Asai i sur., 2016). Prikazi slučajeva pokazali su značajno poboljšanje u izgledu i smanjenje simptoma nakon ablativne terapije laserom ili kirurških terapija, a rezultati su bili dugotrajni (van Zuuren, 2017). ROSCO smjernice preporučaju fizikalne postupke kod pacijenata s neupalnom fimom, no oni, kao i postupci laserom, mogu biti skupocjeni i time nedostupni svim pacijentima (Asai i sur., 2016; Schaller i sur., 2016).



Slika 6. a) Muškarac od 56 godina s teškim oblikom rinofime, prethodno tretiran izotretinoinom. b) Terapijski odgovor 12 tjedana nakon kirurške intervencije uz dobro zacjeljivanje (González i sur., 2018).

#### 4.5. ULOGA LJEKARNIKA U LIJEČENJU ROSACEE

Rosacea je oboljenje koje je konstantno vidljivo bilo kome s kim oboljela osoba ima interakciju lice u lice pa može uzrokovati osjećaj srama, frustracije, stres, ljutnju i depresiju; tim više što pacijenti često ne mogu predvidjeti trajanje i težinu egzacerbacije. Pacijenti s bilo kakvim upalnim promjenama na licu često su ili akutno posramljeni ili osjećaju nervozu i nelagodu oko

konzultacije s ljekarnikom (Culp i Scheinfeld, 2009). Kao glavni cilj ljekarničke intervencije kod rosacee prepoznato je smanjenje fizičke i psihičke nelagode koju osjećaju pacijenti (Gonçalves i de Pina, 2017). Ljekarnik može odigrati ključnu ulogu u procjeni pacijenata uzimajući medikacijsku povijest, procjenjujući broj i vrstu lezija, upućujući pacijente liječniku ukoliko i kad je potrebno te konzultirajući se s pacijentima oko odabira prikladnog terapijskog režima. Ljekarnici bi s pacijentima trebali razgovarati o ciljevima liječenja, realističnim očekivanjima, duljini trajanja terapije i važnosti adherencije terapijskom režimu. Pacijente se može savjetovati u odabiru prikladnih proizvoda i prepoznavanju i izbjegavanju okidača koji mogu pogoršati rosaceu (Culp i Scheinfeld, 2009). Postoje navike i dermokozmetički proizvodi koje ljekarnici mogu preporučiti kako bi se poboljšalo opće stanje i kvaliteta života pacijenata, smanjila nelagoda koju pacijent osjeća te poboljšao estetski dojam (Gonçalves i de Pina, 2017). Isto tako, ljekarnik ima odgovornost upozoriti pacijenta i liječnika o mogućim interakcijama lijekova te ispitati pacijenta o uzimanju drugih lijekova, biljnih proizvoda, OTC lijekova i dodataka prehrani kako bi se umanjio rizik od mogućih interakcija (Culp i Scheinfeld, 2009).

## **5. ZAKLJUČCI**

Rosacea je kronična bolest kože s periodima remisije i relapsa koja karakteristično zahvaća konveksne površine lica. Smatra se da prevalencija iznosi između 2 i 10% stanovništva i da od rosacee češće oboljevaju osobe svjetlije puti. Kao i većina drugih dermatoloških oboljenja, rosacea značajno utječe na kvalitetu života oboljelog pojedinca izazivajući fizičku nelagodu, manjak samopouzdanja i stigmatizaciju.

U glavna klinička obilježja, koja su ujedno i osnova postavljanja dijagnoze, spadaju rekurentno ili trajno crvenilo u licu, pojava papula i pustula, teleangiektazije, hipertrofija lojnih žlijezda (naročito u predjelu nosa) te okularni simptomi. Na temelju navedenog rosacea se dijeli na četiri glavna podtipa čiji se simptomi mogu preklapati. Raznolikost prezentacije rosacee objašnjava se multifaktorijskom patogeneza u čijoj su podlozi vjerojatno genetski čimbenici, imunološka i neurovaskularna disregulacija te okolišni utjecaji, uključujući mikroorganizme i izloženost UV zračenju. Zbog raznolikih kliničkih značajki smjernice za liječenje rosacee uključuju identifikaciju podtipa rosacee te odabir prikladne terapije.

Najveću razinu dokaza o učinkovitosti imaju sljedeće terapije:

- lokalna primjena brimonidina u obliku 0,33%-tnog gela za simptomatsko liječenje crvenila
- lokalna primjena metronidazola u obliku 0,75%-tnog gela ili 1%-tne kreme za liječenje upalnih lezija
- lokalna primjena ivermektina u obliku 1%-tne kreme za liječenje upalnih lezija
- lokalna primjena azelatne kiseline u obliku 15%-tnog gela ili 20%-tne kreme za liječenje upalnih lezija
- oralna primjena doksiciklina u subantimikrobnoj dozi za liječenje upalnih lezija
- oralna primjena izotretinoina u niskim dozama kod teških oblika rosacee

S obzirom da je čest slučaj preklapanja pojedinih podtipova rosacee, potrebno je kombinirati terapijske strategije kako bi pacijent imao optimalni terapijski učinak. Nažalost, neki od često propisanih lijekova nemaju studije koje bi opravdale primjenu ili su se u takvim studijama pokazali neučinkoviti.

Kao dio primarne zdravstvene zaštite, ljekarnik može utjecati na poboljšanje kvalitete života pacijenata pravilnim savjetovanjem o izbjegavanju okidača rosacee, pridržavanju terapije, redovitoj njezi kože, pravilnom odabiru kozmetičkih proizvoda te upućivanjem liječniku kad je potrebno.

## **6. LITERATURA**

Ahn CS, Huang WW. Rosacea Pathogenesis. *Dermatol Clin*, 2018, 36, 81–86.

Alinia H, Tuchayi SM, Patel NU, Patel N, Awosika O, Bahrami N, Cardwell LA, Richardson I, Huang KE, Feldman SR. Rosacea Triggers: Alcohol and Smoking. *Dermatologic Clinics* 2018, 36, 123–126.

Asai Y, Tan J, Baibergenova A, Barankin B, Cochrane CL, Humphrey S, Lynde CW, Marcoux D, Poulin Y, Rivers JK, Sapijaszko M, Sibbald RG, Toole J, Ulmer M, Zip C. Canadian Clinical Practice Guidelines for Rosacea. *J Cutan Med Surg*, 2016, 20, 432–445.

Awosika O, Oussedik E. Genetic Predisposition to Rosacea. *Dermatol Clin*, 2018, 36, 87–92.

Bulbul Baskan E, Akin Belli A. Evaluation of long-term efficacy, safety, and effect on life quality of pulsed dye laser in rosacea patients. *J Cosmet Laser Ther*, 2018, 1–5.

Cardwell LA, Nyckowski T, Uwakwe LN, Feldman SR. Coping Mechanisms and Resources for Patients Suffering from Rosacea. *Dermatol Clin*, 2018, 36, 171–174.

Cline A, McGregor SP, Feldman SR. Medical Management of Facial Redness in Rosacea. *Dermatol Clin*, 2018, 36, 151–159.

Culp B, Scheinfeld N. Rosacea: a review. *P T*, 2009, 34, 38–45.

Efracea 40 mg modified-release hard capsules, 2017.,  
<https://www.medicines.org.uk/emc/product/6652/smpc>, pristupljeno 15.8.2018.

Faghihi G, Khosravani P, Nilforoushzadeh MA, Hosseini SM, Assaf F, Zeinali N, Smiley A. Dapsone Gel in the Treatment of Papulopustular Rosacea: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *J Drugs Dermatol*, 2015, 14, 602–606.

Finacea 15 % gel, 2017., <https://www.medicines.org.uk/emc/product/240/smpc>, pristupljeno 5.8.2018.

Gonçalves MMB de MM, de Pina MESRT. Dermocosmetic care for rosacea. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2017, 53.

González LF, Herrera H, Motta A. Electrosurgery for the Treatment of Moderate or Severe Rhinophyma. *Actas Dermosifiliogr*, 2018, 109, e23–e26.

Hoover RM, Erramouspe J. Role of Topical Oxymetazoline for Management of Erythematotelangiectatic Rosacea. *Ann Pharmacother* 2018, 52, 263–267.

Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic and clinical pharmacology. New York, McGraw-Hill Medical, 2012, str. 810, 891, 940-941, 986, 1070.

Lavers I. Rosacea: clinical features and treatment. *Nurs Stand*, 2016, 30, 52–59; quiz 60.

McGregor SP, Alinia H, Snyder A, Tuchayi SM, Fleischer A, Feldman SR. A Review of the Current Modalities for the Treatment of Papulopustular Rosacea. *Dermatol Clin*, 2018, 36, 135–150.

Metrosa 7,5 mg/g gel, 2017., [http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC\\_UP-I-530-09-16-02-475.pdf](http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-16-02-475.pdf), pristupljeno 4.8.2018.

Mirvaso 3 mg/g gel, 2014.,  
[http://www.ema.europa.eu/docs/hr\\_HR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002642/WC500163123.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002642/WC500163123.pdf), pristupljeno 7.8.2018.

Moradi Tuchayi S, Alinia H, Lan L, Awosika O, Cline A, Cardwell LA, Hopkinson D, Richardson I, Huang KE, Feldman SR. Validity and Reliability of a Rosacea Self-Assessment Tool. *Dermatol Clin*, 2018, 36, 93–96.

National Rosacea Society, 2018., <https://www.rosacea.org/>, pristupljeno 4.8.2018.

ORACEA Capsules for Oral Use 40 MG, 2010.,  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/050805s0021bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/050805s0021bl.pdf), pristupljeno 15.8.2018.



Oussedik E, Bourcier M, Tan J. Psychosocial Burden and Other Impacts of Rosacea on Patients' Quality of Life. *Dermatol Clin*, 2018, 36, 103–113.

Picardo M, Eichenfield LF, Tan J. Acne and Rosacea. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2017, 7, 43–52.

Rainer BM, Kang S, Chien AL. Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Dermatoendocrinol* 2017, 9.

RESTASIS ophthalmic emulsion 0.05%, 2012.,  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/050790s0201bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/050790s0201bl.pdf), pristupljeno 8.8.2018.

RHOFADE cream 1%, 2017.;;  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/208552s0001bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208552s0001bl.pdf), pristupljeno 7.8.2018.

Rivero LA, Whitfeld M. An update on the treatment of rosacea. *Aust Prescr*, 2018, 41, 20–24.

Roaccutane 10 mg meke kapsule, 2016., [http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC\\_UP-I-530-09-15-02-339.pdf](http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-15-02-339.pdf), pristupljeno 10.8.2018.

Rozamet 10 mg/g krema, 2014.; <http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-13-02-326.pdf>, pristupljeno 4.8.2018.

Saleem MD, Wilkin JK. Evaluating and Optimizing the Diagnosis of Erythematotelangiectatic Rosacea. *Dermatol Clin*, 2018, 36, 127–134.

Schaller M, Almeida LMC, Bewley A, Cribier B, Dlova NC, Kautz G, Mannis M, Oon HH, Rajagopalan M, Steinhoff M, Thiboutot D, Troielli P, Webster G, Wu Y, van Zuuren E, Tan J. Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea CONsensus (ROSCO) panel. *Br. J. Dermatol.*, 2017, 176, 465–471.

Seal DV, Wright P, Ficker L, Hagan K, Troski M, Menday P. Placebo controlled trial of fusidic acid gel and oxytetracycline for recurrent blepharitis and rosacea. *Br J Ophthalmol*, 1995, 79, 42–45.

Skinoren 200 mg/g krema, 2016., [http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC\\_UP-I-530-09-16-02-07.pdf](http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-16-02-07.pdf), pristupljeno 5.8.2018.

Soolantra 10 mg/g cream, 2018., <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6819>, pristupljeno 7.8.2018.

Steinhoff M, Buddenkotte J, Aubert J, Sulk M, Novak P, Schwab VD, Mess C, Cevikbas F, Rivier M, Carlavan I, Déret S, Rosignoli C, Metze D, Luger TA, Voegel JJ. Clinical, Cellular, and Molecular Aspects in the Pathophysiology of Rosacea. *J Investig Dermatol Symp Proc*, 2011, 15, 2–11.

Tan J, Berg M. Rosacea: current state of epidemiology. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2013, 69, S27-35.

Tan J, Leyden J, Cribier B, Audibert F, Kerrouche N, Berg M, RISG Committee. Development and Evaluation of a Rosacea Screening Instrument (Rosascreen). *J Cutan Med Surg*, 2016, 20, 317–322.

Two, AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2015, 72, 749–758; quiz 759–760.

van Zuuren EJ. Rosacea. *N. Engl. J. Med.*, 2017, 377, 1754–1764.

van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, van der Linden MMD, Charland L. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015.

Vera N, Patel NU, Seminario-Vidal L. Rosacea Comorbidities. *Dermatol Clin*, 2018, 36, 115–122.

Vieira AC, Mannis MJ. Ocular rosacea: common and commonly missed. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2013, 69, S36-41.

Walsh RK, Endicott AA, Shinkai K. Diagnosis and Treatment of Rosacea Fulminans: A Comprehensive Review. *Am J Clin Dermatol*, 2018, 19, 79–86.

## **7. SAŽETAK / SUMMARY**

## **SAŽETAK**

Rosacea je kronična upalna bolest kože koja zahvaća obraze, nos, bradu i čelo. Najčešće se javlja između 30. i 50. godine života kod osoba svjetlije puti. Glavna klinička obilježja na temelju kojih se donosi dijagnoza su prolazno ili trajno crvenilo lica, teleangiektazije, papule i pustule, fimatozne promjene i okularne manifestacije. To je bolest multifaktorijalne i nerazjašnjene patofiziologije koja je vjerojatno splet genetskih čimbenika, promjena u urođenom imunom odgovoru, neurovaskularne disregulacije i utjecaja vanjskih čimbenika, zbog čega klinička prezentacija varira od pacijenta do pacijenta. Iz tog razloga, odabir terapije ovisi o kliničkoj prezentaciji rosacee kod pojedinog pacijenta. Najveću razinu dokaza o učinkovitosti terapije imaju lokalno primijenjeni brimonidin, metronidazol, ivermektin i azelatna kiselina te oralno primijenjeni doksiciklin i izotretinoin, ali se često propisuju lijekovi čija učinkovitost kod rosacee nije dokazana. Ljekarnici mogu znatno doprinjeti poboljšanju kvalitete života pacijenata savjetovanjem o pravilnoj njezi kože, primjeni lijekova i izbjegavanju okidača.

## **SUMMARY**

Rosacea is a chronic inflammatory skin disease that affects the cheeks, nose, chin and forehead. It usually starts between 30 and 50 years of age, commonly in fair-skinned individuals. Main clinical characteristics, which are the foundation of a diagnosis, are transient or permanent erythema, telangiectasia, presence of papules and pustules, sebaceous gland hypertrophy and ocular manifestations. The pathophysiology of the disease is unclear and multifactorial, probably a combination of genetic factors, native immune response alterations, neurovascular dysregulation and environmental factors. Therefore, the selection of therapy depends on clinical presentation of rosacea in each individual patient. Medicines with the highest quality evidence of efficacy are locally administered brimonidine, metronidazole, ivermectin and azelaic acid, and orally administered doxycycline and isotretinoin. Still, medicines without proven efficacy in rosacea are often prescribed. Pharmacists can greatly improve patients quality of life by giving the right advice about general skin care measures, administration of the medicines and avoiding triggers.

**8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA  
KARTICA / BASIC DOCUMENTATION  
CARD**

# Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za farmakologiju  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

## TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI U LIJEČENJU ROSACEE

**Antonia Belušić**

### SAŽETAK

Rosacea je kronična upalna bolest kože koja zahvaća obraze, nos, bradu i čelo. Najčešće se javlja između 30. i 50. godine života kod osoba svjetlije puti. Glavna klinička obilježja na temelju kojih se donosi dijagnoza su prolazno ili trajno crvenilo lica, teleangiektazije, papule i pustule, fimatozne promjene i okularne manifestacije. To je bolest multifaktorijalne i nerazjašnjene patofiziologije koja je vjerojatno splet genetskih čimbenika, promjena u urođenom imunom odgovoru, neurovaskularne disregulacije i utjecaja vanjskih čimbenika, zbog čega klinička prezentacija varira od pacijenta do pacijenta. Iz tog razloga, odabir terapije ovisi o kliničkoj prezentaciji rosacee kod pojedinog pacijenta. Najveću razinu dokaza o učinkovitosti terapije imaju topikalno primijenjeni brimonidin, metronidazol, ivermektin i azelatna kiselina te sistemski primijenjeni doksiciklin i izotretinoin, ali se često propisuju lijekovi čija učinkovitost kod rosacee nije dokazana. Ljekarnici mogu znatno doprinjeti poboljšanju kvalitete života pacijenata savjetovanjem o pravilnoj njezi kože, primjeni lijekova i izbjegavanju okidača.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 48 stranica, 6 slika, 3 tablice i 43 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: rosacea, opće mjere njege kože, lokalna terapija, sistemska terapija, uloga ljekarnika

Mentor: **Dr. sc. Petra Turčić**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Petra Turčić**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

**Dr. sc. Lidija Bach Rojecky**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

**Dr. sc. Dubravka Vitali Čepo**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: rujan 2018.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of Pharmacology  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### THERAPEUTIC OPTIONS IN ROSACEA TREATMENT

**Antonia Belušić**

#### SUMMARY

Rosacea is a chronic inflammatory skin disease that affects the cheeks, nose, chin and forehead. It usually starts between 30 and 50 years of age, commonly in fair-skinned individuals. Main clinical characteristics, which are the foundation of a diagnosis, are transient or permanent erythema, telangiectasia, presence of papules and pustules, sebaceous gland hypertrophy and ocular manifestations. The pathophysiology of the disease is unclear and multifactorial, probably a combination of genetic factors, native immune response alterations, neurovascular dysregulation and environmental factors. Therefore, the selection of therapy depends on clinical presentation of rosacea in each individual patient. Medicines with high-quality evidence of efficacy are locally administered brimonidine, metronidazole, ivermectin and azelaic acid, and orally administered doxycycline and isotretinoin. Still, medicines without proven efficacy in rosacea are often prescribed. Pharmacists can greatly improve patients quality of life by giving the right advice about general skin care measures, administration of the medicines and avoiding triggers.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 48 pages, 6 figures, 3 tables and 43 references. Original is in Croatian language.

Keywords: rosacea, general skin care measures, local therapy, systemic therapy, role of pharmacist

Mentor: **Petra Turčić, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Petra Turčić, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Lidija Bach Rojecky, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Dubravka Vitali Čepo, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: September 2018.