

Trądzik różowaty – aktualne poglądy na etiopatogenezę i leczenie

Rosacea – new data on pathogenesis and treatment

Waldemar Placek¹, Hanna Wolska²¹Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie²Przychodnia Specjalistyczna „High-Med” w Warszawie

Przeł Dermatol 2016, 103, 387–399

DOI: 10.5114/dr.2016.62891

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

rosacea, etiopatogeneza, terapia.

KEY WORDS:

rosacea, etiopathogenesis, treatment.

Trądzik różowaty jest częstą dermatozą, występującą przeważnie u kobiet i mającą istotny niekorzystny wpływ na jakość życia pacjentów. Obecnie przyjmuje się, że w jego przebiegu mogą przeważać zmiany rumieniowe lub zapalne, a w niektórych przypadkach przerostowe, niekoniernie stanowiące kolejne etapy nasilenia choroby. Badania ostatnich lat wskazują, że podstawową rolę w rozwoju *rosacea* odgrywiają zaburzona wrodzona odpowiedź immunologiczna i patologie w obrębie układu naczyńowego skóry. Uwzględnia się również podłoże genetyczne i rolę skórnych, ale nie tylko, patogenów (np. *Helicobacter pylori*, *Demodex*). W związku z powyższym zalecane metody terapii uwzględniają działanie zarówno przeciwzapalne, jak i ukierunkowane na pasożyty skórne. Podstawowymi preparatami w terapii miejscowej są metronidazol, kwas azelainowy, antybiotyki, leki przeciw pasożytnicze, takie jak ivermektyna, oraz leki oddziałujące wybiórczo na zmiany naczyniowe. W cięższych przypadkach za leki z wyboru uznaje się obecnie tetracykliny, alternatywnie makrolidy, a w skrajnie ciężkich postaciach izotretynoinę. W związku z bezsprzeczną, co najmniej pogarszającą chorobę rolą promieniowania ultrafioletowego (UV) zaleca się rygorystyczną ochronę przed UV, a także – co również wynika z obserwacji klinicznych – odpowiednią dietę. Wraz z postępem techniki coraz większe znaczenie w leczeniu *rosacea* mają różnego typu terapie świetlne.

ABSTRACT

Rosacea is a common dermatosis more prevalent in females, significantly impairing quality of life. Currently erythematous, papulo-pustular and phymatous subtypes are distinguished, which do not necessarily represent consecutive stages. Recent findings indicate in the pathogenesis of rosacea the role of the impaired innate immune system and vascular abnormalities. Additionally, the role of genetic and infectious factors is suggested. The therapy of rosacea is directed not only against inflammatory changes but also anti-parasitic. In topical treatment the most commonly used are metronidazole and azelaic acid. Other drugs are topical antibiotics, antiparasitic agents such as ivermectin and preparations directly influencing erythema. In more severe cases tetracyclines or macrolides are used, and in the most severe cases, isotretinoin. As ultraviolet light is a recognized trigger for rosacea, regular sunscreen use is necessary. Also, proper diet is indicated. Presently in the treatment of rosacea more and more techniques using different lights are employed.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

prof. dr hab. n. med.

Waldemar Placek

Katedra i Klinika Dermatologii,

Chorób Przenoszonych

Drogą Płciową

i Immunologii Klinicznej

Uniwersytet

Warmińsko-Mazurski

Miejski Szpital Zespolony

Al. Wojska Polskiego 30

10-959 Olsztyn

e-mail: w.placek@wp.pl

WPROWADZENIE

Trądzik różowaty jest powszechną, przewlekłą dermatozą zapalną twarzy, która występuje przeważnie u kobiet, u osób o jasnej karnacji (I i II fenotyp wg Fitzpatricka), w populacji północno-wschodniej [1].

EPIDEMIOLOGIA

Do niedawna wydawało się, że stosunek chorych kobiet do mężczyzn wynosił 10 : 1. W badaniach prowadzonych w Stanach Zjednoczonych w latach 1995–2000 w grupie 50 235 pacjentów stwierdzono, że stosunek ten obecnie się zmienił i wynosi 3 : 1. Odsetek chorych na trądzik różowaty kształtuje się na poziomie 1–10% populacji, jednak wydaje się niedoszacowany, ponieważ badania przeprowadzone w Londynie i Los Angeles wskazują, że trądzik różowaty występuje u 20% kobiet [1–3].

Pierwszym autorem, który opisał trądzik różowaty jako czerwone zmiany na twarzy, zwłaszcza na nosie i policzkach, i nazwał *gutterose* albo *couperose* (obecnie nazwa ta nadal funkcjonuje we Francji), był dr Guy de Chauliac, francuski lekarz i chirurg żyjący na początku XIV wieku. Shakespeare w „Henryku V” opisuje mężczyznę z czerwoną twarzą i powiększonym nosem. W Anglii w tamtym czasie często określano trądzik różowaty jako *pimples of wine*. Dobrze znany jest obraz Domenica Ghirlandaio z 1480 roku „Stary mężczyzna z wnuczką”, który można obejrzeć w Luwrze, przedstawiający mężczyznę przytulającego się do małego chłopca, prawdopodobnie wnuka. Jego nos jest zniekształcony przez *rhinophyma*. Pierwsze medyczne opisy *acne rosacea* występują w pracy dr. Thomasa Batemanna z 1812 roku „The perfect cure of acne rosacea is, in fact, never accomplished”. Wreszcie w 1891 roku Henri G. Piffard, profesor dermatologii z Nowego Jorku, aby odróżnić trądzik różowaty od innych postaci trądziku, podał objawy różnicujące. Dzisiaj wiadomo, że jest to oddzielna jednostka i że w jej patogenezie biorą udział zaburzenia naczyniowe [4, 5].

PATOMECHANIZM

Przez długie lata za czynniki etiopatogenetyczne trądziku różowatego uznawano czynniki środowiskowe, takie jak nadużywanie alkoholu, słońce, mikroflora jelita cienkiego, mikroby powierzchni skóry. Obecnie w patofizjologii podkreśla się przede wszystkim rolę receptora Toll-like 2 i peptydów przeciwdrobnoustrojowych.

U 81–85% pacjentów obserwuje się pogorszenie pod wpływem słońca. Bierze się również pod uwagę czynniki pokarmowe, psychogenne, atmosferyczne, nieodpowiednią pielęgnację skóry, promieniowanie

elektromagnetyczne i czynniki indywidualne. Na pewno odgrywają rolę czynniki genetyczne, podłoże naczyniowe, hormonalne, infekcje miejscowe i ogólne oraz podłoże łojotokowe.

Stwierdzono wyraźną korelację pomiędzy przebiegiem klinicznym i zmianami naczyniowymi, ustępowanie rumienia pod wpływem miejscowych agonistów receptora α_1 -adrenergicznego, wzrost stężenia i aktywności czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor* – VEGF), markera komórek śródbłonka limfatycznego (D2-40) oraz płytkowo-śródbłonkowej cząsteczki przylegania (ang. *platelet/endothelial cell adhesion molecule 1* – PECAM1). Angiogenne działanie katelicyny – LL37 powoduje interakcję pomiędzy *formyl peptide receptor-like* (FPRL1) a białkiem receptorowym na komórkach śródbłonka – za pomocą G proteiny [5, 6].

Etiologia i patofizjologia *rosacea* nie są do tej pory w pełni poznane, a przebieg kliniczny jest odmienny u różnych pacjentów. W związku z częstszym występowaniem trądziku w północnej części Europy i u osób z niskimi fototypami (I i II) poszukuje się predyspozycji genetycznej. Chorzy na trądzik różowaty mają 4-krotnie większe prawdopodobieństwo posiadania w rodzinie krewnych chorych na trądzik różowaty w porównaniu z populacją ogólną. Stwierdzono polimorfizm dwóch pojedynczych nukleotydów genów skojarzonych z trądzikiem różowatym (ang. *single-nucleotide polymorphisms*) SNP, rs763035 międzygenowy pomiędzy HLA-DRA (łańcuch α) i BTNL2 oraz HLADRB1*03:01; HLA-DQA1*05:01 i HLA-DQB1*02:01 HLA-DRA jest zgodny z zapalnym podłożem trądziku różowatego. Badania genetyczne zidentyfikowały również polimorfizm genów transferazy S-glutationowej odpowiedzialnej za obronę komórki przed uszkodzeniem przez reaktywne formy tlenu (ang. *reactive oxygen species* – ROS). Te polimorfizmy, prowadzące do tworzenia nadmiaru ROS spowodowanego światłem ultrafioletowym, mogą być genetycznym czynnikiem predysponującym do rozwoju trądziku różowatego [7].

Trądzik różowaty często współistnieje z migreną, depresją, nadciśnieniem tętniczym, dyslipidemią, chorobą wieńcową i innymi przewlekłymi schorzeniami.

U kobiet *rosacea* współistnieje także z takimi chorobami autoimmunologicznymi, jak cukrzyca typu 1, celiakia, stwardnienie rozsiane (SM), reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), natomiast u mężczyzn stwierdzono istotny statystycznie związek *rosacea* tylko z RZS. Zwiększona zachorowalność kobiet na choroby autoimmunologiczne (SM, tocznia rumieniowaty układowy) może być związana z estrogenami oraz nieprawidłowościami chromosomów płciowych [8, 9].

Komponent genetyczny trądziku różowatego może być zatem silniejszy niż dotychczas sądzono. Możliwa jest również etiologia autoimmunologiczna.

Niektóre badania potwierdzają, że u pacjentów z trądzikiem różowatym częściej występuje infekcja *Helicobacter pylori*, Gram-ujemną bakterią, co również może mieć związek z chorobami autoimmunologicznymi. Ponadto u około połowy pacjentów stwierdzono podwyższony poziom przeciwciał przeciwjądrowych [8].

U osób z trądzikiem różowatym częściej pojawia się niedobór witaminy D – istotność statystyczna jest większa u osób z *rosacea* i jedną z chorób autoimmunologicznych (cukrzyca typu 1, SM, celiakia i RZS) [8].

Czynniki przyczyniające się do rozwoju trądziku różowatego obejmują: nadmierną reaktywność naczyniową, zaburzenia reaktywności wrodzonego układu immunologicznego, zwiększoną podatność nerwów czuciowych na zmianę temperatury i różne czynniki środowiskowe lub wynikające ze stylu życia (włączając w to ekspozycję na promienie ultrafioletowe – UV), wysiłek fizyczny, spożywanie alkoholu i ostro przyprawione pożywienia [3, 5, 6].

WRODZONA ODPORNOŚĆ IMMUNOLOGICZNA. STYMULACJA TLR (ANG. TOLL-LIKE RECEPTOR) ORAZ DOMEN NLR (ANG. NUCLEOTIDE-BINDING DOMAIN AND LEUCINE-RICH REPEAT CONTAINING)

Jednym z przedstawicieli receptorów odporności wrodzonej, rozpoznających stałe struktury drobnoustrojów, są receptory TLR (*Toll-like*). Wśród komórek rozpoznających patogeny za pomocą receptorów TLR wyróżnia się komórki układu immunologicznego, komórki nabłonkowe, komórki śródbłonka, kardiomiocyty i adipocyty. Pobudzenie receptorów TLR powoduje wzmożoną syntezę czynników przeciwbakteryjnych i cytokin prozapalnych, a także dojrzewanie komórek dendrytycznych (wzrost ekspresji cząsteczek kostymulujących i MHC), które uzyskują większą zdolność prezentacji antygenów.

Receptory TLR wykazują również ekspresję na neuronach czuciowych i mogą być odpowiedzialne za związek pomiędzy stymulacją nerwową a wzmożoną aktywacją odporności wrodzonej.

Wykazano, że u osób z postacią grudkowo-krostkową trądziku różowatego występuje zwiększona aktywacja TLR2, co powoduje zwiększenie ekspresji kalikreiny 5 i wtórnie reguluje wytwarzanie katelicydyn. TLR-2 aktywuje domeny NOD (ang. *nucleotide-binding oligomerisation domain-like receptors family*), domeny zawierające pirynę inflamosomów (ang. *pyrin-domain containing 3* – NLPR3), inicjując aktywację kaspazy 1 i uwalniając cytokinę prozapalną IL-1 β , a w konsekwencji aktywację odpowiedzi zapalnej [10, 11].

CY TOKINY PROANGIOGENNE I PROZAPALNE

Białka przeciwdrobnoustrojowe odgrywają istotną rolę w patogenezie trądziku różowatego. Do grupy tych białek należą katelicydyny oraz β -defensyny. Wyniki badań u osób dotkniętych trądzikiem różowatym wykazują wysoki poziom katelicydyn, zwłaszcza *human cationic antimicrobial protein* – hCAP-18/LL-37, która nie tylko występuje na leukocytach i limfocytach, lecz także wpływa na śródbłonek naczyniowy, modulując uwalnianie VEGF. W badaniach u myszy indukowanych peptydem LL-37 stwierdzono odpowiedź zapalną, teleangiektazje i rumień, co świadczy o patogennym działaniu katelicydyn i ich roli w powstawaniu trądziku różowatego [10, 12].

Stres oksydacyjny stymuluje produkcję katelicydyn w siateczce endoplazmatycznej i syntezę LL-37 w keratynocytach oraz w śródbłonku naczyniowym poprzez zahamowanie promotora genu katelicydyn (drogą NF κ B – ang. *nuclear factor- κ B*).

Wzrost poziomu katelicydyn jest skutkiem procesu posttranslacyjnego spowodowanego wzrostem trypsyny w warstwie rogowej. Delecje genu SPINK5 hamującego syntezę proteaz serynowych powodują wzrost aktywności proteazowej nasilającej proces zapalny w skórze.

Ponadto w stresie retikulum endoplazmatycznego wzrasta aktywność lizosfingolipidu 1 (S1P), która również odpowiada za wzrost katelicydyn. Ta zwiększona aktywność wraz ze wzrostem ekspresji katelicydyny przyciąga komórki zapalne, powoduje nasilenie angiogenezy i zmienia ekspresję niektórych składowych macierzy pozakomórkowej [10, 11].

ZMIANY NACZYNIOWE

O zaburzeniach naczyniowych świadczy przede wszystkim przebieg kliniczny choroby. Trądzik różowaty rozpoczyna się rumieniem przejściowym, przechodzi w fazę rumienia stałego i teleangiektazji. W postaci grudkowo-krostkowej również widoczne jest podłoże rumieniowe [6].

Rumień związany z trądzikiem różowatym jest prawdopodobnie spowodowany przez zwiększenie przepływu krwi w powierzchownych naczyniach krwionośnych [13]. Ponadto u pacjentów następuje przegrzanie tkanek wskutek wazodylatacji [14].

Do głównych wazoregulatorów należą takie mediatory, jak polipeptyd aktywujący przysadkową cyklazę adenylanową (ang. *pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide* – PACAP), naczynioaktywny peptyd jelitowy (ang. *vasoactive intestinal peptide* – VIP) i peptyd związany z genem kalcytoniny (ang. *calcitonin gene-related peptide* – CGRP). Jak wiadomo, długotrwałą wazodylatację powodują także metabolity lipidów i alkoholu. Innymi potencjalnymi czyn-

nikami powodującymi rozszerzenie naczyń są ROS i proteazy. Wszystkie trzy skórne podtypy trądziku różowatego mają podobne zmiany histopatologiczne – rozszerzone tętniczki, naczynia włosowate i żyłki w górnej części skóry właściwej oraz obrzęk pozakapilarny z migracją leukocytów (głównie limfocytów T i monocytów) [10, 11].

Poziom metaloproteinaz wzrasta w trądziku różowatym nawet do 300 razy we wszystkich trzech jego podtypach, szczególnie MMP-12, MMP-1 i MMP-9, które biorą udział w destrukcji tkanek i rozwoju teleangiektazji. U pacjentów z trądzikiem różowatym stwierdzono wzrost poziomów mRNA markerów angiogenezy i naczyń limfatycznych, takich jak VEGF, CD31, podoplanina, PECAM1 i marker komórek śródbłonka limfatycznego D2-40 [15].

W trądziku różowatym wykazano zwiększenie VEGF, który odpowiada za rozrost naczyń i powstawanie teleangiektazji. Angiogeny wpływają również na katelicydyny oraz serynowe proteazy kallikreiny 5. Ekspresja genów tych białek jest hamowana między innymi podczas leczenia 15% kwasem azelainowym [16].

ROLA REAKTYWNYCH FORM TLENU

Reaktywne formy tlenu (ROS), takie jak aniony nadtlenkowe, rodniki hydroksylowe, tlen cząsteczkowy i nadtlenek wodoru, powstają jako efekt wydzielania przez granulocyty wielojądrowe, jak również w wyniku działania promieni słonecznych, co prowadzi do uszkodzenia tkanek [17, 18].

Reaktywne formy tlenu przyczyniają się do rozwoju stanu zapalnego, między innymi poprzez deaktywację naturalnych mechanizmów obronnych, zmianę stosunku lipidów w surowicy, wytwarzanie cytokin prozapalnych przez keratynocyty i fibroblasty, a także niszczenie komórek śródbłonka naczyń. Ponadto stymulacja wydzielania ROS następuje w procesach związanych z aktywacją katelicydyn, których stężenie w skórze jest większe u osób chorych na trądzik różowaty [6, 12].

PODŁOŻE ŁOJOTOKOWE

Ze względu na podobieństwo do trądziku pospolitego przez wiele lat sądzono, że trądzik różowaty rozwija się na podłożu łojotokowym, stąd polska nazwa *trądzik różowaty*. Obecnie wiadomo, że najważniejszą rolę w etiopatogenezie odgrywa podłoże naczyniowe [11].

INFEKCJE

W patogenezie trądziku różowatego podkreśla się także rolę czynników infekcyjnych, w tym zakażeń

Demodex folliculorum, *Bacillus oleronius*, *Bacillus quintana*, *Helicobacter pylori*, *Staphylococcus epidermidis* czy *Chlamydia pneumoniae* [19–22]. Drobnoustroje te, bytując w skórze, indukują proces zapalny poprzez stymulację keratynocytów do wydzielania chemokin, cytokin prozapalnych i proangiogenywnych [6, 23]. W wyniku kaskady zapalnej dochodzi między innymi do zmian ilościowych i jakościowych mikroflory skóry, w tym namnażania się *Demodex* i *Staphylococcus epidermidis*. Drobnoustroje, stymulując układ odpornościowy, wywołują miejscowy stan zapalny i prowadzą do poszerzania się naczyń krwionośnych, co w efekcie skutkuje progresją postaci rumieniowej *rosacea* do grudkowo-krostkowej [19].

Demodex folliculorum i *Demodex brevis* (nużeńce) mogą powodować szereg zmian w ludzkiej skórze. Nużeńce te stwierdzono u pacjentów z grudkową i grudkowo-krostkową postacią trądziku różowatego, u osób chorujących na zapalenie okołoustne (*dermatitis perioralis*), a także zapalenie mieszków włosowych. Rola *Demodex* w rozwoju *rosacea* polega między innymi na blokowaniu ujść mieszków włosowych, stymulacji reakcji zapalnych oraz transmisji bakterii – *Flavobacterium* spp. i *Bacteroides* spp. Badania histopatologiczne i immunohistochemiczne wykazują proliferację limfocytów T, plazmacytów, histiocytów i komórek olbrzymich [20]. Dużą rolę przypisuje się nie samemu nużeńcowi, ale zainfekowaniu nużeńca przez *Bacillus oleronius* lub *Bartonella quintana*, które bytują w przewodzie pokarmowym tego roztocza.

Bacillus oleronius jest Gram-dodatnią bakterią, po raz pierwszy opisaną w 1995 roku, produkującą dwa białka antygenowe, które są zdolne do pobudzania proliferacji obwodowych komórek jednojądrzastych [24]. Znacznie większa częstość pobudzania komórek jednojądrzastych u pacjentów z *rosacea* może wskazywać na to, że ich układ immunologiczny mógł mieć wcześniejszy kontakt z antygenami *Bacillus oleronius* [24]. Białka pochodzące od tej bakterii mogą stanowić czynnik aktywujący neutrofile [25].

Taka aktywacja granulocytów obojętnochłonnych mogłaby nastąpić wówczas, gdyby uwolnione z roztoczy białka bakterii *Bacillus oleronius* przedostały się poza mieszki włosowe do otaczających tkanek, co mogłoby skutkować rozwojem miejscowego stanu zapalnego w tkance okołomieszkowej [26].

Bartonella quintana – typowym wektorem dla *B. quintana* jest wesz ludzka, jednak mogą ją przenosić roztocze kurzu domowego czy nużeńce. Murillo i wsp. [22] wykazali obecność *B. quintana* jako pasożyta *Demodex* u osób z postacią rumieniowo-teleangiektatyczną trądziku różowatego. Nie wiadomo jednak jeszcze, czy *Demodex* jest wektorem dla *B. quintana* ani czy ma związek z etiopatogenezą trądziku różowatego, dlatego konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań.

Ostatnie badania sugerują potencjalny związek między trądzikiem różowatym a infekcją *H. pylori*, a także przerostem bakteryjnym w jelicie cienkim. Infekcja *H. pylori* wydaje się odgrywać rolę patogenną w trądziku różowatym i wielu autorów uważa, że przed rozpoczęciem leczenia trądziku powinno się przeprowadzić eradykację. Wydaje się natomiast, że zespół przerostu bakteryjnego w jelicie cienkim (ang. *small intestinal bacterial overgrowth* – SIBO) nie odgrywa roli w trądziku różowatym.

Czynniki zjadliwości *H. pylori* (cytotoksyna) są kodowane przez gen *cagA*. Stymulują one wzrost wydzielania gastryny w błonie śluzowej żołądka, co z kolei może się przyczyniać do napadowego rumienia będącego elementem obrazu klinicznego *rosacea* [21]. Wykazano, że gen *cagA* występował u 67% pacjentów z *rosacea*, a reaktywne przeciwciała przeciw cytotoksynie CagA wykryto u 75% chorych na trądzik różowaty [27].

Kolejnym patogenem mogącym mieć wpływ na rozwój trądziku różowatego jest *Chlamydia pneumoniae* – wewnątrzkomórkowa bakteria będąca przyczyną między innymi odoskrzelowego zapalenia płuc. Przewlekłe zakażenia mogą odgrywać rolę w powstawaniu różnych chorób układowych oraz *rosacea*. Potrzebne są jeszcze kolejne badania, aby wykazać pewną zależność pomiędzy rozwojem trądziku różowatego a zakażeniem *C. pneumoniae* [28].

PODŁOŻE HORMONALNE

Ze względu na to, że trądzik różowaty występuje częściej u kobiet, szczególnie w wieku pre- i okołomenopauzalnym, podejrzewano podłoże hormonalne. Starsze badania sugerują zaostrzenie trądziku po estrogenach [29, 30]. Receptor estrogenowy β odpowiada za wywoływany przez genisteinę wzrost aktywności transkrypcyjnych genów S1P-C/EBP α -CAM [31].

Badanie receptorów estrogenowych i androgenowych w skórze chorych na trądzik różowaty nie wykazało różnic w stosunku do zdrowej populacji [11].

ROLA PROMIENIOWANIA ULTRAFIOLETOWEGO

Na *rosacea* chorują głównie osoby z I i II fototypem skóry, co wzbudziło podejrzenie, że promienie ultrafioletowe odgrywają rolę zarówno w prowokacji, jak i zaostrzeniu trądziku różowatego. Promieniowanie UV, szczególnie UVB, indukuje rumień spowodowany rozszerzeniem naczyń krwionośnych. Pod wpływem promieniowania UV dochodzi do uwalniania wielu czynników proangiogennych, takich jak VEGF, zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (ang. *basic fibroblast growth factor* – bFGF). Promieniowanie UV drogą zależną od witaminy D (VDR/RXR), jak również stres oksydacyjny w siateczce endopla-

zmatycznej promują transkrypcyjną aktywację cyklicznego adenozyno-3',5'-monofosforanu (cAMP). W wyniku działania promieniowania UV dochodzi także do uwalniania wolnych rodników, które stymulują wzrost ekspresji katelicydyn oraz czynnika martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor α* – TNF- α). Promieniowanie UV powoduje zwiększone wytwarzanie metaloproteinaz 1, 3 i 9, które przenikają do głębszych warstw skóry, degradując macierz zewnątrzkomórkową naczyń i skóry. Produkty degradacji indukują reakcję zapalną. Promieniowanie UV odpowiada za zmiany zarówno naczyniowe, jak i zapalne w rozwoju *rosacea* [6, 10, 11].

OBRAZ KLINICZNY

Trądzik różowaty można rozpoznać na podstawie takich objawów, jak przejściowy, napadowy rumień (ang. *flushing*), przetrwały rumień na nosie, policzkach, brodzie i czole, grudki i krostki, teleangiektazje. Wtórne cechy są często obecne wraz z pierwotnymi objawami, ale mogą również występować niezależnie i obejmują uczucie palenia i pieczenia lub kłucia, uczucie suchości i ściągania, obrzęk, zmiany oczne (zapalenie brzegów powiek, zespół suchego oka, nadwrażliwość na światło, nawracające jęczmień), obwodową lokalizację (np. skóra owłosiona głowy i uszy) i zmiany przerostowe (*phyma*). Od 2002 roku obowiązuje podział *rosacea* na cztery podtypy: rumieniowo-teleangiektatyczny (ang. *erythematoteleangiectatic* – ETR), grudkowo-krostkowy (ang. *papulo-pustular* – PPR), przerostowy (ang. *phymatous* – PhR) i oczny (ang. *ocular* – OR) [6, 10, 11, 32].

Postać rumieniowa trądziku zaczyna się rumieniem napadowym, tzw. *prerosacea*, co jest przez wielu autorów określane jako skóra wrażliwa. Według klasyfikacji CERIES (ang. *Epidermal and Sensory Research and Investigation Center, France*) wyróżnia się cztery typy skóry wrażliwej:

- typ I – rumień związany z dietą lub spożyciem alkoholu, stresem i emocjami oraz nagłymi zmianami temperatury;
- typ II – rumień, uczucie ściągania, niewielkie złuszczenie jako reakcja na zimną pogodę, wiatr i klimatyzację;
- typ III – rumień i uczucie ściągania, mrowienie i nagle zaczerwienienie towarzyszące użyciu danego kosmetyku (danej grupy kosmetyków);
- typ IV – zaczerwienienie skóry, uderzenia gorąca związane z menstruacją [33].

Prerosacea to częste rumienienie się, zaczerwienienie, epizodyczny rumień, dodatni wywiad rodzinny.

Następna postać rumieniowa z licznymi teleangiektazjami (ETR) charakteryzuje się utrwalonym rumieniem na policzkach, nosie, czole i brodzie z mniej lub bardziej nasilonymi teleangiektazjami.

Pod wpływem wielu czynników, takich jak błędy dietetyczne, warunki atmosferyczne, nadciśnienie, stres i inne – osobnicze, rumień się nasila [10].

Postać grudkowo-krostkowa (PPR) cechuje się występowaniem grudek i krost bez zaskórników na skórze całej twarzy, szczególnie w partiach centralnych. Jej odmiana, tzw. tuberkulid Lewandowskiego, obejmuje głównie obwodowe partie twarzy.

Postać przerostowo-guzowata (PhR) ma różne nazwy w zależności od lokalizacji: czoło – *mentophyma*, podbródek – *gnathophyma*, uszy – *otophyma*, powieki – *blepharophyma*. Najczęstsza postać (*rhinophyma*) dotyczy nosa [6, 10, 11, 32].

Zmiany oczne występują u prawie 58% chorych na trądzik różowaty. Do objawów ocznych należą: zapalenie powiek, spojówek, tęczówki lub tęczówki i ciała rzęskowego, wysięk ropny w komorze przedniej lub zapalenie rogówki (może prowadzić do ślepoty). Powyższym objawom może towarzyszyć światłowstręt i uczucie obecności ciała obcego [34].

Nadal nie wiadomo, czy podtypy trądziku różowatego przechodzą w sposób progresywny, czy też występują jako niezależne warianty. Pacjenci często podają w wywiadzie, że objawy trądziku różowatego zaczynają się przemijającym rumieniem, który następnie przechodzi w rumień przetrwały. Rumień na twarzy jest opisywany jako pierwotna stała cecha wszystkich podtypów trądziku różowatego.

ROSACEA FULMINANS (PYODERMA FACIALE)

Ta rzadka choroba o nieznanym przyczynie występuje wyłącznie u kobiet przyjmujących doustne środki antykoncepcyjne lub u kobiet w ciąży wiele lat po okresie dojrzewania. Była ona wcześniej nazywana *pyoderma faciale* z powodu umiejscowienia na twarzy i występowania na większości jej powierzchni wielu zmieniających postać guzków, grudek i krostek, które często tworzą połączenia, co powoduje potworowaty wygląd. Pojawienie się zmian poprzedza łojotok. Nie jest to ropne zapalenie skóry, etiologia nie jest zakaźna, nie jest to też wariant trądziku skupionego – nie występują zaskórniki. Pacjenci reagują na terapię łączoną izotretynoiny z glikokortykosteroidami. Odpowiedź jest lepsza i znacznie szybsza niż u pacjentów leczonych doustnymi antybiotykami. Po ustąpieniu zmian chorobowych blizny są raczej niewielkie. Nie obserwuje się nawrotów [35].

LITY OBRZĘK TWARZY (CHOROBA MORBIHANA)

Jest to rzadkie powikłanie trądziku różowatego prowadzące do zwłóknienia i stwardnienia, a właściwie przetrwały obrzęk limfatyczny z towarzyszącym rumieniem górnej i środkowej części twarzy. Zajmuje czoło, gładziczną powiekę, nos i policzki wraz z fa-

dami nosowo-wargowymi. Diagnostyka i leczenie są trudne. Przez wiele miesięcy podaje się izotretynoinę w dawce 0,1–0,3 mg/kg m.c. w połączeniu z ketotifenem w dawce 1,0 mg dwa razy dziennie [36].

POSTĘPOWANIE W TRĄDZIKU RÓŻOWATYM

Trądzik różowaty jest jedną z chorób dermatologicznych, w których sama terapia za pomocą aktywnych preparatów nie jest wystarczająca do zapewnienia pełnej satysfakcji pacjenta. Wynika to ze złożonego patomechanizmu zmian, dużej roli czynników środowiskowych oraz częstego występowania bardzo wrażliwej skóry, a także możliwości współwystępowania zmian łojotokowych. W 2011 roku opublikowany został konsensus dotyczący postępowania w *rosacea* opracowany przez międzynarodową grupę ekspertów [37]. Pomimo upływu 5 lat podstawowe formy terapii zaprezentowane w tym opracowaniu są aktualne, jednak lekarze mają do dyspozycji kilka nowych leków o specyficznym mechanizmie działania. Niezmiennie istotna jest rola terapii miejscowej.

LECZENIE MIEJSCOWE

W terapii miejscowej podstawową rolę nadal odgrywają metronidazol i kwas azelainowy, ale coraz większą uwagę przyciągają preparaty z iwermektyną. Nie należy także całkowicie eliminować antybiotyków oraz inhibitorów kalcyneuryny. Pojawił się ponadto nowy preparat oddziałujący w sposób swoisty na zmiany rumieniowe.

Metronidazol i kwas azelainowy

Metronidazol oddziałuje na zmiany zapalne (grudki, krosty), co potwierdzono na przestrzeni lat w licznych badaniach kontrolowanych, a także w obserwacjach klinicznych [38, 39]. Lek stosuje się w stężeniu 0,75–1,0% w różnych podłożach. Metaanaliza wyników badań nad poszczególnymi postaciami preparatu nie wykazała istotnych różnic pomiędzy obydwoma stężeniami, jak również charakterem podłoża – krem, żel czy lotion [40].

Kwas azelainowy jest ciekawym lekiem o wielokierunkowym działaniu. Ma właściwości przeciwzapalne, przeciwbakteryjne i zmniejszające nadmierną keratynizację. Ponadto hamuje melanogenezę, przez co zapobiega występowaniu i zmniejsza przebarwienia pozapalne [37, 40].

Oprócz korzystnego działania na zapalne wykwity w *rosacea*, ma on również pozytywny wpływ na często współistniejące w trądziku różowatym zmiany łojotokowe [41].

Preparaty z kwasem azelainowym są bardzo dobrze tolerowane. Stosuje się głównie stężenie 15%

w zaróbkach żelowych i kremach [42], a ostatnio pojawiły się doniesienia o bardzo dużej skuteczności i dobrej tolerancji 15% kwasu azelainowego aplikowanego dwa razy dziennie w postaci piany [43]. W ostatnim podsumowaniu danych z badań nad stosowaniem poszczególnych leków w *rosacea* w 2015 roku van Zuuren i wsp. stwierdzili większą skuteczność kwasu azelainowego niż metronidazolu, jednak potwierdzili również korzystne działanie tego ostatniego leku [44].

Antybiotyki

O wiele mniej jest danych i o wiele mniejszą rolę przypisuje się w *rosacea* miejscowo stosowanym antybiotykowi, przede wszystkim klindamycynie [37]. Ponadto w pojedynczych doniesieniach stwierdzono korzystne działanie w trądziku różowatym preparatu łączącego zawierającego 1% klindamycyny i 5% nadtlenku benzoilu [45, 46].

Inhibitory kalcyneuryny

Takrolimus i pimekrolimus są lekami, co do których nie ma zgodności odnośnie do stosowania w *rosacea*. W konsensusie z 2011 roku znajduje się jedynie lakoniczne stwierdzenie, że preparaty te powinny być stosowane ostrożnie, gdyż mogą nasilać zmiany zapalne. Obserwacje własne i doniesienia z piśmiennictwa wskazują jednak, że szczególnie pimekrolimus (prawdopodobnie ze względu na lepiej tolerowaną w *rosacea* zaróbkę kremową) może znaleźć zastosowanie zwłaszcza w przypadku trądziku różowatego współistniejącego ze zmianami łojotokowymi oraz w zmianach posteroïdowych [47–51].

Retinoidy

Miejscowe retinoidy mają ogromne zastosowanie w terapii trądziku zwykłego i w zabiegach odmładzania skóry w dermokosmetologii. W *rosacea* jednak rola podstawowych preparatów z tej grupy, takich jak tretynoina, adapalen, izotretynoina i tazaroten, jest kontrowersyjna ze względu na ich znaczne właściwości drażniące. Mając do dyspozycji dużą gamę preparatów skutecznych i dobrze tolerowanych, wydaje się, że w tym wskazaniu powinno się unikać retinoidów. Takie stanowisko przedstawiono też w konsensusie na temat leczenia *rosacea* [1]. Wyjątek stanowi retinaldehyd, który przy słabszym działaniu przeciwzapalnym powoduje jednak o wiele mniejsze podrażnienia i może być w niektórych przypadkach korzystny dla skóry w *rosacea* [16], co potwierdzili w badaniu Kałużna i Placek [52, 53].

Glikokortykosteroidy

Jest to najtrudniejszy temat w trądziku różowatym. Chociaż znane jest ich działanie nasilające (po

przejęciowej poprawie) zmiany w *rosacea*, są one nadal w codziennej praktyce często zalecane, zwłaszcza w pierwszym okresie choroby. Wydaje się, że obecnie nie ma najmniejszych podstaw do ich stosowania w trądziku różowatym. Charakterystyczne zmiany posteroïdowe są powszechnie zaakceptowanym wskazaniem do zastosowania inhibitorów kalcyneuryny [37, 50, 51].

Iwermektyna

Do puli leków przeciwzapalnych stosowanych w *rosacea* dołączył niedawno nowy preparat – krem z 1% iwermektyną. Lek ten ma działanie przeciwzapalne, hamuje produkcję szeregu cytokin prozapalnych, a ponadto działa przeciw pasożytniczo, w tym na *Demodex* [54]. O skutecznym działaniu iwermektyny na demodekozę podczas podawania ogólnego wiedziano od dawna [55, 56], jednak dopiero zastosowanie jej miejscowo w postaci 1% kremu poskutkowało większym zainteresowaniem tym lekiem. Pomimo że rola *Demodex folliculorum* w wyzwalaniu zmian w *rosacea* jest dotychczas kontrowersyjna, wiele danych wskazuje na to, że może on, przynajmniej częściowo – wspomagająco, odpowiadać za rozwój wykwitów. Opublikowane w 2014 roku wyniki dwóch kontrolowanych badań klinicznych z zastosowaniem miejscowej iwermektyny i placebo wykazały u ponad 1400 pacjentów z *rosacea* skuteczne działanie i dobrą tolerancję tego leku aplikowanego 1 raz dziennie przez 12 tygodni [57]. Poprawa w postaci redukcji zmian zapalnych była wysoce istotna statystycznie w porównaniu z placebo, co uwidoczniło się już od drugiego tygodnia terapii. Działania niepożądane w postaci pieczenia, świądu skóry i jej suchości w grupie leczonej aktywnym lekiem zgłaszało mniej osób niż w grupie stosującej placebo. W minimalnym odsetku przypadków prowadziły one do przerwania terapii (1,3/0,2 vs 1,7, odpowiednio w grupach pacjentów leczonych iwermektyną i placebo). W przeprowadzonym równolegle 40-tygodniowym badaniu porównującym kremy z 1% iwermektyną i 15% kwasem azelainowym stwierdzono utrzymywanie się bardzo dobrej tolerancji preparatu z iwermektyną. Żadnych problemów miejscowych nie zgłaszało 68–82% pacjentów aplikujących krem z iwermektyną w porównaniu z 35–47% chorych stosujących krem z kwasem azelainowym [58]. Kolejne badanie porównujące skuteczność 1% kremu z iwermektyną (raz dziennie) z 0,75% kremem z metronidazolem (2 razy dziennie) stosowanymi przez 16 tygodni wykazało większą skuteczność iwermektyny niż używanego od lat metronidazolu. Po 16 tygodniach terapii całkowicie bez zmian skórnych było 34,9% pacjentów w grupie stosującej iwermektynę i 21,7% w grupie stosującej metronidazol [59]. Jeszcze ciekawsze okazały się wyniki ostatnio opu-

blikowanych badań, w których stwierdzono bardzo korzystny wpływ iwermektyny na czas remisji w *rosacea*. Po zaprzestaniu 16-tygodniowej terapii remisja po aplikacji iwermektyny była istotnie statystycznie dłuższa niż po zastosowaniu 0,75% metronidazolu (odpowiednio 196 vs 169 dni) [60].

Iwermektyna jest kolejnym preparatem o udowodnionej skuteczności w leczeniu zmian zapalnych w *rosacea*, charakteryzującym się bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa, co podkreślono w opublikowanych ostatnio, podsumowujących wszystkie dotychczasowe doniesienia na jej temat wskazówkach co do stosowania iwermektyny na terenie Unii Europejskiej [61].

Winian brimonidyny

Wszystkie omówione wcześniej leki skoncentrowane były na zwalczaniu w *rosacea* zmian zapalnych, podczas gdy nie zawsze skutkuje to korzystnym wpływem na przewlekły rumień. W ostatnich latach problem ten, bardzo ważny z punktu widzenia pacjenta, był prawie zupełnie pomijany. Pewnym wytłumaczeniem może być fakt, że rumień, będący następstwem obecności bardzo licznych wykwitów grudkowych, po aplikacji preparatów przeciwzapalnych ulega widocznemu zmniejszeniu. Pozostaje jednak kwestia tzw. rumienia trwałego, stanowiącego tło wykwitów zapalnych. W wielośrodkowym badaniu obejmującym 135 pacjentów z *rosacea* przetrwały rumień stanowił najbardziej kłopotliwy aspekt u 82%, rumień napadowy u 38%, a zmiany grudkowo-kroستkowe tylko u 20% chorych [62]. Rumień w *rosacea* jest istotnym medycznie problemem wpływającym wybitnie niekorzystnie na jakość życia pacjentów [63]. W związku z rolą α -adrenoreceptorów w regulacji układu nerwowo-naczyniowego mającego istotne znaczenie w powstawaniu zmian rumieniowych podejmowano próby stosowania ich agonistów – oksymetazoliny i ksylometazoliny – mających zdolność przejściowego obkurczania naczyń [64]. Oba te preparaty miały pewien korzystny wpływ na zmiany rumieniowe, jednak pozostawał niewyjaśniony problem tachyfilaksji i *rebound effect* obserwowanych po ich zastosowaniu w *rhinitis*. Okazało się, że o wiele lepsze efekty można osiągnąć poprzez aplikowanie miejscowo winianu brimonidyny, który jest wysoce selektywnym agonistą α_2 -adrenoreceptorów. W 2012 roku ukazało się doniesienie przedstawiające wyniki dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo badań wielośrodkowych u prawie 400 pacjentów [65]. Podczas 4-tygodniowego stosowania leku i 4-tygodniowej obserwacji po leczeniu stwierdzono statystycznie istotne w porównaniu z placebo zmniejszenie rumienia, pojawiające się już po 30 minutach i utrzymujące się do 12 godzin. Ponadto nie stwierdzono zjawiska ta-

chyfilaksji, *rebound effect* ani niekorzystnego wpływu na inne objawy *rosacea*. Obserwacje te potwierdziły kolejne badania [66]. Najistotniejsze z punktu widzenia pacjentów były wyniki rocznego badania długoterminowego przeprowadzonego u około 450 pacjentów z *rosacea*. Potwierdziły one dużą skuteczność winianu brimonidyny w zmniejszaniu przewlekłego rumienia i brak efektu tachyfilaksji. W badaniu tym zwrócono uwagę na bardzo korzystny wpływ powyższej terapii na jakość życia pacjentów [67]. Działania niepożądane, które stwierdzano u 31% badanych, polegały na nasileniu rumienia i zmian *rosacea*, występowaniu pieczenia i świądu skóry, jednak wszystkie miały charakter łagodny lub średnio nasilony. Najważniejszą obserwacją było stwierdzenie wygaszania powyższych objawów w trakcie trwania leczenia – po 4 tygodniach obserwowano je u 16,7% chorych, a pod koniec terapii jedynie u 4,2% chorych. Należy jednak podkreślić, że jest to jedynie postępowanie paliatywne, powodujące przejściową poprawę zmian rumieniowych i niewpływające na istotę procesu chorobowego, niemniej z punktu widzenia pacjenta bardzo pomocne w codziennej egzystencji.

OCHRONA PRZED PROMIENIOWANIEM ULTRAFIOLETOWYM

W związku z olbrzymią rolą w *rosacea* promieniowania słonecznego, oprócz stosowania aktywnych leków, obligatoryjne powinno być aplikowanie preparatów chroniących przed promieniowaniem UV. Zalecenia takie potwierdzają wszystkie konsensusy dotyczące leczenia trądziku różowatego [37, 68]. Preparaty te powinny się charakteryzować przede wszystkim szerokim spektrum ochronnym, zarówno przed promieniowaniem UVB, jak i UVA. Związki organiczne sprawiają, że promieniowanie UV w krótkim czasie aktywuje elektrony w cząsteczce filtru. Podczas powrotu do stanu stabilnego uwalniana energia jest emitowana jako ciepło lub fluorescencja. Spektrum absorpcji jest inne dla różnych substancji: estry PABA, salicylany, cynamoniany absorbują tylko promieniowanie UVB, natomiast antranilan metylu, Parsol 1789 i Mexoryl SX absorbują promieniowanie UVA. Filtry fizyczne mają tę zaletę, że odpowiednio zabarwione maskują rumień i inne wykwitów skórne. Pozostaje problem ich właściwości drażniących, które są przyczyną większości działań niepożądanych. W *rosacea* jest to szczególnie ważne ze względu na częste występowanie skóry wrażliwej. Misery i wsp. [69], analizując przeszło 4500 pacjentów ze skórą wrażliwą, wykazali, że prawdopodobieństwo jej wystąpienia było największe w trądziku różowatym. Wynosiło ono 4,7 w porównaniu z 4,3 u chorych z łojotokowym zapaleniem skóry i 3,2 u pacjentów z atopo-

wym zapaleniem skóry. Problem częstego występowania skóry wrażliwej w *rosacea* potwierdzono w dalszych badaniach [70].

TERAPIE ŚWIETLNE I METODY FIZYKALNE

W leczeniu objawów rumieniowych istotną rolę odgrywają różne metody fizykalne:

- naświetlania lampą Sollux z niebieskim filtrem lub lampą Minina z niebieskim światłem,
- naświetlania niskoenergetycznym światłem emitowanym przez diody (LED),
- lekki masaż twarzy z elementami drenażu limfatycznego,
- lekki masaż twarzy połączony z kosmetykami do cery wrażliwej i „naczyniowej”,
- transdermalne wprowadzanie substancji uszczelniających śródbłónki naczyń.

Laseroterapia

Skuteczność lasera nieablacyjnego w leczeniu trądziku różowatego polega na przebudowie tkanki łącznej w skórze oraz poprawie bariery naskórkowej. Najlepsze wyniki osiąga się po wykonaniu 1–3 zabiegów w odstępach 4–8 tygodni.

Podstawą terapii trądziku różowatego są lasery naczyniowe. Należą do nich laser pulsacyjno-barwnikowy (585 lub 595 nm) i laser diodowy (532 nm). Promieniowanie tych laserów jest selektywnie pochłaniane przez oksyhemoglobinę, dzięki czemu następuje redukcja naczyń przy minimalnym uszkodzeniu tkanek otaczających, co zapobiega tworzeniu się blizn. U pacjentów, u których naczynia położone są głębiej, należy użyć laserów emitujących dłuższe fale, np. lasera diodowego (810 nm), lasera neodymowo-yagowego (1064 nm).

Dobre efekty można uzyskać po zabiegach z zastosowaniem IPL, który ma różne punkty uchwytu, w tym melanicę oraz hemoglobinę [71, 72]. Światło o długości 560 nm o energii 12–16 J/cm² i czasie trwania pulsu 6–7 ms daje lepsze wyniki u osób młodszych i z cięższą postacią trądziku różowatego [73].

Terapia światłem LED

Czerwone światło LED (630 nm) jest głównym światłem wykorzystywanym w leczeniu trądziku różowatego (zmniejsza stan zapalny i wspomaga gojenie). Do innych rodzajów światła, które mogą być częścią terapii trądziku różowatego, należą: światło amber (żółto-pomarańczowe, 590 nm) – działające kojąco na skórę podrażnioną i nadmiernie reaktywną, światło zielone (530 nm) – najbardziej skuteczne w przypadku napadowych rumieni. Ponadto światła o tych długościach fal mogą zapobiegać przebarwieniom i występowaniu rumienia. W niektórych sche-

matkach, szczególnie w trądziku grudkowo-krostkowym, dodawane jest światło niebieskie (460 nm) i fioletowe (415 nm). U osób z tendencją do przebarwień może ono je nasilać [71, 72].

Peelingi

Leczenie trądziku różowatego kremami z retinoidami (kwas retinowy, retinol, retinaldehyd) przynosi dobre efekty. Koncepcja terapii peelingami z retinoidów powstała na podstawie hipotezy degeneracji tkanki łącznej. Rzeczywiście badania histopatologiczne pokazują, że w *rosacea* zmiany w tkance są takie same jak te, które są charakterystyczne dla starzenia się pod wpływem światła (uszkodzenie włókien kolagenowych i elastycznych, zaburzenia sieciowania kolagenu i elastyny). Skóra właściwa ma cechy elastozy posłonecznej (nieprawidłowe włókna elastyny), a także zawiera dużą ilość glikozaminoglikanów, proteoglikanów i fibronektyny.

Przydatny jest kompleks peelingów: kwasu retinowego, kwasu kojowego, kwasu azelainowego, witaminy C i kwasu mlekowego. Ma on działanie przeciwzapalne, przeciwutleniające i przeciwbakteryjne. Dzięki retinoidom skóra staje się jaśniejsza, ma mniejszą skłonność do rumienia, dodatkową zaletą jest efekt odmłodzenia. W zapobieganiu trądzikowi różowatemu znaczenie ma również oczyszczanie kwasem glikolowym i migdałowym, których zadaniem jest odbudowa bariery naskórka [74].

LECZENIE OGÓLNE

Pomimo licznych możliwości terapii miejscowej u większości pacjentów z trądzikiem różowatym grudkowo-krostkowym zachodzi konieczność prowadzenia terapii lekami podawanymi ogólnie, choćby okresowo (podczas zaostrzeń choroby). Zbiorcze opracowania z ostatnich lat przedstawiające wskazówki do prawidłowej terapii *rosacea* nie zawsze są przydatne dla polskiego czytelnika ze względu na różną dostępność poszczególnych leków w naszym kraju [37, 44].

Panuje powszechna zgodność co do tego, że w przypadku konieczności włączenia terapii systemowej lekami z wyboru w *rosacea* są tetracykliny. Stosowno je od dawna, początkowo zakładając rolę mikroorganizmów w patogenezie choroby. Obecnie wiadomo, że leki te działają w trądziku różowatym głównie poprzez hamowanie procesów zapalnych – zmniejszają produkcję cytokin prozapalnych (IL-1, TNF- α), katelicydyny LL-37, ROS, metaloproteinaz, a także mają działanie antychemotaktyczne [37]. Koronnym dowodem na głównie przeciwzapalny efekt działania tetracyklin stały się badania nad nową postacią doksycykliny [68, 75, 76]. Jest to tabletkowa za-

wierająca 40 mg substancji czynnej, z czego 30 mg jest uwalnianych natychmiast, a 10 mg ma opóźnione działanie. Dawka 40 mg nie działa poprzez uzyskanie w surowicy stężenia bakteriobójczego w stosunku do flory obecnej na skórze, więc skuteczność terapeutyczna w *rosacea* musi wynikać wprost z działania przeciwwzapalnego. Potwierdziły to wyniki ostatnio opublikowanego wielośrodkowego badania kontrolowanego placebo [77], w którym skuteczność tego preparatu została potwierdzona u 170 chorych po terapii trwającej 12 tygodni. W badaniu tym stwierdzono zmniejszenie aktywności proteaz i ekspresji katelicyny korelujące z poprawą kliniczną. Nie wydaje się jednak, żeby efektywność kapsulek z wolno uwalniającą się doksycykliną była większa niż doksycykliny tradycyjnie podawanej w dawce 100 mg raz dziennie. Nowy preparat charakteryzuje się jednak mniejszymi działaniami niepożądanymi. Bardzo ważne jest to, że skuteczność doksycykliny w dawce 40 mg wykazano również w niebezpiecznej dla narządu wzroku postaci ocznej *rosacea* [78]. Ponieważ w Polsce ta postać doksycykliny jest niedostępna, lekarze mają do dyspozycji chlorowodorek tetracykliny, limecyklinę i tradycyjną doksycyklinę. Podaje się je w dawkach analogicznych jak w trądziku zwyczajnym – chlorowodorek tetracykliny w dawce od 1500 do 1000 mg/dobę ze stopniowym zmniejszaniem jej do 500 mg/dobę, limecyklinę w dawce od 600 do 300 mg/dobę i doksycyklinę w dawce od 200 do 100 mg/dobę. Wydaje się, że w *rosacea* szczególnie przydatnym lekiem jest limecyklina. Preparat ten charakteryzuje się łatwością stosowania (1–2 razy dziennie), bardzo rzadko wywołuje działania niepożądane (objawy ze strony przewodu pokarmowego, drożdżycę pochwy), a co najważniejsze – praktycznie nie ma działania uwrażliwiającego na światło. Omawiając tetracykliny, celowo pomijamy stosowaną na świecie również w *rosacea* minocyklinę, gdyż po pierwsze jest ona niedostępna w Polsce, a po drugie może wywoływać wiele groźnych efektów niepożądanych, takich jak ciężkie reakcje polekowe czy zespoły immunologiczne (m.in. toczeń układowy).

Ze względu na występowanie *rosacea* u dorosłych kobiet w okresie rozrodczym często zachodzi obawa o niekorzystny wpływ leku na płód czy też karmione dziecko. Dlatego istotne jest to, że można zastosować antybiotyki z innej grupy (makrolidy). Doświadczenie światowe wskazuje na korzystne działanie w *rosacea* erytromycyny (w dawkach od 1000 mg/dobę do 200 mg/dobę), jednak jej podawanie ogranicza bardzo częste występowanie działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego [75]. Z tego względu podejmowane są ciągle próby stosowania innych leków z tej grupy. Szczególne zainteresowanie wzbudza azytromycyna, która istotnie hamuje

powstawanie ROS, ponadto wydaje się hamować produkcję cytokin prozapalnych [17, 75] i w szeregu doniesień dotyczących pojedynczych pacjentów lub niewielkich grup chorych okazała się bardzo skuteczna w *rosacea* [79]. Dotychczas nie ma ustalonego schematu podawania tego leku. Azytromycynę stosowano w dwojaki sposób: 1) w dawce 500 mg/dobę przez 3 dni w tygodniu (kolejne bądź co drugi dzień) w pierwszym miesiącu terapii, a w następnych miesiącach w dawce 250 mg/dobę 3 razy w tygodniu – 2 razy w tygodniu lub w trzecim miesiącu 500 mg na tydzień (jednego dnia) i 2) nawet w dawce 1000 mg/dobę przez 45 dni, a następnie przez kolejne 45 dni w dawce 500 mg/dobę [80, 81].

Tetracykliny i makrolidy wyparły w większości przypadków stosowany dawniej doustnie metronidazol (2 razy dziennie po 200 mg). Badań na temat tego leku jest jednak mało. W badaniu porównawczym z oksytetracykliną u 40 osób metronidazol podawany w powyższych dawkach działał podobnie jak oksytetracyklina stosowana 2 razy dziennie po 250 mg [82]. Leczeniu metronidazolem mogą towarzyszyć bóle głowy, nudności i metaliczny posmak w ustach.

W nielicznych przypadkach *rosacea*, niewątpliwie rzadziej niż w trądziku zwyczajnym, jeśli za pomocą antybiotyków nie można uzyskać zadowalającej odpowiedzi, postępowaniem z wyboru jest podanie izotretynoiny. W trądziku różowatym stosowano ją w podobnych dawkach jak w trądziku młodzieńczym, ale częściej w dawkach niewielkich, około 10 mg/dobę, często przez wiele miesięcy [37, 44]. Istotną wskazówkę, jak podawać ten lek w *rosacea*, przyniosła praca Gollnicka i wsp. [83]. W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu u 573 chorych, przy zastosowaniu doksycykliny w dawce od 100 do 50 mg/dobę i izotretynoiny w dawkach 0,1, 0,3 i 0,5 mg/kg m.c./dobę, ustalono optymalny sposób jej podawania. Najkorzystniejsza była dawka 0,3 mg/kg m.c./dobę. Dzięki niej uzyskano 90-procentowe zmniejszenie liczby wykwitów w porównaniu z 83-procentowym zmniejszeniem po zastosowaniu doksycykliny. Najistotniejsze było jednak uzyskanie całkowitej remisji u 24% leczonych izotretynoina w porównaniu z 14% leczonych doksycykliną. Oczywiście izotretynoina ma wiele działań niepożądanych, z których najważniejszym, powodującym ograniczenie jej użycia jest działanie teratogenne. W 2016 roku ukazały się wyniki kolejnego, 4-miesięcznego, kontrolowanego placebo badania z zastosowaniem izotretynoiny w *rosacea* u 156 pacjentów. Skuteczność tego preparatu potwierdzono w średnio i bardzo nasilonych postaciach grudkowo-krostkowego trądziku różowatego przy zastosowaniu nawet mniejszej dawki – 0,25 mg/kg m.c./dobę [84].

ROLA DIETY

Kalorie pochodzące z węglowodanów (makarony, pieczywo) i cukrów prostych (słodczyce) zmieniają się w ciepło, którego nadmiar uwalniany jest poprzez zwiększony przepływ krwi w skórze. W związku z tym należy zjadać 3 małe posiłki dziennie oraz utrzymywać podaż kalorii na stałym poziomie.

Jakość diety

Niektóre produkty powodują rozszerzenie naczyń, są to: pikantne przyprawy, sosy, pieprz, marynaty do mięs, ziemniaki, owoce cytrusowe, banany, śliwki, figi, makaron, ser, czekolada, jogurty, śmietana, wanilia, sos sojowy, ekstrakt drożdżowy, bakłażan, awokado, gotowany szpinak, rośliny strączkowe (fasola, groch, bób), kawa i napoje zawierające kofeinę, herbata, alkohol. Gorące posiłki i napoje powodują rozszerzenie naczyń na skórze nawet u zdrowych osób.

Inne błędy dietetyczne to używanie sztucznych substancji słodzących zawierających aspartamy. Środki słodzące są powszechnie stosowane w przemyśle spożywczym, między innymi do produkcji napojów gazowanych, gum do żucia, żelek. Spożywanie słodzików powoduje zauważalne zaczerwienienie u 30% pacjentów.

Z diety powinny być wykluczone stymulanty rumienia, takie jak kawa i inne napoje zawierające kofeinę, herbata, mocne alkohole, napoje alkoholowe, wino, gorące napoje, gorące posiłki i sztuczne słodziki, szczególnie aspartamy (NutraSweet, Equal, Sugar Free, Canderel, AminoSweet).

Produktami o korzystnym wpływie na redukcję rumienia są: wiśnie, jeżyny, borówki. Korzystną rolę odgrywają również kwasy omega 3 i nienasycone kwasy tłuszczowe, które istotnie zmniejszają stan zapalny i są źródłem składników niezbędnych do produkcji prostaglandyn w komórkach skóry. Ponadto stymulują skurcz naczyń krwionośnych, a tym samym zapobiegają powstawaniu teleangiektazji i obrzękowi. Inne produkty mające korzystny wpływ na redukcję rumienia to takie, które są źródłem witaminy C, PP i B₂ – zawarte w nabiale, zielonych warzywach i produktach pełnoziarnistych.

Dieta alkaliczna i unikanie diety zakwaszającej

Dieta alkaliczna obejmuje spożywanie dużej ilości niegazowanej wody mineralnej, warzyw, owoców oraz produktów bogatych w błonnik.

Nieprawidłowa dieta zawiera potrawy smażone, pikantne przekąski, gorące napoje, alkohol i inne napoje oraz posiłki zakwaszające organizm. Ich główną wadą jest brak zbilansowania diety, powodujący duże niedobory żywieniowe [85].

JAK DŁUGO LECZYĆ TRĄDZIK RÓŻOWATY?

Niewątpliwie jest to sprawa indywidualna, ale zakłada się, że przypadkach wymagających leczenia ogólnego terapia nie powinna trwać krócej niż 12 tygodni. Następnie zaleca się leczenie podtrzymujące za pomocą preparatów miejscowych i odpowiednią pielęgnację skóry. W większości przypadków grudkowo-krostkowego trądziku różowatego konieczne jest wielokrotnie w ciągu życia włączenie ponownie terapii ogólnej. Trzeba więc mieć na uwadze, jak to ujęto w konsensusie dotyczącym trądziku różowatego, że *rosacea is a treatable but not curable disease*.

Konflikt interesów

Autorzy byli konsultantami lub prowadzili wykłady na zlecenie firm: Almiral, Astellas, Axxon, Bayer, Galderma, Meda, Polfa Tarchomin, Stiefel.

Piśmiennictwo

1. Chosidow O., Crbierc B.: Epidemiology of rosacea: updated data. *Ann Dermatol Venereol* 2011, 138 (Suppl. 2), 124-128.
2. Tan J., Berg M.: Rosacea: current state of epidemiology. *J Am Acad Dermatol* 2013, 69 (Suppl 1), S27-S35.
3. Spoendlin J., Voegel J.J., Jick S.S., Meier C.R.: A study on the epidemiology of rosacea in the U.K. *Br J Dermatol* 2012, 167, 598-605.
4. de Bersaques J.: Historical notes on rosacea. *Eur J Dermatol* 1995, 5, 16-22.
5. Del Rosso J.Q.: Advances in understanding and managing rosacea: connecting the dots between pathophysiological mechanisms and common clinical features of rosacea with emphasis on vascular changes and facial erythema. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012, 5, 16-25.
6. Robak E., Kulczycka L.: Rosacea. *Post Hig Med Dośw* 2010, 64, 439-450.
7. Chang A.L.S., Raber I., Xu J., Li R., Spitalo R., Chan J. i inni: Assessment of genetic basis of rosacea by genome-wide association study. *J Invest Dermatol* 2015, 135, 1548-1555.
8. Egeberg A., Hansen P.R., Gislason G., Thyssen J.P.: Clustering of autoimmune diseases in patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2016, 74, 667-672.
9. Spoendlin J., Voegel J.J., Jick S.S., Meier C.R.: Risk of rosacea in patients with diabetes using insulin or oral antidiabetic drugs. *J Invest Dermatol* 2013, 133, 2790-2793.
10. Steinhoff M., Schmelz M., Schaubert J.: Facial erythema of rosacea - aetiology, different pathophysiologies and treatment options. *Acta Derm Venereol* 2016, 96, 579-586.
11. Melnik B.C.: Rosacea: the blessing of the Celts - an approach to pathogenesis through translational research. *Acta Derm Venereol* 2016, 96, 147-156.
12. Vemuri R.H., Gundamaraju R., Sekaran S.D., Manikam R.: Review major pathophysiological correlations of rosacea: a complete clinical appraisal. *Int J Med Sci* 2015, 12, 387-396.
13. Chajra H., Nadim M., Auriol D., Schweikert K., Lefevre F.: Combination of new multifunctional molecules for erythematoteleangiectatic rosacea disorder. *Clin Cosmet Invest Dermatol* 2015, 8, 501-510.
14. Guzman-Sanchez D.A., Ishiui Y., Patel T., Fountain J., Chan Y.H., Yosipovitch G.: Enhanced skin blood flow and sensitivity to noxious heat stimuli in papulopustular rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2007, 57, 800-805.

15. **Steinhoff M., Schaubert J., Leyden J.J.:** New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings. *J Am Acad Dermatol* 2013, 69 (Suppl. 1), S15-S26.
16. **Coda A.B., Hata T., Miller J., Audish D., Kotol P., Two A. i inni:** Cathelicidin, kallikrein 5, and serine protease activity is inhibited during treatment of rosacea with azelaic acid 15% gel. *J Am Acad Dermatol* 2013, 69, 570-577.
17. **Bakar O., Demircay Z., Yuksel M., Haklar G., Sanisoglu Y.:** The effect of azithromycin on reactive oxygen species in rosacea. *Clin Exp Dermatol* 2007, 32, 197-200.
18. **Esser P.R., Wölflle U., Dürr C., von Loewenich F.D., Schempp C.M.:** Contact sensitizers induce skin inflammation via ROS production and hyaluronic acid degradation. *PLoS One* 2012, 7, e41340.
19. **Holmes A.D.:** Potential role of microorganisms in the pathogenesis of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2013, 69, 1025-1032.
20. **Rusiecka-Ziółkowska J., Nokiel M., Fleischer M.:** Demodex – an old pathogen or a new one? *Adv Clin Exp Med* 2014, 23, 295-298.
21. **Gravina A., Federico A., Ruocco E., Lo Schiavo A., Masarone M., Tuccillo C. i inni:** Helicobacter pylori infection but not small intestinal bacterial overgrowth may play a pathogenic role in rosacea. *United European Gastroenterol J* 2015, 3, 17-24.
22. **Murillo N., Mediannikov O., Aubert J., Raoult D.:** Bartonella quintana detection in Demodex from erythematotelangiectatic rosacea patients. *Int J Infect Dis* 2014, 29, 176-177.
23. **Yamasaki K., Gallo R.L.:** Rosacea as a disease of cathelicidins and skin innate immunity. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2011, 15, 12-15.
24. **Lacey N., Delaney S., Kavanagh K., Powell F.C.:** Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. *Br J Dermatol* 2007, 157, 474-481.
25. **O'Reilly N., Bergin D., Reeves E.P., McElvaney N.G., Kavanagh K.:** Demodex-associated bacterial proteins induce neutrophil activation. *Br J Dermatol* 2012, 166, 753-760.
26. **O'Reilly N., Menezes N., Kavanagh K.:** Positive correlation between serum immunoreactivity to Demodex-associated Bacillus proteins and erythematotelangiectatic rosacea. *Br J Dermatol* 2012, 167, 1032-1036.
27. **Argenziano G., Donnarumma G., Iovene M.R., Arnese P., Assunta Baldassarre M., Baroni A.:** Incidence of anti-Helicobacter pylori and anti-CagA antibodies in rosacea patients. *Int J Dermatol* 2003, 42, 601-604.
28. **Fernandez-Obregon A., Patton D.L.:** The role of Chlamydia pneumoniae in the etiology of acne rosacea: response to the use of oral azithromycin. *Cutis* 2007, 79, 163-167.
29. **Ferahbas A., Utas S., Mistik S., Uksal U., Peker D.:** Rosacea fulminans in pregnancy: case report and review of the literature. *Am J Clin Dermatol* 2006, 7, 141-144.
30. **Schmidt J.B., Raff M., Spona J.:** Do sexual steroids contribute to the pathomechanism of rosacea? A study of estrogen and androgen receptors in acne rosacea. *Acta Derm Venereol* 1983, 63, 64-66.
31. **Park K., Kim Y.I., Shin K.O., Seo H.S., Kim J.Y., Mann T. i inni:** The dietary ingredient, genistein, stimulates cathelicidin antimicrobial peptide expression through a novel S1P-dependent mechanism. *J Nutr Biochem* 2014, 25, 734-740.
32. **Plewig G.:** Trądzik różowaty. [w:] Braun-Falco. *Dermatologia*. W.H.C. Burgdorf, G. Plewig, H.H. Wolff, M. Landthaler (red.). Wyd. II, Wydawnictwo Czelej, Lublin 2010, 1032-1041.
33. **Misery L.:** Sensitive skin. *Expert Rev Dermatol* 2013, 8, 631-637.
34. **Örnek N., Carabulut A.A., Örnek K., Onaran Z., Usta G.:** Corneal and conjunctival sensitivity in rosacea patients. *Saudi J Ophthalmol* 2016, 30, 29-32.
35. **Ribeiro L.B., Ramos-e-Silva M.:** Rosacea fulminans. *Cutis* 2013, 92, 29-32.
36. **Renieri G., Brochhausen C., Pfeiffer N., Pitz S.:** Chronic eyelid oedema and rosacea (Morbus Morbihan): diagnostic and therapeutic challenges. *Klin Monbl Augenheilkd* 2011, 228, 19-24.
37. **Elewski B.E., Draelos Z., Dreno B., Jansen T., Layton A., Picardo M.:** Rosacea-global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group. *J EADV* 2011, 25, 188-200.
38. **Van Zuuren E.J., Kramer S.F., Carter B.R., Graber M.A., Fedorowicz Z.:** Effective and evidence-based management strategies for rosacea: summary of Cochrane systematic review. *Br J Dermatol* 2011, 165, 760-781.
39. **Wolf J.E. Jr, Del Rosso J.Q.:** The CLEAR trial: results of a large community-based study of metronidazole gel in rosacea. *Cutis* 2007, 79, 73-80.
40. **Yoo J., Reid D.C., Kimball A.B.:** Metronidazol in the treatment of rosacea: do formulation, dosing and concentration matter? *J Drugs Dermatol* 2006, 5, 317-319.
41. **Powell F.C.:** Rosacea. *N Engl J Med* 2005, 352, 793-803.
42. **Thiboutot D., Thieroff-Ekerdt R., Graupe K.:** Efficacy and safety of azelaic acid (15%) gel as a new treatment for papulopustular rosacea: results from two vehicle-controlled, randomised phase III studies. *J Am Acad Dermatol* 2003, 48, 836-845.
43. **Draelos Z.D., Elwski B.E., Harper J.C., Sand M., Staedtler G., Nlulikiyinka R. i inni:** A phase 3 randomized, double-blind, vehicle-controlled trial of azelaic acid foam 15% in the treatment of papulopustular rosacea. *Cutis* 2015, 96, 54-61.
44. **Van Zuuren E.J., Fedorowicz Z., Carter B., van der Linden M.M., Charland L.:** Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, 4, CD003262.
45. **Breneman D., Savin R., VandePol C., Vamvakias G., Lew S., Leyden J.:** Double-blind, randomized, vehicle-controlled clinical trial of once daily benzoyl peroxide/clindamycin topical gel in the treatment of patients with moderate to severe rosacea. *Int J Dermatol* 2004, 43, 381-387.
46. **Gold M., Farber H., Gilboa R., Tschene E.:** Use of benzoyl peroxide/clindamycin gel in the once daily treatment of moderate rosacea. Poster no. P161, 63rd Annual Meeting of the American Academy of Dermatology. 18-22.02.2005, Nowy Orlean, USA.
47. **Kim M.B., Kim G.W., Park H.J., Kim H.S., Chin H.W., Kim S.H. i inni:** Pimecrolimus 1% cream for the treatment of rosacea. *J Dermatol* 2011, 38, 1135-1139.
48. **Crawford K.M., Russ B., Bostrom P.:** Pimecrolimus for treatment of acne rosacea. *Skinmed* 2005, 4, 147-150.
49. **Bikowski J.:** Facial seborrheic dermatitis: a report on current status and therapeutic horizons. *J Drugs Dermatol* 2009, 8, 125-133.
50. **Chu C.Y.:** An open-label study to evaluate the safety and efficacy of topically applied pimecrolimus cream for the treatment of steroid-induced rosacea-like eruption. *J EADV* 2007, 21, 484-490.
51. **Lee D.H., Li K., Suh D.H.:** Pimecrolimus 1% cream for the treatment of steroid-induced rosacea: an 8-week split-face clinical trial. *Br J Dermatol* 2008, 158, 069-1076.
52. **Saurat J.H., Didierjean L., Masgrau E., Piletta P.A., Jacomi S., Chatellard-Gruaz D. i inni:** Topical retinaldehyde increases skin content of retinoic acid and exerts biologic activity in mouse skin. *J Invest Dermatol* 1994, 103, 770-774.
53. **Kałużna L., Placek W.:** Wpływ stosowania retinaldehydu na zmiany rumieniowe w trądziku różowatym. *Dermatol Estet* 2006, 8, 29-33.

54. **Kircik L.H., Dell Rosso J.Q., Layton A.M., Schaubert J.:** Over 25 years of clinical experience with ivermectin: an overview of safety for an increasing number of indications. *J Drugs Dermatol* 2016, 15, 325-332.
55. **Aquilina C., Viraben R., Sire S.:** Ivermectin-responsive *Demodex* infestation during human immunodeficiency virus infection: a case report and literature review. *Dermatology* 2002, 205, 394-397.
56. **Allen K.J., Davis C.L., Billings S.D., Mousdicas N.:** Recalcitrant papulopustular rosacea in an immunocompetent patient responding to combination therapy with oral ivermectin and topical permethrin. *Cutis* 2007, 80, 149-151.
57. **Stein Gold L., Kircik L., Fowler J., Tan J., Draelos Z., Fleischer A. i inni:** Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in the treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol* 2014, 13, 316-323.
58. **Stein Gold L., Kircik L., Fowler J., Jackson J.M., Tan J., Draelos Z. i inni:** Long-term safety of ivermectin 1% cream vs azelaic acid 15% gel in treating inflammatory lesions of rosacea: results of two 40-week controlled, investigator-blinded trials. *J Drugs Dermatol* 2014, 13, 1380-1386.
59. **Taieb A., Ortonne J.P., Ruzicka T., Roszkiewicz J., Berth-Jones J., Peirone M.H. i inni:** Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. *Br J Dermatol* 2015, 172, 1103-1110.
60. **Taieb A., Khemis A., Ruzicka T., Barańska-Rybak W., Berth-Jones J., Schaubert J. i inni:** Maintenance of remission following successful treatment of papulopustular rosacea with Ivermectin 1% cream vs. Metronidazole 0.75% cream: 36-week extension of the ATTRACT randomized study. *J EADV* 2016, 30, 829-836.
61. **Kim E.S., Deeks E.D.:** Ivermectin in rosacea: a guide to its use in the EU. *Drugs Ther Perspect* 2006, 32, 357-362.
62. **Tan J., Blume-Peytavi U., Ortonne J.P., Wilhelm K., Martiou L., Baltas E. i inni:** An observational cross-sectional survey of rosacea: clinical associations and progression between subtypes. *Br J Dermatol* 2013, 169, 555-562.
63. **Bewley A., Fowler J., Schofer H., Kerrouche N., Rives V.:** Erythema of rosacea impairs health-related quality of life: results of meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2016, 6, 237-247.
64. **Shanier S.D., Ondo A.L.:** Successful treatment of the erythema and flushing of rosacea using a topically applied selective alpha 1-adrenergic receptor agonist. *Arch Dermatol* 2007, 143, 1369-1371.
65. **Fowler J., Jarratt M., Moore A., Meadows K., Pollack A., Steinhoff M. i inni:** Once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% is a novel treatment for moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two multicentre, randomized and vehicle-controlled studies. *Br J Dermatol* 2012, 166, 633-641.
66. **Jackson J.M., Fowler J., Moore A., Jarratt M., Jones T., Meadows K. i inni:** Improvement in facial erythema within 30 minutes of initial application of brimonidine tartrate in patients with rosacea. *J Drugs Dermatol* 2014, 13, 699-704.
67. **Moore A., Kempers S., Murakawa G., Weiss J., Tauscher A., Swineyr L. i inni:** Long-term safety and efficacy of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of a 1-year open-label study. *J Drugs Dermatol* 2014, 13, 56-61.
68. **Maier L.E.:** Rosacea: advances in understanding pathogenesis and treatment. *Clin Invest* 2011, 1, 739-755.
69. **Misery L., Bousetta S., Nocera T., Perez-Cullell N., Taieb C.:** Sensitive skin in Europe. *J EADV* 2009, 23, 376-381.
70. **Misery L., Loser K., Stander S.:** Sensitive skin. *J EADV* 2016, 30 (Suppl 1), S2-S8.
71. **Butterwick K.J., Butterwick L.S., Han A.:** Laser and light therapies for acne rosacea. *J Drugs Dermatol* 2006, 5, 35-39.
72. **Goldberg D.J.:** Lasers and light sources for rosacea. *Cutis* 2005, 75 (Suppl 3), 22-26.
73. **Lim H.S., Lee S.C., Won Y.H., Lee J.B.:** Efficacy of intense pulsed light for treating erythematoteleangiectatic rosacea is related to severity and age. *Ann Dermatol* 2014, 26, 491-495.
74. **Chlebus E., Serafin M.:** Pilingi. [w:] *Dermatologia estetyczna*. W. Placek (red.). Termedia, Poznań, 2016, 141-160.
75. **Baldwin H.E.:** Systemic therapy for rosacea. *Skin Therapy Letter* 2007, 12, 1-9.
76. **Del Rosso J.Q., Webster G.F., Jackson M., Rendon M., Rich P., Torok H. i inni:** Two randomized phase III clinical trials evaluating anti-inflammatory dose doxycycline (40-mg doxycycline, USP capsules) administered once daily for treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2007, 56, 791-802.
77. **Di Nardo A., Holmes A.D., Muto Y., Huang E.Y., Preston N., Winkelmann W.J. i inni:** Improved clinical outcome and biomarkers in adult with a papulopustular rosacea treated with doxycycline modified-release capsules in a randomized trial. *J Am Acad Dermatol* 2016, 74, 1086-1092.
78. **Pfeffer I., Borelli C., Zierhut M., Schaller M.:** Treatment of ocular rosacea with 40 mg doxycycline in a slow release form. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011, 9, 904-907.
79. **Bakar O., Zeynep D., Gurbuz O.:** Therapeutic potential of azithromycin in rosacea. *Int J Dermatol* 2004, 43, 151-154.
80. **Fuentelsaz V., Ara M., Corredera C., Lezcoano V., Jubrias P., Carapeto F.J.:** Rosacea fulminans in pregnancy: successful treatment with azithromycin. *Clin Exp Dermatol* 2011, 36, 674-676.
81. **Akhyani M., Ehsani A.H., Ghiasi M., Jafari A.K.:** Comparison of azithromycin vs. doxycycline in the treatment of rosacea: a randomized open clinical trial. *Int J Dermatol* 2008, 47, 284-288.
82. **Saihan E.M., Burton J.L.:** A double-blind trial of metronidazole versus oxytetracycline therapy for rosacea. *Br J Dermatol* 1980, 102, 443-445.
83. **Gollnick H., Blume-Petavi U., Szabo E.L., Meyer K.G., Hauptmann P., Popp G. i inni:** Systemic isotretinoin in the treatment of rosacea - doxycycline- and placebo-controlled, randomized clinical study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010, 8, 505-515.
84. **Sibidian E., Vicaut E., Chidiack H., Anselin E., Cribier B., Dreno B. i inni:** A randomized-controlled trial of oral low-dose isotretinoin for difficult-to-treat papulopustular rosacea. *J Invest Dermatol* 2016, 136, 1124-1129.
85. **Maciejewska-Radomska A., Placek W.:** Trądzik różowaty a dieta. [w:] *Dieta w chorobach skóry*. W. Placek (red.). Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2015, 207-214.

Otrzymano: 2 IX 2016 r.

Zaakceptowano: 26 IX 2016 r.