

Rosacea – diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 2. Treatment

Trądzik różowaty – rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część 2. Leczenie

Anna Woźniacka¹, Joanna Czuwara², Dorota Krasowska³, Ewa Chlebus⁴, Grażyna Wąsik⁵, Anna Wojas-Pelc⁶, Lidia Rudnicka², Joanna Narbutt⁷, Zygmunt Adamski⁸, Rafał Czajkowski⁹, Magdalena Czarnecka-Operacz⁸, Iwona Flisiak¹⁰, Cezary Kowalewski¹¹, Aleksandra Lesiak⁷, Joanna Maj¹², Roman Nowicki¹³, Agnieszka Owczarczyk-Saczonek¹⁴, Witold Owczarek¹⁵, Małgorzata Olszewska², Waldemar Placek¹⁴, Adam Reich¹⁶, Małgorzata Sokółowska-Wojdyło¹³, Jacek Szepietowski¹², Anna Zalewska-Janowska¹⁷, Barbara Zegarska¹⁸

¹Department of Dermatology and Venereology, Medical University of Lodz, Lodz, Poland

²Department of Dermatology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

³Department of Dermatology, Venereology and Paediatric Dermatology, Medical University of Lublin, Lublin, Poland

⁴NZOZ Novaderm, Warsaw, Poland

⁵Department of General and Oncological Dermatology, Regional Hospital, Opole, Poland

⁶Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

⁷Department of Dermatology, Paediatric and Oncologic Dermatology, Medical University of Lodz, Lodz, Poland

⁸Department of Dermatology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

⁹Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

¹⁰Department of Dermatology and Venereology, Medical University of Bialystok, Bialystok, Poland

¹¹Department of Immunodermatology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

¹²Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland

¹³Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland

¹⁴Department of Dermatology Sexually Transmitted Diseases and Clinical Immunology, University of Warmia and Mazury, Olsztyn, Poland

¹⁵Department of Dermatology, Military Medical Institute, Warsaw, Poland

¹⁶Department of Dermatology, Institute of Medical Sciences, College of Medical Sciences, University of Rzeszow, Rzeszow, Poland

¹⁷Psychodermatology Department, Pulmonology, Rheumatology and Clinical Immunology Chair, Medical University of Lodz, Lodz, Poland

¹⁸Department of Cosmetology and Aesthetic Dermatology, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

¹Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź, Polska

²Katedra i Klinika Dermatologiczna, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

³Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny, Lublin, Polska

⁴NZOZ Novaderm, Warszawa, Polska

⁵Oddział Dermatologii Ogólnej i Onkologicznej, Szpital Wojewódzki, Opole, Polska

⁶Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Kraków, Polska

⁷Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny, Łódź, Polska

⁸Katedra i Klinika Dermatologii, Uniwersytet Medyczny, Poznań, Polska

⁹Katedra Dermatologii i Wenerologii, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska

¹⁰Klinika Dermatologii i Wenerologii, Uniwersytet Medyczny, Białystok, Polska

¹¹Zakład Immunodermatologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

¹²Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny, Wrocław, Polska

¹³Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

¹⁴Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski, Olsztyn, Polska

¹⁵Klinika Dermatologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska

¹⁶Zakład i Klinika Dermatologii, Instytut Nauk Medycznych, Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski, Rzeszów, Polska

¹⁷Zakład Psychodermatologii, Katedra Pulmonologii, Reumatologii i Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny, Łódź, Polska

¹⁸Katedra Kosmetologii i Dermatologii Estetycznej, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska

Dermatol Rev/Przeegl Dermatol 2022, 109, 397–416

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2022.126600>

ABSTRACT

**CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:**
prof. dr hab. n. med.
Anna Woźniacka
Katedra i Klinika Dermatologii
i Wenerologii
Uniwersytet Medyczny
pl. Hallera 1, budynek 6
90-647 Łódź, Polska
tel: +48 42 639 30 93
e-mail: anna.wozniacka@umed.
lodz.pl

Rosacea is a chronic inflammatory skin disease characterised by periods of remission and subsequent relapses typically provoked by environmental factors. Eruptions located on the face are easily visible and may be difficult to conceal, which leads to a decrease in patients' self-esteem, quality of life, and general well-being. Since the aetiology of rosacea is multifactorial and not entirely understood, and the clinical characteristics and course of the disease are heterogeneous, therapy may be challenging. While a complete cure is not possible, in the majority of cases clinical improvement and long-term remission are satisfying both to the patient and physician. In recent years, the therapeutic approach has been significantly modified. Currently, the focus is placed on the need to personalise the treatment process and adapt it to the patients' phenotypic characteristics. Combination therapies and new variants of existing topical and systemic drugs are increasingly being recommended. The mainstays of therapy are antiinflammatory agents. Proper skin care – along with the identification and avoidance of factors known to trigger consecutive episodes of rosacea – are also essential.

Key words: rosacea, treatment.

STRESZCZENIE

Trądzik różowaty jest przewlekłą chorobą zapalną skóry, która przebiega z okresami remisji i kolejnych nawrotów, zwykle spowodowanych czynnikami środowiskowymi. Wykwity zlokalizowane na twarzy są łatwo dostrzegalne i niekiedy trudne do kamuflażu, co prowadzi do obniżenia samooceny, jakości życia i ogólnego dobrostanu chorych. Z uwagi na wieloczynnikową i nie w pełni poznaną etiologię, a także różnorodny przebieg i obraz kliniczny terapia może być trudna. Wprawdzie nie jest możliwe całkowite wyleczenie, to jednak w większości przypadków kliniczna poprawa i długotrwała remisja umożliwia osiągnięcie stanu zadowolenia zarówno pacjenta, jak i lekarza. W ostatnich latach strategia procesu terapeutycznego uległa istotnej modyfikacji. Obecnie podkreślana jest potrzeba personalizacji procesu leczenia i jego dostosowania do obrazu fenotypowego. Coraz częściej zalecana jest terapia łączona, a także nowe formy istniejących wcześniej leków miejscowych i ogólnych. Zasadniczym elementem leczenia są preparaty przeciwzapalne. Nadal kluczowe znaczenie ma właściwa pielęgnacja skóry, a także ustalenie i unikanie czynników prowokujących kolejne epizody choroby.

Słowa kluczowe: trądzik różowaty, leczenie.

SKIN CARE

In addition to prescribing an appropriate therapy for the acute disease phase, a fundamental task of physicians is to select effective drugs for the period of remission [1]. Specific recommendations concern lifestyle modifications, particularly proper diet, daily skin care, and photoprotection. Continuous comprehensive treatment greatly reduces the likelihood

PIELĘGNACJA SKÓRY

Niezwykle ważnym zadaniem lekarza jest nie tylko zastosowanie odpowiedniej terapii w ostrej fazie choroby, lecz także prawidłowy dobór leków w okresie remisji [1]. Szczegółowe zalecenia dotyczą stylu życia, zwłaszcza właściwej diety, codziennej pielęgnacji skóry i fotoprotekcji. Ciągłość i kompleksowość terapii w dużym stopniu zmniejsza prawdopodobieństwo

of relapse and also improves patient comfort [2–4]. A breakthrough in the approach to rosacea treatment came in 2011, when the Rosacea International Expert Group (ROSIE) proposed a multifaceted strategy for the care of rosacea patients. In addition to pharmacological and physical therapy, it encompasses an appropriate use of dermocosmetics for skin care and patient education, taking into consideration the psychological and social aspects of the disease [2]. The selection of effective skin care products is a challenging task because of widespread poor tolerability of many chemical compounds. The skin of rosacea sufferers is hypersensitive, dry, and prone to peeling and inflammatory reactions, erythematous and oedematous lesions accompanied by subjective complaints such as burning and stinging and, less commonly, pruritus [5, 6]. Consequently, gentle shampoos and cleansers formulated specifically for sensitive and couperose skin types – especially micellar liquids – are recommended for skin cleansing to help maintain the continuity of the lipid barrier. Facial tonics should preferably be replaced with thermal water. To address the increased risk of skin irritation, patients should be advised to avoid coloured, scented and highly foaming emulsion soaps, gels, and shampoos. Similarly, using waterproof cosmetics with heavy bases that can only be removed with strong cleansers or astringent products is not advisable. In addition, patients should be instructed to eliminate from their skincare routine warming facial masks as well as products containing alcohol, menthol, peppermint, camphor, or eucalyptus oil, lauryl sulphate, fruit acids or glycolic acids. Furthermore, the use of exfoliating peel-off creams or mechanical methods that disrupt the continuity of the stratum corneum should be discouraged [2, 7–10].

In daily facial skin care, emollients are extremely useful. Studies have shown that emollients used twice daily in combination with topical therapeutic agents in the form of gel, significantly improve patient comfort by relieving dry and rough skin, and alleviating skin complaints such as stinging and burning. Importantly, before the first application of any new skincare or protective cream, a tolerance test should be performed on a small skin area.

Patients with rosacea should avoid ultraviolet (UV) exposure. Consequently, daily use of sunscreens protecting the skin against both ultraviolet (UV) A (320–400 nm) and B (280–320 nm) radiation is recommended. Preferably, sunscreens should contain protective silicones: dimethicone, cyclomethicone or both. The substances are added to the formulation to soothe skin irritation. During periods of intense sun exposure, patients should be advised to use sunscreens with the highest sun protection factor (SPF), at least SPF 30, that also provide UVA protection. Throughout the year, sunscreens with SPF 15–30

nawrotów, a także poprawia komfort życia pacjenta [2–4]. Przełom w koncepcji leczenia trądziku różowatego nastąpił w 2011 roku, kiedy to grupa międzynarodowych ekspertów *Rosacea International Expert Group* (ROSIE) zaproponowała wielopłaszczyznową opiekę nad pacjentami. Obejmuje ona nie tylko farmakologię i fizykoterapię, pielęgnację skóry dermocosmetykami, lecz także edukację pacjenta z uwzględnieniem psychicznych i społecznych aspektów choroby [2]. Wybór właściwych preparatów pielęgnacyjnych jest trudny z uwagi na powszechnie występującą złą tolerancję wielu związków chemicznych. Skóra osób chorujących na trądzik różowaty jest nadwrażliwa, sucha, z tendencją do złuszczenia, skłonna do rozwoju reakcji zapalnych, powstawania zmian rumieniowych i obrzękowych, którym towarzyszą dolegliwości podmiotowe w postaci palenia, pieczenia, rzadziej świądu [5, 6]. Stąd też do oczyszczania skóry zalecane są delikatne, niezaburzające ciągłości bariery lipidowej preparaty myjące specjalnie przeznaczone dla skóry naczyniowej i wrażliwej, przede wszystkim płyny micelarne. Zamiast toniku można rozważyć stosowanie wody termalnej. Z uwagi na wzmożone ryzyko podrażnienia skóry chorzy powinni unikać stosowania barwionych, zapachowych i silnie pieniących się mydeł emulsyjnych, żeli i szamponów. Także aplikacja wodoodpornych kosmetyków o ciężkich podłożach, które dają się usunąć jedynie za pomocą drażniących środków myjących lub substancji ściągających nie jest wskazana. Należy także eliminować stosowanie masek rozgrzewających, produktów zawierających alkohol, mentol, miętę pieprzową, kamforę lub olejek eukaliptusowy, siarczan laurylu, kwasy owocowe lub kwasy glikolowe. Podobnie stosowanie złuszczących kremów pilingujących lub mechanicznych metod naruszających ciągłość warstwy rogowej naskórka nie powinno być zalecane [2, 7–10].

W codziennej pielęgnacji skóry twarzy niezwykle przydatne są emolienty, które jak wykazały badania, stosowane 2 razy dziennie łącznie z preparatami do terapii miejscowej w postaci żelu poprawiały znacznie komfort pacjenta, poprzez zmniejszenie suchości i szorstkości oraz dolegliwości w postaci kłucia i pieczenia. Należy pamiętać, aby przed pierwszą aplikacją każdego kremu pielęgnacyjnego lub ochronnego wykonać próbę tolerancji nowego produktu na małej powierzchni skóry.

Chorzy na trądzik różowaty powinni unikać ekspozycji na promienie ultrafioletowe (UV), dlatego też zalecane jest codzienne stosowanie kremów z filtrem chroniącym przed promieniowaniem UV w zakresie zarówno A (320–400 nm), jak i B (280–320 nm), najlepiej zawierających silikonów ochronnych (dimetikon, cyklometikon) lub dwa te składniki łącznie. Powyższe substancje dodawane są w celu łagodzenia podrażnienia skóry. W okresie dużego nasłonecznienia zalecane są kremy z najwyższymi wskaźnikami ochrony przed UV, co

(including UVA protection) are recommended. Sunscreens containing zinc oxide or titanium oxide are the advisable option.

During episodes of remission, rosacea patients should use creams formulated for couperose skin, containing antioxidant, antiinflammatory, and hydrating ingredients. However, to alleviate rosacea flare-ups, creams for sensitive and allergic skin types are recommended. Patients reporting dry skin should be advised to use lightweight lipid-based creams replenishing the epidermal barrier.

Rosacea patients often use colour cosmetics that produce camouflaging, corrective and protective effects. Examples include green concealer and corrector powders. Typically, lightweight liquid bases are recommended during spring and summer, while heavier lipid bases are more suitable for autumn and winter.

To protect vision and alleviate ocular symptoms, patients should be instructed to apply moisturising eye drops with physiological pH and wear sunglasses with protective filters effective in blocking both UVA and UVB radiation [2, 6, 7].

Another element contributing to the prevention and maintenance of clinical remission is an appropriate lifestyle. Rosacea patients should avoid tanning beds and saunas, and refrain from sunbathing and exposure to fluorescent lighting and air conditioning. It also needs to be noted that during winter rosacea flare-ups can be triggered by prolonged exposure to freezing temperatures and cold wind as well as sudden changes in temperature. Aspects related to diet and stress in rosacea patients have already been addressed in the first part of the study [1]. Occasionally, the complaints and skin eruptions are aggravated by intense physical exercise. Hence, during the patient's physical examination, it is always important to identify the factors and conditions that may contribute to increasing the severity of the disease, discuss them with the patient, and make attempts to eliminate them.

ROSACEA AND CONTACT ALLERGY

The coexistence of rosacea, particularly in the erythematotelangiectatic variant, with allergic contact dermatitis, irritant eczema, and cosmetic intolerance syndrome poses diagnostic and therapeutic challenges to medical practitioners. The skin of patients with rosacea is often hypersensitive to external stimuli. Inflammation associated with rosacea may increase the susceptibility to develop a contact allergic reaction [8–10]. An elevated prevalence of contact allergy in patients with rosacea, especially the erythematotelangiectatic variant (ETR), further aggravates the difficulty involved in the correct selection of appropriate face care creams or topical medications, but also,

najmniej SPF 30 (*sun protection factor*) i wyższe, łącznie z ochroną przed UVA. Natomiast przez cały rok wskazane są kremy ze wskaźnikami SPF 15–30 z jednoczesną ochroną przed UVA. Polecane są filtry przeciwsłoneczne zawierające tlenek cynku lub tytanu.

W okresie remisji trądziku różowatego zalecane są kremy przeznaczone do pielęgnacji skóry naczyniowej zawierające substancje: antyoksydacyjne, przeciwzapalne, nawilżające, natomiast w czasie zaostrzeń choroby kremy do skóry wrażliwej i alergicznej. Dla pacjentów odczuwających suchą skórę wskazane są kremy lekkie, lipidowe, odbudowujące barierę naskórkową.

Chorzy na trądzik różowaty korzystają często z kolorowych kosmetyków o działaniu kamuflującym, korygującym i ochronnym, do których należą zielone pudry kamuflujące i korygujące. Zwykle lżejsze, płynne podłoża zalecane są w czasie wiosny i lata, natomiast bardziej tłuste rekomendowane są jesienią i zimą.

W celu ochrony narządu wzroku, a także łagodzenia dolegliwości wskazane jest stosowanie fizjologicznych kropli nawilżających i używanie okularów przeciwsłonecznych z odpowiednimi filtrami ochronnymi blokującymi zarówno promieniowanie UVA, jak i UVB [2, 6, 7].

Kolejnym elementem profilaktyki i utrzymania stanu remisji klinicznej jest właściwy styl życia. Chorzy na trądzik nie powinni korzystać z lamp emitujących promienie UV (solarium), sauny, kąpeli słonecznych, przebywać w pomieszczeniach ze światłem jarzeniowym i klimatyzowanych. Zimą natomiast zaostrzenie choroby może spowodować zbyt długie przebywanie na mrozie i zimnym wietrze, a także nagłe zmiany temperatury. Aspekty związane z dietą i stresem omówiono w części pierwszej opracowania [1]. Niekiedy dolegliwości i wykwity mogą się nasilić podczas wykonywania intensywnych ćwiczeń fizycznych. Dlatego też w czasie badania podmiotowego pacjenta należy zawsze zidentyfikować okoliczności i czynniki, które mogą przyczynić się do nasilenia choroby, omówić je z pacjentem i podjąć próbę eliminacji.

TRĄDZIK RÓŻOWATY A ALERGIA KONTAKTOWA

Problemem diagnostyczno-terapeutycznym dla lekarza praktyka jest współistnienie objawów trądziku różowatego, szczególnie postaci rumieniowej z teleangiektazjami, z alergicznym kontaktowym zapaleniem skóry, wypryskiem z podrażnienia, a także zespołem nietolerancji kosmetyków. U chorych na trądzik częstym objawem jest nadwrażliwość skóry na czynniki zewnętrzne. Stan zapalny w przebiegu *rosacea* może zwiększać skłonność do rozwoju alergii kontaktowej [8–10]. Większa częstość występowania alergii kontaktowej, występująca u chorych na trądzik różowaty, szczególnie z podtypem ETR (*ery-*

perhaps less obviously, cleansers. A considerable problem, of which many patients are not aware, is the choice of shampoos and hair conditioners because of their potential impact on inducing irritation of facial skin. In addition to worsening erythema, these cosmetics may reduce patient tolerance of topical medications and ultimately lead to therapeutic failure.

The results of a study conducted in Poland show that over the years the number of people with contact allergy to fragrances, balsam of Peru, thiomersal, parabens and octyl gallate has been increasing. There has also been a significant rise in the proportion of patients who are allergic to methylisothiazolines and especially dodecyl gallate [11]. Analysis of therapeutic failures in patients with rosacea requires a careful review of their skin care routine. In some cases, it may be necessary to discontinue a cosmetic or even a topical drug containing a substance with a potential skin irritating effect. A properly selected dermocosmetic should rebuild the epidermal barrier, relieve dry and rough skin, and eliminate exfoliation. In addition, it should reduce skin hypersensitivity and thus alleviate the burning or stinging sensation.

PHENOTYPE-DEPENDENT TOPICAL TREATMENT

Erythematotelangiectatic rosacea

Most patients with moderate to mild rosacea may benefit from topical therapy as the sole form of treatment. The choice of topical therapeutic agents depends on the type and activity of skin lesions, i.e. the phenotypic characteristics.

One of the most common symptoms attributable primarily to the dysregulation of the sympathetic nervous system is erythema caused by vasodilation. Erythematous skin lesions usually poorly respond to treatment and are stigmatising and embarrassing to the patient. The sympathetic nervous system, an essential part of the autonomic nervous system that becomes activated during exercise or in stressful situations, is responsible for the contraction of the smooth muscles of the superficial blood vessels in the skin. Hence, drugs belonging to the group of highly selective α_2 -adrenergic receptor agonists are broadly used in the treatment of persistent erythematous lesions associated with rosacea. In addition to their effect on vasoconstriction, they show antiinflammatory activity, reducing the severity of oedema and erythema. To date, two products have been approved for this indication: brimonidine tartrate and oxymetazoline hydrochloride.

Brimonidine, available in the form of topical gel 0.33%, was approved for the treatment of acne by the FDA (Food and Drug Administration) in 2013,

thematotelangiectatic rosacea), ukazuje skalę trudności w prawidłowym doborze odpowiedniego kremu lub leku zewnętrznego, ale także, co wydawać się może mniej oczywiste, preparatów do mycia. Prawdziwym problemem, często nieuświadomianym przez pacjentów, stał się dobór szamponów i odżywek do włosów, które mogą drażnić również skórę twarzy. Kosmetyki te nasilają rumień, mogą być powodem złej tolerancji leków miejscowych i w efekcie braku powodzenia terapii.

Wyniki badania przeprowadzonego w Polsce wskazują, że na przestrzeni lat wzrasta liczba osób z alergią kontaktową na substancje zapachowe, balsam peruwiański, tiomersal, parabeny i galusan oktylu. Znacząco rośnie także udział metyloizotiazolinów, w szczególności galusanu dodecylu [11]. Analizując niepowodzenia terapeutyczne u chorych na *rosacea* należy dokładnie przeanalizować proces pielęgnacji skóry u danego pacjenta i niekiedy wyeliminować kosmetyk lub nawet lek miejscowy, którego składnik może drażnić skórę. Właściwie dobrany dermokosmetyk powinien odbudowywać barierę naskórkową, zmniejszać suchość i szorstkość skóry, a także zlikwidować złuszczenie. Jednocześnie powinien zredukować nadwrażliwość, a tym samym łagodzić uczucie pieczenia czy klucia.

LECZENIE MIEJSCOWE W ZALEŻNOŚCI OD OBRAZU FENOTYPOWEGO

Postać rumieniowa z teleangiektazjami

U większości pacjentów z umiarkowanym i łagodnym przebiegiem trądziku różowatego można stosować jedynie leczenie miejscowe, a dobór terapii zależny jest od rodzaju i aktywności zmian skórnych, tj. od obrazu fenotypowego.

Rumień spowodowany rozszerzeniem naczyń krwionośnych należy do najczęściej występujących objawów, które zależą głównie od dysregulacji układu współczulnego. Zmiany o tym charakterze zwykle trudno odpowiadają na stosowane leczenie, należą do wykwitów stygmatyzujących i budzących zażenowanie. Układ współczulny, będący ważną częścią układu autonomicznego, który aktywuje się w czasie wysiłku lub w sytuacjach stresowych, odpowiada za skurcz mięśni gładkich powierzchownych naczyń krwionośnych skóry. Dlatego też leki będące wysoce selektywnymi agonistami receptora α_2 -adrenergicznego znalazły szerokie zastosowanie w leczeniu utrwalonych zmian rumieniowych w przebiegu *rosacea*. Poza wpływem na wazokonstrykcję mają również działanie przeciwzapalne, zmniejszając obrzęk i rumień. Dotychczas, w tym wskazaniu, zarejestrowane zostały dwa preparaty: wian brymonidyny i chlorowodorek oksymetazoliny.

and by the EMA (European Medicines Agency) in 2014. Evidence for the efficacy of the product comes from two randomised placebo-controlled clinical trials in which a gel base was used. The studies enrolled a total of 553 adult patients with moderate to severe persistent facial erythema [12]. The drug was applied once daily. Data collected over a 29-day follow-up period demonstrated high efficacy of the product. A reduction in the severity of erythematous lesions was visible already 30 minutes after application. Peak activity of the drug was observed within 3–6 hours of application. After this time, the clinical effect gradually decreased, and the intensity of erythema returned to its baseline. The adverse effects were rare and mild in severity. Most commonly, the patients reported paradoxical erythema reaction, hot flushes, skin burning, and contact dermatitis. Several years ago, manufacturer discontinued the distribution of the product in Poland. Only formulations for ophthalmic indications are currently available on the Polish pharmaceutical market, though the drug can still be purchased in Western European countries, the closest being Germany.

Another preparation approved for this indication is oxymetazoline hydrochloride cream 1%. It was approved by the FDA in 2017. However, it is not available in this formulation and indication in Poland. Evidence for the therapeutic efficacy of the drug was obtained in a 29-day trial that included a total of 885 adult patients with a diagnosis of rosacea [13]. A visible reduction in the severity of erythema was observed after just 1 hour, while the clinical effect persisted for up to 12 hours after application. Adverse effects reported for oxymetazoline include dermatitis at the application site, exacerbation of disease-specific inflammatory changes, pain, pruritus, and erythema [14].

Topical products containing oxymetazoline which are approved for therapy in Poland include nasal sprays. They cause vasoconstriction and reduce nasal mucosal congestion and swelling. However, when used over a prolonged period, they may induce permanent damage to nasal mucosa. In addition, they have the potential to be addictive. Currently, oxymetazoline is among OTC drugs that are popular with young people because of their mood-enhancing and prosocial effects, and it may be used to get the “high” feeling.

The most common applications of laser therapy include skin rejuvenation, epilation, and removal of hyperpigmentation, vascular changes, haemangiomas, and benign nodules. In the treatment of rosacea, laser procedures are employed to seal excessively dilated superficial blood vessels and thus improve persistent erythema. Although there are few large-scale studies showing the efficacy of laser therapy in the treatment

Brymonidyna występująca w postaci 0,33% żelu została zatwierdzona do leczenia trądziku przez FDA (*Food and Drug Administration*) w 2013 i przez EMA (*European Medicines Agency*) w 2014 roku. Skuteczność produktu wykazano w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, w których zastosowano podłoże żelowe. Badaniami objęto łącznie 553 osoby dorosłe z przetrwałym rumieniem twarzy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [12]. Lek stosowano jeden raz dziennie. Wyniki 29-dniowej obserwacji wskazały na wysoką skuteczność preparatu. Redukcja nasilenia zmian rumieniowych widoczna była już po 30 minutach od aplikacji z maksimum natężenia działania leku po 3–6 godzinach. Po tym czasie efekt kliniczny stopniowo się zmniejszał, a intensywność rumienia powracała do stanu wyjściowego. Objawy niepożądane występowały rzadko, miały niewielkie nasilenie. Najczęściej stwierdzano paradoksalne nasilenie rumienia, uczucie uderzenia gorąca, pieczenie skóry i kontaktowe zapalenie skóry. Od kilku lat producent wycofał się z dystrybucji preparatu na terenie Polski. Dostępne są jedynie formułacje przeznaczone do leczenia ze wskazań okulistycznych. Lek jest dostępny w niektórych krajach europejskich, np. w Niemczech.

Kolejnym preparatem zarejestrowanym w tym wskazaniu jest krem zawierający chlorowodorek oksymetazoliny w stężeniu 1%. Preparat został zatwierdzony przez FDA w 2017 roku. Jednak w tej formułacji i wskazaniu nie jest dostępny w Polsce. Wyniki badań, trwających 29 dni, w których udział wzięło 885 dorosłych osób z rozpoznaniem trądzikiem różowatym, wskazały na skuteczność preparatu [13]. Widoczna redukcja nasilenia rumienia zauważalna była już po godzinie, a efekt kliniczny utrzymywał się do 12 godzin od aplikacji. Obserwowane skutki uboczne oksymetazoliny obejmują zapalenie skóry w miejscu aplikacji, nasilenie zmian zapalnych swoistych dla przebiegu choroby, ból, świąd i rumień [14].

Zarejestrowane w Polsce miejscowe preparaty oksymetazoliny mają postać aerosoli donosowych. Powodują zwężenie naczyń krwionośnych, zmniejszając przekrwienie i obrzęk błony śluzowej nosa. Stosowane przez dłuższy czas mogą jednak nie tylko powodować jej trwałe uszkodzenie, lecz także uzależniają. Oksymetazolina znajduje się w grupie potencjalnie uzależniających leków OTC (*over the counter* – bez recepty), które zostały zaliczone do kategorii stymulantów.

Zabiegi laserowe są najczęściej stosowane w celu odmładzania skóry, usuwania przebarwień, zmian naczyniowych, naczynek krwionośnych, łagodnych guzków lub epilacji. W terapii trądziku różowatego wykorzystywane są w celu zamykania nadmiernie rozszerzonych, powierzchownych naczyń krwionośnych, co powoduje zmniejszenie utrwalonego rumienia. Mimo że niewiele jest szeroko zakrojonych badań potwierdzających ich skuteczność w leczeniu postaci rumieniowej

of erythematotelangiectatic rosacea, numerous case reports provide evidence of their beneficial effect. Based on their mode of operation, lasers can be divided into continuous-wave and pulsed-wave types. In the former, the power or intensity of radiation in the beam is constant over time, while the latter are based on the principle of generating repetitive pulses. Erythematous lesions and telangiectasias are usually treated with the aid of pulsed dye laser (PDL, wavelength range of 585–595 nm), neodymium-YAG laser (Nd:YAG, 532 nm and 1064 nm), and CO₂ laser. Laser irradiation is not painful, and reported adverse effects include erythema, pruritus, and the sensation of tight skin. Contraindications include pregnancy and lactation, vitiligo, decompensated diabetes, severe chronic cardiovascular diseases, the presence of pacemaker, autoimmune conditions, cancer, epilepsy, tendency to keloids, as well as treatment with photosensitising medications, retinoids and β -carotene, and skin hyperpigmentation due to exposure to ultraviolet radiation. High cost of therapy may be a factor limiting the availability of this therapeutic modality [13].

Good outcomes in the treatment of erythematous lesions and telangiectasias have also been reported for Intense Pulsed Light (IPL) therapy. Unlike other laser types, IPL delivers pulses of light over a range of wavelengths. The emitted light beam produces a superficial effect, targeting primarily pigmented lesions and dilated blood vessels near the surface of the skin. Laser irradiation does not cause epidermal damage. Despite the fact that a significant proportion of the vessels are destroyed after the procedure, the formation of new lesions is not prevented. There are literature reports of beneficial effects achieved with combination therapies based on α 2-adrenergic receptor agonists and irradiation treatments [15]. Oral treatment with β -blockers, including propranolol, is a highly controversial method. Despite reports indicating that they may reduce the severity of erythematous lesions and the tendency to flushing in patients, drugs of this group are not currently recommended because of associated adverse effects including blood pressure drops and bradycardia [16, 17].

Papulopustular rosacea

Drugs commonly prescribed for the topical therapy of papulopustular rosacea include metronidazole, azelaic acid, and ivermectin [13, 18].

Metronidazole is a white to pale-yellow crystalline powder. It is soluble in water at concentrations ranging from 0.75% to 1% and normally used at these levels in topical formulations. Metronidazole exhibits antibacterial, antiinflammatory, and antioxidant effects. In Poland, metronidazole preparations include cream and gel 0.75%, but in other countries cream and gel 1% formulations are also available.

z teleangiektazjami, to jednak liczne opisy przypadków dokumentują ich korzystny efekt. Z uwagi na sposób działania lasery dzielimy na: lasery emitujące falę ciągłą, gdzie moc lub natężenie promieniowania w wiązce jest stała w czasie, oraz na lasery impulsowe, działające na zasadzie wytwarzania powtarzalnych impulsów. W leczeniu zmian rumieniowych i teleangiektazji wykorzystywane są najczęściej: pulsacyjny laser barwnikowy (*pulsed dye laser* – PDL, o długości fali 585–595 nm), laser neodymowo-yagowy (Nd:YAG, 532 nm i 1064 nm) i CO₂. Naświetlania nie są bolesne, a spośród ubocznych skutków terapii wymieniany jest rumień, świąd i uczucie ściągania skóry. Przeciwwskazaniami do ich przeprowadzania są ciąża i laktacja, bielactwo, niewyrównana cukrzyca, poważne przewlekłe choroby układu sercowo-naczyniowego, obecność rozrusznika serca, choroby autoimmunizacyjne, nowotwory, padaczka, tendencja do powstawania bliznowców, a także leczenie preparatami światłoluczującymi, retinoidami i β -karotenem oraz hiperpigmentacja skóry powstała wskutek ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe. Pewnym ograniczeniem jest również wysoki koszt terapii [13].

Dobre efekty leczenia zmian rumieniowych i teleangiektazji opisywano również po zastosowaniu naświetlań przy użyciu IPL (*Intense Pulsed Light therapy*). Od innych laserów IPL różni się dostarczaniem impulsów świetlnych o różnej długości. Emitowana wiązka światła działa powierzchniowo, głównie na zmiany barwnikowe i poszerzone powierzchniowe naczynia krwionośne. Naświetlania nie przyczyniają się do uszkodzenia naskórka. Mimo że po zabiegu znaczna część naczyń ulega destrukcji, to jednak procedura ta nie zapobiega tworzeniu się nowych zmian. W piśmiennictwie opisywane są korzystne efekty terapii łączonych z zastosowaniem miejscowo agonistów receptora α 2-adrenergicznego i naświetlań [15]. Stosowanie doustne β -blokerów, w tym propranololu, budzi wiele kontrowersji. Wprawdzie istnieją doniesienia wskazujące na możliwość zmniejszania nasilenia zmian rumieniowych i tendencji do występowania napadowego rumienia (*flush*) u chorych, to jednak z uwagi na działania niepożądane, tj. spadki ciśnienia i bradykardię, nie jest obecnie powszechnie zalecane [16, 17].

Postać grudkowo-krostkowa

W miejscowej terapii zmian zapalnych o typie grudek i krost powszechnie rekomendowany jest metronidazol, kwas azelainowy oraz ivermektyna [13, 18].

Metronidazol to biały lub lekko żółty krystaliczny proszek, który w wodzie rozpuszczalny jest w stężeniach od 0,75–1% i zwykle w tych stężeniach aplikowany jest w postaci preparatów miejscowych. Ma działanie przeciwbakteryjne, przeciwzapalne i przeciwutleniające. W Polsce preparaty z metronidazolem są dostępne w postaci 0,75% kremu lub żelu, a na świe-

Commercial preparations of metronidazole contain excipients such as propyl and methyl parahydroxy benzoate, propylene glycol and ethanol, which may have irritant or allergic effects in patients with rosacea. Hence, in patients with hypersensitivity to excipients beneficial effects can be obtained with the use of extemporaneous preparations. Metronidazole combinations with pharmaceutical grade eucerine, white petrolatum, ointment base or cholesterol ointment are recommended. Extemporaneous preparations are well tolerated by patients. They are preservative-free and, depending on the base, they have a moisturising effect or lipid-replenishing properties. Importantly, they should be used up within 2–3 weeks after preparation. A sample formulation may contain the following ingredients: Metronidazoli 1.0 Aguae dest. Eucerini aa ad 100.0 M.f.cremor. Since metronidazole is associated with phototoxic reactions, metronidazole-containing products should be applied in the evening or patients should be advised to rigorously avoid exposure to UV radiation. In patients with rosacea, these restrictions are self-evident.

Products at a concentration of 1% are usually applied once a day, while those at a concentration of 0.75% are used twice daily. However, based on clinical studies, the efficacy of treatment does not appear to be significantly affected by the concentration of the product or the frequency of application. Although an improvement in inflammatory lesions is usually observed after 2–4 weeks of therapy, the final outcome is evaluated after 8–9 weeks of treatment [18–20]. The most common adverse effects include local irritation, dry skin, and a burning sensation [13]. As the disease tends to recur after the discontinuation of metronidazole, treatment should preferably be continued even after the skin lesions have resolved.

Azelaic acid is a naturally occurring dicarboxylic acid with antiinflammatory and antioxidant properties. Similarly to metronidazole, azelaic acid contributes to the resolution of papulopustular lesions. Moreover, it can also reduce the severity of erythema. The mechanism of action of azelaic acid in the treatment of rosacea is not well understood. Studies have shown that the topical application of azelaic acid preparations contributes to reduced mRNA levels for cathelicidin and kallikrein-5, i.e. proteins that are potentially implicated in the development of rosacea [21]. In addition, experimental studies conducted in an Italian centre have found that the topical application of a product with azelaic acid inhibits the expression of proinflammatory proteins (interleukin-1 β and mRNA for TNF- α) and induces peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPARG) which are known to play a role in inflammation [22].

Azelaic acid is available as cream 20% or gel 15%, while foam 15% formulations are approved for ther-

apie również w postaci 1% kremu lub żelu. Komercyjnie dostępne preparaty metronidazolu zawierają substancje pomocnicze, takie jak parahydroksybenzoesan propylu lub metylu, glikol propylenowy i etanol, które u chorych na trądzik różowaty mogą wywoływać działanie drażniące lub alergizujące. Dlatego też w przypadkach nadwrażliwości na substancje pomocnicze korzystne jest wykonanie preparatu recepturowego. Zalecane jest łączenie metronidazolu z euceryną apteczną, wazeliną białą, lekobazą lub maścią cholesterolową. Preparaty recepturowe są dobrze tolerowane przez pacjentów, nie zawierają substancji konserwujących i jednocześnie, w zależności od podłoża, mają właściwości nawilżające lub natłuszczające skórę. Po wykonaniu powinny być jednak zużyte w czasie 2 do 3 tygodni. Przykładowa recepta może zawierać następujące substancje: Metronidazoli 1.0 Aguae dest. Eucerini aa ad 100.0 M.f.cremor. Należy pamiętać, że z uwagi na fototoksyczność zaleca się stosowanie preparatów z metronidazolem wieczorem lub restrykcyjne unikanie ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe. W przypadku chorych na trądzik różowaty ograniczenia te są oczywiste.

Preparaty o stężeniu 1% stosuje się zwykle raz dziennie, natomiast o stężeniu 0,75% dwa razy dziennie. Badania kliniczne wykazały jednak, że zarówno stężenie produktu, jak i częstość aplikacji wydają się nie wpływać znacząco na skuteczność leczenia. Mimo że poprawa w zakresie zmian zapalnych obserwowana jest zwykle po 2–4 tygodniach terapii, to jednak końcowy efekt oceniany jest po 8–9 tygodniach leczenia [18–20]. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są miejscowe podrażnienia, suchość skóry i uczucie pieczenia [13]. Często po odstawieniu metronidazolu obserwuje się nawroty choroby, dlatego zaleca się stosowanie preparatu jeszcze po ustąpieniu zmian skórnych.

Kwas azelainowy jest naturalnie występującym kwasem dikarboksylovym o właściwościach przeciwzapalnych i przeciwutleniających. Podobnie jak metronidazol kwas azelainowy przyczynia się do wchłaniania zmian grudkowo-krostkowych. Co więcej, może także zmniejszać nasilenie rumienia. Mechanizm działania kwasu azelainowego w trądziku różowatym nie jest dobrze poznany. Wyniki badań wykazały, że miejscowa aplikacja preparatu powoduje zmniejszenie mRNA dla katelicyny i kalikreiny 5, tj. białek, które potencjalnie mają wpływ na rozwój trądziku różowatego [21]. Ponadto podczas badań eksperymentalnych prowadzonych w ośrodku we Włoszech stwierdzono, że miejscowa aplikacja preparatu powoduje hamowanie ekspresji białek prozapalnych, tj. interleukiny 1 β i mRNA dla TNF- α oraz indukowanie receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksyosomów (PPAR- γ), których działanie ma wpływ na rozwój stanu zapalnego [22].

Kwas azelainowy jest dostępny w postaci 20% kremu lub 15% żelu, a preparaty w formie 15% pianki

apy in the United States. Initial improvement in patients treated with azelaic acid can be seen during the first few weeks of drug application. However, definite improvement is usually seen after 12–15 weeks of therapy [23]. Adverse effects are rarely reported, and if they occur, they are usually mild in severity. They may include burning and stinging, itching and discomfort. Even though comparative studies with metronidazole showed azelaic acid to be slightly superior in terms of efficacy, the difference was not found to be significant [13].

Ivermectin is a pharmaceutical agent with anti-inflammatory and antiparasitic properties. Topical ivermectin preparation (cream 1%) is approved for the treatment of inflammatory lesions in rosacea. In addition to the active substance, the medicinal product also contains cetyl alcohol and stearyl alcohol, methyl parahydroxybenzoate (E218) and propyl parahydroxybenzoate (E216), and propylene glycol. The substances are known for their potential to cause allergic and irritant skin reactions. Although oral toxicity studies have shown that ivermectin is teratogenic in rats and rabbits, no significant risk to the human foetus is anticipated due to low systemic exposure following topical application of the product at the proposed dosage. Nevertheless, as there are no data confirming the safety of ivermectin in this patient group, its use is not recommended in women who are pregnant or breast-feeding.

The cream is used once a day. A pea-size amount is applied to each affected skin area (e.g. forehead, chin, nose, and cheeks) and spread as a thin layer. The treatment is usually well tolerated, but considering the fact that the drug contains numerous excipients, the possibility of patients developing allergic or contact dermatitis should be taken into account as well. Improvements in skin condition were generally observed after 16 weeks of use. A long-term safety study showed topical application of ivermectin cream 1% to be safe and effective for up to 52 weeks. Comparative studies with metronidazole 0.75% applied twice daily found ivermectin to have a slight advantage in terms of therapeutic efficacy [24].

Alternative topical preparations available in Poland include benzoyl peroxide, erythromycin (at concentrations of 0.5–2.5%), and clindamycin (1–2.5%). As a rule, these drugs are prescribed to patients who are intolerant of metronidazole, azelaic acid or ivermectin. In a small proportion of patients, an improvement in skin condition was also observed after the topical application of tacrolimus [25]. The preparations that have been used in this indication, but are not available in Poland, include minocycline foam 1.5% or 3% [26] and sulphacetamide 10% with sulphur 5% [27].

zarejestrowane są w Stanach Zjednoczonych. Początkową poprawę po zastosowaniu kwasu azelainowego można stwierdzić w czasie pierwszych kilku tygodni aplikacji. Jednak zdecydowaną poprawę obserwuje się zazwyczaj po 12–15 tygodniach terapii [23]. Rzadko odnotowywane są objawy uboczne i zwykle mają niewielkie nasilenie. Należą do nich uczucie świądu, pieczenia, kłucia i dyskomfortu. Mimo że badania porównawcze z metronidazolem wykazały nieznacznie wyższą skuteczność kwasu azelainowego, to jednak różnica ta nie była istotna [13].

Iwermektyna jest lekiem o właściwościach przeciwzapalnych i przeciwpasożytniczych. Preparat miejscowy, w postaci 1% kremu, zarejestrowany jest do leczenia zmian zapalnych w przebiegu trądziku różowatego. Produkt leczniczy obok substancji czynnej zawiera również alkohol cetylowy i alkohol stearylowy, parahydroksybenzoesan metylu (E218) i propylu (E216) oraz glikol propylenowy, które mogą powodować reakcje skórne o charakterze alergicznym i z podrażnienia. Mimo że badania toksyczności po podaniu doustnym wykazały, że iwermektyna ma działanie teratogenne u szczurów i królików, to jednak ze względu na niską ekspozycję ogólnoustrojową po miejscowym zastosowaniu produktu zgodnie z proponowanym dawkowaniem nie przewiduje się istotnych zagrożeń dla płodu ludzkiego. Tym niemniej, z uwagi na brak danych potwierdzających bezpieczeństwo preparatu w tej grupie chorych, nie jest on zalecany u kobiet będących w czasie ciąży lub laktacji.

Krem stosuje się raz dziennie. Na każdy chorobowo zmieniony obszar twarzy (np. czoło, podbródek, nos, policzki) nakłada się niewielką jego ilość, wielkości ziarna grochu i rozprowadza się cienką warstwą. Leczenie zwykle jest dobrze tolerowane. Z uwagi na obecność licznych substancji pomocniczych należy pamiętać o możliwości rozwoju alergicznego, kontaktowego zapalenia skóry. Poprawę stanu miejscowego obserwowano na ogół po 16 tygodniach stosowania. Długoterminowe badanie bezpieczeństwa wykazało, że miejscowe stosowanie kremu z 1% iwermektyną jest bezpieczne i skuteczne przez okres do 52 tygodni. W badaniach porównawczych z 0,75% metronidazolem stosowanym 2 razy dziennie wykazano jej nieznacznie skuteczniejsze działanie [24].

Do innych preparatów o działaniu miejscowym, które są dostępne w Polsce, należą nadtlenuk benzoilu, erytromycyna w stężeniu 0,5–2,5%, klindamycyna w stężeniu 1–2,5%. Na ogół leki te stosuje się u pacjentów, którzy nie tolerują metronidazolu, kwasu azelainowego lub iwermektyny. U niewielkiej liczby chorych poprawę stanu skóry obserwowano także po miejscowej aplikacji takrolimusu [25]. Do preparatów niedostępnych w Polsce, które stosowane były w tym wskazaniu, należą: minocyklina w postaci 1,5% lub 3% pianki [26], sulfacetamid 10% z siarką 5% [27].

ORAL TREATMENT

In patients with severe skin manifestations, topical therapy should be combined with oral medications. Usually, oral treatment is based on second-generation tetracyclines. One of the drugs of choice is doxycycline. Minocycline (not available in Poland) is a less commonly prescribed option. Patients who are hypersensitive to doxycycline may be treated with first-generation tetracyclines (lymecycline, tetracycline hydrochloride, oxytetracycline). In addition to tetracyclines, therapy with macrolides should be considered, for example azithromycin. Tetracyclines have been shown to control the symptoms of the disease because of their antiinflammatory properties. They are known to reduce the expression of metalloproteinases and the production of proinflammatory cytokines (IL-1, TNF- α) and chemotactic factors. In addition, they suppress the expression of cathelicidin (LL-37), decrease the levels of reactive oxygen species, and inhibit nitric oxide-dependent vasodilation [28].

Antibiotics are prescribed for the treatment of papulopustular eruptions, phymatous lesions with a prominent inflammatory component, and ocular rosacea. Alternatives to antibiotics in severe forms of rosacea include isotretinoin, which is not approved for this indication, and metronidazole [13, 29].

Doxycycline

As of now, the only doxycycline formulation indicated for the treatment of papulopustular rosacea is doxycycline 40 mg. The drug was approved by the FDA in 2006, but it was not available in Poland until October 2022. The product has the form of modified-release hard capsules. One capsule contains 40 mg of doxycycline monohydrate including 30 mg of immediate-release beads and 10 mg of delayed-release beads that have no antibacterial effect. Compared to the higher dose of doxycycline used for the treatment of infections, it is associated with fewer adverse effects and has a superior safety profile during long-term therapy. Treatment with the drug is not associated with the emergence of resistant bacteria. No dose adjustment is required in patients with impaired renal function. The drug is contraindicated in children under 12 years of age and in women in the second and third trimesters of pregnancy. Another contraindication is concomitant treatment with oral retinoids. To avoid oesophageal irritation the capsules should be swallowed whilst in an upright sitting or standing posture, and washed down with a large amount of water. The absorption of doxycycline from the gastrointestinal tract may be inhibited by bi- or trivalent ions such as aluminium, zinc, calcium, magnesium, iron, activated charcoal, cholestyramine, and bismuth chelates. Consequent-

LEKI STOSOWANE DOUSTNIE

W leczeniu nasilonych zmian skórnych terapię miejscową należy połączyć z lekami stosowanymi doustnie. Najczęściej są to antybiotyki z grupy tetracyklin drugiej generacji. Do preparatów pierwszego wyboru należy doksycyklina. Rzadziej stosowana jest minocyklina (w Polsce nie jest dostępna). W przypadku nadwrażliwości na doksycyklinę można stosować tetracykliny pierwszej generacji, takie jak lymecyklina, chlorowodorek tetracykliny, oksytetracyklina, a oprócz tetracyklin należy rozważyć podawanie makrolidów, np. azytromycyny. Wykazano, że za kontrolę objawów choroby odpowiada przeciwzapalne działanie tetracyklin. Zmniejszają one ekspresję metaloproteinaz, produkcję cytokin prozapalnych (IL-1, TNF- α) i czynników chemotaktycznych. Ponadto zmniejszają ekspresję katelicyny (LL-37), stężenia reaktywnych form tlenu i hamują rozszerzenie naczyń krwionośnych w zależności od tlenku azotu [28].

Antybiotyki znajdują zastosowanie w przypadku obecności zmian grudkowo-krostkowych, w przebiegu wykwitów przerostowych z dużym komponentem zapalnym i w postaci ocznej. Innymi lekami stosowanymi ogólnie u pacjentów z nasilonymi zmianami w przebiegu trądziku różowatego są izotretynoina lub metronidazol (poza wskazaniami rejestracyjnymi) [13, 29].

Doksycyklina

Dotychczas jedynym preparatem doksycyliny zarejestrowanym do leczenia postaci grudkowo-krostkowej trądziku różowatego jest doksycyklina 40 mg. Lek został zatwierdzony przez FDA w 2006 roku, ale w Polsce dostępny jest dopiero od października 2022 roku. Preparat ma postać twardej kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu. Zawiera 40 mg monohydratu doksycykliny w formie 30 mg peletki o natychmiastowym uwalnianiu i 10 mg peletki o opóźnionym uwalnianiu, która jest pozbawiona działania przeciwbakteryjnego. W porównaniu z wyższą dawką doksycykliny stosowaną w celu leczenia infekcji powoduje mniej działań niepożądanych i cechuje się większym bezpieczeństwem podczas długotrwałej terapii. Podawanie leku nie wiąże się z rozwojem bakteriooporności. Dawka nie musi być modyfikowana u chorych z zaburzoną czynnością nerek. Lek jest przeciwwskazany u dzieci poniżej 12. roku życia i u kobiet w drugim i trzecim trymestrze ciąży. Nie może być podawany jednocześnie z doustnymi retinoidami. W celu uniknięcia podrażnienia przełyku pacjent powinien połykać kapsułki, pozostając wyprostowanym w pozycji siedzącej lub stojącej, i popijając dużą objętością wody. Na wchłanianie doksycykliny z przewodu pokarmowego mogą mieć wpływ dwu- lub trójwartościowe jony, takie jak glin, cynk,

ly, the capsule should be taken in the morning on an empty stomach or 1 hour prior to or 2 hours after the meal. Similarly to patients taking higher doses of doxycycline, all patients should use photoprotection. The product is not approved for use in patients presenting with ocular manifestations of rosacea.

The efficacy of the subantimicrobial daily dose of doxycycline in monotherapy, as compared with placebo, was evaluated in phase 3 multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trials in the treatment of moderate to severe rosacea over a period of 16 weeks. The reduction of inflammatory lesions was significantly greater in the group receiving active treatment than in the placebo group. A reduction in the number of inflammatory lesions was observed as early as in the third week of study, and clinical improvement was maintained throughout the study period. In addition, statistically significant differences in erythema intensity were found. Doxycycline used at an antiinflammatory dose (40 mg once daily) was well tolerated, and the number of adverse effects reported was comparable to the placebo group [30]. Based on the study findings, doxycycline at doses below the antimicrobial dose prevents the development of bacterial resistance and, at the same time, increases the safety and tolerability of treatment. Furthermore, *in vivo* microbiological studies found no evidence for any long-term effects of the therapy on the bacterial microflora of the oral cavity, skin, gastrointestinal tract or vagina [31]. The efficacy of the antiinflammatory dose of doxycycline (40 mg) was also confirmed in clinical trials evaluating combination therapy with ivermectin 1% and metronidazole 1% [32].

In clinical practice, doxycycline also continues to be used at the conventional dose of 100 mg once daily. Until recently, it was the only possibility of treatment with this antibiotic in Poland. Studies provided evidence for the efficacy of doxycycline used at different dosing regimens ranging from the initial dose of 200 mg through 100 mg to 50 mg daily over 3–5 months of treatment [33]. Several studies showed no difference in therapeutic efficacy between the 100 mg and 40 mg doses, though the number of adverse events was significantly reduced among patients receiving the lower dose. Some authors argue that while the antiinflammatory effects of doxycycline at low doses bring benefits in the treatment of mild conditions, higher doses may be a more appropriate choice for the management of moderate and severe lesions [34].

Minocycline

The efficacy of minocycline is comparable to doxycycline. However, because of the potential to cause severe adverse reactions the use of the drug is not currently recommended [35].

wapń, magnez, żelazo, węgiel aktywowany, cholestyramina i chelaty bizmutu. Dlatego też kapsułkę należy stosować rano na czczo lub 1 godzinę przed lub 2 godziny po posiłku. Podobnie jak w przypadku stosowania wyższych dawek doksycykliny wszyscy pacjenci powinni stosować fotoprotekcję. Produkt nie jest zarejestrowany do stosowania u chorych z objawami ocznymi trądziku różowatego.

W badaniach klinicznych 3 fazy (randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo) oceniano w czasie 16 tygodni zastosowanie w trądziku różowatym o nasileniu umiarkowanym lub dużym subantybakteryjnej dawki dobowej doksycykliny w monoterapii lub placebo. Redukcja zmian zapalnych w aktywnie leczonej grupie była znacznie wyższa niż w grupie placebo. Zmniejszenie liczby wykwitów zapalnych obserwowane było już w 3. tygodniu badania, a poprawa kliniczna utrzymywała się przez cały czas badania. Zaobserwowano również istotnie statystyczne różnice w intensywności rumienia. Przeciwwzapalna dawka doksycykliny (40 mg raz dziennie) była dobrze tolerowana, a liczba działań niepożądanych była porównywalna z grupą placebo [30]. W badaniach wykazano, że stosowanie niższej dawki niż przeciwdrobnoustrojowej zapobiega rozwojowi oporności bakterii i jednocześnie zwiększa bezpieczeństwo i tolerancję terapii. Ponadto w przeprowadzonych *in vivo* badaniach mikrobiologicznych nie stwierdzono długoterminowego wpływu prowadzonej terapii na florę bakteryjną jamy ustnej, skóry, przewodu pokarmowego i pochwy [31]. Skuteczność przeciwwzapalnej dawki doksycykliny (40 mg) potwierdzono również w badaniach klinicznych podczas stosowania terapii skojarzonej z ivermektyną 1% i metronidazolem 1% [32].

W praktyce klinicznej nadal stosowana jest również doksycyklina w tradycyjnie podawanej dawce 100 mg 1 raz na dobę. Do niedawna w Polsce była to jedyna możliwość leczenia tym antybiotykiem. Badania potwierdziły skuteczność leku zalecanego w różnych schematach, od początkowej dawki 200 mg/dobę poprzez 100 mg/dobę do 50 mg/dobę w czasie 3–5-miesięcznej terapii [33]. W niektórych pracach nie wykazano różnicy w skuteczności terapii pomiędzy dawką 100 mg a 40 mg, natomiast liczba zdarzeń niepożądanych była istotnie niższa przy dawce mniejszej. Według niektórych autorów właściwości przeciwwzapalne niskich dawek doksycykliny są bardziej przydatne w leczeniu łagodnych stanów, natomiast w przypadku zmian o nasileniu umiarkowanym i ciężkim wyższe dawki mogą okazać się bardziej właściwym wyborem [34].

Minocyklina

Skuteczność kuracji minocykliną jest porównywalna ze skutecznością podawania doksycykliny, przy czym ze względu na możliwość występowania

Tetracycline hydrochloride

First-generation tetracyclines, e.g. tetracycline hydrochloride, may be considered in patients who are poorly tolerant of doxycycline. It should be noted that tetracycline is approved for the treatment of all types of acne vulgaris, while reports of therapeutic efficacy in patients with rosacea are empirical, and the drug is not widely recommended.

Lymecycline

Lymecycline is a tetracycline antibiotic, which, based on the information included in the summary of product characteristics, is also approved for the treatment of rosacea. One hard capsule contains 408 mg of lymecycline, which is equivalent to 300 mg of tetracycline. In Poland, the medicine is initially prescribed at a dose of 600 mg daily for 10 days, followed by 300 mg daily for 3–6 months. Compared to conventional tetracycline, lymecycline has a better solubility in water at physiological pH. As a result, it is absorbed faster and reaches the tissues more efficiently. Lymecycline rarely causes gastrointestinal adverse effects (nausea, abdominal pain, diarrhoea). Even though photoprotection is recommended during treatment, phototoxic effects are reported extremely rarely.

Importantly, there are scanty literature reports of the efficacy of lymecycline in the treatment of rosacea. However, the drug is listed in some European consensus statements as a recommended option for the therapy of papulopustular rosacea [36].

Azithromycin

Although azithromycin is not approved for the treatment of rosacea, numerous studies have provided evidence for the clinical efficacy of the drug which is thought to be attributable primarily to its antiinflammatory properties [37]. Multiple therapeutic regimens for this indication have been reported in the literature. Most commonly, the drug is used at a dose of 500 mg 3 days a week (either on consecutive days or on Mondays, Wednesdays and Saturdays) for a period of 4–8 weeks [37, 38]. If systemic treatment is necessary in pregnant women, azithromycin is the antibiotic of choice due to being categorised as pregnancy class B [39].

METRONIDAZOLE

Topical preparations containing metronidazole are among the established therapeutic standards for the treatment of rosacea. However, the oral dosage form has not as yet been approved for this indication, and the drug is intended primarily for the treatment of infections caused by anaerobic bacteria. Because of the antiinflammatory activity of metronidazole, there have been isolated literature reports pointing to the

ciężkich działań ubocznych obecnie lek ten nie jest rekomendowany [35].

Chlorowodorek tetracykliny

U pacjentów źle tolerujących doksycyklinę można rozważyć podawanie tetracyklin I generacji, np. chlorowodorku tetracykliny. Należy podkreślić, że tetracyklina zarejestrowana jest w leczeniu wszystkich postaci trądziku pospolitego, natomiast doniesienia dotyczące jej skuteczności w *rosacea* mają charakter empiryczny, a lek nie jest powszechnie rekomendowany.

Limecyklina

Limecyklina jest antybiotykiem z grupy tetracyklin, który zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego zarejestrowany jest również do leczenia trądziku różowatego. Kapsułka twarda zawiera 408 mg limecykliny, co odpowiada 300 mg tetracykliny. W Polsce, preparat stosuje się początkowo w dawce 600 mg/dobę przez 10 dni, następnie 300 mg/dobę przez okres od 3 do 6 miesięcy. Rozpuszcza się w wodzie lepiej niż klasyczna tetracyklina w fizjologicznych wartościach pH, dzięki czemu wchłania się szybciej i efektywniej dociera do tkanek. Limecyklina jest lekiem, który rzadko powoduje działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (nudności, ból brzucha, biegunka). Mimo że w trakcie leczenia rekomendowana jest fotoprotekcja, to jednak działanie fototoksyczne raportowane jest niezwykle rzadko.

Należy podkreślić, że w piśmiennictwie trudno jest znaleźć badania potwierdzające skuteczność limecykliny w leczeniu trądziku różowatego, ale w niektórych konsensusach europejskich wskazywana jest jako preparat rekomendowany u chorych na postać grudkowo-krostkową [36].

Azytromycyna

Wprawdzie azytromycyna nie jest zarejestrowana do leczenia trądziku różowatego, to jednak liczne badania wskazują na jej kliniczną skuteczność, głównie w wyniku od przeciwzapalnych właściwości leku [37]. W literaturze przedstawiono liczne schematy terapeutyczne stosowane w tym wskazaniu. Najczęściej podawana jest w dawce 500 mg przez 3 dni w tygodniu (kolejne lub w schemacie poniedziałek, środa, sobota) przez okres 4–8 tygodni [37, 38]. W przypadku konieczności stosowania leczenia ogólnego u kobiet w ciąży jest antybiotykiem z wyboru, ponieważ zaliczana jest do kategorii B wg klasycznej kategoryzacji FDA [39].

METRONIDAZOL

Miejscowe preparaty zawierające w swym składzie metronidazol należą do uznanych standardów terapeutycznych *rosacea*. Postać doustna do dziś nie

efficacy of the drug used at a dose of 200 mg twice daily for 12 weeks [40]. However, it needs to be highlighted that most of the studies were conducted many years ago, and oral treatment with metronidazole is not currently recommended.

ISOTRETINOIN

The main indication for treatment with isotretinoin at a (low) dose of 0.25–0.3 mg/kg body weight for 12–16 weeks is severe papulopustular rosacea. This applies in particular to the patients who have failed to respond to antibiotic treatment [41, 42]. Multicentre German studies showed isotretinoin at a dose of 0.3 mg/kg bw, administered for a period of 12 weeks, to have superior efficacy to doxycycline [42].

ANTIMALARIAL DRUGS (CHLOROQUINE, HYDROXYCHLOROQUINE)

Antimalarial drugs are widely used nowadays, particularly in the treatment of systemic inflammatory immune-mediated diseases. They are classified among basic disease-modifying drugs that relieve inflammatory symptoms and display photoprotective effects [43]. Based on this mechanism, antimalarial drugs have a broad theoretical applicability in therapy, also in the treatment of inflammatory lesions in rosacea. Even though the first attempts to use antimalarial agents in this indication in Poland were made as far back as in the 1960 s, it was not until recently that the first reports of their clinical benefits were published [44, 45]. In a double-blind, randomised pilot study conducted on a group of 66 rosacea patients, Wang *et al.* showed that doxycycline 100 mg daily and hydroxychloroquine 2 × 200 mg daily produced similar therapeutic benefits which were assessed after 4 and 8 weeks of treatment [45].

OCULAR ROSACEA

Ocular rosacea typically accompanies skin lesions. It rarely occurs as an isolated variant of the disease. The condition is characterised by instability of the tear film, reduced tear secretion, red and dry eyes, conjunctivitis, and ocular surface inflammation including blepharitis [1]. In the most severe cases, chronic corneal damage can lead to neovascularisation, oedema, ulceration, and even corneal perforation. Lesions impair corneal clarity and, in extreme cases, can even result in vision loss [46].

Effective treatment of ocular rosacea is a protracted process that requires cooperation between dermatologists and ophthalmologists. Preventive treatment – including daily care and hygiene procedures – is of

została jednak zarejestrowana w tym wskazaniu, a lek ten przeznaczony jest głównie do leczenia zakażeń wywołanych przez bakterie beztlenowe. Z uwagi na działanie przeciwzapalne metronidazolu w piśmiennictwie pojawiały się pojedyncze prace potwierdzające jego skuteczność w dawce 200 mg 2 razy dziennie, którą podawano przez 12 tygodni [40]. Należy podkreślić, że większość badań przeprowadzona została wiele lat temu, a obecnie jednak doustne leczenie metronidazolem nie jest rekomendowane.

IZOTRETYNOINA

Głównym wskazaniem do stosowania izotretynoiny w (niskiej) dawce 0,25–0,3 mg/kg masy ciała przez okres 12–16 tygodni jest ciężka postać trądziku różowatego grudkowo-krostkowego. Dotyczy to zwłaszcza chorych, u których wystąpiło niepowodzenie po leczeniu antybiotykami [41, 42]. Wieloośrodkowe badania niemieckie wykazały wyższą skuteczność izotretynoiny w dawce 0,3 mg/kg masy ciała podawanej przez 12 tygodni w porównaniu z doksycykliną [42].

PREPARATY PRZECIWMALARYCZNE (CHLOROCHINA, HYDROKSYCHLOROCHINA)

Preparaty przeciwmalaryczne są obecnie szeroko wykorzystywane, zwłaszcza w leczeniu układowych chorób zapalnych, o podłożu immunologicznym. Należą do grupy leków podstawowych, modyfikujących przebieg choroby, które łagodzą objawy stanu zapalnego i działają fotoprotekcyjne [43]. Taki mechanizm daje szerokie podstawy teoretyczne do ich wykorzystywania również w terapii zmian zapalnych w przebiegu trądziku różowatego. Wprawdzie próby podawania leków przeciwmalarycznych znane są w Polsce już od lat 60. XX wieku, to jednak dopiero niedawno ukazały się publikacje potwierdzające ich kliniczną skuteczność [44, 45]. Wang i wsp. w podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu pilotażowym prowadzonym w grupie 66 chorych na *rosacea* wykazali podobny efekt działania doksycykliny w dawce 100 mg dziennie i hydroksychlorochiny w dawce 2 razy 200 mg dziennie, który oceniany był po 4 i 8 tygodniach leczenia [45].

POSTAĆ OCZNA TRĄDZIKU RÓZOWATEGO

Postać oczna trądziku różowatego zwykle towarzyszy zmianom skórny, rzadko występuje jako izolowana odmiana choroby. Charakteryzuje się niestabilnością filmu łzowego, zmniejszoną produkcją łez, zaczerwienieniem, suchością oka, zapaleniem spojówek, zapaleniem struktur oka, w tym brzegów powiek [1]. W najcięższych przypadkach przewlekłe uszkodzenie

fundamental importance. Patients should be instructed to clean the eyelids with a neutral baby shampoo or a micellar eyelid cleanser, and use tissues, warm compresses and moisturising eye drops [47]. Sterile wipes, which are pre-soaked in cleansing fluid and designed for professional hygiene of the eyelids and eyelid margins, come under various trade names. They help to keep the eyelids clean without compromising the natural skin barrier around the eyes. Moisturising drops reduce dry eye symptoms and eliminate the subjective sensations of stinging and burning [48]. Dry eye syndrome, which is associated with meibomian gland dysfunction, should be treated as soon as the first symptoms appear in order to prevent complications that can cause severe damage to the eye [48]. Many different eye drops and gels that help relieve conjunctival dryness are currently available on the market. The choice of product should be made depending on individual patient needs. Due to the fact that ocular rosacea also involves the skin around the eyes, an appropriate care regimen and the use of cosmetics that do not cause irritation are essential [49]. Consequently, the most common ingredients include rosehip oil, panthenol, and vitamin E. In addition to having a soothing effect, rosehip oil is a potent bactericidal agent and disinfectant. Panthenol, in turn, is known for its anti-inflammatory properties. Vitamin E, in addition to its anti-free-radical characteristics, contributes to proper skin hydration and nourishment that make the skin more supple.

An interesting therapeutic option for ocular rosacea is intense pulsed light (IPL). The findings of several studies confirm that IPL procedures are effective at relieving the symptoms of dry eye syndrome [50]. The IPL therapy consists of a few sessions performed at intervals of several weeks. Each session involves delivering a series of IPL pulses spot by spot, just below the lower eyelids, including the nose. Clinical improvement is attributed to the closure of dilated blood vessels, heating of the meibomian glands and liquefaction of their secretion, along with the activation of fibroblasts and increased synthesis of new collagen fibers, resolution of demodicosis, and reduction of bacteria in the eyelid biofilm. Another possibility to control the inflammatory process involves regulating the level of extracellular matrix metalloproteinases and reducing the amount of reactive oxygen species [50].

Various therapeutic modalities are available to treat ocular rosacea, and no precise treatment guidelines have yet been developed. Many authors highlight the need for combination treatment. In more severe cases, eye drops with glucocorticosteroids or cyclosporine were found to be effective [51, 52]. Although the role of saprophytic mites of the *Demodex* genus seems to be a major factor in the development

rogówki może prowadzić do neowaskularyzacji, obrzęków, owrzodzeń, a nawet perforacji rogówki. Zmiany pogarszają przezierność rogówki, w skrajnych przypadkach mogą powodować utratę wzroku [46].

Prawidłowe leczenie trądziku różowatego ocznego jest długotrwałe i wymaga współpracy dermatologów z okulistami. Podstawowe znaczenie ma leczenie profilaktyczne związane z codzienną pielęgnacją i zabiegami higienicznymi. Pacjent powinien przemywać powieki neutralnym szamponem dla dzieci lub płynem micelarnym do powiek, stosować chusteczki higieniczne, ciepłe okłady i krople o działaniu nawilżającym [47]. Jałowe chusteczki, które nasączone są płynem oczyszczającym i przeznaczone są do profesjonalnej higieny powiek i ich brzegów, występują pod różnymi nazwami handlowymi. Pomagają utrzymać powieki w czystości, nie naruszając jednocześnie naturalnej bariery ochronnej skóry wokół oczu. Krople nawilżające zmniejszają wysuszenie oczu i niwelują dolegliwości podmiotowe w postaci kłucia i pieczenia [48]. Zespół suchego oka, który ma związek z dysfunkcją gruczołów Meiboma, powinien być leczony już od pierwszych objawów, ponieważ powikłania mogą być przyczyną ciężkich uszkodzeń narządu wzroku [48]. Obecnie na rynku dostępnych jest wiele kropli i żeli przeciwdziałających wysuszeniu spojówek, które powinny być dobierane indywidualnie. Ze względu na to, że postać oczna dotyczy również skóry wokół oczu, bardzo ważna jest odpowiednia pielęgnacja skóry i stosowanie kosmetyków, które nie powodują podrażnienia [49]. Dlatego też do najczęstszych składników należą: olejek różany, pantenol, witamina E. Olejek różany ma działanie łagodzące, ale również silnie bakteriobójcze i odkażające. Pantenol znany jest natomiast ze swoich właściwości przeciwzapalnych. Witamina E poza właściwościami przeciwrodnikowymi odpowiednio nawilża i sprzyja regeneracji skóry. Dzięki temu skóra staje się bardziej elastyczna.

Ciekawą opcją terapeutyczną dla postaci ocznej jest stosowanie intensywnego światła pulsacyjnego (IPL). Kilka prac potwierdza, że zabiegi te zmniejszają objawy zespołu suchego oka [50]. Terapia IPL składała się z kilku sesji wykonywanych w kilkutygodniowych odstępach. Każda sesja polega na dostarczaniu impulsów IPL w sąsiadujących ze sobą lokalizacjach, tuż pod dolnymi powiekami, zabieg obejmuje również skórę nosa. Poprawa kliniczna przypisywana jest działaniu powodującemu zamknięcie rozszerzonych naczyń krwionośnych, ogrzanie gruczołów Meiboma i upłynnienie wydzieliny, a także aktywację fibroblastów i zwiększenie syntezy nowych włókien kolagenowych, eliminację nużeńców oraz zmniejszenie filmu bakteryjnego powiek. Możliwa jest także ingerencja w proces zapalny poprzez regulację stężenia metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej i zmniejszenie liczby reaktywnych form tlenu [50].

of the ocular form of rosacea, and ivermectin has been evaluated in clinical trials as a treatment option, it needs to be stressed that the drug's SmPC contains a recommendation to apply the cream to the entire face, leaving out the area around the eyes, the mouth, and the mucous membranes.

In combination treatment modalities, topical agents can also be used in conjunction with oral antibiotics, primarily tetracycline, doxycycline or azithromycin. It should be noted that modified-release doxycycline is approved for the treatment of papulopustular lesions in adult patients suffering from rosacea. Even though there have been studies evaluating the efficacy of the drug in the ocular form of rosacea [53], the SmPC indicates that Efracea is contraindicated in patients with ocular symptoms on account of limited safety and efficacy data available for this population. Furthermore, if ocular manifestations appear during treatment, the drug should be discontinued, and the patient referred to an ophthalmologist.

PHYMATOUS ROSACEA

Pharmacological treatment of phymatous rosacea is challenging and usually fails to produce the desired effect. At the initial stage of the condition, a certain degree of efficacy can be achieved with tetracyclines. Most commonly, however, treatment with isotretinoin is considered, with the drug prescribed at the same or higher doses as for the other phenotypes, i.e. 0.5–1 mg/kg body weight for 8–12 weeks.

In patients with disease progression and significant tissue hypertrophy, surgical treatment may turn out to be the only effective therapeutic modality. However, it is essential to discontinue isotretinoin treatment prior to surgical procedures. In the majority of cases, disfigurement involves the nasal structures. To be effective, rhinoplasty should achieve two goals: reducing or exfoliating overgrown tissue and maintaining the correct contour of the nose. Multiple surgical methods are available, but there are no specific recommendations regarding their preference. The optimal method is determined on a case-by-case basis, taking into account factors related to haemostasis, scarring, and precise facial contouring. The most commonly used surgical modalities include full-thickness skin excision with flap reconstruction or skin graft, partial-thickness skin excision, dermabrasion, cryosurgery, electrocoagulation, and laser therapy, usually performed with the carbon dioxide or erbium:YAG laser [54]. At present, full-thickness skin excision with flap reconstruction is not widely performed because of an increased risk of scarring or skin graft or flap failure. The technique is restricted to patients with suspected malignant proliferation

Metody terapii postaci ocznej są zróżnicowane i nie opracowano dotychczas precyzyjnych wytycznych. Wielu autorów podkreśla konieczność leczenia skojarzonego. W cięższych przypadkach skutecznością cechują się krople do oczu zawierające preparaty glikokortykosteroidowe lub cyklosporynę [51, 52]. Wprawdzie, w postaci ocznej, udział saprofitycznych roztoczy z rodzaju *Demodex* wydaje się mieć istotne znaczenie, a w badaniach klinicznych próbowano stosować iwermetynę, to jednak należy pamiętać, że w charakterystyce produktu leczniczego zawierającego iwermetynę zalecane jest stosowanie kremu na całą powierzchnię skóry twarzy, unikając jednak okolic oczu, warg i błony śluzowej.

W skojarzeniu z preparatami miejscowymi stosowane są również antybiotyki doustnie, głównie tetracyklina, doksycyklina lub azytromycyna. Należy podkreślić, że doksycyklina o zmodyfikowanym uwalnianiu zarejestrowana jest do leczenia zmian grudkowo-krostkowych u dorosłych chorych na trądzik różowaty. Mimo że istnieją badania oceniające jej skuteczność w postaci ocznej [53], to jednak trzeba pamiętać, że charakterystyka produktu leczniczego wskazuje na przeciwwskazanie do stosowania u pacjentów z objawami ocznymi, ponieważ dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności w tej populacji są ograniczone. Co więcej, jeśli objawy oczne pojawiają się w trakcie leczenia, lek należy odstawić, a pacjenta skierować do okulisty.

POSTAĆ PRZEROSTOWA TRĄDZIKU RÓŻOWATEGO

Leczenie farmakologiczne postaci przerostowej trądziku różowatego jest trudne i zazwyczaj nie przynosi pożądanego efektu. W początkowej fazie pewną skutecznością mogą charakteryzować się tetracykliny. Najczęściej jednak rozważane jest podawanie izotretynoiny w dawkach jak w przypadku pozostałych fenotypów lub wyższych, tj. 0,5–1 mg/kg masy ciała przez 8–12 tygodni.

W przypadku progresji choroby i znacznego przerostu tkanek skuteczne może być jedynie interwencyjne leczenie chirurgiczne. Należy jednak pamiętać, aby przed procedurami zabiegowymi odstawić leczenie izotretynołą. Zwykle deformacja dotyczy struktur nosa. Efektywna rhinoplastyka powinna realizować dwa cele. Pierwszym jest zmniejszenie masy przerośniętej tkanki lub jej złuszczenie, drugim przywrócenie prawidłowego kształtu nosa. Istnieje wiele metod chirurgicznych, nie brakuje szczegółowych zaleceń dotyczących ich preferencyjności. Każda metoda ustalana jest indywidualnie przy uwzględnieniu procesów związanych z hemostazą, bliznowaceniem oraz precyzyjnym konturowaniem twarzy. Do najczęściej stosowanych metod leczenia chirurgicznego należą: wycięcie skóry pełnej grubości z rekonstrukcją płatową lub przeszczepem skóry, wycięcie skóry

and identified deep infiltrating lesions. Partial-thickness excision of the skin with partial preservation of pilosebaceous units, a technique first described by Stromeyer in 1864, is now carried out considerably more frequently. Partial reduction of the overgrowth of excess tissue can be performed not only by conventional surgical excision with a scalpel but also with a heated knife. A comparison of scalpel excision and CO₂ laser treatments has revealed similar patient outcomes. A study evaluating the incidence of late complications in a group of 65 patients treated with traditional excision surgery or CO₂ laser showed both methods to be equally effective. However, the removal of lesions using the conventional scalpel technique was recommended because of the simplicity and lower cost of the procedure [55]. Some authors recommend simultaneous electrocoagulation to improve haemostasis. A scalpel heated to temperatures in the range of 160°C to 200°C, coagulating blood vessels as it cuts tissue, generates less thermal energy than lasers or electrocoagulation. The treatment makes use of ultrasound vibration instead of electric current to reduce damage to surrounding tissues. In contrast, electrocoagulation relies on alternating current to generate heat in the tissues, which can be used for cutting and coagulation. Electrocoagulation treatment has an advantage over laser therapy in that the procedure is shorter and easier to perform. Because of non-targeted heat generation, the method increases the risk of cartilage necrosis and scarring, especially in the region of the nasal ala.

An alternative to electrocoagulation is co-ablation, a technique that uses the energy of radio frequency electromagnetic radiation passed through a conductive liquid, usually normal saline. A major advantage of ablative laser therapy is excellent control of haemostasis. Unfortunately, the technique is also associated with the risk of scarring, skin discolouration, erythema, and permanent dilation of follicular openings. Laser therapy removes skin layer-by-layer in order to avoid destruction of the underlying tissues. The most commonly used laser types are CO₂ and Erb:YAG. Argon laser treatment is no longer recommended.

Most authors consider CO₂ laser therapy to be the treatment of choice for rhinophyma. By means of the laser, the tissues are removed up to 0.5 mm below the visible burn area. Ablation of the sebaceous glands eliminates sebum and is used as a depth indicator.

The Er:YAG laser emits light at a wavelength of 2,940 nm; more efficient absorption energy reduces the heat zone below 50 µm. With the Er:YAG laser, reepithelialisation is shorter compared to the CO₂ laser. On the other hand, the Er:YAG laser exhibits poor control of haemostasis, though it is slightly improved through the introduction of a larger pulse width. Combination therapy with both lasers makes

niepełnej grubości, dermabrazja, kriochirurgia, elektrokoagulacja i terapia laserowa, najczęściej z użyciem lasera dwutlenkowego lub erbowo-yagowego [54]. Wycięcie skóry pełnej grubości z rekonstrukcją płatową nie jest obecnie powszechnie stosowane z uwagi na zwiększone ryzyko bliznowacenia lub odrzucenia przeszczepu lub płata. Wykonywane jest jedynie w przypadkach podejrzenia rozrostu nowotworowego lub obecności zmian głęboko naciekających. Wycięcie skóry niepełnej grubości z zachowaniem fragmentów jednostek włosowo-łojowych pierwszy raz opisane w 1864 roku przez Stromeyer jest obecnie znacznie częściej wykonywane. Częściowe zmniejszenie nadmiaru guza można wykonać nie tylko za pomocą wycięcia chirurgicznego z użyciem klasycznego skalpela, lecz także przy zastosowaniu noża podgrzewanego. Porównanie zabiegów z wykorzystaniem wycięcia skalpelem do zabiegu z użyciem lasera CO₂ wykazało podobne rezultaty. Ocena występowania odległych powikłań w grupie 65 pacjentów leczonych chirurgicznie skalpelem lub laserem CO₂ wykazała, że obydwie metody są równie skuteczne, jednak usuwanie zmian klasycznym skalpelem było rekomendowane z uwagi na prostotę zabiegu i mniejsze koszty [55]. Część autorów poleca jednoczesne stosowanie elektrokoagulacji w celu poprawy hemostazy. Skalpel koagulujący naczynia podgrzewany do temperatury w zakresie 160–200°C w momencie cięcia generuje mniejszą energię cieplną niż lasery lub elektrokoagulacja. Podczas zabiegu wykorzystywana jest wibracja ultradźwiękowa zamiast prądu elektrycznego w celu zmniejszenia uszkodzenia lokalnych tkanek. Natomiast elektrokoagulacja wykorzystuje prąd zmienny generujący ciepło w tkankach, co w rezultacie może być wykorzystane do cięcia i koagulacji. Elektrokoagulacja jest korzystna z uwagi na skrócenie czasu zabiegu i łatwiejszą niż terapia laserowa procedurę. Z uwagi na nieukierunkowane wytwarzanie ciepła jest metodą zwiększającą ryzyko wystąpienia martwicy chrząstki i bliznowacenia, zwłaszcza w obrębie skrzydełek nosa.

Koablacja jest alternatywną procedurą dla elektrokoagulacji, wykorzystującą energię promieniowania elektromagnetycznego o częstotliwości radiowej poprzez ciecz przewodzącą, najczęściej sól fizjologiczną. Znaczącą zaletą ablacyjnej terapii laserowej są jej doskonałe właściwości kontroli hemostazy. Niestety w wyniku stosowania tej metody istnieje ryzyko bliznowacenia, odbarwienia, rumienia oraz trwałego rozszerzenia ujścia mieszków włosowych. Terapia laserowa jest wykonywana w terapii „warstwa po warstwie” w celu uniknięcia destrukcji tkanek leżących głębiej. Najczęściej wykorzystywane lasery to CO₂ oraz Erb:YAG. Lasery argonowe nie są już rekomendowane.

Większość autorów uważa, że terapia laserem CO₂ jest leczeniem z wyboru w przypadku *rhinophyma*. Za pomocą lasera usuwane są tkanki maksymalnie 0,5 mm poniżej widocznej nadpalonej strefy. Ablacja gruczołów

it possible to take full advantage of their specific parameters: the CO₂ laser set at low parameters enables effective coagulation, while the Er:YAG laser helps to achieve gentle tissue ablation.

There are also isolated reports on the use of diode (808 nm), Nd:YAG neodymium-YAG (1,064 nm), and KTP diode (532 nm) lasers in the treatment of rhinophyma.

Another available method is dermabrasion, which involves the removal of the upper and middle layers of the skin in patients with rhinophyma with the use of abrasive devices. The classic model is equipped with a fast-rotating head which causes major bleeding, similarly to the use of a scalpel. In recent years, hydrosurgery systems using the technique of water jet cutting have been introduced into therapy. Hydrosurgery is a tissue-sparing method, as it causes no thermal damage at the excision boundary.

Other available therapies are based on radiofrequency. The innovative energy delivery mode allows instantaneous tissue heating and cooling.

Cryosurgery is not widely used nowadays. Benefits of the method include low pain and absence of cartilage damage. However, cryosurgery requires several sessions, which carries the risk of scarring, dyschromia, and difficulties with nasal contouring.

TREATMENT OF ROSACEA IN PREGNANCY

Pregnancy is a time of hormonal changes that affect the vascular system (vasodilation), causing increased secretion from sebaceous glands, and swelling of the skin and soft tissues. All of them are factors known to affect the course of rosacea. Many diseases pose a major therapeutic challenge during pregnancy, and rosacea is no exception. Since no controlled clinical trials have been performed to date in this patient population, treatment recommendations are proposed on the basis of case reports. A number of drugs are strictly prohibited in pregnancy, including isotretinoin (teratogenic effects), tetracyclines (discolouration and damage to tooth enamel in children), and systemic corticosteroids (allowed only when the therapeutic effect outweighs the risk of adverse effects).

In patients with persistent erythema, brimonidine (pregnancy category B) or laser therapy may be considered. The recommended options include PDL, Nd:YAG or IPL sessions. In pregnant patients with papulopustular inflammatory lesions, azelaic acid and metronidazole (pregnancy category B) are preferred over ivermectin (pregnancy category C!) [56]. If systemic treatment is necessary, a safe antibiotic is azithromycin (category B) which showed efficacy similar to doxycycline in the only published randomised comparative clinical trial [57].

łojowych powoduje usunięcie łoju oraz jest wykorzystywana jako wskaźnik głębokości.

Laser Er:YAG emituje światło o długości fali 2940 nm; bardziej wydajna energia absorpcji redukuje strefę cieplną poniżej 50 µm. Reepitalizacja przy użyciu lasera Er:YAG jest krótsza w porównaniu z laserem CO₂. Laser Er:YAG posiada słabą kontrolę hemostazy, ale nieco ulepszoną przez wprowadzenie większej szerokości impulsu. Zastosowanie terapii łączonej obydwojma laserami pozwala w pełni wykorzystać ich indywidualne parametry. Połączenie to umożliwi laserowi CO₂ ustawionemu na niskich parametrach skuteczną koagulację, a laser Er:YAG jest wykorzystywany do delikatnej ablacji tkanek.

Pojedyncze doniesienia dotyczą także zastosowania w leczeniu *rhinophyma* laserów diodowych (808 nm), lasera neodymowo-yagowego Nd:Yag (1064 nm) i lasera diodowego KTP (532 nm).

Kolejna metoda to dermabrazja, która pozwala usunąć warstwy górne i środkowe skóry w guzowatości nosa za pomocą urządzeń ścierających. Model klasyczny wyposażony jest w szybkoobrotową głowicę, której użycie powoduje duże krwawienia, podobnie jak w przypadku zastosowania skalpela. W ostatnich latach zastosowanie znalazły systemy hydrochirurgiczne, wykorzystujące technikę cięcia strumieniem wody. Zastosowanie tej metody jest oszczędzające dla tkanek z uwagi na brak urazów ciepłych na granicy cięcia.

Kolejne metody terapii obejmują użycie radiofrekwencji. Innowacyjny tryb dostarczania energii powoduje natychmiastowe podgrzanie i schłodzenie tkanek.

Kriochirurgia nie jest obecnie szeroko wykorzystywana. Pozytywne aspekty tej metody związane są z jej niewielką bolesnością i brakiem uszkodzeń chrząstki. Metoda wymaga jednak kilkukrotnych zabiegów, które niosą ze sobą ryzyko bliznowacenia, dyschromii oraz trudności w konturowaniu nosa.

LECZENIE ROSACEA W CIAŻY

Okres ciąży to czas przemian hormonalnych mających wpływ na układ naczyniowy (rozszerzenie naczyń krwionośnych), wzmożone wydzielanie gruczołów łojowych, obrzęk skóry i tkanek miękkich, czyli czynników oddziałujących na przebieg *rosacea*. Leczenie wielu chorób, w tym trądziku różowatego, w ciąży stanowi niejednokrotnie wielkie wyzwanie. Dotychczas, w tej grupie chorych, nie prowadzono kontrolowanych badań klinicznych, dlatego też rekomendacje tworzone są na podstawie opisów przypadków. Wiele preparatów bezwzględnie nie może być stosowanych, w tym izotretynoina (działanie teratogenne), tetracykliny (przebarwienia i uszkodzenia szkliwa zębów u dzieci), glikokortykosteroidy ogólnie (jedynie, gdy działanie terapeutyczne przewyższa ryzyko rozwoju działań niepożądanych).

CONCLUSIONS

Rosacea is not a life-threatening condition, but it can significantly impair the quality of life. The presence of skin lesions leads to lower self-esteem and in some cases may result in the development of depressive symptoms. In the absence of treatment, the lesions increase in severity, and there is a risk of various systemic comorbidities [1]. Key aspects of therapy include determining extrinsic factors that aggravate the inflammatory process, and using appropriately selected cosmetics and photoprotection on a daily basis. The treatment of subsequent exacerbations should be closely supervised by a dermatologist. In recent years, the prevailing strategy has been early initiation of oral or combination treatment. Once remission has been achieved, the doses of oral drugs should be very gradually reduced. Ultimately, the treatment should be discontinued. Topical therapy should be maintained on a long-term basis. The currently available study results provide evidence not only for the therapeutic efficacy but also the safety of treatment with topical agents spanning a period of many months.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

W przypadku obecności utrwalonego rumienia można rozważyć zastosowanie brymonidyny (kategoria wg klasycznej kategoryzacji FDA) lub terapii laserowej. Do rekomendowanych należą sesje z zastosowaniem PDL, Nd:YAG lub IPL. W razie obecności zmian zapalnych w przypadku grudek i krost preferowany jest kwas azelainowy i metronidazol (należące do kategorii B) przed iwermektyną (kategoria C!) [56]. W przypadku konieczności zastosowania leczenia ogólnego rekomendowanym antybiotykiem może być azytromycyna (kategoria B), która w jedynym opublikowanym randomizowanym, porównawczym badaniu klinicznym cechowała się skutecznością podobną do doksycykliny [57].

PODSUMOWANIE

Trądzik różowaty nie jest chorobą zagrażającą życiu, ale w znacznym stopniu może obniżać jego jakość. Obecność zmian skórnych prowadzi do obniżenia samooceny, a niekiedy rozwoju objawów depresyjnych. W przypadku braku leczenia zmiany nasilają się, mogą również rozwijać się liczne ogólnoustrojowe choroby współistniejące [1]. W terapii niezwykle ważne jest ustalenie zewnątrzpochodnych czynników nasilających proces zapalny, dobór odpowiednich kosmetyków, codzienna fotoprotekcja, a leczenie kolejnych zaostrzeń powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą dermatologa. W ostatnich latach preferowany jest pogląd zalecający wczesne wprowadzanie leczenia doustnego lub skojarzonego. Preparaty doustne, po osiągnięciu remisji, powinno się bardzo stopniowo obniżać, a następnie odstawić. Leczenie miejscowe prowadzi się w sposób przewlekły. Obecnie dostępne są już wyniki badań potwierdzające nie tylko skuteczność, lecz także bezpieczeństwo wielomiesięcznych terapii preparatami miejscowymi.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

References

Piśmiennictwo

1. Woźniacka A., Czuwara J., Krasowska D., Chlebus E., Wąsik G., Wojas-Pelc A., et al.: Trądzik różowaty. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część 1. Epidemiologia, klasyfikacja i obraz kliniczny. *Przegl Dermatol* 2022, 109, 101-121.
2. 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 Eur Acad Dermatol Venereol* 2011, 25, 188-200.
3. Schaller M., Schöfer H., Homey B., Hofmann M., Gieler U., Lehmann P., et al.: Rosacea Management: update on general measures and topical treatment options. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016, 14 Suppl 6, 17-27.
4. Halioua B., Cribier B., Frey M., Tan J.: Feelings of stigmatization in patients with rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017, 31, 163-168.
5. Draelos Z.D.: Cosmeceuticals for rosacea. *Clin Dermatol* 2017, 35, 213-217.
6. Gallo E.L., Granstein R.D., Kang S., Mannis M., Steinhoff M., Tan J., et al.: Standard classification and pathophysiology of rosacea: the 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol* 2018, 78, 148-155.

7. **Two A.M., Wu W., Gallo R.L., Hata T.R.:** Rosacea: part II. Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2015, 72, 761-770.
8. **Darlenski R., Kazandjieva J., Fluhr J.W., Maurer M., Tsankov N.:** Lactic acid sting test does not differentiate between facial and generalized skin functional impairment in sensitive skin in atopic dermatitis and rosacea. *J Dermatol Sci* 2014, 76, 151-153.
9. **Smith H.R., Basketter D.A., McFadden J.P.:** Irritant dermatitis, irritancy and its role in allergic contact dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2002, 27, 138-146.
10. **Jappe U., Schafer T., Schnuch A., Uter W.:** Contact allergy in patients with rosacea: clinical-based prospective epidemiology study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008, 22, 1208-1214.
11. **Chlebus E., Chlebus M., Szmurło A., Dąbrowa K.:** Is contact allergy to preservatives, antioxidants and fragrances an additional factor influencing the treatment rosacea? *Dermatol Rev* 2020, 107, 210-227.
12. **Layton A.M., Schaller M., Homey B., Hofmann M.A., Bewley A.P., Lehmann P., et al.:** Brimonidine gel 0.33% rapidly improves patient-reported outcomes by controlling facial erythema of rosacea: a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015, 29, 2405-2410.
13. **Van Zuuren E.J., Fedorowicz Z., Tan J., Van Der Linden M.M.D., Arents B.W.M., Carter B., et al.:** Interventions for rosacea based on the phenotype approach: an updated systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol* 2019, 181, 65-79.
14. **Kircik L.H., DuBois J., Draelos Z.D., Werschler P., Grande K.E., Cook-Bolden F., et al.:** Pivotal trial of the efficacy and safety of oxymetazoline cream 1.0% for the treatment of persistent facial erythema associated with rosacea: findings from the first REVEAL trial. *J Drugs Dermatol* 2018, 17, 97-105.
15. **Del Rosso J.Q., Tanghetti E.:** Topical oxymetazoline hydrochloride cream 1% for the treatment of persistent facial erythema of rosacea in adults: a comprehensive review of current evidence. *J Clin Aesthet Dermatol* 2021, 14, 32-37.
16. **Logger J.G.M., Olydam J.L., Driessen R.J.B.:** Use of beta-blockers for rosacea-associated facial erythema and flushing: a systematic review and update on proposed mode of action. *J Am Acad Dermatol* 2020, 83, 1088-1093.
17. **Anzengruber F., Czernielewski J., Conrad C., Feldmeyer L., Yawalkar N., Häusermann P., et al.:** Swiss S1 guideline for the treatment of rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017, 31, 1775-1791.
18. **Miyachi Y.:** Potential antioxidant mechanism of action for metronidazole: implications for rosacea management. *Adv Ther* 2001, 18, 237-243.
19. **Dahl M.V., Jarratt M., Kaplan D., Tuley M.R., Baker M.D.:** Once-daily topical metronidazole cream formulations in the treatment of the papules and pustules of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2001, 45, 723-730.
20. **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.
21. **Coda A.B., Hata T., Miller J., Audish D., Kotol P., Two A., et al.:** 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.
22. **Mastrofrancesco A., Ottaviani M., Aspite N., Cardinali G., Izzo E., Graupe K., et al.:** Azelaic acid modulates the inflammatory response in normal human keratinocytes through PPARγ activation. *Exp Dermatol* 2010, 19, 813-820.
23. **Stein L., Kircik L., Fowler J., Tan J., Draelos Z., Fleischer A., et al.:** Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol* 2014, 13, 316-323.
24. **Taieb A., Ortonne J.P., Ruzicka T., Roszkiewicz J., Berth-Jones J., Peirone M.H., et al.:** 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.
25. **Garg G., Thami G.P.:** Clinical efficacy of tacrolimus in rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009, 23, 239-240.
26. **Gold L.S., Del Rosso J.Q., Kircik L., Bhatia N.D., Hooper D., Nahm W.K., et al.:** Minocycline 1.5% foam for the topical treatment of moderate to severe papulopustular rosacea: results of 2 phase 3, randomized, clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 2020, 82, 1166-1173.
27. **Torok H.M., Webster G., Dunlap F.E., Egan N., Jarratt M., Stewart D., et al.:** Combination sodium sulfacetamide 10% and sulfur 5% cream with sunscreens versus metronidazole 0.75% cream for rosacea. *Cutis* 2005, 75, 357-363.
28. **Del Rosso J.Q., Webster G., Weiss J.S., Bhatia N.D., Stein Gold L., Kircik L.:** Nonantibiotic properties of tetracyclines in rosacea and their clinical implications. *J Clin Aesthet Dermatol* 2021, 14, 14-21.
29. **Juliandri J., Wang X., Liu Z., Zhang J., Xu Y., Yuan C.:** Global rosacea treatment guidelines and expert consensus points: the differences. *J Cosmet Dermatol* 2019, 18, 960-965.
30. **Del Rosso J.Q., Webster G.F., Jackson M., Rendon M., Rich P., Torok H., et al.:** 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.
31. **Rashid M.U., Panagiotidis G., Backstrom T., Weintraub A., Nord C.E.:** Ecological impact of doxycycline at low dose on normal oropharyngeal and intestinal microflora. *Int J Antimicrob Agents* 2013, 41, 352-357.
32. **Steinhoff M., Vocanson M., Johannes J., Hacini-Rachinel F., Schäfer G., et al.:** Topical ivermectin 10 mg/g and oral doxycycline 40 mg modified-release: current evidence on the complementary use of anti-inflammatory rosacea treatments. *Adv Ther* 2016, 33, 1481-1501.
33. **Alikhan A., Kurek L., Feldman S.R.:** The role of tetracyclines in rosacea. *Am J Clin Dermatol* 2010, 11, 79-87.
34. **EIAhmed H.H., Steinhoff M.:** Evaluation of the efficacy of subantimicrobial dose doxycycline in rosacea: a systematic review of clinical trials and meta-analysis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2021, 19, 7-17.
35. **Martins A.M., Marto J.M., Johnson J.L., Graber E.M.:** A review of systemic minocycline side effects and topical minocycline as a safer alternative for treating acne and rosacea. *Antibiotics* 2021, 10, 757.
36. **Akhiani M., Ehsani A.H., Ghiasi M., Jafari A.K.:** Comparison of efficacy of azithromycin vs. doxycycline in the treatment of rosacea: a randomized open clinical trial. *Int J Dermatol* 2008, 47, 284-288.

37. Lova Navarro M., Sánchez-Pedreno G.P., Martínez A.M.V., Martínez Menchón T., Corbalán Vélez R., Frías Iniesta J.: Papulopustular rosacea: response to treatment with oral azithromycin. *Actas Dermosifiliogr* 2018, 109, 529-535.
38. Gomolin T., Cline A., Pereira F.: Treatment of rosacea during pregnancy *Dermatol Online J* 2021, 27, 1-10.
39. Saihan E.M., Burton J.L.: A double-blind trial of metronidazole versus oxytetracycline therapy for rosacea. *Br J Dermatol* 1980, 102, 443-445.
40. Sbidian E., Vicaut E., Chidiack H., Anselin E., Cribier B., Dreno B., et al.: A randomized-controlled trial of oral low-dose isotretinoin for difficult-to-treat papulopustular rosacea. *J Invest Dermatol* 2016, 136, 1124-1129.
41. Gollnick H., Blume-Peytavi U., László Szabó E., Meyer K.G., Hauptmann P., Popp G., et al.: Systemic isotretinoin in the treatment of rosacea – doxycycline - and placebo-controlled, randomized clinical study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010, 8, 505-515.
42. Woźniacka A.: Antimalarials- old drugs are new again. *Adv Dermatol Allergol* 2022, 39, 239-244.
43. Li J., Yuan X., Tang Y., Wang B., Deng Z., Huang Y., et al.: Hydroxychloroquine is a novel therapeutic approach for rosacea. *Int Immunopharmacol* 2020, 79, 1061-1078.
44. Wang B., Yuan X., Huang X., Tang Y., Zhao Z., Yang B., et al.: Efficacy and safety of hydroxychloroquine for treatment of patients with rosacea: a multi-center, randomized, double-blind, double dummy, pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2021, 84, 543-545.
45. Rodrigues-Braz D., Zhao M., Yesilirmak N., Aractingi S., Behar-Cohen F., Bourges J.L.: Cutaneous and ocular rosacea: common and specific physiopathogenic mechanisms and study models. *Mol Vis* 2021, 27, 323-353.
46. Jabbehdari S., Memar O.M., Caughlin B., Djalilian A.R.: Update on the pathogenesis and management of ocular rosacea: an interdisciplinary review. *Eur J Ophthalmol* 2021, 31, 22-33.
47. López-Valverde G., García-Martin E., Larrosa-Povés J.M., Polo-Llorens V., Pablo-Júlvez L.E.: Therapeutical management for ocular rosacea. *Case Rep Ophthalmol* 2016, 7, 237-242.
48. Buddenkotte J., Steinhoff M.: Recent advances in understanding and managing rosacea. *F1000Res* 2018, 7, F1000 Faculty Rev-1885.
49. Dell S.J.: Intense pulsed light for evaporative dry eye disease. *Clin Ophthalmol* 2017, 11, 1167-1173.
50. Redd T.K., Seitzman G.D.: Ocular rosacea. *Curr Opin Ophthalmol* 2020, 31, 503-507.
51. Schechter B.A., Katz R.S., Friedman L.S.: Efficacy of topical cyclosporine for the treatment of ocular rosacea. *Adv Ther* 2009, 26, 651-659.
52. Sobolewska B., Doycheva D., Deuter C., Pfeiffer I., Schaller M., Zierhut M.: Treatment of ocular rosacea with once-daily low-dose doxycycline. *Cornea* 2014, 33, 257-60.
53. Fink C., Lackey J., Grande D.J.: Rhinophyma: a treatment review. *Dermatol Surg* 2018, 44, 275-282.
54. Krausz A.E., Goldberg D.J., Ciocon D.H., Tinklepaugh A.J.: Procedural management of rhinophyma: a comprehensive review. *J Cosmet Dermatol* 2018, 17, 960-67.
55. Gomolin T., Cline A., Pereira F.: Treatment of rosacea during pregnancy. *Dermatol Online J* 2021, 27, doi:10.5070/D327754360.
56. Akhyani M., Ehsani A.H., Ghiasi M., Jafari A.K.: Comparison of efficacy of azithromycin versus doxycycline in the treatment of rosacea: a randomized open clinical trial. *Int J Dermatol* 2008, 47, 284-288.
57. Schaller M., Tan J., Webster G.: How to optimize rosacea treatment for better patient outcomes: an opinion piece. *J Clin Aesthet Dermatol* 2022, 15, E60-E62.

Received: 4.01.2023

Accepted: 28.01.2023

Otrzymano: 4.01.2023 r.

Zaakceptowano: 28.01.2023 r.

How to cite this article

Woźniacka A., Czuwara J., Krasowska D., Chlebun E., Wąsik G., Wojas-Pelc A., Rudnicka L., Narbutt J., Adamski Z., Czajkowski R., Czarnecka-Operacz M., Flisiak I., Kowalewski C., Lesiak A., Maj J., Nowicki R.J., Owczarczyk-Saczonek A., Owczarek W., Olszewska M., Placek W.J., Reich A., Sokołowska-Wojdyło M., Szepietowski J., Zalewska-Janowska A., Zegarska B.: Rosacea – diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 2. Treatment. *Dermatol Rev* 2022, 209, 397-416. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2022.126600>.