

Received: 2010.04.21
Accepted: 2010.06.25
Published: 2010.09.10

Trądzik różowaty – współczesne poglądy na patomechanizm i terapię*

Rosacea

Ewa Robak, Lilianna Kulczycka

Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Trądzik różowaty (rosacea) jest przewlekłą zapalną chorobą skóry twarzy spotykaną najczęściej wśród mieszkańców Północnej i Zachodniej Europy, a także w Ameryce Północnej. Rzadziej w innych grupach etnicznych. Rozpoczyna się zwykle w wieku 20–30 lat skłonnością do częstego powstawania rumienia na skórze wypukłych części twarzy, z wyraźną progresją w następnej dekadzie życia i pełnym rozwojem w wieku 40–50 lat. Patogeneza choroby nie jest jednorodna i do końca wyjaśniona, zależy od wielu czynników. Patomechanizm rozwoju trądziku różowatego jest złożony i kształtowany przez naturalną odporność immunologiczną, zaburzenia naczyniowe, udział reaktywnych form tlenu oraz enzymów proteolitycznych, promieniowanie UV, a także czynniki infekcyjne. Modulujący wpływ warunków środowiskowych na wrodzoną odporność immunologiczną może odpowiadać za rozwój różnych objawów choroby oraz wyznaczać sposób postępowania terapeutycznego. Obraz kliniczny rosacea jest zróżnicowany. Obecnie wyróżnia się cztery podtypy choroby: rumieniowo-teleangiektatyczną, grudkowo-krostkową, guzkową oraz oczną. Trądzik różowaty przebiega z okresami remisji i zaostrzeń klinicznych, które wymagają przewlekłego stosowania leków zarówno miejscowych, jak i ogólnych. Każde zaostrzenie przyczynia się do postępującego uszkodzenia skóry i nasilenia objawów choroby. W leczeniu wykorzystuje się różne preparaty farmakologiczne miejscowe i ogólne, kierując się w dużym stopniu wytycznymi FDA. Istotne znaczenie odgrywa także odpowiednia pielęgnacja i styl życia. W pracy przedstawiono współczesne poglądy na patogenezę, przebieg kliniczny i możliwości terapeutyczne trądziku różowatego.

Słowa kluczowe:

trądzik różowaty • patogenezę • obraz kliniczny • leczenie

Summary

Rosacea is a chronic, inflammatory disease of the skin, usually localized on the face. The disease predominantly affects inhabitants of Northern and Western Europe and North America and is rarely found among other ethnic groups. The disease usually starts at the age of 20–30, with visible progression in the next decade of life and full clinical presentation at the age of 40–50. The pathogenesis of rosacea is heterogenic and not fully elucidated. The disease is associated with many different factors. The pathomechanism of the disease is complex and depends on: natural immunity, vascular disturbances, action of reactive oxygen species and proteolytic enzymes, UV radiation and infectious factors. The influence of environmental factors on natural, innate immunity can be responsible for different symptoms of the disease and can determine a type of treatment. At present rosacea is divided into 4 subtypes based on a type of clinical manifestations: erythematotelangiectatic, papulopustular, phymatous and ocular rosacea. The course of the disease is characterized by remissions and progressions. In most cases it is sufficient to use a topical,

* Praca finansowana z funduszu pracy własnej nr 502-11-727 i pracy statutowej nr 503-11-52-1.

but sometimes even a systemic treatment. Every relapse to the disease is connected with progression of skin damage and aggravation of symptoms. Different topical and systemic ways of treatment are used but some of them are not accepted by FDA as a standard therapy of the disease. Except of the treatment also a proper care and life style are also important to control the disease. In the review the contemporary opinions on pathogenesis, clinical manifestations and therapeutic strategies were presented.

Key words: rosacea • pathogenesis • clinical manifestations • treatment

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=919013>

Word count: 5204

Tables: 3

Figures: 4

References: 87

Adres autorki: prof. dr hab. n. med. Ewa Robak, Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Krzemieniecka 5, 94-017 Łódź; e-mail: ewarobak@onet.eu

WSTĘP

Trądzik różowaty (rosacea) jest przewlekłą zapalną chorobą skóry twarzy spotykaną najczęściej wśród mieszkańców Północnej i Zachodniej Europy (głównie I i II fototyp według Fitzpatricka), a także w Ameryce Północnej. Rzadziej w grupach etnicznych zamieszkujących inne regiony. Około 4% chorych to mieszkańcy Afryki, Ameryki Łacińskiej i Azji. Dane statystyczne wskazują, że 10–20 milionów chorych to Amerykanie. Analizując częstość występowania choroby wśród mieszkańców Szwecji w wieku 20–40 lat wykazano, że aż u 10% przedstawicieli tej grupy wiekowej można stwierdzić trądzik różowaty; z częstszym występowaniem choroby wśród kobiet niż wśród mężczyzn, w stosunku 3:1 [25]. U 1/3 pacjentów stwierdza się dodatni wywiad rodzinny [84].

RYS HISTORYCZNY

Chociaż obecnie trądzik różowaty jest uznawany za dość częstą chorobę skóry, wiele wieków wcześniej przyjmowano, że jest to odmienny stan ogólnoustrojowy, wymagający swobodnego postępowania. W odróżnieniu od trądziku młodzieńczego, rosacea rozpoczyna się w wieku 20–30 lat skłonnością do częstego powstawania rumienia na skórze policzków, nosa, brody i czoła, z wyraźną progresją w następnej dekadzie życia i pełnym rozwojem choroby w wieku 40–50 lat [25].

W piśmiennictwie pierwszy medyczny opis choroby pojawił się w XIV wieku. Autorem był francuski chirurg dr Gay de Chauliac [74]. Rumień występujący na skórze policzków, nosa i czoła określili, jako „goutterose” czyli różowe kropkowanie lub „couperose”, co obecnie w języku francuskim oznacza trądzik różowaty. W literaturze medycznej pojawiały się także różne inne nazwy choroby, takie jak łacińskie określenie „gutta rosa”, a następnie anglojęzyczne: „pimples of wine” (ponieważ w większości przypadków wykwyty te wiązano z nadmiernym spożyciem alkoholu).

Odnosniki do trądziku różowatego można znaleźć także w literaturze pięknej. Opisy mężczyzn z czerwoną

twarzą i przerośniętym nosem znajdują się w dziełach poetów – Geoffreya Chaucera *The Canterbury Tales*, a także Williama Shakespeare'a *Henryk V*. Obraz kliniczny choroby utrwalił Domenico Ghirlandiaio na płótnie zatytułowanym: *Stary mężczyzna z wnuczką* z około 1480 r., które można oglądać w Luwrze.

Pierwsze sposoby leczenia rosacea to upusty krwi z żył ramiennych oraz z miejsc zajętych procesem chorobowym (czoło, nos), a także przystawianie pijawek do zajętych okolic twarzy. Wiek XVI to początek leczenia miejscowego maściami. Autorem pierwszego medycznego tekstu naukowego na temat leczenia trądziku różowatego był angielski lekarz dr Thomas Batheman, który w roku 1812 napisał, iż całkowite wyleczenie z trądziku różowatego nie jest możliwe [26,68]. Mimo że od tego czasu minęło już prawie 200 lat, stwierdzenie to jest wciąż prawdziwe.

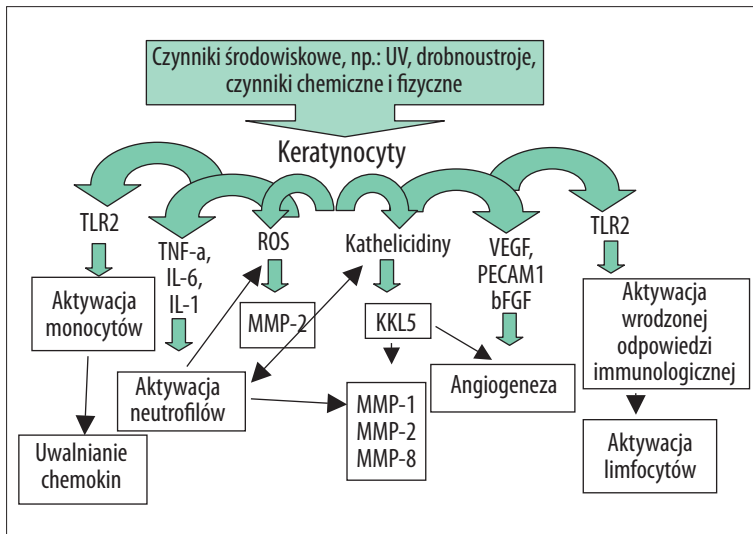
W roku 1891 Henri G. Piffard, profesor dermatologii z Nowego Jorku, w oparciu o charakterystyczne objawy kliniczne, po raz pierwszy odróżnia trądzik zwykły od różowatego, traktując je jako odmienne postacie trądziku. Obecnie wiadomo, że trądzik różowaty i zwykły to niezależne choroby, a niektóre metody leczenia trądziku zwykłego mogą zaostrzyć rosacea.

Chociaż patogeneza choroby wciąż nie jest znana, badacze coraz częściej przyjmują, że najważniejszą rolę odgrywają zaburzenia naczyniowe pozostające w ścisłym związku z nadmiernym zaczerwienieniem twarzy. Zaprzeczają także twierdzeniu, że przyczyną choroby jest nadmierne spożycie alkoholu, które powoduje jedynie zaostrzenie choroby występującej również u osób niepijących.

PATOGENEZA

Patogeneza choroby nie jest jednorodna i do końca wyjaśniona, zależy natomiast od wielu czynników. Patomechanizm rozwoju trądziku różowatego jest złożony i kształtowany przez naturalną odporność immunologiczną, zaburzenia naczyniowe, udział reaktywnych form tlenu, promieniowanie UV oraz czynniki infekcyjne (ryc. 1). Modułujący





Ryc.1. Patogeneza trądziku różowatego

wpływ czynników środowiskowych na wrodzoną odporność immunologiczną może odpowiadać za rozwój różnego typu objawów choroby oraz wyznaczać sposób postępowania terapeutycznego.

ZABURZENIA NACZYNIOWE

Przebieg kliniczny trądziku różowatego wskazuje na istotną rolę zaburzeń naczyniowych w rozwoju choroby. Ewolucja objawów, począwszy od rumienia nietrwałego poprzez stopniowe wydłużanie się czasu jego utrzymywania aż do fazy rumienia trwałego oraz rozwój teleangiektazji, jest wyraźnym dowodem potwierdzającym zaburzenia naczyniowe. Badania eksperymentalne oceniające naczynia krwionośne w zajętych okolicach skóry wskazują na wzmożony przepływ krwi u chorych na trądzik różowaty [41]. Ponadto różne czynniki, np.: stres, gorące i/lub pikantne posiłki oraz napoje, alkohol, okres menopauzy, promieniowanie UV w istotny sposób nasilają objawy naczyniowe i przebieg choroby.

O nadmiernej reaktywności naczyń świadczą również obserwacje związane z ustępowaniem rumienia i wygaszaniem skłonności do jego występowania pod wpływem miejscowych agonistów receptora α_1 -adrenergicznego [73]. W skórze chorych stwierdzono zwiększoną ekspresję markerów pobudzających neowaskularyzację, takich jak naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF), płytkowo-śródbłonkowa molekula adhezyjna (PECAM1) oraz markera komórek śródbłonka limfatycznego (D2-40) [37]. Świadczy to nie tylko o pobudzeniu proliferacji naczyń krwionośnych, ale również limfatycznych. Wiadomo również, że promieniowanie UV zwiększa ekspresję VEGF na keratynocytach, a w rezultacie przyczynia się do pobudzenia angiogenezy i nasilenia objawów choroby [12]. Badania eksperymentalne wskazują, że również katelicydyna (białkowy czynnik przeciwbakteryjny) działa wspomagająco na proces nowotworzenia naczyń krwionośnych. Obserwacje kliniczne prowadzone na modelu doświadczalnym trądziku różowatego, jakim jest skóra myszy, potwierdzają naczyniorozszerzające działanie jednego z białek katelicydyny LL-37. Jej podanie do niedokrwionej tylnej łapy królika, stanowiącej model doświadczalny, wyraźnie zwiększa liczbę

naczyń krwionośnych, tak jak się to dzieje w rosacea [46]. Mediatorem angiogenezy z udziałem białka LL-37 jest formyl peptyd receptor-like 1 (FPRL1) a białkiem receptorowym na komórkach śródbłonka jest G-proteina. W reakcji tej dochodzi również do aktywacji receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) na komórkach epitelialnych i następnie VEGF na keratynocytach [28]. Tak więc katelicydyna indukuje komórki śródbłonka w różnych mechanizmach i może odpowiadać za tworzenie nowych naczyń krwionośnych. Ponadto przyczynia się, podobnie jak UV i wolne rodniki tlenowe (ROS – reactive oxygen species), do wzrostu ekspresji metaloproteinaz, które także są zaangażowane w procesie angiogenezy [51,59].

WRODZONA ODPORNOŚĆ IMMUNOLOGICZNA

Hipoteza mówiąca o wpływie dysregulacji immunologicznej może wyjaśniać rozwój wszystkich obserwowanych obrazów klinicznych choroby. Stymulacja receptorów TLR (Toll-like receptor) oraz domen NLR (nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat-containing) przez czynniki środowiskowe, np. promieniowanie UV, mikroorganizmy, urazy chemiczne i fizyczne może stanowić mechanizm spustowy wielu obserwowanych zaburzeń. W warunkach fizjologicznych, w odpowiedzi na taką aktywację, uwalniane są w skórze liczne cytokiny, a także białkowe czynniki przeciwbakteryjne, takie jak katelicydyny. Niektóre z nich wykazują zdolność zarówno proangiogenną, jak i prozapalną. U chorych na trądzik różowaty stwierdzono nie tylko ich zwiększoną ekspresję, ale także nieprawidłowe formy. Białka te działają silnie chemoaktywnie na leukocyty, pobudzają nowotworzenie naczyń krwionośnych oraz aktywują elementy macierzy pozakomórkowej [59]. Ich aktywność prozapalna i proangiogenna przyczynia się do zwiększenia miejscowego wytwarzania proteazy kallikreiny 5 (KLK5) i wtórnie reguluje wytwarzanie katelicydyn w naskórku [85]. Wstrzykiwanie wspomnianych białek oraz enzymów przez niewytwarzanych do skóry zwierząt powodowało gwałtowny rozwój zapalenia, podobnie jak w trądziku różowatym. Powyższa obserwacja wskazuje, że stymulacja wrodzonej odpowiedzi immunologicznej przez czynniki środowiskowe może odpowiadać za wzrost uwalniania nieprawidłowych katelicydyn i w następstwie prowadzić do rozwoju choroby [83].

W warunkach fizjologicznych układ immunologiczny skóry wykrywa czynniki infekcyjne, rozpadłe własne tkanki oraz składniki macierzy zewnątrzkomórkowej, które potencjalnie mogą indukować rozwój trądziku różowatego [18,76]. Zwiększenie ekspresji TLR2, w zajętych procesem chorobowym miejscach skóry, aktywuje wrodzoną odpowiedź immunologiczną [84]. Tak więc, należy przyjąć, że opaczna odpowiedź immunologiczna na czynniki stymulujące, ma dominujące znaczenie w patogenezie rosacea.

PROMIENIOWANIE ULTRAFIOLETOWE

Promieniowanie ultrafioletowe odgrywa ogromną rolę zarówno w wywoływaniu, jak również zaostrzaniu objawów trądziku różowatego. Wiadomo, że pod jego wpływem dochodzi do wystąpienia rumienia na skórze spowodowanego rozszerzeniem naczyń krwionośnych. Ze względu na możliwość uwalniania wielu czynników proangiogennych, takich jak: VEGF, bFGF (zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów) przez komórki naskórka w wyniku stymulacji UV również wzmożona angiogeneza odgrywa istotne znaczenie w rozwoju trądziku różowatego [7,28].

Promieniowanie UV przyczynia się także do wzrostu uwalniania wolnych rodników tlenowych. W wyniku tej reakcji dochodzi do przekazywania sygnału między komórkami naskórka, a także wzrostu ekspresji czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α) na ludzkich keratynocytach oraz innych cytokin prozapalnych. Wzrasta ponadto wytwarzanie chemokin przez stymulowane za pośrednictwem TLR2 monocyty. Spośród 19 metaloproteinaz, których ekspresję stwierdza się w zdrowym naskórku, w wyniku działania promieniowania UV znacznemu zwiększeniu ulega wytwarzanie trzech: MMP-1, MMP-3 i MMP-9. Enzymy te, przenikają następnie do głębszych warstw naświetlanych okolic i degradowują macierz zewnątrzkomórkową naczyń i skóry. Produkty degradacji gromadząc się indukują reakcję zapalną. Neutrofile i makrofagi stymulowane zarówno produktami rozpadu tkanek, jak i zwiększonym uwalnianiem cytokin prozapalnych z udziałem ROS, gromadzą się w naskórku nasilając proces chorobowy [66]. Tak więc, UV może odpowiadać zarówno za zamiany naczyniowe jak i zapalne w rozwoju choroby.

Wyniki ostatnich badań podkreślają wpływ metaloproteinaz i cytokin stymulowanych promieniowaniem UV na komórki wrodzonej odpowiedzi immunologicznej. Wykazano, że w hodowli ludzkich keratynocytów poddanych działaniu promieniowania UV dochodzi do wzrostu uwalniania najważniejszego molekularnego adaptora aktywacji TLR i markera starzenia skóry - czynnika MyD88 (myeloid differentiation factor) [52]. Stwierdzono także, że neutralizacja MyD88 przyczynia się do obniżenia wytwarzania IL-6 i MMP-1 przez ludzkie keratynocyty, podczas gdy stymulacja tego czynnika wiąże się ze wzrostem stężenia IL-6 i MMP-1. Połączenie zwiększonego wytwarzania chemokin, w wyniku stymulacji TLR2 przez ROS, ze wzrostem ekspresji MyD88 może stanowić ogniwo łączące udział promieniowania UV w rozwoju zapalenia [51,86]. Jednak żeby lepiej poznać wzajemne zależności potrzebne są dalsze badania.

DROBNOUSTROJE

W patogenezie trądziku różowatego podkreśla się rolę dwóch drobnoustrojów. Są to: *Demodex folliculorum* i *Helicobacter pylori*.

Pasożyt *Demodex folliculorum* żyje wewnątrz gruczołów łojowych i może się przyczyniać do rozwoju stanu zapalnego w obrębie mieszka włosowego i gruczołu łojowego. Badania kliniczne wskazują na zwiększenie liczby pasożytów w skórze chorych na trądzik różowaty w porównaniu do ludzi zdrowych [11,31,33]. Wykazano ponadto, że roztocze jest źródłem bakterii *Bacillus oleronius*, które znajdowano wewnątrz wspomnianego pasożyta. Antygen pałeczki *Bacillus oleronius* może być przyczyną odpowiedzi zapalnej mieszka włosowego. Dowiedzono także, że bakteria ta stymuluje odpowiedź immunologiczną, zwiększa proliferację, a tym samym liczbę limfocytów T oraz przyczynia się do rozwoju zmian grudkowo-krostkowych. Za udziałem *Bacillus oleronius* w patogenezie trądziku różowatego przemawia również odpowiedź kliniczna skóry na leczenie antybiotykiem, na który bakterie są wrażliwe i brak takiej odpowiedzi na leczenie preparatami, na które wrażliwości nie wykazano. Istnieje możliwość, że *Demodex folliculorum* będący saprofitem w skórze zdrowej, namnaża się w przypadku choroby i przyczynia się do jej rozwoju przez przenoszenie bakterii z miejsc niewrażliwych w okolice wrażliwe, reagujące zapaleniem na ich obecność [48]. W grupie chorych na trądzik różowaty wykazano także obecność przeciwciał skierowanych przeciw antygenowi bakterii i ich brak w grupie kontrolnej [48]. W bakteriach zidentyfikowano białko szoku cieplnego oraz lipoproteiny będące silnym antygenem stymulującym TLRs [22,36].

Udział *Helicobacter pylori* w patogenezie rosacea jest kontrowersyjny, a doniesienia w piśmiennictwie na ten temat są sprzeczne [1,84]. W surowicy krwi chorych na trądzik różowaty stwierdzano niejednokrotnie obecność przeciwciał skierowanych przeciwko *Helicobacter pylori*, a także podwyższone stężenie ROS, zwłaszcza NO, oraz cytokin uwalnianych w skutek pobudzenia TLR2 i TLR4. Poziom tych markerów wzrasta także u chorych na zapalenie żołądka wywołane przez *Helicobacter pylori*, jako wyraz stymulacji komórek nabłonka. Wydaje się, że mogą one nasilać wykwity skórne, stąd też zastosowanie leczenia przyczynowego (eradykacja bakterii) obniża ich stężenie i przyczynia się do ustępowania zmian skórnych [84]. Jednakże w celu lepszego poznania udziału *Helicobacter pylori* w patogenezie trądziku różowatego wskazane jest prowadzenie dalszych badań.

REAKTYWNE FORMY TLENU

W patogenezie trądziku różowatego podkreślana jest także rola reaktywnych form tlenu. Ustępowanie zmian chorobowych w wyniku leczenia preparatami ogólnymi i/lub miejscowymi, które hamują wytwarzanie ROS przez neutrofile potwierdza ich udział w rozwoju rosacea [3,4,5,56].

Badania porównawcze wycinków skóry chorej i zdrowej, wskazują na podwyższone stężenie ROS w wykwitach skórnych obserwowanych w przebiegu rosacea. Mimo że nie określono precyzyjnie miejsca aktywacji ROS, wydaje



Tabela 1. Postacie kliniczne trądziku różowatego

| Postać | Cechy charakterystyczne | Leczenie |
|-------------------------------|---|--|
| Rumieniowo-teleangiektatyczna | <ol style="list-style-type: none"> 1. Rumień w środkowej części twarzy: <ul style="list-style-type: none"> • nawracający, utrzymujący się >10 minut • rumień trwały 2. Teleangiektazje | Unikanie czynników drażniących (kosmetyki, światło słoneczne, wahania temperatur, ostre przyprawy itd. tabela 3). |
| Grudkowo-krostkowa | <ol style="list-style-type: none"> 1. Stały rumień i obrzęk twarzy 2. Kopulaste grudki rumieniowo-obrzękowe 3. Krostki w centralnej części twarzy 4. Drobne guzki | Jak wyżej oraz: miejscowo: kwas azelainowy, metronidazol, klindamycyna, erytromycyna, 10% sulfacetamid sodu z 5% siarką; ogólnie: tetracyklina, minocyklina, erytromycyna, w przypadkach ciężkich i/lub opornych retinoidy |
| Guzowata | <ol style="list-style-type: none"> 1. Stały rumień i obrzęk twarzy 2. Grudki, krosty, guzy 3. Pogrubienie i nierówna powierzchnia skóry twarzy 4. Zajmowanie okolic: nosa (rhinophyma), łuków jarzmowych, czoła, oczu, uszu | Jak wyżej oraz: retinoidy ogólnie w fazie wczesnej Leczenie chirurgiczne, elektrokoagulacja, dermabrazja, kriochirurgia, laseroterapia (CO ₂) |
| Oczna | <ol style="list-style-type: none"> 1. Pieczenie, klucie i świąd oczu 2. Zapalenie spojówek 3. Zapalenie brzegów powiek 4. Nadwrażliwość na światło | Ochrona przed czynnikami drażniącymi (kosmetyki, promienie UV itd.), sztuczne łzy, glikokortykosteroidy miejscowe, opieka okulistyczna |

się, że ich źródłem mogą być leukocyty naciekające skórę i/lub keratynocyty [6]. Wolne rodniki tlenowe aktywują również fibroblasty i zmieniają ekspresję metaloproteinaz – nasilając ekspresję MMP-2 oraz hamując ekspresję tkankowego inhibitora metaloproteinaz 1 (TIMP-1). Badania eksperymentalne wskazują, że w trójwymiarowej hodowli prawidłowe ludzkie fibroblasty skórne zwiększają ekspresję mRNA MMP-1 i MMP-2 pod wpływem ROS, podczas gdy zmniejszają ekspresję mRNA kolagenu pro-alfa-1(I) i pro-alfa-2(III). Stąd też wzrost aktywacji ROS w skórze przyczynia się do rozwoju stanu zapalnego i degeneracji kolagenów zarówno w macierzy, jak i w skórze [45,63,64,86,87].

PROTEAZY

Mimo że udział proteaz w patogenezie trądziku różowatego nie jest dobrze poznany, obraz histopatologiczny rosacea wskazuje na ich udział w rozwoju choroby. Obserwacje związane z ustępowaniem zmian skórnych po zastosowaniu tetracykliny, która hamuje wiele proteaz serynowych i metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej stanowiły podstawę do podjęcia badań eksperymentalnych. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że w procesie aktywacji katelicydiny ważną rolę odgrywa enzym KLK5 (serine protease kallikrein 5), określane także jako SCTE (stratum corneum tryptic enzym) [83,85]. Jego zwiększone stężenie stwierdzono w obrębie wykwitów chorobowych. W skórze zdrowej, ekspresję KLK5 stwierdza się fizjologicznie w górnych warstwach naskórka (warstwa ziarnista i rogowa), podczas gdy w skórze chorej enzym jest obecny w całym naskórku. KLK5 trawi desmogleinę 1 i desmogleinę 1, które wchodzi w skład połączeń komórek naskórka i prawdopodobnie w tym mechanizmie powoduje złuszczenie keratynocytów naskórka. Ponadto enzym ten trawi

elementy macierzy zewnątrzkomórkowej (kolagen I, II, III i IV, fibronektynę i lamininę). Zważywszy, że stwierdza się wysoką ekspresję KLK5 w warstwie podstawnej zajętego chorobą naskórka, KLK5 może odgrywać znaczącą rolę w patogenezie zapalenia, wpływając na macierz skóry i remodeling naczyń [17,27].

Inna obserwacja wskazująca na udział proteaz w patogenezie rosacea, to korzystne działanie tetracykliny, która hamuje zarówno metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej, jak i proteazy serynowe. Chociaż w piśmiennictwie brak jest doniesień dotyczących ekspresji MMPs w naskórku chorych na rosacea, wiadomo, że są one indukowane przez promieniowanie UV oraz ROS. Ponadto zwiększone stężenie MMP-8 (kolagenoza) i MMP-9 (żelatynaza) jest stwierdzane we łzach ludzi chorych na trądzik różowaty w odróżnieniu od łez osób zdrowych. Stąd też, korzystny efekt terapeutyczny może być związany z aktywnością antyproteazową stosowanych leków [2,69,70,75].

OBRAZ KLINICZNY

Komitet Ekspertów działający przy National Rosacea Society w USA, stworzył, w oparciu o morfologię zmian skórnych, klasyfikację choroby, dzieląc ją na cztery podtypy:

- rumieniowo-teleangiektatyczny,
- grudkowo-krostkowy,
- guzkowy i
- oczny (tabela 1) [79].

Każdy podtyp może mieć przebieg łagodny, umiarkowany lub ciężki. Obecność objawów pierwotnych (napadowy lub utrwalony rumień, teleangiektazje, grudki, krosty) ocenia się w skali 0–3 (odpowiednio: brak objawów, nasilenie łagodne, umiarkowane, ciężkie). W odniesieniu



Ryc. 2. Utrwalony rumień w przebiegu trądziku różowatego

do objawów wtórnych (pieczenie, klucie, tarczki – ogniska rumieniowo-zapalne z obecnością krost i grudek, bez zmian w skórze otaczającej, suchość, obrzęk, objawy oczne, lokalizacja pozatwarzowa, zmiany przerostowe) zaproponowano dwie możliwości oceny: występujące lub nieobecne. Skala ta jest szczególnie pomocna w przypadku prowadzenia klinicznych badań porównawczych oceniających skuteczność leczenia trądziku różowatego [80].

Najczęściej obserwuje się postać rumieniowo-teleangiektatyczną, która charakteryzuje się obecnością w środkowej części twarzy symetrycznego, nawracającego lub utrwalonego rumienia (ryc. 2). Chorzy nie zgłaszają świądu, mogą jednak odczuwać kłujący ból lub pieczenie, zwłaszcza w okresach zaostrzeń klinicznych. W przypadku nasilenia umiarkowanego lub ciężkiego mogą być obecne teleangiektazje [10,19,65].

Niektóre doniesienia wskazują na możliwość występowania zmian skórnych umiejscowionych poza twarzą. Rumień w postaci rumieniowo-teleangiektatycznej może wystąpić na małżowinach usznych, obrzeżach twarzy, karku, górnych powierzchniach klatki piersiowej i w obrębie skóry owłosionej głowy. To pozatwarzowe umiejscowienie jest spotykane rzadko i wiąże się z narażeniem na światło słoneczne oraz inne czynniki indukujące rumień [24].

Postać guzkowo-krostkowa charakteryzuje się obecnością grudek i krost w obrębie utrwalonego rumienia, w środkowych częściach twarzy (ryc. 3). Grudki są zwykle małe, czerwone o kopulastym kształcie. Niekiedy bywają



Ryc. 3. Pojedyncze grudki i krosty



Ryc. 4. Nasilone zmiany o typie *rhinophyma*

ostro zakończone, a na ich szczycie stwierdza się krosty. Przeważnie umiejscawiają się na wypukłych częściach twarzy. Zmiany te mogą być także obecne wokół czerwieni wargowej, nosa, oczu przypominając trądzik zwykły. Czynnikiem różnicującym w tych przypadkach są zaskórniki, których brak jest w przypadku rosacea. Trądziki zwykły i różowaty mogą jednak współistnieć, co utrudnia rozpoznanie oraz postępowanie terapeutyczne. W części przypadków widoczne są także teleangiektazje. Nietypowe umiejscowienie wykwitów może dotyczyć centralnej części klatki piersiowej, skóry owłosionej głowy, karku, a wyjątkowo kończyn [79,80].

Postać guzkowa, poza wykwitami obserwowanymi w poprzednich dwóch podtypach, charakteryzuje się postępującym pogrubieniem skóry z nieregularną powierzchnią oraz formowaniem guzów. Najczęściej zajmuje nos, przyjmując postać określaną, jako *rhinophyma* (ryc. 4). Guzy mogą być także obecne w obrębie skóry brody, szczęk, czoła, policzków i uszu. Mieszki włosowe są wyraźnie

Tabela 2. Etapy rozwoju trądziku różowatego (wg [24] – zmodyfikowano)

| Etap | Wykwity i objawy |
|-------------|---|
| Pre-rosacea | 1. Nadwrażliwość skóry na czynniki chemiczne i fizyczne 2. Często nawracający rumień |
| Stadium II | 1. Wybitna nadwrażliwość skóry 2. Trwały, rozszerzający się rumień i obrzęk 3. Występowanie grudek, krost, poszerzenie ujść gruczołów łojowych 4. Zającie oczu |
| Stadium III | 1. Mnogie zapalne guzki i czyrak 2. Przerost i włóknienie gruczołów łojowych 3. <i>Rhinophyma</i> |

uwidocznione, otwarte z przerostem gruczołów łojowych. Obraz zmian skórnych jest spowodowany przewagą magazynowania białek wydzielanych przez tkankę łączną nad ich usuwaniem przez naczynia limfatyczne. Ponadto gromadzący się płyn pozakomórkowy stymuluje włóknienie tkanek, doprowadzając do stwardnienia, zaniku dołkowania i pogrubienia skóry [58]. Pogrubienie może mieć charakter umiarkowany lub nasilony przypominając skórkę pomarańczową lub nawet chłoniaka [49,50]. Postać ta jest dość rzadka i utożsamiana z tzw. nosem alkoholika („whiskey nose”), określanym również, jako „kwiat ginu” („gin blossom” – w nazewnictwie anglosaskim termin ten służy do określenia rosacea). Występowanie tej postaci rosacea jest częstsze u mężczyzn (20:1) [65].

Ostatnia postać – oczna dotyczy 50% chorych z trądzikiem różowatym. Jest często nierozpoznawalna, zwłaszcza gdy nasilenie choroby jest umiarkowane lub brak jest zmian skórnych w obrębie pozostałych okolic twarzy. Może poprzedzać jednak występowanie wykwitów skórnych w innych miejscach, ale nie zawsze [65]. Rozpoznanie tej postaci powinno być rozważane w przypadku zgłaszania przez pacjenta: łzawienia i klucia oczu, uczucia ciała obcego, odczucia piasku w oczach, pieczenia, suchości, swędzenia i nadwrażliwości na światło słoneczne. Współistniejące obniżone wytwarzanie łez prowadzi do nasilenia objawów choroby [54]. Dolegliwości mogą uniemożliwiać noszenie soczewek kontaktowych, mogą być przyczyną niewyraźnego widzenia lub też doprowadzać do rozszerzenia naczyń krwionośnych spojówek i okolicy powiek. Niekiedy stwierdza się zapalenie brzegów powiek, spojówek, tworzenie gradówek, wtórne przewlekłe infekcje gronkowcowe [79]. Objawy oczne mogą mieć przebieg łagodny lub umiarkowany, jednak w przypadku dużego nasilenia wiążą się nawet z ryzykiem utraty wzroku. Wzrost unaczynienia rogówki i jej rogowacenie chociaż występują rzadko, mogą się przyczynić do złuszczenia i perforacji trwale zaburzając ostrość widzenia. Pacjenci chorujący na ten podtyp rosacea pozostają pod opieką okulistów, ze względu na ryzyko poważnych powikłań [10].

W przytoczonej klasyfikacji nie znalazły się dwie, rzadziej występujące postaci rosacea. Pierwsza z nich to trądzik różowaty piorunujący – rosacea fulminans. Charakteryzuje się obecnością dużej liczby grudek rumieniowo-obrzękowych, guzków i rozpadających się cyst. Czasami ten rodzaj trądziku różowatego może towarzyszyć chorobie Crohna,

wrzodziejącemu zapaleniu jelita grubego, nawracającemu rakowi jelita grubego lub ciąży. W leczeniu postaci piorunującej stosuje się: izotretinoinę (0,5–1,0 mg/kg m.c./dobę) z glikokortykosteroidami (0,5–1,0 mg/kg m.c./dobę). W badaniu histopatologicznym postać guzkowa może przypominać sarkoidozę lub gruźlicę.

Drugą, rzadziej występującą jest postać guzkowa u ludzi rasy czarnej, rzadziej żółtej, objawiające się obecnością grudek powodujących przebarwienia skóry. Grudki barwy żółto-brązowej mogą się umiejscawiać w okolicy łuków jarzmowych, wokół ust i oczu. Ten rodzaj rosacea występuje zwykle u przedstawicieli rasy afroamerykańskiej i afrokaraibskiej. Obraz histopatologiczny jest podobny jak w postaci guzkowej [25].

PRZEBIEG CHOROBY

Trądzik różowaty jest chorobą przewlekłą i nieuleczalną. Przebiega z okresami remisji i zaostrzeń, które wymagają przewlekłego stosowania leków, zarówno miejscowych, jak i ogólnych [10]. Każde zaostrzenie przyczynia się do postępującego uszkodzenia skóry i nasilenia objawów choroby. Przebieg choroby jest etapowy i można go podzielić na 4 okresy (okres prodromalny, faza I, II i III), które przedstawiono w tabeli 2 [35,39].

W ciągu wielu lat trwania choroby, jej obraz kliniczny uzależniony jest w dużym stopniu od stylu życia. Chociaż niektórzy pacjenci wiążą objawy trądziku różowatego z naturalnym procesem starzenia się skóry, to jednak wystrzeżenie się, niezależnie od wieku, niektórych czynników endogennych, zarówno żywotnych, jak i środowiskowych (tabela 3), w istotny sposób przyczynia się do złagodzenia objawów klinicznych. Wpływa także na postępowanie terapeutyczne i kształtuje jakość życia chorych.

LECZENIE

Postępowanie terapeutyczne w przypadku trądziku różowatego jest zróżnicowane i uzależnione od fazy choroby oraz jej nasilenia. Stwierdzenie dr Thomasa Bathemana z roku 1812 mówiące o braku możliwości całkowitego wyleczenia jest aktualne do dziś. Leczenie polega przede wszystkim na uzyskiwaniu i podtrzymywaniu remisji, która często jest niestety niepełna. Nie ma wyznaczonego, precyzyjnego algorytmu terapeutycznego, stanowiącego

Tabela 3. Czynniki nasilające objawy trądziku różowatego

| Czynniki wyzwalające/ nasilające objawy | Przykłady |
|--|---|
| Fizyczne | Słońce, upał, silny wiatr, zimno, sauna, gorące powietrze, lampy słoneczne, wilgotność, gorąca kąpiel |
| Chemiczne | Kosmetyki, w tym zawierające aceton, alkohole: etylowy, benzylowy, glikol propylenowy, laurylosiarczan sodu, alfa-hydroksykwasy (AHA), środki zapachowe, mentol, mydła, środki ściągające i zuszczające |
| Środki spożywcze | Pokarmy: sery (wyj. sery domowe) i inne produkty mleczne, czekolada, wanilia, wątróbka, ostre przyprawy – curry, chili (kapsaicyna), pieprz, sos winegret, sos pomidorowy, sos sojowy Napoje: gorące/ lub mocne - herbata, kawa, czekolada, alkohole (czerwone wino, piwo, burbon, gin, wódka) |
| Leki | Ogólne: witamina PP, leki rozszerzające naczynia krwionośne (nitrogliceryna, glikokortykosteroidy), kwas nikotynowy, blokery kanału wapniowego, inhibitory acetylocholino, leki obniżające poziom cholesterolu (statyny) Miejscowe: glikokortykosteroidy, retinoidy |
| Inne | Emocje: gniew, stres, wzmożone napięcie Aktywność: gimnastyka, wysiłek fizyczny, sauna Stan kliniczny: gorączka, grypa, katar, reakcje alergiczne, migrena, przewlekły kaszel, odstawienie kofeiny, menopauza (uderzenia gorąca), miesiączka |

standard postępowania. Najtrudniejszą do leczenia, zarówno miejscowego, jak i ogólnego, jest postać rumieniowo-teleangiektatyczna. W tej fazie choroby większość pacjentów słabo odpowiada na terapię. Duże ograniczenia dotyczą również postaci guzkowej. Najłatwiej leczeniu poddaje się postać grudkowo-krostkowa.

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków – US FDA (United States Food and Drug Administration) zatwierdziła do leczenia trądziku różowatego zarówno preparaty miejscowe jak i ogólne [25,47]. Jednakże w praktyce stosuje się również inne leki, niezatwierdzone przez FDA, ale często skuteczne i dobrze tolerowane. Niejednokrotnie z powodu braku odpowiedzi na standardowe postępowanie terapeutyczne, konieczne jest włączenie leczenia niestandardowego.

LEKI MIEJSCOWE ZATWIERDZONE PRZEZ FDA W TERAPII TRĄDZIKU RÓŻOWATEGO

Leczenie miejscowe ma na celu redukcję stanu zapalnego, zmniejszenie liczby grudek i krost, a także zminimalizowanie częstości i nasilenia zaostrzeń oraz złagodzenie towarzyszących odczuć, takich jak: klucie, świąd i pieczenie. Standardowe leki miejscowe do leczenia rosacea zatwierdzone przez FDA to [25,47,62]:

1. Metronidazol – dostępny w Polsce, jako krem (0,75 i 1%), żel (0,75 i 1%) i emulsja (0,75%). W USA dostępne są również preparaty 0,25%. Należy on do chemioterapeutyków z grupy pochodnych nitroimidazolu. Działa bakteriobójczo na drobnoustroje beztlenowe, zarówno pierwotniaki jak i bakterie. Mechanizm działania leku polega na redukcji grup nitrowych, co prowadzi do powstania wolnych rodników tlenowych. Postaci zredukowane wykazujące działanie przeciwbakteryjne powstają wewnątrz komórek. Działając na DNA drobnoustrojów, powodują przerwanie łańcucha i śmierć komórki. Choć dokładny mechanizm działania leku w terapii trądziku różowatego nie jest w pełni wyjaśniony, przyjmuje się, że działa on przeciwzapalnie, porównywalnie

do tetracykliny podawanej ogólnie [57,60]. Dostępne na rynku polskim preparaty to: Metronidazol® krem 1%, Metronidazol® żel 1%, Rozex® krem 0,75%, Rozex® żel 0,75% żel, Rozex® emulsja 0, 75% oraz Metrosept® 0,75% żel. Każdy z preparatów aplikuje się na skórę chorobowo zmienioną 2 razy dziennie.

2. Kwas azelainowy (AZC) – 15% żel został zatwierdzony przez FDA w roku 2002 do leczenia rosacea. W krajach Unii Europejskiej rekomendowany od roku 2003, a w Kanadzie od 2004. Często jest stosowany w terapii miejscowej trądziku, w tym także młodzieńczego. Jego efekt działania porównywany jest do metronidazolu [47]. Kwas azelainowy poza działaniem przeciwbakteryjnym, wykazuje aktywność keratolityczną i przeciwzaskórnikową. Dzięki hamowaniu melanogenezy (poprzez wpływ na syntezę DNA i oddychanie komórkowe melanocytów), odgrywa istotną rolę w redukcji przebarwień pozapalnych. Mechanizm działania kwasu azelainowego, ściśle wiąże się z hamowaniem wytworzenia ROS przez neutrofile [13,40]. Dostępne na rynku polskim preparaty w postaci żelu to Skinoren® 15% żel i Finacea® 15% żel.
3. Sulfacetamid sodu 10% i siarka 5% – na świecie dostępne w postaci zarówno żeli, kremów, jak i lotionów stosowanych miejscowo terapeutycznie, ale także filtry ochronne. Mechanizm działania preparatu nie jest dokładnie poznany. Zasadniczą rolę odgrywa sulfacetamid jako składowa przeciwbakteryjna oraz siarka jako składowa przeciwgrzybicza, keratolityczna i skierowana przeciwko *Demodex folliculorum* [60,71]. W Polsce preparaty zawierające sulfacetamid sodu są dostępne w postaci kropli do oczu.

W badaniach klinicznych oceniających skuteczność leczenia preparatami miejscowymi wykazano ich przewagę w porównaniu z placebo. Elewski i wsp. [30] porównując skuteczność działania metronidazolu i kwasu azelainowego w badaniach randomizowanych, wykazali przewagę AZC w postaci 15% żelu nad 0,75% metronidazolem



w żelu. Stwierdzono jednak, że AZC w tym stężeniu działa bardziej drażniąco niż 0,75% metronidazol, co ma istotne znaczenie w przypadku pacjentów chorujących na trądzik różowaty. Jednak żel zawierający metronidazol w stężeniu 1% drażnił podobnie jak AZC, ponadto u 3 osób wywołał kontaktową reakcję alergiczną [21,55].

LECZENIE OGÓLNE TRĄDZIKU RÓŻOWATEGO ZATWIERDZONE PRZEZ FDA

Podstawowym antybiotykiem, tzw. „kamieniem węgielnym”, zalecanym w leczeniu trądziku różowatego jest tetracyklina zalecana w dawce 500 mg dwa razy dziennie. W Polsce dostępne są jedynie tabletki po 250 mg, na świecie stosowany jest preparat Sumycin® tabletki po 500 mg. Przyjmowanie antybiotyku w czasie posiłku zmniejsza wchłanianie leku, a tym samym jego skuteczność. W terapii rosacea wykorzystuje się także inne antybiotyki z grupy tetracyklin, takie jak doksyicyklina w dawce 50–100 mg na dobę, lincyklicyna w dawce 300–600 mg na dobę i minocyklina w dawce 50–100 mg 1–2 razy na dobę (Minocin® – lek niezarejestrowany w Polsce). W ostatnim okresie w USA wprowadzono na rynek nową postać minocykliny – Solodyn® (tabletki po 45, 90 i 135 mg; w Polsce lek jest niezarejestrowany). Znajduje zastosowanie w leczeniu postaci zapalnej trądziku różowatego, bez obecności guzków oraz w umiarkowanym i ciężkim trądziku zwykłym u chorych powyżej 12 roku życia, w przypadku braku skuteczności innych antybiotyków. Dawkowanie wszystkich wymienionych leków zależy od stopnia nasilenia zmian skórnych i tolerancji pacjenta. Wśród leków zatwierdzonych przez FDA wymienia się również doksyicyklinę w dawce 40 mg (Oracea® – lek niezarejestrowany w Polsce), zalecaną w leczeniu zmian zapalnych grudek-krostkowych. Preparat zawiera 30 mg doksyicykliny o natychmiastowym uwalnianiu i 10 mg uwalnianej w sposób opóźniony. Ta postać i dawka leku może być alternatywą dla większych, przeciwbakteryjnych dawek doksyicykliny [8,25,77].

LEKI MIEJSCOWE STOSOWANE W TERAPII ROSACEA, NIEZATWIERDZONE PRZEZ FDA

1. Klindamycyna – Dalacin T® w postaci płynu, emulsji oraz żelu (wszystkie postaci 1%); Clindacne® żel 1%, Klindacin T® 1% żel, Zindacin® 1% żel, Cleocin T® 1% roztwór, 1% lotion, 1% żel (w Polsce niezarejestrowane). Ponadto dostępny jest preparat skojarzony z nadtlenkiem benzoylu (Duac Once Daily Gel®).
2. Erytromycyna – cykliczny węglan erytromycyny – Davercin® 2,5% płyn, 2,5% żel; 2% erytromycyna – Aknemycin® maść i płyn, A/T/S® 2% żel, Erygel® 2% żel, Engel® 2% żel, EryDerm® 2% roztwór, Ermax® 2% roztwór, Theramycin Z® 2% roztwór, Erycette® 2% roztwór w 60 wacikach lub chusteczkach, T-Stat® 2% roztwór w 60 wacikach lub chusteczkach [47]. Poza Davercinem® oraz Aknemycinem®, pozostałe preparaty nie są zarejestrowane w Polsce. Ponadto podejmowane są również próby stosowania preparatów złożonych zawierających erytromycynę, np.: Aknemycin Plus® płyn (erytromycyna + tretinoina), Isotrexin® żel (erytromycyna + izotretinoina), Zineryt® płyn (erytromycyna + octan cynku), Benzamycin® żel (erytromycyna + nadtlenek benzoylu) – preparat niezarejestrowany w Polsce [14,25].

3. Inhibitory kalcineuryny: pimekrolimus w postaci kremu (Elidel®) stosowany 2 razy na dobę przez 4–8 tygodni na miejsca chorobowo zmienione. W badaniach klinicznych uzyskiwano rozbieżne wyniki. Niektórzy badacze przyrównują skuteczność leczenia Elidelem® do skuteczności podłoża, inni w 7-tygodniowym, pilotażowym badaniu wskazują na dobrą odpowiedź u 50% pacjentów biorących udział w badaniu, jednak właściwości drażniące wykazano u 20% leczonych [20,25,78]. Niekiedy dobre efekty przynosi również stosowanie takrolimusu (Protopic® 0,03 krem i 0,1% krem). Należy jednak pamiętać, że inhibitory kalcineuryny mogą wywoływać odczyn miejscowego podrażnienia (pieczenie, świąd, zaczerwienienie, suchość skóry) i wtórnie nasilać objawy rosacea.
4. Oksymetazolina – selektywny agonista receptora α_1 -adrenergicznego. Wykazuje korzystne działanie w leczeniu trwałego rumienia oraz znoszeniu takich objawów jak: pieczenie i kłucie [73]. W Polsce dostępne są preparaty: krople, żel, aerozol zalecane do nosa i oczu.
5. Sól chlorkowa 1-metylnikotynamidu – 0,25% MNA+ stosowany 2 razy na dobę przez 4 tygodnie wykazał skuteczność znamienne lub umiarkowaną u 26 z 34 chorych poddanych leczeniu tym preparatem [82]. Obecnie na rynku dostępne są preparaty Thermi® żel, wykazujący nie tylko działanie kojące, ale również nawilżające i ochronne oraz Accos® – żel, płyn, krem, kostka myjąca, tonik.
6. 10% krem zawierający krotamiton (Eurex®) lub 5% permetryna w kremie (Elimite®) – mogą być przydatne w zwalczaniu odczynu zapalnego wywołanego zakażeniem pasożytem *Demodex folliculorum*. Również miejscowa i ogólna iwermektyna może być skuteczna w niektórych przypadkach [16,25]. Preparaty z tej grupy nie są zarejestrowane w Polsce.
7. Inne metody eksperymentalne to:
 - wyższe stężenia kwasu azelainowego (20% krem Hascoderm®, krem Acne-Derm®, krem Skinoren®, krem Azelex® – niezarejestrowany w Polsce).
 - Adapalen krem lub żel (Differin®).
8. Leki, które teoretycznie mogą być stosowane w leczeniu trądziku różowatego ze względu na ich wpływ na czynniki patogenetyczne trądziku różowatego to: lindan 1% krem (Jacutin® – w Polsce niedostępny), tretinoina w postaci 0,05% kremu (Retin A®, Locacid®) lub żelu (w Polsce niezarejestrowany), tazaroten żel (Zorac®) [29].

LEKI OGÓLNE STOSOWANE W TERAPII ROSACEA, NIEZATWIERDZONE PRZEZ FDA

Są to preparaty, które stosowane u pacjentów opornych na leczenie standardowe, wpływały na poprawę stanu klinicznego. Stąd też w wybranych, uzasadnionych sytuacjach można podjąć próbę ich wykorzystania.

ANTYBIOTYKI

1. Azytromycyna – tabletki a 250 mg, przyjmowane po jednej tabletkie na dobę 3 razy w tygodniu. W leczeniu rosacea wykorzystywane jest prawdopodobne działanie antyoksydacyjne leku [6, 32].
2. Klarytromycyna – 250–500 mg 1–2 razy dziennie.
3. Erytromycyna – 250–500 mg 2–4 razy dziennie.
4. Amoksacylina lub ampicylina – 100–500 mg 1–2 razy dziennie.

5. Penicylina – 2, 4 mln j, 1 raz dziennie.
6. Metronidazol 250 mg 2–3 razy dziennie.
7. Dapson – 50–200 mg raz na dobę [25,67].
8. Eradykacja *H. pylori* – wg obowiązujących schematów, np.: z zastosowaniem klarytromycyny, metronidazolu oraz blokera pompy protonowej.

PREPARATY NIEANTYBIOTYKOWE

1. Izotretinoina w dawce 0,15–2 mg/kg m.c./dobę. Już po 2 tygodniach leczenia obserwuje się widoczną redukcję liczby grudek. Lek może być stosowany w leczeniu rhinophyma. Pochodne witaminy A wykazują większą skuteczność u ludzi młodych.
2. Acitretin w dawce 25–50 mg/dobę.
3. Ketoconazol 400 mg 1 raz dziennie przez 1–4 tygodni.
4. Spirololaktan 50 mg 1 raz na dobę przez 4 tygodnie.
5. Iwermektyna (Stromectol) 250 µg/kg m.c. 1 raz w tygodniu
6. Prednison 1 mg/kg m.c./dobę – lek zalecany tylko w przypadku trądziku piorunującego [62].

W terapii miejscowej trądziku młodzieńczego coraz częściej są stosowane retinoidy. Na rynku są dostępne preparaty zawierające: tretinoinę (kwas retinowy, kwas retynowy, kwas retinolowy, kwas witaminy A, kwas all-trans retinowy), izotretinoinę (stereoizomer kwasu all-trans-retinowego, kwas 13-cis witaminy A) oraz ostatnio wprowadzone adapalen i tazaroten. Poza korzystnym wpływem na gruczoły łojowe (normalizacja procesów złuszczenia w obrębie przewodów wyprowadzających i umożliwienie ewakuacji wydzieliny gruczołów prowadzących do ograniczenia tworzenia zaskórników), retinoidy wykazują również działanie przeciwzapalne. Z tego powodu podejmowane są próby ich wykorzystania w leczeniu rosacea. Należy jednak pamiętać o możliwości wpływu drażniącego ze względu na obserwowane objawy niepożądane, takie jak wysuszenie, złuszczenie skóry, zaczerwienienie, miejscowy odczyn zapalny. Najczęściej są one obserwowane po zastosowaniu tretinoiny (Atrederm®, Retin A®, Airol® – w Polsce niezarejestrowany), rzadziej podczas leczenia izotretinoiną, szczególnie preparatami w kremie. Ostatnio na rynek światowy wprowadzono dwie nowe postaci tretinoiny – Retin-A Micro® 0,1% żel (preparat niezarejestrowany w Polsce) oraz Avita® 0,025% lub żel (w Polsce niezarejestrowany). Ich budowa chemiczna umożliwia powolne uwalnianie leku, a tym samym zmniejsza ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych. Z tego względu mogą być lepiej tolerowane przez pacjentów chorujących na trądzik różowaty [71,87]. Dostępne w Polsce leki o lepszym profilu tolerancji to żele: adapalen (pochodna kwasu naftalenokarboksyłowego o działaniu podobnym do retinoidów) i tazaroten (acetylenowa pochodna retinoidów). Szczególnie zalecane są w terapii trądziku młodzieńczego. Jednak ze względu na znaczną aktywność przeciwzapalną, wydają się potencjalnie skutecznymi preparatami, w leczeniu rosacea. Tazaroten jest skuteczniejszy w wyższych stężeniach. W odróżnieniu od tretinoiny nie wywołuje reakcji nadwrażliwości na światło słoneczne [9,38,43,53].

LECZENIE RUMIENIA NAPADOWEGO

Leczenia rumienia napadowego („flushing”) stanowi duży problem terapeutyczny. Poza odpowiednim postępowaniem

polegającym na unikaniu ekspozycji na czynniki rumieniotwórcze, w tym jatrogenne, wśród leków wykazujących korzystne działanie ograniczające rumień wymienia się następujące preparaty [23,42,44,81]:

1. Doustne leki hormonalne: octan chlormadinonu, preparaty antyandrogenowe: octan cyproteronu.
2. Leki psychotropowe (amitryptylina, klonidyna, pimozide).
3. Kwas acetylosalicylowy.
4. Beta-blokery.
5. Chlorowodorek ondasteronu.
6. Inhibitory COX-2.

Korzystne działanie powyższych preparatów obserwowano podczas prowadzenia terapii z innymi przyczynami u pacjentów wykazujących również objawy rosacea. Ze względu na wpływ tych leków na złożone procesy metaboliczne i liczne objawy niepożądane, wykorzystanie ich w leczeniu izolowanego trądziku różowatego wydaje się ograniczone.

LECZENIE ZŁOŻONE

Bardzo korzystne działanie terapeutyczne można osiągnąć kojarząc miejscowe leczenie metronidazolem z ogólną terapią antybiotykami. W łagodnej i umiarkowanej postaci trądziku różowatego doustne leczenie doksycyliną w dawkach przeciwzapalnych z 1% miejscowym metronidazolem wykazuje bardzo dobry efekt przeciwzapalny przy jednoczesnej dobrej tolerancji ogólnej [34]. Przyjmowane są także inne kombinacje terapeutyczne o wyborze, których decyduje zarówno efekt terapeutyczny, jak i indywidualna tolerancja chorego.

FOTOTERAPIA

W piśmiennictwie istnieje wiele doniesień wskazujących na korzystne działanie terapeutyczne światła laserowego w leczeniu teleangiektazji oraz rumienia, zarówno napadowego, jak i utrwalonego. W terapii wykorzystuje się pulsacyjny laser barwnikowy (long-pulse dye laser) oraz intensywne światło impulsowe (intense pulse light therapy – IPL). W tej drugiej metodzie stosuje się szeroki zakres fali świetlnej o różnicowanej długości (515–1200 nm). W zależności od typu skóry pacjenta oraz od głębokości zmian istnieje możliwość zastosowania odpowiednich filtrów. IPL służy nie tylko do leczenia zmian skórnych w przebiegu rosacea, ale również do usuwania przebarwień, głównie posłonecznych [15,61]. W przypadku rosacea z obecnością dużego uszkodzenia posłonecznego, podejmowane są także próby prowadzenia terapii fotodynamicznej z użyciem kwasu aminolewulonowego, metody stosowanej obecnie w leczeniu rogowacenia słonecznego [61]. Tradycyjnie w leczeniu rumienia, związanego z zaburzeniami naczyniowo-ruchowymi, znajduje zastosowanie również lampa sollux z niebieskim filtrem. Ponadto w terapii zmian przerostowych – rhinophyma – stosuje się laser CO₂, również w połączeniu z pulsacyjnym laserem barwnikowym. Możliwe są także inne metody, np.: kriochirurgia.

PODSUMOWANIE

Trądzik różowaty jest chorobą przewlekłą, której etiopatogeneza jest złożona i nie do końca wyjaśniona. Z tego powodu nie ma jeszcze rekomendowanej terapii, która mogłaby



spowodować pełne wyleczenie. Obraz kliniczny choroby jest zróżnicowany i uzależniony w dużym stopniu od stylu życia. Również modele terapeutyczne są różnorodne zależnie od podtypu choroby i osobniczej odpowiedzi. W leczeniu wykorzystuje się zarówno preparaty miejscowe, jak i ogólne. Algorytm postępowania zatwierdzonego przez

FDA stanowi zwykle pierwszą linię leczenia u większości chorych. Istotne znaczenie ma świadomość chorego o niekorzystnym działaniu wielu czynników egzogennych, zarówno pokarmowych, jak i środowiskowych, których unikanie może w istotny sposób się przyczynić do złagodzenia objawów klinicznych oraz poprawić jakość życia chorych.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Acharya M.R., Venitz J., Figg W.D., Sparreboom A.: Chemically modified tetracyclines as inhibitors of matrix metalloproteinases. *Drug Resist. Updat.*, 2004; 7: 195–208
- [2] Akamatsu H., Asada M., Komura J., Asada Y., Niwa Y.: Effect of doxycycline on the generation of reactive oxygen species: a possible mechanism of action of acne therapy with doxycycline. *Acta Derm. Venereol.*, 1992; 72: 178–179
- [3] Akamatsu H., Komura J., Asada Y., Miyachi Y., Niwa Y.: Inhibitory effect of azelaic acid on neutrophil functions: a possible cause for its efficacy in treating pathogenetically unrelated diseases. *Arch. Dermatol. Res.*, 1991; 283: 162–166
- [4] Akamatsu H., Oguchi M., Nishijima S., Asada Y., Takahashi M., Ushijima T., Niwa Y.: The inhibition of free radical generation by human neutrophils through the synergistic effects of metronidazole with palmitoleic acid: a possible mechanism of action of metronidazole in rosacea and acne. *Arch. Dermatol. Res.*, 1990; 282: 449–454
- [5] Bakar O., Demircay Z., Yuksel M., Haklar G., Sanisoglu Y.: The effect of azithromycin on reactive oxygen species in rosacea. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2007; 32: 197–200
- [6] Ballaun C., Weninger W., Uthman A., Weich H., Tschachler E.: Human keratinocytes express the three major splice forms of vascular endothelial growth factor. *J. Invest. Dermatol.*, 1995; 104: 7–10
- [7] Berman B., Perez O.A., Zell D.: Update on rosacea and anti-inflammatory-dose doxycycline. *Drugs Today*, 2007; 43: 27–34
- [8] Bittencourt C., Accionirover P., Filho A.B., Cintra M.L., Ypiranga S.: Rhinophyma in an adolescent. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2006; 20: 603–605
- [9] Blount B.W., Pelletier A.L.: Rosacea: a common, yet commonly overlooked, condition. *Am. Fam. Physician*, 2002; 66: 435–440
- [10] Bonnar E., Eustace P., Powell F.C.: The *Demodex mite* population in rosacea. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1993; 28: 443–448
- [11] Brauchle M., Funk J.O., Kind P., Werner S.: Ultraviolet B and H₂O₂ are potent inducers of vascular endothelial growth factor expression in cultured keratinocytes. *J. Biol. Chem.*, 1996; 271: 21793–21797
- [12] Breathnach A.S.: Azelaic acid: potential as a general antitumoural agent. *Med. Hypotheses*, 1999; 52: 221–226
- [13] Breneman D., Savin R., VandePol C., Vamvakias G., Levy S., Leyden J.: Double-blind, randomized, vehicle-controlled clinical trial of once-daily benzoyl peroxide/clindamycin topical gel in the treatment of patients with moderate to severe rosacea. *Int. J. Dermatol.*, 2004; 43: 381–387
- [14] Butterwick K.J., Butterwick L.S., Han A.: Laser and light therapies for acne rosacea. *J. Drugs Dermatol.*, 2006; 5: 35–39
- [15] Callender V.D.: Acne in ethnic skin: special considerations for therapy. *Dermatol. Ther.*, 2004; 17: 184–195
- [16] Caubet C., Jonca M., Brattsand M., Guerrin M., Bernard D., Schmidt R., Egelrud T., Simon M., Serre G.: Degradation of corneodesmosome proteins by two serine proteases of the kallikrein family, SCTE/KLK5/hK5 and SCCE/KLK7/hK7. *J. Invest. Dermatol.*, 2004; 122: 1235–1244
- [17] Chen C.J., Kono H., Golenbock D., Reed G., Akira S., Rock K.L.: Identification of a key pathway required for the sterile inflammatory response triggered by dying cells. *Nat. Med.*, 2007; 13: 851–856
- [18] Cheung M.J., Taher M., Lauzon G.J.: Acneiform facial eruptions: a problem for young women. *Can. Fam. Physician*, 2005; 51: 527–533
- [19] Chu C.Y.: An open-label pilot study to evaluate the safety and efficacy of topically applied pimecrolimus cream for the treatment of steroid-induced rosacea-like eruption. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2007; 21: 484–490
- [20] Colón L.E., Johnson L.A., Gottschalk R.W.: Cumulative irritation potential among metronidazole gel 1%, metronidazole gel 0.75%, and azelaic acid gel 15%. *Cutis*, 2007; 79: 317–321
- [21] Costa C.P., Kirschning C.J., Busch D., Dürr S., Jennen L., Heinzmann U., Prebeck S., Wagner H., Miethke T.: Role of chlamydial heat shock protein 60 in the stimulation of innate immune cells by *Chlamydia pneumoniae*. *Eur. J. Immunol.*, 2002; 32: 2460–2470
- [22] Craige H., Cohen J.B.: Symptomatic treatment of idiopathic and rosacea-associated cutaneous flushing with propranolol. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2005; 53: 881–884
- [23] Crawford G.H., Pelle M.T., James W.D.: Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2004; 51: 327–341
- [24] Culp B., Scheinfeld N.: Rosacea: a review. *P.T.*, 2009; 34: 38–45
- [25] De Bersaques J.: The history of rosacea. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 1995; 5(Suppl.1): 39
- [26] Descargues P., Deraison C., Prost C., Fraïtag S., Mazereeuw-Hautier J., D'Alessio M., Ishida-Yamamoto A., Bodemer C., Zambruno G., Hovnanian A.: Corneodesmosomal cadherins are preferential targets of stratum corneum trypsin- and chymotrypsin-like hyperactivity in Netherton syndrome. *J. Invest. Dermatol.*, 2006; 126: 1622–1632
- [27] Detmar M., Brown L.F., Claffey K.P., Yeo K.T., Kocher O., Jackman R.W., Berse B., Dvorak H.F.: Overexpression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and its receptors in psoriasis. *J. Exp. Med.*, 1994; 180: 1141–1146
- [28] Dressler-Carre M.: Acne vulgaris and rosacea. W: Arcangelo V.P. (red.), *Pharmacotherapeutics for Advanced Practice: A Practical Approach*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005
- [29] Elewski B.E., Fleischer A.B. Jr., Pariser D.M.: A comparison of 15% azelaic acid gel and 0.75% metronidazole gel in the topical treatment of papulopustular rosacea: results of a randomized trial. *Arch. Dermatol.*, 2003; 139: 1444–1450
- [30] Erbağcı Z., Özgözaşı O.: The significance of *Demodex folliculorum* density in rosacea. *Int. J. Dermatol.*, 1998; 37: 421–425
- [31] Fernandez-Obregon A., Patton D.L.: The role of *Chlamydia pneumoniae* in the etiology of acne rosacea: response to the use of oral azithromycin. *Cutis*, 2007; 79: 163–167
- [32] Forton F., Seys B., Marchal J.L., Song A.M.: *Demodex folliculorum* and topical treatment: acaricidal action evaluated by standardized skin surface biopsy. *Br. J. Dermatol.*, 1998; 138: 461–466
- [33] Fowler J.F.Jr.: Combined effect of anti-inflammatory dose doxycycline (40-mg doxycycline, USP monohydrate controlled-release capsules) and metronidazole topical gel 1% in the treatment of rosacea. *J. Drugs Dermatol.*, 2007; 6: 641–645
- [34] Gessert C.E., Bamford J.T.: Measuring the severity of rosacea: a review. *Int. J. Dermatol.*, 2003; 42: 444–448
- [35] Gobert A.P., Bambou J.C., Werts C., Balloy V., Chignard M., Moran A.P., Ferrero R.L.: *Helicobacter pylori* heat shock protein 60 mediates interleukin-6 production by macrophages via a toll-like receptor (TLR)-2-, TLR-4-, and myeloid differentiation factor 88-independent mechanism. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 245–250
- [36] Gomaa A.H., Yaar M., Eyada M.M., Bhawan J.: Lymphangiogenesis and angiogenesis in non-phymatous rosacea. *J. Cutan. Pathol.*, 2007; 34: 748–753
- [37] Grønhøj Larsen F., Jakobsen P., Grønhøj Larsen C., Heidenheim M., Held E., Nielsen-Kudsk F.: The metabolism and pharmacokinetics of isotretinoin in patients with acne and rosacea are not influenced by ethanol. *Br. J. Dermatol.*, 2009; 161: 664–670
- [38] Gupta A.K., Chaudhry M.M.: Critical review of the manner in which the efficacy of therapies for rosacea are evaluated. *Int. J. Dermatol.*, 2003; 42: 909–916
- [39] Gupta A.K., Gover M.D.: Azelaic acid (15% gel) in the treatment of acne rosacea. *Int. J. Dermatol.*, 2007; 46: 533–538
- [40] Guzman-Sanchez D.A., Ishiujji Y., Patel T., Fountain J., Chan Y.H., Yosipovitch G.: Enhanced skin blood flow and sensitivity to noxious heat stimuli in papulopustular rosacea. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2007; 57: 800–805

- [41] Izikson L., English J.C. III, Zirwas M.J.: The flushing patient: differential diagnosis, workup, and treatment. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2006; 55: 193–208
- [42] James K.A., Burkhart C.N., Morrell D.S.: Emerging drugs for acne. *Expert Opin. Emerg. Drugs*, 2009; 14: 649–659
- [43] Kademian M., Bechtel M., Zirwas M.: Case reports: new onset flushing due to unauthorized substitution of niacin for nicotinamide. *J. Drugs Dermatol.*, 2007; 6: 1220–1221
- [44] Kawaguchi Y., Tanaka H., Okada T., Konishi H., Takahashi M., Ito M., Asai J.: The effects of ultraviolet A and reactive oxygen species on the mRNA expression of 72-kDa type IV collagenase and its tissue inhibitor in cultured human dermal fibroblasts. *Arch. Dermatol. Res.*, 1996; 288: 39–44
- [45] Koczulla R., von Degenfeld G., Kupatt C., Krötz F., Zahler S., Gloe T., Issbrücker K., Unterberger P., Zaiou M., Leberer C., Karl A., Raake P., Pfosser A., Boekstegers P., Welsch U., Hiemstra P.S., Vogelmeier C., Gallo R.L., Clauss M., Bals R.: An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL-37/hCAP-18. *J. Clin. Invest.*, 2003; 111: 1665–1672
- [46] Korting H.C., Schöllman C.: Current topical and systemic approaches to treatment of rosacea. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2009; 23: 876–882
- [47] Lacey N., Delaney S., Kavanagh K., Powell F.C.: Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. *Br. J. Dermatol.*, 2007; 157: 474–481
- [48] Landow K.: Rosacea: the battle goes on. *Compr. Ther.*, 2005; 31: 145–158
- [49] Landow K.: Unraveling the mystery of rosacea. Keys to getting the red out. *Postgrad. Med.*, 2002; 112: 51–58
- [50] Lee H.M., Shin D.M., Kim K.K., Lee J.S., Paik T.H., Jo E.K.: Roles of reactive oxygen species in CXCL8 and CCL2 expression in response to the 30-kDa antigen of *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Clin. Immunol.*, 2009; 29: 46–56
- [51] Lee Y., Kim H., Kim S., Shin M.H., Kim Y.K., Kim K.H., Chung J.H.: Myeloid differentiation factor 88 regulates basal and UV-induced expressions of IL-6 and MMP-1 in human epidermal keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.*, 2009; 129: 460–467
- [52] Leyden J.J., Del Rosso J.Q., Webster G.F.: Clinical considerations in the treatment of acne vulgaris and other inflammatory skin disorders: focus on antibiotic resistance. *Cutis*, 2007; 79(Suppl.6): 9–25
- [53] Lindow K.B., Warren C.: Understanding rosacea. A guide to facilitating care. *Am. J. Nurs.*, 2001; 101: 44–51
- [54] Madsen J.T., Thormann J., Kerre S., Andersen K.E., Goossens A.: Allergic contact dermatitis to topical metronidazole – 3 cases. *Contact Dermatitis*, 2007; 56: 364–366
- [55] McClellan K.J., Noble S.: Topical metronidazole. A review of its use in rosacea. *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2000; 1: 191–199
- [56] Meylan E., Tschopp J., Karin M.: Intracellular pattern recognition receptors in the host response. *Nature*, 2006; 442: 39–44
- [57] Millikan L.: The proposed inflammatory pathophysiology of rosacea: implications for treatment. *Skinmed*, 2003; 2: 43–47
- [58] Miyachi Y., Yoshioka A., Imamura S., Niwa Y.: Effect of antibiotics on the generation of reactive oxygen species. *J. Invest. Dermatol.*, 1986; 86: 449–453
- [59] Nally J.B., Berson D.S.: Topical therapies for rosacea. *J. Drugs Dermatol.*, 2006; 5: 23–26
- [60] Papageorgiou P., Clayton W., Norwood S., Chopra S., Rustin M.: Treatment of rosacea with intense pulsed light: significant improvement and long-lasting results. *Br. J. Dermatol.*, 2008; 159: 628–632
- [61] Pelle M.T., Crawford G.H., James W.D.: Rosacea: II. Therapy. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2004; 51: 499–512
- [62] Peus D., Vasa R.A., Beyerle A., Meves A., Krautmacher C., Pittelkow M.R.: UVB activates ERK1/2 and p38 signaling pathways via reactive oxygen species in cultured keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.*, 1999; 112: 751–756
- [63] Peus D., Vasa R.A., Meves A., Beyerle A., Pittelkow M.R.: UVB-induced epidermal growth factor receptor phosphorylation is critical for downstream signaling and keratinocyte survival. *Photochem. Photobiol.*, 2000; 72: 135–140
- [64] Powell F.C.: Clinical practice. Rosacea. *N. Engl. J. Med.*, 2005; 352: 793–803
- [65] Quan T., Qin Z., Xia W., Shao Y., Voorhees J.J., Fisher G.J.: Matrix-degrading metalloproteinases in photoaging. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.*, 2009; 14: 20–24
- [66] Rebra A.: The management of rosacea. *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2002; 3: 489–496
- [67] Rolleston J.D.: A note on the early history of rosacea. *Proc. R. Soc. Med.*, 1933; 26: 327–329
- [68] Rundhaug J.E.: Matrix metalloproteinases and angiogenesis. *J. Cell. Mol. Med.*, 2005; 9: 267–285
- [69] Sapadin A.N., Fleischmajer R.: Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2006; 54: 258–265
- [70] Sauder D.N., Miller R., Gratton D.: The treatment of rosacea: the safety and efficacy of sodium sulfacetamide 10% and sulfur 5% lotion (Novacet) is demonstrated in a double-blind study. *J. Dermatolog. Treat.*, 1997; 8: 79–85
- [71] Scheinfeld N.: Schools of pharmacology: retinoid update. *J. Drugs Dermatol.*, 2006; 5: 921–922
- [72] Shanley S.D., Ondo A.L.: Successful treatment of the erythema and flushing of rosacea using a topically applied selective α 1-adrenergic receptor agonist, oxymetazoline. *Arch. Dermatol.*, 2007; 143: 1369–1371
- [73] Sielska H., Seneczko M.: Trądzik różowaty-postacie nietypowe. *Postępy Dermatol. Alergol.*, 2003; 6: 374–379
- [74] Sorsa T., Lindy O., Kontinen Y.T., Suomalainen K., Ingman T., Saari H., Halinen S., Lee H.M., Golub L.M., Hall J., Simon S.: Doxycycline in the protection of serum α -1-antitrypsin from human neutrophil collagenase and gelatinase. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1993; 37: 592–594
- [75] Taylor K.R., Yamasaki K., Radek K.A., Di Nardo A., Goodarzi H., Golenbock D., Beutler B., Gallo R.L.: Recognition of hyaluronan released in sterile injury involves a unique receptor complex dependent on Toll-like receptor 4, CD44, and MD-2. *J. Biol. Chem.*, 2007; 282: 18265–18275
- [76] Theobald K., Bradshaw M., Leyden J.: Anti-inflammatory dose doxycycline (40 mg controlled-release) confers maximum anti-inflammatory efficacy in rosacea. *Skinmed*, 2007; 6: 221–226
- [77] Weissenbacher S., Merkl J., Hildebrandt B., Wollenberg A., Braeutigam M., Ring J., Hofmann H.: Pimecrolimus cream 1% for papulopustular rosacea: a randomized vehicle-controlled double-blind trial. *Br. J. Dermatol.*, 2007; 156: 728–732
- [78] Wilkin J., Dahl M., Detmar M., Drake L., Feinstein A., Odom R., Powell F.: Standard classification of rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2002; 46: 584–587
- [79] Wilkin J., Dahl M., Detmar M., Drake L., Liang M.H., Odom R., Powell F.: Standard grading system for rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2004; 50: 907–912
- [80] Wilkin J.K.: Effect of subdepressor clonidine on flushing reactions in rosacea. Change in malar thermal circulation index during provoked flushing reactions. *Arch. Dermatol.*, 1983; 119: 211–214
- [81] Wozniacka A., Wiczorkowska M., Gebicki J., Sysa-Jedrzejowska A.: Topical application of 1-methylnicotinamide in the treatment of rosacea: a pilot study. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2005; 30: 632–635
- [82] Yamasaki K., Di Nardo A., Bardan A., Murakami M., Ohtake T., Coda A., Dorschner R.A., Bonnart C., Descargues P., Hovnanian A., Morhenn V.B., Gallo R.L.: Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat. Med.*, 2007; 13: 975–980
- [83] Yamasaki K., Gallo R.L.: The molecular pathology of rosacea. *J. Dermatol. Sci.*, 2009; 55: 77–81
- [84] Yamasaki K., Schaubert J., Coda A., Lin H., Dorschner R.A., Schechter N.M., Bonnart C., Descargues P., Hovnanian A., Gallo R.L.: Kallikrein-mediated proteolysis regulates the antimicrobial effects of cathelicidin in skin. *FASEB J.*, 2006; 20: 2068–2080
- [85] Yang C.S., Shin D.M., Lee H.M., Son J.W., Lee S.J., Akira S., Gougerot-Pocidalo M.A., El-Benna J., Ichijo H., Jo E.K.: ASK1-p38 MAPK-p47phox activation is essential for inflammatory responses during tuberculosis via TLR2-ROS signalling. *Cell. Microbiol.*, 2008; 10: 741–754
- [86] Young C.N., Koepke J.I., Terlecky L.J., Borkin M.S., Boyd Savoy L., Terlecky S.R.: Reactive oxygen species in tumor necrosis factor- α -activated primary human keratinocytes: implications for psoriasis and inflammatory skin disease. *J. Invest. Dermatol.*, 2008; 128: 2606–2614
- [87] Zouboulis C.C.: Retinoids – which dermatological indications will benefit in the near future? *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.*, 2001; 14: 303–315

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.

