

<https://doi.org/10.25208/vdv14701>



Патогенетическая терапия розацеа системными тетрациклинами

© Самцов А.В.

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

В статье приводятся современные данные о патофизиологии розацеа и диагностических критериях дерматоза. Излагаются исторические аспекты введения в терапию розацеа системных тетрациклинов. Подробно освещено влияние доксициклина и миноциклина на механизмы развития розацеа с учетом современных представлений о патогенезе заболевания. Отмечается преимущество миноциклина по сравнению с доксициклином, проявляющееся более выраженным противовоспалительным действием, а также более высокой антибактериальной эффективностью, что позволяет применять низкие дозировки миноциклина и тем самым снижать риск развития нежелательных явлений, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта. Приводятся данные различных исследований, свидетельствующих о целесообразности назначения субантимикробных доз, а также результаты оценки эффективности и безопасности отечественного миноциклина — минолексина. Доказано, что эффективность тетрациклинов связана с патогенетическим воздействием на реакции врожденного иммунитета, с выраженным противовоспалительным эффектом, особенно миноциклина, подавлением ряда микроорганизмов, которые, по-видимому, не являются ключевым звеном патогенеза розацеа, однако могут быть триггерным фактором и инициировать воспаление. Кроме того, миноциклин наиболее эффективно ингибирует активность металлопротеиназ и увеличивает гидратацию эпидермиса.

Ключевые слова: розацеа; патофизиология; лечение; миноциклин; Минолексин®

Конфликт интересов: автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: рукопись подготовлена на личные средства автора.

Для цитирования: Самцов А.В. Патогенетическая терапия розацеа системными тетрациклинами. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(6):23–28. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv14701>



<https://doi.org/10.25208/vdv14701>

Pathogenetic therapy of rosacea with systemic tetracyclines

© Alexey V. Samtsov

Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

The article presents modern data on the pathophysiology of rosacea and diagnostic criteria for dermatosis. The historical aspects of the introduction of systemic tetracyclines into the therapy of rosacea are outlined. The effect of doxycycline and minocycline on the mechanisms of rosacea development is covered in detail, taking into account modern ideas about the pathogenesis of the disease. At the same time, the advantage of minocycline, compared with doxycycline, is noted, which is manifested by a more pronounced anti-inflammatory effect, as well as a higher antibacterial efficacy, which allows the use of low dosages of minocycline and thereby reduces the risk of adverse events, especially from the gastrointestinal tract. The data of various studies are presented, indicating the expediency of prescribing subantimicrobial doses, as well as the results of evaluating the effectiveness and safety of domestic minocycline — minoleksin. It has been proven that the effectiveness of tetracyclines is associated with a pathogenetic effect on innate immunity reactions, with a pronounced anti-inflammatory effect, especially minocycline, suppression of a number of microorganisms, which, apparently, are not a key link in the pathogenesis of rosacea but can be a trigger factor and initiate inflammation. In addition, minocycline most effectively inhibits the activity of metalloproteinases and increases epidermal hydration.

Keywords: rosacea; pathophysiology; treatment; minocycline; Minoleksin

Conflict of interest: the author declares the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding source: the work was done and published through financing at the place of work of the author.

For citation: Samtsov AV. Pathogenetic therapy of rosacea with systemic tetracyclines. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2023;99(6):23–28. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv14701>



■ Актуальность

Тетрациклины в терапии розацеа применяются более полувека, тем не менее и в настоящее время они входят практически во все рекомендации, том числе и в отечественные, по лечению дерматоза, несмотря на то что каких-либо четких объяснений их эффективности до недавнего времени не было. Следует отметить, что в последние два десятилетия принципиально изменились представления о патофизиологии розацеа, что вызвало необходимость оценки обоснованности патогенетической терапии розацеа тетрациклинами.

Для поиска информации использовались: реферативная база PubMed на сайте www.pubmed.com; библиотеки <http://www.rsl.ru>, www.medline.ru, www.elibrary.ru. Были выбраны следующие ключевые слова для поиска: «розацеа», «патофизиология», «лечение», «rosacea», «pathophysiology», «treatment».

Современные представления о патофизиологии розацеа

Роль врожденного иммунитета

На основе молекулярных исследований было установлено, что сосудистые и воспалительные проявления розацеа обусловлены нарушениями врожденных иммунных реакций [1, 2].

В настоящее время установлено, что дисфункция кателицидинов является одним из центральных звеньев патогенеза дерматоза. Кателицидины — семейство многофункциональных белков, обеспечивающих защиту первой линии в коже против инфекционных агентов, влияя на местные воспалительные реакции и ангиогенез путем непосредственного воздействия на эндотелициты и иммунитет.

У людей выявлен лишь один ген кателицидина — LL-37. У больных розацеа в 10 раз повышен уровень кателицидинов в коже в области лица и в 10 тыс. раз — уровень протеаз, которые активируют кателицидины в роговом слое. Вследствие этого кателицидины индуцируют воспаление, повышают проницаемость сосудов, способствуют увеличению пролиферации эндотелиальных клеток и ангиогенезу, ведущих к развитию заболевания [3–5].

У больных розацеа в коже повышена экспрессия TLR2, индуцирующих протеазы (калликреин 5), которые расщепляют LL-37 на провоспалительные фрагменты [6, 7].

Сосудистые изменения

Сосудистые изменения играют важную роль в патогенезе розацеа, о чем свидетельствуют следующие данные: кровоток при розацеа выше по сравнению с нормальными показателями; установлено, что уменьшение венозного кровотока от периферии (кожа лица) к центру (головной мозг) возникает в ответ на воздействие теплового фактора; доказана физиохимическая стимуляция ангиогенеза. Кроме того, у больных розацеа отмечается перманентное расширение сосудов поверхностной сети кожи, а диаметр сосудов больше диаметра сосудов в нормальной коже и при себорейном дерматите [8].

Нейровоспаление и сосудистая гиперреактивность

Многие больные розацеа отмечают приливы, часто связанные с приемом острой пищи, алкоголя, резким повышением температуры окружающей среды [9]. Воз-

можной причиной этого выступает нейрогенное воспаление, влияющее на тучные клетки. В коже больных розацеа кровеносные сосуды, чувствительные нервы и тучные клетки тесно взаимосвязаны между собой [10]. Триггеры приводят к дисрегуляции нейроиммунных и нейрососудистых взаимодействий на начальных стадиях розацеа [11]. Инициация нейрогенного воспаления приводит к продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов, вызывающих вазодилатацию, отек и инфильтрацию дермы. Клиническим проявлением этих изменений являются транзиторная или стойкая эритемы [12, 13].

Микроорганизмы

Bacillus oleronius. N. Lacey и соавт. в 2007 г. выделили бактерию *B. oleronius* из *Demodex folliculorum* на лице у больного папуло-пустулезной розацеа. В дальнейшем было доказано, что антигенные протеины бактерии стимулируют воспалительные реакции при этом подтипе розацеа [14]. *B. oleronius* также может играть роль в развитии эритематотелеангиэктатического подтипа розацеа [15].

Эпидермальный стафилококк. Эпидермальный стафилококк, по-видимому, в ряде случаев имеет значение в патогенезе папуло-пустулезного и глазного подтипов розацеа, что, возможно, связано с трансформацией в патогенный микроорганизм из-за повышения температуры лица вследствие расширения сосудов [16].

Chlamidophila pneumonia. Бактерия *C. pneumonia* — облигатный внутриклеточный патоген, который часто бывает причиной пневмонии и астмы. В единственном неконролируемом исследовании 10 пациентов с розацеа антиген *C. pneumonia* был выявлен у 40% больных в коже скуловой области, *C. pneumonia* — реактивные антитела — у 80% в сыворотке крови [17].

В настоящее время объяснений механизмов дисбаланса микробной популяции и механизмов иммунорективности, ответственных за развитие розацеа, нет. Несомненно, существует определенное равновесие, основанное на взаимодействии кожи, микроорганизмов, факторов окружающей среды. Микроорганизмы не являются ключевым звеном патогенеза розацеа, однако могут быть триггерным фактором и инициировать воспаление [18].

Роль металлопротеиназ

Увеличение экспрессии металлопротеиназ в дерме приводит к формированию гранул под воздействием хронической солнечной радиации [19].

Таким образом, в патогенезе розацеа играет большую роль провоспалительный каскад, в котором принимают участие демодекс, различные микробы, TLR2, кателицидин, возможно, другие антимикробные пептиды, а также протеазы и их ингибиторы [20].

При розацеа отмечается нарушение барьера кожи, что приводит к повышению pH, увеличению транспидермальной потери воды и снижению гидратации по сравнению с нормальной кожей. Эти изменения по своей выраженности сопоставимы с таковыми при атопическом дерматите [21–23].

Клиническая картина

Экспертный комитет National Rosacea Society (NRS) в 2002 г. выделил четыре подтипа розацеа, которые могут сочетаться: 1) эритематотелеангиэкт-

татический; 2) папуло-пустулезный; 3) фиматозный; 4) глазной [24].

Новые критерии диагностики были предложены в 2017 г. Авторы выделили два диагностических фенотипа — стойкую эритему лица и фимы, а также большие (папулы, пустулы, переходящая эритема, телеангиэктазии, поражения глаз) и вторичные (жжение, отек, сухость, поражения глаз) фенотипы. При этом диагноз розацеа устанавливается при наличии одного диагностического или двух больших фенотипов [25].

Эксперты Global ROSacea COnsensus (ROSCO) пришли к консенсусу о новом фенотипическом подходе в классификации розацеа. Фенотип — это индивидуальные проявления симптомов розацеа у пациента. Авторы выделили транзиторную эритему (приливы), стойкую эритему, телеангиэктазии, фимы, воспалительные элементы (папулы, пустулы), офтальмологические симптомы [26].

Лечение розацеа системными тетрациклинами

В 1970–1980-е годы появилось множество работ о лечении розацеа длительным применением тетрациклина по различным схемам [27–30]. К. Wereide сообщил о 74 больных розацеа, которые получали тетрациклин. Выраженный терапевтический эффект был отмечен у 82% больных через 4 недели, у 90% — через 8 недель. Автор считал, что все формы розацеа хорошо реагируют на тетрациклин, который, однако, в этих случаях действует не за счет антибактериальных свойств [31]. J. Sneddon полагал, что продолжительный эффект достигается в результате влияния препарата на капилляры [32]. В этом плане представляет интерес сообщение W. Shelley, наблюдавшего большую с идиопатическими телеангиэктазиями стоп, у которой наступило значительное улучшение после трехмесячного приема тетрациклина [33].

Таким образом, большинство работ тех лет свидетельствовало о высокой эффективности тетрациклинов при лечении розацеа, при этом авторы считали, что это не связано с антибактериальными свойствами антибиотиков, однако объяснений с точки зрения патогенетического воздействия не было.

Хлортетрациклин — первый препарат из группы тетрациклинов, который был внедрен в клиническую практику в 1953 г., доксициклин — в 1966 г., миноциклин — в 1972 г. Миноциклин и доксициклин, представляющие собой полусинтетические производные тетрациклина второго поколения, превосходят по фармакодинамическим характеристикам предшественника [34]. Тетрациклины обладают как бактериостатическим действием, ингибируя синтез протеина путем связывания 30S субъединицы бактериальной рибосомы, так и противовоспалительным. При этом оральные антибиотики, по мнению A. Zaenglein и соавт., первично действуют на воспаление [35].

Противовоспалительные эффекты тетрациклинов включают ингибирование металлопротеиназ, бактериальных продуктов, вызывающих воспаление, и фосфолипазы A2. Кроме того, тетрациклины снижают уровень оксида азота, вызывающего вазодилатацию, подавляют миграцию нейтрофилов и хемотаксис, образование гранулем и высвобождение провоспалительных цитокинов (таких как TNF α , IL-1 β и IL-6), а также ингибируют активацию и пролиферацию иммунных клеток, апоптоз, обладают антиоксидантной способностью

за счет снижения образования свободных радикалов и являются мощными поглотителями активных форм кислорода [36–40].

Миноциклин, кроме того, ингибирует активность металлопротеиназ, хелатируя двухвалентный ион цинка, необходимый для их действия [35, 41].

Эти противовоспалительные и антиоксидантные свойства в сочетании с ингибированием коллагеназы имеют важное значение в терапии розацеа, при этом следует отметить, что миноциклин обладает более выраженным противовоспалительным эффектом, чем доксициклин и липофилен [42].

В настоящее время в многочисленных клинических исследованиях доказано, что доксициклин и миноциклин эффективны при лечении папуло-пустулезного подтипа розацеа. Кроме того, нашлось объяснение эффективности антибиотиков при эритемато-телеангиэктатическом подтипе — они ингибируют протеазы [4, 43].

A. Rivero и G. Whitfield также считают, что эффективность субантимикробных доз доксициклина и миноциклина при папуло-пустулезном подтипе розацеа объясняется в большей степени противовоспалительным действием, чем прямыми антимикробными механизмами. Авторы подчеркивают, что риск развития резистентности при назначении малых доз ниже по сравнению с более высокими дозами, и рекомендуют дозу миноциклина 50 мг [44].

Сравнительное исследование эффективности малых доз изотретинона (20 мг/нед) и 100 мг/день миноциклина при лечении больных розацеа легкой и средней степени тяжести свидетельствует о сходной эффективности обоих препаратов — полное разрешение наблюдалось у 10,7% больных, получавших изотретиноин, и у 8,3% получавших миноциклин, частичное улучшение отмечено соответственно у 33,3 и 28,6% больных [45].

В 2021 г. проведено многоцентровое, рандомизированное, двойное, слепое контролируемое исследование ($n = 205$). Было выделено четыре группы больных папуло-пустулезным подтипом розацеа. В первую группу вошли больные, получавшие миноциклин в дозе 40 мг 1 раз/сут, во второй группе назначали миноциклин 20 мг 1 раз/сут, в третьей — доксициклин 40 мг 1 раз/сут, в четвертой — плацебо. В группе пациентов с розацеа, получавших миноциклин 40 мг, эффект был достигнут у 66% пациентов, в то время как при применении доксициклина — лишь у 33,3% [46].

В настоящее время в России существует единственный миноциклин — это препарат Минолексин® в дозировке 50 и 100 мг.

С. Масюкова и соавт. при средней степени тяжести папуло-пустулезного подтипа розацеа назначали Минолексин® по 50 мг 2 раза/сут и/или 100 мг однократно на протяжении 4 недель, далее — по 50 мг 1 раз/сут 8–12 недель. При среднетяжелых формах препарат назначали по 100 мг 2 раза/сут 4 недели, далее — по 100 мг 1 раз/сут 16 недель. Эффективность лечения оценивали с использованием дерматологического индекса симптомов и дерматоскопии. В результате исследования авторы сделали следующее заключение: клиническая эффективность Минолексина® в лечении средних и среднетяжелых форм розацеа составила 92,4%. Побочных эффектов и отказов от лечения в процессе наблюдения за больными не было,

что позволяет сделать вывод о целесообразности применения минолексина как препарата выбора в лечении средних и среднетяжелых папуло-пустулезных форм розацеа [47].

S. Raghallaigh и F. Powell установили, что лечение системным миноциклином приводит к уменьшению эритемы и увеличению гидратации эпидермиса, при этом pH кожи и уровень кожного сала не изменяются [48].

Тетрациклины могут вызывать побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, которые, как правило, слабо выражены и являются преходящими. При приеме миноциклина могут возникать шум в ушах, головокружения, пигментации, однако последние встречаются при длительном лечении большими дозами и проходят самостоятельно при отмене препарата [35].

Заключение

Тетрациклины, к которым относится Минолексин®, при лечении розацеа оказывают следующее патогенетическое действие:

- нормализуют реакции врожденного иммунитета — снижают продукцию кателицидинов, уменьшая активацию калликреина 5, ингибируют экспрессию TLR2;
- оказывают выраженный противовоспалительный эффект и угнетают ангиогенез;
- подавляют ряд микроорганизмов, которые, по-видимому, не являются ключевым звеном патогенеза розацеа, однако могут быть триггерным фактором и инициировать воспаление;
- наиболее эффективно ингибирует активность металлопротеиназ и увеличивает гидратацию эпидермиса. ■

Литература/References

1. Elsaie ML, Choudhary S. Updates on the pathophysiology and management of acne rosacea. *Postgrad Med.* 2009;121(5):178–186. doi: 10.3810/pgm.2009.09.2066
2. Yamasaki K, Gallo R. The molecular pathology of rosacea. *J Dermatol Sci.* 2009;55(2):77–81. doi: 10.1016/j.jdermsci.2009.04.007
3. Yamasaki K, Nardo A, Bardan A, Murakami M, Ohtake T, Coda A, et al. Increased serine protease activity and cathelicidine promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med.* 2007;13(8):975–980. doi: 10.1038/nm1616
4. Elewsky B, Draeos Z, Dréno 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(2):188–200. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03751.x
5. Schaub J, Gallo R. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(3Suppl2):R13–18. doi: 10.1016/j.jaci.2009.07.014
6. Yamasaki K, Schaub J, Coda A, Lin H, Dorschner RA, Schechter NM, et al. Kallikrein-mediated proteolysis regulates the antimicrobial effects of cathelicidins in skin. *FASEB J.* 2006;20(12):2068–2080. doi: 10.1096/fj.06-6075com
7. Yamasaki K, Kanada K, Macleod DT, Borkowski AW, Morizane S, Nakatsuji T, et al. TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2011;131(3):688–697. doi: 10.1038/jid.2010.351
8. Del Rosso JQ. Management of facial erythema of rosacea: what is the role of topical α -adrenergic receptor agonist therapy? *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(6Suppl1):S44–56. doi: 10.1016/j.jaad.2013.06.009
9. Guzman-Sanchez DA, Ishiuiji Y, Patel T, Fountain J, Chan YH, Yosipovitch G. Enhanced skin blood flow and sensitivity to noxious heat stimuli in papulopustular rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(5):800–805. doi: 10.1016/j.jaad.2007.06.009
10. Aroni K, Tsagrani E, Kavantzias N, Patsouris E, Ioannidis E. A study of the pathogenesis of rosacea: how angiogenesis and mast cells may participate in a complex multifactorial process. *Arch Derm Res.* 2008;300(3):125–131. doi: 10.1007/s00403-007-0816-z
11. Schwab VD, Sulk M, Seeliger S, Nowak P, Aubert J, Mess C, et al. Neurovascular and neuroimmune aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2011;15(1):53–62. doi: 10.1038/jidsymp.2011.6
12. Siebenhaar F, Magerl M, Peters E, Hendrix S, Metz M, Maurer M. Mast cell-driven skin inflammation is impaired in the absence of sensory nerves. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(4):955–961. doi: 10.1016/j.jaci.2007.11.013
13. Tore F, Tuncel I. Mast cells: target and source of neuropeptides. *Curr Pharm Des.* 2009;15(29):3433–3445. doi: 10.2174/138161209789105036
14. Lacey N, Delaney S, Kavanagh K, Powell FC. Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. *Br J Dermatol.* 2007;157(3):474–481. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08028.x
15. O'Reilly N, Menezes N, Kavanagh K. Positive correlation between serum immunoreactivity to Demodex-associated Bacillus proteins and erythematotelangiectatic rosacea. *Br J Dermatol.* 2012;167(5):1032–1036. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11114.x
16. Whitfeld M, Gunasingam N, Leow LJ, Shirato K, Preda V. *Staphylococcus epidermidis*: a possible role in the pustules of rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(1):49–52. doi: 10.1016/j.jaad.2009.12.036
17. Fernandes-Oregon A, Patton DL. The role of Chlamydia pneumoniae in the etiology of acne rosacea: response to the use of oral azithromycin. *Cutis.* 2007;79(2):163–167.
18. Holmes AD. Potential role of microorganisms in the pathogenesis of rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(6):1025–1032. doi: 10.1016/j.jaad.2013.08.006
19. Jang YH, Sim JH, Kang HY, Kim YC, Lee ES. Immunohistochemical expression of matrix metalloproteinases in the granulomatous rosacea compared with the non-granulomatous rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(5):544–548. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03825.x
20. Steinhoff M, Schaub J, Leyden JJ. New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(6Suppl1):15–26. doi: 10.1016/j.jaad.2013.04.045
21. Medgyesi B, Dajnoki Z, Béke G, Gáspár K, Szabó IL, Janka EA, et al. Rosacea is characterized by a profoundly diminished skin barrier. *J Invest Dermatol.* 2020;140(10):1938–1950. doi: 10.1016/j.jid.2020.02.025
22. Darlenski R, Kazandjieva J, Tsankov N, Fluhr J.W. Acute irritant threshold correlates with barrier function, skin hydration and contact hypersensitivity in atopic dermatitis and rosacea. *Exp Dermatol.* 2013;22(11):752–753. doi: 10.1111/exd.12251
23. Powell FC, Ni Raghallaigh S. Interventions for “rosacea”. *Br J Dermatol.* 2011;165(4):707–708. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10590.x
24. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Feinstein A, Odum R, et al. Standard classification of rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(4):584–587. doi: 10.1067/mjd.2002.120625
25. Gallo RL, Granstein RD, Kaug 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(1):148–155. doi: 10.1016/j.jaad.2017.08.037

26. Tan J, Almeida LM, Bewley A, Cribier B, Dlova NC, Gallo R, et al. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol.* 2017;176(2):431–438. doi: 10.1067/mjd.2002.120625

27. Романенко Г.Ф., Вербенко Е.В., Петрова И.Л., и др. Опыт лечения красных угрей тетрациклином. Вестник дерматологии и венерологии. 1978;4:63–65. [Romanenko GF, Verbenko EV, Petrova IL, i dr. Experience in the treatment of red acne with tetracycline. *Vestnik dermatologii i Venerologii.* 1978;4:63–65. (In Russ.)].

28. Knight AG, Vickers CFH. A follow-up of tetracycline-treated rosacea. With special reference to rosacea keratitis. *Brit J Dermatol.* 1975;93(5):577–580. doi: 10.1111/j.1365-2133.1975.tb02252.x

29. Marmion VJ. Tetracyclines in the treatment of ocular rosacea. *Proc Roy Soc Med.* 1969;62(1):11–12.

30. Rorsman H. *Dermatology.* Lund: Wolfe; 1979. P. 218–220.

31. Wereide K. Long-term treatment of rosacea with oral tetracycline. *Acta Derm Venerol.* 1969;49(2):176–179.

32. Sneddon JB. A clinical trial of tetracycline in rosacea. *Br J Dermatol.* 1966;78(12):649–652. doi: 10.1111/j.1365-2133.1966.tb12168.x

33. Shelley WB. Essential progressive telangiectasia. Successful treatment with tetracycline. *JAMA.* 1971;216(8):1343–1344.

34. Martins AM, Marto JM, Johnson JL, Graber EM. A review of systemic minocycline side effects and topical minocycline as a safer alternative for treating acne and rosacea. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(7):757. doi: 10.3390/antibiotics10070757

35. Zaengleine AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5):945–973.e33. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.037

36. Garrido-Mesa N, Zarzuelo A, Galves J. Minocycline: far beyond an antibiotic. *Br J Pharmacol.* 2013;169(2):337–352. doi: 10.1111/bph.12139

37. van der Linden MMD, van Ratingen AR, van Rappart DC, Nieuwenburg SA, Spuls PI. DOMINO, doxycycline 40 mg vs. minocycline 100 mg in the treatment of rosacea: a randomized, single-blinded, noninferiority trial, comparing efficacy and safety. *Br J Dermatol.* 2017;176(6):1465–1474. doi: 10.1111/bjd.15155

38. Alikhan A, Kurek L, Feldman SR. The role of tetracyclines in rosacea. *Am J Clin Dermatol.* 2010;11(2):79–87. doi: 10.2165/11530200-000000000-00000

39. Korting HC, Schöllmann C. Tetracycline actions relevant to rosacea treatment. *Skin Pharmacol Physiol.* 2009;22(6):287–294. doi: 10.1159/000235550

40. Perret LJ, Tait CP. Non-antibiotic properties of tetracyclines and their clinical application in dermatology. *Australas J Dermatol.* 2014;55(2):111–118. doi: 10.1111/ajd.12075

41. Chang JJ, Kim-Tensar M, Emanuel BA, Jones GM, Chapple K, Alikhani A, et al. Minocycline and matrix metalloproteinase inhibition in acute intracerebral hemorrhage: a pilot study. *Eur J Neurol.* 2017;24(11):1384–1391. doi: 10.1111/ene.13403

42. Leite LM, Carvalho AG, Ferreira PL, Pessoa IX, Gonçalves DO, Lopes Ade A, et al. Anti-inflammatory properties of doxycycline and minocycline in experimental models: an in vivo and in vitro comparative study. *Inflammopharmacology.* 2011;19(2):99–110. doi: 10.1007/s10787-011-0077-5

43. Del Rosso JQ, Webster GF, 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(5):791–802. doi: 10.1016/j.jaad.2006.11.021

44. Rivero AL, Whitfield M. An update on the treatment of rosacea. *Aust Prescr.* 2018;41(1):20–24. doi: 10.18773/austprescr.2018.004

45. Shemer A, Gupta AK, Kassem R, Sharon N, Quinlan EM, Galili E. Low-dose isotretinoin versus minocycline in the treatment of rosacea. *Dermatol Ther.* 2021;34(4):e14986. doi: 10.1111/dth.14986

46. Tsianakas A, Pieber T, Baldwin H, Feichtner F, Alikunju S, Gautam A, et al. Minocycline extended-release comparison with doxycycline for the treatment of rosacea: a randomized, head-to-head, clinical trial. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2021;14(12):16–23. URL: <https://jcadonline.com/minocycline-doxycycline-rosacea>

47. Масюкова С.А., Ильина И.В., Санакоева Э.Г., Горбакоева Е.В., Соколова Ю.П., Алиева З.А., и др. Миноциклин в лечении акне и розацеа. Дерматология в России. 2015;4(S1):82. [Masjukova SA, Il'ina IV, Sanakoeva EG, Gorbakova EV, Sokolova YuP, Alieva ZA, i dr. Minocycline in the treatment of acne and rosacea. *Dermatology in Russia.* 2015;4(S1):82. (In Russ.)] URL: <https://www.dermatology.ru/abstracts/34972/35103?ysclid=lpica6zmbz826659348>

48. Ní Raghallaigh S, Powell FC. Epidermal hydration levels in patients with rosacea improve after minocycline therapy. *Br J Dermatol.* 2014;171(2):259–266. doi: 10.1111/bjd.12770

Информация об авторе

Самцов Алексей Викторович — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9458-0872>; eLibrary SPIN: 2287-5062; e-mail: avsamtsov@mail.ru

Information about the author

Alexey V. Samtsov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 6 Akademika Lebedeva street, 194044 Saint Petersburg, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9458-0872>; eLibrary SPIN: 2287-5062; e-mail: avsamtsov@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 25.07.2023

Принята к публикации: 14.11.2023

Опубликована онлайн: 18.12.2023

Submitted: 25.07.2023

Accepted: 14.11.2023

Published online: 18.12.2023