

Doksiciklino imunomoduliacinių savybių panaudojimas oftalmologijoje

Agilė Kučinskaitė¹, Eugenijus Žvykas²

¹ Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Vilnius University Faculty of Medicine

² Respublikinės Panevėžio ligoninės Akių ligų skyrius

Panevėžys Republican hospital, Eye Diseases Unit

El. paštas: kucinskaite.agile@gmail.com

Santrauka

Tyrimo tikslas. Apžvelgti naujausią mokslinę literatūrą apie doksiciklino imunomoduliacinių savybių panaudojimą oftalmologijoje, susisteminti duomenis apie jo klinikinį veiksmingumą.

Tyrimo metodai. Sisteminė literatūros apžvalga atlikta duomenų bazėse *PubMed* ir *ScienceDirect*, papildomai peržiūrėti šaltiniai iš *Google Scholar*. Į analizę įtraukti anglų ir lietuvių kalbomis publikuoti tyrimai, paskelbti 2015–2025 m. Duomenų paieškai naudoti raktažodžiai anglų kalba *doxycycline* ir *ophthalmology*. Įtraukti su žmonėmis atlikti tyrimai, kurių visas tekstas prieinamas anglų kalba. Iš gautų 257 rezultatų galutinei analizei atrinkta 19 šaltinių (11 klinikinių tyrimų,

6 atvejų aprašymai ir 2 sisteminės apžvalgos / metaanalizės).

Tyrimo rezultatai. Doksiciklinas yra tetraciklinų grupės antibiotikas, pasižymintis imunomoduliacinėmis savybėmis. Remiantis aprašomų tyrimų rezultatais, doksiciklinas yra veiksmingas preparatas akių rožinei ir Meibomo liaukų disfunkcijai gydyti. Literatūroje taip pat aprašomas doksiciklino veiksmingumas gydant endokrininę oftalmopatiją bei pasikartojančią ragenos eroziją. Doksiciklino ir kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus inhibitorių derinys vartojamas eksudacinei geltonosios dėmės degeneracijai gydyti, o kaip sklerozantas doksiciklinas vartojamas periorbitinėms limfinėms malformacijoms gydyti.

Išvados. Doksiciklinas dėl savo imunomoduliacinių savybių yra vartojamas akių rožinei bei Meibomo liaukų disfunkcijai gydyti. Šis vaistas gali būti veiksmingas gydant pasikartojančią ragenos eroziją, endokrininę oftalmopatiją, eksudacinę geltonosios dėmės degeneracijos formą ir periorbitines limfines malformacijas.

Reikšminiai žodžiai: doksiciklinas, akių rožinė, Meibomo liaukų disfunkcija, endokrininė oftalmopatija, limfinės malformacijos, eksudacinė geltonosios dėmės degeneracija.

ĮVADAS

Doksiciklinas – antros kartos tetraciklinų grupei priklausančias antibiotikas, bakteristatiškai veikiantis gramteigiamas ir gramneigiamas bakterijas. Doksiciklinas modernioje medicinoje yra vartojamas maliarijos profilaktikai, gydant Laimo ligą, odos ligas, pvz. aknę, ar lytiškai plintančias ligas, pvz. *Chlamydia trachomatis* ar *Neisseria gonorrhoeae* infekcijas, ar jų prevencijai po susidūrimo su užkratu [1]. Doksiciklinas taip pat pasižymi imunomoduliaciniu poveikiu, dėl kurio jis gali būti vartojamas alerginei astmai, reumatoidiniam artritui, veido rožinei ar pūslinei epidermolizei gydyti [2–4]. Doksiciklino imunomoduliacinis bei antinavikinis poveikis pasireiškia neutrofilų chemotaksio ir T ir B limfocitų proliferacijos slopinimu bei azoto oksido sintazės, uždegiminių citokinių, antiapoptozinių baltymų, pvz. su Bcl-2 susijusio X proteino (BAX), bei angiogenezeje ir navikinių ląstelių migracijoje dalyvaujančių baltymų, pvz. interleukino 8 (IL-8) ir matrikso metaloproteinazių (MMP), ypač MMP-2 ir MMP-9, inhibicija [4–7].

Oftalmologijos praktikoje doksiciklino vartojimas grindžiamas jo bakteristatinėmis savybėmis – šiuo vaistu gydomas *Chlamydia trachomatis* sukeltas konjunktyvitas ir kitos

bakterinės infekcijos, kai patvirtinamas mikroorganizmų jautrumas šiam antibiotikui. Literatūroje aprašomas ir doksiciklino imunomoduliacinėmis savybėmis pagrįstas tokių ligų, kaip akių rožinė ir Meibomo liaukų disfunkcija, gydymas bei tiriamas jo veiksmingumas gydant endokrininę oftalmopatiją, limfines malformacijas bei tinklainės neovaskuliarizaciją [7–16].

Tyrimo tikslas – apžvelgti naujausią mokslinę literatūrą apie doksiciklino imunomoduliacinių savybių panaudojimą oftalmologijoje, susisteminti duomenis apie jo klinikinį veiksmingumą.

TYRIMO METODAI

Sisteminė literatūros apžvalga atlikta duomenų bazėse *PubMed* ir *ScienceDirect*, papildomai peržiūrėti šaltiniai iš *Google Scholar*. Į analizę įtraukti anglų ir lietuvių kalbomis publikuoti tyrimai, paskelbti 2015–2025 metais.

Duomenų paieškai naudoti reikšminiai žodžiai *doxycycline* ir *ophthalmology*. Įtraukti su žmonėmis atlikti tyrimai, kurių visas tekstas prieinamas anglų kalba. Iš gautų 257 rezultatų galutinei analizei atrinkta 19 šaltinių (11 klinikinių tyrimų, 6 atvejų aprašymai ir 2 sisteminės apžvalgos / metaanalizės).

TYRIMO REZULTATAI

Akių rožinė

Rožinė yra lėtinė uždegiminė odos liga, pasireiškianti odos paraudimu ir labiausiai paveikianti centrinės veido srities – skruostų, smakro, nosies ir kaktos odos kraujagysles bei riebalų liaukas [7, 17]. Nuo pusės iki trijų ketvirtadalių rožine sergančių pacientų pasireiškia su šia liga siejami akių pažeidimai, vadinami akių rožine [7]. Akių rožine sergantys pacientai dažniausiai skundžiasi svetimkūnio jausmu akyje, jautrumu šviesai, akių sausumu, niežuliu ir deginimu [7]. Oftalmologinio ištirimo metu matomi akių rožinei būdingi simptomai – vokų kraštų teleangiektazijos, užpakalinis blefaritas, keratitas, konjunktyvitas bei priekinis uveitas [9, 17]. Akių rožinės klinikinė išraiška gali svyruoti nuo minimalaus akių sudirgimo ir diskomforto iki ragenos vaskuliarizacijos bei opų, galinčių sukelti regos praradimą [7]. Kadangi akių rožinės etiologija nėra iki galo aiški ir specifinio gydymo nėra, taikomas simptominis gydymas, o doksiciklinas dėl jo imunomoduliacinių savybių vartojamas kaip veiksminga priemonė uždegimui atsakui mažinti [7].

Literatūroje aprašyti sėkmingi pavieniai veido ir akių rožinės gydymo geriamuoju (peroraliniu) doksiciklinu (100–250 mg/d.) atvejai, kai labai palengvėjo simptomai ir sumažėjo uždegimas [18–20]. Bilgin ir kt. atliktas retrospektyvusis klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 54 pacientai, sergantys akių rožine, parodė, kad dviejų mėnesių trukmės gydymas doksiciklinu (100 mg 2 k./d. 30 d. ir 100 mg 1 k./d. 30 d.) reikšmingai sumažino akių sudirginimo simptomus – niežėjimą, deginimą ir paraudimą. Palyginus geriamojo doksiciklino monoterapiją su kombinuota terapija, kai papildomai 2 mėnesius buvo vartojami vietinio poveikio ciklosporino 0,05 % akių lašai (2 k./d.), simptomų palengvėjimas statistiškai reikšmingai nesiskyrė, tačiau kombinuotos terapijos grupėje pastebėtas didesnis Širmerio testo rodiklių ir ašarų plėvelės suirimo laiko pagerėjimas. Kombinuotos gydymo taktikos efektyvumas aiškinamas ciklosporino T limfocitų inhibiciniu, imunosupresiniu poveikiu ir doksiciklino imunomoduliacinėmis savybėmis bei jo lipofiliškumu, leidžiančiu lengvai prasiskverbti į vokų audinius [7]. Andrade ir kt. atlikto 39 pacientų, sergančių akių rožine, tyrimo duomenimis, po 3 mėnesių geriamojo doksiciklino terapijos (100 mg 1 k./d.) 65 % akių rožine sergančių pacientų jautė akių rožinės simptomų palengvėjimą, taip pat pagerėjo Širmerio testo rodikliai ir ašarų plėvelės suirimo laikas [9]. Apibendrinant, geriamasis doksiciklinas yra efektyvus mažinant akių rožinės sukeltą uždegimą, o jo derinys su lokaliais imunosupresantais gali dar labiau pagerinti klinikinius rezultatus.

Meibomo liaukų disfunkcija

Būklė, kai pasireiškia Meibomo liaukų disfunkcija, yra vadinama lėtiniu užpakaliniu blefaritu arba meibomitu. Dėl Meibomo liaukų disfunkcijos greitėja ašarų plėvelės vandeninės dalies išgaravimas, todėl pacientai skundžiasi akių sausumu, dirginimu, svetimkūnio jausmu, ašarojimu,

suprastėjusia rega ar šviesos baime. Oftalmologinės apžiūros metu voko krašte matomas paraudimas, ant jo galima pastebėti teleangiektazijų, riebalinių apnašų, blakstienos gali būti sulipusios, o paspaudus voko kraštą gali išsiskirti tiršto Meibomo liaukų sekreto [21]. Manoma, kad Meibomo liaukų sekreto kaupimasis gali sukelti uždegiminę voko reakciją bei sudaryti sąlygas bakterijų kolonizacijai vokų kraštuose, kas sukelia ar pablogina sausos akies ligos simptomatiką [6]. Pirminis sausos akies sindromas, sukeltas Meibomo liaukų disfunkcijos, gydymas yra simptominis, o esant sunkiems ar pasikartojantiems atvejams, gali būti skiriamas gydymas antibiotikais, dažniausiai doksiciklinu [6, 8, 14, 21]. Manoma, kad Meibomo liaukų disfunkcijos sukeltos sausos akies ligos patogenezėje dalyvauja uždegiminiai veiksniai, tokie kaip interleukinas-1, matriks metaloproteinazės, azoto oksido sintazė ir B limfocitų aktyvacija, todėl doksiciklino imunomoduliacinis poveikis gali būti efektyvus slopinant simptomus [6].

Zandian ir kt. atliktame klinikiname tyrime, kuriame dalyvavo 50 pacientų, buvo lygintas geriamojo doksiciklino ir vietinio azitromicino veiksmingumas gydant užpakalinį blefaritą. Tyrimo duomenimis, 100 mg geriamojo doksiciklino vartojimas 1 k./d. 3 savaites reikšmingai palengvino svetimkūnio jausmo akyje simptomą (nuo 54 % pacientų tyrimo pradžioje iki 28 % pacientų po gydymo kurso). Pagerėjo ir objektyvūs rodikliai – ašaros plėvelės suirimo laikas bei Meibomo liaukų pralaidumas. Reikšmingų Širmerio testo rodiklių pokyčių užfiksuota nebuvo [8]. De Benedetti ir kt. lygino geriamojo azitromicino ir geriamojo doksiciklino efektyvumą gydant užpakalinį blefaritą. Atlikto klinikinio 115 pacientų tyrimo rezultatai įrodo panašų kaip ir Zandian ir kt. pastebėtą tetraciklinų veiksmingumą gydant Meibomo liaukų disfunkciją 100 mg geriamuoju doksiciklinu 2 k./d. 7 dienas, po to – 1 k./d. 21 dieną: simptomų pagerėjimą po gydymo kurso jautė 70,5 % pacientų, gydytų doksiciklinu [6]. Remiantis tyrimais, lyginusiais doksiciklino ir azitromicino veiksmingumą, azitromicinas yra tiek pat ar net labiau efektyvus už doksicikliną gydant Meibomo liaukų disfunkcijos sukeltus simptomus [6, 8, 14, 16, 22–24].

Apibendrinant, geriamasis doksiciklinas gali būti efektyvus užpakalinio blefarito gydymo metodas, tačiau azitromicinas pasižymi tokiu pat ar didesniu efektyvumu.

Pasikartojanti ragenos erozija

Pasikartojanti ragenos erozija yra ragenos pažeida, dažniausiai atsirandanti po buvusio ragenos traumavimo ar esant ragenos distrofijai. Pacientai paprastai skundžiasi aštriu skausmu, svetimkūnio pojūčiu akyje bei šviesos baime, taip pat ašarojimu ir akies paraudimu. Dažniausiai simptomai atsiranda ryte, vos pramerkus akį [21]. Iki ragenos epitelizacijos pasikartojanti ragenos erozija gydoma drėkinamaisiais preparatais. Būklei dažnai kartojantis, gali būti atliekamas epitelio nugrandymas, priekinės stromos punkcija ar fototerapinė keratektomija siekiant sustiprinti ragenos epitelio prisitvirtinimą prie pamatinės membranos [21]. Gydymui gali būti vartojamas ir geriamasis doksiciklinas [21, 25, 26]. Doksiciklino efektyvumas gydant

pasikartojančią ragenos eroziją grindžiamas jo metaloproteinazes slopinančiu poveikiu [26].

He ir kt. 2022 m. atliktoje retrospektyviojoje 78 pacientų atvejų serijos analizėje vertintas geriamojo doksiciklino veiksmingumas gydant pasikartojančią ragenos eroziją. Pacientams, vartojusiems tik doksicikliną, efektyvumas siekė 55 %, o vartojusiems doksicikliną kartu su vietiniais kortikosteroidais – 39 % [26]. Nors turimi duomenys rodo, kad geriamasis doksiciklinas gali būti veiksmingas gydant pasikartojančią ragenos eroziją, dėl riboto duomenų kiekio, siekiant įvertinti jo efektyvumą bei optimalų derinimą su kitais gydymo būdais, reikalingi tolimesni tyrimai.

Endokrininė oftalmopatija

Endokrininė oftalmopatija, arba Greivso oftalmopatija, yra lėtinė autoimuninė liga, kuri paveikia akiduobės minkštuosius audinius bei akį judinančius tiesiuosius raumenis. Greivso oftalmopatija yra būdingesnė moterims nei vyrams ir yra dažniausia proptozės priežastis [13, 21]. Greivso oftalmopatija pasireiškia nuo trečdaliai iki pusės pacientų, sergančių Greivso liga, tačiau pasitaiko ir esant hipotirozei ar eutirozei [10, 21, 27]. Pacientai, sergantys endokrinine oftalmopatija, dažniausiai skundžiasi akių paraudimu, ašarojimu, smėlio jausmu akyse, pilnumo jausmu akiduobėje, skausmu spaudžiant akį, dvejimusi, neryškiu vaizdu bei akipločio pokyčiais. Ligai progresuojant gali išsivystyti išverstakumas, vokų retrakcija, restrikcinė miopatija, minkštųjų akiduobės audinių pažeidimas ar regos nervo neuropatija [21]. Siekiant išvengti lengvos ligos progresavimo į sunkesnę formą, pacientui rekomenduojama kuo greitesnė gydytojo endokrinologo ir gydytojo oftalmologo konsultacija [10].

Esant nežymiai endokrininei oftalmopatijai, gali užtekti simptominio gydymo, tokio kaip nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo, seleno papildai, saulės akiniai bei drėkinantys lašai ir tepalai ar ciklosporino lašai, tačiau esant sunkesnei ligos formai gali prireikti ir geriamųjų, intraveninių ar į akiduobę leidžiamų gliukokortikoidų, mažų dažnių radioterapijos, biologinės terapijos ar smūginių dozių terapijos metilprednizolonu [13, 21]. Svarbu, kad gydant endokrininę oftalmopatiją būtina lygiagrečiai gydyti ir sutrikusią skydliaukės funkciją [21].

Literatūroje yra aprašomas endokrininės oftalmopatijos gydymas doksiciklinu. Endokrininės oftalmopatijos patogenezė yra siejama su autoimuniniu atsaku prieš akiduobės fibroblastus. Imuninio atsako metu suaktyvėjus šių ląstelių tirotropino ir į insuliną panašaus augimo faktoriaus-1 (IGF-1) receptoriams, jos ima išskirti citokinus ir hialurono rūgštį, taip sukeldamos uždegimą ir akiduobės audinių tinimą. Svarbų vaidmenį šiai ligai išsivystyti turi ir T limfocitų, išskiriančių uždegiminius citokinus, aktyvacija [13].

Pan ir kt. klinikinio 100 pacientų tyrimo duomenimis, 12 savaičių kursas 50 mg geriamuoju doksiciklinu 1 k./d. lėmė didesnę lengvos Greivso oftalmopatijos simptomų pagerėjimą lyginant su placebo – po 12 savaičių gydymo kurso pagerėjimą jautė 38,0 % doksicikliną vartojusių pacientų ir 16,0 % placebo vartojusių pacientų [10]. Matoc ir kt. atliktame klinikiname tyrime, įtraukusiame 82 pacientus

ir tyrusiamę tokią pat gydymo schemą, gauti panašūs doksiciklino veiksmingumo rezultatai: po 12 savaičių gydymo kurso simptomų palengvėjimas buvo būdingas 68,3 % doksiciklinu gydytų pacientų ir 26,8 % negydytų pacientų [13]. Lin ir kt. atlikto 13 pacientų klinikinio tyrimo duomenimis, doksiciklinas 38,5 % tiriamųjų buvo efektyvus siekiant palengvinti Greivso oftalmopatijos simptomus [15]. Izoliuotos doksiciklino terapijos efektyvumas gydant endokrininę oftalmopatiją reikšmingai nesiskiria nuo kitų gydymo metodų, kurių veiksmingumas paprastai yra apie 50 % [15, 28].

Apibendrinant, doksiciklinas gali būti naudingas endokrininei oftalmopatijai gydyti, tačiau šiuo metu trūksta pakankamai duomenų, leidžiančių įvertinti jo pranašumą prieš kitus gydymo metodus. Publikuotų tyrimų, vertinančių doksiciklino efektyvumą, kai derinamas su kitais vaistais, nėra.

Eksudacinė geltonosios dėmės degeneracija

Amžinė geltonosios dėmės degeneracija yra dažniausia centrinės regos praradimo priežastis vyresniems nei 50 metų žmonėms išsivysčiusiose šalyse [12, 21]. Liga skirstoma į sausąją ir šlapiają, arba eksudacinę, formą. Sergant eksudacine forma, geltonosios dėmės srityje formuojasi naujadarės kraujagyslės, sukeliančios eksudaciją ir kraujavimą. Naujadarai choriokapiliarai iš gyslainės perauga Brucho membraną ir proliferuoja po tinklainės pigmentiniu epitelium arba neurosensorine tinklainės dalimi. Pacientai dažniausiai skundžiasi pablogėjusia centrine rega, sumažėjusiu spalvų ir kontrastinės regos jutimu bei metamorfopsijomis [21]. Sausosios amžinės geltonosios dėmės degeneracijos formos specifinio gydymo nėra, o šlapioji amžinės geltonosios dėmės degeneracijos forma gydoma kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus inhibitorių, pvz. bevacizumabo, intravitrealinėmis injekcijomis [12, 21].

Doksiciklino poveikis tinklainės ir ragenos neovaskularizacijos slopinimui yra tirtas naudojant gyvūnų modelius [29–32]. Doksiciklinas pasižymi ne tik imunomoduliacinėmis, bet ir angiogenezę slopinančiomis savybėmis [4, 5, 12].

Mirshahi ir kt., atlikę klinikinį 28 pacientų tyrimą, įvertino geriamojo doksiciklino efektyvumą gydant neovaskulinę amžinę geltonosios dėmės degeneraciją. Pacientai buvo gydomi intravitrealinėmis 1,25 mg bevacizumabo injekcijomis pagal standartinę gydymo schemą ir 4 mėn. vartojo 200 mg doksiciklino 1 k./d., pradedant nuo pirmosios bevacizumabo injekcijos. Minėtame tyrime dalyvavusiems pacientams per metus prireikė vidutiniškai trijų kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus inhibitorių injekcijų, o tyrimuose, į kuriuos gydymas doksiciklinu įtrauktas nebuvo, pacientui per metus vidutiniškai prireikė šešių injekcijų. Nors kombinuotas gydymas doksiciklinu ir bevacizumabu leido sumažinti geltonosios dėmės storį ir sumažino dažnų VEGF inhibitorių injekcijų poreikį, reikšmingo regos aštrumo pagerėjimo, lyginant su standartiniu gydymu, nebuvo nustatyta [12].

Apibendrinant, doksiciklinas gali būti naudingas kaip papildomas neovaskulinės amžinės geltonosios dėmės degeneracijos gydymas, tačiau dabartiniai duomenys neleidžia teigti reikšmingo jo pranašumo prieš standartinį gydymą.

Periorbitinės limfinės malformacijos

Limfinės malformacijos yra retos įgimtos limfagyslių patologijos [33]. Periorbitinės limfinės malformacijos yra lokalizuotos akiduobėje, vokuose ar junginėje. Jos sudaro beveik pusę periorbitinių kraujagyslių malformacijų. Limfinės malformacijos skirstomos į mikrocistines, makrocistines ir mišrias [34]. Periorbitinės limfinės malformacijos gali pasireikšti proproze, ptoze, akių judesių apribojimu, akiduobės audinių tinimu, regos nervo suspaudimu bei ambliopija [35].

Standartinis periorbitinių limfinių malformacijų gydymas yra chirurginė rezekcija ir skleroterapija [35]. Literatūroje taip pat aprašomas limfinių malformacijų gydymas geriamuoju makrolidų klasės antibiotiku rapamicinu [33]. Skleroterapija paprastai atliekama kaip sklerozantą naudojant hipertonišią natrio chloridą, natrio tetradecilio sulfatą, polidokanolį bei glicerino, lidokaino ir epinefrino tirpalą [36, 37]. Literatūroje taip pat aprašomas sėkmingas makrocistinių ar mišrių periorbitinių limfinių malformacijų gydymas doksiciklino skleroterapija – Lai ir kt. tyrimo duomenimis, 100 mg doksiciklino injekcija į malformaciją buvo sėkminga gydymo taktika 7-iesiems iš 8-ių pacientų [11].

Apibendrinant, doksiciklino skleroterapija gali būti efektyvi gydant makrocistines ar mišraus tipo periorbitines limfinės malformacijas, bet duomenys apie doksiciklino kaip sklerozanto taikymą yra riboti.

IŠVADOS

1. Doksiciklinas dėl savo imunoduliacinių savybių yra varojamas akių rožinei ir Meibomo liaukų disfunkcijai gydyti.

2. Doksiciklinas gali būti veiksmingas gydant pasikartojančią ragenos eroziją, endokrininę oftalmopatiją, eksudacinę amžinės geltonosios dėmės degeneracijos formą ir periorbitines limfinės malformacijas.

Gauta: 2025 10 31 **Priimta spaudai:** 2025 11 11

Summary

USE OF THE IMMUNOMODULATORY PROPERTIES OF DOXYCYCLINE IN OPHTHALMOLOGY

Agilė Kučinskaitė, Eugenijus Žvykas

Aim of the study. To review the latest scientific literature on the use of the immunomodulatory properties of doxycycline in ophthalmology and systematize the data on its clinical efficacy.

Methods. A systematic literature review was conducted using the PubMed and ScienceDirect databases, with additional sources identified through Google Scholar. Studies published in English and Lithuanian between 2015 and 2025 were included in the analysis.

The keywords “doxycycline” and “ophthalmology” were used for data retrieval. Only human studies

published in English with full-text availability were included. Of the 257 results obtained, 19 sources were selected for the final analysis (11 clinical studies, 6 case reports, and 2 systematic reviews/meta-analyses).

Results. Doxycycline is a tetracycline-class antibiotic that exhibits immunomodulatory properties. Based on the reviewed studies, doxycycline is an effective agent in the treatment of ocular rosacea and Meibomian gland dysfunction. The literature also reports its effectiveness in the treatment of endocrine ophthalmopathy and recurrent corneal erosion, in the management of exudative age-related macular degeneration in combination with vascular endothelial growth factor inhibitors, as well as its use as a sclerosing agent in the treatment of periorbital lymphatic malformations.

Conclusions. Doxycycline, due to its immunomodulatory properties, is used in the treatment of ocular rosacea and Meibomian gland dysfunction. Doxycycline may also be effective in the treatment of recurrent corneal erosion, endocrine ophthalmopathy, the exudative form of age-related macular degeneration, and periorbital lymphatic malformations.

Keywords: doxycycline, ocular rosacea, Meibomian gland dysfunction, endocrine ophthalmopathy, lymphatic malformations, exudative macular degeneration.

LITERATŪRA

1. Parmar M, Patel P. Doxycycline Hyclate. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2025. Accessed October 5, 2025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555888/>.
2. Wang Z, Xin L, Zhang W. Study Effect of Azithromycin and Doxycycline in Mucus Producing and Inflammatory Signaling Pathways of Allergic Asthma. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2022; 21(2): 119–27. doi:10.18502/ijaa.v21i2.9220.
3. Miyamoto D, Santi CG, Aoki V, Maruta CW. Bullous pemphigoid. *An Bras Dermatol* 2019; 94(2): 13et al3–46. doi:10.1590/abd1806-4841.20199007.
4. Radić M, Belančić A, Đogaš H, Vučković M, Gelemannović A, Faour A, et al. Tetracyclines in Rheumatoid Arthritis: Dual Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Roles, Effectiveness, and Safety Insights. *Antibiot Basel Switz* 2025; 14(1): 65. doi:10.3390/antibiotics14010065.
5. Ghasemi Kimia, Ghasemi Kosar. A Brief look at anti-tumor effects of doxycycline in the treatment of colorectal cancer and combination therapies. *Eur J Pharmacol* 2022; 916: 174593. doi:10.1016/j.ejphar.2021.174593.
6. De Benedetti G, Vaiano AS. Oral azithromycin and oral doxycycline for the treatment of Meibomian gland dysfunction: A 9-month comparative case series. *Indian J Ophthalmol* 2019; 67(4): 464–71. doi:10.4103/ijo.IJO_1244_17.
7. Bilgin B, Karadag AS. Effects of combined oral doxycycline and topical cyclosporine treatment on ocular signs, symptoms, and tear film parameters in rosacea patients. *Arq Bras Oftalmol* 2018; 81: 466–70. doi:https://doi.org/10.5935/0004-2749.20180093.

8. Zandian M, Rahimian N, Soheilifar S. Comparison of therapeutic effects of topical azithromycin solution and systemic doxycycline on posterior blepharitis. *Int J Ophthalmol* 2016; 9(7): 1016–9. doi:10.18240/ijo.2016.07.14.
9. Andrade FMX, Picosse FR, da Cunha LP, Valente CM, Bezerra FM, Miot H, et al. Ocular surface changes in the treatment of rosacea: comparison between low-dose oral isotretinoin and doxycycline. *Arq Bras Oftalmol* 2020; 83(2): 109–12. doi:10.5935/0004-2749.20200016.
10. Pan Y, Chen YX, Zhang J, Lin ML, Liu GM, Xu XL, et al. Doxycycline vs Placebo at 12 Weeks in Patients With Mild Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *JAMA Ophthalmol* 2022; 140(11): 1076–83. doi:10.1001/jamaophthalmol.2022.3779.
11. Lai KKH, Kwok YT, Lam SC, Lam MCW, Yuen HKL. Doxycycline sclerotherapy in patients with periorbital lymphatic malformation: A case series and literature review. *Eur J Ophthalmol* 2023; 33(6): 2170–7. doi:10.1177/11206721231163614.
12. Mirshahi A, Azimi P, Abdolahi A, Mirshahi R, Abdollahian M. Oral Doxycycline Reduces the Total Number of Intraocular Bevacizumab Injections Needed to Control Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol* 2017; 6(2): 23–9. Accessed October 6, 2025. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5776498/>.
13. Matoc I, Kasa K, Kasumović A, Prpić A, Vukojević A, Zrinščak O, et al. One Incremental Stride for Doxycycline, One Substantial Advancement for Thyroid Eye Disease. *Diagnostics* 2024; 14(8): 791. doi:10.3390/diagnostics14080791.
14. Ben Ephraim Noyman D, Chan CC, Mimouni M, Safir M. Systemic antibiotic treatment for meibomian gland dysfunction-A systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 2024; 102(1): e1-e10. doi:10.1111/aos.15681.
15. Lin M, Mao Y, Ai S, Liu G, Zhang J, Yan J, et al. Efficacy of Subantimicrobial Dose Doxycycline for Moderate-to-Severe and Active Graves' Orbitopathy. *Int J Endocrinol* 2015; 2015: 285698. doi:10.1155/2015/285698.
16. Schlatter A, Hommer N, Kallab M, Stegmann H, Zeller K, Palkovits S, et al. Effect of Treatment with Topical Azithromycin or Oral Doxycycline on Tear Film Thickness in Patients with Meibomian Gland Dysfunction: A Randomized Controlled Trial. *J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther* 2023; 39(6): 371–8. doi:10.1089/jop.2022.0186.
17. Kang CNY, Shah M, Tan J. Rosacea: An Update in Diagnosis, Classification and Management. *Skin Ther Lett* 2021; 26(4): 1–8.
18. Shirzadeh E, Bagheri A, Abdizadeh MF, Kanavi MR. Severe Rosacea: A Case Report. *J Ophthalmic Vis Res* 2017; 12(4): 429–33. doi:10.4103/jovr.jovr_46_16.
19. Pellegrini F, Vinciguerra A, Maria AD. Spontaneous bilateral corneal perforation in ocular Rosacea. *Eur J Ophthalmol* 2024; 34(3): NP5–NP7. doi:10.1177/11206721231212087.
20. Han XM, Zhou YM, Cen LS. Ocular rosacea without facial erythema involvement manifesting as bilateral multiple recurrent chalazions: A case report. *World J Clin Cases* 2024; 12(17): 3253–8. doi:10.12998/wjcc.v12.i17.3253.
21. Žemaitienė R, Žaliūnienė D, Janulevičienė I, Kuzmienė L, Gelžinis A, Stanislovaitienė D, et al. Oftalmologijos pagrindai : vadovėlis. Kaunas: Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Akademinei leidyba; 2021. Žiūrėta 2025-08-27. <https://hdl.handle.net/20.500.12512/113112>.
22. Bukhari ZM, Alsudais AS, Bshnaq AG, Alshabri M, Alqurashi AR, Alghamdi AM, et al. Oral Azithromycin versus Oral Doxycycline in the Treatment of Meibomian Gland Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Ophthalmol Auckl NZ* 2024; 18: 3353–63. doi:10.2147/OPTH.S480719.
23. Aly Zaky M, Galal Zaky A, Fayed Elsayy M, Fatehy Shehata K, Samy Abd Elaziz M. Efficacy of Topical Azithromycin versus Systemic Doxycycline in Treatment of Meibomian Gland Dysfunction. *J Ophthalmol* 2023; 2023: 4182787. doi:10.1155/2023/4182787.
24. Satitpitakul V, Ratanawongphaibul K, Kasetsuwan N, Reinprayoon U. Efficacy of azithromycin 1.5% eyedrops vs oral doxycycline in meibomian gland dysfunction: a randomized trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019; 257(6): 1289–94. doi:10.1007/s00417-019-04322-1.
25. Vilares Morgado R, Moura R, Moreira R, Falcão-Reis F, Pinheiro-Costa J. New Promising Therapeutic Approach for Refractory Corneal Epithelial Defects. *Cureus* 2023; 15(5): e39324. doi:10.7759/cureus.39324.
26. He B, Iovieno A, Yeung SN. Efficacy of oral doxycycline in the treatment of recurrent corneal erosion syndrome. *Clin Experiment Ophthalmol* 2022; 50(9): 1110–12. doi:10.1111/ceo.14143.
27. Bartalena L, Tanda ML. Current concepts regarding Graves' orbitopathy. *J Intern Med* 2022; 292(5): 692–716. doi:10.1111/joim.13524.
28. Antonelli A, Fallahi P, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, Ruffilli I, et al. Graves' disease: Clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020; 34(1): 101388. doi:10.1016/j.beem.2020.101388.
29. Chen SH, Lin YJ, Wang LC, Tsai HY, Yang CH, Teng YT, et al. Doxycycline Ameliorates the Severity of Experimental Proliferative Vitreoretinopathy in Mice. *Int J Mol Sci* 2021; 22(21): 11670. doi:10.3390/ijms222111670.
30. Sabzevare M, Yazdani F, Karami A, Haddadi M, Aghamollaei H, Shahriary A. The effect of N-acetyl cysteine and doxycycline on TNF- α -Rel-a inflammatory pathway and downstream angiogenesis factors in the cornea of rats injured by 2-chloroethyl-ethyl sulfide. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2021; 43(4): 452–60. doi:10.1080/08923973.2021.1939370.
31. Khoshdel AR, Emami Aleagha O, Shahriary A, Aghamollaei H, Najjar Asiabani F. Topical Effects of N-Acetyl Cysteine and Doxycycline on Inflammatory and Angiogenic Factors in the Rat Model of Alkali-Burned Cornea. *J Interferon Cytokine Res Off J Int Soc Interferon Cytokine Res* 2022; 42(2): 82–9. doi:10.1089/jir.2021.0150.
32. Ekim Y, Kara S, Gencer B, Karaca T. Efficacy of Sunitinib, Sunitinib-Hesperetin, and Sunitinib-Doxycycline Combinations on Experimentally-Induced Corneal Neovascularization. *Curr Eye Res* 2019; 44(6): 590–8. doi:10.1080/02713683.2019.1584320.
33. Saibene AM, Rosso C, Felisati G, Pignataro L, Schindler A, Ghilardi G, et al. Sirolimus treatment for paediatric

head and neck lymphatic malformations: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2023; 280(8): 3529–40. doi:10.1007/s00405-023-07991-1.

34. Wang H, Xie C, Lin W, Zhou J, Yang W, Guo Z. Liposuction-Like Sclerotherapy Technique for Microcystic Lymphatic Malformation. *Cureus* 14(3): e22795. doi:10.7759/cureus.22795.

35. Li Y, Wang L, Song D, Jiao B, Li J, Zhou J, et al. Ultrasound-guided sclerotherapy of pingyangmycin for periorbital

lymphatic malformations. *BMC Ophthalmol* 2025; 25: 319. doi:10.1186/s12886-025-04154-0.

36. Razavi ME, Rajabi MT, Hassanpoor N, Mohammadi SS. Sclerotherapy for eyelid and anterior orbital venous-lymphatic malformation. *J Curr Ophthalmol* 2019; 31(2): 214–7. doi:10.1016/j.joco.2019.01.002.

37. Worthington-Kirsch RL. Injection Sclerotherapy. *Semin Interv Radiol* 2005; 22(3): 209–17. doi:10.1055/s-2005-921954.