

Эффективность и безопасность интенсивного импульсного света с использованием нового фильтра в лечении воспалительного акне (*acne vulgaris*)

Sunyi Chen, Yan Wang, Jie Ren, Baishuang Yue, Guanyin Lai, and Juan Du
Department of Dermatology, Huashan Hospital Fudan University, Shanghai, P. R. China

ИСТОРИЯ СТАТЬИ:

Получена 11 марта 2018 | Изменена 31 июля 2018 | Принята 5 апреля 2019

РЕЗЮМЕ

Acne vulgaris (акне) является одним из наиболее распространенных заболеваний среди молодого населения. Интенсивный импульсный свет (IPL) стал широко применяемым методом его лечения. Нашей целью была оценка клинической эффективности и безопасности применения нового IPL-фильтра с диапазоном пропускания 400–600 нм и 800–1200 нм при лечении очагов воспалительного акне. В проспективное исследование, проходившее с июля 2017 по январь 2018 года, был вовлечен 21 пациент с акне I–III степени тяжести согласно классификации Pillsbury. Всем субъектам проводили по пять сеансов IPL-терапии с интервалом в 4 недели. Итоговая оценка результата проводилась через 1 месяц после последней процедуры курса. Через месяц после окончания лечения более чем у 75 % субъектов эффект терапии был превосходным или хорошим. У пациентов со степенью тяжести акне I–II по Pillsbury степень эффективности достигала 88,24 %. Очаги воспаления значительно сокращались ($25,23 \pm 2,76$ против $14,01 \pm 1,98$), что было статистически значимо ($P = 0,031$). В соответствии со шкалой выраженности акне *Nayashi*, на контрольном осмотре наблюдалось существенное улучшение ($P = 0,022$). Кроме того, сами пациенты сообщали о значительном улучшении, согласно их собственной субъективной оценке. Новый IPL-фильтр, работающий в диапазоне 400–600 нм и 800–1200 нм, предлагает эффективную опцию лечения воспалительного акне, особенно I–II степени по Pillsbury, с минимальными и проходящими побочными эффектами, такими как транзистная поствоспалительная гиперпигментация.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: акне; терапия интенсивным импульсным светом

ВВЕДЕНИЕ

Acne vulgaris (акне) – это хроническое воспалительное заболевание, поражающее пилосебацейный комплекс, проявляющееся главным образом в подростковом периоде и вызываю-

Контакты: Juan Du dj2882@126.com Department of Dermatology, Huashan Hospital Fudan University, No. 12, Middle Wulumuqi Road, Shanghai 200040, P. R. China

Цветные изображения приведенных в статье рисунков можно найти по адресу: www.tandfonline.com/ijcl.

JOURNAL OF COSMETIC AND LASER THERAPY <https://doi.org/10.1080/14764172.2019.1605450> © 2019 Taylor & Francis Group, LLC



щее сильный психосоциальный стресс. Несколько клинических исследований, проведенных в последние годы, показало, что пациенты, страдающие акне, имеют гораздо более низкое качество жизни, чем не подверженные этому заболеванию люди [1–3]. В связи с этим постоянно предпринимаются попытки надлежащего лечения таких пациентов для улучшения качества их жизни. В настоящее время распространенными методами лечения акне являются применение наружных средств, системных антибиотиков и ретиноидов, а также традиционных средств китайской медицины. Однако длительное применение медикаментов может вызывать привыкание и приводить к системным побочным эффектам. Лечение пациентов, имеющих общие противопоказания, также является большой проблемой. В последние годы, благодаря лучшему пониманию патогенеза акне и необходимости лечения пациентов, страдающих им, был представлен новый метод терапии. Интенсивный импульсный свет (IPL) является одобренным FDA методом лечения ряда состояний, в частности акне [4]. IPL-устройства излучают полихроматический свет в диапазоне длин волн от 400 до 1200 нм, обладающем антибактериальным действием на *Propionibacterium acnes*, противовоспалительным действием, подавлением функции сальных желез, коагуляцией отдельных капилляров. Поэтому IPL применяется в лечении акне и длящейся эритемы, вызванной им; имеется ряд отчетов об успехах такой терапии. Однако эффективность IPL-терапии все еще требуется повышать. Новый IPL-фильтр с диапазоном пропускания 400–600 и 800–1200 нм теоретически позволяет более прицельно воздействовать на очаги акне. Мы провели проспективное исследование для оценки терапевтической эффективности и безопасности применения этого фильтра на пациентах из Китая, страдающих акне.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты

В это проспективное исследование были вовлечены пациенты обоих полов, страдающие акне на лице I–III степеней тяжести по шкале Pillsbury. Это были амбулаторные пациенты дерматологического отделения Huashan Hospital of Fudan University, наблюдавшиеся с июля 2017 по январь 2018 года. Пациенты, применявшие наружные средства лечения акне, а также системные антибиотики (по любым показаниям) в течение месяца, предшествующего дате начала исследования, и пациенты с историей применения системных стероидов или терапии изотретиноином в течение 6 месяцев, предшествовавших исследованию, исключались из него. Беременность, лактация и наличие фоточувствительности также были критериями исключения. Во время исследования пациенты не применяли поверхностных, системных или аппаратных методов лечения. До начала исследования, в соответствии с принципами Хельсинской Декларации, от всех субъектов было получено письменное информированное согласие.

Оборудование

Для целей исследования применяли IPL-систему (M22™, Lumenis) с фильтром двойного диапазона пропускания (400–600 и 800–1200 нм), параметрами лечения были: ширина импульса 3,5–4 мсек, интервал между импульсами 30–40 мсек, режим двойного импульса и плотность энергии в первом и втором импульсе 9 и 6 Дж/см² соответственно.



Параметры подбирали в зависимости от возраста, пола, цвета кожи пациента, степени тяжести акне, типа кожи, локализации очагов и уровня болевых ощущений пациента в ходе процедуры.

Протокол лечения

Пациентам проводили по 5 процедур при помощи IPL-устройства на обеих половинах лица с интервалом в 4 недели. Контрольные осмотры проводились через месяц после каждой процедуры курса.

Оценка клинического результата

Оценка исследователем

Клиническая оценка состояния и фотодокументирование производились перед каждой процедурой и через 1 месяц после последней процедуры курса при помощи одной и той же цифровой камеры (Canon EOS 400D, Tokyo, Japan). Чтобы минимизировать ошибки, один из исследователей проводил все процедуры, а два других опытных специалиста, не вовлеченные в исследование, проводили оценку.

Степень выраженности акне определяли по шкале Hayashi и соавт., которые использовали фотографии и количественный анализ очагов воспаления для распределения акне по 4 группам [5]. Классификация степени выраженности акне основывалась на подсчете очагов воспаления — папул и пустул — на одной половине лица, где количество от 0 до 5 считалось «легкой» степенью, 6–20 — «умеренной», 21–50 — «тяжелой» и более 50 — «очень тяжелой». Оценка исследователем также производилась по пятибалльной шкале, где «превосходным» эффектом считалось сокращение количества очагов воспаления на 90 % и более. Пигментация полностью исчезала, кожа на пораженных участках приобретала прежний нормальный цвет. Высыпания воспалительного характера не появлялись.

Результат считался «хорошим», если количество очагов воспаления сокращалось на 60–89 %. Пигментация становилась менее заметной, но не уходила совсем. Появлялись немногочисленные новые очаги воспаления или узелково-кистозные акне.

«Умеренным» считался результат, при котором количество очагов воспаления сокращалось на 30–59 %. Гиперпигментация становилась менее заметной, но не исчезала совсем. Появлялось какое-то количество очагов воспаления.

«Плохим» считался результат, когда количество очагов сокращалось менее чем на 30 %. Появлялись очаги воспаления или узелково-кистозные акне.

Степень эффективности (%) = (случаи с «превосходным» и «хорошим» результатом) / общее количество x 100 %.

Оценка безопасности путем наблюдения побочных эффектов также проводилась во время курса процедур и в течение 1 месяца после его окончания до момента контрольного осмотра.



Субъективная оценка пациентами

Участников просили оценить степень удовлетворенности своим состоянием по пяти-балльной шкале (0 – совсем не удовлетворен, 5 – очень удовлетворен) до исследования и через месяц после последней процедуры курса.

Статистический анализ

Для анализа применялась программа статистического анализа SPSS для windows version 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Непрерывные данные выражались как среднее значение \pm стандартное отклонение, а категориальные данные представлялись с использованием частотного и процентного распределения. Т-тест для независимых выборок применялся для сравнения равномерно распределяемых непрерывных переменных, а U-критерий Манна-Уитни, когда распределение было несимметричным. Эти категориальные переменные анализировали при помощи критерия Хи-квадрат и точного критерия Фишера. Двухстороннее значение $P < 0,05$ считалось статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Популяция пациентов

В исследование был вовлечен 21 субъект – 5 мужчин и 16 женщины. Средний возраст субъектов составлял 23,12 лет, степень тяжести акне по Pillsbury – I (42,86%), II (38,10%) и III (19,05%). В Таблице 1 приведены характеристики субъектов.

Таблица 1. Клинические данные о субъектах с акне

Характеристика	Значение
Мужчины, кол-во (%)	5
Женщины, кол-во (%)	16
Средний возраст, лет (SD)	23,13 (5,70)
Степень тяжести по Pillsbury, кол-во (%)	
I	9 (42,86)
II	8 (38,10)
III	4 (19,05)

SD: стандартное отклонение



Оценка исследователями и субъективная оценка участниками

В Таблице 2 приведены клинические результаты. Используя пятибалльную шкалу оценки, исследователи определили, что 14,29 % пациентов демонстрировали «превосходный» результат, а 61,90 % — «хороший». В общей сложности показатель эффективности составлял 76,19 %. У пациентов со степенью тяжести I–II по Pillsbury показатель эффективности составлял 88,24 % (Рисунок 1). Что касается подсчета очагов воспаления, улучшение на контрольном осмотре через месяц после окончания курса процедур сравнивали с количеством очагов до начала лечения. Количество сократилось на 44,47 % (с $25,23 \pm 2,76$ до $14,01 \pm 1,98$), и такая разница была значимой ($P = 0,031$) (Рисунок 2). Кроме того, изменение степени выраженности к моменту контрольного осмотра по сравнению с исходной (на 24-й неделе) по шкале Hayashi приведено на Рисунке 3, в целом наблюдалось статистическое различие ($P = 0,022$). На Рисунке 4 приведены клинические снимки, демонстрирующие улучшения на примере одного пациента мужского пола.

Субъективная оценка пациентами в целом соответствовала оценке докторов. Опросник удовлетворенности показывал, что 10 из 21 (47,62 %) субъектов были удовлетворены состоянием акне на контрольном осмотре, тогда как 2 из 21 (9,52 %) субъектов были удовлетворены результатом уже после первой процедуры. Для сравнения распределения показателей удовлетворенности пациентов до и после лечения проводили статистический анализ, в ходе которого было обнаружено, что значение удовлетворенности значительно менялось (Рисунок 5).

Таблица 2. Клинический результат через 1 месяц после последней процедуры курса

Степень тяжести по Pillsbury	Превосходный	Хороший	Умеренный	Плохой	Показатель эффективности %
I	2	7	0	0	100
II	1	5	2	0	75
III	0	1	2	1	25
Итого (кол-во)	3	13	4	1	76,19
(%)	14,29	61,90	19,05	4,76	

Побочные эффекты

В качестве побочных эффектов субъекты отмечали легкие, но терпимые болевые ощущения, непосредственно после процедуры почти всегда ощущали слабое чувство жжения и боли, проходящие после опрыскивания холодной водой. Во время и после процедур у двух мужчин с более темной кожей развивалась поствоспалительная гиперпигментация. У одного она прошла через неделю, у другого — в течение месяца без какого-либо вмешательства. Такие явления, как пузыри, пурпура, инфицирование, рубцевание или депигментация, не наблюдались.

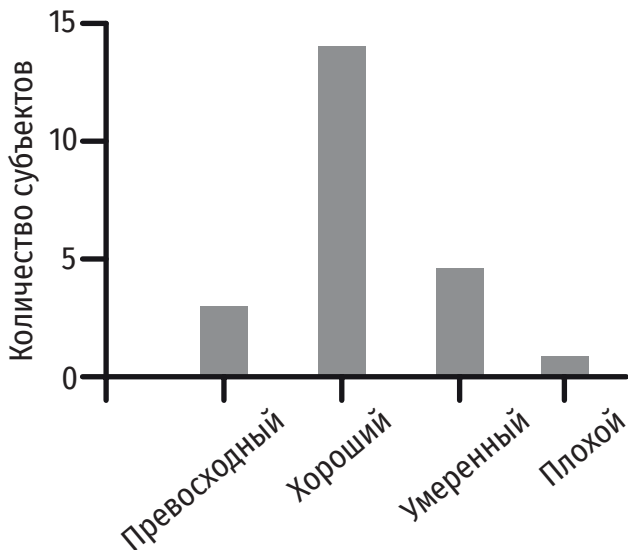


Рисунок 1. Гистограмма оценки исследователем по пятибалльной шкале. В общей сложности у более 75% пациентов эффект «превосходный» или «хороший»

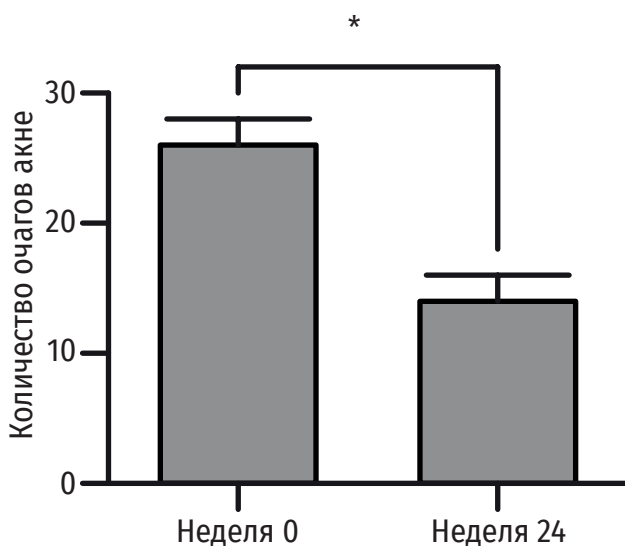


Рисунок 2. Сравнение количества очагов воспаления до лечения (неделя 0) и через 1 месяц после (неделя 24). *P < 0,05

ОБСУЖДЕНИЕ

Патогенез акне является многофакторным, включает повышенную секрецию кожного сала, вызванную андрогенными факторами, пролиферацию волосяных фолликулов бактерией *Propionibacterium acnes*, гиперкератоз фолликулярных каналов и нарушение иммунитета. Несмотря на успехи традиционной терапии, включающей поверхностное медикаментозное лечение (наружные антибиотики и ретиноиды), применение системных антибиотиков (доксциклин и миноциклин) и системных ретиноидов (изотретиноин), пациентов может беспокоить возможное формирование устойчивости к терапии и некоторые системные побочные эффекты, такие как тератогенность. Вопрос о том, какая опция лечения акне лучше, до сих пор является спорным. IPL излучает широкий спектр некогерентного света (400–1200 нм) и, в зависимости от отсекающих фильтров, действует на такие хромофоры, как меланин, гемоглобин и вода. Поэтому IPL способен лечить большой спектр заболеваний кожи, включая акне; является довольно безопасным и имеет лишь незначительное количество системных побочных эффектов. Продолжаются споры о том, может ли IPL сокращать количество очагов воспаления. В исследовании Sami в среднем от 4 до 8 IPL-процедур приводили к очищению кожи от очагов воспаления на 90% или более [6]. Kawana и соавторы сообщали,

что IPL-процедуры, главным образом с использованием диапазона 400–700 нм, приводили к удовлетворительному результату лечения акне у азиатов [7]. Однако некоторые корейские исследователи сообщали, что IPL-устройства с фильтрами 530–750 нм не влияли на количество очагов акне на коже азиатов [8]. С одной стороны, свет в диапазоне волн между 400 и 1200 нм воздействует на большой объем и глубину тканей [9]. Поэтому энергия скорее всего может не селективно проникать в ткани дермы на большую глубину, но использование такого диапазона может приводить и к побочным эффектам, таким как ожог эпидермиса, образование корочек, изменение пигментации. С другой стороны, лазеры, работающие на одной длине волны, могут иметь ограниченную глубину воздействия, а традиционный широкополосный IPL может быть недостаточным для достижения заметного клинического результата. В нашем исследовании пациентам проводили по 5 процедур на лице с использованием фильтра двойного диапа-

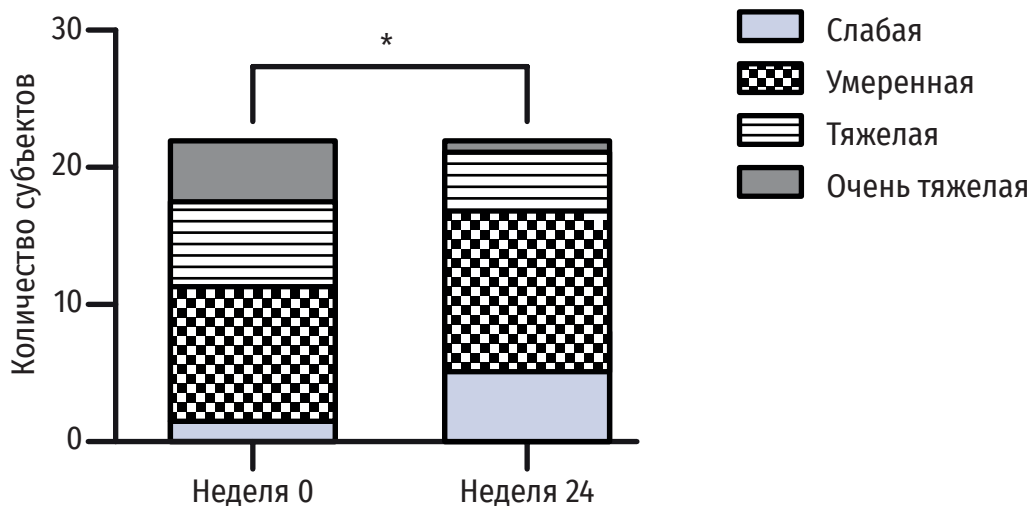


Рисунок 3. Изменение степени выраженности по шкале Nayashi от исходных показателей (неделя 0) к показателям на контрольном осмотре (неделя 24). *P < 0,05

зона пропускания 400–600 нм и 800–1200 нм, и результатом было существенное уменьшение очагов воспаления. Такая заметная разница может быть заслугой двух диапазонов длин волн нового IPL-фильтра. Первый диапазон (400–600 нм) действует, как фотодинамическая терапия, на *Propionibacterium acnes*, которая в основном локализуется на участках со множеством сальных желез [10]. *Propionibacterium acnes* вырабатывают и поддерживают большое количество участвующих в метаболизме порфиринов, спектр поглощения которых 400–420 нм. Когда порфирины, вырабатываемые *Propionibacterium acnes*, подвергаются воздействию света 400–600 нм, они становятся химически активными, переходят в активное состояние, что приводит к формированию атомарного кислорода. Такой реактивный кислород в свою очередь разрушает *Propionibacterium acnes*. Fan и соавторы показывали, что IPL 420 нм давал противовоспалительный эффект за счет антибактериального действия, устраняя триггеры воспаления, результат их исследования был схож с выводами нашего исследования [11]. Marisa и соавторы использовали IPL 530 нм для лечения воспалительного акне и также обнаружили значительное сокращение очагов [12].

Кроме селективного термического повреждения *Propionibacterium acnes*, другим механизмом, объясняющим эффективность IPL двойного диапазона, является то, что диапазон 800–1200 нм позволяет проникать в кожу на большую глубину и может напрямую воздействовать на сальные железы. Селективный фототермолиз кровеносных сосудов, которые питают сальные железы, также, вероятно, уменьшает выработку кожного сала [4]. Как известно, кожное сало играет важную роль в развитии акне. Тяжесть акне связана со степенью себореи, которая напрямую зависит от размера сальных желез. Barakat M. T. и соавторы проводили количественную оценку гистопатологических изменений после IPL-воздействия и выявили значительное уменьшение плотности воспалительного инфильтрата и размера сальных желез [13]. В другом исследовании использовали сочетание импульсного света и радиочастотной энергии для лечения воспалительного акне, что показывало клинически очевидную возможность уменьшения размера сальных желез [14]. Свет в диапазоне 600–800 нм активно поглощается меланином, главным хромофором эпидермиса, уменьшает риски перегрева эпидермиса и обеспечивает безопасное и эффективное поглощение энергии гемоглобином сосудов [15]. Другим преимуществом фильтра двойного диапазона пропускания является то, что флю-



Рисунок 4. Клинический случай, демонстрирующий «превосходный» результат использования фильтра двойного диапазона 20-летнему мужчине проводили лечение с применением IPL-устройства с фильтром двойного диапазона пропускания (400–600 нм, 800–1200 нм) на обеих половинах лица. (а) До лечения и (б) через 1 месяц после завершающей процедуры курса. Отмечается значительное улучшение состояния папул и пустул

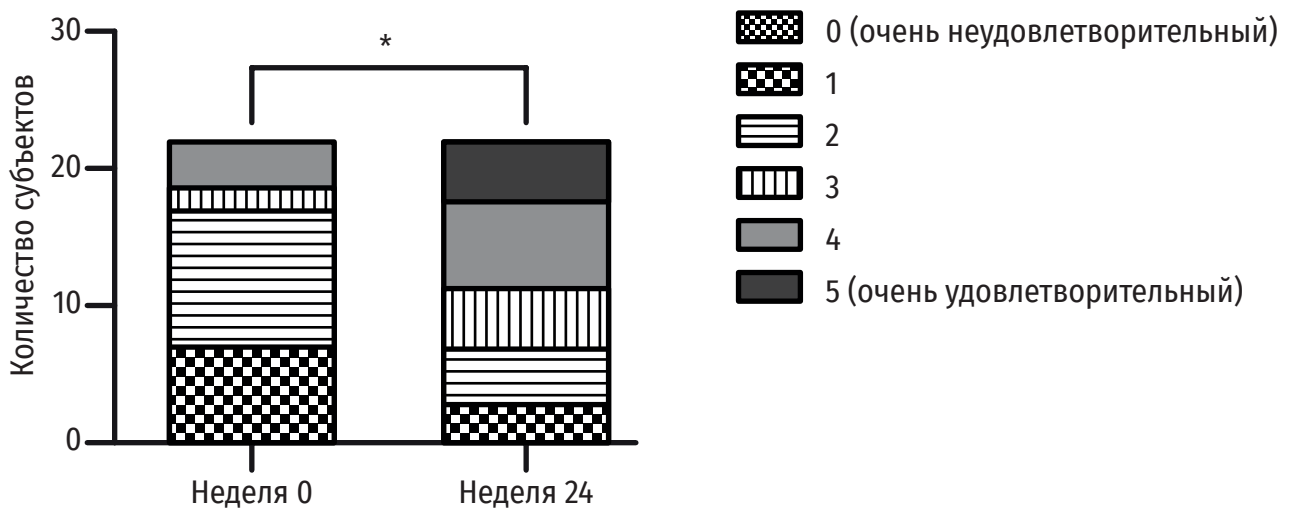


Рисунок 5. Субъективная оценка. Отмечается общее различие степени удовлетворенности на неделе 24 (через 1 месяц после завершающей процедуры курса) и неделе 0 (непосредственно после первой процедуры) *P < 0,05



енс каждого подымпульса можно настраивать индивидуально, что позволяет доктору менять общий уровень энергии.

Очень важно выбирать оптимальные параметры исходя из характеристик каждого пациента. Мы рекомендуем перед началом процедур проводить тестовые вспышки на небольшом участке кожи. В целом общая плотность энергии не должна превышать 15 Дж/см². Начальная плотность энергии при использовании фильтра двойного диапазона составляет 6 и 9 Дж/см² соответственно; она была определена нами в ходе предварительно проведенного исследования. Корректировки вносились в зависимости от цвета кожи пациента и степени болевых ощущений. Пациентов с более светлой кожей и более высоким болевым порогом лечили с применением большей плотности энергии. Также большая плотность энергии могла применяться на последнем сеансе курса, если боль была терпимой для пациента. Иными словами, IPL-параметры следует подбирать в зависимости от клинической реакции во время терапии. Наше исследование показало более высокую эффективность лечения у пациентов со степенью тяжести акне I–II по Pillsbury, чем у пациентов с III степенью, что можно отчасти объяснить недостаточной абсорбцией IPL более крупными очагами акне. С другой стороны, пациенты со степенью III по Pillsbury неохотно соглашались участвовать в исследовании из-за более тяжелой степени акне. Поэтому в исследование было вовлечено намного меньше пациентов со степенью III по Pillsbury, и это также могло повлиять на результаты исследования. Важно, что предыдущие исследования с применением IPL-терапии показали, что риск побочных эффектов, таких как эритема, образование корочек и изменение пигментации выше у пациентов с более темной кожей за счет параллельного поглощения света меланином эпидермиса, и это правило также применимо к использованию нового фильтра [16]. То есть необходимо с осторожностью использовать его у пациентов с более темной кожей.

Ограничениями данного исследования были его одноцентровая структура и короткий период наблюдения (1 месяц), малый размер выборки, открытые параметры и недостаток гистопатологического анализа. Необходимо проведение серии контролируемых проспективных наблюдений на больших популяциях пациентов с акне, более длительное их наблюдение и проведение гистопатологических исследований.

ВЫВОДЫ

Применение IPL-устройства с использованием фильтра двойного диапазона (400–600 нм и 800–1200 нм) для лечения воспалительного акне, особенно у пациентов с акне I–II степени тяжести по Pillsbury, эффективно и безопасно. Его применение предлагает современную и потенциально безопасную опцию лечения.

Заявление о раскрытии информации

Компания Lumenis предоставила фильтр для проведения исследования.

Финансирование

Нашу работу поддерживал фонд National Natural Science Foundation of China [81803152 and 81803154].



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chernyshov PV, Zouboulis CC, Tomas-Aragones L, Jemec GB, Manolache L, Tzellos T, Sampogna F, Evers AWM, Dessinioti C, Marron SE, et al. Quality of life measurement in acne. position paper of the european academy of dermatology and venereology task forces on quality of life and patient oriented outcomes and acne, rosacea and hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;32(2):194–208. Cited in PubMed; PMID:28898474. doi:10.1111/jdv.14585.
2. Hosthota A, Bondade S, Basavaraja V. Impact of acne vulgaris on quality of life and self-esteem. *Cutis.* 2016;98(2):121–24. Cited in PubMed; PMID:27622255.
3. Vilar GN, Santos LA, Sobral Filho JF. Quality of life, self-esteem and psychosocial factors in adolescents with acne vulgaris. *An Bras Dermatol.* 2015;90(5):622–29. Cited in PubMed; PMID:26560206. doi:10.1590/abd1806-4841.201533726.
4. Soltis B. Intense pulsed light therapy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2010;37(4):489–99. Cited in PubMed; PMID:21093744. doi:10.1016/j.ogc.2010.09.005.
5. Hayashi N, Akamatsu H, Kawashima M, Acne Study Group. Establishment of grading criteria for acne severity. *J Dermatol.* 2008;35(5):255–60. Cited in PubMed; PMID:18477223. doi:10.1111/j.1346-8138.2008.00462.x.
6. Sami NA, Attia AT, Badawi AM. Phototherapy in the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol.* 2008;7(7):627–32. Cited in PubMed; PMID:18664153.
7. Kawana S, Tachihara R, Kato T, Omi T. Effect of smooth pulsed light at 400 to 700 and 870 to 1,200 nm for acne vulgaris in Asian skin. *Dermatol Surg.* 2010;36(1):52–57. Cited in PubMed; PMID:19912276. doi:10.1111/j.1524-4725.2009.01380.x.
8. Chang SE, Ahn SJ, Rhee DY, Choi JH, Moon KC, Suh HS, Soyun-Cho. Treatment of facial acne papules and pustules in Korean patients using an intense pulsed light device equipped with a 530- to 750-nm Filter. *Dermatol Surg.* 2007;33(6):676–79. Cited in PubMed; PMID:17550443. doi:10.1111/j.1524-4725.2007.33142.x.
9. Tanaka Y, Tsunemi Y, Kawashima M. Objective assessment of intensive targeted treatment for solar lentigines using intense pulsed light with wavelengths between 500 and 635 nm. *Lasers Surg Med.* 2016;48(1):30–35. Cited in PubMed; PMID:26462982. doi:10.1002/lsm.22433.
10. Shu M, Kuo S, Wang Y, Jiang Y, Liu YT, Gallo RL, Huang CM. Porphyrin metabolisms in human skin commensal propionibacterium acnes bacteria: potential application to monitor human radiation risk. *Curr Med Chem.* 2013;20(4):562–68. Cited in PubMed; PMID:23231351.
11. Fan X, Xing YZ, Liu LH, Liu C, Wang DD, Yang RY, Lapidoth M. Effects of 420-nm intense pulsed light in an acne animal model. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27 (9):1168–71. Cited in PubMed; PMID:22364124. doi:10.1111/ j.1468-3083.2012.04487.x.
12. Taylor M, Porter R, Gonzalez M. Intense pulsed light may improve inflammatory acne through TNF- α down-regulation. *J Cosmet Laser Ther.* 2014;16(2):96–103. Cited in PubMed; PMID:24245979. doi:10.3109/14764172.2013.864198.
13. Barakat MT, Moftah NH, El Khayyat MA, Abdelhakim ZA. Significant reduction of inflammation and sebaceous glands size in acne vulgaris lesions after intense pulsed light treatment. *Dermatol Ther.* 2017;30(1). Cited in PubMed; PMID:27610955. doi:10.1111/dth.12418.
14. Prieto VG, Zhang PS, Sadick NS. Evaluation of pulsed light and radiofrequency combined for the treatment of acne vulgaris with histologic analysis of facial skin biopsies. *J Cosmet Laser Ther.* 2005;7(2):63–68. Cited in PubMed; PMID:16537210. doi:10.1080/ 14764170500231848.
15. Adatto MA, Luc-Levy J, Mordon S. Efficacy of a novel intense pulsed light system for the treatment of port wine stains. *J Cosmet Laser Ther.* 2010;12(2):54–60. Cited in PubMed; PMID:20331340. doi:10.3109/14764171003706158.
16. Thaysen-Petersen D, Lin JY, Nash J, Beerwerth F, Wulf HC, Philipsen PA, Haedersdal M. The role of natural and UV-induced skin pigmentation on low-fluence IPL-induced side effects: a randomized controlled trial. *Lasers Surg Med.* 2014;46 (2):104–11. Cited in PubMed; PMID:24037900. doi:10.1002/ lsm.22167