

Безопасность сочетания лазерных или IPL процедур с приемом доксициклина при лечении розацеа

Laura M. Schilling, MD*, Christian R. Halvorson, MD*, Robert A. Weiss, MD*†
Margaret A. Weiss, MD*† и Karen L. Beasley, MD*†

Актуальность исследования. Современные методы лечения розацеа включают применение наружных средств, пероральный прием медикаментов, фототерапию с использованием лазеров или интенсивного импульсного света (IPL). Сочетание методов лечения розацеа зачастую обладает большей эффективностью, чем монотерапия. Безопасность лазерных/IPL процедур в комбинации с системным применением доксициклина ставится под сомнение из-за теоретического риска фотосенсибилизации.

Цель исследования. Целью настоящего исследования была оценка частоты развития фототоксичности или фотосенсибилизации у пациентов с розацеа, одновременно получающих лазерную или IPL терапию и системно принимающих доксициклин.

Методы. В настоящем исследовании ретроспективно изучали амбулаторные карты 36 пациентов, получавших лазерные/IPL процедуры в период приема доксициклина в стандартной или противовоспалительной дозах.

Результаты. О каких-либо побочных реакциях вследствие сочетания доксициклина и лазерной/IPL терапии не сообщалось. В частности, в изучаемой когорте пациентов не наблюдали фотосенсибилизации или чувствительности к длинам волн импульсного лазера на красителе (ИЛК) или IPL. У всех пациентов отмечали определенную степень очищения кожи.

Вывод. Результаты данного ретроспективного исследования показали, что комбинация доксициклина и лазерной или IPL терапии является хорошим сочетанием для улучшения симптомов и проявлений розацеа. Фотосенсибилизации при применении широко известных IPL или ИЛК устройств не наблюдалось.

Авторы не отмечали значительной заинтересованности в поддержке исследования со стороны коммерческих организаций.

*Maryland Laser Skin & Vein Institute, Hunt Valley, Maryland; † Department of Dermatology, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland

© 2019 Американское общество дерматологии (American Society for Dermatologic Surgery, Inc). Статья опубликована Wolters Kluwer Health, Inc. Все права защищены. ISSN: 1076-0512 · Dermatol Surg 2019; 45:1401-1405 · DOI: 10.1097/DSS.0000000000002009

ВВЕДЕНИЕ

Розацеа является распространенным хроническим воспалительным заболеванием кожи, характеризующимся различными симптомами, включая стойкую эритему, приливы (временное покраснение), папулы, пустулы и телеангиэктазии в центральной части лица и в области шеи. Пациенты со светлой кожей, особенно выходцы из северной и восточной частей Европы, более склонны к розацеа [1–3]. Точная этиология заболевания неясна, хотя сосудистые и воспалительные факторы считаются основными механизмами, влияющими на ее развитие [1].

Патофизиологические признаки, ассоциированные с розацеа, включают структурные изменения сосудистой системы кожи, разрушение дермального матрикса, изменение кровотока в коже, нарушение реакции сосудов на повышение температуры окружающей среды и локальный нагрев, иммунный ответ на патогенные организмы (такие как клещи рода *Demodex*), зависящую от температуры выработку бактериального белка, аномалии пилосебацеального комплекса, нарушение барьерной функции эпидермиса [1]. Факторы, провоцирующие воспаление, вызывают повышенную регуляцию медиаторов иммунной системы, включая субстанцию P, гистамин, серотонин, брадикинин и простагландины, которые могут оказывать влияние на расширение кровеносных сосудов, наблюдаемое у пациентов, страдающих розацеа. Стимулирование выработки матриксных металлопротеиназ (ММП) ослабляет структуру дермы, окружающей кровеносные сосуды, что приводит к дальнейшему их расширению. Когда в очагах розацеа начинается воспаление, оно сохраняется за счет повышенной воспалительной активности и может влиять на прогрессирование заболевания [4–7].

Традиционные подходы к контролю симптомов заболевания и предупреждению его обострений включают надлежащий уход за кожей, избегание воздействия провоцирующих факторов окружающей среды, применение наружных средств и пероральный прием медикаментов. Антибиотики тетрациклиновой группы (тетрациклин, доксициклин и миноциклин) на протяжении нескольких десятков лет являются главными средствами терапии розацеа. Аналоги тетрациклина ингибируют ММП и приводят к пониженной экспрессии цитокинов, ассоциированных с воспалением, присутствующем при розацеа [8]. Доксициклин ингибирует деятельность нейтрофилов и некоторых связанных с ними провоспалительных процессов, ассоциированных с патофизиологией розацеа [5]. Хотя пероральные системные тетрациклины имеют в целом благоприятный профиль безопасности, озабоченность вызывает развитие устойчивости бактерий к действию системных антибиотиков, ограничивающей возможность их продолжительного приема [9]. Кроме того, тетрациклины ассоциируются с нарушением работы ЖКТ и фотосенсибилизации, зависящей от дозы препарата [10].

В последние годы доксициклин с пролонгированным высвобождением в противовоспалительной дозе стал центральным компонентом лечения розацеа за счет перорального приема медикаментов. Как правило, такая доза эффективна в отношении воспаления у пациентов с розацеа и в то же время вызывает меньше нежелательных побочных эффектов по сравнению с более высокой дозировкой [11]. В противовоспалительной дозе доксициклин обладает биологическими свойствами, отличными от его антимикробного действия [12].

Для лечения телеангиэктазий и фоновой эритемы применяется большое количество лазеров и иных устройств, основанных на энергии света, таких как импульсный лазер на красителе (ИЛК) или интенсивный импульсный свет (IPL) [13–19]. Многие пациенты параллельно получа-

ют лечение антибиотиками тетрациклиновой группы для усиления эффекта. Некоторые доктора не решаются применять лазерную/IPL терапию в сочетании с системным приемом доксициклина из-за теоретического риска фотосенсибилизации, ассоциированной с системными тетрациклинами. Более того, в Рекомендациях от 2009 года Британская медицинская лазерная ассоциация (British Medical Laser Association) формально заявила, что применение некоторых эстетических лазеров противопоказано пациентам, принимающим любые лекарственные препараты, вызывающие общую фотосенсибилизацию организма [20]. И это несмотря на недостаточное число публикаций или клинических отчетов, описывающих какие-либо побочные эффекты, вызванные такой сочетанной терапией. В настоящей статье авторы представляют свой опыт сочетания IPL или лазерной терапии и приема доксициклина с пролонгированным высвобождением в противовоспалительных дозах при лечении розацеа.

МЕТОДЫ

Для данного ретроспективного обзора авторы собирали информацию из амбулаторных карт всех пациентов, получавших при лечении в их клинике противовоспалительную дозу доксициклина (Oracea; Galderma, Fort Worth, TX) или его дженерика с пролонгированным высвобождением доксициклина в сочетании с IPL или лазерной терапией розацеа. В общей сложности с использованием поиска по кодам для диагностики розацеа и лечения IPL или ИЛК были отобраны 36 пациентов. При их лечении применяли разные IPL-устройства. В частности, 19 пациентам проводили процедуры с применением аппарата Lux G (Palomar Medical Technologies, Inc., Burlington, MA), 4 пациентам – аппарата Isolaz (Aesthera, Pleasanton, CA), 2 пациентам – Quantum SR (Lumenis, Inc., США), и 2 пациентам – Lumenis One (Lumenis, Inc.). Лазерные процедуры проводили с применением ИЛК-системы V-beam (Candela Corporation, Wayland, MA) у 12 пациентов. В отношении троих пациентов использовали сочетание различных типов фотопроцедур, включая процедуры с применением ИЛК Synergy (Cynosure, Westford, MA) и Quantum SR. Стандартными параметрами для Lux G (двойная фильтрация волн, включая диапазон до 500 нм) были: флюенс 34–40 Дж/см², продолжительность импульса 10–20 мс, тогда как для систем от Lumenis: отсекающий фильтр 560 нм, двойной импульс 3 мс, задержка между импульсами 10 мс, флюенс 18–28 Дж/см². Параметры ИЛК составляли: длительность импульса 6–10 мс, общий флюенс 6–8 Дж/см². Количество сеансов лазерной/IPL терапии ранжировалось от 1 до 7, среднее значение составляло 2,3 сеанса на пациента. Всем пациентам назначали противовоспалительную дозу с пролонгированным высвобождением доксициклина в объеме 40 мг (30 мг – мгновенное высвобождение, 10 мг – пролонгированное высвобождение) ежедневно. Эффективность лечения оценивали у тех, кто после лечения приходил на контрольные осмотры. Основываясь на оценке улучшений врачом, степень очищения кожи классифицировали, а информацию вносили в карту пациента следующим образом: улучшение отсутствует (0% очищения кожи), незначительное улучшение (1–25% очищения кожи), умеренное улучшение (26–50% очищения кожи), значительное улучшение (51–89% очищения кожи) или превосходное улучшение (90–100% очищения кожи). В дополнение к данным оценки врачом к амбулаторной карте прикладывали цифровые снимки. Также фиксировали все побочные явления, описанные в карте пациента или наблюдаемые по фотографиям.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обзор амбулаторных карт пациентов, заведенных с октября 2006 года, позволил выбрать 36 пациентов с диагнозом розацеа, акне или сочетанием розацеа и акне, которые проходили лазерную или IPL терапию и получали антибактериальную дозу доксициклина с пролонгированным высвобождением. В Таблице 1 приведены демографические данные пациентов, включенных в анализ по амбулаторным картам. Предшествующая терапия этих пациентов включала другие лазерные или IPL процедуры, миноциклин и различные рецептурные и безрецептурные наружные средства, такие как сульфаниламиды натрия и азелаиновая кислота. Эффективность лечения была оценена у 29 из 36 пациентов. Результат лечения был умеренным у 21 % пациентов, значительным или превосходным у 69 % пациентов. У всех достигалась определенная степень очищения кожи (как минимум 1–25 %) (Таблица 2). Большинство пациентов (17,59 %) достигали хорошего результата (51–89 % очищения). Ни у одного пациента не было побочных реакций на противовоспалительную дозу доксициклина или на лазерную/IPL терапию. Точнее говоря, в этой когорте пациентов не было отмечено фотосенсибилизации или чувствительности к длинам волн ИЛК или IPL.

ОБСУЖДЕНИЕ

36 пациентов с розацеа и/или акне успешно прошли лечение при помощи комбинации лазерных или IPL процедур и противовоспалительных доз доксициклина с пролонгированным высвобождением, о побочных эффектах не сообщалось. Результаты анализа амбулаторных карт пациентов позволяют предположить, что противовоспалительная доза с пролонгированным высвобождением доксициклина в сочетании с лазерной или IPL терапией безопасна и эффективна в отношении улучшения симптомов розацеа.

Насколько известно авторам, ранее в литературе об этом не сообщалось. В данном исследовании пациенты, получавшие и пероральный прием лекарственных средств, и фототерапию, ранее недостаточно или плохо отвечали на один из видов терапии, применявшийся как самостоятельный метод. Сочетанная терапия является логичным и разумным подходом к ле-

Таблица 1. Демография

Пол	Количество пациентов, (%)
Женщины	30 (83 %)
Возраст	Лет
Средний	46
Диапазон	17–74
Диагноз	Количество пациентов
Розацеа	29
Акне	3
Акне/розацеа	4

Таблица 2. Оценка эффективности лечения врачом

Степень улучшения	Количество пациентов, (%)
Улучшение отсутствует	0 (0)
Незначительное улучшение	3 (10)
Умеренное улучшение	6 (21)
Значительное улучшение	17 (59)
Превосходное улучшение	3 (10)

чению многих дерматологических состояний. Таким образом, сочетание методов, которые направлены и на сосудистые, и на противовоспалительные аспекты розацеа, понятны. В своей обзорной статье Nestor [17] сообщал об успешном лечении папулезной формы розацеа курсом из пяти сеансов IPL-терапии в сочетании с поддерживающей поверхностной терапией метронидазолом. Благоприятным вариантом дальнейшей оптимизации такой сочетанной терапии является усиление действия системных антибиотиков за счет лазерного или IPL воздействия. Однако фотосенсибилизация является широко известным осложнением применения антибиотиков тетрациклиновой группы. Обычно она проявляется как выраженный солнечный ожог [4]. Частота случаев фотосенсибилизации, вызванной доксициклином, различна, и может зависеть от географического местонахождения пациента, типа кожи и других факторов. Пациентам, принимающим антибиотики тетрациклиновой группы, рекомендуется избегать или минимизировать воздействие натурального или искусственного солнечного света (ультрафиолет А [UV-A] и ультрафиолет В [UV-B]). Конкретно этот побочный эффект считается зависимым от дозировки [21]. Примечательно, что отсутствуют отчеты относительно фотосенсибилизации на двух из трех фаз клинических исследований с противовоспалительной дозой (50 мг) с пролонгированным высвобождением доксициклина [11].

Фотосенсибилизация возникает вследствие направленного повреждения тканей дермы, вызванного фотоактивными элементами после воздействия естественным солнечным светом или искусственными его источниками, такими как солярий. Большинство из них активируются на длинах волн в диапазоне UV-A (320–400 нм), хотя некоторые компоненты максимально поглощают на длинах волн UV-B (<320 нм) или в видимом диапазоне. Неизвестны компоненты, которые активируются инфракрасным спектром [20]. Для тетрациклинов длины волн, которые приводят к фотосенсибилизации, находятся между 325 и 425 нм. Для демеклоциклина большинство фототоксичных агентов в тетрациклиновом классе наиболее эффективными для фотоактивации является длина волны 400 нм или синий свет [22]. Фотоактивация производными тетрациклина не происходит при воздействии света на длинах волн диапазона IPL или лазера, используемых при лечении розацеа (500–1200 нм). Поэтому сочетание IPL (с отсекающими фильтрами от 400 нм) или ИЛК (595 нм) и приема противовоспалительной дозы с пролонгированным высвобождением доксициклина не повышает риск развития фоточувствительной реакции у пациентов.

В данном исследовании авторы не сообщали о фотосенсибилизации у кого-либо из пациентов при лечении лазером или IPL и противовоспалительной дозой с замедленным высвобо-

ждением доксициклина. Кроме того, исходя из опыта авторов, имеющих годы практического применения лазеров и IPL, они никогда не наблюдали фоточувствительности в ответ на действие лекарств с доксициклином или иными фотосенсибилизирующими медикаментами. Хотя настоящий обзор клинических случаев – это первый обзор, в котором оценивается безопасность именно такой сочетанной терапии в терапии розацеа, имеются дополнительные данные в пользу параллельного применения доксициклина и различных лазерных или IPL процедур.

При оценке эффективности длинноимпульсного Nd:YAG-лазера в терапии папуло-пустулезного типа розацеа у корейской популяции пациентов Lee и коллеги [19] включали в исследование лиц с выраженными клиническими проявлениями, которых параллельно лечили доксициклином. Примечательно, что эти пациенты принимали полную дозу (100 мг) доксициклина дважды в день. Хотя фотосенсибилизация не являлась первичной конечной точкой исследования, отмечались только минимальные побочные эффекты, включая преходящую эритему и легкую боль сразу после процедуры. Авторы пришли к выводу, что такая комбинированная терапия может быть эффективной для пациентов с выраженной папуло-пустулезной розацеа [19]. Тем временем, Kerstein и коллеги [20] исследовали литературу относительно фотосенсибилизирующих медикаментов и лазеров в попытке проанализировать сообщенные побочные явления. Поиск по базе ресурса PubMed был объемным и не ограничивался конкретными лекарствами или длинами волн. Тем не менее было найдено лишь несколько опубликованных статей, а сообщения о частоте каких-либо осложнений в виде фотосенсибилизации при сочетании фотосенсибилизирующих лекарств с лазерной терапией отсутствовали.

Опасения врачей относительно параллельного применения лазерной и/или IPL терапии и определенных фотосенсибилизирующих медикаментов могут быть связаны с ограниченным объемом информации и практического подтверждения безопасности метода в опубликованной литературе. В том числе о том, что длины волн, ведущие к фотоактивации доксициклина, не перекрывают диапазон IPL или длину волны ИЛК, используемые при лечении розацеа или иных сосудистых дисхромий. Также отсутствуют отчеты, считая и данное исследование, которые напрямую связывают фотосенсибилизацию от приема доксициклина с параллельным применением лазерной или IPL терапии. Рекомендуется соблюдать осторожность, делая выбор в пользу UV-A или источников синего света. Приведенный в данной статье обзор амбулаторных карт пациентов помогает подтвердить безопасность сочетания доксициклина с пролонгированным его высвобождением в противовоспалительных дозах с IPL или ИЛК в терапии розацеа.

Контакты для корреспонденции и запросов на перепечатку: Laura M. Schilling, MD, 54 Scott Adam Road, #301, Hunt Valley, MD 21030, or e-mail: lms029@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gupta AK, Chaudhry MM. Rosacea and its management: an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:273–85.
2. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:749–58; quiz 59–60.

3. Kyriakis KP, Palamaras I, Terzoudi S, Emmanuelides S, et al. Epidemiologic aspects of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:918–9.
4. Bikowski JB. Subantimicrobial dose doxycycline for acne and rosacea. *Skinmed* 2003;2:234–45.
5. Bikowski JB. What you should know about subantimicrobial dose doxycycline. *Pract Dermatol* 2007;2:38–46.
6. Jones D. Reactive oxygen species and rosacea. *Cutis* 2004;74(3 Suppl): 17–20, 32–4.
7. Miyachi Y, Imamura S, Niwa Y. Anti-oxidant action of metronidazole: a possible mechanism of action in rosacea. *Br J Dermatol* 1986;114:231–4.
8. Weinberg JM. The anti-inflammatory effects of tetracyclines. *Cutis* 2005;75(4 Suppl):6–11.
9. Bikowski JB, Goldman MP. Rosacea: where are we now? *J Drugs Dermatol* 2004;3:251–61.
10. Wise RD. Submicrobial doxycycline and rosacea. *Compr Ther* 2007; 33:78–81.
11. Del Rosso JQ, Webster GF, Jackson M, Rendon M, et al. Two randomized phase III clinical trials evaluating anti-inflammatory dose doxycycline (40-mg doxycycline, USP capsules) administered once daily for treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:791–802.
12. Del Rosso JQ. A status report on the use of subantimicrobial-dose doxycycline: a review of the biologic and antimicrobial effects of the tetracyclines. *Cutis* 2004;74:118–22.
13. Schroeter CA, Haaf-von Below S, Neumann HA. Effective treatment of rosacea using intense pulsed light systems. *Dermatol Surg* 2005;31:1285–9.
14. Angermeier MC. Treatment of facial vascular lesions with intense pulsed light. *J Cutan Laser Ther* 1999;1:95–100.
15. Myers P, Bowler P, Hills S. A retrospective study of the efficacy of intense pulsed light for the treatment of dermatologic disorders presenting to a cosmetic skin clinic. *J Cosmet Dermatol* 2005;4:262–6.
16. Kawana S, Ochiai H, Tachihara R. Objective evaluation of the effect of intense pulsed light on rosacea and solar lentigines by spectrophotometric analysis of skin color. *Dermatol Surg* 2007;33:449–54.
17. Nestor MS. Combination therapy in clinical and cosmetic dermatology: the marriage of device and drug. *J Drugs Dermatol* 2004;3(5 Suppl):S4–11.
18. Bernstein EF, Kligman A. Rosacea treatment using the new-generation, high-energy, 595 nm, long pulse-duration pulsed-dye laser. *Lasers Surg Med* 2008;40:233–9.
19. Lee JH, Kim M, Bae JM, Cho BK, et al. Efficacy of the long-pulsed 1064-nm neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser (LPND) (rejuvenation mode) in the treatment of papulopustular rosacea (PPR): a pilot study of clinical outcomes and patient satisfaction in 30 cases. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:333–6.
20. Kerstein RL, Lister T, Cole R. Laser therapy and photosensitive medication: a review of the evidence. *Lasers Med Sci* 2014;29:1449–52.
21. Goetze S, Hiernickel C, Elsner P. Phototoxicity of doxycycline: a systematic review on clinical manifestations, frequency, cofactors, and prevention. *Skin Pharmacol Physiol* 2017;30:76–80.
22. Hasan T, Kochevar IE, McAuliffe DJ, Cooperman BS, et al. Mechanism of tetracycline phototoxicity. *J Invest Dermatol* 1984;83:179–83.