

Комплексное применение CO₂ лазера и транексамовой кислоты в лечении мелазмы у женщин постменопаузального возраста (обзор литературы)

А. А. Шарова^{1,2,3}, Н. С. Логачева^{1,3}

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, Москва

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ООО «Клиника эстетической косметологии и медицины „Чистые пруды“», Москва

РЕЗЮМЕ

Мелазма – это распространенное приобретенное нарушение пигментации, представленное пятнами светло-коричневого или коричневого цвета, локализованными на подверженных длительному солнечному излучению участках кожи. Повышенная активность меланоцитов, которая лежит в основе патогенеза мелазмы, обусловлена генетической предрасположенностью, хронической инсоляцией и гормональным дисбалансом. У женщин в период постменопаузы усиление выраженности мелазмы связано с совокупностью этих факторов. Кроме того, на нарушение пигментации могут влиять прием некоторых лекарственных препаратов и другие факторы окружающей среды. Существует множество методов лечения мелазмы, включая применение топических средств, химических пилингов, лазерной терапии и других. В последние годы все больше внимания уделяется комплексному подходу, который комбинирует различные методы лечения для достижения наилучшего результата. Одним из эффективных методов лечения этой патологии является применение CO₂-лазера. Однако у многих пациентов наблюдается рецидив после лазерного лечения. В связи с этим возник интерес к комбинированному применению лазерной терапии с использованием топических средств, снижающих выраженность пигментации. Одно из таких средств – транексамовая кислота, которая обладает свойством уменьшать активность меланоцитов.

Целью данного литературного обзора является изучение последних публикаций на тему лечения мелазмы с помощью лазер-ассоциированного введения транексамовой кислоты.

Материалы и методы. Изучены литературные данные по поисковым словам – мелазма, гиперпигментация, транексамовая кислота, CO₂-лазер, фракционная шлифовка, лазер-ассоциированное введение, постменопауза в компьютерных базах данных PubMed, Elibrary, Cochrane Library, Medscape, Web of Science, Scopus. Публикации включали фундаментальные научные исследования, рандомизированные контролируемые исследования, комментарии и обзоры. Результаты клинического улучшения оценивались по индексу площади и тяжести мелазмы MASI, а также модифицированного индекса mMASI.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мелазма, гиперпигментация, транексамовая кислота, CO₂-лазер, фракционная шлифовка, лазер-ассоциированное введение, постменопауза.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Complex application of CO₂ laser and tranexamic acid in the treatment of melasma in postmenopausal women (literature review)

А. А. Sharova^{1,2,3}, N. S. Logacheva^{1,3}

¹Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

²N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³Aesthetic medical clinic "Chistye Prudy", Moscow, Russia

SUMMARY

Melasma is a common acquired pigmentation disorder, represented by patches of light brown or brown color localized on areas of the skin exposed to prolonged sunlight. The increased activity of melanocytes, which underlies the pathogenesis of melasma, is due to genetic predisposition, chronic insolation and hormonal imbalance. In postmenopausal women, the increased severity of melasma is associated with a combination of these factors. In addition, pigmentation disorders may be affected by taking certain medications and other environmental factors. There are many methods of treating melasma, including the use of topical remedies, chemical peels, laser therapy and others. In recent years, more and more attention has been paid to an integrated approach that combines various treatment methods to achieve the best result. One of the effective methods of treating this pathology is the use of a CO₂ laser. However, many patients relapse after laser treatment. In this regard, there has been interest in the combined use of laser therapy using topical agents that reduce the severity of pigmentation. One of these drugs is tranexamic acid, which has the property of reducing the activity of melanocytes.

The purpose of this literature review is to study the latest publications on the treatment of melasma using laser-associated administration of tranexamic acid.

Material and methods. The literature data on search words – melasma, hyperpigmentation, tranexamic acid, CO₂ laser, fractional grinding, laser-associated administration, postmenopause in computer databases PubMed, Elibrary, Cochrane Library, Medscape were studied. Web of Science, Scopus. Publications included basic scientific research, randomized controlled trials, comments and reviews. The results of clinical improvement were assessed by the MASI melasma area and severity index, as well as the modified mMASI index.

KEYWORDS: Melasma, hyperpigmentation, tranexamic acid, CO₂ laser, fractional resurfacing, laser-assisted drug delivery, postmenopause.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Мелазма — это распространенное приобретенное нарушение пигментации, представленное пятнами светло-коричневого или коричневого цвета, локализованными на подверженных длительному воздействию солнечного излучения участках кожи. Очаги мелазмы чаще всего располагаются на лице и шее, иногда на разгибательных поверхностях плеч и предплечий, груди, верхней части спины [1]. Хотя эта проблема не представляет угрозу для здоровья, она может существенно повлиять на качество жизни пациента, вызывая психологический дискомфорт и снижая самооценку [1, 2]. Поэтому эффективное лечение мелазмы является важной задачей для дерматологов.

Статистические данные эпидемиологических исследований по данному состоянию отсутствуют. В различных литературных источниках отмечается, что мелазмой болеют преимущественно женщины от 25 до 50 лет, мужчины составляют примерно 10% от всех больных мелазмой [1, 2, 3]. Чаще всего поражаются представители с 3–6 фототипами кожи, которые проживают в местах с сильным солнечным излучением. Поскольку мелазма является косметической проблемой, то ограниченность данных связана с редкими обращениями за медицинской помощью людей с легкой степенью тяжести этого состояния, а также с частым самостоятельным использованием отбеливающих препаратов и сложностью дифференциальной диагностики [4].

Согласно данным исследований, представленным в научной литературе, патогенез мелазмы связан с повышенной активностью меланоцитов, которая обусловлена различными эндогенными и экзогенными триггерными факторами, а именно генетической предрасположенностью, хронической инсоляцией и гормональным дисбалансом.

Прогрессия мелазмы в постменопаузальном возрасте связано с совокупностью вышеприведенных факторов. У женщин на этом этапе жизни происходит снижение уровня эстрогенов в организме, что может повлиять на функцию меланоцитов и привести к перераспределению пигмента в коже, обостряя гиперпигментацию [1, 2].

Значение гормонального дисбаланса действительно играет важную роль в проявлении пигментации. Эстроген, прогестерон, 17 β -эстрадиол (Е2), через мембраносвязанные рецепторы и ядерные рецепторы способны регулировать синтез меланина. Эстрогены являются стимуляторами синтеза меланогенеза путём активации меланогенных ферментов: тирозиназы и тирозиназа-зависимых белков (Турр) 1 и 2 [5]. В некоторых публикациях освещается роль повышенной экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону в областях повышенного отложения пигмента. Также стоит отметить, что состояния, связанные с изменением гормонального фона — беременность, приём оральных контрацептивов и заместительная гормональная терапия, способны провоцировать нарушение пигментации [5, 6].

Помимо гормональных изменений, на появление мелазмы также могут влиять другие факторы, такие как ультрафиолетовое излучение, генетическая предрасположенность, прием некоторых лекарственных препаратов и другие факторы окружающей среды [1–4].

Важно отметить, что гиперпигментация в постменопаузальном возрасте редко исчезает самостоятельно и требует комплексного подхода к лечению, с использованием косметических процедур, применения специальных кремов и солнцезащитных средств, а также соблюдения регулярного ухода за кожей и защиты от солнечного света. Воздействие сразу на несколько звеньев патогенеза повышает вероятность эффективного и долгосрочного устранения мелазмы.

Методы коррекции

При обсуждениях способов лечения мелазмы внимание специалистов сосредоточено на применении средств и процедур, направленных одновременно на несколько патогенетических звеньев гиперпигментации. К ним относятся ингибирование тирозиназы, токсическое влияние на меланоциты, десквамация рогового слоя, уменьшение воспаления и защита от солнечного излучения [3].

Общепризнанными методами коррекции пигментации считаются местные средства, в составе которых имеются отбеливающие компоненты. К ним относятся азелаиновая кислота, койевая кислота, арбутин, ниацинамид, аскорбиновая кислота, транексамовая кислота (ТК). Также применяются инъекционные методы (биоревитализация, мезотерапия), комбинированное фото- и лазерное воздействие (например, IPL и Nd: Yag-лазер, СО₂-лазер), отбеливающие средства в комбинации с фото- и лазерным воздействием.

ТК известна как надежное антифибринолитическое средство, которое применяют в хирургии для остановки кровотечений. Физиология процесса заключается в ингибировании фибринолитической системы, в результате чего осуществляется противовоспалительный эффект. Отбеливающее свойство ТК было открыто в 1972 году совершенно случайно, когда в результате курсового перорального приема препарата у пациента, имеющего гиперпигментированные участки кожи, было отмечено осветление пятен за 3 недели приема. В последующем проводимые исследования показали, что ТК действительно обладает отбеливающими свойствами у пациентов с пигментацией [7, 8], поэтому сейчас её рассматривают как перспективное средство для лечения этой патологии.

Отбеливающее действие ТК опосредовано влиянием сразу на несколько механизмов пигментообразования (*рис. 1*). За счёт ингибирования плазминогена ТК уменьшает реакцию кожи на действие УФ-излучения и других раздражающих факторов. Это ингибирует синтез простагландинов, приводит к уменьшению уровня свободной арахидоновой кислоты, снижает активность тирозиназы, что приводит к уменьшению продукции меланоцитов [7, 9]. Кроме того, происходит стимуляция экспрессии трансформирующего фактора роста бета 1 (transforming growth factor beta 1; TGF- β 1) в кератиноцитах, что впоследствии ингибирует меланогенез по паракринному сигнальному пути [10].

В литературе описаны три формы ТК, применяемых при терапии мелазмы: пероральная, топическая и внутривенная [3, 8]. В обзоре нескольких статей Konisky Н. И соавт. 2023 г. сравнивалось пероральное, топическое и внутривенное



Примечание. ТК – транексамовая кислота, α -MCH – α меланоцит-стимулирующий гормон, FGF – факторы роста фибробластов, VEGF – сосудисто-эндотелиальный фактор роста

применение ТК при мелазме с традиционным лечением топическим гидрохиноном 2 %, 3 % и 4 %. Показатели MASI улучшились у пациентов, получающих ТК в любой форме [8]. Системное применение ТК связано с рисками возникновения нежелательных реакций: сухость кожи, эритема, нарушение менструального цикла, гиперкоагуляция, головная боль, бессонница [8, 11, 12]. Поэтому предпочтение отдаётся топическим формам вещества. В отличие от традиционных средств с гидрохиноном, применение которых часто связано с дерматитом, эритемой, охронозом, поствоспалительной гиперпигментацией и депигментацией [13, 14], ТК нетоксична и возможна для применения у пациентов с чувствительной кожей. В метаанализе четырех рандомизированных контролируемых исследований с участием 480 пациентов сообщается, что в первой группе получающих топическую ТК значительно снизились показатели индекса тяжести мелазмы MASI, чем в группе получающих местное лечение кремом, содержащим гидрохинон, ретиноевую кислоту и гидрокортизон. Также в первой группе частота рецидивов заболевания была ниже [15]. Кроме того, ТК снижает чувствительность кожи к ультрафиолету, а, следовательно, и риск повторного развития гиперпигментации после лечения [16].

Сложность в создании топических средств с ТК заключается в её гидрофильной структуре, которая препятствует пассивному проникновению молекулы через роговой слой кожи. Исследования последних лет показали, что для доставки молекул к различным слоям кожи можно успешно использовать лазер-ассоциированные методы введения, которые повышают проницаемость рогового слоя и позволяют проникать биологическим молекулам на необходимую глубину [11, 12, 17, 18–23].

Лазер-ассоциированное введение препаратов

Лазер-ассоциированное введение препаратов или лазерная доставка лекарств – это новый метод, который направлен на максимизацию эффективности проникновения препаратов в кожу при различных дерматологических заболеваниях и состояниях кожи. В 2002 году лазерная доставка лекарств впервые была успешно использована при применении местной анестезии. С тех пор было опубликовано множество исследований, которые подтверждают эффективность и безопасность данного метода [24, 25].

Роговой слой, расположенный в верхней части эпидермиса, непроницаем для большинства водорастворимых и крупных молекул. Возможность того или другого препарата для местного применения проникать сквозь этот слой является ключевым параметром, который обеспечивает оптимальный эффект его воздействия.

Исследования показали, что предварительная обработка лазером повышает проницаемость рогового слоя за счет формирования микроканалов, окруженных слоем термически коагулированной ткани – микротермальной

лечебной зоной (МЛЗ), которая облегчает проникновение для лекарственных препаратов местного применения и позволяет им проникать в глубоко расположенные слои кожи (рис. 2) [26]. Благодаря этому значительно повышается эффективность терапии и сокращается продолжительность лечения. Используются меньшие дозы активных компонентов и снижается вероятность развития побочных эффектов [17, 22, 23, 27–29].

Типы лазеров, наиболее часто используемых при лазер-ассоциированной доставке лекарств

1. Абляционные фракционные лазеры. Это лазеры CO_2 и Er: YAG, которые вызывают фототермолиз и разрушают поверхностные слои кожи путем испарения, создавая МЛЗ. Существуют различные теории о том, какой тип лазера более эффективен для лазер-ассоциированной доставки лекарств. Некоторые предполагают, что CO_2 может давать лучший результат, чем Er: YAG, из-за его более глубокого проникновения в дерму. Вместе с этим Er: YAG имеет более высокий коэффициент поглощения в воде, чем CO_2 , и, следовательно, более высокое соотношение абляции к коагуляции. Клинически это приводит к небольшой глубине проникновения и более точному формированию МЛЗ, чем при воздействии CO_2 . Сравнительные исследования 2 типов лазеров в рамках изучения эффективности при лазер-ассоциированной доставке лекарств не проводились [30, 31].

2. *Неабляционные фракционные лазеры.* Эта категория включает в себя инфракрасные лазеры: на эрбиевом стекле, диодный лазер, эрбиевый волоконный лазер, 1927-нм тулиевый лазер, Q-switched 1064-нм. Эти типы лазеров также формируют МЛЗ, но образуются они в результате теплового повреждения с неполностью разрушенным роговым слоем, что способствует проникновению лекарств на кожу. В большинстве исследований абляционные фракционные лазеры оказались эффективнее неабляционных, хотя некоторые единичные исследования продемонстрировали схожие результаты. [30, 32].

В исследовании Wang J. V. и соавт. 2022 г. изучались изменения кожи в ответ на воздействие различных аппаратных процедур *in vivo* в режиме реального времени при помощи визуализации оптической когерентной томографии (ОКТ). Целью исследования было определить наилучшую методику для местной доставки различных препаратов в кожу. При проведении оценки воздействия микронидлинга кожные каналы отсутствовали. Тулиевый волоконный лазер длиной 1927 нм и эрбиевый волоконный лазер с длиной волны 1550 нм создавали микроканалы с эпидермальным содержанием, которые закрывались в течение 24 часов. Фракционный абляционный CO₂-лазер создавал каналы, которые имели толстый слой МЛЗ и оставались открытыми дольше 24 часов [22].

Время закрытия каналов имеет важное клиническое значение. Так, в исследовании Banzhaf С. А. и соавт. 2017 г. представлены временные сроки существования микроканалов и рекомендации по применению местной топической терапии. В ходе исследования применяли фракционный CO₂-лазер, как наиболее эффективный для обработки кожи. В начале процедуры кожу ягодиц 10 добровольцев подвергали воздействию CO₂-лазером, затем наносили флуоресцеин натрия в определенные сроки: сразу после процедуры, через 2, 5, 10, 30, 60, 90 минут и 6, 24 и 48 часов. С помощью ОКТ оценивали размеры каналов в каждый временной интервал. В результате самая высокая интенсивность флуоресценции, а, следовательно, величина микроканала фиксировалась в течение 30 минут после лазерного воздействия. После 30 минут величина микроканалов постепенно уменьшалась и полностью приходила в состояние неповрежденной кожи через 24–48 часов. Следовательно, учитывая морфологию микроканалов, создаваемых с помощью воздействия CO₂-лазером, применение местных лекарственных препаратов наиболее эффективно в первые 30 минут после процедуры [23].

В последние годы проводятся исследования, в которых для обеспечения доставки биологических молекул к различным отделам кожи используются абляционные лазеры [17, 28, 29].

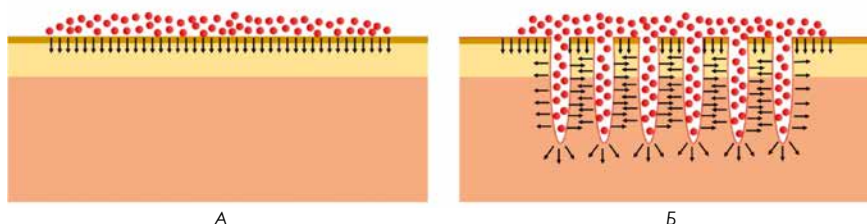


Рисунок 2. Проницаемость кожи для ТК при топическом нанесении через неповрежденную кожу (А) и после обработки кожи фракционным лазером (Б)

Роговой слой, являющийся наружным слоем кожи, в значительной степени непроницаем для соединений с молекулярной массой больше 500 Дальтон (Да) [33]. Если соединение преодолевает роговой слой кожи, прохождение его в нижележащие слои кожи происходит сравнительно беспрепятственно [34].

При фракционном фототермолизе в коже возникают множество тончайших термически разрушенных вертикальных столбцов ткани, в результате чего создается микроканал между наружным и внутренними слоями кожи [17, 28, 29]. Каждый канал окружен плотным слоем микротермальной лечебной зоны [27]. Фракционный лазер разрушает только небольшой процент кожи, оставляя большую ее часть интактной. МЛЗ облегчает проникновение лекарственных препаратов для местного применения вглубь кожи [26]. Оставшаяся интактной часть клеток кожи служит резервуаром стволовых клеток, факторов роста и клеток, формирующих воспалительную реакцию; они могут легко переместиться к разрушенным участкам кожи и способствуют более быстрому заживлению с меньшим риском появления рубцов [35]. Глубина каналов разрушения в толще эпидермиса может изменяться и определяется используемым флюенсом.

Формирование МЛЗ повышает проницаемость рогового слоя и коэффициента распределения, поэтому общий поток проникающих молекул также повышается. При увеличении размеров молекул коэффициент диффузии уменьшается, следовательно, уменьшается общий поток молекул вещества, проникающий сквозь кожу [35].

Лазер-ассоциированное введение лекарственных препаратов используется при разных запросах в эстетической косметологии и дерматологии. Например, широкое применение эта методика нашла при лечении гипертрофических, атрофических и келоидных рубцов. Среди препаратов для местного нанесения применяют кортикостероиды, ботулинический токсин, 5-фторурацил, полимолочную кислоту, обогащенную тромбоцитами плазму, экзосомы, витамин С, пептиды [36–43]. В исследовании Waibel J. S. et al. приняли участие 15 пациентов с гипертрофическими рубцами различной природы. Было проведено от 3-х до 5-ти процедур CO₂-лазером с последующим местным нанесением триамцинолона 10 или 20 мг/мл. Через 6 месяцев было отмечено уменьшение размера и выраженности рубцовых деформаций, а также уменьшение гипопигментации [39].

Похожее исследование проводили пациентам с келоидными рубцами. Применяли CO₂-лазер с последующим нанесением крема с бетаметазоном. Процедуру проводили раз в 2 недели. В среднем, состояние рубцов улучшилось на 50 %. Процент рецидива спустя 8 месяцев составил 22 % [38].

В лечении атрофических рубцов успешно себя показала полимолочная кислота, при местном её нанесении после обработки кожи аблятивным фракционным CO₂ лазером у 25 % пациентов наблюдались улучшения контура рубцов и уменьшение выраженности атрофии [39].

По данным литературы при воздействии на глубокие морщины применяется сочетание лазерного воздействия и различных местных препаратов, таких как космецевтика, полимолочная кислота, ретиальдегид, ботулотоксин-А. Исследования подтверждают, что комбинированное лазерное воздействие оказалось эффективнее монотерапии этими препаратами [30, 44–46].

В сравнительном исследовании пациентам с симметричным витилиго одну половину тела обрабатывали CO₂ лазером с последующим нанесением раствора

Таблица 1
Обзор исследований сочетанного применения лазер-ассоциированной доставки
различных препаратов при мелазме

Исследование	Тип лазера	Препарат	Параметры	Периодичность	Последняя оценка	Результат
Wang J. V. et al. 2022 [22]	1927-нм тулиевый лазер	Транексамовая кислота	Fl: 2–8 мДж Мощность: 4–5 Вт Проходы: 2–8	5 процедур с интервалом 21 день, после процедуры немедленное нанесение ТК и далее 2 раза в день 7 дней	180 дней от первой процедуры	Значительное улучшение MASI
Wanitphakdeedecha et al. 2022 [47]	1927-нм тулиевый лазер	Транексамовая кислота	Размер пятна: 100 мкм Fl: 5 мДж Мощность: 3 Вт Время: 1,7 мс Проходы: 6	5 процедур с интервалом 21 день, после процедуры немедленное нанесение ТК	Через 6 месяцев после последней процедуры	Улучшение MASI, но статистически не значимое
Qu et al. 2021 [48]	CO ₂ лазер	Транексамовая кислота	Fl: 2,5–10 мДж Плотность: 5–10 % Время: 0,5 с	4 процедуры с интервалом 3 недели, после процедуры немедленное нанесение ТК (1 группа)	Через 3 недели после последней процедуры	Улучшение MASI в группе с лазером
Botsali et al. 2022 [49]	Er: YAG	Транексамовая кислота	Размер пятна: 5 мм Fl: 1–6 Дж Мощность: 3 Вт Время: 300 мкс Проходы: 2	4 процедуры с интервалом 2 недели, после процедуры немедленное нанесение ТК	Через 3 недели после последней процедуры	Улучшение MASI в группе с лазером
Laothaworn et al. 2018 [50]	Q-switch Nd: YAG	Транексамовая кислота	Размер пятна: 6 мм Fl: 2–3 Дж	2 процедуры с интервалом 4 недели, после процедуры немедленное нанесение ТК в форме крема (сплит)	Через 4 недели после последней процедуры	Улучшение MASI в группе с лазером (48%)
Hawwam et al. 2022 [51]	Q-switch Nd: YAG	Транексамовая кислота, ниацинамид, койевая кислота	Размер пятна: 6 мм Fl: 2 Дж Проходы: 5–7	6 процедур с интервалом 2 недели, после процедуры немедленное нанесение ТК + инъекции (сплит)	Через 12 недель после последней процедуры	Улучшение MASI в группе с лазером
Park et al. 2022 [52]	Q-switch Nd: YAG	Транексамовая кислота, ниацинамид, койевая кислота	Размер пятна: 8 мм Fl: 1,1 Дж	5 процедур с интервалом 2 недели, после процедуры немедленное нанесение ТК (сплит)	Через 4 недели после последней процедуры	Улучшение MASI в группе с лазером
Tawfic et al. 2022 [20]	CO ₂ лазер	Транексамовая кислота	Мощность: 12 Вт Плотность: 7,3 % Время: 300 мкс Расстояние 800 мм	3 процедуры с интервалом 6 недель, после процедуры немедленное нанесение ТК (сплит)	Через 4 недели после последней процедуры	Нет статистически значимой разницы
Tawfic et al. 2019 [19]	CO ₂ лазер	Транексамовая кислота	Мощность: 12 Вт Плотность: 7,3 % Время: 300 мкс Расстояние 800 мм	5 процедур с интервалом 4–6 недель, после процедуры немедленное нанесение ТК (сплит). Половина лица только лазер.	Через 2 недели после последней процедуры	Улучшение MASI в группе с лазером
Muhsin et al. 2020 [53]	Er: YAG	Койевая кислота	Fl: 0,3 Дж Время: 0,3 мс Проходы: 2	6 процедур с интервалом 2 недели, после процедуры немедленное нанесение КК (сплит). Половина лица только КК.	Через 3 месяца после последней процедуры	Улучшение MASI в группе с лазером
Mokhtari et al. 2022 [54]	Er: YAG	Транексамовая кислота, гидрохинон	Размер пятна: 8 мм Fl: 10 мДж Проходы: 2	6 процедур с интервалом 2 недели, после процедуры в/к ТК + гидрохинон (сплит)	Через 3 месяца после последней процедуры	Нет статистически значимой разницы

бетаметазона и завершали фототерапией. На другой половине тела применяли только фототерапию. В результате у 44 % пациентов уменьшились проявления витилиго более, чем на 50 % процентов по сравнению с контрольной половиной тела [40].

Лечение мелазмы представляет комплексный и длительный процесс. По последним литературным источникам наиболее часто при лечении мелазмы с помощью лазер-ассоциированного введения препаратов используют ТК, гидрохинон, витамин С, ниацинамид, химические пилинги и фототерапию. В таблице 1 представлены типы лазеров и препараты для нанесения после процедур.

Значительно меньше исследований, связанных с использованием койевой кислоты и гидрохинона совместно с лазерными процедурами. Два исследования показали, что применение лазеров Er: YAG и Nd: YAG с последующим нанесением крема с койевой кислотой привело к значительному улучшению показателей MASI по сравнению с монотерапией кремом [51, 52]. Исследование, сравнивающее процедуру лазером Er: YAG с последующим нанесением гидрохинона показало значительное уменьшение пигментации по сравнению с монотерапией гидрохиноном [13, 14, 54, 55].

В последних научных публикациях особое внимание направлено на применение ТК совместно с лазерными

процедурами (табл. 1). Применяются различные виды лазеров: тулиевый 1927 нм, Er: YAG, Nd: YAG, CO₂, которые в сочетании с местным нанесением ТК приводят к улучшению клинических результатов и качества жизни пациентов по сравнению с состоянием до лечения [19, 20, 22, 47–54].

Также проводились сравнения эффективности при использовании лазерных процедур с последующим внутрикожным инъекционным введением ТК. Как правило в таких исследованиях лицо пациента делят на 2 части и только одну сторону обрабатывают лазером. В результате наблюдали значительное снижение индекса MASI на той половине лица, где проводилось лазерное воздействие [19, 20, 21, 51].

Следует отметить, что добавление пероральной формы ТК к данному сочетанию аппаратной и местной терапии может улучшить результаты лечения мелазмы. Например, одно исследование показало повышение эффективности клинических результатов в группе пациентов, принимающих ТК внутрь по сравнению с группой пациентов, которым проводили только процедуру на лазере Er: YAG [64]. Однако предпочтительной остаётся местная форма ТК в связи с часто встречающимися побочными эффектами от пероральной формы [8, 11, 12, 49].

В мета-анализе 2023 года Khan Q. A. и соавт. указали, что индекс MASI в группе пациентов, которые проходили процедуру лазер-ассоциированного введения ТК, снизился значительно, чем в группе пациентов, проходивших лечение только на фракционном CO₂ лазере. Процедура проходила 1 раз в месяц, а пациенты во время всего курса ежедневно применяли местные средства с ТК и фотозащитными фильтрами.

В рандомизированном сравнительном исследовании Tawfic C. O. и соавт. 2019 г. 30 пациенткам с симметричной мелаzmой на лице провели процедуру фракционным CO₂-лазером с последующим нанесением ТК на одну половину лица. На второй половине лица выполнили микроинъекции ТК до лазерного воздействия. Процедуры проводились 5 раз с интервалом 4–6 недель. Оценки проводились с использованием индекса тяжести мелазмы MASI, индекса меланина (ИМ) и индекса эритемы (ИЭ) перед сеансами и через 2 недели после заключительного сеанса. В результате после лечения произошло значительное снижение показателя MASI на обеих сторонах лица, а ИМ снизился больше на стороне, где применяли лазер в сочетании с топическим нанесением ТК.

Также обсуждался вопрос сравнения эффективности нанесения ТК на кожу в форме раствора и с помощью микроинъекций, предварительно обработав кожу лица CO₂ лазером. В исследовании Tawfic C. O. и соавт. 2022 г. и Mekawy K. M. И соавт. 2021 г. указано, что клинически значимых различий на эффективность лечения мелазмы между этими двумя методами нет. Малоинвазивное введение несет лишь дополнительные риски осложнений для пациента [19, 20].

Заключение

Мелазма представляет собой приобретённое нарушение пигментации, вызванное эндогенными и экзогенными триггерными факторами, а именно хронической инсоляцией, гормональным дисбалансом на фоне генетической предрасположенности. Традиционно основными

средствами лечения мелазмы являются местные отбеливающие средства. Исследования показали, что ТК является эффективным и безопасным препаратом для пациентов с гиперпигментацией. Учитывая возможные осложнения после перорального приема ТК, предпочтительнее использовать топические формы вещества.

ТК имеет гидрофильную структуру и молекулы не могут пассивно проникать через роговой слой кожи, что не обеспечивает её максимальную эффективность. Лазер-ассоциированное доставка лекарственных препаратов – это новый метод, который по данным последних исследований показывает свою эффективность и безопасность. Внедрение в медицинскую косметологическую практику лазер-ассоциированного способа введения препаратов для обеспечения доставки препаратов к разным слоям кожи позволяет проникать молекулам на необходимую глубину за счет улучшения проницаемости рогового слоя. Благодаря однородности распределения и глубине проникновения лекарственных препаратов, применение лазеров имеет преимущество перед местной монотерапией или инъекциями. Помимо этого, процедура менее болезненна для пациента. Такое сочетанное применение аппаратной технологии и местного нанесения ТК приводит к наиболее эффективному лечению мелазмы. Также уменьшаются риски поствоспалительной гиперпигментации.

Результаты последних исследований показали, что комплексное применение лазерного воздействия и местной ТК оказали положительные клинические результаты при лечении мелазмы. Не наблюдалось никаких побочных эффектов, за исключением легкой эритемы и жжения кожи лица в период восстановления после процедуры в течение 3-х дней. Наиболее выраженный и долгосрочный результат удалось достичь после комплексного применения фракционного абляционного CO₂ лазера и ТК. В связи с этим интересным представляется дальнейшее исследование лазер-ассоциированного использования ТК в лечении мелазмы у женщин постменопаузального возраста для более подробного изучения этой темы.

Список литературы / References

1. Круглова Л. С., Безбородова А. В., Грязева Н. В., Семизидис А. Т., Бакулев А. Л., Равдин Р. А. Современные представления о неопухолевых меланиновых гиперпигментациях. *Фарматека*. Т. 30 № 132023. С. 6–14.
Kruglova L. S., Bezborodova A. V., Gryazeva N. V., Semizidis A. T., Bakulev A. L., Ravodin R. A. Modern concepts of non-neoplastic melanin hyperpigmentations. *Pharmateka*. Vol. 30 No. 132023. Pp. 6–14. (In Russ.).
2. Стенько А. Г., Иконникова Е. В., Круглова Л. С. Современный терапевтический подход к коррекции гиперпигментации. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. – 2020. – № 1. – С. 63–69.
Stenko A. G., Ikonnikova E. V., Kruglova L. S. Modern therapeutic approach to hyperpigmentation correction. *Plastic surgery and aesthetic medicine*. – 2020. – No. 1. – Pp. 63–69. (In Russ.).
3. Круглова Л. С., Иконникова Е. В. Гиперпигментация кожи: современные взгляды на этиологию и патогенез (ЧАСТЬ I) *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2017. Т. 20. № 3. С. 178–183.
Kruglova L. S., Ikonnikova E. V. Skin hyperpigmentation: modern views on etiology and pathogenesis (PART I) *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2017. Vol. 20. No. 3. P. 178–183. (In Russ.).
4. Круглова Л. С., Стенько А. Г., Стрелкович Т. И. Пигментация: Этиология, патогенез, классификация и современные возможности лечения неопухолевых гиперпигментаций кожи. *Пластическая хирургия и косметология*. – 2014 (1), 176–182.
Kruglova L. S., Stenko A. G., Strelkovich T. I. Pigmentation: Etiology, pathogenesis, classification and modern treatment options for non-neoplastic skin hyperpigmentations. *Plastic surgery and cosmetology*. – 2014 (1), 176–182. (In Russ.).
5. Kwon S. H., Hwang Y. J., Lee S. K., et al. Heterogeneous pathology of melasma and its clinical implications. *Int J Mol Sci* 2016; 17(6): 824.
6. Filoni A., Mariano M., Cameli N. Melasma: how hormones can modulate skin pigmentation. *J Cosmet Dermatol* 2019; 18(2): 458–463.
7. Zhu J. W., et al. Tranexamic Acid Inhibits Angiogenesis and Melanogenesis in Vitro by Targeting VEGF Receptors. *Int J Med Sci* 2020.
8. Konisky H., Balazic E., Jaller JA, et al. Tranexamic acid in melasma: A focused review on drug administration routes. *J Cosmet Dermatol*. 2023 Apr;22(4):1197–1206.

9. Tse T.W., Hui E. Tranexamic acid: an important adjuvant in the treatment of melasma. *J. Cosmet. Dermatol.* 2013; 12: 57–66.
10. Xing X., Xu Z., Chen L., et al. Tranexamic acid inhibits melanogenesis partially via stimulation of TGF- β 1 expression in human epidermal keratinocytes. *Exp Dermatol* 2022; 31(4): 633–640.
11. Feng J., Shen S., Song X., et al. Efficacy and safety of laser-assisted delivery of tranexamic acid for the treatment of melasma: a systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Laser Ther.* 2022 Nov 17;24(6–8):73–79.
12. Khan QA, Abdi P, Farkouh C et al. Effectiveness of laser and topical tranexamic acid combination therapy in melasma: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lasers Med Sci.* 2023 Jun 16;38(1)
13. Jow T, Tantash BM. Hydroquinone-induced depigmentation: case report and review of the literature. *Dermatitis.* 2014 Jan-Feb;25(1): e1–5.
14. Shivaram K, Edwards K, Mohammad TF. An update on the safety of hydroquinone. *Arch Dermatol Res.* 2024 Jun 8;316(7):378.
15. Ribeiro Gonçalves O, de Souza MCF, Rocha AV, et al. Assessing the efficacy of oral Tranexamic Acid as adjuvant of Topical Triple Combination Cream Therapy in Melasma: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Exp Dermatol.* 2024 Jun 8;112:226.
16. Hiramoto K, Yamate Y, Sugiyama D et al. Tranexamic acid inhibits the plasma and non-irradiated skin markers of photoaging induced by long-term UVA eye irradiation in female mice. *Biomed Pharmacother.* 2018 Nov;107:54–58.
17. Sklar L.R. et al. Laser assisted drug delivery: a review of an evolving technology. *Lasers Surg.* 2014
18. Searle T, Ali FR, Al-Niemi F. Lessons Learned from the First Decade of Laser-Assisted Drug Delivery. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021 Feb;11(1):93–104.
19. Tawfic SO, Abdel Halim DM, Albarbary A et al. Assessment of combined fractional CO₂ and tranexamic acid in melasma treatment. *Lasers Surg Med.* 2019 Jan;51(1):27–33.
20. Tawfic SO, Abdel Hay RM, Abouelazem DI et al. Tranexamic Acid Microinjection Alone Versus Its Combination With Fractional Carbon Dioxide Laser in Melasma Treatment: A Mamoudouh Kamal Dawoud S, Hegab DS, Mohamed El Maghraby G et al. Efficacy and Safety of Topical Tranexamic Acid Alone or in Combination with Either Fractional Carbon Dioxide Laser or Microneedling for the Treatment of Melasma. *Dermatol Pract Concept.* 2023 Jul 1;13(3): e2023195.
21. Wang JV, Mehrabi JN, Zachary CB. Evaluation of Device-Based Cutaneous Channels Using Optical Coherence Tomography: Impact for Topical Drug Delivery. *Dermatol Surg.* 2022 Jan 1;48(1):120–125.
22. Banzhaf CA, Thaysen-Petersen D, Bay C et al. Fractional laser-assisted drug uptake: Impact of time-related topical application to achieve enhanced delivery. *Lasers Surg Med.* 2017 Apr;49(4):348–354.
23. Singer A. J., Weeks R., Regev R. Laser-assisted anesthesia reduces the pain of venous cannulation in children and adults: a randomized controlled trial // *Acad. Emerg. Med.* 2006; 13:623–628.
24. Потекаев Н.Н., Круглова А.С. Лазер в дерматологии и косметологии. (3-е издание дополненное) 978-5-906099-91-4, 2018.
25. Potekaev N.N., Kuglova L.S. Laser in dermatology and cosmetology. (3rd edition supplemented) 978-5-906099-91-4, 2018. (In Russ.).
26. Шептий О.В., Круглова А.С., Корчажнина Н.Б., Котенко К.В., Яменсков В.В. Механизмы действия различных лазеров и дифференцированные показания к их применению (Обзор литературы. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. № 1. С. 156.
27. Shepty O.V., Kuglova L.S., Korzhazhnikina N.B., Kotenko K.V., Yamenkov V.V. Mechanisms of action of various lasers and differentiated indications for their use [Literature review. Bulletin of new medical technologies. Electronic publication. 2014. No. 1. P. 156. (In Russ.).
28. Haedersdal M. et al. Fractional CO₂ laser-assisted drug delivery. *Lasers Surg Med.* 2010
29. Bloom B.S., Brauer J.A., Geronemus R.G. Ablative fractional resurfacing in topical drug delivery: an update and outlook. *Dermatol. Surg.* 2013; 39:839–848.
30. Brauer J.A., Krakowski A.C., Bloom B.S. et al. Convergence of anatomy, technology, and therapeutics: a review of laser-assisted drug delivery. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2014; 33:176–181.
31. Mahmoud B.H., Burnett C., Ozog D. Prospective Randomized Controlled Study to Determine the Effect of Topical Application of Botulinum Toxin A for Crow's Feet After Treatment With Ablative Fractional CO₂ Laser. *Dermatol. Surg.* 2015; 41: S75–S81.
32. Shin, M.K., Choi, J.H., Ahn, S.B. Histologic comparison of microscopic treatment zones induced by fractional lasers and radiofrequency. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy.* 16(6), 317–323, 2014.
33. B. S. Bloom, Laser-assisted drug delivery: beyond ablative devices, *British Journal of Dermatology*, Volume 170, Issue 6, 1 June 2014, Pages 1217–1218
34. Bos J.D., Meinardi M.M. The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. *Exp. Dermatol.* 2000; 9:165–169.
35. Scheuplain R.J., Blank I.H. Permeability of the skin. *Physiol. Rev.* 1971; 51:702–47.
36. Stump O.F., Bedi V.P., Wyatt D. et al. In vivo confocal imaging of epidermal cell migration and dermal changes post nonablative fractional resurfacing: study of the wound healing process with corroborated histopathologic evidence. *J. Biomed. Opt.* 2009; 14:024018.
37. Ahava Muskat, Yana Kost, Eliza Balazic et al. Laser-Assisted Drug Delivery in the Treatment of Scars, Rhytids, and Melasma: A Comprehensive Review of the Literature, *Aesthetic Surgery Journal*, Volume 43, Issue 3, March 2023, Pages NP181–NP198.
38. Waibel J.S., Wulkan A.J., Shumaker P.R. Treatment of hypertrophic scars using laser and laser assisted corticosteroid delivery. *Ibid.* 2013; 45:135–140.
39. Cavalié M., Sillard L., Montaudie H. et al. Treatment of keloids with laser-assisted topical steroid delivery: a retrospective study of 23 cases. *Dermatol. Ther.* 2015; 28:74–78.
40. Rkein A., Ozog D., Waibel J.S. Treatment of atrophic scars with fractionated CO₂ laser facilitating delivery of topically applied poly-L-lactic acid. *Dermatol. Surg.* 2014; 40:624–631.
41. Bachhav Y.G., Heinrich A., Kalia Y.N. Controlled intra- and transdermal protein delivery using a minimally invasive Erbium: YAG fractional laser technology. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2013; 84:355–364.
42. Machado, B.H.B., Zhang, J., Frame, J. et al. Treatment of Scars with Laser-Assisted Delivery of Growth Factors and Vitamin C: A Comparative, Randomised, Double-blind, Early Clinical Trial. *Aesth Plast Surg* 45, 2363–2374, 2021.
43. Hoon Kwon, H., Yang, S. H., Lee et al. Combination Treatment with Human Adipose Tissue Stem Cell-derived Exosomes and Fractional CO₂ Laser for Acne Scars: A 12-week Prospective, Double-blind, Randomized, Split-face Study. *Acta Dermatovenereologica*, 100(18), 1–8.
44. Seog Kyun et al. The Efficacy of Autologous Platelet Rich Plasma Combined with Ablative Carbon Dioxide Fractional Resurfacing for Acne Scars: A Simultaneous Split-Face Trial. *Dermatologic Surgery* 37(7): p 931–938, June 28, 2011.
45. Park, J.H., Chun, J.Y., & Lee, J.H. Laser-assisted topical corticosteroid delivery for the treatment of keloids. *Lasers Med Sci* 32, 601–608. 2017.
46. Siddharth Mukherjee, Abhijit Date, Vandana Patravale et al. Clinical Interventions in Aging 1:4, pages 327–348. 2006.
47. Ibrahim, Omer MD; Ionta, Sarah BS et al. Safety of Laser-Assisted Delivery of Topical Poly-L-Lactic Acid in the Treatment of Upper Lip Rhytides: A Prospective, Rater-Blinded Study. *Dermatologic Surgery* 45(7): p 968–974, July 2019.
48. Cassiano, D.P., Espósito, A.C.C., da Silva, C.N. et al. Update on Melasma – Part II: Treatment. *Dermatol Ther (Heidelb)* 12, 1989–2012. 2022.
49. Yan Qu PhD, Fengjuan Wang BS, Junru Liu MS, Xiujuan Xia BS Clinical observation and dermoscopy evaluation of fractional CO₂ laser combined with topical tranexamic acid in melasma treatments *Journal of Cosmetic Dermatology: Volume 20, Issue 4 Pages: 1037–1356 April 2021.*
50. Botsali, A., Esme, P., Erbil, H. et al. Comparison of fractional erbium: YAG laser-assisted tranexamic acid delivery alone and in combination with oral tranexamic acid in melasma. *Lasers Med Sci* 37, 2823–2830. 2022.
51. Laothaworn, V., & Juntongjin, P. Topical 3% tranexamic acid enhances the efficacy of 1064-nm Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser in the treatment of melasma. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy.* 20(6), 320–325. 2018.
52. Hawwam, S.A., Ismail, M., & El-Attar, Y.A. Split-face comparative study between intradermal tranexamic acid injection alone versus intradermal tranexamic acid injection combined with Q-switched Nd: YAG laser in melasma treatment: dermoscopic and clinical evaluation. *Lasers Med Sci* 37, 2193–2201. 2022.
53. Su Jung Park, Jae Wan Park, Seong Jun Seo. Evaluating the tolerance and efficacy of laser-assisted delivery of tranexamic acid, niacinamide, and kojic acid for melasma: A single center, prospective, split-face trial. 2022.
54. Al-Dhalimi, M. A., & Yasser, R.H. Evaluation of the efficacy of Fractional Erbium-Doped Yttrium Aluminum Garnet Laser-Assisted Drug Delivery of Kojic Acid in the Treatment of Melasma: A split face, comparative clinical study. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy.* 23(3–4), 65–71, 2021.
55. Mokhtari, F., Bohrami, B., Faghihi, G. et al. Fractional erbium: YAG laser (2940 nm) plus topical hydroquinone compared to intradermal tranexamic acid plus topical hydroquinone for the treatment of refractory melasma: a randomized controlled trial. *Journal of Dermatological Treatment.* 33(5), 2475–2481. 2022.
56. Badawi AM, Osman MA. Fractional erbium-doped yttrium aluminum garnet laser-assisted drug delivery of hydroquinone in the treatment of melasma. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2018 Jan 3;11:13–20
57. Desai S.R., Chan L.C., Handog E., et al. Optimizing melasma management with topical tranexamic acid: An expert consensus. *JDrugs Dermatol* 2023; 22(4): 386–392.

Статья поступила / Received 21.10.2024

Получена после рецензирования / Revised 26.10.2024

Принята в печать / Accepted 28.10.2024

Сведения об авторах

Шарова Алиса Александровна, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии¹, доцент кафедры реконструктивной и пластической хирургии, косметологии и клеточных технологий², научный руководитель³. E-mail: aleca@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8719-8619

Логачева Наталья Сергеевна, соискатель кафедры дерматовенерологии и косметологии¹; врач-дерматовенеролог, косметолог³. E-mail: dr.logacheva@gmail.com. ORCID: 0009-0004-0930-1229

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, Москва

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ООО «Клиника эстетической косметологии и медицины „Чистые пруды“», Москва

Автор для переписки: Шарова Алиса Александровна. E-mail: aleca@mail.ru

Для цитирования: Шарова А.А., Логачева Н.С. Комплексное применение CO₂ лазера и транексамовой кислоты в лечении мелазмы у женщин постменопаузального возраста [обзор литературы]. *Медицинский алфавит.* 2024; (25): 18–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-25-18-24>

About authors

Sharova Alisa A., DM.Sci (habil.), professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹, associate professor at Dept of Reconstructive and Plastic Surgery, Cosmetology and Cellular Technologies², scientific supervisor³. E-mail: aleca@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8719-8619

Logacheva Natalia S., applicant at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹; dermatovenereologist, cosmetologist³. E-mail: dr.logacheva@gmail.com. ORCID: 0009-0004-0930-1229

¹Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³Aesthetic medical clinic "Chistye Prudy", Moscow, Russia

Corresponding author: Sharova Alisa A. E-mail: aleca@mail.ru

For citation: Sharova A. A., Logacheva N. S. Complex application of CO₂ laser and tranexamic acid in the treatment of melasma in postmenopausal women [literature review]. *Medical alphabet.* 2024; (25): 18–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-25-18-24>

