



Комбинированное применение ботулинотерапии и фототерапии в лечении больных розацеа

А.Л. Родина

Адрес для переписки: Александра Леонидовна Родина, al.rodina@bk.ru

Для цитирования: Родина А.Л. Комбинированное применение ботулинотерапии и фототерапии в лечении больных розацеа. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (19): 70–74.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-19-70-74

Проведен обзор литературы, кратко описаны основные современные лечебные методики, механизм действия ботулинотоксина, представлены результаты и обсуждение комбинированного применения ботулинотерапии и фототерапии в различных исследованиях.

Цель – анализ особенностей комбинированного применения ботулинотерапии и фототерапии в лечении больных розацеа. Поиск по ключевым словам был проведен в базах данных Science Direct, Cochrane Library, eLIBRARY, PubMed. Ботулинотерапия и фототерапия влияют прежде всего на сосудистый компонент розацеа. В целом результаты большинства работ показали потенциал комбинированного применения ботулинотерапии и фототерапии в лечении больных розацеа, однако практически все они были проведены на небольших выборках и без контрольных групп. Поэтому необходимы дополнительные исследования, в том числе экономической эффективности, для определения эффективных и рентабельных методов лечения пациентов с розацеа.

Заключение. Фототерапия и инъекции ботулотоксина показали себя как эффективные методы лечения различных сосудистых проявлений розацеа, таких как гиперемия, эритема и телеангиэктазии. Комбинированное применение ботулинотерапии и фототерапии является перспективным при розацеа, однако требуются более масштабные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования для определения эффективных и рентабельных методов лечения пациентов с розацеа.

Ключевые слова: комбинированная терапия, ботулинотерапия, фототерапия, розацеа, обзор

Введение

Розацеа – это хроническое воспалительное заболевание кожи, преимущественно поражающее центральную область лица (щеки, подбородок, нос и лоб) и глаза, характеризующееся гиперемией, непреходящей эритемой, папулами, пустулами, телеангиэктазиями и фиматозными изменениями [1]. Вторичные проявления, такие как зуд, жжение или покалывание, также часто наблюдаются у больных розацеа [2–4]. Фиматозные изменения встречаются нечасто, преимущественно в области носа (ринофима) и чаще у мужчин [5], гиперемия и эритема часто являются первыми признаками заболевания в более молодом возрасте, а телеангиэктазии составляют первые очаги розацеа в более старшем возрасте [2]. Более чем у половины пациентов с розацеа наблюдаются глазные симптомы, включая сухость, ощущение инородного

тела, светобоязнь, конъюнктивит, блефарит и в редких случаях кератит, который может стать причиной снижения зрения [1].

Этиология и патогенез розацеа

Розацеа обычно наблюдается у пациентов в возрасте от 30 до 50 лет [1]. В систематическом обзоре L. Gether и соавт. (2018) [6] глобальную распространенность розацеа оценивали в 5,5% взрослого населения. Кроме того, L. Gether и соавт. было обнаружено, что мужчины и женщины страдают в равной степени, в отличие от данных предыдущих исследований [7, 8], в которых выявлена большая распространенность данной патологии среди женщин. Также необходимо отметить, что розацеа чаще наблюдается у людей со светлой кожей (I и II фототипы по классификации Фитцпатрика) [9]. Однако мы полагаем, что у людей

с более темным фототипом розацеа, вероятно, часто не диагностируется, поскольку эритема и телеангиэктазии трудно различимы.

Розацеа может привести к смущению, низкой самооценке, беспокойству, депрессии и стигматизации пациентов, что оказывает неблагоприятное влияние на качество жизни, социальное и психологическое благополучие [10, 11]. В недавних исследованиях [12–14] также сообщалось о возможных связях розацеа с повышенным риском желудочно-кишечных, сердечно-сосудистых, неврологических, аутоиммунных и психических расстройств.

Патогенез розацеа многофакторный и до сих пор до конца не изучен, но считается, что модель заболевания включает влияние генетических, иммунологических факторов, факторов внешней среды и вазомоторных нарушений [15, 16]. Роль микроорганизмов, таких как *Staphylococcus epidermidis* или *Demodex folliculorum*, также активно изучается. К факторам, усугубляющим течение болезни, относят стресс, УФ-излучение, алкоголь, прием некоторых лекарственных препаратов. В 2002 г. Американское национальное сообщество по проблеме розацеа представило предварительную систему диагностики и классификации заболевания. Розацеа была классифицирована на следующие четыре подтипа: эритематозно-телеангиэктатическая, папуло-пустулезная, фиматозная и глазная [17]. Впоследствии эту систему широко использовали для диагностики, классификации и лечения розацеа клиницисты и исследователи. Недостатками данной системы были включение признаков с низкой прогностической ценностью (эритема, папулы/пустулы, телеангиэктазии) и исключение ринофимы с высокой прогностической ценностью. Кроме того, недостатки заключались в объединении нескольких признаков в отдельные категории, которые неточно отражали проявления у пациентов и в рамках которых было невозможно оценить относительную распространенность каждого симптома. Это способствовало некоторой путанице в эпидемиологических и клинических исследованиях из-за невозможности точно оценить ключевые особенности, представляющие интерес. Поэтому глобальная комиссия Rosacea Consensus (ROSCO) в 2017 г. предложила схему, основанную на характеристиках пациентов, которая охватывала разнообразие клинических проявлений. Таким образом, был рекомендован фенотипический подход для диагностики и классификации розацеа [7]. Обновление диагностического подхода к розацеа с акцентом на индивидуальные особенности привело к прогрессу в понимании патофизиологии и подходов к лечению. Тем не менее лечение розацеа остается сложной задачей для дерматологов, особенно в случаях рефрактерности.

Таким образом, по-прежнему существует потребность в более эффективных методах лечения, в том числе комбинированных. Особый интерес в последние годы представляет применение ботулинотерапии и фототерапии у пациентов с розацеа ввиду их высокой эффективности и незначительных побочных эффектов.

Результаты и обсуждение

На сегодняшний день обучение пациентов, установление режима ухода за кожей, фармакотерапия местными и пероральными препаратами, лазерная и фототерапия составляют основу лечения розацеа, причем терапию необходимо подбирать индивидуально с применением разных ее методов.

В недавних публикациях были описаны возможности сочетания фармакотерапии пероральными препаратами с местной терапией [18], лазерной/фототерапии с местной терапией [19] и различные комбинации местной терапии [20]. При этом имеется лишь ограниченное число исследований комбинированного применения ботулинотерапии и фототерапии в лечении больных розацеа.

Прежде чем перейти к рассмотрению возможностей комбинированного применения ботулинотерапии и фототерапии, отметим, что в целом применение ботулинотерапии при розацеа недостаточно изучено. Так, в настоящее время точный механизм действия ботулинического токсина при лечении розацеа остается неясным. Он заключается в ингибировании высвобождения ацетилхолина из пресинаптических пузырьков нервно-мышечного синапса. Кроме того, он способен модулировать другие нейропептиды, в том числе субстанцию P, CGRP (пептид, родственная генту кальцитонина) и вазоактивный интестинальный пептид. Ключевыми медиаторами вазодилатации и гиперемии являются ацетилхолин и вазоактивный интестинальный пептид, следовательно, ингибирование их высвобождения кажется разумным механизмом, объясняющим действие ботулотоксина при розацеа.

J.E. Choi и соавт. [21] показано, что ботулотоксины A и B ингибируют индуцированную дегрануляцию тучных клеток как человека, так и мыши. Результаты этого исследования показали, что инъекции ботулинического токсина A значительно уменьшали вызванную пептидом LL-37 эритему кожи у мышей, дегрануляцию тучных клеток и экспрессию мРНК биомаркеров розацеа. Это свидетельствует о том, что ботулинический токсин может уменьшать воспаление кожи путем прямого ингибирования дегрануляции тучных клеток, что, в свою очередь, способствует уменьшению эритемы.

В 10 исследованиях [22–31] при применении ботулотоксина были достигнуты удовлетворительные терапевтические эффекты как с точки зрения дерматологов, так и пациентов. Побочные эффекты, упомянутые в этих статьях, были легкими и проходили самостоятельно. Так, в исследовании J.Y. Park и соавт. [25] паралич лицевых мышц был зарегистрирован у трех пациентов и разрешился без какого-либо специального лечения.

В работе R. Yang и соавт. инъекции ботулотоксина A показали себя как эффективный метод лечения рефрактерной розацеа. Через месяц после инъекции ботулотоксина A у 16 пациентов было отмечено значительное уменьшение эритемы и гиперемии [31].

Стоит отметить, что ни в одной из вышеуказанных статей не было более 25 испытуемых. Некоторые из них представляли собой просто отчеты о случаях без контрольной группы [29, 24].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 24 участника были рандомизированы на группы вмешательства и контроля и получили внутрикожные инъекции ботулинического токсина и физиологического раствора в обе щеки соответственно [30]. В группе, получавшей инъекции ботулотоксина, наблюдались значительное снижение индекса эритемы и улучшение эластичности кожи. В отчете J. Bharti и соавт. также показано, что внутрикожные инъекции ботулинического токсина способствовали значительному уменьшению эритемы, отека, телеангиэктазий и гиперемии [29].

В исследовании F. Al-Niaimi и соавт. 20 пациентов с розацеа получали комбинированную терапию импульсным лазером на красителе и внутрикожным ботулиническим токсином [28]. Наблюдался синергетический эффект от комбинированной терапии: индекс эритемы, измеренный с помощью 3D-камеры, снижался, а баллы по шкале эритемы и гиперемии уменьшались.

Однако в проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании J.G. Khoufy и соавт. применение ботулотоксина не привело к значительному уменьшению эритемы [32]. В исследовании приняли участие 15 женщин. Все пациенты получали стандартную IPL-терапию (Intensive Pulse Light – интенсивный импульсный свет) и были случайным образом распределены для восьми внутрикожных инъекций ботулотоксина (BOTOX Cosmetic, Allergan) по 0,1 мл в одну щеку (общая доза 8 ЕД) и восьми инъекций физиологического раствора в контралатеральную щеку. Мелкие морщины и тонкие линии, эритема, гиперпигментация, видимый размер пор, текстура кожи и общий внешний вид оценивали в течение восьми недель. В результате на четвертой неделе у большинства пациентов было отмечено уменьшение морщин при использовании IPL с ботулотоксином, чем IPL с физиологическим раствором, – 93 в сравнении с 29% ($p = 0,003$). Дополнительное введение ботулотоксина также способствовало снижению степени эритемы, при этом статистическая значимость не была достигнута. Другие показатели эффективности доказали сопоставимые улучшения при обоих режимах.

Отметим, что интенсивный импульсный свет эффективен как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими методами лечения эритематозно-телеангиэктатической и фиматозной розацеа. Его роль в лечении приливов, телеангиэктазий и персистирующей эритемы была успешно продемонстрирована на протяжении многих лет. При IPL-терапии производится некогерентный пучок света с длиной волны от 500 до 1200 нм. Клиническая эффективность устройства может быть улучшена благодаря использованию более длинных волн, которые про-

никают глубже в ткани. Охлаждение кожи может быть достигнуто вследствие разделения энергии на два или три импульса с разной задержкой импульса.

M.C. Angermeier сообщил о 75–100%-ном очищении кожи после четырех сеансов IPL с минимальными побочными эффектами у 200 пациентов с розацеа, первичными телеангиэктазиями, гемангиомами лица и *nevus flammeus* (винными пятнами) [33]. Снижение кровотока на 30%, уменьшение эритемы на 21% и уменьшение площади телеангиэктазий на 29% произошло у четырех пациентов в исследовании N.S. Sadick и R. Weiss [34]. Пациенты получали IPL-терапию розацеа с трехнедельными интервалами за пять сеансов. В аналогичном исследовании с участием 32 пациентов у 83% пациентов наблюдалось уменьшение покраснения, у 75% уменьшилось покраснение и улучшилась текстура кожи, а у 64% уменьшилось количество акнеформных поражений после 1–7 сеансов IPL-терапии [35].

Отметим, что терапия интенсивным импульсным светом, как правило, рекомендуется для лечения эритемы и главным образом телеангиэктазий. При этом не наблюдалось существенной разницы ни в индексе меланина, ни в индексе эритемы между короткоимпульсной терапией IPL и терапией импульсным лазером на красителе для лечения розацеа при использовании той же энергии и импульса [36].

Два исследования [37, 38] также показали, что фотодинамическая терапия с 5-аминолевулиновой кислотой является эффективным и безопасным методом лечения эритематозно-телеангиэктатической или папуло-пустулезной розацеа, однако размер выборки в этих исследованиях был небольшим, всего 17 и 20 пациентов соответственно.

Недавно Y. Tong и соавт. (2022) попытались оценить эффективность и безопасность ботулотоксина в сочетании с широкополосным светом (BBL, BroadBand Light) при лечении эритемы и приливов, связанных с розацеа [39]. В исследовании приняли участие 22 пациента с эритематозно-телеангиэктатической розацеа. Пациенты обеих групп были случайным образом разделены на исследуемую и контрольную группы и трижды подвергались вмешательству. Во время первого этапа лечения пациенты экспериментальной группы получали лечение BBL и внутрикожную инъекцию ботулотоксина, а контрольной – BBL и внутрикожную инъекцию физиологического раствора. Во время второго и третьего этапов лечения пациенты обеих групп получали одинаковую терапию BBL. В экспериментальной группе было отмечено улучшение гидратации кожи наряду с уменьшением гиперемии, эритемы, трансэпидермальной потери воды и секреции кожного сала по сравнению с контрольной группой. Был сделан вывод, что инъекции ботулотоксина в сочетании с BBL более эффективны в лечении эритемы и гиперемии, связанных с розацеа, чем сам BBL.



Таким образом, как ботулинотерапия, так и фототерапия влияют прежде всего на сосудистый компонент розацеа. Остается открытым вопрос: комбинировать или не комбинировать данные методы лечения? В целом большинство исследований показало потенциал комбинированного применения ботулинотерапии и фототерапии в лечении больных розацеа. Однако, как было отмечено ранее, в основном данные исследования проведены на небольших выборках и без контрольной группы. Поэтому необходимы дополнительные исследования, в том числе исследования экономической эффективности, для определения эффективных и рентабельных методов лечения пациентов с розацеа.

Выводы

1. Розацеа – это распространенное хроническое воспалительное заболевание кожи центральной части

лица. Этиология и патофизиология розацеа плохо изучены.

2. На сегодняшний день уход за кожей, защита от солнца, лазерная терапия и фототерапия, местные и пероральные препараты являются основными методами лечения для пациентов с розацеа.

3. Фототерапия и инъекции ботулотоксина показали себя как эффективные методы лечения различных сосудистых проявлений розацеа, таких как гиперемия, эритема и телеангиэктазии.

4. Комбинированное применение ботулинотерапии и фототерапии является перспективным при розацеа, однако требуются более масштабные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования для определения эффективных и рентабельных методов лечения пациентов с розацеа. ●

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Акне и розацеа. Под ред. Л.С. Кругловой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021.
2. Buddenkotte J, Steinhoff M. Recent advances in understanding and managing rosacea. *F1000Res*. 2018; 7: F1000.
3. Johnson S.M., Berg A., Barr C. Managing rosacea in the clinic: from pathophysiology to treatment – a review of the literature. *J. Clin. Aesth. Dermatol.* 2020; 13 (4): 17–22.
4. Kalaycioglu Y., Sarac G., Cenk H. Treatment of erythematotelangiectatic rosacea, facial erythema, and facial telangiectasia with a 577-nm pro-yellow laser: a case series. *Lasers Med. Sci.* 2019; 34: 93–98.
5. Van Zuuren E.J., Fedorowicz Z., Tan J., et al. Interventions for rosacea based on the phenotype approach: an updated systematic review including GRADE assessments. *Br. J. Dermatol.* 2019; 181 (1): 65–79.
6. Gether L., Overgaard L.K., Egeberg A., Thyssen J.P. Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Dermatol.* 2018; 179 (2): 282–289.
7. Gallo R.L., Granstein R.D., Kang S., et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: the 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018; 78 (1): 148–155.
8. Van Zuuren E.J. Rosacea. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (18): 1754–1764.
9. Oliveira C.M.M., Almeida L.M.C., Bonamigo R.R., et al. Consensus on the therapeutic management of rosacea – Brazilian Society of Dermatology. *An. Bras. Dermatol.* 2021; 95: 53–69.
10. Baldwin H.E., Harper J., Baradaran S., Patel V. Erythema of rosacea affects health-related quality of life: results of a survey conducted in collaboration with the National Rosacea Society. *Dermatol. Ther. (Heidelb.)*. 2019; 9 (4): 725–734.
11. Halioua B., Cribier B., Frey M., Tan J. Feelings of stigmatization in patients with rosacea. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2017; 31 (1): 163–168.
12. Haber R., El Gemayel M. Comorbidities in rosacea: a systematic review and update. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018; 78 (4): 786–792.
13. Егорова О.А., Агафонова Е.В., Круглова Л.С. Коморбидность при розацеа. *Госпитальная медицина: наука и практика*. 2018; 1 (1): 23–29.
14. Holmes A.D., Spoenclin J., Chien A.L. et al. Evidence-based update on rosacea comorbidities and their common physiologic pathways. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018; 78 (1): 156–166.
15. Агафонова Е.В., Круглова Л.С., Авагумян М.А. Генетические маркеры розацеа. *Вестник новых медицинских технологий*. 2018; 25 (4): 137–145.
16. Zhang H., Tang K., Wang Y., et al. Rosacea treatment: review and update. *Dermatol. Ther.* 2021; 11: 13–24.
17. Wilkin J., Dahl M., Detmar M., et al. Standard classification of rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 46 (4): 584–587.
18. Bilgin B., Karadag A.S. 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: 466–470.
19. Агафонова Е.В., Круглова Л.С., Софинская Г.В. Розацеа: актуальные вопросы терапии с применением физических факторов. *Физиотерапевт*. 2018; 4: 23–33.
20. Ebneyamin E., Mansouri P., Rajabi M., et al. The efficacy and safety of permethrin 2.5% with tea tree oil gel on rosacea treatment: a double-blind, controlled clinical trial. *J. Cosmet. Dermatol.* 2020; 19 (6): 1426–1431.
21. Choi J.E., Werbel T., Wang Z., et al. Botulinum toxin blocks mast cells and prevents rosacea like inflammation. *J. Dermatol. Sci.* 2019; 93 (1): 58–64.

22. Dayan S.H., Pritzker R.N., Arkins J.P. A new treatment regimen for rosacea: onabotulinumtoxin. *J. Drugs. Dermatol.* 2012; 11 (12): e76–e79.
23. Bloom B.S., Payongayong L., Mourin A., Goldberg D.J. Impact of intradermal abobotulinumtoxin A on facial erythema of rosacea. *Dermatol. Surg.* 2015; 41: 9–16.
24. Park K.Y., Hyun M.Y., Jeong S.Y., et al. Botulinum toxin for the treatment of refractory erythema and flushing of rosacea. *Dermatology.* 2015; 230 (4): 299–301.
25. Park J.Y., Ahn M.K., Cho E.B., et al. Dual-frequency ultrasound as a new treatment modality for refractory rosacea: a retrospective study. *Dermatol. Surg.* 2018; 44 (9): 1209–1215.
26. Dayan S.H., Ashourian N., Cho K. A pilot, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of incobotulinumtoxin A injections in the treatment of rosacea. *J. Drugs Dermatol.* 2017; 16 (6): 549–554.
27. Friedman O., Koren A., Niv R., et al. The toxic edge – a novel treatment for refractory erythema and flushing of rosacea. *Lasers Surg. Med.* 2019; 51 (4): 325–331.
28. Al-Niaimi F., Glagoleva E., Araviiskaia E. Pulsed dye laser followed by intradermal botulinum toxin type-A in the treatment of rosacea-associated erythema and flushing. *Dermatol. Ther.* 2020; 33 (6): e13976.
29. Bharti J., Sonthalia S., Jakhar D. Mesotherapy with botulinum toxin for the treatment of refractory vascular and papulopustular rosacea. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018; 88 (6): e295–e296.
30. Kim M.J., Kim J.H., Cheon H.I., et al. Assessment of skin physiology change and safety after intradermal injections with botulinum toxin: a randomized, double-blind, placebo-controlled, split-face pilot study in rosacea patients with facial erythema. *Dermatol. Surg.* 2019; 45 (9): 1155–1162.
31. Yang R., Liu C., Liu W., et al. Botulinum toxin A alleviates persistent erythema and flushing in patients with erythema telangiectasia rosacea. *Dermatol. Ther.* 2022; 12 (10): 2285–2294.
32. Houry J.G., Saluja R., Goldman M.P. The effect of botulinum toxin type a on full-face intense pulsed light treatment: a randomized, double-blind, split-face study. *Dermatol. Surg.* 2008; 34 (8): 1062–1069.
33. Angermeier M.C. Treatment of facial vascular lesions with intense pulsed light. *J. Cutan. Laser Ther.* 1999; 1 (2): 95–100.
34. Sadick N.S., Weiss R. Intense pulsed-light photorejuvenation. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2002; 21 (4): 280–287.
35. Taub A.F. Treatment of rosacea with intense pulsed light. *J. Drugs Dermatol.* 2003; 2 (3): 254–259.
36. Kim B.Y., Moon H.R., Ryu H.J. Comparative efficacy of short-pulsed intense pulsed light and pulsed dye laser to treat rosacea. *J. Cosmet. Laser Ther.* 2019; 21 (5): 291–296.
37. Sun Y., Chen L., Zhang Y., et al. Topical photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid in Chinese patients with Rosacea. *J. Cosmet. Laser Ther.* 2019; 21 (4): 196–200.
38. Fan L., Yin R., Lan T., et al. Photodynamic therapy for rosacea in Chinese patients. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2018; 24: 82–87.
39. Tong Y., Luo W., Gao Y., et al. A randomized, controlled, split-face study of botulinum toxin and broadband light for the treatment of erythematotelangiectatic rosacea. *Dermatol. Ther.* 2022; 35 (5): e15395.
40. Sharma A., Kroumpouzos G., Kassir M., et al. Rosacea management: a comprehensive review. *J. Cosmet. Dermatol.* 2022; 21 (5): 1895–1904.

Combined Botulinum Therapy and Phototherapy for Rosacea

A.L. Rodina

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow

Contact person: Alexandra L. Rodina, al.rodina@bk.ru

A review of the literature was carried out, modern therapeutic methods are widely used, the mechanism of action of botulinum toxin, the results and discussions of the combined use of boinotherapy and phototherapy in various studies are presented.

Purpose – *is to analyze the features of the combined use of botulinum therapy and phototherapy in the treatment of rosacea patients. A search was conducted among scientific papers in the databases Science Direct, Cochrane Library, eLibrary, PubMed by keywords.*

Botulinum therapy and phototherapy primarily affect the vascular component of rosacea. In general, most studies have shown the potential of the combined use of botulinum therapy and phototherapy in the treatment of rosacea patients. However, for the most part all studies were conducted on small samples and without a control group. Therefore, additional studies, including cost-effectiveness studies, are needed to determine effective and cost-effective methods of treating patients with rosacea.

Conclusion. *Phototherapy and botulinum toxin injections have proven to be effective methods of treating various vascular manifestations of rosacea, such as hyperemia, erythema and telangiectasia. The combined use of botulinum therapy and phototherapy is promising for rosacea, however, larger-scale randomized placebo-controlled studies are required to determine effective and cost-effective methods of treating patients with rosacea.*

Key words: *combination therapy, botulinum therapy, phototherapy, rosacea, review*