ИНЪЕКЦИОННЫЕ МЕТОДЫ

Адель СПАРАВИНЬЯ (Adele SPARAVIGNA)[1]

Марк ЦИЦЕРОН (Marco CICERONE)[2]

Андреа Мария ЖИОРИ (Andrea Maria GIORI)[2]

Жильберто БЕЛЛИА (Gilberto BELLIA)[2]

[1] Derming S.r.l., Милан, Италия
[2] IBSA Farmaceutici Italia, Лоди, Италия

ДОЛГОСРОЧНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ИНТРАДЕРМАЛЬНЫХ ИНЪЕКЦИЙ ГИАЛУРОНАНА (PROFHILO®) С ВЫСОКОЙ И НИЗКОЙ МОЛЕКУЛЯРНОЙ МАССОЙ

Благодаря таким свойствам гиалуроновой кислоты (ГК), как высокая биосовместимость, низкая антигенность и хорошая переносимость, препараты на ее основе широко используются в эстетической медицине для коррекции морщин, других возрастных признаков и атонии кожи на различных участках тела [1–4, 5–10]. Препараты для коррекции морщин отличаются концентрацией ГК и ее молекулярной массой. Показаны безопасность и эффективность инъекционных препаратов, содержащих гибридные комплексы ГК с низкой и высокой молекулярной массой [11–13].

Большинство исследований различных препаратов на основе ГК, включая **Profhilo®**, обычно проводятся, чтобы оценить эффективность и переносимость в течение короткого периода времени. Как правило, ГК не вызывает проблем с переносимостью при длительном применении. Однако для того, чтобы оценить долгосрочную эффективность филлеров на основе ГК, необходимы специальные исследования. Встречается очень мало публикаций об исследованиях эффективности и переносимости препаратов, содержащих ГК, которые использовали в течение как минимум 6 месяцев [14–16]. Сведения о долгосрочных эффектах крайне важны, поскольку при продолжительном применении препараты с различной концентрацией ГК приводят к разным результатам.

Цель данного исследования – оценить долгосрочные эффективность и переносимость инъекционного медицинского изделия, которое вводили в ходе 7 процедур, а результаты фиксировали в течение 12 месяцев.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытом контролируемом одноцентровом клиническом исследовании участвовали 30 здоровых добровольцев.

Исследуемый препарат (Profhilo®, производство и дистрибуция IBSA Farmaceutici Italia Srl, Лоди, Италия) представляет собой медицинское изделие для интрадермальной инъекции, содержит смесь ГК с высокой и низкой молекулярной массой (H-HA и L-HA) и поставляется в предварительно заполненных стеклянных одноразовых шприцах (32 мг H-HA и 32 мг L-HA в 2 мл забуференного физиологического раствора). Кроме того, Profhilo® содержит высокоочищенную натриевую соль ГК, полученную без какой-либо химической модификации, с помощью запатентованной технологии стабильных гибридных кооперативных комплексов H-HA и L-HA (технология NAHYCO™).

Инъекции выполняли в обе половины лица, в 5 разных точек (рис. 1), в соответствии с Руководством по применению медицинского изделия (техника биоэстетических точек, БЭТ). В каждую половину лица вводили 1 мл пре-

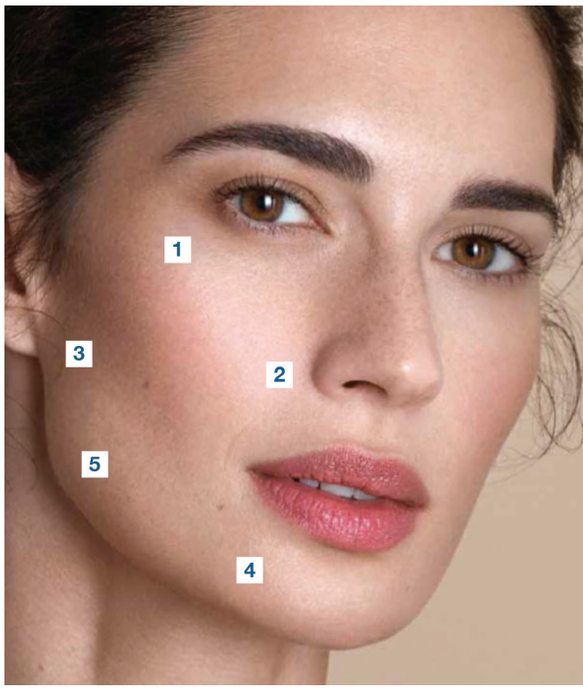

РИС. 1. *Схема точек инъекций: 1 – как минимум на расстоянии 2 см от латерального кантуса; 2 – на расстоянии 1,5 см от основания носа (на пересечении горизонтальной линии, проведенной через основание носа, и вертикальной линии, проходящей через центр зрачка); 3 – на расстоянии 1,5 см кпереди от нижнего края козелка; 4 – на расстоянии 1,5 см от середины подбородка; 5 – на 1,5 см выше нижнечелюстного угла*

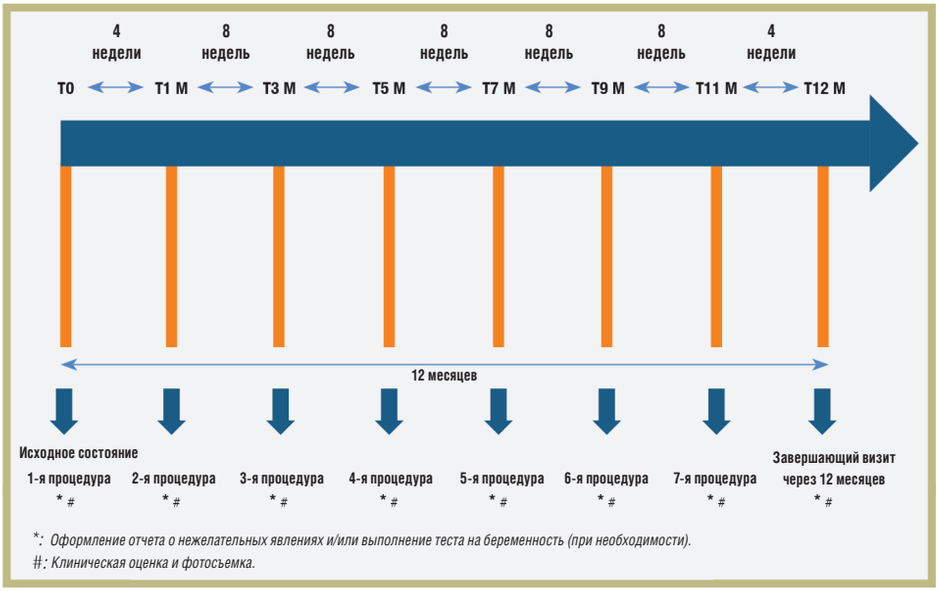

РИС. 2. *Схема проведения процедур: стрелками показаны интервалы между процедурами; М – месяцы. Тест на беременность выполняли только женщинам, не находящимся в менопаузе*

парата – по 0,2 мл в каждую точку инъекции. Первую процедуру выполняли на первом визите, после проверки участников на соответствие критериям включения в исследование, вторую процедуру – через 4 недели. Следующие 5 процедур выполняли каждые 2 месяца. Всего было выполнено 7 процедур. Завершающий визит состоялся через 4 недели после последней процедуры (через год после начала исследования). Всем участникам проводили клиническое обследование. На каждом запланированном визите (включая начальный) и на завершающем, через 4 недели после последней процедуры, выполняли фотосъемку и фиксировали любое нежелательное явление (рис. 2). Исследование было одобрено Независимым комитетом по этике и проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией. Каждый участник подписал информированное согласие.

ПАЦИЕНТЫ

В исследование включали взрослых женщин, у которых отмечались как минимум начальные возрастные признаки и которые были готовы: участвовать и в исследовании, и в последующем наблюдении; не использовать макияж, приходя на контрольные визиты; на протяжении всего периода исследования сохранять обычный режим питания и физической активности; использовать привычную косметику и очищающие средства; не подвергаться UV-облучению (в солярии или при инсоляции) без нанесения солнцезащитных средств; подписать информированное согласие. Критерии исключения приведены в таблице 1.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ

На первом визите (T0, исходное состояние) каждую пациентку всесторонне обследовали на предмет соответствия критериям включения/исключения. Последующую клиническую оценку выполняли через 1, 3, 5, 7, 9, 11 и 12 месяцев (в моменты времени T1, T3, T5, T7, T9, T11 и T12).

Носогубные складки и «морщины марионетки» оценивали по Шкале выраженности морщин (WSRS) (табл. 2) [17]. Птоз щек определяли по фотографической Шкале потери объема лица (FVLS) (рис. 3).

В контрольные моменты времени каждую пациентку фотографировали с помощью цифровой камеры. Чтобы обеспечить воспроизводимость, фотосъемку выполняли стандартными методами, с одной и двух сторон под углом 45°, на одинаковом расстоянии от пациентки, при одинаковом освещении. При фотосъемке пациентки должны были оставаться неподвижными, с открытыми глазами и расслабленными мышцами лица. ▷

ТАБЛИЦА 1. **Критерии исключения пациентов из исследования**

Зависящие от индивидуальных особенностей
• Беременность, лактация • Отсутствие менопаузы и несоблюдение адекватной контрацепции • Выполнение других эстетических корректирующих процедур в исследуемой области за 12 месяцев до начала данного исследования • Предшествующее использование перманентных филлеров • Чувствительность к препарату или его ингредиентам • Участие в аналогичных исследованиях в течение последних 3 месяцев
Зависящие от клинического состояния
Дерматологические заболевания • Дерматологические заболевания в исследуемой области • Рецидивирующий герпес на лице/губах • Клинически значимая дерматологическая проблема в исследуемой области (дерматит, псориаз, активная экзема)
Общие заболевания • Диабет, эндокринные нарушения • Заболевания печени, почек, сердца или легких • Онкологические заболевания • Неврологические или психологические заболевания • Воспалительные/иммуносупрессивные заболевания • Аллергия на лекарственные препараты
Зависящие от медикаментозной терапии
• Прием противовоспалительных, антигистаминных препаратов, использование местных и системных кортикостероидов, прием наркотических препаратов, антидепрессантов, иммуносупрессивных препаратов • Прием препаратов, которые, по мнению исследователя, могли повлиять на результаты • При приеме других, не упомянутых препаратов решение принимал исследователь с обязательным внесением данных в отчет

ИНЪЕКЦИОННЫЕ МЕТОДЫ

Долгосрочная эффективность и переносимость интрадермальных инъекций гиалуронана (Profhilo®) с высокой и низкой молекулярной массой

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ

Переносимость препарата оценивали, отмечая местные реакции сразу после процедуры и нежелательные явления на протяжении всего периода исследования.

В ходе данного исследования рассматривали нежелательные явления (Adverse Events, AE), серьезные нежелательные явления (Serious Adverse Events, SAE), нежелательные явления, связанные с препаратом (Adverse Device Effects, ADE), и серьезные нежелательные явления, связанные с препаратом (Serious Adverse Device Effects, SADE). Обо всех AE (при наличии) необходимо было сообщать, заполнив специальную форму отчета (Case Report Form, CRF). Исследователь отвечал за надлежащее документальное оформление любых AE и имел право решать, продолжать или прекратить (временно или окончательно) проведение процедур.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании участвовали 30 здоровых женщин. Семь пациенток не завершили исследование по личным причинам, не связанным с проведением процедур, и данные об этих пациентках были исключены из анализа. Возраст оставшихся 23 пациенток составил от 50 до 73 лет (средний возраст 63 года). У всех пациенток отмечалось улучшение как минимум на 1 балл по шкале WSRS или FVLS. Результаты оценки по шкале WSRS представлены на рисунке 3. Показатели отражают средние значения для всех пациенток и свидетельствуют о том, что при визите в момент времени T5 отмечались признаки улучшения, которые сохранялись в течение всего периода исследования, вплоть до последнего визита в момент времени T12. Важно отметить, что улучшение было достигнуто независимо от исходных показателей шкалы (рис. 3B).

Показатели шкалы FVLS указывают на аналогичную закономерность (рис. 4). Улучшения были ожидаемыми и отмечались уже в момент времени T3.

Результаты клинической и инструментальной оценок эффективности были отражены и в самооценке пациенток. В момент времени T12 95 и 99% пациенток сообщили об улучшении показателей шкал WSRS и FVLS соответственно, что хорошо согласовывалось с объективными данными.

В течение всего исследования не отмечалось никаких AE, кроме ожидаемых реакций, связанных с выполнением инъекций. Такие реакции были краткосрочными и не повлияли на запланированные сроки выполнения следующих процедур. В таблице 4 приведены оценки исследователя, которые подтверждают, что ни одна пациентка не сообщила о SAE. Примерно у 20% пациенток не отмечалось никаких побочных эффектов (даже связанных с выполнением инъекций). У большинства пациенток отмечался легкий экхимоз, связанный с инъекцией, который сохранялся 5–7 дней. У 4 пациенток из 23 из-за инъекций появлялись небольшие припухлости, сохранявшиеся 7–10 дней. Объективная оценка безопасности также подтвердилась при самооценке пациенток, которые в завершение исследования сообщили об оптимальной и/или очень хорошей переносимости.

ТАБЛИЦА 2. **Шкала выраженности морщин (WSRS)**

Степень	Шкала WSRS
1 (отсутствие)	Нет заметных носогубных борозд, плавные линии лица
2 (легкая)	Не глубокие, но заметные носогубные складки
3 (средняя)	Умеренно глубокие носогубные складки, угловатые маркеры заметны в обычном состоянии, но сглаживаются при растяжении кожи
4 (тяжелая)	Очень длинные и глубокие носогубные складки, выраженные маркеры, складки глубиной менее 2 мм заметны при растяжении кожи
5 (очень тяжелая)	Чрезвычайно длинные и глубокие носогубные складки искажают внешность, при растяжении кожи заметны V-образные складки глубиной 2–4 мм

ТАБЛИЦА 3. **Шкала потери объема лица (FVLS)**

Степень	Шкала FVLS
1	Легкое уплощение или затенение одной или нескольких областей лица (включая щеки, виски, преаурикулярную и периорбитальную области). Нет заметных костных выступов и подлежащих мышц
2	Промежуточное состояние между первой и третьей степенями
3	Умеренные углубления на одном или нескольких участках лица (щека, висок, преаурикулярная, периорбитальная области). Заметные костные выступы, а иногда и подлежащие мышцы
4	Промежуточное состояние между третьей и пятой степенями
5	Значительные углубления на одном или нескольких участках лица (щека, висок, преаурикулярная, периорбитальная области). Очень заметные костные выступы и подлежащие мышцы

ОБСУЖДЕНИЕ

Цель данного исследования – оценить долгосрочные переносимость и эффективность хорошо зарекомендовавшего себя инъекционного препарата на основе ГК. Литературные данные свидетельствуют об эффективности интрадермального введения средства и очень хорошем профиле безопасности [11–13]. Данное исследование подтверждает, что препарат не только остается эффективным в течение продолжительного периода, но и, что более важно, сохраняет такой же хороший профиль безопасности, который наблюдается при краткосрочном применении. На первичном визите у пациенток отмечалась разная степень выраженности морщин по шкале WSRS – от второй до максимальной пятой. Даже при очень серьезных проблемах инъекции исследуемого медицинского изделия приводили к улучшению как минимум на один балл. Это означает, что изучаемый препарат может оказать благоприятное действие не только при незначительных, но и при выраженных возрастных признаках. Положительный эффект, согласно шкалам WSRS и FLVS, наблюдался довольно рано – через 3 или 5 месяцев соответственно, и сохранялся вплоть до завершающей оценки через 12 месяцев. Одни из возможных ограничений повторных инъекций препаратов на основе ГК – показатели переносимости и безопасности. Дискомфорт, вызванный инъекцией, был кратковременным. В течение всего периода исследования не отмечалось никаких серьезных побочных эффектов, а мнение пациенток было крайне положительным, в т.ч. относительно переносимости. Это очень важный момент, поскольку одной из главных целей исследования была оценка безопасности препарата.

ТАБЛИЦА 4. **Нежелательные реакции, выявленные в процессе проведения исследования**

	Количество пациенток	Процент от общего количества реакций
Отсутствие AE	4	17,4
Ожидаемые реакции	15	65,2
Небольшая припухлость	4	17,4
Неожиданные реакции	0	0
SAE и/или ADE и/или SADE	0	0

Отсутствие AE: побочный эффект не отмечался. Ожидаемые реакции: легкий экхимоз, сохраняющийся 5–7 дней. Небольшая припухлость сохранялась 7–10 дней. Неожиданные реакции: любые другие побочные эффекты, не связанные с инъекцией. SAE – серьезные нежелательные явления; ADE – нежелательные явления, связанные с препаратом; SADE – серьезные нежелательные явления, связанные с препаратом

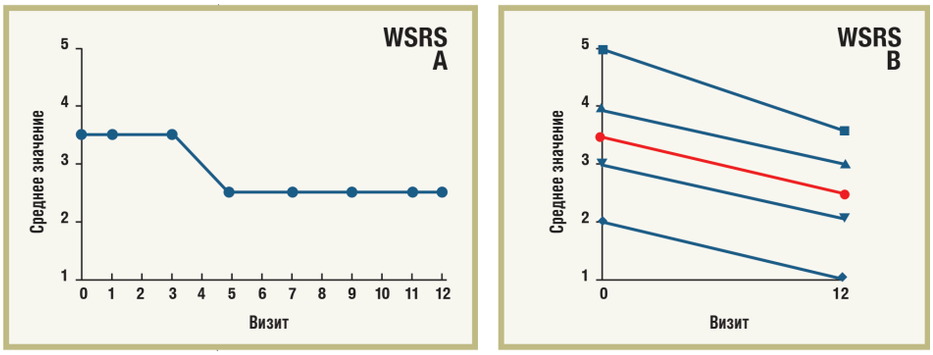

РИС. 3. *Средние значения шкалы WSRS: при каждом визите (T0–T12) (A); по отношению к исходным значениям. Красным цветом выделена линия, иллюстрирующая средние значения, не зависящие от исходных данных (B)*

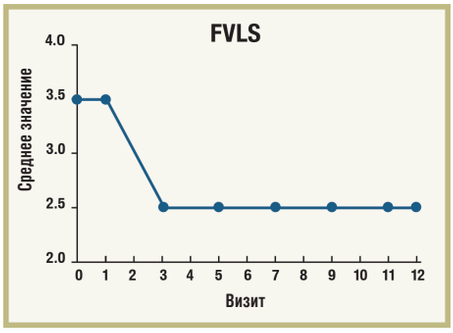

РИС. 4. *Средние значения шкалы FVLS при каждом визите (T0–T12) для всех пациенток*

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненное исследование не только достигло поставленной цели, которая заключалась в оценке безопасности длительного применения препарата на основе ГК с высокой и низкой молекулярной массой, но и подтвердило его эффективность и хорошую переносимость при коррекции морщин. Полученный результат показывает, что исследуемый препарат можно длительно и безопасно использовать как минимум для коррекции возрастных признаков на лице, хотя существует потенциальная возможность применять его и на других участках тела. **LNE**

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Beasley KL, Weiss MA, Weiss RA. Hyaluronic acid fillers: a comprehensive review. Facial Plast Surg 2009;May;25(2):86–94.

2. Fagien S, Monheit G, Jones D, Bank D, Sadick N, Nogueira A, et al. Hyaluronic acid gel with (HARRL) and without lidocaine (HAJU) for the treatment of moderate-to-severe nasolabial folds: a randomized, evaluator-blinded, Phase III study. Dermatologic Surgery 2018;44(4):549–556.

3. Hoffmann K, Juvederm Voluma study investigators group. Volumizing effects of a smooth, highly cohesive, viscous 20 mg/mL hyaluronic acid volumizing filler: prospective european study. BMC Dermatol 2009;Aug 27;9:9.

4. Jones D, Murphy DK. Volumizing hyaluronic acid filler for midface volume deficit: 2-year results from a pivotal single-blind randomized controlled study. Dermatologic Surgery 2013;39(11):1602–1612.

5. Bukhari SNA, Roswandi NL, Waqas M, Habib H, Hussain F, Khan S, et al. Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: a review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic effects. International Journal of Biological Macromolecules 2018; Dec 1;120:1682–1695.