

Перспективное, Контр-латеральное*, Рандомизированное, Долгосрочное, Слепое, Объективное Сравнительное исследование Эффективности и Переносимости двух новых филлеров на основе Гиалуроновой кислоты. Dermatol Surg. 2017 Dec;43(12):1448-1457

*сравниваются два разных продукта на разных половинах лица одного пациента

Patrick Trevidic, MD,* Pierre Andre, MD,† Laurent Benadiba, MD,‡

Jean-Jacques Deutsch, MD,x Olivier Galatoire, MD,¶ Philippe Garcia, MD,*

Anne Grand-Vincent, MD,k Sylvie Boisnic, MD,** Jean-Charles Kerihuel, MD,††

and Catherine Salomon, MD‡‡

*Clinique REMUSAT, Paris, France; †Private Practice, Paris, France; ‡Private Practice, Paris, France; xPrivate Practice, Paris, France; ¶Fondation Rothschild, Paris, France; kPrivate Practice, Paris, France; **GREDECO, Paris, France; ††Société VERTICAL, Paris, France; ‡‡Laboratoires FILORGA, Paris, France

ИСТОРИЯ ВОПРОСА Существуют требования к долгосрочным объективным сравнениям внутрикожных филлеров на основе гиалуроновой кислоты (ГК).

ЦЕЛЬ Сравнить эффективность и переносимость ART FILLER Universal (AFU) и ART FILLER Finelines (AFFL) с существующими филлерами на основе ГК для коррекции носогубных складок и гусиных лапок.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ Перспективное, рандомизированное, с заслеплением оценщика и пациента сравнение AFU с JUVEDERM Ultra 3 (JUV) и AFFL с FIRST LINES PureSense (FLPS). Выраженность носогубных складок и гусиных лапок была оценена независимыми заслепленными оценщиками с использованием шкалы Лемперлье на исходном уровне день (D) D0, в день (D) 30 / D45, D90 и D180. Переносимость, шкала общего эстетического улучшения (GAIS), объем морщин, толщина и плотность кожи также были измерены на D30/ D45, D90 и D180.

РЕЗУЛЬТАТЫ На 30-й и 180-й день, соответственно, были обследованы 61 и 67 пациентов. Баллы за носогубные складки и гусиные лапки показали статистически значимые улучшения на D30, D90 и D180. AFU и AFFL не уступали JUV и FLPS, соответственно. У большинства пациентов отмечалось улучшение по шкале GAIS, которое сохранялось как минимум до D180 и значительное увеличение синтеза коллагена в области гусиных лапок и носогубных складок. Лечение переносилось хорошо.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ AFU и AFFL не хуже препаратов сравнения. Используемая методология представляет собой новый подход к расширению существующей клинической оценки филлеров на основе ГК.

Данный материал является конфиденциальным и предназначен для внутреннего использования

DYSAE-RU-000203.25082020

Гиалуроновая кислота (ГК) – важный компонент дермы,¹⁻³ высокогидрофильна, что учитывается для эффективности внутридермальных имплантов (филлеров) на основе гиалуроновой кислоты.⁴⁻⁶

Коммерческие внутридермальные филлеры на основе ГК химически стабилизируются сшивкой, что дает вязкий, нерастворимый гель с длительным действием. Реологические характеристики ГК, введенный объем и обрабатываемая область напрямую влияют на клиническое улучшение и продолжительность внутридермального эффекта, оказываемого наполнителем (филлером) на основе ГК.^{7,8}

В этом исследовании оценивалась долгосрочная эффективность и профиль безопасности 2 новых филлеров на основе ГК, содержащих лидокаина гидрохлорид, который уменьшает боль при инъекции без ущерба для профиля безопасности, переносимости или немедленной и долгосрочной эффективности.⁹⁻¹¹

Кроме того, в этом исследовании использовался новый подход, чтобы дополнить текущий золотой стандарт – клиническую оценку (разделение лица, слепая оценка) объективными измерениями с помощью инструментальных методов.

Материалы и методы

Исследуемые продукты

ART FILLER Universal (AFU; Лаборатория FILORGA, Париж, Франция) – новый синтезированный гель ГК (25 мг/мл) для лечения средних и глубоких морщин, такие как носогубные складки.

ART FILLER Fine lines (AFFL; Лаборатория FILORGA) содержит 20 мг/мл синтезированной ГК и корректирует мелкие поверхностные морщинки, такие, как гусиные лапки. AFU и AFFL включают 0,3% лидокаина гидрохлорид.

В этом исследовании оценивалась долгосрочная эффективность и безопасность этих 2 новых филлеров в сравнении с существующими гиалуроновыми филлерами: JUVEDERM Ultra 3 (JUV; Allergan) и FIRST LINES PureSense (FLPS; Teoxane), соответственно.^{7,8} Эти препараты сравнения (контроль) были выбраны на основе нескольких критериев. Во-первых, они имеют сопоставимые характеристики и свойства геля, в том числе аналогичную концентрацию ГК (JUV содержит 24 мг/мл ГА и FLPS содержит 20 мг/мл ГК) и лидокаина (0,3%). Во-вторых, эти филлеры имеют сопоставимые показания и вводятся с использованием игл аналогичного калибра. Наконец, контрольные филлеры используются для введения в одни и те же области лица и, где применимо, одобрены Управлением по контролю качества продуктов питания и лекарств США (FDA) (JUV – то же самое, что JUVEDERM Ultra, который доступен в США, остальные 3 филлера в этом исследовании недоступны в Соединенных Штатах).

Дизайн исследования

Первая часть этого исследования была проспективной, рандомизированной, с оценкой слепым методом экспертом и пациентом, используя контр-латеральный дизайн, сравнивающий AFU с JUV для коррекции носогубных складок и AFFL с FLPS для коррекции гусиных лапок. После первоначальной коррекции (описана ниже), дополнительное количество филлера могли вводить через 14 дней для оптимизации эстетического результата. Результаты оценивались централизованно заслепленным оценщиком через день (D) 30 или D45 у пациентов, которые получили докоррекцию в D14 (далее D30/45), D90 и D180.

Продолжение исследования – это вторая открытая фаза наблюдения пациентов, которые согласились на дополнительное участие в течение 12 месяцев.

Популяция пациентов

Дерматолог из Группы для Исследований и Оценки в дерматологии и косметологии (GREDECO, Париж, Франция) пригласил к участию в исследовании пациентов женского или мужского пола в возрасте от 19 лет, обратившихся для коррекции носогубных складок или гусиных лапок. Получено письменное информированное согласие. Верхнего предела по возрасту не было. Пациенты имели фототип по Фицпатрику от I до IV, оценку по шкале Лемперлье¹² с обеих сторон лица 3 или 4 для носогубных складок и 2 для гусиных лапок. Пациенты не получали любых корректирующих косметических процедур (хирургия, ботулинический токсин или филлер) не менее 12 месяцев до исследования и никогда не вводили нерассасывающийся наполнитель. У пациентов не было противопоказаний для инъекций ГК.

Пациенты выбрали наиболее удобного врача-косметолога для инъекций и контрольных посещений. Другие инъекционные косметические процедуры не были разрешены во время проведения исследования. Пациенты могли использовать эмоленты для лица или увлажняющие кремы, если это было рекомендовано лечащим врачом.

Лечение

Врач вводил AFU или AFFL в одну случайно выбранную сторону лица и JUV или FLPS, соответственно, в другую. Дополнительное количество филлера могло быть инъецировано через 14 дней после первоначальной инъекции. Последующие инъекции ГК не были разрешены.

В области носогубных складок AFU и JUV вводили в средний или глубокий слой дермы с помощью Magic Needle – канюля 27G/ 37 мм в стартовое отверстие, выполненное с помощью иглы 26G/ 13 мм. Наполнитель вводился медленно, с использованием веерной ретроградной техники.

Максимальное количество составляло 1 мл на сторону для первоначальной инъекции с последующим введением 1 мл на сторону для пациентов, получивших докоррекцию.

В область гусиных лапок медленно инъецировали AFFL или FLPS в верхний слой дермы иглами 30G1/ 2” с использованием обычной практики врача в зависимости от глубины морщины. Обработанную область массировали, чтобы облегчить распределение и предотвратить образование микропапул.

Данный материал является конфиденциальным и предназначен для внутреннего использования

Заслепление

Предъявление продуктов исключало слепые инъекции. Глаза пациентов закрывали компрессами во время инъекций. Ни больной, ни центральный оценщик GREDECO не знали какой продукт вводился в каждую сторону. Упаковка определила номер пациента и сторону, на которой будет производиться инъекция. Распределение стороны коррекции было сгенерировано блоками по 4 с использованием SPSS 18.0 (SPSS, Inc.).

Оценка и измерения

Централизованная оценка была выполнена независимым заслепленным оценщиком GREDECO, который измерил баллы по шкале Лемперлье¹² на исходном уровне для области гусиных лапок и носогубных складок и выполнил стандартизированные фотографии изучаемых областей в высоком разрешении. Профилометрией определялся объем морщин ($V/ \text{мм}^2$; Skinstation). Дермальным высокочастотным ультразвуком - ВУЗИ (20MHz; HFUS; Monaderm) произвели 3D-визуализацию, измерение толщины и плотности кожи (образование коллагена),¹³ а также раннее выявление возможных воспалительных узелков.

Врач измерил морщины с помощью шкалы Лемперлье перед первой инъекцией. Пациенты заполняли дневник при каждом посещении, где их просили оценить следующие параметры от 0 (отсутствует) до 3 (выраженный) каждый день: синяк; покраснение; припухлость; спонтанная боль; боль при надавливании; зуд; или любое другое нежелательное явление (НЯ).

Врачи связались с пациентами по телефону примерно через 72 часа после инъекции и оценили пациентов на день (D) 14. Пациентов, получивших докоррекцию на D14 попросили заполнить еще один дневник, им позвонили еще раз через 72 часа, и они были оценены на 45-ый день (D45).

На D30 или D45 (последний для пациентов, получивших докоррекцию на D14), пациенты были осмотрены центральным оценщиком, который оценивал любое отсроченное НЯ, выраженность морщин, проведено ВУЗИ и профилометрия и сделаны фотографии. В течение 24–72 часов после этой оценки, врач независимо оценил выраженность морщин и зарегистрировал НЯ с поздним началом. Процедуры были повторены на день 90 и день 180. Центральный оценщик и пациент зарегистрировали общее эстетическое улучшение по шкале GAIS при каждом посещении центра ГРЕДЕКО (GREDECO).

Расчет размера выборки

Требовалось минимум 60 пациентов, при условии, что предел погрешности – 10% для основного результата с альфа-риском 5%, мощностью 80% и 95% пациентов показали бы снижение как минимум на 1 балл по шкале Лемперлье.^{11,12}

Анализ эффективности

Эффективность оценивали по отклонению от исходного уровня оценки по шкале Лемперле на D30 или D45, последнее для пациентов, получивших дополнительную инъекцию на D14. Снижение на 1 балл считалось клинически значимым эстетическим улучшением.^{14,15}

Базовые показатели по шкале Лемперлье сравнивались с использованием непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Объемы морщин и толщину кожи сравнивали для гусиных лапок и носогубных складок отдельно для каждой стороны, используя одномерный дисперсионный анализ (ANOVA). Так как отличия в базовых значениях между двумя сторонами лица не были статистически значимыми, анализ сравнивал каждую сторону.

Если не указано иное, результаты представлены в виде \pm стандартных отклонений или как частоты и процентов. Для анализа использовался SPSS 18.0. Отличия между AFU и JUV, и AFFL и FLPS рассчитывались в процентах, а нижние пределы одностороннего доверительного интервала (ДИ) 97,5% были определены по методу Миеттинена.¹⁶ Если этот предел не включал или превышал предельную погрешность 210%, не меньшая эффективность считалась установленной.

Два анализа чувствительности были выполнены для оценки эффективности. Первый анализ рассмотрел неопрошенных пациентов, как неудачу для AFU или AFFL и JUV или FLPS, соответственно. Второй анализ считал неопрошенных пациентов, как неудачу для AFU или AFFL и успех для JUV или FLPS, соответственно.

Вторичные критерии эффективности по сравнению с исходным уровнем на D90 и D180 анализировали с использованием одномерного ANOVA или непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Проанализированы возникающие НЯ. Были оценены среднесуточные баллы для каждой записи в дневниках пациентов.

Этическое одобрение

Это исследование соответствует Декларации 1975 г. Хельсинкского руководства по биомедицинским исследованиям человека. Исследование было одобрено местным этическим комитетом (Comité de Protection des Personnes, Иль-де-Франс VI [Университетская больница Pitié Salpêtrière, Париж, Франция]). Исследование было зарегистрировано и одобрено L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (RCB: 2014-A00306-41) и проведено в полном соответствии с французскими и европейскими правилами.

Результаты

Распределение пациентов, демографические и исходные характеристики

70 пациентов прошли скрининг GREDECO между 7 мая 2014 г. и 3 июня 2014 г.; 6 пациентов мужского и 57 женского пола были включены и инъекционированы эстетическими врачами в 6 центрах. В целом, 61 и 67 пациентов были оценены слепым методом центром GREDECO на D30 / 45 и D180, соответственно (Схема 1). Группы были хорошо подобранными (Таблица 1). На исходном уровне воспалительных узлов не обнаружено.

Данный материал является конфиденциальным и предназначен для внутреннего использования

В D30 или D45 общие объемы введенной ГК были аналогичными для AFU и AFFL, и JUV и FLPS, соответственно. Для носогубных складок средний объем (\pm SD) был 0.958 ± 0.381 мл для AFU и 0.970 ± 0.386 мл для JUV (Mann–Whitney U test; $p = .933$). Для области гусиных лапок средний объем был 0.235 ± 0.125 мл для AFFL и 0.233 ± 0.169 мл для FLPS ($p = .526$).

Докоррекция в области носогубных складок на D14 была выполнена у 21.7% в группе JUV и у 25.0% в группе AFU. Докоррекция в области гусиных лапок была выполнена у 13.3% в группах AFFL и FLPS.

Результаты исследования

Первичными результатами была доля пациентов, у которых выраженность носогубных складок и гусиных лапок на D30 уменьшилась как минимум на 1 балл по шкале Лемперлье¹² по сравнению с исходным уровнем, когда на одной стороне лица был введен AFU или AFFL, а на другой стороне - JUV или FLPS, соответственно. Вторичными конечными точками были переносимость и следующие показатели: балл по шкале Лемперлье, оцененный практикующим врачом, который вводил филлер;

GAIS; объемы морщин; и толщина кожи по сравнению с исходным уровнем на 30 или 45 день у пациентов, которые получили докоррекцию на D14 (далее D30/ 45), D90, и D180.

Результаты по шкале Лемперлье

Средние баллы по шкале Лемперлье, оцененные заслепленным центральным оценщиком для области носогубных складок и гусиных лапок значительно улучшились ($p < 0,001$) между исходным уровнем и D30/ 45, улучшение сохранялось на D90 и D180 (Таблица 2). Основываясь на слепой оценке, все пациенты показали снижение как минимум на 1 балл по шкале Лемперлье для носогубных складок с AFU и JUV. Нижняя граница одностороннего 97,5% ДИ разницы между филлерами (-5,97%) превысила заранее установленный предел не меньшей эффективности ($p < 0,01$).

Для области гусиных лапок 95,1% сторон с AFFL и 93,4% сторон с FLPS показали снижение не менее, чем на 1 балл по шкале Лемперлье на основании слепой оценки. Нижняя граница одностороннего 97,5% ДИ разницы между филлерами (-7,90%) была выше заранее установленного предела не меньшей эффективности ($p < 0,01$).

Оценки Лемперлье, записанные врачами и пациентами были очень похожи на центрально оцененные результаты (данные не показаны). AFU и AFL не уступает JUV и FLPS, соответственно ($p < 0,01$).

Шкала общего эстетического улучшения (GAIS)

Большинство пациентов и центральная оценка показали улучшения по шкале GAIS независимо от наполнителя. Очень небольшое количество пациентов сообщили об ухудшении эстетического вида (Таблица 3). Улучшения в целом сохранялись вплоть до D180.

Плотность кожи, объем морщин и толщина кожи

Средняя плотность дермы показала статистически значимое увеличение для AFU, AFFL, JUV и FLPS для области носогубных складок и гусиных лапок на D90 и D180 по сравнению с исходным уровнем (Таблица 4). Уменьшение объема носогубных складок и гусиных лапок и увеличение толщины кожи показали аналогичные изменения между исходным уровнем и D30/45 ($p < 0,001$) независимо от наполнителя, которые поддерживались до D180. Высокочастотный ультразвук показал значительное увеличение коллагена и плотности нового коллагена для всех филлеров вплоть до D180. Синтез нового коллагена был более быстрым и заметным для области гусиных лапок, чем для носогубных складок (Рис. 2).

Переносимость и Нежелательные явления (НЯ)

Смертельных случаев или серьезных НЯ зарегистрировано не было (Таблица 5). Между первой инъекцией и D30 или D45, врачи отметили 64 события у 35 пациентов (55,6%). Природа одного события не уточняется. 39 НЯ были рапортированы в 72-часовой телефонный звонок после инъекции. Пятьдесят восемь (92,1%) НЯ касались лица и мест инъекций. Остальные 5 НЯ были связаны с недомоганием, тошнотой или головной болью сразу после укола и панарициев. На гематому от легкой до умеренной степени или отек в месте инъекции приходилось 60,3% местных явлений. Никаких неожиданных НЯ не возникло, и никаких различий между филлерами не было.

Покраснение, припухлость и боль при пальпации были чаще всего рапортированы в течение первых 5-6 дней после инъекции на основании дневников пациентов. В общем, 87,1% пациентов сообщили как минимум об 1 событии в области гусиных лапок, инъецированных AFFL, и 90,3% инъецированных FLPS. Для носогубных складок соответствующие цифры были 85,5% с AFU и 80,6% с JUV. Включая первую инъекцию и докоррекцию, в 11,3% случаев область гусиных лапок была связана с выраженными НЯ для обоих филлеров AFFL и FLPS. Для носогубных складок 17,7% и 16,1% областей, обработанных AFU и JUV, соответственно, были связаны с выраженными НЯ.

По сообщениям пациентов, самые высокие баллы были на D1 после инъекции, а затем быстро проходили. К 6 дню результаты были близки к нулю (Таблицы 6 и 7). Ни общего, ни местного НЯ не произошло между D30/45 и D180, за исключением одного пациента, который был госпитализирован для плановой операции по поводу межпозвоночной грыжи. Воспалительных узелков или гранулем не было обнаружено на ВУЗИ.

Обсуждение

Это исследование показывает, что AFU и AFFL не хуже контрольных препаратов JUV и FLPS, соответственно. Улучшения с AFU и AFFL в области носогубных складок и гусиных лапок сохранялись как минимум до D180. Продолжение исследования продлит результаты до 18 месяцев. Измерения толщины кожи и объема морщин, а также вторичные конечные точки подтвердили эффективность AFU и AFFL.

Ни у одного пациента не развилось серьезное НЯ. Гематома и отек в месте инъекции были в основном временными и проходящими сразу после лечения. Не было нежелательных явлений между D30/45 и D180.

Данный материал является конфиденциальным и предназначен для внутреннего использования

Это исследование, по мнению авторов, значительно улучшает существующую оценку филлеров на основе ГК в эстетике и включает в себя несколько проверенных подходов, как субъективный (оценка заслепленным оценщиком), так и объективный методы (профилометрия и ВУЗИ).¹⁷ Например, значение индивидуальных особенностей в оценке гиалуроновых филлеров очень высокое, и контр-латеральный дизайн учитывает эту переменную, сделав каждого пациента своим собственным контролем.¹⁸

В большинстве контролируемых исследований гиалуроновых филлеров, включенных в систематические обзоры использовался контр-латеральный дизайн.¹⁹

Однако это исследование в дальнейшем позволило точно и независимо оценить 2 вида инъекций в анатомически отличные участки. Клиническое улучшение оценивалось по шкале, разработанной Лемперлье и коллегами,¹² которая широко используется, хорошо изучена и согласована между наблюдателями.^{14,15}

Поскольку практикующий врач, инъецирующий филлер, не мог быть заслеплен, основные результаты оценивались централизованно заслепленным оценщиком. В исследовании использовались надежные препараты сравнения: несколько рандомизированных исследований показывают, что JUV и FLPS эффективны и хорошо переносятся.^{4-6,14,20-25} Оценка на D30/ 45 представляет собой время оптимальной эстетической коррекции, тогда как продолжение до D180 позволяет оценить долгосрочную коррекцию морщин и переносимость.

Наконец, централизованно выполняемая профилометрия и ВУЗИ предлагают объективную поддержку клинической оценки. Они также оценивают, как были распределены наполнители в месте инъекции и реакцию окружающих тканей, независимо от оценки эксперта. Профилометрия использовалась для прямого измерения глубины морщин до и после лечения, обеспечивая более точную оценку, чем клиническая оценка. Высокочастотный ультразвук использовался для измерения как взаимодействия наполнителя с тканью (чтобы оценить, есть ли реакция вокруг филлера, гранулема и т.д.), так и плотности дермы (напрямую связана с неоколлагеногенезом).²⁶⁻³¹ Эта методология предлагает данные, которые обычно не доступны в клинических исследованиях. Например, воспалительные узелки являются наиболее распространенными отсроченными НЯ, связанными с биodeградируемыми филлерами на основе ГК.

Однако, распространенность составляет всего около 0,1% и большинство исследований не имеют достаточной мощности для выявления частоты возникновения воспалительных узелков. В этом исследовании использовалась централизованная и заслепленная оценка ВУЗИ каждого места инъекции. Чувствительность и специфичность ВУЗИ для обнаружения воспалительных узлов хорошо доказана.²⁶⁻³¹

Между D30 / 45 и D180, средняя толщина дермы увеличилась, тогда как средний объем морщин уменьшился. Синтез нового коллагена, стимулированный филлером, как оценивает ВУЗИ, может объяснить этот эффект. AFFL содержит более высокий процент свободной ГК по сравнению со связанной ГК, чем AFU, что может быть связано с более быстрым и заметным синтезом в области гусиных лапок. Кроме того, AFFL вводился в поверхностный слой дермы иглой и с большей вероятностью будет стимулировать производство коллагена, чем AFU, вводимый в глубокий слой дермы канюлей.³²⁻³⁴

Данный материал является конфиденциальным и предназначен для внутреннего использования

В заключение, AFU и AFFL хорошо подходят для коррекция морщин от умеренной до выраженной степени и тонких поверхностных морщин, соответственно, и не уступают препаратам сравнения с маркировкой CE. Метод, использованный в этом исследовании, включает несколько проверенных и объективных инструментальных подходов и представляет, по мнению авторов, значительное улучшение оценки гиалуроновых филлеров.

Ссылки:

1. Nusgens BV. Acide hyaluronique et matrice extracellulaire: une molecule primitive? *Ann Dermatol Venereol* 2010;137: S3–8.
2. Gall Y. Acide hyaluronique: structure, metabolisme et implication dans la cicatrisation [in French]. *Ann Dermatol Venereol* 2010;137(Suppl 1): S30–9.
3. Price RD, Berry MG, Navsaria HA. Hyaluronic acid: the scientific and clinical evidence. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2007;60: 1110–9.
4. Bogdan Allemann I, Baumann L. Hyaluronic acid gel (Juvederm) preparations in the treatment of facial wrinkles and folds. *Clin Interv Aging* 2008;3: 629–34.
5. Monheit GD, Prather CL. Juvederm: a hyaluronic acid dermal filler. *J Drugs Dermatol* 2007;6: 1091–5.
6. Nast A, Reytan N, Hartmann V, Pathirana D, et al. Efficacy and durability of two hyaluronic acid-based fillers in the correction of nasolabial folds: results of a prospective, randomized, double-blind, actively controlled clinical pilot study. *Dermatol Surg* 2011;37: 768–75.
7. Edsman K, Nord LI, Öhrlund A, Lärkner H, et al. Gel properties of hyaluronic acid dermal fillers. *Dermatol Surg* 2012;38: 1170–9.
8. Kablik J, Monheit GD, Yu L, Chang G, et al. Comparative physical properties of hyaluronic acid dermal fillers. *Dermatol Surg* 2009;35: 302–12.
9. Brandt F, Bank D, Cross SL, Weiss R. A lidocaine-containing formulation of large-gel particle hyaluronic acid alleviates pain. *Dermatol Surg* 2010;36(Suppl 3):1876–85.
10. Lupo MP, Swetman G, Waller W. The effect of lidocaine when mixed with large gel particle hyaluronic acid filler tolerability and longevity: a six-month trial. *J Drugs Dermatol* 2010;9: 1097–100.
11. Raspaldo H, De Boule K, Levy PM. Longevity of effects of hyaluronic acid plus lidocaine facial filler. *J Cosmet Dermatol* 2010;9: 11–5.
12. Lemperle G, Holmes RE, Cohen SR, Lemperle SM. A classification of facial wrinkles. *Plast Reconstr Surg* 2001;108: 1735–50. discussion 1751–2.
13. Kleinerman R, Whang TB, Bard RL, Marmur ES. Ultrasound in dermatology: principles and applications. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67:478–87.
14. Baumann LS, Shamban AT, Lupo MP, Monheit GD, et al. Comparison of smooth-gel hyaluronic acid dermal fillers with cross-linked bovine collagen: a multicenter, double-masked, randomized, within-subject study. *Dermatol Surg* 2007;33(Suppl 2): S128–35.

Данный материал является конфиденциальным и предназначен для внутреннего использования

15. Goodman GJ, Bekhor P, Rich M, Rosen RH, et al. A comparison of the efficacy, safety, and longevity of two different hyaluronic acid dermal fillers in the treatment of severe nasolabial folds: a multicenter, prospective, randomized, controlled, single-blind, within-subject study. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2011;4: 197–205.

16. Miettinen OS, Nurminen M. Comparative analysis of two rates. *Stat Med* 1985;4: 213–26.

Данный материал является конфиденциальным и предназначен для внутреннего использования

17. Turlier V, Rouquier A, Black D, Josse G, et al. Assessment of the clinical efficacy of a hyaluronic acid-based deep wrinkle filler using new instrumental methods. *J Cosmet Laser Ther* 2010;12: 195–202.

18. FDA. Design Considerations for Pivotal Clinical Investigations for Medical Devices. Silver Spring, MD: FDA; 2013.

19. Cohen JL, Dayan SH, Brandt FS, Nelson DB, et al. Systematic review of clinical trials of small- and large-gel-particle hyaluronic acid injectable fillers for aesthetic soft tissue augmentation. *Dermatol Surg* 2013;39: 205–31.

20. Prager W, Wissmueller E, Havermann I, Bee EK, et al. A prospective, split-face, randomized, comparative study of safety and 12-month longevity of three formulations of hyaluronic acid dermal filler for treatment of nasolabial folds. *Dermatol Surg* 2012; 38:1143–50.

21. Sharma P, Sharma S. Comparative study of a new dermal filler Uma Jeunesse and Juvederm. *J Cosmet Dermatol* 2011;10: 118–25.

22. Weinkle SH, Bank DE, Boyd CM, Gold MH, et al. A multi-center, double-blind, randomized controlled study of the safety and effectiveness of Juvederm injectable gel with and without lidocaine. *J Cosmet Dermatol* 2009;8: 205–10.

23. Levy PM, De Boule K, Raspaldo H. A split-face comparison of a new hyaluronic acid facial filler containing pre-incorporated lidocaine versus a standard hyaluronic acid facial filler in the treatment of nasolabial folds. *J Cosmet Laser Ther* 2009;11: 169–73.

24. Lupo MP, Smith SR, Thomas JA, Murphy DK, et al. Effectiveness of Juvederm ultra plus dermal filler in the treatment of severe nasolabial folds. *Plast Reconstr Surg* 2008;121: 289–97.

25. Moers-Carpi M, Vogt S, Santos BM, Planas J, et al. A multicenter, randomized trial comparing calcium hydroxylapatite to two hyaluronic acids for treatment of nasolabial folds. *Dermatol Surg* 2007;33(Suppl 2): S144–51.

26. Giovagnorio F, Drudi FM, Valentini C, Paonessa A. Ultrasonography in follow-up of soft tissue augmentation of the face with synthetic materials: a pilot study. *Acta Radiologica* 2004; 45:746–50.

27. Young SR, Bolton PA, Downie J. Use of high-frequency ultrasound in the assessment of injectable dermal fillers. *Skin Res Technol* 2008;14: 320–3.

28. Indrizzi E, Moricca LM, Pellacchia V, Leonardi A, et al. Biomaterial implantation in facial esthetic diseases: ultrasonography monitor follow-up. *J Craniofac Surg* 2008;19: 1098–103.

Данный материал является конфиденциальным и предназначен для внутреннего использования

29. Rallan D, Harland CC. Ultrasound in dermatology—basic principles and applications. Clin Exp Dermatol 2003;28: 632–8.
30. Grippaudo FR, Mattei M. High-frequency sonography of temporary and permanent dermal fillers. Skin Res Technol 2010;16: 265–9.
31. Grippaudo FR, Mattei M. The utility of high-frequency ultrasound in dermal filler evaluation. Ann Plast Surg 2011;67: 469–73.
32. Turlier V, Delalleau A, Casas C, Rouquier A, et al. Association between collagen production and mechanical stretching in dermal extracellular matrix: in vivo effect of cross-linked hyaluronic acid filler. A randomised, placebo-controlled study. J Dermatol Sci 2013;69: 187–94.
33. Baspeyras M, Rouvrais C, Liégard L, Delalleau A, et al. Clinical and biometrological efficacy of a hyaluronic acid-based mesotherapy product: a randomised controlled study. Arch Dermatol Res 2013;305: 673–82.
34. Prikhnenko S. Polycapnent mesotherapy formulations for the treatment of skin aging and improvement of skin quality. Clin Cosmet Invest Dermatol 2015;8: 151–7.

Дополнительная информация:*

Первая часть этого исследования была сравнительной. Цель: Сравнить эффективность и переносимость новых ART FILLER Universal (AFU) и ART FILLER Fine lines (AFFL) с уже существующими филлерами на основе ГК с JUVEDERM Ultra 3 (JUV; Allergan) и AFFL с FIRST LINES PureSense (FLPS; Teoxane), предназначенных для коррекции НГС и ГЛ, соответственно.

Докоррекция для носогубных складок на D14 была выполнена у 21,7% из группы JUV и 25,0% из группы AFU. Докоррекция для гусиных лапок выполнена у 13,3% из группы AFFL и FLPS.

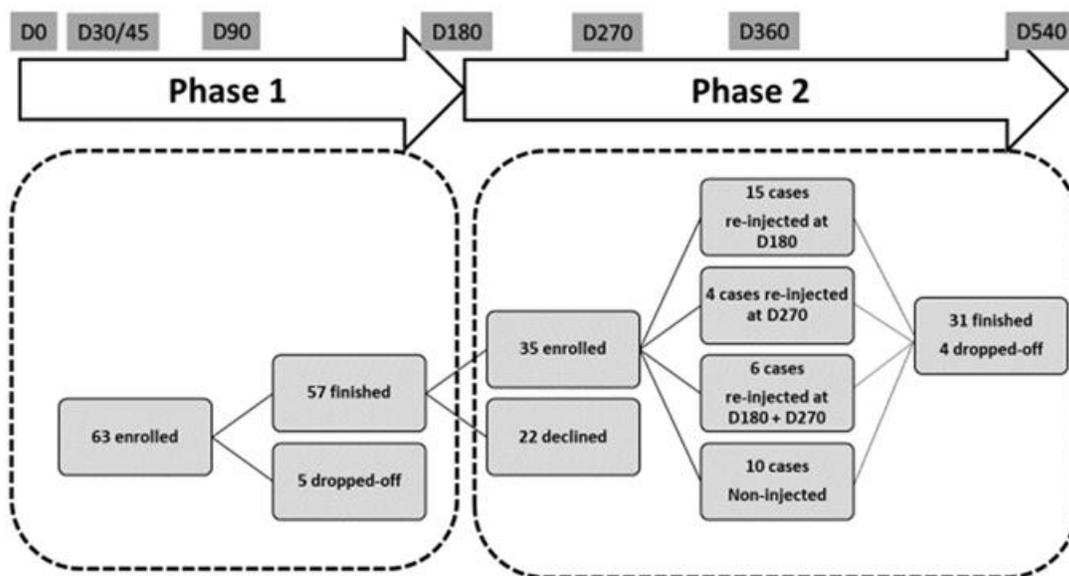
Результаты оценивались централизованно слепым методом через 30 дней D30 или 45 дней D45 в зависимости от того получал пациент докоррекцию на 14 день или нет, а также через 90 D90 и 180 D180 дней. Другими словами, через 1, 3 и 6 месяцев.



Вторая часть представляла собой открытую фазу - продолжение оценки долгосрочной эффективности и профиля переносимости у пациентов, давших согласие на дальнейшее наблюдение в течение 12 месяцев.

На схеме ниже представлено количество и цели у пациентов, получивших повторную коррекцию:

- Группа без повторной коррекции: 1/3 испытуемых - 10 пациентов: оценка уровня эффективности и продолжительность эффекта
- Группа с повторной коррекцией 2/3 испытуемых - 20 пациентов: для оценки переносимости повторной инъекции



* Данные компании ФиллМед (<http://extranet.fillmed.com>)

Оценка результатов при помощи высокочастотного ультразвукового исследования

Дермальным высокочастотным ультразвуком (20MHz; HFUS; Monaderm) производили 3D-визуализацию и измерения толщины и плотности дермы (образование коллагена), а так же раннее выявление возможных воспалительных элементов.

ВУЗИ показало статистически значимое увеличение средней плотности дермы для AFU, AFFL, JUV и FLPS для носогубных складок и гусиных лапок на D90 и D180 по сравнению с исходным уровнем. Высокочастотный ультразвук показал значительное увеличение коллагена и плотности нового коллагена для всех филлеров с сохранением эффекта вплоть до D180. *Затем в период от 9 до 12 месяца после повторной коррекции на 9-м месяце.* Синтез нового коллагена был более быстрым и заметным для гусиных лапок, чем для носогубных складок.

Подтверждение эффективности при помощи инструментальных методов оценки (профилометрия)

Профилометрией определяется объем морщин (V/мм²; Skinstation).

Профилометрия представляет цветовую шкалу от красного до зеленого (от 0 до 255 баллов), где наиболее глубокие морщины – красные; ровные участки – желтый цвет; приподнятые участки – сине-зеленые.

Переносимость и НЯ. ВУЗИ*

Ультразвук использовался для измерения как взаимодействия наполнителя с тканью (чтобы оценить, есть ли реакция вокруг наполнителя, гранулема и т.д.), так и плотности дермы (напрямую связана с неоколлагенезом). Воспалительные узелки являются наиболее распространенными поздними НЯ, связанными с биodeградируемыми гиалуроновыми филлерами, и они не могут быть выявлены при рутинном клиническом осмотре. Действительно, вероятность обнаружения гранулем в долгосрочной перспективе среди 1000 участников составляет 5% при удвоенном коэффициенте вероятности от 0,1% до 0,2%.

Данный материал является конфиденциальным и предназначен для внутреннего использования

Для того чтобы показатель вероятности обнаружения гранулем достиг значения 79% при удвоенном коэффициенте от 0,1% до 0,2% необходимо участие 50 000 человек, что является невозможным при проведении клинического исследования.

Гиалуроновая кислота гипоэхогенна. При формировании воспалительного узла, гипоэхогенная зона в области филлера окружается гиперэхогенной линией. Оценка переносимости при помощи ВУЗИ дермы не выявила воспалительных узелков или гранулем.

* Grippaudo, F.R. and M. Mattei, The utility of high-frequency ultrasound in dermal filler evaluation. Ann Plast Surg, 2011. 67(5): p. 469-73.

Данный материал является конфиденциальным и предназначен для внутреннего использования.

ООО «Ипсен»: 109147, г. Москва, ул. Таганская, д. 17–23, этаж 2, ком. 10–27, 30–39 4/1–14; тел. +7 (495) 258-54-00, факс +7 (495) 258-54-01; www.ipsen.ru.

Служба медицинской поддержки по препаратам компании «Ипсен» (в рамках инструкции по применению): тел. 8 (800) 700-40-25 (бесплатный номер телефона по всей Российской Федерации); электронная почта Medical.Information.Russia.CIS@ipsen.com.

Контакты для информации о нежелательных явлениях/реакции, для претензий на качество продуктов компании: +7 (916) 999-30-28 (круглосуточно); электронная почта pharmacovigilance.russia@ipsen.com.

DYSAE-RU-000203.25082020