




# Многоцентровое рандомизированное двойное слепое split-face исследование двух филлеров на основе гиалуроновой кислоты для временного восстановления объема средней трети лица у азиатов

Джун Мин Юнг MD<sup>1</sup>  | Ву Шун Ли MD<sup>2</sup> | Хак Тэ Ким MD<sup>1</sup> | Юнг Сеон Мун<sup>1</sup> |  
Сеун Хван Пайк MD<sup>1</sup> | Ву Джин Ли MD, PhD<sup>1</sup> | Сунг Юн Чанг MD, PhD<sup>1</sup> |  
Ми Ву Ли MD, PhD<sup>1</sup> | Чонг Хюн Вон MD, PhD<sup>1</sup>  | Беом Джун Ким MD, PhD<sup>3</sup> 

<sup>1</sup> Кафедра дерматологии, Медицинский центр Асан, Медицинский колледж Ульсанского университета, Сеул, Корея

<sup>2</sup> Medytox Inc., Сеул, Корея

<sup>3</sup> Кафедра дерматологии, Чунг-Анг, Университетский медицинский колледж, Сеул, Корея

#### Correspondence

Beom Joon Kim, Department of Dermatology, Chung-Ang University College of Medicine, 84, Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 06974, Korea.  
Email: beomjoon74@gmail.com

Chong Hyun Won, Department of Dermatology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88, Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea.

Email: drwon@amc.seoul.kr

#### Funding information

Medytox Inc., Seoul, Korea

## Аннотация

**Справочная информация:** Исследовались филлеры на основе гиалуроновой кислоты для восстановления дефицита объема средней трети лица у азиатов.

**Цели:** В этом исследовании сравнивались эффективность и безопасность двух высококогезивных филлеров на основе гиалуроновой кислоты Neuramis® Volume Lidocaine и Juvederm® Voluma® с лидокаином (VYC-20L) для временного восстановления объема средней трети лица у азиатов.

**Пациенты/методы:** 88 пациентам с умеренным или тяжелым возрастным дефицитом объема средней трети лица по Шкале дефицита объема средней трети лица (MFVDS) вводился Neuramis® Volume Lidocaine с одной стороны и VYC-20L с другой стороны лица. Реакцию определяли как снижение на ≥1 пункт MFVDS через 24 недели после инъекции путем фотографической оценки. Вторичные ожидаемые результаты включали фотографическую и живую оценки MFVDS и изменений на 4, 12 и 24 неделе; глобальные эстетические улучшения, оцениваемые исследователями и субъектами при каждом посещении; и долю субъектов, которые прошли курс коррекции.

**Результаты:** Процент положительного клинического ответа сторон, обработанных Neuramis® Volume Lidocaine и VYC-20L, был идентичен (96,39%) на 24 неделе, что свидетельствует о том, что Neuramis® Volume Lidocaine не уступал VYC-20L. Фотографические и живые оценки шкалы MFVDS и ее изменений, общее эстетическое улучшение, а также доли субъектов, которые прошли курс коррекции, не отличались значительно во время наблюдения.

**Выводы:** Neuramis® Volume Lidocaine не уступал VYC-20L для временного восстановления объема средней трети лица через 24 недели после лечения. Оба этих высоко-когезивных филлера на основе гиалуроновой кислоты можно эффективно и безопасно использовать для коррекции потери объема средней трети лица у азиатов.

**Ключевые слова:** азиат, филлер, гиалуроновая кислота, средняя треть лица, Neuramis, объем

<sup>©</sup> Эти авторы внесли одинаковый вклад с авторами представленного доклада для контакта.

Протокол исследования был одобрен соответствующими институциональными наблюдательными комиссиями и оформлен в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Идентификатор на ClinicalTrials.gov: NCT02721368. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02721368>

## 1 | ВВЕДЕНИЕ

Возрастная потеря объема поверхностных и глубоких мягких тканей, провисание лица под действием силы тяжести и ремоделирование лицевой части черепа – все это способствует ослаблению опорной конструкции лица, что приводит к дефициту объема средней трети лица (MVD).<sup>1,2</sup> Хотя эти процессы физиологического старения лица схожи в разных этнических группах, существуют различия в костной опорной конструкции и склонности мягких тканей лица к провисанию, что приводит к эстетическому результату, характерному для каждой расы. Что касается средней трети лица, азиаты, как правило, имеют большую ширину скул, чем кавказцы, что приводит к более широкому лицу. Выступающие скулы также характерны для восточных азиатов, особенно корейского, китайского и японского происхождения. Кроме того, азиатское лицо обычно выглядит плоским, если смотреть сбоку, поскольку передняя проекция менее выражена. У азиатов более плотная фиброно-жировая прослойка между поверхностной мышечной апоневротической системой и глубокой фасцией, что уменьшает провисание средней трети лица с возрастом и позволяет азиатскому лицу сохранять молодость в течение более длительного периода по сравнению с сопоставимыми по возрасту кавказцами.<sup>3,4</sup> Juvederm® Voluma® с лидокаином (VYC-20L; Allergan, Inc., Ирвин, Калифорния) представляет

собой высококогезивный гель монофазной гиалуроновой кислоты 20 мг/мл в сочетании с 0,3% лидокаина, который был одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США для коррекции возрастной потери объема в области средней трети лица.<sup>5,6</sup> С момента его одобрения использование дермальных филлеров с гиалуроновой кислотой увеличилось для удовлетворения потребностей пациентов с MVD.<sup>7-9</sup> Исследования показали, что VYC-20L может обеспечить длительную поддержку мягкой ткани средней трети лица в различных этнических группах, включая азиатов.<sup>10-12</sup> Однако, учитывая ограниченное количество исследований по азиатскому населению и то, что эстетические потребности азиатов отличаются от потребностей кавказцев, требуется большее количество клинических исследований для подтверждения его эффективности и безопасности для азиатов.

Среди других доступных дермальных филлеров на основе гиалуроновой кислоты есть Neuramis® Volume Lidocaine (Medytox, Inc, Сеул, Республика Корея) – монофазный филлер на основе гиалуроновой кислоты 20 мг/мл, который содержит 0,3% лидокаина. Этот филлер, разработанный Medytox, производится с четким двойным поперечным шиванием, называемым технологией «стабилизированная гиалуроновая кислота и усовершенствованная очистка», что делает его высококогезивным.<sup>13,14</sup> Целью данного исследования было сравнение эффективности и безопасности Neuramis® Volume Lidocaine и VYC-20L для восстановления объема средней трети лица у азиатов с MVD средней и тяжелой степени тяжести.

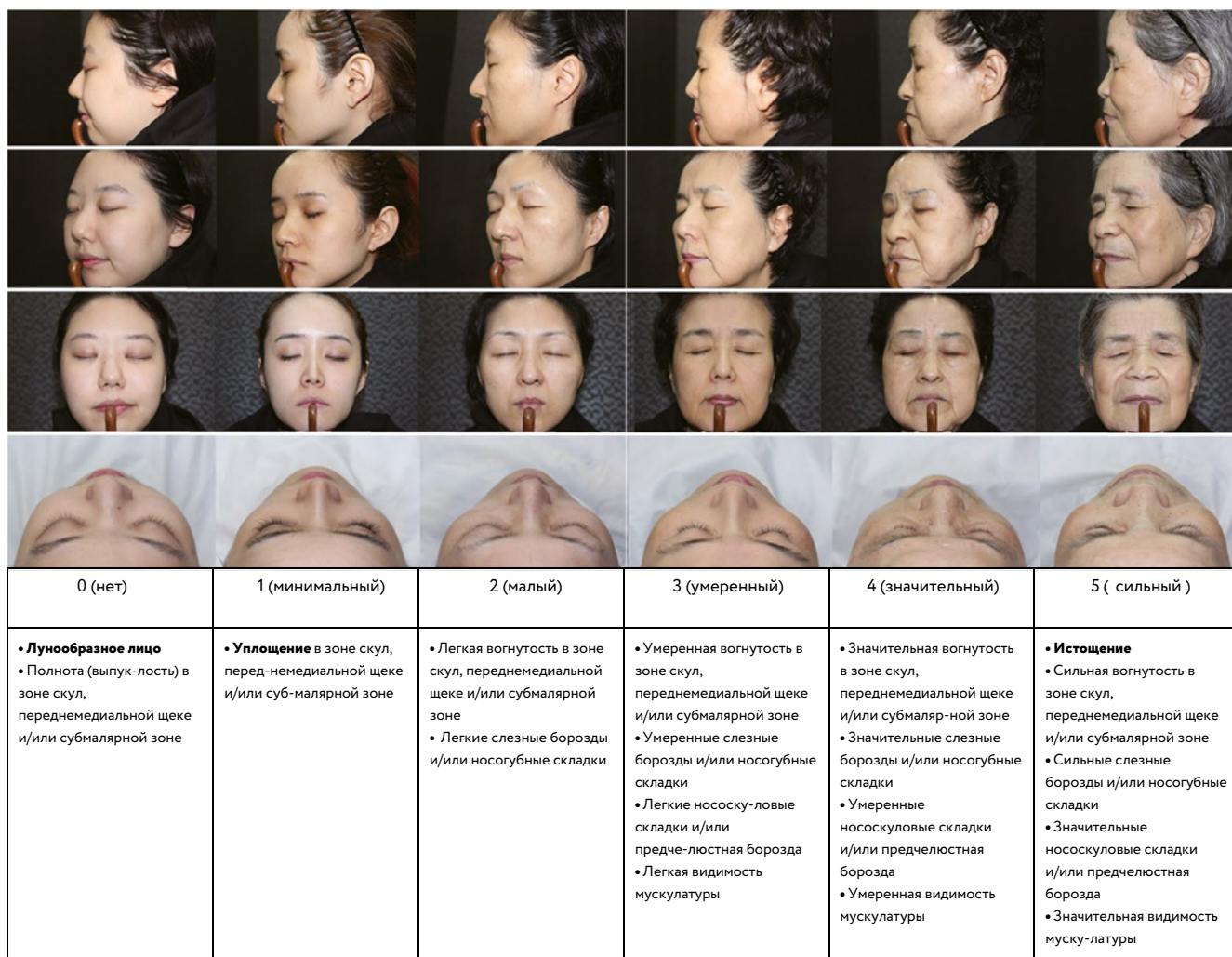
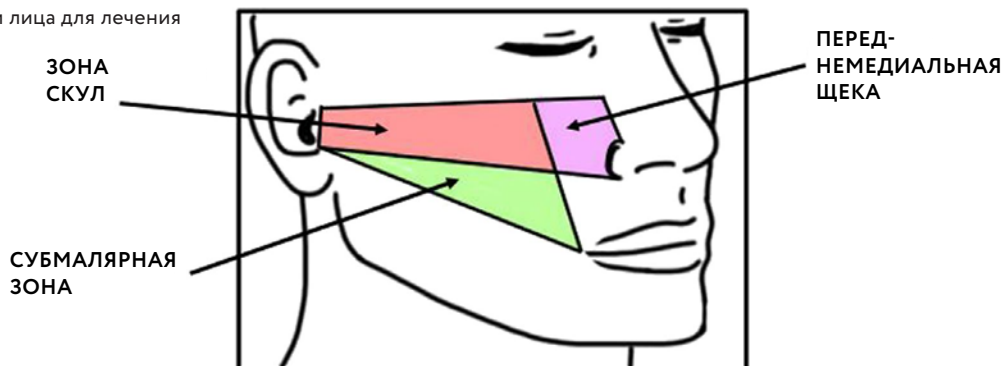


РИСУНОК 1. Шкала дефицита объема средней трети лица

РИСУНОК 2. Три подзоны средней трети лица для лечения



## 2 | МЕТОДЫ

### 2.1 | План клинического исследования

Это многоцентровое рандомизированное двойное слепое клиническое исследование на одинаковых парных участках лица проводилось с ноября 2016 года по апрель 2017 года в двух исследовательских центрах в Корее. Протокол исследования был одобрен соответствующими институциональными контрольными комиссиями и оформлен в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Все участники дали письменное информированное согласие перед участием.

Были привлечены субъекты в возрасте от 35 до 65 лет, которые желают осуществить аугментацию средней трети лица для коррекции двустороннего, симметричного, среднего или тяжелого возрастного MVD по шкале дефицита объема средней трети лица (MFVDS)<sup>11</sup> (Рисунок 1). Субъекты, которые недавно проходили антикоагулянтную или антиагрегантную терапию, или были гиперчувствительны к гиалуроновой кислоте, лидокаину или местным анестетикам, были исключены. Субъекты с историей пластической хирургии или ицевых процедур, препятствующие точной оценке исследователем, также были исключены. Также были исключены субъекты с любыми историями врожденных или приобретенных заболеваний, которые поражают среднюю треть лица, субъекты, которые были беременны или не желали использовать приемлемую форму контроля рождаемости в течение испытательного периода.

Хорошо обученный, замаскированный исследователь в каждом медицинском центре делал инъекции. Все субъекты в каждом центре были оценены замаскированным оценщиком на начальном этапе и во время всех последующих посещений. Фотографии всех субъектов в каждом центре были оценены другим независимым замаскированным оценщиком.

### 2.2 | Лечение

В начале исследования подходящие субъекты были рандомизированы для обработки Neuramis® Volume Lidocaine одной стороны лица и VYC-20L другой стороны. Каждый филлер был предварительно дозирован по 1,0мл шприцам с иглой 27G. Конкретные места инъекции были тщательно выбраны лечащим исследователем; эти участки включали зону скул, переднемедиальную щеку и субмаларную зону (Рисунок 2). Глубина и техника инъекции оставались на усмотрение исследователя, чтобы максимизировать эстетический эффект. Если считалось необходимым, субъекты могли пройти курс коррекции этим же препаратом на каждой стороне через 4 недели после первоначального лечения.

Максимальный общий объем, вводимый с каждой стороны лица, в том числе для коррекции, составлял 6мл, а максимальный допустимый объем с обеих сторон составлял 12мл в соответствии с рекомендациями Министерства по безопасности пищевых продуктов и лекарств Кореи.

### 2.3 | Клинические оценки

Фотографические и живые клинические оценки были выполнены при скрининге и через 0, 4, 12 и 24 недели после последней процедуры инъекции, либо начального лечения, либо коррекции в зависимости от субъекта, с использованием MFVDS с оценками тяжести в диапазоне от 0 (нет) до 5 (сильный).

Глобальное эстетическое улучшение по сравнению с исходным уровнем на каждой стороне лица оценивалось исследователями и субъектами при каждом последующем посещении с использованием Шкалы глобального эстетического улучшения (GAIS), 5-балльной шкалы от «значительное улучшение (уровень 2)» до «значительного ухудшения (уровень 2)».

### 2.4 | Основная цель

Основная цель этого исследования состояла в том, чтобы предельно не меньшую эффективность Neuramis® Volume Lidocaine в сравнении с VYC-20L для временного восстановления объема средней трети лица. Фотографии средней трети лица оценивали через 24 недели после последней инъекции независимым замаскированным оценщиком на основе общей MFVDS. Субъектами, ответившими на лечение, были определены субъекты, достигшие по крайней мере 1-го уровня улучшения по сравнению с исходным уровнем, и коэффициент субъектов, ответивших на лечение, в каждой группе рассчитывался при каждом посещении.

### 2.5 | Вторичные цели

Вторичные цели включали показатель субъектов, ответивших на лечение, в каждой группе на основе общей MFVDS при каждом последующем посещении с помощью фотографических и живых оценок. Изменения общей MFVDS при каждом посещении с помощью фотографических и живых оценок также рассчитывались.

Исследователи и участники оценивания также общее эстетическое улучшение GAIS, сравнивая внешний вид субъекта при последующих посещениях с исходными фотографиями. Субъектами, ответившими на лечение,

были субъектами, которые получили оценку 1 (улучшение) и 2 (значительное улучшение) по GAIS при каждом посещении. Кроме того, была определена доля субъектов в каждой группе, прошедших курс коррекции.

## 2.6 | Безопасность

Регистрировались частота, тяжесть и продолжительность любых реакций в месте лечения (TSR). Нежелательные явления, возникающие при лечении (TEAE), и нежелательное воздействие изделия (ADE) были классифицированы с использованием MedDRA версии 20.0, и были определены их частота, тяжесть и продолжительность.

## 2.7 | Статистика

Используя блочную рандомизацию, был сформирован список рандомизации. Расчет размера выборки в этом сопоставленном исследовании случай-контроль был основан на использовании двух взаимосвязанных пропорций. Расчеты показали, что 70 субъектов должны были достичь эффективности ~ 80% при уровне значимости 5%. Предполагая, что показатель отсева составляет 20%, было зарегистрировано 88 субъектов.

При оценке основной цели субъектами, отвечающими на лечение, были определены субъекты, достигшие по меньшей мере 1-го уровня улучшения по сравнению с исходным уровнем по MFVDS через 24 недели после лечения. Односторонний доверительный интервал 97,5% был рассчитан для разности показателей субъектов, отвечающих на лечение. Вывод о не меньшей эффективности делался, если нижний предел доверительного интервала был выше предопределенного предела - 0,15. При вторичной оценке эффективности все статистические тесты проводились при уровне значимости 5% с обеих сторон. Непрерывные переменные были проанализированы с использованием парных t-тестов или знаковых критериев Уилкоксона. Категориальные переменные были проанализированы с использованием теста МакНемара. Все статистические анализы были выполнены с использованием SAS версии 9.4 (Институт SAS, Кэри, Северная Каролина).

## 3 | РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 89 обследованных субъектов, 88 были включены в исследование, и 83, с имеющимися фотографическими доказательствами общего MFVDS через 24 недели, были включены в полную выборку для анализа (FAS). Средний

возраст этих 83 субъектов составил  $50,60 \pm 7,78$  лет. Большинство субъектов были женщины (79,52%). Субъекты имели II-IV типы кожи по Фитцпатрику.

Средний объем Neuramis® Volume Lidocaine, вводимый первоначально на одной стороне лица, составлял  $2,90 \pm 0,49$  мл, а средний объем VYC-20L, вводимый изначально на другой стороне лица, составлял  $2,92 \pm 0,50$  мл. Объемы Neuramis® Volume Lidocaine и VYC-20L, введенных в переднемедиальную щеку, составили  $1,69 \pm 0,87$  мл и  $1,72 \pm 0,89$  мл соответственно; объемы, введенные в субмаларную зону, составляли для обоих филлеров  $0,73 \pm 0,34$  мл; и объемы, введенные в зону скул, составили также для обоих филлеров  $0,47 \pm 0,48$  мл. Средние общие объемы Neuramis® Volume Lidocaine и VYC-20L, введенных во время процедур коррекции, составили  $1,03 \pm 0,52$  мл и  $1,24 \pm 0,53$  мл соответственно, включая  $0,62 \pm 0,47$  мл и  $0,78 \pm 0,47$  мл, соответственно, в переднемедиальную щеку, и  $0,41 \pm 0,36$  мл и  $0,46 \pm 0,36$  мл соответственно в субмаларную зону. Субъектам не потребовались корректирующие инъекции в зону скул. Средние объемы инъекций для начального лечения и корректирующего лечения составили  $3,19 \pm 0,75$  мл и  $3,27 \pm 0,84$  мл для Neuramis® Volume Lidocaine и VYC-20L, соответственно, без статистической разницы между двумя группами. Репрезентативные фотографии субъектов показаны на Рисунке 3.

Из полной выборки для анализа два субъекта были исключены, так как один не завершил исследование, а другой использовал запрещенные лекарства. Таким образом, оставшиеся 81 субъект были выбраны для популяции анализа по протоколу.

Первичные и вторичные ожидаемые результаты были проанализированы в FAS. Безопасность была проанализирована в выборке для анализа безопасности, которая включала в себя всех 88 зарегистрированных субъектов.

### 3.1 | Первичные ожидаемые результаты

Общие показатели субъектов, отвечающих на лечение, которым с обеих сторон вводились Neuramis® Volume Lidocaine и VYC-20L, были идентичны 96,39% (80 из 83). Доверительный интервал в 97,5% был выше предопределенного предела для показателя не меньшей эффективности, что указывает на то, что эффективность Neuramis® Volume Lidocaine не уступала эффективности VYC-20L через 24 недели после лечения (разница в показателе субъектов, отвечающих на лечение: 0,00, односторонняя 97,5% ДИ: [0,00, 0,00]) (Рисунок 4A).



РИСУНОК 3. Репрезентативные фотографии 50-летней женщины, получавшей Neuramis® Volume Lidocaine с левой стороны и VYC-20L с правой стороны

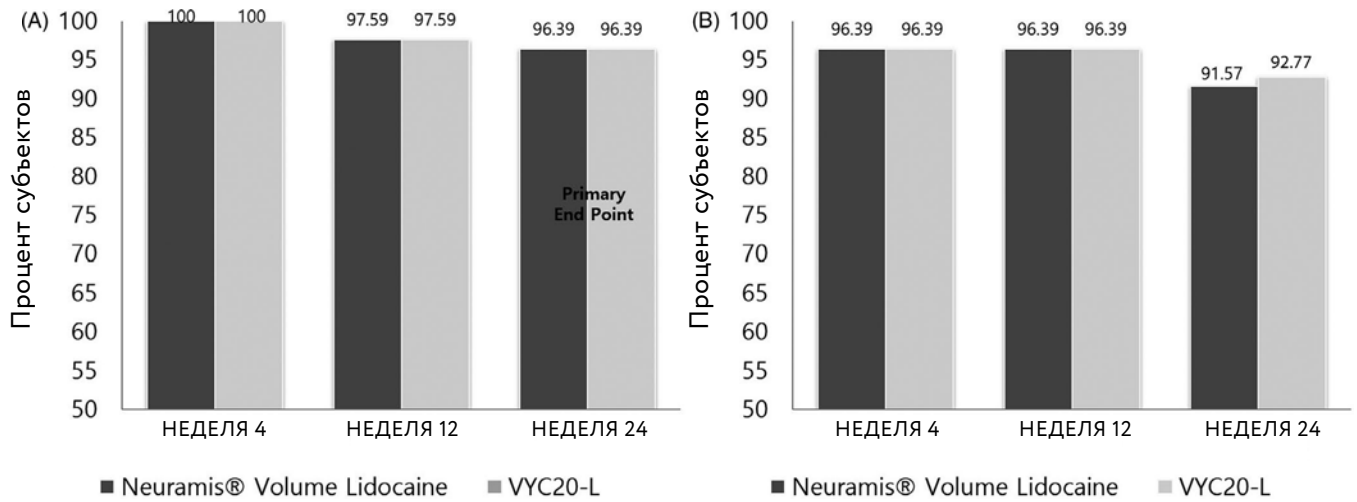


РИСУНОК 4. Показатели субъектов, отвечающих на лечение, по шкале MFVDS с использованием фотографической (A) и живой оценки (B)

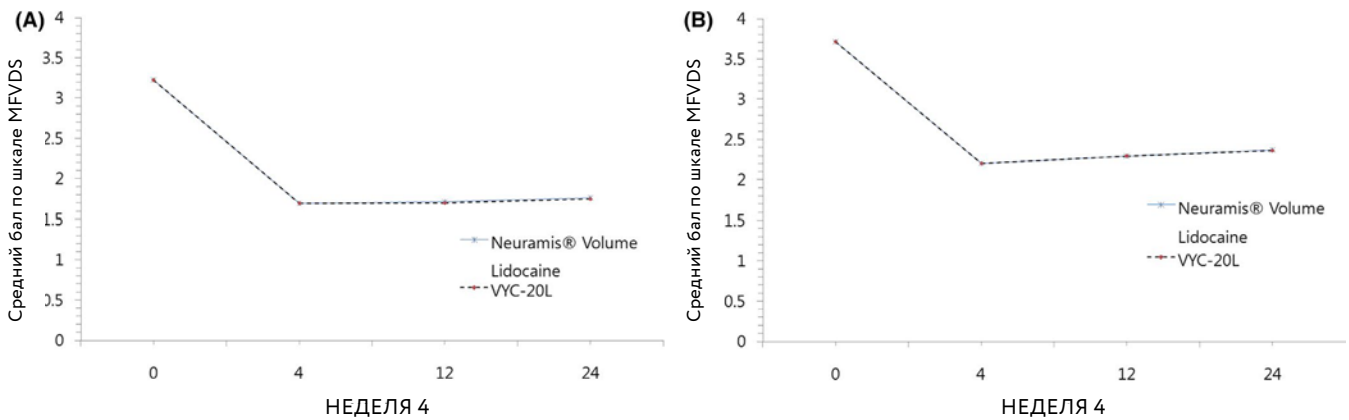


РИСУНОК 5. Средние оценки по MFVDS с использованием фотографической (A) и живой оценке (B)

### 3.2 | Вторичные ожидаемые результаты

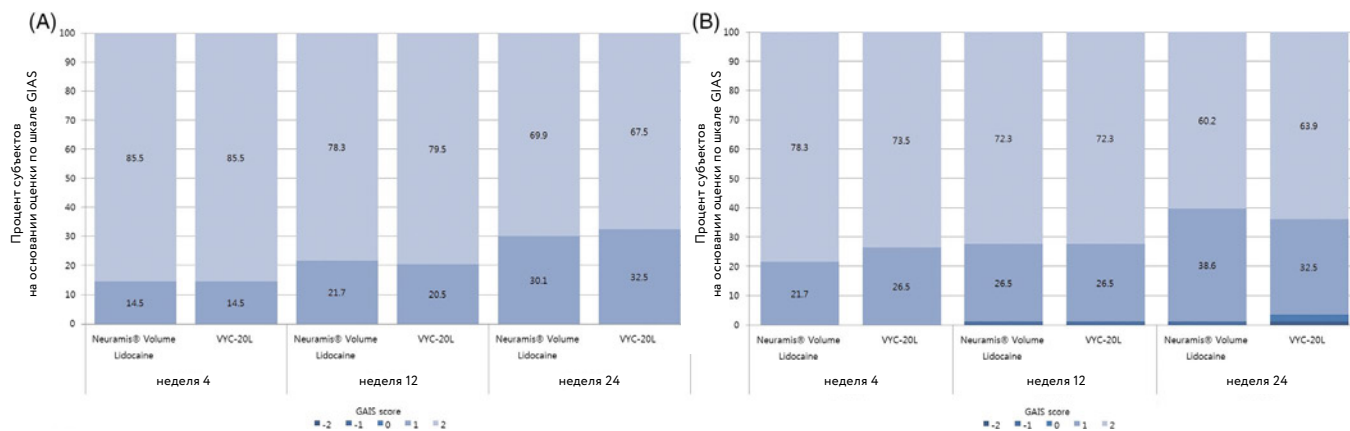
Показатели субъектов, отвечающих на лечение, по фотографической оценке, основанной на общей шкале MFVDS, составили 100% для обеих сторон на 4-й неделе. На 12-й неделе доля субъектов, отвечающих на лечение, для обеих сторон составила 97,59%, без различий (Рисунок 4А). Живая оценка общей шкалы MFVDS показала, что 96,39% субъектов имели положительные результаты с обеих сторон через 4 и 12 недель после инъекции. На 24 неделе показатели субъектов, отвечающих на лечение, для Neuramis® Volume Lidocaine и VYC-20L составили 91,57% и 92,77% соответственно, без существенной разницы между двумя группами (P = 0,373) (Рисунок 4В).

Изменения общей MFVDS при каждом посещении как по фотографическим, так и по живым оценкам существенно не различались с обеих сторон. Согласно фотографической оценке, изменения общей MFVDS на стороне, обработанной Neuramis® Volume Lidocaine через 4, 12 и 24 недели после инъекции, составили  $-1,53 \pm 0,50$ ,  $-1,51 \pm 0,55$  и  $-1,46 \pm 0,57$ , соответственно, а изменения на стороне, обработанной VYC-20L, в эти моменты времени составляли  $-1,53 \pm 0,50$ ,  $-1,52 \pm 0,55$  и  $-1,47 \pm 0,57$  соответственно.

Изменения были слегка, но не значительно, лучшими для VYC-20L на 12 и 24 неделе (p = 1,0000) (Рисунок 5А). Живая оценка показала аналогичные результаты, с изменениями на стороне, обработанной Neuramis® Volume Lidocaine, через 4, 12 и 24 недели, равные  $-1,51 \pm 0,69$ ,  $-1,42 \pm 0,66$  и  $-1,34 \pm 0,74$ , соответственно, и изменениями на стороне, обработанной VYC-20L в эти моменты времени, равные  $-1,51 \pm 0,69$ ,  $-1,42 \pm 0,66$  и  $-1,35 \pm 0,72$  соответственно (P = 1,0000) (Рисунок 5В).

Оценки по шкалы глобального эстетического улучшения, осуществлённые маскированными исследователями, показали, что все субъекты получили оценку «улучшение» или «значительное улучшение» с обеих сторон на 4, 12 и 24 неделе (частота положительной реакции = 100% через 4, 12 и 24 недели для обеих стороны, P = 1,0000) (Рисунок 6А).

Самооценка участниками баллов по шкале GAIS показала, что у 100% и 98,80% пациентов отмечалось улучшение с обеих сторон на 4 и 12 неделе соответственно. На 24 неделе сторона, инъецированная Neuramis® Volume Lidocaine, показала более высокую частоту положительных реакций, чем сторона, обработанная VYC-20L (98,80% против 96,39%, P = 0,173) (Рисунок 6В). Доля субъектов, которые прошли корректирующее лечение, была одинаковой для обоих препаратов – 30,12%.



**FIGURE 6** Процент субъектов, которые были оценены по шкале GAIS при каждом посещении исследователями (A) и субъектами (B). Субъектами, отвечающими на лечение, были субъекты, которые получили оценку 1 (улучшение) и 2 (значительное улучшение) по GAIS при каждом посещении

Нежелательное воздействие изделия (ADE)	Neuramis® volume Lidocaine N = 88	VYC-20L N = 88	Итого N = 88
Общая инцидентность (%)	10 (11.36)	8 (9.09)	11 (12.50)
<b>Отечность в месте инъекции</b>			
N (%)	6 (6.82)	4(4.55)	6 (6.82)
Длительность (дней)	25.67 ± 40.12	31.00 ± 50.76	
<b>Уплотнение в месте инъекции</b>			
N (%)	3 (3.41)	4 (4.55)	4 (4.55)
Длительность (дней)	40.67 ± 21.39	30.75 ± 11.00	
<b>Боль в месте инъекции</b>			
N (%)	3 (3.41)	2 (2.27)	3 (3.41)
Длительность (дней)	19.00 ± 25.24	26.50 ± 33.23	
<b>Гематомы в месте инъекции</b>			
N (%)	1 (1.14)	2 (2.27)	2 (2.27)
Длительность (дней)	85.00	60.50 ± 34.65	
<b>Эритема в месте инъекции</b>			
N (%)	2 (2.27)	1 (1.14)	2 (2.27)
Длительность (дней)	26.00 ± 22.63	10.00	
<b>Зуд в месте инъекции</b>			
N (%)	1 (1.14)	1 (1.14)	2 (2.27)
Длительность (дней)	42	9	
<b>Ощущение инородного тела</b>			
N (%)	1 (1.14)	0 (0)	1 (1.14)
Длительность (дней)	7		

**ТАБЛИЦА 1.** Частота и продолжительность нежелательных воздействий изделия с Neuramis®

### 3.3 | Безопасность

Частота TSR составила 51,14% для обоих препаратов. TSR были в основном разрешены в течение 2 недель и не нуждались в терапии. TEAE возникали у 39 из 88 субъектов (44,32%), что составляет в общей сложности 98 событий. Из них 55 событий не были напрямую связаны с лечением. Остальные 43 связанных с лечением события были классифицированы как ADE и были отмечены у 11 из 88 субъектов (12,50%).

Для Neuramis® Volume Lidocaine наиболее частым явлением было отечность в месте инъекции (шесть субъектов, 6,82%), за которым следовало уплотнение в месте инъекции (три субъекта, 3,41%) и боль в месте инъекции (три субъекта, 3,41%). Для VYC-20L частота событий была самой высокой для уплотнения в месте инъекции (четыре субъекта, 4,55%) с последующей отечностью в месте инъекции (четыре субъекта, 4,55%), болью в месте инъекции (два субъекта, 2,27%) и гематомами в месте инъекции (два субъекта, 2,27%). Все ADE были легкой или средней степени тяжести, а большое количество ADE длилось менее или около 30 дней. Частота, тяжесть и продолжительность ADE не отличались значительно для двух препаратов ( $P > 0,05$ ) (Таблица 1). Ни один из испытуемых не испытывал серьезных побочных эффектов во время испытания.

## 4 | ОБСУЖДЕНИЕ

За последнее десятилетие все большее число пациентов искали эффективный, безопасный и недорогой метод лечения возрастных изменений средней трети лица.<sup>8</sup> Дермальные филлеры на основе гиалуроновой кислоты могут быть идеальными для этой эстетической потребности, поскольку они неиммуногенные, неканцерогенные, стерильные, простые в использовании и легко контролируемые, что делает их безопасными.

В этом многоцентровом рандомизированном, двойном слепом клиническом исследовании сравнивались эффективность и безопасность недавно разработанного препарата Neuramis® Volume Lidocaine и VYC-20L для восстановления объема средней трети лица у азиатских пациентов с умеренной степенью до тяжелой MVD. Оценка первичного ожидаемого результата этого исследования – показателя субъектов, отвечающих на лечение, по фотографической оценке общей шкалы MFVDS на середине 24 недели после последней инъекции – показала, что показатель субъектов, отвечающих на лечение, составил 96,39% в обеих группах, что свидетельствует о не меньшей эффективности Neuramis® Volume Lidocaine по сравнению с VYC-20L для временного восстановления объема средней трети лица. Показатель субъектов, отвечающих на лечение, для обеих сторон по фотографической оценке через 4 и 12 недель составила 97,59%, без различий. Показатели субъектов, отвечающих на лечение, в эти моменты времени и на 24 неделе были выше, чем в предыдущих исследованиях с VYC-20L, в которых показатель субъектов, отвечающих на лечение, через 4, 12 и 24 недели после лечения составлял 87,3%, 85,5% и 85,6% соответственно,<sup>11,16</sup> несмотря на то, что средний объем инъекций для начального и корректирующего лечения был сходным в этих исследованиях (6,65 мл для обеих сторон лица вместе взятых) с нашим (3,19 и 3,27 мл для Neuramis® Volume Lidocaine и VYC-20L, соответственно). Более высоким показателям субъектов, отвечающих на лечение, в этом исследовании, возможно, способствовало снижение исходного уровня MVD, основанного на MFVDS, по сравнению с таковыми в предыдущих исследованиях. Большинство субъектов (78%) в этом исследовании относилось к 3 уровню. Двадцать два процента субъектов были 4 уровня, и ни один не был 5 уровня. При этом в базовом исследовании, использующем VYC-20L, приблизительно пятьдесят один процент субъектов имел умеренный MVD (3 уровень), и около 43% субъектов – значительный MVD (4 уровень), хотя средний возраст участников был аналогичен возрасту субъектов в текущем исследовании.<sup>11</sup> Так как азиаты менее склонны к обвисанию кожи лица из-за плотной фиброзно-жировой прослойки между поверхностной мышечной апоневротической системой и глубокой фасцией, 4 субъекты, включенные в это исследование, могли иметь более легкий MVD, чем в предыдущих исследованиях, несмотря на их аналогичный возраст.

В текущем исследовании объемы инъекций, первоначально введенных в зону скул, были ниже, чем в других зонах, и ни один из наших пациентов не нуждался в корректирующих инъекциях в этой зоне. Поскольку азиаты обычно имеют более выраженную скулу, чем европейцы, и, как правило, имеют большую бизигматическую ширину, что приводит к более широкому лицу, азиаты требовали инъекций меньших объемов в эту зону для достижения желаемых результатов.<sup>3,4</sup> Это является отличием от кавказцев, где более высокие объемы дермальных филлеров на основе гиалуроновой кислоты преимущественно вводились латерально для расширения лица.<sup>11,16,17</sup> В этом исследовании объемы инъекции в передне-медальную щеку были заметны больше, чем объемы, введенные в две другие зоны. Это связано с тем, что у азиатов основными эстетическими потребностями средней трети лица

являются структурная поддержка недоразвитой медиальной щеки и увеличение медиальной щеки, что приводит к увеличению передней проекции, одновременно компенсируя относительно плоское лицо и обеспечивая эффект визуального сужения.<sup>12,17,18</sup>

Хотя MFVDS является подтвержденным показателем состояния объема средней трети лица, эта шкала не считается непосредственно применимой для азиатов в случае ее применения к зоне скул. Поскольку азиаты, как правило, дольше сохраняют объем зоны скул, мы предлагаем, чтобы критерии MFVDS применялись менее строго к азиатам, когда рассматривается зона скул.

GAIS отражает восприятие исследователей и субъектов клинически значимых изменений внешнего вида в результате процедур аугментации средней трети лица.<sup>19</sup> Улучшения GAIS в текущем исследовании ясно продемонстрировали сопоставимые эстетические эффекты обоих препаратов. Доля субъектов, показавших улучшение GAIS с обоими препаратами, варьировала от 96% до 100% в течение 24-недельного испытания, что согласуется с результатами предварительного исследования.<sup>19</sup>

В исследованиях на разных участках лица, таких как это, отдельные характеристики могут быть отклонены как причина, когда встречаются неблагоприятные события с одним препаратом, а не с другим, что облегчает сравнение безопасности различных препаратов. Оба препарата, вводимые в правую и левую части средней трети лица, хорошо переносились и были безопасны, что указывает на то, что оба препарата для аугментации и коррекции средней трети лица имели приемлемые профили безопасности.

Ограничения этого исследования включают в себя отсутствие единообразия методов инъекций и порядка инъекции в каждую подзону средней трети лица. В большинстве предыдущих исследований, однако, техника инъекции, порядок и объем были на усмотрение лечащих исследователей,<sup>10-12,16,17,19</sup> так как аугментация средней трети лица должна адаптироваться не только с учетом индивидуальных предпочтений, но и с учетом различий в анатомии и дефицита объема. Кроме того, высокие показатели субъектов, отвечающих на лечение, и отсутствие значимых побочных эффектов в настоящем исследовании показали, что инъекции были выполнены надлежащим образом.

Еще одним ограничением исследования было то, что испытуемые были довольно однотипными, они состояли в основном из корейских женщин среднего возраста с MVD средней и сильной степени тяжести. Следовательно, результаты исследования могут быть неприменимы к субъектам разного возраста, пола и этнической принадлежности или к субъектам с относительно умеренным MVD.

Наконец, данные об эффективности и безопасности отслеживались только в течение 6 месяцев. Более длительные периоды наблюдения могут дать лучшее представление об общей продолжительности воздействия обоих препаратов на эту группу населения, что позволит сравнить их длительность и долговечность. Долгосрочное испытание в настоящее время разрабатывается.

## 5 | ВЫВОД

Это исследование показало, что Neuramis® Volume Lidocaine обладает такой же эффективностью и безопасностью, как VYC-20L для временного восстановления объема средней трети лица в течение 24 недель у азиатов. Оба дермальных филлера на основе гиалуроновой кислоты хорошо переносились с минимальными проблемами безопасности.

## БЛАГОДАРНОСТЬ

Перечисление роли каждого автора/участие в авторстве манускрипта. Концепция и дизайн, сбор данных, анализ данных, составление манускрипта, критический пересмотр манускрипта, окончательное утверждение: Джун Мин Юнг, Ву Шун Ли, Хак Тае Ким, Янг Сеон Мун, Сеун Хван Пайк, Ву Джин Ли, Сунг Ен Чанг, Ми Ву Ли, Чонг Хюн Вон, Бом Джун Ким. Статистический анализ: Джун Мин Юнг, Хак Тае Ким.

Наблюдение: Чонг Хюн Вон, Бом Джун Ким.  
Техническая поддержка: Ву Шун Ли, Чонг Хюн Вон, Бом Джун Ким

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Это исследование было поддержано Medytox, Inc, Сеул, Корея. Авторы не имеют конфликтов интересов, о которых необходимо заявить.

## ОТКРЫТЫЙ ИДЕНТИФИКАТОР ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ

Джун Мин Юнг  <https://orcid.org/0000-0003-3432-8306>

Чонг Хюн Вон  <https://orcid.org/0000-0003-1997-2240>

## РЕФЕРЕНСЫ

- Gierloff M, Stohring C, Buder T, Gassling V, Acil Y, Wiltfang J. Aging changes of the midfacial fat compartments: a computed tomographic study. *Plast Reconstr Surg* 2012;129:263-273.
- Shaw RB Jr, Katzel EB, Koltz PF, et al. Aging of the facial skeleton: aesthetic implications and rejuvenation strategies. *Plast Reconstr Surg*. 2011;127:374-383.
- Chen T, Hsu Y, Li J, et al. Correction of zygoma and zygomatic arch protrusion in East Asian individuals. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;112:307-314.
- Liew S, Wu WT, Chan HH, et al. Consensus on changing trends, attitudes, and concepts of asian beauty. *Aesthetic Plast Surg* 2016;40:193-201.
- Food and Drug Administration. Recently approved devices: Juvéderm Voluma XC - P110033. <http://wayback.archive-it.org/7993/20170112091434/http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm374231.htm>. Accessed October 1, 2014.
- Food and Drug Administration. Juvéderm Voluma XC - P110033: Approval letter. [http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf11/p110033a.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf11/p110033a.pdf). Accessed October 1, 2014.
- Brandt FS, Cazzaniga A. Hyaluronic acid gel fillers in the management of facial aging. *Clin Interv Aging* 2008;3:153-159.
- Pontius AT, Chaiet SR, Williams EF 3rd. Midface injectable fillers: have they replaced midface surgery? *Facial Plast Surg Clin North Am* 2013;21:229-239.
- Rhee DY, Won CH, Chang SE, et al. Efficacy and safety of a new monophasic hyaluronic acid filler in the correction of nasolabial folds: a randomized, evaluator-blinded, split-face study. *J Dermatolog Treat* 2014;25:448-452.
- Hoffmann K. Volumizing effects of a smooth, highly cohesive, viscous 20-mg/mL hyaluronic acid volumizing filler: prospective European study. *BMC Dermatol* 2009;9:9.
- Jones D, Murphy DK. Volumizing hyaluronic acid filler for midface volume deficit: 2-year results from a pivotal single-blind randomized controlled study. *Dermatol Surg* 2013;39:1602-1612.
- Li D, Wang X, Wu Y, et al. A randomized, controlled, multicenter study of juvederm voluma for enhancement of malar volume in chinese subjects. *Plast Reconstr Surg* 2017; 139: 1250e-e1259.
- Flynn TC, Sarazin D, Bezzola A, Terrani C, Micheels P. Comparative histology of intradermal implantation of mono and biphasic hyaluronic acid fillers. *Dermatol Surg* 2011;37:637-643.
- Joo HJ, Woo YJ, Kim JE, Kim BJ, Kang H. A randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of lidocaine-containing monophasic hyaluronic acid filler for nasolabial folds. *Plast Reconstr Surg* 2016;137:799-808.
- Kim JE, Sykes JM. Hyaluronic acid fillers: history and overview. *Facial Plast Surg* 2011;27:523-528.
- Baumann L, Narins RS, Beer K, et al. Volumizing hyaluronic acid filler for midface volume deficit: results after repeat treatment. *Dermatol Surg* 2015;41(Suppl 1):S284-S292.
- Suh DH, Lee SJ, Kim SM, Lee JD, Kim HS. The safety and efficacy of poly-L-lactic acid on sunken cheeks in Asians. *J Cosmet Laser Ther* 2014;16:180-184.
- Wu WT, Liew S, Chan HH, et al. Consensus on current injectable treatment strategies in the Asian face. *Aesthetic Plast Surg* 2016;40:202-214.
- Callan P, Goodman GJ, Carlisle I, et al. Efficacy and safety of a hyaluronic acid filler in subjects treated for correction of midface volume deficiency: a 24 month study. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2013;6:81-89.

How to cite this article: Jung JM, Lee WS, Kim HT, et al. "A Multi-center, randomized, double blinded, comparative study of two hyaluronic acid fillers for temporary restoration of mid-face volume in Asians". *J Cosmet Dermatol* 2019;00:1-8. <https://doi.org/10.1111/jocd.13218>