

Открытое проспективное клиническое исследование эффективности и безопасности ботулотоксина типа А при коррекции возрастных изменений кожи шеи

Е.И. Губанова, О.С. Панова, Е.А. Санчес, М.Ю. Родина, П.А. Староватова

An open-label prospective clinical study of the efficacy and safety of botulinus toxin type A for the correction of age-related neck skin changes

YE.I. GUBANOVA, O.S. PANOVA, YE.A. SANCHES, M.YU. RODINA, P.A. STAROVATOVA

об авторах:

Е.И. Губанова — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВПО МГУПП МИУВ, главный врач Клиники превентивной медицины «Валлекс М», Москва
 О.С. Панова — д.м.н., профессор, заведующая отделением дерматоонкологии и лазерной хирургии ЦКБ РАН, Москва
 Е.А. Санчес — к.м.н., дерматовенеролог, косметолог, врач высшей категории отделения дерматоонкологии и лазерной хирургии ЦКБ РАН, Москва
 М.Ю. Родина — к.м.н., дерматовенеролог, Клиника превентивной медицины «Валлекс М», Москва
 П.А. Староватова — дерматовенеролог, Клиника превентивной медицины «Валлекс М», Москва

Цель. Оценка эффективности и безопасности коррекции возрастных изменений шеи препаратом ботулотоксина типа А (Ксеомин).

Материал и методы. Обследованы 25 женщин в возрасте 39—65 лет, включенные в выборку в соответствии с критериями включения и исключения. Пациенткам однократно (D01) в подкожную мышцу шеи вводили 60 ЕД Ксеомина. Эффективность и безопасность процедуры оценивали по Международной глобальной шкале эстетического улучшения (GAIS) на 14-й день, 2-й и 3-й месяц.

Результаты. Клинически подтверждена высокая эффективность и безопасность внутридермальных инъекций Ксеомина в субмаксимальной дозировке 60 ЕД в медиальные и латеральные тяжи платизмы.

Предложена экспериментальная градация тяжей платизмы шеи, которая позволяет оценить и статистически обработать клинические результаты новой методики.

Ключевые слова: **возрастные изменения шеи, омоложение шеи, классификация тяжей платизмы, Inco botulotoxin type A.**

Objective. Assessment of the efficacy and safety of the correction of age-related neck skin changes with the use of botulinus toxin type A (Xeomin).

Materials and methods. The study involved 25 women aged 39—65 enrolled according to the inclusion and exclusion criteria. The patients were administered a single subcutaneous injection of Xeomin 60 U in the neck. The efficacy and safety of this procedure was assessed based on the Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS) on Day 14 as well as after 2 and 3 months.

Results. High efficacy and safety of intracutaneous Xeomin injections at the submaximum dose of 60 U in the medial and lateral platysma bands have been confirmed clinically.

The authors suggest an experimental grading of the age-related neck making it possible to assess and statistically process clinical results of the new method.

Key words: **age-related neck changes, neck rejuvenation, classification of neck platysma bands, Inco botulotoxin type A.**

■ Коррекция возрастных изменений кожи лица и шеи занимает важное место в современной косметологии. Для многих женщин внешний вид и состояние кожи имеют большое значение и влияют на самооценку. Поэтому при появлении первых признаков старения женщины обращаются за косметологической помощью с целью их устранения [1—4].

В последние годы омоложение области шеи вызывает все больший интерес среди специалистов в связи с внедрением новых нехирургических методов коррекции возрастных изменений.

Фракционный фототермолиз, пилинги, нитевая подтяжка, лазерный липолиз, мезотерапия, ультразвуковой и радиоволновой лифтинги применяются в комплексной терапии, направленной на улучшение качества кожи и подтяжку мягких тканей. Многие пациентки отдают предпочтение именно малоинвазивным методам, учитывая короткий период реабилитации и отсутствие серьезных осложнений при проведении этих процедур [2, 4].

Данные литературы и собственные наблюдения показывают, что возрастные мышечные тяжи в области платизмы появляются обычно после 40—45 лет у женщин астенического телосложения с длинной тонкой шеей. Птоз кожи по краю нижней челюсти и в подбородочной области, а также углубление кольцевидных морщин могут наблюдаться уже после 35—40 лет. Эти явления весьма вариабельны и прогрессируют в период постменопаузы [8, 9].

Препараты ботулотоксина А (БТА) широко и успешно используются с целью коррекции морщин в области верхней и средней трети лица уже в течение двух десятилетий [3, 8, 13]. Но их применение в нижней трети лица и «авангардной» зоне шеи сопряжено с известными рисками (мышечной слабостью, дизартрией, нарушением глотания, асимметрией), что ограничивает их широкое применение и требует от опытного специалиста хорошего знания анатомии, а от исследователей — подробного изучения эффективности и безопасности препаратов [1, 5].

В настоящее время ведется исследовательская работа в направлении подбора оптимальных схем и дозировок, изучения клинических эффектов и возможных рисков ботулинотерапии, а также поиск универсальной классификации возрастных изменений шеи, включая тяжи платизмы.

В открытом несравнительном исследовании изучалась эффективность и безопасность применения препарата Ксеомин (Inco botulotoxin type A; Merz, Германия) в субмаксимальных дозировках для коррекции тяжелой и возрастных изменений кожи шеи. В статье рассмотрена экспериментальная классификация тяжелой платизмы с целью оптимизации обработки полученных данных и отслеживания клинического эффекта.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность инъекций Ксеомина в субмаксимальной дозе для коррекции тяжелой платизмы.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 25 женщин в возрасте 39—65 лет (средний возраст $51,76 \pm 6,31$ года, индекс массы тела $21,52 \pm 2,17$ кг/м²).

Критерии включения в исследование:

- выраженность тяжелой платизмы 2—4-й стадии согласно Валидированной визуальной шкале (ВВШ) оценки состояния тяжелой платизмы (Validated dynamic platysmal bands scale; Merz, 2011);
- индекс массы тела < 25 кг/м²;
- подписание информированного согласия на проведение ботулинотерапии, обработку персональных данных и передачу прав на фотографии.

Критерии исключения:

- беременность;
- аллергия;
- хронические заболевания в стадии обострения;
- непереносимость БТА;
- применение за последние 12 мес. рассасывающихся филлеров в области шеи;
- предшествующее введение перманентных материалов в область шеи, включая жировые трансплантаты (независимо от времени, прошедшего с момента имплантации до начала настоящего исследования);
- хирургические вмешательства в области шеи;
- наличие шрамов в области шеи;
- планы по проведению косметических процедур в области шеи в период исследования;
- применение в предшествующие 6 мес. любых косметических процедур в области шеи;
- значимая асимметрия лица;
- избыточное развитие подкожной жировой клетчатки или гипертрофия мышц шеи;
- наличие пареза лицевого нерва в анамнезе;
- любые инфекционные заболевания в области введения препарата;
- любые неконтролируемые системные заболевания тяжелой степени тяжести (например, сердечно-сосудистые, почечные, легочные, гастроэнтерологические), злокачественные новообразования или ВИЧ-инфекция в анамнезе;
- любые сопутствующие медицинские состояния, которые могут способствовать повышению рисков при введении Ксеомина.

Пациенткам однократно (D01) в подкожную мышцу шеи вводилось 60 ЕД Ксеомина (внутрикожные инъекции в 12 точек по 5 ЕД в каждую) — см. схему на рис. 1.

С целью оптимизации статистической обработки клинических результатов авторами была разработана экспериментальная классификация тяжелой платизмы (рис. 2). Вводятся обозначения для основных тяжей: 1 — правый латеральный тяж; 2 — правый медиальный тяж; 3 — левый медиальный тяж; 4 — левый латеральный тяж. Длина видимой части тяжа определяется в отрезках между следующими точками: 0 — линия нижней челюсти (подбородочная линия);

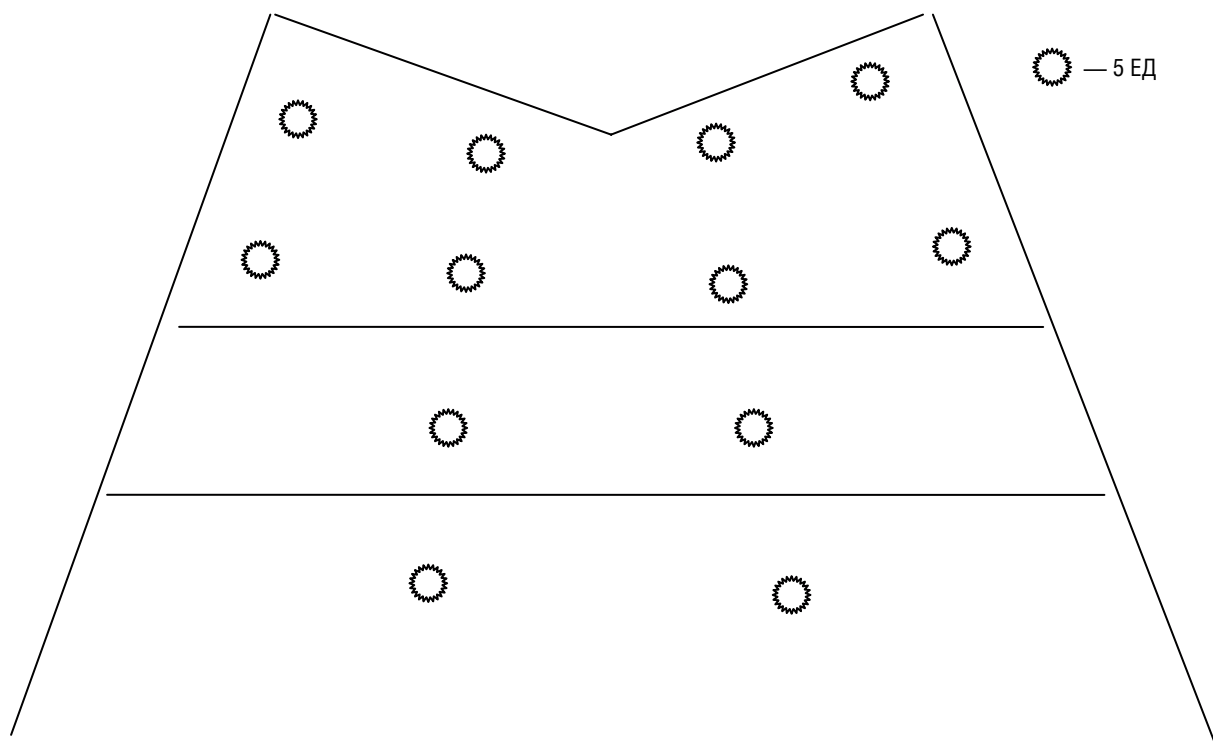


Рис. 1. Схема введения Ксеомина для коррекции возрастных изменений кожи шеи (тяжей платизмы)

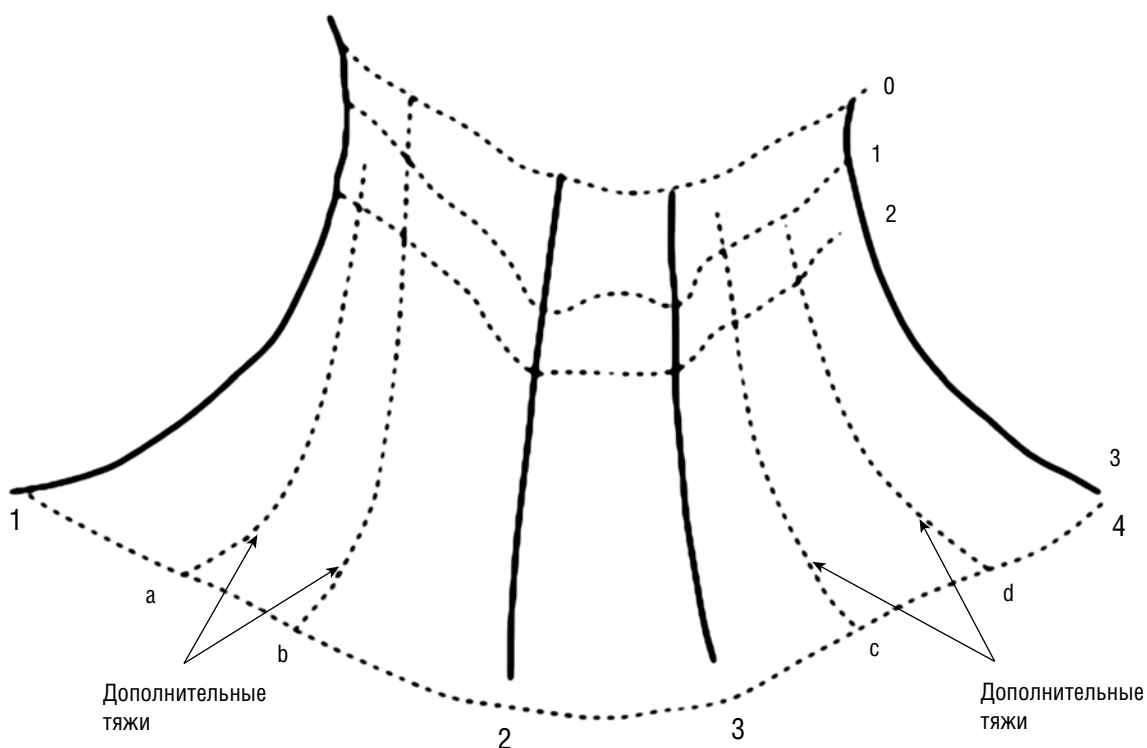


Рис. 2. Классификация тяжей платизмы («Валлекс М», 2012):
 по вертикали: 1, 4 — латеральные тяжи; 2, 3 — медиальные тяжи; по горизонтали:
 3 — линия нижней границы платизмы; 1, 2 — кольцевидные морщины шеи; 0 — линия нижней
 челюсти (подбородочная линия)

1 — первая сверху кольцевидная морщина шеи; 2 — вторая сверху кольцевидная морщина шеи; 3 — линия ключицы (линия нижней границы платизмы).

Клиническая оценка степени выраженности пучков платизмы в динамике выполняется независимым экспертом по стандартным фотографиям с использованием ВВШ, представленной компанией Merz в 2011 г. (рис. 3).

Эффективность процедуры оценивалась согласно первичным и вторичным критериям.

Первичные критерии эффективности.

1. Оценка улучшения состояния шеи врачом и пациенткой после процедуры по Международ-

ной глобальной шкале эстетического улучшения (Global Aesthetic Improvement Scale; GAIS) на Д14 (14-й день), М02, М03 (2-й и 3-й месяц соответственно) (см. таблицу).

2. Количество пациенток в %, достигших снижения выраженности пучков платизмы уровня более чем на 1 балл по ВВШ Merz при применении субмаксимальных доз препарата.

Вторичные критерии эффективности.

1. Количество пациентов (в %), достигших снижения выраженности пучков платизмы более чем на 2 балла по ВВШ Merz.



Отсутствие тяжёлой платизмы

Тяжи платизмы слабо выражены

Тяжи платизмы умеренной выраженности

Тяжи платизмы сильно выражены

Тяжи платизмы очень сильно выражены

Рис. 3. Визуальная динамическая шкала оценки состояния тяжёлой платизмы

ТАБЛИЦА

Международная глобальная шкала эстетического улучшения (GAIS)

Балл	Оценка врачом	Оценка пациентом
3	Оптимальный косметический результат для данного пациента	Полностью удовлетворен результатом
2	Значительное улучшение, но не полная коррекция	Удовлетворен результатом, но хотелось бы немного улучшить
1	Улучшение, но необходима дополнительная коррекция	Улучшение незначительное, желательная дополнительная коррекция
0	Нет изменений, состояние такое же, как до процедуры	Без изменений
-1	Ухудшение по сравнению с исходным состоянием	Состояние хуже, чем до проведения процедуры

2. Опросник для пациента «Шкала удовлетворенности состоянием шеи» — заполняется через 14 дней (D14), 56 дней (M02), 84 дня (M03).

Также оценивали «сохранность эффекта», под которой подразумевалась самооценка пациентами результата коррекции возрастных изменений шеи, выраженная в процентах, в сравнении с эффектом, достигнутым через 2 нед. после процедуры и оцененным как 100%. Сравнение проводилось на D14, M02 и M03 по стандартным фотографиям шеи в присутствии независимого эксперта. Экспертом задавался вопрос: «Насколько в процентном соотношении, по Вашему мнению, сохранился эффект коррекции?»

Стандартные фотографии (фас в покое, фас при максимальном напряжении платизмы, левый и правый профили в покое, левый и правый профили при максимальном напряжении платизмы) выполнялись пациентам на одинаковом фоне и расстоянии при одинаковых условиях освещенности на каждом визите.

Регистрация и классификация нежелательных явлений проводились на основании предъявления и активного выявления жалоб, а также при анализе дневников пациентов врачом.

Статистический анализ выполняется с использованием программного пакета SPSS 17.0.

Результаты исследования и обсуждение

Серьезных нежелательных явлений после процедуры отмечено не было. Согласно данным литературы, среди описанных нежелательных явлений после инъекций БТА в область шеи встречаются дисфагия и слабость мышц шеи. У 3 пациенток отмечалось легкое затруднение проглатывания пищи, чувство «комка» и першения в горле. Данные жалобы носили временный характер и не приносили пациенткам выраженного беспокойства, а при обследовании неврологом не было выявлено какой-либо патологии.

У одной женщины с низким индексом массы тела (18 кг/м²) отмечена временная слабость мышц шеи при подъеме головы из положения лежа. При осмотре неврологом выявлен астенодепрессивный синдром, мышечная атония. От какого-либо лечения пациентка отказалась.

При клинической оценке результата процедуры (оценке тяжести платизмы в динамике) у 3 (20%) женщин впервые были обнаружены объективные «эстетические» нежелательные явления, на которые пациентки обращали внимание: возникновение компенсаторных тяжей, усиление дополнительных тяжей, дряблость кожи подподбородочной области. По просьбе участниц исследования через 2 нед. была успешно проведена дополнительная коррекция Ксеомином (до 20 ЕД в 4—6 точек проблемных зон). В ходе динамического наблюдения отмечен самостоятельный регресс субъективных нежелательных явлений в период от 2 до 4 нед. Компенсаторные тяжи, возникновение

которых беспокоило некоторых пациенток, устранялись после дополнительной коррекции.

Видимый эффект омоложения шеи — натяжение кожи, ослабление тяжей и кольцевидных морщин за счет устранения гипертонуса тяжей платизмы оказался сопряжен с определенными рисками развития нежелательных эффектов. Жалобы на затруднение глотания носили субъективный характер, поэтому их нельзя однозначно относить к дисфагии, которая требует объективного подтверждения. Что касается слабости мышц шеи на фоне выявленной неврологом выраженной астенизации пациентки, данное явление вероятнее всего связано с диффузией препарата в кивательную мышцу. На наш взгляд, снижение дозировок и пересмотр схемы введения позволят ограничить диффузию в близлежащие мышцы и минимизировать риск нежелательных явлений.

По шкале GAIS результаты процедуры на M03 оценены как «оптимальный косметический результат»/«полностью удовлетворен результатом» (3 балла; 56,0% врачом и 52,0% пациенткой), «значительное улучшение, но не полная коррекция»/«удовлетворен результатом, но хотелось бы немного улучшить» (2 балла; 44,0% врачом и 44,0% пациенткой).

В результате проведенной дополнительной коррекции (15 ЕД Ксеомина в подподбородочную область и тяж 3') у пациентки с жалобами на появление обвисания кожи в подподбородочной области на D14 (GAIS — 1 балл) наблюдается положительная динамика на M02 в оценке по шкале GAIS (2 балла, «удовлетворен результатом, но хотелось бы немного улучшить»), что расценивается как хороший результат (рис. 4).

При анализе среднего значения изменения выраженности медиальных пучков платизмы в динамике к D14 выявлено, что снижение выраженности медиальных пучков платизмы на 1 балл и более достигнуто у 24 (96,0%) женщин, на 2 балла и более — у 16 (64,0%). Ослабление латеральных пучков платизмы было в меньшей степени выражено: на 1 балл и более у 22 (88,0%) женщин, на 2 балла и более — у 14 (36,0%).

Отмечено достоверное укорочение медиальных пучков платизмы в динамике, снижение длины медиальных пучков платизмы на 1 усл. ед. и более достигнуто у 23 (92,0%) женщин, на 2 усл. ед. и более — у 20 (80,0%). Укорочение латеральных пучков платизмы было менее выражено: на 1 усл. ед. и более — у 16 (64,0%) женщин, на 2 усл. ед. и более — у 7 (28,0%).

Наблюдаемое более выраженное снижение силы и уменьшение длины медиальных пучков платизмы по сравнению с латеральными, по нашему мнению, связано со схемой введения препарата (в 4 точки в медиальные пучки, в 2 точки в латеральные пучки).

У всех пациенток отмечен хороший и достаточно продолжительный результат после проведения процедуры (см. рис. 8, а, б). По мнению пациенток, появ-

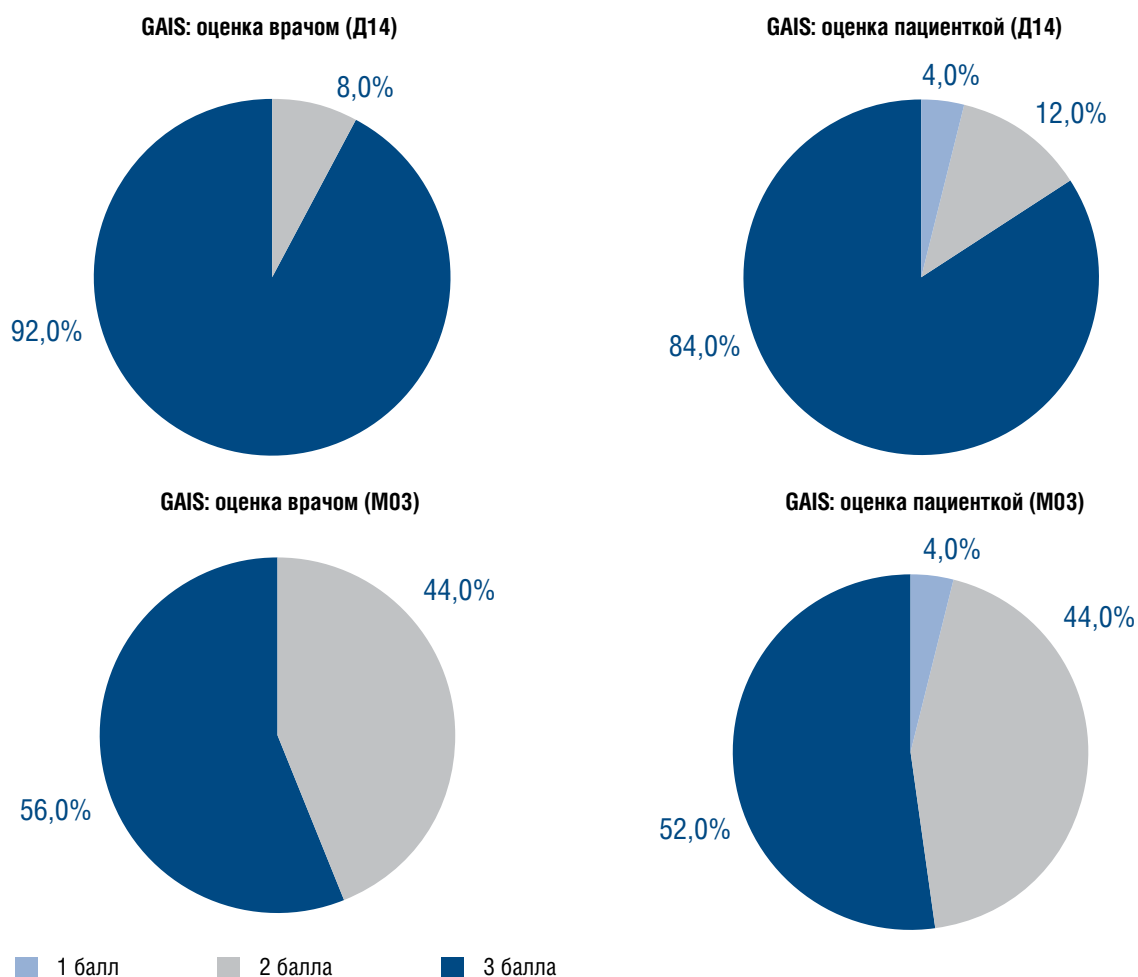


Рис. 4. Оценка по шкале GAIS (Global Aesthetic Improvement Scale), $n = 25$:
 Д14: средний балл при оценке врачом — $2,92 \pm 0,28$, при оценке пациенткой — $2,72 \pm 0,84$;
 M02: средний балл при оценке врачом — $2,76 \pm 0,44$, при оценке пациенткой — $2,64 \pm 0,57$;
 M03: средний балл при оценке врачом — $2,56 \pm 0,51$, при оценке пациенткой — $2,48 \pm 0,59$

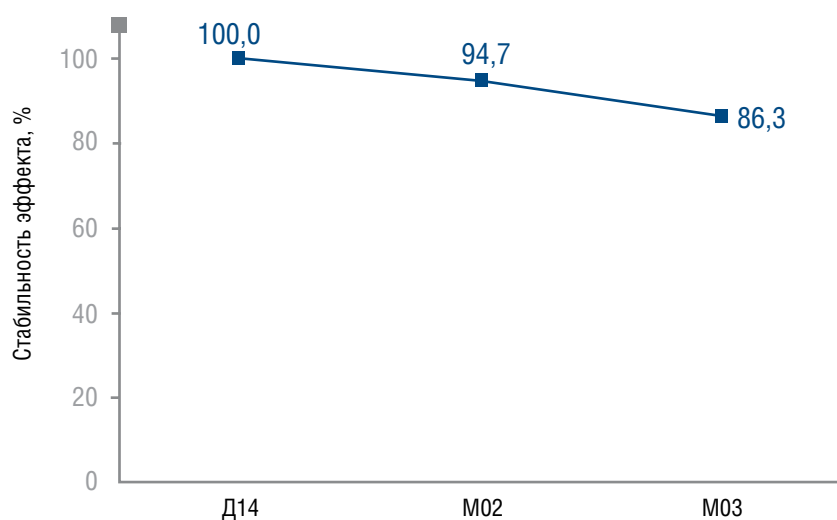


Рис. 5. Оценка сохранности клинического эффекта ($n = 25$)

ление клинического эффекта наблюдалось со 2-го по 7-й день ($3,80 \pm 1,86$ дня), максимальное его проявление — с 4-го по 13-й день ($8,8 \pm 2,5$ дня).

Наблюдается достоверное снижение эффекта, по мнению пациенток, к М03 по сравнению с Д14. В среднем эффект снизился на 13,7% (рис. 5).

При визуальной оценке симметричности тяжей в динамике на Д01 выявлено, что в исследуемой группе пациенток симметрия была у 10 (40,0%) женщин. Правосторонняя асимметрия (преобладание правых пучков платизмы) выявлялась чаще левосторонней (36,0 и 24,0% соответственно). На Д14 после процедуры число женщин с симметрично выраженными тяжями платизмы увеличилось до 15 (60,0%), преобладание тяжей с правой стороны отмечено у 6 (24,0%) женщин, левой стороны — у 4 (16,0%). Мы полагаем, индивидуальный подбор дозировок БТА важен с учетом пожеланий пациента и достижения симметричности результата.

При клинической оценке эффективности процедуры выраженность тяжей платизмы в динамике достоверно уменьшилась более чем в 2 раза к Д14, результат остается стабильным к М03 (рис. 6). Длина всех тяжей статистически значимо снизилась к Д14 ($p < 0,05$), результат для медиальных тяжей сохраняется вплоть до М03, для латеральных — до М02 (рис. 7).

Анализ данных опросника «Удовлетворенность состоянием шеи»

Q1. Моя шея стала более гладкой

Большинство пациенток были согласны с данным утверждением (Д14 — 96,0%, М03 — 96,0%). 1 пациентка на Д14 выбрала ответ «скорее не согласен», что связано с развитием у нее нежелательных явлений (возникновение компенсаторного тяжа 3', обвисание кожи подбородочной области).

Q2. Моя шея выглядит моложе

Большинство пациенток были согласны с данным утверждением (Д14 — 96,0%, М03 — 96,0%).

Q3. Я не вижу изменений после процедуры

Большинство пациенток на Д14 были не согласны с данным утверждением (Д14 — 96,0%), 1 пациентка затруднилась с выбором ответа, что говорит о поздней субъективной оценке имеющихся изменений. Все пациентки на М02 и М03 отметили наличие изменений.

Q4. Кожа шеи стала менее дряблой

Большинство пациенток были согласны с данным утверждением (Д14 — 88,0%, М03 — 100,0%). 1 пациентка на Д14 выбрала ответ «полностью не согласен», что связано с развитием у нее обвисания кожи подбородочной области.

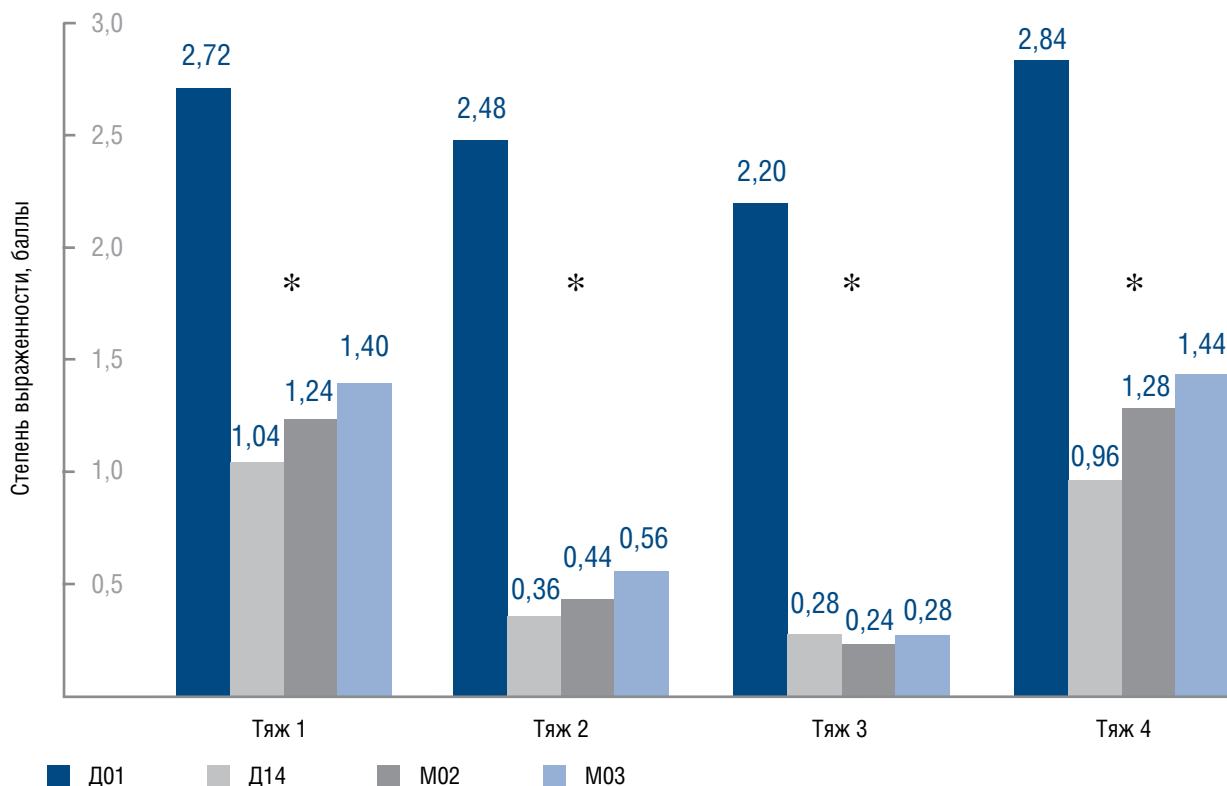


Рис. 6. Степень выраженности тяжей платизмы в напряжении. Здесь и на рис. 7: * — достоверное различие с Д01 ($p < 0,05$)

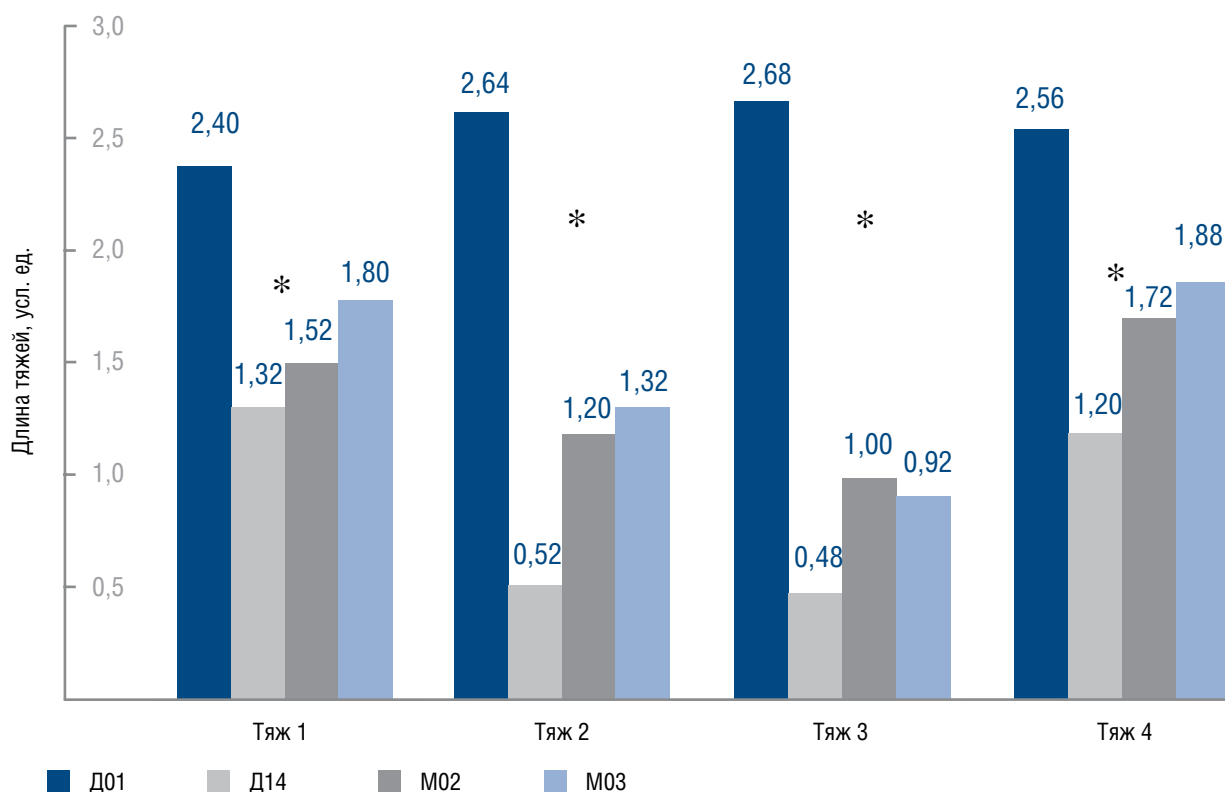


Рис. 7. Длина тяжей платизмы

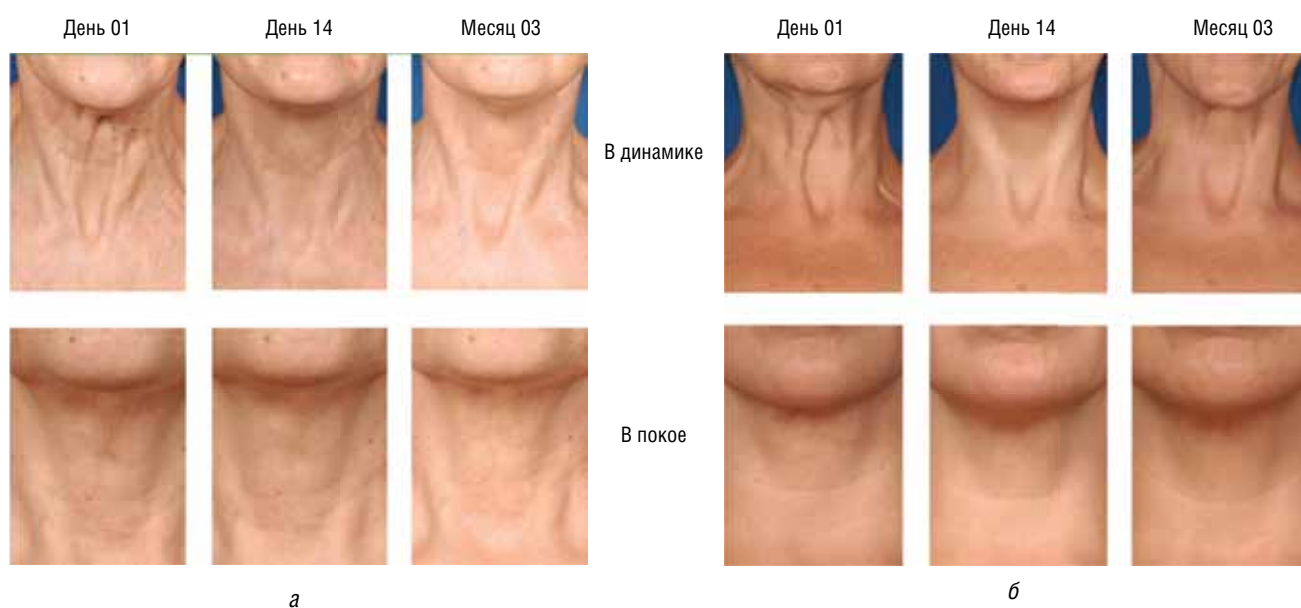


Рис. 8. Коррекция тяжей платизмы Хеопин® 60 ЕД у женщины 62 лет (а), коррекция тяжей платизмы Хеопин® 60 ЕД у женщины 52 лет (б)

Q5. Кольцевидные морщины стали менее глубокими
 Большинство пациенток согласны с данным утверждением (D14 — 72,0%, M03 — 84,0%).

Q6. Я хочу повторить процедуру

Большинство пациенток были согласны с данным утверждением (D14 — 92,0%, M03 — 88,0%). Несогласие 1 пациентки на D14 повторить процедуру связано с развитием у нее нежелательных явлений в виде обвисания кожи подподбородочной области, еще 1 пациентка затруднилась с ответом, так как не наблюдала выраженного эффекта.

Q7. Я порекомендую процедуру своим знакомым

Большинство пациенток были согласны с данным утверждением (D14 — 96,0%, M03 — 92,0%). Несогласие той же пациентки рекомендовать данную процедуру связано с развитием у нее нежелательных явлений.

Мнение пациенток

— Мне хочется купить себе новое платье и позволить декольте, потому что моя шея помолодела.

— Во время разговора стали незаметными вертикальные складки, которых я так стеснялась.

— Шея стала гораздо моложе, я уже не прикрываю ее шарфом, и мне снова хочется носить одежду с глубоким вырезом!

— Я раньше всегда видела признаки старения шеи на фотографиях. Сейчас я не боюсь сниматься в фас и не удаляю фото, потому что я себе нравлюсь, а шея — вне возраста!

— Я приятно удивлена результатом.

— Я чувствую себя уверенной и моложе.

Выводы

1. Процедура коррекции тяжей платизмы Ксеомином в субмаксимальных дозировках является высокоэффективным методом коррекции возрастных изменений кожи шеи у женщин 39—65 лет. Улучшение состояния кожи шеи наблюдалось у 100% женщин согласно оценке врача и пациента. Отмечено достоверное снижение выраженности и длины тяжей платизмы в динамике, более заметное для медиальных тяжей, что предположительно связано со схемой введения препарата.

2. Среди ожидаемых нежелательных явлений у 3 пациенток наблюдались субъективные ощущения нарушения глотания легкой степени тяжести, самостоятельно проходившие в течение 2—4 нед.

3. Длительность эффекта составляет более 3 мес. с сохранностью эффекта в среднем 86,3% к M03.

4. Большинство пациенток высоко оценили внешний результат омоложения шеи с повышением собственной самооценки, что является немаловажным для внедрения в косметологическую практику новой эстетической процедуры. Повторить процедуру желают 87% пациенток, и 93% пациенток порекомендуют данную процедуру своим знакомым.

Заключение

Проведенное исследование показало высокую эффективность и безопасность метода. Эстетический результат, полученный при коррекции, заслуживает внимания, но дальнейший поиск оптимальных дозировок и безопасных схем введения остается актуальным. ■

Литература

1. Середенко Н., Губанова Е.И. Гендерные особенности мотивации к эстетическим процедурам. Эстетическая медицина. 2008; 7 (2): 183—189.
2. Губанова Е.И., Чернышова М.В., Раннева Е.А., Румянцева Е.Е. Комплексный подход к омоложению нижней трети лица. Проект журнала Le nouvelles Esthetique. 2007. С. 12—15.
3. Панова О.С., Масюкова С.А., Губанова Е.И., Санчес Е.А. Алгоритм диагностики и лечения инволюционных изменений нижней трети лица. Безопасность нехирургических методик омоложения. 11—15 февраля 2009 г. VIII Международный конгресс по эстетической медицине им. Евгения Лапутина. С. 100—102.
4. Жукова И. Особенности применения ботулотоксина у возрастных пациентов. Le nouvelles Esthetique 2010; (5): 84—88.
5. Botulinum toxin: the best practice for the lower face. / Imhof Mattias, MD. 9th anti-aging medicine world congress and medispa, 2011.
6. Wynn R., Bentsianov B.L., Blitzer A. Botulinum toxin injection for the lower face and neck. Oper. Tech. Otolaryngol. Head and Neck Surg. 2004; (15): 139.
7. Matarasso W., Zouboulis C.C. Molecular mechanism of skin aging: state of the art. Am. NY. Acad. Sci. 2007; 1119: 40—50.
8. Prager W., Huber-Vorlander J., Taufig A.Z. et al. Botulinum toxin type A to the upper face: retrospective analysis of daily practice.
9. Advances in facial rejuvenation: botulinum toxin type A, hyaluronic acid dermal fillers and combination therapies — consensus recommendations. Plast. Reconstr. Surg. 2008. N121 (Suppl.). P. 5S.
10. Carruthers J., Carruthers A. Aesthetic botulinum A toxin in the mid and lower face and neck. Dermatol. Surg. 2003; 29: 468—76.
11. Carruthers A., Carruthers J. Botulinum toxin type A in the facial aesthetics an update. US Dermatol. Rev. 2006; 69—73.
12. Carruthers J., Carruthers A. Complications of botulinum toxin type A. Facial. Plast. Surg. North. Am. 2007; 15: 51.
13. Carruthers J., Carruthers A. Botulinum Toxin in Facial Rejuvenation: an Update. Dermatol. Clin. 2009; 27 (4): 417—425.