

ارزیابی و مقایسه ایمنی و اثربخشی ۵ فیلر هیالورونیک اسید تولید ایران برای اصلاح خطوط خنده (nasolabial folds) با شدت متوسط و شدید

انیسه صمدی

منصور نصیری کاشانی

آذین آیت‌اللهی

زهرا ایگم موسوی

هستی احمدیان یزدی

علیرضا فیروز*

آزمایشگاه ارزیابی بالینی فرآورده‌های دارویی، آرایشی و بهداشتی (درمالب)، مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جذام، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نویسنده مسئول:

علیرضا فیروز

تهران، خیابان طالقانی، شماره ۴۱۵

پست الکترونیک:

firozali@tums.ac.ir

تعارض منافع: اعلام نشده است.

زمینه و هدف: در سال‌های اخیر شرکت‌های متعدد ایرانی، اقدام به تولید فیلرهای هیالورونیک اسید کرده‌اند. این مطالعه مروری به بررسی و مقایسه ایمنی و اثربخشی بالینی ۵ مورد از این محصولات می‌پردازد.

روش اجرا: در بخش اول مطالعه، ایمنی و اثربخشی کلی فیلرهای هیالورونیک اسید مورد مطالعه، برای اصلاح خطوط خنده بر روی ۱۵۰ شرکت‌کننده (سن ۳۰/۹۷±۴۴/۳۰ سال) با استفاده از ارزیابی بالینی و دستگاهی در هفته‌های ۲، ۱۲ و ۲۴ بعد از تزریق مورد ارزیابی قرار گرفت. در بخش دوم مقایسه ایمنی و اثربخشی ۵ فیلر هیالورونیک اسید مورد مطالعه با توجه به همین پارامترها انجام شد.

یافته‌ها: به‌طور کلی، در هفته‌های ۲، ۱۲ و ۲۴ به ترتیب در ۰/۶٪، ۳/۳٪ و ۶۰/۶۶٪ درصد از شرکت‌کنندگان، یک گرید یا بیشتر کاهش در شدت چین‌های نازولیبیال مشاهده شد. در تمامی ویژگی‌ها، متغیر سطح و حجم خطوط نازولیبیال و همچنین دانسیته درم در سونوگرافی، بهبود معنی‌دار نسبت به پایه از خود نشان دادند. در ارزیابی‌های دستگاهی، دو فیلر با غلظت هیالورونیک اسید ۲۴ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر - که یکی از آن‌ها حاوی مانیترول بود - بهترین اثربخشی دستگاهی را نشان داده‌اند درحالی‌که، در ارزیابی‌های بالینی فیلر حاوی مانیترول به تنهایی بهترین عملکرد را در کاهش شدت چین‌های نازولیبیال از خود نشان داد.

نتیجه‌گیری: فیلرهای هیالورونیک اسید ساخت ایران روشی ایمن و مؤثر برای اصلاح خطوط خنده متوسط تا شدید محسوب می‌شود ولی میزان اثربخشی آنها متفاوت گزارش شده است.

کلیدواژه‌ها: هیالورونیک اسید، فیلر، نازولیبیال

دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۱۲/۱۰ پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۱۲/۲۸

پوست و زیبایی؛ زمستان ۱۴۰۲، دوره ۱۴ (۴): ۱۸۹-۱۹۸

مقدمه

صورت به‌دلیل افزایش سن، اثرات منفی بر سلامت روانی و اجتماعی افراد دارد و می‌تواند منجر به افزایش اضطراب و افسردگی شود^{۱،۲}.

افتادگی صورت (sagging) به‌دلیل کاهش چربی‌های عمقی پوست و متعاقب آن کاهش کانتور عضلات در قسمت میانی صورت رخ می‌دهد و می‌تواند منجر به تشکیل خطوط خنده یا همان چین‌های نازولیبیال شود^{۳-۷}.

پدیده پیری پوست انسان فرآیندی پیچیده و چندفاکتوری است که منجر به تغییرات زیاد عملکردی و زیبایی می‌گردد^۱. عوامل داخلی (افزایش سن، تغییرات هورمونی، برخی بیماری‌ها مانند اسکرودرمی و التهابات مزمن که روی تمام ارگان‌های داخلی تأثیرگذار است) و عوامل خارجی از جمله رویارویی با اشعه ماورای بنفش یا دود سیگار از عوامل مؤثر بر پیری پوست هستند^۲. پیری پوست و کاهش حجم چربی

ساخت کشور ایران در بهبود شدت چین‌های منطقه نازولبیل طراحی و انجام شد. تمامی این فیلرها بین سال‌های ۱۴۰۰ تا ۱۴۰۲ جهت اثبات ایمنی و اثربخشی به مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جذام ارجاع شدند و تا تاریخ نگارش این مقاله، ویزیت پیگیری پایانی (۲۴ هفته) خود را به پایان رسانده بودند.

تمامی مطالعات مورد بررسی مطابق با اعلامیه هلسینکی و دستورالعمل‌های عملکرد بالینی خوب (GCP) انجام شده بودند. پروتکل همه مطالعات مورد تأیید کمیته اخلاق در پژوهش‌های بالینی دانشگاه علوم پزشکی تهران قرار گرفته بود و همگی در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران (IRCT) به ثبت رسیده بودند.

مشخصات مطالعات و محصولات مورد استفاده در آن‌ها در جدول شماره ۱ آمده است. به دلیل رعایت اصول محرمانگی، نام تجاری فیلر و نام شرکت تولیدکننده در متن مقاله ذکر نشده است.

در تمامی این مطالعات، شرکت‌کنندگان شامل مردان و زنان ۱۸ الی ۶۵ ساله دارای درجات متوسط تا شدید چین نازولبیل براساس معیار آزرگان بودند. معیارهای عدم ورود به مطالعات شامل موارد زیر بود:

- ♦ افراد با سابقه اختلالات خونریزی فعلی یا تحت درمان با درمان ضدانعقاد؛
- ♦ سابقه هرگونه پروسیجر زیبایی (مثل پیلینگ شیمیایی، لیزرهای ابلیتو یا غیر ابلیتو، RF، درم ابریشن یا بوتاکس) در دو سوم تحتانی صورت در ۳ ماه گذشته؛
- ♦ درمان پیشین با فیلرهای حاوی هیالورونیک اسید در نواحی صورت طی یک سال اخیر و تزریق پرکننده دائمی یا پیوند چربی در منطقه نازولبیل؛
- ♦ وجود هرگونه التهاب، عفونت فعال، زخم قدیمی ترمیم‌نشده و ضایعات پوستی در منطقه نازولبیل؛
- ♦ زنان باردار یا شیرده؛

فیلرهای تزریقی با پایه هیالورونیک اسید از متداول‌ترین روش‌های درمانی برای کاهش ظاهری این خطوط و بازسازی کانتور طبیعی صورت می‌باشند. برخی از این فیلرها دارای بافت گرانولار هستند و برخی دیگر از فناوری دیگری استفاده می‌کنند که موجب می‌شود قوامی کاملاً صاف و یکنواخت داشته باشند^{۸،۹}.

به دلیل نیمه‌عمر طبیعی کوتاه فرآورده‌های هیالورونیک اسید، تثبیت شیمیایی آن توسط فرایند شبکه‌سازی و ایجاد اتصالات عرضی (cross linking) انجام می‌شود و معمول‌ترین ماده مورد استفاده در این فرایند 1,4-butanediol diglycidyl ether است. بسته به وزن مولکولی هیالورونیک اسید و نوع فرآیند و درجه cross linking، مولکول‌های هیالورونیک اسید اصلاح‌شده به فرآورده‌ای ویسکوز و نامحلول تبدیل می‌شوند که به‌عنوان فیلر پوستی قابل استفاده است. این ویژگی‌های رئولوژیک، همچنین خصوصیات فیزیکی، اثرات بالینی و ماندگاری فیلر هیالورونیک را تعیین می‌کند^{۱۰}.

اثربخشی فیلرهای cross linked برای اصلاح خطوط متوسط و شدید در منطقه نازولبیل در مطالعات متعددی ارزیابی و گزارش شده است. مقیاس ارزیابی، عمدتاً گریدینگ ۵ امتیازی فتونومریک آزرگان بوده است که بهبود در آن تا ۱۲-۶ ماه بعد از تزریق در مطالعات نشان داده شده است^{۱۱،۱۲،۸}.

در سال‌های اخیر شرکت‌های متعددی در داخل کشور اقدام به تولید فیلرهای بر پایه هیالورونیک کرده‌اند. این مطالعه مروری به بررسی و مقایسه ایمنی و اثربخشی بالینی ۵ مورد از این محصولات پرداخته است.

روش اجرا

این مطالعه مروری، جهت بررسی و مقایسه‌ای ایمنی و اثربخشی پنج نوع فیلر هیالورونیک اسید

جدول ۱: مشخصات مطالعات و محصولات مورد استفاده در آن‌ها.

نام	ترکیبات	مقدار هیالورونیک اسید در ۱ میلی‌لیتر	کراس‌لینک لیدوکائین	تعداد شرکت‌کنندگان	سن	نسبت زنان	میانگین حجم تزریق برای هر نفر (سی‌سی)
فیلر ۱	هیالورونات سدیم فسفات بافر سالین	۲۵ میلی‌گرم	بله	خیر	۳۰	۴۳/۸۳±۹/۴۶	۹۰
فیلر ۲	هیالورونیک اسید، بافر فسفات	۲۴ میلی‌گرم	بله	بله	۳۰	۴۳/۸۳±۹/۴۶	۹۰
فیلر ۳	هیالورونیک اسید، بافر فسفات و مانیتول	۲۴ میلی‌گرم	بله	بله	۳۰	۴۹/۶±۱۰/۴۵	۷۳/۳
فیلر ۴	هیالورونیک اسید، بافر سالین	۲۰ میلی‌گرم	بله	خیر	۳۰	۴۳/۳۶±۱۱/۵۵	۸۰
فیلر ۵	هیالورونیک اسید، بافر سالین	۲۰ میلی‌گرم	بله	بله	۳۰	۴۴/۱۳±۶/۷۸	۸۶/۷

آنالیز آماری

اثر بخشی کلی فیلرها بر اساس پارامترهای ارزیابی شده در ۱۵۰ نفر شرکت‌کننده ۵ مطالعه انجام شد. برای مقایسه متغیرهای کمی در جلسات قبل و بعد از مداخله از آزمون Repeated measure Anova یا معادل ناپارامتری آن یعنی آزمون Friedman استفاده شد. برای مقایسه فیلرها تغییرات هر پارامتر کمی در هر یک از ویزیت‌های ۲، ۱۲ و ۲۴ هفته نسبت به مقادیر پایه محاسبه شد و سپس به کمک آزمون مقایسه میانه‌ها (Median Test) مورد مقایسه قرار گرفت. در تمامی آنالیزها مقدار $P < 0.05$ از نظر آماری معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

بخش اول: ایمنی و اثر بخشی کلی فیلرهای هیالورونیک اسید مورد مطالعه

آنالیزهای این مطالعه مروری، بر روی ۱۵۰ شرکت‌کننده (۱۲۶ زن و ۱۸ مرد) با میانگین سنی ۴۴/۳۰، انحراف معیار ۹/۹۷ و دامنه سنی ۲۵ تا ۶۵ سال انجام شد. در ۳۷ نفر از شرکت‌کنندگان تزریق به کمک کانولا (گیج ۲۵) و در سایرین تزریق با سوزن (گیج ۲۷) انجام شد.

به‌طور کلی در هفته‌های ۲، ۱۲ و ۲۴ پس از تزریق

♦ افراد مبتلا به اختلالات تشنجی کنترل‌نشده، نارسایی‌های شدید قلبی، پورفیری، عفونت‌های مکرر استرپتوکوکی یا افرادی که مستعد به تشکیل اسکار هیپرتروفیک بودند و

♦ افراد دارای حساسیت مفرط به مواد تشکیل‌دهنده ژل یا پروتئین باکتری گرم مثبت.

شرکت‌کنندگان تمامی مطالعات یک جلسه تزریق با ۱-۲ میلی‌لیتر فیلر با سوزن ۲۷ یا کانولای ۲۵ بنا به تشخیص پزشک معالج در هر دو منطقه نازولیبیال دریافت کردند.

قبل از تزریق و ۲، ۱۲ و ۲۴ هفته بعد از آن از صورت بیمار با شرایط ثابت عکس گرفته شد و شدت چین‌های نازولیبیال توسط یک نفر پزشک آموزش دیده مستقل امتیازدهی شد. در این جلسات همچنین، از صورت بیمار به کمک دوربین دستگاه VisioFace عکس‌برداری و حجم، عمق و سطح چین‌های نازولیبیال (میانگین نازولیبیال راست و چپ) اندازه‌گیری و ثبت شد. همچنین قبل از تزریق و ۲ و ۲۴ هفته پس از آن، شاخص‌های اولتراسونوگرافیکی در منطقه نازولیبیال راست برای بیمار ثبت گردید. میزان رضایت بیمار از درمان در جلسات پیگیری توسط مقیاس visual analogous scale (۱۰-۰) مورد ارزیابی قرار گرفت و عوارض جانبی ثبت شد.

تحمل‌پذیر است. میانه رضایت شرکت‌کنندگان از درمان در ویزیت‌های ۲، ۱۲ و ۲۴ هفته پس از درمان، به ترتیب ۸، ۷ و ۷ از ۱۰ با حداقل ۰ و حداکثر ۱۰ بود که به معنای «رضایت مناسب» از پروسه درمان است. عوارض جانبی: در مجموع ۱۵۰ تزریق ۹۲ مورد عارضه جانبی خفیف تا متوسط شامل تورم، درد طول کشیده منطقه تزریق، قرمزی، کبودی، خشکی پوست، خارش، سردرد و تجمع ژل مشاهده یا گزارش شد. شایع‌ترین عوارض به ترتیب عبارت بودند از تورم (۲۲ درصد)، قرمزی (۱۴ درصد) و کبودی (۸ درصد).

بخش دوم: مقایسه ایمنی و اثربخشی فیلرهای هیالورونیک اسید مورد مطالعه

از نظر مقایسه شدت چین‌های نازولیبیال براساس معیار آلرگان، در هفته ۲ و ۲۴ فیلر شماره ۳ (حاوی ۲۴ میلی‌گرم هیالورونیک اسید شبکه‌ای شده و مانیتول) اثربخشی بهتری نسبت به سایر فیلرها از خود نشان داد که از نظر آماری معنادار گزارش شد ($P < 0.05$). بین میزان بهبودی در سایر فیلرها تفاوت

به ترتیب در ۰/۸۰/۶، ۰/۶۳/۳ و ۰/۶۰/۶۶ از شرکت‌کنندگان، یک‌گردد یا بیشتر کاهش در شدت چین‌های نازولیبیال مشاهده شد. همچنین میانه شدت چین‌های نازولیبیال از ۲ (۳-۲) در ویزیت پایه، به ترتیب به ۱ (۳-۰)، ۱ (۳-۰) و ۱/۵ (۳-۰) در هفته‌های ۲، ۱۲ و ۲۴ کاهش یافت که از نظر آماری معنادار گزارش شد ($P < 0.05$).

در تمامی ویزیت‌های پیگیری، متغیر سطح و حجم چین‌های نازولیبیال، کاهش معنی‌دار نسبت به پایه، از خود نشان داد، درحالی که تغییرات عمق چین‌ها تنها تا هفته ۱۲ معنادار بود ($P < 0.01$). اکودانسیته لایه درم نیز در هر دو ویزیت ۲ و ۲۴ هفته افزایش معنادار نشان داد ولی در پارامتر ضخامت درم در هیچ یک از ویزیت‌ها تغییر معنادار نسبت به پایه مشاهده نشد (جدول ۲).

میانه درد شرکت‌کنندگان به‌طور کلی در تمامی مطالعات استخراج‌شده، ضمن تزریق ۳ از ۱۰ برآورد شد که نشان می‌دهد پروسه درمانی با ژل نسبتاً

جدول ۲: تغییرات پارامترهای بیوفیزیکی چین‌های نازولیبیال و هم‌چنین پارامترهای سونوگرافی در هفته‌های ۲، ۱۲ و ۲۴ پس از تزریق فیلر هیالورونیک اسید.

پارامترهای بیوفیزیکی	میانه (دامنه) پایه	میانه (دامنه) هفته ۲	میانه (دامنه) هفته ۱۲	میانه (دامنه) هفته ۲۴	P	P	P
عمق چین نازولیبیال (پیکسل)	۹/۵ (۷/۵-۱۸)	۱۰ (۷/۵-۱۶)	۱۰ (۷-۱۴/۵۰)	۹/۵ (۷-۱۷/۵۰)	<0.01	<0.01	<0.01
سطح چین نازولیبیال (پیکسل) ۲	۴/۲۲ (۰/۸۹-۱۸/۵)	۲/۷۱ (۰/۳۲-۱۵/۹۹)	۲/۴۷ (۰/۳۳-۱۶/۱۰)	۲/۴۴ (۰/۳۳-۱۷/۱۹)	<0.01	<0.01	<0.01
حجم چین نازولیبیال (پیکسل) ۳	۴۳/۲۱ (۷/۹۰-۲۷۷/۳۵)	۳۰/۷۸ (۲/۹۴-۱۷۷/۵۲)	۲۶/۴۱ (۲/۸۱-۱۹۸/۰۲)	۲۶/۴۱ (۲/۸۱-۲۰۱/۵۶)	<0.01	<0.01	<0.01
ضخامت درم (میکرومتر)	۱۴۸۴ (۷۵۸-۶۱۷۲)	۱۴۷۶ (۶۷۲-۲۶۸۸)	-	۱۴۲۲ (۷۱۱-۲۱۸۸)	0.222	-	-
دانسیته درم	۲۸/۷۱ (۸/۷۵-۶۳/۳۹)	۳۰/۳۵ (۱۱/۱۰-۶۰/۷۸)	-	۲۸/۷۱ (۱۱/۲۹-۷۸/۳۶)	<0.01	-	<0.01

توضیح: تمام مقادیر به‌صورت میانه (دامنه) گزارش شده است و هر P ۱ تا ۳، به ترتیب مقایسه نتایج پایه با هفته ۲، ۱۲ و ۲۴ است.

بحث

فیلرهای هیالورونیک اسید پس از بوتولینوم نوروتوکسین‌ها، دومین درمان زیبایی مورد استفاده در ایالات متحده آمریکا محسوب می‌شوند و خطوط نازولیبیال معمول‌ترین منطقه تزریق فیلرهای پوستی گزارش شده‌اند.^{۱۳}

در مطالعه حاضر، در ۸۰-۶۰ درصد از شرکت‌کنندگان در هفته‌های ۲ و ۱۲ و ۲۴ پس از تزریق فیلر، یک درجه یا بیشتر بهبود در شدت چین‌های نازولیبیال مشاهده شده است. همچنین پارامترهای بیوفیزیکی خطوط نازولیبیال تا هفته ۲۴ کاهش معنی‌داری را نسبت به مقادیر پایه نشان می‌دهند. به‌طور کلی پاسخ به درمان (درصد افراد با یک گرید آلرگان یا بیشتر، بهبود در شدت چین‌های نازولیبیال) پس از تزریق فیلرهای مختلف هیالورونیک اسید، بین ۸۱-۴۵ درصد گزارش شده است.^{۱۴}

همچنین در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۹ در کشور چین بر روی دو فیلر مشابه انجام شد، در ماه ششم پس از تزریق در ۶۸/۷۰ و ۵۲/۱۷ درصد از شرکت‌کنندگان یک گرید آلرگان یا بیشتر بهبود در شدت چین‌های نازولیبیال مشاهده شد که مشابه نتایج به‌دست‌آمده در مطالعه حاضر می‌باشد.^{۱۵} افزایش اکودانسیته لایه درم در هفته‌های اول احتمالاً به‌دلیل وجود فیلر در ناحیه تزریق و در هفته ۲۴ مربوط به فرایندهای بازسازی و تکثیر الیاف استحکامی پوست مانند کلاژن و الاستین می‌باشد.

براساس شواهد، شایع‌ترین عوارض فیلرهای هیالورونیک اسید شامل تورم {شیوع ۴۰/۷ (۶۲/۱)-۲۲/۳}، قرمزی {شیوع ۴/۵ (۱۵/۹-۱/۱)} و کبودی {شیوع ۱۰/۸ (۳۰/۶-۳/۲)} است.^{۱۶} عوارض شایع ثبت شده در این مطالعه نیز از نظر نوع و شیوع با این مطالعه مشابهت دارند.

معنادار آماری مشاهده نشد. همچنین در هفته ۱۲ اختلاف معناداری بین فیلرها مشاهده نشد.

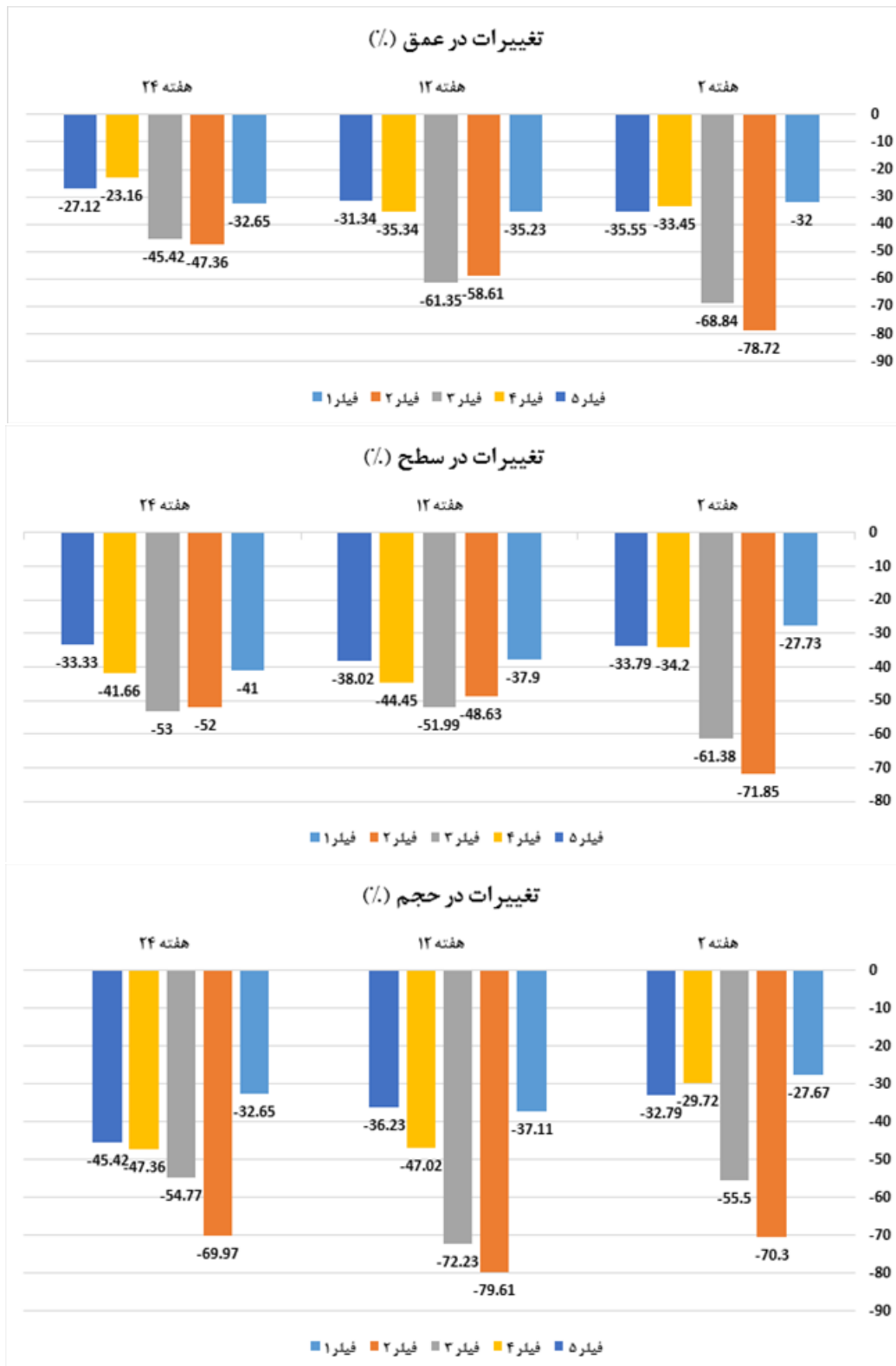
نتایج مربوط به پارامترهای بیوفیزیکی چین‌های نازولیبیال نشان می‌دهد که در هفته ۲، ۱۲ و ۲۴ پس از تزریق، بهبودی در متغیرهای عمق، سطح و حجم در فیلر شماره ۲ و ۳ در مقایسه با سه فیلر دیگر از نظر آماری قابل توجه‌تر است ($P < 0.05$) (شکل ۱).

بین میزان بهبودی در سایر فیلرها تفاوت معنادار آماری مشاهده نشد. همچنین مقایسه پارامترهای سونوگرافی تفاوت معناداری را بین گروه‌ها نشان نداد. میانه میزان رضایتمندی شرکت‌کنندگان از پروسه درمان در فیلرهای ۱ تا ۵ به ترتیب، ۷، ۷، ۹، ۹ و ۵ از ۱۰ با حداقل ۰ و حداکثر ۱۰ بوده است. همچنین میانه درد ضمن درمان در ۵ به فیلر به‌ترتیب ۳/۸، ۱/۶۳، ۱/۹۶، ۴ و ۴/۶۶ از ۱۰ گزارش شده است. در هر دو پارامتر فیلرهای ۲ و ۳ نتایج رضایت بخش‌تری نسبت به سایر فیلرها داشته‌اند که از نظر آماری معنادار است ($P < 0.05$).

عوارض جانبی: مقایسه نوع و شیوع عوارض جانبی در ۵ مطالعه نشان می‌دهد که بیشترین تعداد عوارض جانبی گزارش شده مربوط به فیلر ۲ و کمترین آن مربوط به فیلر ۴ می‌باشد (جدول ۳).

جدول ۳: تعداد عوارض جانبی ثبت شده به تفکیک هر مطالعه.

فیلر ۱	فیلر ۲	فیلر ۳	فیلر ۴	فیلر ۵	
۰	۲۶	۵	۰	۲	تورم
۰	۱	۱	۰	۱	سردرد
۰	۵	۱	۰	۲	درد طول کشیده منطقه تزریق
۱۲	۵	۳	۰	۱	قرمزی
۱	۱	۱	۰	۲	خشکی پوست
۲	۳	۲	۰	۵	کبودی
۰	۰	۰	۱	۲	خارش
۱	۰	۱	۴	۲	تجمع ژل



شکل ۱: مقایسه عمق (۱-الف)، سطح (۱-ب) و حجم (۱-ج) چین‌های نازولیبیال در هفته‌های ۲، ۱۲ و ۲۴ پس از تزریق ۵ فیلر هیالورونیک اسید.

توجیه کند؛ هرچند ممکن است این افزایش میانگین تزریق به شیوع بیشتر شرکت کنندگان با گرید ۳ (شدید) آلرگان در این مطالعات مرتبط باشد.

پنج مطالعه‌ای که در این مقاله مورد ارزیابی و مقایسه قرار گرفتند همگی در شرایط یکسان بالینی و آزمایشگاهی طراحی و اجرا شده‌اند. پزشکان تزریق کننده و ارزیاب، دستگاه‌های مورد استفاده در ارزیابی‌های عینی و اپراتورهای آن‌ها در ۵ مطالعه کاملاً یکسان بوده‌اند و این مشابهت کمک می‌کند تا تنها متغیر فرآورده، در این مطالعه مورد ارزیابی قرار گیرد.

با این حال قابل توجه است که وزن مولکولی و سایز پارتیکل هیالورونیک اسید، روش کراس‌لینک و غلظت هیالورونیک اسید در فرآورده، از مواردی هستند که در اثربخشی بالینی و ماندگاری درمان نقش عمده‌ای دارند^{۲۲}. یکی از محدودیت‌های ما در این مطالعه مروری عدم دسترسی به اطلاعات جزئی فرمولاسیون محصولات با توجه به مقررات درون سازمانی شرکت‌ها بود. با توجه به جمیع موارد این مقاله برای اولین بار گزارشی جامع از ایمنی و اثربخشی فیلرهای هیالورونیک ساخت ایران ارائه می‌دهد که حاکی از اثربخشی و ایمنی مناسب این محصولات است. با توجه به افزایش شرکت‌های تولیدکننده داخلی ممکن است ادامه این مطالعه با تعدادی بیشتری از فیلرهای تزریقی هیالورونیک اسید داخلی قابل انجام باشد.

در قسمت مقایسه فرآورده‌های هیالورونیک اسید، دو محصولی که بهترین اثربخشی دستگامی (objective) را نشان داده‌اند شامل فیلر شماره ۲ (فیلر هیالورونیک اسید crosslinked به کمک BDDE با غلظت ۲۴ میلی‌گرم در هر میلی‌لیتر) و فیلر شماره ۳ (فیلر هیالورونیک اسید polydensified با غلظت ۲۴ میلی‌گرم در هر میلی‌لیتر به اضافه مانیتول) بودند. این فیلر شماره ۳ به تنهایی بهترین عملکرد را در کاهش شدت چین‌های نازولبیل از خود نشان داد.

مانیتول با ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی و آبرسانی مناسب یک مکمل ایده‌آل برای استفاده ترکیبی در فیلرهای هیالورونیک اسید است^{۱۷}. مانیتول سرعت تخریب مولکول‌های هیالورونیک اسید را کاهش می‌دهد^{۱۸} و التهاب موضعی پس از تزریق را کنترل می‌نماید که هر دو مورد می‌توانند منتج به بهبود نتایج کوتاه و بلندمدت فیلرهای تزریقی شوند^{۱۹}. دو مطالعه‌ای که اثربخشی بالینی و دستگامی یک فیلر هیالورونیک ساده و یک فیلر ترکیبی هیالورونیک و مانیتول را مورد مقایسه قرار دادند، هر دو اثرات مناسب‌تر فیلر ترکیبی را گزارش کرده‌اند^{۲۰،۲۱}.

گذشته از این، نکته‌ای که قابل توجه است میانگین حجم تزریق در هر شرکت کننده است که در مورد فیلرهای شماره ۲ و ۳، بالاتر از سایر فیلرهاست و این نکته نیز ممکن است اثربخشی بهتر محصولات را

References

1. Rabe JH, Mame lak AJ, McElgunn PJ, et al. Photoaging: mechanisms and repair. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 1-19.
2. Singh M, Griffiths CE. The use of retinoids in the treatment of photoaging. *Dermatol Ther* 2006; 19: 297-305.
3. Gupta MA, Gilchrest BA. Psychosocial aspects of aging skin. *Dermatol Clin* 2005; 23:643-48.
4. Cox SE, Finn JC. Social implications of hyperdynamic facial lines and patient satisfaction outcomes. *Int Ophthalmol Clin*. 2005;45:13-24.
5. Gierloff M, Stöhring C, Buder T, et al. Aging changes of the midfacial fat compartments: A computed tomographic study. *Plast Reconstr Surg* 2012; 129:263-73.

6. Le Louarn C, Buthiau D, Buis J. Structural aging: the facial recurve concept. *Aesthetic Plast Surg* 2007; 31:213-18.
7. Ezure T, Amano S. Involvement of upper cheek sagging in nasolabial fold formation. *Skin Res Technol* 2012;18:259-64.
8. Baumann LS, Shamban AT, Lupo MP, et al. JUVEDERM vs. ZYPLAST Nasolabial Fold Study Group. Comparison of smoothgel hyaluronic acid dermal fillers with cross-linked bovine collagen: a multicenter, double-masked, randomized, within-subject study. *Dermatol Surg*. 2007; 33:S128-S35.
9. Borrell M, Leslie DB, Tezel A. Lift capabilities of hyaluronic acid fillers. *J Cosmet Laser Ther* 2011;13:21-7.
10. Braccini F, Fanian F, Garcia P, et al. Comparative clinical study for the efficacy and safety of two different hyaluronic acid-based fillers with Tri-Hyal versus Vycross technology: A long-term prospective randomized clinical trial. *J Cosmet Dermatol* 2023;22:473-85.
11. Lupo MP, Smith SR, Thomas JA, et al. Effectiveness of Juvéderm ultra plus dermal filler in the treatment of severe nasolabial folds. *Plast Reconstr Surg* 2008; 121:289-97.
12. Pinsky MA, Thomas JA, Murphy DK, et al. Juvéderm vs. Zyplast Nasolabial Fold Study Group. Juvéderm injectable gel: a multicenter, double-blind, randomized study of safety and effectiveness. *Aesthet Surg J*. 2008;28:17-23.
13. American Society for Aesthetic Plastic Surgery (ASAPS). Cosmetic surgery national data bank statistics 2014. Available at: <http://www.surgery.org/sites/default/files/2014-Stats.pdf>, accessed 10 March 2023.
14. Maloney, M. M. "Is Juvederm Ultra Plus Effective For Treatment of Nasolabial Fold Wrinkles Over A One Year Period." (2016).
15. Dai X, Li L, Peterson W, Baumgartner RR, Huang J, Baer-Zwick A, Hoeller S, Ivezic-Schoenfeld Z, Prinz M. Safety and effectiveness of hyaluronic acid dermal filler in correction of moderate-to-severe nasolabial folds in Chinese subjects. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2019 14;12:57-62.
16. Colon J, Mirkin S, Hardigan P, et al. adverse events reported from hyaluronic acid dermal filler injections to the facial region: A systematic review and meta-analysis. *Cureus* 2023 29;15:e38286.
17. Belda JJ, Artola A, García-Manzanares MD, et al. Hyaluronic acid combined with mannitol to improve protection against free-radical endothelial damage: Experimental model. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:1213-218.
18. Hinsenkamp A, Ézsiás B, Pál É, et al. Crosslinked Hyaluronic acid gels with blood-derived protein components for soft tissue regeneration. *Tissue Eng Part A* 2021; 27:806-20.
19. André P, Villain F. Free radical scavenging properties of mannitol and its role as a constituent of hyaluronic acid fillers: a literature review. *Int J Cosmet Sci* 2017; 39:355-60.
20. 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.
21. Kim BW, Moon IJ, Yun WJ, et al. A randomized, evaluator-blinded, split-face comparison study of the efficacy and safety of a novel Mannitol containing Monophasic Hyaluronic acid

dermal filler for the treatment of moderate to severe nasolabial folds. *Ann Dermatol.* 2016; 28:297-303.

22. Kablik J, Monheit GD, Yu L, et al. Comparative physical properties of hyaluronic acid dermal fillers. *Dermatol Surg* 2009;35:302-12.

Clinical safety and efficacy assessment of 5 Iranian hyaluronic acid-based dermal fillers for improvement of moderate to severe nasolabial folds

Aniseh Samadi, MD
Mansour Nassiri Kashani, MD
Azin Ayatollahi, MD
Zahrabeigom Moosavi, MD
Hasti Ahmadian Yazdi
Alireza Firooz, MD*

Clinical Evaluation Laboratory of
Pharmaceutical, Cosmetic and Health
Products, Center for Research and Training
in Skin Disease and Leprosy, Tehran
University of Medical Sciences, Tehran,
Iran

Received: Feb 29, 2024
Accepted: Mar 18, 2024
Pages: 189-198

Corresponding Author:
Alireza Firooz, MD

No. 415, Taleghani Ave., Tehran, Iran
Email: firozali@tums.ac.ir

Conflict of interest: None to declare

Background and Aim: Recently, many Iranian companies have started manufacturing hyaluronic acid based dermal fillers. Current review aimed to assess and compare the clinical safety and efficacy of 5 Iranian hyaluronic acid based dermal fillers.

Methods: The first part of the study reported, the overall safety and efficacy of 5 Iranian hyaluronic acid based dermal fillers for improvement of nasolabial folds in 150 participants (age 44.30 ± 9.97 years) using clinical and objectives assessment methods. In the second part, we performed a comparative study among 5 tested dermal fillers.

Results: Generally, at weeks 2, 12, and 24, 80.6%, 63.3%, and 60.66% of the participants, showed one grade or more improvement in the severity of nasolabial folds respectively. In all visits, the nasolabial folds biophysical parameters as well as the echo density dermis improved significantly compared to baseline. In comparative study, two fillers with the hyaluronic acid concentration of 24 mg/ml, showed the best objective efficacy, while in clinical evaluations, the filler containing mannitol has the best performance in reducing the severity of nasolabial folds showed.

Conclusion: Iranian hyaluronic acid based dermal fillers showed different levels of safety and efficacy for improvement of moderate to severe nasolabial folds, with efficacy.

Keywords: hyaluronic acid, filler, nasolabial

