

## БЕЗОПАСНОСТЬ И ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ЭФФЕКТА ВВЕДЕНИЯ RESTYLANE В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ ДЛЯ МЕДИАЛИЗАЦИИ ГОЛОСОВЫХ СВЯЗОК. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ ОБЗОР ОДНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.



Эшли А. Холдермен, Пол К. Брайсон, Михаэль С. Беннингер,  
Ребекка Чота, Кливленд, Огайо

### РЕФЕРАТ

**Цель.** Restylane – относительно новый препарат, используемый для временной медиализации голосовых связок. Исследований, посвященных безопасности, частоте осложнений и длительности результата введения Restylane с этой целью, немного. В этой работе представлена оценка безопасности и продолжительности эффекта Restylane при введении в амбулаторных условиях 64 пациентам для медиализации голосовых связок.

**Дизайн исследования.** Ретроспективный обзор.

**Методы.** Выполнен ретроспективный обзор пациентов, которым в амбулаторных условиях для медиализации голосовых связок в течение 2 лет вводили Restylane.

**Результаты.** Шестидесяти четырем пациентам выполнили 82 инъекции Restylane. Отмечено 5 нежелательных явлений (3,88%). Средняя длительность результата составила 12,2 недель. Никаких воспалительных или аллергических реакций не наблюдалось. Тенденция к отсутствию постоянной медиализации наблюдалась у пациентов, которым препарат вводили менее чем через 6 месяцев со времени травмы нерва по сравнению с пациентами, которым проводили процедуру более чем через 6 месяцев ( $P = 0,0511$ ).

**Заключение.** Restylane – безопасный и эффективный препарат для введения в амбулаторных условиях, со средней длительностью результата 12,2 недель. Представлены самые обширные данные применения Restylane. Аллергических или гранулематозных реакций не наблюдалось. Наши данные показали тенденцию к отсутствию постоянной медиализации у пациентов, которым препарат вводили менее чем через 6 месяцев после повреждения нерва, что подтверждает результаты других исследований.

**Ключевые слова:** инъекционная ларингопластика, гиалуроновая кислота, ларингология, видеостробоскопия.

Принято к публикации 15 января 2014 года.

Без гранта или другой финансовой поддержки.

Представлено на Общем весеннем съезде отоларингологов; 11 апреля 2013 года; Орlando, Флорида.

Фонд клиники Кливленда, Институт головы и шеи, Кливленд, Огайо.

Корреспонденцию и запросы на перепечатку направлять Полу К. Брайсону, Фонд клиники Кливленда, Институт головы и шеи, 9500 Euclid Ave Desk A71, Кливленд, Огайо 44195. E-mail: brysonp@ccf.org

Journal of Voice, Vol., No., pp. 1–5

0892-1997/\$36.00

©2014 The Voice Foundation

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jvoice.2014.01.010>

## ВВЕДЕНИЕ

Инъекционная ларингопластика (ИЛ) с помощью биодеградируемых инъекционных препаратов – известный метод при функциональных нарушениях голосовых связок, начиная от заболеваний гортани, включая неподвижность голосовых связок, односторонний паралич или парез голосовых связок (unilateral vocal fold paralysis, UVFP) и возрастную атрофию [1, 2]. Ларингопластика особенно эффективна при идиопатическом параличе голосовых связок или ятрогенной травме возвратного гортанного нерва, в тех случаях, когда может произойти спонтанное восстановление поврежденного нерва.

Показано, что ранняя инъекция потенциально снижает необходимость в хирургическом вмешательстве, если нерв еще не восстановился, и поэтому многие настаивают на ранних инъекциях при параличе голосовых связок (vocal fold paralysis, VFP), независимо от вероятности восстановления нерва [3, 4].

Существует общее мнение о том, что идеальный препарат для ИЛ должен быть биологически совместимым, легко вводиться при минимальной подготовке к процедуре и достаточно долго сохраняться в тканях, обеспечивая приемлемую для пациента устойчивость результата [1, 2]. Гиалуроновая кислота (ГК) – полисахарид, естественным образом присутствующий во внеклеточном матриксе [4–6], а также обнаруженный в собственной пластинке голосовых связок [7, 8]. Существует множество инъекционных препаратов на основе ГК. Restylane (Q-Med AB, Упсала, Швеция) – доступный препарат, содержащий стабилизированную (поперечно-связанную) ГК и применяющийся в качестве дермального филлера в эстетической медицине. В отоларингологии препарат используется вне зарегистрированных показаний для медиализации голосовых связок.

До сих пор не достаточно точно известна длительность результата ИЛ с использованием Restylane. В литературе имеется множество упоминаний об аллергических реакциях на введение этого препарата в качестве дермального филлера [9–12]. Есть сообщение об одном серьезном нежелательном явлении после инъекции Restylane при ИЛ [13]. Ранее при ларингопластике использовали Teflon, считавшийся эффективным и безопасным. К сожалению, время показало, что этот препарат вызывает образование гранулем, и с тех пор он вышел из употребления. Цель настоящего исследования – точнее определить длительность результата введения Restylane при ИЛ и на большой выборке пациентов выявить вероятность возникновения аллергических и/или нежелательных реакций. При наблюдении за пациентами, которым в период с 1 сентября 2010 года по 1 декабря 2012 года выполнялась ИЛ с помощью Restylane, нашей целью было также оценить безопасность препарата и фиксировать любые нежелательные или аллергические реакции, возникшие после инъекции. В довершение, мы проводили пред- и постпроцедурные видеостробиоскопические обследования для выявления рубцов, уменьшения эластичности голосовых связок или формирования гранулем. О субъективной длительности эффекта сообщали пациенты. На данный момент наше исследование – самое обширное и дополняет су-

ществующие литературные данные сведениями о том, что Restylane хорошо переносится и эффективен при ИЛ.

## МЕТОДЫ

Исследование проводилось при одобрении Экспертного совета института. Отбор пациентов проводился по коду процедуры ИЛ (СРТ коды 31513, 31570 и 31571) между 1 сентября 2010 года и 1 декабря 2012 года. Были собраны следующие данные: возраст, пол пациентов, причина VFP/дисфонии, обработанная(ые) сторона(ы), промежуток времени между началом VFP/дисфонии и инъекцией, объем введенного Restylane, потеря крови, осложнения, эффективность и длительность результата по оценкам пациентов, данные пред- и постпроцедурной видеостробиоскопии.

Инъекции выполнялись с помощью хорошо описанных техник введения – через рот и через щитоподъязычную мембрану [14, 15].

До и после каждой инъекции фиксировали основные показатели состояния организма, за пациентами наблюдали в течение различного времени – до тех пор, пока они не покидали клинику или пока им в клинике не назначали обычный уход. Последующий осмотр проводился, как правило, через 3–12 недель после инъекции в зависимости от состояния пациента, его местонахождения, осмотров у других специалистов или лечебных планов.

До и после инъекции выполняли видеостробиоскопию, результаты заносили в электронную базу данных. Видеоролики и изображения хранили с помощью программного обеспечения KayPentax (PENTAX Medical Company, Монтвейл, Нью-Джерси). Стробиоскопию выполняли в клинике, ларингоскопию (гибкую или ригидную) – у постели пациента. На осмотрах после лечения пациенты сообщали об удовлетворенности результатами процедуры и субъективно оценивали ее влияние на голос. Полученные данные вносили в электронную медицинскую картотеку.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 111 пациентов (129 инъекций), первоначально введенных в исследование, 47 были исключены из окончательного анализа из-за отсутствия по крайней мере одного визита. Из этих 47 пациентов 11 были потеряны из вида по причине смерти, не связанной с выполненной процедурой. Шестидесяти четырем оставшимся пациентам (41 мужчине и 23 женщинам) было выполнено 82 процедуры введения препарата Restylane. Средний возраст пациентов составил 64,0 года (23–95 лет). Четыре пациента сообщили о ранее проведенной радиотерапии головы и шеи. Сорок шесть инъекций были выполнены на левой стороне, 25 инъекций – справа, обе стороны были обработаны на 11 процедурах. Этиология VFP или патологий голосовых связок была разнообразна, данные представлены в таблицах 1 и 2, соответственно. Средняя продолжительность наблюдения составила 8,4 месяца (0,75–30 месяцев).

**Таблица 1. Этиология паралича голосовых связок**

Этиология	Количество пациентов
<b>Хирургические вмешательства в области головы и шеи</b>	
Операции на щитовидной/паращитовидных железах	12
Тимусэктомия	2
Операции на сонных артериях	1
Передний доступ к шейному отделу позвоночника	3
Радиотерапия головы и шеи	4
<b>Кардиоторакальная хирургия</b>	
Резекция пищевода	5
Удаление легкого/доли легкого	4
Протезирование аортального клапана	3
Операция на грудной аорте	3
Аортокоронарное шунтирование	2
Восстановление брахиоцефальной артерии	1
<b>Метастатический рак</b>	
Рак легких	3
Неходжкинская лимфома	1
Медуллярная карцинома щитовидной железы	1
Рак молочной железы	1
<b>Неврологические расстройства</b>	
Инсульт	4
Болезнь Паркинсона	2
Тяжелая миастения	1
Врожденная прогрессирующая миопатия	1
Церебеллярная киста	1
Вагусная параганглиома	1
Субарахноидальное кровоизлияние	1
<b>Другое</b>	
Идиопатический паралич	13
Пролонгированная интубация	2
Саркоидоз	2
Травма гортани	1

**Таблица 2. Причины патологий голосовых связок**

Этиология	Количество пациентов
Возрастная атрофия	5
Абдукционная спастическая дисфония	1

Обычно женщинам вводили 0,5-1,0 мл ГК, мужчинам – 0,6-2,0 мл. В большинстве случаев был необходим один флакон, содержащий 1 мл ГК. Иногда для создания дополнительного объема требовалось ввести два флакона по 1 мл. Оцененная потеря крови была минимальной на всех процедурах. Шесть процедур прервали из-за повы-

шенной чувствительности пациентов и впоследствии выполнили под общим наркозом. Этих пациентов исключили из анализа, поскольку процедуры им проводили в операционной и вводили ГК или гидроксипатит кальция.

Средний период между началом VFP или дисфонии и инъекцией составил 24 недели (0–2756 недель). Тридцати одному пациенту препарат ввели через 0–6 месяцев после возникновения VFP или дисфонии, 33 пациентам – более чем через 6 месяцев. Из 64 пациентов шестнадцати выполнили множественные инъекции, двадцати – ларингопластику для медиализации голосовых связок в операционной. Из 20 пациентов, которым осуществляли ларингопластику в операционной, четырнадцати ИЛ выполняли более чем через 6 месяцев после начала VFP или дисфонии по сравнению с шестью пациентами, инъекции которым делали в течение 6 месяцев после начала заболевания. Наши данные свидетельствуют о том, что пациентам, которым выполняли ИЛ более чем через 6 месяцев после начала VFP или дисфонии, с большей вероятностью требовалось проведение ларингопластики для медиализации в операционной, чем тем, кому ИЛ проводили в течение 6 месяцев после начала VFP. Однако наблюдаемая тенденция не была статистически значимой (коэффициент неравенства 3,0702; доверительный интервал 95%, 0,9946–9,4774, P = 0,0511).

Отмечено 5 случаев нежелательных явлений после 82 инъекций, выполненных 64 пациентам. Из них 2 эпизода были вызваны слишком поверхностным введением ГК и расценены как незначительные. У одного пациента, инъекция которому была выполнена в постели после кардиоторакальной процедуры, после инъекции развилась рецидивирующая мерцательная аритмия, несмотря на отсутствие тахикардии или гипертонии. У другого пациента через несколько часов после инъекции началась одышка, его осмотрели в кабинете на следующее утро. Гибкая ларингоскопия выявила отек ложных и истинных голосовых связок на стороне инъекции, верхние дыхательные пути были свободны. Пациента лечили стероидными препаратами в амбулаторных условиях до полного восстановления. У одного пациента, лечившегося кумадином (Coumadin), следом за кашлем после инъекции возник острый приступ одышки и изменился голос. Пациента осмотрели в Отделении неотложной помощи и обнаружили гематомы черпаловидной мышцы, черпалонадгортанной складки и истинной голосовой связки на стороне инъекции. Пациента оставили на ночь для наблюдения и внутривенного введения стероидов и на следующий день отпустили домой. Никаких постоянных осложнений и аллергических реакций не наблюдалось.

Всем пациентам до и после инъекций выполняли видеоларингоскопию. Проанализированы результаты 82 осмотров до и 82 осмотров после инъекции. Ни на одном из 82 осмотров после инъекции не выявлены реакции на инородное тело или воспаление в месте введения препарата. Амплитуда волны слизистой оболочки свидетельствовала о ее очевидной сохранности без потери эластичности. Не было обнаружено рубцов или гранулематозных изменений.

Средняя продолжительность эффекта после 82 инъек-

ций Restylane, по оценкам пациентов, составила 12,2 недели (0–52 недели). Из 82 инъекций с последующим наблюдением за пациентами улучшение было достигнуто в 77 случаях (94% времени). Минимальное улучшение или отсутствие улучшений отмечалось в 5 случаях (6% времени).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Среди препаратов, доступных для ИЛ, за исключением жира, больше всего соответствует вязкоупругим свойствам истинных голосовых связок ГК [5, 6, 16]. Гистологические исследования голосовых связок после инъекций показали, что при введении ГК отмечалось умеренное воспаление, низкий фиброгенез, не наблюдалось возникновения некроза/гранулемы, реакции на инородное тело [5, 8, 17]. Кроме того, исследования показали, что препараты, содержащие ГК, привлекают синтезирующие коллаген фибробласты и благодаря образованию новой соединительной ткани в месте инъекции, голосовые связки увеличиваются [5, 8]. Исследования также показали ограниченную миграцию ГК в месте инъекции [8]. Период существования ГК в тканях точно не известен; однако, в большинстве работ он определяется между 3 и 6 месяцами [5, 8, 17].

Поскольку ГК присутствует в клетках человека и не обладает видоспецифичностью, перед введением не требуется выполнения аллергической пробы и теоретически не должно возникать аллергических реакций [5–7]. Однако описано множество побочных эффектов при использовании ГК в качестве дермального филлера – от эритемы, отека и раздражения до формирования гранулем инородного тела, изъязвления, некроза и аллергических реакций [9–11, 13]. Как полагают, реакции гиперчувствительности вызваны наличием бактериальных протеинов, что связано с технологией производства препарата из соответствующих микроорганизмов [10, 11, 13]. Частота возникновения нежелательных явлений при введении ГК-филлеров ранее определялась как 0,06–0,8% [11, 13]. С появлением более чистых препаратов ГК она снизилась [12, 13]. О единственной серьезной реакции при использовании ГК в отоларингологии сообщил Shamanna с соавт. Представлен случай неудачного лечения 53-летней женщины, ранее подвергавшейся радиотерапии гортани, у которой развился серьезный синдром сдавливания, подобный реакции на введение ГК при ИЛ, с воспалением, изъязвлением, некрозом и последующей зависимостью от трахеостомии. Прежде пациентке было выполнено 9 инъекций для медиализации без нежелательных явлений [13]. Кроме этого опубликованного наблюдения, имеются лишь единичные сообщения практикующих отоларингологов при личных контактах.

В нашем исследовании выявлен один пациент, у которого после введения Restylane возник гемиларингеальный отек. Ранее пациенту не вводилась ГК, и никаких симптомов не обнаруживалось в течение 19 часов после инъекции. Пациента осмотрели в клинике в течение 6 часов после появления реакции. Гибкая ларингоскопия показала отек ложных и истинных голосовых связок на стороне инъекции, но внешние дыхательные пути были свободны. Пациента успешно лечили стероидами в ам-

булаторных условиях. Неизвестно, что в данном случае привело к отеку, но не исключена вероятность аллергической реакции. К счастью, все обошлось без серьезных и длительных последствий.

Предыдущие исследования показали, что длительность эффекта введения ГК – примерно 3–6 месяцев [2, 8, 17, 18]. В нашем исследовании отмечена средняя продолжительность результата – 12,2 недели, что согласуется с другими работами. Хотя другие препараты обладают более пролонгированным эффектом, по нашим данным, ГК хорошо переносится. В нашем исследовании участвовало наибольшее известное к настоящему времени число пациентов, которым был введен Restylane. Из 82 инъекций зафиксировано только 5 нежелательных явлений, ни одно из которых не представляло собой ни аллергическую реакцию, ни подтвержденную ишемию или некроз. Четверым пациентам из этой группы ранее проводилась радиотерапия головы и шеи. Двум пациентам сделали поверхностную инъекцию Restylane в подслизистую оболочку, поэтому эффекта от ИЛ не было. Только одного пациента из 64 (1,6%) пришлось оставить в больнице на ночь для наблюдения. Пациент принимал антикоагулянты, Restylane ему вводили через щитоподъязычную мембрану. У пациента оказалось сложное анатомическое строение, и потребовалось четыре прохода через щитоподъязычную мембрану, чтобы завершить введение препарата. Все эти факторы увеличили риск возникновения гематомы. После этого эпизода возникают вопросы: можно ли в амбулаторных условиях выполнять инъекцию пациентам, которым назначен прием антикоагулянтов, и не лучше ли таким пациентам вводить препарат перорально, поскольку при этом игла проникает через меньший слой мягкой ткани.

Долгосрочное наблюдение после инъекции и видеостробола-рингоскопия не выявили реакции на инородное тело или снижения эластичности слизистой оболочки даже у пациентов, которым выполняли множественные инъекции. Ни у одного из пациентов введение ГК в окологлоточное пространство не повлияло на амплитуду волнообразного движения слизистой оболочки голосовых складок. Двум пациентам препарат ввели слишком поверхностно. Первого пациента осмотрели через 2 недели после процедуры. Видеостробокопия показала отсутствие волн слизистой оболочки справа (сторона инъекции) и расположение правой истинной голосовой связки немного выше, чем левой. Пациент был записан на очередной осмотр через месяц, но ни в назначенный срок, ни в дальнейшем так и не появился. У второго пациента, которому ввели препарат поверхностно, была небольшая хордэктомия инъекционной иглой с удалением субэпителиального Restylane во время первичной процедуры. Пациенту назначили осмотр через 3 недели, на котором при видеостробокопии выявили рассасывающуюся эритему и гемосидерин на левой голосовой связке (сторона инъекции). Волны слизистой оболочки присутствовали с обеих сторон, но с фазовой асимметрией и небольшим уменьшением амплитуды слева. При осмотре через 4 месяца после инъекции не было замечено никаких признаков воспаления или рубцов. Волны слизистой оболочки были одинаковыми с обеих сторон, с нормальной амплитудой.

Процедура, выполненная в амбулаторных условиях или

у постели больного, переносилась хорошо. Из 135 инъекций только 6 (4,44%) были прерваны из-за непереносимости или невозможности дополнительно ввести 4% лидокаин, поскольку могла быть превышена максимальная дозировка, рассчитанная исходя из веса пациента. Пятерым пациентам из 6 препарат вводили через оральный доступ. Благодаря легкости введения препарата через ротовую полость или щитоподъязычную мембрану количество пациентов, плохо переносящих процедуру, сократилось и, как ожидается, будет оставаться на уровне 4%.

Учитывая длительность эффекта и биологическую совместимость, применение ГК при ИЛ – хороший метод лечения нарушений голосовых связок при многих патологиях. Хотя мы будем периодически возобновлять раннюю медиализацию на основании результата и прогноза электромиографии у пациентов с идиопатическим UVFP, многие рекомендуют подождать возможного восстановления нерва в течение 9–12 месяцев. В течение этого периода, при выполнении ИЛ, пациенты смогут должным образом оценить восстановление голоса, ожидая полного излечения. Как показали Carroll и Rosen, ИЛ с помощью биодegradуемого препарата может также позволить пациентам пережить опыт медиализации перед выполнением открытой медиализации [18]. ИЛ с помощью ГК, без применения седативных препаратов также уместно проводить пациентам, которым необходимо активное восстановление проходимости дыхательных путей после операции на органах грудной полости.

Недавно в нескольких исследованиях обсуждалось потенциальное значение ранней инъекции для медиализации при UVFP, чтобы избежать открытой медиализации. Исследования рассматривали долю постоянной медиализации у пациентов, которым выполняли раннюю ИЛ (< 6 месяцев после травмы), по сравнению с пациентами, которым проводили позднюю ИЛ (> 6 месяцев после травмы). В двух исследованиях показано снижение необходимости в постоянной медиализации у пациентов, которым инъекции были сделаны в течение 6 месяцев после начала UVFP, по сравнению с теми, кому ИЛ выполняли более чем через 6 месяцев после начала UVFP [3, 4]. Наши данные показали похожую тенденцию, но не достигли статистической значимости при  $P = 0,051$ . Было высказано предположение, что ранняя ИЛ позволяет голосовым складкам находиться ближе к срединной линии во время синкинетической реиннервации, которая затем постоянно поддерживает голосовую связку в наиболее благоприятном положении [3, 4]. В качестве альтернативы предположили, что наличие временного инъекционного препарата влияло на фиброз и обеспечивало более благоприятное положение неподвижной связки [4]. Наконец, Friedman и соавт. предположили, что на функциональное восстановление поврежденной голосовой связки может влиять вибро-тактильная стимуляция при контакте с контралатеральной связкой, что возможно только после ИЛ [3]. А также теоретически возможно, что срединное положение голосовой связки может предотвратить плохо обратимую компенсаторную гиперфункцию и привести к лучшим долгосрочным результатам.

Поскольку это было нерандомизированное ретроспек-

тивное исследование, имелись некоторые ограничения. Одно из них – отсутствие какого-либо четкого графика наблюдений. Пациентов, как правило, осматривали через 2–3 месяца после инъекции; однако, учитывая различия в возрасте, диагнозах и местоположении, наблюдение за пациентами часто нужно было согласовывать с посещением других специалистов. К моменту окончания исследования почти половина начальной популяции пациентов была исключена из окончательного анализа из-за неявки на осмотр. Хотя несколько пациентов (11) были потеряны из вида по причине смерти, большинство (36) никогда не приходило на последующие осмотры. Поэтому 37 пациентов, или 33% от первоначально определенной когорты были потеряны из вида. В других опубликованных ретроспективных обзорах, посвященных ИЛ при VFP, было потеряно из вида 17–43% когорты пациентов [3, 4]. Наш показатель 33% находится в пределах этого диапазона. Одна причина, объясняющая неявку на осмотр, состояла в том, что большинство пациентов не проживало в одном регионе [3]. Наш институт вызывает пациентов для оказания специализированной помощи, особенно в области кардиоторакальной хирургии, проживающих в нашем регионе, в нашей стране и других странах. Это неизбежно распространяется и на наблюдение за пациентами, проживающими за пределами региона, после плановых процедур, выполненных в нашем институте. Авторы полагают, что это больше, чем какой-либо другой фактор повлияло на количество пациентов, пришедших на последующие осмотры.

Двадцати девяти пациентам, или 45% всей когорты, выполняли дальнейшие процедуры в виде повторной ИЛ или ларингопластики для медиализации и 35 пациентам, или 55% когорты, этого не делали. Примерно одинаковое количество пациентов оказалось удовлетворено и не удовлетворено результатами и длительностью эффекта от первоначальной ИЛ, поэтому среднего показателя, то есть более или менее удовлетворенных пациентов, не было. Поскольку исследование было ретроспективным, некоторые оценки делали исходя из длительности результата. Некоторые пациенты, возможно, ощутили более продолжительный результат, чем было зафиксировано, поскольку сообщали о существующем эффекте на самом последнем на тот момент осмотре, и истинная длительность результата была занижена.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование продемонстрировало, что Restylane – безопасный и эффективный препарат для использования при инъекционной ларингопластике. На основании опыта мы считаем разумным сообщать пациентам, что средняя длительность результата ИЛ составляет 3 месяца, риск возникновения аллергической реакции, образования рубцов и гранулем достаточно низкий. Большинство пациентов сообщило об эффективности ИЛ и о субъективных улучшениях сразу после инъекции. Однако пациентам следует также рекомендовать не ожидать от процедуры долгосрочного увеличения эластичности голосовых связок.

Если говорить о роли, которую может играть ранняя ИЛ в предотвращении медиализации голосовых связок, то наши данные лишь приближаются к статистически значимым, подтверждая результаты других исследований.