



Эффективность и безопасность различных методов лечения венозных язв с позиции доказательной медицины

Примерно 1% населения индустриально развитых стран сталкивается в своей жизни с такой проблемой, как язвы нижних конечностей. Большинство этих язв вызвано патологией вен, приводящей к нарушению кровообращения в ногах. Такие язвы называют венозными (варикозными, застойными). Они создают значительные неудобства пациентам, требуют длительного лечения и экономически обременительны для системы здравоохранения. В данной статье приведены краткие результаты систематических обзоров Кокрановского сотрудничества, посвященных оценке эффективности различных методов терапии венозных язв нижних конечностей.

Компрессионная терапия

Основным методом лечения венозных язв в течение многих десятилетий остается компрессионная терапия – применение специальных бинтов или чулок, улучшающих венозный возврат.

В обзор, посвященный оценке эффективности этого метода лечения, было включено 48 рандомизированных контролируемых испытаний, в которых приняли участие 4321 пациент и было проведено 59 сравнений. Большинство исследований были некрупными, со средним или высоким риском систематической ошибки.

Результаты восьми исследований предоставили достаточно доказательств того, что применение компрессионной терапии повышает частоту заживления трофических язв по сравнению с их лечением без применения компрессии.

Многокомпонентные компрессионные системы оказались более эффективными, чем однокомпонентные.

Многокомпонентные системы, содержащие эластичный бинт, были эффективнее тех, в которых присутствовали преимущественно неэластичные составляющие.

Двухкомпонентные системы были сопоставимы по эффективности с четырехслойным бинтованием.

Язвы у пациентов, у которых использовали четырехслойное бинтование или чулки высокой компрессии, заживали быстрее, чем при применении низкоэластичных бинтов.

Для того чтобы сделать выводы по другим сравнениям, а также относительно вторичных конечных точек, включая частоту рецидивов, побочных эффекты и качество жизни, связанное со здоровьем, данных было недостаточно.

O'Meara S. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Nov 14; 11: CD000265

Прерывистая пневматическая компрессия

Для обзора, посвященного оценке эффективности прерывистой пневматической компрессии, было отобрано семь исследований с участием в общей сложности 367 пациентов. Только в одном из этих исследований использовали слепую рандомизацию и слепую оценку результатов.

В одном исследовании с участием 80 пациентов была отмечена более высокая частота излечения венозных язв при применении прерывистой пневматической компрессии по сравнению с наложением повязок (62 vs 28%, $p=0,002$).

В четырех исследованиях оценивали эффективность комбинации прерывистой пневматической компрессии и других методов компрессии в сравнении с компрессионной монотерапией. В первом исследовании (45 пациентов) частота заживления язв оказалась выше при применении комбинации по сравнению с моно-

терапией (отношение шансов 11,4; 95% доверительный интервал 1,682). В остальных трех испытаниях (122 пациента) не было обнаружено преимуществ комбинированного лечения перед монотерапией.

В одном небольшом исследовании (16 участников) не выявлена разница между монотерапией прерывистой пневматической компрессией и монотерапией компрессионными повязками.

Одно испытание, посвященное сравнению различных режимов прерывистой пневматической компрессии (104 пациента), позволило установить, что в случае быстрого темпа компрессии частота заживления язв выше, чем при медленном темпе (86 vs 61%; $p=0,003$).

Таким образом, прерывистая пневматическая компрессия может повышать частоту заживления язв по сравнению с отсутствием компрессии, но по-прежнему неизвестно, способна ли она повысить эффективность бинтования при добавлении к нему и может ли она быть заменой компрессионным повязкам. В одном исследовании было показано, что прерывистая пневматическая компрессия в быстром темпе эффективнее, чем в медленном.

Nelson E.A. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Feb 16; (2): CD001899

Антибиотики и антисептики

Венозные язвы в большинстве случаев представляют собой длительно заживающие глубокие раны, склонные к колонизации микроорганизмами с появлением клинических признаков инфекции. Наличие инфекции, в свою очередь, может замедлять заживление язвы. Существуют две основные стратегии, используемые для профилактики и лечения инфекционных осложнений венозных язв – системная антибиотикотерапия и местное применение антибиотиков и антисептиков.

Для включения в систематический обзор по оценке эффективности противомикробной терапии венозных язв было отобрано двадцать пять исследований, в которых проведены 32 сравнения. В пяти испытаниях оценивали системную антибиотикотерапию, а в остальных – препараты для местного применения: кадексомер-йод (10 исследований), повидон-йод (5), препараты на основе перексидов (3), этакридина лактат (1), мупироцин (1) и хлоргексидин (1).

Только в одном из пяти исследований, посвященных оценке эффективности системной антибиотикотерапии, были показаны статистически значимые преимущества левамизола по сравнению с плацебо. Это исследование, как и другие, в которых изучалась системная антибиотикотерапия, было небольшим, поэтому эффект мог быть обусловлен ограниченностью выборки или исходным дисбалансом прогностических факторов.

В одном исследовании был установлен статистически значимый результат в пользу местного применения кадексомер-йода по сравнению со стандартной терапией (без применения компрессионной терапии) по частоте полного заживления язв к концу шестой недели (ОШ 2,29; 95% ДИ 1,10-4,74). Однако лечение участников этого исследования предполагало ежедневную смену повязок, то есть было достаточно интенсивным, поэтому полученные данные не могут быть экстраполированы на всю популяцию пациентов из повседневной клинической практики. По данным объединенного анализа результатов двух исследований, частота полного заживления язв на 46-й неделе была достоверно выше при применении компрессионной терапии, а не кадексомер-йода (ОШ 6,72; 95% ДИ 1,56-28,95).

По данным отдельных исследований, суррогатные конечные точки заживления язв, такие как изменение поверхности язвы и ежедневная или еженедельная частота заживления язв, свидетельствовали о преимуществах применения кадексомер-йода, препаратов на основе перексидов и этакридина лактата. Эти суррогатные конечные точки не могут быть надежным индикатором полного заживления раны.

Большинство испытаний были небольшими, во многих отмечали методологические проблемы, такие как плохая сопоставимость групп по исходным характеристикам, невозможность рандомизации, адекватного сокрытия распределения, ослепленной оценки результатов и проведения анализа в соответствии с намерением о вмешательстве.

Таким образом, в настоящее время отсутствуют доказательства в поддержку рутинной системной антибиотикотерапии для ускорения заживления венозных язв. Однако недостаточная доказательная база также не позволяет рекомендовать прекращение применения какого-либо из препаратов, включенного в обзор. В отношении препаратов для местного применения получены отдельные доказательства преимуществ использования кадексомер-йода. Необходимо проведение дополнительных исследований надлежащего качества для окончательного заключения об эффективности системной антибиотикотерапии и средств для местного применения, таких как повидон-йод, препаратов на основе перексидов, этакридина лактата, мупироцина и хлоргексидина в лечении венозных язв ног. В свете растущей проблемы антибиотикорезистентности современные руководства рекомендуют применение антибактериальных препаратов только при наличии клинических проявлений инфекции, а не для устранения бактериальной колонизации.

O'Meara S. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20; (1): CD003557

Применение повязок

Применение повязок способствует заживлению венозных язв, так как они в зависимости от ситуации впитывают избыточный экссудат или наоборот предохраняют рану от пересушивания. Для оценки эффективности повязок в лечении венозных язв нижних конечностей проанализировали результаты 42 рандомизированных контролируемых испытаний. Основные типы изучаемых повязок: гидроколлоидные (23 исследования), пенные (губчатые, 6 исследований), альгинатные (4 исследования), гидрогелевые (6 исследований) и смешанные (3 исследования).

Ни в одном из сравнений не получены убедительные доказательства того, что один тип повязок лучше другого по частоте заживления язв.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что гидроколлоидные повязки не превосходят по эффективности простые неадгезивные, накладываемые под компрессионные повязки (9 испытаний; ОШ 1,09; 95% ДИ 0,89-1,34). Для заключения о сравнительной эффективности других повязок имеющихся доказательств было недостаточно.

Таким образом, было показано, что тип повязки, накладываемой под компрессионную, не влияет на заживление язвы. При выборе типа повязки решение должно основываться на цене перевязочных материалов и предпочтениях врача или пациента.

Palfreyman S.J. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19; (3): CD001103

Альгинатные повязки

Критериям включения в обзор, посвященный оценке эффективности альгинатных повязок, соответствовали пять исследований с участием 295 пациентов. Для двух исследований риск систематической ошибки был оценен как высокий, и для двух – как средний. В одном исследовании сравнивали различные альгинатные повязки (20 участников), в трех – альгинатные и гидроколлоидные повязки (215 участников), и еще в одном – альгинатные и простые неадгезивные повязки (60 участников). Период наблюдения составил шесть недель в трех исследованиях и 12 недель в двух.

Не было выявлено статистически значимых различий между группами ни для одного из сравнений ни по одной из конечных точек. Проведение метаанализа было технически возможным только для одного сравнения – альгинатных и гидроколлоидных повязок. Он включил результаты двух исследований (84 участника). Отношение шансов полного заживления через шесть недель составило 0,42 (95% ДИ 0,14-1,21).

Частота нежелательных явлений в целом была сопоставимой в группах (не оценивалась при сравнении альгинатных и простых неадгезивных повязок).

Авторы пришли к выводу, что имеющиеся в настоящее время данные не позволяют говорить о том, что альгинатные повязки превосходят или уступают другим видам повязок (гидроколлоидным или простым неадгезивным) в заживлении венозных язв. Также нет доказательств существенной разницы между различными видами альгинатных повязок.

O'Meara S et al. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Apr 30; 4: CD010182

Пенные повязки

Двенадцать исследований (1023 участников) были включены в обзор, посвященный изучению эффективности пенных повязок при венозных язвах нижних конечностей.

Не было найдено значимых различий между гидроцеллюлярными пенными и пенополиуретановыми повязками (три исследования).

Объединенный анализ данных пяти исследований (418 участников) не показал статистически значимого различия между пенными и гидроколлоидными повязками по частоте заживления язв через 12-16 недель (ОШ 1,00, 95% ДИ 0,81-1,22).

Жокрановској библиотеки

Также не было достоверных различий по частоте заживления язв при сравнении пенных повязок с парафиновыми (два исследования), гидрокапиллярными (одно исследование), вязкими повязками (одно исследование) и повязками, содержащими протеазы (одно исследование).

Не было выявлено статистически значимых различий между группами по частоте нежелательных явлений.

Шесть исследований были оценены как имеющие высокий риск систематической ошибки и шесть – средний.

Авторы пришли к заключению, что имеющаяся сегодня доказательная база не позволяет сделать вывод о более высокой эффективности пенных повязок в сравнении с другими раневыми покрытиями при венозных язвах нижних конечностей.

O'Meara S. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2013 May 31; 5: CD009907

Топические средства для купирования боли

Венозные язвы нередко болезненны, в связи с чем могут применяться топические средства (аналгетики/анестетики) для уменьшения боли во время и между сменой повязок.

В шести исследованиях с участием 343 пациентов проводили оценку эффективности 5% эвтектической смеси локальных анестетиков (eutectic mixture of local anaesthetics, EMLA), применяемой во время хирургической обработки раны. Было установлено статистически значимое снижение выраженности боли по сравнению с плацебо. Разница в выраженности боли по 100 мм визуальной аналоговой шкале составила 20,6 мм (95% ДИ 12,19-29,11).

Изучение эффективности пенных повязок, содержащих ибупрофен медленного высвобождения, для купирования постоянной боли при венозных язвах ног проводилось в двух исследованиях. В одном испытании у значительно большего количества пациентов удалось добиться снижения выраженности боли на >50% от исходного уровня при применении ибупрофенсодержащих пенных повязок по сравнению со стандартной местной терапией (ОШ 1,63, 95% ДИ 1,24-2,15). Количество пациентов, которых необходимо было пролечить для снижения выраженности боли на >50% у одного больного, составило 6 (95% ДИ 4-12). В другом исследовании при сравнении пенных повязок с и без ибупрофена не было показано статистически значимого болеутоляющего эффекта повязок с ибупрофеном в первый вечер после начала лечения.

Таким образом, имеются некоторые доказательства того, что применение повязок с ибупрофеном приводит к облегчению боли у пациентов с венозными язвами. Установлено, что 5% EMLA уменьшает выраженность боли при хирургической обработке венозных язв ног.

Briggs M. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Nov 14; 11: CD001177

Кожная пластика

Иногда венозные язвы не заживают в течение нескольких месяцев или даже лет несмотря на проводимое лечение. Для стимуляции заживления язв в отдельных случаях прибегают к пересадке кожи. Для этого используют лоскуты кожи, взятые с неповрежденных участков тела пациента или выращенные из клеток его кожи (аутодермис); кожу, выращенную с помощью биоинженерных технологий из донорских клеток (аллотрансплантаты); консервированную кожу животных, в частности свиней (ксенотрансплантаты).

Авторы Кокрановского обзора, посвященного оценке эффективности кожной пластики при венозных язвах, проанализировали 18 испытаний (1034 участника). В целом исследования характеризовались умеренным или высоким риском систематической ошибки.

Пластика двухслойной искусственной кожей оказалась более эффективным методом лечения венозных язв по сравнению с наложением повязок. Для вывода об эффективности других методов кожной пластики получено недостаточно доказательств.

Таким образом, применение двухслойной искусственной кожи в сочетании с компрессионными повязками повышает частоту заживления язвенных дефектов по сравнению с наложением обычных повязок в комбинации с компрессионной терапией.

Jones JE et al. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jan 31; 1: CD001737

Пероральные препараты цинка

Цинк необходим для заживления ран, поэтому была выдвинута гипотеза, что пероральное применение сульфата цинка может способствовать заживлению язв. Для включения в обзор по изучению препаратов цинка при лечении различных ран отобраны шесть небольших исследований с участием 183 пациентов. В четырех из них участвовали больные с венозными язвами, в пятом – с артериальными, шестом – со смешанными язвами.

Объединенный анализ результатов исследований по оценке эффективности перорального применения сульфата цинка у пациентов с венозными язвами показал отсутствие статистически значимых различий между группами активного лечения и плацебо (ОШ 1,22; 95% ДИ 0,88-1,68).

Таким образом, применение сульфата цинка не способствует заживлению венозных язв нижних конечностей, однако следует учитывать тот факт, что все отобранные исследования были небольшими и среднего качества.

Wilkinson E.A. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Aug 15; 8: CD001273

Флавоноиды

Флавоноиды представляют собой разнородную группу природных венотонизирующих веществ. Из девяти включенных в обзор исследований, посвященных изучению эффективности флавоноидов при венозных язвах (1075 участников), в пяти оценивали микронизированную очищенную фракцию флавоноидов (МОФФ), в четырех – гидроксизилрутосиды (ГЭР).

Метаанализ первых пяти испытаний с участием 723 пациентов (четыре из них характеризовались неудовлетворительной отчетностью) показал более высокую частоту заживления венозных язв в группах МОФФ по сравнению с контрольными группами (ОШ 1,36, 95% ДИ 1,07-1,74). Однако наиболее серьезное из этих пяти исследований, которое характеризовалось низким риском систематической ошибки, не показало достоверного преимущества МОФФ (ОШ 0,94, 95% ДИ 0,73-1,22). Поскольку это исследование не было опубликовано, следует принимать во внимание вероятность «публикационной» систематической ошибки (вследствие избирательной публикации положительных результатов) при оценке эффективности флавоноидов.

Качество отчетности испытаний по изучению ГЭР также было низким. Объединенный анализ трех исследований (все со средним риском систематической ошибки) с участием 279 пациентов показал статистически значимые преимущества ГЭР по частоте заживления венозных язв (ОШ 1,70, 95% ДИ 1,24-2,34).

В заключение авторы подчеркивают, что хотя в целом частота заживления венозных язв была выше в группе флавоноидов (как МОФФ, так и ГЭР), эти результаты необходимо интерпретировать с осторожностью, так как большинство из включенных в обзор исследований характеризовались плохой отчетностью и риском систематических ошибок.

Scallan C. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2013 May 31; 5: CD006477

Пентоксифиллин

Пентоксифиллин – препарат, улучшающий кровоснабжение, который часто применяется для лечения трофических язв. В обзор Кокрановского сотрудничества по изучению эффективности пентоксифиллина при венозных язвах вошли 12 исследований с участием 864 человек. Качество исследований было разным.

В одиннадцати испытаниях пентоксифиллин сравнивали с плацебо или отсутствием лечения. Пентоксифиллин оказался эффективнее плацебо в достижении полного заживления язвы или значительного улучшения (ОШ 1,70; 95% ДИ 1,30-2,24).

В одном исследовании изучали эффективность пентоксифиллина к комбинации с компрессией. Пентоксифиллин в сочетании с компрессионной терапией был более эффективен, чем комбинация плацебо+компрессия (ОШ 1,56; 95% ДИ 1,14-2,13). Но пентоксифиллин без компрессионной терапии также был более эффективен, чем плацебо (ОШ 2,25; 95% ДИ 1,49-3,39).

Нежелательные явления чаще отмечали у пациентов, получавших пентоксифиллин (ОР 1,56; 95% ДИ 1,10-2,22), 72% из них были со стороны желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, пентоксифиллин является эффективным дополнением к компрессионной терапии трофических язв, а также может применяться при отсутствии компрессии.

Jull A.B. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12; 12: CD001733

Электромагнитная терапия

Для включения в обзор по изучению эффективности электромагнитной терапии отобраны три исследования с участием 94 пациентов. В одном из них сравнивали электромагнитную терапию со стандартным лечением, в двух – с плацебо-процедурой.

Одно небольшое исследование (44 участника) показало достоверно более высокую частоту заживления венозных язв в группе электромагнитной терапии по сравнению с плацебо-процедурой. Однако в связи с непонятными исходами у пациентов, досрочно вышедших из исследования, полученные результаты нельзя считать надежными.

Второе исследование не показало повышения частоты заживления язв в группе электромагнитной терапии.

Третье испытание также было маленьким (31 участник). В нем было показано достоверное уменьшение размеров язв в группе электромагнитной терапии, однако и этот результат нельзя оценить как надежный из-за исходных различий между группами по прогностическим факторам.

Таким образом, в настоящее время нет убедительных доказательств преимуществ электромагнитной терапии в отношении ускорения заживления венозных язв.

Aziz Z. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Feb 28; 2: CD002933

Ультразвуковая терапия

В обзор были включены восемь исследований. Риск систематической ошибки в этих клинических испытаниях был средним или высоким. Также отмечалась неоднородность исследований в отношении длительности периода наблюдения и применяемых режимов ультразвуковой терапии.

В шести исследованиях оценивали высокочастотную ультразвуковую терапию. Через 7-8 недель лечения была установлена достоверная большая частота заживления венозных язв при применении высокочастотного ультразвука, чем без него (ОШ 1,4; 95% ДИ 1-1,96). Однако через 12 недель разница между группами перестала быть статистически значимой (ОШ 1,47; 95% ДИ 0,99-2,2). В одном из исследований низкого качества не было получено доказательств влияния высокочастотного

ультразвука на заживление язв через три недели лечения.

Два исследования не выявили преимуществ низкочастотного ультразвука. Оба испытания характеризовались недостаточной статистической мощностью.

Таким образом, проведенные до настоящего времени исследования по изучению эффективности ультразвуковой терапии при венозных язвах характеризуются малыми размерами выборки, низким качеством и высокой гетерогенностью. Они не предоставили убедительных доказательств того, что ультразвук способствует заживлению венозных язв. Есть некоторые данные о повышении частоты заживления венозных язв при применении ультразвуковой терапии, но они требуют подтверждения в более крупных и высококачественных рандомизированных контролируемых исследованиях.

Cullum N.A. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jun 16; (6): CD001180

Лазерная терапия

Для данного систематического обзора было найдено четыре исследования, соответствовавших критериям включения. В двух из них лазерную терапию сравнивали с плацебо-процедурой, в третьем – с ультрафиолетовой терапией, в четвертом – с облучением некогерентным неполяризованным красным светом.

В исследованиях по сравнению лазерной терапии с плацебо-процедурой не было выявлено статистически значимых различий между группами по частоте заживления язв. Объединенный анализ этих клинических испытаний (в общей сложности 88 пациентов) также не показал достоверных преимуществ лазерной терапии.

В третьем исследовании (45 пациентов) проводилось сравнение монотерапии лазерным излучением, лазерной терапии в комбинации с инфракрасным излучением и некогерентного неполяризованного красного света. Достоверно большая частота полного заживления язв отмечалась у пациентов, у которых применяли комбинацию лазерного и инфракрасного излучения, по сравнению с группой терапии некогерентным неполяризованным красным светом.

В четвертом испытании (6 больных), посвященном сравнению лечения лазерным и ультрафиолетовым излучением, не обнаружили достоверных различий между группами.

Таким образом, в настоящее время не доказаны преимущества лазерной терапии с точки зрения ускорения заживления венозных язв. В одном небольшом исследовании показано, что комбинация лазерного и инфракрасного излучения может способствовать заживлению венозных язв, однако необходимо проведение дополнительных исследований для подтверждения этого эффекта.

Fleming K., Cullum N. Cochrane Database Syst Rev. 2000; (2): CD001182

Гипербарическая оксигенация

В одном из девяти исследований, включенных в общий обзор по изучению эффективности гипербарической оксигенации при различных хронических ранах, изучалось ее применение при венозных язвах (16 участников). В нем оценивалось влияние этого метода на размеры раны через 6 и 18 недель и на частоту полного заживления язв через 18 недель. Статистически значимое преимущество гипербарической оксигенации было установлено только в отношении уменьшения площади раны через 6 недель (среднее различие 33%, 95% ДИ 18,97-47,03; p<0,00001).

Kranke P. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Apr 18; 4: CD004123

Подготовила **Наталья Мищенко**

