

Эффективность гиалуроновой кислоты в лечении синдрома диабетической стопы

Результаты систематического обзора и метаанализа РКИ

Предлагаем вашему вниманию обзор статьи С.Р. Chen, W. Hung и S.H. Lin из Национального университета Тайваня и Гарвардской школы общественного здравоохранения (Бостон, штат Массачусетс, США), в которой представлены результаты систематического обзора и метаанализа рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) в базах данных Medline, Cochrane, Embase, Google Scholar, подтвердившие эффективность препаратов на основе гиалуроновой кислоты (ГК) в улучшении полного заживления ран у пациентов с синдромом диабетической стопы. Авторы пришли к выводу, что применение аппликаций ГК является необходимой терапевтической опцией для этой категории больных.

Синдром диабетической стопы является одним из основных осложнений сахарного диабета (СД). Приблизительно у 5% больных СД диагностируются язвы стопы. В 50% случаев нетравматическую ампутацию нижних конечностей выполняют по причине синдрома диабетической стопы. Считается, что основными факторами, вызывающими возникновение хронических язв стопы, являются периферическая нейропатия и сосудистая патология (Rathur N.M., Boulton A.J., 2005). На сегодняшний день стандартное лечение язв стопы предусматривает восстановление адекватного кровоснабжения тканей, хирургическую обработку раны, купирование инфекций, а также устранение внешнего давления на кожу стопы (Saar L.J., Falanga V., 2002).

В последние годы лучшее понимание патофизиологии развития ран привело к внедрению в практику физиологического подхода в лечении синдрома диабетической стопы. Одной из новых технологий является использование биоматериалов в форме гелей, мембран, сеток, содержащих бензиловый эфир ГК (HYAFF-11), на которых размещают культивируемые из аутологических фибробластов и кератиноцитов трансплантаты (Harris P.A. et al., 1999; Galassi G. et al., 2000). Также применяются препараты на основе

рекомбинантного человеческого тромбоцитарного фактора роста ВВ (гель бекаплермина) (Wieman T.J. et al., 1998), двухслойный живой эквивалент человеческой кожи (Veves A. et al., 2001), аллогенные заменители кожи (Grey J.E. et al., 1998).

ГК — это полисахарид, который в организме человека входит в состав соединительной, эпителиальной и нервной тканей. ГК способствует клеточной пролиферации и миграции — двум ключевым процессам, необходимым для заживления раны. Кроме того, она является выраженным гидратирующим агентом тканей, поскольку масса воды, которую поглощает молекула ГК, может превышать ее собственную в 3 тыс. раз.

Согласно результатам недавно проведенного метаанализа (Voigt J., Driver V.R., 2012), в восьми из девяти включенных в него исследований продемонстрировано лучшее заживление ожогов, хирургических ран, а также хронических язвенных дефектов при применении препаратов на основе ГК в сравнении с традиционными методами лечения или плацебо. Однако следует помнить, что даже при правильном выборе метода терапии синдром диабетической стопы по-прежнему в половине всех случаев служит причиной нетравматической ампутации конечности. Поэтому доказанное влияние ГК на заживление ран следует учитывать при назначении лечения больным этой категории. В ряде РКИ авторы оценивали эффективность в заживлении ран различных технологий с использованием ГК у пациентов с этим диагнозом по сравнению с группой контроля (Tankova T. et al., 2001; Caravaggi C. et al., 2003; Abbruzzese L. et al., 2009; Uccioli L. et al., 2011; Prosdociami M. et al., 2012). В целом эти РКИ показали преимущество ГК в рубцевании диабетических язв, при этом большинство из них включало относительно небольшую выборку — от 35 до 180 участников.

Цель этого метаанализа заключалась в сравнении исходов лечения диабетических язв стопы в группах применения препаратов на основе ГК и контроля.

Методы исследования

Был осуществлен поиск в базах данных Medline, Cochrane, Embase, Google Scholar (до 31 января 2014 г.) проспективных РКИ, в которых оценивалась эффективность ГК в лечении язв стопы вследствие СД. При этом ключевыми словами поиска были: гиалуроновая кислота, гиалуронат, синдром диабетической стопы, диабетическая язва, рана, гиалуронат. Критерии включения в исследования: установленный диагноз СД 1-го или 2-го типа, наличие у большинства пациентов диабетических язв стопы, использование производных ГК или таких соединений, как цинка гиалуронат, гидрогелей или тампонов с ГК. Ретроспективные или нерандомизированные испытания, комментарии, описания клинических случаев не анализировались.

Первичным исходом, с помощью которого оценивалась эффективность лечения по группам, было полное заживление язвенных дефектов через 12 нед терапии.

Результаты исследования и их обсуждение

Качественному анализу подверглись пять исследований, четыре из которых впоследствии вошли в количественный метаанализ.

В систематический обзор и количественный метаанализ были включены 378 и 328 участников соответственно. Общее количество больных в разных исследованиях колебалось от 30 до 160 (табл. 1). Язвенные дефекты у всех обследованных были диагностированы на стопах, за исключением исследования L. Abbruzzese et al. (2009), в котором у части пациентов раны имели более

Таблица 1. Характеристики включенных в метаанализ РКИ

Автор РКИ	Локализация раны	Лечебные мероприятия	Исходное состояние раны					К-во пациентов	Возраст, лет*
			Степень тяжести по Вагнеру	ЛПИ, мм рт. ст.*	Инфекция, %	Нейропатия, %	Площадь язвенного дефекта, см ² *		
L. Uccioli et al., 2011	Стопа	В исследуемой группе аутологичные тканеинженерные трансплантаты размещали на мембрану NYAFF-11 и переносили на рану	1-2	0,9±0,2	0	NA	8,8±9,4	80	61±10
		В группе контроля назначали стандартную терапию	1-2	0,9±0,7	0	NA	6,7±7,7	80	62±11
L. Abbruzzese et al., 2009	Нога или стопа	Исследуемая группа: аппликации ГК (гель vulnamin)	NA	1,1±0,2	0	100	25,9±8,8	15	61,8
		Группа контроля: инертный гель + стандартная терапия	NA	1,0±0,1	0	100	27,3±10,4	15	62,4
F.R. Cuevas et al., 2009	Стопа	Исследуемая группа: аппликации цинка гиалуроната	1 (n=2) 2 (n=18) 3 (n=5) 4 (n=0)	1,1±0,2	NA	100	13,3±11,8	25	56,8±8,8
		Группа контроля: стандартная терапия	1 (n=0) 2 (n=20) 3 (n=5) 4 (n=0)	1,0±0,2	NA	96	7,0±5,3	25	60,1±8,4
C. Caravaggi et al., 2003	Стопа	В исследуемой группе аутологичные тканеинженерные трансплантаты размещали на мембрану NYAFF-11 и переносили на рану	1-2	Медиана 0,7 (межквартильный размах 0,3)	0	NA	5,3±6,8	43	NA
		В группе контроля назначали стандартную терапию	1-2	Медиана 0,7 (межквартильный размах 0,2)	0	NA	6,2±7,6	36	NA
T. Tankova et al., 2001	Стопа	Исследуемая группа: аппликации цинка гиалуроната	1 (n=20) 2 (n=16) 3 (n=5) 4 (n=2)	ЛПИ: NA Нейро-ишемические язвы (n=16)	67,4 (29/43 язв)	62,8 (27/43 язв)	10,32±4,6	35 (43 язвы)	55,7±12,4 в обеих группах
		Группа контроля: стандартная терапия	1 (n=13) 2 (n=10) 3 (n=3) 4 (n=2)	ЛПИ: NA Нейро-ишемические язвы (n=11)	71,4 (20/28 язв)	60,7 (17/28 язв)	11,46±5,4	24 (28 язв)	

*Данные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение; NA – данные отсутствуют. ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс.

Таблица 2. Исходы лечения и частота развития побочных эффектов у участников РКИ, включенных в метаанализ

Автор РКИ	Группы	Полное заживление раны через 12 нед, %	Полное заживление раны через 20 нед, %	Время до полного заживления, дни*	Побочные эффекты, %		
					Серьезные побочные эффекты	Какие-либо побочные эффекты	Инфекция
L. Uccioli et al., 2011	Исследуемая	24	50	50	8,3	21,4	15,4
	Контрольная	21	43	58	2,2	16,1	11,4
L. Abbruzzese et al., 2009	Исследуемая	93	NA	60,4 ± 24,8	0	53,3	26,7
	Контрольная	60	NA	79,9 ± 18,6	0	66,7	33,3
F.R. Cuevas et al., 2009	Исследуемая	96	100	7,8 ± 3,5 нед	NA	NA	NA
	Контрольная	8	NA	NA	NA	NA	NA
C. Caravaggi et al., 2003	Исследуемая	65,3	NA	57	16,3	25,6	NA
	Контрольная	49,6	NA	77	27,8	30,6	NA
T. Tankova et al., 2001	Исследуемая	93	NA	74 ± 31	2,3	2,3	67,4
	Контрольная	82	NA	92 ± 25	7,1	7,1	71,4

*Данные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение; NA – данные отсутствуют.

высокую локализацию. Согласно данным разных исследований, степень тяжести язв по классификации Вагнера варьировала от 1-й до 4-й, уровень лодыжечно-плечевого индекса составлял от 0,7 до 1,1 мм рт. ст. У большинства пациентов раны не были инфицированы, за исключением исследования T. Tankova et al. (2001), в котором примерно у 70% лиц основной и контрольной групп обнаружены инфекции (табл. 1). Площадь язвенного дефекта колебалась от 6,7 до 27,3 см².

На фоне применения аппликаций ГК показатель полного заживления ран через 12 нед терапии находился в диапазоне от 24,0 до 96,0%, среднее время до полного заживления – от 50 до 74 дней; для пациентов, не получавших лечение препаратами на основе ГК (группа контроля), – от 8,0 до 82,0% и от 58 до 92 дней соответственно (табл. 2). L. Uccioli et al. (2011) и F.R. Cuevas et al. (2009) сообщили о полном рубцевании язв через 20 нед в 50-100% случаев в исследуемой группе и в 43% – в контрольной (Uccioli L. et al.).

Таким образом, в соответствии с суммарным отношением шансов было установлено, что показатель полного заживления диабетических язв через 12 нед лечения был значительно выше у пациентов, использовавших аппликации ГК, по сравнению с лицами, получавшими стандартную терапию.

В разных исследованиях зафиксировано небольшое (от 0 до 27,8%) количество случаев побочных реакций, связанных с терапией ГК. Наиболее распространенной из них было инфицирование раны (табл. 2). В целом авторы пришли к выводу о хорошей переносимости лечения.

В последние годы ученые оценивали эффективность препаратов ГК в разных формах при лечении пациентов с синдромом диабетической стопы. L. Uccioli et al. и C. Caravaggi et al. изучали исходы использования мембран HYAFF и неадгезивных парафиновых марлевых салфеток в купировании диабетических язв. В ходе

этих исследований выявлено, что хотя показатели полного заживления ран были сопоставимы при обоих лечебных подходах, уменьшение площади язвенного дефекта на 50% было достигнуто значительно быстрее в группе аппликаций ГК (в среднем через 40 против 50 дней; p=0,018). При этом язвы на тыльной поверхности стопы зарубцевались значительно быстрее у пациентов этой подгруппы. В исследовании L. Abbruzzese et al. использовали гель vulnamin, который содержит в своем составе ГК. В качестве контроля больным назначали аппликации инертного геля. В результате было установлено, что скорость заживления диабетических язв через 3 мес была существенно выше у лиц, применяющих гель на основе ГК, по сравнению с группой контроля (p < 0,05). Согласно данным исследования T. Tankova et al., применение цинка гиалуроната в лечении синдрома диабетической стопы сопровождалось значительным повышением скорости заживления ран по сравнению с контрольной группой (74 и 92 дня соответственно; p=0,008).

Для дальнейших исследований представляет интерес определение зависимости эффективности аппликаций ГК от локализации диабетических язв, целесообразности назначения сопутствующей терапии и пр.

Авторы данного метаанализа пришли к выводу, что ГК является эффективным и безопасным средством лечения диабетических язв за счет повышения скорости их заживления независимо от формы выпуска. Полученные результаты свидетельствуют в пользу назначения препаратов ГК у этой категории больных.

Подготовила Марина Малей

По материалам: C.P. Chen, W. Hung, S.H. Lin. Effectiveness of hyaluronic acid for treating diabetic foot: a systematic review and meta-analysis. *Dermatologic Therapy*; 2014, vol. 27, no. 6, pp. 331-336.





МАТЕРИАЛ ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ

LACERTA® используется для FTR-методики (Fast Tissue Regeneration, 2011) в комплексном лечении трофических язв, пролежней, свищей

Узнай больше на сайте:
www.lacerta.in.ua

- запатентованная методика лечения;
- проводится в амбулаторных условиях;
- не требует специфического инструментария, анестезиологической поддержки или операционного помещения.



Заявку на обучение FTR-методике отправляйте по адресу:
LACERTA@uf.ua звоните (044) 386 10 22 или (050) 310 10 22



FTR Fast Tissue Regeneration

«Материал инъекционный для регенерации кожи LACERTA® (ЛАЦЕРТА®)» Состав: 1,5% материал инъекционный для регенерации кожи LACERTA® (Лациерта®), объемом 1 мл содержит: гиалуронат натрия 15,0 мг; Сукцинатный буфер pH 7,4 до 1,0 мл. Показания. Восполнение утраченных объемов при дефектах кожи (раны, ожоги, трофические язвы, пролежни, свищи и др.). Противопоказания. Гиперчувствительность к гиалуроновой кислоте; Беременность и лактация; Пациенты в возрасте 18 лет. Побочные реакции. Покраснение, отеки, гематомы, зуд, незначительная боль в области инъекции. Эти побочные реакции носят временный характер и обычно проходят в течение 72 часов после инъекции. ООО «Юрия-Фарм» Украина, 03680, г. Киев, ул. М. Амосова, 10, п/ф +3 (044) 275-92-42. www.uf.ua Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. РС МОЗ Украины № 13569/2014 от 14.02.2014. Перед использованием необходимо ознакомиться с полной инструкцией о применении материала.