

# Введение в доказательную медицину (часть III). Практическое использование доказательных данных

## 8 ИСТОЧНИКИ ДОКАЗАТЕЛЬНЫХ ДАННЫХ

Вместе с возникновением доказательной медицины в мире появились многочисленные аналитические структуры, производящие доказательную информацию:

- международная некоммерческая организация «Кокрановское сотрудничество» (Cochrane Collaboration);
- агентства по оценке медицинских технологий (HTA agencies);
- центры доказательной медицины (EBM Centers).

Появились и глобальные источники доказательной информации. Ниже перечислены некоторые из доступных ныне в России.

*Международный журнал медицинской практики (МЖМП)*, до недавнего времени выпускавшийся на русском языке в печатном и электронном вариантах и обобщавший данные «ACP Journal Club» и «Evidence-Based Medicine». Архив журнала размещен в открытом доступе на сайте издательства «Медиасфера» (<http://www.mediasphera.aha.ru/>). Сегодня МЖМП заменен журналом «Доказательная медицина и клиническая эпидемиология» (для тех, кто «не владеет» Интернетом: индекс Роспечати – 19413; с оглавлением можно ознакомиться на <http://www.zdrav.net/publisher/magazine/docmed/archive>).

**Н. Зорин**, кандидат медицинских наук, факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, член правления московского отделения Общества специалистов по доказательной медицине (ОСДМ), Москва, Россия

*Справочник по доказательной медицине* (избрательный русский перевод английского издания «Clinical Evidence») выходит с февраля 2002 года; архив доступен на <http://www.mediasphera.aha.ru/journals/dokmed>.

*Кокрановская библиотека (Cochrane Library)* доступна по адресу [http://www.cochrane.org/index\\_ru.htm](http://www.cochrane.org/index_ru.htm) (с обучением пользования ею).

Сайты Общества специалистов по доказательной медицине – <http://osdm.msk.ru/>; <http://www.osdm.org/> и др.

### *О структуре Кокрановской библиотеки (КБ)*

Одним из самых удобных и надежных источников доказательной информации является уже неоднократно упоминавшаяся Кокрановская электронная библиотека. Она довольно сильно отличается от других баз данных, поскольку информация в ней:

- тщательно отобрана из разноязычных источников и содержит данные о рандомизированных и/или контролируемых исследованиях;
- сгруппирована по темам (как в диссертациях);
- обобщена (в виде систематических обзоров и мета-анализов).

КБ включает несколько баз данных:

- базу данных систематических обзоров;
- базу рефератов по эффективности лечебных вмешательств;
- регистр контролируемых клинических испытаний;
- базу обзоров по методологии медицинских исследований;
- базу данных экономической оценки лечебных вмешательств Национальной службы здоровья Великобритании.

Объемы библиотеки растут как на дрожжах. Если в 2002 году она выпускалась на двух лазер-

## Введение в доказательную медицину (часть III). Практическое использование доказательных данных

ных дисках, то в 2009 году – уже на четырех. Рефераты обзоров есть в бесплатном доступе в Интернете (см. вышеприведенные ссылки).

Почему кокрановские обзоры признаны в настоящее время лучшими источниками доказательного знания? В работе Jadad AR и соавт. «Методология и данные систематических обзоров и мета-анализов: сравнение кокрановских обзоров с бумажными публикациями в журналах» было показано, что [26]:

- от мета-анализов и систематических обзоров, опубликованных в журналах, кокрановские обзоры отличается большая методологическая строгость и более частое обновление данных;

- кокрановские обзоры содержат:

- критерии включения/исключения исследований в обзор (35/36 vs 18/39;  $P < 0,001$ )<sup>1</sup>;

- оценку качества клинического испытания (36/36 vs 12/39;  $P < 0,001$ );

- источники, на основании которых составлены обзоры, на любых языках (0/36 vs 7/39;  $P < 0,01$ ) (тогда как подавляющее большинство баз данных ориентируются только на англоязычные материалы). Именно поэтому «Кокрановское сотрудничество» имеет филиалы по всему миру, в том числе и в России. Одна из задач этих филиалов – находить и переводить на английский язык результаты качественных национальных исследований.

Поиск нужного материала в КБ можно проводить как по ключевым словам, так и по тематике, обращаясь к трудам международных групп исследователей, занимающихся той или иной проблемой. На сегодня таких групп – 41. Поскольку доказательная медицина ориентирована на вмешательство (будь то болезнь, симптом или группа симптомов), то и названия исследовательских групп, как в «клубе по интересам», соответствуют различным уровням патологии. Иногда исследовательская группа носит название совокупности неких патоло-

гических расстройств, имеющих общее происхождение («Инфекционные заболевания»), иногда – название какой-то конкретной нозологии (например, «Рак груди»; не «Рак» вообще, а название именно одной из его форм). Бывают случаи, когда группа сформирована по органному принципу: «Сердце», «Гепатобилиарная группа», «Кожа» и др. Каждая группа имеет руководителя и «штаб-квартиру», расположенную в одной из стран «Кокрановского сотрудничества». Исследователи, список которых представлен в КБ, могут работать в самых разных странах.

Рассмотрим для примера группу «Кожа», данные о которой могут представлять несомненный интерес для читателей «Эстетической медицины». Руководитель группы – Dr. Finola Delamere, работающая в центре доказательной дерматологии Ноттингемского университета (Великобритания). КБ содержит ее почтовые и электронные адреса и адрес сайта самой группы. В разделе «Информация о группе» подробно описаны стратегия ее работы, методологические принципы, круг интересов, методы сбора материалов, новости о работе, планы и другие данные. Дан полный список авторов, составителей обзоров, переводчиков, всех, кто занимается поиском информации, статистиков и др. Есть даже рубрика «Потенциальный конфликт интересов», где отмечено, кто из членов группы сотрудничал с той или иной заинтересованной организацией (фармакологической компанией и др.). Международный состав группы (в данном случае ее члены представляют 28 стран мира) делает невозможным какое-либо давление на нее. **Все это делает работу группы абсолютно прозрачной.**<sup>2</sup>

На момент написания этой статьи группа работает по 18 темам, по которым уже сделано 42, а планируются написать еще 39 обзоров. Приводим (чтобы заинтересовать наших читателей) названия некоторых из них:

- «Кремы для предотвращения образования стрий во время беременности»;
- «Лазерная и фотоэпиляция при нежелательном росте волос»;
- «Лазерное омоложение рубцовых изменений кожи лица, вызванных угрями».

<sup>1</sup> Всеми любимое  $P$  – статистическая значимость, показатель неслучайности различий сравниваемых параметров.

<sup>2</sup> Это составляет разительный контраст с российскими научно-исследовательскими организациями, где не всегда понятно, кто же именно писал статью (обычно фамилия истинного автора идет последней), как связаться с автором, а в тексте с советских времен местоимение «я» всегда заменено на безличное «мы», как бы снимающее ответственность за возможные префрешения...

Систематические обзоры (СО) и рандомизированные контролируемые клинические испытания (РКИ) можно найти не только в Кокрановской библиотеке. Они есть во многих базах данных, например в бесплатной базе ESR NEXUS (<http://www.esrnexus.com>), содержащей 17 750 454 статьи, поисковая система которой настроена, в частности, на быстрое обнаружение именно клинических испытаний. Все, что нужно врачу, – это немного знать английский язык (который до сих пор преподают в должном объеме в медицинском институте...). Недостатки в знании иностранного языка сейчас легко компенсировать, используя автоматические переводчики и словари, размещенные в Интернете, например на сайтах <http://www.translate.ru>, <http://www.multitran.ru>, и др.

Автору знаком скепсис тех, кто не пробовал пользоваться автоматическим переводчиком. Но посмотрим, как это происходит в реальности. Загружаем нужный отрывок английского текста в предназначенное для этого «окошко», нажимаем клавишу «перевести» и через несколько секунд перед нами появляется искомый перевод на русский язык, выполненный переводчиком PROMPT. После этого можно уточнить значения некоторых слов с помощью замечательного многоязычного словаря MULTITRAN (оба сайта вы легко найдете в Интернете). Очевидно, что даже в таком первоначальном и немного смешном виде он вполне подходит для работы врача, который вообще не знает иностранного языка, зато понимает свое дело (см. таблицу).

#### ТАБЛИЦА. ПРИМЕР АВТОМАТИЧЕСКОГО КОМПЬЮТЕРНОГО ПЕРЕВОДА РЕЗЮМЕ ОДНОГО ИЗ КОКРАНОВСКИХ ОБЗОРОВ [27]

*Use of plastic adhesive drapes during surgery for preventing surgical site infection.*

*Following surgery, up to 30% of wounds may become infected. This complication of surgery may cause distress for the patient and lead to higher treatment costs. Many interventions have been designed to reduce postoperative infections. One of these is the use of a drape which adheres to the skin and through which the surgeon cuts. It is thought that adhesive drapes prevent germs, which may be on the skin, from entering the open wound. This updated review of over 4,000 patients in seven separate trials could find no evidence that adhesive drapes reduces surgical site infection rates and some evidence that they may increase infection rates.*

*Использование пластмассового пластыря драпирует во время хирургии для того, чтобы предотвратить хирургическую инфекцию участка.*

*Следующая хирургия, до 30% ран могут стать зараженными. Это осложнение хирургии может вызвать бедствие для пациента и привести к более высоким затратам обработки. Много вмешательств были разработаны, чтобы уменьшить постдействующие инфекции. Один из них – использование драла, который придерживается кожи и через который сокращается хирург. Считается, что клейкие драпы предотвращают микробы, которые могут быть на коже, от входа в открытую рану. Этот обновленный обзор более чем 4000 пациентов в 7 отдельных испытаниях не мог найти свидетельство, что клейкие драпы уменьшают хирургические нормы инфекции участка и некоторое свидетельство, что они могут увеличить нормы инфекции.*

<sup>3</sup> Приводимый пример любезно предоставлен автору С.Е. Бащинским.

Если нужно, можно быстро проверить все неподходящие слова (смысл которых, впрочем, и так понятен специалисту). В качестве примера был взят глагол «cuts» (в тексте выделено жирным), который робот перевел как «сокращается». Обращение к словарю среди множества значений сразу дает нам подходящее – глагол «резать». Подставляем его и получаем: «...сквозь который хирург режет...».

Поразительный факт: при том, что врачи нашей узкоспециализированной медицины всю свою жизнь лечат примерно одни и те же болезни, они предпочитают «поваренные книги» рецептурных справочников и (всегда ограниченный) опыт коллег, а также бесплатно распространяемую под видом научных статей рекламу фармацевтических компаний. Между тем все, что не требует усилий освоения (объяснение этому феномену см. в следующем номере журнала), должно в первую очередь настораживать. Бесплатные журналы, где реклама препарата соседствует со статьей на тему его применения, – типичный пример почти наверняка бессовестных, рыночно-ориентированных преувеличений и недомолвок, чтобы не сказать большего...

## 9 НУЖНА ЛИ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ МЕДИЦИНСКИМ РАБОТНИКАМ?

*ДМ – организаторам здравоохранения*

Вообразите себе такую картину<sup>3</sup>: главный анестезиолог области обратился в вышестоящую орга-

## Введение в доказательную медицину (часть III). Практическое использование доказательных данных

низацию с просьбой о выделении денег на оснащение всех операционных пульс-оксиметрами (приборами, позволяющими следить во время операции за насыщением крови кислородом).

Аргументы, которые он привел, обосновывая свою просьбу:

- проведен анализ: 10 операционных в области оснащены пульс-оксиметрами, частота послеоперационных осложнений в этих лечебных учреждениях – 10%, 20 операционных не оснащены этими приборами, частота осложнений – 15%;

- проведен опрос всех анестезиологов области, который показал, что 73% из них наличие такого прибора считают обязательным;

- выполнено собственное исследование: применение нового пульс-оксиметра фирмы Advanced Oxy в 3 раза снизило развитие гипоксии во время операции;

- эти результаты подтверждены и зарубежными исследованиями (приведен их список).

На самом деле:

- различия в частоте послеоперационных осложнений могут объясняться десятком разных причин;

- эксперты очень часто ошибаются, их субъективные оценки ненадежны;

- исследование, спонсированное фирмой Advanced Oxy, было, во-первых, неконтролируемым и, во-вторых, не учитывало клинически важных исходов;

- список зарубежных работ был составлен выборочно и предвзято маркетинговым сотрудником фирмы Advanced Oxy;

- поездка главного анестезиолога области на Европейский конгресс была оплачена фирмой Advanced Oxy...

Результат поиска в базе данных «Рефераты обзоров по эффективности вмешательств» КБ (Database of Abstracts of Reviews of Effects):

- найден систематический обзор «Применение пульс-оксиметрии для периоперационного мониторинга» [28]. В обзоре указано, что всего было выявлено 6 таких исследований, 4 из которых удовлетворительного качества; общее число исследованных больных – 21 773 человека. Частота периопераци-

онных осложнений: в контрольной группе – 9,4%, в группе, где была применена пульс-оксиметрия, – 10%.

Вывод: пульс-оксиметрия не влияет на клинические исходы операций (!).

Описанная ситуация знакома многим. Ее можно назвать «мифом о пользе технического оснащения». Российская медицина всегда транжирила деньги на разные «фокусы». Например, выполнялись (и продолжают выполняться) десятки ненужных анализов – «на всякий случай», применяются «методом тыка» различные, обычно дефицитные, лекарства (то, что «по-научному» называется – лечение ex juvantibus), покупаются дорогие томографы, сканеры и др.

В 80-е годы прошлого века медицинские функционеры среднего звена пытались убедить соответствующие ведомства в том, что наше отставание от Запада происходит из-за нехватки у нас компьютеров. Все вы знаете, что число компьютеров в медицинских учреждениях сейчас едва ли не превышает число сотрудников (на них в основном раскладывают пасьянсы, в лучшем случае используют их как печатную машинку для оформления выписок), но... истории болезни в обычных больницах, как и прежде, пишут от руки. Так, исследование применения статистических методов в психиатрии, выполненное в период «компьютерного дефицита» и повторенное позднее, когда на приобретение столь нужных приборов были потрачены немалые деньги и силы, показало, что и 15 лет (!) спустя математическое обеспечение исследований в психиатрии ничуть не изменилось [29].

Еще один пример на тему рационального использования ресурсов здравоохранения. Существует мнение, что клещи домашней пыли вызывают обострение аллергических заболеваний. И вот по телевизору показывают огромного клеща, которого засасывает новейший и очень дорогой пылесос, который нам тотчас предлагают купить. С этой же целью – защиты от клещей – издревле рекомендовали просто плотно закрывать матрасы. Идея была подтверждена в небольших по объему исследованиях, но малочисленность наблюдений могла давать серьезную систематическую ошибку. Так, в одном очень хорошем медицинском журнале (8 место среди лучших медицинских журналов мира в 1993 году) была размещена

статья, посвященная астме и ее связи с клещами домашней пыли [30, 31]. Сделанный вывод таков: «У чувствительных к аллергенам клещей астматиков к существенному смягчению симптомов приводит плотное покрытие матрасов» (представлено было одно исследование!).

Тем не менее систематический обзор «О влиянии клещей домашней пыли на течение астмы», объединивший результаты 21 исследования и опубликованный в другом замечательном журнале (6 место в том же рейтинге), дал следующие результаты: «Современные химические и физические методы, направленные на снижение экспозиции аллергенов клещей домашней пыли, оказываются неэффективными и не могут быть рекомендованы в профилактике обострений у чувствительных к этим аллергенам астматиков» (см. также Кокрановскую библиотеку) [32, 33].

Вообразите, сколько наматрасников «для нужд домов-интернатов» могло бы быть куплено со ссылкой на вполне научное (но небольшое) исследование «для профилактики аллергии у сирот»...

*ДМ – практическому врачу и научному сотруднику*

Один из видов поиска современных методов вмешательства, применяемых при самых разных болезнях и патологиях, – составление (для использования в собственной практике, и тем более для научной деятельности) так называемых «зонтичных обзоров». Под «зонтик» прежде всего собирают все доступные составителю обзоры на заданную тему, а по мере появления новых данных отслеживают произошедшие изменения. Если нет систематических обзоров – собирают данные РКИ.

Пример такого обзора обзоров по лечению остеопороза уже приведен автором в одной из статей [34]. В нем, напомним, было показано, что результаты многих РКИ по *суррогатным исходам* вмешательства (там: по увеличению минеральной плотности костей) выявляли положительный эффект от применения лекарственных препаратов (на что и делают акцент фармакологические компании в рекламе своих лекарств). При этом, несмотря на выявленное увеличение минеральной плотности костной ткани, было обнаружено, что на *клинический исход* вмешательства – число и частоту пере-

ломов – подавляющее большинство примененных лекарств никак не повлияли.

Еще один пример «зонтичного обзора», выполненного по теме, близкой читателям «Эстетической медицины», – обзор «Лечение венозной недостаточности, варикозного расширения вен и трофических язв нижних конечностей» [35]. В нем обобщены результаты следующих 8 исследований различной степени доказательности, касающихся инвазивных и неинвазивных методов терапии и профилактики<sup>4</sup> варикозной болезни вен нижних конечностей.

1. Компрессия для предотвращения рецидивов трофических язв венозного происхождения.

2. Компрессия для лечения трофических язв голени венозного происхождения.

3. Пентоксифиллин (трентал 400) для лечения трофических язв голени.

4. Лечение трофических язв голени ультразвуком.

5. Инъекционная склеротерапия варикозно-расширенных вен.

6. Экстракт семян конского каштана в лечении венозной недостаточности.

7. Лазеротерапия трофических язв голени.

8. Пересадка кожи в лечении трофических язв голени венозного происхождения.

Результаты, полученные в 2002 году (!), были таковы.

– Есть косвенные доказательные данные о преимуществах применения компрессии для уменьшения частоты рецидивов трофических язв голени.

– Не было выявлено связи между типом сжимающей одежды и частотой рецидивов трофических язв венозного происхождения.

– Компрессия увеличивает частоту заживления язв (по сравнению с отсутствием компрессии).

– Многослойные системы компрессии эффективнее однослойных.

– Высокая степень сжатия более эффективна, чем низкая, но отчетливых различий в эффективности разнообразных типов сжатия высокой степени нет.

– Пентоксифиллин (трентал 400) проявил себя как эффективное добавление к давящим повязкам при лечении трофических язв. Данные, которые позволили бы судить о соотношении стоимость/эффективность, отсутствовали.

<sup>4</sup> С подробной библиографией читатель может ознакомиться на сайте журнала «Косметика и медицина».

## Введение в доказательную медицину (часть III). Практическое использование доказательных данных

► ют. Пентоксифиллин в отсутствие компрессии, вероятно, является эффективным средством лечения трофических язв, хотя факты должны быть интерпретированы осторожно. Большая часть побочных действий была вполне переносимой больными и чаще всего представляла собой желудочно-кишечные расстройства (несварение, понос, тошноту).

– Доступные доказательства заставляют думать о возможной пользе УЗ-лечения в заживлении трофических язв голени. Однако учитывая малое количество (7) найденных, к тому же небольших по объему исследований, этот вывод нужно истолковывать очень осторожно.

– Доказательные данные РКИ убеждают в том, что тип склерозанта, местное сжимающее бинтование, степень и длительность компрессии не имеют статистически значимого влияния на эффективность склеротерапии варикозно-расширенных вен. Было бы весьма полезно сравнить результаты склеротерапии с результатами хирургического лечения.

– Экстракт семян конского каштана – эффективное и безопасное короткодействующее средство для лечения хронической венозной недостаточности. Чтобы оценить настоящую эффективность этой лечебной рекомендации, необходимо проведение дополнительных РКИ.

– Не было обнаружено никакого доказательного подтверждения какой-либо пользы от применения низкоэнергетической лазеротерапии для заживления трофических язв голени.

– Данные одного небольшого исследования говорят о том, что сочетание лазеротерапии с инфракрасным облучением может способствовать заживлению трофических язв голени, все же чтобы сделать окончательные выводы, необходимо проведение дополнительных исследований.

– Есть ограниченные доказательные подтверждения тому, что искусственная кожа, использованная вместе с компрессионной повязкой, увеличивает шанс заживления трофических язв голени, если сравнивать с применением одной только компрессии.

Обращает на себя внимание крайняя осторожность выводов авторов обзоров.

Многочисленные педантичные оговорки и рекомендации о необходимости дальнейших исследований – свидетельство профессионализма и высокой ответственности за сказанное. Как можно видеть, опубликовано немало и отрицательных результатов. Это резко контрастирует с отечественной традицией публиковать только положительные результаты с расплывчатыми выводами, что в конечном счете вводит врачей в заблуждение по поводу ценности тех или иных методов лечения (так называемый публикационный сдвиг – publication bias).

Практические рекомендации на тот момент (2002 год) сводились к следующему:

– «...врач может назначать компрессионное лечение (повязки, носки и др.), отдавая предпочтение многослойным системам с высокой степенью компрессии, но не рекомендуя никаких конкретных моделей. При этом он должен иметь в виду, что именно от этих методов лечения пациенты будут отказываться как от некомфортных;

– к применению компрессии целесообразно добавить назначение пентоксифиллина (трентала 400), не забывая при этом о вызываемых им побочных явлениях (несварении, поносе, тошноте);

– назначение УЗ-терапии мало целесообразно, особенно учитывая дороговизну этого метода лечения. Аналогично обстоит дело и с другим, не менее мифологическим и оттого модным (особенно в России) методом лечения – лазеротерапией;

– если дело дошло до пересадки кожи, то наиболее эффективной будет пересадка искусственной кожи вкупе с компрессионной терапией;

– наконец, весьма проблематичен вопрос о том, стоит ли прибегнуть к склеротерапии. Ее преимущество перед компрессионной терапией на сегодня не доказано, а выбор наилучшего склерозанта невозможен, так как на этот счет также пока нет доказательных данных;

– единственное, что доктор может назначать смело, имея в виду прежде всего профилактический эффект, – прием внутрь экстракта семян конского каштана».

Таким образом, доказательная медицина помогает медикам понять следующее.

### Исследователю:

- Как учесть случайную ошибку?

• Как распространить выводы, полученные «на выборке», на всю популяцию?

• Как организовать исследование, свободное от систематических ошибок?

То есть – как сделать результаты исследований достоверными и обобщаемыми?

#### **Практическому врачу:**

• Как использовать свой личный опыт?

• Как принимать правильные решения?

• Каким публикациям и рекомендациям доверять?

То есть – как сделать свою работу осмысленной и полезной?

#### **Организатору здравоохранения:**

• Какие исследования финансировать?

• Какие методические рекомендации и стандарты помощи внедрять?

• Как сделать медицинскую помощь эффективной с финансовой точки зрения?

То есть – как организовать эффективное здравоохранение?

Трудную, но не такую уж и сложную работу по поиску соответствующих доказательных сведений врач должен проделать сам. В противном случае его деятельность превращается в «фельдшеризм». К сожалению, большинство из нас не хочет заниматься подобным анализом. Почему? Тут впору еще раз вернуться к вопросу о трудностях восприятия данных доказательной медицины.

*Продолжение следует.*

---

## **Литература**

26. Jadaad AR, Cook DJ, Jones A, Klassen TP, Tugwell P, Moher M et al. Methodology and reports of systematic reviews and meta-analyses: a comparison of Cochrane reviews with articles published in paper-based journals. *JAMA*, 1998; 280:278–280.
27. Webster J, Alghamdi A. Use of plastic adhesive drapes during surgery for preventing surgical site infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009; Issue 1. Art. No. CD006353. DOI:10.1002/14651858.CD006353.pub2.
28. Pedersen T, Moller AM, Pedersen BD. Pulse oximetry for perioperative monitoring: systematic review of randomized, controlled trials (Brief record). *Centre for Reviews and Dissemination*, 2003.
29. Зорин НА, Немцов АВ. Математическое обеспечение исследований в психиатрии. *Социальная и клиническая психиатрия*, 1996;(4):94–100.
30. Haynes RB. Where's the Meat in Clinical Journals? *ACP Journal Club*, 1993;119:A22–A23.
31. Von Mutius E. Towards prevention. *Lancet*, 1997;350(suppl II):14–17.
32. Gøtzsche PC, Hammarquist C, Burr M. House dust mite control measures in the management of asthma: meta-analysis. *BMJ*, 1998;317:1105–1110.
33. Gøtzsche PC, Johansen HK. House dust mite control measures for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, Issue 4. Art.No. CD001187. DOI:10.1002/14651858.CD001187.pub3.
34. Зорин НА. Остеопороз: обзор кокрановских обзоров. *Косметика и медицина*, 2003;(1):44–48.
35. Зорин НА. Лечебные вмешательства при венозной недостаточности, варикозном расширении вен и трофических язвах нижних конечностей: пример использования кокрановских систематических обзоров. 2002. <http://daniel.ru/cm/arc/r417.htm>.