

© Коллектив авторов, 2014

УДК 616.147.3-007.64-036.8

ОТКРЫТОЕ СРАВНИТЕЛЬНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА ФЛЕБОФА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

***М.В. Шумилина¹, С.И. Прядко¹, А.В. Мукасеева¹, М.С. Джабаева¹, Д.Ш. Самуилова¹,
И.В. Самородская¹, А.Г. Соколович², В.Е. Маликов¹***

¹ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) РАМН, Рублевское шоссе, 135, Москва, 121552, Российская Федерация;

²ООО «Экспертно-юридический центр по лекарственным средствам и средствам медицинского применения», ул. Таганская, 3, Москва, 109147, Российская Федерация

Шумилина Маргарита Владимировна, доктор мед. наук, заведующая группой ультразвуковых исследований сердечно-сосудистой и органной патологии; e-mail: shumilinamv@yandex.ru;

Прядко Сергей Иванович, кандидат мед. наук, вед. науч. сотр.;

Мукасеева Александра Вячеславовна, врач ультразвуковой диагностики;

Джабаева Малика Султановна, врач-хирург;

Самуилова Дания Шавкетовна, доктор биол. наук, заведующая клиничко-биохимической лабораторией;
 Самородская Ирина Владимировна, доктор мед. наук;
 Соколов Алексей Георгиевич, доктор мед. наук, заместитель генерального директора,
 модератор клинического исследования;
 Маликов Виктор Евсеевич, доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением реабилитации

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность препарата Флебофа 600 по сравнению с препаратом Флебодиа 600 при лечении хронической венозной недостаточности (ХВН) нижних конечностей.

Материал и методы. В исследование были включены 60 пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 70 лет с ХВН 1–4 ст. по CEAP. В рамках исследования выполнены: сбор анамнеза, осмотр у флеболога, измерение маллеолярного объема, массы тела, роста, температуры тела, артериального давления, частоты сердечных сокращений и дыхания, ультразвуковая доплерография с измерением системного венозного давления и венозного давления в нижних конечностях, ультразвуковое дуплексное сканирование с цветовым картированием кровотока вен нижних конечностей, клинический и биохимический анализы крови, коагулограмма, общий анализ мочи, женщинам детородного возраста – тест на беременность. Пациенты были рандомизированы в основную и контрольную группы в соотношении 1:1. Пациенты основной группы получали лечение препаратом Флебофа 600, контрольной группы – препаратом Флебодиа 600. Длительность курса лечения составила 60 дней. Настоящее открытое сравнительное рандомизированное клиническое исследование проведено в рамках III фазы клинических исследований для последующей регистрации лекарственного препарата в РФ. Выполнены оценка эффективности, безопасности препаратов диосмина, статистическая обработка полученных результатов.

Результаты. Выявлены значимое улучшение суммарного показателя по клинической шкале оценки тяжести заболевания VSCC на фоне лечения как в основной ($p=0,002$), так и в контрольной ($p=0,0013$) группах, уменьшение маллеолярного объема на фоне лечения как в основной (справа $p=0,025$, слева $p=0,008$), так и в контрольной ($p=0,023$ и $p<0,0001$) группах, уменьшение диаметра общей бедренной вены после лечения в ортостатическом положении ($p=0,01$) и при проведении пробы Вальсальвы ($p=0,005$) в контрольной группе, а также в основной группе при проведении пробы Вальсальвы справа ($p<0,0001$) и слева ($p=0,01$), снижение системного венозного давления на фоне лечения в основной ($p=0,001$) и контрольной ($p=0,01$) группах, улучшение показателей качества жизни по шкале CIVIQ в основной ($p=0,0001$) и контрольной ($p<0,0001$) группах.

Заключение. По основным критериям эффективности и безопасности, предусмотренным протоколом клинического исследования, изучаемый препарат Флебофа 600 не уступает препарату сравнения Флебодиа 600.

Ключевые слова: венотоники; венозное давление; лечение заболеваний вен.

AN OPEN COMPARATIVE RANDOMIZED CLINICAL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF PHLEBOFA IN THE TREATMENT OF CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY OF LOWER LIMBS

M.V. Shumilina¹, S.I. Pryadko¹, A.V. Mukaseeva¹, M.S. Dzhabaeva¹, D.Sh. Samuilova¹, I.V. Samorodskaya¹, A.G. Sokolovich², V.E. Malikov¹

¹A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of Russian Academy of Medical Sciences, Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation;

²Expert-the legal center for drugs and drugs used for medical applications, ul. Taganskaya, 3, Moscow, 109147, Russian Federation

Shumilina Margarita Vladimirovna, MD, DM, Chief of Band Ultrasound Cardiovascular and Organ Pathology;

Pryadko Sergey Ivanovich, MD, PhD, Leading Research Associate;

Mukaseeva Alexandra Vyacheslavovna, Doctor of Ultrasonic Diagnostics;

Dzhabaeva Malika Sultanovna, Surgeon;

Samuilova Daniya Shavketovna, Dr. of Biol., Chief of Clinical Biochemistry Laboratory;

Samorodskaya Irina Vladimirovna, MD, DM;

Sokolovich Alexey Georgievich, MD, DM, Deputy General Director, Moderator of Clinical Research;

Malikov Viktor Evseevich, MD, DM, Professor, Chief of Department of Rehabilitation

Objective. To study the efficacy and safety of Phlebofa 600 in comparison with the drug, Phlebodia 600 in the treatment of chronic venous insufficiency of the lower limbs.

Material and methods. The study included 60 patients – men and women aged from 18 to 70 years old with chronic venous insufficiency 1–4 degrees in CEAP criteria of inclusion and exclusion. The study included: history taking, examination of phlebology, measurement malleolar volume, measurement of weight, height, body temperature, blood pressure, heart rate, and breathing, ultrasonic Doppler sonography with the measurement of the systemic venous pressure and venous pressure in the lower extremities, ultrasound duplex scanning with color mapping blood flow veins of the lower extremities, clinical, biochemical blood, coagulogrammae, urinalysis, women of childbearing age made a pregnancy test. Patients were randomized in the main and control group in the ratio of 1:1. Patients of the main group received treatment with Phlebofa 600, the control group – drug Phlebodia 600. Duration of treatment was 60 days. The present open comparative randomized clinical study was conducted in the framework of phase III clinical trials for the subsequent registration of a medicinal product in the Russian Federation. Evaluated the effectiveness, safety of drugs diosmin, statistical processing of the obtained results.

Results. Found a significant improvement in the aggregate of a clinical scale of assessment of the severity of the disease VSCC on a background of treatment as in the main ($p=0.002$) and control ($p=0.0013$) group, a decrease malleolar circumference on a background of treatment as in the main (right $p=0.025$, the left $p=0.008$), and control ($p=0.023$ and $p<0.0001$) group, reducing the diameter of the common femoral vein after treatment in ortostas position ($p=0.01$) and the test Valsalvae ($p=0.005$) in the control group, as well as in the main group the test Valsalvae right ($p<0.0001$) and the left ($p=0.01$), reduction of systemic venous pressure in the face of treatment in main ($p=0.001$) and control ($p=0.01$) group, improvement of life quality indicators on a scale CIVIQ in main ($p=0.0001$) and control ($p<0.0001$) group.

Conclusion. On the basic standards of efficiency and security of the Protocol clinical trial, the study medication Phlebofa 600 as the drug Phlebodia 600 comparison.

Key words: vein tonics; venous pressure; treatment of vein diseases.

Введение

Распространенность хронической венозной недостаточности (ХВН) нижних конечностей необычайно широкая. Эпидемиологическое исследование, проведенное в 2004 г. в Москве, продемонстрировало, что 67% женщин и 50% мужчин имеют хронические заболевания вен нижних конечностей [1]. Исследование, проведенное в 2008 г. в другом регионе РФ — на полуострове Камчатка, выявило схожую ситуацию: хронические заболевания вен нижних конечностей встречались у 67,5% женщин и у 41,3% мужчин [2]. В свое время Р. Линтон писал: «Венной патологией нижних конечностей человечество расплачивается за привилегию находиться в вертикальном положении» [3]. Заболевания вен нижних конечностей существенно снижают качество жизни пациентов, начиная с эстетических проблем при ранних проявлениях и заканчивая тяжелой инвалидизацией при развитии осложнений и трофических расстройств [4].

В основе ХВН лежит каскад патологических изменений на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях, инициированный венозным стазом. В связи с этим медикаментозная терапия является одним из важных направлений комплексного лечения ХВН. Наиболее широко в лечении ХВН используются вено-тонизирующие средства (венотоники) — средства, улучшающие тонус венозной стенки. В настоящее время лидирующие позиции среди венотоников имеет группа γ -бензопиранов. Главенствующее положение данной группы обуславливается максимальным воздействием на основные патологические процессы-мишени, характерные для ХВН. Анализ литературы показал, что наибольшее количество публикаций посвящено препаратам на основе диосмина, считающегося на сегодняшний день эталонным химическим соединением для производства тех или иных лекарственных форм. Природное соединение представляет собой экстракт из растений рода *Rutaceae*. Получение диосмина возможно путем химического синтеза. На европейском

флебологическом рынке весьма существенную роль играет препарат Флебодиа 600 на основе чистого диосмина, представленный в России и странах СНГ французской компанией «Лаборатория Иннотек Интернациональ». Отечественным налогом этого препарата является Флебофа 600.

Цель нашего исследования: изучить эффективность и безопасность препарата Флебофа (таблетки 600 мг; производитель ООО «Озон», Россия) по сравнению с препаратом Флебодиа (таблетки 600 мг, покрытые оболочкой; производитель Lab. Innotech International, Франция) при лечении ХВН.

Материал и методы

В исследование были включены 60 пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 70 лет с диагнозом ХВН 1–4 ст. по СЕАР, подписавших информированное согласие на участие в клиническом исследовании и способных соблюдать условия протокола исследования.

Основные критерии невключения субъектов в исследование: перенесенные ранее операции на венах нижних конечностей, наличие клинических признаков лимфатического отека, наличие значимой артериальной патологии (лодыжечно-плечевой индекс $\leq 0,8$), наличие посттромбофлебитического синдрома, прием нестероидных противовоспалительных средств, ангиотропных, гормональных препаратов, антикоагулянтов, диуретиков, тяжелые, декомпенсированные или нестабильные сопутствующие заболевания, злоупотребление алкоголем, наркозависимость, острые вирусные инфекции, тромбофлебиты, беременность и лактация, участие в других клинических исследованиях в настоящее время или в течение последних 3 мес, индивидуальная непереносимость исследуемых препаратов.

Пациенты были рандомизированы в основную и контрольную группы в соотношении 1:1. Пациенты основной группы получали лечение препаратом Флебофа 600, контрольной группы — препаратом

Флебодиа 600. Длительность курса лечения составила 60 дней.

Основные этапы исследования: 1) скрининг, рандомизация, начало лечения – 2–1-й день исследования; 2) фаза активной терапии 1–60-й день исследования; 3) период наблюдения после окончания лечения – до 8 дней после окончания исследования. В процессе лечения, а также после него проводились оценка эффективности терапии и анализ безопасности применения исследуемого и сравниваемого препаратов.

Через 5–8 дней после отмены препаратов проводился визит последующего наблюдения с целью регистрации нежелательных явлений. Длительность участия в исследовании для каждого пациента составила не менее 60 дней с момента приема первой дозы изучаемого препарата.

Исследование включало: 1) сбор медицинского анамнеза; 2) осмотр у флеболога; 3) измерение маллеолярного объема; 4) измерение массы тела, роста, температуры тела, артериального давления, частоты сердечных сокращений и дыхания; 5) ультразвуковую доплерографию с измерением системного венозного давления (патент РФ № 2480149) и венозного давления в нижних конечностях; 6) ультразвуковое дуплексное сканирование с цветовым картированием кровотока вен нижних конечностей; 7) клинический и биохимический анализы крови, коагулограмму; 8) общий анализ мочи; 9) женщинам детородного возраста выполнены тесты на беременность.

Общая схема проведения исследования представлена в таблице.

Об эффективности проведенного исследования судили на основании следующих критериев: 1) оценка динамики клинических симптомов на фоне проводимой терапии по клинической шкале тяжести заболевания VCSS; 2) оценка эффективности терапии по динамике маллеолярного объема; 3) динамика данных инструментального ультразвукового исследования; 4) оценка качества жизни по стандартному опроснику CIVIQ.

Оценка безопасности проведенного исследования осуществлялась путем изучения количества и выраженности нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений в ходе исследования, а также динамики клинического и биохимического анализов крови, коагулограммы, общего анализа мочи.

Статистический анализ полученных данных осуществлялся в соответствии с едиными

стандартами представления результатов рандомизированных контролируемых испытаний (CONSORT – CONSolidated Standards Of Reporting Trials). При его проведении было учтено, что данное исследование спланировано для доказательства эффективности «не хуже»/«эквивалентно».

Клиническое исследование выполнялось на основании разрешения № 736 от 24 февраля 2012 г., выданного Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Протокол исследования, Брошюра исследователя, Информационный листок пациента с формой информированного согласия на участие в исследовании были одобрены Советом по этике при Министерстве здравоохранения и социального развития Российской Федерации (протокол № 32 заседания Совета по этике при Министерстве здравоохранения и социального развития РФ от 21 декабря 2011 г.).

Клиническое исследование проводилось в соответствии с утвержденным протоколом, этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Сеул, 2008), трехсторонним Соглашением по надлежущей клинической практике (ICH GCP) и регламентировалось действующим законодательством РФ: Конституцией РФ, Федеральным законом от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Федеральным законом от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (в ред. Федеральных законов от 27.07.2010 № 192-ФЗ, от 11.10.2010 № 271-ФЗ, от 29.11.2010 № 313-ФЗ), Национальным стандартом Российской Федерации – ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (утвержден приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 сентября 2005 г. № 232-ст).

Конфиденциальность информации о пациентах была защищена действующими законами и нормативными актами.

Результаты

Из 60 пациентов, первоначально рандомизированных в исследование, 59 завершили его полностью в соответствии с утвержденным протоколом. Одна пациентка была исключена из исследования в связи со сменой места жительства.

Общая схема проведения исследования

	График визитов к врачу						
	Визит D0 скрининг	Лечение препаратами дилосмина			Визит последующего наблюдения	Незапланированный визит	Визит досрочного завершения исследования
		Визит D1 рандомизация	Визит D30	Визит D60			
Мероприятия, проводимые в ходе визита к врачу*	-2 дня -0	1-й день лечения	21-23-й день лечения	54-58-й день лечения	5-8-й день после окончания лечения		
Сбор анамнеза	+	-	-	-	-	-	-
Получение письменного согласия пациента на участие в исследовании	+	-	-	-	-	-	-
Оценка жизненно важных функций: температура, АД, ЧСС, ЧД	+	+	+	+	+	+	+
Оценка данных УЗИ и УЗДГ	+	-	-	-	+	+	+
Оценка тяжести заболевания по шкале VCSS	+	+	+	+	+	+	+
Оценка качества жизни по стандартному опроснику CIVIQ 2	+	-	-	-	+	+	+
Измерение маллеолярного объема	+	-	-	-	+	+	+
Лабораторные исследования крови и мочи	+	-	-	-	+	+	+
Тест на беременность для женщин детородного возраста	+	-	-	-	-	-	-
Соответствие пациента критериям включения/ невключения	+	+	+	+	+	+	+
Комплаенс	-	+	+	+	+	+	+
Физикальное обследование	+	+	+	+	+	+	+
Оценка безопасности	-	+	+	+	+	+	+

* В индивидуальной регистрационной карте данные полного физикального исследования отмечаются на скрининге, при последующих визитах – динамика относительно исходных данных.

Согласно данным статистического анализа, исходно по всем анализируемым показателям основная и контрольная группы были однородны.

На фоне лечения выявлено статистически значимое улучшение суммарного показателя по клинической шкале оценки тяжести заболевания VSCC как в основной ($p=0,002$), так и в контрольной ($p=0,0013$) группах. При этом в обеих группах вид применяемого при лечении препарата не оказывал клинически и статистически значимого влияния ($p=0,815$) на клинические проявления заболевания, оцениваемые по шкале VSCC. Интенсивность боли и отека уменьшалась при применении обоих препаратов (рис. 1, 2).

Выявлено статистически значимое уменьшение маллеолярного объема на фоне лечения как в основной (справа $p=0,025$, слева $p=0,008$), так и в контрольной (справа $p=0,023$, слева $p<0,0001$) группах (рис. 3). Вид используемого при лечении препарата не оказывал клинически значимого влияния на маллеолярный объем.

Выявлено статистически значимое уменьшение диаметра общей бедренной вены после лечения в ортостатическом положении ($p=0,01$) и при проведении пробы Вальсальвы ($p=0,005$) в контрольной группе, а также в основной группе при проведении пробы

Вальсальвы справа ($p<0,0001$) и слева ($p=0,01$). В то же время не обнаружено статистически значимого изменения диаметра большой подкожной вены бедра ($p=0,013$). При этом не выявлено статистически значимых различий между основной и контрольной группами в изменении диаметра вен нижних конечностей до и после лечения (по разности диаметров общей бедренной вены справа ($p=0,146$) и слева ($p=0,850$), большой подкожной вены справа ($p=0,363$) и слева ($p=0,866$)).

Отмечено статистически значимое снижение системного венозного давления на фоне лечения в основной ($p=0,001$) и контрольной ($p=0,01$) группах (рис. 4), в то же время статистически значимых изменений венозного давления на уровне голени не выявлено (справа $p=0,084$; слева $p=0,705$) (рис. 5). При этом не обнаружено статистически значимых различий между основной и контрольной группами в изменении венозного давления до и после лечения, как системного, так и на уровне голени.

По результатам исследования выявлено статистически значимое улучшение показателей качества жизни по шкале CIVIQ в основной ($p=0,0001$) и контрольной ($p<0,0001$) группах. При этом статистически значимых различий между группами при сравнении

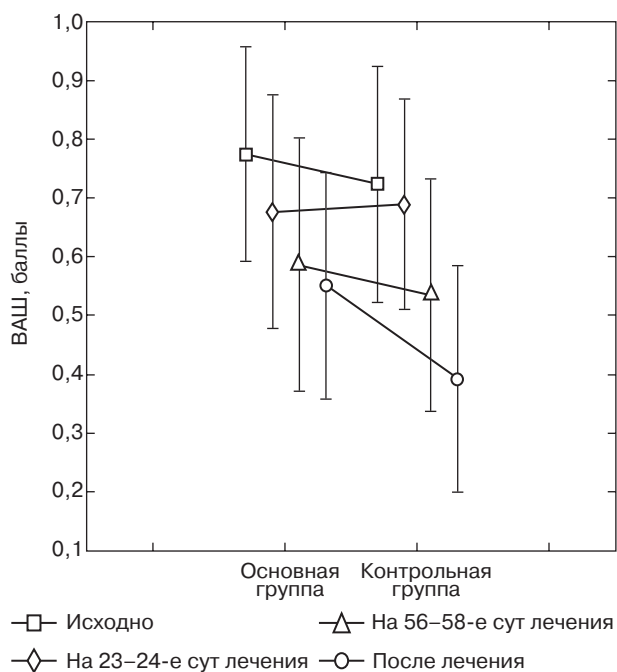


Рис. 1. Динамика интенсивности боли в нижних конечностях в основной и контрольной группах по визуально-аналоговой шкале

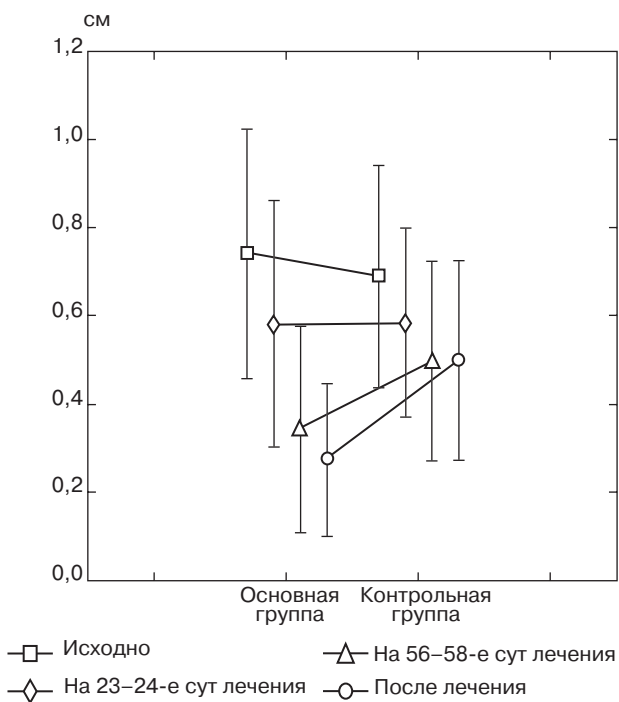


Рис. 2. Динамика интенсивности отека нижних конечностей в основной и контрольной группах

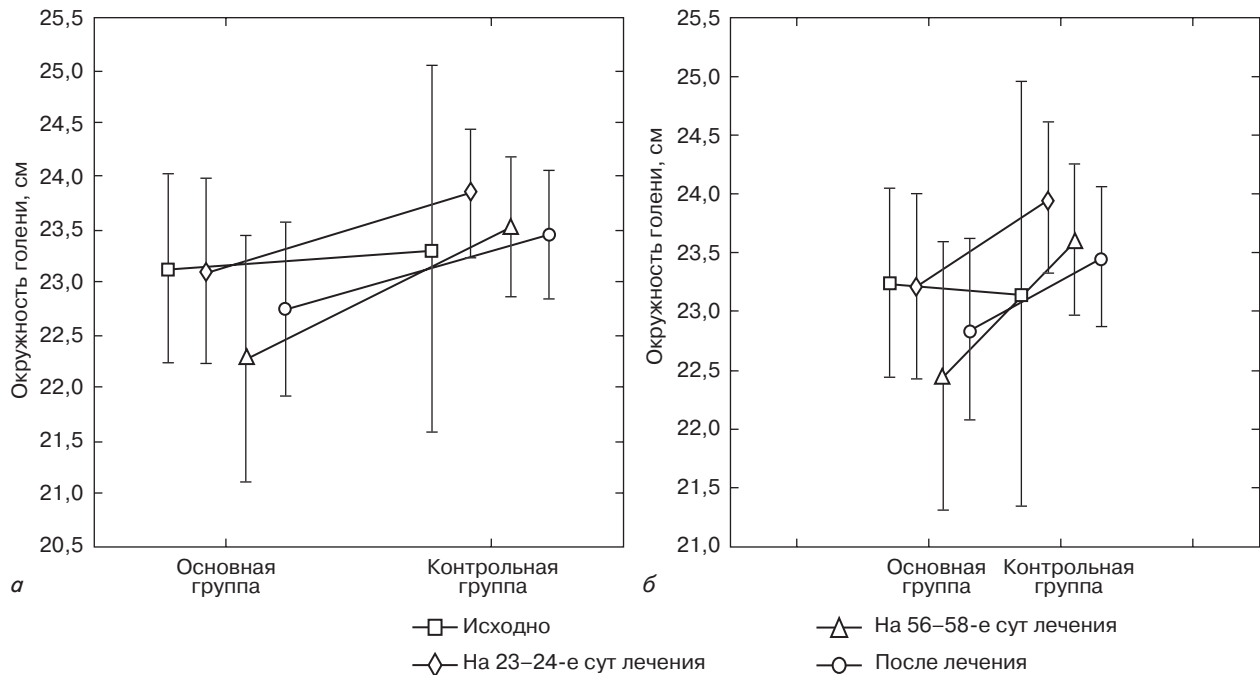


Рис. 3. Маллеолярный объем голени справа (а) и слева (б) в основной и контрольной группах

средних значений показателей качества жизни по шкале CIVIQ после проведенного лечения не наблюдалось ($p = 0,197$).

Обсуждение

В комплексном лечении ХВН большое значение имеет фармакотерапия. Одними из наиболее эффективных флеботропных препаратов на сегодняшний день являются флавоноиды – это ангиопротекторные и венотонизирующие вещества, которые уменьшают растяжимость вен и венозный застой, повышают тонус вен, улучшают лимфатический дренаж за счет тонуса и частоты сокращения лимфатических капилляров, увеличивают их функциональную плотность, снижают лимфатическое давление. Эта группа препаратов воздействует на микроциркуляторное русло, повышая резистентность капилляров, снижая возможность их повреждения и уменьшая их проницаемость. Таким образом, эти препараты оказывают и противовоспалительное действие: уменьшают адгезию лейкоцитов к венозной стенке и их миграцию в паравенозные ткани, уменьшают количество свободных супероксидных анионов, блокируют выработку свободных радикалов, синтез простагландинов и тромбксана, улучшают диффузию кислорода и перфузию в кожной ткани. Препараты данной группы обладают доказанным противоотечным свойством и эффективно устраняют венозную боль [5].

Обоснованность применения флавоноидов, в частности, обусловлена современной концепцией развития болевых ощущений при заболеваниях вен. Обнаружены доказательства того, что боль является следствием раздражения ноцицепторов венозной стенки токсичными субстанциями, выбрасываемыми активированными лейкоцитами после их адгезии на эндотелии и миграции через межэндотелиальные щели в условиях венозного стаза [6]. Флавоноиды блокируют лейкоцитарную агрессию, тем самым обеспечивая предотвращение и ликвидацию венозной боли.

Одним из представителей группы флавоноидов является препарат Флебодиа 600, который содержит высокоочищенный диосмин и, в отличие от микронизированной флавоноидной фракции, принимается всего 1 раз в сутки. В одном из первых клинических исследований Флебодиа 600, включавшем 16 728 пациентов, к концу первого месяца лечения было отмечено уменьшение выраженности или исчезновение функциональных симптомов (тяжесть, парестезии, боли) в 66–73% случаев, к концу второго месяца лечения – в 84–88% [7]. По данным визуально-аналоговой шкалы, 71,5% пациентов после месяца терапии отметили увеличение физической активности. А.И. Кириенко и соавт. считают, что фармакологическая коррекция болевого синдрома и хронического венозного отека, возникающих на фоне варикозной болезни

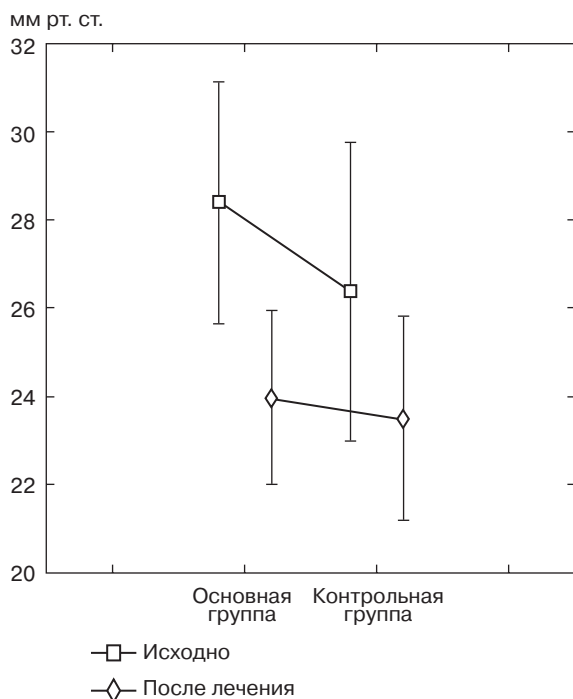


Рис. 4. Динамика величины системного венозного давления в основной и контрольной группах

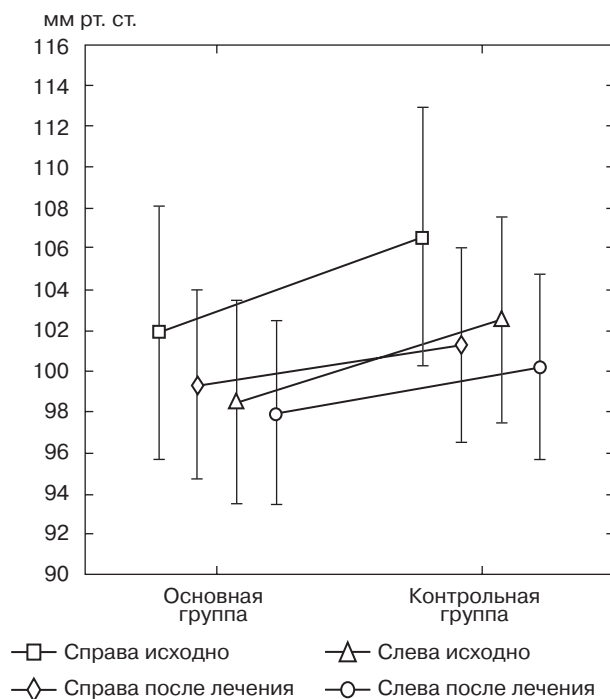


Рис. 5. Динамика величины венозного давления в нижних конечностях в основной и контрольной группах

нижних конечностей, способна снижать исходный клинический класс заболевания [8].

Препарат Флебодиа 600 представлен в России и странах СНГ французской компанией «Лаборатория Иннотек Интернациональ». Отечественным аналогом этого препарата является Флебофа 600, производимый ООО «Озон». При сравнении этих препаратов по основным критериям эффективности, предусмотренным протоколом клинического исследования (оценка динамики клинических симптомов на фоне проводимой терапии по клинической шкале тяжести заболевания VCSS, оценка эффективности терапии по динамике маллеолярного объема, динамика данных инструментального исследования УЗДГ (диаметр вен нижних конечностей, венозное давление), оценка качества жизни по стандартному опроснику CIVIQ), было установлено, что исследуемый препарат Флебофа 600 не уступает препарату сравнения Флебодиа 600 и может применяться как ангиопротекторное и венотонизирующее средство по тем же показаниям. При проведении клинического исследования не было обнаружено нежелательных и серьезных нежелательных явлений. По результатам оценки клинических анализов крови и мочи и биохимических анализов крови, проводившейся в динамике в ходе исследования, отклонений от нормаль-

ных показателей не отмечено, что свидетельствует об отсутствии неблагоприятного воздействия на организм пациентов как исследуемого препарата, так и препарата сравнения, и об их безопасности.

Выводы

1. Применение препарата Флебофа (ООО «Озон», Россия) в дозе 600 мг 1 раз в сутки у пациентов с хронической венозной недостаточностью 1–4 ст. по СЕАР приводит к статистически значимому уменьшению выраженности клинических симптомов заболевания и улучшению показателей объективных и инструментальных методов исследования, а также улучшению качества жизни.

2. При применении препарата Флебофа в дозе 600 мг 1 раз в сутки отмечены хорошая переносимость препарата, отсутствие побочных и нежелательных явлений.

3. Не установлено статистически значимых различий по изученным параметрам эффективности при применении у пациентов с хронической венозной недостаточностью 1–4 ст. по СЕАР как исследуемого препарата Флебофа в дозе 600 мг 1 раз в сутки, так и препарата сравнения Флебодиа 600 (Lab. Innotech International, Франция) в дозе 600 мг 1 раз в сутки.

Литература

1. Кириенко А.И., Богачев В.Ю., Гаврилов С.Г., Золотухин И.А., Голованова О.В., Журавлева О.В. и др. Хронические заболевания вен нижних конечностей у работников промышленных предприятий г. Москвы. Результаты эпидемиологического исследования. *Ангиол. и сосуд. хир.* 2004; 10 (1): 77.
2. Мазайшвили К.В., Чен В.И. Распространенность хронических заболеваний вен нижних конечностей в Петропавловске-Камчатском. *Флебология.* 2008; 2 (4): 52–4.
3. Покровский А.В. (ред.) Клиническая ангиология: Руководство. Т. 2. М.: Медицина; 2004: 788.
4. Labropoulos N., Leon L., Engelhorn C., Amaral S., Rodriguez H., Kang S. et al. Sapheno-femoral junction reflux in patients with a normal saphenous trunk. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2004; 28 (6): 595–9.
5. Boisseau M.R. How are leucocytes involved in the symptoms of chronic venous disease? *Medicographia.* 2006; 28 (2): 128–36.
6. Gloviczki P., Comerota A.J., Dalsing M.C., Eklof B.G., Gillespie D.L., Gloviczki M.L. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J. Vasc. Surg.* 2011; 53: 2–48.
7. Zukarelli F. Study of therapeutic action Phlebodia 600 swelling of the lower limbs caused by venous insufficiency, in the employment drug during 3 months. *Tribune Medicale.* 1990; 343: 44–9.
8. Кириенко А.И., Богачев В.Ю., Шекоян А.О. Фармакотерапия хронического венозного отека. Результаты исследовательской программы ДЕЛО. *Флебология.* 2009; 1: 17–20.

References

1. Kirienko A.I., Bogachev V.Yu., Gavrilov S.G., Zolotukhin I.A., Golovanova O.V., Zhuravleva O.V. et al. Chronic venous diseases of the lower extremities of workers of industrial enterprises of Moscow. Results of epidemiological studies. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya.* 2004; 10 (1): 77 (in Russian).
2. Mazayshvili K.V., Chen V.I. The prevalence of chronic venous disease of the lower extremities in Petropavlovsk-Kamchatsky. *Flebologiya.* 2008; 2 (4): 52–4 (in Russian).
3. Pokrovskiy A.V. (ed.) Clinical angiology: Guide. 2. Moscow: Meditsina; 2004: 788.
4. Labropoulos N., Leon L., Engelhorn C., Amaral S., Rodriguez H., Kang S. et al. Sapheno-femoral junction reflux in patients with a normal saphenous trunk. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2004; 28 (6): 595–9.
5. Boisseau M.R. How are leucocytes involved in the symptoms of chronic venous disease? *Medicographia.* 2006; 28 (2): 128–36.
6. Gloviczki P., Comerota A.J., Dalsing M.C., Eklof B.G., Gillespie D.L., Gloviczki M.L. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J. Vasc. Surg.* 2011; 53: 2–48.
7. Zukarelli F. Study of therapeutic action Phlebodia 600 swelling of the lower limbs caused by venous insufficiency, in the employment drug during 3 months. *Tribune Medicale.* 1990; 343: 44–9.
8. Kirienko A.I., Bogachev V.Yu., Shekoyan A.O. Pharmacotherapy of chronic venous edema. The results of the research programme is DELO. *Flebologiya.* 2009; 1: 17–20 (in Russian).

Поступила 18.02.2014