

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ ИМ. А.И. БУРНАЗЯНА ФМБА РОССИИ
СОВЕТ ПО ИННОВАЦИЯМ

ОТЧЕТ
по оценке медицинской технологии
«Лечение хронической периферической венозной недостаточности,
варикозного расширения вен нижних конечностей с язвами
лекарственным препаратом Вессел Дуэ Ф»

Москва, 2016 год

1. Информация о медицинской технологии, представленная в Заявке по форме Приложения №1 к Правилам оценки и внедрения инноваций

Наименование технологии:

Лечение хронической периферической венозной недостаточности, варикозного расширения вен нижних конечностей с язвами лекарственным препаратом Вессел Дуэ Ф

Международное непатентованное наименование или иное зарегистрированное наименование лекарственного препарата:

Сулодексид

Торговое наименование лекарственного препарата, номер и дата государственной регистрации:

Вессел Дуэ Ф, № П N012490/01 от 04.04.2008, № П N012490/02 от 04.04.2008

Заявляемые на экспертизу показания к применению лекарственной медицинской технологии согласно инструкции (или планируемые к включению в инструкцию):

- флебопатии, тромбозы глубоких вен
 - язвы на ногах сосудистого происхождения

Сведения и данные о лекарственной медицинской технологии:

1. научно обоснованные данные о применении медицинской технологии с указанием этиотропных, патогенетических, симптоматических и иных клинических характеристик технологии для диагностики, профилактики, лечения или реабилитации заболеваний, синдромов и состояний

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) – изменённый венозный отток, иногда вызывающий дискомфорт в нижней конечности, отёк и изменения кожи. В основе заболевания лежит прогрессирующее затруднение оттока крови из нижних конечностей, обусловленное развитием недостаточности венозных клапанов.

Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют, что разной степени выраженности поражения венозной системы нижних конечностей встречаются и снижают качество жизни у 83,6% людей трудоспособного возраста. При этом более четверти всех пациентов с патологией венозной системы имеют декомпенсированные и осложнённые формы заболевания.

Причинами хронических заболеваний вен служат первичные и вторичные патологические процессы, приводящие к повреждению стенки вен и их клапанного аппарата. В результате формируются патологические рефлюксы крови, варикозная трансформация подкожных вен, нарастают макрогемодинамические и микроциркуляторные нарушения. В случае отсутствия адекватного лечения болезнь постепенно прогрессирует, что проявляется появлением отёка нижних конечностей и развитием трофических нарушений кожи с образованием язв. Первичное поражение вен нижних конечностей является наиболее частым и приводит к развитию варикозной

болезни. Посттромботическая болезнь или синдром служит следствием перенесённого тромбоза глубоких вен и, как правило, становится причиной тяжёлых форм хронической венозной недостаточности. Обычно хроническое заболевание вен вызывает солидарное воздействие разнообразных, часто не устранимых вообще или плохо корректируемых факторов риска, таких как наследственность, избыточная масса тела, длительные статические нагрузки, беременность, приём препаратов женских половых гормонов и др. В связи с этим на сегодняшний день не существует универсального метода лечения, позволяющего радикально решить проблему хронических заболеваний вен. Поэтому при этой патологии требуется проведение длительной, а иногда и пожизненной патогенетически обоснованной консервативной терапии.

Для лечения в зависимости от тяжести состояния применяют комплекс мер, включающих: изменение уровня физической активности (спортивная или скандинавская ходьба, велосипед и бег, специальные физические упражнения), компрессионная терапия, фармакологическая терапия (устранение или уменьшение веноспецифических симптомов и синдромов, профилактика и лечение осложнений, потенцирование эффекта компрессионной терапии и других методов лечения, а также уменьшение нежелательных побочных эффектов хирургических и флебосклерозирующих методов лечения); мази и гели; хирургическое вмешательство.

2. значимость медицинской технологии (отметить и указать статистические и (или) экспертные данные) обусловлена:

2.1. высокой частотой заболевания

Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют, что разной степени выраженности поражения венозной системы нижних конечностей встречаются и снижают качество жизни у 83,6% людей трудоспособного возраста. При этом более четверти всех пациентов с патологией венозной системы имеют декомпенсированные и осложнённые формы заболевания. Хроническая венозная недостаточность, особенно с трофическими расстройствами — IV–VI клинические классы по классификации CEAP, — приводит к значимому снижению качества жизни пациентов (снижение социальной активности, трудности с личной гигиеной, подбором обуви, бессонница и т. д.), утере трудоспособности и инвалидизации. Заболеваемость варикозной болезнью является крайне высокой – в России варикозная болезнь отмечается у 30 млн. человек, у 15% из них присутствуют трофические изменения кожи. В возрасте старше 65 лет частота венозных трофических язв возрастает в три раза и более. Общее количество больных, имевших в анамнезе или страдающих в настоящее время венозными язвами нижних конечностей венозной этиологии, достигает 6% популяции.

2.2. высокой клинической эффективностью

Сведения отсутствуют

2.3. новыми потребительскими свойствами

Сулодексид представляет собой смесь глюкозаминогликанов: гепариноподобной фракции с молекулярной массой 8000 дальтон (80%) и дерматансульфата (20%). Подобный состав не позволяет отнести сулодексид ни к низкомолекулярным гепаринам, ни к нефракционированным гепаринам.

2.4. принадлежностью к орфанным (редко применяемым) медицинским технологиям согласно Федеральному закону от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и Федеральному закону от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ»

Не принадлежит

2.5. наличием (локализацией) производства лекарственной медицинской технологии в Российской Федерации

Производитель (все стадии производства, кроме выпускающего контроля качества и упаковки) препарата Вессел Дуэ Ф - Альфа Вассерманн С.п.А., Италия

Производитель (выпускающий контроль качества и упаковка) препарата Вессел Дуэ Ф - Фармакор продакшн ООО.

3. научно обоснованные данные о сравнительных клинических и экономических преимуществах применения медицинской технологии

Отсутствуют

Обоснования заявленных данных:

1. эпидемиологические данные (при наличии): данные по заболеваемости, смертности, инвалидизации в отношении заболевания, синдрома или состояния, для диагностики, профилактики, лечения или реабилитации которых показана медицинская технология (представляются на основании результатов государственного статистического наблюдения, других официальных источников и эпидемиологических исследований распространенности заболевания)

Cirujeda, J. Lasierra, and P. Coronel Granada. "A study on the safety, efficacy, and efficiency of sulodexide compared with acenocoumarol in secondary prophylaxis in patients with deep venous thrombosis." *Angiology* 57, no. 1 (2006): 53-64.

Errichi, B. M., M. R. Cesarone, G. Belcaro, R. Marinucci, A. Ricci, A. Ippolito, R. Brandolini et al. "Prevention of recurrent deep venous thrombosis with sulodexide: the SanVal registry." *Angiology* 55, no. 3 (2004): 243-249.59. Andreozzi, Giuseppe M., Angelo A. Bignamini, Giovanni Davì, Gualtiero Palareti, Jiří Matuška, Martin Holý, Katarzyna Pawlaczyk-Gabriel et al. "Sulodexide for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism: The SURVET Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial." *Circulation* (2015): CIRCULATIONAHA-115.

Sulikowska, B., H. Olejniczak, M. Muszyńska, G. Odrowaz-Sypniewska, A. Gaddi, C. Savini, A. F. G. Cicero, L. Laghi, and J. Manitius. "Effect of sulodexide on

albuminuria, NAG excretion and glomerular filtration response to dopamine in diabetic patients." American journal of nephrology 26, no. 6 (2006): 621-628.

Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен // Флебология. 2010, № 3.

2. клинические данные

Nelson, E. Andrea, N. Cullum, and J. Jones. "Venous leg ulcers." Clin Evid 15 (2006): 2607

Crepaldi, G., R. Fellin, A. Calabrò, A. Rossi, A. Ventura, E. Mannarino, U. Senin et al. "Double-blind multicenter trial on a new medium molecular weight glycosaminoglycan current therapeutic effects and perspectives for clinical use." Atherosclerosis 81, no. 3 (1990): 233-243.

Saviano, M., O. Maleti, and L. Liguori. "Double-blind, double-dummy randomized, multi-centre clinical assessment of the efficacy, tolerability and dose-effect relationship of sulodexide in chronic venous insufficiency." Current medical research and opinion 13, no. 2 (1993): 96-108.

Elleuch N., Zidi H., Belamine Z., Hamdene A., Guerchi M., Jellazi N. Sulodexide in patients with chronic venous insufficiency of the lower limb: clinical efficacy and impact quality of life. Prakt. flebol. - 2011. - 20. - 1-72.

Luzzi, Roberta, Gianni Belcaro, Mark Dugall, Shu Hu, Guido Arpaia, Andrea Ledda, Edmondo Ippolito et al. "The Efficacy of Sulodexide in the Prevention of Postthrombotic Syndrome." Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis 20, no. 6 (2014): 594-599.

Cirujeda, J. Lasierra, and P. Coronel Granada. "A study on the safety, efficacy, and efficiency of sulodexide compared with acenocoumarol in secondary prophylaxis in patients with deep venous thrombosis." Angiology 57, no. 1 (2006): 53-64.

Errichi, B. M., M. R. Cesarone, G. Belcaro, R. Marinucci, A. Ricci, A. Ippolito, R. Brandolini et al. "Prevention of recurrent deep venous thrombosis with sulodexide: the SanVal registry." Angiology 55, no. 3 (2004): 243-249.

Andreozzi, Giuseppe M., Angelo A. Bignamini, Giovanni Davì, Gualtiero Palareti, Jiří Matuška, Martin Holý, Katarzyna Pawlaczyk-Gabriel et al. "Sulodexide for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism: The SURVET Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial." Circulation (2015): CIRCULATIONAHA-115.

3. данные о клинико-экономических (фармакоэкономических) характеристиках медицинской технологии

Сведения отсутствуют

4. данные отчетов о результатах мониторинга безопасности медицинской технологии (в Российской Федерации и (или) за рубежом) (при наличии)

Сведения отсутствуют

Данные, представленные заявителем в инициативном порядке

Сведения отсутствуют

2. Стратегия поиска информации о медицинской технологии

Был проведен поиск опубликованных клинических и клинико-экономических исследований эффективности, безопасности и экономичности медицинской технологии «Лечение хронической периферической венозной недостаточности, варикозного расширения вен нижних конечностей с язвами лекарственным препаратом Вессел Дуэ Ф».

2.1. перечень источников информации, в которых проводился поиск

Поиск проводился в базе данных контролируемых испытаний Кокрановского сотрудничества, в базе данных «Российская медицина» Центральной научной медицинской библиотеки Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, кокрановской библиотеке и в базах данных MEDLINE и PUBMED, а также в поисковых системах Yandex и Google.

2.2. перечень ключевых слов, по которым проводился поиск

Поиск проводился по ключевым словам: «хроническая периферическая венозная недостаточность», «венозная недостаточность», «варикозное расширение вен», «болезнь периферических сосудов», «перемежающаяся хромота», «облитерирующий эндартериит», «флебопатия», «синдром диабетической стопы», «venous insufficiency», «varicose veins», «ulcer», «peripheral vascular disease», «peripheral arterial disease», «intermittent claudication»,

2.3. временные рамки проведения поиска

Глубина поиска клинических и клинико-экономических исследований составила 10 лет (с 2005 по 2015 гг.).

**2.4. перечень всех найденных материалов с указанием выходных данных
Язвы на ногах сосудистого происхождения**

№ источника	Характеристика исследования	Число включенных участников	Оцениваемые параметры	Результаты исследований	Уровень методического качества исследований
1	Систематический обзор	4 исследования с 488 пациентами суммарно	Частота излечения при продолжительности лечения от 2 до 3 месяцев	Оральный сулодексид при использовании с компрессией может быть эффективен при заживлении язв сосудистого происхождения на ногах	A-систематический обзор

Флебопатии, тромбозы глубоких вен

№ источника	Характеристика исследования	Число включенных участников	Оцениваемые параметры	Результаты исследований	Уровень методического качества исследований
2	Двойное слепое многоцентровое плацебо контролируемое рандомизированное исследование	164 пациента, из них 115 с заболеванием периферических сосудов. Поровну разделены на 2 группы - плацебо и сулодексид.	Вязкость крови Фибриноген Липидный профиль	Показано статистически достоверное снижение вязкости крови, уровня фибриногена и уровня триглицеридов в группе сулодексида. И повышение уровня HDL-C по сравнению с плацебо.	В - одиночное исследование качественного дизайна, но измеряемые параметры весьма опосредованно связаны с патологией
3	Двойное слепое многоцентровое контролируемое рандомизированное исследование	3 группы, 160 пациентов принимали 25 мг сулодексида 2 раза в день, 158 пациентов принимали 50 мг 2 раза в день, 158	Венозное давление	Показано статистически значимое снижение венозного давления во всех группах уже в 1 месяц, при этом есть значимая разница между дозами в 50 мг в день и 100 мг в день ($p < 0.001$). разницы между 2-мя дозировками по 100 мг не	С - одиночное исследование качественного дизайна с большой вероятностью систематической ошибки (отсутствует контроль и группа плацебо)

		принимали 100 мг 1 раз в день.		обнаружено. Доля хорошей общей оценки физического состояния была ниже в группе 50 мг (124/156, 79.5%), чем в группах 100 мг (138/151, 91.4% для 50 x 2 mg/day и 139/154, 90.3% для 100 x 1 mg/day). Эта разница статистически достоверна на основании не параметрического одностороннего теста Крускала-Уоллиса ($p < 0.01$)	
4	Многоцентровое проспективное открытое исследование	450 пациентов с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей	CIVIQ опросник Шкала Likert	Существенное статистически значимое улучшение качества жизни. определяемое как доля пациентов с баллом 1 или 2 .	С - клиническое исследование с большой вероятностью систематической ошибки
5	Открытое обсервационное исследование	Наблюдение в течение 5 лет за 167 пациентами на стандартной	Посттромботический синдром тяжестью не менее 40 баллов	Доля пациентов с посттромботическим синдромом в 1 группе составила от 14.9% в 1 год после завершения лечения до	С - описание серии случаев

		терапии, 124 пациента на стандартной терапии плюс сулодексид, 48 пациентами на аспирине.		19.5% через 60 месяцев. В группе сулодексида доля с синдромом составила от 8.8% через 1 год до 12.17% а через 60 месяцев. Это различие статистически значимо.	
6	Открытое сравнительное контролируемое рандомизированное исследование	150 пациентов с тромбозом глубоких вен, 75 в группе экстренного лечения + сулодексид, 75 пациентов в группе экстренного лечения+ ацекумарол. Лечение и наблюдение в течение 3 месяцев	Вздутия на конечностях Боль Повышение температуры реканализация по результатам доплеровского исследования Число рецидивов Частота осложнений (гемморагии, аллергии, смерть)	Не обнаружено статистически значимой разницы ни по одному из отслеживаемых параметров между группами ацекумарола и сулодексида кроме частоты гемморагий 0% в группе сулодексида и 13.3% в группе ацекумарола, (p = 0.014; CI 95% с 4.7% до 19.4%).	C- отсутствует группа плацебо или сравнения с общепринятым методом (ацекумарол не является общепринятым препаратом при данном состоянии), нет ослепления,
7	Открытое	Пациенты с	Частота рецидива	В 6 и 12 месяцев частота рецидива	C- одиночное

	сравнительное контролируемое рандомизированное исследование	рецидивирующим тромбозом глубоких вен, 189 пациентов в группе сулодексида, 178 в группе без дополнительных антикоагулянтов. Прием препарата 6 месяцев, наблюдение до 12 месяцев.	тромбозов Локализация тромбозов Тяжесть тромбозов	тромбозов в группе сулодексида была значимо ниже, чем в контрольной группе. Через 24 месяца общая частота рецидивов тромбоза составила 17.9% в контрольной группе по сравнению с 7.4% в группе сулодексида ($p < 0.05$), т.е. в 2.42 раза выше.	исследование с качественным дизайном и высокой вероятностью систематической ошибки (отсутствовало ослепление и плацебо контроль)
8	Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	307 пациентов в группе сулодексида, 308 пациентов в группе плацебо. Срок приема препаратов и наблюдения - 23,9 месяцев в среднем	Первичная конечная точка - частота рецидива венозных тромбозов нижних конечностей, подтвержденных УЗДГ, или лёгочной тромбоэмболии, подтвержденных КТ Вторичная конечная	Первичной конечной точки за время наблюдения достигли 15 из 307 пациентов (4,9%, С95%I 2,9-8,1%) и 30 из 308 пациентов в группе плацебо (9,7%, 95% CI 6,8-13,7%). HR 0,49 95%CI 0,27-0,92, $p=0,02$). Вторичной конечной точки за время наблюдения достигли 22 из 307 пациентов (7,2%, CI 95% 4,5-	В-одиночное исследование с низкой вероятностью систематической ошибки

			точка - частота инфарктов, инсультов, острой ишемии нижних конечностей	10,6%) и 43 из 308 пациентов в группе плацебо (14%, 95% CI 10,3-18,3%). Достигнутый уровень статистической значимости по критерию Фишера 0,008 Не было зафиксировано статистически значимой разницы между группой сулодексида и группой плацебо по частоте побочных эффектов	
--	--	--	--	---	--

3. Доказательства эффективности медицинской технологии

Язвы на ногах сосудистого происхождения

Анализ источников показал наличие систематического обзора, авторы которого считают доказанным на высоком уровне эффект орального сулодексида совместно с компрессией при заживлении язв на ногах сосудистого происхождения. Поиск других источников с меньшей доказанностью не осуществлялся.

Флебопатии, тромбозы глубоких вен

По показанию тромбозы глубоких вен, флебопатии нами было обнаружено 10 исследований, из них для 8 доступны тексты. Анализ качества исследований показал, что 6 исследований являются одиночными исследованиями с высокой вероятностью систематической ошибки (отсутствует ослепление или контроль, в том числе плацебо-контроль). В 01 из 2-х исследований высокого качества в качестве конечных точек были взяты показатели, не являющиеся твердыми конечными точками для данной патологии. Так же отсутствуют мета-анализ и систематические обзоры (обнаруженные нами обзоры не могут считаться систематическими обзорами высокого качества). Второе исследование с удовлетворительным дизайном и размером выборки показало эффективность сулодексида по сравнению с плацебо для снижения частоты рецидивов тромбозов глубоких вен. Таким образом, на основании обнаруженных нами исследований можно сделать предварительный вывод о возможной эффективности сулодексида для предотвращения рецидива тромбоза глубоких вен, но для полной уверенности недостаточно исследований с высоким уровнем доказательности.

4. Доказательства экономической целесообразности (приемлемости) медицинской технологии (при наличии):

Сведения отсутствуют

5. Дополнительная информация об особенностях и результатах применения технологии

Сведения отсутствуют

Заключение рабочей комиссии

Рабочая группа пришла к консенсусу относительно следующего заключения по эффективности и безопасности медицинской технологии:

Язвы на ногах сосудистого происхождения

Уровень убедительности доказательств	Характеристика показателя	Отметить
A	доказательства убедительны: существуют веские доказательства в пользу того, чтобы рекомендовать применение технологии	+
B	относительная убедительность: существует достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать применение технологии	
C	достаточные доказательства отсутствуют: имеющихся доказательств недостаточно для формулирования рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств	
D	достаточно отрицательных доказательств: имеется достаточно доказательств для того, чтобы рекомендовать отказаться от применения данной технологии	
E	веские отрицательные доказательства: имеются веские доказательства для того, чтобы рекомендовать отказаться от применения данной технологии	

Флебопатии, тромбозы глубоких вен

Уровень убедительности доказательств	Характеристика показателя	Отметить
A	доказательства убедительны: существуют веские доказательства в пользу того, чтобы рекомендовать применение технологии	
B	относительная убедительность: существует достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать применение технологии	+

С	достаточные доказательства отсутствуют: имеющихся доказательств недостаточно для формулирования рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств	
D	достаточно отрицательных доказательств: имеется достаточно доказательств для того, чтобы рекомендовать отказаться от применения данной технологии	
E	веские отрицательные доказательства: имеются веские доказательства для того, чтобы рекомендовать отказаться от применения данной технологии	

по экономической эффективности:

Язвы на ногах сосудистого происхождения

	Отметить
приемлема	
не приемлема	
отсутствуют данные	+

Флебопатии, тромбозы глубоких вен

	Отметить
приемлема	
не приемлема	
отсутствуют данные	+

Комментарии и обоснование

Анализ места медицинской технологии в российской и зарубежной медицине показал, что препараты группы гепаринов одобрены для использования в целом ряде патологий. Однако активная составляющая препарата Вессел Дуэ Ф сулодексид не относится ни к группе низкомолекулярных гепаринов, ни к группе нефракционированных гепаринов. Сулодексид занимает промежуточное положение в группе гепаринов - обладает менее выраженным антикоагулянтным эффектом чем гепарин. Включен в рекомендации Европейского общества сосудистой хирургии «Editor's Choice e Management of Chronic Venous Disease» [9]; российские рекомендации Ассоциации флебологов и всероссийского общества хирургов «Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен и общество» [10]; рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российской ассоциации эндокринологов, ФГБУ Эндокринологического научного центра «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [11]; а также в

федеральное руководство для врачей по применению лекарственных средств с индексом доказательности «А» пересмотра 2016 года.

Рекомендуется включение в нормативные акты: клинические рекомендации, протоколы и стандарты лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nelson, E. Andrea, N. Cullum, and J. Jones. "Venous leg ulcers." *Clin Evid* 15 (2006): 2607
2. Crepaldi, G., R. Fellin, A. Calabrò, A. Rossi, A. Ventura, E. Mannarino, U. Senin et al. "Double-blind multicenter trial on a new medium molecular weight glycosaminoglycan current therapeutic effects and perspectives for clinical use." *Atherosclerosis* 81, no. 3 (1990): 233-243.
3. Saviano, M., O. Maleti, and L. Liguori. "Double-blind, double-dummy randomized, multi-centre clinical assessment of the efficacy, tolerability and dose-effect relationship of sulodexide in chronic venous insufficiency." *Current medical research and opinion* 13, no. 2 (1993): 96-108.
4. Elleuch N., Zidi H., Belamine Z., Hamdene A., Guerchi M., Jellazi N. Sulodexide in patients with chronic venous insufficiency of the lower limb: clinical efficacy and impact quality of life. *Prakt. flebol.* - 2011. - 20. - 1-72.
5. Luzzi, Roberta, Gianni Belcaro, Mark Dugall, Shu Hu, Guido Arpaia, Andrea Ledda, Edmondo Ippolito et al. "The Efficacy of Sulodexide in the Prevention of Postthrombotic Syndrome." *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 20, no. 6 (2014): 594-599.
6. Cirujeda, J. Lasierra, and P. Coronel Granado. "A study on the safety, efficacy, and efficiency of sulodexide compared with acenocoumarol in secondary prophylaxis in patients with deep venous thrombosis." *Angiology* 57, no. 1 (2006): 53-64.
7. Errichi, B. M., M. R. Cesarone, G. Belcaro, R. Marinucci, A. Ricci, A. Ippolito, R. Brandolini et al. "Prevention of recurrent deep venous thrombosis with sulodexide: the SanVal registry." *Angiology* 55, no. 3 (2004): 243-249.
8. Andreozzi, Giuseppe M., Angelo A. Bignamini, Giovanni Davì, Gualtiero Palareti, Jiří Matuška, Martin Holý, Katarzyna Pawlaczyk-Gabriel et al. "Sulodexide for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism: The SURVET Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial." *Circulation* (2015): CIRCULATIONAHA-115.
9. European Society for Vascular Surgery (ESVS). Editor's Choice e Management of Chronic Venous Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* (2015) 49, 678-737
10. Ассоциация флебологов, России Всероссийское общество хирургов. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. *ФЛЕБОЛОГИЯ*, Том 7, выпуск 2, №2 (2013), стр.: 2-47
11. Министерство здравоохранения Российской Федерации Российская ассоциация эндокринологов ФГБУ Эндокринологический научный центр, Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» 7-й выпуск. *Сахарный диабет* №18, (2015). стр.: 1-112