

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор ЗАО «Аксис»

_____ А.В. Артамонов

_____ 2008г.



Закрытое акционерное общество «Аксис»

ОТЧЁТ

**о проведённом исследовании III фазы клинических исследований
«Рокит-ВН» по протоколу № 03-06 «Открытое рандомизированное
исследование нового лекарственного средства ТРОМБОВАЗИМ
для лечения хронической венозной недостаточности»**

Новосибирск, 2008

Принятые сокращения

Трб (1-я группа) – группа наблюдения, лечение Тромбовазимом;
Трк (2-я группа) – группа сравнения, лечение Троксевазином;
АД – артериальное давление;
ВБНК – варикозная болезнь нижних конечностей;
ВТ – венозный тромбоз;
ИРК – индивидуальная регистрационная карта;
ОНМК – острые нарушения мозгового кровообращения;
ОТГВ – острый тромбоз глубоких вен;
ПТФС – посттромбофлебитический синдром;
ТПА – тканевой плазминактиватор;
УЗИ – ультразвуковое исследование;
ХВН – хроническая венозная недостаточность;
ХСН – хроническая сердечная недостаточность;
ЧСС – частота сердечных сокращений;
СЕАР – Clinical-Etiology-Anatomic-Pathophysiologic, международная классификация хронической венозной недостаточности.
РИ – реографический индекс, Ом;
Альфа – время раскрытия сосуда, сек;
ДКИ – декротический индекс, %;
ДИА – анакротический индекс, %;
КА – коэффициент асимметрии, %;

Список приложений

Приложение 1. Список больных (шифры), участвовавших в исследованиях;
Приложение 2. Список количественных и качественных показателей, используемых для сравнительного анализа результатов клинического исследования «Рокит-ВН»;
Приложение 3. Список пациентов, не включённых в анализ по оценке эффективности лечения.

1. Формальные данные исследований

Клинические исследования «Рокит-ВН» проводились по разрешению № 146 от «06» апреля 2007 года Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Клинические исследования проведены в полном объёме. В исследовании приняли участие 57 больных хронической венозной недостаточностью.

Клинические центры:

1. ГУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН, Новосибирск.
2. ФГУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. ак. Е.Н.Мешалкина Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Новосибирск.
3. Некоммерческая организация, фонд развития и оказания специализированной медицинской помощи «Медсанчасть-168», Новосибирск.

Клинические исследования «Рокит-ВН» проводились по Правилам GCP в соответствии с действующими нормативными требованиями (ОСТ 42-511-99 от 01.01.99 г., Приказ Минздрава РФ №266 от 19.06.2003 г.), по Протоколу «Открытое рандомизированное исследование нового лекарственного средства ТРОМБОВАЗИМ для лечения хронической венозной недостаточности».

2. Цель и задачи III фазы исследования

2.1. Цель исследования

Во III фазе клинических исследований изучить эффективность и безопасность терапии Тромбовазимом у больных хронической венозной недостаточностью.

2.2. Задачи исследования

- 1) Оценить изменения степени венозной недостаточности при 20-дневном курсе лечения Тромбовазимом по данным объективного и клинического обследования в день поступления, на 10-12 день и на 20 день после начала лечения;
- 2) Оценить частоту и выраженность геморрагических осложнений;
- 3) Изучить влияние Тромбовазима на показатели гемостаза.

3. Краткая характеристика лекарственного средства Тромбовазим

Тромбовазим – плоскоцилиндрические таблетки с фаской и одной риской, слабо-желтого цвета, допускается мраморность, с гладкой поверхностью, диаметром 12 мм.

Состав препарата: таблетка 600 мг содержит высокоочищенный ферментный препарат, получаемый в результате иммобилизации на полиэтиленоксиде протеиназ, продуцируемых *Bacillus subtilis* – 200 ЕД (0,080 г). Вспомогательные вещества: декстран, 30 кДа (0,080 г), крахмал картофельный (0,348 г), целлюлоза микрокристаллическая «МКЦ-П» (0,090 г), натрий хлорид (0,009 г), кальция стеарат (0,003 г).

Фармакологическая группа: Тромбовазим относится к группе лекарственных средств, действующих на сердечно-сосудистую систему. Он может быть отнесён одновременно к двум подгруппам: а) средства, ингибирующие и стимулирующие систему свёртывания; б) средства, улучшающие кровоснабжение органов и тканей в подразделе – средства, улучшающие кровоснабжение и метаболизм тканей.

Фармакологические свойства: ферментный препарат с выраженным тромболитическим действием. Тромболитический эффект носит прямой характер и связан с прямой деструкцией нитей фибрина образующих основной каркас тромбов. Терапевтические дозы препарата обеспечивают лизис тромбов. Кроме того, Тромбовазим обладает противовоспалительным и цитопротективным действием. Препарат также эффективен в качестве профилактического средства при угрозе развития венозных или артериальных тромбозов.

Способ введения: Согласно протокола исследования Тромбовазим вводился *per os*. Продолжительность лечения 20 дней. Максимальная разовая доза – 8 таблеток. Максимальная курсовая доза не превышала 32000 ЕД.

4. Отбор больных

4.1. Условия отбора

Вид исследования – открытое рандомизированное с использованием метода параллельных групп. Группа наблюдения и группа сравнения формировались параллельно в одни и те же сроки случайным образом. Рандомизация обеспечивалась методом случайных чисел, при котором каждый порядковый номер был случайным образом отнесён к 1-й или 2-й группе. После подписания информированного соглашения пациентом, удовлетворяющим всем критериям включения, ему присваивался порядковый номер, который исходно определял группу включения:

1-я - группа наблюдения – лечение тромбовазимом, n= 40.

2-я – группа сравнения – лечение троксевазином, n= 17.

4.2. Критерии включения.

Для участия в исследовании отбирались пациенты 40-75 лет мужского и женского пола с хронической венозной недостаточностью, (III-VI степень по международной классификации CEAP) с отёками, экземой, гиперпигментацией, трофическими нарушениями кожи.

Включение пациента в исследование осуществлялось после подписания им информированного согласия.

4.3. Критерии исключения.

- а). Активное кровотечение или геморрагический диатез в анамнезе в течение предыдущих 3-х месяцев;
- б). Инсульт в анамнезе, деменция или повреждение центральной нервной системы (опухоль, аневризма, внутричерепная или интраспинальная хирургическая операция или травма) за последние 3 месяца;
- в). Фибрилляция или трепетание предсердий на момент рандомизации;
- г). ХСН III-IV ст. по NYHA;
- д). Хроническое легочное сердце;
- е). Декомпенсированные заболевания эндокринных органов;
- ж). Тяжёлая печёночная или почечная недостаточность (билирубин >80 ммоль/л, креатинин >200 ммоль/л);
- з). Поливалентная лекарственная аллергия;
- и). Онкологические заболевания;
- к). Инфицированные язвы нижних конечностей; требующие назначения антибактериальной терапии;
- л). Беременность и лактация.

4.4. Критерии выбытия или критерии прекращения приема Тромбовазима в ходе исследования:

- а). Отказ больного от продолжения участия в клинических исследованиях;
- б). Тяжёлые и опасные кровотечения или серьёзные осложнения при введении Тромбовазима, при этом полученные результаты включаются в статистическую обработку;
- в). Выявление врачом неоправданно высокого риска для больного;
- г). Проведение экстренного оперативного вмешательства, или любая другая причина, требующая прекращения клинического исследования. При этом полученные результаты включаются в статистическую обработку.

По вышеперечисленным критериям выбывших больных не было.

5. Контингенты и методы исследования

5.1. Случаи, не включённые в анализ

В группу наблюдения (Тромбовазим) было включено 40 больных хронической венозной недостаточностью. Эти пациенты принимали Тромбовазим сразу после рандомизации. В группе контроля (17 пациентов) в качестве препарата сравнения был использован Троксевазин в дозе 600 мг в сутки. Список пациентов представлен в приложении 1. Анализ побочных эффектов и осложнений проведен у всех больных, которые принимали Тромбовазим и Троксевазин.

Перед анализом эффективности ряд случаев исключили (приложение № 3). Из группы наблюдения был исключён 1 пациент по причине нарушения инструментального метода исследования (РВГ), из группы контроля -1 пациент в связи с отсутствием данных лабораторных обследований, необходимых для анализа эффективности и 1 пациент из-за превышения возрастного порога.

5.2. Методы исследования и контролируемые параметры.

Измеренные параметры или зафиксированные качественные показатели в процессе клинических исследований заносились в Индивидуальную регистрационную карту (ИРК) пациента, которую заполнял лечащий врач. Контроль заполнения карт (соответствие истории болезни) осуществлял главный исследователь со стороны клинического центра и со стороны организатора клинических исследований – монитор.

Обработку данных и сравнение переменных проводили соответствующими статистическими методами с предварительной проверкой на соответствие вариабельности признаков нормальному распределению, которое оценивали по критерию Колмогорова-Смирнова. При условии нормального распределения использовали критерий Стьюдента. Динамику показателей в группе определяли методом попарно связанных вариантов с использованием критерия Стьюдента при нормальном распределении показателей и с использованием критерия Вилкоксона (Wilcoxon) при несоответствии нормальному распределению. Сравнение показателей между группами при условии нормального распределения проводили с использованием критерия Стьюдента. При условии ненормального распределения показателя сравнение между группами проводили непараметрическими методами с использованием критерия Манн-Уитни (Mann-Whitney). Сопоставление по качественным признакам (пол, степень CEAP, и другие) проводили, используя критерии Пирсона (Pearson) и Фишера (Fisher). Во всех случаях использовали 95% уровень значимости. При статистической обработке данных пользовались рекомендациями С. Гланца.

6. Результаты

6.1. Сопоставимость групп наблюдения и контроля

Сопоставимость групп анализировали с учётом влияния факторов на оценку клинической эффективности лечения. По половозрастному составу группы между собой не различались. В обеих группах было больше женщин: 52 % в группе наблюдения и 53 % в группе сравнения (табл. 1).

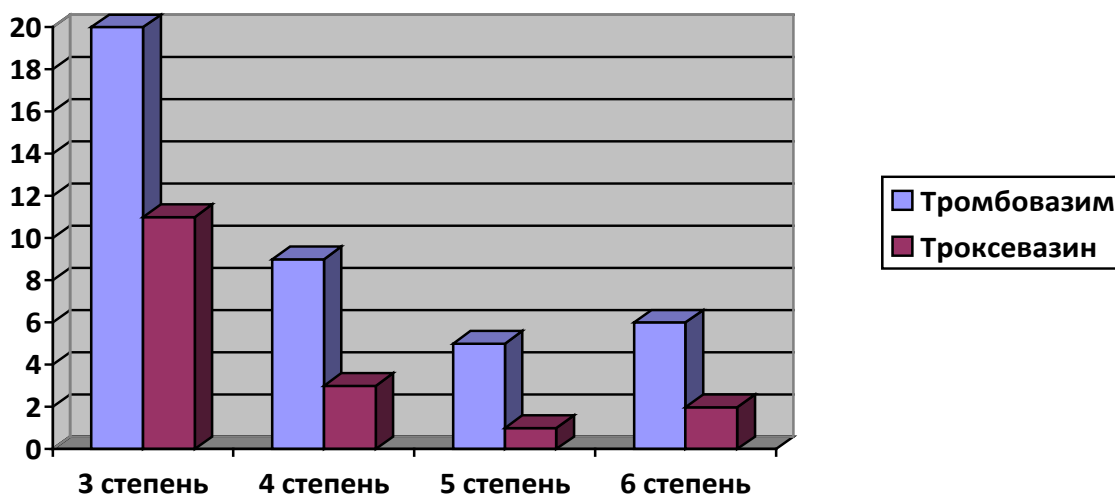
Таблица 1.

Половозрастная характеристика групп

	Тромбовазим	Троксевазин
Встречаемость женщин, %	52%	53%
Средний возраст, лет	58,2 ± 10,9	57,9 ± 12,7

Результаты сопоставления по качественным клиническим признакам представлены в таблице 2. В группу с Тромбовазимом случайным образом набралось больше больных с 3-й стадией и меньше больных с 6-й стадией ХВН (рис. 1), однако различия были не достоверными.

Рис.1. Встречаемость различных стадий ХВН в группе наблюдения и в группе сравнения.



Сахарный диабет в обеих группах был достаточно редким явлением. Его встречаемость в группе сравнения была несколько выше, однако различие было недостоверным. По степени выраженности клинических симптомов (балльная шкала СЕАР) группы также не различались. В группе наблюдения (Тромбовазим) средний балл составил $4,9 \pm 2,3$, а в группе сравнения – $4,8 \pm 2,3$. В исследуемых группах встречаемость трофических язв была не на одном уровне. При этом средняя площадь трофических язв

была практически одинаковой – в группе Тромбовазима $4,4 \pm 3,4 \text{ см}^2$, а в группе сравнения – $4,0 \pm 3,5 \text{ см}^2$.

Таблица 2.

Встречаемость качественных признаков в исследуемых группах.

Показатель	Тромбовазим n=40	Троксевазин n=17	p (Pearson)
Стадии ХВН • 3 • 4 • 5 • 6	20 9 5 6	11 3 1 2	p>0,05
Сахарный диабет • Есть • Нет	0 40	1 16	p>0,05
ПТФС: • Есть • Нет	23 17	11 6	p>0,05
Трофические язвы: • Есть • Нет	13 27	2 15	p>0,05
Экзема: • Есть • Нет	10 30	3 14	p>0,05
Гиперпигментация: • Есть • Нет	29 11	12 5	p>0,05

Состояние венозного оттока определялось методами реовазографии, лазерной доплеровской флоуметрии. В обеих группах функциональные нарушения были выражены в одинаковой степени (табл.3)

Таблица 3.

Средние исходные показатели периферического кровотока.

Показатель	Тромбовазим	Троксевазин	Достоверность различия, p
Реовазография			
РИ пр. голень, Ом	0,65 ± 0,26	0,57±0,20	p>0,05
РИ лев. голень, Ом	0,63 ± 0,25	0,66±0,20	p>0,05
РИ пр.стопа, Ом	0,84 ± 0,41	0,82±0,30	p>0,05
РИ лев. стопа, Ом	0,89 ± 0,45	0,77±0,39	p>0,05
ДИК пр. голень, %	40,59 ± 16,56	39,80±9,85	p>0,05
ДИК лев. голень, %	39,09 ± 14,73	38,80±13,32	p>0,05
ДИК пр.стопа, %	46,09 ± 14,26	38,60±16,81	p>0,05
ДИК лев. стопа, %	43,21 ±15,71	43,10±19,30	p>0,05
ДИА пр.голень, %	53,26 ± 13,59	56,10±12,29	p>0,05
ДИА лев. голень, %	50,50 ± 15,08	52,40±15,02	p>0,05
ДИА пр. стопа, %	57,88 ± 13,73	53,60±15,61	p>0,05
ДИА лев. стопа, %	53,88 ±16,06	59,60±16,81	p>0,05

КА голени, %	24,82 ±18,35	17,30±16,58	p>0,05
КА стопы, %	20,38 ± 15,79	13,10±16,48	p>0,05
Альфа пр. голень, сек	0,06 ± 0,01	0,05±0,01	p>0,05
Альфа лев. голень, сек	0,07 ± 0,08	0,06±0,02	p>0,05
Альфа пр. стопа, сек	0,05 ± 0,01	0,06±0,02	p>0,05
Альфа лев. стопа, сек	0,06 ± 0,01	0,06±0,01	p>0,05
Лазерная доплеровская флоуметрия			
Инд. МКЦ, 1 палец стопы	1,69 ± 2,32	0,80 ± 0,30	p>0,05
Инд. МКЦ, голень	2,13 ± 4,47	1,13 ± 0,60	p>0,05

Представленные данные позволяют заключить, что группы по исходному состоянию основных клинических и функциональных показателей полностью сопоставимы между собой.

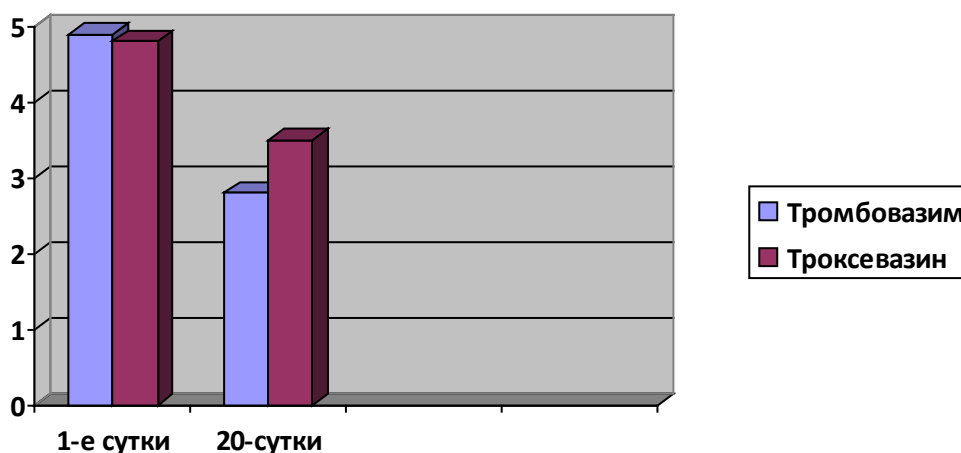
6.2. Сравнительная оценка эффективности лечения ХВН

Эффективность терапии, согласно Протоколу, оценивалась по динамике следующих показателей: балльной оценки по клинической шкале СЕАР, показатели реовазографии и лазерной доплеровской флоуметрии, отражающие характер венооттока, а также окружность голени, размеры трофической язвы.

6.2.1. Анализ эффективности по клиническим признакам.

Лечение в течение 20 дней обеих группах было эффективным. Интегрированный показатель СЕАР, наиболее точно отражающий клиническое состояние больных, имел положительную достоверную динамику ($p>0,05$) в обеих группах (рис. 2).

Рис.2. Клиническая эффективность по динамике интегрального показателя СЕАР

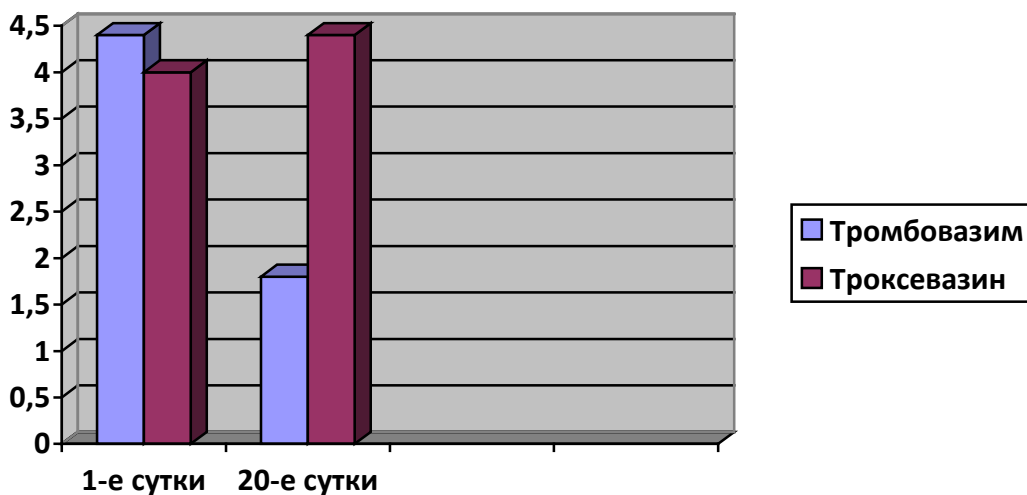


Одним из значимых показателей клинической эффективности служит динамика окружности голени, отражающая снижение отечности конечности. В обеих группах

наблюдалась равноценное снижение этого показателя - на 3% в группе тромбоза и на 4 % в группе сравнения ($p>0,05$).

Вместе с тем, в группе наблюдения средний балл СЕАР на 20-й день лечения составлял $2,8 \pm 1,6$ и был достоверно ниже, чем в группе сравнения (Троксевазин) – $3,8 \pm 1,8$ ($p>0,05$). Более выраженная клиническая эффективность при лечении Тромбозом наблюдалась у лиц, имевших трофические язвы - отмечалась достоверная положительная динамика в виде уменьшения площади поражения - общая площадь на 20-й день была в 2 раза меньше (рис. 3).

Рис.3. Уменьшение площади трофических язв в процессе 20-дневного лечения



Результаты анализа клинической эффективности в обеих группах полностью согласуются с динамикой функциональных показателей реовазографии и лазерной доплеровской флоуметрии (табл. 4).

Таблица 4.

Динамика показателей периферического кровотока в процессе 20-дневного лечения.

Показатель	Тромбоз	Троксевазин	Достоверность различия, p
Реовазография			
РИ пр. голень, Ом	$0,65 \pm 0,41$	$0,66 \pm 0,21$	$p>0,05$
РИ лев. голень, Ом	$0,66 \pm 0,26$	$0,70 \pm 0,16$	$p>0,05$
РИ пр. стопа, Ом	$0,84 \pm 0,40$	$0,82 \pm 0,30$	$p>0,05$
РИ лев. стопа, Ом	$0,81 \pm 0,37$	$0,90 \pm 0,29$	$p>0,05$
ДИК пр. голень, %	$38,32 \pm 14,89$	$48,20 \pm 9,43$	$p>0,05$
ДИК лев. голень, %	$42,71 \pm 12,95$	$37,70 \pm 15,57$	$p>0,05$
ДИК пр. стопа, %	$41,26 \pm 18,37$	$47,60 \pm 15,87$	$p>0,05$
ДИК лев. стопа, %	$45,88 \pm 14,79$	$44,90 \pm 11,45$	$p>0,05$
ДИА пр. голень, %	$49,82 \pm 16,03$	$61,40 \pm 9,98$	$p>0,05$
ДИА лев. голень, %	$54,35 \pm 15,05$	$52,30 \pm 14,95$	$p>0,05$
ДИА пр. стопа, %	$52,24 \pm 18,94$	$58,20 \pm 15,89$	$p>0,05$
ДИА лев. стопа, %	$55,47 \pm 15,21$	$55,40 \pm 12,32$	$p>0,05$
КА голени, %	$23,65 \pm 20,23$	$8,70 \pm 15,68$	$p>0,05$
КА стопы, %	$23,03 \pm 16,62$	$11,20 \pm 12,10$	$p>0,05$

Альфа пр. голень, сек	0,06 ± 0,01	0,05±0,01	p>0,05
Альфа лев. голень, сек	0,06 ± 0,01	0,06±0,01	p>0,05
Альфа пр. стопа, сек	0,06 ± 0,02	0,05±0,01	p>0,05
Альфа лев. стопа, сек	0,06 ± 0,01	0,06±0,01	p>0,05
Лазерная доплеровская флоуметрия			
Инд. МКЦ, 1 палец стопы	1,14 ± 0,84	0,94 ± 0,34	p>0,05
Инд. МКЦ, голень	1,23 ± 0,81	1,03 ± 0,45	p>0,05

В обеих группах отмечена четкая положительная динамика показателей объемного кровотока и тонуса мелких сосудов в исследуемых сегментах. В группе наблюдения объемный пульсовой кровоток достоверно увеличился, а динамическое сопротивление (ПСС) в исследуемых сегментах уменьшилось. Также отмечается выравнивание исходной асимметрии пульсового кровотока. Содружественность данных изменений говорит о четком положительном эффекте от терапии Тромбовазимом на периферический объемный кровоток, в том числе, в капиллярном русле. В группе сравнения также уменьшается степень сосудистого спазма приростом кровенаполнения конечностей, но в большей степени действие Троксевазина отмечалось на уровне артериовенозных шунтов. Таким образом, по всем критериям оценки периферического кровотока Тромбовазим оказывает более выраженный лечебный эффект, охватывая все звенья сосудистого русла, а Троксевазин делает акцент на резистивный сегмент.

6.3. Эффективность терапии Тромбовазимом

При оценке трофических язв отмечено позитивное воздействие Тромбовазима на их площадь. К 20-м суткам после начала терапии отмечено заживление у 3-х больных из 12-ти. Общая площадь поверхности трофических язв уменьшилась на 45% (см. табл. 6).

Таблица 6

Сравнение эффективности терапии по основным критериям (приведены усреднённые данные)

Группа	Окружность голени (см)		Размер язвы (см ²)		Баллы CEAP	
	До	После	До	После	До	После
Трб	39,2 ± 3,6	37,9 ± 3,9	(n=12) 4,4 ± 3,4	1,8 ± 1,6	4,9 ± 2,3	2,8 ± 1,6
Трк	40,5 ± 4,6	38,9 ± 4,4	(n=2) 4 ± 3,5	4,4 ± 3,0	4,8 ± 2,3	3,8 ± 1,8

Динамика уровня фибриногена при лечении Тромбовазимом и Троксевазином представлена в таблице 7.

Таблица 7.

Динамика средних значений показателей фибриногена.

Параметр	В 1-ые сутки	На 20-ые сутки после начала лечения	Достоверность различия, р.
Тромбовазим			
Фибриноген г/л	3,50 ± 0,58	3,75 ± 0,94	p>0,05
Троксевазин			
Фибриноген г/л	3,65 ± 0,85	3,22 ± 0,71	p>0,05

Уровень фибриногена, как показателя воспалительного процесса, находился в пределах нормы в обеих группах. Оба препарата не влияли на содержание фибриногена в крови и, таким образом, не привели к ухудшению показателей гемостаза.

7. Нежелательные и побочные явления.

В отчёте о безопасности, согласно Протоколу, фиксируются следующие нежелательные явления: смерть, кровотечение, аллергия и другое (с конкретным описанием).

В обеих группах не было отмечено серьезных нежелательных явлений.

8. Обсуждение полученных результатов лечения

В группе больных, в которой использовался для лечения Тромбовазим, отмечен комплексный терапевтический эффект. Отмечено позитивное влияние на размер сопутствующих тромбов, у больных с трофическими язвами достигнуто заживление у 25%, при этом общая площадь сократилась на 45% от исходных размеров. Уменьшение отёка нижних конечностей и болевого синдрома сопровождалось увеличением периферического объемного кровотока, а также снижением динамического сосудистого сопротивления по данным реовазографии. Позитивные изменения зарегистрированы также при лазерной флоуметрии, свидетельствующей об улучшении микроциркуляции в поражённых конечностях. Данные результаты согласуются с результатами доклинических исследований, в которых был доказан тромболитический эффект, антитромботический и противовоспалительный эффекты, а также цитопротективный и репаративный эффекты. Тромбовазим не влиял на нормальные показатели гемостаза. В группе больных с исходно высокой концентрацией фибриногена отмечалась нормализация уровня фибриногена. По-видимому, этот эффект связан с общим противовоспалительным эффектом Тромбовазима, поскольку у ряда больных с лейкоцитозом также отмечалось восстановление нормального уровня лейкоцитов.

Таким образом, Тромбовазим является препаратом комплексного действия. При этом по механизму действия он хорошо совместим с препаратами флеботониками, и при их совместном использовании можно ожидать более выраженный терапевтический эффект, чем при использовании только одного из этих препаратов.

9. Выводы:

1. Данные анализа свидетельствуют о том, что Тромбовазим более эффективен в лечении тяжёлых форм ХВН, чем стандартный препарат для лечения ХВН – Троксевазин.
2. На основании данных объективных методов исследования доказано достоверное позитивное действие Тромбовазима на состояние периферического кровотока у больных с хронической венозной недостаточностью, тогда как у Троксевазина эти эффекты были выражены достоверно ниже.
3. Показано позитивное влияние Тромбовазима на скорость заживления трофических язв при ХВН, и этот эффект был выражен в большей степени по сравнению с результатами полученными при лечении Троксевазином.
4. При лечении Тромбовазимом отмечено достоверное улучшение клинического статуса больных по всем анализируемым показателям клинической шкалы CEAP.
5. Выбранные дозы Тромбовазима достаточны для получения терапевтического эффекта при ХВН.
6. В данных дозах Тромбовазим не вызывал геморрагических осложнений, не влиял на показатели гемостаза. Вместе с тем, у больных с исходно повышенным уровнем фибриногена крови отмечалась его нормализация к концу лечения.

10. Заключение

Анализ обследуемых групп показал их полную сопоставимость по всем изучаемым параметрам, что позволило проведение сравнительного анализа между группами. Число обследованных в группах в сочетании с вариабельностью количественных параметров и частотой встречаемости качественных показателей позволяет сделать вывод о достаточном объёме представленных выборок и о том, что полученные факты следует трактовать как закономерные.

В обеих группах отсутствовали осложнения, связанные с приёмом препарата.

Проведённые исследования III фазы лекарственного средства Тромбовазим позволяют сделать вывод о том, что полученные результаты согласуются с данными доклинических испытаний, показавших низкую токсичность и достаточную эффективность препарата и с данными проведенного исследования II фазы - Тромбовазим, имея лучшие значения по эффективности в сравнении с Троксевазином, является безопасным препаратом. В лечебных дозах 8 таблеток в сутки (1600 ЕД)

препарат обладает тромболитическим и репаративным действием, не вызывая каких-либо токсических или аллергических реакций.

Таким образом, Тромбовазим является эффективным и безопасным средством для лечения хронической венозной недостаточности.

Исследователи:

1. ГУ НИИ лимфологии СО РАМН профессор А.А. Смагин

2. НИИПК им. ак. Е.Н. Мешалкина к.м.н. В.Б.Стародубцев

3. МСЧ № 168 Новосибирска к.м.н. Н.Р. Мустафаев

Монитор клинических исследований к.м.н. П.Г.Мадонов

Литература

1. Гавриленко А.В. Диагностика и лечение хронической венозной недостаточности нижних конечностей. Москва, 1999;
2. Константинова Г.В., Зубарев А.Р., Градусов Е.Г. Флебология. Москва, 2000;
3. Савельев В.С. Флебология. Москва, 2001;
4. Савельев В.С., Кириенко А.Н., Богачев В.Ю. Венозные трофические язвы: мифы и реальность. Флебологическая, 2000; 11: 5-10;
5. Левин Ю.М. Практическая лимфология. Баку, 1982. с. 303;
6. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Руководство для врачей, ОАО «Издательство «Медицина», 2005. с.256;
7. Гуч А.А. Патогенетические аспекты нарушений микроциркуляции при облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей. *Український медичний часопис* 2002; 5 (31): с.111-116.; Сидоров В.В., Сахно Ю.Ф. Возможности метода лазерной доплеровской флоуметрии для оценки состояния микроциркуляции крови. *Ультразвуковая и функциональная диагностика* 2003; 2: с. 122-127;
8. Nicolaides A.N. et al. Investigation of Chronic Venous Insufficiency. A Consensus Statement. *Circulation* 2000; 102: e126–e163;
9. Rutherford RB et al. Venous severity scoring: An adjunct to venous outcome assessment. *J Vasc Surg* 2000; 31: 1307-1312;

10. Stavros KK et al. Validation of the new venous severity scoring system in varicose vein surgery. *J Vasc Surg* 2003; 38:c. 224-228;
11. Porter JM, Moneta GL. An International Consensus Committee on Chronic Venous Disease. Reporting standards in venous disease: an update. *J Vasc Surg* 1995;21:635-45;
12. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527–1560;
13. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic of obesity. Report of the WHO Consultation of Obesity. Geneva, Switzerland, June 3-5, 1997;
14. С. Гланц. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ., М., «Практика», 1999. с.449;
15. Кайдорин А.Г., Караськов А.М., Руденко В.С., Чегошев М.Г., Стародубцев В.Б. Пятилетний опыт возможностей ультразвукового триплексного ангиосканирования при варикозно болезни. *Флеболомфология* 1999; 10: 18-21;
16. Любарский М. С., Шевела А. И., Колпаков М. А., Хапаев Р. С., Нимаев В. В., Егоров В. А.. Диагностические методы объективизации и визуализации лимфатических отёков. Обзор литературных данных. *Флеболомфология* 2003; 17: с.8-14;
17. Кириенко А.И., Матюшенко А.А., Андрияшкин В.В. острый тромбофлебит. Москва, 2006;
18. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Москва. 2006;
19. Кириенко А.И. Амбулаторная ангиология. Москва, 2007;
20. Савельев В.С., Думпе Э.П., Яблоков Е.Г. Болезни магистральных вен. Москва, 1972;
21. Думпе Э.П., Ухов Ю.И., Швальб П.Г. Физиология и патология венозного кровообращения нижних конечностей. Москва, 1982;
22. Байков А.Н. К вопросу изучения кровообращения методом реографии. *Кровообращение*. 1987, 4, с.46-47.