

Мониторинг качества жизни у больных варикозной болезнью вен нижних конечностей с использованием препарата венарус

Проф. Ю.М. СТОЙКО¹, В.Г. ГУДЫМОВИЧ

Monitoring the quality of life in patients with varicose disease of the lower extremities in the use of Venarus

YU.M. STOIKO, V.G. GUDYMOVICH

Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, Москва

Ключевые слова: варикозная болезнь, варикотромбофлебит, нижние конечности, качество жизни, венарус.

Key words: varicose disease, varicothrombophlebitis, lower extremities, quality of life, Venarus

Вопросам патогенеза и лечения хронической венозной недостаточности нижних конечностей (ХВННК) в последние десятилетия уделяется весьма значительное внимание [1, 2, 4, 7]. ХВННК характеризуется нарушением оттока крови в венозном бассейне. Прогрессивное течение заболевания часто приводит к его декомпенсации. Так, в России из 35 млн человек, страдающих ХВННК, около 15% имеют декомпенсированную форму заболевания с выраженными трофическими нарушениями мягких тканей [1, 2, 6, 7].

Все изменения, происходящие в макроциркуляторном русле, в той или иной степени отражаются на микроциркуляторном звене системы кровообращения. Именно на этом уровне происходят существенные обменные и трофические процессы, которые объединяются термином «транскапиллярный обмен», являющимся наиболее ответственной функцией микроциркуляции, включающей переход в ткани наиболее важных продуктов метаболизма, белков, кислорода и жидкости [3, 5, 8].

Одним из признаков патологического симптомокомплекса при ХВН является накопление жидкости в тканях. Проницаемость биомембран микрососудов определяется многогранной реакцией, отражающей разнообразные процессы с различным метаболическим, структурным и регуляторным обеспечением [2, 7, 8].

Хроническая венозная гипертензия приводит к выраженным нарушениям гемоциркулятор-

ного русла нижних конечностей с развитием отечного синдрома. Большинство исследователей указывают на значительные нарушения процессов транскапиллярного обмена, которые в конечном итоге приводят к характерным клиническим проявлениям ХВННК [4, 7].

Следует отметить, что одними из основных и неотъемлемых направлений лечения больных ХВННК является фармакотерапия. Использование воздействующих на венозную стенку медикаментозных средств преследует цель прежде всего нормализовать ее проницаемость и уменьшить патологические проявления ХВН в микроциркуляторном звене.

Одной из базисных групп препаратов для лечения ХВН являются флеботоники и флебопротекторы, основной механизм действия которых заключается в нормализации структуры и функции сосудов микроциркуляторного русла. Диосмин улучшает контрактильность вен, кроме того, этот компонент повышает коэффициент их эластичности. Препараты на основе диосмина и гесперидина оказывают выраженное противовоспалительное действие, блокируя синтез простагландинов E₂, E₂α и тромбоксана B₂, являющихся основными медиаторами воспаления. При этом значительно уменьшается проницаемость сосудов микроциркуляторного русла. Помимо этого, сочетание диосмина и гесперидина улучшает лимфатический дренаж [6–8].

Диосмин оказывает выраженное влияние на один из основных факторов в патогенезе трофических расстройств при ХВННК — активацию лейкоцитов. Диосмин и гесперидин угнетают адгезию и миграцию нейтрофильных лейкоцитов, препятствуя

© Ю.М. Стойко, В.Г. Гудымович, 2010

© Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, 2010
Khirurgiia (Mosk) 2010; 6: 46

¹E-mail: nmsp@mail.ru

повреждению микроциркуляторного русла. Основные точки приложения диосмина представлены на рис. 1. Таким образом, основными механизмами действия диосмина и гесперидина при ХВН являются: повышение тонуса вен, купирование воспалительных реакций, стимуляция лимфооттока, устранение микроциркуляторных расстройств [1, 5, 8].

Цель исследования — оценка эффективности препарата венарус (диосмин + гесперидин) в терапии больных с хронической венозной недостаточностью и тромбфлебитами поверхностных вен нижних конечностей.

Материал и методы

На базе НМХЦ им. Н.И. Пирогова (Москва) в период с июня по август 2009 г. проведено изучение опыта применения препарата венарус в терапии больных с хронической венозной недостаточностью и тромбфлебитами поверхностных вен нижних конечностей. В исследование были включены 78 больных (35 мужчин и 43 женщины), разделенных на 4 группы. 1-я группа (основная) — 20 пациентов (10 женщин и 10 мужчин) с ХВН с отечным синдромом, которым проводилось комплексное лечение: компрессионные средства соответствующего класса компрессии (II класс компрессии) и флеботропный препарат (венарус).

2-я группа (контрольная) — 24 пациента (16 женщин и 8 мужчин) с ХВН с отечным синдромом, которым проводилось лечение с помощью компрессионных средств соответствующего класса компрессии (II класс компрессии) без применения флеботропного препарата (венарус).

3-я группа — 20 больных (8 женщин и 12 мужчин), которым проводилось консервативное лечение препаратом венарус по поводу варикотромбфлебита поверхностных вен нижних конечностей с локализацией преимущественно на голенях, не тре-

бующего оперативных вмешательств. В перечень препаратов, назначаемых этой категории пациентов, включали дезагреганты (тромбоАсс в стандартной дозе 100 мг 1 раз в день), а также нестероидные противовоспалительные средства [ЛЕМ (мелоксикам)], топические средства (лиотон), средства компрессионной терапии (эластичные бинты либо компрессионный трикотаж II класса компрессии).

С целью сравнения эффекта препарата венарус была сформирована 4-я группа (контрольная — 14 пациентов (9 женщин и 5 мужчин) с варикотромбфлебитами поверхностных вен, которым проводилось консервативное лечение без включения в лечебную программу препаратов флеботонического ряда.

Возраст пациентов всех 4 групп варьировал от 35 до 62 лет (в среднем $50,7 \pm 4,31$ года). Все больные длительно страдали варикозной болезнью и ранее уже обращались за медицинской помощью по поводу данного заболевания. В процессе обследования II степень ХВН выявлена у 15 пациентов, III — у 25. Включенным в исследование пациентам было рекомендовано принимать в течение 90 сут препарат венарус с регламентом приема 1 таблетка 2 раза в день. Все пациенты получили рекомендации по режиму.

При осмотре больных учитывали наличие и выраженность варикозной болезни, локализацию и характер патологических изменений, наличие и выраженность воспалительных изменений в зоне возникшего тромбфлебита, определяли малеоларную окружность в фиксированных точках (нижняя треть голени, верхняя треть голени) с помощью измерительной ленты, в процессе обследования выполняли дуплексное сканирование вен нижних конечностей (перед назначением лечения, на 30-е и на 90-е сутки после назначения консервативного лечения). После клинического обследования больным проводили симметричное, сравнительное, статическое и динамическое исследования в положении лежа, стоя и сидя как в состоянии спонтанного кровотока, так и с применением компрессионных проб.

Результаты

Осложнений, связанных с применением венарус, не было. При приеме препарата венарус не отмечено каких-либо диспепсических расстройств, что косвенно также свидетельствует о безопасности применяемого лекарственного препарата.

Эффективность лекарственного препарата венарус оценивали на основании данных анализа клинической картины, характера и динамики рассасывания воспалительных изменений, анализа показателей инструментальной диагностики (ультразвуковое дуплексное сканирование) с учетом субъективной оценки эффективности терапии непосредственно больным, а также результатов изучения

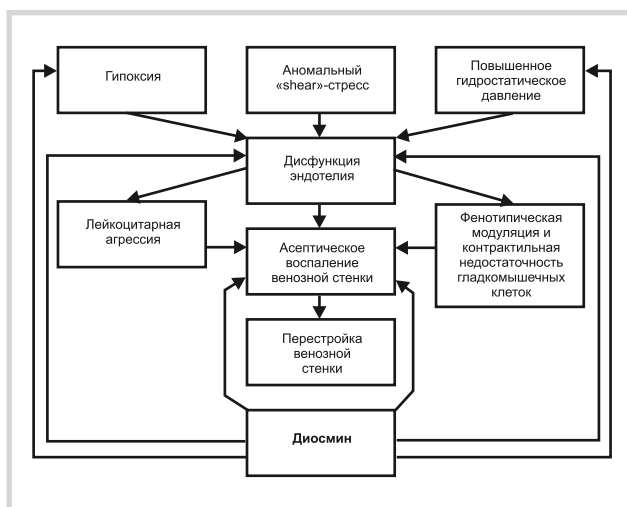


Рис. 1. Точки приложения диосмина в патогенезе ХВН.

показателей качества жизни на фоне приема препарата. При включении в программу лечения больных препаратом венарус отмечалась положительная динамика (табл. 1). Наиболее значимые положительные результаты были получены уже в течение первых 30 сут использования препарата в комплексном лечении ХВН. В последующие 60 сут также происходило нарастание полученного результата, однако с несколько меньшей интенсивностью. Вероятно, 2-й и 3-й месяцы приема препарата венарус можно расценивать как период «закрепления» полученного эффекта. Следует отметить, что основная положительная динамика такого субъективного симптома, как судороги в икроножных мышцах, происходила именно во втором периоде приема венарус. В контрольной группе наблюдалась незначительная положительная динамика.

При объективном обследовании до и после курса лечения отмечена тенденция к уменьшению интенсивности признаков, отражающих степень метаболических расстройств и нарушения венозного оттока (табл. 2), которая не наблюдалась в контрольных группах.

Как видно из табл. 1 и 2, определенный положительный эффект регистрировался при анализе клинических проявлений в группе больных, получавших лечение препаратом венарус.

Сравнительная оценка динамики интенсивности отека у больных ХВН показала значительно более выраженную положительную динамику на фоне использования препарата венарус (1-я группа), чем у пациентов, которым проводилось лечение без применения этого препарата (2-я группа; рис. 2).

К 30-м суткам отечность нижних конечностей в обеих группах уменьшилась, что свидетельствует об эффективности препарата венарус. Наиболее значимая положительная динамика в 1-й группе регистрировалась к 8-й нед проведения консервативного лечения, в течение последующих 4 нед продолжала отмечаться положительная динамика, однако менее выраженная. Это, вероятно, связано с достижением терапевтического «плато» лечебного эффекта препарата, и период приема препарата венарус, начиная с 8-й недели, следует расценивать как поддерживающий.

В группе пациентов с варикотромбофлебитами подкожных вен на фоне проведения консервативной терапии препаратом венарус удалось добиться улучшения (снижения воспалительных изменений) в более короткий промежуток времени. С целью оценки динамики рассасывания гематом мы определяли их площадь планиметрическим методом (с помощью кальки с нанесенными ячейками величиной 1 см²).

При субъективной оценке эффективности применения препарата венарус практически все 40 больных, которым проводилось лечение, к 30-м суткам отметили значительное улучшение (рис. 3), сохранявшееся на протяжении последующего периода (до 12 нед) приема препарата.

У пациентов 3-й группы на фоне приема препарата венарус наблюдалась несколько иная картина по сравнению с 1-й группой. Максимально значимый эффект на фоне проведения консервативного лечения по сравнению с контрольной группой (4-я) был уже после 1—2 нед приема препарата, что, вероятно, связано как с оказываемым противовоспа-

Таблица 1. Сравнительная оценка влияния препарата венарус на частоту и интенсивность субъективных жалоб больных

Симптом	До лечения	Через 1 мес	Через 2 мес	Через 3 мес
1-я группа				
Тяжесть в ногах, баллы	3,6±0,5	3,0±0,9	2,6±0,6	2,4±0,8
Отеки, баллы	3,3±0,8	2,6±0,5	2,3±0,7	2,2±0,5
Судороги, частота в группе, %	57,1	55,4	41,8	40,3
2-я группа				
Тяжесть в ногах, баллы	3,4±0,7	3,2±0,6	3,1±0,4	3,0±0,7
Отеки, баллы	3,2±0,9	3,0±0,5	2,9±0,8	2,9±0,6
Судороги, частота в группе, %	55,9	54,1	52,4	53,2

Таблица 2. Влияние препарата венарус на клиническую картину у больных с ХВН на фоне лечения

Признак	До лечения	Через 90 сут после лечения
1-я группа		
Малеолярная окружность, см	34,7±5,1	30,1±4,0
Пигментация кожи, баллы	3,3±1,1	2,8±1,2
Липодерматосклероз, частота в группе, %	85,7	74,7
2-я группа		
Малеолярная окружность, см	33,9±5,8	31,7±5,0
Пигментация кожи, баллы	3,5±0,8	3,3±1,0
Липодерматосклероз, частота в группе, %	83,2	80

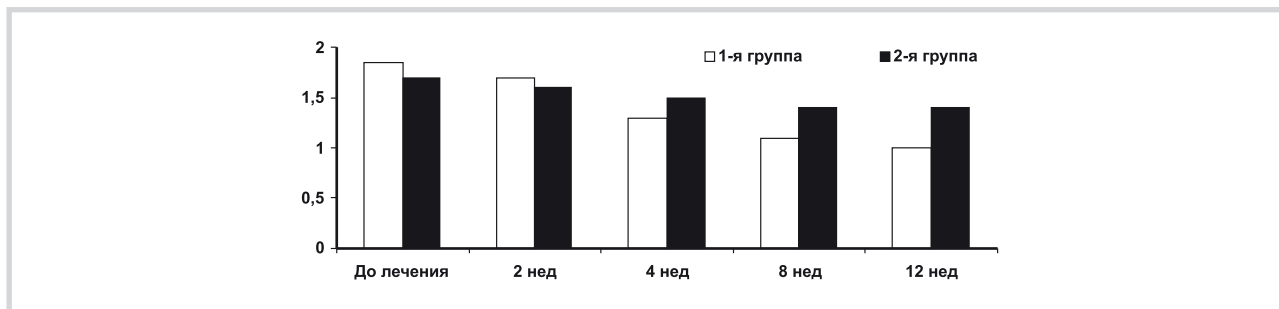


Рис. 2. Сравнительная оценка динамики интенсивности отека на фоне использования препарата венарус.

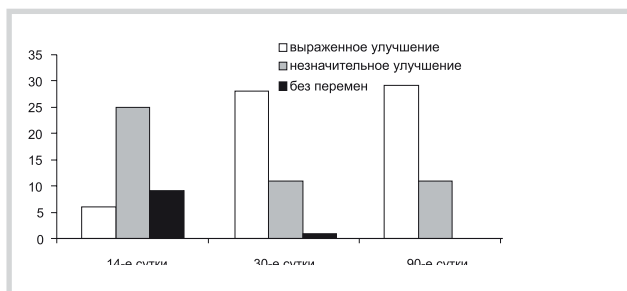


Рис. 3. Оценка эффективности применения препарата венарус пациентами.

лительным воздействием компонентов препарата, так и с естественным течением тромбоза подкожных вен. Так, если в первые 2—7 нед на фоне приема венарус отмечалась значительная разница в выраженности воспалительной реакции, то в течение последующих 8—12 нед она несколько уменьшалась, что, по-видимому, можно объяснить естественным течением и стиханием признаков воспаления к этому сроку как в основной, так и в контрольной группах. Однако за счет пролонгированного противоотечного и венотонизирующего воздействия даже в этот период отмечалась положительная разница между 3-й и 4-й группами, что может характеризовать этот период как этап медикаментозной коррекции локальных расстройств флебогемодинамики в рамках проявления ХВН.

С целью оценки изменений параметров гемодинамики всем пациентам выполняли дуплексное сканирование вен нижних конечностей с доплеро-ским мониторингом в поверхностных и глубо-

ких венах. Всем больным обследование проводили стандартно до исследования, на 30-е и 90-е сутки после начала приема препарата венарус.

Больным с помощью ультразвукового дуплексного сканирования выполняли оценку функции глубоких вен нижних конечностей, а также исключали наличие возможных «немых» тромбов глубоких вен. В связи с опасностью прогрессирования варикотромбофлебита, развития восходящего тромбоза или распространения тромботического процесса на глубокие вены в группе больных с варикотромбофлебитами дуплексное сканирование вен нижних конечностей, кроме фиксированных точек исследования, могло выполняться дополнительно для оценки динамики патологического процесса. При обследовании в обеих группах тромбов глубоких вен нижних конечностей не выявлено.

Показатели кровотока по глубоким венам до исследования и после курсового приема флеботоника венарус представлены в табл. 3.

Доплерометрические показатели флебогемодинамики в большой подкожной вене при сегментарном варикозном расширении вен с рефлюксом по поверхностным и/или перфорантным венам и распространенным варикозным расширением вен с рефлюксом по поверхностным и перфорантным венам представлены в табл. 4.

При анализе полученных результатов отмечено увеличение скоростных и объемно-скоростных показателей флебогемодинамики в глубоких венах нижних конечностей, в то время как в контрольной группе (2-я) таких изменений не наблюдалось.

Таблица 3. Показатели флебогемодинамики по глубоким венам у больных, получавших лечение препаратом венарус до начала флеботропной терапии и на 90-е сутки после начала курсового лечения

Показатель	В горизонтальном положении		В вертикальном положении
	ОБВ	ПКВ	ОБВ
До лечения			
V_{mean} , см/с	10,94±1,84	6,72±1,73	2,71±0,53
V_{vol} , мл/мин	371,39±71,66	146±37,86	211,26±39,68
После лечения (через 90 сут)			
V_{mean} , см/с	11,47±2,97	7,1±2,41	3,64±0,58
V_{vol} , мл/мин	379,8±72,88	151±31,07	219,47±41,54

Примечание. V_{mean} — средняя линейная скорость; V_{vol} — объемная скорость; ОБВ — общая бедренная вена, ПКВ — подколенная вена.

Таблица 4. Допплерометрические показатели флебогемодинамики в большой подкожной вене у пациентов, получавших консервативную терапию препаратом венарус до и на 90-е сутки после лечения (1-я группа)

Исследуемый показатель	Степень недостаточности большой подкожной вены	
	I—II	III
До лечения		
D, см	0,8	0,97
V_{mean} , см/с	8,7±0,49	7,7±0,53
V_{vol} , мл/с	4,2±0,6	5,5±0,4
V_r , см/с	42,3±1,7	30,2±1,3
AccI, см/с ²	21,3±0,7	7,74±0,2
T, с	1—3	>3 (среднее 4)
90-е сутки лечения		
D, см	0,65	0,84
V_{mean} , см/с	9,2±0,53	8,4±0,61
V_{vol} , мл/с	4,7±0,4	5,9±0,6
V_r , см/с	40,2±1,4	29,1±1,5
AccI, см/с ²	19,6±0,4	7,11±0,1
T, с	0,8—1,9	2,7—3,3

Примечание. V_{mean} — средняя линейная скорость; V_{vol} — объемная скорость кровотока; T — продолжительность рефлюкса; V_r — линейная скорость ретроградного кровотока; AccI — ускорение рефлюкса, см/сек²; D — диаметр сосуда как среднее арифметическое от трех измерений (устье, уровень суставной щели коленного сустава, уровень медиальной лодыжки).

С целью оценки изменения показателей качества жизни на фоне приема препарата венарус использовали два опросника: общий опросник SF-36 и специальный опросник CIVIQ, предназначенный для оценки качества жизни у больных ХВН. Опросники пациентам представлялись до исследования, а также через 30 и 90 сут после начала курсового приема препарата венарус. Результаты, полученные при анкетировании с помощью опросника SF-36,

Таблица 6. Исходные показатели качества жизни у исследуемых больных по результатам тестирования с помощью опросника CIVIQ до приема препарата венарус (сводный расчет во всех группах до начала исследования) (1-, 2-, 3- и 4-я группы)

Шкала опросника CIVIQ	Результат, баллы
Болевая	7,94±2,49
Физическая	10,37±4,41
Психологическая	14,07±4,72
Социальная	24,18±7,14
Общая оценка	59,47±12,31

представлены в сводной табл. 5, с помощью опросника CIVIQ — в табл. 6.

Результаты изучения параметров качества жизни с применением опросника CIVIQ через 90 сут после начала проведения комплексного лечения отражены в табл. 7.

Значительно улучшились показатели качества жизни через 1 мес после начала лечения флебоактивными препаратами (венарус) с последующим сохранением хорошего результата на протяжении всего курса (90 дней) приема препарата у большинства пациентов. Отмечена хорошая положительная динамика показателей качества жизни на 90-е сутки, более выраженная по психологической (снижение с 14,07±4,72 до 9,54±2,02 балла), социальной (снижение с 24,18±7,14 до 17,81±8,11 балла; $p<0,05$) шкалам, а также при расчете общей оценки качества жизни (снижение с 59,47±12,31 до 41,31±3,26 балла; $p<0,05$). В контрольной группе (без применения флеботоников) динамика была достоверно менее выраженной. Эти показатели свидетельствуют о хорошем эффекте препарата венарус, вероятно, улучшение флебогемодинамики в нижних конечностях положительно влияет на общее самочувствие пациентов, снижая не только проявления ХВН, но и

Таблица 5. Результаты опроса пациентов с использованием опросника SF-36

Шкала	Исходный				30-е сутки				90-е сутки			
	ХВН ₁	Тр ₁	ХВН ₂	Тр ₂	ХВН ₁	Тр ₁	ХВН ₂	Тр ₂	ХВН ₁	Тр ₁	ХВН ₂	Тр ₂
BP	41,4±6,9	39,5±5,8	42,3±5,1	40,2±5,7	54,1±3,7	57,4±4,7	44,7±6,4	48,7±6,1	60,7±5,9	64,9±7,9	45,9±7,1	57,8±9,0
GH	48,7±6,9	47,9±7,1	48,4±6,5	49,1±7,0	52,6±7,3	53,9±5,7	50,4±5,5	52,7±5,9	56,3±7,0	58,1±5,4	49,7±6,5	56,1±7,4
PF	47,7±3,7	46,8±4,9	47,0±5,1	46,9±4,3	58,9±5,4	57,4±6,1	48,5±4,6	52,1±7,4	64,7±6,2	63,1±7,8	50,6±5,0	58,8±7,4
RP	44,6±3,8	42,9±4,3	45,0±3,1	43,1±3,6	52,1±4,0	50,7±3,9	47,6±4,2	48,4±4,2	56,9±3,8	57,4±4,6	48,1±4,1	55,9±4,3
RH	42,2±3,9	41,8±4,3	42,1±4,1	41,8±3,6	44,8±5,4	44,9±4,1	42,3±3,9	43,5±5,0	46,1±4,4	46,1±6,0	43,0±5,1	45,1±3,7
RE	53,1±4,8	51,4±5,4	54,4±4,1	52,3±4,9	64,3±5,5	65,7±5,1	55,7±6,4	55,8±4,8	68,9±6,1	69,1±5,9	54,0±5,7	63,7±5,5
SF	24,7±3,3	23,9±2,7	24,3±2,1	24,1±3,0	32,6±4,2	26,8±3,7	26,9±3,3	25,4±3,0	38,9±3,3	37,8±4,0	30,2±3,7	35,4±3,2
VT	49,5±4,9	50,1±4,3	50,4±5,2	49,8±4,7	56,1±4,3	54,3±5,0	52,4±4,8	51,1±3,9	65,9±5,6	63,9±5,6	53,7±5,2	61,2±4,3
MH	54,7±5,0	54,3±4,7	55,1±4,4	53,5±3,9	60,1±5,1	57,8±4,2	57,2±3,8	56,3±5,3	62,5±5,7	63,1±5,0	58,1±4,5	60,6±5,8
MHg	39,1±3,7	39,1±3,1	39,5±3,0	38,8±3,8	41,8±3,9	40,5±4,0	40,4±3,7	39,2±4,3	43,8±4,3	43,6±5,1	40,7±4,4	42,4±3,9

Примечание. ХВН₁ — группа больных ХВН, принимающих препарат венарус (1-я группа); Тр₁ — 3-я группа больных с варикотромбофлебитами, принимающих препарат венарус; ХВН₂ — 2-я контрольная группа больных ХВН; Тр₂ — 4-я контрольная группа больных с варикотромбофлебитами); PF — физическое функционирование; RP — ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; BP — интенсивность боли GH — общее состояние здоровья; VT — жизненная активность; SF — социальное функционирование; RE — ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; MH — психическое здоровье; RH — физический компонент здоровья; MHg — психологический компонент здоровья.

Таблица 7. Показатели качества жизни у исследуемых больных по результатам тестирования с помощью опросника CIVIQ через 90 сут после начала консервативного лечения

Шкала опросника CIVIQ	1-я группа	2-я группа
Группа больных с ХВН		
Болевая	6,87±1,14	7,11±1,92
Физическая	7,49±2,27	9,48±1,99
Психологическая	9,54±2,05	11,32±2,90
Социальная	17,81±2,11	21,44±3,45
Общая оценка	41,71±3,26	55,02±4,47
Группа больных с варикотромбофлебитами		
Шкала опросника CIVIQ		
Болевая	3-я группа 6,13±0,92	4-я группа 6,81±1,09
Физическая	8,16±3,75	8,94±2,66
Психологическая	10,01±3,22	12,24±3,91
Социальная	16,53±4,09	18,19±5,37
Общая оценка	43,12±5,34	49,31±7,20

вследствие этого, улучшая психологическое состояние пациентов и повышая социальную активность.

В 3-й группе более положительная динамика отмечена по болевой (снижение с 7,94±2,49 до 6,13±0,92 балла; $p<0,05$), социальной (снижение с 24,18±7,14 до 16,53±4,09 балла; $p<0,05$) шкалам, а также по шкале общей оценки (с 59,47±4,7 до 43,12±5,34 балла; $p<0,05$). Однако различия с контрольной группой к 90-м суткам были менее выражены, чем между 1-й и 2-й группами, что, вероятно, связано с естественной динамикой изменений при тромбофлебите в эти сроки. Положительная динамика в этот период отчасти обуславливалась положительным влиянием флеботропной терапии (венарус) на фоне варикозной болезни, которая отмечалась у всех пациентов с варикотромбофлебитами.

Таким образом, с учетом современных подходов к лечению ХВННК становится очевидным, включение в комплексную терапию препарата венарус, улучшает непосредственные результаты, уменьшая такие проявления, как боль, послеоперационный отек, улучшает субъективные ощущения большинства пациентов. Кроме того, за счет флеботонического эффекта улучшается флебогемодинамика в поверхностных и глубоких венах нижних конечностей, что отмечено при ультразвуковом дуплексном сканировании. Применение препарата венарус оказывает влияние на рассасывание воспалительных изменений у больных с варикотромбофлебитами

поверхностных вен нижних конечностей. Исследование на фоне приема венарус также свидетельствует об улучшении показателей качества жизни у больных ХВН.

При варикотромбофлебитах максимальный эффект препарата венарус также имел место в течение первых 30 сут с последующим относительным «выравниванием» показателей в период от 30 до 90 сут при сравнении между группами, что связано, вероятно, с естественным течением процессов при варикотромбофлебитах. Однако опыт применения данного препарата при варикотромбофлебитах небольшой, и требуется дальнейшее изучение целесообразности и регламента применения препарата у этой категории пациентов.

Клиническое исследование эффективности препарата-флеботоника венарус позволяет считать эффективным его прием при ХВН на протяжении всего курса лечения. Применение препарата венарус при лечении больных ХВН способствует уменьшению выраженности клинических признаков заболевания у большинства пациентов. Включение препарата венарус в комплексную терапию ХВН купирует отечный синдром. Лечение больных ХВН с применением препарата венарус обеспечивает снижение интенсивности признаков заболевания, повышает физическую активность и улучшает качество жизни пациентов в период лечения и после его окончания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Основы клинической флебологии. Под ред. Ю.Л. Шевченко, Ю.М. Стойко, М.И. Лыткина. М: Медицина 2005;246.
2. Савельев В.С., Гологорский В.А., Кириенко А.И. и др. Флебология: Руководство для врачей. Под ред. В.С. Савельева. М: Медицина 2001;664.
3. Agus G.B., Allegra C., Arpaia G. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic venous insufficiency. Int Angiol 2001;20:2:3—64.
4. Patsch H. Chronic venous insufficiency: The hemodynamic background. Medicographia 2000;22:3:118—120.
5. Ramelet A.A. Microcirculation and chronic venous insufficiency — induced trophic disorders. Medicographia 2000;22:3:139—143.
6. Colerige S.P. From Skin Disorders to Venous Leg Ulcers: Pathophysiology and Efficacy of Daflon 500 mg in Ulcer Healing. Angiology 2003;54:Suppl 1:45—50.
7. Handbook of venous disorders. 2-nd ed. Guidelines Am Venous Forum 2001;557.
8. Nicolaidis A.N. From Symptoms to Leg Edema: Efficacy of Daflon 500 mg. Angiology 2003;54:Suppl 1:33—44.