

Обзорная статья/Review article

Кальция добезилат – идеальный незнакомец

В.Ю. Богачев^{1,2}✉, ORCID: 0000-0002-3940-0787, e-mail: vadim.bogachev63@gmail.com

Б.В. Болдин¹, ORCID: 0000-0003-4488-9123, e-mail: facultysurgery@gmail.com

С.В. Родионов¹, e-mail: facultysurgery@gmail.com

О.В. Дженина², e-mail: dzhenina@rambler.ru

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Первый флебологический центр; 117447, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 31

Резюме

Фармакотерапия играет одну из ключевых ролей в лечении хронических заболеваний вен и их осложнений. У этой категории пациентов традиционно используют разнообразные флеботропные препараты, подавляющее большинство которых имеет растительное происхождение, привносящее специфические терапевтические особенности, обусловленные сниженной биодоступностью и, как следствие, наличием дозозависимого эффекта. Вот почему современной тенденцией в фармакотерапии хронических заболеваний вен является использование флеботропных препаратов, обладающих высокой биодоступностью с быстрым достижением терапевтической концентрации, а также демонстрирующих поливалентный механизм действия на основные патогенетические механизмы развития и прогрессирования хронических заболеваний вен. Одним из таких препаратов является кальция добезилат, который представляет собой кальциевую соль 2,5-дигидроксibenзолсульфоновой кислоты ($C_{12}H_{10}CaO_{10}S_2$), полученную путем химического синтеза. По фармакологическим свойствам кальция добезилат относится к капилляропротекторам с более выраженным плурипотентным действием в отношении венозного и лимфатического отделов микроциркуляторного русла. На сегодняшний день кальция добезилат – единственный синтетический флеботропный препарат, зарегистрированный в Российской Федерации.

Показаниями к назначению кальция добезилата служат микроангиопатии различного генеза, но прежде всего связанные с хронической венозной и лимфатической недостаточностью.

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования демонстрируют высокую клиническую эффективность кальция добезилата в отношении основных веноспецифических симптомов и синдромов, для устранения которых препарат может быть назначен в стандартной суточной дозе 1500 мг как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами.

Терапия кальция добезилатом, как правило, протекает без нежелательных реакций, риск развития которых при использовании стандартных рекомендованных суточных доз препарата 500–1500 мг является низким.

Ключевые слова: хронические заболевания вен, микроангиопатия, капилляропатия, венозный отек, кальция добезилат

Для цитирования: Богачев В.Ю., Болдин Б.В., Родионов С.В., Дженина О.В. Кальция добезилат – идеальный незнакомец. *Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия.* 2020;(1–2):15–21. doi: 10.21518/1995-1477-2020-1-2-15-21.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Calcium dobesilate – a perfect stranger

Vadim Yu. Bogachev^{1,2}✉, ORCID: 0000-0002-3940-0787, e-mail: vadim.bogachev63@gmail.com

Boris V. Boldin¹, ORCID: 0000-0003-4488-9123, e-mail: facultysurgery@gmail.com

Sergey V. Rodionov¹, e-mail: facultysurgery@gmail.com

Olga V. Dzhennina², e-mail: dzhenina@rambler.ru

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² First Phlebological Center; 31, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117447, Russia

Abstract

Pharmacotherapy plays a key role in the treatment of chronic venous diseases and their complications. This category of patients traditionally uses a variety of phlebotropic drugs, the vast majority of which are of plant origin, introducing specific therapeutic features due to decreased bioavailability and, consequently, the presence of a dose-dependent effect. That is why the modern trend in pharmacotherapy of chronic venous diseases is the use of phlebotropic drugs that have high bioavailability with rapid achievement of therapeutic concentration, as well as demonstrating a polyvalent mechanism of action on the main pathogenetic mechanisms of development and progression of chronic venous diseases. One of such preparations is calcium dobesilate, which is a calcium salt of 2,5-dihydroxybenzenesulfonic acid ($C_{12}H_{10}CaO_{10}S_2$) obtained by chemical synthesis. In terms of pharmacological properties calcium dobesilate belongs to capillary protectors with more pronounced pluripotent effect on venous and lymphatic sections of the microcirculation. To date, calcium dobesilate is the only synthetic phlebotropic drug registered in the Russian Federation.

Indications for the prescription of calcium dobesilate are microangiopathies of various genesis, but primarily associated with chronic venous and lymphatic failure.

Numerous experimental and clinical studies demonstrate a high clinical efficacy of calcium dobesilate regarding major venospecific symptoms and syndromes, for the elimination of which the drug can be prescribed in a standard daily dose of 1500 mg, both in monotherapy and in combination with other drugs.

Calcium dobesilate therapy is usually performed without undesirable reactions, the risk of which is low when using standard recommended daily doses of the preparation 500-1500 mg.

Keywords: chronic venous diseases, microangiopathy, capillaropathy, venous edema, calcium dobesilate

For citation: Bogachev V.Yu., Boldin B.V., Rodionov S.V., Dzhennina O.V. Calcium dobesilate – a perfect stranger. *Stacionarozameshchayushchiye tekhnologii: Ambulatornaya khirurgiya = Hospital-replacing Technologies: Outpatient surgery.* 2020;(1–2):15–21. (In Russ.) doi: 10.21518/1995-1477-2020-1-2-15-21.

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Микроциркуляторное русло, обеспечивающее все метаболические процессы в различных органах и тканях, является одним из самых чувствительных и легкоповреждаемых отделов сердечно-сосудистой системы. Различные по генезу микроангиопатии, связанные с хронической патологией артерий и вен, сахарным диабетом, эндокринными, онкологическими и другими патологическими состояниями, наряду со специфическими особенностями, имеют ряд общих черт. Так, все микроангиопатии проявляются увеличением проницаемости капиллярной стенки, повышением агрегации тромбоцитов и эритроцитов, оксидативным стрессом, дисфункцией эндотелия, лейкоцитарно-эндотелиальной интеракцией и т. д.

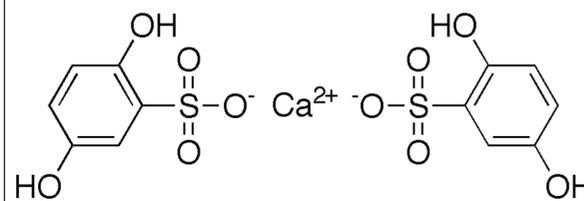
Вот почему в терапии микроангиопатий традиционно используют различные лекарственные средства, оказывающие ангиопротекторное, а точнее капилляропротекторное действие.

Ангиопротекторы (капилляропротекторы) – весьма многочисленная группа препаратов животного (актовегин), растительного (витамины, биофлавоноиды, сапонины и др.) и синтетического (кальция добезилат, трибенезид и др.) происхождения. Следует подчеркнуть, что именно синтетические капилляропротекторы, благодаря относительно небольшим размерам молекулы, а также способности практически полностью растворяться в воде, значительно превосходят по биодоступности биофлавоноиды и другие препараты растительного происхождения [1].

В данной публикации мы хотим обсудить механизмы действия и особенности клинического применения кальция добезилата – препарата, хорошо известного за рубежом и малоизвестного российским врачам.

Кальция добезилат (*лат.* *Calcii dobesilas*) представляет собой кальциевую соль 2,5-дигидроксibenзолсульфоновой кислоты ($C_{12}H_{10}CaO_{10}S_2$), полученную путем химического синтеза (*рис.*).

РИСУНОК. Химическая структура кальция добезилата
FIGURE. Chemical structure of calcium dobesilate



Это кристаллический порошок белого цвета с возможными желтоватым, кремовым или розовым оттенками, хорошо растворимый в воде и спирте. В качестве лекарственного препарата кальция добезилат под различными торговыми названиями (Докси-Хем™, Доксилек™, Доксиум™) зарегистрирован во многих странах мира, в т. ч. и Российской Федерации. В различных фармакопеях кальция добезилат классифицируют как ангиопротектор и флебопротектор. Основными показаниями к его применению служат симптомы и синдромы, связанные с хроническими заболеваниями венозной и лимфатической системы конечностей, хронический геморрой, а также различные формы микроангиопатий, в т. ч. и диабетическая.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После перорального приема кальция добезилат быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте с достижением максимальной концентрации в плазме через 6 ч. Связывание с белками плазмы составляет 20–25%. Период полувыведения из крови варьирует от 2,5 до 15 ч, составляя в среднем 5 ч. В равных количествах (по 50%), в основном в неизменном виде, выводится почками и через кишечник. Примерно 10% кальция добезилата выводится в виде метаболитов с мочой. В очень малых количествах (0,4 мкг/мл) после приема 1500 мг препарат выделяется с грудным молоком.

Кальция добезилат практически не проникает через гематоэнцефалический барьер.

ФАРМАКОЛОГИЯ

Кальция добезилат нормализует повышенную проницаемость капилляров, вызванную воздействием различных медиаторов воспаления, таких как серотонин, брадикинин и гистамин; подавляет активность свободных радикалов; обладает антиоксидантными свойствами; повышая активность NO-синтазы, увеличивает синтез NO и улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию; предотвращает дисфункцию и апоптоз эндотелия [2, 3].

Кальция добезилат дозозависимо ингибирует ряд простагландинов (6-оксопростагландина (PG) F1a, PGF2a, PGF2) и тромбосана B2, благодаря чему снижает агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, а также уменьшает вязкость крови [4].

Кальция добезилат подавляет образование тромба и противодействует отложению тромбоцитов на сосудистых трансплантатах. Кроме того, он препятствует выделению серотонина из тромбоцитов, вызванного тромбином и коллагеном, что объясняет его способность уменьшать повышенную проницаемость капиллярного русла [5–7].

В эксперименте кальция добезилат снижает внутрилимфатическое давление и уменьшает лимфатический отек, а также дозозависимо увеличивает ток лимфы в грудном протоке, сохраняющемся в течение нескольких часов после однократного введения препарата [8].

Таким образом, экспериментальная фармакология кальция добезилата характеризуется разнонаправленными гемореологическими эффектами, нормализацией проницаемости стенки сосудов микроциркуляторного русла и объема интерстициальной жидкости, а также активизацией лимфодренажа.

Нейтрализация активных форм кислорода и антиоксидантная активность кальция добезилата была продемонстрирована на активированных мононуклеарных клетках, взятых из периферической крови здоровых добровольцев [9, 10]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (РКИ) у пациентов с хронической венозной недостаточностью (ХВН) кальция добезилат в суточной дозе 2000 мг более чем в два раза снизил количество циркулирующих эндотелиальных клеток, продемонстрировав тем самым отчетливый эндотелиопротективный эффект [11]. В другом исследовании с участием пациентов с хронической артериальной недостаточностью (ХАН) 14-дневное лечение кальция добезилатом 1500 мг в день значительно уменьшило вязкость крови и гематокрит, а также

усилило капиллярную микроциркуляцию [12]. У пациентов с ХАН и синдромом перемежающейся хромоты прием 1500 мг/сут кальция добезилата привел к снижению агрегации эритроцитов, повышению их упругости, а также к увеличению парциального напряжения кислорода в крови. В другом исследовании у больных с артериальной ишемией кальция добезилат после двухнедельного приема подавлял синтез простагландинов и снижал вязкость крови [13, 14]. Антитромбоцитарное действие было зафиксировано при суточных дозах кальция добезилата 500, 750, 1000 и 1500 мг [6]. Интересно, что при внутривенном введении кальция добезилат активировал эндогенный фибринолиз за счет увеличения высвобождения тканевого активатора плазминогена [15].

При различной патологии периферических сосудов кальция добезилат был протестирован у более 5000 пациентов, включенных в многочисленные контролируемые клинические исследования. Все они продемонстрировали ожидаемые терапевтические эффекты, более выраженные при хронических заболеваниях вен (ХЗВ) [16].

Так, в стандартных суточных дозах 750–2000 мг кальция добезилат менее чем через 2 нед. от начала лечения приводил к значимому уменьшению боли, чувства тяжести, парестезий, судорог и отека, связанных с ХЗВ. При этом период ремиссии продолжался в течение месяца и более после прекращения приема препарата (табл. 1) [17–21].

Кальция добезилат улучшает функцию сосудистого эндотелия, снижает проницаемость капилляров, подавляет агрегацию тромбоцитов и уменьшает вязкость крови. Этими механизмами можно объяснить значимое уменьшение хронического венозного отека, отмеченное в нескольких РКИ. Объединенный анализ клинических результатов доказывает высокую эффективность кальция добезилата не только в отношении

ТАБЛИЦА 1. Клинические эффекты и механизм действия добезилата кальция

TABLE 1. Clinical effects and mechanism of action of calcium dobesilate

Фармакологическая активность	Ожидаемые клинические эффекты
Улучшение функции эндотелия Снижение проницаемости капилляров Подавление агрегации тромбоцитов Уменьшение вязкости крови Увеличение активности NO-синтазы Подавление синтеза простагландинов	Снижение венозного отека Улучшение симптомов ХЗВ Исчезновение ночных судорог

хронического венозного отека, но и других симптомов (боль, повышенная усталость, ощущение отека), связанных с ХЗВ.

Некоторый диссонанс вносит недавнее плацебо-контролируемое РКИ в параллельных группах из 246 и 263 пациентов с ХЗВ С3 по CEAP, которое не выявило значимых различий между кальция добезилатом, принимаемым в суточной дозе 1500 мг на протяжении трех месяцев, и плацебо. Вместе с тем при сравнении исследуемых групп через 12 месяцев значимое улучшение было зафиксировано в группе кальция добезилата [22].

◆ КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ КАЛЬЦИЯ ДОБЕЗИЛАТА

Показаниями к применению кальция добезилата служат различные формы капиллярпатий, вызванные хронической патологией периферических сосудов (атеросклероз, хронические заболевания вен), эндокринными (диабетическая ретинопатия и нефропатия) и метаболическими нарушениями. Стандартный регламент приема кальция добезилата: по 500 мг 3 раза в день в течение 2–3 нед. с последующим снижением суточной дозы до 500 мг. При лечении диабетической ретинопатии и микроангиопатии кальция добезилат назначают по 500 мг три раза в день на период 4–6 месяцев, а затем переводят на поддерживающую дозу 500 мг/сут. Продолжительность приема препарата подбирают индивидуально в зависимости от полученного терапевтического эффекта и его продолжительности.

Кальция добезилат противопоказан при повышенной чувствительности к действующему веществу или любому компоненту препарата; язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; желудочно-кишечных кровотечениях, за исключением геморроидальных; хронической почечной и печеночной недостаточности. В случае необходимости, когда ожидаемая польза превышает возможные нежелательные побочные явления, кальция добезилат может быть назначен после первого триместра беременности. При назначении препарата в период лактации необходимо решить вопрос о прекращении грудного вскармливания. Кальция добезилат может быть использован профилактически, например, для предотвращения симптомов венозного застоя при длительных авиационных перелетах или с целью профилактики послеоперационных отеков и экхимозов.

В различных клинических рекомендациях по лечению ХЗВ регламентируется монотерапия флеботропными препаратами, аргументированная их основным механизмом действия, реализуемым за счет влияния на метаболизм норадrenalина в венозной стенке.

Между тем при тяжелых формах ХЗВ, а также с целью быстрого достижения терапевтического эффекта может быть использован комбинированный прием веноактивных препаратов с разными фармакологическими свойствами [23]. Так, в исследовании, посвященном оценке эффективности отдельного и сочетанного применения кальция добезилата и оксерутина, было показано, что в течение 4 нед. двойная терапия приводит к значимо более быстрому уменьшению всех веноспецифических симптомов и отека голени [24].

◆ КАЛЬЦИЯ ДОБЕЗИЛАТ В СОВРЕМЕННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ ПО ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕН

Кальция добезилат представлен в ряде национальных и международных клинических рекомендаций по лечению хронических заболеваний вен. Впервые в качестве флеботропного препарата кальция добезилат появляется в латиноамериканских рекомендациях 2016 г. с уровнем 2B, предлагается для лечения С2–С6-клинических классов CEAP. В руководстве американского венозного форума кальция добезилат с уровнем 2B и в сочетании с компрессионной терапией показан пациентам с веноспецифическими симптомами [25]. В новых рекомендациях, подготовленных под патронажем Европейского венозного форума и Международного союза ангиологов, кальция добезилат включен в ограниченный список препаратов, для которых определен важнейший показатель эффективности – NNT (от англ. «number needed to treat» – количество пациентов, которое необходимо пролечить, чтобы получить положительный результат в одном случае). При этом обращает на себя внимание, что по эффективности устранения наиболее частых веноспецифических симптомов, таких как боль и чувство тяжести, кальция добезилат опережает другие флеботропные препараты и имеет идеальный NNT, равный единице, а также уменьшает объем голени при хроническом венозном отеке (уровень доказательности А) (табл. 2) [26].

В последних российских клинических рекомендациях среди флеботропных препаратов кальция добезилат занимает одну из лидирующих позиций. Он признан эффективным в отношении боли (1B), ощущения отека (1A), синдрома беспокойных ног (1A), парестезий (1A) и ночных судорог (1B) [27].

В обобщенном консенсусе международного союза флебологов и ангиологов кальция добезилат рекомендован по следующим показаниям: боль (2B), чувство тяжести (2A), функциональный дискомфорт (2B), парестезии (2B) и отек в области лодыжек (2A) [28].

ТАБЛИЦА 2. Таргетные симптомы и синдромы основных флеботропных препаратов
TABLE 2. Targeted symptoms and syndromes of major phlebotropic drugs

Симптомы/синдромы	Микронизированная очищенная фракция флавоноидов	Гидроксиэтилрутозиды	Эсцин	Кальция добезилат
Боль	A (NNT = 4,2)	B	A (NNT = 5,1)	B (NNT = 1)
Чувство тяжести	A (NNT = 2,9)	B (NNT = 17)		A (NNT = 1)
Ощущение отека	A (NNT = 3,1)			
Функциональный дискомфорт	A (NNT = 3,0)			B (NNT = 4)
Усталость ног	NS			
Судороги	B (NNT = 4,8)	B		
Парестезии	B/C (NNT = 3,5)			B (NNT = 2)
Жжение	B/C			
Зуд		A (NNT = 6,1)		
Напряженность	NS			
Беспокойные ноги	NS			
Гиперемия	B (NNT = 3,6)			
Изменения кожи	A (NNT = 1,6)			
Окружность лодыжек	B	NS	A (NNT = 4)	
Объем голени	NS	NS	A	A
Качество жизни	A			NS

◆ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Частота и характер нежелательных побочных явлений при использовании кальция добезилата наиболее полно отражены в обзоре, подготовленном на основании анализа информации из различных баз данных за период 1974–2003 гг. Были зарегистрированы лихорадка (26%), желудочно-кишечные расстройства (12,5%), кожные реакции (8,2%), боли в суставах (4,3%) и агранулоцитоз (4,3%). Вместе с тем, анализируя данные швейцарского компендиума, авторы пришли к выводу, что частота агранулоцитоза, связанного с приемом добезилата кальция, составляет всего 0,32 пациента на миллион пролеченных больных, т. е. в десять раз меньше, чем количество случаев агранулоцитоза в общей популяции. В заключении обзора сделан вывод о низком риске развития нежелательных побочных явлений в случае приема кальция добезилата в суточной дозе 500–1500 мг [16].

◆ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кальция добезилат представляет собой синтетический препарат, отличающийся высокой биодоступностью

и обладающий плюрипотентной капилляропротекторной активностью, преимущественно в отношении венозного и лимфатического отделов микроциркуляторного русла. Кальция добезилат в стандартной суточной дозе 1500 мг как самостоятельно, так и в комбинации с другими флеботропными препаратами может быть эффективно и безопасно использован для быстрого купирования вызванных хроническими заболеваниями вен и лимфатической системы симптомов и синдромов, включая отек.

Универсальный капилляропротективный эффект кальция добезилата может быть успешно реализован не только у пациентов с хроническими заболеваниями вен, но и при других формах микроангиопатий.

Очевидно, что накопленный опыт применения и контролируемые исследования в будущем предоставят дополнительные данные об эффективности и безопасности кальция добезилата, что позволит более широко использовать этот по-своему уникальный препарат в клинической практике.

Поступила/Received 05.02.2020

Поступила после рецензирования/Revised 28.03.2020

Принята в печать/Accepted 30.03.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Mansilha A., Sousa J. Pathophysiological Mechanisms of Chronic Venous Disease and Implications for Venoactive Drug Therapy. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):1669. doi: 10.3390/ijms19061669.
2. Tejerina T., Ruiz E. Calcium Dobesilate: Pharmacology and Future Approaches Gen. *Pharmac.* 1998;31(3):357–360. doi: 10.1016/s0306-3623(98)00040-8.
3. Suschek C., Kolb H., Kolb-Bachofen V. Dobesilate enhances endothelial nitric oxide synthase-activity in macro- and micro-vascular endothelial cells. *Br J Pharmacol.* 1997;122(7):1502–1508. doi: 10.1038/sj.bjpp.0701512.
4. Falkay G., Kovács L. Calcium dobesilate (Doxium) as a prostaglandin synthetase inhibitor in pregnant human myometrium in vitro. *Experientia.* 1984;40(2):190–191. doi: 10.1007/bf01963593.
5. Beyer J., Meissner K.O., Happ J., Cordes U. Effect of calcium dobesilate on permeation of plasma proteins in diabetic patients. *Dtsch Med Wochenschr.* 1980;105(46):1604–1608. doi: 10.1055/s-2008-1070921.
6. Heidrich H., Gerke E., Nekarda H. Platelet aggregation inhibition with calcium dobesilate. *Arzneimittel Forschung.* 1983;33(4):580–582. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6683538>.
7. Benarroch I.S., Brodsky M., Rubinstein A., Viggiano C., Salama E.A. Treatment of blood hyperviscosity with calcium dobesilate in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmic Res.* 1985;17(3):131–138. doi: 10.1159/000265364.
8. Piller N.B. Thelymphagogue action of calcium dobesilate on the flowlymph from the thoracic duct of anesthetized and mobile guinea pigs. *Lymphology.* 1988;21(2):124–127. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3221718>.
9. Anderson D., Yu T.W., Philipps B.J., Schmezer P. The effect of various antioxidants and other modifying agents on oxygen-radical-generated DNA damage in human lymphocytes in the COMET assay. *Mutat Res.* 1994;307(1):261–271. doi: 10.1016/0027-5107(94)90300-X.
10. Graber R., Farine J.C., Losa G.A. Calcium dobesilate protects human peripheral blood mononuclear cells from oxidation and apoptosis. *Apoptosis.* 1998;3(1):41–49. doi: 10.1023/A:1009659119635.
11. Sinzinger H., Rauscha F., Vinazzer H. Platelet function and prostaglandins in patients with peripheral vascular disease treated with calcium dobesilate. *Prostaglandins Leukot Med.* 1987;29(1):1–9. doi: 10.1016/0262-1746(87)90091-6.
12. Koltringer P., Eber O., Rothlauer W., Klima G., Lind P., Langsteiger W., Wakonig P. et al. Calcium dobesilate and its effects on hemorrheology and microcirculation. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1988;26(10):500–502. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3235217>.
13. Ernst E., Marshall M. Improvement of reduced erythrocyte flexibility through calcium dobesilate: results of a pilot study. *Munch Med Wochenschr.* 1984;126(5):125–126. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6423981>.
14. Zhou Y., Yuan J., Qi C., Shao X., Mou S., Ni Z. Calcium dobesilate may alleviate diabetes-induced endothelial dysfunction and inflammation. *Mol Med Rep.* 2017;16(6):8635–8642. doi: 10.3892/mmr.2017.7740.
15. Almer L.O., Pandolfi M., Nilsson I.M. Diabetic retinopathy and fibrinolytic system. *Diabetes.* 1975;24(6):529–534. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/49282>.
16. Allain H., Ramelet A.-A., Polard E., Bentué-Ferrer D. Safety of Calcium Dobesilate in Chronic Venous Disease, Diabetic Retinopathy and Haemorrhoids. *Drug-Safety.* 2004;27(9):649–660. doi: 10.2165/00002018-200427090-00003.
17. Casley-Smith J.R. A double-blind trial of calcium dobesilate in chronic venous insufficiency. *Angiology.* 1988;39(10):853–857. doi: 10.1177/000331978803901001.
18. Widmer L., Biland L., Barras J.P. Doxium 500 in chronic venous insufficiency: A double-blind placebo controlled multicentre study. *Int Angiol.* 1990;9:105–110. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2254672>.
19. Muhleder J., Ohner W., Duma S. Perioperative treatment of patients with varicose veins using calcium dobesilate. *Wien Med Wochenschr.* 1988;138(22):569–573. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3213065>.
20. Pecchi S., De Franco V., Damiani P., Guerrini M., Di Perri T. Calcium dobesilate in the treatment of chronic venous insufficiency of the lowerlimbs: a double-blind clinical trial. *Clin Ter.* 1990;132(6):409–417. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2139387>.
21. Rabe E., Jaeger K.A., Bulitta M., Pannier F. Calcium dobesilate in patients suffering from chronic venous insufficiency: A double-blind placebo-controlled clinical trial. *Phlebology.* 2011;26(4):162–168. doi: 10.1258/phleb.2010.010051.
22. Martinez-Zapata M.J., Moreno R.M., Gich I., Urrutia G., Bonfill X. A randomized double-blind multicenter clinical trial comparing the efficacy of calcium dobesilate with placebo in the treatment of chronic venous disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008;35(3):358–365. doi: 10.1016/j.ejvs.2007.08.012.
23. Богачев В.Ю., Мансилья А., Болдин Б.В., Родионов С.В., Дженина О.В. Патогенетическое обоснование флеботропной терапии хронических заболеваний вен. *Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия.* 2019;(3–4):19–33. doi: 10.21518/1995-1477-2019-3-4-19-33.
24. Bogachev V.Y., Mansilla A., Boldin B.V., Rodionov S.V., Dzhennina O.V. Pathogenetic substantiation of phlebotropic therapy for chronic venous diseases. *Statsionarozameshchayushchie tekhnologii: Ambulatornaya khirurgiya = Hospital-replacing technologies: Ambulatory surgery.* 2019;(3–4):19–33. (In Russ.) doi: 10.21518/1995-1477-2019-3-4-19-33.
25. Akbulut B. Calcium dobesilate and oxerutin: effectiveness of combination therapy. *Phlebology.* 2010;25:66–71. doi: 10.1258/phleb.2009.008085.
26. Głowiczki P. (ed.). *The Handbook of Venous Disorders. Guidelines of the American Venous Forum.* 4th ed. 2017. CRC Press; doi: 10.1201/9781315382449.
27. Nicolaidis A., Kakkos S., Baekgaard N., Comerota A., De Maeseeneer M., Eklof B., Giannoukas A., Lugli M., Maleti O., Myers K., Nelzen O., Partsch H., Perrin M. Management of chronic venous disorders of the lowerlimbs. Guidelines according to scientific evidence. *International Angiology.* 2018;37(3):232–254. doi: 10.23736/S0392-9590.18.03999-8.
28. Стойко Ю.М., Кириенко А.И., Затевахин И.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. *Флебология.* 2018;12(3):146–240. doi: 10.17116/flebo20187031146.
29. Стойко Ю.М., Кириенко А.И., Затевахин И.И. et al. Russian Clinical Guidelines for the Diagnostics and Treatment of Chronic Venous Disorders. *Flebologiya = Flebologiya. Journal of Venous Disorders.* 2018;12(3):146–240. (In Russ.) doi: 10.17116/flebo20187031146.
30. Gianesini S., Obi A., Onida S. et al. Global guidelines trends and controversies in lowerlimb venous and lymphatic disease: Narrative literature revision and experts' opinions following the vWINTER international meeting in Phlebology, Lymphology & Aesthetics, 23–25 January 2019. *Phlebology.* 2019;34(15):4–66. doi: 10.1177/0268355519870690.

Информация об авторах:

Богачев Вадим Юрьевич, д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии №2, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; общество с ограниченной ответственностью «Первый флебологический центр»; 117447, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 31; e-mail: vadim.bogachev63@gmail.com

Болдин Борис Валентинович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии №2, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: facultysurgery@gmail.com

Родионов Сергей Васильевич, д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии №2, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: facultysurgery@gmail.com

Дженина Ольга Вадимовна, к.м.н., врач-флеболог, общество с ограниченной ответственностью «Первый флебологический центр»; 117447, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 31; e-mail: dzhenina@rambler.ru

Information about the authors:

Vadim Yu. Bogachev, Dr. of Sci. (Med.), professor, Department of Faculty Surgery No. 2, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I. Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; First Phlebological Center, Limited Liability Company; 31, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117447, Russia; e-mail: vadim.bogachev63@gmail.com

Boris V. Boldin, Dr. of Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Faculty Surgery No. 2, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I. Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: facultysurgery@gmail.com

Sergey V. Rodionov, Dr. of Sci. (Med.), профессор, Department of Faculty Surgery No. 2, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I. Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: facultysurgery@gmail.com

Olga V. Dzhénina, Cand. of Sci. (Med.), phlebologist, First Phlebological Center, Limited Liability Company; 31, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117447, Russia; e-mail: dzhenina@rambler.ru