

Оценка медицинской технологии применения препарата Вессел Дуэ Ф

Представлены результаты оценки медицинских технологий применения препарата Вессел Дуэ (сулодексид) при диабетической нефропатии.

Ключевые слова: уровень доказательности, вессел дуэ, сулодексид, диабетическая нефропатия, оценка медицинских технологий.

Key words: level of evidence, glomerular disorders in diabetes mellitus, diabetic nephropathy, sulodexide, health technology assessment

1. **Объект оценки:** эффективность и безопасность применения препарата Вессел Дуэ Ф (сулодексида) при внутривенном и/или внутримышечном введении и/или приеме per os при диабетической нефропатии.

2. Общие сведения об объекте оценки

Состав в соответствии с П N012490/02-131011 Вессел Дуэ Ф [1]:

Каждая ампула (2 мл) содержит

Активное вещество: Сулодексид 600 ЛЕ

Вспомогательные вещества: хлорид натрия - 18 мг, вода для инъекций до 2 мл.

Каждая капсула содержит

Активное вещество: Сулодексид 250 ЛЕ

Вспомогательные вещества: лаурилсаркозинат натрия - 3,3 мг, кремния диоксид коллоидный - 3 мг, триглицериды - 86,1 мг.

Обложка капсулы: желатин - 55,0 мг, глицерол 21,0 мг, этилпарагидроксибензоат натрия - 0,24 мг, пропилпарагидроксибензоат натрия - 0,12 мг, диоксид титана (E171) - 0,3 мг, красный оксид железа (E172) - - 0,9 мг.

Состав в соответствии с ЛСР-006241/10 Ангиофлюкс [2]:

Каждая ампула (2 мл) содержит

Активное вещество: Сулодексид 600 ЛЕ

Вспомогательные вещества: хлорид натрия, вода для инъекций.

Состав в соответствии с ЛСР-007151/10 Ангиофлюкс [3]:

Каждая капсула содержит

Активное вещество: Сулодексид 250 ЛЕ

Вспомогательные вещества: глицерил каприлокапрат (Миглиол812), натрия лаурилсульфат, кремния диоксид коллоидный.

Обложка капсулы: желатин, глицерол, этилпарагидроксибензоат натрия, пропилпарагидроксибензоат натрия, красный оксид железа (E172).

МНН - sulodexidum\sulodexide\ сулодексид. Торговое наименование: Вессел Дуэ Ф, Ангиофлюкс.

Владелец регистрационного удостоверения лекарственного средства Вессел Дуэ Ф (раствор для внутримышечного и внутривенного введения) П N012490/02 с 04.04.2008 бессрочно - Альфа Вассерманн С.п.А., Италия [4].

Владелец регистрационного удостоверения лекарственного средства Вессел Дуэ Ф (капсулы) П N012490/01 с 04.04.2008 бессрочно - Альфа Вассерманн С.п.А., Италия [5].

Владелец регистрационного удостоверения лекарственного средства Ангиофлюкс (раствор для внутримышечного и внутривенного введения) ЛСР-006241/10 с 01.07.2010 бессрочно - Общество с ограниченной ответственностью "Фармамос", Россия [6].

Владелец регистрационного удостоверения лекарственного средства Ангиофлюкс (капсулы) П ЛСР-007151/10 с 26.07.2010 бессрочно - Общество с ограниченной ответственностью "Фармамос", Россия [7].

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.

Производитель (все стадии производства, кроме упаковки) препарата Ангиофлюкс - Митим С.р.Л., Италия.

Производитель (выпускающий контроль качества и упаковка) препарата Ангиофлюкс - Общество с ограниченной ответственностью "Фармакор продакшн".

Фармакологическая группа в соответствии с П N012490/02, П N012490/01, ЛСР-006241/10, ЛСР-007151/10 - антикоагулянтное средство прямого действия. Код АТХ в соответствии с П N012490/02, П N012490/01, ЛСР-006241/10, ЛСР-007151/10-B01AB11 - sulodexide, группа гепарина.

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.

LD50 для сулодексида варьирует от 300 мг\кг веса мыши до 3200 мг\кг веса кролика [8] при применении per os. Так как состав в препарате дан в ЛЕ, на основании данных в [9] нами определено, что в одной 2 мл ампуле Вессел Дуэ Ф содержится около 60 мг сулодексида, а в одной капсуле Вессел Дуэ Ф содержится 25 мг сулодексида. Это позволяет сделать вывод о том, что дозы препарата далеки от LD50, определенных на животных моделях.

Параметры фармакокинетики в плазме и параметры выведения сулодексида из организма представлены в таблице.

Таблица. Параметры фармакокинетики и фармакодинамики [10]:

Значение	Величина
<i>Фармакокинетика в плазме</i>	
С _{max} (нг/мл)	516.00 ± 77.54
T _{max} (ч)	1.33 ± 0.58
AUC (нг*ч/л)	22.83 ± 4.44
Выведение (л/ч)	2.70 ± 0.58
MRT (ч)	14.28 ± 3.29
VD (л; b фаза)	71.24 ± 14.06
<i>Параметры вывода</i>	
Почечная экскреция: (% дозы) сбор за 96 ч	55.3 ± 2.9
Выделение с желчью (% дозы): сбор за 48 ч	23.5 ± 2.3
Общее выделение (% дозы): сбор за 96 ч	78.9 ± 1.5

* Параметры фармакокинетики были определены у трёх людей методом радиоактивной метки (¹⁴C) после орального приёма 60 мг сулодексида, меченого ¹⁴C меткой. Эффективная доза: 25 мг (эквивалент 250 LRU) дважды в день или 50 мг (эквивалент 500 LRU) один раз в день.

3. Описание ситуации применения объекта оценки

В соответствии с ЛС-002272-181012 показаниями к применению препарата являются

- ангиопатии с повышенным риском тромбообразования (в том числе и после перенесенного инфаркта миокарда)
- нарушение мозгового кровообращения, включая
 - острый период ишемического инсульта
 - период раннего восстановления,
- дисциркуляторная энцефалопатия, обусловленная
 - атеросклерозом
 - сахарным диабетом
 - гипертонической болезнью
- сосудистая деменция
- окклюзионные поражения периферических артерий как атеросклеротического, так и диабетического генеза
- флебопатии, тромбозы глубоких вен
- микроангиопатии при сахарном диабете
 - нефропатия
 - ретинопатия
 - нейропатия
- макроангиопатии при сахарном диабете
 - синдром диабетической стопы
 - энцефалопатия
 - кардиопатия
- тромбофилические состояния, антифосфолипидный синдром
- гепарин индуцированная тромбоцитопения

Способ применения технологии - внутримышечные и/или внутривенные инъекции, капсулы для применения per os.

4. **Цель:** оценить медицинские технологии применения препарата Вессел Дуэ Ф при состоянии из инструкции микроангиопатии при сахарном диабете, в том числе нефропатии.

5. Задачи исследования:

1. Провести поиск информации о месте сулодексида (ВесселДуэ Ф) в мировой и российской медицине, в том числе при диабетической нефропатии.
2. Провести поиск исследований препаратов сулодексида при диабетической нефропатии.
3. Оценить медицинские технологии с применением данных препаратов.

6. Стратегия поиска информации о медицинской технологии

Оценка технологии выполнялась согласно стандарту «Оценка медицинских технологий» [11].

Поиск результатов исследований проводился в базах данных Medline, Pubmed и поисковых системах Yandex.ru и Google.com. В базах данных Medline и Pubmed поиск осуществлялся с внесением наименования препарата и типа исследования на английском языке. В поисковой системе Yandex.ru название препарата и тип исследования вносились на русском языке.

Для анализа отбирались опубликованные исследования. В первую очередь выбирались исследования с высоким уровнем доказательности: доказательства, обобщенные в систематическом обзоре, в мета-анализе, и доказательства, полученные в проспективных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), соответственно. В случае отсутствия таковых рассматривались исследования с меньшим уровнем доказательности. Для оценки уровня убедительности доказательств использовалась шкала из стандарта «Оценка медицинских технологий» [11].

Для анализа места медицинской технологии в российской и зарубежной медицине проводился анализ наличия технологии в нормативных документах, базах клинических исследований, реестрах и регистрах лекарственных средств, рекомендациях и руководствах профессиональных сообществ.

Для данного анализа проводился поиск в соответствующей русскоязычной документации по присутствию ключевых слов “Вессел Дуэ”, “сулодексид”, в англоязычной по присутствию ключевых слов “sulodexide” с последующей перепроверкой найденных документов на релевантность.

Перечень ключевых слов, по которым проводился поиск

На русском языке: вессел дуэ, сулодексид.

На английском языке: “sulodexide”.

Результаты сводились в специальные таблицы для анализа и подвергались экспертной оценке.

7. Результаты и обсуждение

7.1 Результаты поиска источников информации по объекту оценки

7.1.1 Анализ наличия технологии в нормативных документах РФ, США, ЕС

Тип нормативной документации	Показание к применению	№ источника	Присутствие в документе
Государственный реестр лекарственных средств	Не применимо	[4-7]	Зарегистрирован
Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2015 год	Не уточняется	[12]	Отсутствие
Справочник лекарственных средств Формулярного комитета 2010	Любое показание из инструкции	[13]	Отсутствие
Стандарты специализированной медицинской помощи	Любое показание из инструкции	[14]	Отсутствие
Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США	Любое показание из инструкции	[15]	Негативный статус DMF (заявка подавалась, отозвана, не возобновлялась)
Европейское медицинское агентство	Любое показание из инструкции	[16]	Отсутствие
Перечень лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету	Не применимо	[17]	Отсутствие

7.1.2 Анализ наличия технологии в клинических рекомендациях высокого методического качества

Организация	№ источника	Наименование рекомендации	Область применения

Кохрановское сообщество	[18]	Обзоры кохрановского сообщества	Не упоминается ни в одном из обзоров
Medscape reference	[19]	Обзоры сообщества Medscape	Не упоминается ни в одном из обзоров патологий. Упоминается неэффективность в досрочно завершенном клиническом исследовании эффективности при нефропатии.
Up-to-date	[20]	Обзоры сообщества Up-to-date	Упоминается в 2-х обзорах - в "Treatment of diabetic nephropathy" как неэффективный и в "Medical management of lower extremity chronic venous disease"
Российское общество кардиологов	[21]	Национальные рекомендации	Отсутствует во всех национальных рекомендациях кардиологического общества
European society of cardiology	[22]	Рекомендации	Отсутствует во всех рекомендациях европейского кардиологического общества

7.1.3 Анализ наличия технологии в базах клинических исследований

База данных	Номер источника	Наименование исследования	Группы сравнения	Фаза	Статус
ClinicalTrials.gov	[23]	9 исследований. Диабетическая нефропатия-6 Дибетическая ретинопатия-1 Пост тромботический синдром -1 Болезнь плотного осадка- 1	Sulodexide vs Calcitriol vs Placebo Sulodexed in complex therapy Sulodexide vs Placebo	4 фаза-4 3 фаза-3 2 фаза-1 1 фаза-1	Набор - 1 Завершено - 2 Завершено досрочно-2 Отозвано-1 Неизвестно - 1 Набор пока не идет - 1 По приглашениям-1
The European Union Clinical Trials Register	[24]	4 исследования. Диабетическая нефропатия-3 Тромбоз глубоких вен-1.	-	4 фаза-1 3 фаза-3	Завершено досрочно-1 Завершено-1 Неизвестно- 2
Реестр выданных разрешений на проведение клинических	[25]	Не удалось обнаружить	-	-	-

исследований лекарственных препаратов [РКИ]					
---	--	--	--	--	--

7.1.4 Анализ публикаций по объекту оценки

Диабетическая нефропатия. Основными отслеживаемыми клиническими показателями являются скорость экскреции альбумина (как основной маркер повреждения почек), артериальное давление, уровень креатинина сыворотки. Основными конечными точками являются смерть, терминальная стадия почечной недостаточности, в том числе частота и время перевода на диализ.

Номер источника	Характеристика исследования	Число включенных участников	Оцениваемые параметры	Результаты исследований	Уровень методического качества исследований
26	Двойное слепое плацебо контролируемое	12 участников, 6 - плацебо, 6 - сулодексид. Вводили 600 мг сулодексида в день 4 месяца	Скорость экскреции альбумина Уровень фибриногена Артериальное давление	Уровень фибриногена снизился с 4.15 +/- 0.32 до 2.77 +/- 0.47 mmol/l, скорость экскреции альбумина снизилась с 128.3 +/- 40.6 до 39.6 +/- 11.9 micrograms/min по сравнению с плацебо. Улучшился контроль артериального давления	С - отсутствует рандомизация, не проведена стат обработка достоверности различий средних и достигнутый уровень значимости.. Количество пациентов в исследовании не удовлетворительное.
27	Рандомизированное плацебо контролируемое исследование	36 участников, 1 выбыл. 9 - микропротеинурия, плацебо, 9 - макропротеинурия, плацебо, 9 микропротеинурия, сулодексид, 9 - макропротеинурия, сулодексид. Вводили 60 мг сулодексида 1 раз в день внутримышечно 3 недели.	Скорость экскреции альбумина, измеряемая в 6 точках на протяжении 9 недель. Клиренс креатинина и уровень гликированного гемоглобина на 1 и 9 неделе.	Числовые значения явно не указаны, у графиков перепутаны подписи (макропротеинурия и микропротеинурия). Показано значимое и устойчивое снижение суточной экскреции альбумина в группе с микропротеинурией на фоне сулодексида, при этом не показано различие по сравнению с плацебо в группе сулодексида у пациентов с микропротеинурией. различий в уровне гликированного гемоглобина и клиренсе креатинина не обнаружено.	Б - без ослепления. Количество пациентов в исследовании не удовлетворительное.
28	Двойное слепое	223 пациента с диабетом 1 и 2	Скорость экскреции	Получено значимое снижение скорости секреции альбумина	В -- Единственное рандомизированное клиническое

	плацебо контролируемое рандомизированное многоцентровое	типа, 4 дозировки - плацебо, 50 мг\день, 100 мг\день, 200 мг\день перорально. Выборки пациентов с микро- и макроальбинурией в разных дозировках сбалансированы.	альбумина, измеряемая в 8 точках на протяжении 8 месяцев. Артериальное давление и уровень гликированного гемоглобина на 1 и 9 неделе.	в группе 200 мг сулодексида по сравнению с плацебо на 4 и 8 месяце наблюдения на 72 и 62% соответственно. При этом отдельно в группах пациентов с диабетом 1 и 2 типа, с микро-и макропроальбинурией, достигнутый уровень статистической значимости выше, чем в общей выборке (0,05 vs 0,001), скорость экскреции альбумина уменьшилась на 23 и 38, 31 и 29, 16 и 50% соответственно	исследование с низкой вероятностью систематической ошибки, высокий уровень выбывших не из-за побочных эффектов (до 20%)
29	Открытое проспективное плацебо не контролируемое не рандомизированное исследование	30 пациентов с диабетом 1 и 2 типа с микро-и макроальбинурией принимали 50 мг сулодексида в день перорально в течение 12 месяцев. 30 пациентов соответствующей контрольной группы сулодексида не принимали.	Суточная экскреция альбумина 1 раз в 3 месяца на протяжении 12 месяцев лечения и 12 месяцев наблюдения	Получено значимое снижение суточной секреции альбумина в группе сулодексида более чем в 2 раза относительно стартового уровня по сравнению с группой контроля (40% vs 129%)	С - нет группы плацебо, нет рандомизации, по исходному уровню суточной альбинурии группы сулодексида и контроля не сбалансированы (разница порядка 20%), 50 мг сулодексида орально и эффективность не стыкуются с результатами других исследований
30	Неконтролируемое многоцентровое исследование	237 пациентов, 89% с диабетом 2 типа, 11% с диабетом 1 типа, 67% с микроальбинурией, 33 с макроальбинурией. Принимали 50 мг сулодексида в день перорально в течение 6 месяцев,	Суточная секреция альбумина	Геометрическое среднее через 3 и 6 месяцев составило 63.7% (95% confidence interval [95% CI], 59.3%-68.4%) и 42.7% (95% CI, 37.8%-48.2%) относительно начального уровня.	С - нет группы плацебо или даже контроля, нет рандомизации, 50 мг сулодексида орально и эффективность не стыкуются с результатами других исследований
31	Рандомизированное плацебо контролируемое	40 пациентов с диабетом 2 типа с нормоальбинурией, 20 в группе сулодексида, 20 в	Уровень TGF-beta в моче, отношение уровня	Уровень TGF-beta 1 значимо понизился в группе плацебо, при этом в последней точке	С - нет ослепления, данные суррогатные измеряемые параметры не имеют клинической значимости. Размер выборки в исследовании

	испытание	группе плацебо. Принимали 100 мг сулодексида в день пер орально в течение 14 недель	альбумина к уровню креатинина в моче, уровень креатинина в кросыовротке	забора отличий между группой сулодексида и плацебо не онаружено. Уровень альбумина в моче значимо повысился в группе плацебо, но различий с группой сулодексида не обнаружено. Уровень креатинина в сыворотке достоверно не отличался в 2-х группах и значимо не изменился за время исследования.	неудовлетворительный
32-33	Многоцентровое плацебо контролируемое двойное слепое рандомизированное исследование	1056 пациентов с диабетом 2 типа и микроальбуминурией (ACR 35-200 мг\г), 524 в группе сулодексида, 532 в группе плацебо, выбыло 24 и 30 соответственно. Принимали 200 мг препарата в день пер орально 26 недель. Точки проверки в 8,16,26,30 и 34 недели.	Первичные конечные точки - нормальбуминурия (ACR 20 mg/g и снижение на 25% и более) или снижение ACR на 50% и более смертность, частота наступления первого фатального события, уровень креатинина сыворотки, частота удвоения креатинина сыворотки, частота диализа	Среди 1056 рандомизированных пациентов первичной конечной точки достигли 16.5% пациентов в группе сулодексида vs 18.4% в группе плацебо; нормальбуминурии достигли 7.9% vs 6.1% соответственно; и снижение ACR на 50% достигли 15.4% vs 17.6%. Значимых различий в показателях смертность, частота наступления первого фатального события, уровень креатинина сыворотки, частота удвоения креатинина сыворотки, частота диализа не обнаружено. Т.е. группа сулодексида не продемонстрировала отличий от группы плацебо. Исследование было прекращено	В - одиночное качественное исследование с достаточной выборкой и удовлетворительным дизайном

Анализа 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. Сулодексида нет ни в одном из изученных нормативных документов медицинской деятельности в РФ (кроме реестра лекарственных средств), США, Европы, ни в одной из изученных национальных рекомендаций по применению при состояниях, указанных в качестве показаний.

А

7.1.5 Анализ числа и качества исследований, в которых изучалось применение препарат сулодексид (Вессел Дуэ Ф)

нализ публикаций по препарату Вессел Дуэ Ф, МНН сулодексид показал, что наиболее изученным является применение препарата Вессел Дуэ Ф, МНН сулодексид при диабетической нефропатии. Нами было обнаружено 8 клинических исследований по применению сулодексида при диабетической нефропатии, у 7 доступен текст для анализа и результаты.

Анализ публикаций по безопасности препарата Вессел Дуэ Ф показал, что у препарата отмечена низкая частота побочных эффектов (около 3-5%) у пациентов с диабетом 1 и 2 типа.

Анализ публикаций по эффективности препарата Вессел Дуэ Ф (МНН сулодексид) при диабетической нефропатии показал, что основные конечные точки проверялись только в 1 из 7 доступных исследований (самом качественно организованном). Данное исследование показало неэффективность сулодексида и было прекращено досрочно. Из оставшихся 6 исследований в одном была показана неэффективность сулодексида для снижения макроальбуминурии, еще в одном использовались маркеры, не имеющие клинического значения, в 4-х исследованиях было показано достоверное снижения скорости экскреции альбумина, но ни в одном из них она не снижалась до нормальбуминурии. Результаты 2-х из проанализированных исследований вызывают сомнения в достоверности, так как показанная там эффективность после 50 мг сулодексида в день пер орально не воспроизводилась в других исследованиях.

Из 7 доступных для анализа исследований только 3 исследования являются исследованиями надлежащего качества, во всех 3-х дозировка сулодексида была не менее 100 мг в день, и в 2-х из них была показана неэффективность сулодексида при макроальбуминурии.

На основании проведенного анализа нам представляется возможным сделать вывод о неэффективности сулодексида в дозировке до 200 мг в сутки пер орально для достижения нормальбуминурии у пациентов с диабетом 1\2 типа и макроальбуминурией.

7.1.6 Результаты оценки медицинской технологии, проведенной другими организациями

Обнаружить не удалось

7.2 Этическая характеристика применения технологии

а) Источником получения препарата является слизистая оболочка тонкого кишечника свиньи. Аналогичным образом получается гепарин - антикоагулянт, одобренный к использованию Росздравнадзором (РФ), FDA (США), ЕМА (ЕС), NHS (Великобритания). Т.е. технология требует учета мер гуманного обращения с животными, и практика такого учета уже реализована при получении аналогичных препаратов.

б) Технология не является этически неоднозначной по способу и методам использования, а также по показаниям к применению.

7.3 Социальные аспекты применения технологии

Не определены.

7.4 Правовые и организационные аспекты применения технологии

Технология не требует изменений в режиме существующей медицинской практики, так как:

а) применяется в виде стандартных медицинских манипуляций - внутримышечные и внутривенные инъекции,

б) может быть введена в медицинскую практику путём включения в национальное руководство и клинические рекомендации.

в) т.к. Вессел Дуэ Ф является зарегистрированным лекарственным средством, то отсутствуют юридические препятствия его применения в качестве лекарственного средства на территории РФ

г) т.к. Вессел Дуэ Ф отсутствует в любых национальных руководствах, стандартах медицинской помощи, клинических рекомендациях профессиональных медицинских сообществ, и доказательная база его эффективности низка, то он не должен применяться вне рамок клинических исследований.

д) т.к. действующее вещество препарата Вессел Дуэ Ф не является сильнодействующим или наркотическим веществом, то он не включён в список сильнодействующих и наркотических веществ и не требует особого режима назначения.

7.5 Нерешенные в ходе оценки технологии вопросы

Не определены.

Декларация отсутствия конфликта интересов

Рабочая экспертная группа в составе [REDACTED] подтверждает отсутствие конфликта интересов в отношении разработки, производства и дистрибуции препарата Вессел Дуэ Ф.

Использованные источники

1 Инструкция по применения лекарственного препарата для медицинского применения Вессел Дуэ Ф. Изменение № 2 [Электронный ресурс:] веб сайт / Государственный реестр лекарственных средств - 2015. Режим доступа:

<http://grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ImgView&Filepath=\595657&idReg=12427&isOld=1&fileType=gif&pfolder=1> - 17.09.2015

2. Инструкция по применения лекарственного препарата для медицинского применения Ангиофлюкс ЛСР-006241/10. [Электронный ресурс:] веб сайт / Государственный реестр лекарственных средств - 2015. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/InstrImgMZ.aspx?regNr=343&page=1> - 17.09.2015

3. Инструкция по применения лекарственного препарата для медицинского применения ЛСР-007151/10 Ангиофлюкс. [Электронный ресурс:] веб сайт / Государственный реестр лекарственных средств - 2015. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/InstrImgMZ.aspx?regNr=12406&page=1> - 17.09.2015

4. Запись о регистрации препарата Вессел Дуэ Ф (раствор для внутримышечного и внутривенного введения) в базе данных ГРЛС [Электронный ресурс] веб сайт / Государственный реестр лекарственных средств - 2015. Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=12427&t=dca0f4c6-4c71-40b3-8ce8-c8422846732a - 17.09.2015

5. Запись о регистрации препарата Вессел Дуэ Ф (капсулы) в базе данных ГРЛС [Электронный ресурс] веб сайт / Государственный реестр лекарственных средств - 2015. Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=12424&t=dca0f4c6-4c71-40b3-8ce8-c8422846732a - 17.09.2015

6. Запись о регистрации препарата Ангиофлюкс (раствор для внутримышечного и внутривенного введения) в базе данных ГРЛС [Электронный ресурс] веб сайт / Государственный реестр лекарственных средств - 2015. Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=343&t=dca0f4c6-4c71-40b3-8ce8-c8422846732a - 17.09.2015

7. Запись о регистрации препарата Ангиофлюкс (капсулы) в базе данных ГРЛС [Электронный ресурс] веб сайт / Государственный реестр лекарственных средств - 2015. Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=12406&t=dca0f4c6-4c71-40b3-8ce8-c8422846732a - 17.09.2015

8. Sulodexide MSDS sheet. [Электронный ресурс] веб-сайт / Chemblink Ink-2015. Режим доступа: http://www.chemblink.com/MSDS/MSDSFiles/57821-29-1_Clear%20Synth.pdf-17.09.2015.

9. M. Saviano , O. Maleti , 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. Vol. 13, Iss. 2, 1993

10. Harenberg, J. Review of pharmacodynamics, pharmacokinetics, and therapeutic properties of sulodexide // Medicinal Research Reviews, Vol. 18, №1, p. 1-20.

11. ГОСТ Р 56044–2014. Оценка медицинских технологий. Общие положения [Текст]. – Введ. 2014–01–14. – М. : Стандартинформ, 2014. – IV, 111 с. : ил. ; 29 см.

12. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2015 год. Распоряжение правительства РФ от 30 декабря 2014 года № 2782 -р. - 2014.
13. Справочник лекарственных средств Формулярного комитета 2010
<http://www.rspor.ru/index.php?mod1=preparats&mod2=db1&mod3=db2> - 22.02.2015
14. Стандарты медицинской помощи <http://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/stranitsa-983> - 22.02.2015
15. U.S. Food and Drug Administration [Электронный ресурс]: web сайт / U.S. Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services - Silver Spring, MD, USA, 2015 - Режим доступа: <http://www.fda.gov/> - 20.02.2015
16. European Medicines Agency [Электронный ресурс]: web сайт / European Medicines Agency, an agency of European Union - London, UK, 1995 - Режим доступа: <http://www.ema.europa.eu/ema/> - 20.02.2015
17. Российская Федерция. Приказы. Приказ Минздрава России от 22 апреля 2014 г. № 183н «Об утверждении перечня лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету» - Москва. - "РГ". - Федеральный выпуск №6446. - 5 августа 2014 г.
18. Cochrane Reviews [Электронный ресурс]: web сайт / Cochrane Community (beta) - London, UK, 1972 - Режим доступа: <http://community.cochrane.org/cochrane-reviews> - 22.02.2015
19. Medscape Reference [Электронный ресурс]: web сайт / WebMD Health Professional Network - New York, USA, 1994-2015 - Режим доступа: <http://www.medscape.com/pharmacists> - 22.02.2015
20. UpToDate [Электронный ресурс]: web сайт / UpToDate, Walters Kluwer, USA, 1992-2015 - Режим доступа: <http://www.uptodate.com/home/specialties> - 22.02.2015
21. Рекомендации российского общества кардиологов. [Электронный ресурс]: web site http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/-17.09.2015.
22. European society of cardiology. <http://www.escardio.org/> - 17.09.2015
23. <https://clinicaltrials.gov/>
24. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/about.html>
25. Реестр выданных разрешений на проведение клинических исследований лекарственных препаратов [РКИ] <http://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionReg.aspx>
26. Solini, Anna, Luciana Vergnani, Franco Ricci, and Gaetano Crepaldi. "Glycosaminoglycans delay the progression of nephropathy in NIDDM." *Diabetes Care* 20, no. 5 (1997): 819-823.
27. Dedov, I., M. Shestakova, A. Vorontzov, and E. Palazzini. "A randomized, controlled study of sulodexide therapy for the treatment of diabetic nephropathy." *Nephrology Dialysis Transplantation* 12, no. 11 (1997): 2295-2300.
28. Gambaro, Giovanni, Ida Kinalska, Adrian Oksa, Peter Pont'uch, Miluse Hertlová, Jindrich Olsovsky, Jacek Manitus et al. "Oral sulodexide reduces albuminuria in microalbuminuric and macroalbuminuric type 1 and type 2 diabetic patients: the Di. NAS randomized trial." *Journal of the American Society of Nephrology* 13, no. 6 (2002): 1615-1625.
29. Achour, Abdellatif, Maha Kacem, Kamel Dibej, Habib Skhiri, Samia Bouraoui, and Mezri El May. "One year course of oral sulodexide in the management of diabetic nephropathy." *Journal of nephrology* 18, no. 5 (2005): 568.
30. Blouza, Samira, Sabeur Dakhli, Hafaoua Abid, Mohamed Aissaoui, Ilhem Ardhaoui, Abdallah N. Ben, Brahim S. Ben et al. "Efficacy of low-dose oral sulodexide in the management of diabetic nephropathy." *Journal of nephrology* 23, no. 4 (2009): 415-424.
31. Satirapoj, Bancha, Wisit Kaewput, Ouppatham Supasynhdh, and Prajej Ruangchanasetr. "Effect of Sulodexide on Urinary Biomarkers of Kidney Injury in Normoalbuminuric Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial." *Journal of diabetes research* 2015 (2015).
32. Lewis, Edmund J., Julia B. Lewis, Tom Greene, Lawrence G. Hunsicker, Tomas Berl, Marc A. Pohl, Dick de Zeeuw et al. "Sulodexide for kidney protection in type 2 diabetes patients with microalbuminuria: a randomized controlled trial." *American Journal of Kidney Diseases* 58, no. 5 (2011): 729-736.
33. Packham, David K., Rory Wolfe, Anne T. Reutens, Tomas Berl, Hidde Lambers Heerspink, Richard Rohde, Sara Ivory et al. "Sulodexide fails to demonstrate renoprotection in overt type 2 diabetic nephropathy." *Journal of the American Society of Nephrology* 23, no. 1 (2012): 123-130.