Увеличение частоты венозных рефлюксов нижних конечностей при комбинированной терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента и блокатором кальциевых каналов у мужчин с артериальной гипертензией

Летягина С. В.¹, Баев В. М.², Агафонова Т. Ю.²

¹ФКУЗ “МСЧ МВД России по Пермскому краю”. Пермь; ²ФГБОУ ВО “Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера” Минздрава России. Пермь, Россия

Цель. Исследовать воздействие комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокатором кальциевых каналов на параметры венозных рефлюксов у мужчин с артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. Обследованы 46 мужчин 30-50 лет с неконтролируемой АГ, среди которых при внешнем осмотре (критерии СЕАР) выявлено 23 пациента с хроническими заболеваниями вен (ХЗВ). Проанализирована динамика частоты, временных и скоростных параметров венозных рефлюксов нижних конечностей за период 14-15 дней комбинированной АГТ в условиях стационара. Ежедневно использовали комбинацию ингибитора АПФ (лизиноприл, 10 мг/сут.) и блокатора кальциевых каналов (амлодипин, 5 мг/сут.). Частоту рефлюксов и их характеристики оценивали в состоянии покоя (лежа) при ультразвуковом сканировании симметричных вен — поверхностных, глубоких и перфорантных.

Результаты. В результате лечения 40 пациентов достигли показателей первого целевого офисного уровня систолического артериального давления (АД) (<140 мм рт.ст.). Из них пациентов с АГ без ХЗВ было 19 чел., с ХЗВ — 21 чел. Снижение АД сочеталось с увеличением на 86% общего количества венозных рефлюксов ($p=0,009$). Анализ динамики продолжительности и скорости кровотока рефлюксов у 46 пациентов не показал различий. У пациентов с АГ без ХЗВ за период лечения общее количество рефлюксов выросло на 144%, т.е. увеличилось в 2,4 раза ($p=0,021$). Среди пациентов с ХЗВ значимой динамики числа рефлюксов не зафиксировано ($p=0,213$). Различий временных и скоростных параметров

рефлюксов после лечения между пациентами без ХЗВ и с ХЗВ не выявлено.

Заключение. Снижение АД у мужчин с неконтролируемой АГ при комбинированной АГТ ингибитором АПФ и блокатором кальциевых каналов сопровождается увеличением на 86% общего количества венозных рефлюксов в венах нижних конечностей. Увеличение обусловлено значительным (в 2,4 раза) ростом числа рефлюксов у пациентов без внешних признаков ХЗВ и не связано с продолжительностью и скоростью кровотока рефлюксов после АГТ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, вены нижних конечностей, антигипертензивная терапия, мужчины.

Отношения и деятельность: нет.

ISSN 1728-8800 (Print)

ISSN 2619-0125 (Online)

Поступила 08/05-2020

Рецензия получена 07/06-2020

Принята к публикации 23/06-2020

Для цитирования: Летягина С. В., Баев В. М., Агафонова Т. Ю. Увеличение частоты венозных рефлюксов нижних конечностей при комбинированной терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента и блокатором кальциевых каналов у мужчин с артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2578. doi:10.15829/1728-8800-2021-2578

Increase in the frequency of lower extremity venous reflux in male patients with hypertension receiving combination of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a calcium channel blocker

Letyagina S. V.¹, Baev V. M.², Agafonova T. Yu.²

¹Medical Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Perm Krai. Perm; ²E. A. Wagner Perm State Medical University. Perm, Russia

Aim. To study the effect of combined antihypertensive therapy (AHT) with an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor and a calcium channel blocker on the parameters of lower extremity venous reflux in males with hypertension (HTN).

Material and methods. The study involved 46 men 30-50 years old with uncontrolled HTN, among whom 23 patients with chronic venous disease (CVD) were identified. The dynamics of the rate, temporal and velocity parameters of lower extremity venous reflux was analyzed for a 14-15-day period using combined AHT (lisinopril, 10 mg/day;

amlodipine, 5 mg/day). Reflux was assessed at rest by ultrasound of symmetric superficial, deep and perforator veins.

Results. As a result of treatment, 40 patients achieved the first target office systolic blood pressure (BP) level (<140 mm Hg). Of these, there were 21 and 19 hypertensive patients with and without CVD, respectively. Blood pressure decrease was accompanied with an 86% increase in the total number of venous refluxes ($p=0,009$). Analysis of the duration and velocity of reflux blood flow in 46 patients showed no differences. In hypertensive patients without CVD, the total number

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: vmbaev@hotmail.com

Тел.: +7 (342) 249-91-14

[Летягина С. В. — врач отделения ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-1635-7149, Баев В. М.* — д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, ORCID: 0000-0001-9283-8094, Агафонова Т. Ю. — доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0001-9935-0040].

of refluxes increased by 144% during the treatment period ($p=0,021$). Among patients with CVD, no significant dynamics of the reflux rate was recorded ($p=0,213$). There were no differences in the temporal and velocity parameters of refluxes after treatment between patients with and without CVD.

Conclusion. A decrease in blood pressure in men with uncontrolled HTN with a combined AHT with an ACE inhibitor and a calcium channel blocker is associated with an 86% increase in the total number of lower extremity venous refluxes. The increase is due to a significant (2,4 times) increase in the number of refluxes in patients without external signs of CVD and is not associated with the duration and velocity of reflux blood flow after AHT.

Key words: arterial hypertension, veins of the lower extremities, antihypertensive therapy, men.

Relationships and Activities: none.

Letyagina S. V. ORCID: 0000-0002-1635-7149, Baev V. M.* ORCID: 0000-0001-9283-8094, Agafonova T. Yu. ORCID: 0000-0001-9935-0040.

*Corresponding author: vmbaev@hotmail.com

Received: 08/05-2020

Revision Received: 07/06-2020

Accepted: 23/06-2020

For citation: Letyagina S. V., Baev V. M., Agafonova T. Yu. Increase in the frequency of lower extremity venous reflux in male patients with hypertension receiving combination of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a calcium channel blocker. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2578. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2578

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, АГТ — антигипертензивная терапия, БКК — блокатор кальциевых каналов, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ОБВ — общая бедренная вена, САД — систолическое артериальное давление, Т-рефл. — продолжительность рефлюкса, V-рефл. — скорость кровотока рефлюкса, ХЗВ — хронические заболевания вен, Ме — медиана, Q₁ — первый квартиль, Q₃ — третий квартиль, р — уровень значимости различий.

Введение

Артериальная гипертония (АГ) является наиболее острой проблемой общественного здравоохранения из-за ее высокой распространенности и социально-экономической значимости [1, 2]. АГ негативно влияет на течение сопутствующей патологии — затрудняет диагностику, увеличивает частоту осложнений, требует индивидуального лечения для достижения дополнительных целевых критериев [3]. Недостаточно изученным является состояние венозного кровотока нижних конечностей у пациентов с АГ, хотя вены являются составной частью сердечно-сосудистой системы. Известно, что наличие у пациентов АГ негативно влияет на венозную гемодинамику нижних конечностей — увеличивает частоту жалоб, ассоциированных с хроническими заболеваниями вен (ХЗВ), повышает риск флебогипертензии и сопровождается нарушениями венозного кровообращения нижних конечностей [4-6]. Результаты ранее выполненных исследований указывают, что антигипертензивная терапия (АГТ) у пациентов с АГ при сочетании с ХЗВ не сопровождается нормализацией венозной гемодинамики [7]. Однако нет данных о негативном или благоприятном влиянии АГТ, в частности, комбинированной терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокатором кальциевых каналов (БКК) на венозное кровообращение нижних конечностей.

Цель исследования — изучить воздействие комбинированной АГТ с иАПФ и БКК на параметры венозных рефлюксов у мужчин с АГ.

Материал и методы

Объект исследования — мужчины в возрасте 30-50 лет с АГ I и II стадии. Предмет исследования — веноз-

ные рефлюксы нижних конечностей. Объем выборки — 46 человек. Тип исследования — динамический. Критерии исключения: употребление наркотиков; онкологические заболевания; эндокринные заболевания (сахарный диабет, гипотиреоз, патология надпочечников); острые и хронические заболевания дыхательной системы; перенесенные острые респираторно-вирусные инфекции в течение последних 2 нед.; острые инфекционные заболевания; острые и хронические заболевания почек (пиелонефрит, гломерулонефрит); дифференцированные дисплазии соединительной ткани; анемии; гепатиты, цирроз печени, панкреатиты, язва желудка и двенадцатиперстной кишки; профессиональные спортсмены; переломы и операции на нижних конечностях; травмы позвоночника и головного мозга; органические заболевания центральной нервной системы и спинного мозга; нарушения ритма сердца и проводимости; ангионевротический отек; гиперкалиемия; двусторонний стеноз почечных артерий; подагра; тяжелая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин); ишемическая болезнь сердца: стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность; гипертонический криз, ортостатическая гипотензия. Критерии включения и исключения из исследования подтверждены результатами медицинского обследования в госпитале ФКУЗ «МСЧ МВД России по Пермскому краю» (начальник госпиталя, подполковник внутренней службы Дугинов А. В.), где была выполнена работа. Пациенты являются сотрудниками органов МВД, и впервые выявленная АГ и неконтролируемая АГ явились основанием для госпитализации и подбора методов лечения.

Возраст мужчин был 42 (37-46) лет, индекс массы тела — 29 (27-31) кг/м², систолическое артериальное давление (САД) составило 161 (150-160) мм рт.ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) — 100 (91-104) мм рт.ст. Продолжительность АГ была 4 (1-7) года. АГ I ст. зафиксирована у 12 чел., 2 ст. у 32, АГ 3 ст. у 2 пациентов. АГ I стадии диагностирована у 24 чел., II стадии у 22 чел. Восемь (17%) пациентов ранее уже были госпитализиро-

ваны по поводу АГ. На постоянный прием антигипертензивных препаратов в амбулаторных условиях указали (со слов больных) 11 (24%) пациентов. Антигипертензивные препараты, которыми пользовались пациенты до госпитализации, не оценивали.

Дизайн исследования включал 2 этапа. На первом этапе исследовали динамику характеристик рефлюксов за период АГТ в целой группе ($n=46$). На втором этапе исследовали те же характеристики в двух подгруппах пациентов, выделенных из общей группы — без внешних признаков ХЗВ ($n=23$) и с признаками ХЗВ ($n=23$). Подгруппы по возрасту, величине САД и ДАД не отличались друг от друга.

АГ диагностировали на основании критериев ESH/ESC (European Society of Hypertension/European Society of Cardiology) от 2018г [1]. САД и ДАД измеряли на левом плече осциллометрическим методом в положении лежа, после 5 мин отдыха, с помощью тонометра A&D UA-777 (AND, Япония, 2017г).

ХЗВ диагностировали при внешнем осмотре нижних конечностей с использованием критериев CEAP (Clinical, aetiological, anatomical and pathological classification) [8]. Были зафиксированы следующие формы ХЗВ: C1 (телеангиэктазии или ретикулярные вены) — у 14 (22%) пациентов, C2 (варикозно-измененные подкожные вены) — у 9 (19,5%). Другие формы ХЗВ — отек, трофические изменения кожи и подкожной клетчатки, трофические язвы (классы C3–C6 по CEAP) выявлены не были.

Венозные рефлюксы диагностировали и оценивали с помощью ультразвукового исследования на сканере iU22 xMatrix (Phillips, США, 2014). Исследовали симметричные вены нижних конечностей в покое, в положении лежа, с приподнятым головным концом до 45 градусов. Рефлюксы в глубоких и перфорантных венах выявляли с помощью компрессионной пробы, в поверхностных — при пробе Вальсальвы [9]. Исследовали частоту рефлюксов, их продолжительность (T -рефл.) и скорость кровотока (V -рефл.) в симметричных венах: большой поверхностной и малой поверхностной венах, общей бедренной (ОБВ), задней большеберцовой вены и перфорантной вены Коккетта [10]. Оценку изучаемых параметров проводили дважды: в день поступления пациентов в стационар и в день выписки из стационара.

Продолжительность стационарного лечения составила 14–15 сут. АГТ проводилась в течение всей госпитализации в виде ежедневного контролируемого

приема комбинации лекарств — иАПФ (лизиноприл — 10 мг/сут.) и БКК (амлодипин — 5 мг/сут.).

Статистический анализ. Объем необходимого размера выборки для настоящего исследования (для количественных параметров) рассчитан с использованием программы “BIOSTAT” (Версия 4.03, ИД “Практика”, Москва, 1999) на основании заданной нами мощности исследования (95%), альфа-уровня — порогового уровня статистической значимости (0,01). С помощью программы “Statistica 6.1” (серийный номер AXXR912E53722FA, StatSoft-Russia, 2009г) оценивали нормальность распределения вариационных рядов с помощью критерия Н. Лиллиефорса, который подтвердил их асимметрию ($p<0,05$) [11]. Количественные результаты представлены в виде медианы (Me) со значениями первого (Q_1) и третьего (Q_3) квартилей. Сравнительный анализ количественных параметров для связанных групп выполнен с помощью критерия Wilcoxon, для независимых групп с помощью критерия Mann-Whitney U-test). Различия статистически значимыми считали при $p<0,05$.

Этические вопросы. Этическим комитетом ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России были утверждены: дизайн, протокол исследования и информированное согласие пациента на участие в исследовании (протокол № 11 от 26.12.2018г). Все участники дали письменное информированное согласие на проведение обследования до начала исследования.

Результаты

АГТ в стационаре сопровождалась снижением САД со 156 (150–161) до 122 (118–130) мм рт.ст. ($p=0,0001$) и ДАД с 98 (92–101) до 82 (75–85) мм рт.ст. ($p=0,0001$). В результате лечения 40 пациентов достигли показателей первого целевого офисного уровня САД (<140 мм рт.ст.). До лечения рефлюксы зарегистрированы у 14 пациентов, общее количество рефлюксов составило 21. Один рефлюкс отмечен у 8 чел., 2 рефлюкса — у 5, 3 рефлюкса — у 1 чел. После лечения рефлюксы фиксировали у 26 пациентов, число рефлюксов составило 39. Один рефлюкс зарегистрирован у 16 чел., 2 рефлюкса — у 8, 3 рефлюкса — у 1, 4 рефлюкса — у 1 пациента. У 22 пациентов за период АГТ не было отмечено динамики в количестве рефлюксов. Снижение АД сочеталось с увеличением на 86% общего количества венозных рефлюксов во всей группе пациентов.

Анализ динамики продолжительности и скорости кровотока рефлюксов не показал различий, что продемонстрировано на примере ОБВ, где рефлюксы регистрировали чаще других вен (таблица 1).

В подгруппе без ХЗВ за период АГТ отмечено снижение САД с 151 (150–161) до 124 (122–132) мм рт.ст. и снижение ДАД со 100 (92–101) до 83 (74–86) мм рт.ст. ($p=0,001$). Первый целевой офисный уровень САД (<140 мм рт.ст.) был достигнут у 19 пациентов без ХЗВ. Общее количество рефлюксов за время терапии выросло на 144% (в 2,4 раза) — с 9 до 22 рефлюксов.

Таблица 1

Динамика параметров рефлюксов
в ОБВ у пациентов с АГ ($n=46$)
в процессе лечения (критерий Wilcoxon)

Вены/Параметры	До лечения Me (Q_1 – Q_3), абс. случаев	После лечения	p
ОБВ справа			
Количество рефлюксов	6	12	-
T -рефл., с	3,9 (1,5–5,0)	1,5 (1,2–2,6)	0,465
V -рефл., см/с	13,3 (11,2–14,6)	9,9 (7,0–11,9)	0,715
ОБВ слева			
Количество рефлюксов	7	15	-
T -рефл., с	5,0 (2,5–5,0)	3,4 (1,6–5,0)	-
V -рефл., см/с	12,2 (10,6–16,6)	10,1 (7,5–14,5)	0,144

Таблица 2

Динамика количества венозных рефлюксов у пациентов без ХЗВ и с ХЗВ под влиянием АГТ (критерий Wilcoxon)

Пациенты без ХЗВ, n=23				Пациенты с ХЗВ, n=23			
Номер пациента	До лечения	После лечения	р	Номер пациента	До лечения	После лечения	р
	Количество венозных рефлюксов, абс. случаи				Количество венозных рефлюксов, абс. случаи		
Пациент 1	2	0	0,021	Пациент 1	2	1	0,213
Пациент 2	2	1		Пациент 2	1	1	
Пациент 3	0	2		Пациент 3	0	0	
Пациент 4	0	1		Пациент 4	1	2	
Пациент 5	0	0		Пациент 5	0	0	
Пациент 6	0	0		Пациент 6	1	0	
Пациент 7	1	2		Пациент 7	1	2	
Пациент 8	0	2		Пациент 8	0	1	
Пациент 9	0	1		Пациент 9	2	1	
Пациент 10	0	1		Пациент 10	3	4	
Пациент 11	2	3		Пациент 11	0	0	
Пациент 12	0	1		Пациент 12	0	2	
Пациент 13	0	0		Пациент 13	0	0	
Пациент 14	1	1		Пациент 14	0	2	
Пациент 15	1	1		Пациент 15	1	1	
Пациент 16	0	1		Пациент 16	0	0	
Пациент 17	0	1		Пациент 17	0	0	
Пациент 18	0	2		Пациент 18	0	0	
Пациент 19	0	0		Пациент 19	0	0	
Пациент 20	0	1		Пациент 20	0	0	
Пациент 21	0	0		Пациент 21	0	0	
Пациент 22	0	1		Пациент 22	0	0	
Пациент 23	0	0		Пациент 23	0	0	

У пациентов с ХЗВ зарегистрирована следующая динамика: САД снизилось с 160 (147-162) до 122 (115-128) мм рт.ст. и ДАД с 97 (91-100) до 80 (82-76) мм рт.ст. ($p=0,001$). Первого целевого офисного уровня САД достиг 21 пациент. У пациентов с ХЗВ количество рефлюксов до лечения было 12, после АГТ — 17, при разнице в 42% (таблица 2).

Сравнение количественных параметров рефлюксов в изучаемых венах между подгруппами после лечения не выявило различий; результаты анализа представлены на примере ОБВ, где рефлюксы отмечались чаще всего (таблица 3).

Обсуждение

Полученные результаты показали, что достижение целевого уровня САД приводит к увеличению общего количества рефлюксов в венах нижних конечностей несмотря на то, что характеристики рефлюксов за период лечения не изменились. Более тщательный анализ доказал, что увеличение количества рефлюксов отмечено не у пациентов с внешними признаками ХЗВ, что было бы логичным результатом, а у пациентов без внешних признаков ХЗВ.

Таблица 3

Сравнение параметров венозных рефлюксов в ОБВ после лечения у пациентов с АГ без ХЗВ и АГ с ХЗВ (критерий Mann-Whitney U-test)

Вены/параметры	Пациенты без ХЗВ, n=23	Пациенты с ХЗВ, n=23	р
Ме (Q_1 - Q_3), абс. случаев			
ОБВ справа			
Количество рефлюксов	6	6	-
Т-рефл., с	1,2 (0,9-3,6)	1,7 (1,5-1,9)	0,33
V-рефл., см/с	10,4 (7,7-17,4)	9,9 (6,9-11,1)	0,63
ОБВ слева			
Количество рефлюксов	11	4	-
Т-рефл., с	3,4 (1,3-5,0)	3,6 (2,1-5,0)	0,43
V-рефл., см/с	9,3 (7,5-16,2)	11,3 (8,7-13,2)	0,89

Важно отметить, что как иАПФ, так и БКК обладают выраженным венодилатирующим эффектом, несмотря на разные фармакологические механизмы расширения сосудов. Авторы счита-

ют вероятным, что данная комбинированная АГТ у пациентов без ХЗВ привела к выраженной дилатации вен, увеличению объема депонированной крови в венах нижних конечностей, развитию относительной (за счет выраженной дилатации вен) несостоятельности венозных клапанов и, в последующем, к венозной недостаточности и ХЗВ [12].

Авторы предполагают несколько механизмов влияния АГТ на венозную гемодинамику. Одним из них может быть наличие при ХЗВ морфологических (дистрофия и воспаление гладкомышечных клеток венозной стенки) и функциональных изменений вен нижних конечностей, которые становятся не столь чувствительны к АГТ. Данный патогенетический механизм подтверждается результатами исследования, в котором показано, что применение АГТ у пациентов с АГ без ХЗВ, в отличие от пациентов с АГ и ХЗВ, сопровождается не только расширением вен нижних конечностей, но и снижением скорости венозного кровотока [7].

Изменению венозного кровотока способствует и применение БКК. Однако этот вопрос более сложный и данные противоречивы. Некоторые ученые отмечают, что сосудорасширяющее действие БКК ограничено артериальным кровообращением и на гемодинамику вен не влияет [13]. Другие авторы отмечают у пациентов с АГ побочные эффекты при использовании больших доз БКК в виде появления симптомов ХЗВ — отек лодыжек и нижней части голени, боль в ногах [14, 15]. Авторы сообщают, что развитие изменений венозного кровотока при использовании БКК связано с уменьшением артериолярного сопротивления, которое не имеет себе равных в венозном кровообращении. Это непропорциональное изменение сопротивления увеличивает гидростатическое давление в прекапиллярной циркуляции и позволяет жидкости перемещаться в интерстициальный отек. Увеличение гидростатического давления в прекапиллярах после нормализации АД связываем с уменьшением градиента внутрисосудистого давления между артериальным и венозным руслом сосудов нижних конечностей, что замедляет капиллярный кровоток и, тем самым, увеличивает проницаемость мелких сосудов. При АГ этот градиент был выше, но при

нормализации АД он стал меньше. Нарушение венозного кровообращения в нижних конечностях, в частности, наличие венозных рефлюксов до лечения и увеличение их числа после нормализации АД, будет только ускорять появление отека нижней части голени, особенно на фоне приема БКК.

Не исключено, что выявленная негативная динамика количества рефлюксов кратковременна на фоне 14-15-дневного снижения АД. Вполне вероятно, что венозная гемодинамика восстановится через более длительный период лечения, и даст возможность артериальному и венозному отделу сердечно-сосудистой системы адаптироваться к нормальному уровню АД. В противном случае следует ожидать развития как внешних, так ультразвуковых признаков ХЗВ. Поэтому наши предположения требуют дальнейших исследований.

Практическая значимость данной работы заключается в новых знаниях о рисках нарушений венозного кровообращения нижних конечностей не только на этапе установления диагноза АГ, но и во время АГТ. В случае выявления или ухудшения венозной гемодинамики в процессе АГТ необходимо рассмотреть целесообразность временного или постоянного применения компрессионной терапии или смены комбинации препаратов АГТ для профилактики нарушений венозного кровообращения [16, 17].

Заключение

Снижение АД у мужчин с неконтролируемой АГ при комбинированной АГТ ингибитором АПФ и БКК сопровождается увеличением на 86% общего количества венозных рефлюксов в венах нижних конечностей. Увеличение обусловлено значительным ростом числа рефлюксов у пациентов без внешних признаков ХЗВ — на 144%, т.е. увеличением в 2,4 раза, и не связано с продолжительностью и скоростью кровотока рефлюксов после АГТ.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Oganov RG, Simanenkova VI, Bakulin IG, et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(1):5-66. (In Russ.) Оганов Р.Г., Симаненкова В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5-66. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
- Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Pfisterer L, König G, Hecker M, et al. Pathogenesis of varicose veins — lessons from biomechanics. Vasa. 2014;43(2):88-99. doi:10.1024/0301-1526/a000335
- Safar ME, London GM. Arterial and venous compliance in sustained essential hypertension. Hypertension. 1987;10(2):133-9. doi:10.1161/01.hyp.10.2.133.

6. Baev VM, Vagapov TF, Shmeleva SA. Comorbidity of hypertension and chronic venous disease in men. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3258. (In Russ.) Баев В.М., Вагапов Т.Ф., Шмелева С.А. Коморбидность артериальной гипертензии и хронических заболеваний вен у мужчин. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3258. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3258.
7. Letyagina SV, Baev VM, Shmeleva SA, Agafonova TY. The effects of the combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor and diuretic on the lower limb venous circulation in men with hypertension and chronic venous disorders. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3545. (In Russ.) Летягина С.В., Баев В.М., Шмелева С.А., Агафонова Т.Ю. Особенности влияния комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и диуретика на венозное кровообращение нижних конечностей у мужчин с артериальной гипертензией и хроническими заболеваниями вен. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3545. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3545.
8. Rabe E, Pannier F. Clinical, aetiological, anatomical and pathological classification (CEAP): "gold standard" and limits. *Phlebology: J Venous Dis*. 2012;27(1 suppl):114-8. doi:10.1258/phleb.2012.012s19.
9. Diagnostics and Treatment of Chronic Venous Disease: Guidelines of Russian Phlebological Association. *Flebologiya*. 2018;12(3):146-240. (In Russ.) Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. *Флебология*. 2018;12(3):146-240. doi:10.17116/flebo20187031146.
10. Churikov DA, Kirienko AI. Ultrasound diagnosis of vein diseases. М.: LitTerra 2016. p.176. (In Russ.) Чуриков Д.А., Кириенко А.И. Ультразвуковая диагностика болезней вен. М.: Литтерра, 2016. с. 176. ISBN: 978-5-4235-0235-5.
11. Glantz SA. *Primer of Biostatistics*. (7th ed.). New York: The McGraw-Hill companies. 2012. ISBN-13: 978-0071781503.
12. Robertson LA, Evans CJ, Lee AJ, et al. Incidence and risk factors for venous reflux in the general population: Edinburgh Vein Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014;2:208-14. doi:10.1016/j.ejvs.2014.05.017.
13. Thakali KM, Kharade SV, Sonkusare SK, et al. Intracellular Ca^{2+} Silences L-Type Ca^{2+} Channels in Mesenteric Veins: Mechanism of Venous Smooth Muscle Resistance to Calcium Channel Blockers. *Circulation Res*. 2010;106:739-47. doi:10.1161/CIRCRESAHA.109.206763
14. Youn YJ, Lee J. Chronic venous insufficiency and varicose veins of the lower extremities. *Korean J Intern Med*. 2019;34(2):269-83. doi:10.3904/kjim.2018.230.
15. Godfraind T. Discovery and Development of Calcium Channel Blockers *Front Pharmacol*. 2017;8:286. doi:10.3389/fphar.2017.00286.
16. McArdle M, Hernandez-Vila EA. Management of Chronic Venous Disease. *Tex Heart Inst J*. 2017;44(5):347-9. doi:10.14503/THIJ-17-6357.
17. Aloia TL, Camporese G, Izzo M, et al. Refining diagnosis and management of chronic venous disease: Outcomes of a modified Delphi consensus process. *Eur J Intern Med*. 2019;65:78-85. doi:10.1016/j.ejim.2019.03.005.