

# Хронические заболевания вен: особенности патогенеза и рациональные подходы к терапии

Д.м.н. М.Л. Максимов<sup>1</sup>, к.м.н. А.С. Ермолаева<sup>2</sup>, А.А. Вознесенская<sup>2</sup>, профессор А.К. Стародубцев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

## РЕЗЮМЕ

Хронические заболевания вен (ХЗВ) нижних конечностей — чрезвычайно распространенная патология, поражающая до 50% взрослого населения, среди ХЗВ варикозная болезнь нижних конечностей (ВБНК) является наиболее распространенной. Ранее считалось, что причина ВБНК заключается в недостаточности венозных клапанов и наличии рефлюкса. Однако ультразвуковые и гистологические исследования показывают, что патологии клапанов могут предшествовать структурные и функциональные изменения в венозной стенке, которые, с одной стороны, являются ответом на нарушение гемодинамики в венах, а с другой — провоцируют дальнейшее замедление кровотока, застой крови и растяжение стенки вены. Формируется замкнутый круг, лежащий в основе варикозной трансформации. В настоящем обзоре приведены современные представления о механизмах развития этого процесса.

Рассматриваются вопросы консервативного лечения ХЗВ, а именно применение препаратов с флеботонизирующим эффектом. Они оказывают системное действие, направленное на улучшение функции венозной и лимфатической систем, при курсовом применении улучшают качество жизни пациентов и замедляют прогрессирование заболевания.

**Ключевые слова:** варикозная болезнь, хроническая венозная недостаточность, патогенез, комплаентность, венотонизирующий эффект, флебопротекторы, Эскузан.

**Для цитирования:** Максимов М.Л., Ермолаева А.С., Вознесенская А.А., Стародубцев А.К. Хронические заболевания вен: особенности патогенеза и рациональные подходы к терапии // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 4. С. 25–29.

## ABSTRACT

Chronic venous diseases: features of pathogenesis and rational approaches to therapy

Maksimov M.L.<sup>1</sup>, Ermolaeva A.S.<sup>2</sup>, Voznesenskaya A.A.<sup>2</sup>, Starodubtsev A.K.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kazan State Medical Academy — branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

<sup>2</sup> Sechenov University, Moscow

Chronic venous disease (CVD) of the lower extremities is a rather common pathology affecting up to 50% of the adult population, among which lower extremity varicose vein disease (LEVVD) is the most common vascular disease. Previously it was believed that the cause of LEVVD is the failure of venous valves and reflux. Nevertheless, data from ultrasound and histological studies indicate that valve pathologies may be preceded by structural and functional changes in the venous wall. These changes, on the one hand, are a response to the violation of hemodynamics in the veins, and on the other — provoke further slowing of blood flow, blood congestion and stretching of the vein wall. A vicious circle, underlying the varicose transformation, is formed. The review presents current ideas about the mechanisms of the development of this process.

The article presents the issues of conservative treatment of CVD. The place and tasks of pharmacotherapy in the treatment of patients with CVD, namely the administration of phlebotonics, are considered. They provide a systemic effect aimed at improving the function of the venous and lymphatic systems. When received by courses, they improve the quality of life of patients and slow down the progression of the disease.

**Key words:** varicose disease, chronic venous insufficiency, pathogenesis, compliance, venotonic effect, phlebotonics, Aescusan.

**For citation:** Maksimov M.L., Ermolaeva A.S., Voznesenskaya A.A., Starodubtsev A.K. Chronic venous diseases: features of pathogenesis and rational approaches to therapy // RMJ. Medical Review. 2018. № 4. P. 25–29.

Хронические заболевания вен (ХЗВ) нижних конечностей являются чрезвычайно актуальной медицинской и социальной проблемой, поскольку широко распространены среди трудоспособной части населения из-за низкой обращаемости за медицинской помощью на ранних стадиях заболевания [1].

По данным российских популяционных исследований, распространенность ХЗВ в популяции составляет от 10 до 19,3%, а доля класса С2 в структуре ХЗВ составляет

около 30% [2]. Зарубежные популяционные исследования показывают распространенность варикозного расширения вен на уровне 23–35%, однако в эти данные часто включаются пациенты с хронической венозной недостаточностью (классы С3–С6 по CEAP) [3–6]. Наиболее частыми формами являются клинические классы С1–С3, которые, с одной стороны, не приводят к снижению трудоспособности, однако значительно снижают качество жизни и требуют постоянного лечения и профилактики [7].

Значительная распространенность позволяет рассматривать ХЗВ как «болезнь цивилизации». В настоящее время отмечается омоложение заболевания: если раньше ХЗВ были уделом лиц старшей возрастной группы (от 50 лет), то сейчас признаки венозного рефлюкса выявляют и у школьников [1–3, 8]. Несмотря на многовековую историю, проблемы эпидемиологии, профилактики, диагностики и лечения данной патологии остаются актуальными [9].

## Классификация

К ХЗВ относят варикозную (первичное варикозное расширение вен) и посттромботическую болезни, ретикулярный варикоз и телеангиэктазии, венозные мальформации и функциональную венозную недостаточность (флебопатии, класс C0S). Варикозная болезнь, ключевым симптомом которой служит узловатая трансформация подкожных вен, представляет собой наиболее известное и наиболее распространенное ХЗВ.

Существующая на сегодняшний день классификация ХЗВ (CEAP) полностью отвечает запросам повседневной практики, т. к. учитывает клинические проявления (С — clinic), этиологию (Е — etiology), анатомическую локализацию (А — anatomy) и патогенез (Р — pathogenesis) заболевания.

Поводом для отнесения больного к тому или иному классу (C0–C6) служит наличие у него наиболее выраженного объективного симптома ХЗВ:

- C0 — нет видимых или пальпируемых признаков ХЗВ;
- C1 — телеангиэктазии или ретикулярные вены;
- C2 — варикозно измененные подкожные вены;
- C3 — отек;
- C4 — трофические изменения кожи и подкожных тканей: а — гиперпигментация и/или варикозная экзема; б — липодерматосклероз и/или белая атрофия кожи;
- C5 — зажившая венозная язва;
- C6 — открытая (активная) венозная язва.

В таблице 1 представлены заболевания вен по Международной классификации болезней (МКБ) и классификации CEAP [10].

**Таблица 1.** Клинические классы по CEAP и коды диагноза по МКБ

Клинический класс по CEAP	Формулировка диагноза по МКБ-10	Код диагноза по МКБ-10*
C0–C1	Другие уточненные поражения вен	I87.8
C2–C3	Варикозное расширение вен нижних конечностей без язвы или воспаления	I83.9
C4–C5	Варикозное расширение вен нижних конечностей с воспалением**	I83.1
C4–C6	Варикозное расширение вен нижних конечностей с язвой и воспалением	I83.2
C6	Варикозное расширение вен нижних конечностей с язвой	I83.0

\* В МКБ-10 посттромботическая болезнь обозначена отдельным кодом — I87.0.

\*\* Поскольку в МКБ есть отдельный код для поверхностного тромбофлебита, очевидно, что данная формулировка должна быть отнесена к случаям трофических расстройств при ХЗВ (варикозная экзема, липодерматосклероз)



**Рис. 1.** Предполагаемый цикл патологических изменений при варикозной трансформации.

\* АФК — активные формы кислорода

## Патогенез и клиника

Механизм развития варикозной болезни нижних конечностей (ВБНК) в настоящее время до конца не изучен. Установлено, что важную роль в патогенезе ВБНК и ее осложнений играют изменения гемодинамики, возникающие вследствие нарушения венозного оттока. Снижение ламинарной скорости кровотока и застой крови уменьшают касательное напряжение и вызывают перерастяжение стенки сосуда. Эти изменения, а также связанная с ними гипоксия способны запустить каскад биохимических процессов варикозной трансформации [11–13]. При этом снижение тонуса вен способствует венозному стазу, который, в свою очередь, провоцирует дальнейшую деформацию сосуда — так создается порочный круг, когда нарушения взаимно усугубляют друг друга. Ранее считалось, что основой патологического цикла являются недостаточность венозных клапанов и рефлюкс. Однако ультразвуковые и гистологические исследования опровергли эти представления. Дефекты клапанов действительно могут в некоторых случаях предшествовать развитию ВБНК, но, как правило, эта патология вторична по отношению к изменениям в венозной стенке [11, 12, 14]. Так как к моменту клинических проявлений ВБНК стенка вены уже изменена, трудно определить иницирующее событие. Вероятно, варикозная трансформация является патологическим ответом на естественные нагрузки. Сниженная способность противостоять стрессовым воздействиям может быть обусловлена генетическими факторами, вклад которых в развитие ВБНК не вызывает сомнений [15]. В пользу этой теории свидетельствует то, что внешними факторами риска ВБНК являются состояния, способствующие снижению оттока венозной крови либо влияющие на состав соединительной ткани: беременность, ожирение, пожилой возраст, малоподвижный образ жизни, продолжительные статические нагрузки в вертикальном положении и др. [12]. Таким образом, сочетанное влияние внешних провоцирующих факторов и генетических особенностей с течением времени может приводить к хроническому нарушению гемодинамики. Не исключено, что первичные изменения в стенке сосуда вызваны каким-то внутренним процессом, который еще предстоит установить. На рисунке 1 представлены механизмы влияния гемодинамических нарушений на патологические процессы при варикозной трансформации [16].

Таким образом, основа развития ВБНК — порочный круг, где патоморфологические изменения венозной стенки и клапанов являются и причиной, и следствием гемодинамических нарушений. Хроническое растяжение стенок вен, снижение скорости кровотока и гипоксия запускают каскад взаимосвязанных процессов, изменяющих экспрессию генов в клетках сосудистой стенки и вызывающих повреждение эндотелия. Эндотелиальные клетки утрачивают свою регуляторную функцию, выделяют несбалансированные количества вазоактивных соединений и факторов роста и провоцируют развитие воспалительных реакций. Гладкомышечные клетки меняют фенотип с сократительного на секреторный, пролиферируют, мигрируют в соседние оболочки и активно продуцируют внеклеточный матрикс. Дисбаланс синтеза ферментов ремоделинга и белков, ответственных за упорядочение элементов внеклеточного матрикса, приводит к нарушению его организации и изменяет свойства венозных стенок [16].

Прогресс в понимании патофизиологии ХЗВ позволил выявить многочисленные потенциальные фармакологические мишени.

Внешне ВБНК проявляется наличием расширенных извитых вен в виде узловатых бугорков под кожей. С течением времени развивается отек, позднее присоединяются гиперпигментация, липодерматосклероз и трофические язвы. Морфологические изменения вен при ВБНК представлены чередованием зон атрофии и гипертрофии и затрагивают все три анатомических слоя сосуда. В атрофированных сегментах снижено количество клеточных элементов, компонентов внеклеточного матрикса и питающих сосудов, в то время как на участках гипертрофии наблюдается обратная картина [17].

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

В 2017 г. Ассоциацией флебологов России и Ассоциацией сердечно-сосудистых хирургов России были утверждены новые клинические рекомендации по ведению взрослых пациентов с варикозным расширением вен нижних конечностей без хронической венозной недостаточности (ХВН) [18]. В данных рекомендациях, так же как и в рекомендациях Европейского [19] и Американского [20] обществ сосудистых хирургов, определены основные направления лечебно-профилактических мероприятий при различных стадиях ХЗВ:

1. Общие мероприятия (коррекция массы тела, образ жизни)
2. Консервативное лечение
  - ◆ Компрессионное
  - ◆ Фармакотерапия
  - ◆ Физиотерапия (массаж, лечебная физкультура)
3. Флебосклерозирующее лечение (склеротерапия)
4. Хирургическое лечение
  - ◆ Традиционное хирургическое вмешательство (кроссектомия и удаление ствола большой/малой подкожной вены (стриппинг), коррекция клапанов глубоких вен)
  - ◆ Эндовазальная термическая облитерация (абляция)
  - ◆ Удаление (флебэктомия) варикозных подкожных вен
  - ◆ Вмешательства на перфорантных венах

Рассмотрим консервативные мероприятия.

### КОМПРЕССИОННОЕ ЛЕЧЕНИЕ: ЗА И ПРОТИВ

Стоит отметить, что на ранних стадиях ХЗВ компрессионная терапия имеет высокую эффективность. Наряду с фармакотерапией компрессионный трикотаж является

основным средством профилактики и лечения ХЗВ. Принято считать, что компрессионная терапия противодействует эффектам венозной гипертензии и препятствует развитию отека. В Кохрейновском обзоре, посвященном эффективности компрессионной терапии как методу профилактики рецидива венозных язв, было проанализировано 4 рандомизированных исследования с участием 979 пациентов [21]. В исследовании, сравнившем частоту рецидива зажившей язвы при регулярном ношении компрессионного трикотажа и без него, показано, что компрессионная терапия существенно снизила частоту рецидива через 6 мес. [22]. Компрессионная терапия, вероятно, является важной составляющей профилактики рецидива язв, однако низкая комплаентность затрудняет ее эффективное использование. По разным данным, лишь 37–84% пациентов придерживаются рекомендаций по применению компрессионного трикотажа [23–26]. Регулярное ношение трикотажа во многом зависит от понимания пациентами причин их заболевания ( $p=0,002$ ), а также балльной оценки по шкале самооценки эффективности ( $p=0,026$ ) и депрессии ( $p=0,009$ ) [27]. Часто упоминаемые факторы — возраст, пол, сложности при надевании трикотажа, внешний вид — не влияют на частоту использования трикотажа [28].

Оценка комплаентности пациентов касательно ежедневного ношения компрессионного трикотажа является непростой задачей. Внешняя непривлекательность, дискомфорт при ношении, трудности при надевании трикотажа, аллергические реакции, финансовые затраты, а также недостаточный уровень знаний пациента о своем заболевании лежат в основе низкой комплаентности.

Молодые пациенты, ведущие активный образ жизни, часто отказываются от регулярного применения компрессионной терапии в жаркое время года, при работе в условиях повышенной температуры и влажности, а также при необходимости соблюдения дресс-кода. В этих случаях необходимо назначать курсовой прием флеботропных лекарственных препаратов.

Согласно Рекомендациям Японской дерматологической ассоциации по лечению язв голени/варикозных вен (2016) компрессионная терапия является наиболее важной составляющей лечения. Авторы отмечают целесообразность хирургического лечения и склеротерапии для первичных варикозов и необходимость строгой компрессионной терапии для вторичных варикозов [29].

Согласно Рекомендациям Европейского общества сосудистой хирургии (ESVS) (2015) компрессионная терапия остается важнейшим компонентом комплексного лечения благодаря неинвазивности и быстрому эффективному снижению венозной гипертензии. Компрессионная терапия, как правило, дополняет хирургическое и флебосклерозирующее лечение варикозных вен. Вено-тонические препараты следует рассматривать как средства для уменьшения отечности и боли, характерных для ХЗВ [19].

### ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Фармакотерапия не является средством радикальной коррекции ХЗВ, однако в соответствии с большинством рекомендаций служит компонентом комплексного лечения, а также средством повышения устойчивости венозной системы нижних конечностей к неблагоприятным экзогенным и эндогенным факторам [10, 18, 20]. Консервативное лечение пациентов с ХЗВ должно быть направлено на пато-



генетические механизмы развития заболевания и устранение симптомов, оно включает [10]:

- профилактику и лечение осложнений;
- устранение или уменьшение веноспецифических симптомов и синдромов;
- потенцирование эффекта компрессионной терапии и других методов лечения;
- уменьшение нежелательных побочных эффектов инвазивных методов лечения.

Консервативное лечение ХЗВ наиболее актуально на ранних стадиях заболевания с целью снижения скорости прогрессирования процесса и облегчения субъективной симптоматики. Среди большого количества лекарственных средств, применяемых для лечения ХЗВ, выделяют две группы: препараты из натурального растительного сырья и синтетические (табл. 2). Фитопрепараты сочетают достоверную терапевтическую эффективность, хорошую переносимость и системное влияние на патогенез заболевания [30].

Эскузан (Esparma GmbH, Германия) — один из препаратов с доказанной эффективностью в отношении веноспецифических симптомов начальных форм ХЗВ. Этот растительный препарат представляет собой смесь тритерпеновых сапонинов, получаемых из конского каштана, в комбинации с тиамином. Основным действующим веществом, определяющим венотонизирующий эффект Эскузана, является эсцин, стимулирующий выработку гормонов коры надпочечников, увеличивающий в сосудистой стенке количество простагландинов [31]. Эскузан обладает венотонизирующим, антиэкссудативным, капилляропротективным, противоотечным и антиоксидантным действием. Все вышперечисленные эффекты заключаются в снижении концентрации лизосомальных ферментов, в результате чего снижается распад мукополисахаридов в области стенок капилляров. Кроме того, Эскузан снижает проницаемость

сосудов, предотвращая фильтрацию через них низкомолекулярных протеинов, электролитов и воды в межклеточное пространство.

Лекарственные достоинства конского каштана широко представлены в научной литературе. Многие исследования подтвердили эффективность экстрактов семян растения для лечения венозной недостаточности. Метаанализ 6 двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований с участием 543 пациентов (2006) обнаружил эффективность и безопасность экстракта семян каштана для лечения венозной недостаточности, уменьшение отеков, боли и зуда [19, 32]. Обзор литературы, проведенный A. Suter et al. в Швейцарии в 2006 г., с включением 5 клинических испытаний (4-х с участием пациентов с ХВН и одного с участием пациентов с ВБНК) подтвердил эффективность, переносимость и безопасность препаратов конского каштана [33]. Наконец, результаты метаанализа, включившего 13 рандомизированных контролируемых исследований (с участием 1051 пациента) и 3 обсервационных исследования (с участием 10 725 пациентов), также подтвердили эффективность и безопасность экстрактов семян конского каштана [34].

В работе J. Joseph et al. доказано, что эсцин, являющийся действующим веществом Эскузана, обладает сильной противовоспалительной активностью, укрепляет венозные клапаны, уменьшает скорость фильтрации капилляров и отеки [35, 36]. Эсцин в настоящее время включен в рекомендации флебологов как средство для терапии I–III стадии ХВН по СЕАР [1]. Таким образом, Эскузан (действующее вещество — эсцин) оказывает выраженное венотонизирующее и антиэкссудативное действие, повышает тонус венозной стенки, укрепляет стенки капилляров и снижает их проницаемость.

Авторы единственной на сегодняшний день работы по сравнению флебопротекторов и компрессионной терапии (1996) продемонстрировали, что через 12 нед. у пациентов, принимавших экстракт конского каштана и использовавших компрессионный трикотаж, наблюдалось значимое уменьшение отека по сравнению с принимавшими плацебо. В то же время значимых различий между медикаментозным и компрессионным лечением не зафиксировано ( $p=0,001$ ). Можно сделать вывод, что применение экстракта конского каштана является альтернативой компрессионному лечению хронического венозного отека [37, 38].

В клинических рекомендациях 2017 г. экстракт конского каштана стоит в одном ряду с другими венотониками. Данные препараты целесообразно назначать в виде монотерапии или фиксированных комбинаций, поскольку одновременный прием двух и более лекарственных препаратов, относящихся к родственным химическим классам, не усиливает терапевтического эффекта, но увеличивает вероятность развития нежелательных побочных реакций [18]. Флебопротекторы назначают курсами, продолжительность которых подбирается эмпирически, на основании динамики симптомов и продолжительности ремиссии. Стоит отметить, что Эскузан имеет преимущества перед другими венотониками за счет самой низкой цены одного дня и курса лечения при схожей терапевтической эффективности. Таким образом, Эскузан — эффективный лекарственный препарат на натуральной основе, который выгодно использовать с фармако-экономической точки зрения. Безопасный, хорошо переносимый и приемлемый для пациентов, он может быть препаратом

**Таблица 2.** Классификация венопротективных лекарственных средств

Группа	Действующая субстанция
<b>Лекарственные препараты из натурального растительного сырья</b>	
α-бензопироны	Кумарин*
γ-бензопироны	Флавоны и флаванолы. Диосмин, диосметин, кверцетин. Рутины и дериваты, рутозиды, гидроксирутозиды. Флаваны и флаванолы. Гесперидин, катехин, метилхалькон, флавоновая кислота и др.
Сапонины	Эсцин, экстракт конского каштана, экстракт <i>Ruscus Aculeatus</i> (рускозиды).
Другие растительные экстракты	Ginkgo Biloba. Производные спорыньи (дигидроэрготамин, дигидроэргокристин, дигидроэргокриптин). Пикногенолы — очищенный экстракт виноградных косточек. Антоцианоиды — экстракты черники, голубики.
<b>Синтетические лекарственные препараты</b>	
Синтетические ангиопротекторы	Кальция добезилат. Трибенозид. Гептаминол.

\* В Российской Федерации не зарегистрирован

# Эскузан®

## Свобода для ног

выбора для лечения пациентов с легкой и умеренной венозной недостаточностью [33].

Продолжительность курса приема Эскузана у пациентов с начальными стадиями ХЗВ варьирует обычно от 1,5 до 3-х месяцев, но чаще всего продолжается 2,5–3,0 мес. При хронических венозных отеках, трофических нарушениях кожи, и особенно открытых язвах, длительность применения может быть увеличена до 6 мес. и более. При тяжелых формах хронической венозной недостаточности, особенно у пациентов, страдающих ожирением и испытывающих непреодолимые трудности с ношением компрессионных биндажей или медицинского трикотажа, а также когда компрессионная терапия невозможна, назначают Эскузан для постоянного приема.

### ФИЗИОТЕРАПИЯ

В целом физиотерапевтические методики направлены на активацию работы мышечной помпы, суставов нижних конечностей (особенно коленного), что улучшает венозный и лимфатический отток, уменьшая отек и болевые ощущения у пациентов. Периодическое положение лежа на спине с поднятыми ногами — старое средство, которое рекомендуется пациентам с варикозом, особенно при невозможности использовать компрессионное лечение (например, при наличии острых воспалительных процессов нижних конечностей или из-за значительного дискомфорта у пациентов с ожирением). Массаж ног может быть частью комплексного лечения, он направлен на уменьшение отека тканей. Если у пациента имеется язвенное поражение нижней конечности, то проводится глубокий массаж вокруг язвы. Легкий массаж показан пациенту через компрессионные чулки [19].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия, направленная на улучшение венозного и лимфатического оттока и препятствующая развитию структурных изменений венозной стенки, входит в стандарты лечения больных с ХЗВ, ВБНК и ХВН. Эффективное лечение ХВН возможно лишь при индивидуальном подходе, рациональном использовании современного арсенала хирургических и терапевтических технологий, четком осознании пациентом необходимости следовать рекомендациям врача.

### Литература

1. Мубаракшина О.А., Сомова М.Н., Дронова Ю.М. Применение препаратов экстракта конского каштана в практике лечения хронических заболеваний вен // Терапия. 2017. №6. С.114–120 [Mubarakshina O.A., Somova M.N., Dronova Ju.M. Primenenie preparatov jekstrakta konskogo kashтана v praktike lechenija hronicheskikh zabolevanij ven // Terapija. 2017. №6. S.114–120 (in Russian)].
2. Золотухин И., Селиверстов Е., Шевцов Ю. и др. Распространенность хронических заболеваний вен: результаты популяционного эпидемиологического исследования // Флебология. 2016. №4. С.119–125 [Zolotuhin I., Seliverstov E., Shevcov Ju. I dr. Rasprostranennost' hronicheskikh zabolevanij ven: rezul'taty populjacionnogo jepidemiologicheskogo issledovanija // Flebologija. 2016. №4. S.119–125 (in Russian)].
3. Evans C.J., Fowkes F.G., Ruckley C.V., Lee A J. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study // J Epidemiol Community Heal. 1999. Vol. 53. №3. P.149–153.
4. Langer R.D., Ho E., Denenberg J.O. et al. Relationships between symptoms and venous disease: the San Diego population study // Arch Intern Med. 2005. Vol. 165. №12. P.1420–1424.
5. Chiesa R., Marone E.M., Limoni C. et al. Chronic venous insufficiency in Italy: the 24-cities cohort study // Eur J Vasc Endovasc Surg. 2005. Vol. 30. №4. P.422–429.
6. Jawien A., Grzela T., Ochwat A. Prevalence of chronic venous insufficiency in men and women in Poland: multicenter cross-sectional study in 40095 patients // Phlebology. 2003. Vol. 18. P.110–121.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



## Снова в аптеках

- Для укрепления сосудистой стенки вен нижних конечностей
- Для лечения отеков, судорог, болей в ногах при венозной недостаточности

Регистрационный номер П № 013385/01 от 30.12.2011

Представительство «Эспарма ГмБХ» в России:  
115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 306  
Тел.: 8 (499) 579-33-70; факс: 8 (499) 579-33-71  
[www.esparma.ru](http://www.esparma.ru)

**esparma®**

Сделано в Германии

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ  
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ  
ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА