

ИСТОРИЧЕСКИ ПРЕГЛЕД НА ЛЕЧЕНИЕТО НА ВАРИКОЗНАТА БОЛЕСТ С ПЯНА – ОБЗОР

Ангел Ангелов, Емил Йорданов,
Георги Ангелов, Веселин Петров

*Катедра по сърдечно-съдова хирургия и
ангиология, Медицински университет – Варна
Клиника по съдова хирургия,
УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна*

РЕЗЮМЕ

Въведение: Първичната варикоза на долните крайници обхваща основно басейните на вена сафена магна (ВСМ) и на вена сафена парва (ВСП). Лечебната процедура за отстраняването им може да се извърши чрез стандартната отворена техника – кросектомия и стрипинг, чрез минимално инвазивните методи – радиочестотна и лазерна аблация, както и чрез интралуменно прилагане на склерозиращ агент под формата на течност или пяна. Използването на пяна е започнало още през далечната 1939 г.

Литературен преглед: В настоящата публикация подробно се разглеждат историческите етапи, през които преминава пяносклеротерапията от самото ѝ начало до днес. Подробно са описани правилата за лечение със склерозираща високовискозна пяна, утвърдени от флеболози в световен мащаб.

Обсъждане: Пяносклеротерапията на различните форми на разширените вени е уникално добър и евтин метод за радикално лечение на повърхностната варикоза. Дори и процентът на рецидивите след пяносклеротерапия да е малко по-висок в сравнение с останалите минимално инвазивни процедури, лечението с пяна е достъпен, евтин и високоефективен метод, стига да е извършен по приетите правила.

Заклучение: Настоящият материал разглежда отделните исторически моменти в утвърждаване на лечението с пяна като метод на избор при повърхностна варикоза. И днес е актуално заключението, изказано 2003 година от *John Bergan*: „Пяната е бъдещето на лечението на разширените вени“.

Ключови думи: пяносклеротерапия, исторически аспекти, химична аблация

ВЪВЕДЕНИЕ

Началото на лечението на разширени вени на долните крайници, както и на други заболявания чрез въвеждане на склерозант под формата на пяна, е поставено още през шестдесетте години на миналия век от няколко различни, до този мо-

HISTORY OF FOAM SCLEROTHERAPY—A REVIEW

Angel Angelov, Emil Jordanov, Georgi Angelov,
Veselin Petrov

*Department of Cardiovascular Surgery and
Angiology, Medical University of Varna
Clinic of Vascular Surgery, St. Marina University
Hospital, Medical University of Varna*

ABSTRACT

Introduction: Primary varicose veins of the lower extremities mainly cover the great saphenous vein (VSM) and small saphenous vein (VSP) basins. The treatment procedure for pulse removal can be performed by a standard open technique—crossectomy and stripping, by minimally invasive methods—radiofrequency and laser ablation, as well as by internal application of a sclerosing agent in liquid or foam format. The use of foam began as far back as 1939. **Literature Review:** This publication examines in detail the historical stages that foam sclerotherapy has gone through from its inception to the present day. The rules for treatment with sclerosing high-viscosity foam, approved by phlebologists worldwide, are described in detail.

Discussion: Foam sclerotherapy for various forms of varicose veins is a uniquely good and inexpensive method for radical treatment of superficial varicose veins. Even if the recurrence rate after foam sclerotherapy is slightly higher than other minimally invasive procedures, foam treatment is an affordable, inexpensive, and highly effective method, as long as it is performed according to the accepted rules.

Conclusion: The present material considers the individual historical moments for establishing the foam treatment as a method of choice. John Bergan’s 2003 statement: “Foam is the future of varicose vein treatment,” is still relevant today.

Keywords: foam sclerotherapy, historical aspects, chemical ablation

INTRODUCTION

The beginning of the treatment of varicose veins of the lower extremities, as well as other diseases, by introducing sclerosant in the form of foam was set in the sixties of the last century by several different, but so far independently working, teams. The main reason for the idea of working with sclerosing foam is dissatisfaction with the results achieved in the treatment of varicose veins with the liquid form of sclerosing agents (39–41).

The types of sclerosing agents, the sclerosing tech-

мент независимо работещи колективи. Основна причина за поява на идеята за работа със склерозираща пяна е неудовлетвореност от постигнатите резултати при лечение на вариците с течната форма на склерозиращите агенти. Същевременно благодарение на много щастливи случайности се постига непрекъснато и трайно усъвършенстване на тази лечебна процедура – пяносклеротерапията (39,40,41).

Като отделни „градивни елементи“ се отбелязват видовете склерозиращи агенти, склерозиращата техника, инжекционните елементи, ултразвуковата апаратура и техническите параметри на апаратурата, създаваща склерозиращата пяна. Отличната комбинация на всички тези градивни елементи дава повод в медицинската литература да се говори вече за „ендовенозна химична аблация“ или по-пълно и по-точно за „ендовенозна нетермична аблация на варикозната болест“ (14,40).

През последните 20–25 години благодарение на редица клинични изследвания, технически подобрения и приети няколко международни консенсусни решения се постигна значително подобрене на ефективността от лечението с пяна, затвърди се сигурността на този метод. Модерните средства на комуникация днес позволяват бързото обсъждане сред колективи от целия свят, нещо невъзможно преди половин век.

От значение за напредъка в лечението на варикозната болест с пяна са не само медицинските публикации в различни флебологични източници, а и реалните постижения от прилагането на лечение с пяна в други области на медицинската наука. В настоящия обзор са представени отделните технически „градивни елементи“, както и чисто клиничните аспекти при лечението със склерозираща пяна, които да са практическа насока за всички колеги, прилагащи този вид аблационна техника (14,40).

ПРЕГЛЕД НА МЕДИЦИНСКАТА ЛИТЕРАТУРА

1. Течни склерозиращи вещества

Известно е, че първото инжектиране при хора е било извършено от Elsholz (1623–1688), но първото инжектиране на склерозиращ агент е извършено от Zollikofer през 1682 година. Френският хирург Charles Gabriel Pravaz (1791–1853) е известен в историята на медицината с разработване на малка спринцовка, чието бутало можело да се придвижва бавно напред посредством въртящ механизъм, а това водело до по-екзактно дозиране

на инжекционните елементи, ултразвуковата апаратура, и техническите параметри на апаратурата, създаваща склерозиращата пяна. Отличната комбинация на всички тези градивни елементи дава повод в медицинската литература да се говори вече за „ендовенозна химична аблация“ или по-пълно и по-точно за „ендовенозна нетермична аблация на варикозната болест“ (14,40).

Over the last 20–25 years, thanks to a number of clinical studies, technical improvements and several international consensus solutions, a significant improvement in the effectiveness of foam treatment has been achieved, and the security of this method has been strengthened. Modern means of communication today allow rapid discussion among teams around the world, something impossible half a century ago.

Not only medical publications in various phlebologic sources are important for the progress in the treatment of varicose veins with foam but also the real achievements in the application of foam treatment in other fields of medical science. This review presents the individual technical building blocks, as well as the purely clinical aspects of sclerosing foam treatment, which are a practical guide for all colleagues using this type of ablation technique (14,40).

REVIEW OF THE MEDICAL LITERATURE

1. Liquid sclerosing substances

It is known that the first injection in humans was made by Elsholz (1623–1688), but the first injection of a sclerosing agent was made by Zollikofer in 1682. The French surgeon Charles Gabriel Pravaz (1791–1853) is known in the history of medicine for developing a small syringe, the plunger of which could move slowly forward by means of a rotating mechanism, which led to a more accurate dosing of drugs. With the help of a specially sharpened needle, it was now possible to inject the drugs directly into the vein without the need for prior detection by a skin incision. Pravaz developed various types of metal and glass syringes, which he himself later used to introduce sclerosing agents in liquid form. In fact, the world's first sclerosis was performed by him. He introduced iron-3-chloride into an arterial aneurysm (14).

In the following years, in their desire to find the most suitable sclerosing substance, scientists tested a variety of chemical substances, which were later combined under the common name of detergents—sclerosing drugs (14).

Sodium morrhuate is the oldest member of this group, which was first used as a sclerosing agent by Higgins and Kittel in 1930. Only a few years later, in 1937,

не на медикаментите. Посредством специално заострена игла било вече възможно директно да се въвеждат лекарствата във вената, без да се налага предварителното ѝ разкриване чрез кожна инцизия. Pravaz разработил различни видове метални и стъклени спринцовки, които самият той по-късно използвал за въвеждане на склерозиращи агенти в течна форма. Всъщност първата в света склерозация е извършена от него. Той е въвел в артериална аневризма железен-3-хлорид (14).

През следващите години, в желанието си да открият най-подходящото склерозиращо вещество, учените изпробват най-различни химични субстанции, които по-късно биват обединени под общото наименование детергенти – склерозиращи медикаменти (14).

Натриевият моруат е най-старият представител на тази група, който за първи път е бил приложен като склерозиращ агент от Higgins и Kittel през 1930 г. Само няколко години по-късно, през 1937 г., Biegeleisen публикува резултатите си от приложението на склерозиращия агент етаноламинолеат (14,40).

През 1946 г. Reiner разработва и въвежда в клиничната практика химичния агент натриев тетрадецилсулфат, известен с търговското име Fibrovein. Точно двадесет години по-късно Henschel в Германия публикува собствени първи резултати от създадената от него молекула на веществото Polidocanol. В търговската мрежа се появява като детергент с име Aethoxysklerol. Успехът на този препарат бе феноменален и той бързо бе разпространен в целия свят. Известно е, че след 1966 г. няма публикации за създаване на други склерозиращи агенти, които да превъзхождат полидоканола. По време на Националната флебологична конференция в Германия през 2007 г. бе обявено, че до този момент са произведени над 240 милиона ампули, с които са лекувани повече от 80 милиона болни по целия свят (14).

Пръв в света, през 1939 г., McAusland (18) прилага лечение на варикозна болест със склерозиращ агент под формата на пяна. Веществото, което използва първо за лечение на метличковидните варици, е натриев моруат. McAusland създава „пяната“ чрез силно разклащане на течността в затапено шише, вътре в което също има гумена тапа. След това аспирира пяната в спринцовката си и я въвежда венозно. Тъй като е известно, че само веществата с детергентно действие са в състояние да се превръщат в пяна, става ясно защо преди тяхното създаване като химични вещества, т.е. преди 1930 година, никой не е могъл да превърне течност

Biegeleisen published its results on the application of the sclerosing agent ethanolamine oleate (40,41).

In 1946, Reiner developed and introduced into clinical practice the chemical agent sodium tetradecyl sulfate, known under the trade name Fibrovein. Exactly twenty years later, Henschel in Germany published his own first results from the molecule he created, the substance Polidocanol. It appears on the market as a detergent called Aethoxysklerol. The success of this preparation was phenomenal and it quickly spread throughout the world. It is known that since 1966 there have been no publications on the development of other sclerosing agents that are superior to Polidocanol. During the National Phlebological Conference in Germany in 2007, it was announced that more than 240 million ampoules had been produced to date, treating more than 80 million patients worldwide (14). First in the world, in 1939 McAusland (18) applied the treatment of varicose veins with a sclerosing agent in the form of foam. The substance he first used to treat varicose veins was sodium morrhuate. McAusland created the “foam” by vigorously shaking the liquid in a sealed bottle, which also had a rubber stopper inside. He then aspirated the foam into his syringe and injected it intravenously. Since it is known that only substances with detergent action are able to turn into foam, it becomes clear why before their creation as chemicals, i.e. before 1930, no one could turn liquid sclerosing substance into foam (18).

Thanks to his own observations, McAusland has established the advantages of sclerosing foam over liquid sclerosing agents, as well as better end results. His words were: “In the treatment with foam it is better to follow the movement of the substance along the veins.” From 1944 he began to use the substance ethanolamine oleate to produce sclerosing foam (14,18).

2. Attempts to create sclerosing foam

Historically, foam was offered as a healing procedure long before 1939, when foam sclerotherapy began being implemented in the world. Foam has been used to treat many pathological conditions, such as skin burns, and even to put out fires. As far back as 1929, new engineering technologies were described for the rapid mixing of soap solutions with atmospheric air or other gas, which resulted in finely dispersed foam used in firefighting. Wilmsmann patented in 1964 a device in which foam is obtained by the rapid rotational movements of a brush with artificial hair immersed in a solution of detergents (36,37).

Since 1979, scientists have been working on the problem of the stability of different types of sclerosing foam, its half-life, as well as the correct ratio of liquid detergent to the corresponding amount of air or other

то склерозиращо вещество в пяна (18).

Благодарение на собствените си наблюдения McAusland установява предимствата на склерозиращата пяна пред течните склерозиращи агенти, както и по-добрите крайни резултати. Негови са думите: „При лечението с пяна може по-добре да се проследи движението на веществото по хода на вените...“. От 1944 г. той започва да използва веществото етаноламиноолеат за произвеждане на склерозираща пяна (14,18).

2. Опити за създаване на склерозираща пяна

Исторически погледнато пяната е предлагана като лечебна процедура много преди 1939 г., когато е поставено началото на пяносклеротерапията в света. Пяна е използвана за лечение на доста патологични състояния, например при изгаряния на кожата, дори за потушаване на пожари. Още през далечната 1929 г. са описани нови инженерни технологии за бързо смесване на разтвори на сапуни с атмосферен въздух или друг газ, при което се получава фино дисперсна пяна, използвана при гасенето на пожари. Wilmsmann патентовал през 1964 г. устройство, в което пяна се получава при бързите ротационни движения на четка с изкуствен косъм, потопена в разтвор на детергенти (36,37). От 1979 г. учените се занимават с проблема за стабилността на различните видове склерозираща пяна, за нейния „полуживот“, както и за правилното съотношение на течния детергент към съответното количество въздух или друг газ. През същата година Cunnigham публикува своите открития по този проблем (5).

През 1989 г. Poizot патентова устройство, при което смесването на газ и течност става посредством изключително фин филтър с големина на порите от 10 до 250 μm . И този автор набляга на факта, че лечението с пяна е по-качествено и по-добре контролируемо (23).

Успоредно с пионерите в прилагането на пяносклерозиращата техника, лечението на варикозната болест с течни склерозиращи вещества непрекъснато е подобрявано. Така например през 1944 г. Orbach е стигнал до „уникалната за времето идея“, че резултатите са много по-добри, когато склерозиращото вещество има по-голям и по-дълъг контакт с ендотела и не му се позволява да се разрежда прекалено много с кръвта. Той въвежда в клиничната практика техниката на предварително инжектиране на до 3 ml въздух, а непосредствено след него – на склерозиращото вещество. Тази техника той нарича „Airblock-Technik“ (20,21,22). Stemmer и съавтори публикуват статия през 1970 г., в която описват, че Airblock-Technik е подхо-

gas. In the same year, Cunnigham published his findings on this issue (5).

In 1989, Poizot patented a device in which the mixing of gas and liquid takes place by means of an extremely fine filter with a pore size of 10 to 250 μm . And this author emphasizes the fact that foam treatment is better and more controllable (23).

Along with the pioneers in the application of the foam sclerosing technique, the treatment of varicose veins with liquid sclerosing substances is constantly improving. For example, in 1944, Orbach came up with an idea, which was unique for his time, that the results were much better when the sclerosing substance had greater and longer contact with the endothelium and was not allowed to be diluted too much with blood. He introduced into clinical practice the technique of pre-injection of up to 3 mL of air, and immediately after—the sclerosing substance. He calls this technique Airblock Technique (20–22).

Stemmer and co-authors published an article in 1970 describing that Airblock Technique was suitable for veins with a caliber of up to 4 mm. For larger vessels, and especially for those vessels with a diameter of more than 8 mm, it has the opposite effect—the introduced air does not empty the vein from the blood, moreover, it prevents the direct contact of the sclerosing molecules with the endothelial cells (33).

In the same year that Orbach's publication appeared, Robert Rowden Foote's monograph was published in London (14). On the treatment of paniculate veins with a sclerosing agent, he wrote: “The best treatment method is the foam obtained by shaking 1 mL. ethanolaminoleate with air in a two-cubic syringe. Once the tip of the needle is already in the vein, the movement of the bubbles in the vessel can be visually observed” (9). From a modern point of view, it can be said that the 1:1 ratio of sclerosing substance and air introduced by Foote would more likely lead to the formation of a dispersion than to a foam. Because the dispersion is more fluid than the foam, it is unable to push blood out of larger diameter veins to make better contact with the endothelium.

In 1949, Karl Sigg adopted the Airblock Technique described five years earlier. He used it mainly to remove large diameter varicose veins and published results from over 4,000 absolutely problem-free treatment procedures. He even came to the conclusion that instead of air, foam could be introduced into the already punctured vein, followed by the sclerosing agent itself (32).

A few years later, Karl Sigg published the results of combining Orbach's Airblock Technique with Foote's: “Foam washes the blood in the varicose vein

дяща за вени с калибър до 4 mm. За по-големи, а особено за тези съдове с диаметър над 8 mm, е с обратен ефект – въведеният въздух не изпразва вената от кръвта, нещо повече, възпрепятства непосредствения контакт на склерозиращите молекули с ендотелните клетки (33).

В същата година, когато се появява публикацията на Orbach, в Лондон е отпечатана монографията на Robert Rowden Foote (14). Относно третирането на метличковидните вени със склерозиращ агент той пише: „Най-добрият лечебен метод е пяната, която се получава от разклащане на 1 ml етанол-аминолеат с въздух в една двукубикова спринцовка. Щом върхът на иглата вече е във вената, може визуално да се проследи движението на мехурчетата в съда“ (9). От съвременна гледна точка може да се каже, че въведеното от Foote съотношение 1:1 на склерозиращо вещество и въздух повече би довело до образуване на дисперсия, а не на пяна. Тъй като дисперсията е „по-течна“ от пяната, тя не е в състояние да изтласка кръвта от вените с по-голям диаметър, за да се получи по-качествен контакт с ендотела.

През 1949 г. Karl Sigg възприема описаната пет години по-рано „Airblock-Technik“. Той я използва основно за премахване на разширени вени с голям диаметър и публикува резултати от над 4000 абсолютно „безпроблемни“ лечебни процедури. Той дори стига до извода, че вместо въздух, в пунктираната вече вена може да се въведе пяна, а след нея и самият склерозиращ агент (32).

Няколко години по-късно Karl Sigg публикува резултати от комбиниране на техниката на Orbach „Airblock-Technik“ с тази на Foote – „Пяната полесно и по-бързо отмива кръвта във варикозната вена, отколкото чистият въздух“ (32).

През 1950 г. Orbach отпечатва статия, в която сам анализира резултатите от лечението с течен склерозант, като ги съпоставя с тези при прилагане на пяна. Той описва, че пяната дава от 3,5 до 4 пъти по-качествено лечение. Освен това установява, че при пяната веноспазмът е значително по-голям и по-продължителен (21).

През 1953 г. Ree публикува данни за 50 успешно излекувани пациенти с приложение на склерозираща пяна. Той я прилага в съотношение: на 6,6 ml въздух 2 ml склерозиращ агент, като пяната получава чрез интензивно разклащане на ампулата. След това аспирира мехурчетата и веднага ги въвежда във вената (29).

Значителен прогрес при лечението със склерозираща пяна прави Flückiger. Вместо известното до този момент антеградно склерозиране, през 1956

more easily and quickly than clean air” (32).

In 1950, Orbach published an article in which he himself analyzed the results of treatment with liquid sclerosant, comparing them with those in the application of foam. He described that the foam gave 3.5 to 4 times better treatment results. In addition, he found that with foam the venous spasm was significantly larger and longer (21).

In 1953, Ree published data on 50 successfully cured patients with sclerosing foam. He applied it in the ratio: on 6.6 mL of air 2 mL of sclerosing agent, and the foam was obtained by vigorous shaking of the ampoule. He then aspirated the bubbles and immediately introduced them into the vein (29).

Flückiger has made significant progress in the treatment of sclerosing foam. Instead of the hitherto known antegrade sclerosis, in 1956 he introduced retrograde sclerosis into clinical practice. The tip of the needle is already pointed distally in the direction of the patient's fingers. He found that the antegrade injection of foam diluted much faster with the flow of blood coming from the distal veins and less into the lateral branches. When retrograde sclerosis is performed, the thinning of the foam is less, the foam enters more lateral vessels and gives better results from the therapy. And another advantage: in retrograde sclerosis, the foam moves both to the fingers of the limb and proximally; thus a larger area is covered, while in antegrade sclerosis the movement of the foam is only in the direction of the outflow of venous blood (7).

Flückiger became famous with two more moments. He was the first in the world to find that the smaller the diameter of the foam bubbles, the better their contact with the endothelium and the better the resulting endothelial desquamation. His thought is: “The best prerequisite for the success of the treatment is the creation of a homogeneous sclerosing foam with extremely fine bubbles” (7,8).

Flückiger got acquainted with all the known ways to obtain foam. He proved that they were not suitable for creating bubbles with a small diameter and proposed his original method. He very carefully dipped the beveled tip of the needle with the syringe to only 2/3 of the liquid level in the ampoule. The remaining 1/3 was above the level. Upon subsequent aspiration through the plunger, a characteristic sound was heard in the syringe—liquids and air were automatically mixed, resulting in a fine stable foam that retained its properties for several minutes (7,8).

The cornerstone in the standardization of sclerosing foam was a publication by Mayer and Brücke in 1957 (17). The patent syringe with a double plunger—in front of the standard plunger a second one with a re-

г. той въвежда в клиничната практика ретроградното склерозиране. Върхът на иглата е насочен вече дистално в посока пръстите на пациента. Той установява, че при антеградното инжектиране на пияната тя много по-бързо се разрежда с притока кръв, идващ от дисталните отдели на вената, и по-малко навлиза в страничните клонове. Когато се извършва ретроградна склерозация, разреждането на пияната е в по-малка степен, пияната навлиза в повече странични съдове и дава по-добри резултати от проведената терапия. И още едно предимство: при ретроградната склерозация пияната се движи както към пръстите на крайника, така и проксимално; така се обхваща по-голяма площ, докато при антеградната склерозация движението на пияната е само по посока на оттичането на венозната кръв (7).

Flückiger става известен с още два момента. Пръв в света установил, че колкото мехурчетата на пияната са с по-малък диаметър, толкова по-добър е техният контакт с ендотела и толкова по-качествена е получената ендотелна десквамация. Негова е мисълта: „Най-добрата предпоставка за успеха при лечението е създаването на хомогенна склерозираща пияна с изключително фини мехурчета“ (7,8).

Flückiger се запознал с всички известни до момента начини за получаване на пияна. Доказал, че не са подходящи за създаване на мехурчета с малък диаметър и предложил свой оригинален метод. Той много внимателно потапял скосения връх на иглата със спринцовката само до 2/3 спрямо нивото на течността в ампулата. Останалата 1/3 била над нивото. При последваща аспирация чрез буталото в спринцовката се чувал характерен звук – автоматично се смесвали течности и въздух, като се получавала фина стабилна пияна, която запазва качествата си в продължение на няколко минути (7,8).

Крайгълен камък в стандартизирането на склерозиращата пияна е публикацията на Maueг и Brücke през 1957 г. (17). Те патентоват спринцовка с двойно бутало – пред стандартното бутало е поставено второ с многократно перфорирана повърхност. Това допълнително бутало се движи в цилиндъра на основното бутало. Така при бързите движения на второто бутало се постига смесване на течността, която е етаноламиноолеат, с въздуха в спринцовката. Получена е много качествена фина вискозна пияна. След клиничното приложение на тази пияна авторите пишат: „Никога не сме наблюдавали усложнения като кожни некрози и въздушни емболии при прилагане на тази пияна за

peatedly perforated surface was included. This additional piston moved in the cylinder of the main piston. Thus, during the rapid movement of the second piston, the liquid, which was ethanolamine oleate, was mixed with the air in the syringe. A very high quality fine viscous foam was obtained. After the clinical application of this drink, the authors wrote: “We have not observed anyone with skin necrosis and air embolism in the application of this foam for the treatment of varicose veins” (17).

Nevertheless, in 1962, Flückiger published his method for producing quality and viscous foam: a syringe with a needle in which air was aspirated, which was added to the vial of sclerosing substance; this system is turned vertically with the vial above the needle syringe (7). When the piston moves in both directions, a very fine foam, resembling white cream, is obtained. Flückiger also made additional announcements to his first publication in 1956.

He recommends elevation of the limb, as it should not be done only during the injection of the foam. This sloping position should be maintained for a few more minutes until the complete decomposition of the foam. The author finds that declivity helps the foam to be directed to the periphery—the fingers. In addition, it reduces the likelihood of some of the foam entering the deep venous system (7). At present, we know very well that in the treatment of foam the limb is placed in a sloping position—the foot with the toes is at 45°, there is a wait of about 5 minutes before compressing and massaging the treated vein (1,14).

However, the proposals for creating viscose foam do not end there. In 1969, Gillesberger proposed a negative pressure syringe that instantly produced foam when aspiration of the sclerosing agent was started (10). And in 1984, Hauer’s patented model was recognized: in a closed chamber, two parallel-inserted syringes were emptied simultaneously—one with liquid sclerosant, the other with air (13). Foam was immediately formed in this chamber, which was already aspirated with one syringe. And in 1986, Grigg connected two syringes 180 degrees apart: one with sclerosing fluid and the other with atmospheric air. The two syringes were connected by a thin plastic hose. When the two pistons moved simultaneously, turbulence was created, which turned the liquid into foam (14). All these attempts to create better quality foam were until 1986, i.e., before the introduction of echo-Doppler methods in phlebology.

3. Foaming using atmospheric air or other gases

It has already been mentioned that the first doctor in the world to inject foam intravenously for therapeutic purposes was McAusland. But how much air he

лечение на разширени вени...“ (17).

Независимо от тях през 1962 г. Flückiger публикува свой метод за получаване на качествена и вискозна пяна: спринцовка с игла, в която е аспириран въздух, е поставена върху флакона със склерозиращото вещество; тази система се обръща вертикално, като флаконът е над спринцовката с иглата (7). При движението на буталото в едната и другата посока се получава много фина пяна, наподобяваща бял крем. Flückiger същевременно прави и допълнителни нововъведения спрямо първата си публикация от 1956 г. Той препоръчва вече елевация на крайника, като тя да не е само по време на инжектиране на пяната, а това декливно положение да се запази още няколко минути до пълното саморазлагане на пяната. Авторът установява, че декливитетът помага пяната да се насочи към периферията – пръстите, освен това се намалява вероятността част от пяната да навлезе в дълбоката венозна система (7). Понастоящем и ние знаем много добре, че при лечение с пяна крайникът се поставя декливно – ходилото с пръстите е на 45° изчаква се около 5 минути преди да се компресираща и масажира обработената вена (1,14).

Но предложенията за създаване на вискозна пяна не свършват дотук. През 1969 г. Gillesberger предлага спринцовка с отрицателно налягане, с която, когато се започне аспирация на склерозиращия агент в нея, моментално се получава пяна (10). А през 1984 г. е признат патентованият модел на Haueg (13): в една затворена камера се изпразват едновременно две успоредно забити спринцовки – едната с течен склерозант, другата с въздух. В тази камера веднага се образува пяна, която вече се аспирира с едната спринцовка. А през 1986 г. Grigg свързва две разположени на 180° една спрямо друга спринцовки: едната е със склерозираща течност, а другата – с атмосферен въздух. Двете спринцовки са свързани с тънко пластмасово маркуче. При едновременното движение на двете бутала се създава турбуленция, която превръща течността в пяна (14).

Всички тези опити за създаване на по-качествена пяна са до 1986 г., т.е. преди навлизане на еходоплеровите методи във флебологията.

3. Създаване на пяна посредством атмосферен въздух или с други газове

Вече беше споменато, че първият в света лекар, който инжектира венозно с терапевтична цел въздух под формата на пяна, е McAusland. Но какво количество въздух е използвал за получаването на неговата пяна, все още не е известно. По-късно във времето Orbach доказва, че интравенозното

used to make his foam is still unknown. Later in time, Orbach proved that intravenous injection of small amounts of air without pre-created foam—only up to a few milliliters—was not dangerous for the patient (20–22).

Mayer and Brücke published a report in 1957 that intravenous injection of up to 40 mL into the varicose veins of the lower extremities did not cause air emboli and strokes (17). At the same time, scientists were working to introduce other gases into clinical practice for better contrast in radiology. Durant, Oppenheimer, and others also found in 1957 that intravascular injection of carbon dioxide better visualized intracardiac structures and coronary vessels. Thus, thanks to their developments, today we enjoy the success of CO₂ angiography, which is used in patients with a proven allergy to standard contrast agents (6).

In 1990, Hess's publication was published, in which he categorically rejected the introduction of atmospheric air into the human body due to the standard presence of a large percentage of nitrogen, which is difficult to dissolve in biological fluids. He proved that the biological gases oxygen and carbon dioxide have a much better solubility (11). Based on his developments, Cabrera introduced into clinical phlebological practice in 1994, instead of atmospheric air, the gases oxygen and/or carbon dioxide—separately or in different ratios (4).

And in 1999, Garcia Mingo was the first to publish a report on the use of noble gases to produce sclerosing foam. His first development was with helium. His patented device is called the Foam Medical System (14).

4. The introduction of ultrasound Doppler devices in phlebology

The introduction of B-mode technology of ultrasound equipment has led to real progress in phlebology. Barber was the first to report the use of an ultrasound Doppler in 1974 for diagnostic phlebological purposes (2). And it was not until 1989 that Knight, Vin, and Zygmunt were the first in the world to publish a report on the use of an ultrasound machine to inject a sclerosing agent (15). Their main purpose was to improve the safety of sclerosing treatment, to stop the so-called “blind” venous puncture and to prevent the risk of misdiagnosis of intra-arterial sclerosant. They proved that tracing the tip of the needle helps for accurate intravascular injection, as well as prevents possible paravasal application. All their developments are still relevant today and are included in the main guidelines (14).

In 1993, Michael Schadeck made another significant progressive step in phlebology. He mixed detergent with atmospheric air and found that these small bub-

инжектиране на малки количества въздух, без да е създадена предварително пяна – само до няколко милилитра, не е опасно за пациента (20,21,22).

Mauger и Brücke през 1957 г. публикуват съобщение, че интравенозното инжектиране на количества въздух до 40 ml във варикозните вени на долните крайници не води до въздушни емболии и мозъчни инсулти (17). Относително по същото време учените работят по внедряването в клиничната практика и на други газове с цел по-добър контраст в радиологията. Durant, Oppenheimer и други колеги също през 1957 г. установяват, че интраваскуларното инжектиране на въглероден диоксид по-добре визуализира интракардиалните структури и коронарните съдове. Така, благодарение на техните разработки, днес се радваме на успехите на СО₂-ангиографията, която се прилага при пациенти с доказана алергия към стандартните контрастни вещества (6).

През 1990 г. е отпечатана публикацията на Hess, в която той категорично отхвърля въвеждането в човешкия организъм на атмосферен въздух поради стандартното наличие на голям процент азот, който е трудно разтворим в биологичните течности. Той е доказал, че биологичните газове кислород и въглероден диоксид са с много по-добра разтворимост (11). Въз основа на неговите разработки Cabrera въвежда в клиничната флебологична практика през 1994 г. вместо атмосферен въздух газовете кислород и/или въглероден диоксид – поотделно или в различни съотношения (4).

А през 1999 г. първи в света Garcia Mingo публикува съобщение за използване на благородни газове за получаване на склерозираща пяна. Неговата първа разработка е с хелий. Патентованото от него устройство се нарича „Foam Medical System“ (14).

4. Внедряването на ултразвуковите доплерови уреди във флебологията

Внедряването на B-mode-технологията на ултразвуковата апаратура доведе до истински прогрес във флебологията. Първи Varber през 1974 г. съобщава за използването на ехографски доплеров апарат с диагностична флебологична цел (2). А едва през 1989 г. Knight, Vin и Zygmunt първи в света публикуват съобщение за използване на ултразвуков апарат при инжектиране на склерозиращ агент (15). Тяхната основна цел е да се подобри сигурността при извършване на склерозиращо лечение, да се преустанови с така наречената „сляпа“ венозна пункция и да се предотврати опасността от погрешно интраартериално въвеждане на склерозанта. Те доказват, че проследяването на върха на иглата спомага за точното интравазално инжекти-

bles in the vessel were an excellent contrast agent (31). The ultrasound probe perfectly traced the movement of sclerosing foam through the venous vessels from the injection site in the proximal direction. In June 1994, Juan Cabrera applied for a patent for his “injection foam” (4). A year later, he presented his first results from the treatment of varicose veins with this foam under constant ultrasound control. But it did not reveal how to prepare its “injection foam”. Historically, his name has been associated with pioneers who offered and performed sclerosing treatment using constant real-time ultrasound monitoring (14).

In 1999, Cabrera patented another way to make sclerosing foam. He used a dental polisher; a brush was attached to it, which rotated from the electric motor of the device at 8000 to 12000 revolutions per minute. The brush was immersed in a cylindrical tall bottle with a sclerosing agent. Carbon dioxide and/or oxygen were supplied to it. The rotational movements of the brush mixed the liquid with the gas and a sclerosing foam was formed (14).

5. Modern methods for preparation of sclerosing foam

In 1997, Alain Monfreux came up with his original idea for sclerosing foam: his liquid sclerosant syringe was sealed with a sterile stopper and had a small gap in the plunger. As the piston moved in the opposite direction of the plug and back from the gap, a small amount of air entered, which turned the liquid into foam. This method was then quickly adopted by French phlebologists (19). Nevertheless, in the same year in Germany, Gillesberger proposed his own method, similar to the French. Two years later in Italy, a team consisting of Sadoun, Benigni, and Sandos Gaston presented their own versions of the sclerosing technique offered by Monfreux (30).

In 1999, two more interesting ways to create highly viscous foam were published. The first was associated with the name of Javier Garcia Mingo. It mixed helium or carbon dioxide with liquid sclerosant in a closed system, thus increasing the pressure inside. This mixture left the closed system through an opening of very small diameter in the form of sclerosing foam. It was aspirated and injected into the patient’s vein (14).

In December of the same year, Lorenzo Tessari proposed a completely new method, which is still relevant today. This is the method with the two syringes and the three-way tap between them. There is atmospheric air in one syringe and a sclerosing agent in the other. The synchronous movement of the two pistons in the three-way valve creates turbulence, which produces sclerosing foam. Shortly afterwards, Tessari found that if he placed the tap in a semi-open state,

ране, както и предпазва от евентуална паравазална апликация. Всички техни разработки са актуални и днес и са включени в основните гайдлайни (14). През 1993 г. Michael Schadeck прави нова съществена прогресивна крачка във флебологията. Той смесва детергент с атмосферен въздух и установява, че тези малки мехурчета в съда са отлично контрастно вещество (31). С ехографската сонда идеално се проследява движението на склерозиращата пяна по венозните съдове от мястото на инжектиране в проксимална посока. През юни 1994 г. Juan Cabrera подава документи за патентоване на неговата „инжекционна пяна“ (4). Една година по-късно той представя първите си резултати от лечението на стволони разширени вени с тази пяна под постоянен ехографски контрол. Но не разкрива начина на приготвяне на неговата „инжекционна пяна“. От историческа гледна точка неговото име се свързва с пионерите, които предлагат и извършват склерозиращо лечение, използвайки постоянен ехографски контрол в реално време (14). През 1999 г. Cabrera патентова друг начин за получаване на склерозираща пяна. Той ползва стоматологичен полиращ уред; към него е закрепена четчица, която се върти от електромотора на уреда с 8000 до 12 000 оборота в минута. Четчицата е потопена в цилиндрична висока стъкления с със склерозиращ агент. Към него се подава въглероден двуокис и/или кислород. Въртеливите движения на четчицата смесват течността с газа и се получава склерозираща пяна (14).

5. Съвременни методи за приготвяне на склерозираща пяна

През 1997 г. Alain Monfreux предлага своя оригинална идея за склерозираща пяна: предложената от него спринцовка с течен склерозант е затапена със стерилна тапа, а на буталото има малък процеп. При движението на буталото в посока срещу тапата и обратно от процепа навлиза малко количество въздух, който превръща течността в пяна. Този метод тогава бил бързо възприет от френските флеболози (19). Независимо от него през същата година в Германия Gillesberger предлага свой метод, подобен на френския. Две години по-късно в Италия колектив от Sadoun, Benigni и Sandos Gaston предлагат свои варианти на склерозиращата техника, предложена от Monfreux (30).

През 1999 г. се публикуват още два интересни начина за създаване на високовискозна пяна. Първият е свързан с името на Javier Garcia Mingo. Той смесва в една затворена система хелий или въглероден двуокис с течен склерозант, като налягането по този начин вътре се повишава. Тази смес на-

the diameter of the gap in the tap, where the liquid and atmospheric air passed, became smaller, which significantly improved the quality of the sclerosing foam. For the first time in the world, an extremely fine high-viscosity creamy foam was obtained (34). The method was quickly adopted throughout Italy, and even in 2001 the relevant guidelines were published to standardize the rules for creating this foam (14).

In 2000, Trinidad Vazques Magdiel developed a special device for creating sclerosing foam by directing oxygen to the liquid from a detergent through a filter. The resulting foam was deposited on a membrane from which it is aspirated with a syringe (14).

It was found that until 2000, all attempts to create sclerosing foam showed the same drawback—the inability to reproduce foam with the same parameters. Each new foam had a different consistency from the previous one and different homogeneity. Therefore, scientists have begun looking for ways to create foam with good reproducibility, new ways and methods that are close to the proposed technique of Tessari. In the laboratory, the focus was mostly on foam with better stability. The scientists' experiments were focused on the most correct ratio of liquid and gas, the size and type of syringes, the type of connecting element between them, the size of the nozzle, etc. As the best way to obtain sclerosing foam, the use of two 10 mL syringes was proposed, in one of which 8 mL of air is aspirated through a sterile filter with pores of 0.2 μm , and in the other—2 mL of sclerosing substance. Both syringes must be luer-lock and connected to a suitable adapter. They are located in one plane—opposite each other. In the beginning, only one plunger is used—the syringe with liquid: it is pressed five times against resistance. This mixes the liquid with the sterile air. The resulting 10 mL of foam is then transferred in successive pumping movements from one syringe to the other. Finally, a well-homogeneous high-viscosity sclerosing foam is obtained (14,39,40,41). In the scientific literature, this method is described as DSS—Doppelspritzensystem—a system of double syringes, or as Tessari-DSS (40).

In 2001, Gachet published his method for creating sclerosing foam, which in principle closely resembles the Flückigers methodology of 1956 (14).

In the same year, a third European patent was issued to the team of Harman, Pollock, and co-authors for their development: two vessels, one with liquid—detergent, and the other with compressed air, are connected by a narrow gap. When air passes from one vessel to another, where the liquid is, a highly viscous foam is obtained (12).

In 2001, a newly created computer-mechanical device

пуска затворената система през отвор с много малък диаметър под формата на склерозираща пяна. Тя се аспирира и въвежда във вената на пациента (14).

През декември същата година Lorenzo Tessari предлага свършено нов метод, който и до днес е актуален. Това е методът с двете спринцовки и трипътния кран между тях. В едната спринцовка има атмосферен въздух, а в другата – склерозиращ агент. При синхронното движение на двете бутала в трипътния кран се създава турбуленция, която „произвежда“ склерозираща пяна. Малко след това Tessari е установил, че ако постави крана в полуотворено състояние, диаметърът на процепта в крана, където преминават течността и атмосферният въздух, става по-малък, а това значително подобрява качеството на склерозиращата пяна. За първи път в света се е получила изключително фина високовискозна кремообразна пяна (34). Методът бързо е възприет в цяла Италия, като дори през 2001 г. са публикувани съответните гайдлайни, които да стандартизират правилата за създава-

developed by Hamel and Desnos was reported. These scientists, together with colleagues, launched a prospective randomized study in patients with stem varices of the saphenous vein. They compared the results of the applied treatment with 3% foam with the results in patients who received standard treatment with 3% liquid sclerosant (14).

In 2002, doctors Wollmann and Schliephake, who worked in Wiesbaden for the manufacturer of sclerosing agents Kreussler, proposed their own method for mixing sterile air with a sclerosing agent, placing the liquid in a special cartridge. Work was underway to address the identified shortcomings of this system, and in 2005 a significantly improved version of the Tessari-DSS system was published for the first time. It's called EasyFoam. The first novelty is the use of special syringes with low silicone content. Second: the amounts of gas and liquid on the scales of the two syringes are precisely determined (Figs. 1 and 2).

It was found that when complying with the ratio of 7.4 mL of gas:1.6 mL of liquid, the resulting foam has the highest qualities. EasyFoam is available with sterile air in one syringe. The resulting foam has a high vis-

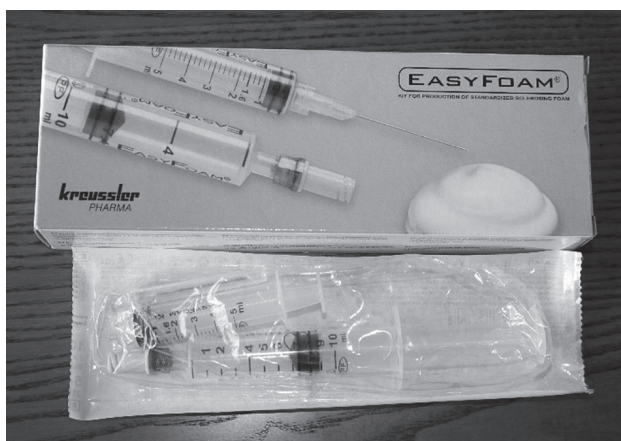


Fig. 1. Ready-made kit with silicone-poor syringes, one of which is with sterile air

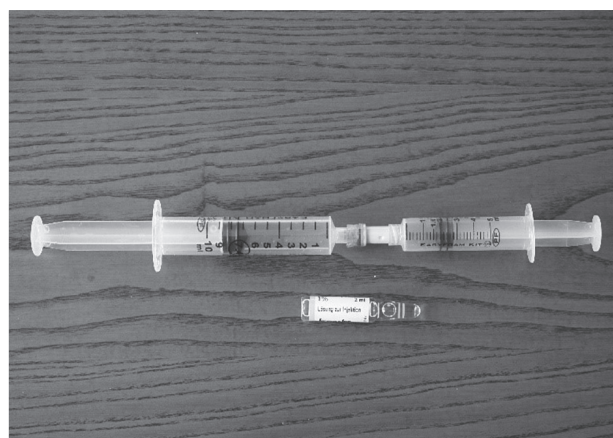


Fig. 2. Articulated syringes with 7.4 ml sterile air and 1.6 ml sclerosing agent

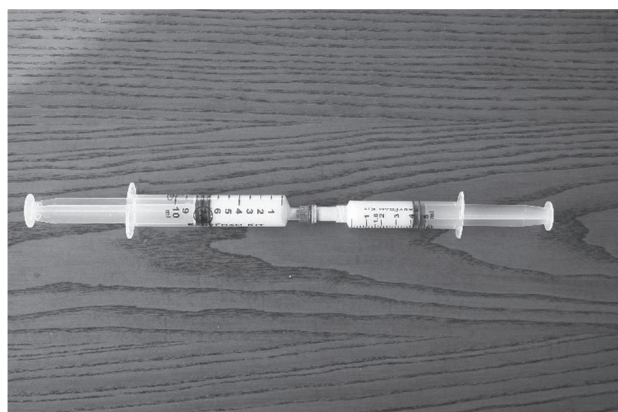


Fig. 3. 10 mL of foam is divided into the two syringes



Fig. 4. Foam with high viscosity and stability

не на тази пяна (14).

През 2000 г. Trinidad Vazques Magdiel разработва специален уред за създаване на склерозираща пяна, като към течността от детергент насочва през филтър кислород. Получената пяна се отлага върху мембрана, от която се аспирира със спринцовка (14).

Установено е, че до 2000 г. всички опити за създаване на склерозираща пяна показват един и същ недостатък – невъзможност от възпроизводство на пяна с едни и същи параметри. Всяка нова пяна била с различна консистенция от предходната и с различна хомогенност. Затова учените започват да търсят начини за създаване на пяна с добра възпроизводимост, нови начини и методи, които да са близки с предложената техника на Tessari. В лабораторни условия се е работило най-вече за пяна с по-добра стабилност. Опитите на учените са били насочени към най-правилното съотношение на течност и газ, големината и вида на спринцовките, вида на свързващия елемент между тях, големината на дюзата и т.н. Като най-добър начин за получаване на склерозираща пяна е предложено използването на две спринцовки от 10 ml, като в едната се аспирира въздух 8 ml през стерилен филтър с пори от 0,2 μm , а в другата – 2 ml склерозиращо вещество. Двете спринцовки са задължително luer-lock и са свързани с подходящ адаптер. Те са разположени в една равнина – една срещу друга. В началото се работи само с едното бутало – на спринцовката с течност: пет пъти се натиска срещу съпротивление. Така се смесва течността със стерилния въздух. След това в продължение на седем пъти получената 10 ml пяна се премества с последователни помпени движения от едната в другата спринцовка. Накрая се получава добре хомогенна високовискозна склерозираща пяна (14,39,40,41). В научната литература този метод се описва като „DSS“ – Doppelspritzensystem – система на двойните спринцовки, или като „Tessari-DSS“ (40).

През 2001 г. Gachet публикува свой метод за създаване на склерозираща пяна, който принципно много наподобява методиката на Flückigers от 1956 г. (14).

През същата година е издаден трети европейски патент на колектива Harman, Pollock и съавтори за тяхната разработка: два съда, единият с течност – детергент, а другият с въздух под налягане, са свързани помежду си с тесен процеп. При преминаване на въздуха от единия съд в другия, където е течността, се получава високовискозна пяна (12).

През 2001 г. се съобщава за новосъздадено компютърно-механично устройство, разработено от

cosity and greater stability (Fig. 3 and 4).

The fourth novelty is the special adapter that connects the two syringes (Fig. 1, 2, and 3).

This system has been tested in the following years in several randomized clinical trials and has been shown to be effective (14). It is currently considered to be the method of choice in the preparation of foam for sclerosing treatment.

CONCLUSION

With the introduction of the method of foam sclerotherapy, significant successes have been achieved in the sclerosing treatment of varicose veins. It is possible in the near future for new more advanced methods to be proposed and validated in clinical practice. For now, however, foam sclerotherapy is the cheapest and most profitable method for radical treatment of varicose veins (3,16,24–28). Provided that it is performed according to the rules, the success rate is over 95% and the chance of recurrences is minimized. At the Phlebological Congress in Bologna in 2003, John Bergan openly stated: “Foam is the future of varicose vein treatment” (14). His conclusion is still valid today.

Address for correspondence:

Angel Angelov
Medical University of Varna
55 Marin Drinov St
9002Varna
e-mail: dr_angelov@abv.bg

REFERENCES

1. Angelov A, Endovenous laser ablation of trunk varicose veins. Monography. Medical University -Varna, 2019, 65-70, 84-88, 121-125
2. Barber F, Baker D, Nation A et al: Ultrasonic duplex echo-Doppler scanner. IEEE Trans. Biomed Eng 1974; 21: 109.
3. Breu FX, Guggenbichler S, Wollmann JC, 2nd European Consensus Meeting on Foam Sclerotherapy, 28-30 April 2006, Tegernsee, Germany. Vasa 2008, 37(71): 1-32.
4. Cabrera Carrido J, Cabrera Garcia-Olmedo J, Injectable micro foam containing a sclerosant agent. European Patent Office, EP 656203A1; 21.06.1994.
5. Cunningham CJ, Method and apparatus for producing foam, European Patent Office, EP 11381A, 16.10.1979
6. Durant TM, Stauffer HM, Oppenheimer MJ, Paul RE, Safety of intravascular carbon dioxide and the use for roentgenology visualization of intracardiac structures. Ann Int Med, 1957; 47:191-201.
7. Flückiger P. Beitrag zur Technik der ambulanten Varizenbehandlung. Die med Welt 1963; 12:617-621.

Hamel и Desnos. Тези учени, съвместно с колеги, стартират проспективно рандомизирано изследване при пациенти със стволони варици на вена сафена магна. Сравняват резултатите от приложението лечение с 3%-ова пяна с резултатите при пациенти, на които е извършено стандартно лечение с 3% течен склерозант (14).

През 2002 г лекарите Wollmann и Schliephake, които работят във Вийзбаден при производителя на склерозиращи агенти Kreussler, предлагат собствена методика за смесване на стерилен въздух със склерозиращ агент, като течността е поставена в специален патрон. Работи се върху отстраняване на констатираните недостатъци на тази система, като през 2005 г. е публикувана за първи път значително подобрена версия на системата на Tessari-DSS. Наречена е „EasyFoam“. Като първа новост се отбелязва използване на специални спринцовки с ниско силиконово съдържание. Второ: точно са определени количествата газ и течност на скалите на двете спринцовки (фиг. 1 и 2).

Установено е, че при спазване на съотношението 7,4 ml газ : 1,6 ml течност получената пяна е с най-високи качества. „EasyFoam“ се предлага със стерилен атмосферен въздух в едната спринцовка. Получената пяна е с голям вискозитет и по-голяма стабилност (фиг. 3 и 4).

Четвъртата новост е специалният адаптер, който свързва двете спринцовки (фиг. 1, 2 и 3).

Тази система е тествана през следващите години в няколко рандомизирани клинични проучвания и е с доказана ефективност (14). В настоящия момент се счита, че тя е метод на избор при подготвяне на пяна за склерозиращо лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С въвеждане на метода пяносклеротерапия се постигнаха значителни успехи при склерозиращото лечение на разширени вени. Възможно е в близко бъдеще в клиничната практика да се предложат и утвърдят нови по-авангардни методи. Засега обаче пяносклеротерапията се явява най-евтиният и изгоден метод за радикално лечение на варикозната болест (3,16,24-28). При условие, че е изпълнена по правилата, успеваемостта е над 95% и появата на рецидиви е сведена до минимум. През 2003 г. на флебологичния конгрес в Болоня John Bergan открито заяви: „Пяната е бъдещето на лечението на разширените вени“ (14). Неговото заключение е валидно и днес.

8. Flückiger P. Nicht-operative retrograde Varizenverödung mit Varsylschaum. Schweiz Med Wochenschr 1956; 48:1368-1370.
9. Foote RR, The injection treatment. London: HK Lews&Co. Ltd., 1944; 13-44.
10. Gillesberger W. Die Ausrüstung der phlebologisch tätigen Dermatologen. Z Hautkrankheiten 1969; 44:669-674.
11. Hess H. Digitale Subtraktionsangiographie mit Kohlendioxid: eine Alternative zur Extremitätenangiographie mit jodhaltigen Kontrastmitteln. Fortschr Röntgenstr. 1990; 153:233-238.
12. Harman AD Harper PV, Pollock N, Sinclair GS, Generation of therapeutic microfoam, European Patent Office EP 13372338B1; 23.11.2001.
13. Hauer G. German Patent DE 34 17 182 C2. Zwilling-Spritzen-Set. 1984.
14. Hübner K, Praktische Sklerotherapie, 2008, 142-160, 164-185.
15. Knight RM, Vin F, Zygmunt JA, Ultrasonic guidance of injection into the superficial venous system, Phlebology 1989; 339-341.
16. Kressler: Fachinformation Aethoxysklerol 0,25%, 0,5 %, 1 %, 2 % und 3 %; Stand Oktober 2009, Chemische Fabrik Kreussler & Co GmbH.
17. Mayer H, Brücke H. Angiologie - Zur Ätiologie und Behandlung der Varizen der Unteren Extremitäten. Chir Prax 1957; 4:521-528.
18. McAusland S. The modern treatment of varicose vein. Med Press Circular 1939; 201: 404-410.
19. Monfreux A. Traitement sclerosant des troncs sapheniens et leurs collaterals de gros calibre par la methode mus. Phlebology 1997; 50:351-353.
20. Orbach EJ, Sclerotherapy of varicose veins – Utilization of an intravenous air block. Am J Surg 1944; LXVI(3): 362-366.
21. Orbach EJ, Petretti AK. The thrombogenic property of foam of a synthetic anionic detergent. Angiol 1950; 1:237-243.
22. Orbach EJ, Contributions to the therapy of varicose complex. J INT College Surgeons 1950; 6:765-771.
23. Poizot E, Device for producing foam, European Patent Office, EP 379818A1, 21.12.1989.
24. Rabe E, Otto J, Schliephake D, Pannier F Efficacy and safety of great saphenous vein sclerotherapy using standardized polidocanol foam (ESAF): A randomized controlled multicenter clinical trial. Eur J Endovasc Vasc Surg 2008; 35:2238-2245.
25. Rabe E, Pannier F, Gerlach F, Breu FX., Guggenbichler S., Wollmann JC., Leitlinie Sklerosierungsbehandlung der Varikose, Phlebologie 2008; 37:27-34.
26. Rabe E, Pannier-Fischer F, Gerlach F. et al. Guidelines for sclerotherapy of varicose veins. Dermatol Surg 2004; 30:687-693.
27. Rabe E, Schliephake D, Otto J, Breu FX, Pannier F: Sclerotherapy of telangiectasis and reticular veins: a double-blind, randomized comparative clinical

Адрес за кореспонденция:

Ангел Ангелов
 Медицински университет – Варна
 ул. „Марин Дринов“ 55
 Варна 9002
 e-mail: dr_angelov@abv.bg

- trial of polidocanol, solidum tetradecyl sulphate and isotonic saline (EASI study). *Phlebology* 2010; 25:124-131.
28. Rabe E, Gerlach F, Breu FX, Guggenbichler S, Stücker M, Pannier F, Leitlinie: Sklerosierungsbehandlung der Varikose, *Phlebologie* 2012; 4:3-10.
 29. Ree A. Etamolin foam in the treatment of varicose veins. A new method. *Acta Dermatovenerol.* 1953; 33:435-436.
 30. Sadoun S, Benigni JP, The treatment of varicosities and telangiectases with TDS or lauromacrogol foam: video tape: UIP World Congress of Phlebology, Sydney, 1998.
 31. Schadeck M. Echosclerose de la grande Saphene. *Phlebologie* 1993;46:673-682.
 32. Sigg K, Neuere Gesichtspunkte zur Technik der Varizenbehandlung. *Ther Umsch* 1949; 6:127-134.
 33. Stemmer R, Kopp C, Voglet F, Physikalische Studie der Sklerosierungsinjektion, *Zentralbl Phlebol* 1970; 9(2): 112-123.
 34. Tessari L, Cavezzi A, Frullini A, Preliminary experience with a new sclerosing foam in the treatment of varicose veins. *Dermatol Surg* 2001; 27:58-60.
 35. Waldschmidt E, Device for producing foam. Unite States Patent Office, US 2043599A, 09.06.1936
 36. Wildenhues B. Catheter assisted foam sclerotherapy: A new minimally invasive method for the treatment of the trunk varicose of the long and short saphenous veins. *Phlebology* 2005; 34:165-170.
 37. Willsmann H. Schaumbestimmung von Tensiden mit einer Reibschaummethode. *Fette, Seifen, Anstrichmittel*, 1964,66,11, 955-961
 38. Wollmann JC, Die Geschichte der Sklerosierungsschäume, *Praktische Sklerotherapie*, 2008, 142-149.
 39. Wollmann JC, Herstellung und Eigenschaften von Sklerosierungsschaum, *Vasomed* 2004; 16,1:24.
 40. Wollmann JC, Schaum – zwischen Vergangenheit und Zukunft, *Vasomed* 2002; 16:34-35.
 41. Wollmann JC, The history of sclerosing foams, *Dermatol Surg* 2004; 30:694-703.