

# Zespół pozakrzepowy – aktualny stan wiedzy na temat patomechanizmu choroby i nowych aspektów leczenia

Pathogenesis and modern aspects of treatment of postthrombotic syndrome – current state of knowledge

**Grzegorz Biolik, Jacek Kostyra, Przemysław Nowakowski, Waclaw Kuczmik, Damian Ziaja, Krzysztof Ziaja**

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyni Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach (Department of General and Vascular Surgery, Silesian Medical University, Katowice, Poland)

---

### Streszczenie

W artykule przedstawiono aktualne poglądy dotyczące epidemiologii, czynników ryzyka, patomechanizmu oraz niektórych aspektów leczenia zespołu pozakrzepowego. Opracowanie przygotowano na podstawie wytycznych przedstawionych na XIV oraz XV Kongresie Światowej Unii Flebologicznej.

**Słowa kluczowe:** przewlekła niewydolność żylna, zespół pozakrzepowy, żylna zakrzepica głęboka, żylna owrzodzenie podudzia, terapia uciskowa, leczenie chirurgiczne

### Abstract

The aim of this study was to explain some of the aspects of the epidemiology, risk factors, pathomechanism and treatment of postthrombotic syndrome. It was prepared in regard to directives from the XIV and XV Congress of the International Union of Phlebology.

**Key words:** chronic venous insufficiency, postthrombotic syndrome, deep vein thrombosis, venous leg ulcer, presso-therapy

---

Celem pracy jest przedstawienie niektórych nowych aspektów patomechanizmu rozwoju zespołu pozakrzepowego oraz nowych sposobów leczenia tej choroby. Praca powstała na podstawie wytycznych przedstawionych na XIV oraz XV Kongresie Światowej Unii Flebologicznej.

Dawniej zespół pozakrzepowy określano jako zespół trwałych zaburzeń w odpływie krwi z kończyn dolnych w następstwie niedrożności lub uszkodzenia żył głębokich i przesywających oraz ich zastawek przez proces zakrzepowy [1–6].

Obecnie zespołem pozakrzepowym określa się przewlekłą niewydolność żylną, która powstała w następstwie przebytej zakrzepicy żylniej. Takie ujęcie ma szerszy charakter i dotyczy wczesnych stadiów choroby, które nie dają żadnych objawów lub inne specyficzne dla innych chorób (w ponad połowie przypadków zakrzepicy dystalnej nie obserwuje się żadnych objawów klinicznych) [7, 8].

The aim of this paper is a selective explanation of some new aspects of the pathogenesis and treatment of postthrombotic syndrome in patients suffering from this disease. This paper was prepared in regard to directives from the XIV and XV Congress of the International Union of Phlebology.

An old definition explains “postthrombotic syndrome” as a complex of permanent disturbances of blood outflow from the lower extremities as result of insufficiency or damage of the deep veins, perforating veins or their valves by a thrombotic process [1–6].

Currently “postthrombotic syndrome” is recognized as a chronic vein insufficiency as a result of deep vein thrombosis. This definition is shorter and includes the early stages of diseases which do not give any symptoms or give specific indications for other diseases (about of 50% of distal DVT cases do not display any symptoms) [7, 8].

## Epidemiologia zespołu pozakrzepowego

Mimo wczesnej diagnostyki, nowych, bezpiecznych i skutecznych metod leczenia zakrzepicy żyłnej częstość występowania zespołu pozakrzepowego jest wciąż duża (30–80%), zwłaszcza w społeczeństwach wysoko uprzemysłowionych [1, 3–5, 9–12].

Trzy komponenty zakrzepicy żyłnej szczególnie istotnie wpływają na rozwój zespołu pozakrzepowego:

- postępujące uszkodzenie zastawek żylnych;
- utrudniony odpływ związany z częściową lub całkowitą niedrożnością układu żylnego;
- obecność skrzeplin.

Ryzyko rozwoju przewlekłej niewydolności żyłnej ze współistniejącym owrzodzeniem, jako następstwo zakrzepicy, ocenia się na 2–10% w ciągu 10 lat od przebytej zakrzepicy żył głębokich (DVT, *deep vein thrombosis*), jednak u 30% lub więcej chorych wcześniej rozwinię się zespół pozakrzepowy o przebiegu łagodnym lub średnio nasilonym [4, 9–12].

Całkowita częstość występowania owrzodzeń żylnych jest wysoka. Szacuje się, że dotyczy ona 0,8–1% populacji ogólnej i wzrasta wraz z wiekiem [1, 9, 11, 12]. Co ważne, wśród populacji osób w wieku powyżej 65 roku życia częstość występowania owrzodzenia o etiologii żyłnej jest wyższa i wynosi 1,9–3,6% [10, 13].

Ocena się, że aż 70–80% owrzodzeń kończyn dolnych, szczególnie podudzi, wiąże się z etiologią żylną, z czego aż 30% jest bezpośrednim następstwem zespołu pozakrzepowego [14, 15].

## Patofizjologia zespołu pozakrzepowego i owrzodzenia żylnego — obecny stan wiedzy

Odczyn zapalny wywołany nadciśnieniem w układzie naczyń żylnych oraz nadciśnieniem na poziomie mikrokrążenia wydaje się głównym czynnikiem rozwoju zmian troficznych skóry. Pod wpływem miejscowych zmian zapalnych dochodzi do migracji neutrofilów, makrofagów i limfocytów do warstwy podśródbłonkowej i następnej proliferacji komórek śródbłonka naczyń oraz fibroblastów warstwy podśródbłonkowej. Uwalniane przez te komórki proteiny i enzymy do macierzy pozakomórkowej oddziałują wielokierunkowo: na komórkę — wpływając na jej funkcję, a zwłaszcza na cykl komórkowy — oraz na skład macierzy pozakomórkowej. To właśnie pod wpływem tych protein inicjowana apoptoza w obrębie komórek skóry właściwej oraz naskórka prowadzi do rozwoju owrzodzenia. Głównym czynnikiem wyzwalającym, jak w większości tkanek, jest aktywność genu *bcl-2* [16–22].

Zwiększona koncentracja w macierzy pozakomórkowej takich protein, jak: Fas, Fas-L, *bcl-2*, kolagen, elastyna, tenascyna, fibronektyna oraz zmiana aktywności proteolitycznej metaloproteinaz i ich inhibitorów, wykazuje ścisły związek ze stopniem uszkodzenia skóry oraz lokalnymi możliwościami naprawczymi [22]. Remodeling macierzy pozakomórkowej przy udziale metaloproteinaz i ich inhibitorów prowadzi do osłabienia ściany i rozwoju

## Epidemiology of postthrombotic syndrome

Despite early diagnostics and modern, safe and effective methods of treatment, the frequency of the occurrence of postthrombotic syndrome still is at a high level of between 30–80% in highly-industrialized populations [1, 3–5, 9–12].

Three components of vein thrombosis have crucial implications for postthrombotic syndrome occurrence, especially:

- progressive damage of the valvular system;
- difficult blood outflow related to partial or total occlusion of the venous system;
- the presence of thrombi.

The risk of the occurrence of chronic venous insufficiency (CVI) with the presence of a venous ulcer, as the result of thrombosis is estimated at 2–10% during a 10 year follow up after DVT. However, in 30% of patients postthrombotic syndrome arises earlier in benign or moderate intensification [4, 9–12].

The total frequency of occurrence of venous ulcers is high and is assessed at 0.8–1% in the general population and increases with the age of patients [1, 9, 11, 12]. Moreover, in patients aged 65 years and older, the frequency of the occurrence of leg venous ulcer is higher and is assessed at 1.9–3.6% [10, 13].

On the other hand, it has been evaluated that 70–80% of leg ulcers have a venous origin and almost 30% are related to postthrombotic syndrome [14, 15].

## Pathophysiology of postthrombotic syndrome and venous ulcer — current state of knowledge

Inflammatory reaction caused by hypertension in the macro-venous system and in micro-circulation is considered as the main reason of trophic skin changes. Neutrophile, macrophage and lymphocyte cells migration to the subendothelial layer and consecutive hyper-proliferation of endothelial cells and fibroblasts localized in the subendothelial layer are related to local inflammatory changes. Proteins and enzymes released into the extra-cellular matrix by these cells have multi-directional effects, such as: on cells by regulating cell functionality and cellular cycle especially, as well as on the composition of extra-cellular matrix. An initiated apoptosis by these enzymes and proteins in the skin and skin epidermis results in the appearance of ulcers. Similarly to most other tissues, the main factor responsible for all these changes is the activity of the *bcl-2* gene [16–22].

An enlarged concentration of such proteins as Fas, Fas-L, *bcl-2*, collagen, elastin, tenascin, fibronectin in the extra-cellular matrix and a changeover of the proteolytic activity of metaloproteinases and their inhibitors is strongly related to the intensity of skin damage and its ability to regenerate [22]. The remodelling of the extra-cellular matrix by the metaloproteinases and their inhibitors leads to the debilitating of the vessel wall and to the development of varicose veins, but in particular reference to valves — to their insufficiency [16, 17, 19, 21, 22].

żyłaków, a w przypadku zastawki — do jej niewydolności [16, 17, 19, 21, 22].

Zatem wydają się, że kontrola nad programowaną śmiercią komórki jest najważniejszym czynnikiem warunkującym zahamowanie postępu przewlekłej niewydolności żyłnej (CVI, *chronic venous insufficiency*), szczególnie krańcowych jej postaci [22].

### Nadciśnienie w układzie żylnym

Fizjologicznie podczas skurczu mięśni łydki, przy zachowanej drożności układu głębokiego i wydolności zastawek w naczyniach wszystkich trzech układów, dochodzi do zmniejszenia ciśnienia spoczynkowego w obrębie żył głębokich i zatok podudzia z 90 mm Hg do około 30 mm Hg [2, 4, 5, 8, 10, 23–25]. Uszkodzenie jednego z elementów powyższego układu, na którymkolwiek poziomie, prowadzi do rozwoju nadciśnienia żylnego i wszelkich jego niekorzystnych następstw [4, 5, 10, 25]. Najczęstsze przyczyny wpływające na rozwój nadciśnienia żylnego przedstawiono w tabeli I.

Odpoczynek w pozycji horyzontalnej — bez uniesienia kończyn powyżej poziomu serca — zmniejsza nadciśnienie żyłne do wartości rzędu 12–15 mm Hg. Stwierdzono, że u chorych z zespołem pozakrzepowym o przebiegu średnio ciężkim lub ciężkim i niskim ryzyku nawrotu DVT właśnie przybieranie tej pozycji najszybciej zmniejsza obrzęk i prowadzi do epitelializacji owrzodzenia [4, 5, 8, 10, 15, 24].

Analiza Partscha wykazała, że zastosowanie stopniowanej terapii uciskowej w zakresie 11–21 mm Hg u osób wykonujących pracę stojącą lub siedzącą w znaczący sposób redukuje zarówno nasilenie tak zwanego wieczornego obrzęku kończyn, jak i dolegliwości współistniejącej niewydolności żyłnej [5, 8, 24].

### Rola otyłości w rozwoju niewydolności żyłnej i owrzodzenia żylnego

Nasilenie niewydolności żyłnej oraz częstość występowania owrzodzenia żylnego wzrastają proporcjonalnie do wieku chorych [14, 18, 20, 22]. U około 25% pacjentów z owrzodzeniem żylnym obserwuje się znaczną nadwagę, jednak wyniki kilku badań randomizowanych wskazują, że sama otyłość nie jest istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia owrzodzenia żylnego w przeciwieństwie do płci żeńskiej, wieku czy liczby przebytych ciąż [7, 11, 12].

Czas trwania choroby, a w związku z tym leczenia chorych otyłych, jest znacząco dłuższy niż chorych bez otyłości. Również refluks w obrębie żyły podkolanowej (niewydolność układu głębokiego) częściej obserwuje się u chorych otyłych [18, 23, 26], a także występowanie uczucia bólu, ciężkości kończyn dolnych, parestezji i świądu. Można zatem stwierdzić, że otyłość wpływa na nasilenie dolegliwości w przebiegu każdej postaci przewlekłej niewydolności żyłnej, co dodatkowo nasila zaawansowany wiek. Istotna jest właściwa diagnoza typu otyłości i różnicowanie otyłości kończyn dolnych z obrzękiem kończyn [15, 16]. Najczęstsze przyczyny obrzęku w kończynach przedstawiono w tabeli II.

It seems that control of programmed cell death is the most important factor which slow down the CVI progress and the terminal stages of this disease especially [22].

### Hypertension in the venous system

Physiologically, during calf muscle contraction a decrease in resting blood pressure from 90 mm Hg to 30 mm Hg in the venous system is observed and the correct function of valvular system and patency of all three venous systems are presented [2, 4, 5, 8, 10, 23–25]. Insufficiency of one of described elements leads to venous

Tabela I. Najczęstsze przyczyny nadciśnienia żylnego  
Table I. The most frequent causes of venous hypertension

| Patogeneza nadciśnienia<br><i>Pathogenesis of venous hypertension</i>  | Lokalizacja patologii<br><i>Pathology localization</i>  |
|--|---|
| Refluks w układzie powierzchownym<br><i>Reflux in superficial veins</i>  | Żyła odpiszczelowa<br>Żyła odstrzałkowa<br>— <i>Great Saphenous Vein</i><br>— <i>Small Saphenous Vein</i> |
| Refluks w układzie głębokim<br><i>Reflux in deep veins</i>   | Pierwotny<br>Wtórny do DVT<br>— <i>Primary</i><br>— <i>Secondary to DVT</i>                               |
| Niedrożność w układzie głębokim<br>Niewydolność układu żył przesywających<br><i>Obstruction of a deep vein</i><br><i>Insufficiency of perforator veins</i> |   |
| Niewydolna, nieefektywna pompa łydkowa<br><i>Insufficiency of calf muscle pump</i>   | Przyczyny neurologiczne, mięśniowe,<br><i>Neurological, muscular or skeletal</i><br><i>causes</i>         |
| Przyczyny złożone (wieloczynnikowe)<br><i>Combination of presented causes</i>  |   |

DVT (*deep vein thrombosis*) — zakrzepica żył głębokich

Tabela II. Przyczyny obrzęku kończyn dolnych  
Table II. Causes of leg edema

| Jedna kończyna<br><i>One leg</i>                      | Obie kończyny<br><i>Both legs</i>   |
|---|---|
| DVT<br><i>DVT</i>                                     | Lipedema<br><i>Lipedema</i>   |
| Zespół pozakrzepowy<br><i>Postthrombotic syndrome</i> | Idopatyczny nawracający obrzęk kończyn<br><i>Idiopathic recurrent leg edema</i>   |
| CVI<br><i>CVI</i>                                     | Niewydolność serca<br><i>Heart insufficiency</i>  |
| Angiodysplazja<br><i>Angiodysplasia</i>               | Niewydolność nerek<br><i>Kidney insufficiency</i>   |
| Cellulitis<br><i>Cellulitis</i>                       | Niewydolność wątroby<br><i>Liver insufficiency</i>  |
| Zapalenie stawów<br><i>Arthritis</i>                  | Dysproteinemia<br><i>Disproteinaemia</i>  |
| Torbiel Bekera<br><i>Baker's cyst</i>                 |   |
| Obrzęk limfatyczny<br><i>Lymphatic edema</i>          | Obrzęk wywołany lekami (kortykosteroidy, antagoniści wapnia)<br><i>Drug induced edema — corticosteroids, calcium blockers</i> |

DVT (*deep vein thrombosis*) — zakrzepica żył głębokich; CVI (*chronic vein insufficiency*) — przewlekła niewydolność żylna

## Nowe aspekty leczenia zespołu pozakrzepowego i owrzodzenia żylnego

Ocenia się, że leczenie chorych z owrzodzeniem podudzia o etiologii żylniej pochłania około 1–2% nakładów na ochronę zdrowia w krajach rozwiniętych.

Rokowanie odnośnie wyleczenia zależy od wielu czynników, z których największe znaczenie ma prawdopodobnie wiek pacjenta. Profilaktyka niewydolności żylniej oraz owrzodzenia żylnego (VU, *venous ulcer*) wydaje się jak najbardziej wskazana. Składają się na nią dwa elementy: 1) profilaktyka pierwotna obejmująca badanie lekarskie, analizę czynników ryzyka i obciążeń dziedzicznych oraz 2) profilaktyka wtórna obejmująca terapię uciskową, terapię farmakologiczną lekami o działaniu flebotropowym oraz przeprowadzenie konsultacji lekarskich (2/rok) połączonych z badaniem dopplerowskim. Daje to koszt rzędu 1–2 euro/dzień w populacji zachodnioeuropejskiej.

Zrozumienie mechanizmów prowadzących do rozwoju CVI oraz progresji poszczególnych stadiów tej choroby otwiera nowe możliwości terapii oraz prewencji groźnych i trudnych do leczenia stadiów CVI, jakimi są zator płucny, ciężka postać zespołu pozakrzepowego oraz owrzodzenie żylnie [24, 27, 28].

Celem leczenia zespołu pozakrzepowego jest zmniejszenie nadciśnienia żylnego oraz redukcja obrzęku, co ma prowadzić do zahamowania błędnego koła samonapędzających się zmian destrukcyjnych w układzie żylnym i otaczających tkankach. Ma również zapobiegać rozwojowi lub leczyć wszelkie następstwa już rozwiniętej choroby [12, 24, 28].

## Kompresoterapia w leczeniu zespołu pozakrzepowego

Właściwa kompresoterapia rozpoczęta niezwłocznie po rozpoznaniu proksymalnej postaci DVT nie tylko w sposób istotny redukuje dolegliwości związane z samą chorobą, ale zmniejsza również ryzyko rozwoju zespołu pozakrzepowego. W grupie chorych z zakrzepicą biodrowo-udową, u których zastosowano terapię uciskową ograniczoną do podudzi (podkolanówki o sile nacisku 23–32 mm Hg — II klasa kompresji), stwierdzono, że w stosunku do bandaża elastycznego zastosowanie wyrobów uciskowych redukuje prawdopodobieństwo wystąpienia zespołu pozakrzepowego o blisko 50%, zwłaszcza w okresie do 5 lat od wystąpienia DVT [7, 8, 15, 22].

Wskazuje to na dwa istotne czynniki — sama kompresja włączona odpowiednio wcześniej po rozpoznaniu DVT jest korzystna, co dodatkowo można uwydatnić przez odpowiednio dobrane wyroby uciskowe [8, 22].

Obecnie stosuje się cztery klasy ucisku w kompresoterapii:

- I klasa — < 25 mm Hg — leczenie żyłaków małych i średnich oraz profilaktyka zakrzepicy żylniej;
- II klasa — 25–35 mm Hg — leczenie nasilonych żyłaków, obrzęku kończyny, łagodnych i średnio nasilonych postaci CVI;

hypertension occurrence with all its negative consequences [4, 5, 10, 25]. The most frequent reasons which lead to venous hypertension are presented in Table I.

Rest in supine position — without leg elevation above the atrium level — leads to a decrease in venous hypertension to 12–15 mm Hg. It has been confirmed that in cases with intensified or moderate type postthrombotic syndrome and a low risk of DVT recurrence, this type of position leads to epiteliatization and ulcer healing in the shortest period of time [4, 5, 8, 10, 15, 24].

Partsch's observations have shown that the application of graduated pressure stockings range between 11–21 mm Hg of pressure for people who working in a standing or sitting position significantly reduce not only so called evening leg edema but significantly reduce co-existing signs of chronic venous insufficiency [5, 8, 24].

## Involvement of obesity in the development of leg venous insufficiency and leg ulcers

The intensification of venous insufficiency and the frequency of occurrence of venous ulcer increases relative to the age of patients [14, 18, 20, 22]. Nearly 25% of patients with venous leg ulcer have recognized obesity. However, the results of several randomized trials have shown that isolated obesity is not crucial risk factor in venous ulcer development as opposed to female sex, age and number of gestations [7, 11, 12].

Disease duration and treatment duration for obese patients is significantly longer than in relation to non-obese patients. Reflux in the popliteal vein (deep venous insufficiency) is more frequently observed in obese patients [18, 23, 26]. Pain, leg heaviness, paresthesia and itching are observed more frequently too. Therefore, we can conclude that obesity can intensify the symptoms of each type of chronic venous insufficiency which is additionally improved by the age of patients. It is very important to recognize the proper type of obesity exactly and be able to differentiate leg obesity from leg edema [15, 16]. The most frequent causes of leg edema are presented in Table II.

## New aspects of venous ulcer and postthrombotic syndrome treatment

It has been assessed that one-year treatment of patients with venous leg ulcer consumes about 1–2% of the health-care budget in highly-industrialized countries.

The prognosis of health recovery is dependent on many factors but the age of the patient is the most important. Prophylaxis of CVI and Venous ulcer seems to be most common complaint. There are two elements of prophylaxis: primary which comprises a physical examination and an analysis of the risk factors and especially a positive family history of hereditary disease. Secondary prophylaxis comprises compression therapy, drug treatment with the use of phlebotropic drugs and two medical check-ups with a Doppler examination once a year. This results in costs estimated at about 1–2 euros a day for the Western European population.

— III klasa — 35–45 mm Hg — leczenie średnio nasilonych i ciężkich postaci CVI, obrzęku limfatycznego oraz ochrona przed nawrotem w przypadku zagojenego owrzodzenia żylnego;

— IV klasa — 45–60 mm Hg — nasilony obrzęk limfatyczny oraz ciężka postać CVI.

Właściwie dobrana kompresoterapia wiąże się z wieloma korzyściami, do których należą:

— istotne zmniejszenie obrzęku zastoinowego związanego z niewydolnością żylną oraz w przebiegu DVT;

— zmniejszenie nasilenia bólu w przebiegu DVT. W tym przypadku zastosowanie bandaży uciskowego szczególnie w pierwszym okresie choroby daje lepszy efekt pod względem redukcji bólu niż elastycznych wyrobów uciskowych o stopniowanej kompresji;

— zmniejszenie nadciśnienia w układzie żylnym kończyn dolnych.

Jednocześnie należy jednak pamiętać, że:

— I i II klasa kompresji (25–35 mm Hg) nie zmniejsza średnicy naczyń żylnych, refluksu żylnego czy nadciśnienia w układzie żylnym;

— III i IV klasa kompresji dla wyrobów uciskowych oraz odpowiednio silnie założony bandaży uciskowy, przy wartościach nacisku 40–60 mm Hg, może wpływać na poprawę hemodynamiki krążenia w układzie żylnym poprzez istotną redukcję refluksu szczególnie u chorych z niewydolnością w układzie głębokim;

— każdy typ kompresoterapii, począwszy od I klasy kompresji, bardzo istotnie zmniejsza przepływ tętniczy, co ma szczególne znaczenie u chorych z miażdżycą zastawową tętnic kończyn dolnych.

Zastosowanie 4-warstwowego systemu bandażowania (*St. Marry's system*) w odniesieniu do innych systemów bandażowania poszerzonych o farmakoterapię daje podobne wyniki — około 65–70-procentowe zamknięcie owrzodzenia w ciągu 6 miesięcy [3, 20, 29–32]. Niestety, często dochodzi do nawrotu owrzodzenia po zakończeniu kompresoterapii niezależnie od zastosowanego systemu. Obecnie prowadzone badania wskazują jednoznacznie na większą skuteczność wyrobów uciskowych o stopniowanej kompresji nad tradycyjnym bandażem gumowym w leczeniu różnych postaci zespołu pozakrzepowego.

### **Biotechnologie w leczeniu owrzodzenia żylnego**

Autologiczny przeszczep skóry nadal pozostaje podstawowym sposobem leczenia opornych lub nawrotowych owrzodzeń żylnych [16, 17, 21, 33–36]. Nowoczesne biotechnologie otwierają nową erę leczenia tego typu zmian. Fragmenty skóry o wymiarach 2–3 cm<sup>2</sup> poddane obróbce przez rozdzielenie dermatocytów od keratynocytów, pozwalają na następowe namnożenie opisanych komórek w warunkach *in vitro* do warstw o powierzchni 100–200 cm<sup>2</sup>. Przeniesienie wyizolowanych i rozmnożonych tą drogą dermatocytów na odpowiednio przygotowane i oczyszczone podłoże stopniowo pobudza epitelializację owrzodzenia. Obecne wyniki są zachęcające.

Understanding all the mechanisms which lead to CVI development and the progression of all the respective stages of the disease, gives allows one to treat and prevent dangerous and difficult to treat stages of CVI such as: pulmonary embolus, serious stages of postthrombotic syndrome and venous ulcer [24, 27, 28].

A decrease in venous hypertension and a reduction of leg edema is the main aim in treating postthrombotic syndrome. They can slow down the vicious circle of destructive changes in the venous system and surrounding tissues. One the other hand, it can prevent the spreading of the disease or treat all the consequences of its advanced stages [12, 24, 28].

### **New aspects of pressotherapy in the treatment of postthrombotic syndrome**

Proper pressotherapy begun immediately after recognition of DVT significantly reduces ailments related to the main disease and reduces the risk of the occurrence of postthrombotic syndrome. It has been recognized that in patients with proximal DVT (iliofemoral) who were treated with presso-therapy limited to stockings (stocking with 23–32 mm Hg graduated pressure) the probability of postthrombotic syndrome occurrence was reduced by near to 50% during a 5 year follow up after DVT [7, 8, 15, 22].

This points to two important aspects of pressotherapy: firstly, the real benefits of pressotherapy, which, secondly, can be improved by properly chosen medical presso-products [8, 22].

Nowadays, four classes of presso-products are used:

— I class — < 25 mm Hg in the treatment of small and middle size varicose veins, and in the prevention of DVT;

— II class — 25–35 mm Hg in the treatment of large varices, leg oedema, mild and moderate stages of CVI;

— III class — 35–45 mm Hg in the treatment of moderate and serious stages of CVI, lymphatic oedema, healing venous ulcers for the prevention of recurrence;

— IV class — 45–60 mm Hg the main indication is forced lymphatic leg edema and a hard type of CVI.

How many benefits does properly chosen pressotherapy give?

— significantly reduces stasis edema related to CVI and DVT;

— reduces the intensification of pain related to DVT but in this case, using a rubber bandage seems to be more effective in the decrease of pain than pressure graduated elastic presso products in early phase of the disease;

— reduces blood hypertension in the venous system of lower extremities.

HOWEVER!

— I and II class of compression e.m. (25–35 mm Hg) — does not reduce vein diameter, reflux or blood hypertension in the venous system;

— class III and IV of pressotherapy both for pressure graduated elastic products and properly dressed rubber bandages can, on one hand, lead to an improvement in blood flow in the venous system for an effec-

Podczas 36-miesięcznej obserwacji przeprowadzonej wśród dużych grup uzyskano pełne wygojenie owrzodzenia u około 30% leczonych, u około 60% — redukcję powierzchni powyżej 50% oraz u pozostałych pacjentów — redukcję powierzchni o około 25% w porównaniu z wymiarami początkowymi [21, 37]. Niestety, również stosowanie tej metody wiąże się z wieloma zastrzeżeniami gwarantującymi powodzenie leczenia. W przypadku owrzodzeń zastarzałych, anergicznymi, owrzodzeń zlokalizowanych w miejscach podparcia (pięta, I kość śródstopia) wyniki obserwacji nie są zachęcające. Drugim ważnym elementem wpływającym na powodzenie tego typu terapii jest eliminacja nadciśnienia żylnego, co nie zawsze można osiągnąć [21].

### Leczenie chirurgiczne

Od dawna uznaną terapią owrzodzenia żylnego opornego na leczenie zachowawcze jest SEPS (*Subfascial Endoscopic Perforating Vein Surgery*) [4, 8, 15, 25, 38]. Wyniki leczenia tą metodą przedstawiono w tabeli III.

Duża rozbieżność wyników leczenia wskazuje, że eliminacja nadciśnienia na poziomie układu powierzchownego i w obrębie niewydolnych perforatorów nie jest jedynym czynnikiem sprawczym choroby.

Alternatywą może być chirurgiczne wycięcie owrzodzenia z fasciektomią lub bez tego zabiegu. Tego typu postępowanie można rozważać jedynie u chorych, u których pomimo prawidłowego leczenia nie obserwuje się wygojenia owrzodzenia w ciągu powyżej roku. Dotychczas przedstawiono wyniki dwóch retrospektywnych randomizowanych badań porównujących wyniki leczenia za pomocą prostego wycięcia owrzodzenia wraz z otaczającymi tkankami z poszerzonym wycięciem owrzodzenia wraz z otaczającymi tkankami i powięzią [39]. Wyniki uzyskane zarówno po 12 miesiącach, jak i odległe w obu grupach były porównywalne — pełne wygojenie stwierdzono u około 60–64% leczonych w okresie do 12 miesięcy oraz u 75–80% w obserwacji odległej [8, 15, 25, 38, 39].

W świetle powyższych rozważań należy z przykrością stwierdzić, że nie ma w pełni skutecznych metod leczenia przewlekłej niewydolności żylniej, zwłaszcza postaci

tive pressure range of 40–60 mm Hg, and can decrease the reflux on the other;

- each type of pressotherapy, including Class I, is related to a significant reduction in arterial blood flow, for POAD patients especially.

Four layers of rubber bandage — St. Mary's system — in comparison to other types of dressing, results in the similar effects, together with pharmacotherapy, of 65–70% of total ulcer healing in a 6 month period [3, 20, 29–32]. Unfortunately, the recurrence of ulcers is observed in many cases after the end of treatment independent of the system used. The results of many currently carried-out trials show the superiority of pressure graduated elastic products than properly dressed rubber bandage systems in the treatment of different stages of DVT.

### Biotechnologies in the treatment of postthrombotic syndrome

Autologous skin transplant is still the basic way of treatment of the recurrent or recalcitrant venous ulcers [16, 17, 21, 33–36]. Modern biotechnologies open the new era of treatment of such types of complications. Small parts of skin grafts — of about 2–3 cm<sup>2</sup> in area — are flashed into single cells with further a separation of two types of cells — dermatocytes and keratinocytes. All separated cells are multiplied to large layers in vitro of about 100–200 cm<sup>2</sup> in surface area. The transfer of separated and multiplied dermatocytes on to a specially prepared and cleaned ulcer surface leads to slow epithelialization. At present, the results are promising. During a 36 month follow-up, total ulcer healing was observed in 30% of treated cases. In about 60% of patients, a 50% reduction in the ulcer surface was obtained. For the remaining patients the reduction of the ulcer surface was nearer to 25% [21, 37]. Unfortunately similar to many other methods in this type of treatment there are many conditions which are necessary to obtain full healing. In cases of inveterated ulcers, anergic ulcers or those localized in regions of bearing, such as the heel or the first instep bone, the results are not encouraging. The second important factor which plays an important role in healing is

**Tabela III. Odsetek nawrotów owrzodzenia po zastosowaniu SEPS (*subfascial endoscopic perforating vein surgery*)**  
**Table III. The percentage of ulcer recurrence after SEPS**

| Badanie<br><i>Investigator</i> | Nawroty (%)<br><i>Recurrency (%)</i> | Czas obserwacji (miesiące)<br><i>Follow-up (months)</i> | Liczba kończyn vs. liczba kończyn z owrzodzeniem<br><i>Number of legs</i> |
|--------------------------------|--------------------------------------|---|---|
| Jugenheimer (1992)             | 0                                    | 27  | 103/17  |
| Pierik (1997)                  | 2,5                                  | 46  | 40/16   |
| Wolters (1996)                 | 8                                    | 24  | 27/27   |
| Iling (1999)                   | 15                                   | 9   | 30/19   |
| Głowiczki (1999)               | 21                                   | 9   | 146/101   |
| Nelzen (2003)                  | 10                                   | 5–10 lat<br>5–10 years                                  | 97/97   |
| van Gent (2003)                | 23                                   | 20  | 103/103   |

bardziej zaawansowanych. W aspekcie narastającej częstości występowania tego schorzenia, kosztów społecznych oraz cierpienia chorych zespół pozakrzepowy wydaje się znaczącym problemem społecznym.

## Piśmiennictwo (References)

1. Angle N, Bergan JJ. Chronic venous ulcer. *BMJ* 1997; 314: 1019–1023.
2. Cullum N, Nelson EA, Fletcher AW *et al.* Compression for venous ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; (2): CD000265. [Medline]
3. Kunimoto B, Cooling M, Gulliver W *et al.* Best practices for the prevention and treatment of venous leg ulcers. *Ostomy Wound Manage.* 2001; 47: 34–46.
4. Olivencia JA. Subfascial endoscopic ligation of perforator veins (SEPS) in the treatment of venous ulcers. *Int Surg.* 2000; 85: 266–269.
5. Recek C. Does saphenous vein saving surgery have a role in the therapy of primary varices? *Rozhl Chir.* 2003; 82: 591–595.
6. Sullivan JG, Ghauri ASK, Whyman M *et al.* Preoperative digital photoplethysmography predicts improvement in venous function after superficial venous surgery for chronically ulcerated limbs. *Phlebology* 1998; 13: 142–147.
7. Bergan JJ, Allegra C, Coleridge-Smith P *et al.* Update on fundamental causes and management of chronic venous insufficiency. *Phlebology* 2003; 42: 49–50.
8. Partsch H, Scuderi A. Postthrombotic syndrome — prophylaxis and treatment of leg edema. *Phlebology* 2005; 14: 54–55.
9. Charles H. Venous leg ulcer pain and its characteristics. *J Tissue Viability.* 2002; 12: 154–158.
10. Margolis DJ, Berlin JA, Strom BL. Which venous leg ulcers will heal with limb compression bandages. *Am J Med.* 2000; 109: 15–19.
11. Robson MC, Phillips TJ, Falanga V *et al.* Randomized trial of topically applied repifermin (recombinant human keratinocyte growth factor-2) to accelerate wound healing in venous ulcers. *Wound Repair Regen.* 2001; 9: 347–352.
12. Weingarten MS. State-of-the-art treatment of chronic venous disease. *Clin Infect Dis.* 2001; 32: 949–954.
13. Margolis DJ, Bilker W, Santanna J *et al.* Venous leg ulcer: incidence and prevalence in the elderly. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46: 381–386.
14. de Araujo T, Valencia I, Federman DG *et al.* Managing the patient with venous ulcers. *Ann Int Med.* 2003; 138: 326–334.
15. Zhang PG, Huang MG, Huang BL. Primary surgical operation in the treatment of varicosis of lower limb accompanied by chronic leg ulcer. *Chinese J Reparative & Reconstructive Surgery* 2000; 14: 230–231.
16. Bello YM, Phillips TJ. Recent advances in wound healing. *JAMA* 2000; 283: 716–718.
17. Jaschke E, Zabernigg A, Gattringer C. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor applied locally in low doses enhances healing and prevents recurrence of chronic venous ulcers. *Int J Dermatol.* 1999; 38: 380–386.
18. Phillips TJ, Machado F, Trout R *et al.* Prognostic indicators in venous ulcers. *Am Acad Dermatol.* 2000; 43: 627–630.
19. Vin F, Teot L, Meaume S. The healing properties of Promogran in venous leg ulcers. *J Wound Care* 2002; 11: 335–341.
20. Wilson JM, Arseculeratne YM, Yang Y *et al.* Healing venous ulcers with cycloidal multidirectional vibration therapy. *J Wound Care* 2002; 11: 395–398.
21. Xia YP, Zhao Y, Marcus J *et al.* Effects of keratinocyte growth factor-2 (KGF-2) on wound healing in an ischaemia-impaired rabbit ear model and on scar formation. *J Pathol.* 1999; 188: 431–438.
22. Allegra C, Nicolaidis A, Schmid-Schonbein GW *et al.* Is primary chronic venous disease an evolving disease? *Phlebology* 2006; 14: 62–64.
23. Iafrati MD, Pare GJ, O'Donnell TF *et al.* Is the nihilistic approach to surgical reduction of superficial and perforator vein incompetence for venous ulcer justified? *J Vasc Surg.* 2002; 36: 1167–1174.
24. Kunimoto BT. Compression therapy: theory and practice. *Dermatol Ther.* 1999; 9: 63–68.
25. Welter HF, Mosa T, Kettmann R. Crossectomy exhairesis stripping laser therapy. How even refractory varicose veins respond to treatment. *MMW-Fortschr-Med.* 2002; 144: 47–50.
26. Roscitano G, Mirenda F, Mandolino T *et al.* Varicose vein recurrence after surgery of the sapheno-femoral junction: color Doppler ultrasonography study. *Chir Ital.* 2003; 55: 893–896.
27. Ghauri ASK, Nyamekye I, Grabs AJ *et al.* Influence of a specialised leg ulcer service and venous surgery on the outcome of venous leg ulcers. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1998; 16: 238–244.

the elimination of venous hypertension, which is not always possible to obtain, as has been explained before [21].

## Surgical treatment

Subfascial endoscopic vein surgery seps is a well recognised method of treatment for recurrent or recalcitrant venous ulcers [4, 8, 15, 25, 38]. The results of treatment using this method are presented in Table III.

Significant differences in the results presented in the table suggest that the elimination of venous hypertension at the top of an incompetent perforating vein system or superficial venous system are not sufficient procedures and are not causative factors only.

Resection of ulcer with or without the fascia can be recognized as an alternative method. This type of treatment should be considered only in cases which do not succeed in healing an ulcer after more than 1 year of treatment. Up to now results of two randomized and retrospective trials comparing simple ulcer resection together with surrounding tissues and extended resections together with fascia were presented. In both groups the 12 months follow-up and later results were comparable [39]. Total healing was observed in about 60–64% of cases during a 12 month follow up, and 75–80% during a longer period [8, 15, 25, 38, 39].

On the basis of this prepared study, it is clear that there are no fully efficient methods for the treatment of CVI, especially in its advanced stages. From our analysis of the frequency of its occurrence, the social expenses involved and the number of patients suffering from this complaint, postthrombotic syndrome seems to be a significant social problem.

28. Rohrbach N, Mouton WG, Naef M *et al.* Morbidity in superficial thrombophlebitis and its potential surgical prevention. *Swiss Surg.* 2003; 9: 15–17.
29. Evans P. Larvae therapy and venous leg ulcers: reducing the “yuk factor”. *J Wound Care* 2002; 11: 407–408.
30. Ovington LG. Dressings and adjunctive therapies: AHCPR guidelines revisited. *Ostomy Wound Manage.* 1999; 45 (suppl. 1A): 94–106.
31. Partsch H. Compression therapy of the legs. A review. *J Dermatol Surg Oncol.* 1991; 17: 799–805.
32. Phillips T. Current approaches to venous ulcers and compression. *Dermatol Surg.* 2001; 27: 611–621.
33. Dale JJ, Ruckley CV, Harper DR *et al.* Randomised, double blind placebo controlled trial of pentoxifylline in the treatment of venous leg ulcers. *BMJ* 1999; 319: 875–878.
34. Falanga V, Fujitani RM, Diaz C *et al.* Systemic treatment of venous leg ulcers with high doses of pentoxifylline: efficacy in a randomized, placebo-controlled trial. *Wound Repair Regen.* 1999; 7: 208–213.
35. Falanga V. Overview of chronic wounds and recent advances. *Dermatol Ther.* 1999; 9: 7–17.
36. Jull AB, Waters J, Arroll B. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; CD001733.
37. Da Costa RM, Ribeiro Jesus FM, Aniceto C. Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of granulocyte-macrophage colony stimulating factor in patients with chronic venous leg ulcers. *Wound Repair Regen.* 1999; 7: 17–25.
38. Lee DW, Chan AC, Lam YH *et al.* Early clinical outcomes after subfascial endoscopic perforator surgery (SEPS) and saphenous vein surgery in chronic venous insufficiency. *Surg Endosc.* 2001; 15: 737–740.
39. Wood MK, Davies DM. Use of split-skin grafting in the treatment of chronic leg ulcers. *Ann R Coll Surg Engl.* 1995; 77: 222–223.

**Adres do korespondencji (Address for correspondence):**

Dr med. Grzegorz Biolik  
Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyń Śl. AM, Katowice  
ul. Ziołowa 47, 40–635 Katowice  
e-mail: grzegorz.biolik@onet.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 17.03.2006 r.