

# Potrombotický syndrom – rizika vzniku, prevence a léčba

doc. MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.

I. interní klinika kardiologická, FN a LF Olomouc

Potrombotický syndrom (PTS) je nejzávažnější chronickou komplikací hluboké žilní trombózy (HŽT). Na postižené končetině se projevuje bolestmi, otokem, kožními změnami a ulceracemi. Patofyziologickým podkladem jsou potrombotické žilní stenózy a destrukce chlopní s následnou ambulantní žilní hypertenzí. Recidiva HŽT zvyšuje relativní riziko PTS asi osminásobně a platí také opačný vztah, kdy pacienti s PTS mají vyšší riziko recidivy HŽT. Prevence PTS proto spočívá v předcházení vzniku, progresu a zejména recidivy HŽT. Léčba je dnes hlavně konzervativní. Důležitá je správná a včasná diagnostika. Jedním z hlavních problémů PTS je, že se na toto onemocnění nemyslí.

**Klíčová slova:** potrombotický syndrom, hluboká žilní trombóza, rizikové faktory, prevence.

## Post-thrombotic syndrome: risk of development, prevention, and treatment

Post-thrombotic syndrome (PTS) is the most serious chronic complication of deep vein thrombosis (DVT). It is manifested by pain, swelling, skin changes, and ulcerations in the affected limb. The pathophysiology involves post-thrombotic venous stenoses and valve destruction, resulting in ambulatory venous hypertension. Recurrence of DVT increases the relative risk of PTS by about eight-fold, and there is also an inverse relationship when the patients with PTS have a higher risk of DVT recurrence. Therefore, PTS prevention consists in preventing the development, progression, and, in particular, recurrence of DVT. Currently, the treatment is mainly conservative. Correct and timely diagnosis is of importance. The fact that PTS is not taken into consideration is one of the major problems concerning the disease.

**Key words:** post-thrombotic syndrome, deep vein thrombosis, risk factors, prevention.

Med. praxi 2015; 12(5): 215–217

## Úvod

Potrombotický syndrom (PTS) jsou symptomy a/nebo známky chronického žilního onemocnění (třídy C1 až C6 CEAP klasifikace) vznikající sekundárně, následkem hluboké žilní trombózy (HŽT) (1, 2, 3). **Jde o chronickou komplikaci HŽT, která se nejčastěji projevuje bolestmi, otokem a kožními změnami na postižené končetině.** Rychlý rozvoj varixů, ložiskových pigmentací, zarudnutí a indurace může vyvrcholit žilním bérčovým vředem. **Patofyziologickým podkladem je ambulantní žilní hypertenze při obstrukčně-refluxní poruše žilní hemodynamiky v důsledku potrombotických žilních stenóz a destrukce chlopní.** PTS se objevuje již během prvního roku po symptomatice HŽT, za pět let postihuje 30 % dolních končetin a po 10 letech dosahuje až 50–75 % prevalence (4, 5, 6).

## Rizika vzniku potrombotického syndromu

Po HŽT se PTS neobjevuje u všech pacientů. Kteří budou postiženi? Jak stanovit riziko vzniku PTS? Dnes víme, že ultrazvukové měření refluxu a okluze v postižených žilních segmentech neumožňuje identifikovat rizikové pacienty (7). Je lépe se spolehnout na anamnestické a klinické údaje, které nám dávají spolehlivější

indicie o pravděpodobnosti vzniku PTS. V literatuře nejčastěji zmiňované rizikové faktory uvádí tabulka 1, ze které je patrné, že nejzávažnějším faktorem vzniku PTS je HŽT recidivující na stejné dolní končetině (8, 9). **Recidiva HŽT zvyšuje riziko PTS asi osminásobně a platí také opačný vztah, kdy pacienti s PTS mají vyšší riziko recidivy HŽT (7,4 % vs. 1,6 %) (8, 10).**

## Prevence PTS

Protože jde o chronickou komplikaci HŽT, nejlepší prevencí je předcházet vzniku samotné žilní trombózy („**primární tromboprofylaxe**“). Pokud hluboká žilní trombóza vznikne, je důležitá její včasná diagnostika a léčba. U osob, které již jednou hlubokou žilní trombózu prodělaly, je velmi důležitá účinná prevence recidivy („**sekundární tromboprofylaxe**“) buď formou dlouhodobé/trvalé antikoagulační léčby, nebo účinnou a dostačně dlouhou prevencí tromboembolické nemoci ve všech rizikových situacích (imobilizace, úrazy, ortopedické a jiné operace, sádrová fixace atd.). **Prevence PTS proto spočívá v předcházení vzniku, progresu a zejména recidivy HŽT (3).**

I přes včasnou a účinnou antikoagulační léčbu se u významného procenta pacientů po určitém čase (měsíce, roky) objeví klinické projevy PTS. **Cílem antikoagulační léčby akutní HŽT je prevence recidivy žilního tromboembolizmu,**

**kteří je primárním výstupem všech studií zkoumajících účinnost různých antikoagulancií. V prevenci PTS jsou však klasická antikoagulantia (hepariny, kumariny) málo účinná a nová antikoagulantia (gatran, xabany) v tomto směru zatím chybí data.** Všechny tyto léky účinně brání nárůstu původního trombu, tvorbě trombózy na nových místech i recidivě tromboembolické nemoci, ale krevní sraženinu v žíle nerozpustí, a proto se u mnoha pacientů rozvíjí PTS. Trombóza v žíle dlouho přetrvává, objevují se zde leukocyty a fibroblasty, vzniká zánětlivá reakce organismu poškozující žilní intimu (*tunica intima*) a zejména její duplikatury, žilní chlopně.

**Podle současných představ může pouze včasné a úplné odstranění ještě pevně nefixovaného trombu beze zbytku obnovit žilní průchodnost, ochránit chlopně před poškozením a zabránit tak vzniku obávaných potrombotických změn, obstrukci a refluxu.** Komise expertů na žilní onemocnění (Society for Vascular Surgery, American Venous Forum) vypracovala v roce 2012 praktická doporučení pro strategii včasného odstranění žilního trombu u akutní HŽT. Tento léčebný postup byl doporučen u pacientů s dobrou funkční kapacitou a první epizodou ileofemorální HŽT trvající méně než 14 dní (2C) a u pacientů s končetinou ohražující ischemií při ileofemorální žilní obstrukci, flegmazií

**Tabulka 1.** Nejčastěji uváděné rizikové faktory vzniku PTS (8, 9)

Rizikový faktor	OR	95 % CI
Recidivující ipsilaterální hluboká žilní tromboza	8,0	5,6–12,7
Ileofemorální hluboká žilní tromboza	2,1	1,3–3,7
Zvýšené D-diméry po ukončení antikoagulační léčby	1,9	1,0–3,9
Obezita	1,5	1,2–1,9
Ženské pohlaví	1,5	1,3–1,8
Varixy	1,5	1,2–1,8

OR (odds ratio) = poměr šancí (nebo také relativní riziko – RR) vzniku PTS u pacienta s rizikovým faktorem ve srovnání s pacientem bez rizikového faktoru  
95 % CI (confidence interval) = interval spolehlivosti

(1A). Pro odstranění trombozy experti navrhuji **katérovou farmakologickou trombolýzu, farmakomechanickou trombolýzu a chirurgickou trombektomii**. Metodou první volby by měla být farmakomechanická trombolýza, na druhém místě je doporučována katérová trombolýza. Pokud je trombolýtická léčba kontraindikována, lze přistoupit k chirurgické trombektomii (11).

Deváté doporučení ACCP u pacientů s akutní proximální hlubokou žilní trombózou dolních končetin navrhuje pouze antikoagulační léčbu, nikoliv katérovou ani systémovou trombolýzu nebo chirurgickou trombektomii (vše 2C). Současně však připouje poznámku, že u pacientů s nízkým rizikem krvácení, kde trombolýza nebo trombektomie budou s velkou pravděpodobností přínosné v prevenci PTS, bychom se měli rozhodnout pro tento léčebný postup. Přitom systémová trombolýza je doporučena pouze u pacientů indikovaných ke katérové trombolýze, u kterých nelze sjednat vhodný žilní přístup (17).

Publikované výsledky studií srovnávajících klasickou systémovou antikoagulační léčbu s včasným odstraněním trombozy některou z výše uvedených invazivních metod se jeví jako velmi nadějně. Ukazují účinné snížení rela-

**Tabulka 2.** Metaanalýzy srovnávající standardní antikoagulační léčbu hluboké žilní trombozy s farmakologickou katérovou trombolýzou a chirurgickou trombektomii v prevenci potrombotického syndromu

Zdroj	Počet a typ zahrnutých studií Lokalizace akutní HŽT	Použitá metoda	RR vzniku PTS (95 % CI)
Vasa, 2015 (15)	6 (3 randomizované a 3 nerandomizované studie) Proximální HŽT	Katérová trombolýza	0,4 (0,19–0,96)
J Vasc Surg, 2012 (16)	15 (každá studie se sledovanou problematikou) Ileofemorální HŽT	Katérová trombolýza Chirurgická trombektomie	0,19 (0,07–0,48) 0,67 (0,52–0,87)

RR – relativní riziko

tivního rizika PTS o 33 až 81 % (tabulka 2). Kvalita výsledků těchto studií však trochu pokulhává pro jejich observační charakter, špatnou srovnatelnost studovaných kohort pacientů, nedostatečně dlouhé sledování a další nepřesnosti. **Proto otázka prevence PTS včasným invazivním odstraněním trombu z žilního lumen kteroukoliv z uvedených metod zůstává nadále otevřená.** Můžeme říci, že strategie prevence PTS je dnes stále opředena řadou otázek (tabulka 3).

### Klinické projevy a léčba PTS

PTS je nazýván „syndromem“, protože představuje spojení symptomů (subjektivních potíží) a klinických známek, které se pacient od pacienta vždy poněkud liší. **Hlavními klinickými projevy PTS jsou bolest, otok a trofické změny kůže a podkoží na končetině, která byla dříve postižena HŽT.** Pacient si ale může stěžovat také na pálení, tíhu, svědění, křeče a mravenčení. Potíže se zhoršují dlouhým stáním, sezením nebo v teplém prostředí, zlepšují vleže, odpočinkem a zvednutím končetiny. Kožní trofické změny zde často a poměrně rychle vrcholí vznikem žilního bércevého vředu. **Symptomy a známky se mohou objevovat v různých kombinacích, ale pro stanovení diagnózy musí být vždy některé přítomné.**

Potrombotické žilní změny (obstrukce, reflux, poškození stěny) nacházíme po HŽT jak u asymptomatických pacientů, tak u osob s klinicky rozvinutým PTS. **Ultrazukový průkaz potrombotických změn u asymptomatických**

**pacientů, kteří prodělali HŽT, proto není pro PTS diagnostický. K vyslovení diagnózy PTS nás opravňují pouze klinické projevy popsané výše.** U pacientů s jasnou klinickou diagnózou nejsou laboratorní vyšetření potřebná. Na druhé straně, pokud máme před sebou pacienta se známkami a symptomy chronického žilního onemocnění, který nemá v anamnéze HŽT, ultrazukový průkaz potrombotických změn na hlubokých žilách nám umožní stanovit diagnózu PTS, který se rozvinul po asymptomatické nebo nerozpoznané HŽT (tabulka 4).

**Pro léčbu je důležitá správná a včasná diagnóza, protože PTS je onemocnění, na které se nemyslí.** K včasné diagnostice by mohla přispět edukace jak zdravotníků, tak pacientů s HŽT a jejich rodinných příslušníků. Komplexní informace o PTS v programech dalšího vzdělávání zdravotnických pracovníků a v edukačních programech pro pacienty by pomohly zvýšit povědomí o tomto chronickém onemocnění a o pozitivním vlivu správného životního stylu a pravidelného nošení kompresivních punčoch. Je to velmi důležité také proto, že **klinické projevy akutní recidivy HŽT a klinické projevy PTS jsou podobné** (12). V klinické praxi je třeba identifikovat pacienty se zvýšeným rizikem PTS (tabulka 1) a časná stadia tohoto onemocnění, což může v konečném důsledku vést ke snížení léčebných nákladů a zlepšit kvalitu života.

**Léčba je dnes hlavně konzervativní** – režimová opatření, redukce tělesné hmotnosti,

**Tabulka 3.** Prevence potrombotického syndromu – strategie a stále otevřené otázky

Preventivní opatření	Strategie	Otázky
Prevence HŽT	Primární trombotoprolaxe u rizikových pacientů a ve všech rizikových situacích podle platných mezinárodních doporučení	Je trombotoprolaxe v praxi správně aplikována? Jak správně určit všechny rizikové pacienty?
Prevence recidivy HŽT	Dostatečně intenzivní léčba akutní HŽT Prodloužená/trvalá sekundární trombotoprolaxe Účinná situační trombotoprolaxe	Kdy zvolit prodlouženou/trvalou sekundární trombotoprolaxi? Jak dlouhá a intenzivní má být situační trombotoprolaxe?
Ochrana žilní stěny a chlopní při akutní HŽT	Včasně odstranění žilní trombozy (trombolýza, trombektomie)	U kterých pacientů? Jsou výsledky studií validní?
Normalizace hemodynamických poměrů na DK po tromboze	Pravidelné nošení kompresivní punčochy II. nebo III. kompresivní třídy Režimová opatření Redukce tělesné hmotnosti Venofarmaka	Jaká je optimální doba nošení kompresivní punčochy? Je komprese skutečně účinná? Jakou kompresivní třídu zvolit? Která venofarmaka zvolit a jak je dávkovat?

**Tabulka 4.** Diagnostika PTS na základě anamnézy, klinického nálezu na DK a ultrazvukového vyšetření hlubokých žil postižené končetiny

HŽT v osobní anamnéze	Známky a symptomy chronického žilního onemocnění na končetině po HŽT (třídy C <sub>1</sub> až C <sub>6</sub> CEAP klasifikace)	Ultrazvukový průkaz potrombotických žilních změn (reflux, obstrukce, poškození žilní stěny)	Diagnóza PTS
+	+	+	ano
-	+	+	ano
+	-	+	ne
+	+	-	ano
+	-	-	ne
-	+	-	ne
-	-	+	ne

kompresivní punčochy II.-III. KT, intermitentní pneumatická komprese, lokální ošetřování kožních defektů, venofamaka a sulodexid ovlivňující funkci žilního endotelu, kapilární permeabilitu a fibrinolýzu. Všechny tyto léčebné modalitty musí být používány v kombinaci. V 9. doporučeních ACCP z roku 2012 figuruje pouze fyzikální léčba PTS kompresivními punčochami (2C) a u těžkých forem třídy C4 – C6 CEAP klasifikace intermitentní pneumatickou kompresí (2B), venofarmaka nejsou doporučena (2C) a sulodexid není zmiňován (17).

U většiny spolupracujících pacientů lze takto docílit subjektivní úlevy a objektivního zlepšení stavu, včetně vyhojení kožních defektů (13, 14). V indikovaných případech se provádí endovenózní plastika a stentování postižených žil v iliofemorální oblasti, upravující porušenou žilní hemodynamiku, u velkých a špatně se hojících vředů transplantece kožních štěpů.

## Závěr

**PTS údajně postihuje až 70 % pacientů po prodělané žilní trombóze. Je závažným a nákladným onemocněním, zčásti proto, že chybí jednotná diagnostická definice a existují různé klasifikační systémy.** Mezi opatření, která mohou výskyt PTS snížit, lze zařadit prevenci HŽT, zavedení jasných diagnostických kritérií PTS a edukační kampaň, která by více standardizovala péči o pacienty s HŽT a PTS. Mezery v současném chápání rizikových faktorů, nedostatky

v preventivních strategiích, diagnostických kritériích a dokonce i v léčebných modalitách PTS brání lékařům udělat opatření, která by významně snížila výskyt tohoto onemocnění.

Při pohledu do světové literatury je zřejmé, že jsou potřebné nové prospektivní studie zaměřené na určení faktorů přispívajících k rozvoji PTS a na účinné léčebné strategie HŽT, snižující výskyt PTS. American Heart Association (AHA) uvádí, že nejúčinnějším způsobem jak minimalizovat morbiditu související s PTS, je zavedení komplexní institucionální „politiky“ profylaxe u pacientů se zvýšeným rizikem HŽT. **Protože PTS vzniká jako chronický následek hluboké žilní trombózy, je prevence HŽT současně prevencí PTS** (12).

## Literatura

1. Eklof B, Perrin M, Konstantinos TD, Rutherford RB, Gloviczki P. Updated terminology of chronic venous disorders: The VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document. *J Vasc Surg* 2009; 49: 498–501.
2. Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ, et al. Revision of the CEAP classification of chronic venous disorders. Consensus statement. *J Vasc Surg* 2004; 40: 1248–1252.
3. Broulíková A. Posttrombotický syndrom – pozdní komplikace žilní trombózy, patofyziologie, klinika, epidemiologie, prevence. *Angiologie* 2013: 52–55.
4. Van Dongen CJ, Prandoni P, Frulla M, Marchiori A, Prins MH, Hutten BA. Relation between quality of anticoagulant treatment and the development of the postthrombotic syndrome. *J Thromb Haemost*. 2005; 3: 939–942.
5. Ziegler S, Schillinger M, Maca TH, Minar E. Post-thrombotic syndrome after primary event of deep venous thrombosis 10 to 20 years ago. *Thromb Res*. 2001; 101: 23–33.

6. Kahn SR, Ginsberg JS. The post-thrombotic syndrome: current knowledge, controversies, and directions for future research. *Blood Rev*. 2002; 16: 155–165.

7. Jeanneret C, Aschwanden M, Staub D. Compression to prevent the postthrombotic syndrome. *Phlebology* 2014; 29: 71–77.

8. Stain M, Schönauer V, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Kyrle PA, Eichinger S. The post-thrombotic syndrome: risk factors and impact on the course of thrombotic disease. *J Thromb Haemost*. 2005; 3: 2671–2676.

9. Tick LW, Kramer MH, Rosendaal FR, Faber WR, Doggen CJ. Risk factors for post-thrombotic syndrome in patients with a first deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2008; 6: 2075–2081.

10. López-Azkarreta I, Reus S, Marco P, Sánchez-Payá J, Murcia J, Manso M, Pérez-Mateo M. Prospective study of the risk factors for the development of post-thrombotic syndrome after proximal deep venous thrombosis. *Med Clin (Barc)*. 2005; 125: 1–4.

11. Meissner MH, Gloviczki P, Comerota AJ, et al. Early thrombus removal strategies for acute deep venous thrombosis: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg*. 2012; 55: 1449–1462.

12. Kachroo S, Dylan B, Bookhart BK, et al. Quality of Life and Economic Costs Associated With Postthrombotic Syndrome. *Am J Health Syst Pharm*. 2012; 69: 567–572.

13. Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, Eklof BG, et al. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg*. 2011; 53(Suppl. 5): 2S–48S.

14. Coccheri S, Scondotto G, Agnelli G, et al. Randomised, double blind, multicentre, placebo controlled study of sulodexide in the treatment of venous leg ulcers. *Thromb Haemost* 2002; 87: 947–952.

15. Du GC, Zhang MC, Zhao JC. Catheter-directed thrombolysis plus anticoagulation versus anticoagulation alone in the treatment of proximal deep vein thrombosis – a meta-analysis. *Vasa*. 2015; 44: 195–202.

16. Casey ET, Murad MH, Zumaeta-Garcia M, et al. Treatment of acute iliofemoral deep vein thrombosis. *J Vasc Surg*. 2012; 55: 1463–1473.

17. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141(Suppl. 2): 7S–47S.

Článek přijat redakcí: 5. 8. 2015

Článek přijat k publikaci: 29. 10. 2015

**doc. MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.**  
I. interní klinika kardiologie LF  
a FN Olomouc  
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc  
musil.dalibor@quick.cz

