

Potrombotický syndrom – rizika vzniku, prevence a liečba

Doc. MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.

I. interní klinika kardiologická, FN a LF Olomouc

Potrombotický syndrom (PTS) je nezávažnejší chronickou komplikáciou hlboké žilnej trombózy (HŽT). Na postihenej končetine sa prejavuje bolesťami, otokom, kožnými zmenami a ulceraciami. Patofyziologickým podkladom jsou potrombotické žilné stenózy a destrukcia chlopni s následnou ambulatnou žilnou hypertenziou. Recidiva HŽT zvyšuje relatívne riziko PTS asi osminásobne a platí tak tiež opačný vzťah, kedy pacienti s PTS majú vyššie riziko recidivy HŽT. Prevencia PTS preto spočíva v predchádzaní vzniku, progresu a zejména recidivy HŽT. Liečba je dnes hlavne konzervatívna. Dôležitá je správna a včasná diagnostika. Jedným z hlavných problémů PTS je, že sa na toto ochorenie nemyslí.

Kľúčová slova: potrombotický syndrom, hlboká žilná trombóza, rizikové faktory, prevencia.

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.

Via pract., 2015, 12(6): 239–241

Úvod

Potrombotický syndrom (PTS) jsou symptomy a/nebo známky chronického žilního ochorenia (triedy C1 až C6 CEAP klasifikace) vznikajúce sekundárne, následkom hlboké žilnej trombózy (HŽT) (1, 2, 3). **Jde o chronickú komplikáciu HŽT, ktorá sa najčastejšie prejavuje bolesťami, otokom a kožnými zmenami na postihenej končetine.** Rychlý rozvoj varixů, ložiskových pigmentácií, zarudnutí a indurácie môže vyvrcholit žilným bérčovým vředem. **Patofyziologickým podkladom je ambulatná žilná hypertenzia pri obštrukčne-refluxnej poruše žilnej hemodynamiky v dôsledku potrombotických žilných stenóz a destrukcie chlopni.** PTS sa objavuje již během prvého roku po symptomatickej HŽT, za päť let postihuje 30 % dolných končetin a po 10 letoch dosahuje až 50–75 % prevalence (4, 5, 6).

Rizika vzniku potrombotického syndromu

Po HŽT sa PTS neobjavuje u všetkých pacientů. Kteří budú postihnutí? Jak stanovit riziko vzniku PTS? Dnes víme, že ultrazvukové měření refluxu a okluzie v postihených žilných segmentech neumožňuje identifikovat rizikové pacienty (7). Je lépe se spolehnout na anamnestické a klinické údaje, které nám dávají spolehlivější indície

o pravdepodobnosti vzniku PTS. V literatúre najčastejšie zmiňované rizikové faktory uvádza tabuľka 1, ze které je patrné, že nezávažnejším faktorom vzniku PTS je HŽT recidivujúci na stejné dolní končetine (8, 9). **Recidiva HŽT zvyšuje riziko PTS asi osminásobne a platí tak tiež opačný vzťah, kedy pacienti s PTS majú vyššie riziko recidivy HŽT (7,4 % vs. 1,6 %) (8, 10).**

Prevence PTS

Protože jde o chronickou komplikáciu HŽT, nejlepší prevencí je předcházet vzniku samotné žilnej trombózy („primární trombofylaxe“). Pokud hlboká žilná trombóza vznikne, je dôležitá její včasná diagnostika a liečba. U osob, které již jednou hlbokou žilnou trombózu prodělaly, je velmi dôležitá účinná prevencia recidivy („sekundární trombofylaxe“) buď formou dlhodobé/trvalé antikoagulační léčby, nebo účinnou a dostatečně dlhou prevencí tromboembolické nemoci ve všech rizikových situacích (imobilizace, úrazy, ortopedické a jiné operace, sádrová fixace atd.). **Prevencia PTS proto spočíva v predchádzaní 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 prevencia recidivy žilného tromboembolizmu,**

kteřá je primárním výstupem všech studií zkoumajících účinnost různých antikoagulačních. V prevenci PTS jsou však klasická antikoagulantia (hepariny, kumariny) málo účinná a nová antikoagulantia (gatran, xabany) v tomto směru zatím chybí data. Všetchny 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 organizmu 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 ochorenie (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 končetine 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 trombektomií 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 běrcového 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 tromboprolaxe u rizikových pacientů a ve všech rizikových situacích podle platných mezinárodních doporučení	Je tromboprolaxe v praxi správně aplikována? Jak správně určit všechny rizikové pacienty?
Prevence recidivy HŽT	Dostatečně intenzivní léčba akutní HŽT Prodloužená/trvalá sekundární tromboprolaxe Účinná situační tromboprolaxe	Kdy zvolit prodlouženou/trvalou sekundární tromboprolaxi? Jak dlouhá a intenzivní má být situační tromboprolaxe?
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 kompresivních punčochy II. nebo III. kompresní třídy Režimová opatření Redukce tělesné hmotnosti Venofarmaka	Jaká je optimální doba nošení kompresivních punčochy? Je komprese skutečně účinná? Jakou kompresní třídu zvolit? Která venofarmaka zvolit a jak je dávkovat?

Tabulka 4. Diagnostika PTS na základe anamnézy, klinického nálezu na DK a ultrazvukového vyšetrení hlbokých žil postihené končety

HŽT v osobní anamnéze	Známky a symptomy chronického žilního onemocnění na končetině po HŽT (třídy C ₁ až C ₆ 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 ileofemorální 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 hlboké 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.

Článok je prevzatý z
Med. praxi 2015; 12(5): 215–217

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

