

ANTIPSYCHOTIKA – RIZIKOVÝ FAKTOR ŽILNÍ TROMBOEMBOLICKÉ NEMOCI?

MUDr. Jiří Masopust¹, MUDr. Ing. Aleš Urban¹, MUDr. Radovan Malý, Ph.D.²

¹Psychiatrická klinika, LF UK a FN, Hradec Králové

²I. interní klinika, LF UK a FN, Hradec Králové

Léčba antipsychotiky je spojena se zvýšeným rizikem vzniku žilní trombózy. Mechanismy odpovědné za tyto nežádoucí účinky nejsou známy, ale přibývá vysvětlujících hypotéz. Uvažuje se o některých abnormalitách koagulačních dějů způsobených antipsychotickou medikací nebo žilní stáze při sedaci. Oddělit nelze životní styl nemocných dlouhodobě léčených antipsychotiky. Ve většině případů jsou přítomny další rizikové faktory žilního tromboembolizmu. Možná souvislost mezi vyšším rizikem tromboembolických komplikací a antipsychotickou medikací není potvrzena důkazy z dvojité slepých studií. Uvádíme vlastní kazuistiky.

Klíčová slova: antipsychotika, žilní trombóza, plicní embolie, antifosfolipidové protilátky

ANTIPSYCHOTIC DRUGS – A RISK FACTOR FOR VENOUS THROMBOEMBOLISM?

A treatment with antipsychotic drugs is associated with an increased risk of a venous thrombosis. The biological mechanism responsible for this possible adverse drug reaction is unknown, but the number of explaining hypotheses is growing. Some abnormalities of coagulation or a stasis of blood flow are considered. The influence of the life-style of patients with the long-term antipsychotic therapy can't be neglected. In most cases, there are additional risk factors. Double-blind studies still failed to prove a possible connection between an increased risk of a venous thromboembolism and the treatment with antipsychotics drugs as yet. We present case-reports related to this topic.

Key words: antipsychotics, venous thrombosis, pulmonary embolism, antiphospholipids antibodies.

Úvod

Incidence žilní trombózy je okolo 160 na 100 000 obyvatel za rok. Z tohoto počtu se asi u 20 nemocných objeví symptomatická plicní embolie.

Úvahy o podílu vnějších vlivů na vznik tromboembolické nemoci (TEN) musíme zasadit do kontextu tří základních faktorů žilní trombogeneze (tzv. Virchowova a Rokitského trias popsaná již před 150 lety (tabulka 1)).

Na vzniku onemocnění se podílejí vrozené a získané rizikové faktory (RF). Výčet nejvýznamnějších RF uvádíme v tabulce 2.

Z literárních a klinických zkušeností je známo, že rovněž podávání některých antipsychotik je spojeno s vyšším rizikem vzniku tromboembolických komplikací (např. 6, 10).

Biologické mechanismy vysvětlující vztah léčby antipsychotiky a tromboembolických komplikací jsou nejasné. Uvažuje se například o zvýšené agregaci destiček, o protrombogenním vlivu antifosfolipidových protilátek a žilní stáze v důsledku nadměrné sedace (23). Vliv mohou mít také ostatní nežádoucí účinky antipsychotik, např. hyperprolaktinémie (18) nebo nárůst tělesné hmotnosti. Opomenout nelze ani životní styl a návyky pacientů s chronickým duševním onemocněním.

Psychofarmaka a žilní trombóza – historie

Krátce po objevení antipsychotického působení chlorpromazinu v roce 1953 a po rozpoznání nežádoucích účinků léčby se v ně-

mecké literatuře objevily první kazuistiky tromboembolických komplikací u nemocných léčených tímto preparátem. V souvislosti s vyšším rizikem vzniku žilní tromboembolické nemoci byly jako první uváděny fenothiaziny (3) a později klopazín (5, 11).

Grahmann a Suchenwirth (3) zjistili výskyt hluboké žilní trombózy u 11 ze 338 nemocných léčených fenothiaziny (chlorpromazinem). V letech 1958–1961 se u psychiatrických a neurologických pacientů ztrojnásobilo riziko žilní trombózy ve srovnání s obdobím 1915–1922 (15).

Souvislost s novými léky byla pravděpodobná. Meier-Ewert et al. (12) zjistili pětikrát vyšší frekvenci žilních tromboembolických komplikací u nemocných užívajících antipsychotika nebo antidepresiva oproti jedincům, kteří tyto léky neužívali. Popsáno bylo 17násobně vyšší riziko myokardiálního infarktu a 3násobně vyšší riziko TEN u mladých žen s psychiatrickou medikací (16).

Tabulka 1. Virchowova a Rokitského trias

1.	porušení cévní stěny
2.	aktivace koagulace
3.	žilní stáza

Tabulka 2. Přehled nejvýznamnějších vrozených a získaných rizikových faktorů žilní tromboembolické nemoci

Vrozené	Získané
mutace faktoru V Leiden	věk
mutace protrombinu (20210 G-A)	malignita, myeloproliferativní stavy
deficit proteinu C	hormonální terapie
deficit proteinu S	hospitalizace a imobilizace
deficit antitrombinu	antifosfolipidový syndrom
dysfibrinogenemie	trauma, velké chirurgické a ortopedické operace
syndrom lepivých destiček (stick platelet syndrome)	těhotenství a šestinedělí
	předchozí TEN
Neurčené/smíšené	
hyperhomocysteinemie	
vysoká hladina faktoru VIII, IX a XI	
APC rezistence při absenci faktoru V Leiden	
abnormality fibrinolýzy	
obezita	

Zornberg a Jick (23) sledovali riziko idiopatické žilní TEN v populaci 29 952 nemocných léčených klasickými a atypickými antipsychotiky. Zjistili signifikantně zvýšené riziko TEN při užívání klasických antipsychotik s nejvyšší incidencí příhod v prvních měsících léčby. Vyšší riziko bylo u bazálních neuroleptik oproti incizivním. Vyšší výskyt žilní trombózy u psychiatricky nemocných byl nalezen i v práci Thomassena et al. (15), kteří získali údaje z pitevních zpráv a hodnotili data z případové Leiden Thrombophilia Study (LETS). Hägg et al. (5) prokázali incidenci TEN u 1:2 000–6 000 jedinců léčených klozapinem za 1 rok. Na základě hlášení o nežádoucích účincích léků FDA (Food and Drug Administration) zjistila celkové riziko úmrtí v souvislosti s plicní embolií při terapii klozapinem 1:3 450 jedinců/rok. Toto riziko je 27,5krát vyšší než v běžné populaci stejného věku a pohlaví. Walker et al. (19) ve velké mortalitní studii potvrdili antisuicidální efekt klozapinu a na druhé straně zjistili signifikantně vyšší počet fatálních TEN u nemocných užívajících klozapin. Naopak Ray et al. (13) v početné skupině osob starších 65 let neprokázali spojitost mezi užíváním antipsychotik a TEN. Výjimkou bylo nízké riziko ve skupině lidí užívajících butylofenony. V německé studii (4) nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly při tromboembolických příhodách u nemocných užívajících antipsychotika a lidí bez této medikace.

V recentní literatuře jsou asi nejčastěji popisovány případy TEN při medikaci klozapinem. Objevily se zprávy o zvýšeném riziku tromboembolických komplikací také u risperidonu (10) a olanzapinu (7).

Biologické mechanismy vzniku žilní trombózy při léčbě antipsychotiky

Tromboembolické onemocnění je multifaktoriální. Vliv rizikových faktorů, tedy i léčbu antipsychotiky, je stále prospěšné hodnotit z pohledu výše uvedeného Virchowovy triasy.

Poškození cévních stěn se v případě léčby antipsychotiky neuplatňuje.

Naopak je tomu u **žilní stázy**. Životní styl pacientů dlouhodobě léčených antipsychotiky je charakterizován nedostatkem pohybu, špatnou životosprávou a nárůstem tělesné hmotnosti. Již samotná hospitalizace a s ní spojená různá míra imobilizace je rizikovým faktorem TEN. Antipsychotika a nezdědka současně podávané benzodiazepiny způsobují sedaci a dochází k celkové redukci pohybu, což přispívá k žilní stáze.

Třetím faktorem trombogeneze jsou **abnormality koagulačních dějů (aktivity koagulace)**. V této oblasti došlo v posled-

ních letech k významnému posunu ve znalostech.

Některá farmaka jsou spojena se zvýšenou hladinou antifosfolipidových protilátek (aPL), které mají protrombogenní vliv. Patří mezi ně fenothiaziny (chlorpromazin) (10) a klozapin (5). Na druhou stranu se zvýšený titr protilátek objevuje u nemocných se schizofrenií již primárně. Práce Vargase-Alacrona et al. (17) hodnotila výskyt antifosfolipidových protilátek (aPL) a HLA-DR7 antigenu u 93 nemocných léčených chlorpromazinem. U 41 pacientů byla zjištěna pozitivita protilátky typu lupus antikoagulans (LA). HLA-DR7 antigen byl signifikantně častěji přítomen u LA pozitivních nemocných ve srovnání se zdravými kontrolami nebo LA negativními nemocnými. Uvedený antigen zřejmě hraje roli v produkci aPL u nemocných léčených chlorpromazinem. Firer et al. (2) zjistili zvýšený výskyt antikardiolipinových protilátek (ACLA) IgG ve skupině nemocných schizofrenií i jejich příbuzných ve srovnání s kontrolním souborem zdravých dobrovolníků. ACLA IgM byly signifikantně více zastoupeny u nemocných. V 75% rodin měl nejméně jeden člen pozitivní ACLA a stejný nález byl většinou také u nemocného příbuzného. Vysoká prevalence autoprotilátek (aPL, antinukleární protilátky nebo revmatoidní faktor) byla prokázána u 70% jedinců ze souboru 184 mužů léčených neuroleptiky (1).

Serotonin je zapojen do primární hemostázy. Zvýšená agregace destiček indukovaná serotoninem byla popsána při léčbě fenothiaziny. Velká afinita klozapinu a risperidonu k 5-HT_{2A} receptorům může být příčinou 5-HT_{2A}-indukované zvýšené agregace destiček (10). Při depresi, která je u schizofrenie často přítomna, dochází ke změnám v serotoninovém metabolismu nejen v neuronech, ale také periferně na trombocytech.

Vedle vlivu antifosfolipidových protilátek a serotoninu na krevní srážení se uvažuje také o faktoru hyperprolaktinémie. Zvýšení hladiny prolaktinu se objevuje zejména při léčbě klasickými neuroleptiky, ale i při léčbě antipsychotiky druhé generace. Například risperidonem indukovaná hyperprolaktinémie dosahuje úrovně srovnatelné s léčbou klasickými preparáty. Hladinu prolaktinu rovněž zvyšují amisulprid a zotepin (9, 20). Skupina pacientů s hyperprolaktinemií má zvýšené riziko tromboembolických komplikací (23). Přesný mechanismus nebyl dosud uspokojivě objasněn, prolaktin je však považován za jeden z faktorů, které vedou ke zvýšené agregaci destiček (18).

V akutní fázi psychotického onemocnění dochází ke zvýšenému uvolňování adrenalinu, který také stimuluje agregaci destiček.

Případy z praxe

Kazuistika 1

Třiapadesátiletá žena s negativní rodinnou i osobní anamnézou TEN, somaticky zdravá, užívala transdermální hormonální substituční terapii (HST). Od 18 let byla léčena pro schizoafektivní poruchu, dlouhodobě byl podáván klozapin 400 mg p.d., lithium 600 mg p.d. a citalopram 40 mg p.d. Došlo k masivní plicní embolizaci (PE) bez prokazatelného zdroje trombózy. V etiologii PE se objevilo více faktorů: HST, přítomnost vrozeného trombofilního stavu při mutaci faktoru V (Leiden) a antifosfolipidový syndrom (APS) – lupus antikoagulans (LA). Zřejmě se jednalo o klozapinem navozený APS při průkazu protilátky LA. Při antikoagulační terapii kumariny je nemocná více než 2 roky bez recidivy TEN. O změně antipsychotické medikace se přes zjištěný APS neuvažovalo pro vysoké riziko relapsu psychotického onemocnění.

Kazuistika 2

Třiapadesátiletý muž sledován dlouhodobě pro poruchu s bludy. Anamnéza stran TEN negativní. Asi 3 týdny po nasazení olanzapinu v dávce 5 mg p. d. se objevila dušnost, tlak na hrudi, kašel. Po dalších 4 týdnech byl nemocný vyšetřen pro otok a bolestivost pravého bérce. Vyšetření spirální CT angiografií plic potvrdilo oboustrannou plicní embolizaci a sonografie žil dolních končetin ukázala hlubokou žilní trombózu femoropopliteálně vpravo. Nebyly přítomny klinické ani laboratorní rizikové trombofilní faktory. Olanzapin byl označen jako možný prokoagulační faktor, a proto vysazen. Při warfarinizaci je nemocný 6 měsíců v dobrém fyzickém i psychickém stavu.

Kazuistika 3

Osmapadesátiletý muž, s výskytem hluboké žilní trombózy u matky, prodělal spontánní hlubokou žilní trombózu PDK v 57 letech. Sledován pro periodickou depresivní poruchu. Při medikaci chlorprothixenem 65 mg p. d. a milnacipranem 150 mg p. d. došlo ke spontánní hluboké žilní trombóze LDK bez PE. Přítomna byla mutace faktoru V (Leiden). V současnosti je dlouhodobě warfarinizován bez recidivy TEN.

Souhrn

Známe stále více faktorů, které se mohou podílet na zvýšeném riziku žilní trombózy při léčbě antipsychotiky. Dosavadní poznatky již umožňují částečně porozumět patofyziologickému podkladu jejich možného negativního vlivu na krevní srážení.

Fenothiaziny, vedle výrazného sedativního účinku, mohou indukovat zvýšení hladiny antifosfolipidových protilátek, blokují 5-HT₂

receptory a způsobují hyperprolaktinémii. Z hlediska tromboembolizmu se jedná o nejrizikovější skupinu antipsychotik. U risperidonu může hrát roli zejména mohutná blokáda 5-HT_{2A} receptorů a hyperprolaktinémie. V případě klozapinu se vedle blokády 5-HT_{2A} receptorů uvažuje o tvorbě antifosfolipidových protilátek a sedaci.

Důležité je, že vzestup hmotnosti snižuje fibrinolytickou aktivitu i kapacitu a tím se vytváří hyperkoagulační prostředí.

Ve vztahu k TEN jsou z atypických antipsychotik vedle klozapinu nejčastěji uváděny risperidon a olanzapin. Může se jednat o zesílení, protože tyto preparáty jsou nejdéle na trhu a jsou nejvíce používány.

Praktické důsledky

Je možné, že souvislost mezi antipsychotickou medikací a tromboembolickými komplikacemi může být pouze vyjádřením jiných laboratorních rizikových faktorů, jejichž role je podstatná. Uvedená data nepocházejí z dvojité slepých, randomizovaných studií a převažují analýzy spontánních hlášení a průřezová sledování. Váha důkazů je tedy nízká a riziko nelze přeceňovat. Ve většině případů jsou současně přítomny další klinické a laboratorně detekovatelné rizikové faktory. Antipsychotikum pak může být pouze precipitujícím faktorem.

Přesto je nutné na toto riziko myslet. Jedná se o případy, kdy se u nemocného užívajícího antipsychotika objeví klinické známky tromboembolizmu (bolest na hrudi, dušnost, asymetrický otok dolní končetiny atd.). Plicní embolie může mít fatální následky. K anamnéze TEN a přítomnosti více rizikových trombofilních faktorů je vhodné přihlídnout při výběru antipsychotika. V případě rizikových jedinců musíme antipsychotika volit obzvlášť uvážlivě. V současné době preferujeme atypická antipsychotika, která obecně způsobují menší sedaci než klasické preparáty.

Poznámky k cerebrovaskulárním komplikacím v souvislosti s léčbou antipsychotiky

Vedle tromboembolických komplikací se objevila hlášení zvýšené incidence cerebrovaskulárních komplikací u nemocných vysokého věku s demencí (21, 22). Některými autory byly však tyto nálezy zpochybněny a interpretovány jako artefakt výzkumových

studií v důsledku výběrové chyby (8, 14). Retrospektivní sledování Hermanna (8) neprokázalo statisticky signifikantně vyšší riziko cerebrovaskulárních komplikací při užívání risperidonu a olanzapinu oproti klasickým neuroleptikům u pacientů nad 66 let. Také zde doporučujeme uvážlivý postup bez zveličování některých nálezů nebo naopak jejich úplné bagatelizace.

Literatura

1. Canoso RT, Oliveira RM, Nixon RA. Neuroleptic-associated autoantibodies. A prevalence study. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 863–870.
2. Firer M, Sirota P, Schild K, Elizur A, Slor H. Anticardiolipin antibodies are elevated in drug-free, multiply affected families with schizophrenia. *J Clin Immunol* 1994; 14: 73–78.
3. Grahmann H, Suchenwirth R. Thrombosis hazard in chlorpromazine and reserpine therapy of endogenous psychosis. *Nervenarzt* 1959; 30: 224–225.
4. Grohmann R, Rüther E, Engel RR, Hippus H. Assessment of adverse drug reactions in psychiatric inpatients with the AMSP drug safety program: methods and first results for tricyclic antidepressants and SSRI. *Pharmacopsychiatry* 1999; 32: 21–28.
5. Hägg S, Spigset O, Söderström TG. Association of venous thromboembolism and clozapine. *Lancet* 2000; 355: 1155–1156.
6. Hägg S, Spigset O. Antipsychotic-induced venous thromboembolism: a review of the evidence. *CNS Drugs* 2002; 16: 765–776.
7. Hägg S, et al. Olanzapine and venous thromboembolism. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18: 299–300.
8. Herrmann N, Mamdani M, Lanctot KL. Atypical Antipsychotic and Risk of Cerebrovascular Accidents. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1113–1115.
9. Hummer M, Huber J. Hyperprolactinemia and antipsychotic therapy in schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 89–197.
10. Kamiya Y, et al. Acute massive pulmonary thromboembolism associated with risperidone and conventional phenothiazines. *Circ J* 2003; 67: 46–48.
11. Kortepeter C, Chen M, Knudsen JF, Dubitsky GM, Ahmad SR, Beitz J. Clozapine and venous thromboembolism. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 876–877.
12. Meier-Ewert K, Baumgart HH, Friedberg P. Tromboembolische Komplikationen bei neuro- und thymoleptischer Behandlung. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 1967; 92: 2174–2178.
13. Ray JG, Mamdani MM, Yeo EL. Antipsychotic and antidepressant drug use in the elderly and risk of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2002; 88: 205–209.
14. Rosack J. Antipsychotic Do Not Appear To increase Stroke Risk. *Psychiatric News* 2004; 39: 22.
15. Thomassen R, Vanderbroucke JP, Rosendaal FR. Antipsychotics medication and venous thrombosis. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 63–66.
16. Thorogood M, Cowen P, Mann J, et al. Fatal myocardial infarction and use of psychotropic drugs in young women. *Lancet* 1992; 340: 1067–1068.
17. Vargas-Alarcon G, Yamamoto-Furusho JK, Zuniga J, Canoso R, Granados J. HLA-DR7 in association with chlorpromazine-induced lupus anticoagulant (LA). *J Autoimmun*. 1997; 10: 579–83.
18. Wallaschowski H et al. Hyperprolactinemia in patients on antipsychotics drugs causes ADP-stimulated platelet activation that might explain the increased risk for venous thromboembolism: pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 479–483.
19. Walker AM, Lanza LL, Arellano F, Rothman KJ. Mortality in current and former users of clozapine. *Epidemiology* 1997; 8: 671–677.
20. Wieck A, Haddad PM. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia in women: pathophysiology, severity and consequences. *British Journal of Psychiatry* 2003; 182: 199–204.
21. Woollerton E. Risperidone (Risperdal): increased rate of cerebrovascular events in dementia trials. *CMAJ* 2002; 167: 1269–1270.
22. Woollerton E. Olanzapine (Zyprexa): increased incidence of cerebrovascular events in dementia trials. *CMAJ* 2004; 170: 1395.
23. Zornberg GL, Jick H. Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: a case control study. *Lancet* 2000; 356: 1219–1223.