

Ryzyko i profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów hospitalizowanych z powodu zaburzeń psychicznych. Przegląd badań

Risk and prophylaxis of venous thromboembolism in hospitalized psychiatric patients. A review

Alina Wilkowska¹, Hanna Kujawska-Danecka², Adam Hajduk²

¹ Klinika Psychiatrii Dorosłych, Gdański Uniwersytet Medyczny

² Klinika Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Summary

Venous thromboembolism (VTE) is a frequent dangerous complication occurring during hospital treatment with total annual incidence of 70–200 per 100,000 citizens. Venous thromboembolism includes deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE). Pulmonary embolism is responsible for about 10% of hospitalization-related deaths and is the most common avoidable reason for deaths in hospitals.

Psychiatric inpatients are particularly vulnerable to an increased risk of VTE due to their limited mobility, the use of restraints, catatonia, communication difficulties, and the use of antipsychotics. Patients with chronic psychiatric conditions like schizophrenia and recurrent affective disorders have significantly higher somatic comorbidity. This population of patients requires specific approach to VTE prophylaxis during hospitalization.

This article offers an insight into issues related to thromboembolism, and presents validated diagnostic tools and VTE prophylaxis strategies. The paper includes the review of available research on VTE in patients hospitalized for psychiatric reasons. Considering the scarcity of specific studies in this population we highlight the necessity to follow the available general medical guidelines for psychiatric inpatients.

Słowa kluczowe: żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, hospitalizacja psychiatryczna

Key words: venous thromboembolism, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, psychiatric hospitalization

Wprowadzenie

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) jest poważnym problemem u pacjentów hospitalizowanych i wiąże się ze zwiększeniem śmiertelności oraz chorobowości. Szczególną grupę stanowią pacjenci hospitalizowani psychiatrycznie. Są oni narażeni na takie czynniki ryzyka jak ograniczenie poruszania się [1], stosowanie leków przeciwpsychotycznych [2, 3], unieruchomienie [4] i katatonia [5]. Pacjenci w starszym wieku stanowią szczególną grupę ryzyka w związku z częstą obecnością chorób towarzyszących, odwodnienia i chorób nowotworowych. Rozpoznanie ŻChZZ u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi może być opóźnione w związku z trudnościami w komunikacji [6] lub przypisywaniem dolegliwości przyczynom innym niż somatyczne [7].

Dostępne zalecenia dotyczące profilaktyki nie uwzględniają pacjentów hospitalizowanych z powodu chorób psychicznych i nie opracowano dotychczas polskich standardów profilaktyki dla tej grupy chorych. W kontekście dłuższego niż w większości krajów UE średniego czasu hospitalizacji psychiatrycznej w Polsce problem ten wydaje się szczególnie istotny [8].

Celem pracy jest przybliżenie tematyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w zakresie rozpoznania i możliwych strategii profilaktycznych oraz przegląd dostępnych badań przeprowadzonych z udziałem populacji pacjentów hospitalizowanych psychiatrycznie.

Definicja

ŻChZZ jest stanem, w którym w żyłę powstaje zakrzep. Najczęściej formuje się on w żyłach głębokich kończyn dolnych, powodując zakrzepicę żył głębokich (ZZG). Zakrzep może się przemieszczać z miejsca, w którym powstał, wraz z krwią – jest to zjawisko zwane zatorowością. Zakrzepica żyłna przebiega często w sposób bezobjawowy, rzadziej powoduje ból i obrzęk kończyny. Fragmenty zakrzepu mogą ze strumieniem krwi dotrzeć do płuc, powodując zatorowość płucną (ZP) [1].

Rozpoznanie

Zakrzepicę żył głębokich należy podejrzewać u każdego pacjenta, u którego wystąpił obrzęk kończyny o nieustalonej przyczynie z towarzyszącym bólem, zwiększeniem ucieplenia oraz zaczerwienieniem. Ból w przebiegu ZZG ma często charakter bolesnego skurczu łydki lub uda.

Zatorowość płucna często zaczyna się dusznością oraz bólem opłucnowym zlokalizowanym w klatce piersiowej lub grzbiecie. Może powodować narastające zmęczenie, duszność wysiłkową, omdlenia lub nagłą śmierć. Objawy te mogą występować w przebiegu wielu chorób, dlatego należy ocenić występowanie czynników ryzyka zakrzepicy u danego pacjenta [9].

Epidemiologia

Zapadalność na ŻChZZ istotnie zwiększa się z wiekiem, przy czym u osób młodszych (< 45. r.ż.) choroba częściej występuje u kobiet, z odwróceniem tego trendu w populacji starszej [10]. ŻChZZ jest trzecim najczęstszym schorzeniem układu krążenia o całkowitej rocznej zapadalności 70–200 przypadków na 100 tys. mieszkańców [11–14]. Szacuje się, że w Polsce co roku na ŻŻG oraz na ZP zapada odpowiednio około 57 tys. i 36 tys. osób [15]. Około 50% przypadków objawowej ŻŻG przebiega z bezobjawową zatorowością płucną, a do 70% objawowej zatorowości płucnej przebiega z bezobjawową ŻŻG [12]. ZP jest przyczyną około 10% zgonów związanych z hospitalizacją i stanowi najczęstszą możliwą do uniknięcia przyczynę zgonów szpitalnych [16–18]. Ponad połowa pacjentów hospitalizowanych z różnych przyczyn narażona jest na zwiększone ryzyko zakrzepicy głębokiej i/lub zatorowości płucnej [19]. Prawidłowa profilaktyka ŻChZZ jest uznawana za najważniejszą interwencję zwiększającą bezpieczeństwo chorych [20].

Czynniki ryzyka

Wśród licznych czynników ryzyka ŻChZZ wyróżnia się czynniki genetyczne oraz nabyte, w tym środowiskowe (tab. 1) [9, 15]. Czynniki ryzyka można podzielić również ze względu na stopień ryzyka wystąpienia ŻChZZ. Do czynników małego ryzyka ŻChZZ (iloraz szans OR < 2) należą m.in. hospitalizacja chorego poruszającego się samodzielnie, unieruchomienie w łóżku > 3 dni, otyłość czy zaawansowany wiek. Do czynników ryzyka średniego (iloraz szans OR 2–9) zalicza się m.in. hospitalizację osoby leżącej, założony cewnik do dużych żył, chorobę nowotworową, szczególnie w okresie chemioterapii, niewydolność serca lub niewydolność oddechową. Hospitalizacja chorego wymagającego intensywnej opieki medycznej zawsze wiąże się z dużym ryzykiem ŻChZZ (OR > 10) [15, 20, 21]. Uważa się, że ŻChZZ jest konsekwencją interakcji między czynnikami związanymi z pacjentem (zwykle stałymi) oraz czynnikami ryzyka związanymi z różnymi okolicznościami (zwykle czasowymi) [20]. U 25–40% pacjentów ŻChZZ może jednak wystąpić bez jakichkolwiek znanych czynników ryzyka [10, 11].

Tabela 1. Wybrane czynniki ŻChZZ [8, 9, 20]

Wybrane czynniki ŻChZZ	
Genetyczne	Niedobór antytrombiny, niedobór białka C, niedobór białka S, czynnik V Leiden, mutacje genu dla protrombiny, hiperhomocysteinemia
Nabyte	Wiek > 40. r.ż., zespół antyfosfolipidowy, zespół nerczycowy, palenie tytoniu, otyłość (BMI > 30 kg/m ²), niewydolność serca (NYHA III, IV), niewydolność oddechowa, posocznica, choroby zapalne jelit, nowotwory złośliwe, choroby mieloproliferacyjne, choroby autoimmunologiczne (kolagenozy, zapalenia naczyń), infekcje, choroby internistyczne o ciężkim przebiegu leczone zachowawczo (np. ciężkie zapalenie płuc)
Środowiskowe	Duże zabiegi operacyjne (szczególnie w obrębie miednicy, jamy brzusznej i kończyn dolnych), uraz, długotrwałe unieruchomienie (podróże, niedowłady kończyn), ciąża, terapia hormonalna (np. przyjmowanie doustnych środków antykoncepcyjnych), umieszczenie cewnika w dużych żyłach, chemioterapia

Ocena ryzyka ŻChZZ

Poziom ryzyka wystąpienia ŻChZZ jest uzależniony od wielu czynników, w tym m.in. od cech osobniczych pacjenta i jego obecnego stanu zdrowia, chorób współistniejących czy stosowanej aktualnie farmakoterapii. Według polskich wytycznych profilaktyki i leczenia ŻChZZ podczas każdej hospitalizacji należy przeprowadzać ocenę ryzyka ŻChZZ [15]. Zaleca się, aby do oceny zostały wykorzystane odpowiednio do tego przygotowane i zwalidowane skale szacujące najważniejsze czynniki ryzyka [9]. Jednym z narzędzi oceniających ryzyko ŻChZZ u chorych hospitalizowanych jest Skala Padewska [22]. Uwzględnia ona 11 czynników predysponujących, które punktowane są od 1 do 3 (tab. 2). Sumaryczny wynik 4 i więcej punktów oznacza duże ryzyko ŻChZZ i wskazuje na konieczność wdrożenia profilaktyki przeciwzakrzepowej [22, 23].

Tabela 2. Skala Padewska – ocena ryzyka ŻChZZ u chorych hospitalizowanych [8, 22]

Cecha	Punkty
Czynna choroba nowotworowa (chorzy z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych lub z przerzutami odległymi, którzy otrzymali chemioterapię lub radioterapię w ciągu ostatnich 6 miesięcy)	3
Przebyta ŻChZZ (poza zakrzepicą żył powierzchownych)	3
Unieruchomienie (przewidywana konieczność przebywania w łóżku – z możliwością korzystania z łazienki/toalety – z powodu niesprawności chorego lub polecenia lekarza przez ≥ 3 dni)	3
Rozpoznana trombofilia (niedobór antytrombiny, białka C lub S, czynnik V Leiden, mutacja G20210A genu protrombiny lub zespół antyfosfolipidowy)	3
Niedawny (≤ 1 miesiąc) uraz lub zabieg operacyjny	2
Wiek ≥ 70 lat	1
Niewydolność serca lub niewydolność oddechowa	1
Świeży zawał serca lub udar niedokrwienno mózgu	1
Ostre zakażenie lub choroba reumatologiczna	1
Otyłość (BMI ≥ 30 kg/m ²)	1
Leczenie hormonalne	1
Interpretacja ≥ 4 punkty – duże ryzyko ŻChZZ	

Strategie diagnostyczne ŻChZZ

ZŻG należy podejrzewać u każdego chorego z niewyjaśnionym obrzękiem, bólem, zaczerwienieniem lub zwiększeniem ucieplenia jednej kończyny. Należy jednak podkreślić, że objawy kliniczne są bardzo zróżnicowane i mają małą czułość i specyficzność, szczególnie gdy ocenia się je oddzielnie [9, 24]. Dlatego w ocenie prawdopodobieństwa klinicznego ZŻG stosuje się zwalidowane narzędzia, np. skalę Wellsa, która bierze pod uwagę objawy kliniczne oraz wybrane czynniki predysponujące [25, 26]. Dodatkowo ocenia się poziom D-dimeru, należy jednak pamiętać, że badanie to

ma wysoką czułość i niską swoistość [27]. Swoistość testu D-dimeru w wypadku podejrzenia ŻChZZ systematycznie spada wraz z wiekiem, do prawie < 10% u pacjentów > 80. r.ż. [28]. Zwiększenie swoistości u osób w wieku podeszłym można uzyskać, dostosowując punkt odcięcia do wieku (wiek x 10 ug/l powyżej 50. r.ż.) [29, 30]. U chorych z mało prawdopodobną ZŻG (na podstawie skali Wellsa) prawidłowy wynik testu D-dimeru pozwala wykluczyć ZŻG [31, 32]. Natomiast u chorych z prawdopodobną ZŻG (na podstawie skali Wellsa) należy wykonać usg żył kończyn dolnych w celu wykluczenia lub potwierdzenia ZŻG. Wynik testu D-dimeru u tych chorych nie jest rozstrzygający. W tym wypadku do czasu wykonania badania obrazowego należy rozpocząć leczenie przeciwzakrzepowe [10, 31].

Tabela 3. Skala Wellsa – ocena prawdopodobieństwa klinicznego ZŻG [31]

Cecha	Liczba punktów
Nowotwór złośliwy (leczony lub rozpoznany w ciągu ostatnich 6 miesięcy)	1
Porażenie, niedowład lub niedawne unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym	1
Niedawne unieruchomienie w łóżku przez > 3 dni lub duży zabieg chirurgiczny w ciągu ostatnich 4 tygodni	1
Bolesność miejscowa w przebiegu żył głębokich kończyny dolnej	1
Obrzęk całej kończyny dolnej	1
Obwód goleni większy o > 3 cm w porównaniu z bezobjawową kończyną (pomiar 10 cm poniżej guzowatości piszczeli)	1
Obrzęk ciastowaty (większy na objawowej kończynie)	1
Wcześniej udokumentowana ZŻG	1
Widoczne żyły powierzchowne krążenia obocznego (nieżyłakowe)	1
Inne rozpoznanie równie lub bardziej prawdopodobne niż ZŻG	-2
Interpretacja: prawdopodobieństwo kliniczne	Suma punktów
Mało prawdopodobne	≤ 1
Prawdopodobne	≥ 2

Zatorowość płucną należy podejrzewać u chorych z nagłą dusznością, bólem w klatce piersiowej (często o charakterze opłucnowym), omdleniem czy krwiopluciem, szczególnie u chorych z objawami ZŻG [20]. Hipotonia i wstrząs występują rzadko, ale związane są z wyraźnie zmniejszoną rezerwą hemodynamiczną i wskazują na wysokie (> 15%) ryzyko wczesnego zgonu [33]. Ze względu na niską specyficzność objawów podmiotowych i przedmiotowych zatorowość płucna może pozostawać nierozpoznana, przebiegać całkowicie bezobjawowo lub zostać wykryta przypadkowo podczas badań diagnostycznych związanych z inną chorobą albo podczas sekcji zwłok [10, 34].

Do oszacowania prawdopodobieństwa klinicznego zatorowości płucnej wykorzystuje się m.in. skalę Wellsa, która opiera się na siedmiu łatwych do uzyskania informacjach, takich jak dane z wywiadu oraz objawy kliniczne. Na podstawie sumy

punktów ocenia się prawdopodobieństwo kliniczne ZP jako niskie, pośrednie lub wysokie [35]. Odsetek pacjentów, u których można się spodziewać potwierdzonej ZP, wynosi około 10%, 30% i 65% odpowiednio w kategorii niskiego, pośredniego i wysokiego prawdopodobieństwa [36].

Tabela 4. Skala Wellsa – ocena prawdopodobieństwa klinicznego ZP [35, 37]

Cecha	Reguła przyznawania punktów na podstawie decyzji klinicznej	
	Wersja oryginalna Wells [35]	Wersja uproszczona Gibson [37]
Skala Wellsa		
ZP lub ZŻG w wywiadzie	1,5	1
Tętno ≥ 100 bpm	1,5	1
Operacja lub unieruchomienie w ciągu ostatnich 4 tygodni	1,5	1
Krwioplucie	1	1
Aktywna choroba nowotworowa	1	1
Objawy kliniczne ZŻG	3	1
Alternatywna diagnoza jest mniej prawdopodobna niż ZP	3	1
Interpretacja: Prawdopodobieństwo kliniczne		
Podział trzyzłomowy		
Niski	0–1	Brak danych
Pośredni	2–6	Brak danych
Wysoki	≥ 7	Brak danych
Podział dwuzłomowy		
ZP mało prawdopodobna	0–4	0–1
ZP prawdopodobna	≥ 5	≥ 2

Źródło: Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i postępowania w ostrej zatorowości płucnej w 2014 roku. Kardiologia Polska. 2014; 72, 11: 997–1053.

Profilaktyka

Zgodnie z polskimi wytycznymi z 2012 roku w każdym szpitalu powinny być opracowane i wdrożone wewnętrzne strategie oceny ryzyka oraz profilaktyki ŻChZZ, a wytyczne sformułowane w formie elektronicznej lub papierowej powinny obowiązywać w całym szpitalu. Jak wskazują wyniki badań, profilaktyka pierwotna w postaci stosowania heparyny lub metod mechanicznych jest skuteczna i bardziej opłacalna niż leczenie powikłań [38]. Wśród metod postępowania w profilaktyce zakrzepicy poza wczesnym uruchamianiem wyróżniamy dwie główne – są to metody mechaniczne oraz postępowanie farmakologiczne.

Metody mechaniczne

W ramach metod mechanicznych stosuje się pończochy elastyczne o stopniowanym ucisku (ewentualnie mało rozciągliwe, odpowiednio zakładane bandaże) oraz urządzenia do przerywanego ucisku pneumatycznego (PUP), które składają się z mankietu zakładanego na kończynę oraz elektrycznej pompy pneumatycznej, która okresowo napęnia powietrzem segmenty mankietu [39]. Ważne jest właściwe wdrażanie metod mechanicznych, które warunkuje ich skuteczność. Podkreśla się szczególnie odpowiednie dobranie rozmiaru pończoch czy mankietu do PUP oraz stosowanie ich przez większość doby. Pończochy powinny być zdejmowane jedynie na krótki czas w razie potrzeby (np. kąpiel), a mankiety do PUP – kiedy pacjent chodzi [40]. Przed zaleceniem używania pończoch elastycznych należy wziąć pod uwagę przeciwwskazania takie jak choroby naczyń obwodowych, stan po pomostowaniu tętnic obwodowych, neuropatia obwodowa, niewydolność krążenia, obrzęki kończyn lub obrzęk płuc wynikający z niewydolności krążenia, zmiany skórne, nietypowa wielkość lub kształt kończyny uniemożliwiający odpowiednie dopasowanie pończoch [1].

Postępowanie farmakologiczne

W profilaktyce ŻChZZ zaleca się stosowanie jednego spośród leków przeciwkrzepliwych, takich jak: heparyna niefrakcjonowana (HNF), heparyny drobnocząsteczkowe (HDCz, np. dalteparyna, enoksaparyna, nadroparyna), wybiórcze inhibitory cz.Xa (fondaparynuks, rywaroksaban, apiksaban), antagoniści witaminy K (acenokumarol, warfaryna) oraz bezpośredni doustny inhibitor trombiny (dabigatran) [39]. Lekami, które najczęściej wymienia się w zaleceniach w kontekście leczenia pacjentów na oddziałach zachowawczych, są heparyny lub fondaparynuks [15, 23].

Wybór konkretnego leku przeciwzakrzepowego powinien wynikać z kilku czynników (preferencje pacjenta i możliwości współpracy z nim, droga i częstość podania oraz koszty leczenia). W codziennej praktyce klinicznej w Polsce przeważa stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych, w dawkach zgodnie z zaleceniami producenta. Grupą, która wymaga szczególnej ostrożności w stosowaniu heparyn, są pacjenci z przewlekłą chorobą nerek, zwłaszcza w wieku podeszłym, z cukrzycą i wysokim ryzykiem krwawienia. Ponieważ eliminacja leków z tej grupy odbywa się przez nerki – redukcja dawki w razie istotnie upośledzonej funkcji nerek jest konieczna i przy poziomie GFR poniżej 30 ml/min/1,73 m² zaleca się zmniejszenie dawki o 50% [40]. Warto nadmienić, że korzyści ze stosowania profilaktycznych dawek leków przeciwzakrzepowych zdecydowanie przeważają nad ryzykiem klinicznie istotnych powikłań krwotocznych [39].

Autorzy wskazują, że wybór metody profilaktyki przeciwzakrzepowej powinien być uwarunkowany ryzykiem powikłań krwotocznych. W wypadku pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem krwawienia zaleca się stosowanie metod mechanicznych, przynajmniej początkowo – do czasu zmniejszenia ryzyka krwawienia. W wypadku pacjentów, u których ryzyko krwawienia nie jest wysokie, powinny być wdrożone obie metody, farmakologiczna i mechaniczna [15].

Jeżeli chodzi o szczegółowe polskie zalecenia dotyczące pacjentów hospitalizowanych w oddziałach psychiatrycznych – takich rekomendacji brak. W polskich wytycznych z 2012 roku opisano kategorię pacjentów przyjętych do szpitala z powodu ostrej choroby leczonej zachowawczo. Przyjęcie na oddział psychiatryczny zwykle nie jest podyktowane ostrą chorobą somatyczną, jednak w trakcie hospitalizacji, zwłaszcza u osób w wieku podeszłym czy obciążonych somatycznie, może wystąpić ostre zachorowanie (np. infekcja), co zwłaszcza w połączeniu z unieruchomieniem i istniejącymi czynnikami ryzyka ŻChZZ może zwiększać ryzyko powikłań zatorowo-zakrzepowych.

Szczególną sytuacją kliniczną, zwłaszcza w kontekście pacjentów po 65. roku życia, jest użycie przymusu bezpośredniego. Warto pamiętać, że unieruchomienie pacjenta w wieku podeszłym zwiększa ryzyko powikłań zatorowo-zakrzepowych nie tylko bezpośrednio, ale również przez zwiększenie ryzyka wystąpienia ostrego zachorowania, jakim jest chociażby infekcja, zwłaszcza układu oddechowego [41].

Opierając się na zaleceniach polskiej grupy roboczej dla pacjenta leczonego zachowawczo na oddziale szpitalnym, proponuje się stosowanie HDCz (heparyny drobnocząsteczkowej) w dawce profilaktycznej, heparyny niefrakcjonowanej w małej dawce lub fondaparynuksu u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. W wypadku małego ryzyka (ocenionego na podstawie Skali Padewskiej Oceny Ryzyka) takiego postępowania nie zaleca się. U pacjentów, u których występuje krwawienie lub którzy są w grupie wysokiego ryzyka krwawienia, polskie wytyczne również nie zalecają stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej. Ocena ryzyka krwawienia wydaje się więc równie istotna jak ocena czynników podwyższających ryzyko powikłań zatorowo-zakrzepowych. Autorzy polskich zaleceń podkreślają, że bywa ona subiektywna i trudna, jednak w codziennej praktyce lekarskiej, również w warunkach oddziału psychiatrycznego, jest niezbędna dla bezpieczeństwa profilaktyki przeciwzakrzepowej [15].

Według wytycznych American College of Chest Physicians ryzyko krwawienia jest zwiększone najbardziej w związku z występowaniem czynnej choroby wrzodowej żołądka lub dwunastnicy, poważnego krwawienia w ciągu ostatnich 3 miesięcy, małopłytkowości przy poziomie płytek poniżej $50 \times 10^9/l$ lub niewydolności wątroby z poziomem INR $> 1,5$. Wśród pozostałych czynników zwiększających ryzyko krwawienia wymienia się: wiek ≥ 85 lat, ciężką niewydolność nerek (GFR < 30 ml/min/1,73 m²), przewlekłe zapalne choroby stawów, czynną chorobę nowotworową i płeć męską. Warto podkreślić, że większość tych czynników stanowi również czynniki ryzyka ŻChZZ [23]. W metaanalizie Streiffa i Laua [42] wymieniono jeszcze wiek w przedziale 40–80 lat oraz umiarkowane upośledzenie czynności nerek z GFR 30–59 ml/min/1,73 m². Wytyczne NICE uwzględniają także czynne krwawienie, nakłucie łądźziowe w ciągu 4 godzin przed badaniem lub 12 godzin od momentu badania, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze $> 230/120$ mmHg oraz wrodzone zaburzenia krzepnięcia [1].

Pacjenci leczenia psychiatrycznie – przegląd dostępnych badań

Mniej danych dotyczy częstości występowania i przebiegu ŻChZZ w populacji pacjentów hospitalizowanych psychiatrycznie. Dostępne publikacje odnoszą się do

specyficznych dla tej grupy czynników ryzyka, związku ŻChZZ z rodzajem zaburzenia psychicznego oraz ze stosowaniem leków psychotropowych.

W jednym z badań prospektywnych stwierdzono, że częstość występowania zakrzepicy jest szczególnie wysoka (ok. 10%) u hospitalizowanych pacjentów z otępieniem w wieku powyżej 75 lat. Zwiększone ryzyko ŻChZZ u pacjentów młodszych dotyczyło tylko tych, u których aktywność ruchowa była ograniczona (≥ 14 h w łóżku). Autorzy wskazują na wiek i ograniczenie poruszania się jako dwa najistotniejsze czynniki ryzyka w tej grupie chorych i podkreślają potrzebę przeprowadzenia randomizowanych badań w celu określenia ryzyka i korzyści ze stosowania profilaktyki w tej grupie [43].

Unieruchomienie stanowi potencjalny czynnik zwiększający ryzyko wystąpienia zakrzepicy u pacjentów hospitalizowanych psychiatrycznie. W badaniu japońskim ŻŻG mimo wdrożenia rutynowej profilaktyki stwierdzono u 11,6% pacjentów, u których zastosowano unieruchomienie. We wszystkich przypadkach przebieg zakrzepicy był bezobjawowy. Czynniki ryzyka stanowiły sedacja, dłuższe unieruchomienie, niższa dawka leków przeciwpsychotycznych oraz hospitalizacja z powodu chorób współistniejących w ciągu 90 dni przed włączeniem do badania [44].

Oстрыm stanem prawdopodobnie zwiększającym ryzyko zakrzepicy jest złośliwy zespół poneuroleptyczny [45]. Poza pracami kazuistycznymi nie ma jednak doniesień na ten temat. Innym szczególnym stanem klinicznym zwiększającym ryzyko ŻChZZ pod postacią zatorowości płucnej zakończony zgonem jest katatonii. Analiza piśmiennictwa wykazała 20 przypadków ZP potwierdzonej w wyniku sekcji zwłok pacjentów z rozpoznaniem katatonii. Zatorowość płucna występowała po dwóch tygodniach utrzymywania się objawów katatonii nagle, bez objawów przepowiadających [5]. Autorzy przedstawili także dwa nowe przypadki nagłych zgonów pacjentów z rozpoznaniem katatonii. Według badaczy japońskich częstość ŻŻG u pacjentów z katatonii sięga nawet 25% [46].

Jak wiadomo, stres psychologiczny powoduje zwiększenie krzepliwości poprzez aktywację układu adrenergicznego [47]. Biorąc pod uwagę fakt, że w każdym ostrym stanie psychiatrycznym taki element stresu występuje, można się spodziewać zwiększenia krzepliwości u pacjentów z różnymi rozpoznaniem. Pomiarzy markerów trombogenezы w jednym z badań pokazały, że pacjenci ze schizofrenią doświadczający objawów psychotycznych mają podwyższone wskaźniki trombogenezы jeszcze przed włączeniem leków przeciwpsychotycznych [48].

Badania z udziałem populacji tajwańskiej ujawniły, że u pacjentów z diagnozą schizofrenii około dwukrotnie częściej występują zakrzepica żył głębokich oraz zatorowość płucna [49]. U pacjentów ze schizofrenią przewlekłą leczonych neuroleptykami stwierdzono stan uogólnionej nadkrzepliwości, który może wiązać się ze zwiększeniem ryzyka ŻChZZ [50].

W badaniu retrospektywnym kanadyjskiej populacji matek z rozpoznaniem schizofrenii stwierdzono zwiększone ryzyko różnych powikłań w czasie ciąży, w tym ŻChZZ (aOR 1,72 95% CI 1,04–2,85) [51].

U pacjentów z depresją ŻChZZ występuje 1,3 razy częściej [52]. Istnieją także dane wskazujące na znaczenie objawów depresji w zwiększeniu ryzyka nawrotów zakrzepicy, niezależnie od innych czynników prognostycznych. Zwiększenie tego ryzyka

może być obecne już w razie słabo nasilonych objawów depresyjnych. Zwiększenie wyniku w skali HADS o 3 punkty wiązało się z o 44% wyższym ryzykiem nawracającej ŻChZZ (OR 1,44, 95% CI 1,02–2,06) [53].

Zwiększone ryzyko wystąpienia zatorowości płucnej stwierdzono także w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym (IRR względna częstość epizodów) 1,61; 95% CI (1,38, 1,88) [54]. Stan wzmózonej krzepliwości (podwyższony poziom antygenu vWF oraz aktywności czynnika VIII) opisano również w ciężkim, przewlekłym zespole stresu pourazowego [55].

Stosowanie leków przeciwpsychotycznych, szczególnie klozapiny i słabych neuroleptyków pierwszej generacji, zwiększa ryzyko zakrzepicy od 2 do 10 razy w zależności od rodzaju stosowanego leku [56, 57]. W austriackim programie monitorowania poważnych działań niepożądanych u hospitalizowanych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi przyjmujących leki przeciwpsychotyczne stwierdzono częstość ŻChZZ odpowiadającą 34 przypadkom na 100 tys. przyjęć, najczęściej ŻChZZ występowała u osób powyżej 65. r.ż. z rozpoznaniem zaburzeń nastroju. Najwyższe ryzyko dotyczyło butyrofenonów oraz atypowych leków przeciwpsychotycznych [58]. W badaniu z udziałem dużej populacji pacjentów leczonych ambulatoryjnie stwierdzono, że u osób, którym zalecono leki przeciwpsychotyczne w ciągu ostatnich 24 miesięcy, ryzyko ŻChZZ było o 32% większe niż w grupie kontrolnej. Efekt ten utrzymywał się pomimo uwzględnienia innych czynników ryzyka (OR 1,32, 95% CI 1,23 to 1,42). Szacowany wzrost częstości przypadków ŻChZZ na 10 tys. pacjentów leczonych w ciągu roku wynosił 4 (3–5) we wszystkich grupach wiekowych, a u pacjentów powyżej 65. roku życia 10 (7–13) [59].

U podłoża mechanizmu zwiększania ryzyka zakrzepicy przez leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji leży prawdopodobnie wzmocnienie agregacji płytek. Drugi prawdopodobny mechanizm związany jest z obecnością przeciwciał antykardiolipinowych [60, 61].

Coraz więcej dowodów dotyczy także zwiększonego ryzyka w przypadku stosowania leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji, takich jak olanzapina czy risperidon [62, 63]. W cytowanej już wcześniej pracy stwierdzono, że ryzyko ŻChZZ było większe w wypadku leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji (dostosowany iloraz szans aOR 1,73 dla neuroleptyków atypowych; 1,28 dla neuroleptyków pierwszej generacji) [59]. Inne badania wskazują na 2–2,7 razy częstsze występowanie ŻChZZ u pacjentów przyjmujących atypowe leki przeciwpsychotyczne [2, 64]. Trudno jednak ustalić jednoznacznie, czy zależność pomiędzy stosowaniem leków przeciwpsychotycznych a zwiększeniem ryzyka ŻChZZ jest skutkiem bezpośredniego działania tych leków, czy wynika pośrednio z innych czynników ryzyka, takich jak tytość bądź niska aktywność ruchowa [65].

Wzrost ryzyka ŻChZZ stwierdzono także u pacjentów stosujących leki przeciwdepresyjne (aOR), 1,59; 95% (CI), 1,27–2,00). Zwiększone ryzyko dotyczyło szczególnie trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych, inhibitorów 5HT_{2A} oraz leków przeciwdepresyjnych o słabym potencjale wychwytu zwrotnego serotoniny [66]. Biorąc pod uwagę poważne zagrożenia związane z ŻChZZ, należy informować pacjentów przyjmujących leki psychotropowe o możliwości wystąpienia tego powikłania oraz o objawach, na jakie powinni zwrócić szczególną uwagę [56].

Pomimo niewątpliwie zwiększonego ryzyka ŻChZZ w populacji pacjentów hospitalizowanych psychiatrycznie rzadko podejmowane są działania prewencyjne. Jeden z audytów NICE (National Institute for Health and Care Excellence) wykazał, że u 63–83% pacjentów nie oceniano ryzyka wystąpienia ŻChZZ [67]. Na podstawie wytycznych odnoszących się do innych grup pacjentów, z uwzględnieniem specyficznych dla populacji pacjentów psychiatrycznych czynników ryzyka, Mały i wsp. [68] opracowali system punktowy służący zapobieganiu ŻChZZ w Czechach. W Polsce takiego protokołu dotychczas nie sporządzono.

Dane dotyczące skuteczności zapobiegania ŻChZZ u pacjentów hospitalizowanych psychiatrycznie są skąpe. De Hert i wsp. [69] potwierdzili skuteczność leków przeciwzakrzepowych w profilaktyce ZŻG u pacjentów ze schizofrenią. W jednym z dużych szpitali niemieckich standardem postępowania wobec pacjentów, którzy pozostawali unieruchomieni powyżej 24 godzin, jest podawanie 40 mg enoxaparyny sc na dobę. Hilger i wsp. [70], badając ponad tysiąc przypadków unieruchomienia pacjentów w tym szpitalu w latach 2012 i 2013, nie stwierdzili żadnego przypadku ŻChZZ, co potwierdza skuteczność takiego postępowania.

Pomimo niewielkiej ilości danych dotyczących profilaktyki ŻChZZ u pacjentów hospitalizowanych psychiatrycznie w codziennej praktyce lekarskiej należy stosować wytyczne ogólnomedyczne. Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa jest poważnym, często nierozpoznanym i jednocześnie łatwym do uniknięcia powikłaniem, wpływającym na leczenie i rokowanie pacjentów z zaburzeniami psychicznymi.

Piśmiennictwo

1. National Institution for Clinical Excellence. *Venous thromboembolism: Reducing the risk for patients in hospital*. January 2010. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg92>.
2. Lacut K, Le Gal G, Couturaud F, Cornily G, Leroyer C, Mottier D i wsp. *Association between antipsychotic drugs, antidepressant drugs and venous thromboembolism: Results from the EDITH case-control study*. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2007; 21(6): 643–650.
3. Walker AM, Lanza LL, Arellano F, Rothman KJ. *Mortality in current and former users of clozapine*. *Epidemiology* 1997; 8(6): 671–677.
4. Laursen SB, Jensen TN, Bolwig T, Olsen NV. *Deep venous thrombosis and pulmonary embolism following physical restraint*. *Acta Psychiatr. Scand.* 2005; 111(4): 324–327.
5. McCall WV, Mann SC, Shelp FE, Caroff SN. *Fatal pulmonary embolism in the catatonic syndrome: Two case reports and a literature review*. *J. Clin. Psychiatry* 1995; 56(1): 21–25.
6. Lachner C, Sandson NB. *Medical complications of catatonia: A case of catatonia-induced deep venous thrombosis*. *Psychosomatics* 2003; 44(6): 512–514.
7. Hem E, Steen O, Opjordsmoen S. *Thrombosis associated with physical restraints*. *Acta Psychiatr. Scand.* 2000; 103(1): 73–75, discussion 75–76.
8. Praca zbiorowa. *Ochrona Zdrowia Psychicznego w Polsce: wyzwania, plany, bariery, dobre praktyki*. Raport Rzecznika Praw Obywatelskich. Warszawa: Biuro Rzecznika Praw Obywatelskich; 2014.

9. Streiff MB, Agnelli G, Connors JM, Crowther M, Eichinger S, Lopes R i wsp. *The best studied and validated models are the Wells' criteria for DVT and PE diagnosis and the Geneva Score for PE diagnosis*. J. Thromb. Thrombolysis 2016; 41: 32–67.
10. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R i wsp. *Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: A joint consensus document from the European society of cardiology working groups of aorta and peripheral circulation and pulmonary circulation and right ventricular function*. Eur. Heart J. 2017 Feb 17.
11. Heit JA, Spencer FA, White RH. *The epidemiology of venous thromboembolism*. J. Thromb. Thrombolysis 2016; 41(1): 3–14.
12. Patel K, Fasanya A, Yadav S, Joshi AA, Singh AC, DuMont T. *Pathogenesis and Epidemiology of Venous Thromboembolic Disease*. Crit. Care Nurs. Q. 2017; 40(3): 191–200.
13. Allaert FA, Benzenine E, Quantin C. *Hospital incidence and annual rates of hospitalization for venous thromboembolic disease in France and the USA*. Phlebology 2017; 32(7): 443–447.
14. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ i wsp. *Thrombosis: A major contributor to global disease burden*. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2014; 34(11): 2363–2371.
15. Praca zbiorowa. *Polskie Wytuczne Profilaktyki i Leczenia Żylnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej*. Medycyna Praktyczna. Wyd. specjalne. 2012.
16. Lindblad B, Eriksson A, Bergqvist D. *Autopsy-verified pulmonary embolism in a surgical department: Analysis of the period from 1951 to 1988*. Br. J. Surg. 1991; 78(7): 849–852.
17. Stein PD, Henry JW. *Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy*. Chest. 1995; 108(4): 978–981.
18. Sandler DA, Martin JF. *Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: Are we detecting enough deep vein thrombosis?* J. R. Soc. Med. 1989; 82(4): 203–205.
19. Anderson FA Jr, Zayaruzny M, Heit JA, Fidan D, Cohen AT. *Estimated annual numbers of US acute-care hospital patients at risk for venous thromboembolism*. Am. J. Hematol. 2007; 82(9): 777–782.
20. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N i wsp. *2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism*. Eur. Heart J. 2014; 35(43): 3033–3069, 3069a–3069k.
21. Anderson FA Jr, Spencer FA. *Risk factors for venous thromboembolism*. Circulation 2003; 107(23 Suppl. 1): I9–16.
22. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M i wsp. *A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: The Padua Prediction Score*. J Thromb. Haemost. 2010; 8(11): 2450–2457.
23. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA i wsp. *Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. Chest. 2012; 141(Suppl. 2): e195S–e226S.
24. Goodacre S, Sutton AJ, Sampson FC. *Meta-analysis: The value of clinical assessment in the diagnosis of deep venous thrombosis*. Ann. Intern. Med. 2005; 143(2): 129–139.
25. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AW, Foster G, Kearon C i wsp. *Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis*. Lancet 1995; 345(8961): 1326–1330.
26. Qaseem A, Snow V, Barry P, Hornbake ER, Rodnick JE, Tobolic T i wsp. *Current diagnosis of venous thromboembolism in primary care: A clinical practice guideline from the American*

- Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. Ann. Fam. Med.* 2007; 5(1): 57–62.
27. Righini M, Perrier A, De Moerloose P, Bounameaux H. *D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later.* *J. Thromb. Haemost.* 2008; 6(7): 1059–1071.
 28. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. *Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism.* *Am. J. Med.* 2000; 109(5): 357–361.
 29. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuithoff NPA, Janssen KJM, Douma RA i wsp. *Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: Systematic review and meta-analysis.* *BMJ* 2013; 346: f2492.
 30. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuyssen A i wsp. *Age-adjusted D-dimer cut-off levels to rule out pulmonary embolism: The ADJUST-PE study.* *JAMA* 2014; 311(11): 1117–1124.
 31. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J i wsp. *Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis.* *N. Engl. J. Med.* 2003; 349(13): 1227–1235.
 32. Geersing GJ, Zuithoff NP, Kearon C, Anderson DR, Ten Cate-Hoek AJ, Elf JL i wsp. *Exclusion of deep vein thrombosis using the Wells rule in clinically important subgroups: Individual patient data meta-analysis.* *BMJ* 2014; 348: g1340.
 33. Thames MD, Alpert JS, Dalen JE. *Syncope in patients with pulmonary embolism.* *JAMA* 1977; 238(23): 2509–2511.
 34. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neill BJ i wsp. *Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: Initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry).* *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57(6): 700–706.
 35. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M i wsp. *Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: Increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer.* *Thromb. Haemost.* 2000; 83(3): 416–420.
 36. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H i wsp. *Clinical prediction rules for pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis.* *J. Thromb. Haemost.* 2010; 8(5): 957–970.
 37. Gibson NS, Sohne M, Kruip MJHA, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM i wsp. *Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism.* *Thromb. Haemost.* 2008; 99(1): 229–234.
 38. Hull RD, Hirsh J, Sackett DL, Stoddart GL. *Cost-effectiveness of primary and secondary prevention of fatal pulmonary embolism in high-risk surgical patients.* *Can. Med. Assoc. J.* 1982; 127(10): 990–995.
 39. *Profilaktyka pierwotna żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.* W: *Interna Szczeklika – podręcznik chorób wewnętrznych.* Kraków: Medycyna Praktyczna; 2016.
 40. Praca zbiorowa. *Postępowanie w przewlekłej chorobie nerek. Wytuczne KDIGO 2012 cz. II z dnia 18.05.2017.* <http://www.mp.pl/geriatria/wytuczne/91299>.
 41. Laksmi PW, Harimurti K, Setiati S, Soejono CH, Aries W, Roosheroe AG. *Management of immobilization and its complication for elderly.* *Acta Med. Indones.* 2008; 40(4): 233–240.
 42. Streiff MB, Lau BD. *Thromboprophylaxis in nonsurgical patients.* *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2012; 2012: 631–637.
 43. Delluc A, Montavon S, Canceil O, Carpentier M, Nowak E, Mercier B i wsp. *Incidence of venous thromboembolism in psychiatric units.* *Thromb. Res.* 2012; 130(6): e283–288.

44. Ishida T, Katagiri T, Uchida H, Takeuchi H, Sakurai H, Watanabe K i wsp. *Incidence of deep vein thrombosis in restrained psychiatric patients*. Psychosomatics 2014; 55(1): 69–75.
45. Mathew JC, Pillai U, Lacasse A. *Extensive Deep Venous Thrombosis in a Patient with Neurolept Malignant Syndrome despite Being on Prophylaxis*. Case Rep. Psychiatry 2011; 2011: 258172.
46. Ishida T, Sakurai H, Watanabe K, Iwashita S, Mimura M, Uchida H. *Incidence of deep vein thrombosis in catatonic patients: A chart review*. Psychiatry Res. 2016; 241: 61–65.
47. Känel von R. *Acute mental stress and hemostasis: When physiology becomes vascular harm*. Thromb. Res. 2015; 135(Suppl. 1): S52–S55.
48. Masopust J, Mal R, Vali M. *Risk of venous thromboembolism during treatment with antipsychotic agents*. Psychiatry Clin. Neurosci. 2012; 66: 541–552.
49. Hsu WY, Lane HY, Lin CL, Kao CH. *A population-based cohort study on deep vein thrombosis and pulmonary embolism among schizophrenia patients*. Schizophr. Res. 2015; 162(1–3): 248–252.
50. Chow V, Reddel C, Pennings G, Scott E, Pasqualon T, Ng AC i wsp. *Global hypercoagulability in patients with schizophrenia receiving long-term antipsychotic therapy*. Schizophr. Res. 2015; 162(1–3): 175–182. Doi: 10.1016/j.schres.2014.12.042. Epub 2015 Jan 27.
51. Vigod SN, Kurdyak PA, Dennis CL, Gruneir A, Newman A, Seeman MV i wsp. *Maternal and newborn outcomes among women with schizophrenia: A retrospective population-based cohort study*. BJOG. 2014; 121(5): 566–574.
52. Lee CW, Liao CH, Lin CL, Liang JA, Sung FC, Kao CH. *Depression and risk of venous thromboembolism: A population-based retrospective cohort study*. Psychosom. Med. 2015; 77(5): 591–598.
53. Känel von R, Margani A, Stauber S, Meyer F, Biasiutti D, Vökt F i wsp. *Depressive symptoms as a novel risk factor for recurrent venous thromboembolism: A longitudinal observational study in patients referred for thrombophilia investigation*. PLoS One 2015; 10(5): e0125858.
54. Strudsholm U, Johannessen L, Foldager L, Munk-Jørgensen P. *Increased risk for pulmonary embolism in patients with bipolar disorder*. Bipolar Disord. 2005; 7(1): 77–81.
55. Robicsek O, Makhoul B, Klein E, Brenner B, Sarig G. *Hypercoagulation in chronic post-traumatic stress disorder*. Isr. Med. Assoc. J. 2011; 13: 548–552.
56. Hägg S, Jönsson AK, Spigset O. *Risk of venous thromboembolism due to antipsychotic drug therapy*. Expert. Opin. Drug Saf. 2009; 8(5): 537–547.
57. Bałkowiec-Iskra E, Cessak G, Kryńska Ł, Łoza B, Wojnar M. *Venous thromboembolism as an adverse effect of antipsychotic treatment*. Psychiatr. Pol. 2014; 48(5): 997–1014.
58. Letmaier M, Grohmann R, Kren C, Toto S, Bleich S, Engel R i wsp. *Venous thromboembolism during treatment with antipsychotics: Results of a drug surveillance program*. World J. Biol. Psychiatry. 2018; 19(3): 175–186.
59. Parker C, Coupland C, Hippisley-Cox J. *Antipsychotic drugs and risk of venous thromboembolism: Nested case-control study*. BMJ 2010; 341: c4245.
60. Halacheva K, Dimova S, Tolev T, Dimov D, Nikolova M. 2009. *Elevated anticardiolipin antibodies in schizophrenic patients before and during neuroleptic medication*. Psychiatry Res. 2009; 169(1): 51–55.
61. Chang SH, Chiang SY, Chiu CC, Tsai CC, Tsai HH, Huang CY i wsp. *Expression of anticardiolipin antibodies and inflammatory associated factors in patients with schizophrenia*. Psychiatry Res. 2011; 187: 341–346.
62. Borrás L, Eytan A, Timary de P, Constant EL, Huguélet P, Hermans C. *Pulmonary thromboembolism associated with olanzapine and risperidone*. J. Emerg. Med. 2007; 35(2): 159–161.

63. Malý R, Masopust J, Hosák L, Urban A. *Four cases of venous thromboembolism associated with olanzapine*. Psychiatry Clin. Neurosci. 2009; 63(1): 116–118.
64. Liperoti R, Pedone C, Lapane KL, Mor V, Bernabei R, Gambassi G. *Venous thromboembolism among elderly patients treated with atypical and first-generation antipsychotic agents*. Arch. Intern. Med. 2005; 165(22): 2677–2682.
65. Khammassi N, Chrifi J, Hamza M, Cherif O. *Specific treatments of the psychiatric community and thrombogenesis*. Encephale. 2013; 39(2): 143–148.
66. Wu CS, Chang CM, Chen CY, Wu EC, Wu KY, Liang HY i wsp. *Association between antidepressants and venous thromboembolism in Taiwan*. J. Clin. Psychopharmacol. 2013; 33(1): 31–37.
67. Croxford A, Clare A, McCurdy K. *Introduction of a Venous Thromboembolism Prophylaxis Protocol for Older Adult Psychiatric Patients*. BMJ Qual. Improv. Report. 2015; 4(1): u205852. w3226.
68. Malý R, Masopust J, Hosák L, Konupčíková K. *Assessment of venous thromboembolism and its possible prevention in psychiatric patients*. Psychiatry Clin. Neurosci. 2008; 62(1): 3–8.
69. De Hert M, Einfinger G, Scherpenberg E, Wampers M, Peuskens J. *The prevention of deep venous thrombosis in physically restrained patients with schizophrenia*. Int. J. Clin. Pract. 2010; 64(8): 1109–1115.
70. Hilger H, Beckerath von O, Kröger K. *Prophylaxis of venous thromboembolism in physically restrained psychiatric patients*. Int. J. Psychiatry Clin. Pract. 2016; 20(3): 187–190.

Adres: Alina Wilkowska
Klinika Psychiatrii Dorosłych
Gdański Uniwersytet Medyczny
80-211 Gdańsk, ul. Dębinki 7
e-mail: ali.wilkowska@gmail.com

Otrzymano: 17.08.2017
Zrecenzowano: 20.10.2017
Otrzymano po poprawie: 21.10.2017
Przyjęto do druku: 22.10.2017