

## **Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa jako działanie niepożądane leków przeciwpsychotycznych**

### **Venous thromboembolism as an adverse effect of antipsychotic treatment**

Ewa Bałkowiec-Iskra<sup>1,2</sup>, Grzegorz Cessak<sup>2</sup>, Łucja Kryńska<sup>3</sup>,  
Bartosz Łoza<sup>3</sup>, Marcin Wojnar<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej WUM  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. D. Mirowska-Guzel

<sup>2</sup> Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Materiałów Medycznych i Produktów Biobójczych  
Prezes: G. Cessak

<sup>3</sup> Klinika Psychiatrii Oddziału Fizjoterapii WUM  
Mazowieckie Specjalistyczne Centrum Zdrowia im. prof. Jana Mazurkiewicza w Pruszkowie  
Kierownik: prof. dr hab. med. B. Łoza

<sup>4</sup> Katedra i Klinika Psychiatryczna WUM  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. M. Wojnar

<sup>5</sup> Department of Psychiatry, University of Michigan, MI, USA  
Substance Abuse Program  
Kierownik programu: dr F. Blow

#### **Summary**

Many studies suggest an association between the use of antipsychotics (APs) and occurrence of venous thromboembolism (VTE). Thromboembolism is often related to a significant risk of disability or death. Despite many years of investigating the interrelations between use of APs and VTE, they have not been specified yet. This paper aims to summarize reports on the VTE risk factors in patients using APs. Based on the analyzed clinical studies, meta-analyses and data published by European Medicines Agency, it has been determined, that the main risk factors for VTE are duration of treatment and patient-related factors, such as gender, age, body mass, and physical activity. Current data do not allow to identify the prothrombotic potential for individual APs or indicate a higher risk for developing VTE in patients treated with newer atypical APs. Due to the complex pathogenesis of VTE it would be necessary to

---

Źródło finansowania projektu: Projekt realizowany z wykorzystaniem infrastruktury CEPT, zakupionej ze środków Unii Europejskiej – Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka, lata 2007–2013.

perform large, comparative studies, allowing to identify precisely differences in prothrombotic potential of individual APs. It is necessary to specify products with the lowest VTE risk, what would be useful in the treatment of high-risk patients. All patients treated with APs should be assessed with the risk of VTE and, if needed, appropriate prevention methods (including most of all the elimination of modifiable risk factors) should be implemented. Moreover, patients should be educated in scope of VTE prodromal symptoms. All patients with the higher VTE risk should be diagnosed as soon as possible and adequate treatment should be implemented.

**Słowa kluczowe:** leki przeciwpsychotyczne, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

**Key words:** antipsychotic drugs, venous thromboembolism

## Wstęp

Pierwsze doniesienia dotyczące występowania żylną choroby zakrzepowo-zatorowej (venous thromboembolism –VTE) u chorych leczonych lekami przeciwpsychotycznymi pojawiły się niedługo po wprowadzeniu do lecznictwa chlorpromazyny. Opublikowany już w 1965 roku artykuł przeglądowy opisywał 49 takich przypadków [1]. W kolejnych latach publikowano zarówno liczne opisy pojedynczych przypadków zakrzepicy u chorych leczonych LPP, jak i wyniki badań obejmujących duże grupy pacjentów. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA; brytyjski odpowiednik Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych) zgromadziła 303 zgłoszenia opisujące przypadki zakrzepicy u chorych stosujących LPP (tab. 1). Opracowany na podstawie tych doniesień raport [2] stał się podstawą do wydania przez Europejską Agencję Leków (European Medicines Agency – EMA) nakazu uzupełnienia druków informacyjnych wszystkich obecnych na rynku LPP (tab. 2) o informacje dotyczące możliwości wystąpienia VTE. Punkt 4.4 Charakterystyki Produktu Leczniczego (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) uzupełniony został o stwierdzenie o treści: „Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki żylną choroby zakrzepowo-zatorowej. Ze względu na występującą często u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi nabyte czynniki ryzyka VTE, przed rozpoczęciem leczenia i podczas leczenia produktem leczniczym (nazwa produktu) należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE i podjąć odpowiednie działania zapobiegawcze”. Do punktu 4.8 (Działania niepożądane) dodano natomiast informację: „Podczas leczenia lekami przeciwpsychotycznymi zgłaszano przypadki żylną choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym zatorowość płucną i zakrzepicę żył głębokich (częstość nieznana)”.

Tabela 1. Podsumowanie zgłoszeń zatorowości płucnej (PE) oraz zakrzepicy żył głębokich (DVT) związanych ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych w Wielkiej Brytanii w latach 1963–2008 [2]

Lek przeciwpsychotyczny	PE	DVT	PE + DVT	Liczba zgonów
Chlorpromazyna	9	1	2	9
Flupentiksol	4	1	0	4
Flufenazyna	0	1	0	0
Haloperidol	6	0	0	4

*dalszy ciąg tabeli na następnej stronie*

Trifluoperazyna	3	1	0	3
Zuklopentiksol	2	2	0	2
Aripiprazol	2	2	0	1
Klozapina	89	62	35	61
Olanzapina	12	14	9	13
Kwetiapina	1	5	5	6
Risperidon	16	12	5	7
Sertindol	1	0	0	1
Zotepina	1	0	0	1
Łącznie	146	101	56	112

Ze względu na brak dużych prospektywnych badań trudno jest potwierdzić jednoznacznie związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy stosowaniem leków przeciwpsychotycznych i występowaniem VTE. Niemniej jednak dane literaturowe sugerują potencjalną możliwość występowania takiego związku, wskazując na różnorakie mechanizmy odpowiedzialne za obserwowane u pacjentów powikłania. Podstawowym zagadnieniem podnoszonym zarówno przez lekarzy klinicystów, jak i badaczy jest różnica działania prozakrzepowego klasycznych i atypowych leków przeciwpsychotycznych. Wątpliwości dotyczą też znaczenia czasu trwania leczenia oraz sytuacji klinicznych, w których powinna zostać wdrożona profilaktyka przeciwzakrzepowa. W poniższym artykule przedstawiony zostanie obecny stan wiedzy dotyczący ryzyka występowania VTE u chorych stosujących leki przeciwpsychotyczne, ze szczególnym uwzględnieniem aspektów wymienionych powyżej.

#### Obraz kliniczny żylny choroby zakrzepowo-zatorowej

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa jest częstym powodem hospitalizacji [3]. Szacuje się, że ponad 25% pacjentów umiera z powodu VTE w ciągu tygodnia od zachorowania, a prawie 30% cierpi z powodu powikłań [4]. VTE obejmuje dwie jednostki chorobowe – zatorowość płucną (pulmonary embolism – PE) oraz zakrzepicę żył głębokich (deep vein thrombosis – DVT) [5]. Zakrzepica żył powierzchownych, tj. znajdujących się ponad podwiązłą głęboką, oraz zakrzepica żył głębokich, jak np. żyły wrotnej lub nerkowej, są traktowane jako oddzielne jednostki chorobowe. Z uwagi na ryzyko ciężkich powikłań VTE, jak zgon pacjenta, przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne oraz zawał mięśnia sercowego, a także wysokie koszty leczenia, w praktyce każdej specjalności należy dążyć do potwierdzenia lub wykluczenia rozpoznania VTE.

Czynnikami sprzyjającymi powstawaniu zakrzepu w naczyniu żylnym są:

- zwolnienie przepływu krwi, np. wskutek zewnętrznego ucisku, unieruchomienia kończyny,

- przewaga czynników prozakrzepowych nad czynnikami hamującymi krzepnięcie i czynnikami prowadzącymi do fibrynolizy, np. wpływ niektórych leków, trombofilie,
- uszkodzenie ściany naczynia, np. w wyniku urazu [6].

Czynniki ryzyka podzielić można na te związane z pacjentem (cechy osobnicze, stany kliniczne) oraz na czynniki jatrogenne (procedury diagnostyczne, leczenie), co przedstawia tabela 3. Aż w 1/3 przypadków PE rozpoznaje się idiopatyczną (samolistną) jej postać, co oznacza, że obecnie nie udaje się jeszcze jednoznacznie określić żadnego czynnika przyczynowego [7].

Tabela 2. Leki przeciwpsychotyczne posiadające aktualne świadectwo rejestracji na terenie Rzeczypospolitej Polskiej

Klasyczne	Pochodne fenotiazyny	Chlorpromazyna Lewomepromazyna Perazyna Promazyna
	Butyrofenony	Haloperidol
	Pochodne tioksantenu	Flupentiksol Zuklopentiksol
	Benzamidy klasyczne	Sulpiryd Tiapryd
Atypowe		Amisulpryd Aripiprazol Klozapina Kwetiapina Olanzapina Risperidon Ziprasidon

Zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych obejmuje trzy postaci kliniczne – zakrzepicę dystalną, proksymalną oraz bolesny obrzęk. Zakrzepica dystalna dotyczy żył strzałkowych oraz piszczelowych przednich i tylnych. Jest najczęstszą postacią DVT, w większości przypadków przebiega bezobjawowo, ustępuje samoistnie i jest związana z niewielkim ryzykiem zatorowości płucnej, jednak może przejść w zakrzepicę proksymalną. Zakrzepica proksymalna dotyczy żyły podkolanowej, żył udowych, żył biodrowych bądź żyły głównej dolnej. Jest związana z dużym ryzykiem zatorowości płucnej. Zazwyczaj towarzyszą jej uchwytne objawy (tab. 4), ale może również przebiegać bezobjawowo. Zdarza się, że pierwszym objawem zakrzepicy proksymalnej jest epizod zatorowości płucnej. Bolesny obrzęk (phlegmasia dolens) jest ostrą postacią zakrzepicy związaną z jednoczasowym zamknięciem wielu naczyń żylnych, obja-

wiającą się silnym bólem i dużym obrzękiem kończyny. Może zakończyć się utratą kończyny, a nawet zgonem [8].

Rozpoznanie różnicowe DVT obejmuje uraz, krwiak, przewlekłą niewydolność żylną, zakrzepicę żył powierzchownych, stany zapalne: tkanki podskórnej, mięśni, ścięgien bądź stawów, obrzęk limfatyczny, obrzęk po zastosowaniu niektórych leków (najczęściej antagonistów kanału wapniowego, np. amlodypiny) czy pękniętą torbiel Bakera (nagromadzenie płynu w dole podkolanowym).

Tabela 3. Czynniki ryzyka rozwoju żylny choroby zakrzepowo-zatorowej [7]

Związane z pacjentem	Jatrogenne
Wiek > 40 lat (ryzyko stopniowo rośnie z wiekiem)	
Otyłość (BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> )	
Ciąża i połóg	
Żylaki kończyn dolnych (u osób < 60 r.ż.)	
Niewydolność serca III i IV klasy wg NYHA	
Przebyta VTE	Stosowanie doustnej antykoncepcji
VTE w wywiadzie rodzinnym	Stosowanie hormonalnej terapii zastępczej lub selektywnych modulatorów receptora estrogenowego SERM
Urazy (zwłaszcza wielonarządowe, złamania miednicy, złamania kości długich kończyn dolnych)	Leczenie przeciwnowotworowe (chemioterapia, leki hormonalne, inhibitory angiogenezy)
Udar mózgu z porażeniem lub znacznym niedowładem kończyn dolnych	Stosowanie leków pobudzających erytropoezę
Długotrwałe unieruchomienie	Duże zabiegi operacyjne (szczególnie w obrębie jamy brzusznej, miednicy i kończyn dolnych) – ryzyko zależne jest od miejsca, techniki i czasu zabiegu, rodzaju znieczulenia oraz długości unieruchomienia w okresie pooperacyjnym
Obłożna choroba leczona zachowawczo (np. ciężkie zapalenie płuc, zaostrenie POChP)	Obecność cewnika w dużym naczyniu żylnym
Nowotwory złośliwe	
Niewydolność oddechowa	
Zespół nerczycowy	
Ostre zakażenia i sepsa	
Choroby autoimmunologiczne (między innymi reumatoidalne zapalenie stawów, choroby zapalne jelit, toczeń rumieniowaty układowy, pierwotna małopłytkowość immunologiczna)	
Trombofilie	
Czerwienica prawdziwa	
Nadpłytkowość samoistna	
Ucisk na naczynia żyłne (np. unieruchomienie, krwiak)	
Nocna napadowa hemoglobinuria	
Obecność przeciwciał antyfosfolipidowych	
Długotrwały lot samolotem (powyżej 6 godzin)	

Jeśli fragmenty skrzeplin z naczyń kończyn dolnych dotrą z prądem krwi do krążenia płucnego, mogą doprowadzić do klinicznej zatorowości płucnej. Zatorowość ta może być pierwszym i jedynym objawem zakrzepicy żył głębokich.

Zatorowość płucna to kliniczna manifestacja zwężenia lub zamknięcia tętnicy płucnej (lub jej rozgałęzień) przez materiał zatorowy. Najczęściej są nim skrzepliny, ale należy pamiętać również o rzadszych zatorach spowodowanych przez tkankę tłuszczową (np. po złamaniu kości długich), powietrze (np. po cewnikowaniu dużych naczyń), tkankę nowotworową bądź płyn owodniowy. PE jest przyczyną około 10% zgonów wśród chorych hospitalizowanych. Jednocześnie jest najczęstszą przyczyną, której potencjalnie można by zapobiec. Ważę wczesnego rozpoznania epizodu PE podnosi fakt, że nawet po zastosowaniu skutecznego leczenia śmiertelność jest wysoka – u chorych stabilnych klinicznie, z towarzyszącą dysfunkcją prawej komory, wynosi 3–15%, a w przypadkach przebiegających z hipotensją lub wstrząsem przekracza 15% [9].

Tabela 4. Objawy zakrzepicy żył głębokich [6]

Objawy zgłaszane przez pacjenta	Odchylenia w badaniu przedmiotowym
Ból łydki przy chodzeniu Ból spoczynkowy chorej kończyny	Jednostronny obrzęk podudzia lub obrzęk kończyny widoczny jako jej pogrubienie (obwód mierzony na wysokości 10 cm poniżej guzowatości piszczeli > o 2 cm). Jednak obustronny obrzęk podudzi lub kończyn dolnych nie wyklucza obecności zakrzepicy – może być efektem zakrzepicy żyły głównej dolnej lub występującej jednocześnie zakrzepicy żył głębokich obu kończyn Bolesność lub tkliwość uciskowa Nadmierne ocieplenie kończyny Dodatni objaw Homansa (bierne zgięcie grzbietowe stopy wywołuje ból łydki). Jednak ujemny wynik badania objawu Homansa nie wyklucza obecności DVT Stan podgorączkowy i gorączka (jeśli współistnieje zapalenie żył) Poszerzenie żył powierzchownych utrzymujące się pomimo uniesienia kończyny pod kątem 45° Zmiana koloru skóry (biała lub sina w bolesnym obrzęku, zaczerwieniona w towarzyszącym zapaleniu żył)

Czynniki ryzyka PE są takie same jak w przypadku DVT (tab. 5). Objawy zgłaszane przez pacjentów oraz objawy przedmiotowe, które powinny nasunąć podejrzenie PE, są niespecyficzne (tab. 5) i mogą być związane z innymi jednostkami chorobowymi (np. zapaleniem płuc, POChP, astmą, chorobami przełyku, neuralgią nerwów międzyżebrowych, zespołem Da Costy, a także ostrym zespołem wieńcowym, odmą opłucnową, rozwarstwieniem aorty, wstrząsem kardiogenym, tamponadą serca).

Odchylenia w badaniach dodatkowych u osób z PE obejmują podwyższone stężenie D-dimerów, a niekiedy również troponin, peptydów natriuretycznych (BNP, proBNP), zmiany w zapisie EKG (np. tachykardia, arytmie nadkomorowe, dekstrogram, pojawienie się niepełnego lub całkowitego bloku prawej odnogi pęczka Hisa, niektóre świeże zmiany odcinka ST i załamka T), zmiany w radiogramie klatki piersiowej, który u 1/4 pacjentów jest prawidłowy, obecność płynu w opłucnej, powiększenie serca, ogniska niedodmy, zagęszczenia miąższowe, poszerzenie tętnicy płucnej bądź

uniesienie kopuły przepony. Największą wartość diagnostyczną wciąż mają badania obrazowe – angioTK, echo serca, USG żył kończyn dolnych [9].

Każdy chory z podejrzeniem PE powinien mieć przeprowadzoną jak najszybszą diagnostykę. Strategia postępowania terapeutycznego uzależniona jest od stanu ogólnego chorego i możliwości diagnostycznych placówki, w której pacjent przebywa. W codziennej praktyce należy korzystać z narzędzi do oceny klinicznego prawdopodobieństwa PE – Padewskiej Skali Oceny Ryzyka (tab. 6) i Skali Wellsa (tab. 7).

Tabela 5. **Objawy podmiotowe i przedmiotowe zatorowości płucnej [8]**

Objawy zgłaszane przez pacjenta	Odchylenia w badaniu przedmiotowym
Duszność (ok. 80%) – szczególnie o nagłym początku Ból w klatce piersiowej o charakterze opłucnowym (ok. 50%) – kłujący, ostry, może być jednostronny, nasilający się przy głębokim wdechu, kaszlu, ruchach klatki piersiowej, może promieniować do okolicy międzyłopatkowej, zmniejsza się przy położeniu się na boku po stronie bólu Kaszel (ok. 20%) – zwłaszcza suchy Ból lub dyskomfort w klatce piersiowej o charakterze wieńcowym (ok. 10%) – gniotący, ściskający, bądź piekący, nasila się w czasie wysiłku, w stresie, może promieniować do żuchwy, szyi, ramion, brzucha Zasłabnięcie lub omdlenie Krwioplucie	Zwiększona liczba oddechów (tachypnoe) > 20/min Wzrost częstości rytmu serca (tachykardia) > 100/min Hipotensja (skurczowe RR < 90 mmHg, bądź spadek o $\geq 40$ mmHg trwający dłużej niż 15 min) Wstrząs Poszerzenie żył szyjnych świadczące o niewydolności prawej komory serca Szmer niedomykalności zastawki trójdzielnej Zwiększenie głośności składowej płucnej II tonu serca ( $P_2 > A_2$ )

Tabela 6. **Czynniki ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u hospitalizowanych pacjentów – Padewska Skala Oceny Ryzyka VTE (wysokie ryzyko zakrzepicy – wynik  $\geq 4$ ) [42]**

Czynnik ryzyka	Liczba punktów
Czynny proces nowotworowy	3
VTE w wywiadzie (z wyłączeniem zakrzepicy żył powierzchownych)	3
Unieruchomienie (pozostawanie w łóżku przez co najmniej 3 doby)	3
Wrodzona trombofilia (niedobór antytrombiny, białka C lub białka S; mutacja typu Leiden genu czynnika V lub mutacja G20210A genu protrombiny, zespół antyfosfolipidowy)	3
Uraz lub zabieg operacyjny w okresie do 1 miesiąca	2
Podeszły wiek (powyżej 70 lat)	1
Niewydolność oddechowa lub krążeniowa	1
Zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwieny mózgu	1
Ostra infekcja lub choroba reumatologiczna	1
Otyłość (BMI powyżej 30)	1
Aktualna terapia hormonalna	1

Tabela 7. Ocena prawdopodobieństwa klinicznego zatorowości płucnej wg skali Wellsa [9]

Zmienna	Liczba punktów
Czynniki predysponujące: – przebyty epizod VTE (PE bądź DVT) – niedawny zabieg chirurgiczny lub unieruchomienie – złośliwy proces nowotworowy	1,5 1,5 1
Objawy podmiotowe: – krwioplucie	1
Objawy przedmiotowe: – tachykardia > 100/min – objawy zakrzepicy żył głębokich	1,5 3
Ocena kliniczna: – inne rozpoznanie mniej prawdopodobne niż zatorowość płucna	3
Interpretacja wyniku: Prawdopodobieństwo kliniczne (z 3 poziomów) – suma punktów 0–1 małe 2–6 pośrednie ≥ 7 duże Prawdopodobieństwo kliniczne (z 2 poziomów) – suma punktów 0–1 zatorowość płucna mało prawdopodobna > 4 zatorowość płucna prawdopodobna	

Należy podkreślić, że VTE nie jest jedyną chorobą zakrzepowo-zatorową podnoszącą ryzyko poważnych powikłań u pacjentów leczonych LPP. Wszystkie neuroleptyki mają ograniczenia w stosowaniu u osób w podeszłym wieku z zaburzeniami otępieniami, głównie z powodu podwyższonego ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu.

#### Związek pomiędzy stosowaniem LPP i występowaniem VTE

Dominującą przyczyną zgonów z powodów naturalnych wśród chorych na schizofrenię są choroby układu sercowo-naczyniowego [10]. Szacuje się, iż częstość zgonów z powodów krążeniowych wśród tych chorych jest dwukrotnie wyższa niż w populacji ogólnej. Dotychczas nie znaleziono jednoznacznej przyczyny wyjaśniającej tę sytuację [11]. Sugeruje się, iż przyczyną może być częstsze występowanie wśród tych chorych takich zaburzeń jak otyłość, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemie, nikotynizm, a także działania niepożądane LPP [12, 13]. VTE jest jednym z najgroźniejszych, poza zespołem metabolicznym i złośliwym zespołem neuroleptycznym, działań niepożądanych LPP.

Dotychczas opublikowano wyniki kilku retrospektywnych badań klinicznych, metaanaliz oraz liczne opisy przypadków VTE u chorych leczonych LPP. Głównymi



analizowanymi zmiennymi są zastosowana substancja czynna leku oraz czas pomiędzy wdrożeniem leczenia przeciwpsychotycznego a wystąpieniem objawów VTE.

#### Czas stosowania LPP a ryzyko wystąpienia VTE

Czas stosowania leczenia jest jednym z rozpatrywanych czynników ryzyka wystąpienia zakrzepicy. Większość z badań podkreśla, iż największe ryzyko jej wystąpienia pojawia się na początku leczenia i wraz z czasem maleje. Wykazano, iż ryzyko rozwoju VTE jest o 20% wyższe u chorych w trakcie pierwszych 3 miesięcy leczenia niż w trakcie kolejnych 9 miesięcy (w porównaniu z chorymi nieleczonymi lekami przeciwpsychotycznymi), wynosi ono odpowiednio 85% i 65% [14]. Ponadto stwierdzono dwukrotny wzrost ryzyka choroby u chorych aktualnie (tzn. w ciągu 90 dni przed hospitalizacją z powodu VTE) leczonych lekami przeciwpsychotycznymi w porównaniu z chorymi niestosującymi LPP. Półtorakrotny wzrost ryzyka VTE opisano u chorych leczonych LPP ponad 180 dni [15].

Analiza ponad 25 500 przypadków pierwszorazowego zachorowania na VTE pozwoliła na wykazanie 32% wzrostu ryzyka VTE u chorych leczonych LPP w ciągu ostatnich 24 miesięcy w porównaniu z pacjentami niestosującymi LPP. W pracy tej potwierdzono też wcześniejsze doniesienia mówiące, iż ryzyko wystąpienia VTE jest dwukrotnie wyższe u chorych, którzy rozpoczęli terapię LPP w ciągu ostatnich trzech miesięcy [16].

Należy jednak podkreślić, że współczesne, wieloletnie (7–11 lat) obserwacje dowodzą, że przewlekłe stosowanie LPP obniża w sposób skumulowany ryzyko śmierci w porównaniu z osobami niekorzystającymi w ogóle z leczenia (ryzyko odpowiednio: 0,81 vs 1,0) [17]. Oznaczałoby to, że niekorzystny wpływ LPP na powstanie VTE jest ograniczony ilościowo i moderowany przez różnorodne dodatkowe czynniki, a skuteczność samego leczenia pozostaje wiodącym czynnikiem ochronnym. W przytoczonej pracy powszechnie uznawane za najskuteczniejsze LPP – klozapina i olanzapina – zapewniały najmniejsze ryzyko śmierci, a równocześnie zgłaszano je najczęściej (tab. 1 i 8) jako czynniki ryzyka VTE.

Tabela 8. Liczba przypadków VTE w trakcie stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłoszonych do bazy WHO [2, 17]

Lek przeciwpsychotyczny	Liczba zgłoszonych przypadków
Haloperidol	41
Flupentiksol	9
Zuklopentiksol	10
Chlorpromazyna	14
Perazyna	7
Lewomepromazyna	6
Amisulpryd	2

*dalszy ciąg tabeli na następnej stronie*

Aripiprazol	4
Klozapina	385
Olanzapina	99
Kwetiapina	20
Risperidon	91
Sertindol	6
Ziprasidon	13

### Rodzaj zastosowanego LPP a ryzyko wystąpienia VTE

Dotychczas nie udało się zgromadzić jednoznacznych dowodów wskazujących na różnice w potencjale prozakrzepowym poszczególnych leków przeciwpsychotycznych. Większość z prac podsumowujących wyniki badań klinicznych czy też opisy pojedynczych przypadków zamieszcza tabele z liczbą przypadków zakrzepicy u chorych stosujących dany LPP. Należy pamiętać, iż VTE jest chorobą wieloczynnikową, przez co jednoznaczne wskazanie roli danego leku w wywołaniu zakrzepicy u chorego może być utrudnione. Dlatego nawet przeprowadzenie dużych badań bezpośrednio porównujących (head-to-head) częstość przypadków VTE w danych grupach chorych leczonych LPP mogłoby nie przynieść odpowiedzi na zadane pytanie. Z tego powodu poniższe dane należy traktować jedynie jako szacunkowe. Ze względu na ciągłe niejasności związane z określeniem mechanizmów wywoływania VTE przez LPP, prowadzenie badań *in vitro* zapewniających możliwość analizy jednego czynnika w tym przypadku nie znajduje zastosowania.

Niemniej jednak niektóre metaanalizy publikowane w prestiżowych czasopismach przedstawiają informacje umożliwiające wyodrębnienie LPP o potencjalnie silniejszym niż inne działaniu prozakrzepowym. Część artykułów potwierdza wzrost ryzyka VTE u chorych leczonych LPP, nie wskazując jednak na którykolwiek z leków [18].

Podkreślić należy, że zgodnie z obecnym stanem wiedzy działanie prozakrzepowe nie jest proporcjonalne do siły działania przeciwpsychotycznego. VTE częściej stwierdzano u chorych leczonych LPP o małej lub umiarkowanej sile działania przeciwpsychotycznego (chlorpromazyna, kwetiapina) niż u chorych leczonych silnie działającymi LPP (risperidon, haloperidol, olanzapina, trifluoperazyna) [17].

Jednak w retrospektywnym badaniu opublikowanym w 2012 roku, w którym analizowano przypadki ponad 450 tysięcy chorych, u których przynajmniej raz stosowano leczenie przeciwpsychotyczne, wykazano, iż najwyższe ryzyko wystąpienia zatorowości płucnej związane było ze stosowaniem klozapiny, risperidonu, ziprasidonu i haloperidolu. Nie wykazano natomiast takiego związku dla kwetiapiny i aripiprazolu [19]. Badanie nie uwzględniało związku czasowego pomiędzy wystąpieniem epizodu PE i zastosowaniem LPP, nie posiadało też grupy kontrolnej.

Opublikowano także opisy przypadków VTE u chorych leczonych olanzapiną [20], jak również zatorowości płucnej podczas leczenia amisulprydem [21].

Analiza dotycząca bezpieczeństwa stosowania atypowych LPP wykazała istotny wzrost liczby przypadków hospitalizacji wśród pacjentów leczonych klozapiną, risperidonem i olanzapiną w porównaniu z osobami niestosującymi LPP [22].

W raporcie MHRA, zawierającym podsumowanie zgłoszeń otrzymanych od fachowych pracowników ochrony zdrowia, stwierdzono, iż najczęściej powikłania zakrzepowo-zatorowe były raportowane w trakcie stosowania klozapiny, olanzapiny, risperidonu, chlorpromazyny i haloperidolu (tab. 1). Także opublikowana w 2008 roku analiza bazy danych dotyczących działań niepożądanych leków WHO wykazała, iż prawie połowa przypadków VTE wśród chorych leczonych LPP wystąpiła wśród stosujących klozapinę (tab. 8). Podwyższone ryzyko zachorowania na VTE stwierdzono też u stosujących olanzapinę, risperidon, haloperidol, kwetiapinę, ziprasidon oraz chlorpromazyne [23].

Nie opublikowano dotychczas badania oceniającego związek pomiędzy ryzykiem wystąpienia zakrzepicy a liczbą stosowanych jednocześnie LPP. Analiza ryzyka zgonu z przyczyn naturalnych u chorych na schizofrenię nie wykazała związku z polifarmakoterapią LPP [24, 25].

Nie oceniano też dotychczas ryzyka związanego ze stosowaniem LPP w formie depot, jednak podanie LPP w postaci iniekcji zostało wyodrębnione jako czynnik ryzyka wystąpienia VTE [26]. Brakuje jednak danych dotyczących tego zagadnienia, co związane jest głównie z niską zgłaszalnością działań niepożądanych przez lekarzy. Ze względu na różne potencjalne mechanizmy wywoływania zakrzepicy przez LPP, jak również ze względu na specyfikę działania form o przedłużonym działaniu, chorych leczonych więcej niż jednym LPP lub LPP w postaci depot należy objąć szczególnym nadzorem medycznym.

### Mechanizmy prozakrzepowego działania LPP

Pomimo wielu badań wskazujących na związek stosowania LPP z występowaniem VTE brakuje danych wyjaśniających patogenezę prozakrzepowego działania tych leków. Trudno też oprzeć się wrażeniu, iż mechanizmy powodowania zakrzepicy mogą być różne dla poszczególnych LPP, tak jak różne są mechanizmy ich działania przeciwpasychotycznego. Dostępne dane nie wykazują jednak związku pomiędzy siłą wiązania receptorów serotoninowych  $5HT_{2A}$ , histaminowych  $H_1$  oraz dopaminowych  $D_2$  przez LPP a ich potencjałem prozakrzepowym. Co więcej, nie stwierdzono też wpływu stosowanej dawki LPP na ryzyko rozwoju VTE [27].

Jako przyczyny zwiększonego ryzyka VTE u chorych leczonych LPP zgłasza się też wiele mechanizmów biologicznych. Uwzględniane są zaburzenia hormonalne (hiperprolaktynemia), zwiększona agregacja płytek krwi, podwyższenie stężenia przeciwciał antyfosfolipidowych oraz hiperhomocystynemia [28].

Hiperprolaktynemia jest częstym działaniem niepożądanym LPP. U chorych leczonych LPP stwierdzano jednocześnie występowanie hiperprolaktynemii i aktywacji płytek krwi [29]. Hiperprolaktynemia jest rozpatrywana jako jeden z warunków sprzyjających rozwojowi VTE ze względu na proagregacyjne działanie samej prolaktyny [30].

Bezpośrednie działanie LPP na trombocyty jest ciągle badane. Agregacja i adhezja płytek krwi jest istotnym elementem rozwoju zakrzepicy, a odpowiedzialne za te procesy są m.in. receptory powierzchniowe trombocytów. Należą do nich receptory serotoninowe  $5HT_{2A}$ , z którymi wiążą się niektóre LPP (m.in. risperidon, chlorpromazyna, flufenazyna, haloperidol, kwetiapina, aripiprazol). U chorych na schizofrenię leczonych właśnie chlorpromazyną, flufenazyną oraz haloperidolem opisano nasiloną agregację płytek krwi [23]. Warto jednak podkreślić, iż w badaniach *in vitro* spośród wielu badanych LPP jedynie klozapina powodowała wzrost agregacji płytek. Haloperidol i olanzapina działały przeciwnie, zmniejszając agregację trombocytów. Znaczenie kliniczne tego laboratoryjnego odkrycia jest jednak niejednoznaczne [16].

U chorych leczonych klasycznymi lekami przeciwpsychotycznymi oraz klozapiną stwierdzano podwyższone stężenia przeciwciał antyfosfolipidowych (w tym antykoagulantów tocznia) oraz przeciwciał antykardiolipinowych [31]. Obecność obu rodzajów przeciwciał jest związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia VTE [32].

Sugeruje się również, iż zaburzeniom psychotycznym może towarzyszyć stan wzmożonej aktywności prokoagulacyjnej. U chorych z ostrą psychozą wykazano istotny statystycznie wzrost stężenia D-dimerów (marker trombogenezы), P-selektyny (marker aktywacji trombocytów) oraz wzrost ekspresji płytkowych receptorów GPIIb/IIIa. U kobiet z ostrą psychozą stwierdzono istotny wzrost stężenia VIII czynnika krzepnięcia, mającego udowodniony związek z podwyższeniem ryzyka wystąpienia VTE [33].

Wielu badaczy podkreśla rolę czynników pośrednich w prozakrzepowym działaniu LPP. Głównym z nich jest zmniejszenie aktywności fizycznej związane z przebiegiem samej choroby podstawowej lub jej konsekwencjami (przede wszystkim spowodowanymi stosowanym leczeniem), takimi jak zwiększenie masy ciała, zespół metaboliczny [34] czy sedacja. Sedacja, wynikająca z równoczesnego blokowania wielu typów receptorów (dopaminowych, histaminowych, adrenergicznych, muskarynowych), jest działaniem niepożądanym odnotowywanym najczęściej w trakcie stosowania klasycznych leków przeciwpsychotycznych (chlorpromazyna, haloperidol) oraz niektórych atypowych (klozapina, olanzapina, kwetiapina). Wzrost masy ciała, związany najprawdopodobniej z blokowaniem receptorów histaminowych  $H_1$ , adrenergicznych alfa<sub>1</sub> oraz serotoninowych  $5-HT_{2c}$  i  $5-HT_{6}$ , jest działaniem niepożądanym obserwowanym u chorych leczonych klozapiną, olanzapiną, risperidonem i chlorpromazyną [35]. Otyłość będąca jednym z głównych czynników ryzyka VTE może wtórnie być przyczyną zmniejszenia aktywności fizycznej, co powodować może zmniejszenie aktywności fibrynolitycznej osocza. Dodatkowo związana jest z rozwojem choroby niedokrwiennej serca, jak i występowaniem ostrych zdarzeń sercowo-naczyniowych będących czynnikami ryzyka wystąpienia VTE. Warto jednak podkreślić, iż stwierdzono utrzymywanie się podwyższonego ryzyka wystąpienia VTE u chorych pomimo redukcji masy ciała. Spowodowane to może być z kolei z nieodwracalnymi uszkodzeniami zapalnymi naczyń krwionośnych obserwowanymi w przebiegu miażdżycy u otyłych chorych.

Istotną rolę odgrywać też mogą czynniki pośrednie związane ze specyfiką leczenia psychiatrycznego. Zaliczyć tu należy unieruchomienia (z uwzględnieniem uszkodzenia

naczyń krwionośnych), jak również niedobór przyjmowanych płynów w przebiegu katatonii czy gorączkę i rabdomiolizę w przebiegu złośliwego zespołu neuroleptycznego [36]. Wszystkie te czynniki mogą powodować rozwój stanu nadkrzepliwości u chorych i w konsekwencji zwiększać ryzyko rozwoju VTE.

### Ocena ryzyka wystąpienia VTE

Jednym z kluczowych sposobów zapobiegania wystąpieniu VTE jest identyfikacja czynników ryzyka zarówno ze strony pacjenta, jak i samej terapii. W badaniu, które objęło prawie 15 000 przypadków (populacja ogólna) VTE (w tym 39% PE i 61% DVT), stwierdzono, iż ryzyko wystąpienia VTE było wyższe u kobiet i pozytywnie skorelowane z wiekiem, BMI oraz liczbą wypalanych papierosów. Także wyższe ryzyko wykazano w przypadku występowania zastoinowej niewydolności serca lub żylaków (wzrost o 40%), przewlekłej niewydolności nerek (wzrost o 60%), choroby nowotworowej (wzrost o 85%), POChP (wzrost o 41%), choroby zapalnej jelit (wzrost o 45%) oraz u hospitalizowanych w ciągu ostatnich sześciu miesięcy (wzrost o 86%). Nie stwierdzono różnic w ryzyku VTE występujących pomiędzy kobietami i mężczyznami, związanych z leczeniem przeciwplatek, migotaniem przedsionków, chorobami układu krążenia, astmą i pozytywnym wywiadem rodzinnym w kierunku VTE. Istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia VTE było również stosowanie różnych leków. Najwyższy, bo aż o 55% wzrost ryzyka związany był ze stosowaniem LPP, tamoksifenu (wzrost o 48%), leków antykoncepcyjnych (wzrost o 33%) oraz hormonalnej terapii zastępczej (wzrost o 20%) [37]. Autorzy badania opracowali algorytm pozwalający w krótkim czasie ocenić ryzyko wystąpienia VTE u pacjentów. Jest on dostępny w Internecie na stronie [www.thrombosis.org](http://www.thrombosis.org).

Dane przedstawione powyżej, pomimo że zostały opracowane dla populacji ogólnej, mogą być brane pod uwagę przy ocenie ryzyka wystąpienia VTE u chorych leczonych LPP. Algorytm zaproponowany przez autorów uwzględnia stosowanie LPP jako jednego z czynników ryzyka rozwoju VTE. Warto jednak podkreślić, iż część badań donosi o wyższym ryzyku rozwoju zakrzepicy u mężczyzn, inne mówią o braku różnic w częstości VTE u kobiet i mężczyzn leczonych LPP. W przypadku kobiet ryzyko wzrasta wraz ze współwystępowaniem innych czynników ryzyka zakrzepicy, takich jak np. stosowanie antykoncepcji hormonalnej, hormonalnej terapii zastępczej, powikłania położnicze lub ciąża [38].

Obserwowano też zmniejszenie ryzyka rozwoju VTE u osób w podeszłym wieku leczonych niskimi dawkami klasycznych LPP [16] w porównaniu z osobami młodymi. Odrębnie badaną grupę stanowią osoby leczone LPP w podeszłym wieku ze współistniejącym otępieniem. U tych pacjentów podobnie potwierdzono najwyższe ryzyko wystąpienia VTE w trakcie pierwszych 90 dni leczenia. Wykazano też, iż jednoczesne stosowanie klasycznych i atypowych LPP wiąże się ze wzrostem ryzyka VTE u tych chorych. Stwierdzono również, że ryzyko rozwoju VTE spada u tych chorych po przerwaniu leczenia lub w przypadku leczenia długotrwałego [39]. Należy podkreślić, iż chorzy w podeszłym wieku z otępieniem leczenia LPP powinni być szczególnie nadzorowani w kierunku wystąpienia objawów VTE w trakcie pierwszych 3 miesięcy

leczenia, szczególnie w przypadku współwystępowania innych czynników ryzyka, takich jak m.in. złamanie kości biodrowej, VTE w wywiadzie oraz jednoczesne stosowanie klasycznych i atypowych LPP.

### Metody zapobiegania VTE u chorych leczonych LPP

Przed włączeniem leczenia przeciwpsychotycznego obowiązuje ocena ryzyka wystąpienia VTE. W przypadku stwierdzenia wysokiego ryzyka wystąpienia choroby (wynik powyżej 4 pkt.; tab. 6) konieczna jest konsultacja internistyczna i rozważenie włączenia profilaktyki przeciwzakrzepowej. Skuteczna profilaktyka VTE jest uważana za najistotniejszy element zapewnienia bezpieczeństwa pacjentom. Zgodnie z „Polskimi wytycznymi profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej – aktualizacja 2012” [8] oraz zaleceniami NICE [40] nie ma potrzeby rutynowego włączania leczenia przeciwzakrzepowego u chorych leczonych lekami przeciwpsychotycznymi. W zaleceniach American College of Chest Physicians u chorych unieruchomionych, bez dodatkowych innych czynników ryzyka wystąpienia VTE, również nie zaleca się rutynowego leczenia farmakologicznego. Podkreśla się natomiast konieczność stosowania lekowej profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych hospitalizowanych z powodu stanów nagłych (bez sprecyzowania przyczyny), pacjentów terminalnie chorych, pacjentów z chorobą nowotworową, chorych przewlekłe unieruchomionych, osób podróżujących na długich trasach oraz osób ze zdiagnozowaną, bezobjawową trombofilią [25]. W zaleceniach nie wyróżniono jako odrębnej grupy chorych leczonych LPP. W każdym przypadku stosowania tych leków należy rozważyć próbę wyeliminowania innych czynników prozakrzepowych, takich jak odwodnienie, palenie papierosów, stosowanie leków antykoncepcyjnych czy hormonalnej terapii zastępczej. Ważne jest też poinformowanie pacjenta o konieczności wzmożonej aktywności fizycznej oraz o roli utrzymania lub uzyskania prawidłowej masy ciała w prewencji niepożądanych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. W przypadku podejrzenia rozwoju VTE należy niezwłocznie rozpocząć leczenie przeciwzakrzepowe.

W odniesieniu do unieruchomienia mechanicznego i równoczesnego podania LPP powyższe zalecenia należałoby więc podsumować w ten sposób, że unieruchomienie krótkotrwałe nie jest podstawą do rutynowej profilaktyki farmakologicznej VTE, jednak przedłużone unieruchomienie już jest takim wskazaniem. Z tym związane jest bardziej podstawowe zagadnienie, w jakim stopniu VTE można łączyć z incydentami stosowania unieruchomienia mechanicznego pacjentów psychiatrycznych i w konsekwencji – z ich niespodziewanymi zgonami. Ustalenie bezpośredniego związku jest jednak w takich przypadkach bardzo trudne, a najczęściej niemożliwe [41]. Tym trudniejsza jest analiza koincydencji tak wielu czynników, jak równoczesnego unieruchomienia, leczenia, wpływu zaburzeń behawioralnych, samej pierwotnej choroby, zaburzeń wodno-elektrolitowych itd.

### Podsumowanie

1. Pomimo szerokiego stosowania LPP informacje o bezpieczeństwie tej grupy leków są ciągle niepełne. Powikłania zakrzepowo-zatorowe pod postacią VTE stanowią jedno z najgroźniejszych działań niepożądanych LPP i mogą znacząco przyczyniać się do powstawania zjawiska nadumieralności osób z zaburzeniami psychicznymi. Wzrost ryzyka VTE podczas stosowania LPP jest powszechnie stwierdzany, chociaż dotychczas powikłanie to nie było identyfikowane jako bezwzględnie częste (4–10/10000). Największe ryzyko VTE występuje w pierwszych 3 miesiącach stosowania LPP.
2. Na podstawie dotychczas opublikowanych danych oraz doniesień spontanicznych nie jest możliwe wyodrębnienie LPP znacznie odbiegających swoim potencjałem prozakrzepowym od pozostałych. Postulowane różnice w sile działania prozakrzepowego klasycznych i atypowych LPP nie zostały dotychczas jednoznacznie wykazane. Każde z opublikowanych badań posiada liczne ograniczenia i otrzymane w nich wyniki należy traktować jako wstępne. Brak jest badań porównujących bezpośrednio potencjał zakrzepowo-zatorowy poszczególnych LPP. Jednak ze względu na złożoność patogenezy VTE przeprowadzenie nawet takiego badania mogłoby nie wykazać różnic między poszczególnymi LPP.
3. U każdego chorego konieczna jest dokładna ocena ryzyka wystąpienia zakrzepicy oraz próba eliminacji czynników modyfikowalnych. W każdym szpitalu powinno się opracować wewnętrzne standardy profilaktyki i leczenia VTE zgodne z wynikami badań, wytycznymi towarzystw oraz rekomendacjami grup ekspertów. W razie wystąpienia objawów mogących sugerować epizod zakrzepowo-zatorowy u pacjenta poddawanego profilaktyce VTE zawsze należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej zakrzepicę żył głębokich oraz zatorowość płucną.
4. Każde ciężkie działanie niepożądane, a VTE do takich należy, podlega zgłoszeniu do Wydziału Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych URPL. Raporty przesyłane przez fachowych pracowników służby zdrowia stanowią cenne źródło porejestacyjnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych, na ich podstawie do Charakterystyk Produktu Leczniczego dodawane są nowe, istotne informacje.

### Piśmiennictwo

1. Hafner H, Brehm I. *Thromboembolic complications in neuroleptic treatment*. Compr. Psychiatrii 1965; 6: 25–34.
2. *The risk of venous thromboembolism associated with antipsychotics*. MHRA Public Assessment Report; 2009.
3. Kyrle PA, Eichinger S. *Deep vein thrombosis*. Lancet 2005; 365: 1163–1174.
4. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. *Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study*. Arch. Intern. Med. 1999; 159: 445–453.

5. Osinbowale O, Ali L, Chi YW. *Venous thromboembolism: a clinical review*. Postgrad. Med. 2010; 122: 54–65.
6. Niżankowski R. *Zakrzepica żył głębokich*. W: Gajewski P. red. *Choroby wewnętrzne*. Wyd. 4. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2012. s. 317
7. Pruszczyk P, Torbicki A. *Zatorowość płucna*. W: Gajewski P. red. *Choroby wewnętrzne*. Wyd. 4. Kraków; Medycyna Praktyczna; 2012. s. 327
8. Zawilska K, Bała M, Błędowski P, Chmielewski DW, Dobrowolski Z, Frączek M. i wsp. *Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej – aktualizacja*. 2012. Medycyna Praktyczna 2012/10.
9. Pruszczyk P, Torbicki A. *Zatorowość płucna*. W: Gajewski P. red. *Choroby wewnętrzne*. Wyd. 4. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2012. s. 328.
10. Brown S. *Excess mortality of schizophrenia. A metaanalysis*. Br. J. Psychiatry 1997; 171: 502–508.
11. Joukamaa M, Heliövaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V. *Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality*. Br. J. Psychiatry 2006; 188: 122–127.
12. Osborn DP, Wright CA, Levy G, King MB, Deo R, Nazareth I. *Relative risk of diabetes, dyslipidaemia, hypertension and the metabolic syndrome in people with severe mental illnesses: systematic review and metaanalysis*. BMC Psychiatry 2008; 8: 84–88.
13. Leucht S, Burkard T, Henderson J, Maj M, Sartorius M. *Physical illness and schizophrenia: a review of the literature*. Acta Psychiatr. Scand. 2007; 116: 317–333.
14. Chapelle C, Quenet S, Delavenne X, Lacut K, Mismetti P, Laporte S. i wsp. *Antipsychotics: A real or confounding factor for venous thromboembolism?* Pharmacopsychiatry 2013; 46: 36–37.
15. Jönsson AK, Horváth-Puhó E, Hägg S, Pedersen L, Sørensen HT. *Antipsychotics and risk of venous thromboembolism: A population-based case-control study*. Clin. Epidemiol. 2009; 1: 19–26.
16. Parker C, Coupland C, Hippsley-Cox J. *Antipsychotic drugs and risk of VTE – nested case-control study*. BMJ 2010; 341: 4245.
17. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A. i wsp. *11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study)*. Lancet 2009; 22: 620–627.
18. Zhang R, Dong L, Shao F, Tan X, Ying K. *Antipsychotics and venous thromboembolism risk: a meta-analysis*. Pharmacopsychiatry 2011; 5: 183–188.
19. Allenet B, Schmidlin S, Gently C, Bosson JL. *Antipsychotic drugs and risk of pulmonary embolism*. Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 2012; 21: 42–48.
20. Malý R, Masopust J, Hosák L, Urban A. *Four cases of venous thromboembolism associated with olanzapine*. Psychiatry Clin. Neurosci. 2009; 63: 116–118.
21. Skokou M, Gourzis P. *Pulmonary embolism related to amisulpride treatment; a case report*. Case Rep. Psych. 2013; 2013: 718950.
22. Liperoti R, Pedone C, Lapane KL, Mor V, Bernabei R, Gambassi G. *Venous thromboembolism among elderly patients treated with atypical and conventional antipsychotic agents*. Arch. Intern. Med. 2005; 165: 2677–2682.
23. Hagg S, Bate A, Stahl M, Spigset O. *Associations between venous thromboembolism and antipsychotics. A study of the WHO Database of Adverse Drug Reactions*. Drug Saf. 2008; 31: 685–694.



24. Baandrup L, Gasse C, Jensen VD, Glenthøj BY, Nordentoft M, Lublin H. i wsp. *Antipsychotic polypharmacy and risk of death from natural causes in patients with schizophrenia: a population-based nested case-control study*. J. Clin. Psychiatry 2010; 71: 103–108.
25. Allenet B, Schmidlin S, Gently C, Bosson JL. *Antipsychotic drugs and risk of pulmonary embolism*. Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 2012; 21: 42–48.
26. Shulman M, Njoku J, Manu P. *Thrombotic complications of treatment with antipsychotic drugs*. Minerva Med. 2013; 104: 175–184.
27. Wu CS, Lin CC, Chang CM, Wu KY, Liang HY, Huang YW. i wsp. *Antipsychotic treatment and the occurrence of venous thromboembolism: a 10-year Nationwide registry study*. J. Clin. Psychiatry 2013; 74: 918–924.
28. Masopust J, Malý R, Vališ M. *Risk of venous thromboembolism during treatment with antipsychotic agents*. Psychiatry Clin. Neurosci. 2012; 66: 541–552.
29. Wallaschofski H, Eigenthaler M, Kiefer M, Donné M, Hentschel B, Gertz HJ. i wsp. *Hyperprolactinemia in patients on antipsychotic drugs causes ADP-stimulated platelet activation that might explain the increased risk for venous thromboembolism: pilot study*. J. Clin. Psychopharmacol. 2003; 23: 479–483.
30. Urban A, Masopust J, Malý R. *Prolactin as a factor for increased platelet aggregation*. Neuroendocrinol. Lett. 2007; 28: 518–523.
31. Hägg S, Spigset O. *Antipsychotic-induced venous thromboembolism: a review of the evidence*. CNS Drugs 2002; 16: 765–776.
32. Rosendaal FR. *Venous thrombosis: the role of genes, environment, and behavior*. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2005: 1–12.
33. Masopust J, Malý R, Andrýs C, Vališ M, Bažant J, Hosák L. *Markers of thrombogenesis are activated in unmedicated patients with acute psychosis: a matched case control study*. BMC Psychiatry 2011; 11: 2.
34. Łoza B. *Problemy metaboliczne chorych na schizofrenię i zaburzenie dwubiegunowe*. W: Mamacz A. red. *Zespół metaboliczny*. Wyd. 2. Warszawa: Medical Education; 2008. s. 587–602.
35. Motsch J, Walther A, Bock M, Böttiger BW. *Update in the prevention and treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism*. Curr. Opin. Anaesthesiol. 2006; 19: 52–58.
36. Van Neste EG, Verbruggen W, Leysen M. *Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in psychiatric settings*. Eur. J. Psychiatry 2009; 23: 19–30.
37. Hippisley-Cox J, Coupland C. *Development and validation of risk prediction algorithm (QThrombosis) to estimate future risk of venous thromboembolism: prospective cohort study*. BMJ 2011; 343: d4656.
38. Seeman MV. *Secondary effects of antipsychotics: women at greater risk than man*. Schizophr. Bull. 2009; 35: 937–948.
39. Schmedt N, Garbe E. *Antipsychotic drug use and the risk of VTE in elderly patients with dementia*. J. Clin. Psychopharmacol. 2013; 33: 753–758.
40. Venous thromboembolism: reducing the risk. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. NICE clinical guideline 92; 2010.
41. Patterson B, Bradley P, Stark C, Saddler D, Leadbetter D, Allen D. *Deaths associated with restraint use in health and social care in the UK. The results of a preliminary survey*. J. Psych. Ment. Health Nurs. 2003; 10:3–15.

- 
42. 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: 2450–2457.

Adres: Ewa Bałkowiec-Iskra  
Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
02-091 Warszawa, Krakowskie Przedmieście 26/28

Otrzymano: 9.12.2013  
Zrecenzowano: 31.01.2014  
Otrzymano po poprawie: 6.02.2014  
Przyjęto do druku: 28.08.2014