

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
LÉKAŘSKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

DIZERTAČNÍ PRÁCE

KARDIOVASKULÁRNÍ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY ANTIPSYCHOTIK

(se zaměřením na žilní tromboembolizmus)

Autor: MUDr. Jiří Masopust

Školitel: Doc. MUDr. Ladislav Hosák, Ph.D.

Školitel specialista: MUDr. Radovan Malý, Ph.D.

Doktorský studijní program: Psychiatrie

HRADEC KRÁLOVÉ 2009

Poděkování

Autor práce velice děkuje školitelům doc. MUDr. Ladislavu Hosákovi, Ph.D. a MUDr. Radovanovi Malému Ph.D. za odborné vedení, spolupráci a podporu při realizaci práce.

Za spolupráci při sběru a zpracování dat děkuji MUDr. Kateřině Konupčíkové, Ludmile Bitnerové, Ivaně Horáčkové, Janě Blahové, Mgr. Janu Bažantovi, RNDr. Ctiradu Andryšovi, Ph.D., Mgr. Iloně Fátorové a prim. MUDr. Janu Kolomazníkovi.

Poděkování patří vedení Psychiatrické kliniky LF UK a FN v Hradci Králové prof. MUDr. Janu Libigerovi, CSc. a prim. MUDr. Ivanu Tůmovi, CSc. za podmínky k uskutečnění projektů.

Za odborné konzultace děkuji doc. MUDr. Petru Duličkovi, Ph.D.

Výzkumná část dizertační práce vznikla za podpory výzkumných záměrů MZO 00179906 a MSM 0021620816.

OBSAH

1. ÚVOD	3
2. SCHIZOFRENIE A TĚLESNÉ ZDRAVÍ	4
3. SCHIZOFRENIE, ANTIPSYCHOTIKA A KARDIOVASKULÁRNÍ RIZIKO.....	9
Stanovení kardiovaskulárního rizika	13
4. KARDIOVASKULÁRNÍ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY ANTIPSYCHOTIK	14
Ortostatická hypotenze a sinusová tachykardie	15
Prodloužení QTc intervalu na EKG a riziko komorových tachykardií	15
Náhlá srdeční smrt.....	18
Myokarditida	20
Kardiomyopatie	21
5. PRINCIP HEMOSTÁZY A KOAGULACE	23
Hemostáza	23
Princip koagulační	24
6. ŽILNÍ TROMBOEMBOLICKÁ NEMOC	26
Etiologie a patogeneze žilního tromboembolizmu	26
Obezita a další kardiometabolické faktory ve vztahu k žilnímu tromboembolizmu....	29
Antifosfolipidový syndrom	32
Klinické projevy a diagnostika TEN	35
Prevence TEN.....	37
7. ANTIPSYCHOTIKA A ŽILNÍ TROMBOEMBOLIZMUS	38
Farmakoepidemiologické údaje.....	38
Klozapin a žilní tromboembolizmus	40
Riziko TEN u hospitalizovaných psychiatrických nemocných.....	43
Problémy v diagnostice TEN u psychiatrických nemocných.....	45
Biologické mechanismy vzniku žilního tromboembolizmu při léčbě antipsychotiky .	45
8. VLASTNÍ PRÁCE	52
Část I: Epidemiologie užívání antipsychotik u nemocných s TEN	52
Část II: Žilní tromboembolické komplikace při léčbě olanzapinem	55
Část III: Stanovení rizika TEN a vytvoření vodítka pro tromboprofylaxi u hospitalizovaných psychiatrických pacientů	57
Část IV: Prospektivní sledování imobilizovaných nemocných (ověření vodítka)	58

Část V: Změny imunologických, koagulačních, hemostatických a biochemických parametrů ve vztahu k TEN při léčbě antipsychotiky	68
9. DISKUZE.....	82
10. ZÁVĚR.....	90
11. LITERATURA.....	91
12. SEZNAM ZKRATEK.....	119
13. SEZNAM PUBLIKACÍ.....	123
14. PŘÍLOHY.....	131

1. ÚVOD

Schizofrenie je chronická duševní porucha postihující přibližně 1 % populace (Freedman, 2003). Onemocnění začíná obvykle v mladém věku. Podle údajů WHO (Světová zdravotnická organizace) schizofrenie figuruje mezi sedmi nejvíce invalidizujícími nemocemi u lidí ve věku 20 – 45 let. V tomto ohledu převyšuje diabetes, HIV a kardiovaskulární onemocnění (Leucht et al., 2007). Délka života nemocných schizofrenií je ve srovnání se zbytkem populace o 20 % kratší (průměrný věk 61 let oproti 76 v běžné populaci). Mortalita je více než dvakrát vyšší než v obecné populaci. Asi 40 % úmrtostí jde na vrub nepřirozeným příčinám jako jsou suicidia a nehody. „Přirozené příčiny“ – tělesná onemocnění - tvoří zbývajících 60 % (Brown, 1997). Proto je schizofrenie nazývána „život zkracujícím onemocněním“ (Leucht et al., 2007). Komorbidita se somatickou poruchou pak vede k výskytu dvou závažných onemocnění současně (schizofrenie a např. diabetes mellitus nebo ischemická choroba srdeční). Somatické problémy nejen zvyšují mortalitu, ale také snižují kvalitu života nemocných. Z důvodu vysoké tělesné nemocnosti můžeme vedle schizofrenních příznaků pozitivních, negativních, afektivních a kognitivních hovořit také o somatické komponentě onemocnění. Společně s péčí o psychický stav je nezbytné věnovat pozornost také tělesnému zdraví těchto pacientů (von Hausswolff-Juhlin et al., 2009).

Dlouhodobé podávání antipsychotik je základem pro udržení stabilizovaného stavu u nemocných schizofrenií. Rozvoj psychofarmakoterapie umožňuje účinněji ovlivňovat příznaky a průběh závažných duševních poruch. Většina nemocných je schopna žít mimo psychiatrické léčebny a s větším či menším úspěchem se zapojit do života společnosti. Úspěch farmakoterapie je vyvážen rizikem nežádoucích účinků podávaných léků. Ty se v posledních letech změnily a proto jim je třeba přesunout pozornost jinam než v minulosti. Léčba antipsychotiky první generace (APG) byla provázena extrapyramidovými nežádoucími účinky. V současnosti jsou používána převážně novější antipsychotika druhé generace (ADG). Mají srovnatelnou účinnost v léčbě pozitivních příznaků schizofrenního onemocnění a s jejich léčbou je obvykle spojeno i zlepšení negativních, afektivních a kognitivních symptomů. Zavedení ADG v 90. letech 20. století bylo spojeno se zlepšením kvality života nemocných a snížením rizika relapsu (Leucht et al., 2003a, Leucht et al., 2003b; Awad a Voruganti, 2004; Mohr, 2007). Významně nižší byl výskyt neurologických nežádoucích účinků. Některé velké studie jako CATIE a CUtLASS (Lieberman et al., 2005; Jones et al., 2006) později zpochybnily klinickou superioritu ADG nad APG. V současné době je zřejmé, že dělení antipsychotik na generace je do jisté míry umělé a jedná se o výrazně heterogenní skupiny. Při hodnocení léčby je kladen důraz zejména na celkovou úspěšnost léčby, kvalitu

života nemocných a jejich subjektivní spokojenost s léčbou. Také proto je pozornost věnovaná nežádoucím účinkům systematictější. Všímáme si tak dříve trochu zanedbávaných nežádoucích účinků – metabolických příznaků, sedace či některých kardiovaskulární účinků včetně tromboembolických komplikací¹.

2. SCHIZOFRENIE A TĚLESNÉ ZDRAVÍ

U pacientů se schizofrenií je oproti běžné populaci vyšší **morbidity a mortality** somatickými poruchami (Daumit et al., 2006; Leucht et al., 2007). Jev je vysvětlován nejčastěji životním stylem a špatnými dietními návyky pacientů společně s vlivem antipsychotické terapie (Joukamaa et al., 2006). Nemocnost a úmrtnost se navíc zvětšuje v posledních letech, ačkoliv máme k dispozici modernější preparáty – antipsychotika II. generace (Saha et al., 2007). Více než dvakrát častěji tito pacienti umírají v důsledku **kardiovaskulárních onemocnění** (KVO) (Joukamaa et al., 2006). Na rozdíl od normální populace kardiovaskulární mortality schizofreniků nadále stoupá (Ösby et al., 2000). KVO vznikají v důsledku výskytu více rizikových faktorů. Ovlivnitelné jsou obezita, kouření, hypertenze a dyslipidemie (viz tabulka 1 a 2). **Obezita** se vyskytuje u 42 % nemocných schizofrenií oproti 27 % v obecné populaci (Allison et al., 1999). Obezita je podle epidemiologických studií spojena s ischemickou chorobou srdeční, diabetem, osteoartrózou, dušností, syndromem spánkové apnoe a cholelithiázou. Obézní lidé častěji onemocní kolorektálním karcinomem a nádory prsu a endometria. Důležitá je zejména abdominální (centrální) obezita. Intraabdominální tuk je dynamický endokrinní orgán, kde adipocyty, monocyty, makrofágy a další imunokompetentní buňky produkují řadu adipokinů (zánětlivých a imunitních mediátorů). Jedná se především o tumor-nekrotizující faktor alfa (TNF) a leptin.

¹ Léčbě schizofrenie se věnuji přibližně 10 let. Zpočátku při práci na akutním příjmovém oddělení a psychoedukačních skupinách, později v rámci ambulance pro léčbu psychóz při Psychiatrické klinice FN v Hradci Králové. Tam jsem se začal podrobně zabývat tělesným zdravím nemocných schizofrenií, nežádoucími účinky antipsychotik, ale i subjektivním prožíváním antipsychotické terapie nemocnými. Naši pozornost přitáhl málo častý, ale nezřídka fatálně končící jev – žilní tromboembolismus. Společně s internistou Radovanem Malým a dalšími kolegy se problematice věnujeme od roku 2002. Vybudovali jsme dlouhodobý projekt **ANTRE** (**AN**tipsychotika, **TR**ombóza, **E**mbolie), který systematicky studuje vztah antipsychotik a žilního tromboembolizmu. Jeho první výsledky jsou hlavním předmětem předkládané disertační práce. Tímto způsobem se snažíme popsat „prázdné stránky“ pojednávající o vztahu antipsychotické léčby a žilního tromboembolizmu a doplnit chybějící epidemiologické a etiopatogenetické údaje či vodítka pro prevenci. Můžeme tak přispět ke snížení vysoké somatické morbidity a mortality nemocných schizofrenií.

Tento adipocytární hormon má zásadní úlohu v regulaci energetické homeostázy. Produkce uvedených působků vede k dysbalanci buněčné aktivity v endotelu cév. Důsledkem je prokoagulační a prozánětlivý stav s rozvojem aterosklerózy a rizikem vzniku trombózy, hypertenze, dyslipidemie a diabetu (Phillips a Prins, 2008) (viz obrázek 1). Obezita nemá jen tělesné důsledky. Nemocní s výrazným vzestupem hmotnosti při léčbě mají nižší sebehodnocení, jsou změnou tělesných parametrů stigmatizováni, klesá jejich kvalita života a snižuje se adherence (Czobor et al., 2002; Weiden et al., 2004). **Kouří** 75-92 % pacientů, což je 2-2,5 krát více než zdraví lidé (Levander et al., 2007). Kouření je spojeno nejen s KVO a respiračními onemocněními, ale také indukuje jaterní enzymy. Snížení plazmatické koncentrace některých antipsychotik potom vede k navyšování dávek pro dosažení terapeutického efektu (von Hausswolff-Juhlin et al., 2009). **Dyslipidémie** může mít u nemocných schizofrenií souvislost se zvyšováním hmotnosti. Hypertriglyceridémie a hypercholesterolémie se ale objevuje i bez závislosti na hmotnostním přírůstkem. Riziko vzniku dyslipidémie je u nemocných schizofrenií oproti běžné populaci asi pětinasobné (Newcomer, 2007). V důsledku inzulínové rezistence vznikající hyperinzulinémie narušuje lipidový metabolismus. Projevem může být zvýšená hladina triglyceridů, LDL (low density lipoproteins) cholesterolu a snížená hladina HDL (high density lipoproteins) cholesterolu. Tyto abnormality jsou časným projevem inzulínové rezistence někdy zjištěným dříve než hyperglykémie (Masand et al., 2005). Prevalence **hypertenze** u nemocných schizofrenií je odhadována na 18 % (Newcomer, 2007). Výskyt diabetu mellitu 2. typu je u psychotických nemocných také zvýšený (10,8-14,9 %). Rizikovými faktory jsou především rodinná anamnéza výskytu diabetu, dyslipidemie, nedostatek pohybu, obezita a také podávání některých antipsychotik, zejména klopazinu a olanzapinu (Dixon et al., 2000; Sernyak et al., 2002; Osborn et al., 2008).

Tabulka 1. Rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění.

Ovlivnitelné	Neovlivnitelné
Kouření	Věk
Obezita	Pohlaví
Nedostatek pohybu	Srdeční onemocnění v rodinné anamnéze
Diabetes mellitus	
Vysoká hladina cholesterolu	
Hypertenze	

Tabulka 2. Výskyt ovlivnitelných kardiovaskulárních rizikových faktorů u pacientů se schizofrenií (upraveno podle Newcomer, 2007).

Ovlivnitelné faktory	rizikové	Odhad prevalence rizikových faktorů (%)	Relativní riziko (opročí celkové populaci)
Obezita		45-55	1.5-2 x
Kouření		50-80	2-3 x
Diabetes mellitus		10-14	2 x
Hypertenze		18	-
Dyslipidémie		-	5 x

Obrázek 1. Faktory související se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem (upraveno dle Dunn a Grant, 2005).



Metabolický syndrom (MS) chápeme jako komplex poruch metabolismu zahrnující abdominální obezitu, vysoký krevní tlak, poruchu glukózové tolerance (případně inzulinovou rezistenci), aterogenní dyslipidémii a prozánětlivý a protrombotický stav (Eckel et al., 2005). Nejnovější kritéria MS stanovila International Diabetes Federation (IDF) (Zimmet et al., 2005). Základním kritériem je abdominální obezita. Přítomnost metabolického syndromu je významným prediktorem vzniku KVO a diabetu a mortality na KVO (De Hert et al., 2009). U

pacientů s diagnózou schizofrenie se MS vyskytuje více než dvakrát častěji než v obecné populaci (40-60 % vs. 27 %)(McEvoy et al., 2005; De Hert et al., 2006). Přes široké užívání jednotky MS v klinické a výzkumné praxi schází důkazy k objasnění patogeneze MS a jeho významu jako rizikového faktoru pro vznik KVO. Proto je výhodnější zaměřit se na všechny kardiovaskulární rizikové faktory bez ohledu na to, zda jsou seskupeny dle kritérií MS či nikoliv (Gale, 2005; Kahn et al., 2005).

V našem souboru 108 nemocných schizofrenií sledovaných v ambulanci pro léčbu psychóz jsme zjišťovali prevalenci výskytu somatických onemocnění a kardiovaskulárních rizikových faktorů (viz tabulka 2). V tomto souboru mělo 15 % pacientů (n = 16) vysoké riziko fatální kardiovaskulární příhody v příštích 10 letech dle systému SCORE (Cífková et al., 2005). Kromě tyreopatie byl výskyt jednotlivých poruch významně vyšší než v souboru schizofrenních žen (n = 433) Švestky et al. (2007).

Tabulka 2. Výskyt kardiovaskulárních rizikových faktorů a vybraných somatických onemocnění v souboru nemocných schizofrenií sledovaných v ambulanci pro léčbu psychóz Psychiatrické kliniky FN v Hradci Králové (průřezová analýza – říjen 2008).

	Kouření	HTN	DM	KVO	Dyslipidemie	Obezita	Tyreopatie	TEN
Muži (n=66)	65 % (n=45)	20 % (n=13)	15 % (n=10)	9 % (n=6)	61 % (n=40)	27 % (n=18)	3 % (n=2)	2 % (n=2)
Ženy (n=42)	19 % (n=8)	16 % (n=7)	21 % (n=9)	2 % (n=1)	50 % (n=21)	40 % (n=17)	24 % (n=10)	1 % (n=1)
Celkem (n=108)	47 % (n=51)	19 % (n=20)	18 % (n=19)	7 % (n=7)	57 % (n=61)	32 % (n=35)	11 % (n=12)	3 % (n=3)

DM – diabetes mellitus, HTN – hypertenzní nemoc, KVO – kardiovaskulární onemocnění, TEN – tromboembolická nemoc v anamnéze

Jednou z příčin vysoké morbidity a mortality je životní styl dlouhodobě léčených pacientů charakterizovaný nedostatkem pohybu a cvičení s nevhodnými dietními návyky (McCreadie, 2003). Přibližně 35 % nemocných schizofrenií v určitém období nadužívá alkohol (Goldman, 1999). Roli hrají také přetrvávající (zejména negativní) symptomy onemocnění. Např. apatie může způsobit obezitu, čímž se ještě sníží schopnost a vůle nemocného k fyzické aktivitě. Nedostatečná spolupráce nemocných při léčbě také přispívá ke zhoršení somatických problémů. Nemocní schizofrenií jsou méně často vyšetřováni a léčeni pro tělesné obtíže než obecná populace (Simon et al., 2005; Roberts et al., 2007). Nežádka

jsou léčeni pro somatické poruchy až při ohrožení na životě (Munck-Jorgensen et al., 2000). Zdrženlivý postoj lékařů somatických oborů k nemocným schizofrenií mívá kořeny v předsudcích či ojedinělých špatných zkušenostech. Odráží se zde stigmatizující stereotyp duševně nemocného, tedy ustálená lidová představa o „šilencích“² (Libiger, 2004; Sartorius a Schulze, 2005). Také antipsychotika se ukazují jako další rizikový faktor, který může přispět ke vzniku nebo zhoršení některých kardiovaskulárních, metabolických či endokrinních poruch. Pokud jsou antipsychotika podávána v kombinaci, riziko úmrtí se významně zvyšuje (Waddington et al., 1998; Joukamaa et al., 2006). Souhrn příčin vysoké úmrtnosti a nemocnosti pacientů se závažnými duševními poruchami je uveden v tabulce 3.

Tabulka 3. Příčiny vysoké morbidity a mortality u pacientů se závažnými duševními poruchami (upraveno podle Masand et al., 2005).

Oblast	Rizikové faktory/situace
Souvislost se základním onemocněním	příznaky onemocnění snížená kritičnost, nedostatek náhledu přímé riziko vzniku DM ?
Souvislost s léčbou	neurologické příznaky nárůst tělesné hmotnosti diabetes mellitus hyperlipidémie hyperprolaktinémie kardiovaskulární onemocnění
Souvislost s chováním a životním stylem nemocného	abúzus návykových látek kouření nedostatek pohybu špatná výživa
Souvislost se systémem lékařské péče	nepravidelnost péče nedostatečná spolupráce ošetřujících lékařů malá informovanost zdravotníků předsudky

² Hanzlíček již v roce 1959 napsal: „Zájem lidské společnosti o duševně nemocného osciluje mezi dvěma póly i dnes: od posměchu přes soucit ke strachu, přičemž se tento laický postoj přenáší jistou měrou i do lékařských kruhů v jejich poměru k psychiatrům“. Můžeme se ptát jak rozdílná je situace nyní, po 40 letech.

Při dlouhodobém podávání antipsychotik je nezbytné sledovat bezpečnost této léčby. Laboratorní i fyzikální vyšetření je třeba provést před nasazením antipsychotika a dále nemocného sledovat v průběhu dlouhodobé terapie. Všechna nová vodítka pro léčbu schizofrenie by měla obsahovat jednoduchá a prakticky zaměřená doporučení pro sledování tělesného zdraví (von Hausswolff-Juhlin et al., 2009). Podle doporučených postupů klinické praxe Psychiatrické společnosti ČLS JEP by měl psychiatr pravidelně (jednou za tři měsíce) **monitorovat tělesný stav** (hmotnost, viscerální obezitu, krevní tlak, extrapyramidové příznaky a projevy tardivních dyskinez, sexuální dysfunkci). Nejméně jednou ročně by mělo být u pacienta se schizofrenií provedeno kontrolní laboratorní vyšetření a EKG (Češková et al., 2006). Ve světě existuje řada vodiček pro monitorování bezpečnosti při dlouhodobé léčbě antipsychotiky (ADA et al., 2004; Marder et al., 2004). Námi navržený a v ambulanci pro léčbu psychóz PK FN v Hradci Králové používaný model je uveden v příloze disertační práce (publikace). V běžné praxi je sledování tělesných parametrů psychiatry nedostatečné (Haupt et al., 2009).

3. SCHIZOFRENIE, ANTIPSYCHOTIKA A KARDIOVASKULÁRNÍ RIZIKO

Je otázkou co je u nemocných schizofrenií primárním problémem. Zda již existující zvýšené kardiometabolické riziko u nemocných se závažnými duševními poruchami nebo léčba antipsychotiky druhé generace. Užívání ADG v léčbě schizofrenie totiž spadá do období významného nárůstu nadváhy a obezity v populaci celosvětově. Hovoří se dokonce o epidemii DM 2. typu. Tento trend se samozřejmě týká i lidí s duševními poruchami, u kterých je navíc nezdravý životní styl častější.

Již Kraepelin si všiml odchylek v potravním chování a časté přítomnosti obezity u schizofreniků. Porucha glukózové tolerance se objevovala u nemocných schizofrenií ve zvýšené míře již před zavedením ADG, dokonce i před nástupem antipsychotické léčby vůbec. Svědčí o tom práce z 20. let 20. století u pacientů s *dementia praecox* (Raphael a Parsons, 1921; Lorenz, 1922; Kasanin, 1926; Braceland et al., 1945; Anders a Švestka, 2004). V literatuře je též zmínka o vlivu fenothiazinů na hladinu krevního cukru (Charaten a Barlett, 1955). Příbuzní nemocných schizofrenií prvního stupně mají častěji DM2 (19-30 %) než běžná populace (Mukherjee et al., 1989). Thakore (2005) považuje diagnózu schizofrenie za propojenou s dědičným rizikem pro DM2. Nález některých studií potvrzují úvahy o environmentálních či genetických predispozicích k DM u nemocných schizofrenií. Nízká porodní hmotnost se vyskytuje u pacientů s pozdějším rozvojem DM2 i schizofrenie (Holt et al., 2005). Studie pomocí vyšetření CT ukázala třikrát více intraabdominálního tuku u

schizofreniků bez léčby ve srovnání s odpovídajícími kontrolními subjekty. Při následné šestiměsíční léčbě olanzapinem nebo risperidonem se zásoby viscerálního tuku nezvýšily, přestože vrostl BMI (Thakore et al., 2002; Ryan et al., 2004a). Ve skupině dosud neléčených pacientů se schizofrenií byla oproti kontrolní skupině významně vyšší prevalence poruchy glukózové tolerance, vyšší hladiny inzulínu, kortizolu a glukózy a nižší inzulínová senzitivita měřená HOMA³ (Homeostasis Model Assessment) indexem (Ryan et al., 2003). Ve studii Suvisaariho et al. (2007) byl významně zvětšený obvod pasu, hyperglykémie a vysoké hladiny TAG (triglyceridů) u schizofrenních nemocných. Autoři se domnívají, že složky metabolického syndromu jsou spojeny s psychózami nezávisle na léčbě antipsychotiky a podávání APG tento stav dále zhoršuje. Ve skupině 38 dosud neléčených pacientů s první epizodou byla nalezena vyšší prevalence porušené glukózové tolerance oproti zdravým dobrovolníkům stejného věku a pohlaví (Spelman et al., 2007). Naopak Sengupta et al. (2008) nenašli u pacientů s první epizodou schizofrenie před antipsychotickou léčbou zvýšený výskyt prekursorů DM (hyperglykémie, porucha glukózové tolerance, inzulínová rezistence), změny ve funkci beta-buněk pankreatu ani lipidogramu ve srovnání se zdravými dobrovolníky. V recentní studii měli zdraví dobrovolníci vyšší hmotnost, BMI, hladinu celkového a LDL cholesterolu než pacienti s první atakou psychózy před nasazením AP (Verma et al., 2009). Pro souvislost výskytu DM2 a jiných metabolických abnormalit s podáváním antipsychotiky by svědčil i vysoký podíl reverzibilních případů po vysazení či změně AP (Libiger, 2005).

Také dlouhodobý stres může souviset s metabolickou nestabilitou nemocných schizofrenií. Biologickým korelátem stresu je chronická aktivace hypothalamo-pituito-adrenální (HPA) osy vede k její hyperaktivitě způsobené zvýšenou sekrecí kortikoliberinu (CRF – corticotropin releasing factor), cytokinů (IL-6) nebo poruchou zpětné vazby při rezistenci glukokortikoidních receptorů vedoucí k hyperkrtisolemii. U pacientů se schizofrenií byly nalezeny zvýšené hladiny CRF a kortizolu svědčící pro hyperaktivitu HPA osy (Hellewell, 1999; Ryan 2004b). CRF má vedle své centrální role v mozku vliv na autonomní vegetativní systém, kde stimuluje výdej mediátorů sympatiku. Adrenalin a noradrenalin ovlivněním beta adrenergických receptorů způsobují zvýšení srdeční frekvence a kontraktility myokardu společně se snížením variability srdečního rytmu (HRV – heart rate variability). Uvedené změny byly popsány u pacientů s depresí (Kitzlerová a Anders, 2007).

U pacientů se schizofrenií byla zjištěna srdeční autonomní dysfunkce – narušení rovnováhy tonu sympatiku a parasympatiku. Projevuje se narušeným tonem nervus vagus a

³ HOMA – matematický model k určování inzulínové rezistence

zesílením sympatické modulace. Tím se zvyšuje riziko ventrikulárních arytmií. Bär et al. (2009) vyšetřovali příbuzné prvního stupně nemocných schizofrenií. Zjistili stejné změny jako u pacientů, jen v mírnější formě. Patrný byl pokles vagové modulace srdečního rytmu a snížení baroreflexové senzitivity⁴.

Podávání antipsychotik může vést k obezitě, dyslipidemii, diabetu mellitu nebo hyperleptinemii (Melkersson a Dahl, 2004). Přehledně jsou nežádoucí účinky ADG uvedeny v tabulce 4. Problémem je zejména nárůst hmotnosti spojený s podáváním většiny antipsychotik. Obezita je považována za nezávislý rizikový faktor zvýšené morbidity a mortality vedoucí k rozvoji dalších kardiometabolických rizik jako je dyslipidemie a hypertenze.

Vzniku KVO a předčasnému úmrtí při léčbě antipsychotiky předchází dlouhá cesta. Na jejím počátku může být zvýšená chuť k jídlu způsobená farmaky vedoucí k obezitě. Pokračováním pak jsou klinické (kardiovaskulární a metabolické důsledky obezity). Na počátku cesty může být také antipsychotiky přímo indukovaná aterogenní dyslipidemie zahrnující vysoké hladiny TAG a snížené HDL i v případech, kdy nedochází k nárůstu hmotnosti nebo obezitě. Tento stav je spojen s inzulinovou rezistencí. U pacientů s genetickou vulnerabilitou může hyperinzulinemie způsobená inzulinovou rezistencí vést k poškození pankreatických beta buněk, prediabetu a diabetu II. typu. Tato cesta se kříží s „cestou obezity“, která je hlavním rizikovým faktorem metabolických poruch. Přítomnost diabetu znamená zvýšené riziko KVO a předčasného úmrtí.

Při léčbě některými antipsychotiky dochází ke zvyšování hmotnosti při blokadě histaminových H1 receptorů vedoucí ke zvýšení chuti k jídlu cestou centra sytosti v hypothalamu a aktivací hypothalamické AMP kinázy. Blokáda serotoninových 5HT2C receptorů vede ke zvýšenému příjmu potravy s následkem obezity a hyperinzulinemie. Kombinovaná silná blokáda H1 a 5HT2C receptorů vysvětluje nárůst hmotnosti při léčbě klozapinem a olanzapinem. U léků s výrazně nižším antagonizmem 5HT2C při zachování blokady H1 receptorů (chlorpromazin) může být nárůst hmotnosti nižší. Dalším důsledkem nárůstu hmotnosti při antipsychotické léčbě může být zvýšená buněčná lipogeneze vlivem enzymů důležitých pro syntézu mastných kyselin (Vik-Mo et al., 2008).

Receptorový podklad pro dyslipidemii a inzulinovou rezistenci ale nebyl dosud identifikován. Částečně se může jednat o důsledek obezity. Existují data svědčící pro výskyt hypertriglyceridemie a inzulinové rezistence i bez hmotnostního nárůstu při léčbě některými

⁴ Srdeční baroreflex je zapojen do kontroly modulace sympatické a parasympatické aktivity.

antipsychotiky. V některých případech dochází k rychlému vzestupu hladiny triglyceridů po nasazení antipsychotika s rychlým poklesem krátce po vysazení. Dosud nebyl zjištěn farmakologický mechanismus zodpovědný za tyto rychlé změny. Jev by podporoval hypotézu o vazbě některých AP na receptor „X“ v tukové tkáni, játrech a kosterních svalech (možná i mozku) vedoucí k inzulinové rezistenci u některých pacientů. Diskutována je hypotetická role muskarinových M3 cholinergních receptorů v beta buňkách pankreatu při vzniku život ohrožujících komplikací – diabetické ketoacidózy (DKA) a hyperglykemického hyperosmolárního syndromu (HHS). Inzulinová sekrece a glukózová homeostáza je regulována parasymptickými cholinergními neurony ovlivněním postsynaptických M3 receptorů na beta buňkách. Jejich obsazení antipsychotikem (klozapin, olanzapin) může vést ke snížení uvolňování inzulinu. Zvažován je i přímý toxický účinek antipsychotik na pankreatické beta buňky (Stahl et al., 2009; Jin et al., 2002; Houseknecht et al., 2005; Ader et al., 2005).

Množí se také zprávy o vztahu antipsychotické terapie a žilního tromboembolizmu. Jedná se o jev málo častý, ale život ohrožující (Hägg a Spigset, 2002). Patogenetické mechanismy a vztah k metabolismu jsou probrány v kapitole „Žilní tromboembolizmus“.

Tabulka 4. Souhrn nežádoucích účinků antipsychotik II. generace (upraveno podle ADA et al., 2004; Češková, 2004; Newcomer, 2005).

	Hmotnost	Lipidový metab.	Glycidový metab.	Prolaktin	QTc interval	EPS/ TD	Útlum (sedace)
Klozapin¹	++++	+++	+++	0	0	0	++
Olanzapin	++++	+++	+++	0/+	0	0/+	+
Quetiapin	++	+ ?	++	0	0	0	++
Zotepin	++	?	?	++	?	++	+
Risperidon	++	+	++	+++	0	+ / ++	+
Ziprasidon	0/+	0	0	0/+	++	0/+	0/+
Sertindol²	+	0 ?	0/+ ?	0/+	+++	0	0/+
Aripiprazol³	0	0	0	0	0	0	0
Amisulprid	+	0	0	+++	0	++	+

EPS – extrapyramidové nežádoucí účinky, TD – tardivní dyskineze

¹vyšší riziko vzniku agranulocytózy, záchvatů, myokarditidy a kardiomyopatie

²může vést ke snížení objemu ejakulátu

³může se přechodně objevit nauzea a bolest hlavy

poznámka: u novějších antipsychotik je k dispozici limitovaný rozsah dat

Tabulka 5. Riziko kardiometabolické/dyslipidémie/diabetu při léčbě jednotlivými ADG (podle Stahl et al., 2009).

Antipsychotikum	konsenzus expertů	CATIE	FDA
Klozapin	výrazné riziko	N.A.	varování (DM)
Olanzapin	výrazné riziko	výrazné riziko	varování (DM)
Risperidon	jasně neprokázané riziko	střední riziko	varování (DM)
Quetiapin	jasně neprokázané riziko	výrazné riziko	varování (DM)
Ziprasidon	nedostatek dat	nízké riziko	varování (DM)
Aripiprazol	nedostatek dat	N.A.	varování (DM)

CATIE – Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness, N.A. – lék nebyl v časných fázích studie CATIE zkoumán, FDA – US Food and Drug Administration, DM – diabetes mellitus

Stanovení kardiovaskulárního rizika

Pro zhodnocení rizika rozvoje kardiovaskulárního onemocnění byly vypracovány různé multifaktoriální modely. V Evropě je pro použití v praxi doporučován model a tabulky rizika **SCORE**. Dosazením příslušných hodnot (krevní tlak, hladina cholesterolu, poměr celkového a HDL cholesterolu, kuřák x nekuřák) do barevných nomogramů odhadneme pravděpodobnost úmrtí na kardiovaskulární onemocnění v následujících 10 letech⁵. Za vysoké riziko je považována hodnota $\geq 5\%$ (tzn. pravděpodobnost úmrtí na kardiovaskulární onemocnění v následujících 10 letech je $\geq 5\%$). Osoby s již manifestním kardiovaskulárním onemocněním nebo přidruženými onemocněními u hypertenze (obezita, diabetes, kouření) mají vysoké ($\geq 5\%$) nebo velmi vysoké ($\geq 10\%$) riziko úmrtí na kardiovaskulární onemocnění v následujících 10 letech (Cífková et al., 2005).

Preventivní opatření jsou účinná, pokud jsou zaměřena na pacienty s nejvyšším kardiovaskulárním a metabolickým rizikem. K internímu vyšetření bychom měli odeslat tyto nemocné schizofrenií (podle www.apsafety.eu, 2009):

- pacienty s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním
- asymptomatické jedince, u kterých je vysoké nebo velmi vysoké riziko fatální kardiovaskulární příhody ($SCORE \geq 5\%$)

⁵ Ke stanovení kardiovaskulárního rizika pomocí SCORE lze využít internetový modul www.apsafety.eu.

- pacienti se zvýšenými hodnotami izolovaných rizikových faktorů (celkový cholesterol: 8 mmol/l, LDL-cholesterol: 6 mmol/l, krevní tlak: 180/110 mm Hg a vyšší)
- pacienti s diabetes mellitus
- pacienti s obezitou při BMI ≥ 35

Na základě provedených vyšetření, stanovení rizika a doporučení internisty připadají v úvahu následující opatření:

- edukace o zdravém životním stylu
- změna monitorování tělesných a laboratorních parametrů
- vyšetření nebo dispenzarizace specialistou (diabetolog, kardiolog, endokrinolog)
- specifická léčba (antihypertenzivum, hypolipidemikum, antidiabetikum)
- zvážit podíl psychofarmak na somatických obtížích, event. změna antipsychotika

Pacienti ve studii CATIE měli 10-leté riziko úmrtí na KVO různé v závislosti na užívané medikaci, přičemž nejvyšší bylo při léčbě olanzapinem (Daumit et al., 2008). Oproti zdravým kontrolám bylo toto riziko významně vyšší (Goff et al., 2005).

4. KARDIOVASKULÁRNÍ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY ANTIPSYCHOTIK

Při léčbě antipsychotiky se vedle málo závažné ortostatické hypotenze a sinusové tachykardie můžeme méně často setkat se závažnými a život ohrožujícími nežádoucími účinky. Přehled kardiovaskulárních nežádoucích účinků podává tabulka 6.

Tabulka 6. Kardiovaskulární nežádoucí účinky antipsychotik (podle Buckley a Sanders, 2000; Švestka, 2004)

Nežádoucí účinek	mechanismus vzniku
Ortostatická hypotenze, sinusová tachykardie	blokáda α_1 , H1 a M2 rec.
Prodloužení QTc intervalu na EKG, komorové tachyarytmie	narušená repolarizace
Náhlá srdeční smrt	arytmie
Snížená variabilita tepové frekvence	blokáda M2, zvýšený tonus sympatiku, katecholaminy
Tromboembolizmus	sedace, obezita, aktivace koagulace, krevních destiček a

	antifosfolipidových protilátek
Myokarditida, perikarditida, kardiomyopatie	imunol. reakce

Ortostatická hypotenze a sinusová tachykardie

Blokáda adrenergních α_1 -receptorů antipsychotiky způsobuje posturální hypotenzi a reflexní tachykardii, výjimečně poruchu srdečního A-V vedení. Sinusovou tachykardii může vyvolat i blokáda muskarinových receptorů. Tento nežádoucí účinek je typický pro fenothiaziny a z ADG pro klozapin, risperidon, quetiapin a sertindol pro jejich blokádu α_1 -receptorů. Při nasazení těchto preparátů je proto nezbytná titrace dávky (Taylor et al., 2007).

Prodloužení QTc intervalu na EKG a riziko vzniku komorových tachykardií

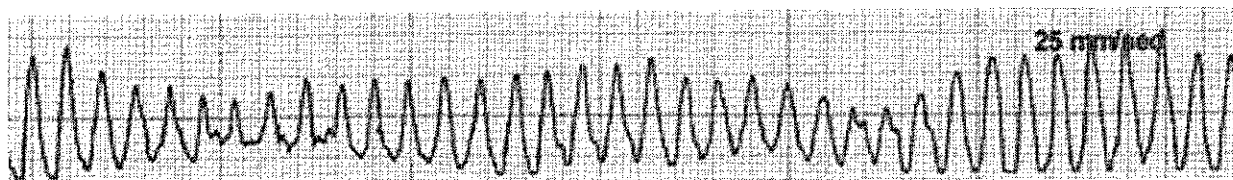
Prodloužení QT intervalu na povrchovém EKG je spojeno se zvýšeným rizikem vzniku komorové tachykardie typu torsades de pointes (TDP).

TDP je vzácná, ale závažná komorová tachyarytmie, která může vést k synkopě, oběhové zástavě a nebo náhlé smrti (Glassman a Bigger, 2001). TDP je spojena s vrozeným prodloužením QT intervalu (long QT syndrom) na podkladě mutace genů pro srdeční iontové sodíkové a draslíkové kanály, ale mnohem častěji s podáváním látek prodlužujících myokardiální repolarizaci (získaný long QT syndrom). Nejčastěji se proarytmogenní efekt objevuje u antiarytmik třídy IA a třídy III, jako jsou chinidin, sotalol a dofetilid, které prodlužují akční potenciál. Prevalence TDP během léčby těmito antiarytmiky se odhaduje na 1-5 % (Haverkamp et al., 1997; Haverkamp et al., 2000). Prevalence TDP způsobené nekardiologickými léky je velmi nízká a je popisována u méně než 1 ze 100 000 léčených pacientů (Darpo, 2001).

Změny QT intervalu korelují se změnou akčního potenciálu. Akční potenciál je tvořen křehkou rovnováhou mezi iontovými proudy směřujícími dovnitř a ven ze srdečních myocytů. Prodloužení trvání repolarizace (prodloužení QT intervalu) umožňuje vznik arytmií na podkladě tzv. časných následných depolarizací. Vzniká nepravidelný sled rychle po sobě se opakujících depolarizací, jejichž obrazem na povrchovém EKG je polymorfní komorová tachykardie typu TDP. Tyto komorové tachykardie mají v povrchovém ekg komplexy QRS s měnlivou amplitudou a měnlivým sklonem osy ve frontální rovině, který osciluje kolem izoelektrické linie. Obvyklá frekvence TDP je 200-250/min (obrázek 2). Typickým nálezem, který TDP doprovází je prodloužení QT (resp. QTc = korigovaný QT interval) na povrchovém EKG. QTc vztážený k základní tepové frekvenci se tradičně určuje podle Bazettova vzorce: $QTc = QT$ (aktuální QT interval na EKG)/druhá odmocnina z R-R

intervalu (R-R je délka srdečního cyklu vyjádřená v sekundách). Normální hodnoty QTc intervalu jsou závislé na věku a pohlaví jedince (tabulka 7).

Obrázek 2. Komorová arytmie typu „torsades de pointes“.



Tabulka 7. Hodnoty QTc intervalu v závislosti na věku a pohlaví (Moss a Robinson, 1992)

QTc interval	Děti 1-15 let	Muži	Ženy
Normální	<440 ms	<430 ms	<450 ms
Hraniční	440-460 ms	430-450 ms	450-460 ms
Prodloužený	>460 ms	>450 ms	>460 ms

Rizikové faktory pro prodloužení QTc intervalu jsou shrnuty v tabulce 8. TDP je téměř vždy způsobena kombinací několika faktorů (např. interakce podávaných léků + minerálová dysbalance + organické onemocnění srdce). V případě antipsychotik je třeba dát pozor na interakci s inhibitory cytochromu P450 (CYP) 3A4 a 2D6 a léky prodlužujícími QT interval.

Tabulka 8. Faktory spojené se zvýšeným rizikem prodloužení QT a torsades de pointes (upraveno podle Zareba a Lin, 2003; Malý a Haman, 2007).

Prodloužený QTc
Ženské pohlaví
Vyšší věk
Bradykardie, atrioventrikulární nebo sinoatriální blokáda
Organické onemocnění srdce (vrozený syndrom dlouhého QT, ischemická choroba srdeční, městnavé srdeční selhání, dilatační kardiomyopatie, hypertrofická kardiomyopatie, myokarditida)
Metabolické a endokrinní abnormality (hypokalémie - pod 4 mmol/l, hypomagnesémie, hypokalcémie, hypothyreóza, snížená funkce jater)

Lékově závislé faktory (úzké terapeutické okno, lékové interakce, blokátory iontových kanálů, blokátory enzymů cytochromu P-450, genové polymorfizmy enzymů v játrech metabolizovaných léků)

V poslední době je problematice prodloužení QT intervalu, případně vzniku TDP, věnována pozornost řady kontrolních a regulačních úřadů a existují i odborné skupiny, které se tímto cíleně zabývají. Např. vědecký poradní výbor AZCERT (Arizona Centre for Education and Research on Therapeutics) vydává seznam léků jejichž podávání vedlo k prodloužení QT intervalu a/nebo vzniku TDP (Zareba a Lin, 2003; www.torsades.org).

Výskyt TDP při terapii antipsychotiky je vzácný. V případě nejčastěji uváděného antipsychotika ve vztahu k TDP – haloperidolu - bylo v letech 1983 až 1999 dokumentováno jen 21 případů (z toho 6 fatálních) při léčbě tímto preparátem. TDP představovaly jen 0,14 % nepříznivých lékových reakcí z celkového počtu reakcí tohoto léku (Yap a Camm, 2003). Spojitost mezi léčbou antipsychotiky a TDP je nejlépe dokumentována u thioridazinu (Baštecký et al., 1990; Zareba a Lin, 2003), který významně prodlužuje QT interval (tabulka 9). Výskyt TDP není vždy závislý na míře prodloužení QT intervalu. Typickým příkladem je haloperidol, který ačkoliv QT interval společně s olanzapinem prodlužuje nejméně, může způsobit i fatální TDP a to i v terapeutických dávkách (tabulka 10). Nebyl prokázán výskyt TDP při podávání antipsychotik II. generace (Glassman, 2005).

Tabulka 9. Střední změna QTc v průběhu léčby antipsychotikem (podle (Gordon, 2000; Lindström et al., 2005))

Preparát	Prodloužení QTc (ms)
haloperidol	4,7
olanzapin	6,4
risperidon	10,0
quetiapin	14,5
ziprasidon	20,6
sertindol	24
thioridazin	35,6

ms - milisekundy

Tabulka 10. Antipsychotika ve vztahu k prodloužení QT a TDP (podle www.torsades.org; McNally et al., 2007).

léčivo	prodloužení QTc	TDP
Antipsychotika II. generace		
Risperidon	střední (při předávkování)	ne
Olazapin	mírné	ne
Quetiapin	jen při předávkování	ne
Ziprasidon	ano	ne
Aripiprazol	ne	ne
Klozapin	ano, závisle na dávce	ne
Antipsychotika I. generace		
Pimozid	ano, signifikantně v terapeutických dávkách	ano
Haloperidol	ano, v terapeutických dávkách i při předávkování	ano

Z praktického hlediska je důležité provést vyšetření EKG před nasazením antipsychotika a dále pravidelně jedenkrát ročně. Při léčbě preparáty prodlužujícími QTc interval nebo u nemocných s vyšším rizikem je vhodné provedení EKG i při navýšení dávky.

Náhlá srdeční smrt (NSS)

NSS zůstává dosud jedním z největších problémů současné medicíny. Roční výskyt NSS se v průmyslově vyspělých zemích pohybuje kolem 2-2,5 tisíc případů na 1 milion obyvatel (Bytešník a Čihák, 1999). NSS je definována jako oběhová zástava, která vznikla okamžitě nebo nejdéle do 1 hodiny po vzniku symptomů akutní poruchy zdraví (Vlay, 1996). V 84 % případů byla fatální arytmií komorová tachykardie nebo fibrilace komor (ve 12,7 % byla dokumentována TDP) a jen v 16 % případů to byly bradyarytmie (Bayes de Luna et al., 1997). První případy náhlého úmrtí a EKG změn v závislosti na vysokých dávkách thioridazinu popsali Kelly et al. (1963). Roli při vzniku NSS může hrát u schizofrenních nemocných tachykardie a snížená tepová variabilita.

Hennessy et al. (2002) ve skupině více než 90 000 nemocných se schizofrenií léčených klozapinem (9%), haloperidolem (43%), risperidonem (23%) a thioridazinem (25%) prokázali 2-3 násobně vyšší riziko srdeční zástavy a komorové arytmie v porovnání s nemocnými psoriázou (n=7 541) nebo glaukomem (n=21 545). Celková mortalita byla u nemocných léčených antipsychotiky dokonce 2-5 násobně vyšší. Autoři prokázali vyšší výskyt náhlé smrti

a komorové arytmie při terapii risperidonem ve srovnání s haloperidolem (tabulka 11) a současně potvrdili závislost mezi stoupající dávkou thioridazinu a arytmiickými příhodami. Podobné výsledky publikovali Ray et al. (2001), kteří sledovali výskyt náhlé srdeční smrti u 480 000 nemocných léčených antipsychotiky. V této práci byla rovněž prokázána závislost výskytu náhlé smrti na stoupající dávce léků. Také v populační studii případů a kontrol Strausové (2004), která vycházela z observační databáze dobře definované komunity nemocných, byla léčba antipsychotiky spojena s trojnásobně vyšším výskytem NSS. Toto riziko bylo nejvyšší u butyrofenonů (haloperidol, pipamperon, bromperidol a benperidol) a thioxantenu (flupentixol a zyklopentixol) s poměry rizik (95 % CI) 6,1 (2,6-14,1) resp. 3,4 (0,5-32,6). Přizpůsobením analýzy pro přítomnost diabetu mellitu, arytmií a léčbě diuretiky se riziko NSS u terapie butyrofenony zvýšilo na 7,3 (2,8-18,8). Překvapivě nejnižší riziko NSS bylo prokázáno při terapii fenothiaziny (chlorpromazin, levopromazin, perfenazin, thioridazin, prochlorperazin, trifluorioperazin, perazin a periciazin) a to 1,7 násobně resp. 0,8 násobně pokud byla zohledněna přítomnost diabetu, arytmií a užívání diuretik. Byly dokumentovány jen dva případy úmrtí ve skupině pacientů užívajících antipsychotika II. generace.

Tabulka 11. Srdeční zástava, komorové arytmie a celková mortalita v souladu s užívaným lékem (podle Henessy et al., 2002)

	Frekvence náhlé smrti a komorové arytmie na 1000 osob/roků (95% CI)	Frekvence všech úmrtí na 1000 osob/roků (95% CI)
Klozapin	2,2 (1,3-3,4)	2,7 (1,7-4,0)
Haloperidol	4,2 (3,5-5,0)	7,3 (6,4-8,3)
Risperidon	5,0 (3,7-4,7)	7,2 (5,7-9,1)
Thioridazin	3,8 (3,0-4,7)	6,5 (1,8-3,9)
Léčba glaukomu	3,4 (2,8-4,1)	3,9 (3,3-4,6)
Léčba psoriázy	1,8 (1,1-2,8)	2,7 (1,8-3,9)

Ve velké kohortové studii (Ray et al., 2009) měli pacienti užívající antipsychotikum (n=93 000) dvojnásobně vyšší riziko NSS než lidé neléčení antipsychotickou medikací. Riziko se nelišilo ve skupinách APG (nejčastěji haloperidol a thioridazin) a ADG (nejčastěji klozapin, quetiapin, olanzapin a risperidon) a narůstalo s dávkou léku. Vzhledem k možné souvislosti NSS s prodloužením QTc intervalu je na základě těchto výsledků doporučeno

omezit užívání antipsychotik v „off-label“ indikacích a provést vyšetření EKG před jejich nasazením a krátce po započetí léčby (Schneeweis a Avorn, 2009).

Myokarditida

Jedná se o poměrně vzácné, ale nebezpečné nežádoucí účinky. Farmaky indukované myokarditidy (MK) mají převážně hypersenzitivní (alergická reakce) nebo toxickou patogenezi. MK může přecházet v dilatovanou kardiomyopatii (KMP). Hlavními příznaky myokarditidy jsou horečka, dušnost, tachykardie, chřipkové příznaky, únava a známky srdečního selhání. Byly popsány jednotlivé případy myokarditid indukovaných antipsychotiky první i druhé generace. Podle databáze (WHO) je relativně nejvyšší riziko vzniku myokarditidy nebo kardiomyopatie spojené s podáváním klozapinu. (viz tabulka 12). Většina případů klozapinem indukované MK byla zaznamenána v prvních šesti týdnech podávání (Merill et al., 2005). Sami jsme zaznamenali případ opakovaného výskytu klozapinem indukované myokarditidy u jednoho pacienta v průběhu několika měsíců (Masopust et al., 2009a).

Tabulka 12. Antipsychotika s minimálně dvěma hlášenými případy indukované myokarditidy nebo kardiomyopatie. Údaje pochází z databáze Monitorovacího centra WHO v Uppsale (Coulter et al., 2001).

Antipsychotikum	Počet hlášených případů	Informační komponenta -2 SD
Klozapin	231	3,14
Ostatní antipsychotika	89	0,40
Risperidon	16	- 0,01
Chlorpromazin	14	0,63
Haloperidol	11	-0,31
Flufenazin	8	0,62
Olanzapin	8	-0,48
Thioridazin	5	-0,77
Pericyazin	2	-0,45
Pimozid	2	-0,65
Quetiapin	2	-0,79
Trifluoperazin	2	-1,41
Zuclopentixol	2	-0,72

Vztah mezi myokarditidou a léčbou klozapinem je zjevný. Příčinná souvislost však není zcela objasněna. Podle Kiliana et al. (1999) lze v některých případech usuzovat na polékovou myokarditidu způsobenou alergickou reakcí typu I (hypersenzitivitu zprostředkovanou IgE). Spuštěna je pak kaskáda tvorby a výdeje zánětlivých mediátorů a prostaglandinů. Hägg et al. (2001) hovoří o klozapinem indukovaném hypereosinofilním syndromu jako alergické reakci typu I. Možná je bioaktivace klozapinu na chemicky reaktivní metabolity, které byly nalezeny v myokardiální tkáni. Méně pravděpodobným mechanismem je alergická reakce typu III a přímý toxický účinek eosinofilů na myokard cestou blokády cholinergních M2 receptorů. Vysoké plazmatické hladiny klozapinu s možným vlivem na srdeční činnost se mohou objevit u lidí s nedostatečnou činností jaterních enzymů CYP450-1A2 a CYP450-1A3. Pölmacher et al. (2001) se domnívají, že klozapin podporuje uvolňování cytokinů, především tumor nekrotizujícího faktoru (TNF). Při klozapinem indukované myokarditidě je zvýšená hladina TNF-alfa.

Riziko myokarditidy při léčbě klozapinem (případně dalšími antipsychotiky) by mělo být bráno v úvahu při sestavení plánu dlouhodobého sledování nemocných. Před nasazením klozapinu je nutné provést fyzikální vyšetření a EKG. Zaměříme se na osobní a rodinnou anamnézu onemocnění srdce. Největší riziko vzniku myokarditidy je v prvních dvou měsících podávání klozapinu. Zvláště pozorně je nutno v této době sledovat případné příznaky kardiálního onemocnění (Wooltorton, 2002; Wehmeier et al., 2005).

Je dokumentováno několik případů *perikarditidy, perikardiálního výpotku a polyserositidy* v prvních třech týdnech po nasazení klozapinu. Po jeho vysazení většinou příznaky ustoupily (Merill et al., 2005).

Kardiomyopatie

Jako kardiomyopatie (KMP) je označována skupina onemocnění myokardu provázených poruchou srdeční funkce. Etiopatogenetický vztah schizofrenie a KMP může vznikat na různých úrovních. Toxická, poléková reakce je jen jedna z diferenciálně diagnostických možností. Příčinou KMP při onemocnění schizofrenií může být ischemické poškození srdečního svalu, hypertenzní choroba nebo metabolické a endokrinní poruchy. Příčinou KMP bývá chronické zneužívání alkoholu. Kardiomyopatie může být konečným, ireverzibilním stádiem chronické myokarditidy. Dlouho trvající zánět srdečního svalu je příčinou myocytolýzy. Zaniklé myocyty jsou nahrazovány fibrózní tkání (Kawai, 1999).

Nejčastější formou KMP u schizofrenních nemocných je dilatační KMP. Dochází při ní k výraznému rozšíření srdce, které je příčinou poškození systolické i diastolické funkce myokardu komor. Funkční postižení může vést k rozvoji srdečního selhání a ke vzniku plicní hypertenze.

Klinicky se dilatační KMP projevuje námahovou dušností, která se postupně prohlubuje do klidové dušnosti. Obraz může být v dalším průběhu komplikován noční dušností (asthma cardiale) a plicním edémem. Selhávání pravé komory způsobí zvýšení náplně krčních žil, hepatomegalii, otoky a ascites. Komplikací může být embolizace do plicního nebo systémového oběhu. Klinické známky rozvoje srdeční nedostatečnosti by měly vést ošetřujícího psychiatra ke konzultaci stavu s internistou. Základními pomocnými vyšetřeními jsou EKG a ultrazvukové vyšetření srdce. Při vyjádřených projevech srdečního selhávání umírá do jednoho roku přibližně 20 % nemocných a do pěti let 50 % nemocných (Merill et al., 2005). Kontraindikována jsou fenotiazinová antipsychotika, haloperidol a klozapin pro jejich kardiotoxicitu (Coulter et al., 1999; Kilian et al., 2001). Nemocný by měl přestat kouřit a pít alkohol, měl by redukovat hmotnost a redukovat soli v dietě. Pro redukcii hmotnosti je nejdůležitější úprava diety. Zvýšená fyzická námaha při KMP se známkami srdečního selhávání není možná.

Povlsen et al. (1985) popsali nežádoucí účinky klozapinu u 216 nemocných léčených v letech 1971-1983. U dvou nemocných došlo k srdečnímu selhání. U jednoho, 48 letého muže léčeného klozapinem byla diagnostikována dilatační forma KMP, která se zlepšila po vysazení klozapinu.

Ve vlastním souboru jsme vyšetřili 82 nemocných léčených pro schizofrenii v ambulanci Psychiatrické kliniky FN Hradec Králové (Tůma et al., 2006a). Šedesát osm nemocných bylo léčeno dlouhodobě (průměrně 10 let) depotními antipsychotiky první generace (flufenazin, flupentixol, haloperidol), 14 nemocným byl dlouhodobě (průměrně 16 let) podáván klozapin. Skrínkové vyšetření zahrnovalo klidové EKG, ultrazvukové vyšetření srdce a stanovení koncentrací troponinu T a C-kinázy MB v séru. V tomto souboru jsme nezaznamenali žádný případ myokarditidy. U žádného z nemocných nebyly nalezeny patologické změny na elektrokardiogramu. Koncentrace vyšetřovaných enzymů byla ve fyziologickém rozmezí u všech nemocných. Na echokardiogramu byly nalezeny hraniční známky dilatační kardiomyopatie ve čtyřech případech nemocných léčených depotními antipsychotiky. Žádná kardiální patologie nebyla nalezena ve skupině 14 nemocných dlouhodobě léčených klozapinem.

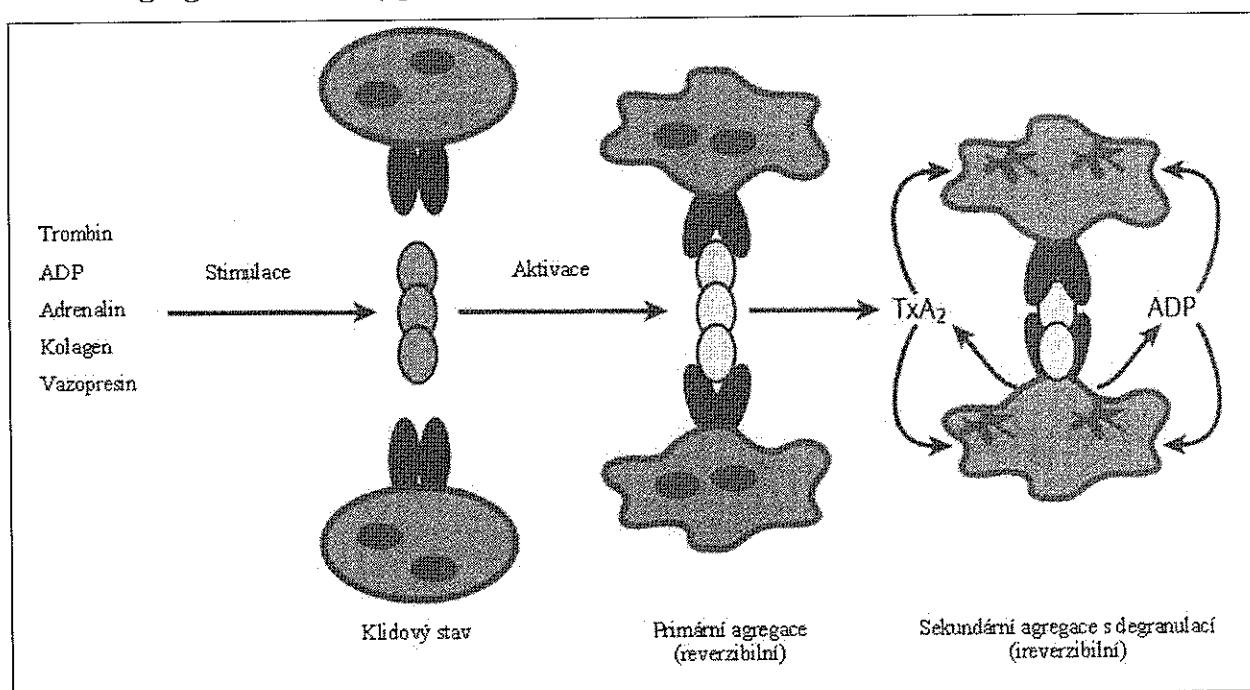
5. PRINCIP HEMOSTÁZY A KOAGULACE

Hemostáza

Hemostáza je schopnost organismu zastavit krvácení a současně udržet tekutost krve v neporušeném cévním řečišti. Jedná se o složitý mechanismus spojený celou řadou pozitivních i negativních zpětných vazeb, který udržuje rovnováhu mezi sklonem ke krvácení (hypokoagulace) a ke zvýšenému srážení (trombóze – hyperkoagulaci). Stručně se hemostatický systém skládá z tekuté fáze (koagulace a fibrinolýza) a buněčné fáze (převážně destičky společně s endoteliálními buňkami v součinnosti s makrofágy) a systému receptorů a vázaných proteinů, který umožňuje tvorbu trombu v místě, kde je potřeba.

Krevní destičky hrají zásadní roli v patogenezi arteriální a žilní trombózy. Krevní destičky se zúčastňují hemostatických procesů tím, že zprostředkují řadu interakcí mezi krví a cévní stěnou v rámci tzv. primární hemostázy. Primární hemostáza je proces tvorby primární hemostatické zátky, na které se účastní zejména krevní destička a cévní stěna, zastavující krvácení. Cirkulující destičky jsou velmi labilní a reagují na změny prostředí. Nejběžněji rozeznávaná reaktivní odpověď je adheze, změna tvaru a agregace. Adheze je přilnutí krevních destiček na jakýkoliv povrch s výjimkou dalšího trombocytu. Agregace je vzájemné spojení krevních destiček mezi sebou s cílem vytvořit trombus. Při aktivaci destičky ztrácí diskoidní tvar a začínou se tvořit pseudopodia. Adheze vyžaduje přítomnost von Willebrandova faktoru, který spojí příslušný receptor cévní stěny a glykoprotein I destiček. Agregace destiček probíhá pomocí komplexu závislého na Ca^{2+} , glykoproteinu IIb/IIIa a fibrinogenu. Primární agregační agens je adenosindifosfát. Dalšími induktory agregace je tromboxan A_2 , kolagen, faktor aktivující destičky a destičkové lipidy. Svoji úlohu v primární hemostáze hrají rovněž adhezivní molekuly a serotonin. Posledním krokem primární hemostázy je retrakce, tj. smrštění vytvořené krevní zátky, převážně za účasti glykoproteinu IIb/IIIa (Matýšková et al., 1999). Proces agregace je znázorněn na obrázku 3.

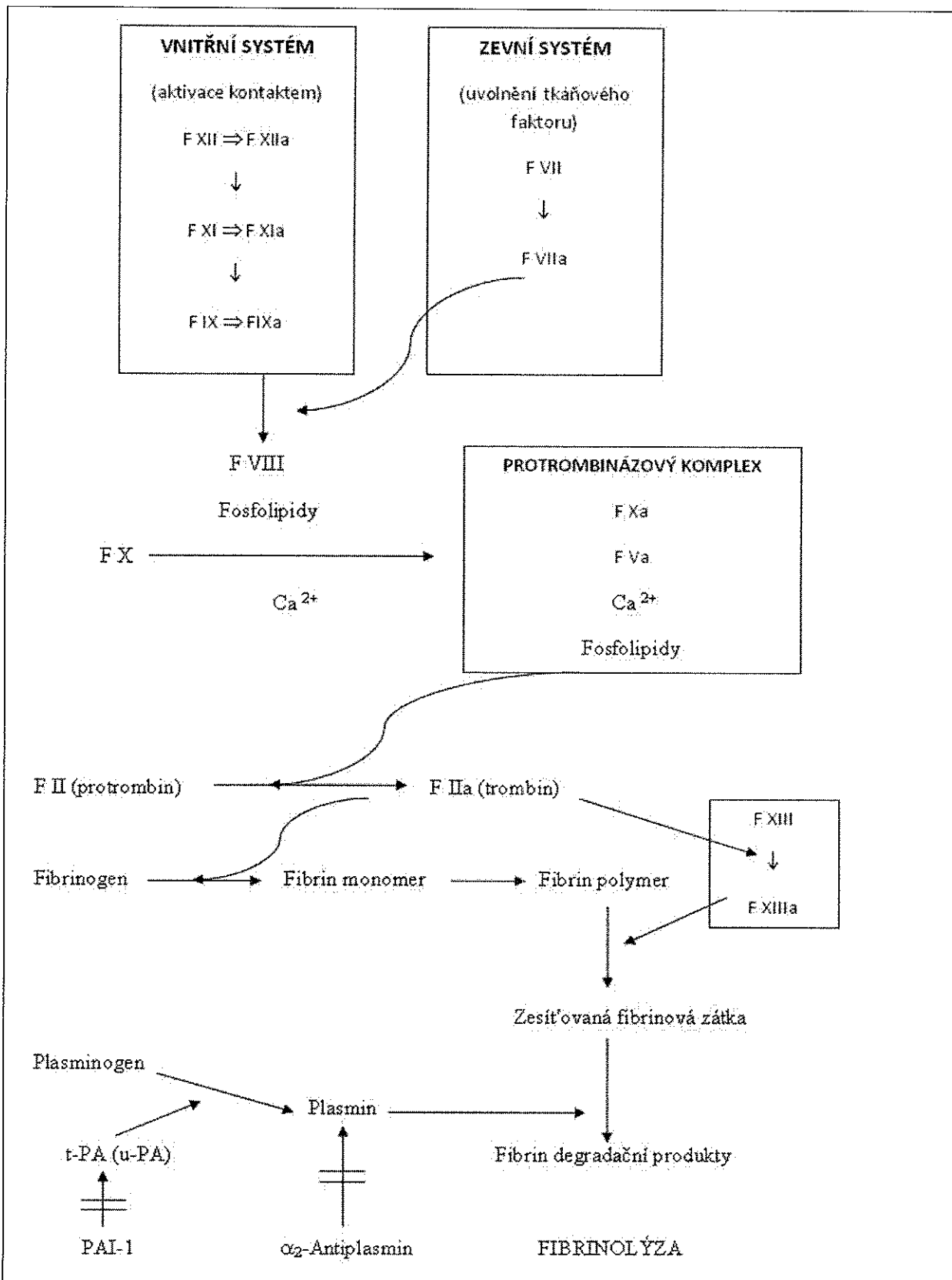
Obr. 3 Agregace destiček (upraveno dle Gawanz 2002; Urban et al., 2005)



System koagulační

Cílem koagulace je vytvoření pevného fibrinového vlákna. Toto je dosaženo postupnou, pečlivě koordinovanou a regulovanou koagulační kaskádou enzymatických reakcí. Při této reakci jsou faktory, které jsou přítomny v krvi jako neaktivní formy (proenzymy), štěpeny předcházejícím enzymem na aktivní formu. Předpokládá se, že k aktivaci koagulace dojde vytvořením komplexu tkáňového faktoru s faktorem VII, který přímo aktivuje faktor X na Xa (a = aktivovaný). Po aktivaci faktoru Xa následuje tvorba komplexu zvaného protrombináza. Protrombináza je aktivátorem protrombinu (faktor II) a je složena ze stejné koncentrace faktoru Xa , kofaktoru faktoru Va navázaného na povrch negativně nabitých fosfolipidů za přítomnosti Ca^{2+} . Tento komplex štěpí neaktivní protrombin na aktivní trombin. Trombin je klíčovým enzymem hemostatických reakcí. Je jediným koagulačním enzymem, který je schopen štěpit fibrinogen na fibrin. Působením faktoru XIIIa na rozpustný fibrin dochází ke vzniku pevných vazeb mezi vlákny a vytvoří se stabilní nerozpustný fibrin. Fibrin zpevní primární destičkové koagulum a vzniká pevná krevní sraženina. Tím je proces krevního srážení uzavřen (obrázek 4).

Obrázek 4. Koagulace a fibrinolýza.



F – faktor, PAI-1 – inhibitor tkáňového aktivátoru plazminogenu, t-PA – tkáňový aktivátor plazminogenu, u-PA – aktivátor plazminogenu urokinázového typu

6. ŽILNÍ TROMBOEMBOLICKÁ NEMOC

Epidemiologie a patogeneze žilního tromboembolizmu

Žilní tromboembolická nemoc (TEN) je multifaktoriální onemocnění. Klinicky se projevuje jako hluboká žilní trombóza nebo plicní embolie. Mezi klinické příznaky trombózy patří asymetrický otok končetiny a plicní embolie se může projevit dušností, bolestí na hrudi, synkopou, tachykardií či hemoptýzou. Pokud není TEN správně rozpoznána a léčena, může být v důsledku plicní embolizace pro nemocného fatální. Incidence žilní trombózy je okolo 160 případů na 100 000 obyvatel za rok. Z tohoto počtu se asi u 20 nemocných objeví symptomatická plicní embolie. V České republice je ročně klinicky diagnostikováno asi 15 000-25 000 případů žilní trombózy (Puchmayer a Roztočil, 2000; Chochola et al., 2000). U lidí do 50 let věku je TEN nejčastější příčinou morbidity a mortality. Výrazně převyšuje morbiditní data pro akutní infarkt myokardu a cévní mozkové příhody (tabulka 13). V královéhradecké pitevni studii byla zjištěna klesající četnost diagnózy plicní embolie od roku 1960 (19,2 %) do roku 2000 (14,2 %) (Šteiner a Matějsek, 2003)⁶.

Tabulka 13. Incidence a mortalita TEN na 100 000 obyvatel za 1 rok ve světě (Rosendaal, 1997).

Věk	Incidence	Mortalita
0-14	0,6	0
15-24	20,2	0,3
25-39	39,3	0,4
40-54	74,2	1,1

Na vzniku TEN se podílejí vrozené a získané rizikové faktory (RF). Jejich vliv je třeba hodnotit v kontextu Virchowovy (tabulka 14). Výčet nejvýznamnějších RF uvádíme v tabulce 15.

⁶ Autoři také uvádějí, že stanovení prevalence TEN v populaci je obtížné a údaje v literatuře se diametrálně liší. Např. v roce 1954 publikoval De Bakey přehledovou práci hodnotící 375 tisíc pitevnických a přes 3 miliony klinických případů plicní embolie popsanych v předchozích 50 letech. V závěru stálo, že v otázce výskytu TEN existuje „great confusion“. Po téměř 50 letech je v recentní monografii o TEN (Widimský a Malý, 2005) uvedeno, že „výskyt TEN v České republice není přesně znám“.

Tabulka 14. Virchovova trias (podle Virchow, 1856).

1.	Porušení cévní stěny
2.	Aktivace koagulace
3.	Žilní stáza

Tabulka 15. Přehled nejvýznamnějších vrozených a získaných rizikových faktorů žilní tromboembolické nemoci (podle Rosendaal, 1999).

Vrozené	Získané
<ul style="list-style-type: none">• mutace faktoru V Leiden• mutace protrombinu (20210 G-A)• deficit proteinu C• deficit proteinu S• deficit antitrombinu• dysfibrinogenémie	<ul style="list-style-type: none">• věk• malignita, myeloproliferativní stavy• hormonální terapie• hospitalizace a imobilizace• antifosfolipidový syndrom• trauma, velké chirurgické a ortopedické operace• těhotenství a šestinedělí• předchozí TEN
Neurčené/smíšené	
<ul style="list-style-type: none">• hyperhomocysteinemie• vysoká hladina faktoru VIII, IX a XI• APC rezistence při absenci faktoru V Leiden• abnormality fibrinolýzy• obezita	

APC – rezistence k aktivovanému proteinu C

Výskyt jednotlivých vrozených trombofilních stavů je značně vázán geografickým rozdělením. Například nejčastější známá vrozená příčina žilní TEN mutace FV Leiden se vyskytuje nejvíce ve státech severní Evropy, mutace protrombinu naopak v jižní Evropě (Rosendaal et al, 1998). Naproti tomu mutace FV Leiden nebyla prokázána u domorodého obyvatelstva v Asii, Oceánii, Africe a u amerických Indiánů (Rees et al, 1995). Prevalence deficitů antitrombinu, deficitu proteinu C a proteinu S je v normální populaci i u osob s první

epizodou TEN velmi nízká, ale jejich přítomnost významně zvyšuje riziko trombózy (tabulka 16).

Tabulka 16. Předpokládaná prevalence vrozených trombofilních stavů v normální kavkazské populaci a u nemocných s první epizodou žilního tromboembolismu (Kearon, 2001).

	Deficit PC	Deficit PS	Deficit AT	Mutace FV Leiden		Mutace FII 20210G/A
				Heterozygoti	Homozygoti	
Normální populace	0,3 %	~0,3 %	0,04 %	4 %	0,05 %	2 %
Neselektovaní nemocní s 1.TEN	3 %	3 %	1 %	16 %	1,5 %	5 %
Relativní riziko první TEN	10	10	25	4	30	2,5

PC - protein C; PS - protein S; AT – antitrombin; TEN - tromboembolická nemoc

Relativní a absolutní rizika první epizody žilní trombózy u osob s nejčastějšími vrozenými a získanými trombofilními stavy ukazuje tabulka 17.

Tabulka 17. Rizika pro první epizodu žilní trombózy a její incidence (Bauer, 2001).

	Relativní riziko	Celková incidence (%)
Normální populace	1	0,008
Hyperhomocysteinémie	2,5	0,02
Homozygot MTHFR C677T	1	
Heterozygot FII G20210A	2,8	0,02
Perorální antikoncepce	4	0,03
Heterozygot FV Leiden	7	0,06
OC + FV Leiden	35	0,3
Homozygot FV Leiden	80	0,5-1

MTHFR C677T - termolabilní mutace enzymu 5,10-metylentetrahydrofolát reduktázy; OC - perorální antikoncepce

Obezita a další kardiometabolické faktory ve vztahu k žilnímu tromboembolizmu

Přítomnost kardiometabolických rizikových faktorů, zejména viscerální obezity a inzulinové rezistence, je významným prozánětlivým, prokoagulačním a proaterogenním stavem. Dochází k narušení rovnováhy faktorů ovlivňujících koagulaci a fibrinolýzu, rozvoji endoteliální dysfunkce a zvýšení agregace a aktivace destiček. Přestože jsou plazmatické hladiny některých koagulačních faktorů zvýšeny (fibrinogen, faktory VII, VIII, XII a XIII), fibrinolytický systém je relativně inhibován v důsledku zvýšení hladiny inhibitoru tkáňového aktivátoru plazminogenu. Tyto změny vedou k *hyperkoagulačnímu a protrombotickému stavu* spojenému se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem (Dunn a Grant, 2005).

Zánět endotelu a jeho dysfunkce představují první stádia aterogeneze. Funkci cévního endotelu narušují různé vlivy: vyšší krevní tlak, vysoká hladina glukózy, LDL – cholesterolu, hyperhomocysteinémie, kouření a další faktory. Opakovaně byla zjištěna souvislost mezi inzulinovou rezistencí a endotelovou dysfunkcí. Vliv inzulinové rezistence na endotelovou dysfunkci zprostředkovává zánět. Zánět endotelu se projevuje vyššími hladinami cirkulujících cytoadhezivních molekul – selektinu E a P, integrinů i molekul ICAM (intercellular adhesion molecule) a VCAM (vascular cell adhesion molecule). V poslední době mnoho studií zkoumá úlohu cytoadhezivních molekul (jako je P-selektin) v koagulaci krve a arteriální i žilní trombóze. *P-selektin* je transmembránový glykoprotein, který se nachází v alfa granulích destiček a uvnitř Weibel-Paladeho endoteliálních buněk. Během buněčné aktivace se P-selektin přesouvá na povrch buněk, kde je jeho část uvolňována do plazmy v rozpustné formě (solubilní P-selektin; sP-selektin). P-selektin je zodpovědný za migraci a adhezi leukocytů ke stimulaci endoteliálních buněk a krevních destiček. P-selektin má důležitou roli ve spojení zánětu s trombózou a obecně se uplatňuje v patogenezi jak arteriální, tak žilní trombózy (Ay et al, 2007a). Vysoké koncentrace sP-selektinu byly prokázány ve studiích u nemocných s nestabilní anginou pectoris (Ikeda et al., 1995), aterosklerózou (Blann et al, 1995) a akutní ischemickou mozkovou příhodou (Nadar et al, 2004). Rovněž u pacientu s žilním tromboembolizmem byly zaznamenány zvýšené hladiny sP-selektinu v době krátce po akutní příhodě (Smith et al., 1999; Rectenwald et al., 2005), ale i v odstupu několika měsíců (Blann et al, 2000). Ay et al v recentní studii (2007b) sledovali hladiny sP-selektinu a jeho genovou variaci (P-selektin Thr715Pro varianta) ve skupině 116 jedinců s dokumentovanou opakovanou žilní trombózou a plicní embolií a nejméně jednou spontánní příhodou. Zvýšené koncentrace sP-selektinu byly ve spojení s žilním tromboembolizmem a genotypem. Hladiny sP-selektinu byly nižší u jedinců s Thr715Pro variantou. Zvýšené koncentrace sP-selektinu u rekurentního žilního tromboembolizmu byly

rovněž prokázány i ve studii Kyrle et al. (2007). Zvýšená exprese P-selektinu při hyperprolaktinemii indukované léčbou antipsychotiky je spojená s rizikem aktivace krevního srážení (Wallaschofski et al., 2001; Wallaschofski et al., 2003a; Wallaschofski et al., 2003b).

U pacientů s projevy metabolického syndromu byly dále pozorovány vyšší hladiny prozánětlivých cytokinů, např. TNF-alfa (tumor necrosis factor alfa), IL-6 (interleukin-6) a IL-1 (interleukin-1). U těchto osob jsou spojeny s vyšším rizikem vzniku diabetu II. typu. Zmíněné látky jsou produkovány zejména v monocytech a hrají důležitou spojovací úlohu mezi obezitou, inzulinovou rezistencí a sníženou fibrinolýzou. Tyto prozánětlivé cytokiny stimulují řadu tkání k tvorbě zánětlivých cytokinů, z nichž nejdůležitější je C-reaktivní protein (CRP). Nízké hladiny CRP stanovené senzitivní metodou, tj. **hs (high sensitivity) – CRP**, jsou citlivým a spolehlivým markerem mírného cévního zánětu a také nezávislým prediktorem rizika aterosklerózy a jejích komplikací u jedinců s metabolickým syndromem. Za referenční hladinu hs-CRP s nízkým rizikem pro kardiovaskulární onemocnění (KVO) se považuje hodnota nižší než 1 mg/l, se středním rizikem hodnota 1-3 mg/l a vysokým rizikem hodnota větší než 3 mg/l.

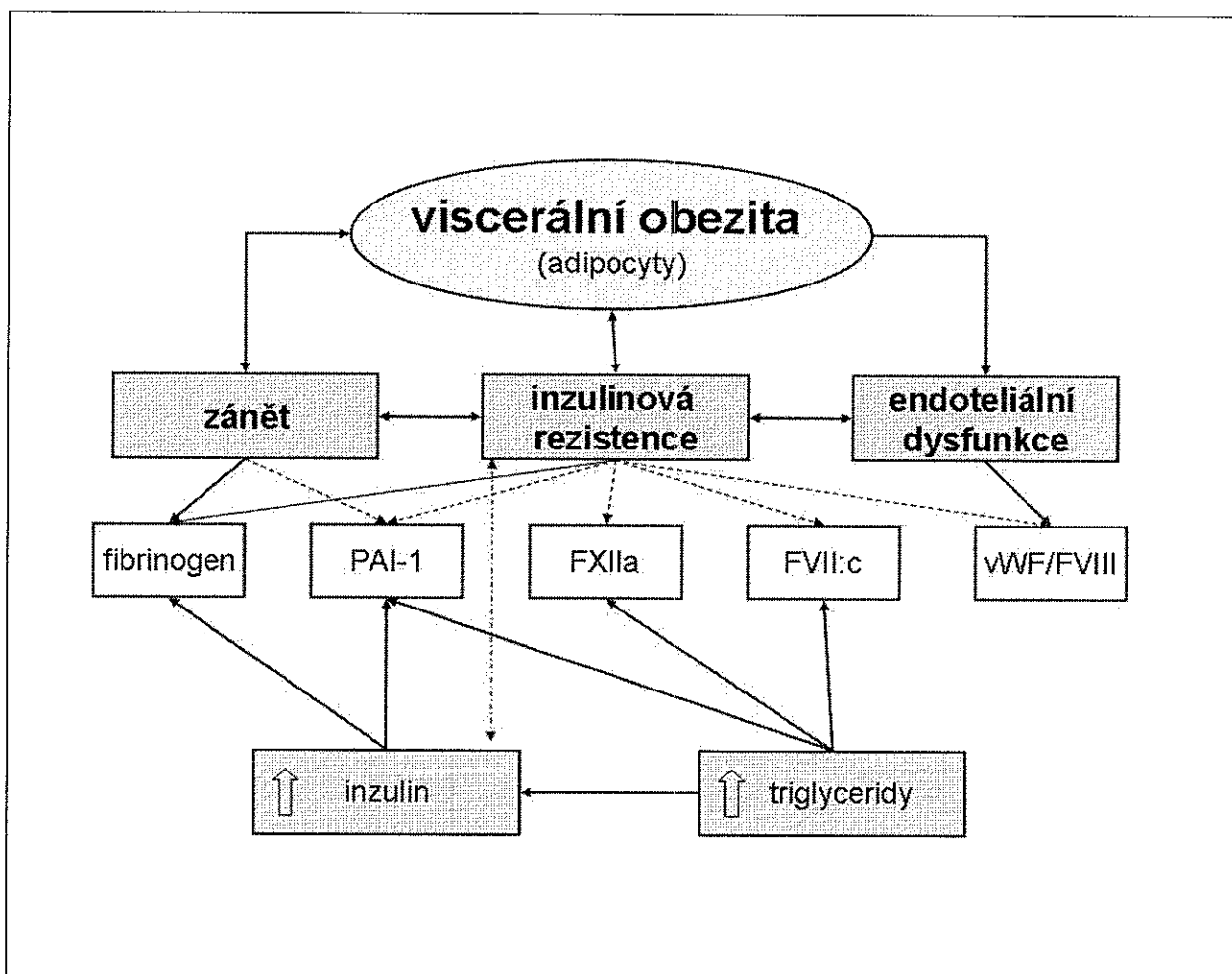
Endotelová dysfunkce se známkami zánětu ve stěně arterií hraje zásadní úlohu v rozvoji mikroalbuminurie. Ta je známkou narušení glomerulů ledvin, ale je zároveň markerem vysokého rizika mikro- i makroangiopatických komplikací u osob s metabolickými příznaky a diabetem. Mikroalbuminurie je ukazatelem rizika KVO i celkové mortality. Recentní studie ukazují, že mikroalbuminurie souvisí se vznikem žilního tromboembolizmu (Mahmoodi et al., 2009).

Narušená funkce endotelu cév je také projevem dysbalance hemostázy a projevuje se vyššími hladinami prokoagulačních faktorů, např. von Willebrandova faktoru, fibrinogenu, solubilního trombomodulinu a endotelinu-1. Abdominální obezita je získaným trombofilním stavem především pro snížení fibrinolytické aktivity a kapacity. Fibrinolytická aktivita je určena dynamickou rovnováhou mezi aktivátory plazminogenu a jejich inhibitory. Hlavní regulátory tohoto systému jsou tkáňový aktivátor plazminogenu (t-PA) a jeho inhibitor (PAI-1). Porucha fibrinolýzy se u těchto rizikových pacientů projevuje zvýšenou hladinou PAI-1, která je provázána i vyšší hladinou t-PA. Zvýšenou hladinu PAI-1 nalézáme při horečce, v těhotenství, u zánětů a také při obezitě a diabetu (Matýšková et al, 1999; Malý a Pecka, 2003). Obezita se ukazuje jako rizikový faktor nezávislý na pohlaví a věku a je spojena s dvojnásobným zvýšením rizika hluboké žilní trombózy (Abdollahi et al., 2003).

Glynn a spolupracovníci (2009) provedli studii zahrnující více než 17 000 pacientů se zvýšenou hladinou LDL cholesterolu nebo CRP (>2 mg/l). Porovnávali první výskyt TEN a

kardiovaskulární příhody (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris nebo smrt z KV příčin) ve skupině pacientů užívajících rosuvastatin a skupině bez léčby statinem. Skupina s rosuvastatinem měla významně nižší riziko KV morbidity a mortality. Bylo zaznamenáno snížení rizika TEN o 43 % a redukce rizika kardiovaskulární příhody o 44 %. Souvislost obezity s protrombogenními faktory znázorňuje obrázek 5.

Obrázek 5. Vztah viscerální obezity a protrombogenních faktorů (podle Dunn a Grant, 2005).



Velká retrospektivní studie zahrnující více než 1100 pacientů po dobu 4 let od idiopatické žilní trombózy nebo embolie prokázala, že rekurence příhod je častější u obézních osob. Šedesát procent ze 168 nemocných s recidivou TEN mělo obezitu nebo nadváhu. Pravděpodobnost recidivy byla téměř dvojnásobná u obézních osob ve srovnání s jedinci s normální hmotností (Eichinger et al., 2008).

V poslední době se řada (i prospektivních) studií věnuje závislosti mezi žilní trombózou a metabolickým syndromem (Sucharda, 2009). Studie Ageno et al. (2006) byla první, která prokázala souvislost mezi spontánní žilní trombózou a metabolickým syndromem. Metabolický syndrom byl diagnostikován u 50,5 % pacientů s idiopatickou žilní trombózou a pouze u 34,6 % kontrol. Metabolický syndrom byl nezávislým rizikovým faktorem vzniku trombózy (OR 1,94; 95% CI 1.04-3.63). Vztah k BMI autoři nehodnotili, pouze zjistili nevýznamně větší výskyt osob s BMI vyšším než 29 (25 %). K podobným výsledkům dospěli také Ay et al. (2007a), kteří analyzovali soubor 116 pacientů s opakovaným žilním tromboembolizmem. Prokázali statisticky významný rozdíl v prevalenci metabolického syndromu, zvýšení triglyceridů, vyšší lačné glykémie a nízké hladiny HDL cholesterolu ve srovnání s kontrolami. Ve velké studii HOPE-2 (Ray et al., 2007) bylo riziko vzniku TEN u metabolického syndromu nízké. Ve studii však nebyla použita standardní definice metabolického syndromu dle ATP III a proto byl výskyt metabolického syndromu nižší. Standardní kritéria MS naopak byla použita v recentní studii LITE (Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology). U více než 20 000 pacientů středního a vyššího věku byl po dobu 12ti let prospektivně sledován výskyt TEN ve vztahu k MS (Steffen et al., 2009). Metabolický syndrom zvyšoval riziko všech žilních tromboembolizmů i idiopatických příhod, ale pouze ve skupině mužů. Toto spojení bylo nejvíce provázáno s abdominální obezitou, a to jak u mužů, tak i u žen. Studie Tromsø poskytla údaje o složkách metabolického syndromu u více než 6000 dospělých osob v průběhu téměř 11letého sledování, v kterém došlo k první tromboembolické příhody u 194 pacientů (Borch et al., 2009). Přítomnost metabolického syndromu zde zvýšila riziko VTE o 65 %, přičemž klíčovou roli opět sehrála abdominální obezita.

Opakovaně se ukazuje, že obezita hraje ze složek MS nejdůležitější roli v etiologii TEN. V rámci metabolického syndromu se etiologicky uplatňují prokoagulační stavy se zvýšenými koncentracemi PAI-1, fibrinogenu, faktorů VII a VIII.

Antifosfolipidový syndrom (APS)

Z hlediska psychóz a léčby antipsychotiky je důležitým etiopatogenetickým činitelem TEN přítomnost antifosfolipidových protilátek. Antifosfolipidový syndrom je charakterizován přítomností venózních, arteriálních i mikrocirkulačních trombóz, rekurentních předčasně ukončených těhotenství a trombocytopenie v přítomnosti antifosfolipidových protilátek (APA) (diagnostická kritéria viz tabulka 18). Může být onemocněním vznikajícím bez jiné zjištěté příčiny, pak jde o *primární antifosfolipidový syndrom*. Přítomnost APA a

uvedených klinických manifestací může provázet i celou řadu revmatických (převážně systémové onemocnění pojiva), nádorových, infekčních onemocnění či jiných stavů (např. léky indukované). V tomto případě hovoříme o *sekundárním APS*.

Antifosfolipidové protilátky jsou protilátky proti plazmatickým proteinům (fosfolipid-dependentní) vázaným na negativně nabitý, nejčastěji fosfolipidový povrch. Jde o velmi nehomogenní skupinu protilátek, které různě významně a různým způsobem zasahují do procesu krevního srážení a výsledkem tohoto působení zpravidla bývá trombofilie. Trombóza (žilní a/nebo arteriální), makrotrombóza nebo mikrotrombotizace v nejrůznějších orgánech, je pak zodpovědná na převážnou většinu klinických projevů APS.

Z klinického pohledu a pro potřeby diagnostiky je třeba rozlišovat:

a) antikardiolipinové protilátky (ACLA)

Jsou prokazovány v séru ELISA metodou, použitý antigen je kardiolipin. Rozdělujeme je dále na ACLA typ A, které zasahují do fosfolipid-dependentních koagulačních testů a ACLA typ B - fosfolipid, které dependentní koagulační testy neovlivňují

b) protilátky typu lupus antikoagulans (LA)

Prokazují se na základě své schopnosti prodlužovat fosfolipid dependentní koagulační testy. Jsou děleny na antíbeta₂glykoprotein I protilátky a vlastní LA protilátky (jako cílový antigen převážně rozeznávají protrombin). ACLA se vyskytují mnohem častěji než LA a to v poměru 5-6:1.

APA jsou nalézány mezi 1-5 % i u mladých zdravých osob, jejich prevalence stoupá s věkem, zejména u starších osob s koexistujícím chronickým onemocněním. V průřezových studiích byla prokázáno dvojnásobné zvýšení rizika TEN v přítomnosti ACLA a 5-10násobné při průkazu LA. Prospektivní práce zjistily, že APA jsou spojeny s dvojnásobně zvýšeným rizikem recidivy TEN po vysazení antikoagulační terapie (Buliková et al., 2009).

Tabulka 18. Revidovaná kritéria antifosfolipidového syndromu (Miyakis et al., 2006).

Pro diagnózu je nutné splnění nejméně jednoho klinického a jednoho laboratorního kritéria.

Klinická kritéria	
Trombóza	jedna či více klinických manifestací arteriální nebo venózní trombózy, případně trombózy malé cévy v kterékoli tkáni či orgánu; je prokázána objektivními validovanými kritérii, v případě histopatologického

	průkazu bez známek zánětu v cévní stěně
Porucha těhotenství	<p>a) jedno či více nevysvětlitelných úmrtí morfologicky normálního plodu v nebo po 10. týdnu těhotenství s potvrzením normální morfologie plodu ultrasonograficky či přímým vyšetřením</p> <p>b) jedno či více předčasných narození morfologicky normálního novorozence před 34. týdnem těhotenství z důvodu eklampsie či těžké preeklampsie podle standardní definice nebo při prokázaných známkách placentární insuficience</p> <p>c) tři a více nevysvětlitelných následných spontánních potratů před 10. týdnem těhotenství po vyloučení anatomických či hormonálních abnormalit matky a po vyloučení chromozomálních abnormalit rodičů</p>
Laboratorní kritéria	
LA	<p>je prokázán v plazmě dva- a vícekrát v časovém odstupu 12-ti a více týdnů</p> <p>je detekován podle doporučení Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu</p>
ACLA	je prokázán v séru či plazmě, IgG či IgM izotopu, ve středním a vysokém titru (tj. > 40 GPL či MPL, nebo > 99. percentil), je prokázán dva- a vícekrát v časovém odstupu 12-ti a více týdnů, je měřen standardizovaným typem ELISA metody
antiβ2-GP I	je prokázán v séru či plazmě, IgG či IgM izotopu (titr >99. percentil), je prokázán dva- a vícekrát v časovém odstupu 12 a více týdnů standardizovaným typem ELISA podle doporučeného postupu

ACLA – antikardiolipinové protilátky; antiβ2-GP I – protilátky proti β2-glykoproteinu I; ELISA - enzyme-linked immunosorbent assay (enzymová imunoanalýza na imunosorbentech); GPL-fosfolipidové jednotky ve třídě IgG; LA- lupus antikoagulans; MPL – fosfolipidové jednotky ve třídě IgM;

Kritéria uvedená v tabulce 18 určují za jakých podmínek může být diagnóza APS stanovena. Mezinárodní konsenzus navíc určuje časové rozhraní mezi klinickou manifestací a průkazem autoprotilátek připouštějící kauzální souvislost a tudíž diagnózu APS. Je to nejméně 12 týdnů (umožňující opakovaný průkaz protilátky) a nejvíce 5 let. Je taktéž doporučeno rozlišovat případy u nichž je nebo není zjištěn další rizikový faktor klinické manifestace. Experti se navíc shodli v názoru, že je účelné rozlišovat mezi nemocnými skupiny, podle nichž byla stanovena laboratorní diagnóza antifosfolipidového syndromu.

Kombinovaný průkaz různých antifosfolipidových protilátek má totiž vyšší asociaci s trombotickými komplikacemi (tabulka 19).

Tabulka 19. Podskupiny antifosfolipidového syndromu dle laboratorních kritérií (Miyakis et al., 2006)

skupina I	je přítomno více než jedno laboratorní kritérium v jakékoli kombinaci
skupina IIa	izolovaný průkaz lupus antikoagulans
skupina IIb	izolovaná přítomnost antikardiolipinových protilátek
skupina IIc	izolovaná přítomnost protilátek proti β 2-glykoproteinu I

Široké klinické spektrum manifestace antifosfolipidových protilátek lze rozdělit do několika poměrně ucelených oblastí (tabulka 20). Riziko trombózy závisí na typu antifosfolipidové protilátky, resp. jejich kombinací. Nejvyšší riziko komplikací se zdá být spojeno s kombinovaným výskytem LA a ACLA IgG a/nebo anti β 2-GPI IgG (Buliková et al., 2009).

Tabulka 20. Klinické spektrum manifestací antifosfolipidových protilátek (Erkan a Lockshin, 2006).

asymptomatická přítomnost antifosfolipidových protilátek
antifosfolipidový syndrom s cévní manifestací
„katastrofický“ antifosfolipidový syndrom
antifosfolipidový syndrom s výlučně gestační manifestací
asymptomatická pozitivita antifosfolipidových protilátek s netrombogenní manifestací

Klinické projevy a diagnostika TEN

Pro stanovení diagnózy HŽT je třeba v anamnéze pátrat po přítomnosti stavů uplatňujících se v patogenezi (Virchowova trias). Klinické známky hluboké žilní trombózy jsou řazeny podle frekvence výskytu: otok končetiny, bolest, dilatace žil, viditelný kolaterální oběh a změny barvy pokožky (Widimský a Malý, 2005). V diagnostice využíváme stanovení pravděpodobnosti onemocnění (anamnéza a klinické vyšetření), stanovení D-dimerů, duplexní

sonografii a případně flebografie (MR-flebografie, CT-flebografie). V současné době doporučený algoritmus diagnózy žilní trombózy (Scarvelis a Wells, 2006) zařazuje stanovení klinické pravděpodobnosti onemocnění jako první krok. Pokud je klinicky nepravděpodobný nálezn provázen negativitou D-dimerů, je možné uzavřít vyšetření jako negativní. Pozitivita D-dimerů je ověřována duplexní sonografií a při chybějících známkách žilní trombózy bývá vyšetření uzavíráno jako negativní, v opačném případě je zahajována antikoagulační léčba.

Nejčastějším příznakem PE je náhle vzniklá nebo náhle zhoršená klidová dušnost (vyskytuje se u 90-95% pacientů). Méně časté jsou bolest a další příznaky⁷ (Goldhaber 1999)(viz tabulka 21). Důležité je rozpoznání žilní trombózy, neboť indikuje zahájení léčby i při chybění známek plicní embolie. Pro diagnostiku žilní trombózy je důležitá duplexní sonografie. Tachypnoe a tachykardie jsou nejčastější klinické známky plicní embolie. Na plicní embolii myslíme také při vzniku synkopy nebo náhle vzniklé hypotenze, často totiž značí masivní plicní embolii (Widimský a Malý, 2005; Widimský et al., 2008).

Tabulka 21. Nejčastější klinické příznaky akutní plicní embolie (podle Goldhaber et al., 1999).

Symptom	Výskyt
Náhle vzniklá dušnost	82 %
Bolest na hrudi jakéhokoliv charakteru	49 %
Kašel	20 %
Synkopa	14 %
Hemoptýza	7 %

Pro stanovení klinické pravděpodobnosti plicní embolie je možné použít zjednodušený model podle Wellse et al. (2000). Na základě přiřazení bodů jednotlivým příznakům lze podle celkového součtu stanovit diagnózu PE s nízkou, střední až vysokou pravděpodobností. K diagnostice plicní embolie využíváme EKG, RTG hrudníku, echokardiografii, stanovení D-dimerů, stanovení krevních plynů, analýzu biomarkerů: srdeční troponin T, BNP (brain natriuretic peptide), NT-proBNP (prohormon pro BNP). Zásadní roli hrají zobrazovací metody, zejména spirální CT angiografie, ventilačně-perfúzní

⁷ Klasická triáda symptomů PE uváděná v učebnicích (dušnost + bolest na hrudi + hemoptýza) se vyskytuje pouze u několika procent nemocných. Hemoptýza je totiž řídkým jevem, objevuje se většinou jen u nemocných s plicním infarktem.

scan, eventuálně perfúzní scan hodnocený spolu s RTG snímkem hrudníku, klasická plicní angiografie získaná srdeční katetrizací a digitální subtrakční angiografie.

D-dimery jsou konečným výsledkem působení plazminu na fibrin. Plazmin jako proteolytický enzym štěpí nejen fibrin a fibrinogen, ale i faktor V, faktor VIII a protrombin. Štěpné produkty vzniklé štěpením fibrinogenu jsou fibrinogen degradační produkty (FDP) zatímco degradací definitivního, zpevněného fibrinu plazminem vznikají D-dimery. Stanovení D dimerů v klinické praxi je užitečné k vyloučení diagnózy plicní embolie či žilní trombózy při ambulantním vyšetření, protože výsledek D dimerů má vysokou negativní predikční hodnotu (Perrier et al., 1999). Pozitivita D dimerů však provází všechny stavy, které jsou synonymem fibrinémie, např. záněty, nekrózy, nádorová onemocnění, infekce a podobně, což je důvodem jejich nízké specificity. Z těchto důvodů je diagnostická hodnota D-dimerů u hospitalizovaných nemocných velmi problematická. Stanovení D dimerů se provádí jednak ELISA a LIA metodami, dále aglutinací z plné krve a latex fixačními metodami. ELISA metody mají velmi dobrou senzitivitu a průměrnou specificitu. Aglutinační testy z plné krve a latexové testy mají senzitivitu kolem 85%, která neumožňuje jejich použití k vyloučení plicní embolie nebo žilní trombózy. Naopak rychlé ELISA testy ke stanovení D dimerů jsou užitečné pro vyloučení plicní embolie a žilní trombózy u nemocných, kteří mají příznaky připomínající tuto diagnózu (Oger et al., 1998). Stanovení D-dimerů má hlavní význam při vyšetřování ambulantních hemodynamicky stabilních nemocných. U hospitalizovaných nemocných je jeho význam menší, protože značná část pacientů má pozitivní test z jiných důvodů (záněty, traumata, stavy po operaci atd). Stanovení D-dimerů má omezenou hodnotu u nemocných s maligními onemocněními a pacientů nad 80 let.

Prevence TEN

U pacientů s malým rizikem TEN se preventivně provádí cvičení a rehabilitace dolních končetin. Při malém až středním riziku se navíc využívají elastické antitrombotické punčochy. Farmakologickou prevencí představuje nejčastěji podávání nízkomolekulárního heparinu (LMWH). Výhodou je jeho podávání pouze jednou denně s.c. Oproti léčbě nefrakcionovaným heparinem (UFH) je jeho podávání bezpečnější, je spojeno s nižším rizikem krvácivých komplikací a velké srovnávací studie ukazují dokonce o něco větší účinnost nízkomolekulárního heparinu. Preventivní dávky snižují riziko výskytu TEN až o 60 %. Alternativou prevence nízkomolekulárním heparinem je warfarin (Samama et al., 1999; Turpie a Norris, 2004; Leizorovicz et al., 2004; Widimský a Malý, 2005).

7. ANTIPSYCHOTIKA A ŽILNÍ TROMBOEMBOLIZMUS

Farmakoepidemiologické údaje

Krátce po objevení antipsychotického působení chlorpromazinu a jeho zavedení do praxe v 50. letech 20. století se v německé literatuře objevily první kazuistiky tromboembolických komplikací u nemocných léčených tímto preparátem. Grahmann a Suchenwirth (1959) zjistili výskyt hluboké žilní trombózy u 11 z 338 nemocných léčených chlorpromazinem. V rozsáhlé studii Meier-Ewert a spolupracovníci (1967) prokázali pětkrát vyšší frekvenci žilních tromboembolických komplikací u nemocných s antipsychotiky nebo antidepresivy oproti jedincům, kteří tyto léky neužívali. V letech 1958-1961 se u psychiatrických a neurologických pacientů ztrojnásobilo riziko žilní trombózy ve srovnání s obdobím 1915-1922 (Thomassen et al., 2001). Přes mnohí se zaznamenané případy (Hafner a Brehm, 1965; Varia et al., 1983) nebyly důkazy o přímé souvislosti AP a TEN dostatečné. Souvislost s novými léky ale byla pravděpodobná.

Později Zornberg a Jick (2000) dokumentovali signifikantně zvýšené riziko TEN při medikaci antipsychotiky první generace (APG) s nejvyšší incidencí příhod v prvních měsících léčby. Vyšší riziko bylo u bazálních antipsychotik oproti incizivním. Nemocných s antipsychotiky druhé generace (ADG) byl v této studii zařazen malý počet. V retrospektivní analýze zahrnující 19 940 nových uživatelů AP byl zvýšený počet hospitalizací pro TEN ve skupině starších 65 let spojen s léčbou AP (risperidon, olanzapin, klozapin a quetiapin), ale ne však při léčbě fenothiaziny (Liperoti et al., 2005). ADG jsou poměrně často používána u starších pacientů s demencí. Tito pacienti jsou zpravidla méně mobilní a mají řadu rizikových faktorů pro vznik TEN. Vyšší výskyt fatální plicní embolie u psychiatrických nemocných byl nalezen i v práci Thomassena a Vandenbroucka (2001), kteří získali údaje z pitevních zpráv a hodnotili data z případové Leiden Thrombophilia Study. Naopak v kanadské retrospektivní kohortové studii (Ray et al., 2002) s početnou skupinou osob starších 65 let nebyla prokázána spojitost mezi terapií AP a TEN. Výjimkou bylo nízké riziko ve skupině jedinců užívajících butyrofenony. Parkin et al. (2004) analyzovali databázi úmrtí na plicní emboli na Novém Zélandu. Nemocní užívající nízkopotentní APG měli výrazně vyšší riziko fatální PE než kontrolní skupina (odds ratio 20,8). Nejčastěji se jednalo o thioridazin. Recentní výsledky přinesla studie EDITH (Etude des Déterminants/Interaction de la Thrombose veineuse). Porovnávána byla skupina 677 nemocných s diagnózou TEN s věkem a pohlavím odpovídající kontrolní skupinou bez žilního tromboembolizmu či rizikových faktorů TEN. Expozice antipsychotikům byla spojena s vyšším rizikem vzniku TEN (odds ratio 2,1). Pokud

byla použita v antipsychotické indikaci (ne v hypnotické či jako prokinetika), riziko bylo 3,5 krát vyšší (odds ratio 3,5). Autoři nenalezli vztah mezi podáváním antidepresiv a TEN (odds ratio 1,1) (Lacut et al., 2007). Švédská mortalitní studie (Jönsson et al., 2008) ukázala zvýšení riziko fatální plicní embolie při užívání ADG (klozapin, olanzapin) a nízkopotentních APG (zejména levomepromazin). Ve velké studii případů a kontrol (Jönsson et al., 2009) bylo zjištěno dvojnásobné riziko vzniku TEN u pacientů užívajících antipsychotika oproti populaci bez antipsychotické terapie. Při rozdělení na skupiny bylo nejvyšší riziko při užívání ADG. Nižší riziko znamenalo podávání nízkopotentních APG a nejnižší užívání vysokopotentních APG.

V případě ADG (s výjimkou klozapinu) zatím nemáme k dispozici dostatek dat o vztahu jejich podávání ke vzniku TEN u pacientů mladších 65 let. Publikována byla řada kazuistik a kazuistických sérií. Na možnou spojitost mezi risperidonem a masivní plicní embolií, která byla ve většině případů infaustní, ukazují data z japonské populace (Kamijo et al., 2003; Hamanaka et al., 2004). Popsáno bylo několik případů vzniku TEN krátce po zahájení léčby olanzapinem (Waage a Gedde-Dahl, 2003; Hägg et al., 2003; Toki et al., 2004; del Conde a Goldhaber, 2006; Borrás et al., 2007; Kannan a Molina, 2008; Malý et al., 2009).

Hägg se spolupracovníky (2008) analyzovali údaje z databáze WHO obsahující hlášení nežádoucích účinků antipsychotik. Robustní souvislost výskytu TEN byla zjištěna u skupiny antipsychotik druhé generace. Naopak skupina nízko i vysokopotentních APG nebyla spojena s významně vyšším výskytem TEN. Při léčbě klozapinem, olanzapinem, zuclophenthixolem a sertindolem byl častěji hlášen výskyt TEN než při léčbě jinými antipsychotiky. Počet hlášení TEN u jednotlivých antipsychotik je uveden v tabulce 22. Pro možnost interpretace a omezení disproporcí v hlášených údajích byla data statisticky zpracována a vypočten statistický indikátor IC_{025} . Limitací je, že spontánně hlášena je pouze malá část nežádoucích účinků léků.

Tabulka 22. Případy TEN při léčbě antipsychotiky podle databáze Monitorovacího centra WHO v Uppsale (upraveno podle Hägg et al., 2008).

Antipsychotika	Počet hlášení TEN	IC_{025}
Vysokopotentní APG	88	-0,5
Flupentixol	9	-0,8
Flufenazin	8	-1,6
Haloperidol	41	-0,7

Perfenazin	7	-1,2
Zuckloptixol	10	0,2
Nízkopotentní APG	46	-1,0
Chlorpromazin	14	-1,8
Levomepromazin	6	-1,8
Melperon	4	-0,3
Thioridazin	12	-1,6
ADG	620	0,7
Amisulprid	2	-2,6
Aripiprazol	4	-1,0
Klozapin	385	0,9
Olanzapin	99	0,5
Quetiapin	20	-0,2
Risperidon	91	-0,1
Sertindol	6	0,3
Ziprasidon	13	-0,2
Zotepin	3	-0,6

IC₀₂₅ – statistický indikátor významnosti vztahu léku k nežádoucímu účinku (vztah mezi lékem a nežádoucím účinkem je považován za statisticky významný, pokud je IC₀₂₅ > 0)

Klozapin a žilní tromboembolizmus

Klozapin je antipsychotikem, u kterého máme k dispozici opakující se farmakoepidemiologické důkazy o souvislosti s TEN. Hägg na základě analýzy (2000) odhadl incidenci TEN 1:2000-6000 jedinců léčených klozapinem za 1 rok. FDA (Food and Drug Administration) na základě hlášení o nežádoucích účincích léků zjistila celkové riziko úmrtí v souvislosti s plicní embolií při terapii klozapinem 1:3450 jedinců za 1 rok (Knudson et al., 2000). FDA zaznamenala 99 relevantních hlášení výskytu TEN v souvislosti s léčbou klozapinem v letech 1990-1999 (Kortepeter et al., 2002). Walker a spolupracovníci (1997) ve velké mortalitní studii potvrdili antisuicidální efekt klozapinu a na druhé straně zjistili signifikantně vyšší počet fatálních TEN u nemocných užívajících klozapin. V literatuře bylo navíc popsáno 22 kazuistik výskytu TEN při léčbě klozapinem (Paciullo, 2008). Průměrný věk těchto pacientů byl 38 let, pro výskyt romboembolizmu tedy nízký. Ve 44 % případů

došlo k úmrtí pacienta⁸. Data z Velké Británie ukazují, že riziko vzniku fatální agranulocytózy při léčbě klozapinem je nižší než riziko fatální plicní embolie (1:10 000 vs. 1: 4 500) (Taylor et al., 2007). Mezi možné mechanismy vedoucí k TEN při podávání klozapinu patří sedace a obezita redukující pohyb a vedoucí k žilní stáze. Obezita je navíc nezávislým rizikovým faktorem TEN. Spolupodílet se může serotoninem navozená agregace destiček při vysoké afinitě klozapinu k 5-HT_{2A} receptorům. Prokázán byl vliv klozapinu na zvýšení adheze a agregace destiček in vitro (Axelsson et al., 2007). Posledním zvažovaným faktorem je klozapinem indukovaná tvorba antifosfolipidových protilátek (APA) s protrombogenním efektem. Vzhledem k riziku je doporučeno monitorování příznaků TEN zejména v prvních třech měsících podávání klozapinu (Taylor et al., 2007). Je třeba vzít v úvahu, že nemocní léčení klozapinem jsou vzhledem k potenciálním závažným nežádoucím účinkům (agranulocytóza, myokarditida a kardiomyopatie, epileptické paroxysmy) většinou pečlivě sledováni a komplikace tak mohou být častěji hlášeny. Přehled důležitých studií je v tabulkách 23 a 24.

⁸ Sami jsme porovnávali výskyt TEN v souboru pacientů s diagnózou schizofrenie dlouhodobě léčených klozapinem (n = 38) a depotním oxyprotepinem (n = 44). Pacienti léčení klozapinem měli TEN ve třech případech (z toho dva nemocní recidivující TEN). Nikdo z léčených oxyprotepinem neprodělal TEN. Z laboratorních RF u pacientů s TEN jsme našli mutaci FV Leiden (3x), antifosfolipidový syndrom (2x), hormonální terapii a obezitu. Antifosfolipidový syndrom mohl být sekundární – klozapinem indukovaný. Pro nemožnost vysazení klozapinu vzhledem k farmakorezistentní psychóze jsme tuto diagnózu nemohli potvrdit (předpokládali bychom protilátky typu lupus antikoagulans po vysazení klozapinu). Dalšími nežádoucími účinky zaznamenanými při léčbě klozapinem v tomto souboru byly trombocytopenie, neutropenie, epileptický paroxysmus, elevace transamináz a sedace (Malý et al., 2003; Malý et al., 2005).

Tabulka 23. Souhrn základních studií zabývajících se rizikem TEN při léčbě antipsychotiky bez rozlišení na podskupiny.

Studie	Roky	Věk (roky)	Uspořádání studie	Soubor	Sled.	Relativní riziko (95% CI)
Zornberg a Jick	1990-1998	< 60	studie případů a kontrol	29 952 užívajících AP	TEN	APG: AOR 7,1 (2,3-22) np: AOR 24,1 (3,3-172,7) vp: AOR 3,3 (0,8-13,2)
Parkin et al.	1990-1998	15-59	studie případů a kontrol	75 subjektů s fatální PE; 300 zdravých kontrol	PE	APG: AOR 9,7 (2,3-40,9) np: AOR 29,3 (2,8-308,2)
Liperoti et al.	1998-1999	≥ 65	retrospekt. kohortová s.	19 940 nově užívajících AP; 112 078 neužívajících	TEN	ADG: AHR 2,01 (1,50-2,70) APG: AHR 1,02 (0,67-1,55) > 1 AP: AHR 4,80 (2,29-10,10)
Ray et al.	1994-2000	≥ 65	retrospekt. kohortová s.	22 514 užívajících AP; 33 033 kontrol	TEN	AP: AHR 1,10 (0,95-1,27) haloperidol: AHR 1,43 (1,18-1,74)
Hamanaka et al.	1998-2002	-	retrospekt. s. prevalence s kontrolní skupinou	1125 pitevních případů	PE	AP: AOR 10,49 (3,95-27,85)
Lacut et al.	2000-2004	> 18	case-control study	677 případů; 677 kontrol	TEN	AP: OR 3,5 (2,0-6,2) APG: OR 4,1 (2,1-8,2) ADG: OR 2,7 (0,7-10,0)
Jönsson et al.	1992-2005	18-65	retrospekt. s. prevalence	14 439 případů	PE	np: AOR 2,39 (1,46-3,92) ADG: AOR 6,91 (3,95-12,10)
Jönsson et al.	1997-2005	> 18	case-control study	5 999 případů; 59 990 kontrol	TEN	AP: ARR 1,99 (1,69-2,34) ADG: ARR 2,47 (1,87-3,28) np: 2,11 (1,51-2,95) vp: 1,82 (1,46-2,27)

AP – antipsychotika; APG – antipsychotika první generace; np – nízkopotentní APG; vp – vysokopotentní APG; ADG – antipsychotika druhé generace; TEN – žilní tromboembolizmus; PE – plicní embolie; AOR – adjustované odds ratio; AHR – adjustované hazard ratio; ARR – adjustované risk ratio

Tabulka 24. Souhrn základních studií zabývajících se rizikem TEN při léčbě antipsychotiky druhé generace – klozapinem, olanzapinem, risperidonem, quetiapinem a sertindolem.

Studie	Roky	Věk (roky)	Uspořádání studie	Soubor	Sled.	Relativní riziko (95% CI)
Walker et al.	1991-1993	10-54	studie z registru hlášení	67072 současných a bývalých uživatelů klozapinu	mortalita včetně PE	rate ratio, v současnosti vs. v minulosti užívající klozapin: 5,2 (0,7-38,6)
Hägg et al.	1989-2000	18-60	kazuist. série ze švédské databáze NÚ	spontánně hlášené případy TEN	TEN	odhad rizika byl 1 případ na 2000-6000 pacientů léčených klozapinem
Liperoti et al.	1998-1999	≥ 65	retrospekt. kohortová s.	19 940 nově užívajících AP; 112 078 neužívajících	TEN	risperidon: AHR 2,0 (1,4-2,8) olanzapin: AHR 1,9 (1,1-3,3) klozapin/quetiapin: AHR 2,7 (1,2-6,3)
Hägg et al.	1975-2004	-	databáze NÚ WHO	3,2 mil. hlášených NÚ celosvětově	TEN	významně více případů TEN než bylo očekáváno: klozapin (n = 375) olanzapin (n = 91) sertindol (n = 9)

AP – antipsychotika; APG – antipsychotika první generace; np – nízkopotentní APG; vp – vysokopotentní APG; ADG – antipsychotika druhé generace; TEN – žilní tromboembolismus; PE – plicní embolie; AOR – adjustované odds ratio; AHR – adjustované hazard ratio; ARR – adjustované relativní riziko; NÚ – nežádoucí účinky

Riziko TEN u hospitalizovaných psychiatrických nemocných

Prolongovaná hospitalizace podle Leiden Thrombophilia Study zvyšuje riziko TEN ≥ 11krát (Rosendaal, 1999). Pacienti se závažnými duševními poruchami bývají hospitalizováni často, opakovaně, dlouhodobě a někdy i trvale. Již tato skutečnost je predisponuje k vyššímu riziku TEN.

Lazarus (2001) popsal případ 37letého muže, který po osmi dnech znehybnění na lůžku při terapii olanzapinem, haloperidolem, valproátem a benztropinem, prodělal fatální

oboustrannou plicní embolií. V dalším sdělení (Hem et al, 2001) jsou zaznamenány dva případy TEN v souvislosti s prolongovaným fyzickým omezením. U 29leté ženy s chronickou paranoidní schizofrenií a obezitou prokázali žilní trombózu a plicní embolií po třech dnech imobilizace při léčbě antipsychotiky první generace. Ve druhém případě se jednalo o 59letého muže s bipolární poruchou, který náhle zemřel po 38 hodinách fyzického omezení na masivní plicní embolií při trombóze stehenní žíly, navíc ve spojení s čerstvým infarktem myokardu. Byl léčen haloperidolem a klonazepanem. O obou osob nebyly přítomny žádné další významné rizikové faktory pro TEN. V jiném kazuistickém sdělení byl popsán případ 46letého obézního muže se schizofrenií, který zemřel náhle na plicní embolií po šesti dnech omezení na lůžku. Pacient užíval řadu antipsychotik (risperidon, zyklopentixol a biperiden), diazepam a navíc byl dehydratovaný (Nielsen, 2005). Laursen et al. (2005) dokumentovali výskyt oboustranné žilní trombózy u mladého 27letého pacienta léčeného trojkombinací antipsychotik po 13ti denním fyzickém omezení. Rizikové faktory TEN u hospitalizovaných psychiatrických pacientů jsou shrnuty v tabulce 25.

Tabulka 25. Rizikové faktory žilního tromboembolizmu u hospitalizovaných psychiatrických pacientů⁹.

Dlouhodobá hospitalizace
Imobilizace v důsledku fyzického omezení
Katatonní stavy, stupor, neuroleptický maligní syndrom
Celkové omezení pohybu
Dehydratace
Obezita
Tlumivá farmakoterapie (benzodiazepiny)
Podávání antipsychotik
Hyperprolaktinemie
Hyperhomocysteinemie
Diagnóza schizofrenie a bipolární afektivní poruchy

⁹ Role uvedených faktorů v etiopatogenezi TEN je popsána níže v části „Biologické mechanismy vzniku žilního tromboembolizmu u závažných duševních poruch a při léčbě antipsychotiky“.

Jedná se o rizikovou skupinu nemocných z hlediska TEN a na psychiatrických odděleních občas dochází k úmrtí mladých lidí na plicní embolii, aniž by byly identifikovány známé rizikové faktory TEN. Případy známe z vlastní praxe i z literatury (Laursen et al., 2005; Hem et al., 2001; Ramirez et al., 2001; Lazarus, 2001). Přes uvedené skutečnosti jsme zjistili, že v psychiatrii dosud neexistuje vodítko pro tromboprofylaxi a prevence TEN je zanedbávána. Z tohoto důvodu jsme vodítko pro stanovení rizika a prevenci TEN u hospitalizovaných psychiatrických pacientů vytvořili (viz výsledková část). Scházejí data o vztahu fyzického omezení a TEN z prospektivních studií.

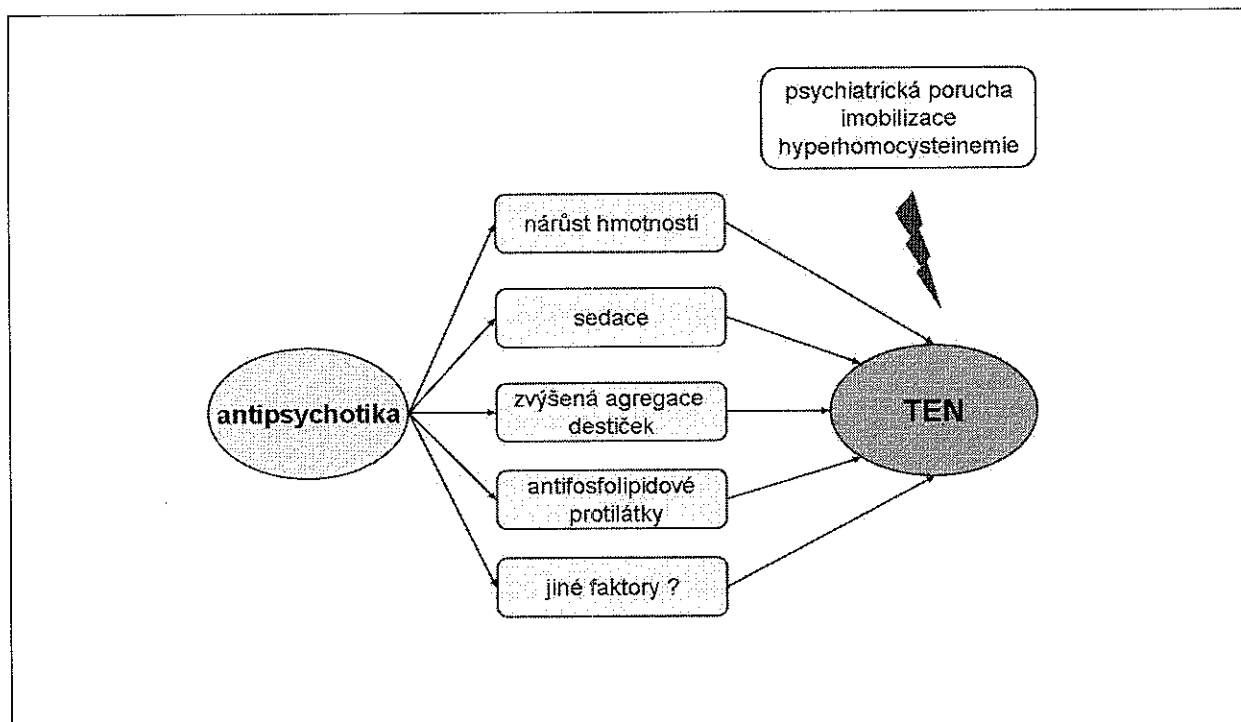
Problémy v diagnostice TEN u psychiatrických nemocných

Incidence TEN při léčbě antipsychotiky ve velkých studiích, které získávaly data z národních databází (Zornberg a Jick, 2000; Hägg et al., 2000; Liperoti et al., 2005; Ray et al., 2002) může být falešně nízká. Menší případové studie a práce z autopsií ukazují, že výskyt TEN u psychiatrických nemocných a užívajících AP je mnohem větší (Meier-Ewert et al., 1967; Thomassen et al., 2001; Kamijo et al., 2003; Hamanaka et al., 2004). Diagnostika TEN bývá u psychiatrických nemocných obtížná v důsledku sedace i imobilizace nebo pro nespolupráci. Řada nemocných odmítá vyšetření nebo pravidelné kontroly u lékaře nepsychiatra včetně praktických lékařů. Nemocným schizofrenií je v ordinacích praktických lékařů prováděno méně vyšetření a odběrů než ostatní populaci. Je tedy více důvodů proč může TEN zůstat nepoznána s možnými fatálními následky při plicní embolii.

Biologické mechanismy vzniku žilního tromboembolizmu při léčbě antipsychotiky

Tromboembolická nemoc je multifaktoriální onemocnění. Vliv rizikových faktorů, včetně léčby antipsychotiky, v etiopatogenezi TEN u psychiatrických nemocných je vhodné hodnotit z pohledu *Virchowovy triády* (tabulka 5). Možné biologické mechanismy uplatňující se v etiopatogenezi TEN při léčbě antipsychotiky ukazuje obrázek 6.

Obrázek 6. Možné mechanismy uplatňující se v etiopatogenezi TEN u pacientů léčených antipsychotiky.



Poškození cévní stěny se většinou u psychiatrických nemocných, pokud nejsou krátce po operaci nebo úrazu, neuplatňuje. Výjimkou je poranění či zhmoždění končetin, ke kterému může dojít při fyzickém omezení. Samotné stlačení s následkem okluze žil při kurtaci je rizikem. Pomocí měření parametrů fibrinolýzy byla prokázána zvýšená aktivace krevního srážení při stlačení končetiny manžetou tonometru (Lacroix et al., 1996).

Častěji se uplatňuje **žilní stáza**. 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 nezdávka současně podávané benzodiazepiny způsobují sedaci a dochází k celkové redukci pohybu, což přispívá k žilní stáze. S nejvyšší mírou sedace je spojena léčba nízkopotentními APG a klozapinem (Stahl et al., 2009).

Třetím faktorem trombogeneze jsou **abnormality koagulačních dějů (aktivace koagulace)**. V této oblasti došlo v posledních letech k významnému posunu ve znalostech.

Samotná diagnóza schizofrenie a bipolární afektivní poruchy je spojena se zvýšeným rizikem žilního tromboembolizmu. Poslední observační studie a pitevní studie ukazují na relativně vysokou incidenci plicní embolie mezi pacienty se schizofrenií a dalšími psychotickými poruchami. Na druhé straně tyto práce obsahovaly malé nebo žádné informace o současné léčbě antipsychotiky (Hägg a Spigset, 2002). Mc Call et al. (1995)

publikovali 22 případů plicní embolie u pacientů s katatonním syndromem a předpokládali, že určité podtypy schizofrenie mohou znamenat vyšší riziko TEN. Šest pacientů s plicní embolií užívalo fenothiaziny. V další studii byly popsány fatální případy TEN u pěti žen při akutní exacerbaci schizofrenního onemocnění bez dalších přidružených komorbidit. Užívaná antipsychotická léčba nebyla sledována. V akutní fázi psychotického onemocnění dochází ke zvýšenému uvolňování adrenalinu, který také stimuluje agregaci destiček (Hindersin et al., 1984; Lazarus, 2001). V recentní dánské práci, která vycházela z rozsáhlého registru psychiatrických nemocných (téměř 26 000 pacientů), byla vyšší incidence plicní embolie u nemocných s bipolární afektivní poruchou a to zejména u mužů. Naopak vyšší incidence plicní embolie byla nalezena u žen s diagnózou schizofrenie (Strudsholm et al., 2005).

Významnou roli hraje také **imobilizace** v důsledku fyzického omezení (McCall et al., 1995; Hem et al., 2001). Alarmující skutečností vyplývající z kazuistických sdělení je postižení převážně mladých jedinců po nepřiliš dlouhé době znehybnění. Základním etiologickým faktorem je v těchto případech omezená hybnost spojená s žilní stázou. Protrombogenně působí i poranění končetiny při fyzickém omezení či stlačení končetiny kurty. Vedle TEN mohou být příčinou smrti při fyzickém omezení asfyxie nebo kardiální obtíže (Lazarus, 2001). Může dojít k aspiraci nebo tupému poranění hrudníku. Negativní vliv mají katecholaminy vyplavené při stresu během fyzického omezení. Rizikem jsou také další stavy spojené s imobilizací - katatonie, stupor a neuroleptický maligní syndrom (Van Harten et al., 1995; Hem et al., 2001).

Některá psychofarmaka jsou spojena se zvýšenou hladinou **antifosfolipidových protilátek** (APA), které mají protrombogenní vliv. Patří mezi ně zejména první generace antipsychotik zastoupená nejvíce chlorpromazinem (Schwartz et al., 1998; Lillicrap et al., 1998; Canoso a de Oliveira, 1988; Canoso et al., 1990; Metzger et al., 1994) a klozapin (Hägg et al., 2000; Davis et al., 1994, Malý et al., 2005, Kanjolia et al., 1997). Na druhou stranu se zvýšený titr protilátek objevuje u nemocných se schizofrenií již primárně. Práce Vargase-Alacrona et al. (1997) hodnotila výskyt antifosfolipidových protilátek 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 APA u nemocných léčených chlorpromazinem. Firer et al. (1994) 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 (APA, antinukleární protilátky nebo revmatoidní faktor) byla prokázána u 70% jedinců ze souboru 184 mužů léčených neuroleptiky (Canoso et al., 1990). Chengappa et al. (1991) a Schwartz et al. (1998) prokázali vyšší prevalenci APA (kolem 30 %) u pacientů se schizofrenií. Antipsychotická terapie primárně zvýšený titr APA ještě elevuje. Tím roste riziko vzniku tromboembolických komplikací. V recentní práci Shena et al. (2009) byla prokázána závislost mezi sérovými hladinami klozapinu a zvýšeným titrem APA u pacientů se schizofrenií. Rovněž terapie risperidonem u schizofreniků byla spojena s vyšším výskytem APA ve srovnání s běžnou populací (Schwartz et al., 2009). V této práci autoři analyzovali soubor 30 pacientů po dobu tří let. Dvacet procent mělo pozitivní APA, z toho 5 nemocných (16,7 %) pozitivitu protilátek lupus antikoagulant. Tři pacienti (10 %) měli vysoké titry antikardiolipinových protilátek a dva nemocní obojí. V případě APA se předpokládá nutnost souběhu dvou faktorů. Prvním je přítomnost APA v oběhu a druhým nějaký lokální trombogenní spouštěč. Pacienti s psychózou se zvýšeným titrem APA (tedy 1/3 nemocných) mají vyšší riziko úmrtí z kardiovaskulárních a respiračních příčin při podávání antipsychotik nebo při fyzickém omezení (Leuci et al., 2007).

Při léčbě antipsychotiky, zejména fenothiaziny, dochází ke **zvýšené agregaci destiček** (Hägg a Spigset, 2002, Boulin et al, 1978). 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 (Kamijo et al., 2003). Při depresi, která je u schizofrenie často přítomna, dochází ke změnám v serotoninovém metabolismu nejen v neuronech, ale také periferně na trombocytech. Dalším faktorem podporujícím krevní srážlivost může být zvýšená sekrece adrenalinu v akutním psychotickém stavu (Lazarus, 2001). Pro toto tvrzení ale chybějí experimentální data. U klozapinu byl prokázán vliv na zvýšenou přilnavost (adhezi) trombocytů (Axelsson et al., 2007). Ve druhé in vitro studii nebyl prokázán přímý efekt risperidonu na aktivitu krevních destiček nebo plazmatické koagulace (De Clerck et al., 2004).

Vedle vlivu antifosfolipidových protilátek a aktivace destiček se uvažuje také o faktoru **hyperprolaktinemie**. Zvýšení hladiny prolaktinu se objevuje zejména při léčbě klasickými neuroleptiky, ale i při léčbě antipsychotiky druhé generace (Halbreich et al., 2003). Například risperidonem indukovaná hyperprolaktinemie dosahuje úrovně srovnatelné

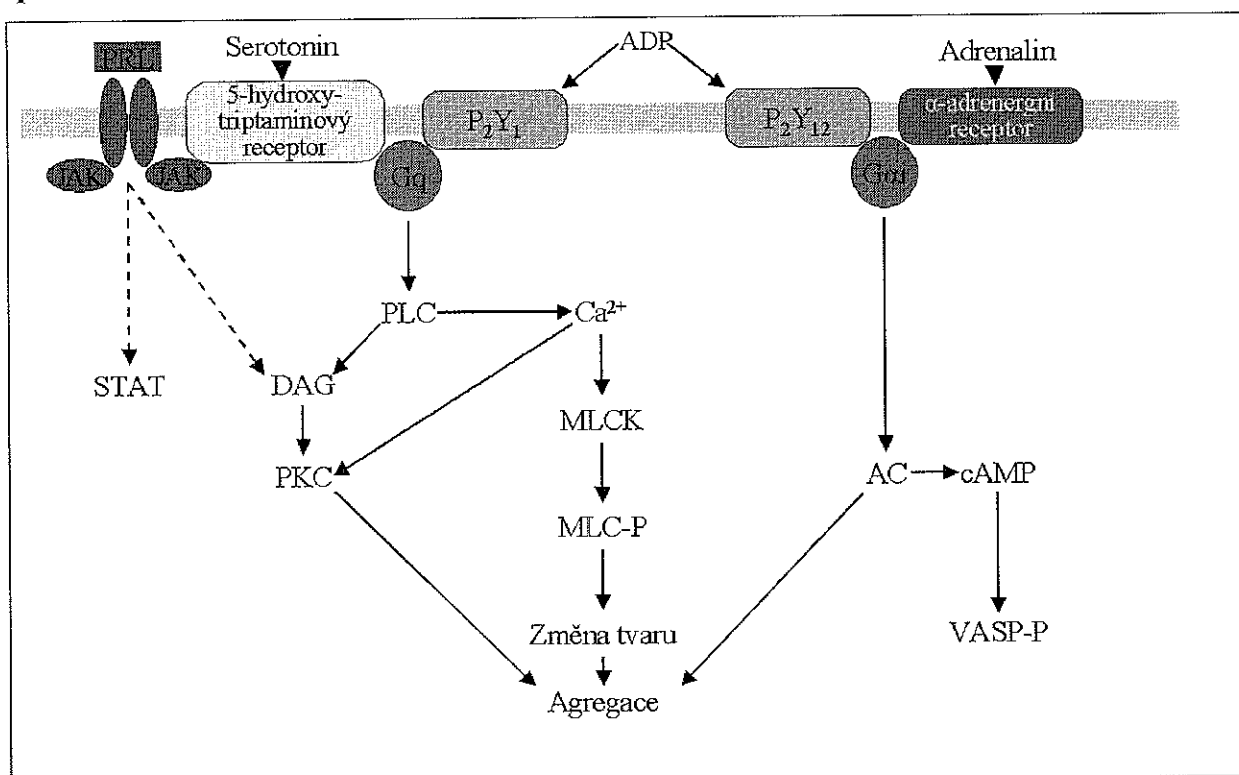
s léčbou klasickými preparáty. Hladinu prolaktinu dlouhodobě rovněž zvyšuje amisulprid. Přechodná elevace může být spojena s léčbou olanzapinem, zotepinem a ziprasidonem. Quetiapin a aripiprazol prolaktinemií nezvyšují (Stahl et al., 2005; Švestka et al., 2007). Přesný mechanismus nebyl dosud uspokojivě objasněn, prolaktin je však považován za jeden z faktorů, které vedou ke zvýšené agregaci destiček (Wallaschofski et al, 2001; Wallaschofski et al, 2003a; Wallaschofski et al, 2004; Urban et al. 2007). Hypotéza o vlivu prolaktinu na vznik tromboembolické nemoci byla odvozena od pozorování zvýšeného výskytu žilních tromboembolických komplikací během těhotenství a laktace. Více než polovina může být vysvětlena exogenními vlivy, jako je např. imobilizace, obezita, trauma, operace, nebo jsou přítomny vrozené abnormality krevního srážení. Vrozené i získané faktory se často vyskytují současně. Část žilních tromboembolických komplikací je však popsána jako idiopatická.

Wallaschofski se spolupracovníky na základě klinických pozorování stanovili hypotézu, že zvýšená hladina prolaktinu je zahrnuta v procesu aktivace destiček. Ve své studii sledovali těhotné ženy, pacienty s tumorem hypofýzy (s normální nebo zvýšenou hladinou prolaktinu) a zdravé kontroly. Navíc testovali aktivaci a agregaci destiček in vitro. Na základě výsledků této studie dospěli autoři k závěru, že prolaktin může být fyziologickým kofaktorem rovnováhy koagulace během těhotenství a může vysvětlit vyšší riziko žilních tromboembolických komplikací v období kolem porodu (Wallaschofski et al., 2001). U pacientů s hyperprolaktinemií navozenou antipsychotiky byla zjištěna statisticky významně vyšší stimulace destiček oproti kontrolám s hladinami prolaktinu v normě. Hladiny prolaktinu významně korelovaly s ADP-stimulovanou expresí markeru aktivace destiček P-selektinu (Wallaschofski et al., 2003b).

Mechanismus působení prolaktinu na proces agregace destiček popsal Wallaschofski (2003a). Vysoké dávky prolaktinu potencují ADP-stimulovanou agregaci destiček, ale samotný prolaktin agregaci neovlivňuje, navíc nepotencuje trombinem nebo kolagenem stimulovanou agregaci. Analogicky jako ADP P2Y₁₂ receptor je aktivace alfa 2 adrenergního receptoru spojena s G_i proteinem, zatímco serotonin je analogicky jako ADP P2Y₁ receptor spojen s aktivací G_q proteinu. Prolaktin a adrenalin samostatně nevedou k agregaci destiček, ale jejich kombinace ano. Serotonin samotný vede ke slabé agregaci destiček a ve spojení s prolaktinem se agregace nezvyšuje. Kombinace serotoninu a adrenalinu vede ke kompletní agregaci destiček, z čehož vyplývá, že prolaktin má vztah k G_q. Změna tvaru destiček je indukována prostřednictvím G_q proteinů. Ke změně tvaru vede jenom serotonin nikoli prolaktin. To znamená, že prolaktinové receptory nejsou přímo spojeny s G_q proteiny, ale uplatňují se až v dalších dějích. Potenciálním místem účinku signálu z prolaktinových

receptorů je proteinkináza C, která je jedním z klíčových enzymů v kaskádě dějů spojených s Gq proteinem. Prolaktinové receptory jsou nekinázové a k jejich aktivaci je třeba s receptorem spojených kináz, tzv. janus kináz. K aktivaci destiček přispívá prolaktin rovněž aditivním efektem při fosforylaci proteinkinázy C. Předpokládané mechanismy účinku prolaktinu na funkci krevních destiček ukazuje obrázek 7. V další práci Wallaschofski et al. (2004) prokázali významný vliv hyperprolaktinémie na expresi P-selektinu ve srovnání s dalším potenciálním kofaktorem trombogeneze leptinem.

Obrázek 7. Model zobrazující možné mechanismy a fyziologické důsledky působení prolaktinu v krevních destičkách (upraveno dle Wallaschofski 2003a; Urban et al. 2007).



AC – adenylátcykláza, ADP adenosindifosfát, cAMP – cyklický adenosinmonofosfát, DAG – 1,2-diacylglycerol, Gq, Gai – G-proteiny, JAK – janus kinázy, MLC – myosinový lehká řetěze, MLCK – MLC kináza, PKC – proteinkináza C, PLC – fosfolipáza C, PRL – prolaktin, STAT – transduktor a aktivátor transkripce, VASP-P – vazodilátorem stimulovaný fosfoprotein.

Metabolické příznaky antipsychotik jako nárůst tělesné hmotnosti nebo hyperleptinémie jsou rizikovými faktory TEN a zasahují do koagulačních a fibrinolytických dějů (Dunn a Grant, 2005). Obezita a metabolický syndrom se vyskytuje u nemocných se schizofrenií častěji než u obecné populace (Newcomer, 2007). Obezita (BMI ≥ 30) je spojena s dvojnásobným zvýšením výskytu žilní trombózy. Obézní jedinci mají vyšší hladinu faktoru

VIII a IX (Abdollahi et al., 2003). Trombofilní stav způsobuje také snížení fibrinolytické aktivity i kapacity. Abdominální obezita je spojena s působením hormonálně aktivních působců a vede k prokoagulačnímu a prozánětlivému stavu s rizikem vzniku trombózy (Phillips a Prins, 2008) (obrázek 1). S nárůstem hmotnosti a metabolickými abnormalitami se setkáváme nejčastěji při podávání klozapinu a olanzapinu (Melkersson a Dahl, 2004; Allison et al., 1999). Také užívání dalších antipsychotik druhé generace quetiapinu, risperidonu a zotepinu může být spojeno s různě významným zvýšením hmotnosti (Stahl et al., 2005; Newcomer, 2007).

Některé studie popisují *hyperhomocysteinemii* u nemocných schizofrenií (Applebaum et al., 2004; Henderson et al., 2006; Haidemenos et al., 2007). Jiné práce uvádějí, že vyšší hladiny homocysteinu souvisí spíše se psychiatrickou chorobou jako takovou v kombinaci se špatnými dietními návyky, kouřením cigaret a nadměrným pitím černé kávy a čaje než-li s medikací antipsychotiky (Schneede et al., 2000; Reif et al., 2003). Někteří autoři zvýšení hladin homocysteinu u schizofreniků popírají (Levine et al., 2005). Mírná hyperhomocysteinémie s hladinou převyšující 18,5 $\mu\text{mol/l}$ je spojena s 2-2,5 násobným zvýšením rizika žilní trombózy a 3-4násobným zvýšením rizika při hodnotách nad 20 $\mu\text{mol/l}$ (Oger et al., 2007).

8. VLASTNÍ PRÁCE

Projekt ANTRE (ANTipsychotika, TRombóza, Embolie) obsahuje pět částí:

- **Část I:** Epidemiologie užívání antipsychotik u nemocných s TEN
- **Část II:** Žilní tromboembolické komplikace při léčbě olanzapinem (kazuistická série)
- **Část III:** Stanovení rizika TEN a vytvoření vodítka pro tromboprofylaxi u hospitalizovaných psychiatrických pacientů
- **Část IV:** Prospektivní sledování imobilizovaných nemocných (ověření vodítka)
- **Část V:** Změny imunologických, koagulačních, hemostatických a biochemických parametrů ve vztahu k TEN při léčbě antipsychotiky

Část I: Epidemiologie užívání antipsychotik u nemocných s TEN

Cíle

Cílem studie bylo porovnat prevalenci užívání antipsychotik u nemocných s diagnózou plicní embolie a/nebo hluboké žilní trombózy oproti skupině pacientů s arteriální hypertenzí (bez tromboembolizmu) a stanovit riziko TEN při léčbě antipsychotiky.

Ověřovali jsme *hypotézu*, že ve skupině pacientů s diagnózou TEN bude vyšší prevalence užívání antipsychotik než v kontrolní skupině.

Soubor nemocných a metodika

Práce byla uspořádána jako retrospektivní *studie případů a kontrol*. Provedli jsme analýzu elektronických chorobopisů pacientů ve věku 18-60 let hospitalizovaných na I. a II. Interní klinice v Hradci Králové od 1.1. 1996 do 31.12. 2004. Studovaný soubor tvořili pacienti hospitalizovaní pro diagnózu hluboké žilní trombózy a/nebo plicní embolie. V kontrolní skupině byli nemocní s arteriální hypertenzí (bez tromboembolizmu). V obou skupinách jsme zjišťovali počet nemocných užívajících antipsychotika. Zaznamenávali jsme demografická data a klinické i laboratorní rizikové faktory TEN u nemocných užívajících antipsychotika, u kterých se rozvinula tromboembolická nemoc. Byl použit statistický software NCSS 2004 pro zjištění rozdílů v demografických parametrech (věk, pohlaví) a užívání antipsychotik mezi skupinami případů a kontrol (Kolmogorov-Smirnov test pro věk,

Chí kvadrát pro pohlaví, Score Farrington & Manning pro stanovení poměru rizik - odds ratio při užívání antipsychotik).

Výsledky

Skupinu případů tvořilo 266 nemocných (ženy $n = 141$) s diagnózou hluboké žilní trombózy a/nebo plicní embolie. Průměrný věk byl $43,1 \pm 11$ let (medián 46 let). V kontrolním souboru bylo 274 pacientů s arteriální hypertenzí (ženy $n = 140$) průměrného věku $48,2 \pm 8,8$ let (medián 51 let). Nemocní tvořící kontrolní soubor byli signifikantně starší než pacienti ze skupiny případů ($p < 0.001$; Kolmogorov-Smirnov test). Poměr mužů a žen se v obou souborech významně nelišil ($p = 0.66$; Chí kvadrát).

V souboru s diagnózou TEN užívalo jakékoliv antipsychotikum po dobu minimálně 4 týdnů 13 pacientů (4,89 %), oproti 5 nemocným (1,82 %) v kontrolní skupině. Užívání antipsychotik bylo mírně vyšší ve skupině nemocných s TEN ve srovnání s pacienty léčenými pro arteriální hypertenzi (odds ratio 2.76; 95% confidence interval = 1.01-7.55; Score Farrington & Manning).

Mezi 13 pacienty s TEN užívajícími antipsychotika byli muži ($n = 7$) a ženy ($n = 6$) rovnoměrně zastoupeni (tabulka 26). Psychotické poruchy (paranoidní schizofrenie, schizoafektivní porucha a porucha s bludy) byly nejčastěji diagnostikovanými psychiatrickými onemocněními ($n = 6$). V deseti případech bylo antipsychotikum podáváno v monoterapii. Nejčastější interní diagnózou byla spontánní plicní embolie ($n = 7$). U třech pacientů došlo k opakovanému výskytu TEN (ve všech případech dvakrát).

Klinické rizikové faktory TEN jsme našli u 5 nemocných (obezita + městnavé srdeční selhání + rodinná anamnéza TEN; chirurgický zákrok; imobilizace + TEN v osobní anamnéze; hormonální substituční terapie; trauma + imobilizace). Komplexní vyšetření laboratorních rizikových faktorů bylo provedeno u 8 pacientů. Nejčastějším laboratorním rizikovým faktorem byla mutace faktoru V Leiden (heterozygotní forma) ($n = 4$), u jednoho pacienta v kombinaci s antifosfolipidovým syndromem. V jednom případě byla zjištěna mutace protrombinu 20210 G/A (heterozygotní forma). Žádné klinické ani laboratorní rizikové faktory nebyly přítomny u dvou pacientů. Nikdo nezemřel.

Tabulka 26. Popis pacientů s diagnózou hluboké žilní trombózy/a nebo plicní embolie užívajících antipsychotika.

Případ číslo	Věk při první HŽT nebo PE (rekurence TEN) – roky Pohlaví	Diagnóza	Antipsychotická medikace a dávka (mg/den) Délka užívání	Diagnostika HŽT (PE)
1	51 (56) žena	Schizoafektivní porucha	klozapin 300 24 let	UZ
2	59 žena	Bipolární afektivní porucha	tiaprid 200 1 měsíc	(angiografie)
3	57 (57) muž	Závislost na alkoholu	tiaprid 50 10 měsíců	UZ
4	46 muž	Závislost na alkoholu	tiaprid 200 oxyprotepin dec. 25/měsíc 4 roky	UZ (počítačová angiografie)
5	58 žena	Paranoidní schizofrenie	haloperidol 7.5 haloperidol dec. 50/měsíc 1 rok	(perfuzní plicní scan)
6	53 muž	Porucha s bludy	olanzapin 5 1 měsíc	UZ (CT)
7	54 muž	Závislost na alkoholu	sulpirid 150 8 měsíců	(počítačová angiografie)
8	39 (39) muž	Paranoidní schizofrenie	haloperidol 4.5 chlorprothixen 50 penfluridol 20/týden 1 rok	UZ (CT)
9	58 muž	Periodická depresivní porucha	chlorprothixen 65 6 měsíců	UZ
10	53 žena	Schizoafektivní porucha	klozapin 400 16 let	(CT)
11	53 muž	Porucha s bludy	olanzapin 10 6 měsíců	UZ
12	50	Směšená úzkostně	sulpirid 50	UZ

	žena	depresivní porucha	7 měsíců	
13	52 žena	Funkční dyspepsie	sulpirid 150 3 roky	UZ

CT – výpočetní tomografie, HŽT – hluboká žilní trombóza, PE – plicní embolie, TEN – žilní tromboembolická nemoc, UZ – ultrasonografie

Část II: Žilní tromboembolické komplikace při léčbě olanzapinem (kazuistická série)

Cíle

Popis případů vzniku žilního tromboembolizmu při léčbě ADG (olanzapinem) s vyhodnocením přítomných klinických a laboratorních rizikových faktorů.

Soubor nemocných a metodika

Analyzovali jsme čtyři případy TEN při léčbě olanzapinem pacientů hospitalizovaných ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové v letech 2004 – 2006. Vedle demografických dat jsme hledali klinické a laboratorní rizikové faktory žilního tromboembolizmu.

Výsledky

U všech nemocných (průměrný věk 49,3 roku) se jednalo o spontánní příhody TEN bez anamnézy maligního onemocnění, traumatu, operace nebo imobilizace. Demografická, klinická a laboratorní data jsou uvedena v tabulce 27. Ve všech případech jsme našli klinické i laboratorní RF pro vznik TEN. Opakovaný výskyt TEN jsme zaznamenali ve dvou případech (1 a 3). V kazuistice 1 se hluboká žilní trombóza znovu objevila s odstupem 21 měsíců. V tomto období nebyl již olanzapin podáván. Pacient užíval escitalopram 10 mg p.d. a alprazolam 1 mg p.d. V kazuistice 3 byla zachycena druhá HŽT za jeden měsíc od prvního výskytu. Pacient po celou dobu dostával olanzapin 10 mg p.d. v kombinaci se zotepinem 100 mg p.d. a levomepromazinem 25 mg p.d.

Tabulka 27. Demografické, klinické a laboratorní údaje popisovaných pacientů.

Případ číslo	1	2	3	4
Pohlaví	Muž	Muž	Muž	Žena

Věk (roky)	53	53	37	54
Psychiatrická diagnóza	Porucha s bludy	Porucha s bludy	Schizofrenie	Porucha s bludy
Trvání onemocnění (roky)	24	0,5	10	32
Status pacienta v době TEN	ambulantní	ambulantní	ambulantní	hospitalizace
Fyzická aktivita před TEN	normální	normální	normální	omezená při hospitalizaci
Somatické diagnózy	Astma bronchiale	0	Povrchová tromboflebitida DK v anamnéze	Arteriální hypertenze
AP před olanzapinem (lék, denní dávka)	Chlorprothixen 50 mg	0	Zotepin 150 mg	Chlorpromazin 300 mg Haloperidol 7,5 mg
TEN před léčbou olanzapinem	ne	ne	ne	ne
Olanzapin (denní dávka, délka užívání)	5 mg 7 týdnů	10 mg 6 měsíců	10 mg 6 měsíců	20 mg 17 měsíců
Další psychofarmaka (lék, denní dávka)	Alprazolam 1 mg	Sertralin 100 mg	Zotepin 100 mg Levomepromazin 25 mg	Citalopram 40 mg Oxazepam 15 mg
Typ TEN	HŽT + PE	HŽT	HŽT	HŽT
Příznaky TEN	Bolest a otok DK Dušnost Bolest na hrudi	Bolest a otok DK	Bolest a otok DK	Bolest a otok DK
Diagnostika TEN	UZ (HŽT) SCTA (PE)	UZ	UZ	UZ
Klinické RF TEN	0	0	obezita	obezita
Hmotnost před/po léčbě olanzapinem (kg)	100/104	73/73	96/110	76/82
BMI před/po léčbě olanzapinem	26,4/27,6	23,7/23,7	30/34	29,7/30,9
Hladina cholesterolu a TAG v séru před/po léčbě olanzapinem	n.a./5,24 n.a./1,87	n.a. n.a.	n.a./4,7 n.a./1,79	n.a./5,06 n.a./1,17

(mmol/l)				
TEN v rodinné anamnéze	ne	PE matka PE sestra	ne	ne
Genet. trombofilie	ne	Gen protrombinu G20210A (M/wt) MTHFR (M/wt)	Faktor V Leiden (M/wt) MTHFR (M/wt)	ne
Faktor VIII:C (%; fyziol. rozmezí = 60-150)	348...282	150	233...158	337...185
Hladina HCY (umol/l; fyziol. rozmezí = 9,2-17)	21,3	13,9	12,6	22,8
Léčba	LMWH Warfarin	LMWH Warfarin	LMWH Warfarin Alteplase (rt-PA) Subrenální kavální filtr	LMWH Warfarin

BMI – body mass index; HCY – homocystein; HŽT – hluboká žilní trombóza; LMWH – nízkomolekulární heparin; MTHFR – termolabilní varianta enzymu methylenetetrahydrofolát reduktázy (mutace C677T genu MTHFR na 1p36.3); M/wt – heterozygotní varianta; PE – plicní embolie; SCTA – spirální počítačová tomografie angiografie; TEN – žilní tromboembolizmus

Část III: Stanovení rizika TEN a vytvoření vodítka pro tromboprofylaxi u hospitalizovaných psychiatrických pacientů

Cíle

Cílem bylo vytvoření dosud chybějícího algoritmu pro prevenci žilního tromboembolizmu u hospitalizovaných psychiatrických nemocných.

Metodika

V počítačové informační databázi MEDLINE jsme v roce 2006 zadali klíčová slova (schizophrenia OR depression OR bipolar) AND (antipsychotic OR antidepressant) AND (venous thromboembolism OR pulmonary embolism) AND (prevention OR prophylaxis). Vybrali jsme práce nejvíce relevantní ke stanovení rizika TEN a možnosti prevence v psychiatrii (Alhenc-Gelas et al., 2001; Rosendaal, 1999; Cesarone et al., 2002; Cohen et al., 2005; Geerts et al., 2004; Hem et al., 2001; Lapostolle et al., 2001). Na základě dat pro

provádění prevence TEN v u interních i chirurgických nemocných jsme vytvořili vodítka pro specifickou populaci psychiatrických hospitalizovaných pacientů.

Výsledky

Na podkladě dat z prevence TEN u nechirurgických i chirurgických nemocných s přihlédnutím ke specifickým vyskytujícím se při léčbě závažných duševních poruch (obezita indukovaná antipsychotiky, možný rozvoj katatonního syndromu, fyzické omezení, potenciální dehydratace, antipsychotická léčba) jsme vytvořili skórovací systém pro stanovení rizika TEN u hospitalizovaných psychiatrických pacientů s omezenou hybností. Omezená hybnost (redukováná mobilita) byla definována jako neschopnost ujít alespoň 10 metrů v 7-14 dnech od přijetí (Cohen et al., 2005).

Zhodnocené riziko TEN jsme, podobně jako v obecné chirurgii (Geerts et al., 2004), rozdělili do tří stupňů (nízké – střední – vysoké). Pro každou kategorii existuje odpovídající prevence žilního tromboembolizmu. Při stanovení rizika jsme upřednostnili exponenciální hodnocení nad aditivním, neboť při výskytu více faktorů najednou se jejich vliv nesčítá, ale násobí (Rosendaal, 1999; Alhenc-Gelas et al., 2001).

Skórovací systém, stupně rizika s doporučenou prevencí a souhrnný algoritmus modifikovaný pro použití u hospitalizovaných psychiatrických pacientů jsou uvedeny v příloze (publikace¹⁰).

Část IV: Prospektivní sledování imobilizovaných nemocných (ověření vodítka)

Cíle

Ověření vodítka pro tromboprofylaxi prospektivním sledováním imobilizovaných pacientů v běžných podmínkách psychiatrického oddělení. Úprava algoritmu s cílem dosažení jeho maximální jednoduchosti u využitelnosti v klinické praxi.

Soubor nemocných a metodika

Jednalo se o prospektivní sledování pacientů s omezenou hybností hospitalizovaných na akutním příjmovém oddělení Psychiatrické kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové od 1.1. 2007 do 31.3. 2009. Zařazeni byli pacienti s omezením hybnosti trvajícím minimálně

¹⁰ Vytvořený algoritmus je podrobně popsán v příloze dizertační práce v článku *Malý R, Masopust J, Konupčíková K. Stanovení rizika a možnosti prevence žilní tromboembolické nemoci u psychiatrických nemocných. Psychiatrie 2006; 10: 216-219 (tabulka 1, tabulka 2 a schéma 1)*. V následující části IV je uvedena upravená verze vodítka s popisem všech změn.

8 hodin nepřetržitě. Nemocní byli léčeni na akutním příjmovém oddělení standardním způsobem. Terapeutický postup, včetně péče o somatický stav, určoval ošetřující nebo službu konající lékař¹¹. U každého nemocného jsme zaznamenávali základní demografické údaje, důvod imobilizace, způsob fyzického omezení, antipsychotickou medikaci, přídatnou medikaci benzodiazepiny, výskyt HŽT a/nebo PE a přítomnost somatických komplikací v souvislosti s fyzickým omezením. Pomocí vodítka pro tromboprophylaxi (viz část III; vodítko je uvedeno v přílohách) byl ve všech případech stanoven stupeň rizika vzniku TEN. Skutečně provedená prevence TEN v naturalistických podmínkách byla u každého případu porovnána s doporučeným postupem dle vodítka. Na základě klinických zkušeností a nových dat z literatury jsme provedli *úpravu algoritmu*. Poté jsme retrospektivně porovnali postup lékařů v prevenci TEN podle doporučení původního a nové verze algoritmu. Pro stanovení rozdílu v hodnocení poskytnuté péče podle obou verzí algoritmů byly použity kontingenční tabulky. Z důvodů malé četnosti dat byla použita statistika Fisherova přesného testu, testující H₀: distribuce četností hodnocení poskytnuté péče (správnost vs. nesprávnost) podle obou verzí algoritmů se neliší.

Výsledky

Studovaný soubor tvořilo 33 nemocných (ženy n = 7) s omezenou hybností pod dobu minimálně osmi hodin v uvedeném období. Charakteristiky souboru jsou uvedeny v tabulce 28. Důvodem imobilizace bylo převážně fyzické omezení v lůžku z důvodu neklidu a agresivity. Ve dvou případech byla omezená hybnost projevem disociativní poruchy motoriky. Tři nemocní byli fyzicky omezeni opakovaně v průběhu jedné hospitalizace. Diagnostické složení souboru znázorňuje obrázek 8.

Tabulka 28. Charakteristiky souboru.

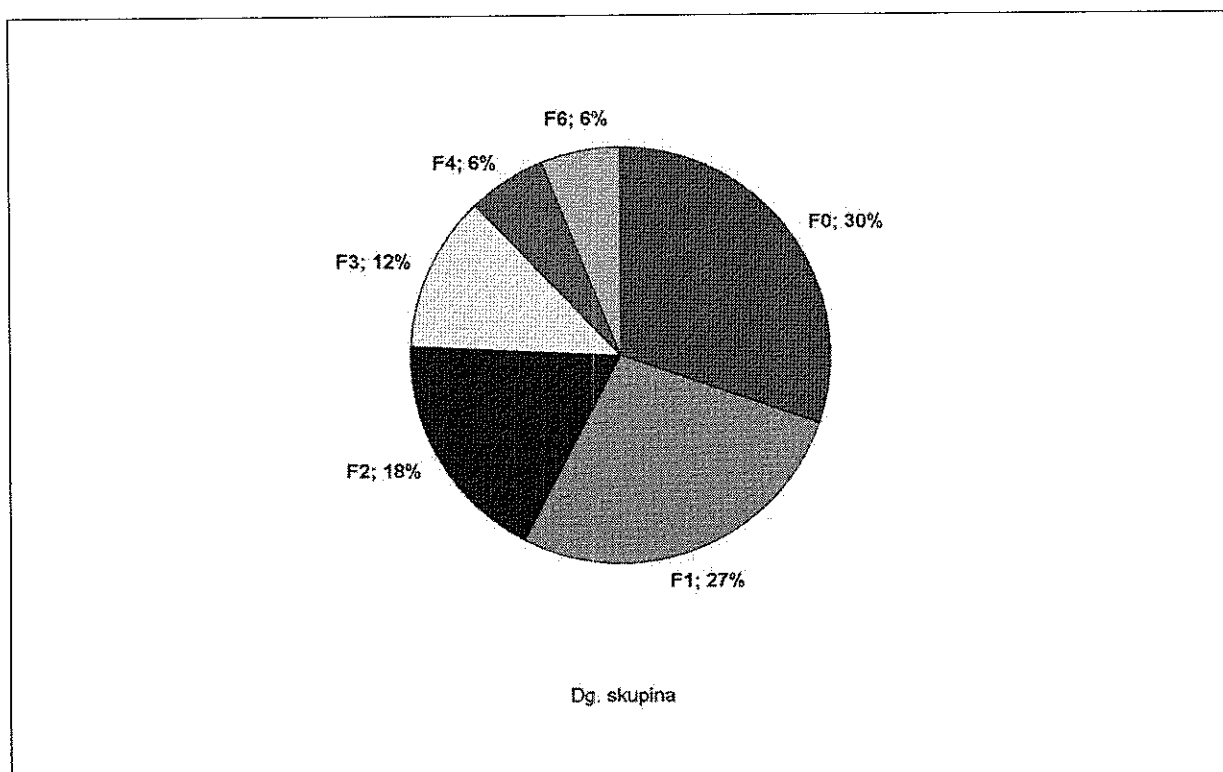
	Počet hodnocených	Průměr (SD)	Medián	Rozmezí
Věk (roky)	33	-	46,0	18 – 84
Hmotnost (kg)	31	75,7 (13,8)	75,0	47,0–110,0

¹¹ Předpokládali jsme znalost uvedeného algoritmu pro tromboprophylaxi. Na akutním příjmovém oddělení je na stanoveném místě k dispozici kopie vodítka. Lékaři měli možnost seznámit se s algoritmem při prezentaci na klinickém semináři, regionálním i celostátním psychiatrickém sjezdu a vodítko bylo publikováno v odborném periodiku (Malý et al., 2006). Distribuována byla kapesní verze vodítka.

BMI	29	25,0 (3,7)	25,2	17,4-31,5
Délka nepřetržité imobilizace (hodiny)	31	11,9 (3,3)	12,0	8,0-19,0

SD – směrodatná odchylka, BMI – Body Mass Index

Obrázek 8. Diagnostické složení souboru - kategorie podle MKN-10.



F 0 – Organické duševní poruchy, F 1 – Duševní poruchy a poruchy chování vyvolané účinkem psychoaktivních látek, F 2 – Schizofrenie, schizoformní poruchy a poruchy s bludy, F 3 – Poruchy nálady, F 4 – Neurotické poruchy, poruchy vyvolané stresem a somatoformní poruchy, F 6 – Poruchy osobnosti a chování u dospělých

U většiny nemocných (88 %; n = 29) byla podávána antipsychotika pro tlumení neklidu a agresivity. Nejčastěji byl použit levomepromazin (n = 14) v dávkách 50-550 mg denně, tiaprid (n = 12) v rozmezí denních dávek 400-2000 mg a haloperidol (n = 10) v dávkách 3-6 mg denně. V několika případech nemocní dostávali olanzapin, quetiapin, zucklopentixol a risperidon. Antipsychotika byla často podávána v kombinaci (tabulka 29). Přídatná léčba benzodiazepiny byla potřeba u 20 pacientů (61 %). Ve většině případů se jednalo o diazepam v dávkách 10 – 90 mg denně.

Tabulka 29. Četnost užití antipsychotické medikace včetně kombinací.

Počet podávaných antipsychotik	Počet případů
0	4
1	15
2	12
3	2

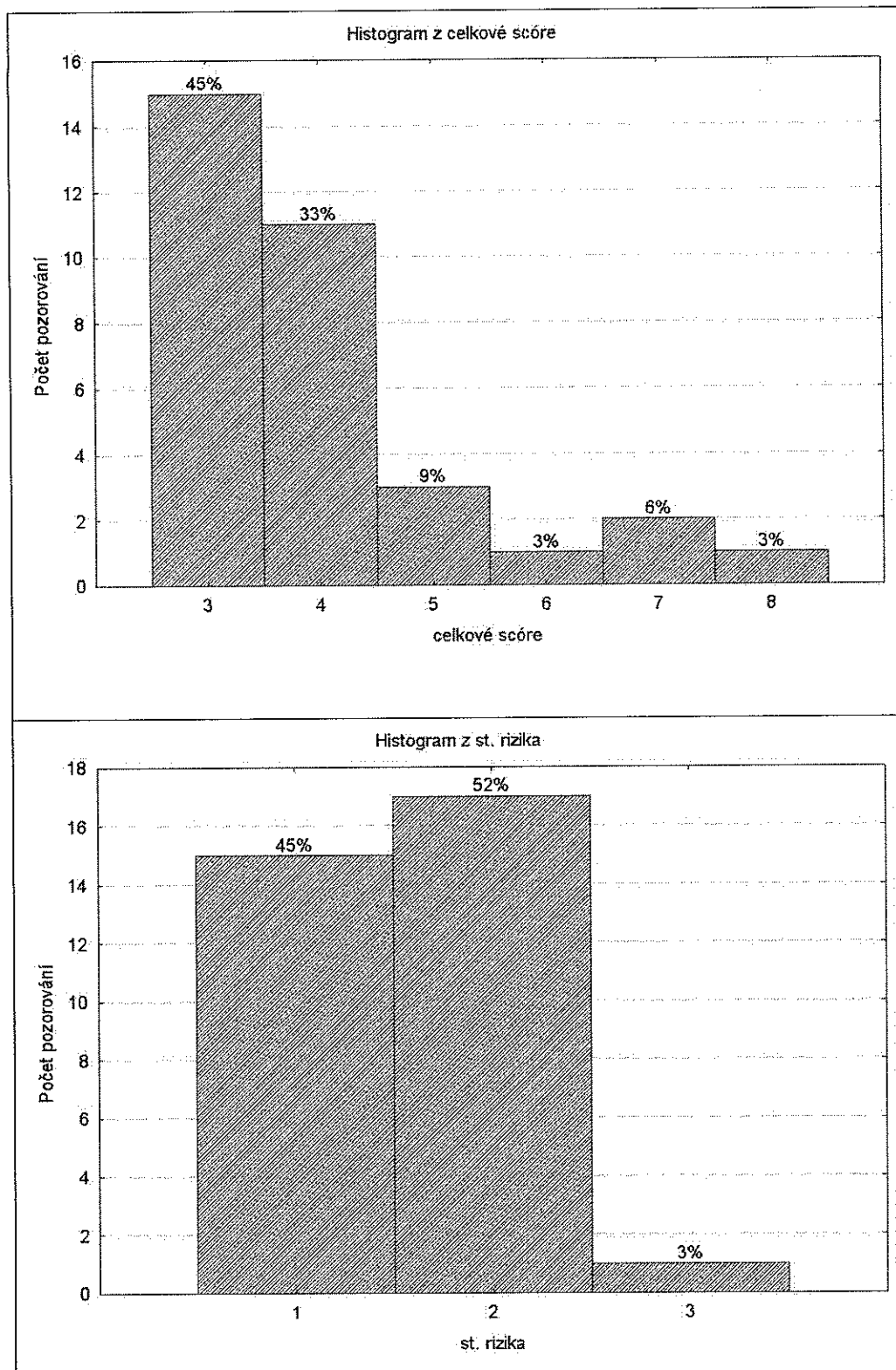
Výskyt jednotlivých rizikových faktorů TEN ukazuje tabulka 30. Medián celkového skóre rizika TEN v souboru byl 4 (minimum 3, maximum 8) body. Celkem 15 pacientů mělo nízký stupeň rizika TEN, 17 nemocných střední a jeden imobilizovaný pacient měl vysoké riziko vzniku TEN (viz obrázek 9).

Tabulka 30. Výskyt rizikových faktorů TEN ve sledovaném souboru.

Rizikový faktor	Počet případů
Operace v nedávné anamnéze	0 (0 %)
Osobní anamnéza TEN	2 (6 %)
Malignita	2 (6 %)
Hormonální terapie	0 (0 %)
Dehydratace	12 (38 %)
Obezita (BMI \geq 30)	3 (10 %)
Antipsychotická léčba	29 (88 %)
Imobilizace \geq 8 hodin	33 (100 %)

BMI – Body Mass Index

Obrázek 9. Rozložení celkového skóre (nahore) a stupně rizika TEN ve sledovaném souboru - histogamy.



V našem souboru mělo jakoukoliv formu prevence 73 % (n = 24) pacientů. Nízkomolekulární heparin byl podán ve 27 % případů (n = 9). Čtyřem pacientům byla poskytnuta kombinace všech čtyř forem prevence, 9 jich mělo trojkombinaci a 10 nemocných dostalo dvě formy prevence TEN zároveň (tabulka 31).

Tabulka 31. Prováděná prevence TEN ve sledovaném souboru.

	Počet
Jakákoliv forma prevence	24 (73 %)
Z toho poskytnutá forma prevence	
Kompresní punčochy	10 (30 %)
Hydratace	10 (30 %)
Cvičení	22 (67 %)
Farmakoprolaxe	9 (27 %)

Nevyskytly se žádné tělesné komplikace v souvislosti s fyzickým omezením. U jednoho pacienta jsme zaznamenali hlubokou žilní trombózu. Nevznikla při imobilizaci na oddělení. Klinické příznaky byly přítomny již při přijetí do nemocnice.

U 21 pacientů (64 %) byla prevence TEN prováděna podle vodítka, ve 12 případech (36 %) postup neodpovídal doporučení.

Na základě zkušeností získaných při ověřování vodítka pro tromboprofilaxi u hospitalizovaných psychiatrických pacientů s přihlédnutím k novým datům z odborné literatury jsme provedli úpravu algoritmu. Mezi rizikové faktory jsme zařadili akutní infekce, žilní varixy s žilní insuficiencí a laboratorně prokázanou trombofilii (Geerts et al., 2004; Cohen et al., 2005; Prandoni a Samama, 2008) (viz tabulka 32). Rozdělení podle stupňů rizika jsme zjednodušili. Na místo původního třístupňového systému nová verze obsahuje pouze stupně dva (viz tabulka 33). Uvedené změny v hodnocení rizikových faktorů se odráží v celkovém schématu. Podstatnou změnou je vynechání faktoru věku nad 40 let pro indikaci tromboprofilaxe (viz schéma 1).

Tabulka 32. Skóre rizikových faktorů TEN u hospitalizovaných psychiatrických nemocných s omezenou hybností¹² (upravená verze).

Skóre 2 body	Skóre 1 bod
Osobní anamnéza TEN (HŽT/PE)	Imobilizace (paralýza končetiny, fyzické omezení ≥ 8h, katatonie)
Malignita (aktivní/léčená)	Hormonální terapie (HAK, HST)
Věk ≥ 75 let	Obezita (BMI ≥ 30)
Akutní infekce (závažné infekce/sepse) nebo akutní respirační onemocnění (včetně exacerbace chronické poruchy)	Věk 60-74 let
	Varixy/žilní insuficience *
	Dehydratace **
	Trombofilie (laboratorně) ***
	Léčba antipsychotiky

BMI – Body Mass Index; HAK – hormonální antikoncepce, HST – hormonální substituční terapie, HŽT – hluboká žilní trombóza, PE – plicní embolie, TEN – žilní tromboembolická nemoc

* kmenové varixy v povodí velké a malé safény, otoky a hyperpigmentace;

** dehydratace je definována jako klinicky významný úbytek tělních tekutin (za závažnou je považována ztráta > 10 %), např. při průjmu, hypertermii, zvracení, popáleninách, gastroenteritidě, malnutrici s elektrolytovou dysbalancí, výrazné hyperglykémii při diabetu atd.

*** mutace faktoru V Leiden, mutace protrombinu 20210 G/A, deficit antitrombinu, deficit proteinu C nebo proteinu S, antifosfolipidový sy, hyperhomocysteinemie, vysoká koncentrace faktoru VIII, dysfibrinogenemie

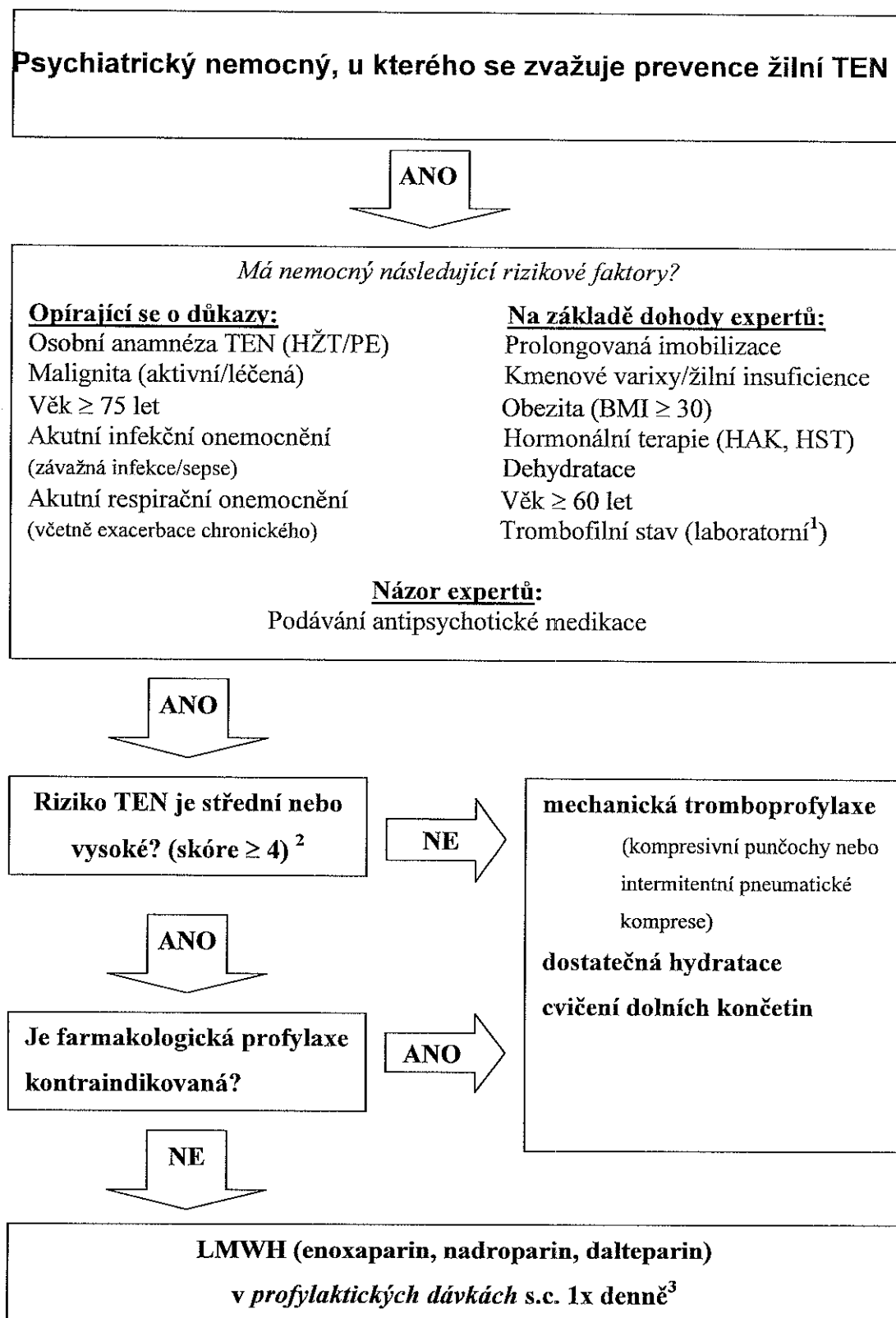
Tabulka 33. Možnosti prevence TEN dle stupně rizika (upravená verze).

Nízké riziko ≤ 3 body	Střední až vysoké riziko ≥ 4 body
Pravidelné cvičení dolních končetin Dostatečná hydratace Kompresivní antitrombotické punčochy	
Bez farmakoprolaxe	LMWH 1 x denně s.c. (enoxaparin 40 mg, nadroparin 0,4 ml, dalteparin 5000 U) nebo UFH 5000 U á 8h s.c. do plné mobilizace

LMWH - nízkomolekulární heparin, U - mezinárodní jednotka, UFH - nefrakcionovaný heparin

¹² Pro další zvažované faktory (léčba antidepresivy, parkinsonismus nebo kouření) není v databázi MEDLINE dostatek důkazů. Významným rizikovým faktorem TEN může být centrální žilní katetr. Do skórovací tabulky není zařazen, protože není na psychiatrických odděleních v České republice běžně používán.

Schéma 1. Algoritmus prevence žilního tromboembolizmu u hospitalizovaných psychiatrických nemocných (upraveno podle Malý et al., 2008; Cohen et al., 2005).



BMI – Body Mass Index, HAK – hormonální antikoncepce, HST – hormonální substituční terapie, HŽT – hluboká žilní trombóza, LMWH - nízkomolekulární heparin, PE – plicní embolie, TEN – žilní tromboembolická nemoc, U - mezinárodní jednotka, UFH - nefrakcionovaný heparin

¹mutace faktoru V Leiden, mutace protrombinu 20210 G/A, deficit antitrombinu, deficit proteinu C, deficit proteinu S, antifosfolipidový syndrom, hyperhomocysteinémie, vysoká hladina faktoru VIII, dysfibrinogenémie

²skóre rizikových faktorů TEN u hospitalizovaných psychiatrických nemocných s omezením hybnosti (viz. tabulka 1)

³enoxaparin 40 mg (4000 U), dalteparin 5000 U, nadroparin 0,4 ml; případně lze podat nefrakcionovaný heparin á 8h (nízkomolekulární heparin má lepší bezpečnostní profil)

Antikoagulační profylaxi nízkomolekulárním heparinem (LMWH) nebo nefrakcionovaným heparinem (UFH) lze podávat pokud nejsou závažné kontraindikace uváděné v tabulce 34.

Tabulka 34. Kontraindikace antikoagulační terapie heparinem (LMWH nebo UFH).

Heparinem indukovaná trombocytopenie
Hypersenzitivita na LMWH (UFH)
Krvácivý stav
Aktivní vředová choroba, nebo jiné organické poškození s rizikem krvácení
Hemoragická cévní mozková příhoda
Závažné jaterní onemocnění s koagulopatií (INR \geq 1,5)
Trombocytopenie

INR – International Normalized Ratio, LMWH - nízkomolekulární heparin, UFH - nefrakcionovaný heparin

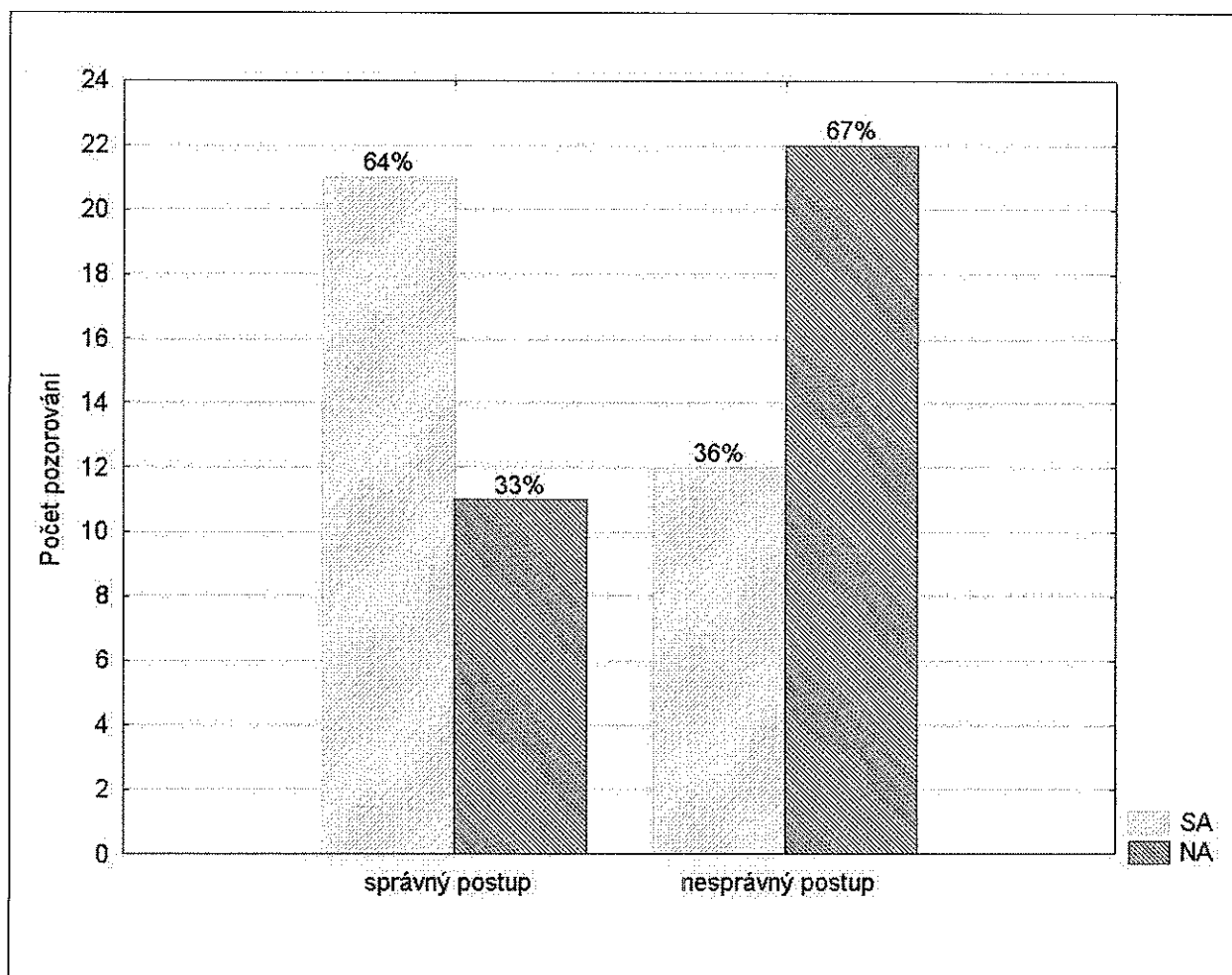
Opatrnosti při léčbě hepariny je třeba u kombinované protidestičkové léčby, pokud je přítomna závažná ledvinná nedostatečnost (clearance kreatininu $<$ 30ml/min), při nekontrolované arteriální hypertenzi (TK $>$ 180/110) a pokud je hmotnost nemocného nižší než 40 kg. Při závažné ledvinné nedostatečnosti se dávky heparinů, po konzultaci s hematologem, mohou monitorovat pomocí hladiny anti-Xa v plazmě. Pokud není LMWH dostupný, lze provádět profylaxi retardovaným nefrakcionovaným heparinem s.c. 2-3x denně. LMWH má lepší bezpečnostní profil a jednodušší dávkování.

Při porovnání původního a upraveného vodítka se obě verze algoritmu významně liší v hodnocení poskytnuté péče (Fisherův přesný test, $p = 0,002$) (tabulka 35 a obrázek 10).

Tabulka 35. Porovnání dodržení doporučeného postupu podle původní a upravené verze algoritmu pro tromboprolaxi (dvojrozměrná tabulka – pozorované četnosti).

	Správný postup (upravená verze)	Nesprávný postup (upravená verze)	Celkem
Správný postup (původní verze)	11	10	21
Nesprávný postup (původní verze)	0	12	12
Celkem	11	22	33

Obrázek 10. Histogram znázorňující správný a nesprávný postup podle původní a upravené verze algoritmu pro tromboprolaxi.



SA (světlý sloupec) znázorňuje stav při použití původní verze algoritmu, NA (tmavý sloupec) odpovídá nové verzi

Část V: Změny imunologických, koagulačních, hemostatických a biochemických parametrů ve vztahu k TEN při léčbě antipsychotiky

Cíle

Cílem bylo prospektivní sledování pacientů s dosud neléčenou psychózou ve srovnání souborem zdravých dobrovolníků. Monitorovali jsme imunologické, hemostatické, koagulační a biochemické parametry se před nasazením antipsychotika a dále v průběhu léčby.

Ověřovali jsme tyto hypotézy:

1. Nemocní s dosud neléčenou psychózou mají zvýšené parametry aktivace fibrinolýzy (D-dimery) ve srovnání se zdravými dobrovolníky
2. Nemocní s dosud neléčenou psychózou mají zvýšené titry antifosfolipidových protilátek (ACLA a β 2-GP I - IgG/IgM) ve srovnání se zdravými dobrovolníky
3. Nemocní s dosud neléčenou psychózou mají zvýšené hladiny markeru aktivace trombocytů P-selektinu ve srovnání se zdravými dobrovolníky
4. Při antipsychotické léčbě se uvedené parametry (D-dimery, APA, P-selektin) dále zvyšují

Uspořádání studie

Projekt je realizován v uspořádání prospektivní kontrolované studie. Délka trvání základní části je tři měsíce, následuje follow-up do celkové doby 12 měsíců. Provedení studie bylo schváleno Etickou komisí Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty UK v Hradci Králové.

Soubor nemocných a metodika

Do studie byli zařazováni hospitalizovaní nemocní s akutní atakou psychózy před započítím antipsychotické terapie, kteří splňovali vstupní kritéria, s účastí ve studii souhlasili a podepsali informovaný souhlas. Kontrolní skupinu tvořili zdraví dobrovolníci splňující kritéria, kteří podepsali informovaný souhlas.

Vstupní kritéria

- Podpis informovaného souhlasu nemocným
- Věk: 18-65 let

- Diagnóza: F 20.x Schizofrenie; F 22.x Trvalé poruchy s bludy; F 23.2 Akutní schizoformní psychotická porucha; F 25.x Schizoafektivní porucha podle kritérií 10. revize Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-10)
- Hospitalizace na PK FN Hradec Králové nebo PO Pardubice při vstupu do studie
- Pacienti dosud neléčení antipsychotikem, předchozí AP léčba je povolena pouze v případě, že wash-out perioda trvala minimálně 1 měsíc a podávání nebylo soustavné (tzn. nemocný neužíval v minulosti jakákoliv AP v součtu déle než 1 měsíc)
- Pacienti, u kterých je předpokládáno alespoň několikaměsíční kontinuální podávání antipsychotické medikace

Vylučovací kritéria

- Závažné tělesné onemocnění
- Systémový lupus erytematodes nebo jiné autoimunitní onemocnění
- Trauma nebo operace v nedávné anamnéze (2 měsíce)
- Těhotenství, laktace
- Jakákoliv dlouhodobě podávaná medikace se známým vztahem k APS
- Prokázaný vrozený trombofilní stav
- Kontraindikace antipsychotické léčby
- Osobní anamnéza TEN
- Abúzus psychoaktivních látek
- Časná manifestace aterosklerózy do 50ti let (ICHS – ischemická choroba srdeční, CMP – cévní mozková příhoda, TIA – tranzitorní ischemická ataka, ICHDK – ischemická choroba dolních končetin)

Zdraví dobrovolníci odpovídali pohlavím, věkem a BMI studované populaci. U nich, ani v jejich rodině (rodiče, sourozenci, děti) se nevyskytla cévní mozková příhoda, infarkt myokardu, angina pectoris, žilní trombóza nebo plicní embolie. Jednalo se o nekuřáky. Neužívali pravidelně léky (u žen včetně hormonální terapie). V posledních 3 týdnech před vyšetřením nikdo neprodělal infekční onemocnění nebo operační zákrok. Vyloučena byla závažná duševní porucha (schizofrenie, bipolární porucha) a/nebo užívání psychofarmak.

Průběh studie

Základní část studie zahrnovala dvě vizity (vstupní V1 a po 3 měsících antipsychotické léčby V2)¹³. Schéma vizity 1 bylo následující:

- Zhodnocení vstupních a vylučovacích kritérií
- Záznam anamnestických a demografických dat
- Záznam o podávané medikaci
- Fyzikální vyšetření: měření krevního tlaku a pulzu, vyšetření tělesné hmotnosti a stanovení BMI
- Somatické vyšetření a vyplnění dotazníku na přítomnost příznaků TEN:

asymetrické otoky dolních končetin ANO/NE
dušnost ANO/NE
bolest na hrudi ANO/NE
hemoptýza ANO/NE
synkopa ANO/NE

- Hodnocení psychopatologie posuzovacími stupnicemi CGI (Clinical Global Impression) a PANSS (The Positive and Negative Syndrome Scale) a funkčního stavu pomocí GAF (Global Assessment of Functioning)
- Odběr vzorků krve
- Vyšetření EKG

Vizita 2 probíhala totožným způsobem v ambulanci Psychiatrické kliniky FN HK. Navíc byla použita Haywardova škála pro lékovou compliance, čtyřstupňová sebesposuzovací stupnice adherence, dotazník subjektivního prožívání léčby SWN a postoju k léčbě DAI-10¹⁴. Byla stanovena přítomnost či nepřítomnost symptomatrické remise podle kritérií na základě konsenzu odborníků (Andreasen et al., 2005). Zdraví dobrovolníci byli vyšetřeni jednorázově podle uvedeného schématu, pouze bez užití posuzovacích stupnic a vyšetření EKG.

Po ranním odběru vzorků krve následovalo vyšetření tělesného stavu, fyzikální vyšetření a EKG. Vizita byla zakončena vyplněním dotazníků a hodnocením pomocí posuzovacích stupnic psychiatrem.

¹³ Následovat bude follow-up s vizitou V3 s odstupem jednoho roku od V1.

¹⁴ Uvedené posuzovací stupnice se vztahují k antipsychotické terapii. Proto nebyly použity při V1, která probíhala před nasazením antipsychotika.

Vyšetřovací metody

- **Posuzovací stupnice**

Psychopatologie u nemocných byla hodnocena stupnicemi PANSS a CGI, funkční stav pomocí škály GAF.

PANSS – The Positive and Negative Syndrome Scale (Kay et al., 1987) je škála pro hodnocení příznaků schizofrenního onemocnění s bodovým rozpětím skórování v jednotlivých položkách 1-7 (hodnota 7 je nejzávažnější). Hodnotili jsme PANSS – celkový skór, PANSS – subskór škály pozitivních příznaků (7 položek), PANSS – subskór škály negativních příznaků (7 položek) a

PANSS – subskór škály obecné psychopatologie (16 položek).

Stupnice CGI – Clinical Global Impression (Guy, 1976) hodnotí celkový klinický dojem s bodovým rozpětím skórování v jednotlivých položkách 1-7 (hodnota 7 znamená extrémně vyjádřené příznaky nemoci). Použili jsme CGI-S - Clinical Global Impression-Severity (závažnost) a při vizitě 2 také CGI-I - Clinical Global Impression-Improvement (zlepšení).

Škála GAF – Global Assessment of Functioning (Endicott et al., 1976) stručně hodnotí symptomy a celkovou způsobilost. Lékař posuzuje stav v rozmezí 0-100 bodů (hodnota 100 znamená nejlepší možný výsledek).

Subjektivní spokojenost s léčbou byla měřena zkrácenou 20položkovou verzí dotazníku SWN (Subjective Well-being Neuroleptics scale) (Naber, 1995; Masopust et al., 2009b). Hodnocení se vztahuje k poslednímu týdnu. Označí se odpověď nejvíce vystihující současný stav na šestibodové stupnici – od „vůbec ne“ po „úplně“. Postoje k farmakologické léčbě jsme zjišťovali pomocí zkrácené 10položkové verze dotazníku DAI (Drug Attitude Inventory) (Hogan et al., 1983; Hogan a Awad, 1992; Masopust et al., 2009b).

Spolupráci při léčbě jsme hodnotili na základě Haywardovy škály lékové compliance (Hayward et al., 1995) v rozmezí 1-7 bodů (hodnota 7 vyjadřuje nejvyšší míru compliance).

- **Laboratorní vyšetření**

Pacientům a zdravým dobrovolníkům byl ráno mezi 7:00 a 9:00 hod. po 12 hodinovém lačnění proveden odběr žilní krve k laboratornímu vyšetření. Vzorčky byly ihned dopraveny do laboratoří Oddělení klinické hematologie (OKH), Ústavu klinické imunologie a alergologie (ÚKIA) a Ústavu klinické biochemie a diagnostiky (ÚKBD) Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Sledované laboratorní parametry s použitými vyšetřovacími metodami jsou uvedeny v tabulce 36.

Tabulka 36. Laboratorní vyšetření – sledované parametry s popisem metody, jednotek a rozmezí.

Laboratorní ukazatel (místo zpracování)	Popis
D-dimery (OKH)	STA Lia-test® D-DI, firmy Diagnostica Stago; jednotky: mg/l; normální hodnoty: < 5 mg/l
Autoprotilátky proti fosfolipidům IgG a IgM (ACLA, β2-GP I) (ÚKIA)	ELISA technika s použitím souprav ThromboCombo IgG/IgM od firmy Orgentec (Německo); jednotky: U/ml; normální hodnoty: < 10 U/ml
sP-selectin (ÚKIA)	ELISA technika od firmy R&D systems (USA); jednotky: ng/ml; normální hodnoty: průměr: 82 ng/ml, směrodatná odchylka 31 ng/ml
hsCRP (ÚKIA)	Imunonefelometrické stanovení na analyzátoru Image 800 firmy Beckman (USA) pomocí reagensů stejného výrobce; jednotky: mg/l; normální hodnoty: méně než 5 mg/l
Hladina prolaktinu (ÚKBD)	Imunochemické stanovení na přístroji Immulite 2000 firmy DPC (Siemens); jednotky: mU/l; referenční meze – muži: 53-360, ženy: 65-425 mUI/l

ACLA – antikardiolipinové protilátky, β2-GP I - protilátky proti β2-glykoproteinu I, ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay (enzymová imunoanalýza na imunosorbentech), hsCRP – high sensitivity C-reaktivní protein, LIA – Latex Immuno Assay, OKH - Oddělení klinické hematologie, ÚKBD - Ústav klinické biochemie a diagnostiky, ÚKIA - Ústav klinické imunologie a alergologie (vše Fakultní nemocnice v Hradci Králové)

Statistická analýza

Získávána byla následující data:

- Skupina nemocných (data sbírána při první a druhé vizitě): věk, pohlaví, diagnóza, tělesná hmotnost, BMI, medikace, délka trvání onemocnění, skóry posuzovacích stupnic PANSS, CGI, GAF, SWN, DAI-10, Haywardova škála lékové compliance a

laboratorní parametry – D-dimery, P-selektin, APA (ACLA IgG a IgM, β 2-GP I IgG a IgM), prolaktin, hsCRP.

- Kontrolní skupina zdravých dobrovolníků: věk, pohlaví, tělesná hmotnost, BMI a laboratorní parametry – D-dimery, P-selektin, APA (ACLA IgG a IgM, β 2-GP I IgG a IgM), prolaktin, hsCRP.

Deskriptivní statistika (průměr, směrodatná odchylka, medián, rozpětí hodnot, hranice spodního a horního kvartilu) byla vypočítána jak pro oba soubory dat, tak i pro jednotlivé vizity. Z důvodu malého množství zkoumaných subjektů, častého nenormálního rozdělení dat a ordinálního charakteru některých proměnných byly používány neparametrické metody. Jako míra centrální tendence se používal medián. Pro stanovení rozdílů mezi mediány skupin pacientů a kontrolní skupiny se počítal Mann-Whitneyův U test, případně Kolmogorov-Smirnovův test při zahrnutí rozdílů v distribuční funkci. Vizualizace rozdílů byla provedena pomocí krabičkových grafů a histogramů s proloženou očekávanou funkcí normálního rozdělení. Pro stanovení rozdílů mezi mediány jednotlivých vizit byla používána Friedmanova ANOVA a Wilcoxonův párový test. Zvolená hladina významnosti pro všechny testy byla $\alpha = 0,05$.

Výsledky

Do studie bylo zařazeno 18 nemocných (ženy $n = 9$) s dosud neléčenou psychózou. Zdraví dobrovolníci odpovídali studovaným nemocným věkem a pohlavím. Demografické charakteristiky všech vyšetřených jsou uvedeny v tabulce 37. Většina ($n = 13$) nemocných měla při vstupu do studie diagnózu F 23.2 Akutní schiziformní psychotická porucha (obrázek 11).

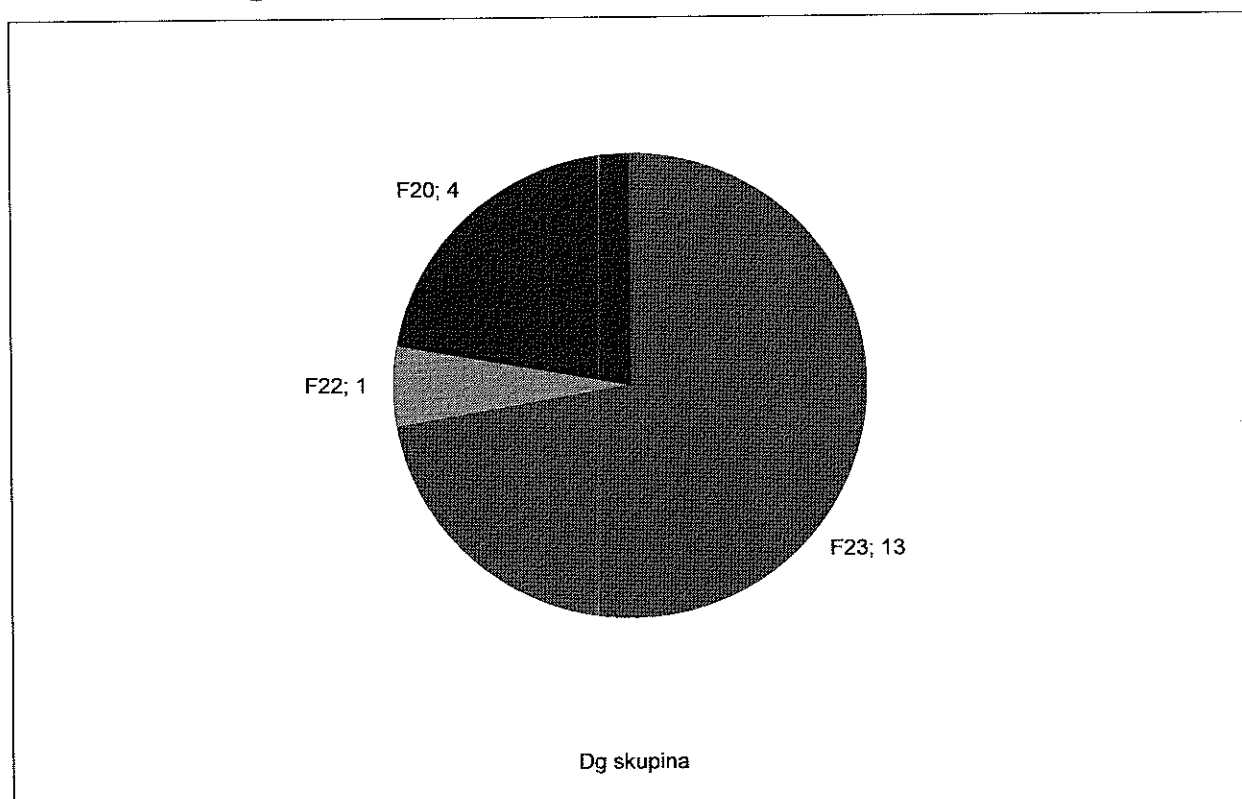
Tabulka 37. Demografické ukazatele studované a kontrolní skupiny.

	Nemocní ($n = 18$)			Zdraví dobrovolníci ($n = 18$)			p (test)
	Průměr (SD)	Medián	Rozmezí	Průměr (SD)	Medián	Rozmezí	
Věk (roky)	29,8 (9,1)	28	18-52	29,7 (9,3)	28	19-53	NS (K-W-H)
Hmotnost (kg)	68 (15,3)	69	39-102	74 (13,5)	68,5	58-101	NS (K-W-H)

BMI	23,3 (5,1)	22,6	16,2-39,8	24,1 (2,5)	24,1	20,3-29,6	NS (KW-H)
Trvání onemocnění (měsíce)	13,9 (19,7)	2,25	0,25-60	-	-	-	-

BMI – Body Mass Index, KW-H – Kolmogorov-Smirnovův test, SD – směrodatná odchylka,

Obrázek 11. Diagnostické složení sledovaného souboru (skupina nemocných, vizita 1).



F 20 – Schizofrenie (n = 4); F 22 Trvalé poruchy s bludy (n = 1); F 23 – Akutní psychotické poruchy (n = 13)

Vizity 2 se zúčastnilo 14 nemocných (3 odmítli a u jedné nemocné ještě nenastal termín V2). Po tříměsíční antipsychotické léčbě došlo u nemocných k významnému poklesu skóru ve škále PANSS (medián 98 vs. 53; $p < 0,001$), včetně subškál pozitivních (25 vs. 8; $p < 0,001$) a negativních (22 vs. 17; $p = 0,002$) příznaků a CGI (5 vs. 2; $p < 0,001$) (tabulka 38). Významně se zlepšila celková funkční schopnost měřená stupnicí GAF (tabulka 38). Všichni nemocní byli při vizitě 2 v symptomatické remisi. Mezi vizitami 1 a 2 došlo u nemocných k nárůstu hmotnosti (medián 69 vs. 71 kg; $p < 0,001$) a BMI (22,6 vs. 24,5; $p < 0,001$) (tabulka 39).

Tabulka 38. Psychopatologie a celková funkční schopnost v rámci vizit 1 a 2 u studované populace pacientů s psychózou.

	Vizita 1 (n = 18)			Vizita 2 (n = 14)			p (test)
	Průměr (SD)	Medián	Rozmezí	Průměr (SD)	Medián	Rozmezí	
PANSS celkový skór	95 (11,4)	98	77-110	54 (9,9)	53	38-74	< 0,001 (ANOVA)
PANSS pozitivní	24 (3,9)	25	18-32	9 (2,2)	8	7-14	< 0,001 (ANOVA)
PANSS negativní	21 (6,2)	22	11-31	16 (4)	17	9-22	= 0,002 (ANOVA)
CGI	5 (0,8)	5	4-6	2 (0,7)	2	1-3	< 0,001 (ANOVA)
GAF	42 (11,8)	45	20-57	65 (13,2)	70	45-80	< 0,001 (ANOVA)

ANOVA – ANOVA chí-kvadrát, CGI – Clinical Global Impression, GAF – Global Assessment of Functioning, PANSS – The Positive and Negative Syndrome Scale, SD – směrodatná odchylka

Tabulka 39. Tělesná hmotnost a BMI ve skupině nemocných.

	Vizita 1 (n = 18)			Vizita 2 (n = 14)			p (test)
	Průměr (SD)	Medián	Rozmezí	Průměr (SD)	Medián	Rozmezí	
Hmotnost (kg)	68 (15,3)	69	39-102	72 (14,6)	71	52-96	= 0,001 (ANOVA)
BMI	23,3 (5,1)	22,6	16,2-39,8	24,5 (3,1)	24,5	19,4-29,7	= 0,001 (ANOVA)

BMI – Body Mass Index, SD – směrodatná odchylka, ANOVA – ANOVA chí-kvadrát

Osm nemocných bylo při vizitě 2 léčeno olanzapinem v dávkách 10-20 mg denně. V jednom z těchto případů byl olanzapin podáván v kombinaci s depotním flupentixolem (12,5 mg v intervalu dvou týdnů). Risperidon v dávkách 2-3 mg denně užívali tři pacienti (z toho jeden ve formě dlouhodobě působících injekcí – 25 mg každé dva týdny). Dalšími použitými antipsychotiky byly amisulprid (n = 2; v celkové denní dávce 600 a 1000 mg), paliperidon (n = 1; dávka 9 mg denně) a depotní flufenazin (n = 1; v dávce 25 mg v intervalu

4 týdnů). Z přídatné medikace psychofarmaky jsme v jednotlivých případech zaznamenali mirtazapin (15 mg denně), citalopram (20 mg pro die), valproát (1500 mg denně) a klonazepam. Subjektivní prožívání antipsychotické medikace, postoj k léčbě a míru compliance uvádíme v tabulce 40.

Tabulka 40. Compliance, subjektivní prožívání a postoj k léčbě na základě hodnocení posuzovacími stupnicemi u nemocných s psychózou při vizitě 2 (n = 14).

	Průměr (SD)	Medián	Rozmezí
Haywardova škála	4,9 (1,5)	5	2-7
SWN	97,1 (15,2)	100	72-118
DAI-10	2,3 (5,6)	4	-8-10

DAI-10 – Drug Attitude Inventory, SD – směrodatná odchylka, SWN - Subjective Well-being Neuroleptics scale

Při porovnání hodnot D-dimerů mezi skupinami pacientů při vizitě 1 a zdravých dobrovolníků byly zjištěny vyšší hladiny u nemocných (medián 0,38 vs. 0,22 mg/l; $p = 0,049$), přičemž patologické hodnoty mělo 6 pacientů a 2 zdraví dobrovolníci (33 vs. 11 %). Významně vyšší byly ve skupině nemocných oproti kontrolám hladiny P-selektinu (medián 195,9 vs. 111,9 ng/ml; $p = 0,008$) (obrázek 12). Titry ACLA IgG byly vyšší u zdravých dobrovolníků, β 2-GP I IgG naopak u nemocných. Hodnoty plazmatických hladin prolaktinu a hsCRP se v obou skupinách významně nelišily (vše tabulka 41).

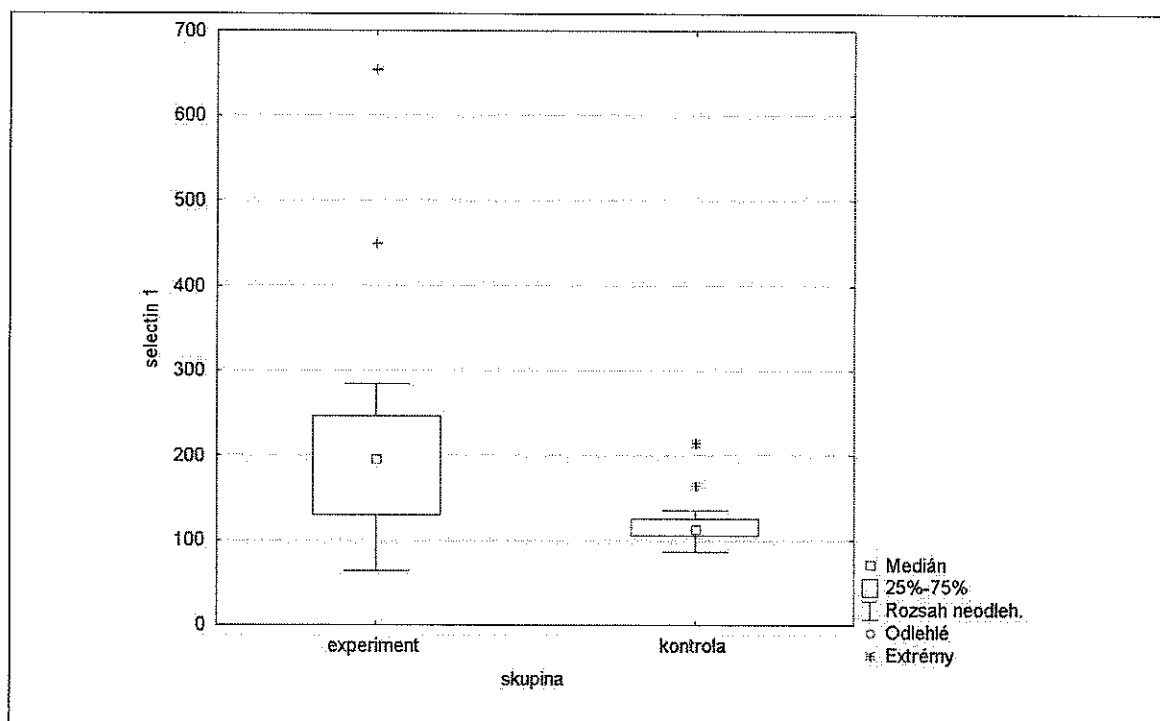
Tabulka 41. Laboratorní parametry – skupina nemocných při vizitě 1 (před léčbou antipsychotiky) a skupina zdravých dobrovolníků.

	Nemocní (n = 18)			Zdraví dobrovolníci (n = 18)			p (test)
	Průměr (SD)	Medián	Rozmezí	Průměr (SD)	Medián	Rozmezí	
D-dimery	1,16 (2,72)	0,38	0,12-11,81	0,31 (0,35)	0,22	0,04-1,6	= 0,049 (MW-U)
P-selektin	218,3 (142,4)	195,9	63,3-654,4	119,6 (29,9)	111,9	85,6-214,3	= 0,008 (MW-U)
ACLA IgG	3,2 (1,13)	3,24	0,5-5,0	6,5 (3,7)	6,5	1,3-14,6	= 0,007 (MW-U)

ACLA IgM	3,6 (4,8)	1,8	0,05-18,7	3,8 (1,9)	3,9	0,2-7,3	NS (MW-U)
β2-GP I IgG	1,4 (2,1)	0,6	0,2-8,8	0,3 (0,2)	0,2	0,1-1,2	= 0,001 (MW-U)
β2-GP I IgM	2,3 (4,5)	0,3	0,02-18,5	0,8 (0,5)	0,7	0,1-2,0	NS (MW-U)
Prolaktin	306,6 (175,6)	273,5	61-644	222,5 (156,8)	182	70-642	NS (MW-U)
hsCRP	1,6 (1,1)	1,0	0,7-4,5	1,6 (1,2)	1,1	0,7-5,3	NS (MW-U)

ACLA – antikardiolipinové protilátky, β2-GP I - protilátky proti β2-glykoproteinu I, hsCRP – high sensitivity C-reaktivní protein, MW-U - Mann-Whitneyův U test, SD – směrodatná odchylka

Obrázek 12. Hladiny P-selektinu (ng/ml) ve skupině nemocných při vizitě 1 (n = 18) a souboru zdravých dobrovolníků (n = 18)(krabičkový graf, p = 0,008; MW-U).



Po třech měsících antipsychotické léčby nedošlo k významnému zvýšení hladin D-dimerů (medián 0,38 vs. 0,44 mg/l; NS). Hodnoty v patologickém rozmezí mělo 6 pacientů (42 %). Nezvyšovaly se hodnoty sP-selektinu (195,9 vs. 193 ng/ml; NS). Nadále byly hladiny

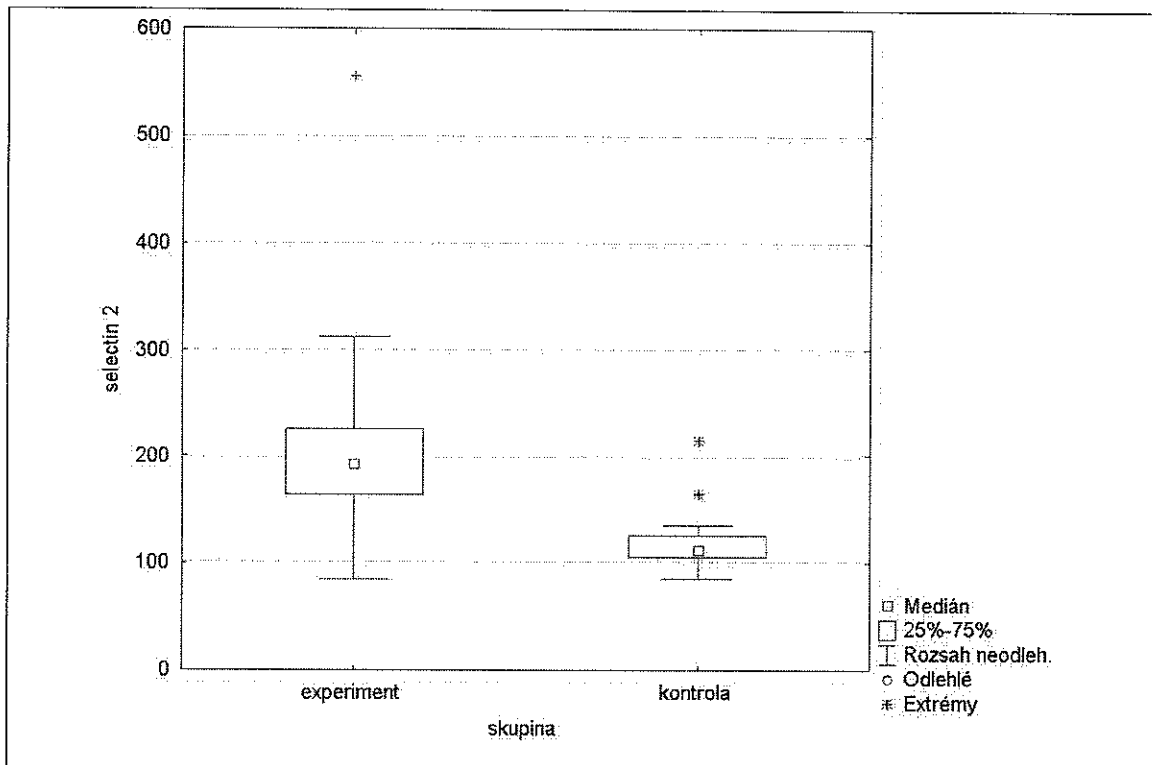
sP-selektinu signifikantně vyšší u nemocných při vizitě 2 oproti zdravým dobrovolníkům (obrázek 13). Statisticky významný byl nárůst titru ACLA IgG (3,2 vs. 5,2 U/ml; $p = 0,033$) (obrázek 14) a $\beta 2$ -GP I IgG (0,6 vs. 2,2; $p = 0,048$) (obrázek 15). Titr $\beta 2$ -GP I IgM se naopak snižoval a ACLA IgM neměnil. Významný nárůst byl zaznamenán u hladin prolaktinu (273,5 vs. 534 mUI/l; $p = 0,008$) (obrázek 16) a hsCRP (1,0 vs. 2,1 mg/l; 0,033)(obrázek 17)(vše tabulka 42).

Tabulka 42. Laboratorní parametry – skupina nemocných při vizitě 1 a 2.

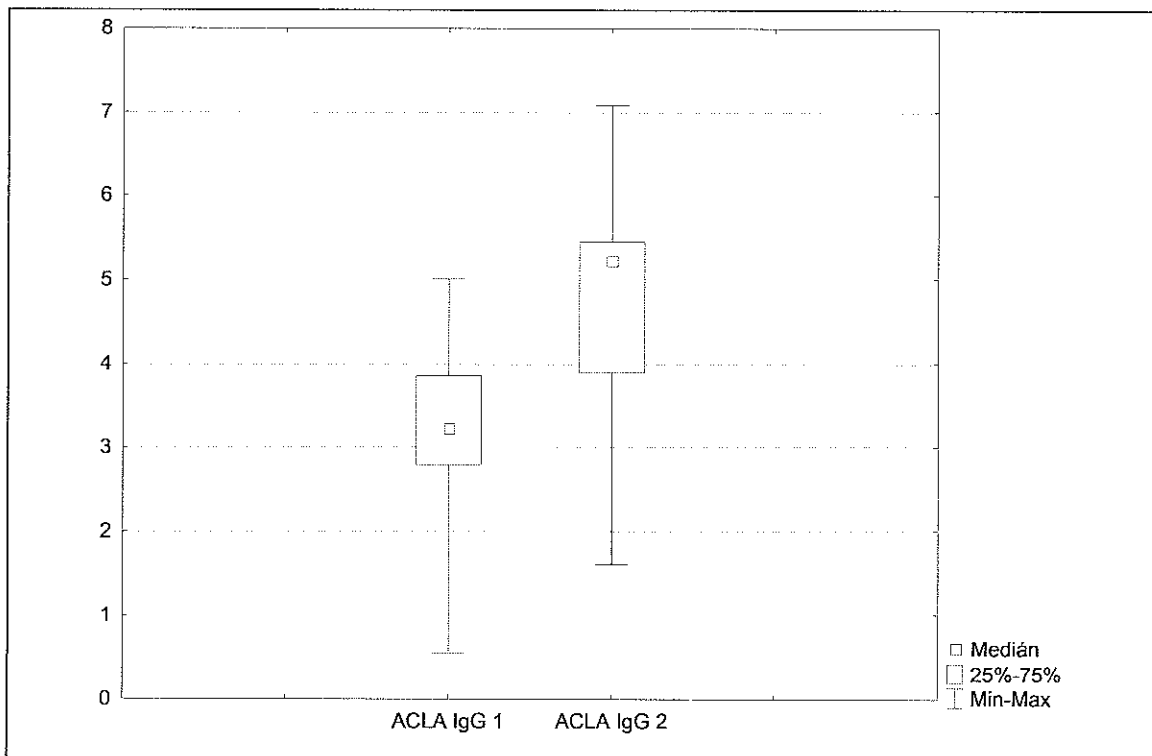
	Vizita 1 (n = 18)			Vizita 2 (n = 14)			p
	Průměr (SD)	Medián	Rozmezí	Průměr (SD)	Medián	Rozmezí	
D-dimery	1,16 (2,72)	0,38	0,12- 11,81	0,48 (0,27)	0,44	0,12-0,95	NS (ANOVA)
sP-selektin	218,3 (142,4)	195,9	63,3- 654,4	216,5 (113,1)	193	84-554	NS (ANOVA)
ACLA IgG	3,2 (1,13)	3,2	0,5-5,0	4,6 (1,5)	5,2	1,6-7,0	= 0,033 (ANOVA)
ACLA IgM	3,6 (4,8)	1,8	0,05-18,7	3,5 (4,6)	1,96	0,16-17,6	NS (ANOVA)
$\beta 2$-GP I IgG	1,4 (2,1)	0,6	0,2-8,8	2,7 (2,9)	2,2	0,08-9,9	= 0,048 (WMP)
$\beta 2$-GP I IgM	2,3 (4,5)	0,3	0,02-18,5	2,2 (5,0)	0,2	0,02-18,4	= 0,028 (WMP)
Prolaktin	306,6 (175,6)	273,5	61-644	703,6 (538,3)	534	49-1792	= 0,008 (ANOVA)
hsCRP	1,6 (1,1)	1,0	0,7-4,5	2,5 (1,5)	2,1	0,7-5,8	= 0,033 (ANOVA)

ACLA – antikardiolipinové protilátky, ANOVA – ANOVA chí-kvadrát, $\beta 2$ -GP I - protilátky proti $\beta 2$ -glykoproteinu I, hsCRP – high sensitivity C-reaktivní protein, WMP - Wilcoxonův párový test

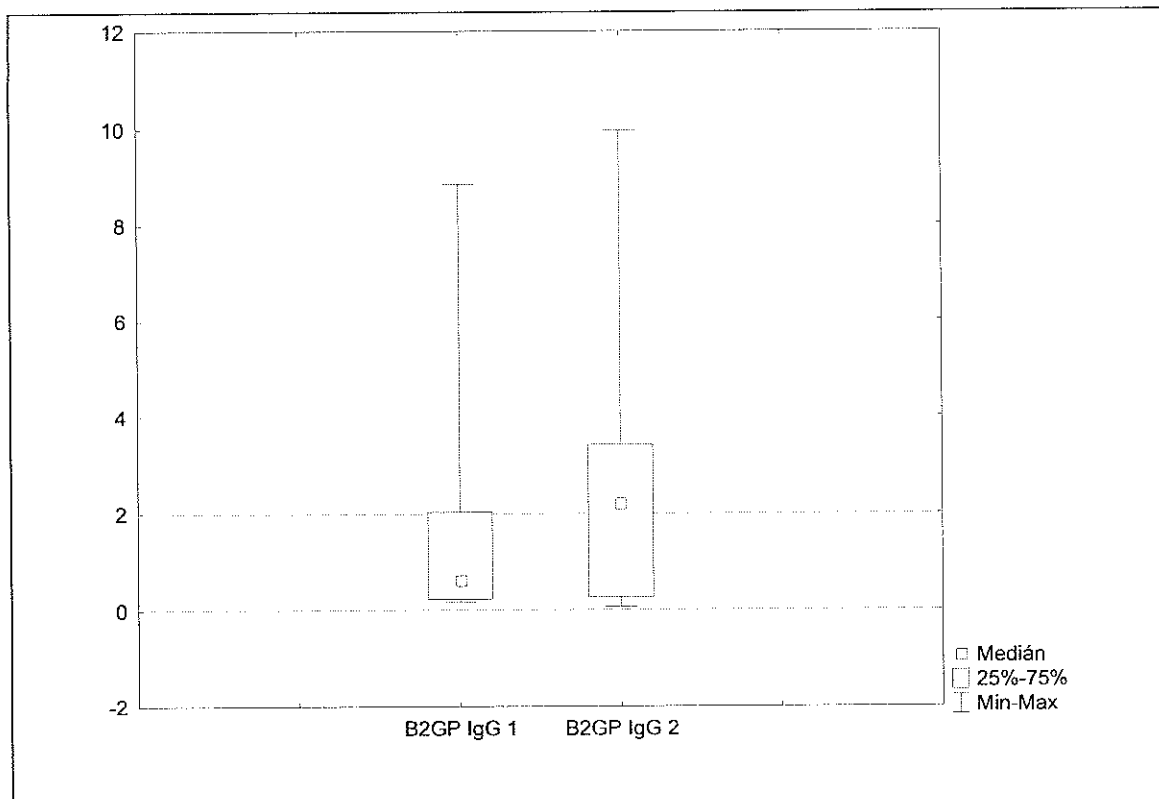
Obrázek 13. Hladiny P-selektinu (ng/ml) ve skupině nemocných při vizitě 2 (n = 14) a souboru zdravých dobrovolníků (n = 18)(krabičkový graf, p = 0,008; MW-U).



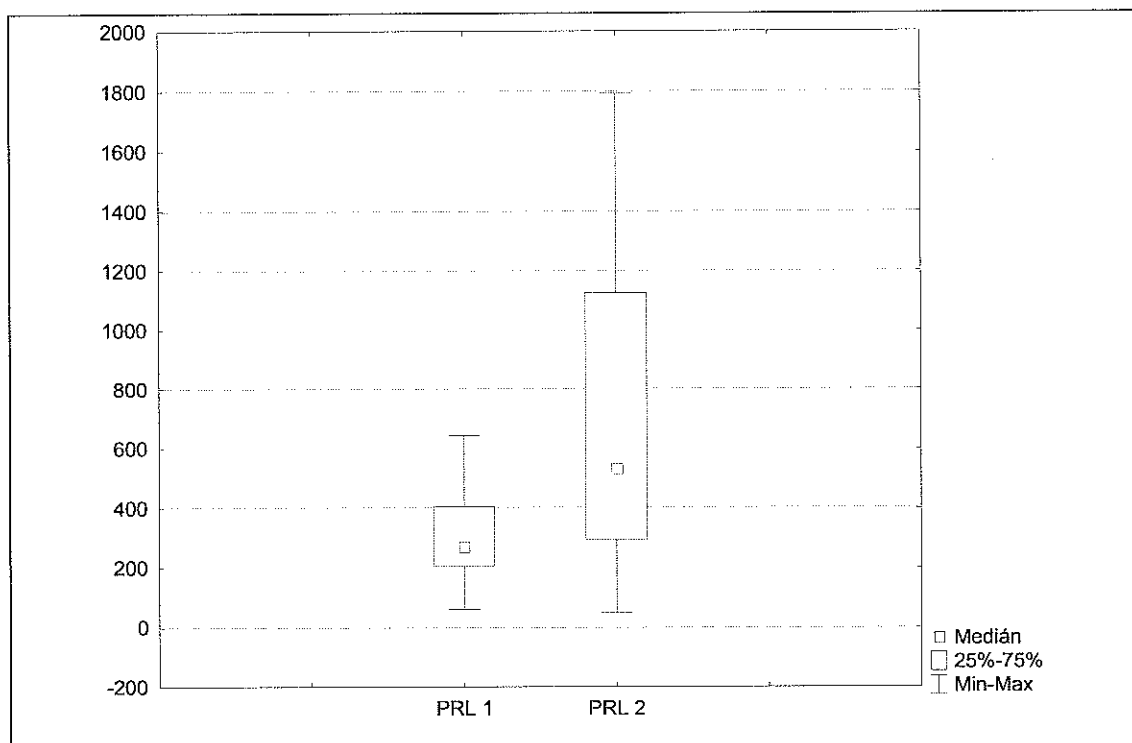
Obrázek 14. Titry ACLA IgG (U/ml) ve skupině nemocných (n = 14) -- srovnání výsledků vizit 1 a 2 (krabičkový graf, p = 0,033; ANOVA).



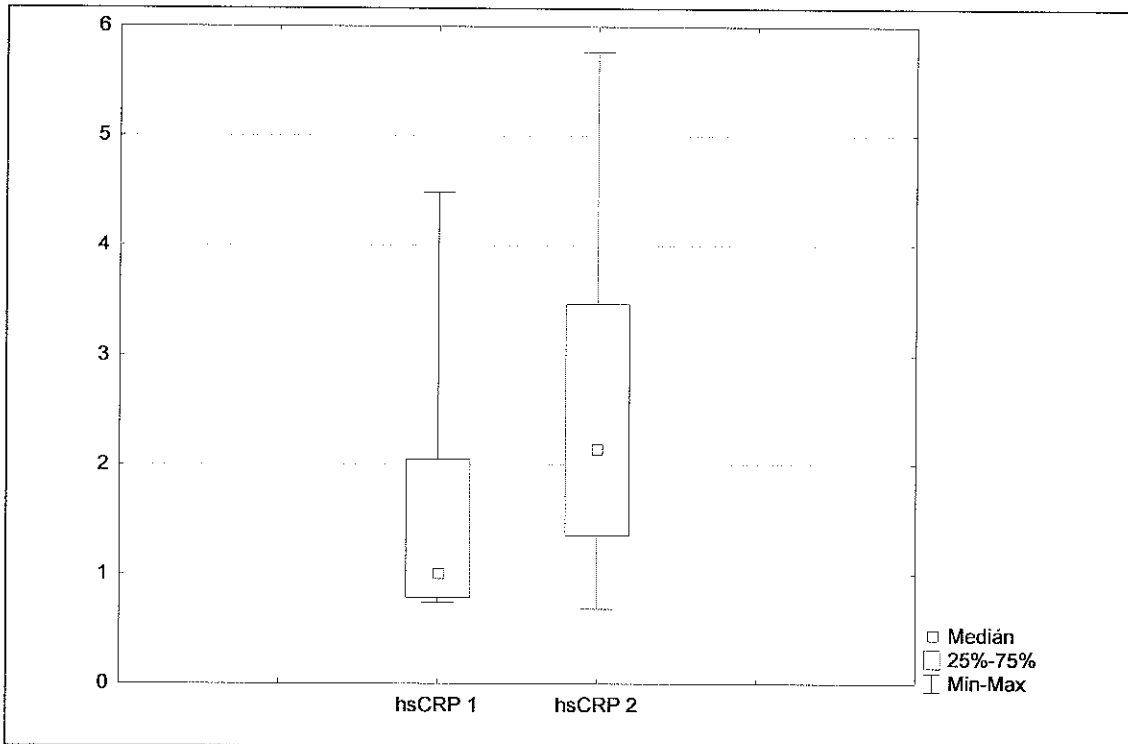
Obrázek 15. Titry β 2-GP I IgG (U/ml) ve skupině nemocných (n = 14) – srovnání výsledků vizit 1 a 2 (krabičkový graf, p = 0,048; WMP).



Obrázek 16. Hladiny prolaktinu (mU/l) ve skupině nemocných (n = 14) – srovnání výsledků vizit 1 a 2 (krabičkový graf, p = 0,008; ANOVA).



Obrázek 17. Hladiny hsCRP (mg/l) ve skupině nemocných (n = 14) – srovnání výsledků vizit 1 a 2 (krabičkový graf, p = 0,033; ANOVA).



9. DISKUZE

Žilní tromboembolická nemoc probíhá u lidí se závažnou duševní poruchou často nerozpoznána. Příčinou může být asymptomatický průběh TEN, nespolupráce pacientů, jejich nedůvěra v lékaře jiných oborů a snížená péče o své zdraví obecně, stejně jako malá informovanost a nezkušenost psychiatrů v diagnostice této somatické poruchy. Jedná se přitom o život ohrožující stav s často fatálními následky při plicní embolii.

V naší epidemiologické retrospektivní analýze (*část I*) jsme zjistili vyšší riziko expozice antipsychotické medikaci ve skupině s diagnózou žilní TEN oproti skupině pacientů s arteriální hypertenzí. Tento výsledek potvrzuje nálezy dalších studií zabývajících se rizikem TEN při léčbě antipsychotiky (Zornberg a Jick, 2000; Liperoti et al., 2005; Lacut et al., 2007; Hägg et al., 2008; Jönsson et al., 2009). Pouze šest nemocných z celkového počtu 13 užívajících antipsychotickou medikaci mělo diagnózu z okruhu F 2 dle MKN-10. Zvýšené riziko TEN při diagnóze schizofrenie by mohlo být vysvětlitelné i autoimunitními mechanismy (Song a Leonard, 2000). Některé studie popisují hyperhomocysteinemii u nemocných schizofrenií bez souvislosti s antipsychotickou léčbou (Applebaum et al., 2004; Haidemenos et al, 2007; Henderson et al, 2006). Tyto faktory by tedy u více než poloviny ($n = 7$) pacientů v našem souboru nehrály roli. Žádný klinický ani laboratorní rizikový faktor, kromě antipsychotické léčby, jsme nezjistili pouze u dvou nemocných. Žilní tromboembolická nemoc je multifaktoriální onemocnění a také u psychiatrických pacientů se v etiopatogenezi TEN uplatňuje souhra více faktorů.

Předností naší studie byla pečlivá diagnostika TEN. Diagnóza TEN byla u všech sledovaných pacientů stanovena pomocí duplexní ultrasonografie žil, spirální výpočetní tomografií, perfúzní plicní scintigrafií, echokardiografií a laboratorním vyšetřením D-dimerů. V předchozích studiích jiných autorů nebyla diagnostika TEN dostatečně podložena. Jako příklad uvádíme práci Knudsen et al. (2000). Z 99 nemocných s výskytem TEN při léčbě klozapinem byla diagnóza objektivně stanovena pouze v 39 % případů. Limitací v našem případě bylo získávání dat z nemocničního elektronického systému. Neměli jsme údaje o adherenci pacientů k předepsané antipsychotické léčbě. Diagnózy byly stanoveny v rámci běžné klinické praxe a ne podle výzkumných kritérií. Hodnocen nebyl vliv dalších faktorů jako BMI, zlomenin v anamnéze, chronické obstrukční plicní nemoci nebo užívání estrogenů. Tyto výtky jsou ale společné většině uvedených retrospektivních epidemiologických studií. Kontrolní soubor byl tvořen pacienty s arteriální hypertenzí. Důvodem byla dostupnost dat v nemocničním informačním systému a nemožnost sběru podrobných medicínských informací u rozsáhlé skupiny zdravých dobrovolníků.

Kazuistická série 4 případů tromboembolických komplikací při léčbě olanzapinem (*část II*) zapadá do kontextu narůstajícího počtu kasuistik v literatuře (Waage a Gedde-Dahl, 2003; Hägg et al., 2003; Toki et al., 2004; del Conde a Goldhaber, 2006; Borrás et al., 2007; Kannan a Molina, 2008). U tří z popsaných pacientů se TEN vyskytla v prvních šesti měsících od nasazení olanzapinu. V literatuře je uváděno nejvyšší riziko v prvních 3 měsících léčby antipsychotiky (Hägg a Spigset, 2002). U všech nemocných jsme našli klinické a laboratorní rizikové faktory TEN. V případě 1 (viz tabulka 27) mohla být druhá žilní tromboza indukována kombinací hyperhomocysteinemie s vysokou hladinou F VIII. Olanzapin lze považovat za precipitující faktor pro vznik TEN. Možnými mechanismy v případě olanzapinu mohou být sedace, nárůst hmotnosti, vysoká afinita k 5HT_{2A} receptorům zvyšující srážlivost krve (Kamijo et al., 2003) nebo olanzapinem indukovaná produkce antikardiolipinových protilátek (Bhanji et al., 2005). Možné biologické mechanismy protrombogenního působení antipsychotik jsou uvedeny v tabulce 43. Omezením naší práce je výběr pacientů pouze z jedné nemocnice v Hradci Králové. Na jiných místech či u jiných etnických skupin se jistě mohou demografická, klinická i laboratorní data u nemocných léčených olanzapinem lišit. Relativně často popisovaný výskyt TEN při léčbě olanzapinem může být také zkreslen vysokým počtem nemocných léčených tímto vysoce účinným preparátem.

Tabulka 43. Možné protrombogenní mechanismy při léčbě vybranými antipsychotiky (podle Masopust et al., 2008).

Antipsychotika	Mechanismy
Fenothiaziny	sedace, hypotenze, APA, blokáda 5-HT ₂ receptorů, nárůst hmotnosti, hyperprolaktinemie
Klozapin	sedace, hypotenze, APA, blokáda 5-HT _{2A} receptorů, nárůst hmotnosti, metabolické příznaky
Risperidon	blokáda 5-HT _{2A} receptorů, hyperprolaktinemie, APA, nárůst hmotnosti (?)
Olanzapin	blokáda 5-HT _{2A} receptorů, nárůst hmotnosti, metabolické příznaky, APA, sedace (?)

APA – antifosfolipidové protilátky

Tvorba vodítka pro tromboprofylaxi (*část III*) byla motivována snahou o snížení výskytu tromboembolické nemoci u psychiatrických hospitalizovaných nemocných s omezením hybnosti. Vycházeli jsme z dat o prevenci TEN u interních i chirurgických pacientů (Cohen et al., 2005). Jednalo se o první pokus stanovit doporučení přímo pro pacienty s duševní poruchou. Navržená prevence je jednoduchá, prakticky využitelná, bezpečná a v našich podmínkách finančně únosná. Určitou limitací prezentovaných výsledků je nedostatek důkazů, ze kterých jsme vycházeli. Pro stanovení role samotné psychiatrické diagnózy scházejí relevantní data o prospektivním sledování výskytu TEN u duševně nemocných lidí neléčených psychofarmaky ve srovnání s běžnou populací stejného věku a pohlaví. Eticky neprůchodné je provést prospektivní randomizovanou dvojitě slepou studii u nemocných schizofrenií léčených antipsychotiky a bez medikace (Beauchamp a Childress, 2001). Tato data by nám přiblížila roli antipsychotik v etiopatogenezi TEN. Dalším omezením jsou možné kontraindikace podávání LMWH nebo UFH, zejména heparinem indukovaná trombocytopenie, krvácivý stav, vředová choroba nebo hemoragická cévní mozková příhoda (viz tabulka 34). Opatrnosti při léčbě heparinem je třeba u kombinované protisrážlivé terapie, závažné renální insuficience a nekorigované arteriální hypertenze. Nízkomolekulární heparin má lepší bezpečnostní profil a jednodušší dávkovací schéma než UFH (Harenberg et al., 1990). Podle údajů z roku 2006 byla cena jednoho hospitalizačního dne na jednotce intenzivní péče u pacienta s HŽT 1744 Kč a v případě PE 2302 Kč. Jednodenní profylaxe LMWH byla vyčíslena na 81 Kč¹⁵ (Malý et al., 2008).

Vytvořený algoritmus pro prevenci žilní TEN u hospitalizovaných psychiatrických pacientů jsme ověřovali v praxi v rámci prospektivního dvouletého sledování (*část IV*). Potvrdilo se, že při nedostatku času a přemíře informací a standardů je použitelné pouze jasně formulované, jednoduše strukturované a přehledné vodítko. Z toho jsme při jeho úpravách vycházeli. Vynechali jsme kritérium věku nad 40 let pro provádění prevence. Důkazy pro prevenci byly získávány z velkých interních studií, do kterých byli zařazeni pacienti nad 40 let věku. Ukázalo se ale, že velká část psychiatrických nemocných s omezenou hybností je nižšího věku – v našem souboru 39 % (n = 13). Z toho 5 pacientů mělo střední stupeň rizika (celkové skóre 4) svědčící pro potřebu tromboprofylaxe. Také publikované kazuistiky (Hem et al., 2001; Lazarus, 2001) vedle klinických zkušenosti svědčí o tom, že i lidé mezi 20. a 40. rokem věku mohou zemřít v důsledku plicní embolie při fyzickém omezení. Možnost podání mladším pacientům byla v původní verzi vodítka ošetřena formulací „není evidence o

¹⁵ Údaje jsme získali od Oddělení finančních analýz Fakultní nemocnice v Hradci Králové.

prospěšnosti tromboprolaxe, lze ji individuálně doporučit (případ od případu)“. V běžné praxi při nutnosti rychlého rozhodování mohou být nejasné formulace zavádějící. Navíc je třeba vycházet z předpokladu, že větší chybou je prevenci neprovádět než provádět „navíc“. Znovu jsme vyhledali literaturu k tématu. Např. chronická žilní insuficience, zejména při kmenových varixech dolních končetin, se ukazuje jako rizikový faktor TEN. Odds ratio pro vznik TEN při varixech ve věku 45 let je 4,2 (95% CI: 1,6 – 11, 3), v 60 letech pak 1,9 (95% CI 1-3,6) (Heit et al., 2000; Prandoni a Samama, 2008). Při potřebě farmakoprolaxe jsme v konečném schématu ponechali pouze možnost podání nízkomolekulárního heparinu (LMWH). Důvodem je jeho lepší bezpečnostní profil a nižší riziko krvácivých komplikací ve srovnání s UFH. Pro použití na psychiatrickém oddělení je tedy vhodnější LMWH.

Po úpravě algoritmu jsme znovu vyhodnotili postup. Porovnali jsme dodržování doporučení dle původního a upraveného vodítka. Obě verze algoritmu se významně liší v hodnocení poskytnuté péče (Fisherův přesný test, $p = 0,002$). Nový algoritmus výrazně častěji vyhodnocuje poskytnutou péči jako nesprávnou (nedostatečnou) a tím vede k redukci chyby II. typu při rozhodování o poskytnutí péče. Tzn. omezuje výskyt případů nepodání prevence v případě její potřeby. Jelikož provedení prevence je z hlediska možných rizik pro pacienta menší chybou než její neprovedení, novou verzi vodítka považujeme za bezpečnější.

Při prospektivním sledování imobilizovaných pacientů jsme nezaznamenali žádné komplikace související s fyzickým omezením. Na akutním příjmovém oddělení Psychiatrické kliniky FN HK je užívána fixace k lůžku pomocí mechanických prostředků – ochranných pásů (kurtů). Při provádění fyzického omezení jsou dodržovány základní principy pro používání omezovacích prostředků v psychiatrii (Baudiš et al., 2006) a vnitřní standardy pro tyto situace. Střízlivé užívání omezovacích prostředků, správně zvolená medikace, pečlivá ošetrovatelská péče a spolupráce s interním konziliářem jsou základem pro bezpečnost nemocných při fyzickém omezení. Pouze u jednoho nemocného v našem souboru došlo k rozvoji hluboké žilní trombózy. Klinické známky HŽT (otok končetiny, bolest) již při přijetí do nemocnice svědčily pro přítomnost trombózy již před fyzickým omezením. Nízký počet zaznamenaných tromboembolických komplikací odpovídá údajům v literatuře. Hem et al. (2001) zaznamenali dva případy TEN u 200 fyzicky omezených pacientů během tří let. Na druhou stranu TEN bývá psychiatry nedostatečně diagnostikována a případy úmrtí v důsledku PE jsou jen zřídka publikovány. Obecně značná část TEN probíhá asymptomaticky (Widimský a Malý, 2005). Ze 142 úmrtí během fyzického omezení bylo 33 % z důvodu asfyxie, 26 % z kardiální příčiny a pouze dva pacienti zemřeli na TEN (Lazarus, 2001). Při absenci pitvy je vždy otázkou, kolik z úmrtí připisovaných plicním a srdečním poruchám je na

vrub plicní embolie. K embolizaci do plic dochází nezřídka krátce po ukočení imobilizace v době, kdy se pacient začíná pohybovat (Hem et al., 2001; Lazarus, 2001).

V prospektivní studii (*část V*) jsme měli možnost sledovat jednotlivé parametry vztahující se k trombogenezi u pacientů s psychózou před nasazením antipsychotika, po 3 měsících léčby AP a porovnat výsledky se skupinou zdravých dobrovolníků.

Nemocní psychózou měli ještě před léčbou celkově vyšší hodnoty D-dimerů než zdraví jedinci. Patologické hladiny byly zjištěny u 33 % pacientů oproti 11 % zdravých dobrovolníků. Tím byla potvrzena *hypotéza 1*. Nález svědčí pro přítomnost prokoagulačního stavu v akutní fázi psychotického onemocnění. D-dimery jsou fragmenty nerozpustného fibrinu, které jsou detekovatelné v krvi poté, kdy je fibrinové koagulum štěpeno plazminem. Zvýšená hladina D-dimerů ve vyšetřované plazmě ukazuje na patologickou aktivaci krevního srážení a následnou fibrinolýzu. Fyziologicky bývá zvýšená koncentrace v těhotenství a po porodu, v době menstruace nebo po dlouhotrvající namáhavé práci. Zvýšené hodnoty nemusí vždy na trombózu upozornit, i když jejich negativní prediktivní hodnota je velmi vysoká (při stanovení metodou ELISA až 98%). Stanovení D-dimerů v klinické praxi je užitečné k vyloučení diagnózy plicní embolie či žilní trombózy zejména při ambulantním vyšetření (Ginsberg et al., 1998; Perrier et al., 1999). U hospitalizovaných jedinců není interpretace nálezů jednoznačná. Pozitivita D-dimerů provází všechny stavy spojené s fibrinemií, např. záněty, nekrózy, nádorová onemocnění a infekce. To je důvodem nízké specifity vyšetření. U nemocných ve sledovaném souboru jsme ale při vstupním vyšetření nezaznamenali klinické ani laboratorní známky infekce. Vzestup D-dimerů představuje riziko pozdějšího rozvoje tromboembolizmu (Palareti et al. 2003). Vysoká hladina D-dimerů v akutní fázi psychiatrického onemocnění (psychózy) může být markerem aktivace fibrinolýzy při patologickém krevním srážení. V akutním stavu dochází ke zvýšenému uvolňování adrenalinu, který mj. stimuluje aktivaci destiček (Hindersin et al., 1984; Lazarus, 2001).

S uvedeným souvisí nález zvýšených hladin sP-selektinu ve skupině nemocných oproti kontrolnímu souboru (potvrzena *hypotéza 3*). Jedná se o ukazatel zánětu a zvýšené trombogeneze. Krevní destičky hrají zásadní roli ve fyziologii primární hemostázy a v patofyziologických procesech arteriální i žilní trombózy. Při endoteliální dysfunkci se významně podílejí na aterogenezi. Zvýšení adhezivity, agregability, aktivity destičkové membrány a zvětšení středního objemu trombocytů (MPV) je považováno za známku aktivity krevních destiček (Thompson et al., 1983; Malý et al., 2003). Velké destičky jsou metabolicky a enzymaticky reaktivnější, tvoří a uvolňují více aktivních destičkových faktorů a mají větší trombotický potenciál než menší destičky. Destičky s větším objemem produkují

vyšší hladiny membránových prokoagulačních proteinů jako je P-selektin (Mathur et al., 2001) a glykoprotein IIIa (Pathansali et al., 2001). P-selektin je zodpovědný za migraci a adhezi leukocytů ke stimulaci endoteliálních buněk a krevních destiček. P-selektin má důležitou roli ve spojení zánětu s trombózou a obecně se uplatňuje v patogenezi jak arteriální, tak žilní trombózy (Ay et al., 2007). U pacientů s žilním tromboembolizmem byly zaznamenány zvýšené hladiny sP-selektinu v době krátce po akutní příhodě (Smith et al., 1999; Rectenwald et al., 2005), ale i v odstupu několika měsíců (Blann et al., 2000). Vysoké hladiny sP-selektinu se ukázaly jako významný prediktor pro vznik žilního tromboembolizmu také u nemocných s maligním onemocněním (Ay et al., 2008). V naší práci byly statisticky významně vyšší hodnoty sP-selektinu u nemocných ve srovnání se zdravými jedinci jak v akutním stadiu psychózy, tak i po třech měsících léčby antipsychotiky. Tyto výsledky ukazují, že zvýšená aktivita krevních destiček neprovází jen akutní fázi psychózy. Nesouvisí tedy pouze s nadměrnou aktivitou sympatiku při stresu (Lazarus, 2001), ale vyskytuje se i při nástupu remise. Podle našich znalostí se jedná o první studii se sledováním hladin sP-selektinu během několikaměsíční léčby. Jiné práce přinášejí výsledky při jednorázovém vyšetření. Iwata et al. (2007) prokázali v souboru 23 dosud neléčených nemocných schizofrenií zvýšené hodnoty sL-selektinu, ale ne sP-selektinu ve srovnání s pacienty s depresí a zdravými dobrovolníky. V jiné studii (Walsh et al., 2002) byla prokázána zvýšená aktivace destiček projevující se vyšší expresí povrchových receptorů u 19 pacientů s první epizodou paranoidní schizofrenie bez medikace. Nález byl interpretován jako potvrzení vyššího rizika kardiovaskulárních komplikací u nemocných schizofrenií.

Po tříměsíční léčbě antipsychotiky jsme zaznamenali signifikantní nárůst hladiny prolaktinu. Osm nemocných (57 %) mělo prolaktinemii nad horní hranici normy. Ačkoliv neznáme přesný mechanismus, prolaktin je jedním z kofaktorů vedoucích ke zvýšené agregaci destiček (Wallaschofski et al, 2001; Wallaschofski et al, 2003a; Wallaschofski et al, 2004; Urban et al., 2007). Prokázána byla korelace hyperprolaktinemie se zvýšenou expresí P-selektinu a ADP-stimulovanou aktivací krevních destiček (Wallaschofski et al., 2001). Vzhledem k dosud nízkému počtu pacientů jsme analýzu zaměřenou na vztah hyperprolaktinemie a hladin sP-selektinu nyní neprováděli. Dlouhodobá hyperprolaktinemie u nemocných léčených antipsychotiky může být spojena s řadou klinických obtíží (Halbreich et al., 2003). Nemocný by měl být na projevy hyperprolaktinemie (sexuální dysfunkce, galaktorea, amenorea) pravidelně dotazován lékařem při ambulantních kontrolách a při léčbě prolaktin-zvyšujícími preparáty nebo klinických obtížích je nezbytný odběr krve na stanovení prolaktinemie.

Měření destičkových parametrů a změn hemostázy u pacientů v akutní i chronické fázi schizofrenie jsou dosud málo prozkoumanou oblastí, přestože sledování aktivity koagulačních změn a destičkových funkcí by mohlo pomoci vysvětlit předčasný rozvoj aterosklerózy nebo žilního tromboembolizmu u těchto nemocných.

Nebyla potvrzena **hypotéza 2**. Hladiny antifosfolipidových protilátek (ACLA a β 2-GP I IgG a IgM) nebyly vyšší u pacientů při vizitě 1 oproti zdravým dobrovolníkům. Nálezby byly spíše nekonzistentní a nevykazovaly žádný trend. Při vizitě 2 jsme zaznamenali významný nárůst hladin ACLA IgG a β 2-GP I IgG. V případě β 2-GP I IgM izotypu byl naopak patrný pokles hladin. Náš nález není v souladu s výsledky jiných studií prokazujících již primárně zvýšený titr APA u pacientů před nasazením antipsychotika (Chengappa et al., 1991; Schwarz et al., 1998). Vyšší výskyt APA byl zaznamenán při léčbě chlorpromazinem, klozapinem, risperidonem či olanzapinem (Canoso a de Oliveira, 1988; Canoso et al, 1990; Metzger et al, 1994; Davis et al., 1994; Kanjolia et al., 1997; Schwartz et al, 1998; Lillicrap et al, 1998; Hägg et al., 2000; Malý et al., 2005; Bhanji et al., 2005; Schwarz et al., 2009; Shen et al., 2009). Tomu by odpovídal nárůst hladin APA v našem souboru po tříměsíční léčbě antipsychotiky. Devět pacientů (50 %) bylo při tom léčeno olanzapinem. Přes významný nárůst hladin se však stále pohybujeme v normálním rozmezí. Patologické hodnoty APA (ACLA IgM) jsme zjistili pouze u dvou pacientů. Jiné práce ukazují obdobné výsledky. Schwartz et al. (2009) našel v souboru 30 pacientů pozitivní ACLA IgM také ve dvou případech. Přesto je významné zvýšení titru APA signálem patologických změn na membránách buněk. APA reagují s fosfolipidy na vnitřní straně membrány buněk a vedou k agregaci či destrukci trombocytů. Tento faktor může společně s ostatními přispět ke zvýšenému riziku tromboembolizmu u nemocných s psychózou. Pacienti s vysokým titrem antifosfolipidových protilátek mají vyšší riziko úmrtí z kardiovaskulárních a respiračních příčin při podávání antipsychotik nebo při fyzickém omezení (Leuci et al., 2007). Změny v hladinách APA by mohly podporovat úvahy o zapojení (auto)imunitních pochodů do etiopatogeneze schizofrenie.

Hypotéza 4 byla potvrzena jen částečně. Od vizity 1 k vizitě 2 významně vzrostly titry izotypu IgG ACLA a β 2-GP I. Již primárně vyšší hladiny D-dimerů a sP-selektinu se dále nezvyšovaly.

Pacienti se při vizitě 1 nelišili od zdravých kontrol tělesnou hmotností, BMI ani hladinami hsCRP. Během tříměsíční léčby došlo k významnému nárůstu v uvedených ukazatelích. Domníváme se, že tento nález potvrzuje rozvoj prozánětlivého a prokoagulačního

stavu u nemocných s psychózou v důsledku kumulace rizikových faktorů, zejména viscerální obezity. Dochází k narušení rovnováhy faktorů ovlivňujících koagulaci a fibrinolýzu, rozvoji endoteliální dysfunkce a zvýšení agregace a aktivace destiček (Dunn a Grant, 2005). Hladiny hsCRP jsou citlivým a spolehlivým markerem mírného cévního zánětu a také nezávislým prediktorem rizika aterosklerózy a jejích komplikací. Elevace hsCRP tedy značí endotelovou dysfunkci, přičemž všechny pochody spojené s trombocyty probíhají v endotelu cév. Hladina hsCRP 1-3 mg/l je spojena se středním, hodnota větší než 3 mg/l pak s vysokým rizikem vzniku KVO. Medián hsCRP v našem souboru při vizitě 2 byl 2,1 mg/l (ve srovnání s hodnotou 1,0 při vizitě 1 před započítáním léčby).

Přínosem předkládaného projektu ANTRE je komplexní uchopení problematiky žilního tromboembolizmu u nemocných léčených antipsychotiky. Naše publikovaná epidemiologická analýza (Masopust et al., 2007) (část I) je již v literatuře řazena do přehledů hlavních studií na toto téma (Jönsson et al., 2009). Jako první jsme vytvořili vodítko pro prevenci TEN u hospitalizovaných psychiatrických pacientů (Malý et al., 2006; Malý et al., 2008) (část III) a ověřili jej v praxi (část IV). Prospektivní studie (část V) nám umožní sledovat a posuzovat etiopatogenetické mechanismy uplatňující se v patologickém krevním srážení u nemocných schizofrenií. Na rozdíl od většiny studií je prorovnáván stav před nasazením antipsychotika a po několikaměsíční léčbě. Práce je ojedinělá komplexností sledování dějů zapojených do trombogeneze. Vyšetřovány jsou koagulační, hemostatické, imunologické a biochemické parametry.

Uvedené výsledky ukazují na nutnost rozšíření souboru nemocných a odpovídajících zdravých dobrovolníků. Stávající počet nám neumožňuje generalizovat zjištěné závěry. Limitací může být větší počet vyšetřovaných parametrů, což znesnadňuje celkovou interpretaci výsledků. Přínosem budou výsledky z vizity 3 – po jednom roce léčby antipsychotiky. Po zpracování pilotních dat včetně vizity 3 zhodnotíme výsledky a navrhneme v jakém rozsahu budeme parametry dále sledovat. Plánujeme provést korelaci hladin prolaktinu a sP-selektinu. Vliv míry agitovanosti a tíže stavu chceme hodnotit pomocí subškály PEC stupnice PANSS. Předpokládáme průkaz větší pohotovosti k trombogenezi u nemocných s vyšší mírou excitace a agitovanosti. Při dostatečně velkém souboru pro další analýzy vyčleníme skupinu pacientů léčených stejným antipsychotikem (zřejmě olanzapinem) pro odbourání vlivu heterogenity užívané medikace s odlišnými mechanismy účinku i spektrem vedlejších nežádoucích účinků. Odlišné pak mohou být i biologické mechanismy vedoucí k žilnímu tromboembolizmu. Dále chceme projekt ANTRE rozšířit o mortalitní studii zjišťující expozici antipsychotické medikaci u nemocných zemřelých na plicní embolii a

výsledky porovnat s podobně koncipovanými zahraničními studii (Hamanaka et al., 2004; Jönsson et al., 2008).

10. ZÁVĚR

Výskyt žilního tromboembolizmu při léčbě antipsychotiky je dokumentován již od jejího počátku, tedy 50. let minulého století. Zvýšená pozornost je tomuto problému věnována v posledních deseti letech. Důkazy zatím čerpáme převážně z observačních studií a kasuistických sérií. Zvýšené riziko TEN je spojeno zejména s léčbou klozapinem a nízkopotentními APG, množí se ale zprávy o výskytu tohoto nežádoucího účinku při užívání dalších ADG (risperidon, olanzapin). Nejvyšší riziko patologického krevního srážení se objevuje v prvních 3 měsících po nasazení preparátu.

Mezi možné etiopatogenetické faktory TEN při léčbě AP patří sedace, obezita, elevace hladin APA, zvýšená aktivace a agregace destiček, hyperhomocysteinemie a hyperprolaktinemie. Již samotná diagnóza schizofrenie a bipolární afektivní poruchy, hospitalizace nebo stres s aktivací sympatiku a zvýšením hladiny katecholaminů jsou protrombogenními faktory. Pro objasnění biologických mechanismů vztahu antipsychotik a TEN jsou zapotřebí prospektivní studie.

Rizikovou skupinou jsou hospitalizovaní pacienti, zejména imobilizovaní. Nejčastějším důvodem je nutnost fyzického omezení pro neklid a agresivitu. Pro tyto případy jsme vytvořili vodítko pro prevenci TEN. Algoritmus jsme ověřili v běžné klinické praxi a upravili jej. Pacienty léčené ambulantně je třeba poučit o riziku vzniku tromboembolizmu a jeho klinických projevech. U rizikových nemocných pak sledovat příznaky TEN při kontrolách. Velká část HŽT a PE probíhá asymptomaticky. U pacientů s chronickou duševní poruchou může být žilní tromboembolizmus z řady důvodů nedostatečně diagnostikován. Při výskytu TEN je pak nutné dodržovat diagnostické a terapeutické standardní postupy.

Při současném stavu poznatků je prvním krokem pro snížení rizika TEN u pacientů léčených antipsychotiky sledování jejich tělesného zdraví. Monitorování jednotlivých rizikových faktorů, zejména obezity a dalších složek metabolického syndromu by mělo být nezbytnou součástí komplexní péče o psychotické nemocné. Skríninkem rizikových pacientů, stanovením stupně rizika a následnými opatřeními (od edukace o zdravém životním stylu po vyšetření příslušným somatickým specialistou) můžeme přispět ke snížení alarmujících statistik morbidit a mortality nemocných schizofrenií.

11. LITERATURA

Abdollahi M, Cuschman M, Rosendaal FR. Obesity: risk factor of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost* 2003; 89: 493-498.

Ader M, Kim SP, Catalano KJ, et al. Metabolic dysregulation with atypical antipsychotics occurs in the absence of underlying disease. A placebo-controlled study of olanzapine and risperidone in dogs. *Diabetes* 2005; 54: 862-871.

Agno W, Prandoni P, Romualdi E, Ghirarduzzi A, Dentali F, Pesavento R, et al. The metabolic syndrome and the risk of venous thrombosis: a case-control study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1914-1918.

Anders M, Švestka J. Metabolické účinky antipsychotik. *Bulletin Academia Medica Pragensia* 2004; 1 (2): 5-7.

Alhenc-Gelas M., Aiach M, de Moerloose P. Venous thromboembolic disease: risk factors and laboratory investigation. *Semin Vasc Med* 2001;1:81-87.

Allison DB, Fontaine KR, Heo M et al. The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 215-220.

American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 267-272.

Andreasen NC, Carpenter WT, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 441-449.

Applebaum J, Shimon H, Sela BA, Belmaker RH, Levine J. Homocysteine levels in newly admitted schizophrenic patients. *J Psychiatr Res* 2004; 38: 413-416.

APsafety. Internetový modul pro sledování rizika při léčbě antipsychotiky. Dostupný na: <http://www.apsafety.eu>.

Awad AG, Voruganti LN. Impact of atypical antipsychotics on duality of life in patients in schizophrenia. *CNS Drugs* 2004; 18: 877-893.

Axelsson S, Hägg S, Eriksson AC, Lindahl TL, Whiss PA. In vitro effects of antipsychotics on human platelet adhesion and aggregation and plasma coagulation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34: 775-780.

Ay C, Tengler T, Vormittag R, Simanek R, Dorda W, Vukovich T, Pabinger I. Venous thromboembolism - a manifestation of the metabolic syndrome. *Haematologica*. 2007a; 92: 374-380.

Ay C, Jungbauer LV, Sailer T, et al. High concentrations of soluble P-selectin are associated with risk of venous thromboembolism and the P-selectin Thr715 variant. *Clin Chem* 2007b; 53: 1235-1243.

Baštecký J, Kvasnička J, Vortel J, Zapletálek M, Hanuš H, Kašparová V, Wasylišová V. Sebevražedné požití thioridazinu jako příčina závažné poruchy srdečního rytmu - polymorfni komorové tachykardie. *Česk Psychiatr* 1990; 86: 264-268.

Baudiš P, Kališová L, Kitzlerová E, Petr T, Mikláš T. Omezovací prostředky. In: Raboch J, Anders M, Praško J, Hellerová P. *Psychiatrie. Doporučené postupy psychiatrické péče II*. Praha: Infopharm 2006; 152-162.

Bauer KA. The thrombophilias: well-defined risk factors with uncertain therapeutic implications. *Ann Intern Med* 2001; 135: 367-373.

Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanism of production of fatal arrhythmia on the basis on data from 157 cases. *Am J Cardiol* 1997; 80: 770-774.

Bär KJ, Berger S, Metzner M, Boettger MK, Schulz S, Ramachandraiah CHT, Terhaar J, Voss A, Yeragani VK, Sauer H. Autonomic dysfunction in unaffected first-degree relatives of patients suffering from schizophrenia. *Schizophr Bull* 2009; Epub ahead of print.

Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of biomedical ethics*. New York: Oxford University Press 2001.

Bhanji NH, Chouinard G, Hoffman L, Margolese HC. Seizures, coma, and coagulopathy following olanzapine overdose. *Can J Psychiatry* 2005; 50: 126-127.

Blann AD, Dobrotova M, Kubisz P, McCollum CN. von Willebrand factor, soluble P-selectin, tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor in atherosclerosis. *Thromb Haemost* 1995;74:626–30.

Blann AD, Noteboom WM, Rosendaal FR. Increased soluble P-selectin levels following deep venous thrombosis: cause or effect? *Br J Haematol* 2000; 108: 191-193.

Borch KH, Braekkan SK, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, Størmer J, Hansen JB. Abdominal obesity is essential for the risk of venous thromboembolism in the metabolic syndrome: the Tromsø study. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 739-745.

Borras L, Eytan A, de Timary P, Constant EL, Huguelet P, Hermans C. Pulmonary thromboembolism associated with olanzapine and risperidone. *J Emerg Med* 2007; 35: 159-161.

Boullin DJ, Orr MW, Peters JR. The platelet as a model for investigating the clinical efficacy of centrally acting drugs: relations between platelet aggregation and clinical condition in schizophrenics treated with chlorpromazine. In: de Gaetano G, Garattini S, eds. *Platelets: a multidisciplinary approach*. New York: Raven Press, 1978: 389–410.

Braceland FJ, Meduna LJ, Vaichulis JA. Delayed action of insulin in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1945; 102: 108-110.

Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A metanalysis. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 502-508.

Buckley NA, Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs. *Drug Saf* 2000; 23: 215-228.

Buliková A, Zavřelová J, Penka M. Antifosfolipidový syndrom v roce 2009. *Vnitř Lék* 2009; 55: 253-262.

Bytešník J, Čihák R. *Arytmie v medicínské praxi*. Praha: Triton 1999; 180.

Canoso RT, de Oliveira RM. Chlorpromazine-induced anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant: absence of thrombosis. *Am J Hematol* 1988; 27: 272-275.

Canoso RT, Oliveira RM, Nixon R. Neuroleptic-associated autoantibodies. A prevalence study. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 863-870.

Cesarone MR, Belcaro G, Nicolaidis AN, Incandela L, De S, Geroulakos G, Lennox A, Myers KA, Moia M, Ippolito E, Winford M. Venous thrombosis from air travel: the LONFLIT3 study: prevention with aspirin vs low-molecular-weight heparin (LMWH) in high risk subject; a randomized trial. *Angiology* 2002;53:1-6.

Cífková R, Býma S, Češka R, Horký K, Karen I, Kunešová M, Králíková E, Rosolová H, Roztočil K, Soška V, Škrha J. Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku. Společné doporučení českých odborných společností. *Cor Vasa* 2005 (Suppl); 47: 3-14.

Cohen AT, Alikhan R, Arcelus JJ, Bergmann JF, Haas S, Merli GJ, Spyropoulos AC, Tapson VF, Turpie AG. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb Haemost* 2005;94:750-759.

Coulter DM, Bate A, Meyboom RHB, Lindquist M, Edwards IR. Antipsychotic drugs and heart muscle disorder in international pharmacovigilance: data mining study. *BMJ* 2001; 322: 1207-1209.

Czobor P, Volavka J, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy J, Cooper TB, Chaos M, Lieberman JA. Antipsychotic-induced weight gain and therapeutic response: a differential association. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 244-251.

Češková E. Praktické aspekty volby atypického antipsychotika. *Čes a slov Psychiat* 2004; 100: 24-30.

Češková E, Tůma I, Příkryl R, Pěč O. Schizofrenie. In: Raboch J, Anders M, Praško J, Hellerová P. *Psychiatrie. Doporučené postupy psychiatrické péče II*. Praha: Infopharm 2006; 54-63.

Darpo B. Spectrum of drugs prolonging QT interval and the incidence of torsades de pointes. *Eur Heart J* 2001; (Suppl 3): K70-K80.

Daumit GL, Pronovost PJ, Antony CHB, Guallar E, Steinwachs DM, Ford DE. Averse events during medical and surgical hospitalizations for persons with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 267-272.

Daumit GL., Goff DC, Meyer JM, Davis VG, Nasrallah HA, McEvoy JP, Rosenheck R, Davis SM, Hsiao JK, Stroup TS, Lieberman JA. Antipsychotic effects on estimated 10-year coronary heart disease risk in the CATIE schizophrenia study. *Schizophr Res* 2008; 105: 175-187.

Davis S, Kern HB, Asokan R. Antiphospholipid antibodies associated with clozapine treatment. *Am J Hematol* 1994; 46:166-167.

De Clerck F, Somers Y, Mannaert E et al. In vitro effects of risperidone and 9-hydroxyrisperidone on human platelet function, plasma coagulation, and fibrinolysis. *Clin Ther* 2004; 26: 1261-1273.

De Hert M, Van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, Peuskens J. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2006; 2: 14.

De Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, Van Winkel R. Metabolit syndrome in people with schizopfhrenia: a review. *World Psychiatry* 2009; 8: 15-22.

del Conde I, Goldhaber SZ. Pulmonary embolism possibly associated with olanzapine. *Thromb Haemost* 2006; 96: 690-691.

Dixon L, Weiden P, Delahanty J et al. Prevalence and correlates of diabetes in national schizopfhrenia symplex. *Schizophr Bull* 2000; 26: 903-912.

Dunn EJ, Grant PJ. Atherothrombosis and the metabolit syndrome. In: Byrne CHD, Wild SH (eds.). *The metabolic syndrome*. London: John Wiley & Sons, Ltd. 2005; 163-187.

Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-1428.

Eichinger S, Hron G, Bialonczyk C, Hirschl M, Minar E, Wagner O, Heinze G, Kyrle PA. Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1678-1683.

Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL et al. The Global Assessment of Functioning scale. A procedur efor measuring overall Severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 766-771.

Erkan D, Lockshin MD. Antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 242-248.

Firer M, Sirota P, Schild K, Elizur A, Slor H. Anticardiolipin antibodies are elevated in drug-free, multiply affected families with schizopfhrenia. *J Clin Immunol* 1994; 14: 73-78.

Freedman R. Schizopfhrenia. *N Engl J Med* 2003; 349: 1738-1749.

Gale E. The myth of the metabolic syndrome. *Diabetologia* 2005; 48: 679-683.

Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG. Prevention of venous thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. CHEST 2004;126: 338S-406S.

Ginsberg JS, Wells PS, Kearon C, Anderson D, Crowther M, Weitz JI, Bormanis J, Brill-Edwards P, Turpie AG, MacKinnon B, Gent M, Hirsh J. Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129:1006-1011.

Glassman AH, Bigger JT jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsades de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1774-1782.

Glassman AH. Schizophrenia, antipsychotic drugs, and cardiovascular disease. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (Suppl 6): 5-10.

Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, Kleniv W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFayden JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Rocker PM. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 360: 1851-1861.

Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP, Meyer JM, Nasrallah HA, Daumit GL, Lamberti S, D'Agostino RB, Stroup TS, Davis S, Lieberman JA. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. *Schizophr Res* 2005; 80: 45-53.

Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. for ICOPER. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386-1389.

Goldman LS. Medical illness in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (Suppl 21): 10-15.

Gordon M. Memorandum from the Division of CardioRenal Drug Products Consultation Regarding Ziprasidone. NDA # 20825, study report of Clinical Pharmacology Protocol #128-054. June 14, 2000. Získáno z [ww.fda.gov/ohrms/dockets/ac00/backgrd/3619b1b.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac00/backgrd/3619b1b.pdf).

Grahmann H, Suchenwirth R. Thrombose hazard in chlorpromazine and reserpine therapy of endogenous psychosis. *Nervenarzt* 1959;30:224-225.

Guy W (ed.) ECDEU Assesment Manual for Psychopharmacology. Rockville: U.S.DHEW, 1976.

Hafner H, Brehm I. Thromboembolic complications in neuroleptic treatment. *Comprehensive Psychiatry* 1965; 6: 25-34.

Haidemenos A, Kontis D, Gazi A, et al. Plasma homocysteine, folate and B12 in chronic schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 1289-1296.

Halbreich U et al. Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28 (Suppl. 1): 53-67.

Hamanaka S, Kamijo Y, Nagai T, Kurihara K, Tanaka K, Soma K et al. Massive pulmonary thromboembolism demonstrated at necropsy in Japanese psychiatric patients treated with neuroleptics including atypical antipsychotics. *Circ J* 2004; 68: 850-852.

Hanzlíček L. Biologické terapie psychos. Praha: Státní zdravotnické nakladatelství 1959; 264.

Harenberg J, Kallenbach B, Martin U. Randomized controlled study of heparin and low molecular weight heparin for prevention of deep-vein thrombosis in medical patients. *Tromb Res* 1990; 59: 639-650.

Haupt DW, Rosenblatt LC, Kim E, Baker RA, Whitehead R, Newcomer JW. Prevalence and predictors of lipid and glucose monitoring in commercially insured patients treated with second-generation antipsychotic agents. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 345-353.

Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, Escande D, Franz M, Malik M, Moss A, Shah R. The potential for QT prolongation and pro-arrhythmia by non-anti-arrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a Policy Conference of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 2000; 47: 219-233.

Haverkamp W, Martinez-Rubio A, Hief C, Lammers A, Mühlkamp S, Wichter T, Breithardt G, Borggrefe M. Efficacy and safety of d,l-sotalol in patients with ventricular tachycardia and in survivors of cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 487-495.

Hayward P, Chan N, Kemp R, Youle S, David A. Medication self management: a preliminary report on an intervention to improve medication compliance. *J Ment Health* 1995; 4: 511-517.

Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a populationbased case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 809-815.

Hellewell JS. Treatment-resistant schizophrenia: reviewing the options and identifying the way forward. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (Suppl 23): 14-19.

Hem E, Steen O, Opjordsmoen S. Thrombosis associated with physical restraints. *Acta Psychiatr Scand* 2001;103:73-76.

Henderson DC, Copeland PM, Nguyen DD, et al. Homocysteine levels and glucose metabolism in non-obese, non-diabetic chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 113: 121-125.

Hennessy S, Bilker WB, Knauss JS, et al. Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data. *BMJ* 2002; 325: 1070-1072.

Hindersin P, Siegmund R, Körting HJ. Thrombophile diathesen als Hämostasesstörungen bei akuten psychosen. *Psych Neurol Med Psychol* 1984; 36: 702-709.

Hogan TP, Awad AG, Eastwood R. A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: reliability and discriminative validity. *Psychol Med* 1983; 13: 177-183.

Hogan TP, Awad AG. Subjective response to neuroleptics and outcome in schizophrenia: a re-examination comparing two measures. *Psychol Med* 1992; 22: 347-352.

Holt R, Busche C, Citrome L. Diabetes and schizophrenia 2005: are we closer to understanding the link ? *J Psychopharmacol* 2005; 19 (Suppl): 56-65.

Houseknecht KL, Robertson AS, Johnson DE, Rollema H. Clozapine and olanzapine, but not ziprasidone, cause acute insulin resistance in normal rats. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1285.

Hägg S, Spigset O, Söderström TG. Association of venous thromboembolism and clozapine. *Lancet* 2000;355:1155-1156.

Hägg S, Spigset O, Bate A. Myocarditis related to clozapine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 382-388.

Hägg S, Spigset O. Antipsychotic-induced venous thromboembolism: a review of the evidence. *CNS Drugs* 2002;16:765-76.

Hägg S, Tatting P, Spigset O. Olanzapine and venous thromboembolism. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:299-300.

Hägg 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.

Charaten FBE, Barlett NG. The effect of chlorpromazine on glucose tolerance. *J Mental Sci* 1955; 191: 351-353.

Chengappa KNR, Carpenter AB, Keshavan MS, Yang ZW, Kelly RH, Rabin BS, Ganguli R. Elevated IgG and IgM anticardiolipin antibodies in a subgroup of medicated and unmedicated schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1991; 30: 731-735.

Chochola M, Vařejka P, Staněk F, et al. Novinky v diagnostice a léčbě hluboké žilní trombózy dolních končetin. *Čas lék čes* 2000; 139: 578.

Ikeda H, Takajo Y, Ichiki K, Ueno T, Maki S, Noda T, et al. Increased soluble form of P-selectin in patients with unstable angina. *Circulation* 1995;92:1693–1696.

Iwata Y, Suzuki K, Nakamura K, Matsuzaki H, Sekine Y, Tsuchiya KJ, Sugihara G, Kakai M, Minabe Y, Takei N, Mori N. Increased levels of serum soluble L-selectin in unmedicated patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2007; 89: 154-160.

Jin H, Meyer JM, Ještě DV. Phenomenology of and risk factors for new-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with atypical antipsychotics: an analysis of 45 published CASE. *Ann Clin Psychiatry* 2002; 14: 59-64.

Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, Murray RM, Markwick A, Lewis SW. Randomized controlled trial of the effect on duality of life of second – vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost utility of the latest antipsychotic drugs in schizophrenia study (CUtLASS). *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 1079-1087.

Joukamaa M, Heliövaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *Br J Psychiatry* 2006;188: 122-127.

Jönsson AK, Brudin L, Ahlner J, Hedenmalm K, Ericsson A, Hägg S. Antipsychotics associated with pulmonary embolism in a Swedish medicolegal autopsy series. *Int Clin Psychopharmacol* 2008; 23: 263-268.

Jönsson AK, Horváth-Puhó E, Hägg S, Pedersen L, Sorensen HT. Antipsychotics and risk of venous thromboembolism: A population-based case-control study. *Clin Epidemiol* 2009; 1: 19-26.

Kahn R, Buse J, Ferrannini E et al. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Point statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2289-2304.

Kamijo Y, Soma K, Nagai T, Kurihara K, Ohwada T. Acute massive pulmonary thromboembolism associated with risperidone nad convetional phenothiazines. *Circ J* 2003;67: 46-48.

Kanjolia A, Valigorsky JM, Joson-Pasion ML. Clozaril-Induced Lupus Anticoagulant
Am J Hematol 1997; 54: 345-346.

Kannan R, Molina DK. Olanzapine: a new risk factor for pulmonary embolus? *Am J Forensic Med Pathol* 2008; 29: 368-70.

Kasanin J. The blood sugar curve in mental disease. *Arch Neurol Psychiat* 1926; 16: 414-419.

Kawai C. From myokarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. *Circulation* 1999; 99: 1091-1100.

Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 261-276.

Kearon C. Epidemiology of venous thromboembolism. *Semin Vasc Med* 2001; 1: 7-25.

Kelly HG, Fay JE, Lavery SG. Thioridazine hydrochloride (Mellaril): Its effect on the electrocardiogram and a report of two fatalities with electrocardiographic abnormalities. *Can Med Assoc J.* 1963; 89:546-454.

Kilian JG, Kerr K, Lawrence CH, Celermajer DS. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet* 1999; 354: 1841-1845.

Kitzlerová E, Anders M. The role of some new factors in the patophysiology of depression and cardiovascular disease: overview of recent research. *Neuroendocrinol Lett* 2007; 28: 832-840.

Knudsen JF, Kortepeter C, Dubitsky GM, Ahmad SR, Chen M. Antipsychotic drugs and venous thromboembolism (letter). *Lancet* 2000; 356: 252-253.

Kortepeter C, Chen M, Knudsen JF, Dubitsky GM, Ahmad SR, Beitz J. Clozapine and venous thromboembolism. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 876-877.

Kyrle PA, Hron G, Eichinger S, Wagner O. Circulating P-selectin and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2007; 97:880-883.

Lacroix KA, Bean C, Box L, Wagner K. A study of the fibrinolytic response in healthy men and women following a brief exposure to venous occlusion. *Thromb Res* 1996; 81: 133-143.

Lacut K, Le Gal G, Couturaud F, Cornily G, Leroyer, Mottier D, Oger E. Association between antipsychotic drugs, antidepressant drugs and venous thromboembolism: results from the EDITH case-control study. *Fundam Clin Pharmacol* 2007; 21: 643-650.

Lapostolle F, Surget V, Borron SW, Desmaizieres M, Sordelet D, Lapandry C, Cupa M, Adnet F. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med* 2001;345:779-783.

Laursen SB, Jensen TN, Bolwig T, Olsen NV. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism following physical restraint. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 111: 324-327.

Lazarus A. Physical restraints, thromboembolism, and death in 2 patients. *J Clin Psychiatry* 2001; 63: 207-208.

Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ. PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004; 110: 874-879.

Leuci E, Manenti L, Maggini C. Anti-phospholipid antibodies, neuroleptic treatment and cardiovascular morbidity. *Br J Psychiatry* 2007;190: 81.

Leucht S, Barnes TR, Kissling W, Engel RR, Correll C, Kane JM. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2003a; 160: 1209-1222.

Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003b; 361: 1581-1589.

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.

Levander S, Eberhard J, Lindström E. Nicotine dependence among psychotic patients, and its correlates. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 435: 27-32.

Levine J, Agam G, Sela BA, Garver DL, Torrey EF, Belmaker RH. CSF homocysteine is not elevated in schizophrenia. *J Neural Transm* 2005; 112: 297-302.

Libiger J. Schizofrenní poruchy. In: Höschl C, Libiger J, Švestka J (eds.). *Psychiatrie*. 2. vydání. Praha: Tigris 2004; 352-412.

Libiger J. Diabetes u pacientů léčených antipsychotiky. *Vnitř Lék* 2005; 51 (Suppl 2): S89-S93.

Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perlina DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1209-1223.

Lillicrap MS, Wright G, Jones AC. Symptomatic antiphospholipid syndrome induced by chlorpromazine. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 346-347.

Lindström E, Farde L, Eberhard J, Haverkamp W. QTc interval prolongation and antipsychotic drug treatments: focus on sertindole. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005; 8 : 615-629.

Liperoti R, Pedone C, Lapane KL, et al. Venous thromboembolism among elderly patients treated with atypical and conventional antipsychotic agents. *Arch Intern Med* 2005;165: 2677-2682.

Lorenz WF. Sugar tolerance in dementia praecox and other mental disorders. *Arch Neurol Psychiatry* 1922; 8: 184-196.

Mahmoodi BK, Gansevoort RT, Veeger NJGM, et al. Microalbuminuria and risk of venous thromboembolism. *JAMA* 2009; 301:1790-1797.

Malý J, Pecka M. Poruchy srážení krve. In: Bureš J, Horáček J (eds.). *Základy vnitřního lékařství*. Praha - Karolinum: Galén 2003; 438-456.

Malý R., Malá H., Pecka M. Změny středního objemu krevních destiček při redukci hmotnosti. *Transfuz Hemat dnes* 2003; 9: 48-51.

Malý R., Masopust J., Slezáková E. Sekundární antifosfolipidový syndrom – s clozapinem spojený u nemocné s masivní plicní embolizací. *Trombóza a hemostáza* 2003; 99.

Malý R, Masopust J, Konupčíková K, Urban A, Dulíček P. Lupus anticoagulant and FV Leiden associated with clozapine use and venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2005; 3 (Suppl 1): P1866.

Malý R, Masopust J, Konupčíková K. Stanovení rizika a možnosti prevence žilní tromboembolické nemoci u psychiatrických nemocných. *Psychiatrie* 2006; 10: 216-219.

Malý R, Haman L. Riziko komorových arytmií a náhlé srdeční smrti při terapii antipsychotiky. In.: Maršálek M et al. *Posuzování profilu antipsychotika: příklad sertindolu. Mýtus a skutečnost*. Praha: Galén 2007; 65-82.

Malý R, Masopust J, Hosák L, Konupčíková K. Assessment of a risk of venous thromboembolism and its possible prevention in psychiatric patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 62: 3-8.

Malý R, Masopust J, Hosák L, Urban A. Four CASE of venous thromboembolism associated with olanzapine. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 63: 116-118.

Matýšková M, Zavřelová J, Hrachovinová I. *Hematologie pro zdravotní laboranty*, 2. díl Krevní srážení. Brno: IDVPZ 1999; 204.

Marder SR, Essock SM, Miller AL et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1334-1349.

Masand PS, Culpeber L, Henderson D, et al. Metabolic and endocrine disturbances in psychiatric disorders. A multidisciplinary approach to appropriate atypical antipsychotics utilization. *CNS Spectr* 2005; 10 (Suppl 14): 1-15.

Masopust J, Malý R, Urban A, Hosák L, Čermáková E. Antipsychotic drugs as a risk factor for venous thromboembolism. *Int J Psych Clin Practice* 2007; 11: 246-249.

Masopust J, Malý R, Urban A, Hosák L, Konupčíková K. Antipsychotika a žilní tromboembolismus. *Psychiatrie* 2008; 12: 154-159.

Masopust J, Urban A, Vališ M, Malý R, Tůma I, Hosák L. Repeated occurrence of clozapine-induced myocarditis in a patient with schizoaffective disorder and comorbid Parkinson's disease. *Neuroendocrinol Lett* 2009a; 30: 19-21.

Masopust J, Libiger J, Köhler R, Urban A, Čermáková E. Spokojenost nemocných s léčbou antipsychotiky. *Čes a slov Psychiat* 2009b; 105: 12-19.

Mathur A, Robinson MS, Cotton J, Martin JF, Erusalimsky JD. Platelet reactivity in acute coronary syndromes: evidence for differences in platelet behaviour between unstable angina and myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2001; 85: 989-994.

McCall WV, Mann SC, Shelp FE, Caroff SN. Fatal pulmonary embolism in the catatonic syndrome: two case reports and literature review. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 21-25.

McCreadie R. Diet, smoking and cardiovascular risk in people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2003; 183: 534-539.

McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC et al. Prevalence of the metabolit syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotics Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res* 2005; 80: 19-32.

McNally P, McNicholas F, Oslizlok P. The QT interval and psychotropic medications in children: recommendations for clinicians. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007;16: 33-47.

Meier-Ewert K, Baumgart HH, Friedeberg P. Tromboembolische Komplikationen bei neuro- und thymoleptischer Behandlung. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 1967;92:2174-2178.

Melkersson K, Dahl ML. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics: literature review and clinical implications. *Drugs* 2004; 64: 701-723.

Merrill DB, Dec GW, Goff DC. Adverse cardiac effects associated with clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 32-41.

Metzer WS, Canoso RT, Newton JEO. Anticardiolipin antibodies in a sample of chronic schizophrenics receiving neuroleptic therapy. *South Med J* 1994; 87: 190-192.

Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295-306.

Mohr P. Quality of life in the long-term treatment and the role of second-generation antipsychotics. *Neuroendocrinol Lett.* 2007; 28 (Suppl 1): 117-133.

Moss AJ, Robinson J. Clinical features of the idiopathic long QT syndrome. *Circulation.* 1992; 85(Suppl 1): 1140-1144.

Mukherjee S, Schnur DB, Reddy R. Family history of type 2 diabetes in schizophrenic patients. *Lancet* 1989; 495.

Munck-Jorgensen P, Mors O, Mortensen PB, Ewald H. The schizophrenic patients in the somatic hospital. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2000; 102: 96-99.

Naber D. A self-rating to measure subjective effects of neuroleptics drugs, relationship to objective psychopathology, duality of life, compliance and other clinical variables. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10 (Suppl 3): 133-138.

Nadar SK, Lip GY, Blann AD. Platelet morphology, soluble P selectin and platelet P-selectin in acute ischaemic stroke: the West Birmingham Stroke Project. *Thromb Haemost* 2004; 92:1342-1348.

Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects. A comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005; 19 (Suppl 1): 1-93.

Newcomer JW. Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (Suppl 4): 8-13.

Nielsen AS. Deep venous thrombosis and fatal pulmonary embolism in a physically restrained patient. *Ugeskr Laeger* 2005;167: 2294.

Oger E, Leroyer C, Bressollette L. et al. Evaluation of a new, rapid, and quantitative Ddimer test in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 65-70.

Oger E, Lacut K, Le Gal G, Couturaud F, Abalain JH, Mercier B, Mottier D; EDITH (Etude des Déterminants/Interaction de la THrombose veineuse) Collaborative Study Group. Interrelation of hyperhomocysteinemia and inherited risk factors for venous thromboembolism. Results from the E.D.I.TH. study: a hospital-based case-control study. *Thromb Res.* 2007; 120: 207-214.

Osborn DPJ, Wright CHA, 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.

Ösby U, Correia N, Brandt L, Ekblom A, Sparén P. Time trends in schizophrenia mortality in Stockholm County, Sweden: cohort study. *BMJ* 2000; 321: 483-484.

Paciullo CHA. Evaluating the association between clozapine and venous thromboembolism. *Am J Health-Syst Pharm* 2008; 65: 1825-1829.

Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Valdré L, Lunghi B, Bernardi F, Coccheri S. Predictive value of D-dimer test for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia. *Circulation* 2003; 108:313-318.

Pathansali R., Smith NM, Bath PM. Prothrombotic megakaryocyte and platelet changes in hypertension are reversed following treatment: a pilot study. *Platelets* 2001;12:144-149.

Parkin L, Skety DC, Herbison GP, Paul C. Psychotropic drugs and fatal pulmonary embolism. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13: 659-660.

Perrier A, Desmarais S, Miron MJ. et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999; 353: 190-195.

Phillips LK, Prins JB. The link between abdominal obesity and the metabolit syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2008; 10: 156-164.

Pollmächer T, Schuld A, Kraus T, Haack M, Hinze-Selch D. Zur klinischen relevanz der wirkung von Clozapin auf die freisetzung von zytokinen und löslichen zytokinrezeptoren. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 2001; 69 (Suppl 2): S65-S74.

Povlsen UJ, Noring U, Fog R, Gerlach J. Tolerability and therapeutic effect of clozapine. A retrospective investigation of 216 patients treated with clozapine for up to 12 years. *Acta Psychiatr Scand* 1985; 71:176-185.

Prandoni P, Samama MM. Risk stratification and venous thromboprophylaxis in hospitalized medical and cancer patients. *Br J Haematol* 2008; 141: 587-597.

Puchmayer V, Roztočil K. *Praktická angiologie*. Praha: Triton, 2000: 191.

Ramirez M, Imaz H, Ruiz JH. Thromboembolism after physical restraint. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104: 473-474.

Raphael T, Parsons JP. Blood sugar studies in dementia praecox and manic depressive insanity. *Arch Neurol Psychiatry* 1921; 5: 681-709.

Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Meador KG, Hall K, Murray KT. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiatry*. 2001; 58: 1161-1167.

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.

Ray JG, Lonn E, Yi Q, Rathe A, Sheridan P, Kearon C; HOPE-2 investigators, Yusuf S, Arnold MJ, McQueen MJ, Pogue J, Probstfield J, Fodor G, Held C, Micks M, Genest J Jr. Venous thromboembolism in association with features of the metabolic syndrome. *QJM*. 2007; 100: 679-84.

Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009; 360: 225-235.

Rectenwald JE, Myers DD Jr, Hawley AE, et al. D-dimer, P-selectin, and microparticles: novel markers to predict deep venous thrombosis. A pilot study. *Thromb Haemost*. 2005; 94:1312-1317.

Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995; 346: 1133-1134.

Reif A, Schneider MF, Kamolz S, Pfuhlmann B. Homocysteinemia in psychiatric disorders:

association with dementia and depression, but not schizophrenia in female patients. *J Neural Transm* 2003; 110: 1401-1411.

Roberts L, Roalfe A, Wilson S, Lester H. Physical health care of patients with schizophrenia in primary care: a comparative study. *Fam Pract* 2007; 24: 34-40.

Rosendaal FR. Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors. A focus on venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1-6.

Rosendaal FR, Doggen CJM, Zivelin A, et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost* 1998; 80: 366-369.

Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999; 82: 610-619.

Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose-tolerance in first episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 284-289.

Ryan MCM, Flanagan S, Kinsella U et al. Atypical antipsychotics and visceral fat distribution in first episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Life Sciences* 2004a; 74: 1999-2008.

Ryan MCM, Sharifi N, Condren R, Thakore JH. Evidence of basal pituitary-adrenal overactivity in first episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2004b; 29: 1065-1070.

Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia. Is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 1123-1131.

Samama MM, Cohen AT, Darmon JY et al.: A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in actually ill medical patients. *Prophylaxis in*

Medical Patients with Enoxaparin Study Group (MEDENOX). *N Engl J Med* 1999; 341: 793-800.

Sartorius N, Schulze H. *Reducing the stigma of mental illness. A report from a global programme of the World Psychiatric Association.* Cambridge: Cambridge University Press 2005.

Scarvelis D, Wells PS. *Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis.* *CMAJ* 2006; 175: 1087-1092.

Sengupta S, Parrilla-Escobar MA, Klink R, Fathalli F, Ying Kin Ng, Stip E, Baptista T, Malla A, Joobar R. *Are metabolic indices different between drug-naïve first-episode psychosis patients and healthy controls ?* *Schizophr Res* 2008; 102: 329-336.

Sernyak MJ, Leslie DL, Alacron RD, Losonczy MF, Rosenheck R. *Association of diabetes mellitus with the use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia.* *Am J Psychiatry* 2002; 159: 561-566.

Shen H, Li R, Xiao H, Zhou Q, Cui Q, Chen J. *Higher serum clozapine level is associated with increased antiphospholipid antibodies in schizophrenia patients.* *J Psychiatr Res* 2008; 43: 615-619.

Schneede J, Refsum H, Ueland PM. *Biological and environmental determinants of plasma homocysteine.* *Semin Thromb Hemost* 2000; 26: 263-279.

Schneeweiss S, Avorn J. *Antipsychotic agents and sudden cardiac death – how should we manage the risk ?* *N Engl J Med* 2009; 360: 294-296.

Schwartz M, Rochas M, Weller B, Sheinkman A, Tal I, Golan D, Toubi N, Eldar I, Sharf B, Attias D. *High association of cardiolipin antibodies with psychosis.* *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 20-23.

Schwartz M, Kormilachev M, Kushnir M, Keller B, Rochas M, Toubi E. Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in serum of patients treated with risperidone. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 769-771.

Simon AE, Lauber CH, Ludewig K, et al. General practitioners and schizophrenia: results from a Swiss survey. *Br J Psychiatry* 2005; 187: 274-281.

Smith A, Quarmby JW, Collins M, Lockhart SM, Burnand KG. Changes in the levels of soluble adhesion molecules and coagulation factors in patients with deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1593-1599.

Song C, Leonard BE. *Fundamentals of psychoneuroimmunology*. 1st ed. Chichester: John Wiley & Sons 2000.

Spelman LM, Walsh PI, Sharifi N, Collins P, Thakore JH. Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naive patients with schizophrenia. *Diabet Med* 2007; 24: 481-485.

Stahl SM. *Essentials psychopharmacology. The prescriber's guide*. Cambridge: Cambridge University Press 2005; 571.

Stahl SM, Mignon L, Meyer JM. Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? *Acta Psychiatr Scand* 2009; 119: 171-179.

Steffen LM, Cushman M, Peacock JM, Heckbert SR, Jacobs DR Jr, Rosamond WD, Folsom AR. Metabolic syndrome and risk of venous thromboembolism: Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *J Thromb Haemost*. 2009; 7: 746-751.

Straus SM, Bleumink GS, Dieleman JP, van der Lei J, 't Jong GW, Kingma JH, Sturkenboom MC, Stricker BH. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 1293-1297.

Strudsholm U, Johannessen L, Foldager L, Munk-Jørgensen P. Increased risk for pulmonary embolism in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005; 7: 77-81.

Sucharda P. Metabolický syndrom, tělesná hmotnost a žilní trombóza – editorial. *Vnitř Lék* 2009; 55: 89-90.

Suvisaari JM, Sarni SI, Perala J et al. Metabolit syndrome among persons with schizophrenia and other psychotic disorders in a general population survey. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1045.

Šteiner I, Matějek T. Embolie plicnice pohledem času. *Čes slov Patol* 2003; 39: 185-188.

Švestka J. Antipsychotika. In: Höschl C, Libiger J, Švestka J (eds.). *Psychiatrie*. 2. vydání. Praha: Tigis 2004; 696-708.

Švestka J, Synek O, Tomanová J, Rodáková I, Cejpková A. Differences in the effect of second-generation antipsychotics on prolactinaemia: Six weeks open-label trial in female in-patients. *Neuroendocrinol Lett* 2007; 28: 881-888.

Taylor D, Paton C, Kerwin R. *Prescribing guidelines*. 9th edition. London: Inphorma healthcare 2007; 543.

Thakore JH. Metabolic syndrome and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2005; 186: 455-456.

Thakore JH, Mann JN, Vlahos I. Increased visceral fat distribution in drug-naive and drug-free patients with schizophrenia. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 137-141.

Thomassen R, Vanderbroucke JP, Rosendaal FR. Antipsychotics medication and venous thrombosis. *Br J Psychiatry* 2001;179:63-66.

Thompson CB, Jakubowski JA, Quin PG, Deykin D, Valeri CR. Platelet size as a determinant of platelet function. *J Lab Med* 1983;101:205-213.

Toki S, Morinobu S, Toshibo A, Yamawaki S. A case of venous thromboembolism probably associated with hyperprolactinemia after the addition of olanzapine to typical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1576-1577.

Turpie AGG, Norris TM.: Thromboprophylaxis in medical patients, the role of LMWH, *Thromb Haemost* 2004; 92: 3-12.

Tůma I, Masopust J, Malý R. Antipsychotiky indukované myokarditidy a kardiomyopatie. In: Raboch J, Zrzavecká I, Doubek P. Nemocná duše – nemocný mozek: klinická zkušenost a fakta. Sborník přednášek a abstrakt VI. Sjezdu České psychiatrické společnosti s mezinárodní účastí. Praha: Galén 2006a; 251-253.

Tůma I, Masopust J, Malý R. Kardiovaskulární rizika léčby antipsychotiky. *Remedia* 2006b; 16: 587-593.

Urban A, Masopust J, Malý R, Hosák L, Kalnická D. Prolactin as a factor for increased platelet aggregation. *Neuro Endocrinol Lett* 2007; 28: 518-523 .

Van Harten PN, Van Agtmael MA. Complete anticoagulation for treatment of neuroleptic malignant syndrome ? *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1103-1104.

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.

Varia I, Krishnan RR, Davidson J. Deep-vein thrombosis in antipsychotic drugs. *Psychosomatics* 1983; 24: 1097-1098.

Verma SK, Subramaniam M, Liew A, Poon LY. Metabolic risk factors in drug-naive patients with first-episode psychosis. *J Clin Psychiatry* 2009 (Epub ahead of print).

Vik-Mo AO, Birkenaes AB, Ferno J, Jonsdottir H, Andreassen OA, Steen VM. Increased expression of lipid biosynthesis genes in peripheral blood cells of olanzapine-treated patients. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11: 679-684.

Virchow R. Phlogose und Thrombose im Gefäßsystem. In: Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medizin. Frankfurt: Staatsdruckerei; 1856.

Vlay SC. Sudden Cardiac Death: An Overview. In: Vlay SC (Ed.). A Practical Approach to cardiac Arrhythmias. Boston: Little, Brown and Company 1996;1-11.

Von Hausswolff-Juhlin Y, Bjartveit M, Lindström E, Jones P. Schizophrenia and physical health problems. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 119 (Suppl. 438): 15-21.

Waage IM, Gedde-Dahl A. Pulmonary embolism possibly associated with olanzapine treatment. *BMJ* 2003;327:1384.

Waddington JL, Youssef HA, Kinsella A. Mortality in schizophrenia. Antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergics over the course of a 10-year prospective study. *Br J Psychiatry* 1998; 173: 325-329.

Wallaschowski H et al. PRL as a Novel Potent Cofactor for Platelet Aggregation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5912-5919.

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* 2003a; 23: 479-483.

Wallaschowski H et al. Prolactin receptor signaling during platelet activation. *Horm Metab Res* 2003b; 35: 228-235.

Wallaschowski H, Kobzar A, Sokolova O, Siegemund A, Stepan H, Faber R, Eigenthaler M, Lohmann T. Differences in platelet activation by prolactin and leptin. *Horm Metab Res* 2004; 36: 1-6.

Walker AM, Lanza LL, Arellano F, Rothman KJ. Mortality in current and former users of clozapine. *Epidemiology* 1997;8:671-677.

Walsh MT, Ryan M, Hillmann A, Condren R, Kenny D, Dinan T, Thakore JH. Elevated expression of integrin alpha(IIb) beta(IIIa) in drug-naïve, first-episode schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 874-879.

Wehmeier PM, Heiser P, Remschmidt H. Myocarditis, pericarditis and cardiomyopathy in patients treated with clozapine. *J Clin Pharm Ther* 2005; 30: 91-96.

Weiden PJ, Mackell JA, McDonnell DD. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. *Schizophr Res* 2004; 66: 51-57.

Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients' probability of pulmonary embolism: increasing the model's utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemostat* 2000; 83: 416-420.

Widimský J, Malý J. Akutní plicní embolie a žilní trombóza. 2. rozšířené a přepracované vydání. Praha: Triton 2005; 381.

Widimský J, Malý J, Eliáš P, Lang O, Franc P, Roztočil K. Doporučení diagnostiky, léčby a prevence plicní embolie, verze 2007. *Cor Vasa* 2008; 50 (Suppl): 1S25–1S72.

Wooltorton E. Antipsychotic clozapine (Clozaril): myokarditis and cardiovascular toxicity. *CMAJ* 2002; 166: 1185-1186.

Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart* 2003; 89: 1363-1372.

Zareba W, Lin DA. Antipsychotic drugs and QT interval prolongation. *Psychiatr Q* 2003; 74: 291-306.

Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, et al. The metabolic syndrome: a global public health problem and new definition. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12: 295-300.

Zornberg GI, Jick H. Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: a case control study. *Lancet* 2000; 356: 1219-1223.

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

- ACLA** – antikardiolipinové protilátky
- ADA** – American Diabetes Association
- ADG** – antipsychotika II. generace
- ADP** - adenosindifosfát
- AHR** – adjustované hazard ratio
- ANTRE** - ANtipsychotika, Trombóza, Embolie projekt
- AOR** – adjustované odds ratio
- AP** - antipsychotika
- APA** – antifosfolipidové protilátky
- APG** – antipsychotika I. generace
- APS** – antifosfolipidový syndrom
- ARR** – adjustované risk ratio
- AT** – antitrombin
- ATP III** - Adult Treatment Panel III
- AZCERT** - Arizona Centre for Education and Research on Therapeutics
- BMI** – Body Mass Index
- BNP** - Brain Natriuretic Peptide
- CATIE** - Clinical Antipsychotics Trials of Intervention Effectiveness
- CI** – confidence interval (interval spolehlivosti)
- CGI** – Clinical Global Impression
- CK-MB** – kreatinkináza, myokardiální frakce
- CMP** – cévní mozková příhoda
- CRF** - corticotropin releasing factor
- CRP** – C-reaktivní protein
- CT** – výpočetní tomografie
- CUtLASS** - Cost Utility of the Latest Antipsychotic drugs in Schizophrenia Study
- DAI-10** – Drug Attitude Inventory, 10položková verze
- DKA** – diabetická ketoacidóza
- DM** – diabetes mellitus
- DM2** - diabetes mellitus 2. typu
- EKG** - elektrokardiogram
- ELISA** – Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

EDITH - Etude des Déterminants/Interaction de la Thrombose veineuse (studie)
FDA – The Food and Drug Administration
FDP - fibrinogen degradační produkty
F - faktor
FII – faktor II
FVIII – faktor VIII
GAF - Global Assesment of Functioning
GPL - fosfolipidové jednotky ve třídě IgG
HAK – hormonální antikoncepce
HCY - homocystein
HDL - lipoprotein o vysoké hustotě (High Density Lipoprotein)
HHS - hyperglykemický hyperosmolární syndrom
HIV – human immunodeficiency virus
HOMA - Homeostasis Model Assessment
HPA - hypothalamo-pituito-adrenální osa
HTN – hypertenzní nemoc
HRV - Heart Rate Variability
hsCRP – high sensitivity CRP
HST – hormonální substituční terapie
HŽT – hluboká žilní trombóza
H1 – histaminový receptor, typ 1
ICAM - Intercellular Adhesion Molecule
IDF – International Diabetes Federation
IgG – imunoglobulin G
IgM – imunoglobulin M
ICHDK – ischemická choroba dolních končetin
ICHS – ischemická choroba srdeční
IL-1 – interleukin 1
IL-6 – interleukin 1
INR - International Normalized Ratio
KMP - kardiomyopatie
KVO – kardiovaskulární onemocnění
KW-H - Kolmogorov-Smirnovův test
LA – lupus antikoagulans

LDL - lipoprotein o nízké hustotě (Low Density Lipoprotein)
LIA – Latex Immuno Assay
LITE - Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology
LMWH – nízkomolekulární heparin
MK - myokarditida
MKN-10 – Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize
MPL - fosfolipidové jednotky ve třídě IgM
MR – magnetická rezonance
MS – metabolický syndrom
MTFHR – methylenetetrahydrofolát reduktáza
MW-U - Mann-Whitneyův U test
M3 – muskarinový receptor, typ 3
np – nízkopotentní (nízkoúčinná) antipsychotika I. generace
NSS – náhlá srdeční smrt
NT-proBNP – prohormon pro BNP
OC – perorální antikoncepce
OKH – Oddělení klinické hematologie
OR – Odds ratio (poměr rizik)
PAI-1 - inhibitor tkáňového aktivátoru plazminogenu
PANSS - The Positive and Negative Syndrome Scale
PC – protein C
PE – plicní embolie
PK FN – Psychiatrická klinika Fakultní nemocnice
PS – protein S
RF – rizikový faktor
SD – směrodatná odchylka
SWN - Subjective Well-being Neuroleptics scale
TAG – triglyceridy
TDP - torsades de pointes
TEN – tromboembolická nemoc
TIA – tranzitorní ischemická ataka
TNF – tumor nekrotizující faktor alfa
t-PA - tkáňový aktivátor plazminogenu
UFH – nefrakcionovaný heparin

UZ - ultrasonografie

u-PA - aktivátor plazminogenu urokinázového typu

ÚKBD – Ústav klinické biochemie a diagnostiky

ÚKIA – Ústav klinické imunologie a alergologie

VCAM - Vascular Cell Adhesion Molecule

vp – vysokopotentní (vysokoučinná) antipsychotika I. generace

WHO – Světová zdravotnická organizace

WMP - Wilcoxonův párový test

β2-GP I - protilátky proti β2-glykoproteinu I

5HT2 – serotoninový receptor, typ 2

5HT2A – serotoninový receptor, typ 2A

5HT2C– serotoninový receptor, typ 2C

SEZNAM PUBLIKACÍ

Původní články a statě ve sbornících

Masopust J, Malý R, Urban A, Hosák L, Čermáková E. Antipsychotic drugs as a risk factor for venous thromboembolism. *Int J Psych Clin Practice* 2007; 11: 246-249. **(IF 0,446)**

Malý R, **Masopust J**, Hosák L, Konupčíková K. Assessment of a risk of venous thromboembolism and its possible prevention in psychiatric patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 62: 3-8. **(IF 1,399)**

Vališ M, Taláb R, Andrys C, Šťourač P, **Masopust J**, Kalnická D, Waberžinek G. Tau-protein, fosforylovaný tau-protein a beta-amyloid42 v likvoru u demencí a roztroušené sklerózy. *Cesk Slov Neurol N* 2008; 71/104: 139-145. **(IF 0,319)**

Urban A, Kremláček J, Masopust J, Libiger J. **Visual mismatch negativity among patients with schizophrenia.** *Schizophr Res* 2008; 102: 320-328. **(IF 4,174)**

Hort J, Vališ M, Waberzinek G, Taláb R, Glossová L, Bojar M, Vyhnálek M, Skoda D, **Masopust J**, Šťourač P. Proportion of tau protein to phosphorylated tau protein CSF levels in differential diagnosis of dementia. *Nervenarzt* 2008; 79: 891-898. **(IF 0,814)**

Vališ M, Taláb R, Šťourač P, Andrys C, **Masopust J**. Tau protein, phosphorylated tau protein and beta-amyloid42 in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *Neuroendocrinol Lett* 2008; 29: 971-976. **(IF 1,359)**

Masopust J, Tvrda V, Libigerová E: Syndrom profesionálního vyhoření. *Ošetrovatelství* 1999; 1: 15-19.

Malý R, **Masopust J**, Konupčíková K. Stanovení rizika a možnosti prevence žilní tromboembolické nemoci u psychiatrických nemocných. *Psychiatrie* 2006; 10: 216-219.

Masopust J. Dlouhodobá léčba schizofrenie a tělesné zdraví. In: Maršálek M et al. Posuzování profilu antipsychotika: příklad sertindolu. Mýtus a skutečnost. Praha: Galén 2007; 13-35.

Masopust J, Libiger J, Köhler R, Urban A, Čermáková E. Spokojenost nemocných s léčbou antipsychotiky. Čes a slov Psychiat 2009; 105: 12-19.

Přehledové články a kazuistiky

Masopust J, Hosák L, Waberžinek G, Kunc P. Cerebello-olivární atrofie s demencí. Čes a slov Neurol Neurochir 2003; 66/99: 64-69. **(IF 0,047)**

Urban A, **Masopust J,** Malý R, Hosák L, Kalnická D. Prolactin as a factor for increased platelet aggregation. Neuroendocrinol Lett 2007; 28: 518-523. **(IF 1,443)**

Vališ M, Taláb R, Bártová J, Hůlek P, Žižka J, **Masopust J.** Pozdní manifestace Wilsonovy choroby: kazuistika. Cesk Slov Neurol N 2007; 70/103: 328-331. **(IF 0,037)**

Konupčíková K, Masopust J, Vališ M, Horáček J. **Dementia in a patient with Fahr's syndrome.** Neuroendocrinol Lett 2008; 29: 431-434. **(IF 1,359)**

Masopust J, Tůma I, Libiger J. Adjunctive aripiprazole decreased metabolic side effects of clozapine treatment. Neuroendocrinol Lett 2008; 29: 435-437. **(IF 1,359)**

Malý R, **Masopust J,** Hosák L, Urban A. Four cases of venous thromboembolism associated with olanzapine. Psychiatry Clin Neurosci 2009; 63: 116-118. **(IF 1,399)**

Masopust J, Urban A, Vališ M, Malý R, Tůma I, Hosák L. Repeated occurrence of clozapine-induced myocarditis in a patient with schizoaffective disorder and comorbid Parkinson's disease. Neuroendocrinol Lett 2009; 30: 19-21. **(IF 1,359)**

Vališ M, Belada D, Taláb R, Hrudková M, **Masopust J**, Hornychová H, Klzo L, Kanta M, Malý J. Progresivní multifokální leukoencefalopatie jako komplikace léčby lymfomu – kazuistika. *Cesk Slov Neurol N* 2009; 72/105: 159-161. **(IF 0,319)**

Masopust J, Hosák L, Lenderová Z. Rozvoj paranoidní psychózy po podání fluoxetinu – kazuistika. *Česká a slov Psychiat* 2001; 97: 294-298.

Pidrman V, **Masopust J**: Psychoedukační program Prelapse. *Psychiat pro praxi* 2002; 3: 161-167.

Masopust J, Urban A, Hosák L, Slabá L, Urbanová E. Cerebello-olivární atrofie s demencí - kazuistika. *Psychiatrie* 2003; 7 (Suppl 2): 73-74.

Hosák L, **Masopust J**, Žižka J, Slabá L. Adaptační schopnost mozkové tkáně při chronickém triventrikulárním hydrocefalu - kazuistika. *Psychiatrie* 2003; 7 (Suppl 2): 36.

Urban A, **Masopust J**, Lenderová Z, Libiger J, Urbanová E, Vališ M, Kupka K. Multisystémová atrofie s demencí - kazuistika. *Psychiatrie* 2003; 7 (Suppl 2): 136-137.

Masopust J, Vališ M. Léčba psychických komplikací Parkinsonovy nemoci. *Psychiat pro praxi* 2003; 4: 254-258.

Vališ M, **Masopust J**, Urban A. Hormonální substituční terapie a demence. *Psychiat pro praxi* 2003; 4: 267.

Masopust J. Syndrom profesionálního vyhoření. *Practicus* 2003; 2 (10): 16-17.

Masopust J, Grim J, Hosák L, Lenderová Z, Urban A, Žižka J. Amnestický syndrom. *Psychiatrie* 2004; 8: 39-44.

Masopust J, Vališ M. **Psychofarmakoterapie psychických komplikací Parkinsonovy nemoci. *Neurol pro praxi* 2004; 5: 155-158.**

Urban A, **Masopust J**, Malý R. Prolaktin jako faktor zvýšené agregace destiček. *Psychiatrie* 2005; 9: 56-59.

Vališ M, Taláb R, **Masopust J**. Únava u roztroušené sklerózy. *Neurol pro praxi* 2005; 6: 40-41.

Masopust J, Urban A, Malý R. Antipsychotika – rizikový faktor žilní tromboembolické nemoci ? *Psychiat pro praxi* 2005; 6: 80-82.

Masopust J, Urban A, Vališ M. Psychopatologické příznaky jako první projevy gliomu. *Čes a slov Psychiat* 2005; 101: 160-166.

Masopust J, Říhová Z, Urban A, Zumrová A. Kognitivní a emoční změny u spinocerebelární ataxie. *Psychiat pro praxi* 2005; 6: 297-301.

Masopust J. Psychopatologie u mozkových nádorů. *Psychiatrie* 2006; 10 (Suppl 2): 54-57.

Masopust J, Urban A, Vališ M. Jaká je budoucnost quetiapinu ? *Psychiat pro praxi* 2006; 7: 43-49.

Malý R, **Masopust J**, Konupčíková K. Prevence žilní tromboembolické nemoci v psychiatrii. *Vnitř Lék* 2006; 52 (Suppl 1): 73-78.

Masopust J. Efektivita léčby schizofrenie ve světle dvou fází studie CATIE. *Psychiat pro praxi* 2006; 7: 235-240.

Masopust J, Tůma I. Sledování bezpečnosti při dlouhodobé léčbě antipsychotiky. *Psychiatrie* 2006; 10: 226-232.

Tůma I, **Masopust J**, Malý R. Kardiovaskulární rizika léčby antipsychotiky. *Remedia* 2006; 16: 587-593.

Masopust J, Libiger J, Tůma I. Aripiprazol v kombinaci s klozapinem zlepšil nežádoucí metabolické příznaky. *Psychiatrie* 2007; 11: 101-103.

Masopust J, Vališ M, Taláb R. Psychické příznaky roztroušené mozkomíšní sklerózy. *Čes a slov Psychiat* 2007; 103: 47-54.

Masopust J. Nežádoucí účinky antipsychotik - nová rizika a jak je rozpoznat. *Praktický lékař* 2007; 87: 368-373.

Masopust J, Malý R, Kalnická D. Praktické tipy pro sledování bezpečnosti při dlouhodobé léčbě antipsychotiky. *Psychiat pro praxi* 2007; 8: 180-184.

Masopust J, Malý R. Monitorování nežádoucích účinků antipsychotik při dlouhodobé léčbě. Dostupné na: <http://www.epsiatrie.cz> (2007).

Masopust J, Urban A. Třetí kazuistika. In: Maršálek M et al. Posuzování profilu antipsychotika: příklad sertindolu. Mýtus a skutečnost. Praha: Galén 2007; 95-98.

Urban A, **Masopust J**. Čtvrtá kazuistika. In: Maršálek M et al. Posuzování profilu antipsychotika: příklad sertindolu. Mýtus a skutečnost. Praha: Galén 2007; 98-101.

Masopust J, Urban A, Kalnická D, Malý R. Hyperprolaktinémie při léčbě antipsychotiky v praxi. Dostupné na: <http://www.epsiatrie.cz> (2008).

Masopust J, Malý R, Urban A, Hosák L, Konupčíková K. Antipsychotika a žilní tromboembolizmus. *Psychiatrie* 2008; 12: 154-159.

Přednášky na odborných setkáních (postery nejsou uvedeny)

Masopust J, Malý R, Konupčíková K, Kalnická D, Hons J. Metabolické parametry u nemocných schizofrenií léčených antipsychotiky. 14. celostátní conference biologické psychiatrie s mezinárodní účastí. Luhačovice 10.-13.6. 2009.

Masopust J, Libiger J, Köhler R, Urban A, Čermáková E. Subjektivní prožívání antipsychotické léčby. 51. Česko-slovenská neuropsychofarmakologická konference. Lázně Jeseník 7.-10. 1. 2009.

Masopust J, Köhler R, Libiger J. Subjektivní spokojenost pacientů v ambulantní péči a antipsychotická léčba. 51. Česko-slovenská neuropsychofarmakologická konference. Lázně Jeseník 7.-10. 1. 2009.

Masopust J, Urban A, Říhová Z, Zumrová A, Urbanová E, Vališ M. Kognitivní a emoční změny při degenerativním onemocnění mozečku. 51. Česko-slovenská neuropsychofarmakologická konference. Lázně Jeseník 7.-10. 1. 2009.

Masopust J, Malý R, Konupčíková K, Kalnická D, Bitnerová L, Horáčková I, Bažant J. Sledování kardiometabolického rizika u nemocných schizofrenií. 51. Česko-slovenská neuropsychofarmakologická konference. Lázně Jeseník 7.-10. 1. 2009.

Masopust J. Proč léčit dlouhodobě olanzapinem ? 51. Česko-slovenská neuropsychofarmakologická konference. Lázně Jeseník 7.-10. 1. 2009.

Masopust J, Vališ M. Psychopatologie u demencí (videokazuistiky). Mezioborový seminář Centra pro neurovědy LF a FN HK. Hradec Králové 18.6. 2008.

Masopust J, Vališ M. Psychopatologie u Parkinsonovy nemoci. Mezioborový seminář Centra pro neurovědy LF a FN HK. Hradec Králové 18.6. 2008.

Masopust J, Malý R, Konupčíková K, Kalnická D. Skránink kardiometabolického rizika u nemocných schizofrenií. VII. Sjezd České psychiatrické společnosti. Špindlerův Mlýn 14.6. 2008.

Masopust J. Kdy je nemocný spokojen s léčbou antipsychotiky ? 50. Česko-slovenská neuropsychofarmakologická konference. Lázně Jeseník 9.-13.1. 2008.

Masopust J. Komplikace léčby antipsychotiky v praxi. Kolégium schizofrénie. Mojmirovce (Slovensko) 1.6. 2007.

Masopust J. Jaká laboratorní vyšetření jsou potřebná při léčbě psychofarmaky ? Vědecká schůze Psychiatrické společnosti ČLS JEP, psychofarmakologická sekce. Praha 2.5. 2007.

Masopust J. Sledování bezpečnosti při dlouhodobé léčbě antipsychotiky. Vzdělávací kurz ČNPS „Farmakoterapie duševních poruch“. Černý důl 11.11. 2006.

Masopust J, Malý R, Konupčíková K. Návrh algoritmu tromboprolaxe u psychiatrických nemocných. Vědecká schůze Psychiatrické společnosti ČLS JEP. Praha 1.11.2006

Masopust J, Malý R, Konupčíková K. Návrh algoritmu tromboprolaxe u psychiatrických nemocných. VI. Sjezd Psychiatrické společnosti ČLS JEP. Špindlerův Mlýn 8.-11.6. 2006.

Masopust J. Spokojenost nemocných s léčbou antipsychotiky. Symposium severočeských psychiatrů. Staré Splavy 2.6. 2006.

Masopust J. Psychopatologie u mozkových nádorů. Symposium Společnosti pro biologickou psychiatrii „Funkční neuroanatomie v psychiatrii“. Jihlava 22.4. 2006.

Masopust J, Malý R, Konupčíková K. Návrh algoritmu tromboprolaxe u psychiatrických nemocných. Regionální psychiatrický seminář. Černý Důl 7.4. 2006.

Masopust J, Urban A, Říhová Z, Urbanová E, Zumrová A, Křepelová A, Vališ M. Kognitivní změny u spinocerebelární ataxie. Neuro-ski. Harrachov 18.3. 2006.

Masopust J, Urban A, Vališ M. Léčba psychózy u Parkinsonovy nemoci klozapinem – kazuistika. 33. Šerclovy dny. Harrachov, říjen 2005.

Masopust J, Urban A, Zumrová A, Říhová Z. Poruchy kognice a emotivity při cerebelárních lézích. Seminář Kliniky dětské neurologie UK 2. LF a FN Motol. Praha, 15.6. 2005.

Masopust J, Urban A, Vališ M. Multisystémová atrofie s demencí ? Klub abnormálních pohybů. Seminář Neurologické kliniky I. LF UK a VFN v Praze. Praha, 19.1. 2005.

Masopust J, Urban A, Vališ M. Psychopatologické příznaky jako první projev gliomu mozku. Společný seminář s Psychiatrickou klinikou FN a LF UK Bratislava. Bratislava 19.11. 2004.

Masopust J, Zumrová A, Urban A, Kremláček J, Říhová Z, Urbanová E. Asociace nálezů funkčních zobrazovacích metod a kognitivního postižení pacientů se spinocerebelární ataxií – pilotní studie. 51. Neurofyzilogický kongres. Srní 5.11. 2004.

Masopust J, Urban A, Vališ M. Psychopatologické příznaky jako první projev gliomu mozku. Vědecká schůze Psychiatrické společnosti. Praha 6.10. 2004.

Masopust J, Urban A, Lenderová Z. – Ovlivňuje mozeček kognitivní funkce a emotivitu ? Regionální psychiatrický seminář. Černý Důl 2.4. 2004.

Masopust J, Urban A, Hosák L, Slabá L, Urbanová E. Cerebello-olivární atrofie s demencí. 11. celostátní konference biologické psychiatrie. Luhačovice 11.-14.6. 2003.

Masopust J, Hosák L., Urban A., Urbanová E. Cerebello-olivární atrofie s demencí. Regionální psychiatrický seminář, Hrubá Skála 4.4. 2003.

Masopust J, Hosák L., Lenderová Z.: Rozvoj paranoidní psychózy po podání fluoxetinu. Regionální psychiatrický seminář, Hrubá Skála, 31.3. 2001.

PŘÍLOHY

Masopust J, Malý R, Urban A, Hosák L, Čermáková E. Antipsychotic drugs as a risk factor for venous thromboembolism. *Int J Psych Clin Practice* 2007; 11: 246-249. **(IF 0,446)**

Malý R, **Masopust J**, Hosák L, Konupčíková K. Assessment of a risk of venous thromboembolism and its possible prevention in psychiatric patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 62: 3-8. **(IF 1,399)**

Malý R, **Masopust J**, Konupčíková K. Stanovení rizika a možnosti prevence žilní tromboembolické nemoci u psychiatrických nemocných. *Psychiatrie* 2006; 10: 216-219.

Malý R, **Masopust J**, Konupčíková K. Prevence žilní tromboembolické nemoci v psychiatrii. Doporučení pro klinickou praxi. Dostupné na: <http://www.thrombosis.cz> (2006).

Masopust J, Malý R, Urban A, Hosák L, Konupčíková K. Antipsychotika a žilní tromboembolizmus. *Psychiatrie* 2008; 12: 154-159.

Malý R, **Masopust J**, Hosák L, Urban A. Four cases of venous thromboembolism associated with olanzapine. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 63: 116-118. **(IF 1,399)**

Masopust J, Urban A, Malý R. Antipsychotika – rizikový faktor žilní tromboembolické nemoci ? *Psychiat pro praxi* 2005; 6: 80-82.

Urban A, **Masopust J**, Malý R, Hosák L, Kalnická D. Prolactin as a factor for increased platelet aggregation. *Neuroendocrinol Lett* 2007; 28: 518-523. **(IF 1,443)**

Urban A, **Masopust J**, Malý R. Prolaktin jako faktor zvýšené agregace destiček. *Psychiatrie* 2005; 9: 56-59.

Tůma I, **Masopust J**, Malý R. Kardiovaskulární rizika léčby antipsychotiky. *Remedia* 2006; 16: 587-593.

Masopust J, Urban A, Vališ M, Malý R, Tůma I, Hosák L. Repeated occurrence of clozapine-induced myocarditis in a patient with schizoaffective disorder and comorbid Parkinson's disease. *Neuroendocrinol Lett* 2009; 30: 19-21. **(IF 1,359)**

Masopust J. Nežádoucí účinky antipsychotik - nová rizika a jak je rozpoznat. *Praktický lékař* 2007; 87: 368-373.

Masopust J, Tůma I. Sledování bezpečnosti při dlouhodobé léčbě antipsychotiky. *Psychiatrie* 2006; 10: 226-232.

Masopust J, Malý R, Kalnická D. Praktické tipy pro sledování bezpečnosti při dlouhodobé léčbě antipsychotiky. *Psychiat pro praxi* 2007; 8: 180-184.

Masopust J, Malý R. Monitorování nežádoucích účinků antipsychotik při dlouhodobé léčbě. Dostupné na: <http://www.epsiatrie.cz> (2007).

Masopust J, Tůma I, Libiger J. Adjunctive aripiprazole decreased metabolic side effects of clozapine treatment. *Neuroendocrinol Lett* 2008; 29: 435-437. **(IF 1,359)**

Masopust J, Libiger J, Tůma I. Aripiprazol v kombinaci s klozapinem zlepšil nežádoucí metabolické příznaky. *Psychiatrie* 2007; 11: 101-103.

SHORT COMMUNICATION

Antipsychotic drugs as a risk factor for venous thromboembolism

JIRÍ MASOPUST¹, RADOVAN MALÝ², ALEŠ URBAN¹, LADISLAV HOSÁK¹ & EVA ČERMÁKOVÁ³

¹Department of Psychiatry, Charles University in Prague, Faculty of Medicine, Hradec Králové and University Hospital Hradec Králové, Czech Republic, ²1st Department of Internal Medicine, Charles University in Prague, Faculty of Medicine, in Hradec Králové and University Hospital Hradec Králové, Czech Republic, and ³Department of Medical Biophysics, Charles University in Prague, Faculty of Medicine, Hradec Králové, Czech Republic

Abstract

Objective. We assessed whether antipsychotic drugs represent a risk factor for venous thromboembolism by comparing the prevalence of antipsychotic drugs use in a population of patients with venous thromboembolism versus a group of individuals treated for hypertension. **Methods.** We identified 266 patients (141 women) diagnosed as having venous thromboembolism at the average age of 43.1 ± 11 years who had been hospitalized in the University Hospital in Hradec Králové from 1 January 1996 to 31 December 2004. Two hundred and seventy-four patients (140 women) with arterial hypertension, with an average age of 48.3 ± 8.8 years, represented the control population. **Results.** Use of antipsychotic drugs was moderately more frequent in the group of patients with venous thromboembolism as compared with the control group subjects (4.89 vs. 1.82%; odds ratio 2.76; 95% confidence interval = 1.01–7.55). **Discussion.** We discuss the possible mechanisms of venous thromboembolism induced by antipsychotic agents – hypoactivity, blood status, obesity, abnormal coagulation, autoimmune mechanisms, and hyperhomocysteinemia. **Conclusion.** Our results indicate the possibility of an increased risk for venous thromboembolism in patients using antipsychotic drugs. It is necessary to seriously consider this possible adverse effect owing to its potentially fatal consequences.

Key Words: Antipsychotic drugs, venous thrombosis and embolism, obesity, coagulation, hyperhomocysteinemia

Introduction

First case reports on venous thromboembolism (VTE) in patients treated with chlorpromazine were published in German literature shortly after the antipsychotic action of this preparation had been revealed in 1953. Grahmann et al. [1] described deep vein thrombosis in 11 out of 338 subjects receiving chlorpromazine. Zornberg et al. [2] estimated the risk of idiopathic venous thromboembolism in a population of 29,952 patients treated with both conventional and atypical antipsychotic drugs. The authors found that current exposure to conventional antipsychotics was associated with a significantly increased risk of idiopathic VTE compared with non-use (adjusted odds ratio 7.1). The possibility of pulmonary embolism should be considered in patients receiving clozapine who present with deep-vein thrombosis (DVT) [3]. Based upon the extent of use observed in the US Clozapine National Registry, the mortality rate associated with pulmonary embolus was one death per 3450 person-years of

use. This rate was about 27.5 times higher than that in the general population of a similar age and gender. Case report series dealing with venous thromboembolism or pulmonary embolism associated with risperidone [4] or olanzapine [5] were also published.

This is a retrospective case-control study of patients with a first event of deep-vein thrombosis and/or pulmonary embolism (PE) versus hospital controls without VTE. The aim of our study was to estimate the risk for VTE conferred by use of antipsychotic drugs by comparing the prevalence of antipsychotic drug prescription in the both populations of patients.

Methods

The University Hospital in Hradec Králové is a dominant health care institution in Eastern Bohemia, with 23 departments, 1500 beds, 40,000 patients hospitalized every year on average, and a

catchment area of about 1,000,000 inhabitants. The "hospital's electronic information system" comprises all medical data on patients hospitalized both in the past or recently (demography, medical history, present medical status, diagnoses, laboratory data, medication, weekly summaries, discharge reports).

We retrospectively analysed all electronic case records of patients aged 18–60 years who have been hospitalized with deep-vein thrombosis and/or pulmonary embolism (case group), or arterial hypertension (control group) at the Department of Internal Medicine, University Hospital in Hradec Králové, from 1 January 1996 to 31 December 2004. Subjects with a history of VTE prior to the current hospitalization were excluded from the control group. We estimated antipsychotic drugs use in both groups, i.e. whether every subject had been using any antipsychotic medication regardless of its dose for at least 4 weeks. In the control group, three patients (1%) used warfarin and 15 subjects (5.5%) were treated with acetylsalicylic acid prior to admission; none of them used any antipsychotic drug. We further recorded demographic, clinical and laboratory data of patients taking neuroleptic drugs with concomitant venous thromboembolism. In the case of a lack of relevant information, we also used paper case records of patients or contacted attending outpatient physicians by phone.

The statistical software NCSS 2004 was used to test the difference in antipsychotic drugs use between the case and control groups (Score Farrington & Manning).

We did not present the study to the local Ethics Committee because all analyses were retrospective, did not influence the treatment of the patients in any way, and the results are stated anonymously.

Results

We identified 266 patients (case group; 141 women) diagnosed as having deep-vein thrombosis and/or pulmonary embolism at the average age of 43.1 ± 11 years (18–60 years, median 46 years). The VTE event occurred prior to hospitalization. Two hundred and seventy-four patients (control group; 140 women) with arterial hypertension at an average age of 48.3 ± 8.8 years (18–60 years, median 51 years) represented the control population. Both the case subjects and the controls were Caucasians.

In the case group, 13 patients (4.89%) had used any antipsychotic drug for at least 4 weeks, as compared to five patients (1.82%) in the control group. Use of antipsychotic drugs was moderately increased in the group of patients with DVT and/or PE as compared with the control group subjects (odds ratio 2.76; 95% confidence interval = 1.01–7.55). We did not adjust this result for age and sex, because no data suggest that these variables influence frequency of prescription of antipsychotic drugs [6,7].

Men ($n=7$) and women ($n=6$) were equally represented in the subgroup of 13 case patients who had used antipsychotics (Table I). In this subpopulation, psychotic disorders (paranoid schizophrenia, schizoaffective disorder, delusional disorder) were the most frequent psychiatric diagnostic groups ($n=6$). Antipsychotic drug as a monotherapy was prescribed in 10 cases. No specific preparation markedly prevailed over the other antipsychotic drugs. Spontaneous pulmonary embolism was the most frequent internal diagnosis ($n=7$). Clinical risk factors for VTE were found in five patients (obesity + congestive heart failure + family history of venous thromboembolism; surgery; immobilization + positive history of venous thromboembolism; hormonal replacement therapy;

Table I. Description of the patients with venous thromboembolism and use of antipsychotics.

Case no.	Age at DVT or PE (years) Gender	Diagnosis	Antipsychotic medication and dose (mg/day) Length of use	Diagnostics of DVT (PE)
1	51 Female	Schizoaffective disorder	Clozapine 300 24 years	USG
2	59 Female	Bipolar I disorder	Tiapride 200 1 month	(angiography)
3	57 Male	Alcohol dependence	Tiapride 50 10 months	USG
4	46 Male	Alcohol dependence	Tiapride 200 Oxypromethine decanoate 25/month 4 years	USG (SCTA)
5	58 Female	Paranoid schizophrenia	Haloperidol 7.5 Haloperidol decanoate 50/month 1 year	(lung perfusion scanning)
6	53 Male	Delusional disorder	Olanzapine 5 1 month	USG (SCTA)
7	54 Male	Alcohol dependence	Sulpiride 150 8 months	(SCTA)
8	39 Male	Paranoid schizophrenia	Haloperidol 4.5 Chlorprothixene 50 Penfluridol 20/week 1 year	USG (SCTA)
9	58 Male	Major depressive disorder	Chlorprothixene 65 6 months	USG
10	53 Female	Schizoaffective disorder	Clozapine 400 16 years	(SCTA)
11	53 Male	Delusional disorder	Olanzapine 10 6 months	USG
12	50 Female	Mixed anxiety-depressive disorder	Sulpiride 50 7 months	USG
13	52 Female	Functional dyspepsia	Sulpiride 150 4 years	USG

DVT, deep-vein thrombosis; PE, pulmonary embolism; USG, ultrasonography; SCTA, spiral computed tomography angiography.

trauma+immobilization). A complete laboratory examination of risk factors for VTE was performed in eight subjects. We found mutation in factor V Leiden gene (heterozygous) to be the most frequent laboratory risk factor ($n=4$), in one patient combined with the antiphospholipid syndrome (lupus anti-coagulant). Prothrombin 20210 G/A mutation (heterozygous) was found in one patient. No clinical or laboratory risk factor for venous thromboembolism was detected in two patients. No patient died.

Discussion

There are several ways in which venous thromboembolism in psychiatric patients can be associated with the use of antipsychotic agents. Some antipsychotic drugs (chlorpromazine, clozapine, olanzapine, quetiapine) cause sedation [6], which reduces the subject's movements and contributes to blood stasis. People who take antipsychotic drugs, e.g. clozapine or olanzapine, are at increased risk for obesity [8]. Obesity is a risk factor for deep vein thrombosis. Obese individuals ($n=454$) had higher levels of blood clotting factors VIII and IX than controls in the study conducted by Abdollahi et al. [9]. Use of several psychotropic drugs, e.g. chlorpromazine or clozapine, is associated with an increased blood level of anti-phospholipid antibodies (aPL) which are thrombogenic [4,10]. On the other hand, aPL can be primarily increased in schizophrenic patients [11]. Canoso et al. [12] determined antinuclear antibodies (ANA), antiphospholipid antibodies, rheumatoid factor (RF), and immunoglobulin (Ig) M levels in 184 male chronic psychiatric patients on long-term therapy with neuroleptics, and in 35 age-matched normal male controls. The prevalence of one or more of these autoantibodies was 70% in the neuroleptic-treated patients and 9% in the normal controls. The risk of VTE significantly increases if several causative factors are present at the same time. In this case, the individual odds ratios are not simply added, but multiplied by each other [13,14].

Even if some researchers propose the possibility that VTE may be associated with schizophrenia itself via autoimmune mechanisms [15] or increased homocysteine serum level [16] instead of the medication, we do not suppose that the mental disorder led to thrombosis. Schizophrenia or schizoaffective disorder were diagnosed in only four out of our 13 patients with VTE, while all of them were treated with an antipsychotic drug. We did not see any relation of the duration of antipsychotic drug use to the occurrence of VTE.

A precise diagnosis of venous thromboembolism represents an advantage of our study. The diagnosis was verified with duplex ultrasonography, spiral computer angiography, perfusion pulmonary scintigraphy, echocardiography, and laboratory assess-

ment of d-dimers. A reliable diagnosis of VTE was not always established in some other studies. For example, out of the 99 cases of venous thromboembolism in patients treated with clozapine registered by the FDA (Food and Drug Administration) in the period 1990–1999, objective diagnostics of this complication was performed in only 39% subjects [17]. Our study could not have been based on autopsy reports because no patient died. We also avoided the bias of analysing only the cases reported spontaneously by general practitioners. All subjects with a proper diagnosis recorded in the electronic database of the hospital were included in our study.

This study has some limitations. One of them is the fact that hospital controls were chosen instead of a population sample. We decided not to use control subjects from the general population because comprehensive and relevant data on these individuals were not available. We took advantage of the hospital's electronic information system, which comprises all necessary medical information. We have no particular details of whether the patients were compliant with the prescribed antipsychotic medication or not, which introduces a potential for misclassification of the exposure. The patients' diagnoses were made in a clinical setting, not on the basis of research criteria. The exact biological mechanism to explain the possible association between antipsychotic drugs and venous thromboembolism is unknown. Last, but not least, our results may be biased by potential confounders, e.g., body mass index, history of hip fracture, chronic obstructive pulmonary disease or use of estrogens [18].

Conclusion

This analysis indicates the possibility of a moderately increased risk for venous thromboembolism in psychiatric patients using antipsychotic drugs. Nonetheless, it is necessary for clinicians to consider seriously this possible adverse effect owing to its potentially fatal consequences. Chest pain, breathlessness or asymmetrical oedema of a lower extremity are warning signs in subjects treated with antipsychotic drugs. A history of venous thromboembolism or the presence of other thrombogenic factors should influence the choice of a proper antipsychotic drug for a given patient. We recommend preferred use of a second-generation antipsychotic drug in individuals liable to VTE, because their action is less sedating compared to classical preparations.

Key points

- We retrospectively compared 266 patients with venous thromboembolism (VTE) to 274 subjects with arterial hypertension (without VTE) for antipsychotic drugs use

- Use of antipsychotic drugs was moderately more frequent in the group of patients with venous thromboembolism as compared with the control group (4.89 vs. 1.82%; odds ratio 2.76)
- Hypoactivity, stasis of the blood, obesity, abnormal coagulation, autoimmune mechanisms, and hyperhomocysteinemia are possible mechanisms of VTE induced by antipsychotics

Statement of interest

The authors declare no conflict of interest in connection with the submitted article. The study was supported by Research Projects of the Ministry of Health of the Czech Republic MZO 00179906 and MSM 0021620816.

References

- [1] Grahmann H, Suchenwirth R. Thrombose hazard in chlorpromazine and reserpine therapy of endogenous psychosis. *Nervenarzt* 1959;30:224–5.
- [2] Zornberg GI, Jick H. Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: a case control study. *Lancet* 2000;356:1219–23.
- [3] Kortepeter C, Chen M, Knudsen JF, Dubitsky GM, Ahmad SR, Beitz J. Clozapine and venous thromboembolism. *Am J Psychiatry* 2002;159:876–7.
- [4] Kamijo Y, Soma K, Nagai T, Kurihara K, Ohwada T. Acute massive pulmonary thromboembolism associated with risperidone and conventional phenothiazines. *Circ J* 2003;67:46–8.
- [5] Hägg S, Tatting P, Spigset O. Olanzapine and venous thromboembolism. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:299–300.
- [6] American College of Neuropsychopharmacology. *Neuropsychopharmacology. The fifth generation of progress*. 1st ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
- [7] Marder SR, van Kammen DP. Dopamine receptor antagonists. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. *Comprehensive textbook of psychiatry*. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p 2356–77.
- [8] American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:596–601.
- [9] Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost* 2003;89:493–8.
- [10] Hägg S, Spigset O, Söderström TG. Association of venous thromboembolism and clozapine. *Lancet* 2000;355:1155–6.
- [11] 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;14:73–8.
- [12] Canoso RT, Oliveira RM, Nixon RA. Neuroleptic-associated autoantibodies. A prevalence study. *Biol Psychiatry* 1990;27:863–70.
- [13] Alhenc-Gelas M, Aiach M, de Moerloose P. Venous thromboembolic disease: risk factors and laboratory investigation. *Semin Vasc Med* 2001;1:81–7.
- [14] Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999;82:610–9.
- [15] Song C, Leonard BE. *Fundamentals of psychoneuroimmunology*. 1st ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2000.
- [16] Applebaum J, Shimon H, Sela BA, Belmaker RH, Levine J. Homocysteine levels in newly admitted schizophrenic patients. *J Psychiatr Res* 2004;38:413–6.
- [17] Knudsen JF, Kortepeter C, Dubitsky GM, Ahmad SR, Chen M. Antipsychotic drugs and venous thromboembolism (letter). *Lancet* 2000;356:252–3.
- [18] 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;165:2677–82.

Review Article

Assessment of risk of venous thromboembolism and its possible prevention in psychiatric patients

Radovan Malý, MD, PhD,¹ Jiří Masopust, MD,² Ladislav Hosák, MD, PhD² and Kateřina Konupčíková, MD²

¹First Department of Internal Medicine and ²Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital, Hradec Králové, Czech Republic

Aims: The aim of the present study was to compile a specific algorithm of prevention of venous thromboembolism in hospitalized psychiatric patients because this specific issue has not been addressed sufficiently in the literature.

Methods: The computer database MEDLINE was searched using key words (schizophrenia OR depression OR bipolar) AND (antipsychotic OR antidepressant) AND (venous thromboembolism OR pulmonary embolism) AND (prevention OR prophylaxis) in 2006.

Results: Based on the literature regarding non-surgical and surgical patients with respect to specificities in mental disorders (obesity induced with psychotropic drugs, possible catatonia, physical restraint, potential dehydration, antipsychotic treatment), a scoring system and a synoptic algorithm of

prevention of venous thromboembolism modified for hospitalized psychiatric patients, were suggested.

Conclusions: According to the authors' knowledge this is the first attempt to establish such guidelines exclusively in psychiatry. Individual preventative clinical measures are suggested, ranging from regular physical exercise of lower extremities to repeated parenteral application of high doses of heparin tailored to every patient's risk for venous thromboembolism. Economic data support implementation of a proposed decision procedure into psychiatric clinical practice. Prospective discussion of its international applicability would be beneficial from both the clinical and the scientific points of view.

Key words: prevention, psychiatry, psychotropic drugs, venous thrombosis and embolism.

VENOUS THROMBOEMBOLISM (VTE) is one of the main causes of morbidity and mortality in hospitalized non-surgical patients. Increasing age, prolonged immobilization, history of VTE, cancer, surgery, trauma, acute ischemic stroke, obesity, pregnancy, puerperium, hormone therapy, varicose veins, and significant heart failure represent important clinical risk factors for VTE. In contrast, mutation in factor V Leiden or prothrombin genes, deficiency of

antithrombin, protein C or S, hyperhomocysteinemia, high concentrations of factors VIII, IX or XI, antiphospholipid syndrome, disfibrinogenemia, and abnormal fibrinolysis are prominent laboratory risk factors. Combination of several factors increasing the risk of VTE in one patient at the same time is common.^{1,2} Risk of VTE is increased in psychiatric patients as compared to mentally healthy people,^{3,4} especially in schizophrenia and bipolar disorder.⁵ Meier-Ewert *et al.* found a fivefold higher incidence of VTE in patients treated with antipsychotics (AP) or antidepressants (AD) as compared to subjects without this medication.⁶ Zornberg and Jick documented a significantly increased risk of VTE in individuals receiving first-generation AP, particularly in the first months of the treatment.⁷ The Food and Drug Administration

Correspondence address: Radovan Malý, MD, PhD, First Department of Internal Medicine, University Hospital, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, Czech Republic. Email: malyr@volny.cz
Received 23 January 2007; revised 23 July 2007; accepted 28 August 2007.

ascertained the total yearly death risk due to pulmonary embolism at 1:3450 during clozapine treatment.⁸ Modern second-generation AP such as risperidone or olanzapine may also be associated with an increased risk of VTE.^{9–12} Antipsychotics are presumed to induce pathological blood clotting via sedation of the patient as well as reduced locomotion, metabolic syndrome including obesity, hyperprolactinemia^{13,14} or antiphospholipid syndrome.^{15–18} Increased plasma concentration of antiphospholipid antibodies may even be present in mentally ill people primarily.^{19,20} Some authors also described hyperhomocysteinemia in schizophrenia²¹ or depression.²² Hyperhomocysteinemia >18.5 µmol/L increases the risk of VTE 2–2.5-fold.²³

VTE diagnosis in the mentally ill is troublesome because of their sedation, immobilization or psychopathological symptoms. This is why VTE may not always be recognized, hence its fatal consequences of pulmonary embolism. In addition, adequate anti-thrombotic treatment is not always possible because of the patient's serious mental clinical state and non-compliance. A specific procedure for VTE prevention in psychiatry has not been described.^{24,25}

The aim of the present study was to compile a specific algorithm of prevention of VTE in hospitalized psychiatric patients.

METHODS

The computer database medline was searched using key words (schizophrenia OR depression OR bipolar) AND (antipsychotic OR antidepressant) AND (venous thromboembolism OR pulmonary embolism) AND (prevention OR prophylaxis) in 2006. We selected the articles most relevant for assessment of risk of VTE and its prevention in psychiatry.^{1,2,26–30}

RESULTS

Based on the literature regarding non-surgical and surgical patients with respect to specificities in mental disorders (obesity induced with psychotropic drugs, possible catatonia, physical restraint, potential dehydration, antipsychotic treatment), we suggest a scoring system for VTE risk factors in hospitalized psychiatric patients with reduced mobility (Table 1). We defined reduced mobility as inability to walk 10 m at least for 1–2 weeks after admission to

Table 1. Score of risk factors for VTE in hospitalized psychiatric patients with reduced mobility

Score 2 risk factors	Score 1 risk factors
History of deep-vein thrombosis or pulmonary embolism	Immobilization (including paralysis of lower extremity, physical restraint ≥8 h, catatonia)
Cancer (active/treated)	Hormone therapy (oral contraception, hormonal replacement therapy)
Age ≥ 75 years	Obesity (body mass index ≥30)
Acute infectious (including severe infection/sepsis) or acute respiratory disease (including exacerbation of chronic respiratory disease)	Age 60–74 years Varicose veins/venous insufficiency [†] Dehydration [†] Thrombophilia (laboratory [§]) Treatment with antipsychotics

[†]Great saphenous vein and small saphenous vein, swelling and redness; [†]dehydration can be defined as a clinically significant loss of body water (a loss of >10% is considered severe), e.g. due to diarrhea, hyperthermia, vomiting, burns, gastroenteritis, malnutrition with electrolyte imbalance, severe hyperglycemia especially in diabetes mellitus etc.

[§]Mutation in *factor V Leiden* gene, mutation in 20210 *prothrombin* gene, deficiency of antithrombin, deficiency of protein C or protein S, antiphospholipid syndrome, hyperhomocysteinemia, high concentration of factor VIII, disfibrinogenemia.

Other factors (treatment with antidepressants, parkinsonism or smoking) could also be considered, but we did not find conclusive data on their significance in the MEDLINE database. Central venous catheter may represent a significant risk factor for VTE but it is not routinely used in mental health care in the Czech Republic.

hospital. This is in accordance with other related studies.²⁷ Scientific evidence-based factors score 2 points while 1 point was assigned to items based on consensus.

In Table 2 we divided the quantity of assessed risk for VTE in psychiatry into three categories, similarly to general surgery.²⁸ We preferred an exponential allocation of a risk magnitude to an even one because the risk of VTE significantly increases if several causative factors are present at the same time. In this case, the individual odds ratios are not simply added but are multiplied by each other.^{1,2} We recommend adequate clinical prevention steps pursuant to every risk range.

Table 2. Recommended prevention of VTE based on risk level

Low risk 0–3 points	Medium risk 4–7 points	High risk \geq 8 points
Regular physical exercise of lower extremities	Regular physical exercises of lower extremities	Regular physical exercises of lower extremities
Sufficient hydration	Sufficient hydration	Sufficient hydration
Graduated compression stockings	Graduated compression stockings	Graduated compression stockings
	LMWH < 3400 U daily s.c. or UFH 5000 U every 12 h s.c. (in presence of 1 of evidenced risk factors – see Fig. 1, and/or physical restraint \geq 8 h till full mobilization)	LMWH > 3400 U daily s.c. or UFH 5000 U every 8 h s.c. till full mobilization

LMWH, low-molecular-weight heparin; UFH, unfractionated heparin.

Finally, we provide a synoptic algorithm of prevention of VTE²⁷ modified for hospitalized psychiatric patients (Fig. 1).

DISCUSSION

Approximately 10 million people live in the Czech Republic, and 99% of them are Caucasians. According to the data on the same ethnic group from a community-based study conducted in western France,³¹ the overall incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the Czech Republic is estimated at 14 000 per year and 6000 per year, respectively. The occurrence of VTE rises markedly with increasing age, the annual incidence is assessed as 1 per 100 subjects >75 years. The Epidemiology Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale (EPI-GETBO)³² study found that a large majority of VTE cases (70%) manifested during hospitalization of the patient in a medical ward. Hospitalizations for mental disorders were associated with 2.7% of VTE events.

Reports on VTE mortality are scarce,^{33,34} and the estimates differentiate considerably. The 30-day mortality rates fluctuate between 10 and 30%, and reports on 1-year case-fatality rates are even more inconsistent. More than one-third of deaths occur immediately after an unrecognized VTE arises. The 30-day mortality is more than twofold higher in patients with pulmonary embolism as compared to subjects with deep vein thrombosis.

Medical care of VTE patients in a Czech mental hospital is fully comparable to the treatment of mentally healthy people with VTE at an internal medicine ward in a general hospital. Every Czech mental hospital employs at least one physician specialized in

internal medicine, and an internal medicine ward is an integral part of most mental hospitals in the country. The situation at psychiatric wards of general hospitals is even better.

We created an original algorithm of prevention of VTE in hospitalized psychiatric patients based on data on non-surgical and surgical patients²⁷ modified in compliance with specificities of mental disorders and their treatment. According to our knowledge, this is the first attempt to establish such guidelines exclusively in psychiatry. Medical evidence-based data on a unique association of a risk for VTE with mental disorders and their therapy^{3–6} support this. We suggest individual preventative clinical measures ranging from regular physical exercise of lower extremities, to a repeated parenteral application of high doses of heparin tailored to every patient's risk for VTE.

Applicability of the present results is limited by missing scientific evidence. For example, a prospective observation of occurrence of VTE in a sample of mentally ill people untreated with psychotropic drugs as compared to a group of sex- and age-matched healthy controls would clarify the role of mental illness in VTE etiopathogenesis. Whether or not VTE is induced with antipsychotic treatment could be assessed in a prospective randomized double-blind trial comparing schizophrenia patients treated with antipsychotics versus subjects with schizophrenia without neuroleptic drugs. It is obvious that such research would be unacceptable from an ethical point of view.³⁵

Other limitations result from pharmacological characteristics of proposed therapy. Pharmacological prophylaxis with low-molecular-weight heparin (LMWH) or unfractionated heparin (UFH) can be established only if no serious contraindications are

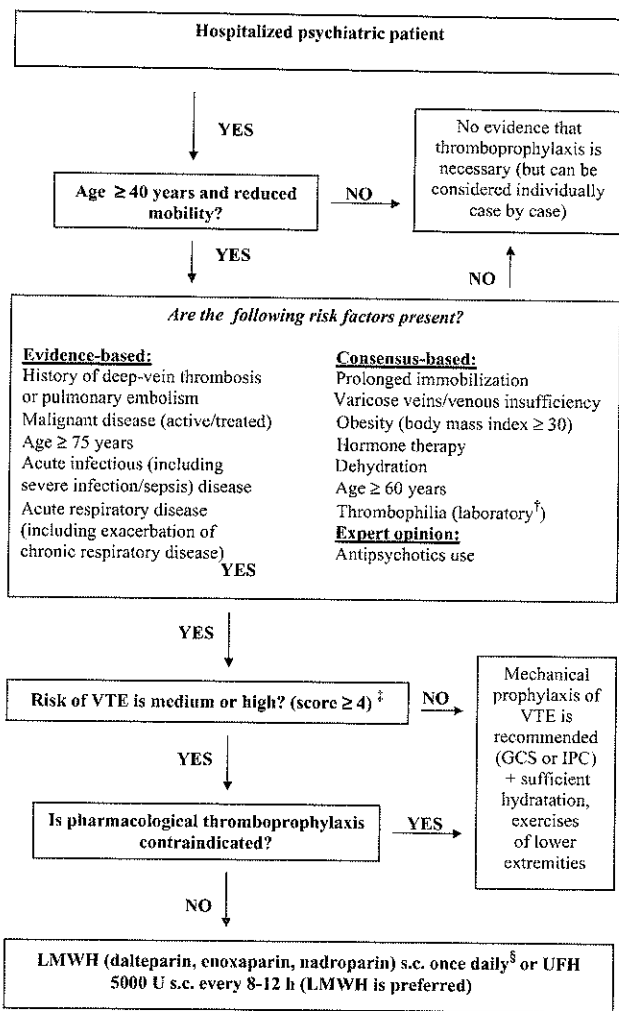


Figure 1. Algorithm of prevention of venous thromboembolism in hospitalized psychiatric patients modified according to Cohen *et al.*²⁷ GCS, graduated compressive stocking; IPC, intermittent pneumatic compression; LMWH, low-molecular-weight heparin; UFH, unfractionated heparin; VTE, venous thromboembolism. ¹Mutation in factor V Leiden gene, mutation in 20210 prothrombin gene, deficiency of antithrombin, deficiency of protein C or protein S, antiphospholipid syndrome, hyperhomocysteinemia, high concentration of factor VIII, disfibrinogenemia. ²See Table 2. ³Dalteparin 5000 U, enoxaparin 40 mg (4000 U), nadroparin >3400 U (or UFH every 8 h) in a high VTE risk, LMWH < 3400 U (or UFH every 12 h) in a medium VTE risk.

present. Heparin-induced thrombocytopenia, hypersensitivity to heparin, active or uncontrollable bleeding, acute gastric/duodenal ulcer with a risk of bleeding, hemorrhagic stroke, serious liver disease with coagulopathy (international normalized ratio

≥1.5) or significant thrombocytopenia are the main contraindications of heparin prophylaxis.³⁶

Caution during treatment with heparin is necessary in combined antiplatelet therapy, serious renal insufficiency (creatinine clearance <30 mL/min), uncontrolled arterial hypertension (blood pressure >180/110 mmHg), and in patients weighing <40 kg.³⁷ In the case of serious renal insufficiency, doses of heparin can be monitored using plasmatic anti-Xa antibodies. If LMWH is not accessible, it is possible to carry on prophylaxis with unfractionated heparin 2–3 times s.c. a day. The safety profile of LMWH is better, and the LMWH dosage scheme is simpler as compared to UFH.³⁸

Economic data support implementation of a proposed algorithm of VTE prevention into psychiatric clinical practice. The cost of 1 day of hospitalization for a patient suffering from VTE in an intensive care unit is Euro 62.3, and this cost comes up to Euro 82.2 in a case of pulmonary embolism (data provided by the Department of Economic Analyses, University Hospital Hradec Králové; Euro 1 = Czech Crowns 28 on 28 November 2006). The 1-day cost of VTE prophylaxis with LMWH (nadroparin 3800 U) is only Euro 2.9.³⁹

The algorithm presented in this paper is designed to assist clinicians in deciding whether and to what extent an individual psychiatric patient should receive thromboprophylaxis. We make use of the proposed preventative measures at the Department of Psychiatry, University Hospital, Hradec Králové, and suggest the same practice for other psychiatric inpatient facilities. The following discussion on its international applicability would be beneficial from both the clinical and the scientific points of view.

ACKNOWLEDGMENTS

Supported by the Research Projects MZO 00179906 and MSM 0021620816.

REFERENCES

- Alhenc-Gelas M, Aiach M, de Moerloose P. Venous thromboembolic disease: Risk factors and laboratory investigation. *Semin. Vasc. Med.* 2001; 1: 81–87.
- Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb. Haemost.* 1999; 82: 610–619.
- Thomassen R, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Antipsychotic medication and venous thrombosis. *Br. J. Psychiatry* 2001; 179: 63–66.

- ⁴ Vandenbroucke JP, Bertina RM, Holmes ZR *et al.* Factor V Leiden and fatal pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 1998; 79: 511–516.
- ⁵ Strudsholm U, Johannessen L, Foldager L, Munk-Jorgensen P. Increased risk for pulmonary embolism in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2005; 7: 77–81.
- ⁶ Meier-Ewert K, Baumgart HH, Friedeberg P. Tromboembolische Komplikationen bei neuro- und thymoleptischer Behandlung. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1967; 92: 2174–2178.
- ⁷ Zornberg GL, Jick H. Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: A case control study. *Lancet* 2000; 356: 1219–1223.
- ⁸ Knudson JF, Kortepeter C, Dubitsky GM, Ahmad SR, Chen M. Antipsychotic drugs and venous thromboembolism (letter). *Lancet* 2000; 356: 252–253.
- ⁹ Hägg S, Tatting P, Spigset O. Olanzapine and venous thromboembolism. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2003; 18: 299–300.
- ¹⁰ Hamanaka S, Kamijo Y, Nagai T *et al.* Massive pulmonary thromboembolism demonstrated at necropsy in Japanese psychiatric patients treated with neuroleptics including atypical antipsychotics. *Circ. J.* 2004; 68: 850–852.
- ¹¹ Kamijo Y, Soma K, Nagai T, Kurihara K, Ohwada T. Acute massive pulmonary thromboembolism associated with risperidone and conventional phenothiazines. *Circ. J.* 2003; 67: 46–48.
- ¹² Waage IM, Gedde-Dahl A. Pulmonary embolism possibly associated with olanzapine treatment. *BMJ* 2003; 327: 1384.
- ¹³ Hummer M, Huber J. Hyperprolactinemia and antipsychotic therapy in schizophrenia. *Curr. Med. Res. Opin.* 2004; 20: 189–197.
- ¹⁴ Wallaschofski H, Eigenthaler M, Kiefer M, Donne M, Hentschel B, Gertz HJ. 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.
- ¹⁵ Canoso RT, Oliveira RM, Nixon RA. Neuroleptic-associated autoantibodies. A prevalence study. *Biol. Psychiatry* 1990; 27: 863–870.
- ¹⁶ Canoso RT, Oliveira RM. Chlorpromazine-induced anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant: Absence of thrombosis. *Am. J. Hematol.* 1988; 27: 272–275.
- ¹⁷ Davis S, Kern HB, Asokan R. Antiphospholipid antibodies associated with clozapine treatment. *Am. J. Hematol.* 1994; 46: 166–167.
- ¹⁸ 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: 579–583.
- ¹⁹ 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.
- ²⁰ Schwartz M, Rochas M, Weller B *et al.* High association of anticardiolipin antibodies with psychosis. *J. Clin. Psychiatry* 1998; 59: 20–23.
- ²¹ Applebaum J, Shimon H, Sela BA, Belmaker RH, Levine J. Homocysteine levels in newly admitted schizophrenic patients. *J. Psychiatr. Res.* 2004; 38: 413–416.
- ²² Reif A, Schneider RF, Kamolz S, Pfuhlmann B. Homocysteinemia in psychiatric disorders: Association with dementia and depression, but not schizophrenia in female patients. *J. Neural Transm.* 2003; 110: 1401–1411.
- ²³ Den Heijer M, Koster T, Blom HJ *et al.* Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 759–762.
- ²⁴ Fleischhacker WW. Drug treatment of patients with schizophrenia. In: Henn F, Sartorius N, Helmchen H, Lauter H (eds). *Contemporary Psychiatry*, Vol. 3. *Specific Psychiatric Disorders*. Springer, Berlin, 2001; 139–158.
- ²⁵ Marder SR, van Kammen DP. Dopamine receptor antagonists. In: Sadock BJ, Sadock VA (eds). *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000; 2356–2377.
- ²⁶ Cesarone MR, Belcaro G, Nicolaidis AN *et al.* Venous thrombosis from air travel: The LONFLIT3 study: Prevention with aspirin vs low-molecular-weight heparin (LMWH) in high risk subjects; a randomized trial. *Angiology* 2002; 53: 1–6.
- ²⁷ Cohen AT, Alikhan R, Arcelus JI *et al.* Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb. Haemost.* 2005; 94: 750–759.
- ²⁸ Geerts WH, Pineo GF, Heit JA *et al.* Prevention of venous thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 338S–406S.
- ²⁹ Hem E, Steen O, Opjordsmoen S. Thrombosis associated with physical restraints. *Acta Psychiatr. Scand.* 2001; 103: 73–76.
- ³⁰ Lapostolle F, Surget V, Borron SW *et al.* Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 779–783.
- ³¹ Oger E. Incidence of venous thromboembolism: A community-based study in Western France. EPI-GETBO Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb. Haemost.* 2000; 83: 657–660.
- ³² Noboa S, Mottier D, Oger E on behalf of the EPI-GETBO Study Group. Estimation of a potentially preventable fraction of venous thromboembolism: A community-based prospective study. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 2720–2722.
- ³³ Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN *et al.* Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based cohort study. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 445–453.
- ³⁴ Næss IA, Christiansen SC, Romundstad P *et al.* Incidence and mortality of venous thrombosis: A population-based study. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 5: 692–699.
- ³⁵ Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of Biomedical Ethics*. Oxford University Press, New York, 2001.

- ³⁶ Brophy DF, Dougherty JA, Garrelts JC *et al.* Venous thromboembolism prevention in acutely ill nonsurgical patients. *Ann. Pharmacother.* 2005; **39**: 1318–1324.
- ³⁷ De Moerloose P, Samama CM, Motte S. Management of venous thromboembolism. *Can. J. Anaesth.* 2006; **53** (Suppl. 6): S80–S88.
- ³⁸ Harenberg J, Kallenbach B, Martin U *et al.* Randomized controlled study of heparin and low molecular weight heparin for prevention of deep-vein thrombosis in medical patients. *Thromb. Res.* 1990; **59**: 639–650.
- ³⁹ General Health Insurance Agency of the Czech Republic. *Codebook. High-production Pharmaceuticals.* General Health Insurance Agency of the Czech Republic, Prague, 2006.

STANOVENÍ RIZIKA A MOŽNOSTI PREVENCE ŽILNÍ TROMBOEMBOLICKÉ NEMOCI U PSYCHIATRICKÝCH NEMOCNÝCH

ASSESSMENT OF VENOUS THROMBOEMBOLISM RISK AND POSSIBILITY OF PREVENTION IN PSYCHIATRIC PATIENTS

RADOVAN MALÝ¹, JIŘÍ MASOPUST², KATEŘINA KONUPČÍKOVÁ²

¹I. interní klinika Lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové

²Psychiatrická klinika Lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové

SOUHRN

Hospitalizovaní nemocní na psychiatrických odděleních, zejména jsou-li léčeni antipsychotiky, představují rizikovou skupinu pro vznik žilního tromboembolizmu. Postup provádění prevence tromboembolizmu v psychiatrii není obecně znám. Autory byl vytvořen algoritmus prevence tromboembolizmu obsahující obecné významné rizikové faktory žilní trombózy (anamnéza žilní tromboembolické nemoci, imobilizace, malignita, věk nad 75 let atd.) a dále faktory (fyzické omezení, katatonní stavy, dehydratace, obezita, užívání antipsychotik), které se mohou podílet v patogenezi tromboembolizmu u hospitalizovaných psychiatrických nemocných s omezenou hybností.

Klíčová slova: tromboembolická nemoc, prevence žilního tromboembolizmu, algoritmus, psychiatrický nemocný

SUMMARY

The risk of pathological blood clotting in psychiatric patients, especially under antipsychotic treatment, does exist. An algorithm of venous thromboembolism prevention has been established. Common risk factors of vein thrombosis (history of thromboembolic disease, immobilization, cancer, age over 75 years ect.) and also possible risk factors of vein thrombosis in psychiatric in-patients with movement restriction (restraint, dehydration, obesity, antipsychotic treatment) have been included.

Key words: thromboembolic disease, prevention of venous thromboembolism, algorithm, psychiatric patient

Malý R, Masopust J, Konupčíková K. Stanovení rizika a možnosti prevence žilní tromboembolické nemoci u psychiatrických nemocných. *Psychiatrie* 2006;10(4): 216–219

Úvod do problematiky

Žilní tromboembolická nemoc (TEN) je hlavní příčinou morbidity a mortality hospitalizovaných nechirurgických nemocných. Mezi významné klinické rizikové faktory TEN patří vyšší věk, prolongovaná imobilizace nebo paralýza, anamnéza předchozího tromboembolizmu, malignita, větší chirurgické (i neurochirurgické) a ortopedické operace, významné trauma, cévní mozková příhoda, obezita, těhotenství, estinedělí, hormonální terapie (estrogeny), varikózní žíly závažné srdeční selhání.

Mutace FV Leiden, mutace protrombinu 20210, deficit antitrombinu, proteinu C, proteinu S, hyperhomocysteinemie, vysoká hladina faktoru VIII, antifosfolipidové protilátky, dysfibrinogenemie a abnormality fibrinolýzy patří mezi nejdůležitější laboratorní rizikové faktory (Alhenc-Gelas et al., 2001; Rosendaal, 1999). Řada nemocných má kombinaci rizikových faktorů, které se násobně kumulují.

U psychiatrických nemocných, zejména u schizofrenie a bilobární afektivní poruchy (Strudsholm, 2005), existuje riziko atologického krevního srážení. Velké množství nemocných je léčeno antipsychotiky (AP), která mají řadu nežádoucích účinků včetně zvýšení rizika vzniku TEN. V 60. letech minulého

století Meier-Ewert et al. (1967) prokázali pětikrát vyšší frekvenci žilních tromboembolických komplikací u nemocných s AP nebo antidepresivy oproti jedincům, kteří tyto léky neužívali. Zornberg a Jick (2000) dokumentovali signifikantně zvýšené riziko TEN při medikaci klasickými AP s nejvyšší incidencí příhod v prvních měsících léčby. Vyšší výskyt fatální plicní embolie u psychiatrických nemocných byl nalezen i v práci Thomassena (2001) a Vandembroucka (1998). Häggova analýza (2000) odhadla incidenci TEN u 1:2000-6000 jedinců léčených klozapinem za 1 rok. FDA (Food and Drug Administration) zjistila celkové riziko úmrtí v souvislosti s plicní embolií při terapii klozapinem 1:3450 jedinců/rok (Knudson et al., 2000). Walker et al. (1997) ve velké mortalitní studii popsali signifikantně vyšší počet fatálních TEN u nemocných užívajících klozapin. V recentní retrospektivní analýze nových uživatelů AP byl zvýšený počet hospitalizací pro TEN, ve skupině starších 65 let, spojen právě s antipsychotickou léčbou (risperidon, olanzapin, klozapin a quetiapin). Asociace mezi zvýšeným výskytem TEN u pacientů s fenothiaziny respektive konvenčními antipsychotiky nebyla ale prokázána (Liperoti et al., 2005). Na možnou spojitost mezi risperidonom a masivní plicní embolií, která byla ve většině případů infaustní, ukazují data z japonské populace (Kamijo et al., 2003; Hamanaka et al., 2004). Tři

případy TEN u nemocných starších 75 let a jeden u mladého muže s psychiatrickým onemocněním byly popsány krátce po zahájení léčby olanzapinem (Waage et Gedde-Dahl, 2003; Hägg et al., 2003).

Mimo tlumivé farmakoterapie, celkové redukce pohybu, životního stylu se špatnou životosprávou a nárůstem tělesné hmotnosti se nepříznivě uplatňuje dehydratace (Masopust et al., 2005; Švestka, 2003; Konupčíková et Bouček, 2002). Negativní vliv v patofyziologii žilní trombózy u psychiatrických nemocných může hrát prolouvaná hospitalizace, která podle Leiden Thrombophilia Study zvyšuje riziko TEN ≥ 11 krát (Rosendaal, 1999). Významnou roli hraje také imobilizace v důsledku fyzického omezení nebo katatonních stavů (Hem et al., 2001). Trombofilním stavem je rovněž AP navozená hyperprolaktinémie (Urban et al., 2005) a přítomnost antifosfolipidových protilátek provázejících léčbu fenothiaziny (Canoso a Oliveira, 1988; Canoso et al., 1990; Vargas-Alarcon et al., 1997) a klozapinem (Davis et al., 1994; Malý et al., 2005). Zvýšený titr antifosfolipidových protilátek se objevuje u psychiatrických nemocných (např. se schizofrenií) již primárně (Firer et al., 1994; Schwartz et al., 1998). Někteří autoři popisují hyperhomocysteinemii u nemocných se schizofrenií (Applebaum et al., 2004), demencí nebo depresí (Reif et al., 2003). Jiné práce hyperhomocysteinemii u schizofreniků popírají (Levine et al., 2005; Reif et al., 2003). Mírná hyperhomocysteinémie s hladinou převyšující 18,5 mmol/l je spojena s 2–2,5násobným zvýšením rizika žilní trombózy (den Heijer et al., 1996).

Je nutno provádět prevenci TEN u hospitalizovaných psychiatrických nemocných?

Předložená data dokazují, že riziko patologického krevního srážení u psychiatrických nemocných, zejména léčených AP, existuje, není však velké. Klinicky se TEN projevovала spontánně, zejména v prvních měsících po zahájení léčby AP (Zornberg a Jick, 2000; Hägg et al., 2000; Hägg et al., 2003). Incidence TEN při medikaci AP ve velkých studiích, které získávaly data z národních databází (Zornberg a Jick, 2000; Hägg et al., 2000; Liperoti et al., 2005; Ray et al., 2002) může být falešně nízká. Menší případové studie a práce z autopsií totiž ukazují, že výskyt TEN u psychiatrických nemocných a užívajících AP je mnohem větší (Meier-Ewert et al., 1967; Thomassen et al., 2001; Kamijo et al., 2003; Hamaana et al., 2004; Malý et al., 2005). Diagnostika TEN bývá u psychiatrických nemocných v důsledku sedace i imobilizace nebo pro základní chorobu obtížná, a proto může být TEN nepoznána s fatálními následky při plicní embolii. Výskyt TEN jistě zhoršuje morbiditu a tím i kvalitu života psychiatrických nemocných. Navíc díky psychickému stavu a špatné compliance není adekvátní antitrombotická léčba mnohdy možná.

Na základě uvedených skutečností se domníváme, že je třeba se zabývat otázkou prevence a možnostmi trombofylyxe TEN u hospitalizovaných psychiatrických nemocných s omezenou hybností. Postup provádění prevence TEN v psychiatrii není obecně znám. Na podkladě dat z prevence TEN u nechirurgických i chirurgických nemocných (Lapostolle et al., 2001; Cesarone et al., 2002; Geerts et al., 2004; Cohen et al., 2005), jsme analogicky tento algoritmus vytvořili. Skórovací systém (tab. 1) obsahuje obecné významné rizikové faktory TEN (anamnéza TEN, imobilizace, malignita, věk nad 75 let) a dále markery (fyzické omezení, katatonní stavy, dehydratace, obezita, medikace AP), které se mohou v pato-

genezi žilní trombózy u hospitalizovaných psychiatrických nemocných podílet.

Podle zhodnoceného rizika, rozděleného do tří stupňů, byly podobně jako v obecné chirurgii (Geerts et al., 2004) navrženy možnosti prevence a farmakologické profylaxe TEN u hospitalizovaných psychiatrických nemocných s omezenou hybností (tab. 2 a dále schéma 1). Omezená hybnost (redukováná mobilita) byla definována jako neschopnost ujít alespoň 10 metrů v 7–14 dnech od přijetí (Cohen et al., 2005).

Tabulka 1: Skóre rizikových faktorů TEN u hospitalizovaných psychiatrických nemocných s omezenou hybností.

Osobní anamnéza TEN (HŽT/PE) 2b.	Operace v nedávnož anamnéze 1b.
Imobilizace (paralýza končetiny, fyzická omezení ≥ 8 h, katatonní stav) 2b.	Hormonální terapie (HAK, HST) 1b.
Malignita (aktivní/léčená) 2b.	Obezita (BMI ≥ 30) 1b.
Věk nad 75 let 2b.	Dehydratace 1b.
Věk 60–75 let 1b.	Terapie antipsychotiky 1b.

TEN – žilní tromboembolická nemoc, HŽT – hluboká žilní trombóza, PE – plicní embolie, HAK – hormonální antikoncepce, HST – hormonální substituční terapie, BMI – body-mass index, b. – bod

Tabulka 2: Možnosti prevence TEN dle stupně rizika.

Nízké riziko 0–3 body	Střední riziko 4–7 bodů	Vysoké riziko > 8 bodů
pravidelné cvičení dolních končetin	pravidelné cvičení dolních končetin	pravidelné cvičení dolních končetin
dostatečná hydratace	dostatečná hydratace	dostatečná hydratace
kompresivní antitrombotické punčochy	kompresivní antitrombotické punčochy	kompresivní antitrombotické punčochy
	LMWH < 3400 U denně s.c., nebo UFH 5000 U à 12 hod. s.c. (je-li přítomen 1 z uznávaných rizikových faktorů^a a/nebo fyzické omezení na lůžku ≥ 8 hod. (do plné mobilizace))	LMWH > 3400 U denně s.c., nebo UFH 5000 U à 8 hod. s.c. do plné mobilizace

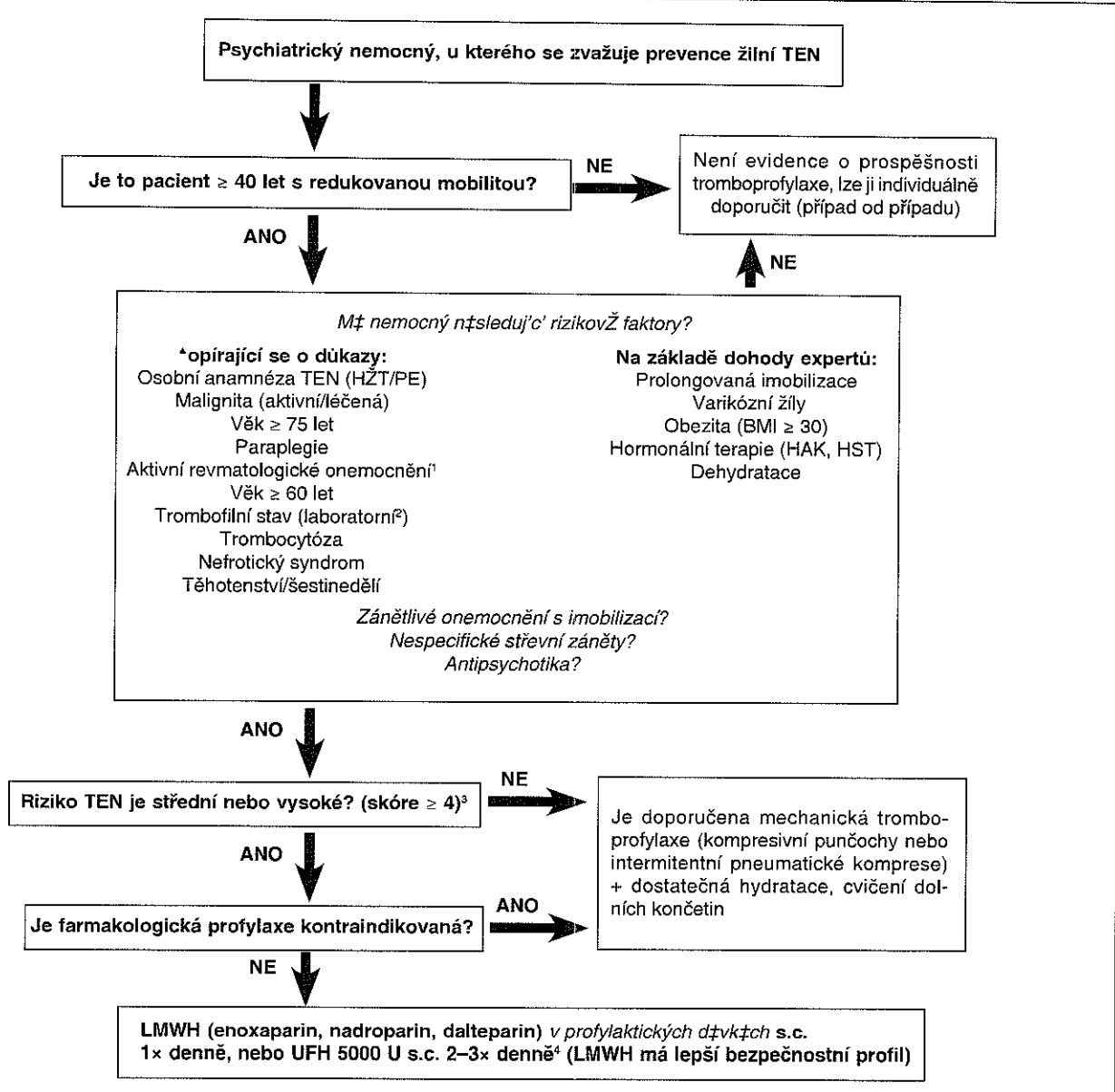
LMWH – nízkomolekulární heparin, UFH – nefrakcionovaný heparin (Heparin forte Léčiva inj), U – jednotka, s.c. – subkutánně, ^a – viz schéma 1

Tabulka 3: Kontraindikace antikoagulační terapie heparinem (LMWH, nebo UFH).

heparinem indukovaná trombocytopenie
hypersenzitivita na LMWH (UFH)
krvácivý stav
aktivní vředová choroba nebo jiné organické poškození s rizikem krvácení
hemoragická cévní mozková příhoda
závažné jaterní onemocnění s koagulopatií (INR $\geq 1,5$)
trombocytopenie

LMWH – nízkomolekulární heparin, UFH – nefrakcionovaný heparin, INR – International Normalized Ratio

Schéma 1: Algoritmus prevence žilního tromboembolizmu u hospitalizovaných psychiatrických nemocných upravený dle Cobena (Coben et al., 2005).



TEN – žilní tromboembolická nemoc, HŽT – hluboká žilní trombóza, PE – plicní embolie, HAK – hormonální antikoncepce, HST – hormonální substituční terapie, BMI – body-mass index, LMWH – nízkomolekulární heparin, UFH – nefrakcionovaný heparin (Heparin forte, Léčiva inj.), J – mezinárodní jednotka

- včetně akutní artritidy končetiny a kompresivního onemocnění páteře² – mutace faktoru V leiden, mutace protrombinu 20210 G/A, deficit antitrombinu, deficit proteinu C, deficit proteinu S, antifosfolipidový syndrom, hyperhomocysteinemie, vysoká hladina faktoru VIII, dysfibrinogenemie
- skóre rizikových faktorů TEN u hospitalizovaných psychiatrických nemocných s omezením hybnosti (viz. tab. 1)
- enoxaparin 40 mg (4000 U), dalteparin 5000 U, nadroparin > 3400 U, nebo Heparin forte, Léčiva inj. à 8h při vysokém riziku; < 3400 U, nebo Heparin forte, Léčiva inj. à 12 hod. při středním riziku

Antikoagulační profylaxi nízkomolekulárním heparinem (LMWH) nebo nefrakcionovaným heparinem (UFH) lze podávat, pokud nejsou závažné kontraindikace uveděné v tabulce 3.

Opatrnosti při léčbě hepariny je třeba u kombinované protidestičkové léčby, pokud je přítomna závažná ledvinná nedostatečnost (clearance kreatininu < 30 ml/min), při nekontrolované arteriální hypertenzi (TK > 180/110) a pokud je hmotnost nemocného nižší než 40 kg. Při závažné ledvinné nedostatečnosti se dávky heparinů, po konzultaci s hematologem, mohou monitorovat pomocí hladiny anti-Xa v plazmě. Pokud není LMWH dostupný, lze provádět profylaxi

retardovaným nefrakcionovaným heparinem s.c. 2–3× denně (Heparin forte, Léčiva inj.). LMWH má lepší bezpečnostní profil a jednodušší dávkování.

Závěr

Je zřejmé, že riziko patologického krevního srážení u psychiatrických nemocných, zejména léčených antipsychotiky, existuje, není však velké. V posledních letech se také objevily práce popisující zvýšenou incidenci cerebrovaskulárních komplikací u nemocných vysokého věku s demencí (Wooltorton, 2002;

Wooltorton, 2004). V jiné studii statisticky signifikantně vyšší riziko cerebrovaskulárních komplikací při užívání risperidonu a olanzapinu oproti klasickým antipsychotikům u pacientů nad 66 let nebylo prokázáno (Hermann et al., 2004).

TEN je multifaktoriální onemocnění, na jejímž vzniku se jistě uplatňuje více faktorů a mechanismů. Její diagnostika bývá u psychiatrických nemocných díky jejich základní chorobě obtížná. TEN může být proto nepoznána s fatálními následky při plicní embolii.

Prevence žilní tromboembolické nemoci u hospitalizovaných psychiatrických nemocných se opírá více o klinickou zkušenost než o studiemí důsledně ověřené důkazy. Pro využití v praxi se dají přenést doporučení z prevence TEN u interních a chirurgických nemocných se zaměřením na specifické rizikové faktory, které hospitalizace u psychiatrických nemocných přináší. Na základě těchto dat jsme vytvořili algoritmus prevence TEN u hospitalizovaných psychiatrických nemocných s redukovanou hybností. Domníváme se, že tato

prevence je indikovaná, bezpečná, efektivní a zlepšuje kvalitu života při relativně nízkých finančních nárocích.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem Ministerstva zdravotnictví České republiky MZO 00179906 a výzkumným záměrem 3. LF UK MSM 0021620816.

MUDr. Radovan Malý, Ph.D.
I. interní klinika
LF UK a FN v Hradci Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové 5
E-mail: malyr@volny.cz

Do redakce došlo: 27. 3. 2006
K publikaci přijato: 30. 6. 2006

LITERATURA

- Alhenc-Gelas M., Aiach M., de Moerloose P. Venous thromboembolic disease: risk factors and laboratory investigation. *Semin Vasc Med* 2001;1:81-87.
- Applebaum J, Shimon H, Sela BA, Belmaker RH, Levine J. Homocysteine levels in newly admitted schizophrenic patients. *J Psychiatr Res* 2004;38:413-416.
- Canoso RT, Oliveira RM, Nixon RA. Neuroleptic-associated autoantibodies. A prevalence study. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 863-870.
- Canoso RT, Oliveira RM. Chlorpromazine-induced anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant: Absence of thrombosis. *Am J Hematol* 1988;27:272-275.
- Cesarone MR, Belcaro G, Nicolaides AN, Incandela L, De S, Geroulakos G, Lennox A, Myers KA, Moia M, Ippolito E, Winford M. Venous thrombosis from air travel: the LONFLIT3 study: prevention with aspirin vs low-molecular-weight heparin (LMWH) in high risk subject; a randomized trial. *Angiology* 2002;53:1-6.
- Cohen AT, Alikhan R, Arcelus JJ, Bergmann JF, Haas S, Merli GJ, Spyropoulos AC, Tapson VF, Turpie AG. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb Haemost* 2005;94:750-759.
- Davis S, Kern HB, Asokan R. Antiphospholipid antibodies associated with clozapine treatment. *Am J Hematol* 1994;46:166-167.
- den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GM, Briet E, Reitsma PH, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:759-762.
- 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.
- Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG. Prevention of venous thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *CHEST* 2004;126:338S-406S.
- Hägg S, Spigset O, Söderström TG. Association of venous thromboembolism and clozapine. *Lancet* 2000;355:1155-1156.
- Hägg S, Tatting P, Spigset O. Olanzapine nad venous thromboembolism. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:299-300.
- Hamanaka S, Kamijo Y, Nagai T, Kurihara K, Tanaka K, Soma K, Miyaoka H. Massive pulmonary thromboembolism demonstrated at necropsy in Japanese psychiatric patients treated with neuroleptics including atypical antipsychotics. *Circ J* 2004;68:850-852.
- Hem E, Steen O, Opjordsmoen S. Thrombosis associated with physical restraints. *Acta Psychiatr Scand* 2001;103:73-76.
- Herrmann N, Mamdani M, Lanctot KL. Atypical Antipsychotic and Risk of Cerebrovascular Accidents. *Am J Psychiatry* 2004;161:1113-1115.
- Kamijo Y, Soma K, Nagai T, Kurihara K, Ohwada T. Acute massive pulmonary thromboembolism associated with risperidone nad conventional phenothiazines. *Circ J* 2003;67:46-48.
- Knudson JF, Kortepeter C, Dubitsky GM, Ahmad SR, Chen M. Antipsychotic drugs and venous thromboembolism (letter). *Lancet* 2000;356:252-253.
- Konupčíková K, Bouček J. Olanzapin a vzestup hmotnosti. *Psychiatrie pro praxi* 2002;5:238-240.
- Lapostolle F, Surget V, Borron SW, Desmaizieres M, Sordelet D, Lapandry C, Cupa M, Adnet F. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med* 2001;345:779-783.
- Levine J, Agam G, Sela BA, Garver DL, Torrey EF, Belmaker RH. CSF homocysteine is not elevated in schizophrenia. *J Neural Transm* 2005;112:297-302.
- 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.
- Malý R, Masopust J, Konupčíková K, Urban A, Dulíček P. Lupus anticoagulants and FV Leiden associated with clozapine use and venous thromboembolism (abstrakt). *J Thromb Haemost* 2005;3 (suppl 1):P1866.
- Masopust J, Urban A, Malý R. Antipsychotika – rizikový faktor žilní tromboembolické nemoci? *Psychiatrie pro praxi* 2005;2:41-43.
- Meier-Ewert K, Baumgart HH, Friedeberg P. Tromboembolische Komplikationen bei neuro- und thymoleptischer Behandlung. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 1967;92:2174-2178.
- 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.
- Reif A, Schneider RF, Kamolz S, Pfuhlmann B. Homocysteinemia in psychiatric disorders: association with dementia and depression, but not schizophrenia in female patients. *J Neural Transm* 2003;110:1401-1411.
- Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999;82:610-619.
- Schwartz M, Rochas M, Weller B, Sheinkman A, Tal I, Golan D, Toubi N, Eldar I, Sharf B, Attias D. High association of anticardiolipin antibodies with psychosis. *J Clin Psychiatry* 1998;59:20-23.
- Strudsholm U, Johannessen L, Foldager L, Munk-Jorgensen P. Increased risk for pulmonary embolism in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005;7:77-81.
- Svačina Š. Novinky ve zvyšování hmotnosti a v metabolických komplikacích po antipsychotících. *Psychiatrie pro praxi* 2004;5:201-204.
- Thomassen R, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Antipsychotics medication and venous thrombosis. *Br J Psychiatry* 2001;179:63-66.
- Urban A, Masopust J, Malý R. Prolaktin jako faktor zvýšené agregace destiček. *Psychiatrie* 2005;9:54-57.
- Vandenbroucke JP, Bertina RM, Holmes ZR, Spaargaren C, van Krieken JH, Manten B, Reitsma PH. Factor V Leiden and fatal pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1998;79:511-516.
- 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;10:579-583.
- Waage IM, Gedde-Dahl A. Pulmonary embolism possibly associated with olanzapine treatment. *BMJ* 2003;327:1384.
- Walker AM, Lanza LL, Arellano F, Rothman KJ. Mortality in current and former users of clozapine. *Epidemiology* 1997;8:671-677.
- Wooltorton E. Risperidone (Risperdal): increased rate of cerebrovascular events in dementia trials. *CMAJ* 2002;167:1269-1270.
- Wooltorton E. Olanzapine (Zyprexa): increased incidence of cerebrovascular events in dementia trials. *CMAJ* 2004;170:1395.
- Zornberg GI, Jick H. Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: a case control study. *Lancet* 2000;356:1219-1223.

Prevence žilní tromboembolické nemoci v psychiatrii

Doporučení pro klinickou praxi



**Sekce pro trombózu a hemostázu České hematologické společnosti
České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně**

Malý R¹, Masopust J², Konupčíková K²

¹ Interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jan Vojáček, DrSc.,
² Psychiatrická klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jan Libiger, DrSc.

Vydáno 16.03.2006 u příležitosti konání XII. Pařížkových dní

dostupné na www.thrombosis.cz a www.pr-lab.cz
k dispozici také jako přehledná příručka vydána s podporou firmy Sanofi-Aventis

Prevence žilní tromboembolické nemoci v psychiatrii

Malý R¹., Masopust J²., Konupčíková K²

¹I. interní klinika Lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jan Vojáček, DrSc.,
²Psychiatrická klinika Lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jan Libiger, DrSc.

Souhrn

Hospitalizovaní nemocní na psychiatrických odděleních představují rizikovou skupinu pro vznik žilního tromboembolizmu. Mimo sedující medikace, celkové redukce pohybu, životního stylu se špatnou životosprávou a nárůstem tělesné hmotnosti se negativně uplatňuje dehydratace, prolongované hospitalizace a někdy imobilizace v důsledku fyzického omezení. Velké množství nemocných je léčeno antipsychotiky, která mají řadu nežádoucích účinků. V závislosti na preparátu se nejčastěji vyskytuje ospalost, únava, extrapyramidový syndrom, hypotenze, hepatotoxicita, zvýšení tělesné hmotnosti, prodloužení QT intervalu na EKG s rizikem komorových arytmií, poruchy krevetvorby, poruchy metabolismu lipidů a glycidů nebo hyperprolaktinémie. Další potenciální vedlejší účinek těchto léků představuje zvýšení rizika vzniku žilní tromboembolické nemoci (hluboké žilní trombózy a/nebo plicní embolie). Riziko patologického krevního srážení u psychiatrických nemocných, zejména pokud jsou léčeni antipsychotiky, existuje. Ačkoliv není velké, tak při poměrně časté plicní embolii a problematické diagnostice tromboembolizmu, může mít fatální následky. Byl navržen algoritmus prevence tromboembolizmu obsahující obecné významné rizikové faktory žilní trombózy (anamnéza TEN, imobilizace, malignita, věk nad 75 let atd.) a dále markery (fyzické omezení, dehydratace, obezita, užívání antipsychotik), které se mohou podílet v patogenezi žilní trombózy u hospitalizovaných psychiatrických nemocných s omezenou hybností. Autoři se domnívají, že tato prevence je indikovaná, bezpečná, efektivní a zlepšuje kvalitu života při relativně nízkých finančních nárocích.

Úvod do problematiky

Žilní tromboembolická nemoc (TEN) je hlavní příčinou morbidity a mortality hospitalizovaných nechirurgických nemocných. Mezi významné klinické rizikové faktory TEN patří vyšší věk, prolongovaná imobilizace nebo paralýza, anamnéza předchozího tromboembolizmu, malignita, větší chirurgické (i neurochirurgické) a ortopedické operace, významné trauma, cévní mozková příhoda, obezita, těhotenství, šestinedělí, hormonální terapie (estrogeny), varikózní žíly a závažné srdeční selhání.

Mutace FV Leiden, mutace protrombinu 20210, deficit antitrombinu, proteinu C, proteinu S, hyperhomocysteinémie,

vysoká hladina faktoru VIII, antifosfolipidové protilátky (lupus antikoagulans a antikardiolipinové protilátky), dysfibrinogenémie, abnormality fibrinolýzy patří mezi nejdůležitější laboratorní rizikové faktory (1, 2). Řada nemocných má kombinaci rizikových faktorů, které se násobně kumulují.

Antipsychotika (AP) a žilní tromboembolismus

Z literárních a klinických zkušeností, zejména od zavedení léčby fenothiaziny v 50. letech minulého století (3), je známo, že rovněž podávání některých AP je spojeno s vyšším rizikem vzniku tromboembolických komplikací (4, 5). V německé studii Grahmann a Suchenwirth (3) zjistili výskyt hluboké žilní trombózy u 11 z 338 nemocných léčených chlorpromazinem. V rozsáhlé studii Meier-Ewert a spoluprac. (6) prokázali pětikrát vyšší frekvenci žilních tromboembolických komplikací u nemocných s AP nebo antidepresivy oproti jedincům, kteří tyto léky neužívali. Recentně Zornberg a Jick (7) dokumentovali signifikantně zvýšené riziko TEN při medikaci klasickými AP s nejvyšší incidencí příhod v prvních měsících léčby. Vyšší riziko bylo u bazálních AP oproti incizivním. Dělení klasických a atypických AP ukazují tabulky 1 a 2 (8).

Vyšší výskyt fatální plicní embolie u psychiatrických nemocných byl nalezen i v práci Thomassena a Vandenbroucka (9, 10), kteří získali údaje z pitevních zpráv a hodnotili data z případové Leiden Thrombophilia Study. Häggova analýza (11) odhadla incidenci TEN u 1:2000-6000 jedinců léčených klozapinem za 1 rok. FDA (Food and drug administration) na základě hlášení o nežádoucích účincích léků zjistila celkové riziko úmrtí v souvislosti s plicní embolií při terapii klozapinem 1:3450 jedinců/rok (12). Walker a spoluprac. (13) ve velké mortalitní studii potvrdili antisuicidální efekt klozapinu a na druhé straně zjistili signifikantně vyšší počet fatálních TEN u nemocných užívajících klozapin. V retrospektivní analýze zahrnující 19 940 nových uživatelů AP byl zvýšený počet hospitalizací pro TEN ve skupině starších 65 let spojen s léčbou AP (risperidon, olanzapin, klozapin a quetiapin), ale ne však při léčbě fenothiaziny (14). Na možnou spojitost mezi risperidonom a masivní plicní embolií, která byla ve většině případů infaustní, ukazují data z japonské populace (15, 16). Tři případy TEN u nemocných starších 75 let a jeden u mladého muže s psychiatrickým onemocněním byly popsány krátce po zahájení léčby olanzapinem (17, 18). Naopak v kanadské studii (19) s početnou skupinou osob starších 65 let nebyla prokázána spojitost mezi terapií AP a TEN. Výjimkou bylo nízké riziko ve skupině jedinců užívajících butyrofenony.

Tab.1. Přehled klasických antipsychotik.

chemická skupina	generické označení
sedativní antipsychotika	
fenothiaziny	chlorpromazin, metotrimeprazin, thioridazin, periciazin
thioxanteny	chlorprothixen, cisklopenthixol
incizivní antipsychotika	
fenothiaziny	perfenazin, prochlorperazin, flufenazin, trifluoperazin
thioxanteny	flupentixol
butyrofenony	haloperidol, melperon
difenylbutylpiperidiny	pimozid, fluspirilen, penfluridol
perathiepiny	oxyprotepin

Tab. 2. Rozdělení antipsychotik 2. generace podle mechanismu účinku.

farmakodynamický účinek	chemická skupina	blokáda receptorů				
		D ₂	5-HT ₂	α ₁	H ₁	M
<i>selektivní antagonisté dopaminu (D_{2,3})</i>	<i>benzamidy:</i>					
	amisulprid	++				
	sulpirid	++				
<i>antagonisté serotoninu/dopaminu (SDA)</i>	<i>benzisoxazoly:</i>					
	ziprasidon	++	+	+		
	iloperidon	++	+	+		
	sertindol	++	+	+		
	risperidon	++	+	+	±	
<i>antagonisté multireceptorů (MARTA)</i>	<i>dibenzodiazepiny:</i>					
	quetiapin	+	+	+	+	
	zotepin	++	+	+	+	±
	olanzapin	++	+	+	+	+
	klozapin	+	+	+	+	++

Legenda: AP - antipsychotika, D₂ - dopaminové, 5-HT₂ - serotoninové, α₁ - alfa adrenergní, H₁ - histaminové, M - muskarinové

Biologické mechanismy vzniku žilního tromboembolizmu při léčbě AP

AP jsou spojována s řadou nežádoucích účinků. V závislosti na preparátu se nejčastěji vyskytuje ospalost, únava, extrapyramidový syndrom, hypotenze, hepatotoxicita, zvýšení tělesné hmotnosti, prodloužení QT intervalu na EKG s rizikem komorových arytmií, poruchy krevetvorby, poruchy metabolismu lipidů a glycidů nebo hyperprolaktinémie. Biologické mechanismy vysvětlující vztah léčby AP a tromboembolických komplikací jsou nejasné. Uvažuje se například o zvýšené agregaci destiček, vlivu antifosfolipidových protilátek, žilní stázy v důsledku nadměrné sedace (7). Negativní úlohu mohou hrát i další nežádoucí účinky AP, např. hyperprolaktinémie (20), hyperhomocysteinémie nebo nárůst tělesné hmotnosti (21).

AP a nezhřídka současně podávané benzodiazepiny způsobují sedaci a dochází k celkové redukci pohybu. Životní styl psychiatrických pacientů dlouhodobě léčených AP je charakterizován nedostatkem pohybu, špatnou životosprávou, hypohydratací a obezitou. Obezita (BMI ≥ 30) je spojena 2násobným zvýšením žilní trombózy. Obézní jedinci mají vyšší hladinu faktoru VIII a IX (22). Trombofilní stav způsobuje také snížení fibrinolytické aktivity i kapacity. Zvýšení tělesné hmotnosti doprovází léčbu atypickými AP klozapinem a olanzapinem (21, 23, 24).

Negativní vliv v patofyziologii žilní trombózy u psychiatrických nemocných může hrát prolongovaná hospitalizace, která podle

Leiden Thrombophilia Study zvyšuje riziko TEN ≥ 11krát (2), ale i imobilizace v důsledku fyzického (25) a farmakologického omezení.

Fenothiaziny (zejména chlorpromazin (26-28) a klozapin (29, 30) jsou spojeny se zvýšenou hladinou antifosfolipidových protilátek, často v kombinaci s výskytem žilního tromboembolizmu. Na druhou stranu se zvýšený titr protilátek objevuje u psychiatrických nemocných (např. se schizofrenií) již primárně (31, 32).

Zvýšená agregace destiček indukovaná serotoninem byla popsána při léčbě fenothiaziny (33). Velká afinita klozapinu a risperidonu k 5-HT_{2A} (serotonin) receptorům může být příčinou 5-HT_{2A}-indukované zvýšené agregace destiček (34).

Vedle vlivu antifosfolipidových protilátek a serotoninu na krevní srážení se uvažuje také o faktoru hyperprolaktinémie. Zvýšení hladiny prolaktinu se objevuje zejména při léčbě klasickými AP, ale například risperidonem indukovaná hyperprolaktinémie dosahuje úrovně srovnatelné s léčbou klasickými preparáty (35). Skupina pacientů s hyperprolaktinemií může mít zvýšené riziko tromboembolických komplikací (36). Přesný mechanismus nebyl dosud uspokojivě objasněn, prolaktin je však považován za jeden z faktorů způsobujících zvýšenou agregaci destiček (20).

Někteří autoři popisují hyperhomocysteinemii u nemocných se schizofrenií (37) nebo demencí a depresí (38). Jiná práce toto popírá (39). Mírná hyperhomocysteinémie s hladinou převyšující 18,5 μmol/l je spojena s 2-2,5 násobným zvýšením rizika žilní

trombózy a 3-4násobným zvýšením rizika při hodnotách nad 20 $\mu\text{mol/l}$ (40, 41).

Prevence TEN u hospitalizovaných psychiatrických nemocných

Předložená data dokazují, že riziko patologického krevního srážení u psychiatrických nemocných, zejména léčených AP, existuje, avšak není velké. Klinicky se TEN projevovала spontánně, zejména v prvních měsících po zahájení léčby AP (7, 11, 18). Incidence TEN při medikaci AP ve velkých studiích, které získávaly data z národních databází (7, 11, 14, 19) může být falešně nízká. Menší případové studie a práce z autopsií totiž ukazují, že výskyt TEN u psychiatrických nemocných a užívajících AP je mnohem větší (6, 9, 15, 16, 30). Diagnostika TEN bývá u psychiatrických nemocných v důsledku sedace i imobilizace nebo díky jejich základní chorobě obtížná a proto může být tromboembolizmus nepoznán, což při poměrně

frekventní plicní embolii může mít fatální následky. Výskyt TEN jistě zhoršuje morbiditu a tím i kvalitu života psychiatrických nemocných. Navíc díky psychickému stavu a špatné compliance není adekvátní antitrombotická léčba mnohdy možná.

Na základě uvedených skutečností si myslíme, že je třeba se zabývat otázkou prevence a možnostmi tromboprolaxe TEN u hospitalizovaných psychiatrických nemocných s omezenou hybností. Mechanismus provádění prevence TEN v psychiatrii není obecně znám. V následujícím přehledu jsme se snažili, na podkladě dat z prevence TEN u nechirurgických i chirurgických nemocných (42-45), analogicky tento algoritmus vytvořit. Skórovací systém (tab. 3) obsahuje obecné významné rizikové faktory TEN (anamnéza TEN, imobilizace, malignita, věk nad 75 let) a dále markery (fyzické omezení, dehydratace, obezita, medikace AP), které se mohou v patogenezi žilní trombózy u hospitalizovaných psychiatrických nemocných podílet.

Tab. 3. Skóre rizikových faktorů TEN u hospitalizovaných psychiatrických nemocných s omezenou hybností

Osobní anamnéza TEN (HŽT/PE)	2	Operace v nedávné anamnéze	1
Imobilizace (vč. paralýzy končetiny, fyzického omezení $\geq 8\text{h}$)	2	Hormonální terapie (HAK, HST)	1
Malignita (aktivní/léčená)	2	Obezita (BMI ≥ 30)	1
Věk nad 75 let	2	Dehydratace	1
Věk 60-75 let	1	Terapie antipsychotiky	1

Legenda: TEN – žilní tromboembolická nemoc, HŽT – hluboká žilní trombóza, PE – plicní embolie, HAK – hormonální antikoncepce, HST – hormonální substituční terapie, BMI – body-mass index

Podle zhodnoceného rizika, rozděleného do tří stupňů, byly podobně jako v obecné chirurgii (43) navrženy možnosti prevence a farmakologické profylaxe TEN u hospitalizovaných

psychiatrických nemocných s omezenou hybností (tab. 4 a dále schéma 1).

Tab. 4. Možnosti prevence TEN dle stupně rizika

Nízké riziko 0-3 body	Střední riziko 4-7 bodů	Vysoké riziko ≥ 8 bodů
pravidelné cvičení dolních končetin	pravidelné cvičení dolních končetin	pravidelné cvičení dolních končetin
dostatečná hydratace	dostatečná hydratace	dostatečná hydratace
kompresivní antitrombotické punčochy	kompresivní antitrombotické punčochy	kompresivní antitrombotické punčochy
	LMWH < 3400 IU denně, nebo UFH 5000 IU á 12h (je-li přítomen 1 z faktorů dle evidence-based ^s a/nebo fyzické omezení na lůžku $\geq 8\text{h}$ (do plné mobilizace)	LMWH > 3400 IU denně, nebo UFH 5000 IU á 8h do plné mobilizace

Legenda: LMWH - nízkomolekulární heparin, UFH - nefrakcionovaný heparin, IU - mezinárodní jednotka

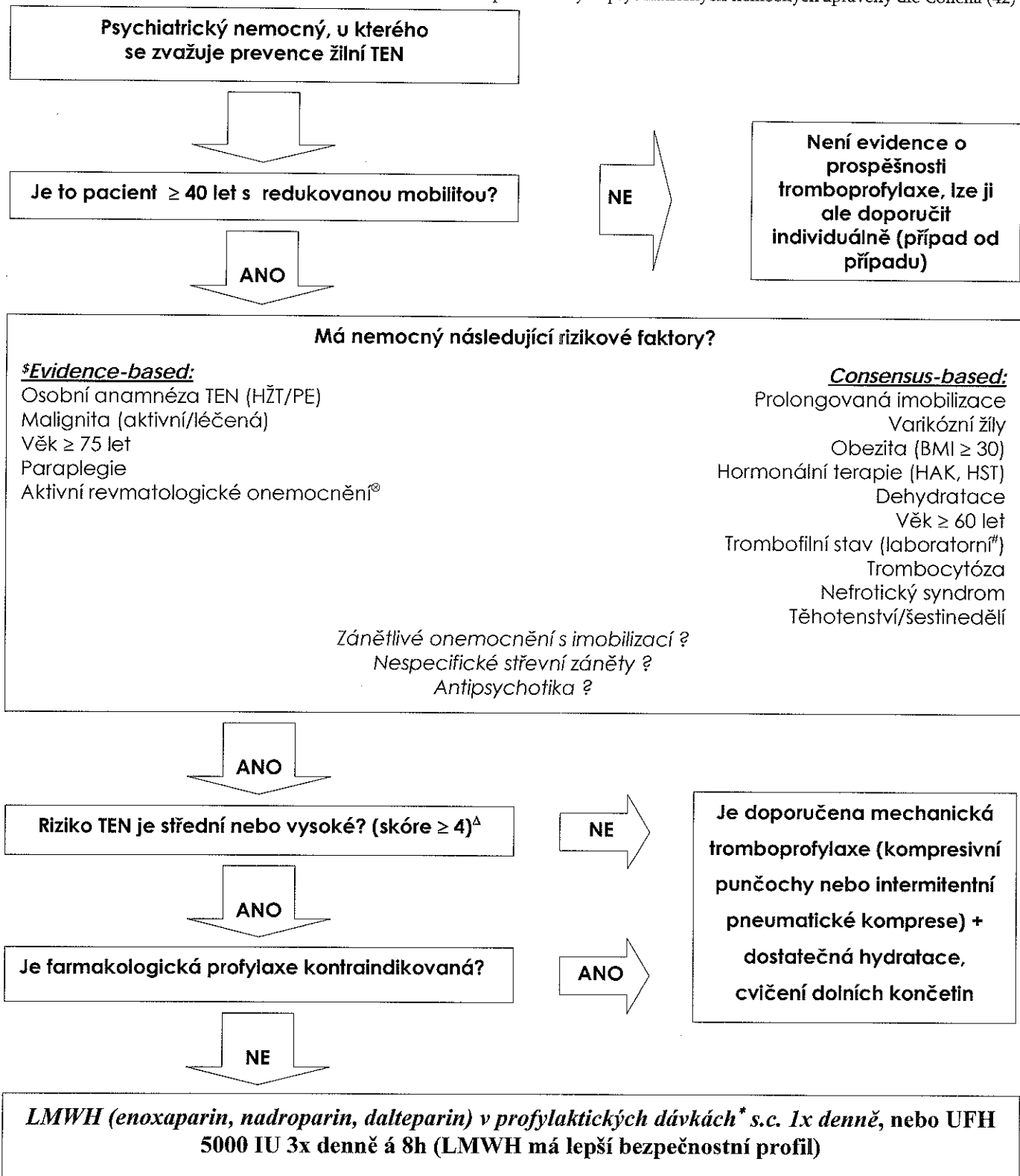
Antikoagulační profylaxi nízkomolekulárním heparinem (LMWH) nebo nefrakcionovaným heparinem (UFH) lze podávat pokud nejsou závažné kontraindikace (tab. 5). Je třeba opatrnosti při léčbě hepariny u kombinované protidestičkové léčby, pokud je přítomna závažná renální insuficience (clearance kreatininu <30ml/min), u nekontrolované arteriální hypertenze (TK >180/110). Pokud je hmotnost nemocného nižší než 40 kg, je třeba dávky snížit a naopak pokud je vyšší než 100 kg, dávku zvyšujeme. Při závažné renální insuficienci monitorujeme léčbu LMWH (UFH) pomocí hladiny antiXa v plazmě. LMWH má lepší bezpečnostní profil než-li UFH.

Tab. 5. Kontraindikace antikoagulační terapie heparinem (LMWH, nebo UFH).

heparinem indukovaná trombocytopenie
hypersenzitivita na LMWH (UFH)
krvácivý stav
aktivní vředová choroba, nebo jiné organické poškození s rizikem krvácení
hemoragická cévní mozková příhoda
závažné jaterní onemocnění s koagulopatií (INR $\geq 1,5$)
trombocytopenie

Legenda: LMWH - nízkomolekulární heparin, UFH - nefrakcionovaný heparin, INR – international normalized ratio

Schéma 1. Algoritmus prevence žilního tromboembolizmu u hospitalizovaných psychiatrických nemocných upravený dle Cohena (42)



Legenda: TEN – žilní tromboembolická nemoc, HŽT – hluboká žilní trombóza, PE – plicní embolie, HAK – hormonální antikoncepce, HST – hormonální substituční terapie,

BMI – body-mass index, LMWH - nízkomolekulární heparin, UFH - nefrakcionovaný heparin, IU - mezinárodní jednotka

⊗ - včetně akutní artritidy končetiny a kompresivního onemocnění páteře

- mutace faktoru V Leiden, mutace protrombinu 20210 G/A, deficit antitrombinu, deficit proteinu C, deficit proteinu S, antifosfolipidový syndrom, hyperhomocysteinémie, vysoká hladina faktoru VIII, dysfibrinogenémie

Δ - skóre rizikových faktorů TEN u hospitalizovaných psychiatrických nemocných s omezením hybnosti (viz. tabulka 1)

* - enoxaparin 40 mg (4000 IU) 1x denně s.c., dalteparin 5000 IU 1x denně s.c., nadroparin > 3400 IU 1x denně s.c.

Závěr

TEN je multifaktoriální onemocnění, na jejímž vzniku se jistě uplatňuje více faktorů a mechanismů. Je zřejmé, že riziko patologického krevního srážení u psychiatrických nemocných, zejména léčených AP, existuje, avšak není velké. Diagnostika TEN bývá u psychiatrických nemocných bývá díky jejich základní chorobě obtížná. TEN může být nepoznána s fatálními následky při plicní embolii. Prevence žilní tromboembolické nemoci u hospitalizovaných psychiatrických nemocných se opírá více o klinickou zkušenost než-li o studiemí důsledně ověřenými důkazy. Pro využití v praxi se dají přenést doporučení z prevence TEN u interních nemocných se zaměřením na specifické

rizikové faktory, které hospitalizace u psychiatrických nemocných přináší. Vytvořili jsme algoritmus prevence TEN obsahující obecné významné rizikové faktory TEN (anamnéza TEN, imobilizace, malignita, věk nad 75 let atd.) a dále markery (fyzické omezení, dehydratace, obezita, antipsychotika), které se mohou podílet v patogenezi žilní trombózy u hospitalizovaných psychiatrických nemocných s redukovanou hybností. Domníváme se, že prevence žilní tromboembolické nemoci je u těchto pacientů indikovaná, bezpečná a může efektivně přinášet zlepšení kvality života při relativně nízkých finančních a organizačních nárocích.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem Ministerstva zdravotnictví České republiky MZO 00179906 a výzkumným záměrem 3. LF UK MSM 0021620816.

MUDr. Radovan Malý, Ph.D.

I. interní klinika

LF UK a FN v Hradci Králové

Sokolská 581

500 05 Hradec Králové 5

tel./fax: 495833119

e-mail: malyr@volny.cz

Prevence žilní tromboembolické nemoci v psychiatrii: souhrn

Malý R^{1.}, Masopust J^{2.}, Konupčíková K²

¹I. interní klinika Lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jan Vojáček, DrSc.,

²Psychiatrická klinika Lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jan Libiger, DrSc.

Hospitalizovaní psychiatrickí nemocní představují rizikovou skupinu pro vznik žilního tromboembolizmu (TEN). Riziko patologického krevního srážení u psychiatrických nemocných existuje, zejména pokud jsou léčeni antipsychotiky. Ačkoliv toto riziko není velké, tak při poměrně časté plicní embolii může mít fatální následky.

Rizikové faktory, které se mohou v patogenezi TEN u hospitalizovaných psychiatrických nemocných podílet

- sedující medikace (např. benzodiazepiny)
- celková redukce pohybu
- nárůst tělesné hmotnosti
- dehydratace
- prodloužená hospitalizace
- imobilizace v důsledku fyzického omezení
- katatonní stavy
- antipsychotika

Nežádoucí účinky antipsychotik v závislosti na preparátu

- ospalost
- únava
- extrapyramidový syndrom
- hypotenze
- hepatotoxicita
- zvýšení tělesné hmotnosti
- prodloužení QT intervalu (riziko komorových arytmií)
- poruchy krvetvorby
- poruchy metabolismu lipidů a glycidů
- hyperprolaktinémie
- zvýšení rizika hluboké žilní trombózy a/nebo plicní embolie

Algoritmus prevence a farmakologické profylaxe TEN u psychiatrických nemocných

Algoritmus prevence a farmakologické profylaxe žilní tromboembolické nemoci u psychiatrických nemocných byl analogicky vytvořen na podkladě dat z prevence tromboembolické nemoci v nechirurgických i chirurgických oborech.

Skórovací systém

- viz tabulka 1

Obsahuje obecné významné rizikové faktory žilní TEN

- anamnéza TEN
- imobilizace
- malignita
- věk nad 75 let

a dále stavy, které se u psychiatrických pacientů vyskytují

- fyzické omezení
- katatonní stavy
- dehydratace
- obezita
- užívání antipsychotik

Omezená hybnost (redukováná mobilita) byla definována jako neschopnost ujít alespoň 10 metrů po 7-14 dní od přijetí.

Podle zhodnoceného rizika, rozděleného do tří stupňů, jsou u hospitalizovaných pacientů s omezenou hybností navrženy možnosti prevence a farmakologické profylaxe TEN (tabulka 2 a dále schéma 1).

Antikoagulační profylaxi nízkomolekulárním heparinem nebo nefrakcionovaným heparinem lze podávat pokud nejsou závažné kontraindikace (tabulka 3).

Tabulka 1. Skóre rizikových faktorů žilní tromboembolické nemoci u hospitalizovaných psychiatrických nemocných s omezenou hybností

Osobní anamnéza TEN (HŽT/PE)	2	Operace v nedávné anamnéze	1
Imobilizace (vč. paralýzy končetiny, fyzického omezení ≥ 8h)	2	Hormonální terapie (HAK, HST)	1
Malignita (aktivní/léčená)	2	Obezita (BMI ≥ 30)	1
Věk nad 75 let	2	Dehydratace	1
Věk 60-75 let	1	Terapie antipsychotiky	1

Legenda: TEN – žilní tromboembolická nemoc, HŽT – hluboká žilní trombóza, PE – plicní embolie, HAK – hormonální antikoncepce, HST – hormonální substituční terapie, BMI – body-mass index

Tabulka 2. Možnosti prevence TEN dle stupně rizika

Nízké riziko 0-3 body	Střední riziko 4-7 bodů	Vysoké riziko ≥ 8 bodů
pravidelné cvičení dolních končetin	pravidelné cvičení dolních končetin	pravidelné cvičení dolních končetin
dostatečná hydratace	dostatečná hydratace	dostatečná hydratace
kompresivní antitrombotické punčochy	kompresivní antitrombotické punčochy	kompresivní antitrombotické punčochy
	LMWH < 3400 IU denně, nebo UFH 5000 IU á 12h (je-li přítomen 1 z faktorů dle evidence-based [§] a/nebo fyzické omezení na lůžku ≥ 8 h (do plné mobilizace)	LMWH > 3400 IU denně, nebo UFH 5000 IU á 8h do plné mobilizace

Legenda: LMWH - nízkomolekulární heparin, UFH - nefrakcionovaný heparin, IU - mezinárodní jednotka

Opatrnosti při léčbě hepariny je třeba

- u kombinované protideštičkové léčby (\uparrow riziko krvácení)
- při závažné renální insuficienci (clearance kreatininu ≤ 30 ml/min)
- u nekontrolované arteriální hypertenze (TK >180/110)
- pokud je hmotnost nemocného nižší než 40 kg

Při závažné renální insuficienci, hmotnosti menší než 40 kg se léčba LMWH, po konzultaci s hematologem, může monitorovat pomocí hladiny anti-Xa v plazmě. Není-li LMWH dostupný, lze provádět profylaxi nefrakcionovaným heparinem (UFH: Heparin forte Léčiva[®]) 2-3x denně, ale LMWH má lepší bezpečnostní profil a jednodušší dávkování.

Tabulka 3. Kontraindikace antikoagulační terapie heparinem (LMWH, nebo UFH)

heparinem indukovaná trombocytopenie
hypersenzitivita na LMWH (UFH)
krvácivý stav
aktivní vředová choroba, nebo jiné organické poškození s rizikem krvácení
hemoragická cévní mozková příhoda
závažné jaterní onemocnění s koagulopatií (INR $\geq 1,5$)
trombocytopenie

Legenda: INR - International Normalized Ratio

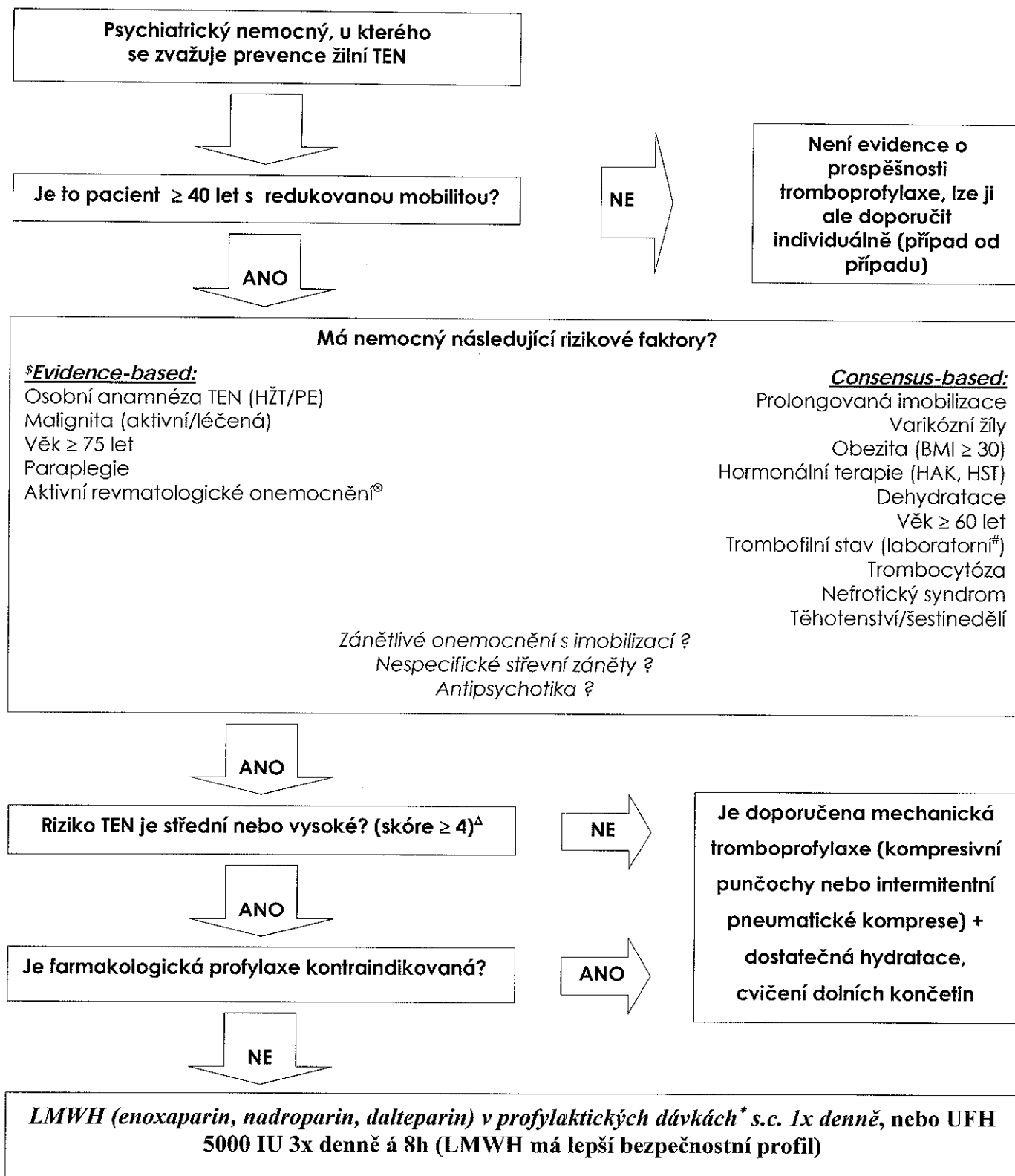
§ sérová clearance kreatininu dle formule Cockcrofta a Gaulta:

Clearance_{krea} (muž)

(140-věk) x hmotnost / 0,814 x (koncentrace kreatininu v μ mol/l)

Clearance_{krea} (žena)

0,85 x [(140-věk) x hmotnost / 0,814 x (koncentrace kreatininu v μ mol/l)]

Schéma 1. Algoritmus prevence žilní TEN u hospitalizovaných psychiatrických nemocných[©]

Legenda: TEN – žilní tromboembolická nemoc, HŽT – hluboká žilní trombóza, PE – plicní embolie, HAK – hormonální antikoncepce, HST – hormonální substituční terapie,

BMI – body-mass index, LMWH – nízkomolekulární heparin, UFH – nefrakcionovaný heparin, IU – mezinárodní jednotka

⊗ – včetně akutní artritidy končetiny a kompresivního onemocnění páteře

– mutace faktoru V Leiden, mutace protrombinu 20210 G/A, deficit antitrombinu, deficit proteinu C, deficit proteinu S, antifosfolipidový syndrom, hyperhomocysteinémie, vysoká hladina faktoru VIII, dysfibrinogenémie

Δ – skóre rizikových faktorů TEN u hospitalizovaných psychiatrických nemocných s omezením hybnosti (viz. tabulka 1)

* – enoxaparin 40 mg (4000 IU) 1x denně s.c., dalteparin 5000 IU 1x denně s.c., nadroparin > 3400 IU 1x denně s.c.

Literatura

1. Turpie AG. Thrombosis prophylaxis in the acutely ill medical patient: insights from the prophylaxis in MEDical patients with ENOXaparin (MEDENOX) trial. *Am J Cardiol.* 2000;86(12B):48M-52M.
2. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, et al.: Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2003 ;(4):341-6
3. Gerotziakas GT, Samama MM. Prophylaxis of venous thromboembolism in medical patients. *Curr Opin Pulm Med.* 2004 (5):356-65. ARTEMIS
4. Vaitkus PT, Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Goldhaber SZ; PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group Mortality rates and risk factors for asymptomatic deep vein thrombosis in medical patients. *Thromb Haemost.* 2005 ;93(1):76-9.
5. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ; PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation.* 2004 ;110(7):874-9
6. Cohen AT., Alikhan R., Arcelus JJ. At al.: Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb Haemostas* 2005, 94, 750-9
7. Leizorovicz A, Mismetti P. Preventing venous thromboembolism in medical patients. *Circulation.* 2004 ,110(24 Suppl 1):IV13-9.
8. Nicolaides AN, Breddin HK, Fareed J, Goldhaber S, Haas S, Hull R, Kalodiki E, Myers K, Samama M, Sasahara A; Cardiovascular Disease Educational and Research Trust and the International Union of Angiology Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence. *Int Angiol.* 2001 Mar;20(1):1-37
9. Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data., *Arch Intern Med.* 2003 163(14):1711-7
10. Turpie AGG, Norris TM.: Thromboprophylaxis in medical patients, the role of LMWH, *Thromb. Haemostas* 2004, 92, 3-12,
11. Hudson M, Hutton RA, Wakefield AJ, et al. Evidence for activation of coagulation in Crohn's disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1992; 3: 733-8
12. Weber P., Husemann S., Vielhaber H. et al. Coagulation and fibrinolysis in children, adolescents, and young adults with inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1999; 28: 418-22
13. Bernstein CN., Blanchard JF., Houston DS. Et al.: The incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease. *Tromb haemostas.* 2001, 85, 430-4
14. Kleber FX, Witt C, Vogel G, Koppenhagen K, Schomaker U, Flosbach CW; THE-PRINCE Study Group Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *Am Heart J.* 2003 Apr;145(4):614
15. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet.* 1997; 349: 1569-1581
16. Kelly J, Rudd A, Lewis R, et al. Venous thromboembolism after acute stroke. *Stroke.* 2001; 32: 262-267
17. Eichinger S, Minar E, Hirschl M, et al. The risk of early recurrent venous thromboembolism after oral anticoagulant therapy in patients with the G20210A transition in the prothrombin gene. *Thromb Haemostas* 1999; 81: 14-7
18. Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999; 340: 901-7
19. Andre E, Siguret V, Alhens-Gelas M, et al. Venous thrombosis in older people. Prevalence of the factor V gene mutation Q506. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 1545-9
20. Geerts W.H., Pineo G.F. John A. Heit J.A. et al: Prevention of Venous Thromboembolism The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy *Chest.* 2004;126:338S-400S.
21. Kearon, C.: Treatment of Venous Thromboembolism *Circulation.* 2004;110,10 -18.
22. Fraise F, Holzapfel I, Coulaud JM, et al. : Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1109-14
23. Widimský J., Malý J.a kolektiv: Akutní plicní embolie a žilní trombóza , Nakl. Triton 2005, 381 s.,



Rubrika přináší učební texty určené celoživotnímu vzdělávání lékařů. Je připravována redakcí ve spolupráci a s garancí České neuropsychofarmakologické společnosti (akreditace ČLK č. 0011/16/2001). Cílem je poskytnout lékařské veřejnosti ucelený pohled na vybrané psychiatrické problémy z hlediska nejnovějšího vývoje oboru a umožnit zpětnovazební vyhodnocení didaktické účinnosti textu formou testů. Věříme, že tato korespondenční forma celoživotního vzdělávání lékařů bude pro většinu zájemců o kontinuální vzdělávání v psychiatrii užitečným pomocníkem.

prim. MUDr. Ivan Tůma, CSc.

ANTIPSYCHOTIKA A ŽILNÍ TROMBOEMBOLIZMUS

ANTIPSYCHOTICS AND VENOUS THROMBOEMBOLISM

JIŘÍ MASOPUST¹, RADOVAŇ MALÝ², ALEŠ URBAN¹,
LADISLAV HOSÁK¹, KATEŘINA KONUPČÍKOVÁ¹

¹Psychiatrická klinika LF UK a FN Hradec Králové

²I. interní klinika LF UK a FN Hradec Králové

SOUHRN

Antipsychotika se ukazují jako rizikový faktor, který může přispět ke vzniku kardiovaskulárních, metabolických či endokrinních poruch. Léčba antipsychotiky je také spojena se zvýšeným rizikem vzniku žilní trombózy a/nebo plicní embolie. Tato souvislost není potvrzena důkazy z dvojité slepých studií. Na vzniku žilního tromboembolizmu se podílí řada rizikových faktorů. Riziko je nejvyšší v prvních třech měsících podávání. Proto je zejména v počátku léčby potřeba na možnost vzniku této komplikace myslet.

Klíčová slova: antipsychotika, žilní trombóza, plicní embolie, rizikové faktory

SUMMARY

Antipsychotics have been detected as a risk factor for cardiovascular, metabolic or endocrine disorders. Treatment with antipsychotics is also associated with an increased risk for venous thrombosis and/or pulmonary embolism. This association was not yet evidenced by double-blind trials. A lot of risk factors are related to induction of venous thromboembolism. The risk is the highest in the first three months of treatment. That is why it is necessary to consider this kind of adverse event especially at the beginning of the therapy.

Key words: antipsychotics, venous thrombosis, pulmonary embolism, risk factors

Masopust J, Malý R, Urban A, Hosák L, Konupčíková K. Antipsychotika a žilní tromboembolizmus. *Psychiatrie* 2008;12(3): 154–159.

Úvod

Délka života nemocných schizofrenií je ve srovnání se zdravou populací o 20% kratší (průměrný věk 61 let oproti 76 v běžné populaci). U pacientů se schizofrenií je ve srovnání s běžnou populací vyšší morbidita a mortalita somatickými poruchami. Více než dvakrát častěji tito pacienti umírají v důsledku kardiovaskulárních poruch (Joukamaa et al., 2006). Antipsychotika (AP) se ukazují jako rizikový faktor, který může přispět ke vzniku kardiovaskulárních, metabolických či endokrinních poruch. Podávání antipsychotik může vést k obezitě, dyslipidemii, diabetu mellitu

nebo hyperleptinemií (Melkersson a Dahl, 2004). Množí se zprávy o vztahu antipsychotické terapie a žilního tromboembolizmu. Jedná se o jev málo častý, ale život ohrožující (Hägg a Spigset, 2002).

Žilní tromboembolická nemoc (TEN) je multifaktoriální onemocnění. Klinicky se projevuje jako hluboká žilní trombóza nebo plicní embolie. Mezi klinické příznaky trombózy patří asymetrický otok končetiny a plicní embolie se může projevit dušností, bolestí na hrudi, synkopou, tachykardií či hemoptýzou. Pokud není TEN správně rozpoznána a léčena, může být v důsledku plicní embolizace pro nemocného fatální. Incidence žilní trombózy je odhadována v počtu

Tabulka 1: Virchowova a Rokitanského trias.

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

Tabulka 2: Přehled nejvýznamnějších vrozených a získaných rizikových faktorů žilní tromboembolické nemoci (podle Rosendaal, 1999).

Vrozené	Získané
• mutace faktoru V Leiden	• věk
• mutace protrombinu (20210G-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
	• 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	

160 případů na 100 000 obyvatel za rok. Z tohoto počtu se asi u 20 nemocných objeví symptomatická plicní embolie. U lidí do 50 let věku je TEN nejčastější příčinou morbidity a mortality.

Na vzniku TEN se podílejí vrozené a získané rizikové faktory (RF). Jejich vliv je třeba hodnotit v kontextu Virchowovy a Rokitanského trias (tabulka 1). Výčet nejvýznamnějších RF uvádíme v tabulce 2.

Antipsychotika a TEN

Léčba antipsychotiky je spojena se zvýšeným rizikem vzniku žilní trombózy. Incidence TEN při léčbě antipsychotiky ve velkých studiích, které získávaly data z národních databází (Zornberg et al., 2000; Hägg et al., 2000; Liperoti et al., 2005; Ray et al., 2002) může být falešně nízká. Menší případové studie a práce z autopsií ukazují, že výskyt TEN u psychiatrických nemocných a užívajících AP je mnohem větší (Meier-Ewert et al., 1967; Thomassen et al., 2001; Kamijo et al., 2003; Hamanaka et al., 2004). Diagnostika TEN bývá u psychiatrických nemocných obtížná v důsledku sedace, imobilizace nebo pro nespůlupráci. Řada nemocných odmítá vyšetření nebo pravidelné kontroly u lékaře nepsychiatra včetně praktických lékařů. Nemocným schizofrenií je v ordinacích praktických lékařů prováděno méně vyšetření a odběrů než ostatní populaci. Je tedy více důvodů, proč může TEN

zůstat nepoznána s možnými fatálními následky při plicní embolii.

Od zavedení léčby antipsychotiky (neuroleptiky) byla popsána řada případů TEN v souvislosti s medikací. V německé studii Grahmann a Suchenwirth (1959) zjistili výskyt hluboké žilní trombózy u 11 z 338 nemocných léčených chlorpromazinem. V rozsáhlé studii Meier-Ewert a spolupracovníci (1967) prokázali pětikrát vyšší frekvenci žilních tromboembolických komplikací u nemocných s AP nebo antidepresivy oproti jedincům, kteří tyto léky neužívali. Recentně Zornberg a Jick (2000) dokumentovali signifikantně zvýšené riziko TEN při medikaci antipsychotiky první generace (APG) s nejvyšší incidencí příhod v prvních měsících léčby. Vyšší riziko bylo u bazálních antipsychotik oproti incizivním. Nemocných s antipsychotiky druhé generace (ADG) byl v této studii zařazen malý počet. V retrospektivní analýze zahrnující 19 940 nových uživatelů AP byl zvýšený počet hospitalizací pro TEN ve skupině starších 65 let spojen s léčbou AP (risperidon, olanzapin, klozapin a quetiapin), ale ne však při léčbě fenothiaziny (Liperoti et al., 2005). ADG jsou poměrně často používána u starších pacientů s demencí. Tito pacienti jsou často méně mobilní a mají řadu rizikových faktorů pro vznik TEN. Vyšší výskyt fatální plicní embolie u psychiatrických nemocných byl nalezen i v práci Thomassena a Vandembroucka (1998, 2001), kteří získali údaje z pitevních zpráv a hodnotili data z případové Leiden Thrombophilia Study. Naopak v kanadské retrospektivní kohortové studii (Ray et al., 2002) s početnou skupinou osob starších 65 let nebyla prokázána spojitost mezi terapií AP a TEN. Výjimkou bylo nízké riziko ve skupině jedinců užívajících butyrofenony.

V případě ADG (s výjimkou klozapinu) nemáme k dispozici řádné důkazy o vztahu jejich podávání ke vzniku TEN u pacientů mladších 65 let. Publikována však byla řada kazuistik a kazuistických sérií. Na možnou spojitost mezi risperidonom a masivní plicní embolií, která byla ve většině případů infaustní, ukazují data z japonské populace (Kamijo et al., 2003; Hamanaka et al., 2004). Popsáno bylo několik případů vzniku TEN krátce po zahájení léčby olanzapinem (Waage a Gedde-Dahl, 2003; Hägg et al., 2003; Borrás et al., 2007).

Hägg se spolupracovníky (2008) analyzovali údaje z databáze WHO obsahující hlášení nežádoucích účinků antipsychotik. Robustní souvislost výskytu TEN byla zjištěna u skupiny antipsychotik druhé generace. Naopak skupina nízké i vysokopotentních antipsychotik první generace nebyla spojena s významně vyšším výskytem TEN. Při léčbě klozapinem, olanzapinem, zuclopenthixolem a sertindolem byl častěji hlášen výskyt TEN než při léčbě jinými antipsychotiky. Počet hlášení TEN u jednotlivých antipsychotik je uveden v tabulce 3. Pro možnost interpretace a omezení disproporcí v hlášených údajích byla data statisticky zpracována a vypočten statistický indikátor $IC_{0.25}$. Limitací je, že spontánně hlášena je pouze malá část nežádoucích účinků léků.

V retrospektivní analýze chorobopisů nemocničního informačního systému Fakultní nemocnice v Hradci Králové (FN HK) jsme sledovali expozici antipsychotické léčbě ve skupině nemocných hospitalizovaných pro žilní tromboembolickou nemoc ($n = 266$, průměrný věk $43,1 \pm 11,2$ roku) ve srovnání s nemocnými hospitalizovanými pro arteriální hypertenzi ($n = 274$, průměrný věk $48,2 \pm 8,9$ roku). Jednalo se o nemocné ve věku 18–60 let, kteří byli hospitalizováni na I. a II. Interní klinice FN HK v letech 1996–2004. Medikace antipsychotikem byla častější v souboru nemocných s TEN ve srovnání s pacienty s arteriální hypertenzí (4,9 vs. 1,8%; odds

Tabulka 3: Případy TEN při léčbě antipsychotiky podle databáze Monitorovacího centra WHO v Uppsale (upraveno podle Hägg et al., 2008).

Antipsychotika	Počet hlášení TEN	IC ₀₂₅
Vysokopotentní APG	88	-0,5
Flupentixol	9	-0,8
Flufenazin	8	-1,6
Haloperidol	41	-0,7
Perfenazin	7	-1,2
Zucklopentixol	10	0,2
Nízkopotentní APG	46	-1,0
Chlorpromazin	14	-1,8
Levomepromazin	6	-1,8
Melperon	4	-0,3
Thioridazin	12	-1,6
ADG	620	0,7
Amisulprid	2	-2,6
Aripiprazol	4	-1,0
Klozapin	385	0,9
Olanzapin	99	0,5
Quetiapin	20	-0,2
Risperidon	91	-0,1
Sertindol	6	0,3
Ziprasidon	13	-0,2
Zotepin	3	-0,6

IC₀₂₅ – statistický indikátor významnosti vztahu léku k nežádoucímu účinku (vztah mezi lékem a nežádoucím účinkem je považován za statisticky významný, pokud je IC₀₂₅ > 0).

ratio 2,8). U tří pacientů s TEN užívajících antipsychotikum se nepodařilo zjistit žádné rizikové faktory (Masopust et al., 2007). Podobné výsledky přinesla studie EDITH (Etude des Déterminants/Interaction de la Thrombose veineuse). Porovnávána byla skupina 677 nemocných s diagnózou TEN s věkem a pohlavím odpovídající kontrolní skupinou bez žilního tromboembolizmu či rizikových faktorů TEN. Expozice antipsychotikům byla spojena s vyšším rizikem vzniku TEN (odds ratio 2,1). Pokud byla použita v antipsychotické indikaci (ne v hypnotické či jako prokinetika), riziko bylo 3,5× vyšší (odds ratio 3,5). Autoři nenalezli vztah mezi podáváním antidepressiv a TEN (odds ratio 1,1) (Lacut et al., 2007).

Klozapin a TEN

Klozapin je jediným antipsychotikem, u kterého máme k dispozici opakující se farmakoepidemiologické důkazy o souvislosti s TEN. Hägg na základě analýzy (2000) odhadl incidenci TEN 1:2000–6000 jedinců léčených klozapinem za 1 rok. FDA (Food and Drug Administration) na základě hlášení o nežádoucích účincích léků zjistila celkové riziko úmrtí v souvislosti s plicní embolií při terapii klozapinem 1:3450 jedinců za 1 rok (Knudson et al., 2000). Walker a spolupracovníci (1997) ve velké mortalitní studii potvrdili antisuicidální efekt klozapinu a na druhé straně zjistili signifikantně vyšší počet fatálních TEN u nemocných užívajících klozapin. Data z Velké Británie ukazují, že riziko vzniku fatální agranulocytózy při léčbě klozapinem je nižší než riziko fatální plicní embolie (1:10 000 vs. 1:4500). Proto je doporučeno monitorování příznaků TEN zejména v prvních třech měsících podávání (Taylor et al., 2007). Je třeba vzít v úvahu, že nemocní léčení klozapinem jsou vzhledem k potenciálním závažným nežádoucím účinkům (agranulocytóza, myokarditida a kardi-

omyopatie, epileptické paroxysmy) většinou pečlivě sledováni a komplikace tak mohou být častěji hlášeny.

Riziko TEN u hospitalizovaných psychiatrických nemocných

Negativní vliv v patofyziologii žilní trombózy u psychiatrických nemocných může mít prolongovaná hospitalizace, která podle Leiden Thrombophilia Study zvyšuje riziko TEN ≥ 11krát (Rosendaal, 1999). Významnou roli hraje také imobilizace v důsledku fyzického omezení nebo katatonních stavů (Hem et al., 2001). Časté rizikové faktory TEN u hospitalizovaných psychiatrických pacientů jsou shrnuty v tabulce 4. Z tohoto důvodu Malý et al. (2006, 2008) vyrvořili vodítko pro trombopropylaxi hospitalizovaných psychiatrických paci-

Tabulka 4: Rizikové faktory žilního tromboembolizmu u hospitalizovaných psychiatrických pacientů.

Dlouhodobá hospitalizace
Imobilizace v důsledku fyzického omezení
Katatonní stavy
Celkové omezení pohybu
Dehydratace
Obezita
Tlumivá farmakoterapie (benzodiazepiny)
Podávání antipsychotik
Hyperprolaktinémie
Hyperhomocysteinémie
Diagnóza schizofrenie a bipolární afektivní poruchy

entů. Zhodnocením přítomných rizikových faktorů se určí stupeň rizika TEN. Podle stupně rizika se pak provádí prevence a farmakologická profylaxe žilního tromboembolizmu.

Biologické mechanismy vzniku TEN při léčbě antipsychotiky

Mechanismus vysvětlující vztah léčby antipsychotiky a tromboembolických komplikací není zcela jasný. Roli hraje více faktorů.

Antipsychotiky navozená sedace vede k imobilizaci. Stav bývá podpořen komedikací dalšími látkami s tlumivým účinkem (benzodiazepiny). Dochází k žilní stáze a hromadění krve v dolních končetinách. Tento mechanismus se uplatňuje u více ADG, zejména klozapinu. K nežádoucím účinkům patří také hypotenze. Metabolické příznaky antipsychotik jako nárůst tělesné hmotnosti nebo hyperleptinémie jsou rizikovými faktory TEN a zasahují do koagulačních a fibrinolytických dějů (Dunn a Grant, 2005; Carrizo et al., 2008). Obezita (BMI ≥ 30) je spojena s 2násobným zvýšením výskytu žilní trombózy. Obézní jedinci mají vyšší hladinu faktoru VIII a IX (Abdollahi et al., 2003). Trombofilní stav způsobuje také snížení fibrinolytické aktivity i kapacity. S metabolickými abnormalitami se setkáváme nejčastěji při podávání klozapinu a olanzapinu (Melkersson a Dahl, 2004). Vysoká hladina prolaktinu zasahuje do procesu aktivace destiček a je považována za protrombogenní faktor (Wallaschofski et al., 2003; Urban et al., 2007). Kromě antipsychotik první generace je s hyperprolaktinemií spojena léčba risperidonem a amisulpridem.

Při léčbě antipsychotiky dochází ke zvýšené agregaci destiček. U klozapinu byl prokázán vliv na zvýšenou přilnavost (adhezi) trombocytů (Axelsson et al., 2007). 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 (Kamijo et al., 2003). Při depresi, která je u schizofrenie často přítomna, dochází ke změnám v serotoninovém metabolismu nejen v neuronech, ale také periferně na trombocytech.

Některá antipsychotika jsou spojena se zvýšenou hladinou antifosfolipidových protilátek (antiphospholipid antibodies - APA) (Cano et al., 1990), které mají protrombogenní vliv. Zvýšený titr APA se u pacientů se schizofrenií objevuje již primárně (Firer et al., 1994). Antifosfolipidový syndrom (APS) je klinicko-laboratorní jednotkou, u níž se předpokládá úloha APA ve vývoji trombózy a/nebo těhotenských komplikací. Z pohledu APS můžeme rozlišit tři velké skupiny APA. Protilátky proti kardiopolipinům (anticardiolipin antibodies - ACLA) a protilátky proti beta 2-glykoproteinu I lze diagnostikovat pomocí metod ELISA. Protilátky ze skupiny protilátek lupus antikoagulans (LA) jsou zjišťovány na základě jejich schopnosti ovlivňovat na fosfolipidech závislé reakce krevního srážení. Oomen et al. (1995) zjistili významně více kardiiovaskulárních komplikací (trombóza, plicní embolie, infarkt myokardu) u psychiatrických nemocných s přítomností APA než u pacientů bez průkazu těchto protilátek. Chengappa et al. (1991) a Schwartz et al. (1998) prokázali vyšší prevalenci APA (kolem 30 %) u pacientů se schizofrenií. Antipsychotická terapie primárně větší titr APA ještě zvyšuje. Tím roste riziko vzniku tromboembolických komplikací. V případě APA se předpokládá nutnost souběhu dvou faktorů. Prvním je přítomnost APA v oběhu a druhým nějaký lokální trombogenní spouštěč. Pacienti s psychózou se zvýšeným titrem APA (tedy 1/3 nemocných) mají vyšší riziko úmrtí z kardiiovaskulárních a respiračních příčin při podávání antipsychotik nebo při fyzickém omezení (Leuci et al., 2007). K důkladnějšímu poznání protrombogenních imunologických změn při léčbě antipsychotiky je zapotřebí studií s dosud neléčenými pacienty.

Dalším faktorem podporujícím krevní srážlivost může být zvýšená sekrece adrenalinu v akutním psychotickém stavu (Lazarus, 2001). Pro toto tvrzení ale chybí experimentální data.

Někteří autoři popisují hyperhomocysteinemii u nemocných schizofrenií (Applebaum et al., 2004). Jiná práce nález popírá (Levine et al., 2005). Mírná hyperhomocysteinemie s hladinou převyšující 18,5 mmol/l je spojena s 2–2,5 násobným zvýšením rizika žilní trombózy a 3–4násobným zvýšením rizika při hodnotách nad 20 mmol/l (den Heijer et al., 1996; Oger et al., 2007).

Ke zvýšenému riziku vzniku TEN přispívá životní styl pacientů s chronickým duševním onemocněním vyznačující se nedostatkem pohybu a špatnou životosprávou. Pacienti nemocní schizofrenií častěji kouří. Některé autoři kouření považují za rizikový faktor TEN (Goldhaber et al., 1997), jiní nikoliv (Rosendaal, 1999).

Tabulka 5: Rizikové faktory u vybraných antipsychotik.

Antipsychotika	Rizikové faktory
fenothiaziny	sedace, hypotenze, APA, blokáda 5-HT ₂ receptorů, nárůst hmotnosti, hyperprolaktinemie
klozapin	sedace, hypotenze, APA, blokáda 5-HT _{2A} receptorů, nárůst hmotnosti, metabolické příznaky
risperidon	blokáda 5-HT _{2A} receptorů, hyperprolaktinemie
olanzapin	blokáda 5-HT _{2A} receptorů, nárůst hmotnosti, metabolické příznaky

Závěr

Léčba antipsychotiky je spojena se zvýšeným rizikem vzniku žilní trombózy a/nebo plicní embolie. Tato souvislost není potvrzena důkazy z dvojité slepých studií. Je potřeba provést další studie k průkazu, zda antipsychotika skutečně způsobují TEN a zjištění frekvence tohoto nežádoucího účinku. Výzkum se zaměří také na zjištění možných mechanismů a identifikaci rizikových faktorů u psychiatrických nemocných. Ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové probíhá dlouhodobý mezioborový projekt ANTRE (ARTipsychotika, TRombóza, Embolie). Jeho cílem je sledování hemostatických, koagulačních a imunologických změn při léčbě antipsychotiky, monitorování výskytu TEN u nemocných léčených antipsychotiky, prospektivní sledování imobilizovaných pacientů s ověřením vodítka pro tromboprofylaxi a retrospektivní analýzy zaměřené na prevalenci TEN při antipsychotické léčbě.

Dokud nebudeme mít k dispozici přesnější data, je třeba obecně na možnost vzniku TEN při léčbě antipsychotiky myslet. Riziko je nejvyšší v prvních třech měsících terapie. Pacient by měl být informován o příznacích TEN a nutnosti okamžitého vyhledání lékaře při jejich vzniku. V případě výskytu TEN při podávání antipsychotické medikace je nutné porovnat rizika plynoucí z pokračování v terapii či vysazení antipsychotika.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MZO 00179906 a MSM 0021620816.

MUDr. Jiří Masopust
Psychiatrická klinika LF UK a FN
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
E-mail: masopustj@lfhk.cuni.cz

Do redakce došlo: 21. 7. 2008
K publikaci přijato: 1. 8. 2008

LITERATURA

- Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost* 2003; 89: 493-498.
- Applebaum J, Shimon H, Sela BA, Belmaker RH, Levine J. Homocysteine levels in newly admitted schizophrenic patients. *J Psychiatr Res* 2004; 38: 413-416.
- Axelsson S, Hägg S, Eriksson AC, Lindahl TL, Whiss PA. In vitro effects of antipsychotics of human platelet adhesion and aggregation and plasma coagulation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34: 775-780.
- Borras L, Eytan A, de Timary P, Constant EL, Hugueler P, Hermans C. Pulmonary thromboembolism associated with olanzapine and risperidone. *J Emerg Med* 2007; 35: 159-161.
- Canoso RT, Oliveira RM, Nixon R. Neuroleptic-associated autoantibodies. A prevalence study. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 863-870.
- Carrizo E, Fernández V, Quintero J, Connell L, Rodríguez Z, Mosquera M, Acosta A, Baptista T. Coagulation and inflammation markers during atypical or typical antipsychotic treatment in schizophrenia patients and drug-free first-degree relatives. *Schizophr Res* 2008; 103: 83-93.
- Dunn EJ, Grant PJ. Arterothrombosis and the metabolic syndrome. In: Byrne CD, Wild SH. *The metabolic syndrome*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd. 2005; 418.
- 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.
- Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA* 1997; 277: 642-645.
- Grahmann H, Suchenwirth R. Thrombose hazard in chlorpromazine and reserpine therapy of endogenous psychosis. *Nervenarzt* 1959; 30: 224-225.
- Hamanaka S, Kamijo Y, Nagai T, Kurihara K, Tanaka K, Soma K et al. Massive pulmonary thromboembolism demonstrated at necropsy in Japanese psychiatric patients treated with neuroleptics including atypical antipsychotics. *Circ J* 2004; 68: 850-852.
- den Heijer M, Koster T, Blom HJ, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 759-762.
- Hem E, Steen O, Opjordsmoen S. Thrombosis associated with physical restraints. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 103: 73-76.
- Hägg S, Spigset O, Söderström TG. Association of venous thromboembolism and clozapine. *Lancet* 2000; 355: 1155-1156.
- Hägg S, Spigset O. Antipsychotic-induced venous thromboembolism: a review of the evidence. *CNS Drugs* 2002; 16: 765-76.
- Hägg S, Tattling P, Spigset O. Olanzapine and venous thromboembolism. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18: 299-300.
- Hägg 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.
- Chengappa KNR, Carpenter AB, Keshavan MS, Yang ZW, Kelly RH, Rabin BS, Ganguli R. Elevated IgG and IgM anticardiolipin antibodies in a subgroup of medicated and unmedicated schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1991; 30: 731-735.
- Kamijo Y et al. Acute massive pulmonary thromboembolism associated with risperidone and conventional phenothiazines. *Circ J* 2003; 67: 46-48.
- Knudson JF, Kortepeter C, Dubitsky GM, Ahmad SR, Chen M. Antipsychotic drugs and venous thromboembolism (letter). *Lancet* 2000; 356: 252-253.
- Lacut K, Le Gal G, Couturaud F, Cornily G, Leroyer, Mottier D, Oger E. Association between antipsychotic drugs, antidepressant drugs and venous thromboembolism: results from the EDITH case-control study. *Fundam Clin Pharmacol* 2007; 21: 643-650.
- Lazarus A. Physical restraints, thromboembolism, and death in 2 patients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 207-208.
- Leuci E, Manenti L, Maggini C. Anti-phospholipid antibodies, neuroleptic treatment and cardiovascular morbidity. *Br J Psychiatry* 2007; 190: 81.
- Levine J, Agam G, Sela BA, Garver DL, Torrey EF, Belmaker RH. CSF homocysteine is not elevated in schizophrenia. *J Neural Transm* 2005; 112: 297-302.
- Liperoti R, Pedone C, Lapane KL, et al. Venous thromboembolism among elderly patients treated with atypical and conventional antipsychotic agents. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2677-2682.
- Malý R, Masopust J, Konupčíková K. Stanovení rizika a možnosti prevence žilní tromboembolické nemoci u psychiatrických nemocných. *Psychiatrie* 2006; 10: 216-219.
- Malý R, Masopust J, Hosák L, Konupčíková K. Assessment of a risk of venous thromboembolism and its possible prevention in psychiatric patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 62: 3-8.
- Masopust J, Malý R, Urban A, Hosák L, Čermáková E. Antipsychotic drugs as a risk factor for venous thromboembolism. *Int J Psych Clin Practice* 2007; 11: 246-249.
- Meier-Ewert K, Baumgart HH, Friedeberg P. Tromboembolische Komplikationen bei neuro- und thymoleptischer Behandlung. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 1967; 92: 2174-2178.
- Melkersson K, Dahl ML. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics: literature review and clinical implications. *Drugs* 2004; 64: 701-723.
- Oger E, Lacut K, Le Gal G, Couturaud F, Abalain JH, Mercier B, Mottier D; EDITH (Etude des Déterminants/Interaction de la Thrombose veineuse) Collaborative Study Group. Interrelation of hyperhomocysteinemia and inherited risk factors for venous thromboembolism. Results from the E.D.I.T.H. study: a hospital-based case-control study. *Thromb Res* 2007; 120: 207-214.
- Oomen HA, Wekking FM, deJong et al. Screening psychiatric admissions for anticardiolipin antibody. *Psychiatry Research* 1995; 58: 83-88.
- 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.
- Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999; 82: 610-619.
- Schwartz M, Rochas M, Weller B, Sheinkman A, Tal I, Golan D, Toubi N, Eldar I, Sharf B, Atrias D. High association of cardiolipin antibodies with psychosis. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 20-23.
- Taylor D, Paton C, Kerwin R. *Prescribing guidelines*. 9th edition. London: Informa Healthcare 2007; 543.
- Thomassen R, Vanderbroucke JP, Rosendaal FR. Antipsychotics medication and venous thrombosis. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 63-66.
- Urban A, Masopust J, Malý R, Hosák L, Kalnická D. Prolactin as a factor for increased platelet aggregation. *Neuro Endocrinol Lett* 2007; 28: 518-523.
- Vanderbroucke JP, Bertina RM, Holmes ZR, et al. Factor V Leiden and fatal pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1998; 79: 511-516.
- Waage IM, Gedde-Dahl A. Pulmonary embolism possibly associated with olanzapine treatment. *BMJ* 2003; 327: 1384.
- Wallaschofski 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.
- Walker AM, Lanza LL, Arellano F, Rothman KJ. Mortality in current and former users of clozapine. *Epidemiology* 1997; 8: 671-677.
- Zornberg GI, Jick H. Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: a case control study. *Lancet* 2000; 356: 1219-1223.

Short Communication

Four cases of venous thromboembolism associated with olanzapine

Radovan Maly, MD, PhD,¹ Jiri Masopust, MD,² Ladislav Hosak, MD, PhD^{2*} and Ales Urban, MD, MSc²

¹First Department of Internal Medicine, Charles University in Prague, Faculty of Medicine in Hradec Kralove and University Hospital Hradec Kralove, and ²Department of Psychiatry, Charles University in Prague, Faculty of Medicine in Hradec Kralove and University Hospital Hradec Kralove, Czech Republic

Aims: Psychiatric disorders and treatment with conventional antipsychotic medications have been associated with venous thromboembolism, but only a few data on recent antipsychotics such as olanzapine are available.

Methods: We describe four subjects treated with olanzapine who developed venous thromboembolism, and were hospitalized at the University Hospital in Hradec Kralove during the period 2004–2006.

Results: We found a combination of several clinical and laboratory risk factors in our patients.

Conclusions: A cohort study or case-control studies are needed to better elucidate the possible role of olanzapine in etiopathogenesis of venous thromboembolism.

Key words: antipsychotic agents, olanzapine, prevention, risk factors, venous thromboembolism.

PSYCHIATRIC DISORDERS THEMSELVES and treatment with conventional antipsychotic medications have, in a number of inconclusive studies, been associated with venous thromboembolism (VTE).¹ The association between low-potency conventional antipsychotics such as chlorpromazine or thioridazine, and VTE has been strengthened by results of a large case-control study in 29 952 recipients of antipsychotic drugs aged younger than 60 years (odds ratio 24.1; CI95 3.3–172.7). The risk for venous thrombosis was highest during the first few months of conventional antipsychotic drug use.² The possibility that the atypical agent clozapine may also induce VTE is supported by individual case reports³ as well as the US Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System with 99 relevant reports between 1990 and 1999.⁴ Waage and Gedde-Dahl⁵ reported for the first time the case of a 28-year-old man who developed a pulmonary

embolism after starting treatment with olanzapine, the atypical agent similar to clozapine as for chemical structure and pharmacodynamic profile. A few other case reports dealing with VTE in olanzapine patients were recently published.^{6,7}

We describe four subjects treated with olanzapine who developed venous thromboembolism, and were hospitalized at the First Department of Internal Medicine, University Hospital in Hradec Kralove during the period 2004–2006.

CASE REPORTS

Demographic, clinical and laboratory data on Cases 1–4 are summarized in Table 1. Clinical or laboratory VTE risk factors were found in every subject. All patients recovered after the treatment of venous thromboembolism.

Recurrent deep vein thrombosis (DVT) occurred in two cases (Case 1; Case 3). In Case 1, the second DVT was found twenty-one months after the first one. Olanzapine was not administered during this period. We treated the patient with 10 mg of escitalopram a day and alprazolam 1 mg daily. In Case 3, we detected the second deep vein thrombosis one month

*Correspondence: Ladislav Hosak, MD, PhD, Department of Psychiatry, University Hospital, Sokolska 581, 500 05 Hradec Kralove, Czech Republic. Email: hosak@lfhk.cuni.cz
Received 25 February 2008; revised 19 June 2008; accepted 9 September 2008.

Table 1. Demographic, clinical and laboratory data on four cases of venous thromboembolism associated with olanzapine

Case No.	1	2	3	4
Gender	Male	Male	Male	Female
Age (years)	53	53	37	54
Ethnicity	Caucasian	Caucasian	Caucasian	Caucasian
Psychiatric diagnosis	Delusional disorder	Delusional disorder	Schizophrenia	Delusional disorder
Duration of mental disorder (years)	24	0.5	10	32
Status at VTE	Outpatient	Outpatient	Outpatient	Inpatient
Activities of daily living before VTE	Normal	Normal	Normal	Reduced due to hospitalization
Somatic diagnoses	Asthma	No	Superficial thrombophlebitis of lower extremities in the history	Arterial hypertension
Antipsychotics before olanzapine (drug, daily dose)	Chlorprothixene 50 mg	No	Zotepine 150 mg	Chlorpromazine 300 mg Haloperidol 7.5 mg
VTE before olanzapine	No	No	No	No
Olanzapine (daily dose, duration of treatment)	5 mg 7 weeks	10 mg 6 months	10 mg 6 months	20 mg 17 months
Other psychotropics (drug, daily dose)	Alprazolam 1 mg	Sertraline 100 mg	Zotepine 100 mg Levomepromazine 25 mg	Citalopram 40 mg Oxazepam 15 mg
Type of VTE	DVT + PE	DVT	DVT	DVT
Symptoms of VTE	Pain and swollen leg Dyspnea Chest pain	Pain and swollen leg	Pain and swollen leg	Pain and swollen leg
VTE diagnostics	Sonography (DVT) SCTA (PE)	Sonography	Sonography	Sonography
Clinical risk factors of VTE	No	No	Obesity	Obesity
Bodyweight before/after olanzapine (kg)	100/104	73/73	96/110	76/82
BMI before/after olanzapine	26.4/27.6	23.7/23.7	30/34	29.7/30.9
Serum total cholesterol and triacyl-glycerols before/after olanzapine (mmol/L; mmol/L)	No data/5.24 No data/1.87	No data No data	No data/4.7 No data/1.79	No data/5.06 No data/1.17
VTE in family history	No	PE in the mother PE in the sister	No	No
Genetic thrombophilia	No	Prothrombin gene C20210A (M/wt) MTHFR (M/wt)	Factor V Leiden (M/wt) MTHFR (M/wt)	No
Factor VIII: C (%; Physiological range = 60–150)	348 ... 282	150	233 ... 158	337 ... 185
HCY levels ($\mu\text{mol/l}$; Physiological Range = 9.2–17)	21.3	13.9	12.6	22.8
Treatment	LMWH Warfarin	LMWH Warfarin	LMWH Warfarin Alteplase (rt-PA) Subrenal caval filter	LMWH Warfarin

BMI, body mass index; DVT, deep vein thrombosis; HCY, homocysteine; LMWH, low molecular weight heparin; MTHFR, thermolabile variant of the enzyme methylenetetrahydrofolate reductase (mutation C677T of the MTHFR gene at 1p36.3); M/wt, heterozygous variant; PE, pulmonary embolism; SCTA, spiral computed tomography angiography; VTE, venous thromboembolism.

after the first DVT. The subject still used olanzapine (10 mg/day) combined with zotepine (100 mg/day) and levomepromazine (25 mg/day).

DISCUSSION

Increasing age, prolonged immobilization, history of VTE, cancer, surgery, trauma, acute ischemic stroke, obesity, pregnancy, puerperium, hormone therapy, varicose veins and heart failure represent important clinical risk factors for venous thromboembolism. On the other hand, mutation in factor V Leiden or prothrombin genes, deficiency of antithrombin, protein C or S, hyperhomocysteinemia, high concentrations of factors VIII, IX or XI, antiphospholipid syndrome, dysfibrinogenemia, and abnormal fibrinolysis are prominent laboratory risk factors.⁸ We found a spectrum of clinical and laboratory risk factors in our VTE patients treated with olanzapine. The symptoms occurred in the first six months of olanzapine treatment in three patients. The second DVT in Case 1 may have been induced by a combination of hyperhomocysteinemia⁹ and high Factor VIII serum levels¹⁰ even after olanzapine had been discontinued. Furthermore, the role of escitalopram¹¹ can not be excluded.

Our observation is limited by inclusion of the patients from only one Central European university hospital. Demographic, clinical and laboratory data on VTE in olanzapine-treated subjects may be different in other settings or ethnic groups. A comprehensive imaging and laboratory VTE diagnostics represent the advantage of presented case report series.

The cases indicate that VTE may be associated with the use of olanzapine, at least in the presence of several acquired or inherited risk factors. We suggest that the sedating effect as well as weight gain¹² associated with olanzapine treatment can lead to a sedentary lifestyle, and thus induce predisposing conditions for VTE. The strong affinity of olanzapine for 5-HT_{2A} receptors increasing coagulability¹³ or the olanzapine-induced increase in serum anticardiolipin antibodies¹⁴ may be other explanations. A cohort study or case-control studies are needed to better elucidate the possible role of olanzapine in VTE etiopathogenesis.

ACKNOWLEDGMENT

Supported by the Research Projects of the Ministry of Health of the Czech Republic MZO 00179906 and

the Ministry of Education of the Czech Republic MSM 0021620816.

The authors declare no industrial links or affiliations.

REFERENCES

- Hägg S, Spigset O. Antipsychotic-induced venous thromboembolism: A review of the evidence. *CNS Drugs* 2002; 16: 765–776.
- Zornberg GL, Jick H. Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: A case-control study. *Lancet* 2000; 356: 1219–1223.
- Hägg S, Spigset O, Söderström TG. Association of venous thromboembolism and clozapine. *Lancet* 2000; 355: 1155–1156.
- Kortepeter C, Chen M, Knudsen JF, Dubitsky GM, Ahmad SR, Beitz J. Clozapine and Venous Thromboembolism. *Am. J. Psychiatry* 2002; 159: 876–877.
- Waage IM, Gedde-Dahl A. Pulmonary embolism possibly associated with olanzapine treatment. *BMJ* 2003; 327: 1384.
- del Conde I, Goldhaber SZ. Pulmonary embolism associated with olanzapine. *Thromb. Haemost.* 2006; 96: 690–691.
- Toki S, Morinobu S, Yoshino A, Yamawaki S. A case of venous thromboembolism probably associated with hyperprolactinemia after the addition of olanzapine to typical antipsychotics. *J. Clin. Psychiatry* 2004; 65: 1576–1577.
- Alhenc-Gelas M, Aiach M, de Moerloose P. Venous thromboembolic disease: Risk factors and laboratory investigation. *Semin. Vasc. Med.* 2001; 1: 81–87.
- Hotoleanu C, Porojan-Iuga M, Rusu ML, Andercou A. Hyperhomocysteinemia: Clinical and therapeutical involvement in venous thrombosis. *Rom. J. Intern. Med.* 2007; 45: 159–164.
- Cristina L, Benilde C, Michela C, Mirella F, Giuliana G, Gualtiero P. High plasma levels of factor VIII and risk of recurrence of venous thromboembolism. *Br. J. Haematol.* 2004; 124: 504–510.
- Kurue A, Ertugrul A, Anil Yagcioglu AE, Yazici KM. Venous thromboembolism and escitalopram. *Gen. Hosp. Psychiatry* 2004; 26: 481–483.
- Graham KA, Perkins DO, Edwards LJ, Barrier RC, Lieberman JA, Harp JB. Effect of olanzapine on body composition and energy expenditure in adults with first-episode psychosis. *Am. J. Psychiatry* 2005; 162: 118–123.
- Kamijo Y, Soma K, Naqai T, Kurihara K, Ohwada T. Acute massive pulmonary thromboembolism associated with risperidone and conventional phenothiazines. *Circ. J.* 2003; 67: 46–48.
- Bhanji NH, Chouinard C, Hoffman L, Margolese HC. Seizures, coma, and coagulopathy following olanzapine overdose. *Can. J. Psychiatry* 2005; 50: 126–127.

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 kazuistiku.

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 Rokitanského trias popsáná 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 klozapin (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 ztroj-

sobilo 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 neuzívali. Popsáno bylo 17násobně vyšší riziko myokardiálního infarktu a 3násobně vyšší riziko TEN u mladých žen s psychiatrickou medikací (16).

Tabulka 1. Virchowova a Rokitanského 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 (sticky platelets 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 butyrofenony. V německé studii (4) nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly při tromboembolických příhodách u nemocných užívajících antipsychotika a lidí z 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 multiaktoriální. Vliv rizikových faktorů, tedy i léčbu antipsychotiky, je stále prospěšné hodnotit z pohledu výše uvedné Virchowovy triasy.

Poškození cévní stěny 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 žná míra imobilizace je rizikovým faktorem EN. Antipsychotika a nezřídka současně odávané benzodiazepiny způsobují sedací dochází k celkové redukci pohybu, což přispívá k žilní stáze.

Třetím faktorem trombogeneze jsou **abnormality koagulačních dějů (aktivace 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 titer 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 autoprottilátek (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 miltnacipranem 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 zkreslení, 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 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 obzvláště 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. Thrombose hazard in chlorpromazine and reserpine therapy of endogenous psychosis. *Nervenarzt* 1959; 30: 224–225.
4. Grahmann R, Rüther E, Engel RR, Hippich 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. Kamijo 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, Friedeberg 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. Wallaschofski 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. Wooltorton E. Risperidone (Risperdal): increased rate of cerebrovascular events in dementia trials. *CMAJ* 2002; 167: 1269–1270.
22. Wooltorton E. Olanzapine (Zyprexa): increased incidence of cerebrovascular events in dementia trials. *CMAJ* 2004; 170: 1395.
23. Zornberg GI, Jick H. Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: a case control study. *Lancet* 2000; 356: 1219–1223.

Prolactin as a factor for increased platelet aggregation

Aleš URBAN¹, Jiří MASOPUST¹, Radovan MALÝ², Ladislav HOŠÁK¹ & Dita KALNICKÁ³

1. Department of Psychiatry, Charles University in Prague, Faculty of Medicine in Hradec Králové and University Hospital Hradec Králové, Czech Republic
2. Department of Internal Medicine, Charles University in Prague, Faculty of Medicine in Hradec Králové and University Hospital Hradec Králové, Czech Republic
3. Department of Psychiatry, Woodbourne Priory Hospital, Birmingham, United Kingdom

Correspondence to: Aleš Urban, MD., Dipl. Ing.
Z. Fibicha 1460, 250 02 Stará Boleslav, Czech Republic
PHONE: +420 606 626 691
FAX: +420 326 904 654
EMAIL: a.urban@centrum.cz

Submitted: May 11, 2007

Accepted: May 13, 2007

Key words: **prolactin; hyperprolactinemia; platelet activation; platelet aggregation; antipsychotics; venous thrombosis; cerebrovascular complications**

Neuroendocrinol Lett 2007; 28(4):518–523 PMID: 17693964 NEL280407A29 © 2007 Neuroendocrinology Letters • www.nel.edu

Abstract

Administration of antipsychotics appears to be related to increased risk of venous thromboembolism and cerebrovascular side effects. The biological mechanism responsible for this possible adverse drug reaction is unknown, but there is a growing number of elucidating hypotheses. Treatment with antipsychotics is associated with elevation of prolactin level.

Prolactin has recently been recognized as potent platelet aggregation co-activator, and have therefore been postulated as an additional risk factor for both arterial and venous thrombosis. We briefly review the arguments for the role of hyperprolactinemia in pathogenesis of platelet aggregation.

PSYCHOTROPIC DRUGS AND PROLACTIN LEVELS

Prolactin is a polypeptide hormone secreted by the lactotroph cells of the anterior pituitary gland. The most common role of prolactin is the induction and maintenance of lactation. Additionally, it interferes with regulation of other CNS (central nervous system) and peripheral processes (maintenance of mineral and water balance, growth and development, endocrine and metabolic processes, and immune system). Prolactin influences reproduction, fertility and sexual behavior in humans.

Prolactin secretion is regulated by both direct and indirect influence of a wide range of stimulatory and inhibitory substances. The main prolactin-inhibiting factor is dopamine. Dopamine secreted in the tuberoinfundibular tract inhibits prolactin release via its action on D2 receptors located on the surface of lactotroph cells. Serotonin stimulates prolactin secretion. This action is probably mediated by thyrotropin-releasing hormone, vasoactive intestinal polypeptide and peptide histidine methionine. Prolactin is also released in response to nipple stimulation during breastfeeding or in response to stress. Endogenous substances such

Table 1. Clinical adverse effects associated with hyperprolactinemia (adapted from Halbreich et al., 2003).

Galactorrhea
Increased risk of breast cancer
Osteoporosis
Infertility
Decreased testosterone levels and sperm mobility
Sexual dysfunction
Disturbed menstrual cycles, anovulation, amenorrhea

as estrogens, opioids or substance P increase prolactin secretion while GABA (gamma amino butyric acid) and acetylcholine work as prolactin secretion inhibitors [8]. Figure 1 shows the relevant regulatory mechanisms of prolactin secretion.

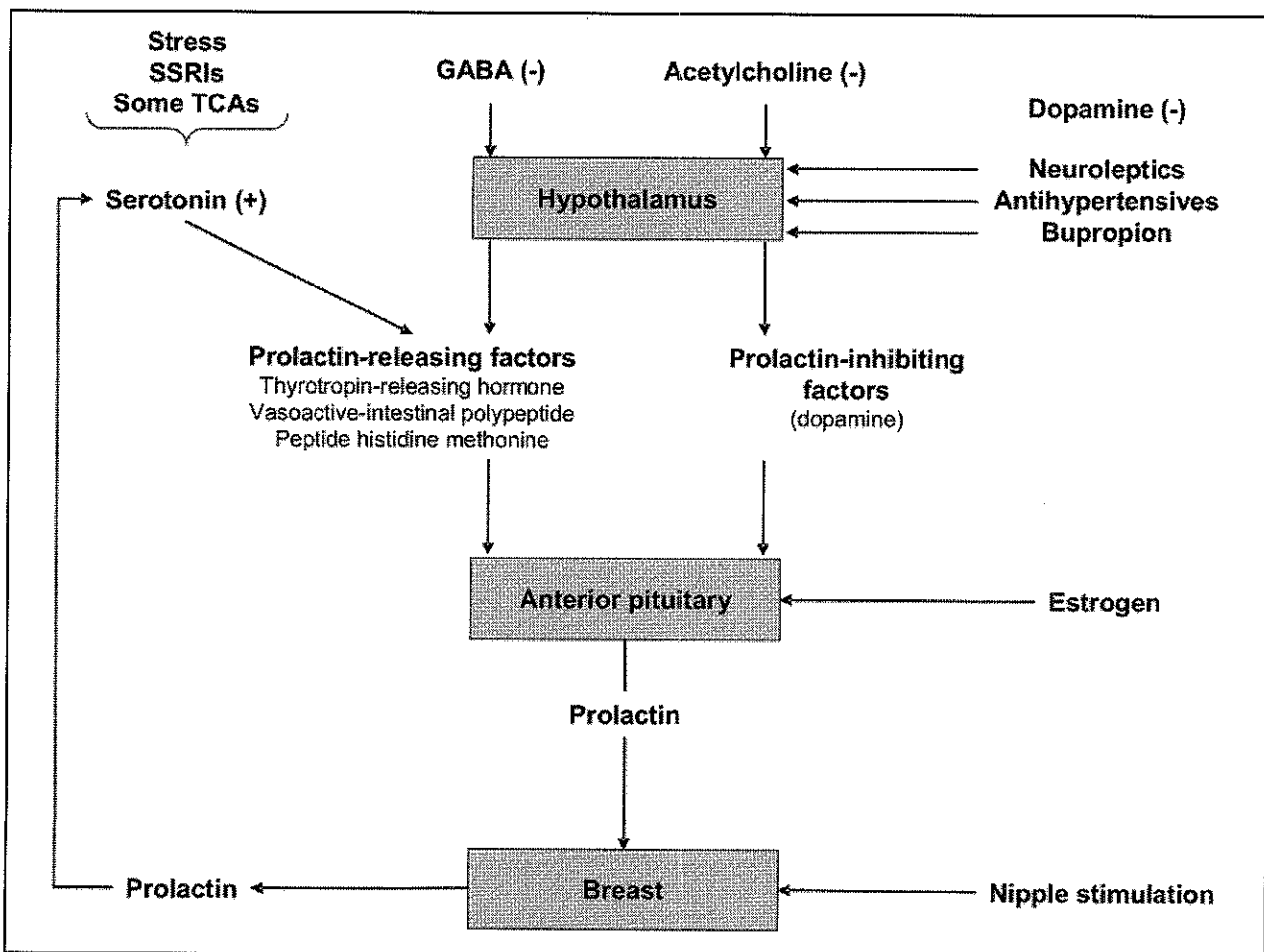
Elevated prolactin level may directly or indirectly lead to a wide range of pathological states. Table 1 presents the possible clinical conditions associated with hyperprolactinemia.

The affection of prolactin level is recognized as one of the adverse effects of antipsychotic treatment and as such may be associated with similar clinical consequences.

Elevation of prolactin level is predominantly associated with conventional neuroleptics but may develop also during the treatment with second generation antipsychotics. For example, risperidone induces hyperprolactinemia to a similar level to that of the conventional agents. Even low doses of risperidone used as an augmentation to antidepressants are associated with hyperprolactinemia and can induce endocrinological side effects [17]. There is evidence that amisulpride, even in low doses, and zotepine cause the elevation of prolactin level [14,18,32]. Additionally, hyperprolactinemia associated with the treatment with ziprasidone has been reported [19]. Treatment with antidepressants can also be associated with hyperprolactinemia [11].

One of the less known adverse effects of antipsychotic treatment is increased risk of venous thromboembolism [26,35]. Recently a higher incidence of cerebrovascular complications has been reported [33,34]. The results, however, were questioned by some authors who interpreted the outcomes as an artifact due to selection bias [12,24].

There is evidence that patients with hyperprolactinemia have increased risk of thromboembolic complications. Though the precise mechanism has not yet been fully clarified, it seems that elevated prolactin level may play an important role in the pathogenesis of venous thrombosis.

**Figure 1.** Regulatory mechanisms of prolactin secretion (adapted from Halbreich et al., 2003).

PROLACTIN AS A COFACTOR FOR PLATELET ACTIVATION

Platelets play a crucial role in arterial and venous thrombosis. They participate in hemostatic processes via mediation of a wide range of interactions between the blood and vessel endothelium in so called primary hemostasis. Primary hemostasis is a process of primary hemostatic clot formation in response to bleeding and is mediated mainly by the interaction between the platelet and vessel wall. Circulating platelets are very labile and respond to changes of the environment. The most commonly recognized reactions of platelets are the adhesion, shape change and aggregation. Adhesion is the attachment of platelets to any surface other than surface of another platelet. Aggregation is the accumulation and connection of platelets in order to create thrombus. During the activation the platelets loose their discoid shape and start to develop pseudopodia. The presence of von Willebrand factor is essential for adhesion of platelets. It provides the connection of the appropriate receptor on vessel endothelium with glycoprotein I on platelets. Aggregation of platelets is mediated by a complex mechanism dependent on Ca^{2+} , glycoprotein IIb/IIIa and fibrinogen. The primary aggregation agent is adenosindiphosphate.

Thromboxane A_2 , collagen and the platelet and platelets lipids activating factor are the other inducers of aggregation. Adhesive molecules and serotonin also play a role in this process. The last step of primary hemostasis is represented by retraction of the created blood clot mostly by the contribution of glycoprotein IIb/IIIa [23].

It has been suggested that platelet activation is an important initial step of the process of hemostasis and therefore increased activation of platelets in circulation can contribute to the pathogenesis of thromboembolic complications and atherosclerosis [28]. There is an evidence that prolactin could be one of the platelet co-activators [28,29,30,31].

The hypothesis concerning the prolactin participation in development of venous thromboembolism is based on observations of increased incidence of thromboembolic complications in pregnancy and during lactation. About 50% of such cases may be explained by exogenous factors such as immobilization, obesity, trauma, operation or congenital coagulopathies. In many cases there is a comorbidity of congenital and acquired factors. However, a portion of venous thromboembolic complications is still referred to as idiopathic.

Wallaschowski and colleagues hypothesized that increased prolactin level is a contributing factor in platelet

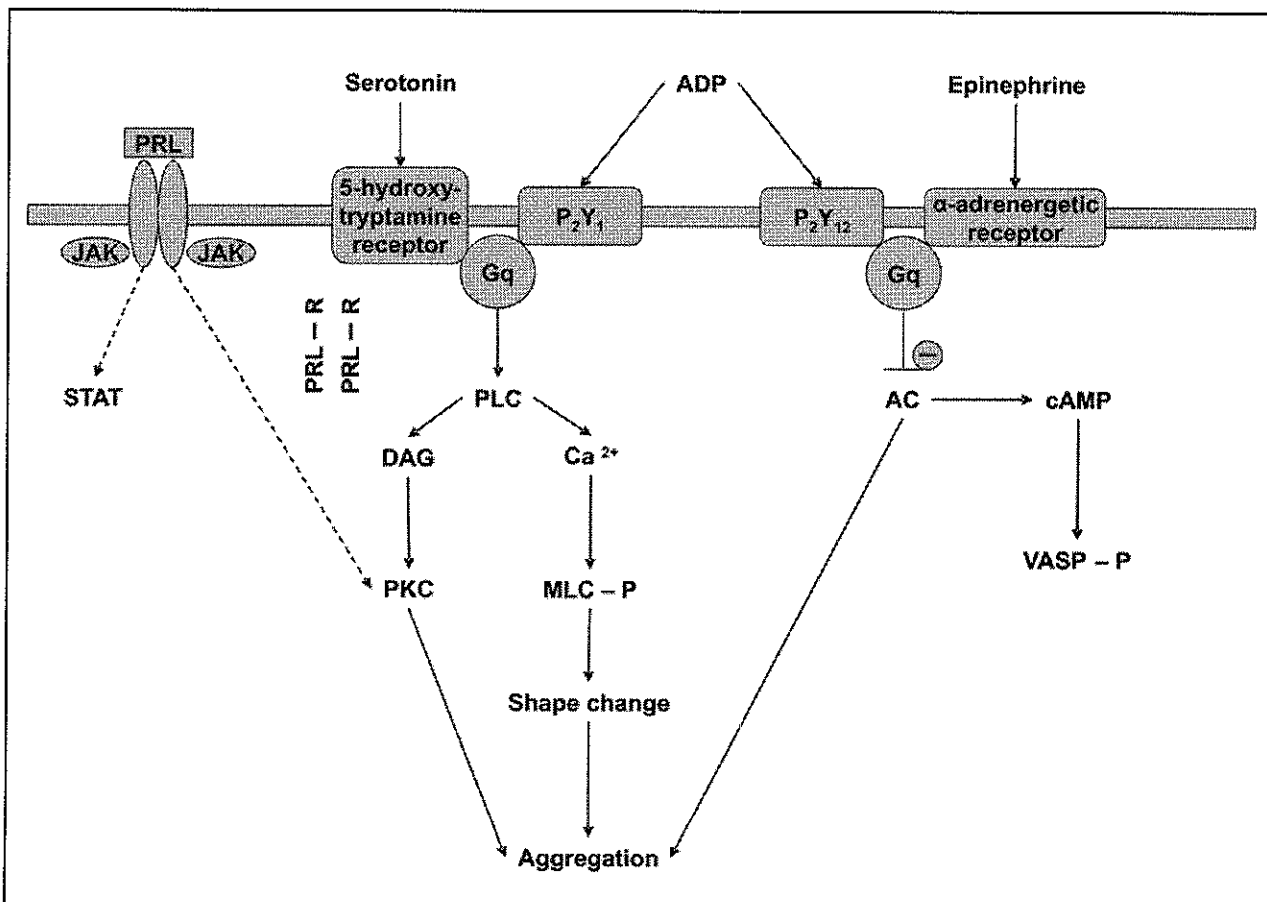


Figure 2. The mechanism of prolactin involvement in the process of platelet aggregation (adapted from Wallaschowski et al., 2003). DAG: 1,2-diacylglycerol; JAK: janus kinases; MLC: myosin light chain; PLC: phospholipase C, STAT: signal transducer and activator of transcription; VASP: vasodilator-stimulated phosphoprotein.

activation process. This hypothesis has been based on their clinical observations of pregnant women, patients with pituitary tumors (normo- or hyperprolactinemic) and healthy controls. In addition, they studied the *in vitro* platelet activation and aggregation in healthy controls' blood samples. According to the results of their investigation, Wallaschofski and colleagues concluded that prolactin may be a physiological co-factor in process of coagulation in pregnancy and may explain increased risk for thromboembolic complications around delivery. In another study a significantly higher stimulation of platelets was found in patients with hyperprolactinemia caused by antipsychotic treatment when compared with normoprolactinemic controls [29].

The mechanism of prolactin involvement in the process of platelet aggregation was described by Wallaschofski and is shown in Figure 2. High doses of prolactin enhance the ADP-stimulated aggregation of platelets. Apparently, prolactin *per se* does not influence the process of aggregation, for it does not enhance the aggregation stimulated by thrombin or collagen. Alpha 2 receptor activation is transduced by Gi protein (coupled to ADP P2Y₁₂ receptor), since serotonin is associated with Gq protein activation (coupled to ADP P2Y₁ receptor). Prolactin and adrenalin separately do not lead to platelet aggregation but their combination does. Serotonin itself leads to a weak platelet aggregation and the effect is not stronger when combined with prolactin. The combination of serotonin and adrenalin leads to full-blown platelet aggregation indicating that prolactin is associated with Gq protein. Gq protein induces the shape change of activated platelets. However, only serotonin but not prolactin induces a shape change of platelets. This means that prolactin receptors are not directly connected to Gq proteins but bypass G-protein-related pathways and may directly interact with protein kinase C. Protein kinase C is one of the key enzymes in signal transduction pathway coupled with protein Gq. Prolactin receptors are not of kinase origin, therefore receptor binding kinases (so called "janus kinases") are necessary for their activation. Prolactin also contributes to platelet activation via an additive effect in protein kinase C phosphorylation [30].

OTHER COFACTORS OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS ASSOCIATED WITH ANTIPSYCHOTIC TREATMENT

Phenothiazines [6,7] and clozapine [10,16] were the first antipsychotics associated with increased risk of venous thromboembolism. A high incidence of thromboembolic complications has also been reported in association with risperidone and olanzapine [9].

In recent years, there has been a significant progress in research concerning etiology of venous thromboembolism, especially the role of coagulopathy [25].

The multifactor nature of venous thromboembolism is undisputed. The hypothesis concerning the influence

of antipsychotic treatment has to be seen in the context of three basic factors involved in pathophysiology of thromboembolism [22]. **A damage to vessel wall** does not apply in the case of antipsychotic treatment, but **venous stasis** does. Antipsychotic drugs often used in combination with benzodiazepines cause sedation with reduced activity contributing to venous stasis. The lifestyle of the patients under long-term antipsychotic treatment is characterized by lack of exercise, unhealthy diet and weight gain. Specific example of reduced activity is physical restraint. The third important factor in the pathophysiology of thromboembolism is **abnormal process of coagulation**. Drugs as phenothiazines [15] and clozapine [4, 10] are associated with increased level of antiphospholipid antibodies with pro-thrombogenic properties. We observed a case of antiphospholipid syndrome with positive lupus anticoagulans antibodies probably induced by clozapine treatment. The patient experienced accompanying spontaneous massive pulmonary embolization [21]. Canoso and Oliveira [3] reported increased level of antiphospholipid antibodies in a cohort of patients treated with chlorpromazine but they did not find a higher incidence of thrombosis among their patients.

Serotonin-induced increased aggregation of platelets during the treatment with phenothiazines was reported by some authors [1]. High affinity of clozapine and risperidone to 5-HT_{2A} receptors may be responsible for 5-HT_{2A}-induced increased platelet aggregation [15]. In addition to the influence of antiphospholipid antibodies and serotonin on blood coagulation, hyperprolactinemia was investigated (see above).

Hindersin and colleagues described a high coagulation activity associated with increased adrenalin release in an acute psychotic state [13].

CLINICAL IMPLICATIONS

It appears that more and more factors possibly contributing to increased risk of venous thromboembolism are discovered. Based on the current knowledge, a theoretical model of their possible negative interactions with blood coagulation process can be made. Phenothiazines in addition to their massive sedating effect also block 5-HT₂ receptors, cause hyperprolactinemia, and may induce the increase of antiphospholipid antibodies level. They are the group of antipsychotics with the highest risk for venous thromboembolism. Risperidone increases the risk mainly through blockage of 5-HT_{2A} receptors and induction of hyperprolactinemia. The influence of lifestyle and other clinical and laboratory risk factors cannot be left apart. Other factors considered in association with venous thromboembolism are so called "protective mechanisms" – for example obese patients have decreased fibrinolysis due to decreased functioning of plasminogen tissue activator [2].

Additionally, it has to be considered that the evidence so far is based mainly on single observations or *in vitro* experiments.

Hyperprolactinemia does not have to be associated with clinical signs and symptoms. One of the explanations is, that except from prolactin monomer, there are also fragments and polymers of different sizes with variable physiological actions. Therefore, detected prolactin polymers may not be physiologically active [14].

We present a short case of a patient with thromboembolic complication in which hyperprolactinemia was one of possible risk factors.

CASE REPORT

A forty years old obese (body mass index = 40) Caucasian woman with a history of pituitary microadenoma (prolactinoma) and associated hyperprolactinemia was admitted to the hospital due to pulmonary embolism verified by perfusion scan. Chest X-ray findings were normal. ECG recording indicated right ventricular overload. The size of the right ventricle was borderline according to heart echography and no clinical signs of pulmonary hypertension were present. Thrombosis of distal part of the peroneal vein in the right patient's leg was detected by Doppler ultrasound. Gynaecological examination and abdominal ultrasonography revealed no malignancy. A comprehensive laboratory testing was performed (blood count+differential, INR, APTT, glucose level, fasting lipid profile, liver tests, creatinin, urea, bilirubin, Na, K, Cl, Ca, TSH). All results were within normal range except from mild elevation of ALT and AST levels (0.70 and 0.70 ukat/l, respectively). Antithrombin level (117%) was normal. In comparison to prolactin level (1911 mU/l; normal values: 50–360 mU/l), other hormonal profile was normal (estrogen, FSH, LH). Complete thrombophilia screening was done (factor V Leiden mutation, factor II 20210 G/A mutation, antithrombin, protein C, protein S, activated protein C resistance, factor VIII, anticardiolipine antibodies and lupus anticoagulant were in normal range).

The patient was treated with low-molecular-weight heparin enoxaparin at doses of 1.0 ml s.c. twice a day. Enoxaparin has been administered for twelve days and then switched to warfarin. The patient was discharged from the hospital in a stable condition shortly after warfarin treatment had been introduced.

Of the common venous thromboembolism risk factors, obesity and hyperprolactinemia were present in this case. However, the patient was also admitted to the hospital due to gastroenterocolitis three weeks prior to pulmonary embolism. Apparently, that event could have contributed to deep vein thrombosis because it was associated with dehydration and a four-day immobilization of the patient.

CONCLUSION

The risk of pathological coagulation associated with the antipsychotic treatment is relatively low; however, it may have fatal consequences (pulmonary emboliza-

tion). Prolactin is just one of the possible risk factors of thromboembolism. A possibility to prove prolactin prothrombogenic properties would be a good reason for prolactin levels monitoring in patients treated with antipsychotics. Knowledge of all the potential risk factors should be applied when choosing the most suitable pharmacotherapy for each patient.

ACKNOWLEDGMENTS

The work was supported by MSM 0021620816 and MZO 00179906.

REFERENCES

- 1 Boullin DJ, Woods HF, Grimes RPJ, Grahame-Smith DG, Wiles D, Gelder MG et al. Increased platelet aggregation responses to 5-hydroxytryptamine in patients taking chlorpromazine. *Br J Clin Pharmacol.* 1975; **2**: 29–35.
- 2 Bowles LK, Cooper JA, Howarth DJ, Miller GJ, MacCallum PK. Associations of haemostatic variables with body mass index: a community-based study. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2003; **14**: 569–573.
- 3 Canoso RT, Oliveira RM. Chlorpromazine-induced anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant: Absence of thrombosis. *Am J Hematol.* 1988; **27**: 272–275.
- 4 Davis S, Kern HB, Asokan RA. Antiphospholipid antibodies associated with clozapine treatment. *Am J Hematol.* 1994; **46**: 166–167.
- 5 Gawaz M. *Blood platelets.* Stuttgart, New York: Thieme; 2001.
- 6 Grahmann H, Suchenwirth R. Thrombose hazard in chlorpromazine and reserpine therapy of endogenous psychosis. *Nervenarzt.* 1959; **30**: 224–225.
- 7 Hafner H, Brehm I. Thromboembolic complications in neuroleptic treatment. *Compr Psychiatry.* 1965; **6**: 25–34.
- 8 Halbreich U, Kinon BJ, Gilmore JA, Kahn LS. Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects. *Psychoneuroendocrinology.* 2003; **28**(Suppl. 1): 53–67.
- 9 Hägg S, Tatting P, Spigset O. Olanzapine and venous thromboembolism. *Int Clin Psychopharmacol.* 2003; **18**: 299–300.
- 10 Hägg S, Spigset O, Söderström TG. Association of venous thromboembolism and clozapine. *Lancet.* 2000; **355**: 1155–1156.
- 11 Hendrich V, Gitin M, Altshuler L, Korenman S. Antidepressant medications, mood and male fertility. *Psychoneuroendocrinology.* 2000; **25**: 37–51.
- 12 Herrmann N, Mamdani M, Lanctot KL. Atypical Antipsychotic and Risk of Cerebrovascular Accidents. *Am J Psychiatry.* 2004; **161**: 1113–1115.
- 13 Hindersin P, Siegmund R, Korting HJ. Thrombophilic diatheses as hemostasis disorders in acute psychoses. *Psychiatr Neurol Med Psychol.* 1984; **36**: 702–709.
- 14 Hummer M, Huber J. Hyperprolactinemia and antipsychotic therapy in schizophrenia. *Curr Med Res Opin.* 2004; **20**: 189–197.
- 15 Kamijo Y, Soma K, Nagai T, Kurihara K, Ohwada T. Acute massive pulmonary thromboembolism associated with risperidone and conventional phenothiazines. *Circ J.* 2003; **67**: 46–48.
- 16 Knudson JF, Kortepeter C, Dubitsky GM, Ahmad SR, Chen M. Antipsychotics drugs and venous thromboembolism (letter). *Lancet.* 2000; **356**: 252–253.
- 17 Kopecek M, Bares M, Mohr P. Low-dose risperidone augmentation of antidepressants or anxiolytics is associated with hyperprolactinemia. *Neuro Endocrinol Lett.* 2006; **27**: 803–806.
- 18 Kopecek M, Bares M, Horacek J. Normalization of hyperprolactinemia after withdrawal of a low dose of amisulpride. *Neuro Endocrinol Lett.* 2005; **26**: 320.
- 19 Kopecek M, Bares M, Mohr P. Ziprasidone induced galactorrhea: a case report. *Neuro Endocrinol Lett.* 2005; **26**: 69–70.

- 20 Maguire GA. Prolactin elevation with antipsychotics medications: mechanism of action and clinical consequences. *J Clin Psychiatry*. 2002; **63**(Suppl 4): 56–62.
- 21 Malý R, Masopust J, Slezáková E. Sekundární antifosfolipidový syndrom – s clozapinem spojený u nemocné s masivní plicní embolizací. In: Malý J, Pecka R. *Trombóza a hemostáza*. Hradec Králové 2003; 99.
- 22 Masopust J, Malý R, Urban A, Hosák L, Čermáková E. Antipsychotic drugs as a risk factor for venous thromboembolism. *Int J Psych Clin Practice*. 2007; **11** (in print).
- 23 Pecka M, Malý J, Dejmková J. *Přehled laboratorní hematologie III*. Praha 1998: Galén; 11–13.
- 24 Rosack J. Antipsychotic Do Not Appear To Increase Stroke Risk. *Psychiatric News*. 2004; **39**: 22.
- 25 Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet*. 1999; **353**: 1167–1173.
- 26 Thomassen R, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Antipsychotics medication and venous thrombosis. *Br J Psychiatry*. 2001; **179**: 63–66.
- 27 Tipper R, Hare E, Kondracki S, Taikato M., Lawrie SM. Antipsychotic drugs and venous thromboembolism. *Lancet*. 2001; **357**: 391.
- 28 Wallaschofski H, Kobsar A, Sokolova O, Eigenthaler M, Lohmann T. Co-activation of Platelets by Prolactin or Leptin – Pathophysiological Findings and Clinical Implications. *Horm Metab Res*. 2004; **36**: 1–6.
- 29 Wallaschofski H, Kobsar A, Kocsch M, Siegemund A, Hentschel B, Tuschy U, Lohmann T, Sokolova O, Eigenthaler M. Prolactin receptor signaling during platelet activation. *Horm Metab Res*. 2003a; **35**: 228–235.
- 30 Wallaschofski H, Eigenthaler M, Kiefer M, Donne M, Hentschel B, Gertz HJ, Lohmann T. 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*. 2003b; **23**: 479–483.
- 31 Wallaschofski H, Donne M, Eigenthaler M, Hentschel B, Faber R, Stepan H, Kocsch M, Lohmann T. PRL as a Novel Potent Cofactor for Platelet Aggregation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; **86**: 5912–5919.
- 32 Wieck A, Haddad PM. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia in women: pathophysiology, Severity and consequences. *Br J Psych*. 2003; **182**: 199–204.
- 33 Wooltorton E. Risperidone (Risperdal): increased rate of cerebrovascular events in dementia trials. *CMAJ*. 2002; **167**: 1269–1270.
- 34 Wooltorton E. Olanzapine (Zyprexa): increased incidence of cerebrovascular events in dementia trials. *CMAJ*. 2004; **170**: 1395.
- 35 Zornberg GL, Jick H. Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: a case control study. *Lancet*. 2000; **356**: 1219–1223.

PROLAKTIN JAKO FAKTOR ZVÝŠENÉ AGREGACE DESTIČEK

PROLACTIN AS A FACTOR FOR INCREASED PLATELET AGGREGATION

ALEŠ URBAN¹, JIŘÍ MASOPUST¹, RADOVAN MALÝ²

¹Psychiatrická klinika, FN Hradec Králové

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

SOUHRN

Léčba antipsychotiky je spojena se zvýšeným rizikem vzniku žilní tromboembolické nemoci. Objevily se zprávy, že podávání některých antipsychotik souvisí s vyšším výskytem cerebrovaskulárních komplikací. Mechanizmy odpovědné za tyto nežádoucí účinky nejsou známy, ale přibývá vysvětlujících hypotéz. Krátce shrnujeme vliv hyperprolaktinémie v patogenezi zvýšené agregace destiček.

Klíčová slova: prolaktin, aktivace destiček, agregace destiček, žilní trombóza, cerebrovaskulární komplikace

SUMMARY

Treatment with antipsychotic drugs is associated with increased risk of venous thromboembolism. Administration of antipsychotics appears to be related to increased risk of cerebrovascular side effects. The biological mechanism responsible for this possible adverse drug reaction is unknown, but there is a growing number of elucidating hypotheses. We briefly review the arguments for the role of hyperprolactinemia in pathogenesis of platelet aggregation.

Key Words: prolactin, platelet activation, platelet aggregation, venous thrombosis, cerebrovascular complications

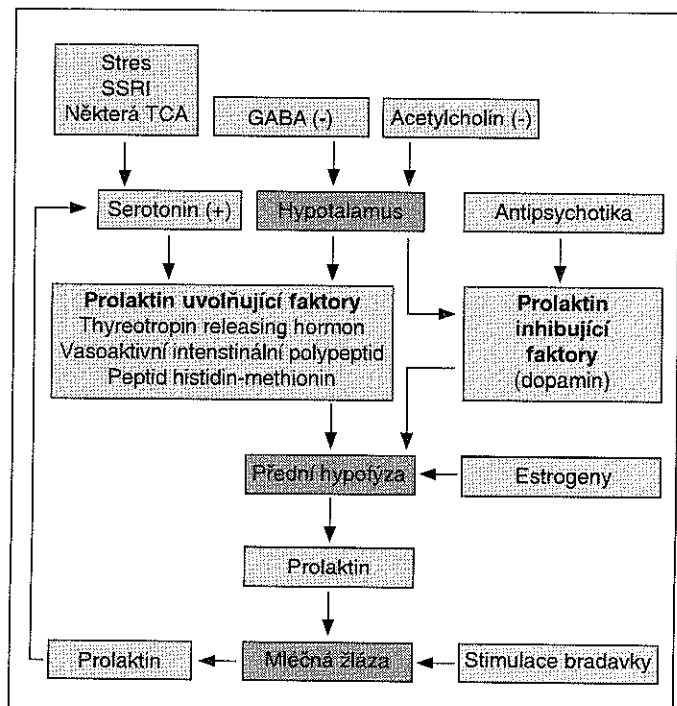
Urban A, Masopust J, Malý R. Prolaktin jako faktor zvýšené agregace destiček. *Psychiatrie* 2005;9(1):???-???

Psychofarmaka a hladina prolaktinu

Prolaktin je polypeptidový hormon, který je secernován laktotropními buňkami přední hypofýzy. Nejznámější funkcí je navození a udržování laktace. Kromě toho se účastní regulace řady dalších dějů v CNS i v periférii (udržování vodní a minerálové rovnováhy, růst a vývoj, endokrinní a metabolické děje, imunitní systém). Ovlivňuje reprodukci, fertilitu, u lidí sexuální aktivitu a chování.

Regulace sekrece prolaktinu je ovlivňována přímo či nepřímo celou řadou stimulačních a inhibičních působků. Hlavním inhibítozem je dopamin, který cestou tubero-infundibulárního systému působí na D2 dopaminových receptorech laktotropních buněk, čímž inhibuje uvolňování prolaktinu. Serotonin stimuluje sekreci prolaktinu, a to pravděpodobně prostřednictvím thyreotropin uvolňujícího hormonu, vasoaktivního intestinálního polypeptidu a peptidu histidin-methionin. Prolaktin je rovněž uvolňován stimulací bradavky při kojení nebo při odpovědi na stres. Z endogenních látek zvyšují uvolňování prolaktinu estrogény, opioidy, substance P, zatímco GABA nebo acetylcholin jeho uvolňování inhibují (Halbreich et al., 2003). Relevantní regulační mechanismy sekrece prolaktinu jsou znázorněny na obrázku 1.

Obecně může vyšší hladina prolaktinu přímo nebo nepří-



Obrázek 1: Regulační mechanismy v sekreci prolaktinu (upraveno dle Halbreich et al., 2003)

mo vést k řadě patologických stavů. Možné klinické projevy hyperprolaktinémie jsou uvedeny v tabulce 1.

Ovlivnění hladiny prolaktinu je jedním z nežádoucích účinků léčby antipsychotiky a může být spojena s podobnými klinickými projevy.

Zvýšení hladiny prolaktinu se objevuje zejména při léčbě klasickými neuroleptiky, ale objevuje se i při léčbě antipsychotiky druhé generace. Například risperidonem indukovaná hyperprolaktinémie dosahuje úrovně srovnatelné s léčbou klasickými preparáty. Hladinu prolaktinu rovněž zvyšují amisulprid a zotepin (Wieck et Haddad, 2003; Hummer et Huber, 2004). Nálezy hyperprolaktinémie jsou popisovány i při léčbě antidepressivy (Hendrick et al., 2000).

Mezi méně známé nežádoucí účinky při léčbě antipsychotiky patří i vyšší riziko vzniku žilní trombózy (Zornberg, 2000; Thomassen et al., 2001). V poslední době je hlášena zvýšená incidence cerebrovaskulárních komplikací (Wooltorton, 2002; 2004). Některými autory byly však tyto nálezy zpochybněny a interpretovány jako artefakt výzkumných studií v důsledku výběrové chyby (Herrmann, 2004; Rosack, 2004).

Skupina pacientů s hyperprolaktinémií má zvýšené riziko tromboembolických komplikací (např. Zornberg et al., 2000). Přesný mechanismus však nebyl dosud uspokojivě objasněn, ale zdá se, že vyšší hladina prolaktinu může hrát v patogenezi trombózy důležitou roli.

Prolaktin jako faktor aktivace destiček

Krevní destičky hrají zásadní roli v patogenezi arteriální a žilní trombózy. Krevní destičky se zúčastňují hemostatických procesů tím, že zprostředkují řadu interakcí mezi krví a cévní stěnou v rámci tzv. primární hemostázy. Primární hemostáza je proces tvorby primární hemostatické zátky, na které se účastní zejména krevní destička a cévní stěna, zastavující krvácení. Cirkulující destičky jsou velmi labilní a reagují na změny prostředí. Nejběžněji rozeznávaná reaktivní odpověď je adheze, změna tvaru a agregace. Adheze je přilnutí krevních destiček na jakýkoliv povrch s výjimkou dalšího trombocytu. Agregace je vzájemné spojení krevních destiček mezi sebou s cílem vytvořit trombus. Při aktivaci destičky ztrácí diskoidní tvar a začínou se tvořit pseudopodia. Adheze vyžaduje přítomnost von Willebrandova faktoru, který spojí příslušný receptor cévní stěny a glykoprotein I destiček. Agregace destiček probíhá pomocí komplexu závislého na Ca^{2+} , glykoproteinu IIb/IIIa a fibrinogenu. Primární agregační agens je adenosindifosfát. Dalšími induktory agregace je tromboxan A_2 , kolagen, faktor aktivující destičky a destičkové lipidy. Svoji úlohu v primární hemostáze hrají rovněž adhezivní molekuly a serotonin. Posledním krokem primární hemostázy je retrakce, tj. smrštění vytvořené krevní zátky, převážně za účasti glykoproteinu IIb/IIIa (Marýšková, 1999; Pecka, 1998). Schematicky je proces agregace uveden na obrázku 2.

Předpokládá se, že právě aktivace destiček je důležitým iniciálním krokem hemostázy a že zvýšená aktivace destiček v oběhu může přispívat k patogenezi tromboembolických komplikací a aterosklerózy (Wallaschofski, 2004). Jedním z faktorů aktivace je pravděpodobně i prolaktin (Wallaschofski, 2001; 2003a; 2003b; 2004).

Hypotéza o vlivu prolaktinu na vznik tromboembolické nemoci byla odvozena od pozorování zvýšeného výskytu žilních tromboembolických komplikací během těhotenství a laktace. Více než polovina může být vysvětlena exogenními vlivy, jako je např. imobilizace, obezita, trauma, operace, nebo jsou přítomny vrozené abnormality krevního srážení.

Tabulka 1: Klinické nežádoucí účinky hyperprolaktinémie (upraveno dle Halbreich et al., 2003)

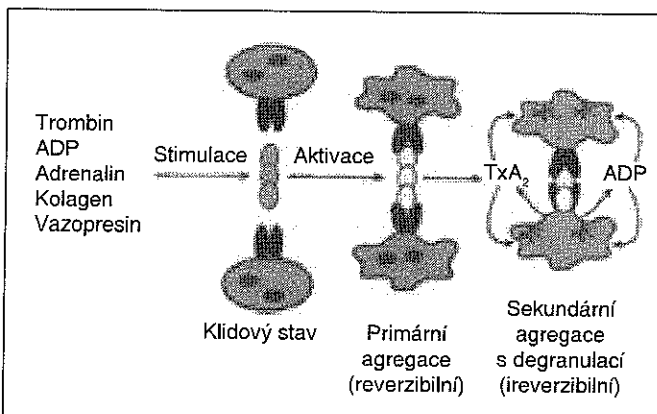
Poruchy menstruačního cyklu
Pokles hladiny testosteronu a snížení pohyblivosti spermií
Snížení fertility
Sexuální dysfunkce
Galaktorea
Zvýšené riziko rakoviny prsu
Osteoporóza
Zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění
Úzkost, deprese, hostilita
Zvýšené riziko tardivních dyskinez?
Narušení funkce imunitního systému?

Vrozené i získané faktory se často vyskytují současně. Část žilních tromboembolických komplikací je však popsána jako idiopatická.

Wallaschofski se spolupracovníky na základě klinických pozorování stanovili hypotézu, že zvýšená hladina prolaktinu je zahrnuta v procesu aktivace destiček. Autoři sledovali těhotné ženy, pacienty s tumorem hypofýzy (s normální nebo zvýšenou hladinou prolaktinu) a zdravé kontroly. Ve vzorcích krve zdravých dobrovolníků testovali i aktivaci a agregaci destiček *in vitro*. Na základě výsledků dospěli k závěru, že prolaktin může být fyziologickým kofaktorem rovnováhy koagulace během těhotenství a může vysvětlit vyšší riziko žilních tromboembolických komplikací v období kolem porodu (Wallaschofski, 2001).

Statisticky významně vyšší stimulace destiček oproti kontrolám s hladinami prolaktinu v normě byla zjištěna rovněž u pacientů s hyperprolaktinémií navozenou antipsychotiky (Wallaschofski, 2003a).

Mechanismus působení prolaktinu na proces agregace destiček popsal Wallaschofski. Předpokládané mechanismy účinku prolaktinu na funkci krevních destiček jsou uvedeny na obr. 3. Vysoké dávky prolaktinu potencují ADP-stimulovanou agregaci destiček. Samotný prolaktin ale agregaci neovlivňuje, nepotencuje totiž trombinem nebo kolagenem stimulovanou agregaci. Analogicky jako ADP P2Y₁₂ receptor je aktivace alfa 2 adrenergního receptoru spojena s G_i proteinem, zatímco serotonin je analogicky jako ADP P2Y₁ receptor spojen s aktivací G_q proteinu. Prolaktin a adrenalin samostatně nevedou k agregaci destiček, ale jejich kombinace ano. Serotonin samotný vede ke slabé agregaci destiček a ve spojení s prolaktinem se agregace nezvyšuje. Kombinace serotoninu a adrenalinu vede ke kompletní agregaci destiček, z čehož vyplývá, že prolaktin má vztah k G_q. Změna tvaru



Obrázek 2: Agregace destiček (upraveno dle Gawaz, 2001)

destiček je indukována prostřednictvím Gq proteinů. Ke změně tvaru vede jenom serotonin nikoli prolaktin. To znamená, že prolaktinové receptory nejsou přímo spojeny s Gq proteiny, ale uplatňují se až v dalších dějích. Potenciálním místem účinku signálu z prolaktinových receptorů je proteinkináza C, která je jedním z klíčových enzymů v kaskádě dějů spojených s Gq proteinem. Prolaktinové receptory jsou nekinázové a k jejich aktivaci je třeba s receptorem spojených kináz, tzv. „janus kináz“. K aktivaci destiček přispívá prolaktin rovněž aditivním efektem při fosforylaci proteinkinázy C (Wallaschowski, 2003b).

Další faktory tromboembolických komplikací při léčbě antipsychotiky

V souvislosti s vyšším rizikem vzniku žilní tromboembolické nemoci byly jako první citovány fenothiaziny (Grahmann et Suchenwirth, 1959; Hafner et Brehm, 1965) a klozapin (Hägg, 2000; Knudsen et al., 2000). Objevují se zprávy o zvýšeném riziku tromboembolických komplikací také u risperidonu (Kamijo, 2003) a olanzapinu (Hägg, 2003).

V posledních letech došlo k významnému posunu ve výzkumu etiologických faktorů žilní trombózy, zejména role koagulačních abnormalit (Rosendaal, 1999).

Neopomenutelným faktem je, že tromboembolické onemocnění je multifaktoriální. Úvahy o vlivu antipsychotik musíme zasadit do kontextu tří základních faktorů žilní trombogeneze. **Poškození cévní stěny** je v případě léčby antipsychotiky neuplatňuje. Naopak je tomu u **žilní stázy a pomalejšího průtoku krve**. Antipsychotika a nezřídká současně podávané benzodiazepiny způsobují sedaci a dochází k celkové redukci pohybu, což přispívá k žilní stáze. Životní styl pacientů dlouhodobě léčených antipsychotiky je charakterizován nedostatkem pohybu, špatnou životosprávou a nárůstem tělesné hmotnosti. Specifickým případem je fyzické omezení nemocného. Třetím důležitým faktorem

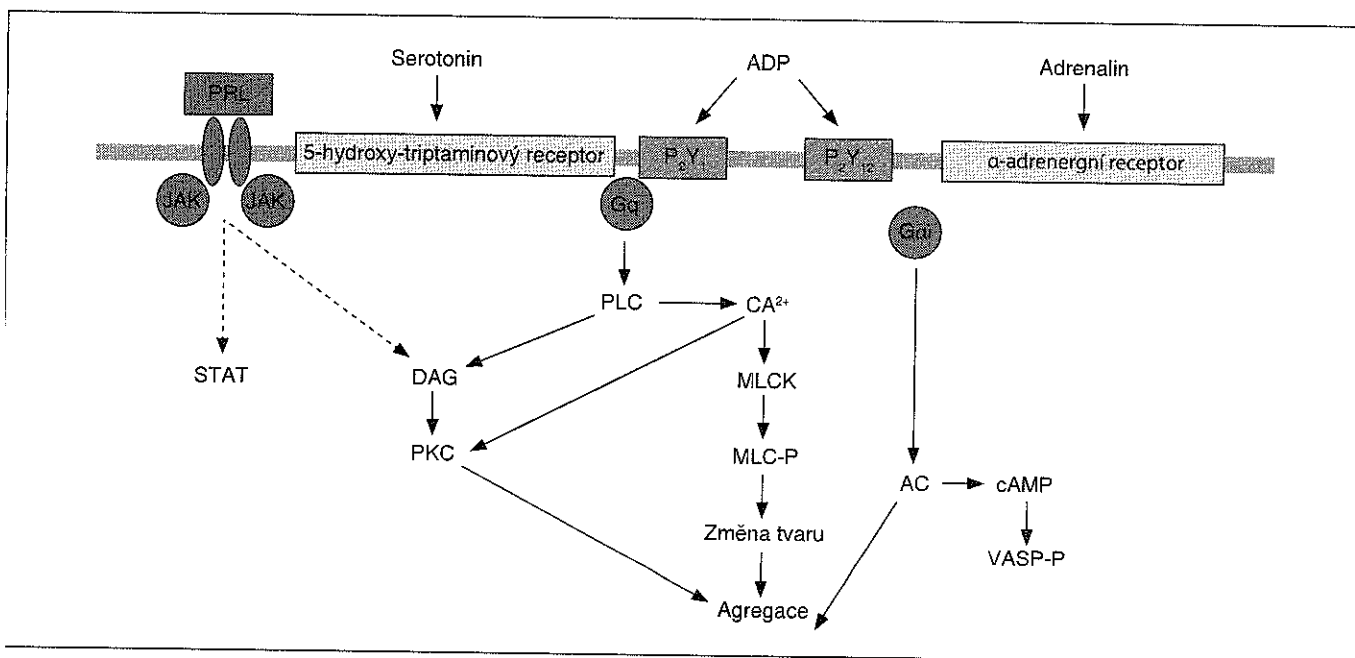
trombogeneze jsou **abnormality koagulačních dějů**. Některá farmaka jsou spojena se zvýšenou hladinou antifosfolipidových protilátek, které mají protrombogenní vliv. Patří mezi ně fenothiaziny (chlorpromazin) (Kamijo 2003) a klozapin (Davis et al., 1994; Hägg et al., 2000). Sami jsme zaznamenali případ nemocné s pravděpodobným klozapinem indukovaným antifosfolipidovým syndromem s průkazem protilátky lupus antikoagulans. Stav byl provázen spontánní masivní plicní embolizací (Malý, 2003). Canoso a Oliveira (1988) ve skupině nemocných léčených chlorpromazinem našli zvýšené hladiny antifosfolipidových protilátek, neprokázali však u nich vyšší výskyt trombózy.

Zvýšená agregace destiček indukovaná serotoninem byla popsána při léčbě fenothiaziny (Boullin et al., 1975). Velká afinita klozapinu a risperidonu k 5-HT_{2A} receptorům může být příčinou 5-HT_{2A}-indukované zvýšené agregace destiček (Kamijo, 2003). Vedle vlivu antifosfolipidových protilátek a serotoninu na krevní srážení se uvažuje také o faktoru hyperprolaktinémie. Tento je rizikový zejména u klasických neuroleptik, ale jak bylo poznamenáno v úvodu, zvýšená hladina prolaktinu se objevuje i při léčbě některými antipsychotiky druhé generace (risperidon, amisulprid a zotepin).

Hindersin se spolupracovníky popsali zesílení koagulační aktivity při zvýšeném uvolňování adrenalinu v akutní fázi psychotického onemocnění (Hindersin, 1984).

Praktický význam

Zdá se tedy, že známe stále více faktorů, které se mohou podílet na zvýšení rizika žilní trombózy při léčbě antipsychotiky. Na základě dosavadních poznatků již lze vytvořit teoretický podklad jejich možného negativního vlivu na krevní srážení. Fenothiaziny, vedle výrazného sedativního účinku, mohou indukovat zvýšení hladiny antifosfolipidových protilátek,



Obrázek 3: Model zobrazující možné mechanismy a fyziologické důsledky působení prolaktinu v krevních destičkách (upraveno dle Wallaschowski, 2003).

AC = adenylátcykláza, ADP = adenosindifosfát, cAMP = cyklický adenosinmonofosfát, DAG = 1,2-diacylglycerol, Gq, Gai = G-proteiny, JAK = janus kináza, MLC = myosinový lehký řetězec, MLCK = MLC kináza, PKC = proteinkináza C, PLC = fosfolipáza C, PRL = prolaktin, STAT = transduktor aktivátor transkripce, VASP-P = vazodilatátorem stimulovaný fosfoprotein.

blokují 5-HT₂ receptory a způsobují hyperprolaktinémii. Z hlediska tromboembolizmu se jedná o nejrizikovější skupinu antipsychotik. U risperidonu hraje roli zejména mohutná blokáda 5-HT_{2A} receptorů a hyperprolaktinémie. Oddělit nelze vliv životního stylu a ostatní klinické a laboratorní rizikové faktory. Nesmíme zapomenout ani na faktory ovlivňující „obránné mechanismy“ – například obézní pacienti mají vlivem snížené funkce tkáňového aktivátoru plazminogenu sníženou fibrinolýzu (Bowles et al., 2003).

Riziko patologického krevního srážení v souvislosti s léčbou antipsychotiky je relativně nízké, ale může mít fatální následky (plicní embolizace). Prolaktin je pouze jedním z možných rizikových faktorů. Musíme také přihlídnout k tomu, že dosavadní nálezy vycházejí převážně z pozorování jiných skupin pacientů nebo pokusů *in vitro*. Výsledky proto nemusí

být zcela relevantní pro polékovou hyperprolaktinémii.

Hyperprolaktinémie nemusí být spojena s klinickými nežádoucími účinky. Jedním z vysvětlení je, že kromě monomeru existují také fragmenty, ale i polymery různých velikostí, u nichž se předpokládá rozdílné fyziologické působení. Detekované polymery prolaktinu pak nemusí být fyziologicky aktivní (Hummer et Huber, 2004).

Definitivní potvrzení protrombogenního vlivu prolaktinu by bylo dalším důvodem pro pravidelné sledování hladin u nemocných léčených antipsychotiky. Znalost těchto souvislostí by se měla uplatňovat i při volbě vhodného léku.

MUDr. Ing. Aleš Urban

Psychiatrická klinika FN Hradec Králové

e-mail: urban@fnhk.cz

LITERATURA

- Boullin DJ, Woods HF, Grimes RPJ, Grahame-Smith DG, Wiles D, Gelder MG et al. Increased platelet aggregation responses to 5-hydroxytryptamine in patients taking chlorpromazine. *Br J Clin Pharmacol* 1975;2:29–35.
- Bowles LK, Cooper JA, Howarth DJ, Miller GJ, MacCallum PK. Associations of haemostatic variables with body mass index: a community-based study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14:569–573.
- Canoso RT, Oliveira RM. Chlorpromazine-induced anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant: Absence of thrombosis. *Am J Hematol* 1988;27:272–275.
- Davis S, Kern HB, Asokan RA. Antiphospholipid antibodies associated with clozapine treatment. *Am J Hematol* 1994;46:166–167.
- Gawaz M. Blood platelets. Stuttgart, New York 2001:Tyjeme: 200.
- Grahmann H, Suchenwirth R. Thrombose hazard in chlorpromazine and reserpine therapy of endogenous psychosis. *Nervenarzt* 1959;30:224–225.
- Hafner H, Brehm I. Tromboembolic complications in neuroleptic treatment. *Compr Psychiatry* 1965;6:25–34.
- Halbreich U, Kinon BJ, Gilmore JA, Kahn LS. Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28:Suppl. 1:53–67.
- Hägg S, Tatting P, Spigset O. Olanzapine nad venous thromboembolism. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:299–300.
- Hägg S, Spigset O, Söderström TG. Association of venous thromboembolism and clozapine. *Lancet* 2000;355:1155–1156.
- Hendrich V, Gitin M, Altshuler L, Korenman S. Antidepressant medications, mood and male fertility. *Psychoneuroendocrinology* 200;25:37–51.
- Herrmann N, Mamdani M, Lancot KL. Atypical Antipsychotic and Risk of Cerebrovascular Accidents. *Am J Psychiatry* 2004;161:1113–1115.
- Hindersin P, Siegmund R, Korting HJ. Thrombophilic diatheses as hemostasis disorders in acute psychoses. *Psychiatr Neurol Med Psychol* 1984; 36:702–709.
- Hummer M, Huber J. Hyperprolactinemia and antipsychotic therapy in schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 2004;20:189–197.
- Kamijo Y, Soma K, Nagai T, Kurihara K, Ohwada T. Acute massive pulmonary thromboembolism associated with risperidone nad conventional phenothiazines. *Circ J* 2003;67:46–48.
- Knudsen JF. Antipsychotics drugs and venous thromboembolism (letter). *Lancet* 2000;356:252–253.
- Maguire GA. Prolactin elevation with antipsychotics medications: mechanism of action and clinical consequences. *J Clin Psychiatry* 2002;63(Suppl 4):56–62.
- Malý R, Masopust J, Slezáková E. Sekundární antifosfolipidový syndrom – s clozapinem spojený u nemocné s masivní plicní embolizací. In: Malý J, Pecka R. Trombóza a hemostáza. Hradec Králové 2003; 99.
- Matýšková M, Závřelová J, Hrachovinová I. Hematologie pro zdravotní laboranty, 2.díl, Krevní srážení. Brno 1999:JPVZ;19–22.
- Pecka M, Malý J, Dejmková J. Přehled laboratorní hematologie III. Praha 1998:Galén;11–13.
- Rosack J. Antipsychotic Do Not Appear To increase Stroke Risk. *Psychiatric News* 2004;39:22.
- Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999; 353:1167–1173.
- Thomassen R, Vanderbroucke JP, Rosendaal FR. Antipsychotics medication and venous thrombosis. *Br J Psychiatry* 2001;179:63–66.
- Tipper R, Hare E, Kondracki S, Taikato M, Lawrie SM. Antipsychotic drugs and venous thromboembolism. *Lancet* 2001;357:391.
- Wallaschofski H, Kobsar A, Sokolova O, Eigenthaler M, Lohmann T. Co-activation of Platelets by Prolactin or Leptin – Pathophysiological Findings and Clinical Implications. *Horm Metab Res* 2004;36:1–6.
- Wallaschofski H, Kobsar A, Kokschi M, Siegemund A, Hentschel B, Tuschy U, Lohmann T, Sokolova O, Eigenthaler M. Prolactin Receptor Signaling during Platelet Activation. *Horm Metab Res* 2003a;35:228–235.
- Wallaschofski H, Eigenthaler M, Kiefer M, Donne M, Hentschel B, Gertz HJ, Lohmann T. 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* 2003b;23:479–483.
- Wallaschofski H, Donne M, Eigenthaler M, Hentschel B, Faber R, Stepan H, Kokschi M, Lohmann T. PRL as a Novel Potent Cofactor for Platelet Aggregation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5912–5919.
- Wieck A, Haddad PM. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia in women: pathophysiology, Severity and consequences. *British Journal of Psychiatry* 2003; 182:199–204.
- Wooltorton E. Risperidone (Risperdal): increased rate of cerebrovascular events in dementia trials. *CMAJ* 2002;167:1269–1270.
- Wooltorton E. Olanzapine (Zyprexa): increased incidence of cerebrovascular events in dementia trials. *CMAJ* 2004;170:1395.
- Zornberg GI, Jick H. Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: a case control study. *Lancet* 2000;356:1219–1223.

Kardiovaskulární rizika léčby antipsychotiky

MUDr. Ivan Tůma, CSc.¹; MUDr. Jiří Masopust¹; MUDr. Radovan Malý, Ph.D.²

¹ Psychiatrická klinika FN a LF UK Hradec Králové, ² 1. interní klinika FN a LF UK Hradec Králové

Souhrn

Tůma I, Masopust J, Malý R. **Kardiovaskulární rizika léčby antipsychotiky.** *Remedia* 2006; 16: 587–593.

Kardiovaskulární komorbidita je u nemocných se schizofrenií podceňována. Nemocní trpící schizofrenií mají vyšší riziko rozvoje kardiovaskulárních onemocnění, je proto nutné vyšetřovat u těchto pacientů stav kardiovaskulárního systému a monitorovat jejich tělesné zdraví. Nemocní se schizofrenií jsou ohroženi častější přítomností faktorů rizikových pro rozvoj kardiovaskulárních chorob. Patří mezi ně obezita, kouření, hypertenze, dyslipidémie a diabetes mellitus 2. typu. V poslední době se pozornost soustředila na skutečnost, že některá antipsychotika mohou prodloužovat QT interval s rizikem vzniku arytmií tordsades de pointes a náhlé smrti. Mezi faktory zvyšující riziko tordsades de pointes patří bradykardie, minerálová dysbalance, ženské pohlaví a polyfarmakoterapie. Antipsychotiky způsobené tordsades de pointes mohou mít letální následky. Myokarditidy a kardiomyopatie jsou vzácně popisované komplikace léčby antipsychotiky. Přestože se obě tyto komplikace vyskytují sporadicky, je důležité na ně myslet vzhledem k jejich potenciálně fatálnímu průběhu. Tento přehled zdůrazňuje roli psychiatra při monitorování suspektních kardiovaskulárních nežádoucích účinků antipsychotik.

Klíčová slova: schizofrenie – antipsychotika – kardiovaskulární onemocnění – tordsades de pointes – myokarditida – kardiomyopatie.

Summary

Tůma I, Masopust J, Malý R. **Cardiovascular risk of antipsychotic treatment.** *Remedia* 2006; 16: 587–593.

The cardiovascular comorbidity in patients with schizophrenia is generally underrecognized. People suffering from schizophrenia are at increased risk of developing cardiovascular disease (CVD) and there is well advised to screen CVD and monitor patient's physical health. Patients with schizophrenia are vulnerable to developing risk factors for cardiovascular disease, such as obesity, smoking, hypertension, dyslipidemia, and type 2 diabetes mellitus. There is an increasing concern that some antipsychotics prolong QT interval and this can result in torsades de pointes and sudden death. There are other predisposing factors to drug-induced torsades de pointes including bradycardia, electrolyte imbalance, female sex and polypharmacy. Antipsychotic-induced torsades de pointes carries the risk of lethal consequences. Myocarditis and cardiomyopathy are rarely reported complications of antipsychotic treatment. Despite of rare occurrence, the awareness of these adverse events is important because of their potentially fatal outcome. This review underlines the psychiatrist's role in monitoring of suspected cardiac adverse effects of antipsychotics.

Key words: schizophrenia – antipsychotics – cardiovascular disease – torsades de pointes – myocarditis – cardiomyopathy.

Úvod

Onemocnění schizofrenií je spojeno s zvýšením rizika kardiovaskulárních onemocnění. Riziko předčasné smrti je u nemocných se schizofrenií 2–4krát vyšší než v běžné populaci. Nemocní trpící schizofrenií umírají v průměru o 10 let dříve než jejich duševně zdraví vrstevníci [1, 2]. Riziko kardiovaskulární poruchy zvyšují rizikové faktory, jejichž výskyt je mezi nemocnými se schizofrenií častější než u běžné populace. Patří mezi ně kouření, obezita, arteriální hypertenze, dyslipidémie a diabetes mellitus 2. typu. Významným rizikovým faktorem je inaktivita, která souvisí s negativní symptomatikou schizofrenie, může k ní však přispívat také tlumivý efekt antipsychotik. Výskyt elektrokardiografických a metabolických abnormalit při užívání antipsychotik první i druhé generace vyvolal v posledních letech intenzivní zkoumání bezpečnosti při antipsychotické léčbě. Posouzení rizik výskytu nežádoucích účinků je jedním z nejdůležitějších aspektů při zvažování preskripce antipsychotik. Monitorování kardiovaskulárních a metabolických nežádoucích účinků při dlouhodobém podávání antipsychotik patří k dobré klinické praxi.

Cílem tohoto přehledu je zvýšit povědomí o kardiovaskulárních nežádoucích

účincích při léčbě antipsychotiky. Některé se vyskytují vzácně, jsou však klinicky závažné, mohou ohrozit život nemocného.

Prodloužení QT intervalu, riziko komorových arytmií typu tordsades de pointes a náhlé srdeční smrti

Léčba antipsychotiky je často provázena vedlejšími kardiovaskulárními účinky [3]. Kromě relativně časté a méně závažné posturální hypotenze a sinusové tachykardie je tato léčba spojena také s prodloužením QT intervalu na povrchovém EKG se zvýšeným rizikem vzniku polymorfní komorové tachykardie typu tordsades de pointes (TdP), které vede k synkopě nebo k oběhové zástavě a nebo k náhlé smrti.

Patofyziologie změn QT intervalu a tordsades de pointes (TdP)

Změny QT intervalu korelují se změnou akčního potenciálu. Akční potenciál je tvořen křehkou rovnováhou mezi iontovými proudy oboustranně procházejícími buněčnou membránou srdečních myocytů. Poškození kteréhokoliv z nich může vést k narušení rovnováhy a ke změně trvání akčního potenciálu. Prodloužení QT intervalu na základě prodloužení akčního potenciálu je teoreticky dáno jak zesílením nebo prodloužením depolarizačních proudů (proud sodíku do buňky a kalciový kanál typu L), tak i oslabením nebo zkrácením repolarizačních proudů.

Prodloužení trvání repolarizace (prodloužení QT intervalu) umožňuje vznik arytmií na podkladě tzv. časných násled-

Tab. 1 HODNOTY QTc V ZÁVISLOSTI NA VĚKU A POHLAVÍ

QTc interval	děti 1–15 let	muži	ženy
normální	< 440 ms	< 430 ms	< 450 ms
hraniční	440–460 ms	430–450 ms	450–460 ms
prodloužený	> 460 ms	> 450 ms	> 460 ms

ných depolarizací. Vzniká nepravidelný sled rychle po sobě se opakujících depolarizací, jejichž obrazem na povrchovém EKG jsou polymorfní komorové tachykardie typu torsades de pointes [4]. Komorové tachykardie se na povrchovém EKG zobrazují komplexy QRS s měnlivou amplitudou a měnlivým sklonem osy ve frontální rovině, který osciluje kolem izoelektrické linie. Obvyklá frekvence TdP je 200–250 tepů/min. Typickým nálezem, který TdP doprovází, je prodloužení QT (resp. QTc – korigovaný QT interval) na povrchovém EKG.

Stanovení QT (QTc) intervalu

Interval QTc vztažený k základní tepové frekvenci se tradičně určuje podle Bazettova vzorce: $QTc = QT$ (aktuální QT interval na EKG)/druhá odmocnina z R–R intervalu (R–R je délka srdečního cyklu vyjádřená v sekundách). Ačkoliv má tato Bazettova formule výpočtu QTc určité limity (velmi pomalá a velmi rychlá tepová frekvence), je pro orientační posouzení uvedeného intervalu dostačující a široce akceptovaná [5]. Normální hodnoty QT intervalu jsou závislé na věku a pohlaví (tab. 1) [6].

Faktory ovlivňující prodloužení QT intervalu a vznik torsades de pointes

Etiologie lékového prodloužení QT intervalu a vznik TdP je kombinací několika faktorů potřebných k tomu, aby se arytmie objevila (tab. 2) [7, 8].

Polékovému prodlužování QT intervalu a riziku TdP, které se netýká jen antipsychotik, je v poslední době věnována pozornost řady kontrolních a regulačních úřadů a existují i odborné skupiny, které se touto problematikou cíleně zabývají. Následující přehled v tab. 3, který není konečný a vychází ze seznamu vědeckého poradního výboru AZCERT (Arizona Centre for Education and Research on Therapeutics), uvádí léčiva, jejichž podávání bylo nejčastěji spojeno s prodloužením QT intervalu a/nebo se vznikem TdP [7, 9].

Prevence prodloužení QT intervalu navozeného léčivy

Jako účinná praxe se ukazuje stratifikace rizika a individuální přístup k nemocnému při zahajování terapie léčivy s možným proarytmogenním působením. V první řadě je nezbytné prostudovat informace o léčivu poskytované výrobcem. Podrobnou anamnézou se snažíme identifikovat jedince s výskytem náhlých úmrtí v rodině, v osobní anamnéze cíleně pátráme po výskytu palpitací, synkop a presynkop, zjišťujeme přítomnost organického onemocnění srdce. Rizikovější skupinou jsou ženy a starší lidé, nemocní, kterým je podávána kombinace léčiv, zejména léčiv metabolizovaných stejnou cestou. Posuzujeme

Tab. 2 FAKTORY SPOJENÉ SE ZVÝŠENÝM RIZIKEM PRODLOUŽENÍ INTERVALU QT A ARYTMII TORSADES DE POINTES

prodloužený QTc
ženské pohlaví
vyšší věk
bradykardie, atrioventrikulární nebo sinoatriální blokáda
organické onemocnění srdce (vrozený syndrom dlouhého QT, ischemická choroba srdeční, městnavé srdeční selhání, dilatační kardiomyopatie, hypertrofická kardiomyopatie, myokarditida)
metabolické a endokrinní abnormality (hypokalcémie < 4 mmol/l, hypomagnezémie, hypokalciémie, hypotyreoza, snížená funkce jater)
faktory spojené s léčivy (úzké terapeutické okno, lékové interakce, blokátory iontových kanálů, inhibitory enzymů cytochromu P-450, genové polymorfismy enzymů odpovědných za metabolismus léčiv v játrech)

Tab. 3 LÉČIVA PRODLUŽUJÍCÍ QT INTERVAL

antihistaminika	astemizol, terfenadin
antiarytmika	amiodaron*, disopyramid, dofetilid, chinidin*, ibutilid, prokainamid, sotalol*, bretylium
antibiotika, protinfekční léčba	klarithromycin*, erythromycin*, sparfloxacin, pentamidin, chlorochin*, moxifloxacin*, trimetoprim-sulfamethoxazol*
antidepresiva	amitriptylin*, amoxapin, klomipramin*, imipramin*, nortriptylin*, protriptylin
antipsychotika	chlorpromazin*, haloperidol*, sertindol*, klozapin*, quetiapin*, risperidon*, ziprasidon*, amisulprid*
diuretika	indapamid*
prokinetika	cisaprid
hormony	fludrokortison, vazopresin
hypolipidemika	probukol
blokátory kalciových kanálů	bepidil
agonisté opiatů	levacetylmethadol, methadon
sedativa	droperidol
protinádorová léčba	tamoxifen*

* léčivo běžně dostupné v ČR

možný výskyt minerálových dysbalancí, převážně pokud jsou nemocní léčeni diuretiky s hypokalemickými účinky (např. thiazidová diuretika) nebo pokud se vyskytují onemocnění gastrointestinálního (zvracení nebo průjem) a močového systému (polyurie), která jsou doprovázena deplecí kalia. U těchto nemocných by měla být rutinně stanovována hladina sérového draslíku.

Velmi účinná, ale ne stoprocentní je monitorace QT intervalu na 12svodovém povrchovém EKG před zahájením léčby antipsychotiky a v jejím průběhu. Jedinci s patologickými hodnotami QTc by měli být kardiologicky vyšetřeni [4]. V klinické praxi lze snížit riziko prodloužení QT intervalu nepřekračováním doporučených dávek léků.

Terapie TdP navozené podáváním léčiv

Při prokázané arytmii TdP navozené farmakoterapií je prvním krokem hospitalizace nemocného na nepřetržitě monitorovaném lůžku (nejčastěji kardiologická jednotka intenzivní péče) a ukončení terapie příslušným léčivem. Stanovíme, popřípadě doplňujeme hladinu sérového draslíku na hodnoty mezi 4,5 až 5,0 mmol/l a nitrožilně podáváme magnesium (1–2 g). V rezistentních případech podáváme k urychlení komorové frekvence (90–100 tepů/min), které způsobí zkrácení QT intervalu, isoprenalin kontinuálně nitrožilně, popř. je indikována dočasná kardiostimulace (stimulace pravé síně nebo pravé komory).

TdP se nejčastěji manifestuje jako synkopální stav. V případě setrvalé arytmie TdP přecházející do fibrilace komor dochází k oběhové zástavě a k náhlé srdeční smrti (NSS). NSS je jedním z největších problémů současné akutní medicíny. Roční výskyt NSS se v průměrně vyspělých zemích pohybuje kolem 2–2,5 tisíc případů na 1 milion obyvatel [5]. NSS je definována jako oběhová zástava, která vznikla okamžitě nebo nejdéle do 1 hodiny po zniku symptomů [10]. V 84 % případů byla fatální arytmie komorová tachykardie nebo fibrilace komor a jen v 16 % to byly bradyarytmie [11]. První případy náhlého mrtvého a změn EKG v závislosti na vysokých dávkách thioridazinu popsal Kelly a kol. v roce 1963 [12]. Spojitost mezi léčbou antipsychotiky a TdP je nejlépe dokumentována v případě léčby thioridazinem [7, 3], který významně prodlužuje QT interval (tab. 4) [14]. Také ostatní antipsychotika mohou potenciálně vyvolat TdP a lékařskou na toto nebezpečí upozorňování výrobcem.

Zvláštní pozornost si zaslouží sertindol, který významně prodlužuje QT interval (22–30 ms). Výrobce doporučuje provést EKG vyšetření před zahájením léčby,

po 3 týdnech a dále po 3 měsících. Léčba sertindolem nesmí být kombinována s léčivem, která prodlužují QT interval.

Hennessy a kol. [15] prokázal ve skupině více než 90 000 nemocných se schizofrenií léčených klozapinem (9 %), haloperidolem (43 %), risperidonem (23 %) a thioridazinem (25 %) 2–3násobně vyšší riziko srdeční zástavy a komorové arytmie v porovnání s nemocnými psoriázou (7541) nebo glaukomem (21 545). Celková mortalita byla u nemocných léčených antipsychotiky 2–5násobně vyšší. Autoři prokázali vyšší výskyt srdeční zástavy a komorové arytmie při terapii risperidonem ve srovnání s léčbou haloperidolem (tab. 5) a současně potvrdili závislost mezi stoupající dávkou thioridazinu a arytmiickými příhodami.

Podobné výsledky publikoval Ray a kol. [16], který sledoval výskyt náhlé srdeční smrti u 480 000 nemocných léčených antipsychotiky. V této práci byla rovněž prokázána závislost výskytu náhlé smrti při stoupající dávce léků a zároveň zjištěno vyšší riziko (3,53násobné) v přítomnosti kardiovaskulárního onemocnění.

V populační studii případů a kontrol Strausové [17], vycházející z observač-

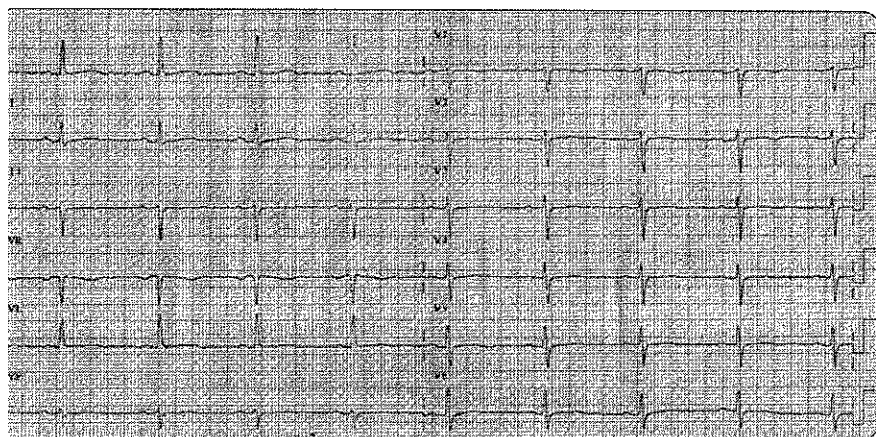
Tab. 4 STŘEDNÍ ZMĚNA INTERVALU QTc V PRŮBĚHU LÉČBY ANTIPSYCHOTIKY

léčivo	prodloužení QTc (ms)
haloperidol	4,7
olanzapin	6,4
risperidon	10,0
quetiapin	14,5
ziprasidon	20,6
thioridazin	35,6

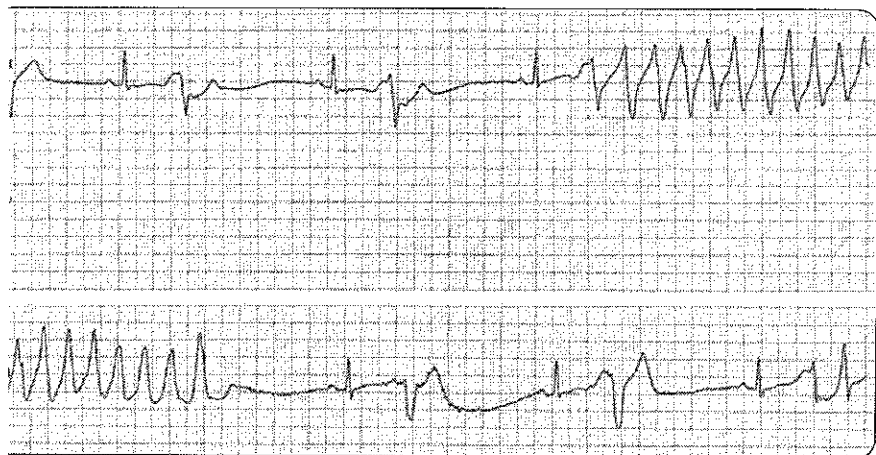
ní databáze dobře definované komunity pacientů 150 praktických lékařů, byla léčba antipsychotiky spojena s trojnásobně vyšším výskytem NSS. Toto riziko bylo nejvyšší při podávání butyrofenonů (haloperidol, pipamperon, bromperidol a benperidol) a thioxantinů (flupentixol a zyklopentixol) s poměry šancí (95% CI) 6,1 (2,6–14,1), resp. 3,4 (0,5–32,6). Přizpůsobením analýzy pro přítomnost diabetu mellitu, arytmie a léčbě diuretiky se riziko NSS u terapie butyrofenony zvýšilo na 7,3 (2,8–18,8). Překvapivě nejnižší riziko NSS bylo prokázáno při terapii fenothiaziny (chlorpromazin, levopromazin, perfenazin, thioridazin, prochlorperazin, trifluoperazin, perazin a periciazin), a to 1,7násobné, resp. 0,8násobné, pokud byla zohledněna přítomnost diabetu, arytmie a užívání diuretik.

Kazuistika

67letá obézní diabetička (BMI 45,7) bez anamnézy kardiovaskulárního onemocnění byla přijata na interní kliniku pro dekompenzovaný diabetes mellitus k intenzivní inzulínoterapii. V rámci depresivní poruchy užívala dlouhodobě amitriptylin (175 mg/den) a thioridazin (200 mg/den). Vstupní povrchové EKG bylo bez repolarizačních změn, QT interval 400 ms (QTc 420 ms). Terapie hypertenze byla posílena o diuretika. 11. den hospitalizace prodělala nemocná krátkou poruchu vědomí (synkopa). Na povrchovém EKG byla přítomna sinusová bradykardie s nespecifickými repolarizačními změnami (difúzně ploché T) a došlo k prodloužení QT intervalu na 520 ms (QTc 495 ms) (obr. 1). Následně byly dokumentovány paroxysmy nesetralé polymorfni komorové tachykardie typu torsades de pointes (obr. 2). Sérová hladina kalía byla v době arytmiické příhody 4,4 mmol/l. Amitriptylin a thioridazin byly nahrazeny sertralinem v dávce 50 mg/den. Paroxysmy komorových arytmie TdP zcela vymizely po dočasné kardiostimulaci pravé komory (urychlení komorové frekvence na 90 tepů/min), při které došlo ke zkrácení QT intervalu. Nemocná byla za



obr. 1 Prodloužení QT intervalu na 520 ms (QTc 495 ms).



obr. 2 Paroxysmus nesetralé polymorfni komorové tachykardie typu torsades de pointes.

Tab. 5 SRDEČNÍ ZÁSTAVA, KOMOROVÉ ARYTMIE A CELKOVÁ MORTALITA V SOULADU S UŽÍVANÝM LÉČIVEM

	klozapin	haloperidol	risperidon	thioridazin
frekvence srdeční zástavy a komorové arytmie na 1000 osoboroků (95% CI)	2,2 (1,3–3,4)	4,2 (3,5–5,0)	5,0 (3,7–4,7)	3,8 (3,0–4,7)
frekvence všech úmrtí na 1000 osoboroků (95% CI)	2,7 (1,7–4,0)	7,3 (6,4–8,3)	7,2 (5,7–9,1)	6,5 (1,8–3,9)

podle [15] – Hennessy, et al., 2002

18 dní od ataky TdP propuštěna domů kardiopulmonálně kompenzovaná, na výstupním EKG byl QT interval v normě (QTc byl 408 ms). V následujících 4 letech byla nemocná bez recidivy arytmií s normálním QT intervalem při ambulantních kontrolách v uspokojivém somatickém i psychickém stavu.

Myokarditida

Nejčastější příčinou myokarditid obecně je těžce probíhající infekční onemocnění (chřipkové viry, coxsakie B, echoviry, toxoplazmóza, borelióza) nebo toxoalergická reakce. Klinicky méně závažné formy se mohou projevit ektopickými stahy myokardu nebo převodními poruchami, závažnější formy jsou charakterizovány poruchou systolické funkce levé komory se sníženou ejekční frakcí a dilatací komory. Myokarditida může přecházet v dilatovanou kardiomyopatii [18].

Myokarditidy indukované farmaky mají nejčastěji hypersenzitivní nebo toxickou etiologii. Léčiva se známým rizikem indukce myokarditidy jsou uvedena v **tab. 6**.

Byly popsány jednotlivé případy myokarditid indukovaných antipsychotiky první i druhé generace (**tab. 7**). Podle databáze Světové zdravotnické organizace (WHO) je relativně nejvyšší riziko vzniku myokarditidy nebo kardiomyopatie spojené s podáváním klozapinu. Riziko pro vznik myokarditidy znamená v menší míře také léčba chlorpromazinem a haloperidolem [20]. Riziko myokarditidy indukované antipsychotikem zvyšuje současný abúzus amfetaminových derivátů, kokainu a alkoholu [19].

První případy myokarditidy při léčbě klozapinem se v literatuře objevily na začátku 80. let minulého století. Vesterby a spolupracovníci [21] zaznamenali smrt mladého pacienta v důsledku myokarditidy po náhodném předávkování klozapinem. Větší pozornost je věnována spojení klozapin a myokarditidy od uveřejnění práce Kiliana a kol. [22]. Mezi 8000 Australany léčenými klozapinem našli 15 případů myokarditidy, z nichž 5 skončilo letálně.

Kardiomyopatii zjistili u 8 nemocných. Firma Novartis obdržela 213 spontánních hlášení výskytu myokarditidy indukované klozapinem, z toho 50 pacientů zemřelo. V 85 % případů se obtíže vyskytly během prvních dvou měsíců léčby. Zpravidla byl lék podáván v doporučených denních dávkách. Asi 40 % hlášení se týkalo lidí mladších 30 let [23]. Riziko myokarditidy je u nemocných léčených klozapinem 17–322krát vyšší než v obecné populaci. Riziko fatální myokarditidy je 14–161krát vyšší [23]. Celkem bylo evidováno 231 případů myokarditidy a kardiomyopatie při léčbě klozapinem. U všech ostatních antipsychotik je hlášeno 89 případů [20, 24].

Skutečné riziko myokarditidy vyvolané léčbou klozapinem je zřejmě vyšší. Důvodů je několik. Dobrovolná hlášení tvoří asi 1–15 % z celkového počtu nežádoucích účinků. Velká variabilita příznaků myokarditidy znesnadňuje její diagnostiku. Stupeň klinického podezření na klozapinem indukovanou myokarditidu je u psychiatrů obecně nízký. Některé příznaky myokarditidy – teplota, tachykardie a únava – jsou běžnými obtížemi vyskytujícími se na začátku podávání a při titraci dávky klozapinu [25]. Pacienti se schizofrenií věnují svým tělesným obtížím většinou malou pozornost. Lehčí formy kardiálního onemocnění tak mohou proběhnout bez povšimnutí.

Náhlou srdeční smrt v důsledku hypersenzitivní myokarditidy indukované klozapinem popsal Fineshi a kol. [26]. 29letému muži s farmakorezistentní schizofrenií byl indikován klozapin. Po jednom týdnu léčby dostal pacient horečku a průjem. Neměl chuť k jídlu a byl unavený. Po dalším týdnu nemocný náhle zemřel. Dávka klozapinu byla 400 mg *pro die*. Pítevní nález určil akutní myokarditidu s eozinofilními infiltráty jako příčinu smrti.

Pieron a kol. [27] zaznamenali klozapinem indukovanou myokarditidu po 11 dnech léčby. Diagnózu podpořil histologický obraz eozinofilních infiltrátů v myokardu. Vzorek získali pomocí endokardiální biopsie levé komory při katetri-

zaci srdce. Nemocný se uzdravil několik dnů po ukončení léčby klozapinem při terapii kortikosteroidy.

Merrill a kol. [24] analyzovali články z databáze PubMed a MEDLINE z let 1970–2004. V nalezených 69 případech byl medián doby léčby klozapinem do stanovení diagnózy myokarditidy méně než tři týdny. Polovina případů skončila smrtí nemocného. Nejčastějšími klinickými symptomy byly febrilie, dušnost, chřipkové příznaky, náhlá smrt, bolest na hrudi a únava. Přibližně u poloviny postižených byla na ultrazvuku srdce patrná hypokinéza levé komory a/nebo snížená ejekční frakce. Jedna třetina měla abnormální EKG, zejména změny vlny T a periferní eozinofilii. Dalšími nálezy byly zvýšená hladina kreatinkinázy v séru, perikardiální výpotek a srdeční selhání.

Biopsie myokardu je v porovnání s jejím užitekem riskantní zákrok. Z laboratorních parametrů jsou vysoce senzitivní pro poškození myokardu troponiny, kreatinkináza a její MB izoforma. Stanovení počtu eozinofilů nebo eozinofilního kationtového proteinu může přispět ke stanovení diagnózy myokarditidy. Souhrn nálezů při myokarditidě indukované klozapinem je uveden v **tab. 8**.

Vztah mezi myokarditidou a léčbou klozapinem je zjevný. Příčinná souvislost však není zcela objasněna. Podle Kiliana a kol. [22] lze v některých případech usuzovat na polékovou myokarditidu způsobenou alergickou reakcí typu I (hypersenzitivitu zprostředkovanou IgE). Spuštěna je pak kaskáda tvorby a výdeje zánětlivých mediátorů a prostaglandinů. Hägg a kol. [28] hovoří o hypereozinofilním syndromu indukovaném klozapinem jako o alergické reakci typu I. Možná je bioaktivace klozapinu na chemicky reaktivní metabolity, které byly nalezeny v myokardiální tkáni. Méně pravděpodobným mechanismem je alergická reakce typu III a přímý toxický účinek eozinofilů na myokard cestou blokády cholinergních receptorů M₂.

Vysoké plazmatické hladiny klozapinu s možným vlivem na srdeční činnost se mohou objevit u lidí s nedostatečnou činností jaterních enzymů CYP 1A2 a CYP 1A3. Pölmacher a kol. [29] se domnívají, že klozapin podporuje uvolňování cytokinů, především tumor nekrotizujícího faktoru (TNF). Při myokarditidě indukované klozapinem je zvýšená hladina TNF- α .

Riziko myokarditidy při léčbě klozapinem (případně dalšími antipsychotiky) by mělo být bráno v úvahu při sestavení plánu dlouhodobého sledování nemocných. Před započetím léčby klozapinem je nutné provést fyzikální vyšetření a EKG. Zaměříme se na osobní a rodinnou anamnézu onemocnění srdce. Největší riziko vzniku myokarditidy je v prvních dvou měsících

podávání klozapinu. Zvláště pozorně je nutno v této době sledovat případné příznaky kardiálního onemocnění [30, 31].

Diagnóza myokarditidy je obtížná. Lze stanovit až po vyloučení všech ostatních nožných příčin stavu. Z vyšetření je vhodné provést EKG a rtg plic, ultrazvuk srdce a laboratorní vyšetření. Další postup by měl být veden ve spolupráci s kardiologem. Endomyokardiální biopsie může být v akutní fázi přínosná. Může však přinést falešně pozitivní výsledky. Navíc pro nemocné znamená riziko vzniku tamponády. Při odezvě na myokarditidu musí být ukončena léčba klozapinem (nebo jiným anti-sychotikem). V léčbě jsou vzhledem předpokládaným imunologickým mechanismům doporučovány kortikosteroidy [28]. Podávání inhibitorů ACE přichází v úvahu při dysfunkci, dilataci nebo selhání levé komory. Dále jsou užívány β -blokátory v nízkých dávkách (carvedilol, metoprolol suklinát) pro svůj antiischemický a antiarytmický efekt. Snižují nároky myokardu na kyslík a jsou účinné v prevenci náhlé smrti.

Při srdečním selhávání je indikována léčba diuretiky.

Při stanovení diagnózy hypersenzitivní myokarditidy by již daný lék neměl být nemocnému v budoucnu podáván. Byly popsány případy recurence srdečního onemocnění.

Kazuistika

43letý pacient byl léčen pro koincidenci schizofrenie a Parkinsonovy nemoci (PN). V takovém případě lékem volby klozapin, který významně zhoršuje motorické příznaky PN. Naše-

mu nemocnému byl klozapin nasazen dvakrát v průběhu půl roku. Podobnost klinického obrazu, laboratorních hodnot, nálezů při ultrazvukovém vyšetření srdce a doby od zahájení léčby klozapinem byla více než nápadná. V obou případech došlo po 11, resp. 12 dnech k rozvoji myokarditidy. V klinickém obraze dominovaly febrilie, dušnost, tachykardie a únava. Laboratorní známky zánětu (CRP) odpovídaly postižení myokardu. Podle ultrazvuku srdce byla dilatovaná levá komora, byla přítomna hypokinéza levé komory a snížená ejekční frakce. Scintigrafické vyšetření srdce ukázalo typický nález pro myokarditidu: zvýšený záchyt radiofarmaka v myokardu. Po vysazení klozapinu obtíže odezněly a nález na echokardiogramu srdce se upravil. Popsané nálezy vedly k závěru, že se velmi pravděpodobně jednalo o klozapinem indukovanou myokarditidu. V současné době je pacient léčen olanzapinem v kombinaci s L-DOPA a amantadinem [32].

Perikarditida

Je dokumentováno několik případů perikarditidy, perikardiálního výpotku a polyserositidy v prvních třech týdnech po započatí léčby klozapinem. Po jejím ukončení většinou příznaky ustoupily [24, 31].

Kardiomyopatie

Jako kardiomyopatie (KMP) je označována skupina onemocnění myokardu provázaných poruchou srdeční funkce. Klasifikují se ve čtyřech typech podle dominantní

Tab. 6 LÉČIVA SE ZNÁMÝM RIZIKEM INDUKCE MYOKARDITIDY

Léčiva ovlivňující CNS
fenothiaziny
tricyklická antidepresiva
klozapin
lithium
Sympatomimetika
adrenalin
noradrenalin
fenylpropanolamin
efedrin
amfetaminy
dopamin
dobutamin
Cytostatika
fluorouracil
cyklofosamid
antracykliny
prozanětlivé cytokyiny
interleukin
podle [19] – Ansari, et al., 2003

patofyziologie (KMP dilatační, hypertrofická, restriktivní a arytmogenní). KMP mohou způsobit různé etiologické faktory (ischemie, chlopenní vady, hypertenze, zánět myokardu, metabolické a endokrinní poruchy, systémová onemocnění, neuromuskulární poruchy, vliv toxických faktorů včetně vlivu farmak) [33]. Z tohoto přehledu vyplývá, že etiopatogenetický vztah schizofrenie a KMP může vznikat na různých úrovních. Toxická poléková reakce je jen jedna z diferenciálně diagnostických možností. Příčinou KMP při onemocnění schizofrenií může být ischemické poškození srdečního svalu, hypertenzní choroba nebo metabolické a endokrinní poruchy. Všechny uvedené somatické komorbidity poruchy jsou u nemocných se schizofrenií častější než v obecné populaci. Příčinou KMP bývá chronické zneužívání alkoholu. Kardiomyopatie může být konečným, ireverzibilním stadiem chronické myokarditidy. Dlouho trvající zánět srdečního svalu je příčinou myocytolýzy. Zaniklé myocyty jsou nahrazovány fibrózní tkání [34].

Nejčastější formou KMP u schizofrenních nemocných je dilatační KMP (obr. 3). Dochází při ní k výraznému rozšíření srdce, které je příčinou poškození systolické i diastolické funkce myokardu komor. Funkční postižení může vést k rozvoji srdečního selhání a ke vzniku plicní hypertenze.

Tab. 7 ANTIPSYCHOTIKA S MINIMALNĚ DVĚMA HLÁŠENÝMI PŘÍPADY INDUKOVANÉ MYOKARDITIDY NEBO KARDIOMYOPATIE

antipsychotikum	počet hlášených případů	informační komponenta -2 SD
klozapin	231	3,14
ostatní antipsychotika	89	0,40
risperidon	16	-0,01
chlorpromazin	14	0,63
haloperidol	11	-0,31
lufenazin	8	0,62
olanzapin	8	-0,48
thioridazin	5	-0,77
periclazin	2	-0,45
dimozid	2	-0,65
quetiapin	2	-0,79
rifluoperazin	2	-1,41
suklopentixol	2	-0,72

Údaje pocházejí z databáze Monitorovacího centra WHO v Uppsale; podle [20] – Coulter, et al., 2001.

Tab. 8 NEJČASTEJŠÍ NÁLEZY PŘI MYOKARDITIDĚ INDUKOVANÉ LÉČBOU KLOZAPINEM

zahájení léčby klozapinem	nejvyšší riziko v prvních 6 týdnech léčby
klinické příznaky	horečka dušnost tachykardie únava chřipkové příznaky bolest na hrudi srdeční selhání náhlá srdeční smrt
vyšetřovací metody	EKG – sinusová tachykardie, abnormality úseku ST a vlny T, arytmie; ultrazvuk srdce – dysfunkce LK (snížená ejekční frakce), dilatace LK; rtg hrudníku – známky srdečního selhání, v závažných případech
laboratorní nálezy	elevace hladiny kreatininkinázy, troponinů; známky zánětu – zvýšení CRP, vysoká sedimentace, leukocytóza, eozinofilie

Klinicky se dilatační KMP projevuje námahovou dušností, která se postupně prohlubuje do klidové dušnosti. Obraz může být v dalším průběhu komplikován noční dušností (asthma cardiale) a plicním edémem. Selhávání pravé komory způsobí zvýšení náplně krčních žil, hepatomegalii, otoky a ascites. Komplikací může být embolizace do plicního nebo systémového oběhu. Klinické známky rozvoje srdeční nedostatečnosti by měly vést ošetřujícího psychiatra ke konzultaci stavu s internistou. Základními pomocnými vyšetřeními jsou EKG a ultrazvukové vyšetření srdce. Při vyjádřených projevech srdeční-

ho selhávání umírá do jednoho roku přibližně 20 % nemocných [33] a do pěti let 50 % nemocných [24]. Kontraindikována jsou fenotiazinová antipsychotika, haloperidol a klozapin pro jejich kardiotoxicitu [20, 22, 24]. Nemocný by měl přestat kouřit a pít alkohol, měl by redukovat hmotnost a redukovat příjem solí v dietě. Pro redukcí hmotnosti je nejdůležitější úprava diety. Zvýšená fyzická námaha při KMP se známkami srdečního selhávání není možná.

Povlsen a kol. [35] popsali nežádoucí účinky terapie klozapinem u 216 nemocných léčených v letech 1971–1983. U dvou nemocných došlo k srdečnímu selhání.

U jednoho, 48letého muže léčeného klozapinem, byla diagnostikována dilatační forma KMP, která se zlepšila tři dny po ukončení léčby klozapinem.

Leo a kol. [36] publikovali kazustiku nemocné s rozvojem dilatační KMP po 4 týdnech léčby klozapinem. Ejekční frakce levé komory byla u nemocné snížena na 18 %. Tři měsíce po ukončení léčby klozapinem se ejekční frakce levé komory zlepšila na 33 %.

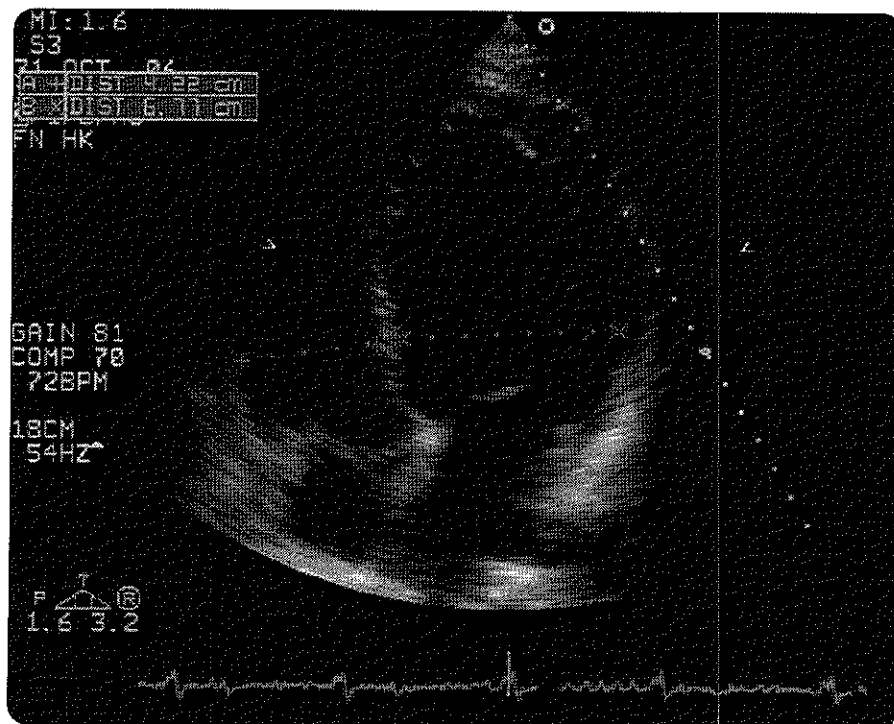
Merrill a kol. [24] uvedli, že v USA bylo Federálnímu úřadu pro potraviny a léky (FDA) hlášeno 41 případů KMP spojené s léčbou klozapinem. V deseti případech končila KMP smrtí nemocného. Výrobce klozapinu firma Novartis uvádí 178 hlášených KMP, z nichž 32 skončilo fatálně [23]. Délka od počátku terapie klozapinem do prvních projevů KMP může být ve velkém rozpětí 2 týdnů až 7 let s mediánem 9 měsíců [24]. Častěji se KMP při léčbě klozapinem objeví u mužů (80 %) mladších než 50 let.

Tanner a Culling [37] publikovali případ 31letého muže léčeného 6 let klozapinem, který trpěl sinusovou tachykardií (110 tepů/min) a obtížemi s dýcháním. Na EKG byly zjištěny známky hypertrofie levé komory a prodloužený QTc interval. Sonografické vyšetření srdce potvrdilo přítomnost dilatační KMP s ejekční frakcí levé komory sníženou na 9 %. Klinické známky srdeční nedostatečnosti se zlepšily po 6 týdnech při podávání β-blokátoru, diuretika, inhibitoru ACE a při převedení z léčby klozapinem na léčbu olanzapinem.

Nejen podávání klozapinu, ale i léčba jinými antipsychotiky může být spojena s rozvojem kardiomyopatie.

Ansari a kol. [19] popsali klinický případ nemocné, která se od svých 35 let léčila pro chronickou paranooidní schizofrenii. V posledních 10 letech užívala kombinaci perfenazinu (2 mg) a amitriptylinu (25 mg). V 66 letech u ní bylo zjištěno srdeční selhávání a blok levého Tawarova raménka. Ultrazvukovým vyšetřením srdce byla zjištěna dilatace komor s mitrální i trikuspidální regurgitací. Hemodynamicky se těžké postižení levé komory projevovalo významně sníženou ejekční frakcí. Po dvou letech přes intenzivní kardiologickou léčbu nemocná zemřela. Pitvou byla prokázána chronická toxická myokarditida s fibrózou a dilatační kardiomyopatie.

Brakoulías a kol. [38] publikovali kazustiku 29letého muže, otce dvou dětí, který se léčil pro schizofrenii, abúzus alkoholu a panickou poruchu. Pro vzestup glykémie byl z léčby olanzapinem převeden na léčbu amisulpridem. Po 7 dnech užívání amisulpridu začal být nemocný dušný, stěžoval si na bolesti na hrudi



Obr. 3 Obraz dilatované kardiomyopatie na sonografickém vyšetření srdce (z archivu 1. interní kliniky FN a LF UK Hradec Králové).

měl zvýšenou teplotu. K hospitalizaci byl přijat pro plicní edém. Ultrazvuk srdce prokázal dilataci levé srdeční komory, výrazné snížení ejekční frakce a lehoulou mitrální regurgitaci. U nemocného byla diagnostikována pneumonie. Provuštěn byl po 6 týdnech při léčbě inhibíto-rem ACE a β -blokáto-rem. Antipsycho-ikum nebylo nemocnému podáváno. Sonografický obraz srdce zůstal nezlep- en.

Ve vlastním souboru jsme vyšetřili 2 nemocných léčených pro schizofrenii ambulanci Psychiatrické kliniky FN Brádec Králové [32]. 68 nemocných bylo léčeno dlouhodobě (průměrně 10 let) epotními antipsychotiky první generace lufenazin, flupentixol, haloperidol), 14 nemocným byl dlouhodobě (průměrně 16 let) odáván klozapin. Screeningové vyšetře- ní zahrnovalo klidové EKG, ultrazvukové vyšetření srdce a stanovení koncentrací opioninu T a kreatin kinázy MB v séru. U tohoto souboru jsme nezaznamenali žádný případ myokarditidy. U žádného

z nemocných nebyly nalezeny patologic- ké změny na elektrokardiogramu. Kon- centrace vyšetřovaných enzymů byla ve fyziologickém rozmezí u všech nemocných. Na echokardiogramu byly nalezeny znám- ky hraniční velikosti srdečních oddílů ve čtyřech případech nemocných léčených depotními antipsychotiky. Žádné známky kardiální patologie nebyly nalezeny ve skupině 14 nemocných dlouhodobě léče- ných klozapinem.

Závěr

Zvýšené riziko závažných arytmiických příhod (komorové polymorfni arytmie typu torsades de pointes) a náhlé srdeční smrti u pacientů léčených pro schizofrenii může být způsobeno prodloužením QT interva- lu léčbou některými antipsychotiky. Riziko náhlé srdeční smrti je vyšší u žen, u pacientů s organickým onemocněním srdce (např. městnavé srdeční selhání, kardiomyopa- tie, bradykardie), při hypokaliémii nebo při snížení jaterních funkcí. Při léčbě antipsy- chotiky (a to již před zahájením terapie) by

měl být QT interval sledován a korigován na srdeční frekvenci (QTc). Lékař indikující antipsychotika by měl podrobně znát somatickou anamnézu nemocného, nežá- doucí účinky a interakce podávaných léčiv. U nemocných trpících schizofrenií léčených antipsychotiky je rovněž zvýšené riziko žil- ního tromboembolismu.

Problematika tromboembolických kom- plikací při léčbě schizofrenie překračuje rámec tohoto přehledu.

Psychiatr při monitorování tělesného stavu nemocných se schizofrenií často zastupuje praktického lékaře. Bývá někdy jediným lékařem, kterého nemocný nav- štěvuje. Ačkoliv frekvence výskytu myo- karditidy, kardiomyopatie nebo perikarditi- dy je při terapii antipsychotiky nízká, je třeba na tyto kardiální komplikace myslet a včas konzultovat stav nemocného s internistou. Kardiální komplikace léčby antipsychotiky mohou ohrozit život nemocného.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem Minis- terstva zdravotnictví České republiky MZO 00179906 a výzkumným záměrem 3. LF UK MSM 0021620816.

literatura

- [1] Jeste DV, Gladys JA, Lindamer LA, Lacro JP. Medical comorbidity in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1996; 22: 413–430.
- [2] Vieweg V, Levenson J, Pandurangi A, Silverman J. Medical disorders in the schizophrenic patient. *Int J Psych Med* 1995; 25: 137–172.
- [3] Buckley NA, Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs. *Drug Saf* 2000; 23: 215–228.
- [4] Novotný T, Semrád B. Psychofarmaka, změny QT intervalu a riziko arytmií. *Čes a slov Psychiat* 2002; 98: 100–103.
- [5] Byešník J, Čihák R. Aritmie v medicínské praxi. Praha, Triton, 1999.
- [6] Moss AJ, Robinson J. Clinical features of the idiopathic long QT syndrome. *Circulation* 1992; 85 (Suppl 1): 1140–1144.
- Zareba W, Lin DA. Antipsychotic drugs and QT interval prolongation. *Psych Q* 2003; 74: 291–306.
- Švestka J. Antipsychotika a QT interval. *Psychiatrie pro praxi* 2001; 3: 125–127.
- Mezinárodní registr léků prodlužujících QT interval a/nebo způsobujících torsades de pointes. Získáno 24. října 2006 na www.torsades.org.
- [7] Vlay SC. Sudden Cardiac Death: An Overview. In: *A Practical Approach to cardiac Arrhythmias*. Vlay SC (Ed.) Boston, Little, Brown and Company 1996; 1–11.
- [8] Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanism of production of fatal arrhythmia on the basis on data from 157 cases. *Am J Cardiol* 1997; 80: 770–774.
- [9] Kelly HG, Fay JE, Lavery SG. Thioridazine hydrochloride (Mellaril): its effect on the electrocardiogram and a report of two fatalities with electrocardiographic abnormalities. *Can Med Assoc J* 1963; 89: 546–554.
- [10] Baštecký J, Kvasnička J, Vortel J, et al. Sebevražedné požití thioridazinu jako příčina závažné poruchy srdečního rytmu – polymorfni komorové tachykardie. *Čs Psychiat* 1990; 86: 264–268.
- [11] Gordon M. Memorandum from the Division of CardioRenal Drug Products Consultation Regarding Zilpraside. NDA # 20825, study report of Clinical Pharmacology Protocol #128–054. June 14, 2000. Získáno z www.fda.gov/ohrms/docs/kets/ac00/backgrd/3619b1b.pdf.
- [12] Hennessy S, Bilker WB, Knauss JS, et al. Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data. *BMJ* 2002; 325: 1070–1072.
- [13] Ray WA, Meredith S, Thapa PB, et al. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psych* 2001; 58: 1161–1167.
- [14] Straus SM, Bleumink GS, Dieleman JP, et al. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1293–1297.
- [15] Bureš J, Horáček J. *Základy vnitřního lékařství*. Praha, Galén 2003.
- [16] Ansari A, Maron BJ, Berntson DG. Drug-induced toxic myocarditis. *Tex Heart Ind J* 2003; 30: 76–79.
- [17] Coulter DM, Bate A, Meyboom RHB, et al. Antipsychotic drugs and heart muscle disorder in international pharmacovigilance: data mining study. *BMJ* 2001; 322: 1207–1209.
- [18] Vesterby A, Pedersen JH, Kaempe B, Thomsen NJ. Sudden death during treatment with clozapine (Leponex). *Ugeskr Laeger* 1980; 142: 170–171.
- [19] Kilian JG, Keir K, Lawrence CH, Celermajer DS. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet* 1999; 354: 1841–1845.
- [20] Novartis Pharmaceuticals Corporation. Clozaril (clozapine) Tablets [product monograph]. December 2003.
- [21] Merrill DB, Dec GW, Goff DC. Adverse cardiac effects associated with clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 32–41.
- [22] Merrill DB, Ahmari SE, Bradford JME, Lieberman JA. Myocarditis during clozapine treatment. *Am J Psych* 2006; 163: 204–208.
- [23] Fineschi V, Neri M, Riezzo I, Turillazzi E. Sudden cardiac death due to hypersensitivity myocarditis during clozapine treatment. *Int J Legal Med* 2004; 118: 307–309.
- [24] Pieroni M, Cavallaro R, Chimenti C, et al. Clozapine-induced hypersensitivity myocarditis. *CHEST* 2004; 126: 1703–1705.
- [25] Hägg S, Spigset O, Bate A. Myocarditis related to clozapine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 382–388.
- [26] Polimächer T, Schuld A, Kraus T, et al. Zur klinischen Relevanz der Wirkung von Clozapin auf die freisetzung von zytokinen und löslichen zytokinrezeptoren. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 2001; 69 (Suppl 2): S65–S74.
- [27] Wooltorton E. Antipsychotic clozapine (Clozaril): myocarditis and cardiovascular toxicity. *Can Med Assoc J* 2002; 166: 1185–1186.
- [28] Wehmeier PM, Heiser P, Remschmidt H. Myocarditis, pericarditis and cardiomyopathy in patients treated with clozapine. *J Clin Pharm Ther* 2005; 30: 91–96.
- [29] Tůma I, Masopust J, Malý R. Antipsychotiky indukované myokarditidy a kardiomyopatie. In: Raboch J, Zrzavecká I, Doubek P. *Nemocná duše – nemocný mozek: klinická zkušenost a fakta*. Sborník přednášek a abstrakt VI. sjezdu České psychiatrické společnosti s mezinárodní účastí. Praha, Galén, 2006; 251–253.
- [30] Aschermann M. Kardiomyopatie. In: Klener P, et al. *Vnitřní lékařství*. Galén, Karolinum 1999: 198–203.
- [31] Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. *Circulation* 1999; 99: 1091–1100.
- [32] Povlsen UJ, Noring U, Fog R, Gerlach J. Tolerability and therapeutic effect of clozapine. A retrospective investigation of 216 patients treated with clozapine for up to 12 years. *Acta Psych Scand* 1985; 71: 176–185.
- [33] Leo RJ, Kreeger JL, Kim KY. Cardiomyopathy associated with clozapine. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 603–605.
- [34] Tanner MA, Culling W. Clozapine associated dilated cardiomyopathy. *Postgrad Med J* 2003; 79: 412–413.
- [35] Brakoulias V, Bannan E, Cohen P, Geary G. Amisulpride and cardiomyopathy. *Aust NZ J Psych* 2005; 39: 738.

Repeated occurrence of clozapine-induced myocarditis in a patient with schizoaffective disorder and comorbid Parkinson's disease

Jiří MASOPUST¹, Aleš URBAN¹, Martin VALIŠ², Radovan MALÝ³, Ivan TŮMA¹, Ladislav HOSÁK¹

1. Dept. of Psychiatry, Charles University in Prague, Faculty of Medicine in Hradec Králové, and University Hospital Hradec Králové, Czech Republic
2. Dept. of Neurology, Charles University in Prague, Faculty of Medicine in Hradec Králové, and University Hospital Hradec Králové, Czech Republic
3. 1st Dept. of Internal Medicine, Charles University in Prague, Faculty of Medicine in Hradec Králové, and University Hospital Hradec Králové, Czech Republic

Correspondence to: Ladislav Hosak, M.D., Ph.D.
Dpt. of Psychiatry, University Hospital, Sokolska 581
500 05 Hradec Kralove, Czech Republic
TEL.: ++420 495 832 228; FAX: ++420 495 834 164
E-MAIL: hosak@lfhk.cuni.cz

Submitted: 2008-10-07 *Accepted:* 2009-01-23 *Published online:* 2009-02-28

Key words: **clozapine; hypersensitivity; myocarditis; parkinson's disease; schizoaffective disorder**

Neuroendocrinol Lett 2009; 30(1):19-21 PMID: 19300384 NEL300109C01 ©2008 Neuroendocrinology Letters • www.nel.edu

Abstract

Myocarditis is a rare but life threatening adverse effect of clozapine. Some symptoms of myocarditis – elevated temperature, tachycardia and fatigue – appear commonly during the onset of treatment with clozapine and during the dose titration. We present a case of a patient with concurrent schizoaffective disorder and Parkinson's disease, who twice developed clozapine-induced myocarditis. All symptoms disappeared after the discontinuation of the drug. Early diagnosis, discontinuation of clozapine and supportive therapy of myocarditis lower the risk of a fatal outcome.

INTRODUCTION

Clozapine is an atypical antipsychotic indicated for the treatment of refractory schizophrenia. It is likewise used to treat psychiatric complications in Parkinson's disease (PD). Clozapine is the drug of choice in concurrent PD and a psychotic disorder (Urban *et al.* 2003). Clozapine is associated with hematologic and metabolic adverse events (Masopust *et al.* 2008). Less attention has been given to clozapine's adverse cardiac effects, including myocarditis and cardiomyopathy, despite a high associated mortality rate (Merill *et al.* 2006). We present a case of a patient who twice developed myocarditis induced by clozapine [Leponex].

CASE REPORT

The patient was 43-year old Caucasian male. Since 1987 when he was diagnosed with schizoaffective disorder, he has been treated with the first-generation antipsychotics. The first signs of PD occurred in 2002. Antipsychotics were discontinued but the Parkinsonian symptoms progressed and were still asymmetric. The finding of nigrostriatal degeneration by single photon-emission computer tomography (SPECT) confirmed the coincidence of Parkinson's disease and psychosis.

There was a relapse of psychosis in June 2004. The patient suffered from delusion of persecution and auditory hallucinations. This state was

Abbreviations:

BSA	- body surface area
CK	- creatine kinase
CK-MB	- creatine kinase MB isoform
CRP	- C-reactive protein
CT	- computed tomography
ECG	- electrocardiography
ECT	- electroconvulsive therapy
EF	- ejection fraction
FW	- Farheus-Westergreen
LV	- left ventricle
LV EDD	- left ventricle end-diastolic dimensions
PD	- Parkinson's disease
SPECT	- single photon-emission computer tomography

improved by electroconvulsive therapy (ECT). Quetiapine [Seroquel] 800 mg/day was not sufficient to maintain this improvement. Quetiapine was switched to clozapine. The dose of clozapine was slowly titrated to 350 mg daily. On the twelfth day from the onset of treatment, fever, dyspnoea and tachycardia appeared. The leukocyte count was only at the higher limit of the normal range. The plasma level of the C-reactive protein was high: 188 mg/l. Serum troponin T level was found to be elevated at 0.48 ug/l. Chest X-ray and abdominal ultrasound and CT showed no pathological findings. The electrocardiographic (ECG) trace demonstrated sinus tachycardia 110/min. Heart ultrasound examination showed a dilated left cardiac ventricle, diffuse hypokinesis of the left ventricle and a decreased ejection fraction (EF) 40% (Table 1). Clozapine was discontinued due to a suspected role in the development of fever and cardiac symptoms. The antipsychotic medication included again quetiapine at 400 mg/day. The patient was discharged to home care in September 2004. One month later, another heart ultrasound examination was performed. The condition was restored to normal.

In November 2004 there was another relapse of psychosis. Quetiapine at 900 mg/day was ineffective and the patient was again started on clozapine. The administration of clozapine was consulted with a cardiologist. On the eleventh day (in January 2005) at the dose of 300 mg clozapine per day, fever, dyspnoea and tachycardia appeared once again. Pulmonary embolism was ruled out based on the measurement of D-dimers and a spiral lung CT. This imaging technique showed markedly thick myocardium of the left cardiac ventricle. Heart ultrasound showed the same findings as in August 2004 when a similar clinical picture was seen. Laboratory inflammation markers were within the same range as previously (Table 1). Heart scintigraphy showed a picture of myocarditis.

Due to suspected clozapine-induced myocarditis, we discontinued the administration of the drug. The patient was given antibiotics and his somatic state stabilised within a few days. After one month without any antipsychotic medication we started a therapy with olanzapine [Zyprexa]. A heart ultrasound examination performed in October 2006 showed only slightly

impaired systolic function of the left ventricle with EF 50%.

The patient is currently in a relatively good psychic and physical state. His daily medication includes olanzapine 20 mg together with levodopa [L-DOPA] 500 mg and amantadine [Amantadin] 200 mg due to severe rigidity. He only rarely experiences auditory pseudohallucinations.

DISCUSSION

Our patient developed clozapine-induced myocarditis twice within 6 months. We observed identical clinical signs, laboratory parameters and heart ultrasound findings. All symptoms disappeared and heart ultrasound findings normalised after discontinuation of clozapine.

Kilian *et al.* (1999) reported 15 cases of myocarditis among 8 000 Australian patients treated with clozapine with 5 fatal endings. Cardiomyopathy was detected in 8 patients. The company Novartis (2003) received 213 spontaneous reports of clozapine-induced myocarditis with 50 fatal cases. In 85% of cases the symptoms appeared within the first two months of therapy. The drug was usually given in recommended daily doses. The risk of myocarditis is 17-322 times higher in patients treated with clozapine than in general population. In total, 231 cases of myocarditis and cardiomyopathy during the therapy with clozapine have been reported. Only 89 cases have been described in association with other antipsychotic drugs (Coulter *et al.* 2001; Merrill *et al.* 2006). Haas *et al.* (2007) found in electronic databases 116 cases of suspected clozapine-related myocarditis in Australia during 1993-2003.

The causal relationship of clozapine and myocarditis has not yet been elucidated. According to Kilian *et al.* (1999), in some cases drug-induced myocarditis mediated by type I allergic reaction (IgE-mediated hypersensitivity) may be suspected. This then starts a cascade of production and secretion of pro-inflammatory mediators and prostaglandins. The bioactivation of clozapine to chemically reactive metabolites, which can be found in the myocardium, is another possible explanation. Other plausible mechanisms involve clozapine-induced cytokine release and hypercatecholaminemia. Clozapine *in vivo* stimulates release of tumor necrosis factor- α and various interleukins (Pollmächer *et al.* 2001; Merrill *et al.* 2006). We did not find any evidence that myocarditis could be specifically related to the Parkinson's disease in the MEDLINE database. The exact incidence of myocarditis in the Parkinson's disease treated with clozapine is also not known.

The risk of myocarditis during the therapy with clozapine (and potentially other antipsychotics) should be taken into account when composing a plan for a long-term treatment. Clinical examination and ECG must be performed before the therapy with clozapine is started.

Table 1. Comparison of a clinical picture, selected laboratory results and imaging techniques in two consecutive cases of clozapine-induced myocarditis in one patient with schizoaffective disorder and Parkinson's disease

Variable	August 2004	January 2005
Clozapine dose	350 mg daily	300 mg daily
Duration of treatment with clozapine	12 days	11 days
Symptoms	fever (max. 38.7 °C) dyspnoea tachycardia fatigue	fever (max. 38.2 °C) dyspnoea tachycardia fatigue
Examinations		
Heart ultrasound	LV dilation, LV EDD = 57 mm LV in systole/BSA = 30 (norm 14–21) LV in diastole/BSA = 36 (norm 21–32) LV hypokinesis, EF 40%, pericardial effusion: traces of fluid	LV EDD = 52 mm LV in /BSA = 24 LV in diastole/BSA = 31 ventric.septum hypokinesis, EF 45%, pericardial effusion: traces of fluid
ECG	sinus tachycardia 110/min.	sinus tachycardia 120/min.
Chest X-ray	normal findings	normal findings
Spiral chest CT	not performed	thick LV myocardium
Laboratory values [norm]		
FW [2–5/6–10]	30/50	42/75....6/8
Leukocytes [3.9–9.4 × 10 ⁹ /l]	9 × 10 ⁹ /l	8.8 × 10 ⁹ /l
Eosinophils [1–4 %]	2–6%	2.5–4 %
Neutrophil seg. [49–72%]	77%	70%
Lymphocytes [23–45%]	4%	11%
CRP [0–5 mg/l]	187...265...51 mg/l	162...2 mg/l
CK [1.03–3.53 ukat/l]	6...2.3 ukat/l	0.55...2.14 ukat/l
CK-MB [0–0.5 ukat/l]	0.53 ukat/l	low
Troponin T [0–0.03 ug/l]	0.48 ug/l	< 0.01 ug/l

BSA – body surface area, CK – creatine kinase, CK-MB – creatine kinase MB isoform, CRP – C-reactive protein, CT – computed tomography, ECG – electrocardiography, EF – ejection fraction, FW – Farheus-Westergreen, LV – left ventricle, LV EDD – left ventricle end-diastolic dimensions, LV in systole (diastole)/BSA – size of the cardiac compartment relative to the body surface area

ACKNOWLEDGMENTS

Supported by the Research Projects MZO 00179906 of the Ministry of Health of the Czech Republic and MSM 0021620816 of the Ministry of Education of the Czech Republic.

REFERENCES

- Coulter DM, Bate A, Meyboom RH, Lindquist M, Edwards IR (2001). Antipsychotic drugs and heart muscle disorder in international pharmacovigilance: data mining study. *BMJ*. **322**: 1207-1209.
- Haas SJ, Hill R, Krum H, Liew D, Tonkin A, Demos L, *et al* (2007). Clozapine-associated myocarditis: a review of 116 cases of suspected myocarditis associated with the use of clozapine in Australia during 1993-2003. *Drug Saf*. **30**: 47-57.
- Kilian JG, Kerr K, Lawrence CH, Celermajer DS (1999). Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet*. **354**: 1841-1845.
- Masopust J, Tuma I, Libiger J (2008). Adjunctive aripiprazole decreased metabolic side effects of clozapine treatment. *Neuroendocrinol Lett*. **29**: 435-437.
- Merill DB, Ahmari SE, Bradford JME, Lieberman JA (2006). Myocarditis during clozapine treatment. *Am J Psychiatry*. **163**: 204-208.
- Novartis Pharmaceuticals Corporation (2003). Clozaril (clozapine) Tablets [product monograph]. Ottawa: Novartis.
- Pollmächer T, Schuld A, Kraus T, Haack M, Hinze-Selch D (2001). On the clinical relevance of clozapine-triggered release of cytokines and soluble cytokine-receptors. *Fortschr Neurol Psychiatr*. **69**: S65-S74.
- Urban A, Libiger J, Hosák L, Kupka K (2003). Comorbidity of Parkinsonism and Schizophrenia in a Patient Treated with Clozapine. *Eur Psychiatry*. **18**: 258-259.

Nežádoucí účinky antipsychotik – nová rizika a jak je rozpoznat

MASOPUST, J.

Psychiatrická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Přednosta: prof. MUDr. Jan Libiger, CSc.

SOUHRN

Z klinického hlediska je třeba u nemocných léčených antipsychotiky monitorovat metabolické, kardiovaskulární, neurologické a endokrinní poruchy. Účinné a přitom úsporné monitorování pacientů stejně jako diferenciální indikace vyžadují spolupráci psychiatra s praktickými lékaři, diabetology a kardiology. Pravidelné sledování tělesného zdraví nemocných se schizofrenií s velkou pravděpodobností zlepšuje snášenlivost antipsychotické medikace, spolupráci pacientů a snižuje jejich morbiditu a mortalitu. Zejména praktičtí lékaři mohou při sledování bezpečnosti a léčbě tělesných komorbidit hrát významnou roli.

Clíčová slova: schizofrenie, praktický lékař, antipsychotika, nežádoucí účinky, dlouhodobé sledování.

SUMMARY

Masopust J.: Adverse effects of antipsychotic drugs: new risks and how to identify them

There is a clinical need to monitor antipsychotic-treated patients for metabolic, cardiovascular, neurological and endocrine disturbances and to maintain collaboration with primary care physicians, diabetologists, and cardiologists to facilitate appropriate medical care for these patients. The monitoring of physical health of patients with schizophrenia increases safety and tolerability of antipsychotics treatment and decreases morbidity and mortality. Particularly general practitioners play an important part in monitoring of adverse events and treatment of physical comorbidities.

Key words: schizophrenia, primary care physician, antipsychotics, side effects, long-term monitoring.

Prakt. Lék., 2007, 87, No. 6, pp. 368–373

Úvod

Dlouhodobé podávání antipsychotik udržuje stabilizovaný stav u nemocných schizofrenií. Vedle péče o psychický stav je nezbytné věnovat pozornost také tělesnému zdraví těchto pacientů. Schizofrenie je chronickým a často invalidizujícím onemocněním. Nemocní schizofrenií mají vyšší morbiditu a mortalitu somatickými poruchami než běžná populace. Délka života schizofrenních nemocných je ve srovnání se zbytkem populace o 20 % kratší. Více než dvakrát častěji tito pacienti umírají v důsledku kardiovaskulárních poruch (22, 32). Komorbidita se somatickou poruchou vede často k výskytu dvou závažných onemocnění najednou (schizofrenie a např. diabetes mellitus nebo kardiovaskulární onemocnění).

Rozvoj psychofarmakoterapie umožňuje účinněji ovlivňovat příznaky a průběh závažných duševních poruch. Většina nemocných je schopna žít mimo psychiatrické léčebny a s větším či menším úspěchem se zapojit do života společnosti. Úspěch farmakoterapie je vyvážen rizikem nežádoucích účinků podávaných

léků. Ty se v posledních letech výrazně změnilo, a proto jim je třeba věnovat větší pozornost než v minulosti. Léčba antipsychotiky první generace (APG) byla provázena extrapyramidovými nežádoucími účinky. V současnosti jsou používána převážně novější antipsychotika druhé generace (ADG). Jejich přehled je v **tabulce 1**. Mají srovnatelnou účinnost v léčbě pozitivních příznaků schizofrenního onemocnění a s jejich léčbou je obvykle spojeno i zlepšení negativních, afek-

tivních a kognitivních symptomů. Významně nižší je výskyt neurologických nežádoucích účinků.

Pozornost si však zaslouží dříve často zanedbatelné nežádoucí účinky, které jsou souhrnně uvedeny v **tabulce 2**.

Při léčbě antipsychotiky byly zaznamenány metabolické problémy:

- ◆ zvyšování tělesné hmotnosti,
- ◆ dyslipidémie,
- ◆ diabetes mellitus,
- ◆ diabetická ketoacidóza, a
- ◆ pankreatitida.

Antipsychotika se ukazují jako rizikový faktor, který může přispět ke vzniku metabolických a endokrinních poruch (22). V závislosti na preparátu může být podávání antipsychotik spojeno s prodloužením QTc intervalu na EKG, rozvojem katarakty nebo extrapyramidovými nežádoucími účinky. Výsledky studií srovnávajících výskyt metabolického syndromu při léčbě APG a ADG nejsou konzistentní. Je možné, že vliv APG na metabolismus byl pouze podceňován (7).

V současné době se klade větší důraz na kvalitu života nemocných a jejich subjektivní spokojenost s léčbou. Proto je pozornost věnovaná nežádoucím účinkům systematictější. Antipsychotika se mezi sebou liší v účinnosti i profilu nežádoucích účinků. Žádné nelze označit jako nejúčinnější a zároveň nejbezpečnější.

Jednou z příčin vyšší morbidity je životní styl dlouhodobě léčených pacientů, spojený s malou fyzickou aktivitou, špatnými stravovacími návyky, kouřením a užíváním alkoholu či jiných psychoaktivních látek (viz **tab. 3**). Roli hrají také přetrvávající symptomy onemocnění a nedostatečná spolupráce nemocných. Lékařská péče je často hůře dostupná. Někdy je rozdělena mezi více lékařů, kteří spolu málo komunikují. Schizofrenním nemocným jsou v ordinacích praktických lékařů méně často prováděna vyšetření a odběry (30). Zdrženlivý postoj lékařů somatických oborů k nemocným schizofrenií máva kořeny v předsudcích či ojedinelých špatných zku-

Tab. 1. Přehled antipsychotik II. generace, jejich rozdělení do skupin a denní dávky. Nejsou uvedeny obchodní názvy všech generických výrobků (upraveno podle 34).

Antipsychotikum	Denní dávky (mg)	Skupina – mechanismus účinku
sulpirid (Dogmatil, Prosulpin)	400-1200	selektivní antagonisté dopaminových D2/D3 receptorů
amisulprid (Solian)	400-1200	
risperidon (Risperdal, Risperen, Rispera)	4-8 80-160	SDA (antagonisté serotoninových a dopaminových receptorů)
ziprasidon (Zeldox)	12-24	
sertindol (Serdolect)		
klozapin (Leponex)	200-600	MARTA (multireceptorový antagonisté)
olanzapin (Zyprexa)	10-20	
quetiapin (Seroquel)	300-700	
zotepin (Zoleptil)	100-300	
aripiprazol (Abilify)	15-30	dopaminový dualisté / serotoninový antagonisté

Tabulka 2. Souhrn nežádoucích účinků antipsychotik II. generace (upraveno podle 2, 6, 27, 28). U novějších antipsychotik je k dispozici limitovaný rozsah dat.

	Hmotnost	Lipidový metab.	Glycidový metab.	Prolaktin	QTc interval	EPS/TD* (sedace)	Utlum
klozapin ¹	++++	+++	+++	0	0	0	++
olanzapin	++++	+++	+++	0/+	0	0/+	+
quetiapin	++	+ ?	++	0	0	0	++
zotepin	++	?	?	++	?	++	+
risperidon	++	+	++	++++	0	+ / ++	+
ziprasidon	0/+	0	0	0/+	++	0/+	0/+
sertindol ²	+	0 ?	0/+ ?	0/+	+++	0	0/+
aripiprazol ³	0	0	0	0	0	0	0
amisulprid	+	0	0	+++	0	++	+

Vývětky: * EPS – extrapyramidové nežádoucí účinky, TD – tardivní dyskineze

¹vyšší riziko vzniku agranulocytózy, záchvatů, myokarditidy a kardiomyopatie

²může vést ke snížení objemu ejakulátu

³může se přechodně objevit nauzea a bolest hlavy

Tab. 3. Příčiny vysoké morbidity u pacientů se závažnými duševními poruchami (upraveno podle 22).

Oblast	Rizikové faktory/situace
Souvislost se základním onemocněním	příznaky onemocnění snížená kritičnost, nedostatek náhledu přímé riziko vzniku DM ?
Souvislost s léčbou	neurologické příznaky nárůst tělesné hmotnosti diabetes mellitus hyperlipidémie hyperprolaktinémie kardiiovaskulární onemocnění
Souvislost s chováním a životním stylem nemocného	abúzus návykových látek HIV a hepatitida C kouření nedostatek pohybu špatná výživa
Souvislost se systémem lékařské péče	nepravidelnost péče nedostatečná spolupráce ošetřujících lékařů malá informovanost zdravotníků předsudky

Tab. 4. Definice metabolického syndromu. Porovnání kritérií IDF a NCEP, ATP III (upraveno podle 39).

Příznak	Hodnoty podle IDF	Hodnoty podle NCEP, ATP III
Centrální (abdominální) obezita – obvod pasu*	muži: > 94 cm** ženy: > 80 cm	muži > 102 cm ženy > 88 cm
Zvýšený krevní tlak	systolický >= 130 mm Hg nebo diastolický >= 85 mm Hg (nebo léčba dříve zjištěné hypertenze)	systolický >= 130 mm Hg nebo diastolický >= 85 mm Hg
Zvýšená hladina triglyceridů (TAG) v plazmě	>= 1,7 mmol/l (nebo specifická léčba této lipidové poruchy)	>= 2 mmol/l
Snížená hladina HDL-cholesterolu v plazmě	muži: < 1,03 mmol/l ženy: < 1,29 mmol/l (nebo specifická léčba této lipidové poruchy)	muži: < 1 mmol/l ženy: < 1,3 mmol/l
Zvýšená hladina glukózy nalačno	>= 5,6 mmol/l*** (nebo dříve stanovená diagnóza DM2)	>= 6 mmol/l

*Pokud je Body Mass Index (BMI) > 30 kg/m², lze předpokládat přítomnost centrální obezity a obvod pasu nemusí být měřen. **Hraniční hodnoty obvodu pasu se liší podle etnik, zde uvedené platí pro indoevropské etnikum. ***Při hodnotě glykémie nad 5,6 mmol/l je doporučeno provedení perorálního glukózového toleranceho testu (OGTT), není však nezbytné pro určení tohoto syndromu.

šenostech. Odráží se zde stigmatizující stereotyp duševně nemocného, tedy ustálená lidová představa o „šilencích“. Proto i někteří lékaři považují pacienta s diagnózou schizofrenie za nespolehlivého, nebezpečného a nesvéprávného.

Stigma nemocných schizofrenií vede k posílení příznaků a škod, které schizofrenie způsobí (17). Může to být jedná z příčin nedostatečné péče o tyto nemocné. Hanzlíček již v roce 1959 napsal:

„Zájem lidské společnosti o duševně nemocného osciluje mezi dvěma póly i dnes: od posměchu přes soucítí ke strachu, přičemž se tento laický postoj přenáší jistou měrou i do lékařských kruhů v jejich poměru k psychiatrům“.

Praktickým lékařům často chybí dostatečné novější znalosti o psychotických poruchách a jejich léčbě (33). Důležité jsou nejen informace o příznacích časného stadia rozvíjející se psychózy, ale také o tělesných komplikacích dlouhodobě probíhající nemoci a její léčby. Lékaři – nepsychiatrii potřebují pro dobrou péči o tyto nemocné informace o vyšší morbiditě a mortalitě duševně nemocných tělesnými poruchami.

Při dlouhodobém podávání antipsychotik je nezbytné sledovat bezpečnost této léčby. Laboratorní i fyzikální vyšetření je třeba provést před nasazením antipsychotika a dále nemocného sledovat v průběhu dlouhodobé terapie.

Metabolický syndrom

Metabolický syndrom (MS) chápeme jako komplex poruch metabolismu zahrnující abdominální obezitu, vysoký krevní tlak, poruchu glukózové tolerance a aterogenní dyslipidémii. V etiologii MS se zřejmě uplatňuje dědičná složka s vlivy prostředí a životním stylem. Nejnovější kritéria MS stanovila International Diabetes Federation (IDF) (39). Základní podmínkou je přítomnost abdominální obezity, která je definována obvodem pasu více než 80 cm u žen a 94 cm u mužů. Definice MS vedle zvětšeného obvodu pasu požaduje přítomnost nejméně dvou dalších příznaků uvedených v **tabulce 4**.

Tato kritéria jsou přísnější než dosud všeobecně užívaná definice National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III (NCEP, ATP III). Český Institut metabolického syndromu (IMS) zpřísněnou normu IDF pro obvod pasu nepřijal. Hranice pro abdominální obezitu 102 cm pro muže a 88 cm pro ženy je podle IMS pro relativně obézní českou populaci dostatečná (31). Inzulínovou rezistencí zhoršuje abdominální obezita. Podle dříve užívané definice NCEP ATP III nebyla přítomnost abdominální obezity pro MS nutná.

Tab. 5. Vyšetření metabolických parametrů před začátkem antipsychotické léčby a v jejím průběhu (21, 23).

Vyšetření (před začátkem léčby)	Poznámky	Dlouhodobé sledování
Osobní a rodinná anamnéza	důraz na údaje o obezitě, diabetu, dyslipidémii, hypertenzi a kardiovaskulárních poruchách; u žen anamnéza menzes	přibližně 1x ročně aktualizovat rodinnou anamnézu
Tělesná hmotnost	včetně změnění výšky a vypočtení BMI	každou návštěvu prvních 6 měsíců podávání, dále jednou za 3 měsíce
Obvod pasu	měříme v nejširším místě těla mezi posledními žebry a pánevní kostí	každou návštěvu prvních 6 měsíců podávání, dále jednou za 3 měsíce
Krevní tlak	hypertenze je součástí MS; při léčbě nízkodůčinnými APG, klozapinem nebo quetiapinem se může objevit hypotenze a ortostatismus (na počátku léčby)	po 3 měsících, dále jednou za 3-6 měsíců
Hladina glykémie nalačno	vhodné je dotazovat se příznaky počínajícího DM2 (úbytek hmotnosti, polyurie, polydipsie)	po 3 měsících (pokud přítomny RF pro diabetes), dále 1x ročně
Lipidový profil nalačno	TAG, celkový cholesterol, HDL a LDL cholesterol, případně index aterogenity	po 3 měsících, dále po 2 letech

Tab. 6. QTc hodnoty v závislosti na věku a pohlaví (25).

QTc interval	Děti 1-15 let	Muži	Ženy
Normální	<440 ms	<430 ms	<450 ms
Hraniční	440-460 ms	430-450 ms	450-460 ms
Prodloužený	>460 ms	>450 ms	>460 ms

Tab. 7. Faktory spojené se zvýšeným rizikem prodloužení QT a torsades de pointes (35, 38).

Prodloužený QTc
Ženské pohlaví
Vyšší věk
Bradykardie, atriioventrikulární nebo sinoatriální blokáda
Organické onemocnění srdce (vrozený syndrom dlouhého QT, ischemická choroba srdeční, městnavé srdeční selhání, dilatační kardiomyopatie, hypertrofická kardiomyopatie, myokarditida)
Metabolické a endokrinní abnormality (hypokalémie – pod 4 mmol/l, hypomagnesémie, hypokalciémie, hypothyreóza, snížená funkce jater)
Lékové závislé faktory (úzké terapeutické okno, lékové interakce, blokátory iontových kanálů, blokátory enzymů cytochromu P-450, genové polymorfismy enzymů v játrech metabolizovaných léků)

Tab. 8. Léky prodlužující QT interval (35, 38).

Antihistaminika	astemizol, terfenadin
Antiarytmika	amiodaron*, disopyramid, dofetilid, chinidin*, ibutilid, prokainamid, sotalol*, bretylium
Antibiotika, protinfekční léčba	klaritromycin*, erytromycin*, sparfloxacin, pentamidin, chlorochin*, moxifloxacin*, trimetoprim-sulfametoxazol*
Protinádorová léčba	tamoxifen*
Diuretika	indapamid*
Prokinetika	cisaprid
Hormony	fludrokortison, vazopresin
Hypolipidemika	probukol
Blokátory kalciových kanálů	bepirdil
Agonisté opiátů	levacetylmefadol, metadon
Sedativa	droperidol
Antidepresiva	amitriptylin*, amoxapin, klonipramin*, imipramin*, nortriptylin*, prtriptylin
Antipsychotika	chlorpromazin*, haloperidol*, sertindol*, klozapin*, quetiapin*, risperidon*, ziprasidon*, amisulprid*

*léčivo běžně dostupné v ČR

Přítomnost jedné složky MS znamená zvýšenou pravděpodobnost výskytu dalších příznaků. MS znamená vyšší riziko kardiovaskulárních onemocnění a diabetes mellitus 2. typu (DM2). U pacientů s diagnózou schizofrenie se MS vyskytuje více než dvakrát častěji než v obecné populaci (18). Dvakrát častější je u této populace také diabetes mellitus 2. typu.

Nemocní schizofrenií jsou rizikovou skupinou pro vznik metabolických poruch. Částečně se na tom podílí životní styl dlouhodobě léčených pacientů. Data z klinických studií svědčí také pro souvislost antipsychotické terapie s abnormalitami glycidového a lipidového metabolismu. Patogeneticky se může jednat o důsledek zvyšování hmotnosti při blokádě histaminových a serotoninových (5-HT_{2C}) receptorů, o ovlivnění intracelulárního glukózového transportu nebo o přímý toxický účinek antipsychotik (1).

Podávání klozapinu a olanzapinu je spojeno se zvýšeným rizikem metabolických odchylek. Risperidon a quetiapin jsou spojeny s nižším rizikem MS. Aripiprazol a ziprasidon jsou považovány za „metabolicky šetrné“ (22, 26). Antipsychotika první generace (APG), zejména fenothiaziny, jsou také spojena s rizikem MS (4). Podle kritérií FDA (*Food and Drug Administration*, Vládní agentura pro potraviny a léky) je klinicky významný vyšší než 7 % přírůstek hmotnosti při léčbě antipsychotiky v prvních šesti měsících. Prediktorem vysoké hmotnosti je její nárůst v prvních týdnech podávání léku, nízká hodnota BMI na počátku a zvýšená chuť k jídlu.

Před započítím jakékoliv antipsychotické terapie je doporučeno provést základní skríninkové vyšetření (tab. 5). Podle výsledků bychom měli identifikovat rizikové pacienty, zvolit náležitou léčbu, doplnit laboratorní vyšetření a rozhodnout o plánu monitorování tělesného zdraví pacienta, jeho laboratorních hodnot a o dalších krocích (29).

V případě zjištění rizikových faktorů pro metabolické poruchy nebo patologických hodnot je třeba provádět častější kontroly příslušných parametrů. Podle závažnosti a dynamiky stavu by měl další postup probíhat ve spolupráci s příslušnými odborníky. Hlavním opatřením je edukace nemocného a jeho blízkých o zdravém životním stylu s důrazem na nutnost pohybu a správnou výživu. Lékař se v první řadě snaží ovlivnit chování nemocného tak, aby dokázal jednotlivé metabolické poruchy lépe kontrolovat (14, 18). Změnu antipsychotika na „metabolicky neutrální“ je nezbytné pečlivě vážit. Tento krok může psychiatr udelet teprve při nedostatečném účinku uvedených opatření a po důkladném zhodnoce-

ní rizika vysazení antipsychotika oproti rizikům nežádoucích účinků.

Prodloužení QTc intervalu na EKG

Léčba antipsychotiky je často provázena vedlejšími kardiovaskulárními účinky (3). Kromě relativně časté a méně závažné posturální hypotenze a sinusové tachykardie je tato léčba spojena i s prodloužením QT intervalu na povrchovém ekg se zvýšeným rizikem vzniku polymorfni komorové tachykardie typu „torsades de pointes“ (TdP). Ta může vést k synkopě a za určitých okolností k oběhové zástavě a/nebo náhlé smrti.

QTc vztahený k základní tepové frekvenci se tradičně určuje podle Bazettova vzorce: $QTc = QT$ (aktuální QT interval na ekg) / druhá odmocnina z R-R intervalu (R-R je délka srdečního cyklu vyjádřená v sekundách). Přes určité limity (velmi pomalá a velmi rychlá tepová frekvence) je Bazettova formule QTc pro orientační posouzení uvedeného intervalu dostačující a je široce akceptována (5). Normální hodnoty QT intervalu jsou závislé na věku a pohlaví jedince (tab. 6).

Z APG interval QTc prodloužují fenothiaziny (nejvíce thioridazin), pimozid a intravenózně podávaný haloperidol. V České republice nejsou thioridazin a pimozid v současné době k dispozici. Z moderních preparátů jsou s relativně nejvyšším rizikem spojeny sertindol a ziprasidon.

Před nasazením antipsychotické medicíny je nezbytné zmapovat kardiální rizikové faktory (tab. 9). Nemocným s rizikovými faktory bychom měli před léčbou ziprasidone nebo sertindolem provést vyšetření EKG. Zvláštní režim monitorování EKG je doporučován při podávání sertindolu. Faktory spojené s rizikem prodloužení QTc intervalu jsou uvedeny v tabulce 7. Relativně kontraindikované jsou kombinace antipsychotik s jinými léky prodloužujícími QTc interval nebo s inhibitory jejich metabolismu (9, 34) (tab. 8).

Myokarditida a kardiomyopatie

Jedná se o poměrně vzácné, ale nebezpečné nežádoucí účinky. Farmaky indukované myokarditidy (MK) mají převážně hypersenzitivní (alergická reakce) nebo toxickou patogenezi. MK může přecházet v dilatovanou kardiomyopatii (KMP). Byly popsány jednotlivé případy myokarditid indukovaných antipsychotiky první i druhé generace. Podle databáze Světové zdravotnické organizace (WHO) je relativně nejvyšší riziko vzniku myokarditidy nebo kardiomyopatie spojené s podáváním klozapinu. Většina případů

Tab. 9. Další sledované parametry při dlouhodobé léčbě antipsychotiky (23).

QTc interval na EKG	cave rizikové faktory (RF): kardiální onemocnění, synkopy v OA, náhlá srdeční smrt ve věku pod 40 let v RA, vrozené prodloužení QTc, mineráloxá dysbalace	- EKG před nasazením antipsychotika - EKG 1x ročně nebo při klinických potížích - zvláštní režim pro sertindol
Myokarditida a kardiomyopatie (MK a KMP)	příznaky MK: horečka, dušnost, tachykardie, chřipkové příznaky, únava, známky srdečního selhání	při podezření EKG, RTG hrudníku sonografické vyšetření (UZ) srdce; odběry: kreatinináza (CK) a MB izoforma CK, troponin T, C-reaktivní protein, krevní obraz, sedimentace
Tromboembolické komplikace (TEN)	příznaky TEN: asymetrický otok končetiny, dušnost, bolest na hrudi, hemoptýza, synkopa, tachykardie	při podezření EKG, duplexní UZ dolních končetin, UZ srdce; odběry: D-dimery
Prolaktin a sexuální funkce	příznaky hyperprolaktinémie na které se pacientů dotazujeme (muži: poruchy erekce, ejakulace; ženy: poruchy cyklu; obě pohlaví: snížené libido, gynekomastie, galaktorea, bolesti prsů)	- dotaz na příznaky hyperprolaktinémie 1x ročně - dotaz každou návštěvu první 3 měsíce podávání, dále 1x ročně (týká se APG, risperidonu, amisulpridu a případně zotepinu, olanzapinu a sertindolu) - odběr na hladinu prolaktinu (při klinických projevech hyperprolaktinémie)
Extrapyramidové nežádoucí účinky a tardivní dyskineze	provádíme vyšetření rigidity, tremoru a akatízie; vyšetření TD u rizikových pacientů provádíme v poloviční frekvenci	- vyšetření EPS před nasazením léku a každou návštěvu do dosažení stabilní dávky a po navýšení dávky - vyšetření TD jednou za 6 měsíců (APG), resp. 1x ročně (ADG)
Katarakta	dotazujeme se na změny zraku (zhoršené vidění na dálku, rozmazané vidění)	- dotaz na změny zraku 1x ročně - oční vyšetření 1x za 2 roky (do 40 let věku); 1x ročně (nad 40 let věku)
Ostatní	krevní obraz a dif. rozpočet jaterní testy (ALT, AST, ALP, bilirubin), minerály	- 1x ročně - zvláštní režim monitorování krevního obrazu pro klozapin*

*klozapin: vzhledem k riziku agranulocytózy stanovovat krevní obraz a diferenciální rozpočet 1x týdně prvních 18 týdnů léčby, dále nejméně 1x měsíčně.

klozapinem indukované MK byla zaznamenána v prvních šesti týdnech podávání. Klinické příznaky a diagnostický postup ukazuje tabulka 9. Je dokumentováno několik případů perikarditidy, perikardiálního výpotku a polyserositidy v prvních třech týdnech po nasazení klozapinu. Po jeho vysazení většinou tyto příznaky ustoupily (24).

Tromboembolické komplikace

Všeobecně je málo známo, že nemocní schizofrenií léčení antipsychotiky představují rizikovou skupinu pro vznik žilní-

ho tromboembolismu (TEN). Riziko patologického krevního srážení není vysoké, ale může mít fatální následky (plicní embolie). Mimo sedující medicíny, celkové redukce pohybu, životního stylu špatnou životosprávou a nárůstem tělesné hmotnosti se negativně uplatňuje dehydratace, prodloužené hospitalizace a někdy imobilizace v důsledku fyzického omezení. Klinické známky TEN jsou uvedeny v tabulce 9. Byly publikovány případy TEN při léčbě APG i ADG (13, 15). Riziko arteriální TEN, vedoucí k cerebrovaskulárním poruchám nebo infarktu myokardu, je zvýšené u starších dement-

ních pacientů (19). Vyšetření při podezření na TEN (**tabulka 9**) by měl vést internista. Byl navržen algoritmus prevence TEN u psychiatrických hospitalizovaných nemocných (20).

Prolaktin a sexuální funkce

Blokáda D2 receptorů antipsychotiky v tuberoinfundibulární oblasti vede ke zvýšení plazmatické hladiny prolaktinu. Za patologickou je považována hladina prolaktinu vyšší než 25 ng/ml (22). Vysoká hladina prolaktinu hývá spojována s řadou krátkodobých a dlouhodobých nežádoucích účinků (**tab. 10**). Prolaktin zřejmě hraje roli také v patogenezi zvýšené agregace krevních destiček. Hyperprolaktinémie může být rizikovým faktorem pro vznik žilní trombózy (36, 37).

Profaktinémie nejvíce zvyšují APG, risperidon, amisulprid a zotepin. Jen velmi málo nebo přechodně ovlivňují prolaktinémie klopazin, quetiapin, aripiprazol a ziprasidon (16, 22). Pacienta bychom se měli na výskyt klinických příznaků hyperprolaktinémie cíleně zeptat (např. na obtíže s dosažením erekce a orgasmu, bolestí prsů apod. – viz **tabulka 9**). Při jejich výskytu stanovit hladinu prolaktinu v plazmě. Ve spolupráci s endokrinologem je třeba vyloučit jinou než polékovou etiologii. Navzdory nedostatečným důkazům o dlouhodobých projevech hyperprolaktinémie by měl lékař tyto pacienty upozorňovat na vhodnost sebevyšetřování prsu a varlat, kontrolovat provádění vyšetření prostaty a mamografie v závislosti na pohlaví a indikaci (21, 22). Kostní denzitometrii u žen je vhodné provést pokud je dlouhodobě přítomna hyperprolaktinémie a amenorea.

Extrapyramidové nežádoucí účinky a tardivní dyskineze

Oblast EPS a TD je převážně v kompetenci psychiatra, případně neurologa. Způsob sledování je uveden v **tabulce 9**.

Ostatní nežádoucí účinky

Při léčbě fenothiaziny (chlorpromazin) může dojít k rozvoji katarakty. V animálních studiích byla katarakta spojena s léčbou vysokými dávkami quetiapinu.

V důsledku antipsychotické medikace se mohou objevit krevní dyskrázie: leukopenie až agranulocytóza, trombocytopenie, anémie, leukocytóza, eosinofilie. Pro vyšší riziko agranulocytózy byl pro klopazin vytvořen monitorovací systém krevního obrazu (**tab. 9**). O sledování tohoto závažného rizika je povinen plně dbát ošetřující psychiatr.

Tab. 10. Klinické projevy hyperprolaktinémie (upraveno podle 11).

Galaktorea
Zvýšené riziko rakoviny prsu
Osteoporóza
Snížení fertility
Pokles hladiny testosteronu a snížení pohyblivosti spermií
Sexuální dysfunkce
Poruchy menstruačního cyklu

Mezi projevy hyperprolaktinémie bývají uváděny: zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění, úzkost, deprese, hostilita, zvýšené riziko tardivních dyskineze, narušení funkce imunitního systému (nejsou dostatečně důkazy)

U 10–20 % nemocných dochází k přechodnému zvýšení aktivity aminotransferáz (34). Z těchto důvodů pravidelně kontrolujeme krevní obraz a jaterní testy. Minerály monitorujeme zejména při zjištění kardiálních rizikových faktorů. Zejména u epileptiků pamatujeme na snížení záchvatového prahu některými antipsychotiky. U starších nemocných se snažíme vyhnout sedaci a ortostatické hypotenzi.

Role praktického lékaře a specialistů ve sledování tělesných parametrů u nemocných schizofrenií

Péče o nemocné je v současné době spíše oddělená. Pacienti jsou vyšetřováni a léčeni praktickým lékařem (případně jinými odborníky) a psychiatrem paralelně, většinou bez vzájemné domluvy a návaznosti. Přitom komunikace mezi ošetřujícími lékaři je důležitá. Praktický lékař se může podílet na skríninku rizikových faktorů závažných tělesných onemocnění a vytváření režimových opatření a terapeutických postupů. Podle závažnosti a dynamiky stavu pak psychiatr nebo praktický lékař osloví další odborníky – internisty, kardiology či endokrinology. Jednotný postup může přispět k větší účinnosti péče, snížení nákladů na péči a k omezení duplicity vyšetření. Někteří nemocní schizofrenií jsou ochotni docházet na kontroly pouze k psychiatrovi. V takovém případě je třeba, aby psychiatr zajistil sledování tělesného zdraví samostatně. Někteří pacienti naopak docházejí pouze k praktickému lékaři.

Závěr

Pravidelné sledování tělesných parametrů může přispět ke zvýšení bezpečnosti a snášenlivosti antipsychotické medikace a snižuje morbiditu a mortalitu nemocných schizofrenií. Lékař by měl přistupovat k nemocným individuálně a vycházet ze svých znalostí a klinických zkušeností. Něžbytná je spolupráce psychiatrů, praktických lékařů a specialistů dalších oborů v péči o nemocné. Důležitým krokem je

poskytnutí srozumitelných a v praxi snadno použitelných informací lékařům-nepsychiatrům. Poté je třeba nalézt společný postup při sledování nemocných dlouhodobě léčených antipsychotiky.

Za přispění k napsání článku děkuji prof. MUDr. Janu Libigerovi, CSc., prim. MUDr. Ivanu Tímovi, CSc. a MUDr. Radovanu Malému, Ph.D.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MSM 0021620816 a MZO 00179906.

Literatura

1. Ader, M., Kim, S.P., Catalano, K.J., et al. Metabolic dysregulation with atypical antipsychotics occurs in the absence of underlying disease. A placebo-controlled study of olanzapine and risperidone in dogs. *Diabetes* 2005, 54, p. 862-871.
2. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J. Clin. Psychiatry* 2004, 65, p. 267-272.
3. Buckley, N.A., Sanders, P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs. *Drug Saf.* 2000, 23, p. 215-228.
4. Buse, J.B., Cavazzoni, P., Hornbuckle, K. et al. A retrospective cohort study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the United States. *J. Clin. Epidemiol.* 2003, 56, p. 164-170.
5. Bytešník, J., Čihák, R. Arytmie v medicínské praxi. Praha: Triton 1999; 180.
6. Češková, E. Praktické aspekty volby atypického antipsychotika. *Čes a slov Psychiat.* 2004, 100, s. 24-30.
7. Češková, E. Metabolický syndrom způsobený psychofarmaky. *Lékařské listy* 2006, 55, s. 9-10.
8. De Hert, M., Van Winkel, R., Van Eyck, D. et al. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health* 2006, 2, p. 14.
9. Glassman, A.H., Bigger, J.T. jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am. J. Psychiatry* 2001, 158, p. 1774-1782.
10. Gordon, M. Memorandum from the Division of cardiorenal drug products. Consultation regarding Ziprasidon. June 14, 2000. Dostupné na <http://www.fda.gov/ohrtms/dockets/ac/00/backgrd/13619b1b.pdf>.

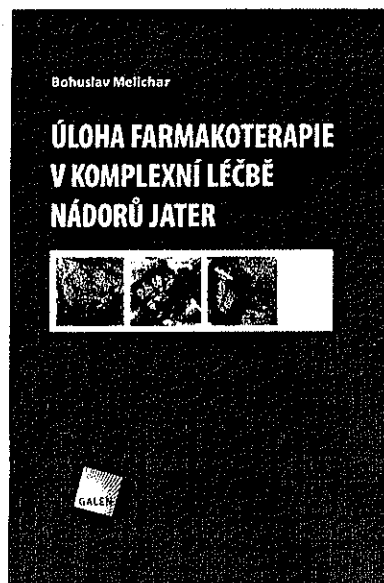
11. Halbreich, U., Kinon, B.J., Gilmore, J.A., Kahn, L.S. Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects. *Psychoneuroendocrinology* 2003, 28 (Suppl 1), p. 53-67.
12. Hanzlíček, L. Biologické terapie psychos. Praha: Státní zdravotnické nakladatelství 1959, s. 264.
13. Hägg, S., Spigset, O. Antipsychotic-induced venous thromboembolism: a review of the evidence. *CNS Drugs* 2002, 16, p. 765-76.
14. Kalnická, D., Libiger, J. Léčba antipsychotiky a metabolický syndrom. *Psychiat. pro praxi* 2006, 5, s. 207-210.
15. Kamijo, Y., Soma, K., Nagai, T. et al. Acute massive pulmonary thromboembolism associated with risperidone nad conventional phenothiazines. *Circ. J.* 2003, 67, p. 46-48.
16. Kinon, B.J., Gilmore, J.A., Hong, L., Halbreich, U. Hyperprolactinemia in response to antipsychotic drugs: characterization across comparative clinical trials. *Psychoneuroendocrinology* 2003, 28 (Suppl 1), p. 69-82.
17. Libiger, J. Schizofrenní poruchy. In: Höschl C, Libiger J, Švestka J (eds.). *Psychiatrie*. 2. vydání. Praha: Tigris 2004, s. 352-412.
18. Libiger, J. Diabetes u pacientů léčených antipsychotiky. *Vnitř. lék.* 2005, 51 (Suppl 2), S88-S93.
19. Liperoti, R., Pedone, C., Lapane, K.L. Venous thromboembolism among elderly patients treated with atypical and conventional antipsychotic agents. *Arch. Intern. Med.* 2005, 165, p. 2677-2682.
20. Malý, R., Masopust, J., Konupčíková, K. Stanovení rizika a možnosti prevence žilní tromboembolické nemoci u psychiatrických nemocných. *Psychiatrie* 2006, 10, p. 216-219.
21. Marder, S.R., Essock, S.M., Miller, A.L. et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 2004, 161, p. 1334-1349.
22. Masand, P.S., Culpeber, L., Henderson, D. et al. Metabolic and endocrine disturbances in psychiatric disorders. A multidisciplinary approach to appropriate atypical antipsychotics utilization. *CNS Spectr* 2005, 10 (Suppl 14), p. 1-15.
23. Masopust, J., Tůma, I. Sledování bezpečnosti při dlouhodobé léčbě antipsychotiky. *Psychiatrie* 2006, 10, s. 226-231.
24. Merrill, D.B., Dec, G.W., Goff, D.C. Adverse cardiac effects associated with clozapine. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2005, 25, p. 32-41.
25. Moss, A.J., Robinson, J. Clinical features of the idiopathic long QT syndrome. *Circulation* 1992, 85(1 Suppl), 1140-1144.
26. Nasrallah, H.A., Newcomer, J.W. Atypical antipsychotics and metabolic dysregulation: evaluating the risk/benefit equation and improving standard of care. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2004, 24, S7-S14.
27. Newcomer, J.W. Clinical considerations in selecting and using atypical antipsychotics. *CNS Spectr* 2005, 10 (Suppl 10), p. 12-19.
28. Newcomer, J.W. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects. A comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005, 19 (Suppl 1), p. 1-93.
29. Pidrman, V., Horáček, J. K otázce metabolického syndromu v psychiatrii. *Psychiat. pro praxi* 2005, 4, s. 237-240.
30. Roberts, L., Roalff, A., Wilson, S., Lester, H. Physical health care of patients with schizophrenia in primary care: a comparative study. *Fam. Pract.* Advance Access published on October 24, 2006; doi:10.1093/fampra/cml054.
31. Rosolová, H. Metabolický syndrom – horké téma. *Lékařské listy* 2006, 55, s. 3-4.
32. Sokal, J., Messias, E., Dickerson, F.B. et al. Comorbidity of medical illnesses among adults with serious mental illness who are receiving community psychiatric services. *J. Nerv. Ment. Dis.* 2004, 192, p. 421-427.
33. Simon, A.E., Lauber, C.H., Ludewig, K. et al. General practitioners and schizophrenia: results from a Swiss survey. *Br. J. Psychiatry* 2005, 187, p. 274-281.
34. Švestka, J. Antipsychotika. In: Höschl C, Libiger J, Švestka J (eds.). *Psychiatrie*. 2. vydání. Praha: Tigris 2004, s. 696-708.
35. Tůma, I., Masopust, J., Malý, R. Kardiovaskulární rizika léčby antipsychotiky. *Remedia* 2006, 16, s. 587-593.
36. Urban, A., Masopust, J., Malý, R. Prolaktin jako faktor zvýšené agregace destiček. *Psychiatrie* 2005, 9, s. 56-59.
37. Wallaschofski, H., Kobsar, A., Koksche, M. et al. Prolactin receptor signaling during platelet activation. *Horm. Metab. Res.* 2003, 35, p. 228-235.
38. Zareba, W., Lin, D.A. Antipsychotic drugs and QT interval prolongation. *Psychiatr. Q* 2003, 74, p. 291-306.
39. Zimmet, P., Magliano, D., Matsuzawa, Y. et al. The metabolic syndrome: a global public health problem and new definition. *J. Atheroscler. Thromb.* 2005, 12, p. 295-300.

MUDr. Jiří Masopust
Psychiatrická klinika LF UK a FN
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
E-mail: masopustj@lfhk.cuni.cz

ÚLOHA FARMAKOTERAPIE V KOMPLEXNÍ LÉČBĚ NÁDORŮ JATER

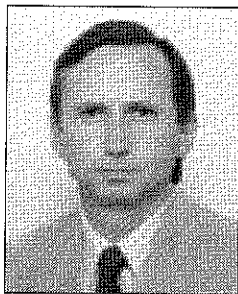
Bohuslav Melichar

Zhoubné nádory patří celosvětově mezi nejčastější příčiny úmrtí. I když frekvence primárních nádorů jater je v Evropě a Severní Americe relativně nízká, jsou játra vůbec nejčastějším místem metastáz. Neléčený mají velmi špatnou prognózu s mediánem přežití mezi 6 a 12 měsíci. Na druhé straně se nádory jater postupně stávají příkladem možností úspěšného léčení – v posledním desetiletí došlo k významnému pokroku v systémové léčbě nádorů nejčastěji metastazujících do jater. Monografie je určena nejen klinickým onkologům a radioterapeutům, ale i lékařům ostatních oborů, kteří vstupují do léčby nemocných s nádory jater: chirurgům, gastroenterologům a všeobecným internistům. Především odborníkům jiných oborů jsou určeny úvodní kapitoly, které poskytují stručný úvod do klinické onkologie a vysvětlení teoretických základů i metodologie tohoto oboru. Po kapitolách věnovaných epidemiologii a biologii nádorů jater je pojednáno o strategii léčby nádorových onemocnění jater, nejprve obecně, poté konkrétně u každé diagnózy. Pozornost je věnována nejen postavení farmakoterapie samotné, ale zejména její návaznosti na léčbu chirurgickou.



Vydalo nakladatelství Galén v roce 2007. 249 stran, první vydání, formát 195x280 mm, vázané, 490 Kč, ISBN 978-80-7262-446-1.

Objednávky můžete posílat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: cls@nts.cz. Na objednávce laskavě uveďte i jméno časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.



Rubrika přináší učební texty určené celoživotnímu vzdělávání lékařů. Je připravována redakcí ve spolupráci a s garancí České neuropsychofarmakologické společnosti (akreditace ČLK č. 0011/16/2001). Cílem je poskytnout lékařské veřejnosti ucelený pohled na vybrané psychiatrické problémy z hlediska nejnovějšího vývoje oboru a umožnit zpětnovazební vyhodnocení didaktické účinnosti textu formou testů. Věříme, že tato korespondenční forma celoživotního vzdělávání lékařů bude pro většinu zájemců o kontinuální vzdělávání v psychiatrii užitečným pomocníkem.

prim. MUDr. Ivan Tůma, CSc.

SLEDOVÁNÍ BEZPEČNOSTI PŘI DLOUHODOBÉ LÉČBĚ ANTIPSYCHOTIKY

SAFETY ASSESSMENT IN LONG-TERM TREATMENT WITH ANTIPSYCHOTICS

JIŘÍ MASOPUST, IVAN TŮMA

Psychiatrická klinika LF UK a FN Hradec Králové

SOUHRN

Psychiatri by měli pravidelně sledovat tělesné zdraví svých pacientů, protože jsou v mnoha případech jedinými lékaři, které nemocní s psychotickou poruchou navštěvují. Z klinického hlediska je třeba u nemocných léčených antipsychotiky monitorovat metabolické, kardiovaskulární, neurologické a endokrinní poruchy. Rozvíjení spolupráce psychiatra s praktickými lékaři, diabetology a kardiology podporuje potřebnou medicínskou péči o nemocné. U nemocných léčených antipsychotiky s vadou zraku by měly být prováděny pravidelné oftalmologické kontroly. Pravidelné sledování tělesného zdraví nemocných se schizofrenií zvyšuje bezpečnost a snášenlivost antipsychotické medikace a snižuje morbiditu a mortalitu.

Klíčová slova: schizofrenie, antipsychotika, dlouhodobá léčba, nežádoucí účinky

SUMMARY

Psychiatrists should provide regular physical health monitoring their patients because in most cases they are the only physicians visited by the psychotic patients. There is a clinical need to monitor antipsychotic-treated patients for metabolic, cardiovascular, neurological and endocrine disturbance and to develop collaborations with primary care physicians, diabetes specialists, and cardiologists to facilitate appropriate medical care for these patients. Antipsychotic-treated patients should also receive regular visual examinations.

The monitoring of physical health of patients with schizophrenia increases safety and tolerability of antipsychotics treatment and decreases morbidity and mortality.

Key words: schizophrenia, antipsychotics, long-term therapy, side effects

Masopust J, Tůma I. Sledování bezpečnosti při dlouhodobé léčbě antipsychotiky. *Psychiatrie* 2006;10(4): 226–231

Úvod

Nemocní schizofrenií mají vyšší morbiditu a mortalitu omatickými poruchami než běžná populace. Délka života schizofrenních nemocných je o 20% kratší než u ostatních. Více než dvakrát častěji tito pacienti umírají v důsledku kardiovaskulárních poruch (Sokal et al., 2004; Masand et al., 2005). Jedná se o multifaktoriální problém.

Při léčbě antipsychotiky byly zaznamenány metabolické problémy: zvyšování tělesné hmotnosti, dyslipidémie, diabetes mellitus, diabetická ketoacidóza a pankreatitida. Antipsychoti-

ka se ukazují jako rizikový faktor, který může přispět ke vzniku metabolických a endokrinních poruch (Masand et al., 2005). V závislosti na preparátu může být podávání antipsychotik spojeno s prodloužením QTc intervalu na EKG, rozvojem katarakty nebo extrapyramidovými nežádoucími účinky.

Jednou z příčin vyšší morbidity je životní styl dlouhodobě léčených pacientů spojený s malou fyzickou aktivitou, špatnými stravovacími návyky, kouřením a užíváním alkoholu či jiných psychoaktivních látek. Rolí hrají také přetrvávající symptomy onemocnění, nespolečnost nemocných a často nedostupná nebo roztržitá lékařská péče.

Tabulka 1: Souborné nežádoucích účinků antipsychotik II. generace (upraveno podle Newcomer, 2005a; Newcomer, 2005b; APA/ADA, 2004; Češková, 2004).

	Hmotnost	Lipidový metabolismus	Glycidový metabolismus	Prolaktin	QTc interval	EPS/TD*
Klozapin	++++	+++	+++	0	0	0
Olanzapin	++++	+++	+++	- +	0	0 +
Quetiapin	++	+ ?	++	0	0	0
Zotepin	++	?	?	++	?	++
Risperidon	++	+	++	+++	0	+ / ++
Ziprasidon	- +	0	0	- +	++	0 +
Aripiprazol	0	0	0	0	0	0
Amisulprid	+	0	0	+++	0	++

* EPS – extrapyramidové nežádoucí účinky, TD – tardivní dyskineze

K zásadám správné klinické praxe patří sledování bezpečnosti léčby antipsychotiky. Vyšetření je třeba provést před nasazením antipsychotika a dále nemocného sledovat v průběhu dlouhodobé léčby. Při volbě antipsychotika je nutné brát v úvahu somatický stav pacienta, přítomnost tělesných komorbidních poruch a jeho náchylnost k vedlejším účinkům medikace. Souhrn vybraných nežádoucích účinků antipsychotik druhé generace (ADG) je uveden v tabulce 1.

Metabolický syndrom

Metabolický syndrom (MS) chápeme jako komplex poruch metabolismu zahrnující abdominální obezitu, vysoký krevní tlak, poruchu glukózové tolerance a aterogenní dyslipidemii. Na vzniku MS se podílí dědičná složka, vliv prostředí a životní styl v různých proporcích u jeho jednotlivých složek. Definice MS se v průběhu let měnily. Nová, celosvětově použitelná

Tabulka 2: Definice metabolického syndromu stanovená IDF (upraveno podle Zimmet et al., 2005).

Příznak	Hodnoty
Centrální (abdominální) obezita – obvod pasu*	muži: > 94 cm** ženy: > 80 cm
Zvýšený krevní tlak	systolický > = 130 mmHg nebo diastolický > = 85 mmHg (nebo léčba dříve zjištěné hypertenze)
Zvýšená hladina triglyceridů (TAG) v plazmě	> = 1,7 mmol/l (nebo specifická léčba této lipidové poruchy)
Snížená hladina HDL-cholesterolu v plazmě	muži: < 1,03 mmol/l ženy: < 1,29 mmol/l (nebo specifická léčba této lipidové poruchy)
Zvýšená hladina glukózy na lačno	> = 5,6 mmol/l*** (nebo dříve stanovená diagnóza DM2)

*Pokud je Body Mass Index (BMI) > 30 kg/m², lze předpokládat přítomnost centrální obezity a obvod pasu nemusí být měřen.

**Hraniční hodnoty obvodu pasu se liší podle etnik. Uvedené hodnoty platí pro indoevropské etnikum. V USA budou pravděpodobně v klinické praxi nadále používána kritéria podle NCEP ATP-III (102 cm pro muže, 88 cm pro ženy).

***Při hodnotě glykemie nad 5,6 mmol/l je doporučeno provedení perorálního glukózového tolerančního testu (OGTT), není však nezbytné pro určení tohoto syndromu.

kritéria MS stanovila International Diabetes Federation (IDF) (Zimmet et al., 2005). Základní podmínkou je přítomnost abdominální obezity, která je definována obvodem pasu více než 80 cm u žen a 94 cm u mužů. Objem břišního tuku je nezávisle na celkové tělesné hmotnosti spojen s výskytem MS (Goodpaster et al., 2005). Definice MS vedle zvětšeného obvodu pasu požaduje přítomnost nejméně dvou dalších příznaků uvedených v tabulce 2.

Oproti starším definicím MS zde není zařazen pojem inzulinorezistence. Základní kritérium – abdominální obezita – je však s inzulinorezistencí často spojeno. Celková prevalence MS se neliší v závislosti na etnickém původu. U černochů je častější hypertenze a porucha glycidového metabolismu, u bělochů dyslipidémie. Přítomnost jedné složky MS znamená zvýšenou pravděpodobnost výskytu dalších příznaků. MS znamená vyšší riziko kardiovaskulárních onemocnění a diabetes mellitus 2. typu (DM2). Metabolický syndrom provází zvýšená tvorba prozánětlivých cytokinů tukovou tkání a dysbalance buněčné aktivity v endotelu cév. V důsledku toho dochází k prokoagulačnímu a prozánětlivému stavu s rozvojem aterosklerózy. U pacientů s diagnózou schizofrenie se MS vyskytuje více než dvakrát častěji než v obecné populaci (De Hert et al., 2006).

Obezita je podle epidemiologických studií spojena s ischemickou chorobou srdeční, diabetem, osteoartrózou, dušností, syndromem spánkové apnoe a cholelithiázou. Obézní lidé častěji onemocní kolorektálním karcinomem a nádory prsu a endometria. Nepřítomnost obezity ale není automaticky zárukou, že se MS nerozvine (Goodpaster et al., 2005). Vedle tělesných komplikací je zvýšená hmotnost jednou z příčin nonadherence k antipsychotické léčbě. Celosvětově uznávaným měřítkem pro stanovení diagnózy obezity je Body Mass Index (BMI). Zároveň slouží jako ukazatel životní prognózy a rizika většiny komplikací obezity. Tato rizika stoupají od hodnoty BMI 25 (hranice pro nadváhu, viz tabulku 3) a výrazně porom od hodnoty 27 (Svačina, 2004).

Dyslipidémie může mít u nemocných schizofrenií souvislost se zvyšováním hmotnosti. Hypertriglyceridémie a hypercholesterolemie se ale objevuje i bez závislosti na hmotnostním přírůstkem. V důsledku inzulinové rezistence vznikající hyperinzulinémie narušuje lipidový metabolismus. Projevem může být zvýšená hladina triglyceridů, LDL (low density lipoproteins) cholesterolu a snížená hladina HDL (high density lipoproteins) cholesterolu. Tyto abnormality jsou časným projevem inzulinové rezistence někdy zjištěným dříve než hyperglykemie (Masand et al., 2005). Riziko rozvoje aterosklerózy vyjadřuje index aterogenity [IA = (celkový cholesterol – HDL)/HDL].

Diabetes mellitus 2. typu se u pacientů se schizofrenií vyskytuje asi dvakrát častěji než v běžné populaci. Byly popsány případy diabetické ketoacidózy. Tato akutní dekompenzace DM se projevuje náhlým začátkem polyurie, polydipsie, snížením hmotnosti, nauzeou a zvracením, dehydratací, zrychleným dýcháním a narušením vědomí.

Tabulka 3: Klasifikace tělesné hmotnosti pomocí BMI.

BMI (kg/m ²)	klasifikace
< 18,5	podvýživa
18,5–24,9	normální hmotnost
25–29,9	nadváha
30–39,9	obezita
> = 40	morbidní obezita

Nemocní schizofrenií jsou rizikovou skupinou pro vznik metabolických poruch. Příčin tohoto stavu je několik. Jednou z nich je životní styl dlouhodobě léčených pacientů. Data z klinických studií svědčí také pro souvislost antipsychotické terapie s abnormalitami glycidového a lipidového metabolismu. Patogeneticky se může jednat o důsledek zvyšování hmotnosti při blokadě histaminových a serotoninových (5-HT_{2C}) receptorů nebo o přímý toxický nebo hormonální účinek antipsychotik (Ader et al., 2005).

Podávání klozapinu a olanzapinu je spojeno se zvýšeným rizikem metabolických odchylek. O risperidonu a quetiapinu jsou k dispozici nejednotné informace. Oba preparáty jsou spojeny s nižším rizikem MS. Aripiprazol a ziprasidon jsou považovány za „metabolicky šetrné“ (Nasrallah a Newcomer, 2004; Masand et al., 2005). V současné době je upřena pozornost zejména na ADG. Antipsychotika první generace (APG), zejména fenothiaziny, jsou také spojena s rizikem MS (Buse et al., 2003). Mnohé dosud publikované studie jsou ve svých závěrech limitované metodologickými problémy. Důležité informace přináší zejména studie porovnávající jednotlivá ADG navzájem (head-to-head studie) a dlouhodobé prospektivní studie zkoumající vztah jednotlivých antipsychotik k MS. Podle kritérií FDA (The Food and Drug Administration) je klinicky významný vyšší než 7% přírůstek hmotnosti při léčbě antipsychotiky v prvních šesti měsících. Prediktorem vysoké hmotnosti je její nárůst v prvních týdnech podávání léku, nízká hodnota BMI na počátku a zvýšená chuť k jídlu.

Tabulka 4: Vyšetření metabolických parametrů před začátkem antipsychotické léčby a v jejím průběhu.

Vyšetření (před začátkem léčby)	Poznámky	Dlouhodobé sledování
Osobní a rodinná anamnéza	údaje o obezitě, diabetu, zjišťování příznaků počínajícího DM2 (úbytek hmotnosti, polyurie, polydipsie) dyslipidemie, hypertenze a kardiovaskulárních poruch; u žen údaje o menstruačním cyklu	přibližně 1x ročně aktualizovat rodinnou anamnézu
Tělesná hmotnost	event. změření výšky a vypočtení BMI	každou návštěvu prvních 6 měsíců podávání, dále jednou za 3 měsíce
Obvod pasu	měříme v nejširším místě těla mezi posledními žebry a pánevní kostí	každou návštěvu prvních 6 měsíců podávání, dále jednou za 3 měsíce
Krevní tlak	hypertenze je součástí MS; při léčbě nízkoučinnými APG, klozapinem nebo quetiapinem se může objevit hypotenze a ortostatizmus	po 3 měsících, dále jednou za 6–12 měsíců
Hladina glykemie nalačno		po 3 měsících (pokud jsou přítomny rizikové faktory pro diabetes), dále 1x ročně
Lipidový profil na lačno	TAG, celkový cholesterol, HDL a LDL cholesterol, případně index aterosgenity	po 3 měsících, dále po 2 letech

Tabulka 5: Rizikové faktory pro rozvoj metabolických poruch.

Hypertenze (krevní tlak 130/85 mmHg a vyšší nebo antihypertenzní medikace)
Snížená hladina HDL cholesterolu (< 1,03 mmol/l)
Ischemická choroba srdeční v rodinné anamnéze
Věk (muži > 45 let, ženy > 55 let)
Nedostatek pohybu, špatné stravovací návyky
Kouření

Většina doporučení pro sledování metabolických parametrů při dlouhodobé léčbě antipsychotiky vychází z konsenzu psychiatrů a internistů APA/ADA (American Psychiatric Association/American Diabetes Association, 2004). Před započítím jakékoliv antipsychotické terapie je vhodné provést základní skríninkové vyšetření (tab. 4). Podle výsledků lze identifikovat rizikové pacienty, zvolit léčbu a monitorovat základní laboratorní hodnoty (Pidrman a Horáček, 2005). V případě přetrvávání patologických hodnot konzultovat nemocného s internistou nebo diabetologem. Rizikové faktory metabolických odchylek jsou uvedeny v tabulce 5.

Uvedené schéma sledování je základním východiskem. V případě zjištění rizikových faktorů pro metabolické poruchy nebo patologických hodnot je třeba provádět častější kontroly příslušných parametrů. Podle závažnosti a dynamiky stavu zvážíme vyšetření nemocného nebo jeho léčbu internistou, diabetologem nebo praktickým lékařem. Ke stanovení rizika a frekvence kontrol lze využít software EXCOMET (Španiel et al., 2004). Hlavním opatřením by měla být edukace nemocného a jeho blízkých o zdravém životním stylu s důrazem na nutnost pohybu a správnou výživu. Lékař by se měl v první řadě snažit ovlivnit chování nemocného tak, aby se jednotlivé metabolické poruchy dostaly pod kontrolu. Fyzická aktivita a správná životospráva zabrání přijetí pasivní role nemocného a poklesu kvality života (Libiger, 2005; Kalnická a Libiger, 2006). Změna antipsychotika na „metabolicky neutrální“ by měla přijít na řadu až při nedostatečném účinku těchto opatření.

Objevují se pokusy o nalezení jednoduchých a cenově přijatelných monitorovacích protokolů k odhalení metabolických nežádoucích účinků. Straker se spolupracovníky (2005) prokázali, že pouhé měření obvodu pasu a stanovení glykemie na lačno je vysoce senzitivním a levným způsobem skríninku MS. Van Winkel a kol. (2006) upozorňují na nutnost provedení OGTT u pacientů s vyššími hladinami glykemie. Jinak může být přehlédnut DM2. Podle De Herta et al. (2006) je užitečné vyšetřovat glykemií a zároveň hladinu inzulínu na lačno. Hladiny inzulínu a HOMA-IR (stupeň inzulínové rezistence vypočtený z hodnot glykemie a hladiny inzulínu na lačno) vysoce korelují s abnormálními hodnotami glykemie v OGTT.

Prodloužení QTc intervalu na EKG

Prodloužení QTc intervalu na EKG je rizikové pro rozvoj torsade de pointes (TDP), komorové arytmie způsobující synkopy a možnou progresí ve fibrilaci komor a náhlou smrt (Glassman a Bigger, 2001). Průměrná délka QTc intervalu je kolem 400 msec. Vyšší hodnoty jsou rizikové a délka nad 500 msec. nemocného ohrožuje vznikem TDP (lékové interakce).

Z APG interval QTc prodlužují fenothiaziny (nejvíce již nepoužívaný thioridazin), pimozid a intravenózně podávaný haloperidol. Z moderních preparátů jsou s relativně nejvyšším rizikem spojeny sertindol a ziprasidon.

Před nasazením antipsychotické medikace je nezbytné zmapovat kardiální rizikové faktory (tab. 7). Nemocným s rizikovými faktory bychom měli před léčbou ziprasidonem nebo sertindolem provést vyšetření EKG. Zvláštní režim monitorování EKG je doporučován při podávání sertindolu. Podán může být až při nesnášenlivosti jiného antipsychotika. EKG bychom měli vyšetřit po třech týdnech po zahájení léčby nebo při dosažení dávky sertindolu 16 mg/den, dále vždy po 3 měsících léčby a vždy před a po zvýšení dávky nebo při klinických obtížích (palpitace, synkopy). Pro správnou srdeční činnost je důležitá neporušená minerálová rovnováha. Hypokalemie, hypokalcemie a hypomagnezemie mohou vést k poruchám srdečního rytmu. Relativně kontraindikované jsou kombinace antipsychotik s jinými léky prodlužujícími QTc interval nebo s inhibitory jejich metabolismu (Glassman a Bigger, 2001; Švestka, 2004).

Myokarditida a kardiomyopatie

Farmaky indukované myokarditidy (MK) mají převážně hypersenzitivní nebo toxickou patogenezi. MK může přecházet v dilatovanou kardiomyopatii (KMP). Z antipsychotik je významně nejčastější výskyt těchto komplikací při léčbě klozapinem. Většina případů klozapinem indukované MK byla zaznamenána v prvních šesti týdnech podávání. Byly popsány případy náhlé smrti. Při podezření na tuto komplikaci je nutné provést laboratorní odběry (známky zánětu, eozinofilie), EKG (tachykardie, abnormality ST úseku a vlny T), UZ srdce (dysfunkce a dilatace levé komory) a kardiologické vyšetření (viz tab. 7). Při stanovení diagnózy hypersenzitivní MK nutné klozapin ihned vysadit a v budoucnu již by neměl být nemocnému znovu podán (Kilian et al., 1999; Merrill et al., 2006).

Tromboembolické komplikace

Nemocní schizofrenií léčení antipsychotiky představují rizikovou skupinu pro vznik žilního tromboembolizmu (TEN). Mimo sedující medikace, celkové redukce pohybu, životního stylu se špatnou životosprávou a nárůstem tělesné hmotnosti se negativně uplatňuje dehydratace, prodloužené hospitalizace a někdy imobilizace v důsledku fyzického omezení. Klinické známky TEN jsou uvedeny v tabulce 7. Byly publikovány případy TEN při léčbě APG i ADG (Hägg a Spigset, 2002; Kamijo et al., 2003). Riziko arteriální TEN vedoucí k cerebrovaskulárním poruchám nebo infarktu myokardu je zvýšené u starších demenčních pacientů (Liperoti et al., 2005). Vyšetření při podezření na TEN (tab. 7) by měl vést internista. Byl navržen algoritmus prevence TEN u psychiatrických nemocných (Malý et al., 2006).

Prolaktin a sexuální funkce

Regulace sekrece prolaktinu je ovlivňována přímo či nepřímo mnoha stimulačními a inhibičními působky. Hlavním inhibátorem je dopamin. Cestou tuberoinfundibulárního

Tabulka 6: *Klinické projevy hyperprolaktinémie (upraveno podle Halbreich et al., 2003).*

Poruchy menstruačního cyklu
Pokles hladiny testosteronu a snížení pohyblivosti spermií
Snížení fertility
Sexuální dysfunkce
Galaktorea
Zvýšené riziko rakoviny prsu
Osteoporóza
Zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění
Úzkost, deprese, hostilita
Zvýšené riziko tardivních dyskinez?
Narušení funkce imunitního systému?

systému působí na D2 dopaminových receptorech laktotropních buněk a inhibuje tak uvolňování prolaktinu. Blokáda D2 receptorů antipsychotiky v této oblasti vede ke zvýšení plazmatické hladiny prolaktinu. Vysoká hladina prolaktinu způsobuje řadu krátkodobých a dlouhodobých nežádoucích účinků (tab. 6). Prolaktin zřejmě hraje roli v patogenezi zvýšené agregace krevních destiček. Hyperprolaktinémie je rizikovým faktorem pro vznik žilní trombózy (Wallaschofski et al., 2003; Urban et al., 2005). Za patologickou je považována hladina prolaktinu vyšší než 25 ng/ml (Masand et al., 2005).

Prolaktinémii nejvíce zvyšují APG, risperidon, amisulprid a zotepin. Jen velmi málo nebo přechodně ovlivňují prolaktinémii klozapin, quetiapin, aripiprazol, olanzapin a ziprasidon (Kinon et al., 2003; Masand et al., 2005). Preparáty způsobující zvýšené hladiny prolaktinu nepodáváme pacientům s osteopenií a osteoporózou, ženám s poruchami menstruačního cyklu nebo narušenou fertilitou a pacientům s anamnézou rakoviny prsu nebo adenomu hypofýzy. Vhodné nejsou k léčbě poporodních psychóz s vysokou prolaktinémií (Švestka, 2004). Pacienta bychom se měli ptát na výskyt klinických příznaků hyperprolaktinémie (tab. 7). Při jejich výskytu stanovit hladinu prolaktinu v plazmě. Ve spolupráci s endokrinologem je třeba vyloučit jinou než polékovou etiologii. Navzdory nedostatečným důkazům o dlouhodobých projevech hyperprolaktinémie by měl psychiatr ve spolupráci s praktickým lékařem tyto pacienty upozorňovat na vhodnost sebevyšetřování prsu a varlat, kontrolovat provádění vyšetření prostaty a mamografie v závislosti na pohlaví a indikaci. Psychiatr je totiž často jediným lékařem, kterému nemocní schizofrenií důvěřují a ke komu jsou ochotni docházet na kontroly (Marder et al., 2004; Masand et al., 2005).

Extrapyramidové nežádoucí účinky a tardivní dyskineze

Antagonisté dopaminových receptorů mohou způsobit krátkodobé reverzibilní nežádoucí účinky – dystonii, akatizii a parkinsonismus. Při jejich dlouhodobém podávání se mohou vyskytnout potenciálně irreverzibilní abnormální pohyby, jako jsou tardivní dyskineze.

EPS, zejména akatizie, vedou k nonadherenci s léčbou (Robinson et al., 1999). Přispívají také k psychomotorické-

Tabulka 7: Další sledované parametry při dlouhodobé léčbě antipsychotiky.

QTc interval na EKG	cave rizikové faktory: kardiální onemocnění, synkopy v OA, náhlá srdeční smrt ve věku pod 40 let v RA, vrozené prodloužení QTc, minerálová dysbalance, lékové interakce	– EKG před nasazením ziprasidonu u pacientů s RF – EKG 1x ročně nebo při klinických potížích – zvláštní režim pro sertindol*
Myokarditida a kardiomyopatie (MK a KMP)	příznaky MK: horečka, dušnost, tachykardie, chřipkové příznaky, únava, známky srdečního selhání	při podezření: EKG, RTG hrudníku, sonografické vyšetření (UZ) srdce; odběry: kreatinín (CK) a MB izoforma CK, troponin T, C-reaktivní protein, krevní obraz, sedimentace
Tromboembolické komplikace (TEN)	příznaky TEN: asymetrický otok končetiny, dušnost, bolest na hrudi, hemoptýza, synkopa, tachykardie	při podezření: EKG, duplexní UZ dolních končetin, UZ srdce; odběry: D-dimery
Prolaktin a sexuální funkce	příznaky hyperprolaktinémie, na které se pacientů dotazujeme (muži: poruchy erekce, ejakulace; ženy: poruchy cyklu; obě pohlaví: snížené libido, gynekomastie, galaktorea)**	– dotaz na příznaky hyperprolaktinémie 1x ročně – dotaz každou návštěvu první 3 měsíce podávání, dále 1x ročně (týká se APG, risperidonu, amisulpridu a zotepinu) – odběr na hladinu prolaktinu (při klinických projevech hyperprolaktinémie)
Extrapyramidové nežádoucí účinky a tardivní dyskineze	provádíme vyšetření rigidity, tremoru a akatízie; vyšetření TD u rizikových pacientů provádíme v poloviční frekvenci***	– vyšetření EPS před nasazením léku a každou návštěvu do dosažení stabilní dávky a po navýšení dávky – vyšetření TD jednou za 6 měsíců (APG), resp. 1x ročně (ADG)
Katarakta	dotazujeme se na změny zraku (zhoršené vidění na dálku, rozmazané vidění)	– dotaz na změny zraku 1x ročně – oční vyšetření 1x za 2 roky (do 40 let věku); 1x ročně (nad 40 let věku)
Ostatní	krevní obraz a dif. rozpočet, jaterní testy (ALT, AST, ALP, bilirubin), minerály (při kardiálních RF)	– 1x ročně – zvláštní režim monitorování krevního obrazu pro klozapin****

* sertindol: EKG před nasazením léku, po 3 týdnech podávání nebo při dosažení dávky 16 mg denně a dále pravidelně po 3 měsících (při udržovací léčbě také před a po zvýšení dávky)

** lze použít i posuzovací stupnice pro sexuální dysfunkci

*** lze použít i posuzovací stupnice pro EPS a TD

**** klozapin: vzhledem k riziku agranulocytózy stanovovat krevní obraz a diferenciální rozpočet 1x týdně prvních 18 týdnů léčby, dále nejméně 1x měsíčně

nu zpomalení, snížení energie a spontaneity a oploštění motivivity. Viditelné abnormální pohyby pak posilují stigma psychiatrického nemocného a jeho vnímání okolím. Časně se vyskytující EPS jsou rizikovým faktorem pro pozdější rozvoj TD při léčbě klasickými preparáty.

Z metaanalýz vyplývá, že ADG jsou významně méně často spojeny s EPS a užíváním antiparkinsonik než vysokoúčinná (high-potency) APG. Ve skupině ADG jsou ale značné individuální rozdíly. Risperidon, amisulprid a zotepin v závislosti na podávané dávce způsobují EPS. Nejmenší riziko vzniku EPS hrozí při léčbě klozapinem, quetiapinem, aripiprazolem a olanzapinem (Pierre, 2005; Stahl, 2005).

Postup při dlouhodobém podávání je uveden v tab. 7. Se zvýšenou opatrností přistupujeme k rizikovým nemocným: lidem ve vyšším věku nebo s akutní dystonií, parkinsonismem nebo akatízi v anamnéze. U těchto jedinců není vhodná kombinace antipsychotika s lithiem nebo antidepresivy (Marder et al., 2004).

Katarakta

Predisponujícími faktory pro vznik katarakty jsou vysoký věk, diabetes mellitus, hypertenze, atopická dermatitida a špatná výživa. Z léků jsou to kortikosteroidy, miotika,

přípravky na bázi zlata, amiodaron, allopurinol, busulfan a fenothiaziny (chlorpromazin v dávce nad 300 mg denně a prochlorperazin). V animálních studiích bylo podávání vysokých dávek quetiapinu spojeno s rozvojem katarakty u psů. Ve skupině více než šesti set tisíc pacientů léčených quetiapinem bylo 34 případů šedého zákalu. Většina z nich ale měla rizikové faktory (Marder et al., 2004). Pokud zjistíme vady zraku (viz tab. 7), odešleme pacienta k očnímu lékaři na vyšetření šterbinovou lampou. Vyšetření oftalmoskopem je nedostatečné, protože odhalí až pokročilé stupně postižení. Řešením je nenáročná operace v lokální anestezii trvající přibližně 15 minut.

Ostatní

Při léčbě antipsychotiky se mohou objevit krevní dyskrázie: leukopenie až agranulocytóza, trombocytopenie, anemie, leukocytóza, eosinofilie. Pro riziko agranulocytózy byl pro klozapin vytvořen monitorovací systém krevního obrazu (tab. 7). Fenothiaziny by neměly být kombinovány s hematotoxickými léky. U 10–20 % nemocných dochází k přechodnému zvýšení aktivity aminotransferáz (Švestka, 2004). Z těchto důvodů pravidelně kontrolujeme krevní obraz a jaterní testy.

Závěr

Pravidelné sledování tělesných parametrů může přispět ke zvýšení bezpečnosti a snášenlivosti antipsychotické medikace a snižuje morbiditu a mortalitu nemocných schizofrenií. Nemocný by měl být o nemoci, léčbě a nežádoucích účincích farmak poučen a do jisté míry se na léčbě podílet. Tyto postupy přispívají k posílení vztahu mezi pacientem a lékařem a k větší adhezenci k léčbě. Při výskytu nežádoucích účinků není vždy prvním řešením změna antipsychotika. V úvahu je třeba brát závažnost stavu a jeho dynamiku. Vždy je nutné zvážit poměr rizik a zisku plynoucí z převodu na jiný lék. Pouze v případě, že je riziko hrožících tělesných komplikací větší než riziko změny antipsychotika, můžeme k tomuto zásahu přistoupit. Lékař by měl přistupovat k nemocným indivi-

duálně a vycházet ze svých znalostí a klinických zkušeností. Uvedená vodítka mohou pomoci při rozhodování o způsobu sledování bezpečnosti léčby schizofrenních nemocných.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MSM 0021620816.

MUDr. Jiří Masopust
Psychiatrická klinika LF UK a FN
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
E-mail: masopustj@lfhk.cuni.cz

Do redakce došlo: 3. 10. 2006
K publikaci přijato: 3. 10. 2006

LITERATURA

- Ader M, Kim SP, Catalano KJ, Ionut V, Hucking K, Richey JM, Movarid K, Bergman RN. Metabolic dysregulation with atypical antipsychotics occurs in the absence of underlying disease. A placebo-controlled study of olanzapine and risperidone in dogs. *Diabetes* 2005; 54: 862-871.
- American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologist, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 267-272.
- Buse JB, Cavazzoni P, Hornbuckle K, Hutchins D, Breier A, Jovanovic L. A retrospective cohort study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the United States. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 164-170.
- Češková E. Praktické aspekty volby atypického antipsychotika. *Čes a slov Psychiatr* 2004; 100: 24-30.
- De Hert M, Van Eyck D, Hanssens L, Peuskens H, Thys E, Wampers M, Scheen A, Peuskens J. Oral glucose tolerance tests in treated patients with schizophrenia. Data to support an adaptation of the proposed guidelines for monitoring of patients on second generation antipsychotics? *Eur Psychiatry* 2006; 21: 224-226.
- De Hert M, Van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, Peuskens J. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2006; 2: 14.
- Glassman AH, Bigger JT jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1774-1782.
- Goodpaster BH, Krishnaswami S, Harris TB, Katsiaras A, Kritchevsky SB, Simonsick EM, Nevitt M, Holyoet P, Newman AB. Obesity, regional body fat distribution, and the metabolic syndrome in older men and women. *Arch Intern Med* 2005; 165: 777-783.
- Halbreich U, Kinon BJ, Gilmore JA, Kahn LS. Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28 (Suppl 1): 53-67.
- Hägg S, Spigset O. Antipsychotic-induced venous thromboembolism: a review of the evidence. *CNS Drugs* 2002; 16: 765-76.
- Kalnická D, Libiger J. Léčba antipsychotiky a metabolický syndrom. *Psychiatr pro praxi* 2006; 5: 207-210.
- Kamijo Y, Soma K, Nagai T, Kurihara K, Ohwada T. Acute massive pulmonary thromboembolism associated with risperidone nad conventional phenothiazines. *Circ J* 2003; 67: 46-48.
- Kilian JG, Kerr K, Lawrence CH, Celermajer DS. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet* 1999; 354: 1841-1845.
- Kinon BJ, Gilmore JA, Hong L, Halbreich U. Hyperprolactinaemia in response to antipsychotic drugs: characterization across comparative clinical trials. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28 (Suppl 1): 69-82.
- Libiger J. Diabetes u pacientů léčených antipsychotiky. *Vnitř Lék* 2005; 51 (Suppl 2): S88-S93.
- Liperoti R, Pedone C, Lapane KL. Venous thromboembolism among elderly patients treated with atypical and conventional antipsychotic agents. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2677-2682.
- Malý R, Masopust J, Konupčíková K. Stanovení rizika a možnosti prevence žilní tromboembolické nemoci u psychiatrických nemocných. *Psychiatrie* 2006 (v tisku).
- Masand PS, Culpeber L, Henderson D, Lee S, Litrell K, Newcomer JW, Rasgon N. Metabolic and endocrine disturbances in psychiatric disorders. A multidisciplinary approach to appropriate atypical antipsychotics utilization. *CNS Spectr* 2005; 10 (Suppl 14): 1-15.
- Merrill DB, Dec GW, Goff DC. Adverse cardiac effects associated with clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 32-41.
- Nasrallah HA, Newcomer JW. Atypical antipsychotics and metabolic dysregulation: evaluating the risk/benefit equation and improving standard of care. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: S7-S14.
- Newcomer JW. Clinical considerations in selecting and using atypical antipsychotics. *CNS Spectr* 2005a; 10 (Suppl 10): 12-19.
- Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects. A comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005b; 19 (Suppl 1): 1-93.
- Pidrman V, Horáček J. K otázce metabolického syndromu v psychiatrii. *Psychiatr pro praxi* 2005; 4: 237-240.
- Pierre JM. Extrapyramidal symptoms with atypical antipsychotics. Incidence, prevention and management. *Drug Saf* 2005; 28: 191-208.
- Ruigomez A, Garcia Rodriguez LA, Dev VJ, Arellano F, Raniwala J. Areschizophrenia and antipsychotic drugs a risk factor for cataracts? *Epidemiology* 2000; 11: 620-623.
- Robinson D, Werner MG, Alvir JM, Binder R, Goldman R, Geisler S, Koren A, Sheitman B, Chaos M, Mayerhoff D, Lieberman JA. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 241-247.
- Sokal J, Messias E, Dickerson FB, Kreyenbuhl J, Brown CH, Goldberg RW, Dixon LB. Comorbidity of medical illnesses among adults with serious mental illness who are receiving community psychiatric services. *J Nerv Ment Dis* 2004; 192: 421-427.
- Stahl SM. *Essentials psychopharmacology. The prescriber's guide.* Cambridge: Cambridge University Press 2005; 571.
- Straker D, Correll CU, Kramer-Gingsberg E, Abdulhamid N, Koshy F, Rubens E, Saint-Vil R, Kane JM, Manu P. Cost-effective screening for the metabolic syndrome in patients treated with second generation antipsychotic medications. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1217-1221.
- Svačina Š. *Metabolické účinky psychofarmak.* Praha: Triton 2004; 187.
- Španiel F (ed.). *Metabolické účinky psychofarmak.* Bulletin Academia medica pragensis 2004; 2: 11.
- Švestka J. Antipsychotika. In: Höschl C, Libiger J, Švestka J (eds.). *Psychiatrie*. 2. vyd. Praha: Tigris; 696-708.
- Urban A, Masopust J, Malý R. Prolaktin jako faktor zvýšené agregace destiček. *Psychiatrie* 2005; 9: 56-59.
- Van Winkel R, De Hert M, Van Ryck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, Peuskens J. Screening for metabolic abnormalities in patients with schizophrenia: are we doing enough? *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16 (Suppl 4): S398.
- Wallaschowski H, Kobsar A, Koksich M, Siegemund A, Hentschel B, Tuschy U, Lohmann T, Sokolova O, Eigenthaler M. Prolactin receptor signaling during platelet activation. *Horm Metab Res* 2003; 35: 228-235.
- Wang PS, Walker AM, Tsuang MT, Orav EJ, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. Dopamine antagonists and the development of breast cancer. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 1147-1154.
- Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and new definition. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12: 295-300.

PRAKTICKÉ TIPY PRO SLEDOVÁNÍ BEZPEČNOSTI PŘI DLOUHODOBÉ LÉČBĚ ANTIPSYCHOTIKY

MUDr. Jiří Masopust¹, MUDr. Radovan Malý², Ph.D., MUDr. Dita Kalnická^{1,3}

¹Psychiatrická klinika LF UK a FN Hradec Králové

²I. interní klinika LF UK a FN Hradec Králové

³Department of Psychiatry, Woodbourne Priory Hospital, Birmingham, United Kingdom

Psychiat. pro Praxi; 2007; 4: 180–184

Úvod

Nemocní schizofrenií mají vyšší morbiditu a mortalitu somatickými poruchami než běžná populace. Délka života schizofrenních nemocných je ve srovnání se zbytkem populace o 20 % kratší. Více než dvakrát častěji tito pacienti umírají v důsledku kardiovaskulárních poruch. Komorbidita se somatickou poruchou vede často k výskytu dvou závažných onemocnění najednou (schizofrenie a např. diabetes mellitus nebo kardiovaskulární onemocnění). Jednou z příčin vyšší morbidity je životní styl dlouhodobě léčených pacientů. Roli hrají také přetrvávající symptomy onemocnění a nedostatečná spolupráce nemocných. Schizofrenním nemocným jsou v ordinacích praktických lékařů méně často prováděna vyšetření a odběry. Někteří nemocní schizofrenií jsou navíc ochotni docházet na kontroly pouze k psychiatrovi. Při léčbě antipsychotiky byly zaznamenány metabolické problémy: zvyšování tělesné hmotnosti, dyslipidemie, diabetes mellitus, diabetická ketoacidóza a pankreatitida. Antipsychotika se ukazují jako rizikový faktor, který může přispět ke vzniku metabolických a endokrinních poruch. V závislosti na preparátu může být podávání antipsychotik spojeno s prodloužením QTc intervalu na EKG, extrapyramidovými nežádoucími účinky (EPS) nebo rozvojem katarakty.

Při dlouhodobém podávání antipsychotik je nezbytné sledovat bezpečnost této léčby. Laboratorní i fyzikální vyšetření je třeba provést před nasazením antipsychotika a dále nemocného sledovat v průběhu dlouhodobé terapie. Podle doporučených postupů klinické praxe Psychiatrické společnosti ČLS JEP by měl psychiatr pravidelně (jednou za tři měsíce) monitorovat tělesný stav (hmotnost, viscerální obezitu, krevní tlak, extrapyramidové příznaky a projevy tardivních dyskínéz) sexuální dysfunkci). Nejméně jednou ročně by mělo být u pacienta se schizofrenií provedeno kontrolní laboratorní a EKG vyšetření.

Příčiny zvýšené morbidity a mortality u pacientů se závažnými duševními poruchami

oblast	rizikové faktory/situace
souvislost se základním onemocněním	příznaky onemocnění snížená kritičnost, nedostatek náhledu přímé riziko vzniku DM?
souvislost s léčbou	neurologické příznaky nárůst tělesné hmotnosti diabetes mellitus hyperlipidemie hyperprolaktinemie kardiovaskulární onemocnění
souvislost s chováním a životním stylem nemocného	abúzus návykových látek HIV a hepatitida C kouření nedostatek pohybu špatná výživa
souvislost se systémem lékařské péče	nepravdělnost péče nedostatečná spolupráce ošetřujících lékařů malá informovanost zdravotníků předsudky, stigmatizace

Souhrn nežádoucích účinků antipsychotik II. generace (ADG). U novějších antipsychotik je k dispozici limitovaný rozsah dat.

	hmotnost	lipidový metab.	glycidový metab.	prolaktin	QTc interval	EPS, TD*	útlum (sedace)
klozapin ¹	++++	+++	+++	0	0	0	++
olanzapin	++++	+++	+++	0/+	0	0/+	+
quetiapin	++	+?	++	0	0	0	++
zotepin	++	?	?	++	?	++	+
risperidon	++	+	++	++++	0	+ / ++	+
ziprasidon	0/+	0	0	0/+	++	0/+	0/+
sertindol ²	+	0?	0/+?	0/+	+++	0	0/+
aripiprazol ³	0	0	0	0	0	0	0
amisulprid	+	0	0	+++	0	++	+

* EPS – extrapyramidové nežádoucí účinky, TD – tardivní dyskineze (pro novější preparáty není vzhledem ke krátké době jejich užívání dostatek dat pro posouzení míry indukce TD)
¹ vyšší riziko vzniku agranulocytózy, záchvatů, myokarditidy a kardiomyopatie
² může vést ke snížení objemu ejakulátu
³ může se přechodně objevit nauzea a bolest hlavy

Metabolický syndrom

Definice metabolického syndromu podle kritérií IDF (International Diabetes Federation) a NCEP, ATP III (National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III). Podle IDF musí být přítomna abdominální obezita + další 2 uvedená kritéria, podle ATP III jakákoliv 3 kritéria z uvedených.

príznak	hodnoty podle IDF	hodnoty podle NCEP, ATP III
centrální (abdominální) obezita – obvod pasu*	muži: > 94 cm** ženy: > 80 cm	muži > 102 cm ženy > 88 cm
zvýšený krevní tlak	systolický \geq 130 mmHg nebo diastolický \geq 85 mmHg (nebo léčba dříve zjištěné hypertenze)	systolický \geq 130 mmHg nebo diastolický \geq 85 mmHg
zvýšená hladina triglyceridů (TAG) v plazmě	\geq 1,7 mmol/l (nebo specifická léčba této lipidové poruchy)	\geq 2 mmol/l
snížená hladina HDL-cholesterolu v plazmě	muži: < 1,03 mmol/l ženy: < 1,29 mmol/l (nebo specifická léčba této lipidové poruchy)	muži: < 1 mmol/l ženy: < 1,3 mmol/l
zvýšená hladina glukózy nalačno	\geq 5,6 mmol/l*** (nebo dříve stanovená diagnóza DM2)	\geq 6 mmol/l

* Pokud je Body Mass Index (BMI) > 30 kg/m², lze předpokládat přítomnost centrální obezity a obvod pasu nemusí být měřen.

** Hraníční hodnoty obvodu pasu se liší podle etnik, zde uvedené platí pro indoevropské etnikum.

*** Při hodnotě glykemie nad 5,6 mmol/l je doporučeno provedení perorálního glukózového tolerančního testu (OGTT) nebo odběr na glykovaný hemoglobin (HbA1c).

Vyšetření metabolických parametrů před začátkem antipsychotické léčby a v jejím průběhu

vyšetření (před začátkem léčby)	poznámky	dlouhodobé sledování
osobní a rodinná anamnéza	údaje o obezitě, diabetu, dyslipidémii, hypertenzi a kardiovaskulárních poruchách; u žen anamnéza menzes	přibližně 1x ročně aktualizovat rodinnou anamnézu
tělesná hmotnost	včetně změření výšky a vypočtení BMI (Body Mass Index)	každou návštěvu prvních 6 měsíců podávání, dále jednou za 3 měsíce
obvod pasu	vždy za stejných podmínek: měříme v nejširším místě těla mezi posledními žebry a pánevní kostí, ve stoje, při vydechu	každou návštěvu prvních 6 měsíců podávání, dále jednou za 3 měsíce
krevní tlak	hypertenze je součástí MS; při léčbě nízkoučinnými APG, klozapinem nebo quetiapinem se může objevit hypotenze a ortostatismus (na počátku léčby)	po 3 měsících, dále jednou za 3–6 měsíců
hladina glykemie nalačno	vhodné je dotazovat se příznaky počínajícího DM2 (úbytek hmotnosti, polyurie, polydipsie)	po 3 měsících (pokud přítomny rizikové faktory (RF) pro diabetes), dále 1x ročně
lipidový profil nalačno	TAG, celkový cholesterol, HDL a LDL cholesterol, případně index aterogenity	po 3 měsících, dále po 2 letech

Klasifikace tělesné hmotnosti pomocí BMI

BMI (kg/m ²)	klasifikace
< 18,5	podvýživa
18,5–24,9	normální hmotnost
25–29,9	nadváha
30–39,9	obezita
\geq 40	morbidní obezita

Rizikové faktory pro rozvoj metabolických poruch

hypertenze (krevní tlak \geq 130/85 mmHg nebo antihypertenzní medikace)

snížená hladina HDL cholesterolu (< 1,03 mmol/l)

ischemická choroba srdeční v rodinné anamnéze

věk (muži > 45 let, ženy > 55 let)

nedostatek pohybu, špatné stravovací návyky

kouření

Postup před započátkem antipsychotické léčby a sledování metabolického rizika v jejím průběhu

- Základní skríninkové vyšetření a zhodnocení životního stylu pacienta
- Identifikovat rizikové pacienty
- Uzpůsobit volbu antipsychotika
- Vytvořit plán frekvence a rozsahu monitorování tělesného zdraví včetně laboratorních vyšetření
- Spolupracovat s praktickým lékařem, v případě potřeby s příslušnými specialisty
- Edukovat pacienta a jeho blízké o zdravém životním stylu (strava, pohyb)
- Při nedostatečném účinku předchozích opatření změnit AP na metabolicky neutrální (po důkladném zvažení rizik)

QTc interval na EKG

QTc interval na EKG cave rizikové faktory (cave RF): kardiální onemocnění, synkopy v OA, náhlá srdeční smrt ve věku pod 40 let v RA, vrozečné prodloužení QTc, minerálová dysbalance

- EKG před nasazením antipsychotika
- EKG 1x ročně nebo při klinických potížích
- zvláštní režim pro sertindol

QTc hodnoty v závislosti na věku a pohlaví. QTc vztažené k základní tepové frekvenci se tradičně určuje podle Bazettova vzorce: $QTc = QT / \sqrt{RR}$ (aktuální QT interval na ekg/druhá odmocnina z R-R intervalu (R-R je délka srdečního cyklu vyjádřená v sekundách))

QTc interval	děti 1-15 let	muži	ženy
normální	<440 ms	<430ms	<450ms
hraniční	440-460ms	430-450 ms	450-460ms
prodloužený	>460ms	>450 ms	>460ms

Faktory spojené se zvýšeným rizikem prodloužení QT a torsades de pointes (TDP)

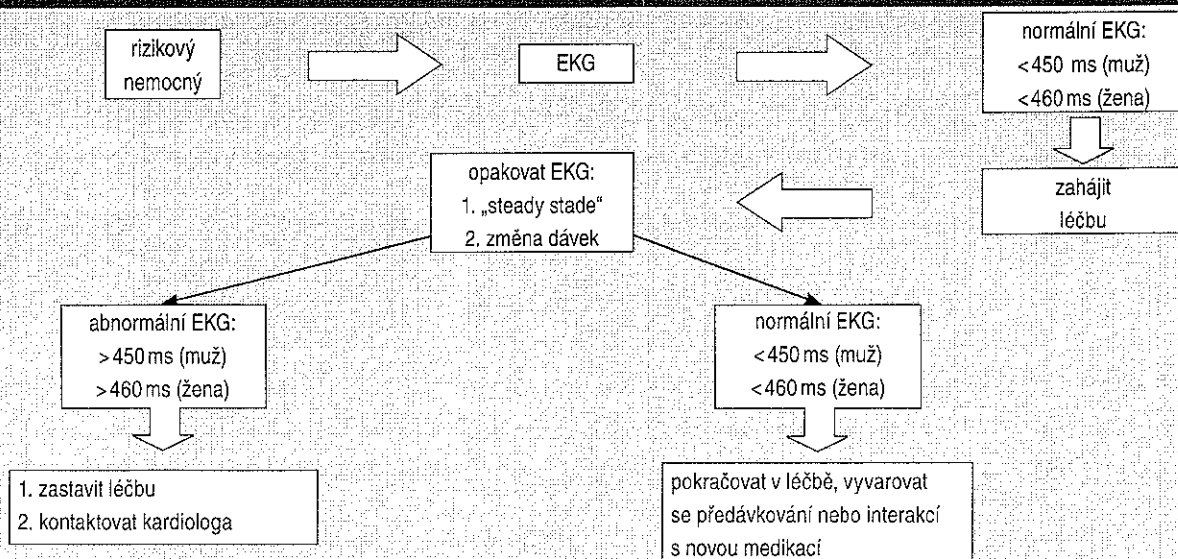
prodloužený QTc
 ženské pohlaví
 vyšší věk
 bradykardie, atrievtrikulární nebo sinoatriální blokáda
 organické onemocnění srdce (vrozečný syndrom dlouhého QT, ischemická choroba srdeční, městnavé srdeční selhání, dilatační kardiomyopatie, hypertrofická kardiomyopatie, myokarditida)
 metabolické a endokrinní abnormality (hypokalémie – pod 4 mmol/l, hypomagnezémie, hypokalcémie, hypothyreóza, snížená funkce jater)
 lékové závislé faktory (úzké terapeutické okno; lékové interakce; blokátory iontových kanálů; blokátory enzymů cytochromu P-450; genové polymorfizmy enzymů v játrech metabolizovaných léků)
 TDP je téměř vždy způsobena kombinací několika faktorů (např. interakce podávaných léků + minerálová dysbalance + organické onemocnění srdce). V případě antipsychotik je třeba dát pozor na interakci s inhibitory CYP P450 3A4 a 2D6. Nejčastěji se TDP projeví jako synkopa, výjimečně může dojít k fibrilaci komor a náhlé srdeční smrti. Podrobné informace o QTc, TDP, interakcích léků a inhibitech CYP P450 jsou na internetové adrese www.torsades.org.

Léky prodlužující QT interval

antihistaminika	astemizol, terfenadin
antiarytmika	amiodaron*, disopyramid, dofetilid, chinidin*, ibutilid, prokainamid, sotalol*, bretylium
antibiotika; protinfekční léčba	klaritromycin*, erytromycin*, sparfloxacin, pentamidin, chlorochin*, moxifloxacin*, trimetoprim-sulfametoxazol*
protinádorová léčba	tamoxifen*
diuretika	indapamid*
prokinetika	cisaprid
hormony	fludrokortison, vazopresin
hypolipidemika	probukol
blokátory kalciových kanálů	bepidil
agonisté opiatů	levacetylmefadol, metadon
sedativa	droperidol
antidepresiva	amitriptylin*, amoxapin, klomipramin*, imipramin*, nortriptylin*, protriptylin
antipsychotika	chlorpromazin*, haloperidol*, sertindol*, klozapin*, quetiapin*, risperidon*, ziprasidon*, amisulprid*

*léčivo běžně dostupné v ČR

Postup u nemocného s rizikem prodloužení QTc



Při určování celkového kardiovaskulárního rizika u pacienta můžeme využít systém SCORE. Dosazením příslušných hodnot (krevní tlak, hladina cholesterolu, poměr celkového a HDL cholesterolu, kuřák x nekuřák) do barevných nomogramů odhadneme pravděpodobnost úmrtí na kardiovaskulární onemocnění v následujících 10 letech (podrobně viz www.kardio-cz.cz). Systém umožňuje i stanovení předpokladu celkového rizika kardiovaskulárního onemocnění ve věku 60 let, což je důležité pro mladé pacienty s již přítomnými rizikovými faktory.

Prolaktin a sexuální funkce

prolaktin a sexuální funkce	<p>příznaky hyperprolaktinémie, na které se pacientů dotazujeme (muži: poruchy erekce, ejakulace; ženy: poruchy cyklu; obě pohlaví: snížené libido, gynekomastie, galaktorea, bolesti prsů)</p> <p>ve spolupráci s praktickým lékařem pacienty s hyperprolaktinémií upozorňovat na sebevyšetřování prsu a varlat, kontrolovat provádění vyšetření prostaty a mamografie v závislosti na pohlaví a indikaci</p>	<ul style="list-style-type: none"> - dotaz na příznaky hyperprolaktinémie 1x ročně - dotaz každou návštěvu první 3 měsíce podávání, dále 1x ročně (týká se antipsychotika 1. generace APG, risperidonu, amisulpridu a případně zotepinu, olanzapinu a sertindolu) - odběr na hladinu prolaktinu (při klinických projevech hyperprolaktinémie) - při hyperprolaktinémii spojené s amenoreou po dobu 1 roku provést kostní densitometrii (riziko osteoporózy)
------------------------------------	--	---

Praktické tipy pro odběr krve na prolaktinémii

Odběr na hladinu prolaktinu provádět nejdříve za 2 hodiny po probuzení (optimálně mezi 8. až 10. hodinou ranní).

Hodnoty snižuje: kouření před odběrem (až o 20%), alkohol, dieta, několikadenní hladovění, tělesný stres

Hodnoty zvyšuje: jídlo před odběrem, pohlavní styk nebo dráždění bradavek, tělesné cvičení, psychický stres, hypoglykemie

HYPERPROLAKTINEMIE: muži > 600 mIU/l
ženy > 480 mIU/l

Klinické projevy hyperprolaktinémie

- galaktorea
- zvýšené riziko rakoviny prsu
- osteoporóza
- snížení fertility
- pokles hladiny testosteronu a snížení pohyblivosti spermií
- sexuální dysfunkce
- poruchy menstruačního cyklu

Extrapyramidové nežádoucí účinky

extrapyramidové nežádoucí účinky a tardivní dyskineze (EPS a TD)	<p>provádíme vyšetření rigidity, tremoru a akatázie; vyšetření TD u rizikových pacientů (starší pacienti, organická) provádíme v poloviční frekvenci</p> <p>nechat pacienta plazit jazyk (častá lokalizace TD)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - vyšetření EPS před nasazením léku a každou návštěvu do dosažení stabilní dávky a po navýšení dávky - vyšetření TD jednou za 6 měsíců (APG), resp. 1x ročně (ADG)
---	--	---

Myokarditida, kardiomyopatie, tromboembolizmus

myokarditida a kardiomyopatie (MK a KMP)	<p>příznaky MK: horečka, dušnost, tachykardie, chřipkové příznaky, únava, známky srdečního selhání</p>	<p>při podezření EKG, RTG hrudníku, sonografické vyšetření (UZ) srdce;</p> <p>odběry: kreatinkináza (CK) a MB izoforma CK, troponin T, C-reaktivní protein, krevní obraz, sedimentace</p>
tromboembolické komplikace (TEN)	<p>příznaky TEN: asymetrický otok končetiny, dušnost, bolest na hrudi, hemoptýza, synkopa, tachykardie</p>	<p>při podezření EKG, duplexní UZ dolních končetin, UZ srdce;</p> <p>odběry: D-dimery</p>

Katarakta

katarakta	<p>dotazujeme se na změny zraku (zhoršené vidění na dálku, rozmazané vidění)</p> <p>případně oční vyšetření šterbinovou lampou (oftalmoskopem nedostatečné)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - dotaz na změny zraku 1x ročně - oční vyšetření 1x za 2 roky (do 40 let věku); 1x ročně (nad 40 let věku)
------------------	---	---

Ostatní

ostatní	<p>krevní obraz a díl. rozpočet</p> <p>jaterní testy (ALT, AST, ALP, bilirubin)</p> <p>TSH</p> <p>minerály (při kardiálních RF)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 1x ročně - zvláštní režim monitorování krevního obrazu pro klozapin: 1x týdně prvních 18 týdnů léčby, dále nejméně 1x měsíčně (riziko agranulocytózy)
----------------	---	--

MUDr. Jiří Masopust
Psychiatrická klinika LF UK a FN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
e-mail: masopustj@lfhk.cuni.cz

Literatura

1. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 267–272.
2. Buse JB, Cavazzoni P, Hornbuckle K, et al. A retrospective cohort study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the United States. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 164–170.
3. Cífková R, Býma S, Češka R, Horký K, Karen I, Kunešová M, Králíková E, Rosolová H, Roztočil K, Soška V, Škrha J. Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku. Společné doporučení českých odborných společností. *Cor Vasa* 2005 (Suppl); 47: 3–14.
4. Češková E. Praktické aspekty volby atypického antipsychotika. *Čes a slov Psychiat* 2004; 100: 24–30.
5. Češková E, Tůma I, Příkryl R, Pěč O. Schizofrenie. In: Raboch J, Anders M, Praško J, Helerová P. *Psychiatrie. Doporučené postupy psychiatrické péče II*. Praha: Intopharm 2006; 54–63.
6. De Hert M, Van Winkel R, Van Eyck D, et al. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2006; 2: 14.
7. Glassman AH, Bigger JT jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1774–1782.
8. Halbreich U, Kinon BJ, Gilmore JA, Kahn LS. Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28 (Suppl 1): 53–67.
9. Hägg S, Spigset O. Antipsychotic-induced venous thromboembolism: a review of the evidence. *CNS Drugs* 2002; 16: 765–776.
10. Kalnická D, Libiger J. Léčba antipsychotiky a metabolický syndrom. *Psychiat pro Praxi* 2006; 7: 207–210.
11. Kinon BJ, Gilmore JA, Hong L, Halbreich U. Hyperprolactinemia in response to antipsychotic drugs: characterization across comparative clinical trials. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28 (Suppl 1): 69–82.
12. Libiger J. Diabetes u pacientů léčených antipsychotiky. *Vnitř Lék* 2005; 51 (Suppl 2): S88–S93.
13. Malý R, Masopust J, Konupčíková K. Stanovení rizika a možnosti prevence žilní tromboembolické nemoci u psychiatrických nemocných. *Psychiatrie* 2006; 10: 216–219.
14. Marder SR, Essock SM, Miller AL, et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1334–1349.
15. Masand PS, Culpeber L, Henderson D, et al. Metabolic and endocrine disturbances in psychiatric disorders. A multidisciplinary approach to appropriate atypical antipsychotics utilization. *CNS Spectr* 2005; 10 (Suppl 14): 1–15.
16. Masopust J., Tůma I. Sledování bezpečnosti při dlouhodobé léčbě antipsychotiky. *Psychiatrie* 2006; 10: 226–231.
17. Masopust J. Nežádoucí účinky antipsychotik – nová rizika a jak je rozpoznat. *Praktický lékař* 2007 (v tisku).
18. Merrill DB, Dec GW, Goff DC. Adverse cardiac effects associated with clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 32–41.
19. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects. A comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005; 19 (Suppl 1): 1–93.
20. Pidrman V, Horáček J. K otázce metabolického syndromu v psychiatrii. *Psychiat. pro Praxi* 2005; 4: 237–240.
21. Sharma AM. Obesity and cardiovascular risk. *Growth Hormone & IGF Research* 2003; 13: S10–S17.
22. Sokal J, Messias E, Dickerson FB, et al. Comorbidity of medical illnesses among adults with serious mental illness who are receiving community psychiatric services. *J Nerv Ment Dis* 2004; 192: 421–427.
23. Švestka J. Antipsychotika. In: Höschl C, Libiger J, Švestka J (eds.). *Psychiatrie*. 2. vydání. Praha: Tigris 2004; 696–708.
24. Švestka J. Antipsychotika a QT interval. *Psychiat. pro Praxi* 2001; 2: 125–126.
25. Tůma I, Masopust J, Malý R. Kardiovaskulární rizika léčby antipsychotiky. *Remedia* 2006; 16: 587–593.
26. Zareba W, Lin DA. Antipsychotic drugs and QT interval prolongation. *Psychiatr Q* 2003; 74: 291–306.
27. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, et al. The metabolic syndrome: a global public health problem and new definition. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12: 295–300.



Monitorování nežádoucích účinků antipsychotik při dlouhodobé léčbě

J. Masopust, R. Malý

ÚVOD

Délka života nemocných schizofrenií je ve srovnání se zbytkem populace o 20 % kratší (průměrný věk 61 let oproti 76 v běžné populaci) (Masand et al, 2005; Hennekens, 2007). Hlavními příčinami jejich předčasného úmrtí jsou sebevraždy (10krát častěji než v normální populaci) a ischemická choroba srdeční (dvakrát častěji). Na vyšší mortalitě se podílí také životní styl dlouhodobě léčených pacientů spojený s malou fyzickou aktivitou, špatnými stravovacími návyky, kouřením a užíváním návykových látek. Chronicky nemocní jsou často obézní. Obezita, dyslipidemie a hypertenze jsou kardiometabolickými rizikovými faktory. Riziková pro tělesné zdraví mohou být také psychofarmaka. Antipsychotika se ukazují jako rizikový faktor, který může přispět ke vzniku metabolických, endokrinních poruch či kardiálních poruch (Masand et al, 2005; Newcomer, 2007). S vyšším výskytem nežádoucích účinků a vyšším rizikem mortality je spojena kombinace antipsychotik oproti monoterapii (Joukamaa et al, 2006).

Při dlouhodobém podávání antipsychotik je nezbytné sledovat bezpečnost této léčby. Laboratorní i fyzikální vyšetření je třeba provést před nasazením antipsychotika a dále nemocného sledovat v průběhu dlouhodobé terapie. Podle doporučených postupů klinické praxe Psychiatrické společnosti ČLS JEP by měl psychiatr pravidelně (jednou za tři měsíce) monitorovat tělesný stav (hmotnost, viscerální obezitu, krevní tlak, extrapyramidové příznaky a projevy tardivních dyskinez a sexuální dysfunkci). Nejméně jednou ročně by mělo být u pacienta se schizofrenií provedeno kontrolní laboratorní vyšetření a EKG (Češková et al, 2006).

METABOLICKÝ SYNDROM

Metabolický syndrom (MS) jako komplex poruch metabolismu zahrnuje abdominální obezitu, vysoký krevní tlak, poruchu glukózové tolerance a aterogenní dyslipidemii. V etiologii MS se zřejmě uplatňuje dědičná složka s vlivy prostředí a životním stylem. Nejnovější kritéria MS stanovila International Diabetes Federation (IDF) (Zimmet et al, 2005). Základní podmínkou je přítomnost abdominální obezity, která je definována obvodem pasu více než 80 cm u žen a 94 cm u mužů. Definice MS vedle zvětšeného obvodu pasu požaduje přítomnost nejméně dvou dalších příznaků uvedených v tabulce 2. Tato kritéria jsou přísnější než dosud všeobecně užívaná definice National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III (NCEP, ATP III). Inzulínovou rezistenci zhoršuje abdominální obezita. Podle dříve užívané definice NCEP ATP III nebyla přítomnost abdominální obezity pro MS nutná.

MS znamená vyšší riziko kardiovaskulárních onemocnění a diabetes mellitus 2. typu (DM2). U pacientů s diagnózou schizofrenie se MS vyskytuje více než dvakrát častěji než v obecné populaci (DeHert et al, 2006). Dvakrát častěji je u této populace také diabetes mellitus 2. typu. Některými odborníky je MS považován za umělý konstrukt opírající se o nedostatečné důkazy. Nicméně vliv uvedených rizikových faktorů na zdraví pacienta je podstatný.

Podávání klopazinu a olanzapinu je spojeno se zvýšeným rizikem metabolických odchylek. Risperidon a quetiapin jsou spojeny s nižším rizikem MS. Aripiprazol, ziprasidon a amisulprid jsou považovány za „metabolicky šetrné“ (Masand et al, 2005; Nasralah and Newcomer, 2004). V případě sertindolu je k dispozici málo dat, pravděpodobně ale není spojen s vysokým metabolickým rizikem. Antipsychotika první generace (APG), zejména fenotiaziny, jsou také spojena s rizikem MS. Prediktorem vysoké hmotnosti je její nárůst v prvních týdnech podávání léku, nízká hodnota BMI na počátku a zvýšená chuť k jídlu. Vliv AP na tělesnou hmotnost je znázorněn v tab. 3.

Před započatím jakékoliv antipsychotické terapie je nezbytné provést základní skríninkové vyšetření (tab. 12). V případě zjištění rizikových faktorů pro metabolické poruchy nebo patologických hodnot je třeba provádět častější kontroly příslušných parametrů. Podle závažnosti a dynamiky stavu by měl další postup probíhat ve spolupráci s příslušnými odborníky. Hlavním opatřením je edukace nemocného a jeho blízkých o zdravém životním stylu s důrazem na nutnost pohybu a správnou výživu. Lékař se v první řadě snaží ovlivnit chování nemocného tak, aby dokázal jednotlivé metabolické poruchy lépe kontrolovat (Kalnická a Libiger, 2006; Libiger, 2005). Změnu antipsychotika na „metabolicky neutrální“ je nezbytné pečlivě vážit. Tento krok může psychiatr udělat teprve při nedostatečném účinku uvedených opatření a po důkladném zhodnocení rizika vysazení antipsychotika oproti rizikům nežádoucích účinků (tab. 4, 13).

KARDIOVASKULÁRNÍ KOMPLIKACE

(ortostatická hypotenze, tachykardie, prodloužení QTc intervalu na EKG, tromboembolizmus, myokarditida a kardiomyopatie)

Léčba antipsychotiky je často provázena vedlejšími kardiovaskulárními účinky (Buckley a Sanders, 2000). Kromě relativně časté a méně závažné posturální hypotenze a sinusové tachykardie je tato léčba spojena i s prodloužením QT intervalu na povrchovém EKG (tab. 5) se zvýšeným rizikem vzniku polymorfní komorové tachykardie typu „torsades de pointes“ (TDP). Nejčastěji se TDP projeví jako synkopa, výjimečně může dojít k fibrilaci komor a náhlé srdeční smrti. (Glassman a Bigger, 2001). Rizikové faktory pro prodloužení QTc intervalu a TDP jsou v tab. 6.

Z APG interval QTc prodlouží fenotiaziny (nejvíce tioridazin), pimozid a intravenózně podávaný haloperidol. V České republice nejsou tioridazin a pimozid v současné době k dispozici. Z moderních preparátů jsou s relativně nejvyšším rizikem spojeny sertindol a ziprasidon. TDP je téměř vždy způsobena kombinací několika faktorů (např. interakce podávaných léků + minerálová dysbalace + organické onemocnění srdce). V případě antipsychotik je třeba dát pozor na interakci s inhibitory CYP P450 3A4 a 2D6. Podrobné informace o QTc, TDP, interakcích léků a inhibitech CYP P450 jsou na internetové adrese www.torsades.org. Léky prodlužující QTc interval obsahuje tab. 7.

Před nasazením antipsychotické medikace je nezbytné určit kardiální rizikové faktory (tabulka 8). Nemocným s rizikovými faktory před léčbou ziprasidonem provedeme vyšetření EKG. Elektrokardiografické vyšetření je vhodné před započítím jakékoliv antipsychotické léčby. Získáme vstupní hodnoty se kterými je možné srovnávat další záznamy při dlouhodobé terapii. Zvláštní režim monitorování EKG je určen při podávání sertindolu (tab. 12). Postup u pacienta s rizikem prodloužení QTc intervalu obsahuje schéma 1.

Při určování celkového kardiovaskulárního rizika u pacienta můžeme využít systém SCORE. Dosazením příslušných hodnot (krevní tlak, hladina cholesterolu, poměr celkového a HDL cholesterolu, kuřák x nekuřák) do barevných nomogramů odhadneme pravděpodobnost úmrtí na kardiovaskulární onemocnění v následujících 10 letech. Nomogramy s popisem jsou uvedeny např. na webové adrese www.kardio-cz.cz. Systém umožňuje i stanovení předpokladu celkového rizika kardiovaskulárního onemocnění ve věku 60 let, což je důležité pro mladé pacienty s již přítomnými rizikovými faktory (Cifková et al, 2005). Jednoduše spočítat kardiální riziko lze dosazením hodnot na <http://hp2010.nhlbihin.net/atpiiii/calculator.asp> Kardiometabolické rizikové faktory u nemocných schizofrenií obsahuje tab. 9.

V případě myokarditidy a kardiomyopatie se jedná o poměrně vzácné, ale nebezpečné nežádoucí účinky. Farmaky indukované myokarditidy (MK) mají převážně hypersenzitivní (alergická reakce) nebo toxickou patogenezi. MK může přecházet v dilatovanou kardiomyopatii (KMP). Byly popsány jednotlivé případy myokarditid indukovaných antipsychotiky první i druhé generace. Podle databáze Světové zdravotnické organizace (WHO) je relativně nejvyšší riziko vzniku myokarditidy nebo kardiomyopatie spojené s podáváním klozapinu. Většina případů klozapinem indukované MK byla zaznamenána v prvních 6 týdnech podávání (Merill et al, 2005). Klinické příznaky a diagnostický postup ukazuje tab. 10.

Všeobecně je málo známo, že nemocní schizofrenií léčení antipsychotiky představují rizikovou skupinu pro vznik žilního tromboembolizmu (TEN). Riziko patologického krevního srážení není vysoké, ale může mít fatální následky (plicní embolie). Mimo sedující medikace, celkové redukce pohybu, životního stylu se špatnou životosprávou a nárůstem tělesné hmotnosti se negativně uplatňuje dehydratace, prolongované hospitalizace a někdy imobilizace v důsledku fyzického omezení. Klinické známky TEN jsou uvedeny v tab. 9. Byly publikovány případy TEN při léčbě APG i ADG (Hägg a Spigset, 2002; Kamiyo et al, 2003). Riziko arteriální TEN, vedoucí k cerebrovaskulárním poruchám nebo infarktu myokardu, je zvýšené u starších demenčních pacientů (Liperoti et al, 2005). Vyšetření při podezření na TEN (tab. 10) by měl vést internista. Byl navržen algoritmus prevence TEN u psychiatrických hospitalizovaných nemocných (Malý et al, 2006) [dostupný je také na www.thrombosis.cz].

PROLAKTIN A SEXUÁLNÍ FUNKCE

Blokáda D2 receptorů antipsychotiky v tuberoinfundibulární oblasti vede ke zvýšení plazmatické hladiny prolaktinu. Za patologickou je považována hladina prolaktinu vyšší než 600 mU/l u mužů a 480 mU/l u žen (Masand et al, 2005). Vysoká hladina prolaktinu bývá spojována s řadou krátkodobých a dlouhodobých nežádoucích účinků (tab. 11). Prolaktin zřejmě hraje roli také v patogenezi zvýšené agregace krevních destiček. Hyperprolaktinémie může být rizikovým faktorem pro vznik žilní trombózy (Urban et al, 2007; Wallaschofski et al, 2003).

Prolaktinémii nejvíce zvyšují APG, risperidon, amisulprid a zotepin. Jen velmi málo nebo přechodně ovlivňují prolaktinémii klozapin, quetiapin, aripiprazol, ziprasidon a sertindol (Kinson et al, 2003; Masand et al, 2005). Pacienta bychom se měli na výskyt klinických příznaků hyperprolaktinémie cíleně zeptat (např. na obtíže s dosažením erekce a orgazmu, bolesti prsů apod. - viz tab. 12). Při jejich výskytu stanovit hladinu prolaktinu v plasmě. Ve spolupráci s endokrinologem je třeba vyloučit jinou než polékovou etiologii. Navzdory nedostatečným důkazům o dlouhodobých projevech hyperprolaktinémie by měl lékař tyto pacienty upozorňovat na vhodnost sebevyšetřování prsu a varlat, kontrolovat provádění vyšetření prostaty a mamografie v závislosti na pohlaví a indikaci (Marder et al, 2004; Masand et al, 2005). Kostní denzitometrii u žen je vhodné provést pokud je dlouhodobě přítomna hyperprolaktinémie a amenorea.

EXTRAPYRAMIDOVÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY A TARDIVNÍ DYSKINEZE

Antagonisté dopaminových receptorů mohou způsobit krátkodobé reverzibilní nežádoucí účinky - dystonii, akatizii a parkinsonismus. Při jejich dlouhodobém podávání se mohou vyskytnout potenciálně irreverzibilní abnormální pohyby jako jsou tardivní dyskineze.

EPS, zejména akatizie, vedou k nonadherenci s léčbou. Přispívají také k psychomotorickému zpomalení, snížení energie a spontaneity a oploštění emotivity. Viditelné abnormální pohyby pak posilují stigma psychiatrického nemocného a jeho vnímání okolím. Časně se vyskytující EPS jsou rizikovým faktorem pro pozdější rozvoj TD při léčbě klasickými preparáty.

Z metaanalýz vyplývá, že ADG jsou významně méně často spojena s EPS a užíváním antiparkinsonik než vysokoúčinná (high-potency) APG. Ve skupině ADG jsou ale značné individuální rozdíly. Risperidon, amisulprid a zotepin v závislosti na podávané dávce způsobují EPS. Relativně nejmenší riziko vzniku EPS hrozí při léčbě klozapinem, quetiapinem, aripiprazolem a olanzapinem (Pierre, 2005; Stahl, 2005).

Postup při dlouhodobém podávání je uveden v tab. 12. Se zvýšenou opatrností přistupujeme k rizikovým nemocným: lidem ve vyšším věku nebo s akutní dystonií, parkinsonizmem nebo akatizii v anamnéze. U těchto jedinců není vhodná kombinace antipsychotika s lithiem nebo antidepresivy (Marder et al, 2004).

KATARAKTA

Predisponujícími faktory pro vznik katarakty jsou vysoký věk, diabetes mellitus, hypertenze, atopická dermatitida a špatná výživa. Z léků jsou to kortikosteroidy, miotika, přípravky na bázi zlata, amiodaron, allopurinol, busulfan a fenothiaziny (chlorpormazin v dávce nad 300 mg denně a prochlorperazin). V animálních studiích bylo podávání vysokých dávek quetiapinu spojeno s rozvojem katarakty u psů. Ve skupině více než 600 000 pacientů léčených quetiapinem bylo 34 případů šedého zákalu. Většina z nich ale měla rizikové faktory (Marder et al, 2004). Pokud zjistíme vady zraku (tab. 12), odešleme pacienta k očnímu lékaři na vyšetření šterbinovou lampou. Vyšetření oftalmoskopem je nedostatečné, protože odhalí až pokročilé stupně postižení. Řešením je nenáročná operace v lokální anestezii trvající přibližně 15 minut.

ANTIPSYCHOTIKY INDUKOVANÁ HYPONATREMIE

Hyponatremie je u nemocných schizofrenií způsobena převážně ze tří důvodů. K intoxikaci vodou dochází u přibližně 5 % dlouhodobě hospitalizovaných psychiatrických nemocných. U 10 % nemocných schizofrenií se objevuje přechodně hyponatremie. Léky indukovaný syndrom neadekvátní sekrece antidiuretického hormonu (SIADH) byl zjištěn u více než 11 % psychiatrických nemocných v akutní fázi onemocnění. SIADH se rozvíjí v prvních týdnech po nasazení farmaka. Popsán byl při podávání fenotiazinů, haloperidolu, risperidonu, quetiapinu, olanzapinu i klozapinu. Závažná hyperlipidemie a/nebo hyperglykemie může vést k sekundárnímu zvýšení plazmatického objemu a „pseudohyponatremii“. Odběr na hladinu minerálů bychom měli provést při klinických známkách vedoucích k podezření na hyponatremii (tab. 12) (Taylor et al, 2007).

OSTATNÍ

V důsledku antipsychotické medikace se mohou objevit krevní dyskrázie: leukopenie až agranulocytóza, trombocytopenie, anémie, leukocytóza, eozinofilie. Pro vyšší riziko agranulocytózy byl pro klozapin vytvořen monitorovací systém krevního obrazu (tab. 12). U 10–20 % nemocných dochází k přechodnému zvýšení aktivity aminotransferáz (Švestka, 2004). Z těchto důvodů pravidelně kontrolujeme krevní obraz a jaterní testy. Minerály monitorujeme zejména při zjištění kardiálních rizikových faktorů. Vzhledem k častějšímu výskytu hypofunkce štítné žlázy je vhodné zvážit odběr na hladinu jejich hormonů (TSH). Zejména u epileptiků pamatujeme na snížení záchvatového prahu některými antipsychotiky. Mezi opomíjené nežádoucí účinky lze zařadit sedaci a ortostatickou hypotenzi (Mohr, 2007).

ZMĚNA ANTIPSYCHOTIKA

Při špatné snášenlivosti stávající léčby je jedním z možných řešení převedení na jiné antipsychotikum. Základním předpokladem je pečlivé zvážení rizika relapsu psychotického onemocnění při tomto postupu. Volbu antipsychotika při výskytu jednotlivých nežádoucích účinků shrnuje tab. 13.

ZÁVĚR

Podle závažnosti a dynamiky stavu odborníky - internisty, kardiology či endokrinology. Jednotný postup může přispět k větší účinnosti péče, snížení nákladů na péči a k omezení duplicity vyšetření. Někteří nemocní schizofrenií jsou ochotni docházet na kontroly pouze k psychiatrovi. V takovém případě je třeba, aby psychiatr zajistil sledování tělesného zdraví samostatně.

Úkolem psychiatra je především léčit duševní poruchu. Pravidelným sledováním tělesných parametrů pak můžeme přispět ke zvýšení bezpečnosti a snášenlivosti antipsychotické medikace a snížit morbiditu a mortalitu nemocných schizofrenií. Lékař by měl přistupovat

k nemocným individuálně a vycházejí ze svých znalostí a klinických zkušeností. Nezbytná je spolupráce psychiatrů, praktických lékařů a specialistů dalších oborů v péči o nemocné.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MSM 0021620816 a MZO 00179906.

Literatura

- American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologist, North American Association for the Study of Obesity. Konsenzus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 267-272.
- Buckley NA, Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs. *Drug Saf* 2000; 23: 215-228.
- Cífková R, Býma S, Češka R, Horký K, Karen I, Kunešová M, králíková E, Rosolová H, Roztačil K, Soška V, Škrha J. Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku. Společné doporučení českých odborných společností. *Cor Vasa* 2005 (Suppl); 47: 3-14.
- Češková E, Tůma I, Příkryl R, Pěš O. Schizofrenie. In: Raboch J, Anders M, Praško J, Hellerová P. *Psychiatrie. Doporučené postupy psychiatrické péče II*. Praha: Infopharm 2006; 54-63.
- De Hert M, Van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, Peuskens J. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2006; 2: 14.
- Glassman AH, Bigger JT jr. Antipsychotic druha: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1774-1782.
- Halbreich U, Kinon BJ, Gilmore JA, Kahn LS. Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28 (Suppl 1): 53-67.
- Hägg S, Spigset O. Antipsychotic-induced venous thromboembolism: a review of the evidence. *CNS Drugs* 2002; 16:765-76.
- Joukamaa M, Heliövaara M, Knekt P et al. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *Br J Psychiatry* 2006; 188: 122-127.
- Kalnická D, Libiger J. Léčba antipsychotiky a metabolický syndrom. *Psychiatr pro praxi* 2006; 5: 207-210.
- Kamijo Y, Soma K, Nagai T, Kurihara K, Ohwada T. Acute massive pulmonary thromboembolism associated with risperidone nad conventional phenothiazines. *Circ J* 2003;67:46-48.
- Kinon BJ, Gilmore JA, Hong L, Halbreich U. Hyperprolactinemia in response to antipsychotic druha: characterization across komparative clinical trials. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28 (Suppl 1): 69-82.
- Libiger J. Diabetes u pacientů léčených antipsychotiky. *Vnitř Lék* 2005; 51 (Suppl 2): S88-S93.
- Liperoti R, Pedone C, Lapane KL. Venous thromboembolism among elderly patients treated with atypical and conventional antipsychotic agents. *Arch Intern Med* 2005;165:2677-2682.
- Malý R, Masopust J, Konupčíková K. Stanovení rizika a možnosti prevence žilní tromboembolické nemoci u psychiatrických nemocných. *Psychiatrie* 2006; 10: 216-219.
- Malý R, Masopust J, Hosák L, Konupčíková K. Assessment of a risk of venous thromboembolism and its possible prevention in psychiatric patients. *Psych Clin Neuros* (in print).
- Marder SR, Essock SM, Miller AL, Buchanan RW, Casey DE, Davis JM, Kane JM, Lieberman JA, Schooler NR, Covell N, Stroup S, Weissman EM, Wirshing DA, Hall CS, Pogach L, Pi-Sunyer X, Bigger JT Jr, Friedman A, Kleinberg D, Yevich SJ, Davis B, Shon S. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1334-1349.
- Masand PS, Culppeber L, Henderson D, Lee S, Litrell K, Newcomer JW, Rasgon N. Metabolic and endocrine disturbances in psychiatric disorders. A multidisciplinary approach to appropriate atypical antipsychotics utilization. *CNS Spectr* 2005; 10 (Suppl 14): 1-15.
- Masopust J, Tůma I. Sledování bezpečnosti při dlouhodobé léčbě antipsychotiky. *Psychiatrie* 2006; 10: 226-231.
- Merrill DB, Dec GW, Goff DC. Adverse cardiac effects associated with clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 32-41.
- Mohr P. Adverse events beyond the „usual suspects“. *Eur Psychiatry* 2007; 22 (Suppl 1): S12.
- Nasrallah HA, Newcomer JW. Atypical antipsychotics and metabolit dysregulation: evaluating the risk/benefit equation and improving standard of care. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: S7-S14.
- Newcomer JW. Clinical considerations in selecting and usány atypical antipsychotics. *CNS Spectr* 2005a; 10 (Suppl 10): 12-19.
- Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects. A comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005b; 19 (Suppl 1): 1-93.
- Newcomer JW. Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (Suppl 4): 8-13.
- Pierre JM. Extrapyramidal symptoms with atypical antipsychotics. Incidence, prevention and management. *Drug Saf* 2005; 28: 191-208.
- Stahl SM. *Essentials psychopharmacology. The prescriber's guide*. Cambridge: Cambridge University Press 2005; 571.
- Švestka J. Antipsychotika. In: Höschl C, Libiger J, Švestka J (eds.). *Psychiatrie*. 2. vydání. Praha: Tisg 2004; 696-708.
- Taylor D, Paton C, Kerwin R. *Prescribing guidelines*. 9th edition. London: Informa Healthcare 2007; 543.
- Urban A, Masopust J, Malý R, Hosák L, Kalnická D. Prolactin as a factor for increased platelet aggregation. *Neuroendocrinol Lett* 2007; 28: 101-106.
- Wallaschofski H, Kobsar A, Kopsch M, Siegemund A, Hentschel B, Tuschy U, Lohmann T, Sokolova O, Eigenhaler M. Prolactin receptor signaling during platelet activation. *Horm Metab Res* 2003;35: 228-235.
- Zimmel P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and new definition. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12: 295-300.

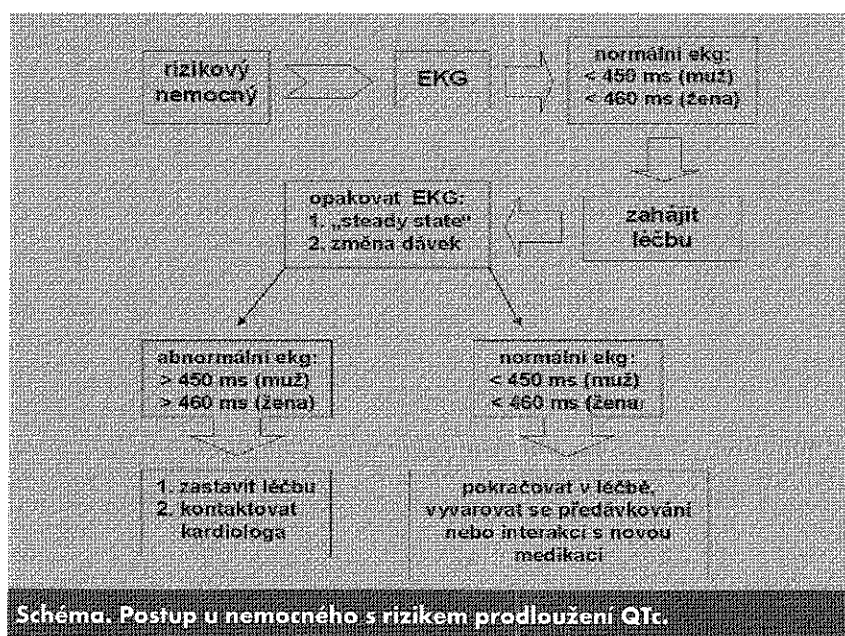


Schéma. Postup u nemocného s rizikem prodloužení QTc.

	Hmotnost	Lipidový metab.	Glycidový metab.	Prolaktin	QTc interval	EPS,TD*	Útlum (sedace)
klozapin ¹	++++	+++	+++	0	0	0	++
olanzapin	++++	+++	+++	0/+	0	0/+	+
quetiapin	++	+?	++	0	0	0	++
zotepin	++	?	?	++	?	++	+
risperidon	++	+	++	++++	0	+ / ++	+
ziprasidon	0/+	0	0	0/+	++	0/+	0/+
sertindol ²	+	0?	0/+?	0/+	+++	0	0/+
aripiprazol ³	0	0	0	0	0	0	0
amisulprid	+	0	0	+++	0	++	+

Vysvětlivky:

*EPS - extrapyramidové nežádoucí účinky, TD - tardivní dyskineze

¹vyšší riziko vzniku agranulocytózy, záchvatů, myokarditidy a kardiomyopatie

²může vést ke snížení objemu ejakulátu

³může se přechodně objevit nauzea a bolest hlavy

Tab 1. Souhrn nežádoucích účinků antipsychotik II. generace (upraveno podle ADA a APA, 2004; Newcomer, 2005a, 2005b; Taylor et al, 2007). U novějších antipsychotik je k dispozici limitovaný rozsah dat.

Príznak	Hodnoty podle IDF	Hodnoty podle NCEP, ATP III
Centrální (abdominální) obezita - obvod pasu*	muži: > 94 cm** ženy: > 80 cm	muži > 102 cm ženy > 88 cm
Zvýšený krevní tlak	systolický ≥ 130 mmHg nebo diastolický ≥ 85 mmHg (nebo léčba dříve zjištěné hypertenze)	systolický ≥ 130 mmHg nebo diastolický ≥ 85 mmHg
Zvýšená hladina triglyceridů (TAG) v plazmě	≥ 1,7 mmol/l (nebo specifická léčba této lipidové poruchy)	≥ 2 mmol/l
Snížená hladina HDL-cholesterolu v plazmě	muži: < 1,03 mmol/l ženy: < 1,29 mmol/l (nebo specifická léčba této lipidové poruchy)	muži: < 1 mmol/l ženy: < 1,3 mmol/l
Zvýšená hladina glukózy nalačno	≥ 5,6 mmol/l*** (nebo dříve stanovená diagnóza DM2)	≥ 6 mmol/l

Vysvětlivky:

*Pokud je Body Mass Index (BMI) > 30 kg/m², lze předpokládat přítomnost centrální obezity a obvod pasu nemusí být měřen

**Hraniční hodnoty obvodu pasu se liší podle etnik, zde uvedené platí pro midoevropské etnikum

***Pri hodnotě glykémie nad 5,6 mmol/l je doporučeno provedení perorálního glukózového tolerančního testu (OGTT), není však nezbytné pro určení tohoto syndromu

Tab 2. Definice metabolického syndromu. Porovnání kritérií IDF a NCEP, ATP III (upraveno podle Zimmer et al, 2005).

Riziko nárůstu tělesné hmotnosti	antipsychotika
vysoké	klozapin olanzapin (zotepin)
střední	chlorpromazin quetiapin risperidon
nizké	amisulprid aripiprazol haloperidol ziprasidon

Tab. 3. Riziko nárůstu hmotnosti při léčbě jednotlivými AP (upraveno dle Taylor et al. 2007).

- Identifikovat rizikové pacienty
- Uzpůsobit volbu antipsychotika
- Vytvořit plán frekvence a rozsahu monitorování tělesného zdraví včetně laboratorních vyšetření
- Spolupracovat s praktickým lékařem, v případě potřeby s příslušnými specialisty
- Edukovat pacienta a jeho blízké o zdravém životním stylu (strava, pohyb)
- Při nedostatečném účinku předchozích opatření změnit AP na metabolicky neutrální (po důkladném zvážení rizik)

Tab. 4. Postup před započítím antipsychotické léčby a sledování metabolického rizika v jejím průběhu.

QTc interval	Děti 1–15 let	Muži	Ženy
Normální	< 440 ms	< 430 ms	< 450 ms
Hraniční	440–460 ms	430–450 ms	450–460 ms
Prodlouženy	> 460 ms	> 450 ms	> 460 ms

Tab. 5. QTc hodnoty v závislosti na věku a pohlaví. QTc vztaženy k základní tepové frekvenci se tradičně určuje podle Bazettova vzorce: $QTc = QT$ (aktuální QT interval na ekg) / druhá odmocnina z R-R intervalu (R-R je délka srdečního cyklu vyjádřená v sekundách).

- Proloužený QTc
- Ženské pohlaví
- Vyšší věk
- Bradykardie, atrioventrikulární nebo sinoatriální blokáda
- Organické onemocnění srdce (vrozený syndrom dlouhého QT, ischemická choroba srdeční, městnavé srdeční selhání, dilatační kardiomyopatie, hypertrofická kardiomyopatie, myokarditida)
- Metabolické a endokrinní abnormality (hypokalémie - pod 4 mmol/l, hypomagnesémie, hypokalcémie, hypothyreóza, snížená funkce jater)
- Lékové závislé faktory (úzké terapeutické okno, lékové interakce, blokátory iontových kanálů, blokátory enzymů cytochromu P-450, genové polymorfizmy enzymů v játrech metabolizovaných léků)

Tab. 6. Faktory spojené se zvýšeným rizikem prodloužení QT a torsades de pointes (TDP).

Antihistaminika	astemizol, terfenadin
Antiarytmika	amiodaron*, disopyramid, dofetilid, chinidin*, ibutilid, prokainamid, sotalol*, bretylium
Antibiotika, protinfeční léčba	klaritromycin*, erytromycin*, sparfloxacin, pentamidin, chlorochin*, moxifloxacin*, trimetoprim-sulfametoxazol*
Protinádorová léčba	tamoxifen*
Diuretika	indapamid*
Prokinetika	cisaprid
Hormony	fludrokortison, vazopresin
Hypolipidemika	probukol
Blokátory kalciových kanálů	bepidil
Agonisté opiatů	levacetylmorfol, morfol
Sedativa	droperidol
Antidepresiva	amitriptylin*, amoxapin, klomipramin*, imipramin*, nortriptylin*, protriptylin
Antipsychotika	chlorpromazin*, haloperidol*, sertindol*, klozapin*, quetiapin*, risperidon*, ziprasidon*, amisulprid*

*léčivo běžně dostupné v ČR

Tab. 7. Léky prodlužující QT interval.

Ovlivnitelné	Neovlivnitelné
Kouření	Mužské pohlaví
Obezita	Vyšší věk
Nedostatek pohybu	Srdeční onemocnění v rodinné anamnéze
Diabetes mellitus	
Vysoká hladina cholesterolu	
Hypertenze	

Tab. 8. Rizikové faktory pro vznik kardiálního onemocnění.

Ovlivnitelné rizikové faktory	Odhad prevalence rizikových faktorů (%)	Relativní riziko (oproti populaci)
Obezita	45-55	1,5-2x
Kouření	50-80	2-3x
Diabetes mellitus	10-14	2x
Hypertenze	18	-
Dyslipidemie	-	5x

Tab 9. Ovlivnitelné kardiometabolické rizikové faktory u nemocných schizofrenií (podle Newcomer, 2007).

Myokarditida a kardiomyopatie (MK a KMP)	<p>priznaky MK: horečka, dušnost, tachykardie, chřipkové příznaky, únava, známky srdečního selhání</p> <p>interní vyšetření</p>	<p>při podezření EKG, RTG hrudníku, sonografické vyšetření (UZ) srdce, odběry: kreatininkáza (CK) a MB izoforma CK, troponin I, C-reaktivní protein, krevní obraz, sedimentace</p>
Tromboembolické komplikace (TEN)	<p>priznaky TEN: asymetrický otok končetiny, dušnost, bolest na hrudi, hemoptýza, synkopa, tachykardie</p> <p>interní vyšetření</p>	<p>při podezření EKG, duplexní UZ dolních končetin, UZ srdce, odběry: D-dimery</p>

Tab. 10. Klinické příznaky vzácnějších kardiovaskulárních komplikací při léčbě antipsychotiky a doporučená vyšetření.

- **Galaktorea**
- **Zvýšené riziko rakoviny prsu**
- **Osteoporóza**
- Snížení fertility
- Pokles hladiny testosteronu a snížení pohyblivosti spermií
- Sexuální dysfunkce
- Poruchy menstruačního cyklu
- Mezi projevy hyperprolaktinémie bývají uváděny: zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění, úzkost, deprese, hostilita, zvýšené riziko tardivních dyskinez, narušení funkce imunitního systému (nejsou dostatečně doloženy)

Tab 11. Klinické projevy hyperprolaktinémie (upraveno podle Halbreich et al, 2003).

Vyšetření	Poznámky	Dlouhodobé sledování
Osobní a rodinná anamnéza	údaje o obezitě, diabetu, dyslipidémii, hypertenzi a kardiovaskulárních poruchách; u žen anamnéza menzes	přibližně 1x ročně aktualizovat rodinnou anamnézu
Tělesná hmotnost	včetně změření výšky a vypočtení BMI (Body Mass Index) a měření obvodu pasu (vždy za stejných podmínek: měříme v nejšířším místě těla mezi posledními žebry a pánevní kosti, ve stoje, při výdechu)	každou návštěvu prvních 6 měsíců podávání, dále jednou za 3 měsíce
Krevní tlak	- při léčbě nízkoučinnými APG, klozapinem nebo quetiapinem se může objevit hypotenze a ortostatismus (na počátku léčby) - při hypotenzii nebo hypertenzi (klozapin) zpomalit titraci dávky	po 3 měsících, dále jednou za 3–6 měsíců (častěji při titrování dávky)
Hladina glykémie nalačno	dotazovat se na příznaky počínajícího DM2 (úbytek hmotnosti, polyurie, polydipsie)	po 3 měsících (pokud přítomny RF pro diabetes), dále 1x ročně
Lipidový profil nalačno	TAG, celkový cholesterol, HDL a LDL cholesterol, případně index aterogenity	po 3 měsících, dále po 1–2 letech (častější monitorování v 1. roce léčby klozapinem, olanzapinem, quetiapinem a fenofibráty)
Krevní obraz a diferenciální rozpočet	hematotoxické riziko je nejvyšší při léčbě klozapinem, při poklesu leukocytů na počet $2,5-3,0 \times 10^9/l$ a/nebo neutrofilů $< 1,5 \times 10^9/l$ (po 18 týdnech $< 2,5 \times 10^9/l$ leukocytů nebo $< 1,0 \times 10^9/l$ neutrofilů) ihned přerušit léčbu klozapinem, provádět kontrolní denně a sledovat známky infekce	- 1x ročně - zvláštní režim monitorování krevního obrazu pro klozapin: 1x týdně prvních 18 týdnů léčby, dále nejméně 1x měsíčně (riziko agranulocytózy)
Jaterní testy	- odběry ALT, AST, ALP, bilirubin - přerušit AP léčbu při trojnásobném zvýšení hladiny transamináz nad normu nebo při narušení funkce jater	1x ročně
Hormony štítné žlázy	odběr na TSH při podezření na poruchu funkce štítné žlázy	1x ročně při léčbě quetiapinem
Urea, kreatinin	- amisulprid a sulpirid jsou vylučovány ledvinami (snížit dávku při porušené glomerulární filtraci)	1x ročně
Minerály	- minerály při přítomnosti kardiálních rizikových faktorů - Na (sodík) při podezření na AP indukovanou hyponatremii (závratě, nauzea, letargie, bolest hlavy, delirium, křeče)	1x ročně
Prolaktin a sexuální funkce	- dotaz na příznaky hyperprolaktinémie (muži: poruchy erekce, ejakulace, ženy: poruchy cyklu; obě pohlaví: snížené libido, gynekomastie, galaktorea, bolesti prsů) - odběr provádět nejdříve za 2 hodiny po probuzení (optimálně mezi 8. až 10. hodinou ranní) - ve spolupráci s praktickým lékařem pacienty s hyperprolaktinemií upozorňovat na sebevyšetřování prsu a varlat, kontrolovat provádění vyšetření prostaty a mamografie v závislosti na pohlaví a indikaci	- dotaz na příznaky hyperprolaktinémie každou návštěvu první 3 měsíce podávání, dále 1x ročně - při léčbě APG, risperidonem, amisulpridem a případně zotepinem, olanzapinem a sertindolem odběr na hladinu prolaktinu 1x ročně - odběr na hladinu prolaktinu při klinických projevech hyperprolaktinemie

pokračování

Tab 12. Monitorování tělesných parametrů před začátkem antipsychotické léčby a v jejím průběhu (podle Marder et al, 2004; Masopust a Tuma, 2006; Taylor et al, 2007).

QTc interval na EKG	<ul style="list-style-type: none"> - cave rizikové faktory (RF): kardiální onemocnění, synkopy v OA, náhlá srdeční smrt ve věku pod 40 let v RA, vrozené prodloužení QTc, minerálová dysbalance 	<ul style="list-style-type: none"> - EKG před nasazením antipsychotika - EKG 1x ročně nebo při klinických potížích - zvláštní režim pro sertindol (EKG po 3 týdnech podávání nebo po dosažení dávky 16 mg p.d., dále každé 3 měsíce)
Extrapyramidové nežádoucí účinky a tardivní dyskineze	<ul style="list-style-type: none"> - provádíme vyšetření rigidity, tremoru a akatázie: vyšetření TD u rizikových pacientů (starší pacienti, přítomnost organického poškození mozku); provádíme v poloviční frekvenci - nechat pacienta plazit jazyk (lokalizace TD) 	<ul style="list-style-type: none"> - vyšetření EPS před nasazením léku a každou návštěvu do dosažení stabilní dávky a po navýšení dávky - vyšetření TD jednou za 6 měsíců (APG), resp. 1x ročně (ADG)
Katarakta	<ul style="list-style-type: none"> - dotazujeme se na změny zraku (zhoršené vidění na dálku, rozmazané vidění) 	<ul style="list-style-type: none"> - dotaz na změny zraku 1x ročně - oční vyšetření 1x za 2 roky (do 40 let věku); 1x ročně (nad 40 let věku)

Tab 12. Monitorování tělesných parametrů před začátkem antipsychotické léčby a v jejím průběhu (podle Marder et al, 2004; Masopust a Tůma, 2006; Taylor et al, 2007).

Nežádoucí účinek	Vhodné nové antipsychotikum	Další možnost
EPS	aripirazol olanzapin quetiapin	klozapin
Tardivní dyskineza	klozapin	aripirazol olanzapin quetiapin risperidon (< 6 mg denně) ?
Posturální hypotenze	amisulprid aripirazol haloperidol sulpirid	
Sedace	amisulprid aripirazol haloperidol risperidon sulpirid	
Sexuální dysfunkce	aripirazol quetiapin	
Hyperprolaktinemie	aripirazol quetiapin	olanzapin klozapin ziprasidon
Prodloužení QTc	aripirazol	olanzapin
Nárůst hmotnosti	amisulprid aripirazol haloperidol ziprasidon	quetiapin risperidon
Porucha glukózové tolerance	amisulprid aripirazol ziprasidon	risperidon
Dyslipidemie	amisulprid aripirazol ziprasidon	

Tab. 13. Změna antipsychotika z důvodu výskytu nežádoucích účinků (upraveno dle Taylor et al, 2007).

MUDr. Jiří Masopust

Psychiatrická klinika LF UK a FN Hradec Králové

ARIPIPAZOL V KOMBINACI S KLOZAPINEM ZLEPŠIL NEŽÁDOUCÍ METABOLICKÉ PŘÍZNAKY

ARIPIPAZOLE IN COMBINATION WITH CLOZAPINE IMPROVED METABOLIC SIDE EFFECTS

JIŘÍ MASOPUST, JAN LIBIGER, IVAN TŮMA

Psychiatrická klinika LF UK a FN Hradec Králové

SOUHRN

Léčba klozapinem je spojena s metabolickými nežádoucími účinky. Nárůst hmotnosti, hyperglykemie a hyperlipidemie jsou rizikem pro vznik diabetu a kardiovaskulárních onemocnění. Popisujeme případ nemocného léčeného kombinací klozapinu s aripiprazolem. Po dvou měsících od nasazení aripiprazolu došlo k významnému poklesu hmotnosti a úpravě hladin cholesterolu a triglyceridů. Znamenali jsme také zlepšení negativní symptomatiky. Naše zkušenost v souhlasu s literárními údaji podporuje možnost použít tuto kombinaci v případě, kdy není možné klozapin zaměnit za jiné antipsychotikum.

Klíčová slova: klozapin, aripiprazol, metabolické nežádoucí účinky, nárůst hmotnosti, hyperlipidemie, negativní příznaky

SUMMARY

Clozapine treatment can be associated with the metabolic side effects. Weight gain, hyperglycemia and hyperlipidemia are the risk factors for onset of diabetes and cardiovascular disorders. We report a case vignette of a patient treated with combination of clozapine and aripiprazole. The significant decrease of weight, cholesterol and triglyceride serum concentrations occurred two months after coadministration of aripiprazole. The improvement of negative symptoms was found, too. Our case, in agreement with published data, supports this combined therapy when is not possible to replace clozapine by other antipsychotic.

Key words: clozapine, aripiprazole, metabolic side effects, weight gain, hyperlipidemia, negative symptoms

Masopust J, Libiger J, Tůma I. Aripiprazol v kombinaci s klozapinem zlepšil nežádoucí metabolické příznaky. *Psychiatrie* 2007; 11(2): 101-103

Úvod

Léčba klozapinem je indikována v případě farmakorezistentní schizofrenie. Klozapin může být podán také nemocným citlivým na výskyt extrapyramidových nežádoucích účinků a tardivních dyskinez, případně ke snížení rizika suicidálního jednání u nemocných schizofrenií (Švestka, 2004; Stahl, 2005). Častými nežádoucími účinky jsou nárůst hmotnosti, hyperglykemie, hyperlipidemie a hypertenze (Naber, 1999; Stahl, 2005; Henderson et al., 2005). Jedná se o rizikové faktory pro vznik diabetu a kardiovaskulárního onemocnění. U pacientů, u kterých klozapin indukoval metabolické změny, bylo popsáno vyšší riziko úmrtí na kardiovaskulární onemocnění (Henderson, 2005). Podle konsenzu odborníků (ADA et al., 2004) je vhodné zvážit změnu antipsychotika při nárůstu hmotnosti o 5 % nebo při progredujícím zvýšení hodnot glykemie a lipidů. U farmakorezistentních nemocných léčených klozapinem je převod na jinou antipsychotickou léčbu obtížný pro riziko relapsu psychózy. Ani snížení dávky klozapinu není ze stejného důvodu vždy schůdný postup. Většina přípravků používaných k léčbě obezity ovlivňuje mozek a může vést k exacerbaci schizofrenního onemocnění. Pokud nelze klozapin vysadit, lze zvážit kombinovanou léčbu s přidáním antipsychotika, které nemá na metabolismus negativní vliv.

Byl popsán pokus ovlivnit metabolické nežádoucí účinky přidáním quetiapinu s následným snížením dávky klozapinu (Reinstein et al., 1999). Kombinace klozapinu s ostatními antipsychotiky nevedly k očekávaným výsledkům. Pozornost si zasluhuje adjuvantní léčba aripiprazolem (Henderson, 2005). Popisujeme případ nemocného léčeného kombinací klozapinu a aripiprazolu, u kterého došlo ke klinicky významnému zlepšení stavu.

Kazuistika

Náš pacient je 25letý svobodný středoškolák. Po maturitě pracoval jako farmář. Na psychiatrii se léčí pro onemocnění paranoidní schizofrenií od roku 2004. Od r. 2005 je pro duševní poruchu v invalidním důchodu. Neprodělal vážné tělesné onemocnění. Pacientovy potíže se objevily již v r. 2002. Měl pocity vkládání, vysílání a ozvučování myšlenek a cítil se ovládan cizími bytostmi. Slyšel hlasy, které mu nadávaly. Ze všeho měl strach a bál se jít i k lékaři. Na psychiatrii byl pacient přijat nedobrovolně po konfliktu s příslušníky policie, které sám předtím zavolał pro údajné ohrožení své osoby a celého světa. Zpočátku byl bez úspěchu léčen 4 měsíce olanzapinem (krátce také v kombinaci s haloperidolem)

a potom necelé dva měsíce amisulpridem. Antipsychotika byla podávána v adekvátních dávkách. Přes antipsychotickou léčbu přetrvávaly paranoide persequční bludy, sluchové a taktilní halucinace. Vzhledem k přítomnosti zřetelných depresivních symptomů užíval také citalopram. Pro farmakorezistenci mu byl v dubnu 2005 nasazen klozapin v dávce 400 mg denně. K léčbě depresivních příznaků byl ordinován venlafaxin v dávce 300 mg denně na místo citalopramu. Po epileptickém paroxysmu prodělaném v říjnu 2005 byla dávka klozapinu snížena na 300 mg denně a pacientovi byla k profylaxi záchvatů nasazena nízká dávka klonazepamu. Pravidelně jsou prováděny elektroencefalografické kontroly. Při léčbě klozapinem vymizely pozitivní schizofrenní příznaky. Nadále přetrvávaly negativní příznaky: plochá emotivita, sociální stažení, ochuzení zájmů a hypobolie. Nemocný si stěžoval na únavu, útlum a v průběhu dne často pospával. Zaznamenali jsme metabolické nežádoucí účinky: výrazný nárůst tělesné hmotnosti a hyperlipidemii (tab. 2). Vzhledem k přetrvávajícím negativním symptomům byl v březnu 2006 klozapin kombinován s aripiprazolem v dávce 7,5 mg denně. Touto léčbou jsme chtěli dosáhnout nižší dávky klozapinu a tím snížení vlivu antipsychotické medikace na metabolické ukazatele. Po jednom měsíci byla dávka aripiprazolu zvýšena na 10 mg denně.

Po dvou měsících kombinované antipsychotické terapie byl nemocný znatelně aktivnější, spontánnější, iniciativnější a měl větší chuť do činnosti. Více se stýkal s přáteli a docházel do mimonemocničního sociálně rehabilitačního zařízení. Našel si brigádní zaměstnání. Jeho nálada se projasnila. Vývoj psychopatologie zachycený posuzovacími stupnicemi je uveden v tabulce 1. Zlepšila se negativní symptomatika. Tělesná hmotnost poklesla celkem o 21 kg za osm měsíců. Obvod pasu se zmenšil o 22,5 cm. Plazmatické koncentrace celkového cholesterolu a triglyceridů (TAG) se dostaly do normálního rozmezí. Normalizoval se index aterogenity.

Dynamika metabolických změn je přehledně znázorněna v tabulce 2. Nepozorovali jsme nežádoucí účinky spojené s léčbou aripiprazolem až na mírnou žaludeční nevolnost v prvních dnech podávání. Nespavost se neobjevila. Protože depresivní příznaky během několika týdnů ustoupily, byl venlafaxin pozvolna vysazen. Dávka klozapinu byla postupně snížena na 150 mg/den a aripiprazol byl podáván v ranní dávce 15 mg.

Diskuze

Tato kazuistika popisuje účinek kombinované léčby aripiprazolem u nemocného s metabolickými nežádoucími účinky při terapii klozapinem. Kombinace nebyla spojena s žádnými nežádoucími účinky. Naše zkušenost není ojedinělá. Aripiprazol jsme kombinovali také u dalších nemocných s projevy vedlejších metabolických účinků, únavou a přítomnými negativními příznaky při léčbě klozapinem. U 29letého nemocného paranoide schizofrenie došlo k poklesu a opětovnému nárůstu hmotnosti po svévolném vysazení aripiprazolu (30 mg denně) a monoterapii klozapinem. U 22leté nemocné se stejnou diagnózou pokračuje hmotnostní úbytek, který započal již před nasazením aripiprazolu (15 mg denně).

Vliv augmentace klozapinu aripiprazolem na psychopatologii byl popsán v krátkém souhrnu série kazuistik u nemocných s rezistentní negativní symptomatikou (Clarke et al., 2006). Mitsonis a kol. (2006) v otevřené studii při kombinované léčbě klozapinu s aripiprazolem zaznamenali významný pokles celkového skóru a negativní subskály PANSS. Navíc se zlepšily depresivní příznaky a kvalita života nemocných. Tělesná hmotnost se během 16 týdnů hodnocení významně nezměnila. Ovlivněním metabolických parametrů při této kombinaci se v malé otevřené studii zabýval Henderson se spolupracovníky (2006). Skupině 10 pacientů trpících chro-

Tabulka 1: Vývoj psychopatologie podle posuzovacích stupnic.

Posuzovací stupnice	2/2006 (před nasazením aripiprazolu)	5/2006 (2 měsíce kombi- nované léčby)	7/2006 (4 měsíce kombi- nované léčby)	11/2006 (8 měsíců kombi- nované léčby)	Změna oproti výchozímu stavu*
PANSS celkový skór	56	45	41	37	34 %
PANSS pozitivní příznaky	7	7	7	7	0 %
PANSS negativní příznaky	19	14	12	11	42 %
PANSS všeobecná psychopatologie	30	24	22	19	37 %
SANS	50	38	30	25	50 %

PANSS – Positive and Negative Syndrome Scale, SANS – The Scale for the Assessment of Negative Symptoms, CGI – Clinical Global Impression, *procenta jsou zaokrouhlena na celá čísla

Tabulka 2: Vybrané metabolické parametry a jejich dynamika u popsaného případu.

	Před léčbou klozapinem (4/2005)	Po 8 měsících léčby klozapinem (3/2006)	Po 2 měsících kombinované terapie (5/2006)	Po 4 měsících kombinované terapie (7/2006)	Po 8 měsících kombinované terapie (11/2006)
Tělesná hmotnost (kg)	70	107,8	100,4	95,7	86,7
BMI	22,86	35,2	34,6	33,2	30,1
Obvod pasu (cm)	N	115	108	108	92,5
Cholesterol (mmol/l)	4,28	6,98	5,09	4,54	4,92
IA	3,6	8,3	6,3	5,3	4,9
Triglyceridy (mmol/l)	2,13	8,47	3,06	1,97	2,63

BMI – Body Mass Index [hmotnost v kg/výška v m²], IA – index aterogenity [(celkový cholesterol – HDL)/HDL], N – neměřeno

nickou schizofrenií byl ke klozapinu přiřazen aripiprazol v dávce 15–30 mg/den. Po šesti týdnech došlo k významnému poklesu hmotnosti, BMI a plazmatických koncentrací cholesterolu a triglyceridů. To je zcela v souladu s naší zkušeností. V otevřených studiích a kazuistických sériích se jevila účinná augmentace klozapinu aripiprazolem u farmakorezistentních schizofrenních pacientů. Nebyly zjištěny žádné nežádoucí účinky. U většiny pacientů docházelo ke snížení hmotnosti a často bylo možné snížit dávku klozapinu (Ziegenbein et al., 2006; Rocha a Hara, 2006).

Kombinace s „metabolicky šetřícím“ antipsychotikem může být jednou z možností snížení nežádoucích metabolických účinků klozapinu (Henderson, 2005). Aripiprazol se jeví jako vhodný kandidát. V dlouhodobých studiích se aripiprazol ve zvyšování hmotnosti neliší od placebo a haloperidolu. Aripiprazol snižoval celkový cholesterol, LDL (lipoproteiny o nízké hustotě) a TAG a zvyšoval HDL (lipoproteiny o vysoké hustotě) obdobně jako placebo (Kasper et al., 2003; Pigott et al., 2003). V otevřené studii aripiprazol významně méně ovlivňoval hmotnost a hladiny lipidů než quetiapin, risperidon a olanzapin (Kerwin et al., 2006).

Vysvětlení pro snížení hmotnosti při uvedené kombinaci antipsychotik lze hledat v odlišném ovlivnění dopaminových, histaminových a serotonergních receptorů oběma léky. Blokáda dopaminových receptorů je spojena s útlumem motoriky a poklesem motivace a aktivity, což může přispět ke zvýšení hmotnosti. Zvýšení aktivity spojené s pohybem při léčbě aripiprazolem, stejně jako motivace ke změně jídelníčku, by se mohly podílet na váhovém úbytku. V Hendersonově (2006) malé studii však zlepšení v těchto parametrech zaznamenáno nebylo. Roli může hrát nízká histaminergní nebo serotonergní aktivita aripiprazolu. Nejsilnějším prediktorem nárůstu hmotnosti při antipsychotické léčbě je blokáda histaminových H1 receptorů (Henderson et al., 2006). Aripiprazol má k tomuto receptoru slabou afinitu (Stahl, 2005). Serotoninové 5-HT2c receptory ovlivňují chuť k jídlu. Jejich

blokáda, pravděpodobně ve spojení s polymorfizmem SNP (single nucleotide polymorphism) 795 C/T genu pro tento receptor, vede k nárůstu hmotnosti (Reynolds et al., 2002) a k inzulinové rezistenci. Aripiprazol je parciálním agonistou 5-HT2c receptorů, zatímco klozapin je antagonistou tohoto receptoru. Při kombinované léčbě tedy může dojít ke snížení vazby klozapinu na tento receptor. Podobným mechanismem je vysvětlován pokles hladiny prolaktinu, lipidů a snížení hmotnosti po přiřazení aripiprazolu k risperidonu. V tomto případě se jedná o parciálně agonistický vliv aripiprazolu na D2 a 5-HT2a receptorech (Lin a Chen, 2006). Lipidový metabolismus je zřejmě negativně ovlivňován hmotností (Henderson et al., 2000). Snížení tělesné hmotnosti při léčbě aripiprazolem pak může vést ke snížení hladiny cholesterolu a TAG.

Pokud bude naše pozorování podpořeno nálezy v kontrolovaných studiích, může se kombinovaná léčba aripiprazolem uplatnit jako postup k ovlivnění metabolických nežádoucích účinků antipsychotické léčby. Současně lze využít účinek aripiprazolu na negativní symptomatiku schizofrenního onemocnění.

Poznámka: Autor (JM) v minulosti obdržel honorář za přednášky pro farmaceutickou společnost Bristol-Myers Squibb, s.r.o. a spoluautoři (JL a IT) jsou členy jejího poradního sboru. Tato kazuistika vznikla bez podpory či inspirace ze strany Bristol-Myers Squibb, s.r.o.

MUDr. Jiří Masopust
Psychiatrická klinika LF UK a FN
500 05 Hradec Králové
E-mail: masopustj@lfhk.cuni.cz

Do redakce došlo: 17. 8. 2006
K publikaci přijato: 17. 10. 2006

LITERATURA

- American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologist et al. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 267-272.
- Clarke LA, Lindenmayer JP, Kaushik S. Clozapine augmentation with aripiprazole for negative symptoms (letter). *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 675-676.
- Henderson DC, Cagliero E, Gray C et al. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 975-981.
- Henderson DC, Nguyen DD, Copeland PM, Hayden DL, Borba CHP, Louie PM, Freudenreich O, Evins AE, Cather C, Goff DC. Clozapine, diabetes mellitus, hyperlipidemia and cardiovascular risk and mortality: results of a 10-year naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1116-1121.
- Henderson DC, Kukul L, Nguyen DD et al. An exploratory open-label trial of aripiprazole as an adjuvant to clozapine therapy in chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 113: 142-147.
- Kasper S, Lerman MN, McQuade RD. et al. Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003; 6: 325-337.
- Kerwin R, L'Italien GJ, Hanssens L et al. Metabolic effects and cardiovascular risk of aripiprazole versus standard of care among schizophrenia patients enrolled in a multicenter, randomized, naturalistic, open-label study (schizophrenia trial of aripiprazole: STAR study) (abstract). *Eur Psychiatry* 2006; 21 (Suppl 1): S102-S103.
- Lin SK, Chen CHK. Reversal of antipsychotic-induced hyperprolactinemia, weight gain, and dyslipidemia by aripiprazole: a case report. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1307.
- Mitsonis CI, Dimopoulos NP, Mitropoulos PA, Kararizou EG, Katsa AN, Tsakiris FE, Katsanou MN. Aripiprazole augmentation in the management of residual symptoms in clozapine-treated outpatients with chronic schizophrenia: An open-label pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30 (v tisku).
- Naber D. Optimizing clozapine treatment. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (Suppl 12): 35-38.
- Pigott TA, Carson WH, Saha AR et al. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1048-1056.
- Reinstein MF, Sirotovskaya LA, Jones LE et al. Effect of clozapine-quetiapine combination therapy on weight and glycaemic control. *Clin Drug Invest* 1999; 18: 99-104.
- Reynolds GP, Zhang ZJ, Zhang CD. Association of antipsychotic drug induced weight gain with 5HT2c receptor gene polymorphism. *Lancet* 2002; 359: 2086-2087.
- Rocha FL, Hara C. Benefits of combining aripiprazole to clozapine: Three case reports. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30: 1167-1169.
- Stahl SM. Essential psychopharmacology. The prescriber's guide. Cambridge: Cambridge University Press 2005; 571.
- Švestka J. Antipsychotika. In: Höschl C, Libiger J, Švestka J. *Psychiatrie*. 2. vyd. Praha: Tigris 2004; 696-708.
- Ziegenbein M, Wittmann G, Kropp S. Aripiprazole augmentation of clozapine in treatment-resistant schizophrenia. A clinical observation. *Clin Drug Invest* 2006; 23: 117-124.

