

ŽILNÍ TROMBOEMBOLISMUS PŘI LÉČBĚ OLANZAPINEM

původní práce

Věra Bažantová¹
Jiří Masopust^{1,2,3}
Radovan Malý⁴
Jan Bažant¹

¹Psychiatrická klinika LF UK a FN,
Hradec Králové

²Neurologická klinika LF UK a FN,
Hradec Králové

³Národní ústav duševního zdraví,
Klecany

⁴I. interní kardiologická klinika,
LF UK a FN, Hradec Králové

Kontaktní adresa:

doc. MUDr. Jiří Masopust, Ph.D.
Psychiatrická klinika Fakultní
nemocnice
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: masopjir@seznam.cz

Práce byla podpořena: MZ ČR –
RVO FNHK 00179906, PRVOUK:
P37/08 a P37/03 a Národní ústav
duševního zdraví (NUDZ)
č. CZ.1.05/2.1.00/03.0078,
z Evropského fondu regionálního
rozvoje.

SOUHRN

Bažantová V, Masopust J, Malý R, Bažant J. Žilní tromboembolismus při léčbě olanzapinem

Cíl: Žilní tromboembolismus (též tromboembolická nemoc; TEN) je závažné multifaktoriální onemocnění. V jeho etiopatogenezi se uplatňují vrozené a získané faktory. U pacientů se závažným psychickým onemocněním léčených antipsychotiky je zvýšené riziko výskytu tohoto onemocnění oproti ostatní populaci.

Metodika: Zaznamenali jsme deset případů výskytu TEN u pacientů s duševním onemocněním léčených antipsychotikem olanzapinem. Diagnóza TEN byla stanovena ve Fakultní nemocnici Hradec Králové (FN HK) v letech 2004 až 2013. TEN byla objektivně prokázána zobrazovacími vyšetřeními (duplexní sonografie, CT angiografie) a laboratorními metodami (D-dimery). V souboru byly přítomny 3 ženy. Průměrný věk byl 46 let. Ve třech případech vznikla TEN v průběhu hospitalizace. V devíti případech se TEN klinicky manifestovala žilní trombózou dolních končetin, z toho v jednom případě společně s plicní embolií, v 1 případě ischemickou cévní mozkovou příhodou (iCMP). U všech pacientů se jednalo o příhody TEN bez anamnézy maligního onemocnění, traumatu či operace.

Výsledky: U všech pacientů byly kromě medikace antipsychotikem přítomny klinické či laboratorní rizikové faktory vzniku TEN. Nejčastějším klinickým rizikovým faktorem byla obezita (n = 7), dalším kouření (n = 6). Nejčastěji se vyskytujícími laboratorními rizikovými fak-

SUMMARY

Bažantová V, Masopust J, Malý R, Bažant J. Venous thromboembolism during olanzapine treatment

Objective: Venous thromboembolism (VTE) is a serious multifactorial disorder. Both inherited and acquired factors play a role in its etiopathogenesis. Patients with severe mental illness have higher risk of developing the disorder compared to general population.

Methods: We observed ten cases of VTE in patients with mental illness treated with antipsychotic drug olanzapine. The diagnosis of VTE was made at the University hospital Hradec Králové (UK HK) in years 2004–2013. VTE was objectively proved by imaging techniques (duplex ultrasonography, CT angiography) and laboratory tests (D-dimer). There were 3 women in the patient group. Average age was 46 years. VTE developed during the hospitalization in three cases. The clinical manifestation of VTE was deep vein thrombosis in 9 cases, including one case of simultaneous pulmonary embolism and 1 case of concurrent ischemic cerebrovascular accident (iCVA). All patients were free from the history of malignant disease, trauma or surgery.

Results: Apart from antipsychotic medication, there were clinical or laboratory risk factors for VTE present in all the patients. The most frequent clinical risk factors were obesity (n=7) and smoking (n=6), respectively. The most frequent laboratory risk factors were increased levels of F VIII (n=4), mild hyperhomocysteinemia (n=3) and factor V Leiden mutation (n=2), respectively.

torem byla vyšší hladina F VIII (n = 4), dále mírná homocysteinémie (n = 3) a mutace FV Leiden (n = 2). Ke vzniku TEN došlo u tří pacientů do 3 měsíců, u dalších tří pacientů do 6 měsíců od nasazení antipsychotika.

Závěr: Popsali jsme soubor 10 pacientů s výskytem TEN při léčbě olanzapinem. Ve všech případech byly detekovány další klinické nebo laboratorní rizikové faktory. Olanzapin lze považovat za precipitující faktor vzniku TEN. Při jeho podávání je třeba monitorovat klinické známky TEN, zejména při přítomnosti více rizikových faktorů.

Klíčová slova: antipsychotika, olanzapin, žilní tromboembolismus, nežádoucí účinky, rizikové faktory.

VTE developed within 3 months from the antipsychotic drug initiation in three patients and within 6 months from the antipsychotic initiation in other three patients.

Conclusion: We described a group of 10 patients with VTE manifestation during the olanzapine treatment. However, there were other clinical or laboratory risk factors detected in all the cases. Olanzapine can be considered as precipitating factor regarding VTE formation. When administered, we need to monitor clinical signs and symptoms of VTE, moreover when other risk factors are present.

Keywords: antipsychotics, olanzapine, venous thromboembolism, side effects, risk factors.

ÚVOD

Žilní tromboembolismus (TEN) je závažné a potenciálně život ohrožující onemocnění. Zahrnuje vznik hluboké žilní trombózy (HŽT) a plicní embolie (PE). TEN je spojena s vysokou morbiditou a mortalitou, ve vyspělých zemích Evropy a Severní Ameriky jsou na léčbu vynakládány nemalé prostředky. Roční výskyt TEN se dle různých zdrojů udává mezi 0,5 a 1 na 1000 obyvatel. Výskyt onemocnění exponenciálně stoupá s věkem, zejména po 40. roce se riziko výskytu TEN signifikantně zvyšuje.¹ Na vzniku TEN se podílí soubor více rizikových faktorů. Rizikové faktory TEN můžeme dělit na fyziologické a patofyziologické, klinické a laboratorní, vrozené a získané (tab. 1).²

Jednotlivé vrozené rizikové faktory TEN znamenají odlišný klinický důsledek pro daného pacienta. Tyto rizikové faktory mají různé relativní riziko vzniku TEN. Riziko vzniku trombózy výrazně stoupá při kombinaci jednotlivých faktorů. Ve vyšším věku se vyskytují významně častěji přidružené získané rizikové faktory, což vysvětluje statisticky zvýšený výskyt TEN u starší populace.

Jako spontánní TEN označujeme stav, který vzniká bez přítomnosti anamnézy maligního onemocnění, traumatu či dlouhodobé imobilizace.

Patofyziologickým podkladem vzniku TEN je relativní trombofilní stav. Jedná se o posun ve fungování hemostatického systému na stranu trombózy. Pokud je u daného pacienta v popředí etiopatogeneze genetická dispozice, pak hovoříme o dědičné trombofilii. Převažuje-li vliv zevních faktorů, potom stav hodnotíme jako získaný hyperkoagulační stav. Podkladem hyperkoagulačního stavu

Tab. 1. Rizikové faktory vzniku TEN²

Vrozené	Deficit antitrombinu Deficit proteinu C Deficit proteinu S Mutace faktoru V Leiden Mutace faktoru II
Získané	Vyšší věk Malignita Antifosfolipidový syndrom Zánětlivá onemocnění střev Systémový lupus erythematosus Nefrotický syndrom Nadváha a obezita Mikroalbuminurie
Vnější	Infekční choroby Operace, trauma, imobilizace Těhotenství a šestinedělí Perorální antikoncepce Hormonální substituční terapie Antipsychotika Letecká přeprava (dlouhé vzdálenosti)
Směšené	Vysoká hladina faktoru VIII APC-resistence Hyperhomocysteinémie Vysoká hladina faktoru IX Vysoká hladina faktoru XI Abnormality fibrinolýzy
Částečně potvrzené	Vysoká hladina CRP Kouření Dyslipidémie Mužské pohlaví

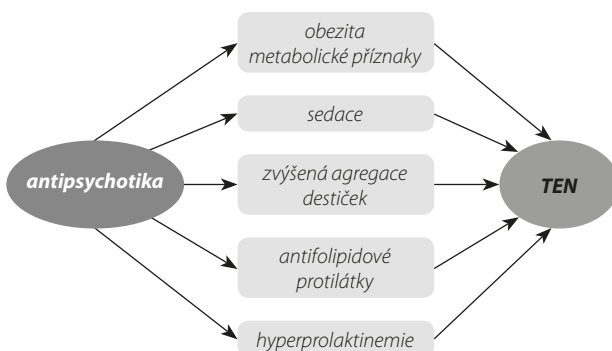
může být přítomnost jakéhokoliv z příznaků tzv. Virchowovy triády (zpomalení toku krve, zvýšená srážlivost krve a porucha cévní stěny).

Tab. 2. Rizikové faktory vzniku TEN u 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
Hyperprolaktinémie
Hyperhomocysteinémie
Diagnóza schizofrenie a bipolární afektivní poruchy

U pacientů s psychickým onemocněním je riziko vzniku TEN zvýšené z více příčin (tab. 2). Ve vlastní studii jsme zjistili významně zvýšenou aktivaci markerů trombogeneze (sP-selektin, D-dimery, F VIII) u pacientů s první atakou psychózy ještě před započítím antipsychotické terapie oproti zdravým dobrovolníkům.³ Elevace markerů trombogeneze přetrvávala i po jednom roce léčby.⁴ U nemocných schizofrenií bylo již dříve zjištěno narušení membránových fosfolipidů erytrocytů a trombocytů. Podobné abnormality se objevily ve frontálních lalocích dosud neléčených pacientů s první epizodou schizofrenie. Zvažována je tedy role autoimunitních mechanismů s produkcí autoprotilátok v etiologii a patofyziologii rozvoje schizofrenního onemocnění. Antifosfolipidové protilátky (APA), z nichž nejvíce zřejmě antikardiolipinové protilátky (ACLA), mohou být markerem autoimunitní reaktivity nebo přímo zasahovat do fosfolipidového metabolismu u schizofrenie. Vedle vlivu APA a aktivace destiček se uvažuje také o faktoru hyperprolaktinémie.⁵

Jedním z rizikových faktorů při vzniku TEN u pacientů s psychotickým onemocněním je medikace antipsychotiky.⁶ Existuje více mechanismů, kterými se antipsychotika na vzniku hyperkoagulačního stavu podílejí (obr. 1). Expozice antipsychotické léčbě znamená 50% zvýšení rizika TEN.⁷ V metaanalýze⁸ jsou jako nejrizikovější hodnocena nízkopotentní antipsychotika (OR 2,91; 95% CI 1,81–4,71), následovaná antipsychotiky druhé generace (OR 2,20; 95% CI 1,22–3,96) a klasickými neuroleptiky (OR 1,72; 95% CI 1,31–2,24). Možné mechanismy přispívající ke vzniku TEN u vybraných antipsychotik ukazují

Obr. 1. Možné mechanismy uplatňující se v etiopatogenezi TEN při léčbě antipsychotiky⁹Tab. 3. Možné protrombogenní mechanismy při léčbě vybranými antipsychotiky⁹

Antipsychotika	Mechanismy
Fenothiaziny	sedace, hypotenze, APA, blokáda 5-HT2 receptorů, nárůst hmotnosti, hyperprolaktinémie
Klozapin	sedace, hypotenze, APA, blokáda 5-HT2A receptorů, nárůst hmotnosti, metabolické příznaky <i>in vitro</i> : zvyšuje adhezi a agregaci destiček, zkracuje APTT
Risperidon	blokáda 5-HT2A receptorů, hyperprolaktinémie, APA, nárůst hmotnosti
Olanzapin	blokáda 5-HT2A receptorů, nárůst hmotnosti, metabolické příznaky, APA, sedace

tab. 3. Riziko TEN je nejvyšší v prvních třech měsících po započítím antipsychotické léčby.⁹ Podle nových studií bylo nejvyšší riziko v prvním měsíci po nasazení antipsychotika.^{10,11} Vedle časového hlediska a typu antipsychotika jsou rizikovými faktory vyšší dávky, kombinace více antipsychotik a parenterální aplikace antipsychotik.¹²

Prostřednictvím projektu ANTRE (ANTipsychotika, Trombóza, Embolie) se od roku 2003 na bázi mezioborové spolupráce ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové snažíme o komplexní uchopení problematiky žilního tromboembolismu u pacientů léčených antipsychotiky. Případy vzniku TEN jsou pečlivě zaznamenávány. Vedle ojedinělých kazuistik vzniku TEN při léčbě různými antipsychotiky jsme zaznamenali 10 případů při podávání olanzapinu.

SOUBOR A METODIKA

Soubor je tvořen celkem 10 pacienty (ženy $n = 3$) léčenými olanzapinem. Průměrný věk pacientů byl 46 let a věkové rozmezí 17–71 let. Tři pacienti měli diagnózu porucha s bludy, dva byli léčeni pro paranoidní schizofrenii, dva pacienti pro bipolární poruchu. Další jednotlivé diagnózy byly závislost na více návykových látkách, poruchy chování v souvislosti s graviditou a šestineděním a mentální retardace s poruchami chování. Sledována byla délka trvání psychiatrického onemocnění do výskytu TEN. Zjišťovali jsme, po jakou dobu a v jaké dávce byl olanzapin do doby výskytu TEN podáván. Zaznamenali jsme další psychofarmaka užívaná pacientem současně s olanzapinem. Informace jsme čerpali z anamnestických dat uvedených pacientem, z nemocničního informačního systému (NIS) a ze zpráv ošetřujících ambulantních psychiatrů. Nikdo z pacientů dříve TEN neprodělal. Z anamnestických dat jsme zjišťovali pozitivitu rodinné anamnézy (RA) TEN. V souboru našich pacientů se TEN vyskytla buď v průběhu hospitalizace, nebo v ambulantní péči. Výskyt byl sledován v letech 2004–2013. Diagnostika TEN byla provedena internistou ve Fakultní nemocnici Hradec Králové. Na základě klinických symptomů byla indikována další vyšetření. TEN byla prokázána vždy zároveň zobrazovacím vyšetřením (duplexní sonografie, CT angiografie) a laboratorními metodami (D-dimery). Provedli jsme odběry krve zaměřené na detekci laboratorních rizikových faktorů. Všechna laboratorní vyšetření byla pro-

Tab. 4. Základní charakteristiky souboru pacientů (demografické údaje, diagnóza, délka trvání onemocnění), dávka a doba užívání olanzapinu, přídatná medikace, BMI před nasazením olanzapinu a při vzniku TEN

	Pohlaví (věk)	Diagnóza (roky onem.)	Psychofarmaka		BMI před/po léčbě OLA	Rizikové faktory TEN		TEN		
			OLA v mg (měsíce užív.)	Ostatní (mg)		klinické	laboratorní	OA	RA	Léčba
1	Muž (53)	F22 (24)	5 (2)	alprazolam 1	26,4/27,6	–	mírná HCY vyšší F VIII	HŽT PE	–	LMWH warfarin
2	Muž (53)	F22 (0,5)	10 (6)	sertralin 100	23,7/23,7	kouření	mutace F II (het)	HŽT	+	LMWH warfarin
3	Muž (37)	F20 (10)	10 (6)	zotepin 100 levomepromazin 25	30/34	obezita kouření	mutace F V Leiden (het)	HŽT	–	LMWH warfarin altepláza SKF
4	Žena (54)	F22 (32)	20 (17)	citalopram 40 oxazepam 15	29,7/30,9	obezita kouření imobilizace	mírná HCY vyšší F VIII	HŽT	–	LMWH warfarin
5	Žena (71)	F31 (19)	20 (6)	escitalopram 10 trazodon 150 oxazepam 15 lamotrigin 25	29,8/30,8	obezita varixy DK imobilizace	–	HŽT	+	LMWH warfarin
6	Muž (59)	F19.2 (10)	10 (12)	klonazepam 5 promethazin 50	30,9/30	obezita kouření	–	HŽT	–	LMWH warfarin
7	Žena (33)	F53.1 (0,2)	20 (0,17)	venlafaxin 225	28,2/32,6	obezita imobilizace šestinedělí	–	HŽT	+	LMWH warfarin
8	Muž (40)	F20 (13)	30 (84)	klonazepam 1	28/28,6	kouření	vyšší F VIII	HŽT	–	warfarin
9	Muž (17)	F72.1 (17)	10 (1)	levomepromazin 125 chlorprotixen 250	25,2/31,7	obezita	mutace F V Leiden (het) vyšší F VIII mírná HCY	HŽT	–	LMWH warfarin
10	Muž (42)	F30.2 (0,7)	10 (3,5)	–	31,7/30,5	obezita kouření varixy DK	–	paradoxní embolizace	–	kyselina acetylsalicylová implantace okluderu

Pozn.: OLA: olanzapin, BMI: body mass index, TEN: žilní tromboembolismus, HŽT: hluboká žilní trombóza, PE: plicní embolie, iCMP: ischemická cévní mozková příhoda, DK: dolní končetiny, HCY: homocysteinémie, het: heterozygot, OA: osobní anamnéza, RA: rodinná anamnéza, LMWH: nízkomolekulární heparin, SKF: subrenální kavalní filtr

vedena na stejném pracovišti ve FN HK. Léčba TEN byla vedena internistou.

VÝSLEDKY

TEN se klinicky manifestovala u 9 pacientů příznaky HŽT na dolních končetinách, z tohoto počtu u 1 pacienta došlo zároveň k rozvoji PE. U jednoho pacienta bez klinických příznaků HŽT se TEN klinicky projevila neurologickými příznaky. Důvodem atypické symptomatiky byla paradoxní embolizace při srdeční vadě – otevřeném foramen ovale. Všichni pacienti měli přítomny klinické nebo laboratorní rizikové faktory pro vznik TEN. Nejčastějším klinickým rizikovým faktorem byla obezita ($n = 7$) a kouření ($n = 6$). Nejčastěji detekovaným laboratorním rizikovým faktorem ($n = 4$) byla vyšší hladina F VIII, dále ($n = 3$) mírná homocysteinémie (HCY). Mírná HCY byla v našem souboru přítomna vždy společně s vyšší hladinou F VIII. U dvou pacientů byla detekována mutace FV Leiden. U poloviny ($n = 5$) pacientů byly přítomny jak klinické, tak laboratorní rizikové faktory. Pozitivní RA TEN byla přítomna u 3 pacientů. V jednom z těchto případů vedla ke smrti postiženého pří-

buzného. Ke vzniku TEN došlo u 6 pacientů do 6 měsíců od nasazení olanzapinu, z tohoto počtu u 3 do 3 měsíců. V průběhu hospitalizace došlo k rozvoji TEN ve 3 případech. Průměrná dávka olanzapinu byla 14,5 mg denně, průměrná délka užívání 14 měsíců. Pouze jeden pacient užíval olanzapin v monoterapii. Zaznamenali jsme statisticky významný nárůst váhy během léčby olanzapinem ($p = 0,031$). Výsledky shrnuje tab. 4.

DISKUSE

Olanzapin je široce používané, cenově dostupné a efektivní antipsychotikum druhé generace. Je indikován k léčbě schizofrenie, akutní mánie v rámci bipolární poruchy a udržovací léčbě mánie v případech, kdy byl účinný v akutní fázi. V klinické praxi je spektrum užívání mnohem širší. Je používán v mnoha off-label indikacích, například u psychotických poruch různé etiologie (toxické, organické), jako antipsychotikum další volby u pacientů s demencí a psychotickými symptomy, v terapii poruch příjmu potravy (mentální anorexie). Relativně vysoký výskyt TEN může být zkrácen vysokým počtem pacientů léčených tímto antipsychotikem.

Možným protrombogenním mechanismem působení olanzapinu na buněčné úrovni je vysoká afinita k 5-HT_{2A} receptorům. Jejich blokadou dochází ke zvýšené agregaci krevních destiček a tím zvýšené srážlivosti krve.¹³ Dalším mechanismem může být olanzapinem indukovaná produkce antifosfolipidových protilátek: lupus antikoagulans (LA) a antikardiolipinových protilátek (ACLA).¹⁴ Jejich zvýšené titry jsou spojeny s protrombogenním stavem.¹⁵ V počátcích léčby může olanzapin indukovat přechodné zvýšení hladiny prolaktinu. Hyperprolaktinémie koreluje se zvýšenou hladinou P-selektinu, markeru aktivace krevních destiček.¹⁶

Nepřímým mechanismem působení olanzapinu na vznik TEN mohou být metabolické příznaky. Znamé a při léčbě olanzapinem často přítomné protrombogenní metabolické příznaky jsou hypoglykémie, zvýšená hladina leptinu, dyslipidémie a nárůst hmotnosti.¹⁷

Obezita (BMI nad 30) je spojena s až dvojnásobným rizikem vzniku TEN. Obézní pacienti mají sníženou fibrinolytickou aktivitu a kapacitu. Dále se vyskytují vyšší hladiny F VIII a F IX, které se uplatňují jako prokoagulační faktory.¹⁸ Abdominální obezita je spojena s produkcí mnoha hormonálně aktivních mediátorů vedoucích k prokoagulačnímu a prozánětlivému stavu organismu se zvýšeným rizikem vzniku TEN.¹⁹ V našem souboru byla obezita identifikována u 7 pacientů. Hmotnost pacientů v průběhu léčby olanzapinem statisticky významně vzrostla.

Dalším nepřímým rizikovým faktorem spojeným s medikací olanzapinem je sedace. Dochází ke snížené fyzické aktivitě a tím snížení toku žilní krve. Žilní stáza jako jeden z faktorů Virchowovy triasy riziko vzniku TEN zvyšuje. Míra sedace v našem souboru mohla být ovlivněna přídatnou medikací. V 50 % (n = 5) byly spolu s olanzapinem podávány benzodiazepiny, u 20 % (n = 2) sedující antipsychotikum levomepromazin.

Riziko výskytu TEN během dlouhodobé hospitalizace je dle recentní Leiden Trombophilia Study zvýšeno více než 11krát. Pacienti s psychickou poruchou vyžadují léčbu během hospitalizace často a opakovaně. Délka léčby je v řádu několika týdnů až měsíců. V našem souboru se TEN vyskytla během hospitalizace u 3 pacientů. Během hospitalizace dochází k celkovému snížení fyzické aktivity, jsou často podávány sedativní preparáty v dávkách vyšších než při ambulantní léčbě. Stav pacientů někdy vyžaduje i fyzické omezení. Při fyzickém omezení v podobě kurtače může dojít k poranění či kompresi končetiny. Dochází k venostáze, poškození endotelu cév, což zvyšuje riziko vzniku TEN.²⁰ V našem souboru bylo fyzické omezení končetin přítomno pouze u jednoho z pacientů.

Jako nejrizikovější doba pro výskyt TEN se v literatuře uvádějí první 3 měsíce po zahájení léčby. Toto zjištění se potvrdilo u 30 % pacientů v našem souboru, u 60 % došlo k rozvoji do půl roku od nasazení olanzapinu. Náš výsle-

dek potvrzuje jinými studiemi prokázaný předpoklad, že nejvyšší riziko vzniku TEN je v počátcích léčby antipsychotiky.²¹

Mutace FV Leiden je nejčastěji se vyskytujícím laboratorním rizikovým faktorem pro vznik TEN v běžné populaci. Lze ji detekovat u 20–25 % pacientů s diagnostikovanou TEN. Zjištění odpovídá i nálezu v našem souboru, kde mutace FV Leiden byla prokázána u 20 % (n = 2) případů.

Jedná se o dosud největší soubor pacientů s výskytem TEN při léčbě olanzapinem popsáný v literatuře. Rozšířili jsme tak soubor čtyř pacientů, popsáný v předchozí práci.²² Předností práce je pečlivá diagnostika TEN. Diagnóza TEN byla stanovena pomocí moderních zobrazovacích metod a laboratorním vyšetřením.

ZÁVĚR

Popsali jsme soubor 10 pacientů s výskytem TEN při léčbě olanzapinem. Ve všech případech byly detekovány další klinické nebo laboratorní rizikové faktory. Olanzapin lze považovat za precipitující faktor vzniku TEN. Při jeho podávání je třeba monitorovat klinické známky TEN, zejména při přítomnosti více rizikových faktorů.

Antipsychotika obecně lze považovat za jeden z rizikových faktorů pro vznik TEN. Pacienti s psychózou mají vyšší výskyt kardiovaskulárních rizikových faktorů (obezity, diabetes mellitus, arteriální hypertenze, dyslipidémie a kouření), které s vyšším rizikem vzniku TEN souvisí. V patogenezi TEN je obtížné rozlišit úlohu základního psychiatrického onemocnění, hospitalizace nebo fyzického omezení od působení antipsychotik. Přesné biologické mechanismy zvýšeného rizika TEN při užívání antipsychotik zůstávají stále nejasné.

Při volbě konkrétního antipsychotika zvažujeme přítomnost rizikových faktorů TEN u každého pacienta. Léčbu volíme tak, abychom toto riziko dále nezvyšovali. V průběhu terapie antipsychotiky je nutné riziko vzniku TEN monitorovat a včas iniciovat profylaktická opatření. Diagnostika TEN u psychicky nemocných pacientů může být obtížnější než u ostatní populace. Riziková jedinci léčení antipsychotiky by měli být jasně informováni o možných nežádoucích účincích léčby včetně údaje o klinických příznacích žilní trombózy a plicní embolie s nutností vyhledat lékařskou péči, pokud se tyto příznaky objeví.

U hospitalizovaných imobilizovaných pacientů je třeba stanovit stupeň rizika TEN a přistoupit k preventivním opatřením. Při výskytu klinických symptomů TEN je třeba ihned potvrdit nebo vyloučit tuto diagnózu zobrazovacími a laboratorními vyšetřeními.

Souvislost TEN a antipsychotik je třeba podložit novými prospektivními studiemi s důrazem na kvantifikaci rizika pro jednotlivá antipsychotika a objasnit základní biologické mechanismy.

LITERATURA

1. Cohen A, Agnelli G, Anderson F et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe – The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Throm Haemost* 2007; 98: 756–764.
2. Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk factors for venous thrombosis – current understanding from an epidemiological point of

- view. *Br J Haematol* 2010; 149: 824–833.
3. Masopust J, Malý R, Andrýs C, Vališ M, Bažant J, Hosák L. Markers of thrombogenesis are activated in unmedicated patients with acute psychosis: a matched case control study. *BMC Psychiatry* 2011; 11: 2.
 4. Masopust J, Malý R, Andrýs C, Vališ M, Bažant J, Hosák L. The dynamics of haemostatic parameters in acute psychotic patients: a one-year prospective study. *Psychiatr Danub* 2013; 25: 142–148.
 5. Wallaschofski H, Donné M, Eigenthaler M, Hentschel B, Faber R, Stepan H et al. PRL as a novel potent cofactor for platelet aggregation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5912–5919.
 6. 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.
 7. Barbui C, Conti V, Cipriani A. Antipsychotic drug exposure and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Drug Saf* 2014; 37: 79–90.
 8. Zhang R, Dong L, Shao F, Tan X, Ying K. Antipsychotics and venous thromboembolism risk: A meta-analysis. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44: 183–188.
 9. Masopust J, Malý R, Vališ M. Risk of venous thromboembolism during treatment with antipsychotic agents. *Psychiatry Clin Neurosci* 2012; 66: 541–552.
 10. Wu CS, Lin CC, Chang CM, Wu KY, Liang HY, Huang YW et al. Antipsychotic treatment and the occurrence of venous thromboembolism: a 10-year nationwide registry study. *J Clin Psychiatry* 2013; 74: 918–924.
 11. Ishiguro C, Wang X, Li L, Jick S. Antipsychotic drugs and risk of idiopathic venous thromboembolism: a nested case-control study using the CPRD. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23: 1168–1175.
 12. Shulman M, Njoku Jennifer I, Manu P. Thrombotic complications of treatment with antipsychotic drugs. *Minerva Medica* 2013; 104: 175–184.
 13. 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.
 14. Rosendaal FR. Venous thrombosis: the role of genes, environment, and behavior. *The Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Hematology* 2005; 1–12.
 15. Bhanji NH, Chouinard G, Hoffman L, Margolese HC. Seizures, coma, and coagulopathy following olanzapine overdose. *Can J Psychiatry* 2005; 50: 126–127.
 16. Wallaschofski H, Eigenthaler M, Kiefer M, Donné M, Hentschel B, Gertz HJ 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.
 17. Borch KH, Braekkan SK, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, Størmer J et al. Abdominal obesity is essential for the risk of venous thromboembolism in the metabolic syndrome: the Tromsø study. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 739–745.
 18. Christiansen SC, Lijfering WM, Naess IA, Hammerstrøm J, van Hylckama Vlieg A et al. The relationship between body mass index, activated protein C resistance and risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 1761–1767.
 19. Phillips L, Prins J. The link between abdominal obesity and the metabolite syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2008; 10: 156–164.
 20. Hem E, Steen O, Opjordsmoen S. Thrombosis associated with physical restraints. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 63: 207–208.
 21. Parker C, Coupland C, Hippisley-Cox J. Antipsychotic drugs and risk of venous thromboembolism: nested case-control study. *BMJ* 2010; 341: c4245.
 22. Maly R, Masopust J, Hosak L, Urban A. Four cases of venous thromboembolism associated with olanzapine. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 63: 116–118.

referáty z literatury

Yang LPH

Suvorexant: First global approval

(První globální schválení suvorexantu)
Drugs 2014; 74 (15): 1817–1822

Suvorexant, první perorálně aktivní duální antagonist receptorů orexin-1 a orexin-2, byl vyvinut pro léčbu nespavosti. Změny v hladinách neuropeptidů orexinu A a orexinu B byly spojeny s cirkadiálními rytmy a bdělostí. Neurony produkující orexin v laterálním hypotalamu regulují bdělost signálizací prostřednictvím orexinových receptorů. Je známo, že jejich blokáda podporuje spánek. Suvorexant byl schválen v USA v srpnu roku 2014 pro léčbu dospělých s nespavostí (porucha usínání a porucha udržení spánku). Tento lék je také před registrací v Japonsku. Plánuje se schválení i v jiných zemích celého světa pro tuto indikaci.

Tento článek novozélandského autora z Aucklandu rekapituluje milníky ve vývoji suvorexantu vedoucí k tomuto prvnímu schválení pro nespavost.

Kayhan F, Uguz F, Kayhan A et al.

Bupropion XL-induced motor and vocal tics

(Motorické a hlasové tiky po bupropionu XL)
Clinical Neuropharmacology 2014; 37 (6): 192–193

Tiky jsou stereotypní opakované mimovolní pohyby (motorické tiky) nebo zvuky (hlasové tiky). Ačkoliv o výskytu tiků bylo referováno u několika případů při použití inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu, nebyl dosud žádný případ v souvislosti s léčbou bupropionem s prodlouženým uvolňováním.

Tato kazuistika prezentuje pacienta, u kterého se vyvinuly motorické a hlasové tiky při užívání bupropionu s prodlouženým uvolňováním.

MUDr. Jaroslav Veselý