

# Depresja i jej leczenie a żylna choroba zakrzepowo-zatorowa: trzy przypadki zatorowości płucnej

Depression, its therapy and venous thromboembolism:  
three cases of pulmonary embolism

Waldemar Elikowski<sup>1</sup>, Małgorzata Małek<sup>1</sup>, Marcin Żytkiewicz<sup>1</sup>, Jolanta Kurosz<sup>2</sup>,  
Maria Chłopocka-Woźniak<sup>3</sup>, Krystyna Zawilska<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Oddział Chorób Wewnętrznych, Szpital im. J. Strusia, Poznań; <sup>2</sup>Pracownia Hemostazy, Szpital im. J. Strusia, Poznań; <sup>3</sup>Oddział C Psychiatryczny Dorosłych, Szpital Kliniczny im. K. Jonschera, Poznań; <sup>4</sup>Oddział Chorób Wewnętrznych i Hematologii, Szpital im. J. Strusia, Poznań

## Abstract

The associations between depression and coronary heart disease, especially via platelet hyperactivity, have been widely described. The relationships between depression and venous thromboembolism are less clear. We present three cases of pulmonary embolism (PE) in patients with previously diagnosed depression and discuss possible, depression-related prothrombotic factors, including the impact of psychotropic drugs. A 69 year-old woman, treated with different antidepressants and also antipsychotics, died two months after recurrent PE. Another woman, at the same age, on mirtazapine therapy, developed segmental PE. In a 39 year-old man, taking paroxetine, severe PE required thrombolysis.

**Key words:** venous thromboembolism, pulmonary embolism, depression, psychotropic drugs

Kardiol Pol 2011; 69, 6: 596–599

## WSTĘP

Związki między depresją a chorobą wieńcową są szeroko dyskutowane w piśmiennictwie. Depresja zwiększa ryzyko rozwoju choroby wieńcowej, zaostrzenia jej przebiegu oraz zgonu sercowego [1, 2]. Spośród różnych mechanizmów biologicznych warunkujących te zależności, niektóre (np. zwiększona aktywność płytek krwi, aktywacja prozapalnych cytokin, dysfunkcja śródbłonna naczyniowego [2]) mogą mieć znaczenie także w patogenezie żylny choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE). Częstość występowania VTE u osób z rozpoznaną depresją nie jest znana. Dostępne opisy przypadków obejmują osoby z ciężkim przebiegiem depresji wymagającym leczenia szpitalnego [3, 4]. W szerszym ujęciu zagrożenie VTE obserwowano u chorych z różnymi obciążeniami psychiatrycznymi powodującymi poważny stan ogólny i znaczne ograniczenie aktywności ruchowej (np. katatonii lub złośliwy zespół neuroleptyczny w schizofrenii) [5]. Ponadto analiza objawów ubocznych leczenia psychotropowego tej grupy chorych sugeruje działanie

prozakrzepowe niektórych leków antypsychotycznych I generacji — np. fenotiazyn [6] — i przede wszystkim II generacji — klozapiny i jej pochodnych [7, 8]; te ostatnie bywają też stosowane w depresji opornej na leki antydepresyjne. Wyniki badań uwzględniających stosowanie właściwych leków antydepresyjnych są rozbieżne i wskazują na brak związku z zapadalnością na VTE [6, 9, 10], sprzyjający VTE wpływ różnych antydepresantów [11] lub tylko trójcyklicznych antydepresantów (amitryptylina) [12]. Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRIs), obecnie najczęściej przepisywane leki antydepresyjne, w związku z korzystnym profilem oddziaływania na płytki krwi, są chętnie zalecane przy współistnieniu depresji i choroby wieńcowej [2].

Ważnym zagadnieniem u chorych z depresją lub innymi schorzeniami psychiatrycznymi są problemy diagnostyczne zatorowości płucnej (PE), bowiem objawy podmiotowe PE (duszność, ograniczenie tolerancji wysiłku) mogą być interpretowane jako objawy choroby podstawowej.

## Adres do korespondencji:

dr n. med. Waldemar Elikowski, Oddział Chorób Wewnętrznych, Szpital im. J. Strusia, ul. Szwajcarska 3, 61–285 Poznań,  
tel: +48 61 873 91 58, 873 94 16, faks: +48 61 873 91 60, e-mail: welikowski@wp.pl

Praca wpłynęła: 27.05.2010 r. Zaakceptowana do druku: 30.06.2010 r.

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

**Tabela 1.** Profil ryzyka VTE, z uwzględnieniem stosowanych leków psychotropowych, u prezentowanych chorych z depresją

Lp.	Wiek/płeć (okres od rozpoznania depresji do epizodu VTE)	Leki psychotropowe stosowane przed epizodem VTE*		Inne czynniki ryzyka VTE	
		Antydepresyjne	Antypsychotyczne	Kliniczne	Laboratoryjne
1.	69/kobieta (3 lata do pierwszego epizodu)  (kolejne 12 mies. do drugiego epizodu)	Paroksetyna 20 mg → → Sertralina 100 mg Wenlafaksyna 225 mg Mirtazapina 30 mg Reboksetyna 4 mg  Paroksetyna 20 mg → → Escitalopram 20 mg Mirtazapina 45 mg	Kwetiapina 100 mg      Olanzapina 5 mg → → Kwetiapina 300 mg	Wiek Hospitalizacja***    jw.	Nie badano      LAC
2.	69/kobieta (6 mies.)	Mirtazapina 45 mg	–	Wiek	Brak wykładników trombofilii
3.	39/mężczyzna (14 mies.)	Paroksetyna 40 mg Citalopram 20 mg**	–	Otyłość (BMI 33) Wywiad rodzinny VTE	jw.

\*Podano maksymalne dawki dobowe stosowanych leków; \*\*dodatkowo, niesystematycznie; \*\*\*z powodu zaostrzenia depresji; strzałką oznaczono zmiany leków w obrębie tej samej grupy; VTE — żylna choroba zakrzepowo-zatorowa; BMI — wskaźnik masy ciała; LAC — antykoagulant tarczynowy

Celem niniejszego doniesienia jest zwrócenie uwagi na potencjalne znaczenie depresji i jej leczenia w patogenezie VTE. W wytycznych dotyczących postępowania w PE wśród czynników ryzyka VTE nie wymienia się depresji ani leków psychotropowych.

## OPIS PRZYPADKÓW

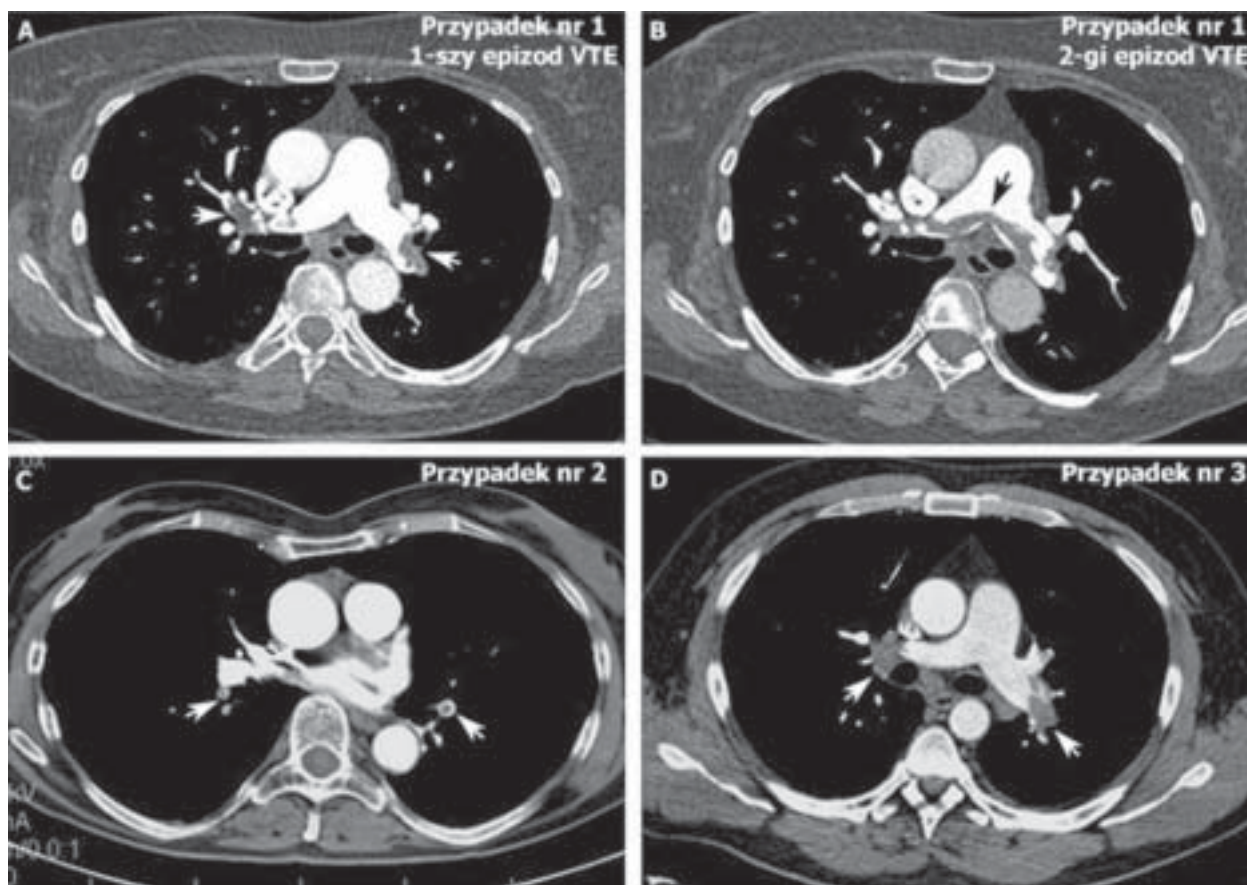
W analizowanych 3 przypadkach depresję rozpoznano co najmniej 6 miesięcy przed wystąpieniem VTE. W ocenie profilu ryzyka VTE uwzględniono stosowane w okresie poprzedzającym VTE leki psychotropowe, inne dane kliniczne oraz pełen zakres badań w kierunku wrodzonej i nabytej trombofilii (tab. 1). Poza łagodnym nadciśnieniem tętniczym u obu kobiet nie stwierdzano innych chorób, przebytych urazów lub operacji w wywiadach. Pierwsza chora była hospitalizowana na oddziale psychiatrycznym przed pierwszym i drugim epizodem VTE, w związku z nawrotami ciężkiej depresji, które wymagały stosowania wielu leków, zarówno antydepresyjnych, jak i antypsychotycznych. Wykryte u niej przeciwciała antyfosfolipidowe (antykoagulant tarczynowy) były prawdopodobnie następstwem terapii antypsychotycznej. Pozostałe osoby przed rozpoznaniem VTE leczono ambulatoryjnie tylko preparatami antydepresyjnymi: drugą kobietę mirtazapiną, mężczyznę głównie paroksetyną. Nie wykazano u nich nieprawidłowości hemostazy osoczowej lub płytkowej. Rozpoznanie PE potwierdzono w wielorządowej tomografii komputerowej klatki piersiowej (ryc. 1). Informacje o przebiegu klinicznym i leczeniu VTE przedstawiono w tabeli 2. Pierwsza chora zmarła 2 miesiące po kolejnym epizodzie VTE, który wystąpił mimo stosowania doustnego anta-

gonisty witaminy K (VKA). Wcześniejsze próby zmniejszenia intensywności leczenia psychotropowego powodowały nasilenie objawów depresji. U pozostałych chorych po epizodzie VTE była możliwa redukcja dawki leku antydepresyjnego lub jego zastąpienie systematyczną psychoterapią i rehabilitacją fizyczną. W trakcie 12–24-miesięcznej obserwacji poszpitalnej nie stwierdzono u nich nawrotu VTE.

## OMÓWIENIE

Nieaktywny tryb życia, nieodpowiednie żywienie i skłonność do nikotynizmu osób z depresją sprzyjają zarówno wzrostowi ryzyka sercowo-naczyniowego [2], jak i ryzyka VTE [5]. Aktywność fizyczna w depresji jest ograniczona w stopniu proporcjonalnym do zaawansowania choroby. Osoby dotknięte najcięższymi jej formami przebywają często przez znaczną część doby w łóżku, bywa, że wymagają wielotygodniowej hospitalizacji.

Podłożem depresji jest zmniejszona dostępność neuroprzekazników, zwłaszcza serotoniny, w obrębie synaps nerwowych w ośrodkowym układzie nerwowym. Serotonina jest także ważnym ogniwnem aktywacji i agregacji płytek krwi. Chociaż należy do słabych agonistów pobudzających płytki, jej działanie zwielokrotnia wpływ ADP, kolagenu i epinefryny [13]. Ponad 90% serotoniny z puli obecnej w organizmie człowieka znajduje się w płytkach, w których występują receptory serotoninowe (5-HT<sub>2</sub>) i białka transportowe, podobne jak w mózgu. Przeważa pogląd, że w depresji zawartość serotoniny w płytkach ulega zwiększeniu, przy obniżeniu jej stężenia w osoczu. Wyrazem aktywacji płytek jest zwiększenie liczby receptorów IIb/IIIa, zwiększona zdolność płytek do



Rycina 1. Obraz tomograficzny zatorowości płucnej u prezentowanych chorych z depresją

Tabela 2. Wybrane dane kliniczne o przebiegu i leczeniu VTE u prezentowanych chorych

Lp.	Objawy DVT	Postać PE — ryzyko wczesnego zgonu*	Leczenie		Obserwacja poszpitalna	
			Ostrej fazy PE	Dalsze	Okres	Powikłania
1.	Prawa kończyna dolna	Pośrednie	UFH	VKA	12 mies.	Nawrót DVT i PE
	Lewa kończyna dolna	Pośrednie	VKA + LMWH**	VKA	2 mies.	Zgon***
2.	Nie stwierdzono	Małe	UFH	VKA (6 mies.)	24 mies.	Brak
3.	Tylko w USG	Wysokie	tPA, UFH	VKA (6 mies.)	12 mies.	Brak

\*Na podstawie objawów klinicznych, echokardiograficznej oceny funkcji prawej komory i oznaczeń troponin sercowych; \*\*dodatkowo przez 3 tyg. w dawce 2-krotnie większej od dawki profilaktycznej; \*\*\*poprzedzony nieterapeutycznymi wartościami INR; VTE — żylna choroba zakrzepowozatorowa; DVT — zakrzepica żył głębokich; PE — zatorowość płucna; tPA — tkankowy aktywator plazminogenu; UFH — heparyna standardowa; LMWH — heparyna drobnocząsteczkowa; VKA — doustny antagonisty witaminy K; INR — wskaźnik protrombinowy

agregacji oraz wzrost osoczowego stężenia czynnika płytkowego 4 i beta-tromboglobuliny. Zakłóconemu obiegowi serotoniny w obrębie synaps nerwowych i w płytkach towarzyszy pobudzenie osi podwzgórze–przysadka–nadnercza, zwiększone stężenia katecholamin i kortyzolu w osoczu, aktywacja prozapalnych cytokin, wzrost stężenia fibrynogenu i białka C-reaktywnego oraz dysfunkcja śródbłonna naczyniowego [2]. Aktywację płytek krwi opisuje się również u chorych z innymi niż depresja obciążeniami psychiatrycznymi, np. w schizofrenii.

Większość leków antydepresyjnych zmniejsza zdolność płytek krwi do agregacji. Jednoczesne stosowanie SSRI i VKA lub kwasu acetylosalicylowego może nawet zwiększać ryzyko krwawień. Przypadki VTE podczas leczenia SSRI (np. paroksetyną, citalopramem, escitalopramem) należą do kazuistyki [14, 15]. Sugeruje się, że zwłaszcza na początku terapii, po zablokowaniu białka transportującego serotoninę może dochodzić do znacznego wzrostu jej stężenia w pobliżu specyficznych podtypów receptorów płytkowych [16]. Nie można wykluczyć podobnych mechanizmów podczas stosowania

innych leków antydepresyjnych: inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny — SNRI (wenlafaksyna) lub inhibitorów wychwytu zwrotnego noradrenaliny — NRI (reboksetyna). Mirtazapina, która należy do antagonistów receptorów alfa-adrenergicznych oraz serotoninowych (N<sub>1</sub>SSA), charakteryzuje się szczególną zdolnością do aktywacji systemu TNF-alfa. Pojedyncze opisy VTE kojarzone z mirtazapiną [17, 18] uzupełniają wiele przypadków, które można znaleźć w rejestrach działań niepożądanych leków [19]. Prozakrzepowe działanie trójcyklicznych antydepresantów może wynikać z podobieństwa strukturalnego do fenotiazyn [11].

Żylna powikłania zakrzepowo-zatorowe leków antypsychotycznych, zwłaszcza II generacji (klozapina, olanzapina, kwetiapina, risperidon), są bardziej znane od wyżej omówionych [7, 8]. Właściwym wskazaniem dla leków antypsychotycznych jest schizofrenia i inne psychozy, jednak są one także zalecane chorym z depresją [7]. Mechanizm prozakrzepowego działania klozapiny wg niektórych autorów może zależeć od stymulacji wytwarzania przeciwciał antyfosfolipidowych [16]. Zwiększone ryzyko VTE obserwuje się głównie w pierwszych miesiącach leczenia [20]. Ponadto leki antypsychotyczne sprzyjają VTE poprzez istotny przyrost masy ciała oraz wzrost stężenia homocysteiny, leptyny i prolaktyny [7].

Ocenę znaczenia poszczególnych leków psychotropowych w patogenezie VTE utrudnia równoległe lub naprzemienne stosowanie różnych preparatów [3, 4, 7, 21, 22]. Politerapia sprzyja sumowaniu się odmiennych mechanizmów prozakrzepowych leków i prowadzi do wzmożonego efektu sedacyjnego. Ponadto niektóre SSRI (np. paroksetyna) należą do silnych inhibitorów cytochromu P 450, który uczestniczy w metabolizmie leków antypsychotycznych [22]. Przebieg PE u osób z depresją czy, analizując szerzej, u chorych z obciążeniami psychiatrycznymi jest często ciężki i obciążony dużą śmiertelnością [11, 21]. Wynika to m.in. z opóźnionego rozpoznawania PE w tej grupie chorych. Sugeruje się, że część nagłych zgonów przypisywana proarytmicznemu działaniu leków psychotropowych (głównie w mechanizmie wydłużonego odstępu QT) może być spowodowana ostrą PE [5].

## WNIOSKI

Istnieją przesłanki, że depresja sprzyja występowaniu VTE, choć związki między tymi chorobami są mniej wyraziste niż między depresją a chorobą niedokrwinną serca. W najcięższych postaciach depresji związanych ze znacznym ograniczeniem aktywności ruchowej i koniecznością hospitalizacji wskazana jest pierwotna profilaktyka VTE. Niektóre leki psychotropowe, zwłaszcza antypsychotyczne II generacji (rzadko antydepresyjne), mogą zwiększać u wybranych osób ryzyko VTE. Rozpoznanie VTE lub stwierdzenie u chorego obecności kilku jej czynników ryzyka przemawiają za ostrożnym stosowaniem powyższych leków.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

## Piśmiennictwo

1. Lichtman JH, Bigger Jr JT, Blumenthal JT et al. Depression and coronary heart disease: recommendations for screening, referral, and treatment from the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Psychiatric Association. *Circulation*, 2008; 118: 1768–1775.
2. Pozuelo L, Zhang J, Franco K et al. Depression and heart disease: what do we know, and where we are headed? *Clev Clin J Med*, 2009; 76: 59–70.
3. Arnone D, Hansen L, Davies G. Pulmonary embolism and severe depression. *Am J Psychiatry*, 2002; 159: 873–874.
4. Llano DA, Abernethy RS. Severe depression, obsessive-compulsive disorder, and pulmonary embolism. *Psychosomatics*, 2004; 45: 364–365.
5. Van Neste EG, Werbruggen W, Leysen M. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in psychiatric settings. *Eur J Psychiatry*, 2009; 23: 19–30.
6. Zornberg GL, Jick H. Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: a case control study. *Lancet*, 2000; 356: 1219–1223.
7. Liperoti R, Pedone C, Lapane KL et al. Venous thromboembolism among elderly patients treated with atypical and conventional antipsychotics agents. *Arch Intern Med*, 2005; 165: 2677–2682.
8. Jönsson AK, Horváth-Puhó E, Hägg S et al. Antipsychotics and risk of venous thromboembolism: a population-based case-control study. *Clin Epidemiol*, 2009; 1: 19–26.
9. Ray JG, Mamdani MM, Yeo EL. Antipsychotic and antidepressant drug use in the elderly and the risk of venous thromboembolism. *Thromb Haemost*, 2002; 88: 205–209.
10. Lacut K, Le Gal G, Couturaud F, Cornily G et al. Association between antipsychotic drugs, antidepressant drugs and venous thromboembolism: results from the EDITH case-control study. *Fund Clin Pharmacol*, 2007; 21: 643–650.
11. Parkin L, Skegg DC, Herbison GP et al. Psychotropic drugs and fatal pulmonary embolism. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2003; 12: 647–652.
12. Jick SS, Li L. Antidepressant drug use and risk of venous thromboembolism. *Pharmacotherapy*, 2008; 28: 144–150.
13. Galan AM, Lopez-Vilchez I, Diaz-Ricard M et al. Serotonergic mechanisms enhance platelet-mediated thrombogenicity. *Thromb Haemost*, 2009; 102: 511–519.
14. Kurme A, Ertugrul A, Yagcioglu AEA et al. Venous thromboembolism and escitalopram. *Gen Hosp Psychiatry*, 2004; 26: 481–483.
15. Pantel J, Schröder J, Eysenbach K et al. Two cases of deep vein thrombosis associated with combined paroxetine and zotepine therapy. *Pharmacopsychiatry*, 1997; 30: 109–111.
16. Ramot Y, Nyska A. Drug-induced thrombosis — experimental, clinical, and mechanistic considerations. *Toxicol Pathol*, 2007; 35: 208–225.
17. Zink M, Knopf U, Argiriou S et al. A case of pulmonary thromboembolism and rhabdomyolysis during therapy with mirtazapine and risperidone. *J Clin Psychiatry*, 2006; 67: 835.
18. Tam DWH. Sudden death from pulmonary hypertension in a depressed patient: a case report. *Honk Kong J Psychiatry*, 2009; 19: 155–158.
19. [www.ehealthme.com/ds/mirtazapine/pulmonary+embolism](http://www.ehealthme.com/ds/mirtazapine/pulmonary+embolism).
20. Walker AM, Lanza LL, Arellano F et al. Mortality in current and former users of clozapine. *Epidemiology*, 1997; 8: 671–617.
21. Farah RE, Makhoul NM, Farah RE et al. Fatal venous thromboembolism associated with antipsychotic therapy. *Ann Pharmacother*, 2004; 38: 1435–1438.
22. Borras L, Eytan A, de Timary P et al. Pulmonary embolism associated with olanzapine and risperidone. *J Emerg Med*, 2008; 35: 159–161.