

ZÁVAŽNÉ ZÍSKANÉ CHLOPŇOVÉ SRDCOVÉ CHYBY PO ANOREKTIKÁCH – ANTIDEPRESÍVACH – MOŽNÉ RIZIKÁ DLHODOBEJ FARMAKOTERAPIE OBEZITY A DEPRESIE

Juraj Hrnčiar, František Kovář, Pavol Kmeč, Mária Hrnčiarová

Interná klinika NFDR a SSÚSCH, Banská Bystrica

Popisuje sa prípad získanej závažnej aortálnej chlopňovej chyby u 51 ročného muža, ktorý nikdy neprekonal reumatickú horúčku ani iné manifestované zápalové ochorenie endomyokardu. Počas dlhodobého sledovania pre WPW syndróm nebola chlopňová chyba s určitou prítomnosťou a vznikla v posledných 4 rokoch, keď užíval 2 r. rôzne antidepresíva III. generácie typu SSRI a naposledy anxiolytiká benzodiazepínového typu (Xanax tab.). Podáva sa prehľad problematiky získaných chlopňových chýb po anorektikách-antidepresívach z literatúry. Zdá sa, že získané chlopňové chyby z tkanivového pôsobenia nadbytku serotonínu by mohli vzniknúť nielen po anorektikách typu fenteramínu a fenfluramínu, ale aj po anorektikách a antidepresívach III. generácie, pôsobiacich cez selektívnu inhibíciu spätného vychytávania serotonínu (SSRI) a adrenalínu (SNRI) na synapsách a nervových zakončeníach v tkanivách, hoci literatúra tieto riziká zatiaľ ešte neuvádza.

Kľúčové slová: depresia, obezita, anorektiká-antidepresíva, serotonín, získané chlopňové chyby.

SERIOUS ACQUIRED VALVULAR DEFECTS FOLLOWING THE USE OF ANORECTICS-ANTIDEPRESSANTS – POSSIBLE RISKS OF LONG-TERM PHARMACOTHERAPY OF OBESITY AND DEPRESSION

A case is reported of serious acquired aortic valve defect in a 51-year-old man who has never experienced rheumatic fever nor any other inflammatory disease of the endocardium. In the course of a long-term follow-up for WPW syndrome, the valvular defect was not present and it must have developed during the past four years when the patient used third generation SSRI antidepressants for two years as well as benzodiazepine anxiolytics (Xanax tablets). An overview of literature on acquired valvular defects following the use of anorectics-antidepressants is presented. Acquired valvular defects due to the action of excess serotonin in tissues seem to result not only from anorectics such as fenteramine and fenfluramine, but also from anorectics and antidepressants of the third generation acting by selective serotonin (SSRI) and nor-epinephrine (SNRI) reuptake inhibition at synapses and nerve endings in tissues; the literature, however, still fails to mention these risks.

Key words: depression, obesity, anorectics, antidepressants, serotonin, acquired valvular defects.

Klin Farmakol Farm 2006; 20: 158–161

Úvod

Obezita je pandemické, expandujúce celoživotné ochorenie, je jednou z hlavných zložiek syndrómu inzulinovej rezistencie, **Reavenovho syndrómu X**, resp. v súčasnosti tzv. **metabolického syndrómu**. Tento multifasetový syndróm predstavuje aglomeráciu hlavných rizikových faktorov aterotrombogenézy a teda perspektívu aj náhlych cievnych príhod koronárnych a cerebrovaskulárnych, ktoré ostávajú jednou z hlavných príčin morbidít, invalidity a mortality aj v našej spoločnosti. Koncom minulého storočia sa objavili správy o vzniku početných, závažných, získaných chlopňových chýb, ktoré museli byť operované, po dlhodobom užívaní anorektík typu fenfluramínu a fenteramínu pri liečbe obezity. FDA v r. 1997 na základe takýchto informácií tieto lieky zakázala ďalej predpisovať a výrobcovia (napr. firma Servier Izolpan) liek z trhu nielen v USA, ale aj v EÚ po dlhoročnom užívaní stiahla. Fenfluramín ako derivát amfetamínu bol tiež v r. 1962 pôvodne vyvíjaný Bergim ako liek proti depresii a len neskôr (r. 1973) bola jeho indikácia rozšírená ako anorektikum aj na krátkodobú liečbu obezity. Podobne sa ako antidepresívum vyvíjal aj sibutramín, ktorý sa aj v súčasnosti

časnosti naďalej odporúča ako anorektikum pri dlhodobom liečbe obezity. Podobne ako obezita aj depresia je pandemickým, masovým ochorením v modernej spoločnosti, ktoré vyžaduje tiež dlhodobú a opakovanú liečbu antidepresívami, ktorých poznáme v súčasnosti už tri generácie (1–5)!

Zvýšené hladiny serotonínu a jeho proinflatórný efekt dominuje v patogenéze vzniku získaných chlopňových chýb pravého srdca a pľúcnej hypertenzie aj pri karcinoide GIT i pri dlhodobom užívaní fenfluramínu samostatne, či v kombinácii s fenteramínom, ktorý bol ako anorektikum zavedený do praxe už v r. 1959 pri liečbe obezity (3, 4). Či by tak mohlo byť aj u sibutramínu a u antidepresív súčasnej III. generácie typu SSRI (selective serotonin reabsorption inhibitors) nie je jasné. Na túto možnosť poukazuje aj náš nižšie popísaný prípad vzniku ťažkej aortálnej chlopňovej chyby v priebehu 4 rokov u 51 ročného pacienta, používajúceho okrem bezodiazepínových anxiolytík (Xanax), antidepresíva III. generácie pri liečbe anxiózne-depresívnych stavov. Postihnutie srdcových chlopní pri našich predchádzajúcich opakovaných vyšetreniach na WPW syndróm, naposledy pred štyrmi rokmi, nebolo u tohto pacienta s istotou prítomné a te-

raz bez toho, že by pacient bol prekonal reumatickú horúčku alebo akúkoľvek manifestovanú endomyokarditídu, jeho získaná závažná aortálna chyba je neodkladne indikovaná po komplexnom zhodnotení klinického stavu, EKG, echokardiografie, ergometrie, koronarografie a vyšetrení karotíd na náhradu umelej aortálnej chlopne.

Popis prípadu

Pacient, narodený 1954, nebýval vážnejšie nikdy chorý, netrpel na anginy, v detstve ani neskôr neprekonal reumatickú horúčku. Dlhodobejšie bol sledovaný na Internej klinike nemocnice F. D. Roosevelta v Banskej Bystrici na náhodný nález WPW syndrómu bez paroxysmov tachykardie. Počas hospitalizácie a pri ambulantných vyšetreniach na internej klinike (posledne pred 4 rokmi) nebola zistená klinicky ani echokardiograficky žiadna chlopňová chyba. Na srdci nebol prítomný žiaden šelest, len na EKG bola od detstva pozitívna preexitačná vlna delta vo zvodoch I, II, aVL a V3-6. QRS komplex bol o ňu rozšírený a PQ-interval naopak skrátený, bez subj. i objektívne zachytených extrasystol alebo záchvatov tachykardie. Pre bolesti žalúdka a nafukovanie bol

pacient hospitalizovaný pred 4 r. na Internej klinike nemocnice F. D. Roosevelta v Banskej Bystrici a bol mu zistený ulcus bulbi duodeni. Liečený bol inhibítormi protónovej pumpy, t. č. je bez obtiaží. Posledná GFS kontrola v novembri 2005 a opakované t. r. pred kardiologickým zákonom zisťuje len papuloaftózu, antrálnu gastropatiu a bulbitídu s pozitívitou *Helicobacter pylori*. Bola mu preto indikovaná kúra Helicidom. Počas poslednej hospitalizácie sa ne-našla žiadna chlopňová chyba, ani dentálne a ORL fokusy. Pretože trpel anxiózne-fobickými a depresívnymi stavmi je dlhodobo liečený aj na psychiatrickej ambulancii. Najprv bral asi 2 r. rôzne antidepresíva III. generácie, typu SSRI, posledné dva roky bez prerušenia benzodiazepínové anxiolyticum Xanax tabl. V r. 2005 bol vyšetrený na kardiologickej ambulancii pre námahové dyspnoe podľa miesta bydliska a tam mu zistili už závažnú aortálnu chybu. Bol preto poslaný na SSÚSCH v Banskej Bystrici s aspektom potreby operácie aortálnej chlopne. Tu sa vykonalo nové komplexné kardiologické vyšetrenie, z ktorého vyberáme:

Pacient neudáva bolesti na hrudníku, ani dyspnoe v pokoji, nikdy neodpadol, bežnú námahu tiež toleruje. Dýchanie je čisté. **Srdce:** akcia pravidelná, na aorte drsný (neprehliadnuteľný) systolický šelest s propagáciou do karotíd a jemný diastolický, dekrescendový šelest s propagáciou k dolnému pólu sternu. TK 140/90, známky dekompenzácie neprítomné. **EKG:** sínusový rytmus, 71/min, PQ=160, QRS 80, QT 360, AQRS-30 st., depresia ST seg I, AVL, delta vlna pozit. v I, II, aVL a V3-6. **Echokardiografia:** koncentrická hypertrofia LK, EDDLK 54, LP 40, IVS 14 mm, EF 60 %, bez asynergie, aortálna chlopňa s výraznými pozápalovými zmenami, zhrubnuté cípky, kalcifikáty v anule, významná aortálna stenóza, instt. PG 91 mm Hg, AVA 0,70 cm², anulus 20–21 mm, nedilatovaná ascendntná aorta, aortálna regurgitácia I. st, stopová tricuspidálna regurgitácia bez pulmonálnej hypertenzie, perikard bez efúzie. **Ergometria:** 7 METS, ST depresia anterolaterálne, inverzia T vo V3–6 pri záťaži. ST-segment pri delta vlne ťažko hodnotiteľný. Počas záťaže bez ektopie, v zotavovacej fáze v úvodných minútach SVES aj triplety, ako aj sporadické KES, komplexné formy neprítomné. **Holter:** počas 24 hodinového monitorovania prítomný sínusový rytmus s delta vlnou v prekordálnych zvodoch, priemerná srdcová frekvencia 65/min, maximálna frekvencia 101/min., minimálna v noci 44/min., Zachytená 1 KES/24 hod., zo supraventrikulárnej ektopie zachytených 8 SVES, paroxysmus nepozorovaný, RR interval bez abnormalít. **Spirometria:** normálny nález, **Sonografia karotíd:** bez stenózy bilaterálne. **Koronarografia:** normálny odstup koronárnych artérií, LCA: krátky kmeň bpn, RIA a RCX okrajové nerovnosti, RCA nedominant-

ná. **Laboratórne:** FW 12/38, Glykémia 4,9, kreatinín 90, urikémia 301, Celkové bielkoviny 71, albumín 43, Bi 17,1, ALT 1,1, GMT 0,29, ALP 1,03, Cholesterol 5,4, TG 1,82, HDL 1,19, Na 140, K 4,44, Cl 105, PTC 111.03 %, FBG 2,88, moč negat, KO v norme, HbsAg a ASLO negat, BWR a HIV negat.

Záver vyšetrenia

Aortálna stenóza, hemodynamicky významná, aortálna insuficiencia I st, stopová regurgitácia valvulae tricuspidalis, WPW syndróm bez paroxysmov tachykardie, papuloaftózna gastropatia – antrálna forma s pozitívou HP po liečbe, mierna androidná obezita (BMI = 28), anxiózne-depresívny syndróm. Pre závažnosť aortálnej chyby, prevážne stenózy je indikovaná náhrada aortálnej chlopne. Zárok sa vykonal 2. marca 2006. Makroskopický obraz aortálnej chlopne operujúcemu chirurgovi (Dr. Seleštiansky) pripomínal skôr poreumatickú stenózu aortálnej chlopne so zrastením jej cípov a kalcifikáciami v anule! **Histológia** (Dr. Ján Koreň): V excíziách aortálnej chlopne sa nachádza široká vrstva hyalinizovaného hustého kolagénneho väziva fibróznej vrstvy chlopne, bez dystrofických kalcifikácií a tenšia subendotelová spongiózna vrstva tvorená riedkym myxoidným tkanivom, väčšinou s „aktivovanými“ zaoblenejšími fibroblastami (histologické zmeny sú podobné zmenám ako sa pozorovali u valvulopatií pri karcinoidnom syndróme, či po fenfluramíne). Skutočnosť však je taká, že pacient s istotou ešte pred 4 rokmi žiadnu valvulopatiu nemal a neprekonal žiaden identifikovateľný reumatický alebo iný zápalový proces endomyokardu. Nebral fenfluramín! Užíval však najmenej dva posledné roky antidepresíva typu SSRI a t. č. benzodiazepínové anxiolytiká!

Diskusia

Nežiaduce účinky antidepresív či anorektík pri dlhodobej farmakoterapii expandujúcej pandémie obezity a depresie v modernej, spotrebnej spoločnosti sa spozorovali koncom minulého storočia. U obezity sa tieto lieky indikujú v redukčných režimoch z dôvodov znižovania chuti do jedla. Dostali preto názov anorektiká, hoci väčšina z nich sa pôvodne vyvíjala ako antidepresíva (1–3). V súčasnosti sú na trhu už tri generácie antidepresív. Prvé dve z nich pôsobia mechanizmom zvýšeného uvoľňovania katecholamínov a serotonínu a súčasnou inhibíciou aj ich spätného vychytávania na nervových synapsách a zakončeníach v tkanivách. Týmto mechanizmom stúpajú v NS a tkanivách hladiny týchto neuromediátorov, ktoré, ako sa predpokladá, potom zvýšene spotrebúvajú počty svojich špecifických receptorov, čím dochádza k fenoménu „down regulation“ receptorov. V CNS sa efekt prejaví antidepresívnym účinkom, ale aj znižovaním chuti do jedla a inými žiaducimi i nežiaducimi účinkami

hlavne z nadbytku serotonínu v tkanivách ako vznikom pulmonálnej hypertenzie a získaných chlopňových chýb, prevažne regurgitácií. Tieto zvýšene uvoľňované a znížené späť vychytávané neuromediátory sa musia zvýšene metabolizovať obvyklou cestou, t. j. zásahom monoaminoxydáz (MAO), ktorých súčasná farmakologická inhibícia je potom zdrojom aj významných ďalších nežiaducich účinkov antidepresív a anorektík. Preto sa inhibítory MAO stali absolútne kontraindikované v kombinácii s antidepresívami-anorektikami a to aj tretej generácie, ba vyžaduje sa najmenej 14 denná pauza od ich prerušenia do začatia aplikácie inhibítorov MAO. Súčasná tretia generácia moderných antidepresív pôsobí už len selektívnou inhibíciou spätného vychytávania serotonínu (SSRI) a preto ich účinnosť by mala byť cielenejšia, selektívnejšia a mala by mať aj menej nežiaducich účinkov z nadmerného pôsobenia serotonínu v tkanivách. Nástup klinického účinku týchto antidepresív sa nedosahuje hneď, ale až asi po 10–20 dňoch aplikácie. Liečba sa obvykle z indikácie depresie odporúča na mesiace až roky, často v opakovaných cykloch, čo umožňuje prolongovaný fibroproliferatívny efekt nadbytku serotonínu v rôznych tkanivách. Vysadenie lieku sa musí diať postupným znižovaním dávok (1, 6–10). Antidepresíva typu SSRI sú odporúčané a používané aj pri dlhodobej liečbe obsedantno-kompulzívnej poruchy aj u detí a mládeže (sertralín, fluoxetín, fluvoxamín, klomipramín). V nezávislej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdií POTS (11) pri liečbe obsedantno-kompulzívnej poruchy sertralínom u mládeže sa ako najčastejšie nežiaduce účinky zistili: zníženie chuti do jedla, nauzea, bolesti žalúdka a hnačky, čo jasne poukazuje na účinok nadbytku serotonínu, s ktorým by sa potom mohol viazať aj vznik získaných chlopňových chýb a pľúcnej hypertenzie aj po týchto SSRI. Podobne obezita je tiež celoživotné pandemické ochorenie. Po zákaze FDA ďalej predpisovať fenfluramín a fenteramín na trhu ako anorektikum ostal len sibutramín. Aplikácia sibutramínu je aj tu dlhodobá a opakovaná. Jeho pôsobenie je duálne a realizuje sa tiež inhibíciou reabsorpcie serotonínu i noradrenalínu, t. j. ide o anorektikum typu SNRI!

História získania chlopňových chýb a pľúcnej hypertenzie z tkanivového nadbytku serotonínu však začala omnoho skôr, keď sa pozorovalo, že dlhodobý nadbytok serotonínu sa patogeneticky uplatňuje nielen v nervovom systéme, ale aj v iných tkanivách, ako nám to názorne demonštrujú príznaky z nadprodukcie serotonínu niektorými karcinoidmi GIT (12). Obvyklé prejavy „flushes“ s hyperkinézou GIT a hnačkami po vzniku serotonín nadmerne produkujúcich metastáz v pečeni sa často rozširujú o príznaky pľúcnej hypertenzie a o vznik získaných chlopňových chýb pravého srdca (regurgitácia valvulae tricuspidalis, arteria pulmonalis) zrejme sti-

muláciou fibrotizácie a deformácie chlopni a ich chord nadmerným proinflatórnym pôsobením serotonínu, ktorý produkovaný z pečenných metastáz karcinoidu sa vyhýba obvyklému zmetabolizovaniu v pečeni a smeruje priamo do pľúc a pravého srdca. Chlopňové chyby ľavého srdca tu nevznikajú. Aby vznikli systémové prejavy nadmerného pôsobenia serotonínu a zmeny na chlopni aj ľavého srdca, potrebné je prekonať ešte ďalšie veľkokapacitné tkanivo, metabolizujúce serotonín (5-hydroxytryptamín), akým sú pľúca. K tomu však u karcinoidu prakticky nikdy nedôjde s výnimkou prípadov, kde sú prítomné skraty medzi pravým a ľavým srdcom (defekty prepážky) alebo, ak karcinoid primárne vychádza z pľúcneho tkaniva. Preto chlopňový aparát ľavého srdca u karcinoidu GIT býva výnimočne postihnutý, ale pľúcna hypertenzia a chlopňové chyby pravého srdca sú naopak časté.

Závažné získané chlopňové chyby ľavého srdca boli popísané po dlhodobej systémovej aplikácii nielen anorektík, ale aj námeľových alkaloidov ako ergotamínu a metylsergidu, ktoré sa indikujú na liečbu migrény a ktoré pôsobia tiež cez serotonínový mechanizmus. Vznik závažných získaných chlopňových regurgitácií sa pozoroval najmä po niektorých antidepresívach I. a II. generácie a anorektikách, pôsobiacech cez serotonínový mechanizmus pri dlhodobej liečbe obezity najmä fenfluramínom, dexfenfluramínom a fenteramínom a pod. (3, 4, 13–18). Vyššia koncentrácia serotonínových (5 hydroxytryptamínových) receptorov typu 5HT-2B v srdcových chlopniach môže predisponovať k častejšiemu vzniku valvulárnej fibrózy a k vzniku charakteristických zmien na chlopniach, ktoré sa makroskopicky i histologicky odlišujú od prekonaného reumatického zápalu (3, 4, 19). Makroskopicky sú chlopne lesklé biele, akoby nafúknuté („stuck on“ vzhľadu), ich cíp a chordy sú fibroticky zhrubnuté, skrátené a tuhé, komisúry zrasené, neraz s kalcifikáciami. Histologicky ide o proliferáciu hladkých svalov a fibroblastov, zmnoženie avaskulárneho fibrózneho tkaniva bez elastických fibril s myokardiálnou fibrózou, adherentnými plakmi, s proliferujúcimi myelofibroblastami a s abundantnou extracelulárnou matrix (4, 12). Analogický obraz sa našiel aj u nášho pacienta.

Fenfluramín bol tiež pôvodne vyvíjaný ako antidepresívum. Po rozšírení jeho indikácie ako anorektika u obezity a najmä po aplikácii vyšších, po 3 mesiace neprerušovaných dávok, napr. v USA sa začali prejavovať závažné nežiaduce kardiovaskulárne účinky na ľavom srdci, ako postihnutie mitrálny a aortálnej chlopne a ich závesného aparátu s pomerne rýchlym vznikom závažných aortálnych i mitrálnej chýb, prevážne regurgitácií, menej stenóz, a to už po niekoľkých mesiacoch používania. Prvých 24 dobre dokumentovaných prípadov získaných chlopňových

chýb pravého i ľavého srdca popísala Connollyová z Mayo clinic v roku 1997 a neskôr aj iní (3, 4, 12). Podľa retrospektívnej analýzy Teramaea a Connollyovej a spol. z r. 2000 zo 191 pacientov s valvulopatiami, navodenými anorektikami bolo symptomatických 43%. Patologický echokardiogram v zmysle aortálnej regurgitácie malo 81%, mitrálnu regurgitáciu 18% a tricuspidálnu regurgitáciu 10%. Najprv sa predpokladalo, že až tretina pacientov liečených anorektikami viac ako 3 mesiace má valvulárne regurgitácie. Metaanalýzou publikovaných štúdií sa ukázalo, že najmenej 1 z 8 pacientov, ktorý užíval anorektiká viac ako 90 dní má získané chlopňové regurgitácie. Pred začatím liečby fenfluramínom títo pacienti určite nemali, podobne ako náš pacient, žiadne chlopňové chyby a získali ich v priebehu priemerne 12 mesačnej neprerušenej terapie fenfluramínom (naš pacient SSRI a bezodiazepínového anxiolitika). Pred 4 rokmi náš pacient nemal žiadnu valvulopatiu a nikdy neprekonal reumatickú horúčku alebo iné zápalové ochorenie endomyokardu. Postupne bolo FDA hlásených viac ako 100 podobných, na chlopne operovaných pacientov, ktorí dlhodobo užívali anorektikum fenfluramín. Štyria pacienti pri operácii zomreli a jeden ďalší zomrel na komplikáciu bakteriálnej endokarditídy. Kahn a spol. (22) našiel po anorektikách valvulárne regurgitácie u 22,7% proti 1,3% u neliečených a Jick a spol. (23) len u 35 na 10 000. Samotná pľúcna hypertenzia (nad 40 mmHg) sa našla u 13% a v kombinácii s valvulopatiou v 71%. Gardin a spol. (8) uverejnili štúdiu z 25 amerických kardiologických stredísk na 1 640 pacientoch (75% prípadov tvorili obežné ženy, BMI 35 $\pm$ 7,4 kg/m²) o výskyte valvulárnych abnormalít následkom vystavenia dlhodobému účinku anorektík u pacientov, ktorí brali anorektiká najmenej 30 a viac dní v priebehu predchádzajúcich 14 mesiacov (dexfenfluramín alebo kombinácie fenteramínu/fenfluramínu) indikovaných pri liečbe obezity. 539 anorektikami neliečených pacientov slúžilo ako kontroly. Priemerná dĺžka terapie bola len 6,0 $\pm$ 3,3 mesiaca v skupine liečených dexfenfluramínom a 11,9 $\pm$ 10,4 mesiacov v skupine s kombináciou fenteramínu/fenfluramínu. Hodnotila sa echokardiograficky prítomnosť regurgitácie a zhrubnutia na chlopniach. Regurgitácie sa našli u liečených dexfenfluramínom v 8,9% (RR = 2,18, 95% interval spoľahlivosti 1,33 – 3,59) a u liečených kombináciou fenteramínu/fenfluramínu v 13,7% (RR = 3,34, 95% CI = 2,09 – 5,36), kým u anorektikami neliečených kontrol bol výskyt regurgitácie len v 4,1% (P < 0,001). Nenašli sa ale štatisticky významné rozdiely medzi oboma skupinami vo výskyte zhrubnutia a zníženej mobility ktorejkoľvek, pomocou NMR doplnkovo vyšetrené chlopne, ani vo vypočítanom systolickom TK v pľúcnici a v ejekčnej frakcii (EF) ľavej komory. Výskyt srdcových infarktov, chronického kongestívneho srdcového zlyhania a ventrikulárnych

arytmií tiež bol v oboch skupinách analogický. Autori z toho uzavierajú, že po anorektikách sa signifikantne častejšie vyskytujú echokardiograficky identifikované závažné regurgitácie na srdcových chlopniach.

Pretože v USA sa vtedy mesačne realizovalo okolo 18 miliónov preskripcií fenfluramínu a vo svedectve pre vyše 70 miliónov pacientov, tieto fakty boli nakoniec podnetom k tomu, že FDA v septembri r. 1997 fenfluramín kontraindikovala ďalej predpisovať a výrobca ho z trhu nielen v USA, ale aj v EÚ po dlhoročnom užívaní stiahol (2, 3, 6, 9). Aj novšie indikácie kombinácie fenfluramínu 60 mg s fenteramínom 15 mg u obezity, kde sú dávky pri zachovaní anorektického efektu znížené na polovicu, sú tiež rovnako rizikové z hľadiska vzniku chlopňových regurgitácií a pulmonálnej hypertenzie. Z kategórie anorektík na trhu v súčasnosti zostal len sibutramín, ktorý pôsobí duálne ako inhibítor spätného vychytávania serotonínu i noradrenalínu, t.j. ide o anorektikum typu SNRI (7).

Podobne aj v Európe, kde sa používali skôr nižšie dávky anorektík s prerušovaním terapie po troch mesiacoch, sa pozoroval po fenfluramíne analogický vznik chlopňových regurgitácií a až 10 násobný vzostup prípadov pulmonálnej hypertenzie, ktorá ale po prerušení liečby sa obvykle upravila. Chlopňové chyby po prerušení liečby tiež neprogredujú alebo aj mierne regredujú. S anorektikami asociované valvulopatie doprevádzala aj vyššia dýchavičnosť a skoršie srdcové zlyhanie (9, 13, 14, 15).

Tieto fakty nastoľujú otázku, či by aj sibutramín ako SNRI a antideresíva III. generácie, ako SSRI, pri odporúčaní obvyklej dlhodobej liečby obezity, depresie a obsedantno-kompulzívnej poruchy u detí a mládeže nemohli mať podobné závažné, nežiaduce kardiovaskulárne komplikácie a riziká, viazané na pôsobenie zvýšených hladín serotonínu v tkanivách. Vylúčiť to a priori z mechanizmov účinku sibutramínu a antidepresív aj III. generácie nemožno, pretože práve nadmerný účinok serotonínu v tkanivách, podmienený jeho zvýšeným uvoľňovaním a/alebo znížením spätného vychytávania je zrejme zodpovedný za vznik valvulopatií a pľúcnej hypertenzie u karcinoidu, po anorektikách typu fenfluramínu a fenteramínu a po antidepresívach I. a II. generácie. Ako je to u antidepresív III. generácie s istotou nevieme, pretože sa problém sledoval cielene zatiaľ len ojedinele. Napr. Mast a spol. (19) podrobili analýze 5 437 pacientov indikovaných z rôznych dôvodov na echokardiografické vyšetrenie na prítomnosť výskytu mitrálnej a aortálnej regurgitácií. Z nich 292 bralo SSRI. Porovnali túto skupinu s tými, ktorí SSRI nebrali a zistili, že prevalencia mitrálnej a aortálnej regurgitácie sa v oboch skupinách štatisticky významne nelíšila. Z toho odvodili záver, že zatiaľ chýbajú dôkazy o tom, že by užívanie aj antidepresív III. ge-

nerácie typu SSRI bolo spojené so zvýšeným výskytom podobných chlopňových chýb, aké sa pozorovali u karcinoidu, po anorektikách a antidepresívach I a II. generácie. Táto štúdia má však, ako si uvedomujú aj autori, viaceré obmedzenia, najmä, že je ne-cielená a retrospektívna. Na možnosť vzniku chlopňových chýb po SSRI poukazuje aj náš vyššie popísaný prípad. Benzodiazepíny (pacientom užívaný Xanax) takýto efekt by totiž asi nemali mať, pretože pôsobia cez facilitáciu GABA-ergných neurotransmisíí. Po SSRI a SNRI však stúpajú v tkanivách hladiny práve serotonínu na možnú patogennú úroveň. Mali by sa preto realizovať v tomto smere ciele, placebo kontrolované, nezávislé štúdie. V praxi by zatiaľ mala platiť výzva na periodické (pred zahájením terapie a aspoň 1 x za 3–6 mesiacov liečby) kardiologické sledovanie pacientov dlhodobo užívajúcich nielen antidepresíva I. a II. generácie, ale aj sibutramín a antidepresíva III. generácie, pôsobiace ako SSRI, či SNRI. Len z takýchto štúdií by bolo možné odpovedať na otázku, či často odporúčaná dlhodobá aplikácia sibutramínu u obezity a antidepresív aj III. generácie u depresie je z kardiovaskulárneho hľadiska bezpečná alebo ju postihne osud niektorých starších antidepresív a anorektík, avšak až po mnohých osobných tragédiách jednotlivých disponovaných pacientov, ktorým sa lieky dlhšie bez kardiologického monitoringu predpisovali. Dôležitý je aj fakt, že po vysadení kritických liekov sa pulmonálna hypertenzia obyčajne stráca a navodené chlopňové chyby neprogredujú (20, 21). Aj na kardiologických pracoviskách by sa mali analyzovať príčiny a mechanizmy vzniku všetkých inak záhadne vzniknutých chlopňových chýb u pacientov, ktorí ich prv s istotou nemali a teraz sa náhodne u nich zistili bez toho, že by prekonalí reumatickú endomyokarditídu alebo iné zjavné zápalové ochorenie. Brali však dlhodobo antidepresíva, či anorektiká. U takýchto pacientov, indikovaných na operácie, by sa starostlivo mal zhodnotiť aj makroskopický a histopatologický obraz chlopňového aparátu, ktorý je pre tieto valvulopatie relatívne charakteristický (4). Pri vzniku valvulopatií nie je však vylúčený aj aditívny účinok nadbytku serotonínu pri endomyokarditíde, naštartovanej aj inými mechanizmami! Podľa Passika (24) príčinou aortálnej stenózy u ľudí pod 70 rokov všeobecne je v 50 % bikuspidálna aortálna chlopňa, v 25 % pozápalové zmeny, v 18 % degeneratívne zmeny, v 3 % jedna komisúra, v 2 % hypoplázia aortálnej chlopne a v 2 % neurčené príčiny. U vyššie 70 ročných pacientov na 1. mieste dominujú ako príčina aortálnej stenózy degeneratívne zmeny. Pri anorexi-génmi-antidepresívami navodených valvulopatiách dominujú práve multivalvulárne regurgitácie. Podľa Euro Heart survey chlopňových chýb z r. 2000 príčinou aortálnej regurgitácie, v 50 % u pacientov nad

70 rokov sú degeneratívne zmeny, v 15 % zápalové (postreumatické) zmeny, v 10 % kongenitálne príčiny (bicuspidálna chlopňa), 10 % infekčné (bakteriálna endokarditída), kým vo východnej Európe sú degeneratívne zmeny príčinou aortálnej regurgitácie v 75 % už u pacientov pod 70 rokov (24–26).

Súhrn

Získané chlopňové chyby pravého srdca boli najprv popísané u karcinoidu GIT, produkujúceho nadmerne serotonín z hepatálnych metastáz. Ku koncu 20. storočia bolo dokumentovaných najmä v USA, ale aj v EÚ a iných krajinách sveta veľa získaných chlopňových chýb najmä ľavého, ale i pravého srdca po niekoľkomesačnom neprerušovanom užívaní anorektika fenfluramínu-dexfenfluramínu alebo v kombinácii s fenteramínom pri liečbe obezity. Nakoniec FDA tieto lieky r. 1997 zakázala predpisovať a výrobcovia lieky z trhu stiahli. Patogeneticky pri vzniku chlopňových chýb a pľúcnej hypertenzie po týchto liekoch sa zrejme uplatňuje proinflatórno-fibrotizujúci efekt zvýšených hladín serotonínu v tkanivách, ktorý vzniká nielen zvýšeným uvoľňovaním serotonínu a katecholamínov, ale aj inhibíciou ich spätného vychytávania na synapsách a na nervových zakončeníach v tkanivách. Je preto možné,

že závažné chlopňové chyby by mohli vzniknúť aj po dlhodobejšej aplikácii nielen anorektík a antidepresív I. a II. generácie a námaľových alkaloidoch, ale u disponovaných jedincov aj po dlhodobej aplikácii antidepresív III. generácie typu SSRI a po anorektiku sibutramíne typu SNRI, ako to naznačuje aj tu popísaný prípad. Hoci v modernej spoločnosti obezita a depresia sú pandemickým ochorením a spotreba anorektík a antidepresív je potom masová a dlhodobá, ako príčina chlopňových regurgitácií sa však anorektiká a antidepresíva zatiaľ bežne neuvádzajú aj preto, že sa na takéto príčiny nemyslí a aj ich dôkaz je klinicky, makromorfologicky i histopatologicky obtiažny. Situáciu môžu zmeniť len ciele, prospektívne, placebo kontrolované, nezávislé štúdie a systematické echokardiografické sledovanie pacientov dlhodobo užívajúcich anorektiká-antidepresíva. Kazuistiky môžu byť len iníciaľným poukazom na problém a impulzom k jeho ďalšiemu sledovaniu a riešeniu. To je aj hlavným motívom tejto práce!

doc. MUDr. Juraj Hrnčiar, CSc.

Interná klinika NFDR,
Nám. L. Svobodu 1, 975 17 Banská Bystrica
e-mail: dsislakova@softip.sk

Literatúra

1. Suchopár J, Šimek R, Valentová Š, Buršík J. Remedia compendium, II. vydanie, Panax 1997: s. 663.
2. Gerattini S, Busco W, Jori A, et al. The mechanism of action of fenfluramine. *Postgrad Med J* 1975; 51 (suppl. 1): 27–35.
3. Connolly HM, Cray JL, McGoon MD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phenteramine. *N Engl J Med* 1997; 337: 581–588.
4. Caccitolo JA, Connolly HM, Rubenson DS, Orszulak TA, Schaff HV. Operation for anorexigen-associated valvular heart disease. *J Thor Cardiovasc Surg* 2001; 122: 656–664.
5. Hrnčiar J, a kol. Endokrinné a hormonálno-metabolické choroby ich racionálna diagnostika a komplexná liečba. CM Centromed B. Bystrica, 2000; s. 308.
6. Hautzinger M. Depresia. Vydavateľstvo F, Trenčín 2000; s. 86.
7. Heal DJ, Aspley S, Oriw MR, et al. Sibutramin a novel anti-obesity drug. A review of the pharmacological evidence to differentiate it from d-amphetamin and d-fenfluramin. *Int. J. Obesity*, 1998; 22: (supl. 1): 18–28.
8. Gardin JM, Schumacher D, Davis G, et al. Valvular abnormalities and cardiovascular status following exposure to dexfenfluramine or phenteramine/fenfluramine. *JAMA*, 2000; 283: 1738–1740.
9. Ewalenko M, Richard C, Vandenbossche JL. Fenfluramines and cardiac valvular lesions. *Rev Med Brux* 1999; 20: 419–26.
10. Wong J, Ready SSK, Klein AL. Anorectic drugs and valvular heart disease. A biological and clinical perspective. *Cliv Clin Med J* 1998; 65: 35–41.
11. POTS Study (pediatric OCD treatment study). *JAMA* 2004; 292: 1969–1976.
12. Connolly HM, Nishimura RA, Smith HC, et al. Outcome of cardiac surgery for carcinoid heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 410–416.
13. Thomas SH, Butti AY, Corris PA, et al. Appetite suppressant and primary pulmonary hypertension in the United Kingdom. *Br Heart J* 1995; 74: 660–663.
14. Abenheim L, Moride Y, Brenot F, et al. Appetite suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 333: 609–616.
15. Brenot F, Herve P, Petipretz P, et al. Primary pulmonary hypertension and fenfluramine use. *Br Heart J* 1993; 70: 537–541.
16. Hauck AJ, Edwards WD, Danielson GK, et al. Mitral and aortic valve disease associated with ergotamine therapy for migraine: report of two cases and review of literature. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114: 62–64.
17. Masson JW, Billingham ME, Fredman JP, et al. Methylsergide-induced heart disease a case of multivalvular and myocardial fibrosis. *Circulation* 1977; 56: 889–890.
18. Misch KA. Development of heart valve lesion during methylsergide therapy. *BMJ* 1974; 2: 365–366.
19. Mast ST, Gersing KR, Anstrom KJ, et al. Association between selective serotonin-reuptake inhibitor therapy and heart valve regurgitation. *Am. J. Cardiol.* 2001; 87: 989–993.
20. Weissman NJ, Tighe JF, Jr, Gottdiener JS, Gwyne JT. Prevalence of valvular regurgitation associated with dexfenfluramine three to five months after discontinuation of treatment. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34: 2088–2095.
21. Shively BK, Roldan CA, Gill EA, et al. Prevalence and determinants of valvulopathy in patients treated with dexfenfluramine. *Circulation* 1999; 23, 100: 2161–2167, komentár v: *Circulation* 2000; 102: E180.
22. Kahn MA, Herzog CA, Peter JV st, et al. The prevalence of cardiac valvular insufficiency associated by transthoracic echocardiography in obese patients treated with appetite-suppressant drugs. *N Engl J Med.* 1988; 339: 713–718.
23. Jick H, Vasilakis C, Weinrauch LA, et al. A population-based study of appetite-suppressant drugs and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med.* 1988; 339: 719–724.
24. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular heart disease. *Eur Heart J* 2003; 24: 1231–1243.
25. Passik CS. Temporal changes in the causes of aortic stenosis. A surgical pathologic study of 646 cases. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 119.
26. Šimková J. Choroby aortálnej chlopne. *Int Med* 2006; 6: 14–19.