

Význam sérotonínu v etiopatogenéze iatrogénnych chlopňových srdcových chýb a pľúcnej hypertenzie

Hrnčiar J, Hrnčiarová M

Interná klinika FNsP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica, Slovenská republika

Hrnčiar J, Hrnčiarová M. **Importance of serotonin in the etiopathogenesis of iatrogenic valvular heart diseases and pulmonary hypertension.** Cardiology Lett. 2011;20(3):238–245

Abstract: The work presents an overview of acquired valvular heart diseases caused by the abundance of serotonin from a carcinoid of the gastrointestinal tract, producing an excessive amount of serotonin from hepatal metastases. Later serotoninergic valvulopathies were observed after use of ergotamine and methylsergid (the alkaloid used to cure migraine). Most cases were observed at the end of the 20th century when the anorectics fenfluramine and feneteramine were widely used to cure obesity. As a result these medicaments were contraindicated by the FDA in the year 1997. The abundance of serotonin has a proinflammatory and fibrosing effect, which gives rise to valvular heart diseases (predominantly regurgitations) and pulmonary hypertension. The abundance originates not only from overproduction at a carcinoid, but also by the increasing release and inhibition of serotonin reuptake in the synapses and neuronal endings. Anorectics and antidepressants of the 1st and 2nd generation work by this mechanism, and, by selective inhibition of reuptake, also antidepressants of the 3rd generation (type SSRI – selective serotonin reuptake inhibitors) and the anorecticum sibutramine (SNRI – serotonin noradrenaline reuptake inhibitor). Acquired valvular heart diseases and pulmonary hypertension could therefore be probably also caused by the longterm use of many medicaments, for example cabergoline and pergolite used for the therapy of prolactinoma and M. Parkinson. Tab. 1, Ref. 33, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: obesity – serotonin – anorectics – antidepressants – acquired valvular heart diseases – pulmonary hypertension

Hrnčiar J, Hrnčiarová M. **Význam sérotonínu v etiopatogenéze iatrogénnych chlopňových srdcových chýb a pľúcnej hypertenzie.** Cardiology Lett. 2011;20(3):238–245

Abstrakt. Práca poskytuje prehľad príčin získaných srdcových chlopňových chýb podmienených nadbytkom sérotonínu pri karcinoide GIT, ktorý produkuje nadmerne sérotonín z hepatálnych metastáz. Neskôr sa sérotonínnergne valvulopatie pozorovali aj pri používaní ergotamínu a metylsergidu pri liečbe migrény. Najviac prípadov sa pozorovalo koncom 20. storočia, kedy anorektiká fenfluramín a fenteramín sa široko používali pri liečbe obezity, takže ich FDA v roku 1997 kontraindikovala ďalej predpisovať. Nadbytok sérotonínu má prozápalový a fibrotizujúci účinok, čo neskôr pri dlhodobom pôsobení zapríčiňuje aj vznik srdcových chlopňových chýb (prevažne regurgitácií) a pľúcnej hypertenzie. Nadbytok sérotonínu vzniká nielen pri nadprodukcii pri karcinoide GIT, ale aj pri zvýšenom uvoľňovaní a zníženom spätnom vychytávaní sérotonínu na synapsách a nervových zakončeníach po viacerých liekoch. Anorektiká a antidepresíva 1. a 2. generácie pôsobia práve týmto mechanizmom, avšak aj selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu 3. generácie (SSRI), ako aj anorektikum sibutramín, ktorý je inhibítorom spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI). Sérotonínnergne valvulopatie však môžu spôsobovať aj ďalšie lieky, napríklad dopamínerní agonisti kabergolín a pergolít, ktoré sa používajú pri liečbe hyperprolaktinémie a prolaktinómu i Parkinsonovej choroby. Potvrdzujú to aj početné kazuistiky, vrátane nášho prípadu. Tab. 1, Lit. 33, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: obezita – sérotonín – anorektiká – antidepresíva – získané chlopňové chyby – pulmonálna hypertenzia

Z Internej kliniky FNsP F. D. Roosevelta v Banskej Bystrici, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 28. júna 2010; prijaté dňa 27. júla 2010

Adresa pre korešpondenciu: Doc. MUDr. Juraj Hrnčiar, CSc., odborný lekár internista a endokrinológ, emer. prednosta Internej kliniky FNsP F. D. Roosevelta, Nám. L. Svobodu 1, 974 01 Banská Bystrica, e-mail: juraj.hrnciar@gmail.com

Obezita a diabetes mellitus sú celoživotné, hromadné, pandemicky expandujúce sa ochorenia. Sú jednou z hlavných etiopatogenetických zložiek syndrómu inzulínovej rezistencie, *Reavenovho syndrómu X*, respektíve v súčasnosti tzv. metabolického syndrómu, ktorý predstavuje aglomeráciu hlavných

rizikových faktorov rozvoja aterosklerozy s perspektívou vzniku kardiovaskulárnych ochorení (KV vrátane náhlych cievnych koronárnych a cerebrálnych príhod) (1). Nežiaduce účinky antidepresív či anorektík pri farmakoterapii obezity a depresie v modernej, spotrebnej spoločnosti sa objavili koncom minulého storočia najprv v USA, potom aj v EÚ a neskôr na celom svete (2 – 5). Pri obezite sa tieto lieky indikujú ako súčasť redukčných režimov na znižovanie chuti do jedla. Dostali preto názov anorektík, hoci mnohé z nich sa pôvodne vyvíjali ako antidepresíva. V súčasnosti sú na trhu už tri generácie antidepresív či anorektík. Prvé dve z nich pôsobia mechanizmom zvýšeného uvoľňovania katecholamínov a sérotonínu a súčasnou inhibíciou aj ich spätného vychytávania na nervových synapsách a zakončeníach v tkanivách, čo sa v centrálnej nervovej sústave (CNS) prejaví antidepresívnym účinkom, ale aj znižovaním chuti do jedla a inými prejavmi nadbytku sérotonínu. Prvé informácie o sérotonínerných valvulopatiách sa pozorovali pri karcinoidoch GIT, metastázujúcim do pečene, kde metastázy nadmerne produkujú sérotonín s prejavmi „flushes“, diarhoe, bronchiálnych spazmov so vznikom pulmonálnej hypertenzie. Súčasne vznikali získané chlopňové chyby pravého srdca (2, 3). Sérotonín sa metabolizuje obvyklou cestou, t. j. zásahom monoaminoxidáz (MAO), ktorých súčasná farmakologická inhibícia je potom zdrojom ďalších nežiaducich účinkov antidepresív a anorektík. Preto sa inhibitory MAO stali absolútne kontraindikované v kombinácii s antidepresívami-anorektikami aj tretej generácie, ba vyžaduje sa najmenej 14-denná prestávka od ich prerušenia do začiatku aplikácie inhibítorov MAO (2, 3). Hlavným metabolitom sérotonínu (5-hydroxytryptamínu) je 5-hydroxyindol octová kyselina, ktorej hladiny v moči pri karcinoidoch stúpajú nad 50 µmol/deň (50 – 3 000 µmol/deň)!

Tretia generácia moderných antidepresív pôsobí selektívnou inhibíciou spätného vychytávania už len sérotonínu (SSRI), a preto ich účinnosť je cielenejšia, selektívnejšia a mala by mať aj menej nežiaducich účinkov z nadmerného pôsobenia sérotonínu v tkanivách. Nástup účinku týchto antidepresív sa nedosahuje hneď, ale až asi po 10 – 20 dňoch aplikácie, kedy sa uplatní pravdepodobne fenomén „down regulation“ sérotonínových receptorov. Liečba sa obvykle z indikácie depresie odporúča na mesiace až roky, často v opakovaných cykloch, čo umožňuje vznik prolongovaného fibroproliferatívneho efektu nadbytku sérotonínu v tkanivách aj po antidepresívach typu SSRI (4 – 9). Vysadenie lieku sa musí diať postupným znižovaním dávok (2). SSRI sa používajú aj pri dlhodobej liečbe obsedantno-kompulzívnej poruchy u detí a mládeže (sertralín, fluoxetín, fluvoxamín, klomipramín). V randomizovanej placebom kontrolovanej štúdii POTS (10) pri liečbe obsedantno-kompulzívnej poruchy u mládeže sertralínom sa ako najčastejšie nežiaduce účinky zistili: zníženie chuti do jedla, nevoľa, bolesti žalúdka a hnačky, čo jasne poukazuje na účinok nadbytku sérotonínu, s ktorým

by sa potom mohol viazať aj vznik získaných chlopňových chýb a pľúcnej hypertenzie. Podobne aj obezita je celoživotné ochorenie. Aplikácia anorektika sibutramínu je potom aj tu dlhodobá a opakovaná. Jeho pôsobenie sa realizuje tiež inhibíciou reabsorpcie sérotonínu a noradrenalínu (SNRI) (3, 4, 6), takže možné následky dlhodobého nadbytku sérotonínu v tkanivách, najmä v srdcových chlopniach, aj tu existujú.

Popis dlhodobého vývoja nášho prípadu

Podnetom k sledovaniu problému vzniku sérotonínerných valvulopatií a pulmonálnej hypertenzie okrem druhostatačnej práce bol aj prípad 51-ročného pacienta, kde na možnosť vzniku chlopňových chýb po SSRI poukazuje vznik získanej závažnej aortálnej chlopňovej chyby. Pacienta sme dlhodobo sledovali pre Wolfow-Parkinsonov-Whiteov (WPW) syndróm a vredovú chorobu duodéna. S určitou ešte pred štyrmi rokmi žiadnu chlopňovú chybu nemal a žiadne zrejme reumatické, či iné zápalové ochorenie endomyokardu medzi tým neprekonal. Užíval však dva roky antidepresíva 3. generácie typu SSRI a posledné dva roky benzodiazepínové anxiolyticum Xanax na liečbu svojich anxiózne-depresívnych stavov. Xanax však pôsobí cez facilitáciu GABA-ergných receptorov a nie cez sérotonínerné mechanizmy, takže po ňom ani teoreticky vznik chlopňových chýb a pľúcnej hypertenzie nemožno predpokladať.

V roku 2005 pacienta vyšetrili na kardiologickej ambulancii pre zvyšujúcu sa námahovú dyspnoe a zistili mu už závažnú aortálnu chybu s prevahou valvulárnej stenózy. Preto ho odoslali na SSÚSCH v Banskej Bystrici s aspektom potreby náhrady aortálnej chlopne. Tu mu doplnili aj komplexné kardiologické vyšetrenie, z ktorého vyberáme: *Echokardiograficky sa zistila koncentrická hypertrofia ľavej komory (LK), enddiastolický diameter ľavej komory (EDDLK) = 54, ľavá predsieň (LP) = 40, interventrikulárne septum (IVS) = 14 mm, ejekčná frakcia (EF) 60 %, bez asynergie, aortálna chlopňa s výrazne zhrubnutými cípmi, kalcifikáty v anule, významná aortálna stenóza, PG 91 mmHg, plocha aortálneho ústia (AVA) 0,70 cm², anulus 20 – 21 mm, nedilatovaná ascendentná aorta, aortálna regurgitácia I. stupňa, stopová trikuspidálna regurgitácia bez pulmonálnej hypertenzie, perikard bez efúzie. Koronarografiou sa ukázal normálny odstup koronárnych artérií, LCA: krátky kmeň bpn, ramus interventricularis anterior (RIA) a ramus circumflexus (RCX) okrajové nerovnosti, RCA nedominantná. Konečný záver vyšetrenia znel: Aortálna stenóza, hemodynamicky významná, aortálna insuficiencia I. stupňa, stopová regurgitácia valvulae tricuspidalis, WPW syndróm bez zachytených paroxysmov tachykardie, papuloafatózna gastropatia – antrálna forma s pozitívou helicobacter pylori (HP), pretrvávajúca aj po eradikačnej liečbe, mierna androidná nadhmotnosť (BMI = 28), anxiózne-depresívny syndróm. Pre závažnosť aortálnej chyby, prevažne stenózy, sa*

vykonala 2. marca 2006 náhrada aortálnej chlopne bioprotézou. Implantácia biologickej chlopne sa zvolila najmä preto, aby pacient pri prekonanej vredovej chorobe bulbu duodena a perzistujúcej helicobaktériovej gastropatii nemusel dlhodobo brať antikoagulačnú terapiu dikumarolom s rizikom vzniku možného krvácania z GIT.

Makroskopický obraz aortálnej chlopne operujúcemu chirurgovi pripomínal skôr poreumatickú stenózu aortálnej chlopne so zrastením jej cípov a s kalcifikáciami v anule. Histopatologicky pri excíziách aortálnej chlopne sa nachádzala široká vrstva hyalinizovaného, hustého kolagénového 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 pri valvulopatii pri karcinoidnom syndróme, či po fenfluramíne). Skutočnosť však je taká, že pacient s istotou ešte štyri roky pred operáciou žiadnu valvulopatiu nemal a neprekonal žiaden identifikovateľný reumatický alebo iný zápalový proces endomyokardu. Nebral ani fenfluramín. Bral však najmenej dva roky antidepresíva typu SSRI a potom len benzodiazepínové anxiolyticum alprazolamum. Od operácie je bez antidepresív. Po implantácii biologickej aortálnej chlopne sa piaty deň dostavili horúčky s pozitívnou hemokultiváciou enterokoka. Nasadená bola ihneď podľa citlivosti agens ATB terapia, ale po krátkej liečbe na kardiochirurgickom oddelení a poklese teplôt pacienta prepustili do domáceho liečenia bez odporúčania ďalšej antibiotickej liečby. Po prepustení mu za sedem dní doma vypukli znovu vysoké teploty. Pri kontrolnom echokardiografickom vyšetrení sa zistili na implantovanej biologickej aortálnej chlopni už vegetácie. Musela sa preto znovu nasadiť počas ďalšej takmer šesťtyždňovej hospitalizácie cielená infúzna antibiotická liečba, kým sa stav definitívne podarilo zvládnuť. Na kontrolných sonografických vyšetreniach sa však po asi troch mesiacoch zistila znovu stenóza implantovanej aortálnej biochlopne, pravdepodobne následkom jej pozápalového zvrastenia so súčasným novovzniknutým „leakom“ a významnou regurgitáciou. Vegetácie vymizli, ale konečný hemodynamický efekt implantovanej biochlopne po prekonanej nosokomiálnej enterokokovej endokarditíde bol horší, ako bol pred kardiochirurgickým zákrokom, takže pacient musel byť po ročnej PN plne invalidizovaný a jeho zlá prognóza sa potvrdila, keď sa v máji 2010 musela indikovať reimplantácia nebiologickej aortálnej chlopne.

Diskusia

Dlhodobý nadbytok sérotonínu sa patogeneticky uplatňuje nielen v CNS, ale aj v iných tkanivách, ako nám to názorne demonštrovali príznaky z nadprodukcie sérotonínu niektorými karcinoidmi GIT (7 – 9, 11). Obvyklé prejavy

„flushes“ s hyperkinézou GIT a hnačkami po vzniku sérotonín nadmerne produkujúcich metastáz karcinoidu v pečeni sa rozširujú o príznaky pľúcnej hypertenzie a o častý vznik získaných chlopňových chýb pravého srdca (regurgitácia valvulae tricuspidalis, arteriae pulmonalis) zrejme stimuláciou fibrotizácie a deformácie chlopni a ich chord nadmerným pôsobením sérotonínu. Aby takýto stav na chlopňovom aparáte srdca vznikol, nevyhnutné je pri karcinoide GIT, nadmerne a autonómne produkujúcom sérotonín, prekonať dve veľkokapacitné metabolické bariéry. Prvou je pečeň, ktorá sérotonín, porodukovaný karcinoidom GIT, metabolizuje pomocou MAO na kyselinu 5-hydroxyindolactovú (5HIAA), pokiaľ nie sú v nej prítomné masívnejšie metastázy tumoru, nadmerne produkujúce sérotonín, ktorý potom smeruje už nezmenený priamo do pravého srdca a pľúc. Výsledkom je častý vznik pľúcnej hypertenzie a chlopňových chýb pravého srdca. Aby pri karcinoide GIT vznikli systémové prejavy nadmerného pôsobenia sérotonínu a zmeny na chlopniach aj ľavého srdca, potrebné je prekonať ešte ďalšie veľkokapacitné tkanivo, metabolizujúce sérotonín, akým sú pľúca. K tomu však pri karcinoide GIT prakticky už nikdy nedôjde s výnimkou prípadov, kde sú prítomné skraty medzi pravým a ľavým srdcom (defekty septa), alebo, ak karcinoid primárne vychádza z pľúcneho tkaniva, čo je zriedkavý fenomén. Preto chlopňový aparát ľavého srdca pri karcinoide GIT nebýva postihnutý, ale pľúcna hypertenzia a chlopňové chyby pravého srdca sú tu naopak časté.

Závažné získané chlopňové chyby boli neskôr popísané po dlhodobej systémovej aplikácii aj námeľových alkaloidov, ako ergotamínu a metylsergidu, používaných na liečbu migrény (12 – 14), ale najmä, po niektorých antidepresívach či anorektikách 1. a 2. generácie, pôsobiach cez sérotonínerný mechanizmus, napríklad pri dlhodobej liečbe obezity fenfuramínom a fenteramínom, ale aj pri iných situáciách (3, 7, 8). Vyššia koncentrácia *sérotonínových receptorov typu 5HT-2B* v srdcových chlopniach môže viac predisponovať k vzniku valvulárnej fibrózy a k vzniku charakteristických makro- i mikroskopických zmien na chlopniach, odlišných od prekonaného reumatického zápalu. Makroskopicky sú chlopne lesklo biele, ako by nafúknuté, ich cípy a chordy sú fibroticky zhrubnuté, skrútené a tuhé, komisúry zrastené, neraz s kalcifikáciami. Histologicky ide o proliferáciu hladkých svalov a fibroblastov, zníženie avaskulárneho fibrózneho tkaniva bez elastických fibríl s myokardiálnou fibrózou, adherentnými plakmi a s abundantným extracelulárnym matrixom (4).

Fenfluramín ako derivát amfetamínu tiež od roku 1962 pôvodne vyvíjal Bergi ako liek proti depresii a len neskôr, v roku 1973, bola jeho indikácia rozšírená ako anorektika aj na liečbu obezity. Po rozšírení tejto jeho indikácie a najmä po aplikácii vyšších, po troch mesiacoch neprerušovaných dávok sa začali prejavovať závažné nežiaduce kardiovaskulárne účinky, najmä na ľavom srdci, ako postihnutie mitrálnej a aortálnej chlopne a ich závesného aparátu s pomerne rýchlym

vznikom závažných aortálnych i mitrálnych chýb, prevažne regurgitácií, menej stenóz, a to už po niekoľko mesačnom používaní fenfluramínu v závislosti od dĺžky terapie a dávok lieku. Prvých 24 dobre dokumentovaných takýchto prípadov získaných chlopňových chýb pravého i ľavého srdca popísala Connollyová z Mayo clinic v roku 1997 v USA (4, 11). Podľa neskoršej retrospektívnej analýzy Teramaea a Connollyovej et al. z roku 2000 (15) zo 191 pacientov so získanými valvulopatiami, navodenými anorektikami bolo symptomatických 43 %. Patologický echokardiogram v zmysle aortálnej regurgitácie malo 81 %, mitrálnu regurgitáciu 18 % a trikuspidálnu regurgitáciu 10 %. Samotná pľúcna hypertenzia (nad 40 mmHg) sa našla u 13 % a v kombinácii s valvulopatiami u 71 % pacientov. Metaanalýzou publikovaných štúdií sa ukázalo, že najmenej jeden z ôsmich pacientov, ktorý užíval fenfluramín viac ako 90 dní, má získané chlopňové regurgitácie (16). Pred začatím liečby fenfluramínom títo pacienti určite nemali žiadne chlopňové chyby a získali ich v priebehu priemerne 12-mesačnej neprerušenej terapie fenfluramínom bez toho, aby prekonalí nejaké iné, dokázateľné 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. Gardin et al. (17) potom uverejnili súhrnnú štúdiu z 25 amerických kardiologických stredísk na 1 640 pacientoch (75 % prípadov tvorili ženy, s BMI $35 \pm 7,4 \text{ kg/m}^2$) o výskyte valvulárnych abnormalít následkom vystavenia dlhodobému účinku anorektík u pacientov, ktorí brali anorektiká najmenej 30 dní a viac 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 $6,0 \pm 3,3$ mesiacov v skupine liečených dexfenfluramínom a $11,9 \pm 10,4$ mesiacov v skupine liečených kombináciou fenteramín/fenfluramín. Hodnotila sa echokardiograficky prítomnosť regurgitácie a zhrubnutia chlopní. Regurgitácie sa našli u liečených dexfenfluramínom v 8,9 % (RR = 2,18, 95 % interval spoľahlivosti 1,33 – 3,59) a u liečených kombináciou fenteramín/fenfluramín v 13,7 % (RR = 3,34, 95 % CI = 2,09 – 5,36), kým u anorektikami neliečených kontrol bol výskyt regurgitácie len v 4,1 %, čo je štatisticky významne nižší rozdiel ($P < 0,001$). Nenašli sa ale štatisticky významné rozdiely medzi obidvoma skupinami vo výskyte zhrubnutia a zníženej mobility ktorejkoľvek, pomocou MR doplnkovo vyšetrenej chlopne, ani vo vypočítanom systolickom TK v pľúcnici a v EF ľavej komory. Výskyt srdcových infarktov, chronického kongestívneho srdcového zlyhania a ventrikulárnych arytmií tiež bol v oboch skupinách analogický. Autori z toho usudzujú, že po anorektikách sa signifikantne častejšie vyskytujú echokardiograficky identifikované, závažné regurgitácie na srdcových chlopniach.

V Európe sa vtedy viac, zdá sa, rešpektovali nižšie dávky fenfluramínu a prerušovanie liečby po troch mesiacoch aplikácie, ako to bolo v USA, kde v roku 1996 bolo napríklad realizovaných viac ako 18 miliónov preskripcií fenfluramínu a vo svete ho bralo asi 70 miliónov pacientov. Tieto skutočnosti boli napokon podnetom k tomu, že FDA v septembri 1997 ďalšiu preskripciu fenfluramínu kontraindikovala a výrobca ho z trhu nielen v USA, ale aj v EÚ nakoniec po dlhodobom užívaní musel stiahnuť. Aj novšie indikácie kombinácie fenfluramínu 60 mg s fenteramínom 15 mg pri obezite, kde sú dávky pri zachovaní anorektigénneho efektu znížené na polovicu, sú tiež rovnako rizikové vzhľadom na vznik chlopňových regurgitácií a pulmonálnej hypertenzie. Z anorektík preto dnes na trhu zostal len sibutramín, ktorý pôsobí duálnym mechanizmom, t. j. inhibíciou spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI) (2, 6). Podobne aj v Európe sa pozoroval po fenfluramíne až 10-násobný vzostup pulmonálnej hypertenzie, ktorá sa ale po prerušení liečby obvykle upravila a chlopňové chyby tiež spontánne neprogredovali (18 – 20). S anorektikami súvisiace valvulopatie sprevádzala aj vyššia dýchavica a skoršie srdcové zlyhanie. Napríklad Ewalenko et al. (21) potvrdili v Belgicku podobný výskyt chlopňových chýb u 14 pacientov po fenfluramíne, či dexfenfluramíne. Pri siedmich z tých, ktorí brali na liečbu obezity okrem anorektík súčasne aj čínske čaje, sa vyvinulo navyše aj chronické renálne zlyhanie, ktoré vyžadovalo hemodialýzu alebo peritoneálnu dialýzu. Pri štyroch bolo treba vykonať transplantáciu obličiek. Súčasne sa pozoroval aj zvýšený výskyt rôznych malignít. Túto „*chinese herbs nephropathy*“ popísali v Belgicku už roku 1993 Vanherweghem et al. asi u 100 pacientiek, kde okrem progredujúcej intersticiálnej renálnej fibrózy s následným zlyhaním obličiek sa zvýšene pozorovali aj rôzne spomínané malignity. Ukázalo sa, že problém spôsobila vlastne nešťastná zámena dvoch rastlín v používanom „antiobezitologickom“ čínskom čaji, ktoré majú v čínštine veľmi podobné mená (fangchi a fangji), ale v skutočnosti ide o úplne rozdielne rastliny – *Aristolochia fangchi* a *Stephania tetrandra*. Prvá obsahuje nefrotoxické a mutagénne kyseliny aristocholové, vzájomne sa odlišujúce len metoxyskupinou. Štruktúrou sú podobné nitrofenantrénovej kyseline. Ich metabolity – aristolaktány, respektíve ich acylnitreínový ión sa viažu na DNK a tvoria s deoxyguanozínom a deoxyadenozínom dva majoritné adukty, z ktorých posledný pretrvával v organizme dlho s kritickým poškodzovaním nielen obličiek, ale aj funkcie DNK, a to onkogénu c-H-ras. S tým sa spája zrejme nefrotoxický a výrazne karcinogénny efekt kyseliny aristocholovej I, ktorú *Stephania tetrandra* neobsahuje (22). To bol ďalší, špecifický európsky príspevok k rizikovej farmakoterapii obezity, ktorý sa u nás nere realizoval.

Tieto skutočnosti nastolujú otázku, či aj súčasné anti-depresíva III. generácie, ako selektívne inhibítory reuptaku sérotonínu (SSRI) a anorektikum sibutramín, ako inhibítor spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI), pri

odporúčaní dlhodobej liečby depresie, či obezity, nemôžu mať podobné závažné, nežiaduce kardiovaskulárne komplikácie a riziká. Vylúčiť to z ich mechanizmov účinku a priori nemožno, pretože práve nadmerný účinok sérotonínu v tkanivách, podmienený zvýšením jeho uvoľňovania a znížením spätného vychytávania, je zrejme zodpovedný za vznik aj valvulopatií a pľúcnej hypertenzie po anorektikách a antidepresívach 1. a 2. generácie. Ako je to pri antidepresívach a anorektikách 3. generácie s určitosťou nevieme, pretože sa táto otázka v nezávislých placebom kontrolovaných prospektívnych štúdiách dostatočne doposiaľ neskúmala. Jedine Mast et al. (23) podrobili dodatočnej analýze 5 437 pacientov indikovaných z rôznych dôvodov na echokardiografické vyšetrenie na výskyt mitrálnych a aortálnych regurgitácií po antidepresívach 3. generácie. 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 neodlišovala. Z toho odvodili záver, že zatiaľ chýbajú dôkazy o tom, že by sa užívanie aj antidepresív 3. generácie typu SSRI spájalo so zvýšeným rizikom výskytu podobných chlopňových chýb, aké sa pozorovali pri karcinoide, po anorektikách a antidepresívach 1. a 2. generácie. Naša popísaná kazuistika svedčí o inom. Uvedená štúdia má však, ako si uvedomujú aj autori, viaceré obmedzenia, najmä, že je necielená a retrospektívna.

Z uvedených skutočností by mala preto platiť výzva na periodické (pred začatím terapie a aspoň dvakrát do roka na liečbe) kardiologické sledovanie u pacientov dlhodobo užívajúcich nielen anorektiká a antidepresíva 1. a 2. generácie, ale aj antidepresíva 3. generácie, pôsobiace ako SSRI alebo sibutramín, ktorý ako SNRI zostáva ako jediné anorektikum t. č. na trhu. Len takto by bolo možné odpovedať na otázku, či často indikovaná, dlhodobá aplikácia antidepresív aj 3. generácie a anorektika sibutramínu pri obezite je z kardiovaskulárneho hľadiska bezpečná alebo ju postihne osud niektorých starších antidepresív a anorektík, ktoré FDA zakázala užívať avšak až po 35 rokoch ich prítomnosti na trhu po mnohých osobných tragédiách jednotlivých disponovaných pacientov, ktorým sa lieky dlhodobo bez kardiologického monitorovania predpisovali. Dôležitá je aj skutočnosť, že po vysadení liekov sa pulmonálna hypertenzia obyčajne strácala a navodené chlopňové chyby spontánne ďalej neprogredovali (24, 25). Podobne by sa mali aj na kardiologických pracoviskách analyzovať príčiny a mechanizmy vzniku všetkých inak nejasne vzniknutých chlopňových chýb u pacientov, ktorí ich prv s istotou nemali a teraz sa náhodne zistili bez toho, že by prekonali akékoľvek zjavné zápalové ochorenie endomyokardu. Brali však dlhodobejšie antidepresíva, a to aj typu SSRI, či sibutramín, ako SNRI (26, 27). Osud sérotoninergných valvulopatií však pokračuje aj v súčasnosti ďalej. Pacienti dlhodobo, inak efektívne liečení dopaminergnými agonistami pre hyperprolaktinémiu a najmä pre makroprolaktinómy, kde sa dlhodobo aplikujú vyššie dávky pergolitu či kabergolínu, tiež vykazujú zvýšený výskyt fibróznych zmien na mitrálnej, trikuspidálnej a najmä

na aortálnej chlopni s ich regurgitáciami. Zvýšene to platí pre parkinsonikov, dlhodobo liečených týmito dopaminergnými agonistami. Pergolit a kabergolín a ďalší dopaminergný agonisti totiž vykazujú vysokú afinitu k 5-hydroxytryptamínovým (sérotonínovým) receptorom typu 2B (HTR2B), ktoré sú lokalizované práve v srdcových chlopniach. Neprekvapuje potom, že aktivácia týchto receptorov vedie k zvýšenej mitogenéze a proliferácii fibroblatov a tým k fibrotizácii chlopni so vznikom rôzne závažných sérotoninergných valvulopatií. Ich skutočná príčina sa vo väčšine prípadov dnes neidentifikuje, takže sa zdá, že v súčasnosti, po zavedení ATB profylaxie, nad reumatickými valvulopatiami prevyšujú získané, liekmi indukované sérotoninergné valvulopatie. Tieto si budú vyžadovať stále častejšie aj kardiochirurgickú intervenciu, ale najmä dlhodobé preventívne kardiologické monitorovanie pacientov, dlhodobo berúcich antidepresíva, anorektiká či dopaminergných agonistov aj posledných generačných typov pri liečbe pandémie obezity, depresie a ďalších ochorení, ako sú migréna, hyperprolaktinémia a Parkinsonova choroba (28, 29). Dokazujte to aj **tabuľka 1** z roku 2010, ktorá zhrňa výsledky z početných prác.

Závery

Získané chlopňové chyby pravého srdca boli najprv popísané pri karcinoide GIT, ktorý nadmerne produkuje sérotonín z hepatálnych metastáz. Ku koncu 20. storočia bolo dokumentovaných najmä v USA, ale aj v EÚ a iných krajinách sveta veľa získaných chlopňových chýb ľavého i pravého srdca po niekoľkomesačnom neprerušovanom užívaní anorektika fenfluramínu-dexfenfluramínu, alebo v kombinácii s fenteramínom pri liečbe obezity. Napokon FDA tieto lieky v roku 1997 zakázala indikovať a výrobcovia ich z trhu stiahli. Patogeneticky pri vzniku chlopňových chýb a pľúcnej hypertenzie po anorektikách a antidepresívach sa zrejme uplatňuje proinflatórno-fibrotizujúci účinok dlhodobo zvýšených hladín sérotonínu v tkanivách, ktoré vznikajú stimuláciou uvoľňovania sérotonínu a inhibíciou jeho spätného vychytávania na synapsách a nervových zakončeníach v tkanivách po aplikácii SSRI či SNRI a iných liekoch. Je pravdepodobné, že závažné chlopňové chyby by mohli preto vznikať nielen po dlhodobejšej aplikácii anorektík a antidepresív 1. a 2. generácie, ale u disponovaných jedincov aj po dlhodobej aplikácii antidepresív 3. generácie typu SSRI a po anorektiku sibutramíne typu SNRI, ako to naznačuje aj nami pozorovaný prípad, hoci sporadické, malé štúdie to zatiaľ nepotvrdzujú (30). Po zavedení ATB terapie sa teda zmenila súčasná štruktúra príčin vzniku valvulopatií. Ustúpili poreumatické získané valvulopatie a zvýšil sa podiel vrodených chýb (bikuspidálna aortálna chlopňa a pod.) a najmä vo vyššom veku podiel degeneratívnych a sérotoninergných valvulopatií (31, 32), ktorých skutočná príčina sa však obyčajne neidentifikuje a považujú sa za poreumatické, či degeneratívne.

Tabuľka 1 Získané srdcové chlopňové chyby u pacientov liečených dopaminergnými agonistami pre Parkinsonovu chorobu alebo prolaktinóm

Table 1 Cabergoline and cardiac valve disease in patients with Parkinson's disease or prolactinoma										
Autor a rok publikácie [Authors (year)]	Ochorenie (Disease)	Počet pacientov (Number of patients)	Kontroly (Number of controls)	Ženy/ Muži (Females/ Males)	Vek (roky) (Age in years)	Celková dávka kabergolinu (Cumulative dose of ca- bergoline) (mg)	Dĺžka terapie kaber- golinom (mesiac) [Duration of cabergoline use (months)]	ECHOKG nálež (Clinical relevant regurgitation)	Zhodnotenie (Valvular thickening/ calcification)	Mitral tenting area
Peralta 2006 (32)	M. Parkinson	13	49	4/9	65	2 578	30	Mierna regurgitácia	NS	NA
Yamamoto 2006 (33)	M. Parkinson	16	85	11/5	65	4 318	35	MR, AR a TR	NS	NA
Junghanns 2007 (34)	M. Parkinson	24	38	8/16	64	6 677	53	AR, MR	NA	NS
Schade a spol. 2007 (2)	M. Parkinson	6	31	NA	73	NA	NA	R chlop	NA	NA
Zanettini a spol. 2007 (1)	M. Parkinson	49	90	22/27	62	2 820	24	MR, AR a TR	Zhrubnutie chlopni	Zvýšená
Kenangil 2007 ^a (35)	M. Parkinson	46	49	26/20	64	NA	46	AR, MR a TR	Mitrálne a aortálne kalcifikáty	NA
Rasmussen 2008 (36)	M. Parkinson	56	53	20/36	63	NA	43 ^b	MR, AR	Zhrubnutie chlopni	NS
Yamashiro a spol. 2008 (22)	M. Parkinson	153	79	86/67	65	3 000	36	AR	NA	NA
Lancellotti a spol. 2008 (10)	Prolaktinóm	102	51	73/29	51	204 ^b	79 ^b	NS	NS	Zvýšená
Bogazzi a spol. 2008 (11)	Prolaktinóm	100	100	79/21	41	279	67	NS	NA	NA
Vallette a spol. 2008 (13)	Prolaktinóm	70	70	37/33	44	282	55	NS	NS	NA
Kers a spol. 2008 (12)	Prolaktinóm	47	78	34/13	46	363	62	NS, TR	Mitrálne a aortálne kalcifikáty	NA
Wakil a spol. 2008 (14)	Prolaktinóm	44	566	32/12	42	311	45	NS, ale stredná TR a PR	NS	NA
Colao a spol. 2008 (15)	Prolaktinóm	50	50	44/6	37	414	NA	Stredná TR	NS	NA

NA – neudané (Not available), NS – nesignifikantné (Non significant), AR – aortálna regurgitácia (Aortic regurgitation), MR – mitrálna regurgitácia (Mitral regurgitation), TR – trikuspidálna regurgitácia (Tricuspid regurgitation), PR – pulmonálna regurgitácia (Pulmonalis regurgitation)

^a Pacienti užívali pergolit alebo kabergolin (Patients used either pergoline or cabergoline), ^b medián (Median)

Poznámka: Pacienti liečení kabergolinom sú prevažne ženy nižšieho veku, preto sú zmeny častejšie NS (Therapy with cabergoline in patients with prolactinoma: there are predominantly females of lower age, and so NS changes more often).

V skutočnosti expandujúca sa pandémia obezity a depresie, či Parkinsonovej choroby, vyžaduje okrem režimovej liečby aj dlhodobú účinnú, ale bezpečnú farmakoterapiu anorektikami (sibutramín) a antidepresívami 3. generácie. K sérotonínerným valvulopatiam sa pridružili navyše aj pacienti dlhodobo liečení kabergolínom pre hyperprolaktinémiu a najmä makroprolaktinóm a najmä starší pacienti dlhodobo liečení dopamínernými agonistami pre Parkinsonovu chorobu. Ďalším nežiaducim účinkom nadbytku sérotonínu je vznik pľúcnej hypertenzie, prípadne po čínskych čajoch vznik rôznych malignít a renálneho zlyhania (chinese herbs nephropathy), vyžadujúce neraz chronickú dialýzu a transplantáciu obličiek. Ich príčinou sa stala zámena dvoch druhov rastlín v čínskom čaji s veľmi podobným menom Fangji a Fangchi, ale v skutočnosti s veľmi rozdielnymi vlastnosťami. Kým Stephania tetrandra je neškodná, Aristocholia fangchi pôsobí nefrotoxicke a cez onkogén c-H-ras aj karcinogénne. Dlhodobá aplikácia sibutramínu pri obezite a aj antidepresív typu SSRI a dopamínerných agonistov si vyžaduje preto klinické a echokardiografické monitorovanie, kým sa aj tu definitívne nevylúčia možné riziká vzniku sérotonínerných valvulopatií a pľúcnej hypertenzie, aké sa zistili pri karcinoide, po námeľových alkaloidoch a po anorektikách 1. a 2. generácie (po fenfluramíne či fenteramíne), ale aj po ďalších liekoch, ktoré ovplyvňujú metabolizmus sérotonínu a väzbu na jeho receptory, ako sme konštatovali už pred štyrmi rokmi (33).

Táto práca je venovaná pamiatke významného pracovníka ILF a zakladateľa modernej klinickej genetiky i endokrinológie u nás, Doc. MUDr. Viliama Izakoviča, CSc., ktorý v roku 1972 vydal v Osvete Martin ako 26. zväzok Déerovej zbierky prelomovú postgraduálnu monografiu „Cytogenetika v klinickej endokrinológii“, ktorú sme mali česť recenzovať. Zaslúžil sa aj o štúdium úlohy sérotonínu v etiopatogenéze interných chorôb.

Literatúra

- Hrnčiar J. Nové pohľady na obezitu ako dominantný fenomén v etiopatogenéze metabolického syndrómu. *Interná Med* 2007;7:473–480.
- Suchopár J, Šimek R, Valentová Š, J Buršík J. *Remedia compendium*. II. vydanie. Praha: Panax; 1997:663.
- Gerattini S, W Busco, A Jori, et al. The mechanism of action of fenfluramine. *Postgrad Med J* 1975;51(Suppl. 1):27–35.
- Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramin-phenteramine. *N Engl J Med* 1997;337:581–588.
- Ko GT, Chan HC, Chow CC. Dexfenfluramine and heart-valve regurgitation in Chinese patients with type 2 diabetes. *Hong Kong Med J* 2003;9:243–246.
- 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.
- Hopkins PN, Pulkoff GI. Risk of valvular heart disease associated with use of fenfluramine. *BMC Cardiovasc Disord* 2003;3:5.
- Schadev M, Miller WC, Ryan T, Jollins JG. Effect of fenfluramine-derivative diet pills on cardiac valves: meta-analysis of observation studies. *A Heart J* 2002;144:1065–1073.
- 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.
- Cognitive-behavior therapy, sertraline and combination for children and adolescent with obsessive-compulsive disorder. The pediatric OCD treatment study (POTS) randomised controlled trial. *JAMA* 2004;292:1969–1976.
- Connolly HM, Nishimura RA, Smith HC, et al. Outcome of cardiac surgery for carcinoid heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:410–416.
- Joseph T, Tam SK, Kamat BR, Mangion JR. Successful repair of aortic and mitral incompetence induced by methylsergide maleate: confirmation by intraoperative transesophageal echocardiography. *Echocardiography* 2003;20:283–287.
- 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.
- Masson JW, Billingham ME, Fredman JP, et al. Methylsergide-induced heart disease a case of multivalvular and myocardial fibrosis. *Circulation* 1977;56:889–890.
- Misch KA. Development of heart valve lesion during methylsergide therapy. *BMJ* 1974;2:365–366.
- Teramae CY, Connolly HM, Grogan M, Miller FA Jr. Diet drug-related cardiac valve disease: the Mayo Clinic echocardiographic laboratory experience. *Mayo Clin Proc* 2000;75:456–461.
- 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.
- 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.
- 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.
- Brenot F, Herve P, Petipretz P, et al. Primary pulmonary hypertension and fenfluramine use. *Br Heart J* 1993;70:537–541.
- Ewalenko M, Richard C, Vandenbossche JL. Fenfluramines and cardiac valvular lesions. *Rev Med Brux* 1999;20:419–426.
- Stiborová Ml. Onemocnění ledvin z čínskych bylin. *Vesmír* 2000;79:493–495.
- Mast ST, Gersing KR, Anstrom KJ, et al. Association between selective serotonin-reuptake inhibitor therapy and heart valve regurgitation. *Am J Cardiol* 2001;87:98–993.
- 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.
- Shively BK, Roldan CA, Gill EA, et al. Prevalence and determinants of valvulopathy in patients treated with dexfenfluramine. *Circulation* 1999;23:100:2161–2167.

26. Burger AJ, Charlamb MJ, Sing S, et al. Low risk of significant echocardiographic valvulopathy in patients treated with anorectic drugs. *Int J Cardiol* 2001;79:159–165.
27. Adams C, Cohen A. Appetite suppressants and heart valve disorders. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1999;92:1213–1219.
28. Karo M, Pereira AM, Bax JJ, et al. Cabergolin and cardiac valve disease in prolactinoma patients: additional studies during long-term treatment are required. *Eur J Endocrinol* 2008;4:363–367.
29. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, et al. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *New Engl J Med* 2007;156:39–46.
30. Bach DS, Risanen AM, Mendel CM, et al. Absence of cardiac valve dysfunction in obese patients treated with sibutramine. *Obese Res* 1999;7:363–369.
31. Passik CS. Temporal changes in the causes of aortic stenosis. A surgical pathologic study of 646 cases. *Mayo Clin Proc* 1987;62:119–124.
32. Jung BG, Baron EG, Buchard, 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.
33. Hrnčiar J, Kiková V, Hrnčiarová M. Sérotonínerné valvulopatie. *Interná Med* 2006;20:416–421.