

УДК 616-056.52-085.241.24-06:616.831:616.1

И.А. Григорова, Е.К. Резниченко, М.И. Пахомова

Харьковский национальный медицинский университет

ЦЕРЕБРОКАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПРИЁМЕ ПРЕПАРАТОВ АНОРЕКСИГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ

Рассматривается актуальная проблема современной практической медицины – неконтролируемый приём биологически активных добавок и лекарственных средств для снижения массы тела. На ярком клиническом примере продемонстрированы цереброкардиоваскулярные осложнения, вызываемые различными составляющими анорексигенных препаратов. Актуальность избыточного веса и его самолечения в Украине диктует необходимость создания эффективных лечебно-профилактических стратегий для борьбы с этой проблемой.

Ключевые слова: *избыточная масса тела, средства для похудения, неблагоприятные цереброкардиоваскулярные события.*

Избыточная масса тела – одна из наиболее серьёзных проблем общественного здравоохранения всего мира. За последние двадцать лет распространённость ожирения увеличилась в три раза и достигла масштабов эпидемии. По прогнозам ВОЗ, к 2015 г. примерно 2,3 млрд взрослых людей будут иметь избыточный вес и более 700 млн – страдать ожирением. В Украине на 2010 г. 53,1 % населения имеют избыточный вес или ожирение той или иной степени [1].

Существует большое количество методов борьбы с избыточной массой тела, однако в настоящее время значительно возрос интерес к медикаментозной терапии ожирения, а именно к лекарственным препаратам, обладающим анорексигенным действием. К сожалению, препараты данной группы принимают люди, не только имеющие избыточную массу тела, но и абсолютно нормальную массу, в сознании которых собственное тело перестаёт быть достаточно привлекательным, и они начинают его «исправлять», добиваясь развития такого патологического состояния, как анорексия, ведущая к нарушению всех обменных процессов и в конечном итоге к гибели организма [2].

В настоящее время анорексигенные препараты широко продаются в аптеках по всей территории Украины под маркой биологически активных добавок (БАД), чаще китайского производства, в составе которых содержатся запрещённые вещества, обладающие психостимулирующим действием

(сIBUTрамин, фенфлурамин, дексфенфлурамин, фентермин, амфепрамон, амфетамин, мезиндол, метаквалон и др.) [2, 3]. По данным центра потребительских экспертиз Украины, из 37 проверенных БАД 29 содержали одно или несколько названных веществ. Главная проблема заключается в том, что в аннотации к БАД не указано, что в их состав входят психостимулирующие вещества, дозы которых во много раз превышают допустимые, а также не оговорены последствия неконтролируемого приёма препаратов. Помимо того, что эти препараты, обладая амфетаминоподобным действием, вызывают психическую и физическую зависимость, они ещё имеют выраженный нейротоксический эффект [4].

Интересно, что первоначально эти препараты разрабатывались и предлагались как антидепрессанты. В ходе исследований было обнаружено их выраженное анорексигенное действие [4].

Механизм действия анорексигенных веществ центрального действия схожий: ощущение насыщения появляется в результате повышения нейротрансмиттеров 5-гидроксиทริปтамина (5НТ), более известного как серотонин, и норадреналина в головном мозге. Различие заключается лишь в степени выраженности анорексигенного и психостимулирующего действий [5].

В 1996 г. были опубликованы результаты проекта IPPHS (International Primary Pulmonary Hypertension Study Group), про-

© И.А. Григорова, Е.К. Резниченко, М.И. Пахомова, 2012

водимого во Франції, Бельгії, Великобританії і Нідерландах. Целью исследования являлось изучение возможной роли препаратов, снижающих аппетит: фенфлурамина, дексфенфлурамина, мазиндола, фенпропорекса, амфетаминов, диэтилпропиона, фенметразина, в развитии первичной лёгочной гипертензии. Были получены следующие результаты.

Отношение шансов формирования лёгочной гипертензии при приёме анорексигенных препаратов составило 6,3. Среди женщин с первичной лёгочной гипертензией частота использования анорексигенных средств была в восемь раз выше, чем среди мужчин. В случае приёма данных лекарственных средств более трёх месяцев отношение шансов резко возрастало до 23,1, то есть продолжительность лечения ассоциирована с увеличением риска развития лёгочной гипертензии [5–9].

Также на основании исследований CARDIA, MedWatch были получены данные, указывающие на то, что фенфлурамин, дексфенфлурамин, фентермин вызывают патологию клапанного аппарата сердца – аортальную и митральную регургитацию различной степени, требующие хирургического вмешательства [10, 11].

Амфетамин и его производные обладают выраженным психостимулирующим действием, вызывающим возникновение психической и физической зависимости, а также ряд психических расстройств: изменения поведения, носящие дезадаптивный характер (агрессия, повышение уровня бодрствования, психомоторная ажитация, нарушение профессиональной и социальной деятельности, психозы, органический бредовый синдром). Опасность амфетаминовой интоксикации также заключается в возникновении абстинентного синдрома с развитием депрессий и суицидов [2, 4].

По данным центра потребительских экспертиз Украины, при исследовании химического состава БАД в большинстве случаев действующим веществом являлся сибутрамин в дозах от 10 до 40 мг и более [3]. Сибутрамин проявляет своё действие за счёт метаболитов (первичных и вторичных аминов), ингибирующих обратный захват моноаминов (преимущественно серотонина и норадреналина). Увеличение содержания в синапсах нейротрансмиттеров повышает активность центральных 5НТ-серотониновых и адренергических рецепторов, что способствует увеличению чувства насыщения

и снижению потребности в пище, а также увеличению теплопродукции [11, 12].

В 2002 г. по инициативе фармацевтической компании Abbott было начато рандомизированное плацебоконтролируемое многоцентровое исследование SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial), включавшее 10744 человек с избыточным весом или ожирением, средний возраст которых составил 63 года (55 лет и старше). Пациенты страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом 2-го типа или имели их сочетание.

Целью исследования было оценить эффективность сибутрамина, его влияние на частоту приступов стенокардии, нарушений мозгового кровообращения и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у больных с ожирением. Главным моментом в исследовании было время от рандомизации до первого появления неблагоприятных цереброкордиоваскулярных событий, определяемых как нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, реанимация после остановки сердца или сердечно-сосудистой смерти. Для группы пациентов, получающих сибутрамин, риск неблагоприятных цереброкордиоваскулярных событий составил 11,4 % против 10,0 % в группе, получавшей плацебо. Нефатальный инфаркт миокарда наблюдался у 4,1 % пациентов, получавших сибутрамин, и у 3,2 %, получавших плацебо. Нефатальный инсульт был зарегистрирован у соответственно 2,6 и 1,9 % пациентов [13, 14]. В общей сложности были выявлены следующие осложнения [13, 14]:

- неврологические – 62 сообщения, включая головную боль (20), головокружение (14), серотониновый синдром (5) и др.;
- психические – 50 сообщений, включая депрессию (12), беспокойство (11), агрессию (6), бессонницу (10), ажитацию (6) и др.;
- кардиоваскулярные – 31 сообщение, включая нарушения сердечного ритма (1), сердцебиение (9), загрудинные боли (4), артериальную гипертензию и др.;
- гастроэнтерологические – 33 сообщения, включая тошноту (9), ксеростомию (6), запоры (6) и др.;
- пульмонологические – диспноэ (11).

Учитывая полученные при исследовании SCOUT данные, Кабинет Министров Украины постановлениями № 770 от 06.05.2000 и № 373 от 31.05.2010 отнёс сибутрамин к психотропным веществам, оборот которых ограничен. Указом МОЗ Украины № 334 от 15.04.2010 на территории Украины времен-

но запрещено применение лекарственных средств, содержащих сибутрамин.

Одним из основных проявлений нейротоксического действия анорексигенных препаратов является серотониновый синдром, или серотониновый стресс, – токсическое состояние, носящее угрожающий жизни характер. Серотониновый синдром впервые был описан Oates и Sjoerdsma в 1960 г. у пациентов с депрессией [15]. Причиной его появления является чрезмерная серотонинергическая активность периферических серотониновых рецепторов ЦНС, что и обуславливает развитие триады неврологических, психических и вегетативных расстройств.

Неврологические нарушения – акатизия, эпилептические приступы, гиперрефлексия, мозжечковые нарушения, миоклонии, окулогирные кризы, опистотонус, парастезии, ригидности мышц, тремор, нарушение сознания. Психические изменения – агитация, тревога, делирий, эйфория, маниакальный синдром, галлюцинации, мутизм, суицидальные попытки. Синдром вегетативной дисфункции: гипертермия (от субфебрилитета до 40 °С и выше), тошнота, боли в животе, диарея, головные боли, слезотечение, мидриаз, тахикардия, тахипноэ, колебания артериального давления. Также могут наблюдаться вторичные осложнения в виде диссеминирующей внутрисосудистой коагулопатии, почечной и печёночной и мультиорганной недостаточности, рабдомиолиза [16, 17].

В качестве примера нейротоксического действия анорексигенных препаратов приведём клинический случай больной К., 1991 г. р., которая поступила 6 сентября 2010 г. по линии санавиации из Красноградской ЦРБ в отделение интенсивной терапии Харьковской областной клинической больницы в тяжёлом состоянии. Из анамнеза известно, что больная в течение шести меся-

цев принимала БАД китайского производства для похудения. Объективно при поступлении: дыхание с помощью аппарата ИВЛ, гипертермия до 39 °С, пульс 100 уд/мин, АД 110/80 мм рт. ст. Данные неврологического статуса: уровень нарушения сознания – кома 1-й степени, периодические генерализованные тонико-клонические эпилептические приступы, спонтанное открывание глаз, плавающие движения глазных яблок, зрачки D=S, широкие, фотореакции снижены, корнеальный рефлекс снижен, сухожильные рефлексы с конечностей торпидны, положительный симптом Бабинского с двух сторон, спастический гипертонус в конечностях. Данные ЭЭГ свидетельствовали о выраженных диффузных изменениях с признаками дисфункции диэнцефально-стволовых структур (рис. 1).

Данные ядерно-магнитно-резонансной томографии (ЯМРТ): субкортикально, перивентрикулярно в глубоких отделах белого вещества полушарий мозга, подкорковых ядрах, таламусе, мозолистом теле, продолговатом мозге, мосту, ножках мозга, гемисферах мозжечка визуализируются множественные гипоксически-ишемические очаги (рис. 2).

Данные УЗИ органов брюшной полости: признаки токсического гепатита. С учётом также биохимического анализа крови (повышение уровней АсАТ, АлАТ, общего билирубина), заключений смежных специалистов (нейрохирурга, терапевта, инфекциониста, офтальмолога) больной был поставлен диагноз: острое отравление ядом нейровегетотропного действия тяжёлой степени, соматогенная фаза. Токсико-гипоксическая энцефалопатия. Признаки декортикации. Токсический гепатит.

Несмотря на проведённую интенсивную терапию, направленную на улучшение мозгового метаболизма, уровень сознания боль-

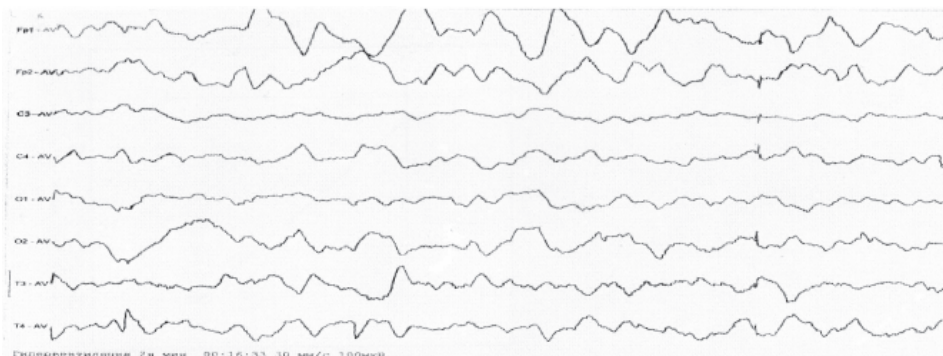


Рис. 1. ЭЭГ больной К., 1991 г. р.

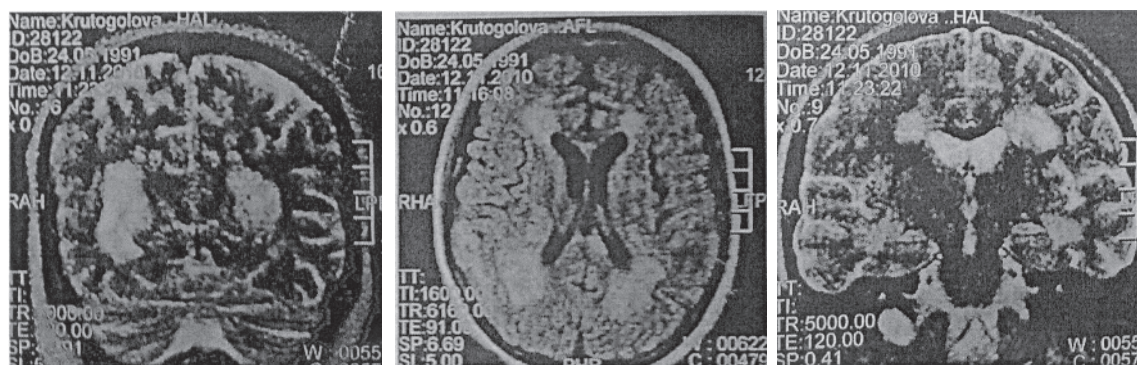


Рис. 2. ЯМР-томограммы больной К., 1991 г. р.

ной и через два месяца оставался нарушенным – кома 1-й степени, состояние – стабильно тяжёлым.

Учитывая данный клинический случай, литературные данные, данные многоцентровых исследований, можно с уверенностью сказать, что риск, связанный с использованием анорексигенных препаратов, содержащих запрещённые вещества, во много раз превышает их пользу. Несомненно, широкая распространённость в Украине людей с избыточным весом, в том числе и с ожирением, требует создания эффективных лечебно-профилактических стратегий. Основой лечения должно являться строгое соблюдение правильного образа жизни, наращивание физической активности и изменение пищевых привычек. Однако этот рациональный способ снижения веса ведёт к достаточно серьёзным психологическим, эмоциональным проблемам и, как следствие этого, к нежеланию выполнять немедикаментозные рекомендации врача. Наличие на фармацевтическом рынке лекарственных средств и биологически активных добавок, позиционируемых в качестве анорексигенных препа-

ратов, ведёт к увеличению числа пациентов, неконтролируемо принимающих такие средства. Несмотря на то, что анорексигенные препараты являются основными фармакотерапевтическими средствами для лечения ожирения, необходимо помнить, что механизм их действия часто ведёт к возникновению потенциально неблагоприятных цереброкardiоваскулярных эффектов. При назначении данных средств необходимо основываться на индивидуальной для пациента оценке риска и пользы от применения анорексигенных препаратов.

Основным методом борьбы с осложнениями, возникающими при приёме анорексигенных препаратов, является наложение запрета на продажу данных препаратов, лечение ожирения исключительно под наблюдением специалистов-диетологов, информированность пациентов о возможном риске, связанном с бесконтрольным применением препаратов анорексигенного действия, а также применение названных немедикаментозных методов борьбы с избыточным весом, а при неэффективности – хирургических методов лечения.

Список литературы

1. WHO: Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. – Geneva, WHO Technical Report Series, 2000. – 894 p.
2. Психиатрия и наркология / Н. Н. Иванец, Ю. Г. Тюльпин, В. В. Чирко, М. А. Кинкулькина. – М., 2006. – 387 с.
3. Тест-исследование: средства для похудения. Красота или жизнь. <http://www.test.org.ua> [16 августа 2010 г].
4. Секреты токсикологии / под ред. Е. А. Лужникова. – М.: Бином, 2006. – 376 с.
5. Prevalence and trends in obesity among US adults / К. М. Flegal, М. D. Carroll, С. L. Ogden, С. L. Johnson // JAMA. – 2002. – Vol. 2, № 4. – P. 288.
6. Чазова И. Е. Поражение сердечно-сосудистой системы на фоне терапии лекарственными средствами, влияющими на аппетит и массу тела / И. Е. Чазова, Е. В. Ильина, С. Н. Терещенко // Consilium Medicum. – 2010. – № 1. – С. 47–52.
7. Primary pulmonary hypertension and fenfluramine use / F. Brenot, P. Herve, P. Petitpretz [et al.] // Br Heart J. – 1993. – Vol. 70. – P. 537–541.
8. Phentermine. <http://www.pdr.net/> [accessed December 6, 2003].

9. Fenfluramine and exfenfiuramine. <http://www.fda.gov/cder/da/da.htm> [accessed December 6, 2003].
10. Cardiac valvulopathy associated with exposure to fenfluramine or dexfenfluramine: US Department of Health and Human Services interim public health recommendations, November 1997. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* – 1997. – Vol. 46. – P. 1061–1066.
11. Sibutramine. <http://www.fda.gov/cder/da/da.htm> [accessed December 6, 2003].
12. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects / W. P. T. James, I. D. Caterson, W. Coutinho [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 1, № 2. – P. 905–917.
13. *Curfman G. D.* Sibutramine-another flawed diet pill / G. D. Curfman, S. Morrissey, J. M. Drazen // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 972–974.
14. Abbott Laboratories reassures patients of the efficacy and safety of Meridia (sibutramine) and denounces public citizen's petition to the US FDA as in correctand misleading. March 20, 2002. http://www.abbott.com/news/press_release.cfm?id=353[accessed December 6, 2003].
15. *Schlienger R. G.* Серотониновый синдром (потенциально тяжёлое действие селективных ингибиторов серотонина) / R. G. Schlienger, N. H. Shear // *Обзор современной психиатрии.* – 1998. – Вып. 1. – С. 62–65.
16. Desipramine pharmacokinetics with the serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), paroxetine or sertraline / J. Alderman, D. J. Greenblatt, J. Allison [et al.] // *Neuropsychopharmacology.* – 1994. – № 10 (Suppl 3). – P. 2. – P. 263.
17. *Lejoyeux M.* Serotonin syndrome: incidence, symptoms and treatment / M. Lejoyeux, J. Ades, F. Rouillon // *CNS Drugs.* – 1994. – № 2 (Suppl. 2). – P. 11.

І.А. Григорова, О.К. Різниченко, М.І. Пахомова

ЦЕРЕБРОКАРДИОВАСКУЛЯРНІ УСКЛАДНЕННЯ ПРИ ВЖИВАННІ ПРЕПАРАТІВ АНОРЕКСИГЕННОЇ ДІЇ

Розглядається актуальна проблема сучасної практичної медицини – неконтрольоване вживання біологічно активних добавок і лікарських засобів для зниження маси тіла. На яскравому прикладі продемонстровано цереброкардіоваскулярні ускладнення, що викликані різними складовими анорексигенних препаратів. Актуальність надлишкової маси та її самолікування в Україні потребує створення ефективних лікувально-профілактичних стратегій для боротьби з цією проблемою.

Ключові слова: надлишкова маса тіла, засоби для схуднення, цереброкардіоваскулярні події.

І.А. Grygorova, O.K. Reznichenko, M.I. Pakhomova

CEREBROCARDIOVASCULAR COMPLICATIONS AT THE RECEPTION OF PREPARATION WITH ANOREXIGENIC ACTION

The actual problem of modern applied medicine which is uncontrolled taking biologically active additives and remedies for weight loss is observed. As a striking clinical example they demonstrated cerebrocardiovascular complications provoked by different constituents of anorexigenic preparations. The actuality of excessive weight and its self-treatment in Ukraine points out to necessity of creating effective medical and preventive strategies for the problem solving.

Key words: excessive body mass, agents for losing weight, cerebrocardiovascular complications.

Поступила 22.11.11