

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

NINA VRHOVNIK

**DIPLOMSKO DELO**  
UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2014

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

NINA VRHOVNIK

**PREUČEVANJE KLINIČNIH PRIMEROV HIPOGLIKEMIJE  
KOT POSLEDICE ZASTRUPITEV Z VENLAFAKSINOM**

**CLINICAL CASES OF HYPOGLYCEMIA INDUCED BY  
VENLAFAXINE POISONING**

Ljubljana, 2014

Diplomsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom izr. prof. Lucije Peterlin Mašič in doc. dr. Mirana Brvarja, dr. med.

### **Zahvala**

Rada bi se zahvalila mentorici izr. prof. Luciji Peterlin Mašič in somentorju doc. dr. Miranu Brvarju, dr. med. za čas in trud, ki sta ga vložila pri diplomskem delu.

Zahvaljujem se tudi staršema Nadi in Branetu ter sestri Urški za podporo in motivacijo pri študiju. Hvala tudi fantu Andreju za vso potrpežljivost in pomoč med študijem in pri pisanju diplome.

### **Izjava**

Izjavljam, da sem diplomsko delo samostojno izdelala pod vodstvom mentorice izr. prof. Lucije Peterlin Mašič in somentorja doc.dr. Mirana Brvarja, dr. med.

Študentov lastnoročni podpis

# VSEBINA

1. UVOD .....	1
1.1. DEPRESIJA .....	1
1.2. DEPRESIJA IN BOLEČINA .....	5
1.3. OSNOVNA NAČELA ZDRAVLJENJA DEPRESIJE .....	6
1.4. VENLAFAKSIN .....	6
1.4.1. KLINIČNI PODATKI O VENLAFAKSINU .....	7
1.5. ZASTRUPITVE Z VENLAFAKSINOM .....	12
1.5.1. KARDIOTOKSIČNOST .....	12
1.5.2. RABDOMIOLIZA .....	13
1.5.3. GENERALIZIRANI NAPADI .....	13
1.5.4. SEROTONINSKI SINDROM .....	13
1.5.5. HIPOGLIKEMIJA .....	14
1.5.6. SMRTNOST PRI PREKOMERNEM ODMERKU .....	15
1.5.7. GENETSKA VARIABILNOST .....	15
1.5.8. PRIPOROČENO ZDRAVLJENJE PRI PREKOMERNIH ODMERKIH ...	15
2. NAMEN DELA IN DELOVNA HIPOTEZA .....	16
3. MATERIALI IN METODE .....	17
3.1. PRIMER 1: NORMOINZULINSKA HIPOGLIKEMIJA PO ZASTRUPITVI Z VENLAFAKSINOM .....	17
3.1.1. MERITVE .....	18
3.2. PRIMER 2: HIPERINZULINSKA HIPOGLIKEMIJA PO ZASTRUPITVI Z VENLAFAKSINOM .....	20
3.2.1. MERITVE .....	21
3.2.2. TOKSIKOLOŠKA PREISKAVA .....	23
4. REZULTATI .....	24
4.1. PRIMER 1 .....	24
4.2. PRIMER 2 .....	30
5. RAZPRAVA .....	33
5.1. PRVI KLINIČNI PRIMER: NORMOINZULINSKA HIPOGLIKEMIJA .....	33
5.2. DRUGI KLINIČNI PRIMER: HIPERINZULINSKA HIPOGLIKEMIJA .....	34
5.3. MOŽNI VZROKI NASTANKA HIPOGLIKEMIJE PRI ZASTRUPITVAH Z VENLAFAKSINOM NA PODLAGI LITERATURNIH VIROV .....	35
5.3.1. SEROTONINSKI SINDROM .....	35
5.3.2. MEDSEBOJNO DELOVANJE ISTOČASNO ZAUŽITIH ZDRAVIL .....	39
5.3.3. VPLIV VENLAFAKSINA NA OPIOIDNI SISTEM .....	40

5.3.4.	GENETSKA VARIABILNOST.....	43
5.3.5.	ZAKLJUČEK.....	45
6.	SKLEP.....	47
7.	LITERATURA.....	49

## KAZALO SLIK

Slika 1: Metabolne poti serotonina, dopamina in noradrenalina (povzeto po viru 5) .....	2
Slika 2: Faze zdravljenja depresije in terapevtski izhodi (povzeto po Kupferju) (4) .....	6
Slika 3: Primerjava venlafaksina (levo) in tramadola (desno) (povzeto po viru 12).....	7
Slika 4: O-Desmetilvenlafaksin in N-desmetilvenlafaksin (povzeto po viru 12).....	11
Slika 5: Presnovna pot venlafaksina (povzeto po viru 24) .....	12
Slika 6: Spreminjanje koncentracije inzulina (mE/L) in C-peptida (nmol/L) v krvi po sprejemu v bolnišnico pri prvem kliničnem primeru.....	24
Slika 7: Padanje koncentracije venlafaksina v krvi pri prvem kliničnem primeru.....	25
Slika 8: Korelacijska analiza med koncentracijami inzulina in venlafaksina v krvi pri prvem kliničnem primeru .....	26
Slika 9: Korelacijska analiza med koncentracijami C-peptida in venlafaksina v krvi pri prvem kliničnem primeru .....	27
Slika 10: Korelacijska analiza med koncentracijami glukoze in venlafaksina v krvi pri prvem kliničnem primeru, ko smo zanemarili meritev po 14 urah .....	28
Slika 11: Spreminjanje koncentracije glukoze in inzulina v krvi od zaužitja prekomernega odmerka venlafaksina pri prvem kliničnem primeru.....	29
Slika 12: Spreminjanje koncentracije venlafaksina v krvi pri drugem kliničnem primeru.	30
Slika 13: Spreminjanje koncentracije glukoze v krvi in zdravljenje z infuzijo glukoze pri drugem kliničnem primeru .....	31

## POVZETEK

Venlafaksin je antidepresiv, ki zavira ponovni privzem serotonina in noradrenalina, v manjši meri tudi dopamina v presinaptične živčne končiče. Ob zaužitju prekomernega odmerka se lahko pojavijo zmedenost, midriaza, rabdomioliza in serotoninski sindrom, pride lahko do povečanega tveganja za nastanek epileptičnih napadov, kardiotsičnosti in večjega števila smrti zaradi odpovedi ledvic, srca in nekroze jetrnih celic.

V našem primeru smo se osredotočili na pojav hipoglikemije, o kateri ob zastrupitvi z venlafaksinom redko poročajo in za katero vzrok nastanka ni poznan. Ugotoviti smo želeli povezanost med povišano koncentracijo venlafaksina s koncentracijo glukoze in inzulina pri dveh kliničnih primerih. Na podlagi literaturnih podatkov smo poskusili ugotoviti možne vzroke za nastanek tega neželenega učinka.

V diplomski nalogi smo preučili dva klinična primera zastrupitve z venlafaksinom, ki so ju obravnavali na Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani na interni kliniki v Centru za zastrupitve. Zbrali in pregledali smo rezultate kliničnih meritev, ugotavljali smo povezavo med povišano koncentracijo venlafaksina v krvi s koncentracijo glukoze in inzulina v krvi ter v literaturi poiskali možne vzroke za nastanek hipoglikemije ob zastrupitvi z venlafaksinom.

Ugotovili smo, da je bila glede na merjenje glukoze v krvi v obeh primerih potrjena hipoglikemija. V enem od primerov je šlo za od inzulina neodvisno obliko hipoglikemije. Ugotovili smo, da je s padanjem koncentracije venlafaksina padala koncentracija inzulina in C-peptida ter naraščala koncentracija glukoze. V literaturi smo kot možne vzroke za nastanek hipoglikemije pri zastrupitvah z venlafaksinom našli: i) Serotoninski sindrom, zaradi katerega se poveča koncentracija serotonina, ki lahko moti regulacijo glukoze. ii) Medsebojno delovanje istočasno zaužitih zdravil. iii) Delovanje venlafaksina na opioidne receptorje. iv) Interindividualne variacije zaradi metabolizma preko citokromov P450 v jetrih. Pri zastrupitvah z venlafaksinom je potrebno spremljati nivo glukoze v krvi.

## KLJUČNE BESEDE

Venlafaksin, hipoglikemija, serotoninski sindrom, opioidni sistem, interindividualna variabilnost

# ABSTRACT

Venlafaxine is an antidepressant that inhibits the reuptake of serotonin, noradrenaline and to a lesser extent dopamine to the presynaptic nerve endings. Venlafaxine overdose can lead to increased risk of epileptic seizures, potential heart toxicity and death due to kidney or heart failure and liver cell necrosis.

We focused on the occurrence of hypoglycemia which has been reported infrequently on venlafaxine poisoning and for which the cause is unknown. We wanted to determine the relationship between elevated concentrations of venlafaxine with concentrations of glucose and insulin in two clinical cases. Based on available literature we tried to determine possible causes for this side effect.

In this thesis we studied two clinical cases of venlafaxine poisoning, which were treated at the University Medical Centre Ljubljana in the internal clinic of Centre for poisoning. We gathered and reviewed the results of clinical measurements, determined the relationship between elevated concentrations of venlafaxine and concentrations of glucose and insulin and searched for possible causes of hypoglycemia in the event of venlafaxine poisoning in the available literature.

We observed that in both clinical cases hypoglycemia was confirmed based on glucose level measurements. In one case hypoglycemia was independent from insulin. We found that when venlafaxine levels dropped the insulin and C-peptide levels dropped while glucose levels increased. We found the following possible causes of hypoglycemia on venlafaxine poisoning in the available literature: i) Serotonin syndrome which increases serotonin concentration and may interfere with glucose control. ii) Interaction of consumed drugs. iii) Venlafaxine affecting the opioid receptors. iv) Interindividual variations caused by the metabolism via cytochrome P450 in the liver. In the event of venlafaxine poisoning glucose levels must be monitored.

# KEYWORDS

Venlafaxine, hypoglycemia, serotonin syndrome, opioid system, interindividual variability



## SEZNAM OKRAJŠAV

5-HT: 5-hidroksi triptamin (serotonin)

ACh: acetilholin

CKP: center za klinično psihiatrijo

CRF: kortikotropin sproščujoči faktor

COMT: katehol-O-metil transferaza

CYP: citokrom P (družina genov)

CŽS: centralni živčni sistem

DOP:  $\delta$  (delta) podtip opioidnih receptorjev

FDA: Ameriška agencija za hrano in zdravila (Food and Drug Administration)

EGP: endogena produkcija glukoze (endogenous glucose production)

GABA: gama-aminobutirna kislina

GLU: glukoza

GLUT: glukozni transporter na membrani

IQ: inteligenčni kvocient

KOP:  $\kappa$  (kappa) podtip opioidnih receptorjev

LC: locus coeruleus

MAO: monoamino oksidaza

MAOI: zaviralci monoamino oksidaze

MOP:  $\mu$  (mu) podtip opioidnih receptorjev

NA: noradrenalin

NT: nevrottransmitter

RR: krvni tlak v mm Hg

SB: sladkorna bolezen

SMPC: povzetek glavnih značilnosti zdravila (summary of product characteristics)

SNRI: zaviralci prevzema serotonina in noradrenalina v presinaptično membrano

SS: serotoniniski sindrom

SSRI: selektivni zaviralci ponovnega prevzema serotonina

TCA: triciklični antidepresivi

WHO: svetovna zdravstvena organizacija (World Health Organization)

# 1. UVOD

## 1.1. DEPRESIJA

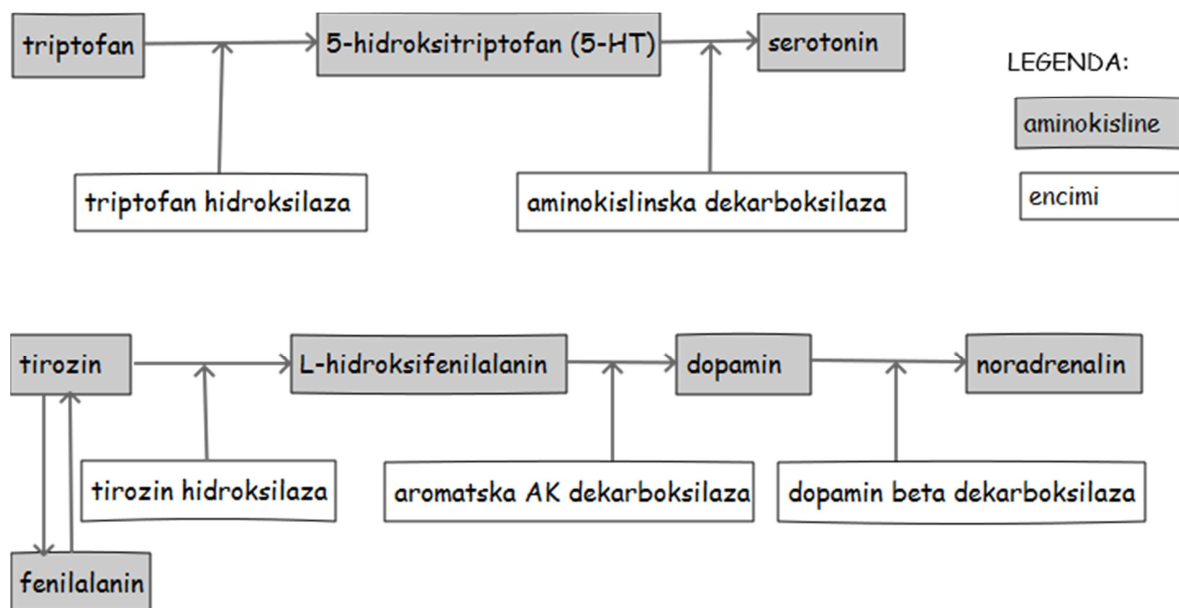
Depresivna motnja je najpogostejša duševna bolezen v razvitem svetu. Po predvidevanjih naj bi kmalu celo dosegla prvo mesto med vsemi obolenji (1). Gre za večplastno motnjo, ki vključuje emocionalne simptome, med katere spadajo žalost, apatija, občutki krivde in depresivno razpoloženje, ter telesne simptome, ki se poleg utrujenosti, sprememb apetita in spanja kažejo tudi kot telesne bolečine (2). Depresija lahko močno spremeni bolnikovo doživljanje sveta in prizadene njegovo samopodobo. Bolniki izgubljajo interes za stvari, ki so jih radi počeli, umikajo se v osamo, kakovost življenja se jim poslabša. Pri nastanku depresije se prepletajo biološki, psihološki in zunanji dejavniki (3).

Nastanek depresije razlaga več hipotez. Najbolj uveljavljeni sta hipoteza monoaminskega pomanjkanja ali monoaminska hipoteza in hipoteza nevrottransmiterskih receptorjev. Prva razlaga depresivno motnjo kot posledico pomanjkanja monoaminskih prenašalcev serotonina in noradrenalina, v manjši meri tudi dopamina v centralnem živčevju. Hipoteza nevrottransmiterskih receptorjev razlaga razvoj depresivnih motenj s povečanim številom serotoninergičnih in adrenergičnih receptorjev. Antidepresivi povečajo koncentracijo monoaminov v sinaptični špranji, kot posledica adaptacije se zato zmanjša število predvsem presinaptičnih receptorjev v približno 3-4 tednih (1).

Serotonin deluje v osrednjem živčnem sistemu (CŽS) kot ekscitatorni prenašalec. Sodeluje pri regulaciji osebnosti, spanja, apetita, temperature, seksualnosti, agresije, motorične kontrole in zaznavanja bolečine. Periferno stimulira kontrakcijo gladkih mišic, kar vodi v vazokonstrikcijo, bronhokonstrikcijo, kontrakcijo maternice, agregacijo trombocitov in povečanje črevesne peristaltike. Je tudi primarni prekurzor melatonina v češariki (4). Nastaja preko encimskih reakcij iz triptofana (Slika 1). Razgrajuje ga encim monoamino oksidaza-A (MAO-A). Črpalka pa ga črpa nazaj v presinaptični živčni končič, od kjer se lahko ponovno uporabi. Deluje na številne receptorje od katerih so najpomembnejši 5-HT1A, 5-HT1D, 5-HT2A, 5-HT2C in 5-HT3. Večina teles serotoninergičnih nevronov se nahaja v jedru raphe v možganskem deblu (5).

Noradrenalin je odgovoren za procese koncentracije in pozornosti, fino motoriko, učinkuje na krvni pritisk in pulz, prenos bolečinskih impulzov v centralnem živčevju, prenos somatskih dražljajev iz periferije, delno vpliva tudi na občutke zadovoljstva in vedenje pogojeno z nagrado (1). Noradrenalin nastane z encimsko sintezo iz tirozina v treh stopnjah preko dopamina (Slika 1). Razgrajujeta ga encima monoamino oksidaza-A (MAO-A) in katechol-O-metil transferaza (COMT). Poleg tega ga transporter za noradrenalin iz sinapse vrača nazaj v presinaptični nevron. Najpomembnejši skupek noradrenergičnih teles je lokus coruleus. Noradrenalin se veže na adrenergične receptorje podtipov  $\alpha 1$  in  $\alpha 2$  kjer deluje ekscitatorno ter na  $\beta 1$ , 2 in 3 kjer deluje v glavnem zaviralno, lahko pa tudi ekscitatorno (5).

Dopamin uravnava kognitivne funkcije, učenje, zelene gibe, razpoloženje, občutek ugodja in evforije. Je glavni prenašalec v možganskem centru za nagrajevanje, s katerim razlagajo nastanek odvisnosti (1). Nastane s pomočjo encimov, ki sintetizirajo noradrenalin oz. je prekursor za noradrenalin. Razgrajujeta ga encima MAO-B in COMT (5).



**Slika 1:** Metabolne poti serotonina, dopamina in noradrenalina. V svetlejših pravokotnikih so predstavljeni encimi, ki sodelujejo pri metabolnih poteh (povzeto po viru 5).

Večina terapevtskih in neželenih učinkov antidepresivov je posledica dogajanj v sinaptičnih špranjah. Antidepresivi lahko spreminjajo delovanje živčnih prenašalcev na različne načine:

- večinoma zavirajo ponovni privzem monoaminov oz. živčnih prenašalcev,
- zavirajo encime, ki vplivajo na razgradnjo živčnih prenašalcev, s čimer povečujejo njihovo koncentracijo v presinaptičnem nevronu in
- delujejo na receptorje oziroma na vezavo živčnih prenašalcev (5).

Antidepresive razdelimo v več farmakoloških skupin glede na njihov mehanizem delovanja:

- selektivni zaviralci privzema serotonina (selective serotonin reuptake inhibitors ali SSRI): sertralin, citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin,
- neselektivni zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors ali SNRI): venlafaksin, duloksetin,
- selektivni zaviralci privzema noradrenalina (norepinephrine reuptake inhibitors NRI): reboksetin,
- neselektivni zaviralci privzema noradrenalina in dopamina (norepinephrine-dopamine reuptake inhibitors ali NDRI): bupropion,
- noradrenergični in selektivni serotoninergični antidepresivi (noradrenergic and specific serotonergic antidepressants ali NaSSA): mianserin, mirtazapin,
- selektivni pospeševalci privzema serotonina (selective serotonin reuptake enhancers ali SSRE): tianeptin,
- zaviralci monoaminooksidaz (monoamine oxidase inhibitors ali MAOI): moklobemid,
- triciklični antidepresivi (tricyclic antidepressants ali TCA): amitriptilin, doksepin, klomipramin, maprotilin,
- agonisti melatonina (melatonergic agonists): agomelatin,
- ojačevalci antidepresivnega učinka: litij, antikonvulzivi (karbamazepin, lamotrigin, valproat), antipsihotiki, ščitnični hormoni in
- naravni pripravki: zel šentjanžovke (1).

TCA in MAOI so prvi antidepresivi, ki so jih odkrili. TCA zavirajo prenašalec za prenos noradrenalina in serotonina ter v manjši meri dopamina v presinaptični končič (5). Pojavljajo se antiholinergični neželeni učinki kot so suha usta, zaprtje, zamegljen vid, zadrževanje urina in spominske motnje, antihistaminski učinki kot sta sedacija in povečanje telesne mase ter  $\alpha$ -adrenoreceptorska blokada, ki se kaže kot hipotenzija in

vrtočlaviča (6). Poleg tega zavirajo natrijeve kanale v srcu in možganih, kar lahko predvsem pri prekomernih odmerkih vodi v aritmije, srčni zastoj in krče. V prekomernih odmerkih so lahko smrtni (5).

MAOI zavirajo encim MAO v živčnih končičih. Citosolne koncentracije NA in 5-HT narastejo zaradi povečanega sproščanja v sinaptično špranjo. Poznamo dva MAO izoencima: MAO-A in MAO-B. MAO-A zaviralci so učinkovitejši z manj neželenimi učinki. Starejši MAOI (izokarboksazid, fenelzin in selegilin) se na encim vežejo kovalentno (ireverzibilno) in imajo posledično daljše delovanje. Novejše učinkovine, kot je moklobemid, se vežejo reverzibilno in so varnejše (6).

Zaviralci privzema monoaminov zavirajo privzem monoaminov v presinaptični končič in tako povečajo njihovo koncentracijo v sinaptični špranji in na ta način povečajo stimulacijo postsinaptičnih receptorjev (6). Poznamo selektivne zaviralce privzema serotonina (sertralin, citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin), neselektivne zaviralce privzema serotonina in noradrenalina (venlafaksin, duloksetin) in selektivne zaviralce privzema noradrenalina (reboksetin) (1).

Atipični antidepresivi lahko delujejo tako na monoaminske prenašalce kot na receptorje. Delujejo na NA, 5-HT, dopamin ali  $\alpha$ -adrenergične receptorje. Delovanje antidepresivov na aktivacijo receptorjev se zgodi zelo hitro, vendar pa učinek ni viden še vsaj dva do šest tednov. To se zgodi zaradi počasnejših sprememb v številu receptorjev (5-HT,  $\alpha_2$  ali  $\beta_1$ ), desenzibilizacije monoaminskih receptorjev ali povišane nevrogeneze v hipokampusu (6).

Tradicionalne MAOI in TCA danes zamenjujejo novejši antidepresivi. Najpogosteje se uporabljajo SSRI. Imajo bolj selektivno delovanje, povzročajo manj neželenih učinkov in manj smrti pri zaužitju prekomernega odmerka (7). SSRI so zlati standard v zdravljenju depresij (1). So heterogena skupina učinkovin, ki se razlikuje v kemijski strukturi, mehanizmu delovanja, farmakokinetičnih lastnostih in profilu neželenih učinkov. So manj kardiotoksični kot TCA, ne zavirajo MAO in ne sodelujejo v reakcijah s tiraminom. Imajo zanemarljivo afiniteto do acetilholinskih (ACh), gama-aminobutirne kisline (GABA), glutamata in  $\beta$ -adrenergičnih receptorjev. Povzročijo lahko serotoninški sindrom, zato je potrebna previdnost pri kombiniranju učinkovin, ki delujejo na serotoninški sistem (4).

SSRI zavirajo ponovni prevzem serotonina v sinapsah s čimer je v sinaptični špranji na razpolago več serotonina. Ker je serotonin zajet v številne možganske projekcije, imajo

SSRI vlogo v različnih indikacijah: v zdravljenju depresije, obsesivno-kompulzivnih motnjah, anksioznih motnjah, paničnih motnjah, bulimiji nervosi in posttravmatskih stresnih motnjah. Poleg želenega delovanja imajo tudi neželene učinke kot so: agitacije, anksioznost in panični napadi, akatazija, psihomotorna upočasnitev, motnja spolnosti, bruhanje, povečana motiliteta črevesja, krči in driska. Pri nekaterih bolnikih SSRI terapija lahko vpliva na glikemično kontrolo (5).

SNRI spadajo v širšo kategorijo dvojno delujočih antidepresivov. Podobno kot TCA zavirajo ponovni privzem noradrenalina in serotonina ter na ta način povečujejo njuni koncentraciji v sinapsah. Nimajo učinkovanja na  $\alpha_1$ , muskarinske in histaminske receptorje in tako nimajo neželenih učinkov povezanih s temi receptorji (5).

V začetku zdravljenja z antidepresivi so pomembni akutni neželeni učinki, kot so gastrointestinalne težave (slabost in siljenje na bruhanje, driska, zaprtje), agitacija, nespečnost, zaspanost, glavobol, suha usta in vrtoglavica. V prvih tednih zdravljenja običajno izzvenijo. Izmed dolgotrajnih neželenih učinkov so pomembne spolne motnje, sprememba telesne mase, motnje spanja in kognitivne motnje. Neželeni učinki vplivajo na slabo sodelovanje pri zdravljenju, zato je pomembno da najdemo kompromis med terapevtskimi in neželenimi učinki (5).

## 1.2. DEPRESIJA IN BOLEČINA

Depresija vključuje različne telesne znake, med katere spada tudi bolečina. Najpogostejše so bolečine v vratu, prsih, abdomnu, sklepih in križu. Kronična bolečina poveča tveganje za depresijo. Govorimo lahko o treh tipih bolečine: periferni, nevropatski in centralni. Periferno bolečino povzročajo vnetja ali mehanične okvare kot sta artritis in šport. Vzrok za nevropatsko bolečino so okvare perifernih živcev (diabetična periferna nevropatija). Centralna bolečina kot je fibromialgija, sindrom razdraženega črevesja in kronični tenzijski glavobol pa nastane kot posledica sprememb v procesiranju bolečine. Tu je povezava z depresijo najpogostejša (2).

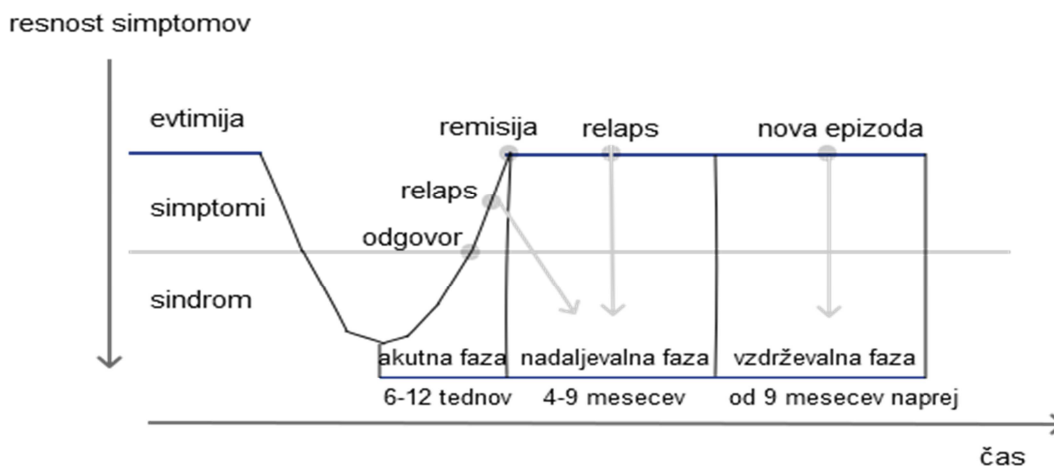
Pri zdravljenju bolečine bi bilo najbolj učinkovito odstraniti vzrok bolečine, vendar to pogosto ni mogoče. Za simptomatsko odpravljanje bolečine uporabljamo analgetike. Paciente s kroničnimi bolečinami pa zdravijo z zdravili kot so triciklični antidepresivi, nesteroidni antirevmatiki, antikonvulzivi in opioidi (8). Kadar je živčni končič stimuliran

npr. zaradi poškodbe, se signal s periferije prenese in zazna v ključnih limbičnih področjih osrednjega živčnega sistema, ki so povezana s prepoznavo bolečine (5). Protibolečinska pot vključuje monoamine kot so noradrenalin in serotonin. Serotonin lahko zavira sproščanje živčnih prenašalcev, ki prevajajo občutek bolečine iz živčnih končičev (8).

### 1.3. OSNOVNA NAČELA ZDRAVLJENJA DEPRESIJE

Zdravljenje depresije poteka v več stopnjah (Slika 2). V Ameriki jih poimenujejo 5R:

- odgovor na zdravljenje (response) ali delna remisija opredeljuje obdobje ko ima posameznik še nekaj minimalnih simptomov,
- remisija je obdobje ko posameznik nima simptomov. Je optimalni terapevtski cilj,
- relaps ali ponovni zagon bolezni je vrnitev polnega simptomatskega stanja in
- ozdravitev (recovery) pomeni dalj časa trajajočo remisijo (evtimija oz. odsotnost simptomov) (5).

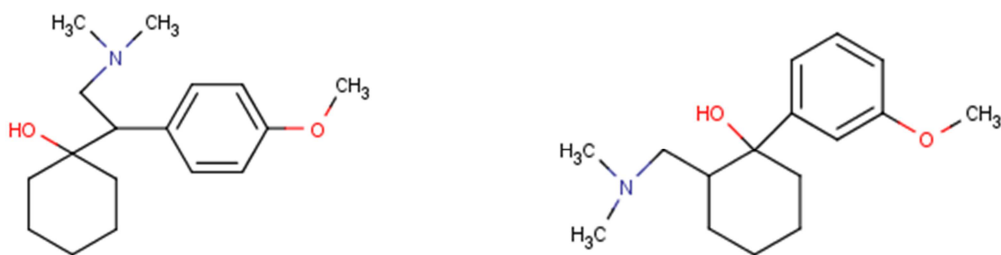


**Slika 2:** Faze zdravljenja depresije in terapevtski izhodi (povzeto po Kupferju) (4).

### 1.4. VENLAFAKSIN

Venlafaksin je hidroksicikloalkilfeniletilaminski biciklični novejši antidepresiv (Slika 3) (9). Po registru zdravil spada v skupino »drugih antidepresivov« (N06AX). Na Slovenskem trgu obstajajo različne jakosti pripravkov s podaljšanim sproščanjem (10). Je neselektivni zaviralec privzema serotonina, noradrenalina in v manjši meri dopamina (SNRI). Nima neposrednega učinka na presinaptične ali postinaptične receptorje in ne zavira MAO (4). Možganske koncentracije 5-HT in NA lahko pomembno poveča v

srednjem in visokem odmerku (150 mg – 375 mg). Antidepresivno funkcijo doseže tako, da vrne v ravnotežje živčne prenašalce (5-HT, NA in DA) (11). Ima relativno večjo afiniteto za serotoninski kot za noradrenalinski prenašalec. To pomeni, da v nižjih odmerkih, pod 150 mg dnevno, deluje kot zaviralec ponovnega privzema serotonina, v višjih odmerkih pa povzroča tudi pomembno blokado ponovnega privzema noradrenalina (5). Po strukturi ni podoben nobenemu drugemu antidepresivu, strukturno podobnost pa lahko opazimo, ko ga primerjamo z opioidnim analgetikom tramadolom (Slika 3) (11).



**Slika 3:** Primerjava venlafaksina (levo) in tramadola (desno) (povzeto po viru 12).

#### 1.4.1. KLINIČNI PODATKI O VENLAFAKSINU

##### Terapevtske indikacije

- zdravljenje depresije,
- preprečevanje ponovitev hudih depresivnih epizod,
- zdravljenje hude anksioznosti,
- zdravljenje generalizirane anksiozne motnje,
- zdravljenje socialne anksiozne motnje in
- zdravljenje depresivnih motenj s somatskimi simptomi oz. z nepojasnjenimi bolečinskimi simptomi (5).

##### Nenamensko predpisovanje zdravila (»off« label uporaba)

Študije so bile narejene na manjši skupini ljudi, zato jih je potrebno jemati s previdnostjo.

- distimija ali kronična depresija,
- predmenstrualni sindrom,
- obsesivno kompulzivna motnja,
- motnja pozornosti/hiperaktivnost: ADHD se lahko pojavi tudi pri odraslih, pogosto pri tistih, ki imajo težave z alkoholom ali drogami. Tako so najboljša zdravila za to populacijo nestimulativna zdravila. (13)



- trihotilomanija: motnja, kjer gre za neustavljivo potrebo po puljenju las,
- prenehanje kajenja,
- vročinski oblivi: primeren za ženske, ki ne morejo jemati estrogena (npr. zaradi prebolelega raka dojk) (13),
- motnje hranjenja: pacientkam z anoreksijo se je dvignil indeks telesne mase,
- kronična utrujenost: medicinsko nepojasnjeno stanje opisano z neproduktivno utrujenostjo, ki jo spremljajo infekcijski, revmatični in nevropsihiatrični simptomi,
- fibromialgija: sindrom, ki je okarakteriziran s široko razširjeno mišičnoskeletno bolečino, utrujenostjo, slabim spancem in občutljivostjo na več mestih,
- kronična bolečina,
- posttravmatična stresna motnja in
- panična motnja (13).

#### Odmerjanje in način uporabe

Venlafaksin v Sloveniji uporabljamo predvsem v obliki kapsul s prirejenim sproščanjem, zato se jemlje enkrat dnevno (5). Priporočen začetni odmerek venlafaksina s podaljšanim sproščanjem je 37,5 do 75 mg na dan. Odmerek lahko postopno povečujemo za 75 mg vsakih 4 do 7 dni do maksimalnega dnevnega odmerka, ki je 225 mg pri zmerno depresivnih bolnikih (14), ali do 375 mg na dan pri hudo depresivnih bolnikih. Pri anksioznih motnjah so odmerki podobni, vendar je maksimalna višina odmerkov 225 mg dnevno (5). Zdravimo z najmanjšim še učinkovitim odmerkom, saj je pojav neželenih učinkov odvisen od odmerka. Odziv na zdravilo moramo oceniti pri vsakem bolniku posebej. Zdravljenje nadaljujemo še vsaj šest mesecev po remisiji (15).

Starejšim odmerka ni potrebno prilagajati. Pri otrocih in mladostnikih uporaba ni priporočljiva. Učinkovitost venlafaksina pri njih ni dokazana. Bolnikom z jetrno okvaro moramo ustrezno prilagoditi odmerek glede na inter-individualno variabilnost. Pri ledvičnih bolnikih odmerka ni potrebno prilagajati (15).

#### Odtegnitveni simptomi

SSRI imajo širše območje kliničnih aplikacij in manj neželenih učinkov kot starejši antidepressivi. V nekaterih primerih so lahko povezani z odtegnitvenimi simptomi ob prenehanju redne uporabe (16). Visoko tvegaje za nastanek odtegnitvenih simptomov predstavlja tudi nenadna prekinitev venlafaksina. Mehanizem nastanka je podoben kot pri

prekinitvi SSRI, vendar pa so ti pri venlafaksinu intenzivnejši (17). Antidepresivno zdravljenje večinoma zahteva dolgotrajno terapijo, saj je potreben določen čas, da se avtoreceptorji desenzitizirajo in olajšajo delovanje serotoninskega živčnega prenašalca. Progresivno naraščanje števila serotoninskih nevronov z desenzibiliziranimi 5-HT avtoreceptorji ima glavno vlogo v počasnem razvoju antidepresivnega delovanja SSRI. Pri prekinitvi zdravila pa potrebujejo čas, da se vrnejo v ravnovesje. Da se izognemo odtegnitvenim simptomom priporočajo postopno ukinjanje zdravila (16). Če so neželeni učinki prehudi lahko ponovno uvedemo venlafaksin ali SSRI z daljšo razpolovno dobo in nato počasneje znižujemo odmerek. Pacienta moramo opozoriti na možnost nastanka teh simptomov. Odtegnitveni simptomi vključujejo številne somatske kot tudi psihične simptome (17).

Odtegnitveni simptomi niso posledica psihične odvisnosti od antidepresivov, ampak nastanejo zaradi povečanega števila receptorjev (rebound). Nastopi lahko vrtoglavica, nespečnost, razdražljivost, žive sanje, težave pri gibanju, spominske motnje in motnje koncentracije. Vedno ocenimo ali so to res odtegnitveni simptomi ali gre za ponovni zagon bolezni, saj je od tega odvisno nadaljnje terapevtsko ukrepanje (5).

#### Kontraindikacije

- preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov in
- sočasno zdravljenje z ireverzibilnimi zaviralci monoaminooksidaze (MAO). Pride lahko do serotoninskega sindroma s simptomi kot so agitacija, tremor in hipertermija. Zdravljenje z venlafaksinom se ne sme uvesti še 14 dni po prekinitvi zdravljenja z MAO (15).

#### Samomor

Uporaba venlafaksina je povezana z večjim tveganjem za samomor. Pogostejši so sprejemi v bolnišnico zaradi depresije, diagnoze shizofrenije in bipolarni motnje kot pri bolnikih s predpisanimi SSRI. Venlafaksin večinoma predpišejo bolnikom s hujšo in na zdravljenje odporno depresijo, kar prav tako vpliva na pojavnost samomorov (18). Zaradi zmanjšanja simptomov depresije se čez čas samomorilne misli in obnašanje zmanjšajo. Večinoma gre le za razmišljanje o samomoru. Tveganje za samomor je povezano z resnostjo bolezni. Pri hujših depresijah je tveganje za samomorilno vedenje večje med trajanjem depresije kot med dvema epizodama (19).

### Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Venlafaksina ne smemo uporabljati skupaj z MAOI, saj lahko pride do serotoninskega sindroma. Previdni moramo biti pri sočasni uporabi zdravil, ki se metabolizirajo preko CYP2D6, CYP3A4 in CYP1A2 izoenzimov in pri šentjanževki. Venlafaksin lahko vpliva na aktivnost indinavira, varfarina in haloperidola (5).

### Plodnost, nosečnost in dojenje

Ameriška agencija za hrano in zdravila FDA (Food and drug administration) je zdravilne učinkovine klasificirala glede na varnost uporabe med nosečnostjo. Venlafaksin so uvrstili v skupino C. Za to skupino zdravil so raziskave pokazale škodljivost pri živalih. Kontroliranih raziskav pri ljudeh ni. Zdravila iz te skupine naj se uporabljajo samo, če koristi odtehtajo tveganje (10). Terapija z antidepresivi med nosečnostjo nima bistvenega vpliva na plod. Večji faktor tveganja za nastanek depresije po porodu je depresija med nosečnostjo. Otroci depresivnih mater imajo večje tveganje za prihodnjo psihopatologijo (20). Izpostavljenost otrok zdravilu preko dojenja je zelo majhna. Večina novejših antidepresivov se v mleko izloča v majhnih koncentracijah zato so plazemske koncentracije pri dojenih otrocih nizke ali nezaznavne (21).

### Neželeni učinki

Profil neželenih učinkov je primerljiv s SSRI. Najpogostejši neželeni učinki vključujejo slabost, vrtoglavico, nespečnost, zaspanost, sedacijo, potenje, drisko, nervoznost, zmanjšan apetit, suha usta in spolne motnje. Antiholinergični neželeni učinki so redki. Poročali so o dvigu diastoličnega krvnega pritiska, kar pa se pojavi pri odmerku, ki je višji od 300 mg dnevno (14). Skrbnejše spremljanje potrebujejo bolniki, ki so nagnjeni k nastanku krčev, imajo visok krvni tlak in bolniki z bipolarno afektivno motnjo. Pozorni moramo biti pri bolnikih s samomorilnimi mislimi. Neželeni učinki so v glavnem povezani z mehanizmom delovanja, večinoma se pojavijo v začetku zdravljenja, nato pa postopoma izzvenijo (5).

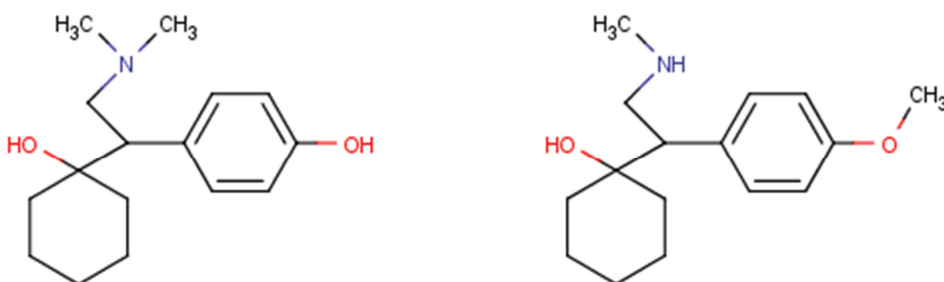
### Farmakodinamične lastnosti:

Venlafaksin in njegov glavni metabolit O-desmetilvenlafaksin sta si po delovanju zelo podobna. Venlafaksin v podganjih možganih *in vitro* nima afinitete za muskarinske, holinergične, H1-histaminske ali  $\alpha$ 1-adrenergične receptorje. Farmakološko delovanje na teh receptorjih je lahko povezano z različnimi neželenimi učinki, ki se pojavljajo pri drugih antidepresivih, kot so antiholinergični, sedativni in srčno-žilni neželeni učinki. Venlafaksin

ni zaviralec monoaminooksidaz (MAO). Raziskave *in vitro* so pokazale, da venlafaksin praktično nima afinitete za opioidne receptorje ali receptorje za benzodiazepine (15).

#### Farmakokinetične lastnosti

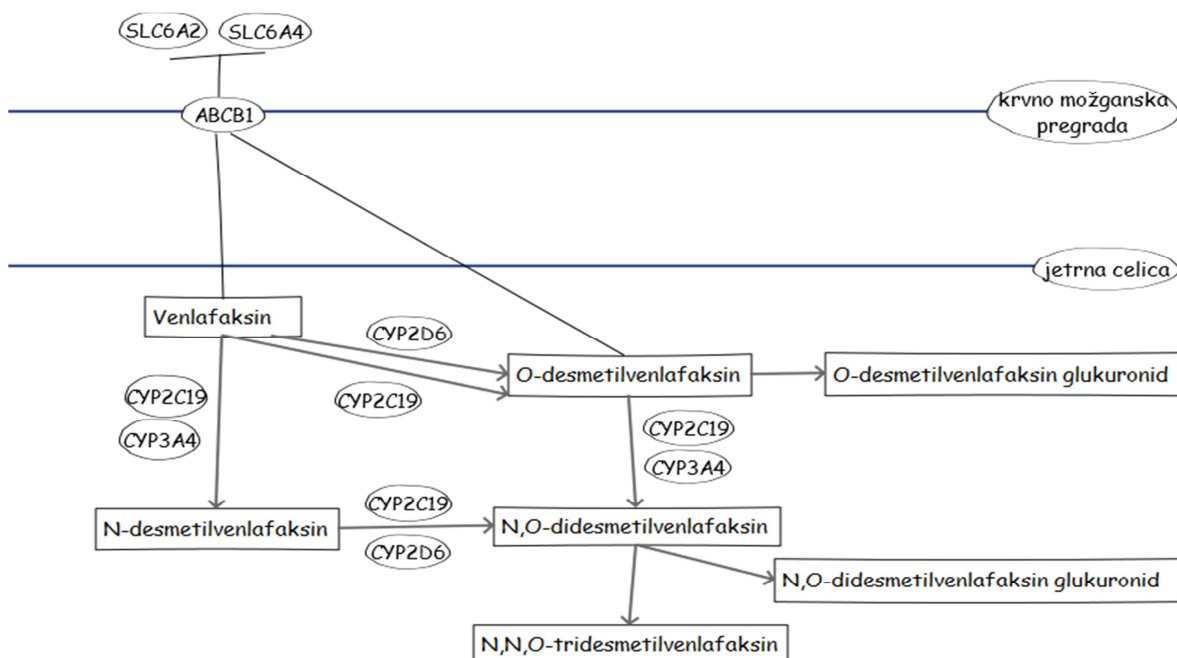
Venlafaksin se s citokromom P450 družine 2D6 (CYP2D6) metabolizira do farmakološko aktivnega metabolita O-desmetilvenlafaksina (ODV) (Slika 4), ki je prav tako zaviralec privzema serotonina in noradrenalina (22). V manjši meri nastanejo tudi N-desmetilvenlafaksin in N,O-didesmetilvenlafaksin. Metaboliti venlafaksina imajo podobno jakost vezave na prenašalce kot sam venlafaksin (Slika 5) (23).



**Slika 4:** O-Desmetilvenlafaksin in N-desmetilvenlafaksin (povzeto po viru 12).

Terapevtska serumska koncentracija venlafaksina je 0,07-0,27 mg/L. Vrh doseže v dveh urah. Volumen porazdeljevanja je 6 do 7 L/kg. Razpolovna doba je približno 5 ur (4). Le 40-45% odmerka doseže sistemski obtok nespremenjenega, zaradi obsežnega metabolizma prvega prehoda. Venlafaksin in njegov glavni metabolit ODV se 27 do 30% vežeta na plazemske proteine. Maksimalni odmerek v krvi venlafaksin doseže po 1-2 urah in ODV po treh urah po zaužitju oblike s takojšnjim sproščanjem. Po zaužitju oblike s podaljšanim sproščanjem se to zgodi po 6 urah pri venlafaksinu ter po 9 urah pri ODV. V stanju dinamičnega ravnovesja je razpolovni čas venlafaksina 5 ur in njegovega aktivnega metabolita ODV 11 ur. V plazmi dosežeta ravnotežno koncentracijo po treh dneh jemanja. Razmerje med ODV in venlafaksinom je učinkovito sredstvo za fenotipizacijo posameznikov glede na njihov CYP2D6 metabolni status. Serumska koncentracija po vsakem odmerku pogosto variira. Pri iskanju optimalnega odmerka je potrebno upoštevati spol, starost in ali oseba kadi. Ženske imajo višjo koncentracijo venlafaksina v krvi kot moški in pacienti starejši od 60 let višjo kot mlajši. Pri kadilcih je serumska koncentracija ODV nižja kot pri nekadilcih. Značilno pomembno korelacijo so našli med plazemsko koncentracijo venlafaksina in njegovim antidepresivnim učinkom. Pozitivno korelacijo so

našli med plazemsko koncentracijo venlafaksina in neželenimi učinki. Pacienti z ODV/VEN razmerjem pod 0,3 so imeli več neželenih učinkov in zmanjšane serumske koncentracije natrija v primerjavi z ostalimi pacienti. Počasni presnovljalci s CYP2D6 so imeli višje tveganje za neželene učinke kot posledica jemanja venlafaksina (22).



**Slika 5:** Presnovna pot venlafaksina (povzeto po viru 24).

## 1.5. ZASTRUPITVE Z VENLAFAKSINOM

Depresija je najpogostejša psihična motnja pri ljudeh, ki naredijo samomor. V ta namen posebno ženske pogosto vzamejo antidepresive. Relativna toksičnost venlafaksina je nižja kot pri TCA in višja kot pri SSRI (25). Pacienti so povprečno vzeli 35 kratni priporočeni dnevni odmerek (9). Varnost antidepresivov pri prekomernih odmerkih je zato zelo pomembna (26). Pri zastrupitvi z venlafaksinom se pojavijo zmedenost, midriaza, povečano potenje in tremor (9). Pogosto povzroča mišične krče, serotoninsko toksičnost in napade. Kardiotoksičnost lahko vodi v smrt. Možna je manjša sedacija in antiholinergični učinki (27).

### 1.5.1. KARDIOTOKSIČNOST

Pri zastrupitvi z venlafaksinom lahko pride do simpatomimetičnih kardiovaskularnih učinkov in podaljšanega QT intervala. Pri zdravih mladih odraslih je zmožen podaljšati QT

interval, še posebno pri odmerkih ki so višji od 200 mg dnevno. Ob zastrupitvah lahko pride do tahikardije in visokega krvnega pritiska (28). Učinek na srčni utrip in krvni pritisk sta skladna z večanjem koncentracije noradrenalina v sinaptični špranji, ki nastane zaradi večjega odmerka venlafaksina. Sprejete so bile različne tehnike za zmanjšanje vpliva srčnega utripa na QT interval, tako imenovane metode korekcije QT (29). QTc je korigiran QT, ki se uporablja da omili vpliv visokega srčnega utripa (26).

Klinično se kardiotsičnost zgodi zaradi delovanja venlafaksina na prevodne celice srca. Venlafaksin je relativno močan blokator natrijevih kanalov v srcu. Natrijev tok je vpleten v depolarizacijo ventrikularnih miocitov v srcu in nastajanje impulzov v ventriklih. Zaviranje natrijevega toka je odvisno od koncentracije. Blokada je izključno tonična in se ne spremeni s hiperpolarizacijo, kot se zgodi pri TCA in antiaritmikih. To pomeni, da venlafaksin blokira natrijeve kanale v njihovi mirovni fazi, vendar ne vpliva na njihovo okrevanje po inaktivaciji (30).

Venlafaksina ne bi smeli predpisovati bolnikom s hipertenzijo. Pacientom je potrebno ves čas meriti tlak. Previdnost je potrebna pri ljudeh s povišanim srčnim utripom in že obstoječimi srčnimi boleznimi (26).

#### 1.5.2. RABDOMIOLIZA

Zaužitje prekomernega odmerka je povezano z veliko razširjenostjo akutnih mišičnih poškodb, ki nastanejo neodvisno od epileptičnih napadov (31). Rabdomioliza podaljša okrevanje, vendar običajno ni drugih resnih posledic (32).

#### 1.5.3. GENERALIZIRANI NAPADI

Poročali so o številnih primerih napadov, ki kažejo na nevrološko toksičnost. Ti bi lahko nastali zaradi povišane plazemske kreatin kinaze, ki izvira iz skeletnih mišic. Vendar so zaradi zakasnelosti povišanja kreatin kinaze možni tudi drugi mehanizmi (32). Možen mehanizem je tudi učinek na natrijeve kanale (27).

#### 1.5.4. SEROTONINSKI SINDROM

Sindrom je kombinacija znakov, ki se skupaj pojavljajo pri neki bolezni (33). Serotoninski sindrom je potencialno življenjsko ogrožajoča motnja zaradi pretirane serotonergične aktivnosti (32). Povzroči ga lahko zdravilo ali kombinacija zdravil, ki povečajo izločanje serotonina v možganih. Zaradi nespecifičnih simptomov serotoninskega sindroma lahko

pogosto pride do napačne diagnoze. Najpogosteje ga zamenjajo z nevroleptičnim malignim sindromom, ki lahko nastane kot posledica zdravljenja z nevroleptiki (4).

SS se najpogosteje izrazi z motnjami v živčno-mišični funkciji. Lahko se pojavita mioklonus in hiperrefleksija. Specifičen znak je mišična rigidnost, ki je pogosto omejena na spodnje okončine. Iz hude ali dolgotrajne mišične rigidnosti se lahko razvije rabdomioliza. Pogosto je generalizirano drgetanje, nistagmus (nekontrolirano premikanje oči) in Babinskijev znak (znak okvare zgornjega motoričnega nevrona, pri draženju živca se prsti na nogi razprejo). Manj pogosti znaki so škrtanje z zobmi, parestezije in trzanje glave (4).

Pogoste so motnje v zaznavanju in vedenju kot so zmedenost in agitacija. Pride lahko do sprememb zavesti med katerimi je najpogostejša koma. Pojavi se lahko tudi anksioznost in hipomanija, generalizirano tonično-klonični napadi in napadi, ki so rezistentni na zdravljenje. Redkejši so subjektivni simptomi kot so glavobol, nespečnost, vizualne halucinacije in omotičnost (4).

Tretji sklop znakov spada pod avtonomne motnje, ki se pojavijo redkeje kot kognitivne. Pogosto je znojenje, povišana telesna temperatura, hipertenzija, asimptomatska sinusna tahikardija z utripom 100 do 180 utripov na minuto. Redkeje se pojavijo ventrikularna tahikardija, tahipneja, pordela koža, diareja, slinjenje in abdominalna bolečina. Lahko pride do razširjenih zenic, ki pogosto ne reagirajo na svetlobo. Največja težava je potrditev diagnoze, saj specifični laboratorijski testi ne obstajajo (4).

#### 1.5.5. HIPOGLIKEMIJA

Telo potrebuje glukozo da zadosti potrebam po energiji. Presežek glukoze mišice in jetra shranijo. Ko krvni sladkor začne padati, jetra sprostijo glukozo. Če se to ne zgodi, nastane hipoglikemija. Pojavijo se lakota, slabost, vrtoglavica, zmedenost, težave z govorjenjem in anksioznost ali šibkost (34). Simptomi dolgotrajne (kronične) hipoglikemije vključujejo komo, zmedenost, krče, ekstremno utrujenost (letargijo) in težave z gibanjem (ataksija) (35). Hipoglikemija nastane kot posledica zastrupitve z inzulinom, sulfonilsečninami ali meglitinidi, ter pri sladkornih bolnikih, ki so spustili obrok ali bili fizično preveč aktivni (4). Lahko jo povzročijo zdravila, ki niso namenjena uravnavanju koncentracije glukoze v krvi: baktrim (antibiotik), beta blokatorji, haloperidol, MAO zaviralci, pentamidin, kvinidin in kvinini. Znižanje glukoze v krvi pokaže krvni test. Če je bila hipoglikemija

povzročena s prekomernim odmerkom zdravil za sladkorno bolezen ali so le ta jemali zdravi ljudje, krvni test pokaže visok inzulin in nizek C-peptid (35).

Venlafaksin pri prekomernem odmerku lahko povzroča hipoglikemijo oz. nizek nivo glukoze v krvi. Znanih je več primerov pojava hipoglikemije po zastrupitvi z venlafaksinom (36). V Kliničnem centru v Ljubljani so zdravili pacientko s hipoglikemijo, ki je nastala ob normalni ravni inzulina in pacientko s hipoglikemijo ob povišani ravni inzulina. Mehanizem nastanka hipoglikemije ob zastrupitvi z venlafaksinom še ni poznan.

#### 1.5.6. SMRTNOST PRI PREKOMERNEM ODMERKU

Če preštejemo število umrlih na predpisane recepte ima venlafaksin 4 krat večjo smrtnost kot SSRI. Ta način je poenostavljen, saj bi morali upoštevati tudi ozadje pacienta (kako hudo obliko depresije ima, preteklost samopoškodovanja, druga zdravila ki jih je zaužil sočasno). V splošnem pa do smrti pride redko (26).

#### 1.5.7. GENETSKA VARIABILNOST

Povišano plazemsko koncentracijo venlafaksina lahko opazimo tudi pri zmanjšanem očistku. V metabolizmu venlafaksina je namreč vpleten genetično določen CYP2D6. počasni presnovjalci imajo zmanjšano sposobnost za metabolizem preko tega encima. Ob zaužitju venlafaksina se ta kopiči do toksičnih koncentracij (30). Osebe, ki so počasni presnovjalci preko CYP2D6 ali jemljejo zdravila, ki ga zavirajo, lahko dosežejo koncentracijo venlafaksina v krvi, podobno tistim, ki so vzeli prekomerni odmerek. Tako se poveča tveganje za neželene in toksične učinke (27).

#### 1.5.8. PRIPOROČENO ZDRAVLJENJE PRI PREKOMERNIH ODMERKIH

Zdravimo podporno in simptomatsko. Spremljamo srčni ritem in vitalne znake (15). Potrebna je gastrointestinalna dekontaminacija z aktivnim ogljem. Aktivno oglje poveča očistek venlafaksina za 35%, kombinacija s čiščenjem črevesja pa zmanjša razpoložljivost za 29% (37). Proti krčem damo benzodiazepine. Hipertenzija in sinusna tahikardija redko zahtevata specifično farmakološko terapijo (4). Zaradi blokade natrijevih kanalov lahko za izboljšanje QRS intervala (uravnavanje srčnega utripa) damo natrijev bikarbonat (38). Čas opazovanja 24 ur je klinično relevantno obdobje za nastanek napadov pri hujših zastrupitvah (več kot 5000 mg) (37).



## 2. NAMEN DELA IN DELOVNA HIPOTEZA

Venlafaksin je atipični antidepresiv, ki se uporablja za zdravljenje depresivnih in anksioznih motenj. Zaradi delovanja na prenašalce in vpletanja v presnovne poti so znani številni toksični učinki, ki se v večji meri pojavijo pri prekomernih odmerkih. V UKC Ljubljana so poročali o dveh pacientkah, ki sta zaužili do 24-kratno količino maksimalnega odmerka venlafaksina (9 g) in pri katerih se je pojavila hipoglikemija. Pri obeh bolnicah je šlo za primer poskusa samomora. Mehanizem nastanka hipoglikemije še ni poznan.

Namen naše naloge je ugotoviti soodvisnost med koncentracijami venlafaksina v krvi in koncentracijami glukoze, inzulina in C-peptida v krvi pri dveh kliničnih primerih zastrupitve z venlafaksinom. V okviru diplomske naloge bomo zbrali in analizirali dostopne klinične podatke in raziskave obeh pacientk, ki so jih izvedli ob sprejemu v Klinični center v Ljubljani in v času zdravljenja. Na podlagi literaturnih podatkov, bomo preučili možne vzroke in mehanizme za nastanek hipoglikemije pri zastrupitvah z venlafaksinom, ki so lahko:

- Serotoninski sindrom saj ob prekomernem odmerku venlafaksina lahko pride do nenormalnega dviga nivoja serotonina. Serotonin se vpleta v glikemično kontrolo in vpliva na serumsko koncentracijo inzulina. Višja koncentracija inzulina vodi do hipoglikemije.
- Uporaba kombinacije večih zdravil hkrati: sočasno zaužita zdravila lahko pomembno vplivajo na mehanizem nastanka hipoglikemije. Ta lahko nastane zaradi povišane ali normalne koncentracije inzulina. Preučevali bomo obe vrsti hipoglikemije.
- Delovanje na opioidni sistem: struktura venlafaksina je podobna opioidnemu analgetiku tramadolu. Tramadol deluje na opioidne receptorje, ki so udeleženi pri analgeziji, depresiji in vplivajo na regulacijo glukoze, tako da povzročajo hipoglikemijo. Venlafaksin bi se v prekomernem odmerku lahko vezal na opioidne receptorje ali vplival na opioidni sistem na kateri drugi ravni.
- Interindividualna variabilnost – metabolizem preko CYP2D6: hitri presnovljalci zdravilo metabolizirajo hitreje kot počasni.

### 3. MATERIALI IN METODE

Preučevali smo dva klinična primera zastrupitve z antidepresivom venlafaksinom, ki so ju obravnavali na Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani na interni kliniki v Centru za zastrupitve. Primera sta se zanimiva, ker je mehanizem nastanka hipoglikemije pri zastrupitvah z venlafaksinom neznan in nepojasnen. V prvem primeru je šlo za hipoglikemijo, ki se je pojavila ob normalnih koncentracijah inzulina v serumu, medtem ko so bili nivoji inzulina v plazmi v drugem primeru povečani. Preučili smo anamneze bolnic, zbrali vse dostopne rezultate kliničnih meritev in podatke iz sladkornih listov pacientk. Meritve smo zbrali v razpredelnicah in jih prikazali na grafih. Poleg tega smo v literaturi preverili že znane podobne primere zastrupitev z venlafaksinom, pri katerih je prišlo do hipoglikemije in preučili možne mehanizme za nastanek hipoglikemije.

#### 3.1. PRIMER 1: NORMOINZULINSKA HIPOGLIKEMIJA PO ZASTRUPITVI Z VENLAFAKSINOM

V prvem primeru gre za 42 letno žensko, ki je zaužila 120 tablet Efectina ER 75 mg kar pomeni 9000 mg venlafaksina. V bolnišnico so jo pripeljali po 4 urah od zaužitja prekomernega odmerka. Ob prihodu je bila kontaktna, tahikardna, tremorozna in ustrezno orientirana. Povedala je, da je zaužila tablete, nato pa poklicala svojega partnerja. Pred 10 do 15 leti je že imela poskus samomora s poškodbo radialnih arterij. Sicer naj bi bila zdrava. Nikoli ni redno jemala nobenih zdravil, razen Efectina®. Pred dvema mesecema je začela kaditi. Občasno uživa etanol. Kot posledica zaužitja prekomernega odmerka venlafaksina se je pojavila normoinzulinska hipoglikemija. Ob sprejemu so ji izmerili naslednje parametre:

- telesna temperatura = 36,5°C,
- pulz 130/min,
- krvni tlak 115/60 mmHg,
- glukoza 2,6 mmol/L,
- kalij 3,2 mmol/L,
- kreatin kinaza povišana na 82  $\mu$ kat/L,
- mioglobin 531 ug/L,

- ledvice nepoškodovane,
- 14 ur po zaužitju je bila koncentracija venlafaksina 14,7 mg/L (normalno 0,07-0,27mg/L),
- rezultati merjenj koncentracije venlafaksina, inzulina, C- peptida in glukoze so zbrani v preglednici I in
- v preglednici II so zbrani ostali merjeni parametri.

#### Terapija:

- izprali so ji želodec in dali aktivno oglje ter odvajalo (magnezijev sulfat),
- dobila je infuzijo 10% glukoze s kalijem (250 mL/h),
- v nadaljevanju so bolnici izprali še črevo s polietilen glikolom (Golytely) 200 mL na 20 minut do 2000 mL,
- zjutraj je priznala uživanje etanola.

#### 3.1.1. MERITVE

Preglednica I: rezultati merjenj koncentracij venlafaksina (mg/L), inzulina (mE/L), C-peptida (nmol/L) in glukoze (mmol/L) v krvi pri prvem primeru. Prikazane so infuzije glukoze in dodatki čaja.

Čas od zaužitja (h)	Venlafaksin (mg/L)	Inzulin (mE/L)	C-peptid (nmol/L)	Glukoza (mmol/L)	Infuzija glukoze	
4				2,6	5% glukoza 125 mL/h	
8						
11				2,2		
14	14,7	23	1,47	5,4		
17	12,5	26,1	2,28		10% glukoza 250 mL/h	
19				2,5		
20	11,6	7,6	0,55	0,9		Dobila čaj
24	8,7	17,1	1,18			
26				2,1		
30				4,2		
32				2,7		
38				7,4	5% glukoza 150 mL/h	
40	6,7	3,2	0,40	3,2		Dobila čaj
42	4,6	5,7	0,50	7,6		
44				6,0	5% glukoza 100 mL/h	
48				6,6		
50				6,1		

56	6,4	
62	6,1	Konec infuzije
67	5,7	

Preglednica II: opravljene testi merjenih parametrov v različnih časih po zaužitju venlafaksina pri prvem primeru. Prikazane so meritve, ki so odstopale od referenčnih vrednosti (sečnina, kalij, bilirubin, AST, CK, LDH in mioglobin v serumu ter levkociti, eritrociti in hematokrit).

Preiskava	20 ur	26 ur	32 ur	40 ur	42 ur	67 ur	Ref. Vrednost	Enote
S-sečnina	2,3	1,7	1,6	1,2		2,4	2,8-7,5	mmol/L
S-kalij	2,98	2,84	3,21				3,80-5,50	mmol/L
S-bilirubin	18						do 17	μmol/L
S-AST	1,61						do 0,52	μkat/L
S-CK	82,20				113,80		do 2,41	μkat/L
S-LDH	5,17						do 4,12	μkat/L
S-mioglobin	531,7				110,1	65,2	pod 33,8	μg/L
Lkc	14,2						4,0-10,0	10 <sup>9</sup> /L
Erc	3,52						4,2-5,4	10 <sup>12</sup> /L
Ht	0,341						0,37-0,47	1

### 3.2. PRIMER 2: HIPERINZULINSKA HIPOGLIKEMIJA PO ZASTRUPITVI Z VENLAFAKSINOM

V drugem primeru se je 54 letna bolnica zastrepila z venlafaksinom v poskusu samomora. Čas zaužitja prekomernega odmerka ni poznan. Trpela je za ponavljajočo depresivno motnjo. Zdravila se je za manično depresijo in osteoporozo. Predpisano je imela terapijo z Apaurinom®, Lexaurinom®, Amyzolum®, Zyprexo® in Zaldiarjem® po potrebi. Ko so jo pripeljali v bolnišnico je bila somnolentna, govorila je nerazumljive besede, bila je evpnoična v mirovanju, anikterična, acianotična, afebrilna in imela je razširjene zenice. Prisotni so bili znaki rbdomiolize. Pri bolnici se je kot neželeni učinek pojavila hiperinsulinemična hipoglikemija. Izmerili so ji naslednje parametre:

- telesna temperatura 36,7°C,
- pulz 81/min,
- krvni tlak 90/60 mmHg,
- glukoza 3,5 mmol/L,
- kalij 3,8 mmol/L,
- kreatin kinaza 45 µmol/L,
- rezultati meritev venlafaksina in inzulina so predstavljeni v preglednici III in
- meritve ostalih parametrov so predstavljene v preglednici IV.

Znaki hipoglikemije so trajali prvih 48 ur (koncentracija glukoze po 40 urah je bila 1,8 mmol/L). Bolnica je bila jokava in v globoki depresiji. Že četrto je poskušala narediti samomor. Kasneje so jo premestili na varovalni oddelek centra za klinično psihiatrijo (CKP): RR=138/74 mmHg, frekvenca srca 57/min. Dogodka se kasneje ni spominjala. V preteklosti so ji diagnosticirali osteopenijo, imela je sum na tumor želodca, ki ni bil potrjen, pogoste glavobole in bolečine v kosteh. Dlje časa je bila kadilka s slabim apetitom. V družini je bila prisotna depresija, možganska kap in rak na pljučih.

#### Terapija:

- 5% glukoza + 20 meq KCl 500 mL iv.,
- Voluven® 500 mL,
- 2,5 mg flumazenila (½ ampule Anexat®),
- izpiranje želodca,

- aktivno oglje + magnezijev sulfat (odvajalo) (ob sprejemu in 2 uri kasneje),
- prebudila se je po 12h in začela normalno dihati,
- zaradi rabdomiolize so jo paranteralno hidrirali in ji alkalizirali urin z dodajanjem natrijevega bikarbonta.

### 3.2.1. MERITVE

Preglednica III: rezultati merjenj koncentracij venlafaksina (mg/L) in glukoze (mmol/L) v krvi pri drugem primeru. Prikazan je tudi potek infuzij glukoze.

Čas od sprejema (h)	Venlafaksin (mg/L)	Glukoza (mmol/L)	Infuzija glukoze	Hitre infuzije
0		3,5		
3		3,2	5% glukoza	
5		8,1	150 mL/h	
13		4,1	5% glukoza	
18			250 mL/h	
25	49		5% glukoza	
26		10,0	100 mL/h	
28		9,6		
40	16	1,8		50 mL 5% glu
41		3,5		
42		12,4	10% glukoza	
44		11,1	150 mL/h	
47		2,4		50 mL 5% glu
50		5,2		
54		2,4		50 mL 5% glu
59		6,8	10% glukoza	
62		7,4	125 mL/h	
68		6,3	Konec infuzije	
72		6,6		
86		4,4		
92		6,9		
96		5,8		
110		7,1		
135		7,7		

Inzulini in C-peptid sta bila izmerjena samo po 86 urah:

- inzulini: 50,6 mE/L in
- C-peptid: 1,95 nmol/L.

Preglednica IV: opravljene teste merjenih parametrov v različnih časih po zaužitju venlafaksina pri drugem primeru. Prikazane so meritve, ki so odstopale od referenčnih vrednosti (sečnina, kalij, natrij, kreatinin, bilirubin, proteini, AST, ALT, gama-GT, LDH, mioglobini, CRP v serumu; eritrociti, hemoglobin in hematokrit v krvi in posamezni krvni delci).

Preiskava	0 h	16 h	67 h	134 h	Ref.vred.	Enota
S-sečnina				7,6	2,8-7,5	mmol/L
S-kalij		3,48	3,58		3,8-5,5	mmol/L
S-natrij			130		135-145	mmol/L
S-kreatinin	45		34		44-97	μmol/L
S-bilirubin			7	6	Do 5	μmol/L
S-proteini			51	62	65-80	g/L
S-AST			3,09	1,10	do 0,52	μkat/L
S-ALT			2,02	2,5	do 0,56	μkat/L
S-gama-GT			1,79	2,49	do 0,63	μkat/L
S-LDH			7,15	4,12	do 4,12	μkat/L
S-mioglobini			130,1		pod 33,8	μg/L
S-CRP			23		0-5,0	mg/L
K-Erc	4,12		3,34		4,2-4,5	10 <sup>12</sup> /L
K-Hb			103		120-160	g/L
K-Ht			0,295		0,37-0,47	l
MCHC			351		310-350	g/L
K-Tromb			134		140-340	10 <sup>9</sup> /L
Nevtr.segment.			76,7		40,0-75,0	%
Limfociti			13,9		20,0-50,0	%
Eozinofilci			0,1		1,0-6,0	%

### 3.2.2. TOKSIKOLOŠKA PREISKAVA

Opravili so kvalitativno analizo v urinu in želodčnem izpirku.

#### ***1. dan: urin***

- kvetiapin,
- tramadol,
- venlafaksin in
- zolpidem.

#### ***1. dan: želodčni izpirek***

- kvetiapin,
- venlafaksin in
- zolpidem.

#### ***4. dan: urin***

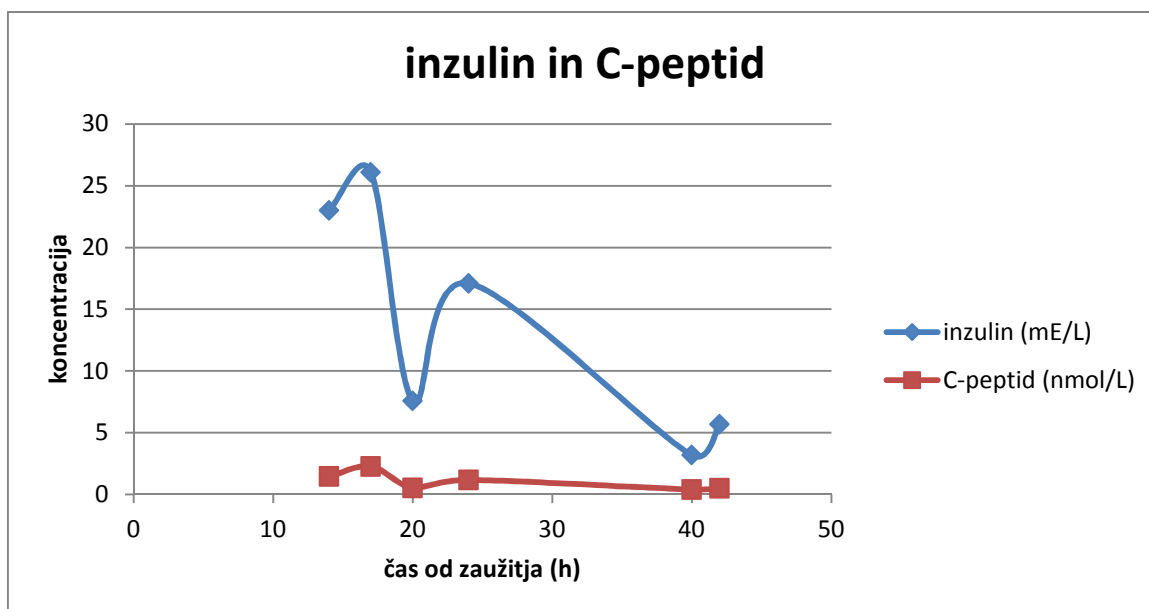
- kvetiapin in
- venlafaksin



## 4. REZULTATI

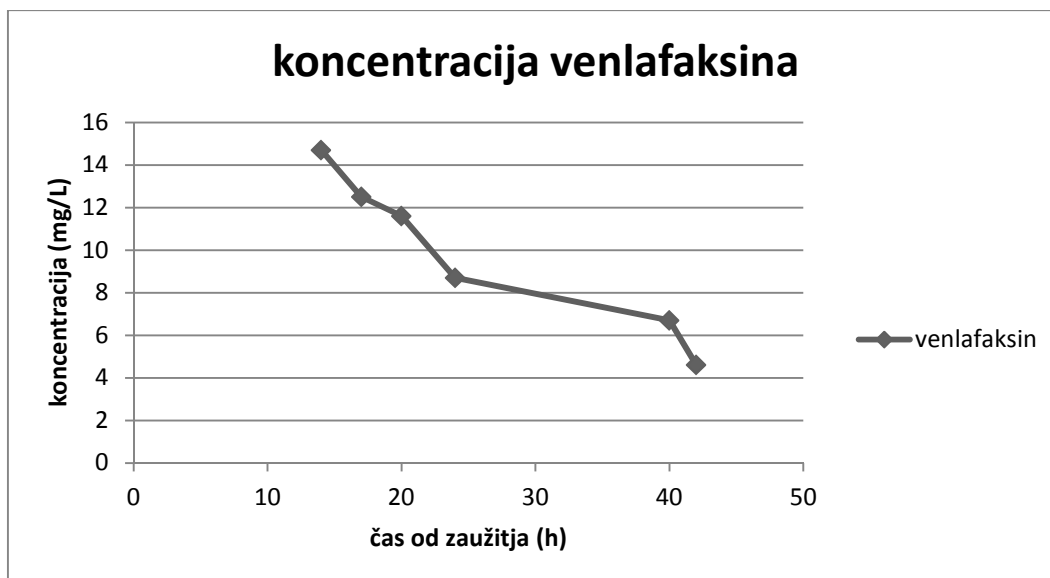
### 4.1. PRIMER 1

Slika 6 prikazuje nihanje koncentracije inzulina in C-peptida v krvi pri pacientki iz prvega kliničnega primera. Iz meritev razberemo, da je plazemski inzulin ves čas znotraj referenčnih vrednosti. Sprva se inzulin dvigne proti najvišjim še normalnim mejam, kasneje pa se normalizira. Podobno kot inzulin niha tudi C-peptid v serumu, ki nastaja sočasno z nastajanjem inzulina. Vrednost C-peptida nam pokaže, ali je inzulin nastal endogeno, ali so ga dodali eksogeno. V prvem primeru je C-peptid ves čas ostal znotraj referenčnih vrednosti. To nam pove, da do povišanja inzulina ni prišlo zaradi dodatka eksogenega inzulina.



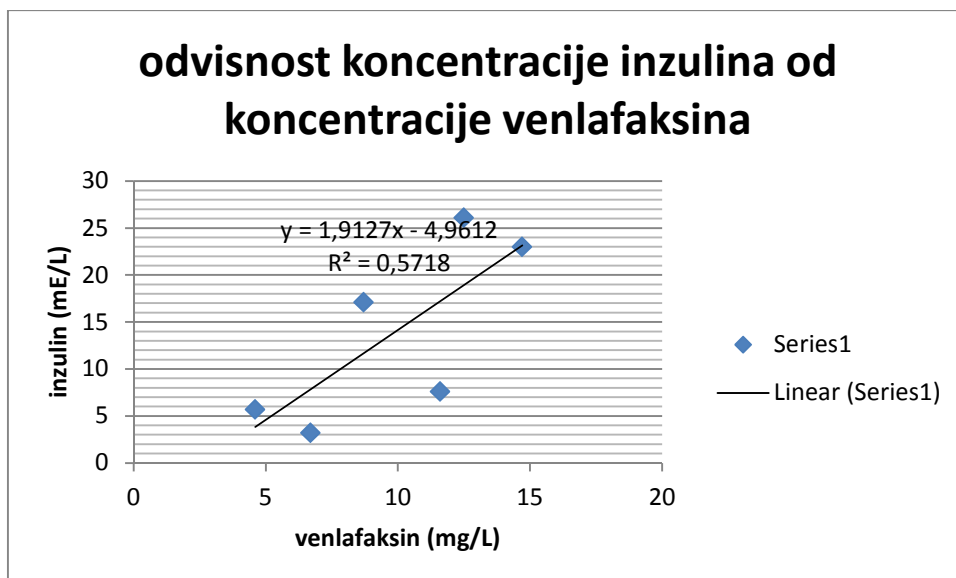
**Slika 6:** Spreminjanje koncentracije inzulina (mE/L) in C-peptida (nmol/L) v krvi po sprejemu v bolnišnico pri prvem kliničnem primeru. Referenčne vrednosti: inzulin: 0-29,1 mE/L in C-peptid: serum: (0,3-2,4 nmol/L), urin: (1,2-84 nmol/dan).

Koncentracija venlafaksina pada v odvisnosti od časa, kar je posledica metabolizma in izločanja iz telesa (Slika 7). Prva izmerjena koncentracija po 14 urah je bila 14,7 mg/L, kar je vsaj 54 krat več od priporočene terapevtske koncentracije, ki znaša 0,07-0,27 mg/L. Istočasno je padal tudi nivo inzulina, koncentracija glukoze pa se je približevala referenčnim vrednostim (Slika 8), kar je najverjetneje posledica zdravljenja.



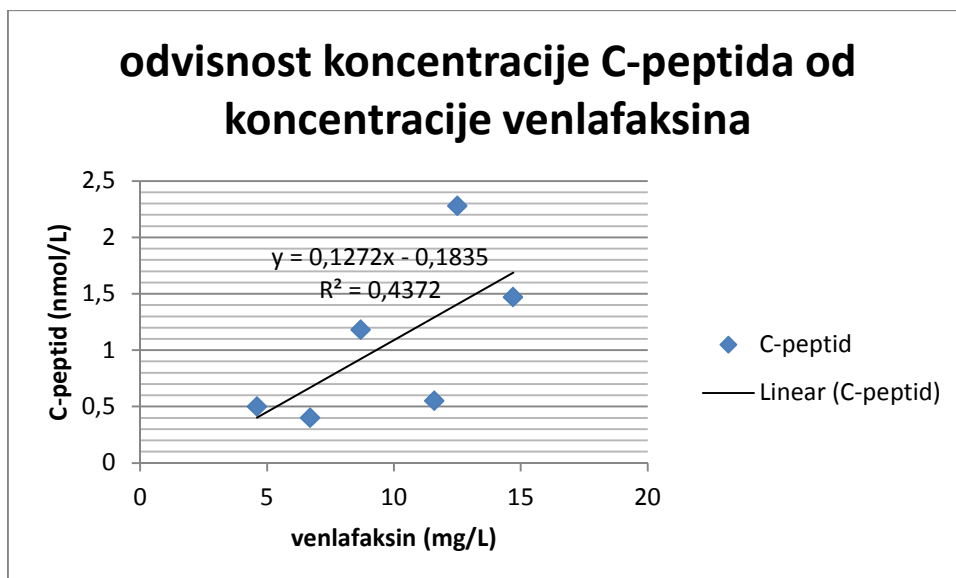
**Slika 7:** Padanje koncentracije venlafaksina v krvi pri prvem kliničnem primeru.

Slika 8 prikazuje korelacijsko analizo med koncentracijami inzulina in venlafaksina v krvi. Zanimalo nas je, ali med koncentracijo venlafaksina in inzulina v krvi obstaja soodvisnost. Vrednost korelacijskega koeficienta nam pove, kako močna je soodvisnost med spremenljivkama. Iz grafa razberemo, da med koncentracijami venlafaksina in inzulina v krvi obstaja srednje močna korelacija. Opazimo, da je s padanjem koncentracije venlafaksina padala tudi koncentracija inzulina v krvi. To pomeni, da je povišana koncentracija venlafaksina v krvi lahko vplivala na povišano koncentracijo inzulina v krvi. Za zanesljivejšo analizo bi potrebovali več meritev.



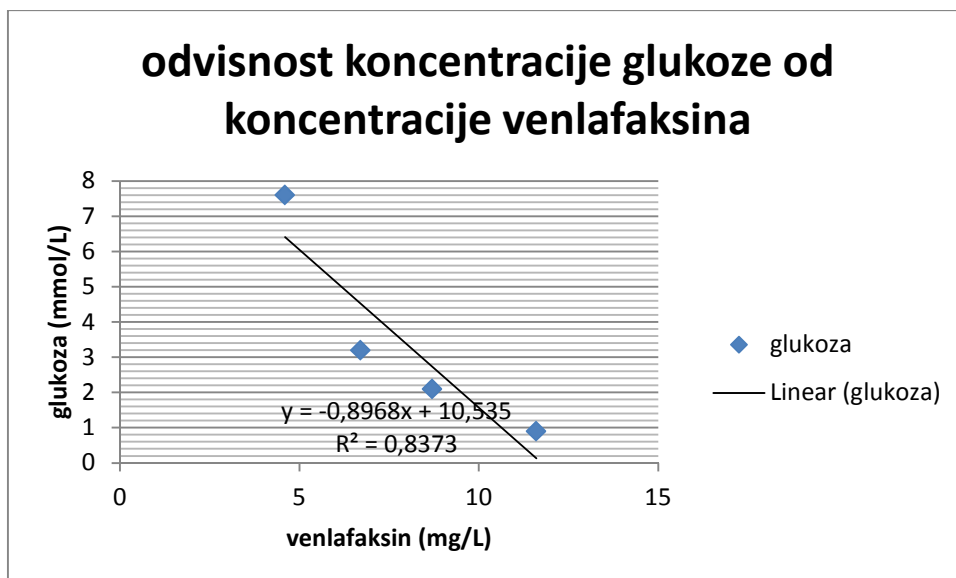
**Slika 8:** Korelacijska analiza med koncentracijami inzulina in venlafaksina v krvi pri prvem kliničnem primeru.

Slika 9 nam prikazuje korelacijsko analizo med koncentracijami C-peptida in venlafaksina v krvi. Iz grafa razberemo, da je s padanjem koncentracije venlafaksina padala tudi koncentracija C-peptida v krvi. Gre za srednje močno soodvisnost med spremenljivkama. C-peptid nastaja istočasno z inzulinom, tako da smo pričakovali, da bo soodvisnost med spremenljivkama na Sliki 9 podobna kot med spremenljivkama na Sliki 8. Z večjim številom meritev bi dobili zanesljivejše rezultate.



**Slika 9:** Korelacijska analiza med koncentracijami C-peptida in venlafaksina v krvi pri prvem kliničnem primeru.

Slika 10 prikazuje soodvisnost med koncentracijami venlafaksina in glukoze v krvi. Pri analizi smo zanemarili meritev po 14 urah, ki je najbolj odstopala od ostalih meritev. Takrat je imela pacientka namreč normalno koncentracijo glukoze v krvi, torej ni bila v hipoglikemičnem stanju. Do tega je najverjetneje prišlo zaradi zdravljenja. Kasneje je ponovno sledila hipoglikemična epizoda. Med samim zdravljenjem je namreč prišlo do posameznih epizod hipoglikemije, ob katerih so povišali koncentracijo glukoze v infuzijski raztopini ali pa dodali k prehrani sladek čaj. Zdravljenje pacientke bi lahko zmanjšalo soodvisnost med spremenljivkama, saj so z dodajanjem glukoze v infuzijski raztopini in z dodatkom sladkega čaja vplivali na koncentracijo glukoze v krvi. Na Sliki 10 opazimo močno soodvisnost med koncentracijami venlafaksina in glukoze v krvi. S padanjem koncentracije venlafaksina koncentracija glukoze v krvi narašča.



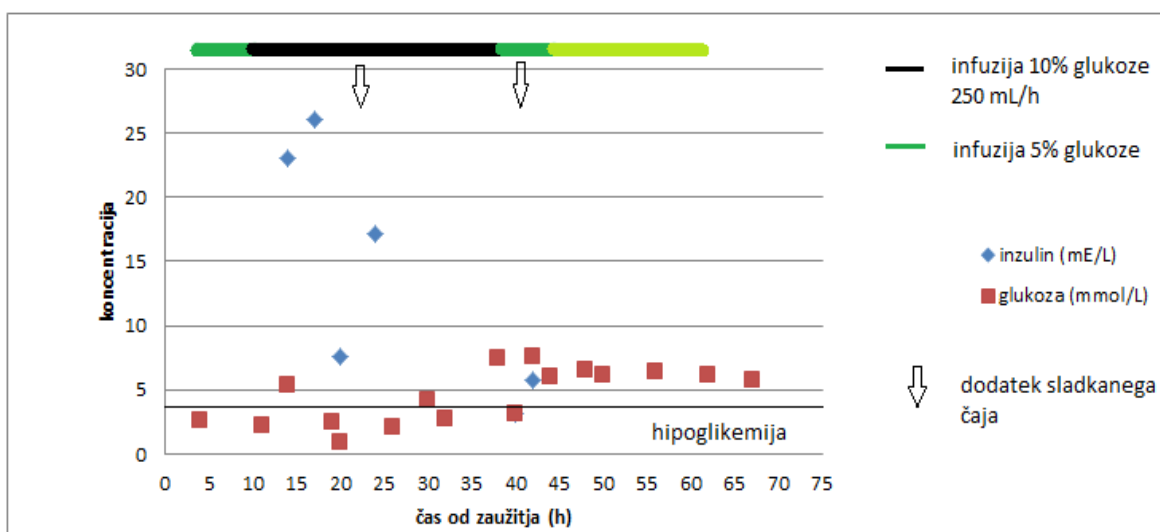
**Slika 10:** Korelacijska analiza med koncentracijami glukoze in venlafaksina v krvi pri prvem kliničnem primeru, ko smo zanemarili meritev po 14 urah.

Na sliki 11 so predstavljeni rezultati meritev koncentracije glukoze v krvi od zaužitja venlafaksina. Referenčna vrednost serumske glukoze je med 3,6-6,1 mmol/L. Izmerili so 7 epizod hipoglikemije, ko je bila koncentracija glukoze pod referenčno vrednostjo. Pacientki so ob hipoglikemičnih epizodah poleg infuzije glukoze dodali še sladkan čaj. Zadnja hipoglikemija je bila izmerjena po 40 urah od zaužitja, kasneje pa je bila koncentracija znotraj referenčnih vrednosti. Z infuzijo glukoze so prenehali po 62 urah od zaužitja.

Pacientka je z infuzijo glukoze prejela približno 6 mg/kg/min kar predstavlja običajno zdravljenje pri sladkornih bolnikih, ki padejo v hipoglikemijo. Sladkorni bolniki imajo namreč razvito rezistenco na inzulin. V našem primeru pacientka ni bila sladkorna bolnica, zato bi morala prejeti višje odmerke glukoze, torej vsaj 10-12 mg/kg/min. Pacientka je bila torej zdravljena s prenizkimi odmerki glukoze, kar bi lahko bil vzrok nastanka hipoglikemičnih epizod.

Gospa je kasneje priznala uživanje etanola. Ob pregledu krvi, ki so ga naredili ob sprejemu 1. dne zdravljenja ob 12:37, so zaznali 0,5 mmol/L etanola v serumu. Kar pomeni 0,0 promilov. Promili so grami etanola na 1 kg polne krvi. Referenčna vrednost je 0-2 mmol/L etanola v serumu. Gospa je bila sprejeta večer prej ob 21h, kar pomeni, da je do merjenja

etanola v krvi minilo 15 ur in 37 minut. V tem času se je koncentracija etanola v krvi lahko pomembno znižala.



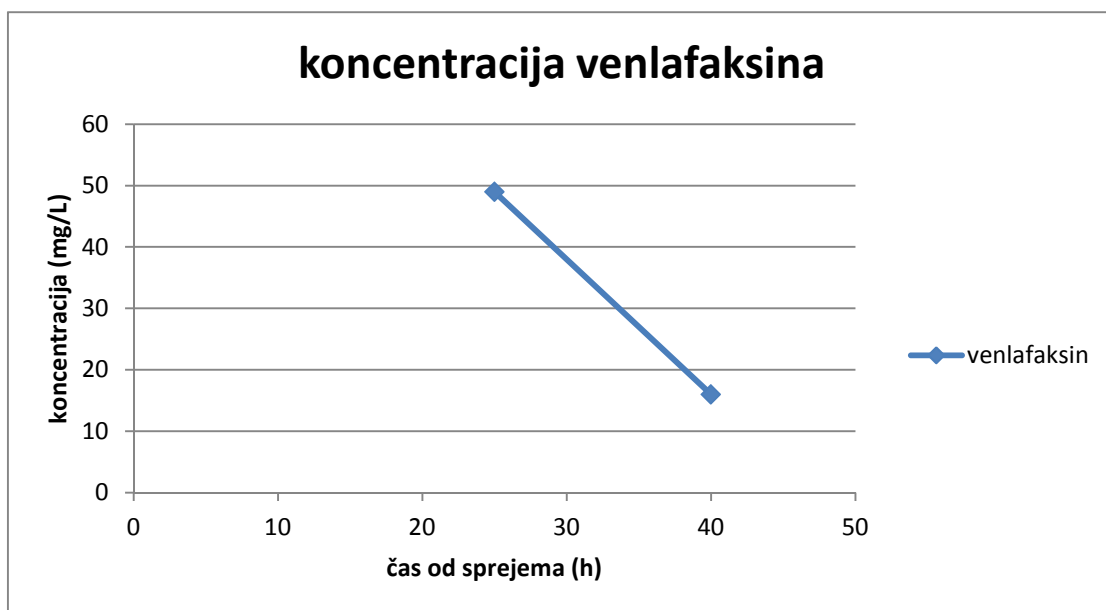
**Slika 11:** Spreminjanje koncentracije glukoze in inzulina v krvi od zaužitja prekomernega odmerka venlafaksina pri prvem kliničnem primeru. Označen je tudi čas infuzije glukoze. Prve 4 ure je dobivala 5% raztopino glukoze, nato pa do 38 ur po prevzemu 10% glukoze. Kasneje so koncentracijo glukoze zopet znižali na 5% raztopino (150 mL/h), ki so jo po 44 urah spremenili na 5% raztopino glukoze (100 mL/h). Po 62 urah od prevzema so infuzijo glukoze prekinili. Ob hipoglikemičnih epizodah so pacientki dodali sladkani čaj.

### V bolnišnici so prišli do zaključka:

Zastrupitev z venlafaksinom lahko povzroči normoinzulinsko hipoglikemijo, ki traja do 40 ur. Mehanizem ni znan. Neprimerna količina serotonina dvigne sproščanje inzulina do zgornjih mej, ki so še v meji normale. Inzulin poveča občutljivost, v celice gre več glukoze. Vzrok bi bil lahko serotoninski sindrom. Pri zastrupitvi z venlafaksinom je nujno meriti glukozo v krvi. Pričakovana je podaljšana hipoglikemija.

## 4.2. PRIMER 2

Pri drugem primeru nimamo podatka kdaj je gospa zaužila prekomeren odmerek venlafaksina. Meritve se zato začnejo s prihodom v bolnišnico. Slika 12 predstavlja koncentracijo venlafaksina v krvi od prihoda pacientke v bolnišnico. Koncentracija venlafaksina pada v odvisnosti od časa, kar je posledica metabolizma in izločanja iz telesa (Slika 12). Serumna koncentracija venlafaksina je bila 25 ur od sprejema pacientke v bolnišnico, vsaj 180 krat višja od priporočene terapevtske koncentracije venlafaksina, ki znaša 0,07-0,27 mg/L.

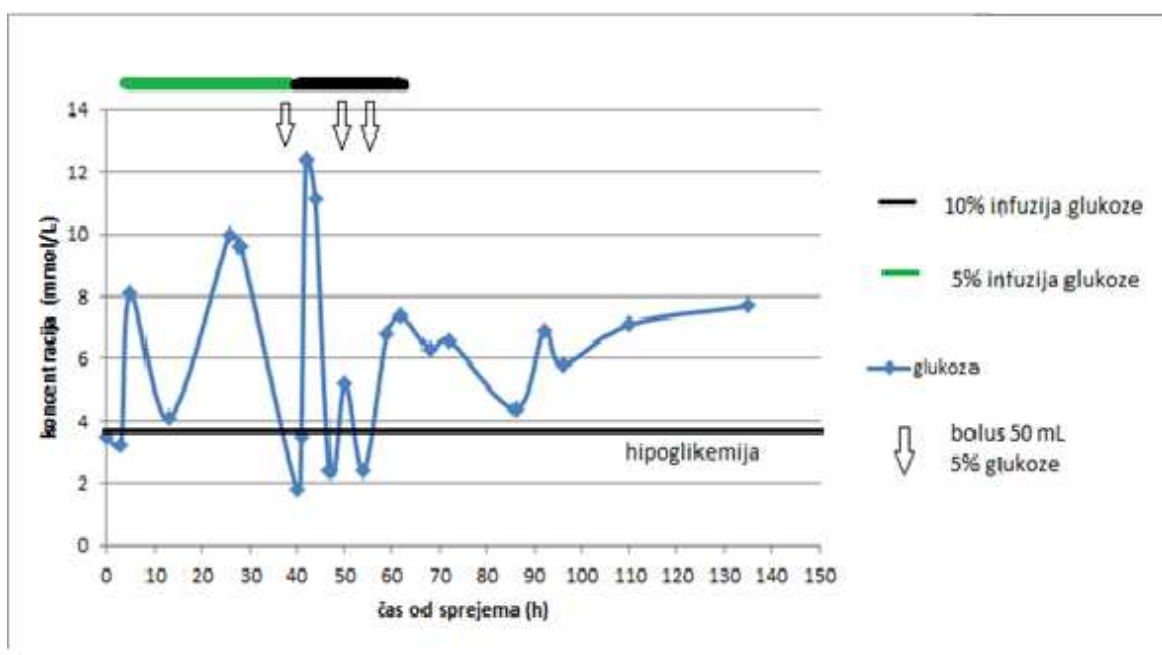


**Slika 12:** Spreminjanje koncentracije venlafaksina v krvi pri drugem kliničnem primeru.

Združeni podatki meritev koncentracij glukoze v krvi nam pokažejo nihanje glukoze v krvi (Slika 13). Pacientka je bila na terapiji z glukozo do 62 ur od sprejema v bolnišnico. V tem času opazimo izrazita nihanja glukoze v krvi. Ob hipoglikemičnih epizodah je dobila hitro infuzijo 50 mL 5% glukoze. Po 62 urah od sprejema so ji prenehali dajati glukozo in koncentracija venlafaksina je zadosti padla, da se je stanje normaliziralo. Pacientka je poleg venlafaksina zaužila tudi druge antipsihotike, analgetike in hipnotike, ki bi lahko vplivali na nihanje glukoze v krvi.

Pacientka je z infuzijo dobila približno 4 mg/kg/min glukoze. Ker pacientka ni bila sladkorna bolnica, to pomeni, da je bila koncentracija glukoze za zdravljenje prenizka, saj bi morala prejeti vsaj 10-12 mg/kg/min glukoze. Verjetno je zato koncentracija glukoze ves čas padala, kar so rešili s hitrimi infuzijami glukoze.

Gospa je imela povišano koncentracijo inzulina ob normalnem C-peptidu. Kar pomeni, da kljub temu, da so meritev opravili le enkrat, ne moremo izključiti možnosti eksogeno vnesenega inzulina.



**Slika 13:** Spreminjanje koncentracije glukoze v krvi in zdravljenje z infuzijo glukoze pri drugem kliničnem primeru. Infuzijo je pacientka začela dobivati po 3 urah od sprejema v bolnišnico. Dobila je 5% raztopino glukoze. Po 40 urah od sprejema so koncentracijo povišali na 10% raztopino glukoze, ki jo je prejela do 62 ur od prevzema, nato pa so infuzijo ukinili. Na grafu so prikazane hitre infuzije 50 mL 5% glukoze, ki jih je prejela ob hipoglikemičnih epizodah.

Testi urina so pokazali prisotnost kvetiapina, tramadola, venlafaksina in zolpidema. Pacientka je imela na recept predpisana naslednja zdravila (poleg venlafaksina):

- Apaurin® – diazepam (anksiolitik),
- Lexaurin® – bromazepam (anksiolitik),



- Amyzol® – amitriptilin (antidepresiv, neselektivni zaviralec privzema monoaminov),
- Zyprexa® – olanzapin (atipični antipsihotik) in
- Zaldiar® – tramadol (opioidni analgetik).

Zolpidema in kvetiapina, ki so ju našli v urinu, torej ni imela predpisanih na recept!

- zolpidem: nebenzodiazepinski hipnotik (uspavalo) in
- kvetiapin: antipsihotik.

## 5. RAZPRAVA

V zadnjem času se je pojavilo več kliničnih primerov, v katerih se je ob zaužitju prekomernega odmerka venlafaksina kot neželeni učinek pojavila hipoglikemija. Preučevali smo dva klinična primera zastrupitve z venlafaksinom, ki so ju obravnavali v Kliničnem centru v Ljubljani na Kliniki za zastrupitve. Glavni neželeni učinek je bila v obeh primerih hipoglikemija, ki se ob zastrupitvi z venlafaksinom lahko pojavi, vendar je mehanizem nastanka neznan.

### 5.1. PRVI KLINIČNI PRIMER: NORMOINZULINSKA HIPOGLIKEMIJA

Prva pacientka je 42 letna gospa, ki je v samomorilne namene zaužila 9 g venlafaksina, kar je 24 kratni maksimalni odmerek oziroma 120 kratni priporočeni dnevni odmerek. V krvi so ji po 14 urah od zaužitja prekomernega odmerka izmerili 54 krat višjo koncentracijo venlafaksina od najvišje priporočene koncentracije. Pri pacientki so zmerili znižane koncentracije glukoze v krvi. Referenčna vrednost glukoze v krvi je 3,6 – 6,1 mmol/L. Stanje hipoglikemije pa določa Whippleva triada. Za hipoglikemijo gre, ko je koncentracija glukoze v krvi pod 2,8 mmol/L, ko so prisotni znaki hipoglikemije, po dodatku glukoze pa se stanje popravi (39). Pri naši pacientki so bili prisotni vsi trije znaki, kar potrjuje hipoglikemijo. Glede na vrednost inzulina, ki je ves čas ostala znotraj referenčnih vrednosti, gre v našem primeru za hipoglikemijo ob normalnih vrednostih inzulina v krvi. Kar pomeni, da vzrok nizke koncentracije glukoze v krvi ni bila povišana vrednost inzulina, do tega stanja je prišlo po drugem mehanizmu. Koncentracija inzulina je bila ob višjih koncentracijah venlafaksina v krvi povišana, vendar je bila ves čas znotraj referenčnih vrednosti. S padanjem koncentracije venlafaksina je padala koncentracija inzulina in C-peptida. Soodvisnost je bila srednje močna. Inzulin in C-peptid nastajata istočasno iz proinzulina. Ker so njune koncentracije v krvi podobno nihale, to dokazuje, da je inzulin nastal endogeno. Med koncentracijami glukoze in C-peptida opazimo močno soodvisnost. Zanimarili smo sprememljivko po 14 urah, ki odstopa od ostalih meritev, saj pacientka v tem času ni bila v hipoglikemičnem stanju. Najverjetneje je do tega prišlo zaradi zdravljenja.

## 5.2. DRUGI KLINIČNI PRIMER: HIPERINZULINSKA HIPOGLIKEMIJA

V drugem primeru je šlo za pacientko staro 54 let, ki je trpela za hudimi ponavljajočim depresivnimi epizodami. To je bil njen četrti poskus samomora. Pri gospe je prišlo do rabdomiolize in hipoglikemije, ki je bila odvisna od izulina. Pacientka je imela prisotne vse tri znake Whippleve triade, ki določajo hipoglikemijo. Do zadnje epizode hipoglikemije je prišlo po 54 urah od sprejema. V tem primeru je bil inzulin povišan nad referenčno vrednost, kar pomeni, da je bila hipoglikemija hiperinzulinska, kljub temu da so opravili le eno meritev. Do nizke koncentracije glukoze v krvi je lahko prišlo zaradi povišanega nivoja inzulina. Pacientki so v krvi izmerili povišane koncentracije venlafaksina in sicer je bila koncentracija venlafaksina v krvi po 25 urah še vedno 180 krat višja od priporočene najvišje terapevtske vrednosti, ki je 0,27 mg/L. Koncentracija venlafaksina se je zniževala v odvisnosti s časom. Pacientka je poleg venlafaksina zaužila tudi druga zdravila. Kombinacija zdravil bi lahko vplivala na dvig inzulina v krvi.

V tujini lahko najdemo še dva podobna primera hipoglikemije ob zastrupitvi z venlafaksinom. Prvi primer se je zgodil na Nizozemskem (40). Gre za 29 letnega fanta, ki je že drugič poskušal narediti samomor. Venlafaksin je imel predpisan zaradi posttravmatične stresne motnje in depresije. Zaužil je 22,5 g venlafaksina in 5 g oksazepam. Prišlo je do hiperinzulinske hipoglikemije. V urinu so našli benzodiazepine. Povišana je bila tudi raven C-peptida, kar kaže, da inzulina ni dodajal eksogeno. Dobil je aktivno oglje in odvajala, sčistili so mu črevesje. K zavesti je prišel tretji dan. Od takrat dalje niso poročali o hipoglikemičnih epizodah. Postavili so mu diagnozo samozastrupitev z venlafasinom in oksazepamom. Oksazepam je povzročil sedativni učinek, prišlo je do serotoninškega sindroma. Zaradi prisotnosti oksazepam se lahko pojavi odsotnost mišične aktivnosti, hipertermija in krči. Rabdomioliza je posledica zaužitja venlafaksina. Pacient ni jemal drugih zdravil, ki bi lahko povzročila hipoglikemijo. To je izločila tudi krvna analiza ter visoka koncentracija inzulina in C-peptida (40). Avtorji študije so domnevali, da je povišana raven serotoninina, zaradi serotoninškega sindroma, dvignila nivo endogenega inzulina. Zastrupitev je povzročila hipoglikemijo. Domneva je temeljila na dokumentiranem pojavu hipoglikemije pri jemanju SSRI. Ti naj bi povzročili preobčutljivost na inzulin in povečali vstop glukoze v celice. Študije na živalih so pokazale direktno učinkovanje serotoninina na nivo inzulina, blokiranje serotoninških postsinaptičnih

receptorjev pa je ta učinek preprečilo. Predlagali so spremljanje ravni glukoze po zastrupitvah s SSRI ali venlafaksinom (40). Tudi v naših primerih se je kot posledica zastrupitve z venlafaksinom pojavila hipoglikemija. Za razliko od opisanega primera, kjer je hipoglikemija nastala zaradi povišanega nivoja endogenega inzulina, gre v našem prvem primeru za hipoglikemijo, ki je nastala ob normalni ravni inzulina.

Drugi primer se je zgodil v Franciji, kjer se je 39 letna ženska zastrupila z visokim odmerkom venlafaksina. Prišlo je do serotoninskega sindroma in hipoglikemije. Glukoza v krvi se je normalizirala po injekciji oktreetida, ki je analog somatostatina. Ta zmanjša potrebo po glukozi in hipoglikemične epizode pri pacientih, ki imajo hipoglikemijo povzročeno s sulfonilsečninami. Bolnica je zaužila 7,5 g venlafaksina in 45 mg alprazolama. Hipoglikemija je trajala 24 ur. Serotoninski sindrom je trajal 5 dni. Avtorji študije so domnevali, da so na homeostazo glukoze vplivali antidepressivi. S serotoninom povzročena povečana občutljivost tkiv izniči hiperglikemično delovanje noradrenalina. Uporaba SSRI, ki delujejo samo na privzem serotonina, pojasnjuje pojav hipoglikemije. Menili so, da je možna tudi genetska variacija na CYP2D6 genu (41).

### 5.3. MOŽNI VZROKI NASTANKA HIPOGLIKEMIJE PRI ZASTRUPITVAH Z VENLAFAKSINOM NA PODLAGI LITERATURNIH VIROV

Vzrok nastanka hipoglikemije, zaradi zastrupitve z venlafaksinom še ni znan. Razlage za ta neželeni učinek smo iskali tudi v literaturi. Najverjetnejši vzrok nastanka glede na literaturne vire je serotoninski sindrom. Povečana koncentracija serotonina, ki jo povzroča venlafaksin, lahko vpliva na homeostazo glukoze preko različnih mehanizmov. Možen vzrok je tudi kombinacija istočasno zaužitih zdravil. Obe pacietki sta poleg venlafaksina zaužili tudi druge učinkovine. Manj raziskan verjeten vzrok nastanka hipoglikemije, je delovanje venlafaksina na opioidne receptorje. Svoj vpliv pa lahko prispeva tudi genetska variabilnost, saj se venlafaksin v veliki meri presnavlja preko jetrnih encimov CYP.

#### 5.3.1. SEROTONINSKI SINDROM

Po podatkih svetovne zdravstvene organizacije WHO je uporaba antidepressivov povezana z večjim tveganjem za nastanek hipoglikemije ali hiperglikemije. Pojavnost hipoglikemije

je najbolj izražena pri antidepresivih, ki se vežejo na prenašalec ponovnega privzema serotonina (med katere spada tudi venlafaksin). Hipoglikemijo lahko povzroči motnja v regulaciji in delovanju encimov (encimi tvorbe ali razgradnje glikogena in encimi glukoneogeneze) ali napaka na nivoju substratov. Iatrogena hipoglikemija pri pacientih s sladkorno boleznijo je lahko posledica prepleta relativnih in absolutnih presežkov terapevtskega inzulina, oslabiljene hormonske regulacije glukoze in oslabelosti svarilnih signalov. Presežek inzulina nastane ko je občutljivost na inzulin povečana ali pa je endogena produkcija glukoze zmanjšana (36).

Zdravila, ki zavirajo ponovni privzem serotonina, lahko vplivajo na glikemično kontrolo pri sladkornih bolnikih. Povzročijo lahko epizode hipoglikemije ali hiperglikemije. Do hipoglikemije lahko pride tudi pri nediabetikih. Kljub temu da je to redek neželeni učinek, bi morali biti nanj pozorni pri pacientih na antidepresivni terapiji. Antidepresivi se vpletajo v metabolizem glukoze v krvi in povečujejo tveganje za pojav hipoglikemije (42). Več primerov je znanih tudi po uporabi venlafaksina, ki prav tako zavira ponovni privzem serotonina. Možnost pojava hipoglikemije je predvsem takrat, kadar pacienti po daljšem času redne terapije povečajo odmerek (43). To se je zgodilo tudi v naših kliničnih primerih. Predstavljeni pacientki sta bili že dlje časa na urejeni terapiji z venlafaksinom. Ob zastrupitvi z venlafaksinom se je kot glavni neželeni učinek pojavila hipoglikemija.

Venlafaksin zavira ponovni privzem serotonina v presinaptičnih nevronih in s tem poveča nivo serotonina v sinaptični špranji. Predvidevamo, da je ob zaužitju prekomernega odmerka venlafaksina prišlo do nenormalnega dviga serotonina. V bolnišnici so pri obeh pacientkah predvidevali, da je verjetno prišlo do serotoninskega sindroma. Sindroma sicer niso diagnosticirali, saj je bila glavna težava zastrupitev z venlafaksinom in ne dolgoročna terapija, ki bi povzročala sindrom. Vendar pa sta obe pacientki zaužili prekomeren odmerek venlafaksina, ki poveča koncentracijo serotonina v sinaptični špranji. Pri obeh pacientkah je bil prisoten tremor, zmedenost in mišični krči, kar so tipični znaki serotoninskega sindroma. Če je pacient na terapiji z zdravilom, ki povečuje koncentracijo serotonina v sinaptični špranji in ima prisotne vsaj tri znake, ki so zanj značilni, lahko govorimo o serotoninskem sindromu (44). Serotonin bi lahko vplival na glikemično kontrolo pri pacientkah v naših dveh primerih. Hipoglikemija lahko nastane po različnih mehanizmih:

Povečano izločanje inzulina: serotonin pod določenimi pogoji lahko stimulira sproščanje inzulina neodvisno od koncentracije glukoze. Učinek je odvisen od koncentracije serotonina (45). Do tega je najverjetneje prišlo pri pacientki iz drugega kliničnega primera, pri kateri je prišlo do hipoglikemičnih epizod ob povečani koncentraciji inzulina. Glede na količino zaužitega venlafaksina in sočasno zaužitega tramadola, je najverjetneje prišlo do povišane koncentracije serotonina, ki lahko vpliva na povečano izločanje inzulina.

Povečana občutljivost za inzulin: učinkovine, ki povečajo nivo serotonina v sinaptični špranji, so sposobne dvigniti občutljivost za inzulin, kar lahko vodi do hudih hipoglikemičnih reakcij (43). 5-HT receptorji so direktno vpleteni v metabolizem glukoze pri ljudeh. Ti receptorji vodijo v hitro stimulacijo glukoznega privzema v skeletnih mišicah. Učinek je v največji meri moduliran preko 5-HT<sub>2A</sub> receptorjev in vodi v povišano raven glukoznih transporterjev GLUT1, GLUT3 in GLUT4 v plazemski membrani. Podatki potrjujejo, da antagonisti na 5-HT<sub>2</sub> receptorjih zmanjšajo inzulinsko občutljivost. Venlafaksin poveča koncentracijo serotonina v sinaptični špranji, ki deluje agonistično na receptorje 5-HT in s tem poveča občutljivost za inzulin. Podatki so v skladu z učinkom zdravil, ki povečajo koncentracijo razpoložljivega serotonina, na metabolično stanje sladkornih bolnikov. Serotonin izboljša občutljivost na inzulin brez vpliva na raven inzulina, kar pomeni, da stimulacija serotoninских receptorjev poveča občutljivost za inzulin (46). Ta mehanizem bi lahko razložil vzrok nastanka hipoglikemije pri našem prvem kliničnem primeru. Pri pacientki je prišlo do hipoglikemije kljub normalni koncentraciji inzulina. Zaradi zaužitja venlafaksina je narastla koncentracija serotonina v sinaptični špranji, ta pa lahko poveča občutljivost za inzulin.

Povečan vstop glukoze v celice: serotonin poveča privzem glukoze v skeletne mišične celice za 50%. Aktivacijo uravnavajo 5-HT<sub>2A</sub> receptorji, ki jih izražajo skeletne mišice. Stimulacija teh receptorjev, s selektivnim agonistom metilserotoninom, poveča privzem glukoze v mišične celice v enaki meri kot stimulacija vseh 5-HT receptorjev. Do povečanega privzema pride zaradi povečanega izražanja glukoznih receptorjev GLUT1, GLUT3 in GLUT4 v plazemski membrani. 5-HT receptorji tako znižujejo glukozo v krvi. Ta učinek lahko zavremo z antagonisti na 5-HT receptorje. Točen mehanizem, po katerem 5-HT receptorji znižajo koncentracijo glukoze v krvi ni točno razjasnjen, vendar najverjetneje ni povezan s spremembami v plazemskem inzulinu (47). Intraportalna infuzija serotonina ali njegovega prekursorja 5-hidroksitriptofana poveča tudi neto privzem

glukoze v jetrih (48). Povečan privzem glukoze v celice zaradi povečane koncentracije serotonina je drugi možni mehanizem nastanka hipoglikemije ob normalni koncentraciji inzulina. Pojasni nam lahko mehanizem nastanka hipoglikemije pri pacientki v predstavljenem prvem kliničnem primeru.

Oslabljena hormonska regulacija: glukozna regulacija je fiziološki odgovor, ki ščiti telo pred hipoglikemijo, ko se koncentracija glukoze v plazmi zniža. Preko tega mehanizma, se sprostijo regulatorni hormoni, vključno z glukagonom in adrenalinom, da bi čim hitreje vrnili telo v euglikemijo. Učinkovine, ki povečajo koncentracijo serotonina, lahko povzročijo hipoglikemijo tako, da oslabijo hormonski regulacijski mehanizem. V primeru ogrožene hormonske regulacije so lahko znaki hipoglikemije tako oslabljeni, da pride do oslABLJENE hipoglikemične občutljivosti. Vzrok je lahko sekundarna avtonomna okvara, ki se lahko pokaže kot netipično izražanje serotoninskega sindroma, ko je v telesu prisotnega preveč serotonina (42).

Pacienti, ki imajo hipoglikemijo povzročeno z učinkovinami, ki zavirajo ponovni privzem serotonina, imajo lahko katerikoli simptom povezan s hipoglikemijo, odvisno od tega, kako nizko je padla njihova koncentracija glukoze. Ker so simptomi hipoglikemije nespecifični, pacienti in osebje lahko sprva spregledajo, da ti izhajajo iz hipoglikemije. Diagnoza je postavljena iz kliničnih predvidevanj in dokumentiranih nizkih koncentracij plazemske glukoze ali glukoze v krvi. Potrdijo jo, ko rešijo simptome in vzpostavijo nazaj euglikemijo. V hipoglikemiji, povzročeni z zdravili, so le ta potrjena kot vzrok, če se hipoglikemične epizode prenehajo ob njihovi ukinitvi (42). Pri naših pacientkah so hipoglikemijo dokazali z merjenjem glukoze v krvi. Pacientki pred tem dogodkom nista doživljali hipoglikemičnih epizod in nista sladkorni bolnici. Prekomeren odmerek zaviralca ponovnega prevzema serotonina in noradrenalina bi lahko bil glavni vzrok nastale hipoglikemije. Ko se je venlafaksin izločil iz organizma, se je povišala tudi raven glukoze v krvi. Hipoglikemija lahko nastane zaradi povečanega izločanja inzulina, povečane občutljivosti na inzulin ali povečanega privzema glukoze v celice. Kar je lahko razlog, da je pri prvi pacientki prišlo do normoinzulinemične hipoglikemije (povečana občutljivost za inzulin ali povečan privzem glukoze v celice), pri drugi pa do hiperinzulinemične hipoglikemije (povečano izločanje inzulina).

Zdravljenje hipoglikemije, ki nastane zaradi zastrupitve z zdravili, vključuje akutno zdravljenje, ki dvigne raven glukoze, tako da glukozo aplicirajo peroralno: ogljikove hidrate kot so sok, krekerji, sladke pijače, intravenozno dodajajo dekstrozo ali intramuskularno glukagon in odstranijo aplicirano zdravilo (42). V našem primeru so zastrupljenkam aplicirali infuzijo glukoze v kombinaciji s kalijem, ki se je sočasno z glukozo izločal iz organizma. Aplicirano učinkovino so poskušali odstraniti z odvajali in čiščenjem črevesja in želodca. Pacientke so zdravili s prenizkimi odmerki glukoze, ki so namenjeni sladkornim bolnikom. To je lahko vzrok, da so se hipoglikemične epizode pojavljale do 40 ur po sprejemu.

### 5.3.2. MEDSEBOJNO DELOVANJE ISTOČASNO ZAUŽITIH ZDRAVIL

Pacientka v prvem kliničnem primeru je priznala uživanje etanola. Koncentracijo etanola v krvi so ji izmerili šele po 16 urah. V tem času je ta že bistveno padla. Etanol bi lahko v kombinaciji z venlafaksinom povzročil določene interakcije. Iz literature je znano:

- Venlafaksin – etanol iz alkoholnih pijač (srednje močna interakcija): uporaba venlafaksina sočasno z etanolom lahko poveča neželene učinke živčnega sistema kot so omotica, zaspanost in težja skoncentriranost. Nekateri ljudje lahko doživijo oslABLJENO razmišljanje in presojo. Sočasni uporabi se je potrebno izogibati (49).
- Kronični alkoholizem lahko povzroči hude hipoglikemije. Z etanolom inducirana ketoacidoza običajno nastane pri normalni ravni glukoze. Nizek sladkor v krvi lahko nastane zaradi zaviranja glukoneogeneze povzročene z etanolom in sočasnim stradanjem. Podaljšana hipoglikemija povzroči možganske poškodbe (50).
- Bolnica je priznala občasno uživanje etanola.

Gospa v drugem kliničnem primeru ni zaužila samo venlafaksina, saj so v urinu našli tudi kvetiapin, tramadol in zolpidem. Med temi učinkovinami bi lahko prišlo do sledečih interakcij (49):

- Venlafaksin – tramadol (močna interakcija): kombinacija poveča tveganje za serotoninški sindrom. Pri tem pride do zmedenosti, halucinacij, napadov, ekstremnih sprememb v krvnem pritisku, povišanega srčnega ritma, vročine, močnega potenja, zamegljenega vida, mišičnih krčev ali zatrdelosti, tremorja, trebušnih krčev, slabosti, bruhanja in driske. Številni primeri vodijo v komo ali smrt. Sočasna uporaba venlafaksina in tramadola lahko poveča tveganje za



epileptične napade, ki niso povezani s serotoninskim sindromom. Interakcija je verjetnejša pri starejših, ob sočasnem uživanju etanola in tistih, ki so nagnjeni k epileptičnim napadom (49).

- Tramadol – kvetiapin (močna interakcija): Tramadol lahko povzroča epileptične napade. Ob sočasnem uporabi zdravil, ki prav tako povzročajo napade se tveganje poveča. Interakcija je verjetnejša pri starejših, uporabnikih etanola ali prepovedanih drog, tistih, ki so že imeli epileptične napade (49).
- Zolpidem – venlafaksin (srednje močna interakcija): povečano tveganje za vrtoglavico, omotičnost in poslabša koncentracijo. Nekateri imajo težave z razmišljanjem in presojo. Potrebno se je izogibati etanolu (49).
- Zolpidem – tramadol (srednje močna interakcija): povečano tveganje za vrtoglavico, omotičnost in poslabša koncentracijo. Nekateri imajo težave z razmišljanjem in presojo. Potrebno se je izogibati etanolu (49).
- Zolpidem – kvetiapin (srednje močna interakcija): povečano tveganje za vrtoglavico, omotičnost in poslabša koncentracijo. Nekateri imajo težave z razmišljanjem in presojo. Potrebno se je izogibati etanolu (49).
- Venlafaksin – kvetiapin (srednje močna interakcija): povečano tveganje za vrtoglavico, omotičnost in poslabša koncentracijo. Nekateri imajo težave z razmišljanjem in presojo. Potrebno se je izogibati etanolu (49).

Kombinacija venlafaksina in tramadola lahko povzroči serotoninski sindrom. Ta bi lahko bil vzrok nastanka hipoglikemije. Nenormalen dvig serotonina namreč vpliva na regulacijo glukoze. Venlafaksin poveča koncentracijo serotonina v sinapsi. Serotonin moti delovanje v homeostazi glukoze in pride do hipoglikemije. Pri pacientki so opazili rabdomiolizo, ki je najverjetneje posledica prekomernega odmerka venlafaksina. Pacientka je imela tudi težave z razmišljanjem in presojo, kar je najverjetneje posledica sočasno zaužitih zdravil.

### 5.3.3. VPLIV VENLAFAKSINA NA OPIOIDNI SISTEM

Če pogledamo kemijsko strukturo venlafaksina, opazimo, da je njegova struktura povsem drugačna od ostalih antidepresivov in ga ne moremo uvrstiti v nobeno skupino. Zato se razlikuje tudi njegovo delovanje. Je zaviralec privzema serotonina, noradrenalina in v

manjši meri dopamina v presinaptične živčne končiče. Glede delovanja na receptorje pa so mnenja deljena. Njegova kemijska struktura je bolj kot ostalim antidepresivom podobna opioidnemu analgetiku tramadolu (Slika 4). Obe spojini sta sestavljeni iz benzenovega obroča, na katerega je vezana metoksi skupina. Vsebujeta tudi cikloheksan s hidroksi skupino in terciaren amin. Razlika je le v povezavi teh funkcionalnih skupin med seboj. Zato se pojavlja vprašanje, ali venlafaksin tako kot tramadol deluje tudi na opioidne receptorje in preko njih vpliva na glikemično kontrolo?

Tramadol je centralno delujoči sintetični opioidni analgetik, z relativno majhnim tveganjem za nastanek odvisnosti. Deluje preko dveh dopolnjujočih mehanizmov: vezava na  $\mu$  opioidne receptorje in zaviranje privzema noradrenalina in serotonina. V medicinski literaturi poročajo o številnih primerih zastrupitev in zlorabe tramadola. Glavni simptomi toksičnosti tramadola vključujejo depresijo centralnega živčnega sistema, slabost in bruhanje, tahikardijo in napade, ter celo smrt zaradi srčnega zastoja in odpovedi jeter. Po akutni zastrupitvi s tramadolom lahko pride tudi do podaljšane hipoglikemije (51).

Tako kot tramadol se tudi venlafaksin vedno več uporablja za blaženje nociceptivne bolečine. Primeren je predvsem zaradi njegovega akutnega analgetičnega delovanja, ki je neodvisen od antidepresivnega delovanja. Kljub temu, da je analgetično delovanje venlafaksina dobro poznano, pa mehanizem še vedno ni razjasnjen. Menijo, da je mehanizem delovanja lahko enak kot pri opioidnih analgetikih. V analgetično delovanje pa so lahko vpletene tudi druge poti (holinergični, histaminski, noradrenergični, GABAnergični receptorji). Možno vlogo opioidnih receptorjev raziskujejo v številnih študijah, vendar pa si rezultati nasprotujejo. Ugotovili so, da nizek odmerek naloksona sočasno z venlafaksinom nima vpliva na analgetično delovanje, medtem ko visok odmerek naloksona značilno zmanjša analgetični učinek (52). Nalokson je namreč antagonist na opioidnih receptorjih. Pomembno je tudi, da dodatek morfina analgetični učinek venlafaksina poveča. Opioidni receptorji naj bi posredovali antinociceptivni učinek venlafaksina. V drugi študiji je nalokson zmanjšal analgetično delovanje venlafaksina, vendar razlika ni bila značilno pomembna. Prav tako je morfin (agonist na  $\mu$  receptorjih) sicer potenciral analgetično delovanje venlafaksina, vendar razlika ni bila značilno pomembna (52).

Raziskovali so vpliv tramadola, ki je strukturno najbolj podoben venlafaksinu, na regulacijo glukoze. Obstajajo številni primeri hipoglikemije pri pacientih ki prejemajo

tramadol. Tramadol se v veliki meri metabolizira v jetrih in se primarno izloča z urinom. Tveganje je zato večje pri pacientih z zmanjšano jetrno funkcijo. Ugotovili so, da intravenozna injekcija tramadola lahko zniža plazemsko glukozo, verjetno preko mehanizma v perifernih tkivih, ki ni posredovan preko inzulina. Ker so  $\mu$ -opioidni receptorji minimalno izraženi v hepatocitih, je direktni učinek tramadola na jetra vprašljiv. Tramadol ni direktno moduliral izločanja glukoze iz jeter, kot je značilno za jetrno perfuzijo. Tramadol najverjetneje spreminja porabo glukoze v jetrih preko učinka na druge organe, najverjetneje na centralni živčni sistem. Tramadol poslabša periferni glukozni metabolizem preko centralne aktivacije  $\mu$ -opioidnih receptorjev, centralni glukozni metabolizem in periferni glukozni metabolizem pa sta verjetno povezana (51). Hipoglikemija torej lahko nastane tudi z delovanjem učinkovin na opioidni sistem.

Venlafaksin obstaja v obliki racemne zmesi. (-)-Venlafaksin zavira ponovni privzem serotonina in noradrenalina, medtem ko (+)-izomer primarno zavira serotoninski privzem (53). Mogoče se v delovanje opioidnega sistema vpleta le en od izomerov. Dokazali so, da sicer ne pride do direktnega delovanja na opioidne receptorje, vendar morfin poveča delovanje venlafaksina, nalokson pa ga zmanjša. Torej med njimi pride do interakcij. V različnih študijah so uporabljali različne odmerke učinkovin, kar bi lahko bil razlog, ali je razlika v učinku značilno pomembna ali ne (54). Že samo delovanje venlafaksina in pojav neželenih učinkov je namreč odvisen od odmerka (15). V našem primeru pa gre za prekomerne odmerke, pri katerih lahko pride do delovanja na ostale receptorje ali vpletanje v njihove presnovne poti.

Hipoglikemija in povezava z opioidnim sistemom: SSRI in SNRI so pri SB povezani s povečanim pojavljanjem hipoglikemij in odsotnostjo simptomov hipoglikemije (48). Pacienti s sladkorno boleznijo tipa 1 (SB1) trpijo za ogroženo regulacijo hipoglikemičnih odgovorov, ki vodijo v slabše okrevanje po hipoglikemiji. Ena sama epizoda hipoglikemije pri nediabetiku je dovolj, da povzroči s hipoglikemijo povezan avtonomni padec (HAAF). Blokada opioidnih receptorjev okrepi hipoglikemično regulacijo (55).

Ključna značilnost HAAF pri sladkorni bolezni je oslabljen simpatoadrenalni odziv na hipoglikemijo, ki ga najpogosteje povzroči predhodna hipoglikemija. V okviru pomanjkljivega zmanjšanja inzulina in povečanja glukagona, kar se zgodi zaradi okvarjenih  $\beta$ -celic, pride do zmanjšane odgovora adrenalina, kar povzroči napako

glukozne protiregulacije. Slabljenje simpatičnega živčnega odgovora povzroča hipoglikemično nezavedanje, kar vodi v novo hipoglikemijo. Nastane začarani krog (56).

Glede delovanja venlafaksina na opioidne receptorje ali vmešavanja v opioidni sistem bi bilo potrebno narediti nadaljnje študije. Blokada opioidnih receptorjev bi mogoče lahko preprečila nastanek hipoglikemije po predoziranju SSRI in venlafaksina. Vendar si trenutni podatki o vlogi opioidnega sistema in naloksona, pri hipoglikemiji kot vzrok zastrupitve z venlafaksinom, nasprotujejo.

#### 5.3.4. GENETSKA VARIABILNOST

Interindividualna variabilnost v odgovoru na zdravljenje je velik klinični problem. Genotip in fenotip bi bilo smiselno upoštevati pri CYP polimorfizmu (CYP2D6, CYP2C19 in CYP2C9). Faktorji, ki vplivajo na odgovor na zdravilo so intrinzični (starost, spol, rasa, bolezensko stanje, popuščanje organov) ali ekstrinzični/okoljski (kajenje, dieta, sočasna zdravila). Na odgovor na zdravila vpliva tudi genetika. Pride lahko do neželenih učinkov ali terapevtske neučinkovitosti zaradi genetskih variacij v encimih, ki presnavljajo zdravilo. Dobro uveljavljen vir variabilnosti v odgovoru na zdravilo je pri starejši populaciji tudi zdravljenje z več zdravili. Encimi CYP so vpleteni v metabolizem različnih substratov. Interakcije z zdravili lahko posnemajo genetske okvare (CYP inhibitorji) ali povečajo metabolizem (CYP induktorji) (57).

Klinični vpliv danega polimorfizma bo odvisen od tega, ali je pot glavna (ali vodi do nastanka aktivnih metabolitov in njihove relativne toksičnosti v primerjavi s prvotno učinkovino), od terapevtskega okna učinkovine in od prisotnosti ostalih poti izločanja (57).

CYP so skupina izoencimov, ki se primarno nahajajo v endoplazemskih retikulumih jetrnih celic. Katalizirajo oksidativne in reduktivne reakcije lipofilnih endogenih spojin (steroidi, žolčne kisline, maščobne kisline, prostaglandini) in eksogenih spojin (zdravil) v bolj polarne (hidrofilne) produkte, kar dovoljuje njihovo eliminacijo v urin. Človeški genom zajema 57 CYP genov, ki so razdeljeni glede na sekvenčno homologijo v 18 družin in 44 poddružin (57).

Kljub temu da CYP2D6 predstavlja le 1-5% CYP, ki jih vsebujejo jetra, je odgovoren za oksidativni metabolizem do 25% pogosto predpisanih zdravil kot so antidepresivi,

antipsihotiki, opiodi, antiaritmiki in tamoksifen. Mnogi med njimi imajo ozko terapevtsko okno. Posameznike razdelimo v štiri fenotipske skupine, ki napovedujejo število delujočih alelov. Počasni presnovljalci imajo dva nična alela odgovorna za odsotno encimsko aktivnost. Ti predstavljajo 5-10% kavkazijske populacije. Srednji presnovljalci imajo kombinacijo ničnega alela ali dveh pomanjkljivih alelov. Teh je 10-15% kavkazijske rase. Nosilci genetske duplikacije ali multi-duplikacije so opredeljeni kot hitri presnovljalci (1-10% kavkazijske rase). 60-85% kavkazijske populacije ima normalno encimsko aktivnost (57).

Večina antidepressivov: SSRI, SNRI in TCA so metabolizirani preko CYP2D6. Pri hitrih presnovljalcih so potrebni višji odmerki antidepressivov, da pridobimo učinkovitost. Po drugi strani je očistek pri nortriptilinu, klomipraminu, desipraminu, imipraminu, trimipraminu, amitriptilinu, paroksetinu, fluvoksaminu, fluoksetinu in venlafaksinu zmanjšan pri počasnih presnovljalcih. Pri teh pacientih lahko pride do zastrupitev. Pri počasnih presnovljalcih se ob zaužitju priporočenega dnevnega odmerka venlafaksina lahko pojavi kardiotoksičnost (palpitacije, kratko dihanje, aritmija). Učinkovit odmerek je pri hitrih presnovljalcih lahko do 50-krat višji kot pri počasnih presnovljalcih. O optimizaciji odmerka venlafaksina je na voljo premalo podatkov, zato je pri počasnih presnovljalcih priporočljivo izbrati drugo zdravilo ali prilagoditi odmerek glede na klinični odgovor in posneti plazemsko koncentracijo. Pri hitrih presnovljalcih moramo biti pozorni na zmanjšanje plazemske koncentracije venlafaksina in O-desmetilvenlafaksina. Odmerek lahko dvignemo do maksimalno 150% maksimalnega odmerka ali izberemo alternativno učinkovino (57).

Pri naših pacientkah je genetska variabilnost lahko pomembno vplivala na hitrost izločanja zdravila iz telesa in posledično na zdravljenje. Hitri presnovljalci namreč hitreje izločijo zdravilo in imajo zato boljše možnosti razstrupitve po zaužitju prekomernega odmerka. Medtem ko je pri počasnih presnovljalcih razstrupljanje počasnejše in lahko v skrajnem primeru pride tudi do smrti. Pomembno je tudi dejstvo, da sta bili obe pacientki kadilki. Pri kadilcih je namreč serumska koncentracija ODV nižja kot pri nekadilcih. Kar pomeni, da imajo kadilci upočasnjene metabolizem venlafaksina do O-desmetilvenlafaksina.

Posamezne učinkovine so lahko inhibitorji ali induktorji posameznega CYP encima. Inhibitorji zavirajo delovanje encima in tako se učinkovine, ki se presnavljajo preko tega določenega encima, počasneje metabolizirajo (44). To je pomembno predvsem pri

pacientki v drugem kliničnem primeru, ki je sočasno z venlafaksinom zaužila tudi kvetiapin, tramadol in zolpidem. Kvetiapin in tramadol se obsežno metabolizirata preko encima CYP2D6 (15), kar pomeni, da se presnavlja preko istih encimov kot venlafaksin, kar upočasni metabolizem. Kvetiapin kot tudi venlafaksin sta tudi šibka inhibitorja tega encima, kar dodatno upočasnjuje metabolizem (15).

### 5.3.5. ZAKLJUČEK

Obravnavali smo dva klinična primera pojava hipoglikemije pri zastrupitvah z venlafaksinom. Pri obeh pacientkah smo dokazali, da sta imeli podaljšane epizode hipoglikemije. Pacientki nista bili sladkorni bolnici. Iz analize kliničnih podatkov pri prvem kliničnem primeru smo ugotovili, da obstaja povezava med koncentracijami venlafaksina v krvi in koncentracijami glukoze ter inzulina v krvi. In sicer: z zmanjševanjem koncentracije venlafaksina se je zmanjševala koncentracija inzulina v krvi, koncentracija glukoze pa je naraščala. Koncentracija inzulina v krvi je bila ves čas znotraj referenčnih vrednosti, tako da je šlo za hipoglikemijo, ki je neodvisna od koncentracije inzulina v krvi.

Pri drugem kliničnem primeru smo imeli na voljo manj meritev. Iz analize kliničnih podatkov smo ugotovili, da je pacientka zaužila prekomeren odmerek venlafaksina. Pojavila se je hipoglikemija odvisna od inzulina. Pacientka je zaužila tudi druge antipsihotike, analgetike in hipnotike, med katerimi bi lahko prišlo do interakcij, lahko pa bi vplivali na glikemično homeostazo.

Po pregledu literature smo našli vzroke za nastanek hipoglikemije, ki bi jih bilo potrebno dodatno preveriti. Najverjetnejši vzrok je serotoninski sindrom. Našli smo veliko primerov, kjer je bil vzrok hipoglikemije povišana koncentracija serotonina. V številnih študijah so dokazali, da ima serotonin vpliv na homeostazo glukoze. Vpliva na povečano sekrecijo inzulina, lahko poveča občutljivost za inzulin ali poveča privzem glukoze v jetrne in mišične celice. Ti mehanizmi pa vodijo v nastanek hipoglikemije.

Določen delež lahko k nastanku hipoglikemije prinesejo tudi sočasno zaužita zdravila in etanol ter dejstvo, ali je posameznik hiter ali počasen presnovljalec preko encima CYP. Če sta bili pacientki počasni presnovljalki preko CYP, se jima je venlafaksin kopičil v telesu. Ob zaužitju prekomernega odmerka sta imeli v telesu dlje časa povišano koncentracijo

venlafaksina, ki je povzročala toksične učinke. V drugem kliničnem primeru bi istočasno zaužita zdravila lahko inhibirala encim CYP2D6, kar upočasni metabolizem venlafaksina.

V literaturnih virih smo najmanj podatkov našli o vplivu venlafaksina na opioidni sistem. Nekaterе študije so sicer dokazale, da se na določenem nivoju venlafaksin vmešava v opioidno pot, niso pa uspeli ugotoviti na kakšen način. Potrebno bi bilo narediti nadaljnje študije. Dobro poznavanje mehanizma delovanja ob zastrupitvi bi namreč olajšalo zdravljenje in zmanjšalo število smrtnih primerov.

## 6. SKLEP

Preučevali smo dva klinična primera zastrupitve z venlafaksinom. Kot glavni neželeni učinek se je pojavila hipoglikemija, ki so jo dokazali z merjenjem koncentracije glukoze v krvi. V prvem kliničnem primeru je šlo za pojav hipoglikemije ob normalni koncentraciji inzulina v krvi, ki je nihala od 3,2-26,1 mE/L. Pri drugem kliničnem primeru so koncentracijo inzulina v krvi merili le enkrat. Znašala je 50,6 mE/L. V tem primeru je šlo za hipoglikemijo ob povišani koncentraciji inzulina v krvi. Referenčna vrednost inzulina v krvi je 0-29,1 mE/L. Obema pacientkama so v krvi izmerili toksično koncentracijo venlafaksina. V prvem kliničnem primeru so po 14 urah po zaužitju prekomernega odmerka izmerili 14,7 mg/L venlafaksina v krvi. Pri drugem kliničnem primeru so po 25 urah od sprejema v bolnišnico izmerili 49 mg/L venlafaksina v krvi. Terapevtska koncentracija venlafaksina v krvi znaša 0,07-0,27 mg/L.

Iz korelacijskih študij v prvem kliničnem primeru je razvidno, da obstaja povezava med koncentracijo venlafaksina s koncentracijo inzulina in glukoze v krvi. Ob padanju koncentracije venlafaksina je padala tudi koncentracija inzulina, koncentracija glukoze pa je naraščala. Koncentracije Inzulina so ves čas zdravljenja ostale znotraj referenčnih vrednosti. V drugem kliničnem primeru je pacientka istočasno z venlafaksinom zaužila tudi druge antipsihotike, analgetike in hipnotike. Med njimi bi lahko prišlo do interakcij, med drugim se več zdravil metabolizira preko CYP2D6, kar lahko upočasni metabolizem zdravil. Tramadol še dodatno poviša koncentracijo serotonina v sinaptični špranji.

Glede na terapijo obeh pacientk lahko zaključimo, da so pacientki zdravili s prenizkimi odmerki glukoze. Zdravljeni sta bili po smernicah za sladkorne bolnike. To bi lahko povzročilo dlje časa trajajoče hipoglikemične epizode, ki so jih zdravili s hitrimi infuzijami glukoze.

Možni vzroki za nastanek hipoglikemije ob zastrupitvah z venlafaksinom, ki smo jih našli v literaturi, so serotoninski sindrom, istočasno zaužita zdravila, vpletenost venlafaksina v opioidni sistem in genetska variabilnost. Pri pacientkah lahko govorimo o povišanih vrednostih serotonina, saj sta obe zaužili prekomeren odmerek venlafaksina, ki povečuje koncentracijo serotonina. Serotonin lahko vpliva na regulacijo glukoze in sicer tako, da povzroča hipoglikemijo. Na voljo smo imeli premalo meritev in podatkov, da bi lahko potrdili vzrok nastanka hipoglikemije kot posledice zastrupitve z venlafaksinom.



Točen mehanizem nastanka hipoglikemije pri zastrupitvah z venlafaksinom ostaja neznan. Število poročil o pojavu hipoglikemije po uporabi SSRI in venlafaksina kaže, da tega klinično pomembnega neželenega učinka v vsakodnevni praksi ne prepoznajo vedno. Dodatno bi bilo potrebno preučiti možno vpletanje venlafaksina v delovanje opioidnega sistema. Študije si v tem primeru nasprotujejo, nekatere njegov vpliv dokazujejo, druge študije so sicer opazile učinek, vendar ta ni bil značilno pomemben. Venlafaksin je namreč po kemični strukturi bolj podoben tramadolu, ki je opioidni analgetik, kot ostalim antidepresivom.

Ob zastrupitvi z venlafaksinom je potrebno spremljati koncentracijo glukoze v krvi. Pacienti lahko sicer padejo v hipoglikemično komo, ki lahko povzroči poškodbe živčevja in celo smrt.

## 7. LITERATURA

1. Marko Anderluh: pregled zdravilnih učinkovin za zdravljenje depresije, Farmaceutski vestnik 2010;61:57-136
2. Blanka Kores Plesničar: Depresija in bolečina, farmacevtski vestnik 2010; 61:59-62
3. Jasna Kordič: Depresija, <http://www.zdravniski-nasveti.net/?nStran=teme&tema=depresija&pog=index> (dostopano 28.3.2013)
4. Brent, Wallace, Burkhart, Phillips, Donovan: Critical care toxicology: Diagnosis and management of the critically poisoned patient, Pennsylvania 2005
5. Blanka Kores Plesničar: Osnove psihofarmakoterapije, Univerza v Mariboru, Maribor 2008: 11-44
6. Dale, Haylett: Pharmacology condensed, USA 2009
7. Lee-Zimmerman C, Cartwright S, Morrissette DA: Serotonergic drugs for depression and beyond, Curr drug targets, 2013; 14: 578-585
8. Pranav Sikka, Sadhna Kaushik, Gyanendra Kumar, Seema Kapoor, V. K. Bindra, K.K. Saxena: Study of antinociceptive activity of SSRI (fluoxetine and escitalopram) and atypical antidepressants (venlafaxine and mirtazepine) and their interaction with morphine and naloxone in mice, J Pharm Bioallied Sci. 2011; 3, 412-416
9. Chan A.N, Gunja N, Ryan C.N: A comparison of venlafaxine and SSRIs in deliberate self-poisoning, J med. toxicol. 2010; 6: 116-121
10. <http://www.ivz.si/register/> (dostopano 29.3.2013)
11. Fenli S, Feng W, Ronghua Z, Huande L: Biochemical mechanism studies of venlafaxine by metabonomic method in rat model of depression, Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013; 17: 41-8
12. <http://www.drugbank.ca/drugs/>, (dostopano 10.9.2013)
13. Berigan, Timothy R: Off-label use of venlafaxine in psychiatric and nonpsychiatric conditions, Primary psychiatry, Sep 2003; 10: 82-86
14. Ables A. Z, Baughman O. L, Antidepressants: Update on new agents and indications, Am fam physician, Feb 2003; 67: 547-555
15. <http://www.zdravila.net/> (dostopano 29.3.2013)

16. Renoir T: Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant treatment discontinuation syndrome: a review of the clinical evidence and the possible mechanisms involved, *Front pharmacol.* 2013;4:45
17. Sabljic V, Ružic K, Rakun R: Venlafaxine withdrawal syndrome, *Psychiatr danub.* 2011; 23: 117-119
18. Rubino A, Roskell N, Tennis P, Mines D, Weich S, Andrevs E: Risk of suicide during treatment with venlafaxine, citalopram, fluoxetine and dothiepin: retrospective cohort study, *BMJ*, 2007; 334: 242
19. Gibbons R.D, Brown C.H, Hur K, Davis J.M, Mann J.J: Suicidal thoughts and behavior with antidepressant treatment, *Arch gen psychiatry*, 2012; 69: 580-587
20. Nulman I, Koren G, Rovet J, Barrera M, Pulver A, Streiner D, Feldman B: Neurodevelopment of children following prenatal exposure to venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, or untreated maternal depression, 2012; 169: 1165-1174
21. Berle JO, Spigset O: Antidepressant Use During Breastfeeding, *Curr Womens Health Rev.* 2011; 7: 28-34
22. Grundmanna M, Kacirovaa I, Urinovskab R: Therapeutic monitoring of psychoactive drugs - antidepressants: A review, *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2013; 157: 20
23. Owens M.J, Morgan W.N, Plott S.J, Nemeroff C.B: Neurotransmitter Receptor and Transporter Binding Profile of Antidepressants and Their Metabolites, *JPET*, 1997; 283: 1305-1322
24. Venlafaxine Pathway, Pharmacokinetics, <http://www.pharmgkb.org/pathway/PA166014758>
25. Hawton K, Bergen H, Simkin S, Cooper J, Waters K, Gunnell D, Kapur N: Toxicity of antidepressants: rates of suicide relative to prescribing and non-fatal overdose, *The British Journal of Psychiatry*, 2010; 196: 354-358
26. Taylor D, Lenox-Smith A, Bradley A: A review of the suitability of duloxetine and venlafaxine for use in patients with depression in primary care with a focus on cardiovascular safety, suicide and mortality due to antidepressant overdose, *Ther Adv Psychopharmacol*, 2013; 3: 151-161

27. Whyte L.M, Dawson A.H, Buckley N.A: Relative toxicity of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors in overdose compared to tricyclic antidepressants, QJM, 2003; 96: 369-374
28. Howell C, Wilson A.D, Waring W.S, Cardiovascular toxicity due to venlafaxine poisoning in adults: a review of 235 consecutive cases, British Journal of Clinical Pharmacology, 2007; 64: 192-197
29. Isbister G.K: Electrocardiogram changes and arrhythmias in venlafaxine overdose, British Journal of Clinical Pharmacology, 2009; 67:572-576
30. Khalifa M, Daleau P, Turgeon J: Mechanism of Sodium Channel Block by Venlafaxine in Guinea Pig Ventricular Myocytes, JPET, 1999; 291: 280-284
31. Wilson A.D, Howell C, Waring W.S: Venlafaxine ingestion is associated with rhabdomyolysis in adults: a case series, The journal of toxicological sciences, 2007; 32: 97-101
32. Hanekamp B.B, Zijlstra J.G, Tulleken J.E, Ligtenberg J.J, van der Werf T.S, Hofstra L.S: Serotonin syndrome and rhabdomyolysis in venlafaxine poisoning: a case report, Neth J Med, 2005; 63: 316-318
33. <http://www.lek.si/si/skrb-za-zdravje/medicinski-slovar/> (dostopano 29.3.2013)
34. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: Hypoglycemia, <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/hypoglycemia.html> (dostopano 17.6.2013)
35. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: Drug- induced hypoglycemia, <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000310.htm> (dostopano 17.6.2013)
36. Derijks H.J, Meyboom R.H.B, Heerdink E.R, De Koning F.H.P, Janknegt R, Lindquist M, Egberts A.C.G: The association between antidepressant use and disturbances in glucose homeostasis: evidence from spontaneous reports, Eur J Clin Pharmacol. 2008; 64: 531–538
37. Pavan Kumar V.V, Ibister G.K, Duffull S.B: The effect of decontamination procedures on the pharmacodynamics of venlafaxine in overdose, British Journal of Clinical Pharmacology, 2011; 72: 125-132
38. Bosse G.M, Spiller H.A, Collins A.A: A Fatal Case of Venlafaxine Overdose, Journal of Medical Toxicology, 2008; 4: 18-20
39. Dufey A, Kohler B.B, Philippe J: Non diabetic hypoglycemia: diagnosis and management, Rev Med Suisse, 2013; 9: 1186-1188, 1190-1191

40. Meertens J, Monteban-Kooistra W, Ligtenberg J, Tulleken J, Zijlstra J: Severe Hypoglycemia Following Venlafaxine Intoxication, *J of Clinical Psychopharmacology* 2007; 27: 414-415
41. Francino M, Bretaudeau Deguigne M, Badin J, Turcant A, Perrotin D; Hypoglycaemia: A little known effect of Venlafaxine overdose, *Clinical Toxicology* 2012; 50, 215-217
42. Zammit P, SSRI-induced hypoglycemia causing confusion in a nondiabetic octogenarian. *Annals of Long-Term Care: Clinical Care and Aging.* 2012; 20: 28-30
43. SSRI's and hypoglycemia, [http://www.lareb.nl/LarebCorporateWebsite/media/publicaties/kwb\\_2009\\_1\\_ssriss.pdf](http://www.lareb.nl/LarebCorporateWebsite/media/publicaties/kwb_2009_1_ssriss.pdf) (dostopano 8.10.2013)
44. Roškar R: Interakcije med zdravili za zdravljenje depresivne motnje in drugimi zdravili, *Farmaceutski vestnik*, 2006; 57: 251-257
45. Lechín F, Coll-García E, Van Der Dijks B, Peña F, Bentolila A, Rivas C: The effect of serotonin (5-HT) on insulin secretion, 1975; 25: 339-346
46. Gilles M, Wilke A, Kopf D, Nonell A, Lehnert H, Deuschle M: Antagonism of the Serotonin (5-HT)-2 Receptor and Insulin Sensitivity: Implications for Atypical Antipsychotics, *Psychosomatic Medicine*, 2005; 67: 748-751
47. Hajduch E, Rencurel F, Balendran A, Batty I. H, Downes C.P, Hundal H. S: Serotonin (5-Hydroxytryptamine), a Novel Regulator of Glucose Transport in Rat Skeletal Muscle, *The Journal of Biological Chemistry*, 1999; 274: 13563-13568
48. Sanders N.M, Wilkinson C.W, Taborsky Jr.G.R, Al-Noori S, Daumen W, Zavosh A, Figlewicz D.P: The selective serotonin reuptake inhibitor sertraline enhances counterregulatory responses to hypoglycemia, *American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism*, 2008; 294: 853-860
49. [http://www.drugs.com/drug\\_interactions.php](http://www.drugs.com/drug_interactions.php) (dostopano 8.3.2013)
50. Jain H, Beriwal S, Singh S: Alcohol induced ketoacidosis, severe hypoglycemia and irreversible encephalopathy, *Med Sci Monit*, 2002; 8: 77-79
51. Mugunthan N, Davoren P: Danger of hypoglycemia due to acute tramadol poisoning, *Endocr Pract*, 2012; 18; 151-152

52. Sikka P, Kaushik S, Kumar G, Kapoor S, Bindra V.K, Saxena K.K: Study of antinociceptive activity of SSRI (fluoxetine and escitalopram) and atypical antidepressants (venlafaxine and mirtazepine) and their interaction with morphine and naloxone in mice, *J Pharm Bioallied Sci.* 2011; 3: 412–416
53. Pacher P, Kecskemeti V: Trends in the Development of New Antidepressants. Is there a Light at the End of the Tunnel, *Curr Med Chem*, 2004; 11: 925-943
54. Faskowitz A.J, Kramskiy V.N, Pasternak G.W: Methadone-induced hypoglycemia, *Cell Mol Neurobiol*, 2013; 33: 537-542
55. Leu J, Cui MH, Shamoon H, Gabriely I: Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure Is Prevented by Opioid Receptor Blockade, 2009; 94: 3372-3380
56. Cryer P.E: Mechanisms of Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure in Diabetes, *N Engl J Med*, 2013; 369: 362-372
57. Samer CF, Lorenzini KI, Rollason V, Daali Y, Desmeules JA: Applications of CYP450 testing in the clinical setting, *Mol Diagn Ther.* 2013; 17: 165-184