

Intoxikace venlafaxinem – využití TDM, fenotypizace a genotypizace

Milan Grundmann¹, Romana Uřínovská², Petr Šilhán³, Ivana Kacířová^{1,2}

¹Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta Ostravské univerzity, Ostrava

²Oddělení klinické farmakologie, Fakultní nemocnice Ostrava

³Oddělení psychiatrické, Fakultní nemocnice Ostrava

Úvod: Antidepresivum venlafaxin patří mezi inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu. Primárně je metabolizován CYP2D6 na aktivní metabolit O-desmethylvenlafaxin a CYP3A4 na N-desmethylvenlafaxin. Pro poměr O-desmethylvenlafaxin/venlafaxin je uváděno u rychlých a intermediálních metabolizátorů rozmezí 0,3–5,2.

Metoda: Kazuistika popisuje případ intoxikace u pacientky (41 let) léčené v psychiatrické ambulanci pro periodickou depresivní poruchu a těžkou smíšenou poruchu osobnosti terapií: venlafaxin 150 mg/den, klonazepam 1 mg/den, mianserin 60 mg/den a olanzapin 20 mg/den. Pacientka doma užila neurčitě množství venlafaxinu, mianserinu, klonazepamu a olanzapinu. TDM použitých psychofarmak metodou LC-MS/MS bylo při příjmu i v průběhu hospitalizace použito ke stanovení fenotypu a pro srovnání s genotypem CYP2D6.

Výsledky: Při příjmu byla změřena hladina venlafaxinu 2 638 ng/ml, po snížení dávky na 75 mg/den bylo dosaženo terapeutického rozmezí. Poměr O-desmethylvenlafaxin/venlafaxin mezi 0,005 a 0,016 stanovil pacientku jako pomalého metabolizátora. Genetické vyšetření, při kterém byla zjištěna homozygotní delece genu CYP2D6 *5/*5, vysvětlilo tento fenotyp.

Závěr: V rutinní praxi zatím nejsou běžně stanovovány hladiny venlafaxinu a jeho metabolitů. Poměr metabolitu k jeho mateřské látce nám umožňuje zachytit případnou odchylku v metabolismu léčiva, která pak následně může být potvrzena stanovením genotypu příslušného enzymu. Terapeutické monitorování hladin tak přispívá k optimalizaci farmakoterapie také v případě psychofarmak.

Klíčová slova: venlafaxin, intoxikace, TDM, fenotyp, genotyp.

Venlafaxine intoxication – importance of TDM, phenotyping and genotyping

Introduction: Antidepressive drug venlafaxine belongs to the serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors. It is primary metabolized by CYP2D6 to its active metabolite O-desmethylvenlafaxine and by CYP3A4 to N-desmethylvenlafaxine. The range 0.3–5.2 for O-desmethylvenlafaxine/venlafaxine ratio was estimated for extensive and intermediate metabolizers.

Method: There is described intoxication of woman (41 years) treated by combination therapy venlafaxine 150 mg/day, mianserine 60 mg/day, clonazepam 1 mg/day and olanzapine 10 mg/day. Patient was administered at home an indefinite amount of these psychopharmacs. TDM of these substances was provided using LC-MS/MS method to estimate phenotype of venlafaxine and to compare with genotype.

Results: On admission toxic plasma level of venlafaxine was found (2 638 ng/mL) and after reduction of the dose to 75 mg/day plasma level was estimated in therapeutic range. The ratio O-desmethylvenlafaxine/venlafaxine was estimated between 0.005 and 0.016 showing poor metabolizer. Genetic examination detected homozygotes deletion of the gene CYP2D6 *5/*5 and explained phenotype.

Conclusion: The ratio of the metabolite to the parent substance (phenotype) allows us to detect any deviation in the metabolism of drugs which can be subsequently explained by determination of genotype. Therapeutic drug monitoring contributes to the optimization of pharmacotherapy in the case of psychotropic drugs.

Key words: venlafaxine, intoxication, TDM, phenotype, genotype.

Klin Farmakol Farm 2012; 26(2): 90–92

Úvod

Venlafaxin (VEN), inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, patří mezi novější antidepresiva. Je indikován k léčbě a prevenci těžkých depresivních epizod a k léčbě generalizované úzkostné poruchy, sociální úzkostné poruchy a panické poruchy s/nebo bez agorafobie (1). Primárně je venlafaxin metabolizován CYP2D6 na aktivní metabolit O-desmethylvenlafaxin (ODV) a prostřednictvím CYP3A4 na neaktivní N-desmethylvenlafaxin (NDV) (2). Pro poměr ODV/VEN, určujících fenotyp pacienta, je u rychlých a intermediálních meta-

bolizátorů uváděno rozmezí 0,3–5,2 a pro poměr NDV/VEN 0,46–1,48 (3). Doporučené terapeutické referenční rozmezí součtu VEN+ODV se pohybuje mezi 100–400 ng/ml, jako nebezpečné hladiny jsou uváděny hodnoty 800 ng/ml a vyšší (3). VEN je však antidepresivum, u kterého byl nalezen vysoký index fatální toxicity, což jest poměr počtu úmrtí ve vztahu k jeho spotřebě (4).

Metoda

Popis případu: Pacientka (41 let, hmotnost 72 kg, výška 160 cm, BMI 28,1) byla dlouhodobě léčena v psychiatrické ambulanci pro perio-

dickou depresivní poruchu a těžkou smíšenou poruchu osobnosti terapií: venlafaxin (Olvexa) 150 mg 1–0–0 tbl., klonazepam (Rivotril) 0,5 mg 1–0–1 tbl., mianserin (Miabene) 30 mg 1–0–1 tbl. a olanzapin (Zyprexa) 10 mg 0–0–1 tbl.

Dne 12. 10. 2011 byla přijata na interní oddělení pro podezření z intoxikace s krevním tlakem 110/70 mmHg a pulzovou frekvencí 98/min, stěžovala si na velkou únavnost, útlum, nespavost, nechutenství a pokles hmotnosti (za 3 měsíce zhubla 12 kg). Popisovala též zhoršení nálady trvající 3 měsíce. Uvedla, že před příjmem vzhledem k přetrvávající nespavosti

Tabulka 1. Laboratorní výsledky – biochemie séra

analyt	12. 10. 2011	24. 10. 2011	31. 10. 2011
natrium	137 mmol/l		
kalium	3,7 mmol/l	4,2 mmol/l	
kreatinin	62 umol/l	74 umol/l	
bilirubin celkový		6,5 umol/l	4,8 umol/l
ALT	1,09 ukat/l	0,62 ukat/l	0,61 ukat/l
AST	1,48 ukat/l	0,55 ukat/l	0,48 ukat/l
ALP		1,39 ukat/l	1,33 ukat/l
GMT	9,7 ukat/l	4,09 ukat/l	2,99 ukat/l
glukóza	5,8 mmo/l	4,32 mmo/l	
celkový cholesterol		9,06 mmol/l	

Tabulka 2. Sérové koncentrace venlafaxinu (VEN) a jeho metabolitů O-desmethylvenlafaxin u (ODV) a N-desmethylvenlafaxin u (NDV); stanovení fenotypu

den odběru; dávka	čas odběru	VEN (ng/ml)	ODV (ng/ml)	ODV/VEN	NDV (ng/ml)	NDV/VEN
24. 10. 2011 (150 mg/d)	při příjmu	2638	20,6	0,008	731	0,28
28. 10. 2011 (150 mg/d)	před užitím	1106	7,6	0,007	299	0,27
	2 hod po užití	1228	6,7	0,005	301	0,25
	6 hod po užití	977	7,7	0,008	292	0,30
31. 10. 2011 (150 mg/d)	před užitím	1054	12,8	0,012	260	0,25
	2 hod po užití	767	12,6	0,016	241	0,31
	6 hod po užití	1026	11,7	0,009	238	0,23
8. 11. 2011 (75 mg/d)	před užitím	364	2,1	0,006	83	0,23
	6 hod po užití	434	2,4	0,006	73	0,17

Tabulka 3. Stanovení fenotypu pomocí sérové koncentrace modelové látky metoprololu

čas (hod)	pulz / min	krvní tlak (mmHg)	metoprolol (ng/ml)	hydroxymetoprolol (ng/ml)	hydroxymetoprolol/metoprolol
před	65	154/96	-	-	-
8:54	Podání: metoprolol (Betaloc SR 200 mg ½ tbl).				
1hod po	59	158/100	65,8	0	-
2hod po	50	148/98	77,6	0	-
3hod po	54	160/96	98,1	0	-

užila navíc 6 tbl. Rivotrilu a 4 tbl. Miabene, aby lépe spala. Pokus o suicidium odmítla. V průběhu hospitalizace byla vyšetřena psychiatrem, který zvýšil dávkování na Zyprexa 10 mg 1–0–1 tbl. Pacientka byla za 2 dny propuštěna se závěry: stav po akutní intoxikaci antidepresiv, těžká depresivní fáze s psychotickými příznaky, porucha osobnosti těžká smíšená, navíc kolonoskopicky zjištěny vnitřní hemoroidy 2. stupně s krvácením v anamnéze a klidné divertiky sigmatu. V laboratorním nálezu byly zvýšeny jaterní testy GMT až na 9,7 ukat/l. Pacientka byla propuštěna též proto, že měla být dne 24. 10. 2011 plánovaně hospitalizována na lůžkovém psychiatrickém oddělení pro nedostatečnou terapeutickou odpověď. Při přijetí na psychiatrické oddělení byla pacientka lucidní, orientovaná, odpovědi přiléhavé, v popředí depresivní nálada bez psycho-

tických příznaků. Krevní tlak (TK) 140/90 mmHg, pulz 68/min, fyzikálně vše v normě. Subjektivně si kromě dříve uvedených příznaků stěžovala na bolest hlavy.

Přijata s diagnózami:

- rekurentní depresivní porucha, středně těžká fáze
- těžká smíšená porucha osobnosti s rysy emočně nestabilními, vyhubými a závislými
- suspektní abúzus alkoholu
- stav po intoxikaci antidepresiv
- stav po hysterektomii s následnou ureteroplastikou

Po příjmu na psychiatrii byly provedeny laboratorní vyšetření, včetně stanovení hladiny venlafaxinu a jeho dvou metabolitů ODV a NDV, olanzapinu a klonazepamu. Dávka olanzapinu

byla snížena na polovinu, dávka klonazepamu byla zvýšena o 50 %, dávka venlafaxinu zůstala stejná. Navíc byl přidán Flavobion 1–1–1 tbl.

Hladiny venlafaxinu, ODV, NDV, olanzapinu a klonazepamu byly měřeny metodou LC-MS/MS (5). Fenotyp byl stanoven jednak z poměru ODV/VEN, jednak použitím modelové látky betablokátoru metoprololu, používaného pro zjištění aktivity CYP2D6 stanovením poměru alfa-hydroxymetoprolol/metoprolol metodou HPLC (6). Genotyp CYP2D6 byl stanoven jako rutinní vyšetření v laboratoři Oddělení lékařské genetiky Fakultní nemocnice Ostrava metodou analýzy křívek tání na přístroji LightCycler ver. 1.5 (f. Roche).

Výsledky

Z laboratorních nálezů jsou nápadné zvýšené hodnoty jaterních testů, zejména GMT s tendencí k normalizaci, a vysoká hodnota celkového cholesterolu (tabulka 1).

Při přijetí byla hladina venlafaxinu 2638 ng/ml, vysoce překračující doporučené rozmezí 100–400 ng/ml, fenotypicky byla pacientka zařazena mezi pomalé metabolizátory (PM), protože metabolitu bylo méně než 1 %. Za 4 dny při kontrolovaném podávání medikace klesla hladina více než o polovinu, ale byla neustále v potenciálně toxickém rozmezí. Proto bylo doporučeno snížení dávky venlafaxinu na 75 mg/den, tedy na polovinu. Kontrola za další 3 dny ukázala stejně vysoké hladiny VEN bez úpravy podávané dávky, znovu bylo doporučení snížení dávky na 75 mg/den. K tomu došlo 5. 11. 2011 a za další 3 dny byly již hladiny v normě a došlo k výraznému zlepšení subjektivních obtíží pacientky (tabulka 2). Status pacientky jako PM byl potvrzen i při podání modelové látky metoprololu, jehož metabolit alfa-hydroxymetoprolol vzniká působením CYP2D6, a po jednorázovém podání nebyl vůbec nalezen (tabulka 3).

Hladiny olanzapinu se při aplikaci obou dávek nalézaly v terapeutickém optimu, hladiny klonazepamu pod dolní hranici terapeutického rozmezí (tabulka 4).

Genotyp: V DNA pacientky byla zjištěna homozygotní delece genu CYP2D6 (alelická varianta *5/*5). Pacientka je pomalým metabolizátorem (PM).

Průběh

U pacientky byly nalezeny vysoké koncentrace VEN zhruba 5x přesahující terapeutické rozmezí a 3x nebezpečnou koncentraci. Naopak koncentrace hlavního metabolitu zprostředkovaného metabolizací cytochromem P4502D6 byly téměř nulové, což potvrdilo i vyšetření mode-

Tabulka 4. Sérové koncentrace olanzapinu a klonazepamu za 12 hodin po užití (ng/ml)

	24. 10. 2011	28. 10. 2011	31. 10. 2011	8. 11. 2011
olanzapin (10 mg/den)	43,8*	31,3	24,6	20,5
klonazepam (1,5 mg/den)	9,1	7,0	10,1	-
*olanzapin 20 mg/den				

lovou látkou metoprololem. Klasifikace pacientky jako pomalého metabolizátoru CYP2D6 pomocí stanovení fenotypu bylo vysvětleno genetickým vyšetřením. Pacientce byla snížena dávka VEN na polovinu a za 14 dní se jeho hladina dostala do terapeutického rozmezí. Příznaky únavy, útlumu, bolestí hlavy a nespavosti vymizely, zlepšila se i nálada pacientky, došlo k částečné úpravě zvýšených jaterních testů. Jako vedlejší nález byla zjištěna hypercholesterolemie a hypertenze s doporučením dalšího řešení této problematiky.

Diskuze

Venlafaxin patří mezi nová antidepresiva, která jsou metabolizována CYP2D6. Tento enzym metabolizuje přibližně 25 % klinicky užívaných léčiv, avšak vykazuje velký genetický polymorfismus. Stanovení třech nejčastěji se vyskytujících PM alel (CYP2D6*3, *4 a *5) určí 95 % pomalých metabolizátorů, u kterých dochází k minimální metabolizaci na aktivní metabolit ODV, v našem případě byla v DNA pacientky zjištěna homozygotní delece genu CYP2D6 (alelická varianta *5/*5). Tento genotyp vysvětluje nález fenotypu – poměr ODV/VEN je menší než 1 % a u modelové látky metoprololu nebyl metabolit vůbec nalezen. Při takovéto konstelaci metabolické kapacity může dojít ke kumulaci mateřské látky v krvi a tím i k projevům intoxikace. Pacientka si stěžovala na únavu, útlum, nespavost, sníženou chuť k jídlu a pokles hmotnosti, což jsou časté nežádoucí účinky venlafaxinu, a na bolest hlavy, která se vyskytuje až ve 30 % případů (1). V laboratorních výsledcích byly nalezeny abnormální

funkční jaterní testy, zejména GMT a vysoká hladina cholesterolu. Zvýšené hodnoty GMT vedly k úvaze o abúzu alkoholu, ale budou pravděpodobně způsobeny dlouhodobě zvýšenou expozicí venlafaxinem. Pacientka nemluvila pravdu o zvýšeném užívání psychofarmak, kde přiznávala olanzapin a mianserin. Podle naměřených hladin při příjmu na psychiatrické oddělení musela užívat i výrazně vyšší dávky venlafaxinu, poněvadž při kontrolovaném podávání na oddělení se hladiny VEN snížily více než dvojnásobně a zůstaly týden obdobné. Při stanovování fenotypu pomocí modelové látky – betablokátoru metoprololu, byl zjištěn pokles tepové frekvence, ale navíc hypertenze ve všech sledovaných časech. Hypertenze bývá též častým nežádoucím projevem při terapii VEN. Při přijetí na interní oddělení byl naměřen TK 110/70 mmHg a pulzová frekvence 98/min., což mohlo být způsobeno zvýšenou koncentrací psychofarmak při akutní intoxikaci, bohužel bez stanovení hladin. Terapeutické monitorování hladin léčiv (TDM) je metodou, která pomocí stanovení hladin léčiv v krvi, interpretací a psaným doporučením klinickým farmakologem s úzkou spoluprací s ošetřujícím klinikem dovede zkrátit dobu hospitalizace, snížit na minimum nežádoucí účinky a snížit náklady na léčbu. U naší pacientky jsme diagnostikovali pomocí TDM, fenotypizace a genotypizace rizikového pacienta při terapii léčivy metabolizovanými CYP2D6. Jako PM je vystavena většímu riziku intoxikace a její hospitalizace mohla být o týden kratší při akceptaci doporučení snížení dávky VEN na polovinu. Současně by se již dříve zvýšila kvalita jejího života, poněvadž

většina nežádoucích účinků vymizela po snížení dávky na 75 mg/den při dosažení doporučeného terapeutického rozmezí. Diagnóza PM má význam pro pacientku i do budoucna, poněvadž při eventuální další léčbě je potřeba provádět TDM při použití jiných antidepresiv (amitriptylin, klomipramin, desipramin, fluoxetin, imipramin, maprotilin, nortriptilin, paroxetin), neuroleptika (haloperidol, perfenazin, risperidon, thioridazin, zuklopentixol), analgetika (kodein, tramadol), antiemetika (setrony), beta-blokátory (metoprolol, karvedilol), antiarytmika (propafenon) (7, 8).

Literatura

1. www.sukl.cz.
2. Otton SV, Ball SE, Cheung SW, et al. Venlafaxine oxidation in vitro is catalyzed by CYP 2D6. Br J Clin Pharmacol 1996; 41: 149–156.
3. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, et al. AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011. Pharmacopsychiatry 2011; 44: 195–235.
4. Launainen T, Rasanen I, Vuori E, Ojanperä I. Fatal venlafaxine poisonings are associated with a high prevalence of drug interactions. Int J Legal Med. 2011; 125(3): 349–358.
5. Urinovsky R, Brozmanova H, Sistik P, Grundmann M. Determination of selected psychotropic drugs in human serum by liquid chromatographic-mass spectrometry. Ther Drug Monit 2011; 33: 528.
6. Peřinová I, Ďuricová J, Brozmanová H, Kacířová I, Grundmann M. Stanovení metoprololu a jeho metabolitu alfa-hydroxymetoprololu v séru metodou HPLC s fluorescenční detekcí. Česk slov Farm. 2008; 57: 254–259.
7. Ďuricová J, Grundmann M. CYP2D6 a jeho klinický význam. Klin Farmakol Farm 2007; 21: 133–136.
8. Bernard S, Neville KA, Nguyen AT, et al. Interethnic differences in genetic polymorphisms of CYP2D6 in the U.S. populations: Clinical implications. Oncologist 2006; 11: 126–135.

Článek přijat redakcí: 29. 6. 2012

Článek přijat k publikaci: 13. 7. 2012

doc. MUDr. Milan Grundmann, CSc.

Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta
Ostravská univerzita v Ostravě
Syllabova 19, 703 00 Ostrava – Záběh
milan.grundmann@osu.cz