

Případ protrahované hypoglykemie

Jan Maňák

Interní JIP

III. interní kliniky gerontologické a metabolické
FN Hradec Králové

Osobní anamnéza

- Od dětství sledován v pedopsychiatrické poradně pro generalizovanou úzkostnou poruchu
- Studuje zahradnickou školu
- FA: Sertralin, změna na venlafaxin (Olwexya od 9/2015)
- Nekouří, nepije

Nynější onemocnění

- **17.12.2015**

- 19,00 volána RZP pro generalizované křeče se zmodráním (2 min.), ztrátou vědomí a pokousáním jazyka. Opakování záchvatu v sanitě. Apaurin 10mg IV.
- Neurol. klinika:
 - Probuditelný, spavý, nekomunikuje, na malé podněty záškub celého těla, zornice širší, AS 120/min., TK 125/85
 - Přijat s dg. protrahovaná pozáchvatová zmatenost po GCTS
 - Dif. dg. neepileptické záchvaty

Průběh hospitalizace

- CT, MRI mozku negativní
 - EEG bez typických epileptických projevů
 - Apatie, abulie, mutismus.
 - Dif. dg. disociativní stupor
-
- Rodina: nalezena prázdná plata od venlafaxinu (chybí 140tbl. Olwexya = 21g) a dopis na rozloučenou
 - Dg.: Intoxikace venlafaxinem (tentamen suicidii)

Průběh hospitalizace

- **18.12.2015**
- Hladina venlafaxinu 1,32 mg/l
 - Terap. rozmezí 0,2-0,75mg/l
 - toxicita 1-1,5mg/l
 - letalita od 6,6 mg/l
- Toxikolog: monitorace není nutná
- Přeložen na psychiatrickou kliniku s dg.
Disociativní stupor a zmatenost
St.p. intoxikaci venlafaxinem

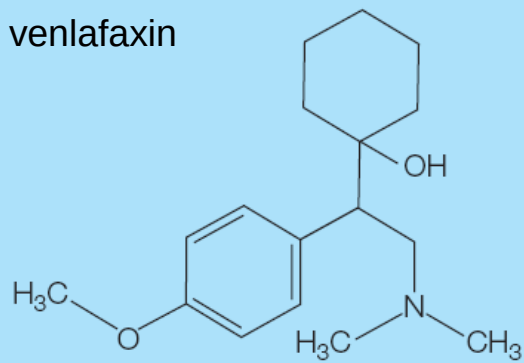
Průběh hospitalizace

- Přijat na psychiatrii 16,15h.
- TK 110/80, AS 92/min., TT 37,8st.C
- Nespolupracuje, oschlé sliznice, somnolence až sopor, GCS 8.
1x tonické křeče horní poloviny těla
- 16,45h: glykemie 1,18mmol/l
- Léčba dle interního konziliáře, překlad na metabolickou JIP:
- **Intoxikace venlafaxinem**
- **Protrahovaná hypoglykemie nejasného původu**

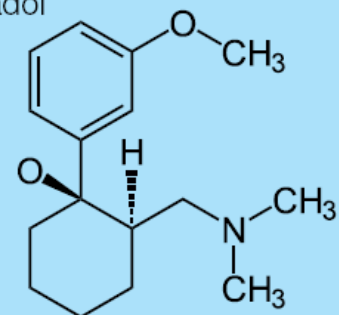
Co je venlafaxin?

- bicyklické antidepresivum
- inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI)
- strukturálně odlišný od SSRI a TCA
- farmakologicky příbuzný tramadolu
- Indikace:
 - těžké depresivní epizody
 - generalizovaná úzkostná porucha
 - sociální úzkostná porucha
 - panická porucha, agorafobie

venlafaxin



tramadol



Molekula venlafaxinu

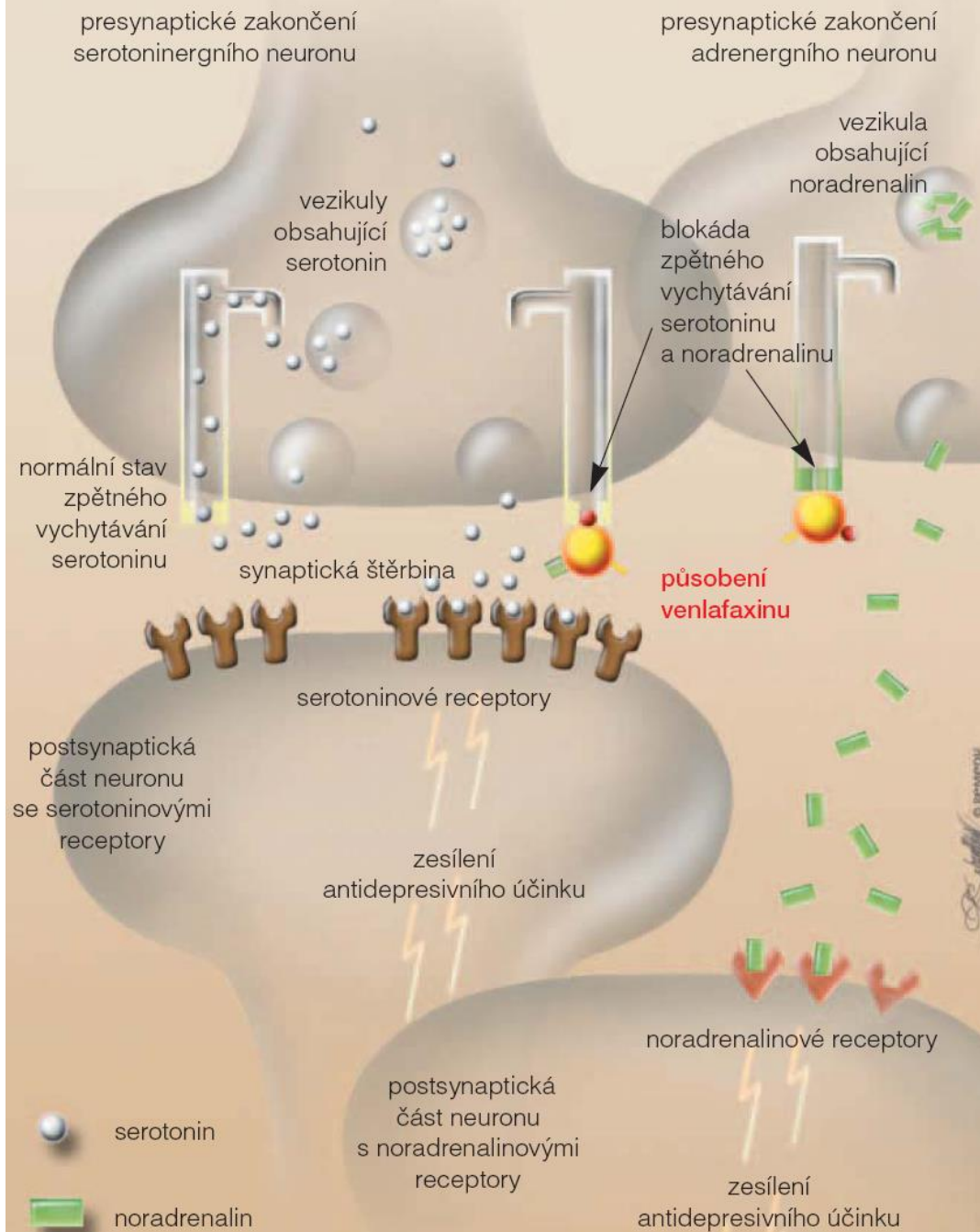


SRI – inhibitor zpětného vychytávání serotoninu
(Serotonin Reuptake Inhibitor)

NRI – inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu
(Noradrenaline Reuptake Inhibitor)

DRI – inhibitor zpětného vychytávání dopaminu
(Dopamine Reuptake Inhibitor)

síla inhibice: ↑↑ výrazná, ↑ střední, ↑ zanedbatelná



Co je venlafaxin?

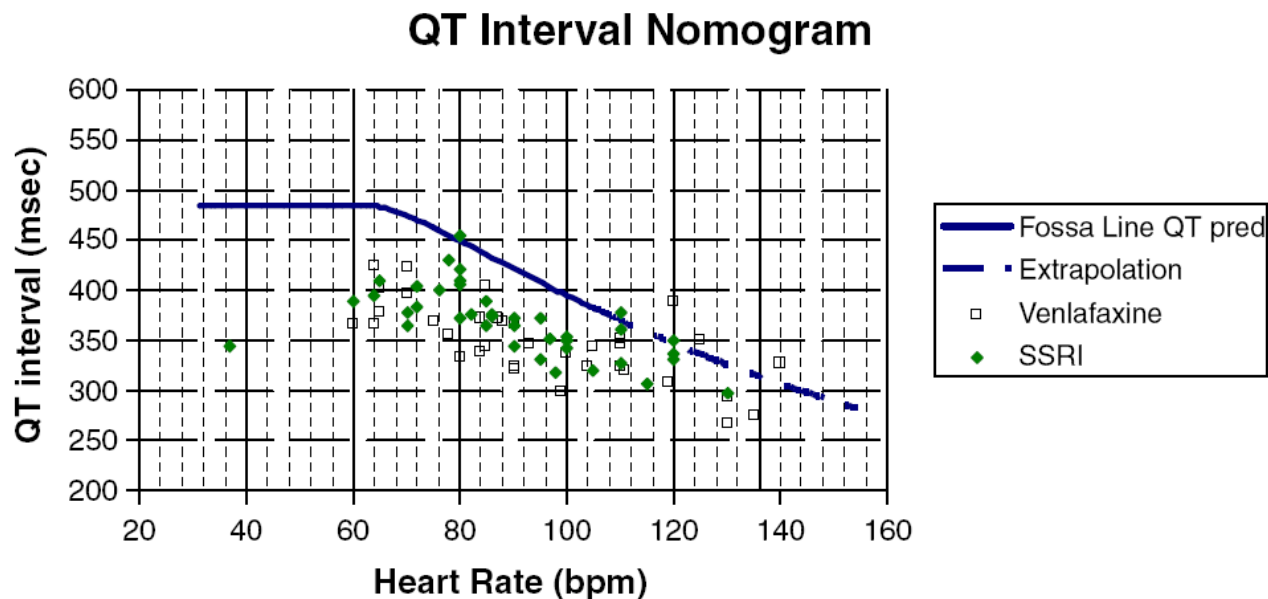
- vazba na bílkoviny 25-30%
- zdánlivý distribuční objem 3,8-11,2 l/kg
- biotransformace na cytochromu P-450 (isoenzym CYP2D6) na O-demethylvenlafaxin
- snížená aktivita CYP2D6 asociována s vyššími hladinami venlafaxinu
- O-demethylvenlafaxin stejně účinný jako venlafaxin (ale delší poločas: 11 vs. 5 h)
- Vylučování: ledvinami po glukoronizaci. Zpomaleno u onemocnění jater a ledvin.

Jak vypadá intoxikace venlafaxinem?

- excesivní hladiny serotoninu a noradrenalinu v CNS
- serotoninový syndrom
- křeče
- tachykardie, změny EKG křivky většinou benigní změny QTc nebo rozšíření QRS
- život ohrožující arytmie u dávek >8g
- rhabdomyolysa

A Comparison of Venlafaxine and SSRIs in Deliberate Self-poisoning

Agnes N. Chan • Naren Gunja • Christopher J. Ryan



Intoxikace venlafaxinem je spojena s větším rizikem *torsade-de-pointes* než SSRI.

A Fatal Case of Venlafaxine Overdose

George M. Bosse, MD^a, Henry A. Spiller, MS^b, Aaron M. Collins, MD^c

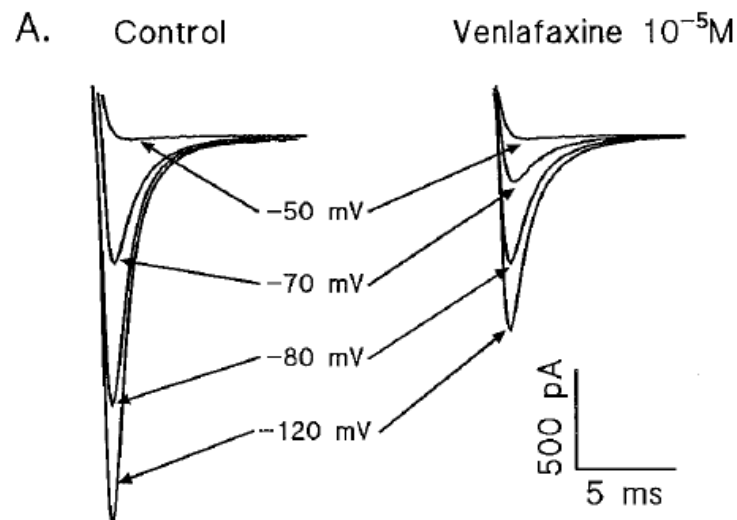
Case Report: A 40 year old male ingested venlafaxine without co-ingestants in a suicide attempt. The patient developed refractory ventricular fibrillation and expired approximately 9 hours post-ingestion. ECG monitoring revealed significant QRS and QT_c interval prolongation prior to his demise.

Time from ingestion	PR interval (msec)	QRS interval (msec)	QTc (msec)
1hr, 35 min	143	90	422
4 hr, 20 min	144	112	425
8 hr, 40 min	400	158	564

Požítá dávka: 19g venlafaxinu
Hladina venlafaxinu 9 mg/l
O-desmethylvenlafaxin 3mg/l

Mechanism of Sodium Channel Block by Venlafaxine in Guinea Pig Ventricular Myocytes¹

MAJED KHALIFA,² PASCAL DALEAU,³ and JACQUES TURGEON¹



Venlafaxin inhibuje proud sodíkových iontů směřujících dovnitř buňky. Blokáda je na jiném místě receptoru než u TCA nebo arytmik I. třídy.

Toxidrome	Vital Signs	Mental Status	Pupils	Other Findings	Examples
Anticholinergic (ie a huge dose of atropine)	Hyperthermia (hot as hades), tachycardic, hypertensive, tachypnea	Hypervigilant, agitated (mad as a hatter), hallucinating	Mydriasis (blind as a bat)	Dry flushed skin (dry as a bone, red as a beet), urinary retention	Antihistamines, TCAs, atropine, scopolamine, antispasmodics
Cholinergic	Bradycardia (muscarinic), Tachycardia and hypertension (nicotinic)	Confused, coma	Miosis	SLUDGE (Salivation, lacrimation, urination, diarrhea, GI upset, emesis)	Organophosphate pesticides, nerve agents, physostigmine
Hallucinogen	Hyperthermia, tachycardia, hypertension	Hallucination, synesthesia, agitation	Mydriasis	Nystagmus	PCP, LSD, mescaline
Opioid	Hypothermia, bradycardia, hypotension, bradypnea	CNS depression, coma	Miosis	Hyporeflexia, pulmonary edema	Opioids (heroin, morphine, methadone, dilaudid, etc)
Sedative-Hypnotic	Hypothermia, bradycardia, hypotension, bradypnea	CNS depression, confusion, coma	Miosis	Hyporeflexia	Benzos, barbiturates, alcohols
Serotonin Syndrome	Hyperthermia, tachycardia, hypertension, tachypnea	Confused, agitated, coma	Mydriasis	Tremor, myoclonus, diaphoresis, hyperreflexia, trismus, rigidity	MAOIs, SSRIs, meperidine, dextromethorphan
Sympathomimetic	Hyperthermia, tachycardia, tachypnea	Agitated, hyperalert, paranoia	Mydriasis	Diaphoresis, tremors, hyperreflexia, seizures	Cocaine, amphetamines, pseudoephedrine



Serotoninový syndrom

- **Hunterova kriteria:**
- Užití serotoninergních léků + 1 příznak:
 - Spontánní klonus
 - Inducibilní klonus a agitace nebo pocení
 - Okulární klonus a agitace nebo pocení
 - Tremor nebo hyperreflexie
 - Hypertonus svalový
 - TT >38st.C a okulární nebo inducibilní klonus

Serotoninový syndrom

- **Hunterova kriteria:**
- **Užití serotoninergních léků + 1 příznak:**
 - Spontánní klonus
 - Inducibilní klonus a agitace nebo pocení
 - Okulární klonus a agitace nebo pocení
 - Tremor nebo hyperreflexie
 - Hypertonus svalový
 - **TT >38st.C** a okulární nebo **inducibilní klonus**

**Může venlafaxin způsobit
hypoglykémii?**

Severe Hypoglycemia Following Venlafaxine Intoxication

A Case Report

To the Editors:

Intoxication by the antidepressant venlafaxine may cause serotonin syndrome (altered mental status, tremor, clonus, muscular hypertonicity, and hyperthermia), seizures, rhabdomyolysis, renal failure, liver cell necrosis, cardiac conduction disturbances, and arrhythmia.¹⁻⁵ This is the first report of severe hypoglycemia attributed to venlafaxine intoxication.

BRIEF COMMUNICATION

Hypoglycaemia: A little known effect of Venlafaxine overdose

MARIE-CATHERINE FRANCINO^{1,2}, MARIE BRETAUDEAU DEGUIGNE³, JULIE BADIN¹,
ALAIN TURCANT⁴, and DOMINIQUE PERROTIN¹

We report the **case of a 39-year-old woman** who presented with serotonin syndrome and hypoglycaemia likely due to intoxication with a very high dose of venlafaxine. This case of venlafaxine-associated hypoglycaemia was treated first by glucose perfusion, but despite large doses, hypoglycaemia recurred. Blood glucose normalized after injection of octreotide, eliminating the need for hypertonic glucose. Octreotide has been shown to decrease glucose requirements and the number of hypoglycaemic episodes in patients with sulfonylurea-induced hypoglycaemia but, to our knowledge, its ability to resolve hypoglycaemic episodes due to massive venlafaxine overdose has not yet been described.

Clinical Toxicology (2012), **50**, 215–217

Hypoglycemia in venlafaxine overdose: a hypothesis of increased glucose uptake

Miran Brvar • Gordana Koželj • Lucija Peterlin Mašič

A 42-year-old woman weighting 70 kg with a history of depression treated with venlafaxine was admitted to the Emergency Department 4 h following ingestion of 9.0 g of venlafaxine in a suicide attempt. On arrival, she was somnolent and had mydriasis, tremor and tachycardia.

The association between antidepressant use and disturbances in glucose homeostasis: evidence from spontaneous reports

Hieronymus J. Derijks • Ronald H. B. Meyboom •

Eibert R. Heerdink • Fred H. P. De Koning •

Rob Janknegt • Marie Lindquist • Antoine C. G. Egberts

Risk factor	Cases (hypoglycaemia) (<i>n</i> =525)		Controls (no hypoglycaemia) (<i>n</i> =190339)		ROR crude (95% CI)	
Psychotropic agents						
Benzodiazepines	64	(12.2%)	32,487	(17.1%)	1.00	(Reference)
➔ Antidepressants	370	(70.5%)	101,198	(53.2%)	1.86	(1.42–2.42)
Antipsychotics	91	(17.3%)	56,654	(29.8%)	0.82	(0.59–1.12)
Antidepressant use (classification according to pharmacological properties)						
Benzodiazepines	64	(14.7%)	32,487	(24.3%)	1.00	(Reference)
➔ Cluster 1 AD	298	<u>(68.7%)</u>	74,931	(56.1%)	<u>2.02</u>	(1.54–2.65)
Cluster 2 AD	34	(7.8%)	8,541	(6.4%)	2.02	(1.33–3.07)
Cluster 3 AD	14	(3.2%)	8,230	(6.2%)	0.86	(0.48–1.54)
Cluster 4 AD	7	(1.6%)	2,314	(1.7%)	1.54	(0.70–3.35)
2 antidepressants	17	(3.9%)	7,182	(5.4%)	1.20	(0.70–2.05)
Duration of antidepressant use						
Benzodiazepines	64	(27.4%)	32,487	(40.2%)	1.00	(Reference)
0–1 year	155	(66.2%)	44,649	(55.2%)	1.76	(1.32–2.36)
> 1 year	15	(6.4%)	3,738	(4.6%)	2.04	(1.16–3.58)

Cluster 1 antidepressants: sertraline, fluvoxamine, paroxetine, venlafaxine, fluoxetine, citalopram, clomipramine

Užívání antidepresiv asociováno s poruchou glykoregulace.
Hypoglykemie nejčastější u SSRI.

From: **Tramadol Use and the Risk of Hospitalization for Hypoglycemia in Patients With Noncancer Pain**

JAMA Intern Med. 2015;175(2):186-193. doi:10.1001/jamainternmed.2014.6512

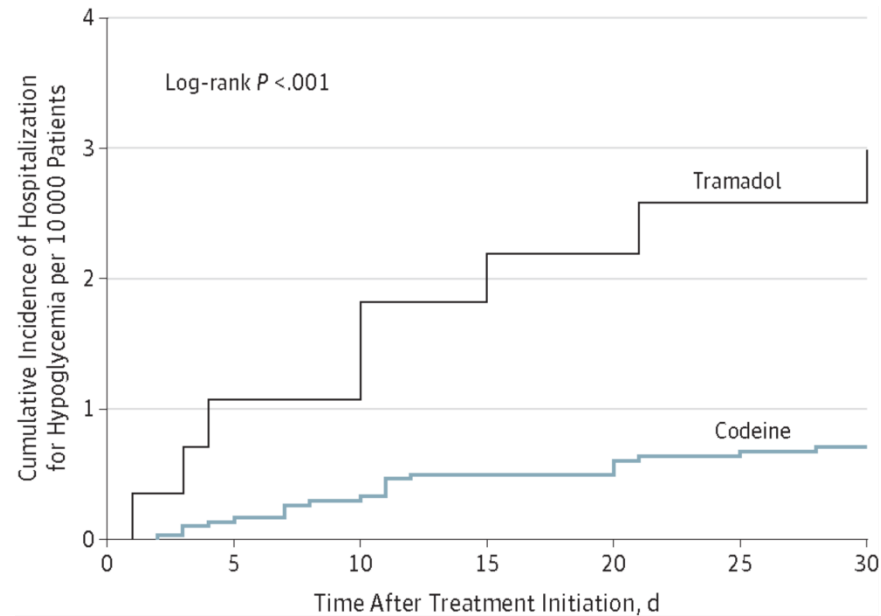


Figure Legend:

Cumulative Incidence of Hospitalization for Hypoglycemia in Patients Newly Treated With Tramadol Hydrochloride and Codeine in the First 30 Days After Treatment Initiation

Hypoglycemia in venlafaxine overdose: a hypothesis of increased glucose uptake

Miran Brvar • Gordana Koželj • Lucija Peterlin Mašič

	Time after ingestion (h)											
	4	11	14	17	20	24	32	38	40	42	44	48
→ Serum glucose (mmol/L) (normal levels 3.6–6.1 mmol/L)	2.6	2.2	5.4	2.5	0.9	2.1	2.7	7.4	3.2	7.6	6.0	6.6
→ Plasma insulin (mE/L) (normal levels 2–29.1 mU/L)			23	26.1	7.6	17.1			3.2	5.7		
Plasma C-peptide (nmol/L) (normal levels 0.3–2.4 nmol/L)			1.47	2.28	0.55	1.18			0.40	0.50		
serum venlafaxine concentration (mg/L) (therapeutic range 0.07–0.27 mg/L)			14.7	12.5	11.6	8.7			6.7	4.6		

Přetrvávající hypoglykemie po 40 h od požití venlafaxinu.

Infuze glukózy 6mg/kg/min ~ 600g glukózy/den.

Dávka by měla zajistit euglykemii při cca 4x zvýšené inzulinemii.

Mechanismus hypoglykemie:

- zvýšené na inzulinu nezávislé vychytávání glukózy ve svaly ?
- serotonin – β endorfin – μ -receptory ?
- inhibice jaterní gluoneogeneze?

Inzulin a C-peptid

- Den 2

- Inzulin 211 mU/l (2-25,1)
- C-peptid 4665 pmol/l (160-1100)

- Den 3

- Inzulin 11 mU/l (2-25,1)
- C-peptid 1148 pmol/l (160-1100)

Další vývoj

- Porucha vědomí trvá i po korekci glykemie
- Podáváno cca 500g glukosy /den
- Glykemie mezi 5-10mmol/l
- Psychomotorický neklid
- Respirační insuficience I. typu, intubace, UPV: obraz plicního edému

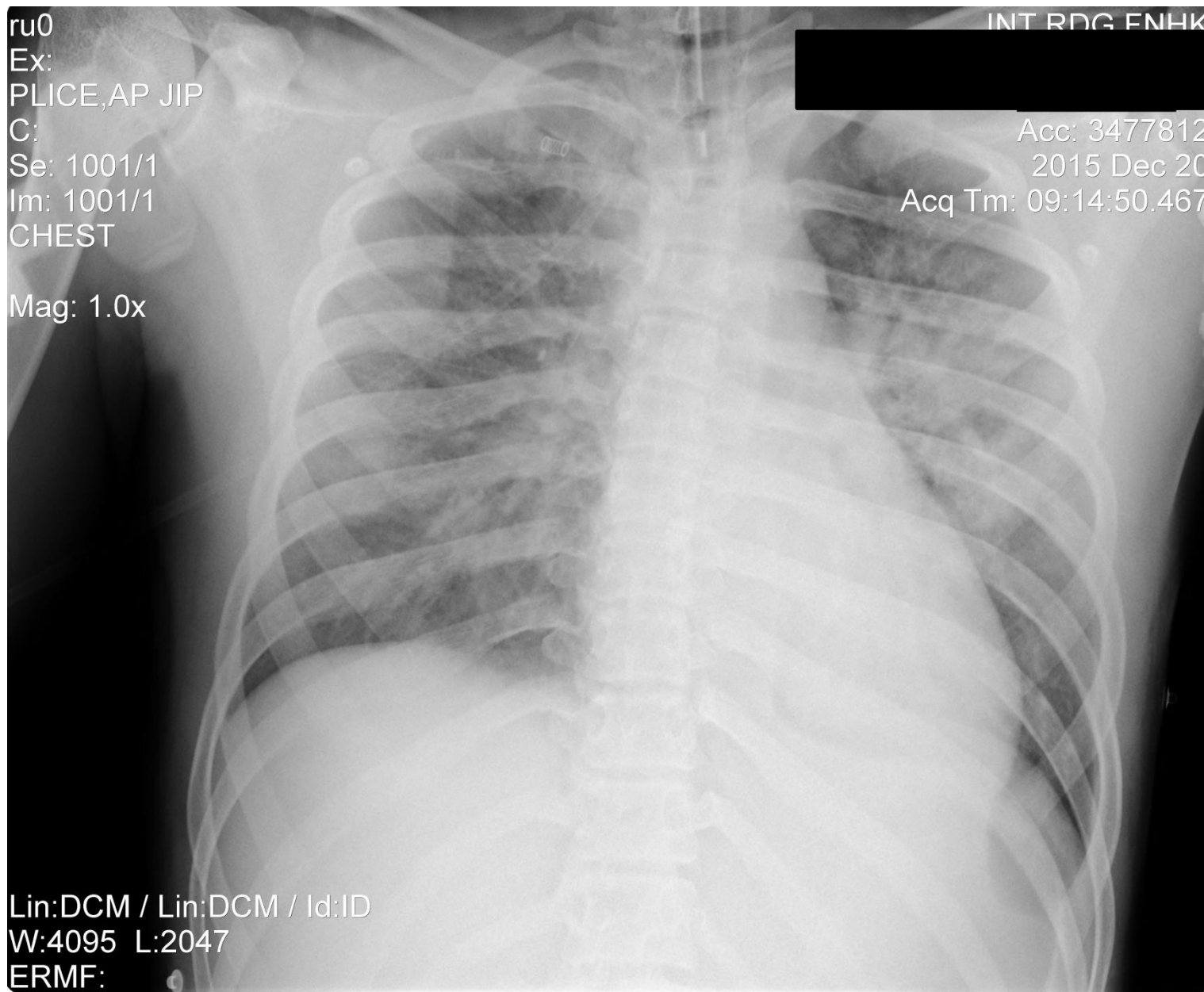
ru0
Ex:
PLICE,AP JIP
C:
Se: 1001/1
Im: 1001/1
CHEST

Mag: 1.0x

INT RDG ENHK

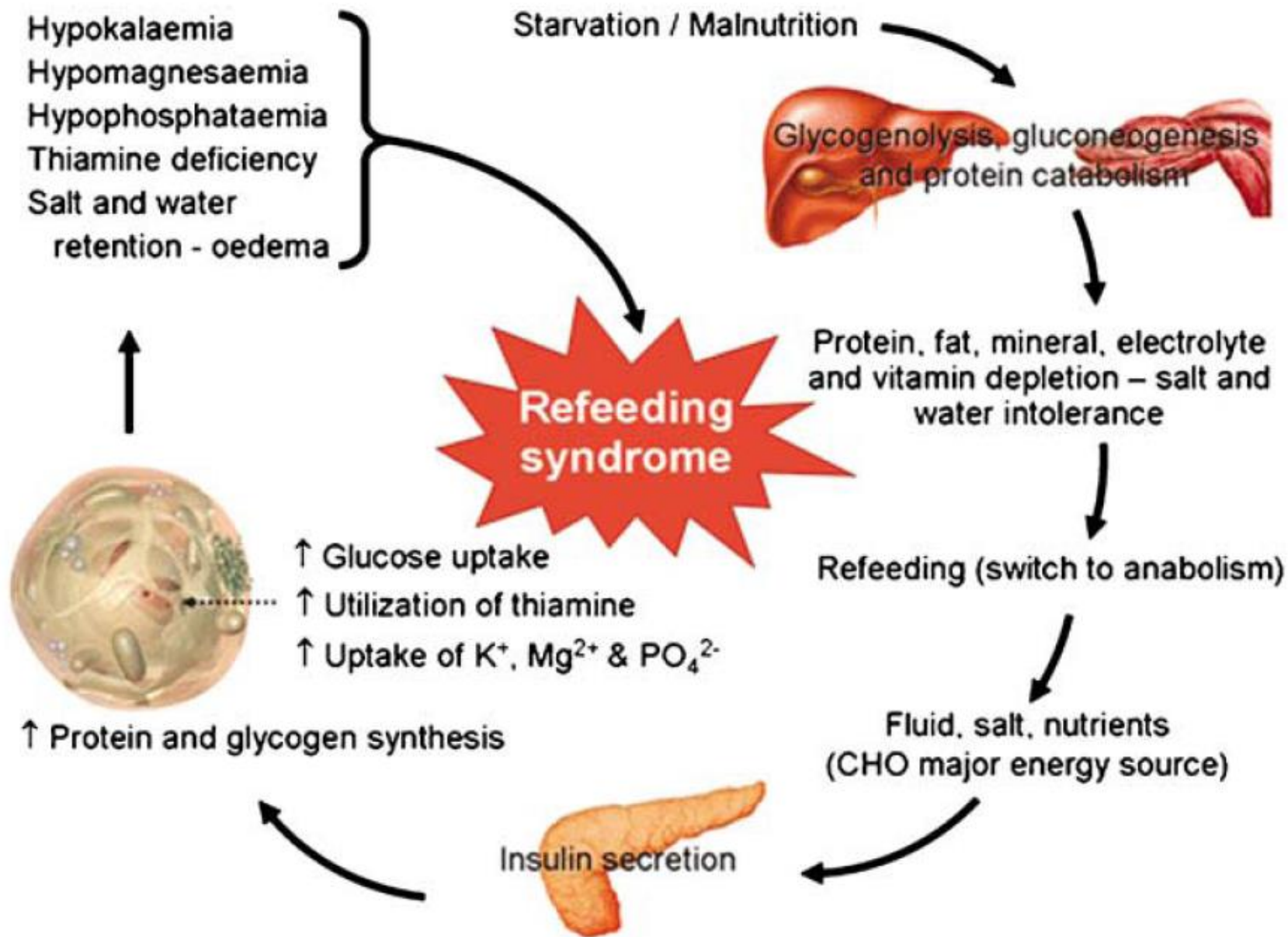
Acc: 3477812
2015 Dec 20
Acq Tm: 09:14:50.467

Lin:DCM / Lin:DCM / Id:ID
W:4095 L:2047
ERMF:



Další vývoj

- Porucha vědomí trvá i po korekci glykemie
- Podáváno cca 500g glukosy /den
- Glykemie mezi 5-10mmol/l
- Psychomotorický neklid
- Respirační insuficience I. typu, intubace, UPV: obraz plicního edému
- **fosfát 0,2 mmol/l**



Další vývoj

- 21.12.2015 extubován
- plně orientovaný, lehce bradypsychický, depresivně laděný
- UZ srdce s normálním nálezem
- 25.12.2015 přeložen na psychiatrii

Léčba

- Podpůrná léčba
 - aktivní uhlí 1g/kg
 - dekontaminace GIT (laxativum)
 - arytmie – bikarbonát?
 - křeče – benzodiazepiny, barbituráty. NE blokátory sodík. kanálů (karbamazepin, fenytoin)
 - žádné důkazy o účinnosti eliminace fors. diurézou, alkalizací, dialýzou, hemoperfuzí

The effect of decontamination procedures on the pharmacodynamics of venlafaxine in overdose

Venkata V. Pavan Kumar,¹ Geoffrey K. Isbister² & Stephen B. Duffull¹

SDAC (1 dávka aktivního uhlí 1g/kg)

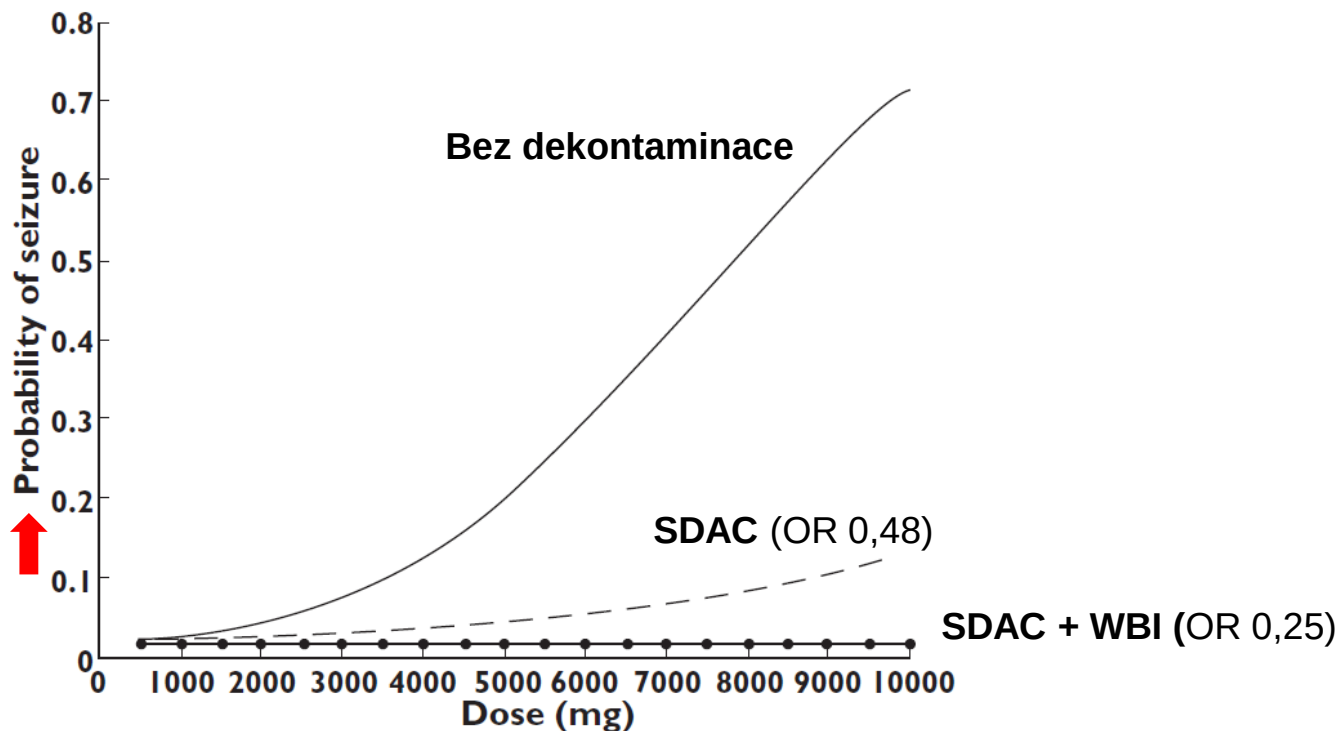
- ↑ clearance o 35%

WBI (whole bowel irrigation)

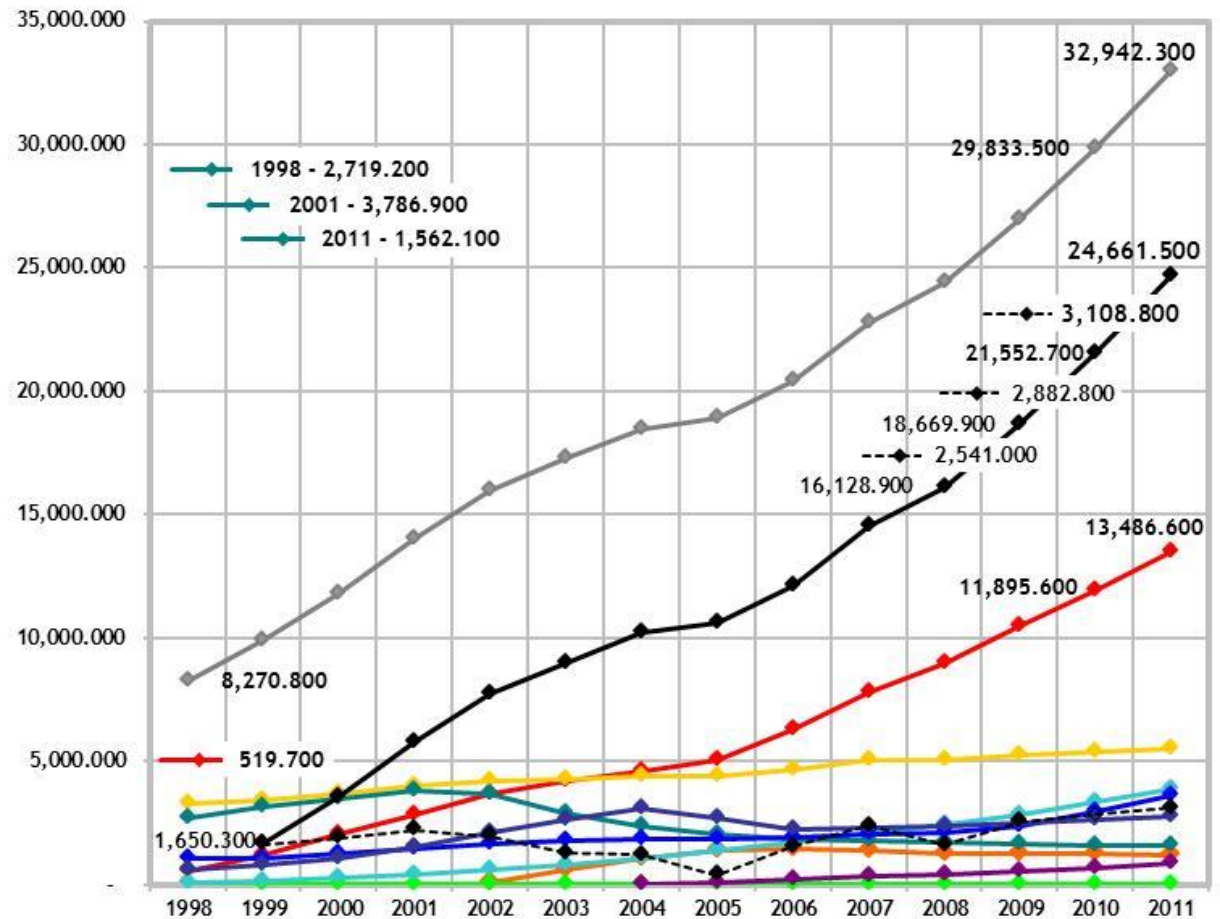
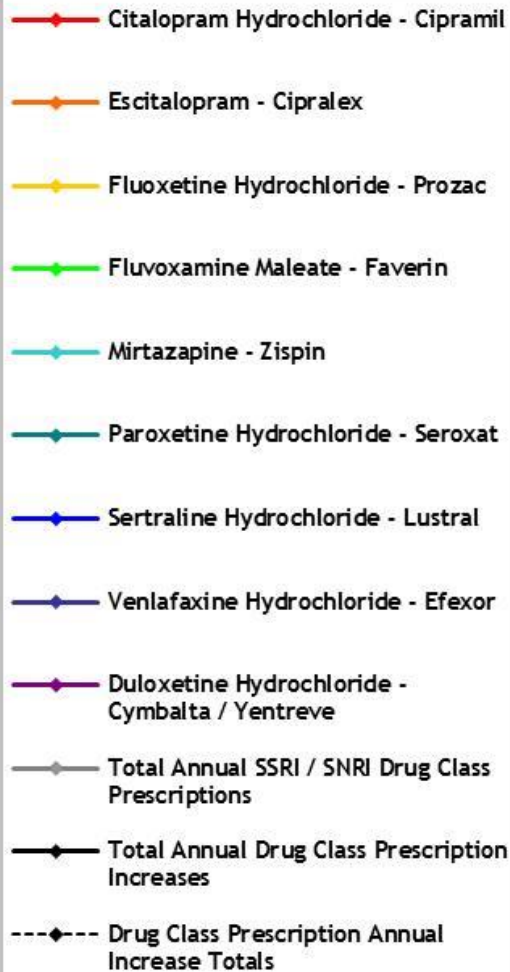
- ↓ dostupnosti o 29%

Snížení pravděpodobnosti křečí.

90% záchvatů do 26 h. nezávisle na dávce.



UK National Statistics - Total SSRI, SNRI Annual Prescription & Increase Data England 1998 - 2011



Venlafaxine (Effexor): concerns about increased risk of fatal outcomes in overdose

Dorian Deshauer

Study	Administrative database	Risk measure	Type of antidepressant (95% CI)		
			Tricyclics	Venlafaxine	SSRIs
Buckley and McManus 2002	General Register Office for Scotland; Office for National Statistics (England and Wales) 1993-1999	Deaths per million prescriptions	34.8 (33.5-36.2)	13.2 (9.2-18.5)	1.6 (1.3-2.0)
Morgan et al 2004	Office for National Statistics (England and Wales) 1993-2002	Deaths per million prescriptions	30.1 (29.0-31.3)	8.5 (6.6-11.0)	1 (0.7-1.2)
Cheeta et al 2004	National Programme of Substance Abuse Deaths (England and Wales, coroner's data) 1998-2000	Mentions in death reports per million prescriptions	12*	13*	2*
Koski et al 2005	Finnish National Agency of Medicine: autopsy lab results, national prescription data 1995-2002	Fatal toxicity index (deaths/1000 people per defined daily dose per year)	Doxepin† 22 (19-25) Amitriptyline 12 (10-13)	4.4 (3.0-6.3)	Citalopram† 1.2 (1.0-1.5) Fluoxetine 0.33 (0.19-0.53)

Mortalita při předávkování venlafaxinem je vyšší než u SSRI, nižší než u tricyklik.

Závěry

- Intoxikace venlafaxinem
 - Serotoninový syndrom mírně vyjádřen
 - Závažná protrahovaná hypoglykemie
- Hladina léku nemůže být vodítkem pro léčbu resp. umístění pacienta

Rozpor mezi dávkou a hladinou?

Průběh hospitalizace

- **18.12.2015**
- Hladina venlafaxinu 1,32 mg/l
 - Terap. rozmezí 0,2-0,75mg/l
 - toxicita 1-1,5mg/l
 - letalita od 6,6 mg/l
- Toxikolog: monitorace není nutná
- **desmethyvenlafaxin 12,41mg/l**
- **didesmethylvenlafaxin 2,43 mg/l**

Co je venlafaxin?

- vazba na bílkoviny 25-30%
- zdánlivý distribuční objem 3,8-11,2 l/kg
- biotransformace na cytochromu P-450 (isoenzym CYP2D6) na O-demethylvenlafaxin
- snížená aktivita CYP2D6 asociována s vyššími hladinami venlafaxinu
- **O-demethylvenlafaxin stejně účinný jako venlafaxin (ale delší poločas: 11 vs. 5 h)**
- Vylučování: ledvinami po glukoronizaci. Zpomaleno u onemocnění jater a ledvin.

Průběh hospitalizace

- **18.12.2015**
- Hladina venlafaxinu 1,32 mg/l
 - Terap. rozmezí 0,2-0,75mg/l
 - toxicita 1-1,5mg/l
 - **letalita od 6,6 mg/l**
- Toxikolog: monitorace není nutná
- **desmethyvenlafaxin 12,41mg/l**
- **didesmethylvenlafaxin 2,43 mg/l**
- **suma koncentrací: 16,16 mg/l**



AMURILEXIA = neschopnost přečíst co je psáno na zdi
(tj. porozumět zjevnému)

Závěry

- Hypoglykemie je vzácný projev intoxikace venlafaxinem
- Pozdní vznik, protrahovaný průběh
- Skupinový efekt (SSRI, tramadol)
- Mechanismus nejasný
- Vyvolání refeeding syndromu?
- Nutnost monitorace (48 h ?)