

Umferðarslys á Íslandi vegna of hárrar blóðþéttni venlafaxíns og umbrotsefna þess



Andrés Magnússon læknir

Ólafur B. Einarsson verkefnastjóri

Svava H. Þórðardóttir lyfjafræðingur

Á umliðnum árum hefur rannsóknarnefnd samgönguslysa fengið til athugunar banaslys þar sem rekja mátti orsakirnar til þess að öikumennirnir höfðu verið á lyfjum sem slævðu getu þeirra til þess að stjórna bifreið. Þótt yfirleitt sé um að ræða lyf sem þekkt eru að því að valda skertri ökuhæfni hafa einnig borist mál þar sem hinn látni hefur verið með mjög háa blóðþéttni af lyfjum sem venjulega eru ekki talin skerða aksturshæfni mikið. Eitrunargildi af venlafaxíni og virku umbrotsefni þess hafa komið upp í tveimur málum og í öðru tilvikinu var um að ræða banaslys. Rannsóknarnefnd samgönguslysa óskaði eftir því að Embætti landlæknis myndi vekja athygli lækna á þessu.

Venlafaxín er þunglyndislyf sem hefur áhrif á endurupp-töku serótóníns og ýmsar rannsóknir benda til þess að í hærri skömmtum geti venlafaxín einnig hamlað endurupp-töku nora-drenalíns. Lyfið er mikið notað þunglyndislyf á Íslandi og í fyrra (2019) fengu alls 5395 manns því ávísað en notkun þess hefur aukist undanfarin ár, sjá mynd 1. Árið 2019 var einstaklingum eldri en 66 ára ávísað 22% allra þunglyndislyfja á Íslandi en þessi aldurshópur fékk 19% allra ávísana á venlafaxín. Byrjunarskammtur er 75 mg á dag en hámarksskammtur 375 mg. Ýmis ensím í lifur umbrjóta venlafaxín en sýtókróm P450 ensímið CYP2D6 breytir venlafaxíni í virka umbrotsefnið O-desmetýlvenlafaxín (ODV). Rannsóknarstofa í lyfjafræði mælir blóðþéttni venlafaxíns og gefur upp viðmiðunarmörk fyrir venlafaxín + ODV á bilinu 250-750 ng/ml. Eins og með mörg önnur þunglyndislyf hefur ekki tekist að sýna fram á góða fylgni milli blóðþéttni venlafaxíns og virkni þess.

Virk og óvirk umbrotsefni venlafaxíns skiljast út um nýrun. Í Sérlyfjaskrá segir: *Kyn eða aldur viðfanga hefur ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf venlafaxíns eða ODV*. Sumar rannsóknir benda þó til þess að umbrot og útskilnaður þessara efna breytist mjög með aldri.¹ Í ákveðnum CYP2D6-arfgerðum (*slow metabolizers*) hefur verið sýnt fram á áttfaldan mun á blóðþéttni venlafaxíns milli einstaklinga

yngri en fertugra og eldri en 65 ára.² Há blóðþéttni venlafaxíns í dauðsföllum hefur verið tengd hárrí títíni á milliverkunum venlafaxíns við önnur lyf.³ Bæði umferðarslysin sem getið var um að ofan voru hjá eldri einstaklingum og sérstaklega var O-desmetýlvenlafaxín hækkað.

Það er vel þekkt að benzodíazepín hafa veruleg áhrif á hæfnina til þess að stjórna ökutæki en niðurstöður rannsókna á áhrifum þunglyndislyfja á aksturshæfni eru ekki eins afgerandi. Sumar rannsóknir finna lítil áhrif þunglyndislyfja á aksturshæfni. Almennt er talið að þunglyndislyf hafi meiri áhrif á aksturshæfni eldri einstaklinga og að hættan sé meiri eftir því sem skammtarnir eru hærri og styttra síðan einstaklingurinn byrjaði að nota þunglyndislyfin. Hugsanlega orsakast mesta skerðingin á ökuhæfni vegna þunglyndislyfja af því að þau hægja á umbroti benzodíazepína sem ökumaðurinn notar samhliða þunglyndislyfjunum.

Þótt rannsóknarniðurstöður séu ekki einhlítar eru SSRI-lyf almennt talin öruggari heldur en venlafaxín³ vegna minni áhrifa á QT-bil, krampa, meðvitundarástand og fleira.⁴

Almennt minnka afköstin við að útskilja lyf með aldri og því þarf að fylgjast betur með eldri einstaklingum, huga að skammtastærðum og jafnvel mæla þéttni lyfja, svo sem venlafaxíns í blóði. Einnig þarf að huga betur að milliverkunum og samverkunum lyfja hjá eldri einstaklingum, svo og samverkunum með áfengi. Venlafaxín, og sérstaklega hið virka umbrotsefni þess, O-desmetýlvenlafaxín, hefur oftsinnis mælst langt yfir viðmiðunarmörkum í þeim dauðsföllum sem hafa komið til rannsóknar á rannsóknarstofu í lyfja- og eiturefnafræði.

Heimildir

- Hansen MR, Kuhlmann IB, Pottegård A, Damkier P. Therapeutic Drug Monitoring of Venlafaxine in an Everyday Clinical Setting: Analysis of Age, Sex and Dose Concentration Relationships. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2017; 121: 298-302.
- Waade RB, Hermann M, Moe HL, Molden E. Impact of age on serum concentrations of venlafaxine and escitalopram in different CYP2D6 and CYP2C19 genotype subgroups. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70: 933-40.
- Launiainen 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: 349-58.
- Whyte IM, Dawson AH, Buckley NA. Relative toxicity of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors in overdose compared to tricyclic antidepressants. *QJM* 2003; 369-74.

