

## Praca oryginalna

### Original paper

RAFAL SKOWRONEK<sup>1</sup>, RAFAL CELIŃSKI<sup>2</sup>, MAREK KRZYSTANEK<sup>3</sup>,  
MAŁGORZATA KORCZYŃSKA<sup>2</sup>, JOANNA KULIKOWSKA<sup>2</sup>, JOANNA NOWICKA<sup>2</sup>,  
CZESŁAW CHOWANIEC<sup>2</sup>

## Zatrucia proste pochodnymi fenotiazyny w praktyce toksykologiczno-sądowej i ich implikacje kliniczne

### *Simple poisonings with phenothiazine-derivatives in the forensic toxicology practice and their clinical implications*

<sup>1</sup> Koło Naukowe STN przy Katedrze i Zakładzie Medycyny Sądowej i Toksykologii Sądowo-Lekarskiej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

<sup>2</sup> Katedra i Zakład Medycyny Sądowej i Toksykologii Sądowo-Lekarskiej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

<sup>3</sup> Katedra i Klinika Psychiatrii i Psychoterapii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

#### STRESZCZENIE

Pochodne fenotiazyny to najstarsza i najliczniejsza grupa leków neuroleptycznych o silnym działaniu przeciwpsychotycznym. Znalazły szerokie zastosowanie, zwłaszcza w farmakoterapii chorób psychicznych. Celem pracy była analiza śmiertelnych zatruc prostych wyłącznie pochodnymi fenotiazyny w materiale Katedry i Zakładu Medycyny Sądowej i Toksykologii Sądowo-Lekarskiej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach w latach 1999-2008. Danymi do analizy były wyniki badań chemiczno-toksykologicznych materiału biologicznego, zabezpieczonego podczas sekcji zwłok. Przypadki zatruc analizowano pod kątem: płci zmarłych, okoliczności zdarzenia (wypadek czy samobójstwo), obecności wskazań medycznych do stosowania leku, jego rodzaju, obecności i stężeń w badanym materiale. Identyfikacja pochodnych fenotiazyny nie stanowi problemu analitycznego. Zatrucia tą grupą neuroleptyków są nadal istotnym problemem toksykologicznym, dlatego pacjenci powinni pozostawać pod ścisłym nadzorem lekarskim podczas terapii. Przypadki śmiertelne mogą stanowić problem interpretacyjny i opiniodawczy.

#### SUMMARY

Phenothiazine-derivatives (PHD) are the oldest and numerous group of neuroleptics with a potent antipsychotic effect. It's in common use, mainly in the treatment of psychiatric disorders. The aim of this study was to analyze fatal simple poisonings with PHD in the practice of the Chair and Department of Forensic Medicine and Forensic Toxicology, Medical University of Silesia in Katowice in the years 1999-2008. The results of chemico-toxicological investigations of biological material, collected during autopsies were analyzed, including sex of casualties, poisoning's circumstances (accident or suicide), the presence of medical indications for a drug intake, kind of it and its presence and concentration in examined material. PHD' identification doesn't produce any analytical problems. Poisonings with this group of neuroleptics consist still an essential toxicological problem, so patients should be under strict medical control during therapy. Fatal cases may constitute interpretative and opinion giving problems.

---

**Słowa kluczowe:** zatrucie proste, zatrucie przypadkowe (niezamierzone), zatrucie samobójcze, pochodne fenotiazyny

**Key words:** simple poisoning, accidental poisoning (unintentional), suicidal poisoning, phenothiazine-derivatives (PHD)

---

## WSTĘP

Pochodne fenotiazyny to najstarsza (pierścień fenotiazyny zsyntetyzował już w 1883 roku August Bernthsen) i najliczniejsza grupa leków neuroleptycznych, cechująca się działaniem: przeciwlękowym, uspokajającym oraz silnym przeciwpsychotycznym, czasem porównywanym do koro-wo-podkorowej lobotomii farmakologicznej (Hydzik i wsp., 2007; Nasiłowski i wsp., 1974). Drugorzędowe znaczenie mają efekty: przeciwwymiotne, przeciwkaszlowe, przeciwbólowe i przeciwhistaminowe. Od czasu wprowadzenia chlorpromazyny do leczenia w latach 50. XX wieku otrzymano wiele nowych pochodnych fenotiazyny. Obecnie znamy ich już ponad pięć tysięcy (Kleszczewska i Hejza, 2002). W ostatnich latach opisano nowe właściwości tych związków: przeciwpierwotniakowe, przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe, przeciwnowotworowe i przeciwpri-ono-we. Okazało się również, że są modulatorami oporności wielolekowej (MDR), która stanowi coraz większy problem współczesnej medycyny (Gąsiorowski i Jaszczyszyn, 2008; Morak-Młodawska i Jeleń, 2007).

Te trójpierścieniowe związki klinicyści uważają za tanie i stosunkowo mało toksyczne, a więc bezpieczne. Częściowo tłumaczy to szerokie zastosowanie pochodnych fenotiazyny, przede wszystkim w długoterminowym leczeniu objawów wytwórczych chorób psychicznych: schizofrenii, choroby afektywnej dwubiegunowej, zespołów maniakałnych i urojeniowych oraz w leczeniu wspomagającym depresji (Kostowski, 2007). Są stosowane powszechnie także w medycynie weterynaryjnej, np. w premedykacji i zwalczaniu objawów choroby lokomocyjnej (Gaulier i wsp., 2008).

Z grupy pochodnych fenotiazyny obecnie w Polsce zarejestrowane są do leczenia chlorpromazyna, lewomepromazyna, promazyna, perazyna i trifluoperazyna. Leki te są używane najczęściej w leczeniu zaburzeń schizofrenicznych. Chlorpromazyna z powodu objawów niepożądanych (najczęściej sedacji, przyrostu masy ciała, hiperprolaktynemii, objawów cholinolitycznych, ryzyka wystąpienia depresji i objawów pozapiramidowych) jest obecnie stosunkowo rzadziej stosowana. Lewomepromazyna w większych dawkach jest lekiem skutecznym w farmakoterapii schizofrenii odpornej na leczenie, w mniejszych dawkach używana jest również jako lek ułatwiający zasypianie; w postaci domięśniowej można stosować ją jako lek doraźnie uspokajający u pacjentów pobudzonych. Promazyna używana jest najczęściej jako lek ułatwiający zasypianie oraz w leczeniu psychoz inwolucyjnych. Z powodu możliwości podawania parenteralnego dożylnie promazyna jest używana w leczeniu stanów psychotycznych u pacjentów nieprzyjmujących leków doustnych i pobierających antykoagulanty. Perazyna i perfenazyna są lekami stosowanymi często zarówno w leczeniu zaburzeń schizofrenicznych, jak również w leczeniu objawów psychotycznych, będących powikłaniami schorzeń somatycznych. Tioryda-

zyna w ostatnich latach została wycofana z leczenia. Była obciążona wysokim ryzykiem kardiotoxyczności i w konsekwencji wywoływania zaburzeń rytmu serca.

Podstawowy mechanizm działania fenotiazyn opiera się na blokowaniu receptorów dopaminergicznych w mózgowiu, zwłaszcza typu D2, ale również D1, D3 i D4. Towarzystwu temu jednak dość duża aspecyficzność, co przypuszczalnie jest związane z występowaniem różnych efektów ubocznych terapii (Szymańska, 2008). Ostatnie badania potwierdziły wpływ tej grupy leków na receptory jonotropowe, w tym transmisję GABAergiczną (Mozrzyimas, 2006).

Bezwzględny warunkiem neuroleptycznego działania pochodnych fenotiazyny jest obecność zasadowego atomu azotu w łańcuchu i odległość między dwoma atomami azotu wynosząca trzy atomy węgla. Ze względu na budowę podstawnika przy dziesiątym atomie (podstawnik R1), który decyduje o sile działania leku, pochodne fenotiazyny podzielono na trzy grupy: z łańcuchem alifatycznym – alkilaminopodstawione, z podstawnikiem piperazynowym – piperazyloalkilopodstawione i z podstawnikiem piperydynowym – piperydyloalkilopodstawione. Im większy podstawnik, tym większa siła działania leku (Kleszczewska i Hejza, 2002).

Objawy zatrucia fenotiazynami to najczęściej zaburzenia: świadomości, rytmu serca, układu pozapiramidowego (jatrogeny zespół parkinsonowski), a także dystonia i aktyzja. Fenotiazyny charakteryzują się silnym efektem -1 adrenergicznym, który w przypadku zatrucia może prowadzić do groźnej hipotonii tętniczej. Dochodzi również do ujawnienia działania cholinolitycznego tych leków. Ma to szczególne znaczenie w przypadku piperydynowych pochodnych fenotiazyny, takich jak tiorydazyna, która cechuje się silnym efektem cholinolitycznym, co może skutkować wystąpieniem pełnoobjawowego zespołu cholinolitycznego. Śmierć najczęściej spowodowana jest zahamowaniem ośrodkowego (zwłaszcza u dzieci) lub ciężkimi powikłaniami długotrwałej śpiączki, np. zapaleniem płuc (Kostowski, 2007; Nasiłowski i wsp., 1974; Szymańska, 2008).

Celem pracy była analiza śmiertelnych zatruc prostych pochodnymi fenotiazyny w materiale Katedry i Zakładu Medycyny Sądowej i Toksykologii Sądowo-Lekarskiej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach w ostatnich dziesięciu latach (1999-2008).

## METODY

Danymi do analizy były wyniki badań chemiczno-toksykologicznych materiału biologicznego, zabezpieczonego przysekcynnie ze zwłok osób zmarłych w wyniku zatrucia wyłącznie tymi lekami w latach 1999-2008. Obecność leków z innych grup, alkoholu oraz narkotyków w materiale biologicznym, stanowiła kryterium wyłączenia z analizowanej grupy w celu wykluczenia możliwości interakcji mię-

dzy ksenobiotykami. W analizie toksykologicznej, zgodnie z rutynowym tokiem postępowania, wykorzystano techniki immunologiczne, oparte na reakcji antygen-przeciwciała o dużej specyficzności: spektroimmunofluorescencyjną w świetle spolaryzowanym (FPIA) i immunosorpcyjną skoniugowanych enzymów (ELISA) oraz metodę wysokosprawnej chromatografii cieczowej sprzężonej z detekcją mas (HPLC-MS) o bardzo dużej czułości i selektywności jako metodę referencyjną zgodnie z przedstawioną poniżej procedurą.

Analizowane próbki roztworzono w 2 ml buforu TRIS o pH = 9, poddano działaniu ultradźwięków i zadano 3 ml acetonitrylu. Po wymieszaniu i odwirowaniu zebrane supernatanty ekstrahowano octanem etylu. Uzyskane wyciągi odparowano, a suche pozostałości przeniesiono do niewielkiej objętości metanolu. Ekstrakty metanolowe badano metodą LC-MS w kierunku obecności substancji psychoaktywnych (opiaty, metadon, tramal, kokaina, amfetaminy, benzodiazepiny, fenotiazyny, karbamazepina, trójcykliczne antydepresanty) oraz leków nasercowych z grupy -blokerów.

W oparciu o dostępną dokumentację przypadki zatrucia analizowano pod kątem: płci zmarłych, okoliczności zdarzenia (wypadek czy samobójstwo), obecności wskazań medycznych do stosowania leku, rodzaju pochodnej fenotiazyny, obecności w badanym materiale oraz stwierdzonych stężeń.

## WYNIKI

W praktyce Katedry i Zakładu Medycyny Sądowej i Toksykologii Sądowo-Lekarskiej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach w latach 1999-2008 odnotowano 143 zatrucia pochodnymi fenotiazyny, w tym jedynie 19 śmiertelnych zatruc prostych, co stanowi około 13 % wszystkich intoksykacji fenotiazynami (rycina 1.). Wśród śmiertelnych ofiar było jedenastu mężczyzn i osiem kobiet. Siedemnaście zdarzeń nosiło znamiona zatruc przypadkowych, a jedynie w dwóch okoliczności wskazywały na zatrucie samobójcze. Cztery ofiary posiadały medyczne wskazania do przyjmowania pochodnych fenotiazyny celem leczenia chorób psychicznych.

W badanym materiale biologicznym wykryto cztery rodzaje pochodnych fenotiazyny (rycina 2.). Najczęściej była to promazyna, następnie perazyna, lewomepromazyna i tiorydazyna. W trzech przypadkach stwierdzono obecność dwóch pochodnych fenotiazyny: promazyny i tiorydazyny, tiorydazyny i perazyny oraz perazyny i lewomepromazyny. Wyniki analizy toksykologicznej pochodnych fenotiazyny w materiale sekcyjnym przedstawiono w tabeli 1.

Dodatkowo, w analizowanym przedziale czasowym, obecność pochodnych fenotiazyny oraz ich metabolitów

**Tabela 1.** Charakterystyka grupy badanej

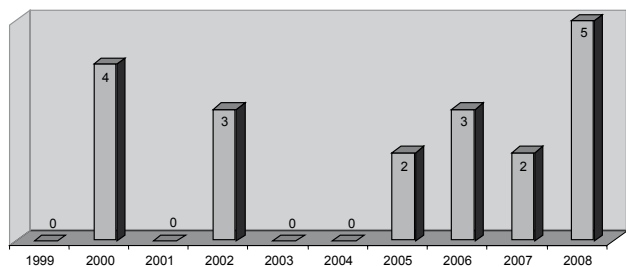
Rodzaj leku i nr przypadku	Stężenie [ $\mu\text{g/ml}$ ] lub [ $\mu\text{g/g}$ ]					
	Krew	Mocz	Wątroba	Żołądek	Nerka	Płyn z gałki ocznej
Promazyna – 1	+		+			
Promazyna - 2 *						
Promazyna – 3		+		+		
Promazyna – 4			+	+	+	
Promazyna – 5	1,37				+	0,16
Promazyna – 6	0,4					
Promazyna – 7	2,25					
Perazyna – 1	3,9	2,8	23,4		6,3	
Perazyna – 2	0,14					
Perazyna – 3 *						
Perazyna – 4	18,5			+		
Perazyna – 5	6,52					
Lewomepromazyna - 1	2,3	6,7	3,9		2,4	
Lewomepromazyna - 2	0,033	0,03				
Lewomepromazyna - 3	0,67	2,66				
Tiorydazyna	0,07 (metabolyty)		0,8			
Tiorydazyna + Promazyna	+					
	2,97					
Tiorydazyna + Perazyna	1,84 1,14			1,59 0,64		
Perazyna + Lewomepromazyna	++++		++ ++	++ ++		

\* – ze względu na ograniczone możliwości analityczne nie wykonano analizy ilościowej

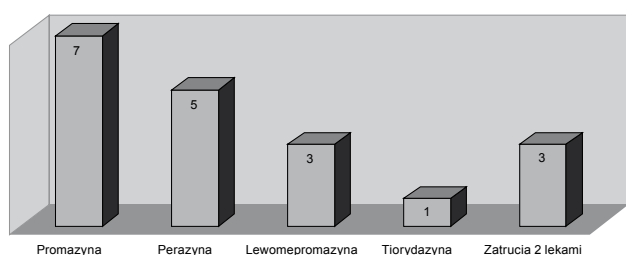
+ – ilości śladowe

++ – ilości bardzo duże

**Rycina 1.** Liczba śmiertelnych zatruc prostych pochodnymi fenotiazyny w latach 1999-2008



**Rycina 2.** Rodzaj pochodnej fenotiazyny w śmiertelnym zatruciu prostym



stwierdzono u sześciu osób, uczestników zdarzeń komunikacyjnych w ruchu drogowym. Trzy z nich zginęły na skutek odniesionych obrażeń. U dwóch obecne były wskazania do stosowania leku.

## OMÓWIENIE

Zatrucia pochodnymi fenotiazyny są nadal istotnym problemem toksykologicznym. To jedne z najczęściej oznaczanych leków w przypadku zatruc złożonych (mieszanych) (Kulikowska i wsp., 2007). Stanowią również najczęściej wykrywaną grupę leków przeciwpsychotycznych, np. na terenie Słowacji fenotiazyny są odpowiedzialne za 41,9 % zatruc tymi związkami. W przeciwieństwie do naszych wyników, w okresie 1996-2004 autorzy słowaccy nie stwierdzili kazuistycznych śmiertelnych zatruc prostych pochodnymi fenotiazyny (Casanova i wsp., 2005).

Dominację zatruc złożonych nad zatruciami prostymi, którym poświęcona jest ta praca, należy wiązać z wchodzeniem fenotiazyn w niekorzystne interakcje, zarówno z alkoholem etylowym i narkotykami, jak i z równocześnie stosowanymi innymi lekami, szczególnie tymi, które hamują aktywność izoenzymów cytochromu P450, metabolizujących fenotiazyny (gł. CYP2D6) i przez to zwiększają ich stężenie w surowicy nawet do poziomów toksycznych. Przykładem takich leków są: ranitydyna, haloperdiol, paroksetyna, sertralina, kwas walproinowy czy moklobemid (Skrętkowicz

i Rychlik-Sych, 2008). Niezależnie od rodzaju zatrucia duże znaczenie mogą mieć polimorfizmy genetyczne enzymów metabolizujących leki i ich transporterów, dzielące ludzi na wolno i szybko metabolizujących (Prandota, 2003). Ze względów na ograniczone możliwości analizy materiału, w niniejszej pracy nie określano profilu farmakogenetycznego osób zmarłych w wyniku intoksykacji.

W piśmiennictwie medycznym opisywane są liczne przypadki zatruc przy użyciu pochodnych fenotiazyny, w większości w celach samobójczych (Barry i wsp., 1973). W globalnej liczbie przypadków śmiertelnego przedawkowania neuroleptyków – około 60 % jest wynikiem próby samobójczej, a jedynie około 25 % ma charakter przypadkowego zatrucia (Griffiths i Flanagan, 2005). Z powodu większej dostępności tych leków, do zatrucia fenotiazynami może dochodzić często w grupie pacjentów psychiatrycznych. Jest to szczególnie istotne u osób leczonych z powodu zaburzeń schizofrenicznych, depresyjnych oraz zaburzeń wynikających z nadużywania alkoholu, ponieważ choroby te są w psychiatrii związane z największym ryzykiem samobójstw. W badanym materiale większość osób nie miała jednak potwierdzonych wskazań do stosowania pochodnych fenotiazyny.

Spośród opisywanych przypadków śmiertelnych zatruc neuroleptykami najczęściej nadużywana, w dokonanych próbach samobójczych, jest tiorydazyne (Jönsson i wsp., 2004). Podobnie jak w prezentowanym materiale, samobójcze zatrucia są częstsze wśród mężczyzn niż kobiet (Griffiths i Flanagan, 2005).

Identyfikacja fenotiazyn w materiale biologicznym nie stanowi problemu analitycznego (Mizuno i wsp., 2002). Reagują z licznymi czynnikami utleniającymi, tworząc barwne produkty, co wykorzystano m.in. w rutynowym kolorymetrycznym oznaczaniu ich stężeń w moczu (Kleszczewska i Hejza, 2002). Interesujące jest wykorzystanie instrumentalnej chromatografii cienkowsarstwowej – TLC – w rutynowej jakościowej analizie próbek krwi i moczu, zaproponowane przez ośrodek warszawski (Polak i wsp., 2008). Należy pamiętać, iż maskujące działanie postaci niezmiennych fenotiazyn oraz produktów ich przemiany *in vivo* i *in vitro* może utrudniać ujawnienie innych leków. Konieczne jest wtedy zastosowanie dodatkowych procedur analitycznych (Albert i wsp., 1999; Puzanowska-Tarasiewicz i wsp., 2009).

Biegły sądowy, w przypadku niejasnych okoliczności śmierci i stwierdzenia stężeń niższych niż letalne, może mieć problemy z ustaleniem przyczyny i mechanizmu zgonu (Deboa i wsp., 2002). Pomocne więc może okazać się w przyszłości oznaczanie stężenia danej pochodnej fenotiazyny w określonych obszarach mózgu. Okazało się bowiem, że w zależności od powinowactwa leku do receptorów dopaminergicznych lokalizuje się on w obszarach ubogich lub bogatych w te receptory i co ważne, proces ten jest zależny od czasu jaki upłynął od przyjęcia leku (Rodda i wsp., 2006).

W przypadku prometazyny od 2005 roku na stronach agencji, zajmujących się bezpieczeństwem terapii, ukazują się komunikaty bezpieczeństwa, świadczące o istnieniu związku przyczynowo-skutkowego związanego ze stosowaniem tego leku u dzieci do 2. roku życia a wystąpieniem nagłej śmierci, co związane jest z depresyjnym wpływem tego leku na ośrodki oddechowy.

Mimo rozpowszechnienia i wielu lat obecności w lecznictwie, istnieje stosunkowo mało danych na temat farmakokinetyki pochodnych fenotiazyny w ludzkim organizmie. Generalnie charakteryzują się wysoką biodostępnością drogą doustną oraz niskimi stężeniami terapeutycznymi. Wynika to z bardzo dobrej rozpuszczalności w tłuszczach. Stężenie leku w mózgu, który jest zbudowany w dużej mierze z lipidów, może być dziesięć razy wyższe niż we krwi, dlatego stężenie pochodnej fenotiazyny we krwi nie koreluje z objawami klinicznymi (Gaulier i wsp., 2008). Ma to istotne przełożenie praktyczne – toksykologzy kliniczni często ograniczają się do analizy jakościowej.

Wykorzystanie włosów ofiary do analizy toksykologicznej pozwala ustalić, czy dana osoba przewlekle stosowała pochodne fenotiazyny (kumulacja w tkankach), a także umożliwia określenie rodzaju leku i jego metabolitów, gdy nie są już wykrywalne we krwi w wyniku krótkiego okresu półtrwania i/lub degradacji *in vitro* (Alunni-Perret i wsp., 2003; Gaulier i wsp., 2008; Kłys i wsp., 2004).

Metabolizm pochodnych fenotiazyny odbywa się głównie w wątrobie, m.in. z udziałem cytochromów P450, i polega na hydroksylacji, dealikacji, S- i N-oksydacji i/lub sprzęganiu z kwasem glukuronowym (enzymy II fazy). Część metabolitów jest farmakologicznie aktywna. Interakcja na poziomie CYP jest często niedocenianym, potencjalnym zagrożeniem dla zdrowia i życia pacjenta. Indukcja lub inhibicja enzymu przez fenotiazynę może prowadzić do zmian w metabolizmie innych leków i skutkować efektami toksycznymi związanymi z ich przedawkowaniem (Daniel i wsp., 2003).

Pochodne fenotiazyny wykazują efekt addycyjny z innymi neuroleptykami, antydepresantami, analgetykami i synergizm z alkoholem, który nasila depresyjne działanie na ośrodkowy układ nerwowy (Hydzik i wsp., 2007; Kulikowska i wsp., 2007). Dawka śmiertelna zależy nie tylko od tego: czy, w jakich ilościach i jak długo osoba przyjmowała wcześniej lek ze wskazań medycznych (zjawisko tolerancji farmakologicznej), ale również od płci (szybsza eliminacja u mężczyzn) i wspomnianej już osobniczo zróżnicowanej aktywności cytochromalnej (Hydzik i wsp., 2007).

Odkrycie nowych właściwości pochodnych fenotiazyny pozwala przypuszczać, iż będą coraz częściej stosowane w lecznictwie, i tym samym zwiększy się ich dostępność oraz wiążące się z nią zagrożenia. Autorzy francu-

scy opisali pierwszy przypadek wykorzystania pochodnej fenotiazyny (acepromazyny stosowanej w weterynarii) w celu ułatwienia wykorzystania seksualnego (Gaulier i wsp., 2008).

Ważnym aspektem stosowania fenotiazyn jest ich wpływ na bezpieczeństwo w ruchu drogowym. Leki te nie znajdują się w wykazie środków działających podobnie do alkoholu – Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 11.03.2004 r., ani w wykazach substancji psychotropowych i środków odurzających ustawy: „O przeciwdziałaniu Narkomanii” z dnia 29.07.2005 r. Działaniem niepożądanym tych środków jest upośledzenie sprawności psychomotorycznej, dlatego też chorzy w trakcie leczenia nie powinni prowadzić pojazdów mechanicznych, obsługiwać maszyn i oczywiście pić napojów alkoholowych. Naszym zdaniem możliwość wystąpienia obniżenia sprawności psychomotorycznej u osób zażywających pochodne fenotiazyny pozwala na zaliczenie ich do środków odurzających w rozumieniu Kodeksu Karnego. Jednak z drugiej strony fenotiazyny to tylko jedna z wielu grup leków, których stosowanie wiąże się z zagrożeniem bezpieczeństwa w ruchu drogowym.

## WNIOSKI

1. Zatrucia fenotiazynami są nadal istotnym problemem w toksykologii klinicznej i sądowej, zwłaszcza w perspektywie zwiększania ich dostępności związanej z odkryciem nowych właściwości biologicznych.
2. Identyfikacja pochodnych fenotiazyny nie stanowi obecnie problemu analitycznego, choć czasem konieczne jest rozszerzenie postępowania o procedury dodatkowe, np. badanie włosów ofiary. W pełni zasadne jest więc rutynowe zabezpieczanie próbek włosów w przypadku podejrzenia zatrucia tymi związkami.
3. Pacjenci (szczególnie psychiatryczni), leczeni pochodnymi fenotiazyny, powinni pozostawać pod ścisłym nadzorem lekarskim i być stale edukowani, co do ich prawidłowego dawkowania oraz możliwych interakcji z innymi lekami i alkoholem.
4. Przypadki śmiertelne w niektórych sytuacjach mogą stanowić problem interpretacyjny i opiniodawczy.
5. Stosowanie fenotiazyn wiąże się z zagrożeniem bezpieczeństwa w ruchu drogowym, dlatego też szeroka dyskusja nad zaliczeniem ich do środków odurzających oraz nowe ustalenia i regulacje prawne w tym zakresie są niezwłoczne i niezbędne.

## PIŚMIENICTWO

1. Albert M, Soja A, Kulikowska J, Sybirska H. Problemy analityczno-diagnostyczne w przypadku samobójczego zatrucia pochodną fenotiazyny i 1,4-benzodiazepiny. Arch Med Sadowej Kryminol 1999; XLIX: 109-114.
2. Alunni-Perret V, Ohayon P, Duval HP, Quatrehomme G. Acute fatal poisoning with cyamemazine. Forensic Sci Int 2003; 137: 13-15.
3. Barry D, Meyskens FL Jr, Becker CE. Phenothiazine poisoning. A review of 48 cases. Calif Med 1973; 118: 1-5.
4. Caganova B, Plackova S, Kresanek J, Klobusicka Z. Intoxication with neuroleptic drugs reported to the Slovak Toxicological Information Centre in the years 1996-2004. Przegł Lek 2005; 62: 631.
5. Daniel WA, Kot M, Wójcikowski J. Influence of classic and atypical neuroleptics on caffeine oxidation in rat liver microsomes. Pol J Pharmacol 2003; 55: 1055-1061.
6. Deboa D, Borowiak KS, Ciechanowski K, Kurzejamska-Parafiniuk M. Zatrucie tiordazyną, czy skutek błędów terapeutycznych przyczyną zgonu trzyletniej dziewczynki? Arch Med Sadowej Kryminol 2002; LII: 111-119.
7. Gaulier JM, Sauvage FL, Pauthier H, Saint-Marcoux F, Marquet P, Lachatre G. Identification of Acepromazine in Hair: An Illustration of the Difficulties Encountered in Investigating Drug-facilitated Crimes. J Forensic Sci 2008; 53: 755-759.
8. Gąsiorowski K, Jaszczyszyn A. Fenotiazyny w paliatywnej terapii nowotworów. Onkol Pol 2008; 11: 161-172.
9. Griffiths C, Flanagan RJ. Fatal poisoning with antipsychotic drugs, England and Wales 1993-2002. J Psychopharmacol 2005; 196: 67-74.
10. Hydzik P, Gomółka E, Wilimowska J. Rozszerzone samobójcze zatrucie karbamazepiną i fenotiazynami. Przegł Lek 2007; 64: 304-307.
11. Jönsson A, Holmgren P, Ahlner J. Fatal intoxications in a Swedish forensic autopsy material during 1992-2002. Forensic Sci Int 2004; 143: 53-59.
12. Kleszczewska E, Hejza J. Charakterystyka farmakologiczna pochodnych fenotiazyny oraz kliniczne i farmaceutyczne znaczenie ich ilościowego oznaczenia. Farm Pol 2002; 58: 29-35.
13. Klys M, Rojek S, Klementowicz W, Bolechała F. Analiza włosów jako dokument terapii okskarbazepiną w śmiertelnym zatruciu lewomepromazyną. Przegł Lek 2004; 61: 414-418.
14. Kostowski W. Leki neuroleptyczne. W: Farmakologia. Podstawy farmakoterapii. Tom 2. Kostowski W, Herman ZS (red), Wydawnictwo Lekarskie PZWL; Warszawa, 2007; 108-132.
15. Kulikowska J, Nowicka J, Albert M, Celiński R, Grabowska T, Olszowy Z. Multidrug poisonings in the practice of the Department of Forensic Medicine of the Medical University of Silesia in Katowice. Probl Forensic Sci 2007; LXX: 147-153.
16. Mizuno Y, Sato K, Sano T, Kurihara R, Kojima T, Yamakawa Y i wsp. Identification and characterization of 17 phenothiazine compounds by capillary high-performance liquid chromatography/fast atom bombardment mass spectrometry. Legal Med 2002; 4: 207-216.
17. Morak-Młodawska B, Jeleń M. Nowe właściwości biologiczne neuroleptycznych fenotiazyn. Pol Merk Lek 2007; XXIII, 138: 459-461.
18. Mozrzymski JW. Farmakokinetyczny opis mechanizmu modulacji transmisji synaptycznej przez wybrane leki psychotropowe. Psychogeriatrics Pol 2006; 3: 235-236.
19. Nasiłowski W, Sybirska H, Gajdzińska H. Legal-Medical and Toxicological Evaluation of 18 Lethal Casus of Poisoning by Phenothiazine Derivatives. Z Rechtsmed 1974; 74: 293-299.
20. Polak P, Błądek J, Jakubowska I, Guenther B, Łukasik M. Identyfikacja oraz oznaczanie pochodnych fenotiazyny w surowicy krwi i moczu. IX Krajowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego, Szczyrk, Polska, 8-12 września 2008. Acta Toxicol 2008; 16 (suppl): P11.
21. Prandota J. Enzymy metabolizujące leki. W: Podstawy farmakogenetyki i farmakogenomiki w praktyce klinicznej. Prandota J, Urban & Partner; Wrocław, 2003; 56-78.
22. Puzanowska-Tarasiewicz H, Misiuk W, Starczewska B, Kuźmicka L. Applications of the extractive methods in chemical analysis of some psychotropic drugs. Acta Pol Pharm Drug Res 2009; 66: 107-113.
23. Rodda KE, Dean B, McIntyre I, Drummer OH. Brain distribution of selected antipsychotics in schizophrenia. Forensic Sci Int 2006; 157: 121-130.
24. Skrętkowicz J, Rychlik-Sych M. Polimorfizm cytochromu P450. Farm Pol 2008; 64: 61-72.
25. Szymańska J. Leki wywołujące zatrucia ostre. W: Podstawy toksykologii. Piotrkowski J (red), Wydawnictwo Naukowo-Techniczne; Warszawa, 2008; 356-383.

---

*Adres korespondencyjny:*

*Rafał Skowronek*

*Katedra i Zakład Medycyny Sądowej i Toksykologii Sądowo-Lekarskiej*

*Śląski Uniwersytet Medyczny*

*ul. Medyków 18, 40-752 Katowice*

*tel. 20-88-437, 438, 444, fax. 252-75-91, e-mail: rafal-skowronek@wp.pl*

---