

Praca oryginalna
Original paper

RAFAŁ SKOWRONEK¹, RAFAŁ CELIŃSKI², MAREK KRZYSTANEK³, MAŁGORZATA KORCZYŃSKA²,
JOANNA KULIKOWSKA², JOANNA NOWICKA², CZESŁAW CHOWANIEC²

**Zatrucia złożone pochodnymi fenotiazyny w praktyce
toksykologiczno-sądowej i ich implikacje kliniczne**

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

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

²Katedra i Zakład Medycyny Sądowej i Toksykologii Sądowo-Lekarskiej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

³Katedra i Klinika Psychiatrii i Psychoterapii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

STRESZCZENIE

Współcześnie, w czasach polifarmakoterapii, zatrucia mieszaninami dominują wśród przyczyn śmiertelnych zatruczeń ksenobiotykami. Niska świadomość interakcji pomiędzy lekami oraz lekami a alkoholem ma znaczący udział w tym niekorzystnym zjawisku. Do leków szczególnie niebezpiecznych należą neuroleptyki, w tym popularne pochodne fenotiazyny.

Celem pracy była analiza śmiertelnych zatruczeń złożonych (mieszanych) fenotiazynami w materiale Zakładu Toksykologii Sądowo-Lekarskiej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach w latach 1999-2008. Danymi do analizy były wyniki badań materiału biologicznego zabezpieczonego przysekcyjnie ze zwłok osób zmarłych w wyniku zatrucia lekami, lekami i narkotykami oraz lekami i alkoholem. Przypadki zatruczeń analizowano pod kątem: rodzaju fenotiazyn w badanym materiale, obecności innych leków, a także alkoholi i narkotyków oraz płci zmarłych. W naszym materiale zatrucia złożone fenotiazynami były najczęstszą przyczyną zatruczeń śmiertelnych tymi lekami. Osoby narażone: pacjenci, narkomani, alkoholicy muszą być stale edukowani co do prawidłowego dawkowania oraz możliwych interakcji z innymi lekami i etanolem. Nowym, szczególnie niepokojącym zjawiskiem jest wzbogacanie domowych przetworów słomy makowej (tzw. kompotów) prometazyną.

SUMMARY

Nowadays, complex poisonings with mixtures dominate among causes of fatal xenobiotic intoxications. Low consciousness of interactions between drugs, drugs and alcohol and drugs and narcotics has significant participation in this adverse occurrence. Especially dangerous drugs are neuroleptics, including phenothiazine-derivatives (PHD). The aim of this study was to analyze fatal complex 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 from corpses of persons poisoned by mixtures, were analyzed, including a kind of phenothiazine, the presence of alcohol and narcotics and sex of casualties. In our material the complex poisonings with phenothiazines were the most often cause of fatal intoxications with these drugs. People liable to poisonings: the patients, drug addicts, alcoholics have to be educated about proper use of phenothiazines and possible interactions all the time. New, worrying phenomenon is the practice of prometazin' addition to home-made poppy straw extracts ('compote').

Słowa kluczowe: zatrucie złożone, pochodne fenotiazyny, interakcje lekowe, narkomania

Key words: complex poisoning, phenothiazine-derivatives (PHD), drug interactions, drug addiction

WSTĘP

Współcześnie, w czasach polifarmakoterapii, zatrucia lekami dominują wśród przyczyn śmiertelnych intoksykacji ksenobiotykami (Kołowski i Wachowiak, 2000; Kulikowska i wsp., 2007). Niska świadomość interakcji pomiędzy lekami, lekami i alkoholem oraz lekami i narkotykami odgrywa dużą rolę w tym niekorzystnym zjawisku. Do leków szczególnie niebezpiecznych należą leki przeciwpsychotyczne, nazywane również neuroleptykami (Werbel i Rzewuska, 1996). Ich przedstawicielem są pochodne fenotiazyny, należące do grupy klasycznych neuroleptyków (Baldessarini i Tarazi, 2007).

Niektóre z fenotiazyn są uważane za bezpieczne, jednak nawet prometazyna – fenotiazyna, nie mająca działania neuroleptycznego, może powodować poważne skutki zatrucia, takie jak majaczenie i tachykardia (Page i wsp., 2009). Opisano również przypadek samobójczego zatrucia jedną z bezpieczniejszych pochodnych fenotiazyny – promazyną w połączeniu z triazolamem (Rossi i wsp., 2009) W grupie fenotiazyn najbardziej kardiotoxyczna jest tiorydazyna, zatrucie tym lekiem może zakończyć się śmiercią (Deboa i wsp., 2002).

Niniejsza praca jest kontynuacją naszego artykułu poświęconego śmiertelnym zatruciom prostym pochodnymi fenotiazyny, tzn. wyłącznie tymi lekami (Skowronek i wsp., 2010). Celem niniejszej pracy jest analiza śmiertelnych zatruc złożonych (mieszanych) pochodnymi fenotiazyny w materiale Katedry i Zakładu Medycyny Sądowej i Toksykologii Sądowo-Lekarskiej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach w latach 1999-2008.

METODY

Danymi do analizy były wyniki badań materiału biologicznego zabezpieczonego przysekcyjnie ze zwłok osób zmarłych w wyniku zatrucia lekami, lekami i narkotykami oraz lekami i alkoholem. W analizie toksykologicznej, zgodnie z rutynowym tokiem postępowania, wykorzystano techniki immunochemiczne, 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 β -blokerów.

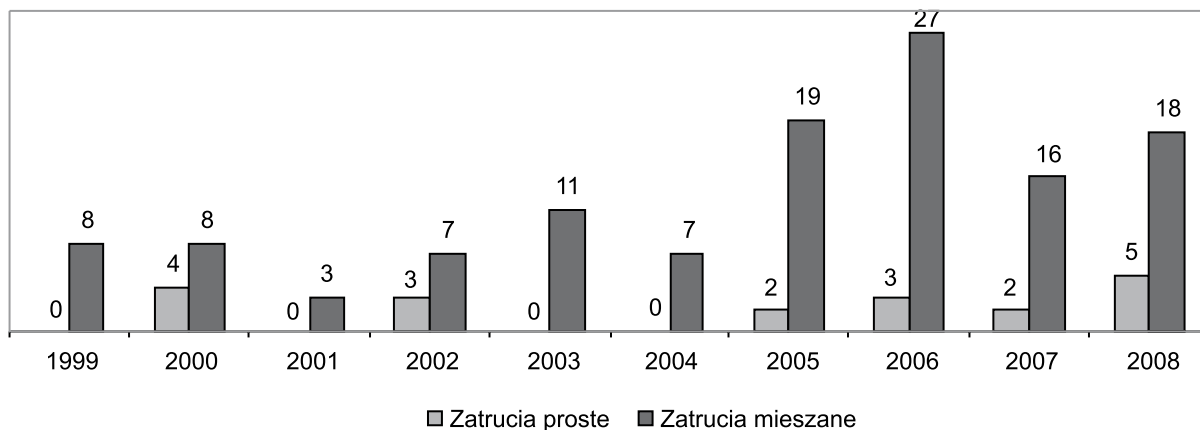
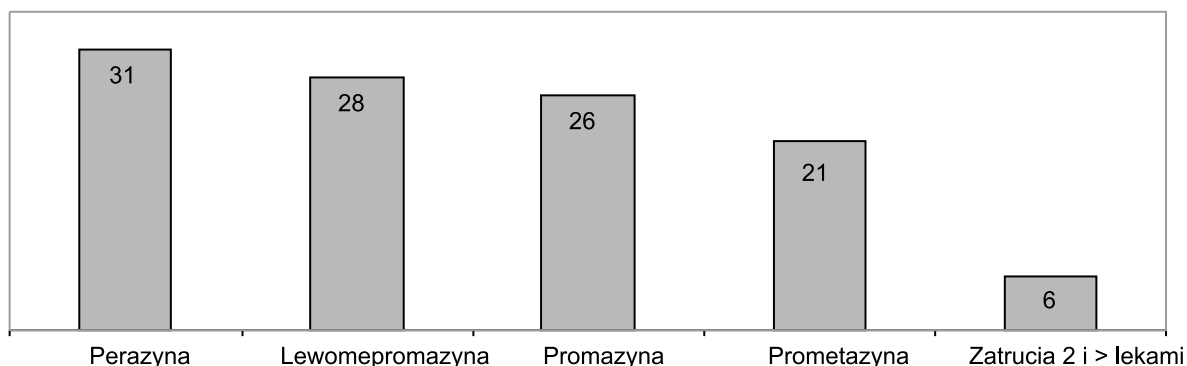
Alkohol oznaczono metodą chromatografii gazowej, techniką head-space, wykorzystując chromatograf gazowy Focus wyposażony w autosampler Triplus (Thermo Scientific), detektor płomieniowo-jonizacyjny (FID) oraz kolumnę kapilarną Rtx-BAC2 30 m x 0,53 mm x 2,0 μ m (Restek). Gazem nośnym był hel – przepływ 5 ml/min. Aparat pracował w następujących warunkach: temperatura dozownika 200°C, temperatura detektora 250°C, program temperaturowy pieca: 45°C (5 min), 45–80°C (10°C/min), 80°C (1 min). Jako standard wewnętrzny zastosowano alkohol t-butyłowy.

W oparciu o dostępną dokumentację przypadki zatruc analizowano pod kątem: rodzaju fenotiazyn w badanym materiale, obecności innych leków, a także alkoholi i narkotyków oraz płci zmarłych.

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 124 złożone (87 %) i 19 prostych (13 %). Rozkład zatruc w poszczególnych latach przedstawiono na rycinie 1. Wśród śmiertelnych ofiar zatruc złożonych było 82 mężczyzn i 42 kobiety (stosunek M:K wynosił prawie 2:1).

W badanym materiale biologicznym wykryto sześć rodzajów pochodnych fenotiazyny (rycina 2.). Najczęściej była to perazyna, następnie lewomepromazyna, promazyna i prometazyna, która zasługuje na szczególną uwagę, ze względu na częste współwystępowanie z opiatami (tabela 1.). W sześciu przypadkach stwierdzono obecność dwóch lub więcej pochodnych fenotiazyny w następujących kombinacjach: lewomepromazyna + chlorpromazyna + tiorydazyna, lewomepromazyna + chlorpromazyna + promazyna oraz lewomepromazyna + perazyna/prometazyna/tiorydazyna. W dwunastu przypadkach na podstawie dostępnej dokumentacji nie udało się ustalić rodzaju stwierdzonej fenotiazyny.

Rycina 1. Śmiertelne zatrucia pochodnymi fenotiazyny w latach 1999-2008**Rycina 2.** Rodzaj pochodnej fenotiazyny w śmiertelnym zatruciu złożonym**Tabela 1.** Charakterystyka śmiertelnych zatruc złożonych prometazyną

Rodzaj mieszaniny z prometazyną	Liczba przypadków
inne leki	5
opiaty i etanol	4
opiaty	2
opiaty i inne leki	2
inne leki i etanol	2
opiaty, amfetamina i etanol	2
etanol	1
kannabinole i inne leki	1

Tabela 2. Leki stwierdzone w przypadkach śmiertelnych zatruc złożonych pochodnymi fenotiazyny

Rodzaj leku	Liczba przypadków
bnzodiazepiny	25
leki przeciwdepresyjne	21
leki przeciwpsychotyczne	10
beta-blokery	10
nieopiodowe leki przeciwzapalne	9
karbamazepina	6
hydroksyzyna	4

W analizowanym okresie stwierdzono siedemdziesiąt jeden przypadków zatruc złożonych, w których obok fenotiazyn wykazano obecność innych leków (57%). W około 49% innym lekom towarzyszył alkohol etylowy. Rodzaje wykrywanych leków przedstawiono w tabeli 2. Najczęściej stwierdzano obecność benzodiazepin, leków przeciwdepresyjnych oraz innych leków przeciwpsychotycznych.

Alkohol etylowy towarzyszył fenotiazynom w 59 przypadkach (w tym w 35 stwierdzono obecność leków

z innych grup). Zakres stężeń we krwi mieścił się w szerokim zakresie 0,2-3,3 %, natomiast w moczu w 0,3-4 %. Śmiertelne zatrucia złożone pochodnymi fenotiazyn i alkoholem scharakteryzowano w tabeli 3.

Obecność narkotyków wykazano w 18 przypadkach (w połowie z nich obecny był również alkohol). Najczęściej stwierdzano opiaty i amfetaminę (tabela 4.). Warto zwrócić uwagę, iż substancje psychoaktywne z grupy opiatów były obecne w ok. 53 % zatruc prometazyną (tabela 1.).

Tabela 3. Charakterystyka śmiertelnych zatruc złożonych pochodnymi fenotiazyny i alkoholem

Rodzaj mieszaniny	Liczba zatruc	% udział w zatruciach złożonych	Zakres stężeń we krwi [%o]	Zakres stężeń w moczu [%o]
fenotiazyny + etanol	24	19%	0,3 – 3,3	1 – 3,5
fenotiazyny + leki + etanol	35	28%	0,2 – 3,3	0,3 – 4

Tabela 4. Charakterystyka śmiertelnych zatruc złożonych pochodnymi fenotiazyny i narkotykami

Rodzaj mieszaniny z fenotiazynami	Liczba przypadków
opiaty i etanol	4
opiaty	3
opiaty, amfetamina i etanol	2
amfetamina i etanol	2
LSD i inne leki	1
amfetamina, kannabinole i inne leki	1
amfetamina	1
amfetamina i etanol	1
kannabinole	1
opiaty i metadon	1
metadon, PMA, PMMA i etanol	1

OMÓWIENIE

W poprzednim artykule wykazaliśmy, że zatrucia proste fenotiazynami mogą stanowić problem interpretacyjny i opiniodawczy (Skowronek i wsp., 2010). Często jeszcze bardziej problematyczne okazują się zatrucia złożone, zwłaszcza w przypadku stwierdzenia obecności kilku ksenobiotyków w niskich stężeniach (Kłys i wsp., 2001).

Podczas dochodzenia przyczyny śmierci na skutek zatrucia mieszaniną, na plan pierwszy wysuwają się niekorzystne skutki interakcji między zawartymi w niej ksenobiotykami: lekami, alkoholem i narkotykami, a także zanieczyszczeniami, które można znaleźć we wszystkich tych grupach (mogą one zmniejszać lub zwiększać ich toksyczność). W każdym przypadku konieczna jest więc pełna analiza toksykologiczna materiału biologicznego (Szukalski, 2001).

Problem zanieczyszczeń oraz sfałszowanych produktów często jest niedoceniany (Soja i wsp., 2000). Skład leków nabytych w miejscach nielegalnej dystrybucji nierzadko istotnie różni się od deklarowanego

(Fijałek i Sarna, 2009). Podobna sytuacja istnieje w przypadku narkotyków, np. produkt reklamowany jako ekstazy, może zamiast MDMA (3,4-metylenodiodksymetamfetaminy) zawierać inną, znacznie bardziej toksyczną pochodną amfetaminy: PMA (parametoksyamfetaminę) lub PMMA (parametoksymetamfetaminę) (Ptaszyńska-Sarosiek i wsp., 2009). Substancje te wykryliśmy w jednym przypadku zatrucia złożonego z fenotiazynami. Również alkohol etylowy nabywany z nielegalnego źródła może w różnym stopniu zawierać domieszki alkoholi niekonsumpcyjnych – tzw. zamienników alkoholu etylowego (kongenerów etanolu) (Buszewicz i wsp., 2007; Nowicka i wsp., 2010).

Wrażliwość organizmu na ksenobiotyki jest związana z genetycznie uwarunkowanym profilem metabolizmu leków (polimorfizmami enzymów metabolizujących i współpracujących), stanem zdrowia organizmu, a także czynnikami środowiskowymi (Coleman, 2005). Znaczenie polimorfizmu oraz podatność na indukcję i inhibicję cytochromów P450 (w przypadku fenotiazyn głównie CYP2D6) – enzymów I fazy metabolizmu omówiono w poprzedniej pracy. Obecnie coraz bardziej docenia się znaczenie, tzw. transporterów ksenobiotyków (III faza metabolizmu), które regulują przechodzenie leków do danego kompartmentu ustroju i mogą mieć znaczenie w przypadku zatrucia (Fricker, 2009).

Upowszechnienie fentiazyn w latach 70. XX wieku w leczeniu ambulatoryjnym wiązało się ze wzrostem intoksykacji tymi lekami, w tym zatruc złożonych (Barry i wsp., 1973). Objawy zatrucia fenotiazynami są konsekwencją ich działania cholinolitycznego, alfa-adrenolitycznego, kardiotoksycznego oraz blokowania układu nigrostriatalnego (działań pozapiramidowych). W ostrych przypadkach zatruc opisywano również tachypnoe, jak również paradoksalne zwężenie źrenic (Barry i wsp., 1973). W przypadku zatruc złożonych z udziałem fenotiazyn może dochodzić do sumowania się objawów niepożądanych i groźnych interakcji.

Spośród narkotyków stosowanych równoległe z fenotiazynami najczęściej stwierdzano opiaty i amfetaminę. Jest to zgodne z dominującym opiatowo-amfetaminowym profilem polskiego narkomana (Soja i wsp., 2003). Chcielibyśmy zwrócić szczególną uwagę na współwystępowanie prometazyny i opiatów w dziesięciu przypadkach. Jest to związane z niepokojącym zjawiskiem wzbogacania domowych przetworów słomy makowej (tzw. kompotów, polskiej heroiny) prometazyną (dostępną w postaci preparatów: Diphergan, Polfergan, Promethazine). Narkomani stosują tę fenotiazynę celem spotęgowania

Rycina 3. Rozległe owrzodzenie uda po iniekcjach narkotyków opiatowych z prometazyną (dzięki uprzejmości dra Marka Beniowskiego)



efektu odurzającego, ułatwienia przyjęcia narkotyku w iniekcji dożylniej lub domięśniowej i zmniejszenia efektów ubocznych przyjętego narkotyku (prometazy-na posiada działanie cholinolityczne, przeciwhistaminowe i przeciwwymiotne). Niestety jest to związane ze znacznie większą toksycznością i ryzykiem depresji ośrodka oddechowego, co zostało udowodnione na modelu zwierzęcym (Albert i wsp., 2007a, 2007b, 2008). Powtarzane iniekcje mikstury narkotyków opiatowych z prometazyną mogą prowadzić do rozległych owrzodzeń skóry, najczęściej kończyn dolnych (rycina 3.).

WNIOSKI

1. W naszym materiale zatrucia złożone fenotiazynami były najczęstszą przyczyną zatrucić śmiertelnych tymi lekami.

2. Szczególnie narażeni na zatrucia są: pacjenci leczenia psychiatrycznie, alkoholicy i narkomani, dlatego też w tych grupach wskazany jest nacisk na profilaktykę łącznego przyjmowania różnych ksenobiotyków.

3. Alkohol etylowy był stwierdzany w połowie zatrucić mieszaninami fenotiazyn i innych leków oraz fenotiazyn i narkotyków, dlatego też szczególnie istotne praktycznie jest uświadamianie ryzyka związanego z brakiem abstynencji podczas leczenia.

4. Nowym, niepokojącym zjawiskiem jest wzbogacanie domowych przetworów słomy makowej (tzw. kompotów, polskiej heroiny) prometazyną.

5. Wykrycie pochodnych fenotiazyny w materiale biologicznym w żadnym przypadku nie zwalnia z analizy toksykologicznej w kierunku innych ksenobiotyków.

PIŚMIENNICTWO

1. Albert M. Wpływ prometazynej zawartej w przetworach słomy makowej na stężenie narkotyków w wybranych narządach szczurów. Praca doktorska 2007; Śląska Akademia Medyczna w Katowicach.
2. Albert M, Olszowy Z, Celiński R, Kulikowska J. Interactions between promethazine and opium alkaloids based on experiments carried out in a rat model. *Probl Forensic Sci* 2007; 70: 135-146.
3. Albert M, Olszowy Z, Celiński R, Kulikowska J. Wpływ prometazynej zawartej w przetworach ze słomy makowej na stężenie narkotyków opium w wybranych narządach szczura – ocena w oparciu o wyniki uzyskane w doświadczeniu 28-dniowym. IX Krajowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego, Szczyrk, Polska, 8-12 września 2008. *Acta Toxicol* 2008; 16 (suppl): P1.
4. Baldessarini RJ, Tarazi FI. Farmakoterapia psychoz i manii. W: Farmakologia Goodmana & Gilmana. Tom 1. Brunon LL, Lazo JS, Parker KL (red), Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2007; 479-522.
5. Barry D, Meyskens FL Jr, Becker CE. Phenothiazine poisoning. A review of 48 cases. *Calif Med* 1973; 118: 1-5.
6. Buszewicz G, Teresiński G, Bańka K, Mądro R. Ocena przydatności diagnostycznej współczynnika β -hydroksymaślan/acetone w sądowo-lekarskiej diagnostyce nagłych zgonów. *Arch Med Sądowej Kryminol* 2007; 57, 289-293.
7. Coleman MD. Factors Affecting Drug Metabolism. W: Human Drug Metabolism: An Introduction. Coleman MD, John Wiley & Sons, West Sussex, 2005; 131-162.
8. Deboa D, Borowiak KS, Ciechanowski K, Kurzejamska-Parafiniuk M. Zatrucie thiorydazyną z powodu błędu medycznego przyczyną śmierci trzyletniej dziewczyny. *Arch Med Sądowej Kryminol* 2002; 52: 111-119.
9. Fijałek Z, Sarna K. Falszowanie leków i inne przestępstwa farmaceutyczne. *Problemy Kryminalistyki* 2009; 263: 5-11.
10. Fricker G. Biological Membranes and Drug Transport. W: Transporters as Drug Carriers: Structure, Function, Substrates. Ecker G, Chiba P (red), Wiley-VCH, Weinheim, 2009; 231-262.
11. Klys M, Bystrowska B, Bujak-Giżycka B, Nowak G. Significance of toxic interactions in medicolegal evidence. Complex fatal poisoning with drugs of abuse in the material of the Chair of Forensic Medicine, Collegium Medicum, Jagiellonian University in Kraków. *Pol J Pharmacol* 2001; 53: 653-658.
12. Kołowski J, Wachowiak R. Rozmiary i skutki nadużywania środków psychoaktywnych w kazuistyce Zakładu Medycyny Sądowej AM w Poznaniu w latach 1990-1999. *Arch Med Sądowej Kryminol* 2000; 50(suppl. 1): 63-69.
13. 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; 70: 147-153.
14. Nowicka J, Kulikowska J, Chowaniec Cz, Grabowska T, Celiński R, Korczyńska M i wsp. Medicolegal and toxicological aspects of isopropanol levels in post-mortem material. *Probl Forensic Sci* 2010; 82: 191-199.
15. Page CB, Duffull SB, Whyte IM, Isbister GK. Promethazine overdose: clinical effects, predicting delirium and the effect of charcoal. *QJM* 2009; 102: 123-131.
16. Ptaszyńska-Sarosiek I, Wardaszka Z, Sackiewicz A, Okłota M, Niemcunowicz-Janica A. Przypadki śmiertelnych zatrucić p-metoksamfetaminą (PMA) w materiale Zakładu Medycyny Sądowej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. *Arch Med Sądowej Kryminol* 2009; 59: 190-193.
17. Rossi R, De Giorgio F, Benucci G, Oliva A, Fucci N. Acute intoxication by triazolam and promazine: a case report. *Med Sci Law* 2009; 49: 65-68.

18. Skowronek R, Celiński R, Krzystanek M, Korczyńska M, Kulikowska J, Nowicka J i wsp. Zatrucia proste pochodnymi fenotiazyny w praktyce toksykologiczno-sądowej i ich implikacje kliniczne. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2010; 1: 23-28.
19. Soja A, Albert M, Sybirska H. Doświadczenia Katedry Medycyny Sądowej w Katowicach z badań nad jakością narkotyków z nielegalnego obrotu. *Arch Med Sądowej Kryminol* 2000; 50 (suppl. 1), 83-88.
20. Soja A, Celiński R, Kulikowska J, Albert M, Sybirska H. Ocena zatruc śmiertelnych w narkomanii na podstawie praktyki analityczno-toksykologicznej Katedry Medycyny Sądowej Śląskiej Akademii Medycznej w latach 1996- 2002. *Arch Med Sądowej Kryminol* 2003; 53: 33-38.
21. Szukalski B. Analiza środków psychoaktywnych w materiale biologicznym. *Alkoholizm i Narkomania* 2001; 1: 151-163.
22. Werbel L, Rzewuska M. Leki neuroleptyczne. W: *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna*. Kostowski W, Pużyński S (red), Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 1996; 307-389.

Adres korespondencyjny:

Rafał Skowronek

Katedra i Zakład Medycyny Sądowej i Toksykologii Sądowo-Lekarskiej

Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

ul. Medyków 18

40-752 Katowice

tel. 20-88-437, 438, 444, fax 252-75-91,

e-mail: rafal-skowronek@wp.pl
