

Katarzyna Galer, Maciej Krzyżanowski

Przypadek śmiertelnego zatrucia tramadolem w przebiegu interakcji z innymi lekami

Death attributed to the toxic interaction of tramadol and other drugs

Z Katedry i Zakładu Medycyny Sądowej AM w Gdańsku

Kierownik: dr hab. Z. Szczerkowska - profesor AM

W pracy przedstawiono przypadek zgonu 37-letniego mężczyzny sekcjonowanego w Zakładzie Medycyny Sądowej Akademii Medycznej w Gdańsku. Przedmiotem analizy chemiczno-toksykologicznej były próbki płynów ustrojowych (krew, moczu) oraz fragmenty wątroby, nerki, mózgu pobranych w czasie sekcji zwłok. W badaniach jakościowych wykorzystano metody: TLC, GC-FID, GC-MS. Stężenie wykrytego leku we krwi wynosiło 1,7 ng/ml, a w moczu 15,5 μ g/ml.

In this paper the authors presented the case of a 37-year old deceased investigated at the Department of Forensic Medicine of the Medical University of Gdańsk. The subject of chemo-toxicological analysis were blood and urine samples as well as specimens collected from the liver, kidney and brain during autopsy. TLC, GC-FID, GC-MS were used as diagnostic tools. The determined tramadol concentration was 1,7 μ g/ml in the blood and 15,5 μ g/ml in the urine.

Słowa kluczowe: tramadol, zatrucie, materiał sekcyjny

Key words: tramadol, intoxication, postmortem material

WSTĘP

Tramadol (Tramal, Ultram) jest lekiem zaliczonym do słabych opioidów drugiego szczebla drabiny WHO, obecnie najszerzej stosowanym w leczeniu bólu przewlekłego o umiarkowanym natężeniu. Historia tramadolu jest dość niezwykła i sięga lat 60-tych, kiedy to badano ten lek pod względem przydatności jako środka przeciwskurczowego i antyalergicznego. W trakcie tych badań przypadkowo odkryto jego własności przeciwbólowe podobne do morfiny. Jednak zarejestrowany został dopiero w 1973 r w Niemczech, 1994 r w Wielkiej Brytanii,

a rok później w USA (8). Lek ten charakteryzuje się podwójnym, złożonym mechanizmem zjawienia przeciwbólowego podobnego do morfiny oraz dominującym mechanizmem nieopiodowym (zbliżony do amitryptyliny). Polega on na zahamowaniu wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny w synapsach zstępującego układu kontroli bólu rdzenia kręgowego a działając jako agonista opiodowy ma powinowactwo do receptora opiodowego typu μ (4-6, 11). Przeciwbólowo działa 5-10-krotnie słabiej niż morfina; działa również przeciwkaszlowo. Powinowactwo do receptora opiodowego ma 10 razy słabsze niż kodeina i 6000 razy słabsze niż morfina. Działanie przeciwbólowe rozpoczyna się 20-30 min po podaniu doustnym i utrzymuje się przez 4-6 h. Maksymalne stężenie we krwi osiąga się po ok. 2 h. Tramadol jest metabolizowany w wątrobie, a wydalany jest przez nerki w 90% i w 10% z żółcią (10, 11). Może być również podawany doodbytniczo i dożylnie.

Lek ten może wywoływać objawy niepożądane, m.in. zawroty i bóle głowy, nudności, wymioty, suchość w ustach, pocenie się, zmęczenie, problemy z koordynacją, zaczerwienienie skóry. W przypadku przedawkowania może doprowadzić do zaburzeń oddechowo-krążeniowych, drgawek i śpiączki (3). W dawkach leczniczych tramadol nie wywołuje objawów charakterystycznych dla innych opiodów, jak: depresja ośrodka oddechowego, zaparcie, zaburzenia mikcji. Dawki stosowane u dorosłych wynoszą od 25-75 mg (maks. do 100 mg). W przypadku leku podawanego w kroplach 1 ml leku jest tożsamy z dawką 100 mg. Maksymalna dawka wynosi 400 mg na dzień (4, 6). Lek szczególnie ostrożnie powinien być podawany pacjentom z chorobą wieńcową i po zawale serca.

Wg danych literaturowych stężenie terapeutyczne tramadolu w osoczu krwi wynosi 0,1-0,77 pg/ml. Nie znaleziono stężeń toksycznych i śmiertelnych (5, 7, 12).

OPIS PRZYPADKU

Zwłoki 37-letniego mężczyzny ujawniono w toalecie budynku, w którym pracował. Przy denacie znaleziono strzykawkę z niewielką zawartością jasnoczerwonej substancji oraz igły jednorazowe. W biurku denata znaleziono butelkę o pojemności 96 ml z dozownikiem kroplowym zawierającą Tramadol (opakowanie fabryczne - Tramal, Polpharma), pojemnik po kliszy fotograficznej zawierający białe podłużne tabletki dzielone na połówki z naklejonym na opakowaniu napisem odręcznym: Oxycardil 120 oraz butelkę o pojemności 40 ml, ze szkła bursztynowej barwy, oklejoną nalepką z opisem składu, zawierającą bezbarwny płyn. W skład płynu miały wchodzić: luminal, kofeina, papaweryna, kodeina, novalgin, spirytus i woda destylowana (skład został wydrukowany na białym kawałku papieru przy użyciu drukarki laserowej; umieszczono również dawkowanie leku, a brak było oznaczeń aptecznych).

Na szyi, obu zgięciach łokciowych i powierzchni grzbietowej prawej ręki widoczne były ślady po różnoczasowych wkluceniach.

Podczas sekcji zwłok z odchyleniem od stanu prawidłowego stwierdzono jedynie średniego stopnia zaawansowania miażdżycę tętnic, w tym tętnic wieńcowych

serca. Badaniem histopatologicznym wycinków pobranych w czasie sekcji zwłok z narządów wewnętrznych stwierdzono m.in.: w płucach - obecność makrofagów z jasnobrazowym pyłem w dość licznych pęcherzykach płucnych z licznymi niewielkimi histocytno-nabłonkowatymi ziarninami, w sercu niewielką starą blizną z przerostem miokardiocytów w jej sąsiedztwie oraz w ścianie pojedynczych średnich tętnic wieńcowych ogniska miażdżycy w okresie rozwoju; w narządach miękkich stwierdzono przekrwienie.

Z wywiadu uzyskanego od żony oraz z dokumentacji lekarskiej było wiadomo, iż u zmarłego stwierdzono za życia i leczono chorobę nadciśnieniową i hipercholesterolemię. W dostępnej dokumentacji nie natrafiono na ślad przepisania znalezionych przy nim leków, a także nie znaleziono konieczności stosowania silnego środka przeciwbólowego jakim jest tramadol.

MATERIAŁ I METODY

Do badań chemiczno-toksykologicznych pobrano próbę krwi i moczu oraz wycinki wątroby, nerki, mózgu, a także zabezpieczone w miejscu znalezienia zwłok: igłę, strzykawkę oraz leki.

Badania przeprowadzono używając sprawdzonego szkła i odczynników chemicznych, równolegle analizując próby ślepe i kontrolne.

W płynach ustrojowych zbadano zawartość alkoholu etylowego metodą chromatografii gazowej (GC) i enzymatyczną (ADH). Metodą immunofluorescencji w świetle spolaryzowanym (FPIA) używając testów i aparatu TDx f-my Abbott przeprowadzono analizę wstępną moczu. Zastosowano testy wykrywające: barbiturany, amfetaminę/metamfetaminę, kannabinoles, opiaty, benzodiazepiny, trójcykliczne antydepresanty oraz kokainę i jej metabolity.

Fragmety tkanek oraz płyny ustrojowe poddano rutynowym procesom przygotowania, a następnie poddano ekstrakcji eterowo-kwaśnej oraz mieszaniną dichlorometan-izopropanol (85+15) ze środowiska alkalicznego, na kolumnach Extrelut f-my Merck. Uzyskane ekstrakty organiczne, po wzbogaceniu przez odparowanie rozpuszczalników, przeniesiono ilościowo do małej, ściśle określonej ilości 96% alkoholu etylowego.

Podczas analizy jakościowej ekstraktów alkoholowych wykorzystano metodę chromatografii cienkowarstwowej (TLC) na gotowych płytkach z żelazem krzemionkowym (Kieselgel 60 F₂₅₄) f-my Merck. Do rozwijania chromatogramów używano następujących mieszanin rozpuszczalników: chloroform-izopropanol-amoniak 25% 9+9+2, octan etylu- metanol-amoniak 25% 85+10+5, benzen-dioksan-etanol-amoniak 25% 50+40+5+5, chloroform-aceton 4+1, benzen-aceton-eter etylowy-amoniak 25% 4+6+1+0,5 oraz cykloheksan-aceton 4+5, chloroform-metanol 9+1, amoniak-metanoi 100+1,5. Chromatogramy wywoływano stosując promieniowanie UV 254 i 366 nm, roztw. azotanu rtęciowego, chlorku żelazowego, jodoplatynianu potasowego/H⁺, odcz. Lugola, Dragendorffa, FPN, Brattona-Marshala. Równolegle analizowano wzorcowe roztwory pochodnych kwasu salicylowego, barbiturowego, ksantyny, pirazolonu, fenotiazyny, benzodiazepiny, morfiny oraz trójcyklicznych antydepresantów oraz tramadolu.

Identyfikację wykrytych leków potwierdzono metodą chromatografii gazowej z detektorem pło nieniowo-jonizacyjnym (GC-FID) lub metodą chromatografii gazowej ze spe' trometrem masowym (GC-MSD) zastosowaną do ekstraktów alkoholowych.

Igły, jednorazową strzykawkę, płyn z butelki oraz tabletki poddano ekstrakcji etanolem. Do analizy zawartości wykorzystano GC-MS.

Analizę ilościową i jakościową, potwierdzającą obecność wykrytych w/w metodami leków przeprowadzono metodą chromatografii gazowej używając chromatografu Focus GC f-my ThermoFinnigan, detektor FID, kolumna Rtx - 5 Sil MS (30 m, 0,25 mm, 0,25 u.m); Temp. detektora 300°C, temperatura dozownika - 300°C, temperatura pieca - programowana: 230°C do 300°C (4°C/min.), gaz nośny - wodór, przepływ 1,5 ml/min. Jednocześnie analizowano roztwory wzorców wykrytych związków.

WYNIKI

Analiza zawartości igły i strzykawki znalezionej przy denacie wykazała obecność tramadolu; obecności innych leków nie stwierdzono. Lekiem przechowywanym w pudełku po kłisy fotograficznej zgodnie z opisem okazał się diltiazem (Oxycardil). Skład płynu w buteleczce aptecznej w większości został potwierdzony. Oznaczono w nim jakościowo: kofeinę, kodeinę, luminal i fenazocynę; nie potwierdzono obecności w nim papaweryny i novalginy.

Tabela I. Wyniki badań ilościowych uzyskane metodą chromatografii gazowej
Table I. Results of quantitative examinations obtained by gas chromatography.

Materiał badany Materiał examined	Tramadol Lig/ml ; Lig/g	Kofeina Caffeine Lig/ml; Lig/g	Kodeina Codeine ng/ml; µg/g	Fenobarbital Phenobarbital ng/ml; µg/g	Diltiazem Diltiazem ng/ml ; µg/g
Krew Blood	1,7	1,5	-	-	-
Mocz Urine	15,5	8,2	-	4,4	0,01
Wątroba Liver	2,0	-	ślady tracę	-	-
Nerka Kidney	11,2	0,4	-	-	0,01
Mózg Brain	4.6	1,5	0,7	-	-

- nie wykryto, non detected

Przeprowadzone wielokierunkowe badania chemiczno-toksikologiczne materiału biologicznego (krew, mocz, nerka, wątroba i mózg), pobranego podczas sekcji zwłok denata, wykazały w nim obecności tramadolu, kofeiny,

kodeiny, fenobarbitalu (luminal) i diltiazemu o stężeniach podanych w tabeli 1. oraz wykazały we wszystkich próbkach obecność metabolitów tramadolu. W analizowanym materiale biologicznym nie stwierdzono fenazocyny.

W badanych próbkach krwi i moczu nie stwierdzono obecności alkoholu etylowego.

DYSKUSJA

Tramadol używany jest w terapii silnych i średnio silnych bólów ostrych i przewlekłych różnego pochodzenia. Według literatury zarówno tolerancja jak i uzależnienie psychiczne oraz działanie euforyzujące nie stanowią klinicznie istotnych problemów (11). Jednakże Albert i współpracownicy (1), a także Borowiak z zespołem (2) donoszą o ograniczeniach leczniczych tramalu ze względu na możliwość wystąpienia podwyższonej tolerancji, a także uzależnienia przy długotrwałej kuracji. Przyjmowanie tramalu w celach niemedycznych przez osoby uzależnione od leków pociąga za sobą konieczność zwiększania dawek leku, lub zażywanie innych środków o działaniu psychotropowym. Takie praktyki pociągają za sobą wysokie wystąpienia silnego efektu toksycznego jako wyraz interakcji przyjętych substancji (1, 2).

W dalszych rozważaniach pominięto wpływ diltiazemu, ze względu na wykrycie jedynie śladowych jego ilości w moczu i nerce denata.

Przedstawiony powyżej przypadek wg. autorów niniejszego tekstu, klasyfikuje się właśnie do grupy zgonów spowodowanych uzależnieniem od leków, pomimo stosunkowo małego niebezpieczeństwa takiej zależności w odniesieniu do tramalu.

Analiza chemiczno-toksikologiczna tramalu nie jest łatwa, ze względu na jego przemiany metaboliczne w organizmie żywym, głównie w kierunku utleniania oraz O- i N-demetylacji do N-desmetylotramalu i mono-O-desmetylotramalu, które wykazują wyższą aktywność farmakologiczną od leku wyjściowego, a także rozpad w zwłokach (1, 2, 8, 9, 10). Ponieważ nasze możliwości analityczne ograniczone są do oznaczenia ilościowego niezmienionej formy leku, wspomniamy tylko, iż jakościowo udało się potwierdzić obecność N-desmetylotramalu we wszystkich badanych próbkach biologicznych.

Z uwagi na fakt, iż powstałe podczas metabolizmu produkty przemiany tramadolu wykazują wyższą aktywność farmakologiczną aniżeli lek wyjściowy, jego stężenie we krwi było wyższe niż terapeutyczne oraz istniała możliwość synergicznego działania z kofeiną i kodeiną, a także współdziałana wcześniej spożytych barbituranów (Luminal), przyjęto jako przyczynę zgonu JŚ zatrucie tramadolem i powyższymi lekami w mechanizmie synergizmu addycyjnego.

W analizowanym przypadku zwraca również uwagę fakt, iż któryś z płynnych ksenobiotyków został wprowadzony dożylnie (o czym świadczą ślady wkluc w zgięciach łokciowych oraz znalezione przy zwłokach igły i strzykawki) mimo braku formy tych leków fabrycznie przeznaczonych do iniekcji.

PIŚMIENNICTWO

I. Albert M., Kulikowska J., Soja A., Sybirska H.: Badania chemiczno-toksykologiczne materiału ze zwłok w przypadku nagłego zgonu osoby uzależnionej. Arch. Med. Sąd. Krym., 1997, 47, 1, 63-69. - 2. Borowiak K., Jarmołowicz Z., Wolski S.: Kompleksowa analiza toksykologiczna Trodonu. Arch. Med. Sąd. 1993: 43, 4, 277-282. -3. Borowiak K., Wolski S., Jarmołowicz Z., Kurzejamska M.: Analiza chemiczno-toksykologiczna Trodonu. Post. Med. Sąd. I Kryminol., 1995, Tom II, s. 341-351. - 4. Dayer P., Desmeules J., Collart L: Pharmacology of tramadol, Drugs, 1997, 53, Suppl 2, 18-24. - 5. Goeringer K.E., Logan B.K.: Christian G.D.: Identification of tramadol and its metabolites in blood from drug-related deaths and drug-impaired drivers. J Anal Toxicol. 1997, Nov-Dec; 21(7), 529-37. - 6. Kotlińska-Lemieszek A., Łuczak J.: Analgetyki nieopiodowe i opiodowe stosowane w leczeniu bólu nowotworowego, Nowa Medycyna - Ból i Opieka Paliatywna 1999, 1, 8. - 7. Lechowicz W.: Complex intoxication by tramadol and tianeptine: a case report. Problems of Forensic Sciences, Wydawnictwo Instytutu Ekspertyz Sądowych, Kraków, 2000, 44, 130-135. - 8. Levine B., Ramcharitar V., Śmiałek J. E.: Tramadol distribution in four postmortem cases, Forensic Sci. Int., 1997, 86, 43-48. - 9. Michaud, M. Augsburg, N. Romain, C. Giroud, P. Mangin: Fatal overdose of tramadol and alprazolam, Forensic Sci. Int., 105, 185-189, 1999. -10. Moffat A. C., Jackson J. V., Moss M. S., Widdop B.: Clarke's isolation and identification of drugs in pharmaceuticals, body fluids, and post-mortem material. II edition, The Pharmaceutical press, Londyn, 1986.

II. Podlewski J.K., Chwalibogowska-Podlowska A.: Leki współczesnej terapii, wydanie XV, wyd Fundacji PB Buchnera, Warszawa, 2001. - 12. Winek C. L., Wahba W. W., Winek Jr. C. L., Balzer T. W.: Drug and chemical blood - level data 2001, Forensic Sci. Int., 2001, 122, 107-123.

Adres pierwszego autora
Katedra i Zakład Medycyny Sądowej AM
ul. M. Skłodowskiej-Curie 3a
80-210 Gdańsk

Tomasz Konopka

Śmiertelne obrażenia w wyniku nadziania się na ostre przedmioty

Lethal injuries caused by sharp tools

Z Katedry i Zakładu Medycyny Sądowej CM UJ
Kierownik: prof. dr hab. F. Trela

Przedstawiono dwa niezwykle przypadki śmiertelnego nadziania się na ostry przedmiot-uderzenia pośladkami o szklane drzwi z przebiciem tętnicy biodrowej oraz upadku na ostrą rękojeść obcęgow niesionych w kieszeni, z przebiciem serca.

Two interesting cases of fatal impactment on a sharp object were described. Firstly a fall through a glass door, buttocks first and piercing the iliac artery, and a case of falling onto a sharp handle of a pair of pliers carried in the pocket with the subsequent piercing of the heart.

Słowa kluczowe: rany klute, nieszczęśliwe wypadki

Key words: stab wounds, fatal accidents

Skutkiem przypadkowego kontaktu ciała z ostrym przedmiotem, są najczęściej rany cięte samych tylko powłok ciała, co jednak również może być niebezpieczne dla życia. Skutek śmiertelny mogą spowodować nawet niezbyt głębokie rany miejsc, w których tuż pod skórą przebiegają naczynia tętnicze. Zdecydowanie najbardziej niebezpiecznym rodzajem ostrego narzędzia, jest szkło pod wszelkimi postaciami. W ramach III Łódzkiego Sympozjum „Przestępstwa przeciwko życiu” zespoły z kilku zakładów medycyny sądowej, zaprezentowały w sumie kilkadziesiąt przypadków śmiertelnych obrażeń od rozbitego szkła, najczęściej okiennego, ale także pochodzącego z butelek czy szklanek. Przyczyną zgonu w tych przypadkach jest najczęściej wykrwawienie z leżących powierzchownie tętnic - szyjnych, ramiennych, podkolanowych, rzadziej zator powietrzny serca.

Nadzianie się na ostry przedmiot, z powstaniem tak głębokiej rany jak w przytoczonych poniżej przypadkach, spotykane jest znacznie rzadziej. W piśmiennictwie spotykamy jedynie pojedyncze opisy tego typu zdarzeń, jak np. przebicie serca odłamkiem szyby rozbitej przeciągiem (1), przebicie płuca