



## LETHAL INTOXICATION BY PROMAZINE

Ewa GOMÓŁKA<sup>1</sup>, Tomasz GAWLIKOWSKI<sup>2</sup>, Beata BYSTROWSKA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Clinical Toxicology and Monitored Therapy Department, Collegium Medicum of Jagiellonian University, Krakow, Poland*

<sup>2</sup> *Toxicology Clinic, Collegium Medicum of Jagiellonian University, Krakow, Poland*

### Abstract

Intoxications caused by fenotiazine derivatives are one of the most frequent in Toxicology Clinic of Collegium Medicum UJ. The amount of confirmed fenotiazine intoxication cases is constant and remains at about 18 a month. Medicines from that group are relatively safe but only when not joint with alcohol or other drugs. Presented paper describes the case of lethal, suicidal intoxication by promazine of a patient, who had been treated after several suicidal attempts. Administered dose of promazine was over 100 tablets, 100 mg each. Determined blood concentration of promazine straight after hospitalisation was 8.4 mg/l.

### Key words

Promazine; Fenotiazines; Intoxication.

*Received 11 July 2007; accepted 25 July 2007*

### 1. Introduction

Fenotiazine derivatives are universally used as neuroleptics. They are used as antipsychotic, sedative, anxiety-relieving, antiemetic medicines. Their mechanism of action is related to a strong antagonism for dopaminergic receptors of D<sub>2</sub>, D<sub>1</sub>, D<sub>3</sub>, and D<sub>4</sub> types. Fenotiazines stop serotonin 5-HT<sub>2</sub>, M cholinergic, and H<sub>1</sub> histamine receptors. A lot of undesired effects are related to mechanism of action of fenotiazine and they are: cholinolitic action, Parkinson disease symptoms, hyperkinetic and dyskinetic as well as depressive. Fenotiazines may lower the convulsion threshold, weaken adrenergic activity and lower the blood pressure [4, 5, 7]. The most common cause of fenotiazines intoxications are: chlorpromazine, levomepromazine, thioridazine, pernazine, promazine and stelazine. Fenotiazines absorb in alimentary canal very well. Parameters showing kinetics of this group of medicines are compared in Table I [1, 4, 5, 7]. Doses and therapeutic, toxic and lethal concentrations are very diverse

(Table II) [1, 5, 8]. Those medicines for their wide therapeutic index are said to be relatively safe to use. Serum concentrations of fenotiazines do not correlate with the condition of a patient, therefore no quantitative analyses are performed during therapy. Heavy course of the disease and death are mostly recorded as a consequence of mixed intoxication by fenotiazine derivative with alcohol or other medicines [4, 5].

TABLE I. PHARMACOKINETIC PARAMETERS  
OF FENOTIAZINE DERIVATIVES

Parameter	Value
Bioavailability	10–70%
$T_{\max}$	2–4 h
Protein binding	90–99%
$T_{1/2}$	16–40 h
$V_d$	10–40 l/kg
Main metabolic path	CYP2D6

Intoxications by fenotiazines derivatives are along with alcohol and benzodiazepine ones, the most common cause of hospitalisation in Krakow's Toxicology Clinic [3, 6]. On the basis of the research conducted in the Toxicology Laboratory, the data collected from last 5 years show that mean amount of confirmed fenotiazine intoxications during this period was 18 a month (Figure 1). The cases of intoxications concerned most often people psychiatrically treated, after several suicidal attempts. Lethal intoxications by fenotiazine derivatives are in Toxicology Clinic extremely rare.

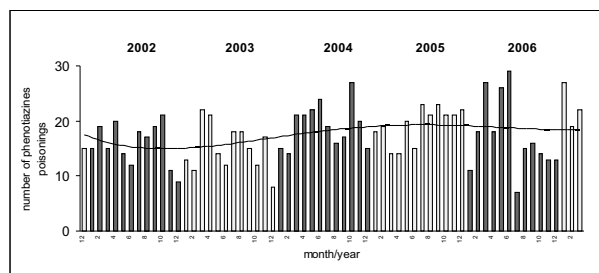


Fig. 1. The amount of confirmed fenotiazine derivatives intoxications in Toxicology Clinic in Krakow between December 2001 and March 2007.

There are analytical methods which provide fast diagnostic ability of patients intoxicated by fenotiazines. They are: colour tests (having low specificity and sensitivity) and chromatographic ones. Thin layer chromatography allows the identification of fenotiazine derivatives in urine. High performance liquid chromatography (HPLC) allows qualitative analysis, but is time-consuming and costly which limits its applicability in everyday work.

## 2. Case study

Presented paper describes the case of a lethal poisoning of a 63 year old woman who had been mentally treated and hospitalised in Toxicology Clinic several times because of suicidal attempts. The patient was found unconscious in morning hours, and last seen in the evening the day been. Some partly emptied medicine packagings were found by the patient. As much as 109 of Promazine (Jelfa) tablets – 100 mg each – were missing and 46 tablets of Metoclopramidum (Polpharma) – 10 mg each. The patient was hospitalised at 9.20. It was impossible to define the exact time of administering medicines. The most probable time was 8-12 hours before the hospitalisation.

The patient was hospitalised in severe condition, unconscious, respiratory insufficient so the intubation

and mechanical ventilation was necessary. Despite the circulation efficiency the tendency to accelerated heartbeat was observed. X-ray examination proved inflammatory changes in left lung therefore wide action spectrum antibiotic was intravenously administered. As a result of applied actions a stable condition of a patient was secured. During following hours a severe condition of the patient remained, with a tendency to tachycardia, performed ECG examination revealed the presence of nodal rhythm. During night repeated convulsion attacks occurred, which did not recede after benzodiazepine (Relanium, Dormicum) therapy. In that situation patient was made flaccid and her condition stated stable. In seventeenth hour of treatment depression of creatinine kinase (CTK) and bradycardia was observed, heartbeat became irregular. Pressor amines were administered, insertion of central venous catheters was performed. As applied therapy did not show any results (no reaction for atropine and adrenaline, CTK impossible to determine, bradycardia 30–18/min) resuscitation was undertaken. This action also did not help and at 4.22 (19 hours after hospitalisation) the decease was stated.

## 3. Materials and methods

Materials used for the analysis were blood and urine samples, collected from patient straight after hospitalisation. Ethanol and benzodiazepines were determined by EMIT method with the use of Viva-e (Dade Behring). Barbiturates and tricyclic antidepressants were determined by FPIA method with the use of AxSym (Abbott). Qualitative analysis of fenotiazines was performed by fast colour test using FPN compound.

The determination of promazine in blood and urine was performed by HPLC method with Diode Array Detector (DAD). LiChrocart 60 RP-select B 125-4 (5 m) (Merck) was used or the analysis ethyl acetate (p.a., POCh), acetonitrile (HPLC purity, Sigma), 1 mg/ml solutions of chlorpromazine and promazine (Sigma), 1 mol/l triethylamine buffer (Fluka) and borate buffer of pH 9 were used (Baker). To the urine sample of 0.5 ml were added: 50  $\mu$ l of chlorpromazine (IS) at concentration of 10  $\mu$ g/ml, 100  $\mu$ l of borate buffer and 1.2 ml of ethyl acetate. Samples were Vortex mixed for 60 seconds and centrifuged for 5 min. Organic layer was evaporated under stream of air in 40°C. Then samples were dissolved in 150  $\mu$ l of mobile phase and injected to a HPLC system. Mobile phase consisted of 2 solutions. Phase A was acetonitrile and phase B – triethylamine buffer at concentration of 0.025 mol/l. HPLC analysis was performed in

a gradient mode starting from 100% of phase B. Then during 20 min the composition changed to 30% of phase B and during next 3 min returned to 100% of B again. Retention times of investigated compounds were: 13.0 min for promazine and 14.3 for chlorpromazine (Figure 2).

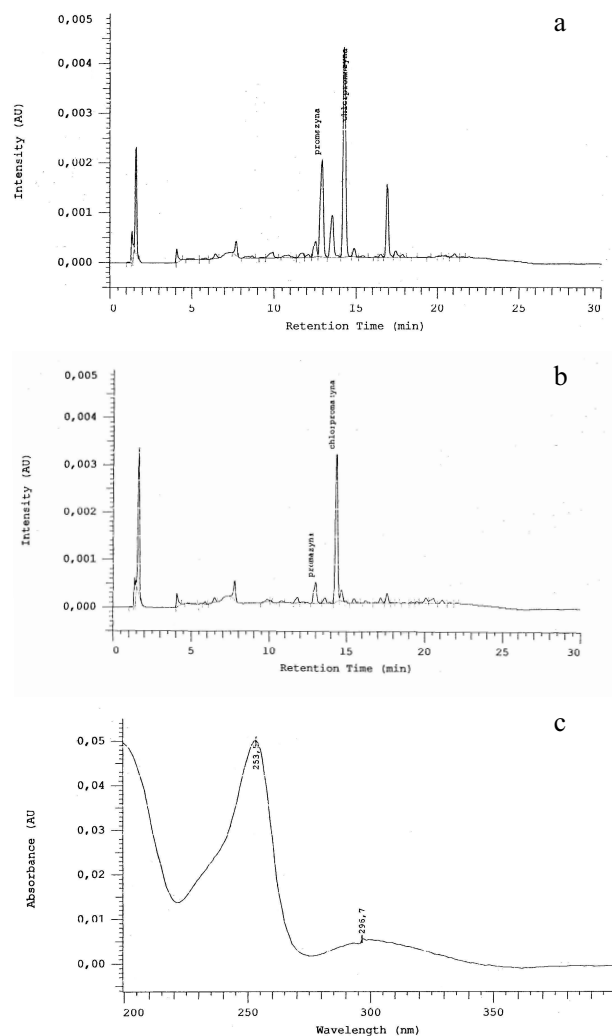


Fig. 2. (a) Chromatogram of patient's blood sample, (b) chromatogram of standard sample, (c) UV-VIS spectrum of promazine.

#### 4. Toxicological analyses results

In the blood sample no ethanol and in the urine sample no benzodiazepines, barbiturates and tricyclic antidepressants were detected. The only detected compound was a fenothiazine derivative. In investigated samples Metoclopramidum was not detected – one of medicines found by the patient.

Analysis of blood and urine using HPLC method was performed in order to investigate, if there are any fenothiazine derivatives present in the material. Promazine was detected in urine (no qualitative analysis was made), and blood sample contained 8.47 mg/l of promazine.

#### 5. Discussion

Immunological methods (EMIT, FPIA) enable fast detection and possible determination of ethanol, benzodiazepines, barbiturates and tricyclic antidepressants. In the presented study they let fast exclusion of mentioned compounds intoxication.

For the analysis of fenothiazine derivatives routine analysis is performed by colour test with the use of FPN compound. The result obtained in such analysis is only qualitative. In the presented study the result is positive.

Described HPLC method of fenothiazine derivatives is sensitive and specific. It gives the possibility of identification and determination of the medicine (Figure 2), but it does not allow to identify and determine all metabolites. Determined blood concentration of promazine, which is 8.47 mg/l was higher than the lowest lethal concentration of promazine described in literature (5 mg/l) (Table II).

In the described case study there was a serious suspicion of mixed promazine and Metoclopramidum intoxication. Metoclopramidum used together with fenothiazine derivatives may intensify undesired symptoms and actions. Unfortunately, routine procedures used in clinical laboratories do not provide the analysis of biological material for the detection of that compound. Spectra comparison of detected substances in investigated blood and urine extracts and standard did not confirm its presence in the sample collected from the patient.

#### 6. Summary

The described case shows that even fenothiazine derivatives which are said to be relatively safe because of their wide therapeutic index may be a cause of fatal intoxication if administered at a high dose.

In a toxicological laboratory cooperating with the Toxicology Clinic the best working methods are qualitative and semi-quantitative or screening ones (colour test, immunological methods) which allow a fast analysis and confirmation or exclusion of a cause of intoxication. Very important issue is also a possibility to widen the diagnostics with quantitative analyses using

TABLE II. SERUM CONCENTRATIONS RANGES AND THERAPEUTICAL, TOXIC AND LETHAL DOSES OF FENOTIAZINE ANALOGUES

Fenotiazine Analogue	Therapeutical concentrations [ng/ml]	Toxic concentrations [ng/ml]	Lethal concentrations [ng/ml]	Daily therapeutical dose (po) [mg]	Toxic dose (po) [mg]	Lethal dose (po) [mg]
Acetophenazine	-	-	-	60-600 [5] 40-600 [2]	1250 [5]	-
Chlorpromazine	10-500 [8]	1000 - 2000 750-1000 [5]	3000-12000 [8]	200-2000 [5]	9750 [5] 800-17000 [5]	2000 [1]
Ethopropazine	-	-	-	50-400 [5] 50-500 [2]	-	-
Fluphenazine	0.9-17 [8] 2-20 [1]	-	-	2.5-40 [5] 1-20 [2]	300-1200 [1]	-
Levomepromazine	50-400 [8] 50-140 [2]	-	800-4100 [1] 8000 [2]	25-0 [2]	-	-
Mesoridazine	1180-3520 [8] 100-1100 [2]	-	3000-4000 16000 [2, 5]	30-400 [5] 150-400 [2]	3100 [5] 6000 [5]	2500-8000 5000-10000 [5]
Perphenazine	0.4-30 [8]	1000 [8]	-	12-64 [1, 5]	-	1000 [1]
Perchlorperazine	-	-	-	15-150 [5] 20-100 [2]	-	-
Promazine	-	> 1000 [8]	> 5000 [8] 5700 [1]	60-1000 [5] 400-1000 [2]	-	-
Promethazine	6-99 [8] 2-18 [2]	-	2400-12000 [8]	25-150 [5]	-	200 mg/kg
Thioridazine	100-2600 [8]	> 5000 800-13000 [5]	1000-18000 [1, 8]	150-300 [5]	4000 [5] 10000 [1, 5]	> 1500 [5] 3000-5000 [5]
Trifluoperazine (stelazine)	500 - 2000 [8]	1200-3000 [8]	3000-8000 [8]	1-40 [5, 2]	-	-

e.g. HPLC-DAD system. Thanks to them a proper interpretation of obtained results is possible together with the reference to the literature data.

## References

1. Baselt R. C., Disposition of toxic drugs and chemicals in men, Biomedical Publications, Foster City 2002.
2. Clarke's analysis of drug and poisons, Pharmaceutical Press, London 2004.
3. Jenner B., Gomółka E., Toksyczne koktajle, czyli zatrucia mieszane w materiale laboratorium toksykologicznego, *Przegląd Lekarski* 2006, 63, 482–486.
4. Kostowski W., Farmakologia. Podstawy farmakoterapii, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001.
5. Poisindex, Micromedex Health Care System v. 2.00, Thomson Micromedex 2007.
6. Targosz D., Sancewicz-Pach K., Chemical poisonings among Krakow inhabitants in 1972 and 2002, *Przegląd Lekarski* 2004, 61, 251.
7. Toksykologia współczesna, Seńczuk W. [red.], Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005.
8. Winek C. L., Wagdy W. W., Winek Jr. C. L. [et al.], Drug and chemical blood-level data 2001, *Forensic Science International* 2001, 122, 107–123.

---

### Corresponding author

Ewa Gomółka  
Klinika Toksykologii i Terapii Monitorowanej  
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego  
os. Złotej Jesieni 1  
PL 31-826 Kraków  
e-mail: egomolka@cm-uj.krakow.pl

---

## ŚMIERTELNE ZATRUCIE PROMAZYNĄ

### 1. Wstęp

Pochodne fenotiazyny to powszechnie stosowane neuroleptyki. Znalazły one zastosowanie jako leki przeciwpsychotyczne, uspokajające, przeciwłękowe i przeciwwymiotne. Ich mechanizm działania wiąże się z silnym antagonizmem w stosunku do receptorów dopaminergicznych typu D<sub>2</sub>, D<sub>1</sub>, D<sub>3</sub> i D<sub>4</sub>. Fenotiazyny hamują też receptory serotoninowe 5-HT<sub>2</sub>, cholinergiczne typu M oraz histaminowe H<sub>1</sub>. Z mechanizmem działania pochodnych fenotiazyny wiążą się liczne działania niepożądane. Należą do nich: działanie cholinolityczne, objawy parkinsonowskie, hiperkinetyczne i dyskinetyczne oraz działanie depresyjne. Fenotiazyny mogą obniżać próg drgawkowy, osłabiać czynność adrenergiczną oraz przyczyniać się do spadku ciśnienia tętniczego krwi [4, 5, 7].

Spośród pochodnych fenotiazyny najczęściej przyczyną zatruc są: chloropromazyna, lewomepromazyna, tiordazyna, pernazyna, promazyna i stelazyna. Fenotiazyny dobrze wchłaniają się z przewodu pokarmowego. Parametry opisujące kinetykę tej grupy leków zestawiono w tabeli I [1, 4, 5, 7]. Ich dawki i stężenia terapeutyczne, toksyczne i śmiertelne są zróżnicowane (tabela II) [1, 5, 8]. Leki te, ze względu na szeroki indeks terapeutyczny, uważane są za względnie bezpieczne. Stężenia fenotiazyn w surowicy nie korelują ze stanem pacjenta, dlatego nie wykonuje się rutynowo analiz ilościowych tych związków we krwi w trakcie terapii. Ciężki przebieg zatrucia oraz zgon najczęściej opisywane są jako konsekwencja zatrucia mieszanego pochodnych fenotiazyny z alkoholem lub innymi lekami [4, 5].

Zatrucia pochodnymi fenotiazyny zajmują w Klinice Toksykologii w Krakowie czołowe miejsce po alkoholu i benzodiazepinach [3, 6]. Na podstawie analizy danych Pracowni Toksykologii z ostatnich 5 lat wykazano, że liczba potwierdzonych zatruc lekami z tej grupy utrzymywała się na poziomie średnio osiemnastu miesięcznie (rycina 1). Przypadki zatruc dotyczyły najczęściej osób leczonych psychiatrycznie, które wielokrotnie podejmowały próby samobójcze. Śmiertelne zatrucia pochodnymi fenotiazyny zdarzają się w Klinice Toksykologii niezwykle rzadko.

Metodami analitycznymi, które umożliwiają szybką diagnostykę pacjentów zatrutych fenotiazynami, są testy barwne (cechujące się małą czułością i specyficznością) oraz metody chromatograficzne. Chromatografia cienkowsłupkowa pozwala na identyfikację pochodnych fenotiazyny w moczu pacjentów. Metoda wysokosprawnej chromatografii cieczowej umożliwia identyfikację oraz przeprowadzenie analizy pochodnych fenotiazyny, jed-

nak jest metodą czasochłonną i kosztowną, co ogranicza jej przydatność w codziennej pracy.

### 2. Opis przypadku

W niniejszej pracy opisano śmiertelne zatrucie promazyną 63-letniej kobiety leczonej psychiatrycznie, która była wcześniej kilkakrotnie hospitalizowana w Klinice Toksykologii w Krakowie z powodu prób samobójczych. Pacjentka została znaleziona nieprzytomna w godzinach porannych; ostatnio była widziana poprzedniego dnia wieczorem. Przy chorej znaleziono częściowo opróżnione opakowania po lekach. Brakowało 109 tabletek leku Promazin (Jelfa) zawierających po 100 mg promazyny oraz 46 tabletek leku Metoclopramidum (Polpharma) zawierających po 10 mg metoklopramidu. Pacjentka została przyjęta do szpitala o godzinie 9.20. Nie udało się dokładnie określić czasu zażycia leków; najprawdopodobniej miało to miejsce 8–12 godzin przed przyjęciem do szpitala.

Pacjentka została przyjęta w stanie ogólnym ciężkim, nieprzytomna, niewydolna oddechowo, wymagała intubacji i rozpoczęcia mechanicznej wentylacji, krążeniowo stabilna z tendencją do przyspieszonej akcji serca. W badaniu RTG klatki piersiowej wykazano obecność zmian zapalnych w płucu lewym, do leczenia włączono więc antybiotyków o szerokim spektrum działania, podawany dożylnie. W wyniku zastosowanych działań uzyskano stabilizację stanu pacjentki. W ciągu kolejnych godzin utrzymywał się u chorej stan ogólny ciężki z tendencją do tachykardii; wykonane EKG ujawniło obecność rytmu węzłowego. W godzinach nocnych wystąpiły powtarzające się napady drgawek, które nie ustąpiły po zastosowaniu leczenia benzodiazepinami (Relanium, Dormicum). W tej sytuacji zdecydowano o zwiótczeniu i uzyskano ustabilizowanie się stanu chorej. W siedemnastej godzinie leczenia stwierdzono tendencję do obniżania się CTK oraz bradykardię; akcja serca stała się nieregularna. W tej sytuacji rozpoczęto podaż amin presyjnych i założono centralne wkłucie. Zastosowane leczenie nie dawało efektów (brak reakcji na stosowaną atropinę i adrenalinę, CTK nieoznaczalne, bradykardia 30–38/min). Podjęto czynności reanimacyjne, które nie przyniosły pożądanego efektu. O godzinie 4.22 (tj. 19 godzin po przyjęciu chorej do szpitala) stwierdzono zgon.

### 3. Materiał i metody

Materiał do badań stanowiły krew i mocz pacjentki pobrane w chwili przyjęcia do Kliniki Toksykologii. Etanol i benzodiazepiny oznaczano metodą EMIT przy użyciu aparatu Viva-e (Dade Behring). Barbiturany i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne oznaczano metodą FPIA na aparacie AxSym (Abbott). Badanie jakościowe fenotiazyn w moczu wykonano za pomocą szybkiego testu barwnego z odczynnikami FPN.

Oznaczenie promazyny w moczu i krwi wykonano metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) z detekcją diodową, wykorzystując kolumnę LiChrocart 60 RP-select B 125-4 (5 µm) (Merck). Do oznaczenia zastosowano następujące odczynniki: octan etylu cz.d.a. (POCh), acetonitryl (czystość do HPLC, Sigma), roztwory wzorcowe chlorpromazyny i promazyny o stężeniu 1 mg/ml (Sigma), bufor trietyloamonowy o stężeniu 1 mol/l (Fluka) i bufor boranowy o pH 9 (Baker). Przed oznaczeniem do 0,5 ml surowicy (mocz) dodawano 50 µl chlorpromazyny (standard wewnętrzny) o stężeniu 10 µg/ml, 100 µl buforu boranowego oraz 1,2 ml octanu etylu. Próby mieszano na wortexie przez 60 sekund i wirowano przez 5 minut. Warstwę organiczną odparowywano w 40°C w strumieniu sprężonego powietrza. Próby po odparowaniu rozpuszczano w 150 µl fazy ruchomej i nastrzykiwano na chromatograf cieczowy. Faza ruchoma składała się z dwóch roztworów: faza A – acetonitryl, faza B – bufor trietyloamonowy o stężeniu 0,025 mol/l. Analiza chromatograficzna prowadzona była w warunkach gradientowych, rozpoczynając od 100% fazy B. W ciągu 20 minut skład fazy ruchomej zmienił się do 30% fazy B (70% fazy A) i w ciągu kolejnych 3 minut powracał do 100% fazy B. Czasy retencji badanych leków wynosiły: promazyna 13,0 min, chlorpromazyna 14,3 min (rycina 2).

### 4. Wyniki badań toksykologicznych

We krwi pacjentki nie stwierdzono obecności etanolu, a w moczu benzodiazepin, barbituranów i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Wykryto w nim jedynie pochodne fenotiazyn. W badanym materiale nie potwierdzono natomiast obecności metoklopramidu – jednego z leków, który znaleziono przy pacjentce.

Przeprowadzono analizę krwi i moczu za pomocą metody HPLC w celu ustalenia, czy w badanym materiale znajdują się pochodne fenotiazyn. W moczu stwierdzono obecność promazyny (nie przeprowadzono analizy ilościowej), zaś we krwi oznaczone stężenie promazyny wyniosło 8,47 mg/l.

### 5. Dyskusja

Metody immunologiczne (EMIT, FPIA) umożliwiają szybkie wykrycie i ewentualne oznaczenie etanolu, benzodiazepin, barbituranów i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. W opisanym przypadku pozwoliły one na szybkie wykluczenie zatrucia wymienionymi ksenobiotykami.

Do wykrywania leków z grupy pochodnych fenotiazyn rutynowo stosowany jest test barwny z odczynnikami FPN. Pozwala on jedynie na uzyskanie wyniku jakościowego. W opisanym przypadku test ten dał wynik pozytywny.

Opisana metoda HPLC-DAD analizy pochodnych fenotiazyn jest czuła i specyficzna. Daje ona możliwość identyfikacji leku i oznaczenia jego zawartości (rycina 2), jednakże nie pozwala na identyfikację i ewentualne oznaczenie wszystkich metabolitów. Wyznaczone stężenie promazyny we krwi, tj. 8,47 mg/l, było wyższe od najniższego stężenia śmiertelnego promazyny opisywanego w literaturze (5 mg/l) (tabela II).

W opisanym przypadku istniało podejrzenie zatrucia mieszanego promazyną i metoklopramidem. Metoklopramid zastosowany łącznie z pochodnymi fenotiazyn może nasilać działania niepożądane. Niestety, rutynowe procedury używane w laboratoriach klinicznych nie przewidują analizy materiału biologicznego pod kątem wykrycia tego leku. Na podstawie porównania widm substancji ujawnionych w badanych ekstraktach krwi i moczu z widmem metoklopramidu nie potwierdzono jego obecności w materiale pobranym od badanej pacjentki.

### 6. Podsumowanie

Na podstawie opisanego przypadku widać, że nawet leki z grupy pochodnych fenotiazyn, cechujące się szerokim indeksem terapeutycznym, a przyjęte w dużej dawce, mogą spowodować zatrucie ze skutkiem śmiertelnym.

W laboratorium toksykologicznym współpracującym z Kliniką Toksykologii najlepiej sprawdzają się półilościowe lub jakościowe metody przesiewowe (testy barwne, metody immunologiczne), które pozwalają na szybkie potwierdzenie lub wykluczenie przyczyny zatrucia. Istotna jest jednak również możliwość poszerzenia diagnostyki o analizy ilościowe z wykorzystaniem np. metody chromatografii cieczowej (HPLC-DAD), dzięki której możliwa jest właściwa interpretacja wyniku wraz z odniesieniem uzyskanych rezultatów do danych zawartych w literaturze przedmiotu.