



MULTIDRUG POISONINGS IN THE PRACTICE OF THE DEPARTMENT OF FORENSIC MEDICINE OF THE MEDICAL UNIVERSITY OF SILESIA IN KATOWICE

Joanna KULIKOWSKA, Joanna NOWICKA, Małgorzata ALBERT, Rafał CELIŃSKI,
Teresa GRABOWSKA, Zofia OLSZOWY

Department of Forensic Medicine, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

Abstract

The authors present complex poisonings investigated over the last 10 years at the Department of Forensic Medicine, Medical University of Silesia, Katowice. The examined cases related mainly to suicidal poisonings, where mixtures of either several drugs or drug(s) and alcohol were involved. Such compounds as phenothiazines, tricyclic antidepressants, cardiac drugs, benzodiazepines, barbiturates and carbamazepine were found. Complex intoxications by benzodiazepines or opiate narcotics were the most common in accidental poisonings (overdosage).

Key words

Complex poisonings; Suicidal poisonings; Accidental poisonings.

Received 12 October 2007; accepted 19 October 2007

1. Introduction

Treatment methods based on simultaneous administration of many drugs are used more and more frequently in contemporary therapy. Abuse of sedatives, sleeping pills and analgesics prescribed by a medical doctor is also observed increasingly often. Unsupervised administration of many different preparations, aside from medicines prescribed by a doctor, is another disturbing and dangerous practice. Lack of knowledge on the subject of mutual interactions between drugs as well as between a drug and alcohol is reflected in the number of unintentional (accidental) poisonings. Stress connected with the pace of contemporary life, the growing number of persons afflicted by depression and also availability of drugs all have an influence on the growth in the number of suicidal poisonings [4, 5].

2. Material and methods

The results of chemico-toxicological investigations of biological material collected during autopsies from corpses of persons poisoned by mixtures of drugs, drugs and narcotics, or drugs and alcohol were analysed in the study. Analyses for the presence of drugs and narcotics were performed according to a routine procedure, with the use of immunological techniques (FPIA, Elisa) and the LC-MS method. The gas chromatographic method with the headspace technique was applied to the determination of alcohol.

3. Results

In the years 1997–2006, 205 deaths caused by complex poisonings were noted at the Department of Fo-

rensic Medicine in Katowice. The conducted autopsies did not allow the cause of death to be unequivocally established. In most of the cases, the histopathologic examinations which were also performed did not confirm that death resulted from a disease. In suicidal poisonings, the cause of death was often indicated by circumstances of the event: farewell letters, empty packs of drugs found or earlier suicide attempts. The undertaken chemico-toxicological examinations were aimed at confirmation of the findings of investigation. Characteristics of the analysed group are presented in Table I.

TABLE I. TOTAL NUMBER OF COMPLEX POISONINGS ACCORDING TO THE GENDER OF THE POISONED PERSONS

Kind of poisoning	Women	Men	Total
Accidental	32	95	127
Suicidal	29	49	78
Total	61	144	205

The structure of complex poisonings noted in the Department of Forensic Medicine of the Medical University of Silesia in Katowice during the last 10 years, taking into account the number of administered drugs and alcohol, is presented in Table II. The most frequently noted combinations of used drugs are presented in successive Tables (III–X).

4. Discussion

In the analysed group of complex poisonings, 127 cases concerned unintentional (accidental) intoxications, which were mainly connected with opiate addiction (70 cases). 78 cases concerned suicidal attempts by use of several drugs or drug(s) and alcohol. The discussed group consisted of 61 women and 144 men (aged 16–60 years). The predominance of men was observed both in accidental and suicidal poisonings. 97 persons, i.e. 55 women and 42 men, consumed both alcohol and drugs. Alcohol concentration was in a broad range – from 0.3 to 4.6‰.

The largest number of accidental poisonings was caused by two substances; however, poisonings by one substance in interaction with ethanol predominated amongst suicidal poisonings. Higher concentrations of alcohol were observed in accidental poisonings in comparison to suicidal poisonings.

Concentrations of drugs in suicidal poisonings were located within a broad range, and were higher than in cases of accidental poisonings. Psychoactive substances such as benzodiazepines, phenothiazines, tricyclic antidepressants and derivatives of barbituric acid, as well as narcotic analgesics, cardiac drugs, antiepileptic drugs and analgesics, were detected most often both in intentional and accidental poisonings. The presented observations confirm cases described in papers of other authors [1, 2, 3].

Benzodiazepines – sedative, anticonvulsive, sleeping and miorelaxing drugs – are considered safe, but they have a large addictive potential [6]. Their pres-

TABLE II. STRUCTURE OF COMPLEX POISONINGS ACCORDING TO THE NUMBER OF ADMINISTERED DRUGS AND ALCOHOL

	Accidental poisoning			Suicidal poisoning			Total
	Women	Men	Women+Men	Women	Men	Women+Men	
1 drug + alcohol	14	24	38	8	20	28	66
2 drugs	7	39	46	11	11	22	68
2 drugs + alcohol	3	9	12	2	9	11	23
3 drugs	5	18	23	5	2	7	30
3 drugs + alcohol	1	3	4	–	1	1	5
4 drugs	1	2	3	1	4	5	8
4 drugs + alcohol	1	–	1	1	1	2	3
more	–	–	–	1	1	2	2
	32	95	127	29	49	78	205
Blood alcohol concentration	c	<0.4–4.6 ‰>		c	<0.3–2.7 ‰>		
	c_{mean}	= 1.67 ‰		c_{mean}	= 1.33 ‰		

TABLE III. TYPE OF SUBSTANCE IN COMPLEX POISONINGS BY ONE SUBSTANCE AND ALCOHOL ($n = 66$)

Kind of substance	Number of cases
Phenothiazine	14
Antidepressive drug	15
Benzodiazepine	8
Opioids	8
Cardiac drug	6
Carbamazepine	3
Amphetamine	5
Other	7
Total	66

ence was detected most often in cases of accidental poisonings of persons addicted to opiates. These drugs occurred most often together with opiates alone (29 cases), together with opiates and barbiturates (14 cases) and together with opiates and amphetamines (3 cases). They were also the cause of poisoning of 8 persons who had taken them with ethanol.

Phenothiazines – the neuroleptic drugs used in the treatment of schizophrenic and manic-depressive psychoses, which also exhibit strong antiemetic action – occurred equally often, in combination with other medicines or alcohol. These drugs intensify the action of sleep-inducing agents, sedatives and analgesics; however they are dangerous, especially in combination with alcohol, which increases their depressive effect on the CNS [4]. Deaths are caused either by depressive action on the respiratory centre or serious complications due to long-lasting coma. In the discussed group of complex poisonings, these drugs were detected in 48 cases.

5. Summary

From analysis of cases of complex poisonings investigated in years 1997–2006 at the Department of Forensic Medicine in Katowice, it transpires that suicidal poisonings were caused most often by a mixture of drugs or drugs and alcohol, whereas accidental poisonings were connected with overdosing of opiate narcotics and drugs, as well as with administration of drugs and alcohol.

TABLE IV. TYPES OF SUBSTANCES IN COMPLEX POISONINGS BY TWO SUBSTANCES ($n = 68$)

Kind of substance	Number of cases
2 phenothiazines	4
Phenothiazine, sulpiride	1
Phenothiazine, analgesic	2
Phenothiazine, hydroxyzine	1
Phenothiazine, antidepressive drug	2
Phenothiazine, carbamazepine	2
Phenothiazine, benzodiazepine	1
Phenothiazine, sleeping agent	1
Phenothiazine, cardiac drug	2
2 antidepressive drugs	1
Antidepressive drug, benzodiazepine	1
Antidepressive drug, haloperidol	1
Carbamazepine, benzodiazepine	2
2 cardiac drug	1
Cardiac drug, barbiturate	1
Cardiac drug, furosemide	1
Cardiac drug, carbamazepine	1
Barbiturate, pyrazolone	1
Benzodiazepine, barbiturate	1
2 antiepileptic drugs	1
Morphine, tramadol	1
Fentanyl, hydroxyzine	1
Opiates, benzodiazepine	27
Opiates, phenothiazine	4
Opioids, amphetamine	3
Opiates, carbamazepine	1
Amphetamine, salicylate	1
Amphetamine, MDMA	2
Amphetamine, cannabinoids	1
Total	68

Psychotropic drugs such as phenothiazines and benzodiazepines, which are considered safe and are widely used in medical practice, were detected most often in complex poisonings. However, their administration together with ethanol or in a mixture with other drugs is health- and life-threatening.

TABLE V. TYPES OF SUBSTANCES IN COMPLEX POISONINGS BY TWO SUBSTANCES AND ALCOHOL ($n = 23$)

Kind of substance	Number of cases
2 Phenothiazines	1
Phenothiazine, analgesic	1
Phenothiazine, antidepressive drug	2
Phenothiazine, benzodiazepine	2
Phenothiazine, sleeping agent	1
Antidepressive drug, benzodiazepine	1
Antidepressive drug, barbiturate	2
Carbamazepine, benzodiazepine	1
2 cardiac drugs	1
Cardiac drug, salicylate	1
2 benzodiazepines	1
Benzodiazepine, barbiturate	2
Benzodiazepine, analgesic	2
Opiates, benzodiazepine	2
Opioids, amphetamine	2
Total	23

The higher concentrations of alcohol observed in accidental poisonings in comparison to suicidal poisonings may point to the destructive (fatal) and unexpected (by the consumer) influence of ethanol on the action of drugs administered by him/her for therapeutic purposes.

TABLE VI. TYPES OF SUBSTANCES IN COMPLEX POISONINGS BY THREE SUBSTANCES ($n = 30$)

Kind of substance	Number of cases
Benzodiazepine, hydroxyzine, metamizole	1
Benzodiazepine, diltiazem, hydrochlorothiazide	1
Carbamazepine, amitriptyline, benzodiazepine	1
Opiates, barbiturate, benzodiazepine	14
Opiates, benzodiazepine, carbamazepine	1
Opiates, benzodiazepine, amphetamine	3
Opiates, promazine, promethazine	1
Opiates, tricyclic antidepressants, benzodiazepine	1
Barbiturate, thioridazine, amitriptyline	1
Perazine, clozapine, sulpiride	1
Barbiturate, cardiac drug, verapamil	1
Barbiturate, phenothiazine, sulphonamid	1
Clozapine, phenothiazine, barbiturate	1
Nikethamide (cardiamide), strychnine, phenothiazine	1
Thioridazine, phenothiazine, clorazepate	1
Total	30

TABLE VII. TYPES OF SUBSTANCES IN COMPLEX POISONINGS BY THREE SUBSTANCES AND ALCOHOL ($n = 5$)

Kind of substance	Number of cases
Benzodiazepine, haloperidol, pridinole	1
Benzodiazepine, barbiturate, paracetamol	1
Benzodiazepine, carbamazepine, phenothiazine	1
Phenothiazine, metoprolol, amitriptyline	1
Opiates, benzodiazepine, amphetamine	1
Total	5

TABLE VIII. TYPES OF SUBSTANCES IN COMPLEX POISONINGS BY FOUR SUBSTANCES ($n = 8$)

Kind of substance	Number of cases
Methylaminophenazone, phenothiazine, mianserine, fluoxetine	1
Opiates, amphetamine, doxepine, metoclopramide	1
Opiates, barbiturate, amphetamine, benzodiazepine	1
Carbamazepine, 2 phenothiazine, chlorprotixene	1
Carbamazepine, phenothiazine, benzodiazepine, barbiturate	2
3 phenothiazines, benzodiazepine	1
Amphetamine, tramadol, phenothiazine, tianeptine	1
Total	8

TABLE IX. TYPES OF SUBSTANCES IN COMPLEX POISONINGS BY FOUR SUBSTANCES AND ALCOHOL ($n = 3$)

Kind of substance	Number of cases
3 benzodiazepines, hydroxyzine	1
2 phenothiazines, risperidon, benzodiazepine	1
Phenothiazine, benzodiazepine, olanzapine, doxepine	1
Total	3

TABLE X. TYPES OF SUBSTANCES IN COMPLEX POISONINGS BY FIVE SUBSTANCES ($n = 2$)

Kind of substance	Number of cases
2 benzodiazepines, 2 cardiac drugs, oxcarbazepine	1
3 phenothiazines, mianserine, oxprenolol	1
Total	2

References

1. Holmgren P., Jonem A. W., Coexistence and concentrations of ethanol and diazepam in postmortem blood specimens; risk for enhanced toxicity?, *Journal of Forensic Science* 2003, 48, 1416–1421.
2. Kłys M., Bystrowska B., Bujak-Giżycka B. [et al.], 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 Krakow, *Polish Journal of Pharmacology* 2001, 53, 653–658.
3. Kłys M., Skupień E., Bujak-Giżycka B. [et al.], Two complex suicidal poisonings with drugs and their medicolegal aspects, *Przegląd Lekarski* 2001, 58, 344–347.
4. Kroch S., Chrostek-Maj J., Polewka A. [i in.], Samobójstwa usiłowanie u młodzieży i młodych dorosłych, *Przegląd Lekarski* 2004, 61, 278–282.
5. Polewka A., Chrostek-Maj J., Kroch S. [i in.], Czynniki ryzyka usiłowania samobójstwa u osób starszych i w okresie późnej starości, *Przegląd Lekarski* 2004, 61, 274–277.
6. Podlewski J. K., *Leki współczesnej terapii* 2001, Wydawnictwa Fundacji Büchnera, Warszawa 2001.

Corresponding author

Joanna Kulikowska
 Katedra Medycyny Sądowej
 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
 PL 40-752 Katowice
 ul. Medyków 18
 e-mail: medsad@slam.katowice.pl

ZŁOŻONE ZATRUCIA LEKAMI W PRAKTYCE KATEDRY MEDYCyny SĄDOWEJ ŚLĄSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W KATOWICACH

1. Wstęp

We współczesnej terapii metody leczenia polegające na stosowaniu wielu leków jednocześnie są coraz bardziej powszechne. Coraz częściej obserwuje się także zjawisko nadużywania leków uspokajających, nasennych czy przeciwbólowych zleconych przez lekarza. Kolejną niepokojącą i niebezpieczną praktyką jest przyjmowanie, niezależnie od leków przepisanych przez lekarza, wielu różnych preparatów na własną rękę. Brak wiedzy na temat występowania wzajemnych interakcji pomiędzy lekami oraz lekiem i alkoholem znajduje swoje odzwierciedlenie w liczbie zatruc niezamierzonych (wypadkowych). Stres związany z tempem współczesnego życia, rosnąca liczba osób dotkniętych depresją oraz dostępność do leków, mają wpływ na wzrost liczby zatruc samobójczych [4, 5].

2. Materiał i metody

Materiał badawczy wykorzystany w niniejszym opracowaniu stanowiły wyniki badań chemiczno-toksykologicznych materiału biologicznego zabezpieczonego ze zwłok osób zmarłych w wyniku zatrucia mieszaniną leków, leków i narkotyków lub lekami i alkoholem.

Analizę na obecność leków i narkotyków wykonano, stosując rutynowy tok postępowania z wykorzystaniem technik immunologicznych (FPIA, Elisa) i metody LC-MS.

Alkohol oznaczono metodą chromatografii gazowej techniką *headspace*.

3. Wyniki badań

W latach 1997–2006 w Katedrze Medycyny Sądowej w Katowicach odnotowano 205 przypadków zgonów z powodu zatruc złożonych. Przeprowadzone badania sekcyjne zwłok nie pozwoliły na ustalenie jednoznacznej przyczyny śmierci. W większości przypadków wykonane także badania histopatologiczne nie potwierdzały zgonu z przyczyn chorobowych.

W zatruciach samobójczych na przyczynę zgonu wskazywały niejednokrotnie okoliczności zdarzenia: listy pożegnalne, znalezione puste opakowania po lekach lub wcześniejsze próby samobójcze. Podjęte badania chemiczno-toksykologiczne miały na celu potwierdzenie

ustaleń śledztwa. Charakterystykę analizowanej grupy przedstawiono w tabeli I.

Strukturę zatruc mieszanych odnotowanych w Katedrze Medycyny Sądowej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach w ostatnich 10 latach uwzględniającą liczbę przyjętych leków oraz alkohol, ilustruje tabela II. W kolejnych tabelach (III–X) przedstawiono najczęściej stwierdzane kombinacje zżywanymi środkami.

4. Omówienie wyników

W analizowanej grupie zatruc mieszanych 127 przypadków dotyczyło zatruc niezamierzonych (wypadkowych) związanych głównie z narkomanią opiatową (70 przypadków). 78 spraw dotyczyło zamachów samobójczych dokonywanych przy użyciu kilku leków lub leków z alkoholem. W omawianej grupie było 61 kobiet i 144 mężczyzn (wiek: 16–60 lat). Przewagę mężczyzn obserwowano zarówno w grupie zatruc wypadkowych, jak i samobójczych. 97 osób, tj. 55 kobiet i 42 mężczyzn, obok leków spożyło alkohol. Jego stężenie zawierało się w szerokich granicach i wynosiło od 0,3 do 4,6%.

Najwięcej zatruc wypadkowych spowodowanych było dwiema substancjami, natomiast wśród zatruc samobójczych dominowały zatrucia jedną substancją w interakcji z alkoholem etylowym. W grupie zatruc wypadkowych obserwowano wyższe stężenia alkoholu niżeli w grupie zatruc samobójczych.

Stwierdzane wśród zatruc samobójczych stężenia leków zawierały się w szerokich granicach i na ogół były wyższe niżeli w przypadkach zatruc wypadkowych. Zarówno w przypadkach zatruc rozmyślnych, jak i wypadkowych, stwierdzano najczęściej substancje psychoaktywne, jak benzodiazepiny, fenotiazyny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i pochodne kwasu barbiturowego oraz narkotyczne leki przeciwbólowe, a także leki o działaniu nasercowym, przeciwpadaczkowym i przeciwbólowym. Zebrane obserwacje potwierdzają przypadki opisane w literaturze [1, 2, 3].

Benzodiazepiny – leki o działaniu uspokajającym, przeciwdrgawkowym, nasennym i miorelaksacyjnym – są uważane za leki bezpieczne, ale posiadają duży potencjał uzależniający [6]. Najczęściej stwierdzano ich obecność w przypadkach zatruc wypadkowych u osób uzależnionych od opiatów. Leki z tej grupy występowały najczęściej obok samych opiatów (29 przypadków), obok opiatów i barbituranów (14 przypadków) oraz opiatów

i amfetaminy (3 przypadki). Były też przyczyną zatrucia 8 osób, które zażyły je razem z alkoholem etylowym.

Równie często, w kombinacji z innymi lekami lub alkoholem, występowały fenotiazyny – leki neuroleptyczne stosowane w leczeniu psychoz schizofrenicznych i psychoz maniakalno-depresyjnych, wykazujące także silne działanie przeciwwymiotne. Leki z tej grupy wzmagają działanie środków nasennych, uspokajających i przeciwbólowych, są jednak niebezpieczne zwłaszcza w połączeniu z alkoholem, który wzmacnia ich depresyjne oddziaływanie na OUN [4]. Zgony są powodowane bądź depresyjnym działaniem na ośrodek oddechowy, bądź ciężkimi powikłaniami spowodowanymi długotrwałą śpiączką. W omawianej grupie zatruc złożonych leki z tej grupy wykazano w 48 przypadkach.

5. Podsumowanie

Z analizowanych w latach 1997–2006 w Katedrze Medycyny Sądowej w Katowicach przypadków zatruc złożonych wynika, iż zatrucia samobójcze najczęściej realizowane były za pomocą mieszaniny leków lub leków i alkoholu, natomiast zatrucia wypadkowe wiązały się zarówno z przedawkowaniem opiatowych środków narkotycznych oraz leków, jak i z przyjęciem leków i alkoholu.

W zatruciach złożonych najczęściej wykazywano leki psychotropowe: fenotiazyny i benzodiazepiny uważane za bezpieczne i szeroko stosowane w lecznictwie. Jednak przyjmowanie ich łącznie z etanolem lub w mieszaninie z innymi lekami niesie za sobą duże ryzyko dla zdrowia i życia.

Obserwowane wyższe stężenia alkoholu w grupie zatruc wypadkowych aniżeli w grupie zatruc samobójczych mogą wskazywać na zgubny i nieoczekiwany przez konsumenta wpływ etanolu na działanie przyjmowanych przez niego leków w celach terapeutycznych.