

K. Reguła, B. Szpiech, K. Galer, M. Wiergowski

Karbamazepina we współczesnej kazuistyce toksykologicznej Zakładu Medycyny Sądowej Akademii Medycznej w Gdańsku w latach 1996-2001

Carbamazepine in modern toxicological casuistry at the Department of Forensic Medicine of the Medical University of Gdańsk in the years 1996-2001

Z Katedry i Zakładu Medycyny Sądowej AM w Gdańsku

Kierownik: dr hab. Z. Szczerkowska - profesor AM

W pracy przedstawiono 20 przypadków zgonów osób sekcjonowanych w Zakładzie Medycyny Sądowej Akademii Medycznej w Gdańsku w latach 1996-2001. We wszystkich przypadkach, w materiale biologicznym pobranym w czasie sekcji zwłok, stwierdzono obecność karbamazepiny. W 14 przypadkach zgon był wynikiem spożycia nadmiernej dawki leków w celach samobójczych, w pozostałych przypadkach obecność karbamazepiny w materiale pobranym ze zwłok nie miała znaczącego wpływu na przebieg zdarzenia zakończzonego zgonem. Przedmiotem analizy chemiczno-toksykologicznej były próbki płynów ustrojowych (krew, mocz) oraz fragmenty żołądka i jelita cienkiego z zawartością, wątroby, nerki, mózgu i płuc pobranych w czasie sekcji zwłok. W badaniach jakościowych wykorzystano metody: TLC, GC-FID, GC-MS, TLC-UV. Stężenie wykrytego leku we krwi wahało się w granicach od 1,5 do 78,6 u.g/ml.

In this paper the authors presented 20 cases of death of individuals diagnosed at Department of Forensic Medicine of Medical University of Gdańsk in the years 1996-2001. In all cases carbamazepine was found in post-mortem material collected from the deceased during autopsy. 14 deaths resulted from intoxication after overdose of drugs for the purpose of committing suicide. In the other cases carbamazepine did not have on influence on the cause of death. The subject of the chemo-toxicological analysis were blood and urine samples and also specimens of the stomach with its contents, liver, kidney, brain and lung specimens collected during autopsy. TLC, GC-FID, GC-MS, TLC-UV were used as diagnostic tools. Determined carbamazepine concentrations fluctuated between 1,5 to 78,6 ug/ml in the blood.

Słowa kluczowe: karbamazepina, analiza chemiczno-toksykologiczna w materiale sekcyjnym

Key words: carbamazepine, analytical toxicology in post-mortem material

WSTĘP

Najczęstszą przyczyną ostrych zatruc są leki działające depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy. Należą do nich benzodiazepiny, trójcykliczne antydepresanty, karbamazepina. Duża częstość zatruc tymi lekami spowodowana jest ich szerokim zastosowaniem w praktyce lekarskiej, a co za tym idzie - łatwą dostępnością (3).

Karbamazepina (amid kwasu 5H-dibenzo(b,f)azepino-5 karboksylowego) jest lekiem o budowie trójpierścieniowej o złożonych mechanizmach działania. Na rynku farmaceutycznym występuje w postaci leków o nazwach: Amizepin, Tegretol, Conzepin, Sirtal, Timonil, Neurotop retard (5).

Dane z piśmiennictwa wskazują że, ze względu na swą stosunkowo niewielką toksyczność karbamazepina jest szeroko stosowana w leczeniu. Jednakże przyjmowana bez kontroli lekarskiej może stanowić zagrożenie dla zdrowia i życia (6). Charakteryzuje się ona niskim indeksem terapeutycznym, czyli małą rozpiętością między dawką terapeutyczną a toksyczną (2). Znajduje ona coraz szersze zastosowanie w różnych dziedzinach medycyny. Oprócz działania przeciwdrgawkowego i przeciwpadaczkowego, jest coraz częściej stosowana w różnorodnych zaburzeniach psychicznych zwłaszcza schizofreniach. Ponadto działa przeciwbólowo w przypadkach nerwobólu nerwu trójdzielnego i w niektórych bólach napadowych (6, 7). Stosowana jest także w leczeniu alkoholowych zespołów abstynenckich ze względu na silne działanie przeciwdrgawkowe i brak potencjału uzależniającego (2).

Tabela I. Stężenia terapeutyczne, toksyczne i śmiertelne karbamazepiny we krwi.
Table I. Therapeutic, toxic and fatal concentrations of carbamazepine in blood.

Stężenie Concentrations	Stężenie (ug/ml) Concentrations (ug/ml)	Piśmiennictwo Reference
terapeutyczne therapeutic	2-8 3,5-9,4 4-12	8 9 4, 10
toksyczne (zależne od częstości przyjmowania leku) toxic (frequency of administration of drug dependent)	> 10 2,4-10,5	8 4,9
toksyczne (przy jednorazowym zażyciu dużej dawki) toxic (after single administration of massive dose)	3,2-21 3,2-20,6	4 9
śmiertelne fatal	>20 19; 55*	8 9

* indywidualne przypadki (individual value)

W tabeli I przedstawiono, zebrane z piśmiennictwa dane dotyczące stężenia terapeutycznego, toksycznego i śmiertelnego dla karbamazepiny we krwi (4, 8, 9).

Lek ten dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. W znacznym stopniu wiązany jest przez białka osocza (w 75%). W wątrobie ulega metabolizmowi (w ok. 98%) z utworzeniem czynnego farmakologicznie metabolitu - 10,11-epoksydu (1).

Istnieją uwarunkowane genetycznie, różnice w szybkości metabolizmu karbamazepiny u poszczególnych osób (stąd duże różnice stężeń tych leków w surowicy różnych chorych w tym samym czasie po podaniu jednakowej dawki leczniczej). Lek ten może wywoływać objawy niepożądane, m.in. oczopląs, nieostre widzenie, bóle głowy, nieźorność ruchów i przejściowe podwójne widzenie. Ten ostatni objaw może wystąpić przy stężeniu ok 8 ug/ml. Już po niewielkich, ale toksycznych dawkach może dojść do wystąpienia tachykardii, zaburzeń rytmu serca (częstoskurcz zatokowy, skurcze dodatkowe różnego pochodzenia, bloki przedsionkowo-komorowe i komorowe) oraz spadku ciśnienia tętniczego krwi. Zgon może nastąpić nagle, nawet po 24 godzinach dobrego samopoczucia, wskutek migotania komór (1, 7, 10).

MATERIAŁ I METODY

W latach 1996-2001 w Zakładzie Medycyny Sądowej AM w Gdańsku opracowano 20 przypadków zgonów, w których podczas badania chemiczno-toksykologicznego stwierdzono obecność karbamazepiny. Grupę zatrutych osób stanowiło 16 mężczyzn i 4 kobiety, których średnia wieku wynosiła 41,5 roku. Liczbę spraw związanych z zatruciem lekami analizowanych w Zakładzie, w omawianych latach obrazuje Tabela II.

Tabela II. Liczba spraw analizowanych w latach 1996-2001, w których pośmiertnie wykryto karbamazepinę na tle spraw związanych z zatruciem lekami.

Table II. The number of cases analysed between years 1996-2001, in which carbamazepine was post-mortem detected against the background of drug poisoning cases.

	1995	1997	1998	1999	2000	2001	Razem Total
Liczba spraw związanych z zatruciem lekami The number of drug poisoning cases	15	11	20	18	27	40	121
Liczba spraw związanych z zatruciem karbamazepina The number of carbamazepine intoxication cases	2	2	1	3	4	8	20
Razem Total	17	13	21	21	31	48	151

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

Analizie chemiczno-toksykologicznej poddano płyny ustrojowe i wycinki narządów wewnętrznych pobrane ze zwłok w czasie sekcji. Badaniom poddano próbki krwi w 19 przypadkach, moczu w 6 przypadkach, treść żołądka w 16 przypadkach, fragmenty z wątroby w 20 przypadkach, z nerki w 18 przypadkach, z płuc w 4 przypadkach i treść jelita cienkiego w 6 przypadkach.

W płynach ustrojowych zbadano zawartość alkoholu etylowego metoda chromatografii gazowej (GC) i enzymatyczną (ADH). Metodą immunofluorescencji w świetle spolaryzowanym (FPIA) używając testów i aparatu TDx f-my Abbott przeprowadzono analizę wstępną krwi lub moczu na obecność substancji z grupy trójcyklicznych antydepresantów.

Fragmenty 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: octan etylu-metanol-amoniak 25% (85+10+5), cykloheksan-aceton (4+5). Chromatogramy wizualizowano stosując promieniowanie UV przy dwóch długościach fali (254 i 366 nm), jodoplatynian potasowy, odczynnik Dragendorffa i reakcję dwuazowania. Równolegle analizowano wzorcowe roztwory karbamazepiny. Identyfikację wykrytego leku potwierdzono metodą chromatografii gazowej z detektorem płomieniowo-jonizacyjnym (GC-FID) lub metodą chromatografii gazowej ze spektrometrem masowym (GC-MSD) zastosowaną do ekstraktów alkoholowych.

Badania ilościowe przeprowadzono metodą spektrofotometryczną w zakresie nadfioletu, po uprzednim rozdzielaniu chromatograficznym oraz ekstrakcji do metanolu.

WYNIKI I ICH OMÓWIENIE

Wśród spraw w których stwierdzono zatrucie różnego rodzaju lekami (analizowanych w Zakładzie Medycyny Sądowej AM w Gdańsku w latach 1996-2001) zatrucia karbamazepina stanowią 13,24%. W tabeli III przedstawiono okoliczności i rodzaj zdarzeń poprzedzających zgon osób od których pobrano materiał do badań. Wśród osób które uległy zatruciu karbamazepina, aż 70% stanowią osoby które zażyły nadmierną dawkę tego leku w celach samobójczych, a dodatkowo ilość takich osób wzrasta w ostatnich latach, co wydaje się być zjawiskiem niepokojącym.

W przypadku, w którym zgon był następstwem samobójczego powieszenia, wykryta w organizmie karbamazepina stanowiła tło zdarzenia zakończonego śmiercią gwałtowną. W badanym materiale sekcyjnym pochodzącym od 12 osób

wykryto obecność tylko jednego leku. W 8 sprawach wykryto, oprócz karbamazepiny, inne leki zażyte w celach samobójczych. Były to: doksepina, diazepam, promazyna, teofilina, cyklobarbitał w stężeniach toksycznych bądź terapeutycznych. W dwóch przypadkach karbamazepina była w stężeniu terapeutycznym, natomiast oznaczono ilościowo stężenie śmiertelne lewomepromazyny i klomipraminy. W dwóch przypadkach wykryto obecność śladowych ilości narkotyków. W trzech przypadkach materiał sekcyjny pochodził od osób chorych na padaczkę, w jednym przypadku materiał pochodził od osoby chorej na cukrzycę, w jednym od osoby zakażonej wirusem HIV i ogólnie wyniszczonej. U trzech osób potwierdzono wcześniejsze leczenie psychiatryczne.

Tabela III. Okoliczności i rodzaj zdarzeń poprzedzających zgon.

Table III. Circumstances and categories of events preceding.

Rodzaj zdarzenia Kind of event	Liczba przypadków n Number of cases n
Spożycie nadmiernej dawki leku w celach samobójczych Drug overdose due to suicidal reasons	14
Ostre zaburzenia układu sercowo-naczyniowego Fatal acute cardiovascular disorders	5
Zamachy samobójcze (powieszenie) Suicidal hangings	1
Suma Total	20

Alkohol etylowy wykryto w sześciu spośród 20 omawianych przypadków, przy czym w dwóch był w zakresie stężeń 0,2-0,5%, czyli wskazywał na stan po użyciu alkoholu, natomiast w pozostałych 4 przypadkach był na poziomie powyżej 0,5%, czyli wskazywał na stan nietrzeźwości. We wszystkich przypadkach zatrucia lekami z udziałem alkoholu etylowego istniało prawdopodobieństwo interakcji toksycznej substancji.

Zastosowana procedura przygotowania i oznaczania analizowanego leku umożliwiła jego oznaczenia jakościowe i ilościowe, tak w przypadku spożytego pojedynczo w nadmiernej dawce, jak i w mieszaninie z innymi lekami o różnym działaniu farmakologicznym. W badaniach jakościowych ekstraktów etanolowych szczególnie przydatna okazała się metoda TLC i wizualizacja rozwiniętych chromatogramów przy pomocy bardzo czulej reakcji dwuazowania. Karbamazepina nawet w niewielkich (terapeutycznych) stężeniach barwi się na trwałe żółty kolor.

Stężenie karbamazepiny w poszczególnych tkankach i płynach ustrojowych pobranych podczas sekcji zwłok 20 osób przedstawiono w Tabeli IV. Zawierało się ono w zakresie stężeń od 1,5-78,6 pg/ml we krwi. Największe stężenie badanego leku obserwowano w treści żołądka i jelit, co wskazuje, że w momencie zgonu proces wchłaniania, przyjętych w nadmiernej dawce leków zawierających karbamazepinę, nie został zakończony. Pobrana podczas sekcji treść żołądka stanowi bardzo dobry materiał do analizy jakościowej, ze względu na zwykle dużo większe stężenie poszukiwanych ksenobiotyków niż we krwi denatów u których powodem zgonu było przedawkowanie farmaceutyków.

Tabela IV. Wyniki analizy ilościowej

