



INTERPRETATION OF BLOOD CONCENTRATIONS OF PRIDINOL

Piotr ADAMOWICZ¹, Joanna GIEROŃ¹, Małgorzata KORCZYŃSKA², Joanna KULIKOWSKA², Ewelina PIEPRZYCA², Agnieszka SKULSKA¹

¹ *Institute of Forensic Research, Kraków, Poland*

² *Department of Forensic Medicine and Forensic Toxicology, School of Medicine, Medical University of Silesia, Katowice, Poland*

Abstract

Pridinol is an anticholinergic drug with peripheral and central actions. The drug is used in psychiatry and neurology as well as to reduce muscular contractures and involuntary movements occurring after strokes, fractures and injuries, and for the treatment of Parkinson's disease. This drug is sometimes also used by drug abusers to "get high". Despite frequent use, there is limited data on the concentrations of this drug in the blood, which makes it difficult to interpret the results of drug determinations. Therefore, the aim of this study was to present seven cases in which the presence of pridinol was revealed, as well as to attempt to determine the blood concentrations of this drug. Six deaths and one case concerning driving under the influence of medication have been discussed. Four fatal cases related to hanging and drowning, one concerned sudden cardiac death in a sauna, and the last was a case of fatal poisoning. The determined pridinol blood concentrations were in the range of 47–3,050 ng/ml. In all cases, pridinol was not the only substance present. Perazine, levomepromazine, promethazine, sertraline, hydroxyzine, venlafaxine, olanzapine, propranolol, chlorprothixene, nordazepam, alprazolam, zolpidem, flupentixol, zuclopenthixol, valproic acid, and ethyl alcohol were detected together with this compound. Taking into account all the cases discussed, as well as a few literature data, it can be assumed that the blood concentrations of pridinol used for therapeutic purposes are in the range of 30 to several hundred ng/ml. Concentrations of a few micrograms may be toxic and even fatal. Due to the limited number of cases analyzed, the data presented should be treated very cautiously.

Key words

Pridinol; Blood concentrations; Interpretation.

Received 17 July 2016; accepted 16 August 2016

1. Introduction

Pridinol (α,α -diphenyl-1-piperidynopropanol; IUPAC: 1,1-diphenyl-3-(piperidin-1-yl)propan-1-ol) (Figure 1) is an anticholinergic drug with peripheral and central actions. As an anticholinergic, it is used in psychiatry and neurology. As a muscle relaxant, it is used to reduce muscle tension, to prevent night cramps, involuntary movements (tremor, twisting movements of the trunk and limbs), contractures occurring after strokes, fractures and injuries, in prepa-

ration for rehabilitation and during rehabilitation, as well as in the treatment of Parkinson's disease, and drug-induced parkinsonism and atherosclerotic parkinsonism (Podlewski, Chwalibogowska-Podlewska, 2007). The mechanism of its action consists in the blocking of muscarinic receptors, and can be compared to the action of atropine.

Pridinol is administered orally, initially at doses of 2–5 mg (3 times a day; in severe conditions, the dose can be increased to 30 mg/day), and then 4–10 mg (once a day). The full effect of the drug is reached after

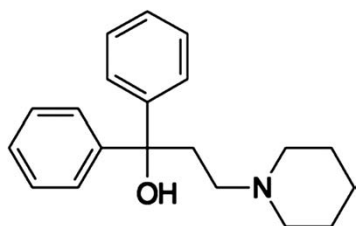


Fig. 1. Chemical structure of pridinol.

7–14 days of use. Intramuscular injection is given in doses of 4.4–6.6 mg/day. It is available on the market in the form of hydrochloride and mesylate. Pridinol is a component of simple (Myosin, Polmesilat, Pridinol, Pridinol Alvogen) and complex preparations (e.g., in combination with diclofenac in Curinfram Plus, Diclobasa Relax, Metaflex plus; Podlewski, Chwalibogowska-Podlowska, 2007). Currently in Poland, the only authorized formulation is Pridinol Alvogen, containing 5 mg of active compound in the form of hydrochloride. This medicine requires a prescription (Register of Medicinal Products Admitted to Trading in Poland, 2016).

Long term use of pridinol can cause euphoria and lead to addiction. Side effects observed while taking this medicine include, among others, dryness of oral mucosa, nausea, constipation, and, less frequently, dizziness, increased heart rate, difficulty urinating, agitation, confusion and hallucinations (Dose, Tempel, 2000).

Some effects caused by anticholinergics, including pridinol, are used by abusers of these drugs in order to “get high” (Dose, Tempel, 2000). The doses of pridinol administered for non-medical purposes are higher, usually being 8–40 mg. Overdose symptoms described by users include agitation, hallucinations (visual and auditory), paranoia, delusions, confusion, blurred vision, dilated pupils, memory impairment, slurred speech, difficulty moving and trismus (lockjaw). The effects that occur on the next day are referred to as unpleasant (anxiety, apathy, irritability, fatigue, lack of appetite and problems with memory; neurogroove.info).

Pridinol may interact with atropine, tricyclic antidepressants, other antiparkinsonian anticholinergics, antihistamines, phenothiazine neuroleptics and alcohol.

Despite the frequent administration of pridinol, both for therapeutic and non-medical purposes, there is no data in the literature on the therapeutic and toxic concentrations of this drug in the blood. This situation makes the interpretation of the results of pridinol determinations difficult. Therefore, the aim of this pa-

per is to present seven cases in which the presence of pridinol has been demonstrated, as well as to attempt to determine the concentration ranges of this drug in the blood.

2. Case reports

Case 1. The case concerned the death of a woman by drowning. Toxicological studies were supposed to clarify whether the woman was under the influence of drugs at the time of drowning. It was established that the woman administered Cloranxen, Pridinol, Pernazinum and Fluanxol.

Case 2. A 27-year-old man hanged himself in a psychiatric hospital, where he was being treated for schizophrenia. According to his patient treatment card, he was instructed to take the following medicines: Perazin, Olanzapine, Relanium, Tisercin, Pridinol, and Clopixol. In the course of the investigation, it was established that the man had hoarded some of the tablets he had received at the hospital (instead of swallowing them), and a short time before he hanged himself, had administered them all at once.

Case 3. A 67-year-old woman was found in a pond. She had been treated for depression and had had suicidal thoughts for about 3 years. Rapid asphyxiation by drowning was assumed to be the preliminarily cause of death.

Case 4. A 52-year-old woman committed suicide by hanging herself. She had received psychiatric treatment and had been discharged from a mental hospital two weeks before her death. She had taken Haloperidol, Pridinol and Tisercin.

Case 5. The sudden death of a 46-year-old man in a sauna occurred as a result of acute circulatory and respiratory failure associated with acute myocardial infarction. In the course of the myocardial infarction, aspiration of emetic content occurred.

Case 6. The body of a 66-year-old woman was found in an apartment. The woman had been treated for schizophrenia, and a suicide note along with a will (testament) were found near the corpse. Partially dissolved tablets were revealed in the stomach during the autopsy.

Case 7. A 45-year-old man was stopped for a roadside check at about 10:00. Due to suspicion of psychotropic drug use, blood was collected at 12:35. The man stated that he suffered from depression and took the following drugs: in the morning (around 8:00) with breakfast – Axyven (150 mg) and Depakine Chrono (300 mg), and in the evening (including the evening of the previous day) – Depakine Chrono (2 × 300 mg),

Chlorprothixen (2 × 50 mg), Pridinol (6 tablets), and Diphergan (2 × 25 mg). The test of the exhaled air for ethyl alcohol was negative.

3. Methods

Screening analyses for medicinal, narcotic and psychotropic drugs were carried out by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), high performance liquid chromatography with spectrophotometric detection (HPLC-DAD) and gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). The targeted analyses were performed by liquid chromatography with flame ionization detection (GC-FID), HPLC-DAD, liquid chromatography coupled with mass spectrometry (LC-MS) and liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) methods.

4. Results

The concentrations of pridinol and other substances revealed in the analyzed blood samples are shown in Table I, along with appropriate therapeutic, toxic and lethal concentration ranges. In addition, in cases 5 and 6, urine samples were also collected. Pridinol at a concentration of 410 ng/ml and ethyl alcohol at a concentration of 2.5‰ were found in the urine of the man in Case 5. Pridinol at a concentration of 1,010 ng/ml, olanzapine at a concentration of 1,510 ng/ml and propranolol at a concentration of 250 ng/ml were detected in urine from the corpse of the woman (Case 6).

5. Discussion

One of the most important tasks of forensic toxicological analytics is the identification and determination of xenobiotics in biological material. The next step is the interpretation of the obtained results. The most important biological material in which xenobiotics (e.g. drugs) can be determined (from the point of view of interpretation of concentrations) is blood. The toxicity of a substance can be predicted on the basis of the results of toxicological analyses and usually correlates with its concentration in the blood. The interpretation and the use of results of determinations of drugs usually involve a comparison of determined concentrations with therapeutic and toxic concentration ranges, as well as with concentration ranges found in cases of fatal poisonings. It should be noted that in complex intoxications, where there is more than one

xenobiotic, it is equally important to take into account the simultaneous effects of these substances (synergism, antagonism) in the interpretation of the results. A result in the form of a concentration alone – without any other factual findings in the case and without taking into account intrinsic factors affecting the toxicity of the xenobiotic – is insufficient to determine the cause of poisoning or death.

The concentration ranges of medicinal drugs, narcotic drugs and other xenobiotics as well as data on the concentrations determined in various biological materials are available in many papers (Baselt, 2014; Molina, 2010; Schulz, Iwersen-Bergmann, Andersen, Schmoldt, 2012; Winek, Wahaba, Winek Jr., Winek Balzer, 2001). However, these data are limited to a maximum of one thousand most popular compounds. For some drugs, there are no literature data on concentrations determined in blood. This makes it impossible to interpret the results of their determinations, and consequently it can make it difficult to determine the cause of poisoning (or death) in a given case. Pridinol is one such compound for which therapeutic and toxic concentration ranges have not been ascertained so far.

To date, only one paper has been published in which concentrations of pridinol in biological material have been presented (Vantaggiato, De Giovanni, 2007). Blood, urine and stomach content were collected during the autopsy of a 66-year-old woman who had attempted suicide by swallowing a large number of tablets. The woman died in hospital 31 hours after taking the drugs. The presence of pridinol at a concentration of 170 ng/ml and, in addition, trazodone (4,900 ng/ml), metamizole (8,580 ng/ml) and desalkylflurazepam – a metabolite of flurazepam – (770 ng/ml) were revealed in the blood of the deceased. The concentrations of these substances in the urine were, respectively, 350 ng/ml, 10,200 ng/ml, 8,300 ng/ml and 770 ng/ml. The authors determined the concentration of pridinol in blood as falling within the therapeutic range, but they did not support this finding with any data or literature references. The demonstrated metamizole concentration was within the therapeutic concentration range (~10,000 ng/ml), while the concentration of trazodone and desalkylflurazepam were in toxic concentration ranges (respectively > 4,000 ng/ml and > 500 ng/ml).

Duperray, Lobut, Roche and Pacheco (1977) studied the pharmacokinetics of pridinol in animals (dogs, mice and rats). They determined the pridinol concentration in the blood, as well as the distribution and elimination of the parent compound and its metabolites. Pridinol was administered to dogs (mongrels, weighing 14–24 kg) intravenously at doses of

3.0 and 6.7 mg/kg. The determined concentrations of pridinol in the plasma of two dogs were, respectively, 1.3 µg/ml (without hydrolysis) and 2.6 µg/ml (after enzymatic hydrolysis with β-glucuronidase). In two other dogs (which received pridinol intravenously at a dose of 3 mg/kg), in plasma collected immediately after administration, the reported concentrations of the drug were 1.82 µg/ml and 1.20 µg/ml, respectively. The concentrations of pridinol in the plasma of these

dogs collected after 7, 24 and 31 hours were, respectively: 0.34, 0.22, and 0.12 µg/ml; and 0.37, 0.15, and 0.20 µg/ml.

The results of tests on dogs were also presented in patent CN 103432093 A (*Pridinol methanesulfonate matrix sustained-release tablet and preparation method thereof*; Patent CN 103432093 A, 2013). Standard and sustained-release tablets (containing 12 mg of pridinol) were administered to dogs (beagle) by the

Table 1

Drug concentrations in blood determined in described cases and concentration ranges (Baselt, 2014; Molina, 2010; Schulz et al., 2012; Winek et al., 2001)

Substance	Concentration [ng/ml]	Concentration ranges [ng/ml]		
		Therapeutic	Toxic	Lethal
Case 1				
Pridinol	326	–	–	–
Perazine	841	10–440	500–3,000	> 5,000
Flupentixol	94	1–150	–	–
Nordazepam	646	20–800	1,500–2,000	–
Case 2				
Pridinol	109	–	–	–
Olanzapine	435	20–100	150–200	240–5,200
Zuclopenthixol	326	5–100	100–300	400–1,200
Hydroxizine	18	20–100	100–1,400	2,600–39,000
Levomepromazine	121	5–200	> 400	> 500
Perazine	10	10–440	500–3,000	> 5,000
Case 3				
Pridinol	572	–	–	–
Chlorprothixene	216	20–500	500–800	400–1,800
Sertraline	239	30–300	990–2,900	1,600–15,000
Case 4				
Pridinol	47	–	–	–
Levomepromazine	110	5–200	> 400	> 500
Case 5				
Pridinol	180	–	–	–
Ethyl alcohol	1.4‰	–	–	> 4‰
Case 6				
Pridinol	3,050	–	–	–
Olanzapine	50	20–100	150–200	240–5,200
Propranolol	250	20–300	500–12,000	4,000–167,000
Case 7				
Pridinol	60	–	–	–
Venlafaxine	67	20–750	1,000–1,500	6,100–24,000
Promethazine	10	4–400	1,000–2,000	1,800–5,400
Chlorprothixene	< 20	20–500	500–800	400–1,800
Alprazolam	23	2–80	100–400	–
Zolpidem	158	80–300	120–700	2,000–4,000
Valproic acid	13,000	40,000– 150,000	150,000–200,000	556,000–720,000

oral route. The demonstrated maximum concentrations of pridinol in the blood were similar for these different types of tablets and amounted to 246–305 ng/ml (mean 286 ng/ml) for standard tablets after 92 hours (mean) and 198–302 ng/ml (mean 244 ng/ml) for sustained-release tablets after 3 hours (mean). From the same source, it is known that the lowest effective concentration of pridinol in blood is specified to be 30 ng/ml (Patent CN 103432093 A, 2013). Other authors have administered pridinol to beagle dogs in single doses of 12 mg, in the form of conventional tablets and tablets that disintegrate in the oral cavity. Maximum observed concentrations were, respectively, 43.78 ± 3.66 and 36.48 ± 4.92 ng/ml (Xiaohong et al., 2015).

In the seven cases described in the present study, the demonstrated pridinol blood concentrations ranged from 47 to 3,050 ng/ml. Pridinol was not the only substance present in any of the cases. In six cases, blood was taken from corpses, and only in one (Case 7) from a living person. In this case, the blood was collected from a driver who had been stopped for a roadside check. The determined pridinol concentration was 60 ng/ml and the concentrations of other revealed drugs were within therapeutic (venlafaxine, promethazine, alprazolam and zolpidem) and sub-therapeutic ranges (chlorprothixene and valproic acid). In cases 1–4, blood was collected from cadavers, but the causes of deaths were not fatal drug poisonings, but drownings and hangings. Pridinol at a concentration of 326 ng/ml, perazine at a toxic concentration as well as flupentixol and nordazepam (the presence of which may result from the metabolism of clorazepate) at therapeutic concentrations were shown in Case 1. The results confirmed the administration of drugs, as established during the investigation. The pridinol concentration determined in Case 2 was 109 ng/ml. Hydroxyzine at a subtherapeutic concentration, and levomepromazine and perazine at therapeutic concentrations, as well as olanzapine and zuclopenthixol at concentrations found in cases of fatal poisonings with these compounds, were also revealed. Hydroxyzine was not mentioned in the patient's treatment card, whereas diazepam – the active ingredient of Relanium, which was supposed to have been taken by the man – was not detected in the blood. Although two of the drugs detected in the blood were at very high concentrations, the direct cause of death was hanging. According to the findings, a short time before hanging himself, the man had administered a large number of amassed tablets in one go, which certainly led to the high blood levels of certain drugs. Case 3 concerned drowning, and the determined pridinol concentration

was 572 ng/ml. The concentrations of other drugs – chlorprothixene and sertraline – were within the therapeutic ranges. Pridinol at a concentration of 47 ng/ml and levomepromazine at a therapeutic concentration were revealed in Case 4. The presence of haloperidol was not determined. Case 5 concerned sudden death related to a myocardial infarction. The presence of pridinol at a concentration of 180 ng/ml and ethyl alcohol (1.4 %) were revealed in the blood of the man.

In cases 1–4 and 7, pridinol was administered for therapeutic purposes. There is a lack of information on Case 5, which could indicate the administration of this substance for therapeutic purposes or to “get high”. There are no data on acute and chronic poisonings with pridinol in the literature. This may be due to the relatively low toxicity of this drug. Acute toxicity (LD_{50}) in mice and rats is determined at 25–40 mg/kg (intravenously), 91–131 mg/kg (intraperitoneally), 250–1,240 mg/kg (orally), and 490–1,000 mg/kg (intramuscularly; Vantaggiato, De Giovanni, 2007; NIH – U.S. National Library of Medicine; The Merck Index, 1996). This allows the substance to be classified as harmful (LD_{50} for substances administered intragastrically, referred to as toxic, are in the range of 20–200 mg/kg of body weight). Despite this, the suicidal death in Case 6 was achieved by poisoning with pridinol, whose concentration determined in the blood was very high ($> 3 \mu\text{g/ml}$). The concentrations of the other two drugs present in the blood – olanzapine and propranolol – were within the therapeutic ranges.

6. Summary

Taking into account all the cases discussed, as well as some literature data, it can be supposed that concentrations of pridinol administered for therapeutic purposes are within the range of 30 to several hundred ng/ml of blood. Concentrations at a level of a few micrograms per milliliter may be toxic and even lead to fatal poisonings. The presented data should be treated very cautiously due to the limited number of cases analyzed. However, to date, these are the only published results that may help in the interpretation of pridinol blood determinations.

References

1. Baselt, R. C. (2014). *Disposition of toxic drugs and chemicals in man*. Seal Beach: Biomedical Publications.

2. Dose, M., Tempel, H. D. (2000). Abuse potential of anticholinergics. *Pharmacopsychiatry*, 33 (Supplement), 43–46.
3. Duperray, B., Lobut, M., Roche, M., Pacheco, H. (1977). The fate of pridinol in the organism: pharmacokinetics and distribution in animals. *European Journal of drug metabolism and pharmacokinetics*, 3, 121–130.
4. Molina, D. K. (2010). *Handbook of forensic toxicology for medical examiners*. Boca Raton: CRC Press.
5. <https://neurogroove.info/tagi/apteka/pridinol> (Access 15.07.2016).
6. NIH – U.S. National Library of Medicine. (Website) <https://www.nlm.nih.gov/>.
7. Patent CN 103432093 A. (2013). *Pridinol methanesulfonate matrix sustained-release tablet and preparation method thereof*. (Website) <http://www.google.com.na/patents/CN103432093A?cl=en>.
8. Podlewski, J. K., Chwalibogowska-Podlewska, A. (2007). *Leki współczesnej terapii*. Warszawa: Split Trading.
9. Schulz, M., Iwersen-Bergmann, S., Andersen, H., Schmoldt, A. (2012). Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1,000 drugs and other xenobiotics. *Critical Care*, 16, R136.
10. The Merck Index, 12th ed. (1996). Whitehouse Station, New Jersey: Merck & Co., 1329.
11. Urzędowy wykaz produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (Dz. Urz. Min. Zdr., poz. 39, stan na dzień 1 stycznia 2016 r.).
12. Vantaggiato, D. R., De Giovanni, N. (2007). Suicide by multidrug ingestion. Hypothesis on the role played by the self-administration of activated charcoal. *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology*, 28, 55–58.
13. Winek, Ch. L., Wahaba, W. W., Winek, Jr., Ch. L., Winek Balzer, T. (2001). Winek's drug & chemical blood-level data 2001. *Forensic Science International*, 122, 107–123.
14. Xiaohong, L., Min, L., Mingguo, T., Lidong, D., Shuang, L., Hong, Z., Lei, L., Yonghuang, L. (2015). A comparison study of main pharmacokinetic parameters on pridinol mesylate orally disintegrating tablets and conventional tablets in beagle dogs. *Latin American Journal of Pharmacy*, 34, 358–363.

Corresponding author

Dr Piotr Adamowicz
Instytut Ekspertyz Sądowych
ul. Westerplatte 9
PL 31-033 Kraków
e-mail: padamowicz@ies.gov.pl

INTERPRETACJA STĘŻEŃ PRIDINOLU WE KRWI

1. Wstęp

Pridinol (α, α -difenylo-1-piperydynopropanol; IUPAC: 1,1-difenylo-3-(piperydyn-1-yl)propan-1-ol; rysunek 1), jest lekiem cholinolitycznym o działaniu obwodowym i ośrodkowym. Jako parasympatykolityk stosowany jest w psychiatrii i neurologii oraz jako miorelaksant w celu obniżenia napięcia mięśniowego, w zapobieganiu nocnym skurczom mięśni, ruchom mimowolnym (drżenia, ruchy skręcające tułowia i kończyn), przykurczom występującym po udarach mózgu, złamaniach i urazach, w przygotowaniu do zabiegów rehabilitacyjnych i w czasie ich przeprowadzania, a także w leczeniu choroby Parkinsona oraz parkinsonizmu polekowego i miażdżycowego (Podlewski, Chwalibogowska-Podlewska, 2007). Mechanizm jego działania polega na blokowaniu receptorów muskarynowych i można go porównać do działania atropiny.

Pridinol stosowany jest doustnie początkowo w dawkach 2–5 mg ($3 \times$ dziennie, w ciężkich stanach dawkę można zwiększyć do 30 mg/dzień), a następnie 4–10 mg ($1 \times$ dziennie). Pełne działanie leku następuje po 7–14 dniach stosowania. Domięśniowo jest podawany w dawkach 4,4–6,6 mg/dzień. W obrocie dostępny jest w postaci chlorowodoru i metanosulfonianu. Pridinol jest składnikiem preparatów prostych (Myosin, Polmesilat, Pridinol, Pridinol Alvogen) i złożonych (np. w połączeniu z diklofenakiem w preparatach Curinflam Plus, Diclobasa Relax, Metaflex plus; Podlewski, Chwalibogowska-Podlewska, 2007). Obecnie w Polsce jedynym dopuszczonym do obrotu preparatem jest Pridinol Alvogen zawierający 5 mg substancji czynnej w postaci chlorowodoru. Lek ten jest wydawany na podstawie recepty (Urzędowy wykaz produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, 2016).

Pridinol stosowany przewlekłe może wywoływać działanie euforyzujące i prowadzić do uzależnienia. Do działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania tego leku należy zaliczyć m.in. suchość błony śluzowej jamy ustnej, nudności, zaparcia, a rzadziej zawroty głowy, przyspieszone bicie serca, utrudnione oddawanie moczu, pobudzenie, dezorientację i omamy (Dose, Tempel, 2000).

Niektóre efekty wywoływane przez cholinolityki, w tym pridinol, są wykorzystywane przez osoby nadużywające te środki w celu wprowadzenia się w stan odurzenia (Dose, Tempel, 2000). Dawki pridinolu przyjmowanego w celach niemedycznych są większe i wynoszą najczęściej 8–40 mg. Opisane przez użytkowników

objawy przedawkowania obejmują pobudzenie, halucynacje (wzrokowe i słuchowe), paranoje, omamy, splątanie, nieostre widzenie, rozszerzenie źrenic, zaburzenia świadomości, zaburzenia pamięci, niewyraźną mowę, trudności w poruszaniu się i szczykościsk. Efekty występujące w dniu następnym są określane jako nieprzyjemne (niepokój, apatia, rozdrażnienie, zmęczenie, brak apetytu i problemy z pamięcią; neurogroove.info).

Pridinol może wchodzić w interakcje z atropiną, trójpięścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, innymi cholinolitykami przeciw parkinsonizmowi, lekami przeciwhistaminowymi, neuroleptykami fenotiazynowymi oraz alkoholem.

Pomimo częstego stosowania pridinolu zarówno w celach leczniczych, jak i odurzania się, brak jest w literaturze jakichkolwiek danych na temat terapeutycznych i toksycznych stężeń tego leku we krwi. Sytuacja taka znacząco utrudnia interpretację uzyskiwanych wyników oznaczeń pridinolu. W związku z powyższym, celem niniejszej pracy jest przedstawienie siedmiu przypadków, w których wykazano obecność pridinolu, a także próba określenia zakresów stężeń tego leku we krwi.

2. Opisy przypadków

Przypadek 1. Sprawa dotyczyła zgonu kobiety w wyniku utonięcia. Badania toksykologiczne miały wyjaśnić, czy kobieta w chwili tonięcia znajdowała się pod wpływem leków. Ustalono, że kobieta przyjmowała Clo-ranxen, Pridinol, Pernazinum i Fluaxol.

Przypadek 2. 27-letni mężczyzna powiesił się w szpitalu psychiatrycznym, w którym był leczony na schizofrenię. Zgodnie z informacjami zawartymi w karcie leczenia, pacjentowi zalecono przyjmowanie następujących leków: Perazin, Olanzapina, Relanium, Tisercin, Pridinol, Clopixon. W toku śledztwa ustalono, że mężczyzna zbierał niektóre otrzymane w szpitalu tabletki (nie połykał ich), a w krótkim czasie przed powieszeniem się przyjął je jednocześnie.

Przypadek 3. 67-letnia kobieta została znaleziona w stawie. Od około 3 lat leczona depresją i miała myśli samobójcze. Za wstępną przyczynę zgonu przyjęto gwałtowne uduszenie przez utonięcie.

Przypadek 4. 52-letnia kobieta popełniła samobójstwo przez powieszenie. Była leczona psychiatrycznie i została wypisana ze szpitala psychiatrycznego 2 tygodnie przed zgonem. Przyjmowała Haloperidol, Pridinol i Tisercin.

Przypadek 5. Nagły zgon 46-letniego mężczyzny w saunie nastąpił w wyniku ostrej niewydolności krążeniowo-oddechowej związanej ze świeżym zawałem mięśnia sercowego. W przebiegu zawału doszło do zachłyśnięcia treścią wymiotną.

Przypadek 6. Zwłoki 66-letniej kobiety zostały ujawnione w mieszkaniu. Kobieta była leczona na schizofrenię, a przy zwłokach znaleziono list pożegnalny oraz testament. Podczas sekcji zwłok w żołądku ujawniono rozpulchnione tabletki.

Przypadek 7. 45-letni mężczyzna został zatrzymany do kontroli drogowej około godziny 10.00. W związku z podejrzeniem przyjęcia leków psychotropowych o godzinie 12.35 dokonano pobrania krwi. Mężczyzna podał, że cierpi na zespół depresyjny i przyjmuje następujące leki: rano (około 8.00) w trakcie posiłku – Axyven (150 mg) i Depakine chrono (300 mg), a wieczorem (również dnia poprzedniego) – Depakine chrono (2 × 300 mg), Chlorprothixen (2 × 50 mg), Pridinol (6 tabletek) oraz Diphergan (2 × 25 mg). Badanie powietrza wydychanego w kierunku alkoholu etylowego dało wynik ujemny.

3. Metody

Analizy przesiewowe na obecność leków, środków odurzających oraz substancji psychotropowych prowadzono metodami: immunoenzymosorpcyjną (ELISA), wysokosprawnej chromatografii cieczowej z detekcją spektrofotometryczną (HPLC-DAD) oraz chromatografii gazowej połączonej ze spektrometrią mas (GC-MS). Analizy ukierunkowane wykonywano metodami chromatografii cieczowej z detekcją płomieniowo-jonizacyjną (GC-FID), HPLC-DAD, chromatografii cieczowej połączonej ze spektrometrią mas (LC-MS) oraz chromatografii cieczowej połączonej z tandemową spektrometrią mas (LC-MS/MS).

4. Wyniki

Stężenia pridinolu oraz innych substancji wykazanych w badanych próbach krwi przedstawiono w tabeli 1 wraz z odpowiednimi zakresami stężeń terapeutycznych, toksycznych i śmiertelnych. Dodatkowo w przypadkach 5 i 6 zabezpieczone zostały próby moczu. W moczu mężczyzny z przypadku 5 wykazano obecność pridinolu w stężeniu 410 ng/ml oraz alkoholu etylowego w stężeniu 2,5‰. W moczu pobranym ze zwłok kobiety (przypadek 6) stwierdzono obecność pridinolu w stężeniu 1010 ng/ml, olanzapiny w stężeniu 1510 ng/ml i propranololu w stężeniu 250 ng/ml.

5. Dyskusja

Jednym z najważniejszych zadań analityki toksykologicznej dla celów sądowych jest identyfikacja i oznaczenie ksenobiotyków w materiale biologicznym. Kolejnym etapem jest interpretacja uzyskanych wyników. Najistotniejszym materiałem biologicznym, z punktu widzenia interpretacji stężeń, w którym mogą być oznaczone ksenobiotyki (np. leki), jest krew. Toksyczność substancji może być prognozowana na podstawie wyników badań toksykologicznych i najczęściej koreluje z jej stężeniem we krwi. Interpretacja i wykorzystanie wyników oznaczeń stężeń leków najczęściej polega na porównywaniu ich z zakresami stężeń terapeutycznych i toksycznych, a także tych spotykanych w przypadkach zatruc śmiertelnych. Należy jednak zaznaczyć, że w zatruciach złożonych, gdy obecny jest więcej niż jeden ksenobiotyk, w interpretacji wyników równie istotne jest uwzględnienie równoczesnego wpływu tych substancji (synergizm, antagonizm). Sam wynik w postaci stężenia, bez innych ustaleń faktycznych w sprawie, a także uwzględnienia czynników wewnątrzustrojowych wpływających na toksyczność ksenobiotyku, jest również niewystarczający do ustalenia przyczyny zatrucia czy też zgonu.

Zakresy stężeń leków, środków odurzających oraz innych ksenobiotyków oraz dane dotyczące stężeń wyznaczonych w różnych materiałach biologicznych są dostępne w wielu pracach (Baselt, 2014; Molina, 2010; Schulz, Iwersen-Bergmann, Andersen, Schmoldt, 2012; Winek, Wahaba, Winek Jr., Winek Balzer, 2001). Niemniej ograniczają się one do maksymalnie tysiąca najpopularniejszych związków. Dla niektórych leków brak jest jakichkolwiek danych literaturowych na temat stężeń wykazywanych we krwi. Uniemożliwia to interpretację uzyskanych wyników ich oznaczeń, a w konsekwencji może utrudniać określenie przyczyny zatrucia (lub zgonu). Do takich związków należy pridinol, dla którego, jak dotychczas, nie przedstawiono zakresów stężeń terapeutycznych i toksycznych.

Do chwili obecnej opublikowano jedną pracę, w której przedstawiono stężenie pridinolu w materiale biologicznym (Vantaggiato, De Giovanni, 2007). Krew, mocz i treść żołądkowa zostały pobrane podczas sekcji zwłok 66-letniej kobiety, która dokonała próby samobójczej poprzez połknięcie dużej liczby tabletek. Kobieta zmarła w szpitalu po 31 godzinach od przyjęcia leków. We krwi zmarłej wykazano obecność pridinolu w stężeniu 170 ng/ml, a ponadto trazodonu (4900 ng/ml), metamizolu (8580 ng/ml) oraz dezalkiloflurazepamu – metabolitu flurazepamu (770 ng/ml). Stężenia tych substancji w moczu wynosiły odpowiednio 350 ng/ml, 10200 ng/ml, 8300 ng/ml i 770 ng/ml. Autorzy określili stężenie pridinolu we krwi jako mieszczące się w zakresie terapeutycznym, niemniej nie poparli tego żadnymi danymi i odnośnikami literaturowymi. Wykazane stęże-

nie metamizolu mieściło się w zakresie stężeń terapeutycznych (~10000 ng/ml), natomiast stężenia trazodonu i dezalkiloflurazepamu w zakresach stężeń toksycznych (odpowiednio > 4000 ng/ml i > 500 ng/ml).

Badania farmakokinetyki pridinolu prowadzili na zwierzętach (psy, myszy i szczury) Duperray, Lobut, Roche i Pacheco (1977). Określili oni stężenia pridinolu we krwi, a także dystrybucję i eliminację związku macierzystego i jego metabolitów. Pridinol podawano psom (mieszance o masie 14–24 kg) dożylnie w dawkach 3,0 i 6,7 mg/kg. Wyznaczone w osoczu dwóch psów stężenia pridinolu wynosiły odpowiednio 1,3 µg/ml (bez hydrolizy) i 2,6 µg/ml (po hydrolizie enzymatycznej z użyciem β-glukuronidazy). U dwóch kolejnych psów (którym podano dożylnie pridinol w dawce 3 mg/kg), w osoczu pobranym natychmiast po podaniu wykazane stężenia leku wynosiły odpowiednio 1,82 µg/ml i 1,20 µg/ml. Stężenia pridinolu u tych psów w osoczu pobranym po 7, 24 i 31 godzinach wynosiły odpowiednio 0,34; 0,22; 0,12 µg/ml oraz 0,37; 0,15; 0,20 µg/ml.

Wyniki badań na psach przedstawiono także w patencie CN 103432093 A (*Pridinol methanesulfonate matrix sustained-release tablet and preparation method thereof*; patent CN 103432093 A, 2013). Tabletki standardowe oraz o przedłużonym uwalnianiu (zawierające 12 mg pridinolu) podawano psom (rasy beagle) drogą doustną. Wykazane we krwi maksymalne stężenia pridinolu były zbliżone i wynosiły 246–305 ng/ml (średnia 286 ng/ml) oraz 198–302 ng/ml (średnia 244 ng/ml dla tabletek o przedłużonym uwalnianiu). Stężenia te obserwowane były po średnio 0,92 godz. i 3,0 godz. Z tego samego źródła wiadomo, że najmniejsze efektywne stężenie pridinolu we krwi określane jest na 30 ng/ml (patent CN 103432093 A, 2013). Inni autorzy podawali psom rasy beagle pridinol w jednorazowych dawkach 12 mg w postaci konwencjonalnych tabletek oraz tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej. Maksymalne obserwowane stężenia wynosiły odpowiednio: $43,78 \pm 3,66$ i $36,48 \pm 4,92$ ng/ml (Xiaohong i in., 2015).

W siedmiu przypadkach opisywanych w niniejszej pracy wykazane we krwi stężenia pridinolu mieściły się w zakresie od 47 do 3050 ng/ml. W żadnym z przypadków pridinol nie był jedyną obecną substancją. W sześciu przypadkach krew pobrano ze zwłok, a tylko w jednym (przypadek 7) od osoby żyjącej – krew pochodziła od kierowcy zatrzymanego do kontroli drogowej. Wyznaczone stężenie pridinolu wynosiło 60 ng/ml, natomiast stężenia pozostałych wykazanych leków mieściły się w zakresach terapeutycznych (wenlafaksyna, prometazyna, alprazolam i zolpidem) i subterapeutycznych (chlorprotiksen i kwas walproinowy). W przypadkach 1–4 krew pobrano ze zwłok, ale przyczyną zgonu nie były śmiertelne zatrucia lekami, lecz utonięcia i powieszania. W przypadku 1 wykazano pridinol w stężeniu 326 ng/ml, perazynę w stężeniu toksycznym oraz flupentiksol i nordazepam

(którego obecność może wynikać z metabolizmu klorazepatu) w stężeniach terapeutycznych. Uzyskane wyniki potwierdziły przyjęcie leków ustalonych w toku śledztwa. W przypadku 2 wyznaczone stężenie pridinolu wynosiło 109 ng/ml. Wykazano także hydroksyzynę w stężeniu subterapeutycznym, perazynę i lewomepromazynę w stężeniach terapeutycznych, a także olanzapinę i zulklopteksol w stężeniach spotykanych w przypadkach zatruc śmiertelnych tymi związkami. Hydroksyzyna nie była wymieniona w karcie leczenia, a z kolei we krwi nie wykazano diazepam – składnika czynnego preparatu Relanium, który miał być przyjmowany przez mężczyznę. Pomimo, że dwa z wykazanych leków znajdowały się we krwi w bardzo wysokich stężeniach, to bezpośrednią przyczyną śmierci było powieszenie. Zgodnie z ustaleniami, mężczyzna w krótkim czasie przed powieszeniem przyjął jednocześnie dużą liczbę wcześniej zgromadzonych tabletek, co z pewnością doprowadziło do wysokich stężeń we krwi niektórych leków. Przypadek 3 dotyczył utonięcia, a wyznaczone stężenie pridinolu wynosiło 572 ng/ml. Stężenia pozostałych leków – chlorprotiksenu i sertraliny – mieściły się w zakresach stężeń terapeutycznych. W przypadku 4 wykazano pridinol w stężeniu 47 ng/ml oraz lewomepromazynę w zakresie stężeń terapeutycznych. Nie stwierdzono natomiast obecności haloperidolu. Przypadek 5 dotyczył nagłego zgonu związanego z zawałem serca. We krwi mężczyzny wykazano obecność pridinolu w stężeniu 180 ng/ml oraz alkoholu etylowego (1,4%).

W przypadkach 1–4 oraz 7 pridinol był przyjmowany w celach terapeutycznych. Brak jest informacji dotyczących przypadku 5, które mogłyby świadczyć o przyjęciu tego środka w celach terapeutycznym bądź odurzenia się. W literaturze brak jest danych na temat ostrych i przewlekłych zatruc pridinolem. Może to wynikać ze stosunkowo niskiej toksyczności tego leku. Toksyczność ostra (LD_{50}) dla myszy i szczurów określana jest na 25–40 mg/kg (dożylnie), 91–131 mg/kg (dootrzewnowo), 250–1240 mg/kg (doustnie) i 490–1000 mg/kg (domięśniowo; Vantaggiato, De Giovanni, 2007; NIH – U.S. National Library of Medicine; The Merck Index, 1996). Pozwala to zaklasyfikować tę substancję jako szkodliwą (wartości LD_{50} dla substancji podanych dożołądkowo, określanymi jako toksyczne, mieszczą się w zakresie 20–200 mg/kg masy ciała). Pomimo tego przyczyną zgonu samobójczego w przypadku 6 było zatrucie pridinolem, którego stężenie wykazane we krwi było bardzo wysokie (> 3 µg/ml). Stężenia dwóch pozostałych leków obecnych we krwi – olanzapiny i propranololu – mieściły się w zakresach stężeń terapeutycznych.

6. Podsumowanie

Biorąc pod uwagę wszystkie omawiane przypadki, a także nieliczne dane zamieszczone w literaturze przedmiotu, można przypuszczać, że stężenia pridinolu przyjmowanego w celach terapeutycznych mieszczą się w zakresie od 30 do kilkuset ng/ml krwi. Stężenia na poziomie kilku mikrogramów na mililitr mogą być toksyczne, a nawet prowadzić do zgonu spowodowanego zatruciem. Ze względu na niewielką liczbę analizowanych przypadków przedstawione dane należy traktować bardzo ostrożnie. Niemniej jednak, jak dotychczas, są to jedyne opublikowane wyniki, które mogą pomóc w interpretacji oznaczeń pridinolu we krwi.