

# Fatal poisoning by dietary supplements accompanied by massive rhabdomyolysis and multiple organ failure

## Śmiertelne zatrucie suplementami diety przebiegające z masywną rhabdomyolizą i niewydolnością wielonarządową

Oskar Fogiel<sup>[1]</sup>, Małgorzata Rak<sup>[2]</sup>, Sebastian Picheta<sup>[3]</sup>, Paulina Wachholz<sup>[1,4]</sup>, Rafał Skowronek<sup>[5]</sup>, Jacek Sein Anand<sup>[6,7]</sup>, Natalia Pawlas<sup>[1,3]</sup>

- [1] Katedra i Zakład Farmakologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
- [2] Katedra i Klinika Medycyny Ratunkowej i Medycyny Katastrof, Wydział Nauk Medycznych, Akademia Śląska, Katowice
- [3] Oddział Toksykologii z Ośrodkiem Ostrego Zatrucia, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 5 w Sosnowcu
- [4] Laboratorium Toksykologiczne TOXLAB Sp. z o.o., Katowice
- [5] Katedra i Zakład Medycyny Sądowej i Toksykologii Sądowo-Lekarskiej, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
- [6] Zakład Toksykologii Klinicznej, Wydział Nauk o Zdrowiu z Instytutem Medycyny Morskiej i Tropikalnej, Gdański Uniwersytet Medyczny
- [7] Pomorskie Centrum Toksykologii, Gdańsk

### Abstract

Obesity epidemic and prevailing standards of desired body shape encourage society to use weight loss aids. Thermogenics, which are dietary supplements aimed at increasing energy expenditure, are particularly gaining popularity. These preparations can be easily purchased without prescription and have a complex composition, which means they can interact with numerous substances. The article describes the case of a 31-year-old female patient who, in a suicide attempt, ingested significant amounts of the dietary supplements 'Blue Magic' and 'Purim'. Both supplements contain, among other ingredients: caffeine, yohimbine, reserpine, and synephrine. The patient developed multiple organ failure, which led to her death on the second day of hospitalization. Poisoning by dietary supplements, due to their diverse composition and the lack of correlation between the content and the composition declared by the manufacturer, can pose a significant threat to the health and life of consumers.

### Keywords

poisoning, rhabdomyolysis, dietary supplement, yohimbine, caffeine, reserpine

## Streszczenie

Epidemia otyłości oraz obowiązujące wzorce pożądanej sylwetki zachęcają wiele osób do sięgania po środki wspomagające odchudzanie. Popularność zdobywają przede wszystkim termogeniki, czyli suplementy diety, które mają na celu zwiększenie wydatku energetycznego. Preparaty te można łatwo kupić bez recepty, mają złożony skład, co powoduje, że mogą wchodzić w liczne interakcje. W artykule opisano przypadek 31-letniej pacjentki, która w celu samobójczym zażyła znaczną liczbę tabletek suplementu diety „Blue Magic” oraz „Purim”. Oba środki zawierają w swoim składzie m.in.: kofeinę, johimbinę, rezerpinę i synefrynę. U pacjentki rozwinęła się niewydolność wielonarządowa, która doprowadziła do jej zgonu w drugiej dobie hospitalizacji. Zatrucia suplementami diety, z powodu ich różnorodnego składu oraz braku korelacji pomiędzy zawartością, a deklarowanym przez producenta składem, mogą stanowić duże zagrożenie dla zdrowia i życia konsumentów.

## Słowa kluczowe

zatrucie, rhabdomyoliza, suplement diety, johimbina, kofeina, rezerpina

## Introduction

Dietary supplements (DS) are food products that contain vitamins, minerals, or other ingredients (e.g. fiber, plant extracts, etc.) that have nutritional and/or physiological effects. DS are gaining increasing popularity and are widely used to support the functions of the nervous, cardiovascular, and immune systems.

In recent years, weight loss supplements have gained significant popularity. These products are commonly referred to by consumers as ‘fat burners.’ Supplements in this category contain ingredients aimed at accelerating metabolism and rapid weight reduction. Some dietary supplements, especially those available online, may contain prohibited ingredients, including anabolic-androgenic steroids, laxatives, or psychoactive substances (amphetamine and its derivatives) [1-7].

Considering that dietary supplements (DS) often contain numerous substances the content of which is not fully known or confirmed by the manufacturer, the use of these preparations, especially in combination with medications or ethanol, can lead to unpredictable interactions.

Rhabdomyolysis is a life-threatening breakdown of skeletal muscles that can have various etiologies. It most often results from mechanical trauma, pressure, excessive muscular activity, or ischemia. Rhabdomyolysis in an acutely poisoned patient can be caused by the following:

## Wprowadzenie

Suplementy diety (SD) to środki spożywcze, zawierające w swoim składzie witaminy, minerały lub inne składniki (np.: błonnik, ekstrakty roślin itd.), które wykazują efekty odżywcze i/lub fizjologiczne. SD zdobywają coraz większą popularność i są szeroko stosowane w celu wsparcia funkcji układu nerwowego, sercowo-naczyniowego czy odpornościowego.

W ostatnich latach dużym powodzeniem cieszą się suplementy wykazujące działanie odchudzające. Środki te są powszechnie określane przez konsumentów jako tzw. „spalacze tłuszczu”. Preparaty należące do tej kategorii SD zawierają składniki, których celem jest przyspieszenie metabolizmu i szybka redukcja masy ciała. Niektóre suplementy diety, szczególnie te dostępne w handlu internetowym, mogą zawierać niedozwolone składniki, w tym takie jak steroidy anaboliczno-androgenne, substancje przeczyszczające lub środki psychoaktywne (amfetamina i jej pochodne) [1-7]

Biorąc pod uwagę fakt, że SD zawierają najczęściej wiele różnych substancji, o nie do końca znanym i potwierdzonym przez producenta składzie, używanie tego typu środków, szczególnie w skojarzeniu z lekami czy etanolem, niesie za sobą niemożliwe do przewidzenia interakcje.

Rhabdomyoliza to zagrażający życiu rozpad mięśni szkieletowych, który może mieć różną etiologię. Najczęściej jest wynikiem urazu mechanicznego, ucisku, nadmiernej aktywności mięśniowej lub niedokrwienia. Rhabdomyoliza u pacjenta ostro zatrutego może być spowodowana poniższymi przyczynami:

1. a xenobiotic induces a sympathomimetic or hyperadrenergic state, which may include seizures, psychomotor agitation, and consequently hyperthermia, e.g. amphetamine, cocaine;
2. a xenobiotic causes a decrease in the level of consciousness, resulting in muscle damage due to pressure and prolonged immobilization, e.g. opioids, benzodiazepines;
3. a xenobiotic directly damages the muscle cell membrane, e.g. ethanol, doxylamine, prolonged administration of propofol [8].

In clinical practice, we usually encounter a combination of all the aforementioned causes.

An elevated level of creatine kinase (CK) in blood plasma is the most sensitive laboratory indicator of muscle damage. The most frequent and dangerous rhabdomyolysis complications are hyperkalemia, acute kidney failure, and compartment syndrome [8].

### Case description

A 31-year-old female patient, previously healthy, learned a few days before her current hospitalization that she might have cancer. From that moment, she began abusing ethanol, consuming it in a binge over several days preceding her admission to the hospital. While in a state of alcohol intoxication, she attempted suicide by ingesting over one hundred tablets of the dietary supplements 'Blue Magic' and 'Purim'.

In the patient's surroundings, empty packages of approximately 60 tablets of 'Purim' and about 45 tablets of 'Blue Magic' were found. Each tablet of 'Blue Magic', according to the manufacturer's declaration, contains: 250 mg of caffeine, 100 mg of theacrine, 50 mg of synephrine, 25 mg of gamma-butyrobetaine ethyl ester (GBB), 10 mg of piperine, 5 mg of yohimbine, and 4 mg of powdered *Rauvolfia vomitoria* plant. Each tablet of 'Purim' contains: 36 mg of Haridra (*Curcuma longa*), 36 mg of Aragvadha (*Cassia fistula*), 36 mg of Bakuchi (*Psoralea corylifolia*), 36 mg of Kushta (*Saussurea lappa*), 36 mg of Katuka (*Picrorhiza kurroa*). Additionally, the preparation contains extracts, including: 32 mg Neem (*Azadirachta indica* Syn. *Melia azadirachta*), 32 mg Guduchi (*Tinospora cordifolia*), 32 mg Varuna (*Crataeva magna* Syn. *C. nurvala*), 31 mg Triphala, 31 mg Vidanga (*Embelia ribes*), 31 mg Bhringaraja (*Eclipta alba* Syn. *E. prostrata*), 31 mg Kalamegha (*Andrographis paniculata*).

According to the information obtained, the patient, with quantitative disturbances of consciousness, was found by her husband, who called the Medical Rescue Team (MRT).

In the Emergency Room, the patient was in a coma, periodically agitated, and not responsive to verbal or logical communi-

1. ksenobiotyk indukuje stan sympatykomimetyczny lub hiperadrenergiczny, który może obejmować drgawki, pobudzenie psychomotoryczne i w efekcie hipertermię, np. amfetamina, kokaina,
2. ksenobiotyk powoduje obniżenie poziomu świadomości, w wyniku którego dochodzi do uszkodzenia mięśni z powodu ucisku i przedłużonego unieruchomienia, np. opioidy, benzodiazepiny,
3. ksenobiotyk bezpośrednio uszkadza błonę komórki mięśniowej, np. etanol, doksyamina, przedłużone podawanie propofolu [8].

W praktyce klinicznej mamy zwykle do czynienia z kombinacją wszystkich opisanych powyżej przyczyn.

Podwyższony poziom kinazy kreatynowej (CK) w osoczu jest najbardziej czułym wskaźnikiem laboratoryjnym uszkodzenia mięśni. Najczęstsze i najgroźniejsze powikłania rhabdomyolizy to: hiperkaliemia, ostra niewydolność nerek oraz zespół ciąsnoty przedziałów [8].

### Opis przypadku

Pacjentka lat 31, wcześniej zdrowa, kilka dni przed obecną hospitalizacją, dowiedziała się o podejrzeniu u niej choroby nowotworowej. Od tego momentu zaczęła nadużywać alkohol etylowy, który spożywała przez kilka dni poprzedzających jej przyjęcie do szpitala. Będąc w stanie upojenia alkoholowego, w celach samobójczych, pacjentka spożyła ponad sto tabletek SD o nazwie: „Blue Magic” oraz „Purim”.

W otoczeniu pacjentki odnaleziono puste opakowania po ok. 60 tabletkach preparatu „Purim” oraz ok. 45 tabletkach preparatu „Blue Magic”. Każda tabletkę środka „Blue Magic”, zgodnie z deklaracją producenta, zawiera: 250 mg kofeiny, 100 mg teakryny, 50 mg synefryny, 25 mg gamma-butyrobetaina etylu (GBB), 10 mg piperyny, 5 mg johimbiny, 4 mg sproszkowanej rośliny *Rauvolfia vomitoria*. Każda tabletkę środka „Purim” zawiera: 36 mg Haridra (*Curcuma longa*), 36 mg Aragvadha (*Cassia fistula*), 36 mg Bakuchi (*Psoralea corylifolia*), 36 mg Kushta (*Saussurea lappa*), 36 mg Katuka (*Picrorhiza kurroa*). Dodatkowo preparat zawiera ekstrakty, w tym: 32 mg Neem (*Azadirachta indica* Syn. *Melia azadirachta*), 32 mg Guduchi (*Tinospora cordifolia*), 32 mg Varuna (*Crataeva magna* Syn. *C. nurvala*), 31 mg Triphala, 31 mg Vidanga (*Embelia ribes*), 31 mg Bhringaraja (*Eclipta alba* Syn. *E. prostrata*), 31 mg Kalamegha (*Andrographis paniculata*).

Z uzyskanych informacji wynikało, że pacjentka, z ilościowymi zaburzeniami świadomości, została odnaleziona przez męża, który wezwał do niej zespół Ratownictwa Medycznego (ZRM).

W Izbie Przyjęć pacjentka była w śpiączce, okresowo pobudzona, bez kontaktu słowno-logicznego. W badaniu przedmiotowo-

cation. The physical examination revealed tachycardia (150 beats per minute). Biochemical tests indicated increasing metabolic acidosis (pH 7.213; pCO<sub>2</sub> 30.7 mmHg; BE (-)15.7 mmol/l, and then pH 7.160; pCO<sub>2</sub> 29.7 mmHg; BE (-)16.9 mmol/l; despite administration of 8.4% sodium bicarbonate (NaHCO<sub>3</sub>) acute kidney damage (the serum creatinine level 23.8 mg/dl), hypokalemia (K<sup>+</sup> 3.08 mmol/l) and aggravating hypoxemia (pO<sub>2</sub> 80.7 mmHg, and then 53.2 mmHg and 41.4 mmHg). The patient's blood ethanol concentration equaled 1.3 g/l. After about 3 hours from the declared time of dietary supplement ingestion, blood and urine were taken from the patient for toxicological examination. Due to exacerbating general condition of the patient, after intubation and sedation with propofol, the patient was transferred to the Toxicology Department (TD).

Upon admission to the Toxicology Department, the patient was unconscious, with respiratory and circulatory failure. Mechanical ventilation was applied in SIMV/PCV mode. The heart rate was regular with a ventricular action at 150 beats per minute. Blood pressure was 80/40 mmHg. The skin was cold, peripheral pulse was not palpable, and the distal parts of the limbs were bluish-red. Body temperature was 35.0°C. The abdomen was soft with sluggish peristalsis. There was a trace of brown urine in the urinary catheter.

A central line was placed in the patient's right internal jugular vein. During treatment, the following were administered: crystalloids (5% Glucose, 0.9% NaCl), a norepinephrine infusion (40 µg/min), midazolam (6 mg/h), low molecular weight heparin, and a proton pump inhibitor – pantoprazole.

During the first few hours of hospitalization, the systolic arterial blood pressure ranged from 90 to 130 mmHg and the diastolic from 25 to 52 mmHg. The heart rate was within the range of 140 to 160 beats per minute.

In laboratory tests: alanine aminotransferase (AST) 941 U/l, CK 33911 U/l, creatinine 5.02 mg/dl, lactate 5.02 mmol/l, C-reactive protein (CRP) 53.2 mg/l, leukocytes (WBC) 29.27 10<sup>3</sup>/µl. In the general urine examination, proteinuria of 7.35 g/l and brown discoloration of the urine were observed. Anuria persisted, with the patient producing 150 ml of urine on the first day and 100 ml on the second day of hospitalization.

Laboratory test results for the subsequent days of hospitalization have been presented in Tables 1-3.

On the tenth hour of hospitalization, the patient's body temperature increased to 40.0°C. 1 g of paracetamol was administered, and external cooling was applied, which resulted in lowering the fever to approximately 37.3°C. Due to high values of inflammatory parameters: CRP 357.5 mg/l, WBC 31.08 10<sup>3</sup>/µl, levofloxacin and amoxicillin with clavulanic acid were included in the treatment.

wym obserwowano: tachykardię z miarową akcją serca ok. 150 ud./min. W badaniach biochemicznych stwierdzono narastającą kwasicę metaboliczną (pH 7,213; pCO<sub>2</sub> 30,7 mmHg; BE (-)15,7 mmol/l, a następnie pH 7,160; pCO<sub>2</sub> 29,7 mmHg; BE (-)16,9 mmol/l; pomimo podaży 8,4% wodorowęglanu sodu (NaHCO<sub>3</sub>) ostre uszkodzenie nerek (stężenie kreatyniny w surowicy 2,38 mg/dl); hipokaliemię (K<sup>+</sup> 3,08 mmol/l) i pogłębiającą się hipoksemię (pO<sub>2</sub> 80,7 mmHg, a następnie 53,2 mmHg i 41,4 mmHg). Stężenie etanolu we krwi pacjentki wynosiło 1,3 g/l. Po ok. 3 h od czasu deklarowanego zażycia suplementu u pacjentki pobrano krew oraz mocz do badań toksykologicznych. Z powodu pogarszającego się stanu ogólnego, po zaintubowaniu i sedacji propofolem, pacjentka została przekazana do Oddziału Toksykologii (OT).

W chwili przyjęcia do OT pacjentka była nieprzytomna, niewydolna oddechowo i krążeniowo. Stosowano oddech zastępczy w trybie SIMV/PCV. Akcja serca była miarowa z akcją komór 150 ud./min. Ciśnienie tętnicze krwi wynosiło 80/40 mmHg. Skóra była wychłodzona, tętno obwodowe niewyczuwalne, dystalne części kończyn sino-czerwone. Temperatura ciała wynosiła 35,0°C. Brzuch był miękki z leniwą perystaltyką. W cewniku moczowym ślad brunatnego moczu.

U pacjentki założono dostęp do prawej żyły szyjnej wewnętrznej. W trakcie leczenia stosowano: krystaloidy (5% Glukozy, 0,9% NaCl), wlew noradrenaliny (40 µg/min) i midazolamu (6 mg/h), heparynę drobnocząsteczkową oraz inhibitor pompy protonowej – pantoprazol.

Przez kilka pierwszych godzin hospitalizacji ciśnienie tętnicze krwi wynosiło 90-130 mmHg skurczowe i 25-52 mmHg rozkurczowe. Akcja serca mieściła się w przedziale od 140 do 160 ud/min.

W badaniach laboratoryjnych: aminotransferaza alaninowa (AST) 941 U/l, CK 33911 U/l, kreatynina 5,02 mg/dl, mleczały 5,02 mmol/l, białko C-reaktywne (CRP) 53,2 mg/l, leukocyty (WBC) 29,27 10<sup>3</sup>/µl. W badaniu ogólnym moczu stwierdzano białkomocz 7,35 g/l. Utrzymywała się anuria. W pierwszej dobie pacjentka oddała 150 ml brunatnego moczu, za w drugiej dobie hospitalizacji ok. 100 ml.

Wyniki badań laboratoryjnych w kolejnych dobach hospitalizacji przedstawiono w tab. 1-3.

W dziesiątej godzinie hospitalizacji u pacjentki stwierdzono wzrost temperatury ciała do 40,0°C. Podano 1 g paracetamolu i zastosowano chłodzenie zewnętrzne uzyskując obniżenie gorączki do ok. 37,3°C. Z uwagi na wysokie wartości parametrów stanu zapalnego: CRP 357,5 mg/l, WBC 31,08 10<sup>3</sup>/µl do leczenia włączono: lewofloksacynę i amoksylicynę z kwasem klawulanowym.

Table I. Laboratory test results

Tabela I. Wyniki badań laboratoryjnych

Laboratory test	3 hours from poisoning	14 hours from poisoning	21 hours from poisoning	30 hours from poisoning
Badanie laboratoryjne	3 godziny od zatrucia	14 godzin od zatrucia	21 godzin od zatrucia	30 godzin od zatrucia
Alkaline phosphatase / Fosfataza alkaliczna U/l (33-98)	-	79	-	-
ALT Alanine aminotransferase / Aminotransferaza alaninowa U/l (<35)	21.64	148	1345	5373
Amylase / Amylaza U/l (22-80)	-	-	320	-
AST / Aspartate aminotransferase / Aminotransferaza asparaginianowa U/l (<35)	-	941	6459	18923
Protein in urine / Białko w moczu g/l	-	7.35	-	-
Total bilirubin / Bilirubina całkowita mg/dl (0.3-1.2)	-	0.2	-	1.3
Total Ca / Ca całkowity mmol/l (2.20-2.65)	-	2.10	1.82	1.80
CK / Creatine kinase / Kinaza keratynowa U/l (<145)	-	33911	403185	548851
CRP / C-reactive protein / Białko C-reaktywne mg/l (<5.0)	-	53.2	357.5	352.9
INR (0.80-1.20)	-	1.16	1.40	2.51
D-Dimer µg/ml (0.50)	-	-	2.23	-
Phosphorus / Fosfor mg/dl (2.50-4.50)	6.24	-	-	-
Fibrinogen / Fibrynogen mg/dl (200-400)	-	-	842	-
GGT / Gamma-glutamyl transferase / Gamma-glutamylotransferaza U/l (<38)	-	22	-	-
Glucose / Glukoza mg/dl	117.2	132	-	154
Creatinine / Kreatynina mg/dl (0.7-1.1)	1.01	3.3	6.1	2.1
Lipase / Lipaza U/l (<67)	-	-	106	-
Urea / Mocznik mg/dl (13-43)	48.8	73	141	44
Salicylates, phenobarbital, phenothiazine derivatives, carbamazepine, benzodiazepines, tricyclic antidepressants, valproic acid / Salicylany, fenobarbital, pochodne fenotiazyny, karbamazepina, benzodiazepiny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, kwas walproinowy	-	negative	-	-
Amphetamines, methamphetamines, opiates, cocaine, cannabinoids, MDMA / Amfetaminy, metamfetaminy, opiaty, kokaina, kannabinole, MDMA	-	negative	-	-
Caffeine in blood / Kofeina we krwi ng/ml	385	-	-	-

Yohimbine in blood / Johimbina we krwi ng/ml	1876	-	-	-
Ethanol in urine / Etanol we krwi g/l	0.76	-	-	-
Caffeine in urine / Kofeina w moczu ng/ml	457	-	-	-
Yohimbine in urine / Johimbina w moczu ng/ml	4716	-	-	-
Ethanol in urine / Etanol w moczu g/l	0.15	-	-	-

- No test performed on a given day
- Brak wykonania badania w danym dniu

**Table II. Arterial blood gas**

**Tabela II. Gazometria krwi tętniczej**

Laboratory test	3 hours from poisoning	X	14 hours from poisoning	21 hours from poisoning	30 hours from poisoning
Badanie laboratoryjne	3 godziny od zatrucia	X	14 godzin od zatrucia	21 godzin od zatrucia	30 godzin od zatrucia
pH (7.350-7.450)	7.213	7.160	7.309	7.222	7.364
pO <sub>2</sub> mmHg (83.0-108.0)	70.7	53.2	145.1	121.9	115.4
pCO <sub>2</sub> mmHg (32.0-45.0)	30.7	53.2	34.4	37.0	31.8
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> mmol/l (20.0-27.0)	13.6	11.7	16.9	14.9	17.7
BE mmol/l (-2.5 to 2.5)	-15.7	-16.9	-8.3	-11.9	-6.5
Na <sup>+</sup> mmol/l (136-145)	-	-	145.9	138.6	138.7
K <sup>+</sup> mmol/l (3.50-5.10)	-	-	5.20	8.59	7.20
Ca <sup>2+</sup> mmol/l (1.150-1.330)	-	-	0.892	0.742	0.594
Cl <sup>-</sup> mmol/l (98.0-107.0)	-	-	104.1	104.2	100.2
Osmolality / Osmolarność mOsm/kg	-	-	292	277	290
Glucose / Glukoza mg/dl	-	-	119.6	91.8	316.0
Lactates / Mleczany mmol/l (0.20-1.80)	-	-	5.02	6.13	4.09

X – the test was performed at the referring hospital, no information about the time of the test, no electrolyte and glucose measurements  
X – badanie wykonane w szpitalu kierującym, brak informacji o godzinie badania, brak oznaczenia elektrolitów i glukozy

Table III. Blood morphology

Tabela III. Morfologia krwi

	3 hours from poisoning	14 hours from poisoning	21 hours from poisoning	30 hours from poisoning
	3 godziny od zatrucia	14 godzin od zatrucia	21 godzin od zatrucia	30 godzin od zatrucia
WBC / white blood cells / białe krwinki $10^3/\mu\text{l}$ (4.00-10.00)	14.87	29.27	31.08	23.96
RBC / red blood cells / czerwone krwinki $10^6/\mu\text{l}$ (3.50-5.20)	4.32	4.20	4.42	4.36
HGB / hemoglobin / hemoglobina g/dl (11,0-15,0)	14.1	13.9	14.5	14.5
HCT / hematocrit / hematokryt % (37-47)	42.7	39.2	42.6	42.0
PLT / platelets / płytki krwi $10^3/\mu\text{l}$ (150-400)	469	457	326	304

After 12 hours of treatment, due to unmeasurable blood pressure values, continuous adrenaline infusion at a dose of 1 mg/h was added to the treatment.

Due to hyperkalemia (6.97 mmol/l), the patient received three doses of 200 ml of 20% glucose with 12 units of short-acting insulin, 20 ml of calcium chloride, 50 ml of 8.4% sodium bicarbonate, as well as 10 ml of 10% sodium chloride (NaCl) and two doses of 30 g of polystyrene sulfonate. Due to acute kidney failure, Continuous Venous-Hemodiafiltration (CVVHDF) was also initiated.

On the second day of treatment, the patient experienced sudden cardiac arrest (SCA). As a result of resuscitation efforts, return of spontaneous circulation (ROSC) was achieved. The patient was unconscious, with a Glasgow Coma Scale (GCS) score of 3, and blood pressure was unmeasurable. Laboratory tests showed an increase in CK levels to 548851 U/L.

After another 5 hours, the patient experienced another cardiac arrest (SCA). The resuscitation efforts were unsuccessful. The patient's death was reported to the prosecutor, who decided not to initiate an investigation. The patient's family requested the hospital administration to refrain from performing an autopsy.

#### The methodology for analyzing blood and urine samples in a forensic medicine department:

Liquid-liquid extraction was performed.

The details of the extraction were as follows: blood and urine samples were treated with TRIS buffer (pH=9) and acetonitrile, subjected to ultrasound, and then extracted with ethyl acetate. After centrifugation, the organic layer was collected and evaporated to dryness under a stream of nitrogen. The dry residue was dissolved in methanol. The extracts were analyzed using two techniques:

Po 12 h terapii, z uwagi na nieznaczalne wartości ciśnienia tętniczego krwi, do leczenia dołączono ciągły wlew adrenaliny w dawce: 1 mg/h.

Z powodu hiperkalemii (6,97 mmol/l) pacjentka otrzymała trzykrotnie 200 ml 20% glukozy z 12j. insuliny krótkodziałającej, 20 ml chlorku wapnia, 50 ml 8,4% wodorowęglanu sodu, a także 10 ml 10% (NaCl) chlorku sodu. Dwukrotnie podano jej także 30 g sulfonianu polistyrenu. Z powodu ostrej niewydolności nerek rozpoczęto również zabieg CVVHDF (Continuous Venous-Hemodiafiltration).

W drugiej dobie leczenia u pacjentki doszło do nagłego zatrzymania krążenia (NZK). W wyniku akcji resuscytacyjnej udało się uzyskać powrót spontanicznego krążenia (ROSC). Pacjentka była nieprzytomna, GCS 3, ciśnienie tętnicze krwi było nieznaczalne. W badaniach laboratoryjnych obserwowano wzrost wartości CK do 548851 U/L.

Po kolejnych 5 godzinach doszło do wystąpienia kolejnego NZK. Podjęte czynności resuscytacyjne okazały się nieskuteczne. Zgon pacjentki zgłoszono do prokuratora, który nie zdecydował się na wszczęcie postępowania. Rodzina pacjentki wniosła do dyrekcji szpitala o odstąpienie od wykonania sekcji zwłok.

#### Metodyka oznaczania próbek krwi i moczu w zakładzie medycyny sądowej:

Przeprowadzono ekstrakcję ciecz-ciecz.

Szczegóły ekstrakcji były następujące: próbki krwi i moczu zadano buforem TRIS (pH=9) oraz acetonitrylem, poddano działaniu ultradźwięków, a następnie ekstrahowano octanem etylu. Po odwirowaniu zebrano warstwę organiczną i odparowano do sucha w strumieniu azotu. Suchą pozostałość rozpuszczono w metanolu. Analiza ekstraktów została przeprowadzona dwoma technikami:

- 1) high-pressure liquid chromatography coupled with a linear trap quadrupole (LTQ) mass detector with an ACCELA liquid chromatograph in a screening mode (SCAN);
- 2) high-pressure liquid chromatography coupled with a mass detector in the form of a triple quadrupole (TSQ Endura) with the use of a UHPLC Dionex 3000 Ultimate liquid chromatograph in the mode of monitoring fragmentation reactions (MRM).

Caffeine concentration equaled 385 ng/ml in blood and 457 ng/ml in urine. Yohimbine concentration equaled 1876 ng/ml in blood and 4716 ng/ml in urine. Whereas ethanol concentration equaled 0.76 g/l in blood and 0.15 g/l in urine.

## Discussion

In the described case, a young woman ingested two dietary supplements, 'Blue Magic' and 'Purim', with suicidal intent. According to the manufacturer's declared composition, 'Blue Magic' contains, among other things, large amounts of caffeine, a methylxanthine naturally found in various foods and beverages [9, 10]. The second dietary supplement the patient consumed was 'Purim', advertised as a 'blood purifier'.

Literature data indicates that daily doses of about 400 mg of caffeine are not associated with negative health effects. However, rapid consumption of approximately 1.2 g of this substance can cause seizures in a patient [11]. To date, there is no consensus on the lethal dose of caffeine. The lethal concentration of this substance is estimated to be around 80 mg/l (blood test). Such a high concentration is usually achieved after consuming more than 5 g of pure caffeine [12]. It should be emphasized that caffeine can damage striated muscles. These situations often occur even in the absence of other factors that could result in rhabdomyolysis [13, 14].

From the obtained information, it was found that for several days preceding the poisoning, as well as at the time of taking the dietary supplements, the patient consumed ethanol. It is worth noting that ethyl alcohol slows down the metabolism of caffeine [10].

Considering the data declared by the manufacturer and the number of tablets consumed (45 pieces), it was found that the patient ingested approximately 11.25 g of caffeine and 4.5 g of theacrine at once. Theacrine is a substance with a structure similar to caffeine and can interact with adenosine receptors. Methylxanthines, being phosphodiesterase inhibitors, potentiate the action of beta-adrenergic receptor stimulants [8].

There are no randomized studies evaluating the effectiveness of caffeine poisoning treatment. However, literature reports indicate the effectiveness of esmolol in methylxanthine-induced hypotension. This selective beta-blocker slows the

- 1) metodą wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej sprzężonej z detektorem masowym w postaci pułapki liniowej (LTQ) z wykorzystaniem chromatografu cieczowego ACCELA w trybie badań przesiewowych (SCAN);
- 2) metodą wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej sprzężonej z detektorem masowym w postaci potrójnego kwadrupola (TSQ Endura) z wykorzystaniem chromatografu cieczowego UHPLC Dionex 3000 Ultimate w trybie monitorowania reakcji fragmentacji (MRM).

Stężenie kofeiny wynosiło 385 ng/ml we krwi i 457 ng/ml w moczu. Stężenie johimbiny wynosiło 1876 ng/ml we krwi i 4716 ng/ml w moczu. Natomiast stężenie etanolu wynosiło 0,76 g/l we krwi i 0,15 g/l w moczu.

## Omówienie

W opisaney pracy młoda kobieta przyjęła, w celach samobójczych, dwa suplementy diety „Blue Magic” i „Purim”. „Blue Magic”, w deklarowanym przez producenta składzie zawiera m.in. dużą dawkę kofeiny, metaloksantyny, która występuje naturalnie w wielu powszechnie stosowanych produktach spożywczych i napojach [9, 10]. Drugim suplementem diety był „Purim” reklamowany jako „środek oczyszczający krew”.

Z danych literaturowych wynika, że dawki dobowe sięgające ok. 400 mg kofeiny nie wiążą się z wystąpieniem negatywnych skutków zdrowotnych. Jednak po szybkim spożyciu ok. 1,2 g tej substancji u pacjenta mogą wystąpić drgawki [11]. Do chwili obecnej brak jest konsensusu dotyczącego śmiertelnej dawki kofeiny. Letalne stężenie tego środka szacuje się na ok. 80 mg/l (badanie krwi). Tak wysokie stężenie osiąga się zwykle po spożyciu ponad 5 g czystej kofeiny [12]. Należy podkreślić, że kofeina może uszkadzać mięśnie poprzecznie prążkowane. Do tego typu sytuacji może dochodzić nawet w przypadku braku innych czynników sprzyjających rabdomiolizie [13, 14].

Z uzyskanych informacji wynikało, że przez kilka dni poprzedzających zatrucie, jak również w momencie przyjęcia suplementów diety, pacjentka spożywała etanol. Warto pamiętać, że alkohol etylowy spowalnia metabolizm kofeiny [10].

Uwzględniając dane deklarowane przez producenta oraz liczbę spożytych tabletek (45 sztuk) można założyć, że pacjentka przyjęła jednorazowo ok. 11,25 g kofeiny oraz 4,5 g teakryny która jest substancją o strukturze podobnej do kofeiny i ma możliwość oddziaływania na receptory adenyzynowe. Metyloksantyny będąc inhibitorami fosfodiesterazy potencjalizują działanie środków pobudzających receptor beta-adrenergiczny [8].

Brak jest randomizowanych badań oceniających skuteczność leczenia zatruc kofeiną. W literaturze odnaleźć można doniesienia mówiące o skuteczności esmololu przy hipotensji wywołanej metyloksantynami. Ten selektywny beta-bloker powoduje zwolnienie częstości akcji serca, a tym samym wzrost



heart rate, thereby increasing ventricular filling and resulting in a greater cardiac output (Grade III recommendation). Additionally, the non-selective beta-receptor antagonist propranolol can be used to treat hypotension caused by methylxanthines by antagonizing  $\beta_2$  receptor-mediated vasodilation [8].

Another agent used in the treatment of methylxanthine poisoning can be vasopressin, which works by stimulating vasopressin subtype 1 receptors, activating phospholipase C, and causing the release of calcium from intracellular stores in the smooth muscles of blood vessels [8].

Among the extracorporeal methods of poison elimination, intermittent hemodialysis (IHD) is mentioned. Both compounds, caffeine and theophylline, are characterized by low protein binding (50%) and a small volume of distribution. Both of these features indicate the possibility of eliminating these substances using IHD. Gahona et al. described successful treatment of isolated poisoning with as much as 50 grams of caffeine using intermittent hemodialysis [12].

In the preparation 'Blue Magic' taken by the patient, yohimbine and an indole alkaloid were also present. Their action includes the release of norepinephrine, stimulation of thermogenesis, and blocking of  $\alpha_2$ -adrenergic receptors. Yohimbine can also bind to other monoaminergic receptors, with its affinity being as follows:  $\alpha_2 > 5HT-1A > 5HT-1B > 1-D > D3 > D2$  [15].

Owen et al. conducted a study in which they determined that after oral administration of yohimbine, its complete absorption from the gastrointestinal tract takes approximately 45-60 minutes, corresponding with the peak blood concentration. The researchers also noted that the elimination rate of this substance is extremely high and characterized by significant individual variability. The average half-life was 36 minutes (the elimination process of yohimbine follows first-order kinetics). Interestingly, despite the inability to detect yohimbine in the blood (i.e.  $< 50$  pg/ml) between 18 and 24 hours after ingestion, significant concentrations were found in urine samples [16].

Therapeutic concentrations of yohimbine range from 50 to 300 ng/ml in the blood [15]. For yohimbine, neither the lethal dose nor the fatal blood concentration has been established.

Linden et al. described a patient who, after overdosing on a drug containing primarily yohimbine, experienced a dissociative state (approximately 20 minutes after ingestion). Among other symptoms, tachycardia and elevated blood pressure were observed. Toxicological tests performed on the patient revealed elevated levels of adrenaline and noradrenaline in the urine [17].

In the medical literature, several fatal cases of yohimbine poisoning can be found. Zhu et al. described four cases of poisoning, one of which was fatal. Three patients took approxi-

wypełnienia komór i w rezultacie większy rzut serca (rekomen-dacja III stopnia). Także nieselektywny antagonist receptora beta jakim jest propranolol może być wykorzystany do leczenia hipotonii spowodowanej metyloksantynami-działając poprzez antagonizowanie wazodylatacji naczyń mediowane za pomocą receptora  $\beta_2$  [8].

Innym środkiem stosowanym w terapii zatrucia metyloksantynami może być wazopresyna, której działanie polega na stymulacji receptorów podtypu 1 wazopresyny, co aktywuje fosfolipazę C i powoduje uwalnianie wapnia z magazynów wewnątrzkomórkowych w mięśniach gładkich naczyń krwionośnych [8].

Wśród pozaustrojowych metod eliminacji trucizn wymienia się IHD (intermittent hemodialysis). Oba związki, zarówno kofeina, jak i teofilina, charakteryzują się bowiem niskim wiązaniem z białkami (50%) oraz małą objętością dystrybucji. Obie te cechy wskazują na możliwość eliminowania tych substancji za pomocą IHD (intermittent hemodialysis) [8]. Gahona i wsp. opisali skuteczne leczenie przerywaną hemodializą, izolowanego zatrucia aż 50 gramami kofeiny [12].

W przyjętym przez pacjentkę preparacie „Blue Magic”, zawarta była również johimbina i alkaloid indolowy, którego działanie polega m.in. na uwalnianiu noradrenaliny, stymulacji termogenezy, a także blokowaniu receptorów  $\alpha_2$ -adrenergicznych. Johimbina może wiązać się również z innymi receptorami monoaminergicznymi, a jej powinowactwo do nich wygląda następująco:  $\alpha_2 > 5HT-1A > 5HT-1B > 1-D > D3 > D2$  [15].

Owen i wsp. przeprowadzili badanie, w którym ustalili, że po doustnym podaniu johimbiny jej całkowite wchłanianie z przewodu pokarmowego wynosi ok. 45-60 min., co koresponduje z osiągnięciem szczytu stężenia we krwi. Badacze zauważyli również, że szybkość eliminacji tej substancji jest skrajnie wysoka i charakteryzuje się znaczną zmiennością osobniczą. Średni czas półtrwania wyniósł 36 min. (proces eliminacji johimbiny charakteryzuje kinetyka I rzędu). Interesujący pozostaje fakt, że mimo niemożności wykrycia johimbiny we krwi (tj.  $< 50$  pg/ml), pomiędzy 18 a 24 godz. od czasu spożycia stwierdzono jej istotne stężenia w próbkach moczu [16].

Stężenia terapeutyczne johimbiny mieszczą się w zakresie od 50 do 300 ng/ml we krwi [15]. W przypadku johimbiny nie udało się ustalić zarówno dawki letalnej jak również jej śmiertelnego stężenia we krwi.

Linden i wsp. opisali pacjentkę, która po przedawkowaniu narkotyku zawierającego w swoim składzie głównie johimbine doznała stanu dysocjacyjnego (ok. 20 minut po spożyciu ww. środka). Wśród innych objawów zaobserwowano: tachykardię i podwyższone ciśnienie tętnicze krwi. W badaniach toksykologicznych wykonanych u pacjentki wykryto podwyższone stężenia adrenaliny i noradrenaliny w moczu [17].

mately 4-5 grams of yohimbine (the concentration of the xenobiotic in the blood was 459, 249, and 301 ng/ml, respectively). The last patient died on the way to hospital, approximately 10 hours after intoxication. The postmortem concentration of yohimbine was 5631 ng/ml. The autopsy revealed congestion, edema, and focal pulmonary hemorrhage [18]. It should be noted that the assessment of yohimbine concentration taken postmortem in patients should consider the so-called redistribution [19].

Gicquel et al. described the case of a 30-year-old woman who died as a result of poisoning with a powder containing reserpine, ajmaline, and yohimbine. The autopsy revealed congestion of internal organs and pulmonary edema. The measured concentrations of ajmaline, yohimbine, and reserpine were 109.1 ng/ml, 98.2 ng/ml, and 30.8 ng/ml in the blood, and 1528.2 ng/ml, 914.2 ng/ml, and 561.2 ng/ml in the bile, respectively [20].

Another component of the supplement taken by the patient we described was the powdered plant *Rauvolfia vomitoria*, which contains, among other things, reserpine and yohimbine [21]. Reserpine weakens the ability to store monoamines by reducing the number of presynaptic vesicles through the inhibition of magnesium ion-dependent ATPase activity. In individuals with hypertension, it causes a long-lasting reduction in blood pressure (after a possible short-term increase caused by specific and irreversible binding at the site of action). After discontinuing reserpine, clinical symptoms subside only after the restoration of endogenous bioamine storage, which takes several days or even weeks [20].

Reserpine exhibits numerous dose-dependent side effects by blocking the sympathetic nervous system. It blocks the postsynaptic monoamine transporter (serotonin, dopamine and norepinephrine), leading to the inhibition of their reuptake from synaptic clefts [22].

The next component in the dietary supplement composition was Synephrine HCL, with the patient's intake estimated at approximately 2.25 grams.

Synephrine, naturally found in citrus fruits such as bitter orange, is a substance banned by the World Anti-Doping Agency (WADA). It exhibits sympathomimetic effects and is an agonist of  $\alpha$ 1-adrenergic and  $\beta$ 3-adrenergic receptors. Additionally, it interacts with the trace amine-associated receptor 1 (TAAR1) [22]. Synephrine is a structural analog of ephedrine, and studies indicate that it can pose serious health risks, primarily concerning the cardiovascular system. There is evidence suggesting that adverse effects may be more severe when used concurrently with caffeine [23].

W literaturze medycznej odnaleźć można kilka śmiertelnych opisów zatruc johimbina. Zhu i wsp. opisali cztery przypadki zatruc z czego jedno okazało się śmiertelne. Trzech pacjentów zażyło po ok. 4-5 g johimbiny (stężenie ksenobiotyku w krwi wynosiło odpowiednio: 459, 249 i 301 ng/ml). Ostatni pacjent zmarł w drodze do szpitala, po ok. 10 h od intoksykacji. Stężenie johimbiny pobrane pośmiertnie wyniosło 5631 ng/ml. W sekcji zwłok widoczne były: przekrwienie, obrzęk oraz ogniskowe krwawienie płuc [18]. Należy zaznaczyć, że ocena stężenia johimbiny pobierana u pacjentów pośmiertnie powinna uwzględniać tzw. redystrybucję [19].

Gicquel i wsp. opisali przypadek 30-letniej kobiety, która zmarła na skutek zatrucia proszkiem zawierającym: rezerpinę, ajmalinę i johimbina. Podczas sekcji zwłok stwierdzono przekrwienie narządów wewnętrznych oraz obrzęk płuc. Oznaczone stężenia ajmaliny, johimbiny i rezerpiny wynosiły odpowiednio: 109,1 ng/ml, 98,2 ng/ml i 30,8 ng/ml we krwi, a także 1528,2 ng/ml, 914,2 ng/ml i 561,2 ng/ml w żółci [20].

Kolejnym składnikiem suplementu, który przyjęła opisywana przez nas pacjentka była sproszkowana roślina *Rauvolfia vomitoria*, która zawiera m.in. rezerpinę oraz johimbina [21]. Rezerpina osłabia zdolność magazynowania monoamin zmniejszając liczbę pęcherzyków presynaptycznych poprzez hamowanie działania ATP-azy zależnej od jonów magnezu. U osób z nadciśnieniem tętniczym krwi powoduje długo utrzymujące się obniżenie ciśnienia (po możliwym krótkotrwałym jego wzroście spowodowany specyficznym i nieodwracalnym wiązaniem w miejscu działania). Po zaprzestaniu przyjmowania rezerpiny objawy kliniczne ustępują dopiero po przywróceniu magazynowania endogennych bioamin, co wymaga kilku dni lub nawet tygodni [20].

Rezerpina wykazuje zależne od dawki liczne działania niepożądane polegające na blokowaniu układu współczulnego. Blokuje postsynaptyczny transporter monoamin (serotoniny, dopaminy i noradrenaliny), prowadząc do zahamowania ich wychwytu zwrotnego ze szczelin synaptycznych [22].

Następną pozycją w składzie SD była Synefryna HCL, której spożycie u pacjentki oszacowaliśmy na ok. 2,25 g.

Synefryna, występująca naturalnie w owocach cytrusowych, takich jak gorzka pomarańcza, jest substancją zakazaną przez Światową Agencję Antydopingową (WADA- World Anti-Doping Agency). Wykazuje działanie sympatykomimetyczne i jest agonistą receptorów  $\alpha$ 1-adrenergicznych oraz  $\beta$ 3-adrenergicznych. Dodatkowo oddziałuje z receptorem 1 związanym z aminami śladowymi (TAAR1 trace amine-associated receptor 1) [22]. Synefryna jest strukturalnym analogiem efedryny, a badania wskazują, że może powodować poważne zagrożenia zdrowotne, dotyczące przede wszystkim układu sercowo-naczyniowego. Istnieją dane mówiące o tym, że działania niepożądane mogą być poważniejsze przy jednoczesowym stosowaniu kofeiny [23].

In the official composition declared by the manufacturer of 'Blue Magic', in addition to the aforementioned ingredients, there is also GBB, or gamma-butyrobetaine ethyl ester, and piperine, which is a strong alkaloid with antioxidant and anti-inflammatory properties. The intake of this substance in the case we described was estimated at 427.5 mg. Mishra et al. describe that at higher doses (10 and 20 mg/kg), piperine significantly increased the levels of GABA and serotonin in the cerebral cortex and hippocampus of mice [24].

In the case of the patient we described, blood and urine samples for toxicological tests were taken approximately 3 hours after tablet ingestion. The caffeine concentration in the blood was 0.385 mg/l, while in the urine it was 0.457 mg/l. The yohimbine concentration was 1876 ng/ml in the blood and 4716 ng/ml in the urine. Due to the patient's critical condition and persistent shock, no additional blood samples were taken for other analyses, hence further samples could not be measured. Considering the pharmacokinetics and dynamics of yohimbine, we can assume that the patient was already in the elimination phase when the first sample was taken. Since less than 1% of yohimbine is detected in urine [25], we can assume that a very high dose was ingested by the patient.

An adverse phenomenon here was also the interaction between ethanol and yohimbine, which shows a clear additive effect, leading to a more severe course of acute poisoning [26].

It is worth noting that the caffeine concentration in the patient's samples is not consistent with the history. We assume two potential possibilities here: first, the blood samples were taken too early (caffeine had not yet been absorbed), and second, the caffeine content in the tablets was incorrectly declared by the manufacturer. Before admission to the Toxicology Department, the patient presented with hypokalemia and increasing metabolic acidosis. The change in blood pH towards acidosis causes, among other things, the shift of potassium ions from cells to the extracellular space, leading to an increase in their concentration in the blood. Hypokalemia co-existing with metabolic acidosis can occur in cases of severe potassium deficiency and caffeine poisoning, during which methylxanthine action increases potassium ion loss through urine.

In 2015 [2] and 2023 [3], Cohen et al. conducted an analysis of dietary supplements containing yohimbine. In most cases, the content of the active substance differed from that declared by the manufacturer. In the 2015 study, only 2 out of 49 tested supplements (4.1%) provided correct information regarding the yohimbine content in the product as well as its consumption [2]. In a more recent study, among products that contained detectable amounts of the mentioned ingredient, the actual content ranged from 0.02% to 334% of the amount stated on the label. Six out of 57 products (11%) contained the ingredient in an amount not exceeding 10% of the labeled

W oficjalnym deklarowanym przez producenta składzie „Blue Magic” oprócz wyżej wymienionych występuje również GBB czyli gamma-butyrobetaina etylu oraz piperyna, która jest, silnym alkaloidem o działaniu przeciwutleniającym i przeciwzapalnym. Spożycie tej substancji w opisanym przez nas przypadku oszacowaliśmy na 427,5 mg. Mishra i wsp. opisują, że w dawkach wyższych (10 i 20 mg/kg) piperyna znacząco podnosiła poziom GABA i serotoniny w korze mózgowej oraz hipokampie myszy [24].

W przypadku opisywanej przez nas pacjentki próbki krwi i moczu do badań toksykologicznych pobrano ok. 3 h od czasu spożycia tabletek. Stężenie kofeiny w krwi wynosiło 0,385 mg/l natomiast w moczu 0,457 mg/l, a stężenie johimbiny wynosiło 1876 ng/ml w krwi oraz 4716 ng/ml w moczu. Z uwagi na ciężki stan pacjentki i utrzymujący się wstrząs nie pobierano krwi do innych analiz niż konieczne, stąd nie udało się oznaczyć kolejnych próbek. Biorąc pod uwagę farmakokinetykę i dynamikę johimbiny możemy założyć, że już podczas pobierania pierwszej próbki pacjentka znajdowała się w fazie eliminacji. Ponieważ w moczu wykrywamy mniej niż 1% johimbiny [25] pozwala nam to myśleć o bardzo wysokiej dawce przyjętej przez pacjentkę.

Niekorzystnym zjawiskiem była tu także interakcja etanolu i johimbiny, która wykazuje wyraźny efekt addytywny, prowadzący do cięższego przebiegu ostrego zatrucia [26].

Warto zaznaczyć, że stężenie kofeiny w próbkach pacjentki nie jest adekwatne do wywiadu. Zakładamy tu dwie potencjalne możliwości, pierwsza zbyt wczesne pobranie próbek krwi od pacjentki (kofeina nie zdążyła się jeszcze wchłonąć), druga, błędnie deklarowana przez producenta zawartość kofeiny w tabletkach. Przed przyjęciem do Oddziału Toksykologii pacjentka prezentowała hipokaliemię oraz narastającą kwasicę metaboliczną. Zmiana pH krwi w kierunku kwasicy powoduje m.in. przesunięcie jonów potasu z komórek do przestrzeni pozakomórkowej powodując wzrost ich stężenia we krwi. Hipokaliemia współistniejąca z kwasicą metaboliczną może występować w przypadku ciężkiego niedoboru potasu oraz zatrucia kofeiną, podczas którego w wyniku działania metyloksantyny zwiększa się utrata jonów potasu z moczem.

W 2015 r. [2] i 2023 r. [3] Cohen i wsp. przeprowadzili analizę składów suplementów diety zawierających johimbinę. W większości przypadków zawartość substancji aktywnej różniła się od tej zadeklarowanej przez producenta. W badaniu z 2015 r. tylko w 2 z 49 przebadanych suplementów (4,1%) podano prawidłowe dane dotyczące zawartości johimbiny w produkcie jak również spożywania tej substancji [2]. W nowszym badaniu z produktów, które zawierały wykrywalne ilości wymienionego składnika, faktyczna zawartość wahała się od 0,02% do 334% ilości oznaczonej na etykiecie. Sześć z 57 produktów (11%) zawierało składnik w ilości nieprzekraczającej 10% podanej na etykiecie. Około 12% produktów zawierało substancje zabro-

amount. About 12% of the products contained substances banned by the FDA, and only 11% were correctly labeled [3]. In another study concerning the caffeine content in sports supplements, as many as 9 out of 20 products (45%) contained only 10% of the labeled amount [4].

In the described patient, massive rhabdomyolysis and multi-organ failure occurred, leading to her death. The cause of this condition was poisoning with multiple substances. Yohimbine in combination with caffeine can cause numerous adverse effects and also interacts with antihypertensive drugs and synephrine [22]. In rare cases, coffee containing caffeine can also induce serotonin syndrome by inhibiting MAO [27].

There have been cases of serotonin syndrome described in the literature caused by caffeine overdose [27]. The dietary supplements taken by the described patient contained many substances that increase serotonin levels. Serotonin syndrome does not have characteristic symptoms; currently, the Hunter criteria are used to diagnose serotonin syndrome, with a sensitivity and specificity of 84% and 97%, respectively [28].

In the case of the described patient, the criteria were not fully met because she had taken substances that increase serotonin levels and initially experienced periodic psychomotor agitation and tachycardia. On the day of admission, despite symptomatic treatment, the patient developed a fever of up to 40°C. Additionally, Ohta et al. described a case of a patient with depression and Parkinson's disease, in whom serotonin syndrome was complicated by neuroleptic malignant syndrome due to caffeine overdose [27]. The composition of 'Blue Magic' includes reserpine, which can cause neuroleptic malignant syndrome through dopamine receptor antagonism. The fraction of reserpine bound to tissue receptors, responsible for clinical symptoms, is not detectable in the blood [20]. Yohimbine can also affect D2 receptors involved in the development of neuroleptic malignant syndrome [15]. Due to the numerous substances contained in both preparations, the coexistence of serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome cannot be ruled out.

Mixed poisonings with dietary supplements, due to their diverse composition and lack of correlation between the content and the manufacturer's declaration, can pose a significant threat to the health and life of patients.

nione przez FDA, a tylko 11% zostało prawidłowo oznakowanych [3]. W innym badaniu, dotyczącym zawartości kofeiny w suplementach sportowych, aż 9 z 20 produktów (45%) zawierało jedynie 10% podanego na etykiecie środka [4].

U opisanej przez nas pacjentki doszło do masywnej rhabdomyolizy i niewydolności wielonarządowej, która skutkowałą jej zgonem. Przyczyną tego stanu było zatrucie wieloma substancjami. Yohimbina w połączeniu z kofeiną może powodować liczne działania niepożądane, ponadto wchodzi w interakcje z lekami przeciwnadciśnieniowymi i synefryną [22]. W rzadkich przypadkach kawa, zawierająca kofeinę może także wywoływać zespół serotoninowy poprzez hamowanie MAO [27].

W literaturze opisane były przypadki zespołu serotoninowego spowodowane przedawkowaniem kofeiny [27]. W suplementach diety, które zażyła opisywana pacjentka występowało wiele substancji powodujących wzrost stężenia poziomu serotoniny. Zespół serotoninowy nie ma charakterystycznych objawów, aktualnie wykorzystywane są kryteria Huntera, które służą do diagnozowania zespołu serotoninowego, a ich czułość i swoistość wynosi odpowiednio 84 i 97% [28]. W przypadku opisywanej pacjentki nie zostały one spełnione całkowicie, ponieważ przyjęła substancje zwiększające poziom serotoniny oraz początkowo była okresowo pobudzona psychoruchowo i miała tachykardię. W dniu przyjęcia pomimo objawowego leczenia chora zagorączkowała do 40°C. Ponadto Ohta i wsp. opisali przypadek pacjentki chorej na depresję i chorobę Parkinsona, u której zespół serotoninowy został powikłany złośliwym zespołem neuroleptycznym z powodu przedawkowania kofeiny [27]. W składzie "Blue Magic" występuje rezerpina, która przez antagonizm receptorów dopaminergicznych może wywołać złośliwy zespół neuroleptyczny. Frakcja rezerpiny związana z receptorami tkankowymi, odpowiedzialna za objawy kliniczne, nie jest wykrywalna we krwi [20]. Yohimbina również może oddziaływać na receptory D2 które biorą udział w powstawaniu złośliwego zespołu neuroleptycznego [15]. Z powodu licznych substancji zawartych w obu preparatach nie można wykluczyć współistniejącego zespołu serotoninergicznego i złośliwego zespołu neuroleptycznego.

Zatrucia mieszane suplementami diety, z powodu ich różnorodnego składu oraz braku korelacji zawartości z deklarowanym przez producenta, mogą stanowić duże zagrożenie dla zdrowia i życia pacjentów.

**Date:**

date of submission | data nadesłania: **01.04.2024**  
acceptance date | data akceptacji: **05.09.2024**

**Corresponding author:**

Oskar Fogiel  
Katedra i Zakład Farmakologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze  
ul Jordana 38, 41-808 Zabrze  
e-mail: oskarfogiel0908@gmail.com  
phone +48 695699500

**ORCID:**

Oskar Fogiel: 0009-0002-4668-2775  
Małgorzata Rak: 0000-0003-0911-5309  
Paulina Wachholz: 0000-0003-1487-7367  
Rafał Skowronek: 0000-0002-1445-3807  
Jacek Sein Anand: 0000-0002-7258-8558  
Natalia Pawlas: 0000-0002-7551-9371

## References | Piśmiennictwo

1. Stoś, K., Wierzejska, R., & Siuba-Strzelińska, M. Suplementy diety—czy potrzebujesz?. NCEŻ [https://ncez.pl/upload/broszura\\_suplementy.pdf](https://ncez.pl/upload/broszura_suplementy.pdf). 2019; 4-13.
2. Cohen, P. A., Wang, Y. H., Maller, G., DeSouza, R., & Khan, I. A. Pharmaceutical quantities of yohimbine found in dietary supplements in the USA. *Drug testing and analysis*, 2016; 8(3-4), 357-369.
3. Cohen, P. A., Avula, B., Katragunta, K., Travis, J. C., & Khan, I. Presence and Quantity of Botanical Ingredients With Purported Performance-Enhancing Properties in Sports Supplements. *JAMA network open*, 2023; 6(7), e2323879-e2323879.
4. Cohen, P. A., Attipoe, S., Travis, J., Stevens, M., & Deuster, P. Caffeine content of dietary supplements consumed on military bases. *JAMA internal medicine*, 2013; 173(7), 592-594.
5. Mathews, N. M. (2018). Prohibited contaminants in dietary supplements. *Sports health*, 10(1), 19-30.
6. Maughan, R. J. (2005). Contamination of dietary supplements and positive drug tests in sport. *Journal of sports sciences*, 23(9), 883-889.
7. Walpurgis, K., Thomas, A., Geyer, H., Mareck, U., & Thevis, M. (2020). Dietary supplement and food contaminations and their implications for doping controls. *Foods*, 9(8), 1012.
8. Brent, J., Burkhart, K., Dargan, P., Hatten, B., Megarbane, B., & Palmer, R. (Eds.). *Critical care toxicology*. Springer 2016; 43, 885-899.
9. Jeukendrup, A. E., & Randell, R. Fat burners: nutrition supplements that increase fat metabolism. *Obesity reviews*, 2011; 12(10), 841-851.
10. George, J., Murphy, T., Roberts, R., Cooksley, W. G. E., Halliday, J. W., & Powell, L. W. Influence of alcohol and caffeine consumption on caffeine elimination. *Clinical and experimental pharmacology and physiology*, 1986; 13(10), 731-736.
11. Spilling the Beans: How Much Caffeine is Too Much?. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/spilling-beans-how-much-caffeine-too-much>, ostatnia aktualizacja 09 lipca 2023.
12. Gahona, C. C. T., Bharadwaj, A. K., Shah, M., Bhagat, U., Serman, P., & Vasquez, W. Treatment of lethal caffeine overdose with haemodialysis: a case report and review. *The Journal of Critical Care Medicine*, 2022; 8(4), 279-287.
13. Kamijo, Y., Soma, K., Asari, Y., & Ohwada, T. Severe rhabdomyolysis following massive ingestion of oolong tea: caffeine intoxication with coexisting hyponatremia. *Veterinary and human toxicology*, 1999; 41(6), 381-383.
14. Wrenn, K. D., & Oschner, I. Rhabdomyolysis induced by a caffeine overdose. *Annals of emergency medicine*, 1989; 18(1), 94-97.
15. Jabir, N. R., Firoz, C. K., Zughaibi, T. A., Alsaadi, M. A., Abuzenadah, A. M., Al-Asmari, A. I., ... & Tabrez, S. A literature perspective on the pharmacological applications of yohimbine. *Annals of Medicine*, 2022; 54(1), 2849-2863.
16. Owen, J. A., Nakatsu, S. L., Fenemore, J., Condra, M., Surridge, D. H. C., & Morales, A. The pharmacokinetics of yohimbine in man. *European journal of clinical pharmacology*, 1987; 32, 577-582.
17. Linden, C. H., Vellman, W. P., & Rumack, B. Yohimbine: a new street drug. *Annals of Emergency Medicine*, 1985; 14(10), 1002-1004.
18. Zhu, L., Han, X., Zhu, J., Du, L., Liu, L., & Gong, W. Severe acute intoxication with yohimbine: four simultaneous poisoning cases. *Forensic Science International*, 2021; 320, 110705.
19. Payne-James J, Jones R, Karch SB, Hughes D, Manlove J. *Medycyna sądowa Simpson*. Wyd. 1. Edra Urban & Partner; 2021. s. 313-320. ISBN 978-83-66548-77-0.
20. Gicquel T, Hugbart C, Le Devehat F, Lepage S, Baert A, Bouvet R, Morel I. Death related to consumption of Rauwolfia sp. powder mislabeled as Tabernanthe iboga. *Forensic Sci Int*. 2016; 266: e38-e42
21. Okereke SC, Ijeh II, Arunsi UO. Determination of bioactive constituents of Rauwolfia vomitoria Afzel (Asofeyeje) roots using gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) and Fourier transform infrared spectrometry (FT-IR). *Afr J Pharm Pharmacol*. 2017; 11(2): 25-31.
22. Jędrejko K, Lazur J, Muszyńska B. Risk associated with the use of selected ingredients in food supplements. *Chem Biodivers*. 2021; 18(2): e2000686.
23. de Jonge, M. L. L., Kieviet, L. C., Sierts, M., Egberink, L. B., & van der Heyden, M. A. G. Review of case reports on adverse events related to pre-workout supplements containing synephrine. *Cardiovascular toxicology*, 2023; 23(1), 1-9.
24. Mishra, A., Punia, J. K., Bladen, C., Zamponi, G. W., & Goel, R. K. Anticonvulsant mechanisms of piperine, a piperidine alkaloid. *Channels*, 2015; 9(5), 317-323.
25. Cimolai, N., & Cimolai, T. Yohimbine use for physical enhancement and its potential toxicity. *Journal of dietary supplements*, 2011; 8(4), 346-354.
26. McDougale, C. J., Price, L. H., Heninger, G. R., Krystal, J. H., & Charney, D. S. Noradrenergic response to acute ethanol administration in healthy subjects: comparison with intravenous yohimbine. *Psychopharmacology*, 1995; 118, 127-135.
27. Ohta, R., & Sano, C. Serotonin Syndrome Triggered by Overuse of Caffeine and Complicated With Neuroleptic Malignant Syndrome: A Case Report. *Cureus*, 2022; 14(2).
28. Dunkley, E. J. C., Isbister, G. K., Sibbritt, D., Dawson, A. H., & Whyte, I. M. (2003). The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *Qjm*, 96(9), 635-642.