



Opis przypadku
Case report

Hiroshi Kinoshita, Naoko Tanaka, Mitsuru Kumihashi, Mostofa Jamal, Asuka Ito, Tadayoshi Yamashita, Yuma Ozawa, Kiyoshi Ameno

Sekcja zwłok ofiary utonięcia pod wpływem działania wielu leków psychotropowych

An autopsy case of drowning under the influence of multiple psychotropic drugs

Department of Forensic Medicine, Faculty of Medicine, Kagawa University, Kagawa, Japan

Streszczenie

W pracy przedstawiono przypadek zgonu na skutek utonięcia osoby pod wpływem wielu leków psychotropowych: kwetiapiny, escitalopramu, aripiprazolu i flunitrazepamu. Ilościowa analiza toksykologiczna próbki krwi pobranej z tętnicy udowej denatki wykazała stężenia kwetiapiny, escitalopramu, aripiprazolu i 7-aminoflunitrazepamu (metabolitu flunitrazepamu) wynoszące odpowiednio 1,266 µg/ml, 0,609 µg/ml, 0,124 µg/ml i 0,055 µg/ml. Na podstawie wyników sekcji zwłok, badań toksykologicznych i dochodzenia przeprowadzonego przez odpowiednie organy uznano, że przyczyną zgonu było utonięcie, głównie pod wpływem kwetiapiny i escitalopramu.

Słowa kluczowe: kwetiapina, escitalopram, utonięcie, wiele leków psychotropowych.

Abstract

A fatal case of drowning under the influence of multiple psychotropic drugs, such as quetiapine, escitalopram, aripiprazole and flunitrazepam, is presented. Quantitative toxicological analysis of a femoral blood sample revealed concentrations of quetiapine, escitalopram, aripiprazole and 7-aminoflunitrazepam (a metabolite of flunitrazepam) of 1.266 µg/ml, 0.609 µg/ml, 0.124 µg/ml and 0.055 µg/ml, respectively. From the autopsy findings, results of toxicological examination and investigation by the authorities, we concluded that the cause of death was drowning under the influence of mainly quetiapine and escitalopram.

Key words: quetiapine, escitalopram, drowning, multiple psychotropic drugs.

Wstęp

Utonięcie należy do głównych przyczyn zgonu na świecie [1, 2] i może nastąpić podczas różnych czynności wiążących się z przebywaniem w wodzie, np. pływania, kąpieli czy uprawiania sportów wod-

Introduction

Drowning is one of the world's leading causes of death [1, 2], and it can occur during various water activities, such as swimming, bathing and boating [1, 3]. Alcohol and psychotropic drugs are risk factors

nych [1, 3]. Do czynników ryzyka utonięcia należy spożycie alkoholu i leków psychotropowych powodujących upośledzenie czynności psychomotorycznych [4]. W dostępnych doniesieniach środki farmaceutyczne miały udział w 22% utonięć na skutek nieszczęśliwego wypadku i 71% samobójstw przez utonięcie [3]. Ponadto w każdym z tych przypadków we krwi denata wykryto jeden lub więcej środków farmaceutycznych [3, 4]. Ocena stężeń leków jest niezbędna w diagnostyce sądowej, ponieważ jednak zazwyczaj opiera się ona na danych dotyczących przyjęcia pojedynczego leku [4], w przypadkach, w których ofiara utonięcia pozostawała pod wpływem kilku leków, niezbędne jest zgromadzenie i szczegółowe przeanalizowanie danych pozwalających na ocenę skutków interakcji. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek zgonu na skutek utonięcia pod wpływem kwetiapiny i escitalopramu.

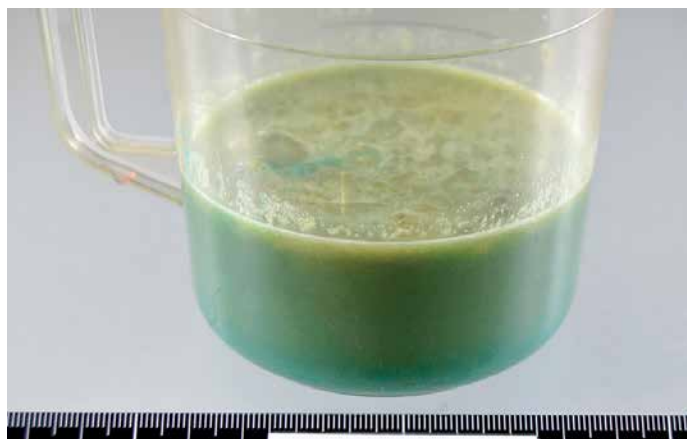
Opis przypadku

Japonka w wieku ok. 30 lat (157 cm wzrostu, masa ciała 55 kg) została znaleziona martwa w wannie. W toku prowadzonego dochodzenia ustalono, że kobieta przyjmowała kilka leków przepisanych z powodu depresji i bezsenności. Sekcja zwłok nie wykazała urazów zewnętrznych. Serce ważyło 282 g i zawierało 75 ml krwi oraz niewielką ilość koagulatu. Masa mózgowia wynosiła 1248 g, stwierdzono niewielki obrzęk mózgu. Lewe i prawe płuco ważyły odpowiednio 439 g oraz 379 g i także były nieznacznie obrzęknięte. W żołądku ujawniono mętłą, zielonkawobrunatną treść (200 ml) (ryc. 1). W badaniu wewnętrznym nie stwier-

for drowning due to the resultant impairment of psychomotor functions [4]. In previous reports, pharmaceutical drugs were involved in 22% and 71% of unintentional and suicidal drowning deaths, respectively [3]. Further, in each of these cases, one or more pharmaceutical drugs were detected in the blood of the deceased [3, 4]. Evaluation of drug concentrations is essential for the forensic diagnosis. However, as the evaluation is usually based on data from the single drug administration [4], data accumulation and detailed analysis in multiple-drug ingestion cases are required to assess the effects of drug interactions. Here, we report a fatal case of drowning under the influence of quetiapine and escitalopram.

Case report

A Japanese female in her thirties (height, 157 cm; weight, 55 kg) was found dead in her bathtub. She had been prescribed several drugs for the treatment of depression and insomnia, as reported in a post-mortem investigation by the authorities. Autopsy findings indicated no evidence of external injuries. Her heart weighed 282 g and contained 75 ml of blood with a small amount of coagulum. Her brain weighed 1248 g and was slightly oedematous. Her left and right lungs weighed 439 g and 379 g, respectively, and were slightly oedematous. The stomach contained a greenish-brown muddy liquid (200 ml) (Fig. 1). Internal examination revealed no diseases. Except for congestion, there were no notable changes in the other organs. Post-mortem blood, cerebrospinal fluid, bile and stomach content sam-



Ryc. 1. Treść ujawniona w żołądku denatki
Fig. 1. Stomach contents of the deceased

dzono żadnych chorób. W pozostałych narządach nie odnotowano istotnych zmian poza przekrwieniem. Pobrano próbki krwi, płynu mózgowo-rdzeniowego, żółci i treści żołądkowej w celu przeprowadzenia badań toksykologicznych. Nie było natomiast możliwości pobrania próbki moczu.

Wykonano analizę toksykologiczną z zastosowaniem chromatografii cieczowej z tandemową spektrometrią mas (LC-MS/MS) przy użyciu metody nieco zmodyfikowanej w stosunku do dostępnych publikacji [5]. Rozdzielano metodą chromatografii cieczowej przeprowadzono za pomocą aparatu Ekspert™ UltraLC 100-XL (Eksigent part of AB Sciex, Framingham, MA, USA). Zastosowano kolumnę L-column2 ODS (1,5 mm × 150 mm, wielkość cząsteczek 5,0 µm, Chemicals Evaluation and Research Institutes, Tokio, Japonia) z fazą ruchomą zawierającą rozpuszczalnik A (5% metanolu z 10 mM mrówczanu amonu) i rozpuszczalnik B (95% metanolu z 10 mM mrówczanu amonu) przy szybkości przepływu 0,1 ml/min. Widma masowe otrzymano przy użyciu tandemowego spektrometru mas QTrap® 4500 (AB Sciex, Framingham, MA, USA). Oznaczenie ilościowe etanolu przeprowadzono z zastosowaniem chromatografii gazowej z przystawką *headspace*.

Wyniki i dyskusja

W opisywanym przypadku sekcja zwłok nie ujawniła u denatki żadnych urazów ani chorób. Analiza toksykologiczna wykazała obecność kwetiapiny, escitalopramu, aripiprazolu, flunitrazepamu oraz jego metabolitu (7-aminoflunitrazepamu) w każdej z badanych próbek. W tabeli I uzyskane wyniki zestawiono z aktualnie obowiązującymi zakresami stężeń śmiertelnych, toksycznych i terapeutycznych [6–8]. W próbkach pośmiertnych nie wykryto etanolu. Stężenia poszczególnych leków w żółci były wyższe niż we krwi, natomiast stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym okazały się niższe niż we krwi. Wyniki te są zgodne z dostępnymi doniesieniami [9, 10].

Stosunek stężeń w żółci/krwii oraz w płynie mózgowo-rdzeniowym/krwii oznaczony dla escitalopramu (odpowiednio 7,74 i 0,36) był podobny do citalopramu (odpowiednio 7,5 i 0,38) [9, 10]. Dystrybucja escitalopramu również jest zbliżona do dystrybucji citalopramu. Dane te sugerują, że zarówno żółć, jak i płyn mózgowo-rdzeniowy są przydatne

ples were collected for toxicological investigation. However, a urine sample was not available.

Toxicological analysis using liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) was performed using a slightly modified method from that previously reported [5]. In brief, the liquid chromatography separations were carried out using Ekspert™ UltraLC 100-XL (Eksigent part of AB Sciex, Framingham, MA, USA). An L-column2 ODS (1.5 mm × 150 mm, 5.0 µm particle size, Chemicals Evaluation and Research Institutes, Tokyo, Japan) was used with the mobile phase consisting of solvent A (5% methanol containing 10 mM ammonium formate) and solvent B (95% methanol containing 10 mM ammonium formate), with a flow rate of 0.1 ml/min. A QTrap® 4500 tandem mass spectrometer (AB Sciex, Framingham, MA, USA) was used to obtain the mass spectra. Quantification of ethanol was performed using headspace gas chromatography.

Results and discussion

In the present case, no evidence of injury or diseases were seen on autopsy. Toxicological analysis identified quetiapine, escitalopram, aripiprazole, flunitrazepam and its metabolite (7-aminoflunitrazepam) in each sample. Table I shows the concentrations of these substances in her post-mortem samples, along with their currently established lethal, toxic and therapeutic levels [6–8]. No ethanol was detected in her post-mortem samples. The concentration of each drug in bile was higher than that in blood, and the drug concentrations in cerebrospinal fluid (CSF) were lower than those in blood, as reported previously [9, 10].

The bile/blood ratio and CSF/blood ratio of escitalopram (7.74 and 0.36, respectively) are similar to those of citalopram (7.5 and 0.38, respectively) [9, 10]. The distribution of escitalopram is similar to citalopram. These data suggest that both bile and CSF are useful for screening and should be used for qualitative toxicological evaluations in cases where clean blood samples are unavailable [9, 10]. Post-mortem blood concentrations of quetiapine and escitalopram in our case were over the therapeutic range and within the toxic range.

Psychotropic drugs play a significant role in drowning [4]. Quetiapine is an atypical antipsychotic drug that is a dibenzothiazepine derivative

Tabela 1. Stężenia poszczególnych leków i metabolitów w pobranych pośmiertnie próbkach (µg/ml)
Table 1. Concentrations of each drug and metabolite in the post-mortem samples (µg/ml)

| Lek Specimen | Krew Blood | Płyn mózgowo- rdzeniowy CSF | Żółć Bile | Treść żołądkowa Stomach contents | Zakres stężeń terapeutycznych* Therapeutic range* | Zakres stężeń toksycznych* Toxic range* | Zakres stężeń śmiertelnych* Lethal range* |
|--|---------------|--------------------------------------|--------------|---|--|---|---|
| Arypiprazol Aripiprazole | 0.124 | 0.013 | 0.860 | 0.296 | 0.15–0.5 | 1 | – |
| Escitalopram | 0.609 | 0.219 | 4.714 | 1.111 | 0.015–0.08 | 0.16 | – |
| Flunitrazepam | BQL | 0.001 | BDL | 5.418 | 0.005–0.015 | 0.05 | 0.27–1.27** |
| 7-aminoflunitrazepam 7-aminoflunitrazepam | 0.055 | 0.028 | 0.479 | 4.202 | – | – | |
| Kwetiapina Quetiapine | 1.266 | 0.222 | 23.588 | 1252.892 | 0.1–0.5 | 1–1.8 | 1.9–170 |

*zakresy stężeń terapeutycznych, toksycznych i śmiertelnych na podstawie danych z literatury [6] / * therapeutic, toxic and lethal ranges are cited from the reference [6], **zakres stężeń śmiertelnych obejmuje łącznie flunitrazepam i 7-aminoflunitrazepam bez etanolu [7, 8] / ** lethal range includes total of flunitrazepam and 7-aminoflunitrazepam without ethanol [7, 8], BQL – poniżej granicy oznaczalności / below the quantification limit, BDL – poniżej granicy wykrywalności / below the detection limit

do badań przesiewowych i należy je wykorzystywać do jakościowej oceny toksykologicznej w przypadkach, w których czyste próbki krwi są niedostępne [9, 10]. W opisywanym przypadku pośmiertne stężenia kwetiapiny i escitalopramu we krwi przekraczały zakres stężeń terapeutycznych i mieściły się w zakresie stężeń toksycznych.

Leki psychotropowe odgrywają istotną rolę w przypadkach utonięć [4]. Kwetiapina jest atypowym środkiem przeciwpsychotycznym, pochodną dibenzotiazepiny stosowaną jako lek neuroleptyczny w leczeniu psychozy. Podczas leczenia kwetiapiną zgłaszano działania niepożądane obejmujące senność i zawroty głowy [11]. Escitalopram, aktywny S-enancjomer citalopramu, należy do grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny. Lek jest przepisywany jako środek przeciwdepresyjny, a jego działania niepożądane to m.in. zmęczenie i senność [11]. Zarówno kwetiapina, jak i escitalopram ma działanie antagonistyczne względem receptorów H_1 [12, 13], dlatego stosowanie tych dwóch leków w skojarzeniu może powodować wzmożoną senność ze względu na interakcje lekowe. W opisywanym przypadku oba leki o działaniu depresyjnym na ośrodkowy układ nerwowy mogły zadziałać synergistycznie podczas kąpieli, obniżając sprawność psychoruchową kobiety. Ponieważ stężenie aripiprazolu we krwi oraz suma stężeń 7-aminoflunitrazepamu i flunitrazepamu we krwi mieściły się

and is used as a neuroleptic agent in the treatment of psychosis. Somnolence, dizziness and drowsiness are reported adverse reactions to therapy with this drug [11]. Escitalopram, an active S-enantiomer of citalopram, is a serotonin reuptake inhibitor. It is prescribed as an antidepressant, and fatigue and somnolence are its reported adverse effects [11]. Since both quetiapine and escitalopram have H_1 receptor antagonistic actions [12, 13], combination of the two drugs can cause enhanced somnolence due to the drug interaction. In our case, both the central nervous system depressant drugs might have acted synergistically while she was bathing, impairing psychomotor performance. Since the blood aripiprazole concentration and sum of 7-aminoflunitrazepam and flunitrazepam concentration in blood were within their respective therapeutic levels, these drugs were less likely to have contributed to her death.

On the other hand, other pharmacological effects of each drug should also be considered. It is well known that escitalopram induces QT interval prolongation in a dose-dependent manner [14–17]. Quetiapine also has the potential to cause QT interval prolongation [18]. Prolonged QT interval can cause arrhythmia or syncope, thus increasing the risk of drowning [19]. As both escitalopram and quetiapine concentrations in blood were over their therapeutic ranges in the present case, QT-prolongation might have been involved in her death.

w zakresach terapeutycznych, jest mniej prawdopodobne, aby leki te przyczyniły się do zgonu.

Należy również wziąć pod uwagę inne oddziaływania farmakologiczne poszczególnych leków. Escitalopram indukuje wydłużenie odstępu QT w sposób zależny od dawki [14–17]. Potencjał wydłużania odstępu QT ma też kwetiapina [18]. Wydłużony odstęp QT może powodować zaburzenia rytmu serca lub omdlenia, zwiększając w ten sposób ryzyko utonięcia [19]. W opisywanym przypadku stwierdzono, że stężenia escitalopramu i kwetiapiny we krwi przekraczają zakresy terapeutyczne, zatem zgon mógł mieć związek z wydłużeniem odstępu QT.

W treści żołądkowej denatki zidentyfikowano wszystkie cztery leki (ok. 0,06 mg aripiprazolu, 0,22 mg of escitalopramu, 1,1 mg flunitrazepamu i 250 mg kwetiapiny), co wskazuje na przyjęcie leków bezpośrednio przed kąpielą. Ich dawki nie były jednak bardzo wysokie, więc nie można stwierdzić, czy ich spożycie było celowe.

Wnioski

Na podstawie wyników sekcji zwłok, badań toksykologicznych i przeprowadzonego dochodzenia uznano, że przyczyną zgonu było utonięcie pod wpływem spożycia kilku leków psychotropowych.

Autor deklaruje brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

References

1. Lunetta P, Smith GS, Penttilä A, Sajantila A. Unintentional drowning in Finland 1970-2000: a population-based study. *Int J Epidemiol* 2004; 33: 1053-1063.
2. Lin CY, Wang YF, Lu TH, Kawach I. Unintentional drowning mortality, by age and body of water: an analysis of 60 countries. *Inj Prev* 2015; 21: e43-e50.
3. Ahlm K, Saveman B-I, Björnstig U. Drowning deaths in Sweden with emphasis on the presence of alcohol and drugs – a retrospective study, 1992-2009. *BMC Public Health* 2013; 13: 216.
4. Pajunen T, Vuori E, Vincenzi FF, Lillsunde P, Smith G, Lunetta P. Unintentional drowning: role of medical drugs and alcohol. *BMC Public Health* 2017; 17: 388.
5. Kinoshita H, Tanaka N, Takakura A, et al. Flunitrazepam in stomach contents may be a good indicator of its massive ingestion. *Rom J Leg Med* 2017; 25: 193-195.
6. Schulz M, Iwersen-Bergmann S, Andresen H, Schmoldt A. Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1000 drugs and other xenobiotics. *Crit Care* 2012; 16: R136.
7. Namera A, Makita R, Saruwatari T, Hatano A, Shiraishi H, Nagao M. Acute intoxication caused by overdose of flunitrazepam and triazolam. *Am J Forensic Med Pathol* 2012; 33: 293-296.
8. Kinoshita H, Tanaka N, Takakura A, et al. Medicolegal implications of an autopsy case of hypothermia under the influence of flunitrazepam and quetiapine. *Rom J Leg Med* 2018; 26: 67-69.
9. Bévalot F, Cartiser N, Bottinelli, Guitton J, Fanton L. State of the art in bile analysis in forensic toxicology. *Forensic Sci Int* 2016; 259: 133-154.

All four drugs were identified in her stomach contents (approximately 0.06 mg of aripiprazole, 0.22 mg of escitalopram, 1.1 mg of flunitrazepam and 250 mg of quetiapine), which suggested that she had ingested the drugs just before bathing. However, as the dose of each drug was not very high, we could not conclude whether the ingestion was intentional.

Conclusions

Based on the autopsy findings, results of toxicological examination and the investigation by the authorities, we concluded that the cause of her death was drowning under the influence of multiple psychotropic drugs.

The author declares no conflict of interest.

10. Engelhart DA, Jenkins AJ. Comparison of drug concentrations in postmortem cerebrospinal fluid and blood specimens. *J Anal Toxicol* 2007; 31: 581-587.
11. Baselt RC. Disposition of toxic drugs and chemicals in man. 8th ed. Biomedical Publications, Foster City 2008.
12. Miller DD. Atypical antipsychotics: sleep, sedation and efficacy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004; 6 (Suppl 2): 3-7.
13. Baddessarini RJ. Drug therapy of depression and anxiety disorders. In: Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics (11th eds). Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (eds.). McGraw-Hill, New York, Chicago 2006: 429-459.
14. Friberg LE, Isbister GK, Duffull SB. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of QT interval prolongation following citalopram overdoses. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 61: 177-190.
15. Unterecker S, Warrings B, Deckert J, Pfuhlmann B. Correlation of QTc interval prolongation and serum level of citalopram after intoxication – a case report. *Pharmacopsychiatry* 2012; 45: 30-34.
16. Vincenzi FF, Lunetta P. Citalopram-induced long QT syndrome and the mammalian dive reflex. *Drug Saf Case Rep* 2015; 2: 12.
17. Ojero-Senard A, Benevent J, Bondon-Guitton E, Durrieu G, Chebane L, Araujo M, Montastruc F, Montastruc JL. A comparative study of QT prolongation with serotonin reuptake inhibitors. *Psychopharmacology (Berl)* 2017; 234: 3075-3081.
18. Kim A, Lim KS, Lee H, et al. A through QT study to evaluate the QTc prolongation potential of two neuropsychiatric drugs, quetiapine and escitalopram, in healthy volunteers. *Int Clin Psychopharmacol* 2016; 31: 210-217.
19. Vincenzi FF. Drug-induced long QT syndrome increases the risk of drowning. *Med Hypotheses* 2016; 87: 11-13.

Adres do korespondencji

Hiroshi Kinoshita
Department of Forensic Medicine
Faculty of Medicine
Kagawa University
1750-1 Miki
Kagawa 761-0793, Japan
e-mail: kinochin@med.kagawa-u.ac.jp

Nadesłano: 2.04.2019

Zaakceptowano: 13.09.2019

Address for correspondence

Hiroshi Kinoshita
Department of Forensic Medicine
Faculty of Medicine
Kagawa University
1750-1 Miki
Kagawa 761-0793, Japan
e-mail: kinochin@med.kagawa-u.ac.jp

Submitted: 2.04.2019

Accepted: 13.09.2019