

ZATRUCIA P-METOKSYAMFETAMINĄ (PMA) ORAZ INNYMI FENYLOALKILOAMINAMI

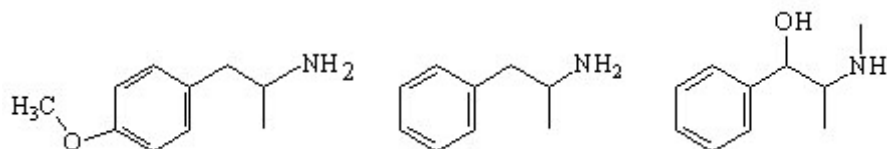
Opisy przypadków

Wojciech Lechowicz, Ewa Chudzikiewicz, Ewa Janowska,
Roman Stanaszek
Instytut Ekspertyz Sądowych w Krakowie

WSTĘP

Doniesienia o śmiertelnych zatruciach p-metoksyamfetaminą (PMA) opublikowano po raz pierwszy w Kanadzie w 1974 roku (2), a dotyczyły one zatruc, do których doszło rok wcześniej w stanie Ontario.

W ostatnich kilku latach ponownie przypadki zatruc zanolowano w USA (3, 4), ale również w Australii (4) oraz Hiszpanii (6). Najczęściej podawaną przyczyną zgonu było przyjęcie tabletek z logo „Mitsubishi”. Badane w Instytucie Ekspertyz Sądowych w Krakowie tabletki zawierające PMA posiadały również logo w kształcie litery „E” (ryc. 2). Rozmiar i skład analizowanych tabletek podano w tabeli 1.



Ryc. 1. Wzory strukturalne odpowiednio: PMA, amfetaminy oraz efedryny.

W opisanych przypadkach zatruc śmiertelnych u osób, które przyjęły PMA, obserwowano wysoką temperaturę ciała sięgającą nawet 46,1°C (1), niektórym towarzyszyły krwotoki.



Ryc. 2 Nielegalne tabletki zawierające PMA, amfetaminę oraz efedrynę.

Badania prowadzone na szczurach wskazywały na podobne do 3,4-metylenodioksymetamfetaminy (MDMA) działanie neurotoksyczne PMA oraz p-metoksymetamfetaminy (PMMA), jednak przy jej większych dawkach (5). Równocześnie stwierdzono, że PMMA wykazuje mniejszą neurotoksyczność niż MDMA. Badania *in vitro* na mózгах myszy wykazały, że PMA jest dwudziestokrotnie mocniejszym inhibitorem monoaminooksydazy (MAO) typu A niż (+)-amfetamina.

U ludzi związek ten ulega metabolizmowi głównie na drodze O-demetylacji przy udziale CYP2D6 oraz poprzez utlenianie w łańcuchu bocznym (7). Głównymi metabolitami PMA są 4-hydroksyamfetamina oraz 4-hydroksynorefedryna (5).

TABELA 1
Rozmiar oraz skład tabletek zawierających PMA.

Rozmiary i masa	„Mitsubishi”	„E”
Średnica [mm]	7	7
Grubość [mm]	5	5,1
Masa [g]	0,229±0,0005	0,217±0,001
Barwa	kremowo-żółta	biała
Skład	PMA 16% efedryna 4% amfetamina 1% PMMA	PMA 15% efedryna 6% PMMA

Nieliczne doniesienia wskazują na możliwość interakcji PMA z niektórymi lekami, np. fluoksetyną (1).

W praktyce Instytutu Ekspertyz Sądowych pierwszy przypadek śmiertelnego zatrucia PMA odnotowano na początku 2000 roku. W okresie kilku następných miesięcy zanotowano jeszcze dwa przypadki zgonu po przyjęciu tego związku. W niniejszej pracy przedstawiono opis tych przypadków, zastosowaną metodykę ze szczególnym zwróceniem uwagi na metodę identyfikacji, wyosobnienie z materiału biologicznego (krew, mocz) oraz analizę ilościową PMA i współobecnych amfetamin.

OPIS PRZYPADKÓW

Przypadek 1

Okolo godziny 15.30 mloda kobieta spozywała w towarzystwie czterech mężczyzn alkohol. Z relacji świadków wynika, że przyjęła ona równocześnie 1–4 tabletek, które nazywała „ekstazą”. Następnego dnia między godziną 4.00 a 4.30 zaczęła się „dziwnie zachowywać”, po czym straciła przytomność. Wezwano karetkę pogotowia, a przybyły lekarz stwierdził zgon kobiety. W toku prowadzonych oględzin i sekcji zwłok nie ujawniono obrażeń ciała. W pobranych próbach krwi i moczu nie stwierdzono obecności alkoholu.

Przypadek 2

Zatrudniona w agencji towarzyskiej 23-letnia kobieta, jak wynikało z zeznań świadków, od pewnego czasu regularnie przyjmowała narkotyki. Była to głównie amfetamina w proszku, którą przyjmowała z napojami, przeciętnie dwa do trzech razy dziennie. W krytycznym dniu, będąc w towarzystwie znajomego, oprócz amfetaminy przyjęła tabletki „ekstazy”. Jak wynikało z wielokrotnie zmienianych zeznań mężczyzny, mogła ona w ciągu popołudnia i wieczora przyjąć od 3 do 7 tabletek tego preparatu. Rano po przebudzeniu mężczyzna, będący pod działaniem substancji psychoaktywnych, stwierdził, że przypuszczalnie kobieta nie żyje i powiadomił pogotowie ratunkowe. Przybyły na miejsce zdarzenia lekarz ustalił, że zgon nastąpił prawdopodobnie w nocy. Przeprowadzona w późniejszym czasie sekcja zwłok nie wykluczyła zatrucia substancjami niepowodującymi zmian makroskopowych w obrębie narządów wewnętrznych, w tym narkotykami.

Przypadek 3

Niniejszy przypadek dotyczył zgonu młodej kobiety. Informacje na temat zdarzenia były bardzo skąpe, a z relacji świadków wynikało, że przed śmiercią kobieta przyjmowała tabletki o nazwie „ekstazy”.

MATERIAŁ I METODY

We wszystkich opisanych przypadkach do badań zabezpieczono próbę krwi, oraz dodatkowo w przypadku 2. wycinki narządów wewnętrznych, a w przypadku 3. wycinki narządów wewnętrznych oraz próbę moczu. Wstępne analizy przesiewowe prowadzone metodą immunofluorescencji w świetle spolaryzowanym (FPIA, testy TDx firmy Abbott) dały wynik pozytywny dla amfetaminy w moczu w przypadku 1. oraz w supernatancie z homogenatu tkanki wątroby w przypadku 2. Użyto także testów Syva Rapid Test firmy Dade Behring uzyskując wynik pozytywny dla amfetaminy w moczu. W obu tych przypadkach występowanie amfetaminy oraz PMA potwierdzono metodą chromatografii cienkoinwarstwowej w tkance wątroby oraz żołądka. Użyte testy oraz zastosowane metody analityczne nie wykazały innych środków odurzających i substancji psychotropowych. Oznaczenie pochodnych amfetaminy prowadzono przy użyciu chromatografu ciekłego sprzężonego ze spektrometrem mas z serii HP-1100 firmy Hewlett-Packard (LC/MS). Zastosowano komorę do chemicznej jonizacji pod ciśnieniem atmosferycznym (APCI). Podstawowe parametry spektrometru masowego zamieszczono w tabeli 2.

Zastosowane w analizie odczynniki były klasy cz.d.a., natomiast rozpuszczalniki użyte do sporządzenia fazy ruchomej tj. acetonitryl oraz woda (Darmstadt, Niemcy) były chromatograficznie czyste do użytku w warunkach gradientowych. Roztwory wzorców uzyskano przez odpowiednie rozcieńczenie certyfikowanych roztworów wzorców firmy Radian (Austin, USA) oraz Sigma (Milwaukee, USA).

Rozdział prowadzono na kolumnie LiChroCART 125'4 z wypełnieniem Purospher RP-18e firmy Merck. Fazę ruchomą stanowiła mieszanina acetonitrylu (B) i wody (A) z dodatkiem kwasu

mrówkowego w ilości 1 ml/l, faza przepływająca w warunkach gradientowych: 0 min – 0% B, 15 min – 50% B.

TABELA 2

Główne parametry spektrometru masowego podczas skringingu oraz oznaczania pochodnych amfetaminy.

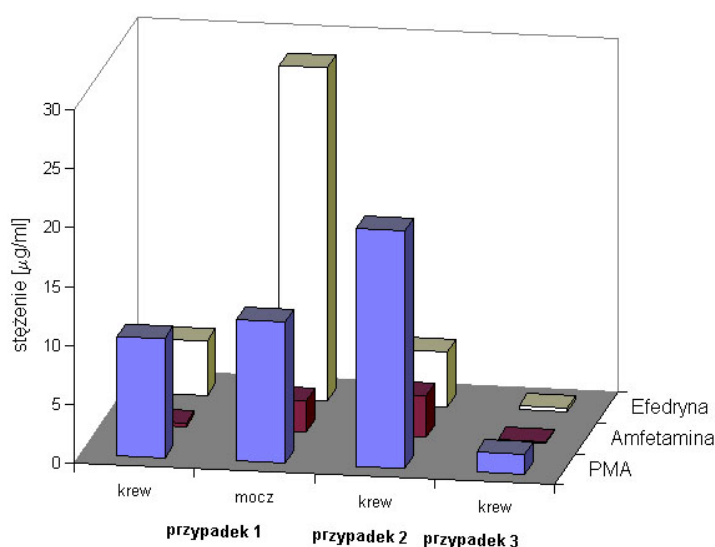
Parametr	Wartość
Napięcie fragmentora	60V
Napięcie kapilary	4200V
Temperatura odparownika	320°C
Temperatura gazu osuszającego	320°C
Przepływ gazu	5l/min
Ciśnienie gazu	50psi
Prąd korony	3μA

Rejestrację danych dokonywano w trybie monitorowania wybranych jonów (SIM): $m/z = 122; 136; 150; 152; 166; 180; 194; 208$. Umożliwiło to wykrycie przy granicy detekcji nie wyższej niż 5 ng/ml takich substancji, jak fenyloetyloaminy (PEA), amfetaminy (A), metamfetaminy (MA), fenylopropanoloaminy (PPA), p-metoksyamfetaminy (PMA), efedryny (E), p-metoksymetamfetaminy (PMMA), 3,4-metylenodioksyamfetaminy (MDA), 3,4-metylenodioksymetamfetaminy (MDMA), 3,4-metylenodioksyetyloamfetaminy (MDEA).

Tok postępowania w przypadku wyosabniania pochodnych amfetaminy był jednakowy w przypadku krwi i moczu. Do wyosabniania pobrano po 0,2 ml materiału, który po zalkalizowaniu 0,5 M roztworem wodorotlenku sodu o objętości 0,2 ml ekstrahowano 1 ml chlorku n-butylu. Jako standard wewnętrzny zastosowano fenylopropanoloaminę (PPA). Do każdej próby krwi dodawano 10 μl wodnego roztworu PPA o stężeniu 20 μg/ml, co odpowiadało końcowemu stężeniu we krwi 1000 ng/ml. Bezpośrednio przed odparowaniem fazy organicznej dodano do niej 100 μl 0,025 M HCl. Objętość nastrzyku wynosiła 20 μl.

TABELA 3

Wyznaczone stężenia PMA, amfetaminy oraz efedryny w badanych przypadkach.

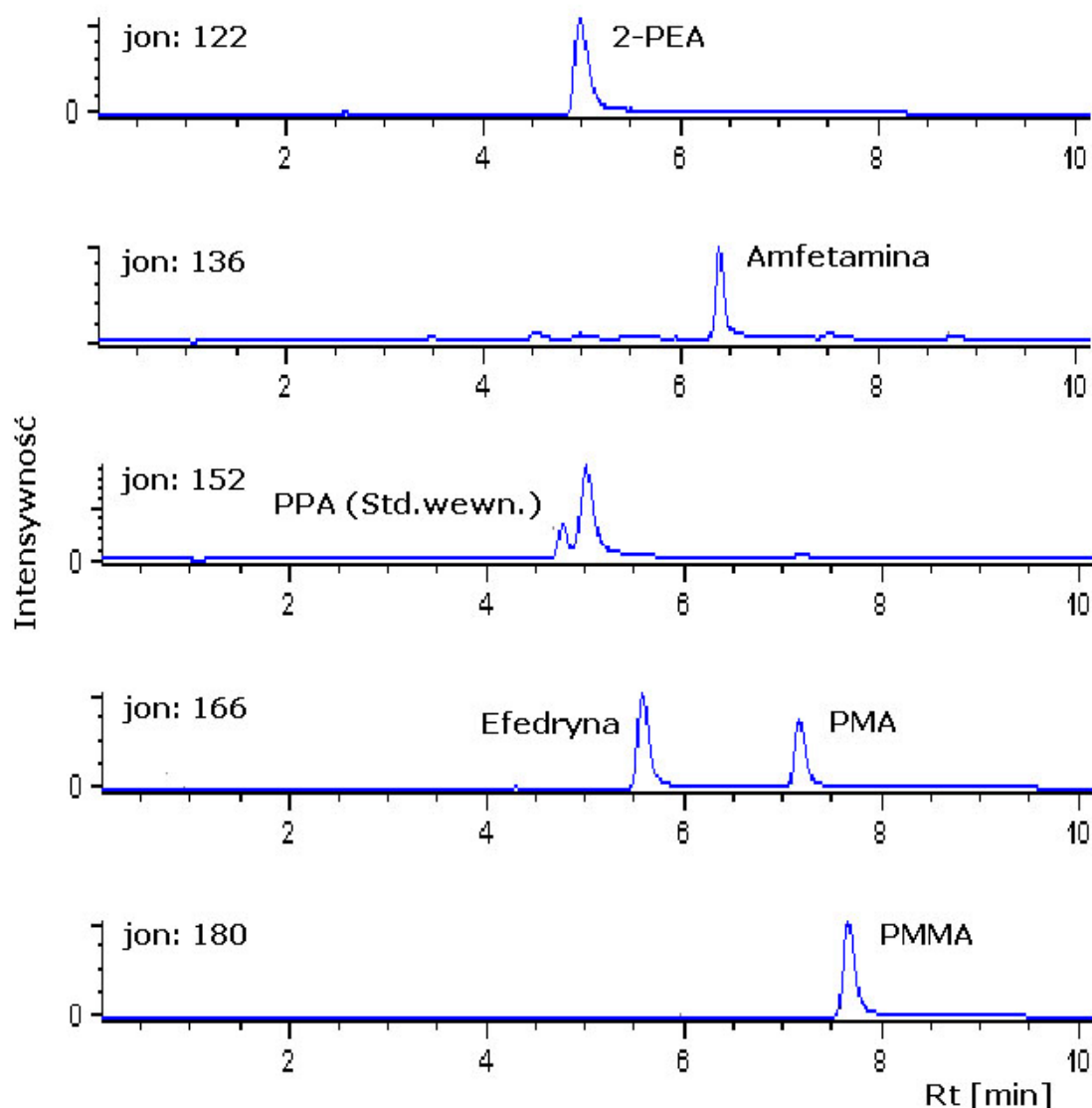


	krew	mocz	krew	krew
PMA	10,1	12	20,2	1,68
Amfetamina	0,29	2,64	3,57	0,12
Efedryna	4,6	28,3	4,65	0,34

WYNIKI

Uzyskane wyniki analiz (tabela 3) nadesłanego do badań materiału wskazują, iż największe stężenie spośród zidentyfikowanych substancji wykazywała PMA. Kilkakrotnie mniejsze stężenie zanotowano dla efedryny, a jeszcze mniejsze dla amfetaminy. Opierając się na danych zawartych w piśmiennictwie (4) można przyjąć, iż w przypadku śmiertelnych zatruc PMA jej stężenie wynosiło kilka mikrogramów w mililitrze krwi. Porównywalne stężenie uzyskano w jednym przypadku (przypadek 3), natomiast w dwóch innych stężenia były dużo większe. Może to potwierdzać relacje świadków o przyjmowaniu przez osoby poszkodowane kilku tabletek „ekstazy” w celu wywołania odurzenia.

Dla zobrazowania wyników analizy krwi z przypadku 2 przestawiono (ryc. 3) chromatogramy dla ekstrahowanych jonów pseudomolekularnych, pochodnych amfetaminy. Stosowanie techniki chromatografii cieczowej sprzężonej ze spektrometrią mas umożliwiło łatwą identyfikację analitów oraz wykonanie analizy ilościowej.



Ryc. 3. Chromatogramy Dla Wybranych Jonów Uzyskane Podczas Analizy Krwi (przypadek 2).

DYSKUSJA

W opisanych przypadkach w materiale biologicznym wykryto p-metoksyamfetaminę a także amfetaminę i efedrynę. Wykryto również p-metoksymetamfetaminę, której jednak nie oznaczono ze względu na brak certyfikowanego wzorca ilościowego. Biorąc pod uwagę podobieństwo jej struktury chemicznej do PMA, można z dużym prawdopodobieństwem stwierdzić, że stężenia obu substancji były w badanych próbkach krwi podobne. Mając to na uwadze oraz ich oddziaływanie na ośrodkowy układ nerwowy, należy przypuszczać, że wywoływany efekt toksyczny może pochodzić zarówno od PMA, PMMA, jak i amfetaminy oraz efedryny.

Z informacji zawartych w relacjach świadków (przypadki 1–3) oraz wyników badań dostarczonego materiału biologicznego wynika, iż po raz kolejny skład popularnego środka „ekstazy” został zmieniony. Najczęściej spotykaną w tym środku pochodną amfetaminy jest MDMA. Uzyskane wyniki dawały podstawę do przypuszczeń, że w skład zmienionych tabletek „ekstazy” obecnych na rynku narkotykowym mogą wchodzić również inne substancje psychoaktywne, takie jak PMA, PMMA, amfetamina oraz efedryna. Przypuszczenia te potwierdzono w badaniach dotyczących składu tabletek „ekstazy” z logo „Mitsubishi” oraz „E” nadesłanych do Instytutu w związku z innymi sprawami niezwiązanymi z opisywanymi przypadkami. Tabletki z logo „Mitsubishi” o takim lub podobnym składzie zyskały złą sławę za sprawą zgonów z nimi związanych. Obecne na rynku narkotykowym występowały pod nazwą „UFO”.

W pierwszym opisanym przypadku zatrucia stężenia wszystkich amfetamin były bardzo duże. Badania dostarczonego materiału na zawartość alkoholu wykazały w tym przypadku obecność nieznacznych ilości alkoholu etylowego, który mógł się wytworzyć podczas pośmiertnego rozkładu krwi, ale mógł również pochodzić ze spożycia niewielkich ilości alkoholu. Prowadzone w Zakładzie Medycyny Sądowej badania na zawartość alkoholu w przypadku 2 nie wykazały jego obecności. Podobnie w przypadku 3 we krwi nie stwierdzono alkoholu. Uzyskane wyniki potwierdzają więc relacje świadków o wielokrotnym przyjmowaniu przez osoby przed zgonem tabletek „ekstazy” zawierającej m.in. PMA. PMA wykazuje późniejsze działanie w porównaniu np. z MDMA, co może powodować niezamierzone przedawkowania i poważne zaburzenia prowadzące nawet do śmierci.

Z występujących wcześniej efektów psychotropowych związanych z przyjęciem amfetaminy i efedryny w tych tabletkach, można wnioskować o przyjęciu środka rozcieńczonego masą tabletkową (zafałszowanego) dodatkowo wprowadzając w błąd osobę ją przyjmującą. Należy zaznaczyć, że występowanie na rynku narkotykowym środków zawierających substancję odurzającą w mniejszym stężeniu niż przeciętnie stosowane nie jest rzadkością.

STRESZCZENIE

W niniejszej pracy opisano wyniki badań dotyczące przypadków śmiertelnego zatrucia p-metoksyamfetaminą (PMA). Tego typu przypadki zanotowano w Instytucie Ekspertyz Sądowych w Krakowie po raz pierwszy w roku 2000, podczas rutynowych analiz, wykonywanych w ramach przeprowadzanych ekspertyz. Spośród trzech takich zdarzeń, w dwóch stwierdzono wysokie stężenia tej substancji, które w krwi pełnej wynosiły 20,1 oraz 10,2 mg/ml. Do identyfikacji pochodnych amfetaminy zastosowano technikę chromatografii cieczowej sprzężonej ze spektrometrią mas z chemiczną jonizacją pod ciśnieniem atmosferycznym (LC/MS-APCI). Stosowano monitorowanie wybranych jonów pseudomolekularnych (SIM). We krwi wykryto ponadto obecność amfetaminy oraz efedryny. Podobny skład jakościowy stwierdzono w nielegalnych tabletkach zawierających PMA, które również badano w Instytucie. Tabletki z logo „Mitsubishi” zawierały 16% (w/w) PMA, 4% (w/w) efedryny oraz 1% (w/w) amfetaminy. Zawierały one ponadto p-metoksymetamfetaminę PMMA o stężeniu wagowym porównywalnym ze stężeniem PMA.

Słowa kluczowe: PMA, śmiertelne zatrucia, stężenia, LC/MS-APCI.

PIŚMIENICTWO

1. Byard R. W., Gilbert J., James R.V., Lokan R.J: *Amphetamine derivative fatalities in South Australia: Is „ecstasy” the culprit ?* Am. J. Forensic Med. Pathology. 1998, 19, 261-265.
2. Cimbura G.: *PMA deaths in Ontario.* Can. Med. Assoc. J. 1974, 110, 1263-1267.
3. Erowid, adres: <http://www.erowid.org/chemicals/pma/pma.shtml>.
4. Felgate H. E., Felgate P. D., James R. A., Sims D.N., Vozzo D.C.: *Recent paramethoxyamphetamine deaths.* J. Analyt. Toxicol. 1998, 22, 169-172.
5. London Toxicology Group, adres: <http://www.ramidy.sghms.ac.uk/~ltg/pma.htm>.
6. Lora-Tamayo C., Tena T., Rodriguez A.: *Amphetamine derivative related deaths.* Forensic Sci. Internat. 1997, 85, 149-157.
7. Wu D., Otton S.V., Inaba T., Kalow W., Sellers E.M.: *Interactions of amphetamine analogs with human liver CYP2D6.* Biochem. Pharmacology. 1997, 53, 1605-1612.