

Marek WIERGOWSKI¹
 Daria SCHETZ^{2,3}
 Zbigniew JANKOWSKI¹
 Barbara SUMIŃSKA-ZIEMANN¹
 Jacek SEIN ANAND^{2,3}

Zatrucie pacjentki z uogólnioną chorobą nowotworową w szpitalu – opis przypadku

Intoxication of female patient with generalised cancer in hospital – a case report

¹Katedra i Zakład Medycyny Sądowej
 Gdański Uniwersytet Medyczny
 Kierownik:
 Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Jankowski

²Zakład Toksykologii Klinicznej
 Gdański Uniwersytet Medyczny
 Kierownik:
 Dr hab. n. med. Jacek Sein Anand

³Pomorskie Centrum Toksykologii w Gdańsku
 Kierownik:
 Dr n. med. Wojciech Waldman

Dodatkowe słowa kluczowe:
 jatrogenne, śmiertelne zatrucie
 chlorprotyksen
 tramadol

Additional key words:
 iatrogenic, lethal intoxication
 chlorprothixen
 tramadol

Błędy farmakoterapii są istotnym czynnikiem śmiertelności wewnątrzszpitalnej. W pracy przedstawiamy przypadek 79-letniej pacjentki, która z powodu powikłań towarzyszących zaawansowanej chorobie nowotworowej została przyjęta do szpitala. Po kilku dniach hospitalizacji nastąpił jej zgon, którego przyczyną, obok poważnej choroby podstawowej, okazało się zatrucie lekami. Stężenia chlorprotyksenu i tramadolu we krwi chorej, kilkakrotnie przekraczały stężenia toksyczne odnotowywane w literaturze medycznej. W pracy opisano ponadto szereg błędów popełnionych przez pracowników szpitala, z których najistotniejszym okazała się nieprawidłowa polityka lekowa.

Wstęp

Osiągnięcie pożądanego efektu terapeutycznego wymaga przestrzegania zasad właściwego kojarzenia farmaceutyków, posiadania wiedzy na temat ich działań ubocznych, znajomości ogólnego stanu pacjenta, w tym m.in.: funkcji jego narządów biorących udział w metabolizmie i eliminacji farmaceutyków, a także chorób współistniejących.

W pracy zaprezentowano przypadek kobiety leczonej z powodu uogólnionej choroby nowotworowej, która zmarła w piątą dobę hospitalizacji z powodu zatrucia lekami.

Opis przypadku Informacje kliniczne

Chora lat 79 została przyjęta do szpitalnego Oddziału Intensywnego Nadzoru Internistycznego z powodu postępującego osłabienia, duszności spoczynkowej, kaszlu z odkrztuszaniem krwistej plwociny, a także utrudnionego kontaktu słowno-logicznego.

W badaniu podmiotowym wykonanym przy przyjęciu do szpitala stwierdzono przewlekły nikotynizm, zaburzenia depresyjne, nadciśnienie tętnicze oraz nadczynność tarczycy.

Wiadomo było także, że kilka lat wcześniej wykonano u chorej zabieg alloplastyki prawego stawu biodrowego.

W czasie badania przedmiotowego stwierdzono trudności w poruszaniu się, kliniczne cechy duszności, ściszenie odgłosu opukowego i szmerów oddechowych w polu dolnym płuca prawego.

W badaniach biochemicznych wykonanych u pacjentki podczas przyjęcia do szpitala odnotowano hiponatremię ze stę-

Medical errors are crucial factors influencing hospital mortality. We present a case of 79-year old female, who was admitted to the hospital due to complications associated with advanced cancer disease. After several days of hospitalization, the woman died as a result of cancer as well as severe drugs intoxication. The investigation showed extremely high concentrations of chlorprothixen and tramadol in the blood of the patient. This paper describes a number of medical errors made by hospital staff, of which the most significant was an inappropriate drugs policy.

żeniem sodu w surowicy krwi wynoszącym 115 mmol/l. Pozostałe wyniki badań laboratoryjnych przedstawiono w tabeli I.

W badaniu RTG klatki piersiowej stwierdzono obecność płynu w obu jamach opłucnej (P>L), oraz cień krągły w płucu prawym.

W badaniu TK klatki piersiowej i jamy brzusznej uwidoczniono guz o średnicy 5 cm, przylegający do tchawicy, przełyku i żyły nieparzystej. Stwierdzono ponadto liczne, zmiany ogniskowe umiejscowione w wątrobie oraz ogniskową, hipodensyjną zmianę o średnicy 26 mm leżącą w okolicy ogona trzustki.

Podczas dalszego pobytu w szpitalu pacjentka wielokrotnie odmówiła zgody na nakłucie jamy opłucnej celem jej odbarczenia w związku z czym stosowano leczenie objawowe, w tym m.in.: antybiotykoterapię, sterydoterapię oraz leki rozszerzające oskrzela.

W drugim dniu hospitalizacji, z powodu prób samowolnego opuszczenia oddziału, upadku z łóżka oraz agresywnego zachowania wobec personelu medycznego, rodzina chorej została poinformowana o konieczności zastosowania wobec niej przymusu bezpośredniego pod postacią unieruchomienia w pasach oraz sedacji farmakologicznej.

W tym samym dniu syn pacjentki zawiadomił prokuraturę o podejrzeniu popełnienia przestępstwa przez personel szpitala, zarzucając mu m.in.: podawanie kobiecie zbyt dużych dawek leków uspokajających, dopuszczeniu do jej upadku, a także poinformowaniu chorej o zaawansowanej chorobie nowotworowej, co mogło odbić się negatywnie na jej stanie psychicznym.

Adres do korespondencji:
 dr inż. Marek Wiergowski
 Katedra i Zakład Medycyny Sądowej
 Gdański Uniwersytet Medyczny
 ul. Dębowa 23
 80-204 Gdańsk
 E-mail: marwier@gumed.edu.pl

W kolejnych dniach stan pacjentki stopniowo się pogarszał i w piątym dniu hospitalizacji doszło do zgonu chorej.

Wyniki badania pośmiertnego

Podczas sądowo-lekarskiej sekcji zwłok oraz wykonanego później badania histopatologicznego stwierdzono dwa guzy nowotworowe umiejscowione w trzustce o budowie wysoko dojrzałego gruczolakoraka, naciekającego ścianę żołądka oraz torebkę tłuszczową lewej nerki z przerzutami do wątroby i węzłów chłonnych oraz opłucnej, płucnej i ściennej, z wysiękowym, nowotworowym zapaleniem opłucnej (w prawej j. opłucnowej 1650 ml płynu z wtórnym zapadem płuca prawego, w lewej j. opłucnowej 450 ml płynu).

Ponadto stwierdzono duży guz szczytu płuca prawego, naciekający kręgosłup o budowie histologicznej raka anaplastycznego polimorficznego (*pleomorphic anaplastic carcinoma*). Rozpoznano także przewlekłą rozedmę płuc, uogólnioną miażdżycę tętnic, w tym tętnic wieńcowych serca oraz wole guzkowe tarczycy.

Na podstawie badania pośmiertnego przyjęto, że chora zmarła wskutek uogólnionej choroby nowotworowej w postaci gruczolakoraka trzustki z przerzutami współistniejącego z dużym pierwotnym rakiem płuca prawego.

Jako bezpośrednią przyczynę śmierci przyjęto niewydolność oddechową i krążenia w następstwie wysiękowego nowotworowego zapalenia opłucnej z wtórnym zapadem płuca prawego, które nałożyło się na przewlekłe zmiany chorobowe w płucach w postaci rozedmy i zwłóknienia.

Z powodu zarzutów rodziny dotyczących podejrzenia przedawkowania leków podczas jej pobytu w szpitalu u pacjentki wykonano dodatkowo badania toksykologiczne.

W tabeli II przedstawiono wyniki analizy chemiczno-toksykologicznej próbek krwi i moczu pobranych w czasie sekcji zwłok, która wykazała obecność chlorprotyksenu i tramadolu w stężeniach śmiertelnych oraz diazepam, nordazepamu i temazepamu w stężeniach terapeutycznych.

W tabeli III zamieszczono ponadto zakres dawek terapeutycznych, toksycznych oraz śmiertelnych ww. leków [1,2].

Analiza dokumentacji medycznej

Z udostępnionej dokumentacji medycznej wynikało, iż pacjentka przewlekłe przyjmowała tiamazol i propranolol, a dzień przed przyjęciem do szpitala otrzymała dodatkowo: ramipril, torasemid, enoksaparynę oraz azytromycynę.

Z analizy dokumentów dostępnych na oddziale wynikało ponadto, że stwierdzone we krwi zmarłej farmaceutyki, takie jak tramadol i diazepam były wpisane jedynie w księdze raportów pielęgniarskich, dotyczącej rozchodu leków nasennych i przeciwbólowych w oddziale. Nie było o nich natomiast wzmianki w dokumentacji indywidualnej pacjentki (Tab. IV).

Dokumentacja zbiorcza nie dawała podstaw do wypowiedzenia się, kiedy oraz w jakiej dawce i okolicznościach leki te mogły być pacjentce podawane.

W lekarskiej dokumentacji medycznej

Tabela I

Wyniki badań laboratoryjnych przeprowadzonych w czasie hospitalizacji.

Biochemical diagnostics carried out during hospitalization.

Parametry	Data	Zakres normy	30-01-2014	01-02-2014	02-02-2014	04-02-2014	05-02-2014
Na [mmol/l]		136-145	↓115	↓118	↓124	↓133	↓135
K [mmol/l]		3,5-5,1	4,35	↓3,31	4,57	↓2,64	4,37
Mocznik [mg/dl]		21,0-43,0	-	-	-	↓4,4	-
Kreatynina [mg/dl]		< 0,9	0,32	0,33	-	0,45	-
GFR - MDRD [ml/min/1,73 m ²]		> 60	> 60	> 60	-	> 60	-
ALT [U/l]		<33	23	-	-	27	-
AST [U/l]		<31	23	-	-	-	-
CRP [mg/l]		<5	↑27,9	↑12	-	-	-
Glukoza [mg/dl]		70-99	↑145	↑131	-	↑139	-
pH		7,35-7,45	-	-	↓7,33	-	-
pCO ₂ [mm Hg]		35-45	-	-	↑72,8	-	-
pO ₂ [mm Hg]		70-100	-	-	↓46,7	-	-
BE [mmol/l]		±2,5	-	-	↑8,1	-	-
HCO ₃ [mmol/l]		21,0-27,0	-	-	↑37,2	-	-
O ₂ SAT [%]		70-95	-	-	79,8	-	-

Tabela II

Analiza chemiczno-toksykologiczna próbek krwi i moczu pobranych podczas sekcji zwłok kobiety.

Chemico-toxicological analysis of blood and urine samples taken during autopsy of woman.

Lek	Stężenie leku w materiale biologicznym [µg/ml]	
	Krew	Mocz
Chlorprothixene	15,1	12,4
Tramadol	3,8	Nie potwierdzono*
Diazepam	0,06	0,13
Nordazepam	0,41	1,29
Temazepam	nie oznaczono/not detected	46,03

*zawartości tramadolu w moczu nie potwierdzono ze względu na niewystarczającą ilość moczu

Tabela III

Porównanie pośmiertnych stężeń leków we krwi pacjentki z zakresami referencyjnymi obserwowanymi przy działaniu terapeutycznym, toksycznym i śmiertelnym [1,2].

Drug concentrations in post-mortem patient blood compared with therapeutic, toxic and lethal reference concentration ranges in blood [1,2].

Lek	Stężenie leku we krwi [µg/ml]			
	Terapeutyczne	Toksyczne	Śmiertelne	Pacjent
Chlorprothixene	0,04-0,5	0,5-0,8	0,4-1,8	15,1
Tramadol	0,1-0,8	1,0-24	1,0-24	3,8
Diazepam	0,02-4,0	3-20	5-30	0,06
Nordazepam	0,02-1,24	1,0-7,6	>1,0	0,41
Temazepam	0,1-0,8	1,0	2,9-9,0	nie oznaczono

Tabela IV

Księga raportów pielęgniarskich dotycząca rozchodu leków nasennych i przeciwbólowych.

Medical reports book concerning the expenditure of hypnotics and analgesics.

Lek	Dzień leczenia/Liczba tabletek			
	2 dzień	2/3 dzień (noc)	3/4 dzień (noc)	4 dzień
Poltram (tramadol) 50 mg tabletki	3 tab.	2 tab.	3 tab.	1 tab.
Tramal (tramadol) 50 mg tabletki	2 tab.	-	1 tab.	-
Relanium (diazepam) 10 mg tabletki	-	1 tab.	-	-

Tabela V

Najczęstsze przyczyny błędów farmakoterapii w szpitalu [7].

The most common causes of pharmacotherapy errors in hospital [7].

Rodzaj czynnika	Czynniki
Środowisko pracy	<ul style="list-style-type: none"> - Nadmierne obciążenie pracą - Przerwywanie pracy - Naciski ze strony innego personelu - Nakładanie się kilku obowiązków na raz <ul style="list-style-type: none"> - Niedobór personelu - Praca na zmianę - Trudne fizyczne warunki pracy - Brak profesjonalnego wsparcia - Nowe pomieszczenia lub personel
Czynniki osobowe	<ul style="list-style-type: none"> - Zmęczenie i stres - Niewystarczająca wiedza teoretyczna - Niewystarczające umiejętności w ordynowaniu leków <ul style="list-style-type: none"> - Słaba motywacja
Czynniki zadaniowe	<ul style="list-style-type: none"> - Brak wiedzy o lekach - Niedostępne wytyczne i procedury - Niedostępne wyniki badań
Czynniki związane z pacjentem	<ul style="list-style-type: none"> - Współistnienie kilku chorób równocześnie - Słaby kontakt z pacjentem

nie odnaleziono żadnej informacji na temat podawania kobiecie nordazepamu oraz temazepamu, które występują również jako metabolity diazepam [3], zaś informacje na temat chlorprotyksenu uzyskano jedynie w trakcie przesłuchania jednej z pielęgniarek, która przyznała, że jako jeden z leków uspokajających „grupy A” znajdował się on na stanie apteki oddziału.

Omówienie

Szacuje się, iż wyłącznie w USA, wskutek błędów farmakoterapii, umiera rocznie ok. 7 000 pacjentów [4]. Blisko 60% pomyłek dotyczy podania choremu zbyt wysokiej dawki leku i aż 80% z tych błędów jest popełnianych podczas ordynacji farmaceutyków przez personel medyczny [5]. Główną przyczyną pomyłek popełnianych podczas leczenia szpitalnego są odręcznie wypisywane zlecenia lekarskie (ok. 15% przyp.). Warto podkreślić, że elektroniczne ordynowanie leków niemal dwukrotnie zmniejszyło odsetek występowania tego typu błędów (ok. 8% przyp.) [6]. Przyczyn nieprawidłowości dotyczących farmakoterapii jest jednak znacznie więcej. Można do nich zaliczyć: czynniki związane ze środowiskiem pracy, czynniki osobowe i zadaniowe (w tym przede wszystkim brak przejrzystych wytycznych i procedur stosowania leków w danej jednostce medycznej) oraz czynniki związane z samym pacjentem (Tab. V) [7].

Analiza opisanego przypadku pokazuje, że pomimo stwierdzenia w czasie badania pośmiertnego zmian, których charakter, rozległość i lokalizacja wyjaśniała przyczynę i mechanizm śmierci, istniała również możliwość przyspieszenia zgonu kobiety poprzez zatrucie lekami. W wykonanych badaniach toksykologicznych stwierdzono wysokie stężenie chlorprotyksenu (15,1 µg/ml), które wielokrotnie przekraczało maksymalną wartość przedziału stężeń śmiertelnych (0,4-1,8 µg/ml), a także wysokie stężenie tramadolu (3,8 µg/ml), niemal czterokrotnie przekraczające dolną granicę wartości stężeń śmiertelnego (1,0-24 µg/ml).

Z dokumentacji medycznej wynikało, że żaden z wymienionych leków nie był stosowany przez pacjentkę przed przyjęciem na oddział, nie był również wymieniony w karcie

zleceń lekarskich.

Co gorsze w dokumentacji szpitalnej, w tym przede wszystkim zleceniach pielęgniarskich i lekarskich nie odnotowano, kiedy, w jakich okolicznościach oraz przez kogo wspomniane leki mogły zostać chorej podane.

Sugerując się wyłącznie stwierdzonymi w pośmiertnym badaniu stężeniami chlorprotyksenu oraz tramadolu, nie było możliwe ustalenie faktycznych dawek oraz czasu ich podania [8]. Kliniczne objawy przedawkowania mogły bowiem wystąpić, w zależności od drogi podania, od kilkunastu do 30 min od chwili ich spożycia i utrzymywać się przez nawet kilkanaście godzin. Z dostępnych w piśmiennictwie danych [1,2] wynikało, iż okres półtrwania w przypadku chlorprotyksenu wynosi: od 8 do 12 h lub od 17 do 24 h, zaś tramadolu ok. 6 h (wzrasta do 7 h przy wielokrotnym podawaniu). Biorąc pod uwagę fakt, że czas całkowitej eliminacji leków z organizmu nie przekracza czterech-pięciu okresów ich półtrwania [9], to w przypadku chlorprotyksenu wynosiłby on do ok. 5 dni, zaś tramadolu ok. 2 dni. W związku z powyższym, czas eliminacji leków pokrywał się z czasem trwania hospitalizacji.

Minimalna dawka śmiertelna chlorprotyksenu wynosi 2,5 g dla dorosłych, przy czym w piśmiennictwie odnotowywano przypadki osób, które przeżyły po przyjęciu nawet 12 g tego środka [1]. Z badań innych autorów wynikało, że działanie terapeutyczne, toksyczne i śmiertelne pojawiało się przy porównywalnych stężeniach tego leku we krwi (w zakresie 0,1-0,4 µg/ml), co świadczyło o niekiedy trudnym do ustalenia związku dawki farmaceutyku ze skutkiem jego działania oraz różnicowanej odpowiedzi osobniczej na przyjmowany lek. W opisywanym przypadku do ostrego zatrucia doszło najprawdopodobniej w okresie bezpośrednio poprzedzającym zgon, a zatem w trakcie hospitalizacji.

Przy założeniu, że tramadol oraz chlorprotyksen były podane przez pracowników szpitala w sposób niezamierzony, szereg wątpliwości może budzić także fakt łączenia leków działających depresyjnie na OUN [10,11], a także całkowity brak odnotowania ich ewentualnego podania w dokumentacji

indywidualnej pacjentki.

Sugerując się powyższymi danymi, można zakładać kilka ewentualnych hipotetycznych wersji zdarzeń:

- Możliwość celowego przyspieszenia zgonu chorej zarówno przez pracownika/ pracowników szpitala jak również członka/członków rodziny chorej. Pobudki do takich działań mogą być bardzo różne: od pragnienia ulżenia osobie śmiertelnie chorej po chęć ubiegania się o odszkodowanie z tytułu popelnionego przez szpital błędu medycznego.

- Możliwość przypadkowego przedawkowania leków zarówno przez personel medyczny, jak również rodzinę czy samą pacjentkę.

- Możliwość popelnienia próby samobójczej przez chorą, która po uzyskaniu informacji o nieuleczalnej chorobie i niekorzystnym dla siebie rokowaniu zdecydowała się na taki krok.

Każda z powyższych hipotez rodzi kolejne pytania, w tym m.in. skąd ewentualny sprawca otrzymał leki; w jaki sposób, kiedy i w jakich okolicznościach je podawał; dlaczego personel medyczny nie zauważył zmian w zachowaniu pacjentki; czy leki w szpitalu były dobrze zabezpieczone, a procedura ich podawania na tyle szczelna, aby zminimalizować ryzyko tego typu zdarzeń; czy na oddziale działał system monitorujący.

Wnioski

Bezpośrednią przyczyną zgonu pacjentki był stan narastającej niewydolności krążeniowo-oddechowej spowodowanej obecnością rozsiaanej choroby nowotworowej.

Czynnikiem, który przyspieszył zgon chorej było jednak współistnienie zatrucia chlorprotyksenem oraz tramadolem, które było konsekwencją niewłaściwej polityki lekowej szpitala.

Piśmiennictwo

1. **Osselton MD, Widdop B, Watts J:** Clarke's Analysis of Drugs and Poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material. Pharmaceutical Press PhP. London 2011.
2. **Molina DK:** Handbook of Forensic Toxicology for Medical Examiners (Practical Aspects of Criminal & Forensic Investigations), CRC Press, 2010.
3. **Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, Gong L, Sangkuhl K. et al:** Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. Clin Pharmacol Therap. 2012; 92: 414-417. <http://www.pharmgkb.org/pathway/PA165111375#>
4. **Hubble MW, Paschal KR, Sanders TA:** Medication calculation skills of practicing paramedics. Prehosp Emerg Care 2000; 4: 253-260.
5. **Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, Clapp MD. et al:** Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. JAMA 2001; 285: 2114-2120.
6. **Tully MP:** Prescribing errors in hospital practice. Br J Clin Pharmacol. 2012; 74: 668-675.
7. **Ryan C, Ross S, Davey P, Duncan EM, Francis JJ. et al:** Prevalence and causes of prescribing errors: The prescribing outcomes for trainee doctors engaged in clinical training (PROTECT) Study. PLOS ONE. www.plosone.org, 2014; 9: 1: e79802.
8. **Flanagan RJ, Taylor A, Watson ID, Whelpton R:** Fundamentals of analytical toxicology. John Wiley & Sons. 2007: 455.
9. **Aarons L:** Software for population pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacokinet. 1999; 36: 255-264.
10. **Baselt RC:** Disposition of drugs and chemicals in man. Biomedical Publications. 1981; Davis (CA): 173.
11. **Tillement JP:** Drugs combined with neuroleptics in anesthesia. Ann Anesthesiol Fr. 1976; 17: 1011-1019.