



KOFEÍN – NOVÝ SAMOVRAŽEDNÝ PROSTRIEDOK

J. ŠIDLO^{1,2}, P. OČKO^{1,2}, A. KOVÁCS²,
L. NIŽNANSKÝ^{1,2}, J. ŠIKUTA^{1,2}

¹ Ústav súdneho lekárstva LFUK, Bratislava
Prednosta: doc. MUDr. Jozef Šidlo, CSc., MPH

² Súdnolekárske pracovisko ÚDZS, Bratislava
Vedúci lekár: MUDr. Roman Kuruc, PhD.

S ú h r n

Kofeín je prírodný xantínový alkaloid, ktorý pôsobí ako stimulant centrálného nervového systému. Úmyselný alebo náhodný abúzus kofeínu spôsobený nadmerným požívaním energetických nápojov a nápojov obsahujúcich kofeín je relatívne častý. Smrteľné prípady v dôsledku intoxikácie kofeínom sa naproti tomu v literatúre opisujú relatívne zriedkavo. V posledných rokoch sa stále častejšie stretávame s prípadmi, kedy je kofeín požitý v samovražednom úmysle. Cieľom práce je demonštrácia smrteľného prípadu 26-ročného muža, ktorý úmyselne požil čistý práškový kofeín. Toxikologickým vyšetrením po pitve bola v krvi zistená prítomnosť kofeínu v koncentrácii trikrát vyššej ako je v odbornej literatúre uvádzaná smrteľná koncentrácia.

Klíúčové slová: kofeín – smrteľná intoxikácia – pitva – toxikologická analýza – samovražda

J. ŠIDLO, P. OČKO, A. KOVÁCS, L. NIŽNANSKÝ, J. ŠIKUTA / KOFEÍN – NOVÝ SAMOVRAŽEDNÝ PROSTRIEDOK

J. Šidlo, P. Očko, A. Kovács, L. Nižnanský, J. Šikuta:
CAFFEINE – A NEW MEANS OF SUICIDE

S u m m a r y

Caffeine is a natural xanthic alkaloid, which acts as a stimulant of the central nervous system. Intentional or accidental abuse of caffeine caused by excessive consumption of energy drinks and caffeine-containing beverages is relatively frequent. Fatalities due to caffeine intoxication, by contrast, are described relatively rare in literature. In recent years, we encounter more frequent cases where the caffeine is ingested in suicidal intent. The aim of this work is to demonstrate a fatal case of 26-year-old man who intentionally ingested pure caffeine powder. The concentration of caffeine detected in blood by toxicological examination after the autopsy was three times higher than lethal concentrations referred in the scientific literature.

K e y w o r d s : caffeine – lethal intoxication – autopsy – toxicological analysis – suicide

Úvod

Kofeín (1,3,7-trimetyl xantín) je prírodný xantínový alkaloid, ktorý pôsobí ako stimulant centrálného nervového systému a srdcovej činnosti (Holmgren a kol., 2004). Klinicky sa jeho toxické účinky prejavujú bolesťami hlavy, bolesťami brucha, nauzeou, zvracaním, horúčkou, hyperventiláciou, závratmi, úzkosťou, tinitom, trasením a agitáciou (Rudolph a Knudsen, 2010). Rabdomyolýza bola opísaná už pri subtoxických koncentráciách (Phillips a kol., 2012). Pri predávkovaní je udávaná hypertenzia, hypotenzia, arytmia, alterácia stavu vedomia, rigidita a kŕče (Kerrigan a Lindsey, 2005; Thelander a kol., 2010). Ako bezprostredná príčina smrti je často opisovaná komorová fibrilácia, čo bolo zistené aj v experimentálnej štúdií na potkanoch (Strubelt a Diederich, 1999). U ľudí sa považuje za toxickú koncentrácia kofeínu v krvi vyššia ako 25 µg/ml (Perkovič Vukčević a kol., 2012), za smrteľnú koncentrácia vyššia ako 100 µg/ml (Winek a kol., 2001). Kofeín je požívaný prostredníctvom klasických nápojov (káva, čaj, čokoláda a kolové nápoje), potraviny, voľnopredajných a preskripčných liekov, rastlinných prípravkov a diétnych doplnkov. Jeho molekula je jednou zo zložiek potravinových prípravkov predávaných na potlačenie chuti do jedla. Spotreba kofeínu v posledných rokoch stúpla. Týka sa to hlavne mladých ľudí – študentov a atlétov, ktorí ho konzumujú v koncentrovanej forme ako energetické nápoje alebo ako 100 % bezvodý kofeín používaný vo vysokých dávkach na svojpomocnú prípravu nápojov (Hoyte a kol., 2013). Úmyselný alebo náhodný abúzus kofeínu spôsobený nadmerným požívaním energetických nápojov

J. ŠIDLO, P. OČKO, A. KOVÁCS, L. NIŽNANSKÝ, J. ŠIKUTA / KOFEÍN – NOVÝ SAMOVRAŽEDNÝ PROSTRIEDOK

a nápojov obsahujúcich kofeín je relatívne častý a zodpovedný za klasické klinické príznaky nadmerného stimulačného účinku. Naproti tomu smrteľné prípady v dôsledku intoxikácie kofeínom sú zriedkavé a v literatúre relatívne málo často opisované (Bonsignore a kol., 2014). Cieľom práce je demonštrácia smrteľného prípadu 26-ročného muža, ktorý úmyselne požil čistý práškový kofeín.

Kazuistika

Mŕtvola muža bola nájdená na podlahe v polohe doluznačky v jeho izbe v byte jeho matky vo večerných hodinách po tom, čo v ten deň neprišiel do práce. Tvár mal znečistenú povlakom hmôt čiernej farby, na okraji hmôt bol jemný lem prášku belavej farby. Na stole v izbe bolo nájdené plastové vrečko bielo-modrej farby s tlakovým uzáverom obsahujúce biely prášok s označením „Caffeine, 100 g; Myprotein.co.uk; Nutrition fit for you; BBD: 04/2015, BATCH: 1104207, MANU: 07/10/11“, lístok s nápisom „Nebol som to ja...“, PIN kód a kreditná karta. Bola vykonaná pitva a kompletne doplňujúce mikroskopické a toxikologické vyšetrenie. Pri pitve neboli zistené také charakteristické známky násillia, ktoré by svedčili pre zásah inej osoby, zápas alebo sebaobranu. Bol zistený edém mozgu, venostáza a edém pľúc, perivaskulárna fibróza a známky hypertrofiie myokardu, difúzne krvácanie zo sliznice žalúdka, mierna chronická venostáza a mierna steatóza pečene, akútna venostáza a arterioloskleróza sleziny a začínajúce kôrnatenie vencovitých tepien.

Toxikologickým vyšetrením bola vo vzorkách krvi a moču odobratých pri pitve zistená prítomnosť kofeínu v koncentrácii 362 µg/ml v krvi a 187 µg/ml v moči. Makroskopickým ani mikroskopickým vyšetrením neboli zistené patologické zmeny, ktoré mohli byť príčinou smrti. Zaisťený prášok vo vrecku bol analyzovaný na Kriministickom a expertíznom ústave Policajného zboru v Bratislave. Vykonanými analýzami bolo zistené, že bielo-modré plastové vrečko s tlakovým uzáverom obsahovalo 86,51 g materiálu s obsahom 100 % kofeínu bez cudzorodých látok, čo vytvára predpoklad, že mužom bolo požitý približne 13 g čistého kofeínu. Na základe výsledkov vyšetrení a analýz bola stanovená bezprostredná príčina smrti – zastavenie činnosti srdca najpravdepodobnejšie pre poruchu srdcového rytmu v dôsledku intoxikácie (predávkovania) kofeínom.

Diskusia

K úmrtiam v dôsledku intoxikácie kofeínom dochádza, aj keď zriedkavo. Bezprostredná príčina smrti je obvykle pripisovaná komorovej dysrytmii (Berger a Alford, 2009; Avcı a kol., 2013). Kofeín, sa v prípade perorálneho

J. ŠIDLO, P. OČKO, A. KOVÁCS, L. NIŽNANSKÝ, J. ŠIKUTA / KOFEÍN – NOVÝ SAMOVRAŽEDNÝ PROSTRIEDOK

podania vstrebáva rýchlo a kompletne. Klinické účinky sa objavujú po 15 minútach a maximálne plazmatické koncentrácie sa dosahujú 15 – 45 minút po požití. Kofeín je metabolizovaný v pečeni cestou N-demetylácie, acetylácie a oxidácie. Izoenzým CYP1A2 je veľkou mierou zodpovedný za N-demetyláciu kofeínu na paraxantín, jeho hlavný metabolit. Bolo identifikovaných viac ako 25 ďalších metabolitov, mnohé z nich farmakologicky aktívne. Počas eliminácie približne 85 % dávky je vylúčených močom v priebehu 48 hodín, približne 1 % v nezmenenej forme. U dospelých sa plazmatický polčas udáva 2 – 10 hodín (priemer 4 hodiny) (Moffatt a kol., 2011), u novorodencov môže byť až 4 dni (kofeín prechádza placentárnou bariérou) v dôsledku nedostatočného metabolizmu (Aldridge a kol., 1979). Chronická konzumácia alkoholu a liečiv môže predlžovať polčas kofeínu približne o 72 % a tým prispievať k jeho toxickým účinkom. Niektoré úmrtia môžu byť výsledkom zvýšenej koncentrácie kofeínu a jeho predĺženého pôsobenia spolu s viacerými látkami metabolizovanými tou istou cestou (Sepkowitz, 2013).

Koncentrácie kofeínu v krvi v rozmedzí 80 – 100 $\mu\text{g/ml}$ sú obvykle u ľudí považované za smrteľné. Korelácie medzi koncentráciou v krvi a klinickými prejavmi je obťažné hodnotiť z dôvodu interindividuálnej variability, tolerance a/alebo existujúceho chorobného stavu. Úmrtia dospelých sa opisujú po požití dávky 5 – 50 g, ale je opísané aj prežitie dávky 30 g kofeínu. Smrteľné môže byť požitie 3 – 10 g kofeínu v krátkom čase (Riesselmann a kol., 1999; Holmgren a kol., 2004).

Prípady klinicky významných intoxikácií u zdravých dospelých jedincov boli opísané po požití veľkého množstva energetických nápojov. Na dosiahnutie množstva 3 g požitého kofeínu je potrebné vypiť veľké množstvo nápojov s vysokým obsahom kofeínu v priebehu niekoľkých hodín (Garriot a kol., 1985; Cannon a kol., 2001; Szpak a Allen, 2012).

Ťažká akútna iatrogénna intoxikácia bola zaznamenaná po predávkovaní pri intradermálnej injekčnej aplikácii kofeínu v rámci mezoterapie, kde sa využíva jeho lipolytický efekt. Koncentrácia kofeínu v krvnej plazme dosiahla hodnotu 85 $\mu\text{g/ml}$ (Perkovič Vukčević a kol., 2012).

Príležitostne sa v odbornej literatúre uvádzajú smrteľné prípady po požití veľkého množstva čistého dehydratovaného kofeínu alebo kofeínových piluliek. Smrteľná koncentrácia 80 – 100 $\mu\text{g/ml}$ kofeínu v krvi môže byť dosiahnutá po požití 50 – 100 kofeínových tabliet obsahujúcich 100 mg čistého kofeínu (Jabbar a Hanly, 2013).

Bonsignore a spoluautori (2014) publikovali prípad 31-ročného muža, ktorý v samovražednom úmysle požil neznáme množstvo tabliet (balenie 90 ks) výživového doplnku na redukciu hmotnosti. V prípade, že by bol požil všetky tablety, množstvo požitého čistého kofeínu mohlo dosiahnuť 9 g, čo zodpovedá vyššie uvedeným údajom.

J. ŠIDLO, P. OČKO, A. KOVÁCS, L. NIŽNANSKÝ, J. ŠIKUTA / KOFEÍN – NOVÝ SAMOVRAŽEDNÝ PROSTRIEDOK

Výsledok rozsiahlej recentnej metaanalýzy poukazuje na negatívnu koreláciu kofeínu a samovraždy opisovaných väčšinou autorov. Priamy efekt kofeínu na taký depresívny stav ako je samovražda napriek tomu ostáva neistý (Silva a kol., 2014).

Kerrigan a Lindsey (2005) prezentovali dva smrteľné prípady intoxikácie kofeínom u 39-ročnej ženy problémovej užívateľky drog (koncentrácia kofeínu v krvi 192 $\mu\text{g/ml}$) a u 29-ročnej ženy trpiacej diabetom a obezitou (koncentrácia kofeínu 567 $\mu\text{g/ml}$). Obidva prípady boli vyhodnotené ako nehody. V prvom prípade išlo zrejme o prímes kofeínu v injekčne aplikovanej droge. V druhom prípade išlo o užívanie/zneužívanie výživového doplnku na redukciu hmotnosti.

Štyri prípady smrteľnej intoxikácie kofeínom publikovali Holmgren a spoluautori (2004). Išlo o 54-ročnú ženu užívateľku drog a alkoholu, trpiacu schizofróniou a hepatitídou C, ktorá bola nájdená mŕtva na internáte, kde bývala, potom, ako si ráno kúpila v lekární 250 kofeínových tabliet (á 100 mg), z ktorých 150 chýbalo. Koncentrácia kofeínu v krvi bola 173 $\mu\text{g/g}$, ďalej bol zistený orfenadrín (2,2 $\mu\text{g/g}$ – toxická koncentrácia) a tioridazín (1,1 $\mu\text{g/g}$ – liečebná koncentrácia). Vonkajšia príčina smrti bola vyhodnotená ako neurčený úmysel. V druhom prípade išlo o 21-ročného muža nájdeného mŕtveho doma po prepustení z hospitalizácie z psychiatrickej kliniky. V anamnéze mal abúzus drog v dĺžke 6 rokov a štyri pokusy o samovraždu. V ten deň si kúpil dve škatulky po 100 tabliet kofeínu (á 100 mg), ktoré boli prázdne, keď ho našli. Zanechal list na rozlúčku. Koncentrácia kofeínu v krvi bola 210 $\mu\text{g/g}$, ďalej bol zistený venlafaxín a jeho metabolit *O*-desmetylvenlafaxín (0,5 $\mu\text{g/g}$ a 0,1 $\mu\text{g/g}$ – liečebná koncentrácia). V ďalšom prípade bol 31-ročný muž nájdený doma mŕtvy, štyri roky predtým sa pokúsil o samovraždu predávkovaním drogami. V žalúdku boli nájdené zvyšky tabliet v množstve približne 100 kusov. Koncentrácia kofeínu v krvi bola 153 $\mu\text{g/g}$. V poslednom prípade 47-ročná žena, alkoholička s predchádzajúcimi pokusmi o samovraždu bola nájdená mŕtva ležiaca na podlahe vo svojom dome. Požila 100 tabliet anorektika Letigenu, prípravku s obsahom kofeínu a efedrínu. Koncentrácia v krvi bola 200 resp. 4,8 $\mu\text{g/g}$. Vonkajšia príčina smrti bola vyhodnotená ako neurčený úmysel. Druhý a tretí prípad boli uzavreté ako samovraždy.

Na riziko toxického účinku dehydratovaného kofeínu upozorňuje aj prípad 39-ročného muža, ktorý požil asi 12 g čistého bezvodého kofeínu. Vo vzorke krvi odobratej pri pitve bola zistená koncentrácia kofeínu 350 $\mu\text{g/ml}$ (Jabbar a Hanly, 2013).

Riesselmann a spoluautori (1999) opisujú dva smrteľné prípady intoxikácie kofeínom s koncentraciami v krvi 220 a 190 $\mu\text{g/ml}$.

Najväčšia séria prípadov smrteľných intoxikácií kofeínom bola opísaná v štáte Maryland (USA) v rokoch 1999 – 2009. Išlo o 8 prípadov dospelých

J. ŠIDLO, P. OČKO, A. KOVÁCS, L. NIŽNANSKÝ, J. ŠIKUTA / KOFEÍN – NOVÝ SAMOVRAŽEDNÝ PROSTRIEDOK

Ludí, ktorí požili veľké dávky preskripčných a/alebo voľno predajných liečiv s obsahom kofeínu. Ani v jednom prípade nešlo o predávkovanie kofeín obsahujúcimi nápojmi alebo potravinami. Priemerná koncentrácia kofeínu v krvi bola 140,4 µg/ml. Vonkajšia príčina smrti bola v dvoch prípadoch vyhodnotená ako samovražda, v šiestich prípadoch ako neurčený úmysel (Banerjee a kol., 2014).

Požitie anorektika Letigen (kofeín 200 mg, efedrín 20 mg) bolo referované v dvoch smrteľných prípadoch. 39-ročná žena s predchádzajúcimi pokusmi o samovraždu v anamnéze bola nájdená mŕtva doma s prázdnu nádobkou od Letigenu. V druhom prípade 31-ročná žena bola nájdená mŕtva v odstavenom aute na diaľnici. V aute boli stopy zvracania. V oboch prípadoch bola potvrdená smrteľná intoxikácia kofeínom a efedrínom. V prvom prípade išlo o samovraždu, v druhom prípade vonkajšia príčina smrti ostala neurčená. Prípady nadväzujú na prípad samovraždy požitím Letigenu publikovaného v dánskej odbornej literatúre (Kanstrup a Petersen, 2003).

Posledný doteraz v dostupnej odbornej literatúre známy prípad požitia kofeínu v suicidálnom úmysle zverejnili Yamamoto a spoluautori (2015). Išlo o 18-ročnú ženu trpiacu neliečenou depresiou, ktorá bola nájdená mŕtva doma v posteli. Okolo úst mala veľké množstvo zvratkov a v izbe bolo nájdených 258 prázdnych blistrov od voľno predajného inhibítora spánku s obsahom kofeínu 200 mg/tableta. Bola vykonaná podrobná toxikologická analýza biologických materiálov odobratých pri pitve. Koncentrácia kofeínu v krvi bola 290 µg/ml, najvyššia koncentrácia kofeínu bola zistená v obličkách – 1063 µg/g.

Záver

Zistená koncentrácia kofeínu v krvi nebohého bola trikrát vyššia ako v odbornej literatúre uvádzané smrteľné koncentrácie. Na základe vyšetrovaných okolností – nálezu na mieste, kde bol nebohý nájdený je možné konštatovať, že kofeín bol požitý v samovražednom úmysle. Podľa vyšetrovaných okolností muž pracoval v banke. Údajne nemal s nikým konflikty. Nepracoval s peniazmi a nemal žiadnu finančnú zodpovednosť. Nepodarilo sa zistiť, čo znamenal odkaz „Nebol som to ja...“. Z uvedených faktov vyplýva skutočnosť, že motív suicidálneho konania mladého muža najpravdepodobnejšie ostane nezistený.

Vyhlasenie autorov o konflikte záujmov: Žiaden deklarovaný potenciálny konflikt záujmov vo vzťahu k tejto publikácii.

J. ŠIDLO, P. OČKO, A. KOVÁCS, L. NIŽNANSKÝ, J. ŠIKUTA / KOFEÍN – NOVÝ SAMOVRAŽEDNÝ PROSTRIEDOK

L i t e r a t ú r a

- Aldridge, A. A. – Aranda, J. V. – Neims, A. H.:* Caffeine metabolism in the newborn. *Clin Pharm Ther*, 25, 1979, 4, s. 447 – 453
- Avci, S. – Sarikaya, R. – Büyükcım, F.:* Death of a young man after overuse of energy drink. *Am J Emerg Med*, 31, 2013, 11, s. 1624
- Banerjee, P. – Ali, Z. – Levine, B. – Fowler, D. R.:* Fatal caffeine intoxication: a series of eight cases from 1999 to 2009. *J Forensic Sci*, 59, 2014, 3, s. 865 – 868
- Berger, A. J. – Alford, K.:* Cardiac arrest in a young man following excess consumption of caffeinated „energy drinks“. *Med J Aust*, 190, 2009, 1, s. 41 – 43
- Bonsignore, A. – Sblano, S. – Pozzi, F. – Ventura, F. – Dell'Erba, A. – Palmiere, C.:* A case of suicide by ingestion of caffeine. *Forensic Sci Med Pathol*, 10, 2014, 3, s. 448 – 451
- Cannon, M. E. – Cooke, C. T. – McCarthy, J. S.:* Caffeine-induced cardiac arrhythmia: an unrecognized danger of healthfood products. *Med J Aust*, 174, 2001, 10, s. 520 – 521
- Garriot, J. C. – Simmons, L. M. – Poklis, A. – Mackell, M. A.:* Five cases of fatal overdose from caffeine-containing „look-alike“ drugs. *J Anal Toxicol*, 9, 1985, 3, s. 141 – 143
- Holmgren, P. – Nordén-Pettersson, L. – Ahlner, J.:* Caffeine fatalities – four case reports. *Forensic Sci Int*, 139, 2004, 1, s. 71 – 73
- Hoyte, C. O. – Albert, D. – Heard, K. J.:* The use of energy drinks, dietary supplement, and prescription medications by United States college students to enhance athletic performance. *J. Community Health*, 38, 2013, 3, s. 575 – 580
- Jabbar, S. B. – Hanly, M. G.:* Fatal caffeine overdose: a case report and review of the literature. *Am J Forensic Med Pathol*, 34, 2013, 4, s. 321 – 324
- Kanstrup, M. H. – Petersen, A. P.:* Fatal poisoning with Letigen. *Ugeskr Laeger*, 165, 2003, 3, s. 239 – 240
- Kerrigan, S. – Lindsey, T.:* Fatal caffeine overdose: two case reports. *Forensic Sci Int*, 153, 2005, 1, s. 67 – 69
- Moffatt, A. C. – Osselton, M. D. – Widdop, B.:* Clarke's analysis of drugs and poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material. 4th ed. London: Pharmaceutical Press, 2011, 2736 s.
- Perkovič Vukčević, N. – Babič, G. – Šegrt, Z. – Vukovič Ercegovič, G. – Jankovič, S. – Ačimovič, L.:* Severe acute caffeine poisoning due to intradermal injections: mesotherapy hazard. *Vojnosanit Pregl*, 69, 2012, 8, s. 707 – 713
- Phillips, D. – Russell, M. – Nanayakkara, B.:* Caffeine-induced rhabdomyolysis at a near-toxic dose. A case report. *MSJA*, 4, 2012, 1, s. 49 – 52
- Riesselmann, B. – Rosenbaum, F. – Roscher, S. – Schneider, V.:* Fatal caffeine intoxication. *Forensic Sci Int*, 103, 1999, S1, s. 49 – 52
- Rudolph, T. – Knudsen, K.:* A case of fatal caffeine poisoning. *Acta Anaesthesiol Scand*, 54, 2010, 4, s. 521 – 523

**J. ŠIDLO, P. OČKO, A. KOVÁCS, L. NIŽNANSKÝ, J. ŠIKUTA /
KOFEÍN – NOVÝ SAMOVRAŽEDNÝ PROSTRIEDOK**

- Sepkowitz, K. A.*: Energy drinks and caffeine-related adverse effects. *JAMA*, 309, 2013, 3, s. 243 – 244
- Silva, A. C. – Pinho de Oliveira Ribeiro, N. – Rafael de Mello Schier, A. – Pereira, V. M. – Machado Vilarim, M. – Marinho Pessoa, T. et al.*: Caffeine and suicide: a systematic review. 13, 2014, 6, s. 937 – 944
- Strubelt, O. – Diederich, K. W.*: Experimental treatment of the acute cardiovascular toxicity of caffeine. *J Toxicol Clin Toxicol*, 37, 1999, 1, s. 29 – 33
- Szpak, A. – Allen, D.*: A case of acute suicidality following excessive caffeine intake. *J Psychopharmacol*, 26, 2012, 11, s. 799 – 802
- Thelander, G. – Jönsson, A. K. – Personne, M. – Forsberg, G. S. – Lundqvist, K. M. – Ahlner, J.*: Caffeine fatalities – do sales restrictions prevent intentional intoxications? *Clin Toxicol*, 48, 2010, 4, s. 354 – 358
- Winek, C. L. – Wahba, W. W. – Winek, C. L. Jr. – Winek Balzer, T.*: Drug and chemical blood-level data 2001. *Forensic Sci Int*, 122, 2001, 2-3, s. 107 – 123
- Yamamoto, T. – Yoshizawa, K. – Kubo, S. – Emoto, Y. – Hara, K. – Waters, B. et al.*: Autopsy report for a caffeine intoxication case and review of the current literature. *J Toxicol Pathol*, 28, 2015, 1, s. 33 – 36

Doručené do redakcie: 3. 12. 2016

Prijaté na publikovanie: 20. 12. 2016

Adresa autora: doc. MUDr. Jozef Šidlo, CSc., MPH
Ústav súdneho lekárstva LFUK
Sasinkova 4, 811 08 Bratislava
sidlo45@gmail.com