

Mariusz KICKA
Tomasz KŁOPOTOWSKI
Sebastian PICHETA
Anna BAZYLEWICZ
Łukasz MIŚKIEWICZ

Masywne zatrucie lamotryginą - opis przypadku

Massive lamotrigine poisoning - case report

Instytut Medycyny Pracy i Zdrowia Środowiskowego w Sosnowcu
Regionalny Ośrodek Ostrego Zatrucia z Oddziałem Toksykologii Klinicznej
Ordynator: Lek. med. Tomasz Kłopotowski

Dodatkowe słowa kluczowe:

lamotrygina
ostre zatrucie
stan drgawkowy
komorowe zaburzenia rytmu serca
zaburzenia przewodnictwa
przedsionkowo-komorowego

Additional key words:

lamotrigine
acute poisoning
epileptical state
ventricular dysrhythmia
atrio-ventricular heart block

Lamotrygina jest pochodną fenyltriazyny wykorzystywaną jako lek przeciwpadaczkowy o profilu farmakologicznym zbliżonym do fenytoiny. Chemiczna budowa nie jest zbliżona do innych leków przeciwpadaczkowych, mechanizm działania przeciwdrgawkowego polega najprawdopodobniej na stabilizacji błon neuronalnych poprzez hamowanie zależnych od potencjału kanałów sodowych i blokowaniu w ten sposób uwalniania neuromediatorów o działaniu pobudzającym. Przeciętne dobowe dawki lecznicze tego leku u dorosłych to 200 - 400 mg. Dane literaturowe dotyczące zatrucia lamotryginą są dość ograniczone. W ciężkich przypadkach zatrucia stwierdzano: śpiączkę, depresję oddechową, nawracające drgawki oraz zaburzenia przewodnictwa śródkomorowego. W pracy przedstawiamy przypadek masywnego zatrucia lamotryginą przyjętą w celach samobójczych w nieznannej dawce. Obserwowano głęboką śpiączkę, niewydolność oddechową, stan drgawkowy, komorowe zaburzenia rytmu serca, zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego, wstrząs krążeniowy, rhabdomyolizę i hipokaliemię. W trakcie zatrucia doszło do nagłego zatrzymania krążenia, pacjentkę zreanimowano. Chora w dobrym stanie ogólnym opuściła szpital po 18 dniach hospitalizacji.

Wprowadzenie

Lamotrygina (CAS - 84057-84-1; ATC N03AX) jest pochodną fenyltriazyny wykorzystywaną jako lek przeciwpadaczkowy o profilu farmakologicznym zbliżonym do fenytoiny, fenobarbitalu i karbamazepiny. Ma też słabą aktywność antyfolinianową. Mechanizm działania przeciwdrgawkowego nie jest całkowicie poznany. Postuluje się, że polega on najprawdopodobniej na stabilizacji błon neuronalnych poprzez hamowanie zależnych od potencjału kanałów sodowych i blokowaniu w ten sposób uwalniania aminokwasowych neuromediatorów o działaniu pobudzającym takich jak glutaminy i asparginiany [4]. Wskazaniem do podawania lamotryginy jest monoterapia napadów częściowych prostych i złożonych oraz napadów uogólnionych (w tym pierwotnie i wtórnie uogólnionych napadów toniczno - klonicznych) u dorosłych i dzieci po 12 roku

Lamotrigine is a phenyltriazine derivative used as antiepileptic drug with pharmacological profile similar to phenytoin. It is chemically unrelated to the other antiepileptic drugs and mechanism of anticonvulsant action is that lamotrigine inhibits sodium channels, resulting in neuronal membrane stabilization and block of excitatory neurotransmitter release. Mean therapeutic dose of lamotrigine is 200 - 400 mg/day. Overdose experience with lamotrigine is limited. In severe cases of poisonings there were serious effects such as: coma, respiratory depression, recurrent seizures and intraventricular conduction disturbances. We report massive suicidal poisoning with lamotrigine unknown dose. Clinical course was severe - we observed deep coma, respiratory depression, epileptical state, ventricular dysrhythmias, atrio-ventricular heart block, cardiovascular shock, rhabdomyolysis and hypokalemia. There was ventricular fibrillation in course of poisoning. The patient was successfully resuscitated and discharged on 18 hospital day.

życia oraz terapia uzupełniająca tych stanów u dorosłych i dzieci po 2 roku życia. Również jako lek uzupełniający lamotrygina jest stosowana w napadach padaczkowych związanych z zespołem *Lennox* i *Gastaut*. W psychiatrii znalazła zastosowanie jako podtrzymujący lek w chorobie afektywnej dwubiegunowej [13]. Lamotrygina konfekcjonowana jest w formie tabletek po 25, 50, 100 i 200 mg. Dawki lecznicze wynoszą od 25 do 600 mg na dobę. Leczenie zaczyna się od małych dawek, przeciętna dobowo dawka podtrzymująca to 200-400 mg. Najczęstszymi objawami ubocznymi w czasie leczniczego stosowania lamotryginy są wzrost wagi, wysypki skórne, ból i zawroty głowy, podwójne widzenie, drażliwość, senność, bezsenność, drżenie, oczopląs, ataksja, nudności i zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Rzadziej pojawiają się zachowania agresywne, zespół *Stevensa-Johnsona*, leukopenia, rozsiane wykrzepianie we-

Adres do korespondencji:
Instytut Medycyny Pracy i Zdrowia Środowiskowego
Regionalny Ośrodek Ostrego Zatrucia z Oddziałem Toksykologii Klinicznej
41-200 Sosnowiec, ul. Kościelna 13
tel./fax 32 266 11 45
e-mail: m.kicka@imp.sosnowiec.pl

wnątrznaczyniowe, niewydolność nerek i inne.

Opis przypadku

23-letnia kobieta, chorująca na padaczkę, z zaburzeniami osobowości i zaburzeniami odżywiania o typie bulimii, będąc w stanie upojenia alkoholowego, zażyła w celach samobójczych bliżej nieokreśloną dawkę (około 100 - 200 kapsulek lamotryginy w formie preparatu Lamitrin 100 mg oraz nieznaną ilość baclofenu. Po zażyciu leków wymiotowała, ulegając zachłyśnięciu. Początkowo przyjęta do szpitala rejonowego, gdzie po za-intubowaniu wykonano płukanie żołądka uzyskując dużą ilość masy tabletkowej. Z uwagi na nawracające drgawki i niewydolność oddechową otrzymała clonazepam i rozpoczęto sztuczną wentylację. Wobec ciężkiego stanu ogólnego pacjentkę przyjęto do Regionalnego Ośrodka Ostrych Zatruc.

W chwili przyjęcia do Ośrodka chora była głęboko nieprzytomna, z całkowitą arefleksją, (w skali GCS 3 pkt.), z drgawkami ograniczonymi do głowy i kończyn górnych, z objawami zachłyśnięcia (z dróg oddechowych odsysano kapsułki leków), sztucznie wentylowana respiratorem, SpO₂ - 94 %. Ciśnienie tętnicze krwi początkowo 100/60 mmHg szybko obniżyło się do 85/50 mmHg, akcja serca była miarowa 120/min w rytmem zatokowym. Temperatura ciała wynosiła 35 st. C. Badania toksykologiczne potwierdziły obecność w moczu baclofenu (metodą TLC) oraz etanolu we krwi w stężeniu 0.8 ‰. Oznaczenie lamotryginy było poza możliwościami diagno-

stycznymi laboratorium. W badaniach analitycznych stwierdzono hiponatremię -128 mmol/l i hipokaliemię - 2.89 mmol/l. W badaniu gazometrycznym hiperkapnia - 63.2 mmHg, przy pO₂ - 80.2mmHg. Wyniki pozostałych badań laboratoryjnych przedstawiono w tabeli I. Stan chorej gwałtownie pogarszał się, w 3 godzinie leczenia wystąpił częstoskurcz komorowy z niewyczuwalnym tętnem na obwodzie, przechodzący następnie w migotanie komór. W wyniku podjętej resuscytacji krążeniowo-oddechowej uzyskano powrót rytmu węzłowego o częstotliwości 80/min. W kolejnych godzinach wystąpił zupełny blok przedsionkowo-komorowy z zastępczym wolnym rytmem komorowym 40/min, co wymagało zastosowania stymulacji endokawitarnej. W pierwszej dobie leczenia obserwowano nawracające komorowe i nadkomorowe złożone zaburzenia rytmu serca z zaburzeniami przewodnictwa śródkomorowego, już bez następstw hemodynamicznych. W drugiej dobie powrócił miarowy rytm zatokowy z wydłużeniem odstępu QTc, który w pełni znormalizował się w 4 dobie leczenia. Stan chorej stopniowo poprawiał się, w 4 dobie leczenia zakończono respiratoroterapię, a w 5 dobie pacjentkę ekstubowano. Po odzyskaniu przez pacjentkę przytomności obserwowano objawy encefalopatii w postaci spowolnienia psychoruchowego, zaburzeń równowagi, ataksji, zaburzeń mowy i pamięci, które w znacznej mierze uległy regresji. Wykonana tomografia komputerowa głowy nie ujawniła zmian patologicznych w zakresie mózgowia. W toku dalszego leczenia obserwowano remisję objawów zachłystowego zapalenia płuc oraz rhabdmiolizy. W 18

dobie hospitalizacji pacjentkę przeniesiono do szpitala psychiatrycznego celem dalszego leczenia zaburzeń depresyjnych.

Dyskusja

Dane dotyczące zatruc lamotryginą są ograniczone, gdyż jest ona stosunkowo nowym lekiem przeciwpadaczkowym. Do niedawna dane literaturowe wskazywały na dość małą toksyczność tego leku [8]. Opisano głównie nudności i wymioty, senność, zawroty głowy, oczopląs, ataksję i zniesienie odruchów, bez depresji oddechu [2,3]. Zatrucia mają najczęściej charakter suicydalny. Obecnie wiedza na temat zatrucia lamotryginą uległa znacznemu poszerzeniu.

Minimalna dawka śmiertelna lamotryginy oceniana jest na ponad 15g [13]. W Stanach Zjednoczonych opublikowano retrospektywny przegląd 493 przypadków przedawkowania lamotryginy. W 52,1% przypadków zatruc nie stwierdzono żadnych objawów, około 30% miało nieznaczne objawy, 14,8% umiarkowane, a u 2,6% objawy były poważne. Dawki u chorych z poważnymi objawami zawierały się w przedzia-

Tabela I

Wyniki badań laboratoryjnych.

Laboratory tests results.

Czas od zażycia leków	I doba	II doba	III doba	V doba	XVI doba
HGB (g/dl)	12,1	13,0		9,9	11,7
RBC (T/l)	4,8	4,64		3,45	4,01
WBC (G/l)	10,8	16,1		9,8	6,2
PLT (G/l)	316,0	176,0		183,0	695,0
INR	1,38			1,17	
APTT (sek)	40,6			30,0	
Glukoza (mg/dl)	98	284	122	104	77
Kreatynina (mg/dl)	1,05	1,00		0,64	0,89
BUN (mg/dl)		22		22	15
AST (U/L)	70	261	395	226	16
ALT (U/L)	32	76	154	114	17
CPK (U/L)	2386		11930	5404	
Troponina (ng/ml)	0,0				
Bilirubina (mg/dl)	0,3	1,8	1,7	0,5	0,8
Żelazo (µg/dl)				30	42
Na ⁺ (mmol/l)	129; 132	136	128	141	139
K ⁺ (mmol/l)	2,89; 4,05	3,84	5,02	3,38	3,86
Ca (mEq/l)	1,07	1,15	1,10	1,20	1,16
Mocz			C.wł 1020; pH 6,0, białko, cukier, aceton - nb; nabł. pł. - poj Osad: leu 1-2; 4-7 ery św	C.wł 1020; pH 7,0, białko, cukier, aceton - nb; nabł. pł. - poj Osad: leu poj; 20-30 ery św	C.wł 1020; pH 7,5, białko, cukier, aceton - nb; nabł. pł. - liczne. Z pęcherza -0-2 Osad: leu poj; ery-nb.
Gazometria:					
pH	7,330	7,398	7,496	7,538	7,480
pO ₂	80,2	89,9	72,4	102,2	67,0
pCO ₂	63,2	36,0	25,1	27,0	34,3
HCO ₃ ⁻	32,6	21,7	19,0	22,5	25,0
BE	4,5	-2,4	-2,3	1,3	2,0

le 400-22500 mg. Nie zaobserwowano wyraźnej zależności między dawką, stwierdzanymi objawami. Opisywano następujące objawy: senność (20,9%), wymioty (11%), nudności (5,1%), zawroty głowy (4,5%), tachykardia (4,3%), splątanie (2,2%), pobudzenie (2%), wysypka (1,8%), bełkotliwa mowa (1,8%), drżenie (1,8%), oczopląs (1,6%), drgawki (1,6%), zamazane widzenie (1,4%), depresja oddechowa (0,6%), zaburzenia przewodnictwa (0,4%). W tej grupie nie stwierdzono zgonów [11]. W przypadkach ciężkich zatruc lamotryginą opisywano ze strony układu krążenia najczęściej tachykardię, poszerzenie zespołów QRS, zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego i śródkomorowego [1,3]. Ze strony układu oddechowego opisywano depresję oddechową, natomiast ze strony układu nerwowego śpiączkę [11] i stany drgawkowe [6]. Stwierdzano też znaczące zaburzenia elektrolitowe: hiponatremię i hipokaliemię [10,12,16].

Lamotrygina szybko i w całości wchłania się z przewodu pokarmowego po doustnym przyjęciu z całkowitą biodostępnością 98%, osiągając maksymalne stężenie we krwi po 2-3 godzinach [17]. Wiąże się w 55% z białkami osocza. Objętość dystrybucji wynosi od 0.9 do 1.3 l/kg. Lamotrygina jest metabolizowana w wątrobie poprzez sprzężanie z kwasem glukuronowym do nieaktywnych metabolitów i wydalanych w 94% z moczem [18]. Lecnicze stężenie we krwi określane jest na poziomie od 1 do 3 µg/ml. Stężenia przekraczające 13 µg/ml wiążą się z występowaniem objawów ubocznych [0]. Ilościowe oznaczenie lamotryginy w płynach ustrojowych jest możliwe metodą wysokosprawną chromatografią cieczową (HPLC) [9]. Opisano też metodę immunofluorometryczną [14].

W omawianym przez nas przypadku nie jest w pełni znana dawka zażytej lamotryginy, wynosiła ona najpewniej około 10 do 20 g lamotryginy. Dodatkowym ksenobiotykiem

w tym zatruciu był baclofen (także w bliżej nieokreślonej dawce). O ile niektóre z obserwowanych ciężkich objawów zatrucia (depresja ośrodkowego układu nerwowego i oddechowa) są bardziej typowe dla zatrucia baclofenem, to pozostałe objawy odnotowane w prezentowanym przypadku występują rzadko przy przedawkowaniu tego leku. Za efekt toksyczny lamotryginą należy uważać oporny na leczenie stan drgawkowy (wymagający podawania dużych dawek benzodiazepin, barbituranów, a nawet leków zwiotczających), zaburzenia rytmu i przewodnictwa mięśnia sercowego (w postaci dysrytmii komorowej, zaburzeń przewodnictwa przedsionkowo-komorowego i śródkomorowego). Dodatkowo współistniejące zaburzenia elektrolitowe (hipokalemia, hiponatremia) utrudniały skuteczne leczenie. Rabdomioliza była wynikiem stanu drgawkowego i jest opisywana w przypadkach zatruc lamotryginą [15].

Leczenie zatruc lamotryginą to przede wszystkim intensywne podtrzymywanie funkcji życiowych. Dekontaminacja przewodu pokarmowego i podanie węgla aktywowanego mogą być skuteczne jedynie w bardzo wczesnej fazie zatrucia z uwagi na szybkie wchłanianie leku do krwioobiegu. Do zwalczania komorowych zaburzeń rytmu serca zalecana jest lidokaina oraz amiodaron, a zaburzenia przewodnictwa wymagają podawania atropiny, izoproterenolu, a w razie potrzeby stymulacji endokawitarnej. Skuteczność metod przyspieszających eliminację, takich jak hemodializa nie jest ustalona. Oceniono, że około 17% ogólnoustrojowej ilości lamotryginy jest eliminowana w czasie 4-godzinnej hemodializy, a czas połowicznej eliminacji leku skraca się z 59.6 do 15,5 godziny [7]. Acetaminofen zwiększa klirens lamotryginy, jednak zastosowanie tego leku w zatruciach lamotryginą nie zostało ustalone [5,16].

Piśmiennictwo

1. **Betts T., Goodwin G., Withers R.M.:** Human safety of lamotrigine. *Epilepsia*. 1991, 32, 17.
2. **Blankenhorn V., Hoffman H.G., Polatschek B.:** Acute intoxication with the new antiepileptic drug lamotrigine in suicide attempt. *Epilepsia* 1992, 91, 473.
3. **Buckley N.A., Whyte I.M., Dawson A.H.:** Self-poisoning with lamotrigine. *Lancet* 1993, 342, 1552.
4. **Cohen A.F., Land G.S., Breimer D.D.:** Lamotrigine, a new anticonvulsant: pharmacokinetics in normal humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1987, 42, 535.
5. **Depot M., Powell J.R., Messenheimer J.A.:** Kinetic effects of multiple oral doses of acetaminophen on a single oral dose of lamotrigine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1990, 48, 346.
6. **Dinnerstein E., Jobst B.C., Williamson P.D.:** Lamotrigine intoxication provoking status epilepticus in an adult with localization-related epilepsy. *Arch. Neurol.* 2007, 64, 1344.
7. **Fillastre J.P., Taburet A.M., Fialaire A.:** Pharmacokinetics of lamotrigine in patients with renal impairment: influence of haemodialysis. *Drugs Exptl. Clin. Res.* 1993, 19, 25.
8. **Ford M.D., Delaney K.A., Ling L.J., Erickson T.:** *Clinical Toxicology*. 1st ed. Philadelphia W.B. Saunders Company 2001, 496.
9. **Froscher W., Keller F., Vogt H.:** Prospective study on concentration-efficacy and concentration - toxicity: correlations with lamotrigine serum levels. *Epileptic Disord.* 2002, 1, 49.
10. **Harchelroad F., Lang D., Valeriano J.:** Lamotrigine overdose (Abstract). *Vet Hum Tox.* 1994, 36, 372.
11. **Lofton A.L., Klein-Schwarz W.:** Evaluation of lamotrigine toxicity reported to poison centers. *Ann Pharmacother* 2004, 38, 1811.
12. **Mewasingh L., Aylett S., Kirkham F.:** Hyponatraemia associated with lamotrigine in cranial diabetes insipidus. *Lancet*. 2000, 356, 656.
13. **POISINDEX® Information System Thomson Reuters Micromedex 1,0 Healthcare Series 2011.**
14. **Sailstad J.M., Findlay J.W.:** Immunofluorometric assay for lamotrigine (Lamictal) in human plasma. *Ther Drug Monit.* 1991, 13, 433.
15. **Schaub J.E.M., Williamson P.J., Barnes E.W.:** Multisystem adverse reaction to lamotrigine. *Lancet* 1994, 344, 481.
16. **Stopforth J.:** Overdose with gabapentin and lamotrigine (letter). *S. Afr. Med. J.* 1997, 87, 1388.
17. **Yuen A.W.C., Peck A.W.:** Lamotrigine pharmacokinetics: oral and i.v. infusion in man. *Abstract. Br. J. Clin. Pharm.* 1988, 26, 242.
18. **Yuen A.W.C.:** Lamotrigine. *New Antiepileptic Drugs (Epilepsy Res. Suppl 3)*, Elsevier Science Publishers B.V. New York 1991, 115-123.