

Suicide via lamotrigine ingestion: case report and review

Samobójcze śmiertelne zatrucie lamotryginą – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Rafał Skowronek¹, Małgorzata Korczyńska¹, Joanna Kulikowska¹,
Joanna Nowicka¹, Rafał Celiński², Marek Krzystanek³



Received 14.09.2018

Accepted 15.10.2018

AFFILIATIONS / AFILIACJE

- 1 Katedra i Zakład Medycyny Sądowej i Toksykologii Sądowo-Lekarskiej, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
- 2 Toxlab Laboratorium Toksykologiczne Spółka z o.o. w Katowicach
- 3 Klinika Rehabilitacji Psychiatrycznej, Katedra Psychiatrii i Psychoterapii, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

KEYWORDS

- suicide
- lamotrigine (LTG)
- mood stabilizers
- LC-MS method

SŁOWA KLUCZOWE

- samobójstwo
- lamotrygina (LTG)
- normotymiki
- metoda LC-MS

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Rafał Skowronek
Katedra i Zakład Medycyny Sądowej i Toksykologii
Sądowo-Lekarskiej
ul. Medyków 18, 40-752 Katowice, Poland
tel.: +48 32 208 84 37,
email: rafal-skowronek@wp.pl

ABSTRACT

The paper presents the first analytically documented Polish case of suicidal poisoning with lamotrigine – a modern antiepileptic and mood stabilizer the mechanism of action of which is not yet fully known, although its chemical structure is similar to that of phenytoin. The authors examine the data available from the forensic and medical files and toxicological examination of the material conducted at the Department of Forensic Medicine and Forensic Toxicology of the Medical University of Silesia in Katowice. Additionally, the paper discusses the possible mechanisms of action and the most important interactions between lamotrigine and other drugs. The case discussed confirms that lamotrigine can be used as a poison with which to commit suicide, particularly by mentally ill patients who have may have easy access to the drug. The LC-MS method allows for the identification and quantitative analysis of lamotrigine in the post mortem biological material.

STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono pierwszy w Polsce przypadek udokumentowanego analitycznie, śmiertelnego, samobójczego zatrucia lamotryginą – nowoczesnym lekiem przeciwpadaczkowym i normotymikiem, o nie do końca poznanym mechanizmie działania, zbliżonym do „klasycznej” fenytoiny. Wykorzystano dostępną autorom dokumentację sądowo-lekarską oraz wyniki badań toksykologicznych zabezpieczonego materiału,

przeprowadzonych w Katedrze i Zakładzie Medycyny Sądowej i Toksykologii Sądowo-Lekarskiej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Dodatkowo omówiono metabolizm lamotryginy oraz najważniejsze interakcje lekowe. Zaprezentowany przypadek potwierdza

możliwość wykorzystywania lamotryginy jako trucizny do celów samobójczych, zwłaszcza wśród pacjentów chorych psychicznie, którzy mają do niej ułatwiony dostęp. Metoda LC-MS umożliwia identyfikację i analizę ilościową lamotryginy w pośmiertnym materiale biologicznym.

Introduction

Attempted drug poisoning is one of the leading causes of intoxication with xenobiotics, despite the fact that new generations of drugs with lower toxicity and fewer adverse effects are continually introduced to treatment (Pach *et al.* 2016). This is particularly true of drugs that affect the central nervous system, including new generation antiepileptics (Nixon *et al.* 2009, Wills *et al.* 2014). The relatively recent application of these drugs in clinical practice has not yet allowed for a full assessment of their safety and toxicity.

To the authors' best knowledge, this report presents the first Polish case of analytically documented, lethal outcome, suicidal poisoning with lamotrigine which is a modern antiepileptic and mood stabilizer, the mechanism of action of which is not fully known, yet we are aware that it is similar to the "classic" phenytoin (Jaeschke 2017, Kicka *et al.* 2011).

The analysis presented is based on the forensic and medical documentation made available to the authors, and the results of the toxicological tests of the material conducted at the Department of Forensic Medicine and Forensic Toxicology of the Medical University of Silesia in Katowice. The paper also includes a discussion of the ranges of lamotrigine's concentration, its metabolic effects and the most important interactions with other drugs.

Case study

The body of a 47-year-old woman was found lying flat on the stomach in her apartment. Next to her on the floor were found various empty drug packages, including Lamitrin (lamotrigine), Glibetic (glibenclamide, an antidiabetic medicine) and Tabex (cytisine, an anti-nicotinism drug). A farewell letter was also found. It was established that, three days before, the woman wrote an SMS message to her daughter, telling her that she had taken a large dose of drugs with the intention of committing suicide.

The external and internal inspections of the corpse, which was found in the early stages of decomposition, did not explain the cause of death. The traumatic changes included a subconjunctival haemorrhage, non-specific abrasions of the epidermis on the limbs, and under-skin bleeding in eyelids, forehead, forearm, right hand and

left thigh, as well as broken ribs 9–10 on the left side. The post-mortem revealed low-grade atherosclerosis and pneumoconiosis of the lungs.

The blood sample was examined by gas chromatography using the headspace technique for the presence of alcohol and its metabolites. 2 ml of blood was transferred to 2 ml of the TRIS buffer pH = 9, sonicated and treated with 3 ml of acetonitrile. The collected supernatant was extracted with ethyl acetate; the extract was evaporated and the dry residue was transferred to a small volume of methanol. The methanol extract was tested by the method of high-pressure liquid chromatography, coupled with mass detection (LC-MS), for the presence of psychoactive substances (medication and drugs).

The chemical-toxicological analysis of the biological material showed the following concentrations of ethyl alcohol: in blood – 0.3‰, in urine – 0.3 ‰, in bile – 0.2‰.

The LC-MS method (the mass spectrum and chromatogram are shown in figures 1 and 2, respectively) revealed the presence of lamotrigine ($m/z = 265$) at a concentration of 40.2 $\mu\text{g/ml}$ and its metabolite ($m/z = 272$) in the blood. In addition, a section of the stomach wall was examined, in which the presence of lamotrigine in the concentration of 102.0 $\mu\text{g/ml}$ was also confirmed. The blood levels of lamotrigine exceeded the limits of toxic concentrations (15–30 $\mu\text{g/ml}$) (Schulz and Schmoldt 2003).

The circumstances of the incident, results of the examination of the corpse and of the toxicological tests led the court medical examiner to state that the cause of death was suicidal poisoning with lamotrigine.

Comments

Lamotrigine (LTG), i.e. 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine, is a phenyltriazine derivative which belongs to the new generation of antiepileptic drugs (Jaeschke 2017, Parker and Parker 2004). It is also applied in the treatment of bipolar disorder as a mood-stabilizer (Jarema 2004, Ng *et al.* 2007). Its mechanism of action has not yet been fully understood, but it is similar to the "classic" phenytoin and is based on the electrostatic stabilization of neuronal membranes by blocking the difference-dependent potentials of sodium channels and the inhibition of glutamate release (Kicka *et al.* 2011). A typical adult daily dose range is 200–400 mg/day.

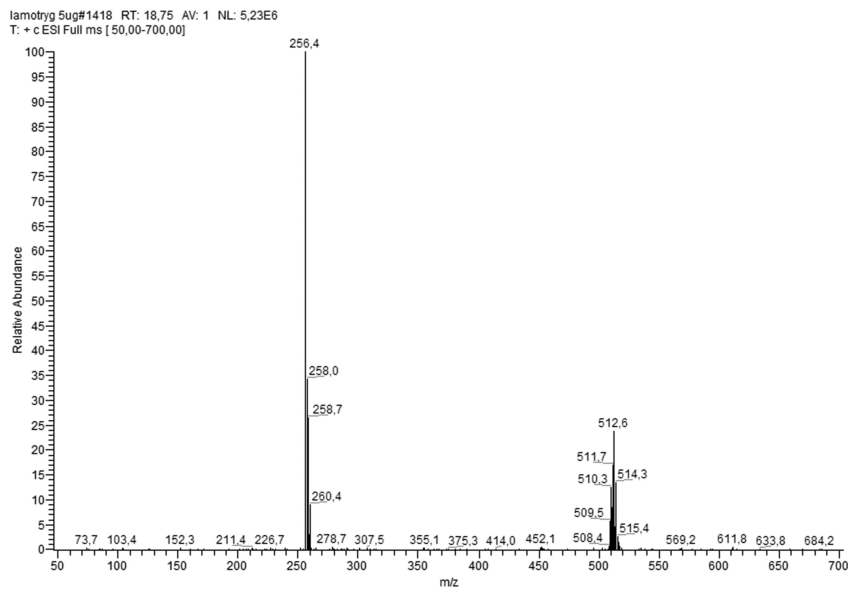


Figure 1 The mass spectrum blood analysis by LC-MS

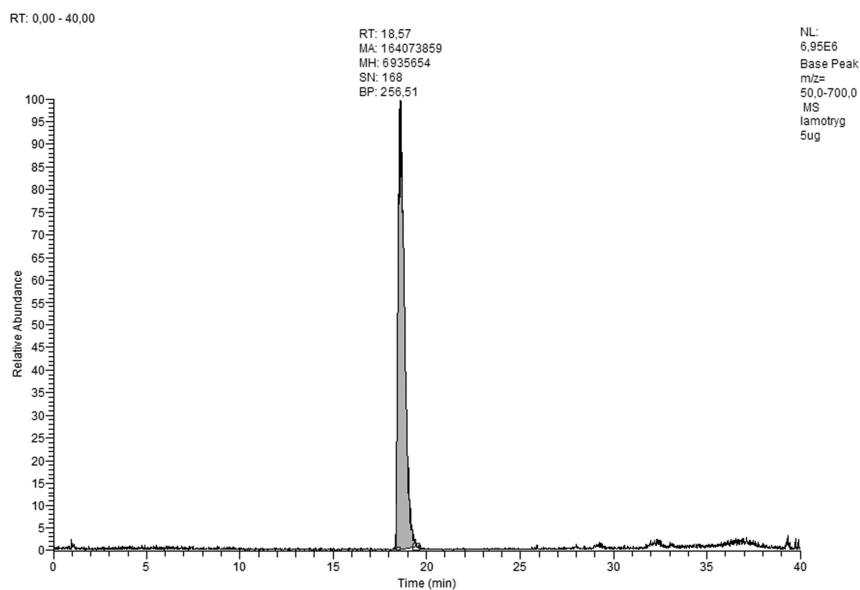


Figure 2 The chromatogram of the blood analysis by LC-MS

The most common symptoms of LTG overdose are: skin changes, drowsiness, nausea, vomiting, ataxia, double vision and dizziness (Woroń and Siwek 2010). In more severe cases of intoxication muscle tremors, rhabdomyolysis, nystagmus, dyskinesias, hypertonia, tachycardia, coma, convulsions, Stevens-Johnson syndrome, hypersensitivity to anticonvulsants, respiratory disorders and epileptic states may also appear (Dinnerstein *et al.* 2007, Sbei and Campellone 2001). Fatal poisoning is extremely rare and it is usually a result of the drug being mixed with others. (Alyahya *et al.* 2018, Braga and Chidley 2007). The minimum lethal dose of lamotrigine is estimated at 15 g and more (POISINDEX®). The concentration ranges

of lamotrigine vary, as attested to in the specialist literature (Table 1).

Table 1 The ranges of the blood levels of lamotrigine specified in the toxicological literature

Concentration Range [µg/ml]	Therapeutic	Toxic	Lethal	Literature
4–10				(Moffatt <i>et al.</i> , 2011)
2–19		15–36		(Winek <i>et al.</i> , 2001)
(1–5) 3–14		15–30	50 (1 case)	(Schulz and Schmoltdt 2003)

Notably, lamotrigine is not metabolised by the cytochrome P450 system but by UDP-glucuronyl transferases (mainly UGT1A3 and UGT1A4) (Argikar and Rimmel 2009). It is mainly eliminated through the kidneys (70%); 10% is excreted unchanged and almost 2% of the dose taken is excreted in faeces (Lamotrix 2013). Among the metabolites of lamotrigine 75–90% are the result of combinations with glucuronic acid; 2-N-methyl-derivatives are found in trace amounts and other metabolites account for less than 5%. In Gilbert's syndrome, the excretion of the drug in the unchanged form is increased by 30%, and its half-life is increased by 37% (Moffatt *et al.* 2011).

SSRIs, such as sertraline, increase the concentration of lamotrigine (Kaufman *et al.* 1998), as does valproic acid, a glucuronidation inhibitor, which increases its half-life from 24 to as much as 70 hours (Woroń and Siwek 2010). In clinical practice, lamotrigine should not be combined with carbamazepine and oxcarbazepine because the risk of skin complications is then raised significantly. Lamotrigine does not affect the activity of the microsomal enzymes that metabolize drugs in the liver, therefore its use in polytherapy does not pose a high risk of pharmacokinetic interactions.

Although no major interactions between lamotrigine and ethyl alcohol are mentioned in the summary of product characteristics, the drug's depressive effect on the central nervous system may be expected to increase. Among the adverse effects that may accompany lamotrigine therapy are sedation, dizziness, ataxia and double vision (Woroń and Siwek 2010). In the case analyzed, the posthumous ethyl alcohol concentration was low (0.3‰ in blood, 0.3‰ in urine, 0.2‰ in bile), and therefore the role played by this xenobiotic in the pathomechanism of the woman's death was insignificant.

So far in the Polish literature we have found a case of massive poisoning with lamotrigine in combination with baclofen and ethanol, taken to commit suicide in an unknown dosage (though likely to be about 100–200 capsules of 100 mg Lamitrix), with a severe clinical course. We have also found a case of severe intoxication with lamotrigine and fluoxetine, and another of acute dermatitis – a maculopapular rash appearing after 14 days of lamotrigine use (Kicka *et al.* 2011, Łukasik-Głębocka *et al.* 2011, Setkiewicz *et al.* 2009). The authors are also aware of the existence of an unpublished case of suicide via lamotrigine ingestion at a dose of 30 grams in the Małopolska Province.

In international journals we have found descriptions of individual cases of poisoning and retrospective analyses of larger groups of patients from toxicological and clinical centres (Alyahya *et al.* 2018, Braga and Chidley 2007, Buckley *et al.* 1993, Dinnerstein *et al.* 2007, Kaufman and Gerner 1998, Lofton and Klein-Schwartz 2004, Nixon *et al.* 2009, Sbei and Campellone 2001, Wills *et al.* 2014). The first description of such a poisoning, published in *The Lancet*, concerned a 26-year-old patient who took 1.35 g of lamotrigine and was successfully treated without major health consequences (except the transient widening of the QRS complex), using gastric lavage and the administration of activated charcoal (Buckley *et al.* 1993). Two other cases of poisoning have been cited in one of the main forensic toxicology textbooks (*Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*) (Moffatt *et al.* 2011). The first involved a patient who took 4–5 g of lamotrigine, was taken to hospital in a coma which lasted for 12 hours, and was then discharged from the hospital after three days. The second patient, who took 5.6 g of lamotrigine, was found unconscious. He was admitted to the hospital, where he was treated, among other things, with activated carbon. The patient became conscious after 16 hours.

Our retrospective review of 493 cases of lamotrigine overdose revealed the absence of any symptoms in 52.1% of people, while 30% experienced low-level symptoms, 14.8 moderately-severe symptoms and only 2.6% suffered with severe symptoms. None of the patients died (Lofton and Klein-Schwartz 2004). Among the fatal cases, there is a patient with a progressive, massive liver necrosis with intense biliary epithelial cell proliferation, and the case of the complete heart block and death of a 19-year-old who took 4g of lamotrigine (French *et al.* 2011, Overstreet *et al.* 2002).

Summing up, it can be concluded that the case presented in this paper supports the fact that lamotrigine can be used as a poison for suicidal purposes, especially among mentally ill patients who have may have easier access to it than others (Machado *et al.* 2011, Nixon *et al.* 2009). Modern antiepileptics, such as lamotrigine, although safer than the classic drugs, may pose a real threat to health and life in case of overdose. From the analytical perspective, this case confirms that the LC-MS conjugate method allows for the identification and quantitative analysis of lamotrigine in the biological material collected in forensic autopsy. Unfortunately, at this point the method is not easily available to clinicians. ■

Wstęp

Zatrucia lekami znajdują się w ścisłej czołówce przyczyn intoksykacji ksenobiotykami, mimo że do lecznictwa wprowadzane są kolejne generacje leków o niższej

toksyczności i mniejszej liczbie działań niepożądanych (Pach i wsp. 2016). Dotyczy to zwłaszcza leków oddziałujących na ośrodkowy układ nerwowy, w tym leków przeciwpadaczkowych nowszej generacji (Nixon i wsp. 2009, Wills i wsp. 2014). Stosunkowo krótki okres stosowania

tych leków w praktyce klinicznej nie pozwala w pełni ocenić ich bezpieczeństwa i toksyczności.

Według wiedzy autorów w niniejszym doniesieniu przedstawiono pierwszy w Polsce przypadek udokumentowanego analitycznie, śmiertelnego, samobójczego zatrucia lamotryginą – nowoczesnym lekiem przeciwpadaczkowym i normotymikiem, o nie do końca poznanym mechanizmie działania, zbliżonym do „klasycznej” fenytoiny (Jaeschke 2017, Kicka i wsp. 2011).

W pracy wykorzystano dostępną autorom dokumentację sądowo-lekarską oraz wyniki badań toksykologicznych zabezpieczonego materiału, przeprowadzonych w Katedrze i Zakładzie Medycyny Sądowej i Toksykologii Sądowo-Lekarskiej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Dodatkowo omówiono zakresy stężeń, metabolizm lamotryginy oraz najważniejsze interakcje lekowe.

Opis przypadku

Zwłoki 47-letniej kobiety zostały znalezione w pozycji leżącej na brzuchu w jej. Na podłodze ujawniono opakowania po lekach: Lamitrin (lamotrygina), Glibetic (glimepiryd, lek przeciwcukrzycowy) oraz Tabex (cytyzyna, lek przeciwnikotynowy). Znalaziono również list pożegnalny. Ustalono, że trzy dni wcześniej kobieta napisała do swojej córki wiadomość sms, z której wynikało, iż zażyła dużą dawkę leków z zamiarem popełnienia samobójstwa.

Ogłędziny zewnętrzne i wewnętrzne zwłok znajdujących się na wczesnym etapie rozkładu gnilnego nie wyjaśniły przyczyny zgonu. Ze zmian urazowych stwierdzono: wylew krwawy podspojówkowy,

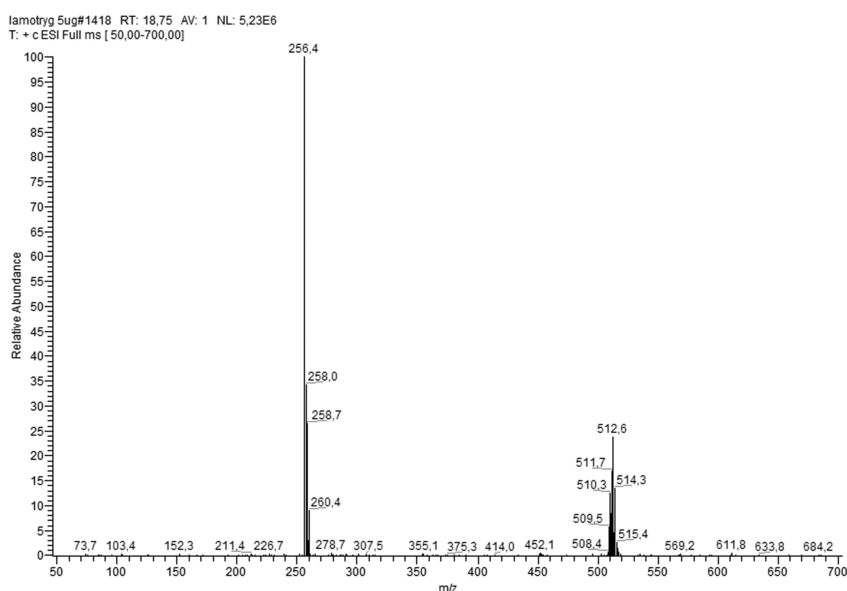
niecharakterystyczne otarcia naskórka na kończynach oraz podbiegnięcie krwią skóry powiek, czoła, przedramion, prawej ręki i lewego uda, a także złamania żeber IX-XI po lewej stronie. Ze zmian chorobowych ujawniono: miażdżycę tętnic niewielkiego stopnia oraz pylicę węglową płuc.

Próbkę krwi badano metodą chromatografii gazowej techniką analizy fazy nadpowierzchniowej (*headspace*) w kierunku obecności alkoholi oraz ich metabolitów. 2 ml krwi roztworzono w 2 ml buforu TRIS o pH = 9, poddano działaniu ultradźwięków i zadano 3 ml acetonitrylu. Zebrany supernatant ekstrahowano octanem etylu. Wyciąg odparowano, a suchą pozostałość przeniesiono do niewielkiej objętości metanolu. Ekstrakt metanolowy badano metodą wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej sprzężonej z detekcją mas (LC-MS) w kierunku obecności substancji psychoaktywnych (leków i narkotyków).

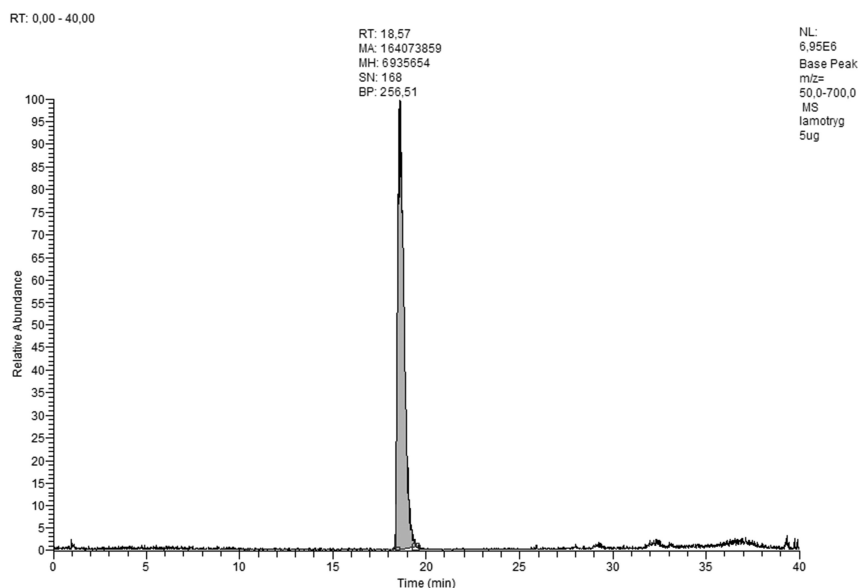
Analiza chemiczno-toksykologiczna materiału biologicznego wykazała następujące stężenia alkoholu etylowego: we krwi – 0,3‰, w moczu – 0,3‰, w żółci – 0,2‰.

Metodą LC-MS we krwi (widmo masowe i chromatogram przedstawiono odpowiednio na ryc. 1 i 2) stwierdzono obecność lamotryginy ($m/z = 265$) w stężeniu 40,2 $\mu\text{g/ml}$ oraz jej metabolitu ($m/z = 272$). Dodatkowo analizie poddano wycinek ściany żołądka, w którym potwierdzono obecność lamotryginy w stężeniu 102,0 $\mu\text{g/ml}$. Oznaczone we krwi stężenie lamotryginy przekraczało granice stężeń toksycznych (15–30 $\mu\text{g/ml}$) (Schulz i Schmoltd 2003).

Okoliczności zdarzenia, wyniki oględzin zwłok oraz wyniki badań toksykologicznych pozwoliły ostatecznie na przyjęcie przez biegłego medyka sądowego, że przyczyną zgonu było samobójcze zatrucie lamotryginą.



Rycina 1 Widmo masowe krwi denatki analizowanej metodą LC-MS



Rycina 2 Chromatogram krwi denatki analizowanej metodą LC-MS

Komentarz

Lamotrygina (LTG), czyli 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorofenylo)-1,2,4-triazyna jest pochodną fenylotriazyny zaliczaną do grupy leków przeciwpadaczkowych nowej generacji (Jaeschke 2017; Parker i Parker 2004). Znalazła również zastosowanie w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) jako lek normotymiczny (Jarema 2004; Ng i wsp. 2007). Mechanizm działania nie został do końca poznany, ale jest zbliżony do „klasycznej” fenytoiny i polega na stabilizacji elektrostacyjnej błon neuronalnych przez blokowanie zależnych od różnicy potencjałów kanałów sodowych i hamowanie uwalniania glutaminianu (Kicka i wsp. 2011). Typowy dobowy zakres dawkowania u osób dorosłych to 200–400 mg/dobę.

Na skutek przedawkowania LTG najczęściej obserwuje się: zmiany skórne, senność, nudności, wymioty, ataksję, podwójne widzenie i zawroty głowy (Woroń i Siwek 2010). W cięższych intoksykacjach mogą pojawić się: drżenia mięśniowe, rabdomioliza, oczopląs, dyskinezy, hipertonia, tachykardia, śpiączka, drgawki, zespół Stevensa-Johnsona, zespół nadwrażliwości na leki przeciwdrgawkowe, zaburzenia ze strony układu oddechowego oraz stany padaczkowe (Dinnerstein i wsp. 2007, Sbei i Campellone 2001). Zatrucia śmiertelne zdarzają się wyjątkowo rzadko i zwykle są to zatrucia mieszaninami (Alyahya i wsp. 2018, Braga i Chidley 2007). Minimalna dawka śmiertelna lamotryginy oceniana jest na ponad 15 g (POISINDEX®). Zakresy stężeń lamotryginy podawane w literaturze specjalistycznej są zróżnicowane (Tabela I).

Tabela 1 Zakresy stężeń lamotryginy we krwi podawane w literaturze toksykologicznej

Charakter stężeń	Terapeutyczne	Toksyczne	Śmiertelne	Literatura
Zakres [µg/ml]	4–10			(Moffatt i wsp. 2011)
	2–19	15–36		(Winek i wsp. 2001)
	(1–5) 3–14	15–30	50 (1 przypadek)	(Schulz i Schmoldt 2003)

Leki z grupy SSRI, jak sertralina, zwiększają stężenie lamotryginy (Kaufman i wsp. 1998). Podobnie kwas walproinowy – inhibitor glukuronidacji, który wydłuża okres półtrwania lamotryginy z 24 do nawet 70 godzin (Woroń i Siwek 2010). W praktyce klinicznej nie należy łączyć lamotryginy z karbamazepiną i okskarbazepiną, ponieważ ryzyko powikłań skórnych jest wtedy istotnie zwiększone. Lamotrygina nie wpływa na aktywność enzymów mikrosomalnych metabolizujących leki w wątrobie, dlatego też jej stosowanie nie powoduje dużego ryzyka wystąpienia interakcji farmakokinetycznych w przypadku politerapii.

Jakkolwiek w charakterystyce produktu leczniczego nie opisano istotnych interakcji pomiędzy lamotryginą a alkoholem etylowym, to można spodziewać się nasilenia jego depresyjnego działania na ośrodkowy układ nerwowy. Do działań niepożądanych mogących towarzyszyć terapii lamotryginą zalicza się bowiem sedację, zawroty głowy, ataksję i podwójne widzenie (Woroń i Siwek 2010). W analizowanym przypadku

stwierdzone pośmiertnie stężenie alkoholu etylowego było niskie (we krwi – 0,3‰, w moczu – 0,3‰, w żółci – 0,2‰), zatem udział tego ksenobiotyku w patomechanizmie zgonu kobiety nie był znaczący.

W polskiej literaturze opisano do tej pory przypadek masywnego zatrucia lamotryginą w połączeniu z baklofenem i etanolem przyjętą w celach samobójczych w nieznannej dawce (prawdopodobnie około 100–200 kapsułek preparatu Lamitrin 100 mg) z bardzo ciężkim przebiegiem klinicznym, przypadek ciężkiego zatrucia lamotryginą i fluoksetyną, a także przypadek ostrej dermatozy – osutki plamisto-grudkowej po 14 dniach stosowania lamotryginy (Kicka i wsp. 2011, Łukasik-Głębocka i wsp. 2011, Setkiewicz i wsp. 2009). Autorom znany jest też nieopublikowany przypadek z województwa małopolskiego samobójczego przyjęcia lamotryginy w dawce aż 30 g.

W literaturze światowej można znaleźć zarówno opisy pojedynczych przypadków zatruc, jak i retrospektywne analizy większych grup pacjentów z ośrodków toksykologiczno-klinicznych (Alyahya i wsp. 2018, Braga i Chidley 2007, Buckley i wsp. 1993, Dinnerstein i wsp. 2007, Kaufman i Gerner 1998, Lofton i Klein-Schwartz 2004, Nixon i wsp. 2009, Sbei i Campellone 2001, Wills i wsp. 2014). Pierwszy opis zatrucia, opublikowany w czasopiśmie *The Lancet*, dotyczył 26-letniego pacjenta, który przyjął 1,35 g lamotryginy i był skutecznie leczony, bez istotnych następstw zdrowotnych (poza przejściowym poszerzeniem zespołu QRS), z wykorzystaniem płukania żołądka i podania węgla aktywowanego (Buckley i wsp. 1993). W jednym z podstawowych podręczników dla toksykologów sądowych (*Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*) przytoczone zostały dwa inne przypadki zatruc (Moffatt i wsp. 2011).

W pierwszym z nich pacjent, który przyjął 4-5 g lamotryginy, został przywieziony do szpitala w śpiączce, w której pozostawał przez 12 godz., po czym po 3 dniach został wypisany do domu. Drugi pacjent, który przyjął 5,6 g lamotryginy, został znaleziony nieprzytomny, po czym trafił do szpitala, gdzie podano mu m.in. węgiel aktywowany. Chory wybudził się po 16 godz.

Retrospektywny przegląd 493 przypadków przedawkowania lamotryginy wykazał brak objawów u 52,1% osoby, około 30% miało nieznaczące objawy, 14,8% umiarkowane, a jedynie u 2,6% objawy były poważne, przy czym nie stwierdzono zgonów (Lofton i Klein-Schwartz 2004). Wśród przypadków śmiertelnych warto przytoczyć przypadek chorego, u którego doszło do postępującej, masywnej martwicy wątroby z intensywną proliferacją komórek nabłonka przewodników żółciowych, a także przypadek całkowitego bloku serca i śmierci 19-latką po przyjęciu 4 g lamotryginy (French i wsp. 2011, Overstreet i wsp. 2002).

Podsumowując, należy stwierdzić, iż zaprezentowany przypadek wskazuje na możliwość wykorzystywania lamotryginy jako trucizny do celów samobójczych, zwłaszcza wśród pacjentów chorych psychicznie, którzy mają do niej ułatwiony dostęp (Machado i wsp. 2011, Nixon i wsp. 2009). Nowoczesne leki przeciwpadaczkowe, jak lamotrygina, choć bezpieczniejsze niż klasyczne, w przypadku przedawkowania mogą stanowić realne zagrożenie dla zdrowia i życia. Z perspektywy analitycznej, przypadek ten potwierdza, że metoda sprzężona LC-MS umożliwia identyfikację i analizę ilościową lamotryginy w materiale biologicznym pobranym podczas sądowo-lekarskiej sekcji zwłok. Niestety, jest to metoda mało dostępna dla klinicystów. ■

Conflict of interest and financial support was not declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: RS – essential contribution to the concept and design of the work, data collection and interpretation, critical review of intellectual content, preparation of bibliography, approval of the final version for publication / zasadniczy wkład w koncepcję i projekt pracy, zebranie danych i ich interpretacja, krytyczne zrecenzowanie pod kątem istotnej zawartości intelektualnej,

zebranie piśmiennictwa, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania; MKor – data collection and interpretation, approval of the final version for publication / zebranie danych i ich interpretacja, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania; JK – data collection and interpretation, approval of the final version for publication / zebranie danych i ich interpretacja, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania; JN – data collection and interpretation, approval of the final version for publication / zebranie danych i ich interpretacja, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania; RC – essential input into project, data collection and interpretation, approval of the final version for publication / znaczący wkład w projekt pracy, zebranie danych i ich interpretacja, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania; MKrz – critical review of the intellectual content, approval of the final version for publication / krytyczne zrecenzowanie pod kątem istotnej zawartości intelektualnej, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania

References / Piśmiennictwo

1. Alyahya B, Friesen M, Nauche B, Laliberté M. Acute lamotrigine overdose: a systematic review of published adult and pediatric cases. *Clin Toxicol (Phila)* 2018; 56(2): 81–89.
2. Argikar UA, Rimmel RP. Variation in glucuronidation of lamotrigine in human liver microsomes. *Xenobiotica* 2009; 39(5): 355–363.
3. Braga AJ, Chidley K. Self-poisoning with lamotrigine and pregabalin. *Anaesthesia* 2007; 62(5): 524–527.
4. Buckley NA, Whyte IM, Dawson AH. Self-poisoning with lamotrigine. *Lancet* 1993; 342(8886–8887): 1552–1553.
5. Dinnerstein E, Jobst BC, Williamson PD. Lamotrigine intoxication provoking status epilepticus in an adult with localization-related epilepsy. *Arch Neurol* 2007; 64(9): 1344–1346.
6. French LK, McKeown NJ, Hendrickson RG. Complete heart block and death following lamotrigine overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2011; 49(4): 330–333.
7. Jaeschke R. Kompendium psychofarmakoterapii. Część 3.: lamotrygina. *Med Prakt Psychiatria* 2017; 5: 55–67.
8. Jarema M. Leki przeciwpadaczkowe II generacji w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej. *Wiadomości Psychiatryczne* 2004; 7(4): 285–291.
9. Kaufman KR, Gerner R. Lamotrigine toxicity secondary to sertraline. *Seizure* 1998; 7: 163–165.
10. Kicka M, Kłopotowski T, Picheta S, Bazylewicz A, Miśkiewicz Ł. Masywne zatrucie lamotryginą – opis przypadku. *Przegl Lek* 2011; 68(8): 543–545.
11. Lamotrix. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Data zatwierdzenia: 29.05.2013.
12. Lofton AL, Klein-Schwartz W. Evaluation of lamotrigine toxicity reported to poison centers. *Ann Pharmacother* 2004; 38(11): 1811–1815.
13. Łukasik-Głębocka Ł, Klimaszyk D, Sein Anand J. Ciężkie zatrucie lamotryginą i fluoksetyną. *Przegl Lek* 2006; 63(6): 496–497.
14. Machado RA, Espinosa AG, Melendrez D, González YR, García VF, Rodríguez YQ. Suicidal risk and suicide attempts in people treated with antiepileptic drugs for epilepsy. *Seizure* 2011; 20(4): 280–284.
15. Moffatt AC, Osselton MD, Widdop B. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*, 4th Edition. The Pharmaceutical Press 2011.
16. Ng F, Hallam K, Lucas N, Berk M. The role of lamotrigine in the management of bipolar disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2007; 3(4): 463–474.
17. Nixon AC, Doak MW, Crozier H, Crooks DP, Waring WS. Patterns of antiepileptic drug overdose differ between men and women: admissions to the Edinburgh Poisons Unit, 2000–2007. *QJM* 2009; 102(1): 51–56.
18. Overstreet K, Costanza C, Behling C, Hassanin T, Masliah E. Fatal progressive hepatic necrosis associated with lamotrigine treatment: a case report and literature review. *Dig Dis Sci* 2002; 47(9): 1921–1915.
19. Pach J, Hydzik P, Kłys M, Szkolnicka B, Paź E. Ocena zagrożenia ostrymi zatruciami substancjami chemicznymi mieszkańców Krakowa w latach 1966, 1983 i 2015. *Przegl Lek* 2006; 63(6): 496–497.
20. Parker JN, Parker PM. *Lamotrigine – A Medical Dictionary, Bibliography, and Annotated Research Guide to Internet References*. ICON Health Publications, 2004.
21. POISINDEX® Information System Thomson Reuters Micro-medex 1,0 Healthcare Series 2011.
22. Sbei M, Campellone JV. Stupor from lamotrigine toxicity. *Epilepsia* 2001; 42(8): 1082–1083.
23. Schulz M, Schmoldt A. Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 800 drugs and other xenobiotics. *Pharmazie* 2003; 58(7): 447–474.
24. Setkowicz M, Dziunikowska A, Woroń J, Wojas-Pelc A. Acute drug eruption as a result of therapy with the new generation anticonvulsant drug lamotrigine – case report. *Post Dermatol Alergol* 2009; 26(6): 555–560.
25. Wills B, Reynolds P, Chu E, Murphy C, Cumpston K, Stromberg P, et al. Clinical outcomes in newer anticonvulsant overdose: a poison center observational study. *J Med Toxicol* 2014; 10(3): 254–260.
26. Winek CL, Wahba WW, Winek CL Jr, Balzer TW. Drug and chemical blood-level data 2001. *Forensic Sci Int* 2001; 122(2–3): 107–123.
27. Woroń J, Siwek M. Interakcje leków normotymicznych – Cz. II: walproinian i lamotrygina. *Med Prakt Psychiatria* 2010; 2: 69–71.