

苯重氮基鹽中毒之處理

Benzodiazepam Overdose

病因及毒理機轉

1. 主要是經由與中樞神經系統內專一的接受器，此一「苯重氮基接受器」很靠近人體內中另一重要的神經抑制傳導物質 gamma-aminobutyric acid (GABA) 的接受器。當 GABA 與其接受器結合之後，可以使細胞膜上氯離子通道打開，做細胞膜過度極化(HYPERPOLARIZATION)，降低神經細胞興奮性。當苯重氮基鹽與其接受器結合之後，會假進 GABA 的活性，進而促使氯離子通透增加，而達到鎮定的效果。
2. 口服苯重氮基鹽主要在小腸前段吸收，而影響吸收速率的因素包括：
 - (1) 藥物的脂溶性：脂溶性高者，吸收較快，反之吸收較慢。
 - (2) 空腹或併用酒精者，吸收較好，而併服食物或胃乳，則吸收較。
 - (3) 肌肉注射的吸收速率不如口服，而且吸收的速率很不穩定，但目前有少數如 midazolam 及 lorazepam 有水溶性注射劑型，吸收較好。像 clordiazepoxide 及 diazepam 的口服藥效作用比肌肉注射還要快，在臨床上可作為參考。
3. 吸收之後，大部份(70-99%)會與蛋白質結合，不與蛋白質結合的部份才能穿透腦 - 血管障礙(blood-brain barrier)而與接受器作用。一般來說，在 CSF 中的濃度約為血中濃度

的 2-4%。

- 4.經由腸胃過投予或靜脈注射後，苯重氮基鹽很快的分佈到灌注良好的器官，尤其是中樞神經，其他如肝臟等器啥內的藥物濃度，也都比血液中來的高。由於苯重氮基鹽穿透到中樞神經的速度都相當快，因此，藥物作用開始(onset)的快慢，就取決於吸收速率的快慢，而與分佈(distribution)的速率較無關係。
- 5.苯重氮基鹽的活性取決於三個機轉：
 - (1)由中樞神經再分佈到周邊組織的速率。
 - (2)肝臟代謝及腎臟排泄的快慢。
 - (3)急性耐藥性的產生指當重覆使用之後，苯重氮基接受器會變的較不敏感了。
- 6.苯重氮基鹽在分佈到中樞神經之後，會由中樞神經再分佈到灌注較不好的器官中，(如脂肪組織及肌肉)。魯溶性愈高的苯重氮基，再分佈過程愈快。這一再分佈的過程，是影響苯重氮基作用期長短最重要的因素。再分佈快的藥物，很快的就由中樞神經分佈到脂肪組織等，因此，雖然作用開始快，但在中樞神經停留時間較短，作用期就短了。然而有意思的是，這類藥物到了脂肪組織及肌肉之後，停留時間較長，再慢慢的由這些器官釋放出來到血液中，因此，血中能測到藥物濃度的時間較長，亦即半衰期較長。相反的，脂溶性較低的藥物，再分佈的程度較小也較慢，半衰期相對的短，但由於在中樞神經時間長，作用期反而長。
- 7.因此，血中藥物濃度高低並不能決定其作用期，而與在中樞神經的半衰期有關。以下的例子可以說明這樣的情形：
lorazepam 半衰期 10-20 小時，脂溶性較低，但抗痙攣的

藥效期 diazepam(半衰期 30-60 小時，脂溶性高)來的長。長期使用長效的苯重氮基會造成藥物積蓄，理論上，藥物積蓄而血中濃度上升後，容易造塑臨床上嗜睡，意識模糊等症狀，然而，因為會產生凡藥性而使血中濃度增加之後，也不一定會產生症狀，就算中樞神經內藥物濃度維持恆定，安眠的效果仍會隨著時間而漸減。一般認為，凡藥性的產生可能是因為接受器對持續性高濃度苯重氮基鹽產生了適應性所致。

8. 苯重氮基鹽在肝中代謝分兩個步驟：

(1) 氧化(oxidation)：

經由 cytochrome P-450 酵素系統可以產生具有藥性的代謝產物，有的代謝產物藥性甚至強過代謝前的藥物。

(2) 結合(conjugation)：

經由結合之後，形塑不具活性的代謝物，很快的就可以由小便排除了。

9. 有些種類的苯重氮基鹽必需經過兩個步驟代謝，有些則只需經過第二總驟，由於 cytochrome P-450 酵素容易外在因性而影響，因此第一步驟(氧化)容易受外在因性影響而改變代謝速率，如年紀大，肝功能異常，或與其他藥物如 estrogen、INH、phenytoin 酒精及 cimetidine 等併用。而第二步驟較不易受外在因素影響，因此如果年紀大或有肝病而必需使用苯重氮基鹽時，可以選用只由結合代謝之種類者如 lorazepam (ativan)。

臨床狀況之毒性作用

不同於以前的安眠藥(如巴比妥酸鹽)，苯重氮基鹽的治療指標相當大，因此，大部份的中毒，尤其是只有單純的苯重氮

基鹽中毒病人的預後都不錯，然而也並非沒有嚴重的併發症，尤期其年紀大的病人。年紀愈大，肝臟代謝速率愈慢，血中半衰期增加等因素，會使病人對苯重氮基鹽的反應愈敏感，相對的產生的併發症也愈嚴重。大致而言，其過量的症狀可歸納如下：

1. 中樞神經系統症狀：

苯重氮基鹽的作用主要在於中樞神經，尤其用此藥的人症狀更明顯，包括：鎮定、嗜，疲倦、衰弱，口齒不清、步態不穩、天憶等，其他少見的情形如暈旋、嘔吐，小便失禁、複視、頭疼也有人報告過。雖然會引起上述症狀，但苯重氮基鹽並不會造成中樞神經實質上的病變。一般皆認為，苯重氮基鹽並不會引起深度昏迷，根據統計，在單純苯重氮基鹽中毒病人中，深度昏迷約佔 406-8.3% 左右，因此，當苯重氮基鹽中毒病人表現為深度昏迷時，要小心有併服其他藥物或合併其他疾病的可能性，然而，由於類似 flunitrazepam 等藥性較強的藥物被研發之後，比較容易造塑深度昏迷，值得臨床醫師注意。苯重氮基鹽所造成的昏迷約持續 12 到 36 小時，與再分佈，排泄的程度及進度有關，年紀愈大，昏迷程度愈重。

2. 心臟血管系統症狀：

理論上苯重氮基鹽會造成中樞神經抑制而導致心臟血管抑制，但絕大多數中毒病人已達迷程度時，對心臟血管卻只有輕度的影響，但快進(<30 秒)，大量的靜脈注射時，會造成心肌抑制、血壓過低、心搏過慢，甚至心搏停止的情形，以 chlordiazepoxide 溶液注射有急性肺水腫的報當。

3.呼吸系統症狀：

仍以靜脈注射造成呼吸抑制甚至呼吸停止的機會較大(尤以本來就有心肺疾病者更為敏感)其他要注意的包括因昏迷而導致的吸入性肺炎，以及有成人呼吸窘迫症候群的報告。

4.腸胃系統症狀：較少發生，有噁心、嘔吐等。

5.其他：

其他少見的副作用有低血鈉，肌溶解症等。真正致命的病人佔所有靜脈注射苯重氮基鹽者的 1.7%左右，學者認為可能與溶劑 propylene glycol 成份有關，有學者認為新的苯重氮基鹽比舊的毒性大些。此外很多是死於併發症。另外一項很重要的情形是與其他藥物併如酒精、止痛劑、其他中樞神經抑制劑、三環抗抑鬱藥物等，這些藥物常會加重中毒的病情。以苯重氮基鹽和巴妥酸鹽併用的病人而言，約 50%的這類中毒病人需使用呼吸器，而酒精與苯重氮基鹽併用，更是造成車禍的原因之一，這些目題也說了為什麼苯重氮基鹽中毒本身可能不大嚴重，但臨床意義則是醫生不能掉以輕心的原因了。

實驗室檢查

並無專一的檢查能立刻診斷苯重氮基鹽中毒，血中藥物濃度高低與臨床症狀的嚴重度並無相關，再者較費時，對立即診斷並無及時的幫助，因此無論是定性或定量的方法，可能在學術上，或後續的處理病人較有幫助，而一般的實驗室檢查則有助於排除其他原因所造成的昏迷。

在診斷上，主要還是靠病史的取得，如果知道是吃藥而且能夠得到藥名，診斷就不困難了，然而臨床上常常會面臨的是

突然意改變的病患，這類病人沒有可資輔助的病史，身體檢查亦不能與其他昏迷的原因作分別，要診斷就相當因難了，因此這類病人常需要觀察到病人清過來才能得到診斷，而且在觀察，過程中可能會做很多不必要拮抗劑 flumazenil 被發明而且應用到臨床之後，作為治療性診斷的工具，則診斷這類病人就簡單多了。

治療

主要仍以保守支持性療法為主，要特別小心併服其他藥物中毒，合併創傷，以及其他疾病的情形，尤其像低血糖、一氧化碳中毒、中風、頭部外傷、酒精中毒，在臨床上，幾乎無法與苯重氮基鹽中毒分別。一般的治療原則如下：

1.防止已服入藥物的繼續吸收：

如果病人是清的，而且在服用後一小時之內送抵急洗之，再輔以活性投予。如果病人超過二小時才送抵醫院，則胃灌洗的效果不彰，此時可以投予活性碳，並且可以持續每 4-6 小時投予一次。單純苯重氮基鹽中毒之病人，甚至可以不洗胃只使用活性碳及觀察，一般如無步態不穩等症狀之病人，在 4-6 小時之後都可出院。

2.加速排泄：

一般而言，苯重氮基鹽與白質結合的比率相當大，分佈體積很大，因此利連劑的投予，或血液透析，上液灌主都沒有幫助。

3.支持性療法：

事實上，好的支持性療法是最重要的，如血壓過低、心跳過慢，可用升壓劑及補充體液來矯正，中樞神經的抑制或呼吸抑制，可以投予拮抗劑及呼吸支持，此外，預

防併發症如吸入性肺炎也是相當重要的。

4.拮抗劑：

(1)Flumazenil (anexate)於 1981 年被發明，並證實為苯重氮基鹽專一的拮抗劑，而且廣泛的使用於臨床上。它的作用機轉為與苯重氮基鹽競爭接受器。當它與接受器結合，可以減弱 GABA 的作用效果。使用的時機包括了要使加護病房內鎮定及半衰期約為 53 分鐘，由肝臟代謝，腎臟排泄。作用時間的長短則與病人服用苯重氮基鹽的種類，服用的時間及藥量有關。各學者對 flumazenil 的使用劑量有不同的看法，0.2mg 曾陂認為是最低的有效劑量。

(2)一般來說，如果使用 1-5mg 的 flumazenil 而昏迷的病人沒有醒過來，則必需尋找其他可能導致昏迷的原因了。

(3)flumazenil 的副作用很少，然而亦有少數心律不整或死亡及抽搐的報告，尤其使用在併服三環抗抑鬱劑之患者或併服其他可能會導致抽搐之藥物者要小心，因為 flumazenil 會中止苯重氮基鹽對交感神經活性壓抑作用而使抽搐或心律不整的副作用表現出來。這類病人在使用 flumazenil 時，必需謹慎的監測生命徵候。其他較輕微的副作用包括臉潮紅、頭暈、情緒激動，局部不適等，都是一時性且不會影響生命徵象的。

(4)由於 flumazenil 拮抗苯重氮基鹽的作用已是確定的了，因此，如果病人確定是服用苯重氮基鹽過量，而生命現象穩定，我們不一定需要使用拮抗劑，原因為一來拮抗劑價格貴，二來拮抗劑的作用期比一般的苯重氮基鹽作用期都要來的短，病人清醒之後，會漸漸再沉

睡，而這樣的病人，在經保守治療後都可以痊癒。反之，如果病人呈深度昏迷或懷疑合份使用其他藥物中毒時，則投予拮抗劑使病人清過來，可能可以減少心肺系統的抑制作用或得到更詳細的病情資料。

(5)而為了預防心律不整等副作用產生，在注射時，最好能監測心律及血壓。此外，當病人送抵急診呈昏迷狀態而診斷不明確時，在適當的情況下使用 flumazenil，可作為治療性診斷之，提供很好的監測診斷方法。當然、並不是所有昏迷的病人都要使用，這樣會造成醫療資源的浪費，而必需經過小心的篩檢，選擇適當的病人。

臨床病程(預後及慢性併發症)

大致而言、苯重氮基鹽中毒之預後都不差，然而我們也要當心上述可能產生的併發症，尤其併有慢性阻塞性肺病或年紀較大之病人。苯重氮基鹽中毒的診斷有時並不容易，而良好的支持性療法及適當的使用拮抗劑並減少副作用，是治療的不二法門。

Reference :

1. Ellenhorn, M. J. & Barceloux, D. G. : Medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning, 2nd edition, New York: Elsevier, 1997.
2. MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol.106,2000
4. Haddad Winchester: Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose ,2nd edit
5. Lewis R.Goldfrank Neal E .et al. :Goldfrank's Toxicologic

Emergencies ,4th edit