

口服抗糖尿病藥物

Oral hypoglycemic agents overdose

中毒作用機轉

在治療「非胰島素依存型糖尿病」(NIDDM) 所使用之口服藥物可分為兩大族群：

1. 「磺醯尿素類」(Sulfonylurea=SU)。SU降血糖最主要之機轉為促進胰臟胰島素之分泌，特別是加強胰臟β細胞對葡萄糖刺激而釋放胰島素之作用，如glibenclamide，glipizide。
2. 「雙胍瓜類」(Biguanides=BG)。BG 異於SU者在於它本身不會刺激胰島素之分泌，而主要是促進葡萄糖之利用，而在非糖尿病人身上並不致引起低血糖反應。如phenformin，met formin。

臨床狀況之毒性作用

1.SU：

發生機率不高，報告由 1 至 6%不等，大多發生在用藥後二個月內。其中以低血糖反應最為嚴重且有致命之副作用，特別是使用長效型者如：glibenclamide、euglucon、chlorpropamide 或代謝物仍具強烈降血糖效應者如：acetohexamide 等。其中低血糖會有交感神經系統症狀(煩躁、心悸、手顫抖、冒冷汗、飢餓感等)及中樞神經症狀(暈厥、頭痛、怪異行為、神志不清、昏迷、痙攣等)。一般來說交感神經症狀比中樞神經症狀來得快且早。

2.BG：

BG 的副作用中以乳酸中毒致命性較高，其毒性作用並不俱特異性。

致毒劑量

1.SU：

臨床糖尿病患血糖值低於 70mg/dl 以下時，低血糖可能性即大為增加與吃進去的量及半衰期的長短有關。通常在 6 小時內發生。在小孩，其藥效則可能延長至 16 小時。

2.BG：

常用之 metformin 較普遍者為錠含 500mg，(也有一錠含 850mg 或 250mg 者)每天最大劑量為 3000mg，中國人體型較小，還是以不超過 2000mg 為原則，超過 2000mg 則有中毒的可能。

依臨床狀況進行之支持性療法

1.呼吸道(airway)：

口服抗糖尿病藥物很少有呼吸道的問題。然而，在低血糖而導致深度昏迷或癲癇的病人宜防止因舌頭後倒而導至上呼吸道阻塞，亦宜防止肺部吸入之可能。

2.呼吸(breathing)：

呼吸抑制並不常見。

3.BG 中毒所導致的代謝性乳酸中毒，如延遲診斷可能導致血行不穩並有休克的可能。此時，休克及低血壓宜進行輸液治療(Sodium Bicarbonate 之投與，目前臨床上還有爭議性)。

4. 自主神經系統：

低血糖會造成心跳加快、蒼白、冒冷汗、顫抖等現象。

5. 中樞神經系統：

低血糖所導致的意識不清尚須排除其它的原因。長時間的低血糖對於中樞神經系統的影響最重要的是癲癇及永久神經系統的損傷。在治療上可以以 benzodiazepam 為第一線用藥。

6. 腸胃道：

SU及BG會出現噁心、嘔吐的現象，但並不多見。

7. 肝膽：

SU會造成肝炎黃疸的現象。

非特異性療法

1. SU：

(1) 除污(decontamination)

YES

(2) 吐根糖漿催吐

NO

除了意識不清之病人不予催吐外，低血糖亦可能導致癲癇故不應予以催吐。

(3) 胃灌洗(lavage)

YES

(4) 活性碳(active charcoal)

YES

在吃入 SU 2-3 小時內。

2.BG：以支持性療法為主。

診斷

1. 病史確定。
2. 符合 SU 及 BG 的臨床症狀。
3. 抽血：
 - (1)SU：其濃度可幫忙診斷，但對治療和預後幫忙不大。
 - (2)BG：ABG 可見代謝性酸中毒及血液中乳酸量 $> 5\text{mmol/L}$ 。

特異性療法

1. 解毒劑：無。
2. SU：

在病人切確定診斷為低血糖後若病人清醒且可以吞嚥，立即給予含糖果汁、蜂蜜或將三、四塊方糖溶於水中後，再持續給予靜脈注射葡萄糖(每小時5至10gms)直到病人清醒且恢復進食為止，也可給予昇糖素(glucagon)肌肉注射。
3. BG：

BG所導致的lactate acidosis，死亡率非常高，大約50%，所以積極的支持性療法及足夠的輸液治療是重要的。對於代謝乳酸中毒，sodium bicarbonate在臨床上還有爭議

性。近來有學者指出bicarbonate hemodialysis 可能有幫助。

臨床數據收集

1.一般性數據：

F/S、ABG、CBC/DC、sugar、BUN、Cr、Na、K、ALT、lactate等。

2.特殊性物質血中濃度：

C-peptide、proinsulin、sulfonylurea、lactate等對後續的治療有幫助。

3.放射線檢查：

CXR以防止遺漏了重大肺部併發症，如昏迷所導致的吸入性肺炎，SU也可能導致瀰漫性肺反應。

病人處置動向

1.觀察：

對於磺醯尿素藥物所引起的低血糖時，由於藥物作用的時間較長，有時可長達致16hr，所於長效型的口服降血糖藥(如Euglucon) 需住院治療觀察。緊急處理後並追查發生低血糖的原因，避免再次發生低血糖。對於嚴重之藥物過量病患，應予以加護病房之照護。

2.普通病房。

3.加護病房：

任何嚴重之中毒患者均應予以加護病房之照護。

臨床病程(預後及慢性併發症)

一般而言口服降血糖藥物並不產生慢性之後遺症。

Reference :

1. 林興中：非胰島素依賴型糖尿病醫療指南-糖尿病。台灣醫界中華民國糖尿病學會 1992;35:441-7.
2. 金鏗年：口服降血糖藥物。內科學誌 1991;2:202-8.
3. 何撓通：口服降血糖藥物治療。糖尿病繼續教育講義 1993;14-7.
4. 蔡世澤：胰島素依存型(第一型)糖尿病。臨床醫學 1986;17:341-6.
5. Groop LC : Sulfonylurea in NIDDM. Diabetes Care , 1992;15:737-54.
6. Bailey C : Biguanides and NIDDM. Diabetes Care , 1992;15:755-72.
7. Bressler R and Johnson D : New pharmacological approaches to therapy of NIDDM. Diabetes Care , 1992;15:792-805.
8. Boyd AE III. , Aguilar-Bryan L. : Nelson DA. Molecular mechanisms of action of glyburide on the beta cell. Am J Med 1990;89(Suppl 2A):3S-10S.
9. Melander A., Lebovitz HE.,Faber OK. Sulfonylurea : Why, which, and how? Diabetes Care 1990;13(Suppl 3):18-25.
10. Akanuma Y., Kosaka K.,Kanazawa Y. et al. : Long-term comparison of oral hypoglycemic agents in diabetic retinopathy.

Gliclazide versus other sulfonylureas. Diabet Res Clin Pract
1988;5:81-90.

11. Gerich JE : Oral hypoglycemic agents. N Engl J Med.
1989;321:1231-45.
12. Rifkin H, ed. : Physician's guide to noninsulin-dependent(type II) diabetes: diagnosis and treatment,2nd ed. Alexandria, Va.: American Diabetes Association, 1988.
13. Alberti K., Gries F. : Management of non-insulin-dependent diabetes mellitus in Europe : a consensus view. Diabetic Med
1988;5:275-81.
14. Jennings PE, Scott NA, Saniabadi AR, Belch JJF. : Effect of gliclazide on platelet reactivity and free radicals in type II diabetic patients: clinical assessment. Metabolism,
1992;41:(Suppl 1): 36-9.
15. Alberti KGMM, Johnson AB, Taylor R. Gliclazide : metabolic and vascular effects -- a perspective. Metabolism,
1992;41(suppl 1):40-5.
16. Jerums G, Murray RM, Seeman E, et al. : Lack of effect of gliclazide on early diabetic nephropathy and retinopathy : a two-year controlled study. Diabetes Res Clin Pract
1987;3:71-80.
17. Fu Z-Z, Yan T, Chen Y-J, Sang J-Q. :
Thromboxane,prostacyclin balance in type II diabetes: gliclazide effects. Metabolism 1992;41(Suppl 1):33-5.
18. Gerich JE: Control of glycaemia. Ballieres Clin Endocrinol
Metabol 7:551-586, 1993.
19. Quadrani DA, Spiller HA, Widder P: Five year retrospective

evaluation of sulfonylurea ingestion in children. *J Toxicol Clin Toxicol* 34:267-270, 1996.

20. Arieff AF: Indications for use of bicarbonate in patients with metabolic acidosis. *Br J anaesth* 67:165-177, 1991.
21. Fulop M, Hoberman HD: Phenformin-associated metabolic acidosis. *Diabetes* 25:292-296, 1976.
22. Cooper JD, Walley KR, Wiggs BR, Russell JA: Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. *Ann Intern Med* 112:492-498, 1990.