

# 阻塞性黃疸病人吞服大量 Glibenclamide 自殺——病例報告

黃紫寶

天主教聖馬爾定醫院 內科部 新陳代謝科

## 摘要

一 74 歲男性病人，罹患糖尿病 12 年，平常以每日 Glibenclamide 10mg 控制血糖，此次因為膽結石併阻塞性黃疸及敗血性休克住院，病人於手術開刀後第 15 天，在病房吞服 105 顆 Glibenclamide(共 525mg)自殺，約 2 小時後被家屬發現已昏迷在病床且呼吸衰竭，經醫師急救，予以氣管插管，使用呼吸器維持呼吸，當時發現病人血糖降至 29mg/dl，曾注射 50% 葡萄糖液，並插鼻胃管，以生理食鹽水灌洗，病人以 10% 葡萄糖液持續治療，於 4 小時後恢復意識，24 小時後自行拔管呼吸，治療 8 天後不必靠葡萄糖液維持血糖，住院中病人意識完全恢復，沒有神經學上的後遺症，黃疸逐漸消退，肝功能檢查正常，白血球正常，也無其他磺醯尿素的副作用出現。

關鍵詞：阻塞性黃疸(Obstructive jaundice)

磺醯尿素(Sulfonylurea)

低血糖(Hypoglycemia)

## 前言

磺醯尿素(Sulfonylurea)廣泛地用在治療第二型糖尿病病人，此類藥物主要在肝臟代謝，經由腎臟排泄，所以在肝臟、腎臟功能異常的病人，使用此類藥物要格外小心，甚或避免使用，以防藥物過量或副作用產生。使用磺醯尿素最常見的副作用是低血糖，有些會出現紅疹、皮膚過敏、腸胃不適、膽汁鬱積等症狀，偶有報告白血球、血小板降低、溶血性貧血的病例<sup>1</sup>。低血糖的發生大部分是藥物過量，少部分是誤食藥物，以大量磺醯尿素類藥物自殺的病例並不多<sup>2,3</sup>，本文報告一糖尿病病人，因阻塞性黃疸住院，於開刀後第 15 天，吞服 105 顆 Glibenclamide(525mg)自殺，導致低血糖昏迷併呼吸衰竭，經急救治療後，病人完全恢復，而且沒有其他副作用產生。經過一年的追蹤治療，病人除了以胰島素控制血糖以外，身體健康，沒有

黃疸出現，也沒有任何腦神經缺陷症狀。

## 病例報告

一位 74 歲男性病人，罹患糖尿病 12 年，平常以 Glibenclamide 5mg 早晚各一次治療。此次因為腹痛被診斷為阻塞性黃疸併敗血症住院，其 GOT 825 IU/L, Bilirubin(T/D) 7.2/5.0 mg/dl, BUN 43mg/dl, Cr 3.6mg/dl 經外科手術，緊急取出膽結石，順利恢復，但是病人有久病厭世的念頭，手術後 15 天出院前夕，病人在病房被發現意識不清，而且病床邊散落藥物的包裝空殼，懷疑病人服用大量的降血糖藥自殺，當時血糖值最低只有 29mg/dl，雖予 50% 葡萄糖液注射，病人仍進入昏迷及呼吸衰竭，緊急給予心肺復甦，氣管插管，以呼吸器維持生命，大量葡萄糖液補充，並給予 100mg solucortef 靜脈注射，並從鼻胃管以大量生理食鹽水灌洗，大約經過四小時，病人才慢慢恢復意識，24 小時後病人自行拔管呼吸。病人甦醒後自訴因為厭世吞服 105 顆在藥局購買的 Glibenclamide 自殺，從散落的藥物包裝空殼，証實病人所說藥名及藥量沒有錯誤。拔管後病人的神經學檢查，昏迷指數從原來的 3 分恢復到 15 分，理學檢查方面，病人血壓穩定 110/56 mmHg，心跳 88/min 及呼吸 19/min，體溫 36°C，皮膚呈現輕微黃疸，右上腹有 T 型管引流膽汁，四肢冰冷，沒有皮膚紅疹出現。服藥後三天的生化檢查 GOT 50IU/L, GPT 27IU/L, Bilirubin (T/D) 2.0/0.9 m/dl, BUN 12 mg/dl, Cr 0.9mg/dl, C-peptide 3.2 ng/ml, HbA1c 6.0%，血液檢查 WBC 6800/uL, PLT 150000/uL，內分泌檢查 cortisol 20.2ug%, ACTH 27.2 uIU/ml, T4 6.7 ug/dl, TSH 1.88uIU/ml。病人以葡萄糖液補充維持 8 天，未再出現低血糖，十天後病人出院，僅以飲食控制血糖，暫時不需胰島素或口服降血糖藥物治療。出院後定期門診治療，血糖慢慢升高，後來改以胰島素注射治療，門診追蹤治療一年後，病人情況穩定，黃疸消失，在生化檢查方面，ac sugar 160mg/dL, GOT 47 IU/L, GPT 30 IU/L, Bilirubin(T/D) 1.3/0.1 mg/dl, BUN22mg/dl, Cr 1.1mg/dl, HbA1c 7.6%, c-peptide 4.02 ng/ml。

## 討論

Glibenclamide 是第二代磺醯尿素類藥物，廣泛地用來治療第二型糖尿病，它主要是刺激胰臟蘭氏小島的貝他細胞分泌胰島素，以控制血糖，它另外可改善週邊組織對胰島素的敏感度，加強胰島素的作用。但是它的作用強度並非一定跟劑量成正比，週邊組織對胰島素阻抗性會使磺醯尿素失效，造成血糖不易控制。

磺醯尿素藥物具有很高的蛋白質結合力，主要在肝臟代謝，代謝物在腎臟排泄，Glibenclamide 半衰期大約 2-4 小時，作用時間大約 18-24 小時，每天最大劑量 20mg，在老年人或肝、腎功能衰竭的病人，對磺醯尿素藥物的代謝與清除率均會大幅降低，降血糖效果可能超過預期，必須審慎使用。對於手術、燒傷、感染或急性嚴重疾病導致高血糖的病人，磺醯尿素藥物效果不佳，不宜使用。

Glibenclamide 的副作用最常見的是低血糖，尤其老年人，嚴重持久的低血糖會造成永久的腦神經受損甚或死亡，由於廣泛使用，所以是近年來文獻上最常報告嚴重低血糖致死的口服藥物<sup>1</sup>，Glibenclamide 尚有一些較少見的副作用，包括腸胃不適、皮膚紅疹、白血球缺乏、血小板不足、黃疸等<sup>4</sup>，比較受爭議的是 1970 年 UGDP( The University Group Diabetes Program Study) 報告使用 Glibenclamide 會增加心血管疾病的死亡率<sup>5</sup>，不過這個問題在最近 1998 年 UKPDS( UK Prospective Diabetes Study Group)的研究，並未有相同的結論<sup>6</sup>，UKPDS 的結果指出在第二型糖尿病病人中，無論是以磺醯尿素藥物或胰島素嚴密治療病人，均可降低小血管慢性併發症，但卻未降低大血管慢性併發症，無論以磺醯尿素藥物或胰島素治療均不會造成心臟血管疾病的不良作用。

人為的低血糖(Factitious hypoglycemia)最先被報告於 1944 年，一位護士因感情問題自行施打胰島素造成低血糖引人注意<sup>7</sup>。之後就有斷斷續續的文獻報告，但實際發生的機率很難評估，大部份的病人是糖尿病人、親近家屬或者是醫護人員。臨床上要診斷胰島素引起的人為低血糖，有其困難性，尤其是糖尿病病人施打過量的胰島素造成的低血糖，很難區分是自殺企圖和單純藥物過量，只能從血漿中異常過高的 insulin 值、proinsulin 及 c-peptide 值偏低去推測<sup>8</sup>。

磺醯尿素藥物用於治療糖尿病之後，文獻上也斷斷續續報告磺醯尿素藥物引起的低血糖，不過它不同於胰島素，除了自殺意圖外，有一部分是因為包裝相似而誤用，也有是因為小孩子誤食。1983 年 Asplund 曾報告 60 名 Glibenclamide 所引起低血糖的病例，病人都在 75 歲以上，其中 24 例併發嚴重持久的腦部損傷，這些病例中有 10 例死亡<sup>9</sup>。1980 年 Pavone 報告兩例小孩誤食大人藥物，因發現太慢，造成永久腦部受損病例<sup>10</sup>。1989 年 Huminer 報告兩例因藥物外形相似而誤食，造成低血糖昏迷的病例<sup>11</sup>。1993 年 Charlesworth E.報告一例因病人認知不足，自行加藥量(Glyburide 平均每日

劑量 37.7mg)超過 18 天，卻未發生副作用<sup>3</sup>。1986 年 Ferner RE 報告一例因酒精性胰臟炎引起的糖尿病病人吞服 100mg glibenclamide，但是沒有發生低血糖症狀<sup>12</sup>。1995 年 David 報告 3 例口服降血糖藥造成低血糖的病例，差點被診斷的胰島素瘤，他並整理文獻中曾發表的 43 例意外服用及 23 例故意服用降血糖藥的病例，其中有很多病例被誤認為胰島素瘤並接受部分胰臟切除手術<sup>2</sup>。1995 年 Klonoff 回顧文獻報告 46 例磺醯尿引起的人為低血糖病例，包括 22 例誤食，24 例故意服用，得到結論是要診斷磺醯尿素引起的人為低血糖有其困難，尤其很難與胰島素瘤做鑑別診斷，只能檢測血液中磺醯尿素藥物濃度<sup>13</sup>，但不是每個醫院或檢驗室都能檢測磺醯尿素藥物濃度。

磺醯尿素所引起的低血糖，必須靠大量葡萄糖液以維持稍高的血糖值，一直到磺醯尿素代謝完畢，通常需要每個小時 80gm 葡萄糖，維持 60 小時以上，甚至需要以中心靜脈輸液注射 25%~50%的葡萄糖液，另外可以給予 hydrocortisol 或 manitol 輸液<sup>8</sup>。如果還是無法使低血糖恢復，可以使用磺醯尿素的拮抗劑 Diazoxide<sup>14</sup>或是抑制胰島素分泌的 Octreotide<sup>15</sup>。

低血糖造成死亡的機轉，目前尚不是很清楚，在死亡解剖的病例上並沒有發現特別異樣，如果人為低血糖昏迷發生的六到十二個小時內被發現，大部分都可以救回病人，而且不會有永久性的神經缺陷<sup>16</sup>。文獻上也很少報告人為低血糖的病例追蹤，1988 年 Grunberger 報告 10 例追蹤數年的病例，只有 4 例病人完全恢復正常<sup>17</sup>。

本文報告此一病例，本身是高齡，又有嚴重黃疸、敗血症、腎功能異常，雖經手術手術，黃疸已退，但是以上種種皆是磺醯尿素藥物使用的禁忌，病人很幸運於服用大量 Glibenclamide 藥物後二小時即被發現，雖嚴重昏迷及呼吸衰竭，經搶救得宜，病人得以迅速恢復，在門診追蹤治療一年，除了以胰島素控制血糖以外，並未發現腦神經系統方面的損害，或因其他磺醯尿素藥物引起的併發症。

## 參考文獻

1. Melander A, Bitzen PO, Faber O, Groop L. Sulphonylurea antidiabetic drugs: an update of their clinical pharmacology and rational therapeutic use. *Drugs* 1989; 37:58-72

2. David C, Barbei J , Martha S, Robert M, Richard Wyderski. Hypoglycemia following inadvertent and factitious sulphonylurea overdoses. *Diabetes care* 1995; 18: 563-67
3. Charlesworth E, Robert C, Dee Dee Cook. Inappropriate use of high-dose Glyburide to treat uncontrolled Type 2 Diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 161-66
4. Jackson EJ, Bressler R. Clinical pharmacology of sulphonylurea hypoglycemic agents . *Drugs*1983; 22: 211-45, 295-320
5. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen H. Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance. *Lancet* 1980; 1: 1373-76
6. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood –glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837-53
7. Sonenthal IR. Malingering in nurses with hysteria. *Ill Med J* 1944; 85;17-21
- 8 Vincent M, J. Derrick Teale. Hypoglycemia: factitious and felonious. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28:579-601
9. Asplund K, Wiholm BE, Lithner F. Glibenclamide- associated hypoglycemia : a report of 57 cases. *Diabetologia* 1983; 24:412-17
10. Pavone L, Mollica F, Musumeci S , Pmpiglione G. Accidental glibenclamide ingestion in an infant: clinical and electroencephalographic aspects. *Dev Med Child Neurol* 1980 ;22:366-71
11. Huniner D, Dux S, Rosenfeld JB, Pitlik SD . Inadvertent sulphonylurea-induced hypoglycemia : a dangerous , but preventable condition. *Arch Intern Med* 1989; 149:1890-2
- 12 Ferner RE, Alberti KG, Rawlins MD . Massive glibenclamide overdose without hypoglycemia in a man with diabetes after partial pancreatectomy. *Human toxicology* 1986; 5(4):283-4
13. Klonoff DC, Barrett MJ, Nolte MS, et al. Hypoglycemia following inadvertent and factitious sulphonylurea overdoses *Diabetes Care* 1985; 18: 563-7
14. Krentz AJ, Boyle PJ, Justice KM, et al. Successful treatment of severe refractory sulphonylurea induced hypoglycemia with Otreotide . *Diabetes care* 1993;16: 184-5
15. Palatnick W, Meatherall RC, Tenerbein M . Clinical spectrum of sulphonylurea

- overdose and experience with Diazoxide therapy. Arch Intern Med 1991; 151: 1859-62
16. Klatt EC, Beatie C, Noguchi T. Evaluation of death from hypoglycemia. Am J Forensic Med Pathol 1988; 9: 122-5
17. Roy M, Roy A. Factitious hypoglycemia: An 11-year follow-up Psychosomatics 1995; 36:64-5

Patient with obstructive jaundice suicide with massive dose of  
Glibenclamide – a case report

Tze-Pao Huang

Division of Metabolism, Department of Internal Medicine ,  
St Martin De Porres Hospital, Chia-Yi, Taiwan

A 74- year- old male patient, had diabetes for 12 years and received Glibenclamide 10mg daily. He was admitted to our hospital due to obstructive jaundice and septic shock. Cholecystectomy was performed and general condition was stabilized , but he seems very depressed . On the 15th hospitalization day, he committed suicide with swallowing 105 tablets of Glibenclamide ( total 525mg). He was found to be unconscious with respiratory failure two hours later.

Endotracheal intubation with ventilator support was set up to keep air way patent. Hypoglycemia (plasma sugar 29mg/dl) was found and 50% glucose was applied. He regained consciousness four hours later post glucose water was applied . He removed endotracheal tube by himself 24 hours later.

Eight days later, he recovered completely without neurologic sequelae and complications those resulted from sulfonyleurea.