

کاربرد اکتروتایید در درمان هیپوگلیسمی عود کننده در یک بیمار اقدام کننده به خودکشی با انسولین و گلی بن کلامید

دکتر حمید محمدی کجیدی (MD)^۱ - دکتر مرتضی رهبر طارمیری (MD)^۱ - دکتر علیرضا بادسار (MD)^۱ - دکتر ارغوان رضوی (MD)^۲ - دکتر میرسعید عطارچی (MD)^۳

* نویسنده مسئول: گروه اخلاق و پزشکی قانونی و مسمومیت، مرکز آموزشی رازی، خیابان سردار جنگل، رشت، گیلان، ایران

پست الکترونیک: forensicmedicinegums@gmail.com

تاریخ دریافت مقاله: ۹۵/۰۴/۰۶ تاریخ ارسال: ۹۵/۰۸/۱۶ تاریخ پذیرش: ۹۵/۰۹/۰۶

چکیده:

مقدمه: حمله هیپوگلیسمی یک مورد بالینی بیماران مسموم با سولفونیل اوره‌ها محسوب می‌گردد. با توجه به آسیب پذیری مغز در هیپوگلیسمی طولانی غلظت گلوکز در پلاسما باید با سرعت هرچه بیشتر به حد طبیعی برگردانده شود و نیز از عود حملات پیشگیری گردد. معرفی مورد: بیمار خانم ۵۰ ساله بدون سابقه دیابت می‌باشد که توسط واحد فوریت‌های پزشکی (اورژانس ۱۱۵) با کاهش سطح هوشیاری با تجویز نالوکسان به بیمارستان منتقل شده است. در هنگام پذیرش GCS بیمار ۱۲، قند خون و پتاسیم بیمار برترتیب ۴۰ و ۲/۸ میلی‌گرم در دسی لیتر بود که با تجویز گلوکز ۵۰٪ بیمار هوشیار شد. بیمار در مدت بستری در روز اول و دوم علی‌رغم درمان با دکستروز و رژیم غذایی خوراکی دچار عودهای مکرر هیپوگلیسمی به صورت کاهش سطح هوشیاری، تعریق و بی‌قراری می‌گردید. به علت عود هیپوگلیسمی از روز سوم برای بیمار اکتروتایید با دوز ۵۰ میلی‌گرم زیرجلدی هر ۱۲ ساعت تجویز گردید و به دنبال آن تعداد عودهای هیپوگلیسمی کاهش پیدا کرد. از روز چهارم دوز اکتروتایید به ۵۰ میلی‌گرم هر ۶ ساعت تغییر داده شد و حملات هیپوگلیسمی قطع شد. **بحث و نتیجه‌گیری:** بطور معمول در درمان هیپوگلیسمی ناشی از مسمومیت با داروهای ضد دیابت خوراکی مانند گلی بن کلامید و نیز انسولین از گلوکز هایپرتونیک تزریقی و نیز شروع تغذیه خوراکی برای بیمار استفاده می‌گردد. اما بنظر می‌رسد اکتروتایید با دوز ذکر شده در زمان بندی مذکور جهت درمان بیمار با مسمومیت حاد با سولفونیل اوره که دچار عودهای مکرر هیپوگلیسمی می‌شوند موثر باشد.

کلید واژه‌ها: اکتروتایید / بازگشت بیماری / کاهش قند خون

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دوره بیست و شش، شماره ۱۰۱، صفحات: ۸۷-۸۳

مقدمه

اندازه‌گیری شده و رفع علائم پس از افزایش سطح گلوکز تریاد و پیل قلمداد می‌شود. فقط آن دسته از بیمارانی که تریاد و پیل ثابت شده دارند، نیازمند ارزیابی و درمان هیپوگلیسمی هستند و غلظت پایین گلوکز در غیاب این علائم بیان‌کننده احتمالی هیپوگلیسمی ساختگی است (۱).

با توجه به آسیب‌پذیری مغز در هیپوگلیسمی طولانی، غلظت گلوکز در پلاسما باید با سرعت هرچه بیشتر به حد طبیعی برگردانده شود و نیز از عود حمله‌های هیپوگلیسمی پیشگیری گردد. اکثر حملات خفیف تا متوسط هیپوگلیسمی به خوبی با جذب گلوکز خوراکی به تنهایی یا با مواد غذایی حاوی

هیپوگلیسمی یک مورد بالینی درمان نشده محسوب می‌گردد، که می‌تواند در موارد روزه‌داری رخ دهد (۱). وجود هیپوگلیسمی در افراد بدون دیابت نمی‌تواند منحصراً براساس غلظت پایین گلوکز پلاسما باشد. در روزه‌داری افراد سالم ممکن است غلظت پایین گلوکز پلاسما بدون نشانه داشته باشند. در ضمن نشانه‌های سمپاتوآدرنال و نوروگلیکوپنیک ممکن است به میزان زیادی تأیید کننده هیپوگلیسمی باشد. اما این عوارض را نمی‌توان به قطعیت به هیپوگلیسمی نسبت داد. مگر غلظت گلوکز نیز همزمان پایین باشد. علائم مرتبط با هیپوگلیسمی، غلظت پایین گلوکز با روش دقیق

۱. استادیار گروه اخلاق و پزشکی قانونی و مسمومیت، متخصص پزشکی قانونی و مسمومیت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

۲. دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

۳. دانشیار گروه اخلاق و پزشکی قانونی و مسمومیت، متخصص طب کار، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، گیلان، ایران

ویال انسولین رگولار و یک ویال انسولین NPH و ۲۰ عدد قرص گلی بن کلامید مصرف کرده است. بیمار در مدت بستری در روز اول و دوم علی‌رغم درمان با دکستروز و رژیم غذایی خوراکی دچار عودهای مکرر هیپوگلیسمی به صورت کاهش سطح هوشیاری، تعریق و بی‌قراری می‌گردید. در ادامه درمان برای بیمار گلوکز هیپرتونیک تجویز شد. قند بیمار با گلوکومتر از ۳۰ الی ۴۷ میلی‌گرم در دسی لیتر و چند نوبت بالای ۱۰۰ میلی‌گرم در دسی لیتر گزارش گردید. آزمایش عملکرد کلیه و کبد طبیعی بود.

به علت عود هیپوگلیسمی، از روز سوم برای بیمار اکتروتااید با دوز ۵۰ میلی‌گرم زیرجلدی هر ۱۲ ساعت تجویز گردید و به دنبال آن تعداد عودهای هیپوگلیسمی کاهش پیدا کرد ولی بطور کامل تحت کنترل قرار نگرفت. از روز چهارم دوز اکتروتااید به ۵۰ میلی‌گرم هر ۶ ساعت تغییر داده و حملات هیپوگلیسمی قطع شد. بیمار ۲ روز با همین دوز اکتروتااید تحت درمان قرار گرفت و سپس دوز دارو به ۵۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت کاهش پیدا کرد و به مدت دو روز ادامه پیدا کرد و در این مدت بیمار حملات هیپوگلیسمی نداشت. سپس اکتروتااید قطع شد و بیمار به مدت یک روز از نظر هیپوگلیسمی تحت نظر قرار گرفت که حملات هیپوگلیسمی رخ نداد و بیمار مرخص گردید.

بحث و نتیجه گیری

شروع هیپوگلیسمی در مسمومیت حاد با سولفونیل اوره ممکن است تا ۱۲ ساعت به تأخیر بیفتد و طول مدت آن ممکن است چند روز طول بکشد بیماران دچار هیپوگلیسمی علائمی چون سرگیجه، ضعف و سردرد، اختلال در صحبت کردن، کما و تشنج را تجربه می‌کنند. سایر عوارض بالینی شامل تاکی کاردی، تپش قلب، تهوع و تعریق بیش از حد است. هیپوگلیسمی طولانی مدت می‌تواند به مرگ منجر شود (۴-۵).

درمان روی اصلاح هیپوگلیسمی و جلوگیری از عود آن متمرکز می‌شود. بیماران بالغ با هیپوگلیسمی با $1-0.5\text{g/kg}$ دکستروز ۵۰ درصد درمان می‌شوند. از عوارض احتمالی

کربوهیدرات مانند آب میوه، نوشیدنی شیرین، شیر، نبات، بیسکویت قابل خود درمانی است (۱). دوز درمانی معمول کربوهیدرات، ۲۰-۱۰ گرم در بالغین و در اطفال $0.3/3$ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن می‌باشد. فروکتوز که در ترکیبات شیرین کم کالری وجود دارد کمک کننده نخواهد بود، چرا که از سد خونی مغزی عبور نمی‌کند (۲). زمانی که به علت نوروگلیکوپنی فرد مایل یا قادر به درمان خوراکی نباشد درمان تزریقی لازم می‌شود. گلوکز وریدی درمان استاندارد می‌باشد، که به میزان ۲۵ گرم از دکستروز ۵۰٪ تزریق می‌شود. پاسخ گلیسمیک و بازگشت هوشیاری فرد پس از تجویز گلوکاگون (IV) نسبت به گلوکز وریدی ۱-۲ دقیقه آهسته‌تر صورت می‌گیرد. اما سهولت تجویز، خطر کمتر عوارض موضعی و عمومی گلوکاگون این نکته را تعدیل می‌کند (۳). به منظور اطمینان از عود نکردن حمله‌های هیپوگلیسمی در طی ۲۴-۱۲ ساعت بعد از درمان اولیه قند خون باید با فواصل منظم اندازه‌گیری شود. امروزه داروی اکتروتااید در درمان حملات عود کننده هیپوگلیسمی از جایگاه ویژه‌ای برخوردار است. ما به معرفی یک بیمار که دچار عودهای مکرر حمله هیپوگلیسمی علی‌رغم تغذیه خوراکی و تجویز وریدی گلوکز بوده و هیپوگلیسمی بیمار دنبال درمان با اکتروتااید کنترل شد، پرداخته‌ایم.

گزارش مورد:

بیمار خانم ۵۰ ساله و مجرد که توسط واحد فوریت‌های پزشکی (اورژانس ۱۱۵) با کاهش سطح هوشیاری و با تجویز نالوکسان به بیمارستان منتقل شده‌اند. در هنگام پذیرش GCS بیمار ۱۲، قند خون و پتاسیم بیمار به ترتیب ۴۰ و $2/8$ میلی‌گرم در دسی لیتر بود، که با تجویز گلوکز ۵۰٪ بیمار هوشیار شد. برای بیمار پتاسیم کلراید و دکستروز تجویز و به مرکز مسمومیت منتقل شد که در آنجا نیز در بدو ورود بیمار دچار کاهش سطح هوشیاری همراه با علائم حیاتی ثابت بود. سایر آزمایشات بیمار $BS:30$ ، $K:2.6$ و در $PH:7.37$ و $Hco_3 18.4$ و $Pco_2 32$ داشت و نوار قلب بیمار طبیعی بود. بعد از هوشیار شدن، بیمار بیان کرد که به قصد خودکشی دو

درمان هیپوگلیسمی ناشی از سولفونیل اوره با دکستروز داخل وریدی هیپوگلیسمی عود کننده قابل توجه است. نتایج تجویز دکستروز در هیپوگلیسمی تحریک و آزاد کردن انسولین از پانکراس می‌باشد که منجر به هیپوگلیسمی عودکننده می‌شود (۶). این عارضه می‌تواند با تجویز بیش از حد انسولین نیز رخ دهد. در این موارد باید در اولین فرصت برای بیمار تغذیه خوراکی شروع و غلظت گلوکز بوسیله دکستروز ۱۰ درصد در محدوده ۱۵۰-۱۰۰ میکروگرم در دسی لیتر حفظ شود. بعد از کنترل اولیه گلوکز لازم سطح گلوکز هر ۲-۱ ساعت پایش شود و در صورت مناسب بودن در فواصل ۶-۴ ساعته ارزیابی گردد. غلظت فسفات و پتاسیم باید پایش شود، چون تجویز گلوکز وریدی ممکن است هیپوفسفاتی و هیپوکالمی را در برداشته باشد. در بیماران با مصرف بیش از حد سولفونیل اوره آ بعد از کنترل اولیه هیپوگلیسمی با دکستروز غلیظ بیماران باید تغذیه خوراکی را شروع نمایند. در درمان مسمومیت با سولفونیل اوره هدف اول جلوگیری از هیپوگلیسمی و در درجه دوم فراهم آوردن قند خون طبیعی در افراد دچار به هیپوگلیسمی است (۷).

اکتروتاید یک آنالوگ سینیک و طولانی اثر سوماتواستاتین است. اکتروتاید می‌تواند هم به صورت داخل وریدی و هم زیر جلدی تجویز شود و در هر دو نوع تجویز bioavailability یکسان وجود دارد. اکتروتاید از تحمل دارویی خوبی برخوردار است و عوارض ناشی از دریافت اکتروتاید معمولاً خفیف هستند البته برادی کاردی و طولانی شدن قطعه QT بعد از مصرف این دارو گزارش شده است (۷). عوارض گزارش شده ناشی از تجویز اکتروتاید شامل کاهش فشار خون، برادی کاردی و هایپر و هیپوگلیسمی، هایپروآدرنالایسم، اسیدوز متابولیک، احتباس مایع و استئونکروزیس است. اکتروتاید از عود مجدد هیپوگلیسمی ناشی از سولفونیل اوره پس از درمان با دکستروز جلوگیری می‌کند. اکتروتاید به تقلید از سوماتواستاتین ترشح گاسترین، کوله سیتوکینین، هورمون رشد گلوکاگون و انسولین را سرکوب می‌کند (۷).

در گزارش موردی که توسط Carr و zed در سال ۲۰۰۰ انجام شد، دو مورد مسمومیت با گلی بوراید را با

هیپوگلیسمی عود کننده با وجود دریافت دکستروز ۵۰ درصد که با تجویز اکتروتاید با دوز ۵۰ میلی گرم هر ۸ ساعت در ۳ دوز تا حدود زیادی حملات هیپوگلیسمی کنترل شد را توصیف کردند (۸).

در مطالعه Fasano و همکاران ۴۰ بیمار بدنال مسمومیت با سولفونیل اوره آ یا ترکیب آن با انسولین و قند خون زیر ۶۰ میلی گرم در دسی لیتر تحت بررسی قرار گرفتند. از ۴۰ بیمار ذکر شده برای ۲۲ بیمار علاوه بر درمان استاندارد به میزان ۷۵ میکروگرم اکتروتاید زیرجلدی تجویز شد و برای ۱۸ بیمار علاوه بر درمان استاندارد پلاسبو گذاشته شد. در ۸ ساعت اول بعد از تجویز اکتروتاید بطور بارزی مقدار قند خون نسبت به افرادی که پلاسبو دریافت کردند بالاتر بود. همچنین فراوانی تعداد حملات هیپوگلیسمی بعد از تجویز اکتروتاید کاهش یافت و میزان آن نسبت به بیمارانی که پلاسبو دریافت کردند بطور معنی داری کمتر بود (۹).

هر چند در بعضی از منابع دوز ۱۰۰-۵۰ میلی گرم اکتروتاید هر ۱۲ ساعت وریدی یا زیرجلدی برای کنترل عود هیپوگلیسمی ناشی از مسمومیت با سولفونیل اوره ذکر شده است ولی در گزارش موردی معرفی شده علی رغم اینکه این میزان دوز دوره‌های عود را کاهش داد ولی بطور کامل حملات هیپوگلیسمی کنترل نکرد و با تجویز دوز ۱۰۰-۵۰ میلی گرم اکتروتاید هر ۶ ساعت زیرجلدی به مدت دو روز هیپوگلیسمی بیمار کنترل شد. دوزهای ۱۰۰-۵۰ میلی گرم هر ۶ ساعت در بسیاری از بیمارانی که دچار مسمومیت حاد یا مزمن سولفونیل اوره شده‌اند مؤثر است. انتظار می‌رود که وقتی اکتروتاید به صورت کوتاه مدت در درمان هیپوگلیسمی عود کننده ناشی از سولفونیل اوره تجویز می‌شود با عوارض کمتری همراه باشد.

براساس داده‌های انسانی و حیوانی، شواهد کافی برای مصرف اکتروتاید همراه دوز تکمیلی دکستروز برای درمان هیپوگلیسمی ناشی از سولفونیل اوره وجود دارد. در بیمارانی که تنها دوز تکمیلی دکستروز برای آنها کافی نیست، ما استفاده هر چه زودتر اکتروتاید را به علت خطر مشخص آزاد شدن انسولین بدنال تحریک گلوکز وریدی توصیه می‌کنیم. نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضاد منافی ندارند.

منابع

- 1- Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, Service FJ; Endocrine Society. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Mar;94(3):709-28. doi: 10.1210/jc.2008-1410.
- 2- karan JH. Hypoglycemic disorders. In Greenspan FS, Strewler GJ. *Basic and clinical endocrinology.* 5th ed. Stamford:Appleton and Lange, 1997: 664- 79.
- 3- Binder C, Bendtson I. Hypoglycemia. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1992;6 (1):23-39.
- 4- Szlatenyi CS, Capes KF, Wang RY. Delayed hypoglycemia in a child after ingestion of a single glipizide tablet. *Ann Emerg Med.* 1998 Jun;31(6):773-6.
- 5- Quadrani DA, Spiller HA, Widder P. Five year retrospective evaluation of sulfonylurea ingestion in children. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1996;34(3):267-70.
- 6- Polonsky KS, Semenkovich CF. The pancreatic beta cell heats up: UCP2 and insulin secretion in diabetes. *Cell.* 2001 Jun 15;105(6):705-7.
- 7- Robert S. Hoffman, Mary Ann Howland, Neal A. Lewin, Lewis S. Nelson, Lewis R. Goldfrank Goldfrank's *Toxicologic Emergencies.* 10th ed. London McGraw-Hill, 2014.
- 8- Carr R, Zed PJ. Octreotide for sulfonylurea-induced hypoglycemia following overdose. *Ann Pharmacother.* 2002 Nov;36(11):1727-32.
- 9- Fasano CJ, O'Malley G, Dominici P, Aguilera E, Latta DR. Comparison of octreotide and standard therapy versus standard therapy alone for the treatment of sulfonylurea-induced hypoglycemia. *Ann Emerg Med.* 2008 Apr;51(4):400-6.

Octreotide use in the Treatment of Recurrent Hypoglycemia in a Suicidal Patient with Insulin and Glibenclamide

Mohammadi Kojidi H (MD)¹ - Rahbar Taramsari M (MD)¹ - Badsar A (MD)¹ - Razavi A (MD)² - *Attarchi MS (MD)¹

*Corresponding Address: Forensic Medicine Department- Razi Hospital, Sardargangal St., Rasht, Guilan, Iran.

Email: forensicmedicinegums@gmail.com

Received: 26/Jun/2016 Revised: 06/Nov/2016 Accepted: 26/Nov/2016

Abstract:

Introduction: Hypoglycemia attack a clinical case of sulfonylureas toxicity in patients considered. Given the vulnerability of the brain in the long hypoglycemia in plasma glucose concentrations have returned to normal as quickly as possible, as well as the recurrence must be prevented.

Case Report: Fifty -year-old female patient without past history of diabetes with decreased level of consciousness by emergency medicine serves (EMS) administration of naloxone was taken to the hospital. The patient on admission GCS of 12, the patient's blood sugar and potassium, respectively, 40 and 2.8 mg per dl, the patient was alert with infusion of 50% glucose. The patients in the first and second days despite treatment with hypertonic dextrose infusion and oral diet with relapse of hypoglycemia as loss of consciousness, sweating and was restless. Because of recurrent hypoglycemia, the third day, Octreotide was administered at a dose of 50 mg subcutaneously every 12 hours. Number of relapses of hypoglycemia was reduced. The fourth day, Octreotide were changed to 50 mg every 6 hours and hypoglycemia attacks stopped.

Discussion and Conclusion: Typically in the treatment of hypoglycemia caused by poisoning oral anti-diabetes drugs such as Glibenclamide and insulin the Hypertonic glucose injection and is used for patients starting oral feeding. But it seems that Octreotide listed on the timing of the dose to treat patients with acute poisoning with sulfonylurea, hypoglycemia with frequent recurrences are to be effective.

Conflict of interest: none declared.

Key word: Hypoglycemia \ Octreotide\ Recurrence.

Journal of Guilan University of Medical Sciences, No: 101, Pages: 83-87

Please cite this article as: Mohammadi Kojidi H , Rahbar Taramsari M , Badsar A , Razavi A , Attarchi M.S. Octreotide Uuse in the Treatment of Recurrent Hypoglycemia in a Suicidal Patient with Insulin and Glibenclamide. J of Guilan Univ of Med Sci 2017; 26(101):83-87. [Text in Persian]

1. Department of Forensic Medicine, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Guilan, Iran
2. Medical Student, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Guilan, Iran