

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：沈孟儒
總編輯：鄭靜蘭
主編：藥品諮詢組
地址：台南市勝利路138號
電話：(06) 2353535 轉 2515
<http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

藥物不良反應報告：疑似 SGLT2 抑制劑引起正常血糖值的糖尿病酮酸中毒

王瑞賢、曾詠新

案例

56歲男性糖尿病患者因意識不清就醫，到院當下意識呈現昏迷狀態(GCS: E1VtM3)、血糖值 93 mg/dL、血液 Ketone (β -HB)= 2.1 mmol/L, HbA1c = 8.6、血液碳酸氫鹽= 14.7 mmol/L、尿液中出現酮體(80 mg/dL)；腦部電腦斷層顯示無顱內出血，在給予 0.9% N/S 和 insulin 治療後，患者意識逐漸恢復。患者長期於他院進行糖尿病控制，追蹤其用藥史發現正在使用 glimepiride、metformin、pioglitazone、empagliflozin 等藥物；依據文獻回顧及用藥時序性，懷疑此次不良反應疑似為 empagliflozin 引起的正常血糖值糖尿病酮酸血症(euglycemic diabetic ketoacidosis, euDKA)。

討論

2015年美國FDA發佈一則口服降血糖藥 SGLT2 (Sodium-glucose cotransporter 2) 抑制劑之藥物安全警訊，提醒醫療人員若病人服用此類藥物時發生酮酸中毒症狀(如：呼吸急促、呼吸困難、噁心、嘔吐、腹痛、昏睡、意識改變、不尋常疲勞困倦)時，應請病患立即就醫，並評估是否為酮酸中毒。

症狀及診斷

典型糖尿病酮酸血症(DKA)屬於「不常見」但「可能致命」的嚴重併發症，較常發生於第一型糖尿病患者，除了高血糖現象外，臨床症狀包括：呼吸急促/困難、呼吸有水果味、噁心、嘔吐、意識不清及昏睡等。診斷標準包括：血糖值 > 250 mg/dL、血液和尿液出現酮體、血液 pH 值 < 7.3、陰離子間隙(anion gap) > 10 mEq/L 及血液 HCO_3^- < 18 mEq/L 等。

然而 SGLT2 抑制劑引起的 DKA 則大都發生在第二型糖尿病人，患者血糖值可能正常或過高，而當血糖值 < 200 mg/dL 時發生的糖尿病酮酸血症，則臨床稱之為 euDKA。

臨床案例報告

美國藥物不良反應通報系統(FDA Adverse Event Reporting Systems, FAERS)已接獲多例疑似 SGLT2 inhibitor-induced DKA 的通報案例[1]，分析其平均發生時間為 43 天(範圍：1-365 天)，案例平均血糖值為 211 mg/dL(範圍：90-1,366 mg/dL)；而台灣則在 2018 年通報第一例 empagliflozin 引起的 euDKA[2]，本院後續亦發現有類似案例發生(表一)。

致病機轉

目前認為 SGLT2 抑制劑導致 euDKA 的機轉為：(1) 抑制腎小管鈉離子與葡萄糖的再吸收，使血液中葡萄糖及胰島素分泌量下降，進而增加脂肪分解(lipolysis)及增加肝臟 ketogenesis 而產生酮體。(2) SGLT2 抑制劑

直接刺激胰臟 α 細胞分泌升糖素(glucagon)，造成胰島素分泌量下降，並促進肝臟進行ketogenesis。(3) SGLT2 抑制劑可能會增加酮體再吸收。

特性及危險因子

SGLT2 抑制劑引起的 euDKA 通常有以下特性：(1)輕微的血糖上升(<200 mg/dL)；(2)陰離子間隙高(High anion gap)；(3)尿液或血液中出現酮體。常見導致 DKA 發生的誘發因子有：急性感染、脫水、嘔吐、長時間劇烈運動、降低或停用胰島素劑量等；而進行生酮飲食(低碳水化合物飲食)、酗酒、懷孕亦可能誘發 DKA 發生。

處置與預防

當懷疑為酮酸中毒時，應立即停用 SGLT2 抑制劑，並且給予充足的輸液補充水分，再依照病人的情況，給予適當的碳水化合物補充或輸注胰島素。

為了預防 SGLT2 抑制劑再次引起 euDKA，根據文獻建議[3,4]，針對不同的促發因子，應進行適當的預防措施：(1)若發生急性疾病(感染、心肌梗塞或中風等)，須立即停止 SGLT2 抑制劑，直到病人可正常飲食。(2)若預計進行減肥手術(Bariatric surgery)，且開始進行術前的低碳水化合物飲食，須立即停止 SGLT2 抑制劑，並在術後評估重新使用的時機，(3)若預計進行重大手術，則須在手術前 3 天停用 SGLT2 抑制劑，直到術後病人能正常飲食。

結論

本案例依 Naranjo 評估表評分為 7 分，屬於極可能。病人於使用 empagliflozin 第 10 天出現意識不清、昏迷狀態，入院後停用所有口服降血糖藥，後續並將口服降血糖藥更換成 pioglitazone、glimepiride、vildagliptin/metformin。因懷疑為 SGLT2 引起的 euDKA，

故針對此病患將 empagliflozin 設置為「禁止開立」。病人於一個月後回診追蹤，HbA1c 為 7.2，且未再監測到酮體。

DKA 為不常見但可能致命的併發症，尤其 SGLT2 抑制劑引起的 euDKA，往往因為血糖值沒有異常升高而被忽略，因而延誤就醫。而食藥署也於 2015 年對 SGLT2 抑制劑發布相關警訊：若病人出現嚴重代謝性酸中毒之症候及症狀，不論當時血糖值高或低，皆應評估酮酸中毒的可能性。

有鑑於 SGLT2 抑制劑在糖尿病的治療角色日趨重要，期望透過此案例能提醒醫療人員對 SGLT2 抑制劑引發 euDKA 的警覺，並了解其相關的處置和危險因子，以確保病人的用藥安全。

參考文獻

1. FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood. Available at: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Drug_Safety/UCM446954.pdf.
2. Lin YH. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors induced eu-glycemic diabetic ketoacidosis: The first report in a type 2 diabetic (T2D) Taiwanese and literature review of possible pathophysiology and contributing factors, J Formos Med Assoc. 2018;117(9):849-854
3. Giovanni M et al. Diabetic ketoacidosis with SGLT2 inhibitors Diabetic ketoacidosis with SGLT2 inhibitors. BMJ 2020;371:m4147
4. Goldenberg RM et al. SGLT2 Inhibitor-associated Diabetic Ketoacidosis: Clinical Review and Recommendations for Prevention and Diagnosis. Clin Ther. 2016 ; 38 (12):2654-2664.e1

表一、台灣使用 SGLT2 抑制劑引起 euDKA 之相關案例比較

案例	56 歲/男性(本案例)	37 歲/女性	65 歲/男性
共病症	糖尿病	糖尿病、高血壓、高血脂	糖尿病
Empagliflozin 劑量	25mg QD	25mg QD	25mg QD
併用藥品	Glimepiride、Pioglitazone	Metformin、Glimepiride、Sitagliptin	Repaglinide、Metformin
HbA1C	-	10-11%	-
症狀起始時間(天)	10	60	46
症狀	意識不清、昏迷	噁心、嘔吐、上腹痛	嘔吐、上腹痛、呼吸困難
血糖值(mg/L)	93	217	138
酮體(血液、尿液)	2.1 mmol/L；80 mg/dL	2+；3+	3+；1+
pH 值；HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	-	7.08；5.6	7.34；15.8
Anion gap (mmol/L)	18.5	19.4	19