



# 臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：黃勝堅

主編：陳立奇

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：杜佳娟

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2783

創刊：94 年 03 月 15 日

104 年 09 月第 126 期

## 本期專題

1. 藥物引起多型性心室心搏過速 (Torsades de Pointes )
2. 藥物安全資訊：非 aspirin 之 nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) 造成心臟病發作或中風的風險

## 藥物引起多型性心室心搏過速 (Torsades de Pointes )

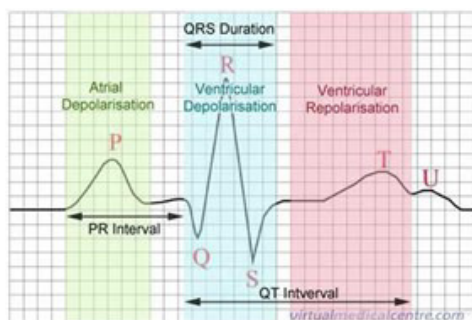
撰稿：林映州藥師

### 壹、前言

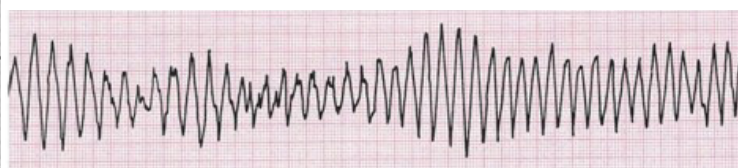
多型性心室心搏過速，原是法文 Torsades de Pointes (TdP)，如直接照字面上翻譯的意思就是尖端扭轉 (twisting of the points)。但較貼切的解釋是心電圖裡尖峯顯示出 Torsades 的圖樣，<sup>3</sup>Torsades 其實是指一種圖形好比長髮女孩綁辮子一節一節有粗有細 (圖一)。一般正常人的心電有 PQRST 複合波 (圖二)，但當 Torsades de Pointes 發生時，心電圖的波就變異 (圖三)，病人可能會昏厥或是感到呼吸困難。這些變異在臨床上雖然不常發生且發作時間不長，但有可能致命。<sup>1</sup>TdP 發生的原因有可能是先天性或是後天影響，先天性的影響常為多重原因造成，後天發生的問題最主要的是藥物引發。



圖一、Torsades 圖形



圖二、正常心跳的心電圖<sup>5</sup>



圖三、Torsades de Points 的心電圖<sup>6</sup>

## 貳、造成 Torsades de Pointes 發生的危險因子

現代醫學對 Torsades de Pointe (TdP) 發生的原因，推論是多重因素加總所造成，就是危險因子越多，發生 TdP 的機會就越大。<sup>1</sup> 這些危險因子大約可分和心臟相關的、新陳代謝相關的、以及其它 (表一)。有心肌梗塞 (Myocardial infarction)、心臟衰竭、先天性 QT 區間延長 (Congenital long QT interval) 等心臟問題的病人，因為本身心臟功能就有問題，容易發生心律不整進而發生 Torsades de Pointes。<sup>3</sup>

一般人的心臟功能與身體的電解質有密不可分的關係，心臟肌肉細胞利用細胞內外電解質濃度的差異，所產生的電位差誘發心臟肌肉收縮，所以當病人有低血鉀、低血鎂、低血鈣的症狀時，也容易會造成 TdP，例如長期酗酒，或有厭食症的病人就常有電解質不平衡的問題發生。

另一方面，年長者、女性性別，以及服用會延長 QT 區間的藥物也是會造成 TdP 的危險因子。<sup>7,8</sup> 年長者除了因退化，心肺功能較差，也因疾病需長期服用多種藥物，有較多機會引發 TdP。TdP 在女性的發生率較高，有研究發現有經期的女性在黃體期 (Luteal Phase)，因血液中黃體素 (Progesterone) 及正腎上腺素 (norepinephrine) 升高，會縮短 QT 區間，<sup>9</sup> 因此荷爾蒙的變化對女性有較高 TdP 的發生率，有一定程度的影響。

表一、QT interval Prolongation and TdP 危險因子<sup>1</sup>

心臟相關 Cardiac	新陳代謝相關 Metabolic	其它 Other
心博過慢 Bradycardia < 50bpm 心臟衰竭 Heart failure 左心房肥大症 Left ventricular hypertrophy * <b>心肌梗塞 Myocardial infarction</b> * <b>先天性 QT 區間延長 Congenital long QT interval</b> 缺血性心臟病 Ischemic Heart Disease	酗酒 Alcoholism 厭食症 Anorexia 低血鉀 Hypokalemia 低血鎂 Hypomagnesemia 低血鈣 Hypocalcemia 低血糖 Hypoglycemia 體溫過低 Hypothermia	* <b>年齡 Age</b> 腦血管疾病 Cerebrovascular Disease * <b>女性 Female</b> 甲狀腺機能低下 Hypothyroidism 肥胖 Obesity 垂體性腎上腺皮質功能低下 Pituitary insufficiency 中毒 Poisoning 肝腎疾病 Liver/Renal Disease * <b>藥品 DRUG</b>

\*影響較大的危險因子

對於有重大或多重危險因子的病人，如要開始使用會延長 QT interval 的藥物，會建議先測量心電圖基線 (baseline ECG)，決定矯正過的 QTc interval，以利判定在服用藥物期間是否需定期作心電圖監測。<sup>1</sup> Long QTc interval 在一般男性定義為 QTc interval 大於 470msec，女性定義為大於 480msec。<sup>1</sup> 以通則來說，如開始使用會延長 QT interval 的藥物後，QTc 變化小於 10msec 且沒其它危險因子是可接受的，但如變化大於 10msec 就建議調整劑量或是改用其它藥物 (表二)。<sup>1</sup>

表二、Baseline QTc interval 與危險級數對照表<sup>1</sup>

Baseline QTc interval	Time	危險級數	說明
Short	≤0.41 sec	Very low risk	如果沒其它危險因子，即便在開始使用會延長 QT interval 的藥物後，也不需做定期 ECG 監測。
Intermediate	0.42 - 0.44 sec	Low-Moderate risk	在開始使用會延長 QT interval 的藥物後，建議第一個月每星期監測 ECG，之後每六個月定期監測。如果使用過後，QTc 大於 0.45sec，建議減低劑量或是改用其它藥。
Prolonged	≥0.45 sec	Moderate-High risk	在開始使用會延長 QT interval 的藥物後，建議第一個月每星期監測 ECG，之後每六個月定期監測。如果使用過後，QTc 大於 0.50sec 或 0.6sec，建議改用其它藥；並定期監測血鉀與血鎂。

### 參、會造成 QT Prolongation 的藥品分類

其實會造成 QT Prolongation 的藥品品項眾多，但這些藥都有一個相似處，就是藥品有阻斷鉀離子通道 (I-krpotassium channel) 的能力。當鉀離子通道被阻斷後，心臟細胞再極化的時間就延長，進而延長在心電圖上的 QT interval。<sup>1</sup>

可能會造成 QT Interval 延長的藥可分成四大類，分別為心血管類藥品、中樞神經/精神作用藥、抗生素、及其他。由於篇幅有限，以下清單舉例說明，只收錄一些常見的藥物，無法詳載，而且影響的藥品項也持續增加，建議讀者可到網址 [www.torsades.org](http://www.torsades.org) 定期查看更新清單。<sup>2</sup>

#### 1. 心血管類藥品

Anti-arrhythmics 抗心律不整藥	Antiemetics 止吐藥	ADHD agents 注意力不足過動症藥物
Amiodarone, Bepridil, Disopyramide, Dofetilide, Dronedaron, Flecainide, Ibutilide, Mexiletine, Procainamide, Propafenone, Quinidine, Sotalol	Dolasetron (esp. IV), Domperidone (esp. IV, >30mg orally/day or with ketoconazole/3A4 inhibitors), Droperidol, Ondansetron (esp. ≥32mg IV)	Amphetamine, Atomoxetine, Dextroamphetamine, Methylphenidate

## 2. 中樞神經/精神作用藥

<b>Anticonvulsants</b> 抗癲癇藥物	<b>Antipsychotics</b> 抗精神病藥物	<b>SSRIs</b> 選擇性血清素再 回收抑制劑	<b>SNRIs</b> 腎上腺素再回收 抑制劑	<b>TCAs</b> 三環抗鬱劑
Lithium Fosphenytoin Felbamate	Aripiprazole Haloperidol Phenothiazines Chlopormazine Thioridazine Pimozide Quetiapine Ziprasidone	Citalopram (if >40mg/day) Escitalopram Fluoxetine Paroxetine Sertraline Trazodone	Mirtazapine Venlafaxine Desvenlafaxine	Amitriptyline Amoxapine Clomipramine Desipramine Doxepin Imipramine Trimipramine

## 3. 抗生素

<b>Antibiotics</b> 抗生素	<b>Antifungals</b> 抗黴菌	<b>Antimalarials</b> 抗瘧疾藥
Cotrimoxazole Moxifloxacin Ciprofloxacin Clarithromycin Erythromycin Azithromycin	Itraconazole Ketoconazole Voriconazole	Chloroquine Halofantriine Hydroxychloroquine Quinine

## 4. 其它

<b>未分類</b>	<b>CYP3A4</b> 抑制劑	<b>CYP2D6</b> 抑制劑
Arsenic trioxide Cisapride Donepezil Hydroxyzine Probucof Propoxyphene Protease Inhibitor (Kaletra, Lopinavir, Atazanavir, Ritonavir, Saquinavir) Methadone Salbutamol/Albuerol Vandetanib	Amiodarone Itraconazole Ketoconazole Diltiazem Verapamil Cimetidine Ciprofloxacin HIV: Protease inhibitors Erythromycin Paroxetine	Haloperidol Phenothiazines Quinidine Terbinafine

在眾多會延長 QT 區間藥品裡，特別值得一提的是治療精神疾病的常用藥品。這些藥有不少會增加 QT 區間藥品，例如 haloperidol 及 phenothiazines 類抗精神病藥。即便是新藥如第二、

第三代非典型抗精神病藥物（如 aripiprazole, quetiapine）也會增加 QT 區間。抗憂鬱藥品如選擇性血清素再回收抑制劑（SSRIs）、腎上腺素再回收抑制劑（SNRIs）及三環抗鬱劑（TCAs）也不乏會增加 QT 區間的藥品。特別是這些藥物在思覺失調症及憂鬱症患者中，都是長期使用且多重使用，也會有加成效果，進而增加 QT Prolongation 的風險，因此面對這類患者需特別謹慎用藥。

另外有些藥品的 QT Prolongation 效果是與給予途徑有相關，<sup>4</sup> 例如 domperidone、dolasetron 等止吐藥，如果是靜脈注射給予就會提高 QT prolongation 的危險性。而某些藥物使用高劑量便會增加風險，如美國 FDA 就曾針對 citalopram 每日劑量高於 40 毫克會增加 TdP 風險而發出警告。<sup>9</sup> 此外長期或是大量使用利尿劑、瀉下劑也會造成低血鉀，間接提高了 QT Prolongation 的發生率。<sup>1</sup>

藥品交互作用所造成的 QT Prolongation 也是在評估藥物安全需要注意的，特別是有些會抑制體內藥品代謝系統 Cytochrome P450 之 CYP3A4 及 CYP2D6 同類異型酵素的藥物，即便有時藥品本身不會影響心臟，但因抑制其他會影響藥物的代謝，造成血中濃度上升，增加 TdP 發生的風險。<sup>4</sup>

## 肆、結論

多型性心室心搏過速（Torsades de Pointes）是心律不整的一種，雖不常發生，但有可能致命。發生原因除了先天造成之外，就屬藥物引起的 QT interval prolongation 為主要因素。在國人常用的藥品中，有不少藥品可能會直接或是間接造成 QT interval prolongation，進而提高 Torsades de Pointes 的發生率。因此在使用可能延長 QT 區間的藥品時，需要針對病人的身體狀況評估用藥是否安全，並且對整體用藥有可能產生的交互作用做檢核及安全評估。

重要的是，對有風險或需常期服藥的病人做定期心電圖監測，確保病人用藥安全，降低 Torsades de Pointes 的風險。

## 伍、參考文獻

1. Downey S, Jensen B, Regier L. QT prolongation and Torsades de pointes: drugs and sudden death chart. RxFiles drug comparison charts. 10th ed. Saskatoon, SK: Saskatoon Health Region; Oct 2014. p. 28.
2. QT Drugs Lists, Known Risk of TdP. Retrieved from: <https://www.crediblemeds.org/index.php/?cID=328>. Accessed August 20, 2015
3. Yap YG, Camm AJ. Drug Induced QT Prolongation and Torsades de Points. Heart. 2003; 89:1363–1372.
4. Drew BJ, Ackerman MJ, et al. Prevention of Torsade de Pointes in hospital settings: A scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. J Am CollCardiol. 2010; 55(9): 934–947
5. Virtual Medical Centre. ECG/EKG (Electrocardiogram) (June 2010) . Available at:

- <http://www.myvmc.com/investigations/ecg-ekg-electrocardiogram/>. Assessed August, 2015
6. StudyDroid. ECG – Torsades de pointes. Available at:  
<http://studydroid.com/index.php?page=viewPack&packId=156139>. Assessed August, 2015
  7. Ciaccio EJ. Torsades, sex hormones, and ventricular repolarization. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2011; 22:332–333.
  8. Nakagawa M, Ooie T, et al. Influence of menstrual cycle on QT interval dynamics. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2006; 29: 607–613.
  9. US Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: abnormal heart rhythms associated with high doses of Celexa (citalopram hydrobromide). Available at:  
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm269086.htm>. Updated March, 28, 2012. Accessed August, 2015.

## 藥物安全資訊

撰稿：雷才萱總藥師、校稿：陳佩君藥師

### 壹、非 aspirin 之 nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) 造成心臟病發作或中風的風險

美國食品藥品管理局修正非 aspirin 類 NSAIDs 會增加心臟病發作或中風的仿單警語。根據 FDA 全面性審查新的安全性資訊之後，要求所有 NSAIDs 藥物仿單都應更新。目前美國所有非 aspirin 類 NSAIDs 的 over-the-counter (OTC) 藥品仿單，皆已包含藥物可能引發心臟病發作和中風的資訊，但仍被要求應更新仿單。

NSAIDs 可用於處方調劑及 OTC，並廣泛用於治療疼痛、發燒，及長期、短期的症狀像是關節炎、經期痙攣、頭痛、感冒與流行性感冒。常見的 NSAIDs 如 ibuprofen、naproxen、diclofenac 及 celecoxib 等。

NSAIDs 於 2005 年第一次將引起的心臟病發作和中風皆有可能造成死亡風險的警訊，標註於仿單的黑框警告及警語、注意事項中。此後經過多篇新的安全性資料評估，包括觀察性研究、大型臨床試驗的綜合分析及其他學術性刊物，這些研究同時於 2014 年 2 月 10-11 日在關節炎諮詢委員會、藥物安全及風險管理諮詢委員會中被討論。

根據文獻的回顧及諮詢委員會的建議，修正後的 NSAIDs 仿單應包含以下資訊：

1. 使用 NSAIDs 引起的心臟病發作或中風的風險，最早可能在服用後的第一週就出現。使用 NSAIDs 期間愈長，風險可能會愈高。
2. 使用劑量愈高，發生風險愈高。
3. 早先認為所有 NSAIDs 具有相似的風險，新的研究仍不足以判定任何 NSAIDs 的風險高或低於其他 NSAIDs。
4. 已有許多大型研究提出論點，認為不管有沒有心臟疾病或心臟相關危險因子，NSAIDs 仍可能增加心臟病發作或中風的機會，風險增加的多寡則與研究的藥物及劑量有關。
5. 一般來說，有心臟疾病或心臟相關危險因子的病人，相較於沒有這些風險的病人而言，因為有較高的基準值，使用 NSAIDs 的心臟病發作或中風會有較高的風險。
6. 第一次心臟病發作後，使用 NSAIDs 的病人與沒有使用 NSAIDs 的病人相比，有較高的機率會在心臟病發作後第一年死亡。
7. 使用 NSAIDs 會增加心衰竭的風險。

在服用 NSAIDs 期間，病人與醫療專業人員都須對心臟相關副作用保持警覺。當病人服用 NSAIDs 出現胸痛、呼吸短促或呼吸困難、身體部分單側或單側虛弱、或是語調口齒不清，則應立即尋求醫療協助。

## 貳、本院使用中的 NSAIDs 藥品項

處置代碼	商品名	成份名	規格	中文商品名	健保價
OACEM2	Acemet Retard	acemetacin	90 mg/cap	艾斯美特延遲膠囊	4.52
OARCO1	Arcoxia	etoricoxib	60 mg/tab	萬克適錠	23
OBREX1	Brexin	piroxicam	20 mg/Sachet	貝科欣散	13.2
OCATA1	Cataflam	diclofenac potassium	25 mg/tab	克他服寧	1.29
OCELE2	Celebrex	celecoxib	200mg/cap	希樂葆膠囊	22.8
OETOL1	Etolac XL	etodolac	500 mg/tab	樂達克定緩釋錠	12.4
OIDOF1	Idofen SUSP	ibuprofen	20 mg/ml; 60 ml/bot	舒抑痛口服懸液	25
OKETO3	Keto	ketorolac tromethamine	10 mg/cap	克多炎腸溶微粒膠囊	8.1
OLACO1	Lacoxa	etodolac	400 mg/tab	樂夠效緩釋錠	14
OLONI1	Lonine	etodolac	200 mg/cap	勞寧止痛膠囊	5.8
OMELO3	MEL-OD	meloxicam	15 mg/tab	美樂骨錠	8.5
OMOB12	Mobic	meloxicam	15 mg/tab	骨敏捷錠	14.4
OPOTA1	Potarlon	mefenamic acid	250 mg/cap	保痛樂膠囊	1.5
OPURF1	Purfen	ibuprofen	400 mg/tab	普服芬膜衣錠	1.5
OVOLT2	Voltaren	Diclofenac Sodium	75 mg/tab	服他寧緩釋膜衣錠	2.94
OVORE1	Voren	Diclofenac Sodium	50 mg/cap	非炎腸溶微粒膠囊	1.5

## 參、資料來源

1. DA Drug Safety Communication: FDA strengthens warning that non-aspirin nonsteroidal  
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm451800.htm>. Accessed July. 2015.