



新光醫療財團法人

新光吳火獅紀念醫院

SHIN KONG WU HO-SU MEMORIAL HOSPITAL

新光藥訊

藥物引起的QT延長與多型性心室心搏過速

110年4月第170期

程思偉

本院ADR通報專線 #2165 或 線上通報

<http://www.skh.org.tw/pharmacy>

任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

一、前言

藥物引起的QT延長(QT prolongation)與多型性心室心搏過速(torsades de pointes, TdP)，最早可以追溯到100年前的奎尼丁暈厥(Quinidine syncope)，這是第一份藥物引起QT延長的報告。Quinidine本來是源於金雞納樹皮提煉出來治療瘧疾的藥物，但後來受到心臟病學專家的關注，由於它是早期唯一可以用來有效治療心房顫動(atrial fibrillation)的藥物。1966年，法國心臟病專家Dessertenne描述了有關心室心搏過速的心電圖模式(圖一)，他將這樣特殊的心律不整，命名為"扭曲的"點(torsades de pointes)，並注意到它與一個明顯的"不平等"現象有關-prolonged QT interval。

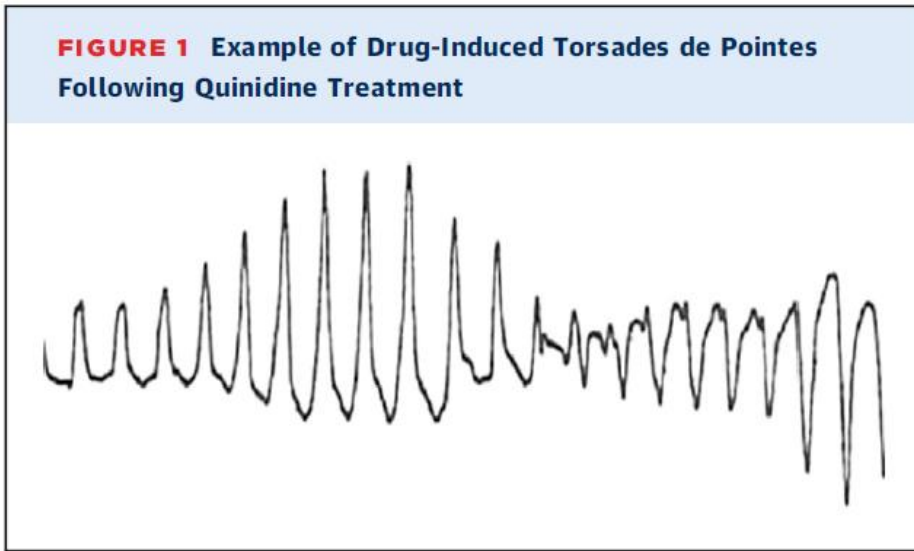
1982年Schwartz和Moss提出並證實病人在使用Quinidine之後可能出現QT prolongation並誘發TdP[1]。自1989年以來，已知有14種具有重要臨床意義的藥物被取消，因為TdP的問題而黯然退出市場，如Terfenadine、Astemizole、Cisapride、Grepafloxacin等^{1,2}。1990年以後，美國食品和藥物管理局(FDA)和歐洲藥品管理局(EMA)開始要求常規的臨床前和臨床試驗必須確認藥物是否有可能導致QT延長的問題。時至今日，臨床上有許多的藥物種類都已經記載可能具有導致QT延長的作用，希望透過本文能夠提醒大家對藥物引起的QT延長與TdP的警覺。

本期要目

- 藥物引起的QT延長與多型性心室心搏過速.....程思偉藥師 P1
- 非結核分枝桿菌感染之治療.....林聖翔藥師 P7
- 淺談高血壓合併糖尿病治療與ARB/ACEi的使用.....吳岱耘藥師 P13
- 新光吳火獅紀念醫院110年2月、110年3月藥品異動總覽.....編輯室 P20
- 藥物不良反應相關公告...編輯室 P22

二、藥物引起的QT延長之機轉

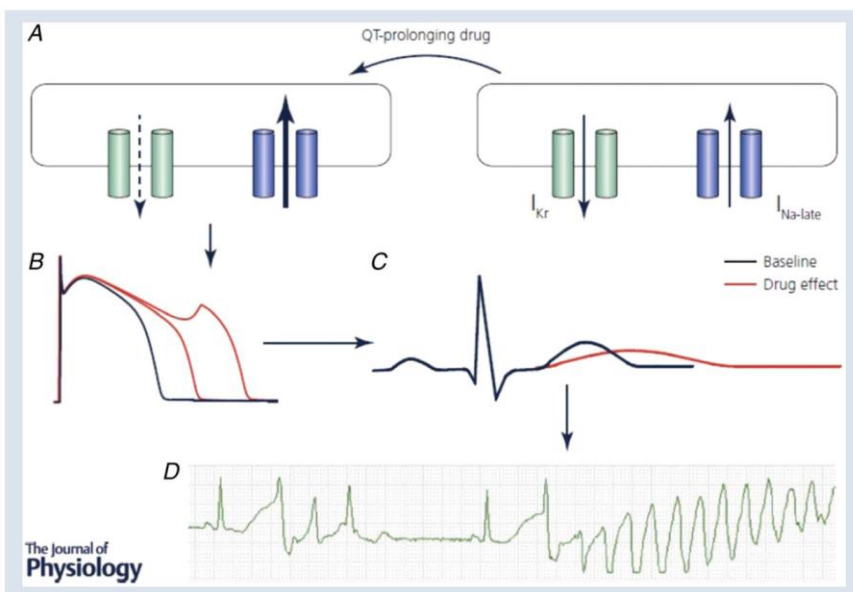
正常的心電圖QRST波與QT波延長的心電圖有很明顯的不同，正常的QT間隔，男性為<430 msec，女性為<450 msec，美國FDA所定義的延



圖一、藥物引發多型性心室心搏過速(torsades de pointes)的心電圖模式

長QT間隔為：男性 >450 msec 和女性 >470 msec時，而當QT間隔超過500 msec時，TdP發生風險會隨之增加。臨床上，如果併用會造成QT波延長的藥物，藥物作用會使細胞內鈉離子通道打開，產生快速去極化作用 (depolarization)，接著因鈉離子通道關閉與

鉀離子通道開啟，鉀離子流出造成低血鉀，使細胞內部的電位再度回到較負電的狀態，稱做再極化作用 (repolarization)。在心電圖上可以明顯看出QT波的延長及後續可能誘發的TdP型態(圖二)^{3,4}。



圖二、藥物造成QT延長及TdP的作用機轉

三、可能引起QT延長之藥物分類及代表藥物

根據美國健康系統藥師雜誌(American Journal of Health-System Pharmacy, AJHP)在2020年11月所發表的一篇住院藥師版文章指出，常見的可能引起QT延長之藥物分類包括：Antiemetics、Antipsychotics、Antibiotics、Antiarrhythmics、Antifungals、Antidepressants、Others等七大類(表一)^{5,6}，細究其中不乏平時醫囑常見的藥物，例如：Domperidone、Haloperidol、Amisulpride、Olanzapine、Clarithromycin、Levofloxacin、Quinidine、Amiodarone、Fluconazole、Imipramine、Hydroxychlorquine等等。因此，藥師於審核藥物處方時應多加以注意，或是能夠透過處方醫令系統加以建檔提示，尤其是有併用二種以上可能引起QT延長之藥物的情形時。另外，在另一篇期刊文章中⁵，特別有點出一個值得注意的部分，就是病人可能同時會使用一些藥物，這些藥物本身雖不會引起QT延長，但是因為是很強的CYP450-3A4抑制劑，會與目標藥物產生交互作用，造成血中濃度明顯上升，有些更可增加目標藥物二倍以上的血中濃度，此時若有使用可能造成QT延長的藥物，當然就會大大增加發生TdP的風險，要特別注意(表二)！

四、TdP的危險因子與後續處置

藥物的使用當然是造成TdP的危險因子之一，尤其是當病人併用二種甚至三種以上的可能造成QT延長的藥物時，除此之外，若病人本身的心臟功能就有缺陷或是同時有

而在2020年的這一篇美國多中心的研究報告中⁶，針對臨床決策支持系統(clinical decision support)進行了調查，比較系統警示在有沒有藥師的介入干預的差異，在沒有藥師干預的情況下，有82%的警示處方會維持不變，但在有藥師干預的情況下，只剩下37%的警示處方會維持不變，由此可知，在藥師的積極介入下，增加了55%的處方修改率。而令人覺得驚訝的是，從調查結果顯示，不管醫師最終有沒有修改處方，系統警示次數出現最多次的藥物，出乎意料之外，竟然是「止吐藥」(平均約佔所有提示藥物之33%)，由此可見，臨床醫師在處方這類藥物時，確實非常容易忘記止吐藥會引起QT延長這件事。事實上，早在2000年美國停止供應Cisapride這類藥物時，藥師普遍都知道這類藥物會引起QT延長，但是隨著時間的變化，醫療的進步延緩了癌症病人的病程，止吐藥的應用也因化學治療、放射線治療的普及而大幅增加，確實增添了其他不同藥理作用之止吐藥物的使用風險，特別是Aprepitant(兼具QT延長與CYP450-3A4抑制作用)，藥師也應該在工作崗位上特別提醒醫師們注意使用及監測。

心肌梗塞、心臟衰竭或心室肥大等共病時也會增加發生TdP的風險。至於若不幸發生TdP時，該如何處置呢？這個時候病人的臨床表徵可能會以心跳徐緩(bradycardia)、血

表一、常見的可能引起QT延長之藥物分類

主分類	次分類	代表藥物	主要用途
Antiemetics	5HT3 receptor antagonists	Ondansetron	化放療引起之噁心及嘔吐
	Selective 5HT4 receptor agonists	Mosapride	消化道機能異常引起之噁心及嘔吐
	D2 dopamine receptor antagonists	Domperidone	噁心、嘔吐的症狀治療
	NK1 receptor antagonists	Aprepitant	化療所引起之噁心及嘔吐
Antipsychotics	Typical/Phenothiazine	Chlorpromazine	手術及診斷程序所造成之噁心、嘔吐 躁病、精神病狀態
	Typical/Butyrophenones	Droperidol	
	Typical/Butyrophenones	Haloperidol	
	Atypical/ Selective-dopaminergic receptors Antagonists	Amisulpride	思覺失調症候群
Antipsychotics	Atypical/ Multiple-Acting Receptor Targeted Antipsychotics	Quetiapine	思覺失調症候群
		Olanzapine	思覺失調症候群
		Erymycin	葡萄球菌感染症、鏈球菌感染症、肺炎雙球菌感染症
Antibiotics	Macrolides	Erymycin	呼吸道感染症
	Quinolones	Levofloxacin	呼吸道及泌尿道感染症
Antiarrhythmics	Class IA	Quinidine	心律不整
	Class III	Amiodarone	上室性及心室性心搏過速、心房撲動心房纖維顫動
Antifungals	Imidazoles	Ketoconazole	黴菌感染
	Azoles	Fluconazole	黴菌感染
		Voriconazole	黴菌感染
Antidepressants	Tricyclic antidepressant	Imipramine	憂鬱症、夜尿
		Doxepin	焦慮狀態、憂鬱症
Others	Selective Serotonin Reuptake Inhibitors	Citalopram/ Escitalopram	憂鬱症
	抑制RNA複製/抗發炎/抗組織胺	Hydroxychlorquine	慢性風濕性關節炎、SLE
	Tyrosine kinase inhibitors	Sunitinib	晚期或轉移性腎細胞癌

表二、中強效之CYP450-3A4抑制劑列表

TABLE 2. Inhibitors of Cytochrome P450-3A4 (Bjornsson et al⁷)

Moderate CYP-3A4 Inhibitors	Marked CYP-3A4 Inhibitors
Amiodarone	Atazanavir
Aprepitant	Boceprevir
Bicalutamide	Clarithromycin
Cimetidine	Conivaptan
Clotrimazole	Darunavir
Cyclosporine	Delavirdine
Desipramine	Fosamprenavir
Diltiazem	Imatinib
Dronedarone	Indinavir
Efavirenz	Isoniazid
Erythromycin	Itraconazole
Fluconazole	Ketoconazole
Fosaprepitant	Lopinavir
Haloperidol	Nefazodone
Lapatinib	Nelfinavir
Lidocaine	Ondansetron
	Nicardipine
Metronidazole	Posaconazole
Miconazole	Quinidine
Norfloxacin	Ritonavir
Sertraline	Saquinavir
Sitaxentan	Telaprevir
Tetracycline	Telithromycin
Verapamil	Voriconazole

氧降低、血壓降低來表現，根據美國心臟學會建議⁷，針對因藥物及低血鉀、低血鎂所引起的TdP，首選治療藥物為靜脈輸注硫酸鎂，治療目標為提升血鉀濃度為 > 4 mmol/L、血鎂濃度為 > 2 mmol/L，若無效時，可考慮使用Isoproterenol來增加心跳或選擇使用經皮體外心律調節器(Temporary cardiac pacing, TCP)來校正及維持心跳。在這邊要特別提醒，

，臨床上，當病人發生心律不整時，大多數的情況下，住院醫師與醫療團隊通常會直接進行CPR及電擊，往往會容易忽略掉藥物的部分，也提醒大家要一定要記得注意到藥物的部分，同時也提醒藥師們一定要善盡藥師的職責，這也是醫院推行跨領域團隊照護很重要的意義所在。

五、結語

有關藥物導致QT延長，進而誘發特殊形式的心室性心搏過速(torsades de pointes)，在臨床上並不少見，但是要能明確地指出或是透過醫囑系統來預防，由藥物引起的QT延長與多型性心室心搏過速的絕對或相對風

險是很困難的，唯有增加第一線照護人員對這些藥物的警覺性，並透過藥物監管系統的提示與通報，早期預測相關風險，減少風險暴露及正確的醫療處置，才能避免這些情況的發生。

六、參考資料

1. Schwartz PJ, Woosley RL. Predicting the Unpredictable: Drug-Induced QT Prolongation and Torsades de Pointes. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Apr 5;67(13):1639-1650.
2. 三軍總醫院藥事審議會，藥物引起QT間隔延長及不良反應回報之重要性，三總藥訊，101年7月號
3. Roden DM. Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Physiol*. 2016 May 1;594(9):2459-68. doi: 10.1113/JP270526. Epub 2016 Jan 18.
4. 陳俐君，藥物引起的QT波間距延長(Prolongation of QT interval)，vol.8, no.03, 93年06月18日
5. Ehrenpreis ED, Roginsky G, Alexoff A, Smith DG. Domperidone is Commonly Prescribed With QT-Interacting Drugs: Review of a Community-based Practice and a Postmarketing Adverse Drug Event Reporting Database. *J Clin Gastroenterol*. 2017 Jan;51(1):56-62.
6. Chernoby K, Lucey MF, Hartner CL, Dehoorne M, Edwin SB. Impact of a clinical decision support tool targeting QT-prolonging medications. *Am J Health Syst Pharm*. 2020 Nov 16;77(Supplement_4):S111-S117.
7. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, Deal BJ, Dickfeld T, Field ME, Fonarow GC, Gillis AM, Granger CB, Hammill SC, Hlatky MA, Joglar JA, Kay GN, Matlock DD, Myerburg RJ, Page RL. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct 2;72(14):e91-e220.