

# Cisapride 一中毒病例分析

陳鉞忠 王俊雄

台北市立仁愛醫院 心臟內科

## 摘 要

Cisapride 爲一使用廣泛之腸胃蠕動促進劑,其中毒之案例,依照美國食品藥物管理局(FDA)統計,於 1993 至 1998 年間共計有 38 個中毒致死個案,雖然 FDA 並未明白指出這些病例直接與 Cisapride 有關,但由其三令五申的提出警告,可以想見對這個問題的重視;在台灣,由於部分國人特殊用藥習慣及健保制度的因素,藥物間因交互作用引起之不良反應與日遽增,值得所有醫藥同仁的重視.本文提出之個案於今年四月間發生本院,病人主訴爲食慾不佳及上腹疼痛,經一系列檢查發現爲肝臟轉移性癌症,由於消化不良及胃潰瘍,因此住院醫師給予 Cisapride 5 毫克 tid 及 Tagamet 800 毫克 hs 之處方,病人於十天後因不明原因之休克,緊急插管並轉至加護病房內治療,由於臨床表現及急救時心電圖記錄顯示,此病人極有可能由於共用 Tagamet 引起 Cisapride 中毒所導致之心律不整,進而引起心因性休克及呼吸衰竭;而其原來共存之疾病,包括心肌缺氧,末期癌症等亦有可能爲引起心律不整之部分因子.回顧文獻顯示,Cisapride 中毒之基本作用機轉,往往在於藥物間之交互作用(例如均經肝臟 cytochrome P450 酵素代謝),或因病人體重過輕,而引起因 Cisapride 血中濃度過高,導致致死性之心律不整;然而,在某些案例中並不見可疑之藥物共用,經研究發現,在電解質不平衡:如低血鈣,低血鎂,低血鉀,及心肌缺氧,鬱血性心衰竭,腎衰竭,慢性阻塞肺病,多器官衰竭,末期癌症等之病人亦需小心使用此類延長 QT 間隔的藥物.

## 關鍵詞

**Cisapride**

**Torsades de poites**

**QT 間隔延長(QT prolongation)**

**硫酸鎂(magnesium sulfate)**

**心律不整(arrhythmia)**

## 前言

Cisapride 爲一使用廣泛之腸胃蠕動促進劑,雖然普遍使用,但卻非絕對安全;其中毒之案例,依照美國食品藥物管理局(FDA)統計<sup>3</sup>,於 1993 至 1998 年間共計有 38

個中毒致死個案,雖然 FDA 並未明白指出這些病例直接與 Cisapride 有關,但由其三令五申的提出警告,可以想見對這個問題的重視;Cisapride 過去常用於治療因食道逆流(esophageal reflux)引起之夜間心口灼熱( nocturnal heartburn)<sup>11</sup>,但由於引起心律不整之案例增加,因此 FDA 去年八月加入了此類藥物新的用藥警告,除原有之可能交互作用藥物,如某些抗生素,抗憂鬱藥,潰瘍用藥,抗黴菌藥,蛋白酶抑制劑(protease inhibitor)及其他特定藥物,可能因抑制肝臟代謝酵素而引起其血中濃度到達中毒水準之外,在某些病人並未見到可疑的藥物交互作用;根據文獻顯示,若病人同時有電解質不平衡:如低血鈣,低血鎂,低血鉀,及多器官衰竭,心肌缺氧,鬱血性心衰竭,腎衰竭,慢性阻塞肺病,末期癌症等,也易引起中毒<sup>3</sup>;因此,建議在上述情形下使用 Cisapride 前先嘗試其他藥物,若無可能之危險因子及藥物,或其他藥物治療失敗,才考慮使用.

在台灣,由於部分國人特殊用藥習慣及健保制度的因素,藥物間因交互作用引起之不良反映與日遽增,值得所有醫藥同仁的重視;舉例來說,病人可能因醫師未提高警覺或共用甲診所處方藥與乙診所之處方藥,而使用了上述之藥物組合;在國外中毒之案例,常見於白血病之兒童,病人往往因化學治療引起口腔黴菌感染,而需合併抗黴菌藥物治療,又病人可能因嗎啡類止痛藥引起腸胃蠕動不良,而需服用 Cisapride,因而在藥物交互作用加上體重過輕之情形下,引發致死之心律不整<sup>2</sup>;而由台灣發生的數個案例來看,以一般老年人中毒的個案居多,此點與國外的情形相異,此外,台灣因為特殊醫療環境及習慣之故,引起藥物間因交互作用而中毒的病例逐年增加,值得相關人員及民眾小心.

本文的案例,希望可以再次提醒臨床醫師及藥師對藥物交互作用的重視.

## 病史

病人為一 80 歲女性,最初主訴為上腹脹痛兩週,病人在過去並無全身系統方面的疾病,大約在兩週前開始覺得上腹疼痛及食慾不振,最初被帶至附近診所求診,在症狀治療未見起色之情形下轉至本院;88 年 4 月 21 日經門診收住院做進一步檢查;住院隔天安排的上消化道內視鏡檢查發現,病人有多處胃潰瘍,而腹部超音波顯示多發性肝腫瘤合併雙側肝管略擴大,強烈懷疑轉移惡性腫瘤;4 月 27 日下消化道攝影未見到任何病灶;腹部電腦斷層掃描顯示雙側肝葉多發性腫瘤但同樣並未發現其他任何可疑原發病灶;因病人拒絕進一步切片檢查,因此給予葡萄糖輸液及口服藥物改善其腸胃道之症狀.

## 實驗室檢查:

總膽黃素(T-bilirubin):2.99mg/dl,直接膽黃素(D-bilirubin):1.32mg/dl, 鹼性磷酸酶(Alk-P):2469 U/L,丙氨酸轉氨酶(ALT):164 U/L,天門冬氨酸轉氨酶(AST):55 U/L,

GGT:645 U/L,總膽固醇(T-cholesterol):121mg/dl,三酸甘油脂(triglyceride):81mg/dl,白血球(WBC):10350/ul,中性球(neutrophil):82.4%,血紅素(Hb):12.0,血小板(platelet):178000/ul.

癌症指數: CEA:3305ng/ml, CA-125:31.5 U/ml, CA-199:75542 U/ml.

約一週後(4月29日),病人抱怨突發性胸痛,時間約持續二十分鐘,經追蹤其心電圖顯示心肌缺氧(倒置之T波)及QT間隔延長之現象(QTc: 470 毫秒)(圖一),而反覆追蹤其心臟酵素並無升高之現象,當時的診斷為不穩定型心絞痛(unstable angina),在住院醫師給予口服硝酸鹽之處方後,臨床上有明顯症狀改善,但當時並未注意到QT間隔延長亦可能部分由藥物造成;5月3日上午9點病人突然發生休克及停止呼吸,當時在病房馬上給予急救及氣管內插管,血壓為80/57,心電圖監視器顯示為Torsades de pointes(圖二),但隨後自行恢復至竇性節律,病人接著被轉至加護病房內治療,在加護病房內生命徵象已恢復穩定,且可與之溝通,經照會神經內科及神經學檢查,發現並無神經方面症狀(neuropathy),因此排除中風之可能;追蹤其心電圖發現(圖三),QTc間隔已延長至530 毫秒,但並未發現任何導極有ST上升的現象,反覆檢查其心臟酵素顯示並未大於標準值上限之兩倍,因此也把心肌梗塞(myocardial infarction)的可能性排除;初步之診斷為心律不整合併呼吸衰竭及心因性休克,病人在接受硫酸鎂(magnesium sulfate)靜注治療後雖暫時穩定,未再見到心律不整復發,但隨後不幸因敗血症合併多器官衰竭(multiple systemic organ failure)病逝於本院.

## 討論

### 一. Cisapride 藥理特性:

Cisapride 為一口服之 serotonin 受體拮抗劑<sup>12</sup>;商品名:平昔賜(嬌生),興腸(信東),胃力壯(順生);FDA 於 1993 年 7 月 29 日核准上市,其結構式似 Metoclopramide 及 Procinamide,但無麻醉及抗心律不整之作用,可刺激節後神經原之乙醯膽鹼(acetylcholine)分泌而刺激腸胃道蠕動(包括結腸),增加下食道括約肌壓力,及促進食道排酸能力;對某些輕度到中度之返流性食道炎(比如夜間心口灼熱之患者)有效果,治療時間可至八週,但有些病人會對其產生耐受性;一些研究報告指出其與 Metoclopramide 同樣對延遲胃排空之疾患有幫助,但因不具抑多巴胺受體之活性,因此不會有像 Metoclopramide 止吐或鎮靜之作用<sup>11</sup>.

口服後 30 至 60 分鐘開始作用,經肝臟代謝,停藥後需 7 至 10 小時才能經腎臟及糞便完全排除.

在母鼠身上使用大於 40 毫克/公斤會延長出血時間,但並不具致畸性,人類使用之研究尚未有充分報告,但 FDA 列為懷孕危險性為 C 級.(即危險性不能被排除)

### 二.劑量及給法:

成人初始劑量為 10 毫克,一天服用四次,有些人需加雙倍劑量才有反應,一般在飯前 15 分服用,若有肝腎功能異常應減量,且依治療效果及副作用增減劑量.

### 三.中毒之處理:

第一個步驟當然是先停藥;其次,是對於大量服用後不久的病患給予洗胃或活性炭,一般而言,Cisapride 並無特殊解毒劑,因此支持性治療以維持生命徵相是相對重要的.

### 四.心臟血管毒性:

#### (一)心律不整的機轉

常見的機轉有三,一般在左右心房皆可見控制收縮作用之第四型 serotonin 接受體(5-HT<sub>4</sub> receptor),Cisapride 本身為其促進劑,因此可經由刺激此受體而增加心臟速率,因而引起心律不整<sup>6</sup>;心房震顫本身也可能經此路徑產生,至於抑制此受體可否降低心律不整則尚未證實;其次,因其結構似 Procainamide (Ia 的抗心律不整藥),故有可能同樣增加早期之後去極化(early afterdepolarization),因而引起誘發活性(trigger activity)之增加;最後一點,Cisapride 本身會抑制一或多種心臟鉀離子孔道,主為促進 HERG(ether-a-go-go-related gene)孔道之電流衰減速率,對 Kv1.5 孔道也有抑制的效果,但較輕微,而且其對 HERG 接受體之附著活性與另一抗心律不整藥 Dofetilide(class III)相當.

#### (二)心血管副作用及症狀

因本身為 5-HT<sub>4</sub> 受體之促進劑,因此會經加強此受體在心臟的作用而增加心跳速率,然而心悸(偶合併胸痛)只見於小於 1%之病人.

引起之心律不整以竇性心博過速最常見;QT 間隔延長合併房室傳導阻滯也有過報導;回顧文獻顯示,Cisapride 中毒之情形,雖曾在未有心臟疾病的病人身上發生,但大多往往由於多種藥物間之交互作用(均經肝臟 cytochrome P450 3A4 酵素代謝),或因病人體重過輕,而引起因 Cisapride 血中濃度過高,導致致死性心率不整;然而在某些案例中並不見可疑之藥物共用,經研究發現,在電解質不平衡:如低血鈣,低血鎂,低血鉀,及心肌缺氧,鬱血性心衰竭,腎衰竭,慢性阻塞肺病,多器官衰竭,末期癌症等之病人亦需小心使用此類藥物.

建議劑量不應在 0.8 毫克/公斤/天之上,特別是新生兒,因其肝腎功能尚未成熟,因此需小心過量而中毒<sup>5</sup>.

極少數的病人有高血壓之副作用<sup>11</sup>.

### 五.藥物交互作用:

#### (一)經肝臟 cytochrome P450 3A 共同代謝路徑

Cisapride 本身為 cytochrome P450 3A 之受質(substrate),亦即經此酵素代謝而無抑制或促進之作用;若與一或多種此酵素之抑制劑共用,則有可能增加 Cisapride 之血中代謝物濃度,甚至引起心律不整<sup>1</sup>;3A 族為人類 cytochrome P450 酵素中含最多之成分(占 30%),所見之抑制劑也最多,而其受質也不只 Cisapride 一種(但

不是每一種受質之血中濃度過高皆引起心律不整),以下為其他常見之受質:

### 1. 不具鎮靜作用之抗組織胺類(nonsedative antihistamines)

常見為 Terfenadine 及 Astemizole,前者為一 prodrug,其具活性之代謝物為 Fexofenadine 又稱為 Allergra,其本身具心臟毒性,一旦此類藥物與酵素抑制劑-例如抗黴菌制劑或大環內酯類(Macrolide)抗生素共用,則有可能引起心律不整;而此種心律不整亦為 QT 間隔延長所引起,此類藥物中唯一例外為 Loratadine,本身並不經此路徑代謝.

### 2.鈣離子阻斷劑(calcium channel blocker)

如屬於 DHP (dihydropyridine)之 Diltiazem, Verapamil 及 non-DHP 之 Felodipine, Isradipine, Nifedipine 等也經此路徑代謝

### 3.威而剛(Sildenafil, Viagra)

1998 年 7 月美國心臟學院(American Colledge of Cardiology,ACC)主席金恩博士要求其技術及應用行政部門(Technology and Practice Executive Committee, TPEC)寫一篇有關威而剛對於心臟病人臨床使用上應注意事項的文章,這一篇 1999 年 1 月刊於 JACC 上之文章<sup>8</sup>提到:此藥物經 3A4 及 2C9 兩種肝臟 cytochrome P450 酵素代謝,就 3A4 而言若與其抑制劑共用(例如 Cimetidine, Erythromycin 等),需改由 25 毫克開始使用(而不是 100 毫克),以防因過量而引起低血壓等副作用;至於 2C9,雖 Coumadin(S form)及 Tolbutamide 均經此路徑代謝但與威而剛共用之下,尚未有引起其代謝物增減之直接證據.

### 4.Statin 類的降血脂藥如 Lovastatin, Simvastatin, Atovastatin, Cerivastatin 等

### 5.抗癲癇藥包括 Carbamazepine, Valproic acid 等

其他尚有 Tacrolimus, Cyclosporine, Erythromycin, Lidocaine, Midazolam, Tamoxifen, Quinidine, Testosterone..等等.

至於抑制劑則包括:

### 1.抗黴菌藥(anti-fungal drugs)

比如 Ketoconazole, Itraconazole, Fluconazole 等;然而其抑制之效果與劑量有關,曾有報導指出 Fluconazole 200 毫克加上 Terfenadine 並不會引起 QT 間隔延長<sup>1</sup>.

### 2.大環內酯類(Macrolide)抗生素

包括 Erythromycin, Clarithromycin 等;而 Azithromycin 本身並不會抑制 cytochrome P450,因此為一例外.

### 3. 三環抗憂鬱劑(TCA)

只有其中具 SSRI(selective serotonin reuptake inhibitor)特性之製劑才會抑制

cytochrome P450,其抑制之強度較一般抗黴菌藥來的輕微,約少 28 至 775 倍左右,其中 Paroxetine, Venlafaxine 相對較安全,至於 Fexofenadine, Loratadine 則尚未有心律不整之報告;而作用強度方面:Nefazodone 大於 Fluvoxamine,而 Norfluoxetine 大於 Fluoxetine, Fluoxetine 又大於 Setraline.

#### 4.蛋白酶抑制劑(protease inhibitor)

包括 Ritonavir, Indinavir, Saquinavir, Nelfinavir 等.

#### 5. 鈣離子阻斷劑(calcium channel blocker):

##### (1) T 通道之鈣離子阻斷劑(T-channel).

目前只有 Mibefradil(Posicor),一種號稱不會減低心臟收縮力之鈣離子阻斷劑;目前已用於臨床上心絞痛,高血壓及心衰竭之治療;1997 年 9 月發表的 JNC- 6 準則中提到與 Terfenadine, Astemizole, Cisapride 等三種藥物其中一種共用時,會增加其心律不整的機會<sup>7</sup>,需小心使用.

##### (2) DHP (dihydropyridine)之 Diltiazem.

其他包括 Cimetidine 以及葡萄汁等,也需盡量避免與經肝臟代謝之藥物(如上述)共服.

##### (二)與同樣引起 QT 間隔延長之藥物共用

若兩種同樣會引起 QT 間隔延長之藥物共用,則引起心律不整之機會也大為增加,這些藥物包括:抗心律不整藥物 (Ia 及 III 族)如 Quinidine, Disopyramide, Amiodarone, Sotalol;三環抗憂鬱劑.(TCA); Phenothiazines;紅黴素 (Erythromycin);不具鎮靜作用之抗組織胺類(見前述.);Prenylamine; Probucol(降血脂藥之一種,經由增加非接受器處理的脂肪排出而作用); Bepridil 等.

因此,總而言之,引起 QT 間隔延長的可能性有三種:

第一,是兩種同樣會引起 QT 間隔延長之藥物共用;第二,是一種引起 QT 間隔延長之藥物與一或多種引起其代謝障礙之藥物或食物共用,(其強度當然要夠),例如紅黴素本身具延長 QT 間隔之特性,一旦與同樣經肝代謝之受質或抑制劑共用而引起紅黴素血中濃度之增加,則亦會引起心律不整;第三點,也是最容易被忽略的一點,就是雖然單一使用延長 QT 間隔之藥物,但病人本身有電解質不平衡:如低血鈣,低血鎂,低血鉀,及心肌缺氧,鬱血性心衰竭,腎衰竭,慢性阻塞肺病,多器官衰竭,末期癌症等,也會增加心律不整的可能性.

#### 六.Torsade de pointes(TDP):

##### (一)機轉

因 QT 間隔的延長,而引起早期後去極化(early afterdepolarization)機會增加,進而提高刺激活性 (trigger activity),最後引起心室博動過速,此即 Torsade de pointes

之成因<sup>9</sup>,雖然迴轉(reentry)也曾被建議是某些 TDP 的形成機轉,但大多數人還是贊成前者的理論<sup>9,10</sup>.

## (二)治療<sup>10</sup>

針對血壓不穩定的病人應馬上予以電擊治療,若為 Ia 族抗心律不整藥物引起之心律不整,則往往需重複電擊才有效果;此外,需停用任何可能導致 QT 間隔延長之藥物,並抽血測血中濃度,同時用連續心電圖監視數日,直至 QT 間隔回復正常為止.處理原發的疾病,如低血鈣,低血鎂,低血鉀,及心肌缺氧,鬱血性心衰竭,腎衰竭,慢性阻塞肺病等也是需要注意的,因為很容易被忽略.至於針劑方面,可以先給予氯化鎂或硫酸鎂 1 至 2 克 5 分鐘內靜注,然後 1 至 2 克/小時持續靜注 4 到 6 小時<sup>4</sup>.若靜注氯化鎂或硫酸鎂失敗,可嘗試 Isoproterenol,增加其心跳速率以縮短 QT 間隔;或者使用心房或心室之過度驅使性節律(overdrive pacing)治療.

回顧本病例,因為開始住院後誤用了使 Cisapride 血中濃度增加的處方-即其抑制劑之一的 Cimetidine,造成 QT 間隔延長,又病人原來共存之疾病,包括心肌缺氧,末期癌症等亦有可能同樣造成 QT 間隔延長,兩者共存下,最後引起致死性的心律不整;臨床上類似的情形很容易被醫師所忽略,甚至因而造成不可逆的嚴重後果;為了減少類似的病例再次發生,因此我們特別提出此一個案,希望大家共同警惕.

## 參考文獻

- 1.Melanie Johns Cupp,Timothy S.Tracy. Cytochrome P450: New Nomenclature and Clinical Implications. American Family Physcine,Jan 1,1998;vol 57:1,107-16.
- 2.Antoine Bedu,Jean Marc Lupoglazoff,Christophe Faure,et al. Cisapride high dosage and long QT interval. J.Pediatrics.1997;130,1,164-6.
- 3.Carl J.Pepine, FDA strengthens warning for heartburn medication,Cardiovascular Pharmacology,aug 1998.
- 4.Dan Tzivoni,Andre Keren,Amos M. Cohen,et al. Magnesium Therapy for Torsade de Pointes,American J cardiology, 1984;53:528-530.
- 5.Marcia L.Buck, The Cytochrome P450 Enzyme System and Its Effect on Drug Metabolism, Pediatric Pharmacotherapy,3(5),1997.
- 6.Kaumann AJ, Do human atrial 5-HT4 receptors mediate arrhythmias? Trends Pharmacol Sci 1994 Dec;15(12):451-5.
- 7.Lawrence Agodoa,Phyllis A.August,George L.Bakris,et al. The sixth report of the joint national committee on prevention,detection,evaluation,and treatment of high blood pressure. NIH publication,no.98-4080. Nov 1997.
- 8.Melvin D.Cheitlin,Adolph M.Hutter,Ralph G.Brindis,et al. Use of

- Sildenafil(Viagra) in Patients With Cardiovascular Disease. The ACC/AHA Expert Consensus Document. J Am Coll Cardiol 1999;33:273-82.
- 9.F.I.Marcus, Lionel H.Opie , Antiarrhythmic Agents. In: Lionel H.Opie. Drugs for the Heart.4th ed.W.B.Saunders Com.1997.p233-236.
- 10.Torsade de Pointes and Polymorphic Ventricular Tachycardia. In: Mary Boundreau Conover. Understanding Electrocardiography.7th ed. Mosby-Year Book,Inc. 1996.p216-231.
- 11.Miscellaneous GI Drugs. In: Gerald K.Mc.Evoy,Olin H.Welsh Jr,Donald R Dewey, et al. Drug information. AHFS,1998,p2423-2426.
- 12.New Evaluation. In: John J Ambre,Donald R Bennett,Joseph W Cranston,et al. Drug Evaluations Annual. American Medicine Association.1995. chapt 42.p955.

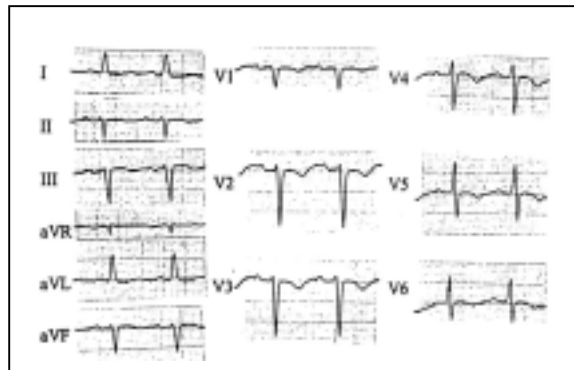
## **Cisapride intoxication: A Clinical Case Report and Analysis**

Yueh-Chung Chen, Chun-Hsiung Wang  
Cardiovascular Division, Department of Internal Medicine,  
Taipei Jen-Ai Municipal Hospital

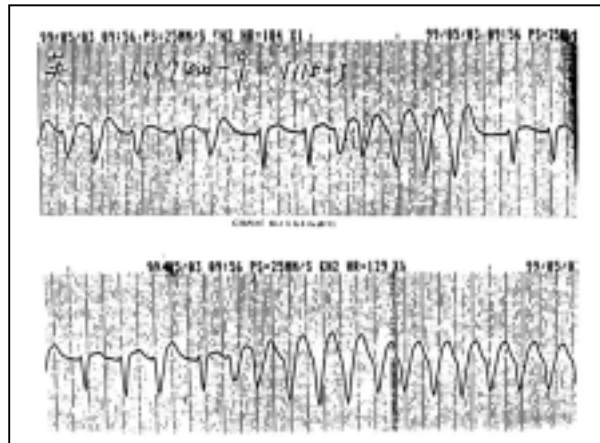
Cisapride is a prokinetics agent which is usually used in treating poor GI motility and reflux esophagitis.From 1993 to 1998,there were 38 reports of deaths due to this drug in the United States. Although FDA had not directly linked reported deaths to the drug, strengthens warning for such heartburn medication still repeated recently. According to the FDA,these actions were prompted by reports of serious adverse reactions, such as heart rhythm disorder and death, associated mostly with the use of the drug in people who were taking certain medication which inhibit cytochrome P450 3A4 enzyme, such drugs include some antibiotics, antidepressants, antifungals, protease inhibitors,etc. Some reported cases were co-existed with certain underlying diseases instead of these combination medication mentioned above.So, strengthened warning also contraindicate the drug's use in patients with disorder such as electrolyte imbalance (hypokalemia,hypocalcemia,hypomagnesia),congestive heart failure, myocardial ischemia,multiple organ failure,renal failure,chronic obstructive pulmonary disease and advanced cancer.The old lady in this article was admitted due to poor appetite and epigastragia. She was diagnosed to have liver metastatic tumors after series of examination. Cisapride 5mg tid and Tagamet 800mg hs were prescribed to treat gastric ulcerations and poor GI motility after admission. 10 days later,she suffered from shock of unknown cause with respiratory failure.Bedside ECG monitor



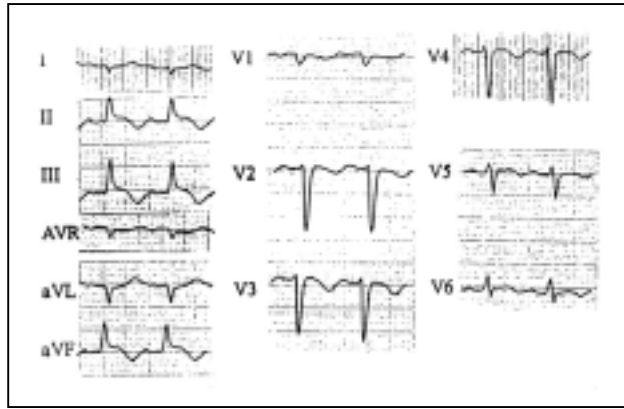
record revealed TDP change. Cisapride induced arrhythmia and cardigenic shock was impressed. Underlying disorders of this patient such as myocardial ischemia and advanced cancer may also contributed. In Taiwan, reports of adversed drugs intereaction are increasing day after day. The specific medication habbits and rules of health insurance are thought to be the causes. The purpose we review this case and analyze the possible cause is to emphasize the serious drugs intereaction that we may neglect.



圖一、4月29日心電圖(QTc:470ms)



圖二、病人於急救時顯示之心律不整  
(Torsades de pointes)



圖三:5月3日心電圖(QTc:530ms)