

疑似 Clozapine 合併 Fluvoxamine 引發靜脈栓塞不良反應案例報告

臺北市立聯合醫院松德院區藥劑科許馨丰藥師

壹、前言

靜脈栓塞症 (venous thromboembolism, VTE) 是一種疾病，會出現兩種臨床表現：深部靜脈栓塞 (deep venous thrombosis, DVT) 及肺栓塞 (pulmonary embolism, PE)。深部靜脈栓塞是指深部靜脈受到血栓所阻，導致血液回流不良，造成整個肢體腫脹情況。一般西方人罹患的機率較東方人高，且隨著年齡增加而提高，¹ 可能的原因包括血液回流速度變慢、凝血功能改變或血管內壁受到傷害。如果造成阻塞的血栓脫落而隨血液回流心臟，可能造成肺動脈栓塞等嚴重併發症；而如果血塊較大，更可能阻塞整條肺動脈，引起急性心肺衰竭而死亡。通常深部靜脈栓塞較常發生在下肢部位，而引起肺動脈栓塞的血栓，百分之九十以上也都是由下肢的深部靜脈而來。病人典型的症狀是單側下肢腫脹，進一步出現疼痛感，患側會有溫熱及觸痛感。有文獻指出大約有50%深層靜脈栓塞的病人會併發肺動脈栓塞，² 因此病人如有呼吸困難、胸悶、胸痛等症狀要特別注意。³

Clozapine 為第二代的 dibenzapine 類抗精神病藥物，常見的副作用有嗜睡、頭暈、唾液過多，或口乾、便秘、顫抖、姿態性低血壓、體重增加、顆粒性白血球減少等，而心肌炎和靜脈栓塞則是少見，但會致死的嚴重副作用。有文獻指出，clozapine 可能會增加栓塞的風險，⁴ 而靜脈栓塞較容易發生在剛開始使用 clozapine 的前三個月，⁵ 所以在使用抗精神病藥物的初期，應該要注意其是否有發展成深層靜脈栓塞的可能性。

貳、案例報告

這位 55 歲女性，約於 19 歲時發病，當時出現自語自笑、夜眠差、四處遊蕩、被害感及情緒起伏大等症狀。於 2003 年 2 月 14 日因精神病症狀接受住院治療，診斷為精神分裂症。個案自我照顧能力退化、自我界限不明，無病識感，口慾強。無腦部意外病史，無暴力或自殺病史。生病自今，皆長期住院治療。

2007 年 4 月 15 日中午 12：30 左右，個案突然躺在中庭不斷地抖動約 30 秒。當時臉色蒼白、嘴唇發紫，對外界叫喚無任何反應。醫療人員進行生理徵象檢查：BP 120/78 mmHg，BT 35⁷，PR 88~92 次/分，RR 22 次/分，對叫喚仍無反應，四肢溫暖。12：55 再探視，個案可自行翻身，對叫喚已有反應，但眼神具敵意，醫囑暫停使用clozapine 100mg 半粒。4 月 16 日經醫師評估，由於個案有疑似癲癇 (seizure) 發作，故將每日clozapine劑量由 300mg/d調降為 250mg/d，並加上clonopam 2mg/d。

4 月 20 日上午例行生理徵象檢查，BP 70/40 mmHg，BT 36⁸，PR 88 次/分，RR 20 次/分，呈現低血壓狀況；十分鐘後再檢查，BP 70/38 mmHg，血壓仍偏低；個案意識清楚，但表示頭暈腳麻；醫師指示 N/S 1bot IVD，並暫停 clonopam 1mg/HS；一小時後再確認，BP 100/64 mmHg，精神顯倦怠。

4 月 22 日上午 9：50 左右，個案欲如廁時，忽軟倒跌坐門口，無力起身，指著心臟處，哭泣表示疼痛。當時個案步態欠穩，身體微傾斜，須人力半協助。生理徵象：BP 130/90 mmHg，HR 96 次/分。晚間予檢查身體時，發現左膝有微瘀血及水腫，按壓時表示會痛，予疼痛噴劑。

4 月 23 日上午，觀其步態欠穩，跛行，左腳水腫 (+)，抽 CBC、生化，進行檢驗檢查，

並停用 clonopam、propranolol。

4月24日，步態仍欠穩，呈跛行樣，檢查左腿腫脹明顯，腳掌至小腿處水腫+~++，左膝有6×6 cm²瘀青，個案表示疼痛。予acetaminophen 1# p.o，BP 120/80 mmHg。

4月25日，個案精神倦怠，步態欠穩且跛行，醫師診視後予調整藥物，將 clozapine 劑量由 250mg/d 調降為 150mg/d。由於個案跛行情形嚴重，同家屬辦理外醫檢查。家屬表示外醫檢查尚未發現異常，待下次（4/27）複診續檢查。

4月27日轉歲醫學中心，診斷為左側股靜脈栓塞延伸至上方腸靜脈（**left femoral vein thrombosis extend upward to the left iliac vein**）；建議後續需觀察是否仍有瘀血情形。並予以 warfarin 0.5#QD，streptokinase 1#TID。

5月9日外醫複診，醫囑 warfarin 0.5 #QD 改為 1/4 #QD，並調降 lamotrigine 及 clozapine 劑量。5月14日個案活動量少，多躺床，醫囑續降藥物劑量，腳部水腫有明顯減小及改善。

5月28日由於個案精神症狀干擾明顯，情緒起伏，醫囑重整 clozapine 調增 25mg，觀其腳部水腫已減，疼痛感亦減。

然隨個案精神症狀影響，clozapine 亦隨之增量，增加至 300mg/d，考量對個案生理之影響，另加上第一代抗精神病藥物 sulpiride，輔以改善精神症狀。其 warfarin 1/4 #QD，streptokinase 1#TID 持續使用至 9 月。

參、病例討論

1990 年代 clozapine 於美國上市，美國精神醫學會（American Psychiatric Association, APA）

建議將此藥應用在對其他抗精神病藥物反應不佳的難治型精神分裂症 (refractory schizophrenia)。由於 clozapine 有造成顆粒性白血球減少 (agranulocytosis) 的副作用，故須定期監測患者白血球數 (white blood cell counts)，其他可能造成的嚴重副作用如癲癇、心肌炎、姿勢性低血壓、惡性抗精神病症候群、代謝性症候群等。而靜脈栓塞症狀，也陸續出現於 clozapine 使用者之案例報告。

當評估病人主線用藥和靜脈栓塞的關係結果顯示，文獻提出clozapine會引起深部靜脈栓塞，機率約為 0.038 %；⁶而lamotrigine及fluvoxamine則無相關文獻報告。

近 10 年來，靜脈栓塞的症狀發生在使用精神科藥物個案，持續被研究並被提出。Hyers TM 在 1999 年提出，每年在南美洲和歐洲約有 1/1000 的人會罹患靜脈栓塞，¹而根據Hagg & Soderstorm於Lancet所提出研究報告指出，在 1989 至 2000 年的 11 年間，計有 6 例肺栓塞及 6 例血管栓塞於使用clozapine治療期間被診斷出來。²統計發現，1993-1999 年間，針對 103,000 位發生DVT的住院病人所做之研究，其中服用clozapine者有 13,081 人 (約 12.7%)，其他類型精神科藥物有 59,637 人 (約 57.9%)，未使用精神科藥物者有 30,282 人 (約 29.4%)。服用 clozapine者有 5 例發生DVT (0.038%)，其他類精神科藥物有 17 例發生DVT (0.029%)，未使用精神科藥物者則有 8 例DVT (0.026%)。⁶美國藥物食品管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 於 1990 至 1999 年間，受理 99 例疑似因clozapine造成深部靜脈栓塞案例，其中 39 例具客觀證據。此 39 例個案平均年齡為 38 歲，clozapine平均日劑量為 400mg/d，平均發生深部靜脈栓塞症狀為藥物治療期初三個月間。⁷

一般發生靜脈栓塞的危險因子包含：年齡、肥胖、造成凝血功能異常的疾病、手術、長

期臥床少動、靜脈栓塞病史、藥物的使用等。⁸ 以本個案為例，分析其靜脈栓塞危險因子，患者為 55 歲中年女性，其身體質量指數(BMI)為 27(74kg/1.63²m)，屬於輕度肥胖範圍，體重增加為clozapine的副作用之一；而由於精神負性症狀的影響，患者臥床時間較常人為長，另clozapine有造成患者鎮靜之副作用，患者因此更不願意活動，使得所以此患者符合危險因子中的其中三項（年齡、肥胖、長期臥床少動），可作為其罹患此症狀的重要依據。

而以藥物而言，個案於 2003 年至今，clozapine始終為其主線用藥，劑量曾高至 550mg/d。Clozapine可能造成鎮靜作用及體重增加，因而增加血栓性栓塞症的危險性。由於 2006 年病人持續受症狀干擾，故醫師於 2007 年 3 月 6 日加入 fluvoxamine 50mg/d。根據研究指出，fluvoxamine會抑制clozapine代謝，提高clozapine血中濃度 5~10 倍。⁹故於臨床上，醫師常藉由此作用，來增加clozapine血中濃度，而毋需提高clozapine劑量。但由於提高濃度範圍頗大，常建議先調降clozapine劑量，以觀察患者濃度變化，再酌以劑量增減。而此個案在藥物調整過程，未調降其clozapine劑量，是否因此造成其血中濃度波動變化，由於無法檢測clozapine血中濃度變化，但仍值得關切。

除此之外，血清素 (serotonin, 5-HT) 對於血液凝集功能亦扮演極重要之角色。¹⁰共有超過 15 種不同的血清素接受體，其中 5-HT_{2A}接受體被認為與血小板凝集作用最為相關。大部分精神科治療藥物皆作用於 5-HT接受體，¹¹而第二代抗精神病藥物與第一代抗精神病藥物比較，對於 5-HT_{2A}接受體約有十倍親和力。¹²

抗磷脂抗體 (antiphospholipid antibodies, APLs) 是活化凝集功能的一種抗體。一般認為抗磷脂症候群導致孕婦血栓併發症，這種症狀的發生是由於自身產生抗體對抗磷脂，致使動靜

脈栓塞，產生下肢深部靜脈栓塞，或是動脈中風。而部分藥物亦會產生抗磷脂抗體，如 propranolol, phenytoin, hydralazine, quinidine, quinine, ethosuximide, amoxicillin, chlorothiazide, oral contraceptives, procainamide, 及 phenothiazines等。^{12, 13} 而此個案長期皆有使用propranolol 以緩解其精神科藥物造成之靜坐不能副作用。

治療深部靜脈栓塞的急性期，可以用靜脈注射抗凝血劑治療，如果血塊阻塞嚴重甚至出現肺栓塞等現象，可考慮使用效果更強的血栓溶解劑治療。大部分患者一星期內可以改善，之後一般會再使用3-6個月的口服抗凝血劑治療，使症狀改善。

肆、結論

雖然clozapine造成靜脈血栓栓塞發生率極低，國外過去也多以案例報告被提出，但隨著陸續有案例被發表，使得此不良反應逐漸被重視。而clozapine目前被廣於使用於精神分裂症患者，所造成的不良反應應為醫療人員所注意，尤其於藥物治療期間，需嚴密監控包含血液檢驗、患者用藥後反應等，如有任何異常反應，需立即進行觀察及治療，以確保患者用藥安全。

伍、用藥記錄

藥名/日期	96.1/30-3/5	3/6-3/20	3/21-3/29	3/30-4/10	4/11-4/15	4/16-4/17	4/18-4/22	4/23-4/25
Clozapine 100mg	1#QD 0.5#QN/QPM 2#HS	v	0.5#BID 2#HS	0.5#BID 1.5#HS	0.5#BID 2#HS	v	0.5#BID 1.5#HS	v
Propranolol 40mg	0.5#BIDHS	v	v	v	v	v	v	x
Lamotrigine 50mg	1#HS	1#QDHS	v	v	v	v	v	v
Clonopam 2mg	1#BIDHS	1#QDHS	0.5#QDHS	x	x	0.5#QDHS	v	x
Fluvoxamine 50mg		1#HS	v	v	v	v	v	v
Propranolol 10mg								1#BIDHS
藥名/日期	4/26-4/30	5/1-5/10	5/11-5/27	5/28-5/31	6/1-6/11	6/12-7/19	7/20-7/23	7/24-
Clozapine 100mg	1.5#HS	v	v	v	v	2#HS	1#QD 2#HS	v
Lamotrigine 50mg	1#QDHS	v	1#HS	v	v	v	v	v
Fluvoxamine 50mg	1#HS	v	v	v	v	v	v	v
Propranolol 10mg	1#BIDHS	x						
Clozapine 25mg	1#BID	v	1#QD	1#BID	1#TID	v	v	v
Sulpiride 200mg								1#QDHS

陸、檢驗報告

檢驗項目	參考值	檢驗值				
CBC routine		96.2/15	3/15	4/12	4/23	5/14
W.B.C	5000~9000 /ul	6560	6980	7490	10480 ↑	5790
R.B.C	400~500 *10 ⁴ /ul	398	375	394	344 ↓	375
Hb.	12~16 g/dl	13.2	12.5	13.4	11.5 ↓	12.6
Ht	35~48 %	38.4	36.3	38.5	33.2 ↓	36.8
M.C.V.	80~95 fl	96.5 ↑	96.3 ↑	97.7 ↑	96.5 ↑	98.1 ↑
M.C.H.	27~32 pg	33.2 ↑	33.3 ↑	34 ↑	33.4 ↑	33.6 ↑
M.C.H.C	32~36 g/dl	34.4	34.4	34.8	34.6	34.2
Platelt	150~450 *10 ³ /ul	241	297	273	203	341
W.B.C DC.						
Seg	43~64 %	61.5			72.7 ↑	
Lym	27~47 %	30.3			16 ↓	
Mono	3~9 %	5.2			8.4	
Eos	0~6 %	2.1			2.2	
Baso	0~1 %	0.9			0.7	

檢驗項目	參考值	檢驗值		
生化檢驗		96.2/15	4/23	5/14
Na.	135~148 mEq/L	145	147	
K	3.500~5.300 mEq/L	4.28	2.97 ↓	
Cl.	98~108 mEq/L	108	108	
Ca	8.400~10.700 mEq/L	9.3	8.9	
GOT(AST)	5~37 U/L	23	14	16
GPT(ALT)	8~56 U/L	45	19	17
TG	50~150 mg%	165		134
Chol	140~230 mg/dl	218		243
BUN	5~21 mg%	14	6	
Creatinine	0.500~1.400 mg%	1	1	

柒、參考文獻

1. Thomas M Hyers. Venous Thromboembolism. Am J Resir Crit Care Med
1999;Vol.159,p1-14.
2. Hagg S, Spigset O, Soderstrom TG. Association of venous thromboembolism and clozapine . The
Lancet 2000;Vol.355, April 1.
3. Schwarz T, Schmidt B, Höhlein U, Beyer J, Schröder HE, Schellong SM. Eligibility for home
treatment of deep vein thrombosis:prospective study. BMJ 2001 May; 19;322(7296):1212-3.
4. Anil AE, Ozkan B, Ulusahin A. Venous thromboembolism and clozapine:an association
unresolved. General Hospital Psychiatry 2003;25:59-60.
5. Matsumoto M, Konno T, Tamba K, Abe T, Kato S, Kajii E. Two cases of deep vein thrombosis
associated with antipsychotic drug use. Psychiatry and Clinical Neurosciences 2004;58:450-451.

6. Wolstein J, Grohmann R, R  ther E, Hippus H. Antipsychotic drugs and venous thromboembolism. *The Lancet* 2000 Jul 15;356(9225):252.
7. Knudson JF, Kortepeter C, Dubitsky GM, Ahmad SR, Chen M. Antipsychotic drugs and venous thromboembolism [letter]. *The Lancet* 2000;356: 252-3.
8. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Circulation* 2003;107:I9-I16.
9. Koponen HJ, Leinonen E, Lepola U. Fluvoxamine increases the clozapine serum levels significantly. *European Neuropsychopharmacology* 1996;6:69-71.
10. Galan AM, Lopez-Vilchez I, Diaz-Ricart M, Navalon F, Gomez E, Gasto C, Escolar G. Serotonergic mechanisms enhance platelet-mediated thrombogenicity. *Thromb Haemost* 2009; 102: 511–519.
11. Roth BL, Willins DL, Kristiansen K, Kroeze WK. 5-Hydroxytryptamine₂-family receptors (5-hydroxytryptamine_{2A}, 5-hydroxytryptamine_{2B}, 5-hydroxytryptamine_{2C}): where structure meets function. *Pharmacol Ther* 1998; 79:231-57.
12. Paciullo CA. Evaluating the association between clozapine and venous thromboembolism. *Am J Health-Syst Pharm* 2008 Oct 1;65(19):1825-9.
13. Cervera R, Asherson RA. Clinical and epidemiological aspects in the antiphospholipid syndrome. *Immunobiology* 2003; 207(1):5-11.