

# Citalopram 及 escitalopram 與橫紋肌溶解症的風險分析

黃楚涵、黃薇伊、陳文雯

財團法人藥害救濟基金會

## 前言

Citalopram 及 escitalopram 皆為選擇性血清素再回收抑制藥物，臨床主要用於治療憂鬱症。Escitalopram 為 citalopram 之 S- 異構物<sup>1</sup>，兩成分藥物於人體的抗憂鬱作用主要是藉著血清素 (serotonin) 的再回收機制，提高其在腦部神經系統的含量而恢復腦部傳導物質的平衡。衛生福利部核准含 citalopram 成分藥品製劑許可證共 13 張，核准含 escitalopram 成分藥品製劑許可證共 22 張，皆為口服製劑，核准適應症分別為「鬱症之治療及預防復發、恐慌症」及「鬱症之治療及預防復發、恐慌症、社交焦慮症、泛焦慮症及強迫症之治療」<sup>2</sup>。

2017 年 5 月，瑞士 Swissmedic 發布 Dear Health Care Professional (DHCP) · CipraleX® (escitalopram) 及 Seropram® (citalopram) 廠商表示上市後有接獲疑似因服用 escitalopram 及 citalopram 後發生橫紋肌溶解症之案例通報，故將橫紋肌溶解症 (rhabdomyolysis) 加註至藥品仿單的不良反應處<sup>3</sup>。依據衛生福利部藥害救濟審議委員會歷年審查的案例資料顯示，目前尚無因使用 escitalopram 或 citalopram 後，發生橫紋肌溶解症而申請藥害救濟的案例。

## 國內不良反應通報案件分析

經搜尋全國藥物不良反應通報資料庫，統計至 2017 年 6 月 5 日止共接獲 37 件疑似因使用含 citalopram 成分藥品引起不良反應之通報案例。所有通報案件中，男性占 21.6% (8 例)，女性占 78.4% (29 例)，平均年齡為 52.7 ± 18.6 歲 (mean±SD)，年齡範圍介於 24-86.4 歲。Citalopram 成分藥品通報之不良反應後果中，以非嚴重不良反應居多，共 20 例 (54.1%)，導致病人住院或延長病人住院時間者共 9 例，其他嚴重不良反應 (具重要臨床意義之事件) 7 例，無死亡案例，危及生命案例則有 1 例 (為 30 歲女性，使用 propranolol、triazolam、estazolam、citalopram 等藥物，不良反應包括 bradycardia、hypotension、CNS depression，但通報資料不足以致無法評估)，詳如表一。所有通報案件症狀依 MedDRA 分類，其器官系統分佈以 nervous system disorders 為最多 (12 件)，詳如表二。

此外，統計至 2017 年 6 月 5 日止，共接獲 106 件疑似因使用含 escitalopram 成分藥品引起不良反應之通報案例。所有通報案件中，男性占 35.8% (38 例)，女性占 64.2% (68 例)，平均年齡為 51.1 ± 19.0 歲 (mean±SD)，年齡範圍介於 18.2-94 歲。

Escitalopram 成分藥品通報之不良反應後果中，以非嚴重不良反應居多，共 67 例 (63.2%)，導致病人住院或延長病人住院時間者共 19 例，其他嚴重不良反應 (具重要臨床意義之事件) 19 例，無死亡案例，危及生命案例 1 例 (為 70 歲患有高血壓、糖尿病及憂鬱症之女性，疑似因低血鉀  $[K^+ = 2.23 \text{ mEq/L}]$  發生室性心搏過速、EKG 顯示 QT 波延長，就醫予電擊除顫及投予 amiodarone、lidocaine、KCL 等治療，於三日後症狀消除轉普通病房)，詳如表一。所有通報案件症狀依 MedDRA 分類，其器官系統分布以 nervous system disorders 為最多 (54 件)，主要是通報 dizziness (11 件) 及 headache (7 件)，詳如表三。

橫紋肌溶解症 (rhabdomyolysis) 不良反應通報案件共 2 例，為重複通報之同一案例：個案為 50 歲男性，患有躁鬱症並長期服用精神科藥物治療；使用藥品包括 flunitrazepam、sulpiride、trihexyphenidyl、clonazepam、valproate 及 citalopram (citalopram 20 mg

HS 於 100/4/26 開始服用)。100/09/08 因解尿不順處方 Tamlosin SR<sup>®</sup> 使用，隔日發現全身無力痠痛、嗜睡、排尿困難等情形，抽血結果 CPK 為 4,115 IU/L、CK-MB 為 56.9 ng/ml，故安排住院治療，並暫時停用所有平時服用藥物。9/10 患者抽血結果 CPK 為 9,793 IU/L、CK-MB 為 129 ng/ml；9/11 抽血結果 CPK 為 7,696 IU/L；9/13 抽血結果 CPK 為 1,576 IU/L。9/13 將精神科藥物重新加入服用 (除 citalopram 外)，而 9/14 因 poor bladder contraction 開始投與 Harnalidge D<sup>®</sup> (同 tamsulosin 成分)，9/15 抽血結果 CPK 為 444 IU/L、9/17 抽血結果 CPK 為 220 IU/L、9/23 抽血結果 CPK 為 124 IU/L，而之後患者臨床症狀及抽血結果 CPK 及 GOT 數值逐漸回復改善。本案由於 citalopram 為不良反應發生前最後加入使用之抗精神病藥物，而其後加入使用之 tamsulosin 藥品於 rechallenge 後並未再次使 CPK 值升高，故評估 citalopram 與發生 rhabdomyolysis 之相關性為可能。

表一 不良反應通報個案之基本資料及不良反應後果分析

通報個案基本資料及不良反應後果	Citalopram n (%)	Escitalopram n (%)
性別		
男性	8 (21.6)	38 (35.8)
女性	29 (78.4)	68 (64.2)
年齡 (歲)		
平均值 ±SD	52.7 ± 18.6	51.1 ± 19.0
不良反應後果		
危及生命	1 (2.7)	1 (0.9)
導致病人住院或延長病人住院時間	9 (24.3)	19 (17.9)
其他嚴重不良反應 (具重要臨床意義之事件)	7 (18.9)	19 (17.9)
非嚴重不良反應	20 (54.1)	67 (63.2)
總數	37	106

表二 Citalopram 通報案中不良反應症狀 (依 MedDRA 器官系統分類; 症狀以 MedDRA Preferred Term 表示)(n=53)

不良反應症狀	次數	不良反應症狀	次數
<b>Cardiac disorders</b>	<b>2</b>	<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	<b>2</b>
Bradycardia	2	Rhabdomyolysis	2*
<b>Eye disorders</b>	<b>2</b>	<b>Nervous system disorders</b>	<b>12</b>
Angle closure glaucoma	1	Depressed level of consciousness	1
Vision blurred	1	Dizziness	2
<b>Gastrointestinal disorders</b>	<b>6</b>	Extrapyramidal disorder	1
Dry mouth	2	Headache	1
Nausea	2	Hypoaesthesia	1
Vomiting	2	Paraesthesia	1
<b>General disorders and administration site conditions</b>	<b>4</b>	Sedation	2
Chest discomfort	1	Serotonin syndrome	1
Drug effect incomplete	1	Tremor	2
Drug ineffective	1	<b>Psychiatric disorders</b>	<b>4</b>
Malaise	1	Bulimia nervosa	1
<b>Hepatobiliary disorders</b>	<b>1</b>	Delusion	1
Jaundice	1	Depression	1
<b>Immune system disorders</b>	<b>2</b>	Libido increased	1
Hypersensitivity	1	<b>Renal and urinary disorders</b>	<b>1</b>
Urticaria	1	Chromaturia	1
<b>Injury, poisoning and procedural complications</b>	<b>1</b>	<b>Reproductive system and breast disorders</b>	<b>1</b>
Overdose	1	Erectile dysfunction	1
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	<b>4</b>	<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	<b>10</b>
Hyponatraemia	2	Hyperhidrosis	4
Inappropriate antidiuretic hormone secretion	1	Rash	4
Increased appetite	1	Rash pruritic	1
		Skin hyperpigmentation	1
		<b>Vascular disorders</b>	<b>1</b>
		Hypotension	1

\* 重複通報之同一案例。

表三 Escitalopram 通報案中之不良反應症狀 (依 MedDRA 器官系統分類；症狀以 MedDRA Preferred Term 表示) (n=175)

不良反應症狀	次數	不良反應症狀	次數
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	<b>2</b>	<b>Injury, poisoning and procedural complications</b>	<b>2</b>
Pancytopenia	1	Fall	1
Petechiae	1	Overdose	1
<b>Cardiac disorders</b>	<b>4</b>	<b>Investigations</b>	<b>6</b>
Bradycardia	1	Blood pressure increased	1
Palpitations	2	Carbon dioxide abnormal	1
Ventricular tachycardia	1	Electrocardiogram QT prolonged	3
<b>Endocrine disorders</b>	<b>1</b>	Weight increased	1
Inappropriate antidiuretic hormone secretion	1	<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	<b>11</b>
<b>Eye disorders</b>	<b>2</b>	Decreased appetite	2
Vision blurred	2	Hunger	1
<b>Gastrointestinal disorders</b>	<b>21</b>	Hypercalcaemia	1
Abdominal discomfort	1	Hyponatraemia	5
Diarrhoea	5	Inappropriate antidiuretic hormone secretion	2
Dry mouth	1	<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	<b>1</b>
Dyspepsia	1	Muscular weakness	1
Gingival pain	1	<b>Nervous system disorders</b>	<b>54</b>
Mouth swelling	1	Altered state of consciousness	1
Nausea	5	Ataxia	1
Vomiting	6	Bradykinesia	1
<b>General disorders and administration site conditions</b>	<b>16</b>	Cognitive disorder	1
Asthenia	4	Dizziness	11
Chest discomfort	3	Dyskinesia	2
Drug effect incomplete	1	Dystonia	2
Drug ineffective	1	Extrapyramidal disorder	4
Drug interaction	4	Headache	7
Hangover	1	Hypoaesthesia	2
Malaise	1	Loss of consciousness	1
Pyrexia	1	Neuroleptic malignant syndrome	1
<b>Immune system disorders</b>	<b>1</b>	Paraesthesia	1
Hypersensitivity	1	<b>Reproductive system and breast disorders</b>	<b>5</b>
Parkinsonism	2	Restless legs syndrome	2
Progressive supranuclear palsy	1	Sedation	1

( 接續下表 )

不良反應症狀	次數	不良反應症狀	次數
Seizure	1	Erection increased	1
Serotonin syndrome	2	Sexual dysfunction	2
Tardive dyskinesia	1	Vaginal haemorrhage	1
Tremor	5	<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	<b>2</b>
Vision blurred	1	Cough	1
<b>Psychiatric disorders</b>	<b>21</b>	Epistaxis	1
Aggression	2	<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	<b>18</b>
Agitation	1	Alopecia	1
Anxiety	2	Angioedema	1
Delirium	1	Cold sweat	1
Depression	1	Hyperhidrosis	3
Hallucination	1	Pigmentation disorder	1
Hallucination, visual	1	Pruritus	1
Insomnia	5	Pruritus generalised	1
Mania	3	Rash	4
Nightmare	1	Rash erythematous	1
Panic attack	1	Rash pruritic	1
Restlessness	1	Skin hyperpigmentation	1
Sleep disorder	1	Skin swelling	1
<b>Renal and urinary disorders</b>	<b>6</b>	Stevens-Johnson syndrome	1
Dysuria	4	<b>Vascular disorders</b>	<b>2</b>
Enuresis	1	Contusion	1
Haematuria	1	Tongue haemorrhage	1
Ejaculation disorder	1		

### 安全與療效分析

Citalopram 及 escitalopram 皆為選擇性血清素再回收抑制劑之藥物，主要用於憂鬱症之治療；至今除了憂鬱症，也可用於躁鬱症、強迫症、恐慌症等其他精神病之治療<sup>4,5,6</sup>。Citalopram 對於血清素之選擇性高，並不會抑制其他腦部神經傳導物質如多巴胺 (dopamine)、正腎上腺素 (norepinephrine)、組織胺 (histamine H1) 等，相較於其他 SSRI 對於酵素系統亦較

無相關臨床交互作用<sup>7</sup>。Escitalopram 則是 citalopram 之 S 異構物，為活性之異構物而被認為與 citalopram 比起來療效及安全性皆較好<sup>8</sup>。2010 年 Montgomery 發表相關之統合分析，納入 8 份臨床及 1 份非臨床研究，其結果顯示 escitalopram 之總體治療效果比起 citalopram 佳，而嚴重之憂鬱症患者，其臨床效益更為顯著<sup>9</sup>。另有文獻指出，相較於其他抗憂鬱藥物包括 citalopram、fluoxetine、paroxetine、sertraline 等，escitalopram 總體治療效果

較佳<sup>10</sup>。Citalopram 之每日建議劑量為 20~40 mg，而 escitalopram 為 10~20 mg。

關於 citalopram 的安全性，其口乾、噁心及嗜睡為臨床試驗中最常見的不良反應，而有些不良反應如倦怠、出汗等則與其劑量有關。相較於 TCA 抗憂鬱劑，其口乾、便秘及頭暈等抗膽鹼作用及姿勢性低血壓比例明顯較低，使用該藥之病患也較少因副作用而停藥<sup>11</sup>。SSRI 類藥品引起之副作用常見的有體重增加、性功能障礙、血清素症候群（如與其他 MAOI 併用）、自殺傾向等，但研究顯示其程度皆不一致。比起 paroxetine，使用 citalopram 後發生射精異常之比例較低<sup>12</sup>，而比起 fluoxetine 及 sertraline，使用 citalopram 後發生體重增加比例較高<sup>13</sup>。除此之外，美國 FDA 於 2011、2012 年發布警訊告知高劑量之 citalopram 使用與 QT 週期延長有關聯，故 citalopram 之每日使用不可超過 40 mg，而老年族群亦不該超過 20 mg<sup>14,15</sup>，而相關之研究顯示，citalopram 相較於其他 SSRI 抗憂鬱劑發生 QT 週期延長之風險更高<sup>16</sup>。

至於 escitalopram，2009 年 Cipirani 等人發表一篇評論探討 escitalopram 相較於其他抗憂鬱劑之效益風險，顯示 escitalopram 及 citalopram 之耐受性並無明顯差異，常見之不良反應包括焦慮、腹瀉、口乾、低血壓、失眠、噁心等皆無統計學上顯著差異<sup>17</sup>。至於 QT 週期延長之不良反應，escitalopram 相較於 citalopram 較不顯著，但各國針對此發現所採取措施並不一致<sup>18</sup>。

針對本評估報告探討之不良反應橫紋

肌溶解症，目前只有少數之案例報告。最早相關之報告發表於 1997 年，6 位服用 citalopram 過量企圖自殺個案，後發生心電圖異常、癲癇及橫紋肌溶解症<sup>19</sup>。

較近期之案例報告，1 例為 74 歲男性，有冠脈動狀疾病、血脂異常及慢性阻塞性肺病等病史，長期服用 enalapril、alprazolam、simvastatin、NTG 及 aspirin。個案入院兩個月之前開始使用 citalopram 治療憂鬱症，入院三日前開始使用 irinotecan 治療胃腸癌。入院當日個案出現全身虛弱及肌肉壓痛等情形，CPK 為 7,400 U/L，懷疑橫紋肌溶解症而停用所有藥物，CPK 值下降至 5,542 U/L。當再次使用 citalopram，CPK 值升高至 13,529 U/L，myoglobin 為 27,579 mg/mL。再次停用 citalopram 後，CPK 及 myoglobin 值皆於後五日內下降。本篇作者懷疑 irinotecan 及 citalopram 同時使用導致該橫紋肌溶解症之發生，因兩種成分藥物皆使用 CYP3A4 代謝途徑而導致 citalopram 藥物濃度高升<sup>20</sup>。

另外 1 例為患有抑鬱型憂鬱併強迫症之 20 歲男性，使用 escitalopram 之起始劑量為 5 mg/d，慢慢增量至 30 mg/d 才達到穩定狀態。後開始出現雙側四頭肌肌痛及嚴重腹痛，CPK 值高達 1,245 U/L，懷疑為橫紋肌溶解症，故馬上停止使用 escitalopram。個案之疼痛長達約 13 日，CPK 值也慢慢降至正常 143 U/L。個案之後改用 lithium 及 mianserin 治療抑鬱型憂鬱併強迫症<sup>21</sup>。



## 結語與建議

Citalopram 及 escitalopram 成分並無針對橫紋肌溶解症有大規模臨床研究或回顧性文獻，目前只有少數之案例報告。雖如此，美國 FDA 仿單已於上市後經驗處提及此不良反應，而瑞士 Swissmedic 亦於今年 5 月採取相同措施。而經搜尋全國藥物不良反應通報系統資料庫，至 2017 年 6 月 5 日亦有 1 例疑似使用 citalopram 後發生橫紋肌溶解

症之案例。

我國目前雖尚未有相關的藥害救濟申請案例，有鑑於此類罕見不良反應仍可能於個案接受藥物治療的過程中發生，故提醒處方醫師或相關醫事人員及用藥民眾，如因使用 escitalopram 或 citalopram 後，出現疑似橫紋肌溶解症相關的臨床表現，需警覺相關不良反應或有可能與所使用藥物有關聯，宜及早處置以維護用藥安全；倘若因正當使用合法藥物導致藥害，可申請藥害救濟。

## 致謝

本會承接衛生福利部「藥害救濟業務及藥害救濟金管理」計畫，並接受食品藥物管理署指導，謹此致謝。

### 參考文獻：

1. Product Information: Lexapro(R) oral tablets, oral solution, escitalopram oxalate oral tablets, oral solution. Forest Pharmaceuticals, Inc. (per FDA), St. Louis, MO, 2014.
2. 西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢 . <http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>
3. <https://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00135/00157/03890/index.html?lang=en>
4. Lepola UM, Wade AG, Leinonen EV, et al: A controlled, prospective, 1-year trial of citalopram in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(10):528-534.
5. Kupfer DJ, Chengappa KNR, Glenberg AJ, et al: Citalopram as adjunctive therapy in bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(12):985-990
6. Montgomery SA, Kasper S, Stein DJ, et al: Citalopram 20 mg, 40 mg and 60 mg are all effective and well tolerated compared with placebo in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16(2):75-86.
7. Nemeroff CB. Overview of the safety of citalopram. *Psychopharmacol. Bull.* 2003. Winter; 37(1): 96-121. Review.
8. Culpepper L. Escitalopram: A New SSRI for the Treatment of Depression in Primary Care. *Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry*. 2002;4(6):209-214.
9. Montgomery S, Hansen T, Kasper S. Efficacy of escitalopram compared to citalopram: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011 Mar;14(2):261-8.
10. Kennedy SH, Andersen HF, Lam RW. Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine XR: a meta-analysis . *Journal of Psychiatry & Neuroscience.* 2006;31(2):122-131.
11. Nemeroff CB. Overview of the safety of citalopram. *Psychopharmacol Bull.* 2003 Winter; 37(1):96-121. Review.
12. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B. SSRIs and ejaculation: a double-blind, randomized, fixed-dose study with paroxetine and citalopram. *J Clin Psychopharmacol.* 2001 Dec;21(6):556-60.
13. Maina G, Albert U, Salvi V, Bogetto F. Weight gain during long-term treatment of obsessive-compulsive disorder: a prospective comparison between serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry.* 2004 Oct; 65(10):1365-71.
14. FDA Drug Safety Communication: Abnormal heart rhythms associated with high doses of Celexa (citalopram hydrobromide). MedWatch, 2011. [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm269086.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm269086.htm).
15. FDA Drug Safety Communication: Revised recommendations for Celexa (citalopram hydrobromide) related to a potential risk of abnormal heart rhythms with high doses. MedWatch, 2011. [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm297391.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm297391.htm)
16. Beach SR, Kostis WJ, Celano CM, Januzzi JL, Ruskin JN, Noseworthy PA, Huffman JC. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-associated QTc prolongation. *J Clin Psychiatry.* 2014 May; 75(5): e441-9.
17. Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, et al. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2009;(2):CD006532.
18. Hasnain M, Howland RH, Vieweg WVR. Escitalopram and QTc prolongation. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN.* 2013;38(4):E11. doi:10.1503/jpn.130055.
19. Grundemar, Lars et al. Symptoms and signs of severe citalopram overdose. *The Lancet*, Volume 349, Issue 9065, 1602
20. Richards S1, Umbreit JN, Fanucchi MP, Giblin J, Khuri F. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced rhabdomyolysis associated with irinotecan. *South Med J* 2003 Oct; 96 (10): 103 1-3
21. Lecardeur, Laurent, Lefebvre, Aline, Meunier-Cussac, Sophie. Letters to the Editors - Case Reports. *Journal of Clinical Psychopharmacology*: February 2015 - Volume 35 - Issue 1 - p 108-109 Quiaes a denis id quia verspel explabor aut et