

新 光 藥 訊

103年12月 第132期

治療低血鈉症口服新藥 -Tolvaptan (Samsca®)

吳奕璋

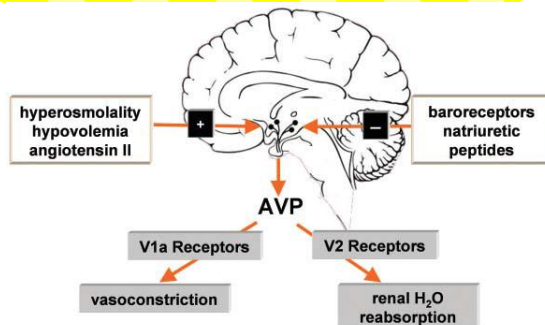
一、前言

Tolvaptan 是一種抗利尿激素 (antidiuretic hormone, ADH; 又稱 arginine vasopressin, AVP) 受體拮抗劑, 能夠阻斷 AVP 與其細胞表面受體的結合。AVP 由下視丘製造, 儲存於腦下垂體, 當血液滲透壓過高、血液容積量不足 (hypovolemia)、身體缺乏水分時或血管張力素 (Angiotensin-II) 刺激時, 腦下垂體會釋放 AVP, 其受體有 V1a 與 V2。V1 receptor 主要分布心臟、血管, AVP 可增強心收縮力與血管收縮效果, 使壓力上升; V2 receptor 則分布在集尿管 (collecting duct), AVP 藉由 cAMP 增加進而增加水分的再吸收。(圖一)

**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。



圖一、AVP作用機轉^{1,2}

本期要目

治療低血鈉症口服新藥-Tolvaptan (Samsca®)

.....吳奕璋藥師 P1
 以Tocilizumab(Actemra®)為例, 概述生物製劑之風險管理計畫

.....莊智評藥師 P7
 靜脈營養輸液滲透壓與鈣磷相容性問題探討

.....張芸嘉藥師 P12
 新光吳火獅紀念醫院103年10、11月藥品異動總覽

.....編輯室 P16
 藥物不良反應相關公告編輯室 P18

當AVP分泌量增加, 使得喝下的水無法順利排出體外, 體液增加, 造成稀釋性低血鈉症。抗利尿激素分泌異常症候群(SIADH)是最典型的稀釋性低血鈉症。SIADH病患的血清滲透壓, AVP濃度都異常升高。正常情況下, 當血清滲透壓低於280 mOsm/kg時, AVP的分泌量應當會被抑制到無法測出的程度, 此時若AVP被繼續異常分泌出來, 就會造成水滯留和稀釋性低血鈉症。

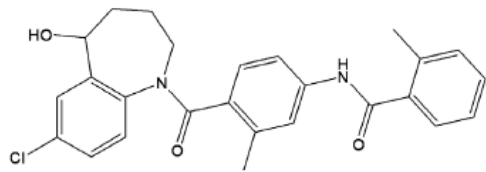
二、適應症與作用機轉

2009年5月美國食品藥物管理局(FDA)核准Tolvaptan (Samsca®)治療低血鈉症，台灣衛生福利部於2010年11月核准其適應症為：適用於治療心臟衰竭及抗利尿激素分泌不當症候群(SIADH)引起之低血鈉症，目前健保並不給付。

Tolvapta是選擇性血管升壓素第二型受體拮抗劑(V2 receptor antagonist)，其對V2受體的親和力為天然精胺酸血管升壓素(AVP)的1.8倍。而tolvaptan對V2受體的親和力比其對V1a受體的親和力高29倍。口服給藥時，15至60毫克之劑量的tolvaptan可拮抗血管升壓素的作用，並增加尿液水分排泄量，這會導致游離水廓清率升高(水分排泄反應)，尿液滲透壓降低，進而促使血鈉濃度升高。鈉和鉀的尿液排泄量及血鉀濃度都不會出現明顯的變化。相較於tolvaptan，tolvaptan的代謝

物對人類V2受體並不具拮抗活性或僅具微弱的拮抗活性。

Tolvaptan與利尿劑不同，稀釋性低血鈉症病人之總鈉量正常或接近正常，因水滯留導致血鈉濃度下降。tolvaptan藉由AVP拮抗來阻斷水分再吸收，促進排尿，而排鈉利尿劑，如furosemide則藉由排鈉促進排水，不但無法改善血鈉值，還可能使低血鈉更嚴重。tolvaptan作用在集尿管的V2受體，只排除水分，不影響電解質。



圖二、Tolvaptan化學結構式

三、臨床研究⁴

SALT是tolvaptan在低血鈉症的主要試驗，2006年發表於NEJM。它包括兩個採用完全相同研究設計的多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照試驗，共收納424位因各種原因(心臟衰竭、肝硬化、抗利尿激素分泌異常症候群[SIADH]及其他疾病)而引發等容積性或高容積性低血鈉症患者，評估tolvaptan的療效和安全性。兩個試驗分別為：1. SALT-1在美國42個臨床試驗中心執行；2. SALT-2在歐洲和加拿大50個臨床試驗中心進行，分兩個子試驗的目的為評估各自獨立之臨床試驗是否具再現性和可比性。患者被隨機分配至安慰劑組(223例)或

tolvaptan治療組(225例)。必要時，依據血鈉濃度，投藥量可增加至每天30毫克或再增至60毫克。受試者的血鈉值分別在投藥前、首次投藥後第8小時，以及固定的天數(第2, 3, 4, 11, 18, 25, 30和37天)被測量，這些研究的主要終點評估指標為血鈉濃度低於135 mEq/L之患者中的基礎期至第4天及基礎期至第30天的平均每日血鈉AUC變化。和安慰劑相比較，tolvaptan在這兩個研究的兩個評估期間都可達到統計學上更大幅度的血鈉濃度增加效果($p < 0.0001$)。就血鈉濃度 < 130 mEq/L或 < 125 mEq/L的患者而言，第4天

與第30天的效果仍然相當顯著。此外，在所有病因的子群(如充血性心臟衰竭、肝硬化、抗利尿激素分泌異常症候群[SIADH]/其它)中也都都可以觀察到這種效果。(表一)

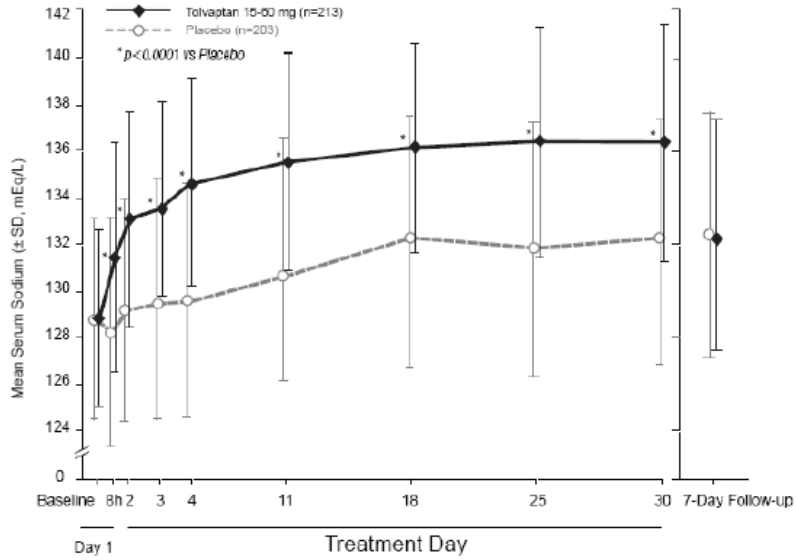
主要試驗終點(Primary endpoint)顯示tolvaptan有效改善和維持血鈉濃度。與安慰劑組比較，投與tolvaptan的受試者，在第8小時就能顯著提升血鈉濃度，在第4天就可以發揮最大療效，而且這個顯著改善

可以延續到第30天。而且tolvaptan組需要限水的比例也顯著較低，只有14%；相對的，安慰劑組需要限水的比例則達25%。在心臟衰竭研究試驗EVEREST(雙盲、安慰劑對照)中，病患平均使用tolvaptan 9個月，最長達56週。腎臟功能的相關指數也被詳細評估，結果顯示tolvaptan不影響BUN；血清Creatinine值在第7天，些微較安慰劑組高0.05，tolvaptan對腎臟的安全性。(圖四)

	Tolvaptan 15 毫克/日-60 毫克/日	安慰劑	估計效果 (95% CI)
血鈉濃度<135 mEq/L 的受試者(ITT 族群)			
基礎期至第 4 天的平均每日血鈉[Na ⁺] AUC 變化(mEq/L) 平均值(SD) N	4.0 (2.8) 213	0.4 (2.4) 203	3.7 (3.3-4.2) <i>p</i> < 0.0001
基礎期至第 30 天的平均每日血鈉[Na ⁺] AUC 變化(mEq/L) 平均值(SD) N	6.2 (4.0) 213	1.8 (3.7) 203	4.6 (3.9-5.2) <i>p</i> < 0.0001
需限制水分攝取的病患比例*	14% 30/215	25% 51/206	<i>p</i> < 0.01
血鈉濃度<130 mEq/L 的受試者子群			
基礎期至第 4 天的平均每日血鈉[Na ⁺] AUC 變化(mEq/L) 平均值(SD) N	4.8 (3.0) 110	0.7 (2.5) 105	4.2 (3.5-5.0) <i>p</i> < 0.0001
基礎期至第 30 天的平均每日血鈉[Na ⁺] AUC 變化(mEq/L) 平均值(SD) N	7.9 (4.1) 110	2.6 (4.2) 105	5.5 (4.4-6.5) <i>p</i> < 0.0001
需限制水分攝取的病患比例*	19% 21/110	36% 38/106	<i>p</i> < 0.01
血鈉濃度<125 mEq/L 的受試者子群			
基礎期至第 4 天的平均每日血鈉[Na ⁺] AUC 變化(mEq/L) 平均值(SD) N	5.7 (3.8) 26	1.0 (1.8) 30	5.3 (3.8-6.9) <i>p</i> < 0.0001
基礎期至第 30 天的平均每日血鈉[Na ⁺] AUC 變化(mEq/L) 平均值(SD) N	10.0 (4.8) 26	4.1 (4.5) 30	5.7 (3.1-8.3) <i>p</i> < 0.0001
需限制水分攝取的病患比例*	35% 9/26	50% 15/30	<i>p</i> = 0.14

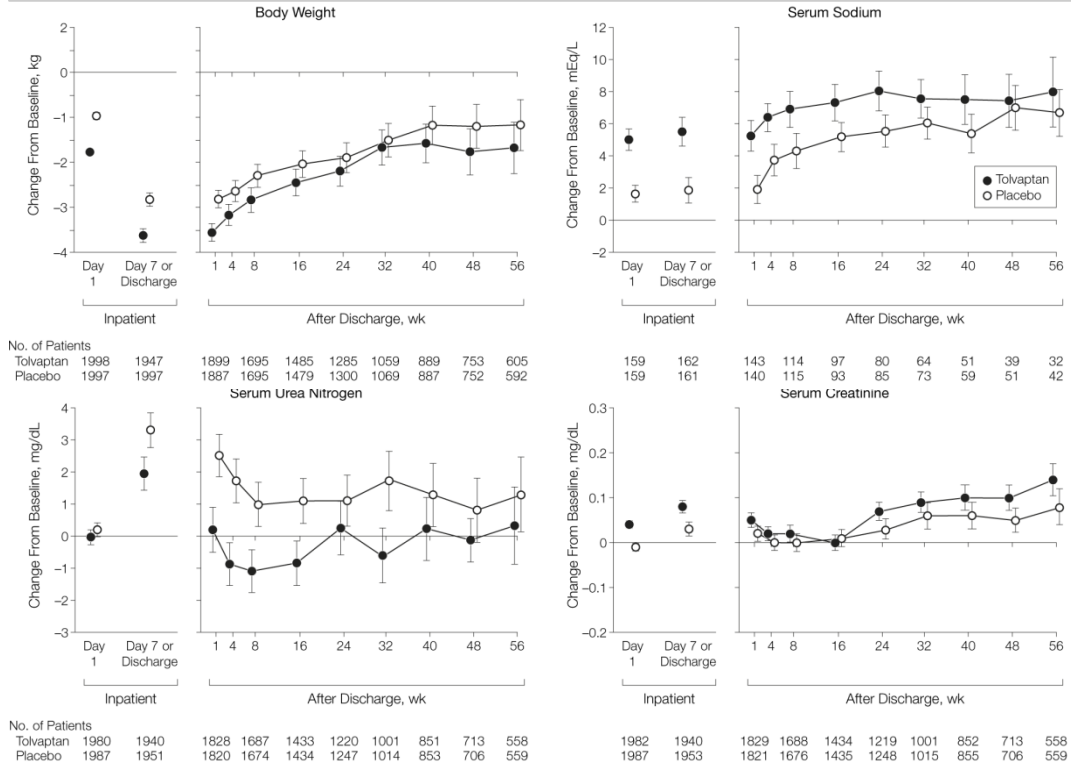
* 限制水分攝取的定義為在治療期間之任何時間點的水分攝取量皆<1 公升/日。

表一、使用Tolvaptan 15 毫克/日至60 毫克/日治療的效果³



*在使用 tolvaptan 治療期間的所有回診中，和安慰劑相比較的 p 值都<0.0001

圖三、兩個SALT 研究的彙整分析：每次回診時之平均血鈉濃度(SD, mEq/L)的分析 - 基礎血鈉濃度<135 mEq/L 的患者³



圖四、心臟衰竭病患使用 tolvaptan 之 BUN 與 Creatinine 之變化⁵

四、用法用量

Samsca之起始劑量為15毫克，每日給藥一次，並且不須考慮進食時間。可將劑量增加至30毫克每日一次，經過至少24小時之後，視升高至需求血清鈉濃度的需要，可再增加至最高劑量60毫克每日一次。在開始治療與劑量調整期間，應經常監測血清電解質與血液容積的變化。血鈉濃度矯正速度必須限制在起初24小時內小於10~12 mEq/L及起初48小時內小於18 mEq/L，其他有關治療低血鈉的重要訊息，請務必參考現行 hyponatremia 的治療指引。在最初24小時的治療期間，應避免限制水分攝取。應

告知接受SAMSCA治療的患者，他們可以依口渴的狀況，繼續攝取水分，在停用SAMSCA之後，應建議患者恢復限制水分攝取，並應監視血鈉濃度及血液容積狀態的變化。³

腎功能不全者不須調整劑量，CrCl <10 mL/min則不建議使用。輕至中度肝功能受損 (Child-Pugh classes A and B) 的患者，不須調整劑量。重度肝功能受損 (Child-Pugh classes C) 的患者，必須小心謹慎地監控給藥劑量並監測電解質及體液的狀態。

五、交互作用

Tolvaptan主要透過CYP3A4進行代謝，因此應避免與強力的CYP3A4抑制劑(如：Ketoconazole)或強力CYP3A4誘導劑(如：Rifampin)併用。此外，治療期間亦應避免葡萄柚汁，因為可能會增加 tolvaptan 的血中濃度。根據MDX資料庫，整理主要交互作用如下：

-Contraindicated: Ketoconazole, Atazanavir,

Ritonavir, Imatinib, Clarithromycin, Voriconazole, Itraconazole.
-Major: Rifampin, Modafinil, Oxcarbazepine, Fluconazole, Phenytoin, Diltiazem, Aprepitant, Phenobarbital, Efavirenz, Carbamazepine, Verapamil, Pioglitazone, Vincristine, Rifabutin, Erythromycin, Nilotinib, Nevirapine.

六、懷孕與哺乳

FDA懷孕分級為C級，只有對胎兒潛在效益超越風險的情況下，才可於懷孕期間使用。授乳方面，tolvaptan使否會

分泌到乳汁中仍未知，因此應考慮 tolvaptan 對母親的重要性，然後決定停止授乳或停藥。

七、禁忌

Tolvaptan禁用於下列情況：1. 緊急需要快速升高血鈉濃度，2. 患者無法產生口渴的感覺或無法對口渴產生適當的

反應，3. 低血容積性低血鈉症，4. 與強力的CYP 3A抑制劑併用，5. 無尿症患者。

八、注意事項與副作用

根據美國FDA Black Box Warning：tolvaptan應在醫院中開始或重新開始用藥並監視血清鈉濃度。tolvaptan只有在可嚴密監視血清鈉濃度的醫院中才可開始或重新開始使用。低血鈉症矯正速度過快(如>12 mEq/L/24小時)會引起滲透壓去髓鞘症候群，繼而導致發音困難、失語、吞嚥困難、嗜睡、情緒改變、痙攣性四肢麻痺、癲癇發作、昏迷及死亡。對容易發生的患者，包括嚴重營養不良、酒精中毒或晚期肝病的患者，應以較緩慢的速度進行矯正。^{3,7}

此外，2013年4月30日美國FDA發布有關含tolvaptan成分藥品可能會引起肝臟傷害，發生導致肝臟移植、甚至死亡

之風險的安全警訊。此警訊主要是根據一項雙盲、安慰劑控制、三年期臨床試驗，共收納1400位自體顯性多囊性腎臟病(ADPKD, Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease)病人，所執行的大型臨床試驗中發現tolvaptan可能增加肝損傷的風險。TFDA亦提出建議：1. 病人如出現肝臟疾病的徵兆，應停止服用 tolvaptan。2. 一般病人服用 tolvaptan 天數不可超過30天。3. 有潛在性肝臟疾病（包括肝硬化）的病人應避免服用 tolvaptan。4. 病人需注意 tolvaptan 可能會引起肝臟疾病，包括危及生命的肝衰竭，若服藥過程有任何疑慮請與開方醫師聯繫。⁸

九、結論

Tolvaptan (Samsca®)為心臟衰竭、肝硬化及抗利尿激素分泌不當症候群(SIADH)引起之低血鈉症的治療選擇，但由於此藥可能導致肝損傷甚至死亡的風

險，因此臨床使用上需特別注意，並且不應服用超過30天，在停用tolvaptan之後，應建議患者恢復限制水分攝取，並應監視血鈉濃度及血液容積狀態的變化。

十、參考文獻

1. Lien YH, Shapiro JI. Hyponatremia: clinical diagnosis and management. *Am J Med.* 2007; 120: 653-658.
2. 中華民國心臟學會會訊，102年6月。“Tolvaptan”一種專一性 vasopressin-2 受體拮抗劑，在目前臨床疾病的應用。(台大醫院心臟內科)林廷澤、張博淵、林彥宏 醫師
3. SAMSCA® (Tolvaptan) tablets 伸舒康® 錠藥品仿單
4. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, et al. SALT Investigators. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist for hyponatremia. *N Engl J Med.* 2006; 355: 2099-2112.
5. Konstam MA, et al. Effects of Oral Tolvaptan in Patients Hospitalized for Worsening Heart Failure: The EVEREST Outcome Trial. *JAMA.* 2007; 297(12): 1319-1331.
6. UpToDate: http://www.uptodate.com/contents/tolvaptan-drug-information?source=search_result&search=Tolvaptan&selectedTitle=1%7E17#F13797228
7. US FDA Black Box Warning
8. TFDA：Tolvaptan成分藥品安全資訊風險溝通表