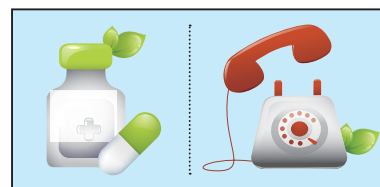


台中榮總藥訊

VGHTC Drug Bulletin



發行人：李三剛 總編輯：劉文雄
編輯：湯念湖、劉嫻媚、林宜蓁、林錦美、董思妘
地址：台中市西屯區臺灣大道四段 1650 號 藥劑部
網址：<http://www3.vghtc.gov.tw/pharmacy/index.htm>
電子信箱：phar@vghtc.gov.tw
創刊日期：八十三年一月二十日

(04)23592525

第一期

新藥介紹

Tolvaptan

林宜蓁 藥師

前言

Arginine vasopressin (AVP) 即抗利尿激素 (antidiuretic hormone, ADH) 又稱為升壓素 (vasopressin)，是由腦下垂體後葉所分泌的一種激素，其分泌是受到血漿的滲透壓和血量所調節。當 ADH 分泌過多時，則稱為抗利尿激素分泌不當症候群 (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, SIADH)。SIADH 的症狀主要為低血鈉 (hyponatremia)，但除了 SIADH 外，也有許多疾病會引發低血鈉症，例如心衰竭、肝硬化等。Tolvaptan (Samsca，伸舒康) 是全球第一個口服的抗利尿激素拮抗劑，適用於心臟衰竭、肝硬化及抗利尿激素分泌不當症候群 (SIADH) 引起之臨床上明顯之低血鈉症 (血鈉濃度 < 125 mEq/L，或低血鈉未降至 125 mEq/L 以下但具有症狀且對限制水份療法無效者)。

藥理作用

ADH 有 V1a、V1b 和 V2 三種受體 (receptor)，V1a 主要分布於血管平滑肌、血小板及肝臟，可以促使血管收縮、血小板凝集及糖質新生；V1b 主要分布於腦下垂體前葉，可刺激 ACTH 分泌；而 V2 主要分布於集尿管，ADH 藉由增加細胞內的 cAMP 進而讓細胞產生 aquaporin-2，增加水分的再吸收。

Tolvaptan 是一種具選擇性的血管升壓素第二型受體拮抗劑 (V2-receptor antagonist)，亦即降低 ADH 的作用，使排尿增加，水分排出後，血鈉的濃度上升，但不影響鈉和鉀的排出量。

藥物動力學

Tolvaptan 的口服生體可用率至少有 40%，口服吸收不受食物的影響；服用後大約 2 至 4 小時可到達最高血中濃度；與蛋白的結合率為 99%；主要經由肝臟酵素

CYP3A 代謝，其代謝物從糞便排除，排除半衰期約 12 小時。口服 tolvaptan 後 2 至 4 小時內即開始出現利水（aquaresis，排出的水份不含電解質）及血鈉上升的作用，尿量增加可維持 24 小時，但大部分是在最初 12 小時內。而血鈉濃度上升則可持續維持 24 小時。

臨床用途

2009 年美國 FDA 核准 Tolvaptan 上市，主要的適應症為治療高容積性（hypervolemic hyponatremia）或等容積性低血鈉症（euvoletic hyponatremia），包括心衰竭、肝硬化和 SIADH 的病人。

目前衛生署許可的適應症為(1)治療抗利尿激素分泌不當症候群（SIADH）引起之臨床上明顯之低血鈉症（指血鈉濃度 < 125 mEq/L，或低血鈉未降至 125 mEq/L 以下，但具有症狀且對限制水份療法無效者）；(2)心臟衰竭或肝硬化引起之臨床上明顯之低血鈉症（指血鈉濃度 < 125 mEq/L 具有低血鈉相關症狀且對限制水分療法無效者）

在心衰竭病人，vasopressin 的分泌會逐漸上升，特別是衰竭程度較嚴重及低血鈉患者；而 vasopressin 分泌過多則會使得水分（free water）滯留，增加肺毛細血管壓力及全身血管阻力。因此，臨床上會使用利尿劑來改善病人體液過多的症狀，但利尿劑可能會活化 renin-angiotensin-aldosterone system，及增加死亡率。有研究發現，tolvaptan 並不會影響 RAAS，同時又可促進水分排出。因此有些臨床試驗探討 tolvaptan 是否能改善心衰竭病人的臨床症狀及疾病的進行；

從研究結果顯示，tolvaptan 與原來標準療法併用可以有效改善病人的鬱血症狀，但對於心衰竭的進展及減少死亡率並無顯著效益。

劑量與用法

Tolvaptan 一般起始劑量為 15mg，每日給藥一次，可與食物或不與食物併服。劑量可增至 30mg 每日一次，經過至少 24 小時後，視血清鈉濃度目標值而定，可增至每日最大劑量 60mg 一次。在最初 24 小時的治療期間，應避免限制水份的攝取，可依口渴狀況繼續攝取水分。

對於輕至中度肝功能受損、心衰竭及輕至中度腎功能受損（肌酸酐清除率 $\geq 10\text{mL/min}$ ）的病人，不需調整劑量，但對於肌酸酐清除率小於 10 mL/min 者，則不建議使用。

注意事項

- 1.服用 tolvaptan 最常見的副作用是口渴、口乾和多尿的症狀，其他較少見的副作用包括皮膚紅疹，味覺障礙、夜尿或頻尿、肌肉無力、便秘、高血糖、發燒以及厭食。
2. Tolvaptan 必須在醫院中開始或重新開始用藥並監測血清鈉濃度，血鈉濃度矯正速度必須限制在起初 24 小時內小於 $10\text{-}12\text{ mEq/L}$ 及起初 48 小時內小於 18 mEq/L 。低血鈉症矯正速度若過快（如 24 小時內 $>12\text{ mEq/L}$ ），則會引起滲透壓性去髓鞘症候群（osmotic demyelination syndrome, ODS），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、昏迷及甚而死亡。因此對易發生族群，包括嚴重營養不良、酗酒或晚期肝病患

者，應以較緩慢的速度進行矯正。

- 3.由於 tolvaptan 大部分 (> 95 %) 是在肝臟經由 CYP3A 酵素代謝，因此必須避免和強效的 CYP3A 抑制劑 (如 clarithromycin, ketoconazole, itraconazole, ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, nefazodone, telithromycin) 一起服用，因可能增加 tolvaptan 血漿中的濃度。
- 4.服藥期間應禁止服用葡萄柚汁。
5. Tolvaptan 的懷孕用藥安全分級為 C 級，除非對胎兒的潛在效益大於風險，否則不建議用於懷孕婦女。而目前尚未知 tolvaptan 是否影響分娩或分泌入乳汁。
- 6.使用禁忌包括：(1)需要緊急快速升高血鈉濃度，(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)無尿症患者。
- 7.目前尚無 tolvaptan 與高張生理食鹽水合併使用的經驗，因此不建議與高張生理食鹽水併用。

結論

Tolvaptan 是一個口服具選擇性的血管升壓素第二型受體拮抗劑，用法為每日給藥一次，在輕至中度肝腎功能差及心衰竭的病人皆不需調整劑量。臨床上用於治療心臟衰竭、肝硬化及 SIADH 引起之等容積性或高容積性低血鈉症。使用時必須密切監測血鈉濃度，血鈉矯正速度在最初 24 小時內不可大於 12 mEq/L，因此初次使用或重新使用必須在醫院進行。由於 tolvaptan 能使水分 (free water) 排出，有效增加血清中鈉濃度，因此成為治療低血鈉的一項新選擇。

參考資料

1. Plosker GL: Tolvaptan. Drugs 2010; 70 (4) :443-454.
2. Sherlock M, Thompson CJ: The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: current and future management options. Eur J Endocrinol 2010; 162:S13-S18.
3. Nemerovski C, Hutchinson DJ: Treatment of hypervolemic or euvolemic hyponatremia associated with heart failure, cirrhosis, or the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone with tolvaptan: A clinical review. Clinical Therapeutics 2010; 32 (6) :1015-32.
4. Micromedex Healthcare Series 2011.
- 5.藥物仿單



 專題報導

認識法布瑞氏症 (Fabry disease)

林錦美 / 劉娛媚 藥師

前言

法布瑞氏症 (Fabry disease) 是一種罕見的性聯遺傳疾病，與高雪氏症 (Gaucher disease)、黏多醣症第一型 (MPSI)、龐氏症 (Pompe disease)、戴 - 薩克司氏症 (Tay-Sachs disease) 等皆屬於溶小體儲積症 (lysosomal storage disorder)。法布瑞氏症 (Fabry disease) 因缺乏分解微粒酵素 α -galactosidase A 活性，造成醣神經鞘脂 (glycosphingolipid) 代謝異常無法進行分解，尤其 globotriaosylceramide (Gb3 或 CTH) 會堆積在體內細胞的溶小體 (lysosome) 中，而影響小血管、神經、背根神經節、腎小球、腎小管上皮細胞、及心肌細胞，造成許多器官的病變。

法布瑞氏症的基因缺陷是在 X 染色體長臂上，通常男性的病情比女性嚴重。澳洲學者從 1986-1990 年的研究中發現被診斷出法布瑞氏症的病人平均年齡為 28.6 歲。美國約有 1/40,000 的男性罹患此症，而且無種族差異性，各種人種都有；但對於女性帶因者而言，有多少比例的帶因者會出現臨床病徵，則無統計上的資料。台灣地區於 2006 年起對於接受『串聯質譜儀篩檢』的嬰兒，會使用剩餘的血點進行法布瑞氏症篩檢。結果發現法布瑞氏症的發生率極高，約為 1,250 分之一，其中 86% 帶有一特別的基因變化 (IVS4+919G>A)，此基因突變曾被報告過與晚發型法布瑞氏症 (又稱心臟變異型，

或是非典型法布瑞氏症) 有關。台灣心臟變異型法布瑞氏症 (IVS4+919G>A) 為閩南人特有，基因突變點的發生率在男性高達 1/1500-1600，女性更高達 1/750-800。

臨床表徵

法布瑞氏症的臨床症狀通常在兒童與青少年期即開始出現，最顯著的症狀是肢端感覺異常，它會間歇性地肢體末端感覺灼熱、刺麻與疼痛，尤其在運動、疲倦、情緒壓力、高溫環境、氣候變化下較易出現；下腹部與大腿間的皮膚可見到暗紅色的疹子，稱為血管角質瘤 (angiokeratomas)；出汗能力降低，體溫升高；眼睛的角膜呈現輻射狀或螺旋狀濁斑。隨著年齡增長，到成人期漸漸出現腎臟、心血管、腦血管病變，最後進展為腎臟衰竭、心臟合併症、早發性腦中風、部份患者會呈現腸胃道不適的症狀。

依發病年齡可分為早發型布瑞氏症即典型法布瑞氏症 (Classic Fabry Disease) 與晚發型布瑞氏症即非典型法布瑞氏症 (Atypical Fabry Disease)；非典型法布瑞氏症又可分為腎臟變異型及心臟變異型。兩者的區別主要在於分解微粒酵素 α -galactosidase A 的活性：典型法布瑞氏症病人體內的 α -galactosidase A 酵素活性小於 1%，臨床症狀出現的早大約在 4-8 歲；而非典型法布瑞氏症者的 α -galactosidase A 酵素活性則大於 1%，因還具有少量活性，所以發病年齡較晚。

女性帶因者的臨床表徵差異性較大，

主要與女性 X 染色體的隨機不活化有關，約 70% 的女性帶因者具有渦狀角膜濁斑的特徵，部分伴隨有間歇性四肢疼痛或感覺異常、皮膚病變，少部分患者則出現心臟病變，僅極少數患者與男性患者同樣嚴重。

治療

(一) 酵素替代療法 (Enzyme replacement therapy, ERT)

法布瑞氏症的主要治療方式是進行酵素替代療法，亦即補充病人體內缺乏的 alpha-galactosidase A 酵素。目前臨床上使用的藥物有兩種：Agalsidase alfa (Replagal[®]) 與 Agalsidase beta (Fabrazyme[®])，都是利用基因重組技術製造而獲得的人類 alpha-galactosidase A。就現有的研究結果顯示，酵素替代療法可以減少病人的疾病嚴重度及疾病進行。整體而言，酵素替代療法能有效減少 Gb-3 堆積在心臟、皮膚的內皮細胞及大部份腎臟細胞；但對於堆積在腎臟足樣細胞 (podocytes, 在腎絲球內層上皮細胞) 的 Gb-3 清除效果則非常小。在開始進行酵素替代療法前，若病人的腎絲球過濾率只是輕為降低，給予酵素補充可以減少腎功能下降；但若腎功能已嚴重受損或出現蛋白尿，治療的效果則不顯著。

給予酵素替代療法的一般原則是凡屬典型法布瑞氏症的男性病人一旦確定診斷，不論有無症狀都應儘速接受酵素替代療法；女性帶因者及非典型法布瑞氏症男性病人若出現症狀即應接受酵素替代療法。另外，對於已進入末期腎臟病的病人，給予酵素替代療法則可以減少心血管及神經方面的併發症。

Agalsidase alfa (Replagal[®]) 與 Agalsidase beta (Fabrazyme[®]) 的使用劑量與用法如表一，給藥時最常見的副作用

是輸注反應 (如發燒、寒顫、潮紅、心跳變快) 及對 Replagal 或 Fabrazyme 產生抗體。為減少輸注時的不良反應，可於注射前給予 acetaminophen，並減慢輸注速度；一旦出現輸注反應則可注射 diphenhydramine (1-2 mg/kg)，若症狀嚴重可再注射 hydrocortisone (1-2mg/kg，但不超過 100mg)。有研究報告指出對 Replagal 或 Fabrazyme 產生抗體並不影響繼續治療或臨床結果，但此仍須更多研究來評估它的長期影響以及抗體指數過高者是否須不同的給藥療程。

(二) 依症狀治療

因有超過 75% 的病人會出現四肢疼痛或嚴重神經病變，故可使用以下藥物治療：(1) Gabapentin：因毒性及與藥物間的交互作用較小最常使用，小於 12 歲小孩之起始劑量為每天 10-15 mg/kg 分三次服用，再慢慢調整至每天 50 mg/kg；大孩子和大人之起始劑量為每天 900 mg 分三次服用，每日最大劑量 1800-2400 mg；Gabapentin 須依肌酸酐清除率 (creatinine clearance) 調整劑量。(2) Diphenylhydantoin (Dilantin) 與 Carbamazepine (Tegretol) 主要用於治療神經痛，但 Dilantin 一般不建議用於小孩的慢性治療，因可能會有多毛症、牙齦增生和臉部變粗糙的副作用；Carbamazepine 經由 CYP450 代謝，須注意與其他藥物的交互作用。(3) Amitriptyline (tryptanol)：小孩之起始劑量為每晚 0.1 mg/kg，每 2 至 4 週可慢慢調整至每晚 0.5-2 mg/kg。另外，須特別注意應避免使用非固醇類抗發炎止痛藥 (NSAIDs)，因無法緩解疼痛反而增加腎毒性的風險。

有超過 80% 的病人會有腎臟病變，

若出現蛋白尿可用 ACE inhibitors 或 ARB 類藥物治療。一旦進行至末期腎臟病 (ESRD) 則可選擇洗腎或腎臟移植。

有中風傾向者，可用抗凝血藥物如 aspirin、clopidogrel、dipyridamole 及降血壓或降血脂藥物預防。在小孩則建議只用 aspirin 治療。

結論

法布瑞氏症 (Fabry disease) 是一種性聯遺傳疾病，一般患者都有家族史，甚至一家族中有數十人罹病的案例，故及早診斷是非常重要的。目前可以在產前檢查或新生兒篩檢時，同時檢驗 alpha-galactosidase A 酵素活性，但是篩檢的敏感度並非百分百，因如果是非典型、蛋白質攝取不足或

是特殊飲食會有偽陰性的可能。

由於法布瑞氏症並不會立即發病，篩檢確認後父母親並不需要慌張，只要注意小孩未來是否有出現腳部或手部的疼痛、排汗能力降低或血管角質瘤等症狀，並且定期作尿液及腎功能檢查；有症狀時再開始治療。

目前以酵素替代療法長期治療下，疼痛一年內可以改善；腎功能可以維持穩定或減緩腎功能損傷及惡化至末期腎病的速度；心臟方面左心室質量減小（以 Echocardiographic 檢測）；生活品質獲得改善。但是臨床上的治療費用相當昂貴，期望日後能研發出有效又價廉的治療藥物，造福人群。

表一、Replagal Inj 與 Fabrazyme Inj 之比較

藥 品	Agalsidase alfa (Replagal®)	Agalsidase beta (Fabrazyme®)
含 量	3.5 mg/3.5 mL/vial	35 mg/vial
製造方法	由人類細胞株經由基因工程技術產生	由中國倉鼠卵巢細胞以基因工程技術產生
劑 量	0.2 mg/kg 靜脈注射，每二週一次	起始劑量 1mg/kg 靜脈注射，每二週一次，最大劑量為 3mg/kg，若有抗體 IgE 產生時劑量減為 0.5 mg/kg
輸注速度	>40 分鐘	2-2.5 hr (15 mg/hour)
療 效	對所有法布瑞氏症 (Fabry disease) 之臨床症狀皆可緩解。但是對於腎絲球功能已下降者 (監測 GFR 和 creatinine clearance) 並無法完全恢復，可以減緩腎功能損傷及惡化至末期腎病的速度。	
產生之抗體	IgG	IgE
副作用	發燒，胸痛，不規則心跳，潮紅，鼻充血，肌肉痛，癢，噁心，嘔吐，頭痛，頭昏眼花，血壓可能升高或降低。	
配伍禁忌	Chloroquine ,amiodarone ,benoquin ,gentamicin 等會抑制細胞間 α -galactosidase A 酵素活性。	
健保價	100,467 元	138,400 元

參考資料

1. Michael Mauer.MD, Jeffrey B Kopp,MD. Treatment of Fabry disease. Oct . 2012UpToDate.
2. Michael Mauer.MD, Jeffrey B Kopp,MD.Clinical features and diagnosis of Fabry disease. Oct.

2012UpToDate.

3. Vedder et al., Treatment of Fabry Disease: Outcome of a Comparative Trial with Agalsidase Alfa or Beta at a Dose of 0.2 mg/kg . PLoS One. 2007 Jul 11;2 (7) :e598
- 4.藥物仿單

 藥品異動

101 年 10-12 月新上線藥品

董思妘 藥師

項次	上線日期	新藥藥名	製造廠	藥碼	健保價	適應症
1	1011015	Pazopanib HCl tab 200mg (Votrient)	葛蘭素史克	BP590	711.0	晚期腎細胞癌之第一線治療，或用於已接受過細胞激素 (Cytokines) 治療失敗之晚期腎細胞癌患者。
2	1011012	Fingolimod cap 0.5mg (Gilenya)	諾華	AF960	2449.0	復發型多發性硬化症 (前一年有一次復發或前兩年有兩次復發者)，調節『鞘氨醇 1- 磷酸鹽受體 (sphingosine 1-phosphate, S1P receptor)』來治療復發型多發性硬化症。
3	1011015	Bicalutamide 50mg (pms Bicalutamide)	躍欣生技	AB950	144.0	與 LHRH 類似劑療法或手術去勢療法併用於進展性攝護腺癌。
4	1011015	Tolvaptan tab 15mg (Samsca)	大塚製藥	BT600	1800.0 (自費)	Tolvaptan 適用於治療心臟衰竭、肝硬化及抗利尿激素分泌不當症候群 (SIADH) 引起之低血鈉症 (血鈉 <125 mEq/L，或低血鈉未降至 125 mEq/L 但有症狀且對限水療法無效者)，而病患需為正常血容積 (euvolemia) 或高血容積 (hypervolemia) 的狀況。
5	1011009	Alglucosidase alfa inj 50mg (Myozyme)	吉帝	BA820	33893.0	治療龐貝氏症，專案進口產品，已列入罕藥。
6	1011011	Neulasta inj 6mg (Pegfilgrastim)	協和醃酵麒麟	BP580	21515.0	適用於非骨髓性癌症患者在接受易引起臨床上有顯著發生率的嗜中性白血球減少症合併發燒之骨髓抑制性抗癌藥物治療時，以降低嗜中性白血球減少症合併發燒為表現之感染發生率。
7	1011017	Fomepizole inj 100mg (Antizol)	科懋	AF980	5500.0	Antizol 為乙二醇 (ethylene glycol) 或甲醇 (methanol) 中毒的解毒劑，或用於懷疑攝入乙二醇或甲醇，無論是否有與血液透析合併治療。

項次	上線日期	新藥藥名	製造廠	藥碼	健保價	適應症
8	1011107	Betaine anhydrous powder for oral sol'n 1gm/scoopful (Cystadane)	科懋	AB960	32067.0	治療高胱胺酸尿症
9	1011112	Clofarabine inj 20mg (Evoltra)	Genzyme	BC750	105000.0 (自費)	治療兒童急性淋巴細胞白血病 (ALL)
10	1011119	Azacitidine inj 100mg (Vidaza)	賽基	BA850	15576.0	治療骨髓增生不良症候群高危險性的病患 High Risk MDS：頑固性貧血併有過量芽細胞 (RA with excess blasts, RAEB)、轉變中的頑固性貧血併有過量芽細胞 (RAEB in transformation, RAEB-T)、及慢性骨髓單核細胞性白血病 (chronic myelomonocytic leukemia, CMMoL)
11	1020101	Ambrisentan tab 5mg (Volibris)	葛蘭素史克	BA860	3784	治療原發性肺動脈高血壓。
12	1011210	Linagliptin tab 5mg (Trajenta)	台灣百靈佳殷格翰	AL780	30.3	治療第二型糖尿病。
13	1011210	Tadalafil tab 20mg (Cialis)	禮來	BC110	456.5	治療勃起功能障礙。
14	1011210	Conslife tab (Dioctyl Sodium/ Sulfosuccinate 20mg/ Sennosides 10mg/ Bisacodyl 2mg)	永信	BC720	2.2	治療便秘及緩和便秘所伴生之下列諸症狀：如腹部膨滿、腸內異常發酵、食慾不振。
15	1011210	Oxaliplatin inj 50mg (Olatin)	美時	AO340	3631	和 5-fluorouracil (5-FU) 及 folinic acid (FA) 併用，作為： 1.第三期結腸癌 (Duke 's C) 原發腫瘤完全切除手術的輔助療法。 2.治療轉移性結腸直腸癌。
16	1011218	Mesalazine Sachet, Prolonged Release Granules 2gm (Pentasa)	輝凌	BM460	43	治療潰瘍性結腸炎。