

## “Tolvaptan” 一種專一性 vasopressin-2 受體拮抗劑，在目前臨床疾病的應用

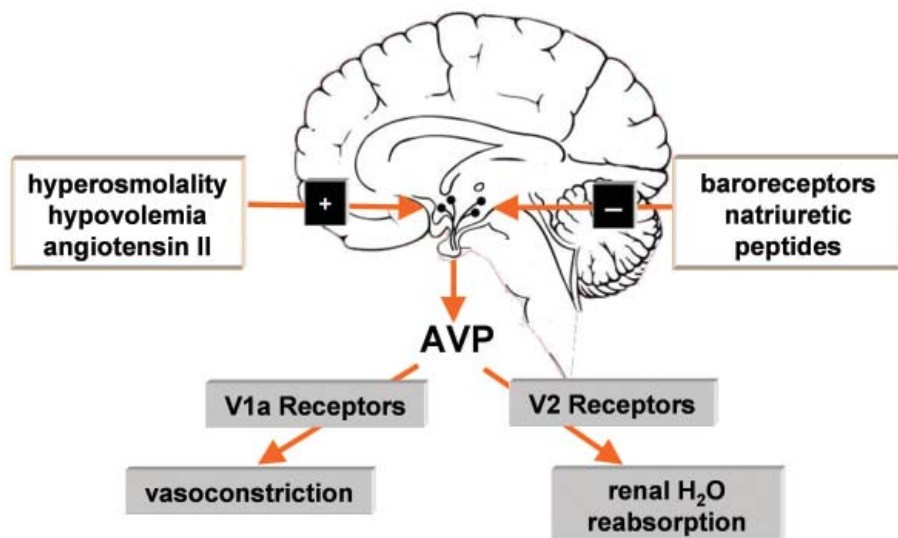
(台大醫院心臟內科) 林廷澤、張博淵、林彥宏 醫師

### 前言

Tolvaptan 是一種抗利尿激素 (antidiuretic hormone, ADH；又名 arginine vasopressin, AVP) 的受體拮抗劑，能夠阻斷 AVP 與其細胞表面受體的結合。AVP 儲存於腦下垂體，當血液滲透壓變高或是身體缺乏水分時便會分泌，其受體有 vasopressin-1 (V1) 和 vasopressin-2 (V2)，V1 receptor 主要分布在心臟及血管，AVP 可以使心收縮力增強與血管收縮<sup>1</sup>；V2 receptor 則分布在集尿管 (collecting duct)，AVP 藉由 cAMP 增加，讓細胞產生

aquaporin-2，增加水分的再吸收。相關作用機制如圖一所示<sup>2</sup>。本篇文章將介紹近年來 tolvaptan 在心臟衰竭 (congestive heart failure)、肝硬化 (liver cirrhosis)、抗利尿激素不適當分泌症候群 (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH) 和自體顯性多囊性腎病 (autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD) 的治療上所扮演的角色和相關研究。

AVP 由下視丘製造，儲存在腦下垂體。當血液滲透壓過高、血液容積量不足 (hypovo-



圖一、AVP(ADH) 的作用<sup>2</sup>，圖採自<sup>2</sup>。

emia) 或血管張力素 (Angiotensin-II) 刺激時，腦下垂體就釋放出 AVP，經由血液循環至目標器官產生升壓作用。其一是刺激血管壁的 V1a 受體，促使血管收縮，血壓上升；其二是刺激腎臟的 V2 受體，把集尿管內原本要排出的水分再吸收回血管內。

### Tolvaptan 簡介

Tolvaptan 是 selective V2 receptor antagonist，為一環型非肽類的口服藥物，能夠讓身體排出較多的水分，卻不影響到溶質，我們稱此為 aquaretic，與其相對的為 diuretic，即是影響水和溶質的排出。Tolvaptan 的 aquaretic 作用，正好適用於高容積性 (如 Heart failure, Liver cirrhosis) 和等容積性 (如 SIADH) 低血鈉症的治療 (圖二)。

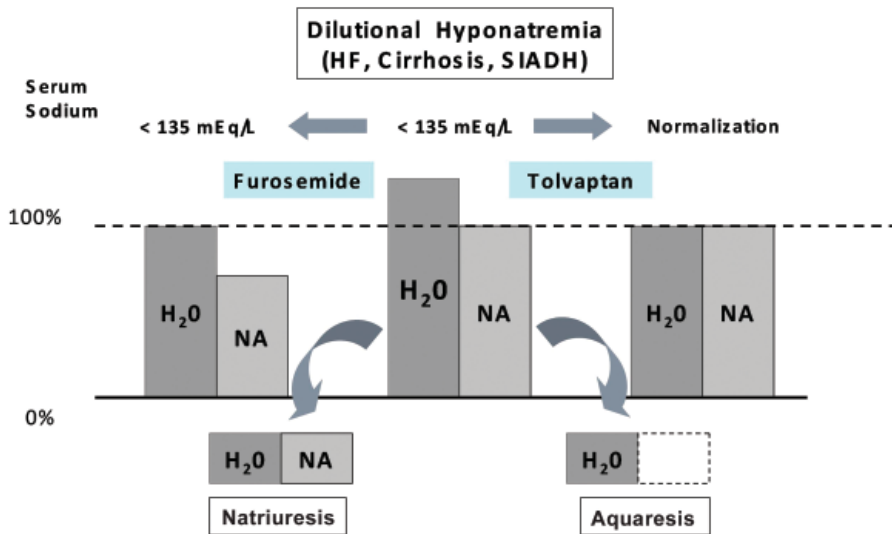
此外，在 ADPKD 的病人身上，腎臟中

因 AVP 刺激使 cAMP 增加，造成多囊性腎病變惡化，而 tolvaptan 的作用可以減緩腎功能的惡化、減少腎囊腫 (renal cyst) 的增生和腎囊腫感染 (renal cyst infection) 的機會<sup>4</sup>。

AVP 拮抗劑 - tolvaptan 阻斷水分再吸收，促進排尿，其作用機轉和結果與排鈉利尿劑 (如 furosemide) 完全不同。在稀釋性低血鈉症，人體總鈉量正常或接近正常，但因水滯留導致血鈉濃度下降。排鈉利尿劑 (Natriuretics) 藉由排鈉促進排水，不但無法改善血鈉值，還可能使低血鈉益形嚴重。Tolvaptan 作用在集尿管的 V2 受體，只排純水，不影響電解質，所以我們稱之為排水劑 (Aquaretics)。水減少了，血鈉濃度就恢復正常了。

### 心臟衰竭 (congestive heart failure)

收縮功能或舒張功能有問題都會造成心

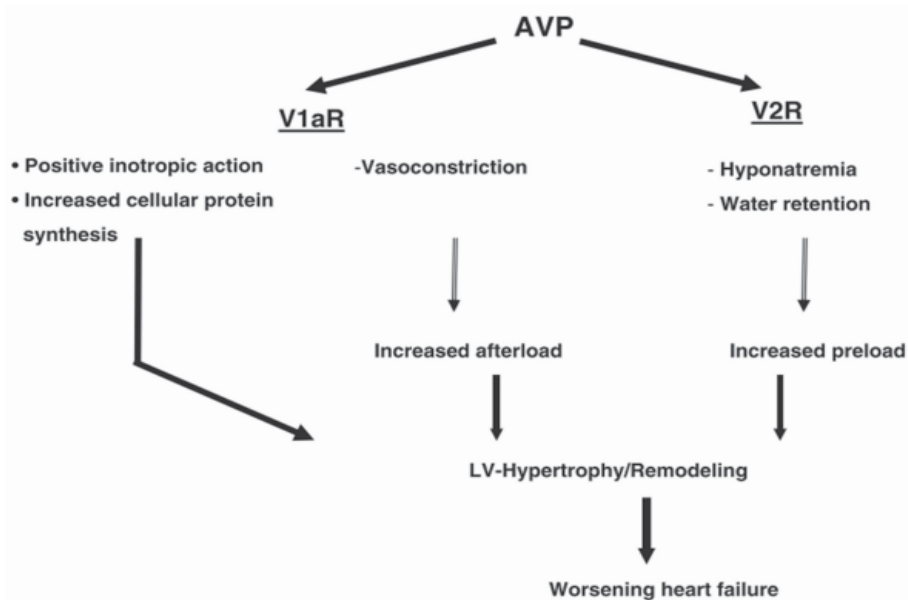


圖二、低血鈉的治療：Natriuresis vs. Aquaretic<sup>3</sup>，圖採自<sup>3</sup>。

臟衰竭，心臟衰竭也是最常見的住院原因，雖然透過許多臨床研究，治療上能夠達到降低心因性猝死和整體死亡率的進步，然而對於急性心衰竭 (acute heart failure syndrome, AHFS)，在過去 40 年來卻少有進展，60 天的再住院率和死亡率仍高達 30% 及 15%<sup>5</sup>。1983 年 Goldsmith 在文章中提出，觀察到 31 位心臟衰竭病人 AVP 上升。當平均血壓下降 5-7%、體內容積減少 8-10% 或是血中滲透壓小於 280 mmol/kg，都會刺激 AVP 的增加，其作用如圖三。於短期 AVP 增加會使體內水分堆積和低血鈉，長期會使心臟衰竭惡化。在 SOLVD trial<sup>7</sup> 和其他文章<sup>8</sup> 都指出 AVP 與症狀嚴重程度呈正比，也與一年的死亡率成正相關。V1a 和 V2-receptor 理論上都會使心衰竭惡化，但主要以 V2-receptor 為主；使用 V2-receptor

antagonist 治療心衰竭的想法，主要有下列幾項證據：

1. 急性心衰竭 (AHFS) 主要以體內水份過多，造成許多心臟衰竭的症狀，而 LV filling pressure 上升，心跳加快且血管收縮，都進一步使心肌細胞缺氧和死亡 (necrosis or apoptosis)，有心因性休克和冠狀動脈疾病的病人更是容易陷於此惡性循環<sup>9</sup>。
2. 在 AHFS 病人的治療上，loop diuretics (eg. furosemide) 有很重要的角色，然而使用 loop diuretics 會造成電解質不平衡 (低血鉀和低血鎂)、活化 RAAS、交感神經興奮和影響腎功能，這些都會讓心衰竭惡化，且高劑量的利尿劑和住院的死亡率也呈正相關<sup>10</sup>。



圖三、AVP 在心衰竭病人的作用機轉<sup>6</sup>，圖採自<sup>6</sup>。

3. 低血鈉是心衰竭的表現，且是主要的預後因子，研究指出持續低血鈉和住院的死亡率是相關的，矯正低血鈉也能增加存活率<sup>11</sup>。使用 loop diuretics 往往會刺激 AVP 分泌，也讓低血鈉無法矯正。

初期 AVP 透過 V1a-receptor 造成血管收縮，V2-receptor 增加體內容積，然而長期而言，因 afterload 和 preload 都會增加，進而加重心臟衰竭，但整體而言，以 V2-receptor 的活化為主要病理機轉。

使用 tolvaptan 能治療心臟衰竭的症狀，因是 aquaretics，所以和 loop diuretics 相比，較不會影響血行動力和器官的功能（如表一）。在 ACTIV in CHF trial<sup>12</sup> 中，319 位住院病人在使用第一劑 tolvaptan 後，與 placebo 組比較，體重減輕且低血鈉的情況改善。不過在 60 天的 mortality 與住院率方面，兩者沒有差別。另外，METEOR study<sup>13</sup> 中，240 位 LVEF ≤

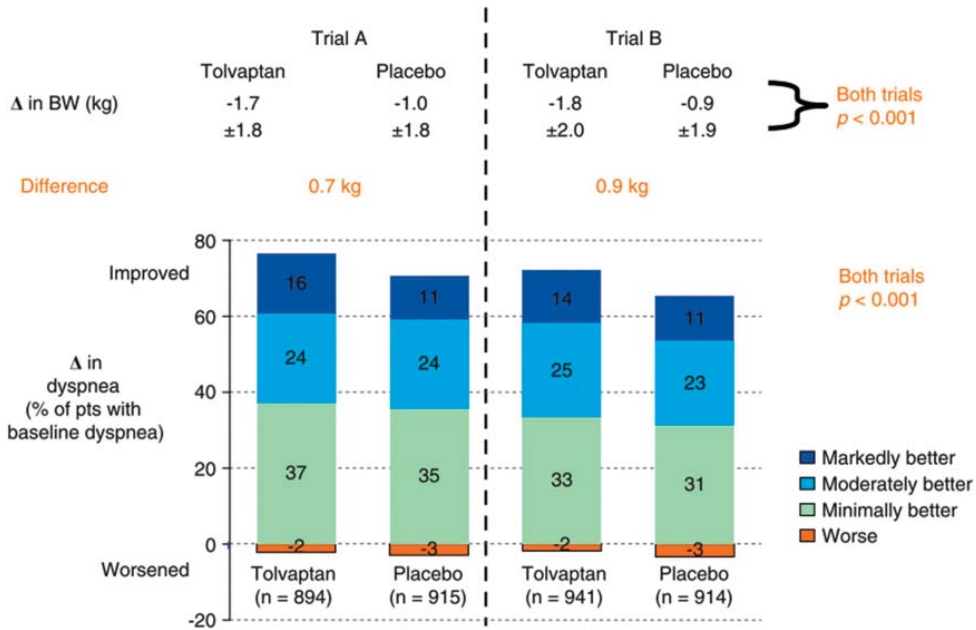
30% 且 NYHA FcII-III 的病人被隨機分配後，使用 tolvaptan 一年後，收縮功能 (LVEF) 與左心室容積 (LV volume) 都沒有改變。集大成的是 EVERST trial<sup>14</sup>，找了 4133 位病人 (LVEF ≤ 40%, NYHA Fc III/IV)，分成了三組，兩組短期追蹤，一組長期追蹤。短期而言，tolvaptan 讓病人體重減輕，心衰竭症狀改善（如圖四），但長期來看，死亡率及住院率卻都沒有改變（如圖五）。

Tolvaptan 確實可以減少初期心臟衰竭症狀和改善低血鈉，也能達到脫水的效果使體重減輕且不使腎功能惡化，但長期來看，無法改善整體的死亡率。以 EVERST trial 而言，探討可能的原因如下：

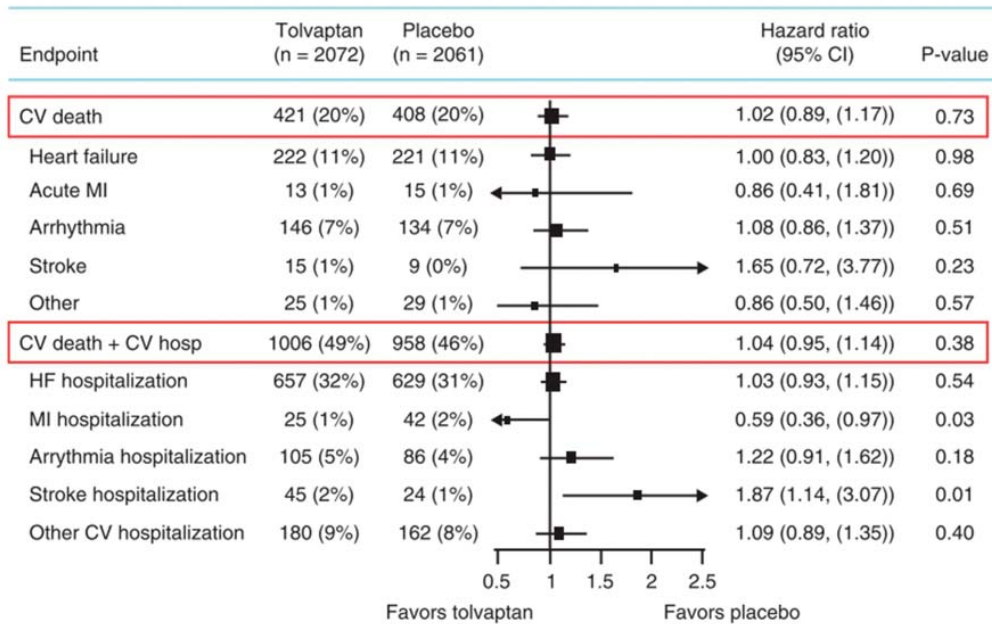
1. 在 trial 中使用的 tolvaptan 劑量為每天 30 毫克，以往其他臨床試驗，最高可用到每天 90 毫克。較低的劑量無法在長期追蹤上看到有好處。
2. 在 ACTIV in CHF trial 中，回溯式研

表一、Tolvaptan 和 loop diuretics 的比較<sup>15</sup>。

Parameters	Aquaresis (tolvaptan)	Natriuresis (loop diuretics)
心跳 (heart rate)	不變	加快
血壓 (blood pressure)	不變	降低
心律不整 (arrhythmia)	不變	增加
Creatinine / BUN	不變	上升
經腎臟的血流量 (renal blood flow)	不變	減少
Glomerulus filtration rate (GFR)	不變	降低
血鈉濃度	增加	降低
血鉀濃度	不變	降低
交感神經	不變	興奮
腎素活性 (renin activity)	不變	增加



圖四、EVERST trial 兩組短期追蹤在體重與症狀上的變化，圖採自<sup>15</sup>。



圖五、EVERST trial 第三組長期追蹤的結果，圖採自<sup>15</sup>。長期追蹤的結果顯示 tolvaptan 與 placebo 相比並沒有減少 CV death 和住院率。

究 (retrospective study) 指出在嚴重心衰竭、腎臟功能不好且低血鈉的病人身上，長期使用 tolvaptan 會減少死亡率。然而在 EVERST trial 中的病人，則為較輕症的心衰竭病人。

3. Tolvaptan 為 selective V2 receptor antagonist，研究指出長期使用，反而使體內的 V1a -receptor 過度活化<sup>13</sup>，進而造成血管收縮和心肌變厚。

使用 tolvaptan 治療心衰竭病人，短期可以使病人體重下降，減輕症狀和改善低血鈉，長期而言，仍需更多的臨床試驗來釐清這一類型的藥物在治療上的角色。

### 肝硬化 (Liver cirrhosis)

75% 以上肝硬化的病人，有排水的功能障礙<sup>16</sup>，肝硬化初期，周邊血管舒張，血液容易推積在脾臟和靜脈，且血管阻力下降，種種現象使 AVP 分泌增加，集尿管水分再吸收，造成高容積性低血鈉。因器官灌流不足，交感神經系統與 RAAS 會被活化，鈉離子再吸收增加，水分更無法排出。在預後方面，AVP 的增加和低血鈉都會增加肝硬化病人的死亡率<sup>17</sup>。

Tolvaptan 在肝硬化病人的治療上，日本的研究指出<sup>18</sup>，使用後能明顯減少體重，腹水和腰圍，在症狀治療上有顯著的效果。然而在近期的其他臨床試驗中<sup>21</sup>，使用 tolvaptan 的病人出現肝功能升高的情形，也因此 FDA 於 2013 年四月分提出不建議在肝硬化病人身上

使用 tolvaptan，詳情見於後記。

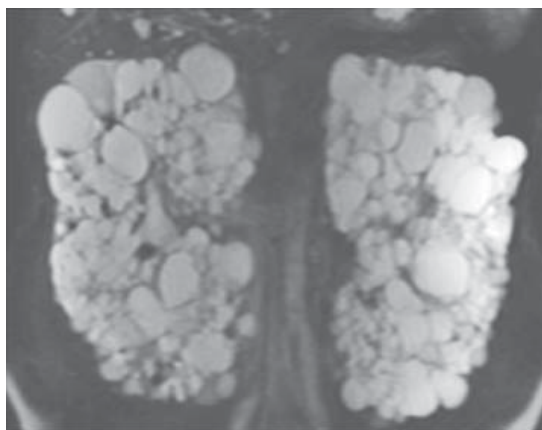
### 抗利尿激素不適當分泌症候群 (syndrome of inappropriate antidiuretic hormones, SIADH)

SIADH 診斷上則有下列準則：低血鈉、血液滲透壓 <270 mOsm/kg、尿液滲透壓 >100 mOsm/kg、尿鈉濃度 >40 mmol/L 和病人無明顯缺水或水分過多情形。造成 SIADH 的原因，80% 為腫瘤所分泌，例如最有名的 oat cell carcinoma，此外還有腦神經手術、外傷、肺部、內分泌疾病以及許多藥物都會造成 SIADH。臨床試驗 SALT trial 收集了 448 位因心衰竭、肝硬化和 SIADH 而有低血鈉的病人。追蹤時間為 30 天，其 primary end point 為治療第四天和第 30 天血鈉濃度。研究顯示 tolvaptan 組第四天或是第 30 天的每日平均血鈉濃度都有顯著增加，在研究結束時，使用 tolvaptan 藥物組別中，有 55% 恢復到正常血鈉濃度，而 placebo 組僅有 25%<sup>19</sup>。

### 自體顯性多囊性腎病 (Autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD)

ADPKD 是最常見的遺傳性腎臟疾病，病人會有逐漸增大的腎囊腫 (圖六)，伴隨著有疼痛、血尿和囊腫感染。有一半的病人在六十歲之前進展到末期腎病變 (End-stage kidney disease, ESRD) 而須洗腎。臨床上，ADPKD 分成 PKD1 和 PKD2 兩型，PKD1 佔 85% 且





圖六、自體顯性多囊性腎病 (ADPKD) 的核磁共振圖，圖採自<sup>22</sup>。

症狀較嚴重，也較早需洗腎。病理機轉上，cAMP 的增加會使腎臟細胞增生和囊腫變大，在 1999 年，最早的動物研究中顯示，使用藥物把腎臟的 cAMP 降低，可以減緩囊腫的增生<sup>20</sup>。這提供了近年來許多臨床研究的基礎，近年來最大型的臨床試驗：TEMPO trial<sup>21</sup> 中，找了 1445 位 ADPKD 的病人，分成兩組，961 位病人接受 tolvaptan 的治療，484 位病人接受 placebo。經過三年的追蹤，接受 placebo 的病人，腎囊腫增長較快較大，且腎臟功能降低較快、較常疼痛、高血壓惡化和尿蛋白增加。Tolvaptan 的使用讓 ADPKD 的病人減緩了腎臟功能的下降速率且改善上訴症狀，不過經過三年的追蹤，最後能夠完成試驗的僅有 77%，比 placebo 組 86.2% 還少，主要原因是使用 tolvaptan 所造成的副作用：口渴、頻繁夜尿、多尿和尿路感染，也會造成高血鈉、尿酸過高及 AST 和 ALT 上升。因此作者 Torres 指出，使用 tolvaptan 治療 ADPKD 必須衡量其好處與

帶來的副作用，兩者之間取得平衡，並非每位病人都適用此藥物，未來仍需更多的臨床研究來找出藥物使用的準則。

### 後記

2013 年 4 月 30 日美國 FDA 因為 TEMPO trial 的結果，發布有關含 tolvaptan 成分藥品的警語，內容包括可能會引起肝臟傷害，發生導致肝臟移植、甚至死亡之風險<sup>23</sup>。FDA 建議如下：

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。

台灣大塚藥廠也向台灣食品藥物管理局 (TFDA) 提出更新仿單事宜，TFDA 指出醫療人員應注意病人若需長期使用含該成分藥品 (超過 30 天)，或有潛在性肝臟疾病時，於開立處方前，應謹慎評估病人臨床治療效益與風險，並監視用藥後發生不良反應之情形，特別是肝臟疾病方面的風險。病人於接受該成分藥品治療，如有任何疑問或不適，應儘速回診諮詢開立處方醫師，切勿自行停藥。

### 結語

在心臟衰竭、肝硬化和 SIADH 的病人

中，因血管內容積的減少，使交感神經興奮、RAAS 啟動和 AVP 分泌增加，體內水分堆積且造成症狀。使用 tolvaptan 能夠幫助排水，減少電解質的異常和不影響器官灌流量，短期上都能減緩症狀，減輕體重，長期來看，目前仍無足夠證據能夠增加存活率。而對 ADPKD 的病人，使用 tolvaptan 能夠減緩腎功能的降低速度和腎囊腫增長速率，但並非每個病人都能夠耐受其副作用，仍須在好壞之間權衡。而 Tolvaptan 所造成之肝功能變化，更是需要臨床醫師的注意。所以在上述疾病中，仍需更多的臨床研究來幫助我們更了解 tolvaptan 在治療上的角色。

## References

1. Andrew Ambrosy, Steven R Goldsmith & Mihai Gheorghiade. Tolvaptan for the treatment of heart failure: a review of the literature. *Expert Opin. Pharmacother* 2011; 12: 961-976.
2. Lien YH, Shapiro JI. Hyponatremia: clinical diagnosis and management. *Am J Med* 2007; 120: 653-658.
3. Greg L. Plosker. Tolvaptan. *Drugs* 2010; 70: 443-454.
4. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 2407-18.
5. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA* 2006; 296: 2217-26.
6. Natig G, Nasser S, Mariam S, et al. Arginine vasopressin (AVP) and treatment with arginine vasopressin receptor antagonists (vaptans) in congestive heart failure, liver cirrhosis and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67 : 333-346.
7. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990; 82: 1724-9.
8. Isnard R, Pousset F, Trochu J, et al. Prognostic value of neurohormonal activation and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2000; 86: 417-21.
9. Gheorghiade M, De Luca L, Fonarow GC, et al. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96: 11G-17G.
10. Hasselblad V, GattisStough W, Shah MR, et al. Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: results of the ESCAPE trial. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 1064-9.
11. Rossi J, Bayram M, Udelson JE, et al. Improvement in hyponatremia during hospitalization for worsening heart failure is associated with improved outcomes: insights from the ACTIV in CHF trial. *Acute Card Care* 2007; 9: 82-6
12. Gheorghiade M, Gattis WA, O'Connor CM, et al. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1963-1971.
13. Udelson JE, McGrew FA, Flores E, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effect of oral tolvaptan on left ventricular dilation and function in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2151-2159.
14. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007; 297(12): 1319-1331.
15. Andrew A, Steven RG, Mihai GTolvaptan for the treatment of heart failure: a review of the literature. *Expert Opin. Pharmacother* 2011; 12: 961-976



16. Gines P, Arroyo V, Rodes J. Ascites and hepatorenal syndrome: pathogenesis and treatment strategies. *Adv Intern Med* 1998; 43: 99-142.
17. Ferguson JW, Therapondos G, Newby DE, et al. Therapeutic role of vasopressin receptor antagonism in patients with liver cirrhosis. *Clin Sci* 2003; 105: 1-8.
18. Okita K, Sakaida I, Okada M, et al. A multicenter, open-label, dose-ranging study to exploratively evaluate the efficacy, safety, and dose-response of tolvaptan in patients with decompensated liver cirrhosis. *J Gastroenterol* 2010; 4 : 979-987.
19. Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, et al.: SALT Investigators. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2099-2112.
20. Gattone II, Vincent H, Robin L, et al. Developmental expression of urineconcentration-associated genes and their altered expression in murine infantile-type polycystic kidney disease. *Dev. Genet* 1999; 24: 309-318.
21. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 2407-18.
22. Rebecca Kelsey. Tolvaptan in ADPKD—TEMPO 3:4 trial results. *Nature Reviews Nephrology* 2013; 9: 1.
23. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm350185.htm>

