成醫藥誌
Pharmacy Forum
發行人：李　經　維
總編輯：鄭　靜　蘭
主　編：藥品諮詢組
地　址：台南市勝利路 138 號
電　話：(06) 2353535 轉 2515
http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp

藥物不良反應報告：

Terlipressin 引起的低血鈉

王楨翔、曾詠新

前言

Terlipressin 為血管加壓素（vasopressin）的類似物，經由體內酵素分解後，結合 V1 受體產生血管收縮作用。衛福部核准適應症包括出血性食道靜脈曲張及第一型肝腎症候群。由於 terlipressin 對 V1 受體具有較高的選擇性，引起低鈉血症的不良反應發生機率相對較低。然而，根據文獻報告，少數病人使用 terlipressin 後，可能出現嚴重的低鈉血症，並進一步引發神經系統的症狀。因此，仍需注意此潛在不良反應的風險。

本文旨在報告一 terlipressin 引起低鈉血症的臨床案例，透過詳細的案例分析與文獻回顧，探討其可能的發生機制、危險因子與處置方式，以提升臨床醫療人員對該不良反應的認識，並提供相關預防建議。

案例報告

本案例為一位 65 歲女性，身高 146 公分、體重 59 公斤。過去病史包括慢性 B 型肝炎、B 肝引起的肝硬化、出血性食道靜脈曲張、門靜脈高壓性胃病及膽結石。長期用藥包括：carvedilol、氫離子幫浦抑制劑、利尿劑以及 entecavir。

2023 年 3 月 20 日，病人因血便、腹部絞痛和呼吸急促入院。經內視鏡檢查，診斷為食道靜脈出血，遂進行硬化治療，並給予 terlipressin 1 mg Q6H。治療期間病人未再出現黑便或其他出血徵象，但自第 4 天起(3/25)，生化檢驗顯示低鈉血症（3/20：Na= 138 mmol/L，3/25：Na= 118 mmol/L），其他電解質及腎功能無明顯異常(3/25：K= 3.4 mmol/L、Scr= 0.31 mg/dL、eGFR≥90)，且並未出現神經學相關症狀。

鑑別診斷的部分，病人的血液滲透壓為 248 mOsm/KgH2O，尿滲透壓為 461 mOsm/KgH2O，尿鈉為 162 mmol/L。進一步評估排除心衰竭、腎臟疾病及肝腎症候群等可能。皮質醇及甲狀腺功能檢驗結果正常，病人亦無惡性腫瘤、肺部或中樞神經感染、大型手術或其他藥品誘發抗利尿不當症候群（syndrome of inappropriate antidiuresis, SIAD）之因素。綜合評估後，認為 terlipressin 是最可能誘發 SIAD 與低血鈉的主因，導致病人發生等容積性低鈉血症（euvolemic hyponatremia）。

停用 terlipressin 並改用 0.9% 氯化鈉輸注液（NS）進行血鈉校正。然而，血鈉在短短 12 小時內快速由 115 mmol/L(3/25，17:22) 回升 133 mmol/L (3/26，07:26)，校正速度過快可能導致滲透壓性去髓鞘症候群（osmotic demyelination syndrome, ODS）之風險。為緩解此情況，依腎臟科建議開始輸注 5% 葡萄糖

注射液（D5W），並於 10:32 再次注射 terlipressin 1 mg 來降低血鈉。然而下降幅度未達預期，因此於 18:39 補充 desmopressin 2 mcg。之後血鈉逐漸以每天 8 mmol/l 的速率回升，於 3/29 07:19 恢復至正常值 138 mmol/L。

討論

一、文獻回顧

Terlipressin 引起低血鈉的發生率報告不一，範圍從 2.86 至 66.9 %，其異質性主要源於研究設計、低血鈉定義、研究族群及 terlipressin 使用的劑量與時長差異 [2]。在 1996 年的一項隨機對照試驗中，terlipressin 2mg Q4H 持續給藥 2 天，低血鈉（<130 mmol/L）的發生率為 6.25 %。

Terlipressin 引起低鈉血症的危險因子包含：肝病較不嚴重（Child-Pugh score、MELD scores 較低）的患者、血中肌酸酐濃度較低、年輕患者、血鈉基礎值較高者、高劑量或長時間使用 terlipressin [1,2]。一篇觀察性研究發現，使用 terlipressin 1 mg Q6H 超過 3 天，血鈉降低超過 10 mmol/L 的比例顯著增加。顯示給藥超過 3 天需密切觀測血鈉變化 [3]。

表一整理了相關案例報告，顯示所有病人均因肝硬化引起食道靜脈出血，並在使用 terlipressin 第 4 至 5 天後出現嚴重低鈉血症（<125 mmol/L）。其中一例併發癲癇，其餘無神經學症狀。停藥後，所有病人的血鈉均迅速恢復至正常範圍，而癲癇病人接受 3% NS 輸注治療，其餘病人停藥後即獲得改善[4]。

二、可能的機轉

Terlipressin 及其代謝物 lysine-vasopressin 主要選擇性結合 V1 受體，但有少部分可能作用於 V2 受體。隨著劑量增加或使用時間延長，terlipressin 對 V2 受體的作用加強，導致水分滯留，最終引起 SIAD 的現象，進而出現劑量相關（dose-dependent）的低鈉血症。[1]

三、可能性評估

依據 Naranjo score 評估，本案例得分為 5 分，屬於「極可能」（表二）。其中，第四項因重新給予 terlipressin 後血鈉下降幅度並不顯著（5 mmol/L），且同時進行 D5W 輸注，無法確認單純由 terlipressin 導致，因此保守填寫「不知」。對於其他可能原因，包含同時使用 spironolactone 及病人有出現腹瀉的情況。從機轉推論，spironolactone 可促進鈉離子排除，但病人已長期使用該藥，且血鉀濃度未有明顯升高，故僅列為可能的其他原因，而非主要原因；雖然病人有腹瀉紀錄，但程度並不嚴重，亦無其他離子異常或脫水情形。綜合評估，terlipressin 是導致本案例低血鈉的主要原因，而 spironolactone 和腹瀉可能為促成因素。

四、處置

當 terlipressin 引起低鈉血症但未發生神經學症狀時，建議停藥即可，通常不需額外輸液補充，血鈉可於短時間內逐漸回復。然而，需密切監測血鈉回升速率，避免過快導致 ODS。若血鈉回升速度超過每日 8 mmol/L，可給予 D5W 或 desmopressin 2 mcg Q4-6H，將血鈉回升速度控制於安全範圍內[5]。

結論

Terlipressin 引起的低血鈉為一種與劑量相關的不良反應，尤其在高劑量或給藥時間較長（超過 3 天）時，需密切監測血鈉濃度的變化。當發生低血鈉時，通常停藥即可。然而，應特別注意血鈉回升速度，避免過快回升導致滲透壓性去髓鞘症候群的風險。針對需持續用藥的患者，建議遵循劑量與療程的安全範圍，並在治療過程中定期監測血鈉變化，以減少不良反應的發生。

參考文獻

1. **UpToDate, Lexicomp.** Terlipressin: Drug information. Retrieved from UpToDate
2. Xu, X., & Zhang, M. (2020). Development of hyponatremia after terlipressin in cirrhotic patients with acute gastrointestinal bleeding: A retrospective multicenter observational study. *Expert Opinion on Drug Safety, 19*(5), 641–647. https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1739836
3. Yim, S. Y., Ahn, J. Y., Lee, Y. S., & Choi, K. S. (2015). Risk factors for developing hyponatremia during terlipressin treatment: A retrospective analysis in variceal bleeding. *Journal of Clinical Gastroenterology, 49*(7), 607–612. https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000264
4. Meng, Q., & Li, F. (2019). Severe hyponatraemia with neurological manifestations in patients treated with terlipressin: Two case reports. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 44*(6), 981–984. https://doi.org/10.1111/jcpt.13040
5. **UpToDate.** Osmotic demyelination syndrome (ODS) and overly rapid correction of hyponatremia. Retrieved from UpToDate

表一、個案報告比較表

病人	65 歲女性 (本案例)	63 歲男性 (NCKU)	44 歲男性	37 歲男性
適應症	HBV-related cirrhosis	HBV-related cirrhosis	HBV-related cirrhosis, hepatocellular carcinoma	HBV-related cirrhosis
劑量	1 mg Q6H	1 mg Q6H	1 mg Q6H	1 mg Q6H
使用時長	6 天	7 天	6 天	6 天
低血鈉發生日	第 6 天	第 5 天	第 4 天	第 4 天
最低血鈉數值	115	117	119	114
低血鈉症狀	-	-	癲癇	-
處置方式	停藥	停藥	停藥+ hypertonic NaCl (3%)	停藥
停藥後數值變化 (回復時間)	115 =>133 (1 day)	114 => 135 (1 day)	119 => 137 (1 day)	114 =>130 (2 days)

表二、Naranjo Scale

1.是否有文獻報告確定此項不良反應	**是(+1)**	否(0)	不知(0)
2.不良反應是否發生於給藥之後	**是(+2)**	否(-1)	不知(0)
3.當停藥或給予解藥,症狀是否改善	**是(+1)**	否(0)	不知(0)
4.停藥一段時間後再重新使用該藥,同樣症狀再度發生	是(+2)	否(-1)	**不知(0)**
5.是否有其他因素(此藥以外)可能造成此項不良反應	**是(-1)**	否(+2)	不知(0)
6.當給予安慰劑,不良反應是否再度發生	是(-1)	否(+1)	**不知(0)**
7.藥物的血中濃度是否達到中毒範圍	是(+1)	否(0)	**不知(0)**
8.藥物劑量與不良反應的程度是否成正向關係	是(+1)	否(0)	**不知(0)**
9.病人過去對同樣或類似藥是否也有同樣的不良反應	**是(+1)**	否(0)	不知(0)
10.此項不良反應是否有客觀的證據	**是(+1)**	否(0)	不知(0)
≧9 分：確定；5-8 分：極可能；1-4 分：可能；≦0 分：存疑	總分：5 分		