



# 臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：張聖原

主編：藥劑部

編輯：藥劑部臨床藥學組

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2091

創刊：94 年 3 月 15 日

101 年 2 月第 84 期

## 本期專題

1. 新型態磷結合劑：Sevelamer
2. 藥物安全資訊

## 新型態磷結合劑：Sevelamer

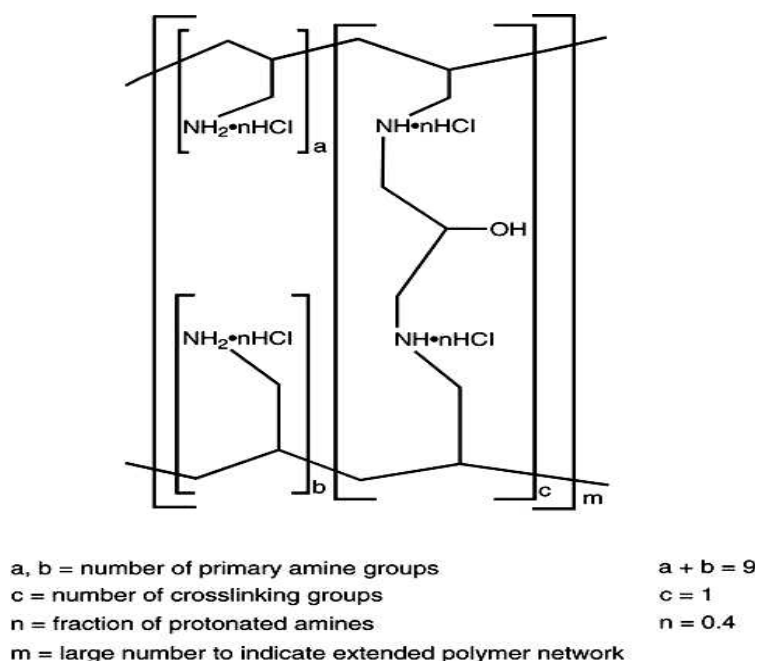
撰稿：趙瑩藥師；校稿：樓亞洲科主任

### 壹、前言

腎臟在人體血中鈣磷平衡扮演重要的調節角色，在慢性腎臟病患者因腎功能降低，無法充分處理磷酸鹽排泄，導致血中磷酸上升，破壞鈣磷間平衡並引起多種併發症，包含：轉移性軟組織鈣化（metastatic soft tissue calcification）、腎骨病變（osteodystrophy）、次發性副甲狀腺功能亢進（secondary hyperparathyroidism）等<sup>1</sup>。近年來相關研究也顯示高磷酸血症是導致末期腎病變（end-stage renal disease, ESRD）及透析病人心血管死亡率上升的危險因子之一<sup>2</sup>。美國國家腎臟基金會（National Kidney Foundation, NKF）提出 Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) 治療指引，對於慢性腎臟病患血磷控制建議為第三至第四期腎病患者應將血磷值控制於 2.7-4.6 mg/dL，第五期或透析患者則為 3.5-5.5 mg/dL。臨床上對高磷酸血症處置包含限制飲食中磷攝取量，以透析方式移除體內過多的磷，以及使用磷結合劑<sup>3</sup>。多年來磷結合劑以含鈣或鋁鹽類為主，但長期使用可能造成包含高血鈣、血管鈣化或鋁中毒等問題。1998 年美國食品藥物管理局 (FDA) 核准第一種不含鈣、鋁的磷結合劑：Sevelamer（磷能解，Renagel<sup>®</sup>），解決傳統磷結合劑治療上的顧忌，以下針對此藥品作用機轉、臨床研究、用法、副作用、注意事項等進行介紹<sup>1</sup>。

## 貳、臨床藥理作用機轉

Sevelamer 為大分子樹脂結構，含多個二級胺 ( $\text{NH}_2^+$ ) 聚分子 (圖一)，具親水性，但不溶於水。進入消化道後，在 pH 值小於 7 環境下 (小腸以上)，二級胺形成帶正電離子態，吸附飲食中的磷酸，形成不溶性磷酸鹽複合物不會被吸收，幾乎 100% 經由糞便排出體外，藉此達到降低血中磷酸濃度效果<sup>1,4</sup>。



圖一、Sevelamer hydrochloride 化學結構式<sup>1,4</sup>

## 參、臨床研究

臨床研究結果指出，sevelamer能避免含鈣磷結合劑所帶來的高血鈣及心血管鈣化，特別是冠狀動脈鈣化等併發症<sup>5,6,7</sup>。1999年Bleyer等人發表的臨床試驗，以血液透析病人為對象，比較sevelamer和calcium acetate對血中磷、鈣的影響，治療八週後兩組降低血中磷的程度相似，也同時能有效降低鈣磷乘積。但血鈣方面，使用sevelamer者，血鈣濃度大於11.0 mg/dL的情形，sevelamer組有5%的病人，使用calcium acetate組則高達22%<sup>5</sup>，可見使用sevelamer者發生高血鈣濃度比例則明顯較低。2005年Block等人發表的前瞻性臨床試驗以血液透析病人對象，比較使用sevelamer及含鈣之磷結合劑，結果顯示18個月後引起冠狀動脈鈣化程度，在sevelamer組明顯較低且有顯著差異 ( $p=0.015$ )<sup>7</sup>。然而2008年Qunibi等人所發表另一項為期一年，人數規模更大的臨床試驗結果顯示，前述兩項藥品對血液透析病人冠狀動脈鈣化影響，兩組間並無顯著差異<sup>8</sup>。當這些研究進一步探討對死亡率影響，皆顯示sevelamer相較於含鈣之磷結合劑對死亡率並無顯著改善<sup>5,6,7,8</sup>。

這些研究中也發現 sevelamer 有降低 LDL 及膽固醇的優點，其機轉可能與膽酸結合有關，

但實際效益還待更嚴謹的臨床試驗做進一步證實。另外對副甲狀腺素影響則可能使副甲狀腺濃度微幅升高<sup>5,7</sup>。

## 肆、用法及劑量

國內衛生署於2003年核准sevelamer上市，其適應症為控制長期接受血液透析治療成年患者的高磷血症。目前品項成分為sevelamer hydrochloride，每錠含800 mg及400 mg兩種規格，服用時應整粒吞服，不可磨碎或剝半，隨餐服用效果較好。未使用過其他磷結合劑病人，建議依據血磷濃度來決定使用的劑量與頻次（表一）。若原先已服用醋酸鈣（院內品項：Ace-cal<sup>®</sup> 667 mg/tab），改用sevelamer 800 mg，劑量轉換為一錠取代一錠（表二）。Sevelamer產生藥效的平均時間約兩週，透析患者的血磷控制目標為3.5-5.5 mg/dL，如需增加劑量，建議隔兩週調整一次，增加方式為每餐增加800 mg；若已達控制範圍則維持目前用法，若已低於3.5 mg/dL建議每餐減少800 mg<sup>1,9</sup>。

表一、未使用過磷結合劑病患建議用法<sup>1,9</sup>

| 血磷濃度 (mg/dL) | Sevelamer (800 mg/tab) | Sevelamer (400 mg/tab) |
|--------------|------------------------|------------------------|
| 5.5-7.5      | 1 tab tid with meal    | 2 tab tid with meal    |
| 7.5-9.0      | 2 tab tid with meal    | 3 tab tid with meal    |
| >9.0         | 2 tab tid with meal    | 4 tab tid with meal    |

表二、使用過醋酸鈣病患建議之轉換用量<sup>1,9</sup>

| Calcium acetate (667 mg/tab) | Sevelamer (800 mg/tab) | Sevelamer (400 mg/tab) |
|------------------------------|------------------------|------------------------|
| 1 tab                        | 1 tab                  | 2 tab                  |
| 2 tab                        | 2 tab                  | 3 tab                  |
| 3 tab                        | 3 tab                  | 5 tab                  |

## 伍、副作用及注意事項

Sevelamer主要副作用有胃腸道不適（如：噁心、嘔吐、腹瀉、脹氣及消化不良）、四肢或關節疼痛、皮膚搔癢、紅疹等。在部分臨床研究中，sevelamer引起胃腸道不適比例明顯高於使用傳統含鈣之降磷劑，因此腸阻塞、胃腸蠕動異常，或胃腸手術後等病人使用上需格外小心<sup>10</sup>。

Sevelamer目前懷孕分級為C級，動物實驗階段時發現，高劑量的sevelamer會增加胎兒早期骨質耗損，而且孩童使用的安全性與有效性尚未建立<sup>10</sup>。

## 陸、藥物交互作用

Sevelamer會降低ciprofloxacin, levothyroxine, calcitrol等藥品的生體可用率，因此處方中同時含有以上品項時，建議應於服用sevelamer一小時前或三小時後投予<sup>10</sup>。

## 柒、結論

慢性腎臟病患者的血磷控制，可先從限制食物磷攝取量開始，每日攝取量應控制在800-1000 mg，1個月內無法控制在理想範圍，可再加入磷結合劑。一旦病程進入末期腎病變階段，通常須執行透析治療及使用磷結合劑<sup>3</sup>。

磷結合劑在病人沒有高血鈣情況下，含鈣結合劑通常為首選，其中碳酸鈣以吸收效果好、價格低廉常被使用；醋酸鈣吸收效果略低，因此相較之下引起高血鈣機會也略小於碳酸鈣。另一方面，若血磷未控制在適當範圍，而鈣鹽使用已達1500毫克鈣元素/每日的極量，或血鈣濃度>10.2 mg/dL情況下，建議應加入或改用不含鈣製劑<sup>3</sup>。

鋁鹽是磷結合劑選擇之一，磷結合效果強，適用於血磷濃度超過7 mg/dL，但使用不宜超過4週，避免鋁中毒，引起中樞神經病變。相對來說，新一代不含鈣、鋁的磷結合劑，如 sevelamer 是目前對於血液透析成年病人之高磷酸血症安全有效的治療選擇<sup>3</sup>。而繼 sevelamer 後，還有其他新型磷結合劑，如 lanthanum carbonate（碳酸鑷）也被 FDA 核准上市<sup>11</sup>。這些新藥的治療效益研究仍持續進行中，而也期待這些新藥確實為末期腎病變患者的高磷酸血症帶來治療新契機。

## 捌、參考資料

1. 李進良，張宗興。磷結合劑之新發展：Sevelamer hydrochloride。腎臟與透析：2006；18 (2)：67-72。Addict Behav. 1982;7(4):363-71.
2. Chertow GM, Burke SK, Raggi P, et al. Calcification in HD patients. Kidney International. 2002；62: 245–252.
3. Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis 2003; 42 (suppl 3): S1-S202.
4. Naseem A. The impact of improved phosphorous control:use of sevelamer hydrochloride in patient with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 340-5.
5. Chertow GM, Burke SK, Dillon MA, et al. Long-term effects of sevelamer hydrochloride on the calcium-3-phosphate product and lipid profile of haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 1999; 14: 2907–2914.
6. Chertow GM, Burke SK, Raggi P, et al. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. Kidney Int 2002; 62:245.
7. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery

- calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005; 68:1815.
8. Qunibi W, Moustafa M, Muenz LR, et al. A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with comparable lipid control: the Calcium Acetate Renagel Evaluation-2 (CARE-2) study. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 952.
  9. Product information: Sevelamer hydrochloride, RenaGel™, Genzyme Corporation, 2000.
  10. Micromedex 2.0: Sevelamer. Accessed, Jan. 2012.
  11. Persy VP, Behets GJ, Bervoets AR, et al. Lanthanum: a safe phosphate binder. *Semin Dial* 2006; 19:195.

## 藥物安全資訊

撰稿：張婉珍藥師；校稿：楊淑瑜組主任

### 壹、歐洲醫藥管理局更新 aliskiren (Rasilez®) 安全資訊

歐洲醫藥管理局 (European Medicines Agency, EMA) 指出，治療高血壓 (essential hypertension) 藥品 aliskiren (Rasilez®) 之廠商決定終止新適應症的臨床試驗 (ALTITUDE trial)。因對於已服用血管收縮素轉化酶抑制劑 (Angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI) 或血管收縮素受體阻斷劑 (Angiotensin receptor blocker, ARB)，且同時併有腎功能不全或有心血管疾病病史的第二型糖尿病患者，初步研究結果顯示，加入 aliskiren 並無法降低心血管疾病與腎臟疾病的發生率及致死率，反而可能會增加中風、高血鉀、低血壓、腎臟併發症等風險<sup>1</sup>。

臺灣食品藥物管理局建議醫師宜立即檢視正在使用 aliskiren 的糖尿病患者，如果同時併用 ACEI 或 ARB，應停用 aliskiren，並評估病人可能產生的不良反應。服用該成分藥品之糖尿病患者，亦不可擅自停藥，應回診請開立處方的醫師重新進行評估<sup>2</sup>。

### 貳、參考資料

1. European Medicines Agency. Home. Find medicine. Human medicines. Patient safety. European Medicines Agency starts review of aliskiren-containing medicines following termination of ALTITUDE study. Available at [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public\\_health\\_alerts/2011/12/human\\_pha\\_detail\\_000049.jsp&mid=WC0b01ac058001d126](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2011/12/human_pha_detail_000049.jsp&mid=WC0b01ac058001d126) Accessed Jan, 2012.
2. 食品藥物管理局新聞稿。食品藥物管理局說明 aliskiren (Rasilez®) 之用藥資訊。 Available at [http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2\\_p01.aspx?class\\_no=25&level\\_no=1&doc\\_no=83444](http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2_p01.aspx?class_no=25&level_no=1&doc_no=83444) Accessed Jan, 2012.