

# 臺北市立聯合醫院藥訊

發行人:蕭勝煌主 編:吳淑娟總編輯:鮑俊蓓

執行編輯:葉馨智、吳宗修

地址:臺北市大同區鄭州路 145 號

電話: (02) 2555-3000 轉 2780

創刊:94年03月15日 113年02月第219期

# 本期專題

1. 荊防敗毒散的臨床應用

2. 新藥介紹:ferric citrate (Nephoxil®)

# 荊防敗毒散的臨床應用

撰稿:林家聿藥師;校稿:余芝瑤藥師

# 壹、前言

前防敗毒散出自明朝張時徹《攝生眾妙方》卷八。敗毒散原有發散風寒、疏導經絡、行氣和血之功效,當減去人參且增加荊芥、防風後,祛風散寒之功更強,可治瘡瘍初起而有寒熱無汗者,更名為荊防敗毒散<sup>1</sup>。其組成共十三味,有發汗、解肌透疹等作用,另可藉由增減藥方,治療各種類型的病徵,而臺灣清冠一號方劑亦是以此處方為基礎,為新冠肺炎治療之熱門用藥。

# 貳、概述

依據臺灣中藥典第四版,荊防敗毒散由荊芥 3 克、防風 3 克、羌活 3 克、獨活 3 克、柴胡 3 克、前胡 3 克、川芎 3 克、枳殼 3 克、桔梗 3 克、茯苓 3 克、甘草 1.5 克、生薑 3 克、薄荷 1 克組成。一日飲片量為 35.5 克。其具疏風解表,敗毒消腫之功效,主治外感風寒濕邪、頭痛項強、惡寒發熱、無汗、肢體痠痛、鼻塞、腮腫、咳嗽有痰、苔薄白、浮緊或脈浮<sup>2</sup>。

# 參、方劑中各藥材基原、性味歸經及功效介紹

## 一、荊芥

為唇形科 Labiatae 植物裂葉荊芥  $Nepeta\ tenuifolia\ Benth.$ 之乾燥地上部分。性味辛,微溫。歸肺、肝經。屬解表藥(辛溫解表)。功效為祛風解表、透疹、消瘡 $^3$ 。

#### 二、防風

為繖形科 Umbelliferae 植物防風 Saposhnikovia divaricata (Turcz.) Schischk.之乾燥根及根莖。中藥材習稱「關防風」。性味辛、甘,微溫。歸膀胱、肝、脾經。屬解表藥(辛溫解表)。功效為祛風解表、勝濕止痛、解痙 $^3$ 。根據研究,防風中所含成分有顯著解熱作用 $^4$ 。

### 三、羌活

為繖形科 Umbelliferae 植物羌活 Notopterygium incisum K.C. Ting ex H.T. Chang 或寬葉羌活 Notopterygium franchetii H. Boissieu 之乾燥根莖及根。性味辛、苦,溫。歸膀胱、腎經。屬解表藥(辛溫解表)。功效為解表散寒、祛風勝濕、止痛<sup>3</sup>。

#### 四、獨活

為繖形科 Umbelliferae 植物重齒毛當歸 Angelica pubescens Maxim. f. biserrata R.H. Shan & C.Q. Yuan 之乾燥根。性味辛、苦,溫。歸腎、膀胱經。屬祛濕藥(祛風濕)。功效為祛風除濕、通痹止痛<sup>3</sup>。

#### 五、柴胡

為繖形科 Umbelliferae 植物柴胡 Bupleurum chinense DC.或狹葉柴胡 Bupleurum scorzonerifolium Willd.之乾燥根,上述兩者分別習稱「北柴胡」及「南柴胡」。性味辛、苦,微寒。歸肝、膽、肺經。屬解表藥(辛涼解表)。功效為和解退熱、疏肝解鬱、升舉陽氣3。根據研究,其中的 Crude saikosides 成分具有中樞抑制及抗發炎作用4。

#### 六、川芎

為繖形科 Umbelliferae 植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort.之乾燥根莖。性味辛,溫。歸肝、膽、心包經。屬理血藥(活血祛瘀)。功效為活血行氣、祛風止痛<sup>3</sup>。根據研究,川芎所含成分具有鎮痛、抗發炎作用<sup>4</sup>。

## 七、薄荷

為唇形科 Labiatae 植物薄荷 Mentha canadensis L. (M. haplocalyx Briq.)及同屬近緣植物之乾燥地上部分。性味辛,涼。歸肺、肝經。屬解表藥(辛涼解表)。功效為宣散風熱、清利頭目、利咽、透疹<sup>3</sup>。

#### 八、枳殼

為芸香科 Rutaceae 植物酸橙 Citrus aurantium L.及其栽培變種之乾燥未成熟果實。性味苦、辛、酸,微寒。歸脾、胃經。屬理氣藥。功效為理氣寬中、化痰消積<sup>3</sup>。

#### 九、桔梗

為桔梗科 Campanulaceae 植物桔梗 Platycodon grandiflorus(Jacq.)A.DC.之乾燥根。性味苦、辛,平。歸肺經。屬祛痰藥(清化熱痰)。功效為宣肺、祛痰、排膿、利咽³。根據研究,其中的 Crude platycodin 成分具有抗發炎、降血壓、血管擴張、呼吸抑制、祛

痰、抑制胃酸分泌、治療消化性潰瘍、鎮痛、解熱、鎮咳、抗膽鹼、抗過敏性休克作用 4。

## 十、茯苓

為多孔菌科 Polyporaceae 真菌茯苓 Wolfiporia extensa (Peck) Ginns (Poria cocos (Schwein.) F.A. Wolf) 之乾燥菌核。性味甘、淡,平。歸心、肺、脾、腎經。屬祛濕藥 (利水滲濕)。功效為利水滲濕、益脾和胃、寧心安神  $^3$ 。根據研究,茯苓所含成分對家 魚有降血壓作用  $^4$ 。

### 十一、生薑

為薑科 Zingiberaceae 植物薑 Zingiber officinale Roscoe 之新鮮根莖。性味辛,溫。歸肺、脾、胃經。屬解表藥(辛溫解表)。功效為溫中止嘔、發汗解表、溫肺止咳化飲 $^3$ 。根據研究,生薑亦有促進食慾、強化消化道之蠕動、促進胃液分泌、抑制腸內之發酵及促進氣體排泄的作用 $^4$ 。

#### 十二、前胡

為繖形科 Umbelliferae 植物白花前胡  $Peucedanum\ praeruptorum\ Dunn\ 之乾燥根。性味苦、辛,微寒。歸肺經。屬祛痰藥(清化熱痰)。功效為祛痰降氣、宣散風熱³。其中含 coumarin 衍生物成分,根據研究具有抗肉芽、抗發炎作用 <math>^{4,5,6}$ 。

#### 十三、甘草

為豆科 Leguminosae 植物甘草 Glycyrrhiza uralensis Fisch.、服果甘草 Glycyrrhiza inflata Batalin 或光果甘草 Glycyrrhiza glabra L.之乾燥根及根莖。性味甘,平。歸心、肺、脾、胃經。屬補益藥(補氣)。功效為補脾和胃益氣、緩急止痛、潤肺止咳祛痰、緩和藥性、調和諸藥  $^3$ 。其中的 glycyrrhizin 成分具有類似類固醇之作用,isoliquiritigenin 成分具有鎮痙作用,iisoliquiritigenin 成分具有鎮痙作用,iisoliquiritigenin 成分具

# 肆、方劑中各組成介紹

方中之荊芥、防風為君,取辛溫散風、發汗解表之功;羌活、獨活、川芎、生薑可發散風寒濕邪,又除頭痛身痛;柴胡、薄荷為升清透表、散肌熱;前胡、枳殼、桔梗可下氣化痰,治咳嗽胸悶;茯苓、甘草為益氣健脾。各組成於方中之單獨功效及組合後之配伍效用整理如下表<sup>7,8</sup>:

表一、荊防敗毒散的角色、功效及配伍功能

	組成藥物及其功效		配伍功能	
君	荊芥	祛風解表、透疹	- 辛溫解表、發散風寒	
	防風	祛風解表、除濕	十四件衣、贫取風太	
	羌活	善祛上部風寒濕邪	發散風寒、除濕止痛,為通治一身風寒	
	獨活	善祛下部風寒濕邪	濕邪的常用組合	
臣	柴胡	解肌透邪,行氣	既助君藥解表逐邪,又行氣活血加強宣	
	川芎	行氣活血,祛風	痹止痛之力	

	組成藥物及其功效		配伍功能	
	薄荷	辛散透邪	辛散解肌、活血祛風	
佐	枳殼	理氣寬中,降泄下行之力尤著	—— 一升一降,散胸膈痞悶鬱氣	
	桔梗	宣肺利膈,升提上行之力尤佳	—— 57 一作,队胸烟谷闷管彩	
	茯苓	健脾滲濕	—— 補氣健脾、滲濕化痰,使補而不滯	
	生薑	發散風寒	—— 桶栽挺牌、渗燃化烧,使桶叫不净	
	前胡	降氣化痰	宣肺祛痰	
使	甘草	調和藥性,兼以益氣和中	調和諸藥	

## 伍、臨床應用

荊防敗毒散可促進體表血循環,對於惡寒發熱、頭痛、發赤腫脹疼痛者有效,且可抑制病毒,抗菌,用於感冒、流感、癰疽、乳腺炎、頭瘡、蕁麻疹、疥癬、鼻竇炎、濕疹。當有下列病徵時,可考慮在主方加味<sup>9</sup>:

一、發熱腫痛:加黃芩、黃連。

二、口渴腫痛:加玄參、生地。

三、蓄膿腫痛:加白芷、皂刺。

四、皮膚瘙癢:加蒼朮、苦參、牛蒡子、土茯苓。

五、胸膈痞悶:加蘇梗、厚朴。 六、風寒咳嗽:加牛蒡子、杏仁。 七、納呆胸悶:加炒麥芽、藿香。

「臺灣清冠一號」係以明代張時徹所輯《攝生眾妙方》(明嘉靖 29 年/西元 1550 年刊刻) 中之「荊防敗毒散」為處方基礎。戴天章《廣瘟疫論》:「時疫貴解其邪熱,而邪熱必有著落。 方著落在肌表時,非汗則邪無出路,故汗法為治時疫之一大法也。但風寒汗不厭早,時疫汗 不厭遲。風寒發汗,必兼辛溫、辛熱以宣陽;時疫發汗,必兼辛涼、辛寒以救陰。風寒發汗, 治表不犯裡;時疫發汗,治表必通裡。...辛涼發汗,則人參敗毒散、荊防敗毒散之類是。」

新冠肺炎之臨床表現符合瘟疫,但不宜使用人參,故用於治療的臺灣清冠一號即參考荊防敗毒散為處方基礎,而後依照病邪入肺化熱之主要表現進行如下加減<sup>10</sup>:

- 一、病勢發展朝向瀰散性肺炎,屬中醫肺熱痰壅之證,故保留辛散解表之君藥「荊芥、防風」, 及使藥「甘草」。
- 二、為免增加化熱風險,減去發散風寒藥「羌活、獨活」。
- 三、增加清熱宣肺解毒之「薄荷、桑葉、黄芩、板藍根、魚腥草」。
- 四、增加寬胸祛痰藥「全瓜萋」,及降氣平喘之「厚朴」。

再者,因中藥製劑的品質控管需求,需要進行方藥精緻化,故減去辛散行氣藥「柴胡、川芎」,亦減去寬胸祛痰藥「茯苓、桔梗、枳殼、前胡」。

臺灣清冠一號最終的組成為:薄荷、荊芥穗、桑葉、防風、黄芩、魚腥草、北板藍根、栝萋實、厚朴、炙甘草,其適應症是「外感時疫」,故臺灣清冠一號也可以說是為荊防敗毒散的變方。

## 陸、注意事項

- 一、血虛發痙及陰虛火旺者忌用荊防敗毒散 <sup>12</sup>。
- 二、荊防敗毒散中的甘草、生薑、薄荷、枳殼,與抗凝血藥物、抗血小板凝集藥物有交互作 用,可能會增加出血的危險,併用時建議密切監測。各別藥物的提醒事項簡述如下 12:

## 1.甘草:

- (1) 會抑制凝血酶及影響血小板的凝集作用。
- (2) 其成份含甘草酸,會造成類似礦物性皮質激素的效果,使身體的鉀離子易於排出造成低血鉀,若併用 digoxin 時,可能增強 digoxin 的毒性反應。
- 2.生薑:會抑制 thromboxane B2 的形成及增加 prostacyclin。研究發現若每日食用超過 4 克的乾薑或 15 克的生薑則可能會影響血液凝集作用。
- 3. 薄荷: 會抑制 CYP3A4、1A2、2C19 和 2C9, 服用時應盡量避免併用 warfarin。
- 4.枳殼:會選擇性地抑制腸道的 CYP3A4,可能會增加 warfarin 的血中濃度而提高出血風險。

## 柒、結語

荊防敗毒散偏辛溫香燥,以外感風寒夾濕者使用為宜,若使用於濕而兼熱者,在主證不變下,隨病情變化及病徵不同,須配合藥味加減、藥量加減或藥物配伍的調整,以符合臨床治療需求<sup>13</sup>。

# 捌、參考資料

- 1. 王綿之,許濟群主編。方劑學。台北市:知音出版社,2006:16-17,48。
- 2. 陳時中主編。臺灣中藥典,第四版。台北:衛生福利部,2022:115。
- 3. 衛生福利部中醫司。臺灣中藥典暨圖鑑查詢系統。Available at https://www.cmthp.mohw.gov.tw/ Accessed 01/2024。
- 4. 顏焜熒。原色常用中藥圖鑑。臺北市: 南天書局有限公司, 1999:33, 49, 53, 61, 63, 105, 117, 245。
- 5. 顏焜熒。新常用中藥之藥理。臺北市:南天書局有限公司,2014:215。
- 6. 顏焜熒。新常用中藥之藥理附錄。臺北市:南天書局有限公司,2014:192-201。
- 7. 中醫藥學院。中藥方劑圖像數據庫。Available at https://sys02.lib.hkbu.edu.hk/cmfid/details.asp?lang=cht&id=F00013 Accessed 01/2024。
- 8. 林香汶主編。安全使用中藥實證寶典:常用中藥方劑篇。台中:文興出版事業有限公司, 2013:19-20。
- 9. 港香蘭醫藥叢書系列。濃縮方劑總覽。台南:港香蘭醫藥出版社,2007:97。
- 10. 衛生服利部中醫藥研究所。[公告]:臺灣清冠一號(NRICM101)處方依據、方解和基礎研究。 Available at <a href="https://www.nricm.edu.tw/p/406-1000-6497,r61.php?Lang=zh-tw">https://www.nricm.edu.tw/p/406-1000-6497,r61.php?Lang=zh-tw</a> Accessed 01/2024。
- 12. 林香汶主編。安全使用中藥實證寶典:高風險西藥與中藥併用篇。台中:文興出版事業

有限公司,2013:9-10,26-27,40,54-55,69-70,83-84,111-113,127,137。

13. 顧祐瑞。常用中藥藥材及方劑學。台北:五南圖書出版股份有限公司,2008:231-233。

# 新藥介紹: ferric citrate (Nephoxil®)

撰稿:郭琬蓉總藥師;校稿:林勵之總藥師

## 壹、前言

高磷酸血症(hyperphosphatemia)是慢性腎臟病(chronic kidney disease, CKD)病人常見的併發症之一。由於腎臟排泄磷酸鹽的能力下降,造成鈣磷不平衡並引起多種併發症,包含軟組織鈣化(soft tissue calcification)、慢性腎臟病骨病變(chronic kidney disease-mineral and bone disorder, CKD-MBD)、次發性副甲狀腺功能亢進(secondary hyperparathyroidism)等,甚至也會增加心血管疾病與死亡率。當腎絲球過濾率(estimated glomerular filtration rates, eGFR)低於 25 至 40 mL/min/1.73 m² 時,就會出現明顯的高磷酸血症,因此血磷的控制是重要的議題¹。根據 The Kidney Disease: Improving Global Outcomes(KDIGO)治療指引建議,對 CKD G3a-G5D 病人血磷值目標應盡可能控制在正常範圍內。目前治療方式可分為控制飲食中磷攝取、透析或使用口服磷結合劑。由於僅靠飲食控制磷攝取量和/或目前透析方式並不能有效將血磷控制在適合的範圍內,故針對 CKD G3a-G5D 期病人伴有高磷酸血症時,應同時進行飲食控制及其他治療方式 <sup>2,3,4</sup>。在口服磷結合劑中,ferric citrate(拿百磷,Nephoxil®)含鐵,不同於含鈣之磷結合劑,以下針對此藥品作用機轉、臨床研究、用法、副作用治療、注意事項等進行介紹。

# 貳、機轉與適應症

Ferric citrate(Nephoxil®)為一種新型的口服含鐵之磷結合劑,主要有效成分為檸檬酸鐵配位複合物(ferric citrate coordination complex),可在腸道中減少食物中磷的吸收量以降低血清磷含量。其所含的三價鐵( $Fe^{3+}$ )帶正電荷,所以會在胃腸道中與食物中帶負電荷的磷酸進行結合,形成不可溶的磷酸鐵沉澱,隨糞便排除,進而降低血清磷的濃度。Ferric citrate 的檸檬酸(citrate),在吸收後,會被人體代謝成碳酸氫鹽  $^{5,6}$ 。由於檸檬酸鐵不含鈣,減少了上升血鈣與血管鈣化的風險  $^4$ 。本藥適應症為控制接受血液透析治療的成年慢性腎病患者之高磷血症,並在 2015 年在臺灣核准上市  $^5$ 。

# **參、藥物動力學**

Ferric citrate 目前並無藥物動力學的相關研究。根據作用機轉,所含之三價鐵大多排泄至糞便,未被吸收。但臨床數據顯示,部分未與磷結合的鐵,在長期使用下會被吸收入體內,而使血清中鐵參數上升,因此應該定期監測病人血中鐵的參數(例如:血清鐵蛋白及運鐵蛋白飽和度)<sup>5,7</sup>。

## 肆、用法用量

Ferric citrate 劑量範圍建議為每日 1.5 g~ 6.0 g,由於主要是結合飲食中的磷,因此應每日

三次隨餐或餐後立即服用,使用時建議完整吞服,避免剝開或磨碎。治療期間應根據病人血磷濃度適度增減劑量,每次可增加或減少 1 g (相當於 2 顆)的每日劑量,直到血磷濃度達到目標值,其後保持定期監測,每次增量需間隔一週以上 5。

## 伍、交互作用

Ferric citrate 與大多數口服藥品的交互作用並無執行人體試驗,但由於本藥品含有鐵,在併用其他口服藥品時,若因 ferric citrate 的併用而下降生體可用性,可能造成顯著的安全或療效之臨床影響時,建議併用藥品應於服用 ferric citrate 前或後的 2 小時使用,避免同時併服,例如 doxycycline、ciprofloxacin<sup>5</sup>。對含 dolutegravir、elvitegravir 也應避免同時服用。若需使用 dolutegravir 和 ferric citrate 的處理方式,於服用 ferric citrate 的 2 小時前或 6 小時後給予 dolutegravir,於服用 ferric citrate 的 4 小時前或 6 小時後給予 dolutegravir和 ferric citrate的處理方式,可服用 ferric citrate的 2 小時前或 6 小時後給予 elvitegravir和 ferric citrate的處理方式,可服用 ferric citrate的 2 小時前或 6 小時後給予 elvitegravir(表一)7。此外,醫療人員應留意該藥品的臨床指標、副作用,甚至監測該藥品 在血液中的濃度。

表一、dolutegravir、elvitegravir併用鐵劑之處理方式

商品名	成分	與鐵劑併用
Dovato®	dolutegravir/lamivudine	
Tivicay®	dolutegravir	服用鐵劑 2 小時前或 6 小時後給予
Triumeq®	abacavir/dolutegravir/lamivudine	
Juluca®	dolutegravir/rilpivirine	服用鐵劑 4 小時前或 6 小時後給予
Genvoya	elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/	服用鐵劑 2 小時前或 6 小時後給予
	tenofovir alafenamide	加用鐵劑 2 小时削或 0 小时後給予

### 陸、不良反應及副作用

Ferric citrate 的不良事件主要為輕度到中度的腸胃道不適症狀,其中發生率最高為黑便  $(19\% \sim 22\%)$ ,其次是腹瀉 (21%)、便祕  $(8\% \sim 18\%)$ 、噁心  $(10\% \sim 11\%)$ 、嘔吐 (7%) 等  $^7$ 。於一項國內收案 183 人之 8 週安慰劑對照研究中,ferric citrate 組(n=147)與安慰劑組(n=36) 發生 $\geq 5\%$ 之不良事件 (表二)。其他常見的不良反應包含上呼吸道感染、肌肉筋攣、咳嗽、低血壓、搔癢、頭暈、頭痛、發燒等  $^5$ 。

與藥物相關的不良反應	Ferric citrate 6 g/day	Ferric citrate 4 g/day	安慰劑
	n=72, n(%)	n=75, n(%)	n = 36, n(%)
糞便變色	27 (37.5%)	28 (37.3%)	2 (5.6%)
腹瀉	3 (4.2%)	5 (6.7%)	2 (5.6%)
腹脹	1 (1.4%)	2 (2.7%)	0 (0.0%)
便秘	1 (1.4%)	2 (2.7%)	0 (0.0%)
腹痛	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (2.8%)
低血磷	2 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表二、ferric citrate 組(N=147) 與安慰劑組(N=36)發生之不良事件

## 柒、臨床試驗

一項在臺灣進行的多中心、隨機、雙盲、對照組控制第三期臨床試驗<sup>8</sup>。受試者收案條 件為18歲以上血液透析病人(每週3次,至少3個月以上),且進入試驗前已經使用磷結合 劑至少一個月,過去四週的尿素氮移除率(urea reduction ratio, URR)>65%,血比容(hematocrit, Hct)>20%,血清鈣離子濃度為 8~10.5 mg/dl。在經過 1~2 週的清除期後(停用使用之前的口 服磷結合劑),所有受試者的血磷濃度範圍為5.5~10 mg/dl。將所有受試者以1:2:2 比例進 行分組:接受安慰劑、ferric citrate 4 g/天(相當於 ferric iron 840 mg/天)、ferric citrate 6 g/天(相 當於 ferric iron 1,260 mg/天)。主要研究結果是與安慰劑組相比,治療 8 週後血磷濃度的變化。 研究次要結果為第4週血磷濃度變化、藥物不良反應發生率等。結果顯示,在為期8週的治 療後,總共166名受試者完成了試驗,隨著研究時間變化,ferric citrate 組的血磷濃度在第1 周迅速下降,並在之後的7周保持較低濃度水平,安慰劑組的平均血磷濃度則持續保持較高 水平 ( 濃度範圍為 7.37~7.65 mg/dl )。在 baseline 時,安慰劑組、4 g/天組和 6 g /天組的血清 磷濃度分別為 7.37 ± 1.26、6.96 ± 1.08 和 6.95 ± 1.15 mg/dl,各組間統計上没有顯著差異 (p>0.05)。在第8周,安慰劑組、4g/天組和6g/天組的血清磷濃度分別為7.42±1.89、5.38 ± 1.45 和 4.69 ± 1.25 mg/dl,與 baseline 時相比的平均下降變化分別為 0.08、-1.60和-2.27 mg/dl。 與安慰劑組相比,其他兩組與 baseline 的下降變化均有顯著差異 ( p<0.001 )。對研究數據進 行線性混合模型分析,經校正年龄、體重和 baseline 血磷值,顯示有明顯的劑量-反應效應, 較高和較低的 ferric citrate 劑量與血清磷濃度有相關 ( p<0.001 )。在第 8 周時,達到血清磷濃 度<5.5 mg/dl 治療目標的病人百分比分別為安慰劑組(16.7%)、4 g/天組(57.6%)和 6 g/天組(74.1%)。根據以上結果,每天4或6克的治療劑量,對於血液透析病人能有效地降低血 磷值,而且給予每天6克的組別其血磷值顯著低於每天4克的組別。藥物安全性部分,多數 耐受性良好,最常見的藥物不良事件是胃腸道問題,在安慰劑組、4 g/天組和 6 g/天組中的百 分比分別為 27.8%、61.3%和 58.3%。其中有 12 人因藥物不良反應而停止試驗 (安慰劑組 3 人,4g/天組2人,6g/天組7人),但並沒有發現與藥物劑量之間有明顯的相關。

### 捌、磷結合劑比較

目前常見的口服磷結合劑 (表三)可分為含鋁、含鈣、含鐵等成分。其中含鋁之磷結合

劑(如氫氧化鋁),因鋁會在體內累積造成鋁中毒而導致腦病變、骨病變等,目前臨床上已較少長期使用。含鈣之磷結合劑包括碳酸鈣(calcium carbonate)和醋酸鈣(calcium acetate),但研究顯示長期使用有使血鈣上升疑慮,進一步導致軟組織或心血管鈣化,進而增加心血管疾病的風險 <sup>2,3,4</sup>。針對需使用口服磷結合劑的病人,治療指引建議應限制含鈣之磷結合劑的用量 <sup>4</sup>。新一代不含鈣的磷結合劑可防止血鈣上升並減少血管鈣化的疑慮,又能達到控制血磷的效果。常見的不含鈣之磷結合劑有 sevelamer carbonate、碳酸鑭(lanthanum carbonate)和檸檬酸鐵(ferric citrate)。其中 sevelamer carbonate 除了可以降低血磷濃度,由於此藥會結合膽酸,因此可以降低血中總膽固醇和低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL),但可能會使副甲狀腺素上升,常見副作用則是腸胃道症狀。碳酸鑭則有頭痛及腸胃道症狀等副作用,其中的金屬稀土元素鑭是否會有骨頭或是其他組織沈積而產生不良影響,仍需長期的追蹤觀察。

表三、本院磷結合劑品項比較表 9,10,11

醫令代碼	OPROC1	OACAL1	OFOSR1	ORENV1	ONEPH1
英文商品名	Procal	A-Cal	Fosrenol	Renvela	Nephoxil
中文商品名	普羅鈣錠	佳立鈣錠	福斯利諾咀嚼 錠	磷減樂口服懸 液用粉劑	拿百磷膠囊
學名	Calcium Acetate	Calcium Carbonate	Lanthanum Carbonate	Sevelamer Carbonate	Ferric Citrate
含量	667mg/錠	500mg/錠	750mg/錠	0.8g/包	500mg/膠囊
用法用量	每次 2~4 錠, 每天 3 次餐前 或隨餐 <b>嚼碎後</b> 吞服	每次1錠,每天 3~4次,或需 要時服用,嚼 <b>碎後</b> 吞服	750-3000mg/ 天,分三次隨 餐 <b>嚼碎後</b> 吞服	0.8~1.6g/天, 每天三次與餐 食併服	1.5~ 6.0 g/ 天,每天三次 隨餐或餐後整 粒吞服
健保價	1.55 元/錠	無健保給付	無健保給付	無健保給付	無健保給付
衛生署核准適應症	腎衰竭衰失期的	緩或經十瘍道胃解灼診二、炎酸胃熱斷指胃所過部感為腸炎伴多不、胃潰、隨或及 食之	適行連析慢人血治於濃5.( )>析低不中的第者用血續( 性之症療血度 mg/z治磷足磷慢五,於液性APD衰磷第亦磷 dl. 78mm接而食控鹽腎成為正透腹D衰磷第亦磷 dl. 78mm接而食控鹽腎成為在析膜) 竭酸二適酸 ol/透靠法血度病患二進或透的病鹽線用鹽 /L透靠法血度病患二	適受成以腎磷門透年上病血於析及孩病症 人名 电人 电影 人 电影	適受成患症物性病性的病血
 副作用	腸胃道不適	腸胃道不適	線治療。 腸胃道不適	腸胃道不適	腸胃道不適

吐、便秘、厭 嗝、噁心、嘔 秘、腹瀉、脹 吐、腹痛、1	醫令代碼	OPROC1	OACAL1	OFOSR1	ORENV1	ONEPH1
食)、高血鈣 吐、便祕、腹 氣、噁心、嘔 秘、腹瀉)、 瀉)、頭痛、高 吐)、低血鈣 癢、皮疹 血鈣 症、頭痛		( , , , , ,	嗝、噁心、嘔 吐、便祕、腹 瀉)、頭痛、高	秘、腹瀉、脹 氣、噁心、嘔 吐)、低血鈣	秘、腹瀉)、搔	黑、噁心、嘔

## 玖、結論

高磷酸血症在慢性腎臟病病人有增加心血管疾病與死亡率之風險,當病人有高血鈣症、嚴重心血管及軟組織鈣化時,則需考慮非含鈣的磷結合劑。Ferric citrate(Nephoxil®)是含鐵的磷結合劑,透過在胃腸道中減少食物中磷的吸收量以降低血清磷含量。研究顯示,使用 ferric citrate 與安慰劑相比,有明顯的降低血磷效果,同其他磷結合劑,副作用大多為輕至中度腸胃道不適,對於 CKD 併有高血磷的病人,建議需頻繁的監測血磷並調整用量,以避免藥物相關不良反應 8。

# 拾、參考文獻

- 1.UpToDate: Management of hyperphosphatemia in adults with chronic kidney disease. Available at <a href="https://www.uptodate.com/contents/management-of-hyperphosphatemia-in-adults-with-chronic-kidney-disease?search=hyperphosphatemia%20treatment&source=search\_result&selectedTitle=2~150&usage\_type=default&display\_rank=2 Accessed 12 /2023.
- 2.謝明翰、蔡靜瑋。磷結合劑使用於慢性腎臟病病患之新進展。腎臟與透析。 2018;30(4):170-177。
- 3. 吳雀維、林政仁、吳勝文。末期慢性腎衰竭高磷血症用藥。藥學雜誌。2013;29(2):97-100。
- 4. Isakova T, Nickolas TL, Denburg M, et al. KDOQI US Commentary on the 2017 KDIGO clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease—mineral and bone disorder (CKD-MBD). American Journal of Kidney Diseases, 70(6), 737-751.
- 5. 衛生福利部食品藥物管理署。藥品電子仿單:Nephoxil<sup>®</sup>. Available at <a href="https://mcp.fda.gov.tw/im\_detail\_1/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E8%97%A5%E8%A3%BD%E5%AD%97%E7%AC%AC058595%E8%99%9F">https://mcp.fda.gov.tw/im\_detail\_1/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E8%97%A5%E8%A3%BD%E5%AD%97%E7%AC%AC058595%E8%99%9F</a> Assessed 12/2023。
- 6. 衛生福利部食品藥物管理署。專業醫護人員指導用藥說明:拿百磷<sup>®</sup> 膠囊 500 毫 克.Available at https://www.fda.gov.tw/tc/includes/GetFile.ashx?id=f636694202267781205&type=2&cid=17693
- 7.Micromedex: Ferric Citrate. Available at

Assessed 12/2023 •

https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/EB03C4/ND\_PR/evidencexpert/ND\_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/D9F04D/ND\_PG/evidencexpert/ND\_B/evidencexpert/ND\_AppProduct/evidencexpert/ND\_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Ferric%20citrate&UserSearchTerm=Ferric%20citrate&SearchFi

<u>lter=filterNone&navitem=searchGlobal#</u> Accessed 12 /2023.

- 8.Lee CT, Wu IW, Chiang SS, et al. Effect of oral ferric citrate on serum phosphorus in hemodialysis patients: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Journal of nephrology. 2015;28(1):105-113.
- 10.衛生福利部食品藥物管理署。西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢。Available at https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx Accessed 12/2023。
- 11.衛生福利部中央健康保險署。健保用藥品項網路查詢服務。Available at <a href="https://www.nhi.gov.tw/QueryN">https://www.nhi.gov.tw/QueryN</a> New/QueryN/Query1 Accessed 12/2023。