



仁愛藥訊

104年三月出刊

季刊 Vol.20 Num.01

發行人：徐弘正
發行所：仁愛醫療財團法人
編輯：藥劑部 (04)24819900-11139

1. 專題- 淺談高磷酸血症 ----- 陳永坤藥師
2. 藥品介紹- Victoza 胰妥善注射液 ---- 許雅琳藥師

QUALITY
CARE COMFORT

專題一

淺談高磷酸血症

陳永坤藥師

高磷酸血症是慢性腎臟病患者常見的併發症，而慢性腎臟病患的高磷酸血症主要是因為腎臟對磷的排泄減少所引起的。由於磷的功能是強化骨骼，磷的平衡主要是由胃腸道來吸收磷，骨骼儲存與移動磷還有腎臟排泄磷與內分泌系統微妙的調控來達成的。

磷是人體內僅次於鈣的第二多的礦物元素，身體總含量約為體重的百分之一，其中約 85% 是以無機磷的方式儲存於骨骼及牙齒中，而血漿中的磷其中三分之一為無機磷，三分之二為有機磷並以磷酸鹽(phosphate)的型態存在，而磷酸鹽的含量正是臨床上所測得的血磷濃度，正常濃度約為 2.7~4.5 mg/dL。

成年人每天飲食當中大約有 800~1400mg 的磷會從消化道吸收進入人體內，健康的成人每天所攝取的磷大約等於腎臟每天所排出的量，所以血液中磷的濃度總是維持在正常的範圍內。但是當腎功能持續惡化，當(Glomerular filtration rate; GFR)小於 30 ml/min 時，從腎臟排出磷的量逐漸趕不上每天從消化道所吸收的磷，這時候就漸漸形成了高磷酸血症(血清磷酸鹽濃度 >4.5 mg/dL)。

高磷酸血症在一開始，患者幾乎沒有什麼感覺，但慢慢的會出現皮膚搔癢，骨頭痠痛等症狀，而更嚴重的，高血磷會誘發次發性副甲狀腺機能亢進(secondary hyperparathyroidism)，副甲狀腺分泌副甲狀腺素(PTH)，進一步刺激骨頭把鈣質及磷釋放出來，而導致血管及軟組織鈣化的現象，進而引發心臟血管疾病，而增加住院率及死亡率。因此適當的控制血中磷離子濃度對於慢性腎臟病患而言是一個非常重要的課題。依照美國腎臟基金會(The National Kidney Foundation Kidney

Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI))治療準則建議，慢性腎臟病患者其血磷值在第三期與第四期應控制在 2.7~4.6 mg/dl (0.87~1.49 mmol/L)，而第五期及接受透析治療的患者則應控制在 3.5~5.5 mg/dl (1.13~1.78 mmol/L)。

由於慢性腎臟病患者腎臟的排磷能力已經大大的減退了，為了有效的控制高血磷，藉由適當的飲食控制是不可或缺的重要因素。首先就要避免攝取高磷的食物，例如酵母粉、堅果類、糙米、及動物的內臟等食物。平時可以將肉類食物燙過之後再來烹調，還有少吃肉類及大骨所熬製的湯汁以減少磷的攝取。

★ 含磷高的食物

穀物類	營養米、燕麥、小麥、糙米、高筋麵粉、全麥麵包
堅果類	瓜子、花生粉、乾蓮子、芝麻、蠶豆、豆皮、花生、核桃、可可粉、巧克力、開心果
肉類	豬肝、牛肉肝、豬肉鬆、雞肝、香腸、內臟類、蛋類
水產類	紫菜乾、吻仔魚、魚漿、小管、鯊魚、馬加魚
奶類	養樂多、奶粉、麥片、酵母、健素糖、優酪乳、優格、乳酪、全脂奶粉、脫脂奶粉。

儘管採取適當的飲食控制，平時攝取低磷的飲食，再加上使用可以排除更多磷的透析方式，通常在洗腎患者還是無法將血液中的磷控制在正常範圍內，這時候常常就要使用口服磷酸結合劑來控制了。

現在常用的口服磷酸鹽結合劑為有氫氧化鋁、含鈣的口服磷酸鹽結合劑(醋酸鈣、碳酸鈣)、鎂製劑，及新一代 sevelamer hydrochloride (磷能解)與 Sevelamer carbonate (磷減樂) 還有 lanthanum carbonate (碳酸鏷)。

一、含鋁的磷結合劑 (Aluminum-based phosphate binders)

含鋁的磷酸鹽結合劑(如氫氧化鋁)治療高血磷症從 1970 年代使用到現在，氫氧化鋁能夠在腸道形成磷酸鋁沉澱，這是不溶性的而且不能被吸收。但是長期使用下來，發現病人會因為鋁中毒導致腦病變而造成認知功能障礙，也會有鋁沉積在骨頭所造成的鋁骨病變及骨軟化症(osteomalacia)、肌肉病變及貧血等嚴重的副作用，儘管非常有效，現已少用，特別是在副甲狀腺切除及具有無活動性骨病變(adynamic bone disease)的患者更應該特別小心。現今如果使用鋁鹽，大多作為短期救援治療，用來控制急性高磷酸血症。

二、含鎂的磷結合劑 (Magnesium-based phosphate binders)

臨床上很早就知道鎂鹽如碳酸鎂可以降低血中的磷酸鹽濃度，但是鎂鹽的效力不如鈣片，造成服用的劑量較大，所以容易形成鎂鹽的副作用，也導致病人的服藥順從性不佳。鎂除了一般常見的腸胃道副作用外，因為正在接受透析的患者其血中鎂離子濃度本來就較正常人高，所以會被嚴格要求避免服用含鎂的藥物以防止發生高鎂血症及相關副作用。所以鎂鹽現在也較少使用了。

三、含鈣的磷結合劑 (Calcium-based phosphate binders)

含鈣的磷結合劑俗稱鈣片，主要以碳酸鈣(calcium carbonate)及醋酸鈣(calcium acetate)的使用為主，因為價格便宜、療效等因素，目前還是高磷酸血症的首選藥物。

儘管碳酸鈣(calcium carbonate)的含鈣比例大約有 40% 比起醋酸鈣(calcium acetate) 的含鈣比例(約 25%)還要高，可是碳酸鈣在環境 pH < 5 時解離率最高，但要在較高的 pH 值環境下才能與磷結合，所以當病人有服用其他制酸劑時需要注意

碳酸鈣的治療效果可能下降。而醋酸鈣(calcium acetate)的解離率不會受 pH 值影響，再加上醋酸鈣與磷離子的結合能力約為碳酸鈣的兩倍，所以碳酸鈣(calcium carbonate)與醋酸鈣(calcium acetate)的降磷能力差異不多。

服用碳酸鈣(鈣片)或氫氧化鋁(胃藥)藥物，請盡量磨粉或自行咬碎與飯菜、肉類、湯一起吃，好讓藥物能立即有效的防止食物中的磷從腸胃道吸收。但是因為醋酸鈣(calcium acetate)的解離率不會受 pH 值影響，所以不需咬碎或磨粉，整顆醋酸鈣於餐食中服用即可。

因為用於高血磷的治療，醋酸鈣為健保給付的品項，而碳酸鈣與氫氧化鋁用於磷結合劑，不屬於健保給付的品項，醋酸鈣的用法用量：醋酸鈣(667 mg/tab) 開始劑量每餐 1334 mg (2 粒)；2-3 週調整一次。通常用量每餐 2001-2668 mg (3-4 粒) 至血磷小於 6 mg/dL。

但是服用含鈣的磷結合劑後，因為腸胃道會大量的吸收鈣，導致高血鈣症、無活動性骨病變，增加心臟血管及軟組織鈣化等併發症，進而增加心臟血管併發症等等。所以傳統認為含鈣的磷結合劑可明顯節省醫療成本的觀念，現在應該要有所修正了。

四、Sevelamer hydrochloride, Renagel (磷能解)；Sevelamer carbonate, Renvela (磷減樂)

磷能解是不含鋁、不含鈣的磷酸鹽結合劑，他的成分是一種丙烯胺鹽酸鹽的聚合物，它是一種陰離子交換樹脂(anionexchange resin)，具有親水性但不溶於水，不易被腸道所吸收，分子上帶有大量的胺基(NH₂) 可結合磷離子，在 pH 值 6~7 有最好的磷結合能力，與食物一起服用可鍵結小腸中的磷而達到降磷的效果，服用磷能解應該全部、完整的吞服整個錠劑，服用前不應磨碎、咀嚼成碎片或剝半服用。但因磷能解在水中會膨脹，所

以若有腸道阻塞、腸胃不適或吞嚥困難者應小心服用。

★ 磷能解的用法用量

1. 對於沒有服用磷結合劑的患者所推薦的劑量

血清磷濃度	Sevelamer 800 mg	Sevelamer 400 mg
5.5 mg/dl ~7.5mg/dl	每次 1 錠 每日三次與三餐隨餐服用	每次 2 錠 每日三次與三餐隨餐服用
7.5mg/dl ~9.0 mg/dl	每次 2 錠 每日三次與三餐隨餐服用	每次 3 錠 每日三次與三餐隨餐服用
>9.0 mg/dl	每次 2 錠 每日三次與三餐隨餐服用	每次 4 錠 每日三次與三餐隨餐服用

2. 起始劑量之後依造血磷濃度來調整劑量

血磷濃度	Sevelamer 劑量
> 5.5 mg/dl	每二週之間隔每餐增加一錠
3.5-5.5 mg/dl	維持目前劑量
< 3.5 mg/dl	每餐減少一錠

Sevelamer 常見副作用為腸胃功能紊亂 (如腹瀉、嘔吐、消化不良、便秘、脹氣)、代謝性酸中毒。

和鈣片相比較，服用磷能解的血液透析患者較少發生高血鈣症及副甲狀腺素上升的情形。因為磷能解一開始是以降血脂藥而被開發出來，所以也可以降低總膽固醇及低密度膽固醇，因為磷能解可能會影響其他藥品的吸收，所以與其他藥品併服時，其他藥品應於服用 sevelamer hydrochloride 一小時前或三小時後服用。

五、 碳酸鍶

碳酸鍶為一新型不含鈣、鋁的磷結合劑。鍶為一種微量元素，可以和帶氧的陰離子(如磷酸根)鍵結形成複合物，且在體內極少被吸收(<0.01%)，碳酸鍶主要從肝

膽系統代謝排除，不依靠腎臟功能。碳酸鍶在胃的酸性環境中自碳酸鹽游離出鍶離子 (La³⁺)，三價陽離子，對飲食中磷酸鹽有高度的親和力，可形成不溶性磷酸鍶，因而降低腸胃道對磷酸鹽的吸收。

碳酸鍶有多種劑型(250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg)，以一般每日所需劑量 1500~3000 毫克而言，每天可以服用 2 至 3 錠劑即可，比較其他口服降磷藥物方便許多。碳酸鍶與含鈣的磷結合劑在控制血中磷濃度的效力上差異不大，但造成高血鈣之機率卻明顯降低了不少。

目前已知的主要副作用為腸胃不適、噁心、嘔吐、腹痛，長期使用亦可能造成水腫及肌肉痠痛，還有科學家懷疑碳酸鍶長期使用會造成組織及骨頭會有碳酸鍶的沉積，為了避免重蹈先前含鋁製劑的問題，所以還需要進一步的研究與觀察。因為藥價相對昂貴，目前建議使用於合併有高血鈣或明顯血管鈣化的病人。

理想的磷結合劑應該具有良好的磷結合能力、不會被體內吸收、副作用少、方便口服、服用劑量少、味道好及價格便宜等特性，但是目前還沒有一種磷結合劑符合上述全部的要求，期待科學家可以為人類造福，研發出更好的治療方法造福全部的人類。如果有任何問題，請您詢問您的醫師與藥師，他們將熱心地為您解說。

★ 參考資料

- 1.磷結合劑在慢性腎臟疾病病人運用的新進展。黃文德、朱柏齡、許育瑞
- 2.末期慢性腎衰竭高磷血症用藥。吳雀維、林政仁、吳勝文
- 3.高血磷飲食指導 http://www.stm.org.tw/stm_health/pg06-16.htm
- 4.磷結合劑之新發展：Sevelamer hydrochloride。李進良、張宗興

藥物介紹 - Victoza 胰妥善注射液

許雅琳藥師

★ 前言

腸泌素(incretin)為腸道分泌的賀爾蒙，在人體進食後，食物會刺激腸道釋放腸泌素，進而促進胰島素分泌，此胰島素分泌具有葡萄糖依賴性。人體所分泌的腸泌素主要分為兩種，第一種為遠端迴腸及結腸的 L 細胞所分泌的 GIP(glucose-dependent insulintropic polypeptide)，另一種則是十二指腸及空腸的 K 細胞所分泌的 GLP-1(glucagon-like peptide-1)。

有研究顯示，在分別給予糖尿病患者 GIP 及 GLP-1 後，觀察胰島素分泌的情形，在初期時兩者皆會使胰島素分泌增加，然而在後期 GIP 卻無此效果，其機轉不明，所以在臨床上，目前的藥物發展以 GLP-1 為主。

GLP-1 具有刺激胰島素分泌以及抑制昇糖素分泌的作用，此兩者作用皆為葡萄糖濃度依賴性，較不會造成低血糖；GLP-1 在中樞會產生飽足感及抑制食慾的效果，且會抑制胃部排空，在長期作用下可使體重減輕。

由於腸泌素在分泌後，會快速的被 DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) 降解為不具活性的代謝物，因此以腸泌素為基礎的藥物，是使用 GLP-1 的長效類似物及 DPP-4 抑制劑來延長腸泌素的效果。

★ 成分及含量

Liraglutide 6mg/mL, 預填式的多次劑量注射筆(3ml)

★ 適應症

第 2 型糖尿病。當患者已接受 metformin 或 sulphonylurea 單一治療至最大可忍受劑量仍未達理想血糖控制時，與

metformin 或 sulphonylurea 併用；或當患者已接受 metformin 加上 sulphonylurea 或 metformin 加上 thiazolidinedione 兩種藥物治療仍未達理想血糖控制時，與 metformin 加上 sulphonylurea 或 metformin 加上 thiazolidinedione 併用。

★ 用法與用量

Liraglutide 可在任何時間每日投予一次，以皮下注射方式注射在腹壁、大腿或上臂，無需根據進餐時間給藥。注射部位與投藥時間改變時不需調整劑量。

對於所有患者，Liraglutide 起始劑量為每日 0.6 mg，使用一星期。使用 0.6mg 作為起始劑量是為了要減少在調整劑量過程中所造成的腸胃不適症狀，該劑量無法有效控制血糖。在給予每日 0.6mg 一星期後，劑量應增加為每日 1.2mg。如果 1.2mg 劑量並沒有達到理想的血糖控制時，可增加劑量為 1.8mg。

在開始使用 Liraglutide，為減少發生低血糖的風險，應該考慮減少併服促胰島素分泌劑的劑量(例如：sulfonylureas)。

★ 作用機轉

Liraglutide 是一個醃化的人類 Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) 受體的增效劑(agonist)，與內生性人類 GLP-1 在氨基酸的序列上有 97% 相似性。如同 GLP-1，liraglutide 活化胰臟 beta 細胞膜表面的 GLP-1 受體，藉由刺激 G 蛋白(Gs) 來活化腺苷酸環化酶(adenylyl cyclase) 而產生作用。葡萄糖濃度增加時，liraglutide 增加細胞內環磷酸腺苷(cAMP) 而導致胰島素分泌。而當血糖濃度下降且接近正常血糖時，胰島素分泌會減弱。Liraglutide 也會依葡萄糖濃度多寡來減少昇糖素的分泌。降血糖的機轉也包含了延遲胃排空。

由於受到廣泛存在的內生性酵素 dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) 及 neutral endopeptidase (NEP) 酵素的分解，GLP-1 (7-37) 半衰期為 1.5-2 分鐘。不像內生性 GLP-1，liraglutide 在血漿中是安定的，並

且具有抗前兩者酵素的代謝性分解作用；經皮下投與後，血漿半衰期為 13 個小時。Liraglutide 的藥物動力學特性，使之適合一天一次的藥物投與。其機制乃是自我結合導致延遲吸收，與血漿蛋白的結合，以及抗 DPP-IV 及 NEP 酵素的安定性。

★ 警語及注意事項

1. 甲狀腺 C 細胞腫瘤風險：

liraglutide 會在大鼠及小鼠造成良性及惡性的甲狀腺 C 細胞腫瘤風險，禁用於個人或是家族有甲狀腺髓樣癌 (medullary thyroid carcinoma, MTC) 病史的患者，以及有第 2 型多發性內分泌腫瘤綜合症患者 (Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2, MEN 2)。

2. 胰臟炎：

在上市後的自發性通報中，使用 Victoza® 治療的患者有發生急性胰臟炎，包括致命以及非致命的出血性或是壞死性胰臟炎的案例。開始使用 Victoza® 後，請仔細觀察胰臟炎的症候與症狀 (包括持續的嚴重腹部疼痛，有時會延伸到背部並且可能伴隨有嘔吐)。

3. 腎功能不全：

在動物研究或是臨床試驗中，未發現 Victoza® 有直接腎毒性。在上市後的報告中，以 Victoza® 治療的患者中，有急性腎衰竭與慢性腎衰竭惡化而有時需要透析的情況。

4. 過敏反應：

上市後的通報中，有嚴重過敏反應的案例 (過敏性反應與血管性水腫) 發生在使用 Victoza® 患者。

★ 不良反應

Victoza® 最常見的副作用為頭痛、噁心及腹瀉。在首次使用 Victoza® 時，噁心是最常見的，是大部分的患者會隨

著時間減緩，且通常不會停用 Victoza®

★ 藥物交互作用

1. Victoza® 會延遲胃排空，因此可能會影響口服併用藥物的吸收。在臨床藥理試驗中，Victoza® 影響試驗口服藥物的吸收程度並不至於造成臨床上的疑慮。

2. 藥物間相互作用之體外評估 (in vitro) Victoza® 發生與 cytochrome P450 (CYP) 以及血漿蛋白質結合相關的藥物動力學相互作用的可能性相當低。

★ 使用於特定族群

1. 懷孕—C 級

沒有針對懷孕女性使用 Victoza® 的適當且良好控制的研究。

依血漿時間-濃度曲線下面積 (AUC) 為基準，投與大於或相當於最大人體建議使用劑量 (1.8 mg/day) 之 0.8 倍的 liraglutide 人體全身性暴露量，對大鼠有致畸胎性。

2. 授乳的母親

無法確知 Victoza® 是否會分泌到人類乳汁中。在授乳的大鼠中，liraglutide 以原型態分泌到乳汁中，且濃度約為母體血中濃度的 50%。

3. 兒童用藥

針對兒童患者，Victoza® 的安全性與效力尚未確立。Victoza® 不建議使用於兒童患者。

4. 老年用藥

在 Victoza® 臨床試驗中，年齡 65 歲以上的患者與年輕患者在安全性與效力上沒有差異，但不可排除某些較年老的患者具較高感受性 (sensitivity)。

5. 腎功能不全

目前對於輕度、中度與重度腎功能不全患者，包括腎病末期患者，使用 Victoza®經驗有限。然而，在上市後的報告中，有急性腎衰竭與慢性腎衰竭惡化而有時需要透析的案例。腎功能不全患者建議無需劑量調整。

6. 肝功能不全

目前對於輕度、中度與重度肝功能不全患者，用藥經驗有限。肝功能不全患者建議無需調整劑量。

★ 藥物動力學

1. 吸收：經皮下投與後，liraglutide 的最高濃度在 8-12 小時間達到。皮下投與單一劑量後，liraglutide 的 Cmax 與 AUC 隨著治療劑量 0.6 mg-1.8 mg 成比例增加。上臂、腹部與大腿這三個皮下注射處的 liraglutide 暴露量是類似的。經由皮下投與 liraglutide 的絕對生體可用率約為 55%。
2. 分布：皮下投與 0.6 mg Victoza®後的平均擬似分布體積約為 13 L。靜脈注射後之 Victoza®平均分布體積為 0.07 L/kg。Liraglutide 有很高的蛋白質結合率(>98%)。
3. 代謝：在健康受試者給予單次劑量 [³H]-liraglutide 後的 24 小時期間，血漿中主要成分為原型的 liraglutide。Liraglutide 是以類似大型蛋白質的形式進行內生性代謝，並沒有特定的器官為主要排除的途徑。
4. 排除：在給予 [³H]-liraglutide 後，liraglutide 原型並未在尿液或是糞便中被檢測到。僅有少數注射的放射活性物以 liraglutide 相關的代謝物形式在尿液或是糞便中被排除(分別為 6%與 5%)。在尿液或是糞便中的放射活性物大部分在 6-8 天內被排除。在單次劑量皮下注射 liraglutide 的平均清除率為 1.2 L/h，而排除半衰期約為 13 小時，因此 Victoza®適合一天一次投與。

★ 儲存及使用的建議事項

1. Victoza®注射筆即使已更換針頭，也絕不可與其他患者共用。與他人共用注射筆可能會造成傳播感染的風險。
2. 不可冷凍 Victoza®，若 Victoza®曾經冷凍過，則不可使用。
3. 建議儲存的條件

在首次使用前	在首次使用後
冷藏於 2°C 至 8°C	室溫下 15°C 至 30°C 或冷藏於 2°C 至 8°C
存放到有效期限	30 天

4. 在每次注射前應檢查 Liraglutide 溶液，只有在溶液呈現澄清無色且無任何異物時才能使用。

★ 參考資料

1. pubmed- Diabetologia (2002) 45:1111 – 1119 DOI 10.1007/s00125-002-0878-6/Defective amplification of the late phase insulin response to glucose by GIP in obese Type II diabetic patients T. Vilsbøll, T. Krarup, S. Madsbad, J. J. Holst
2. victoza 藥品仿單
3. Incretin 荷爾蒙作為治療糖尿病藥物之潛力/翁瓊玫、游新、歐弘毅、吳達仁/國立成功大學醫學院附設醫院 內科部內分泌新陳代謝科