

成醫藥誌

Pharmacy Forum

發行人：林炳文
總編輯：周辰熹
主編：藥品諮詢組
地址：台南市勝利路138號
電話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

高磷血症與口服磷結合劑

陳乃瑜¹、高淑敏

前言

磷(Phosphorus)是人類維持體內正常功能的必須元素，主要是以磷酸鹽陰離子的形式存在。大約85%的磷酸鹽蘊藏於骨骼中；當身體出現低血磷時，則由骨質供應所需。細胞內層的磷酸鹽主要為提供人體DNA、蛋白質和三磷酸腺苷(Adenosine triphosphate)的合成作用；此外磷酸鹽經過磷酸化作用，扮演體內活化蛋白質與脂質的次級訊息傳遞者。由於人體不斷的經由飲食中攝取磷，並藉由腎臟排泄作用，而達到一個動態平衡。當腎臟功能受損時，會降低排除作用，導致體內磷離子上升，若長時間體內累積過多的磷酸鹽，會引發相關併發症。目前慢性腎衰竭患者高磷血症的治療方式有透析、控制飲食磷攝取量、服用磷結合劑以及維生素D類似物等。以下內容將探討腎衰竭患者高磷血症的病態生理學及比較其治療藥物口服磷結合劑之臨床應用。

病態生理學

當腎實質細胞受損而影響腎臟功能時，體內的排除作用會下降，而磷酸鹽的排除減少，造成血磷值上升。當身體感受離子失衡時，便會啟動一連串的回饋機制，首先是血

本期要目

- 高磷血症與口服磷結合劑……陳乃瑜、高淑敏
- 藥品諮詢問與答……李惠娟、藥品諮詢組
- 新藥通知……藥品諮詢組

磷與血鈣結合，導致血中磷與鈣濃度同時下降。當血鈣值降低，體內會回饋性刺激副甲狀腺素的分泌，而引起續發性副甲狀腺亢進。為了恢復血鈣值，副甲狀腺激素會活化骨骼中的破骨細胞作用(Osteoclast)，釋放鈣至血液中。此外，高磷血症會抑制25-hydroxyvitamin D在腎臟轉變為活性代謝物(1,25-hydroxyvitamin D₃)，而影響維生素D的調節。

因為慢性腎衰竭患者體內維生素D接受器的減少、對維生素D發生抗性及活性維生素D₃的合成減少，導致鈣由腸道的吸收減少，而引起低血鈣症。活性維生素D₃的降低會減少成骨細胞作用(Osteoblast)，也會造成骨質的異常。所以低血鈣及低活性維生素D₃均是造成續發性副甲狀腺亢進，引起腎性骨病變的原因。

當血鈣和血磷的乘積大於55 mg²/dL²，會產生磷酸鈣結晶沉積在軟組織或血管；血鈣、血磷乘積大於70 mg²/dL²，會更顯著造成血管鈣化、減少管壁彈性，甚至可能造成左心室肥厚。所以高血磷不但會引起相關併發症如：續發性副甲狀腺素亢進(Secondary hyperparathyroidism)、腎性骨病變(Renal

¹ 國立成功大學臨床藥學研究所

osteodystrophy)及轉移性血管與軟組織的鈣化(Metastatic calcification)等，甚至會增加病患的罹病率及死亡率。

口服磷結合劑

美國腎臟基金會「Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI)」的治療指引建議，如果患者的血磷值與調節副甲狀腺素(Intact parathyroid hormone, iPTH)無法控制於理想範圍時(表一)，除了限制飲食中磷攝取量，更要適時的給予口服磷結合劑，以降低血磷值達到治療目標。口服磷結合劑主要是藉由正負電荷吸引的原理，將磷離子吸附後排出體外(圖一)。因此，口服磷結合劑必須與磷離子有高親和力的基本特性外，理想的口服磷結合劑尚必須具備以下特性，包括：(1)不會造成腸胃道的副作用。(2)僅有少量或完全不會被腸胃道吸收。(3)如果被吸收，亦可經由體內其他循環系統或泌尿系統排出。(4)即使吸收後堆積於體內，也不會造成器官障礙或失調。目前臨床上使用的磷結合劑，雖無法完全符合上述四項特性的要求，但也個別具有其優缺點：(參見第 18 卷第四期)

氫氧化鋁 *Aluminum hydroxide*

俗稱“胃乳片”，自 1970 年代就普遍用於慢性腎衰竭患者的高磷血症。氫氧化鋁是金屬鹽類型磷結合劑(圖一之 1)，於腸胃道中會分解成帶電荷的自由離子—鋁離子(Al^{3+})及氫氧根離子(OH^-)，鋁離子會吸引帶有負電荷的磷酸鹽離子，形成不可溶的金屬磷酸鹽，抑制飲食中磷在腸胃道的吸收。但與磷酸鹽離子結合過程中，部分的鋁離子仍會被腸胃道吸收，當體內鋁離子蓄積過多，則可能會引起認知障礙、骨軟化症及貧血等併發症，

因此需要定期監測體內鋁離子濃度。氫氧化鋁須咬碎服用，是目前臨床使用上具有最佳效果的磷結合劑，1 克氫氧化鋁可結合 66 毫克磷。針對需要即刻救援(Salvage therapy)或血磷值太高的患者($> 7 \text{ mg/dL}$)，可以短期服用(4 星期)，待病情控制後，再替換成其他類磷結合劑。

醋酸鈣 *Calcium acetate*

醋酸鈣屬於鈣鹽類型的磷結合劑(圖一之 2)，其作用機轉與金屬鹽類型相似，空腹或與食物併服，分別約有 21%或 40%的鈣離子會經由腸胃道被吸收。雖然部份慢性腎衰竭患者有低血鈣情形，可以使用鈣鹽類型的磷結合劑補充，但是仍有超過 50%的患者呈現高血鈣，尤其是併服維生素 D 類似物的病患。因此，服用鈣鹽類型時，需注意高血鈣、腸胃道不適及異位性鈣化(發生於軟組織或血管)之併發症。1 克的醋酸鈣可結合 45 毫克磷，其效果中等，價格便宜，可整顆吞服使用。醋酸鈣為目前用於治療透析患者高磷血症且有健保給付之藥物。

碳酸鈣 *Calcium carbonate*

碳酸鈣與醋酸鈣同屬鈣鹽類型的磷結合劑(圖一之 2)，大約有 20-30%的鈣會被吸收，因此造成的副作用與醋酸鈣相似。醋酸鈣與磷的結合能力，不會受酸鹼度影響，但碳酸鈣則不然，當胃酸 pH 值為 1.5 時，碳酸鈣能發揮最強的磷結合效果。但是末期腎病患者通常胃酸分泌會減少，或有併服制酸劑等情形，因此會降低碳酸鈣結合磷的作用。1 克的碳酸鈣可結合 39 毫克磷，需咬碎服用，效果中等，價格也便宜。

磷能解 *Sevelamer hydrochloride*

磷能解於 2003 年核准上市，屬不含鋁及鈣的聚脂類型磷結合劑(圖一之 3)，適用於治療接受透析之成年慢性腎病患的高磷血症。其作用機轉為氯離子由基底的聚合物中被釋放出來，而聚合物分子再與磷離子結合，形成不溶性物質後排出體外。但是此聚合物的結合並非為專一性，其他的物質例如：膽固醇，也可與此聚合物結合後排出體外，這個特性對脂質代謝異常患者有附加的益處。聚脂類型的磷結合劑因分子大，不容易被腸胃道吸收，相對於金屬類型或鈣鹽型較安全；但是由聚合物釋放的氯離子，則可能造成體內代謝性酸中毒。根據體外試驗資料顯示，磷能解於 pH 7 時具有最佳的磷結合作用，在酸性環境下則效果會降低。1 克的 Sevelamer hydrochloride 可結合 19 毫克磷。磷能解須整顆吞服，藥品價格高。

碳酸鏷 *Lanthanum carbonate*

碳酸鏷的商品名為“福斯利諾”，2005 年陸續在歐美上市，台灣也於 2006 年經衛生署核准，其適應症為適用於正在進行血液透析或連續性腹膜透析的慢性腎衰竭病人之高磷血症的第二線治療藥。碳酸鏷是金屬鹽類型的磷結合劑(圖一之 1)，因此其作用機轉與氫氧化鋁一樣，根據研究顯示，鏷與磷結合能

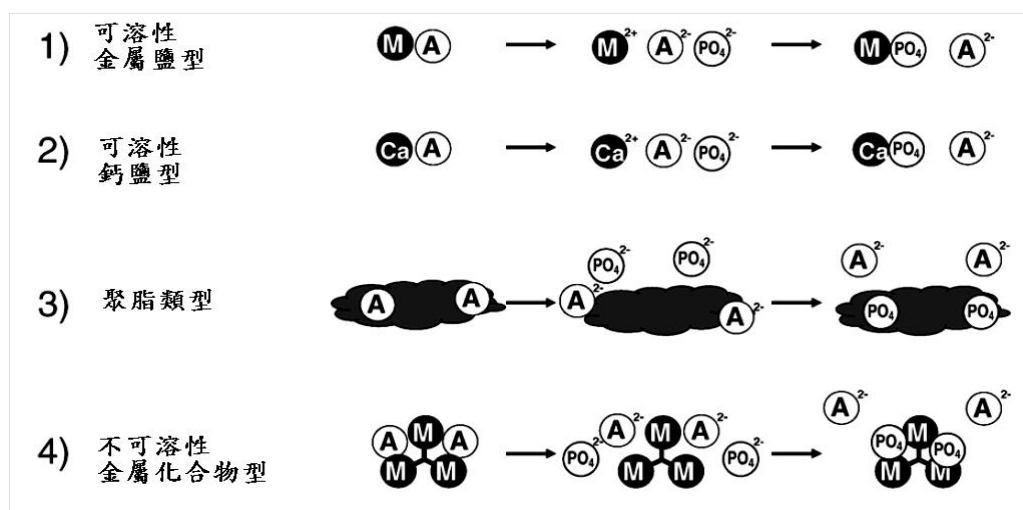
力相當於鋁。但無可避免的，鏷離子也會經由腸胃道吸收，並經膽道排泄，再排出體外。鏷離子也會蓄積於特定器官，例如：肝臟或骨骼；雖然並未提有特別的不良反應，但最近的報告顯示，鏷離子確實可沉積在體內腸外側的腸繫膜淋巴結。服用碳酸鏷也需注意腸胃道不適的副作用。碳酸鏷需咬碎吞服，且價格昂貴(本院無此品項)。

結論

高磷血症普遍發生於慢性腎衰竭患者(尤其透析族群)，如果沒有適當的治療，可能會造成次發性副甲狀腺激素增加、腎性骨病變及轉移性血管與軟組織鈣化，是增加罹病率與死亡率的危險因素。口服磷結合劑在降低血磷值上扮演重要的角色。目前口服磷結合劑的選擇，應該依病患的個別情形，包括：血磷值、血鈣值、調節副甲狀腺素濃度、以及病患對於藥物的適應性作最佳的選擇。未來口服磷結合劑的發展趨勢，仍期待具有不可溶性的金屬化合物型(圖一之 4)、高效磷結合力且不會被腸胃道吸收的特性，以提高病患服藥的安全性。

表一. 慢性腎衰竭患者血磷值與調節副甲狀腺素控制建議目標

慢性腎衰竭 分期	腎絲球過濾率 (GFR) (mL/min/1.73m ²)	血磷值		調節副甲狀腺素 (iPTH)	
		(gm/dL	[mmol/L])	(pg/mL	[pmol/L])
3	30-59	2.7-4.6	[0.87-1.49]	35-70	[3.85-7.7]
4	15-29			70-110	[7.7-12.1]
5	<15 或透析	3.5-5.5	[1.13-1.78]	150-300	[16.5-33.0]



圖一、口服磷結合劑分類

參考資料

1. Cecilia M. Giachelli. The emerging role of phosphate in vascular calcification. *Kidney International* 2009;75(9): 890-7.
2. Tamara Isakova, et al. Phosphorus Binders and Survival on Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(2): 388-96.
3. Justin Silver and Tally Naveh-Many. Phosphate and the parathyroid. *Kidney International* 2009;75(9): 898-905.
4. Jason J. Schucker and Kristina E. Ward. Hyperphosphatemia and phosphate binders. *Am J Health-Syst Pharm* 2005;62(22): 2355-61.
5. Bertram L. Kasiske, et al. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *American Journal of Kidney Diseases* 2003;42(4): S1-S201.
6. Geoffrey A. Block, et al. Association of Serum Phosphorus and Calcium x Phosphate Product With Mortality Risk in Chronic Hemodialysis Patients: A National Study. *American Journal of Kidney Diseases* 1998;31(4): 607-17.
7. Kazama, J.J. Oral phosphate binders: History and prospects. *Bone* 2009;45: s8-12.
8. Hutchison, A.J. Oral phosphate binders. *Kidney Int.* 2009;75(9): 906-14.
9. Richard L. Davis and Jerrold L. Abraham. Lanthanum deposition in a dialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 2009; (Jul):1-3.