

成醫藥誌

Pharmacy Forum

發行人：陳志鴻
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

降磷藥物發展之新趨勢： Sevelamer Hydrochloride

黃千惠

前言

高磷酸血症是腎衰竭患者常見的併發症之一，同時也是導致末期腎病變及透析患者心血管死亡率上升的危險因子。嚴重的高磷酸血症亦導致繼發性副甲狀腺亢進、腎性骨病變、低血鈣及增加死亡率。因此維持適當的血磷濃度(< 5.5 mg/dL)、血鈣濃度(8.4-9.5 mg/dL)、鈣磷平衡(鈣磷離子的乘積值維持小於 $55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$)及副甲狀腺素值(150-300 pg/mL)，可預防或治療上述的併發症。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，建議在第三期與第四期腎病患者應將血磷值控制小於4.6 mg/dL，末期腎病或透析患者則為3.5-5.5 mg/dL。臨床上降低血磷的治療方式有：限制飲食中含磷的攝取量(< 800 mg/day)、透析治療移除過高的血磷及使用磷結合劑。傳統的磷結合劑為含鈣或鋁的鹽類，長期使用可能導致鋁中毒或心血管鈣化的危險。因此為了解決這些問題，新一代不含鈣、鋁等金屬的樹脂型磷結合劑Sevelamer於1998年在美國核准上市。

本期要目

- 降磷藥物發展之新趨勢：Sevelamer Hydrochloride黃千惠
- 藥物介紹：Adalimumab李惠娟
- 新藥通知.....藥品諮詢組

劑型規格

Sevelamer hydrochloride是一種吸附磷酸的聚分子化合物，製作成膜衣錠的口服製劑。商品名為Renagel，中文名稱為「磷能解錠」。每一膜衣錠含無水之Sevelamer hydrochloride 800 mg。其結構是poly (allylamine hydrochloride) 以epichlorohydrin作交叉結合之聚合物(圖一)。

核准之適應症

衛生署於2003年核准Sevelamer上市，其適應症為控制接受長期血液透析治療成年患者的高磷血症。

作用機轉

Sevelamer的結構為含多個二級胺(NH_2^+)，在進入腸胃道後形成帶正電的離子態，與帶負電的磷酸陰離子結合，降低腸胃道對磷的吸收。Sevelamer在胃腸道與磷離子結合後，形成無法溶解且不被吸收的聚合物，並隨糞便排出體外。

藥物動力學

Sevelamer產生藥效的平均時間約兩週，因本身為大分子的樹脂結構，不易被身體吸收；在腸胃道可與磷酸結合，形成不溶性鹽類由糞便排出。若胃腸道的pH大於7，Sevelamer會形成非離子態而影響結合磷酸的能力，減低降血磷的效果。另外，因Sevelamer溶於水後會膨脹，因此必須整粒吞服，不可磨碎、咀嚼或剝開藥品。

劑量及用法

Sevelamer使用的劑量與頻次，需根據病患的血磷濃度及原先是否使用其他磷結合劑作調整。未併用其他磷結合劑患者，建議起始劑量為每天800-1600 mg，並根據血磷濃度作調整（參見表一）；若原先已服用醋酸鈣（667 mg/tab），劑量的轉換為一錠取代一錠。透析患者的血磷控制目標為 ≤ 5.5 mg/dL，建議劑量亦依血磷值作調整（表二）；而孩童使用的安全性與有效性尚未建立。

注意事項

Sevelamer可能發生的副作用與醋酸鈣或碳酸鈣相似（除了醋酸鈣或碳酸鈣對血管鈣化的影響，Sevelamer對血管無鈣化影響），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。對於血液透析患者，相較於服用鈣化合物之病患，Sevelamer可減少高血鈣的發生率。低血磷、胃腸道手術及大腸阻塞的患者則禁忌使用。

Sevelamer會降低Ciprofloxacin的生體可用率、減少Levothyroxine吸收和降低Mycophenolate的血中濃度。若需與上述藥物併服時，建議應於服用Sevelamer一小時前或三小時後服用。

Sevelamer懷孕分級為C級；動物實驗發現，高劑量的Sevelamer會增加胎兒早期骨質耗損，而需增加維生素及其他營養素的需求量。但懷孕婦女使用Sevelamer對維生素及其他營養素吸收的影響，目前尚無研究資料可供參考。

結論

磷結合劑的建議使用方式如下：

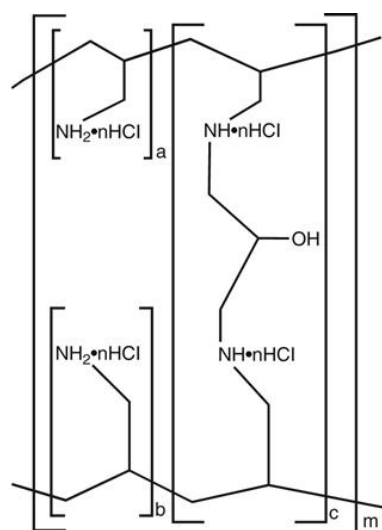
1. 透析病患為嚴重高磷血症（血磷 >7 mg/dL），可短期使用氫氧化鋁作為磷結合劑，避免長期使用導致鋁中毒所引起的中樞神經病變。
2. 血磷濃度介於 5-7 mg/dL，建議使用碳酸鈣作為磷結合劑。使用之劑量為 1-2 gm 隨餐服用，依照血磷濃度變化調整劑量。
3. 血磷濃度介於 5-7 mg/dL 且血鈣濃度 >11 mg/dL，則不可再增加碳酸鈣使用之劑量，可採用低鈣的透析液或使用 Sevelamer 來降磷及維持正常的血鈣值。

本院可用於治療高血磷的口服藥物有 Aluminium hydroxide、Calcium carbonate、Calcium acetate及Sevelamer。其比較如表三所列。Sevelamer不含鈣、鋁，對血鈣影響較少，但由於其藥品的單價高，每日療程花費為其他降血磷藥物的3-6倍。所以在降磷藥物起始的選擇，仍建議使用含鈣的磷結合劑，Sevelamer則可作為高血磷透析病患併有高血鈣的治療選擇。使用時需衛教病患此藥物不可磨粉，須與其他藥物錯開服用，以免影響其他藥物的治療效果。目前，許多研究認為Sevelamer可降低發炎指標C-reactive protein，降低心血管鈣化之危險性，並可降低膽固醇及LDL，但對改善死亡率的趨勢仍有爭議。所以，期待將來有更多研究來証實Sevelamer在臨床的治療角色。

參考資料

1. Bellasi A, Kooienga L, & Block GA: Phosphate binders: new products and challenges. Hemodial Int 2006; 10(3):225-234.
2. Goldsmith DR, Scott LJ, Cvetković RS and Plosker GL. Sevelamer Hydrochloride A Review of its Use for Hyperphosphataemia in Patients with End-Stage Renal Disease on Haemodialysis. Drugs 2008;68(1):85-104.
3. KDOQI: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. National Kidney Foundation. New York, NY. 2003. Available from [URL: http://www.kidney.org/PROFESSIONAL/S/kdoqi/guidelines_bone/Guide3.htm](http://www.kidney.org/PROFESSIONAL/S/kdoqi/guidelines_bone/Guide3.htm)
4. Product Information: Renagel(R), sevelamer hydrochloride. Genzyme Corporation, Cambridge, MA, USA, 2000.
5. Chertow GM; Burke SK; Raggi P : Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. Kidney Int 2002 Jul;62(1):245-52.

圖一、Sevelamer之結構式



a, b = number of primary amine groups

c = number of crosslinking groups

n = fraction of protonated amines

m = large number to indicate extended polymer network

a + b = 9

c = 1

n = 0.4

表一、Sevelamer於未服用其他降磷藥物患者之建議劑量

血磷濃度 (mg/dL)	Sevelamer (800 mg/tab)
5.5-7.5	1 tab tid with meal
7.5-8.9	2 tab tid with meal
≥ 9.0	2 tab tid with meal

表二、服用 Sevelamer 達到血磷控制目標後之建議劑量

血磷濃度 (mg/dL)	Sevelamer (800 mg/tab)
> 5.5	每餐增加1 tab，每兩週調整一次
3.5-5.5	維持目前的劑量
< 3.5	每餐減少1 tab

表三、本院降磷藥物比較

學名	Aluminum hydroxide	Calcium carbonate	Calcium acetate	Sevelamer hydrochloride
商品名 (中文)	Ulcerin-P (爾胃適寧普錠)	CaCO ₃ (碳酸鈣)	Caphos (鈣臨錠)	Renagel (磷能解)
劑型	233 mg/tab	500 mg/tab	667 mg/tab	800 mg/tab
降磷建議劑量	12-17 tab/day	4-16 tab/day	6-12 tab/day	3-6 tab/day
衛生署核准之適應症	緩解胃部不適或灼熱感、或經診斷為胃及十二指腸潰瘍、胃炎、食道炎所伴隨之胃酸過多	緩解胃部不適或灼熱感、胃酸過多、消化不良	腎衰竭末期之高磷酸鹽血症	適用於控制接受長期血液透析治療的成年尿毒症患者的高磷血症
鈣吸收率 (%)	無	20-30	With meal:21 Not with meal:40	無
磷結合力	15.3 mg / 1 g Ulcerin-P	15.3 mg / 1 g CaCO ₃	15.3 mg / 1 g Caphos	15.3 mg / 800 mg Sevelamer
優點	降磷效果佳	價錢便宜	鈣吸收力較CaCO ₃ 低	不含鈣、不含鋁之聚合物
副作用	便秘、鋁中毒、胃腸不適、味覺改變、噁心及嘔吐	高血鈣、便秘、骨骼鈣化、胃腸不適、心臟血管鈣化	高血鈣、便秘、骨骼鈣化、胃腸不適、心臟血管鈣化	胃腸不適(腹瀉、噁心、嘔吐)
費用(元)	2(自費)	2(自費)	3.26(健保價)	51.7(自費)
每日療程 花費(元)	42-34	8-32	24-48	150-300