

透析病人高磷酸血症的治療

文/陳宏毅 藥師
審閱/徐美玲 組長

一、前言

高磷酸血症是洗腎病人死亡原因的重要危險因子。Block 等人於 1998 年的研究報告顯示，血磷濃度大於 6.5 mg/dl 較血磷濃度維持於 2.4- 6.5 mg/dl，relative risk of death 提高 27%；另外，磷鈣乘積大於 72 mg²/dl² 較磷鈣乘積維持在 42-52 mg²/dl² 提高了 34%。根據美國腎病預後品質提升計畫(Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, K/DOQI)中所制定的目標顯示：血中磷離子的濃度須控制在 3.5-5.5 mg/dl，鈣磷乘積應小於 55 mg²/dl²(表一)，才能減少心血管疾病的發生率及死亡率。所以，慢性腎病變(Chronic kidney disease, CKD)的病人，一旦 GFR<60 ml/min/1.73m² 時，應定期檢測血鈣、血磷及副甲狀腺素血中濃度(表二)。

二、高磷血症的原因

磷是廣泛存在於身體內細胞、神經、血液及骨頭的物質，包括無機磷及有機磷的形式存在。在血液內，是以陰離子的磷酸根(H₂PO₄⁻, HPO₄²⁻)存在，在骨頭，則是以無機磷的形式(Pyrophosphoric acid, orthophosphoric acid)存在。血中磷離子的濃度會受到飲食攝取及腎臟排除的影響，也會受到骨頭溶出的影響。所以，控制洗腎病人磷的平衡，主要有三：飲食攝取、胃腸道的吸收量及透析時的排除量。

根據 K/DOQI 的治療指引，如果洗腎病人有高磷酸血症，每天的磷攝取量需控制在 800-1000mg/day，

三、高血磷的治療

按照 K/DOQI 治療指引的建議，洗腎病人的蛋白質攝取量需達到 1.2g/kg/day 才不會有營養不良的問題，但是，當每日的蛋白質攝取量達到標準時，病人的磷攝取量也達到 1000-1400mg/day(磷/蛋白質比約為 12-16mg/g)，而磷在小腸的吸收率約為 65-80%，所以，每天磷的吸收量約為 650-1100 mg，一星期的吸收量約為 5600-7000 mg。這麼大量的磷，洗腎病人當然無法再靠身體自然移除，所以，除了透析及磷結合劑外，還要靠病人的飲食控制。

(一)、飲食控制

根據統計，40%的洗腎病人的磷攝取量超過 1000mg，每星期的磷攝取量高達 10000 mg，若以血液透析移除血磷，每次移除 800 mg，每週三次透析也才移除 2400 mg，因此，高磷血症的洗腎病人，第一步就是要進行飲食控制。醫護人員必須衛教病人哪些食物含有高量的磷，表一說明了哪些食物含有高磷。另

外，飲食控制需注意病人是否會造成營養不良的問題。

(二)、以透析移除血磷

洗腎病人以加強透析方式控制血磷是較快的方式。就血液透析而言，增加透析膜面積、增加透析時間和透析次數及可以達到移除血磷的目的。

(三)、含鈣藥物的磷結合劑

K/DOQI 建議，當飲食限制無法降低血磷時，必須使用磷結合劑。在過去十年，洗腎病人使用的磷結合劑主要為含鈣的磷結合劑，含鈣的磷結合劑有碳酸鈣、醋酸鈣及檸檬酸鈣。市面上許多含鈣的磷結合劑恐有鉛污染的問題，主要是以碳酸鈣的磷結合劑，這可能與製造原料有關，尤其是貝殼或牡蠣製成的產品。碳酸鈣是市面上最常用磷結合劑，這與它便宜的價格有關，它的磷結合能力在 PH 值 1.5 時最高，洗腎的病人常有胃酸分泌不足的現象，有的病人則會使用胃藥(或胃酸抑制劑)，這些都可能減弱它的磷結合能力。與醋酸鈣比較，雖然碳酸鈣的元素鈣含量為 40%，醋酸鈣只有 25%，但磷結合力碳酸鈣則只有醋酸鈣的一半，就高血鈣的發生率而言，碳酸鈣也高於醋酸鈣。

含鈣的磷結合劑一般用作第一線的藥物治療，但須注意每天的元素鈣含量不要超過 1500 mg，因為，可能會增加血管鈣化的機率。另外，過多的血鈣或維生素 D 可能會造成 iPTH 不足，使得鈣無法進入骨骼，而沉積於軟組織或血管，造成鈣化，所以，當 iPTH < 150pg/ml，最好中止含鈣的磷結合劑，以預防衰弱性骨病變(adynamic bone disease)。鈣磷乘積也是臨床上觀察的重點，以往建議鈣磷乘積超過 65 mg²/dl²，應停用含鈣的磷結合劑，現在則建議應將目標降至 55 mg²/dl²，以降低潛在的鈣化風險及死亡率。

檸檬酸鈣也是另外一種含鈣的磷結合劑，但因檸檬酸鹽會增加鋁在胃腸道的吸收，高鈣血症的發生率也較高，臨床上已經很少使用。

(四)、含鋁的磷結合劑

含鋁的磷結合劑，它是臨床上首先使用的磷結合劑，它的磷結合效力也最大，但由於它會堆積在體內造成鋁中毒，現在已經不把它當作是第一線用藥。由於它會造成神經毒性及軟骨症，所以通常建議在血磷值大於 7 mg/dl 的病人才使用，使用劑量一般每次為 600-800 mg，隨餐服用，建議短期使用並以四週為限。若是發生鋁中毒，則可使用螯合劑 Deferoxamine 治療。

(五)、含鎂的磷結合劑

含鎂的磷結合劑，必需使用較高的劑量，因此會造成瀉下及高鎂血症，臨床上已很少使用。

(六)、非鈣非鋁的磷結合劑

血管鈣化是洗腎病人心血管疾病及死亡的一個危險因子，而含鋁的磷結合劑又有許多副作用，因此，發展非鈣及非鋁的磷結合劑應運而生。

1. Sevelamer Hydroxide(Renagel®)

Sevelamer 於 2004 年在台灣上市，它是第一個不含鈣不含鋁的磷結合劑，是一種帶正電荷的多胺聚合物，藉由與腸道的磷離子交換而減少磷的吸收。它不會被腸道吸收，可以有效的與磷結合後由糞便排出體外。Sevelamer 也會降低 LDL 及 total cholesterol，這對於有心血管危險因子的慢性腎衰竭病人無疑是一種福音。Sevelamer 也可以併用含鈣的磷結合劑(elemental Ca 900 mg/day)，不僅可以更有效的降低血磷，且不會增加血鈣。

Sevelamer 的臨床使用：若是血磷<7.5 mg/dl，每天三次，每次 800mg，隨餐服用；若是血磷>7.5 mg/dl，每天三次，每次 1600mg，最大劑量每天 9 克。Sevelamer 800mg 的藥效約等於一顆 667mg 的醋酸鈣，但價格多了 8 倍，因價格昂貴，所以健保並不給付，屬於自費項目。就臨床上的使用而言，Sevelamer 的降磷效果並不會優於醋酸鈣，最大的優點為它不會有高血鈣及血管鈣化的副作用，所以考量價格因素，目前仍以含鈣的磷結合劑為優先選擇。

在交互作用方面，目前為止，Sevelamer 除了與 ciprofloxacin 併用可能導致生體可用率降低 50%外，與其他藥物並未發現交互作用。Sevelamer 的懷孕分級為 C 級，因為動物實驗發現 Sevelamer 可能妨害油溶性維生素 D 的吸收，影響胎兒骨頭的發育，所以，危險性無法排除，不建議使用。

2. Lanthanum carbonate (Fosrenol®)

FDA 於 2004 年十月核准上市。它含有稀有元素鏷，鏷的磷結合力很強大，體外試驗約可結合 97%的磷，在體內，則會形成非水溶性的磷酸鹽從腸道排出。至於鏷會不會被吸收並堆積在體內？答案不會，根據研究，鏷在動物內的吸收率為百萬分之 7，在人體內為百萬分之 8.9。進入血液中的鏷，半衰期為 35.8 小時，80%由肝膽系統代謝。

初期建議劑量 750-1500 mg/day，隨餐嚼碎服用。每 2-3 週根據血磷的濃度調整藥物劑量，直到血中磷酸鹽濃度達到標準，大部分的病人，在劑量 1500-3000 mg/day 的劑量下，可以達到降血磷的標準。碳酸鏷上市極短，雖然上市後的監測並未顯示太多的副作用及交互作用，但在臨床上仍應小心監測使用。懷孕及哺乳的婦女，因為資料不足也不應使用本藥。

四、結論

慢性腎病變的病人，常會有血鈣、血磷及副甲狀腺素不平衡的現象，造成腎性骨病變。約有 50%的血液透析病人，血磷濃度超過 5.5 mg/dl，血磷過高，可能會發生心血管疾病甚至死亡。積極的血磷控制，對於末期腎病變及慢性腎病變

的病人，都是非常重要的課題。

Reference :

- 1.Mahmoud Loghman-Adham. Safety of new phosphate binders for chronic renal failure. Drug Safety 2003; 26 (15): 1093-1115.
- 2.MICROMEDEX(R) Healthcare Series: Lanthanum carbonate
- 3.Joanna Q. Hudson, Curtis A. Johnson: Chronic kidney disease:Applied Therapeutics, 8th ed. 2004: Chapter 32.
- 4.Guillaume Jean, Charles Chazot, Bernard Charra: Hyperphosphatemia and related mortality. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 273-280.
- 5.Janssen MJ, et al. Aluminum hydroxide, calcium carbonate and calcium acetate in chronic intermittent hemodialysis patients. Clin Nephrol 1996;45:111-9.
6. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2003; 42(Suppl 3): S1-201.

[表一] K/DOQI臨床治療指標

血磷目標值	3.5-5.5 mg/dl
血鈣目標值	8.4-9.5 mg/dl
鈣磷乘積目標值	<55 mg ² /dl ²
副甲狀腺素(iPTH)目標值	150-300 pg/ml

National Kidney Foundation, Am J Kidney Dis 2003; 42(Suppl 3): S1-201.

[表二] K/DOQI臨床指標監測頻率

慢性腎病(CKD)分期	GFR(ml/min/1.73m ²)	iPTH監測頻率	鈣離子監測頻率
Stage 3	30-59	每12個月	每12個月
Stage 4	15-29	每3個月	每3個月
Stage 5	<15	每3個月	每1個月

National Kidney Foundation, Am J Kidney Dis 2003; 42(Suppl 3): S1-201.

[表三] Phosphorus Content of Select High-Protein Foods

Food	Portion Size	Phosphorus Content
Black-eye peas, cooked	1 cup	288
Cheese, American	4 ounces	1200
Cheese, cheddar	4 ounces	545
Cheese creamed cottage	4 ounces	150
Cheese, Swiss	4 ounces	800
Chicken, cooked	3.5 ounces	190
Chocolate candy	2 ounces	130
Egg	1 large	100
Fish, cooked	4 ounces	400
Hamburger, ground sirloin	3.5 ounces	186
Ice cream	8 ounces	163
Kidney beans, cooked	1 cup	278
Lamb	3.5 ounces	200
Liver, chicken	3.5 ounces	312
Milk, whole or skim	8 ounces (1 cup)	278
Peanut butter	2 tablespoons	118
Peanuts	3.5 ounces	466
Pork tenderloin	3.5 ounces	301
Salmon, canned	3.5 ounces	344
Sardines, canned in oil	3.5 ounces	434
Shrimp	3.5 ounces	156
Soybeans	1 cup	322
Steak, sirloin	4 ounces	282
Tofu	3.5 ounces	128
Tuna fish, canned	3.5 ounces	250
Turkey	3.5 ounces	200
Yogurt, plain	8 ounces	270

Data from Applied Therapeutics 8th, Chapter 32.