

# 磷減樂(Sevelamer carbonate, Renvela®)

## 新藥介紹與降血磷藥品簡介

陳紀綱 吳奕璋

### 一、前言

高血磷症顧名思義，血液中有高於正常值的磷酸，它可以因為日常飲食攝取過多富含磷酸的食物或是腎臟衰竭所造成，因此也是洗腎患者常見的併發症。在台灣每年透析人數高達6-7萬人而且還在持續增加中，為減緩腎功能衰退常常需要限制飲食中磷的攝取量，甚至搭配磷結合劑來達到美國國家腎臟基金會(National Kidney Foundation, NKF)所提出的Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI)治療指引中建議的血中磷濃度(eg. Stage III~IV CKD2.7-4.6 mg/dL)<sup>[1]</sup>。目前臨床上所使用的磷結

合劑以碳酸鈣、醋酸鈣等...含鈣磷結合劑(Calcium-Based Phosphate Binders, CPB)為主，過去也使用過含鋁或含鎂的磷結合劑，不過含鋁或鎂的磷結合劑由於其副作用(eg. 鋁中毒或高血鎂)現在已經少用了，而磷減樂(Renvela®)是一種陰離子交換樹脂(anionexchange resin)型磷結合劑，具有吸濕性但不溶於水且不含金屬元素(鈣、鋁、鎂)，在腸胃道中幾乎不被吸收，也不像先前藥物需要腎臟排除，在病人血中鈣磷濃度乘積大於55 mg<sup>2</sup> /dL<sup>2</sup>時(如表一)是一個好的臨床藥物選擇<sup>[2]</sup>。

表一、慢性腎臟病患者血清鈣、磷、鈣磷乘積和副甲狀腺素的目標值<sup>[2]</sup>

疾病分期	第三期	第四期	第五期(含透析)
血鈣(mg/dL)	8.4~10.2	8.4~10.2	8.4~9.5
血磷(mg/dL)	2.7~4.6	2.7~4.6	3.5~5.5
鈣磷乘積	< 55	< 55	< 55
副甲狀腺素(pg/mL)	35~70	70~110	150~300

### 二、適應症與作用機轉<sup>[3]</sup>

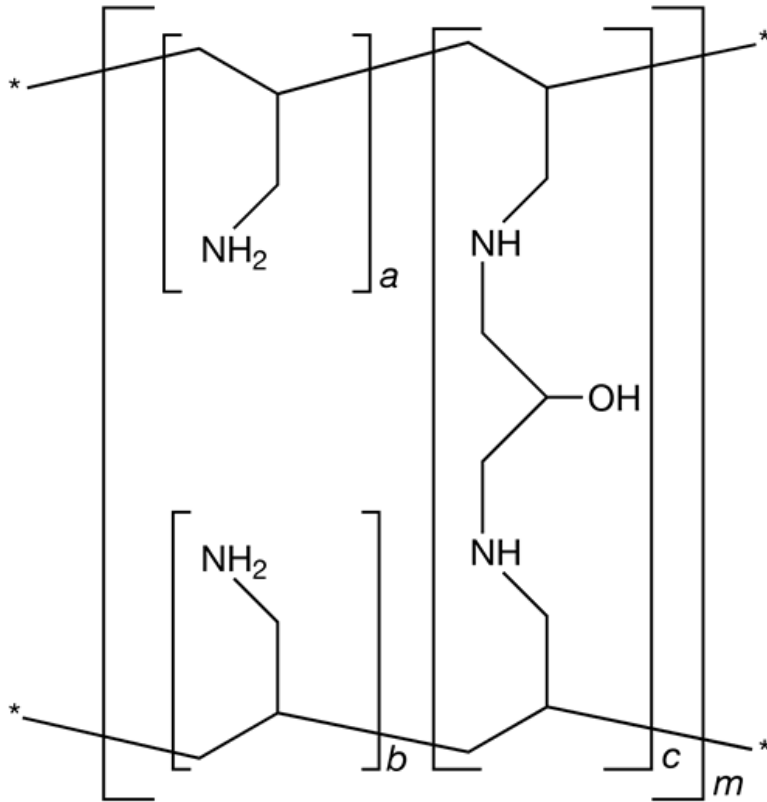
衛生福利部核准磷減樂(Renvela®)用在接受透析治療的成年慢性腎病患者控制其高磷血症。其為大分子弱鹼型陰離子交換樹脂結構，為一種聚合胺，含有數個二

級胺(NH<sub>2</sub><sup>+</sup>)之聚分子(如圖一)，具吸濕性，但不溶於水。進入消化道後，在pH值在6~7之間(小腸之上)，二級胺會形成帶正電的離子態，這時會有最好的磷結

合，可以與飲食中磷分子以離子和氫鍵結的方式產生交互作用，並形成不溶的磷酸鹽複合體，這個複合體無法被腸道吸收

，幾乎100%由糞便排出體外，藉此減少磷的吸收來達到降低血中磷酸濃度。

圖一、Sevelamer Carbonate 的化學結構



a, b = 一級胺群之數目  $a + b = 9$   
 c = 交互聯結群組之數目  $c = 1$   
 m = 用來顯示延展的聚合物網狀組織之無限大的數字

### 三、禁忌症<sup>[3]</sup>

禁止使用於低血磷或腸阻塞疾病的病人，還有對sevelamer carbonate或其中任一成份過敏者。

#### 四、用法用量<sup>[3]</sup>

起始劑量需根據血磷濃度一天三次隨餐口服1或2顆且不可咬碎或剝半(如表二)。若原本是使用醋酸鈣製劑來降血磷時，劑量轉換只要以相同顆粒數換成磷減樂即

可(如表三)。需以每間隔兩週增加或減少每餐一錠的方式來調整劑量。目前研究指出每天最大劑量14公克是安全的。

血磷濃度	磷減樂 800 mg錠
5.5 ~ 7.5 mg/dL	每次1錠，每天三次與三餐併服
≥ 7.5 mg/dL	每次2錠，每天三次與三餐併服

醋酸鈣 667 mg(每餐之錠劑數)	磷減樂 800 mg(每餐之錠劑數)
1錠	1錠
2錠	2錠
3錠	3錠

#### 五、注意事項<sup>[3]</sup>

磷減樂(Renvela®)為樹脂類藥物，具高吸水力，因此會有一定脹大體積，腸胃道的能動性與通暢就必須特別注意，胃腸疾病患者在使用上要小心以避免阻塞；而磷減樂屬於重碳酸鹽製劑，需要監測血清中重碳酸濃度，以確保體內電解質及pH值平衡；服藥一段時間後也可能需要測定維生素D、E、K(凝血因子)及葉酸的血中濃度是否正常，因為一個為期一年的臨床試

驗，使用 sevelamer hydrochloride 治療者的25-hydroxyvitamin D(正常範圍為10到55ng/mL)從 39±22ng/mL 降低到 34±22ng/mL (p<0.01)，不過再慢性腎病患者中，常常會需要補充維生素D(eg.活維D)來抑制副甲狀腺功能，所以不用太擔心，值得注意的是兩種藥品-活維D與磷減樂必須至少間隔2小時服用，以防止在腸道產生交互作用而影響吸收。

## 六、不良反應<sup>[3]</sup>

在一項使用sevelamer hydrochloride為期52週的平行設計試驗中，sevelamer hydrochloride組(n=99)所通報的不良反應與對照組(n=101)所通報的相類似。在使用sevelamer hydrochloride治療的所有不良反應中，發生率5%以上的包括：嘔吐(22%)、噁心(20%)、腹瀉(19%)、消化不良(16%)、腹痛(9%)、脹氣(8%)和便秘(8%)

總共有27位使用sevelamer hydrochloride治療的病人和10位使用有效對照品治療的病人因不良反應而退出試驗。而停止使用sevelamer hydrochloride治療最常見原因是胃腸道不良反應(3-16%)。因此在臨床上應事先提醒病人，確保病人了解，以及提醒病人如發生的副作用無法耐受時，務必與醫師討論，調整用藥。

## 七、交互作用<sup>[3]</sup>

磷減樂(Renvela®)在合併使用其他藥物上，目前的資料沒有屬於禁忌藥物交互作用，大部分屬需監測的等級；首先在併服使用一些抗排斥藥品(eg. cyclosporin、mycophenolate mofetil及tacrolimus)上市後經驗發現可能會濃度降低，但無任何臨床影響(如：移植排斥)，不過目前無法證明可能的結果，因此當有任何臨床狀況時需監測藥物血中濃度，來確保治療效果；與

levothyroxine併用發現吸收會受到影響，降低了血中濃度，以及發現極少數的甲狀腺刺激激素(TSH)濃度上升案例，因此如無法避免併用就需定時監測<sup>[3]</sup>；最後在合併使用Quinolone抗生素(eg. 速博新)時，也有研究發現降低了速博新48%生體可用率(AUC)，所以建議服用Quinolone類藥品後至少間隔2小時才能服用磷減樂<sup>[4]</sup>。

## 八、特殊族群<sup>[3]</sup>

肝功能不全與腎功能不全者基本上是不需要調整劑量，可能原因為藥品本身並不會全身性的大量吸收；懷孕分級列為C級也就是整體益處必須大於風險時才建議使用，因為人類研究資料尚沒有，而在動物實驗顯示可能會導致脂溶性維生素缺乏(eg. Vitamine D)的不良影響，因此需要適時的考慮給予口服或靜脈注射脂溶性維生素(除了維生素A)；哺餵母乳的部分，目前

是沒有人類數據，但磷減樂(Renvela®)並不會全身性大量吸收，也不會分泌至乳汁中，但有研究在大量使用下，可能會造成脂溶性維生素吸收不良而降低乳汁之營養價值，所以也應該被考慮投予脂溶性維生素；孩童使用的有效性及安全性尚未被確定；老年人(≥65歲)患者使用尚無法確定其反應是否與年輕人有所不同，因此劑量選擇應十分小心。

## 九、近期研究<sup>[5]</sup>

Liu L et al 在2014年發表在renal failure期刊的1篇統合分析(meta-analysis)觀察在腎透析病人使用非含鈣磷結合劑(Non-Calcium-based Phosphate Binders, NCPB, 包含磷減樂(Renvela®))或含鈣磷結合劑(CPB)是否對心血管鈣化還是骨頭重建有影響, 他們分析了18篇RCTs一共收入了3676位病患發現在非含鈣磷結合劑(NCPB)使用組有顯著的減少心血管鈣化(WMD: -144.62, 95% CI: -285.62 to -3.63)也發現顯著減少血清鈣離子濃度(WMD: -0.26, 95%

CI: -0.37 to -0.14), 不過卻上升了副甲狀腺素的血中濃度(WMD: 57.1, 95% CI: 13.42 to 100.780)。在類骨質(osteoid volume)與成骨細胞(osteoblast)量上在非含鈣磷結合劑使用組也顯著較高(WMD: 1.75, 95% CI: 0.78 to 2.73 for osteoid volume; WMD: 4.49, 95% CI: 1.83 to 7.15 for osteoblast numbers), 可以看出非含鈣磷結合劑(包含磷減樂(Renvela®))的有效性與安全性。

## 十、目前藥品<sup>[6]</sup>

在磷結合劑的運用上從過去使用磷結合力強的鋁鹽(eg. 氫氧化鋁), 但可能會造成鋁中毒, 而現在只建議使用在血磷濃度超過7 mg/dL時且限用於4週內<sup>[1]</sup>; 碳酸鈣與醋酸鈣在降低血磷濃度效力是相同的, 當然同樣都會造成高血鈣, 發生高血鈣機率也沒有差異, 使用上醋酸鈣對於有在併服制酸劑的患者相對比較適合, 因為醋酸鈣的解離不受到胃的pH值影響; 非含鈣磷結合劑有磷減樂(Renvela®)與碳酸鏽, 碳酸鏽在血磷下降上並不劣於含鈣磷結合劑

, 不過在動物實驗發現其會在體內組織沈澱, 雖然並不會造成嚴重毒性或對骨骼代謝有不良影響, 但還需要更多證據證實; 在2015年被台灣食品藥物管理署所核准的拿百磷(Nephoxil®), 它是檸檬酸鐵(ferric citrate)製劑, 在可能需要昂貴治療貧血藥物的洗腎患者來說未來也是看好其兼具疾病治療及藥物經濟的優勢<sup>[7][8]</sup>; 目前本院的磷結合劑種類與簡介整理於表四, 以做參考。

## 十一、結論

血中含有高磷酸鹽會促使血管平滑肌細胞病變形成造骨細胞, 導致血管鈣化。血液透析病人常服用含鈣的磷結合劑, 或是使用高鈣藥水透析, 都會增加身體內鈣的含量, 而增加血管鈣化的風險。磷減樂(Renvela®)不含鋁、鈣等重金屬, 不易造

成體內金屬堆積, 緩解血管的鈣化, 且還能降低低密度膽固醇, 減緩心臟血管瓣膜鈣化, 目前有越來越多證據發現其降低心血管併發症風險, 不過仍需自費購買, 而在未來或許有好的成本效益(cost-effectiveness), 正被期待著。

表四、磷結合劑種類與簡介<sup>[1][6][9]</sup>

中文名	氫氧化鋁凝膠錠	佳立鈣	普羅鈣	福斯利諾	磷減樂	拿百磷
商品名	Al. Hydroxide dried gel tab.	A-cal	Procal®	Fosrenol®	Renvela®	Nephoxil®
學名	Aluminum hydroxide	Calcium carbonate	Calcium acetate	Lanthanum carbonate	Sevelamer carbonate	Ferric citrate
規格	324 mg/tab	500mg/tab	667mg/tab	750mg/tab	800mg/tab	500mg/cap
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、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。	腎衰竭末期的高磷酸鹽血症。	適用於正在進行血液透析或連續性腹膜透析 (CAPD) 的慢性腎衰竭病人之高磷酸鹽血症的第二線治療。	適用於控制接受透析治療的成年慢性腎病患者之高磷血症。	適用於控制接受血液透析治療的成年慢性腎病患者之高磷血症。
金屬	Al(鋁)	Ca(鈣)	Ca(鈣)	La(鏷)	結合樹脂	Fe(鐵)
用法	咬碎	咬碎	整粒	咬碎	整粒	整粒
	一天三次隨餐服用					
最大量	3.88g/day	3.75g/day	6g/day	4.5g/day	14g/day	6g/day
優點	1.磷結合力佳 2.與pH無關 3.便宜	1.磷結合力佳 2.不含鋁 3.便宜	1.磷結合力佳 2.不含鋁 3.效用較不受pH影響 4.便宜	1.磷結合力佳 2.不含鋁、鈣 3.服用顆數少	1.磷結合力佳 2.不含鋁、鈣 3.可能減緩冠狀動脈與主動脈的鈣化 4.可能降低低密度膽固醇與發炎指標	1.不含鋁、鈣 2.可能幫助下降鐵劑或紅血球生成素(EPO)的用量 3.效用不受pH影響 4.便宜
缺點	1.鋁中毒 2.影響藥物吸收 (quinolones)	1.高血鈣 2.可能造成其它地方鈣化 3.受pH影響 4.味道不佳 5.腸胃副作用 6.皮膚搔癢或抽筋 7.影響藥物吸收 (quinolones)	1.高血鈣 2.可能造成組織鈣化 3.顆粒大、吞嚥不易 4.腸胃副作用 5.皮膚搔癢或抽筋 6.影響藥物吸收 (quinolones)	1.價格昂貴 2.腸胃副作用 3.會沉積在體內 4.週邊水腫、肌肉疼痛或抽筋	1.價格昂貴 2.受pH影響 3.腸胃副作用 4.須服用顆數較多 5.影響脂溶性維生素及少數藥物吸收	1.腸胃副作用 2.上市後安全性評估中 3.影響藥物吸收 (quinolones)

## 十二、參考資料

1. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease: 2003
2. 行政院衛生署國民健康局-慢性腎臟病防治手冊: 2000年
3. 衛署藥輸字第025733號磷減樂錠800 mg錠-仿單(中、英文)
4. Kays MB, Overholser BR, Mueller BA, et al. Effects of sevelamer hydrochloride and calcium acetate on the oral bioavailability of ciprofloxacin. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(6):1253-1259.
5. Liu L, Wang Y, Chen H, et al. The effects of non-calcium-based phosphate binders versus calcium-based phosphate binders on cardiovascular calcification and bone remodeling among dialysis patients: a meta-analysis of randomized trials. *Ren Fail.* 2014 Sep;36(8):1244-52.
6. 黃文德、朱柏齡及許育瑞；磷結合劑在慢性腎臟疾病病人運用的新進展；內科學誌 2014：25：184-194
7. 衛部藥製字第058595號拿百磷膠囊500毫克-仿單(中文)
8. Umanath K, Jalal DI, Greco BA, et al. Ferric Citrate Reduces Intravenous Iron and Erythropoiesis-Stimulating Agent Use in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2015 Oct;26(10):2578-87.
9. Tonelli M, Pannu N, Manns B. Oral phosphate binders in patients with kidney failure. *N Engl J Med.* 2010 Apr 8;362(14):1312-24.