

慢性腎臟病人常見的併發症與用藥

臺北市立關渡醫院藥劑科藥師 賴淑音

新光吳火獅紀念醫院藥劑部藥師 程思偉

摘要

慢性腎臟病是全球性非常重要的公共健康議題，隨著越來越高的盛行率，越來越多的病人必須面對長期的用藥問題及其所產生的經濟負擔。研究顯示，有高達90%的腎臟病人會同時合併有高血壓，超過50%會同時合併有糖尿病，而第5期的慢性腎臟病人 (End-stage renal disease, ESRD) 有31%會合併有貧血。慢性腎臟病人複雜的狀況與用藥，必須透過藥師嚴密的管理與監控，才能發揮最佳的治療效益進而降低病人的發病率及死亡率。因此，如何正確且有效地使用多種的藥品，尤其是在腎功能不良之藥品選擇及劑量調整，並評估風險與效益是非常關鍵且必要的。

關鍵字：腎功能不良、高血壓、糖尿病、貧血、高血磷

壹、前言

現代人隨著生活型態的改變及醫療科技的進步，慢性疾病的發展也有越來越多的趨勢，慢性腎臟病 (Chronic Kidney Disease/以下簡稱 CKD) 更是在三高之外，另外一個令人非常擔心的疾病。根據統計，世界各國的CKD 盛行率約為8-16%，而在各國的統計資料中，台灣不管是在盛行率或是發生率都高居世界第一^{1,2}。另外，根據台灣腎臟醫學會的統計資料，2015年台灣的CKD 盛行率則約為11.3%，其中又以第3期的CKD 盛行率為最高³。這不但是一個很嚴重的公共健康議題，也會造成醫療上的嚴重負擔，同時更衍生出許多

醫療照護上的問題，尤其，CKD 病人的用藥種類繁多，極需要藥師的介入與協助，使藥品的治療達到安全、有效且經濟的目標。

貳、疾病分期

腎臟病變依疾病進程可分急性及慢性兩大類，急性腎損傷 (Acute Kidney Injury, AKI) 依病理分類又可分為腎前性、腎因性及腎後性三種。CKD 依照台灣腎臟醫學會的定義為：「腎臟結構或功能異常超過三個月，並對健康造成影響」，而根據病因、腎絲球過濾率 (Glomerular Filtration Rate/以下簡稱 GFR) 及蛋白尿 (albuminuria) 等指標對CKD 可分為五期 (表一)^{3,4}。

通訊作者：程思偉／通訊地址：臺北市士林區文昌路95號

服務單位：新光吳火獅紀念醫院藥劑部藥師／聯絡電話：(0) 28332211 ext 2165

表一 CKD 的分期^{3,4}

分期	腎絲球過濾率值 (mL/min/1.73 m ²)	症狀描述	腎功能
第1期	≥ 90	腎臟正常但可能出現微量蛋白尿、血尿	
第2期	60-89	輕度腎臟衰竭	約為正常人的60%
第3a期	45-59	輕中度腎臟衰竭	約為正常人的15-59%
第3b期	30-44	中重度腎臟衰竭	
第4期	15-29	重度腎臟衰竭	
第5期	< 15	末期腎臟衰竭	約為正常人的15%以下

參、評估腎功能的方法

評估 CKD 的指標，包括：血中尿素氮 (Blood Urine Nitrogen, BUN)、血中肌酐酸 (serum creatinine)、24小時尿液肌酸酐、胱蛋白 C (Cystatin C)、菊糖 (inulin)、碘海醇 (iohexol) 等，而目前臨床評估腎功能，多採用測定血清中肌酐酸濃度，再以公式推估腎絲球過濾率 (estimated GFR/以下簡稱 eGFR)，所以 eGFR 是最常被應用且非常重要的評估指標。目前常用來計算腎功能的公

式有下列三種：Cockcroft-Gault、腎病飲食改進 (Modification of Diet in Renal Disease/以下簡稱 MDRD)、CKD Epidemiology Collaboration/以下簡稱 CKD-EPI，詳細公式 (表二)。但是，使用血中肌酐酸濃度來估算腎功能，在某些特定族群，如老人、小孩、營養不良、體重過輕的病人，因為本身肌肉組織較少，會造成分泌肌酐酸相對較少，而導致估算出來的 eGFR 會高估⁵。也因此，有些時候，我們會用胱蛋白C來替代估算。

表二 常用的腎功能計算公式^{3,9}

	計算公式
Cockcroft-Gault	$[(140-\text{年齡}) \times \text{理想體重 (kg)} \times (0.85 \text{ 若為女性})] / [72 \times \text{Cr (mg/dL)}]$
MDRD	$186 \times \text{Cr}^{-1.154} \times \text{age}^{-0.203} \times (0.742, \text{ 若為女性}) \times (1.212, \text{ 若為黑人})$
CKD-EPI	女性： $\text{Cr} \leq 0.7 \text{ eGFR} = 144 \times (\text{Cr}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{age}}$ $\text{Cr} > 0.7 \text{ eGFR} = 144 \times (\text{Cr}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{age}}$ 男性： $\text{Cr} \leq 0.9 \text{ eGFR} = 141 \times (\text{Cr}/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{age}}$ $\text{Cr} > 0.9 \text{ eGFR} = 141 \times (\text{Cr}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{age}}$

Cr: serum creatinine/血中肌酐酸

肆、CKD 與其他共病之間用藥注意事項

有 CKD 的病人，要預防心血管事件的發生，必須控制血壓、血糖、血脂、降低蛋白尿、改善貧血及礦物質代謝異常，並且改變生活型態，包括戒菸、低磷飲食、減少食鹽消耗和達到正常身體質量指數 (body mass index, BMI)⁶。

一、降血壓藥

高血壓與腎臟功能有著密不可分的關係，在美國，高血壓的盛行率約為28.6%，但在已有 CKD 的病人中的盛行率可達到80%以上，而且腎功能越差，高血壓盛行率越高，eGFR < 30 mL/min/1.73 m²的病人，甚至達到92%⁷。由此可知，CKD 病人會使用降血壓藥的情況是非常普遍的，尤其

是血管收縮素轉化酶抑制劑 (Angiotension-Converting Enzyme Inhibitors/以下簡稱 ACEI) 或血管收縮素受體阻斷劑 (Angiotensin Receptor Blockers/以下簡稱 ARB)，皆可以

同時改善蛋白尿的問題，故通常會被作為首選藥品。在腎功能不良的病人，大部分的 ACEI 都是需要調整劑量的，而 ARB 則是大部分不須調整劑量 (表三)⁸。

表三 ACEI、ARB 在腎功能不良的劑量調整⁸

藥名	常用劑量	腎功能不良調整劑量
Fosinopril	10-40 mg qd	10 mg qd
Ramipril	2.5-20 mg qd-bid	1.25 mg qd，最大劑量2.5 mg bid
Lisinopril	10-40 mg qd	5 mg qd
Azilsartan	20-80 mg qd	不須調整劑量
Irbesartan	150-300 mg qd	不須調整劑量
Telmisartan	20-80 mg qd	不須調整劑量
Valsartan	80-320 mg qd	降低劑量：從80 mg qd 開始
Olmesartan	20-40 mg qd	如果 GFR < 60 mL/min/1.73 m ² 且使用 aliskiren 時，改用其他替代藥品

二、降血糖藥

根據加拿大的一個研究顯示，有 CKD 的病人，有超過50%的人同時也有糖尿病⁹。反過來說，有糖尿病的病人，依據程思偉等人發表於 *Medicine* (2018) 針對健保資料庫的分析研究，也有約3.1%會在平均5.7年後發展成 CKD，甚至洗腎，另外，根據中央健康保險署二代倉儲門診點數及醫令明細清單檔資料，台灣於105年時之洗腎人口超過7萬人，所以相關的用藥問題及管理，更是

刻不容緩。由於 CKD 病人的生理變化可能會影響藥品動力學和藥效學。如果沒有個別化地調整用藥，可能會對腎臟疾病患者的藥品治療產生毒性反應或治療反應降低。在腎功能不良合併有糖尿病的病人，只有使用胰島素、pioglitazone 及 linagliptin 時不須調整劑量，所以醫師一般都會優先選擇不須調整劑量的降血糖藥，而其他的降血糖藥品則大多是需要調整劑量或者是不建議使用 (表四)^{3,4,9}。

表四 降血糖藥品在腎功能不良的劑量調整^{3,4,9}

藥名	CKD 分期			
	CKD 第1,2期	CKD 第3期	CKD 第4期	CKD 第5期
Metformin	不須調整劑量	須減低劑量		改用其他替代藥品
Acarbose		不須調整劑量		改用其他替代藥品
Gliclazide		不須調整劑量	須減低劑量	改用其他替代藥品
Gimepiride		不須調整劑量	須減低劑量	每天上限1 mg 或改用其他替代藥品
Repaglinide		不須調整劑量		保守地從每次0.5 mg 開始
Saxagliptin	不須調整劑量	須減低劑量 (每天一次2.5 mg)		改用其他替代藥品
Sitagliptin	不須調整劑量	須減低劑量 (每天一次50 mg)	使用最低劑量 (每天一次25 mg)	
Exenatide	不須調整劑量	須減低劑量 (每天二次5 mcg)		改用其他替代藥品
Liraglutide	不須調整劑量	改用其他替代藥品		
Empagliflozin	不須調整劑量	第3b期，改用其他替代藥品		改用其他替代藥品
Dapagliflozin	不須調整劑量	改用其他替代藥品		改用其他替代藥品

三、降血脂藥

高血脂是造成心血管疾病的危險因子之一，同時也會加速腎臟疾病的惡化，HMG-Co A 還原酶抑制劑 (以下簡稱 statins)，或 fibrates 皆可以有效地降低腎功能正常或異常患者的心血管疾病發病率^{10,11}。Statins 主要為經由肝臟酵素代謝，所以腎功能不良不需調整劑量，但是 fibrates 主要經由腎臟排泄，所以在中重度的腎臟病人 (CKD 第3-4期) 應該減低劑量，例如 fenofibrate 劑量須減為每天40 mg，而末期腎臟病 (CKD 第5期)及洗腎病人是列為禁忌症，不可使用。

四、治療貧血藥品

根據美國「第三次全國營養和健康調查 (The Third National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES III)」的統計，在 CKD 第4期及第5期，分別有9%及31%的病人會同時發生貧血的情況。因為CKD病人的鐵質流失，且體內紅血球生成素 (Erythropoietin/以下簡稱 EPO) 的合成分泌減少，其體內的鐵調素 (hepcidin) 會因為腎功能降低及排除減少而異常地升高，但卻無法使鐵的濃度恢復正常 (因為缺鐵)，此時的關鍵是必須補充鐵劑¹²。另外，研究也顯示，CKD 病人每減少1 g/dL 血紅素 (Hemoglobin/以下簡稱 Hb) 就會增加31%發生出血性中風的風險¹³，所以在病人 Hb 低於正常值時應該給予補充 EPO，然而，到底什麼時候該開始補充 EPO？是不是補到12就好，還是要到13 g/dL 以上？一般來說，我們會建議洗腎病人 Hb < 10 g/dL 或病人在洗腎前的 Hb < 11 g/dL 時必須考慮給予刺激紅血球生長劑 (Erythropoiesis Stimulating Agent, ESA)，目標是補到 Hb 12 g/dL 就好，因為如果超過13 g/dL 可能會增加心血管事件的發生率及死亡率¹⁴。

五、降血磷藥

CKD 的病人因為腎功能的減低，鈣磷平衡會受到嚴重的影響，無法有效地從腎臟排除磷，使得血中磷酸鹽過多，進而導致高磷酸血症，同時血鈣下降，會造成副甲狀腺過度釋放，因此，這時就會服用鈣片來補充血鈣，同時降低血磷，另因要促進鈣質吸收，所以會併服維生素 D3。但長期使用鈣質補充劑又可能會引發高血鈣症及血管鈣化的問題，這時就可以考慮使用替代療法，例如：Al hydroxide、sevelamer 或 lanthanum³。

伍、常見會引起腎臟毒性之藥品

腎臟是人體非常重要的器官，為了保護我們的腎臟，在使用藥品治療的時候，必須特別注意可能會造成腎損傷的藥品。臨床常見會引起腎臟毒性之藥品，包括過度且長期使用利尿劑及非類固醇抗發炎類止痛藥 (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug, NSAID) 可能會造成身體容積減少，降低腎臟灌流量；不當使用抗生素 sulfonamides、aminoglycosides、vancomycin、amphotericin B 而造成急性腎細胞毒性；或因使用 acyclovir、methotrexate 引起結晶而導致腎阻塞，另外，一些重金屬 (如：砷、鉻、汞) 的污染及含馬兜鈴酸的中藥，都必須特別注意³。

陸、洗腎病人常用藥品之藥品動力學

由於在透析期間可能會把藥品洗掉，接受血液透析和持續的腹膜透析可能會需要補充劑量，因此藥師必須注意提醒病人或醫療照護團隊給藥的時機。以抗生素為例，血液透析移除比率較高的藥品必須在洗腎之後再給藥。另外，在需要評估藥品血中濃度監測的藥品，尤其是腎毒性較大的藥品，因為洗腎病人的藥品排除半衰期會大幅延長，必須特別注意劑量的調整與監測 (表五)¹⁵。

表五 常見腎毒性藥品於健康者與透析患者之半衰期差異¹⁵

藥品	分佈體積 (L/kg)	代謝和排泄途徑	半衰期 (健康者)	半衰期 (透析患者)	透析移除比率
Amikacin	0.2-0.3	94-99%腎臟	2-3小時	36-82小時	高
Digoxin	5-8	70%腎臟	36-44小時	80-120小時	不被透析
Vancomycin	0.5-0.7	0-90%腎臟， 10-20%肝臟	4-9小時	129-190小時	傳統洗腎機：不被透析 高流量洗腎機：中

註：透析移除比率，高：>75%，中：50-75%，低：<50%

柒、結語

CKD 是非常重要的全球性公共健康議題，CKD 及其併發症，會涉及大多數的器官系統，其併發症是可以預防的，但是需要認識和使用準確的方法，藥師對此應可扮演關鍵且重要的角色，每一個病人的狀況與用

藥都有其獨特性，必須透過藥師專業的把關，選擇最適合的治療藥品，尤其是在這些有多重疾病的照護案例上，可以經由藥師的介入及追蹤，整合多重用藥、落實病人的用藥管理與調整，一方面可以減緩疾病的惡化，提高病人的生活品質，一方面也可以節省健保的支出，共創雙贏。

Medications in Patients with Chronic Kidney Disease and Comorbidities

Shu-Ying Lai¹, Ssu-Wei Cheng²

Department of Pharmacy, Taipei Municipal Gan-Dau Hospital¹

Department of Pharmacy, Shin Kong Wu Ho-Su Memorial Hospital²

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is an extremely important global public health issue. With a continuous rise in the prevalence of CKD, an increasing number of patients are faced with problems associated with long-term medication use and the resulting financial burden. Studies have shown that up to 90% of kidney disease patients have concomitant hypertension, more than 50% of patients have concomitant diabetes mellitus, and 31% of patients with end-stage renal disease (ESRD) have concomitant anemia. The complex health conditions and medication regimens of patients with CKD must be closely managed and monitored by pharmacists, so as to maximize treatment benefits and subsequently reduce the incidence

and mortality rates of the disease. Therefore, the correct and effective use of multiple medications, especially the selection of medications and dosage adjustments for patients with renal insufficiency, as well as the assessment of risks and benefits are extremely crucial and necessary.

參考資料：

1. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al: Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013;382:260-272.
2. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health* 2008; 8: 117.
3. 台灣腎臟醫學會：2015台灣慢性腎臟病臨床診療指引。摘自網路<http://www.tsn.org.tw/UI/H/H00202.aspx>
4. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis* 2012; 60: 850-886.
5. Chung JY, Jin SJ, Yoon JH, Song YG. Serum cystatin C is a major predictor of vancomycin clearance in a population pharmacokinetic analysis of patients with normal serum creatinine concentrations. *J Korean Med Sci* 2013; 28: 48-54.
6. Liu M, Li XC, Lu L et al: Cardiovascular disease and its relationship with chronic kidney disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18: 2918-2926.
7. Horowitz B, Miskulin D, Zager P. Epidemiology of hypertension in CKD. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015; 22: 88-95.
8. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 16-153.
9. MacCallum L. Optimal medication dosing in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Can J Diabetes* 2014; 38: 334-343.
10. Campese VM. Dyslipidemia and progression of kidney disease: role of lipid-lowering drugs. *Clin Exp Nephrol* 2014; 18: 291-295.
11. Jun M, Zhu B, Tonelli M et al: Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2061-2071.
12. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1631-1634.
13. Yotsueda R, Tanaka S, Taniguchi M, et al: Hemoglobin concentration and the risk of hemorrhagic and ischemic stroke in patients undergoing hemodialysis: the Q-cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2017:1-9.
14. Mimura I, Tanaka T, Nangaku M. How the Target Hemoglobin of Renal Anemia Should Be. *Nephron* 2015; 131: 202-209.
15. Brian K, Robin L, Michael E, et al: *Koda-Kimbe and Young's applied therapeutics: the clinical use of drugs*. 10th ed. 2013.



寬帶蛱蝶