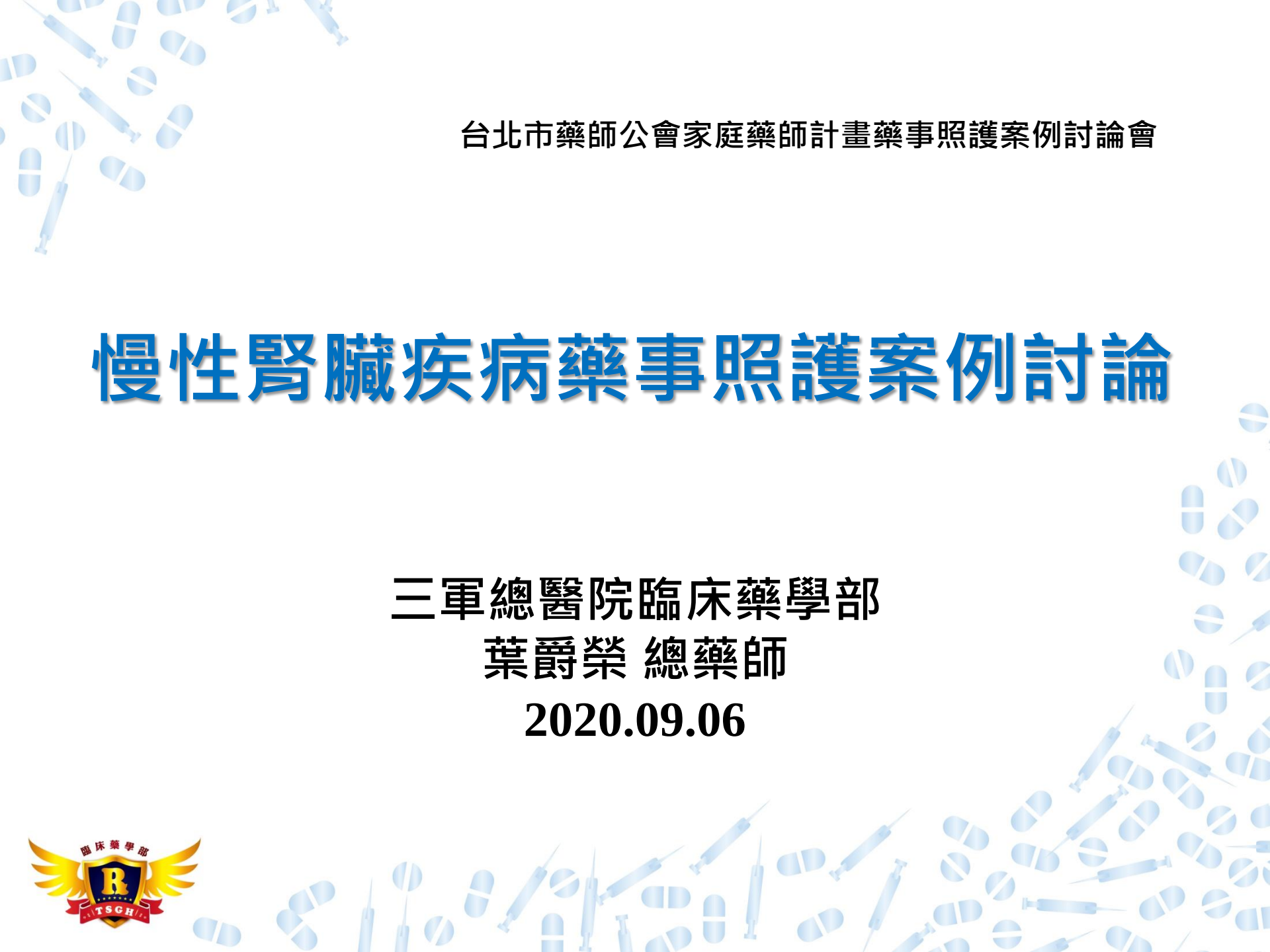




台北市藥師公會家庭藥師計畫藥事照護案例討論會

# 慢性腎臟疾病藥事照護案例討論

三軍總醫院臨床藥學部

葉爵榮 總藥師

2020.09.06



# 教學大綱

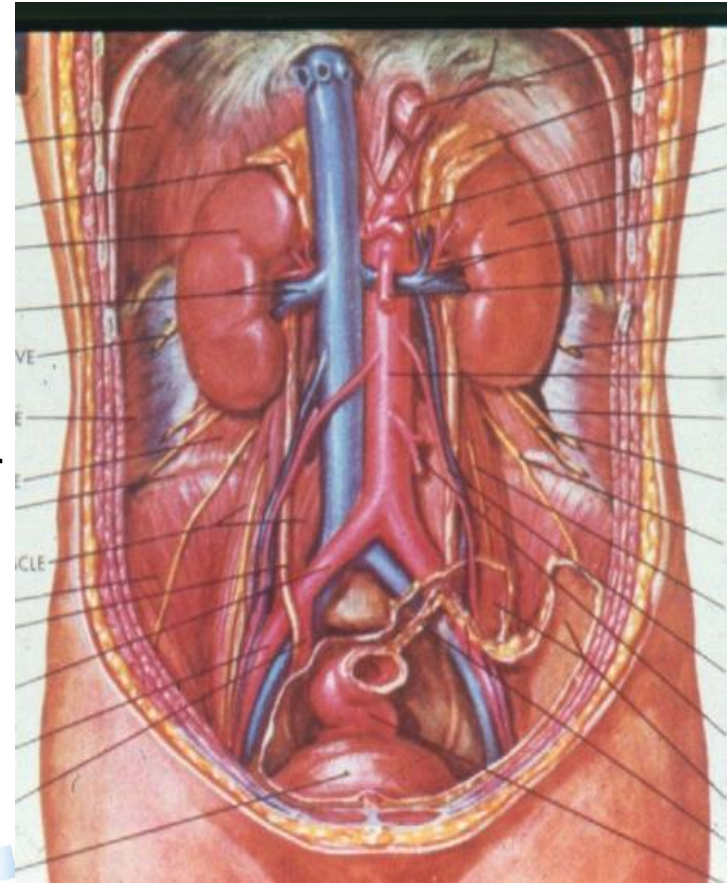
- 1. 腎臟之結構與功能
- 2. 慢性腎臟疾病之定義
- 3. 慢性腎臟疾病之醫療照顧重點
  - 預防發生
  - 預防惡化
  - 處理併發症
- 4. 慢性腎臟疾病藥事照顧案例討論

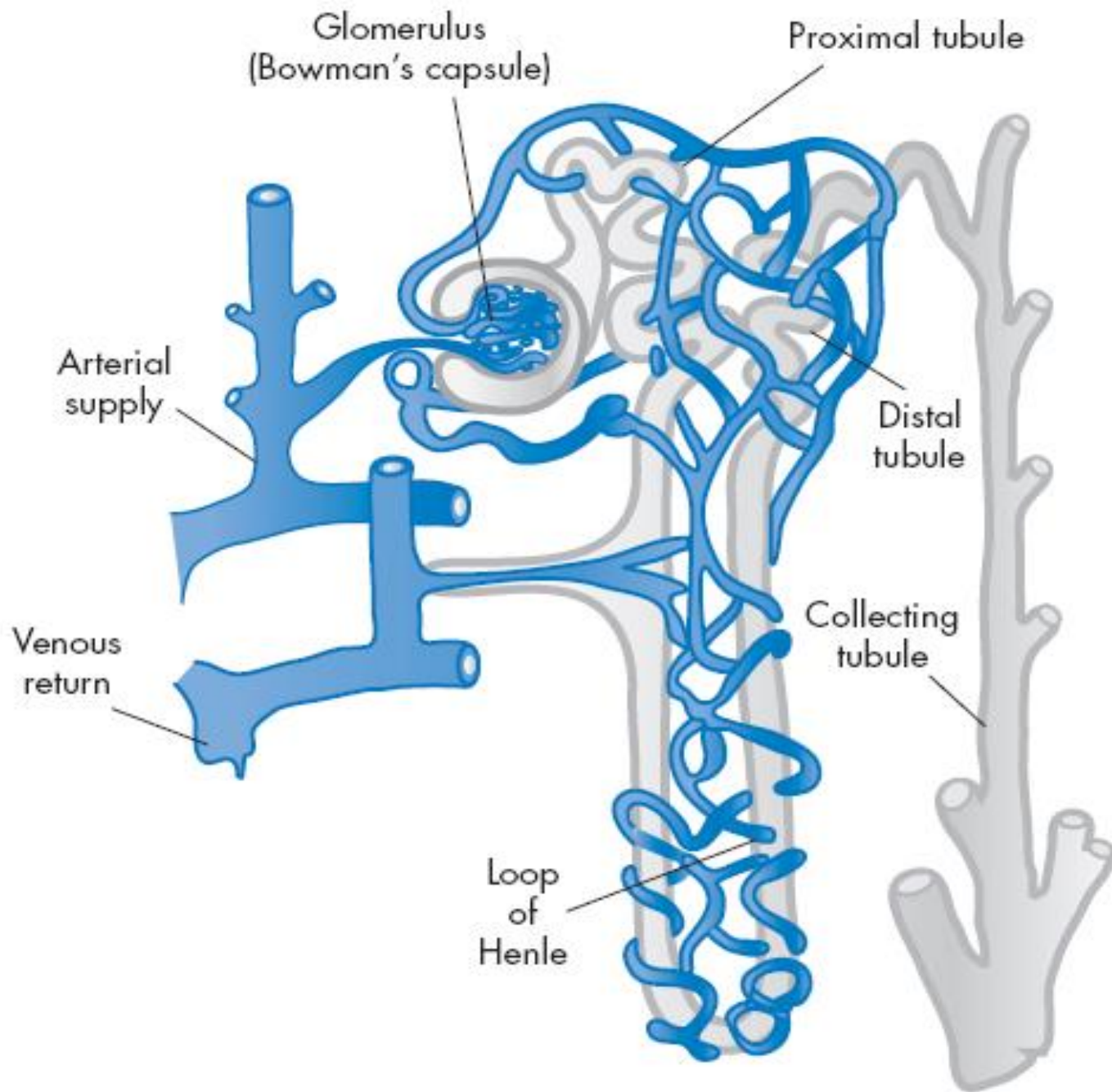


# 腎臟的解剖與生理

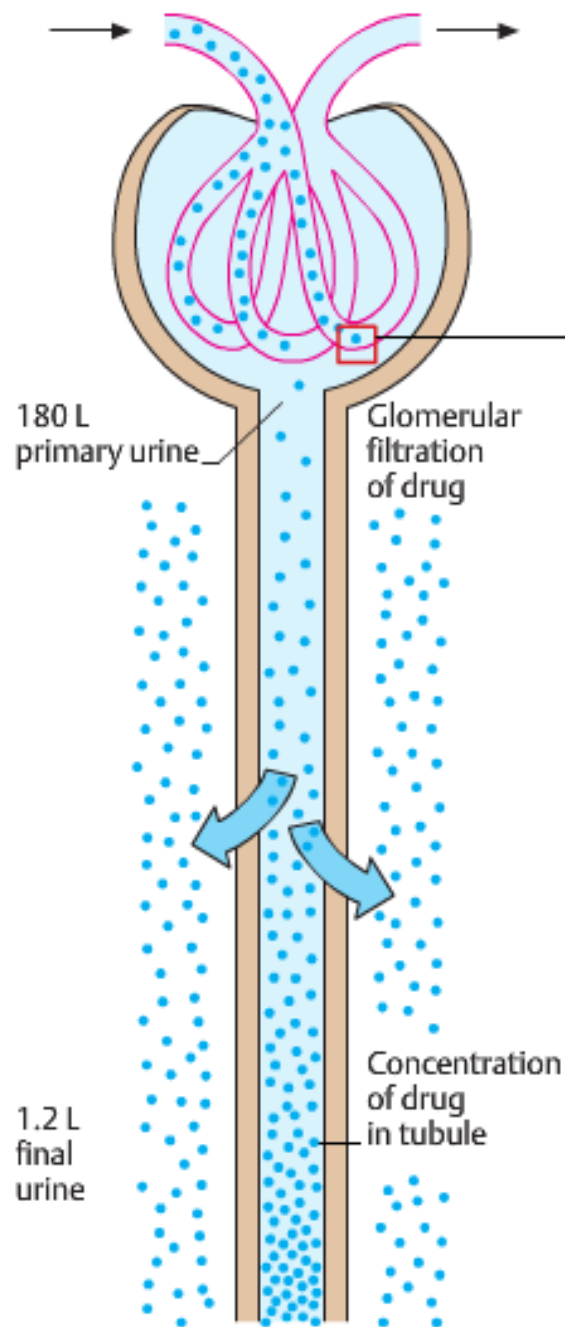
## 腎臟的解剖位置：

- 後腹腔脊柱兩側
- 第12胸椎和第3腰椎之間
- 兩個，左高右低，狀似蠶豆
- 長 11cm，寬 5 cm，厚 2.5 cm
- 有 100 - 130萬的腎元
- 正常人的腎絲球過濾率平均約  
125西西/分或180公升/日

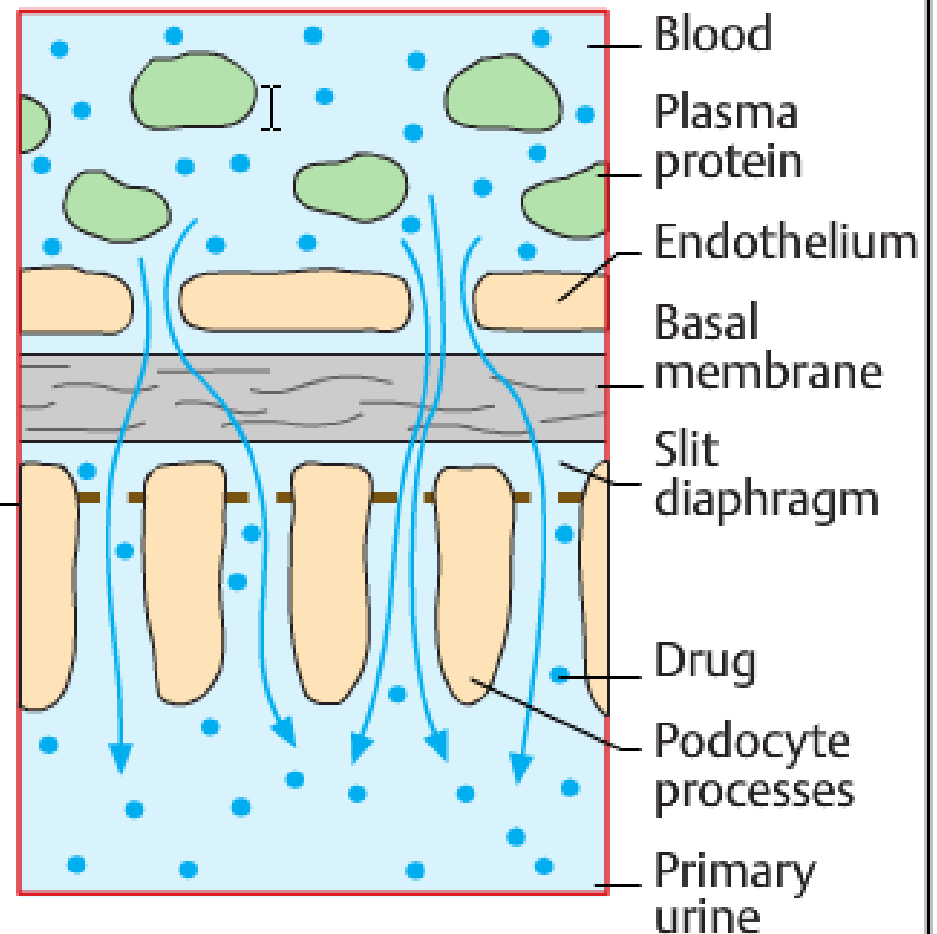




## A. Filtration and concentration



## B. Glomerular filtration



# 腎臟主要的功能

- 調節水份、酸鹼度與電解質的平衡
- 排除代謝廢物，回收可利用之物質
- 分泌荷爾蒙：
  - 腎素可調節血壓
  - 紅血球生成素可刺激紅血球製造
  - 活化維生素D以調節鈣磷的代謝

# 慢性腎臟疾病

## Chronic Kidney Disease, CKD

### 定義

- 正常值：GFR：100 ~120 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>
- 腎臟結構或功能損壞 ≥ 3個月
  - 無論GFR是否下降
  - 有病理、血液、尿液或影像上的變化  
(蛋白尿、血尿等)
- GFR < 60 ml/1.73m<sup>2</sup> ≥ 3個月，不論腎臟是否有損害



## 腎病變的篩檢

- (1)肌酸酐併估算腎絲球過濾率。
- (2)隨機尿液白蛋白/肌酸酐比值。

| 估算腎絲球過濾率 eGFR | 建議處置                                                                                            |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 所有病患          | 每年測量UACR & serum creatinine, Scr                                                                |
| 45-60 ml/min  | 每 6 個月測 serum creatinine, Scr<br>及每年測量Na, K, HCO <sub>3</sub> , Hb, Ca, P & intact-PTH(iPTH)    |
| 30-44 ml/min  | 每 3 個月測serum creatinine, Scr<br>及每3-6個月測量Na, K, HCO <sub>3</sub> , Hb, Ca, P & intact-PTH(iPTH) |
| < 30 ml/min   | 腎臟專科醫師介入                                                                                        |

# 腎絲球過濾率 eGFR

|                                     | 新版台灣公式                                                                                                 |                                                                                           | 目前國際公式                                                                                  |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
|                                     | Taiwanese MDRD                                                                                         | New Taiwanese equation                                                                    | 4-variable MDRD                                                                         |
| 計算公式                                | $175 \times \text{SCr}^{-1.154} \times \text{Age}^{-0.203} \times 0.742$<br>(if female) $\times 0.945$ | $180.91 \times \text{SCr}^{-0.936} \times \text{Age}^{-0.227} \times 0.76$<br>(if female) | $186 \times \text{SCr}^{-1.154} \times \text{Age}^{-0.203} \times 0.742$<br>(if female) |
| 準確率 (%)                             | 94.8                                                                                                   | 92.4                                                                                      | 84.3                                                                                    |
| 誤差值<br>(ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) | -0.7                                                                                                   | 1.5                                                                                       | 13.2                                                                                    |

**Equation 1** CG CrCl (mL/min)

$$= \frac{(140 - \text{age}) \times (\text{lean body weight [kg]})}{\text{serum creatinine (SCr) (mg/dL)} \times 72} \times 0.85 \text{ (if female)}$$

台大 高醫 國健局 生策會  
Wu KD, Chen HC, et al. 2011



# 慢性腎臟病 ( chronic kidney disease , CKD)

- 腎絲球過濾率 ( glomerular filtration rate , eGFR)

| 分期  | glomerular filtration rate ,<br>eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) | 類型               | 臨床症狀                              | 治療方式                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------|
| G1  | ≥ 90                                                              | 腎功能正常<br>有蛋白尿或血尿 | 無症狀                               | 維持腎臟功能<br>● 健康飲食/規律作息<br>● 積極控制血糖/血壓<br>● 定期腎功能檢查          |
| G2  | 60-89                                                             | 輕度腎衰竭<br>有蛋白尿或血尿 |                                   |                                                            |
| G3a | 45-59                                                             | 中度腎衰竭            | 1. 水腫<br>2. 高血壓<br>3. 貧血<br>4. 倦怠 | 減緩進入末期衰竭<br>● 預防腎骨病變<br>● 限制高磷食物攝取<br>● 改善水腫及貧血<br>● 低蛋白飲食 |
| G3b | 30-44                                                             | 中度腎衰竭            |                                   |                                                            |
| G4  | 15-29                                                             | 重度腎衰竭            |                                   |                                                            |
| G5  | <15                                                               | 末期腎臟病變           | 尿毒症狀                              | 準備進入透析階段                                                   |

惡化定義: 下降且合併 eGFR 比基準降低超過25%。

快速進展(rapid progression)：一年內持續eGFR下降> 5 ml/min/1.73m<sup>2</sup>。

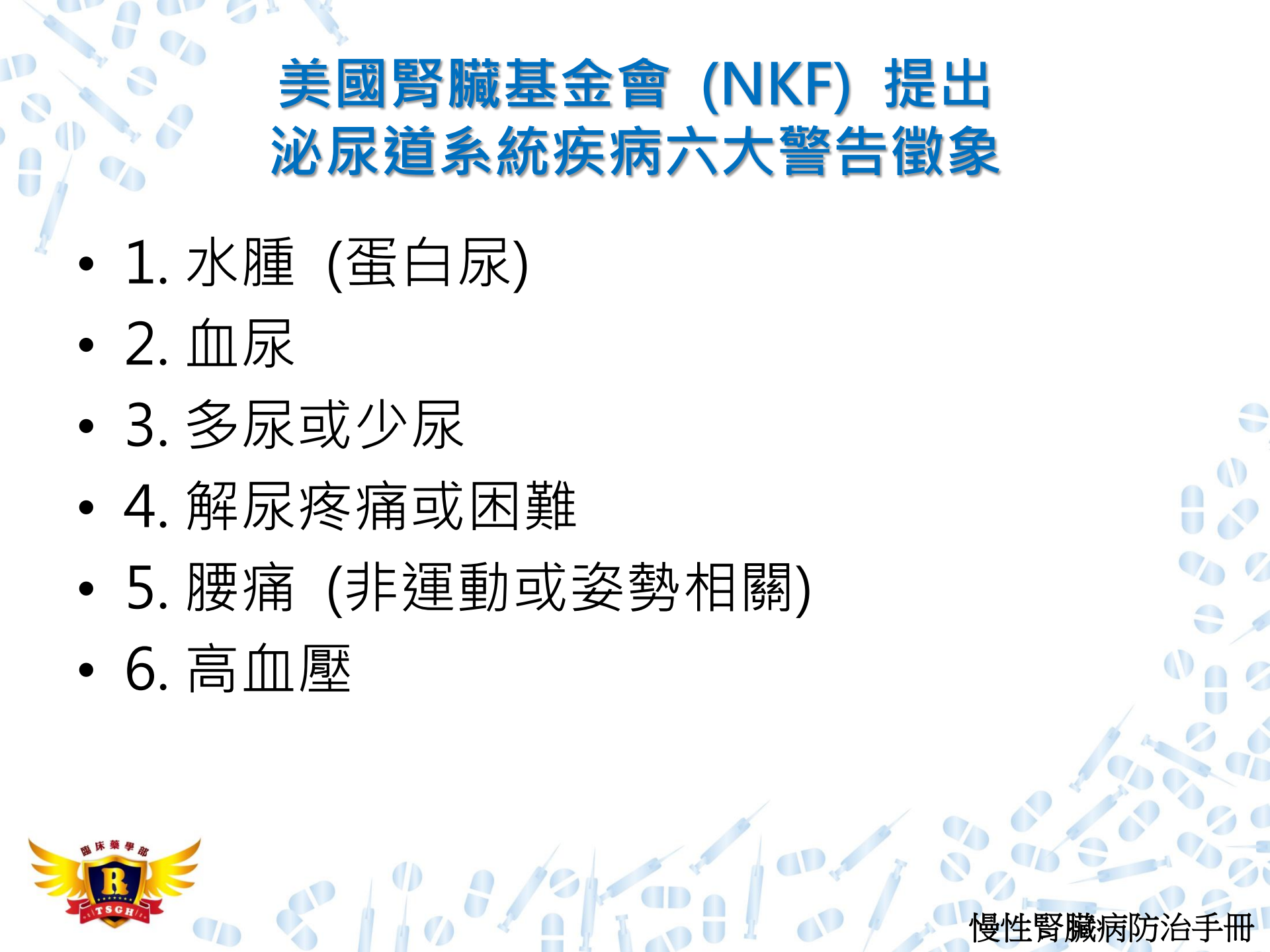


# 慢性腎臟病如何篩檢？

- 篩檢 CKD 高危險群病人有賴於方便有效且便宜之檢查，目前 K-DOQI 準則推薦下列方法：
  - 1.以血清肌酸酐測定估算腎絲球濾過率
  - 2.隨機尿液篩檢微蛋白尿(microalbuminuria)
  - 3.影像學檢查如超音波。

針對 CKD 高危險群以 **eGFR 與微蛋白尿**兩項篩檢工具，有助於早期確立診斷，防治腎臟病之惡化及心血管疾病之發展。





# 美國腎臟基金會 (NKF) 提出 泌尿道系統疾病六大警告徵象

- 1. 水腫 (蛋白尿)
- 2. 血尿
- 3. 多尿或少尿
- 4. 解尿疼痛或困難
- 5. 腰痛 (非運動或姿勢相關)
- 6. 高血壓

# 腎功能異常的表現

- 無明顯症狀(sign), 有時會頻尿/夜尿, 血尿, 尿中泡沫多(蛋白尿), 水腫, 血壓上升
- 尿毒症的症狀(Symptoms): 噁心, 嘔吐, 食慾不振, 倦怠, 虛弱, 呼吸困難, 皮膚癢, 口腔有尿味, 失眠, 臉色蒼白, 水腫, 出血
- 腎功能下降到百分之二十到三十, 症狀才會較明顯出現

# 白蛋白尿檢測方式與結果判讀

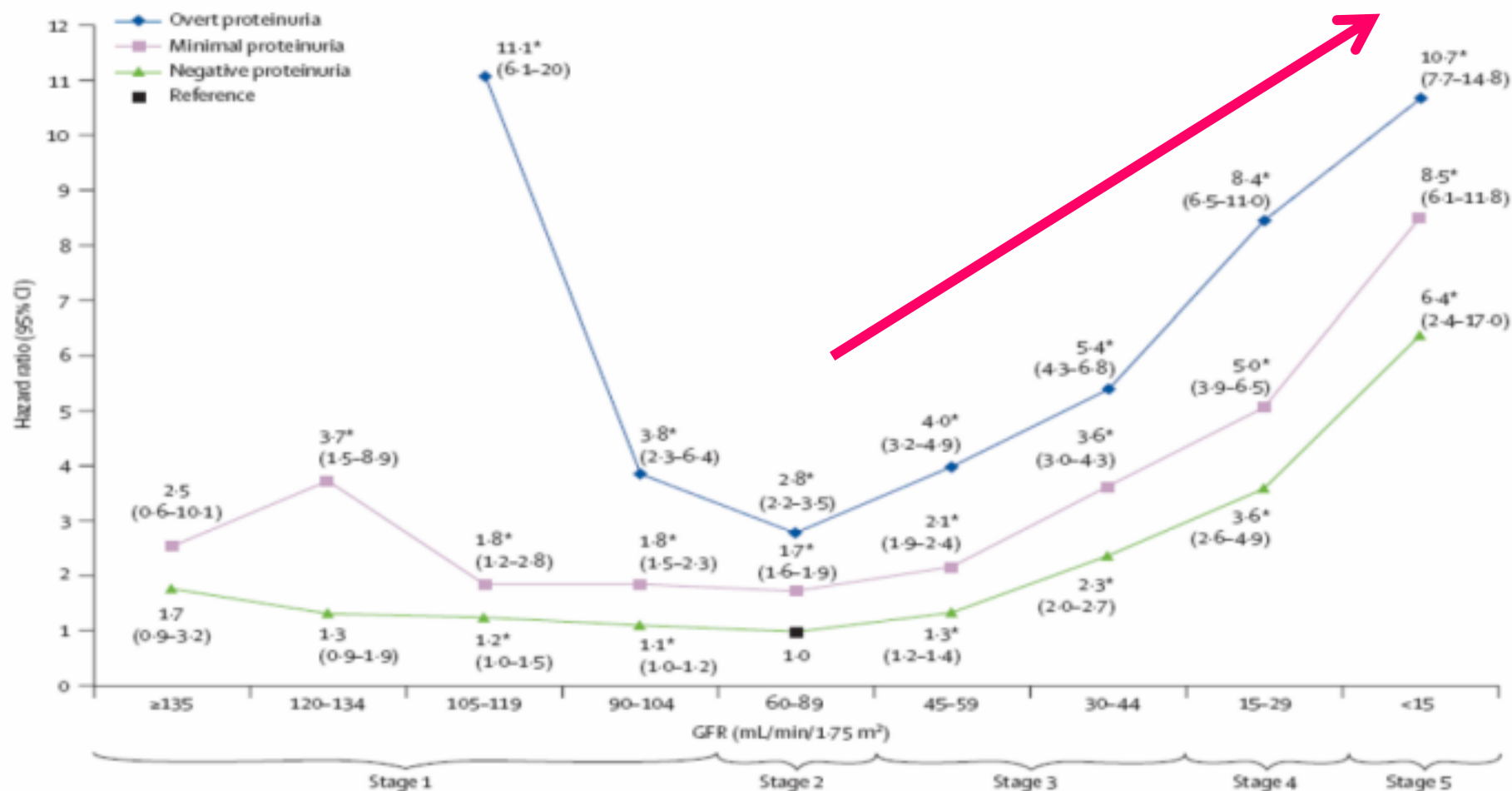
| 分類                               | 隨機尿液白蛋白<br>/ 肌酸酐比率<br>Albumin/creatinine ratio<br>( mg/g or ug/mg ) | 24 小時尿液<br>白蛋白量<br>24hr albumin<br>( mg/24hr ) | 定時之尿液收集<br>( 每分鐘白蛋白排出量 )<br>( mcg/ min ) |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------|
| A1/正常(Normal)                    | <30                                                                 | <30                                            | <20                                      |
| A2/ 微量白蛋白尿<br>(Microalbuminuria) | 30-300                                                              | 30-300                                         | 20-200                                   |
| A3/ 巨量白蛋白尿<br>(Macroalbuminuria) | >300                                                                | >300                                           | >200                                     |

註一: 至少需檢測二次尿液並相隔3 ~ 6 個月，以晨間第一次小便檢測尤佳。

註二: 白蛋白尿排出異常之傳統用詞為微量或巨量白蛋白尿，但此名詞在KDIGO 2012 年治療指引中已捨棄不用，由A1: 正常或輕度白蛋白尿，A2: 中度白蛋白尿及A3: 重度白蛋白尿取代。

# eGFR與死亡危險之關係

eGFR越低死亡機會愈大，但有蛋白尿則是在高eGFR時仍有較高之死亡危險



## Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012

### Persistent albuminuria categories Description and range

| A1                         | A2                          | A3                       |
|----------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Normal to mildly increased | Moderately increased        | Severely increased       |
| <30 mg/g<br><3 mg/mmol     | 30-300 mg/g<br>3-30 mg/mmol | >300 mg/g<br>>30 mg/mmol |

| GFR categories (ml/min/ 1.73 m <sup>2</sup> )<br>Description and range | G1  | Normal or high                   | ≥90   |  |  |  |
|------------------------------------------------------------------------|-----|----------------------------------|-------|--|--|--|
|                                                                        | G2  | Mildly decreased                 | 60-89 |  |  |  |
|                                                                        | G3a | Mildly to moderately decreased   | 45-59 |  |  |  |
|                                                                        | G3b | Moderately to severely decreased | 30-44 |  |  |  |
|                                                                        | G4  | Severely decreased               | 15-29 |  |  |  |
|                                                                        | G5  | Kidney failure                   | <15   |  |  |  |

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.

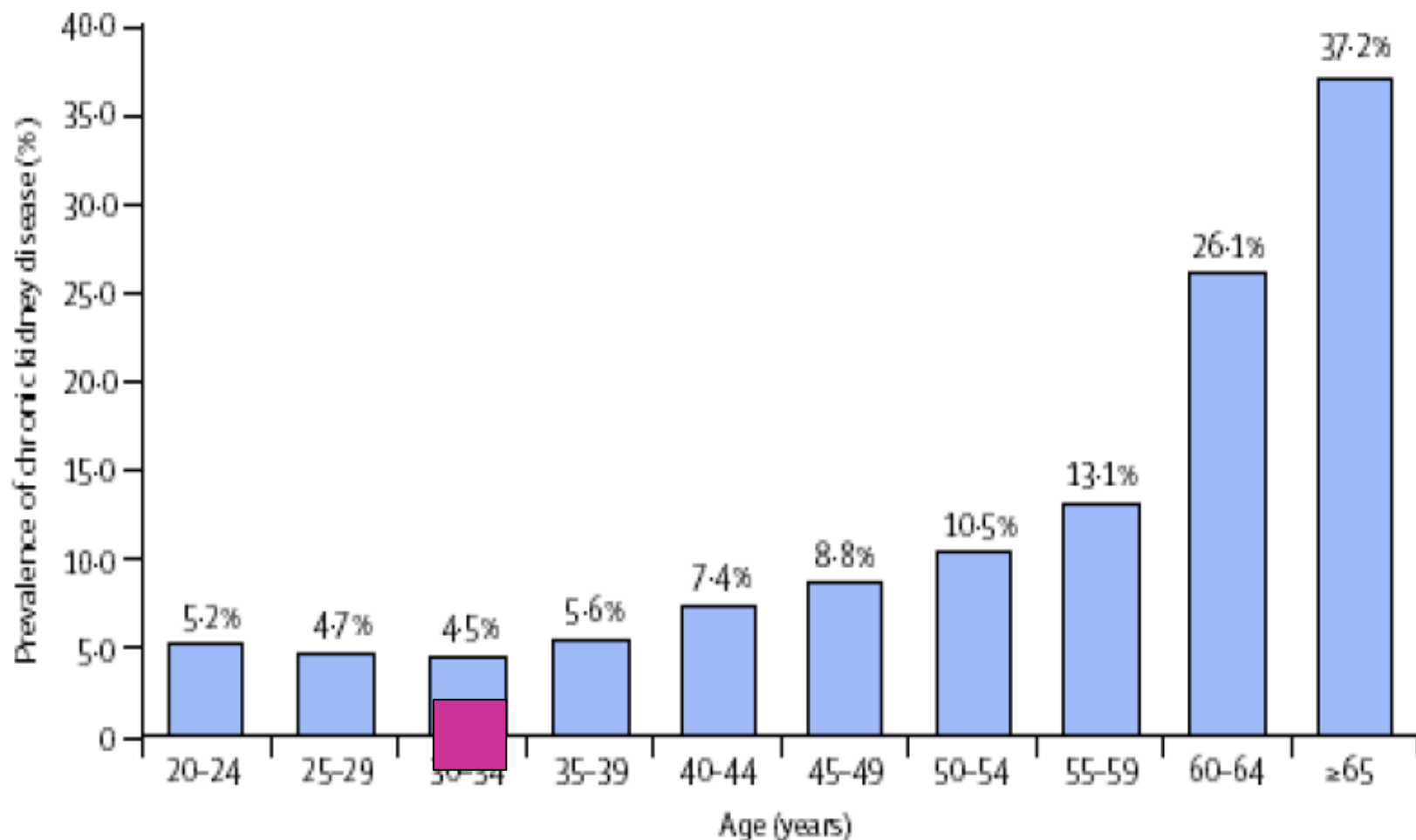


# 慢性腎臟病之起始病因

## ❖ 危險因子：

- 老化
- 家族 CKD 病史
- 種族
- 性別
- 糖尿病、代謝症候群
- 高腎絲球過濾狀態、高尿白蛋白排出量狀態、血脂異常、腎毒性物質、原發性腎疾病、泌尿疾病、心臟血管疾病等。

# CKD prevalence in Taiwan



Lancet 2008, 371, 2173-82



# CKD prevalence in Taiwan

每10萬人之比例

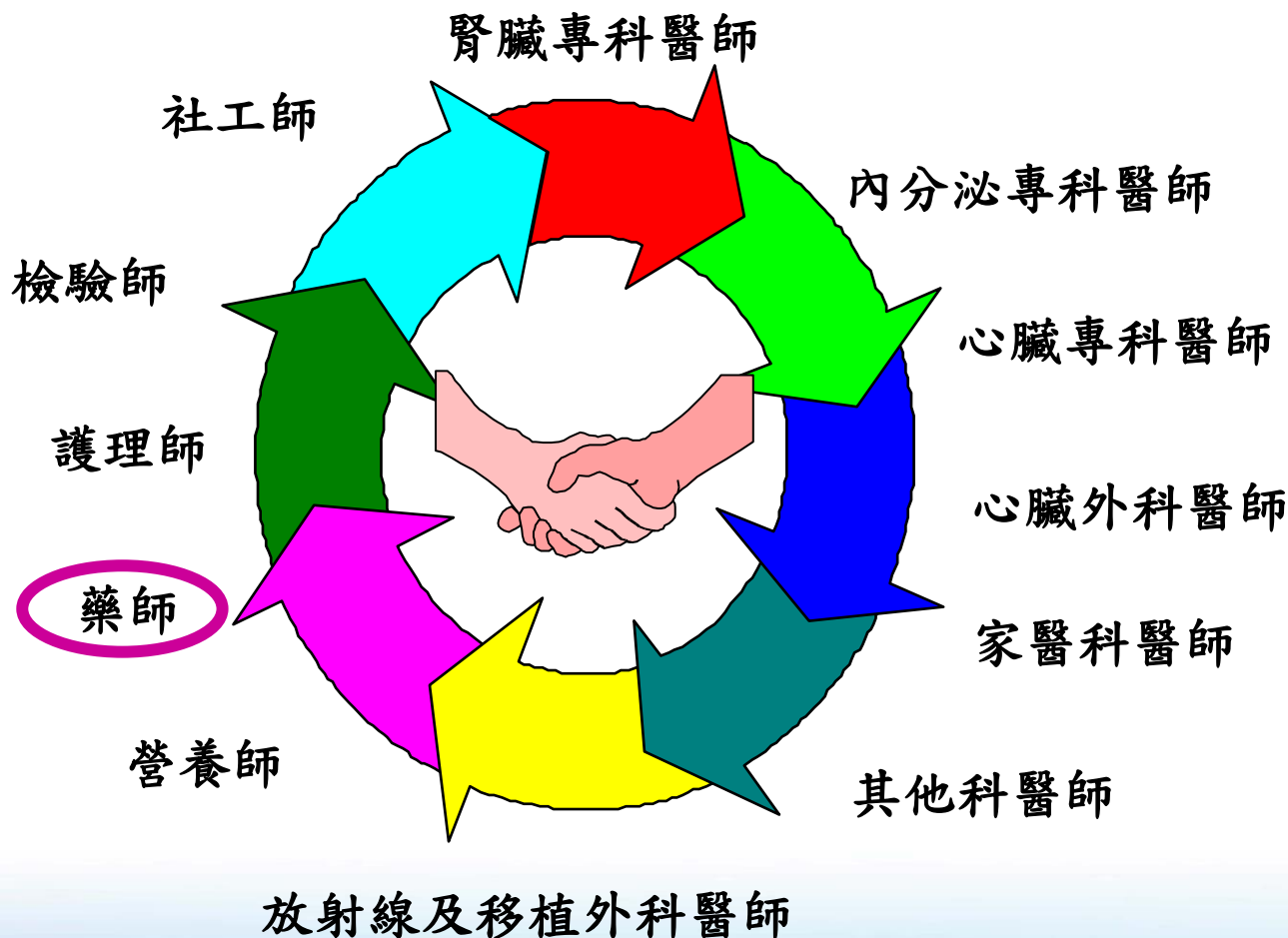
**Table 2.** The estimated prevalence of CKD and ESRD per one hundred thousand population.

| Year | CKD     |        |        | ESRD   |        |        |
|------|---------|--------|--------|--------|--------|--------|
|      | Male    | Female | Total  | Male   | Female | Total  |
| 2008 | 601.11  | 508.81 | 555.39 | 249.24 | 279.21 | 264.08 |
| 2009 | 682.72  | 559.28 | 621.41 | 265.85 | 291.60 | 278.64 |
| 2010 | 755.01  | 600.87 | 678.30 | 283.07 | 305.40 | 294.18 |
| 2011 | 886.97  | 704.36 | 795.93 | 298.84 | 315.18 | 306.99 |
| 2012 | 1003.01 | 781.59 | 892.45 | 312.15 | 322.28 | 317.21 |



# 腎臟病防治計畫主要照護對象

## CKD NOT ESRD



跨領域跨專業腎臟照護醫療團隊

# 慢性腎臟疾病防治(醫師的角色)

- 針對病患：擬定治療計畫及強化慢性腎病照護品質
  1. 正確診斷 ( Diagnosis ) 與治療 ( Treatment )
  2. 危險因子之評估 ( Assessment of risk )
  3. 正確分期 ( Staging )
  4. 延緩腎功能衰退 ( Slow progression )
  5. 處理併發症 ( Management of complications )
  6. 腎臟替代療法之選擇與預備 ( Selection and preparation of RRT )



RRT: renal replacement therapy

# 慢性腎臟疾病防治(藥師的角色)

- 腎臟對藥物的影響  
吸收、分佈、代謝、排除
- 藥物對腎臟的影響  
藥物造成的各類損傷及預防、處置方式
- 認識腎臟疾病有關之併發症與藥物治療  
腎衰竭併有高血壓的藥物治療選擇與建議劑量  
腎衰竭併有糖尿病的藥物治療選擇與建議劑量  
腎衰竭併有高血脂的藥物治療選擇與建議劑量  
高血磷的治療與磷結合劑的使用  
貧血的治療與紅血球生成素的使用
- 認識透析病患的用藥，包括建議劑量及禁用藥物

# 腎臟病之治療

## 1. 延遲腎功能的損壞：

- 血壓的控制
- 血脂的控制
- 血糖控制
- 避免腎毒性藥物的使用(避免非類固醇類消炎止痛藥的使用)

## 2. 預防尿毒併發症：

低白蛋白血症

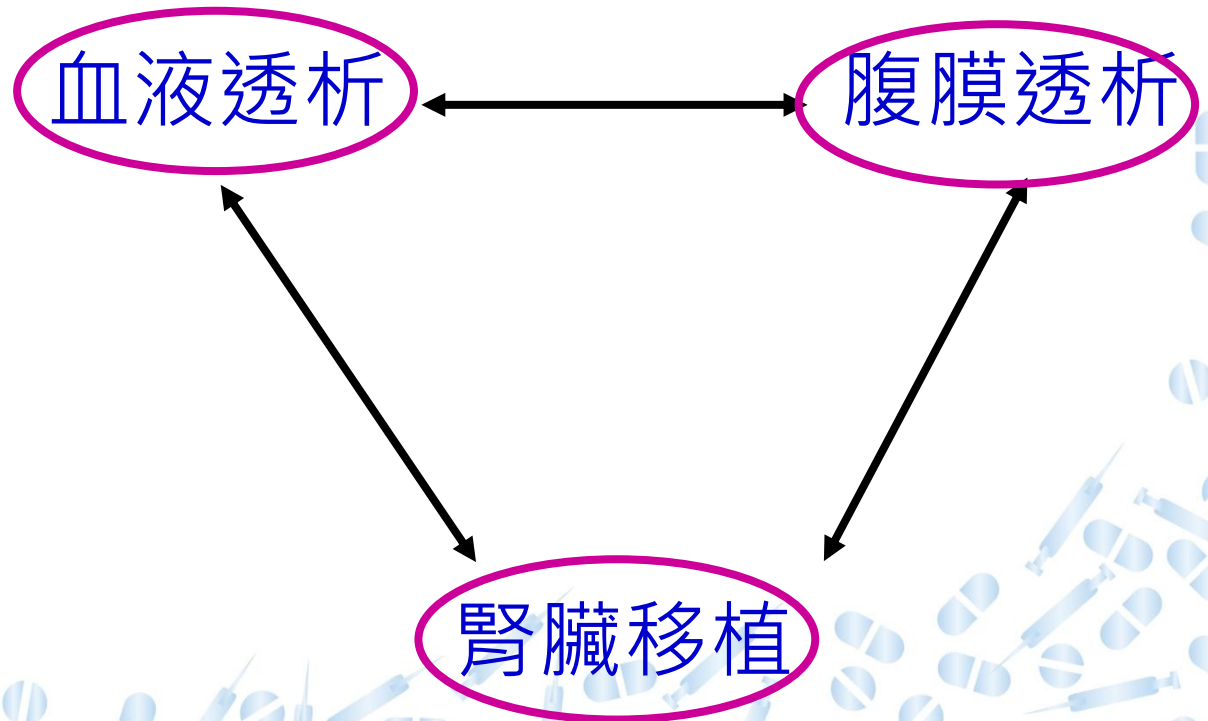
嚴重貧血

腎性骨病變



# 腎臟病之治療

- 血液透析: 經透析膜將血中的尿毒素、酸、及水分脫出，每週2~3次。
- 腹膜透析
- 腎臟移植



# 慢性腎臟病危險因子

- 促進腎功能惡化的危險因子有：
  - 腎元數目降低的狀況、蛋白尿、高蛋白飲食
  - 收縮壓大於 130 mmHg
  - 肥胖、血脂異常
  - 未控制的糖尿病
  - 抽菸、貧血
  - 腎毒性物質(NSAIDs、IV對比劑)、心臟血管疾病
  - 降低灌流(嚴重脫水、休克)
  - 非洲裔種族等 (*APOL1*)

# 慢性腎臟病合併症(Co-morbidity)之處理

- 糖尿病
- 高血壓
- 高血脂
- 心血管疾病
- 痛風



# 慢性腎臟病併發症(Complication)的處理

- 腎性骨病變
- 腎性貧血
- 神經病變
- 慢性腎臟病營養評估

# 案例

- 姓名：吳先生      病歷號：33XXX48  
年齡：79    性別：男    身高：164公分    體重：82.5公斤
- 就診日期：104/06/09      科別：腎臟科      職業：商

S:

- 主訴及目前病史：腿部持續的有水腫和尿中有泡沫的情形，已經有多日，而且還有雙側腰部疼痛和頭暈，泡沫尿則有數週。此外，一直有疲勞的狀況。
- 過去病史：高血壓、高血脂、第二型糖尿病、冠心病
- 家族病史：無註記
- 過敏史：無
- 旅遊史：近6個月無



# 案例

## 身體檢查

- 血壓：160/90 to 140/84 mmHg      心跳：76 beats/min  
體溫：37°C      四肢：grade I pitting edema

## 實驗室數據：

- 尿液分析：蛋白尿 (+++)
- BUN: 26 mg/dL, SCr=1.1 to 1.5 to 1.8 to 2.0 to 1.9 mg/dL, 102/3起-迄今), UA: 12.4 to 9.2 mg/dl (102/3起-迄今), 血糖: 246 mg/dL, LDL:106 mg/dL

診斷：糖尿病性腎病變、高血壓、高血脂、第二型糖尿病、  
冠心症併有心絞痛、尿蛋白、慢性腎臟疾病





# 案例

治療計畫：

- ❖ 檢查血液資料,生化資料; 安排腹部超音波; 藥物
- ❖ 安排病患教育及門診追蹤 (腎臟病日常生活保健與預防、簡介腎臟病之危險因子、簡介高血脂及其併發症、影響腎功能惡化因子)，處方如下：

| 處 方                                           | 用 法 | 頻率  | 次劑量 | 天數 | 總量 |
|-----------------------------------------------|-----|-----|-----|----|----|
| ❖ FYLIN RETARD FC TAB 400 MG                  | PO  | BID | 1   | 28 | 56 |
| ❖ NOGOUT TAB 100 MG                           | PO  | QD  | 1   | 28 | 28 |
| ❖ ROSIS TAB 40 MG                             | PO  | TID | 1   | 28 | 84 |
| ❖ SODIUM BICARBONATE TAB<br>0.6 GM (7.143MEQ/ | PO  | TID | 1   | 28 | 84 |

❖ 看診醫師: 陳醫師

藥師：

# 案例

請依據以上病人資料回答以下問題：  
吳先生的血糖目標為何？

- 200 mg/dL以下
- 160 mg/dL以下
- 140 mg/dL以下
- 120 mg/dL以下
- 依下次檢查結果來確認，並請監測糖化血色素。

糖尿病血糖控制目標，空腹血糖  $< 130\text{mg/dl}$ ，HbA1C  $< 7\%$ ，  
能減緩蛋白尿、延緩腎臟功能退化。



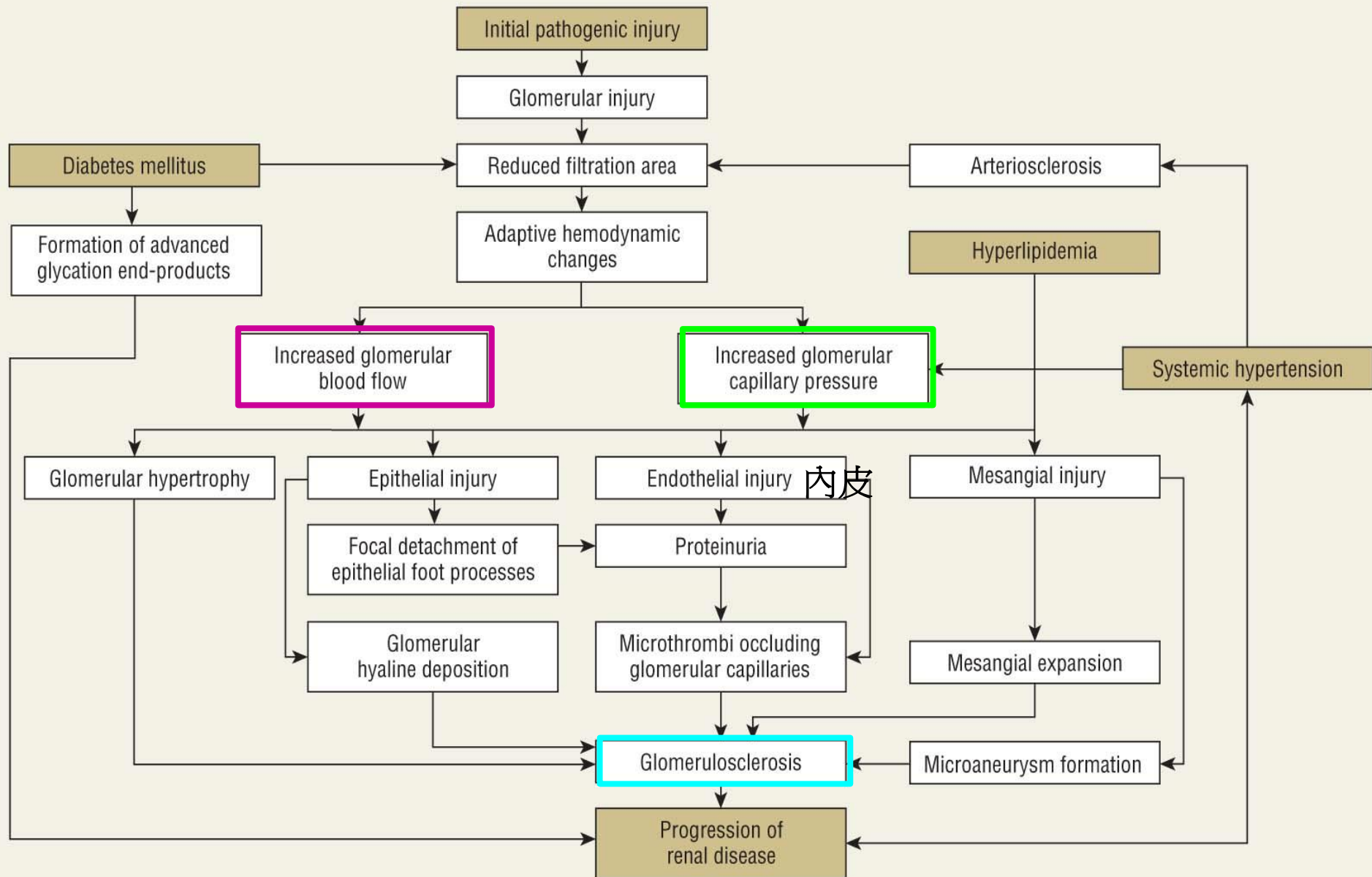
# 案例

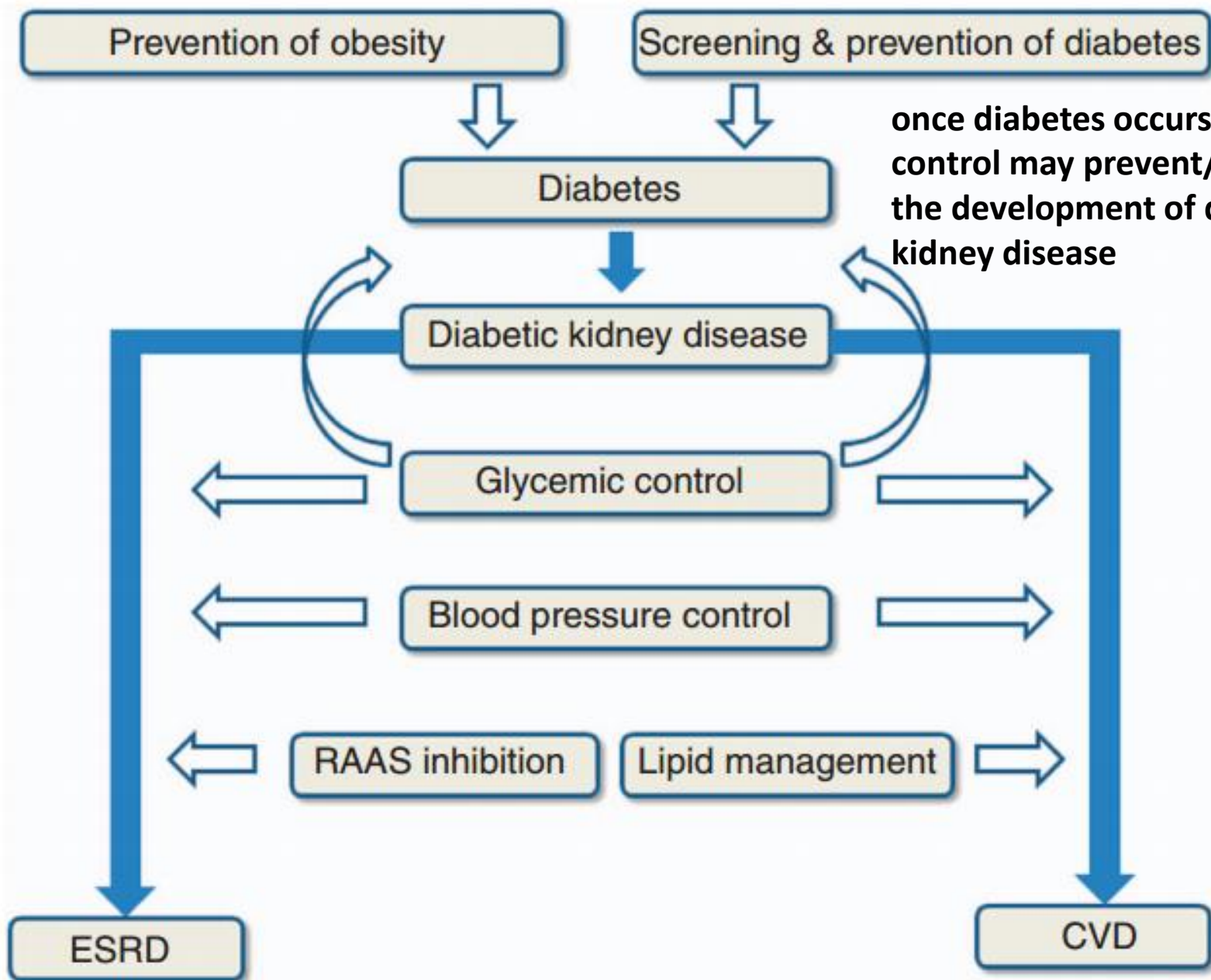
- 吳先生的血脂（LDL）目標為何？
  - ，可以選用什麼藥來控制。
  - 200 mg/dL以下
  - 160 mg/dL以下
  - 140 mg/dL以下
  - 120 mg/dL以下
  - 依下次檢查結果來確認，並請監測其他血脂數據，例如三酸甘油脂、總膽固醇等。

# 案例

- 吳先生的藥物有需要修正的嗎？（詳細資料，請見處方）
  - FYLIN RETARD FC TAB 400 MG
  - NOGOUT TAB 100 MG
  - ROSIS TAB 40 MG
  - SODIUM BICARBONATE TAB 0.6 GM
  - 皆不需更改。

FIGURE 52-1. Proposed mechanisms for progression of renal disease.





once diabetes occurs glycemic control may prevent/delay the development of diabetic kidney disease

# 糖尿病腎病變

(Diabetic Kidney Disease, DKD)

- The evidence for a beneficial effect of glycemic control on DKD is based almost exclusively on prevention of **microalbuminuria** and reduction of progression to **macroalbuminuria**.





**TABLE 52-3** Quantification of Proteinuria

| Category                            | 24-Hour Collection <sup>a</sup>           | Spot Collection: Protein-to-Creatinine Ratio <sup>b</sup> | Spot Collection: Albumin-to-Creatinine Ratio <sup>c</sup> | Timed Collection <sup>d</sup> |
|-------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Normal                              | <300 mg/day protein<br><30 mg/day albumin | <200 mg/g (<22.6 mg/mmol)                                 | <30 mcg/mg (<3.4 mg/mmol)                                 | <20 mcg/min                   |
| Microalbuminuria                    | 30–300 mg/day albumin                     | Not applicable                                            | 30–299 mcg/mg (<33.8 mg/mmol)                             | 20–199 mcg/min                |
| Clinical proteinuria or albuminuria | ≥300 mg/day protein or albumin            | >200 mg/g (>22.6 mg/mmol)                                 | ≥300 mcg/mg (>33.9 mg/mmol)                               | ≥200 mcg/min                  |



<sup>a</sup>Milligrams of protein or albumin per 24-hour period.  
<sup>b</sup>Milligrams of protein per gram of creatinine (milligrams of protein per millimole of creatinine).  
<sup>c</sup>Micrograms of albumin per milligram of creatinine (equal, as a ratio, to milligrams of albumin per milligram of creatinine).  
<sup>d</sup>When multiplied by 1,440 minutes in a day, the values obtained are similar to those listed for the

**Table 11—Definitions of abnormalities in albumin excretion**

| Category                             | Spot collection<br>(μg/mg creatinine) |
|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Normal                               | <30                                   |
| Increased urinary albumin excretion* | ≥30                                   |

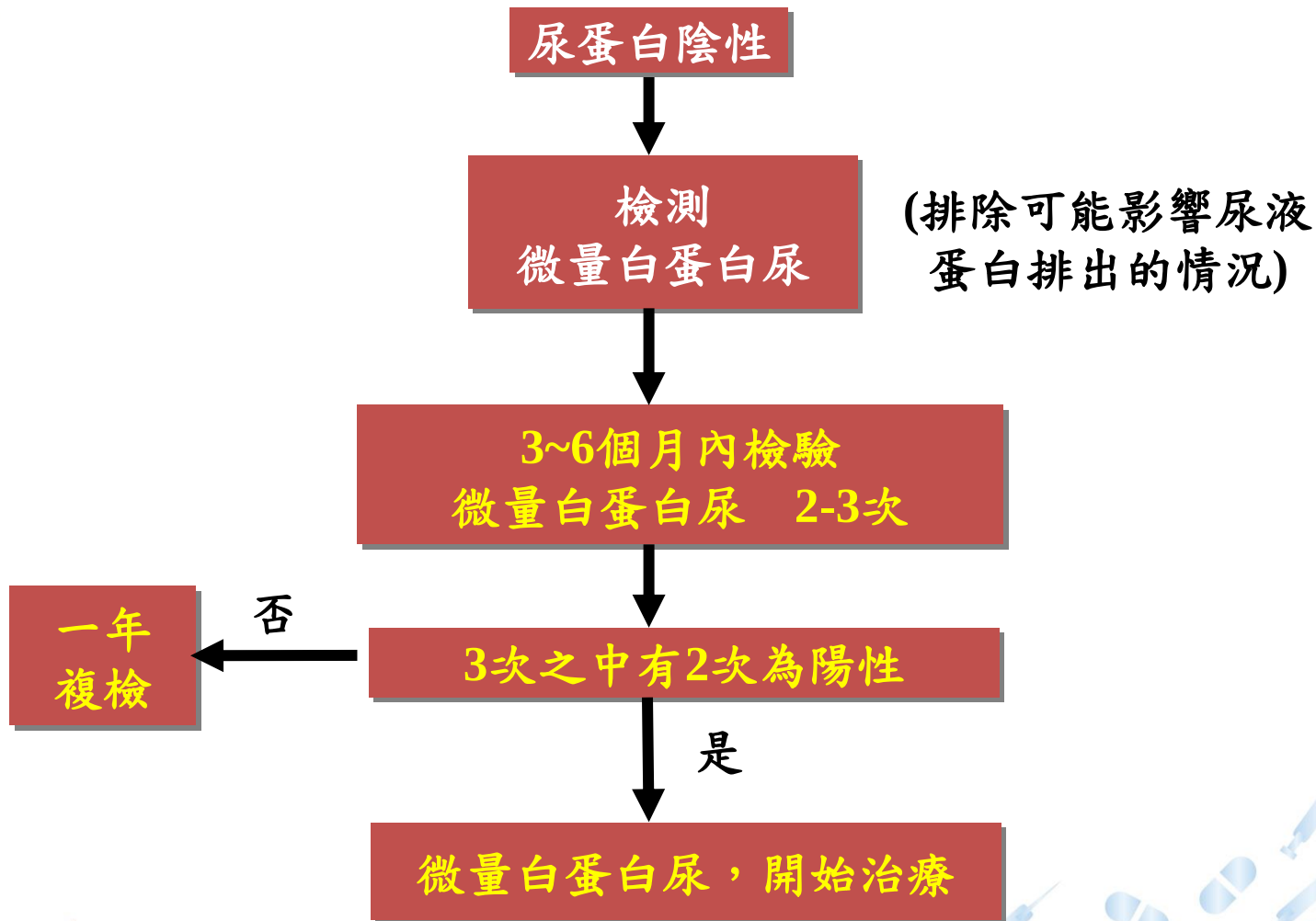
\*Historically, ratios between 30 and 299 have been called microalbuminuria and those 300 or greater have been called macroalbuminuria (or clinical albuminuria).

**TABLE 52.3. Quantification of Proteinuria**



# 糖尿病腎病變的篩檢

## 微量白蛋白尿的篩檢





# Individualization of Glycemic Targets for Adults With Diabetes

Lowering A1C below or around 7.0% shown to reduce

- Microvascular complications
- Macrovascular disease\*

More or less stringent targets may be appropriate for individual patients if achieved without significant hypoglycemia or adverse events

## **More stringent (<6.5%)**

- Short diabetes duration
- Long life expectancy
- No significant CVD

## **Less stringent (<8%)**

- Severe hypoglycemia history
- Limited life expectancy
- Advanced microvascular or macrovascular complications
- Extensive comorbidities
- Long-term diabetes in whom general A1C target difficult to attain†

Targets shown are for nonpregnant adults

\*If implemented soon after diagnosis; †Despite diabetes self-management, appropriate glucose monitoring, effective doses of antihyperglycemic agents (including insulin)

CVD=cardiovascular disease

**Table 4.** Dose Adjustment for Insulin Compounds and Oral Medicines for Diabetes in CKD

| Medication Class and Agents           | CKD stages 3, 4, and 5 ND                                                                              |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Insulin</b>                        |                                                                                                        |
| Glargine                              | No advised dose adjustment*                                                                            |
| Detemir                               | No advised dose adjustment*                                                                            |
| Neutral Protamine Hagedorn (NPH)      | No advised dose adjustment*                                                                            |
| Regular                               | No advised dose adjustment*                                                                            |
| Aspart                                | No advised dose adjustment*                                                                            |
| Lispro                                | No advised dose adjustment*                                                                            |
| Glulisine                             | No advised dose adjustment*                                                                            |
| <b>First-generation sulfonylureas</b> |                                                                                                        |
| Acetohexamide**                       | Avoid use                                                                                              |
| Chlorpropamide                        | GFR 50-80 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> : reduce dose 50%, GFR <50 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> : avoid use |
| Tolazamide                            | Avoid use                                                                                              |
| Tolbutamide                           | Avoid use                                                                                              |

\*Adjust dose based on patient response



## Second-generation sulfonylureas

|              |                                    |
|--------------|------------------------------------|
| Glipizide    | No dose adjustment                 |
| Glimepiride  | Start conservatively at 1 mg daily |
| Glyburide    | Avoid use                          |
| Gliclazide** | No dose adjustment                 |

## Meglitinides

|             |                                                                                 |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Repaglinide | If GFR <30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> start conservatively at 0.5 mg with meals |
| Nateglinide | If GFR <30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> start conservatively at 60 mg with meals  |

## Biguanides

|              |                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Metformin*** | United States FDA label states, "do not use if SCr ≥1.5 mg/dL in men, ≥1.4 mg/dL in women"<br>British National Formulary and the Japanese Society of Nephrology recommend cessation if eGFR <30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## Thiazolidinediones

|               |                    |
|---------------|--------------------|
| Pioglitazone  | No dose adjustment |
| Rosiglitazone | No dose adjustment |

\*\*\*These levels are controversial (see text).



## Alpha-glucosidase inhibitors

Acarbose

Avoid if GFR <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

Miglitol

Avoid if GFR <25 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

## DPP-4 inhibitor

Sitagliptin

Januvia

GFR >50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>: 100 mg daily

GFR 30-50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>: 50 mg daily

GFR <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>: 25 mg daily

Saxagliptin

Onglyza

GFR >50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>: 5 mg daily

GFR ≤50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>: 2.5 mg daily

Linagliptin

**Tradjenta**

No dose adjustment

Vildagliptin\*\*

**Galvus**

GFR ≥50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>: 50 mg twice daily

GFR <50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>: 50 mg daily

## Incretin mimetic

Exenatide

**Byetta®**

Not recommended in GFR <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

Liraglutide

**Victoza**

Not recommended in GFR <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

## Amylin analog

Pramlintide

No dose adjustment and not recommended for patients with CKD stage 4 or greater

## Dopamine receptor agonist

Bromocriptine mesylate\*

Not studied in patients with reduced GFR

# Metformin 案例

- 病歷號：XXXXXXX 病人姓名：
- 年齡： 56 歲 性別： 女 身高： 156 cm 體重： 66 Kg
- ■ 住院病人
- 住院日期： 病房/床：
- 主治醫師：000
- 住院診斷：1. Acute renal failure complicated with metabolic/lactate acidosis and hyperkalemia, R/O glucophage related, 2. Type II diabetes under OHA control, 3. Bipolar disorder, 4. Hypertension, 5. Old CVA?
- 目前診斷：1. Acute renal failure complicated with metabolic/lactate acidosis and hyperkalemia, R/O glucophage related, 2. Type II diabetes under OHA control, 3. Bipolar disorder, 4. Hypertension, 5. Old CVA?

(乳酸中毒，急性腎衰竭、意識不清)



# Metformin 案例

## \*主訴(Chief Complaint):

conscious disturbance since 1-2 weeks ago and exacerbated since this morning

## \*入院體檢發現(Physical examinations):

Vital sign: BP:50/20->110/70 mmHg, BT:36.5 C, PR:59 /min, RR:18 /min

GFR=43.6 mL/min (CG), Scr=1.5mg/mL

GFR=4.36 mL/min (CG)

# Metformin 案例

- Amaryl 2mg tab 1# bidac,
- Deglu 50mg tab (Acarbose) 1# tidac,
- Actos 30mg tab 0.5# qd,
- glucophage 850mg po tid
- Aprovel 150mg 1# bidpc,
- Ateol 100mg FC tab 1# qd,
- Mevalothin Protect 20mg tab 1# qn,
- Lipo-Merz R. 500mg cap 1# qd,
- Tonex 10mg/g 40gm cream qs tid,
- Eszo (Estazolam) 2mg tab 1# qn,
- Biperin 2mg tab 1# qd,
- Seroquel 25mg 1# qn

(all the drug list above was prescribed during 1040609-1040709)

# Metformin 案例

GFR=43.6 mL/min (CG),

Scr=1.5mg/mL

GFR=4.36 mL/min (CG)

| 林麗雲 56F    |                              |      |      |      |      |     |     |     |      |      |      |              |
|------------|------------------------------|------|------|------|------|-----|-----|-----|------|------|------|--------------|
| 項目\日期      | 參考值                          | 7/12 | 7/11 | 7/10 | 7/10 | 7/9 | 7/9 | 7/8 | 7/8  | 7/8  | 7/7  | 5/12         |
| Glucose    | urgent                       |      |      |      |      |     |     |     |      |      | 326  | 289 pc/181AC |
| HbA1C      |                              |      |      | 9.5  |      |     |     |     |      |      |      | 8.8          |
| BUN        | 7-20mg/dL                    | 40   |      | 55   | 40   | 35  | 38  | 29  | 86   | 119  | 110  | 27.9         |
| Creatinine | 0.6-1.6mg/dL                 | 4.6  |      | 6.5  | 5.3  | 4.7 | 5.7 | 4.4 | 9.8  | 13.2 | 15   | 1.5          |
| AST        | 10-34U/L                     |      |      |      |      |     |     |     |      |      | 25   |              |
| Albumin    | 3.8-5.1g/dL                  |      |      |      |      |     |     | 3.1 |      |      |      |              |
| Na         | 136-146mmol/L                | 134  |      | 130  | 130  | 132 | 132 | 135 | 135  | 132  | 125  |              |
| K          | 3.5-5.3mmol/L                | 3.2  |      | 3.4  | 3.5  | 3.7 | 4   | 3.3 | 4.5  | 6.4  | 8    |              |
| WBC        | 4.8-10.8 10 <sup>3</sup> /ul | 8.4  | 7.4  | 8.4  | 5.8  | 3.6 |     | 6.5 | 8.3  |      | 11.4 |              |
| CK         |                              |      |      |      |      | 796 |     |     | 1086 | 1180 | 1254 |              |
| CK-MB      |                              |      |      |      |      | 26  |     |     | 33   | 75   | 30   |              |
| Troponin I |                              |      |      |      |      | 0.1 |     |     | 0.11 | 0.09 | 0.12 |              |
| Amylase    | 28-100 U/L                   |      |      |      |      |     |     |     |      |      | 50   |              |

# Metformin 案例

|         |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Date    | 7/7   | 7/8   | 7/8   | 7/8   | 7/8   | 7/8   | 7/8   | 7/9   | 7/10  |
| Time    | 23:59 | 1:43  | 2:56  | 3:38  | 6:25  | 10:15 | 16:25 | 12:37 | 7:13  |
| pH      | 7.003 | 7.244 | 7.225 | 7.239 | 7.268 | 7.281 | 7.353 | 7.43  | 7.429 |
| PaCO2   | 15.9  | 27.5  | 28.6  | 27.9  | 29.4  | 29    | 35.4  | 26.1  | 38.2  |
| PaO2    | 268.5 | 217.2 | 106   | 107.3 | 93.6  | 81.4  | 93.5  | 111.2 | 67.7  |
| HCO3-   | 3.9   | 11.5  | 11.4  | 11.5  | 12.1  | 13.2  | 19.2  | 17    | 24.8  |
| SaO2    | 99.1  | 99.5  | 97.1  | 97.3  | 96.3  | 94.7  | 96.8  | 98.3  | 96.3  |
| Lactate |       | 10.1  | 9.7   | 7.8   | 8.7   | 9     | 5.8   | 5.3   | 1.1   |
| K+      |       | 6.4   | 4.7   | 3.4   | 3.3   |       |       |       |       |
| NaHCO3  | (ER)  | 4AMP  |       |       | 4AMP  |       |       |       |       |

# Metformin 引起之乳酸中毒 (lactic acidosis)： 國內不良反應通報資料分析

陳逸瑄<sup>1</sup>、黃薇伊<sup>1</sup>、王瓊儀<sup>2</sup>、溫耀駿<sup>2</sup>、陳文雯<sup>1</sup>、蔡翠敏<sup>1</sup>

<sup>1</sup>財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心 <sup>2</sup>國立台灣大學醫學院臨床藥學研究所

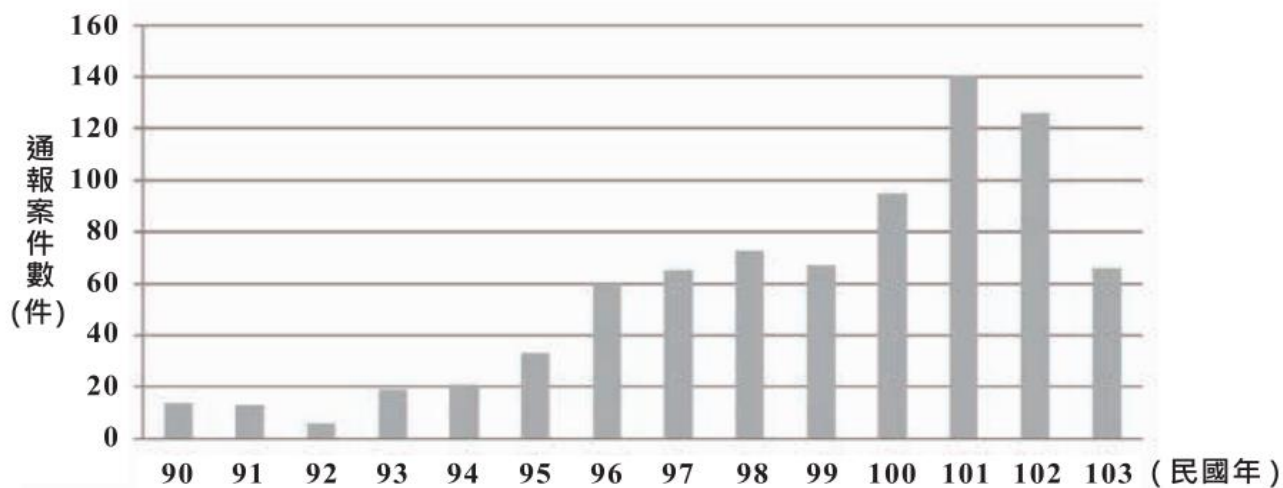
2014  
September  
vol.47

藥物安全簡訊  
Drug Safety Newsletter

國內郵資已付  
台北郵局許可證  
台北字第5936號  
雜誌

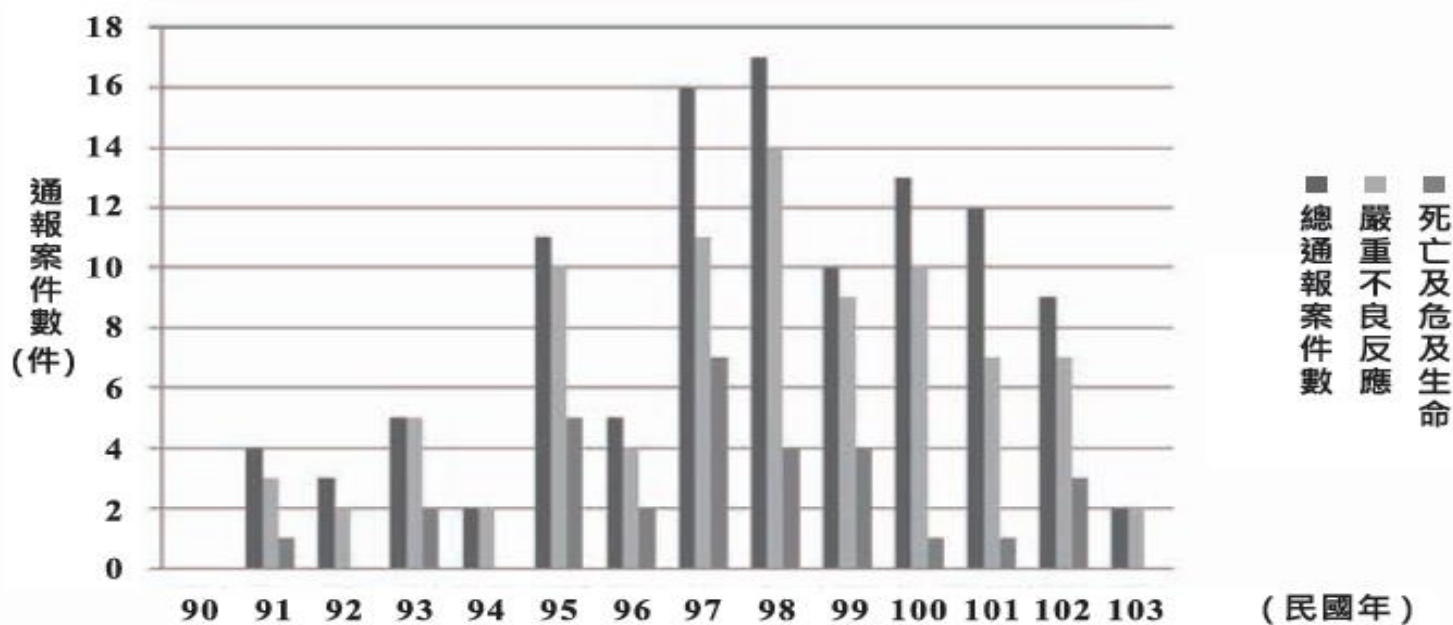
中華郵政台北縣字第1891號執照登記為雜誌交寄

本刊物全文電子檔請至[http://www.tdrf.org.tw/ch/03\\_message/mes\\_03\\_list.asp](http://www.tdrf.org.tw/ch/03_message/mes_03_list.asp)



註：103 年通報資料收集至 6 月 5 日止。

圖一 各年度 metformin 相關不良反應通報案件數



註：103 年通報資料收集至 6 月 5 日止。

圖三 各年度 metformin 相關乳酸中毒通報案件數

# Metformin 引起之乳酸中毒 國內不良反應通報資料分析

表二 Metformin 相關不良反應通報個案基本資料

| 基本資料      |  | 案件數 ( % ) |           |
|-----------|--|-----------|-----------|
| 性別        |  |           |           |
| 女         |  | 471       | ( 57.9% ) |
| 男         |  | 342       | ( 42.1% ) |
| 年齡 ( 歲 )  |  |           |           |
| 平均值 ± 標準差 |  | 68.3±11.4 |           |
| 範圍        |  | 15-95     |           |
| 不良反應後果    |  |           |           |
| 死亡        |  | 19        | ( 2.3% )  |
| 危及生命      |  | 24        | ( 3.0% )  |
| 導致病人住院    |  | 133       | ( 16.4% ) |
| 其他嚴重不良反應  |  | 117       | ( 14.4% ) |
| 非嚴重不良反應   |  | 520       | ( 63.9% ) |
| 總計        |  | 813       | ( 100% )  |

表三 Metformin 引起乳酸中毒之通報個案基本資料 ( n=111 )

|                                                                  | 組別一<br>( n = 87 ) <sup>†</sup> | 組別二<br>( n = 24 ) <sup>§</sup> | 總和<br>( n = 111 ) | 資料缺失<br>筆數 ( 人 ) |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------|------------------|
| 性別 ( 人 , % <sup>  </sup> )                                       |                                |                                |                   | 0                |
| 男性                                                               | 45 ( 51.7 )                    | 16 ( 66.7 )                    | 61 ( 55.0 )       | -                |
| 女性                                                               | 42 ( 48.3 )                    | 8 ( 33.3 )                     | 50 ( 45.0 )       | -                |
| 年齡 * ( 人 , % <sup>  </sup> )                                     | 68.7 ± 11.5                    | 66.8 ± 11.1                    | 68.3 ± 11.4       | 0                |
| ≥ 80 歲                                                           | 15 ( 17.2 )                    | 3 ( 12.5 )                     | 18 ( 16.2 )       | -                |
| < 80 歲                                                           | 72 ( 82.8 )                    | 21 ( 87.5 )                    | 93 ( 83.8 )       | -                |
| 血中乳酸濃度 * ( mmol/L )                                              | 18.8 ± 8.9                     | 17.1 ± 9.4                     | 18.5 ± 9.0        | 23               |
| 每日劑量 * ( mg )                                                    | 1610.3 ± 689.1                 | 1658.7 ± 669.0                 | 1620.7 ± 681.9    | 6                |
| 發病日距 <sup>†</sup> ( 天 )                                          | 56 ( 1-3650 )                  | 215.5 ( 7-1238 )               | 90 ( 1-3650 )     | 46               |
| 血清肌酸酐濃度基礎值 *<br>( mg/dL )                                        | 1.5 ± 0.5                      | 1.5 ± 1.3                      | 1.5 ± 0.8         | 53               |
| 有效資料人數 ( 人 , % <sup>  </sup> )                                   | 47                             | 11                             | 58                | -                |
| 男性 ≥ 1.5, 女性 ≥ 1.4                                               | 29 ( 61.7 )                    | 5 ( 45.5 )                     | 34 ( 58.6 )       | -                |
| 男性 < 1.5, 女性 < 1.4                                               | 18 ( 38.3 )                    | 6 ( 54.5 )                     | 24 ( 41.4 )       | -                |
| eGFR 基礎平均值 *<br>( mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )                   | 47.2 ± 15.3                    | 76.7 ± 44.4                    | 53.6 ± 24.8       | 53               |
| eGFR 30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 為切點分組 ( 人 , % <sup>  </sup> ) |                                |                                |                   |                  |
| < 30                                                             | 10 ( 21.3 )                    | 2 ( 18.2 )                     | 12 ( 20.7 )       | -                |
| ≥ 30                                                             | 37 ( 78.7 )                    | 9 ( 81.8 )                     | 46 ( 79.3 )       | -                |

# Metformin 引起之乳酸中毒

## 國內不良反應通報資料分析

表五 Metformin 引起乳酸中毒之通報案例依不良反應結果與美國 NKF-K/DOQI 慢性腎臟疾病級別分析

| 美國 NKF-K/DOQI 慢性腎臟疾病分級 (級別) |             |              |              |            |             |          |     |
|-----------------------------|-------------|--------------|--------------|------------|-------------|----------|-----|
|                             | 1           | 2            | 3            | 4          | 5           | 資料<br>缺失 | 總計  |
| 死亡                          | 0           | 3            | 5            | 0          | 2           | 8        | 18  |
| 危及生命                        | 0           | 2            | 1            | 1          | 3           | 5        | 12  |
| 導致病人住院或延長病人<br>住院時間         | 0           | 4            | 22           | 1          | 3           | 27       | 57  |
| 組別一 (總計) (% <sup>*</sup> )  | 0<br>(0.0)  | 9<br>(19.1)  | 28<br>(59.6) | 2<br>(4.3) | 8<br>(17.0) | 40       | 87  |
| 其他嚴重不良反應<br>(具重要臨床意義之事件)    | 1           | 1            | 5            | 1          | 1           | 6        | 15  |
| 非嚴重不良事件<br>(非上述選項者)         | 1           | 1            | 0            | 0          | 0           | 7        | 9   |
| 組別二 (總計) (% <sup>*</sup> )  | 2<br>(18.2) | 2<br>(18.2)  | 5<br>(45.5)  | 1<br>(9.1) | 1<br>(9.1)  | 13       | 24  |
| 總計 (% <sup>*</sup> )        | 2<br>(3.4)  | 11<br>(19.0) | 33<br>(56.9) | 3<br>(5.2) | 9<br>(15.5) | 53       | 111 |

\*百分比依各組於該分析項中有效資料人數計算。



# Met 國內

表一 Metformin 禁忌症及引起乳酸中毒相關風險因子<sup>5,6</sup>

| 禁忌症                                                                                                                                         | 其他相關風險因子                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hypersensitivity to metformin                                                                                                               | Presence of any condition associated with hypoxemia (eg, COPD , acute CHF and AMI), dehydration, or sepsis |
| Renal disease or renal dysfunction (specifically, serum creatinine concentration $\geq 1.5$ mg/mL in males and $\geq 1.4$ mg/mL in females) | Clinical or laboratory evidence of hepatic disease                                                         |
| Iodinated contrast media, intravascular use in radiologic studies                                                                           | Acute /chronic excessive intake of alcohol                                                                 |
| Acute/chronic metabolic acidosis                                                                                                            | Age $\geq 80$ years old                                                                                    |
|                                                                                                                                             | After any surgery until patient's oral intake is resumed and renal function is deemed normal               |

\* COPD：慢性阻塞性肺病（chronic obstructive pulmonary disease）

† CHF: 充血性心衰竭 (congestive heart failure)

‡ AMI: 急性心肌梗塞 (acute myocardial infarction)



# 公告含metformin成分藥品 再評估結果相關事宜

【發布日期：2014-11-28】：藥品組文號：部授食字第  
1031412405A號

主旨:公告含 metformin 成分藥品再評估結果相關事宜。

依據:藥事法第48條。

公告事項：

一、含 metformin 成分藥品，經本部彙集國內、外相關資料及臨床相關文獻報告進行整體性評估，評估結果為：

(一) 修訂仿單「禁忌症」處：本部（前行政院衛生署）97年衛署藥字第0970344756號含 metformin 成分藥品仿單加刊警語注意事項相關事宜公告中，有關腎功能不全患者之「禁忌」內容，修訂為「腎絲球體過濾率（eGFR）小於30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>禁用」。





# 公告含metformin成分藥品 再評估結果相關事宜

公告含metformin成分藥品再評估結果相關事宜。

(二)修訂仿單「用法用量」處：

- 1、增列「腎絲球體過濾率 ( eGFR ) 介於30-45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>應減量使用」。
- 2、每日最大劑量修訂為「速效劑型：3000 mg；緩釋劑型：2000mg」；另針對複方劑型藥品，應同時配合其複方成分之極量，且應配合前述劑型藥品之每日最大劑量規定。

The available evidence suggests that the dose of metformin should be reduced to a maximum of 1000 mg per day when the eGFR reaches 45 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup>, and should generally be discontinued when the eGFR reaches 30 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup>.

# 公告「含metformin成分 藥品再評估結果相關事宜」

修訂本部部授食字第1031412405A號公告「含metformin成分藥品再評估結果相關事宜」。

【發布日期：2015-04-15】：藥品組文號：部授食字第1041402974A號

主旨:修訂本部部授食字第1031412405A號公告「含metformin成分藥品再評估結果相關事宜」。

依據:藥事法第48條。

公告事項：

- 一、含metformin成分藥品經本部再評估後，業於103年11月28日以部授食字第1031412405A號公告再評估結果在案。



# 公告「含metformin成分 藥品再評估結果相關事宜」

公告事項：

二、考量含metformin成分之複方製劑藥品，因其使用禁忌及用法用量可能受另一成分影響，故修訂原部授食字第1031412405A號公告之公告事項如下：

(一) 修訂公告事項一之(一)為：單方製劑應修訂仿單「禁忌症」處：本部（前行政院衛生署）97年衛署藥字第0970344756號含metformin成分藥品仿單加刊警語注意事項相關事宜公告中，有關腎功能不全患者之「禁忌」內容，修訂為「腎絲球體過濾率（eGFR）**小於30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>禁用**」。

(二) 修訂公告事項一之(二)之1為：**單方製劑**應增列「腎絲球體過濾率（eGFR）介於**30 - 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>應減量使用**」。

(三) 新增公告事項一之(三)為：**含metformin成分複方製劑藥品**，若欲修訂腎功能不全患者之禁忌及用法用量，須檢附安全性再評估資料辦理變更登記相關事宜。



# Metformin in AKJ

- acute kidney injury or rapid volume depletion associated with an intercurrent illness. (to withhold metformin if they experience intercurrent illness that could lead to rapid volume depletion.)



# 複方藥品資訊

- A10BA02[metformin](#) 500mg 1# TID
- A10BD17[metformin and acarbose](#)
- A10BD13[metformin and alogliptin](#)
- A10BD16[metformin and canagliflozin](#)
- A10BD15[metformin and dapagliflozin](#)
- A10BD18[metformin and gemigliptin](#)
- A10BD11[metformin and linagliptin](#) 1# QD
- A10BD05[metformin and pioglitazone](#)
- A10BD14[metformin and repaglinide](#)
- A10BD03[metformin and rosiglitazone](#)
- A10BD10[metformin and saxagliptin](#)
- A10BD07[metformin and sitagliptin](#)
- A10BD02[metformin and sulfonamides](#)
- A10BD08[metformin and vildagliptin](#) 1# QD



# 警訊 DPP4-I可能引發關節痛

the New England  
Journal of Stupid



美國FDA 28日發佈  
警訊，DPP4-I可能  
引發關節疼痛，但  
不部分在停藥後可  
以完全緩解

請勿自行停藥，如  
果有關節疼痛請告  
知醫師或藥師喔！



## DPP-4抑制劑與關節炎

- ❖ 美國FDA 28日發布安全性警訊，他們在藥品不良反應通報系統發現有33位T2DM病人使用這類藥物後有關節疼痛的問題。
- ❖ Q1：每一種DPP-4抑制劑都會造成這個問題嗎？
- ❖ A1：各種DPP-4抑制劑都有相關報告，包括 sitagliptin (28例)、saxagliptin (5例)、linagliptin (2例)、alogliptin (1例)及 vildagliptin (2例)，美國FDA根據目前資料認為這應該是類別效應 (class effect)。



## DPP-4抑制劑與關節炎

❖ Q2：關節炎症狀嚴重嗎？

A2：根據目前資料，症狀可能影響日常生活，其中10位病例因為關節疼痛而住院。

❖ Q3：停藥後會好嗎？如果換別種DPP-4抑制劑可以嗎？

A3：33例中有23例在停藥一個月內恢復，所以大部份會好轉；這33例中有8例換不同DPP-4抑制劑「鐵齒」一下，結果再次關節痛，所以請勿鐵齒喔！

❖ 美國FDA建議，請勿自行停藥，有關節痛等症狀，請告知醫療照護人員喔！

# [FDA警訊]

## 降血糖藥SGLT2抑制劑可能導致酸中毒 (acidosis)

- 2015年6月5日 星期五
- [FDA警訊] 降血糖新藥SGLT2抑制劑可能導致酸中毒 (acidosis)，治療過程中發生酸中毒請停用
- 美國食品藥物管理局 (FDA) 15日表示，SGLT2抑制劑可能導致第二型糖尿病病人酸中毒～

# SGLT2抑制劑可能導致酸中毒 (acidosis)

- FDA的不良反應通報系統近來收到20起使用SGLT2抑制劑期間發生酸中毒的病例。
- 現階段還不能證明使用SGLT2抑制劑與酸中毒之間的因果關係，因此FDA建議，沒有醫療人員的建議下，不需自行停用或換藥。
- 這20例的相關資料：
  - (1) 從開始用到發生酸中毒時間：平均2週 (1~175天)
  - (2) 血糖比傳統糖尿病酮酸中毒 (DKA) 低，平均不到200 mg/dL
  - (3) 大部分病人表現為 " 高AG (anion gap) 酸中毒 "，且幾乎都有出現酮 (ketone)
- FDA正密切持續關注這個問題，請密切鎖定NEJS喔～
- 資料來源：FDA Drug Safety Communication: FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood. <http://goo.gl/ngLkOo>



# FDA: SGLT2抑制劑可能導致酸中毒 the New England Journal of Stupid

FDA表示，新型降血糖藥物SGLT2抑制劑可能導致酸中毒 (acidosis)，已收到20件酸中毒病例，目前無法確認因果關係。

提醒醫療人員，如治療過程中發生酸中毒，需停用SGLT2抑制劑

已經上市的SGLT2抑制劑

| Drug<br>(alternative name)                                   | Company                                           |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Dapagliflozin<br>(BMS-512148) <sup>21-27</sup>               | Bristol-Myers Squibb/<br>AstraZeneca              |
| Canagliflozin<br>(TA-7284,<br>JNJ-28431754) <sup>28-32</sup> | Johnson & Johnson/<br>Mitsubishi Tanabe<br>Pharma |
| BI-10773 (REF. 33)                                           | Boehringer Ingelheim                              |

Empagliflozin (Jardiance)

目前病例多為「高AG代謝性酸中毒」，可能以酮酸中毒表現，但與典型不同，血糖值沒那麼高

# 降血脂用藥



# 慢性腎臟病病人降血脂藥物治療 建議應根據腎功能調整劑量

| 藥物品項         | 肌酸酐廓清率<br>(Ccr) 60-90 ml/<br>min/1.73m2 | 肌酸酐廓清率 (Ccr)<br>30-59 ml/<br>min/1.73m2 | 肌酸酐廓清率<br>(Ccr) 15-29 ml/<br>min/1.73m2 | 肌酸酐廓清率<br>(Ccr) < 15 ml/<br>min/1.73m2 |
|--------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|
| Atorvastatin | 不需調整劑量                                  |                                         |                                         |                                        |
| Pravastatin  | 不需調整劑量                                  |                                         |                                         |                                        |
| Simvastatin  | 不需調整劑量                                  |                                         | 從 5 mg/day 起小心使用                        |                                        |
| Fluvastatin  | 不需調整劑量                                  | 證據不明，Ccr<30 ml/min 考慮從低劑量起用             |                                         |                                        |
| Rosuvastatin | 不需調整劑量                                  |                                         | 從 5 mg/day 起小心使用，最大劑量10 mg/day          |                                        |
| Lovastatin   | 不需調整劑量                                  | 考慮減半劑量使用                                |                                         |                                        |
| Nonstatin    |                                         |                                         |                                         |                                        |

# 慢性腎臟病病人降血脂藥物治療 建議應根據腎功能調整劑量

| 藥物品項                  | 肌酸酐廓清率 (Ccr)<br>60-90 ml/<br>min/1.73m2 | 肌酸酐廓清率<br>(Ccr) 30-59 ml/<br>min/1.73m2 | 肌酸酐廓清率<br>(Ccr) 15-29 ml/<br>min/1.73m2 | 肌酸酐廓清率<br>(Ccr) < 15 ml/<br>min/1.73m2 |
|-----------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|
| Cholestyramin<br>e    | 證據不明，腎功能不佳者考慮從低劑量開始使用                   |                                         |                                         |                                        |
| Colesevelam           | 不需調整劑量                                  |                                         |                                         |                                        |
| Ezetimibe             | 不需調整劑量                                  |                                         |                                         |                                        |
| Gemfibrozil           | 不需調整劑量                                  |                                         |                                         |                                        |
| Fenofibrate           | 不需調整劑量                                  | 減成1/4劑量使用                               |                                         | 禁忌使用                                   |
| Nicotinic acid        | 證據不明，腎功能不佳者考慮從低劑量開始使用                   |                                         |                                         |                                        |
| Omega-3<br>fatty acid | 不需調整劑量                                  |                                         |                                         |                                        |



**Table 7.** Dose Adjustment for Lipid Lowering Medicines in CKD

| Medication Class and Agents             | No CKD or stages 1-2 | CKD stage 3 | CKD stages 4-5 | Kidney transplant |
|-----------------------------------------|----------------------|-------------|----------------|-------------------|
| <b>Statins (mg/day)</b>                 |                      |             |                |                   |
| Atorvastatin                            | 10-80                | 10-80       | 10-80          | 10-20             |
| Fluvastatin                             | 20-80                | 20-80       | 10-80          | 10-80             |
| Lovastatin                              | 10-80                | 10-80       | 10-40          | 10-40             |
| Pravastatin                             | 10-40                | 10-40       | 10-20          | 10-20             |
| Rosuvastatin                            | 5-40                 | 5-20        | 5-10           | 5                 |
| Simvastatin                             | 5-40                 | 5-40        | 5-20           | 5-20              |
| <b>Bile acid sequestrants (g/day)</b>   |                      |             |                |                   |
| Cholestipol                             | 5-30                 | 5-30        | 5-30           | 5-30              |
| Cholestyramine                          | 4-16                 | 4-16        | 4-16           | 4-16              |
| Colesevelam                             | 2.6-3.8              | 2.6-3.8     | 2.6-3.8        | 2.6-3.8           |
| <b>Fibric acid derivatives (mg/day)</b> |                      |             |                |                   |
| Bezafibrate*                            | 400-600              | 200         | Avoid          | Avoid             |
| Clofibrate                              | 1000-2000            | 500         | 500            | Avoid             |
| Ciprofibrate*                           | 200                  | Unknown     | Avoid          | Unknown           |
| Fenofibrate                             | 96                   | 48          | Avoid          | Avoid             |
| Gemfibrozil                             | 1200                 | 1200        | 600            | 600               |
| <b>Other (mg/day)</b>                   |                      |             |                |                   |
| Ezetimibe                               | 10                   | 10          | 10             | Unknown           |
| Niacin                                  | 2000                 | 2000        | 1000           | Unknown           |



# Recommended doses (mg/d) of statins in adults with CKD 2013

**Table 4 | Recommended doses (mg/d) of statins in adults with CKD**

| Statin               | eGFR G1-G2 | eGFR G3a-G5, including patients on dialysis or with a kidney transplant |
|----------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------|
|                      |            |                                                                         |
| Lovastatin           | GP         | nd                                                                      |
| Fluvastatin          | GP         | 80 <sup>1</sup>                                                         |
| Atorvastatin         | GP         | 20 <sup>2</sup>                                                         |
| Rosuvastatin         | GP         | 10 <sup>3</sup>                                                         |
| Simvastatin/Ezetmibe | GP         | 20/10 <sup>4</sup>                                                      |
| Pravastatin          | GP         | 40                                                                      |
| Simvastatin          | GP         | 40                                                                      |
| Pitavastatin         | GP         | 2                                                                       |



# Recommended doses (mg/d) of statins in adults with CKD 2013

**Table 2.** Recommended Doses of Statins in Adults

|                       | ACC/AHA Recommendations for eGFR > 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> |                                     | KDIGO Recommendations for eGFR < 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
|                       | High-Intensity Statin                                            | Moderate-Intensity Statin           |                                                                |
| Atorvastatin          | 40-80 mg                                                         | 10-20 mg                            | 20 mg                                                          |
| Fluvastatin           | —                                                                | 80 mg                               | 80 mg                                                          |
| Lovastatin            | —                                                                | 40 mg                               | Not studied                                                    |
| Pravastatin           | —                                                                | 40-80 mg                            | 40 mg                                                          |
| Rosuvastatin          | 20-40 mg                                                         | 5-10 mg                             | 10 mg                                                          |
| Simvastatin           | — <sup>a</sup>                                                   | 20-40 mg                            | 40 mg                                                          |
| Simvastatin/ezetimibe | —                                                                | Not mentioned in ACC/AHA guidelines | 20 mg/10 mg                                                    |

Abbreviations: ACC/AHA, American College of Cardiology/American Heart Association; eGFR, estimated glomerular filtration rate; KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes.

<sup>a</sup>Simvastatin, 80 mg, would be high intensity, but this is no longer recommended by the US Food and Drug Administration.

Given the potential for toxicity with higher doses of statins and the relative lack of safety data, a definite target LDL-C is not recommended in DKD patients.

Patients with DKD on dialysis should not be initiated on statin or statin/ezetimibe treatment, given the lack of evidence that such treatment is beneficial



# Pharmacological treatment of high triglycerides: effects on risk of pancreatitis

Although previous guidelines have suggested the use of fibric acid derivatives for preventing **pancreatitis** from severe hypertriglyceridemia, the evidence supporting the safety and efficacy of this approach is extremely weak, especially in patients with CKD. Therefore, the Work Group no longer recommends this approach, especially since statins appear to prevent pancreatitis in people with normal or mildly elevated TGs.

**Fibric acid** derivatives could be considered for the rare patients with CKD and markedly elevated fasting levels of serum TG (411.3 mmol/L , >1000 mg/dL). If such therapy is prescribed, fibric acid derivatives must be dose-adjusted for kidney function.

**Concomitant therapy** with both a fibric acid derivative and a statin is not recommended in patients with CKD due to the potential for toxicity.



# 高血壓



# 高血壓

- ❖ 高血壓是CKD 常見的合併症，也是導致CKD 患者腎功能衰退的主要因素，甚至會造成心血管疾病（CVD）的併發症，因而可能增加CKD 患者的死亡率。
- ❖ 適當的評估與處置CKD 患者的高血壓，一方面可以減緩腎功能的衰退，也可以減少心血管疾病的發生。
- ❖ CKD 患者合併高血壓的原因很多，也很普遍，主要的原因端視CKD 的起始病因，與CKD 的殘存腎功能多少而定。



# 慢性腎臟病高血壓的致病機轉

- 原來就存在的高血壓
- 體液滯留過多
- 腎激素血管緊縮素醛固酮系統(RAA system)被過度活化
- 交感神經被過度活化
- 血液中細胞素(如Prostaglandins, Bradykinins)及血管內皮相關因子(如Nitric oxide, endothelium) 不正常
- 體重增加



# 慢性腎臟病高血壓的致病機轉

- 紅血球生成素(EPO)的使用
- 副甲狀腺機能亢進
- 高血鈣症
- 動脈硬化包括鈣化
- 腎臟血管病變(包括大血管病變：腎動脈狹窄，小血管病變：腎絲球壓力上升)
- 移植腎慢性功能不全
- 屍腎移植或捐腎者有高血壓
- 環孢靈、他克莫司等免疫抑制劑及類固醇的使用



## 降血壓治療在慢性腎臟疾病的角色， 一般策略、目標及病患評估

- ❖ 降血壓治療的目的除降低血壓外，降低心血管疾病發生率及延緩腎衰竭的速度，不論病患是否有高血壓。
- ❖ 仔細的初期評估及頻繁的再評估是慢性腎臟疾病病患高血壓有效治療所必需。



# 心血管疾病

## ❖ CKD併發的心臟血管疾病

- 動脈粥狀硬化
- 動脈硬化
- 心肌病變

- ❖ 慢性腎臟疾病本身是心血管疾病的獨立危險因子
- ❖ 慢性腎臟疾病患者的心血管疾病發生率是一般人的二倍
- ❖ 心血管疾病為慢性腎臟疾病患者最主要的死因
- ❖ 治療及降低危險因子需在腎臟病早期介入以達到更好的預後
- ❖ 傳統性及非傳統性或慢性腎臟疾病相關之危險因子在形成心血管疾病扮演重要的角色



# 危險因子

## ❖ 傳統性

- 年紀增加、男性、家族病史、抽菸、高血壓、高膽固醇、糖尿病、不常運動

## ❖ 非傳統性

- 貧血、鈣磷代謝異常、血流代謝異常、尿蛋白、高胱胺酸血酸形成因子、過氧化壓力增加、營養不良、自主神經過度亢奮。



**Table 6. Guideline Comparisons of Goal BP and Initial Drug Therapy for Adults With Hypertension**

| Guideline                   | Population                      | Goal BP, mm Hg | Initial Drug Treatment Options                                                                     |
|-----------------------------|---------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2014 Hypertension guideline | General $\geq 60$ y             | $<150/90$      | Nonblack: thiazide-type diuretic, ACEI, ARB, or CCB; black: thiazide-type diuretic or CCB          |
|                             | General $<60$ y                 | $<140/90$      |                                                                                                    |
|                             | Diabetes                        | $<140/90$      |                                                                                                    |
|                             | CKD                             | $<140/90$      | ACEI or ARB                                                                                        |
| ESH/ESC 2013 <sup>37</sup>  | General nonelderly              | $<140/90$      | Diuretic, $\beta$ -blocker, CCB, ACEI, or ARB                                                      |
|                             | General elderly $<80$ y         | $<150/90$      |                                                                                                    |
|                             | General $\geq 80$ y             | $<150/90$      |                                                                                                    |
|                             | Diabetes                        | $<140/85$      | ACEI or ARB                                                                                        |
|                             | CKD no proteinuria              | $<140/90$      | ACEI or ARB                                                                                        |
|                             | CKD + proteinuria               | $<130/90$      |                                                                                                    |
| CHEP 2013 <sup>38</sup>     | General $<80$ y                 | $<140/90$      | Thiazide, $\beta$ -blocker (age $<60$ y), ACEI (nonblack), or ARB                                  |
|                             | General $\geq 80$ y             | $<150/90$      |                                                                                                    |
|                             | Diabetes                        | $<130/80$      | ACEI or ARB with additional CVD risk<br>ACEI, ARB, thiazide, or DHPCCB without additional CVD risk |
|                             | CKD                             | $<140/90$      | ACEI or ARB                                                                                        |
| ADA 2013 <sup>39</sup>      | Diabetes                        | $<140/80$      | ACEI or ARB                                                                                        |
| KDIGO 2012 <sup>40</sup>    | CKD no proteinuria              | $\leq 140/90$  | ACEI or ARB                                                                                        |
|                             | CKD + proteinuria               | $\leq 130/80$  |                                                                                                    |
| NICE 2011 <sup>41</sup>     | General $<80$ y                 | $<140/90$      | $<55$ y: ACEI or ARB                                                                               |
|                             | General $\geq 80$ y             | $<150/90$      | $\geq 55$ y or black: CCB                                                                          |
| ISHIB 2010 <sup>42</sup>    | Black, lower risk               | $<135/85$      | Diuretic or CCB                                                                                    |
|                             | Target organ damage or CVD risk | $<130/80$      |                                                                                                    |



# Eighth Joint National Committee

## JNC 8

DM與CKD是  
重要共病喔！

最後再考慮合併  
這些降血壓藥物

| 對象                                                | 共病                                           | 年齡    | 治療目標    | 首選                     | 策略              | 仍失敗                              |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------|---------|------------------------|-----------------|----------------------------------|
| 高血壓成人<br>(140/90) 高<br>齡 (150/90)<br>都要生活型<br>態介入 | 有 DM 或<br>CKD                                | 不管    | <140/90 | ACEI/ARB 單用或合<br>併其他藥物 | 參考 A 或<br>B 或 C | 考慮加<br>上 BB 或<br>其他降<br>血壓藥<br>物 |
|                                                   |                                              | 不管    | <140/90 | Thiazide 利尿劑 (T)       |                 |                                  |
|                                                   | 無 DM 或<br>CKD                                | <60 歲 | <140/90 | 或 ACEI/ARB 或           |                 |                                  |
|                                                   |                                              | ≥60 歲 | <150/90 | CCB 單用或合併              |                 |                                  |
| 策略 A                                              | 首選藥物達最高劑量後，再加上另一種，未達目標，加上 T 或 ACEI/ARB 或 CCB |       |         |                        |                 |                                  |
| 策略 B                                              | 首選藥物未達最高劑量，就加上另一種，未達目標，加上 T 或 ACEI/ARB 或 CCB |       |         |                        |                 |                                  |
| 策略 C                                              | 同時使用兩種藥物，或 FDC，未達目標，增加劑量                     |       |         |                        |                 |                                  |

FDC = fixed dose combination; BB = beta-blocker



# ACEI/ARB in DKD

The recommended goal being 130/80 mm Hg

Drug choice. The use of antihypertensive drugs that intervene in the RAAS is preferred in patients with diabetes and CKD as these drugs show **CV and renal protection** beyond BP control compared with other antihypertensive drug classes

Treating early CKD. Several trials have shown that **RAAS blockade** is not only effective in late-stage renal disease in diabetes but also in early CKD

The IRMA-2, INNOVATION, BENEDICT, and ROADMAP studies showed that RAAS blockade can prevent transition from **microalbuminuria to macroalbuminuria**, as well as from normoalbuminuria to microalbuminuria in hypertensive diabetic patients.<sup>106–109</sup>

Both KDIGO and the updated KDOQI guidelines thus suggest an ARB or ACE-I in normotensive diabetic patients with albuminuria  $\geq 30$  mg per day.<sup>39,89,90</sup>


**Table 4. Evidence-Based Dosing for Antihypertensive Drugs**

| Antihypertensive Medication          | Initial Daily Dose, mg | Target Dose<br>in RCTs Reviewed, mg | No. of Doses per Day |
|--------------------------------------|------------------------|-------------------------------------|----------------------|
| <b>ACE inhibitors</b>                |                        |                                     |                      |
| Captopril                            | 50                     | 150-200                             | 2                    |
| Enalapril                            | 5                      | 20                                  | 1-2                  |
| Lisinopril                           | 10                     | 40                                  | 1                    |
| <b>Angiotensin receptor blockers</b> |                        |                                     |                      |
| Eprosartan                           | 400                    | 600-800                             | 1-2                  |
| Candesartan                          | 4                      | 12-32                               | 1                    |
| Losartan                             | 50                     | 100                                 | 1-2                  |
| Valsartan                            | 40-80                  | 160-320                             | 1                    |
| Irbesartan                           | 75                     | 300                                 | 1                    |
| <b>β-Blockers</b>                    |                        |                                     |                      |
| Atenolol                             | 25-50                  | 100                                 | 1                    |
| Metoprolol                           | 50                     | 100-200                             | 1-2                  |
| <b>Calcium channel blockers</b>      |                        |                                     |                      |
| Amlodipine                           | 2.5                    | 10                                  | 1                    |
| Diltiazem extended release           | 120-180                | 360                                 | 1                    |
| Nitrendipine                         | 10                     | 20                                  | 1-2                  |
| <b>Thiazide-type diuretics</b>       |                        |                                     |                      |
| Bendroflumethiazide                  | 5                      | 10                                  | 1                    |
| Chlorthalidone                       | 12.5                   | 12.5-25                             | 1                    |
| Hydrochlorothiazide                  | 12.5-25                | 25-100 <sup>a</sup>                 | 1-2                  |
| Indapamide                           | 1.25                   | 1.25-2.5                            | 1                    |



# 痛風的治療

## ❖ 藥物部分

- 非類固醇類消炎止痛藥(NSAID)
- 秋水仙素
- Allopurinol 或 Benzbromarone
- Febuxostat

## ❖ 非藥物部分

- 每天至少喝 2000 cc 的水，維持每日尿量至少 1400 cc 以上
- 適當的體重控制
- 飲食控制



# 案例

❖ 姓名: 吳先生 病歷號: 33XXX48

年齡: 79 性別: 男 身高: 164公分 體重: 82.5公斤

❖ 就診日期: 104/06/09 科別: 腎臟科 職業: 商

S:

❖ 主訴及目前病史: 腿部持續的有水腫和尿中有泡沫的情形，已經有多日，而且還有雙側腰部疼痛和頭暈，泡沫尿則有數週。此外，一直有疲勞的狀況。

❖ 過去病史: 高血壓、高血脂、第二型糖尿病、冠心病

❖ 家族病史: 無註記

❖ 過敏史: 無

❖ 旅遊史: 近6個月無



# 案例

## 身體檢查

❖ 血壓: **160/90 to 140/84** mmHg    心跳: **76** beats/min    體溫: **37°C**    四肢: grade I pitting edema

## 實驗室數據:

❖ 尿液分析: 蛋白尿 (+++)

❖ **BUN**: 26 mg/dL, **SCr**=1.1 to 1.5 to 1.8 to 2.0 to 1.9 mg/dL, 102/3起-迄今), **UA**: 12.4 to 9.2 mg/dl (102/3起-迄今), **血糖**: 246 mg/dL, **LDL**:106 mg/dL

診斷: 糖尿病性腎病變、高血壓、高血脂、第二型糖尿病、冠心症併有心絞痛、尿蛋白、慢性腎臟疾病



# 案例

治療計畫：

- ❖ 檢查血液資料,生化資料; 安排腹部超音波; 藥物
- ❖ 安排病患教育及門診追蹤 (腎臟病日常生活保健與預防、簡介腎臟病之危險因子、簡介高血脂及其併發症、影響腎功能惡化因子)，處方如下：

| 處方                                            | 用法 | 頻率  | 次劑量 | 天數 | 總量 |
|-----------------------------------------------|----|-----|-----|----|----|
| ❖ FYLIN RETARD FC TAB 400 MG                  | PO | BID | 1   | 28 | 56 |
| ❖ NOGOUT TAB 100 MG                           | PO | QD  | 1   | 28 | 28 |
| ❖ ROSIS TAB 40 MG                             | PO | TID | 1   | 28 | 84 |
| ❖ SODIUM BICARBONATE TAB<br>0.6 GM (7.143MEQ/ | PO | TID | 1   | 28 | 84 |

❖ 看診醫師: 陳醫師

藥師：



# 案例

- ❖ 請依據以上病人資料回答以下問題：
- ❖ 吳先生的血糖目標為何？
  - 200 mg/dL 以下
  - 160 mg/dL 以下
  - 140 mg/dL 以下
  - 120 mg/dL 以下
  - 依下次檢查結果來確認，並請監測糖化血色素。



## 案例

- ❖ 吳先生的血脂 (LDL) 目標為何？\_\_\_\_\_，  
可以選用什麼藥來控制\_\_\_\_\_。
- 200 mg/dL 以下
  - 160 mg/dL 以下
  - 140 mg/dL 以下
  - 120 mg/dL 以下
  - 依下次檢查結果來確認，並請監測其他血脂數據，例如三酸甘油脂、總膽固醇等。



# 案例

This 84-year-old male patient

BP: 92/63 mmHg, HR:96/min, RR:20/min, BT: 37.1 C

**\*Past history:**

1. Systemic disease history

(1) Gout arthritis

(2) Hypertension and HCVD for 30 years

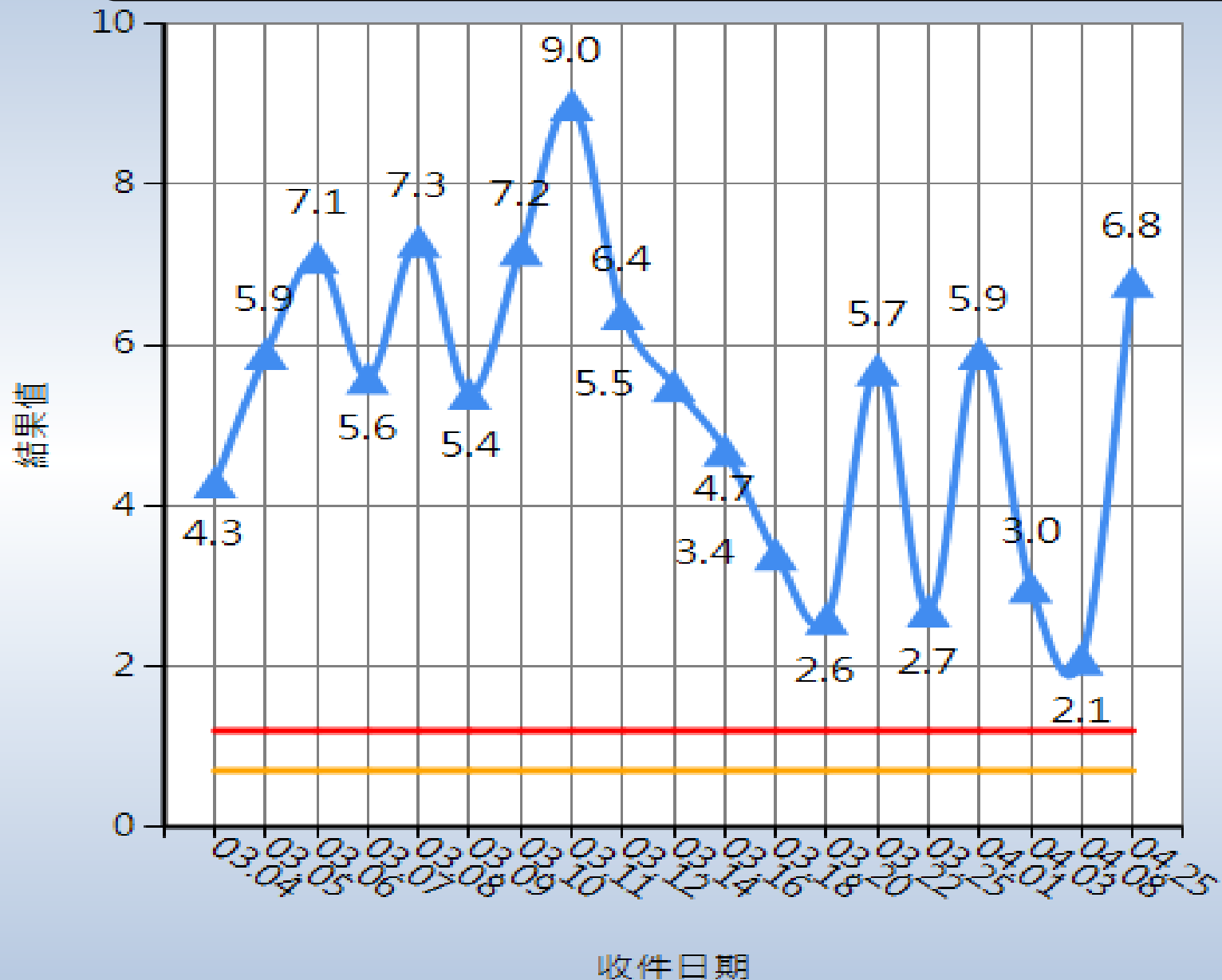
2. History of major trauma or other surgery

(1) PAOD of left leg s/p BKA, L't

(2) Duodenal ulcer perforation s/p Exp. Lap with duodenorrhaphy (2011,

3. No known allergy history of food or medicine

# Serum Creatinine





# 出院帶藥

| 藥 名                            | 用法   | 頻率   | 次劑量 | 天數 | 總量 |
|--------------------------------|------|------|-----|----|----|
| COMBIVENT UDV 0.2 MG/ML 2.5 ML | INHL | QID  | 1   | 7  | 28 |
| NEXIUM INJ AND INFUSION 40 MG  | IV   | Q12H | 40  | 7  | 14 |
| BROWN MIXTURE 120 ML           | PO   | BID  | 5   | 7  | 1  |
| COLCHICINE TAB 0.5 MG          | PO   | BID  | 1   | 7  | 14 |
| COFARIN TAB 1 MG               | PO   | QD   | 1   | 7  | 7  |
| Amiodarone 200mg               | PO   | QD   | 1   | 7  | 7  |



# colchicine使用之準則

- Colchicine屬於窄效用法，FDA建議之新用法：痛風急性發作時，使用1.2mg口服colchicine及在一個小時後可根據病患病況，再使用0.6mg。如預防用法，則以每天一到兩次0.6mg口服colchicine使用。
- Colchicine之用藥必須根據病患之腎功能進行調整： $Cl_{cr} < 30 \text{ mL/minute}$ ，調整為每週二次0.3mg口服。
- 根據目前文獻，colchicine之使用必須注意用藥之交互作用，包含具有抑制CYP3A4之類型藥物，如cyclosporine、ketoconazole、ritonavir、clarithromycin、verapamil、diltiazem。
- 必須對於使用colchicine之病患，密切監控其可能產生之副作用。



## 宣導案例二

### 藥害救濟給付案之可疑藥品前十名

(1999-2015.7)第1~224次審議會

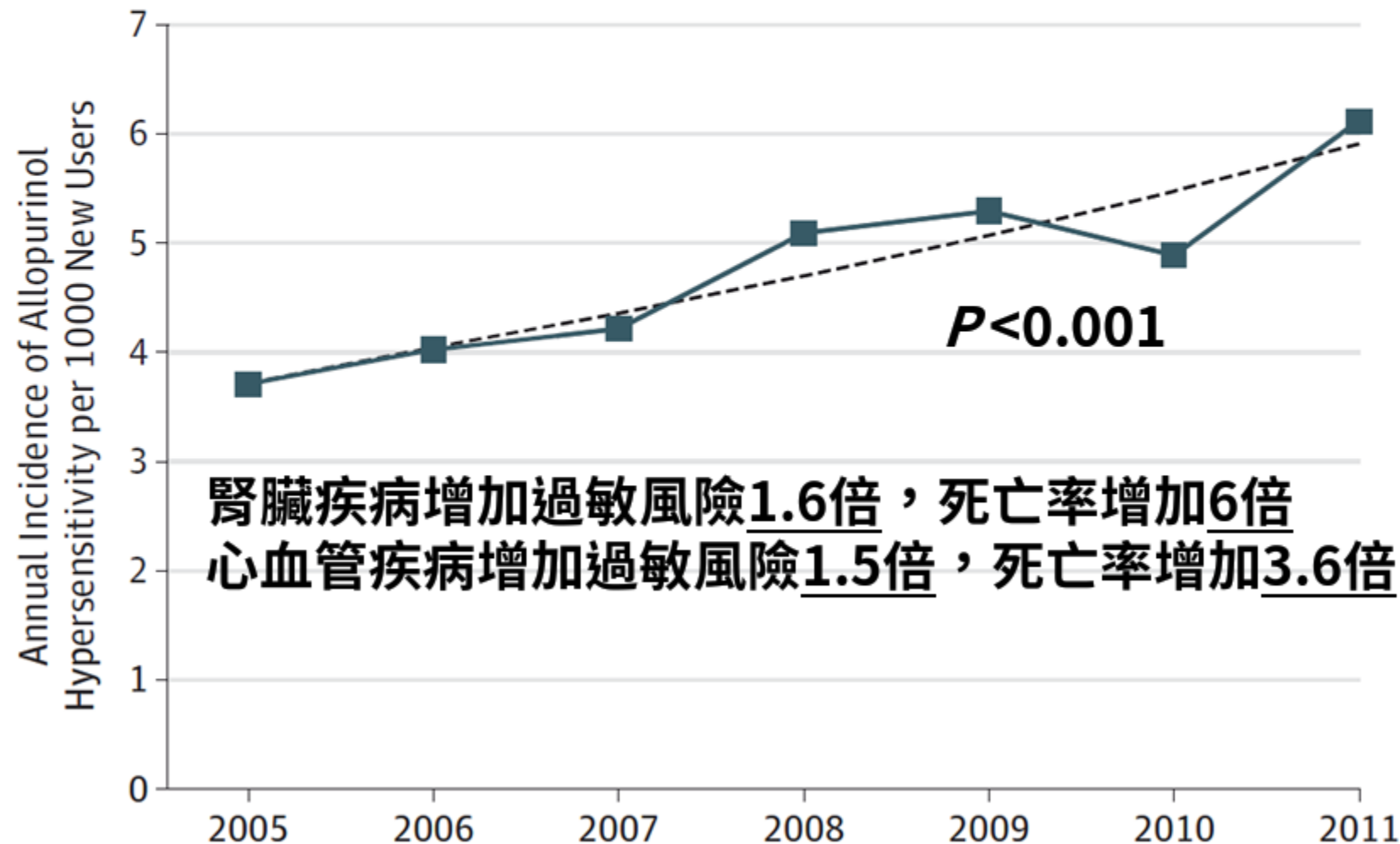
| 排名 | 藥物名稱                                       | 案例數 |
|----|--------------------------------------------|-----|
| 1  | Allopurinol                                | 214 |
| 2  | Phenytoin                                  | 135 |
| 3  | Carbamazepine                              | 116 |
| 4  | Rifampin/Isoniazid/Pyrazinamide<br>(單方或複方) | 85  |
| 5  | Diclofenac                                 | 60  |
| 6  | Lamotrigine                                | 38  |
| 7  | Co-trimoxazole                             | 37  |
| 8  | Mefenamic acid                             | 37  |
| 9  | Ibuprofen                                  | 36  |
| 10 | Cefazolin                                  | 31  |

## 藥害救濟給付之 10 大可疑藥品及常見藥害型態

| 排名 | 藥品學名                                | 藥物類別   | 常見藥害型態                                                      |
|----|-------------------------------------|--------|-------------------------------------------------------------|
| 1  | Allopurinol                         | 降尿酸藥   | 嚴重皮膚不良反應（例如史蒂文生強生氏症候群、毒性表皮壞死溶解症等）                           |
| 2  | Phenytoin                           | 抗癲癇藥   | 嚴重皮膚不良反應（例如史蒂文生強生氏症候群、毒性表皮壞死溶解症等）                           |
| 3  | Carbamazepine                       | 抗癲癇藥   | 嚴重皮膚不良反應（例如史蒂文生強生氏症候群、毒性表皮壞死溶解症等）                           |
| 4  | Rifampin/isoniazid/<br>pyrazinamide | 抗結核病藥  | 肝膽傷害（如急性肝炎、肝衰竭等）；嚴重皮膚不良反應（例如史蒂文生強生氏症候群、毒性表皮壞死溶解症等）          |
| 5  | Diclofenac                          | NSAIDs | 嚴重皮膚不良反應（例如史蒂文生強生氏症候群、毒性表皮壞死溶解症等）；<br>全身性過敏 / 免疫反應（如過敏性休克）  |
| 6  | Lamotrigine                         | 抗癲癇藥   | 嚴重皮膚不良反應（例如史蒂文生強生氏症候群、毒性表皮壞死溶解症等）                           |
| 7  | Co-trimoxazole                      | 抗生素    | 嚴重皮膚不良反應（例如史蒂文生強生氏症候群、毒性表皮壞死溶解症等）                           |
| 8  | Mefenamic acid                      | NSAIDs | 嚴重皮膚不良反應（例如史蒂文生強生氏症候群、毒性表皮壞死溶解症等）                           |
| 9  | Ibuprofen                           | NSAIDs | 嚴重皮膚不良反應（例如史蒂文生強生氏症候群、毒性表皮壞死溶解症等）                           |
| 10 | Cefazolin                           | 抗生素    | 嚴重皮膚不良反應（例如史蒂文生強生氏症候群、毒性表皮壞死溶解症等）；<br>全身性過敏 / 免疫反應（如過敏性休克等） |

# 降尿酸藥物致命過敏逐年增加

臺灣健保資料庫研究顯示，國人使用降尿酸藥物allopurinol導致致命過敏反應逐年增加，女性、高齡、腎臟、心血管疾病、起始劑量超過100 mg，都是與過敏反應有關的危險因子





# 臺灣研究：降尿酸藥物allopurinol 造成的致命過敏

- ❖ 2015年8月5日 [臨床藥學] 臺灣研究：降尿酸藥物allopurinol造成的致命過敏逐年增加，腎臟、心血管疾病病人要注意!!
- ❖ 根據臺灣研究者使用**健保資料庫**進行的分析顯示，最常被用來治療高尿酸血症 (hyperuricemia) 或痛風 (gout) 的降尿酸藥物allopurinol，造成的**致命過敏**逐年增加!!  
眾所皆知，allopurinol最討厭的副作用就是皮膚反應，甚至導致**史蒂芬斯-強森症候群** (Stevens-Johnson syndrome) 或其他可能致命的嚴重皮膚反應。根據發表在JAMA Intern Med上的觀察性研究結果



# 臺灣研究：降尿酸藥物allopurinol 造成的致命過敏

- ❖ (1) 在臺灣，使用allopurinol導致嚴重皮膚副作用的發生率 (incidence)逐年攀升
- (2) 女性、高齡、腎臟、心血管疾病、起始劑量超過100 mg，都是與過敏反應有關的危險因子
- (3) 腎臟、心血管疾病病人使用allopurinol，一旦發生過敏反應，死亡率顯著增加
- ❖ Q 為什麼腎臟疾病增加過敏反應風險？  
A 腎臟疾病病人排除 allopurinol 代謝物 **oxypurinol** 的能力下降，過去已經證實可能增加過敏反應風險。
- ❖ Q 該怎麼避免使用allopurinol造成的過敏反應？  
A 方法一 請自費進行基因檢測 (**HLA B\*5801**) 方法二 如果不符合健保規範，請自費換另一種降尿酸藥物 febuxostat (一天約30元)



# Hyperuricemia Drug Dosing in CKD4

## ❖ Allopurinol

- CrCl 10-20 mL/minute: 200 mg/day
- CrCl 3-10 mL/minute:  $\leq 100$  mg/day
- CrCl  $< 3$  mL/minute: 100 mg/dose at extended intervals

## ❖ Febuxostat

- ❖ Mild-to-moderate impairment (CrCl 30-89 mL/minute): No adjustment needed
- ❖ Severe impairment (CrCl  $< 30$  mL/minute): Insufficient data; use caution (use not recommended in the Canadian labeling)
- ❖ Dialysis: Not studied (use not recommended in the Canadian labeling)
- ❖ Dosing: Hepatic Impairment
- ❖ Mild-to-moderate impairment (Child-Pugh class A or B): No adjustment needed
- ❖ Severe impairment (Child-Pugh class C): Not studied; use caution (use not recommended in the Canadian labeling)



# 腎毒性藥物

- ❖ **Direct tubular injury (直接腎小管損傷)**  
Aminoglycosides, amphotericin B, radiocontrast agents
- ❖ **Alteration of RBF (腎臟血流改變)**  
NSAIDs, ACEIs/ARBs, cyclosporin, tacrolimus
- ❖ **Intratubular obstruction (腎小管阻塞)**  
Acyclovir, sulfonamides
- ❖ **Allergic interstitial nephritis (過敏性間質性腎炎)**  
NSAIDs, penicillins, cephalosporins, sulfonamides
- ❖ **Rapid progression interstitial fibrosis (快速進行性間質性腎炎)**    **Chinese herbal drugs**



# 藥物造成之腎疾病之臨床表現

## ❖ 常見之現象

- 腎絲球過濾率下降導致Scr及BUN的上昇是最常見的

## ❖ 徵候

- 疲累，沒有食慾，嘔吐，呼吸困難，水腫

# 進行性腎衰竭治療策略：飲食策略

| 腎臟疾病分期                                                         | 熱量需求(kcal)                                                | 蛋白質(g)  | 鈉(g)   | 其他限制   |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------|--------|--------|
| Stage1：腎功能正常微量蛋白尿<br>GFR： $\geq 90$ ml/min/1.73 m <sup>2</sup> | $<60$ 歲，<br>35kcal/kg<br><br>$\geq 60$ 歲，<br>30-35kcal/kg |         |        |        |
| Stage2：輕度慢性腎衰竭 GFR：<br>60-89 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>        |                                                           | 0.8     | $<2.3$ |        |
| Stage 3：中度慢性腎衰竭 GFR：<br>30-59 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>       |                                                           | 0.6-0.8 | $<2.3$ | 磷<br>鉀 |
| Stage4：重度慢性腎衰竭 GFR：<br>15-29 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>        |                                                           | 0.6-0.8 | $<2.3$ |        |
| Stage5：末期腎臟病變<br>GFR： $<15$ ml/min/1.73 m <sup>2</sup>         |                                                           | 0.6-0.8 | $<2.3$ |        |
| 血液透析                                                           |                                                           | 1.2     | 2-3    |        |
| 腹膜透析                                                           |                                                           | 1.2-1.3 |        |        |

出現Nephrotic range proteinuria時 0.6 g/kg + protein loss (g/day)



| 檢驗名稱       | 結果值  | 參考值          | 單位                  |
|------------|------|--------------|---------------------|
| MCV        | 86.4 | 79.0 - 100.0 | fL                  |
| MCH        | 30.8 | 25.4 - 34.6  | pg                  |
| MCHC       | 35.6 | 30.0 - 37.0  | g/dL                |
| RBC        | 4.87 | 4.60 - 6.00  | 10 <sup>6</sup> /uL |
| WBC        | 5.80 | 4.50 - 11.00 | 10 <sup>3</sup> /uL |
| Hb         | 15.0 | 13.5 - 18.0  | g/dL                |
| HCT        | 42.1 | 40.0 - 54.0  | %                   |
| PLT        | 159  | 150 - 400    | 10 <sup>3</sup> /uL |
| Neutrophil | 69.4 | 40.0 - 74.0  | %                   |
| Lymphocyte | 21.0 | 19.0 - 48.0  | %                   |
| Monocyte   | 6.9  | 3.4 - 9.0    | %                   |
| Basophil   | 0.3  | 0.0 - 1.5    | %                   |
| Eosinophil | 2.4  | 0.0 - 7.0    | %                   |
| IG%        | 0.0  | 0.0 - 0.6    | %                   |

| 檢驗名稱  | 結果值 | 參考值       | 單位 | 收件日期      |
|-------|-----|-----------|----|-----------|
| HbA1c | 5.8 | 4.0 - 5.7 | %  | 2015/07/0 |
| HbA1c | 6.4 | 4.0 - 5.7 | %  | 2014/11/0 |
| HbA1c | 6.5 | 4.0 - 5.7 | %  | 2014/08/0 |



# 腎性骨病變

- ❖ CKD 會合併許多骨頭的病變，一般統稱為「腎性骨病變」。
- ❖ 一般建議使用 iPTH 來評估副甲狀腺的功能。
  - 當 iPTH 大於三倍正常值時必須懷疑副甲狀腺亢進
  - 當 iPTH 值偏低時，就必須考慮低週轉率的骨病變。



# 腎性骨病變的治療

- ❖ CKD 患者應該定期檢查血清鈣、磷值和 iPTH 值。
- ❖ 腎骨病變的治療，必須同時控制副甲狀腺素、血鈣值與血磷值。
- ❖ 鈣磷乘積值越高，心臟血管死亡率就越高。鈣磷乘積值應該維持在 55 以下。
- ❖ 控制血磷值的方法包括：限磷飲食，含鈣的磷結合劑(如：碳酸鈣和醋酸鈣)、含鋁的磷結合劑(如：鋁氫氧化物)、不含鋁也不含鈣的磷結合劑(如：磷能解和福斯利諾)。

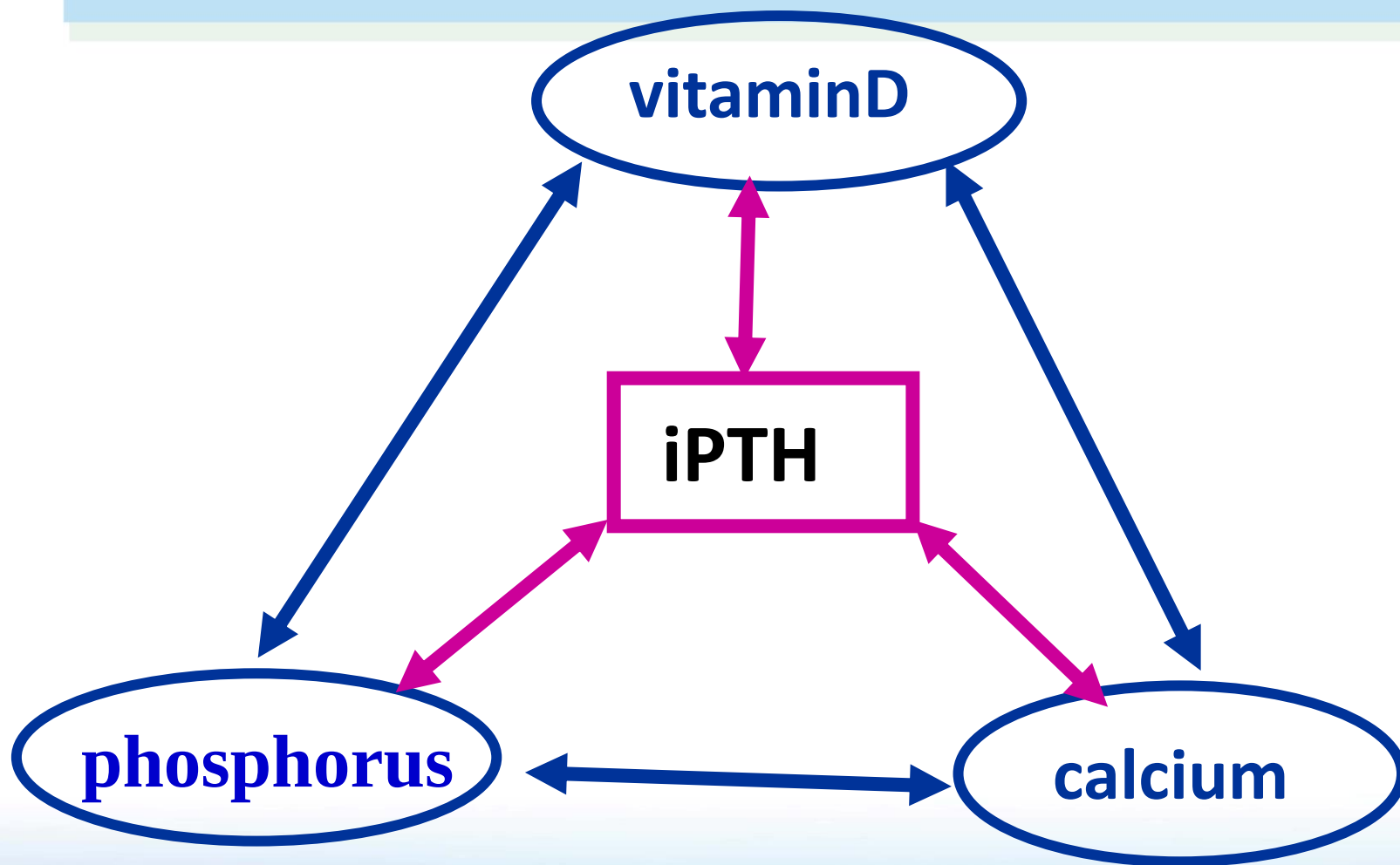


# 腎性骨病變的治療

- ❖ iPTH 值大於 300 pg/mL 時，就應該使用口服或注射之維他命 D 的衍生物來治療。
- ❖ 當 iPTH 值持續大於 800 pg/ml，使用內科方法治療失敗時，就可以考慮考慮局部副甲狀腺酒精注射治療或手術切除副甲狀腺。
- ❖ 低週轉率骨病變有越來越多的傾向，建議每年應定期追蹤血鋁濃度。

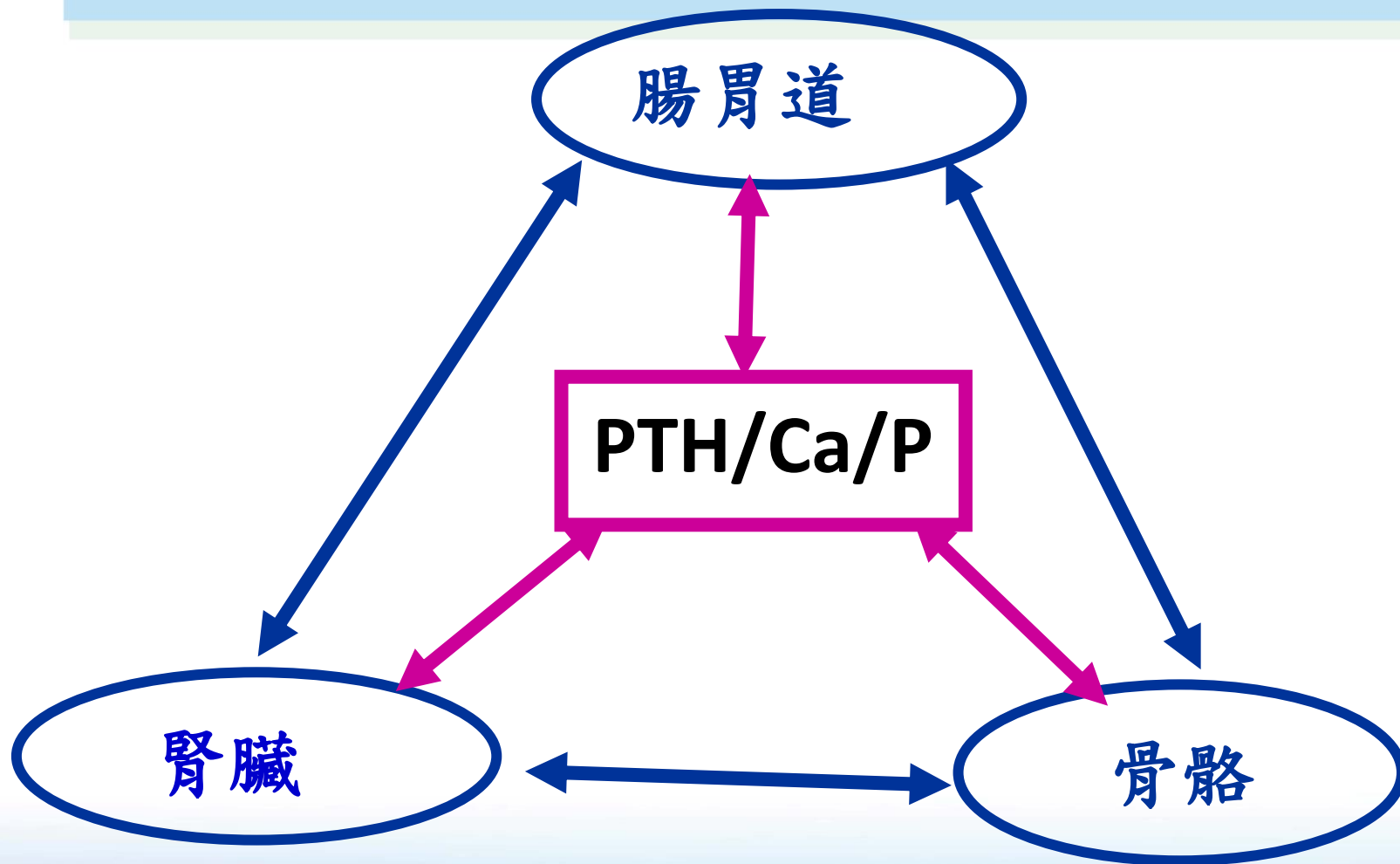


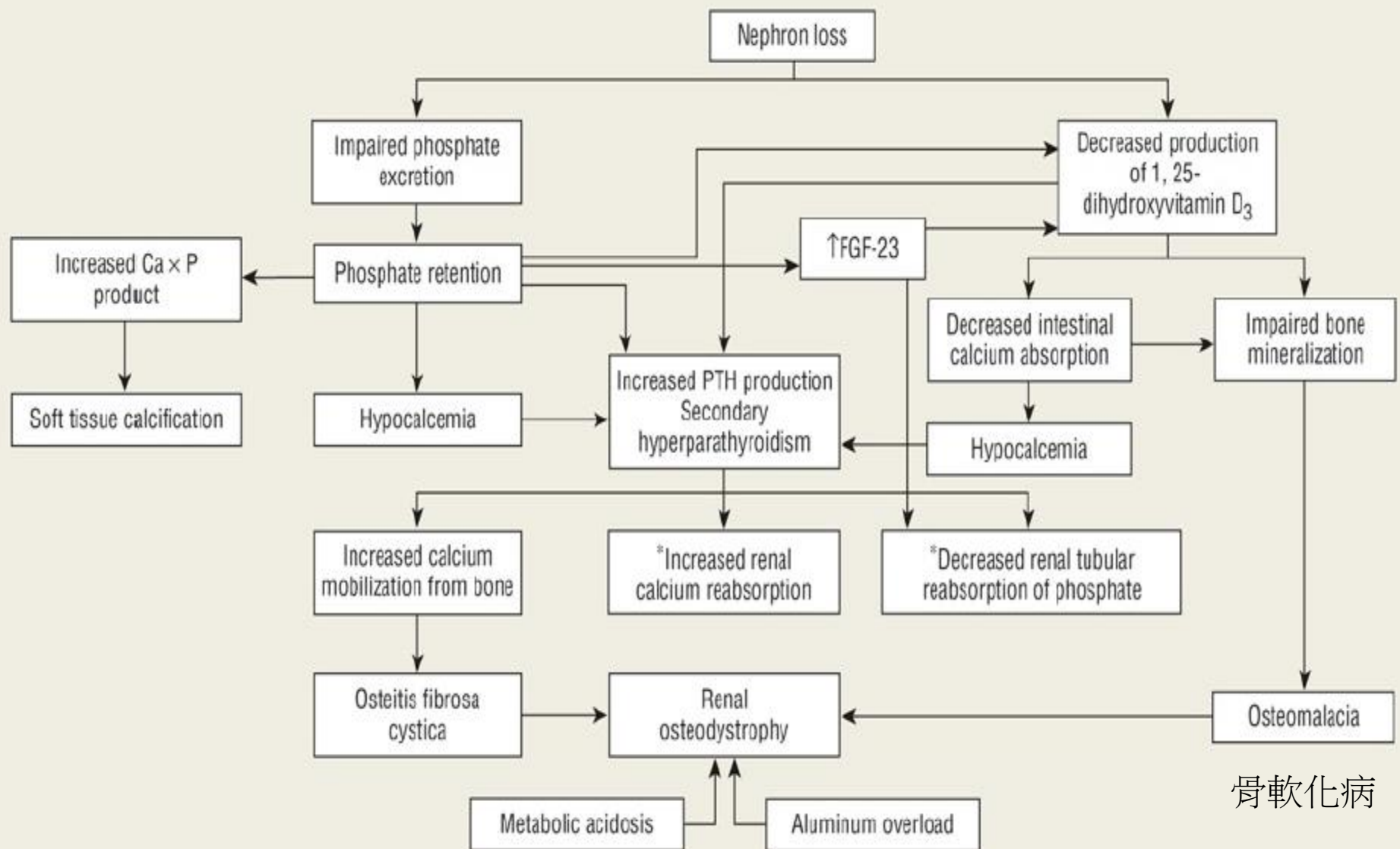
# CKD 鈣磷的平衡





# CKD 鈣磷的平衡





Source: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM: *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 8th Edition: [www.accesspharmacy.com](http://www.accesspharmacy.com)

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Pathogenesis of CKD-MBD and renal osteodystrophy. (\*These adaptations are lost as kidney disease progresses.)



## 關節及關節周邊軟組織鈣化沉積



血管鈣化引起皮膚潰瘍及壞死



# 慢性腎臟病病人次發性副甲狀腺亢進的治療

❖ **治療目標：** 根據 NKF-K/DOQI 指引及 **K/DIGO** 之規範

當  $GFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$  ➡ 定期測 iPTH 與血中鈣磷濃度。

| CKD 分級 | eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> ) | iPTH* 濃度 (pg/mL) | 測量 iPTH 頻率 | 鈣離子濃度 (mg/dL) | 磷離子濃度 (mg/dL) | 鈣磷乘積 (mg <sup>2</sup> /dL <sup>2</sup> ) | 測量鈣磷頻率  |
|--------|-----------------------------------|------------------|------------|---------------|---------------|------------------------------------------|---------|
| 3      | 30-59                             | 35-70            | 看趨勢        | 正常範圍          |               | < 55                                     | 每6-12個月 |
| 4      | 15-29                             | 70-110           | 每6-12個月    | 8.4-10.6      | 2.7-4.6       | < 55                                     | 每3-6個月  |
| 5      | <15 or dialysis                   | 150-300          | 每1-3個月     | 8.4 -9.5      | 3.5-5.5       | < 55                                     | 每1-3個月  |

\* iPTH正常值為 12-72 pg/mL

| 檢驗名稱 | 結果值   | 參考值         | 單位    | 收件日期       |
|------|-------|-------------|-------|------------|
| IPTH | 326.0 | 10.0 - 69.0 | pg/ml | 2015/10/06 |



# 慢性腎臟病病人次發性副甲狀腺亢進的治療

## ❖ 治療方法：

### ● 針對高血磷的治療：

- 限磷飲食
- 加強透析治療
- 磷結合劑

### ● 針對副甲狀腺功能做調整

- 補充維生素D或活性維生素D
- 擬鈣素
- 副甲狀腺切除或酒精注射



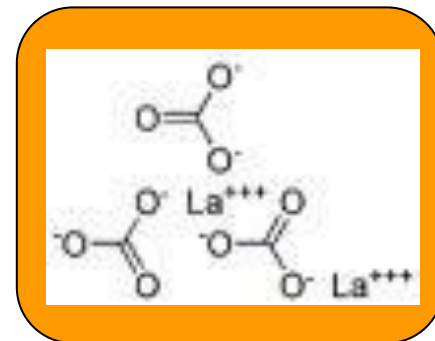
# 限磷飲食

- ❖ 減少不必要的含磷飲食。控制每日磷的攝取在 **800 – 1000毫克** 之間。
  - 尚未接受透析的病患：限制蛋白質的攝取可減少磷的攝取及減緩腎功能惡化的速度。
  - 接受透析的病患：攝取高品質的蛋白質及使用磷結合劑。
- ❖ 從實施限磷飲食起，應**每月**監測血磷濃度



# 福斯利諾 (Fosrenol<sup>®</sup>, Lanthanum carbonate)

❖ 鐳是一種稀土族的元素，在人體內很難被吸收(<0.01%)，且大部份的鐳是經由肝膽系統排出體外，排泄不經腎臟。

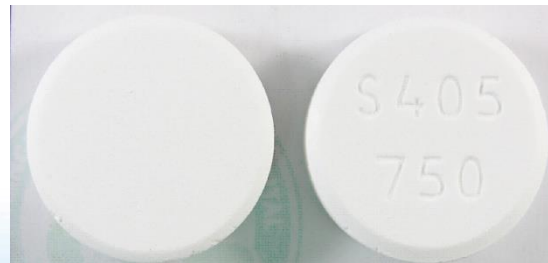


❖ 鐳可以在適當的 pH 內和磷酸根鍵結形成非水溶性的化合物，pH 在 3-7 時，鐳的磷結合能力相當於鋁，在動物研究中，鐳碳酸鹽的磷結合能力相當於鋁，比碳酸鈣或磷能解高。



# 福斯利諾 (Fosrenol<sup>®</sup>, Lanthanum carbonate)

- ❖ **用法用量**：起始劑量為**750-1500 mg**。平均每日使用劑量為**1500-3000 mg**，**嚼碎後與食物併服**。每**2-3週**依[血磷]調整劑量。
- ❖ **不良反應**：腸胃不適、噁心、嘔吐、腹瀉、頭痛等。



250, 500, 750, 1000 mg

Fosrenol<sup>®</sup>, 藥品仿單



# 慢性腎臟病病人次發性副甲狀腺亢進的治療

## ❖ 治療方法：

### ● 針對高血磷的治療：

- 限磷飲食
- 加強透析治療
- 磷結合劑

### ● 針對副甲狀腺功能做調整

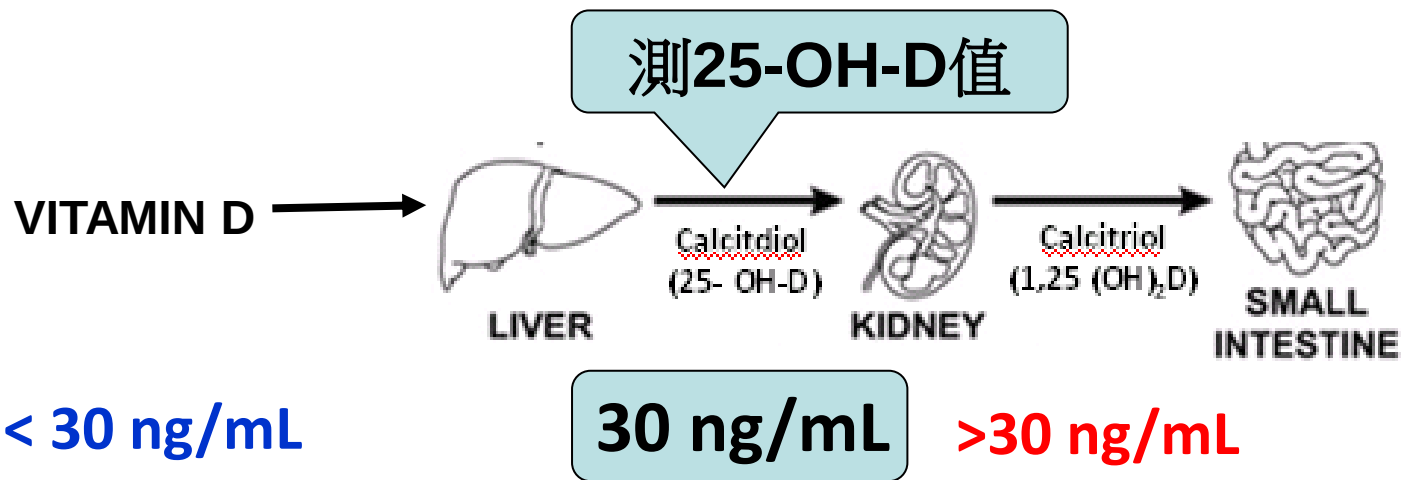
- 補充維生素D或活性維生素D
- 擬鈣素
- 副甲狀腺切除或酒精注射

若病人持續嚴重副甲狀腺亢進( $iPTH > 800 \text{ pg/mL}$ )，或合併有高血鈣、高血磷及肌病變等。



## 慢性腎臟病第三、四期病患維生素D的補充

❖ 慢性腎臟病第三、四期病患其在嘗試血磷控制後，iPTH仍大於目標值時：



補充維生素D

維生素D2 (Ergocaliciferol)

補充活性維生素D



# 維生素D的品項

| 商品名  | U-CA SOFT CAP 0.25 MCG                                                                                                                                                                                    | Calcijex 1mcg/ml inj                                                                                                                                              |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |                                                                                                                          |                                                                                |
| 中文名  | 活維D軟膠囊 0.25 微克<br>(活性維生素D 3)                                                                                                                                                                              | 鈣賜吉注射                                                                                                                                                             |
| 學名   | Calcitriol                                                                                                                                                                                                | Calcitriol                                                                                                                                                        |
| 用法用量 | <p>次發性副甲狀腺亢進：</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● <b>Pre-dialysis</b>：初始劑量為0.25mcg, QD, 可增至0.5 mcg, QD.</li><li>● <b>Dialysis</b>：初始劑量為0.25mcg, QD或QOD, 若效果不好, 可每隔2-4週, 每日劑量增加0.25 mcg.</li></ul> | <p>次發性副甲狀腺亢進：</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● <b>Dialysis</b>：初始劑量為0.5 mcg, TIW, 若效果不好, 可每隔2-4週的間隔增加0.5到1mcg 的量。在調整劑量期間, 血中鈣和磷的濃度至少一星期要測2次。</li></ul> |



# 案例

病歷號: 17XXX05 姓名: 李女士

就診日期: 104/10/13 08:59 科別: 腎臟科

身高: 160 體重: 無法測量 職業: 退休

旅遊史: 無

病史獲取之對象: 本人



# 案例

101-12-11: Severe low back pain

101-12-26: CRF Cr 3.4, BUN 55, Tc/Tg 216/113, Glu 104, UA 5.5, AST 27, Alb 4.2, K 4.0,  
Ca/P 8.8/3.9, Hb/Hct 9/26.9

102-5-27: hb/hct 7.0/20.5, LDL 108, TC/TG 174/91, glu 97, K 4.8,  
UA 5.9, P 4.2, U/R; pro + , ALT 13,

103-6-24: hb/hct 8.1/23.8, BUn/Cr 71/4.6, Ca/P 8.3/4.3, K 4.6

103-7-14: Hb/Hct 8.5/26, BUn/Cr 73/5.3

104-4-14: Hb/Hct 6.8/20, LDL 101, TC/Tg 157/73, BUN/cr 88/6.0, UA 6.3,  
Ca/P 8.1/5.3, AST/ALT 14/11, Alb 4.0, K 4.6

104-5-12: Hb/Hct 6.8/20.5, BUn/Cr 87/6.6, Ca/P 8.4/4.3, Na/K 152/5.1

104-10-14: the patient was admitted to our Neph ward due to eSRd in uremic stage .

UGI PES was done on Sep 8 in TSGH which revealed peptic ulcer

其他治療方式及治療效果:加強衛教 避免跌倒 飲食衛教



# 案例

|            | RBC                            | Hb               | HCT         |
|------------|--------------------------------|------------------|-------------|
|            | 3.90 - 5.50 $10^6/\mu\text{L}$ | 12.0 - 16.0 g/dL | 38.0 - 47.0 |
| 2015/10/05 | 3.02                           | 9.3              | 27.7        |
| 2015/10/03 | 3.44                           | 10.6             | 31.3        |
| 2015/09/30 | 2.49                           | 7.8              | 22.5        |
| 2015/09/29 | 1.89                           | 5.9              | 16.6        |
| 2015/09/28 | 1.56                           | 4.8              | 13.9        |
| 2015/05/04 | 2.18                           | 6.8              | 20.5        |
| 2015/03/17 | 2.15                           | 6.8              | 20.0        |
| 2014/07/14 | 2.68                           | 8.5              | 26.0        |
| 2014/06/16 | 2.50                           | 8.1              | 23.8        |
| 2014/05/20 | 2.19                           | 7.0              | 20.5        |
| 2013/07/30 | 2.70                           | 8.8              | 25.9        |
| 2013/04/27 | 3.03                           | 9.4              | 27.8        |
| 2013/02/04 | 3.14                           | 10.0             | 29.7        |



# 案例

ICD\_9: 585 診斷名稱: 慢性腎衰竭

處方

用法 頻率 次劑量 天數 總量

BUN, BLOOD UREA NITROGEN

CA (CALCIUM)

P (PHOSPHORAS)

CREATININE(B) CRTN

NA (SODIUM)

K (POTASSIUM)

CBC-I(WITHOUT D/C)-LAB

OUT PT DIAGNOSTIC FEE(UNDER)

APROVEL FC TAB 300 MG

PO QD 1 28 28

NESP INJ 20 MCG/0.5 ML

SC QW 20 28 80

NEXIUM TAB 40 MG

PO QDAC 1 28 28

其他治療方式及治療效果:加強衛教 避免跌倒 飲食衛教



# 腎性貧血

## ❖ 腎性貧血的成因

- 超過五成以上的第四級 CKD 患者和高達八成剛開始接受透析治療的患者，合併有腎性貧血。
- 糖尿病腎病變的患者比一般 CKD 患者更早且更常發生貧血。
- 腎性貧血最主要的成因是紅血球生成素（erythropoietin, EPO）產量減少。



# 腎性貧血的症狀與診斷

- ❖ 慢性腎臟病患者發生貧血時，檢查的項目除了一般血液常規之外，還應該包括網狀紅血球數量、體內鐵質的含量及糞便的潛血反應。
- ❖ 診斷鐵質缺乏常用的指標有：血清鐵、總鐵結合力、運鐵蛋白飽和度、和血清儲鐵蛋白。



# 腎性貧血的治療

- ❖ CKD 患者發生貧血時，不能只是想到紅血球生成素，應該先仔細鑑別診斷貧血的原因。
- ❖ 治療 CKD 患者貧血的目標是血比容 33%~36%；治療的方法包括：注射合成紅血球生成素、補充鐵劑和輸血等。
- ❖ Normochromic normocytic anemia principally develops from decreased renal synthesis of erythropoietin



# Oral Iron Agents

|                                | <b>Foliomin FC TAB<br/>50mg</b>                                                   | <b>Ferrum Hausmann<br/>chewable tab</b>                                             |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|                                |  |  |
| <b>Component</b>               | <b>Sodium ferrous citrate<br/>470.9 mg</b>                                        | <b>Ferric-hydroxide-<br/>polymaltose complex</b>                                    |
| <b>Elemental<br/>iron (Fe)</b> | <b>50 mg</b>                                                                      | <b>100 mg</b>                                                                       |

1. Given between meals, if tolerated. 2 Avoid antacid.

|                | Short-acting                                                                                                                       |                                                                                    | Long-acting                                                                                                                                                  |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Component      | Epoetin alfa                                                                                                                       | Epoetin beta                                                                       | Darbepoetin alfa                                                                                                                                             |
| Brand name     | EPREX 1000U<br>2000U                                                                                                               | Recormon 2000U                                                                     | ARANESP 25MCG/ML 1ML<br>60MCG/ML 1ML                                                                                                                         |
|                |                                                   |  |                                                                           |
| $T_{1/2}$ (hr) | IV: 4; SC: 24                                                                                                                      | IV: 4-12; SC: 13-28                                                                | IV: 25.3; SC: 48.8                                                                                                                                           |
| Administration | IV, SC                                                                                                                             | IV, SC                                                                             | IV, SC                                                                                                                                                       |
| Adult Dosing   | ❖ <b>HD-CKD:</b> 50-100 U/kg IV or SC<br>TIW<br>❖ <b>ND-CKD:</b> SC, 10,000U QW; 20,000U<br>QOW                                    |                                                                                    | ❖ Anemia with CKD: 0.45 mcg/kg<br>as a single IV/SC inj every week                                                                                           |
| AEs            | BP↑, Thrombosis of vascular access sites. Flu-like symptoms, Bone pain&chills after inj. Seizures. Skin reactions, palpebral edema |                                                                                    | v <b>Common</b> : diarrhea, headache, hypertension/hypotension, infection, myalgia<br>v <b>Serious</b> : arrhythmia, CHF, sepsis, vascular access thrombosis |



**表1** 依據原先使用它種ESA的劑量，換算成Mircera起始劑量之方式

| 原先的<br>Epoetin alfa 或 beta<br>每週劑量<br>(單位/週) | 原先的<br>Darbepoetin alfa<br>每週劑量<br>(微公克/週) | Mircera劑量       |                    |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------|--------------------|
|                                              |                                            | 每月一次<br>(微公克/月) | 每兩週一次<br>(微公克/每兩週) |
| < 4000                                       | < 20                                       | 80              | 40                 |
| 4000 - < 8000                                | 20 - < 40                                  | 120             | 60                 |
| 8000 - 16000                                 | 40 - 80                                    | 200             | 100                |
| > 16000                                      | > 80                                       | 360             | 180                |



感謝大家的聆聽



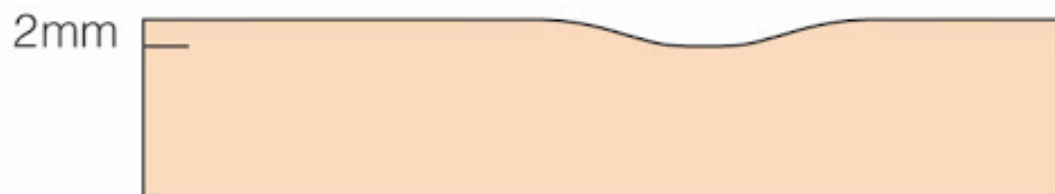
## 凹陷性水腫分級(grading pitting edema)

「+」：用拇指加壓只顯出很淺的凹陷，很快即可恢復原狀。2mm

「++」：用拇指加壓顯出較深的凹陷，需經較長時間才可恢復。4mm

「+++」：在身體較低部位出現可壓凹陷之水腫，通常腫脹的肢體其周徑是正常時的1.5倍。6mm

「++++」：全身均出現很嚴重凹陷之水腫，同時合併腹水。8mm



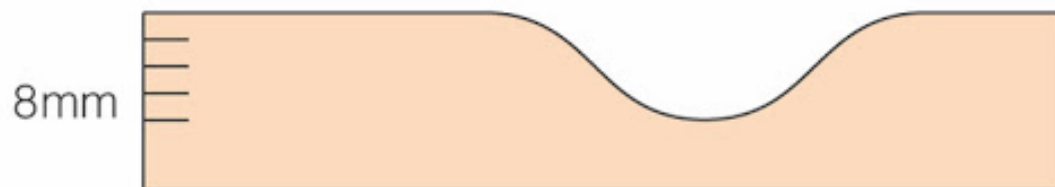
1+



2+



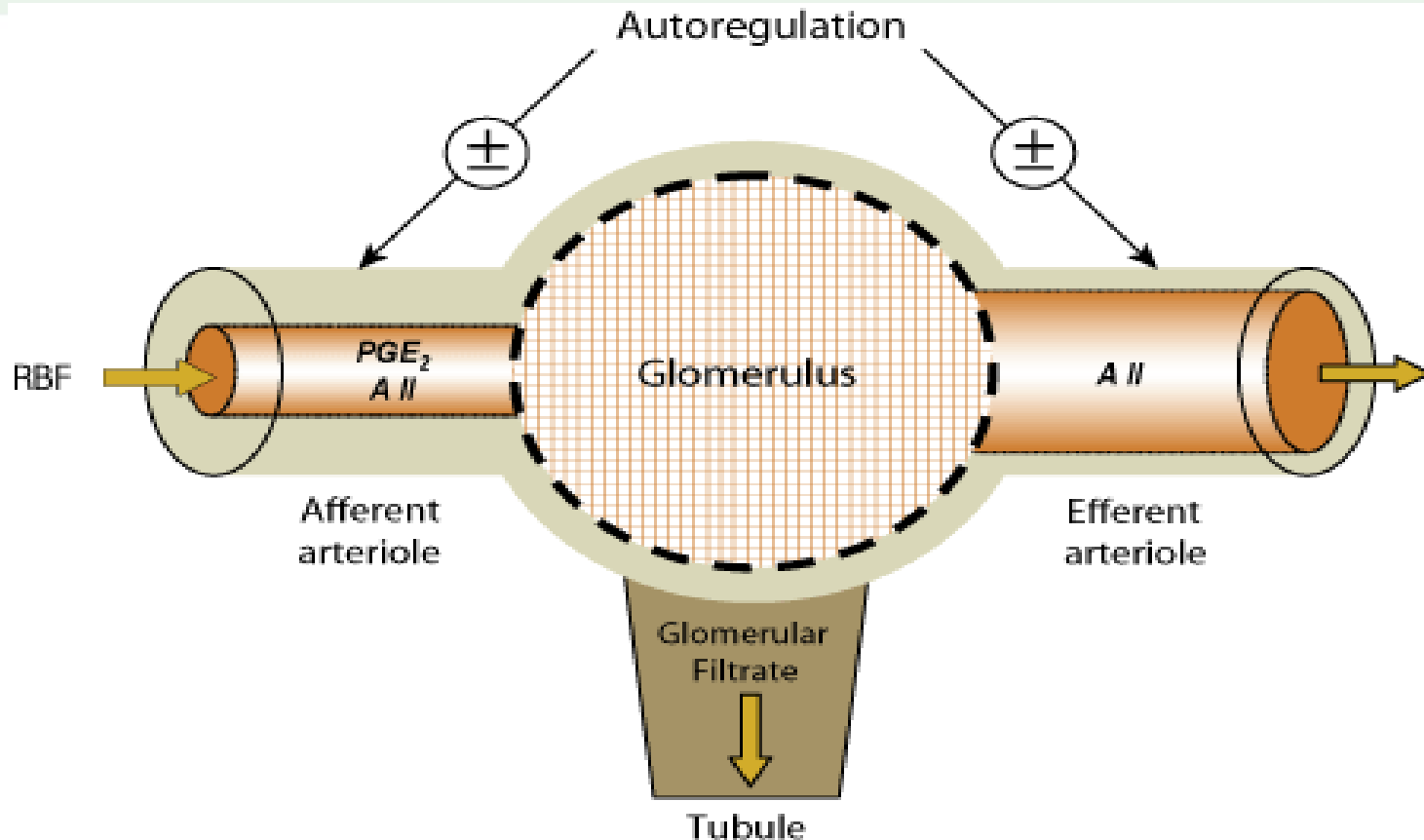
3+



4+



# 血液動力學調控



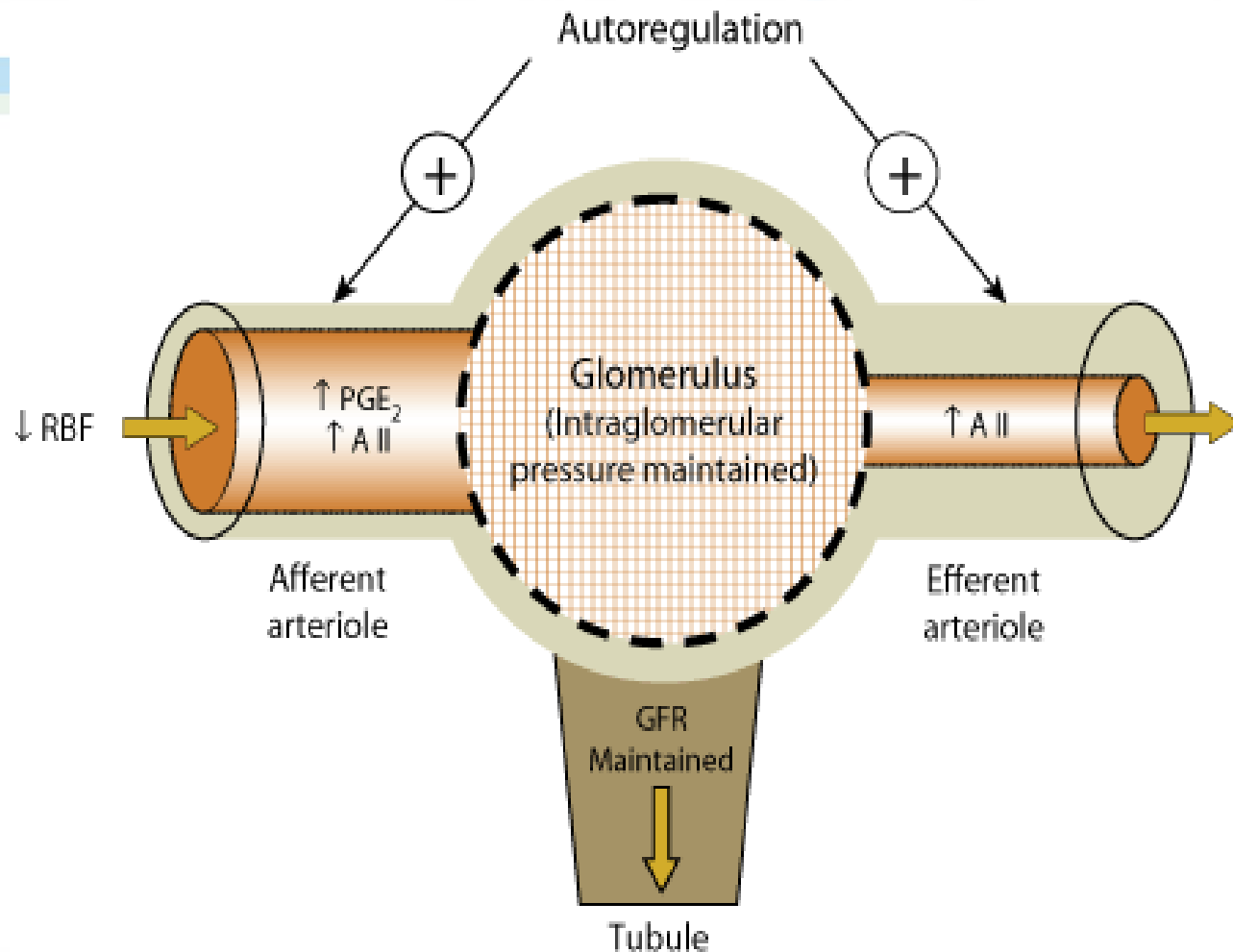
DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM: *Pharmacotherapy: A pathophysiologic Approach*, 7th Edition: [Http://www.accesspharmacy.com](http://www.accesspharmacy.com)

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Normal glomerular autoregulation serves to maintain intraglomerular capillary hydrostatic pressure, glomerular filtration rate (GFR), and, ultimately, urine output. ( $AII$ , angiotensin II;  $PGE_2$ , prostaglandin E<sub>2</sub>; RBF, renal blood flow)



# 血液動力學調控

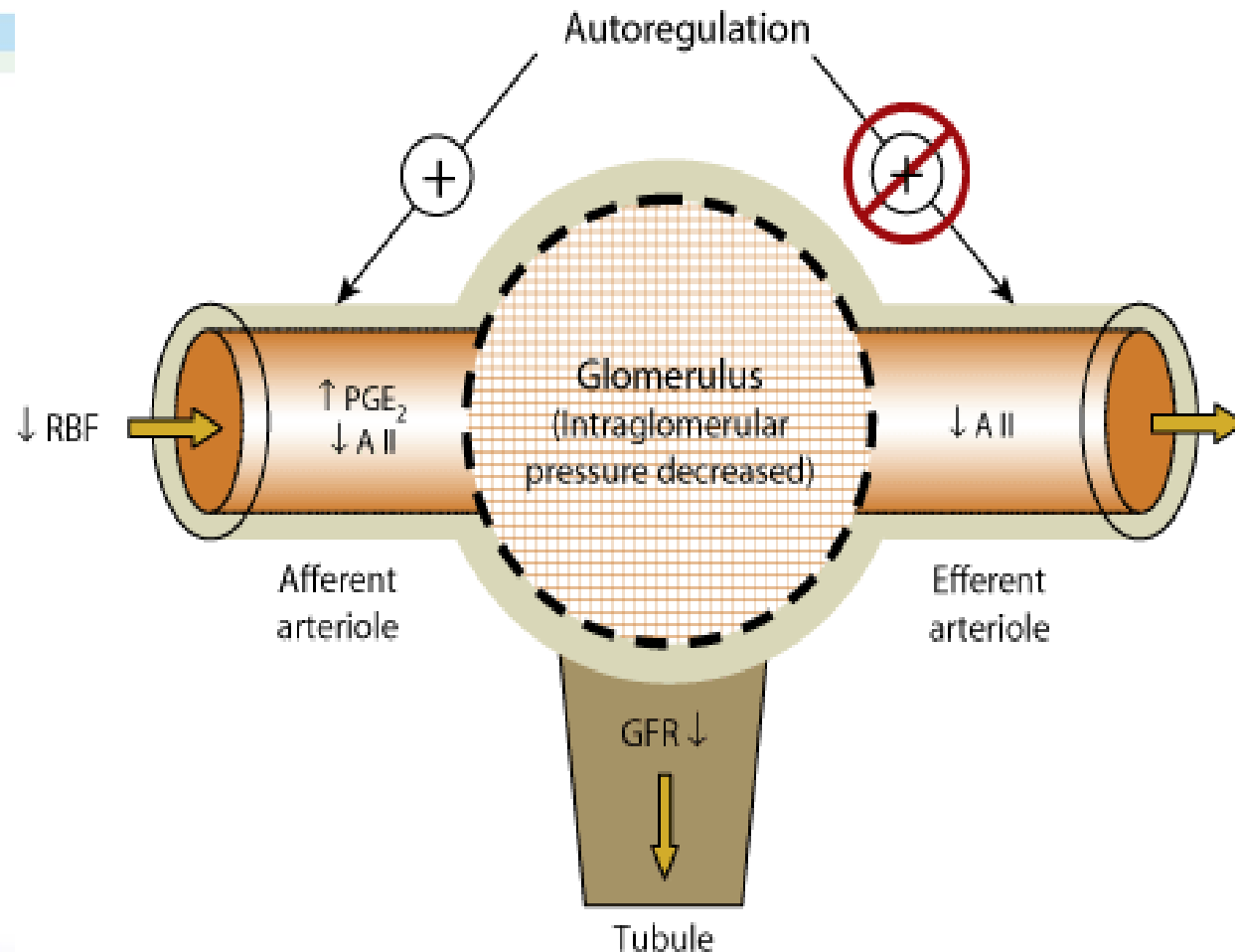


DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM: *Pharmacotherapy: A pathophysiologic Approach*, 7th Edition: [Http://www.accesspharmacy.com](http://www.accesspharmacy.com)

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.



# 血液動力學調控



DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM: *Pharmacotherapy: A pathophysiologic Approach*, 7th Edition: [Http://www.accesspharmacy.com](http://www.accesspharmacy.com)

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.