



腎功能不全病人合併三高之臨床用藥討論與處方研讀



高雄長庚紀念醫院 藥劑部

臨床藥師 潘承中

2012/04/29

慢性腎臟病的定義

É 傳統的定義標準：

血清肌酸酐

男性 >1.5 mg/dl

女性 >1.3 mg/dl

É 美國國家腎臟基金會慢性腎臟病的定義

1. 腎絲球濾過率(GFR)： > 60 ml/min or + 腎臟實質
傷害微蛋白尿、血尿、影像學證據、病理學證據
2. 腎絲球濾過率(GFR)： < 60 ml/min
3. 大於三個月

慢性腎臟疾病（CKD）

- É 長期的發炎（例如感染、免疫複合體傷害、炎症反應）。
- É 慢性疾病（例如糖尿病、高血壓）的影響。
- É 尿路阻塞遭受破壞，導致其結構或功能產生永久性病變致無法恢復正常。

É ※利用以下公式計算慢性腎臟疾病之分期

$$\text{GFR(腎絲球過濾率)} = \frac{(140 - \text{年齡}) \times \text{體重}}{72 \times \text{肌酸酐}} \quad (\times 0.85 \text{ 女性})$$

住院病人有留 24hr 尿液檢體時，其肌酸酐廓清率公式為

$$\text{肌酸酐廓清率} = \frac{\text{尿液肌酸酐} \times 24 \text{ 小時尿量}}{\text{血中肌酸酐} \times 1440} \quad (\text{ml/min})$$

慢性腎臟疾病分期：

É Stage I：(半年追蹤一次)腎功能正常微量蛋白尿

GFR： ≥ 90 ml/min/1.73 m²

É Stage II：(半年追蹤一次)輕度慢性腎衰竭GFR：

60~89 ml/min/1.73 m²

É Stage III：(三個月追蹤一次)中度慢性腎衰竭GFR：

30~59 ml/min/1.73 m²

É Stage IV：(三個月追蹤一次)重度慢性腎衰竭GFR：

15~29 ml/min/1.73 m²

É Stag V：(二週至四週追蹤一次)末期腎臟病變GFR：

< 15 ml/min/1.73 m²



慢性腎病變惡化的影響因素

É 肥胖：BMI 18.5 ó 24 kg/m²

É 抽煙：

É 糖尿病：HbA1c < 7%

É 高血壓：B.P. < 130/80 mm-Hg

É 藥物：

抗生素(例如：Aminoglycoside, amphotericin B)

NSAIDs，包括 COX-2 inhibitors

ACEI 和 AIIA(ARB)

Cyclosporine 和 Tacrolimus(FK 506)

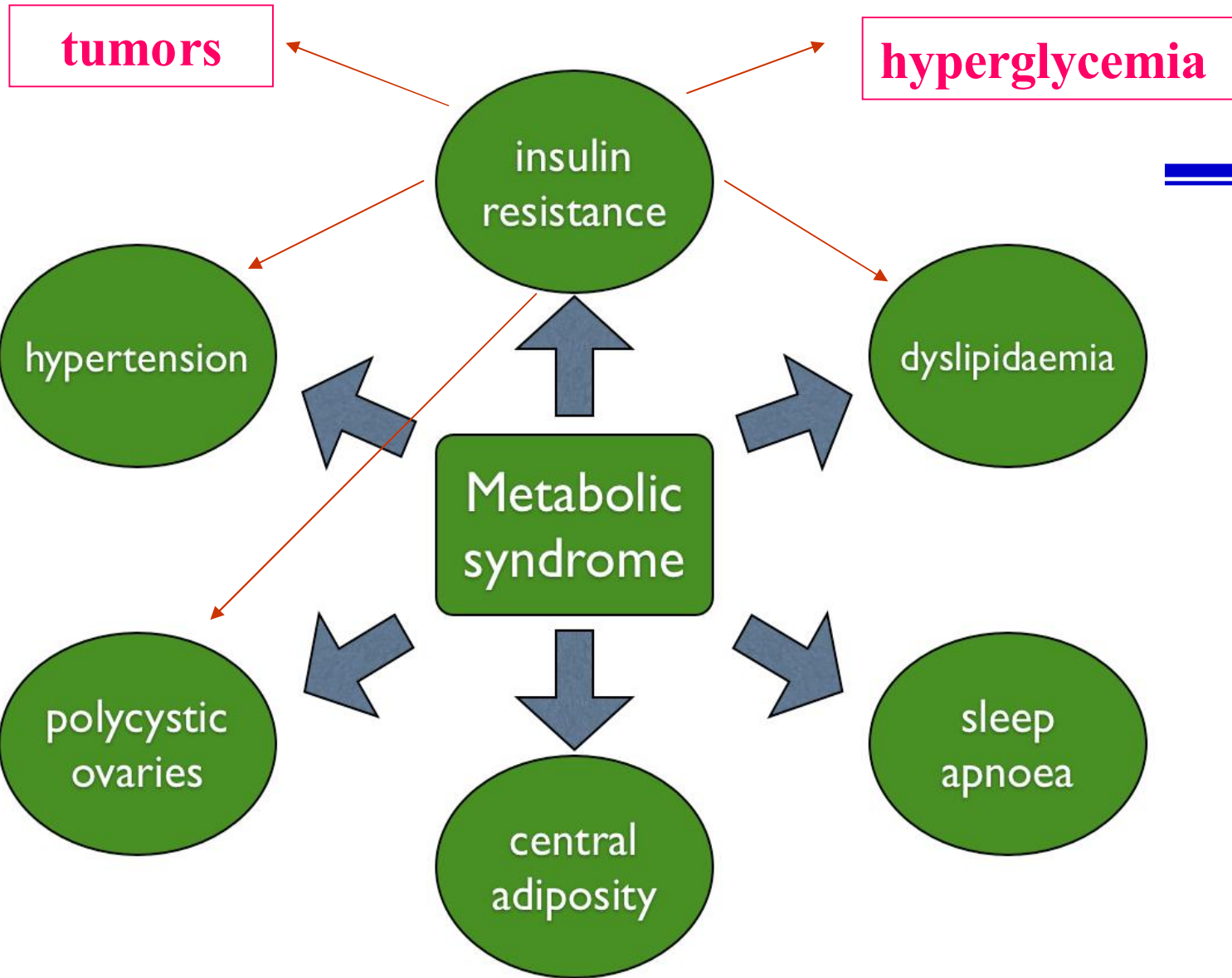
注射顯影劑

代謝症候群如何判定？

代謝症候群診斷準則2007/01/18起，衛生署

危險因子		異常值
腹部肥胖		腰圍：男性 ≥ 90 公分 (35.5吋) 女性 ≥ 80 公分 (31.5吋)
血壓偏高		收縮壓 ≥ 130 (毫米汞柱) 舒張壓 ≥ 85 (毫米汞柱)
空腹血糖偏高		≥ 100 (毫克/100cc)
血脂異常	三酸甘油酯(TG) 偏高	≥ 150 (毫克/100cc)
	高密度酯蛋白膽固醇(HDL) 偏低	男性 < 40 (毫克/100cc) 女性 < 50 (毫克/100cc)

五項危險因子中包含三項或以上者，即可診斷為代謝症候群





高血壓治療的第一線藥物

- É 血管收縮素轉化酵素抑制劑
(angiotension II converting enzyme inhibitor, **ACEI**)
- É 血管收縮素 II 受體抑制劑(angiotensin II receptor blocker, **ARB**)
- É 鈣離子通道阻斷劑(calcium channel blocker, CCB)
Dihydropyridine/non-dihydropyridine (diltiazem, verapamil)
- É 交感神經乙型受體阻斷劑 (β blocker)

- É 利尿劑(diuretics)

糖尿病患者的降血壓藥物

第一線藥物包括：

- É 血管張力素轉化酵素抑制劑(ACEIs)。
- É 血管張力素-II受體阻斷劑(ARBs)。
- É 低劑量thiazide利尿劑及 β 阻斷劑。
- É ACEIs及ARBs可有效預防腎病變的進行。
- É 若血壓控制未達目標，可增加降血壓藥物之劑量或併用另一類的降血壓藥物。
- É B.P. control : 130/80mmHg 以下

常見的ACEI



É 含巰基(-SH)或硫基(-SR)類 -- [Captopril](#) , Alacepril

É 含羧基(-COOH)類 -- [Enalapril](#) , [Lisinopril](#) ,
Perindopril , Ramipril , Quinapril , Delapril ,
Cilazapril , [Benazepril](#)

É Spirapril , Trandolapril , Moexipril , Imidapril

É 含次磷酸基(-POO-)類 -- [Fosinopril](#)

ARB類

É Olmesartan (20mg) Olmetec ® 雅脈

É Losartan(50/100 mg) Cozaar ® 可悅您

É Valsartan(80/160 mg) Diovan ® 得安穩

É Telmisartan (40 mg) Micardis ® 必康平錠

不可嚼碎或磨粉，易潮解，服用前再拆開鋁箔

É Irbesartan (300 mg) Aprovel ® 安普諾維錠

É Candesartan (8 mg) Blopress ® 博脈舒



ACEI / ARB類藥物－降血壓、改善蛋白尿

É ACEI/ARB類--治療心血管疾病(如高血壓、心衰竭..)、糖尿病腎病變(改善蛋白尿)

É 可能副作用：

乾咳(30% / 1-2%)，皮疹、頭痛頭暈，高血鉀症狀(臉、舌、腿、手的感覺異常，麻木、無力，嚴重者可能會有心律不整出現)

É 注意事項：女性需避孕(疑有懷孕應立即與醫師聯絡)，可能導致畸胎，懷孕婦女禁用。

慢性腎病患者使用ACEI/ARB類藥品需注意血鉀及腎功能之監測 (Cr/BUN)

根據美國國家腎臟基金會臨床準則(K/DOQI Guideline)之建議

基礎GFR (mL/min/1.73m ²)	≥ 60	30-59	< 30
基礎血鉀 (mEq/L)	≤ 4.5	4.6-5.0	> 5.0
追蹤間隔	4-12週	2-4週	≤ 2週



關於慢性腎臟病患者使用血管收縮素轉化酵素抑制劑(angiotension concerting enzyme inhibitor, ACEI)與血管收縮素受體拮抗劑(antiangension receptor blocker, ARB)藥物的注意事項，何者為非?

- A. 常見副作用為低血鈉症與腎功能惡化
- B. CKD 病人使用 ACEI 或 ARB 藥物一個月後，肌酸酐由 1.5 mg/dL 爬升到 3.0 mg/dL，此時應該停用藥物兩週再追蹤腎功能(肌酸酐)變化
- C. 體液不足、老年人、多囊腎、使用非類固醇性止痛藥與環孢靈素(cyclosporine)病人特別要注意腎功能惡化的狀況
- D. 當病人血鉀濃度為 6.0 mmol/L，應建議暫停 ACEI 或 ARB 藥物使用並給與鉀離子腸道吸附劑 (如:Kayxalate)治療
- E. ACEI 與 ARB 是目前西藥中證實可以同時降血壓與降蛋白尿的有效藥物，在低劑量的使用時雖不能明顯降低血壓但已有降蛋白尿的效果



美國食品藥物管理局 (FDA) (2012/4/20) 發佈了一則警訊，提醒健康照護人員，將 **Aliskiren** 與常用的降血壓藥物 ACEI 或 ARB 併用列為禁忌症...

É "Concomitant use of aliskiren with ARBs or ACEIs in patients with diabetes is contraindicated because of the risk of renal impairment, hypotension, and hyperkalemia."

"因為可能惡化腎臟功能、造成低血壓與高血鉀，因此，糖尿病病人不建議併用 Aliskiren 與 ACEI 或 ARB 類藥物..."

É "腎功能不全病人 (定義為 GFR 小於 60 ml/min)，應避免併用 **Aliskiren** 與 ACEI 或 ARB 類藥物..."



糖尿病合併異常血脂症之特性

- É 糖尿病合併血脂異常的機會達到50%左右。
- É 一部份是因為高胰島素血症及胰島素抗性。
- É 一部份原因是分解此顆粒的酶(例如脂蛋白脂解酶 lipoprotein lipase，簡稱LPL)的功能，因受胰島素抗性之影響而降低。



糖尿病合併高血脂症之處理

É 美國糖尿病學會處理建議如下：

(一)降低低密度脂蛋白膽固醇濃度(↓ LDL)

第一選擇藥物:HMG CoA reductase inhibitor (又稱statin)

第二選擇: Bile acid binding resin (又稱resin)或fenofibrate

(二)升高高密度脂蛋白膽固醇濃度(↑ HDL)

非藥物治療例如減重、運動、戒菸等；藥物可考慮 nicotinic acid (但要小心使用)或fibrate藥物。

(三)降低三酸甘油酯濃度

首先要控制血糖

藥物可選擇fibric acid衍生物

高劑量之statin藥物也有降三酸甘油酯效果



慢性腎病(CKD)患者其高血脂症及血脂異常的盛行率高

- É 心血管疾病的高危險群，因心血管疾病死亡佔所有透析病患死亡至少百分之四十以上。
- É statins用在腎臟病病患的安全性大致並未和其他非腎臟病病患有明显差異。
- É 使用後對輕中度腎功能異常的病患，一樣可以減少心血管疾病的罹病及死亡。
- É 不過statins的使用對減輕蛋白尿並無明顯有效的作用。

降血脂藥物

- É 1. 膽酸結合樹脂 — cholestyramine (Questran® 貴舒醇)
- É 2. 纖維鹽酸衍生物 — fenofibrate (Lipanthyl® supra 弗尼利寧)、gemfibrozil (Gemnpid® 潔脂)
- É 3. Statin 類 — atorvastatin (Lipitor® 立普妥膜衣錠)、fluvastatin (Lescol® XL 益脂可)、simvastatin (Zocor® 素果膜衣錠)、rosuvastatin (Crestor® 冠脂妥)
- É 4. 膽固醇吸收抑制劑 — ezetimibe (Ezetrol® 怡妥)、
Simvastatin / Ezetimibe (Vytorin® 維妥力)
 - (a) 主要是抑制小腸中膽固醇的吸收，降低膽固醇送到肝臟的量，減少膽固醇的儲存。
 - (b) 口服後很快就會被吸收，不受食物的影響。
 - (c) 配合病人的用藥習慣於固定時間隨餐或空腹服用。



	Atorvastatin	Cerivastatin	Fluvastati n	Lovastatin	Pravastatin	Simvastatin
代表藥物	Lipitor*	Baycol*	Lescol*	Mevacor*	Mevalotin*	Zocor*
特性	親脂性	親脂性	親水性	親脂性	親水性	親脂性
Bioavaila bility	12%	60%	24%	<5%	17%	<5%
半衰期 (hrs)	14	2-3	1.2	2	1-2	1-2
蛋白質結 合率	> 90%	> 99%	98%	> 95%	50%	95%
肝臟代謝	CYP3A4	CYP3A4 CYP2C8	CYP2C9	CYP3A4	Sulfation	CYP3A4
腎臟排出 率	2%	33%	< 6%	10%	20%	13%
起始劑量	10mg hs	0.4mg hs	20mg hs	20mg hs	10mg hs	20mg hs
最大劑量	80mg/day	0.4mg/day	80mg/day	80mg/day	40mg/day	80mg/day



Cytochrome P450 誘導劑及抑制劑

	誘 導 劑	抑 制 劑
CYP3A4	barbiturates, phenytoin, carbamazepine, primidone, phenobarbital, rifampin, griseofulvin, sex steroids, dexamethasone	erythromycin, clarithromycin, cyclosporine, ketoconazole, fluconazole, itraconazole, tricyclic antidepressants, omeprazole, lansoprazole, calcium channel blockers, fluoxetine, fluvoxamine, grapefruit juice, tamoxifen
CYP2C9	barbiturates, phenytoin, carbamazepine, primidone, Phenobarbital, rifampin	amiodarone, fluvoxamine, fluoxetine, azole, isoniazid, metronidazole, ritonavir, ticlopidine, cimetidine (weak), azole antifungals (weak)

Statin 常見副作用

- É 腸胃不適、頭痛、肌肉疼痛和皮疹較為常見。
- É 肝毒性和肌肉毒性卻可能造成嚴重的副作用。
- É 肝功能指數超過正常值 3 倍以上要立刻停藥，調高劑量時 → 追蹤肝功能。
- É 肌肉發炎病變(myopathy)，若有肌肉酸痛或關節酸痛，需做鑑別診斷，**CPK 超過正常上限十倍時需停藥**。



關於 CKD 患者的高脂血症控制，何者為非？

- A. Ezetrol 是二線降血脂藥物，和 statin 藥物併用可以用於難控制的高膽固醇血症(cholesterol > 240 mg/dL)與低密度脂蛋白血症(LDL > 130 mg/dL)
- B. CKD 病人若同時使用 statin 類藥物(如: Lescol XL)和 fibrate 類藥物(如: Lipanthyl)後若有肌肉酸痛或全身無力的症狀，要特別注意橫紋肌溶解症的發生
- C. 隨著病人的腎功能越惡化，病人的血中高密度脂蛋白濃度就越低(HDL < 35 mg/dL)
- D. Statin 藥物的使用有助於預防 CKD 病人心血管併發症的發生，如心肌梗塞與冠狀動脈疾病
- E. 隨著病人的腎功能越惡化，高脂血症的發生越常見，就時序性來說，先發生血中高密度脂蛋白濃度變低(HDL < 35 mg/dL)，後發生高三酸甘油脂血症(TG > 200 mg/dL)

É 糖尿病人口約140萬人，有超過4成合併慢性腎臟病。

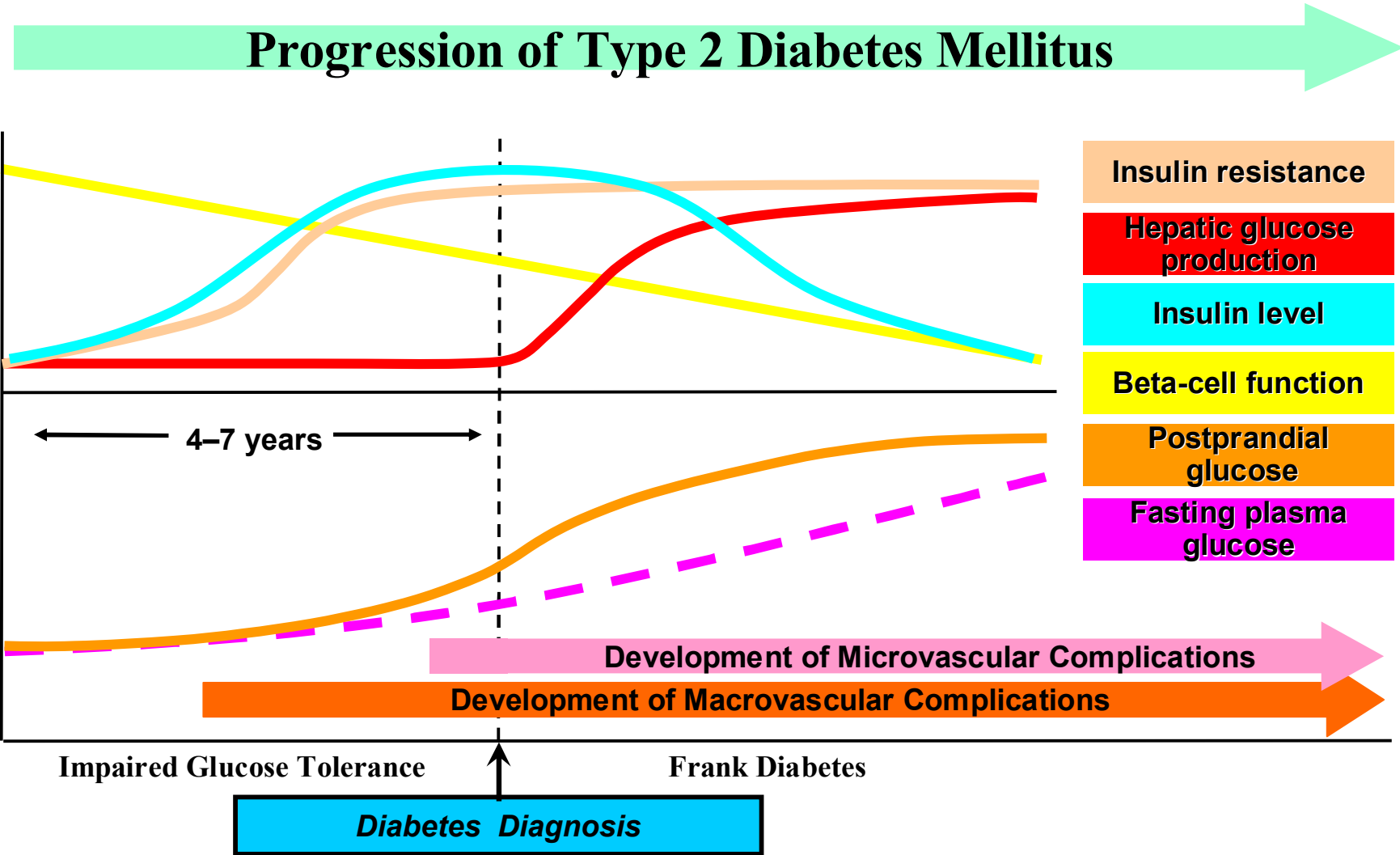
É 中華民國糖尿病衛教學會：

44%糖尿病易引發慢性腎臟病；四分之三患者死於心血管疾病。

主因：長期三高（高血壓、高血糖、高血脂）控制不良導致腎臟功能受損。



Development and Progression of Type 2 Diabetes and Related Complications^a



Reprinted from *Primary Care*, 26, Ramlo-Halsted BA, Edelman SV, The natural history of type 2 diabetes. Implications for clinical practice, 771-789, © 1999, with permission from Elsevier.

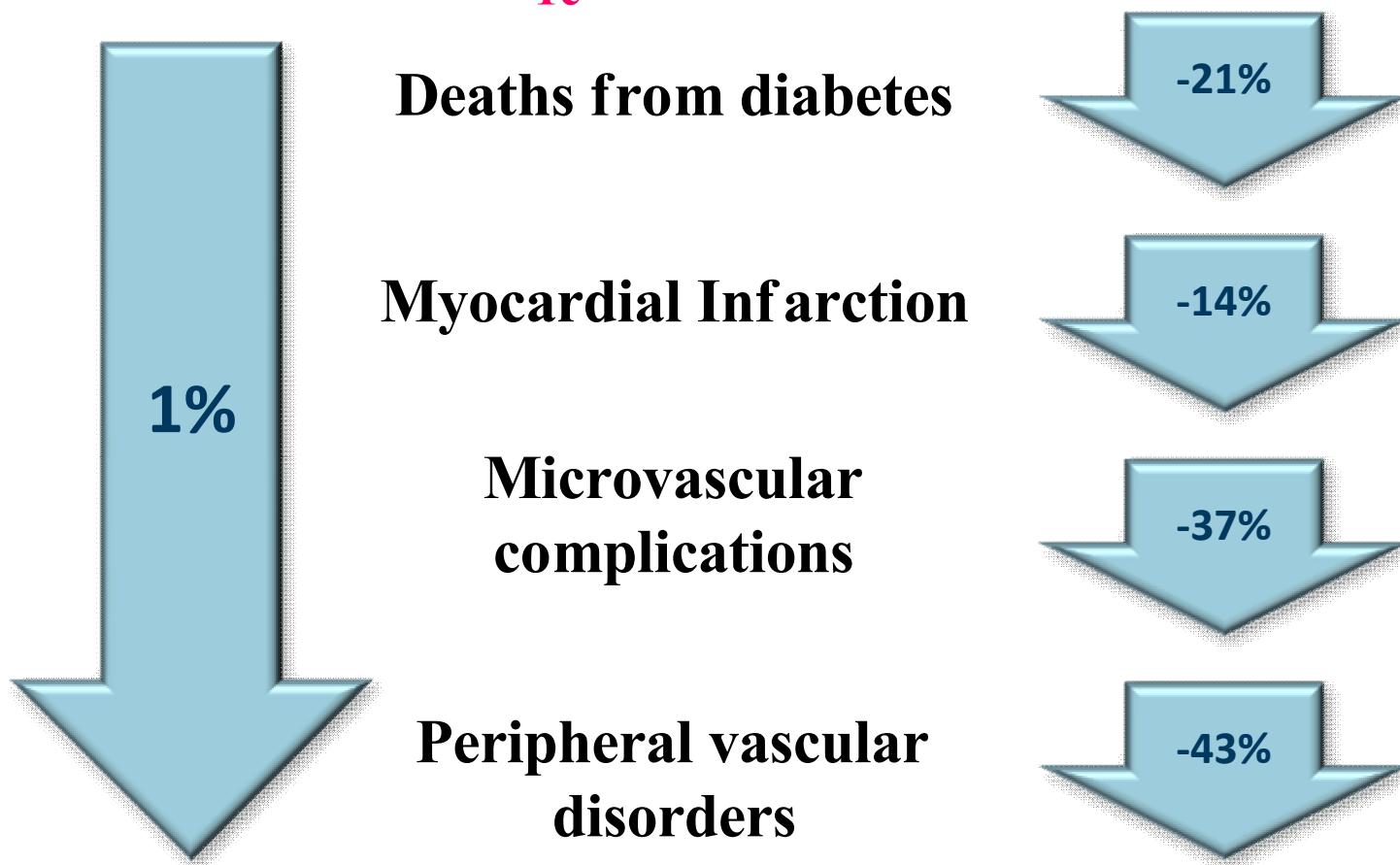
^aConceptual representation.



Lessons from UKPDS: Better control in T2DM means fewer complications

1% reduction in HbA_{1c}

Risk reduction*



*p<0.0001 n=3,642 type 2 diabetes patients

Antidiabetics

Choice of medications

Insulinotropic Substances

Meglitinides

- Repaglinide
- Nateglinide

Pancreas

GLP-1 Analogs

Incretin mimetics

- Exenatide
- Liraglutide

Pancreas

GI-Tract



Brain



DPP-IV-Inhibitors

- Sitagliptin
- Vildagliptin
- Saxagliptin

Pancreas

Sulfonylureas

- Glibenclamide (Glyburide)
- Glimepiride
- Gliclazide

Pancreas

Insulin

Biguanides

- Metformin

Liver



Muscle, Adipose Tissue, Liver

Glitazones

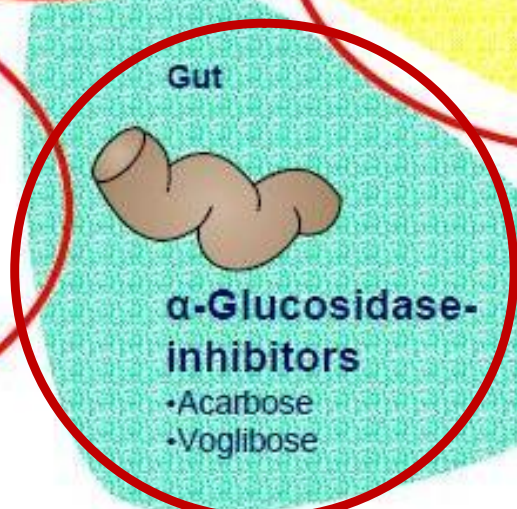
- Pioglitazone
- Rosiglitazone

Gut

α -Glucosidase-inhibitors

- Acarbose
- Voglibose

Non insulinotropic Substances



É 對於 CKD 的病人，早期開始控制飲食中的哪兩種營養素，可以保護腎臟殘餘功能，延緩腎臟衰竭的速度？

- A. 鈉與鉀
- B. 蛋白質與脂肪
- C. 醣類與氨基酸
- D. 鈣與磷
- E. 蛋白質與磷



NOT FOR
PUBLIC RELEASE

É 對於末期腎臟病(CKD 第五期)的病人，下列哪一種飲食選擇最不恰當？

A. 川燙過的竹筍和蘋果

B. 豆漿和瘦豬肉

C. 紫菜湯和楊桃

D. 炒米粉和蓮霧

E. 蚵仔煎和水梨

NOT FOR
PUBLIC RELEASE



Case report 1

黃XX, 67 y/o, male, 60 kg, 種族:台灣, 婚姻:married

This is a 67-year-old male patient with the underlying disease of :

1. Ischemic cardiomyopathy s/p CABG, congestive heart failure GFv IV s/p heart transplantation on 2009/07/02.
2. Chronic renal impairment, stage 3(Cr 1.6 ó 1.8 mg/dl).
3. Descending aorta iatrogenic injury and ascending aortic perforations with recurrences ascending aortic pseudoaneurysm s/p EVAR.
4. Post sternotomy wound infection.
5. Chronic hepatitis B.
6. PTDM, hyperlipidemia



Medication(2011/06/29)

É Spironolactone	0.5#	QD
É Bumetanide	0.5#	QD
É Everolimus	0.75mg/0.75mg(q12h)	
É FK 506	2 mg	Q12H
É Prednisolone	5 mg	QD
É Atorvastatin(10)	1#	QD
É Entecavir(0.5)	1#	QD
É Clopidogrel(75)	1#	QD
É CaCO3	2#	TID
É Dutasteride(0.5)	1#	QD



Medication (2011/09/21)

É Spironolactone	0.5#	QD
É Bumetanide	0.5#	QD
É FK 506	0.5mg	Q12H
É Voriconazole(IVF)	240 mg	Q12H
É Prednisolone	5 mg	QD
É Atorvastatin(10)	1#	QD
É Entecavir(0.5)	1#	QD
É Clopidogrel(75)	1#	QD
É CaCO ₃	2#	TID
É Dutasteride(0.5)	1#	QD
É Atropine 1% eye drops	1GT	BID
É Tobradex oint(tobra + dex.)	oph oint 1 GT	BID
É Prednisolone acetate oph susp. 1%	1 GT	QID



Case report 2

É A 55-year-old male, married, Taiwanese

168 cm, 58 kg, O型

É Type 2 DM, Cr/BUN 1.63/32 mg/dl, renal stone, Na 140 meq/l, K 5.1 meq/l, Ca 9.5 meq/l

É HBsAg (+), Hepatitis C (-)

É Hyperlipidemia: T-cholesterol 226 mg/dl, TG 158 mg/dl, LDL 192 mg/dl, HDL 39 mg/dl



Medication

É Acarbose	1#	TID
É Repaglinide	2#	TID
É Metformine	1#	TID
É Pioglitazone(30)	1#	QD
É Captopril(25)	1#	TID
É Telmisartan	1#	QD
É Rosuvastatin(10)	1#	QD
É Lamivudine(100)	1#	QD
É MgO	1#	QID
É Sennoside	2#	HS



Case report 3

É A 54-year-old female, married, Taiwanese
156 cm, 62 kg, B型

É Type 2 DM, Cr/BUN 1.59/39 mg/dl, HbA1c 7.2%,
Na 142 meq/l, K 5.3 meq/l, Ca 10.5 meq/l

É HBsAg (-), Hepatitis C (-), AST 31 U/L, ALT 39 U/L,
T.bili/D.bili 1.0/0.3 U/L

É Hyperlipidemia: T-cholesterol 201 mg/dl,
TG 158 mg/dl, LDL 151 mg/dl, HDL 39 mg/dl

É Uric acid 9.2 mg/dl



Case 3

É Glimepiride(2)	1#	QD
É Metformine	2#	TID
É Pioglitazone(30)	2#	QD
É Candesartan(8)	1#	QD
É Atorvastatin(10)	1#	QD
É CaCO ₃	2#	TID
É Sennoside	1#	HS
É Lorazepam	1#	TID
É Cal. Polystyrene (calimate)	1pk	TID
É Allopurinol	2#	QD

Case 4

É A 60-year-old male, married, Taiwanese

166 cm, 69 kg, A型

É Type 2 DM, Cr/BUN 1.61/41 mg/dl, HbA1c 8.2%, Na 139 meq/l, K 5.6meq/l, Ca 9.5 meq/l

É HBsAg (-), Hepatitis C (+), AST 33 U/L, ALT 45 U/L, T.bili/D.bili 1.1/0.4 U/L

É Hyperlipidemia: T-cholesterol 235 mg/dl, TG 189 mg/dl, LDL 195 mg/dl, HDL 40 mg/dl

É Uric acid 9.3 mg/dl



Case 4

É Glimepiride(2)	2#	QD
É Metformine	2#	TID
É Nateglinide(160)	2#	TID
É valsartan(160)	1#	QD
É Atorvastatin(40)	1#	QD
É CaCO ₃	2#	TID
É Sennoside	1#	HS
É Diltiazem(90)	1#	QD
É Cal. Polystyrene (calimate)	2pk	TID
É Allopurinol	2#	QD
É Sitagliptin	1#	QD

Case 5

É A 52-year-old male, married, Taiwanese

156 cm, 59 kg, AB型

É Type 2 DM, Cr/BUN 1.72/42 mg/dl, HbA1c 9.0 %,
Na 138 meq/l, K 4.3 meq/l, Ca 9.2 meq/l, P 2.3
meq/L

É HBsAg (+), Hepatitis C (-), AST 43 U/L, ALT 56
U/L, T.bili/D.bili 0.8/0.6 U/L

É Hyperlipidemia: T-cholesterol 255 mg/dl,
TG 176 mg/dl, LDL 178 mg/dl, HDL 41 mg/dl

É Uric acid 9.6 mg/dl



Medication

É Insulin glargine	15U	QD
É Insulin aspart	12U	TID
É Allopurinol	2#	QD
É Colchicine	1#	TID
É Nateglinide	1#	TID
É Rosuvastatin	1#	QD
É Fenofibrate	1#	QD
É Indomethacin supp.	1#	TID
É Silymarin	1#	BID
É CaCO ₃	1#	TID



四段血糖記錄值 (mg/dl)

	第一天	第二天	第三天	第四天
É 6:00 AM	129	138	123	132
É 10:00 PM	279	258	249	265
É 3:00 PM	312	294	301	289
É 9:00 PM	184	167	173	151

Thanks for your attention

謝謝聆聽



高雄長庚紀念醫院
Chang Gung Memorial Hospital, Kaohsiung