

合併使用ACEI和ARB： 對於腎臟保護是否有加成療效呢？

陳怡安

國泰綜合醫院汐止分院 內科部 腎臟內科

腎素—血管張力素—醛固酮系統(Renin-angiotensin-aldosterone system; RAAS)，已知在慢性進行性腎臟傷害中佔有一個重要的角色；血管張力素II (Angiotensin II; Ang II)，是在這個系統中一個最重要的產物[1]。許多臨床上或是實驗上的研究結果，已經證實單用血管收縮素轉換酶抑制劑(Angiotensin-Converting

Enzyme Inhibitor; ACEI)或是血管收縮素受體阻斷劑(Angiotensin II Receptor Blocker; ARB或AT₁ receptor blocker)，對於糖尿病或是非糖尿病的慢性腎臟疾病患者，確實有腎臟保護作用[2-4]。然而，由於此兩類藥物在藥理學上不同的作用位置，在臨床使用上各有其優缺點(圖1)。ACEI藉由對血管收縮素轉換酶

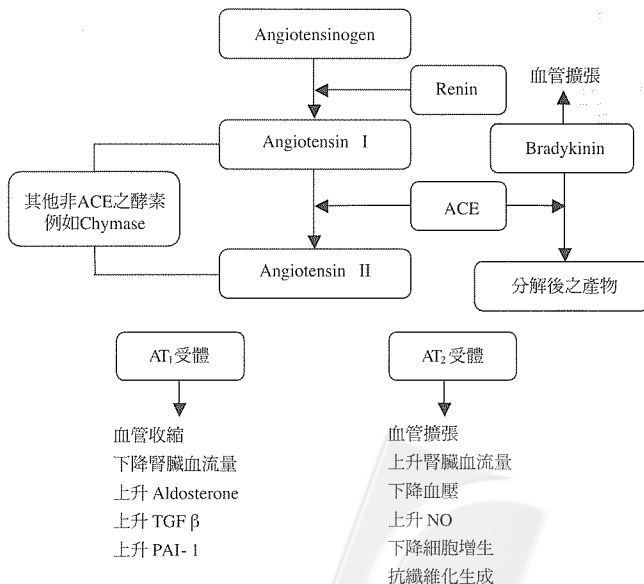


圖1. 腎素—血管張力素—醛固酮系統(Renin-angiotensin-aldosterone system ; RAAS)作用圖

(Angiotensin-Converting Enzyme; ACE)的抑制，阻斷了Angiotensin I轉化成Angiotensin II；不過，Angiotensin II的合成，不是僅僅只有系統性的，也存在局部性的各組織內，可以自行產生Ang II，不受全身系統性的調控，例如：在腦部、腎上腺、腎臟、卵巢、睪丸或是血管壁上[5]。臨床上可發現的是，對患者投與ACEI後可明顯阻斷全身系統性Ang II的生成，但無法阻斷局部性，尤其是腎臟內Ang II的生成[6]。此外，除了ACE路徑外，II也可以藉由非ACE路徑產生。體內一些其他的替代性的酵素(例如：serine proteases chymase) [7]，可以合成Ang II，這就是所謂血管收縮素II逃脫現象(Angiotensin II escape)產生；續發性的醛固酮逃脫現象(aldosterone escape)也會發生[8]。這種逃脫現象在局部性的Ang II的生成系統一腎臟更是常見[8]。長時間使用ACEI的狀況下，腎臟內的Ang II會偏高；不過由於ACE尚可分解其他具有

降壓作用的生肽如bradykinins等，所以，ACEI可使血中bradykinin的代謝減少而增加含量，使得血管擴張，進而降低血壓[9]。因此ACEIs的使用者不會因Ang II escape現象而完全喪失血壓的控制效果。Ang II最後將作用於組織的AT1與AT2兩個接受器，而ARB的作用則是直接在Ang II AT1的受器上，防止ACE escape現象。另外，可因為拮抗AT1 receptor的作用，而使AT2 receptor的作用更為活化[10-11]。AT2接受體在Ang II的作用下，造成血管擴張及抑制細胞增生，但也會造成細胞的自我凋零(apoptosis)。大量活化AT2 receptor究竟是否有好處目前仍存疑中[10-11]。臨床使用ACEI及AT1 receptor blocker的好處及壞處列在表1。

就藥理學的角度而言，併用ACEI與ARB確實是有相輔相成的效益。在臨床應用上(clinical study)，雙重阻斷RAAS，是否真的可以提供更佳的腎臟保護效果呢？

表1. 臨床使用ACEI 及AT1 receptor blocker 好處及壞處

ACEI	
好處	可回饋性的抑制腎素(因為Ang II 相對濃度維持著) 無關AT2受體活化問題
壞處	仍然有Ang II 會藉由其他酵素生成 無法完全阻斷腎臟內ACE路徑
AT1 receptor blocker	
好處	完全阻斷AT1 受體及其作用 活化AT2受體 沒有Aldosterone 逃脫現象
壞處	血中高腎素 血中高Ang II 活化AT2受體可能造成細胞apoptosis, 產生nuclear factor-kappaB 等 Ang II會代謝成其他物質如Ang IV而不再受AT1 receptor blocker阻斷

對於非糖尿病腎病變

第一個發表合併使用兩種藥物的臨床研究是 Zoccali 等學者在 1997 年所做的 [12]。在為期兩週觀察中，發現將 losartan 50 mg 加在原本有使用任何一種 ACEI 的慢性腎病變病患身上，可將血壓下降 6 毫米汞柱，並下降了 30% 尿蛋白的程度。

1999 年，Russo 等人在 8 位沒有高血壓的 IgA 腎病變患者，將 losartan 加到原本已使用的 enalapril 上；結果發現，即使沒有再額外降低血壓的情況下，仍可再降低 30~40% 尿蛋白 [13]。

2000 年時，Ruilope 等學者對 108 位慢性腎臟疾病患者進行為期一週的短期追蹤研究，結果是：合併 valsartan 和 benazepril 使用，對降低血壓和尿蛋白的效果，遠比單一使用任何一種藥物來的有效。2002 年在另一個 60 個慢性腎臟疾病患者研究中，也證實合併兩類的藥物使用遠比單一類藥物使用對於降低血壓或是尿蛋白來的明顯 [14]。

對於非糖尿病腎病變，一定得提到 COOPERATE study，這是 Nakao 等人在 2003 年所發表的雙重阻斷 RAAS 大規模研究。為期 3 年，總共收納了 263 位非糖尿病腎病變的病人，隨機分為三組：單獨使用 trandolapril (3 mg/day)、單獨使用 losartan (100 mg/day)、或合併使用二種藥物。合併使用雙重藥物的患者，只有 11% 達到血中肌酸酐倍增或達到末期腎病變 (renal end points)，而其他兩組，不論是使用 ACEI (trandolapril) 或 ARB (losartan) 的，則有 23% 達到 renal end points。在下降蛋白尿程度上，合併使用也擁有較佳的效果。此外，合併使用藥物所出現的副作用和單用 ACEI (trandolapril) 是相同的 [15]。

對於糖尿病腎病變

CALM study，是一個大型的研究，其中包含了 199 個第二型糖尿病病人，合併有高血壓及微蛋白尿。此研究顯示：合併使用 lisinopril (20 mg/day) 和 candesartan (16 mg/day)，比單獨使用

任一藥物，更能有效的降低微蛋白尿 (合併使用能降低 50%，而單用 lisinopril 或 candesartan 則各降低 39%、24%) [16]。

其他小型研究，不論是在第一型或是第二型糖尿病患者身上，均可發現合併使用 ACEI 及 ARB 對於降低尿蛋白或是血壓確實是有幫助的 [17-19]。

不過這些研究的發表大多是短時間 (8~12 週) 的追蹤。合併療法，在短期的追蹤顯示，不論是否使用到 ACEI 或 ARB 藥物本身的最大劑量，確實比單獨使用任何一種藥物對於降低尿蛋白來的有效。但是，長期的療效目前仍然不是很明確 [20]。

但是，也並不是所有的研究全部都支持雙重阻斷用法是有效的。有兩個為期一年的研究顯示，長時間的併用此兩類藥物對於降低尿蛋白並沒有效果 [21-22]。

所以，Jennings 等人於 2007 年的 Diabetic Medicine 所做出的結論是：對於這些年來的一些研究做過綜合分析後，短時期的使用合併藥物在治療糖尿病患者身上，確實是有助益的；只是，在持續 2~3 個月的使用後，雖然合併療法明顯的下降了病人的血壓，但是，也造成了 GFR 平均下降了 4 ml/min [20]。究竟是因為使用這類藥物原本就會造成血液動力學改變，而造成暫時的 GFR 下降，或是將來腎功能仍會持續的變差，需要等待將來更大型更長期的研究報告來證實。

因為血管收縮素是一個產生 Transforming growth factor β (TGF β) 重要的因素，如果要抑制 TGF β 造成腎臟慢性纖維化的狀況，就需要使用大於令全身系統血壓下降的 ACEI 或是 ARB 劑量。在一個小型的糖尿病患者研究中，Agarwal 等人發現將 Losartan 加到已經使用 ACEI 達到最大劑量的 16 個人，即使這些人的血壓或蛋白尿沒有明顯下降，但是，尿液中的 TGF β 仍可多出 38% 的下降。證實合併使用兩者藥物遠比單用 ACEI 更能下降腎臟內促纖維化細胞激素的生成 [23]。

合併使用的安全性

我們所擔心的是合併使用此兩類藥物加重了原本ACEI或ARB的副作用。主要的副作用有乾咳、高血鉀、低血壓、急性腎衰竭、及較少見的血管性水腫(angioedema)等。之前的研究發現在腎絲球過濾率約20~45 ml/min左右的慢性腎臟病患者，不論是僅僅使用ARB(valsartan)，或是使用ACEI加上低劑量或高劑量的valsartan，結果是這三個族群擁有相似血中肌酸酐增加幅度[14]。對於是否會加重高血鉀，合併使用的確會比單一使用任一類藥物來的明顯或是相似。不過，很少有病患因為高血鉀而退出使用合併療法[14-16]。

所以，合併使用此兩類藥物並不用特別擔心血中肌酸酐或血鉀上升。綜合以上的建議是：ARB使用時機應該是在已經使用ACEI的腎臟病患者穩定的狀況下，才加上去的。合併使用4~5日後，應立即追蹤血中肌酸酐及血鉀，且日後仍應規則監測。如果血中肌酸酐超過原本基礎值的30%以上，或是持續的高血鉀，則應暫時停止使用[20]。

結論

蛋白尿和高血壓，是所有慢性腎臟病患者預後結果不良的危險因子，不論是對將來腎臟功能的進展，或是罹患其他心血管疾病，都是不好的指標。短期的追蹤顯示，結合ARB與ACEI的使用，可以提高RAAS阻斷的協同作用，併用兩類藥物，可達統計學上有意義的度降低血壓，並且可以更顯著地減少蛋白尿，其效果更甚於單獨使用一種阻斷劑到最大劑量。即使合併使用兩者藥物所達到的降壓效果，和單一使用某一類藥物到最大劑量效果一樣，但是降低尿蛋白的作用卻更為明顯。藥物副作用方面，併用與單一使用一種藥物相似。將來，我們更需要的是更大型更長時間的研究出爐，來評估長期併用是否會加快血中肌酸酐倍增、或達到末期腎病變的速度，以提供我們對於併

用療法對腎臟保護的肯定性。

參考文獻

1. Taal MW, Brenner BM: Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEI to angiotensin II antagonists. *Kidney Int* 2000; 57: 1803-17.
2. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD, The Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-62.
3. GISEN (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857-63.
4. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.
5. Wolf G, Butzmann U, Wenzel UO: The renin-angiotensin system and progression of renal disease: From hemodynamic to cell biology. *Nephron Physiol* 2003; 93: P3-13.
6. Imig JD, Navar GL, Zou LX, et al: Renal endosomes contain angiotensin peptidases, converting enzyme, and AT1a receptors. *Am J Physiol* 1999; 277: F30311
7. Arakawa K: Serine protease angiotensin II systems. *J Hypertens* 1996; 5: S3-7.
8. Lakkis J, Lu WX, Weir MR: RAAS escape: A real clinical entity that may be important in the progression of cardiovascular and renal disease. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5: 408-17.
9. Imig JD: ACE inhibition and bradykinin-mediated renal vasculature responses. *Hypertension* 2004; 43: 533.
10. Ardaillou R: Angiotensin II receptors: *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: S30-9.
11. Chung O, Kuhl H, Stoll M, Unger T: Physiological and pharmacological implications of AT1 versus AT2 receptors. *Kidney Int* 1998; 54: S95-9.
12. Zoccali C, Valvo E, Russo D, et al: Antiproteinuric effect of losartan in patients with chronic renal disease [Letter]. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 234-5.
13. Russo D, Minutolo R, Pisani A, et al: Coadministration of Losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 18-25.
14. Ruijope LM, Aldiger JC, Ponticelli C, Oddou-Stock P, Botteri F, Mann JF: Safety of the combination of valsartan and benazepril in patients with chronic renal disease: European Group for the Investigation of Valsartan in Chronic Renal Disease. *J Hypertens* 2000; 18: 89-95.
15. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T: Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117-24.
16. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al: Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321:1440-4.
17. Rossing K, Christensen PK, Jensen BR, Parving HH: Dual blockade of the renin angiotensin system in diabetic nephropathy: a randomized double-blind crossover study.

- Diabetes Care 2002; 25: 95-100.
18. Rossing K, Jacobsen P, Pietraszek L, Parving HH: Renoprotective effects of adding angiotensin II receptor blocker to maximal recommended doses of ACE inhibitor in diabetic nephropathy: a randomized double-blind crossover trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 2268-74.
 19. Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, Hansen BV, Parving HH: Dual blockade of the renin-angiotensin system in type 1 patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1019-24.
 20. Jennings DL, Kalus JS, Coleman CI, Manierski C, Yee J: Combination therapy with an ACE inhibitor and an angiotensin receptor blocker for diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Diabetes Medicine* 2007; 24: 486-93.
 21. Tutuncu NB, Gurlek A, Gedik O: Efficacy of ACE inhibitors and ATII receptor blockers in patients with microalbuminuria: a prospective study. *Acta Diabetologica* 2001; 38: 157-61.
 22. Andersen NH, Poulsen PL, Knudsen ST, Poulsen SH, Eiskjaer H, Hansen KW: Long-term dual blockade with candesartan and lisinopril in hypertensive patients with diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 273-7.
 23. Agarwal R, Siva S, Dunn SR, Sharma K: Add-on angiotensin II receptor blockade lowers urinary transforming growth factor- β levels. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 486-92.