

血管張力素轉化酶抑制劑在血清肌酸酐及血鉀升高病患之使用

翁德昌 葉鳳英¹ 高雅慧

國立成功大學醫學院臨床藥學研究所 成大醫院藥劑部¹

前言

血管收縮素轉換酶抑制劑(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)的適應症主要是用於治療高血壓，依照 2003 年第七次美國全國聯合委員會報告(the seventh report of the joint national committee, JNC 7)的建議，當高血壓病人合併有心臟衰竭、心肌梗塞、具有冠狀動脈疾病高風險、糖尿病、慢性腎衰竭及為預防中風復發，ACEI 都有其使用的角色[1]。除了降血壓的作用外，許多臨床試驗研究也證實 ACEI 具有預防心血管疾病及延緩腎臟功能惡化的效果[2-4]，因此 ACEI 在臨床上被廣泛的使用於治療高血壓及相關的併發症。ACEI 雖然具備前述的許多優點，但是臨床上仍有其禁忌，如懷孕第二、三期的婦女、血管水腫(angioedema)及雙側腎動脈阻塞(bilateral renal artery stenosis)等病人不可使用。此外，若病患出現咳嗽、血清肌酸酐升高及血鉀過高的情形時，則應評估是 ACEI 所引起的副作用，或是由於病患本身的疾病或是生理狀態所造成，如失血或身體內循環體液不足，以決定是否繼續使用 ACEI[5-7]。因此，本文將針對血清肌酸酐及血鉀異常時，應如何考量 ACEI 之使用，予以討論。

作用機轉

ACEI在臨床上主要用於治療高血壓，其降血壓之機轉主要是作用在抑制腎素-血管收縮素-醛類脂醇系統(renin-angiotensin-aldosterone system)。ACEI抑制了血管收縮素轉換酶的作用，使得血管收縮素 I (angiotensin I)不能被轉換成血管收縮素 II (angiotensin II)，而使血管收縮素 II 及醛類脂醇的生成被阻斷。而血管收縮素 II 在人體內的作用會使血管收縮，醛類脂醇則會減少尿液排出，使體內循環液體增加，二者都會造成血壓升高，而ACEI透過抑制前二者的生成而達到降低血壓的效果[8]。由於血管收縮素 II 會改變人體血行動力學(hemodynamics)，造成小動脈的收縮，全身周邊血管阻力增加，而使血壓升高，對心臟而言造成其後負荷量(afterload)增加，對於血管則使其管壁壓力增加。另外血管收縮素 II 還會造成原致癌基因(proto-oncogenes)表現增加、生長因子(growth factor)生成，而使得血管及心肌細胞肥大，進一步促使發生心血管疾病的機會增加。血管收縮素 II 對於腎臟的影響，除了會增加鈉離子及水分的再吸收外，也會使血壓升高而直接傷害腎絲球，造成腎絲球高度過濾

Title: The Use of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors in Patients with Elevated Serum Creatinine and Potassium

Authors: Der-Chang Wung, ¹Pheng-Ying Yeh Liu, Yea-Huei Kao Yang, Institute of Clinical Pharmacy,

¹Department of Pharmacy, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan

Key Words: ACEI, SCr, hyperkalemia

(glomerular hyperfiltration), 並進一步破壞其對於大小分子的選擇能力, 而使得腎絲球濾出蛋白質的量增加, 導致蛋白尿而增加腎臟的負擔, 惡化腎臟功能。因此當ACEI抑制血管收縮素II的生成, 就可以達到預防心血管疾病及延緩腎功能惡化的效果[9]。

臨床試驗之驗證

許多大型臨床試驗證實, ACEI 具有心血管及腎臟保護作用。在心血管保護作用方面, 從 1991 年的 SOLVD 臨床試驗, 針對 2,569 位心衰竭病患的研究, enalapril 相較於對照組降低了死亡率及住院率。其後 1992 年的 SAVE 臨床試驗、1993 年的 AIRE 臨床試驗、1995 年的 TRACE 臨床試驗, 則證實了 ACEI 可以降低心肌梗塞及左心室功能不全病患的死亡率。而在 2000 年的 HOPE 臨床試驗, 收納 9,297 位具有心血管疾病高風險的病患進行試驗, 包含有高血壓、糖尿病及有心血管疾病危險因子的病患, 結果發現相較於對照組, ramipril 降低了死亡率及罹病率。最近在 2003 年的 EUROPA 臨床試驗, 針對 12,218 位冠狀動脈疾病患者的研究發現, perindopril 可以降低死亡率及罹病率。因此, ACEI 在心血管的保護作用, 不單只對於心衰竭或心肌梗塞的病患有效果, 對於單純的冠狀動脈疾病, 不論個案含有幾個心血管疾病的危險因子, ACEI 同樣具有心血管保護效果[3]。

在腎功能保護方面, 1993 年第一個大型的隨機雙盲對照試驗, 針對 409 位有糖尿病腎病變的第一型糖尿病病患進行研究, 發現使用 captopril 組相較於對照組, 血清肌酸酐增為兩倍、死亡、洗腎及腎臟移植等風險均較低。而對於尚未發生糖尿病腎病變的第一型糖尿病病患併有微蛋白尿, 其使用 ACEI 是否也有保護腎功能的效果呢? 2001 年由 The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group 所發表的一篇綜論性研究分析 12 個臨床試驗, 合計收納 689 位第一型糖尿病併有微蛋白尿的患者, 發現 ACEI 也可以顯著的降低其惡化為嚴重蛋白尿的風險; 同樣在第二型糖尿病病患併有微蛋白尿,

ACEI 也被許多臨床試驗證實可以降低惡化為嚴重腎病變的風險。而對於 ACEI 在非糖尿病腎病變患者的作用, 也在 REIN 臨床試驗得到證實, 其收納 352 位非糖尿病腎病變的患者進行研究, 結果發現在血壓控制相同下, 相較於使用其他降血壓藥品組, enalapril 可以減緩腎絲球清除率惡化的速率, 並且血清肌酸酐增為兩倍及進展成末期腎病(ESRD)的風險均較低。從上述的臨床試驗可以證實, 在慢性腎衰竭病患無論其是否併有第一型或第二型糖尿病, ACEI 對於減緩病患腎功能惡化是具有幫助的[4]。

使用禁忌與注意事項

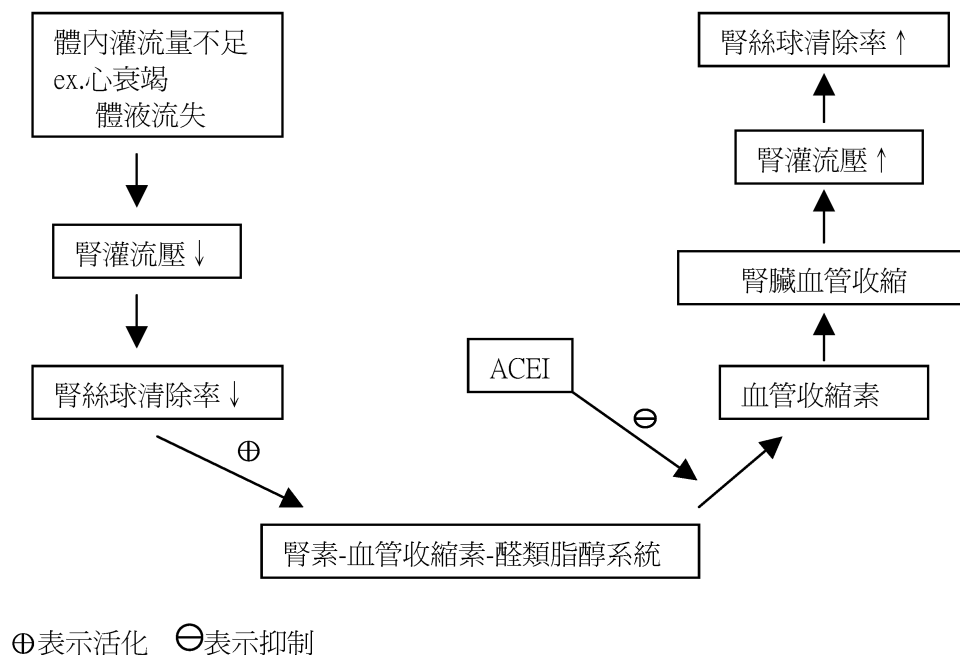
由於 ACEI 具有致畸胎性, 因此懷孕第二、三期婦女不可以使用, 另外遺傳性、原發性血管水腫或曾經使用其他的 ACEI 而造成血管水腫之個案也不應使用[5]。如果病患本身血壓過低、體液流失或是併用利尿劑, 使得體內的灌流量不足, 使用 ACEI 前, 應先補充體液或停用利尿劑, 將體內的灌流量補足, 以免使用 ACEI 後, 使得腎臟灌流量更加降低, 而造成急性腎衰竭[10]。此外, 如果病患出現咳嗽、低血壓、高血鉀及血清肌酸酐升高的副作用時, 應謹慎評估副作用的產生是否與病患本身的疾病或身體狀態有關, 抑或是因為服用 ACEI 所造成的。例如病患本身若有上呼吸道感染也會出現咳嗽; 若病患本身因失血或使用利尿劑造成循環體液不足, 也可能造成低血壓及血清肌酸酐升高, 因此將病患的生理狀態平衡回正常狀態後, ACEI 還是可以繼續使用; 若是由於 ACEI 造成的副作用, 就應該降低劑量或停用 ACEI, 並考慮改用其他藥理類別的降血壓藥物以控制血壓[6-7]。

血清肌酸酐及血鉀異常之使用考量

臨床使用 ACEI 時, 最常造成停止使用的原因, 主要為病患使用藥物期間出現血清肌酸酐異常及高血鉀, 因此以下特別針對上述兩種狀況提出討論, 並建議臨床使用 ACEI 時應注意的事項。

一. 血清肌酸酐異常

血清肌酸酐異常, 被認定為腎功能惡化的一



圖一：ACEI 對腎臟血行動力學的影響

項指標，因此臨床上使用 ACEI 時，為避免其造成腎功能惡化的副作用，會監測血清肌酸酐的數值，以評估是否開始或繼續使用 ACEI。而一旦發現血清肌酸酐高於正常值時，臨床的處置通常都是不使用或是停用 ACEI。但是如前文所提，ACEI 無論是在作用機轉或是在臨床試驗上，都已經證實對於腎臟具有保護作用，而 JNC 7 也建議高血壓病患併有慢性腎衰竭的病人應使用 ACEI，因此這樣的矛盾現象不免令人感到疑惑，既然 ACEI 具有腎臟保護作用，為何又會造成血清肌酸酐異常，甚而可能導致急性腎衰竭？而這樣的考量及因應對於腎衰竭病人而言，是否有好處呢？

ACEI 造成血清肌酸酐異常的原因，主要來自於對腎臟血行動力學的影響所致(圖一)。由於人體在灌流量不足時(例如心衰竭或體液流失)，腎臟的灌流量也會下降，使得腎絲球清除率降低。身體為維持腎絲球清除率，啟動了腎素-血管收縮素-醛類脂醇系統，使得血管收縮素 II 生成，造成腎血管收縮以提高腎絲球灌流壓。但是這對於腎功能不全的病患而言，無異是雪上加

霜，由於其腎功能已經缺損，因此血管收縮素 II 使腎絲球的壓力增加，驅使殘餘的腎元細胞加倍做工以維持腎絲球清除率，而細胞過度工作的後果，造成細胞不堪負荷而死亡，促使腎功能更加惡化。由於 ACEI 的作用，抑制血管收縮素 II 而使腎血管擴張，同時因為對於出球小動脈的放鬆作用相較於入球小動脈顯著，所以會使腎絲球灌流壓下降，而保護了殘餘的腎元細胞。但也因為如此，在剛開始使用 ACEI 時，會造成腎絲球清除率的下降，使得血清肌酸酐升高[6-10]。

在 Thorp 氏[11]對於服用 ACEI 造成血清肌酸酐升高的盛行率的研究報告指出，在 13,567 位使用藥物前的血清肌酸酐小於 1.2 mg/dl 的病患中，有 916 位在服藥後血清肌酸酐高於 1.2 mg/dl (比率為 6.8%)，而其中只有 31 人血清肌酸酐高於 2.5 mg/dl (比率為 0.2%)。進一步追蹤這 31 人六個月後的血清肌酸酐，有 15 人肌酸酐值回到 1.2 mg/dl 以下，另外 16 人之數值則介於 1.2 mg/dl 到 2.5 mg/dl 之間。有 3 人死亡，但都非腎因性致死，其中 2 位跟感染有關，另一位則是因為心衰竭而死亡。由這個研究可以看出對於

表一：ACEI 排除途徑

藥品	排除途徑	排除半衰期 [#] (活性代謝物)
Benazepril	腎臟(32%)，膽汁(12%)	0.6 (10-11)小時
Captopril	腎臟	1.9 小時
Enalapril	腎臟(60%-80%)，糞便	2 (11)小時
Fosinopril	腎臟(50%)，膽汁(50%)	(12)小時
Lisinopril	腎臟	12 小時
Moexipril *	糞便(53%)，腎臟(8%)	1 (2-10)小時
Perindopril	腎臟	1.5-3 小時
Quinapril	腎臟(60%)，糞便	0.8 (2)小時
Ramipril	腎臟(60%)，糞便(40%)	1-2 (13-17)小時
Trandolapril *	腎臟(33%)，糞便(66%)	6 (10)小時

*台灣目前無此一品項

[#]腎功能正常下原型藥排除半衰期，()括號內為活性代謝物的排除半衰期

腎功能正常的病患而言，使用 ACEI 雖然會使血清肌酸酐升高，但其發生的比率很低，而且大部分在六個月內會回到正常值。而 Bakris 氏[12] 評估 12 個隨機的臨床試驗，分析腎功能不全的病患使用 ACEI 超過二年的情形，結果顯示腎功能不全的病患使用 ACEI 造成的血清肌酸酐升高，使用二週後，血清肌酸酐的上升達到穩定狀態，停止使用 ACEI 後，腎絲球清除率在一個月內回到正常值，表示 ACEI 所造成的血清肌酸酐的上升是可逆性的。因此 Bakris 氏認為對於腎功能不全的病患使用 ACEI，在使用初期血清肌酸酐可能會上升 30%，這對於病患而言，表示 ACEI 開始產生腎功能保護作用，並不需要停止藥物使用，只要密切監控並調整藥物劑量，大多數兩個月內血清肌酸酐就可達到穩定狀態。

由以上論述可知，使用 ACEI 造成血清肌酸酐升高，可視為確認藥物產生藥效的指標，而且血清肌酸酐升高是可逆的反應，因此對於病患使用 ACEI，尤其是慢性腎衰竭的病患是有好處的，因為 ACEI 可以保護其殘餘的腎功能。但是這樣的好處是否可以外推到所有的腎功能不足或腎衰竭的病患？臨床上審慎考量的觀點包括 (1)血清肌酸酐數值到何種程度仍可以繼續使用 ACEI？(2)使用 ACEI 若出現血清肌酸酐數值持續升高，如何調整藥物劑量？Bakris 氏提出如

果病患血清肌酸酐為 1.5-3.0 mg/dl，使用 ACEI 仍具有腎臟保護作用，而且其保護作用跟血壓高低無關。但如果病患的血清肌酸酐升高到 3.0-3.5mg/dl，且其腎功能失去調節的功能，則血壓必須降至建議範圍，ACEI 的腎臟保護功能才能凸顯[12]。但對於血清肌酸酐更差的病患有沒有相同的效果，目前還沒有大型的臨床試驗證實。不過依據回溯性的研究顯示[13-14]，ACEI 對於血液透析及腹膜透析的患者，還是具有延緩腎功能惡化的作用。而若使用 ACEI 造成血清肌酸酐數值持續升高，有學者建議當血清肌酸酐數值升高超過病患原先的血清肌酸酐 50%以上，應該考量是否為體內灌流量不足，或是使用非類固醇類止痛劑(NSAID)所造成的結果，或進一步以血管攝影(angiogram)或 captopril 腎臟掃描，確認是否為雙側腎血管阻塞造成的影響。若血清肌酸酐上升小於 30%，應持續監測血清肌酸酐二到三週，如果上升依然小於 30%，則在三到四週後再追蹤血清肌酸酐；若血清肌酸酐上升大於 30%，則應降低 ACEI 的劑量 50%，再持續追蹤四週，若上升幅度仍然大於 30%，則應停用 ACEI，並改用其他類別的降血壓藥物控制血壓[12]。

二. 高血鉀

ACEI 會造成高血鉀，主要的機轉與其抑制腎素-血管收縮素-醛類脂醇系統有關。由於醛類

脂醇在人體內會保留鈉離子而增加鉀離子的排除，當其被抑制後就會造成鉀離子在體內的濃度增加而產生高血鉀。ACEI 造成高血鉀的發生率，在腎功能正常的人為 0-6%，但對於腎功能不足的患者，其發生率會增加為 5-50%[15]。在 Reardon 氏針對門診病患使用 ACEI 所進行的病例控制研究(case-control study)中，研究組為高血鉀的病患(鉀離子濃度 ≥ 5.1 mmol/L)；控制組為血鉀正常的病患(鉀離子濃度 < 5.1 mmol/L)，為期兩年的研究發現，造成高血鉀的危險因子，包括血中尿素氮(BUN) ≥ 18 mg/dL、血清肌酸酐(serum creatinine) ≥ 1.6 mg/dL、使用長效型 ACEI (long-acting ACEI)、鬱血性心衰竭(congestive heart failure)。而使用亨利氏環利尿劑(loop diuretic agent)及使用塞啞類利尿劑(thiazide diuretic agent)會增加鉀離子的排除，因此會降低產生高血鉀的風險。而持續追蹤研究組一年則發現，當病患血中尿素氮 ≥ 25 mg/dL 或年齡大於 70 歲，都呈現更嚴重的高血鉀(鉀離子濃度 > 6.0 mmol/L) [15]。

因此，一般而言使用 ACEI 造成高血鉀的發生率不大，但是若病患腎功能不全或是心衰竭則會增加高血鉀的發生率，所以針對這群病患使用 ACEI，應留意其血鉀濃度，另外對於 70 歲以上的老人族群使用 ACEI 也應該特別小心，因為老年病患有可能出現更嚴重的高血鉀。當病患出現高血鉀(> 5.6 mg/L)時，應該調整 ACEI 劑量、或是改成可由肝臟及腎臟排除的 ACEI，如 Fosinopril 等(參考表一)[16]或暫時停藥[12]。為減少使用 ACEI 造成高血鉀的風險，在使用 ACEI 前，應先評估病患的血鉀濃度是否正常、檢視是否併用非類固醇止痛劑等會減少鉀離子排出的藥品。若血鉀濃度過高應先將其調整回正常值，並停用非類固醇類止痛劑，才開始使用 ACEI。而病患在使用 ACEI 時，若無其他禁忌症可考慮併用利尿劑，不但可以減少因使用 ACEI 產生高血鉀，也可以避免因使用利尿劑而造成低血鉀[7]。在利尿劑的選擇上，若病患的血清肌酸酐 < 1.8 mg/dl 可選擇亨利氏環利尿劑或塞啞類利尿劑，而如果血清肌酸酐 > 1.8 mg/dl 則建議使用亨利氏環利尿劑。此外，應避免使用保鉀利尿劑

(Potassium-sparing diuretic agent)，因為其會使血中鉀離子的濃度增加，反而增加高血鉀的風險。在併用利尿劑時，應注意病患的體液變化，避免因為使用利尿劑造成循環體液不足，而使得腎臟灌流量下降，增加急性腎衰竭的風險[4]。而病患在服用 ACEI 期間，應避免食用過量的高鉀食物，一般常見的食物中，紫菜、菠菜、香蕉、楊桃、木瓜、低鈉鹽、綠茶、大豆卵磷脂等皆含有較高的鉀。

結語

ACEI 對於高血壓病患合併有心衰竭、心肌梗塞、糖尿病及慢性腎衰竭皆為首選用藥。許多臨床試驗證實，ACEI 對於上述具有合併症的高血壓病患，無論是降低死亡率或是延緩其病程都有顯著的幫助。但是臨床上卻常因血清肌酸酐異常或是血鉀濃度過高，而不選用或是停用 ACEI，對於病患而言，就減少一個用藥選擇的機會。一般建議，使用 ACEI 前，需先確認病患體液灌流量正常及血鉀濃度在正常範圍內並密切追蹤，即可以降低 ACEI 造成血清肌酸酐異常，或是高血鉀的風險。而當血清肌酸酐異常或是高血鉀出現時，除了調整 ACEI 的劑量外，也應該釐清此副作用是否仍有其他相關原因，作為副作用緩解後，必要時重新使用 ACEI 的參考。

推薦讀物

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al: The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. The JNC 7 report. JAMA 2003;289:2560-72.
2. Toto RD, Rinner S, Ram CVS: ACE inhibitors and target organ protection. Postgrad Med 2004;116:11-22.
3. Bertrand ME: Provision of cardiovascular protection by ACE inhibitors:a review of recent trials. Curr Med Res Opin 2004; 20:1559-69.
4. Taal MW: Slowing the progression of adult

- chronic kidney disease. *Drugs* 2004; 64:2273-89.
5. Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Edition expires [06/2006]).
 6. Epstein BJ: Elevations in serum creatinine concentration: concerning or reassuring? *Pharmacotherapy* 2004;24:697-702.
 7. Palmer BF: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: what to do if the serum creatinine and/or serum potassium concentration rises. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1973-75.
 8. Humma LM, Francis Lam YW: Pharmacogenetics. In: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke Gr, Wells BG, Posey LM, eds. *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2002: 59-61.
 9. Jackson EK: Renin and angiotensin. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. *The pharmacological basis of therapeutics*, 10th ed. New York, McGraw-Hill, 2001:809-41.
 10. Schoolwerth AC, Sica DA, Ballermann BJ, et al: Renal considerations in angiotensin converting enzyme inhibitor therapy. A statement for healthcare professionals from the council on the kidney in cardiovascular disease and the council for high blood pressure research of the American heart association. *Circulation* 2001;104:1985-91.
 11. Thorp ML, Ditmer DG, Nash MK, et al: A study of the prevalence of significant increases in serum creatinine following angiotensin-converting enzyme inhibitor administration. *J Hum Hypertens* 2005;1-4.
 12. Bakris GL, Weir MR: Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine. Is this a cause for concern? *Arch Intern Med* 2000;160:685-93.
 13. Efrati S, Zaidenstein R, Dishy V, et al: ACE inhibitors and survival of hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002;40:1023-29.
 14. 羅瑋萱：血管張力素轉換酶抑制劑與血管張力素受體阻斷劑在腹膜透析患者之心血管疾病與殘餘腎功能的保護效果。國立成功大學臨床藥學研究所碩士論文，2005，119 頁
 15. Reardon LC, Macpherson DS: Hyperkalemia in outpatients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. How much should we worry? *Arch Intern Med* 1998;158:26-31.
 16. Lexi-Comp Online™, Lexi-Drugs Online™, Hudson, Ohio: Lexi-Comp, Inc.; 2005; September 09, 2005.