

## ■ 醫學專欄

# 阻斷腎素-血管張力素系統對於慢性腎臟疾病的治療效果

高雄榮民總醫院 腎臟科 方華章醫師

## 前言

台灣現在約有五萬多個透析病人，約占所有慢性腎臟病病患的5-10%，以此推估約有一百萬至兩百萬的慢性腎臟病病患。慢性腎臟病假如不採取有效的措施或給予適當的治療，將會進展成末期腎病變而需要長期透析治療。整體而言，目前只有阻斷腎素-血管張力素系統（RAS）對於減緩慢性腎臟病的惡化有正面的效果。由於新藥的發明，從血管緊張素轉換酶抑制劑（ACEI），血管緊張素II受體阻斷劑（ARB），到最近上市的直接腎素拮抗劑，越來越多選擇。這些藥物經由不同的機轉抑制RAS。ACEI對於減緩慢性腎臟病惡化的效果，已經有大量文獻報告。而比較新的藥如ARB或直接腎素拮抗劑是否像ACEI一樣有效？合併使用上述藥物治療效果是否更好？都是受到關注的問題，也是本篇文章所要探討的主題。

## ARB減緩慢性腎臟病的惡化

ACEI對於減緩慢性腎臟病惡化的效果，在2002年以前就已經有大量文獻報告。而ARB也可以阻斷RAS，但其阻斷位置和影響RAS的方式和ACEI有所不同（表1），是否像ACEI一樣有效？則需要進一步證實。從2002年在NEJM 發表的大型臨床實驗報告[1]，大致可以得到以下結論：

表1

	ARB	ACEI
作用機轉	阻斷AT1 receptor	抑制血管緊張素轉換酶
作用位置	血管平滑肌表面	微血管內皮細胞表面
腎素分泌	增加	增加
血液腎素活性	增加	增加
AT1 receptor	被阻斷	不被刺激
AT2 receptor	被刺激	不被刺激
緩激肽 (bradykinin)	無變化	增加
血管反應	血管擴張	血管擴張
腎臟血流	增加	增加

對於糖尿病腎病變已經進展到明顯蛋白尿時，ARB除了可以有效降低蛋白尿以外也可以減緩腎功能惡化，降低需要透析的風險，但卻無法降低死亡率。而上述效果不是單純因為血壓下降的關係。另外對於微蛋白尿的糖尿病腎病變，ARB能預防進一步惡化產生明顯蛋白尿，而且隨著劑量增加效果明顯增加。而這樣的結論是否能適用於其他腎臟病，有待進一步臨床實驗證明。

### ARB的效果和ACEI比較

確定ARB的療效後，下一個受到矚目的問題就是，ARB和ACEI比較，那一類的藥比較有效？相關的臨床實驗曾經針對250位糖尿病腎病變患者追蹤5年，比較Enalapril (ACEI) 和 Talmisartan (ARB) 的效果，發現兩組病人無論是腎功能的變化，需要透析的風險，和死亡率都沒有差別。另外在Cochrane Database Systemic Review也有針對同樣的問題進行Meta-analysis，該研究共收集了50個隨機控制實驗，大約一萬三千個病人進行分析，也發現類似的結論[2]。然而，2008在The Lancet發表的大型臨床研究Ontarget卻有不同的發現[3]。該研究雖然重點在觀察併用ARB與ACEI和單獨使用各別藥物的效果，但也同時觀察到各別藥物之間的效果，結果發現對於減緩腎

功能惡化的速度ACEI有比較好的結果，而且這個研究收集了兩萬九千多個病人，平均追蹤達5年，除了包含糖尿病病人還擴及非糖尿病的病人，因而更具普遍性。綜觀以上研究，ACEI似乎比ARB效果更為顯著，可以減緩腎功能惡化的速度。

### 併用ARB和ACEI的效果

儘管許多文獻已經證實ARB和ACEI的效果，然而在現有的治療之下，大部分病人的腎功能仍然持續惡化，於是試圖併用ARB和ACEI，更完全阻斷RAS，希望因此產生更好的腎臟保護效果。併用ARB和ACEI是基於以下理論：單獨ACEI雖能抑制血管緊張素轉換酶，但一段時間後常有其他轉換酶產生代償，而併用ARB可以阻斷因代償產生的血管緊張素II；反之，單獨使用ARB時血管緊張素II會上升，因而可能刺激AT1以外的受體產生發炎及纖維化等不良作用，而併用ACEI減少血管緊張素II上升及增加緩激肽(bradykinin)。早期的相關研究，大部分是短期觀察少數病人併用對蛋白尿，血壓控制，尿中或血中發炎細胞激素的影響。對於這些代表因子的觀察結果幾乎都是正面的。而真正屬於長期臨床預後觀察的研究Cooperate，針對三百多個非糖尿病的慢性腎臟病患追蹤三年，發現併用比

各別單獨使用有較低的綜合危險性，包括腎功能惡化，需要透析的風險，或死亡率等。而這樣的好處大部分發生在蛋白尿每天大於1克的病人，而且併用的副作用與各別單獨使用相當。Ontarget是併用ARB和ACEI最大型的研究[3]，前段已稍微簡述，而該報告關於綜合危險性的觀察結果卻發現併用比各別單獨使用差，而且減緩腎功能惡化的效果依序為ACEI，ARB，併用ARB和ACEI。由於結果與預期有差距，部分學者認為併用結果較差的原因是因為該組病人血壓控制過低所致。

## 直接腎素拮抗劑的效果

Ariskren是最早進入市場的直接腎素拮抗劑。由於也是阻斷RAS，因此也被期待對於減緩腎功能惡化有所幫助。而目前相關的研究不多，只有短期對於蛋白尿，血壓控制，和腎功能影響的觀察報告[4]。其結果可以簡單結論為已經使用ARB的糖尿病腎病變患者加上Ariskren可進一步降低蛋白尿，而對於臨床長期預後的指標是否有幫助則需要進一步研究觀察。

## 阻斷RAS對於重度慢性腎臟病的治療效果

大部分的研究集中於觀察輕或中

等度慢性腎臟病的治療效果，平均預估腎絲球過濾率大於60 ml/min以上，對於重度慢性腎臟病是否也有同樣療效及可行性如何？則需要有針對重度慢性腎臟病的研究才能確定。2006年NEJM曾經發表這類研究的代表性報告[5]，在兩百多個非糖尿病腎病變病患，平均預估腎絲球過濾率約25 ml/min左右，經過三年追蹤，結果發現使用ACEI可以降低蛋白尿，而對於長期臨床預後的評估也發現可以降低綜合危險性包括腎功能惡化，需要透析的風險，或死亡率等。當然，這個議題需要更多類似的研究，包括更多病人數及擴展至其他病因的病人如糖尿病腎病變，才會有更確定的答案。

## 結論

不管使用ACEI 或ARB來阻斷RAS都可以減緩腎功能的惡化，進而降低需要透析的風險，但對於整體死亡率卻沒有改善的效果。而兩者效果的比較在人數最多的Ontarget研究報告中顯示ACEI較優。併用ARB和ACEI的效果雖然在Cooperate的研究報告中呈現併用ARB和ACEI優於各別單獨使用，但人數較多的Ontarget研究報告卻發現併用的長期預後比各別單獨使用差。直接腎素拮抗劑的效果目前只有少量病人數的短期研究，要評斷其效果則需要更多的病人數及更長的觀察時間的

臨床研究結果。最後，對於重度慢性腎臟病的治療，初步的研究顯示ACEI確實有幫忙，但要更廣泛的使用則需要更多的研究。

#### 參考文獻

1. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001 Sep;345(12):851
2. Strippoli GF, Bonifati C, Craig M, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18;(4):CD006257.
3. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet* 2008 Aug 16;372(9638):547.
4. Parving HH, Persson F, Lewis JB, et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2008 Jun;388(25):2433.
5. Hou FF, Zhang X, Zhang GH, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med.* 2006 Jan;354(2):131.



▲99. 6. 20本會邀請高雄地方法院、高雄市政府國稅局暨本會會員假凱旋國小桌球場舉行聯誼賽，切磋球技。