

ACEI/ARB是不是“護腎”的藥物？

高雄市立小港醫院 內科 張哲銘醫師

腎素-血管張力素 (Renin-angiotensin, RAA)系統自從1880年發現到現在已經有一百二十年歷史，就算從第一個ACEI (Angiotensin converting enzyme inhibitor, 血管張力素轉化酶抑制劑) 問世至今也已經超過三十年，第一個ARB (Angiotensin receptor blocker, 血管張力素受器阻斷劑) 上市也二十年了，ACEI/ARB在這二三十年間對醫藥界影響相當大，尤其是在心血管疾病方面，可以說是目前治療心血管疾病最受器重的系列藥物。因為RAA系統對出腎絲球小動脈特殊的擴張作用，所以ACEI/ARB另一個很受矚目的效應是在減輕腎絲球血管壓力、降低尿蛋白排泄量以及幫助維護腎功能方面，甚至民眾以及部分的醫療人員就直接將它們稱做“保護腎臟”的特效藥，儼然是腎功能不佳病患的萬靈丹，但是以腎臟科醫師觀點看來，這觀念又未必太一廂情願，並不中肯。

腎絲球之於腎臟的重要性，就

如同心臟在人的重要性一般。腎絲球是由“微血管球”所組成，最特別的是這一小團腎絲球微血管前後接的是入腎絲球及出腎絲球小動脈 (動脈--微血管--動脈)，所以循環經過腎絲球的血液量多少，也相當倚賴多種血管活性物質(RAA即為其中重要角色) 調節出入小動脈的壓力平衡來決定，甚至衡量腎臟功能最重要的腎絲球過濾率 (Glomerular filtration rate, GFR)，就是以腎絲球微血管內外的壓力差異計算求來的 ($GFR = K_f \times P_{uf}$ 而 $P_{uf} = P_{gc} - P_t - \pi_{gc}$)，因而只要影響全身動脈壓或是腎絲球壓力的狀況或相關藥物，都理所當然的可能會影響GFR。

在原本的RAA系統作用中，Angiotensin II對出球小動脈的收縮作用強於對入球小動脈，這導致血液流出腎絲球時必須抗衡稍高的壓力，也因為如此，血液流經腎絲球時才會以GFR這個速率將血液中的水分以及部分成份濾出腎絲球外，最後才形成尿液。ACEI/ARB類的藥物，經由阻止

Angiotensin II生成或是阻擋Angiotensin II的作用，臨床上最顯著的作用(也是最大賣點)是降血壓以及緩解心血管疾病罹病率和死亡率，所以一問世就佔駐大片醫藥市場，同時也是醫學研究長紅的角色。ACEI/ARB使用後，因為相對上緩解出球小動脈壓力較多，近一度也就帶出它們稍有別於其他降血壓藥物的特殊作用—更有效的緩解腎絲球內壓力，所以臨床也廣泛使用來減少尿蛋白濾過流失量，冀望因此可以延緩腎功能惡化的速度，ACEI/ARB藥物能“保護腎臟”的美名大致就是如此得來的。

過去(甚至現在的)的內科教科書上記載說，腎臟每天排出尿液蛋白質在100~150毫克以下就算是正常的(醫師考試也這麼考)，但是用現代比較嚴格的早期腎臟疾病定義並非如此，而是每分鐘尿液總蛋白排泄量要低於20到30微克(20~30g/min)，換算每天的尿蛋白量，是不應該超過30~40毫克的(1)!根據長久以來的臨床追蹤觀察發現，不管是不是糖尿病患，只要尿蛋白排泄量越多，以後腎功能惡化的速度越快，而且越快進入重度末期腎衰竭而需要接受透析治療；2008年在Lancet期刊發表(2)來自台灣本土的研究更發現，蛋白尿不但能預告腎功能的惡化，更在長期追蹤期間和死亡率相關；蛋白尿(尤其是微量白蛋白尿)更早已經被糖尿病高血壓等等重要

內科疾病應用，當作疾病控制不佳而惡化的指標；最神奇的是如果原本沒有腎臟病的病患，因為其他重症疾病住進加護病房的話，只要在住院期間被檢查出蛋白尿，竟然有九成以上將會發生急性呼吸衰竭而需要插氣管內管治療(3)!綜合以上臨床知識可知，腎臟受損的程度越嚴重，蛋白尿排泄量就越多，尿蛋白量多寡更是治療腎臟病有效與否的可靠指引，另外尿蛋白不僅在腎功能方面重要，也同時是很多其他內科疾患的惡化指標。正因為如此，ACEI/ARB上市後，除了廣泛被用在心臟科當降壓藥外，也成為用來減少尿蛋白排泄，減輕腎臟壓力傷害，延緩腎功能惡化的“專門保護腎臟”藥物。

如果在PubMed搜尋以ACEI或ARB為主題的英文醫學論文，至少會得到超過2000篇的結果，從這數字就可以知道ACEI/ARB在醫藥市場上的重要性，而且其中更有相當多是發表在影響力係數(Impact factor)蠻高的醫學期刊上。這些研究論文中以重點放在心血管疾病方面的為多數，綜合來說，ACEI/ARB的使用都能降低心血管疾病病患的罹病率和死亡率，幾乎在醫學文獻中看不到敘述ACEI/ARB對心臟病有害處的，可以說這種一面倒沒有爭議的局勢在醫學上還真罕見，不過這其實也反映出RAA系統(尤其是Angiotensin II)在心血管疾病有多麼重

要的致病角色。而因為RAA系統在腎臟絲球血管調節細胞增長方面也有致病能力，以致ACEI/ARB也非常常用在腎臟病的治療，根據過往以及在心臟科研究的結果，大家都很容易推論ACEI/ARB也會減少尿蛋白量以及延緩腎功能。不過，自從近些年來漸漸有注意到腎臟的問題之後，發現ACEI/ARB使用後會減少尿蛋白排泄量的結論大致也沒有爭議，而且研究也指出使用劑量越大，能夠降低越多尿蛋白，這系列藥物果真是降尿蛋白的有效藥物；但是如果把研究重點放在長期使用ACEI/ARB能不能夠延緩腎功能惡化、阻止末期腎病變需要透析的機會時，就有些分歧意見而不是這麼一致的結論了。在ACEI/ARB較早期以高血壓心臟病為中心的研究中，研究者在觀看心臟病的病程變化時，同時也附帶觀察了腎功能的影響，結果大部分都發覺腎功能惡化在使用這些藥物後，惡化速度有些延緩，因而出現了這系列藥物可以保護腎臟的訊息。這裡就帶出了醫學研究一個常見的爭議點，這種附帶發現 (Secondary finding) 的價值重量多少？我們臨床醫師在看這種附帶發現的結論要信幾分？現在一般醫學界的意見是，如果這研究參加人數夠多，研究方法夠謹慎，得到的結論 (就算是secondary) 越有參考價值，但是無論如何還是無法和把腎功能惡化當研究主題 (Primary outcome)

的研究結論相比。這種直接以腎功能惡化為主題的大型臨床研究，在近幾年稍稍多一些 (但是跟研究心臟病的比，還是少得多了)，其中以2008年發表在 New England Journal of Medicine 的ONTARGET研究最正式而嚴謹(4)；研究分三組 (各擁有1500個病患)，一組使用ACEI、一組用ARB、一組用ACEI加ARB，研究用意是觀察是否將RAA的作用阻斷的越完全，越能減少蛋白尿以及延緩腎功能惡化。研究結果發現，用ACEI加ARB這組病患的確因為如此而尿蛋白降低最多，所以據過往觀念推論，腎功能應是受到最多保護而惡化速度最為緩慢，但是實際研究結果卻否定這個幾乎已經在很多臨床醫師腦中紮根的印象，三組當中以ACEI加ARB這組病患的eGFR降低最快，而且這組病患也沒因為RAA阻斷完全而腎功能比較好，達到末期終點的人數也沒有較少。這研究所傳達的訊息是：阻斷RAA越完全能越減低尿蛋白，但是腎功能卻未能同步受保護不再惡化。

我們該要如何解釋這個和過去認知不符的研究結果？這就要從基本腎功能運作和ACEI/ARB作用原理去探討。本文前半部提到GFR是依賴腎絲球血管灌流壓力的調節而運作，用ACEI/ARB來阻斷RAA之後造成腎絲球血管放鬆，灌流壓減低，經由腎絲球濾過的血液蛋白量因而減少，所以

尿蛋白就減少，而且灌流壓減的越多尿蛋白也減的越多；但是灌流壓減少時，GFR也隨著降低，在腎血流調節的代償機制還不差的病患，還可以用增加腎絲球血流量來代償因為灌流壓降低帶來的GFR減少，但是偏偏在腎臟已經部分損壞的病患，這種代償功能常常已經不完整，所以會發生使用ACEI或是ARB或是兩者並用時，GFR降低但又缺乏代償而出現腎功能惡化的情形，而不是腎功能被保護。另外必須要提的是，在過去的有關ACEI/ARB的大型研究中，大都已經將腎功能不佳的病患排除在外，所以當然得出的結論無法推用到腎臟病患上。

如果ACEI/ARB真的不是護腎藥物的話，那還有沒有新的藥物進展呢？根據晚近研究，現在已知RAA系統還有較新的成員，包括ACE2 (Angiotensin converting enzyme 2) 和 Angiotensin (1-7) 以及 Mas receptor三個。這三個在過去較不為人知的成員，在近些年都有人研究它們在心臟腎臟的效益，從研究結果看來，很有機會再過幾年就會有相關藥物上市，值得期待。

以上所敘述的內容，並沒有要否定ACEI/ARB在維持腎功能方面的地位，反而是藉機提醒臨床醫師，在面對腎功能不佳的病患時，使用這類藥物不要以“護腎藥物”的觀念來下處方，因為也有機會達不到這目的。在腎臟病患處方這系列藥物時，需要

定時追蹤病患腎功能（血液肌酸酐值和eGFR），才知道我們是保護了腎功能還是沒有，至於尿蛋白部分則建議用 urine total protein (mg/dl) 除以 urine creatinine (gm/dl) 來追蹤而不只是用單次尿液試紙分析。

楞嚴經上有一段經文：如人以手，指月示人。彼人因指，當應看月。若復觀指以為月體，此人豈唯亡失月輪，亦亡其指。我們治療追蹤腎功能病患時，過去常常以為減少尿蛋白就同時保護了腎功能，所以就很放心的繼續使用下去，但是根據近年研究結果看來，未必能夠如此。尿蛋白如指，腎功能如月，我們最後關切的若是腎功能惡化與否，就不應以尿蛋白的減少來直接代表腎功能的保護。ACEI/ARB是照顧腎功能病患常用也好用的藥物，但是臨床醫師不能把它們當成萬靈丹一般，藥物是輔助工具，醫護人員的Care還是最重要最無可取代的。

參考文獻

1. UpToDate臨床醫學主題評論資料庫，搜尋Measurement of urinary protein excretion
2. Wen CP, Cheng TY, Tsai MK, Chang YC, Chan HT, Tsai SP, Chiang PH, Hsu CC, Sung PK, Hsu YH, Wen SF. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based

- on 462 293 adults in Taiwan. Lancet 2008; 371(9631):2173-82.
3. Abid O, Sun Q, Sugimoto K, Mercan D, Vincent JL. Predictive value of microalbuminuria in medical ICU patients: results of a pilot study. Chest 2001; 120(6):1984-8.
 4. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358(15):1547-59.



▲100. 8. 3 健保局高屏分局業務組新任專門委員丁增輝、費用二科許碧升科長蒞會來訪與理事長林正泰、理事郭俊宏座談，溝通健保醫療事宜。



▲100. 9. 6 衛生局疾管處處長韓永光、副處長張明仁蒞會來訪，與理事長林正泰、常務監事李剛領、理事黃玉得座談，溝通加強登革熱防治宣導及通報事宜。