



臨床藥學

成人糖尿病患者高血壓之治療

——美國糖尿病學會臨床執業建議

龐琇綾 江吉文 賴建璋 李炳鈺

高雄長庚紀念醫院藥劑科

前言

高血壓（定義為血壓大於或等於 140/90 毫米汞柱）是糖尿病患者常見的共病症，約有 20-60% 的糖尿病患者合併高血壓會依肥胖、種族、年齡而有不同的罹病率。以第二型糖尿病患者而言，高血壓常以胰島素抗拒代謝性症候群的一部份出現，同時也包括中央性肥胖和血脂異常。以第一型糖尿病患者而言，高血壓可能反應出糖尿病腎病變的開始。接下來，高血壓會增加糖尿病患者出現大血管及小血管併發症的危險，包括中風、冠狀動脈疾病、末梢血管疾病、視網膜病變、腎病變和神經病變。過去幾年，已有許多設計良好的隨機臨床試驗結果顯示，積極治療高血壓可以有效降低上述兩種糖尿病併發症。¹

本文主要是摘自 2003 年糖尿病照護期刊 (Diabetes Care)，介紹美國糖尿病學會對糖尿病患者高血壓治療之臨床執業建議之立場聲明 (position statement)，以作為藥師提供醫師藥物治療建議時之參考依據。²

範圍

這些建議只適用於未懷孕的第一型或第二型成人糖尿病患者。

建議對象

這些建議是提供照顧糖尿病患者及高血壓患者的

醫療專業人員，包括專科醫師、基層照護醫生、藥師、護士、醫師助理、學者、營養師和其他人員。

方法

這些建議是根據美國糖尿病學會科技綜論性期刊 "Treatment of Diabetes in Adult Patients with Hypertension" 所制定，它是一本系統性醫學文獻綜論性期刊，由美國糖尿病學會專業執業委員會進行同儕審查。³

證據評論

糖尿病會增加發生冠狀動脈事件的危險，男性會增加兩倍，女性會增加四倍，增加的部分與心血管危險因子發生有關，例如高血壓、血脂異常及凝血功能異常。從觀察性研究可知，同時患有糖尿病及高血壓，其罹患心臟血管疾病的危險是非糖尿病高血壓者的兩倍。高血壓同時也會增加糖尿病患者罹患視網膜病變與腎病變的危險。根據英國前瞻性糖尿病研究 (U.K. Prospective Diabetes Study; UKPDS) 之流行病學研究顯示，平均收縮壓每降低 10 毫米汞柱，罹患糖尿病相關併發症的危險可降低 12%，與糖尿病相關的死亡可降低 15%，發生心肌梗塞的危險可降低 11%，罹患小血管併發症的危險可降低 13%。⁴

糖尿病患者血壓目標值之證據

英國前瞻性糖尿病研究及高血壓最適治療 (Hypertension Optimal Treatment; HOT) 兩個試驗皆證明，

分派到較低血壓目標值的病患，其治療成果較佳，特別是在預防中風方面。在高血壓最適治療研究中，將舒張壓目標值訂在 80 毫米汞柱（實際上達到 82.6 毫米汞柱）的治療組病患可得到適當的治療成果。⁵ 隨機臨床試驗證明，將舒張壓目標值控制在小於或等於 80 毫米汞柱是有益的。流行病學分析顯示，糖尿病患者血壓大於或等於 120/70 毫米汞柱時，與增加心血管事件之發生率及死亡率有關，因此，在不危及患者安全下，應儘量將血壓目標值控制在 130/80 毫米汞柱以下。血壓值並沒有一個門檻標準，只要將血壓控制在正常範圍內，風險就會不斷減少，但是要達到較低的血壓值，會增加照護成本及藥物副作用，而且實際上也很難達到。是否更積極的治療可以更進一步降低風險，目前還沒有答案，或許等以後有更多臨床試驗結果發表就可以回答此問題。

高血壓非藥物治療之證據

限鹽飲食可以有效降低原發性高血壓患者的血壓。數種對照研究試驗已注意到減輕體重與血壓下降之間的相關性，不管鈉的攝取量多少，減輕體重可以降低血壓，也可以改善血糖值及血脂值。體重每減少 1 公斤，平均動脈壓可以降低 1 毫米汞柱。極低的卡路里飲食及減肥藥對糖尿病患者高血壓之治療角色尚未研究清楚，有些食慾抑制劑可能導致血壓增加，因此必須小心使用。從目前的證據來看，減重對輕度至中度高血壓患者的起始治療是一個有效的方法，而且這些結果可以推及糖尿病合併高血壓的患者。

以糖尿病患為研究對象的控制組臨床試驗並未進行限鹽對血壓的影響，但是以原發性高血壓病患為研究對象的控制組臨床試驗顯示，適度的限鹽飲食（每日鈉攝取量從 4600 毫克減至 2300 毫克）可以降低收縮壓 5 毫米汞柱及舒張壓 2-3 毫米汞柱，由限鹽飲食可以看出劑量反應之效果，若限鹽飲食與藥物治療雙管齊下，則效果更好。但是這些效果在糖尿病患者高血壓的治療仍是未知。

在 2003 年，高血壓預防、偵測、評估及治療之國際聯合會議第 7 次報告（JNC 7 report）中建議，增加體能活動可以降低收縮壓約 9 毫米汞柱，如每天做 30 分鐘的有氧運動。⁶

美國糖尿病學會的糖尿病患者診斷冠心病共識發展會議建議，35 歲以上的糖尿病患者若要進行激烈的運動計劃，應該先做運動壓力測驗或其它適當的非侵入性測驗。對於無症狀的病患而言，若要進行溫和的運動，例如散步，通常不需要作壓力測驗。

高血壓藥物治療之證據

許多試驗證明，在降低心血管事件、視網膜病變及延緩腎病變等方面，藥物治療的效果皆優於安慰劑。這些研究使用不同種類的藥物，包括血管收縮素轉換酶抑制劑、血管收縮素 II 接受器阻斷劑、利尿劑和乙型阻斷劑等作為起始治療藥物。這些藥物皆優於安慰劑，但是許多患者需要三種或三種以上的藥物，才能將血壓控制在特定目標值內。整體而言，糖尿病患的高血壓以藥物治療，可以有效降低心血管疾病和小血管病變。根據英國前瞻性糖尿病研究結果顯示，以血管收縮素轉換酶抑制劑或乙型阻斷劑治療糖尿病患高血壓，二者在療效上未達顯著性差異，但是在服用乙型阻斷劑的這一組病人，因為副作用而退出的人較多，而且體重增加者也較多。在心肌梗塞後的病人，乙型阻斷劑可以降低死亡率。有許多研究顯示，血管收縮素轉換酶抑制劑和血管收縮素 II 接受器阻斷劑可以有效延緩糖尿病腎病變的發生與惡化。從 MICRO-HOPE 研究中證明，血管收縮素轉換酶抑制劑在預防心血管事件上效果較好，但是這種效果可能是由其它機轉造成而非降低血壓的效果。⁷

有些研究顯示，以 dihydropyridine 類鈣離子通道阻斷劑治療的病患比血管收縮素轉換酶抑制劑治療者有較高的心血管事件發生率。但是，在高血壓最適治療研究及在歐洲收縮性高血壓試驗中，dihydropyridine 類鈣離子通道阻斷劑與血管收縮素轉換酶抑制劑、乙型阻斷劑、利尿劑併用時，並未顯現心血管死亡率有增加之趨勢。⁸ 在降低心肌梗塞及心衰竭上，血管收縮素轉換酶抑制劑和乙型阻斷劑的確是優於 dihydropyridine 類鈣離子通道阻斷劑。因此，dihydropyridine 類鈣離子通道阻斷劑只適合與血管收縮素轉換酶抑制劑或乙型阻斷劑併用，而不能取代它們單獨使用。non-dihydropyridine 類鈣離子通道阻斷劑（如 verapamil 及 diltiazem）可降低冠狀動脈事件。

關於甲型阻斷劑、亨氏環利尿劑或中樞作用型腎上腺阻斷劑對糖尿病長期併發症的影響上並沒有長期的研究。在降血壓及降血脂治療以預防心臟病發作的試驗（Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial; ALLHAT）中，分派到服用甲型阻斷劑的那一組由於發生心衰竭的新案例增加，因此安全監測委員會停止這一組的試驗。雖然這僅能表示先前以血管收縮素轉換酶抑制劑或利尿劑治療的病患有心衰竭的事實被揭發，但是，當首選藥物無效或是有特殊適應症時，例如前列腺肥大，應使用甲型阻斷劑作為第二線用藥。⁹

建議

成人糖尿病患者高血壓之初始治療及治療目標：

	收縮壓	舒張壓
目標值 (毫米汞柱)	< 130	< 80
行為治療三個月，若未達目標再加上藥物治療	130-139	80-89
行為治療加上藥物治療	≥ 140	≥ 90

篩檢與診斷

1. 糖尿病患者常規回診時應測量血壓，若發現收縮壓大於等於 130 毫米汞柱或舒張壓大於等於 80 毫米汞柱，則必須於隔日再確認一次血壓。

2. 應測量站立時的血壓，以評估是否有自主性神經病變。

治療

A 級證據

1. 糖尿病患者的舒張壓應控制在 80 毫米汞柱以下。

2. 若病患收縮壓介於 130-139 毫米汞柱或舒張壓介於 80-89 毫米汞柱，建議改善生活型態或行為治療至少三個月，若無法達到治療目標，應給予藥物治療。

3. 若病患收縮壓大於等於 140 毫米汞柱或舒張壓大於等於 90 毫米汞柱，除了應改善生活型態或行為治療外，還必須接受藥物治療。

4. 初始治療雖然可選用任何一種降血壓藥物，但是血管收縮素轉換酶抑制劑、乙型阻斷劑和利尿劑已證實可以有效降低心血管疾病，因此建議選用這些藥物作為起始治療藥物。若病患無法耐受血管收縮素轉換酶抑制劑，則應改用血管收縮素 II 接受器阻斷劑。如需加入其它藥物，可選用這些藥或其它種類的降壓藥。

5. 使用血管收縮素轉換酶抑制劑或血管收縮素 II 接受器阻斷劑，應監測腎功能及血鉀濃度。

6. 第一型糖尿病患者出現不同程度的蛋白尿時，不管是否合併有高血壓，應使用血管收縮素轉換酶抑制劑來延緩腎病變的進行。

7. 第二型糖尿病患者合併高血壓及微蛋白尿時，應使用血管收縮素轉換酶抑制劑或血管收縮素 II 接受器阻斷劑來延緩巨蛋白尿發生。

8. 第二型糖尿病患者合併高血壓及巨蛋白尿（每日超過 300 毫克）或腎病變或腎功能不全時，應使用血管收縮素轉換酶抑制劑或血管收縮素 II 接受器阻斷劑，如果對其中一種無法耐受時就換另一種。

9. 55 歲以上病患，不管是否有高血壓，若合併有心血管疾病危險因子（如：心血管疾病病史、血脂異常、微蛋白尿、抽煙）時，在沒有禁忌症的考量下，應使用血管收縮素轉換酶抑制劑來降低心血管事件發生的危險。

10. 若病患最近患有心肌梗塞，應考慮加入乙型阻斷劑來降低死亡率。

B 級證據

1. 糖尿病患者的收縮壓應控制在 130 毫米汞柱以下。

C 級證據

1. 病患若出現微蛋白尿或明顯的腎病變又不能耐受血管收縮素轉換酶抑制劑或血管收縮素 II 接受器阻斷劑時，則應考慮使用 non-dihydropyridine 類鈣離子通道阻斷劑。

專家的意見

1. 使用血管收縮素轉換酶抑制劑或血管收縮素 II 接受器阻斷劑，應監測腎功能及血鉀濃度。

2. 老年高血壓病患的血壓必須逐漸降低，以避免產生併發症。

3. 病患服用三種降壓劑（其中應包含利尿劑）若仍未達目標血壓值，且病患患有腎臟疾病，應轉介給高血壓專科醫師治療。

結論

從流行病學研究可知，糖尿病患者的血壓與糖尿病的併發症之間有密切關係。臨床試驗也證明，積極將糖尿病血壓以藥物治療方式控制在 130/80 毫米汞柱以下，可以有效降低這些併發症發生。患者通常需服用三種或三種以上降血壓藥物才能達到此目標值，但是如何以合理的藥價及讓病患承受最少的副作用而能達到此目標血壓值，這可能比用藥策略來得重要。

由於許多研究已經證實，血管收縮素轉換酶抑制劑可以降低第一型及第二型糖尿病合併高血壓患者發生大血管或小血管併發症之風險，因此將血管收縮素轉換酶抑制劑視為首選降血壓藥物是合理的。患有微蛋白尿或臨床腎病變之患者，應將血管收縮素轉換酶抑制劑或血管收縮素 II 接受器阻斷劑視為首選用藥，以預防腎病變惡化。但是有其它證據顯示，以利尿劑和乙型阻斷劑作為治療基劑也有效。與血管收縮素轉換酶抑制劑、血管收縮素 II 接受器阻斷劑、利尿劑或乙型阻斷劑相較之下，non-dihydropyridine 類鈣離子通道阻斷劑對於減少冠狀動脈事件發生、心臟衰竭以及糖尿病腎病變之進行的效果較差，因此當病患無法耐受較優先選擇的這些藥物或需要在加入其它藥物以達

到目標血壓值時，才考慮使用 non-dihydropyridine 類鈣離子通道阻斷劑。其它類藥物可能使用在特定的適應症上，如甲型阻斷劑用於高血壓合併前列腺肥大的患者或其它藥物無法控制的高血壓或出現難以接受的副作用等。藥物治療選擇應根據病患個人臨床特質，包括共病症、對藥物的耐受性、個人偏好及成本等方面進行考量。

參考文獻

1. American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25 (1) : 199-201.
2. American Diabetes Association. Treatment of Hypertension in adults with diabetes. [American Diabetes Association: clinical practice recommendations 2003: position statement]. *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl. 1) : S80-2.
3. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P: The treatment of hypertension in adult patients with diabetes (Technical Review). *Diabetes Care* 2002; 25: 134-47.
4. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-13.
5. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension-principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755- 62.
6. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the joint national committee on the prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
7. Anonymous. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000; 355 (9200) : 253-9.
8. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 340: 677-84.
9. Furberg CD, Psaty BM, Pahor M, Alderman MH. Clinical Implications of Recent Findings from the Anti-hypertensive and Lipid-Lowering Treatment To Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) and Other Studies of Hypertension. *Ann Intern Med* 2001; 135 (12) : 1074-8.

臨床藥學

COX-2 inhibitor 和 Angiotensin converting enzyme inhibitor 併用導致 acute renal failure 之探討

王美迪藥師、林惠菁藥師、戴秀琴藥師、白淑英藥師
基隆長庚紀念醫院 藥劑科

利用水楊酸來治療疼痛以及發燒已經具有一段悠久的歷史了，約在 1890 年代 Aspirin 被合成出來，被使用於疼痛的治療，之後陸陸續續有許多種類的非類固醇抗發炎劑(NSAID)被發展出來；但是直到 1971 年這些(NSAID)的作用機轉才被大家所明白，原來它們是抑制 prostaglandin 的生合成，作用於 cyclooxygenase (COX)上。(2)

自從近年來具有選擇性的 cyclo-oxygenase-2 (COX-2)抑制劑問世後，即被廣泛且大量的使用於一些慢性炎症之治療。具選擇性的 COX-2 抑制劑被大家相信它抗發炎的效果和傳統非選擇性的非類固醇鎮痛劑(NSAID)相似；且胃腸道及腎臟之副作用較少。(1,2,3,7)

但是，在實際臨床應用上卻沒有如預期般的安全。有許多報告指出，對腎臟的毒性方面，具選擇性的 COX-2 抑制劑和傳統非選擇性的非類固醇鎮痛劑(NSAID)相似。若是併用 angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI)，更加速了腎臟毒性的發生。我們就來探討具選擇性的 COX-2 抑制劑和 ACEI 併用導致急性腎衰竭是如何發生的，會有何種症狀及處理的方法。

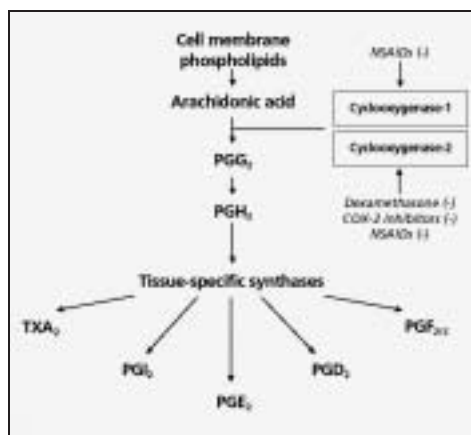
我們先分別瞭解具選擇性的 COX-2 抑制劑和 ACEI 的藥理機轉再來探討這兩種藥物發生交互作用的原理

及症狀還有處理的方法！

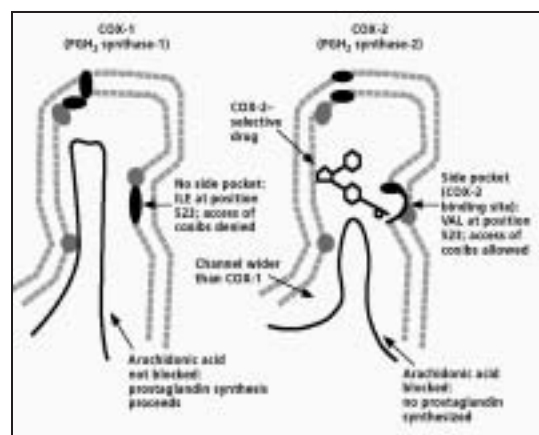
NSAID 主要作用於 arachidonic acid 代謝成 prostaglandin 過程中的 cyclooxygenase(COX)，藉由抑制 COX 的活性來達到降低 prostaglandin 的產生而有抗發炎、鎮痛及退燒之作用！（如圖一所示）。(2,11)

依據目前的發現 COX 有兩種類型，COX-1 及 COX-2。它們在胺基酸序列上具有 60%的相似性，所以構型上來看大致相同，不同點在於 COX-2 有一個"side pocket"，具有選擇性的 COX-2 抑制劑可以伸入到這個 side pocket 和 COX-2 產生結合而有抑制 prostaglandin 產生的效果；COX-1 則沒有"side pocket"所以具有選擇性的 COX-2 抑制劑較無法作用於 COX-1 上。還有一點不同的是 COX-2 的 hydrophobic channel 較 COX-1 的為寬。(如圖二所示)。(3)

一般而言，COX-1 常存於器官組織中，其所產生之 prostaglandin 可以維持許多的正常生理反應，所以 COX-1 我們可以視為「生理維護型」的酵素；COX-2 則會被一些外在狀況所誘導出來，當發炎反應發生時 COX-2 就會被大量製造出來，其所產生的 prostaglandin 和發炎反應的進行和放大息息相關。所以可以稱 COX-2 為「誘導型」酵素，雖然說 COX-2 被稱為「誘導型」



圖一：Prostaglandin 生合成之路徑 (Samuelsson B and Cotran RS. 1999)



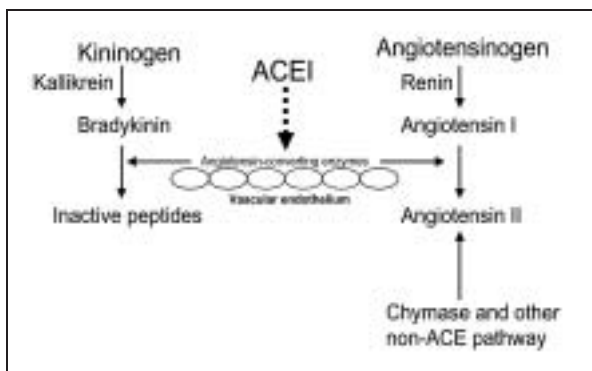
圖二：COX-1 及 COX-2 構造上之差異。 ILE=isoleucine；VAL=valine (Hawkey C.J. 1999)

酵素，但是它也負責部分生理功能的維持，譬如說在腎臟的 *macula densa*，COX-2 所產生的 *prostaglandin* 在體內有低鹽或是體液不足的状态時就會促進鹽類的再吸收。在腦部則和一些神經系統功能有關。(1,2,3,7)

一般所謂「傳統」的 NSAID，不具有選擇性，可以作用在 COX-1 或 COX-2 的 *hydrophobic channel*，而達到抑制其活性的目的，這種結合的方式是可逆的，也就是說這類 NSAID 和 *arachidonic acid* 是一種競爭抑制的關係。Aspirin，則是會和 COX-1 或 COX-2 活性區中的 *serine* 產生不可逆的乙醯化，而達到抑制 *cyclooxygenase* 的目的。具有選擇性的 COX-2 抑制劑則是因為 COX-2 的 *side pocket* 和 COX-2 產生結合而有抑制 *prostaglandin* 產生的效果；COX-1 則沒有 "*side pocket*" 所以具有選擇性的 COX-2 抑制劑較無法作用於 COX-1 上。(3)

在瞭解 NSAID 的藥理機轉之後，接著我們來看 ACEI 的作用機制。在體內 *angiotensinogen* 經由 *renin* 切割後會產生 *angiotensin I*，之後再經由 *angiotensin converting enzyme* 作用後就會變為 *angiotensin II* (A II)。A II 本身即為強力之血管收縮劑，ACEI 就是藉由抑制 *angiotensin converting enzyme* 的作用來減少 A II 的產生而達到降壓的目的。此外，因為 *angiotensin converting enzyme* 在 *Kinin* 的系統中負責把 *bradykinin* 去活化，所以抑制了 *angiotensin converting enzyme* 的活性也使得 *bradykinin* 量增加，所以更加強了降壓的效果。(4,5) (如圖三所示)。

A II 除了會作用在血管平滑肌上使血管收縮之外，在心血管系統方面也因為它促進平滑肌細胞增生的作用進而產生重雕塑 (*Remodelling*) 使心肌肥厚；A II 在腎上腺可以刺激 *aldosterone* 及 *catecholamine* 的合成，而使體內鈉水滯留、血壓上升。A II 在腎臟可以控制入球動脈壓及出球動脈壓以調節腎動脈血流量，也和鈉離子及水分的再吸收有關！A II 在腦部可以增加 ADH 的合成、增加交感神經興奮性並增進渴感，如此種種接會促使血壓上升。(4,5,8)



圖三：Angiotensin converting enzyme inhibitor 之作用機轉

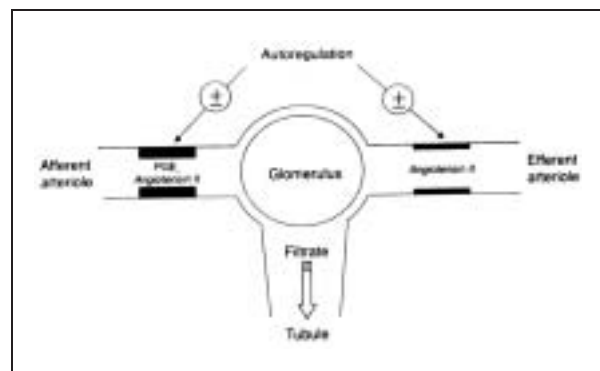
所以，臨床上使用 ACEI 不外乎心血管疾病，因為，除降血壓外，一些較具脂溶性的 ACEI 更具心臟保護作用；且腎功能不佳的病人（非腎動脈狹窄）使用 ACEI 還能降低腎絲球血管阻力，改善其腎功能。(4,5,8)

A II 對於腎功能以及腎小球過濾率的維持，扮演著重要的角色，因此 ACEI 的使用，可能會使腎小球過濾率 (GFR) 快速減少，導致寡尿以及無尿的情況，而傷害了腎功能。有案例報告指出 ACEI 的使用可能會誘發產生急性腎衰竭，但這又與年齡、患有周邊血管性疾病、腎動脈狹窄、冠狀動脈疾病、充血性心衰竭病人以及是否有使用利尿劑是具相關性的。(6)

由以上的描述瞭解了具選擇性的 COX-2 抑制劑和 ACEI 的藥理機轉之後，接著更進一步探討這兩者分別或併用引起急性腎衰竭的不良反應是如何發生的。

所以先瞭解腎臟正常的生理功能。腎臟的功能包括形成及濃縮尿液、合成活化激素、調節體液之酸鹼平衡、調節體液量及電解質平衡還有排泄代謝廢物；這些功能有一部分要依靠維持正常的腎小球過濾率才能達成。而維持腎小球過濾率則和腎臟血流量的維持十分相關。腎臟雖然只佔體重的 0.4%，但卻接受了 20% ~ 25% 心輸出量，所以心輸出量的多寡直接和腎臟血流量相關。至於腎小球過濾率的維持則要依靠 *prostaglandin* 及 A II 的交互調節入球動脈壓及出球動脈壓來達成。A II 作用於入球小動脈及出球小動脈的血管平滑肌上產生血管收縮的作用；*prostaglandin* 作用於入球小動脈的血管平滑肌上產生血管鬆弛的作用，二者相互拮抗以維持正常的腎小球過濾率。附帶一提的是在入球小動脈壓調控上 *prostaglandin* 佔有主要的地位，而在出球小動脈壓調控上則是由 A II 所決定。(2,4,8,10,11) (如圖四所示)。

使用 ACEI 誘發產生急性腎衰竭的機制如何？因為 ACEI 會抑制 A II 的合成及活化，使腎在低灌注狀態下腎絲球小動脈自身調節性收縮喪失，改變腎小球內壓使壓力梯度消失，因而降低腎內循環，促使血漿滲透至腎小管旁的血管，進而減少腎絲球過濾率，促使急



圖四：腎血流量及腎小球過濾率的維持。(Bennett WM., 1997)

性腎衰竭產生。尤其是低血壓、腎動脈疾病、脫水現象、充血性心衰竭病人輸出量不足所造成的腎血流灌注不足、體液缺乏情形，會依賴並增加 renin 分泌及 A II 的製造，改變血液動力並提供足夠的腎血流，來維持腎小球過濾率的恆定以及腎絲球淨水壓力的平衡，以改善腎血流灌注不足狀態，因此，使用 ACEI 會降低 A II 之製造，腎出球小動脈壓變低、腎小球過濾率無法維持而傷害腎功能。(2,9,11) (如圖四所示)。

如圖四所示，入球小動脈壓主要是由 prostaglandin 來調控，若是長期使用 NSAID 會使 prostaglandin 的合成受到抑制，入球小動脈收縮進而使入球動脈壓上升導致腎血流灌注不足腎小球過濾率下降而產生腎功能障礙。(9,11)

所以若是在心輸出量低下或是腎動脈狹窄的病人身上同時給予 NSAID 及 ACEI 就更容易造成急性腎臟衰竭。因為腎小球過濾率要由較低的入球動脈壓及較高的出球動脈壓來維持；使用 NSAID 會造成入球動脈壓上升；而使用 ACEI 會造成出球動脈壓下降，如此一來，腎小球過濾率將無法維持，腎臟也就無法進行其正常功能，如代謝廢物，維持酸鹼恆定、電解質平衡。所以會造成 Scr (Serum creatinine)、BUN (Blood urea nitrogen) 上升，血鉀過高，血鈉過低及代謝性酸中毒的狀況。(2,5,7,9)

這些藥物所引起的急性腎衰竭，通常是可恢復性的，是可逆的，所以處理上只需停藥便可恢復，有時可視病人的情況加以使用血液透析去除血液中的代謝廢物或使用藥物積極校正電解質的平衡。

在具選擇性的 COX-2 抑制劑發展之初，大家認為具選擇性 COX-2 抑制劑和 ACEI 應該不會發生這樣的交互作用；因為認為負責調節入球動脈壓的 prostaglandin 是由 COX-1 所產生。所以在病人同時需要抗發炎藥物及控制心血管疾病時，便很放心的併用具選擇性 COX-2 抑制劑和 ACEI；但是近年來，愈來愈多的臨床證據顯示在嚴重腎臟病變（或腎動脈狹窄）的病人身上單獨使用選擇性 COX-2 抑制劑或併用具選擇性 COX-2 抑制劑和 ACEI，仍然會產生急性腎衰竭的交互作用⁽⁷⁾ (如圖五所示)。

這樣的狀況是否因為 COX-2 也參與調節入球動脈壓的 prostaglandin 合成或是有其他的機轉牽涉其中，目前仍不得而知，仍須更多的研究才能解開這個謎團！

雖然併用具選擇性 COX-2 抑制劑和 ACEI 所產生之交互作用不會立即導致急性腎衰竭之不良反應造成永久性傷害，但是約在兩藥併用後 6-21 天就會發生急性腎衰竭的狀況，如果適時發現，在停藥或是依照病人狀況給予積極治療後 2-8 天可恢復正常。若是疏忽此藥物交互作用的發生，而不予以處理或治療，將有可能造成的病人的危害。所以就使用具選擇性 COX-2 抑制劑則需更為謹慎！我們藥師可以發揮功能，當醫

師在嚴重腎臟病變（或腎動脈狹窄）的病人身上單獨使用選擇性 COX-2 抑制劑或併用具選擇性 COX-2 抑制劑和 ACEI 時，需要告知醫師會有發生急性腎衰竭的交互作用的可能性，若確定要用時，也需密切注意病人腎功能之變化，以減輕對病患之傷害。(2,7,11)

參考資料：

1. Bruce NC. Cyclooxygenase-2 selective inhibitors: translating pharmacology into clinical utility. *Cleveland clinic journal of Medicine*.2002; 69: S13-S19
2. Cotran RS. Acute and chronic inflammation. In: Cotran RS, Kumar V, Collins T, eds. *Robbins Pathologic Basis of Disease*. 6th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1999:65-79.
3. Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. *Lancet*. 1999; 353: 307- 314
4. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary and recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38: 2101-2113.
5. Kalra PA, Kumwenda M, MacDowall P, Roland MO.: Questionnaire study and audit of use of angiotensin converting enzyme inhibitor and monitoring in general practice: the need for guidelines to prevent renal failure. *BMJ*. 1999;318:234-237.
6. Mandal AK, Markert RJ, Saklayen MG, et al. Diuretics potentiate angiotensin converting enzyme inhibitor-induced acute renal failure. *Clin Nephrol*. 1994;42:170-174.
7. Perazella MA, Tray K. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: a pattern of nephrotoxicity similar to traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*, 2001; 111(1): 64-67
8. Ribstein J, Mimran A. Acute renal effects of captopril in patients with congestive heart failure. *J Clin Hypertens*. 1986;2:238-244.
9. Ruggenti P, Schieppati A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet*. 2001;357:1601-1608.
10. Samuelsson B. Leukotrienes: mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation. *Science*. 1983; 220:568-575
11. Schoolwerth AC, Sica DA, Ballermann BJ, Wilcox CS. 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(16):1985-91

Case	Drug Dose (Duration)	Baseline Characteristics*	Medications	Manifestations of Renal Dysfunction*	Outcome after Discontinuing COX-2 Therapy*
1	Celecoxib 200 mg/day (13days)	80 years old, female, coronary disease, chronic renal failure, ischemic cardiomyopathy, atrial fibrillation, neuropathy, anemia, diabetes mellitus, hypertension, type 4 renal tubular acidosis, depression, creatinine 1.7-2.0 mg/dL	Isosorbide dinitrate, insulin, amlodipine, gabapentin, warfarin, desyrel, atenolol, erythropoietin, lansoprazole	Pulmonary edema requiring mechanical ventilation × 1 day; creatinine 2.4 mg/dL; blood urea nitrogen 111 mg/dL; potassium 6.9mEq/L; sodium 140 mEq/L; bicarbonate 13 mEq/L; urine, few tubular cells and casts	One hemodialysis session; 4 days after celecoxib discontinued: volume status and potassium returned to baseline, creatinine 1.9 mg/dL
2	Rofecoxib 25 mg/day (21 days)	69 years old, female, coronary disease, chronic renal failure, ischemic cardiomyopathy, anemia, hypertension, gout, diabetes mellitus, neuropathy, peripheral, vascular disease, creatinine 2.8-3.0 mg/dL	Enalapril, furosemide, amitriptyline, glyburide, carvedilol, aspirin (81 mg), erythropoietin, iron sulfate	Heart failure; creatinine 4.1 mg/dL; blood urea nitrogen 88 mg/dL; potassium 5.6 mEq/L; sodium 130 mEq/L; bicarbonate 18 mEq/L; urine, few tubular cells	Three days after rofecoxib and enalapril discontinued; intravenous furosemide given: volume status and potassium at baseline; 6 days later, creatinine 3 mg/dL
3	Celecoxib 200 mg/day (18 days)	75 years old, female, chronic renal failure, hypertension, diabetes mellitus, dementia, peripheral vascular disease, osteoarthritis, hyperlipidemia, creatinine 1.4-1.8 mg/dL.	Amlodipine, amitriptyline, furosemide, glyburide, atorvastatin, acetaminophen, potassium chloride, aspirin (325 mg)	Three days of vomiting, volume depletion, hypotension, and bradycardia (3 rd degree block); creatinine 5.6 mg/dL; blood urea nitrogen 83 mg/dL; potassium 8.5 mEq/L; sodium 132 mEq/L; bicarbonate 12 Eq/L; urine, few tubular and white cells	One hemodialysis session; 6 days after celecoxib discontinued: volume status and potassium returned to previous baseline; creatinine 1.7 mg/dL.
4	Rofecoxib 50 mg/day (6 days)	83 years old, female, coronary disease, chronic renal failure, ischemic cardiomyopathy, peripheral vascular disease, osteoarthritis, depression, hyperlipidemia, anemia, creatinine 1.4 mg/dL.	Furosemide, atenolol, spironolactone, iron sulfate, lisinopril, aspirin (81 mg), acetaminophen	Three days of diarrhea and anorexia, mild hypotension and volume depletion on examination; creatinine 3.5 mg/dL; blood urea nitrogen 94 mg/dL; potassium 6.0 mEq/L; sodium 129 mEq/L; bicarbonate 17 mEq/L; urine, few hyaline casts	Two days after spironolactone, furosemide, lisinopril, and rofecoxib stopped: volume status, potassium, and creatinine (1.5 mg/dL) were at baseline, lisinopril and spironolactone restarted within 4 days and tolerated
5	Celecoxib 200 mg/day (12 days)	69 years old, female, anemia, congestive cardiomyopathy, chronic renal failure, diabetes mellitus, hyperlipidemia, chronic atrial fibrillation, peripheral vascular disease, creatinine 1.6-2.1 mg/dL	Torsemide, enalapril, warfarin, glyburide, ferrous fumarate, aspirin (81 mg), diltiazem, acetaminophen	Leg edema and severe heart failure; creatinine 5.5mg/dL; blood urea nitrogen 112 mg/dL; potassium 7.3 mEq/L; sodium 126 mEq/L; bicarbonate 14 mEq/L; urine, few tubular cell casts	One hemodialysis session; 8 days after celecoxib and enalapril discontinued: volume status and potassium returned to baseline, creatinine 1.8 mg/dL; enalapril and torsemide were reinitiated, and renal function was stable.

* Laboratory results refer to serum levels.

圖五：單獨使用選擇性 COX-2 抑制劑或併用具有選擇性的 COX-2 抑制劑及 ACEI 產生急性腎衰竭之案例文獻記載。
(Perazella MA, Tray K. 2001)