

三總藥訊

(TSGH Pharmacy Newsletter)

(76) 國報字第〇〇一號

三軍總醫院 臨床藥學部 藥物諮詢室 洪乃勻藥師主編
藥事委員會 出版

中華民國 75 年 12 月創刊

中華民國 94 年 12 月

本期要目：

全國藥物不良反應通報中心國外重要藥品安全資訊通告——

Avandia 相關使用警訊

Epogen[®], Procrit[®] (epoetin alfa) 及Aranesp[®] (darbepoetin alfa) 相關重要警訊

專題報導——

**Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (ACEI) 與
Angiotensin Receptor Blocker (ARB) 臨床應用之差異**

編號：95-01

全國藥物不良反應通報中心
國外重要藥品安全資訊通告

95年1月6日

Avandia 相關使用警訊

葛蘭素藥廠曾收獲Avandia (rosiglitazone)所引起非常罕見之上市後藥品不良反應報告。病人服用Avandia 會引發糖尿病引起之黃斑部水腫(diabetic macular edema)或會使原有之糖尿病黃斑部水腫惡化。在大部分的案例中，病人同時患有周邊性水

腫；在有些案例，糖尿病黃斑部水腫在停藥後改善或痊癒；而在一個案例中，糖尿病黃斑部水腫在劑量減低後消失痊癒。

糖尿病黃斑部水腫典型的發生與視網膜病變相關，但其較可能發生於視網膜病變發展之過程中。糖尿病黃斑部水腫之危險因子包括：糖尿病、視網膜病的出現、高血壓、和血糖控制不佳。糖尿病黃斑部水腫之症狀包括：視力模糊或視力扭曲、色彩之敏感度減低、和對黑暗的適應度降低。

資料來源：<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/safety06.htm#Avandia>

全國藥物不良反應通報中心轉譯

編號：94-26

全國藥物不良反應通報中心 國外重要藥品安全資訊通告

94年12月05日

Epogen[®]、Procrit[®] (epoetin alfa) 及Aranesp[®] (darbepoetin alfa) 相關重要警訊

美國食品藥物管理局 (FDA)、Ortho Biotech 及 Amgen 藥廠通知醫療人員，Epogen[®]、Procrit[®] (epoetin alfa) 以及Aranesp[®] (darbepoetin alfa) 於2005年11月修改仿單的「警語」、「注意事項」、「副作用」和「劑量及投予方法」欄。**仿單標示修改安全性資訊內容如下：**

從藥品上市後經驗得知，對紅血球生成素產生中和性抗體的病患接受紅血球生成素製劑 (Epogen[®]、Procrit[®]、Aranesp[®]) 治療時，會發展成為純紅血球發育不全 (pure red cell aplasia) 或產生抗紅血球生成抗體性貧血 (anti-erythropoietin antibody-associated anemia) 以及有或無血球減少的嚴重貧血。在以皮下注射方式投予紅血球生成素的慢性腎衰竭病患，此不良反應的發生更加顯著，故慢性腎衰竭 (CRF) 及洗腎患者不應以皮下注射 (SC) 方式給予，只可靜脈 (IV) 給藥。當有病患對erythropoietin 製劑突然失去反應，伴隨有嚴重貧血、網狀血球數偏低時，須評估失效的原因，包括是否產生抗紅血球中和性生成素抗體 (neutralizing antibodies to erythropoietin)。若懷疑有“產生抗紅血球生成抗體性貧血”的現象時，須停止使用所有的紅血球生成素製劑，因紅血球生成素製劑的抗體會產生交差反應。已產生抗體的貧血患者禁用紅血球生成素製劑。同時須與製造廠連絡，以分析其抗體為結合或中和性抗體。

資料來源：<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2005/safety05.htm#epoetin>

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2005/safety05.htm#aranesp2>

全國藥物不良反應通報中心摘譯

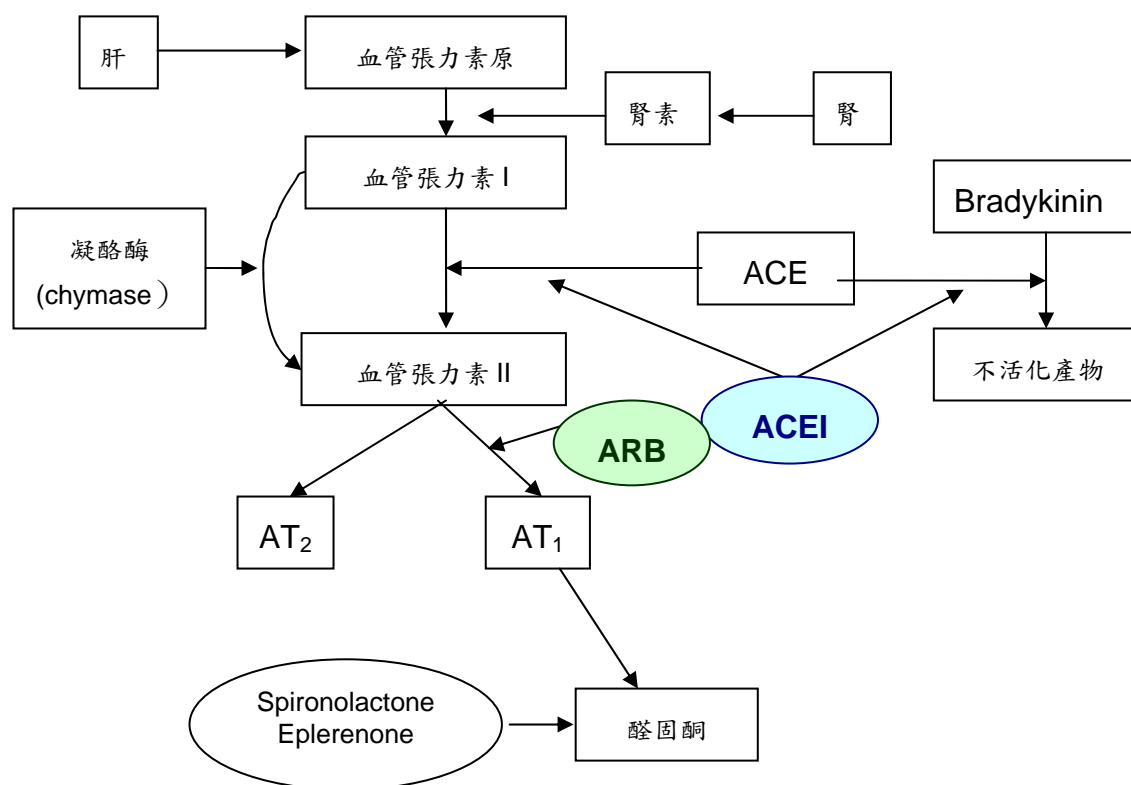
Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (ACEI) 與 Angiotensin Receptor Blocker (ARB) 臨床應用之差異

秦亞惠 藥師

Renin-Angiotensin-Aldosterone system

腎素-血管張力素系統 (Renin-Angiotensin-Aldosterone system, RAS) 在人體內扮演一個非常重要的角色，負責血管張力，鹽份及水分的平衡，當 RAS 出了問題，則會引起高血壓、腎臟及心衰竭等疾病 (圖一)。

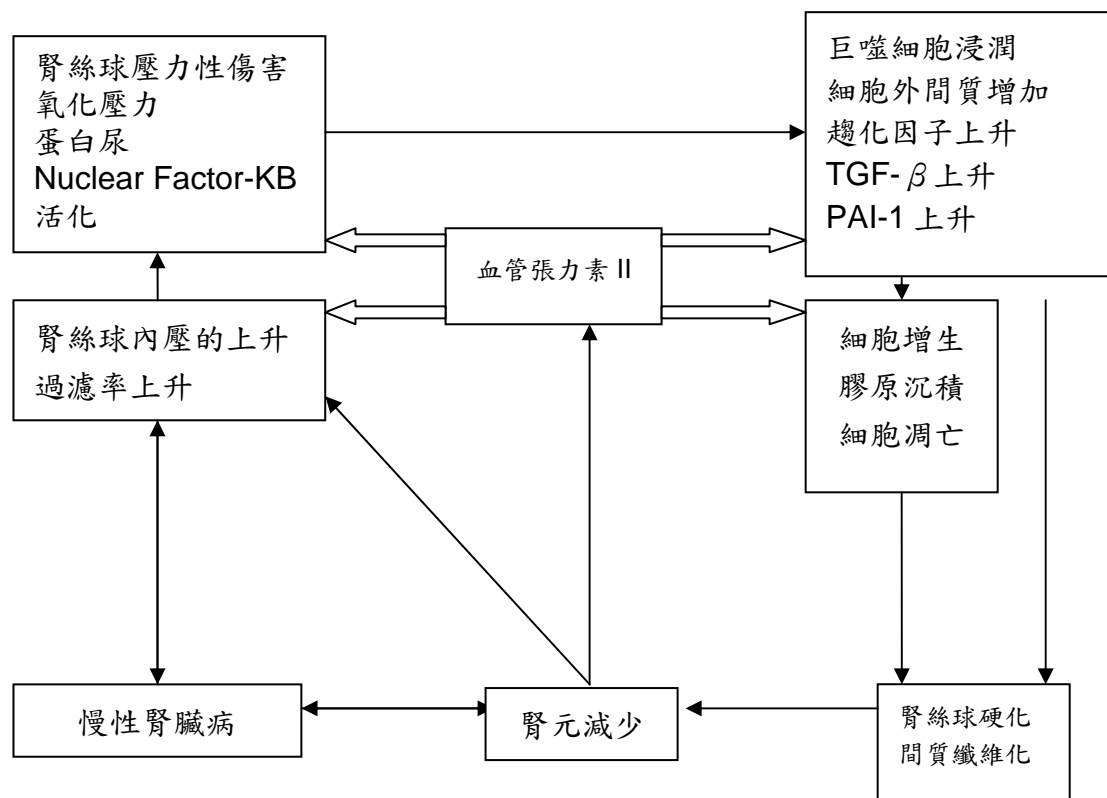
正常狀況下，肝臟製造血管張力素原，經由腎臟分泌腎素 (Renin) 的作用，產生血管張力素 I (Angiotensin I)，再經由血管張力素轉化酶 (Angiotensin Converting Enzyme, ACE) 的作用，變成血管張力素 II (Angiotensin II)，而它再作用於血管張力素受體 AT₁，而產生血管收縮，正腎上腺素 (Norepinephrine) 分泌增加，醛固酮 (Aldosterone) 的增加，腦下垂體後葉加壓素 (Vasopressin) 釋放，腎小管對鈉的再吸收增加。所以當此系統過度活化時，則會造成高血壓、左心室肥大、血管內皮細胞及腎臟等器官之傷害。



圖一、腎素-血管張力素系統及其抑制劑

血管張力素 II 在腎臟的不良作用

血管張力素 II 若過度活化，將會藉由出球小動脈的收縮而造成腎絲球內壓的上升和過濾率的上升，造成腎絲球通透性增加，導致蛋白尿，蛋白尿是造成腎臟進一步傷害的重大因素。同時血管張力素 II 本身也會造成腎臟組織的發炎反應及纖維化。



PAI-1=Plasminogen activator inhibitor 1; TGF-β=Transforming growth factor β

圖二、血管張力素 II 在腎臟的不良作用

ACEI、ARB 對 RAS 之影響

表一 ACEI, ARB 對 RAS 之影響⁷

作用	ACEI	ARB
腎素	↑ ↑	↑ ↑ ↑
血管張力素 II	↓ ↓	↑ ↑ ↑
AT1	↓ ↓	↓ ↓ ↓

血管收縮；腎上腺素、醛固酮增加、Vasopressin 釋放；腎小管鈉再吸收；左心室肥大；內皮細胞功能失常；心律不整；細胞增生

AT ₂	血管擴張；內皮細胞穩定；恢復原狀（reverse remodeling）；抗增生；神經元再生；細胞分化（但最近的資料顯示活化AT ₂ 也許是有害的）	↓↓	↑↑
Bradykinin	血管擴張；加強腎臟血流；增加一氧化氮和前列腺素；穩定血管通透性；咳嗽；血管水腫	↑↑	不影響

Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (ACEI)

自 1981 年ACEI Captopril 上市，ACEI藉由抑制血管張力素II的產生，以達到降壓之目的，很多研究顯示ACEI 可以減少心臟衰竭、心肌梗塞、冠狀動脈心臟病、周邊血管疾病、糖尿病與其他心血管疾病之病患的罹病率及死亡率。原因是ACEI可以抑制血管張力素II之生成，對AT₁、AT₂的作用降低，所以血管張力素II的作用，如血管收縮....等作用減少，但由於ACEI同時會抑制Bradykinin之分解，而Bradykinin可以促進血管的擴張，增加一氧化氮的產生，及減少腫瘤壞死因子- α (TNF- α) 的活性與內皮細胞的死亡。所以當心臟缺血、心肌梗塞、心臟衰竭時，Bradykinin濃度上升具有保護心臟的效果，減少心肌梗塞的範圍，這是ACEI的獨特性，但也因為Bradykinin的上升，而使病人有咳嗽及血管水腫等副作用。

JNCVII提及糖尿病或是慢性腎病之病人，良好的血壓控制是延緩腎臟功能惡化的關鍵，而ACEI與其它降壓藥物比較，對蛋白尿及腎功能惡化率有更大的降低比率。早於 1993 年Collaborative study指出Captopril對Type1 糖尿病腎臟病變的病人，具有腎臟器官保護的作用¹。1997 年REIN study指出Ramipril對非糖尿病腎臟病病人，可以穩定腎功能，降低慢性腎衰竭發生的機率²。

Angiotensin Receptor Blocker (ARB)

自 1995 年ARB上市以來，與ACEI同樣作用在RAS上，常被大家認為二者作用相似是可以互換的，但事實上，二者還是有差異性的存在。ACEI 是抑制血管張力素II的產生，同時對AT₁、AT₂的作用減少，但ARB是選擇性的阻斷血管張力素II作用AT₁上，相對的血管張力素II對AT₂的作用增加；在以前認為對AT₂ 的刺激對人是有益的，但累積的證據顯示，長期對AT₂ 的刺激，對心臟血管組織會有增生，和抗血管生成的作用，在某些情況下，包括使心肌肥厚、血管纖維化、和心肌缺氧時血管新生減少，ARB的效果並不如ACEI，甚至更差。

在non-diabetic renal disease及type1 糖尿病方面，ARB是否具有腎臟保護作用，較缺乏大型的臨床試驗印證。但在type2 糖尿病方面，則有不錯的成效，在RENAAL study 中，1513 位type2 糖尿病腎病變的病人，Losartan能平均降低約 35%蛋白尿；在腎功能惡化方面，則可降低 16%風險³。IDNT study 中，type2 糖尿病腎病變的病人，Irbesartan

(300mg/day) 可降低腎功能惡化的機率達 19%⁴。ARB 在 type2 糖尿病病人中，也可防止微蛋白尿進展成顯著尿蛋白 (macroalbuminuria)。在 IRMA trial 中，Irbesartan (300mg/day) 可降低蛋白尿的機率達 68%⁵。在 MARVAL trial 中，Valsartan (80mg/day) 則可降低甚至逆轉為蛋白尿⁶。由以上研究顯示，ARB 在 type2 糖尿病的腎臟病變，有顯著之成效。

結語

根據 2005 年美國糖尿病學會針對糖尿病合併高血壓之標準治療建議，其中對 ACEI 及 ARB 方面在臨床使用上有以下建議：

1. 在第 1 型糖尿病合併高血壓和任何程度的白蛋白尿，研究證實 ACEI 可以延緩腎臟病變繼續惡化的速度。
2. 在第 2 型糖尿病合併高血壓和微白蛋白尿，研究證實 ACEI 及 ARB 可以延緩巨白蛋白尿繼續惡化的速度。
3. 在第 2 型糖尿病合併高血壓和巨白蛋白尿和腎臟功能不全的患者，研究證實 ARB 可以延緩腎臟病變繼續惡化的速度。
4. 懷孕合併糖尿病和慢性高血壓患者，懷孕期間不應使用 ACEI 或 ARB。

總之，對於心臟衰竭、心肌梗塞、糖尿病、和高血壓病人的研究，ARB 有保護腎臟的作用，而 ACEI 有減少死亡和預防心肌梗塞的作用，二者並不是作用相同可以完全互換的藥物。

參考文獻

1. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD: The effect of Angiotensin-converting-enzyme Inhibition on Diabetic Nephropathy. N Engl J Med 1993;329:1456-62.
2. The GISEN Group: 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.
3. Brenner BM, Cooper ME, DeZeeuw 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.
4. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al: Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist Irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:851-60.
5. 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 randomized controlled trial. Lancet 2003; 361: 117-24.
6. Viberti G, Wheeldom NM: Microalbuminuria reduction in patients with type 2 diabetes mellitus-a blood pressure independent effect. Circulation 2002; 106: 672-8.
7. Epstein BJ et al : Angiotensin receptor blockers versus ACE inhibitors : Prevention of death and myocardial infarction in high risk populations. Ann Pharmacother 39 : 470, 2005.
8. 郝立智，楊純宜等：2005 年美國糖尿病學會針對糖尿病合併高血壓之治療標準建議。內科學誌 2005：16：107-112。