

ACEI 與 ARB 合併療法之腎臟保護作用

張筱琳 曾進忠¹ 王明誠¹ 高雅慧² 劉麗珠 黃千惠³

行政院衛生署台北醫院 藥劑科

國立成功大學附設醫院 ¹內科部腎臟科 ³藥劑科

國立成功大學 ²臨床藥學研究所

摘要

高血壓與蛋白尿是腎臟疾病惡化的危險因子。研究已證實，使用 angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) 或 angiotensin-receptor blockers (ARB) 阻斷 renin-angiotensin aldosterone system (RAAS)，能夠降低糖尿病與非糖尿病病患之蛋白尿並且延緩腎臟疾病惡化為末期腎病 (end-stage renal disease)，而此腎臟保護作用不完全來自於 ACEI 或 ARB 這兩類藥物的降壓作用。然而，在 ACEI 或 ARB 的單一藥物治療 (monotherapy) 下，有些腎臟病病患藥物能發揮良好的腎臟保護作用，但有些病患卻沒有相當的治療效果。因 ACEI 和 ARB 單一治療各有缺點，因此許多專家提出將 ACEI 與 ARB 合併治療可能達到較完全的 RAAS 阻斷作用，以增加腎臟保護作用。對於慢性腎疾病患者，目前的研究證實，ACEI 與 ARB 合併治療能提供比單一藥物治療更佳的腎臟保護作用，並具有良好的耐受性。但目前的研究大多以替代指標 (如蛋白尿) 來評估合併療法的治療成效，未來的研究還需要設立較嚴格的腎功能指標來評估合併療法的腎臟保護作用。

關鍵詞：合併療法 (Drug therapy, Combination)

血管收縮素轉化酶抑制劑 (Angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI)

血管收縮素受體阻斷劑 (Angiotensin receptor blockers, ARB)

慢性腎疾病 (Chronic kidney disease, CKD)

腎臟保護作用 (Renoprotection)

前言

阻斷 renin-angiotensin aldosterone system (RAAS) 已成為現今治療慢性腎疾病 (chronic kidney disease, CKD) 的重要治療方式。許多動物實驗已證實 angiotensin-converting enzyme in-

hibitors (ACEI) 對於各種不同模式的腎臟病，具有明顯的腎臟保護作用。而近十年來，許多前瞻性的臨床試驗也證明，ACEI 與 angiotensin-receptor blockers (ARB) 對糖尿病及非糖尿病引起的慢性腎臟疾病皆具有明顯的治療成效¹。

在 20 多年前 Brenner 提出了單一腎元超過濾

假說 (single-nephron hyperfiltration hypothesis) 解釋了慢性腎疾病腎功能持續惡化的原因。腎臟功能的損害與 angiotensin II (Ang II) 有密切的關係。Ang II 藉由收縮腎絲球出球小動脈 (efferent arteriole) 及增加系統血壓，而提升了腎絲球微血管靜水壓 (glomerular capillary hydraulic pressure)，因此增加了腎絲球血管壁的過濾壓力。在患有腎疾病的老鼠動物實驗中，使用 ACEI 或併用利尿劑、reserpine 和 hydralazine 皆可達到類似的降壓作用，但僅有以 ACEI 治療的腎臟病老鼠，被觀察到具有降低腎絲球微血管壓力 (glomerular capillary pressure) 以及延緩腎臟病惡化的作用²。

除了上述血流動力改變使腎臟受損的因素之外，由許多引發蛋白尿的動物實驗模式 (如以 adriamycin 或免疫複合物誘導產生的腎臟病) 也解釋了 Ang II 有關的發炎機制 (inflammatory mechanisms) 是引發腎臟病進一步惡化的主要原因。在蛋白尿性腎病變，蛋白質通過近腎小管細胞 (proximal tubular cells) 除了直接傷害腎小管外，另外會刺激 nuclear factor kappa B (NF- κ B) 的產生。NF- κ B 在發炎反應與細胞凋亡 (apoptosis) 中扮演了極重要的角色。在腎炎的實驗模式中，NF- κ B 促使前發炎基因 (proinflammatory gene) 與前纖維化基因 (profibrotic gene)，如 endothelin-1、monocyte chemoattractant protein-1、RANTES (單核球與記憶 T 細胞的趨化物)、osteopontin 及現今已知最強的組織纖維化分子 transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) 表現。另外 Ang II 亦會刺激 NF- κ B 活化，使腎臟發炎與纖維化而使腎功能受損^{1,2}。

阻斷 RAS 產生腎臟保護作用

研究證明阻斷 RAS 能降低蛋白尿及蛋白尿性腎病變患者 GFR (glomerular filtration rate) 的下降速率 (包括糖尿病腎病變)，亦是目前唯一具有腎臟保護作用的藥物治療方法。在 1980 年代，許多納入了高血壓與非高血壓的糖尿病腎病變患者的研究證明，以 ACEI - captopril 治療能延緩腎功能的惡化。在 Lewis 等人的糖尿病腎病變研究中，captopril 可降低 50% 血清肌酸酐 (serum creatinine; SCr) 增加 2 倍的危險，而兩組病患血

壓控制程度並無差異³。非糖尿病之蛋白尿性腎病變患者，以 ramipril 治療，經由校正血壓控制後，ramipril 可顯著降低血清肌酸酐增加 2 倍與發展為末期腎病 (end-stage renal disease; ESRD) 的危險⁴。

在 ARB 的研究中也觀察到具有與 ACEI 類似的腎臟保護作用。Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)，收入 1715 位患有高血壓的第 2 型糖尿病腎臟病患者，隨機分派服用 irbesartan (300 mg/day)，amlodipine (10 mg/day) 或安慰劑。研究結果 irbesartan 與 amlodipine 兩組間血壓控制情形並無差異。然而，與安慰劑比較之下 irbesartan 可降低 33% 血清肌酸酐上升 2 倍的危險 ($p = 0.003$)；而與 amlodipine 比較下，irbesartan 可降低 37% 血清肌酸酐上升 2 倍的危險 ($p < 0.001$)⁵。

DETAIL⁶ (Diabetics Expose to Telmisartan and Enalapril) 前瞻性臨床試驗，受試者為患有高血壓與第 2 型糖尿病的早期糖尿病腎病變 (early-stage diabetic nephropathy) 患者，比較 ARB (telmisartan) 及 ACEI (enalapril) 在延緩 GFR 下降速率的效果。健康人每年 GFR 下降的速率大約為 1 ml/min/1.73 m²，而未接受治療的第 2 型糖尿病患者與有明顯蛋白尿患者，其 GFR 每年下降的速率增高為 10-12 ml/min/1.73 m²⁷；在 DETAIL 臨床試驗使用 telmisartan 或 enalapril，每年 GFR 的下降速率分別為 3.5 及 3 ml/min/1.73 m²。

蛋白尿與腎臟保護作用有關，兩者間呈線性的反比關係。ACEI 或 ARB 使用後約六個月可達到最大的抗蛋白尿作用，但並非每位使用 ACEI 或 ARB 的患者都具有降低蛋白尿的效果。抗蛋白尿作用及腎臟保護作用和 ACEI 或 ARB 的劑量有關，但腎臟保護作用的劑量與降血壓的劑量是不同的，目前腎臟保護作用的適當劑量還不清楚²。

ACEI 與 ARB 合併療法

ACEI 抑制 angiotensin I 轉變成 Ang II，但 40% 的 angiotensin I 可經由非 ACE 路徑 (如 chymase 路徑) 形成 Ang II，因此 ACEI 並無法完全抑制 Ang II 的生成^{1,8}。長期使用 ACEI 可觀察到 Ang II 的濃度仍有升高的現象，此現象稱為「ACE es-

cape」。糖尿病與高血壓患者 chymase 的濃度比正常人高，且糖尿病腎病變與高血壓腎病變患者，其體內 Ang II 的濃度也高於正常人^{1,8}。另外，動物研究顯示，腎臟間質液中的 Ang I 及 Ang II 濃度遠高於血漿中的 Ang I 及 Ang II 濃度。輸注 ACEI 後可降低血漿 Ang II 濃度，但卻無法有效降低腎臟間質內的 Ang II 濃度⁹。由以上的論點可知，ACEI 單一藥物治療並無法有效地抑制腎臟間質 Ang II 的生成。

Ang II 與 Ang II type I (AT1) 接受器結合後，將產生一連串不良的影響，包括血管收縮、增加 TGF- β 、aldosterone 增加、發炎反應增加以及產生組織增生與纖維化作用¹，而造成腎臟纖維化及腎功能受損。ARB 藥理作用為阻斷 Ang II 與 AT1 接受器結合。ARB 除了阻斷 AT1 接受器的作用外，另具有加成刺激 AT2 接受器的作用。AT2 接受器的作用與 AT1 相反，刺激 AT2 接受器可產生許多好處包括：一、血管擴張作用。二、增加 bradykinin 的濃度。三、抗發炎作用。四、抗增生與抗纖維化作用 (antiproliferative and antifibrotic effects)¹。若阻斷 AT2 接受器，將促使腎臟組織纖維化 (interstitial fibrosis) 而造成慢性腎損傷¹。

Ang II 可經由 aminopeptidase 代謝形成 angiotensin IV (Ang IV)，Ang IV 與 AT4 接受器結合增加了組織的前纖維化作用 (profibrotic action)。在 ARB 的治療下，因 Ang II 血漿濃度反彈性的增加，相對的由 Ang II 代謝產生的 Ang IV 濃度也會升高，但是 ARB 無法阻斷 AT 4 接受器與 Ang IV 的結合，反而將進一步加強了腎臟組織的纖維化^{10,11}。

由以上的論點可知，單獨使用 ARB 治療也無法達到良好的腎臟保護作用。而臨床上也觀察到，在 ACEI 或 ARB 的單一治療下，有些腎臟病患者能發揮良好的腎臟保護作用，但有些患者卻沒有相當的治療效果¹。因單一治療有上述許多的缺點，因此專家學者們便提出了 ACEI 與 ARB 合併療法，以期能更完整的阻斷 RAAS。早期有關 ACEI 與 ARB 合併療法的研究，收入了鈉排空的健康受試者 (sodium-depleted healthy volunteers)，服用 captopril 加 losartan，結果顯示，合

併治療能達到較佳的降血壓作用與產生較高的血漿腎素活性 (plasma renin activity)¹²，這表示合併療法發揮較強的 RAAS 阻斷作用。動物實驗顯示，ACEI 與 ARB 合併療法，比單一高劑量的 ACEI 或 ARB 更能降低在腎臟的 Ang II 濃度¹³。

合併療法於非糖尿病腎病變 (non-diabetic nephropathy) 之研究

蛋白尿是評估腎病變進展的重要替代指標，蛋白尿的嚴重度和糖尿病及非糖尿病腎病變的惡化速率有相當大的關係^{14,15}。

Zoccali 等人的研究¹⁶，收入服用 ACEI 的 11 位非糖尿病慢性腎病變患者。結果顯示，再加入 losartan 治療後可進一步降低蛋白尿。Russo 等人的研究¹⁷，收入血壓小於 140/90 mmHg，Creatinine clearance (CCr) 大於 90 ml/min/1.73 m² 的 IgA 腎病變患者，採用 enalapril 10 mg 與 losartan 50 mg 合併療法，結果低劑量合併療法降蛋白尿的作用比加倍劑量的單一療法佳，且合併療法劑量加倍後能更進一步降低蛋白尿，此降蛋白尿作用可能與血壓控制程度有關。研究者表示，在血壓正常的蛋白尿患者，合併療法具有與劑量相關的加成降蛋白尿作用，此降蛋白尿作用可能與血壓降低的程度有關。

另一研究收入 10 位患有高血壓的慢性腎絲球腎炎患者，CCr 40-106 ml/min。在 6 星期的治療下，合併療法 (fosinopril 20 mg/day 加 irbesartan 150 mg/day) 降蛋白尿的效果，比單獨使用 fosinopril 或 irbesartan 佳 (p = 0.039)，此加成降蛋白尿作用與兩組的血壓控制程度或 CCr 並沒有關聯¹⁸。

Laverman 等人的研究，收入 9 位非糖尿病腎臟病患者，蛋白尿中位數 (median proteinuria) 4.5 g/day (95% CI 3.5-6.4)，CCr 80 ml/min (95% CI 66-96)。前 6 星期的研究，目的在確立 ACEI 與 ARB 降蛋白尿的適當劑量。Losartan 及 lisinopril 隨機分派使用。結果，losartan 發揮最大降蛋白尿作用的劑量為 100 mg/day。Losartan 100 mg/day 降低蛋白尿的作用大於 50 mg/day (p < 0.05)，而 losartan 劑量加大到 150 mg 時並沒有獲得更大的降蛋白尿作用；之後將 losartan 劑量降

低至 50 mg，降蛋白尿的作用也隨之減低。Lisinopril 劑量調高到 40 mg/day 時，蛋白尿可降低達 75%。而 lisinopril 40 mg/day 降蛋白尿的作用大於 20 mg/day 及 10 mg/day。本試驗中，合併療法 (losartan 150, 100, 100, 50 mg/day 依序加上 lisinopril 40, 40, 20, 40 mg/day) 降低蛋白尿的作用皆比單一療法佳 ($p < 0.05$)。此研究雖然受試者不多，但卻可觀察到：一、降蛋白尿作用與藥物劑量具相關性。二、Losartan 最大有效劑量為 100 mg/day。三、Lisinopril 最大的降蛋白尿劑量可能大於 40 mg/day。四、合併療法可進一步降低蛋白尿量¹⁹。

一項為期六個月，多中心、前瞻性、開放性、隨機平行 (randomized、parallel-group) 以對照組作比較的臨床試驗。共收入 45 位原發性蛋白尿腎病變患者 (primary proteinuric nephropathy)，urinary protein/creatinine ratio 3.8 ± 2.4 g/g，CCr 95 ± 33 ml/min。比較 lisinopril 40 mg/day、candesartan 32 mg/day 與合併療法 (lisinopril 40 mg/day + candesartan 32 mg/day) 三組的降蛋白尿效果。所有病患於治療後 4 週達到目標血壓值 (BP $< 125/75$ mmHg)，三組間的平均收縮壓與舒張壓在研究期間皆控制在低於目標血壓值，且皆無統計上的差異。三組與基準值 (baseline) 比較下，皆具顯著的降蛋白尿作用。合併療法降低蛋白尿的作用，在第二個月與第六個月皆優於 candesartan 單一療法 ($p = 0.004$ ， $p = 0.023$)。合併療法的降蛋白尿作用，僅在第二個月時優於 lisinopril 單一療法 ($p = 0.03$)。由本研究可得知，合併療法在原發性蛋白尿腎病變患者具有良好的降蛋白尿作用。而且三組的血壓值並無差異，因此，研究者認為合併療法發揮較佳的降蛋白尿作用，不單是因為其發揮較強的降壓作用所造成。研究期間沒有病患因高血鉀而退出研究，但全體病患中血鉀高於 5.5 mmol/L 的有 8 位 (發生率為 3.1%)；血鉀高於 6.0 mmol/L 者有 2 位。Lisinopril 單一療法及 lisinopril 與 candesartan 合併療法之病患血鉀高於 5.5 mmol/L 的機會顯著高於 candesartan 單一療法 ($p < 0.001$)²⁰。

以上研究大多以蛋白尿作為評估腎病變進展的替代指標。COOPERATE 試驗²¹ (The

Combination Treatment of Angiotensin-II Receptor Blocker and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor in Non-diabetic Renal Disease trial) 是目前第一個以腎功能為指標來評估 ACEI 與 ARB 合併療法的長期試驗，共追蹤 2.9 年。這是一個雙盲、隨機分派、以對照組作比較的臨床試驗。263 位非糖尿病慢性腎疾病患者，隨機分派使用 losartan 100 mg/day、trandolapril 3 mg/day 或兩藥同劑量合併使用，綜合分析 serum creatinine (SCr) 上升兩倍或發展為末期腎病的時間。整個研究期間，合併治療組有 11% 受試者 SCr 上升兩倍或發展為 ESRD，顯著少於 trandolapril 組 (23%，hazard ratio 0.38，95% CI 0.18-0.63， $p = 0.018$) 與 losartan 組 (23%，hazard ratio 0.40，95% CI 0.17-0.69， $p = 0.016$)。而合併療法的降蛋白尿作用亦顯著優於單一治療組 ($p = 0.01$)。研究期間，各組間的收縮壓與舒張壓並無差異。此外，三組的不良反應發生率相當，其中 trandolapril 組與合併治療組，其高血鉀與乾咳的發生率則稍高於 losartan 組。

由以上的研究可觀察到，高血鉀是 ACEI 與 ARB 合併療法最常見的不良反應。經由定期監測血鉀值可處理此不良反應的發生，只有少數受試者因高血鉀而退出臨床試驗。高血鉀的不良反應較常發生在 GFR 降低的病患^{20,21}。其他被報告的不良反應包括低血壓、咳嗽、衰弱及貧血等。

合併療法於糖尿病腎病變之研究

雖然糖尿病腎病變是造成末期腎病的主要原因，但僅有少數短期有關 ACEI 與 ARB 合併療法的研究發表²²⁻²⁷。

一項前瞻性、隨機雙盲試驗²² (CALM study；Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria study)，收入 199 位患有高血壓、微蛋白尿的第二型糖尿病患者。以 candesartan (16 mg/day) 或 lisinopril (20 mg/day) 治療 12 週，接著使用單一療法或合併療法 (candesartan 16 mg/day + lisinopril 20 mg/day) 持續治療 12 週。在第 24 週，合併療法降低舒張壓的作用顯著大於 candesartan 組或 lisinopril 組 (平均舒張壓降低 16.3 mmHg vs 10.4 mmHg vs 10.7 mmHg; $p < 0.001$)。此外，合

併療法降低 urinary albumin/ creatinine ratio 亦顯著大於 candesartan 組或 lisinopril 組 (50 % vs 24 % vs 39 % ; $p < 0.001$)。合併療法耐受性好, 僅輕微增加血清肌酸酐值 (平均增加 0.09 mg/dL) 及血鉀值 (平均增加 0.3 mEq/L)。研究期間常見的不良反應包括呼吸道感染、咳嗽及頭痛 (發生率 $< 10\%$)。

一項由資料庫檢索有關糖尿病腎病變以 ACEI 與 ARB 合併療法治療的相關研究²³, 共收入五個臨床試驗^{22,24-27}, 約 300 位糖尿病腎病變患者。結果顯示, 合併療法耐受性好且與單一療法比較下, 合併療法可額外降低蛋白尿達 11-43%。在第一項 CALM 試驗²²中 ACEI 未使用最大劑量, 因此無法得知使用最大劑量下是否也能同合併療法一樣, 具有進一步降低蛋白尿的效果。而且 CALM 試驗中, 因 24 週時合併療法降低血壓的作用大於單一治療組, 因此無法得知合併療法較佳的降蛋白尿效果是否來自於其較顯著的降壓作用。另外, 此五項研究中最長的研究間期是 24 週, 皆屬於短期的臨床試驗, 無法觀察長期使用合併療法其降壓作用與降蛋白尿作用的持續性; 而糖尿病腎病變患者需要長期服藥來控制腎病變的進展, 因此合併療法是否能發揮長期降蛋白尿的效果相當重要。因此, 未來需要較長期的研究來證實合併療法的長期效果。這些研究受試者人數少, 無法有效代表廣大糖尿病族群的治療反應。此外, 這五項研究皆未比較併用其他類降壓藥的效果。這些研究尚無法解釋 ACEI 與 ARB 合併療法的加成降蛋白尿的作用, 是因為雙重阻斷 RAS 所造成的, 或是併用其他降壓藥也同樣能達到相同的作用。這些研究也尚未使用較直接的指標 (例如: GFR、SCr 或延緩發展成 ESRD), 來評估合併療法對糖尿病腎病變的腎臟保護作用。未來需要進一步的大型研究與較直接的研究指標, 來證實合併療法在糖尿病腎病變患者中腎臟保護作用效果與安全性。

系統性回顧 (Systematic review)

MacKinnon, M 等人以系統性回顧與 meta-analysis 的研究方法, 分析了 21 個隨機分派控制

(randomized controlled) 試驗²⁸, 共 654 位蛋白尿性腎疾病患者。研究結果, 合併療法雖降低 GFR 但卻未達統計意義。與 ACEI 單一療法比較下, 合併療法能進一步降低蛋白尿 (440mg/day, 95 % CI 289-591), 不論是糖尿病腎疾病或非糖尿病腎疾病患者, 皆能顯著降低蛋白尿 (210 mg/day, 95 % CI 84-336 與 582 mg/day, 95 % CI 371-793)。ACEI 與 ARB 合併療法小幅增加血中鉀離子濃度並具統計意義 (0.11 mEq/L, 95 % CI 0.05-0.17)。由此研究可知, 蛋白尿性腎疾病患者以合併療法治療可進一步降低蛋白尿, 且合併療法耐受性好, 研究期間並沒有大幅增加血中鉀離子濃度或顯著降低 GFR。

使用合併療法的相關建議

目前專家學者們對於慢性腎疾病患者, 使用合併療法的建議使用準則如下⁸:

一、ACEI 與 ARB 合併療法, 可考慮使用於單一藥物治療已使用至最大可耐受劑量, 且血壓已控制良好之下仍然無法降低蛋白尿的患者。蛋白尿大於每天 1 克也許是個適當的判斷準則, 因為此類病患腎疾病惡化的機會相當高¹⁴。

二、腎血管疾病與腎動脈硬化者不建議使用合併療法。

(一) 病患大於 70 歲, 懷疑有腎動脈硬化或高血壓性腎硬化症 (hypertensive nephrosclerosis) 不建議使用合併療法。

(二) 病患用藥後, SCr 若增加大於基準值 (baseline) 1 mg/dl 以上, 必須注意有腎動脈狹窄的可能性。

三、低腎素低醛固酮症 (hyporeninemic hypaldosteronism) 患者, 不建議使用合併療法。

四、高血鉀患者不可使用合併療法。先前使用 ACEI 耐受性良好者, 使用合併療法的耐受性可能較佳。

五、合併療法使用初期, 必須定期監測腎功能與血鉀值。

六、使用合併療法時, 必須避免併用非類固醇消炎藥 (non-steroidal anti-inflammatory drugs) 或 spironolactone, 以免腎功能惡化或發生嚴重高血鉀。

結論

由以上的研究可證明，ACEI與ARB合併療法對於高血壓合併有腎臟病的患者，降蛋白尿作用優於單一藥物治療。對於非糖尿病的蛋白尿性慢性腎疾病患者，合併療法雙重阻斷RAS具有較佳的降蛋白尿作用。目前有COOPERATE STUDY研究證實合併療法可延緩血清肌酸酐增加與發展成末期腎病的危險。

而合併療法在糖尿病腎病變方面的研究，較非糖尿病腎病變少而且結論未定。但糖尿病卻是引起慢性腎疾病的主要原因。因此，未來需要更多長期的研究來證實合併療法在糖尿病患者的腎臟保護效果。

多數的研究中，腎功能正常與輕度腎功能不全病患使用合併療法的安全性與耐受性良好。常見的不良反應包括咳嗽、低血壓、衰弱等且多為可逆性。腎功能不良的病患使用ACEI或ARB單一療法或合併療法時，必須密切監測血鉀值以避免高血鉀症的發生。

參考文獻

- Luno J PM, de Vinuesa SG. The reno-protective effect of the dual blockade of the renin angiotensin system (RAS). *Curr Pharm Des* 2005; 11: 1291-300.
- Fernandez-Juarez G, Barrio V, de Vinuesa SG, Goicoechea M, Praga M, Luno J. Dual blockade of the Renin-Angiotensin system in the progression of renal disease: the need for more clinical trials. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: S250-4.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-62.
- 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. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997; 349: 1857-63.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I. 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.
- Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, Mustonen J. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351: 1952-61.
- Mogensen CE. Progression of nephropathy in long-term diabetics with proteinuria and effect of initial anti-hypertensive treatment. *Scand J Clin Lab Invest* 1976; 36: 383-8.
- Song JH, Cha SH, Hong SB, Kim DH. Dual blockade of the renin-angiotensin system with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in chronic kidney disease. *J Hypertens Suppl* 2006; 24: S101-6.
- Nishiyama A, Seth DM, Navar LG. Renal interstitial fluid concentrations of angiotensins I and II in anesthetized rats. *Hypertension* 2002; 39: 129-34.
- Gesualdo L, Ranieri E, Monno R, Rossiello MR, Colucci M, Semeraro N, Grandaliano G, Schena FP, Ursi M, Cerullo G. Angiotensin IV stimulates plasminogen activator inhibitor-1 expression in proximal tubular epithelial cells. *Kidney Int* 1999; 56: 461-70.
- Wolf G, Wenzel U, Assmann KJ, Stahl RA. Renal expression of aminopeptidase A in rats with two-kidney, one-clip hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1935-42.
- Azizi M, Chatellier G, Guyene TT, Murieta-Geoffroy D, Menard J. Additive effects of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II antagonism on blood pressure and renin release in sodium-depleted normotensives. *Circulation* 1995; 92: 825-34.
- Komine N, Khang S, Wead LM, Blantz RC, Gabbai FB. Effect of combining an ACE inhibitor and an angiotensin II receptor blocker on plasma and kidney tissue angiotensin II levels. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 159-64.
- Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, de Zeeuw D, Shahinfar S, Toto R, Levey AS. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 244-52.
- Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, Marcantoni C, de Jong PE, de Zeeuw D, Shahinfar S, Ruggenti P, Remuzzi G, Levey AS. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int* 2001; 60: 1131-40.
- Zoccali C, Valvo E, Russo D, Panichi V, Zuccala A. Antiproteinuric effect of Losartan in patients with chronic renal diseases. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 234-5.
- Russo D, Minutolo R, Pisani A, Esposito R, Signoriello G, Andreucci M, Balletta MM. Coadministration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 18-25.
- Ferrari P, Marti HP, Pfister M, Frey FJ. Additive antiproteinuric effect of combined ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Hypertens* 2002; 20: 125-30.
- Laverman GD, Navis G, Henning RH, de Jong PE, de Zeeuw D. Dual renin-angiotensin system blockade at optimal doses for proteinuria. *Kidney Int* 2002; 62: 1020-5.
- Luno J, Barrio V, Goicoechea MA, Gonzalez C, De Vinuesa SG, Gomez F, Bernis C, Espinosa M, Ahijado F, Gomez J, Escalada P. Effects of dual blockade of the renin-angiotensin system in

- primary proteinuric nephropathies. *Kidney Int* 2002; 62 Suppl 82: 47-52.
21. 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 randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117-24.
22. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321: 1440-4.
23. Wade VL, Gleason BL. Dual blockade of the renin-angiotensin system in diabetic nephropathy. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1278-82.
24. Rossing K, Christensen PK, Jensen BR, Parving HH. Dual blockade of the renin-angiotensin system in diabetic nephropathy: a randomized double-blind crossover study. *Diabetes Care* 2002; 25: 95-100.
25. Jacobsen P, Andersen S, Jensen BR, Parving HH. Additive effect of ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade in type I diabetic patients with diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 992-9.
26. Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, Jensen BR, Parving HH. Dual blockade of the renin-angiotensin system versus maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003; 63: 1874-80.
27. Rossing K, Jacobsen P, Pietraszek L, Parving HH. Renoprotective effects of adding angiotensin II receptor blocker to maximal recommended doses of ACE inhibitor in diabetic nephropathy: a randomized double-blind crossover trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 2268-74.
28. MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A, Knoll GA, Jaffey J, Clark HD. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 8-20.

The Renoprotective Effect of Combination Treatment with ACEI and ARB

Hsiao-Lin Chang, Chin-Chung Tseng¹, Ming-Cheng Wang¹,
Yea-Huei Kao², Li-Chu Liu, and Chien-Huei Huang³

Department of Pharmacy, Taipei Hospital, Department of Health, Executive Yuan

¹Department of Internal Medicine, Division of Nephrology,

²Institute of Clinical Pharmacy, ³Department of Pharmacy,

National Cheng Kung University Medical Center

Hypertension and proteinuria are important risk factors for renal disease progression. There is clear evidence that blockade of the renin-angiotensin system with either angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) or angiotensin receptor blockers (ARB) reduces proteinuria and slows down the progression of renal disease to end stage renal disease in diabetic and non-diabetic nephropathy. These beneficial effects are not entirely related to blood pressure control. Some patients exhibit benefit from suppressed renin-angiotensin system (RAS) from either ACEI or ARB therapy while others do not. Because of these shortcomings of monotherapy, many investigators are currently examining whether dual blockade of the RAAS by combination treatment with ACEI and ARB may offer more complete blockade of the RAAS. The available data suggest that combination treatment with ACEI and ARB has a greater renoprotective effect than monotherapy with either drug and is well tolerated in patients with chronic renal disease. Most clinical trials use surrogate endpoints (e.g., treatment. Clinical trials with rigorous endpoints are needed to establish the benefits of combination treatment in renoprotection. (J Intern Med Taiwan 2008; 19: 219-226)