

血管收縮素轉換酶抑制劑與血管收縮素受體阻斷劑 可否在肝硬化患者使用？

許偉帆¹ 鍾承軒¹ 彭渝森² 梁程超¹

亞東紀念醫院 內科部肝膽胃腸科¹ 腎臟科²

摘要

肝硬化導致的肝臟門靜脈高壓是肝硬化主要的併發症，而且門脈高壓與肝硬化患者預後息息相關。乙型接受體阻斷劑(β -blockers, BB)透過降低心臟輸出量與內臟血流量達到降低門脈高壓的目的，但是約15%的患者使用BB會出現不能耐受的副作用，同時不到40%的患者可以達到治療目標(肝靜脈壓力梯度小於12 mmHg或從基礎值下降20%)，因此有許多學者尋找替代的治療。隨著基礎研究的發展，有學者認為腎素-血管收縮素-醛固酮系統是個可能的治療標的。雖然不同的臨床研究結果顯示血管收縮素轉換酶抑制劑(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEi)與血管收縮素受體阻斷劑(angiotensin receptor blocker, ARB)可能會降低門脈高壓卻也可能帶來體循環低血壓、腎功能異常的副作用。2001年Gonzalez-Abraldes與Schepke等人的隨機分配臨床研究顯示ARB不能降低或是只有中度地降低門脈高壓，卻有明顯的體循環低血壓與腎功能異常的副作用，一個可能改善肝硬化門脈高壓的希望卻轉變成惡化肝硬化患者腎功能與血壓的夢魘。2012年美國肝臟研究協會的臨床指引提到在肝硬化腹水的患者使用ACEi與ARB可能導致傷害，同時2010年歐洲肝臟研究協會的臨床指引指出不應該在有(肝硬化)腹水的患者使用這兩類藥物。臨床醫師在肝硬化患者使用ACEi與ARB時須特別注意患者的血壓與腎功能的變化。

關鍵詞：血管收縮素轉換酶抑制劑 (Angiotensin converting enzyme inhibitor)
血管收縮素受體阻斷劑 (Angiotensin receptor blocker)
肝硬化 (Liver cirrhosis)
門脈高壓 (Portal hypertension)

前言

肝臟門脈高壓(portal hypertension)是肝硬化主要的併發症，同時與患者的預後相關¹。門脈高壓會導致胃或食道靜脈曲張出血(gastroesophageal variceal bleeding)、肝腦病變(hepatic

encephalopathy)、腹水、與肝腎症候群(hepatorenal syndrome)。理想上，控制門脈高壓的藥物應該是口服、安全、便宜、在高比率患者達到療效、同時患者有高的順從性(compliance)。很可惜的，目前並沒有治療可以達到這個目標。

乙型接受體阻斷劑 (Non-selective β -blockers, BB)

非選擇性 BB 藉由降低內臟血流量 (splanchnic blood flow) 與心臟輸出量達到降低門脈高壓的目的²，若能達到肝靜脈壓力梯度 (hepatic venous pressure gradient, HVPG) 小於 12 mmHg 或是從基礎值下降 20% 的目標，就能預防靜脈曲張出血^{3,4}，著名的肝臟門脈高壓 Baveno 專家共識第五版 (Baveno V) 也建議使用非選擇性 BB 預防胃或食道靜脈曲張的初次出血或再度出血⁵；有文獻指出具有甲型與乙型腎上腺受體阻斷力的 carvedilol 也能達到預防靜脈曲張初次出血的效果^{6,7}，甚至降低門脈高壓與預防初次出血的效果比傳統 propranolol 好⁷。但是約有 15% 的患者使用 BB 會出現不能耐受的副作用，同時只有不到 40% 的患者可以達到上述的治療目標 (HVPG < 12 mmHg 或從基礎值下降 20%)⁸。因此，替代藥物的尋找是個重要的課題。

腎素-血管收縮素-醛固酮系統 (Renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 與肝硬化

在肝硬化患者因為週邊血管擴張、體循環低血壓、與腎臟灌流量下降等因素往往會導致 RAAS 活化，同時有研究指出血漿中腎素的活性上升與 HVPG 的上升成正比⁹。在動物實驗使用第二型血管收縮素 (angiotensin II, A-II) 會導致肝臟門脈壓力的上升¹⁰，另一個動物實驗也顯示肝臟纖維化區域的第一型 A-II 受體增加¹¹，也有研究指出 A-II 會刺激肝臟星狀細胞 (stellate cell) 收縮，進一步加重門脈高壓¹²；相反的，有學者利用門脈高壓的動物模型，證實第一型 A-II 受體的減少與內臟血流量增加有關¹³，而內臟血流量的增加是肝腎症候群的因素之一。雖然有學者認為 A-II 在門脈高壓扮演重要角色¹⁴，但使用血管收縮素轉換酶抑制劑 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEi) 與血管收縮素受體阻斷劑 (angiotensin receptor blocker, ARB) 而導致體循環血壓 (mean arterial pressure, MAP) 的下降程度、減少門脈高壓的能力，甚至是否影

響腎臟功能仍待臨床研究的驗證。

血管收縮素轉換酶抑制劑與血管收縮素受體阻斷劑在肝硬化的應用

早在 1981 年，Arroyo 等人¹⁵對 14 位有肝硬化腹水的受試者使用靜脈注射的 saralasin，一種部分競爭型 ARB，發現雖然能降低肝靜脈楔壓 (wedge hepatic venous pressure，代表肝臟血竇 [sinusoidal] 壓)，卻也造成 MAP 顯著地下降。後續有多名學者研究在有肝硬化腹水的受試者¹⁶⁻¹⁹，使用單一劑量口服或是靜脈注射的 captopril (12.5 mg 至 150 mg)、口服的 enalapril (10 mg) 對於腎功能和 MAP 的影響，這四篇研究除了 enalapril 外，captopril 會降低腎絲球過濾率 (glomerular filtration rate, GFR)，同時減少尿量、尿鈉排泄量與降低 MAP；在 2000 年，Girrah 等人²⁰使用單一劑量口服的 losartan (7.5 mg) 在不影響 GFR 及 MAP 的情況下達到增加尿鈉排泄 (從每天 154 mmol 增加到 202 mmol)，但值得注意的是：此研究的受試者有肝硬化但沒有腹水。姑且不論 ACEi/ARB 可能會降低使用者的 GFR 與 MAP 的副作用，單一劑量的藥物只能告訴我們藥物對於研究目標的影響，在臨床使用上仍有一段距離。

1983 年開始有文獻探討多劑量的 ACEi/ARB 對於腎功能與 HVPG 的影響，有三篇文獻²¹⁻²³提出 captopril (12.5 mg 至 75 mg 使用 10 到 21 天) 能夠提高尿鈉排泄並增加尿量，但是 Wood 等人²⁴在四位有肝硬化腹水的受試者使用 captopril (18.75 mg 至 37.5 mg) 卻導致尿鈉排泄減少、GFR 與 MAP 下降。而唯一的隨機分配臨床試驗是 Tsai 等人²⁵在 50 位肝硬化受試者比較 captopril (每天 18.75 mg) 與安慰劑治療 14 天後對於門脈壓力與腎功能的影響，其結果說明低劑量的 captopril 對於尿量、GFR 沒有影響，雖然能有提高尿鈉排泄的傾向，但沒有達到統計學的意義 (20 ± 5 mmol/day 提高到 26 ± 6 mmol/day, $p > 0.05$)，同時低劑量的 captopril 不會降低 HVPG 與 MAP。Svoboda 等人²⁶則在 12 位食道靜脈曲張接受過硬化治療 (sclerotherapy) 的患者使用 enalapril (20 mg) 三個月，對照 13 位只接

受食道靜脈曲張硬化治療的患者，其結果顯示enalapril能夠顯著的下降低VPG，同時MAP與肝功能沒有明顯的改變。

ACEi/ARB在肝硬化門脈高壓的臨床研究因Schneider等人的結果達到一個高峰²⁷。這個研究將病人分成兩部分，第一部分是重度門脈高壓(HVPG ≥ 20 mmHg)：有30位肝硬化受試者除了原本藥物治療外，額外服用losartan (25 mg)八週，另外15位接受原本肝硬化的治療；第二部分則是中度門脈高壓(HVPG介於12-20 mmHg)：15位肝硬化受試者一樣在原本治療基礎上額外服用losartan (25 mg)八週，對照組則是10位肝硬化受試者接受原本的治療(表一)。Schneider等人的結果顯示在losartan治療一週後重度門脈高壓的受試者能夠明顯降低HVPG (24.8 ± 3.6 mmHg降至 13.1 ± 4.1 mmHg, $-46.8\% \pm 15.5\%$)，在中度門脈高壓的受試者也有明顯的效果(17.9 ± 1.4 mmHg降至 10.0 ± 2.7 mmHg, $-44.1\% \pm 14.7\%$)，同時losartan只有降

低MAP約3 mmHg且不影響腎功能。

一個天堂的獲得與失去(Paradise Gained and Paradise Lost)²⁸

雖然Schneider等人的研究顯示losartan能降低高達46.8%的門脈高壓，同時降低MAP的幅度有限²⁷，而後面這個結果讓其他學者質疑^{29,30}；此外，這個研究的設計沒有隨機(randomized)與單盲或雙盲(blinded)。後續兩篇設計良好的臨床試驗卻與Schneider等人的研究結果相反；Gonzalez-Abraldes等人³¹以中位數50 mg losartan(起始劑量6.25 mg，若收縮壓大於90 mmHg則每三天增加劑量至最高50 mg)，每天服用一次(qd)為實驗組(n = 23)；每天中位數劑量50 mg propranolol(起始劑量20 mg，每天服用兩次[bid]，若心律大於55 bpm與收縮壓大於90 mmHg則每三天增加劑量至最高160 mg)為對照組(n = 14)，經過隨機分配與六週的治療後顯示losartan不能降低HVPG ($-2\% \pm 12\%$)卻明顯降低MAP

表一：血管收縮素轉換酶抑制劑對於肝硬化受試者肝臟門脈壓力、體循環血壓、與腎功能影響

研究	受試者數	藥物 (mg)	前HVPG Mean (SD)	後HVPG Mean (SD)	MAP (mmHg) Mean (SD)	腎功能 ^b Mean (SD)	介入期
Schneider ²⁷	30 (HVPG ≥ 20 mmHg)	Losartan 25	24.8 (3.6)	13.1 (4.1)*	前 89.1 (6.8) 後 86.0 (7.8)*	前 0.72 (0.24) 後 0.78 (0.22)	1 週
	15 (HVPG ≥ 20 mmHg)	Placebo	23.9 (4.1)	23.1 (4.2)	前 88.3 (5.5) 後 88.6 (4.5)	前 0.74 (0.26) 後 0.75 (0.19)	
	15 (HVPG 12~20 mmHg)	Losartan 25	17.9 (1.4)	10.0 (2.7)*	前 90.9 (5.5) 後 87.4 (4.6)*	前 0.73 (0.23) 後 0.73 (0.20)	
	10 (HVPG 12~20 mmHg)	Placebo	17.7 (1.3)	16.9 (1.5)	前 91.3 (6.7) 後 91.7 (4.5)	前 0.73 (0.21) 後 0.73 (0.18)	
Gonzalez-Abraldes ³¹	23	Losartan 50 (中位數)	19.1 (3.8)	18.6 (3.5)	前 84 (8) 後 77 (9)*	Child A (n= 11): NA Child B (n= 12) 前 108 (18) 後 88 (26)*	6 週
	14	Propranolol 50 (中位數)	19.5 (3.4)	17.6 (3.8)*	前 87 (14) 後 84 (13)	NA	
Schepke ³²	13	Irbesartan 150	18.0 (1.1)	15.4 (1.2)	前 85.6 (4.0) 後 80.1 (3.8) ^a	前 119.4 (13.2) 後 87.6 (11.5)*	1 週
	18	Placebo	18.3 (0.9)	18.2 (0.9)	前 80.7 (2.1) 後 84.9 (2.8)	前 76.4 (7.3) 後 85.6 (8.2)	

HVPG：肝靜脈壓力梯度；MAP：體循環血壓；SD：標準差；NA：沒有表列或沒有統計學上意義；前/後：指介入前後。
*：p < 0.05；a：p = 0.06；b：除Schneider研究屬於Creatinine，其餘兩者是腎絲球過濾率。

表二：血管收縮素轉換酶抑制劑與血管收縮素受體阻斷劑和乙型接受體阻斷劑的比較

研究	ACEi/ARB	HVPG 變化 平均值 (標準差)	BB	HVPG 變化 平均值 (標準差)	WMD 95% CI (偏好 BB 為正數)	介入期
Gonzalez- Abralde ³¹	Losartan 50 mg (中位數) (n = 23)	-0.48 (2.35)	Propranolol 50mg (中位數) (n = 14)	-1.90 (2.01)	1.42 [-0.01, 2.85]	6週
De ³⁸	Losartan 25mg (n = 19)	-5.00 (4.45)	Propranolol 40mg bid (n = 20)	-3.2 (4.80)	-1.80 [-4.70, 1.10]	2週
Baik ³⁹	Captopril 25 - 75mg (n = 29)	-1.70 (6.80)	Propranolol 20mg bid (n = 29)	-5.2 (5.00)	3.50 [0.43, 6.57]	12週
Castano ⁴⁰	Losartan 25mg (n = 17)	-3.80 (4.32)	Propranolol 20mg/day 往上調整 (n = 10)	-4.30 (6.90)	0.50 [-4.24, 5.24]	12週
全部	N = 88		N = 73		0.99 [-1.04, 3.02]	

ACEi/ARB：血管收縮素轉換酶抑制劑與血管收縮素受體阻斷劑；BB：乙型接受體阻斷劑；HVPG：肝靜脈壓力梯度；WMD：加權平均差異；CI：信賴區間。

*本表格加權平均差異摘錄自 Tandon 等人臨床研究³⁰，並在 Jaime Bosch 教授允許下引用。

($-8\% \pm 10\%$, $p = 0.001$)；相反的，propranolol 能降低 HVPG ($-10\% \pm 11\%$, $p = 0.003$) 卻對 MAP 沒有明顯的影響 ($2.5\% \pm 10\%$)，更重要的是 losartan 會降低中重度肝硬化患者 (Child-Pugh B 或 C) 的 GFR (表一)。Schepke 等人³²以每天 150 mg 的 irbesartan 為實驗組 (n = 18)，安慰劑為對照組 (n = 18)，經過隨機分配與一週的治療後顯示 irbesartan 能夠降低 HVPG ($12.2\% \pm 6.6\%$, $p < 0.05$) 與 MAP ($5.3\% \pm 4.0\%$, $p = 0.006$)，同時在 irbesartan 組有 4 位患者 (22%) 因為低血壓與腎功能損傷退出臨床試驗，因為 irbesartan 有下降 HVPG 卻有低血壓與腎功能傷害的副作用 (表一)，此篇文獻的作者建議不要在中重度的肝硬化患者使用 irbesartan。也因為這兩篇文獻的結果，美國肝病研究協會 (American Association for the Study of Liver Disease, AASLD) 前秘書 Dr. Sanyal 以「一個天堂的獲得與失去 (Paradise Gained and Paradise Lost)」為標題，建議 ARB 不應該常規地使用在肝硬化患者身上²⁸。

後續的零星研究，如：上述 Schepke 等人後續的研究³³使用 irbesartan (起始劑量 75mg qd，若無副作用則往上調整至最高 300mg) 加上 propranolol 與單用 propranolol (20mg bid) 比較，治療八週之後顯示在 propranolol 的基礎上增加 irbesartan 並不會額外下降 HVPG；Debernardi-Venon 等人³⁴的研究說明在早中期肝硬化

(Child-Pugh score ≤ 8) 的受試者使用 candesartan (8mg qd) 相較於沒有使用藥物的受試者能有意義下降 HVPG ($-8.4\% \pm 2.4\%$ vs $+5.6\% \pm 2.9\%$, $p = 0.04$)，但下降 HVPG 的平均值只有 1.3 mmHg，卻降低了 MAP 約 10 mmHg。後續 ARB 在肝臟門脈高壓的研究多建議使用在輕度肝硬化 (Child-Pugh A)、預防肝硬化門脈高壓的產生、或是改善肝臟纖維化³⁴⁻³⁷。甚至有學者，如 Dr. Sanyal 等人，因為 ARB 會導致肝硬化患者 MAP 下降與腎功能異常的副作用，建議 ARB 不應該常規地在肝硬化患者使用。

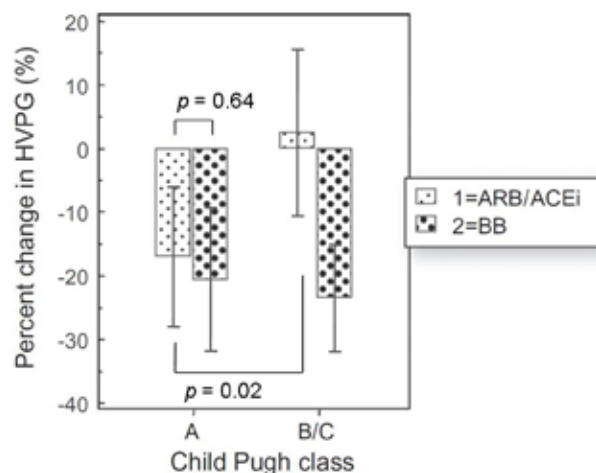
ACEi/ARB 與 BB 比較 (表二)

除了上述 Gonzalez-Abralde 等人³¹的研究說明 losartan 降低門脈高壓效果不如 propranolol 之外，De 等人³⁸的研究顯示，losartan (25mg qd) 相較於 propranolol (40mg bid) 有較高比例 (78.94% vs. 45%) 的受試者降低 HVPG，但降低的 HVPG 沒有達到統計學上的意義 (19.1 ± 3.8 mmHg 降至 18.6 ± 3.5 mmHg, $p > 0.05$)。而 Baik 等人³⁹的研究指出 propranolol (20mg bid) 下降 HVPG 的能力 ($-28.5\% \pm 4.1\%$) 優於 captopril (25 mg 至 75 mg qd, $-3.0\% \pm 9.3\%$)。至於 Castano 等人⁴⁰的研究顯示 losartan (25 mg qd) 與 propranolol (每天 20 mg 往上調整至心律 < 55 bpm 或下降 25%) 皆能有效下降 HVPG (losartan:

15.6 ± 4.2 mmHg 降至 11.8 ± 3.5 mmHg；propranolol: 16.4 ± 4.1 mmHg 降至 13.1 ± 3.6 mmHg)。上述四個臨床研究的加權平均差異 (weighted mean difference) 沒有統計學上的差異 (95% 信賴區間 [95% CI], -1.04至 +3.02)。最後，Tandon 等人³⁰利用 Gonzalez-Abraldes³¹、Baik³⁹、Castano⁴⁰ 等人臨床研究中個別受試者資料重新統計分析(圖一)，顯示 BB (-22%，95% CI: -29% 至 -15%) 相較於 ACEi/ARB (-7%，95% CI: -16% 至 +2%) 更能夠降低 HVPG；次族群分析顯示，losartan 在輕度肝硬化受試者 (-17%，95% CI: -28% 至 -6%) 較中重度肝硬化患者 (3%，95% CI: -11% 至 16%) 更能降低 HVPG ($p = 0.002$)；至於在輕度肝硬化患者，BB (-21%，95% CI: -32% 至 -9%) 與 ACEi/ARB 的降門脈高壓效果相似 ($p = 0.64$)。

結語

2012年 AASLD 的臨床指引建議避免在肝硬化有腹水的患者使用 ACEi 或 ARB⁴¹，而 2010



圖一：Tandon 等人³⁰用三個臨床研究^{31,39,40}中個別受試者資料比較血管收縮素轉換酶抑制劑 (ACEi) 或血管收縮素受體阻斷劑 (ARB) 與乙型接受體阻斷劑 (BB) 對肝硬化病人影響。圖中將輕度肝硬化 (Child-Pugh A) 與中重度肝硬化 (Child-Pugh B 與 C) 分成兩組，並以百分比表示。在輕度肝硬化患者，ACEi/ARB 與 BB 降低門脈高壓的效果相似 (-17% 與 -21%， $p = 0.64$)；此外，ACEi/ARB 降低門脈高壓的效果在輕度肝硬化患者較中重度肝硬化患者顯著 ($p = 0.02$)。

*本圖片摘錄自 Tandon 等人臨床研究³⁰，並在 Jaime Bosch 教授允許下引用。

年歐洲肝臟研究協會 (European Association for the Study of the Liver) 的臨床指引也不建議有 (肝硬化) 腹水的患者使用 ACEi/ARB⁴²，因為這些藥物可能導致有肝硬化腹水的患者體循環低血壓⁴¹，更可能造成後續的腎功能惡化³¹。

雖然目前的文獻已經告訴我們不能使用 ACEi 或 ARB 來治療肝硬化門脈高壓，同時在有肝硬化腹水的患者或中重度的肝硬化患者避免使用 ACEi/ARB，卻仍有更多的臨床狀況尚待解決，例如：ACEi/ARB 是否可以用來治療同時有糖尿病與肝硬化的患者？可惜，目前第七版的美國預防、檢測、評估與治療高血壓全國聯合委員 (The seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood pressure, JNC 7) 並沒有針對肝硬化患者的高血壓治療提出建議，最近 JNC 8 成員所提出的 2014 年高血壓指引⁴³ 也同樣沒針對肝硬化患者提出建議。雖然仍有許多臨床上的問題尚待後續的研究解決，但臨床醫師在肝硬化患者使用 ACEi 或 ARB 時仍須謹慎小心，並注意患者 MAP 與腎功能的變化。

致謝

感謝 Jaime Bosch 教授及其團隊在此領域的貢獻³⁰，並在 Jaime Bosch 教授的允許下摘錄該文獻部分統計數據及圖表資料。

參考文獻

1. Armonis A, Patch D, Burroughs A. Hepatic venous pressure measurement: an old test as a new prognostic marker in cirrhosis? *Hepatology* 1997; 25: 245-8.
2. Reichen J. Liver function and pharmacological considerations in pathogenesis and treatment of portal hypertension. *Hepatology* 1990; 11: 1066-78.
3. Merkel C, Bolognesi M, Sacerdoti D, et al. The hemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2000; 32: 930-4.
4. D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology* 2006; 131: 1611-24.
5. de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol*

- 2010; 53: 762-8.
6. Tripathi D, Ferguson JW, Kochar N, et al. Randomized controlled trial of carvedilol versus variceal band ligation for the prevention of the first variceal bleed. *Hepatology* 2009; 50: 825-33.
 7. Reiberger T, Ulbrich G, Ferlitsch A, et al. Carvedilol for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with haemodynamic non-response to propranolol. *Gut* 2013; 62: 1634-41.
 8. Feu F, Garcia-Pagan JC, Bosch J, et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet* 1995; 346: 1056-9.
 9. Arroyo V, Bosch J, Mauri M, et al. Renin, aldosterone and renal haemodynamics in cirrhosis with ascites. *Eur J Clin Invest* 1979; 9: 69-73.
 10. Ballet F, Chretien Y, Rey C, Poupon R. Differential response of normal and cirrhotic liver to vasoactive agents. A study in the isolated perfused rat liver. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 244: 283-9.
 11. Paizis G, Cooper ME, Schembri JM, et al. Up-regulation of components of the renin-angiotensin system in the bile duct-ligated rat liver. *Gastroenterology* 2002; 123: 1667-76.
 12. Bataller R, Gines P, Nicolas JM, et al. Angiotensin II induces contraction and proliferation of human hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2000; 118: 1149-56.
 13. Sitzmann JV, Wu Y, Aguilera G, Cahill PA, Burns RC. Loss of angiotensin-II receptors in portal hypertensive rabbits. *Hepatology* 1995; 22: 559-64.
 14. Garcia-Pagan JC, Bosch J, Rodes J. The role of vasoactive mediators in portal hypertension. *Semin Gastrointest Dis* 1995; 6: 140-7.
 15. Arroyo V, Bosch J, Mauri M, et al. Effect of angiotensin-II blockade on systemic and hepatic haemodynamics and on the renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis with ascites. *Eur J Clin Invest* 1981; 11: 221-9.
 16. Pariente EA, Bataille C, Bercoff E, Lebrec D. Acute effects of captopril on systemic and renal hemodynamics and on renal function in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology* 1985; 88: 1255-9.
 17. Ohnishi A, Ishizaki T, Murakami S, Tanaka T. Inpatient comparison of acute hemodynamic, hormonal, and natriuretic responses to captopril versus enalapril in liver cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48: 67-75.
 18. Daskalopoulos G, Pinzani M, Murray N, Hirschberg R, Zipser RD. Effects of captopril on renal function in patients with cirrhosis and ascites. *J Hepatol* 1987; 4: 330-6.
 19. Gentilini P, Romanelli RG, La Villa G, et al. Effects of low-dose captopril on renal hemodynamics and function in patients with cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1993; 104: 588-94.
 20. Girgrah N, Liu P, Collier J, Blendis L, Wong F. Haemodynamic, renal sodium handling, and neurohormonal effects of acute administration of low dose losartan, an angiotensin II receptor antagonist, in preascitic cirrhosis. *Gut* 2000; 46: 114-20.
 21. Brunkhorst R, Wrenger E, Kuhn K, Schmidt FW, Koch K. [Effect of captopril therapy on sodium and water excretion in patients with liver cirrhosis and ascites]. *Klin Wochenschr* 1989; 67: 774-83.
 22. Ibarra FR, Afione C, Garzon D, et al. Portal pressure, renal function and hormonal profile after acute and chronic captopril treatment in cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43: 477-82.
 23. van Vliet AA, Hackeng WH, Donker AJ, Meuwissen SG. Efficacy of low-dose captopril in addition to furosemide and spironolactone in patients with decompensated liver disease during blunted diuresis. *J Hepatol* 1992; 15: 40-7.
 24. Wood LJ, Goergen S, Stockigt JR, Powell LW, Dudley FJ. Adverse effects of captopril in treatment of resistant ascites, a state of functional bilateral renal artery stenosis. *Lancet* 1985; 2: 1008-9.
 25. Tsai YT, Lin HC, Lee FY, et al. Effects of captopril on renal functions, renal and portal hemodynamics in patients with cirrhosis. *Proc Natl Sci Coun Repub China B* 1996; 20: 44-50.
 26. Svoboda P, Ochmann J, Kantorova I. Effect of enalapril treatment and sclerotherapy of esophageal varices on hepatic hemodynamics in portal hypertension. *Hepatogastroenterology* 1992; 39: 549-52.
 27. Schneider AW, Kalk JF, Klein CP. Effect of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, on portal pressure in cirrhosis. *Hepatology* 1999; 29: 334-9.
 28. Sanyal AJ. Angiotensin receptor blockade and portal hypertension: paradise gained and paradise lost. *Gastroenterology* 2001; 121: 487-90.
 29. Vlachogiannakos J, Tang AK, Patch D, Burroughs AK. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II antagonists as therapy in chronic liver disease. *Gut* 2001; 49: 303-8.
 30. Tandon P, Abraldes JG, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Bosch J. Renin-angiotensin-aldosterone inhibitors in the reduction of portal pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2010; 53: 273-82.
 31. Gonzalez-Abraldes J, Albillos A, Banares R, et al. Randomized comparison of long-term losartan versus propranolol in lowering portal pressure in cirrhosis. *Gastroenterology* 2001; 121: 382-8.
 32. Schepke M, Werner E, Biecker E, et al. Hemodynamic effects of the angiotensin II receptor antagonist irbesartan in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology* 2001; 121: 389-95.
 33. Schepke M, Wiest R, Flacke S, et al. Irbesartan plus low-dose propranolol versus low-dose propranolol alone in cirrhosis: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1152-8.
 34. Debernardi-Venon W, Martini S, Biasi F, et al. AT1 receptor antagonist Candesartan in selected cirrhotic patients: effect on portal pressure and liver fibrosis markers. *J Hepatol* 2007; 46: 1026-33.
 35. Grace JA, Herath CB, Mak KY, Burrell LM, Angus PW. Update on new aspects of the renin-angiotensin system in liver disease: clinical implications and new therapeutic options. *Clin Sci (Lond)* 2012; 123: 225-39.

36. Dal-Ros S, Oswald-Mammosser M, Pestrikova T, et al. Losartan prevents portal hypertension-induced, redox-mediated endothelial dysfunction in the mesenteric artery in rats. *Gastroenterology* 2010; 138: 1574-84.
37. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005; 115: 209-18.
38. De BK, Bandyopadhyay K, Das TK, et al. Portal pressure response to losartan compared with propranolol in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1371-6.
39. Baik SK, Park DH, Kim MY, et al. Captopril reduces portal pressure effectively in portal hypertensive patients with low portal venous velocity. *J Gastroenterol* 2003; 38: 1150-4.
40. Castano G, Viudez P, Riccitelli M, Sookoian S. A randomized study of losartan vs propranolol: Effects on hepatic and systemic hemodynamics in cirrhotic patients. *Ann Hepatol* 2003; 2: 36-40.
41. Runyon BA. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology* 2013; 57: 1651-3.
42. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53: 397-417.
43. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311: 507-20.

Clinical Use of Angiotensin Converting Enzyme and Angiotensin Receptor Blocker in Patients with Liver Cirrhosis

Wei-Fan Hsu¹, Chen-Shuan Chung¹, Yu-Sen Peng², and Cheng-Chao Liang¹

*Division of Gastroenterology and Hepatology¹, Division of Nephrology²,
Department of Internal Medicine, Far Eastern Memorial Hospital*

Portal hypertension is a major complication of liver cirrhosis and is associated with increased mortality. Beta-blocker can reduce portal pressure by lowering cardiac output and splanchnic blood flow. However, about 15% of patients are unable to tolerate beta-blocker and less than 40% of patients can achieve an optimal response (hepatic venous pressure gradient less than 12 mmHg or more than 20% decreased from baseline). Therefore, many researchers try to find an alternative treatment. Renin-angiotensin-aldosterone may be an alternative therapeutic target in patients with liver cirrhosis. Although different clinical trials showed angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEi) and angiotensin receptor blockers (ARB) may decrease portal pressure, these two kinds of medications may worsen systemic blood pressure and renal function. In 2001, randomized controlled trials from Gonzalez-Abraldes et al. and Schepke et al. showed ARBs has no or moderately decrease in portal pressure with adverse effects of arterial hypotension and renal impairment. As Dr. Sanayl comments in the article "Angiotensin Receptor Blockade and Portal Hypertension: Paradise Gained and Paradise Lost." suggested ARBs should not be used in routine clinical practice in patients with liver cirrhosis. Guidelines of American Association for the Study of Liver Disease mentioned that "use of ACEi and ARB in patients with liver cirrhosis and ascites may be harmful." Guidelines of European Association for the Study of the Liver pointed "they (ACEi and ARB) should generally not be used in patients with ascites." Doctors should use ACEi and ARB carefully in patients with liver cirrhosis and monitor blood pressure and renal function, especially in patient with liver cirrhosis and ascites or advanced cirrhosis. (*J Intern Med Taiwan* 2014; 25: 94-100)