

# 淺談高血壓合併糖尿病治療與ARB/ACEi的使用

吳岱耘 蘇連益

## 一、前言

根據2019年全球男性及女性死亡危險因素，高血壓與糖尿病皆高居前五名<sup>1</sup>，而高血壓是糖尿病、心血管疾病、腎臟病等慢性疾病的危險因子。糖尿病病人血糖控制不佳，將加速腎動脈和全身小動脈硬化，使得週邊血管阻力增加血壓上升，當病人血

壓過高又會使糖尿病的併發症加重，產生惡性循環。此外，糖尿病病人容易併發血管病變，糖尿病一旦合併高血壓，將明顯增加心腦血管事件的發生風險，因此如何控制糖尿病病人的高血壓是非常重要的。

## 二、治療標準

美國心臟病學學院 (American College of Cardiology, ACC) 和美國心臟協會 (American Heart Association, AHA) 推出的高血壓指引，2017年將血壓診斷標準降低為130/80 mmHg<sup>2</sup>，而2018年的歐洲心臟病學會 (European Society of Cardiology, ESC) 和歐洲高血壓學會 (European Society of Hypertension, ESH) 聯合制定的高血壓管理指引則維持標準為140/90 mmHg<sup>3</sup> (表一)。

針對糖尿病病人的高血壓治療目標，不論是ACC/AHA或ESC/ESH皆將130/80 mmHg做為治療目標。積極的控制血壓可改善大血管與小血管病變。將收縮壓控制到 < 130 mmHg 能進一步減少中風、視網膜病變以及蛋白尿風險。根據台灣高血壓學會2017年所推出的高血壓治療指引，亦將合併糖尿病的高血壓病人的血壓治療目標設為 <130/80 mmHg<sup>4</sup> (表二)。

表一、2018年的歐洲心臟病學會 (ESC) 和歐洲高血壓學會 (ESH) 聯合制定的高血壓治療目標<sup>3</sup>

Summary of office blood pressure thresholds for treatment

Age group	Office SBP treatment threshold (mmHg)					Office DBP treatment threshold (mmHg)
	Hypertension	+ Diabetes	+ CKD	+ CAD	+ Stroke/TIA	
18 – 65 years	≥140	≥140	≥140	≥140 <sup>a</sup>	≥140 <sup>a</sup>	≥90
65 – 79 years	≥140	≥140	≥140	≥140 <sup>a</sup>	≥140 <sup>a</sup>	≥90
≥80 years	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥90
Office DBP treatment threshold (mmHg)	≥90	≥90	≥90	≥90	≥90	

BP = blood pressure; CAD = coronary artery disease; CKD = chronic kidney disease; DBP = diastolic blood pressure; SBP = systolic blood pressure; TIA = transient ischaemic attack.

a Treatment may be considered in these very high-risk patients with high-normal SBP (i.e. SBP 130–140 mmHg).

表二、台灣高血壓學會2017年高血壓治療指引高血壓治療目標<sup>4</sup>

Table 2. New BP targets

Categories	Targets (mmHg)	COR	LOE
Primary prevention	< 140/90	I	B
Secondary prevention			
Diabetes	< 130/80	I	B
CHD	< 120/NA <sup>AOBP</sup>	I	B
Stroke	< 140/90	I	A
CKD	< 120/NA <sup>AOBP</sup>	I	B
Elderly (age ≥ 75 years)	< 120/NA <sup>AOBP</sup>	I	B
Patients receiving antithrombotics for stroke prevention	< 130/80	I	B

AOBP, unattended automated office blood pressure measurement; BP, blood pressure; CHD, coronary heart disease; CKD, chronic kidney disease; COR, class of recommendation; LOE, level of evidence; NA, not available.

Table 3. Traditional office BP targets

Categories	Targets (mmHg)	COR	LOE
Primary prevention	< 140/90	I	B
Secondary prevention			
Diabetes	< 130/80	I	B
CHD	< 130/80	I	B
Stroke	< 140/90	I	A
CKD	< 140/90	I	A
CKD with proteinuria	< 130/80	IIb	C
Elderly (age ≥ 75 years)	< 140/90	I	B
Patients receiving antithrombotics for stroke prevention	< 130/80	I	B

BP, blood pressure; CHD, coronary heart disease; CKD, chronic kidney disease; COR, class of recommendation; LOE, level of evidence.

### 三、治療原則

糖尿病人的血壓控制目標為130/80mmHg以下，如果病人血壓在130/80mmHg至140/90mmHg之間，可先接受最多三個月的行為治療。

行為治療即為生活方式改變，包括飲食

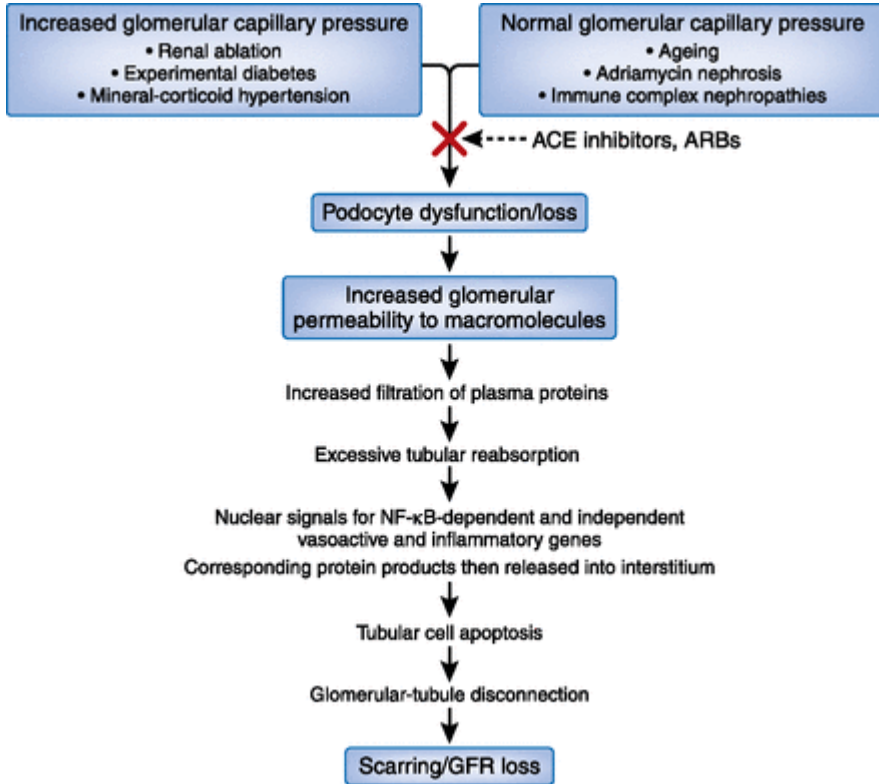
控制、限制鈉鹽攝取、戒煙、減少酒精攝取來控制血壓，並建議肥胖病人進行減重，對血脂及血糖也具有改善作用。

若病人血壓在140/90mmHg以上，以及有微量蛋白尿的病人，就需要進行藥物治療<sup>12</sup>。

### 四、藥物治療

高血壓合併糖尿病病人的降壓首選藥物種類為血管收縮素轉化酶抑制劑(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)和血管收縮素受體阻斷劑(angiotensin receptor blocker, ARB)。相關原因會在以下內容以藥理作用及臨床研究加以說明：ACEI和ARB類的藥物藉由阻止Angiotensin II生成或是阻擋Angiotensin II的作用，而Angiotensin II作用

在出球小動脈的收縮大於對入球小動脈，因此ACEI和ARB類的藥物緩解出球小動脈壓力較多，能有效的降低腎絲球血管內壓力，並降低蛋白尿，因此可以提供病人長期的腎臟保護效果<sup>11</sup>(圖一)<sup>5</sup>。雖然ACEI跟ARB都能有效降低腎臟的壓力來達到長期保護腎臟的效果，但此兩類藥物並不建議併用，因兩者皆可能引起高血鉀和腎損傷，且根據臨床試



圖一、ACEI, ARB作用機轉<sup>5</sup>

驗結果未發現雙重腎素-血管張力素-醛固酮系統阻斷 (Dual renin-angiotensin aldosterone blockade) 效果優於單一藥物治療的證據。

有許多臨床研究證實了ACEI與ARB適合用於高血壓合併有糖尿病的病人，接下來將簡介以下四個證明ACEI及ARB具有腎臟保護作用的臨床研究: Reduction of Endpoints

in NIDDM with the AII Antagonist Losartan (RENAAL) <sup>6,14</sup>, Diabetics Exposed to Telmisartan And enalapril (DETAIL) <sup>7,15</sup>, IRbesartan in microalbuminuria, Type 2 Diabetic Nephropathy Trial (IRMA-2)<sup>8</sup>, Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)<sup>9</sup>(表三)。

### 五、臨床試驗

1.RENAAL<sup>6,14</sup>的目標族群為1513位有或沒有高血壓，但有蛋白尿的第二型糖尿病病人，比較Losartan與安慰劑，證實Losartan可有效降低蛋白尿並減緩向末期腎臟疾病 (end stage renal disease, ESRD) 的進程，有保護腎臟的作用。根據試驗結果顯示Losartan可以

降低蛋白尿的排出，每減少 50% 蛋白尿排出，心血管事件便減少 18%。Losartan減少了主要終點事件 (肌酸酐增加到兩倍所需時間、末期腎疾 (ESRD)或總死亡率(all-cause mortality)doubling of the serum creatinine level (DSCr), ESRD, Death) 的發生，以及降低了

蛋白尿和腎功能下降的速率。

2. DETAIL<sup>7</sup>研究族群為250位第二型糖尿病合併初期腎病變的病人，比較Telmisartan跟Enalapril在 250 位第二型糖尿病合併初期腎病變病人的臨床效果。研究結果 (1)兩種藥物對於腎絲球過濾率、血壓、血清肌酸酐、尿蛋白排出、末期腎病發生率、心血管事件機率及死亡率等，結果並無明顯差異。研究結果 (2)ACEi與 ARB對於糖尿病腎病變皆能減少蛋白尿排出量及延緩腎功能退化的速度，但無法改變糖尿病病人最終進入末期腎病的事實。

3. IRMA-2<sup>8</sup>針對 590 位併有第二型糖尿病病人，已出現微蛋白尿而仍具有正常腎功能的病人，進行 Irbesartan 150mg / Irbesartan 300mg / 安慰劑三組的比較，研究Irbesartan 是否能延緩微蛋白尿病人惡化成明顯的蛋白尿。為了達到目標血壓，若有需要會加入除了ACEI,ARB及dihydropyridine 的鈣離子通道阻斷劑 (Calcium Channel Blockers, CCBs) 以外的降壓藥來達到降壓目標。結果發現不

論是低劑量還是高劑量Irbesartan都能顯著延緩發展為顯著蛋白尿的進展Irbesartan 還能回復為正常尿蛋白，但安慰劑組也有21%的試驗對象回復為正常蛋白尿，這是因為為了達到降壓目標，安慰劑組也會使用降壓藥物來達到目標，因此除了降壓效果外，臨床上產生的額外效益。

4. IDNT<sup>9</sup> 是一個雙盲的對照試驗，針對1715 個併有第二型糖尿病的高血壓且尿蛋白大於 900mg/day 和血清中肌酸酐濃度範圍為 1.0-3.0 mg/dl 的病人，比較 Irbesartan, Amlodipine 和安慰劑。研究Irbesartan是否能減緩患有慢性腎功能不全及明顯蛋白尿病人腎臟疾病的惡化。試驗終點為血清中肌酸酐增加到兩倍所需時間、末期腎疾 (ESRD)或總死亡率(all-cause mortality)的這三個試驗終點，針對主要試驗終點的各個試驗終點加以分析，沒有觀察到對總死亡率 (all cause mortality) 有影響，Irbesartan 組有較少的病人進展到末期腎病，而sCr升高為兩倍的時間也較長。

## 六、用藥選擇

透過上述的臨床試驗我們知道，此族群降壓治療首選藥物種類為ACEI及ARB，尤其是有蛋白尿以及慢性腎病的病人，若血壓未達治療目標可以再加入鈣離子通道阻斷劑 (Calcium Channel Blockers, CCBs) 或利尿劑。CCB除了降壓的效果外，還有對糖脂代謝無影響的優點，在合併糖尿病的高血壓病人，長效型CCB 是在ACEI或ARB 治療基礎上首選的聯合用藥。而利尿劑是高血壓病人的首選用藥，其中，Thiazide類利尿劑有造

成血脂異常的疑慮，且會促進鉀離子的流失造成胰島素分泌下降，使血糖上升。所以在糖尿病的病人，一般選擇小劑量thiazide對代謝的影響較小，不增加新發糖尿病 (New onset DM) 的風險。

$\beta$  blocker方面因為可能產生新發糖尿病的問題，所以我們要選擇高選擇性 $\beta$ 1 blocker 或  $\alpha$ - $\beta$  blocker,對血糖、血脂的影響較無影響。反復低血糖發作的病人應慎用  $\beta$  blocker，避免掩蓋低血糖症狀<sup>10,11,13</sup>。

表三、臨床試驗				
	RENAAL	DETAIL	IRMA-2	IDNT
目標族群	併有或未併有高血壓且併有蛋白尿第二型糖尿病病人。 Urine albumin: <sup>a</sup> sCr >300 mg/g or 24-hr protein >500 mg	第二型糖尿病合併初期腎病變 82%有中度蛋白尿以及 18%有重度的蛋白尿	併有第二型糖尿病,已出現微蛋白尿(30-300 mg/day) 而仍具有正常腎功能	併有第二型糖尿病的高血壓病人,尿蛋白大於 900mg/day 和 <sup>a</sup> sCr為 1-3mg/dl
比較藥物	Losartan 安慰劑	Telmisartan Enalapril	Irbesartan 150mg Irbesartan 300mg 安慰劑	Irbesartan Amlodipine 安慰劑
研究目的	證實Losartan除了控制血壓的效益之外,還具有保護腎臟的作用。	比較兩者在第二型糖尿病合併初期腎病變的病人的效果	Irbesartan是否能延緩微蛋白尿病人惡化成明顯的蛋白尿	研究Irbesartan是否能減緩患有慢性腎功能不全及明顯蛋白尿病人腎臟疾病的惡化
試驗終點	1. <sup>a</sup> sCr上升兩倍、 <sup>b</sup> ESRD及死亡所構成的綜合試驗終點 2. 蛋白尿的變化; 腎病進展速度; 以及心血管罹病率和死亡率的綜合評估結果	1. <sup>c</sup> GFR 5年後變化 2. GFR. UAER. <sup>a</sup> sCr 變化 3. <sup>b</sup> ESRD, <sup>e</sup> MI, <sup>f</sup> CV A, <sup>g</sup> CHF發生率	發展為明顯蛋白尿	<sup>a</sup> sCr增加到兩倍所需時間、 <sup>b</sup> ESRD或總死亡率的這三個試驗終點
結論	Losartan降低 <sup>a</sup> sCr, <sup>b</sup> ESRD或死亡的發生率以及心血管疾病致死率 減少蛋白尿,降低腎臟疾病的進展速度 證明Losartan的腎臟保護作用	<sup>h</sup> ACEI與 <sup>i</sup> ARB對於糖尿病腎病變皆能減少蛋白尿排出量及延緩腎功能退化,但無法改變糖尿病病人最終將進入ESRD的事實 <sup>h</sup> ACEI跟 <sup>i</sup> ARB效果相當	Irbesartan 延緩微蛋白尿病人惡化成明顯的蛋白尿,且高劑量下效果更好	1. 減少 <sup>b</sup> ESRD的趨勢和有意義的減緩creatinine增加到兩倍所需時間 2. 總死亡率沒有顯著差異
<sup>a</sup> sCr, Serum Creatinine; <sup>b</sup> ESRD, End Stage Renal Disease; <sup>c</sup> GFR, Glomerular Filtration Rate; <sup>d</sup> UAER, Urinary Albumin Excretion Rate; <sup>e</sup> MI, Myocardial infarction; <sup>f</sup> CVA, Cerebrovascular Accident; <sup>g</sup> CHF, Congestive Heart Failure; <sup>h</sup> ACEI, Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor; <sup>i</sup> ARB, Angiotensin II Receptor Blocker.				

$\alpha_1$  blocker 因為ALLHAT ( antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial )<sup>15</sup>研究報告顯示,使用 $\alpha_1$  blocker 會增加心血管疾病的發生機率,尤其是發生

心臟衰竭的危險性較高,因此目前 $\alpha_1$  blocker 不作為降壓第一選擇,僅在難治性高血壓和合併前列腺肥大的高血壓病人中使用。

## 七、結語

對於糖尿病合併有高血壓的病人，血壓控制和血糖控制一樣重要，高血壓是引發糖尿病大小血管病變的危險因子，也是造成糖尿病病人死亡原因的首位，不論是美國ACC/AHA的治療指引或是台灣高血壓協會皆以130/80 mmHg為治療目標。以ACEI或

ARB作為首選用藥，尤其是有蛋白尿的患者病人，若是未達效降壓目標再加上鈣離子通道阻斷劑或利尿劑。有效控制血壓可以降低發生心腦血管事件的風險，降低器官損害，減少致死率延長病人壽命。

## 八、參考資料

1. 摘自網路<https://publichealthupdate.com/the-global-burden-of-disease-study-2019-gbd2019/>
2. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines
3. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)
4. The 2017 Focused Update of the Guidelines of the Taiwan Society of Cardiology (TSOC) and the Taiwan Hypertension Society (THS) for the Management of Hypertension
5. 摘自網路 <https://jasn.asnjournals.org/content/23/12/1917>
6. <http://www.swisspharm.com.tw/files/Product/File/20131125115912.pdf>
7. Barnett AH. Preventing renal complications in diabetic patients: the Diabetics Exposed to Telmisartan And enalapril (DETAIL) study. *Acta Diabetol.* 2005 Apr;42 Suppl 1:S42-9. doi: 10.1007/s00592-005-0180-4. PMID: 15868119.
8. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P; Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001 Sep 20;345(12):870-8. doi: 10.1056/NEJMoa011489. PMID: 11565519.
9. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al., for the Collaborative Study Group. 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.

10. 臺灣慢性腎臟病臨床診療指引Taiwan Chronic Kidney Disease Clinical Guideline財團法人國家衛生研究院發行
11. 郝立智、張雅琦、楊純宜、吳鈴鳳、徐仁愛、林玉萍、譚宏斌、奚明德、王志龍、吳明瑞:內科學誌2018：29：250-261
12. 傅振宗、楊文琴，糖尿病患的高血壓治療新趨勢，內科學誌
13. 邱春吉、戴慶玲，糖尿病照護：高血壓之處理與治療，藥學雜誌2019;35 (3):8-13
14. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Grunfeld JP, Keane WF, Kurokawa K, McGill JB, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Ribeiro AB, Schluchter MD, Snavely D, Zhang Z, Simpson R, Ramjit D, Shahinfar S; RENAAL Study Investigators. The losartan renal protection study--rationale, study design and baseline characteristics of RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan). *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2000 Dec;1(4):328-35. doi: 10.3317/jraas.2000.062. PMID: 11967819.
15. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.