

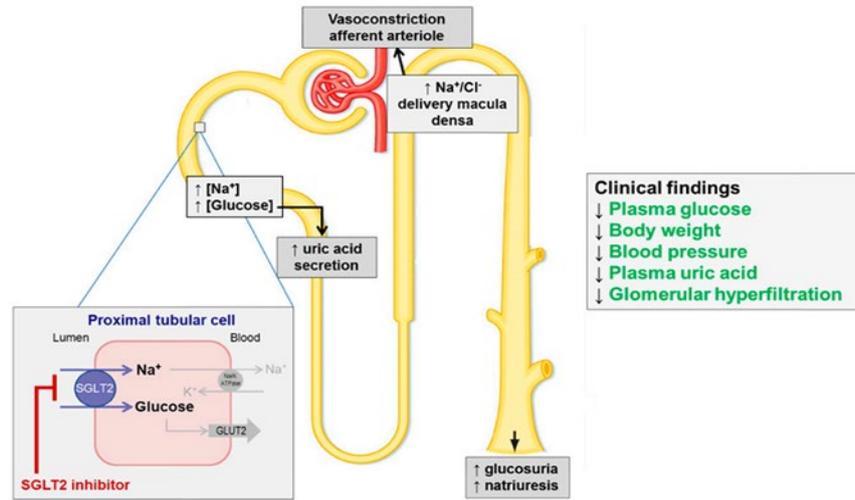


醫療新知

該如何面對排糖藥導致早期腎絲球過濾率下降呢？

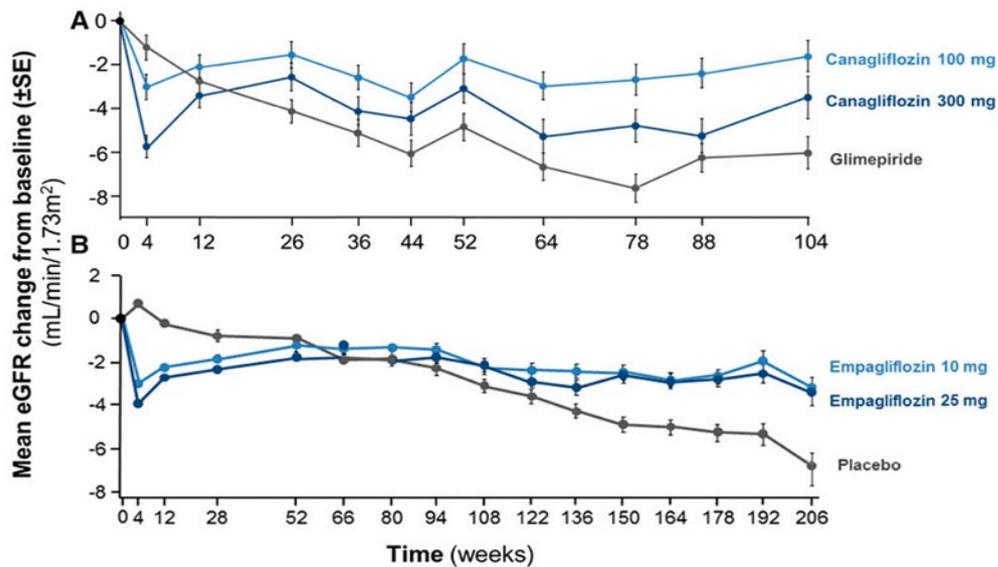
- 排糖藥，也就是 SGLT2is(第二型鈉-葡萄糖協同轉運蛋白抑制劑)，除了可以降低血糖，也已經成為治療 CKD(慢性腎臟病)和心臟衰竭的有效藥物。SGLT2 抑制劑已被證實可以改善第二型糖尿病患者以及心臟衰竭患者的心血管預後。對於合併蛋白尿的慢性腎臟病患者，使用 SGLT2 抑制劑，也可以減緩腎臟疾病的進展，無論是否患有糖尿病。SGLT2 抑制劑正被廣泛的使用，本篇將討論 SGLT2 抑制劑使用，腎功能的變化。
- 在 SGLT2 抑制劑的臨床試驗報告中，與安慰劑對照相比，在開始使用這些藥物後不久(約 2-4 週)，就出現 eGFR(腎絲球過濾率)早期下降，約 3 - 6 ml/min per 1.73 m²。以藥物作用機轉推論，SGLT2 抑制劑，抑制近端腎小管回收鈉和葡萄糖，導致流經緻密黃斑的腎小管液內的鈉及氯增加，引發腺苷(adenosine)媒介的肌源活動(myogenic activation)，導致入球小動脈收縮，減少腎絲球內壓，也降低腎絲球過濾量。可能因此出現 eGFR(腎絲球過濾率)早期下降。(圖一)持續追蹤，SGLT2 抑制劑組的參加者，eGFR 有部分

恢復，第 12 週後，SGLT2 抑制劑組的參加者的 eGFR，甚至超越安慰劑組
(圖二)。



圖一. SGLT2 抑制劑導致入球小動脈收縮

節錄自 *Clin J Am Soc Nephrol* 12: 700 – 710, 2017.



圖二. SGLT2 抑制劑對 eGFR 的影響。分別在第 12 週及第 52 週後，SGLT2 抑制劑
組的 eGFR，高於安慰劑組

節錄自 *Clin J Am Soc Nephrol* 12: 700 – 710, 2017.

- 我們如何連結 eGFR 的早期下降的現象與長期腎臟保護作用？在腎臟疾病的病理變化中，適應不良的腎小球血流動力學(Maladaptive glomerular hemodynamics)是一個重點。不論原因為何，當個體出現有功能的腎絲球單位數量減少時，單一腎絲球的超過濾量和腎絲球微血管壓力都會增加(過度工作)，最終產生蛋白尿和腎絲球硬化(有功能的腎絲球單位數減少)。這是各種腎臟疾病常見的最終病生理變化。糖尿病腎臟病早期，因血糖上升，導致腎絲球高濾過率(Glomerular Hyperfiltration)，常常比巨量蛋白尿(macroalbuminuria)更早出現。因此，改善腎絲球高濾過率的治療，就可能造成早期 eGFR 下降，但可以減少單一腎絲球的超過濾量和腎絲球微血管壓力(避免過度工作)，延緩腎絲球硬化。
- 在門診，開立 SGLT2 抑制劑者，多數非腎臟科醫師，看到患者開始 SGLT2 抑制劑的治療後，發生血清肌酸酐升高，可能會感到焦慮。因為根據腎臟病臨床照護指引 (KDIGO)，AKI(急性腎衰竭)的定義為，血清肌酸酐，在 48 小時內上升 0.3 mg/dl，或是一週內上升 1.53 mg/dl。在 SGLT2 抑制劑的臨床研究中，使用 SGLT2 抑制劑 2 週後，均出現早期腎絲球過濾率下降，達 AKI 標準。這樣的變化，是不是 AKI 呢？腎臟學界對 AKI 的定義，是來自針對住院患者的研究，發現血清肌酸酐增加與住院患者的不良預後相關說明，以此定義 AKI 的閾值。所以，對於情況穩定的門診患者，開始 SGLT2 抑制劑的治療後，發生血清肌酸酐升高應有不同的意義。

- 早期 eGFR 下降與最後延緩腎功能惡化的結果，是個矛盾的現象，這與腎素-血管緊張素醛固酮系統抑制劑，如 ACEI 或 ARB，在腎臟病治療的情況相同。而 ACEI 或 ARB 的治療，已被認可為慢性腎臟病的標準治療。
- 可是，使用 SGLT2 抑制劑後，血清肌酸酐突然升高，eGFR 下降時，就不需要擔心嗎？儘管前面引用的數據表明，大多數的早期 eGFR 下降，是血流動力學變化的結果，但患者也可能同時存在著其他問題，例如全身性疾病（如感染、隱匿性出血）與真正的腎損傷。
- 首先，可以參考 ACEI 或 ARB（腎素-血管緊張素-醛固酮系統阻斷劑）的治療方式，接受 ACEI 或 ARB 之後，血清肌酸酐升高低於 30%，是不需要停藥，相信以此同樣的方法評估是否繼續使用 SGLT2 抑制劑是合理的。

重點來了，如果患者的血清肌酸酐升高大於 30%，就不能再觀察了。
- 首先要確認患者是否有體液容積不足，如全身性感染、隱匿性出血。同時暫停會影響腎臟血流動力學的藥物，如利尿劑及 SGLT2 抑制劑。過量使用止痛藥或是尿路阻塞，也是造成 AKI 的常見原因。
- 針對開始使用 SGLT2 抑制劑的患者，發生早期 eGFR 下降的處理流程(圖三)。流程說明：開始使用 SGLT2 抑制劑，當血清肌酸酐升高大於 30%，先評估體液容積，體液容積正常者，先停止 SGLT2 抑制劑的使用，檢查是否有其他原因導致 AKI。一個月後，若血清肌酸酐有下降，再開始使用 SGLT2 抑制劑。若體液容積有下降，第一，須檢測患者是否出現酸血症，因服用 SGLT2

抑制劑可能會出現正常血糖酮酸血症。第二，停止使用利尿劑。一個月後，若血清肌酸酐有下降，持續使用 SGLT2 抑制劑。一個月後，若血清肌酸酐無改善，仍須停止使用 SGLT2 抑制劑。

- 積極處理 AKI，找出導致 eGFR 下降但是與 SGLT2 抑制劑不相關的因素，就可以讓患者持續使用 SGLT2 抑制劑，此時，早期 eGFR 下降，就可能是延緩腎功能惡化的開始。

資料來源：新竹安慎診所腎臟科 李佩賢醫師 提供