

鬱血性心臟衰竭之最新藥物治療

林少琳 徐祥清 劉俊鵬 姜洪霆

高雄榮民總醫院 內科部心臟內科、國立陽明大學醫學院

摘 要

鬱血性心臟衰竭是一種常見之疾病，近年來對心臟衰竭之致病機轉瞭解得更清楚，治療心臟衰竭也有相當之進步。有些藥物可短期改善心臟血行動力學，但並不能延長壽命，有些藥物雖然對短期血行動力學改善不多，但卻有助於延長壽命。臨床醫師對心臟衰竭之藥物治療，應不只是注重短期之症狀改善，更應改善其長期之存活率。本文擬對最新之藥物治療做一個文獻回顧。

關鍵詞：心臟衰竭 (Congestive heart failure)
藥物治療 (Pharmacological treatment)
死亡率 (Mortality rate)
血管加壓素轉換酉每抑制劑 (ACE inhibitor)

前言

鬱血性心臟衰竭是一種常見而且成為公眾健康之重要問題。隨著年齡之老化和治療急性心肌梗塞技術的進步，心臟衰竭之發生率愈來愈增加。心臟衰竭的癒後很差，五年的死亡率有 50%。對於鬱血性心臟病治療之兩大目標為：症狀之改善和延長壽命，但大多治療只能達成其中的一個目標 1。雖然近幾年來治療心血管疾病有相當之進步，但心臟衰竭之治療仍具有相當之挑戰性，本文擬針對藥物治療方面做一個探討。

心臟衰竭之病理機轉

長期心臟衰竭有許多致病機轉，首先是心室功能不正常，而導致心臟逐漸重塑 (remodel)，進而心輸出衰竭和猝死。其他的病生理學異常包括有神經激素刺激 (neurohormone stimulation)、血管收縮、液體滯留等，這些因素會導致運動耐受性減退和心臟衰竭之症狀，進而引起心臟重塑 (remodeling) 和死亡之可能 2。

心臟衰竭時，renin-angiotensin-aldosterone 系統會活化起來，血管收縮素 II (angiotensin II) 是主要的激素，它會引起血管收縮而使周邊阻力增加。血管收縮素 II 可直接作用於腎小管或間接經由 aldosterone 而造成鈉離子再吸收和水分滯留。最初，急性心臟衰竭經由代償機轉，心臟整體收縮功能尚能維持。然而，這種代償是有限的，長期血行動力學之負荷將會導致反效果。

藥物治療

(一)、利尿劑

對於中度、重度的鬱血性心臟衰竭病患，利尿劑能有效減輕症狀。利尿劑能排出鈉和水份來減少血容積，以減輕在肺和血管系統的鬱血現象 3-5。要注意的是，過度的利尿會明顯減低血管內容積和心臟輸出量，在這種情形下，利尿劑之使用應以維持足夠的血容積，而且應不

時監控血行動力學之變化。對於輕度體液滯留，可使用口服利尿劑；對於中重度體液滯留或嚴重心臟衰竭，建議使用靜脈注射利尿劑。目前常用的利尿劑包括有 thiazides、loop 利尿劑和保鉀利尿劑。過去曾報告以白蛋白（albumin）加上利尿劑一起注射，可使腎病症候群之水腫得以改善⁶，白蛋白注射可以增加血管內容積，並使利尿劑運送到它所作用的位置去，而增加利尿作用。通常 loop 利尿劑或 thiazides 類之利尿劑會合併血管加壓素轉換西每（ACE）抑制劑使用，但如果腎小管濾過率（GFR） $< 30\text{ml/min}$ 時不使用 thiazide，因為這時它的利尿效果將不明顯。由於 aldosterone 在心臟衰竭之病體生理重要性，及與死亡率之相關性⁷，在 RALES（the randomized aldosterone evaluation study）研究曾報告，對左心室收縮功能不正常的病患，以 spironolactone 配合 ACE 抑制劑和 loop 利尿劑共同治療是很安全而且有效的⁸。

當利尿劑之反應不佳時有以下幾種方法來改善：一、以 loop 利尿劑配合 thiazide 服用；二、增加利尿劑的量，譬如服用兩倍利尿劑之量來抵抗液體之留滯；三、對嚴重鬱血性心臟衰竭，應給予 spironolactone 25-50mg 並時常檢測血清 creatinine 和 electrolytes。此外，短時間內以 acetazolamide 配合利尿劑使用，能同時增加其他利尿劑之排鈉作用且減少抗藥性⁹；四、以低劑量之兩種作用於不同位置之利尿劑合併使用，可引起腎小球不同位置之阻斷（segmental blockade of the nephron），比單一利尿劑使用大劑量治療更有效且安全¹⁰。

（二）、增強心肌收縮藥物

1.毛地黃

毛地黃可藉由增加心肌收縮以改善左心室收縮功能，增加心輸出量和腎臟血流量而改善症狀。有許多報告曾指出，毛地黃可減低血漿中腎素活性、減低交感活性、減少血漿正腎上腺素（norepinephrine）之含量，以及恢復 baroreceptor 之敏感性¹¹⁻¹⁴；這些現象對治療心臟衰竭佔了重要之角色。Packer 等人在 1993 年報告 RADIANCE（Randomized Assessment of Digixin on Inhibitors of the Angiotensin Converting Enzyme）之研究結果¹⁵，此研究是將心臟衰竭病人接受毛地黃治療時，將毛地黃拿掉，而換為安慰劑（95 人），及繼續使用毛地黃（85 人）共兩組，對需要增加利尿劑之比例、因心臟衰竭變重而需掛急診之比例、及因心臟衰竭而住院之比例來加以分析，在追蹤 12 週後，結果發現，使用毛地黃組都比安慰劑組要低（毛地黃組為 2%，0%，2%，安慰劑組為 12%，3%，10%），而死亡率則差不多。同樣的，在 PROVED（Prospective Randomized study of Ventricular Failure and the Efficacy of Digoxin）¹⁶ 研究中也同樣發現毛地黃繼續使用組（42 人）比安慰劑組（46 人）有較低之增加利尿劑使用率、掛急診之比例及住院之比例，死亡率則沒有差異。

對心臟衰竭合併有心房顫動的病患，目前已知毛地黃治療也很有功效。但對正常竇性心律之病人（sinus rhythm）之病人是否有效呢？在 1997 年的大規模研究報告（DIG trial）針對在心臟射出分率在 0.45 以下之病人，分為接受 digoxin（3397 位）及安慰劑（3403 位）之兩組，病人除了服用利尿劑及 ACE 抑制劑之外，平均服用之 digoxin 量為每天 0.25mg，追蹤了 37 個月，在 DIG trial 中指出，毛地黃能治療心臟衰竭，但它對改善存活率並無效果，雖然如此，毛地黃仍能防止症狀惡化，並改善運動耐受性和減少住院率¹⁷。

在經濟上來分析，Ward RE 曾報告，病人持續服用毛地黃，能為醫藥衛生之花費省下 400 萬美金¹⁸。健康政策及研究委員會（AHCP）之研究報告指出對於 NYHA Class II 病人應越早服用毛地黃愈好¹⁹。

2.類交感神經作用 (sympathomimetics)

在嚴重心臟衰竭的病患，慢性的交感刺激會使 catecholamine 耗盡，dopamine 和 dobutamine 對於住院的心臟衰竭的病人短期使用相當有效。雖然間歇靜脈注射 dobutamine 能改善血行動力學之數據，但這種治療會減低存活率，特別是那些有心跳過速的病人，因此這種治療方式只能用在其他方式無效的病人 20,21。使用 dobutamine 之主要目的是在不提高心肌耗氧量的情況下增加心輸出量 (cardiac output)。使用低劑量 dobutamine 可增加心輸出量，減少肺動脈楔壓 (PAWP)，及減少系統血管阻力。但對於有低血壓的病患並不建議使用，因為血管阻力下降導致舒張壓下降，使冠狀動脈填充壓下降反而對身體不好，因此在舒張壓 70-90mmHg 時，建議使用 dopamine。當 dopamine 量 $> 20 \mu\text{g/kg/min}$ 時，會增加心跳，這時應使用 norepinephrine 22。

3.Phosphodiesterase inhibitors

Amrinon、milrinone、vesnarinone 有血管舒張和增強心肌收縮的功效。雖然增強心肌收縮功能在正常心臟比較明顯，但在心臟衰竭的病人身上由於心肌之 cyclic AMP 已經減少，這種增加心肌收縮之功能會減低。短期使用這種藥物有明顯的血行動力學反應，但長期使用會有相當大的副作用。曾有報告指出 Milrinone 長期使用會增加死亡率，因此對心臟衰竭之病人不建議長期使用 23,24。目前多半使用於短期靜脈注射以改善血行動力學且在 dobutamine 或 dopamine 使用無效之病人。

(三)、血管舒張劑

鬱血性心臟衰竭病患在動靜脈之血管床

(beds) 有不正常收縮 25。至少有 5 個機制和此血管不正常收縮有關：(1) 交感作用刺激 (2) 血液中 catecholamine 量的增加 (3) 藉由腎素增加導致慢性 angiotensin II 的增加 (4) 血液中血管收縮素 (vasopressin) 上升 (5) 小動脈管壁增厚，可能因為血管壁之細胞外體液累積有關 26。

在有左心室擴張、血壓正常或增加、血管阻力上升、或心臟瓣膜逆流的病患，以血管擴張劑來治療特別有效。這些藥物可分成具有動脈、靜脈、或動靜脈擴張後的 3 種效果。這些藥物還可被分成直接作用藥物 (如 nitrates、hydralazine、minoxidil、nitroprusside) 或神經荷爾蒙 (neurohumoral) 拮抗藥物 (如 ACE inhibitor、alpha-和 beta- adrenergic receptor blocker、serotonin antagonist 等)，它能阻斷神經酵素引起的血管收縮作用而不直接造成血管收縮。

1.Nitrate

Nitrate 對靜脈比動脈有較大的血管擴張功效。然而，在靜脈注射 Nitrate 時，可能會引起明顯的動脈擴張，長期使用會產生抗藥性 (這是由於 sulfhydryl groups 的耗盡和活化神經酵素系統) 而抵銷其血行動力學之功效 27-30。

在治療的過程中，不論是口服、靜脈注射或透過皮下，長期使用都可能產生抗藥性。如果以最小的有效劑量間格 8-12 小時服用可將耐藥性 (nitrate tolerance) 減至最小 30。單獨服用 nitrate，對心臟衰竭會有輕微的改善，但對死亡率之影響並不清楚，如和其他藥物一起服用可加強其他藥物之功效。

2.動脈擴張劑

Hydralazine、prazosin、minoxidil 能直接作用在血管平滑肌、使小動脈擴張。服用藥物後，在運動或休息時系統血管阻力降低及會有心輸出量上升。不幸的是，此種功效在臨床並不會造成臨床上持續的好處 31-33。

若每天服用 200-800mg hydralazine 會產生頭痛、面潮紅、心悸、反胃、嘔吐、心肌缺氧和似紅斑性狼瘡症狀。對 ACE inhibitor 不能耐受的患者，hydralazine 可當作第二線藥物和 isosorbide dinitrate 一起服用。Minoxidil 為一強力的口服血管擴張劑，直接作用在小動脈平滑肌。就像 hydralazine 一樣，minoxidil 可增加血液中 norepinephrine 及 renin 的量，Minoxidil 副作用如液體滯留（可滯留到很厲害的地步）、和對利尿劑產生抗藥性皆比 hydralazine 容易產生而且更常見到。

在 VHeFT-1 試驗中 34，642 位服用利尿劑和毛地黃之輕中度心臟衰竭病患分為三組；一組服用 hydralazine（每天最多服用 300mg）和 isosorbide dinitrate（每天最多服用 40mg 分四次服用），另一組服用 prazosin，第三組服用安慰劑。服用 hydralazine 和 isosorbide dinitrate 這組患者在 6 個月及一年產生有意義的存活率之改善，並維持 42 個月。對有較低射出分率之年輕病患和高血壓患者，服用 hydralazine 和 isosorbide dinitrate 改善得特別明顯 34。

（四）、鈣離子拮抗劑（calcium antagonist）

和其他小動脈擴張劑比較起來，鈣離子拮抗劑能藉由血管擴張和反射性增強交感神經作用，使心輸出率更為增加。鈣離子拮抗劑有血管擴張及對抗心肌缺氧之作用，過去曾認為它可對長期心臟衰竭有較好的血行動力學效果，可是事實上第一代的鈣離子拮抗劑對病人並沒有證實有改善之效果 35-36。此外，當病人心臟功能大為衰退時，長期使用鈣離子拮抗劑反而對病人有害，其原因一方面是由於其心臟功能之壓制（cardiodepressant）作用，另一原因可能是它可刺激體內之神經荷爾蒙，特別是 renin-angiotensin 系統 37。

第一代的鈣離子拮抗劑有減低心肌收縮效果，藉由活化 neurohumoral 荷爾蒙而導致不良之反應，但新一代 dihydropyridines 類之鈣離子拮抗劑更有血管之選擇性，Packer 等人曾對新一代鈣離子拮抗劑來做研究 37，他們對 1153 位重度心臟衰竭，左心室收縮分率在 30% 以下之病患，以雙盲及隨機（randomization）方式分為接受 amlodipine（571 位）及安慰劑（582 位）等兩組，病人也分為缺血性及非缺血性，其追蹤終點（end point）是產生任何心血管事件必須住院或死亡，共追蹤了 6 到 33 個月。結果發現缺血性心臟病之病患，兩組間並沒有什麼差異；但非缺血性心肌病變之病患，amlodipine 可減少死亡性或非死亡性心血管事件達 31%（ $p=0.04$ ），而減少死亡率達 46%（ $p<0.001$ ）。不過這類的鈣離子拮抗劑是否可用在所有的心臟衰竭病患呢？1997 年 Cohn 等人在 V-HeFT III 之報告 39，對 451 位輕中度心臟衰竭接受 ACE 抑制劑，利尿劑，及毛地黃等治療的病患，分別隨機給予 felodipine 或安慰劑，在追蹤 540 天後，總死亡率為 13%，在治療組和安慰組之間的死亡率並沒有什麼差異。目前認為除非心臟衰竭又合併有高血壓或心絞痛，使用 dihydropyridine 可能是安全的，但不宜將此藥用在心臟衰竭的第一線治療 40。

（五）、ACE 抑制劑

對心臟衰竭病患抑制 ACE (angiotensin converting enzyme) 活性，可增加心輸出率 (增加 stroke work 和 cardiac index)、減少左右心室填充壓力、肺血管阻力及全身血管阻力、和平均動脈壓，但不增加心跳速率。其他作用包括減少心室性不整脈發生、減少超音波之心室收縮末期和舒張末期內徑，並持續改善症狀，運動耐受性和生活品質。ACE inhibitor 藉由抑制 angiotensin II 之生成而發生作用，經由減弱血行動力學之代償反應可間接減少血液中 catecholamine 含量，它也可以減少血液中血管收縮素 (vasopressin) 的含量，這些作用都有助於改善心臟衰竭病患血行動力學。

至於 ACE 抑制劑所產生之副作用，普通是引起咳嗽，對有腎動脈狹窄和心臟衰竭患者可能引起低血壓，或使心臟衰竭之症狀更惡化；其它副作用包括血管性水腫和腎衰竭，但很少見，而後者有可能發生在兩側腎動脈狹窄的病人；對已服用保鉀利尿劑之腎衰竭病人有可能發生高血鉀症；其他還有皮膚疹 (skin rash) 及味覺異常 (ageusia)。

在 CONSENSUS 試驗 41 中，253 位服用利尿劑和毛地黃的重度心臟衰竭病人 (NYHA Class IV) 隨機分為兩組，一組接受 ACE 抑制劑—enalapril 另一組接受安慰劑。和安慰劑相比較，enalapril 明顯改善存活率。

在 ACE 抑制劑中， fosiopril 對心臟功能不正常有治療效果。此藥有肝臟及腎臟兩種代謝途徑，腎功能不好之病人也可使用，此外，曾有文獻報告，fosiopril 能加強腎分泌作用來改善腎功能 42,43。Endothelin 是一種強力之血管收縮物質，也是一種血管內皮生長促進物質，在有鬱血性心臟衰竭病患或心臟功能為 NYHA 第三或第四級之病患，endothelin 的濃度都會上升 44。如果 Fosiopril 來治療此病人，可使已升高之 endothelin 降回正常濃度 45。

Cohn 等人在 1991 年報告，在他們的研究中，804 位有嚴重心肌衰竭之病人，接受 VHeFT-II (The Second Veterans Affairs Cooperative Vasodilator-Heart Failure Trail) 試驗 46，這些服用毛地黃和利尿劑的鬱血性心肌衰竭病人被隨機分成兩組，一組為服用 ACE 抑制劑—enalapril (20mg/day) 403 位另一組則服用血管擴張劑 hydralazine (300mg/day) 及 isosorbide dinitrate (160mg/day) 401 位。兩組死亡率分別為 18% 和 25%。服用 enalapril 組之死亡率比服用 hydralazine 和 isosorbide dinitrate 組之死亡率下降 28% (P=0.016)。

在 SOLVD 試驗 47 中以 2569 位中重度心臟衰竭 (87% NYHA Class II~ III) 其左心室射出分率小於 35% 之病人，分成服用 enalapril 和安慰劑兩組。在平均 41 個月追蹤期間，服用 enalapril 病患有明顯 (16%) 的較高的存活率。

其他有關 ACE 抑制劑對心臟衰竭之研究，不論在減少心臟衰竭之再發生率或減少死亡率等都是正面的，比較大規模之研究譬如 SAVE (減少 37% 之心臟衰竭發生率) 48 及 AIRE (減少 27% 之死亡率) 49 研究都證實這類藥物對心臟衰竭之治療功效，所以對心臟衰竭病人如無特殊原因，都應該常規使用這類藥物，不然便是剝奪了病患使用此藥之權力。

(六)、血管加壓素 II 阻斷劑 (A-II blocker)

在 ELITE I 之報告中，對 722 位有症狀而分為服用 captopril 或服用 losartan 等兩組病人，在追蹤 48 週後，發現可減少死亡率 [losartan 組死亡 17 位 (4.8%)，captopril 組死亡 32 位 (8.7%)，risk reduction 46%，p=0.035] 50，而後續之 ELITE II 研究中卻發現兩種藥物對於猝死及總死亡率之差別並不明顯。考究其原因發現兩個研究對象有些差異，ELITE II 比 ELITE I 之研究對象的平均年齡稍低 (71.4 vs 73.5 歲) 冠心病之比例較高 (79% vs 68%)，有較高之比例同時使用 ACE 抑制劑 (23% vs 0%) 及乙型阻斷劑 (22% vs 16%)，

同時，心臟衰竭在第 3-4 度之比例也較高（48% vs 35%），這些差異性將使兩種研究的比較相當困難；ELITE II 研究之病人數為 ELITE I 病人數之四倍，而產生心臟事件之比例為其十倍。因此，在 ELITE I 之發現認為 losartan 比 captopril 能減少死亡率之觀察，可能是一個偶然的現象 51。而對於副作用來說（包括任何副作用或無法忍受之咳嗽），captopril 則比 losartan 較高（ $p < 0.001$ ）51，其他的 A-II blocker 如 irbasartan 52，carbasartan 53，及 telmisartan 54 與安慰劑相比，在短期 12 週之治療都有症狀改善、心臟擴大改善及運動耐受改善之效果。不過這些研究只和安慰劑相比較而沒有和 ACE 抑制劑相比較，目前之看法是對心臟衰竭病患之治療，仍應以 ACE 抑制劑為優先考量，對 ACE 抑制劑有副作用之病患才考慮使用 A-II 阻斷劑。

（七）、乙型阻斷劑（Beta-blockers）

心臟衰竭病人由於神經激素系統不正常活化，而導致高死亡率。長時間由於 norepinephrine 或其代謝物引發交感神經之活化，對心肌是有害的。乙型阻斷劑可減緩心跳、阻止與 norepinephrine 有關之心肌肥厚、防止 catecholamine 引起之心肌死亡、增加 β -receptor 之數量、增加心臟對 β -receptor 刺激之反應，以及增加抗心律不整作用 55。

第一代乙型阻斷劑藥物（對 β_1 及 β_2 -receptors 不具選擇性）對心臟衰竭之耐受性不良，但具非選擇性第二代乙型阻斷劑和血管擴張作用之藥物（pindolol, bucindolol, labetalol, 和 carvedilol）通常心臟衰竭病人會有耐受性。最近研究指出，因擴大性心肌病變引起心臟衰竭病患，長期服用 metoprolol 會增加心肌 beta-receptor 之密度，使休息時心輸出量和對 catecholamine 所引起心臟收縮反應得到改善 56。雖然臨床上所觀察到 beta-adrenergic receptor 有增加之情形，但長期的效果是否和此機制有關仍不清楚 57。

雖然目前資料證實乙型阻斷劑對慢性心臟衰竭有益，不過，心臟衰竭病人服用 beta-receptor 藥物需十分小心。Packer 等人在一篇 multi-center 的研究曾報告，慢性心臟衰竭之病人服用 carvedilol（一種乙型阻斷劑藥物）21 個月之後，會減少 65% 死亡率 58。此文之結論建議所有心臟衰竭病患如果能受得了的話，接受 carvedilol 之治療都會有好處的。

（八）、Amiodarone

它是第三類（Class III）抗心律不整藥物，amiodarone 對嚴重心律衰竭患者有血管擴張之功效 59,60。Cleland 等人 61 曾對 22 位心臟衰竭病人比較 amiodarone 和安慰劑之效用，發現 amiodarone 能減少在休息時和運動時心律不整發生之機率。Nicklas 等人 62 對 121 位嚴重心臟衰竭合併心室異位節律（ectopy）病人之研究發現，雖然 amiodarone 不能減少死亡率，卻能減少心室功能不良之發生率，且藥物耐受性好。在 EPAMSA 63 試驗中，對 127 位心臟功能異常射出分率小於 35% 沒有症狀而為 Lown II-IV 心室心律不整之病人使用 amiodarone，結果發現，使用 amiodarone 一年後，死亡率從 28.6% 減少到 10.5%（ $p = 0.002$ ），猝死率從 20.4% 減少到 7.0%（ $p = 0.04$ ）。以上試驗可以結論，amiodarone 相當安全又可使心室衰竭病人之死亡率之減少。

在 GESICA 64 之研究，對 516 位有嚴重心臟衰竭及心律不整病人但沒有症狀之病人，觀察小劑量 amiodarone（每天 300mg）之治療功效，結果發現 amiodarone 比控制組能減少 28% 之死亡率（控制組 41.4%，amiodaron 組 33.5%， $p = 0.024$ ）。此外，它有減少心臟衰竭惡化病人之死亡率（死亡率減少 23%， $p = 0.16$ ）和猝死率發生（減少 24.5%， $p = 0.16$ ）之趨

勢。1997 年對最近心肌梗塞或心臟衰竭等高危險病人的大規模 meta-analysis 研究，對 6500 病人分為預防性使用 amiodarone 組及控制組。結果發現使用 amiodarone 組可減少心律不整及猝死之比率，而對總死亡率而言，使用 amiodarone 可減少 13% 之死亡率⁶⁵。目前看法是：對心臟衰竭且曾經有心室性心跳過速，心律太快，或曾有心室纖維顫動之病人，可考慮長期使用 amiodarone。

(九)、抗凝血劑

每年有 4% 鬱血性心臟病衰竭會發生栓塞，患心臟衰竭和心房顫動的病人有較高機率發生栓塞⁶⁶。最近 SPAF (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study) 報告指出，心臟衰竭或心房纖維顫動病人每年有 7.2% 發生栓塞之可能性⁶⁷，心房顫動病人又新發生心臟衰竭，每年栓塞之機率則增為 18%，目前雖然沒有以 warfarin 治療這類病人之危險/優點比率 (risk-benefit ratio) 之資料，但是，假如不使用抗凝血劑則發生栓塞之機率很高。而使用 warfarin 治療，一年內產生出血併發症之機率小於 1%⁶⁸。因為出血性併發症產生的機率很小，我們建議選擇性的使用 warfarin 來治療這類病人。

結論

就藥物治療而言，減少死亡率之機制有以下幾種：一、改善神經荷爾蒙 (neurohumoral) 狀態；二、減少左心室重塑 (remodel)；三、抑制心律不整之發生。心臟衰竭會活化交感系統和腎素-血管收縮素系統 (renin-angiotensin system)。catecholamine 和 angiotensin II 可當作增強心肌收縮藥物，增加心輸出功能以及心肌細胞及纖維細胞促生長因素 (growth promotor)，但也可導致心肌細胞 (cardiomyocyte) 被膠原纖維 (collagen fiber) 取代，以及使附近存活的心肌細胞有代償性肥大現象，換言之，此機制如果長期被活化，會有不好之作用。因此，對心臟衰竭病人小心給予乙型阻斷劑和 ACE 抑制劑可改善過度活化之交感神經系統和腎素-血管收縮素系統 (renin-angiotensin system)，而防止心肌破壞及壞死，以及減少心室擴大和肥厚，進而改善心肌梗塞短期或長期之存活率。

對於防止心臟衰竭之發生，首先要防止復發，而心臟衰竭復發的因素和解決辦法有以下幾點⁶⁹：(一) 高血壓：應控制其血壓；(二) 冠狀動脈疾病：禁止吸煙、減輕體重、運動、減少脂肪量、血壓控制正常、和服用阿斯匹靈；如有在前降枝明顯狹窄或兩條血管明顯狹窄則可做氣球導管擴張術；如有三條以上血管狹窄時可做冠狀動脈繞道手術。(三) 瓣膜疾病；可施行手術來改善；(四) 心肌病變：禁止喝酒；(五) 左心室肥大：控制血壓和給予 ACE 抑制劑治療；(六) 心肌梗塞(尤其是有左心室擴大和左心室功能異常病人)：給予 ACE 抑制劑治療。

一般而言，能減少交感神經活性之藥物 (如毛地黃) 和減少腎素-血管收縮素系統之藥物 (如 ACE 抑制劑) 能減少心臟衰竭惡化之機率。相反地，如果藥物刺激交感神經活性 (如 phosphodiesterase inhibitor) 和增加腎素-血管收縮素系統 (如 calcium antagonist) 就會增加心臟衰竭之罹病率和死亡率。由於這些觀察，我們對心臟衰竭之藥物使用，應該不只是注重短期血行動力學及症狀之改善，更應該改善其生活品質及長期之存活率 (參考表一)。

參考文獻

- 1.Cohn JN. Current concepts in the treatment of congestive heart failure. *Cardiology* 1997; 88: 2-6.
- 2.Cohn JN. Vasodilators in heart failure. Conclusions from V-HeFT II and rationale for V-HeFT III. *Drugs* 1994; 47: 47-57.
- 3.Eichhorn EJ, Tandon PK, DiBianco R, et al. Clinical and prognostic significance of serum magnesium concentration in patients with severe chronic congestive heart failure: the PROMISE Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 634-40.
- 4.Ellison DH. The physiologic basis of diuretic synergism: its role in treating diuretic resistance. *Ann Intern Med* 1991; 114: 886-94.
- 5.Kruck F. Acute and long term effects of loop diuretics in heart failure. *Drugs* 1991; 41: 60-8.
- 6.Davison AM, Lambie AT, Verth AH, Cash JD. Salt-poor human albumin in management of nephrotic syndrome. *Br Med J* 1974;1:481-4.
- 7.Muller J. Spironolactone in the management of congestive cardiac failure: a review. *Clin Therap* 1986; 9: 63-76.
- 8.The RALES investigators. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure. The randomized aldosterone evaluation study (RALES). *Am J Cardiol* 1996;78:902-7.
- 9.Knauf H, Mutschler E. Sequential nephron blockade breaks resistance to diuretics in edematous states. *J Cardiovasc Pharma* 1997;29:367-72.
- 10.Yeung PK, Hubbard JW, Korchinski ED, Midha KK. Pharmacokinetics of chlorpromazine and key metabolites. *European J Clin Pharma* 1993,45:563-9.
- 11.Gheorghide M, Zarowitz BJ. Review of randomized trials of digoxin therapy in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1992;69:48G-62G.
- 12.Kulick DL, Rahimtoola SH. Current role of digitalis therapy in patients with congestive heart failure. *JAMA* 1991;265:2995-7.
- 13.Lamvert C, Rouleau JL. How to digitalize and to maintain optimal digoxin levels in congestive heart failure. *Cardiovasc Drug Ther* 1989;2:717-26.
- 14.Tisdale JE, Gheorghide M. Acute hemodynamic effects of digoxin alone or in combination with other vasoactive agents in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992; 69: 34G-47G.
- 15.Packer M, Gheorghide M, Young JB, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RADIANCE Study. *New Engl J Med* 1993; 329:1-7.
- 16.Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure:results of the PROVED trial. PROVED Investigative Group. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22:955-62.
- 17.Anonymous. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *New Engl J Med* 1997;336:525-33.
- 18.Ward RE, Gheorghide M, Young JB, Uretsky B. Economic outcomes of withdrawal of digoxin therapy in adult patients with stable congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:93-101.

- 19.Hadorn DC, Baker D. Development of the AHCPR-sponsored heart failure guideline: methodologic and procedural issues. *Joint Commission Journal on Quality Improvement*. 1994; 20: 539-47.
- 20.Pickworth KK. Long-term dobutamine therapy for refractory congestive heart failure. *Clin Pharm*1992;11:618-24.
- 21.Rajfer SI, Anton AH, Rossen JD, Goldberg LI. Beneficial hemodynamic effects of oral levodopa in heart failure. Relation to the generation of dopamine. *New Engl J Med*. 1984;310:1357-62.
- 22.McGhie AI, Golstein RA. Pathogenesis and management of acute heart failure and cardiogenic shock: role of inotropic therapy. *Chest* 1992;102:626S-32S.
- 23.Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *New Engl J Med* 1991;325:1468-75.
- 24.Wood MA, Hess ML. Long-term oral therapy of congestive heart failure with phosphodiesterase inhibitors. *Am J Med Sc*: 1989; 297: 105-13.
- 25.Zelis R, Flaim SF. Alterations in vasomotor tone in congestive heart failure. *Prog Cardiovas Dis* 1982; 24: 437-59.
- 26.Zelis R, Mason DT, Braunwald E. A comparison of the effects of vasodilator stimuli on peripheral resistance vessels in normal subjects and in patients with congestive heart failure. *J Clin Invest* 1968; 47: 960-70.
- 27.Cohn JN. Nitrates for congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985; 56: 19A-23A.
- 28.Franciosa JA, Cohn JN. Sustained hemodynamic effects without tolerance during long-term isosorbide dinitrate treatment of chronic left ventricular failure. *Am J Cardiol* 1980; 45: 648-54.
- 29.Cohn JN. Nitrates are effective in the treatment of chronic congestive heart failure: the protagonist's view. *Am J Cardiol* 1990; 66: 444-6.
- 30.Packer M, Lee WH, Kessler PD, Gottlieb SS, Medina N, Yushak M. Prevention and reversal of nitrate tolerance in patients with congestive heart failure. *New Engl J Med* 1987; 317: 799-804.
- 31.Packer M, Meller J, Medina N, Gorlin R, Herman MV. Importance of left ventricular chamber size in determining the response to hydralazine in severe chronic heart failure. *New Engl J Med* 1980; 303: 250-5.
- 32.Conradson TB, Ryden L, Ahlmark G, et al. Clinical efficacy of hydralazine in chronic heart failure: one-year double-blind placebo-controlled study. *Am Heart J* 1984; 108: 1001-6.
- 33.Franciosa JA, Weber KT, Levine TB, et al. Hydralazine in the long-term treatment of chronic heart failure: lack of difference from placebo. *Am Heart J* 1982; 104: 587-94.
- 34.Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *New Engl J Med* 1986; 314: 1547-52.
- 35.Francis GS. Calcium channel blockers and congestive heart failure. 1991;83:336-8.
- 36.Packer M. Pathophysiological mechanisms underlying the adverse effects of calcium channel-blocking drugs in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 1989; 80: (Suppl IV) 59-67.
- 37.Elkayam U, Shotan A, Mehra A, Ostrzega E. Calcium channel blockers in heart failure. *J Am*

Coll Cardiol 1993; 22(Suppl A): 139A-44A.

38. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study (PRAISE) Group. *New Engl J Med* 1996; 335:1107-14.
39. Cohn JA, Ziesche SM, Smith R, et al. Effect of the calcium antagonist felodipin as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. *Circulation* 1997;856-63.
40. de Vries RJ, van Veldhuisen DJ, Dunselman PH. Efficacy and safety of calcium channel blockers in heart failure: focus on recent trials with second-generation dihydropyridines. *Am Heart J* 2000; 139:185-94.
41. Anonymous. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *New Engl J Med* 1987; 316: 429-35.
42. Zusman RM. Angiotensin-converting enzyme inhibitors: more different than alike? Focus on cardiac performance. *Am J Cardiol* 1993; 72:25H-36H.
43. Sica DA, Cutler RE, Parmer RJ, Ford NF. Comparison of the steady-state pharmacokinetics of fosinopril, lisinopril and enalapril in patients with chronic renal insufficiency. *Clin Pharmacokinetics* 1991;20:420-7.
44. Rodeheffer RJ, Lerman A, Heublein DM, Burnett JC Jr. Increased plasma concentrations of endothelin in congestive heart failure in humans. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 719-24.
45. Hiroe M, Hirata Y, Fujita N, et al. Plasma endothelin-1 levels in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1114-5.
46. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *New Engl J Med* 1991; 325: 303-10.
47. Anonymous. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *New Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
48. Pfeffer MA, Braunwald E, Moya LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *New Engl J Med* 1992;327:669-77.
49. Anonymous. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993;342:821-8.
50. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. On behalf of the ELITE study investigators, Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure. *Lancet* 1997;349:747-52.
51. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial-the losartan heart failure survival study. ELITE II. *Lancet* 2000;355:582-7.
52. Tonkon M, Awan N, Niazi I, et al. A study of the efficacy and safety of irbesartan in

- combination with conventional therapy, including ACE inhibitors, in heart failure. Irbesartan Heart Failure Group. *International Clin Practice* 2000;54:11-8.
53. Riegger GA, Bouzo H, Petr P, et al. Improvement in exercise tolerance and symptoms of congestive heart failure during treatment with candesartan cilexetil. Symptom, Tolerability, Response to Exercise Trial of Candesartan Cilexetil in Heart Failure (STRETCH) Investigators. *Circulation* 1999;100:2224-30.
54. Parker AB, Azevedo ER, Baird MG, et al. ARCTIC: assessment of haemodynamic response in patients with congestive heart failure to telmisartan: a multicentre dose-ranging study in Canada. *Am Heart J* 1999; 138:843-8.
55. Cohn JN. Beta-blockers in heart failure. *Europ Heart J* 1998;19 (Suppl F) :F52-5.
56. Heilbrunn SM, Shah P, Bristow MR, et al. Increased beta-receptor density and improved hemodynamic response to catecholamine stimulation during long-term metoprolol therapy in heart from dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1989;79:483-90.
57. Packer M. Pathophysiological mechanisms underlying the effects of beta-adrenergic agonists and antagonists on functional capacity and survival in chronic heart failure. *Circulation* 1990; 82(2 suppl): I77-88.
58. Packer M, Bristow MR, Cohn FN, et al. Effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl Med* 1996;334:1349-55.
59. Doval HC, Nul DR, Grancelli HD, et al. Randomized trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 1994;344:493-8.
60. Nicklas JM, McKenna WJ, Stewart RA. Prospective, double-blind, placebo-controlled trial of low-dose amiodarone in patients with severe congestive heart failure and asymptomatic frequent ventricular ectopy. *Am J Cardiol* 1983;52:1281-5.
61. Cleland JGF, Dargie HJ, Findlay JN, Wilson JT. Clinical hemodynamic and antiarrhythmic effects of long-term treatment with amiodarone of patients in heart failure. *BR Heart J* 1987;57:436-45.
62. Nicklas JM, McKenna WJ, Stewart RA, et al. Prospective double-blind, placebo-controlled trial of low-dose amiodarone in patients with severe heart failure and asymptomatic frequent ventricular ectopy. *Am Heart J* 1991;122:1016-21.
63. Garguichevich JJ, Ramos JL, Gambarte AA, et al. Effect of amiodarone therapy on mortality in patients with left ventricular dysfunction and asymptomatic complex ventricular arrhythmias: Argentine pilot study of sudden death and amiodarone (EPAMSA). *Am Heart J* 1995;130:494-500.
64. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, et al. Randomized Trial of Low-Dose Amiodarone in Severe Congestive Heart Failure: Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). *Lancet* 1994;344:493-8.
65. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators: Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomized trials. *Lancet* 1997;350:1417-24.
66. Gottdiener J, Gay JA, Van Voohees L, DiBianco R, Fletcher RD. Frequency and embolic

- potential of left ventricular thrombus in dilated cardiomyopathy: Assessment by 2-dimensional echocardiography. Am J Cardiol 1983;52:1281-5.
- 67.The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: I. Clinical features of patients at risk. Ann Intern Med 1992;116:1-5.
- 68.Levine M, Raskob G, Hirsh G. Hemorrhagic complications of long-term anticoagulant therapy. Chest 1989;95:26S-36S.
- 69.Cohn JN. Preventing congestive heart failure. Am Family Phy 1998; 57: 1901-4.

Update of Pharmacological Treatment of Congestive Heart Failure

Shoa-Lin Lin, Hsiang-Chin Hsu, Chun-Peng Liu, and Hung-Ting Chiang
Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Kaohsiung Veterans General
Hospital, National Yang-Ming University, School of Medicine, Taipei, ROC

Congestive heart failure (CHF) is a common health problem of heart. The pathophysiology and the consequence of adaptive mechanism of CHF are understood more deeply than before. Some drugs have good effect to control symptoms of CHF, but they can not improve of survival rate. Other drugs may not have short term effect to improve symptoms, but they are beneficial of survival rate. Physician should no longer focus on short-term hemodynamic or symptomatic goals in the treatment of CHF, instead, should aim to improve both the qua- lity and longevity of life. This report discusses the pharmacological therapy of CHF and review the relevant articles. (J Intern Med Taiwan 2001;12: 101-110)

表一. 各種藥物治療之成效

	改善症狀	減低死亡率
一般利尿劑	++	?
Spironolactone	+	+
毛地黃	+	0
Dobutamine/Dopamine	++	--
Phosphodiesterase inhibitor	+	--
乙型阻斷劑	--(短期效果)	+
	+(長期效果)	++
鈣離子阻斷劑	+	0
Hydra-ISO	+	+
ACE 抑制劑	+	++
A II 阻斷劑	+	?
Amiodarone for VT/VF	0/+	+

抗凝血劑

0

+(腦中風)

+ = 改善, ? = 不明, -- = 變壞, 0 = 無效, Hydra/ISO = hydralazine + isosorbide dinitrate, A II 阻斷劑 = angiotensin II receptor blocker