



# 高雄榮民總醫院藥訊

*Kaohsiung Veterans General Hospital Drug Bulletin*

2017年元月第26卷第1期



wanzi@kyoto

No. **172**



# 高雄榮總藥訊

Kaohsiung Veterans General Hospital Drug Bulletin

2017年元月第26卷第1期



2017年元月第26卷第1期



No. 172



高雄榮總藥訊電子期刊

定價:每本8元整  
**贈閱品**



## 本期內容

### 藥學專題報告

心臟衰竭的藥物治療

與新藥介紹-Entresto

### 醫藥焦點新聞

ISMP用藥安全秘訣

### 民眾教育藥文

吸菸致癌 快來戒菸

### 藥師藝文園地

循環經濟是「三用」的好買賣

### 藥學部大事紀

1991年10月創刊

出版年月/ 2017年元月

出版機關/ 高雄榮民總醫院

發行人/ 劉俊鵬

總編輯/ 李建立

編輯委員/ 李建立、林榮安

江妮娜、陳淑梅

李季黛、陳妙婷

孫憲龍、毛志民

張惠敏、方柔壹

黃彩桂、洪碧連

出刊頻率/月刊

版面設計/毛志民

攝影/王子誠

電話 07-3422121轉6104

網址 [www.vghks.gov.tw/ph](http://www.vghks.gov.tw/ph)

政府出版統一編號:

GPN 4908100246

ISSN 2227-2151

日本京都嵐山



高贏金機好創新  
雄聲傳鳴評鑑年  
榮承先啟厚優吉  
總效翩舞歡慶豐

## I. 藥學專題報告

心臟衰竭的藥物治療與新藥介紹-Entresto® 石靜芬藥師

### 一、前言

心臟衰竭是一種常見之心臟疾病，隨著年齡老化，心臟衰竭的發生率也會逐漸增加。雖然現今醫療技術持續進步，但是心臟衰竭的預後仍然不甚理想，根據研究，在發病後一年的死亡率男性約為 20-30%，女性約為 17-20%，五年的死亡率兩性均約為 50% [1]。本文將對現今藥物治療及目前本院進用之新藥作簡介。

### 二、疾病簡介

心臟衰竭有許多致病機轉，首先是心室功能不正常，導致心臟逐漸重塑 (Remodel)，進而造成心衰竭。病生理學異常包括有神經激素刺激 (Neurohormone Stimulation)、血管收縮以及液體滯留等，這些因素也會導致運動耐受性變差和心臟衰竭之症狀。心臟衰竭症狀開始時，會影響到腎素-血管收縮素-醛固酮 (Renin-Angiotensin-Aldosterone System, RAAS) 系統進而引起血管收縮而使周邊阻力增加，心臟衰竭初始時經由代償機轉，維持心臟整體收縮功能。然而，這種代償是有限的，長期下來造成之負荷將會導致疾病加重 [2]。心臟衰竭的嚴重程度依照紐約心臟協會的標準可分成四級，第一級：身體活動不受限制，普通的身體活動不會引起任何症狀。第二級：身體活動輕度受限制，從事日常輕微活動 (如爬樓梯、掃地) 時沒有症狀；但若做稍重之活動時，就會感覺呼吸困難、疲倦、心悸或心絞痛。第三級：身體活動明顯受限制，休息時會緩解，但是事日常輕微活動 (如爬樓梯、掃地) 也會導致疲倦、心悸或呼吸困難。第四級：執任何身體活動都會不舒服，甚至躺在床上或站著不動時，也會感覺呼吸困難、疲倦、心悸或心絞痛 (表一)。

### 三、藥物治療

心臟衰竭的治療目標為改善症狀、減緩心肌功能惡化及延長壽命。改善症狀方面可以透過使用利尿劑 (Diuretics)、乙型阻斷劑 ( $\beta$ -Blocker)、血管張力素轉換酶抑制劑 (Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, ACEIs)、血管加壓素 II 受體阻斷劑 (Angiotensin II Receptor Blockers, ARBs)、血管張力素受體-腦啡肽酶抑制劑 (Angiotensin Receptor-Nepilysin

Inhibitor, ARNI)、毛地黃和醛固酮拮抗劑(Aldosterone Antagonists)來改善。延長壽命則可以透過乙型阻斷劑、血管張力素轉換酶抑制劑、和醛固酮拮抗劑來改善[3, 4]。以下為各類型藥物簡介。針對本院常用品項建議使用劑量茲整理於表三。

#### (一) 利尿劑(Diuretics)

目前常用的利尿劑包括有 Thiazides、亨氏環利尿劑(Loop diuretics)和保鉀利尿劑(Potassium-sparing diuretics)。利尿劑能排出鈉和水份來減少血液容積，以減輕在肺和血管系統的鬱血現象。輕度心臟衰竭的病人可以考慮使用 Thiazides 類的利尿劑在效果方面會更長久，靜脈注射利尿劑相較於口服劑型更有效。利尿劑為心臟衰竭的藥物中唯一可以控制體液的，故合理的使用利尿劑對於病人是有一定幫助。相反，使用不適當的高劑量利尿劑會導致體液減少，進而增加低血壓和腎功能不全的風險[4]。

#### (二) 乙型阻斷劑 ( $\beta$ -Blockers)

心臟衰竭病人由於 Norepinephrine(去甲腎上腺素) 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 有關之心肌肥厚及其相關對心肌的傷害，目前在 AHA(美國心臟學會)指引中建議且在大型臨床試驗中證實能改善死亡率的藥物有：  
(1)Carvedilol(2)Metoprolol succinate 及(3)Bisoprolol[4]

#### (三) 血管擴張劑

血管擴張劑是心臟衰竭病人主要的治療之一；腎素-血管收縮素-醛固酮系統、交感神經系統以及抗利尿激素(Vasopressin)的分泌上升增加了心臟衰竭病人的靜脈收縮(前負荷)以及動脈收縮(後負荷)；使用 Nitrate 類藥物對於血管擴張功效在靜脈的效果比上動脈更好，而 Hydralazine、Prazocin、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[4]，如果不能耐受 ACEI 的病人，Hydralazine 可當作第二線藥物和 Isosorbide dinitrate 一起使用[5]。

#### (四) 血管張力素轉換酶抑制劑(ACEI)

對心臟衰竭病患抑制 ACE (Angiotensin converting enzyme) 活性，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液動力學。ACEI 所產生之副作用，最常見的是乾咳，可能引起低血壓，雙側腎動脈狹窄的病人使用可能會引起急性腎衰竭；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、血管水腫及味覺異常，另外懷孕期間並不適合使用 ACEI[4]。

## (五) 強心劑

### 1. 毛地黃(Digoxin)

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。Digoxin 的作用機轉為抑制鈉鉀 ATP 幫浦 ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase)，進而活化  $\text{Na}^+-\text{Ca}^{++}$  主動運輸，增加心肌細胞內鈣離子濃度，增加心肌收縮力。毛地黃可以減少因心臟衰竭而造成的住院數，但對於整體死亡率改善不大[4, 6]，常用的劑量為每日 0.125-0.25mg，對於腎衰竭病人應調整劑量，其毒性濃度到治療濃度的間距狹窄，用於心衰竭的濃度應控制在 0.8-2.0ng/ml，對於腎功能不穩定的病人應小心追蹤。

### 2. 類交感神經作用劑 (Sympathomimetics)

此類藥物的作用與刺激心肌上的  $\beta$  腎上腺素受器有關，使用時應該小心監控血液動力學數據及心電圖。以下為本院使用的藥物 (表二)。

- Dopamine：主要穩定低血壓病人的狀況
- Dobutamine：類似 Dopamine 的化合物
- 磷酸二酯酶抑制劑(Phosphodiesterase Inhibitors)：藉由增加細胞中的 cAMP(Cyclic Adenosine Monophosphate)來增加心肌的收縮力及造成血管擴張。

## (六) 血管加壓素 II 受體阻斷劑 (ARBs)

對於沒有服用 ACEI 類藥物的病人，ARBs 可以降低與心衰竭相關的罹病率以及死亡率[7, 8]，如果病人無法使用 ACEI 類藥物時可以考慮選擇 ARBs 使用。ARB 類藥物較不會造成乾咳的副作用，但是使用在腎衰竭及雙側腎動脈狹窄的病人時仍可能發生高血鉀及急性腎衰竭，同樣 ARB 也不適合使用於孕婦身上。

#### 四、新藥介紹-Entresto®

新加入心衰竭藥物治療的藥物，美國 FDA 在 2015 核准，而台灣 TFDA 也在 2015 年 12 月核准，本院於 2016 年 7 月進用，此藥的藥理作用為一新型機轉 ARNI (Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibitor，血管張力素受體-腦啡肽酶抑制劑)，學名為: Valsartan/Sacubitril，商品名: Entresto®安喘心 目前有 50mg、100mg 及 200 mg，而在 2016 年 AHA(美國心臟學會)也已經將此藥物補充至心衰竭治療指引中。

此藥物 Valsartan/Sacubitril 的機轉主要是利用 BNP(Brain Natriuretic Peptide 腦排鈉利尿胜肽)，BNP 為心室於血流動力壓力增加、心室擴張或是心肌壁壓力升高時釋放至血液循環的賀爾蒙產物，BNP有排鈉利尿、血管擴張、拮抗腎素(Renin)分泌及抑制交感神經活性的功用。而 Sacubitril 為前驅藥，活化後可以抑制 Nepriylsin (腦啡肽酶)，減少 Natriuretic peptides (排鈉利尿胜肽)被分解，進而增加 BNP 的作用，Valsartan 為 ARB 類型藥物，直接拮抗血管張力素 II (Angiotensin II，AT2)受體，達到降血壓的效果。

針對 Entresto 設計的臨床試驗針對中重度心臟衰竭(NYHA II~IV)的心衰竭病人，相較於對照組 ACEI (Enalapril)，可顯著降低心因性死亡及首次因心衰竭住院風險 20% (HR=0.80; 95%CI : 0.73-0.87 ; P<0.001) ；死亡率相較於對照組 ACEI (Enalapril)可下降風險約 16% (HR=0.84; 95%CI : 0.76-0.93; P<0.001) ；心血管疾病死亡，相較於 ACEI (Enalapril) 也可下降風險約 20%(HR=0.80; 95%CI : 0.71-0.89 ; P<0.001)。副作用方面，Valsartan/Sacubitril 組有發生低血壓機率較高。腎功能方面，Valsartan/Sacubitril 組的血清肌酐酸 (Serum Creatinine)上升機率也較低。而在 2016 年的 AHA 的心衰竭治療指引建議，在慢性 HFrEF (心射出率減少的心衰竭)的病患，建議使用 ACEI 或 ARB 或 ARNI，併用有證據的  $\beta$ -Blockers 和醛固酮拮抗劑 (Aldosterone Antagonists)，可以減少發病率和死亡率(建議等級 Class I; 證據強度 Level B)，而相關禁忌為(1) ARNI 不建議同時併用 ACEI 或使用過 ACEI 的 36 小時內又使用 ARNI，原因為會導致血管性水腫。(2) 有血管性水腫病史的病患不建議使用 ARNI。台灣衛福部健保署自 2017 年 3 月 1 日生效給付 Entresto，其給付條件為

(1) 依紐約心臟協會(NYHA)衰竭功能分級為第二級或第三級。左心室收縮功能不全，左心室射出分率(LVEF)  $\leq 35\%$ 。(2) 經 ACEI 或 ARB，及合併  $\beta$ -Blocker 穩定劑量治療達 4 週以上，仍有症狀者。可說是心臟衰竭病人的福音。

## 五、結語

心臟衰竭的治療近年因 ARNI 類藥物的發明又有了新的進展，但除了按時服藥，定期回診外，病人在生活控制方面像對於飲食也須注意，例如限制鈉的攝取或者是限水等，這樣對於長期治療才更有幫助[4]。

表一、紐約心臟協會功能分類

NYHA 分類	症狀說明
I(輕微)	一般體力活動不引起過度疲勞、心悸、氣喘或心絞痛。
II(輕微)	體力活動輕度受限制。休息時無自覺症狀，一般體力活動引起過度疲勞、心悸、氣喘或心絞痛。
III(中度)	體力活動明顯受限制。休息時無症狀，但小於一般體力活動即可引起過度疲勞、心悸、氣喘或心絞痛。
IV(嚴重)	心臟病患者不能從事任何體力活動，休息狀態下也出現心衰症狀，體力活動後加重情形。

表二、本院類交感神經作用劑用法[4]

劑量	機轉	作用/副作用
<b>Dopamine</b>		
5-10 mcg/kg/min	主要作用於 $\beta_1$ 受體	強心作用
10-15 mcg/kg/min	主要作用於 $\alpha$ 受體	提高體內循環血管阻力
<b>Dobutamine</b>		
2.5-5 mcg/kg/min	作用於 $\beta_1$ 受體 $>$ $\beta_2$ 受體 $>$ $\alpha$ 受體	強心作用，降低體內循環血管阻力
<b>Milrinone</b>		
以靜脈輸注方式在 10 分鐘內給予 50 mcg/kg，接續劑量為	增加體內 cAMP*	減少體內循環血管阻力，具強心作用

**0.375-0.75mcg/kg/min**

\*cAMP(Cyclic Adenosine Monophosphate)

\*\*以上劑量須針對腎功能作劑量調整

表三、本院用於心臟衰竭藥物品項治療劑量整理[4]

藥物	起始劑量	極量/目標劑量
<b>Thiazide 類利尿劑</b>		
Hydrochlorothiazide	每日 25-50mg	200mg(極量)
Indapamide	每日 2.5mg	5mg(極量)
<b>亨氏環利尿劑(Loop diuretics)</b>		
Furosemide	每日 1-2 次，每次 20-40mg	600 mg(極量)
<b>保鉀利尿劑(Potassium-sparing diuretics)</b>		
Spirolactone	每日 12.5-25mg	50mg(極量)
Amiloride	每日 1 次，每次 5mg	20mg(極量)
<b>乙型阻斷劑 (Beta-blockers)</b>		<b>以下為目標劑量</b>
Bisoprolol	每日 1.25mg	每日 10mg
Carvedilol	每 12 小時 3.125mg	每 12 小時 50mg
<b>血管擴張劑</b>		
Hydralazine and Isosorbide dinitrate	Hydralazine:每日 3-4 次，每次 25-50mg 合 併 Isosorbide Dinitrate:每日 3-4 次，每次 20-30 mg	Hydralazine:300mg Isosorbide Dinitrate:120mg
<b>血管張力素轉換酶抑制劑 (Angiotension-converting enzyme inhibitors)</b>		
Captopril	每 8 小時 6.25-12.5mg	每日 3 次，每次 50mg
Enalapril	每日兩次，每次 2.5mg	每日 2 次，每次 10-20mg
Fosinopril	每日一次，每次	每日 20mg

	5-10mg	
Lisinopril	每日一次，每次 2.5-5.0mg	每日兩次，每次 10-20mg
Perindopril	每日一次，每次 2mg	每日一次，每次 8-16mg
Ramipril	每日兩次，每次 1.25-2.5mg	每日一次，每次 10mg
<b>血管加壓素 II 受體阻斷劑(Angiotension II receptor blockers)</b>		
Valsartan	每日兩次，每次 20-40mg	每日兩次，每次 160mg
Candesartan	每日一次，每次 4-8mg	每日一次，每次 32mg
Losartan	每日一次，每次 25-50mg	每日一次，每次 50-150mg
<b>強心劑</b>		
Digoxin	每日 0.125-0.25mg	每日 0.125-0.25mg

## 六、參考資料

1. Levy, D., et al., *Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure*. N Engl J Med, 2002. **347**(18): p. 1397-402.
2. Cohn, J.N., *Vasodilators in heart failure. Conclusions from V-HeFT II and rationale for V-HeFT III*. Drugs, 1994. **47 Suppl 4**: p. 47-57; discussion 57-8.
3. McMurray, J.J., et al., *ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. Eur J Heart Fail, 2012. **14**(8): p. 803-69.
4. Yancy, C.W., et al., *2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on*

- practice guidelines*. Circulation, 2013. **128**(16): p. 1810-52.
5. Chatterjee, K., et al., *Oral hydralazine in chronic heart failure: sustained beneficial hemodynamic effects*. Ann Intern Med, 1980. **92**(5): p. 600-4.
  6. *The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure*. N Engl J Med, 1997. **336**(8): p. 525-33.
  7. Cohn, J.N. and G. Tognoni, *A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure*. N Engl J Med, 2001. **345**(23): p. 1667-75.
  8. Yusuf, S., et al., *Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial*. Lancet, 2003. **362**(9386): p. 777-81.

## II. 醫藥焦點新聞

### II.1. ISMP 用藥安全秘訣 毛志民藥師

美國用藥安全作業協會(the Institute for Safe Medication Practices, ISMP)在九月份的全國專科藥學學會(the National Association of Specialty Pharmacy, NASP)年會中發表用藥安全秘訣，摘錄如下。

舉凡患者資訊不完整，藥物處方訊息不清楚，針對過敏、藥物相互作用缺少資訊系統警訊，藥物參考資料不明確，外觀相似、藥名相近藥物相鄰位置儲放，對指引/程序不清楚和檢查程序失效等都是你我皆知的藥物疏失原因。

新藥進入您的藥局之際，必須確保所有藥師皆獲知藥物的相關重要訊息，包括任何混淆或錯誤的可能性，並所有發出的警訊皆具有意義。當我們溝通藥物處方時，可以覆誦名字或要求覆誦，和緩又清楚地說出藥名，使用單字來清楚表達數字(如 15 mg 以 “one-five mg” 念出)，化療或繁複療程應避免口頭醫囑。調劑時切記讀取藥名 3 個時機點：取用時，使用時，丟棄或將其歸位時。

醫療保健系統全面實施條碼掃描進行藥品辨識，將藥名相似的品項分區擺放，確認藥師在接受訓練後，能夠正確使用並善加利用藥局內調劑藥

品的所有設備。例如掃描特定患者的處方條碼核對所選擇的藥錠、針劑或針筒，以確保從藥局調劑完成的藥品是正確無誤的。

ISMP 錯誤報告程序主任 Grissinger 建議必須確定科技建置完備且物盡其用，人員都接受完善訓練並能使用。即使尚未準備好採用新科技，也可從閱讀文獻，與正學習技術的同事討論，或注意學/協會相關討論內容來多加了解。

參考資料：

Karen Blum. ISMP Offers Drug Safety Tips at NASP Annual Meeting.2016/11/12 取自 <https://goo.gl/oEw2Ze>。

### III. 民眾教育藥文

吸菸致癌 快來戒菸 毛志民藥師

張爺爺從 17 歲時開始抽菸，50 歲左右戒菸，69 歲仍診斷出肺癌。他難過地表示「即使十多年前就戒菸了，但年少輕狂時養成的抽菸惡習，仍然造成基因突變，讓癌症折磨著我。」

很多老菸槍常說：「飯後一根菸，快樂似神仙？」矛盾地是早在一個甲子前，我們就知道抽菸是致癌的最大風險之一，可能改變細胞中的去氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid)，就是你我熟悉的 DNA，是攜帶遺傳訊息的關鍵物質。亞歷山德羅夫等人近期發表在《科學》雜誌的研究指出與吸菸有關的 17 種癌症類型中，檢視計超過 5 千個基因組序列的突變特徵及「去氧核糖核酸甲基化」(即 DNA 甲基化)，發現複雜的突變模式。

致癌物質「苯比啉」(Benzo[a]pyrene)是已知唯一直接影響暴露組織，引發癌症的罪魁禍首之一；此外，胞嘧啶核苷脫胺酶間接活化 DNA 編輯功能和內源性時鐘突變程序亦有可能改變基因。研究者發現每天一包菸的後果是每年會造成肺臟出現 150 個突變、喉嚨出現 97 個突變、口腔出現 23 個突變、膀胱出現 18 個突變、和肝臟出現 6 個突變。

估計每年近 6 百萬人因菸害喪命，與吸菸相關研究亦已發現吸菸者的 7000 多個 DNA 出現甲基化，DNA 甲基化與癌症、心臟病和中風等疾病的發生都有關聯性，其中大部分的基因還能恢復成原本的模樣，有些則不然，

甚至戒菸 30 年後也回不去原狀。

每抽一支菸就誘發體內細胞突變，突變量增加越多，罹癌的風險就越高，即早戒菸，便能趨吉避凶；戒菸除需要決心和恆心外，與醫療團隊合作將更容易實踐願望，本院戒菸治療管理中心的戒治成效斐然(如圖)，值得您信賴。戒菸就贏，趕緊戒菸贏回健康的身體吧！

參考資料：

Alexandrov, L. B., et al. (2016). "Mutational signatures associated with tobacco smoking in human cancer." *Science* 354(6312): 618-622.

※轉載自高雄榮總醫訊。2017;20(1):18。[[文章連結](#)]

#### IV. 藥師藝文園地

##### IV.1. 循環經濟是「三用」的好買賣 毛志民藥師

364 期《遠見雜誌》封面故事〈台灣正在瘋荷蘭〉系列文章，可以感受循環經濟是「三用」：「使用」、「耐用」及「再用」的好「買」「賣」，台灣也能成為亞洲「零廢棄」的領頭羊。

1. 使用：買方消費以使用權取代擁有權，賣方販售以服務取代產品，負責維修及汰換。
2. 耐用：產品越耐用，賣方維修成本越降低，便能讓賣方獲利更多，買方卻無需擔心產品故障、耗損與維修等花費。
3. 再用：產品可以模組化地修整，以二手貨再次銷售；或是將生產後的廢料經處理，又能成為原料。

試想荷蘭政府、企業(含一般民間組織)和研究機構的「三螺旋」成功共生，便已經讓我們瘋荷蘭，但是從系列文章中可知，改變民眾的消費習慣，讓民眾接受並落實於生活中，循環經濟才能算成功，像是「剩食餐廳」，可以減少浪費，便很值得我們師法並思考如何也能做得到；最後，荷蘭設計的「高雄衛武營國家藝術文化中心」和「高雄火車站」，更讓我們期待能早日體驗這新創永續的美好品味。

※轉載自遠見雜誌 365 期。2016 年 11 月。頁 18。

#### V. 藥學部大事紀

楊晴翔藥師榮獲 2016 年藥事服務熱心獎