

# β-blockers 治療心臟衰竭之最新趨勢

北醫附設醫院藥劑部 王浣濱 簡淑真 藥師

## 一、前言

長久以來 β-blockers 因具有抑制心肌收縮力而被認為是心臟衰竭患者治療的禁忌。但近年來許多大型臨床研究，例如：MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Heart Failure)，CIBIS-II (In The Second Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study)，MOCHA (The Multicenter Oral Carvedilol Heart Failure Assessment) 已經證實低劑量使用確實能改善患者心臟功能，減緩病程的惡化，降低死亡率並延長生命期。這些發現改變了心臟衰竭治療上的傳統觀念，同時也為心衰竭患者的治療帶來延續生命的新契機。到底 β-blockers 是如何作用而改善心衰竭患者的存活率，還有劑量上應如何給予才能產生較佳的療效呢？本文即針對其在治療心衰竭的藥理機轉及臨床應用上的選擇作一介紹<sup>(1)</sup>。

## 二、心臟衰竭與交感神經系統的關係<sup>(2)</sup>

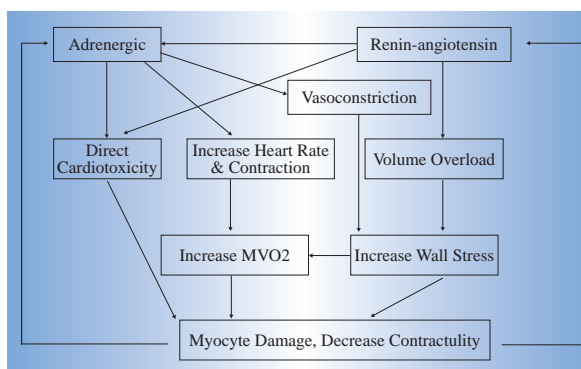
左心室功能不良會增加心室細胞內壓力接受器 (baroreceptor) 的交感神經作用，其後續對心臟功能的影響包括：增加心肌收縮力及心跳速率，動脈血管收縮而增加心臟前負荷 (preload)，及靜脈血管收縮而增加心臟後負荷 (afterload)；這些的反應，將使

心肌耗氧量增加，造成心肌細胞損傷，反而降低心肌收縮力並使組織增生的情況惡化。

此外，當交感神經活性增加時，會使得周邊及血液循環中的 Norepinephrine (NE) 濃度驟增，直接刺激  $\alpha_1$ -和  $\beta$ -adrenegic receptors 造成 (1) 心肌細胞肥大，降低心收縮力。(2) 全身性血管收縮，特別是腎血管收縮時，將使血灌流不足而續發性地活化腎素-血管張力素-醛固酮系統 (Renin-Angiotension-Aldosterone) 造成鈉、水滯留，加速病程惡化。(3) 直接對心肌細胞產生與 Calcium overload 有關的毒性反應，造成心肌細胞死亡 (apoptosis) (圖一)。

## 三、β-blockers 在心臟衰竭治療中的角色<sup>(2)</sup>

Norepinephrine 濃度增加所引起心肌細



圖一 交感神經活化對心肌生理功能的影響

胞死亡，可使用非選擇性β-blockers 或具有阻斷β及α<sub>1</sub>交感神經活性雙重作用的β-blockers來治療。臨床研究已經發現，當血漿中加 Norepinephrine 濃度增加超過800pg/ml (4.7 nmol/l) 時，會使心臟疾病患者一年存活率降為40%以下。因此，有效的降低心衰竭患者體內的Norepinephrine濃度可大大地提升存活率。

#### 四、臨床實驗的結果

##### 1. Metoprolol 和 Bisoprolol 用於心臟衰竭的試驗

- (1) MERIT-HF試驗<sup>(3)</sup>針對3,991位慢性心臟衰竭者(ejection fraction < 4.0, NYHA Class II-IV<sup>(4)</sup>;表一)進行隨機、雙盲、控制試驗。其中1,990位患者每日給予Metoprolol CR/XL 12.5 mg (NYHA Class III-IV) 或25mg (NYHA II), 另外2,001位患者給予安慰劑治療, 2週後劑量增至每日50mg, 最後達到每日200mg的劑量, 持續追蹤研究2.4年, 最後的結果顯示Metoprolol CR/XL組可明顯地降低患者總死亡率

表一 美國紐約心臟協會對心臟衰竭所作的分類

Class	特徵
I	可隨意地從事日常活動, 也不會產生疲倦, 呼吸困難(或喘), 心悸等不適症狀
II	從事日常活動會產生上述不適症狀(即走路時不喘, 但活動時會喘)
III	從事比日常活動還要少的活動即會出現上述不適症狀(包括走路時也會喘), 只有在休息時才會感覺舒適
IV	無法從事日常活動, 即使休息時都會引起上述不適症狀

達34%, 猝死率降低達41%, 因心臟衰竭惡化的死亡率則降低達49%。

- (2) CIBS II試驗<sup>(5,6)</sup>針對2,647位因缺血性或非缺血性心肌病變的患者(主要是NYHA CLASS III)進行隨機、安慰組對照試驗。每日合併給予10 mg bisoprolol及傳統治療長達28個月(平均16個月)。其結果顯示, bisoprolol組可明顯地降低34%的死亡率(p < 0.0001)及減少20%因任何原因住院的危險(p=0.0006)。

##### 2. Carvedilol 用於心臟衰竭的試驗

由Bristow MR, Gilbert EM等學者在美國各醫學中心針對輕度至重度心臟衰竭患者(n=345)給予口服Carvedilol所作的研究顯示<sup>(7)</sup>, 每日給予Carvedilol 12.5-50 mg合併傳統治療, 持續6.5-8個月。其結果顯示, 可明顯降低49%的死亡率; 此外, Carvedilol亦可降低73%所有病因造成的死亡率及減少45%因心血管疾病住院的機率<sup>(8)</sup>。

在臨床控制實驗中, 三種具備不同藥理特性的β-blockers<sup>(9)</sup>(表二)都曾經被評估它們改善心臟衰竭患者病程及降低死亡率的療效。其中包括(1)選擇性的β<sub>1</sub>-blockers (e.g., metoprolol and bisoprolol), (2)非選擇性的β<sub>1</sub>-和β<sub>2</sub>-blockers (e.g., bucinolol), (3)兼具抑制β<sub>1</sub>-, β<sub>2</sub>-和α<sub>1</sub>-受體作用的Carvedilol。雖然上述幾種β-blockers在臨床實驗的結果已證實其有效性, 但目前僅有Carvedilol已經FDA核准, 可用於治療慢性心臟衰竭(NYHA II-III; 表二)。Carvedilol用於治療心臟衰竭的優異療效, 主要來自於其更全面的交感活性抑制

作用 ( $\beta_1$ -、 $\beta_2$ -和 $\alpha_1$ -)、血管擴張作用及抗心肌細胞增生作用；此外，Carvedilol的抗氧化 (anti-oxidation) 特性也能保護心肌細胞不受傷害。

### 五、β-blockers 治療心臟衰竭病患的選擇

因左心室舒張功能不良所引起 Class II 或 III 穩定期心臟衰竭患者都應接受 β-blockers 治療。除非這些患者無法耐受其副作用或有使用上的禁忌。臨床上 β-blockers 可與 ACEI 及利尿劑等心臟衰竭傳統治療藥物合併使用，達到改善症狀，延緩病程的效果。

須特別注意的是，β-blockers 不可用於急性代償性心衰竭的患者，例如 (1) 病患出現明顯體液滯留，必須使用強效的利尿劑時，(2) 在加護中心接受急救治療 (Rescue therapy) 時，(3) 正在接受靜脈輸液治療者；這些病人必須先接受適當的治療，待病情穩定後 (如體液滯留已獲得改善) 再重新評估是否適合使用 β-blockers。

β-blockers 也應避免使用於患有支氣管疾病、心跳過緩或出現心傳導阻滯的患者，對於一些無症狀心跳過緩 (<60 beat/min) 患者也必須小心使用。雖然 β-blockers 的使用可能會掩蓋糖尿病患者低血糖的現象，但

若謹慎使用 β-blockers，仍可改善糖尿病合併心衰竭患者的罹病率及死亡率。

### 六、β-blockers 之臨床使用方法

β-blockers 治療必須先從非常低的劑量 (very low dose) 開始給予。一九九九年一月份的美國心臟學期刊建議的起始劑量為 Carvedilol 3.125mg 每日兩次；Bisoprolol 1.25mg 每日一次；Metoprolol (sustained-release) 12.5mg 每日一次。給予藥物 2-4 週後，若病人能忍受前述劑量，可再緩慢增加至兩倍劑量。給藥初期必須密切觀察病人是否有低血壓、心跳過緩、體液滯留等症狀。使用初期所呈現的副作用，通常不需要停藥，只要給予適當的處理或調整劑量即可改善。在臨床試驗中 85-90% 的患者都能忍受短期或長期的藥物治療。

### 七、β-blockers 治療的危險

β-blockers 治療可能產生三種型式的不良反應，必須做緊急處理：

#### 1. 低血壓

因血管過度擴張所產生的低血壓，特別容易出現在具有  $\alpha_1$ -受器阻斷作用的藥物，如 Carvedilol。通常症狀的表現並不明顯，

表二 Pharmacological Properties of β-adrenoceptor Blockers Currently Being Studied in Heart Failure<sup>(9)</sup>

Agent	β-adrenoceptor antagonist activity	Direct vasodilator activity	α-adrenoceptor antagonist activity	Intrinsic sympathomimetic activity	Ancillary Properties <sup>a</sup>
Bisoprolol	$\beta_1 \gg \beta_2$	—	—	—	—
Bucindolol	$\beta_1 = \beta_2$	+	—	?	—
Carvedilol	$\beta_1 = \beta_2$	+	+	—	++
Metoprolol	$\beta_1 \gg \beta_2$	—	—	—	—

a Ancillary properties are vasodilatory, anti-oxidant, anti-proliferative and anti-endothelin

但若出現暈眩、眼冒金星、視力模糊等現象時，就必須考慮可能是藥物所引起的低血壓。此種效應較常出現在給予第一個劑量後的24-48小時內，為減少發生的危險，當β-blockers與ACE-I或血管擴張劑合併使用時，儘可能地將藥品錯開於不同的時間服用，若情況仍未改善，可先暫時降低ACE-I或血管擴張劑的劑量。

## 2. 體液滯留及加速心衰竭的惡化

嚴重的體液滯留會引起肺部及周邊血管充血，而加速心臟衰竭的惡化。體液滯留的改變（通常由體重增加得知），可能出現於開始治療的3-5天內，若未處理，1-2週後即可能使病情加重。基於上述的理由，醫生通常會要求病人每日定時測量體重，當發現體重的改變超過治療前的測量值時，應立即給予適當的利尿劑矯正體液滯留的現象。

## 3. 心跳過緩及心臟傳導受阻

β-blockers可能會導致心跳過緩或使心臟傳導受阻，這些改變通常是無症狀的，僅在情況嚴重時才可能反應出低血壓的現象。為避免危險，如非必要，最好避免高劑量使用。若心跳速率低於每分鐘50次或出現第II或III級傳導阻滯，則必須考慮停藥。

## 八、結論

β-blockers對於病情穩定的Class II或Class III心臟衰竭患者的治療已獲得眾多臨床試驗證實，同時也成為慢性心臟衰竭治療的另一種新趨勢。然而，為了確保藥品使用的合理性、有效性及安全性，使用前仍須仔細評估患者的臨床狀況，並充分了解相關副作用的緊急處理原則，如此，β-blockers才

會是心臟衰竭患者治療的轉機而非危機。

## 參考資料：

1. Consensus Recommendations for the Management of Chronic Heart Failure. *Am J Cardiol* 83(2A):1A-38A, 1999
2. Robert W. Schrier, Hormones and Hemodynamics in Heart Failure. *NEJM*, 341(8):577-585, 1999.
3. MERIT HF Study Group, Effect of Metoprolol CR/XL in Chronic Heart Failure. *Lancet* 353(16):2001-2007, 1999.
4. Julie A. Johnson et al., Chapter 11 Heart Failure, *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*, 4th ed. pp. 153-179, 1999.
5. CIBIS II Scientific Committee, Design of the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study(CIBIS II), *Fundam Clin Pharmacol* 11:138-142, 1997.
6. CIBIS II Investigators and Scientific Committees, The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study(CIBIS II):a randomised trial. *Lancet* 353:9-13, 1999.
7. Bristow MR et al, for the MOCHA Investigators. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure, *Circulation* 94:2807-2816, 1996.
8. FDA Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee. Presentation of NDA for Carvedilol for use in heart failure. Bethesda, Maryland, February 27, 1997.
9. Henry Krum, β-blockers in the Heart Failure-the new wave of clinical trials. *Drugs* 58(2):203-210, 1999, Aug