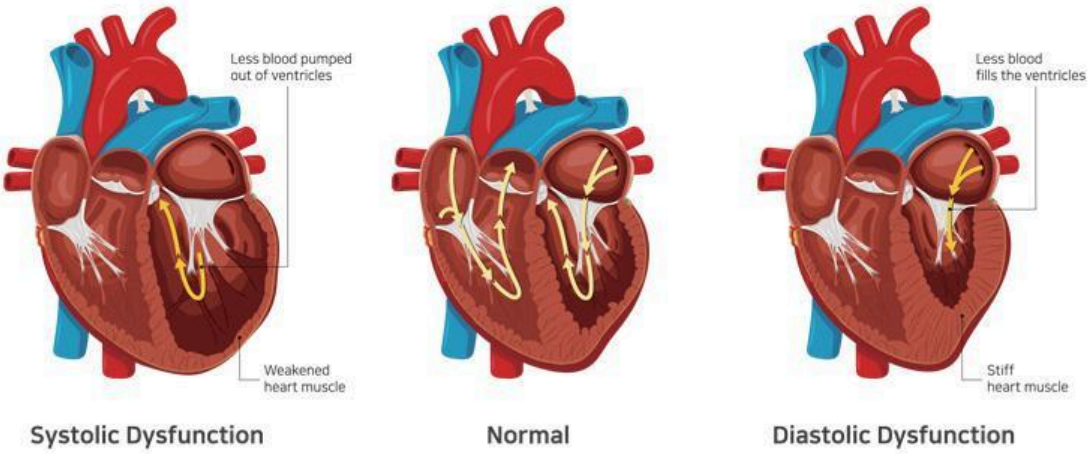
<心衰竭系列-第0集-從代償到失代償> by邪靈王破碎劍

HEART FAILURE



- 心衰竭是個慢性的心肌remodeling過程，概念是生活習慣或是疾病導致心肌細胞死亡，cardiac output (CO)減少，但心臟為了維持身體需求，需要一樣的CO，於是開始代償(compensate)：要嘛增加HR，要嘛增加SV。

CO=SV x HR

  - 增加**HR**：交感神經(鞭子)活化心肌β-receptor，增加心跳、強迫心肌收縮。但長期下來β-receptor會down-regulate，效果漸漸變差。而且強迫勞動使心肌漸漸死亡，更少的心肌(員工)去做更多的HR(工作量)，需氧量增加，但若冠脈供應氧氣(薪水)又不足→心肌死亡→心臟代償→剩下的心肌做更多事，惡性循環…
  - 增加**SV**：心肌變少，本身收縮力是不可能增加了，所以活化RAAS、分泌ADH、減少U/O，灌更多水進去心室，強迫心室撐大(cardiomegaly)，像鬆弛的橡皮筋被硬撐大後還能榨出一點彈性一樣，也是強迫心肌收縮(frank starling law)。有時心肌也會代償肥大增生，但這種增生與運動員的增生不同，運動促使growth hormone與IGF-1分泌，透過胞內PI3K pathway調控基因表現，增加心肌量與壽命。Diastolic HF的肥厚有不少比例是纖維化，其實沒有真正增加太多心收縮力

初期這樣的代償(不合理要求)，心肌(員工)還撐得住，能夠維持CO(產能)，沒有感覺症狀，就叫做compensated HF；後來心室越撐越大，心肌越死越薄，直到某天慢慢撐不住了，就叫做chronic decompensated HF；若是突然有個狀況如AKI水分(工作)突然太多湧進心室，或是這人突然高強度運動，需氧量(薪水需求)暴增，瘦弱的心肌瞬間崩潰，就叫做acute decompensated HF，病人會喘、會水腫…

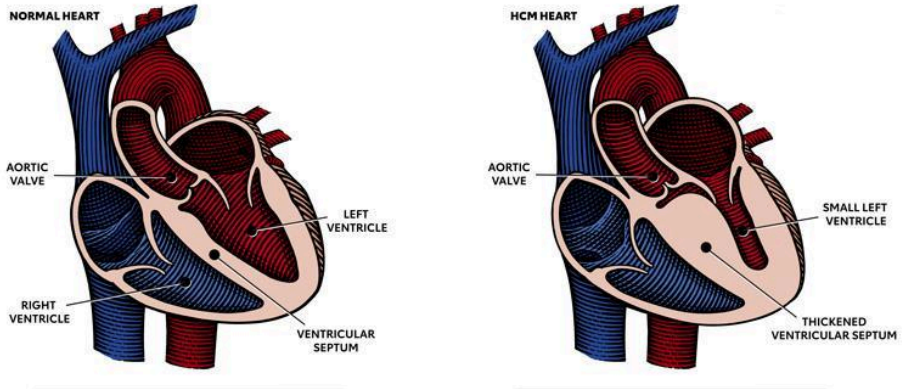
<心衰竭系列-第1集-名詞解釋篇>

1. **Heart failure**是個臨床症候群，主要定義為心輸出降低(Cardiac output, CO)，水分滯留(fluid overload)，進而導致虛弱、周邊水腫、喘、肺水腫、頸靜脈怒張等各種症狀。我們將HF…

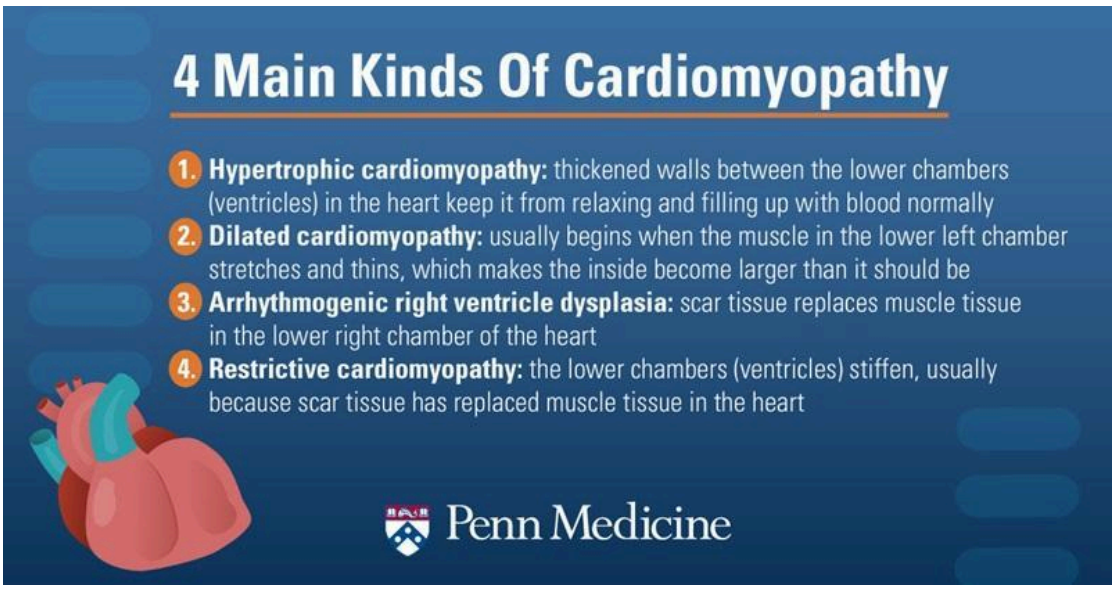
   依日常活動力分NYHA class I~IV級：
   - I. 日常活動不會喘
   - II. 日常活動輕度喘 (如爬梯、掃地)，休息會好
   - III. 日常活動明顯喘 (如刷牙、穿衣)，休息會好
   - IV. 坐著也會喘，休息不會好

   依心臟代償結構變化分成四級：
   - A. 高風險，但結構未變 (如HTN)
   - B. 結構變，但無症狀 (如compensated HF)
   - C. 結構變，有症狀，但藥物可控 (如chronic HF)
   - D. 結構變，有症狀，藥物難控，需要氣球幫浦、手術或換心 (如頑固性末期HF)…對應NYHA IV

   依左心室射出分率(LVEF)分成HFpEF(>50%)、HFmrEF(40-50%)、HFrEF(<40%)
2. **Cardiomyopathy(CM)**是個病理診斷，從心超或MRI看到心肌變厚或變薄的現象，可以粗分成四類
   - **Hypertrophic CM**：心室肌肉變厚，心室容量被壓縮所以stroke volume下降。但可能心肌收縮力還行，打出血量比例(LVEF)是正常的；但也可能心中膈變厚擋住主動脈出口，SV下降。

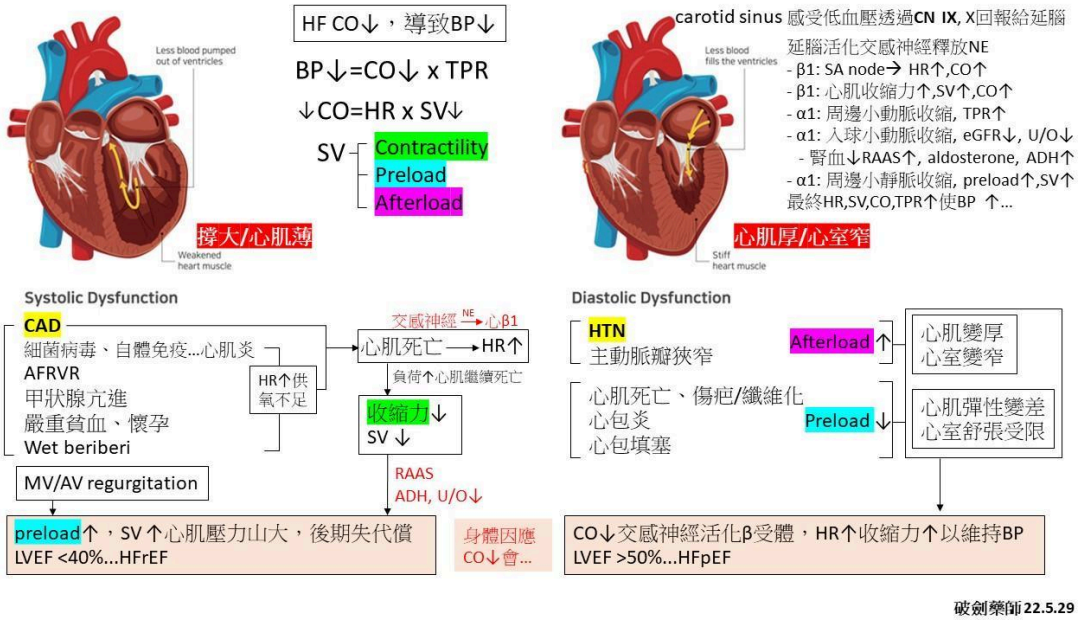


   - **Dilated CM**：心肌壞死或是心室淤積過多液體導致心室被撐大，心肌被撐薄了，失去足夠pump out血液的能力，LVEF通常<40%
   - **Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy(ARVC)**：
     跟(2)類似，傷疤組織取代死掉的心肌，心收縮力下降，LVEF下降。另外，傷疤組織傳導也差，可能出現心律不整
   - **Restrictive CM**：我覺得跟(3)幾乎一樣都是傷疤組織、纖維組織取代肌肉，讓肌肉變得僵硬，收縮力變差



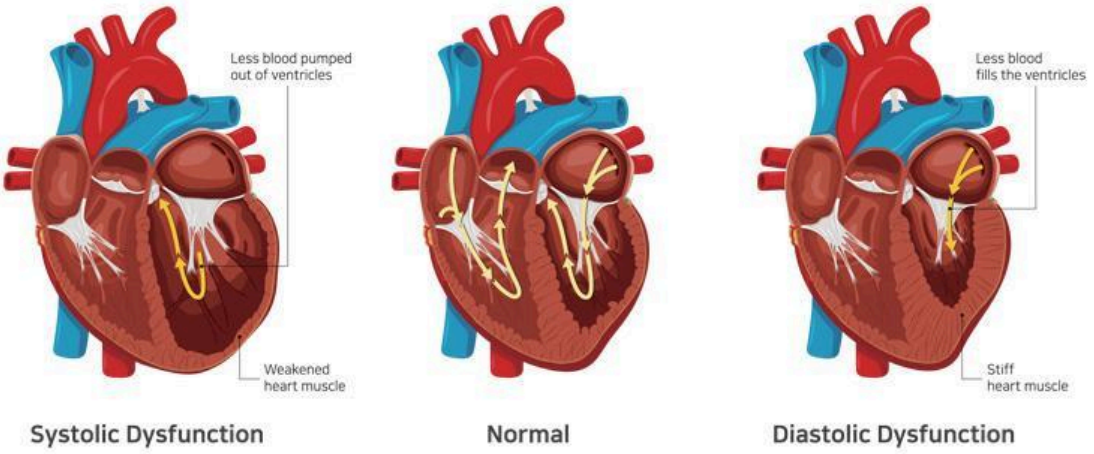
3. **LV systolic dysfunction**是心超看到LVEF(左心室stroke volume/end diastolic volume)下降的現象。
4. 公式:
   - CO=HR x SV
     心輸出量=心跳x 每次打出的血量
   - SV=EDV(end diastolic Volume)-ESV(end systolic Volume)
     打出的血量=心室完整舒張完的總血量-心室完整收縮後的總殘血量
   - LVEF(%)= SV/EDV x 100%
     就是打出去的血量占左心室總容量的幾趴
   - BP= CO x 周邊阻力
     若是離心大小動脈收縮，或管徑變窄(粥狀硬化)，則周邊阻力(total peripheral resistance, TPR又稱systemic vascular resistance, SVR)增加，血壓增加，afterload增加
5. Afterload:心室打出血液需要克服的壓力。
   - 左心室afterload↑:可能是因為全身離心大小動脈的管徑變窄(阻力變大)、血壓增加或是動脈瓣狹窄，心室心肌需要更大的力量才能打出血液供應全身。
   - 右心室afterload↑:可能是離心肺動脈血管的管徑變窄、肺動脈瓣狹窄，或是肺積水甚至left heart failure的液體壓力回填所致
6. Preload:心室收縮前所承受的壓力(ventricular end-diastolic pressure)，通常正比於舒張末期的心室內水量。
   - 他可以是U/O下降，靜脈積液衝回心臟
   - 可以是心肌不夠力 + mitral/arotic valve regurgitation，心臟收縮完後，血液又流回心室，讓心室長期承受壓力，這會讓心肌越來越虛弱

<心衰竭系列-第2集(上)-兩種心衰竭一次滿足>



(請在讀完內文後再來看一遍圖片~)

HF依照其病因與心臟結構的變化，可分成systolic HF(幾乎=HFrEF)與Diastolic HF(幾乎=HFpEF)，說”幾乎”代表可能有例外。但不管如何，今天稱作HF就代表CO不夠，所以心臟會開始代償。

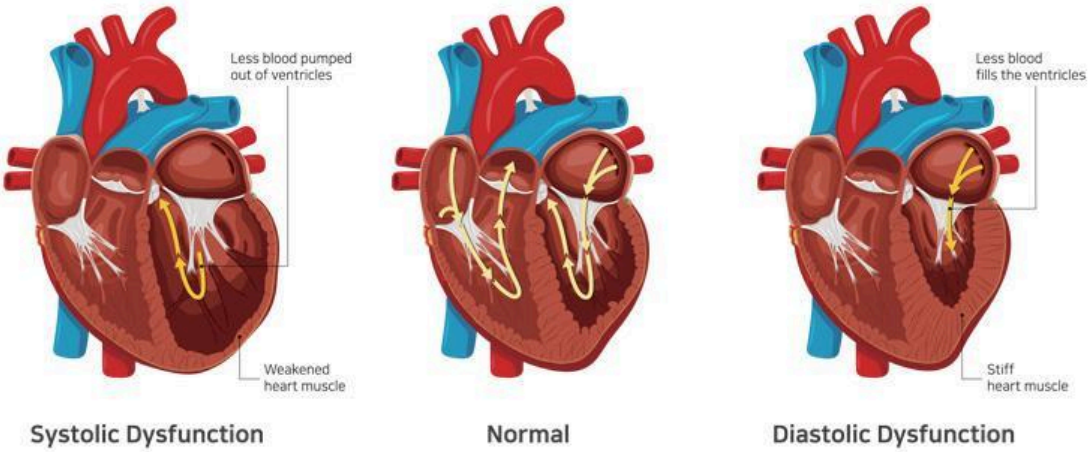


Systolic HF:

- 顧名思義，他這種HF是因為心臟收縮能力下降(inotropy↓或SV↓)，無法打出足夠的血液。CO=HR x SV，(SV↓CO就↓)。但為何SV會下降呢? 要知道SV與三個因素有關:
  - contractility:肌肉纖維越多，供氧越足夠，收縮力越強
  - Preload:靜脈灌回大量血液將心室撐大，心肌回彈力道加大，SV↑(還記得那條鬆鬆被硬撐開的橡皮筋嗎)
  - Afterload:周邊動脈血管阻力越大、動脈辦越窄，都會讓心臟難以打出血液，SV↓
- 常見導致心肌收縮能力下降的原因就是冠狀動脈疾病(CAD):
  因為飲食過油、冠狀動脈老化或粥狀硬化甚至阻塞(anterior/lateral MI)，使的

心肌供氧減少，心肌死亡肌肉變薄，收縮力下降。也能是細菌病毒感染、自體免疫、癌症、心肌炎等原因導致心肌死亡。又或是供氧不足的情況下，心臟跳太快，如AFRVR、甲狀腺亢進、嚴重貧血、懷孕、Wet beriberi (細胞glucose糖解作用時需要B1將pyruvate變成Acetyl CoA，酗酒 者vit B1缺乏，pyruvate堆積，行無氧呼吸累積乳酸，細胞得不到足夠能量，HR更加快供氧、同時乳酸促血管擴張，讓動脈充氧血快速進入靜脈，細胞一樣來不及得到養分) 加重心肌負擔，繼續死亡。

- 心肌無力將心室的血液打出去，累積的心室血液將心室壁撐大(cardiomegaly)，想藉由preload↑硬是增加SV。或是瓣膜關不緊血液回流(如MV/ AV regurgitation)，心室肌肉一直承受高舒張壓，初期心肌收縮力還夠，可以打出足夠的SV，搞不好心肌還會代償變大一些，稱作compensated HF，你不會有症狀。後期心肌死亡越來越薄，就decompensate了。EDV越來越多，SV越來越低，反映出來就是LVEF↓



Diastolic HF：

- 顧名思義，他這種HF是因為心臟舒張吸血能力下降、心室容量下降所致，preload太低，SV也就不夠，CO↓
- 常見導致心肌舒張能力下降，preload下降的原因：
  - 心肌受傷，如MI、如心肌被傷疤等纖維組織取代，心肌彈性變差，無法好好舒張。
  - 縮窄性心包膜炎(constrictive pericarditis)，心臟最外層膜發炎，限制了心臟的舒張。
  - 心包膜填塞(cardiac tamponade)，積水太多壓迫心臟無法舒張 (急性)
- 另外，心室容量下降，可能因為afterload增加：
  - 慢性高血壓，血管變窄，周邊阻力增加，心室肌肉為了克服增加的after load，慢慢心肌肥大
  - 主動脈瓣狹窄，血液不好通過，心室肌肉為了克服增加的after load，慢慢心肌肥大
  - 肥大的心肌佔據心室空間，能吸進來(EDV)與打出去(SV)的血量自然減少。但LVEF= SV/EDV，分子分母同時減少，所以反映出來LVEF可能>50%，稱作HFpEF

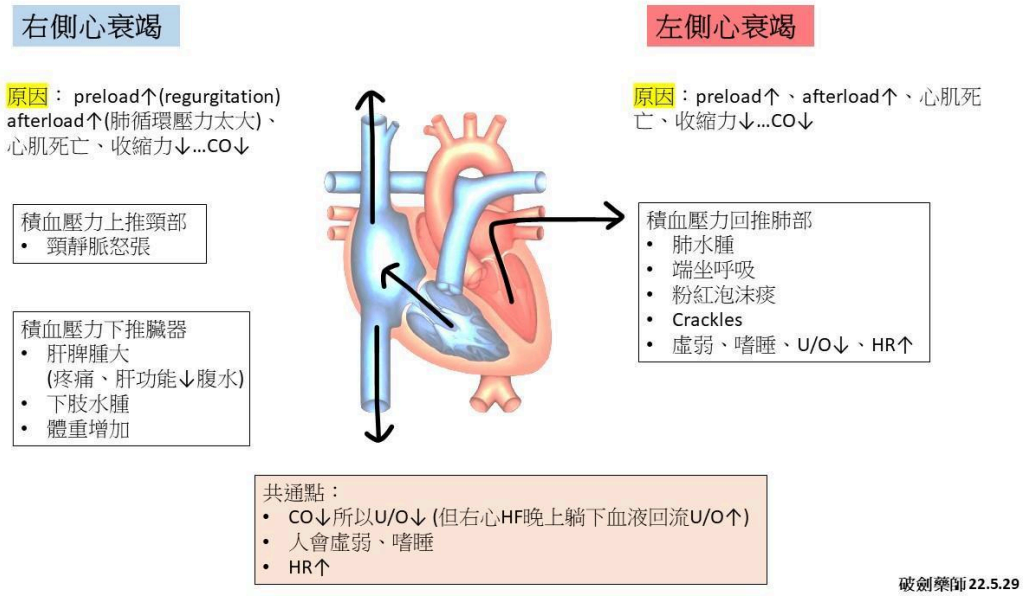
所以整理一下，Systolic HF主要源自心肌死亡，血打不出去，罪惡根源是冠狀動脈疾病；diastolic HF主要源自心肌變厚，心室容量下降，血打出不夠多，罪惡根源是高血壓。當然還有其他原因，但我講的是多數情況。

Ref:

1. 2021 ESC CHF treatment. https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/36/3599/6358045?login=false
2. ICU Advantage. What is Heart failure? https://www.youtube.com/watch?v=Jbdzgu-Zr6I

<心衰竭系列-第2集(下)-兩種心衰竭一次滿足>

在systolic/diastolic HF中，依結構變化的位置，我們也可以分類成Left-sided HF或Right-sided HF，兩者影響心臟外臟器的方向不一樣。



- 左側心衰竭

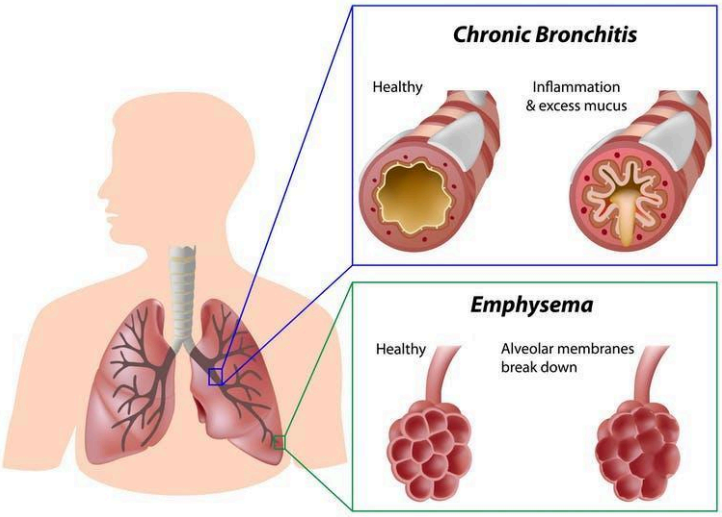
  ”大部分” systolic HF會從左側心肌開始變化，如果左心室心肌收縮力下降，血液打不出去，積血壓力回推心房再上去，肺動脈壓力↑液體被擠到肺間質/肺泡造成肺水腫，病人就會喘，晚上躺下時肺泡都會進水/被壓扁，難以換氣很喘(可能會咳粉紅色泡沫痰(frothy sputum)、或是乾咳)，需要端坐呼吸(orthopnea)。當吸氣時，被壓扁/積水的支氣管或肺泡可能被撐開，會發出爆裂音(crackles或稱Rales)，就有可能是ILD、肺積水、積痰、ARDS…

  除了喘，因為血液打不出去，病人會虛弱、嗜睡、U/O↓(RAAS會被活化)、心跳會變快…

- 右側心衰竭

  - 可以是肺循環壓力太大，使的右心室afterload太高，打不出血液。肺循環壓力可能來自肺動脈瓣狹窄、肺動脈高壓(肺動脈栓篩、左側HF壓力回填、COPD*、肺源性心臟病(cor pulmonale))

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)



*COPD因為支氣管扁掉、肺泡破掉無法換氣，周邊的血管會收縮，將多數血流引到附近還能換氣的肺泡(合理吧，這條收銀檯壞了，你會擠去其他line)，當多數肺泡都壞掉時，會有多條肺泡微血管收縮，造成周邊阻力↑，afterload↑，所以右側HF

- □ 也可以是右心的**preload太大**，心肌無法全部都打出去，長期積液下來，心肌越撐越薄越無力。Preload可以源自：
  - ✧ 肺動脈瓣閉鎖不全(regurgitation)，血液漏回心室；
  - ✧ 三尖瓣閉鎖不全(regurgitation)，血液漏至心室；
  - ✧ 心中膈缺髓損，血液漏至右心→積液。
- □ 或是單純右側inferior MI，導致這裡的心肌壞死，收縮力變差。

當右心衰竭，壓力向上腔靜脈走，表現頸靜脈怒張(jugular venous distension)；向下走造成肝脾腫大(疼痛、肝功能↓腹水)、下肢水腫、體重增加。也因為CO↓所以U/O↓，但晚上躺下時，周邊組織的積水回流，反而U/O↑(夜尿)

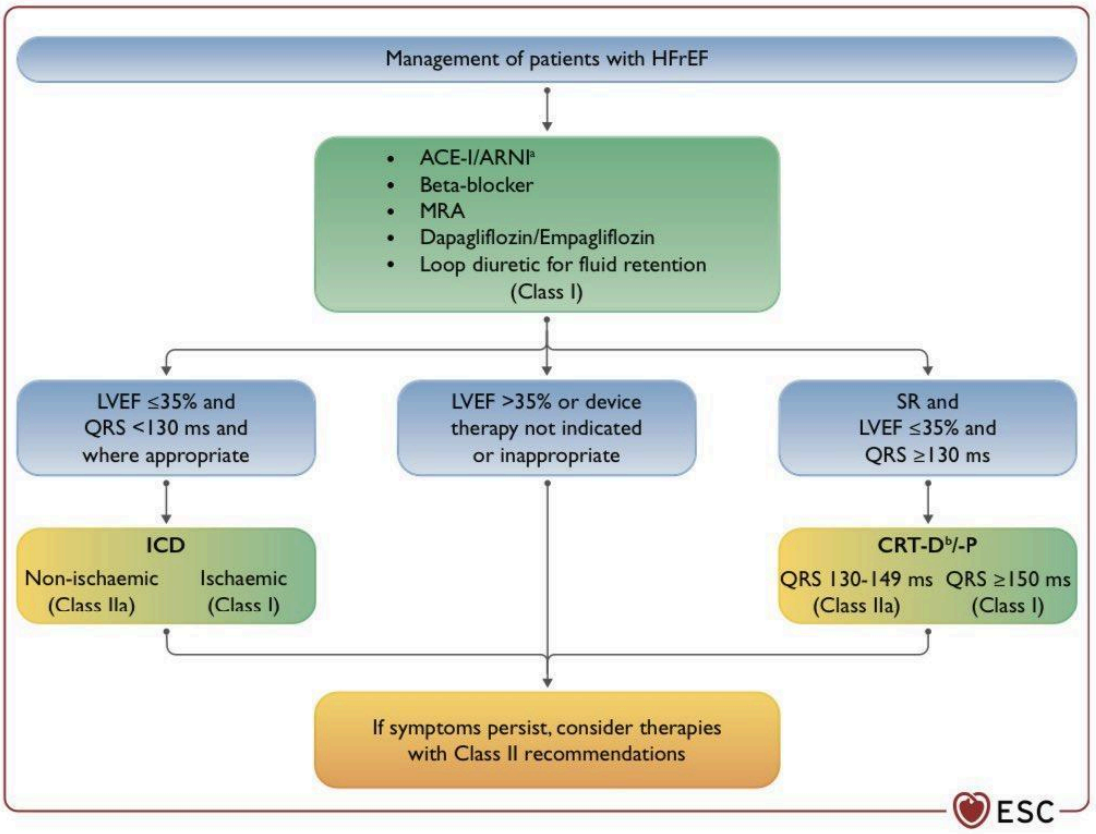
Ref:

1. ICU Advantage. Left vs Right Heart Failure | Heart Failure (Part 3) https://www.youtube.com/watch?v=fJ1rgxaJpTE

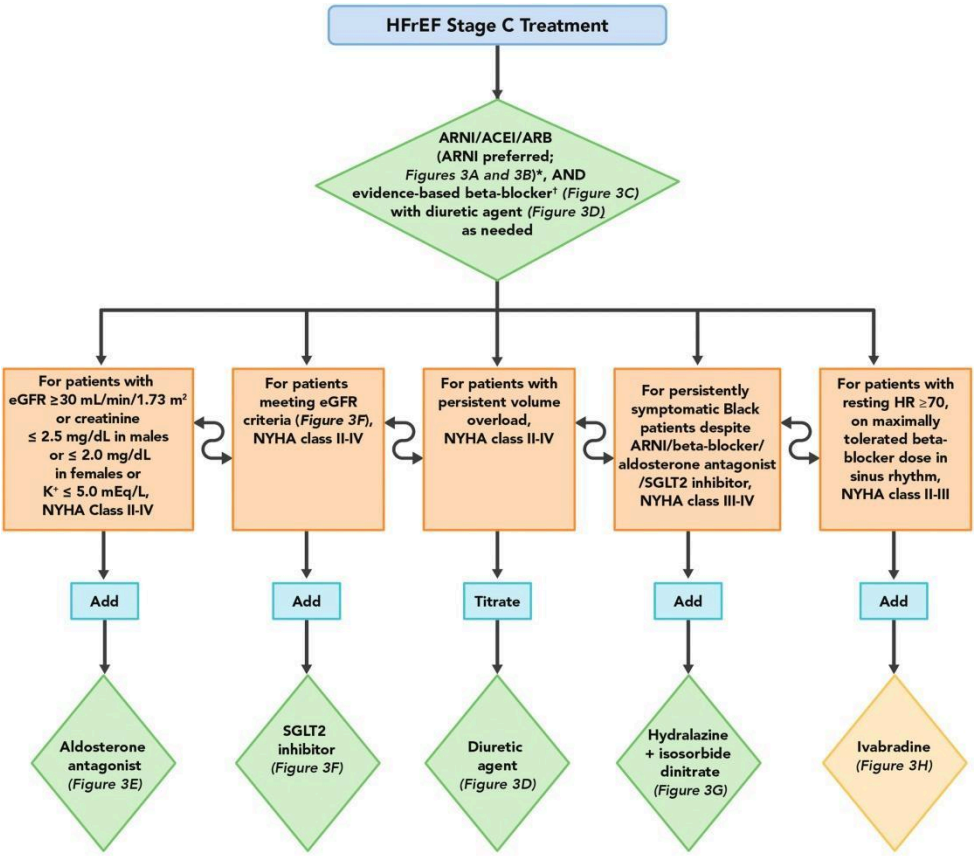
<心衰竭系列-第3集(一)-beta blocker在心衰竭中的角色與target>
終於要進入正題了，我們從guideline上看到HF的各種一線藥物(GDMT: Guideline-directed medical therapy)，建議等級classI包括了

- ACEI/ARB/ARNI (BP↓高血鉀…心積水時好用)
- β-blocker (初期eGFR↓…心積水時好怕) 搭配 利尿劑
- SGLT2-inh (有促排尿、排鉀的功能)
- Aldosterone antagonist(MRA) (高血鉀)

左邊這四個有被研究證實可以減少**HF**再住院率、死亡率。所以視病人情況，可以用就全都用上吧~



讓我們看看，在疾病機轉中，那些地方可作為藥物的切入點…



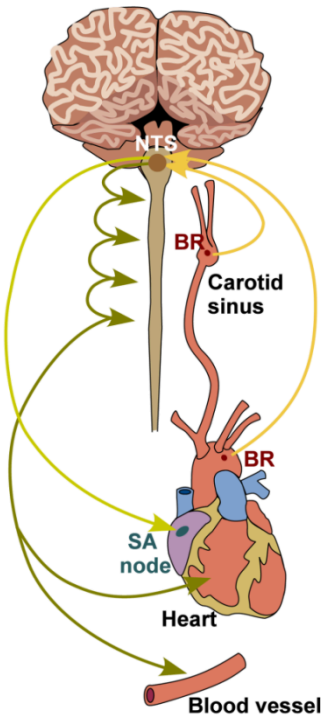
*ACEI/ARB should only be considered in patients with contraindications, intolerance or inaccessibility to ARNI. In those instances, please consult Figure 3 and text for guidance on initiation.

†Carvedilol, metoprolol succinate, or bisoprolol.

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARNI = angiotensin receptor-neprilysin inhibitors; ARB = angiotensin receptor blocker; eGFR = estimated glomerular filtration rate; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; HR = heart rate; K⁺ = potassium; NYHA = New York Heart Association; SGLT2 = sodium-glucose cotransporter-2.

BP = CO x TPR
CO = HR x SV
SV ∝ preload, 收縮力；反比於 afterload

- 首先，心衰竭淨結果是CO↓，BP↓(身體無法分辨是HF而血壓不足，還是大出血而血壓不足，所以身體反應是一樣的)，位於頸動脈竇的壓力感受器(carotid sinus pressure sensor)將訊號用第九、十對腦神經傳給延腦，活化的交感神經釋放norepinephrine作用於：
  - 心臟SA node β_1 R.：HR增加
  - 心肌β_1 R.：強迫心肌收縮力增加
  - 周邊小動脈α_1 R.：血管收縮，TPR↑ (將血液流給重要臟器)但afterlaod也↑
  - 周邊小靜脈α_1 R.：血管收縮，TPR↑、也將小靜脈血液擠入CVC，preload↑
  - 腎臟入球小動脈α1 R.：血管收縮，eGFR↓U/O↓，留住水分preload↑
  - 腎臟JGAβ_1 R.：直接活化或透過低血壓感受而分泌renin→活化RAAS



- 這些反應造成HR↑、心收縮力↑、preload↑、afterload↑，心肌承受更大的壓力還要不斷被交感神經鞭策，總有一天會承受不了而decompensate
- 所以我們給藥，希望斬斷這罪惡的鎖鏈：
  - □ β blocker：metoprolol, carvedilol, bisoprolol只有這三個有證據證實有效 (記法是心衰竭者喝Metal 咖啡，必死)。他們抑制被交感神經活化的β_1 R.，導致HR↓、心收縮力↓、減少JGA被活化，以減少心肌的Loading，減緩死亡。

    - ✧ 但要切記，在acute decompensated HF，急性心肌無力HR,BP低下時，先暫停使用β blocker，等心跳血壓穩定後，再從低低劑量開始titrate
    - ✧ 根據IMPACT-HF trial，發現HF住院者，在出院前就把盡早β blocker (carvedilol)加回去，比起出院後才加回去，副作用、再入院率都沒差，也不會延後出院。這代表當血壓心跳回穩後，可以盡早加回β blocker，盡早把MRA、ARB等好朋友們都用上去。

Table 3. Beta-Blocker Use at 60 Days Postdischarge

	Carvedilol Initiation Predischarge n = 185	Physician-Discretion Postdischarge Initiation n = 178	95% CI for Difference in Proportions†
Patients treated with any beta-blocker at 60 days (%)	*165 (91.2)	130 (73.4)	−0.2542, −0.1
Carvedilol	159	113	
Metoprolol succinate XL	2	8	
Metoprolol tartrate IR	4	5	
Atenolol	0	4	
Any beta-blocker initiated (%)	185 (100)	142 (79.8)	−0.2613, −0.1432
‡Discontinued and restarted at least once (%)	12 (6.6)	8 (5.7)	−0.0622, 0.0431
Discontinued and never restarted (%)	19 (10.5)	15 (10.6)	−0.663, 0.0691

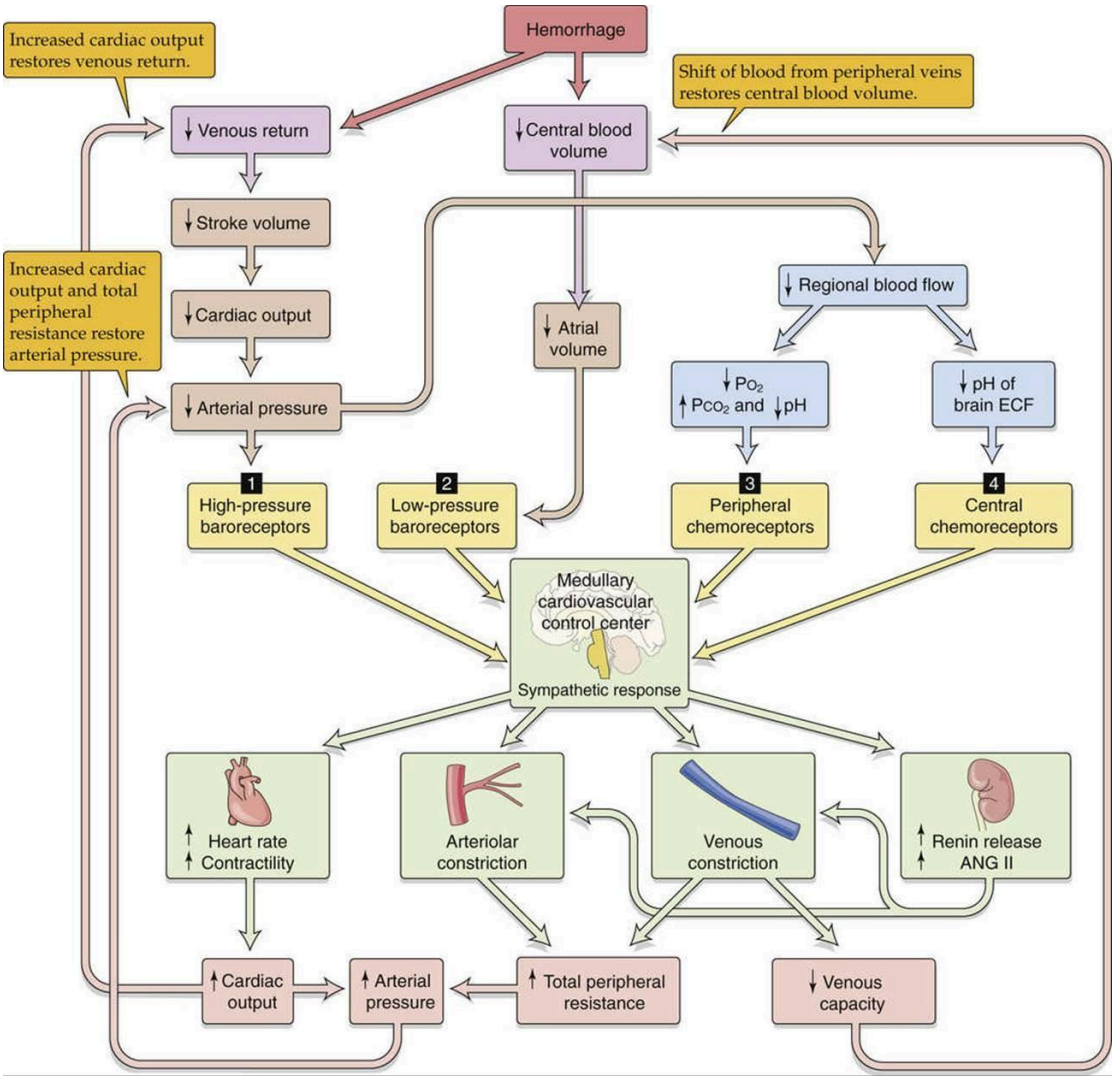
Table 6. Clinical Events at 60 Days

	Carvedilol Initiation Predischarge n = 185	Physician-Discretion Postdischarge Initiation n = 178	95% CI for Difference in Proportions*
Composite end point (%)	84 (45.4)	82 (46.1)	−0.0959, 0.1091
Death (%)	6 (3.2)	8 (4.5)	−0.0272, 0.0522
Rehospitalization (%)	40 (21.7)	45 (25.3)	−0.0519, 0.1228
Unscheduled visit for heart failure (%)	6 (3.2)	7 (3.9)	−0.0314, 0.0452
Change in heart failure therapy (%)	57 (30.8)	56 (31.5)	−0.0888, 0.1018
Death + rehospitalization (%)	44 (23.8)	48 (27)	−0.0577, 0.1213

None of the differences were statistically different between groups. *Difference = Physician discretion-carvedilol initiation. CI = confidence interval.

    - ✧ 但此時你一定會問，我們給了β blocker抑制心跳心、收縮力，豈不是讓CO更低，更無法提供身體的需求嗎?
      → 是哎，那就降低需求吧。
      所以我們還要搭配利尿劑排出過多的水分(工作)、降血壓藥減低afterload…讓心臟工作量↓、承受的壓力↓才有意義。若是只吃β blocker，生活型態不調整、飲食不調整(鹹/油)、積水不排出、血壓

不改善，只想透過抑制心臟代償，那麼水就會積起來，產生各種症狀。



▲ 大出血時，身體因應機制，與HF做的事情一樣，因為源頭都是CO↓

<心衰竭系列-第3集(二)-利尿劑在心衰竭中的角色與target>

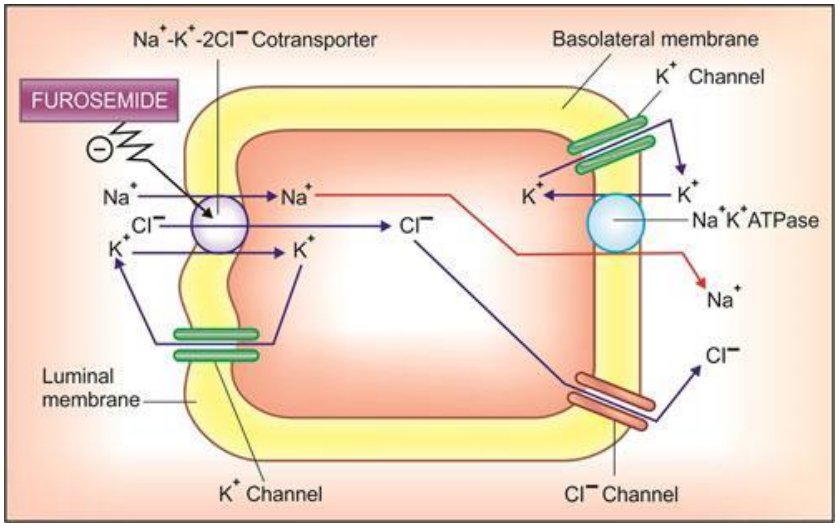
利尿劑：很直觀的將過多的水分脫掉，但其實沒有好的RCT認為一定對HF有好處，可能研究不好做吧，但在HFrEF者，建議等級是class I，水腫的人還是會給。優先使用loop diuretics (furosemide, bumetanide) ± thiazides (HCTZ, indapamide)有加成效果，也有人loop (K↓)+spironolactone (K↑)，脫水同時平衡鉀離子。

1、 Loop diuretics

抑制腎小管Na-K-2Cl pump，抑制水分再吸收，達脫水效果。時loop可以增加前列腺素分泌、活化血管壁的NKCC1 co-transporter使血管舒張，以降低preload, afterload。

- 如果病人因為acute decompensate HF住院，可能因為急性感染、AMI(心臟功能惡化)、水喝太多、AKI(水排不出去)等因素，造成肺水腫很喘，需要打lasix，記得要給門診劑量的2.5倍，或是換成IV push, pump才夠力，同時若血壓高也可以搭配NTG pump 降低afterload, preload，增強脫水效果。
- 搭配**albumin**：lasix(protein binding 99%)要搭著alb車車游到腎臟血管，經由進曲小管的organic acid transporter(OAT)主動運輸進腎小管腔，抑制Na-K-2Cl pump產生效果。Alb太低，lasix就會跑到周邊組織去溜達而失效。
- 副作用注意：
  - □ 水脫太乾，入腎血流↓導致AKI。
  - □ 另外，有時acute HF也會合併AKI：心爛打不出血，血不入腎，腎爛排不出水，心再爛，水積肺，喘到死，肺到笑~是謂第一型的心腎症候群。此時想給LASIX但腎灌流差幾乎脫不出來，臨床上有醫師會將LASIX稀釋，如2 or 4 amps in 250ml D5W pump，這樣給點水維持腎灌流，期待能將肺的積水脫掉。不然一般來說，lasix都是原汁打，不會稀釋的。
  - □ 或是當病人有肺積水，同時血壓有點低，擔心給lasix會掉血壓，也可能保險起見給稀釋過的lasix。

- □ Loop過多可能會讓血中Na↓K↓Cl↓Ca↓Mg↓、代謝性鹼中毒、抑制OAT使尿酸↑(惡化痛風)
- □ Furosemide與bumetanide皆含有sulfa group，小心過敏
- □ 聽毒性：dose dependent，高劑量loop會抑制內耳Na-K-2Cl co-transporter，30min~1天內造成耳聾或耳鳴，DC可逆。



<table>
<tr><th></th><th colspan="2">Furosemide (20mg/2ml/amp)</th><th colspan="2">Bumetanide (2mg/4ml/amp)</th></tr>
<tr><td>BA</td><td colspan="2">~50% (食物抑制)</td><td colspan="2">80-100% (食物不影響)</td></tr>
<tr><td>Protein bind</td><td colspan="2">>90%</td><td colspan="2">>90%</td></tr>
<tr><td>Onset</td><td>PO 0.5-1hr</td><td>IV 5 min</td><td>PO 0.5-1hr</td><td>IV 2-3 min</td></tr>
<tr><td>Peak effect</td><td>PO 1-2 hr</td><td>IV 0.5 hr</td><td>PO 1-2 hr</td><td>IV 15-30 min</td></tr>
<tr><td>Duration</td><td>PO 6-8 hr</td><td>IV 2 hr</td><td>PO 4-6 hr</td><td>IV 2-3 hr</td></tr>
<tr><td>T1/2</td><td colspan="2">0.5-1 hr</td><td colspan="2">1-1.5 hr</td></tr>
<tr><td rowspan="2">等效劑量</td><td colspan="2">PO 40 mg = IV 20 mg</td><td colspan="2">PO 1 mg = IV 1 mg</td></tr>
<tr><td colspan="4">40 mg IV furosemide = 1 mg IV bumetanide</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Pump:
用於急性HF
,肺水腫, AKI等積水出不去的時候</td><td colspan="4">● 都要先確認對bolus dose有反應才開始pump
● 原則上30min達peak effect，但通常每2-3hr評估一下I/O，盡量keep -500~-1000
● 高劑量下小心聽毒性，請時常評估</td></tr>
<tr><td colspan="2">這部分流派超多，但概念是會先用1 amp Q12H bolus給，沒效則最多titrate上去到2amp Q8H (有聽過3amp Q6H)，還不行就改pump，再不行就改burinex pump或洗腎。lasix可不稀釋，原汁(10mg/ml) pump

腎越差劑量要越強，uptodate是看eGFR，但有醫師直接看SCr…

eGFR≧30: 初0.5cc /hr; 若沒效，加給bolus並增加流速至1cc /hr，不夠力則再加至4cc/hr
eGFR <30: 初2cc /hr (每小時run 1支); 若沒效，加給bolus並增加流速至4cc/hr

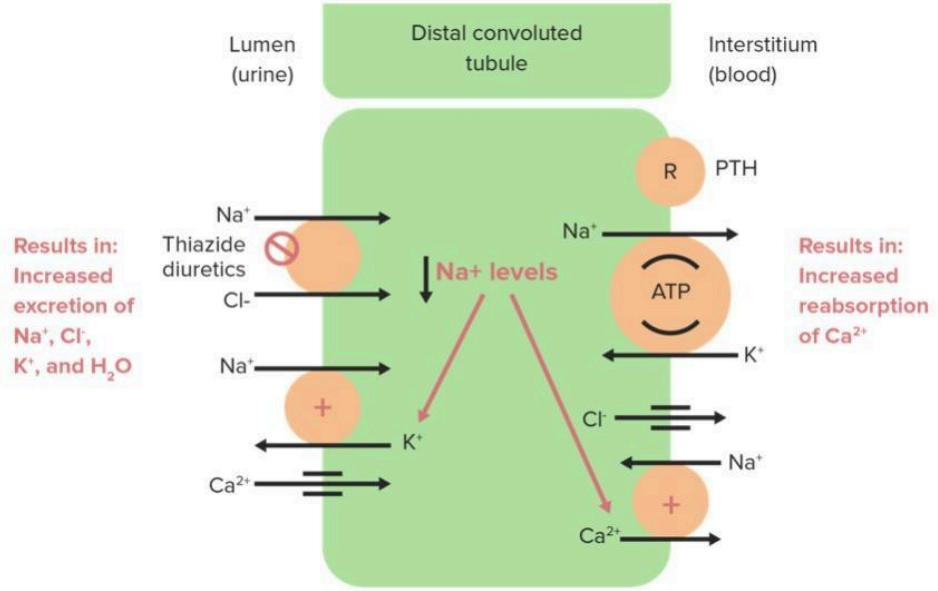
所以常看到2cc x 24hr÷2cc/amp= 24支lasix 原汁run24hr。

有聽過做法是12支先for set排空，再12支for pump run 24hrs (1cc/hr)</td><td colspan="2">初1cc /hr; 若沒效，加給bolus並增加流速至2 cc /hr，不夠力則再加至4cc/hr

所以會看到1cc x 24h÷4cc/amp= 6支burinex 原汁run 24 hr。

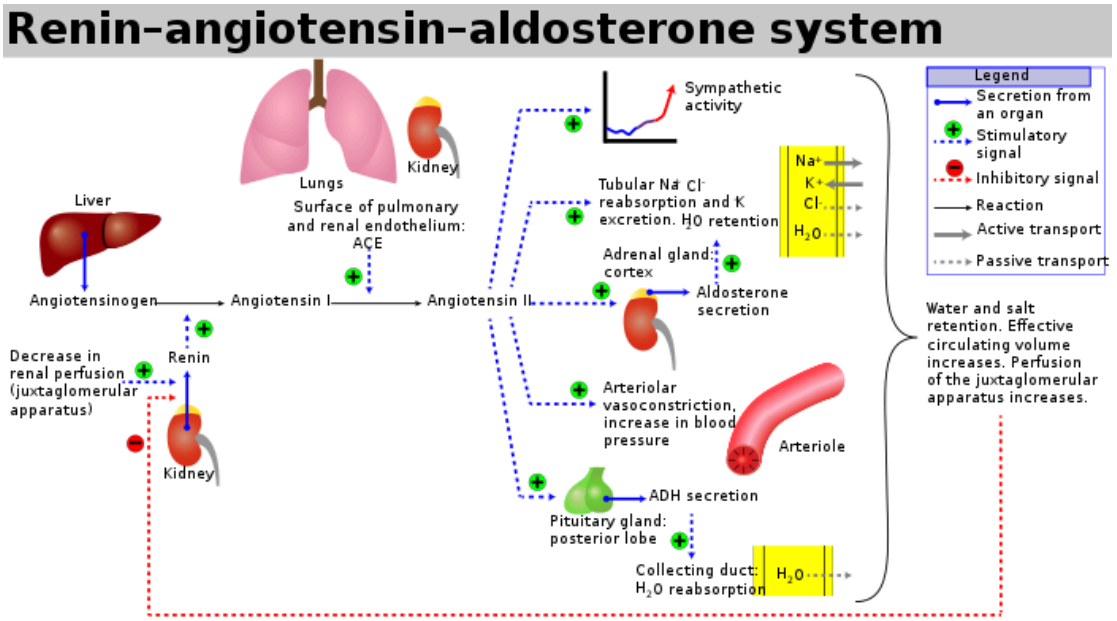
有聽過做法是6支先for set排空，再6支for pump run 24hrs (1cc/hr)</td></tr>
</table>

2、 Thiazide



- 這類藥在HF地位比loop更低一些，多半是當Loop不夠力時搭配使用。他抑制腎小管的NCC (Na-Cl cotransporter)，導致血中Na↓Cl↓K↓Mg↓以促進脫水，同時也可促前列腺素分泌，血管擴張。但會使尿酸↑(痛風)且Ca↑
- 此類常見兩藥Hydrochlorothiazide 與Indapamide。Indapamide脂溶性較高，更potent(降SBP效果多54%)，但代謝副作用相同。
  https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/hypertensionaha.114.05021
  HF, edma給藥劑量
  - Hydrochlorothiazide：25-100 mg/day, max 200 mg/day
    - CrCl>10 都不用腎調；<10 效果應該會變差
    - BA: 70%
  - Indapamide：2.5 mg/day 1周後沒效可增加到5 mg/day
    - GFR <50 mL/minute, HD：1.25-2.5 mg/day 腎越差效果越差
    - BA: 93%
- Hydrochlorothiazide, Indapamide都有Sulfa結構，小心磺胺類過敏

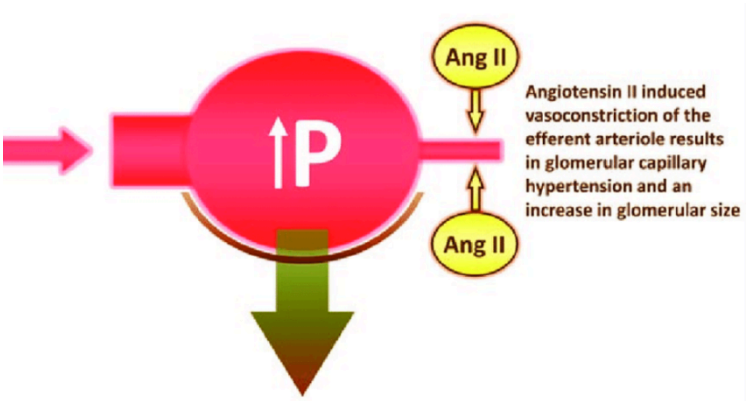
<心衰竭系列-第3集(三)-ACEI/ARB/ARNI/MRA在心衰竭中的角色與target>



BP = CO x TPR
CO = HR x SV
SV ∝ preload, 收縮力；反比於 afterload

RAAS是心衰竭代償很重要的初始步驟。盡快使用作用於這個系統的標準藥物是治療心衰竭的重中之重。當CO↓，腎灌流↓身體會以為大出血，於是JGA活化分泌腎素(renin)，活化angiotensinogen最後變成Angiotensin II，他可以：

- 活化交感神經，HR↑、心收縮力↑
- 促腎上腺分泌aldosterone，做用於遠曲小管，促合成Na再吸收通道蛋白與K排除通道蛋白，留Na排K同時吸水，preload↑EDV↑BP↑
- 促小動脈收縮，TPR↑、afrerload↑、BP↑
- 促ADH分泌，刺激集尿管合成aquaporin再吸收水分，preload↑EDV↑BP↑
- 收縮出球小動脈，以維持腎絲球壓力，keep GFR



這些反應最終會增加preload, afterload, HR, 心收縮力, CO, which 增加了心臟的負擔，所以我們需要給藥斬斷這些反應。

1、 **ACEI、ARB**

抑制Angiotensin II被轉化出來，或是直接抑制Angiotensin receptor，以阻斷RAAS的活化

<table>
<tr><th></th><th>ACEI</th><th>ARB</th></tr>
<tr><td>藥物</td><td rowspan="2">(速效) captopril 12.5mg：初6.25 mg TID
短期用於血壓不穩時*，穩定後可換回長效QD-BID吃，較方便

Prodrug：Enalapril, Ramipril, imidapril
Active：Lisinopril(不經代謝，爛肝可用)

* 急性降血壓已不再建議使用nifedipine更不建議刺破舌下用，會過分血管舒張、降血壓導致induced tachycardia造成MI或Angina風險增加。替代用藥像captopril, hydralazine, Labetalol, Methyldopa…都有角色。</td><td>皆偏長效QD-BID，單方依降壓強度排序如下：
<table><tr><th>藥名</th><th>適應症</th></tr><tr><td>Cozaar (losartan 50mg)
Blopress (Candesartan 8mg)
Diovan (valsartan 80, 160mg)
Aprovel (Irbesartan 150 mg)
Micardis (Telmisartan 40mg)
Olmetec (Olmesartan 20mg)
Azilsartan (Edarbi 40 mg)</td><td>HTN, T2DM腎病變
HTN, HFrEF
HTN, HF, MI後LV功能↓
HTN±T2DM腎病變
HTN, 降低CV risk*
HTN
HTN</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>● losartan強度較低可以初始用；Diovan有兩種含量，方便從低劑量titrate，兩者市占率高。
● $T_{1/2}$：lo,val (~6hr)/ cande (9hr)/ irbe,olme,azil (11~15hr)、Telmisartan (24hr)故QD給藥(onset也最快)
* Telmisartan同時可以活化PPAR-γ 降低胰島素阻抗、亦可降TG，所以可降CV risk，又因為97%糞排除，免腎調</td></tr>
<tr><td rowspan="2">副作用</td><td>● <u>乾咳(氣管收縮)</u>，且<u>angioedema(血管通透性↑)</u>比例較高 (因為ACE抑制Bradykinin的效果被ACEI弄掉了)，所以現在我們多直接給ARB，順服性較佳。</td><td>● 幾乎不會乾咳
● 只有Olmesartan被FDA上警告，用了數月~數年後可能出現類口炎性腹瀉腸病變(sprue-like enteropathy)：嚴重腹瀉+體重↓，DC可緩解
https://reurl.cc/DyeqWN</td></tr>
<tr><td colspan="2">● 高血鉀 (因為抑制了留鈉排鉀的aldosterone)
● 高Li^+ (因為抑制Li鹽腎排除)
● 致畸胎、肺發育不全、造成胎兒腎損傷(GRF↓、U/O↓)尤其在第2、3孕期資料更多。總之在孕期影響RAAS的藥都不要用！ (ACEI/ARB/aliskiren/spironolactone)
■ 孕婦降壓藥可考慮：nifedipine, hydralazine, methyldopa, labetalol...
● 出球小動脈放鬆，初期eGFR↓，所以在AKI 腎功能急遽變差時，ACEI/ARB都建議先hold。但長期來說還是建議使用，即便eGFR<15還是可以用，因為降低腎絲球壓力可以減少蛋白尿，有保護腎臟之效。(根據2008年國衛院發表於lancet的研究，尿蛋白越高，代表腎功能越惡化，死亡率越高。)

請見我曾寫過的文章” ACEI/ARB在ESRD的治療地位?”
http://magicdrugstore.blogspot.com/search?q=ACEI</td></tr>
</table>

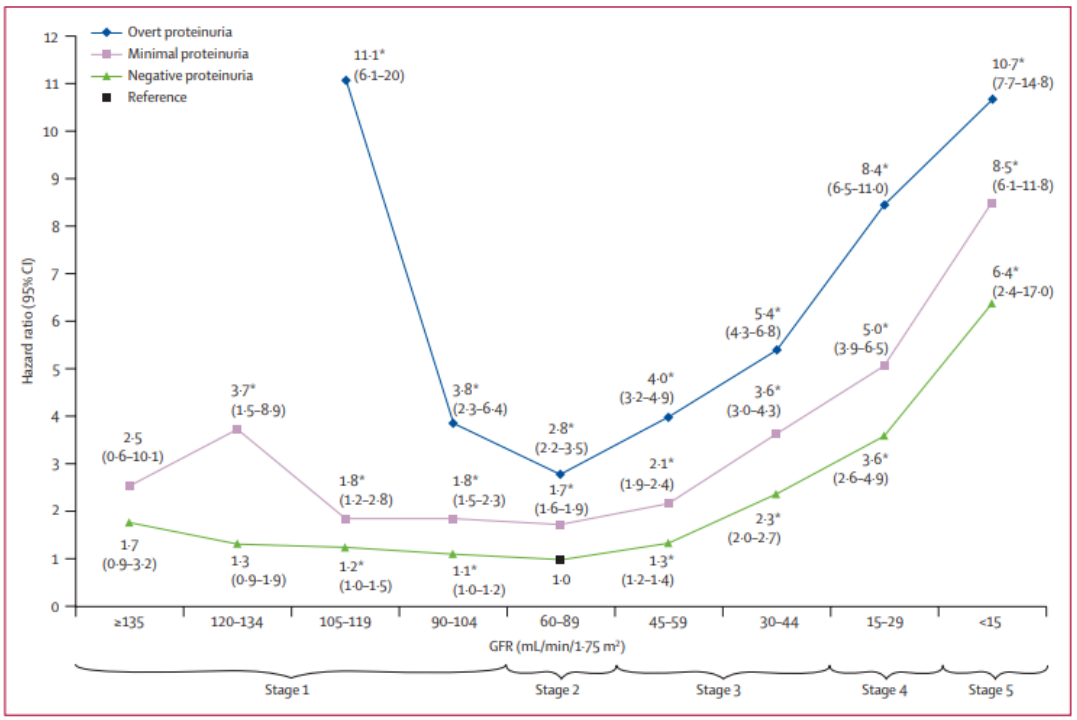
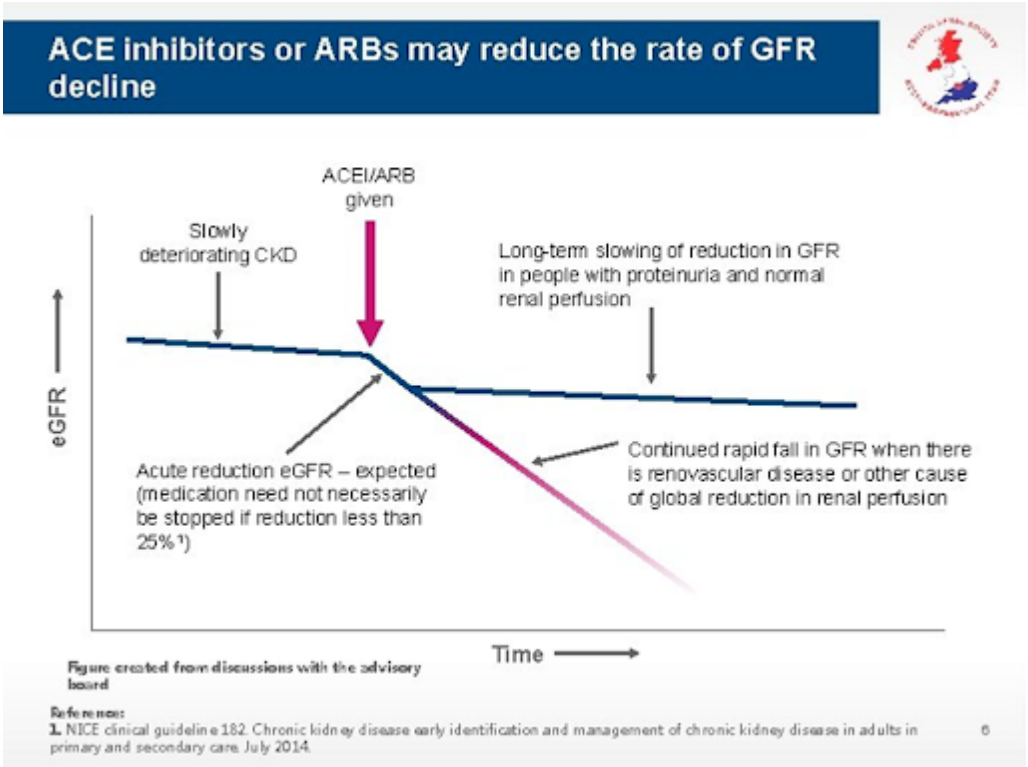


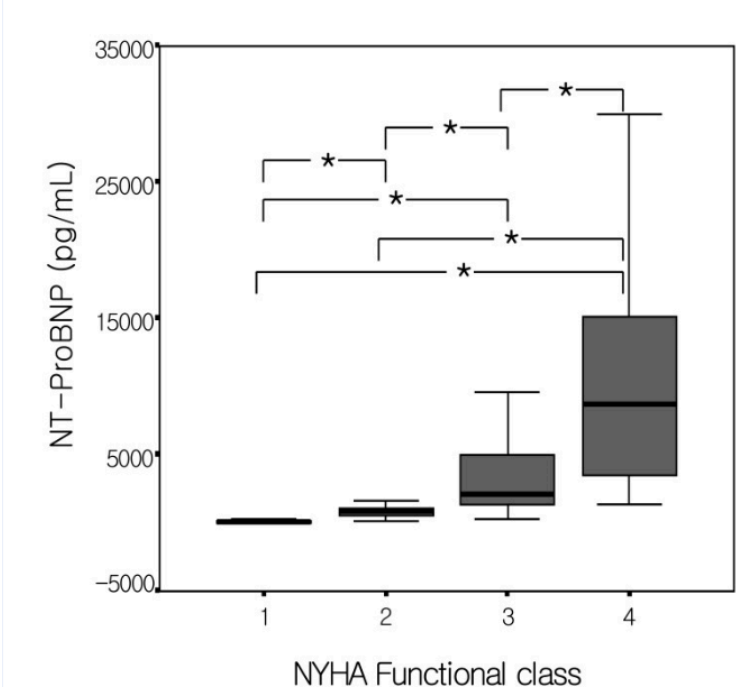
Figure 4: **Hazard ratios for all-cause mortality by stages of chronic kidney disease in cohort participants**
For the hazard ratios, comparison was made with participants with negative urine protein and glomerular filtration rate (GFR) between 60 and 89 mL/min/1·73 m² as reference group, by adjustment for age, sex, smoking, systolic blood pressure, triglyceride, glucose, body-mass index, and cholesterol in a multivariate Cox model with continuous variables whenever appropriate. Minimal proteinuria defined as trace or one plus; overt proteinuria defined as two or more pluses. *p<0·05.



- 然後大家都知道的吧，ACEI不能跟ARB併用，K+、GFR、BP可能掉太低。

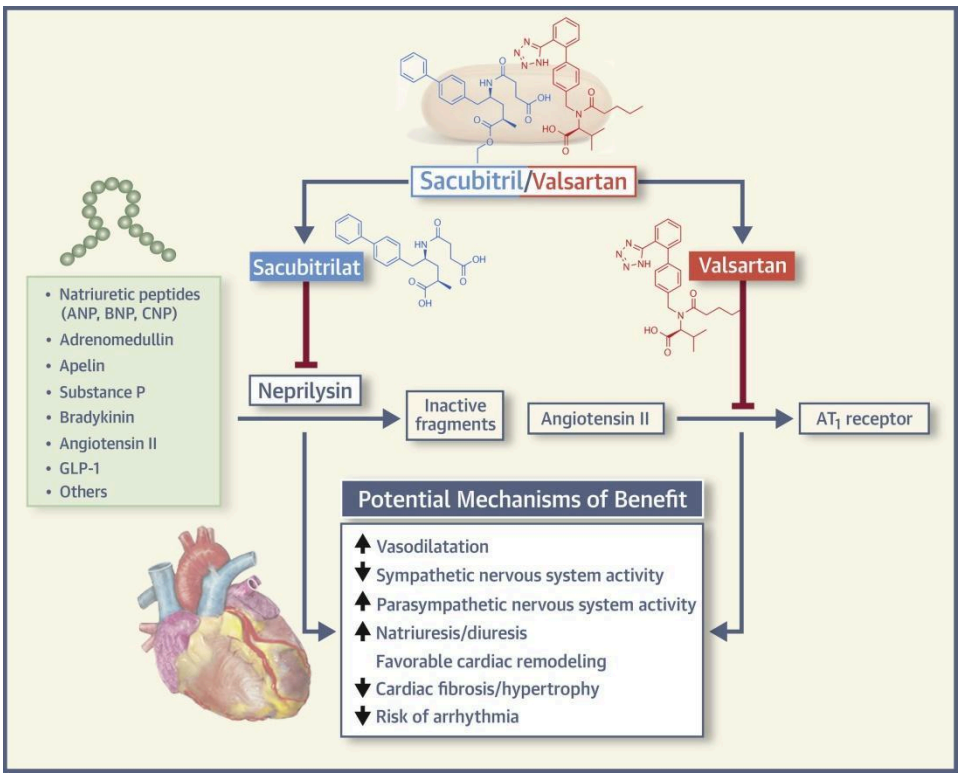
2、 **ARNI (angiotensin receptor-neprilysin inhibitor)**

在介紹ARNI 前，我們先了解一下BNP是什麼?



Korean J Intern Med. 2005 Mar;20(1):26-32.

Brain Natriuretic Peptide又稱B-type natriuretic peptide (BNP)是心臟在心室壁被撐大拉扯時分泌的神經荷爾蒙，他抑制所有angiotensin II的效果，降低RAAS活性，最終減少心室壁的壓力。他有一個無活性的兄弟叫做NT-proBNP同時會被分泌出來，據研究，NYHA class越高，HF越嚴重，NT- proBNP越高。但BNP這好東西會被內生的neprilysin分解拮抗，無法一直作用下去。

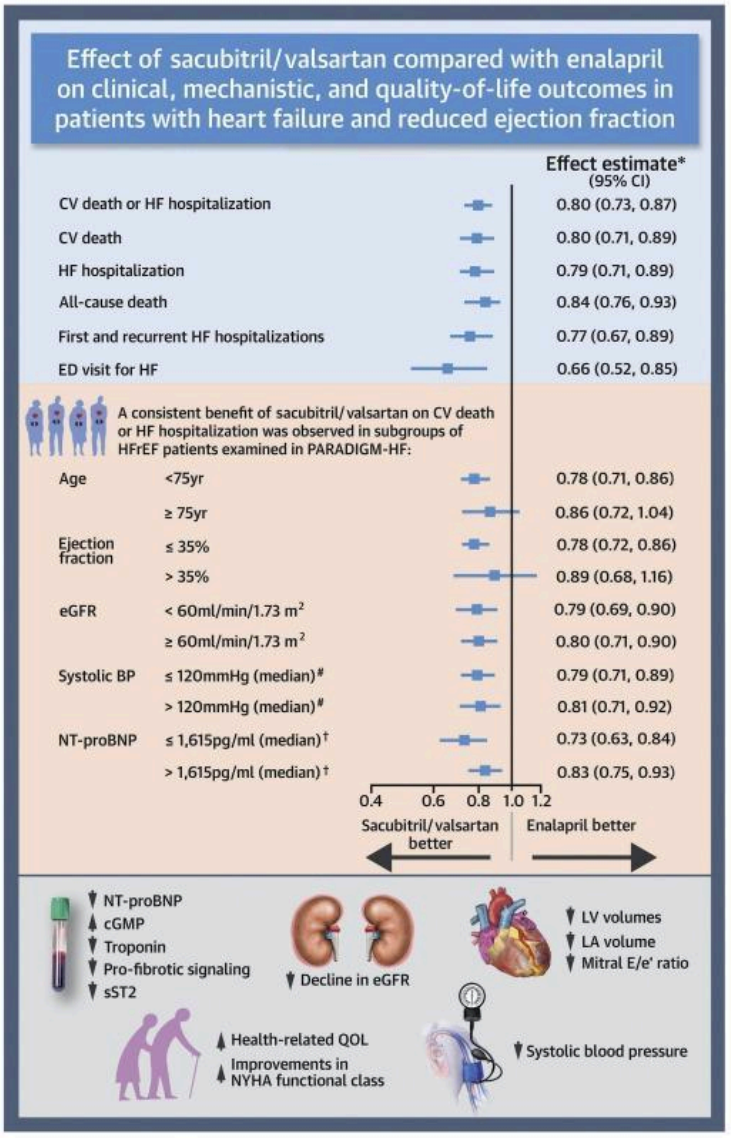


JACC Heart Fail. 2020 Oct;8(10):800-810.

於是科學家研發了Neprilysin inhibitor: sacubitril以增加BNP level，搭配valsartan大幅度抑制RAAS (HF病人此系統被強力活化)，反轉心臟remodeling、mitral regurgitation、LVEF與降低LV EDV，期待更能減少HFrEF的再住院率與死亡率。結果當然是很棒：

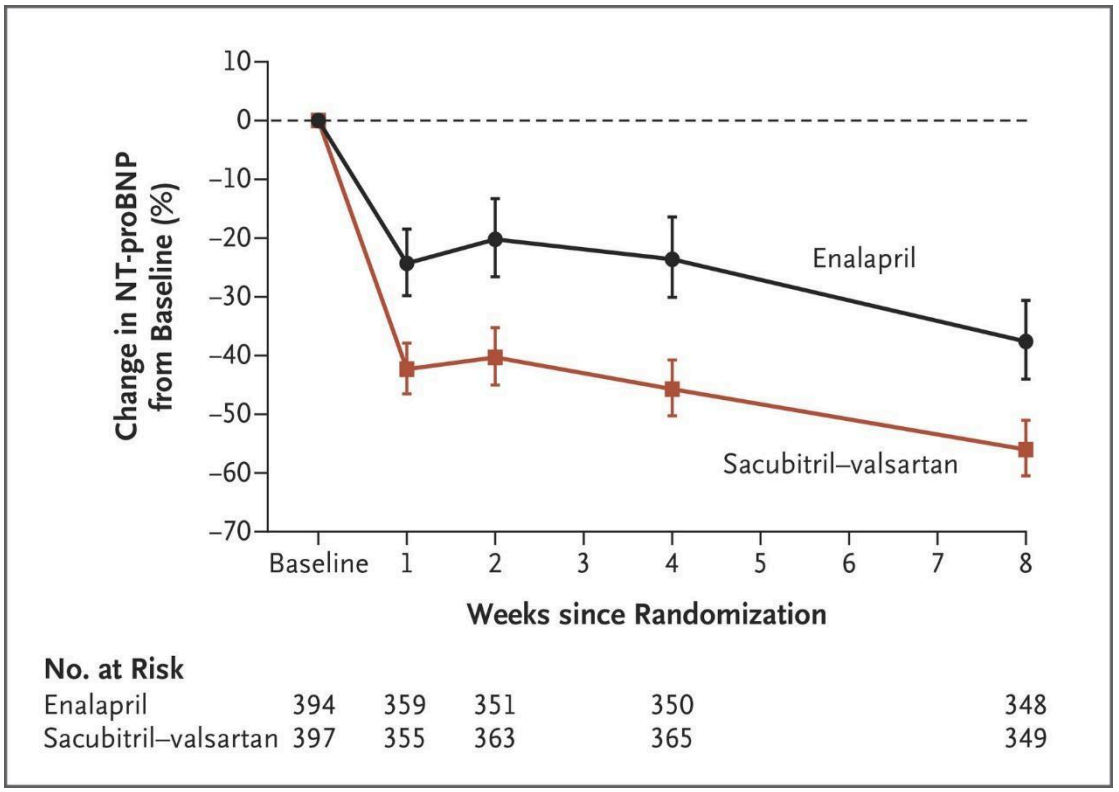
- PARADIGM-HF trial中發現使用Entresto (sacubitril/valsartan)在降低HFrEF症狀、再住院率、死亡率與增加QOL，顯著優於enalapril。副作用(SCr↑、高血鉀) Entresto比例還較低。

CENTRAL ILLUSTRATION: Effect of Sacubitril/Valsartan Compared With Enalapril on Clinical, Mechanistic, and Quality-of-Life Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction

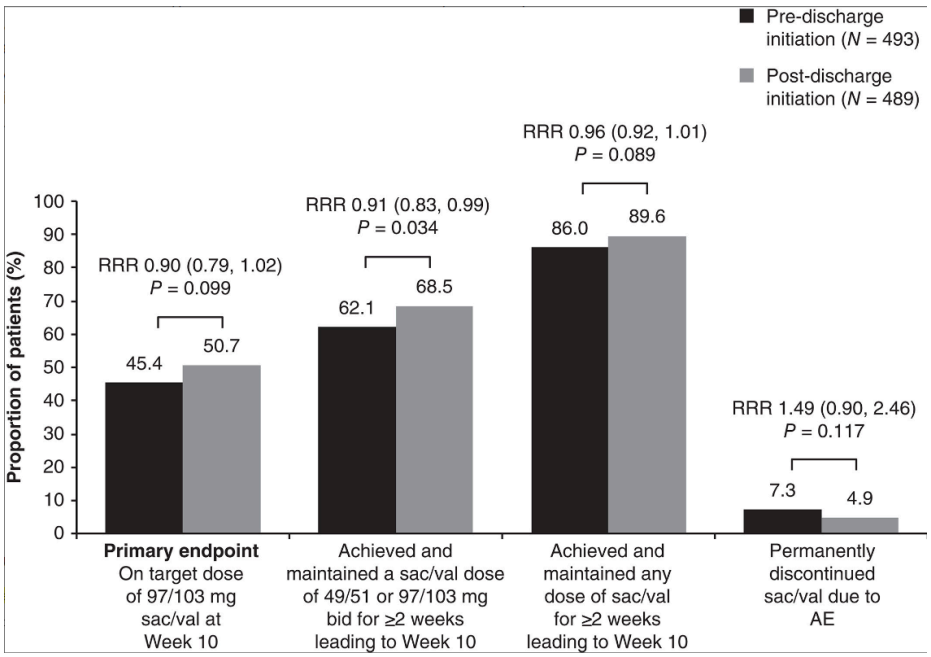


Docherty, K.F. et al. J Am Coll Cardiol HF. 2020;8(10):800-10.

- PIONEER-HF trial發現entresto降低NT-proBNP能力優於enalapril。且高血鉀、低血壓、angioedema等副作用兩者沒差。

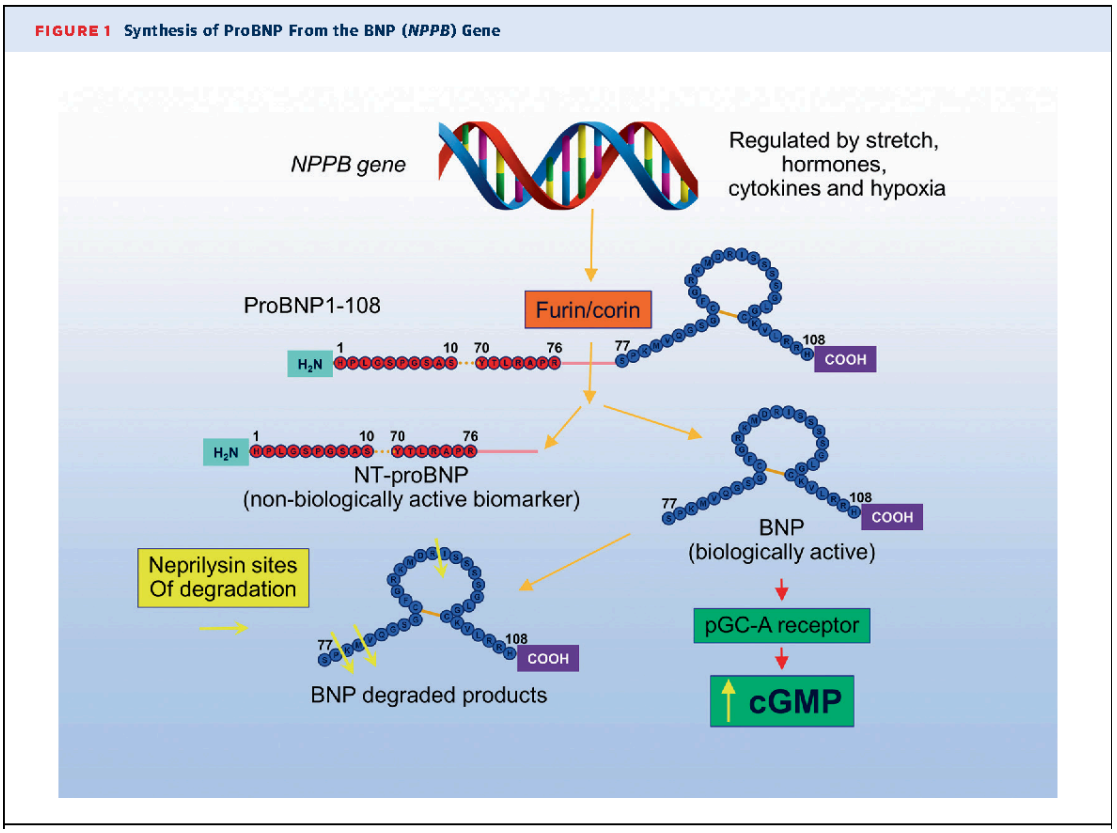


- European Heart Journal (2015) 36, 1990–1997發現Entresto降低CV death與HF惡化死亡的效果，顯著優於enalapril。
- TRANSITION study發現ADHF病人血壓回穩後出院前12hr或是出院後1-14天加上Entresto 24/26 mg or 49/51 mg bid，10周後成功抵達target dose 97/103 mg bid的比率差不多(primary end point)、因副作用而DC的比例也差不多。這代表當血壓心跳回穩後，可以盡早加上ARNI，盡早把MRA、BB等好朋友們都用上去。
  但是！！！雖然臨床上直接上Entresto沒問題，但考量這藥貴，健保有限制需HfrEF+用過ACEI/ARB+BB 4周，再加上SGLT2i 12周後LVEF仍≦35%者可使用。



- 在使用Entresto時，ARB有的副作用一樣也要注意，低血鉀、GFR↓
- 注意：ARNI與ACEI需間隔36hr以減少angioedema的風險

[題外話-NT-proBNP與BNP??]



J Am Coll Cardiol. 2016 Dec 6;68(22):2437-2439.

心室壁受到壓力、荷爾蒙、cytokine或缺氧後會合成proBNP(無活性)，再經水解成N terminal-proBNP(無活性)與BNP(具活性)

- BNP抑制所有angiotensin II的效果，但很快會被neprilysin水解，半衰期20 min

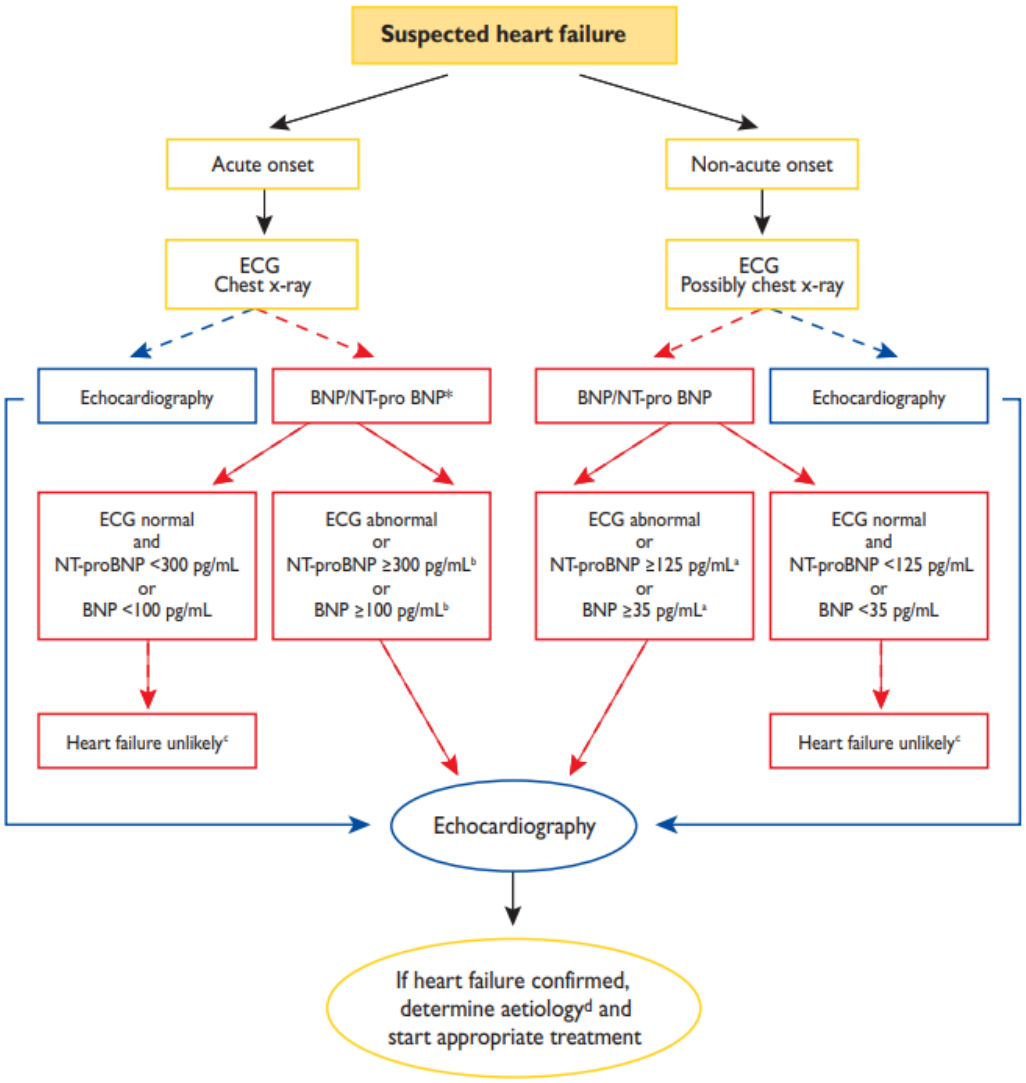
- 相反的，無活性的NT-pro BNP 半衰期120 min，血中濃度比BNP高4-6倍，所以cut point也較高，所以早期的HF也較能夠被偵測到。ARNI (Entresto)會抑制BNP水解但NT-pro BNP不會，這也是測NT-pro BNP的好處，基於上述各點，目前大醫院多驗的是NT-proBNP (可能一些小醫院只能驗BNP)
- 但BNP/NT-proBNP level在臨床上是用來排除診斷用的，根據2012ESC HF guideline，BNP/NT-proBNP 的specificity很高，意思就是他跟D-dimer一樣都很敏感，很多東西隨便弄一下心臟BNP/NT-proBNP就會升高，要進一步分析是否真的是HF；反之如果BNP/NT-proBNP低，就可以肯定不是HF。
- 想要診斷HF還需要進一步照心超、驗LVEF才行。

Table 7 Causes of elevated concentrations of natriuretic peptides[86-88]

Cardiac	Heart failure ACS Pulmonary embolism Myocarditis Left ventricular hypertrophy Hypertrophic or restrictive cardiomyopathy Valvular heart disease Congenital heart disease Atrial and ventricular tachyarrhythmias Heart contusion Cardioversion, ICD shock Surgical procedures involving the heart Pulmonary hypertension
Non-cardiac	Advanced age Ischaemic stroke Subarachnoid haemorrhage Renal dysfunction Liver dysfunction (mainly liver cirrhosis with ascites) Paraneoplastic syndrome COPD Severe infections (including pneumonia and sepsis) Severe burns Anaemia Severe metabolic and hormone abnormalities (e.g. thyrotoxicosis, diabetic ketosis)

© ESC 2021

ACS = acute coronary syndrome; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; ICD = implantable cardioverter-defibrillator.



European Heart Journal (2012) 33, 1787–1847

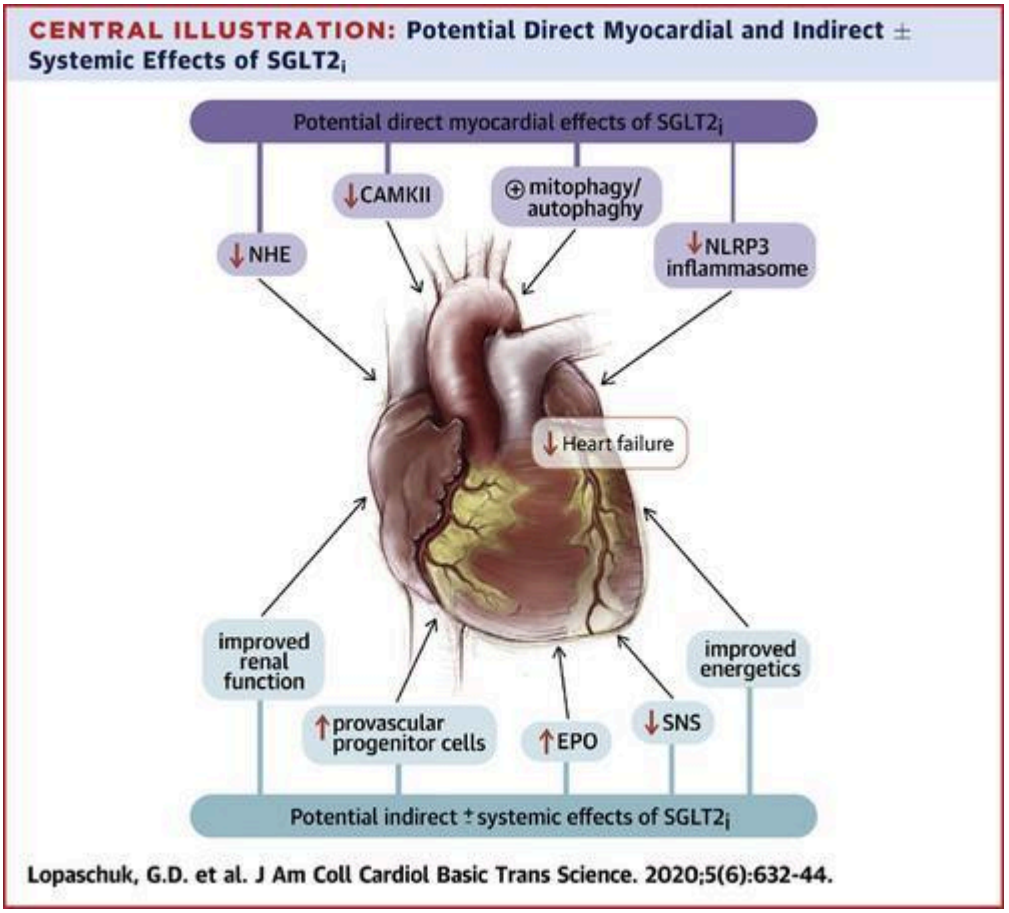
3、 **MRA (Mineralocorticoid receptor antagonists)**

透過抑制aldosterone R.抑制RAAS。就兩個藥 ：

- **Spironolactone** (Aldactone 25 mg/tab)
  HF: 12.5-50 mg/day；HTN:25-100 mg/day；水腫25-200 mg/day
- **Eplerenone** (Inspra F.C. 50 mg/tab)
  CHF: 初25 mg QD→1個月上調至50mg QD
  HTN: 初50 mg QD→1個月上調至50mg BID
  健保：spironolactone無法耐受者才能使用

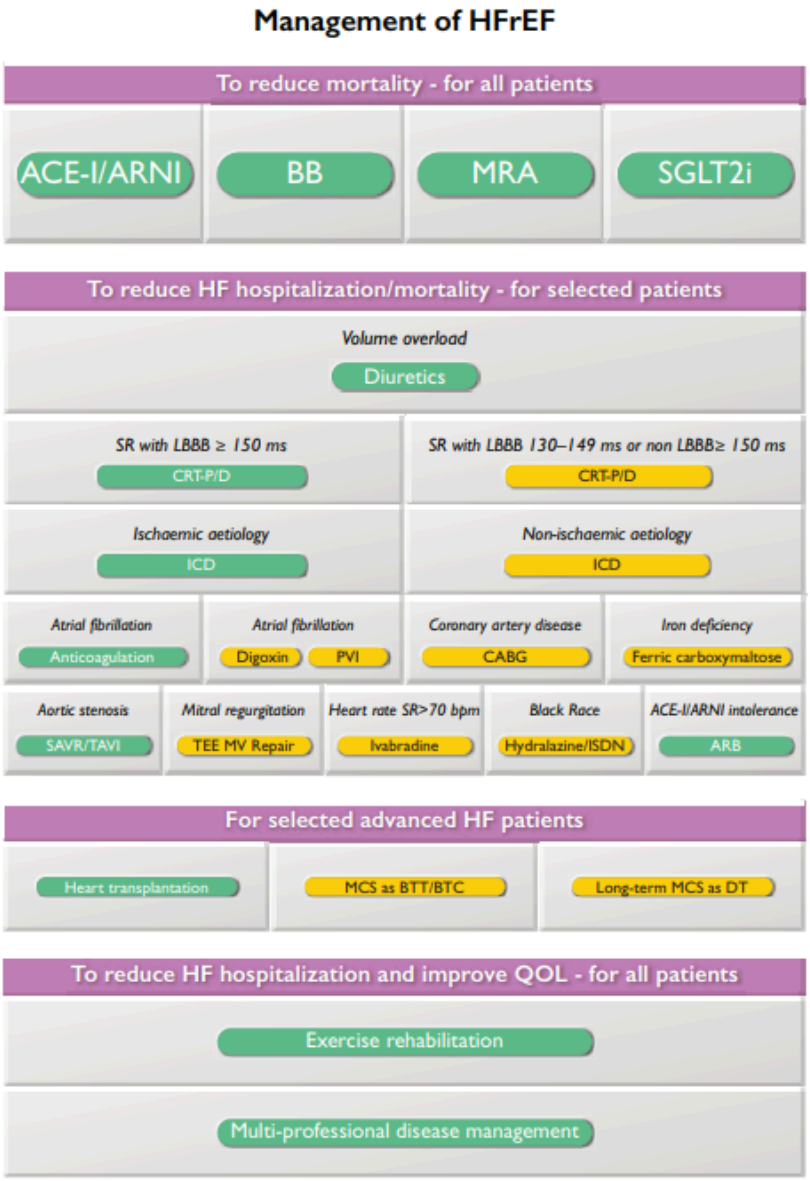
搭配ACEI/ARB/ARNI+BB+SGLT2i一起服用，很重要，可以降低心臟remodeling、降低HfrEF死亡率與住院率，也可以減少水分滯留、緩解症狀。
但spironolactone專一性較差，可能抑制到androgen R.而出現男性女乳症(gynaecomastia)，eplerenone比較不會。兩者皆要小心高血鉀、並監測肝功能

<心衰竭系列-第3集(四)-SGLT2i在心衰竭中的角色與target>



- SGLT2i透過一狗票機轉改善HF，大家都講到爛了，你只要知道他很神就好，目前常見三種(適應症)：
  - **Dapagliflozin(糖心腎)**：
    T2DM(控糖、降CV event,HF住院、降CKD惡化)、HfrEF、CKD(ESRD, HF, CV death)**...**適應症**Da**趴其他人
  - **Empagliflozin(糖心)**:
    T2DM(控糖、降CV death)、HfrEF(指引說可以用)
  - **Canagliflozin(糖腎)**:
    T2DM(控糖)、DM nephropathy(蛋白尿)
  - Ertugliflozin (Steglatro糖)：T2DM
- **Dapagliflozin**的證據最充分，可-26% HF住院率或CV death、降低全因死亡率、改善HF症狀、QOL，就算沒有DM也一樣有效。(DAPA-HF trial)
- **Empagliflozin** 在EMPEROR-Reduced trial中表現也不錯，CV death、HF住院率皆可降低，meta analysis發現**Dapagliflozin**與**Empagliflozin CV death**差不多，代表都算有效
- 注意UTI、genital fungal infections、初期使用eGFR會↓但可逆，不須停藥

<心衰竭系列-第4集-心衰竭指引藥物小總結與其他雜藥>



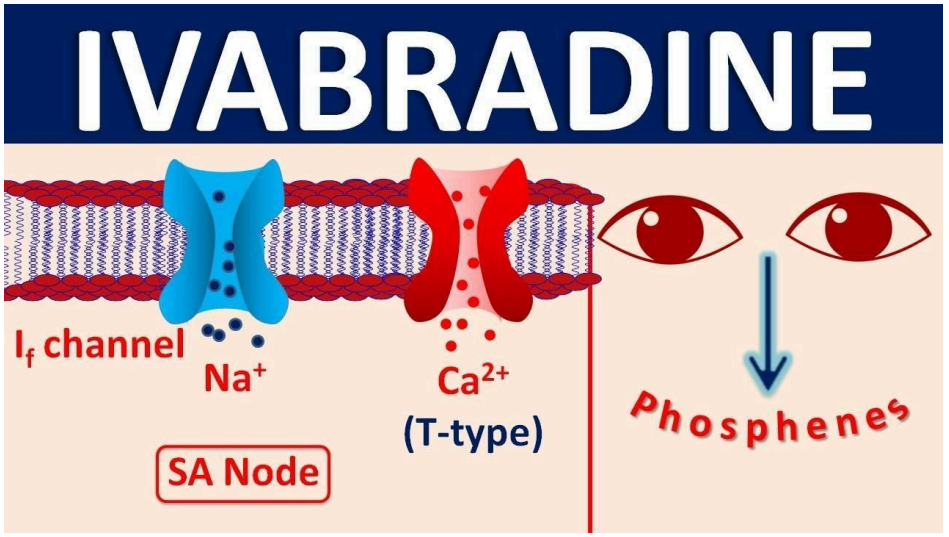
綠色：建議classI；黃色：建議class IIa

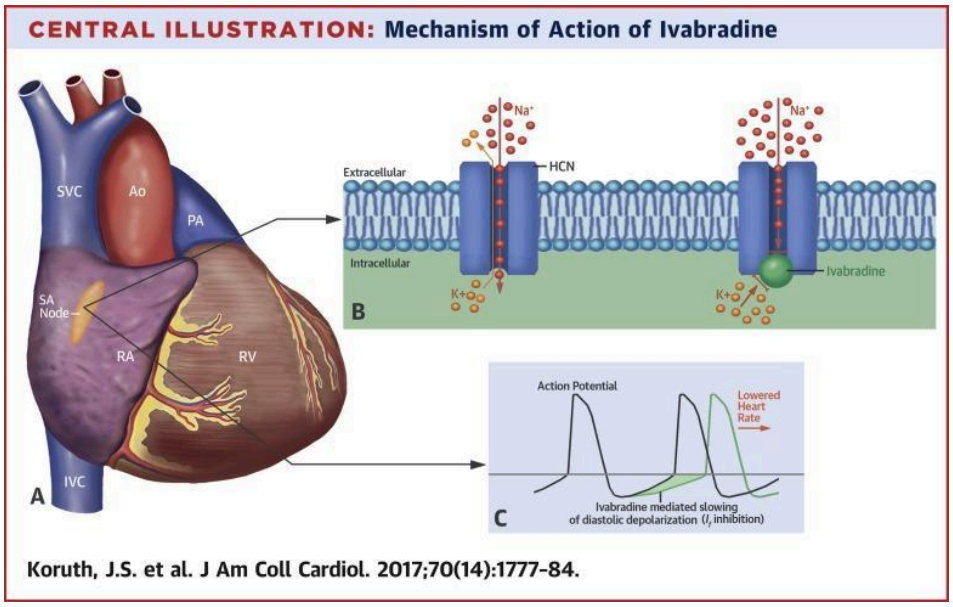
根據2021 ESC HF guideline，HFrEF建議使用：

- ACEI、BB、MRA、Dapagliflozin or empagliflozin (建議等級IA)
- ACEI換成ARNI if不夠有效或不耐受，或不管啦直接換也行(建議等級IB)
- 不耐受ACEI或ARNI者可換ARB(建議等級IB)，因為雖然可降低CV death、HF住院率，但沒有任何研究證實可以降低全因死亡率。說是這樣說啦，但ACEI的乾咳真的很討厭，所以臨床上常常直接上ARB
- 臨床上直接上Entresto沒問題，但考量這藥貴(1顆60元)，健保有限制需HFrEF+用過ACEI/ARB+BB 4周，再加上SGLT2i(dapa或empa) 12周後LVEF仍≦35%者可使用。注意：ARNI與ACEI需間隔36hr以減少angioedema的風險

<其他非class IA,IB的建議>

- 有水分太多則給利尿劑，可改善症狀、增加運動能力、降低HF住院率 (建議等級IC...較無RCT佐證，但大部分大型試驗病人都有使用利尿劑)
  - Loop效果較好，但搭配thiazide有協同加成，目標是以最低有效劑量回到體液容積正常(Euvolemia)，小心脫太乾造成電解質濃度↑
  - 其實ARNI, MRA, SGLT2i也都有利尿效果





- Ivabradine (Coralan® 5mg/tab) 為SA node專一I_f-channel inhibitor：根據**SHIFT-trial**，在LVEF≦35%, sinus rhythm, 即使給了BB, ACEI,MRA休息心跳

仍≧70時，拿來純粹降心跳(不影響心收縮力)，可降低CV death, HF住院率。(建議等級IIA)

- 劑量：初2.5-5 mg BID, 每兩周調升劑量max: 7.5 mg BID。
  免腎調、Child C禁用。
- 副作用：Bradycardia, AF, QT prolong (Torsade de pointes), 胎兒毒性, 短暫局部視野亮光(phosphenes)
- 本身靠CYP3A4代謝，所以小心併用的強效3A4 inhibitor：azole類抗黴菌藥、macrolides、Ritonavir (Paxlovid)；強效3A4 inducer：rifampin, carbamazepime, phynitoin, st. John's wort ...
- 在ADHF時跟BB一樣先別用，其它禁忌症包括：
  1. 不穩定或急性心衰竭(ADHF)
  2. 心因性休克
  3. AMI
  4. Unstable angina
  5. 治療休息心跳<70
  6. 嚴重低血壓(< 90/50 mmHg)
  7. sick sinus syndrome
  8. SA block
  9. 3rd degree AV block
  10. 使用心律調節器者

- Hydralazine + isosorbide dinitrate
  前者傾向放鬆小動脈、後者放鬆小靜脈，降低afterload與preload。兩者一起使用，搭配主流class I藥物或是當他們無法使用時頂替上去，"似乎"也可以降低HfrEF死亡率與住院率。(建議等級IIA)
  - Hydralazine (Stable® 25 mg/tab)：初10-**25mg** TID. Max 75 mg TID
  - Isosorbide **di**nitrate (Isobide® 10 mg, Angidil® 10mg/10ml/amp)：20mg TID. Max 40 mg TID
  - 注意，Isosorbide **di**nitrate(HF)與mononitrate-isormol® 20mg/tab (angina)不一樣。dinitrate代謝後變成活性的mononitrate，但前者BA 25%可搭配hydralazine治療HfrEF，後者BA 95%用來治療急性心絞痛

- Digoxin可以降低心跳、增強心收縮力，但治療地位放非常後面。(建議等級IIB)
  - 要做TDM：for CHF Ct目標0.5-0.9 ng/mL (≧1.2毒性增加)
  - 正常人約5-7天達steady state；無尿者 15-20天，但可以2-3天先驗一次，確保不會濃度爆表
  - 副作用：HR↓, AV block, VT/Vf。(K↓Mg↓Ca↑會增強毒性even Ct正常)
  - HR control onset
    - PO: 1-2hr (peak eff 2-8 hr)
    - IV 5-60 min (peak eff 1-6 hr)
  - 劑量(0.25mg/tab)：

CCr (ml/min)	給法
>120	1tab QD
80-120	0.5-1 tab QD
30-80	0.5 tab QD
<30	0.5 tab QOD or less

<10	1/4 tab QOD or less
HD (洗不掉)、CAPD	1/4 tab QOD or less

- BTW HfpEF的治療幾乎沒有有效證據的藥物:
  - 利尿劑 (建議IC)
  - 降血壓 (建議IA)
  - 降血脂 (建議IA)
  - SGLT2 inhibitors (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, sotagliflozin)可降低CV risk預防HF住院 (建議IA)
  - 生活型態改變 (抽菸、喝酒、肥胖)

<Acute Decompensate HF(ADHF)四象限分類- NTG pump怎麼用?>

Acute HF是急性突然出現HF症狀，嚴重到病人需要住院的情況。旗下可分成四類，ADHF(佔50-70%), acute pulmonary edema, Isolated right ventricular failure與Cardiogenic shock

Table 21 Clinical presentations of acute heart failure

	Acute decompensated heart failure	Acute pulmonary oedema	Isolated right ventricular failure	Cardiogenic shock
Main mechanisms	LV dysfunction Sodium and water renal retention	Increased afterload and/or predominant LV diastolic dysfunction Valvular heart disease	RV dysfunction and/or pre-capillary pulmonary hypertension	Severe cardiac dysfunction
Main cause of symptoms	Fluid accumulation, increased intraventricular pressure	Fluid redistribution to the lungs and acute respiratory failure	Increased central venous pressure and often systemic hypoperfusion	Systemic hypoperfusion
Onset	Gradual (days)	Rapid (hours)	Gradual or rapid	Gradual or rapid
Main haemodynamic abnormalities	Increased LVEDP and PCWP[a] Low or normal cardiac output Normal to low SBP	Increased LVEDP and PCWP[a] Normal cardiac output Normal to high SBP	Increased RVEDP Low cardiac output Low SBP	Increased LVEDP and PCWP[a] Low cardiac output Low SBP
Main clinical presentations[1,446]	Wet and warm OR Dry and cold	Wet and warm[b]	Dry and cold OR Wet and cold	Wet and cold
Main treatment	Diuretics Inotropic agents/vasopressors (if peripheral hypoperfusion/hypotension) Short-term MCS or RRT if needed	Diuretics Vasodilators[b]	Diuretics for peripheral congestion Inotropic agents/vasopressors (if peripheral hypoperfusion/hypotension) Short-term MCS or RRT if needed	Inotropic agents/vasopressors Short-term MCS RRT

© ESC 2021

ADHF

Chronic HF心肌(員工)本來就已經在超負荷工作了，此時如果因為突發事件，心跳加快、心肌受傷、體液變多...就可能突然惡化變成ADHF，心臟就擺爛給你看。院內死亡率4-10%，出院後1年內死亡率25-30%，這都是你過分操勞員工的結果。

誘發因子可以是冠狀動脈疾病、AMI、心律不整、高血壓、感染、飲食(過鹹、水過多)、酒精毒品、藥物(COX2 NSAID、抑制心跳的藥物…)、COPD AE、肺栓塞、手術受傷…(如圖)

Factors triggering acute heart failure

Acute coronary syndrome.
Tachyarrhythmia (e.g. atrial fibrillation, ventricular tachycardia).
Excessive rise in blood pressure.
Infection (e.g. pneumonia, infective endocarditis, sepsis).
Non-adherence with salt/fluid intake or medications.
Bradyarrhythmia.
Toxic substances (alcohol, recreational drugs).
Drugs (e.g. NSAIDs, corticosteroids, negative inotropic substances, cardiotoxic chemotherapeutics).
Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease.
Pulmonary embolism.
Surgery and perioperative complications.
Increased sympathetic drive, stress-related cardiomyopathy.
Metabolic/hormonal derangements (e.g. thyroid dysfunction, diabetic ketosis, adrenal dysfunction, pregnancy and peripartum related abnormalities).
Cerebrovascular insult.
Acute mechanical cause: myocardial rupture complicating ACS (free wall rupture, ventricular septal defect, acute mitral regurgitation), chest trauma or cardiac intervention, acute native or prosthetic valve incompetence secondary to endocarditis, aortic dissection or thrombosis.

惡化**HF**的藥物:
非常多，詳細請見paper
https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/cir.0000000000000426

- Negative inotrope: non-DHP CCB(verapamil, diltiazem)、Ketamine、Propofol、Class I antiarrhythmics、Dronedarone、Itraconazole
- Na, 水分滯留:NSAID (COX inhibitor)、TZD、steroid
- 本身Na含量高的藥物: N-Acetylcysteine(Acetin Na223.4 mg/tab)、針劑抗生素TaMUU(天母長生塩人，請見我曾寫過的文章Tazocin與高含鈉抗生素 https://reurl.cc/NADj7q)
- 其它具有心毒性的化療藥，如下圖

Table 23 **Cancer drugs causing heart failure**

Cancer therapy	Indication
Anthracycline chemotherapy (doxorubicin, epirubicin, daunorubicin, idarubicin)	Breast cancer, lymphoma, acute leukaemia, sarcoma
HER2-targeted therapies (trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansine T-DM1, lapatinib, neratinib, tucatinib)	HER2+ breast cancer HER2+ gastric cancer
VEGF inhibitors TKIs (sunitinib, pazopanib, sorafenib, axitinib, tivozanib, cabozantinib, regorafenib, lenvatinib, vandetinib) and antibodies (bevacizumab, ramucirumab)	VEGF TKIs: renal cancer, hepatocellular cancer, thyroid cancer, colon cancer, sarcoma, GIST Antibodies: breast cancer, ovarian cancer, gastric cancer, gastro-oesophageal cancer, colon cancer
Multi-targeted kinase inhibitors: second and third generation BCR-ABL TKIs (ponatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib)	Chronic myeloid leukaemia
Proteasome inhibitors (carfilzomib, bortezomib, ixazomib) **Immunomodulatory drugs** (lenalidomide, pomalidomide)	Multiple myeloma
Combination RAF and MEK inhibitors (dabrafenib+trametinib, vemurafenib+cobimetinib, encorafenib+ binimetinib)	RAF mutant melanoma
Androgen deprivation therapies GnRH agonists (goserelin, leuprorelin) Antiandrogrens (abiraterone)	Prostate cancer, breast cancer
Immune checkpoint inhibitors: anti-programmed cell death 1 inhibitors (nivolumab, pembrolizumab) anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 inhibitor (ipilimumab) anti-programmed death-ligand 1 inhibitors (avelumab, atezolizumab, durvalumab)	Melanoma (metastatic and adjuvant) Metastatic renal cancer, non-small cell lung cancer, small cell lung cancer, refractory Hodgkin's lymphoma, metastatic triple negative breast cancer, metastatic urothelial cancer, liver cancer, MMR-deficient cancer

© ESC 2021

GIST = gastrointestinal stromal tumour; GnRH = gonadotropin-releasing hormone; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; MEK = mitogen-activated protein kinase; MMR = mismatch repair; TKI = tyrosine kinase inhibitor; VEGF = vascular endothelial growth factor.

- ADHF會出現NT-proBNP≧300、有症狀(如喘、水腫)、EKG、心超、CXR都會有finding，藉此診斷ADHF
- Cardiac Troponin I ≧1 μg/L或 cardiac Troponin T ≧ 0.1μg/L，常因為心臟橫紋肌受損(AMI)而溶出，約3-12hr可測得，多被用來檢查coronary artery disease。但他也有研究發現ADHF就算沒有AMI，cTnI與cTnT也會上升，死亡率也較高。
- 臨床上會用四個屬性區分ADHF：
  - 心臟或身體積水排不出去：濕(wet)...肺積水、喘、肝脾腫大、腹水...
  - 心臟或身體沒積水：乾(dry)
  - 周邊灌流不足：冷(cold)：冷汗、寡尿、混亂、暈、脈壓↓
  - 周邊灌流充足：暖(warm)
- 你可以是任2個的搭配，他們都有對應的治療手段，但ADHF的誘發因子也要嘗試處理，像是感染、心毒性藥物、抑制心跳的藥物、心律不整、AR、MR、stenosis...等

Acute Decompensated HF

	Cold (周邊灌流不足) CO不足：冷汗、四肢冷、寡尿、混亂、暈累、脈壓↓、HR↑、乳酸↑	Warm (周邊灌流充足) CO正常
Wet (積水) 喘、端坐呼吸、夜間呼吸困難、JVD、肝脾腫、水腫變重、缺氧、crackles/Rales、PCWP高、+S3、JVP↑、BNP↑	Wet/Cold (較嚴重) • SBP>90 → Vasodilator (NTG) → Loop diuretics • SBP<90 → 強心劑 → Loop diuretics → 機械輔助	Wet/Warm (最多) • Loop diuretics，若不夠力則洗腎 (Lasix, burinex) • Vasodilator → NTG pump (if SBP>90) → Nitroprusside (if SBP>90)
Dry (沒積水) PCWP正常/低	Dry/Cold (較嚴重, 最少見) • 少量洽水250-500ml • 強心劑(dopamine, dobutamine, milrinone) • 機械輔助(IABP,LVAD,ECMO,pacemaker, ICD...)	Dry/Warm (目標) • 心臟尚可代償(無症狀) • 把平常用的口服藥上調到可耐受最大值(ACEI/ARB/ARNI, MRA,BB,SGLT2i...)

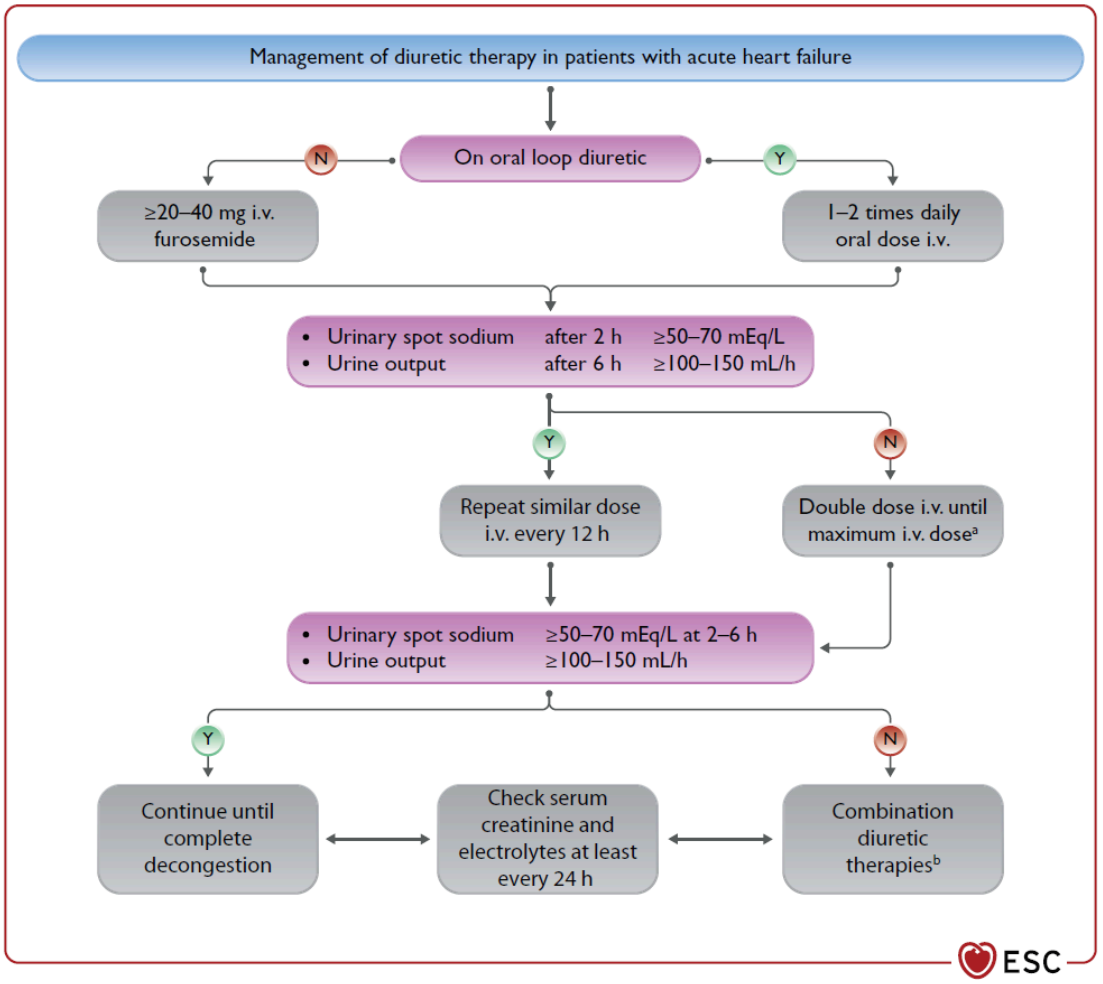
破劍藥師22.6.13

*PCWP=約等於左心房壓力=約等於左心室end diastolic pressure

治療的方法如圖:

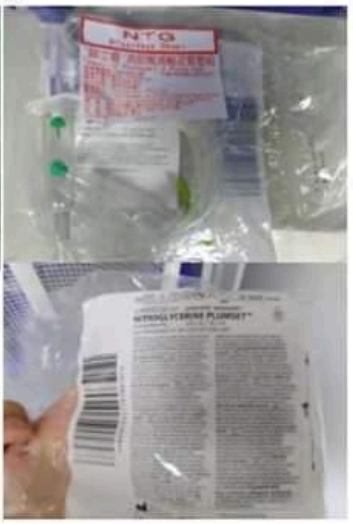
治療HF三本柱:利尿劑、vasodilator、inotropes，視情況選擇哪幾柱...

- 第四象限**(Dry/Warm)**是我們的目標，讓心臟不要積水(Dry)、四肢灌流順暢(Warm)，只要把該用上的RAAS藥物、BB、利尿劑、SGLT2i劑量調好即可。
- 第一象限**(Wet/Warm)** 又稱**Vasodilatory cardiogenic shock**，是最常見的，心臟積水，但周邊灌流還夠，所以:
  - 給利尿劑將水分從腎臟排出是重中之重，多半以lasix起手，要嘛IV bolus(2.5倍門診劑量)2-3天，要嘛lasix pump cIF，泡法流速請見利尿劑篇 https://reurl.cc/RrEMEx。目標是給藥後2hr監測尿中Na濃度應>50-70 mEq/L，或是前6小時的U/O > 100-150mL/h，若極量的lasix pump還不夠力，有人會改用burinex pump或併用thiazides或metolazone或acetazolamide，但要小心離子失衡，再不行乾脆直接去洗腎(前提是血壓穩定)，但切記出院前將利尿劑的劑量調整好，確保心臟沒有積水，以減少死亡率與再入院率。



- 若病人SBP>110、afterload高、壓力回填造成肺積水水腫，此時給予NTG bolus + pump放鬆動脈血管，降低afterload可以釋放肺中積水回歸血管，搭配lasix將他們引至腎臟排出；放鬆小靜脈，降低preload，減少回心血，減少心臟壓力。使用時唯一要注意的是，別用過頭使SBP<90，就得不償失了。
  - **NTG Pump**給法：Nitroglycerin (Millisrol®) 5 mg/10 ml/amp
  - 建議濃度：0.05-0.5mg/ml
  - 建議流速：初0.005-0.01 mg/min，max 0.2 mg/min
  - 臨床常見給法millisrol 5amp in D5W或NS 200ml製成25mg/250ml=0.1mg/ml，run 3-6 cc/hr, max 120 cc/hr
    *連續使用24-48hr後會出現Tachyphylaxis，因為細胞內的NO已釋放完畢，需要一些時間回氣，所以通常不會用>2天。
  - Lasix與NTG可相容，要一起run沒問題。
  - 請注意：NTG會吸附於PVC材質，所以稀釋液請使用硬塑膠罐裝(PP瓶)NS或D5W，管路最好選用NTG set (non-PVC且不含filter)，若使用PVC set可能有40-80%以上被吸附！流速越慢、越濃吸附越多。然後他儲存時需要避光，輸注時不需要。

1. 常見set規格比較

輸液套	浦朗幫浦輸液套(普通set)	浦朗幫浦靜脈輸液套(TPN set)	浦朗幫浦輸液套管組(NTG set)
材質	PVC	內層PE、外層PVC	內層PE、外層PVC
管線	透明管線	橘色避光管線	透明管線
過濾器(規格)	無	0.2 μm	無
圖示			

- 如果還不算態嚴重，有些人也會使用口服Hydralazine + isosorbide dinitrate

	Nitroglycerin	Nitroprusside
機轉	Increase NO synthesis and cGMP	
效果	Vasodilator (靜脈(低劑)>動脈(高劑))	Vasodilator (靜脈=動脈)
適應症	Warm & wet Cold & wet HTN Crises, ACS	Warm & wet Cold and wet HTN Crises
劑量	10–30 mcg/min 上調10–20 mcg/min Q10–20min, max 200 mcg/kg/min	0.1–0.2 mcg/ kg/min 上調0.1–0.2 mcg/kg/min Q10–20 min, max 2 mcg/kg/min
Onset, Half-life	1-5 min 1-4 min	< 1 min < 10 min
代謝 排除	肝reductase、RBC、血管壁代謝 非活性態腎排除 (免肝腎調)	結合Hb→Cyanide(hepatic), thiocyanate (renal)具毒性，要肝腎調

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4347210/

講完最常見的第一象限後，第二與第三象限通常屬於急症，cardiogenic shock

- **第二象限(Wet/Cold)又稱為Classic cardiogenic shock，心積水但灌流差。灌流差表現的sign像是，低血壓(非必要)、四肢冰冷、大理石斑皮膚(mottled skin)、意識改變、寡尿(<400 mL/day)、cardiac index↓(CI=CO/BSA)、lactate↑、**

ALT,AST↑、SpO2↓

▲ 大理石斑皮膚(mottled skin)

除了給利尿劑脫水，若SBP>90可考慮給NTG，跟第一象限類似；但若SBP<90則擔心灌流更不足，就該上inotrope。有dopamine, epinephrine(血管收縮), dobutamine, milrinone, levosimendan(血管舒張)…該怎麼選？

Table 4. Mechanism of Action and Hemodynamic Effects of Common Vasoactive Medications in CS

Medication	Usual Infusion Dose	Receptor Binding				Hemodynamic Effects
		α_1	β_1	β_2	Dopamine	
Vasopressor/inotropes						
Dopamine	0.5–2 μg·kg⁻¹·min⁻¹	–	+	–	+++	↑CO
	5–10 μg·kg⁻¹·min⁻¹	+	+++	+	++	↑↑CO, ↑SVR
	10–20 μg·kg⁻¹·min⁻¹	+++	++	–	++	↑↑SVR, ↑CO
Norepinephrine	0.05–0.4 μg·kg⁻¹·min⁻¹	++++	++	+	–	↑↑SVR, ↑CO
Epinephrine	0.01–0.5 μg·kg⁻¹·min⁻¹	++++	++++	+++	–	↑↑CO, ↑↑SVR
Phenylephrine	0.1–10 μg·kg⁻¹·min⁻¹	+++	–	–	–	↑↑SVR
Vasopressin	0.02–0.04 U/min	Stimulates V_1 receptors in vascular smooth muscle				↑↑SVR, ↔PVR
Inodilators						
Dobutamine	2.5–20 μg·kg⁻¹·min⁻¹	+	++++	++	–	↑↑CO, ↓SVR, ↓PVR
Isoproterenol	2.0–20 μg/min	–	++++	+++	–	↑↑CO, ↓SVR, ↓PVR
Milrinone	0.125–0.75 μg·kg⁻¹·min⁻¹	PD-3 inhibitor				↑CO, ↓SVR, ↓PVR
Enoximone	2–10 μg·kg⁻¹·min⁻¹	PD-3 inhibitor				↑CO, ↓SVR, ↓PVR
Levosimendan	0.05–0.2 μg·kg⁻¹·min⁻¹	Myofilament Ca^{2+} sensitizer, PD-3 inhibitor				↑CO, ↓SVR, ↓PVR

CO indicates cardiac output; CS, cardiogenic shock; PD-3, phosphodiesterase-3; PVR, pulmonary vascular resistance; and SVR, systemic vascular resistance.

Circulation. 2017;136:e232–e268

從2017年AHA cardiogenic shock指引的整理，我們可以看到他們分兩類，血管收縮與血管舒張。*注意，不同ref給的劑量區間略有出入，下面內容劑量參考並微調自臺大醫院臨床藥照護手冊，第三章，休克。

- 血管收縮包括Dopamine(DA), epinephrine(epi)，Norepinephrine(NE)也算半個
  - **Dopamine(DA)** 不同劑量作用的R.不同
    - 1-3 mcg/kg/min(低劑量)：作用於腎臟、內臟(肝脾胃腸腸)、腦與冠狀動脈的DA R.，血管放鬆，TPR↓灌流↑。說是這樣說，但臨床上其實沒有太多證據佐證對腎臟真的有幫助，腎血流是增加了，但出球小動脈舒張，eGFR無法上升，且低劑量DA+利尿劑沒有改善腎功能多少，也不太能增加脫水力及預防AKI，真要護腎，keep MAP>60較實在
      - 注意：若病人ATN，不要使用低劑量DA (2012 KDIGO)雖然U/O可

能增加，但對死亡率或腎移植率沒有改善，且有tachycardia, arrhythmias (尤其是心手術病人), MI, 腸道ischemia的風險

- 3-10 mcg/kg/min(中劑量)：增加對心臟β1，心收縮力↑HR↑CO↑，但心跳過快心肌缺氧，恐導致tachycardia或心律不整(AF)。在心因性休克的族群中死亡率比用NE高，理想上心跳慢者較適合用此劑量。
- >10-20 mcg/kg/min(高劑量)：又增加了α1，收縮周邊動脈，TPR與PCWP↑惡化心因性休克。
  - Gipamine (600mg/200ml)已是液體3mg/ml，常見run **3**-7ml/hr 1mcg/kg/min=BW x 0.02 ml/hr
  - 濃度>3.2 mg/ml、流速>5mcg/kg/min建議CVC給藥

■ **Epinephrine(epi)** 分成低/高劑量

- 0.01-0.05 mcg/kg/min(低劑量)：β1心收縮力↑CO↑；(β2血管舒張，TPR↓α1，TPR↑=MAP高低不一定) for HR低的心因性休克
- 0.05-3 mcg/kg/min(高劑量)：α1↑↑，TPR、PCWP↑↑心臟afterload太高，惡化心因性休克，也可能造成周邊血管收縮cyanosis (似乎比其他同強度inotrope更容易)，故只留在前線升壓藥不夠力時(refractory shock)才會用來撐時間用的。
  - Epinephrine (1 mg/ml/amp)　　給法很多種…但CCU確實少用epi
    - 5amp in NS 45ml run 0.03mcg/kg/min≒1ml/hr
    - 10 amp in D5W 250 ml run 2-20 ml/hr。
  - 反而較常用於過敏性休克0.3-0.5 mg(0.01mg/kg max 0.5mg) 原汁**IM** Q5-15min打外大腿，或1支in10 ml NS IV run 5-10min。BTW 默默奉獻的灰姑娘 藥劑師葵中曾演過，病人因為長期使用β-blocker，關鍵時刻epi的β2氣管舒張與強心作用可能變差、HR、BP升不起來，此時可以使用glucagon透過非β路徑活化cAMP增強心肌收縮，CO↑。其他二線藥包括vena, vasopressin…
  - Epi與NE的α2 agonist效果會抑制insulin分泌，可能會高血糖

- **<u>Norepinephrine(NE)</u>**
  - NE是vasoconstrictor，不算inotrope，因為他<u>主要作用於α1收縮周邊血管升壓</u>，維持器官灌流(收縮力稍弱於epi，所以ischemia比例較低)。僅些微β1維持CO、微升HR，但因MAP↑反射性HR↓，中和結果HR可能微↓
  - 在心因性休克NE比起DA，因為較少心律不整，副作用與死亡率較

低。理想上用於心跳快或心律不整的心因性休克，keep MAP>65維持器官灌流量。

- 歐洲專家共識是推薦心因性休克使用NE+DOBU，取NE升壓撐MAP的效果(平衡DOBU的掉血壓)，以及DOBU的β1心收縮CO↑之效。但在北榮CCU這邊較常看到單用NE，劑量抓2-30 mcg/min (雖然文獻建議0.02-3 mcg/**kg**/min，但臨床上習慣不乘體重，直接給劑量titrate)，不太給超過30 mcg/min收縮太強，恐造成周邊ischemia，TPR↑也是會增加afterload惡化心臟。
- Septic shock一線升壓藥、cardiogenic shock也基本一線升壓藥
  - Levophed(4mg/4ml/vial) run 2-30 mcg/min
    - CVC：**4**vial in 250ml D5W=64 mcg/ml→2-30ml/hr
      double-double dose一定要中央靜脈給，怕外滲很慘
    - 周邊：**2**vial in 250ml D5W=32 mcg/ml→4-60ml/hr
      double dose可以短暫周邊給(<72hr)，但最好再更稀一點，如2vial in 500ml D5W=16 mcg/ml從近端大靜脈給(如手肘窩antecubital fossa)，不然外滲可導致嚴重起泡性ischemic necrosis。
    - 真發生外滲的話，停止輸注但先別拔針、別flush、馬上患部抽吸、抬高患部、溫敷、給解毒劑phentolamine(α blocker)但台灣沒有，曾有人使用terbutaline 1mg in 1-10ml NS給；也有人用2%外用NTG軟膏Q8H舒張局部血管。
    - 同一條line不可以混NaHCO3以及任何鹼性溶液，會使NE失效。

- 血管舒張包括dobutamine(DOBU), milrinone, levosimendan
  - **Dobutamine(DOBU)** 將DA魔改後的產物，削弱α1
    - 2-10 mcg/kg/min(低劑量)：β1心收縮力↑CO↑但心跳不太影響；混一點β2血管舒張，TPR↓PWCP↓冠狀動脈血流↑但小心低血壓，所以才說可以搭配NE或DA穩住血壓。但連續使用>72hr可能造成tachyphylaxis(可能因為β受體downregulation)而效果變差，有些人會加大劑量，但小心別>10變高劑量對心因休克不好，此時再給β的inotrope效果不佳，也許加上非β的inotrope如milrinone, levosimendan。同理，若病人長期使用β-blocker，DOBU的效果也會較差

- 同樣是5-10 mcg/kg/min區間的劑量，DOBU CO↑多、PCWP↑多；DA MAP↑多、TPR↑多
- >10-20 mcg/kg/min(高劑量)：HR可能變快，心律不整風險↑，且因為HR↑充填血液時間不足，CO無法有效增加。些許α1，TPR、PCWP↑血管收縮
  - Gendobu (250mg/20ml/vial)：濃度範圍0.5-5 mg/ml，常見2amp in 500ml=1mg/ml或1amp in 100ml NS/D5W/LR=2.5mg/ml

- **Milrinone** 為PDE III inhibitor (非βinotrope)，增加心肌內cAMP濃度，Ca2+流入，增強心肌收縮力，CO↑≦DOBU。同時放鬆周邊血管、肺血管的能力>DOBU，TPR, PCWP↓，因為沒有α1，所以血壓掉較多，可能心臟反射HR↑心悸或心律不整，所以通常不會bolus給(即便她半衰期長1-3hr)，建議0.375-0.75 mcg/kg/min，要腎調(80%原型腎排)
  CCr 10-50：初0.0625-0.125 mcg/kg/min, max 0.375 (半衰期增為4-6hr)，或乾脆換其他藥。mirlinone通常用於血壓穩定且合併肺血管高壓或右心衰竭或長期使用β blocker的ADHF，但長期使用弊>利。
  - Primacor (10mg/10ml/vial) run 0.375-0.75 mcg/kg/min
    - CVC ≧0.5mg/ml：原汁不稀釋打1mg/ml
    - 周邊0.1-0.2 mg/ml：1 amp in 90ml D5W/NS=0.1mg/ml

- **Levosimendan**增加心肌細胞內鈣離子與troponin C結合之敏感度以增強心收縮力。可打開血管平滑肌上的ATP敏感型鉀離子通道，促血管舒張。高劑量時可抑制PDE III，增強心收縮力、擴張血管維持冠狀動脈灌流量。似乎還有保護器官組織免於缺氧、發炎、自由基傷害的能力(?)，但放鬆血管會低血壓、HR反彈↑恐心律不整(AF)雖比其他inotropes好一些，但還是要監測EKG，不要給loading dose比較不會低血壓，雖然她半衰期長80hr(因為有非CYP之活性代謝物OR-1896)，ESRD者更長120hr，duration 7-9天。

  感覺這藥是想取代dobutamine的地位，但SURVIVE trial中，ADHF使用兩者的死亡率沒差、喘的症狀改善沒差、levo較能降低BNP、levo較少心衰竭、levo較多AF、低血鉀、頭痛…感覺有利有弊，但若病人長期使用β-blocker，將DOBU換成Levosimendan應該是有好處的。雖說如此，台灣目前這藥只能自費，一支57200，我想是沒有人會輕易使用的…
  - Simdax心得適(12.5mg/5ml/vial)
    - loading dose: 6-12 mcg/kg over 10 min (不建議)
    - pump 0.1-0.2 mcg/kg/min，常見泡法1amp in 500ml D5W= 25mcg/ml→Wt x ½~¼ ml/hr；或2amp in 500ml D5W= 50mcg/ml→Wt x ¼~⅛ ml/hr建議輸注24hr，之後效果維持2-9天，至少monitor 3天ECG, BP, HR,U/O

⇨ 若低血壓或tachycardia，可調降流速0.05 mcg/kg/min或DC換藥

⇨ 禁用：Ccr <30 ml/min、嚴重爛肝、嚴重低血壓(SBP<100 or DBP<60)、嚴重tachycardia或TdP、嚴重心室阻塞

- 所以我們講回來，第二象限，心積水但灌流差，若SBP<90，不上NTG pump，建議選用不容易掉血壓的inotropes，NE (屬於vasopressor) 2-30 mcg/min為一線藥物，有些人會建議搭配DOBU用2-10 mcg/kg/min(低劑量)強化心收縮力…雖然我都沒看過，臨床上還是常見單用NE。不建議第一線使用DA，因為心律不整機率高，死亡率>NE。

Table 4. Mechanism of Action and Hemodynamic Effects of Common Vasoactive Medications in CS

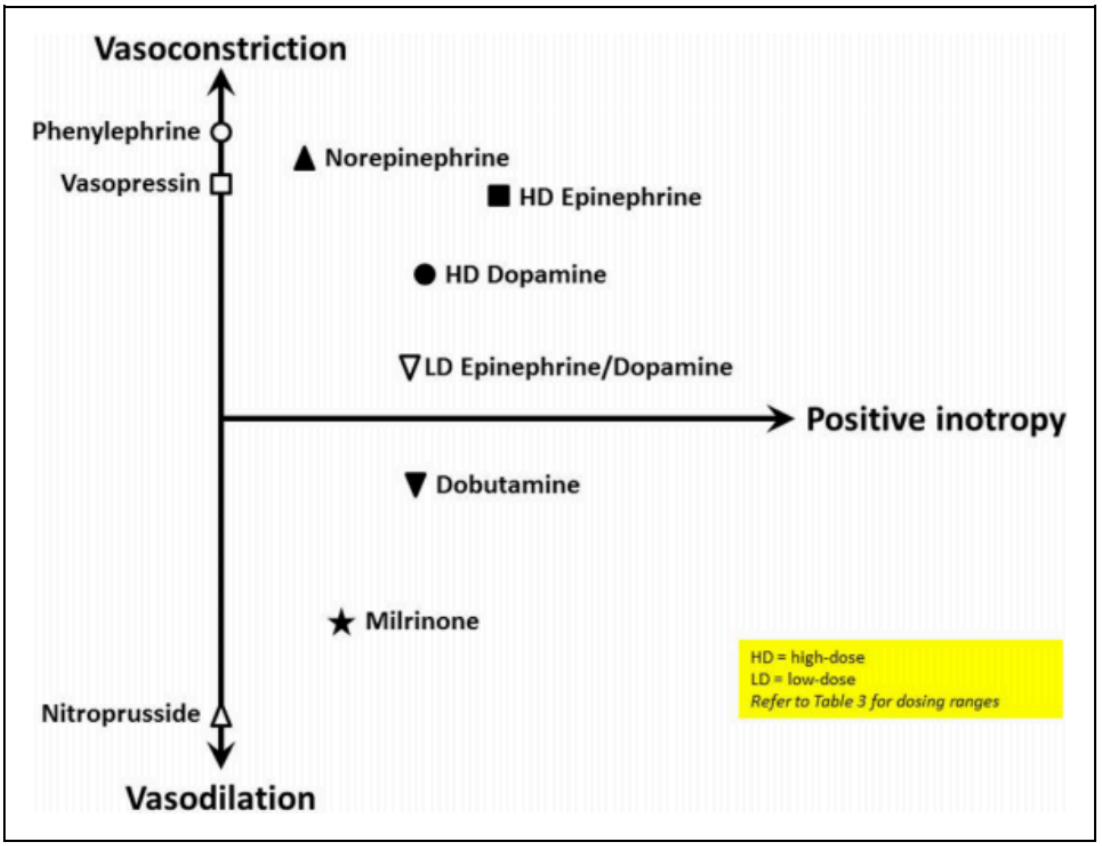
Medication	Usual Infusion Dose	Receptor Binding				Hemodynamic Effects
		α_1	β_1	β_2	Dopamine	
Vasopressor/inotropes						
Dopamine	0.5–2 μg·kg⁻¹·min⁻¹	–	+	–	+++	↑CO
	5–10 μg·kg⁻¹·min⁻¹	+	+++	+	++	↑↑CO, ↑SVR
	10–20 μg·kg⁻¹·min⁻¹	+++	++	–	++	↑↑SVR, ↑CO
Norepinephrine	0.05–0.4 μg·kg⁻¹·min⁻¹	++++	++	+	–	↑↑SVR, ↑CO
Epinephrine	0.01–0.5 μg·kg⁻¹·min⁻¹	++++	++++	+++	–	↑↑CO, ↑↑SVR
Phenylephrine	0.1–10 μg·kg⁻¹·min⁻¹	+++	–	–	–	↑↑SVR
Vasopressin	0.02–0.04 U/min	Stimulates V_1 receptors in vascular smooth muscle				↑↑SVR, ↔PVR
Inodilators						
Dobutamine	2.5–20 μg·kg⁻¹·min⁻¹	+	++++	++	–	↑↑CO, ↓SVR, ↓PVR
Isoproterenol	2.0–20 μg/min	–	++++	+++	–	↑↑CO, ↓SVR, ↓PVR
Milrinone	0.125–0.75 μg·kg⁻¹·min⁻¹	PD-3 inhibitor				↑CO, ↓SVR, ↓PVR
Enoximone	2–10 μg·kg⁻¹·min⁻¹	PD-3 inhibitor				↑CO, ↓SVR, ↓PVR
Levosimendan	0.05–0.2 μg·kg⁻¹·min⁻¹	Myofilament Ca^{2+} sensitizer, PD-3 inhibitor				↑CO, ↓SVR, ↓PVR

CO indicates cardiac output; CS, cardiogenic shock; PD-3, phosphodiesterase-3; PVR, pulmonary vascular resistance; and SVR, systemic vascular resistance.

- 但其實還是得看導致心因性休克的原因，能處理的根源還是要先處理，如NSTEMI趕緊通血管、肺栓塞看是要給抗凝血、溶栓還是IVC filter、心律不整開電、瓣膜問題(AR,MR,AS)做TAVI…選擇的inotrope也不同
  - 嚴重主動脈瓣狹窄者，LV的afterload很大，打不出血，此時若給一線NE收縮周邊動脈，TPR↑心臟loading更大，就可能改用dopamine中劑量。若血壓不夠者，也不會選用DOBU(易低血壓)
  - 右心衰竭，肺動脈高壓者推薦milrinone或levosimendan，因為他們有放鬆肺動脈效果，減少RV afterload，但levo太貴，所以就算了
  - 病人長期使用β-blocker或是他β-Receptor down-regulate，非β的milrinone或levosimendan(貴！)有角色，但請留意他們的長半衰期。
  - 當第一線NE尚不足以將MAP>65時，這種refractory shock建議加上epinephrine，當HR太高或是酸血症時，catecholamine不適合，可以改用vasopressin 0.03U/min (有建議0.06但通常>0.04就要小心ischemia、AKI的問題)
  - 如果是純的septic shock，因為細菌的內毒素使周邊血管舒張，所以很直觀的用NE把血管壓回去(Epi, DA為二線替代用藥)，若MAP未>65，有些人不會把NE加到高劑量，而是合併vasopressin 0.03 U/min可能有效(研究

結果分歧，建議等級weak)。不建議使用DA除非病人bradycardia

- NE Weight-based dosing：初0.05-0.15 mcg/kg/min, 調到MAP>65 (通常0.025-1, max 3 mcg/kg/min)
- NE Non–weight-based dosing (80kg者)：初5-15 mcg/min (2-80)有些對NE有耐藥性的還建議用到250 mcg/min…我覺得ischemia，通常>30就不敢再增量了



j cardiovasc pharmacol 2015;20:249

- 這篇review paper介紹了各種inotropes, vasoconstrictors對心臟、對血管的角色，大方向就是維持MAP>65、維持CO，但不要過分血管收縮導致ischemia，vasodilator (DOBU, milrinone)可能掉血壓、DA可能心律不整、NE最優(但劑量太高也是會ischemia)

[重要觀念]

不管是第二象限還是第四象限，只要是心因性休克，盡快找出休克的原因並改善。手術(PCI、TAVI…)或是心臟輔助器械如今已成為第一線治療手段，畢竟立竿見影。升壓劑、強心劑都只是輔助，撐住心臟功能直到能做手術，若不能做手術通常預後都不會太好了…

- 心臟輔助器械如IABP, LVAD, ECMO, Pacemaker, CRT, ICD, heartMATE，就是幫助心臟跳動，減少afterload等等
- 適度給O2，給太多outcome反而差；若因為肺水腫呼吸窘迫，考慮用NIPPV…這些非我專業，請自行GOOGLE吧@@
- 第三象限**(Dry/Cold)**又稱為**euvolemic cardiogenic shock**，沒積水、灌流不足，此時可以稍微洽水 250-500 ml增加體液，搭配inotropes，並且心臟輔助器械的角色更重要了。我常常感覺CV都不CV，越來越像CVS了。

[後記]
好！我們花了近1個月的時間，從心衰竭講到心因性休克，零零總總一萬三千字的內容，希望帶給大家對HF的治療有個基本的認識。但說到底這些也僅僅是2022年，現此時的治療現況，也許1-2年後又有新藥出來，治療策略又有不同了呢 (看看我大學時的共筆，現在都已經過時了)。

我要特別感謝在撰寫與查詢資料過程中被我百般騷擾的醫師與藥師們，謝謝朱純正醫師、王盈湘醫師、黃偉倫藥師、翁如潔藥師、陳柏瑋藥師，感謝你們跟我分享了各自臨床上遇到的經驗，也提供我非常多參考資料，這份整理不會是最完整的，但至少是我花了很多心力爬梳理出的版本，希望大家會喜歡XD若有不同的意見也非常歡迎提出討論喔!

by邪靈王破碎劍(破劍藥師) 2022.6.9

[雜圖]

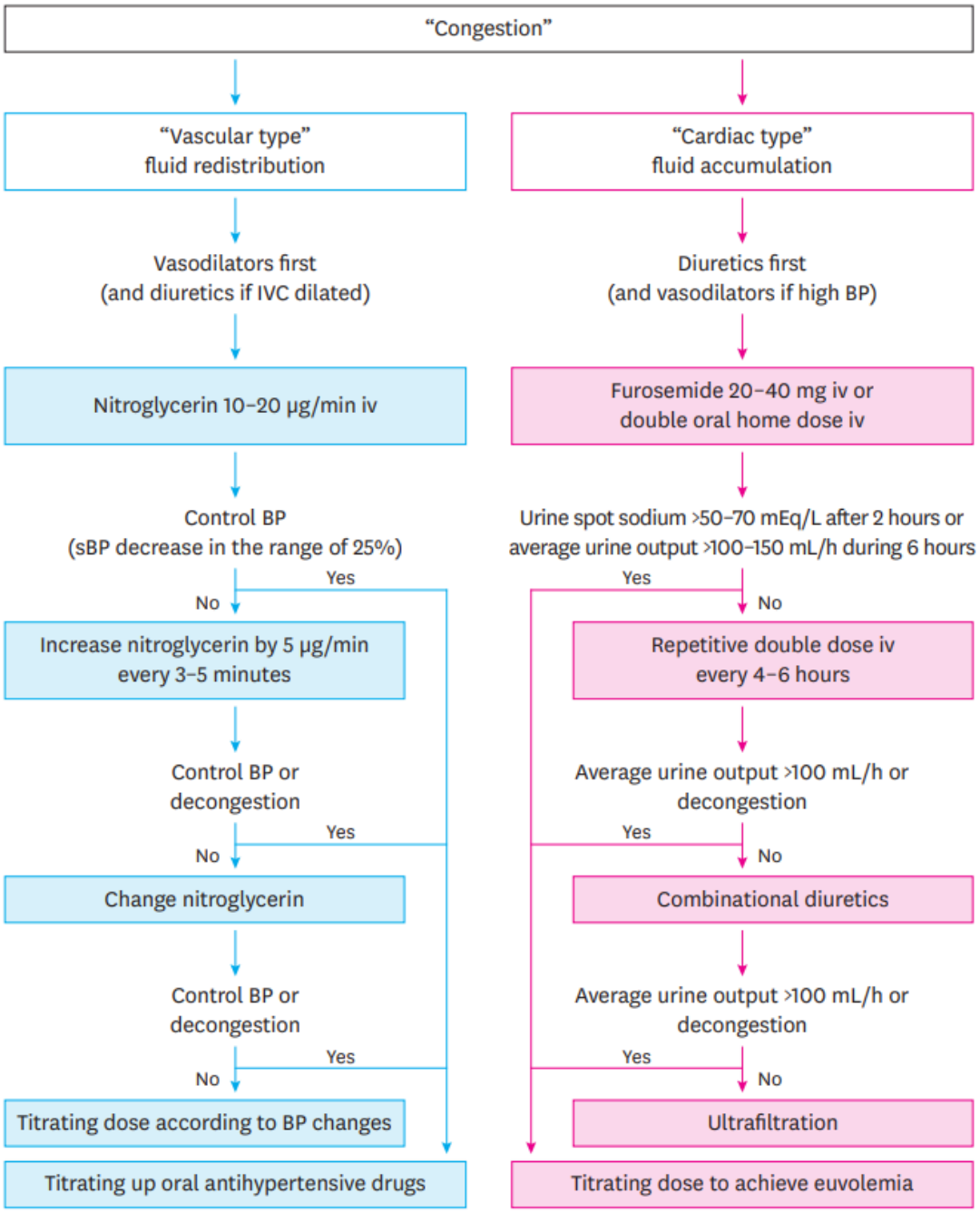


Figure 2. Flowchart for vasodilator and diuretic use in acute heart failure. Of note, the "vascular type" usually has high sBP and preserved LVEF while the "cardiac type" presents normal sBP and reduced LVEF.
IV = intravenous; IVC = inferior vena cava; LVEF = left ventricular ejection fraction; sBP = systolic blood pressure.

Int J Heart Fail. 2020 Apr;2(2):91-110

Rough properties of various vasopressors

Drug Typical dose range	Target	Effect on - Heart rate - Inotropy - Ectopy	Effect on systemic vascular resistance	Effect on cardiac output	Effect on blood pressure	Effect on pulmonary vascular resistance	Main uses	Safe for peripheral use?
Inodilators								
Dobutamine 2-20 mcg/kg/min	αβββ	⇑⇑⇑	⇓	⇑⇑⇑	Variable	⇓	Cardiogenic shock	
Milrinone 0.375-0.75 mcg/kg/min	cAMP	⇑⇑⇑	⇓⇓	⇑⇑⇑	Variable	⇓⇓	Cardiogenic shock	
Isoproterenol 2-10 mcg/min	βββ	⇑⇑⇑⇑⇑	⇓	⇑⇑⇑	Variable		Bradycardia	Yes
Pure Vasopressors								
Vasopressin 0.01-0.06 U/min	V1 & V2	⇓	⇑⇑⇑	⇔/⇓	⇑⇑⇑	⇓	Distributive shock, Pulmonary HTN	No.
Phenylephrine 40-180 mcg/min	αααα	⇓	⇑⇑⇑	Variable	⇑⇑⇑	⇑⇑	Distributive shock	Yes
InoPressors								
Norepinephrine 0-40 mcg/min*	ααβ	⇑	⇑⇑⇑	⇔/⇑	⇑⇑	⇔	Shock (most types)	Yes, for short period with monitoring
Epinephrine 0-20 mcg/min*	αβββ	⇑⇑⇑	⇑	⇑⇑⇑	⇑⇑		Bradycardia, cardiogenic shock, sepsis, anaphylaxis	Yes
Dopamine, low 1-4 mcg/kg/min	Dopa-R	⇔	⇓	⇑	⇓		Zombie apocalypse (absence of better agents).	Probably not
Dopamine, medium 4-10 mcg/kg/min	αβββD	⇑	Variable	⇑⇑	Variable			
Dopamine, high 10-20 mcg/kg/min	αααβD	⇑⇑	⇑⇑	⇑	⇑⇑⇑	⇑		

*Listed ranges are typically used doses in the United States, but there is no true "maximal" dose. Some countries may tend to use higher doses than others. At very high doses, pressors may lose some receptor specificity. The best dose is the dose required to keep the patient alive – in some cases very high norepinephrine or epinephrine doses may be needed.

-The Internet Book of Critical Care, by @PulmCrit

(A)

Adrenergic Receptors

Alpha-1
- Vasoconstriction
- ↑ Peripheral Resistance (blood flow)
- ↑ Blood Pressure
- Mydriasis
- ↑ Closure Bladder Sphincters

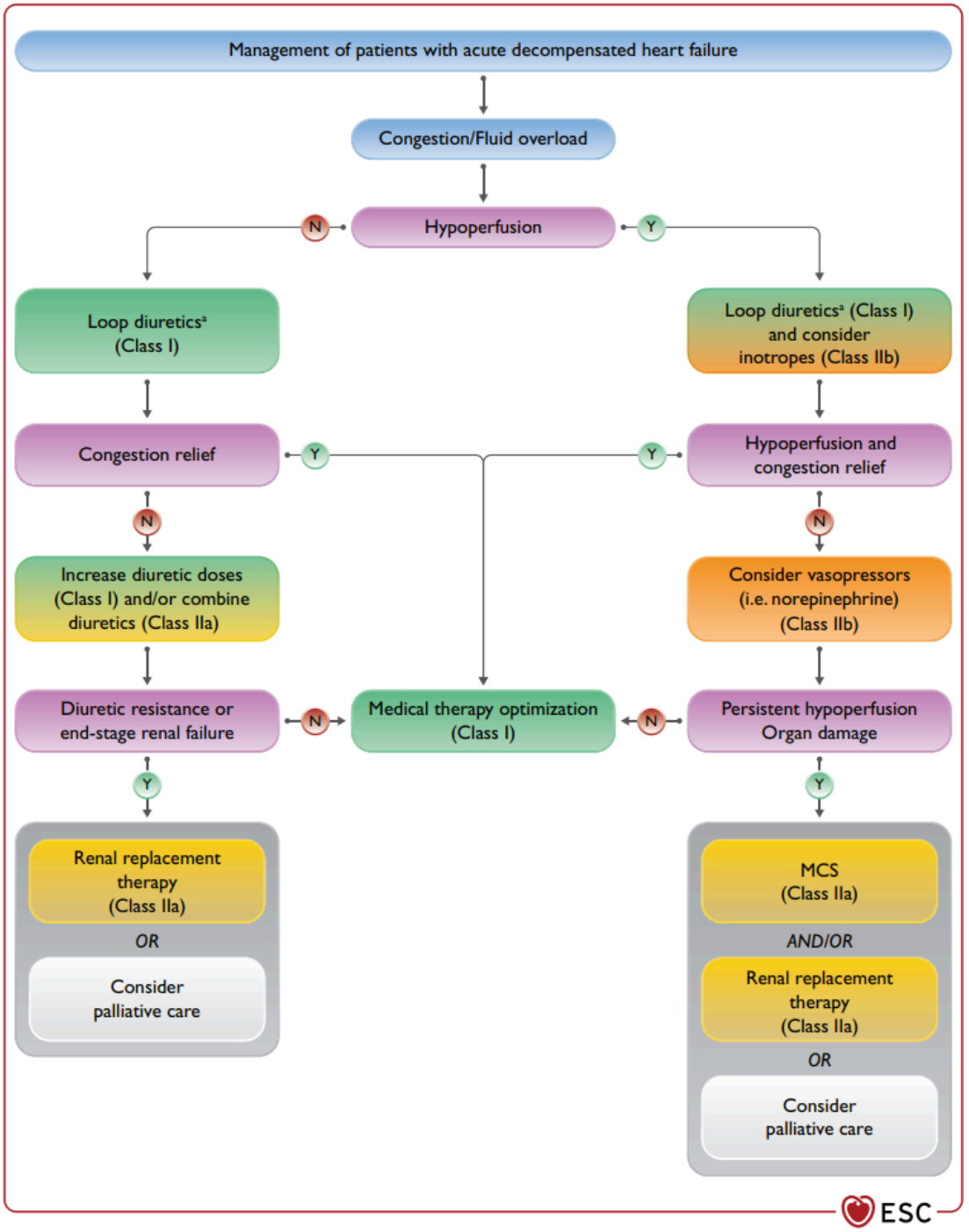
Alpha-2
- Inhibits Norepinephrine Release
- Inhibits Acetylcholine Release
- Inhibits Insulin Release

Beta-1
- ↑ Heart Rate
- ↑ Lipolysis
- ↑ Myocardial Contractility
- ↑ Renin

Beta-2
- Vasodilation
- ↓ Peripheral Resistance
- Bronchodilation
- ↑ Glycogenolysis (muscle, liver)
- ↑ Glucagon Release
- Relaxes Uterine Smooth Muscle

(B)

Alpha-1	Alpha-2	Beta-1	Beta-2
NE > E	E > NE	E = NE	E >> NE
NE = Norepinephrine; E = Epinephrine			


Management of patients with acute decompensated heart failure
Congestion/Fluid overload
Hypoperfusion
N
Y
Loop diuretics[a] (Class I)
Loop diuretics[a] (Class I) and consider inotropes (Class IIb)
Congestion relief
Y
Y
Hypoperfusion and congestion relief
N
N
Increase diuretic doses (Class I) and/or combine diuretics (Class IIa)
Consider vasopressors (i.e. norepinephrine) (Class IIb)
Diuretic resistance or end-stage renal failure
N
Medical therapy optimization (Class I)
N
Persistent hypoperfusion Organ damage
Y
Y
Renal replacement therapy (Class IIa)
OR
Consider palliative care
MCS (Class IIa)
AND/OR
Renal replacement therapy (Class IIa)
OR
Consider palliative care
ESC

ADHF diuretics

https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1005419

3. https://medclinical.wordpress.com/2021/09/05/%E6%80%A5%E6%80%A7%E5%8F%8A%E6%85%A2%E6%80%A7%E5%BF%83%E8%A1%B0%E7%AB%AD%E6%B2%BB%E7%99%82%E6%8C%87%E5%BC%95-esc-guidelines-2021/
4. https://wwwv.tsgh.ndmctsgh.edu.tw/files/web/192/contents/10072/CV-09-%E8%AA%8D%E8%AD%98%E5%BF%83%E8%87%9F%E8%A1%B0%E7%AB%AD.pdf