

心衰竭治療與藥物

～ 趙娉婷 藥師 ～

前 言

心衰竭(Heart failure)是一種常見的心臟血管致死性疾病，隨著年齡的老化，發生率也逐漸增高，從統計資料顯示大於 70 歲以上的老年人盛行率約 $\geq 10\%$ ，而嚴重心衰竭病患三個月內再住院機率高達 30%，罹患心衰竭病人五年的死亡率男、女性一樣約在 50%，足見其對生命健康之影響。

病生理機轉

心衰竭有許多的致病機轉，由於心臟結構、瓣膜、血管或心肌功能異常病變，心臟組織逐漸重塑(remodeling)下，造成心臟輸出量的下降或心內壓增加，導致輸出的血氧量不足以供應組織器官代謝的需要，使得身體日常生活及受壓力下需求不足，則產生心衰竭的相關症候群。

心衰竭病生理學異常影響，包括心臟維持正常功能的三大系統，即為 1. 腎素-血管收縮素-醛固酮系統 RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosterone System)，2. 神經激素刺激 (Neurohormone Stimulation)，以及 3. 利鈉利尿肽 (Natriuretic peptide)系統的影響作用，引起血管收縮而使周邊阻力增加，以及電解質與液體滯留等，繼續保持心臟的運作；初期心臟衰竭就藉由這些代償機轉，維持心臟整體收縮功能，但這些因素也會導致運動耐受性的下降變差和心臟衰竭之相關症狀。然而，這種代償性是有限的，長期下來造成的負荷將會導致心衰竭疾病加重。

心衰竭臨床的典型症狀為疲倦、呼吸困難及日常活動受限，相關的徵兆有水腫(腳踝或四肢)、心悸，肺部呼吸音異常，也可伴隨有頸靜脈壓增高的情形。目前，心衰竭的嚴重程度常以紐約心臟協會 NYHA 的一至四級功能性分類與美國心臟協會和美國心臟病學會 AHA/ACC 依結構與症狀進展過程的 A-D 四階段不同分級方式，來區別心臟衰竭症狀影響日

常生活作息與疾病的嚴重程度。(參見：表一)

心衰竭分類

心衰竭根據左心室射出分率 LVEF (Left ventricular ejection fraction) 是以心搏射出量 (Stroke volume) 除以舒張末期容積 (End-diastolic volume) 數值，可將之分為三種型態：
一、LVEF $\leq 40\%$

為低收縮分率心衰竭 HFrEF (Heart failure with reduced ejection fraction) 常發生在冠狀動脈疾病、大範圍心肌受損之後。整體治療方面，主要針對此類收縮分率下降的病人給予治療建議。

二、LVEF $> 50\%$

此屬正常收縮分率心衰竭 HFpEF (Heart failure with preserved ejection fraction) 通常是漸進緩慢和年齡、代謝疾病有相關。

三、介於前二者之間 (LVEF 介於 40-50%)

無論是低收縮分率心衰竭 HFrEF 或正常收縮分率心衰竭 HFpEF 常見有相似的臨床症狀，表現有呼吸困難、端坐呼吸、陣發性夜間呼吸困難、咳嗽、運動能力及活動能力降低、腦部缺氧、尿量減少、下肢水腫等。

治 療

心衰竭的治療處置係依據病患是否仍正常心室射出率，或其起因是否為左心室收縮功能異常而定。對於仍保有正常心室射出率病人群，會將治療重點放在控制其合併症(如，高血壓、缺血性心臟病、糖尿病、心律不整等)。

2016 年歐洲心臟醫學會的心衰竭治療指引建議，首選藥物為血管張力素轉化酵素抑制劑 ACEI (Angiotensin-converting enzyme inhibitor) 或血管張力素受器阻斷劑 ARB (Angiotensin II receptor blocker) 併用乙型交感神經受體阻斷劑(β -blocker)可降低住院與死亡風險。若於使用合併治療後，症狀仍無改善，左心室射出分率 LVEF $\leq 35\%$ 時，可再加上醛

表一、心衰竭功能、結構與症狀分類

NYHA 分類	臨床症狀或功能限制的度分類
I Class (輕度)	不影響身體活動。一般活動不會引起疲憊不適、心悸、呼吸困難(喘)症狀
II Class (輕度)	身體活動輕度受限制，休息時無自覺症狀。一般日常活動無症狀，若從事稍重活動時引起疲憊不適、心悸、呼吸困難(喘)。
III Class (中度)	日常活動明顯受限制，休息時症狀可緩解。稍微日常活動即可引起疲憊不適、心悸、呼吸困難(喘)。
IV Class (重度)	無法從事任何日常活動，休息狀態下也出現心衰竭症狀，進行任何日常活動後加重不適情形。
AHA/ACC	病程進展功能階段分級
A 階段	心血管疾病好發為心衰竭，無症狀的高危險群
B 階段	已發展到心臟結構改變，但尚無心衰竭的症狀
C 階段	有心臟結構損害並伴有心臟衰竭症狀
D 階段	末期心臟衰竭，明顯重度的心血管疾病，需要特別的介入性治療

NYHA: New York Heart Association. AHA/ACC: American Heart Association and American College of Cardiology

固酮受體拮抗劑 ARA (Aldosterone receptor antagonists)。再者，若 ACEI、β-blocker、ARA 治療下仍有症狀，則以血管收縮素受體-中性溶酶抑制劑 ARNI (Angiotensin receptor-nepilysin inhibitor)作為 ACEI 的取代治療，能夠更進一步降低這些心衰竭病人的住院與死亡率。而美國心臟學會治療指引也於 2016 年更新將 ARNI 與 ACEI、ARB 置於治療的最前線藥物，擇一使用並合併 β-blocker、ARA 以減少罹病率及死亡率；至於紐約心臟協會心衰竭功能分級二或三級(NYHA II、III)的心衰竭病人，若能耐受 ACEI、ARB 治療者，可以替代使用 ARNI 治療。

然而，當今的標準用藥治療下，心衰竭病人的死亡率仍然偏高，因應治療需求，新的心衰竭治療指引中再建議加入二種治療藥物，即為含雙重成分 Valsartan 併 sacubitril 的 Entresto®和 Ivabradine (Coralan®)，使得心衰竭的治療多了一些藥物選擇。今將於下文介紹此二種心衰竭治療的新用藥。

Valsartan 併 Sacubitril 治療藥

美國及歐洲分別在 2015 年 7 月及 9 月核准 Entresto® (Valsartan 併 Sacubitril)用於治療低收縮分率心衰竭 HFrEF 的病人，減少心血管死亡率和因心臟衰竭導致住院的風險。台灣食品藥物管理局 TFDA 也在同年的 12 月核准了

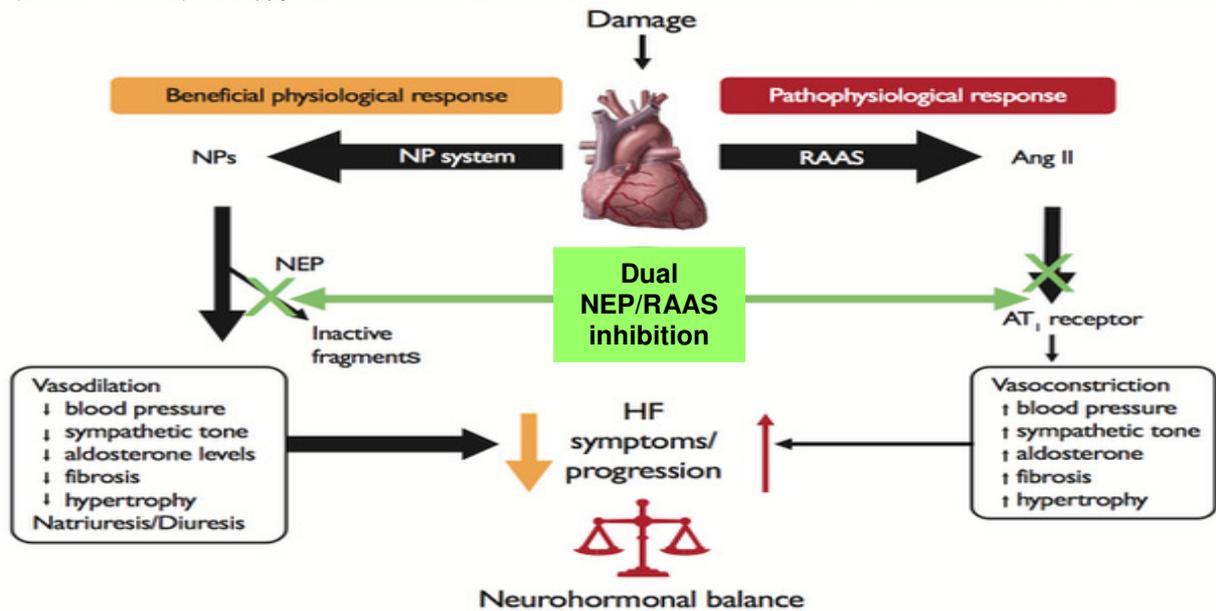
Entresto®此藥用於治療 HFrEF 患者，期待臨床上的使用能使心衰竭病人獲得更好的治療。

Entresto 藥物介紹

Valsartan 併 Sacubitril 商品名：Entresto®；中文名:健安心，本院採用規格 100mg (Valsartan 51mg 併 Sacubitril 49mg) 膜衣錠：Entresto®是一個直接合併血管收縮素受體-中性溶酶抑制劑 ARNI (Angiotensin receptor- nepilysin inhibitor)複合物，它由 Valsartan 及 Sacubitril 以 1:1 莫耳比例組成，口服後在體內會分解成 Valsartan 血管收縮素受體阻斷劑(Angiotensin receptor blocker；ARB)和 Sacubitril 中性溶酶抑制劑 NEPI (Nepilysin inhibitor)雙重作用機轉藥品，使用於心衰竭的病人可達到心臟血管與腎臟作用治療功用；(參見：圖一)

- * Valsartan 用於抑制腎素、血管收縮素系統 ARB，其為第二型血管收縮素(Angiotensin II) 受體的阻斷劑，除選擇作用在 AT1 (Angiotensin II type-1)受體，也會作用於腎素-血管收縮素-醛固酮系統 RAAS 途徑，抑制仰賴 Angiotensin II 的醛固酮釋放，抑制血管收縮、降低血壓、減少醛固酮、減少心臟之重塑，延緩心臟結構不可逆的改變及心臟肥大。
- * Sacubitril 為中性溶酶(Nepilysin)抑制劑，它是一個前驅藥物，會被酯酶(esterase)代

圖一：ARNI 作用機轉



謝活化後的代謝物 LBQ657 作用抑制 Neprilysin，增加受其分解的利鈉(Natriuretic) 胜肽值，減少血管活性胜肽。因抑制 Neprilysin 可減少腦利鈉胜肽 BNP (Brain natriuretic peptide)被分解，進而增加 BNP 的作用；BNP 為心室於血流動力壓力增加、心室擴張、心肌壁壓力升高時釋放至血液循環的賀爾蒙產物，具排鈉利尿、血管擴張、拮抗腎素 Renin 分泌及抑制交感神經活性的功用。因此可達血管擴張、降低血壓、降低交感神經活性，利尿效果，拮抗 RAAS 系統活化所造成的心血管傷害，緩解心衰竭症狀。

※ Entresto®可緩解心臟衰竭的症狀

- * 用法用量：禁與 ACEI 併用，若欲從原本使用的 ACEI 轉換為 Entresto®，兩種藥物須間隔 36 小時等待藥物排除期(washout period)後使用。治療心衰竭建議起始劑量為每日二次，每次 100mg，依據病人耐受情況 2-4 週後增加劑量至每日二次 200mg 的目標維持劑量。未服用 ACEI 或 ARB，或之前使用低劑量前述藥物病人，建議起始劑量為每日二次 50mg。依據病人耐受情況，每 2-4 週加倍 Entresto®劑量，達到每日二次 200mg 的目標維持劑量。

※ Entresto®劑量調整

腎功能不全病人之劑量調整

- * 輕度(eGFR 60-90 mL/min/1.73m²)或中度(eGFR 30-60 mL/min/1.73m²)腎功能

不全病人，不需要調整起始劑量。

- * 重度腎功能不全 (eGFR < 30 mL/min/1.73m²)建議起始劑量為每日二次 50mg，之後依據病人耐受情況，每 2-4 週加倍 Entresto®劑量，達到每日二次 200mg 的目標維持劑量。

肝功能不全病人之劑量調整

- * 輕度肝功能不全，不需要調整起始劑量。
- * 中度肝功能不全(Child-Pugh B級)或未曾服用 ACEI 或 ARB 建議起始劑量降低為每日二次 50mg，再依據病人耐受性每 2-4 週加倍 Entresto®劑量，達到逐漸調高至 200mg 每天二次的目標維持劑量。
- * 重度肝功能不全(Child-Pugh C級)，不建議使用。

※ 藥物動力學

- * 吸收：口服劑型不受食物影響，可隨餐或空腹服用，服用後快速溶離為 Valsartan 及 Sacubitril 接著代謝為 LBQ657，它們分別在服藥 1.6-4.9、0.6-0.9 及 1.8-2.7 小時即可達到最高血中濃度，Sacubitril 生體可用率 ≥ 60%，使用 3 天後可達到穩定血中濃度。
- * 分佈：Sacubitril、LBQ657 和 Valsartan 與血漿中蛋白質高度結合(94-97%)。
- * 代謝、排除：Valsartan 只有少量會轉為代謝物，主要由糞便排除(86%)。Sacubitril 酯酶代謝成 LBQ657 後，從尿液(52-68%)

及糞便 (37-48%) 排除；Valsartan、Sacubitril 和 LBQ657 平均排除半衰期，分別約為 9.9、1.4 和 11.5 小時。

※ 藥物交互作用

由於 Sacubitril 和 Valsartan 不經由肝臟 CYP450 酵素代謝，併用影響 CYP450 酵素藥物，不會改變 Entresto® 在體內的藥品濃度。

※ 療效評估

目前 Entresto® 核准使用於治療慢性心臟衰竭紐約心臟學會分級二至四級 (NYHA II~IV) 且低心室收縮分率心衰竭病人。依據美國與歐洲心臟學會的心衰竭治療指引，在使用血管張力素轉化酶抑制劑 ACEI 或 ARB 治療效果不佳的病人，可以選用新機轉藥品 Entresto® 取代 ACEI 或 ARB。

針對 Entresto® 臨床療效研究結果，從 2014 年發表的 PARADIGM-HF 在雙盲、隨機分派試驗研究，針對 8,442 位中重度紐約心臟學會分級二至四級 (NYHA II~IV) 且收縮功能不全，心室射出分率降低 LVEF \leq 35% 的心衰竭病人，且病人必須曾服用 ACEI 或 ARB 至少 4 週治療，並服用最大耐受劑量的乙型阻斷劑 (β -blocker)。受試者分別以 Entresto® 200mg 每天二次治療試驗組，相較於對照組使用 ACEI 的 Enalapril 10mg 每天二次治療，追蹤 27 個月後，試驗研究結果已達顯著的差異，Entresto® 組和 Enalapril 組各為 21.8% 和 26.5%，Entresto® 能顯著降低心血管死亡率和首次因心臟衰竭住院率風險 20% (HR=0.80；95%CI：0.73-0.87；P<0.001)。對單獨心血管引起的死亡 NNT (Number needed to treatment) 為 36，而發生心血管死亡及心臟衰竭住院率的 NNT 為 21。研究中 Entresto® 相較於 Enalapril 更能有效降低整體死亡率達 16% (HR 0.84；95% CI 0.76-0.93；P < 0.001)。研究的安全性方面，Entresto® 組比起 Enalapril 組的低血壓發生率較高，但因此停藥，作為嚴重低血壓的指標並不常見。腎功能方面，Entresto® 組的血清肌酐酸 (Creatinine) 上升機率較低。

因此 2016 年 AHA 的心衰竭治療指引建議，在慢性心射出率減少 HFrEF 的心衰竭病人，建議使用 ACEI、ARB 或 ARNI，併用有證據的 β -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。

健保署自 2017 年 3 月 1 日生效給付 Entresto®，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 β -Blocker 穩定劑量治療達 4 週以上，仍有症狀者。每日限最多使用 2 粒。(3) 不應與 ACEI 合併使用，開始使用此藥，至少要和 ACEI 間隔 36 小時。曾有血管性水腫 (angioedema) 病史者，禁止使用。

※ 用藥注意事項

- * 接受 Entresto® 治療的不良反應發生率 \geq 5% 有低血壓、高血鉀、腎衰竭、咳嗽及眩暈。血管性水腫在試驗期內，Entresto® 及 Enalapril 發生血管性水腫的比例分別為 0.5% 和 0.2%，若產生血管性水腫應立即停用，並監測呼吸道受阻的情形。Entresto® 禁用於對 Sacubitril 或 Valsartan 成份有過敏者，過去使用 ACEIs 或 ARBs 曾有相關血管性水腫病史病人，在 36 小時內曾服用過 ACEIs 的病人，以及同時併用 Rasilez® (Aliskiren) 的糖尿病患者。
- * 孕婦在妊娠第二及三期服用影響腎素-血管收縮素-醛固酮系統 RAAS 的藥物，會導致羊水過少，造成胎兒腎功能降低、肺發育不全、骨骼畸形、低血壓和死亡的情形，因此孕婦禁止使用。
- * Entresto® 併用鋰鹽時，可能造成鋰鹽血中濃度的增加甚至中毒，因此併用 Entresto® 和鋰鹽時，應監測血液中鋰鹽濃度。

Ivabradine 藥物介紹

研究發現心跳過快是心衰竭的危險因子之一。降低心跳速率於學理上可減少心肌耗氧量；並由於心跳週期的延長，心室舒張期的冠狀動脈充血量亦可隨之增加，應有利於心衰竭。早期的藥物雖可降低心跳，但亦同時抑制心肌收縮力，造成非預期的治療效果並影響病患耐受性。

Ivabradine (英文名：Coralan®，中文名：康立來) 具有選擇性且專一性的抑制心臟節律 I_f (funny) 電流作用， I_f 電流可以控制心臟竇房結

表二: Ivabradine 治療劑量與調整

心衰竭疾病嚴重程度	建議劑量
起始劑量	一日 2 次，每次 5 mg
治療 2 週後	
若心跳持續 > 60 bpm	可增加到一日 2 次 7.5 mg (最大劑量)
若心跳維持於 50 - 60 bpm	維持一日 2 次，每次 5 mg
若心跳持續 < 50 bpm，或出現與心跳緩慢相關症狀 (如眩暈、疲倦或低血壓)	可降低至一日 2 次 2.5 mg (最低劑量)
若一日 2 次 5 mg 或 7.5 mg 於治療期間心跳持續 < 50 bpm 或出現與心跳緩慢相關症狀	應向下調整到次一較低劑量。
若一日 2 次 2.5 mg 或 5 mg 於治療期間心跳持續 > 60 bpm	應向上調整到次一較高劑量
若心跳仍 < 50 bpm，或持續的心跳緩慢症狀	應停藥
*腎功能不全之病人	
腎功能不全或肌酸酐(Cre*)清除率 > 15 ml/min	毋需調整劑量
肌酸酐(Cre*)清除率 < 15 ml/min	尚無研究資料，應謹慎使用此類患者
*肝功能不全之病人	
輕度肝功能不全的病人	毋需調整劑量
中度肝功能不全的病人	應謹慎
重度肝功能不全的病人	禁止使用
*75 歲以上老年人	在向上調整劑量前，應考慮較低的起始劑量 (2.5mg 每日 2 次)
*18 歲以下兒童的療效與安全性資料尚未確立，目前無可得資料。	

註 bpm: beat per minute. Cre*: Creatinine

內自發性舒張期去極化和調節心跳速率，是一種純粹降低心跳速率的藥物。對心臟的效果只限定於竇房結上，對心房內、房室間或心室內的傳導時間或是心肌收縮、心室的再極化作用等都無影響。其療效在 2010 年所發表的 SHIFT 試驗獲得證實。該試驗為多國多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗，納入 6,505 位穩定性中重度慢性心衰竭且心跳每分鐘 > 70 下 bpm (beat per minute) 的病人，顯示經 Ivabradine 治療平均達 23 個月後，因心血管原因死亡率及心衰竭惡化住院的相對風險性顯著下降 18% (Hazard ratio=0.82, 95%信賴區間=0.75~0.9, p<0.0001)，有助於病人提升生活品質。此試驗發表後，奠定了 Ivabradine 在心衰竭治療的一席之地。因此，2015 年 4 月 15 日，FDA 核准 Ivabradine 用於治療慢性心衰竭，以降低病人因心衰竭惡化住院的風險。但美國核准的適應症只用於治療每分鐘心跳 > 70 下的慢性心臟衰竭病人。事實上，2012 年歐洲心臟學會的心衰竭治療指引，已納入

Ivabradine 為標準治療建議，在選用利尿劑、ACEI/ARB、β-blocker 與 ARA 後，心跳依舊 > 70 下 bpm 時，可考慮加上此藥物治療。自 103 年 5 月 1 日起健保署有治療給付：

- 符合下列所有條件之慢性心衰竭病人：
 - 依紐約心臟協會心衰竭功能分級為第二級或第三級 NYHA Fc II-III (New York Heart Association functional class)。
 - 心臟收縮性功能不全，且 LVEF < 35%。
 - 竇性心率且每分鐘心跳速率 > 75。
 - 對使用乙型阻斷劑為禁忌症或不耐受時。
- 每日使用二次，每次用量限不超過一粒。
 - **適應症：**治療慢性心衰竭：適用於治療紐約心臟協會 NYHA 分級第 II-IV 級、收縮性功能不全、竇性心律且每分鐘心跳速率 ≥ 75 的慢性心衰竭患者，可與標準療法併用 (應含最大可耐受劑量之 β-阻斷劑)，或用於對 β-阻斷劑為禁忌症時。
 - **常用劑量：**每日口服二次，早、晚各一次，隨餐服用。依據靜態心跳值調整給藥劑

量；心跳維持在 50-60bpm 間，投與劑量為每日二次，每次 5mg；心跳持續超過 60bpm，劑量增加至每次 7.5mg；若心跳 < 50bpm 或有相關症狀，如眩暈、疲倦或低血壓，其劑量可降低至 2.5mg；心跳持續低於 50 bpm，或持續有心跳緩慢症狀，則應停藥。老年人使用，則需以較低起始劑量開始使用，嚴重肝功能異常者，因尚無研究資料，所以禁用。(詳參見：表二)

● 藥物動力學

Ivabradine 在腸道與肝臟進行首渡代謝效應，口服的生體可用率約 40%，食物會增加藥品血中濃度 20% - 40%，並且延遲藥品吸收將近 1 小時，應建議隨餐服用，減少血中濃度的波動。其半衰期 6 小時，經由 CYP3A4 代謝為同等效力的活性代謝物後，再經 CYP3A4 代謝，約 4% 以原型由腎臟排除。

● 藥品交互作用

Ivabradine 因經肝臟酵素 CYP3A4 代謝，需避免併用相同代謝路徑的藥物或食物產生交互作用；當併用 CYP3A4 誘導劑，如 Rifampicin、Barbiturates、Phenytoin 會降低 Ivabradine 的濃度及作用，可能需要調整 Ivabradine 劑量。不建議併用具中強度 CYP3A4 抑制劑，如 Diltiazem 或 Verapamil 降低心跳藥物，會導致 Ivabradine 濃度增加 (AUC 2-3 倍)，且心跳額外降低 5bpm；禁忌併用與強效 CYP3A4 抑制劑，如 Azole 抗黴菌劑 (如 Ketoconazole、Itraconazole)、Macrolide 抗生素 (如 Clarithromycin、Erythromycin、Telithromycin)、HIV 蛋白酶抑制劑 (如 Nelfinavir、Ritonavir) 與 Nefazodone。另外，與 St John's Wort 併用會降低 Ivabradine 的 AUC 達一半；併用葡萄柚/汁時，其藥品血中濃度會增加 2 倍；因此在治療期間應限制葡萄柚/汁攝取，也需限制 St John's Wort 的使用。

● 不良反應與注意事項

Ivabradine 常見的不良反應為幻視、心室早期收縮心律不整、第一度房室傳導阻滯、頭暈、頭痛、視力模糊、血壓升高、緩慢性心律不整。嚴重的不良反應為暈厥、血管性水腫、嚴重心跳過緩、第 2 度房室傳導阻滯、完全性房室傳導阻滯、病竇症候群。心搏過緩為可預期的副作用，再者則是心房顫動 AF (Atrial fibrillation)。理論上，Ivabradine 可抑制位在肺靜脈和左心房上的 I_f 所造成的細胞加速化產生

動作電位，對控制 AF 具有潛在的效果，於統合分析研究結果顯示，相較於控制組，使用 Ivabradine 組發生 AF 的相對風險是 1.15, 95% CI: 1.05-1.26, $p=0.015$ 。

Ivabradine 禁用於急性失代償性心衰竭、嚴重低血壓 < 90/50 mmHg、病竇症候群或第 3 度房室傳導阻斷、嚴重肝功能不全、使用心律調節器者、育齡婦女。Ivabradine 會分泌到乳汁，必須接受其治療時，不可哺餵母乳。

結 語

心衰竭被視為具高發病率及死亡率，心衰竭病人常伴隨複雜的併發症，治療困難度高，高住院率、死亡率與較差的生活品質。這些病人易因其他疾病導致心臟功能快速下降。

近年來醫療領域的進步，提供給我們新治療指引模式，加入新一代藥物 Entresto® 和 Ivabradine 以改善心衰竭因左心室功能減少紐約心臟協會心衰竭功能分級 NYHA II-III 級病人的預後，讓心血管用藥的發展更往前邁進。新的治療指引建議併用與其他心衰竭療法後，開啟了心血管用藥新機轉的里程碑，減少心血管事件死亡率或因心衰竭導致的住院率，期待新一代藥物能為心衰竭患者帶來治療的新曙光。

參考資料

1. Overview of the therapy of heart failure with reduced ejection fraction. UpToDate 2017
2. 江國峰；黃金隆.2016 心臟衰竭最新治療指引. 臨床醫學：第七十九卷第六期 一〇六年六月
3. 蕭詩立；曾愉婷；沈雅敏；蕭詩如.治療心衰竭新藥 Valsartan/Sacubitril (LCZ 696)藥學雜誌 VoL 33 No.2 Jun 30 2017
4. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHAGuideline for the Management of Heart Failure
5. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure.
6. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal Advance Access published May 20, 2016
7. Entresto®健安心藥品仿單
8. Coralan®康立來藥品仿單

綿茵陳與茵陳蒿-同種植物 不同生產期

～ 黃瑞權 藥師 ～

前 言

臨床常用中藥“茵陳”，最早在《神農本草經》以“因陳”名記載，其本義是泛指經冬不死，春因舊苗而生的植物，“舊苗”是指前一年植物地上部分枯萎後可再長出新苗的幼苗。

由於古代稱為“茵陳”的多年生植物同名異物者甚多，一直到唐代陳藏器編撰《本草拾遺》，才在中藥“茵陳”後加一個“蒿”字用以區別“菜中茵陳”(當然也包括其他稱作茵陳的植物)。故早期“茵陳”一詞是一個廣義的概念，泛指包括茵陳蒿在內的多種植物，而茵陳蒿則專指菊科植物濱蒿或茵陳蒿。茵陳蒿具清熱利濕、利膽退黃等功效，是臨床上治療濕熱黃疸的常用藥，主要來源於菊科植物濱蒿 *Artemisia scoparia* Waldst. et Kit. 或茵陳蒿 *Artemisia capillaris* Thunb. 的乾燥地上部分，為二年生或多年生草本植物。中國大部分地區皆有分布，主要產於陝西、山西、安徽等地，以產於陝西的品質最佳。春季幼苗高6~10cm採收或秋季花蕾長成時採割。春季採收的藥材習稱“綿茵陳”，秋季採割的藥材稱“茵陳蒿”。茲就茵陳各不同時期採收藥材介紹如下：

採收時節與成分差異

《本草綱目》裡面有一句話：“三月茵陳四月蒿，五月六月當柴燒”。指的是茵陳的有效成分隨成熟季節而有含量增減；如揮發油(香豆素)是具有很好的利膽活性，是利濕退黃的有效成分，然其含量可因部位和季節有所差異。如在植物茵陳的不同部位上做比較，香豆素在花蕾中約含0.5%、花頭和瘦果約2%、花期全草約0.46%、花前期的花頭中約1.52%，但幼苗中不含香豆素而含綠原酸和對羥基苯乙酮，花序含黃酮類成分；而全草含揮發油約0.6%，尤其以花期含量最高約0.95%。

對不同季節採收的茵陳做利膽成分香豆

素、對羥基苯乙酮、綠原酸之含量測定，香豆素的含量在初蕾期至花、果期(8月下旬至10月中旬)較高；對羥基苯乙酮含量在幼苗期至花前期(6月初至7月下旬)較高；綠原酸的含量基本上花前期至花果期(7月初至10月中旬)較高。由此可見，夏、秋季除了採集比春季產量大，主要利膽成分含量也較高。

據本草文獻記載茵陳蒿的採收，唐宋時期或者唐宋以前，是等到這個植物充分長成的時候，也就是在花期時採收，採收比較晚，到了明代，開始提出茵陳蒿要用剛生長出不久的幼苗，因這些剛生長不久的幼苗，幼嫩、柔軟，像棉花的形狀，所以又叫綿茵陳，而成熟後採收的，即稱作茵陳蒿。在過去藥材的認識中，於明代時認為，它的幼苗綿茵陳功效比較好。所以，李時珍就把這個民間的認識“三月茵陳，四月蒿，五月、六月當柴燒。”記載到《本草綱目》裡面。所以從明代一直到現代，茵陳一般都是用綿茵陳，也就是它的幼苗。但是，近年來的研究，發現茵陳蒿的利膽退黃的重要的化學成分香豆素類，以植物花期的時候含量最高。因此，現在春季幼苗高約三寸時採收的綿茵陳，或秋季花蕊長成時採收的茵陳蒿都同時收載，不再拘泥於只用綿茵陳。

臨床應用

茵陳蒿能清熱利濕、利膽退黃，臨床上作為治療黃疸之要藥，其功效含有；

1. 濕熱黃疸治療

茵陳從古到今就是治療濕熱黃疸最重要的一個藥物。早在《傷寒論》的茵陳蒿湯，茵陳蒿就作為一味君藥，若濕熱鬱蒸，見發熱，黃色鮮明，小便短赤，可再加梔子和大黃配伍，以增強清熱利濕的功效。它可治療多種濕熱黃疸，如黃疸性的肝炎。從現代醫學來講，它可治療包括肝膽尤其是膽囊、膽管阻塞不通引起的這一類黃疸疾病。

雖然這個黃疸多數是濕熱的，但有時熱象不明顯，濕濁比較偏盛，舌苔比較厚膩，不發黃，不口渴，舌質也不紅，只是濕濁偏盛，小便不利顯著。這時茵陳蒿就需配伍利水滲濕藥。如茵陳四苓散，茵陳五苓散，這兩個方子中加入豬苓、茯苓、澤瀉用來利水滲濕，而茵陳蒿只用來利膽退黃。此時因為熱象不明顯，只是濕濁偏盛，所以也不加入大黃、梔子等清熱的藥。

另外，這個黃疸還有可能是虛寒性的，它不但濕濁偏盛，而且陽氣虧虛，是寒濕鬱滯，黃色晦暗，畏寒腹脹，舌質淡、脈沉細之陰黃。此時，可以和附子、乾薑這一類溫補陽氣的藥配伍，方如茵陳四逆湯。在此方裡面，茵陳蒿主要就是利膽退黃，它的清熱作用已經被附子、乾薑完全制約了。

2. 清利濕熱治療

對於茵陳蒿的清利濕熱作用，它除了用於濕熱黃疸，其他濕溫證，濕熱並重者，同樣可以使用。比如《溫熱經緯》的甘露消毒丹，茵陳蒿與滑石、黃芩、白豆蔻等同用，可作為佐使，就是取其清熱利濕的功效。

3. 局部治療

另外濕瘡、疥癬、風疹等皮膚病，或濕熱引起的其他的皮膚瘙癢，亦可用茵陳蒿煎湯熏洗，局部治療。亦用它清熱利濕的作用。

其他利濕退黃藥的比較

在中藥裡，茵陳蒿湯中的梔子、大黃，祛風濕藥的秦艽，活血化瘀藥內的鬱金；或者涼血止血藥當中的大、小蘗，清熱藥的蒲公英，這些藥實際上都有一定程度的利膽退黃作用，只是作用比較微弱一些。其中比較典型的利膽退黃藥就是茵陳、金錢草、虎杖這三味藥物。

臨床上治療黃疸性肝炎，茵陳蒿的作用明顯要優於金錢草。現代研究茵陳蒿對於黃疸性肝炎造成肝細胞的損傷或者破壞，有很好的保肝作用，利膽作用也很強，對病毒具有一定的制約作用。肝膽結石引起了膽汁阻塞不通，造成結石性的黃疸，金錢草具有改變膽汁酸鹼度，或者減緩肝膽結石成長速度，並使其出現崩解的現象，有利於結石的排出。另外金錢草的清熱作用，可以減少結石在肝膽裡面形成的一些炎性的反應，使濕熱的一些症狀緩解。金錢草為利尿通淋藥，清利濕熱用於濕熱淋證，

不管血淋、砂淋或者膏淋等症通過清熱作用，可以減輕炎性刺激，尿道灼熱疼痛症狀。其他如濕熱瘡疹、濕熱帶下，清熱解毒，可以治療熱毒瘡癰和毒蛇咬傷。

虎杖利濕退黃的功效可治療濕熱淋證，緩解血淋、砂淋等症尿道的疼痛症狀，其他如濕熱痢疾、濕熱瘡疹，清熱解毒(瘡癰，燒傷、燙傷)、活血化瘀、清肺止咳、瀉下通便(熱結便秘)等。瘀血引起的婦科痛經、月經失調或者跌打損傷，還作為治療瘀血引起的胸痹，冠心病的心絞痛。

使用注意

因為茵陳蒿能清熱利濕、利膽退黃，所以，《中醫國藥學辭典》認為：“凡無濕熱而發黃，由於蓄血者禁用。”；另外，《得配本草》也有：“熱甚發黃，無濕氣，二者禁用”的提醒。而歷代醫家多數認為茵陳苦、辛，性微寒，脾虛未有濕勝者慎用。

結語

茵陳具有清熱利濕與利膽退黃兩個作用。它可以單獨使用，如作為清利濕熱藥，則用於多種濕熱病證；若作為利膽退黃的藥，則可治療多種原因引起的黃疸證。此兩個特有作用也可合起來用於方劑中，這時它的最佳適應證卻是濕熱黃疸。但是病因如果不是濕熱黃疸，比如說是濕濁偏盛，則可配伍滲濕利水藥；寒濕偏盛者，則加入溫裡的附子、乾薑這一類的藥。當然根據現代的觀點，也可能黃疸並有肝鬱氣滯或瘀血內阻的情況，這時茵陳可以加入疏肝行氣或者活血化瘀這類藥以提高臨床療效。這就是茵陳特殊之處。

參考資料

1. 王惠民。茵陳的本草考證。中藥材 1994；17(1-1)。
2. 顏正華。中藥學。知音出版社。1991；355。
3. 杜毅。茵陳採收季節與有效成分及藥理的關係。光明中醫 2012；11(27-2)。
4. 姜波、焦文霞。茵陳的古今臨床應用。中國民族民間醫藥 2011；?????
5. 張英杰。茵陳的中藥學及臨床學文獻概述。中醫學報 2011；26；155-4。