

心肌梗塞之藥物治療新進展

陳永平^{1,2} 花士哲⁴ 洪培豪^{1,3,5} 陳宗賢¹ 張瑞月^{1,2,6,7}

戴德森醫療財團法人嘉義基督教醫院¹ 內科部² 心臟血管科³ 腎臟內科
⁴ 天主教中華聖母修女會醫療財團法人天主教聖馬爾定醫院 內分泌新陳代謝科
⁵ 嘉南藥理大學 生活應用與保健系
⁶ 崇仁醫護管理專科學校 護理科
⁷ 敏惠醫護管理專科學校 美容保健科

摘要

心肌梗塞的治療，近年來在台灣藉由緊急醫療網的設立，及各醫學中心與區域醫院設置急、重症科後，有長足的進步。當心肌梗塞的病患抵達急診室時，首先由急診科專科醫師利用心電圖快速正確診斷 STEMI 或 NSTEMI (NSTEMI 及不穩定性心絞痛)，及給予口服雙重抗血小板凝聚劑與肝素等初步藥物治療。心臟專科醫師則對 STEMI 的病患若在症狀發作之黃金 12 小時內，即刻進行緊急心導管檢查和 90 分鐘內將冠狀動脈病灶打通。而 NSTEMI-ACS 的病患依其嚴重程度來給予最適當的治療。當病患接受心導管和冠狀動脈介入治療後，由加護病房重症科專科醫師進行後續照顧。然而，心肌梗塞病患之藥物治療是長期、不可間斷地，而且心肌梗塞後會造成心臟衰竭、心肌纖維化等後續問題。本文以專文介紹目前心肌梗塞藥物處置方法與近期的研究成果。在每位臨床醫師的行醫歲月中，必會遇到心血管相關疾病與心肌梗塞的病患，因此，了解心肌梗塞的藥物治療是急診科、重症科和所有內科專科醫師都必須面對的功課。施予必要、適當的藥物治療是每位醫師的責任和義務。

關鍵詞：心肌梗塞 (Myocardial Infarction)

非 ST 節段升高之心肌梗塞 (Non-ST-segment elevation myocardial infarction; NSTEMI)

ST 節段升高之心肌梗塞 (ST-segment elevation myocardial infarction; STEMI)

非 ST 節段升高之急性冠心症 (Non-ST-elevation acute coronary syndromes; NSTEMI-ACS)

藥物治療 (Drug therapy)

前言

伴隨著醫療衛生體系的發展進步，促使人口逐漸老齡化，其中心血管相關疾病 (cardiovascular disease, CVD)，例如：心臟病和

中風，已成為一種嚴重威脅人類健康之重要疾病。其中心肌梗塞 (myocardial infarction, MI) 是一種危險性非常高的疾病，過去有很多患者在未送醫前即已死亡，所以死亡率常被低估。急性 MI 的傳統觀念是「血管硬化 - 斑塊 - 栓塞」，

但隨著檢驗醫學與病理學的發展，除了冠狀動脈硬化、斑塊破裂、急性栓塞等造成心肌細胞缺氧、壞死等因素外，亦發現包含血管內皮細胞發炎反應與功能異常、免疫系統異常等，皆可能造成冠狀動脈血流改變，導致心肌細胞缺氧壞死。目前美國心臟病學會基金會 / 美國心臟學會 (American College of Cardiology Foundation / American Heart Association, ACCF/AHA) 及歐洲心臟學會 (European Society of Cardiology, ESC) 對 MI 通用定義 (universal definition) 是，MI 的診斷可分為五大類，包括：(一) 心肌生物標記物 (biomarker) 的升高及 (或) 降低，最好以心臟肌鈣蛋白 (cardiac troponin, cTn) 值作為依據，並配合心肌缺血症狀、心電圖出現變化、或影像學上的缺血證據；(二) 合併出現心肌缺氧症狀，或心電圖出現變化，在心肌生物標記物還未上升之前，就已發生心臟死亡；(三) 與經皮冠狀動脈介入治療 (percutaneous coronary intervention, PCI) 相關，合併 cTn 值上升至參考值上限 (upper reference limit, URL) 的 5 倍，並配合心肌缺氧症狀、心電圖出現變化、或血管攝影與影像檢查異常證據；(四) 與支架血栓 (stent thrombosis) 相關，出現心肌缺血的症狀，及心肌生物標記物升高或降低，且至少有一值大於 URL 之 99 百分位值；(五) 與冠狀動脈繞道手術 (coronary artery bypass grafting) 相關，如果病人原先 cTn 值正常，術後 48 小時內，cTn 值大於 10 倍的 URL 之 99 百分位值，此外，並配合心電圖出現病理性的 Q 波或新的左束傳導阻滯 (Left Bundle Branch Block, LBBB) 發生變化、血管攝影證實新移植的血管或原先血管發生新的血栓、或新出現的局部心室壁活動異常與新損失的活性心肌相關^{1,2}。此外，MI 依病人的心電圖顯示 ST 節段的下降與上升分類為 NSTEMI (non-ST-segment elevation myocardial infarction) 與 STEMI (ST-segment elevation myocardial infarction)，在美國境內這二類型之患者比例約為 3 比 1³。STEMI 的定義是：在 V2-V3 以外，只要相鄰的二個 leads 出現 J point elevation $\geq 1\text{mm}$ (0.1mV) 就符合 ST elevation，而 V2-V3 在男性不同年紀和女性有不同的標準，男性 ≥ 40 歲時， $\geq 2\text{mm}$

(0.2mV)、男性 < 40 歲時， $\geq 2.5\text{mm}$ (0.25mV)、女性 $\geq 1.5\text{mm}$ (0.15mV)²。新的 LBBB 被當作是 STEMI 診斷之一。

NSTEMI-ACS (non-ST-elevation acute coronary syndromes) 的診斷是依據無持續 (non-persistent) ST-elevation (但要排除病患是 ST 降低、 ≥ 2 胸導 (V1-V4) 的後壁肌梗，true posterior MI)。依據準則根據嚴重程度分為四種等級：(一) “Very High Risk” Criteria：病患呈現 (1) 生命徵象不穩定或是心因性休克、(2) 反覆性或進行性的胸痛，且藥物治療無效、(3) 致命性的心律不整或心臟停止跳動、(4) 心肌梗塞後導致結構性的併發症，例如：心肌破損、嚴重二尖瓣閉鎖不全等、(5) 急性心臟衰竭、(6) 有動態性的 ST-T 波變化，特別是間歇性的 ST 段上升；(二) “High Risk” Criteria：病患呈現 (1) 心肌 cTn 值的上升或下降，符合心肌梗塞、(2) 動態性的 ST 或 T 波變化 (有或無症候)、(3) Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) score > 140 ；(三) “Intermediate Risk” Criteria：病患是包含 (1) 糖尿病、(2) 腎功能不全 (eGFR $< 60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)、(3) 左心室收縮分率小於 40% 或鬱血性心臟衰竭、(4) 早發性的心絞痛、(5) 曾經接受 PCI 治療、(6) 曾經接受冠狀動脈繞道手術治療、(7) GRACE score > 109 和 < 140 ；(四) “Low Risk” Criteria：病患都不具有上述的特徵。cTn 是目前診斷 MI 最準確的生物標記物。NSTEMI-ACS 的 cTn 值增高，病患被視為 NSTEMI⁴，若 cTn 值不增高，病患則被視為不穩定心絞痛 (unstable angina)。在 2004 至 2008 年期間以台灣全國人口為基礎的調查研究，社經地位較低的急性 MI 患者死亡風險高於具優勢社經地位的患者；且急性 MI 病患若為社經地位低，則日後心管導檢查造影，及隨後接受經皮冠狀動脈治療的比例較低 ($P < 0.001$)⁵。

急診治療

在台灣，醫學中心和區域醫院已多可馬上施行緊急心導管和冠狀動脈介入治療 (primary coronary intervention)。依據準則，STEMI 之病患進入急診室後，必須馬上進行心電圖檢查，

確定診斷，立即會診心臟專科醫師和緊急啟動心導管室待命小組，在到院 90 分鐘內予以打通病患阻塞的冠狀動脈病灶。病患如被診斷為 NSTEMI-ACS，不必立刻啟動心導管小組，但須安排入住加護病房，依據準則，接受介入性的時機，可歸分為：“Very High Risk” Criteria 需於 2 小時內、“High Risk” Criteria 在 24 小時小時內、“Intermediate Risk” Criteria 在 72 小時小時內接受心導管檢查和介入治療⁶。阿斯匹靈在急診室就必須給予 loading dose 為 162 至 325mg，而且是可咀嚼 (chewable)，非包膜型 (non-enteric-coated)⁷，加上 Clopidogrel (Plavix) 600mg^{8,9} 或是 Ticagrelor (Brilinta) 180mg¹⁰。抗凝劑 (Anticoagulant agent)：肝素 (unfractionated heparin, UFH) 可直接在急診室就給予 MI 病患，對於劑量的選擇，ACCF/AHA 建議使用劑量是：loading dose 為 60 IU/kg (最大量 4000IU)，接續靜脈注射 (intravenous, IV) 劑量為 12 IU/kg/h (最大量 1000 IU/h)，並隨著活化部分凝血活酶時間 (activated partial thromboplastin time, APTT) 的測定 (1.5 至 2.5 倍) 來調整劑量；使用期間維持 48 小時，或直到施行 PCI。ESC 建議是 60-70 IU/kg (最大量 5000 IU)，接著 IV 劑量為 12 至 15 IU/kg/h (最大量 1000 IU/h)。對於急性冠心症 (acute coronary syndrome, ACS) 病患，硝化劑 (Nitrate) 可以降低心肌前負荷 (preload)，對後負荷 (afterload) 有較小程度的降低。在急診遇到疑似 ACS 病患，收縮壓若大於 90mmHg，需給予舌下 nitroglycerin (NTG) 0.4mg，若給予三次 NTG 後症狀沒有改善，則建議根據病患症狀和血壓調整劑量給予點滴注射乙型阻斷劑 (beta-blockers) 和 nitroglycerin，最多至 200µg/min，至無缺血症狀後，才可調降劑量，之後改成口服硝化劑。NSTEMI 病患給予 Nitrate 是 Class I 的建議。但是，若患者心搏過緩、低血壓、下壁心肌梗塞、右心室梗塞時，需留意前負荷突然降低，導致嚴重低血壓。而硝化劑之禁忌症，包括：對其中任何成份過敏、休克、低血壓、及心包炎 (Pericarditis) 等。除非有禁忌症，硝化劑是緩解 MI 患者“胸痛”的首選藥物。此外，Morphine Sulfate 是治

療已有急性肺水腫的併發症的 MI 患者，能減輕呼吸急促，減少焦慮，使用“靜脈”注射，建議計量為 1-5mg，可以 5 到 15 分鐘給予，老年人須減量。如要逆轉 Morphine Sulfate 的藥物可以每 15 分鐘使用 IV Naloxone 0.1 至 0.2mg。

住院治療

一、抗血小板藥 (Anti-platelet agents)

至於住院期間的藥物治療，首先是阿斯匹靈。阿斯匹靈必須永久給予病患 70 至 100mg/每日，除非病患有禁忌病¹¹。Clopidogrel (Plavix) 或是 Ticagrelor (Brilinta) 必須給予植入裸金屬支架 (bare-metal stent, BMS)，或植入塗藥物支架 (Drug-eluting Stent, DES) 的病患一年，劑量為 Clopidogrel 75mg/day¹² 或是 Ticagrelor 180mg/day¹⁰。若病患對阿斯匹靈無法長期耐受者，仍可以使用 Clopidogrel (Plavix) 75mg/day¹³。此外，雙重抗血小板藥物 (dual anti-platelet agents, DAPT) 為阿斯匹靈與 Clopidogrel (或 Ticagrelor)，使用於冠狀動脈血管疾病及 PCI 病人。依據準則，DAPT 之治療時間，包括：(1) 於穩定性缺血性心臟疾病 (stable ischemic heart disease, SIHD) 且接受 PCI 治療放置支架的患者，植入 BMS 至少 1 個月，而植入 DES 則至少 6 個月；(2) SIHD 且接受 CABG 患者，可考慮使用 12 個月；(3) SIHD 但未接受 PCI 或 CABG 患者，則不建議使用 DAPT；(4) 急性冠心症 (acute coronary syndrome, ACS) 患者而未接受 PCI 則至少使用 12 個月；(5) ACS 患者且接受 PCI 則至少使用 12 個月；(6) ACS 患者且接受 CABG 則使用 12 個月¹⁴。若無過去有出血病史、正口服抗凝血劑、女性、高齡、體重過輕、慢性腎臟疾病、糖尿病、貧血、長期使用 NSAID 或類固醇治療等危險因子，或使用 DAPT 期間無顯著出血，可考慮延長使用時間¹⁴。如果要保護病患的胃黏膜，氫離子幫浦抑制劑 (Proton pump inhibitors, PPIs) 是好的選擇，對象包括：曾有胃腸出血、老年人、同時使用非類固醇抗發炎藥物 (non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID)、和幽門桿菌 (*Helicobacter pylori*) 感染¹⁵。

二、乙型阻斷劑 (Beta-blockers, BB)

BB 具有周邊及中樞神經藥理作用，可減慢心跳、減緩心臟肌肉收縮能力，從而達到降低血壓的目的。依據 ACCF/AHA 準則，BB 必須給予 STEMI 的病患，且須於 24 小時內投予¹⁶，除非病患禁忌症：諸如心搏過慢、活動性哮喘、心臟衰竭 (heart failure, HF) 的症候，心輸出量極度不良，會增加心因性休克危險 (表一)。BB 必須在住院中與出院後持續給予病患使用，除非有如上之臨床禁忌症者^{17,18}。但是，ESC 的準則強調可等到病患臨床生命徵候穩定後，再開始給予口服 BB (非靜脈注射)。BB 在 MI 後，目的是用於二次預防 (secondary prevention)，特別是病患因為 MI 後有心臟衰竭、LV 功能障礙、或心室性心律不整 (ventricular arrhythmia)。在 NSTEMI-ACS 的病患，使用 BB 要選擇不具內交感活性 (intrinsic sympathetic activity) 的藥物，包括心臟選擇性乙一型阻斷劑 (cardio-selective beta-1 blocker)，如：長效性 metoprolol succinate (Betaloc-Zok)、bisoprolol (Concor)；或兼具甲一型及乙一型阻斷劑 (alpha-1 and beta-1 blocker)，如：carvedilol (Dilatrend)。因上述藥物可以減低心臟衰竭病患的死亡率^{19,20}。如果病患有慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 或哮喘 (asthma) 病史，要看當下病患是否有支氣管痙攣 (bronchospasm) 狀況。如果沒有，具心臟選擇性其他一型阻斷劑 (cardio-selective beta-1 blocker) 則應優先考慮，如：metoprolol、bisoprolol 等是安全的，並不會降低呼吸流速指標 (forced expiratory volume 1, FEV1)，也不會增加呼吸道的反應，更不會拮抗乙二型促進劑 (beta-2 agonist) 的支氣管擴張作用²¹。因此，

Beta-1 selective BB 是首選藥物，但需要從低劑量開始使用²²。

三、鈣離子阻斷劑 (Calcium Channel Blocker, CCB)

CCB 可使血管平滑肌放鬆，造成血管擴張，並減低心肌收縮，而有降壓效果。CCB 對於 MI 之病患而言，是無助益的，無法降低梗塞面積 (infarct size) 和減少再發率²³。但是當病患無法耐受 BB 的治療時，可以利用 CCB 取代，用於減輕症候、降低血壓、和控制心房顫動 (atrial fibrillation) 之心室速率。但須特別留意，CCB 施用於 MI 病患時，必須先知道左心室的收縮功能。此外，即效性的 Nifedipine (Adalat) 不能用於 MI 病患，因為會造成低血壓 (hypotension) 和反射性交感神經興奮和心跳過快²⁴。CCB 亦可以考慮使用於 COPD 病患。CCBs 分為 dihydropyridines (DHP) 和 non-dihydropyridines (non-DHP)。(1) DHP：nifedipine (Adalat) 和 amlodipine (Norvasc) 會使周邊動脈擴張，但對於心肌收縮、心房心室傳導無影響。(2) Non-DHP：diltiazem (Herbesser) 和 verapamil (Isoptin) 會使心肌收縮率降低、心率速度下降。此外，所有的 CCBs 皆可考慮使用於有冠狀動脈痙攣 (coronary spasm) 的病患。

四、硝化劑 (Nitrates)

Nitroglycerin (NTG) 可以減輕 MI 病患之症候。它藉由減少左心室的前負荷 (preload) 和增強冠狀動脈血流來達成治療目的。但它不能減緩心肌受損。IV 給予 NTG，可以用於高血壓、STEMI 和 HF 的病患。但 Nitrates 不可用於病患併發低血壓、心跳過慢 (< 40bpm)、或心跳過

表一：乙型阻斷劑的常規醫學療法

藥物	適應症	劑量 / 給藥	避免 / 注意
Beta-Receptor Antagonists	<ul style="list-style-type: none"> 口服：沒有禁忌證的患者； IV：難治性高血壓或持續缺血的患者，且無禁忌症 	<ul style="list-style-type: none"> Metoprolol tartrate 每 6 至 12 小時口服 25-50mg，之後 2 至 3 天每日兩次劑量的 metoprolol tartrate 或每日 metoprolol succinate 最大劑量 200mg； Carvedilol 6.25mg 每日兩次，最多至 25mg；Metoprolol tartrate IV 每 5 分鐘 5mg，最多 3 劑。 	<ul style="list-style-type: none"> 心臟衰竭的跡象； 低輸出狀態； 增加心源性休克的風險； 長期第一度或高度房室節阻滯； 反應性氣道疾病

快 (> 150bpm)、右心室梗塞(RV infraction) (表二)。需留意口服 Nitrates 在 MI 病患進入癒合期時，為非必需的；因此，口服 Nitrates 不必長期使用。

五、腎素 - 血管張力素 - 醛固酮 (renin-angiotension-aldosterone, RAA) 系統阻斷劑

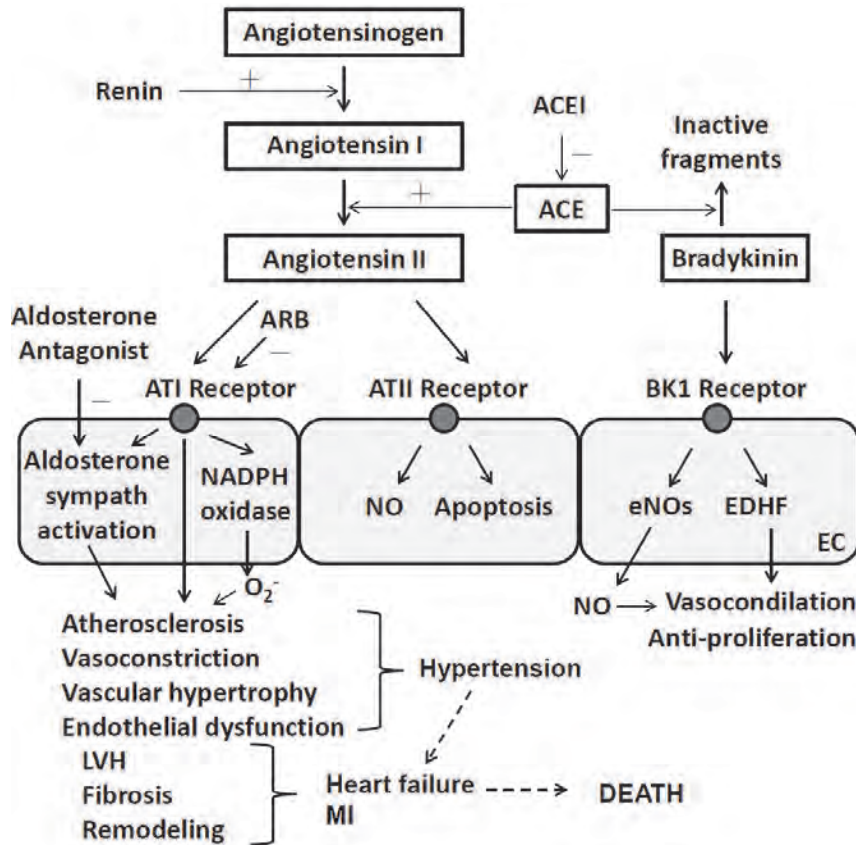
血管張力素轉化酶 (angiotensin converting enzyme, ACE) 是 RAA 系統中的一個重要環節，該系統對血壓、心肌纖維化，心臟衰竭的

調節有極其重要的意義 (圖一)。ACE 的主要作用是活化 angiotensin II (Ang II) 與催化有促血管舒張作用的 bradykinin 水解。Ang II 可刺激腎上腺皮質細胞產生醛固酮 (aldosterone)，而促進遠曲小管對鈉離子和水的再吸收，來增加總血液量，使血壓上升；Ang II 亦能直接促進小動脈 (arteriole) 的收縮，增加血管周邊阻力 (peripheral resistance)，使血壓上升²⁵。除非病患臨床有禁忌症，ACEI 必須要在 24 小時內²⁶，給予 STEMI 病患，包含前壁梗塞、HF、或是左

表二：硝化劑的常規醫學療法

適應症	劑量 / 給藥	避免 / 注意
<ul style="list-style-type: none"> • 持續胸痛 • 高血壓 • 心臟衰竭 	<ul style="list-style-type: none"> • 每 5 分鐘 0.4mg 舌下，最多 3 次； • IV 給藥以 10mcg/min 開始；至所需的 BP 	<ul style="list-style-type: none"> • 避免使用於疑似右心室梗塞 • 避免使用 SBP < 90mm Hg 或 SBP 低於基線 30mm Hg • 如果 24 至 48 小時內有使用 5'-phosphodiesterase inhibitors，應避免使用

參閱 2013 ACCF/AHA STEMI Guideline



圖一：腎素 - 血管張力素 - 醛固酮 (renin-angiotension-aldosterone) 系統簡圖 ACE : angiotensin converting enzyme (血管張力素轉化酶)；ACEI : ACE inhibitor；ARB : angiotensin receptor blockers (血管張力素受體拮抗劑)；EC : endothelial cell (內皮細胞)；EDHF : endothelium-derived hyperpolarizing factor (內皮源性過極化因子)；eNOs : endothelial NO synthase (內皮型一氧化氮合酶)；MI : myocardial infarction (心肌梗塞)；NO : Nitric oxide (一氧化氮)；LVH : Left ventricular hypertrophy (左心室肥厚)。

表三：RAA system 阻斷劑的常規醫學療法

藥物	適應症	劑量 / 給藥	避免 / 注意
ACE Inhibitors	<ul style="list-style-type: none"> 對於前壁梗塞，MI 後收縮功能障礙 (EF ≤ 40%) 或心臟衰竭的患者； 可定期給予所有沒有禁忌證的患者。 	<ul style="list-style-type: none"> Lisinopril 2.5 至 5mg/ 天，最多 10mg / 天； Captopril 6.25 至 12.5mg 3 次 / 天；最多 25 至 50mg 3 次 / 天； Ramipril 2.5mg 每日兩次；最多 5mg，每日兩次； Trandolapril 0.5mg; 最多 4mg/ 天。 	<ul style="list-style-type: none"> 低血壓； 腎衰竭； 高鉀血症。
ARB	對於不能耐受 ACEI 的患者	Valsartan 20mg 每天兩次；最多 160mg，每日兩次	<ul style="list-style-type: none"> 低血壓； 腎衰竭； 高鉀血症。

參閱 2013 ACCF/AHA STEMI Guideline

表四：高風險心血管疾病病人血脂治療指引之不同的 LDL-C 濃度控制目標

疾病	低密度膽固醇 (LDL-C) 目標值
急性冠心症候群	< 70mg/dl
穩定冠狀動脈疾病	< 70mg/dl
缺血性腦中風或暫時性腦部缺氧	< 100mg/dl
心血管疾病 + 糖尿病	< 70mg/dl
急性冠心症候群 + 糖尿病	< 55mg/dl

參閱中華民國血脂及動脈硬化學會等七大醫學會共同制訂「高風險病人血脂治療指引」

心室輸出率 (ejection fraction, EF) ≤ 40%^{27,28}。然而臨床的禁忌症包含：低血壓、休克、或是急性腎衰竭、藥物過敏、懷孕等 (表三)。ACEI 給予病患，首要考慮是否會造成低血壓和腎功能變壞。因此，使用短效型是較佳的選擇，例如：Captopril (Capoten) 或 Enalapril (Renitec)。

血管張力素受體拮抗劑 (angiotensin receptor blockers, ARB) 亦可阻斷 RAA 系統²⁵。ARB 可降低高血壓的死亡率，保護心、腎功能，並可改善血管重構等²⁹。ARB 可影響纖維溶蛋白系統，防止動脈硬化與血栓形成，降低冠狀動脈內皮細胞分泌內皮素 (endothelin)、血纖維蛋白溶解酶原活化劑抑制劑第一型 (procoagulatory substance plasminogen activator inhibitor 1) 及基質金屬蛋白酶 1 (matrix metalloproteinase 1, MMP1) 等，抑制纖維化程度³⁰。ARB 可使用於病患因無法耐受於 ACEI (表三) (例如：咳嗽，在台灣及亞洲地區，估計有三成病患無法耐受 ACEI)³¹。Valsartan 和 Captopril 在過去研究顯示，對於急性 MI 病患之臨床保護相當²⁸。

醛固酮誘導氧化應激、內皮功能障礙、心臟的炎症和纖維化，主要是經由 mineralocorticoid receptor (MR)，而 MR 的拮抗作用會降低充血性 HF 與 MI 患者的死亡率³²。醛固酮拮抗劑 (Aldosterone Antagonist, AA) 是必需使用於 STEMI 之病患。新藥 Eplerenone 的臨床研究，在適當的病患 (男性 Creatinine ≤ 2.5mg/dl；女性 Creatinine ≤ 2.0mg/dl，鉀離子 ≤ 5.0mEq/L)，於七天內給予，可降低死亡率 (all-cause mortality) 和心臟猝死 (sudden cardiac death)³³。

六、血脂的治療

血脂的治療首推 Statin，高強度的 Statin 使低密度脂蛋白膽固醇值降低 50%，適用於所有 MI 之病患 (表四)。先前研究證實，Statin 可以降低死亡率、MI 的再發、中風和冠狀動脈介入治療^{34,35}。譬如：在臨床研究中，Atorvastatin (Lipitor) 80mg 可有效的降低死亡率和冠心症的再發率³⁶。病患在 MI 的住院期間，雖低密度脂蛋白膽固醇 (low-density lipoprotein cholesterol) 值 < 70mg/dl，但施用 Statin 對 MI 病患仍有助益³⁷。近來 IMPROVE-IT 臨床研究結果顯示，急性冠心症病人，使用 Vytorin (Simvastain/Ezetimibe) 組，使低密度脂蛋白膽固醇值降低至 < 70mg/dl (平均 55mg/dl)，在 7 年的時間裡，心臟病死亡率，MI，不穩定型心絞痛，冠狀動脈血管重建術或腦中風的發生率顯著低於僅使用 Simvastatin³⁸。建議 MI 病患出院前，即需要開始投與 Statin 或 Vytorin 治療。在 2016 年 11 月 30 日，台灣七大專科醫學會聯手制訂本土版高風險病人血脂治療指引，建議高風險病人血

表五：Statins 藥物強度與劑量

強度	Statins 藥物 (劑量)				
高	Atorvastatin (40-80mg)	Rosuvastatin (20-40mg)			
中	Atorvastatin (10-20mg)	Rosuvastatin (10mg)	Pravastatin (40-80mg)	Fluvastatin (80mg)	Pitavastatin (2-4mg)
低	Pravastatin (10-20mg)	Fluvastatin (20-40mg)	Pitavastatin (1mg)		

參閱 Diabetes Care

脂治療之不同的 LDL-C 濃度控制目標 (表四、表五)。但是，魚油 (n-3 polyunsaturated fatty acid) 已被證實對 MI 的病患是無助益的^{39,40}。

七、其他

第 II 型環氧合酶抑制劑 (COX-2 inhibitor) 和 NSAID 在 STEMI 之病患是被禁止使用的，在先前研究證實，他們會增加死亡率、再次 MI、心肌破裂、高血壓、腎功能不全、和心臟衰竭^{41,42}。此外，MI 病患例行性使用鎂 (magnesium)、葡萄糖 - 胰島素 - 鉀 (glucose-insulin-potassium) 和 Lidocaine 是不需要的。

研究進展

STEMI 的患者經緊急處理後，心肌受損傷而顯著發生變化，受釋出生長因子之刺激，因心肌細胞無法分裂以致過度生長，引起心肌重塑 (myocardial remodeling)，而心肌壞死的部份就會由纖維組織所替代，數週後心肌纖維化 (myocardial fibrosis)，最終造成心臟的結構和功能變化^{43,44}。心肌壞死主要是受梗塞血管再灌注時所造成的損傷，如：微血管的遠端栓塞、血小板阻塞、釋放毒性炎症介質、產生氧自由基和細胞內鈣累積⁴⁵。於 MI 再灌注後之晚期微血管阻塞的程度與脂肪酸利用、淋巴細胞分化、吞噬細胞、細胞存活和血管功能障礙等相關基因表達有關聯⁴⁶。

一、抗炎症藥物

急性 MI 會引起炎症反應、增強細胞因子、產生氧化應激 (oxidative stress)，並啟動補體系統反應 (complement cascade) 等⁴⁷⁻⁴⁹。這些反應會加重心肌損傷與復發的心肌梗塞 (recurrent MI)⁵⁰。

利用免疫抑制劑 (immunosuppressive drug)-Tacrolimus 治療 MI 模式動物，由調節促分裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 機制⁵¹，與 Akt 信號調控血管平滑肌細胞移動等⁵²，抑制炎症反應和氧化應激，降低急性 MI 後的左心室重塑與維持左心室功能⁵³。此外，美國正進行 The Cardiovascular Inflammation Reduction Trial (CIRT) 計劃，係針對心血管炎症降低為主的臨床測試 (ClinicalTrials.gov number: NCT01594333)，利用 Methotrexate 治療曾經罹患 MI 的患者，進行該藥物治療效果評估。

二、心肌重塑調控

MI 後會引起心肌纖維化，而依據心肌細胞缺失、壞死和瘢痕形成與否分為：發生在血管周圍或間質之反應性纖維化，及發生在心肌細胞缺失、壞死和瘢痕位置之修復性纖維化二種，且二者常並存在⁵⁴。心肌纖維化會導致心臟結構變形、心肌僵硬，造成心臟收縮和舒張功能障礙、心室心律失常，逐漸發展為心律不整與心臟衰竭⁵⁵。肌纖維母細胞產生 MMPs，可切割膠原與細胞外基質蛋白^{56,57}，主要為與細胞生長因子、神經激素和氧化應激的轉錄調控，此外，亦分泌 tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs)/cardiac inhibitor of metalloproteinase (CIMP)。正常生理條件下 MMPs 和 TIMPs 之間維持平衡⁵⁸，但當受刺激因子影響後，可過度誘導基質降解或增生⁵⁹，導致 MMPs 和 TIMPs 的濃度與活性不平衡。其中 TIMP1 是 MI、壞死等檢測重要因子⁶⁰。此外，MMP-9 參與心臟基質的降解和纖維化的誘導，也參與抑制心臟幹細胞 (cardiac stem cell) 的存活和分化⁶¹。

利用 MMP inhibitors (MMPi) 可改善 MI 小

鼠的心臟功能障礙⁶²。MI 的模式動物，經廣效型 MMPi 治療後，可降低左心室擴張，促進新血管形成^{62,63}、降低 MI 範圍⁶⁴、降低左心室舒張末容積⁶⁵與增加存活率⁶⁶。此外，MI 的模式動物，經 MMP-9 null 治療後，可降低左心室增大，膠原積聚⁶⁷；或經選擇性內皮素受體 A 拮抗劑 (endothelin A receptor antagonists, ETaRA) 的 Sitaxsentan 治療後，可降低左心室擴張⁶⁸。MI 病患，使用 Doxycycline 抑制 MMP 的 mRNA，可降低內皮功能障礙和 MMP-2、MMP-8、MMP-12、TIMP-1 和 TIMP-2⁶⁹。這些研究證明，藉由 MMPs 抑制特異性靶向心肌逆轉的重塑機制是重要與新興領域⁷⁰。

三、細胞或粒線體治療

心臟本身是一個自我修復能力非常有限的器官，而 MI 會導致大量心肌細胞迅速死亡，形成組織纖維化，接著是心室重塑、擴大及功能變差，最終導致心臟衰竭，終至死亡。利用幹細胞進行心肌細胞再生與組織修補也正進行研究中⁷¹，如利用造血幹細胞治療 MI 後的心肌損傷⁷²。此外，骨髓細胞衍生的循環細胞，與原本存在於心臟內的心肌細胞融合，再透過轉分化 (transdifferentiation) 形成新的心肌細胞，進而修補 MI 鼠的心肌細胞⁷³。另外，近期利用 MI 的靈長類動物進行自體誘導多能幹細胞 (induced pluripotent stem cells) 移植，於移植後 4 週與 12 週可改善心臟收縮功能 5% 至 10%⁷⁴。

心肌粒線體構成總心肌細胞體積的 30%，提供心臟大部分的能量，並且由冠狀動脈遞送氧的情況下，維持心肌細胞的能量需求。當冠狀動脈血流暫時減弱或停止時，會嚴重改變心肌粒線體結構⁷⁵、功能⁷⁶、粒線體細胞色素氧化酶活性 (cytochrome oxidase)⁷⁷、電子傳遞鏈複合體活性⁷⁸、能量合成⁷⁹、粒線體 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 變異⁸⁰、粒線體調節的細胞死亡途徑⁸¹和粒線體轉錄組和蛋白質組⁸²等，導致心肌細胞功能障礙與細胞死亡⁸³。但是，當再恢復心臟的血流與氧供應後，粒線體的損傷仍然存在，心肌功能與心肌細胞存活率仍顯著的降低⁸⁴。此外，心肌缺

血時會顯著增加心肌細胞質鈣的累積，導致粒線體鈣累積顯著增加⁸⁵，促使水分子進入粒線體，造成粒線體基質 (mitochondria matrix) 和嵴 (mitochondrial cristae) 嚴重腫脹、粒線體破裂與心肌細胞功能障礙⁸⁴。粒線體會不斷進行融合及分裂方能保持動態平衡，以維持粒線體正常的形態、分布和功能⁸⁶。在粒線體融合過程中，粒線體之間可進行 mtDNA 的交換，以修復衰老和環境因素導致的 DNA 損傷或基因突變。此外，異常的粒線體膜電位通常會降低，最終經粒線體自噬作用清除。自體粒線體的分離與製備，目前已可在 30 分鐘內獲得純化的線粒體，於臨床移植手術後，可恢復粒線體能量合成與改變心肌蛋白組成，拯救細胞功能和替換受損的粒線體 DNA⁸⁷。

四、未來展望

MI 後，會引發心臟病理重塑，與引起粒線體功能受損、障礙，造成心肌細胞功能影響。心肌纖維化是病理重塑指標和引起臨床疾病的原因，其纖維化過程發展慢，利用阻滯或逆轉方法治療心肌纖維化亦不易，因此，心肌纖維化的預防及減緩發生，相較於治療逆轉等方法更具重要性。近期以自體幹細胞與粒線體移植修補受損的心肌細胞的方法，可有效修護在局部缺血期間損傷的心肌功能，恢復心肌缺血後心肌細胞的功能與活力，並且不會誘導自體免疫反應。因此，利用免疫抑制劑、心肌重塑調控機制所發展的新的藥物治療，與利用幹細胞與粒線體修補受損的心肌細胞等，在還未發展成心肌纖維化時，即進行早期治療，減緩心肌纖維化的發生，但是這些治療方法或藥物，是否有機會成為新的臨床治療方向與臨床治療效益，仍需做進一步評估。

結語

心血管相關疾病是當今嚴重威脅人類健康之重要疾病，全球最常見的死因之一，最常見及最致命的就是重度急性心肌梗塞及重度心臟衰竭。本文嘗試用最簡要，但全面性的論述來探討心肌梗塞的藥物治療。希望每位臨床醫師

在遇到並且必須處理此病患時，能參考準則，更正確地給予藥物。藉此，病患能得到最大助益。本文中 also 提到近期相關的研究，希望將來能確認其療效及安全性可以使用於臨床治療，讓更多心肌梗塞的病患受益。

參考文獻

- Costa FM, Ferreira J, Aguiar C, Dores H, Figueira J, Mendes M. Impact of ESC/ACCF/AHA/WHF universal definition of myocardial infarction on mortality at 10 years. *Eur Heart J* 2012; 33: 2544-50.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012; 126: 2020-35.
- Nabel EG, Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *N Engl J Med* 2012; 366: 54-63.
- Newby LK, Jesse RL, Babb JD, et al. ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2427-63.
- Wang JY, Wang CY, Juang SY, et al. Low socioeconomic status increases short-term mortality of acute myocardial infarction despite universal health coverage. *Int J Cardiol* 2014; 172: 82-7.
- Damman P, van 't Hof AW, Ten Berg JM, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: comments from the Dutch ACS working group. *Neth Heart J* 2017; 25: 181-5.
- Investigators CO, Mehta SR, Bassand JP, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010; 363: 930-42.
- Patti G, Barczi G, Orlic D, et al. Outcome comparison of 600- and 300-mg loading doses of clopidogrel in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: results from the ARMYDA-6 MI (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty-Myocardial Infarction) randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1592-9.
- Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010; 376: 1233-43.
- Steg PG, James S, Harrington RA, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation* 2010; 122: 2131-41.
- Smith SC, Benjamin EJ, Bonow RO, et al. AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2011; 124: 2458-73.
- Rossini R, Capodanno D, Lettieri C, et al. Prevalence, predictors, and long-term prognosis of premature discontinuation of oral antiplatelet therapy after drug eluting stent implantation. *Am J Cardiol* 2011; 107: 186-94.
- Committee CS. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
- Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1082-115.
- Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 2051-66.
- Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1622-32.
- A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA* 1982; 247: 1707-14.
- Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730-7.
- Costalunga A, Gavazzi A. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Ital Heart J Suppl* 2001; 2: 1246-7.
- McMurray J, Kober L, Robertson M, et al. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction: results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 525-30.
- Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE, Poole PJ, Cates CJ. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Respir Med* 2003; 97: 1094-101.
- Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 130: e344-426.
- Held PH, Yusuf S, Furberg CD. Calcium channel blockers in

- acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *BMJ* 1989; 299: 1187-92.
24. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1326-31.
 25. Dzau VJ. Theodore Cooper Lecture: Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. *Hypertension* 2001; 37: 1047-52.
 26. Pfeffer MA, Greaves SC, Arnold JM, et al. Early versus delayed angiotensin-converting enzyme inhibition therapy in acute myocardial infarction. The healing and early afterload reducing therapy trial. *Circulation* 1997; 95: 2643-51.
 27. Ball SG, Hall AS, Murray GD. ACE inhibition, atherosclerosis and myocardial infarction--the AIRE Study in practice. *Acute Infarction Ramipril Efficacy Study. Eur Heart J* 1994; 15(Suppl B): 20-5; discussion 6-30.
 28. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893-906.
 29. Schiffrin EL. Vascular and cardiac benefits of angiotensin receptor blockers. *Am J Med* 2002; 113: 409-18.
 30. Seeger H, Lippert C, Wallwiener D, Mueck AO. Valsartan and candesartan can inhibit deteriorating effects of angiotensin II on coronary endothelial function. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2001; 2: 141-3.
 31. Dickstein K, Kjekshus J, Group OSCotOS. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. Lancet* 2002; 360: 752-60.
 32. Brown NJ. Aldosterone and end-organ damage. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 235-41.
 33. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-21.
 34. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
 35. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
 36. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-8.
 37. Lee KH, Jeong MH, Kim HM, et al. Benefit of early statin therapy in patients with acute myocardial infarction who have extremely low low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1664-71.
 38. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387-97.
 39. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM, Alpha Omega Trial G. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010; 363: 2015-26.
 40. Rauch B, Schiele R, Schneider S, et al. OMEGA, a randomized, placebo- controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation* 2010; 122: 2152-9.
 41. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation* 2006; 113: 2906-13.
 42. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332: 1302-8.
 43. 李啟明。心臟衰竭的診斷與治療。當代醫學1998; 25: 14-8。
 44. Moon JC, Treibel TA, Schelbert EB. Myocardial Fibrosis in Hypertensive Heart Failure: Does Quality Rather Than Quantity Matter? *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 261-3.
 45. Frohlich GM, Meier P, White SK, Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury: looking beyond primary PCI. *Eur Heart J* 2013; 34: 1714-22.
 46. Teren A, Kirsten H, Beutner F, et al. Alteration of Multiple Leukocyte Gene Expression Networks is Linked with Magnetic Resonance Markers of Prognosis After Acute ST-Elevation Myocardial Infarction. *Sci Rep* 2017; 7: 41705.
 47. Cha J, Wang Z, Ao L, et al. Cytokines link Toll-like receptor 4 signaling to cardiac dysfunction after global myocardial ischemia. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 1678-85.
 48. Frangogiannis NG, Smith CW, Entman ML. The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2002; 53: 31-47.
 49. Sheu JJ, Chua S, Sun CK, et al. Intra-coronary administration of cyclosporine limits infarct size, attenuates remodeling and preserves left ventricular function in porcine acute anterior infarction. *Int J Cardiol* 2011; 147: 79-87.
 50. Liu J, Wang H, Li J. Inflammation and Inflammatory Cells in Myocardial Infarction and Reperfusion Injury: A Double-Edged Sword. *Clin Med Insights Cardiol* 2016; 10: 79-84.
 51. Johnson GL, Lapadat R. Mitogen-activated protein kinase pathways mediated by ERK, JNK, and p38 protein kinases. *Science*. 2002; 298: 1911-2.
 52. Zhang BC, Zhou ZW, Li XK, Xu YW. PI-3K/AKT signal pathway modulates vascular smooth muscle cells migration under cyclic mechanical strain. *VASA* 2011; 40: 109-16.
 53. Yang CH, Sheu JJ, Tsai TH, et al. Effect of tacrolimus on myocardial infarction is associated with inflammation, ROS, MAP kinase and Akt pathways in mini-pigs. *J Atheroscler Thromb* 2013; 20: 9-22.
 54. Grandi AM, Laurita E, Solbiati F, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors influence left ventricular mass and function independently of the antihypertensive effect. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 48: 207-11.
 55. Rockey DC, Bell PD, Hill JA. Fibrosis--A Common Pathway

- to Organ Injury and Failure. *N Engl J Med* 2015; 373: 96.
56. Bonnans C, Chou J, Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15: 786-801.
57. Spinale FG. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiol Rev* 2007; 87: 1285-342.
58. Tyagi SC. Proteinases and myocardial extracellular matrix turnover. *Mol Cell Biochem* 1997; 168:1-12.
59. Papatgeorgiou N, Tousoulis D. Editorial: matrix metalloproteinases in cardiovascular disease. *Curr Top Med Chem* 2012; 12: 1093-4.
60. Cavusoglu E, Ruwende C, Chopra V, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction. *Am Heart J* 2006; 151: 1101 e1-8.
61. Mishra PK, Kuypers NJ, Singh SR, Leibberh ND, Chavali V, Tyagi SC. Cardiac stem cell niche, MMP9, and culture and differentiation of embryonic stem cells. *Methods Mol Biol* 2013; 1035: 153-63.
62. Rohde LE, Ducharme A, Arroyo LH, et al. Matrix metalloproteinase inhibition attenuates early left ventricular enlargement after experimental myocardial infarction in mice. *Circulation* 1999; 99: 3063-70.
63. Lindsey ML, Gannon J, Aikawa M, et al. Selective matrix metalloproteinase inhibition reduces left ventricular remodeling but does not inhibit angiogenesis after myocardial infarction. *Circulation* 2002; 105: 753-8.
64. Mukherjee R, Brinsa TA, Dowdy KB, et al. Myocardial infarct expansion and matrix metalloproteinase inhibition. *Circulation* 2003; 107: 618-25.
65. Yarbrough WM, Mukherjee R, Escobar GP, et al. Selective targeting and timing of matrix metalloproteinase inhibition in post-myocardial infarction remodeling. *Circulation* 2003; 108: 1753-9.
66. Matsumura S, Iwanaga S, Mochizuki S, Okamoto H, Ogawa S, Okada Y. Targeted deletion or pharmacological inhibition of MMP-2 prevents cardiac rupture after myocardial infarction in mice. *J Clin Invest* 2005; 115: 599-609.
67. Ducharme A, Frantz S, Aikawa M, et al. Targeted deletion of matrix metalloproteinase-9 attenuates left ventricular enlargement and collagen accumulation after experimental myocardial infarction. *J Clin Invest* 2000; 106: 55-62.
68. Podesser BK, Siwik DA, Eberli FR, et al. ET(A)-receptor blockade prevents matrix metalloproteinase activation late postmyocardial infarction in the rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280: H984-91.
69. Phatharajaree W, Phrommintikul A, Chattipakorn N. Matrix metalloproteinases and myocardial infarction. *Can J Cardiol* 2007; 23: 727-33.
70. Mishra PK, Givvimani S, Chavali V, Tyagi SC. Cardiac matrix: a clue for future therapy. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832: 2271-6.
71. Sun R, Li X, Liu M, Zeng Y, Chen S, Zhang P. Advances in stem cell therapy for cardiovascular disease. *Int J Mol Med* 2016; 38: 23-9.
72. Balsam LB, Wagers AJ, Christensen JL, Kofidis T, Weissman IL, Robbins RC. Haematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium. *Nature*. 2004; 428: 668-73.
73. Wu JM, Hsueh YC, Ch'ang HJ, et al. Circulating cells contribute to cardiomyocyte regeneration after injury. *Circ Res* 2015; 116: 633-41.
74. Shiba Y, Gomibuchi T, Seto T, et al. Allogeneic transplantation of iPS cell-derived cardiomyocytes regenerates primate hearts. *Nature* 2016; 538: 388-91.
75. Rousou AJ, Ericsson M, Federman M, Levitsky S, McCully JD. Opening of mitochondrial KATP channels enhances cardioprotection through the modulation of mitochondrial matrix volume, calcium accumulation, and respiration. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: H1967-76.
76. McCully JD, Rousou AJ, Parker RA, Levitsky S. Age- and gender-related differences in mitochondrial oxygen consumption and calcium with cardioplegia and diazoxide. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 1102-9.
77. Faulk EA, McCully JD, Hadlow NC, et al. Magnesium cardioplegia enhances mRNA levels and the maximal velocity of cytochrome oxidase I in the senescent myocardium during global ischemia. *Circulation* 1995; 92(Suppl 9): II405-12.
78. McCully JD, Bhasin MK, Daly C, et al. Transcriptomic and proteomic analysis of global ischemia and cardioprotection in the rabbit heart. *Physiol Genomics* 2009; 38: 125-37.
79. Tsukube T, McCully JD, Metz KR, Cook CU, Levitsky S. Amelioration of ischemic calcium overload correlates with high-energy phosphates in senescent myocardium. *Am J Physiol* 1997; 273(1 Pt 2): H418-25.
80. Levitsky S, Laurikka J, Stewart RD, Campos CT, Lahey SJ, McCully JD. Mitochondrial DNA deletions in coronary artery bypass grafting patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 24: 777-84.
81. McCully JD, Wakiyama H, Hsieh YJ, Jones M, Levitsky S. Differential contribution of necrosis and apoptosis in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H1923-35.
82. Masuzawa A, Black KM, Pacak CA, et al. Transplantation of autologously derived mitochondria protects the heart from ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 304: H966-82.
83. Ozcan C, Holmuhamedov EL, Jahangir A, Terzic A. Diazoxide protects mitochondria from anoxic injury: implications for myopreservation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 298-306.
84. Suleiman MS, Halestrap AP, Griffiths EJ. Mitochondria: a target for myocardial protection. *Pharmacol Ther* 2001; 89: 29-46.
85. Faulk EA, McCully JD, Tsukube T, Hadlow NC, Krukenkamp IB, Levitsky S. Myocardial mitochondrial calcium accumulation modulates nuclear calcium accumulation and DNA fragmentation. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 338-44.
86. Chen H, Chan DC. Mitochondrial dynamics in mammals. *Curr Top Dev Biol* 2004; 59: 119-44.
87. McCully JD, Levitsky S, Del Nido PJ, Cowan DB. Mitochondrial transplantation for therapeutic use. *Clin Transl Med* 2016; 5: 16.

Drug Therapy for Myocardial Infarction

Yung-Ping Chen^{1,3}, Shih-Che Hua⁴, Peir-Haur Hung^{2,3,5},
Tsung-Hsien Chen³, and Rei-Yeuh Chang^{1,3,6,7}

¹*Division of Cardiology, ²Division of Nephrology, ³Department of Internal Medicine, Ditmanson Medical Foundation Chiayi Christian Hospital, Chiayi;*

⁴*Division of Endocrinology & Metabolism, St. Martin De Porres Hospital;*

⁵*Department of Applied Life Science and Health,*

Chia-Nan University of Pharmacy and Science, Tainan;

⁶*Department of Nursing, Chung Jen Junior College of Nursing, Health Sciences and Management, Chiayi;*

⁷*Department of Beauty and Health Care, Min-Hwei Junior College of Health Care Management, Tainan, Taiwan*

In recent years, the myocardial infarction (MI) management in Taiwan has been tremendously improved with the establishment of national Emergency Medical Service System (EMSS) and the Emergency Critical Care Department in medical centers and regional hospitals. When a patient presents to the ER with myocardial infarction, he would immediately receive examination with 12-leads electrocardiography by emergency specialist to clarify as ST-elevation myocardial infarction (STEMI) or non-ST-elevation acute coronary syndromes (NSTEMI-ACS). He would also receive the oral dual antiplatelet agents (DAPT) and intravenous heparin as the initial treatment. If patient is diagnosed with STEMI, a cardiologist would perform primary percutaneous coronary intervention (PCI) for the patient to recanalize the culprit coronary lesion within 90 minutes with 12hrs of symptom onset. For patient with NSTEMI-ACS, an appropriate treatment will be provided for the patient according the risk stratification. *Intensive Care Unit* (ICU) specialist would be responsible for the patient care in ICU. However, patient should receive long-term pharmacological therapy continuously during and after hospitalization. The common sequelae of MI are heart failure and cardiac fibrosis, which should be carefully monitored and prevented with the needed medication. In this article, we will focus on the current medical therapy for MI and latest research results. While every physician will face and manage patient with cardiovascular disease in the clinic career, it is important for the emergent specialists, ICU specialist, and internal specialist to understand the pharmacological drugs of MI. After all, to give the most adequate and update medical treatment to patients is the responsibility and obligation of every physician. (J Intern Med Taiwan 2017; 28: 148-159)