

癌疼痛緩和ケアにおけるモルヒネの使用マニュアル作成

神戸大学医学部附属病院 薬剤部

大石美恵, 奥村勝彦

はじめに

医療の進歩とともに疼痛に対する意識が高まり、世界保健機構（WHO）から 21 世紀までに「がんの痛みからの解放」というスローガンが提唱されてきた。神戸大学病院でも、がん疼痛の除去にはモルヒネが多く使用されている。

昨年、米国ヴァンダービルト大学メディカルセンター P. E. Johnston 氏 (Pharm.D.) の神戸での御講演ならびに神戸大学病院でのディスカッションでは、貴重な御助言をいただき、緩和ケアの重要性を再認識した。

モルヒネによる有効安全な疼痛治療を確立し、リスクマネジメントを行うために「がん疼痛に対するモルヒネ使用マニュアル」を作成したので今回紹介する。

概要

サイズ たて 14.5cm × よこ 8.4cm

ビニール表紙 本文 23 頁

配布先 研修医、麻薬施用免許所持者、
診療科長、中央施設部長、看護婦長
薬剤部（薬剤部員、研修生）その他

マニュアルの特徴

- ・「モルヒネによるがん性疼痛のコントロール」に加え、「緩和ケアにおける面接」、「痛みのアセスメント」、「麻薬管理マニュアル」を掲載し、倫理面、管理面にも配慮した。

(図 1)

- ・白衣の胸ポケットに入るサイズにした。
- ・編集は医師 7 名
(内科、産婦人科、耳鼻科、精神神経科、
放射線科、泌尿器科、麻酔科)、
看護婦 1 名 (がん看護専門看護師)、
薬剤師 3 名

(薬剤部長、調剤室長、麻薬室長)

で行い、疼痛除去の効果が現れないときや問題発生時にコンサルテーションする連絡先を記した。

マニュアルの内容

「モルヒネによるがん性疼痛のコントロール」は基本的に WHO 方式を採用し、院内で採用されている麻薬の変換比、効果時間などを記載した表を掲載した。(表 1)

「緩和ケアにおける面接」の章は精神科医師が担当し、緩和ケアでの患者の接しかたに

目 次	
1. モルヒネによるがん性疼痛のコントロール	1
1.1 がん性疼痛の鑑別診断	1
1.2 モルヒネの投与方法	1
・鎮痛薬使用法の基本原則	1
・がん疼痛に対する治療薬の使用法	2
・副作用対策 便秘・悪心・眠気	2
・治療目標	3
・モルヒネ投与の時期と併用注意	3
・モルヒネの至適投与量の求め方	4
・モルヒネ非経口投与方法	5
・レスキュードーズおよびその方法	7
・モルヒネの減量および中止と 退薬症状の防止	7
・鎮痛補助薬	8
2. 緩和ケアにおける面接	10
3. 痛みのアセスメント	13
4. 麻薬管理マニュアル	19

図 1. がん疼痛に対するモルヒネ使用マニュアル目次

ついて、環境的なことから捉え方、考え方まで記載されている。(図2)

「痛みのアセスメント」は従来から看護部が使用していたものを掲載し、痛みの強さはフェイス・スケールでなく NRS (数値評価スケール Numerical Rating Scale) を採用した。(図3)「麻薬管理マニュアル」は麻薬処方箋の書き方、麻薬返品方法など麻薬を処方し、使用する際に必要な事項を盛り込んだ。

一般名	商品名	剤形	投与経路	変換比	投与してから効果が開始するまでの時間	投与してから効果が最大になるまでの時間	効果判定	作用時間	投与間隔	最短投与間隔
塩酸モルヒネ	塩酸モルヒネ末	末	経口	1	10分以内	30~60分	1時間	3~5時間	4時間	1時間
硫酸モルヒネ	MSコンチン錠R	徐放錠 10, 30, 60mg	経口	1	70分	2~4時間	2~4時間	8~14時間	12時間	8時間
硫酸モルヒネ	カディアンCapR	徐放カプセル 20, 30, 60mg	経口	1	1~2時間	7~8時間	4時間後	24時間	24時間	
塩酸モルヒネ	アンベック坐剤R	坐剤 10, 20, 30mg	直腸内	1/2から2/3	20分	1~2時間	1~2時間	6~10時間	8時間	1~2時間
塩酸モルヒネ	塩酸モルヒネ注	アンプル 1ml中10mg, 5ml中50mg	持続静注	1/3から1/2	直ちに	10分以上	20~30分			
			持続皮下注	1/3から1/3	数分	10~20分	20~30分			
			持続硬膜外	1/20から1/10	30分	1時間以上	1~3時間			

表1. モルヒネ一覧表

的場元弘「モルヒネ散、モルヒネ水、モルヒネ錠を使いこなす」

ターミナルケア, Vol.17, Suppl.66, 1997 より一部改変

今後の課題

- ・各種のマニュアルが院内で作成されていることから、常用医薬品集に統合するなど、現場で活用しやすい形態を検討し、また利用者の意見を参考にして内容の充実化に取り組みたい。
- ・大学病院での緩和医療はいろいろな点から実施に困難が伴うが、このマニュアルを通してチーム医療を進めて行きたい。

2. 緩和ケアにおける面接

- 1 外的構造**
なるべくプライバシーの保てる空間を用意する。それが無理なら、カーテンを引き、ベッドサイドのイスに腰掛け、視線の高さと同じにして面接する。毎日なるべく同じ時間帯に訪床するようつとめ、患者への礼節を忘れない。
- 2 内的構造**
傾聴・共感・支持的態度をとる。医師は通常、指導・助言・教育的態度で診療していることが多いので、意識して変換する。cureからcareへ、doctor中心からpatient中心へ。
- 3 告知は1回限りのものではなくプロセスである。**
告知内容と患者の理解している内容には必ずズレが生じるので、それを理解し次のプロセスに活かす。告知のプロセスは穏やかなやさしさの中で進むようにする。
- 4 患者は、家族や仕事との別れ、家族の先行き、人に依存しなければならないこと、無価値になること、見捨てられること、罪を償いきれないこと、体の切除やその痛み、長い間苦しむこと、ひとりで死ぬこと等への恐怖心を抱いている。**一方、患者は医師がこれらの恐怖について話し合うことを避けていると感じている。患者が感情(不安、恐怖)を表出できるよう援助する。このことが、恐怖から受容へ進む過程を援助することにつながる。

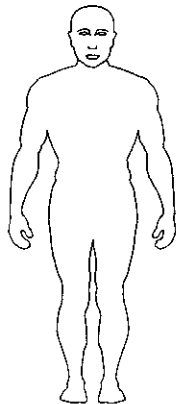
図2. 緩和ケアにおける面接 (一部)

3. 痛みのアセスメント

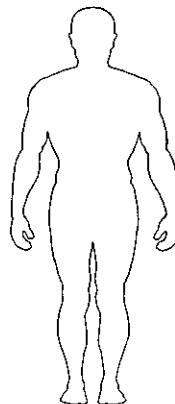
痛みのある方へ 患者用1

- 1 痛い場所**
痛みのあるところに○をつけて下さい。

前



後



- 2 痛みの強さ**
あてはまる痛みの強さを数字(0-10段階)で表して下さい。(○で囲む)
今までに経験した痛みの中で
一番強い痛み 全く痛くない

↓

現在の状態: 0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10

受け入れ可: 0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10

・最良の状態: 0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10

図3. 痛みのアセスメント (一部)

入院患者服薬指導時における患者不安等の解消

北海道大学医学部附属病院薬剤部 沖 洋充

薬剤管理指導業務は、医薬品の適正使用であり、患者の薬歴管理、服薬指導、病棟薬品管理、注射薬の混注、TDMなど多岐に渡る。全ては、適切な薬物療法を遂行するためであり、その中心は患者である。そのため、患者に対する服薬指導は、患者にとってわかりやすく、かつ、不安のないものでなくてはならない。また、患者の状態や精神状態の把握も必要となる。今回、北大病院循環器科病棟での服薬指導を例にとり患者とどのように接し、どのような指導が患者に対し適切なのかを事例を紹介しながら検討していく。

循環器科病棟での服薬指導は、開始当初医師、看護婦が必要と判断した患者のみ対象であったが、医療チームの一員としての活躍も認められ、全入院患者に必要であると判断され、現在では、循環器科病棟の全入院患者に対し服薬指導を行っている。服薬指導の際は、外来患者向けの薬剤情報提供用紙「お薬の説明書」を使用して行っている。この「お薬の説明書」には、副作用も記載されており、患者によっては副作用の記載が不相当と判断され、別途に副作用の記載がない説明書を作成し指導に用いていた。しかし、患者によって副作用の記載があったり、なかったりすることが、逆に患者にとって不安を招く要因になりかねないとの判断もあり、現在では、全ての患者へ副作用の記載された説明書を渡して説明している。ただ、この際に副作用についての十分な説明が不可欠となることは言うまでもない。

また、指導の際、特に初回時には、患者の話を十分に聞いて患者の訴えを把握することに努めている。日々忙しい業務の中、貴重な時間ではあるが、患者にとって自分の訴えを時間をかけて聞いてくれるという姿勢が、患者の信頼につながるためである。多くの場合、一度時間をかけて話を聞くことで患者の信頼を得られ、治療に必要な情報を入手でき、その後の指導も円滑に行える。

その他、初回指導時と退院時には可能な限り患者の家族を同伴の上指導を行っている。患者自身から得られる情報の他に患者が自覚していないことや、家族からみた客観的な情報が得られることと、退院後のコンプライアンスや生活習慣に対して、家族の協力が必要になる場合が多いためである。

実際に、家族から得られた情報で他院からの胃薬をもらっているが、当院でも胃薬をもらっているのでもずっと服用していなかったことや、野菜が嫌いなため、ワーファリンを服用しているので野菜は食べてはいけないと言われていたと言っているなどの例があり、家族からの情報によって不要な薬剤の指摘やワーファリンのコントロールへの悪影響を防止できた事例がある。

医師が対応できなかった患者の症状に対し、薬剤師が関わり解消した例もある。入院時から、めまいを訴えてる患者が循環器的治療が終了した段階でも、めまいが解消され

ず、耳鼻科、眼科、神経科を受診したが、原因不明とされ、眩暈薬と安定剤の処方でも処方されたが、症状の改善なく、「いま、一番つらい症状なのにもうすぐ退院してしまう。どんな手段を使ってもいいから解消して欲しい。」との訴えあり、実際に改善されるか保証はできないが、できることとして眩暈薬を変更して様子を見てみようとして医師の了解を得て試してみた結果、症状が改善され、患者も満足して退院した事例である。

退院後の follow も重要で、当院では指導患者が院内処方された場合、可能な限り指導担当者が窓口で対応し退院後の患者状態を把握し、問題があれば医師へ報告するようにしている。また、「相談事があれば外来の相談窓口にて対応します。」と退院時に説明している。

患者の立場を考え、何を望んでいるのかを把握した上での関わりが重要であり、信頼関係を築いていくほど服薬指導は円滑に遂行できる。もちろん、指導回数が多く期間的に長く関わりがある方が信頼は得やすいことは明らかである。初回の面談で信頼を得られるためには、まず、我々薬剤師の仕事の内容を把握してもらう必要があり、薬の説明だけでなく、薬が安全にかつ適切に使用されているのかをモニタしていることを理解してもらうことが肝要であると思われる。

これから、病院薬剤師は医師、看護婦などの医療スタッフとともにチーム医療の一員として活躍して薬剤師の職能を発揮していかなければならないが、患者のための医療であり、これからの病院薬剤師も患者から信頼される薬剤師を目指して日々の業務に取り組んでいかなければならないと思われる。

特別講演 I

“Advances in the Treatment of Chronic Heart Failure:
Systolic Dysfunction”

Paula A. Thompson, Pharm.D.,
McWhorter School of Pharmacy, Samford University

PAULA A. THOMPSON

Curriculum Vitae
PAULA A. THOMPSON, M.S., Pharm.D., BCPS

BUSINESS ADDRESS

Department of Pharmacy Practice
McWhorter School of Pharmacy
Alabama 35242
Samford University
Birmingham, Alabama 35229
(205) 726-2555
pathomps@samford.edu

HOME ADDRESS

1213 Berwick Road
Birmingham,

(205) 980-5995

EDUCATION

Samford University
School of Pharmacy
Doctor of Pharmacy - 1993 (GPA 4.0)

Duke University
Department of Physiology and Pharmacology
Master of Science - 1981
> 50 semester hours toward Doctor of Philosophy

Mississippi University for Women
Majors: Biology and Chemistry
Bachelor of Science - 1974 (Summa Cum Laude - 4.0)

BOARD CERTIFICATION - Board Certified Pharmacotherapy Specialist, October 1995

PHARMACY LICENSURE - Alabama #12848, South Carolina #8261 (inactive)

PROFESSIONAL EXPERIENCE

McWhorter School of Pharmacy, Associate Professor
Samford University
April 2000 - present

McWhorter School of Pharmacy, Assistant Professor
Samford University
August 1994 - March 2000

Resident, Adult Internal Medicine Pharmacotherapy
Medical University of South Carolina
July 1993 - June 1994

Department of Biology, Laboratory Instructor
Samford University
August 1989 - December 1992

PAULA A. THOMPSON

Summer Intern, 1991
Bessemer Carraway Medical Center

Summer Intern, 1990
Harco Drug

School of Pharmacy, Assistant Professor
Campbell University
August 1986 - May 1989

Department of Biology, Assistant Professor
Campbell University
August 1981 - May 1987

Research Assistant
Duke University
January 1979 - January 1980

Department of Biology, Laboratory Instructor
Mississippi University for Women
September 1972 - December 1973

HONORS / AWARDS

Samford University President's Cup - Class Valedictorian (1993)
Sandoz Pharm.D. Award (1993)
Dean's Service Award (1992)
Award of Excellence in Clinical Communication (1992)
Merck Sharp & Dohme Award in Medicinal Chemistry (1992)
Rho Chi Past President Award (1992)
Warner-Lambert/Parke-Davis Scholarship (1992)
Allen & Hansbury's Pride in Pharmacy Award (1991)
APhA Patient Counseling Competition Winner, Samford University (1991,1992)
Who's Who in American Colleges and Universities (1990)
Academic Scholarship (1989,1990)
Teacher of the Year, Campbell University School of Pharmacy (1989)
Teacher of the Month, Campbell University School of Arts and Sciences (February 1987)
National Science Foundation Fellowship (1974-1978)

December 2000

Advances in the Treatment of Chronic Heart Failure: Systolic Dysfunction

Paula A. Thompson
M.S., Pharm.D., BCPS
McWhorter School of Pharmacy
Samford University
Birmingham, Alabama

慢性心不全治療の進歩： 心収縮機能不全

Paula A. Thompson
M.S., Pharm.D., BCPS
McWhorter School of Pharmacy
Samford University
Birmingham, Alabama

訳：葛谷 孝文、前田 洋子 監訳：鍋島 俊隆

Chronic heart failure (CHF), also sometimes referred to as “congestive heart failure,” is a serious condition with an increasing prevalence and a poor prognosis. Although the past decade has brought increased understanding and improved treatment, much work remains to be done. Drug therapy can prolong life for weeks or months and give patients somewhat improved quality of life, but heart transplant remains the only “cure.”

Although a third or more of CHF patients may have diastolic dysfunction, treatment for this condition is less well understood than the treatment for systolic dysfunction. We will confine our discussion to the pharmacotherapy of systolic dysfunction.

時々うつ血性心不全ともよばれている慢性心不全（CHF）は、罹患率の増加や予後がよくない重大な疾患である。

過去10年間でいろいろなことが分かり、治療法は改善したが、依然多くの仕事が残っている。

薬物療法は、数週間または数ヶ月単位で寿命を伸ばし、QOLの改善にも役立ってきたが、心臓移植が唯一の“治療法”である。

CHF患者の3分の1またはそれより多くの患者に拡張機能不全が認められるかもしれないが、その治療に関しては収縮機能不全に比べよく理解されていない。

ここでは収縮機能不全の薬物治療に限定して解説する。

Outline of CHF Lecture

- Brief review of systolic and diastolic dysfunction
- Current standard of care in the treatment of systolic dysfunction
- Brief look at some investigational agents

CHFに関する講演の概要

- 収縮および拡張機能不全に関する簡単な説明
- 現在の収縮機能不全に対する標準的な治療法
- いくつかの開発段階の薬物についての紹介

In this lecture we will explore the pharmacotherapy of systolic dysfunction. Current standard of care will be addressed with a brief look at some possible future therapies. Omapatrilat is the most promising of the agents currently under study.

今回の講演では、収縮機能不全の薬物治療について紹介する。現在の標準的治療とは、いくつかの考えられる将来の治療法について簡単に紹介する。Omapatrilatは、現在開発中の薬物で最も有望なものである。

Diagnosis of Systolic Dysfunction

- Clinicians MUST distinguish between systolic and diastolic dysfunction
 - Symptomatology is the same, but
 - Therapy differs between systolic and diastolic dysfunction
 - You need to determine a left ventricular ejection fraction (LVEF or EF) to distinguish
- Patients may have elements of both systolic and diastolic dysfunction

収縮機能不全の診断

- 医師は収縮および拡張機能不全を識別しなければいけない
 - 症候学では同一、しかし
 - 治療方法は収縮および拡張機能不全では異なる
 - 識別のために左心室の駆出分画 (LVEF or EF) を調べなければいけない
- 患者は収縮および拡張機能不全の両方の素因を持っているかもしれない

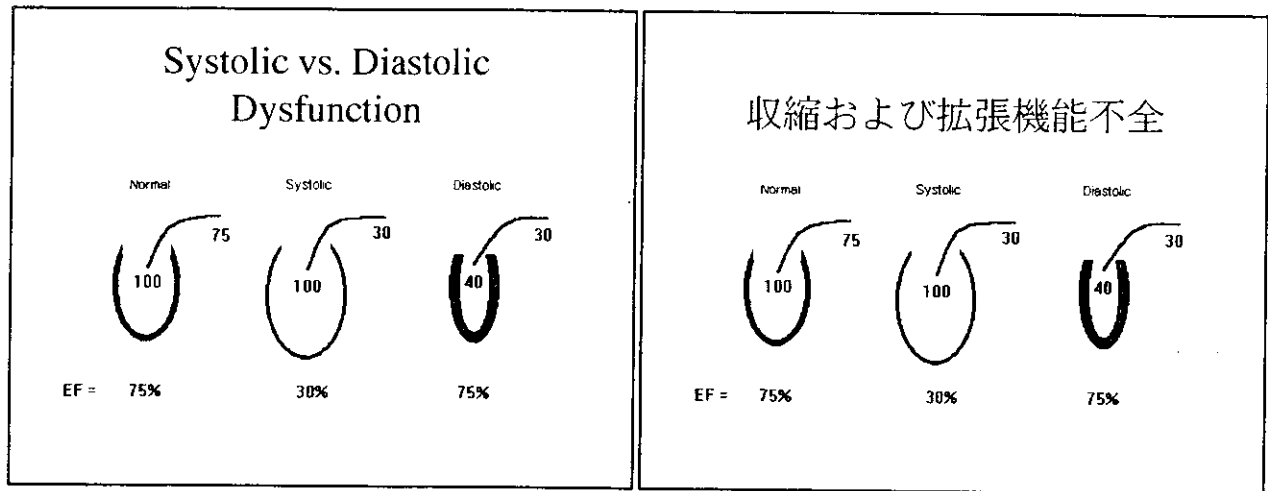
A common misconception is that systolic and diastolic dysfunction can be distinguished by symptomatology. The left ventricular ejection fraction should always be determined, since the symptomatology is the same, but the treatment between systolic and diastolic dysfunction varies somewhat.

The significance of the LVEF is illustrated in the next slide.

一般的な誤解は、収縮および拡張機能不全が症候学によって識別されていることである。

症候学的には同一であるが、収縮および拡張機能不全の治療法は少し異なるので、左心室による心駆出分画(LVEF)を常に知っておかなければいけない。

LVEFの重要性について、次のスライドに示す。



In both systolic and diastolic dysfunction, the stroke volume (and hence the cardiac output) is decreased at 30 ml per beat. The etiologies differ, however, resulting in a low EF in systolic dysfunction (<40%) and a normal EF in diastolic dysfunction.

In systolic dysfunction, the myocardium is weak, and contraction is impaired. In diastolic dysfunction, it is filling that is impaired, usually due to a stiffened or thickened myocardium.

Therefore, if patients have symptoms of CHF and a low EF, they have systolic dysfunction. If they have symptoms of CHF and a normal EF, they have diastolic dysfunction.

For the rest of this lecture, we will focus on drug therapy for systolic dysfunction.

収縮および拡張機能不全では何れも一回拍出量（つまり心臓の出力）は、一回の拍出当り30 ml 減少する。

しかし、病因は異なり、収縮機能不全では心駆出分画(EF)が低下し(<40%)、一方拡張機能不全では変化しない。

収縮機能不全では、心筋の機能が低下し、収縮が十分できなくなる。拡張機能不全では、通常心筋が硬く、または厚くなることにより、機能が低下する。

従って、患者がCHFの症状と低いEFを示した時は収縮機能不全である。

もし患者がCHFで通常のEFであったなら、それは拡張機能不全である。

講演の残り時間は、収縮機能不全に対する薬物治療に焦点を当てる。

Drug Therapy for Systolic Dysfunction

- Established agents
 - Vasodilators
 - Beta blockers
 - Diuretics
 - Positive inotropes
 - Spironolactone
- Other agents are under investigation

収縮機能不全に対する薬物療法

- 確立されている薬物
 - 血管拡張薬
 - β 遮断薬
 - 利尿剤
 - 陽性変力作動薬
 - Spironolactone (アルダクトンA®)
- 他の薬物は開発中

According to current understanding, all patients with systolic dysfunction (to be referred to as CHF for convenience) should be on a vasodilator and a beta blocker, if these agents are tolerated. Diuretics, digoxin and spironolactone may be added as needed to control symptoms.

Neither diuretics nor digoxin have been shown to decrease mortality in CHF. Spironolactone may decrease mortality, but more study is needed to confirm this.

現在の理解によれば、収縮機能不全（便宜上CHFと呼ばれる）のすべての患者に対して、もし血管拡張薬および β 遮断薬（BBs）が容認されるのであればこれらの薬物を投与しなければならない。

利尿剤、digoxin、spironolactoneが症状のコントロールに必要であれば併用されるかもしれない。

利尿剤およびdigoxinは、CHFの死亡率を減少させることが立証されていない。

Spironolactoneは死亡率を減少させるかもしれないが、確認するためにはより多くの研究が必要である。

Drug Therapy, cont.

- Goals of drug therapy are to:
 - Decrease afterload
 - Decrease preload
 - Increase myocardial contractility
 - Modify myocardial remodeling
- Ultimate goals are to prolong life and to improve the patient's quality of life

薬物治療, 続き

- 薬物治療におけるゴールは:
 - 後負荷の減少
 - 前負荷の減少
 - 心筋の収縮力増加
 - 心筋のリモデリングの修飾
- 最終的なゴールは延命とQOLの改善

Complex compensatory changes occur in CHF to combat reduced cardiac output, including increased blood volume and increased vascular resistance. Ultimately, however, these changes act to worsen the disease.

Through drug therapy we can decrease afterload with arterial dilators, decrease preload with venous dilators and diuretics, increase contractility with positive inotropes, and decrease and/or reverse remodeling with angiotensin converting enzyme inhibitors, beta blockers and possibly other agents.

血液量および血管抵抗の増加を伴う心臓の拍出量低下に対して複雑で代償的な変化がCHFでは起きている。

しかし、最終的にはこれらの変化は、病気を悪化させる方向に作用する。

薬物治療を通じて我々は動脈の拡張薬により後負荷を減少させ、静脈の拡張薬や利尿剤により前負荷を減少させ、陽性変力作用薬により収縮力も増加させ、またアンジオテンシン変換酵素阻害薬や β 遮断薬、その他の薬物によりリモデリングを抑制または戻す。

Vasodilators

- Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) should be drugs of choice with EF <40%
 - Block conversion of angiotensin I (ATI) to angiotensin II (ATII)
 - Interrupt RAAS cascade
 - Decrease preload (venous dilation) and afterload (arterial dilation)
 - Improve symptoms and decrease mortality
 - Benefit is well substantiated in clinical trials: VHeFT II, CONSENSUS I, SOLVD, SAVE, others

All CHF patients should be given ACEIs if tolerated. ACEIs inhibit angiotensin converting enzyme, interrupting the renin - angiotensin - aldosterone system cascade and decreasing the amount of circulating AT II.

Since AT II is a potent vasoconstrictor, the result of its inhibition is vasodilation with a resulting decrease in preload and afterload. ACEIs also block RAAS enzymes located in the myocardium which may play a role in remodeling (changes in the structure of the heart -- usually pathological).

The reduction of morbidity and mortality in CHF with ACEIs has been well documented in numerous clinical trials.

血管拡張薬

- アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEIs) はEF <40%の患者に必ず選択される薬物
 - アンジオテンシン I (ATI) からアンジオテンシン II (ATII)への変換を遮断
 - レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系カスケードを遮断
 - 前負荷の減少 (静脈拡張) と後負荷の減少 (動脈拡張)
 - 症状の改善および死亡率の減少
 - 有効性は臨床試験で立証済:
VHeFT II, CONSENSUS I, SOLVD, SAVE, その他

もし忍容できるのであれば、全てのCHF患者はACEIsを服用するべきである。

ACEIsは、アンジオテンシン変換酵素を阻害し、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系カスケードを遮断することにより循環するAT IIの量を減少させる。

AT IIは強力な血管収縮作用を持つため、それを阻害することにより血管は拡張し前負荷および後負荷を減少させる。

ACEIsは、リモデリング (通常病理学的に心臓の構造を変化させる) に関与する心筋にあるレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系酵素も阻害する。

ACEIsによるCHFにおける疾病率と死亡率の減少は、多くの臨床試験で立証されている。

ACEIs	ACEIs
<ul style="list-style-type: none"> • Dosing <ul style="list-style-type: none"> - Be cautious -- may need to use a test dose to avoid hypotension - Titrate to maximum tolerated dose -- ATLAS clinical trial data support this - Best dosed twice daily • Monitor -- blood pressure, renal function, K+ • Contraindicated in bilateral renal artery stenosis 	<ul style="list-style-type: none"> • 投薬 <ul style="list-style-type: none"> - 低血圧症を避けるためテスト投与などの注意が必要 - 最大耐用量への忍容性の検定 -- ATLAS 臨床試験のデータでは支持 - 1日2回の投与方法がベスト • モニター – 血圧, 腎機能, K+ • 双方の腎動脈の狭窄時は禁忌

Although ACEIs are usually quite well tolerated, hypotension may be a problem, particularly with the first dose. Hyperkalemia and acute renal failure may also occur, the latter with bilateral renal artery stenosis, in particular.

ATLAS clinical trial data demonstrated a mortality benefit with high dose compared with low dose ACEI (lisinopril was the agent used in this study). And, even though specific clinical support is lacking, most CHF specialists dose ACEI twice daily rather than once daily. This seems to provide better afterload reduction over a 24-hour period.

ACEIsは一般に非常に安全であるが、特に初回の投与時にACEIsによる低血圧が問題になるかもしれない。

高カリウム血症と急性腎不全を発症する可能性もある。特に後者に関しては双方の腎動脈狭窄患者において。

ATLASの臨床試験データでは、低用量のACEIに比べ高い用量で死亡率に関してメリットが高いことを示した。(lisinopril がこの研究で使われた薬物であった)

そして、特別な臨床的サポートが不足しているが、多くのCHFの専門家は、1日1回の服用より1日2回を処方する。

これは、24 時間を通してよりよい後負荷の減少を保つように思われる。

Alternatives to ACEIs	ACEIsの代替薬
<ul style="list-style-type: none"> • Angiotensin II (ATII) receptor antagonists (ARBs) <ul style="list-style-type: none"> - Mechanism of action <ul style="list-style-type: none"> • Bind the ATII, subtype 1 receptor • May have fewer adverse drug reactions (ADRs) than ACEIs -- less cough, lower risk of angioedema? - Several "sartins" are now on the market: <ul style="list-style-type: none"> • Candesartan (Atacand), Irbesartan (Avapro), Losartan (Cozaar), Valsartan (Diovan) 	<ul style="list-style-type: none"> • アンジオテンシン II (ATII) レセプター拮抗薬 (ARBs) <ul style="list-style-type: none"> - 作用機序 <ul style="list-style-type: none"> • ATIIに結合, サブタイプ1 受容体 • ACEIsに比べ副作用が少ない- 咳, 血管性水腫の危険性が少ない? - いくつかの "sartins" が現在市場に: <ul style="list-style-type: none"> • Candesartan (Atacand) (プロプレス®), Irbesartan (Avapro), Losartan (Cozaar) (ニューロタン®), Valsartan (Diovan) (ディオバン®)

Antagonists of the AT II receptor (ARBs) may be used in patients who do not tolerate ACEIs, usually due to a persistent cough with ACEIs. AT IIレセプターの拮抗薬 (ARBs) は、ACEIsによるしつこい咳などの理由によりACEIsを服用できない患者に用いられる。

Alternatives to ACEIs, cont.

- Clinical trial evidence for efficacy include ELITE I & II Clinical Trials (Evaluation of Losartin in the Elderly)
 - ARBs appear to be comparable in efficacy to ACEIs in CHF and better tolerated
- There is no evidence yet for a benefit of combination therapy, ACEIs + ARBs
- The combination of hydralazine + nitrates is usually reserved for patients not tolerating ACEIs, ARBs

ACEIsの代替薬, 続き

- 有効性を評価するための臨床試験における根拠 ELITE I & II 臨床試験 (Losartin の高齢者における有効性)
 - CHF患者に対してARBs は、有効性においてはACEIs に匹敵しており、忍容性がACEIsよりも高い
- まだACEIs + ARBsの併用時の有効性に関する根拠はない
- Hydralazine (アプレゾリン®) + nitrates の併用は通常ACEIs, ARBsに忍容性がない患者に用いられる

The ELITE studies have provided data to support the use of ARBs in CHF. Although there may be a theoretical benefit for the use of ACEIs and ARBs together, there are no data at this time to support use of the combination. It is, however, currently under investigation.

Hydralazine (an arterial dilator) and a nitrate (a venous dilator) may be used to provide after-load and preload reduction in patients who do not tolerate ACEIs or ARBs.

ELITEの研究は、CHFにおけるARBsの使用を支持するデータを提供した。

理論的にはACEIsとARBsを併用することにメリットはあるが、現時点ではそれを支持するデータはない。

しかし、現在試験中である。

ACEIsまたはARBsを服用できない患者では、後負荷および前負荷が減少するようにHydralazine（動脈の拡張薬）と硝酸塩（静脈の拡張薬）が用いられる。

Beta Blockers

- Why are BBs effective in systolic dysfunction despite negative inotropy?
 - cardiac toxicity of catecholamines
 - beta receptor down regulation
 - stimulation of vasoconstrictor systems
 - remodeling
 - heart rate
- Anti-ischemic, antioxidant effects
- Others reasons ?

β 遮断薬

- なぜ BBs は陰性の変力作用を示すのに収縮機能不全に有効であるのか?
 - カテコラミンの心毒性
 - β レセプターのダウンレギュレーション
 - 血管収縮神経系への刺激
 - リモデリング
 - 心拍数
- 抗-虚血, 抗酸化作用
- 他の理由 ?

Although it is a little puzzling that a negative inotrope is beneficial in systolic dysfunction, clinical trial data strongly support this. Early studies demonstrated improved exercise tolerance, EF and quality of life. More recent studies have shown a decrease in mortality with these agents.

Possible mechanisms for this benefit are listed here.

収縮機能不全に対し陰性の変力作用薬が有効であることは少し理解しにくいですが、臨床試験データはこのことを強く支持している。

初期の研究においては運動忍容性、EFやQOLの改善が証明された。

より最近の研究では、これらの薬物により死亡率の減少が認められた。

この利点について考えられる作用機序をここに示した。

Clinical Questions About BBs

- Who should receive BBs?
 - All CHF patients who tolerate them
 - It has been controversial whether or not to include patients with NYHA Class IV heart failure, but recent data support this if the patient is clinically stable
- Which BB works the best?
 - This is unclear; most data exist for carvedilol and metoprolol
 - A direct comparison study is ongoing (COMET)

BBsに関する臨床的な疑問

- だれがBBsを服用すべきなのか?
 - 服用可能な全てのCHF患者
 - NYHAクラスIVの心不全の患者を入れることに関しては議論の余地を残しているが、最近のデータでは患者の状態が安定していれば投与するよう推奨されている
- どのBBが最もよいか?
 - 明白でない:ほとんどのデータが carvedilol (アーチスト®) と metoprolol (セロケン®, ロブレソール®) に関するものである
 - 比較試験が進行中である (COMET)

Until very recently, the use of BBs was discouraged in severe CHF (NYHA Class IV). All patients have been shown to benefit from the addition of BBs, however, although they must be introduced very slowly and carefully. The patient must also be clinically stable before the introduction of a BB.

Carvedilol and metoprolol are the BBs most often used, since both have been shown to decrease mortality in CHF. The ongoing COMET study is a comparison of these two drugs to determine if one may be superior to the other.

ごく最近まで、BBsの使用は重症なCHF (NYHAクラスIV) では推奨されていなかった。

しかし、この薬物をゆっくりかつ慎重に投与しないといけないが、全ての患者においてBBsを併用することでよい結果を示した。

また、患者はBBの導入の前には臨床的に安定していなければいけない。

Carvedilolとmetoprololは最もよく用いられるBBsであり、それはCHFに対し、死亡率を減少させることが示されているからである。

進行中のCOMET研究では、この2つの薬物を用いてどちらがより優れた薬物であるかどうか比較した研究を行っている。

Clinical Questions About BBs, cont.

- How should BBs be dosed?
 - Start low and go slow!
 - Patient may feel worse with BB initiation, but they usually improve subsequently
 - Can titrate to maximum tolerated dose

BBsに関する臨床的な疑問, 続き

- どのようにBBsを処方すればよいか?
 - 初回は低用量からはじめゆっくりと!
 - 患者はBBを始めると気分が悪くなるかもしれないが、通常次第に改善する
 - 最大耐用量まで増量可能

Although patients may ultimately tolerate large doses of BB, extreme care must be used in initiating therapy.

患者は最終的には高用量のBBに忍容性を示すかもしれないが、細心の注意が治療の初期には必要である。