

### Carvedilol

- Beta -1, -2 and alpha -1 antagonist
  - No intrinsic sympathomimetic activity (ISA)
  - Calcium channel antagonist
  - Antioxidant activity
  - Antiproliferative activity
- Dosing
  - Starting dose: 3.125 mg bid
  - Target dose: 50 mg bid (or as tolerated)
- Clinical evidence for efficacy is accumulating

### Carvedilol (アーチスト®)

- $\beta$  -1, -2 と  $\alpha$  -1 拮抗薬
  - 固有の交感神経興奮作用 (ISA)はない
  - カルシウムチャンネル拮抗作用
  - 抗酸化作用
  - 抗増殖性活性
- 用量
  - 初回: 3.125 mg 1日2回
  - 目標用量: 50 mg 1日2回 (または忍容性が認められる用量)
- 有効性に関して臨床的根拠が蓄積されつつある

Carvedilol is a relatively new BB with some interesting properties (listed above).

Carvedilolは、いくつかの興味深い特徴をもつ (上記に示した) 比較的新しいBBである。

## COPERNICUS Clinical Trial

- Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study (stopped March 2000 -- not yet published)
- Preview of trial
  - Involved patients with NYHA Classes III / IV, EF<25%, optimum traditional therapy
  - 3.125 mg bid titrated to target of 25 mg bid (78%)
  - Decreased mortality in all subgroups
  - Further support for use of BBs in Class IV CHF
- Watch for publication of this study

## COPERNICUS 臨床試験

- Carvedilol の前向きランダム化累積生存試験 (2000年3月に終了 - まだ発表されていない)
- 試験のプレビュー
  - NYHA クラス III / IV の患者を含む、EF<25%、最適な伝統的治療方法
  - 3.125 mg 1日2回 からはじめ目標は 25 mg を 1日2回 (78%)
  - 全てのサブグループにおいて死亡率が減少
  - クラス IV CHF に対する BBs の有用性が高く支持される
- この研究発表に注意

The COPERNICUS trial was completed almost a year ago, and publication is expected soon. It demonstrated decreased mortality in all CHF patients treated with carvedilol, including those in NYHA Class IV.

COPERNICUS試験は約1年前に終了し、もうすぐ発表される。そこでは carvedilol で治療を受けた全てのCHF患者 (NYHA分類IVの患者を含む) において死亡率が減少したことを明らかにしている。

## Metoprolol

- Beta 1 specific antagonist, no ISA
- Two dosage forms on the market
  - Metoprolol
    - Starting dose: 6.25 - 12.5 mg bid
    - Target dose: 100 mg bid (as tolerated)
  - Metoprolol XL
    - Starting dose: 12.5 - 25 mg qd
    - Target dose: 200 mg qd (as tolerated)
- Also has clinical evidence of efficacy

## Metoprolol (セロケン®、ロプレソール®)

- $\beta$  1 選択的拮抗薬, ISA (-)
- 2種類が発売されている
  - Metoprolol
    - 初回: 6.25 - 12.5 mg 1日2回
    - 目標: 100 mg 1日2回 (忍容性が認められる用量)
  - Metoprolol XL
    - 初回: 12.5 - 25 mg 連日
    - 目標: 200 mg 連日 (忍容性が認められる用量)
- 有用性が認められている

Metoprolol, an older BB, is the other agent most used in CHF.

もっと古いBBである metoprolol は、CHFに最もよく用いられた薬物である。

## MERIT- HF Clinical Trial

- Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (Lancet 1999;353:2001-7)
- Study question
  - Does metoprolol CR/XL convey a survival benefit in CHF?
- Inclusion criteria
  - Men and women ages 40 - 80 (3991 patients)
  - NYHA Classes II / III / IV, LVEF  $\leq$  40
  - Stable patients receiving diuretics + ACEIs

## MERIT- HF 臨床試験

- Metoprolol CR/XL のうっ血性心不全患者を対象としたランダム化介入試験 (Lancet 1999;353:2001-7)
- 研究の目的
  - Metoprolol CR/XL は CHFの延命効果に有効であるか?
- 対象患者の選択基準
  - 年齢 40 - 80 の男女 (3991人の患者)
  - NYHA クラス II / III / IV, LVEF  $\leq$  40
  - 利尿剤とACEIsを服用している安定した患者

The best data that metoprolol decreases mortality in CHF is found in the recently published MERIT - HF trial. The major points of this study are summarized in this and the following two slides.

Metoprololが、CHFの死亡率を減少させることを示した最も信頼性のあるデータは、最近発表されたMERIT-HF試験で示されている。この研究の要点をこのスライドと次の2枚のスライドに示した。

## MERIT - HF, cont.

- Exclusion criteria
  - Indication or contraindication for BB
  - Systolic BP <100 mmHg
  - Use of CCBs
  - Amiodarone within past 6 months
- Results
  - Metoprolol CR/XL reduced mortality
  - Absolute benefit increased as CHF worsened
  - Therefore, all stable CHF patients should receive BB (including NYHA Class IV)

## MERIT - HF, 続き

- 除外基準
  - 他のBBの使用の指摘または禁忌
  - 収縮期血圧 <100 mmHg
  - CCBsの使用
  - Amiodarone (アンカロン®) の過去6ヶ月以内の服用
- 結果
  - Metoprolol CR/XLによる死亡率の減少
  - CHFの進行に対する絶対的な利益の増加
  - そのため全ての安定したCHF患者はBBを投与すべきである(NYHAクラスIVを含む)

## Carvedilol vs. Metoprolol

- Differential Effects of  $\beta$ -Blockers in Patients With Heart Failure: A Propective, Randomized, Double-Blind Comparison of the Long-Term Effects of Metoprolol Versus Carvedilol (Circulation 2000;102:546-551)
- Study question
  - Are there clinical differences in response to metoprolol and carvedilol in CHF patients?

## Carvedilol (アーチスト<sup>®</sup>) vs. Metoprolol(セロケン<sup>®</sup>、ロプレソール<sup>®</sup>)

- 心不全患者における $\beta$ 遮断薬の効果の違い: Metoprolol と Carvedilolの長期的効果における前向きランダム化2重盲検比較試験 (Circulation 2000;102:546-551)
- 研究の目的
  - CHF患者において metoprolol と carvedilol でその効果に臨床的違いがあるのか?

This is the first major comparison of carvedilol and metoprolol to be published.

これは、carvedilolとmetoprololを比較した最初の報告である。

<p style="text-align: center;"><b>Carvedilol vs. Metoprolol, cont.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inclusion criteria <ul style="list-style-type: none"> <li>- 150 patients</li> <li>- NYHA Classes II / III / IV, LVEF <math>\leq</math> 0.35</li> </ul> </li> <li>• Results <ul style="list-style-type: none"> <li>- Carvedilol improved LVEF more than metoprolol</li> <li>- Metoprolol increased exercise capacity more</li> <li>- No statistical difference in mortality (study duration of 13-15 months)</li> </ul> </li> <li>• Watch for the ongoing study, COMET - Carvedilol or Metoprolol European Trial</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>Carvedilol (アーチスト®) vs. Metoprolol (セロケン®, ロブレソール®), 続く</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 選択基準 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 150 人</li> <li>- NYHA クラス II / III / IV, LVEF <math>\leq</math> 0.35</li> </ul> </li> <li>• 結果 <ul style="list-style-type: none"> <li>- Carvedilol は metoprolol に比較して LVEF をより改善した</li> <li>- Metoprolol はより運動能力を増加させた</li> <li>- 死亡率に関しては有意な差はない (研究期間 13-15ヶ月)</li> </ul> </li> <li>• 進行中の COMET - Carvedilol または Metoprolol の European Trial に注意</li> </ul>
--	---

The results did not show clear superiority for either agent. Again, the ongoing COMET trial may provide this information.

その結果は、どちらの薬物が勝れているか明らかな差を示すものではなかった。進行中のCOMET試験がこの情報を提供するかもしれない。

Diuretics	利尿剤
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rationale for use               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Decrease preload</li> <li>– Decrease symptoms of congestion</li> </ul> </li> <li>• No evidence of decreased mortality</li> <li>• Agents               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Loop diuretics are the most used</li> <li>– May be combined with metolazone to increase diuresis</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 使用の理由               <ul style="list-style-type: none"> <li>– 前負荷の減少</li> <li>– うっ血症状の改善</li> </ul> </li> <li>• 死亡率低下に関する根拠はない</li> <li>• 薬物               <ul style="list-style-type: none"> <li>– ループ利尿剤が最も用いられている</li> <li>– Metolazone（ノルメラン®；国内発売中止）との併用により利尿効果が増強される可能性がある</li> </ul> </li> </ul>

Diuretics, especially furosemide, have long been used in the treatment of CHF. Although there are no data that these agents decrease mortality, they are beneficial in reducing symptoms and improving quality of life.

利尿剤（特にfurosemide）が、CHFの治療で長く使われてきた。これらの薬物が死亡率を減少させるといったデータはないが、症状を軽減させ、QOLを改善するのに有益である。



## Positive Inotropes

- Digoxin is the only oral positive inotrope currently used chronically in CHF
- Dosing digoxin
  - No necessity for loading dose in CHF
  - Daily dose usually 0.125 - 0.25 mg qd
  - Decrease dose with declining renal function

## 陽性変力作用薬

- Digoxin は現在CHFに慢性的に使用できる唯一の経口の陽性変力作用薬である
- Digoxinの用量
  - CHF患者に対しては初回の負荷投与は必要ない
  - 1日の用量は0.125 - 0.25 mg 連日
  - 腎機能低下に伴い投与量を少なくする

Digoxin has been used for the treatment of CHF (once called “dropsy”) for over 400 years. It is not used first-line, since it is potentially toxic and does not decrease mortality. It has been shown to decrease symptoms and improve quality of life, however, and in the landmark DIG trial (next slide), it decreased frequency of hospitalization.

Digoxinは、400年以上の間 CHF（昔は“水症”と呼ばれた）の治療のために用いられてきた。それはかなり有毒で、死亡率を減少させないことから、第一選択薬としては用いられていない。しかし、症状を軽減し、QOLを改善することが示され、画期的なDIG試験において（次のスライド）digoxinは入院する回数を減少させた。

## DIG Clinical Trial

- The Effects of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure: The Digitalis Investigation Group (NEJM 1997; 336:525-533)
- Landmark study on 6800 patients with LVEF  $\leq 45\%$
- Results
  - No overall reduction in mortality with digoxin
  - Digoxin reduced the rate of hospitalization

## DIG の臨床試験

- 心不全患者におけるDigoxinの死亡率および疾病率に対する効果: The Digitalis Investigation Group (NEJM 1997; 336:525-533)
- 6800人の患者(LVEF  $\leq 45\%$ )を対象とした画期的な研究
- 結果
  - Digoxinは死亡率を減少させない
  - Digoxinは入院回数を減少させた

Although this study did not demonstrate decreased mortality with digoxin, it also did not demonstrate **INCREASED** mortality. All positive inotropes tested to date have increased mortality in patients when used chronically.

As a result, it appears that digoxin will be the only positive inotrope available for CHF in the near future. [The intravenous inotropes are usually reserved for acute exacerbations of heart failure.]

この研究ではdigoxinによる死亡率の減少は立証されなかったが、増加も示されなかった。

慢性的に用いられたとき、現在までにテストされた全ての陽性変力作用を持つ薬物は患者の死亡率を増加させた。

その結果、近い将来digoxinが、CHFに利用できる唯一の陽性変力作用を持つ薬物になると思われる。

[静注による変力作用薬は、通常心不全の急性悪化のために用いられる。]

## Spironolactone

- Spironolactone is an aldosterone antagonist evaluated in the RALES Trial - Randomized Aldosterone Evaluation Study (NEJM 1999; 341:709-717)
- Inclusion criteria
  - NYHA Class IV within the past six months
  - Currently Class III or IV
  - LVEF  $\leq$  35%
  - Concurrent treatment with ACEI and diuretic

## Spironolactone (アルダクトンA®)

- Spironolactone はRALES 試験で評価されたアルドステロンの拮抗薬-ランダム化アルドステロン評価研究 (NEJM 1999; 341:709-717)
- 選択基準
  - NYHA クラス IV (過去6ヶ月以内)
  - 現在のクラス III または IV
  - LVEF  $\leq$  35%
  - ACEI と利尿剤と併用

The key points of the RALES trial, published in 1999, are summarized in this and the next two slides. It demonstrated benefit of the aldosterone antagonist spironolactone in severe CHF.

1999年に発表されたRALES試験の重要な点は、このスライドと次の2つのスライドに示した。重症なCHFにおいてアルドステロン拮抗薬であるspironolactoneが有効であることが立証された。

## Spirolactone, cont.

- Study protocol
  - Placebo vs. spironolactone 25 mg qd
  - Spirolactone could be increased to 50 mg qd with CHF progression and normal potassium
- Results
  - Decreased mortality by 30% and hospitalization by 35%
  - Well tolerated overall

## Spirolactone (アルダクトンA®), 続き

- 研究計画
  - プラセボ vs. spironolactone 25 mg 連日
  - Spirolactone はCHFの進行、標準カリウム値に伴い50 mg 連日まで増量可能
- 結果
  - 死亡率が 30% 入院回数が 35%減少した
  - 全般的に高い忍容性

<p style="text-align: center;"><b>Spironolactone, cont.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Conclusions <ul style="list-style-type: none"> <li>- Spironolactone decreases morbidity and mortality in severe CHF</li> <li>- It is unclear if there is a benefit in less severe CHF or in patients on concurrent BB therapy (only about 10% of patients in this study were on a beta blocker)</li> </ul> </li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>Spironolactone (アルダクトンA®), 続き</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• まとめ <ul style="list-style-type: none"> <li>- Spironolactone は重症なCHF患者に対し疾病率および死亡率を低下させる</li> <li>- 重症でないCHF患者に対して、またはBB治療を同時に行っている患者における有用性に関してはまだ明らかでない(およそ10%の患者がこの研究ではβ遮断薬を服用)</li> </ul> </li> </ul>
---	---

It is somewhat difficult to extrapolate the results of this study to all CHF patients for two reasons. Only severely ill patients were tested, and few of them were taking BBs (BBs were not routinely recommended at the time this trial was designed).

I usually reserve spironolactone for Class IV patients who are still symptomatic on ACEI + BB + diuretic + digoxin. Ongoing studies may dictate wider use for spironolactone in the future, however.

全てのCHF患者に対してこの研究結果を当てはめることは、2つの理由により難しい。

重症患者だけで試験され、彼らうち少数例はBBsを服用していた(BBsは、この試験が計画されていたとき、一般的には推奨されていなかった)。

私は通常クラスIVの患者でACEI+BB+利尿剤+digoxinの治療でも症状が軽快しない患者にのみspironolactoneを用いる。

しかし、進行中の研究が、将来spironolactoneのより広い使用を指示するかもしれない。

INVESTIGATIONAL  
AGENTS

開発中の薬物

Limited time prevents our discussion of the investigational agents in detail, unfortunately.

残念なことに、限られた時間の  
ため開発中の薬物に関する詳細  
な紹介はできない。

## Omapatrilat

- Omapatrilat has the activity of both a neutral endopeptidase inhibitor (increases natriuretic peptides) and an ACEI
- IMPRESS trial (Lancet 2000;356:616-620)
  - Omapatrilat looks promising vs. lisinopril (better at decreasing plasma norepinephrine and increasing natriuretic peptide)
  - Release of drug was delayed due to angioedema concern
- Watch for ongoing study, OVERTURE --omapatrilat vs. enalapril survival trial

## Omapatrilat

- Omapatrilat は中性エンドペプチダーゼ阻害作用 (ナトリウム利尿ペプチドを増加)とACEIを持つ
- IMPRESS試験 (Lancet 2000;356:616-620)
  - Omapatrilatはlisinopril (ロンゲス<sup>®</sup>、ゼストリル<sup>®</sup>) に比べて将来有望 (血漿中のノルエピネフリンを減少させ、またナトリウム利尿ペプチドを増加させる点でより有効)
  - 薬物の発売が副作用である血管性水腫により遅れる
- 進行中の研究に注意, OVERTURE --omapatrilat vs. enalapril 生存試験

Omapatrilat is the most promising of the agents currently under development. It has an interesting mechanism of action whereby it increases circulating natriuretic peptides (beneficial hormones that increase sodium and water excretion) and decreases circulating levels of AT II (like an ACEI).

The ongoing OVERTURE trial should determine if omapatrilat will decrease mortality (the ultimate goal of all drug therapy) and if the incidence of angioedema will limit usefulness of this drug.

Omapatrilatは、現在開発中な最も有望なものである。

それは、循環ナトリウム利尿ペプチド (有益なホルモンでナトリウムや水の排泄を増加させる)を増加させ、循環AT IIのレベルを下げる (ACEI様) といった興味ある作用機序を有している。

進行中のOVERTURE試験では、omapatrilat が死亡率 (全ての薬物療法の最終的ゴール) を減少させるかどうか、そして、血管性水腫の発生率がこの薬の有用性を制限するかどうかを調べないといけない。

### Calcium Channel Blockers (CCBs)

- CCBs have not proved to be promising therapies
- Amlodipine (Norvasc)
  - PRAISE clinical trial
    - Reduced mortality in nonischemic / dilated heart failure
    - No detriment in ischemic heart failure
  - PRAISE II was disappointing, showing no mortality benefit of amlodipine in CHF

### Calcium Channel Blockers (CCBs)

- CCBs は有望な治療法としては証明されていない
- Amlodipine (Norvasc) (ノルバスク®、アムロジン®)
  - PRAISE 臨床試験
    - 非虚血性 / 拡張型心不全に対して死亡率を低下させた
    - 虚血性心不全に対し不利益はない
  - PRAISE II ではCHF患者における死亡率に関してamlodipineの有効性が認められずに期待はずれであった

Although calcium channel blockers (especially amlodipine) were once hoped to be useful agents, subsequent studies have not supported this.

カルシウム・チャネル拮抗薬（特にamlodipine）は、一时有効な薬物として期待されていたが、引き続いて行われた研究ではこの結果を支持するものではなかった。



### CCBs, cont.

- Felodipine (Plendil)
  - VHeFT-III clinical trial showed no benefit / detriment in CHF
- Mibefradil (Posicor)
  - Was potentially a very interesting drug
  - T channel antagonist (other CCBs block L Ca channels)
  - Vasodilation -- coronary and peripheral
  - Little negative inotropism
  - Little effect on heart rate
  - Taken off the market due to patient deaths

### CCBs, 続き

- Felodipine (Plendil) (ムノバル®、スプレンジール®)
  - VHeFT-III 臨床試験ではCHFに有用性および不利益もなし
- Mibefradil (Posicor)
  - 可能性があり興味深い薬物
  - Tチャンネル拮抗薬(他のCCBsはL Caチャンネルを遮断)
  - 血管拡張-冠または末梢血管
  - 弱い陰性の変力作用
  - 弱い心拍数への作用
  - 患者の死亡による市場からの撤退

Almost every year I have to delete a potentially useful drug from my lectures. Three years ago it was the positive inotrope vesnarinone. Most recently it was mibefradil, a fascinating CCB that, unfortunately, killed people.

ほとんど毎年、私は講演の中から役に立つかもしれない薬物を削除しなければならない。

3年前、それは陽性変力作用薬の vesnarinoneであった。

最も最近では、魅力的なカルシウム・チャンネル拮抗薬である mibefradilで、これは不幸にも患者を死に追いやった。

### Future Therapies?

- Brain natriuretic peptides
- Calcium sensitizers (e.g., levosimendan)
- Cytokine inhibitors (e.g., TNF-antibodies)
- Endothelin antagonists
- Vasopressin antagonists
- Gene therapy
- Others?

### 将来の治療は?

- 脳ナトリウム利尿ペプチド
- カルシウム増感薬 (例, levosimendan)
- サイトカイン阻害薬 (例, TNF-antibodies)
- エンドセリン拮抗薬
- バソプレシン拮抗薬
- 遺伝子治療
- その他?

Many other therapies are currently under development. Perhaps one or more will allow us to cure and/or prevent this deadly disease.

多くの他の治療方法は、現在開発中である。おそらく、一つまたはそれ以上がこの致命的な病気を治療し予防してくれるであろう。

Thank you for your kind attention.  
Do you have any questions?

御清聴感謝します。  
何かご質問はありませんか？

特別講演 II

“Drug-Nutrient Interactions in Critically-Ill Patients  
Receiving Specialized Nutrition Support”

Gordon S. Sacks, Pharm.D.,  
University of Mississippi