

## Alternatives to ACEIs

- Angiotensin II (ATII) receptor antagonists (ARBs)
  - Mechanism of action
    - 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:
    - Candesartan (Atacand), Irbesartan (Avapro), Losartan (Cozaar), Valsartan (Diovan)

## ACEIs の代替薬

- アンジオテンシン II (AT II) 受容体拮抗薬 (ARBs)
  - 作用機序
    - AT II のサブタイプ 1 受容体に結合する
    - ACEIs よりも有害薬物反応が少ない -- 咳の減少、血管浮腫のリスクの減少?
  - 数種のサルタン類 が現在発売されている
    - 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 受容体拮抗薬 (ARBs) は、通常、ACEIs により咳が持続するため、それへの忍容性の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)

- ELITE I および II などの臨床試験における有効性に関するエビデンス (高齢者におけるロサルタンの有効性評価)
  - ARBs は CHF 患者に対し、有効性において ACEIs に匹敵し、忍容性も ACEIs より高い
- ACEIs + ARBs の併用療法の有効性に関するエビデンスはまだ得られていない
- ヒドララジン (アプレゾリン<sup>®</sup>) と硝酸塩の組み合わせは、通常 ACEIs および ARBs に忍容性のない患者のために使用される

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 試験は CHF における ARBs の使用を支持するデータを提供した。ACEIs と ARBs との併用は理論的には有益であるかもしれないが、現時点では併用を支持するデータは存在しない。しかしながら、現在試験中である。

ヒドララジン (動脈拡張薬) および硝酸薬 (静脈拡張薬) は、ACEIs または ARBs に忍容性のない患者においては、後負荷および前負荷を減少させるために使用される。

## 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 ?

## $\beta$ 遮断薬

- なぜ $\beta$ 遮断薬 (BBs) は陰性変力作用をもつのに収縮機能不全に有効であるのか？
  - ↓ カテコラミンによる心毒性
  - ↓  $\beta$ レセプターのダウンレギュレーション
  - ↓ 血管収縮系の亢進
  - ↓ リモデリング
  - ↓ 心拍数
- 虚血に対する作用、抗酸化作用
- その他の理由？

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.

陰性変力作用薬が収縮機能不全に有効であることは少し不可解であるが、臨床試験のデータがこれを強く支持している。初期の研究では運動忍容性、EF、および 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低下が示された。

この利点に関して考えられる機序がスライドに示されている。

## 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点

- どのような患者が BBs を服用すべきか？
  - 忍容性のあるすべての CHF 患者
  - NYHA 分類のクラス IV の心不全患者を含めるかどうかについては議論がなされているところであるが、最近のデータでは患者が臨床的に安定している場合に投与することを支持している
- どのような BBs が最も有効か？
  - これについては明らかではない；ほとんどのデータがカルベジロール（アーチスト®）とメトプロロール（セロケン®、ロブレソール®）に関するものである
  - 直接的な比較試験が現在進行中である（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 の使用は重度の CHF (NYHA 分類のクラス IV) については推奨されなかった。しかしながら、非常にゆっくり、かつ注意深く使用開始されねばならないが、すべての患者に対して BBs の併用による有用性が示されてきている。また患者は BBs を使用開始前には臨床的に安定でなければならない。

カルベジロールとメトプロロールは、いずれも CHF において死亡率を低下させることが示されており、最も繁用されている BBs である。進行中の COMET 試験は 2 つの薬物のどちらが優れているかを決定する目的の比較試験である。

### 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点 (続き)

- BBs の処方用量はどのようにすべきか？
  - 低用量から始め、ゆっくりと増量を!
  - 患者は $\beta$ 遮断薬の投与開始とともに症状悪化を感じるかもしれないが、通常その後次第に改善していく
  - 最大耐用量まで漸増可能

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に忍容性を示すかもしれないが、治療開始時には細心の注意をもって使用すべきである。

## 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

## カルベジロール (アーチスト®)

- $\beta$ -1, -2,  $\alpha$ -1 拮抗薬
  - 内因性交感神経刺激作用 (ISA) はなし
  - カルシウムチャンネル拮抗作用
  - 抗酸化作用
  - 抗増殖作用
- 用量
  - 開始用量: 3.125mg 1日2回
  - 目標用量: 50mg 1日2回 (もしくは耐用量)
- 有効性に関する臨床的エビデンスが蓄積しつつある

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

カルベジロールはいくつかの興味ある特性をもった比較的新しい BB である (スライドのとおり)。

## 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 bid (78%)
  - Decreased mortality in all subgroups
  - Further support for use of BBs in Class IV CHF
- Watch for publication of this study

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 臨床試験

- カルベジロールの前向き無作為化累積生存率 研究 (2000年3月終了 - 未掲載)
- 試験内容の一部紹介
  - NYHA 分類のクラス III / IV, EF<25% で、最適の伝統的な治療を行っている患者を組み入れ
  - 3.125 mg 1日2回から目標の 25 mg 1日2回まで漸増 (78%)
  - すべての群において死亡率が低下
  - クラス IVの CHF に対する BBs の有用性をさらに支持
- この研究成果の発表に注目をされたい

COPERNICUS 試験は約1年前に終了し、雑誌への掲載はもうすぐであろうと思われる。その試験では、カルベジロールが投与されたすべての CHF 患者 (NYHA 分類のクラス IV を含む) の死亡率の低下が示された。

## 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

メトプロロール (セロケン®、ロブレソール®)

- ISA を持たない  $\beta$  - 1 選択的拮抗薬
- 2 種類の規格が発売中
  - Metoprolol
    - 開始用量: 6.25 - 12.5 mg 1日2回
    - 目標用量: 100 mg 1日2回 (耐用量)
  - Metoprolol XL
    - 開始用量: 12.5 - 25 mg 連日
    - 目標用量: 200 mg 連日 (耐用量)
- この薬物についても有効性に関するエビデンスが示されている

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

先のカルベジロールよりも古い BBs であるメトプロロールは CHF に最もよく用いられるもう一つの薬物である。



## 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

- うっ血性心不全を対象とした Metoprolol CR/XL無作為化介入試験 (Lancet 1999;353:2001-7)
- 研究課題
  - metoprolol CR/XL は CHF における延命効果に有効であるか？
- 対象患者の選択基準
  - 40-80 歳の男性および女性 (3991名の患者)
  - NYHA 分類のクラス II/ III / IV, LVEF  $\leq$  40
  - 利尿薬と ACEIs を服用している病状が安定した患者

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.

メトプロロールが CHF の死亡率を低下させたことを示す最もすばらしいデータは、最近雑誌に掲載されたこの MERIT-HF 試験で示されている。この研究の要点はこのスライドと次の2枚のスライドで要約されている。

## 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 の適応症もしくは禁忌症をもつ患者
  - 収縮期血圧が 100 mmHg 未満
  - カルシウムチャンネル拮抗薬 (CCBs) を使用している患者
  - 過去 6 ヶ月以内にアミオダロン (アンカロン®) を使用している患者
- 結果
  - Metoprolol CR/XL により死亡率が低下した
  - CHF の悪化に対して明確に有効性が向上した
  - 従って、すべての安定した CHF 患者は BB を投与されるべきである (NYHA 分類のクラス IV も含む)

## 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?

カルベジロール（アーチスト®）対メトプロロール（セロケン®、ロプレソール®）の比較

- 心不全患者における $\beta$ 遮断薬の効果の相違：メトプロロールおよびカルベジロールの長期効果に関する前向き無作為化二重盲検比較試験 (Circulation 2000;102:546-551)
- 研究課題
  - CHF患者におけるメトプロロールおよびカルベジロールの効果について臨床的な相違があるか？

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

これがカルベジロールとメトプロロールの比較試験を行った最初の主要な報告である。

<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>カルベジロール（アーチスト®）対メトプロロール（セロケン®、ロプレソール®）の比較（続き）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 選択基準 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 150名の患者</li> <li>- NYHA 分類のクラス II / III / IV, LVEF <math>\leq</math> 0.35</li> </ul> </li> <li>• 結果 <ul style="list-style-type: none"> <li>- カルベジロールはメトプロロールに比較して LVEF をより改善させた</li> <li>- メトプロロールは運動能力をさらに向上させた</li> <li>- 死亡率に統計的な差はなかった (13-15ヶ月の研究期間)</li> </ul> </li> <li>• 現在進行している試験である COMET（Carvedilol or Metoprolol European Trial）に注目されたい</li> </ul>
--	---

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

試験結果はどちらかの優位性を明確に示すものではなかった。一方、現在進行中の COMET 試験がこれに関する情報を提供するかもしれない。

## Diuretics

- Rationale for use
  - Decrease preload
  - Decrease symptoms of congestion
- No evidence of decreased mortality
- Agents
  - Loop diuretics are the most used
  - May be combined with metolazone to increase diuresis

## 利尿薬

- 使用の理論的根拠
  - 前負荷の減少
  - うっ血症状の改善
- 死亡率低下というエビデンスはない
- 薬物
  - ループ利尿薬が最も用いられている
  - 利尿効果の増強のためメトラゾン（ノルメラ<sup>®</sup>：国内発売中止）を併用する可能性あり

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.

利尿薬（特にフロセミド）はCHFの治療に長らく使用されてきた。これらの薬物が死亡率を低下させるというデータはないが、症状を軽減させ、QOLを改善するのに有効である。

## 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

- ジゴキシンは現在 CHF に長期間使用できる唯一の経口用の陽性変力作用薬である
- ジゴキシンの用量
  - CHF においては初回負荷投与は必要としない
  - 1日の投与量は通常 0.125 - 0.25 mg 連日
  - 腎機能の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.

ジゴキシンは 400 年以上の間、CHF（かつては水症・水腫と呼ばれていた）の治療に使われてきた。この薬物は潜在的に毒性があり、死亡率を低下させないため、第一選択薬としては用いられていない。しかしながら、症状を軽減し QOL を改善することが示されており、画期的な研究である DIG 試験では入院の頻度を低下させた(次のスライド)。

### 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死亡率および罹患率に対するジゴキシンの効果：ジギタリス研究グループ (NEJM 1997;336:525-533)
- LVEF  $\leq 45\%$  である 6800 名の患者を対象とした画期的な研究
- 結果
  - ジゴキシンの全般的な死亡率の低下はみられなかった
  - ジゴキシンは入院の頻度を減少させた

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 DIG 試験ではジゴキシンによる死亡率の低下は立証されなかったが、死亡率の上昇も示さなかった。これまで試験された陽性変力作用を有するすべての薬物は、慢性的に使用すると患者の死亡率を上昇させた。

その結果、ジゴキシンは、近い将来 CHF に対して唯一使用可能な、陽性変力作用を有する薬物になると思われる（静注用の変力作用薬は、通常心不全の急性増悪に対して用いられる）。

## 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

## スピロノラクトン (アルダクトンA®)

- スピロノラクトンは RALES 試験で評価されたアルドステロン拮抗薬である - 無作為化アルドステロン評価研究(NEJM 1999; 341:709-717)
- 選択基準
  - 過去6ヶ月以内に NYHA 分類のクラス IV と診断された患者
  - 現在のクラス III もしくは IV
  - LVEF  $\leq$  35%
  - ACEI と利尿薬を併用

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 年に雑誌に掲載された RALES 試験のキーポイントはこのスライドと次の2枚のスライドに要約されている。それには重度の CHF に対するアルドステロン拮抗薬であるスピロノラクトンの有効性が示されている。



## Spironolactone, cont.

- Study protocol
  - Placebo vs. spironolactone 25 mg qd
  - Spironolactone 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

## スピロノラクトン (アルダクトンA®) (続き)

- 研究計画
  - プラセボを対照にスピロノラクトン 25 mg 連日
  - スピロノラクトンは CHF が悪化し、カリウム値が正常である場合は 50 mg 連日まで増量可能
- 結果
  - 死亡率を 30%、入院の頻度を 35% 低下
  - 全般的に高い忍容性

## Spironolactone, cont.

- Conclusions
  - Spironolactone decreases morbidity and mortality in severe CHF
  - 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)

## スピロノラクトン (アルダクトンA®) (続き)

- 結論
  - スピロノラクトンは重度の CHF における罹患率および死亡率を低下させる
  - それほど重度ではない CHF 患者および BB が併用された患者に対して有用性があるかは明確ではない (この調査ではおよそ 10% の患者しか  $\beta$  遮断薬を投与されていない)

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.

この研究結果をすべての CHF 患者に外挿するには二つの理由により若干難しい。それは、重症患者のみで試験が行われ、BBs を服用した症例がほとんどなかったこと (BBs はこの試験が計画された時点で、一般的には推奨されていなかった) である。

私は、通常、クラス IV の患者で ACEI + BB + 利尿薬 + ジゴキシンの治療でもまだ症状が残る患者にはスピロノラクトンを用いる。しかし、進行中の研究により将来スピロノラクトンのより広範な使用が指示されるかもしれない。

<p>INVESTIGATIONAL AGENTS</p>	<p>開発中の薬物</p>
-----------------------------------	---------------

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

## オマパトリラート

- オマパトリラート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させる）および ACEI 活性を併せ持つ
- IMPRESS 試験 (Lancet 2000;356:616-620)
  - オマパトリラートはリシノプリル（ロンゲス<sup>®</sup>、ゼストリル<sup>®</sup>）に比べ将来有望性がある（血漿中ノルエピネフリンの減少およびナトリウム利尿ペプチドの増加の点でより有効）
  - 薬物の発売は血管浮腫（副作用）への危惧のため遅れている
- 進行中の試験に注目されたい、OVERTURE（オマパトリラート対エナラプリルの生存率比較試験）

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.

オマパトリラートは現在開発中の薬物の中で最も有望である。オマパトリラートは循環血中のナトリウム利尿ペプチド（ナトリウムおよび水分の排泄を増加させる有益なホルモン）を増加させ、循環血中の AT II レベルを減少させる（ACEI 様に）といった興味ある作用機序を有している。

現在進行している OVERTURE 試験では、オマパトリラートが死亡率を低下させるか（すべての薬物治療における究極の目的）、血管浮腫の発生率がこの薬物の有用性を制限するか調査しなければならない。