

| | |
|---|--|
| <p style="text-align: center;">Calcium Channel Blockers (CCBs)</p> <ul style="list-style-type: none"> • CCBs have not proved to be promising therapies • Amlodipine (Norvasc) <ul style="list-style-type: none"> – PRAISE clinical trial <ul style="list-style-type: none"> • 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 | <p style="text-align: center;">カルシウムチャンネル拮抗薬 (CCBs)</p> <ul style="list-style-type: none"> • CCBs では有望な治療法が証明されていない • アムロジピン (Norvasc) (ノルバスク[®]、アムロジン[®]) <ul style="list-style-type: none"> – PRAISE 臨床試験 <ul style="list-style-type: none"> • 非虚血性 / 拡張性の心不全の死亡率を低下させた • 虚血性心不全への不利益性はない – PRAISE II は CHF 患者の死亡率におけるアムロジピンの有益性を示さず期待外れのものであった |
|---|--|

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

かつてカルシウムチャンネル拮抗薬（特にアムロジピン）は有用な薬物と期待されていたが、その後の研究結果はこれ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)

- フェロジピン (Plendil) (ムノハール[®]、スプレンジール[®])
 - VHeFT-III 臨床試験では CHF 患者に対し有用性および不利益性もなし
- ミベフラジール (Posicor)
 - 可能性のある非常に興味深い薬物
 - T型チャンネル拮抗薬 (その他の CCBs はL型のCaチャンネルを遮断する)
 - 血管拡張 -- 冠および末梢血管
 - 弱い陰性変力作用
 - 心拍数への弱い作用
 - 患者の死亡症例により市場から撤退

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、私の講演から有用であるかもしれない薬物を削除しなければならない。3年前は陽性変力作用を有するベスナリノンがそれであった。最近では、魅力的な CCB であったが不幸にも患者を死亡させてしまったミベフラジールがそうである。

Future Therapies?

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

将来の治療法？

- 脳性ナトリウム利尿ペプチド
- カルシウム増感薬 (例：レボシメンダン)
- サイトカイン阻害薬 (例：TNF抗体)
- 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.

その他多くの治療法が現在開発中である。おそらく、これらの一つもしくはそれ以上のものがこの致命的な病気を治癒し、予防してくれることであろう。

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

ご静聴ありがとうございました
何かご質問はありませんか？

<講演 2 >

“Chronic Heart Failure: Overview of Pathophysiology and Treatment”

「慢性心不全：病態生理および治療法の概観」

Chronic Heart Failure: Overview of Pathophysiology and Treatment

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

慢性心不全： 病態生理および治療法の概観

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

訳：土井健志、直良浩司 監訳：岩本喜久生
島根医科大学医学部附属病院薬剤部

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” for this disease.

This lecture will provide a brief overview of pathophysiology and treatment of CHF, both systolic and diastolic dysfunction.

慢性心不全 (CHF) は時々「うっ血性心不全」とも呼ばれており、罹患率が増加している予後不良の重篤な疾患である。過去 10 年の間にはいろいろなことへの理解が増大し、治療法の改良がもたらされたが、やるべきことが多く残されている。薬物療法により数週間あるいは数ヶ月の延命をもたらし、患者にはいくぶんかの QOL 改善をもたらすことができたが、この疾患に対しては心臓移植が唯一の「治癒」法であることには変わりはない。

本講演では慢性心不全、つまり収縮および拡張機能不全に関する病態生理および治療の概略を紹介する。

Outline of CHF Lecture

- Definition
- Epidemiology
- Classification
- Pathophysiology
- Therapy (drug and nondrug)
 - Diastolic dysfunction
 - Systolic dysfunction

CHF に関する講演の概要

- 定義
- 疫学
- 分類
- 病態生理学
- 治療（薬物および非薬物）
 - 拡張機能不全
 - 収縮機能不全

The above topics will be addressed briefly in this presentation. Please feel free to ask questions at any time.

本講演では、上記の話題について簡潔に話す予定である。どうぞ、何かご質問があればいつでも気軽に尋ねられたい。

Definition of Chronic Heart Failure

- Chronic heart failure (CHF) is the inability of the heart to deliver oxygenated blood sufficient to meet the needs of the body
- We will limit our discussion to myocardial failure
- The term “congestive heart failure” has also been used to describe this condition

CHF の定義

- ◆慢性心不全（CHF）とは、心臓が酸素飽和化された血液を身体の要求を満たすほどには送り出すことができない状態のことである
- ◆今回は心筋の機能不全に限定して討論する
- ◆「うっ血性心不全」という用語もまた、このような病態を示すのに用いられる

Although “heart failure” is a term that may be applied to insufficient tissue perfusion due to numerous problems, including hypovolemia, anemia, hyperthyroidism and others, we will restrict our discussion to the problem of myocardial (“pump”) failure.

This condition has often be referred to as congestive heart failure, although chronic heart failure is the term more commonly used now. This change reflects the fact that not all patients with CHF have symptoms of congestion.

「心不全」とは、血液量減退症、貧血、甲状腺機能亢進症、その他を含む種々の問題によって起こる組織への灌流不全に対し適用される用語であるが、心筋（ポンプ）の機能不全の問題に限定し議論したい。

慢性心不全は、現在、より一般的に用いられる用語であるが、この病態はしばしばうっ血性心不全と呼ばれてきた。この変化は慢性心不全の患者全てが必ずしもうっ血症状を有するわけではないという事実を表している。

Epidemiology of CHF in the US

- Increasing prevalence
 - Aging population
 - Increased MI survival
- 4.8 million cases
- 400,000 new cases annually
- 1 million hospitalizations
- \$10 billion annually
- Poor prognosis

米国における CHF の疫学

- ◆ 罹患率の増加
 - 人口の高齢化
 - 心筋梗塞患者の生存率の増加
- ◆ 480 万の症例
- ◆ 年間 40 万の新たな症例
- ◆ 100 万人の入院患者
- ◆ 年間 100 億ドル
- ◆ 予後は不良

This reflects epidemiologic data in the US during the past decade.

これは過去 10 年間の米国における疫学データを表している。

Classification of CHF

- Right sided vs. Left sided vs. Bilateral
- New York Heart Association (NYHA) Functional Classification [Classes I - IV]
- Systolic vs. Diastolic
 - ⇒ This is the most important distinction in determining therapeutic options
- All of these classifications will be discussed further

CHFの分類

- ◆ 右心不全、左心不全、両心不全
- ◆ ニューヨーク心臓協会 (NYHA) による機能分類 (クラス I ~ IV)
- ◆ 収縮機能不全、拡張機能不全
 - =これが治療法選択の際に最も重要な分類である
- ◆ これらの分類の全てについては以下に議論される

These are the most important of many possible classifications of CHF.

Most patients experience bilateral failure, although unilateral failure is certainly possible. Isolated right-sided failure, for example, can be found in patients with severe pulmonary disease.

The NYHA classification relies on symptomatology to describe disease severity -- Class I signifies very mild symptoms while patients with Class IV CHF are symptomatic even at rest.

The most important diagnosis, however, is whether the patient has systolic or diastolic dysfunction. Even though these look similar clinically, the etiologies, and thus the treatments, differ.

これらは慢性心不全に関する多くの分類の中でも最も重要なものである。

片側の心不全は確かに可能性としてはあるが、ほとんどの患者は両側の心不全を経験する。例えば重篤な肺疾患の患者においては、右心のみのもので単独の不全を認めることができる。

NYHA 分類は症状の重症度を示す症候学に依拠している。クラス I の慢性心不全は非常に軽度な症状を、他方、クラス IV 慢性心不全は休息時でさえ症状が現れる状態を示す。

しかしながら、最も重要な診断は患者が収縮もしくは拡張機能不全であるかどうかである。これらは臨床的に類似しているように見えるが、病因、およびそれに基づく治療法は異なる。

Etiologies of CHF

- Systolic dysfunction is caused by:
 - Decreased contractility
 - Ischemia, myocardial infarction (MI), alcohol, drugs, idiopathic
 - Increased afterload
 - Hypertension
- Diastolic dysfunction is caused by:
 - Thickened left ventricle
 - Hypertension
 - Stiff left ventricle
 - Amyloidosis is the most common cause

CHF の病因

- ◆ 収縮機能不全は以下によって引き起こされる
 - 収縮力の低下
 - 虚血、心筋梗塞 (MI)、アルコール、薬物、特発性
 - 後負荷の増加
 - 高血圧
- ◆ 拡張機能不全は以下によって引き起こされる
 - 左心室の肥厚
 - 高血圧
 - 左心室の硬直
 - アミロイドーシスは最も一般的な原因である

Hypertension and ischemia are the most common causes of CHF.

高血圧および虚血は慢性心不全の最も一般的な原因である。

Some Precipitating Factors for CHF

- Noncompliance with therapy
- Hypertension
- High salt intake
- Arrhythmias
- Pulmonary embolism
- Infection / Inflammation
- Drug therapy

CHF のいくつかの促進因子

- ◆ 治療に対するノンコンプライアンス
- ◆ 高血圧
- ◆ 食塩摂取の過多
- ◆ 不整脈
- ◆ 肺塞栓症
- ◆ 感染 / 炎症
- ◆ 薬物療法

Anything that puts a stress on the cardiovascular system can cause CHF or make it worse.

心血管系にストレスを及ぼすものは、いずれも CHF を発症もしくは悪化させる。

Drugs That May Exacerbate CHF

- Negative inotropes
 - Beta blockers (BBs), Calcium channel blockers (CCBs), Antiarrhythmics
 - ⇒ Note that BBs may also be used to treat CHF
- Cardiotoxins
 - Cocaine, Anthracyclines
- Plasma volume expanders
 - Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), Vasodilators, Sodium-containing agents, Steroids, Licorice

CHF を悪化させる薬物

- ◆ 陰性変力作用を有する薬物
 - β 遮断薬 (BBs)、カルシウムチャンネル遮断薬 (カルシウム拮抗薬: CCBs)、抗不整脈薬
 - ⇒ BBs は CHF の治療にも用いられることに注意
- ◆ 心毒性を有する薬物
 - コカイン、アントラサイクリン系薬物
- ◆ 血漿量を増量させる薬物
 - 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)、血管拡張薬、ナトリウム含有薬物、ステロイド類、甘草

These are examples of medications that can cause or worsen CHF. Most of the offending agents are negative inotropes, drugs that directly damage heart muscle, or drugs that increase blood volume.

これらは CHF を発症または悪化させる薬物の例である。有害性のある薬物の大部分には、陰性変力作用を持つ薬物、心筋に直接的傷害を引き起こす薬物、血液量を増加させる薬物があげられる。

| | |
|-----------------|------|
| PATHOPHYSIOLOGY | 病態生理 |
|-----------------|------|

The following is a brief review of the pathophysiology of CHF.

次に、CHF に関する病態生理について簡潔にまとめる。

Overview of Pathophysiology

- The heart muscle becomes weakened (and/or stiffened) so that it is no longer able to pump sufficient blood to meet the body's need.
- Compensatory mechanisms are activated, but they often ultimately make things worse.

病態生理の概観

- ◆ 心筋が弱くなる（かつ/もしくは硬直する）ため、もはや身体の要求に見合う十分な血液を押し出すことができなくなる
- ◆ 代償機構は活性化されるものの、しばしば最終的には心筋の状態を悪化させることになる

Damaged heart muscle causes a decrease in stroke volume, and thus a decrease in cardiac output. The body tries to compensate, which helps to maintain cardiac output in the short term, but this ultimately leads to further damage of the heart muscle.

心筋が傷害されると、一回拍出量の減少、従って心拍出量の減少を引き起こす。身体全体としては代償機構を働かせようとし、短期間では心拍出量を維持する補助となるが、これは最終的には心筋にさらなるダメージをもたらす。

Compensatory Mechanisms

- Remodeling
 - Changes in the myocardium
 - Hypertrophy
 - Dilation
 - Ultimately further weaken the heart
- Sympathetic nervous system activation
 - Increased contractility
 - Increased heart rate
 - Catecholamines may prove harmful over time

代償機構

- ◆ リモデリング
 - 心筋の変化
 - ・肥大
 - ・拡張
 - 最終的には心臓をさらに弱める
- ◆ 交感神経系の活性化
 - 収縮性の増強
 - 心拍数の増加
 - カテコラミン類は時間の経過とともに、有害性を示す可能性がある

Remodeling is a term that refers to changing the structure of the heart muscle. Hypertrophy (thickening) and dilation (stretching) of the myocardium are initially protective, but the heart muscle is ultimately weakened more.

Circulating catecholamines from the sympathetic nervous system (epinephrine and norepinephrine, primarily) increase heart rate and strength of contraction. This will help to maintain cardiac output initially, but they are toxic to the myocardium over time.

リモデリングとは心筋の構造変化を示す用語である。心筋の肥大（肥厚）、拡張（伸展）は初期には保護的に働くが、最終的に心筋は更に弱ってしまう。

交感神経系から血中循環するカテコラミン類（主としてエピネフリン、ノルエピネフリン）は心拍数および収縮力を増強させる。それは初期には心拍出量の維持を助けるが、カテコラミン類は時間の経過とともに心筋にとって有毒なものとなる。

Compensation, cont.

- Renin / Angiotensin / Aldosterone System (RAAS) activation
 - Increased plasma volume (↑ preload)
 - Increased SVR (↑ afterload and preload)
 - Acutely maintain blood pressure, but worsen CHF
- Other factors are involved, including:
 - Arginine vasopressin (ADH)
 - Natriuretic peptides -- beneficial
 - Sodium and water excretion
 - Vasodilation

代償機構 (続き)

- ◆ レニン / アンジオテンシン / アルドステロン系 (RAAS) の活性化
 - 血漿量の増加 (↑前負荷)
 - 全身血管抵抗 (SVR) の増加 (↑前負荷および後負荷)
 - 急速に血圧を維持する、しかし CHF を悪化させる
- ◆ 他の因子も関与している (以下のものを含む) :
 - アルギニン バソプレシン (抗利尿ホルモン: ADH)
 - ナトリウム利尿ペプチド -- 有益である
 - ナトリウムおよび水分の排泄
 - 血管拡張

The RAAS is a complicated system involving many mediators. The primary results are increased circulating aldosterone, which increases blood volume, and increased circulating angiotensin II (AT II), which causes vasoconstriction, increasing afterload and preload. Once again, although this system is initially protective, it is ultimately harmful.

ADH also acts to increase blood volume.

Natriuretic peptides are beneficial substances that facilitate sodium and water excretion, thus reversing some of the harmful effects of the other systems. Unfortunately, they have a rather weak action. Some investigational therapies involve endopeptidase inhibitors to decrease breakdown of endogenous peptides. Other therapies involve the use of natriuretic peptide analogs. None are yet on the market.

レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (RAAS) は多くのメディエーターが関与する複雑な系である。主要な作用としては、血中アルドステロン (血液量を増加させる) を増加させること、および血中アンジオテンシン II (AT II) (これは血管収縮を引き起こす) を増加させることによって生じる前負荷および後負荷の増大である。もう一度繰り返すが、この機構は最初は保護的に働くが、最終的には有害である。

抗利尿ホルモン (ADH) も血液量の増加に働く。

ナトリウム利尿ペプチドはナトリウムと水分の排泄を促進する有益な物質であり、他の系による有害な効果の幾分かを打ち消す作用を有する。しかし、残念ながらその働きは弱い。いくつかの開発中の治療法には、内因性のナトリウム利尿ペプチドの分解を減少させるエンドペプチダーゼ阻害剤が含まれている。その他の治療法では、ナトリウム利尿ペプチドのアナログの使用も含まれている。これらの何れも未発売である。

Review of Pathophysiology

- Four basic things happen in CHF:
 - Decreased myocardial contractility
 - Increased preload (PL)
 - Increased afterload (AL)
 - Myocardial remodeling
- These changes cause symptoms associated with CHF
- We try to reverse these problems with therapy

病態生理のまとめ

- ◆ 4つの基本的事項がCHFにおいて生じる:
 - 心筋の収縮性の減少
 - 前負荷 (PL) の増加
 - 後負荷 (AL) の増加
 - 心筋のリモデリング
- ◆ これらの変化は CHFに関連した症候を引き起こす
- ◆ 治療はこれらの問題を逆転させる試みである

The pathological changes discussed in the previous slides result in myocardial remodeling, decreased contractility and increased PL and AL. Drug therapy is designed to reverse these changes.

前のスライドで討論した病理学的変化は、心筋のリモデリング、収縮性の減少、さらに前負荷および後負荷の増大という結果をもたらす。薬物療法はこれらの変化を反転させるように計画される。

Clinical Manifestations of CHF

- Nonspecific findings
 - Fatigue / Decreased exercise tolerance
 - Anorexia / Nausea
 - Obtundation
 - Diaphoresis
 - Tachycardia
- Specific findings
 - Left-sided
 - Right-sided

CHF の臨床症状の発現

- ◆ 非特異的所見
 - 疲労 / 運動耐性の減少
 - 食欲不振 / 嘔気
 - 鈍麻化
 - 発汗
 - 頻脈
- ◆ 特異的所見
 - 左心不全
 - 右心不全

The primary symptoms of CHF are fatigue and decreased exercise tolerance. These are fairly nonspecific, since they can result from many conditions.

Specific symptoms of the disease can be divided into left-sided and right-sided. This is because left-sided failure results in the back up of blood into the lungs, causing pulmonary symptoms. Right-sided failure results in systemic symptoms.

Since most patients have bilateral failure, they will present with both pulmonary and systemic symptoms.

CHF の初期の症状は疲労および運動耐性の減少である。これらの症状は種々の病態から生じうるため、かなり非特異的である。

この病気の特異的な症状としては左心不全と右心不全とに分けられる。左心不全は肺へ流入した血液のうっ滞を生じるため、肺の症状を引き起こす。右心不全は全身症状を引き起こす。

ほとんどの患者が両側の心不全を有するため、肺症状と全身症状の両方を示す。

Signs and Symptoms of CHF

| | <u>LEFT</u> | <u>RIGHT</u> |
|--------------|--|---|
| <u>SX</u> | SOB / DOE Orthopnea Cough PND | Weight gain Swelling Abd. distension |
| <u>SIGNS</u> | S3 / S4 Rales Cardiomegaly | Edema Ascites JVD / HJR Hepatomegaly |

CHF の徴候と症候

| | 左心不全 | 右心不全 |
|----|--|---------------------------------|
| 症候 | 息切れ/ 労作時呼吸困難 起坐呼吸 咳 発作性夜間呼吸困難 | 体重増加 腫脹 腹部膨満 |
| 徴候 | II 音 / IV 音 ラ音 心肥大 | 浮腫 腹水 頸静脈拡張 肝頸静脈逆流 肝腫大 |

As presented here, “symptoms” refers to things that are reported by the patient and “signs” are detected by a clinician upon examination. These terms are often used interchangeably.

ここに示した「症候」とは患者からの訴えであり、「徴候」とは医師による診療で発見されるものである。これらの用語はしばしば相互交換して用いられる。