

## NYHA Functional Classification

CLASS I	No limitation of physical activity
CLASS II	Slight limitation of physical activity / Comfortable at rest
CLASS III	Marked limitation of physical activity / Comfortable at rest
CLASS IV	Symptoms at rest -- fatigue, dyspnea, angina, etc.

## NYHA による機能分類

クラスI	身体活動に制限なし
クラスII	軽度に身体活動が制限される / 休息時は無症状
クラスIII	高度に身体活動が制限される / 休息時は無症状
クラスIV	休息時も症状あり - 疲労、呼吸困難、狭心症状など

This is the most widely used classification of disease severity based upon symptomatology.

これは症候学に基づいた、最も広く用いられている心不全の重症度分類である。

THERAPY

治療法

Approaches to therapy will be briefly reviewed here.

ここで、治療法へのアプローチを簡潔にまとめたい。

### Prevention of CHF

- Appropriate treatment for conditions that place patient at risk for CHF:
  - Hypertension
  - Coronary artery disease
  - Hyperlipidemia
  - Myocardial infarction
  - Atrial fibrillation
  - Others
- Lifestyle modification

### CHFの予防

- ◆ 患者を CHF の危険にさらすような以下の疾病に対する適切な治療：
  - 高血圧
  - 冠動脈疾患
  - 高脂血症
  - 心筋梗塞
  - 心房細動
  - その他
- ◆ ライフスタイルの変更（改善）

As with all disease states, prevention is the best therapy.

Lifestyle factors include healthy diet, regular exercise and stress management.

これら全ての病態に関して、予防は最良の治療法である。

ライフスタイルの要因としては健康的な食事、定期的な運動、ストレス管理（軽減・防止）対策を含む。

### Non-Drug Therapy

- Correction of any underlying causes
- Appropriate lifestyle modification
- Sodium restriction -- 2 g/d
- Fluid restriction -- 1-2 L/d
- Rest / Exercise

### 非薬物療法

- ◆ 根底にあるあらゆる原因の矯正
- ◆ 適切なライフスタイルへの変更
- ◆ 塩分の制限 -- 2 g /日
- ◆ 水分制限 -- 1-2 L /日
- ◆ 休息 / 運動

Once CHF has developed, underlying causes such as hypertension and arrhythmias should be treated aggressively.

Sodium and fluid restriction will decrease symptoms of congestion.

Bed rest is recommended during an acute exacerbation of CHF, but most patients should participate in regular exercise to combat progressive fatigue and weakness.

一旦、CHF が進展すると、その根底にある原因疾患の高血圧および不整脈などは積極的に治療されねばならない。

塩分および水分制限はうっ血症状を軽減させる。

ベッド上安静は CHF の急性増悪期には推奨されるが、ほとんどの患者は疲労感と弱体化の進展に対抗して定期的に運動を行うべきである。

## Drug Therapy

- 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

## 薬物療法

- ◆ 臨床家は収縮および拡張機能不全を識別しなければならない
  - 症候学的には同じであるが
  - 治療法に関しては収縮および拡張機能不全との間で異なる
  - 識別するためには左心室駆出率（LVEFもしくはEF）を測定する必要がある
- ◆ 患者は収縮および拡張機能不全の両方の要因を持っている可能性がある

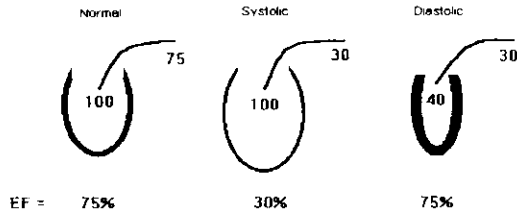
This distinction is important, since treatment is different in systolic and diastolic dysfunction.

Since not much is known about the treatment of patients with element of both, clinical judgement must be used for each individual patient.

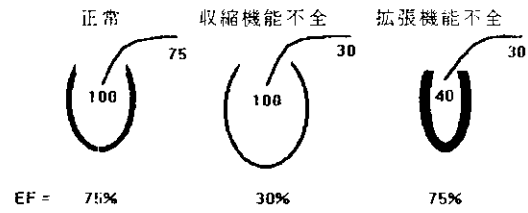
この識別は重要である。なぜなら収縮および拡張機能不全とでは治療法が異なるからである。

両方の要因を持つ患者の治療法についてはそれほど知られていないため、それぞれ個々の患者で臨床判断を行わなければならない。

## Systolic vs. Diastolic



## 収縮および拡張機能不全



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.

収縮および拡張機能不全では、いずれも、一回拍出量（つまり心拍出量）は1回の拍出あたり30mlに減少する。しかしながら、その病因は異なっており、収縮機能不全においては駆出率（EF）が低下し（<40%）、拡張機能不全においてはEFは正常である。

収縮機能不全においては心筋の機能が低下し、収縮が十分できなくなる。拡張機能不全においては、通常心筋の硬直もしくは肥厚により、血液充満機能が不十分となる。

従って、もし患者にCHFの症候があり、EFが低ければ、収縮機能不全である。もし患者にCHFの症候があり、EFが正常であれば、拡張機能不全である。

## Drug Therapy in Diastolic Dysfunction

- Goals of drug therapy
  - Treat hypertension
  - Facilitate filling during diastole
  - Modify myocardial remodeling
- Drugs -- not well established
  - Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) -- may be drug of choice
  - Calcium channel blockers (CCBs)
  - Beta blockers (BBs)
  - Cautious use of diuretics and/or nitrates to reduce preload and decrease congestion

## 拡張機能不全における薬物療法

- ◆ 薬物療法の目標
  - 高血圧の治療
  - 拡張期の血液充満能の亢進
  - 心筋のリモデリングの修飾
- ◆ 薬物 -- 十分には確立していない
  - アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEIs) -- 選択薬となるかもしれない
  - カルシウムチャンネル遮断薬 (CCBs)
  - $\beta$ 遮断薬 (BBs)
  - 前負荷の減少およびうっ血症状の改善の目的で利尿薬もしくは硝酸薬を使用するが慎重に行う

Although up to 30 - 40% of CHF patients may have diastolic dysfunction, optimum treatment has not yet been determined.

Hypertension should be controlled to slow disease progression, and heart rate should be decreased (goal is < 90 beats per minute) to facilitate filling during diastole. The calcium channel blockers that are recommended are diltiazem and verapamil, since these slow heart rate. They are also negatively inotropic, so they should **NOT** be used in systolic dysfunction.

Care should be used with diuretics and nitrates, since decreasing preload too much can further compromise filling of the ventricles during diastole.

CHF の患者のうち 30~40% までには拡張機能不全であろうが、最適な治療法はまだ確定されていない。

高血圧は疾患の進行をゆるやかにするためコントロールされるべきであり、心拍数は拡張期の血液充満能を亢進するため減少されるべき（目標は1分間に90未満）である。推奨されるカルシウムチャンネル遮断薬は、心拍数を減少させるジルチアゼムとベラパミルである。それらは陰性変力作用も持っているため、収縮機能不全には用いてはならない。

過剰な前負荷の減少は拡張期の心室への（血液の）充満をさらに低下させる可能性があるため、利尿薬および硝酸薬は注意深く用いられるべきである。

## Drug Therapy in Systolic Dysfunction

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

## 収縮機能不全における薬物療法

- ◆ 薬物療法の目標
  - 後負荷の減少
  - 前負荷の減少
  - 心筋の収縮力の増強
  - 心筋のリモデリングの修飾
- ◆ 最終目標は延命と患者の QOL の改善

Each drug used in the treatment of systolic dysfunction will accomplish one or more of the above goals.

収縮機能不全の治療に用いられる薬物は、上記目標の一つまたはそれ以上を達成するであろう。



## Drug Therapy in Systolic Dysfxn, cont.

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

## 収縮機能不全における薬物療法 (続き)

- ◆ 確立されている薬物
  - 血管拡張薬
  - $\beta$ 遮断薬
  - 利尿薬
  - 陽性変力作動薬
  - スピロノラクトン (アルダクトンA<sup>®</sup>)
- ◆ その他の薬物は開発中である

According to current understanding, all patients with systolic dysfunction 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、理解されているところでは、収縮機能不全のすべての患者に対しては、忍容性があるならば血管拡張薬および $\beta$ 遮断薬が投与されるべきである。利尿薬、ジゴキシン、スピロノラクトンは症状のコントロールに必要である場合に追加されるかもしれない。

利尿薬もジゴキシンも CHF による死亡率を低下させることは立証されていない。スピロノラクトンは死亡率を低下させるかもしれないが、確認するためには更なる試験が必要である。

(以下、日本における商品名がある薬物についてはカッコ内に追記した。)

### Vasodilators

- Decrease preload (venous dilation) & afterload (arterial dilation)
- ACEIs should be drugs of choice with EF <40%
- Alternatives to ACEIs include:
  - Angiotensin II (ATII) receptor antagonists (ARBs)
  - Hydralazine plus nitrate

### 血管拡張薬

- ◆ 前負荷の減少（静脈の拡張）および後負荷の減少（動脈の拡張）
- ◆ ACEIs は EF <40% の患者に必ず 選択すべき薬物 である
- ◆ ACEIs の代替薬:
  - アンジオテンシン II (AT II) 受容体拮抗薬 (ARBs)
  - ヒドララジン (アプレゾリン\*) + 硝酸薬

ACEIs, the most widely used vasodilators in CHF, probably also have a beneficial effect on myocardial remodeling. Their ability to decrease morbidity and mortality in systolic dysfunction has been convincingly shown in many clinical trials, including VHeFT II, CONSENSUS I, SOLVD, SAVE, and others.

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 afterload and preload reduction in patients who do not tolerate ACEIs or ARBs.

CHF に対して最も繁用されている血管拡張薬である ACEIs は、おそらく心筋のリモデリングに対しても有益な効果を持っているであろう。収縮機能不全における罹患率および死亡率を低下させるこれら薬物の能力は VHeFT II, CONSENSUS I, SOLVD, SAVE、その他の多くの臨床試験により十分な説得力をもって立証されている。

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.

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。

Possible mechanisms for this benefit are listed here.

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。

### Beta Blockers, cont.

- How should BBs be dosed?
  - Start low and go slow!
  - Patient may feel worse with BB initiation, but they usually improve subsequently
- Carvedilol
  - Starting dose: 3.125 mg bid
  - Target dose: 50 mg bid (or as tolerated)
- Metoprolol XL
  - Starting dose: 12.5 - 25 mg qd
  - Target dose: 200 mg qd (or as tolerated)

### β遮断薬 (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β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
- カルベジロール (アーチスト®)
  - 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)
- メトプロロールXL (セロケン®, ロプレソール®)
  - 開始用量: 12.5 - 25 mg 連日
  - 目標用量: 200 mg 連日 (もしくは耐用量)

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。

### Diuretics

- Loop diuretics are the most used
- Rationale for use
  - Decrease preload
  - Decrease symptoms of congestion
- No evidence of decreased mortality
- Titrate to weight loss  $\leq 1$  kg/d (with ascites,  $\leq 0.5$  kg/d)

### 利尿薬

- ◆ ループ利尿薬が最も用いられている
- ◆ 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
- ◆ 体重減少が  $\leq 1$  kg/日 (腹水患者  $\leq 0.5$  kg/日) におさまるよう漸増

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。

## Digoxin

- 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

## ジゴキシン

- ◆ 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 (published in 1997), it decreased frequency of hospitalization.

Although the DIG trial 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.]

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（1997 年雑誌に掲載）。

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

- Aldosterone antagonist that decreases morbidity and mortality in severe CHF
- It is unclear if there is a benefit in less severe HF or in patients on concurrent BB therapy
- Dosing usually 25 - 50 mg qd

### スピロノラクトン (アルダクトンA®)

- ◆ アルドステロンの拮抗薬で重症の CHF における罹患率および死亡率を低下させる
- ◆ それほど重症ではない心不全患者もしくは BB の併用療法が行われている患者に対して有用性があるかは明確ではない
- ◆ 用量は通常 25 - 50 mg 連日

The RALES trial, published in 1999, demonstrated benefit of the aldosterone antagonist spironolactone in severe CHF.

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.

1999 年に雑誌に掲載された RALES 試験は、重症の 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を立証した。

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。

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3>

“Pharmacotherapy : Special Consideration in the Geriatric Patient”

「高齢患者における薬剤治療上の留意点」

Pharmaceutical Care:  
Special Considerations in the  
Older Adult

Paula A. Thompson  
MS, PharmD, BCPS  
McWhorter School of Pharmacy  
Samford University  
Birmingham, Alabama

ファーマシューティカルケア：  
高齢者における留意点

Paula A. Thompson  
MS, PharmD, BCPS  
McWhorter School of Pharmacy  
Samford University  
Birmingham, Alabama

和訳： 谷口律子、荒木博陽、五味田裕  
岡山大学医学部附属病院薬剤部

The field of geriatrics is broad, encompassing many aspects of care. During this lecture I will focus on a few aspects of drug therapy in the elderly. Since we will be covering only some of the important issues, please feel free to ask questions or make comments at any time.

老年医療の分野は幅広く、またケアに関してはあらゆる側面を総括していると言えるが、今回は、高齢者に対する薬物療法の一部に焦点を当て話をする。ここではいくつかの重要な点について触れたいと思うので、疑問点やご意見がある時には、いつでも気兼ねなく質問をしてください。

## Pharmaceutical Care

...is the responsible provision of drug therapy for the purpose of achieving specific outcomes that improve a patient's quality of life:

- Preventing disease
- Slowing disease progression
- Curing disease
- Eliminating / mitigating disease symptoms

## ファーマシューティカルケア

... 患者のQOL（生活の質）改善を目的とした、責任のある薬物療法の提供である：

- 疾病の予防
- 疾病の進行遅延
- 疾病の治療
- 疾病の症状除去/緩和

This is the definition of pharmaceutical care that is most widely used in the US. Pharmacists can and should have a major role in the provision of pharmaceutical care for their patients.

これは米国で最も広く用いられているファーマシューティカルケアの定義である。薬剤師はファーマシューティカルケアの提供において重要な役割を果たすことができるし、また果たすべきである。

## Benefits of Appropriate Drug Therapy

- Fewer medications needed overall
- Fewer physician visits
- Fewer laboratory tests
- Fewer and shorter hospitalizations
- Fewer nursing home admissions  
⇒ These average \$41,000 per year in cost in the US
- Improved occupational productivity
- Improved health and quality of life

## 適正な薬物療法の利点

- ◆ 結果的に少ない薬物での治療
- ◆ 医師による診察の減少
- ◆ 臨床検査の減少
- ◆ 入院患者数の減少、入院期間の短縮
- ◆ 養護施設への加入者数の減少  
⇒ 米国では年間平均\$41,000の医療費削減
- ◆ 職業生産性の改善
- ◆ 健康と生活の質（QOL）の改善

Appropriate drug therapy is a powerful tool. Used wisely, it can accomplish all of the above goals, improving patients' health while decreasing the overall cost of health care.

適正な薬物療法は強力な治療手段となる。薬剤を適正に使用により、スライドに示した最終目的は達成できるし、健康管理上のコスト削減とともに患者の健康も改善される。