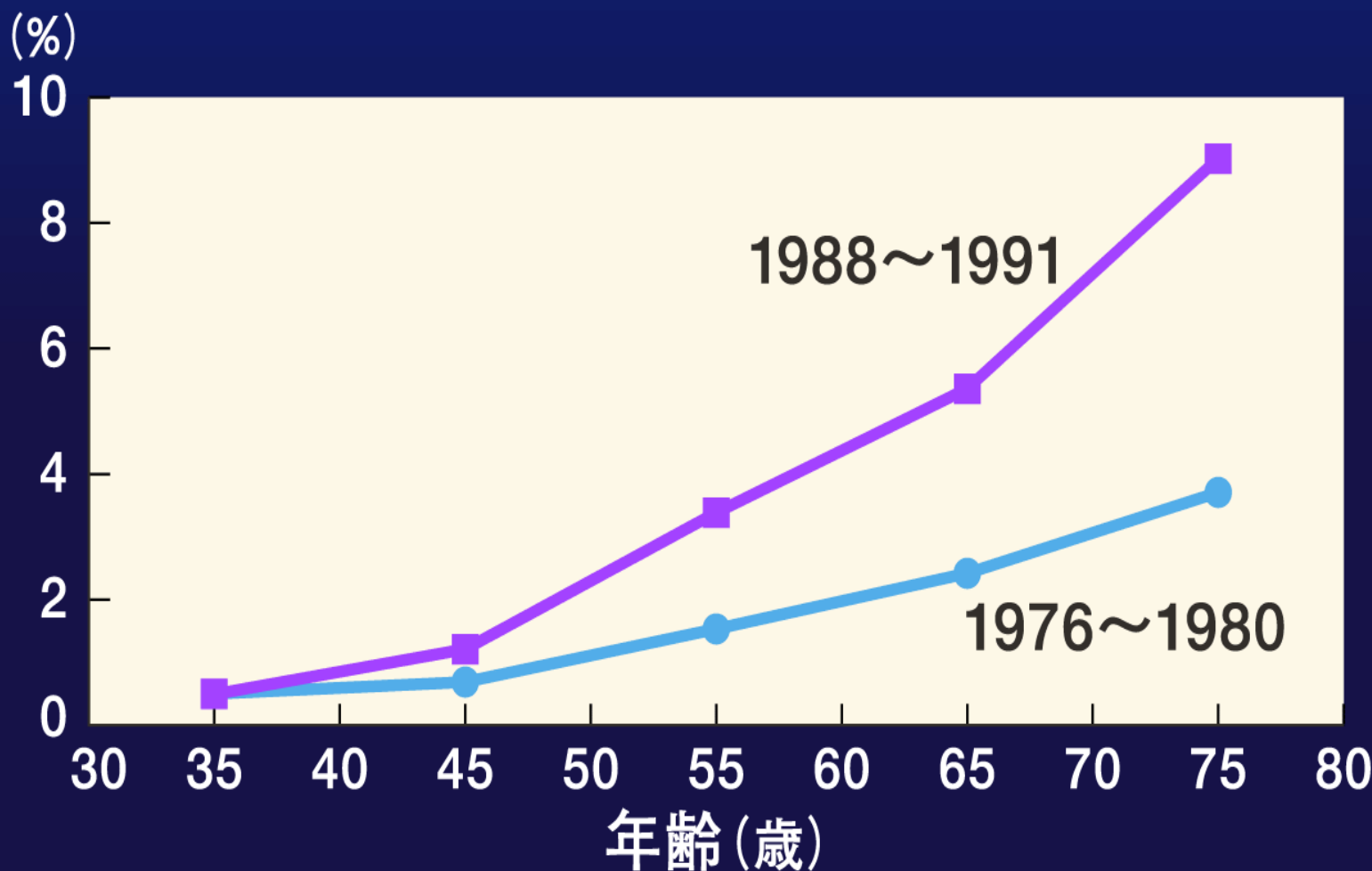


**慢性心不全治療の病態と
アンジオテンシンII 受容体拮抗薬 (ARB) の効果
大規模臨床試験の話題**

医療法人社団
竹内内科
竹内素志

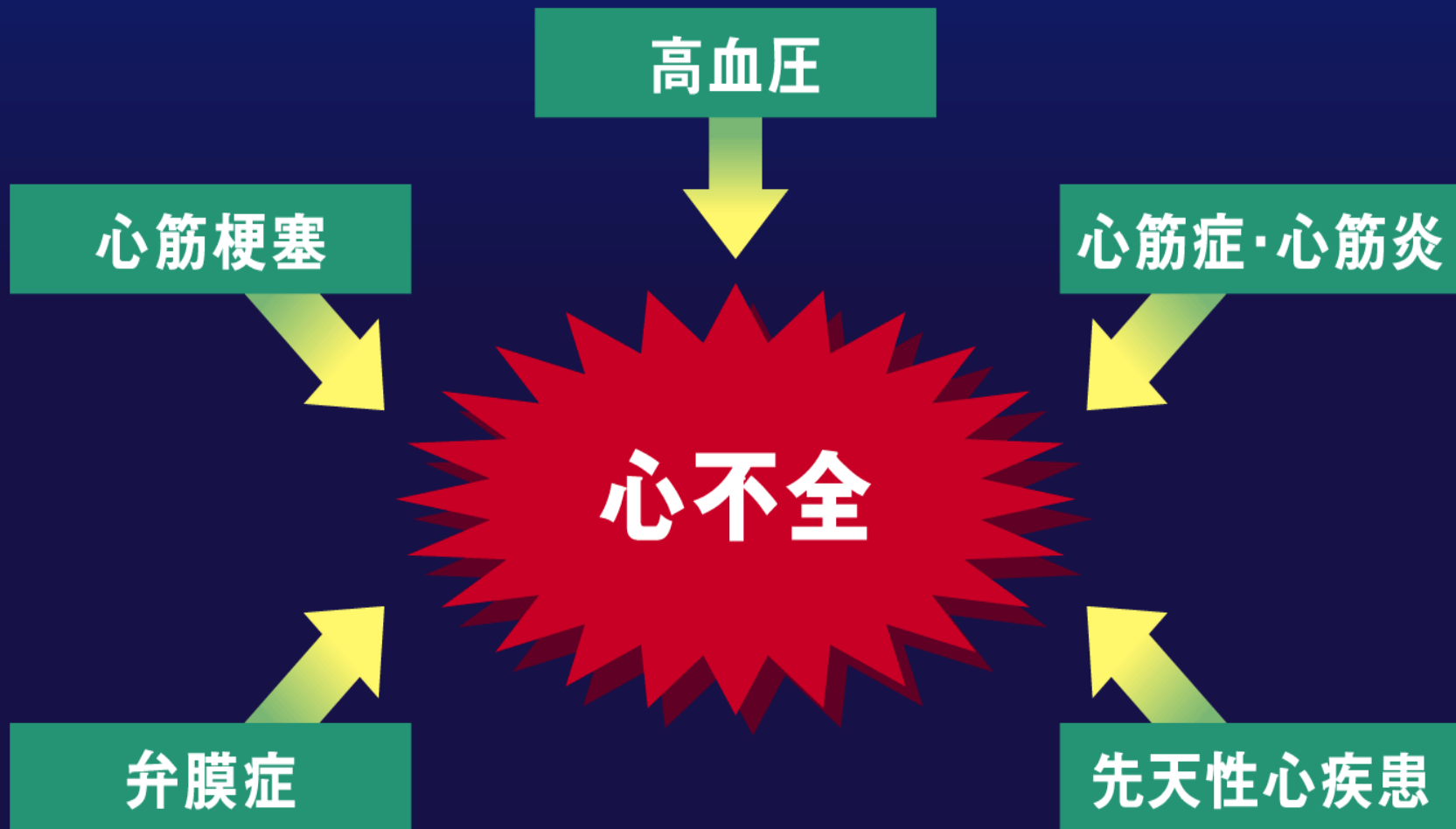
米国における心不全患者数の 年齢別分布と経年的推移



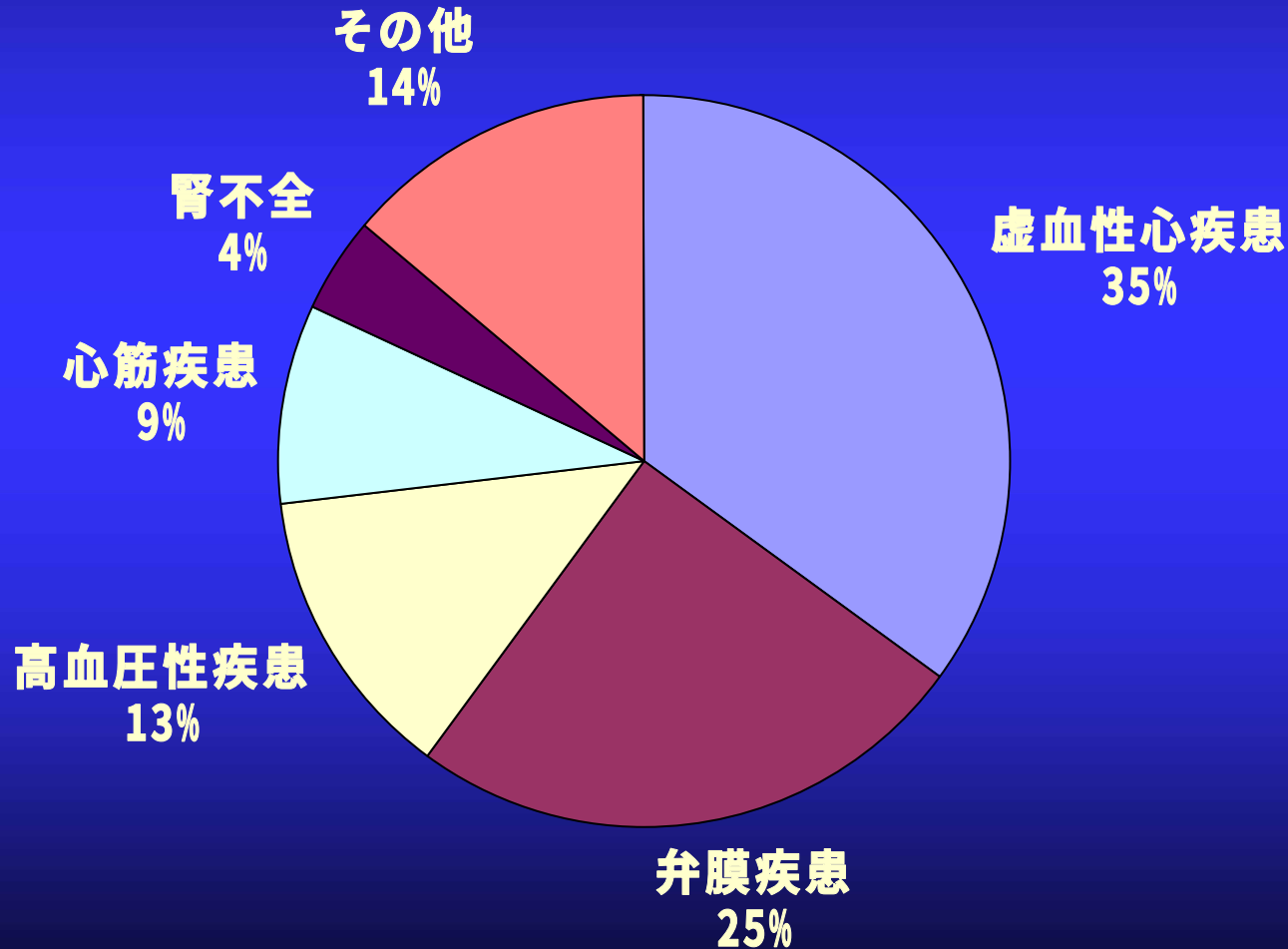
National Health and Nutrition Examination Survey (1976-80 and 1988-91),
National Center for Health Statistics.

慢性心不全とは

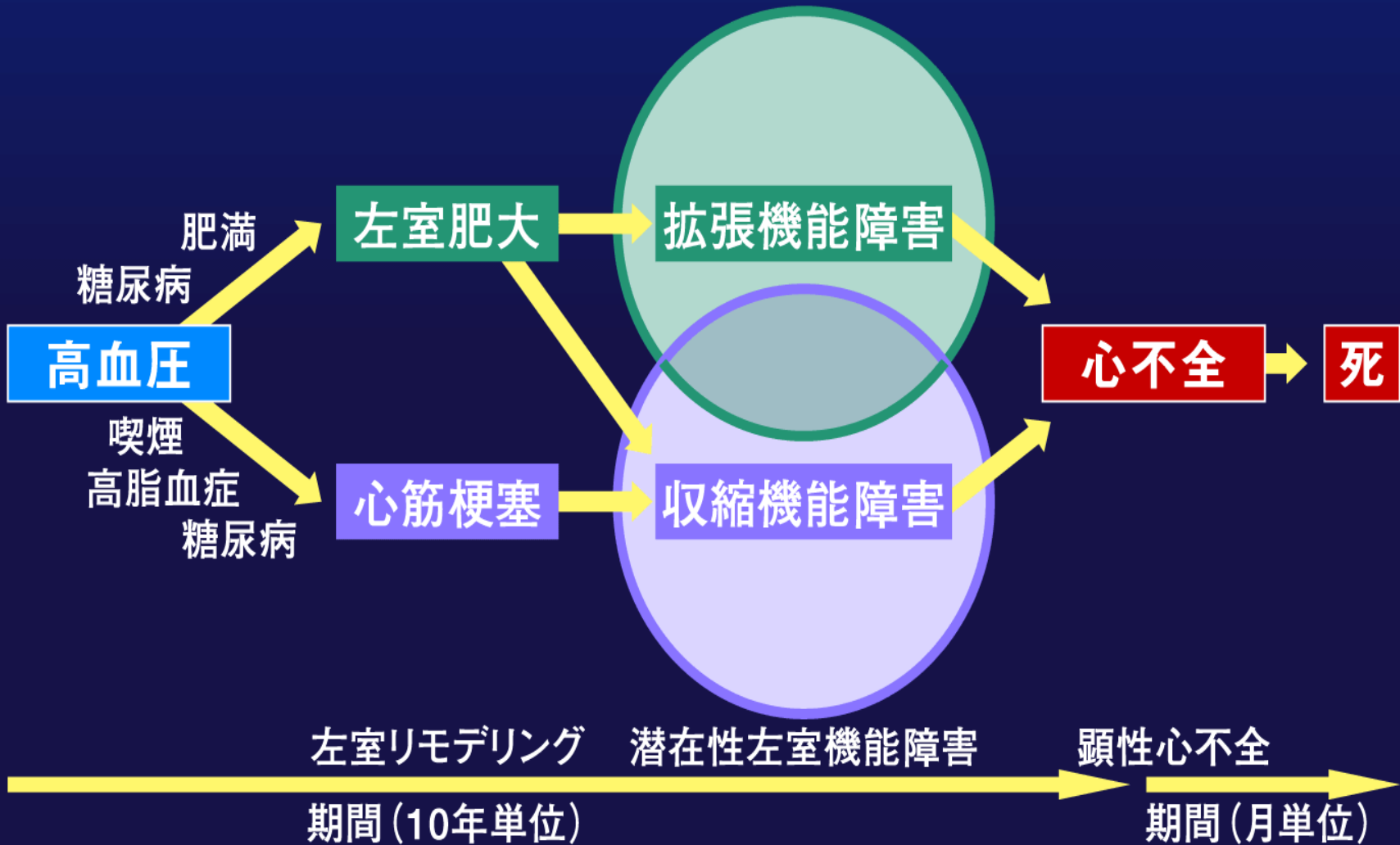
心不全はあらゆる心臓疾患の末期像



心不全の原因疾患

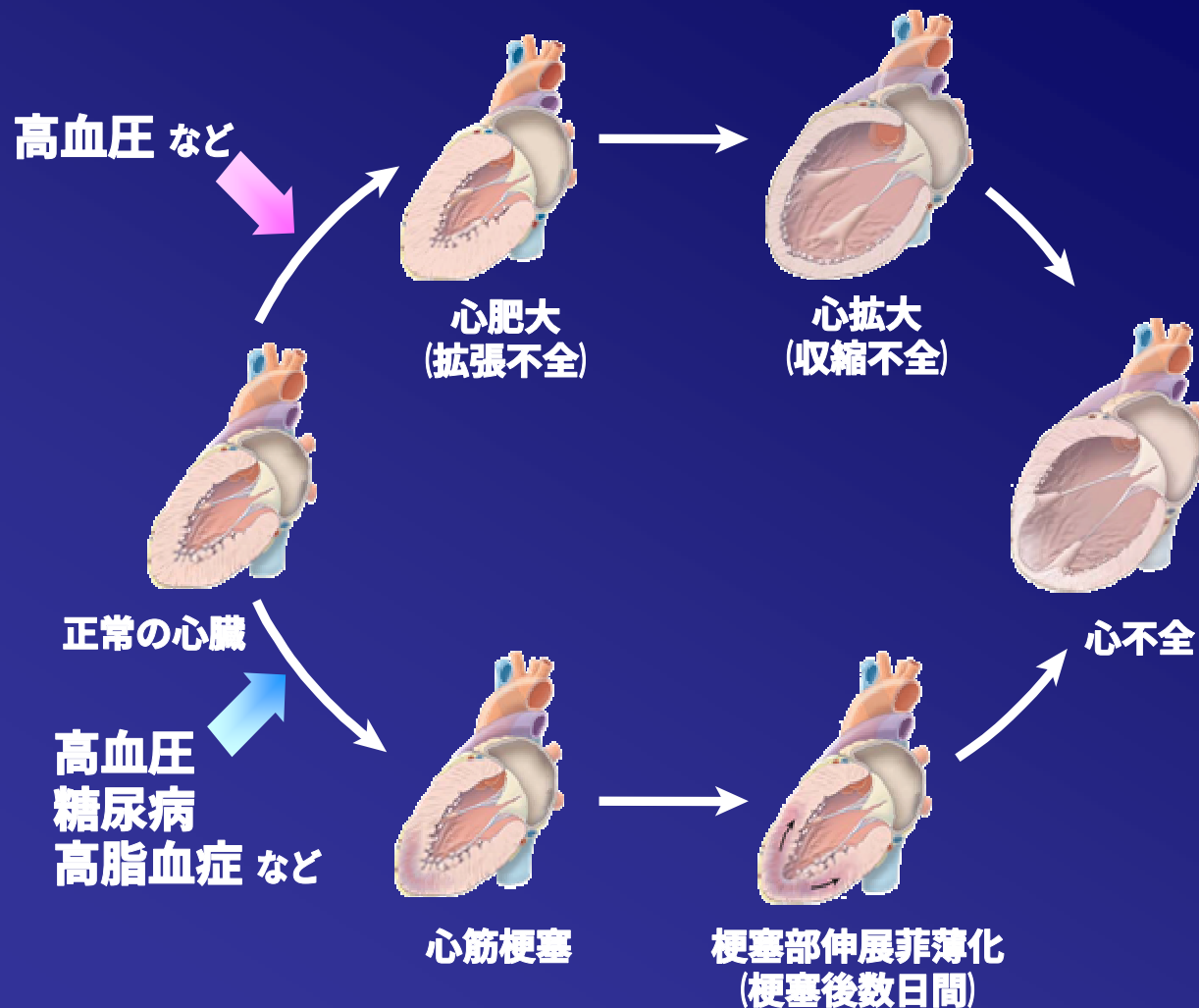


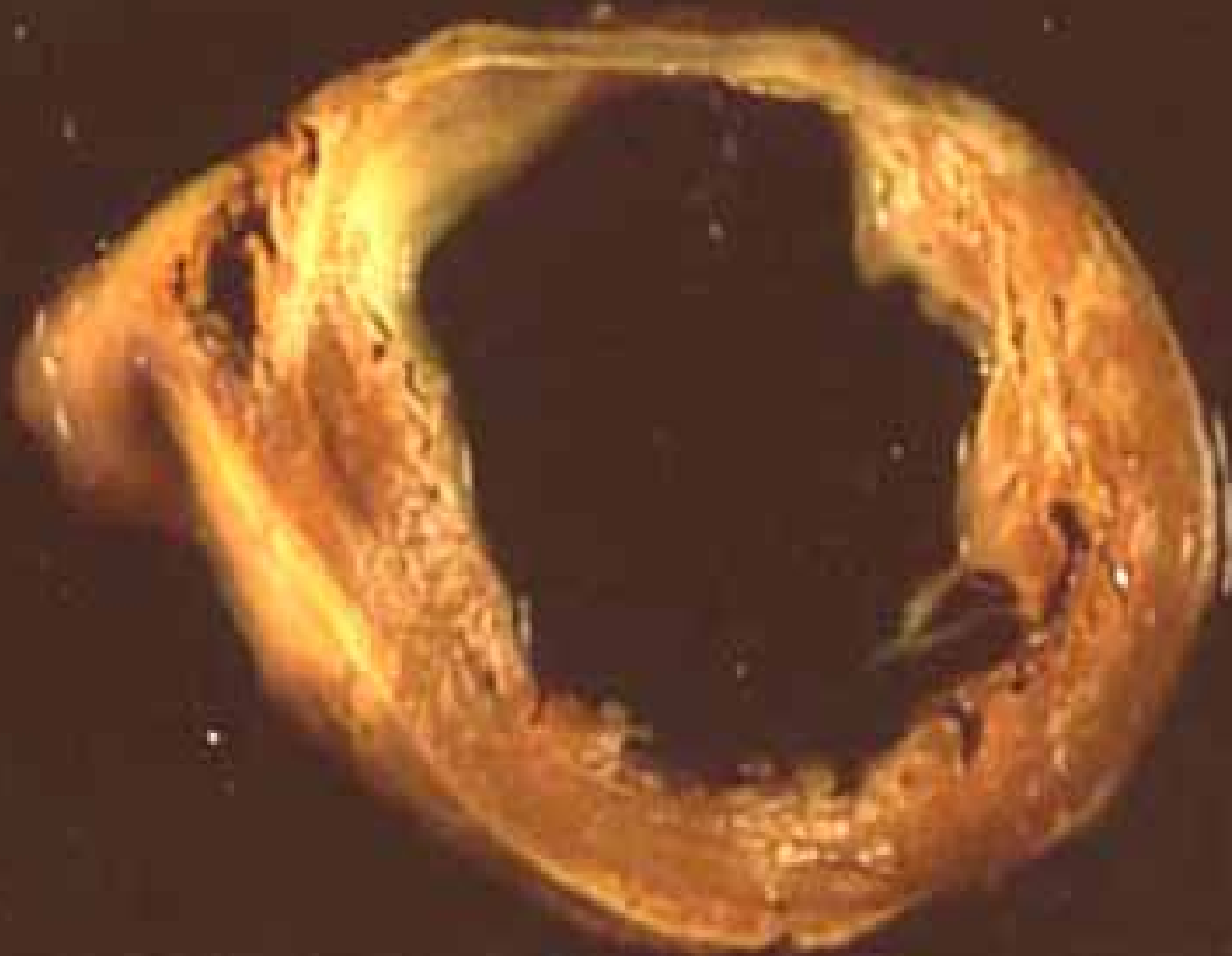
高血圧から心不全へ、そして死へ



Vasan RS and Levy D. Arch Intern Med 1996; 156: 1789-1796より改変

心筋リモデリング





20

7642

30

心筋梗塞後リモデリング

心筋梗塞後一ヶ月

心筋梗塞後一年

拡張期



収縮期



心不全の症状：NYHA機能分類

クラス

内 容

I 「駅の階段を人と同じ速さで休まずに昇る」または「人を追い越す程度の早足で10分歩く」にて何らの自覚症状も覚えない。

II_s 「駅の階段を人と同じ速さで休まずに昇る」または「人を追い越す程度の早足で10分歩く」にて疲れ・息切れ・動悸などの自覚症状を覚える。

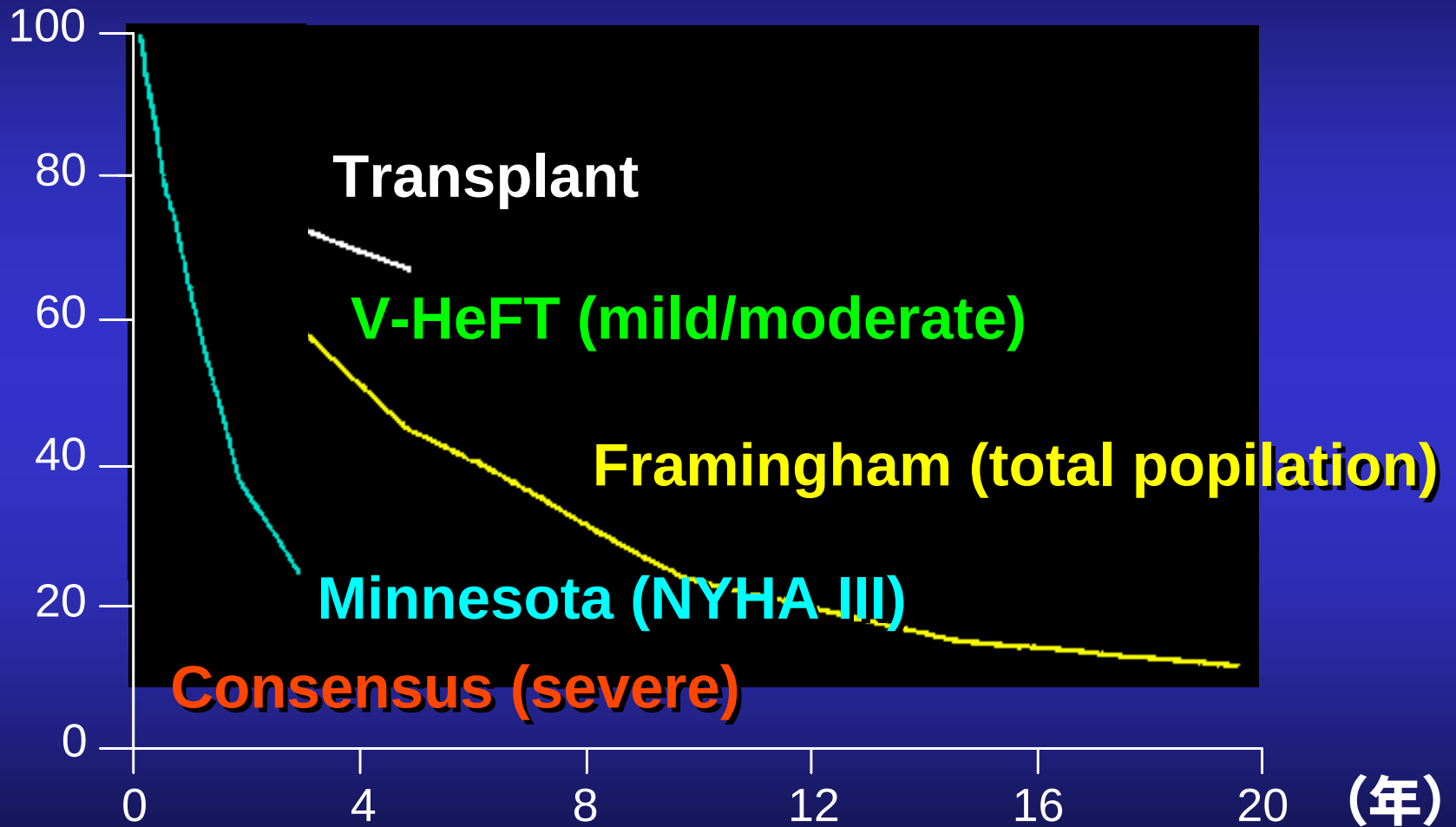
II_m 「駅の一階段を人と同じ速さで昇る」または「道を急いで5分歩く」にて疲れ・息切れ・動悸などの自覚症状を覚える。

III 「駅の一階段を人より遅い速さで昇る」または「道を人と同じ速さで歩く」にて疲れ・息切れ・動悸などの自覚症状が出現する。

IV 「トイレ，入浴，料理，後片づけなど身の回りのことをする」または「安静にしているでも」自覚症状が出現する。

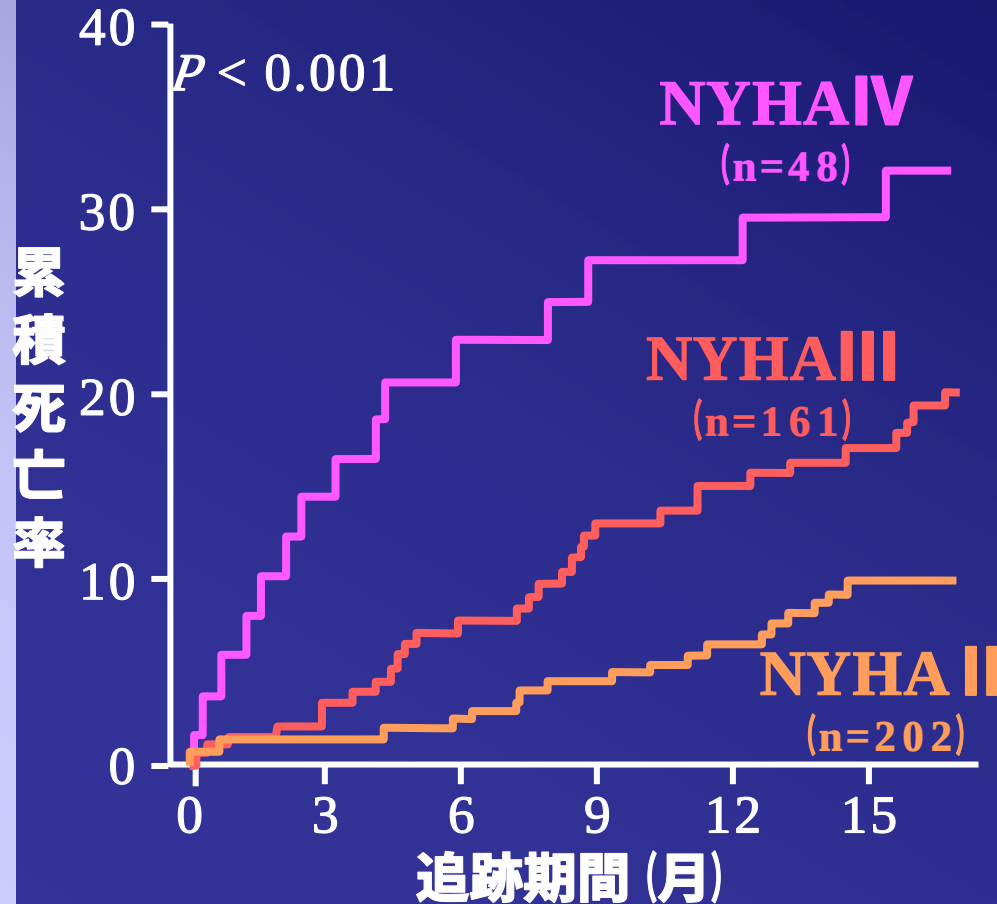
心不全患者の予後

生存率 (%)

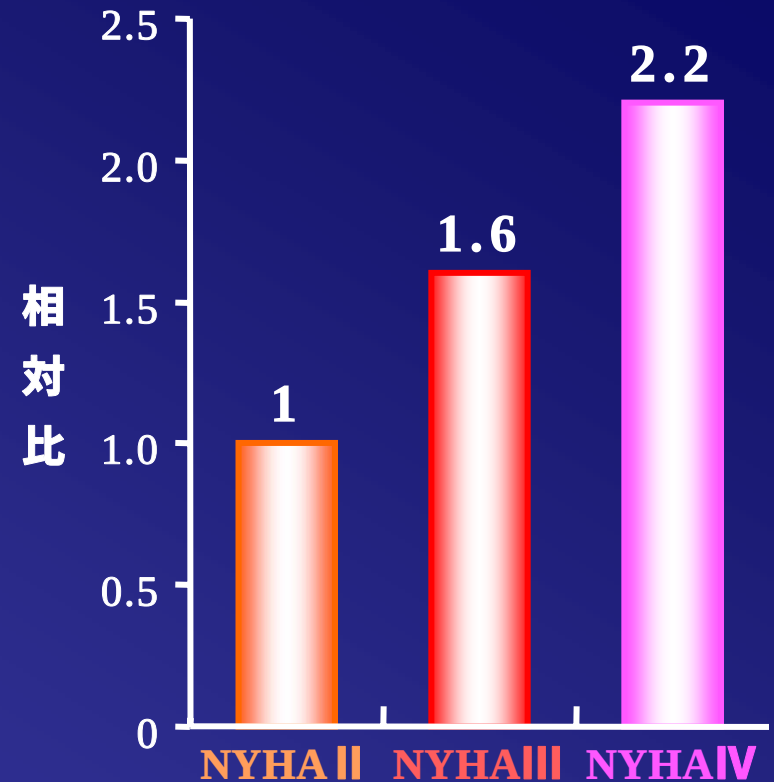


慢性心不全患者の予後 (NYHA分類別)

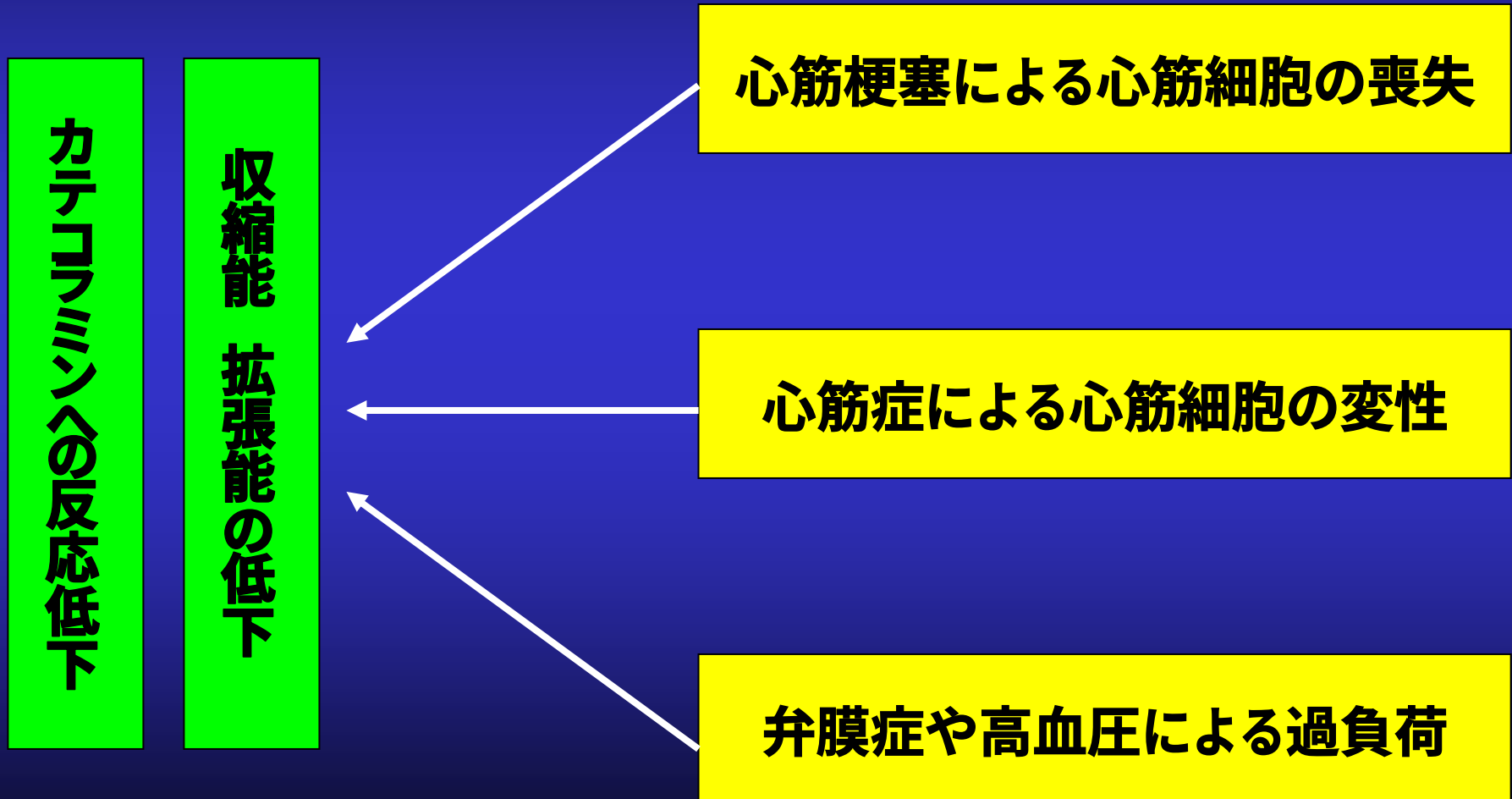
累積死亡率



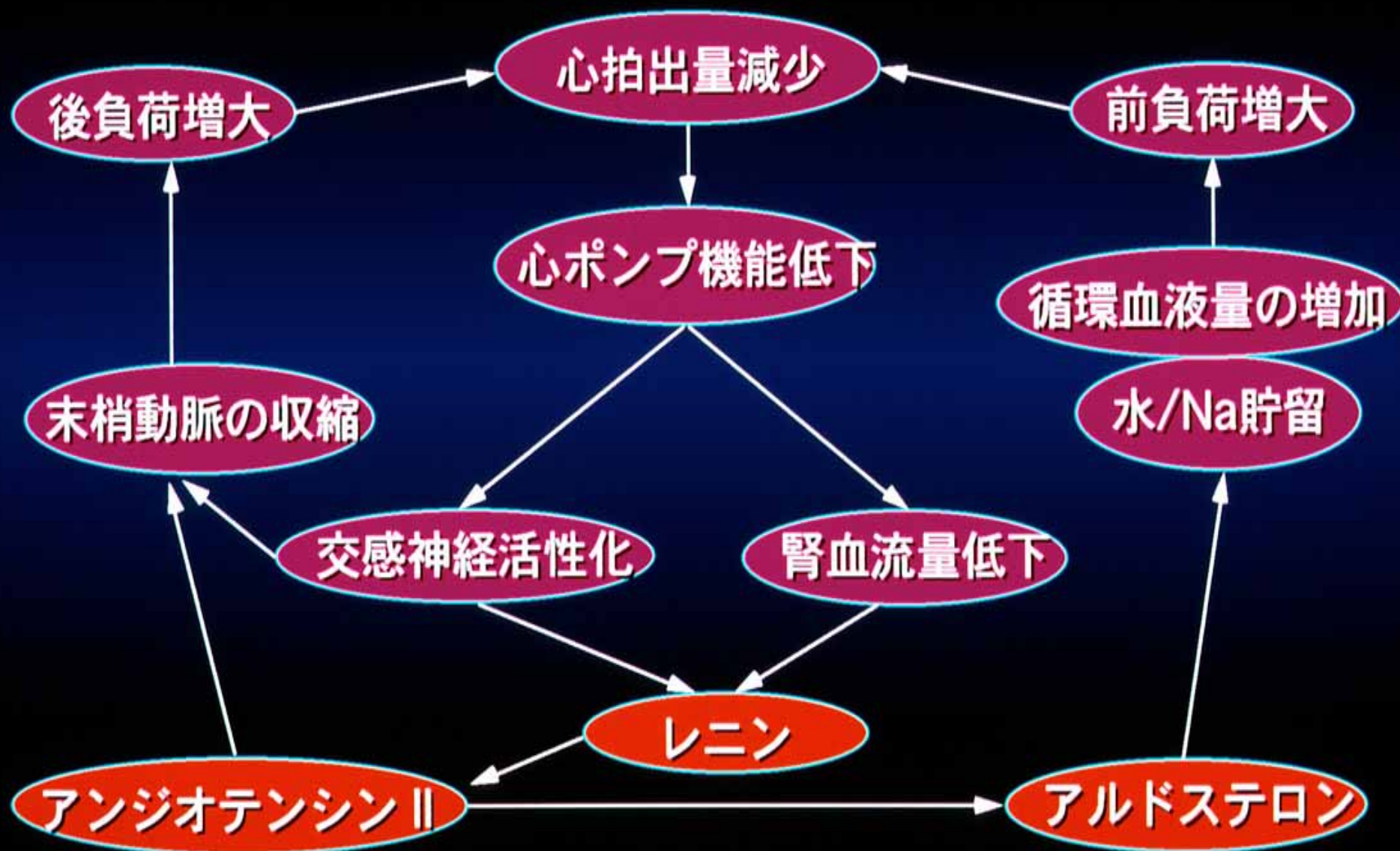
NYHA IIとの死亡率比較



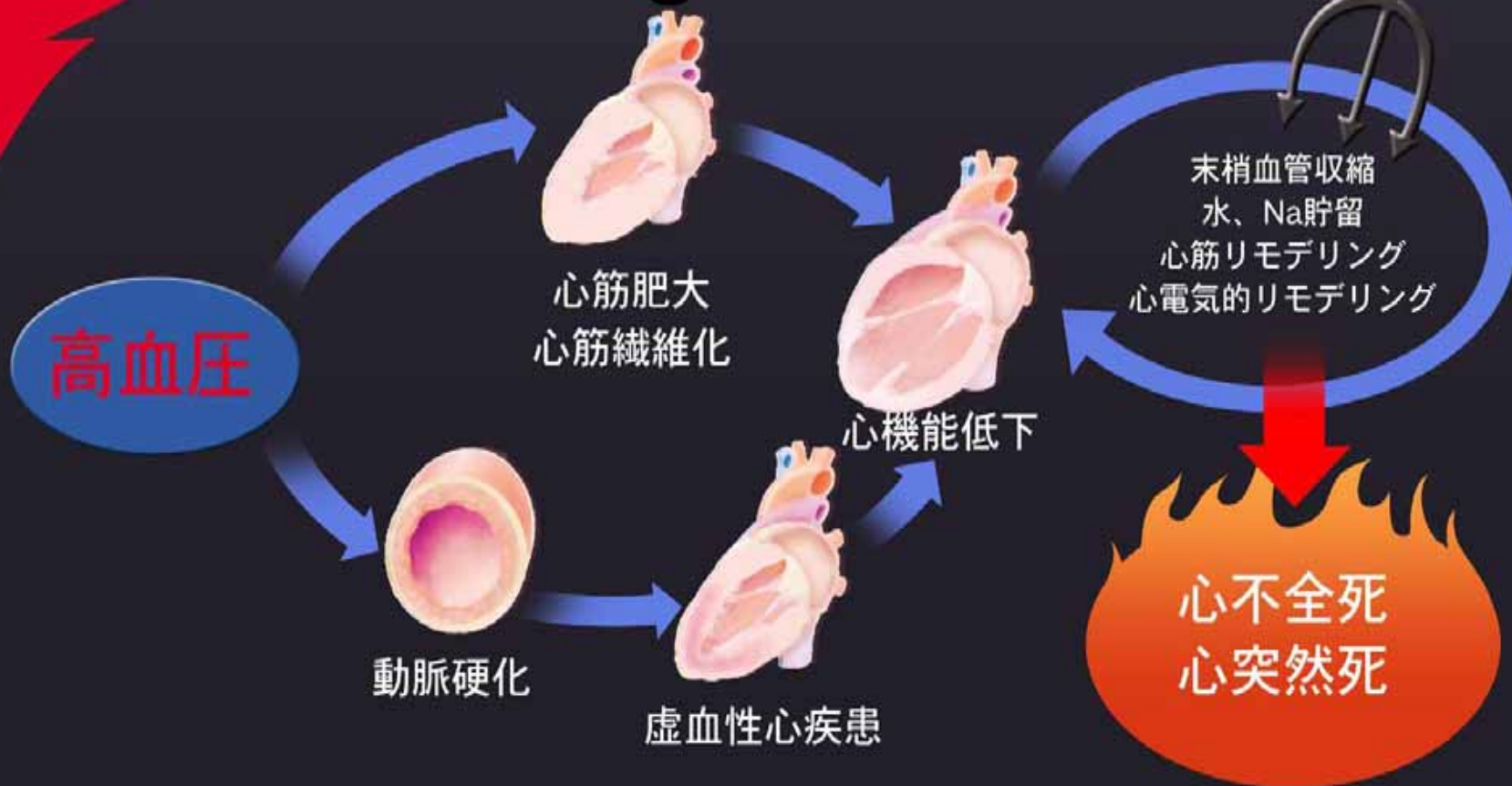
心ポンプ機能の低下



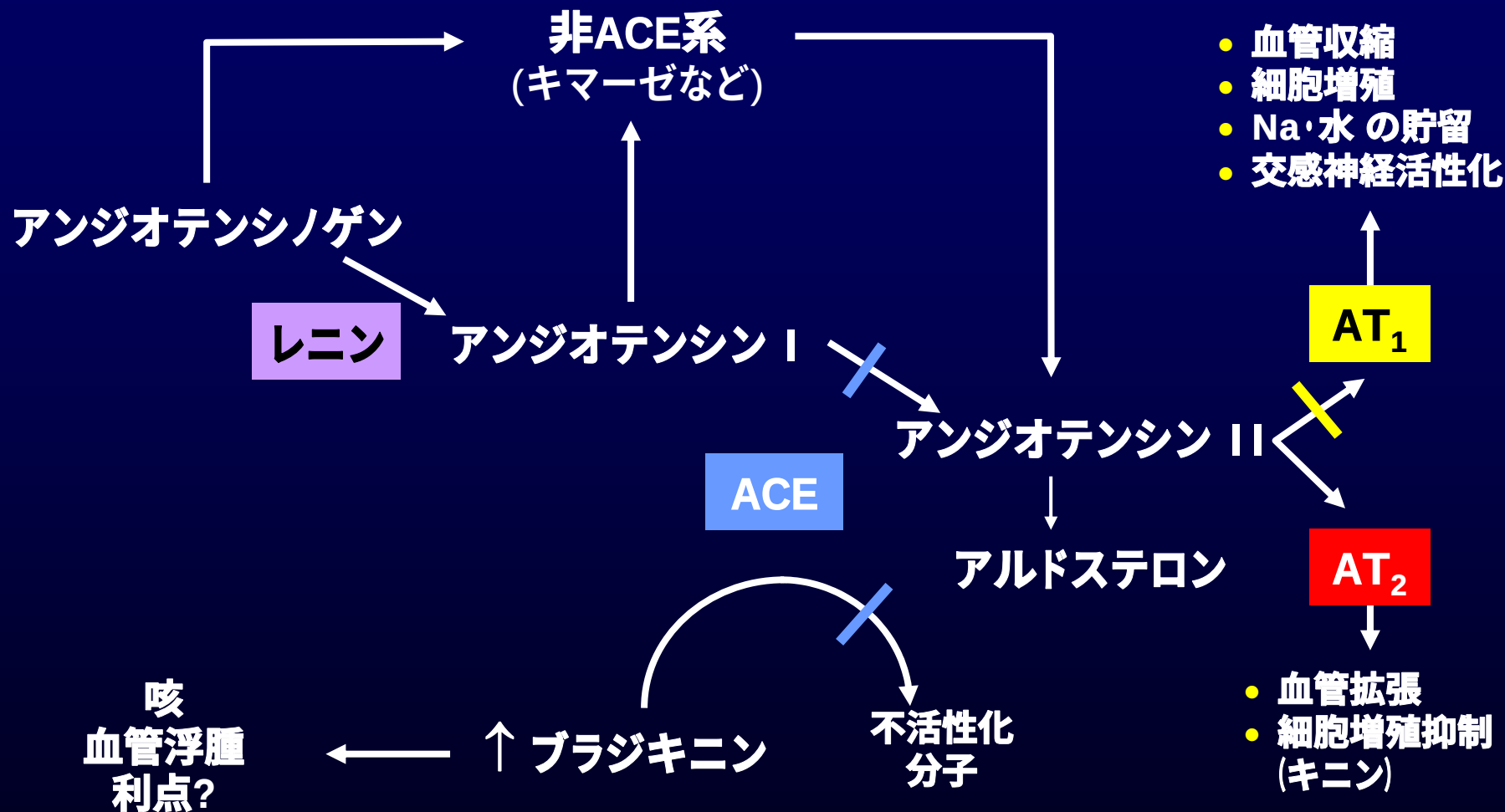
心不全の悪循環



Angiotensin II



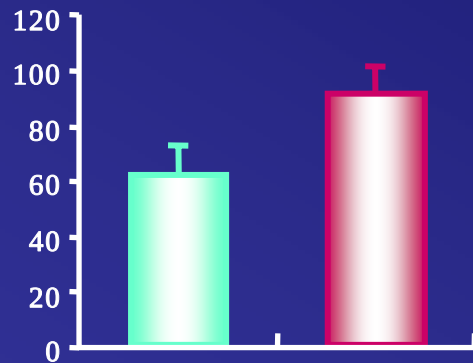
レニン・アンジオテンシン ・アルドステロン系



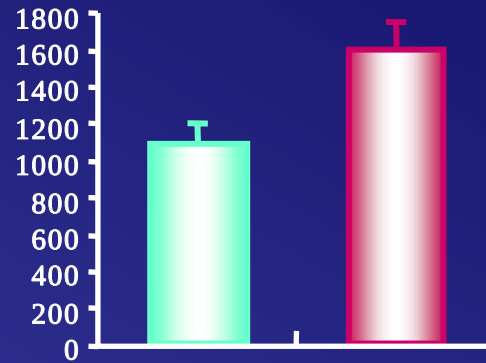
神経体液性因子の予後に与える影響

ACE-I治療後の生存例と死亡例との比較 (CONSENSUS)

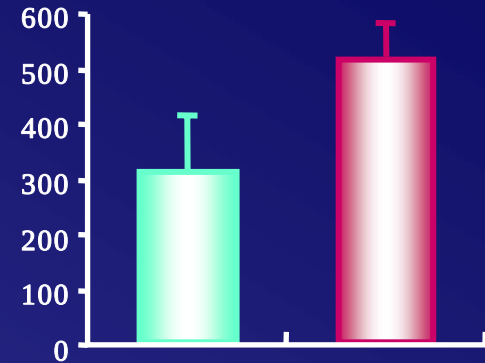
アンジオテンシンI



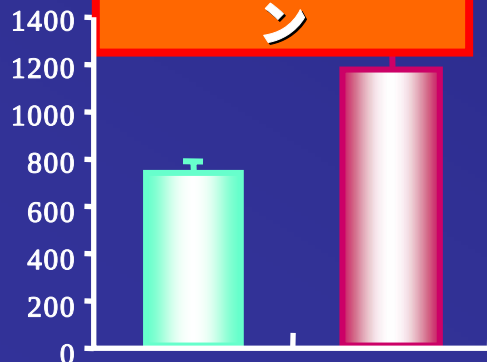
アルドステロン



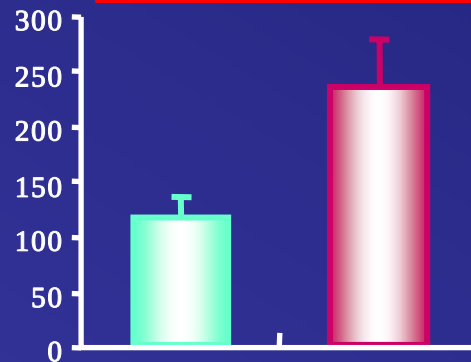
ANP



ノルエピネフリン



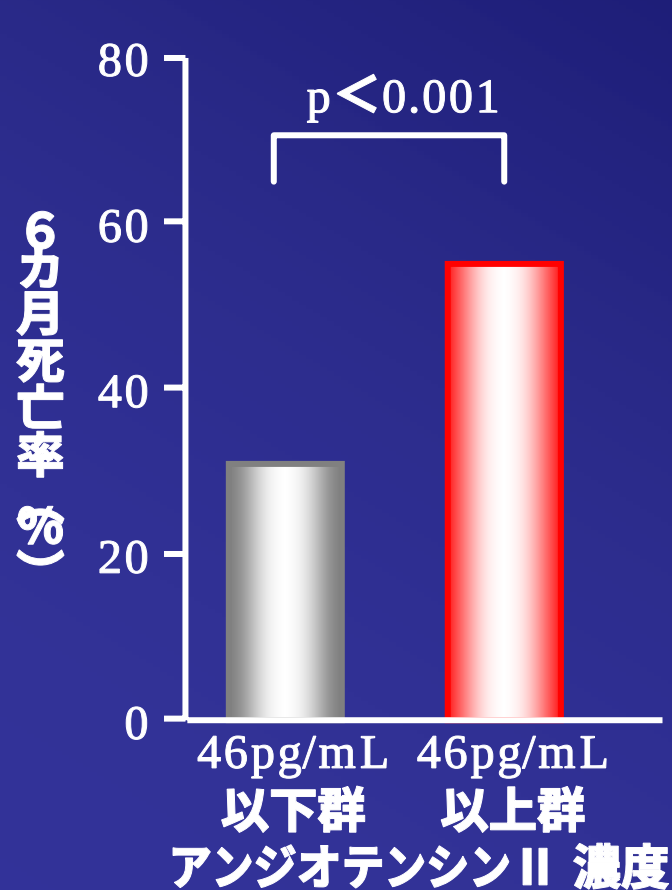
アドレナリン



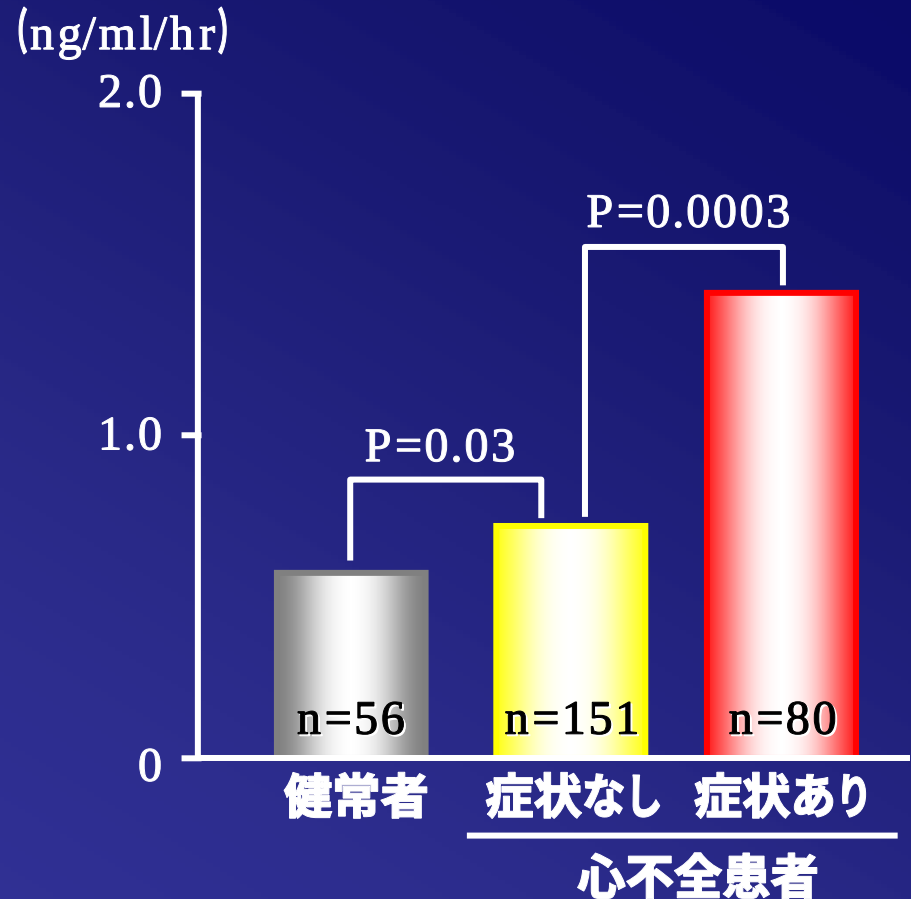
生存例
死亡例

レニン・アンジオテンシン系の活性化と心不全

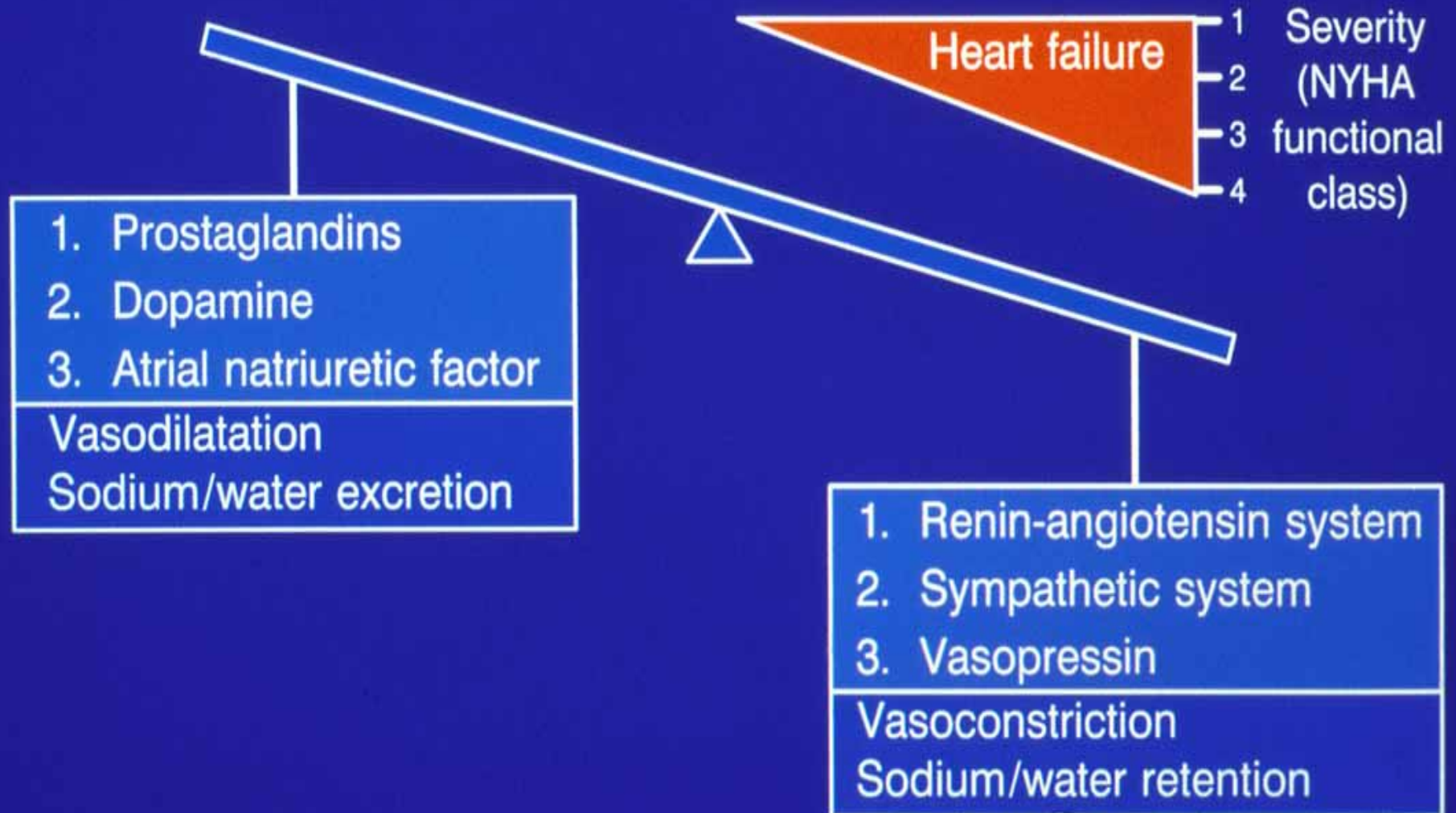
心不全患者のA II濃度と予後



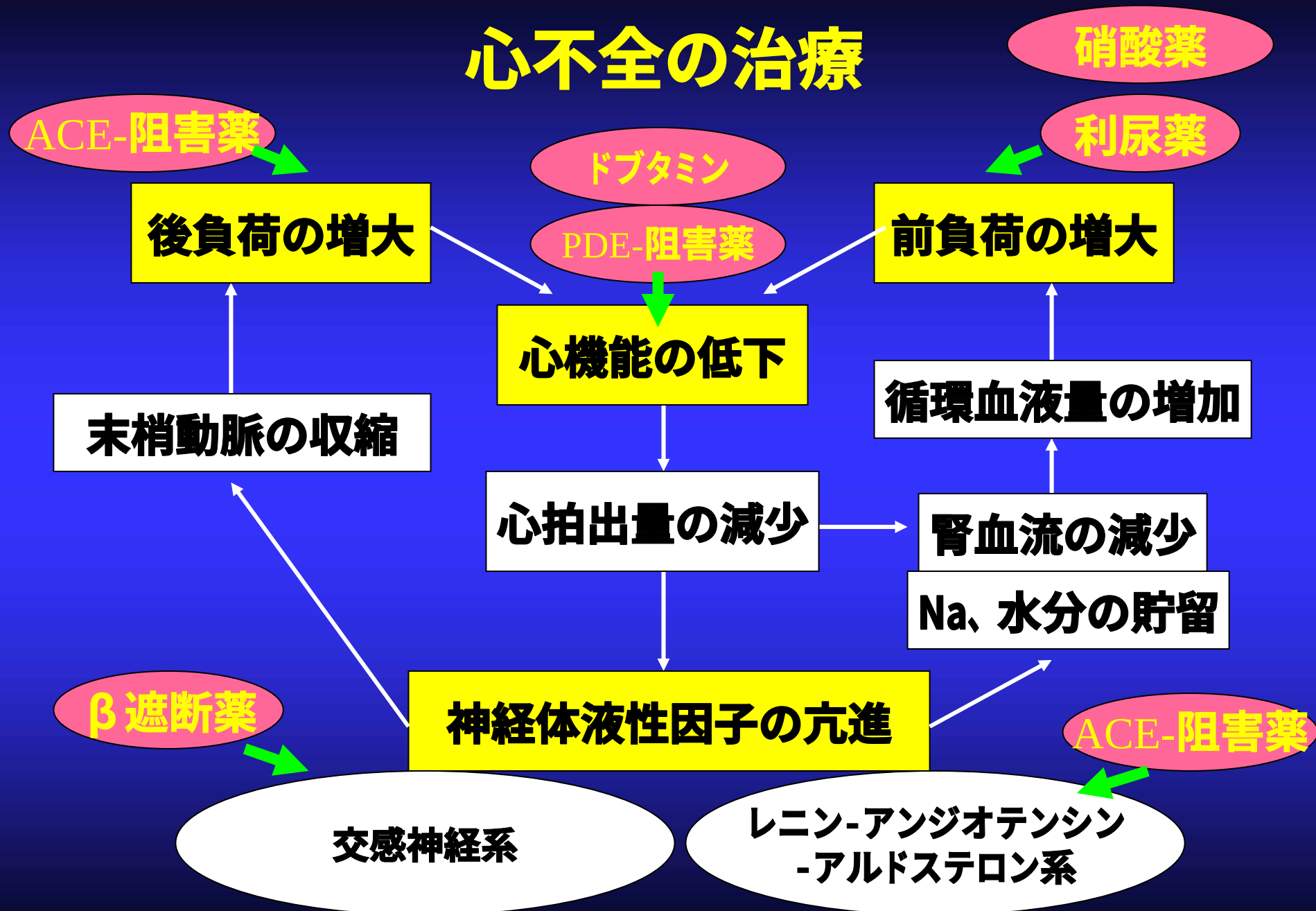
心不全患者の血清レニン活性



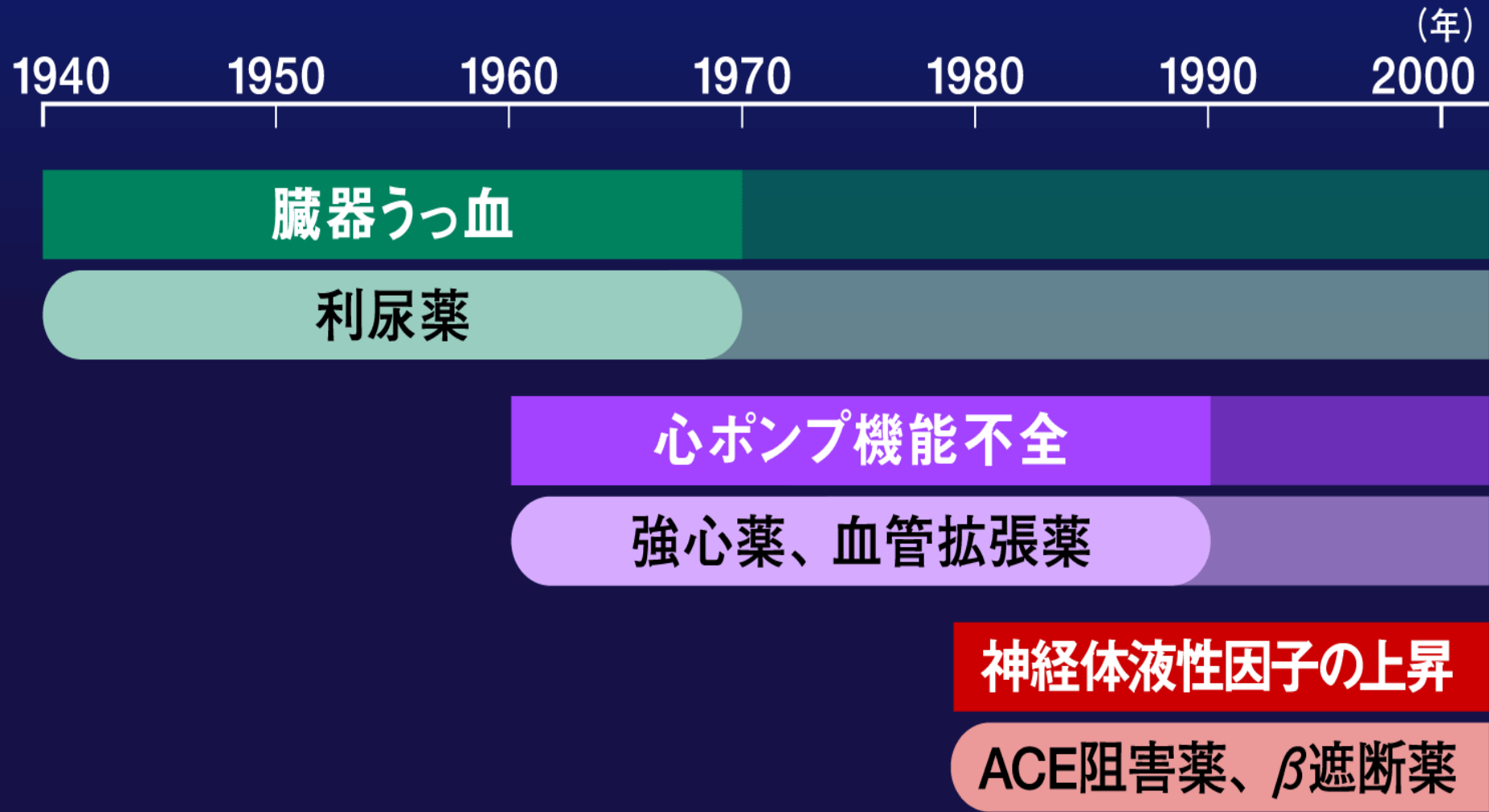
Pathophysiology of Heart Failure

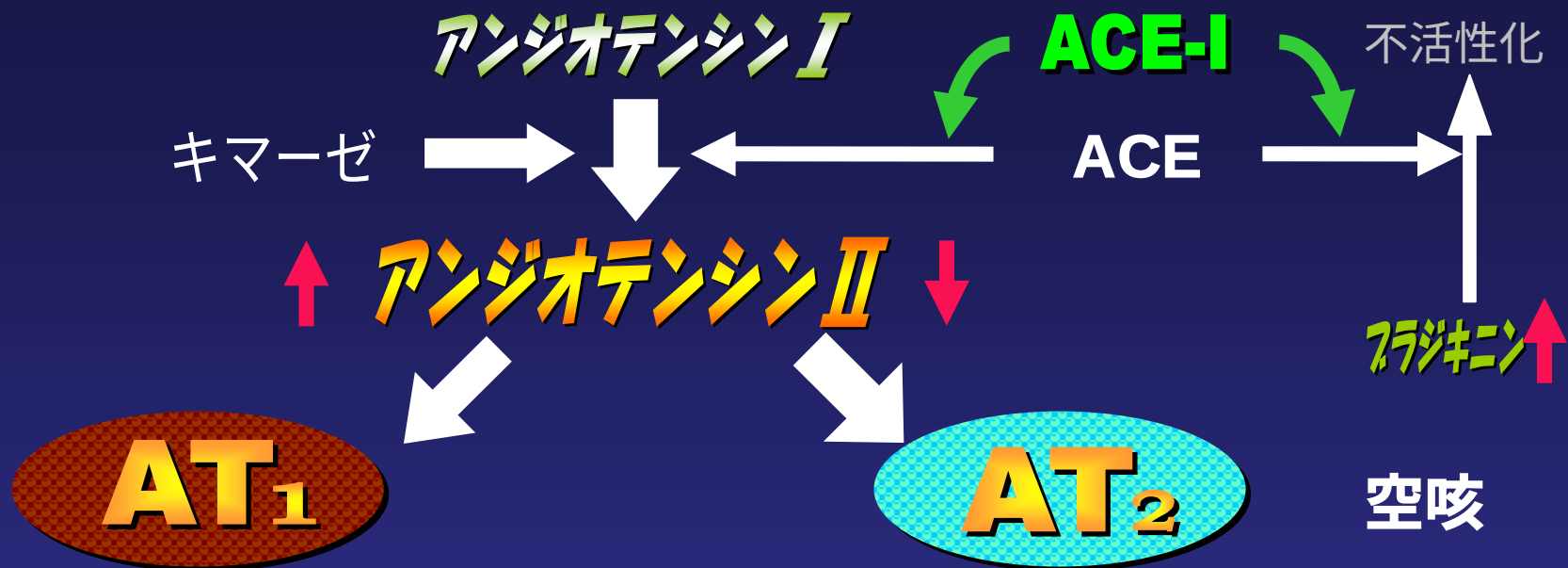


心不全の治療

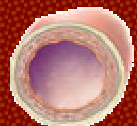


心不全の概念と治療の変遷





心筋肥大・線維化促進
心筋アポトーシス促進
心筋内Ca取り込み促進



血管収縮
プラーク形成・不安定化亢進



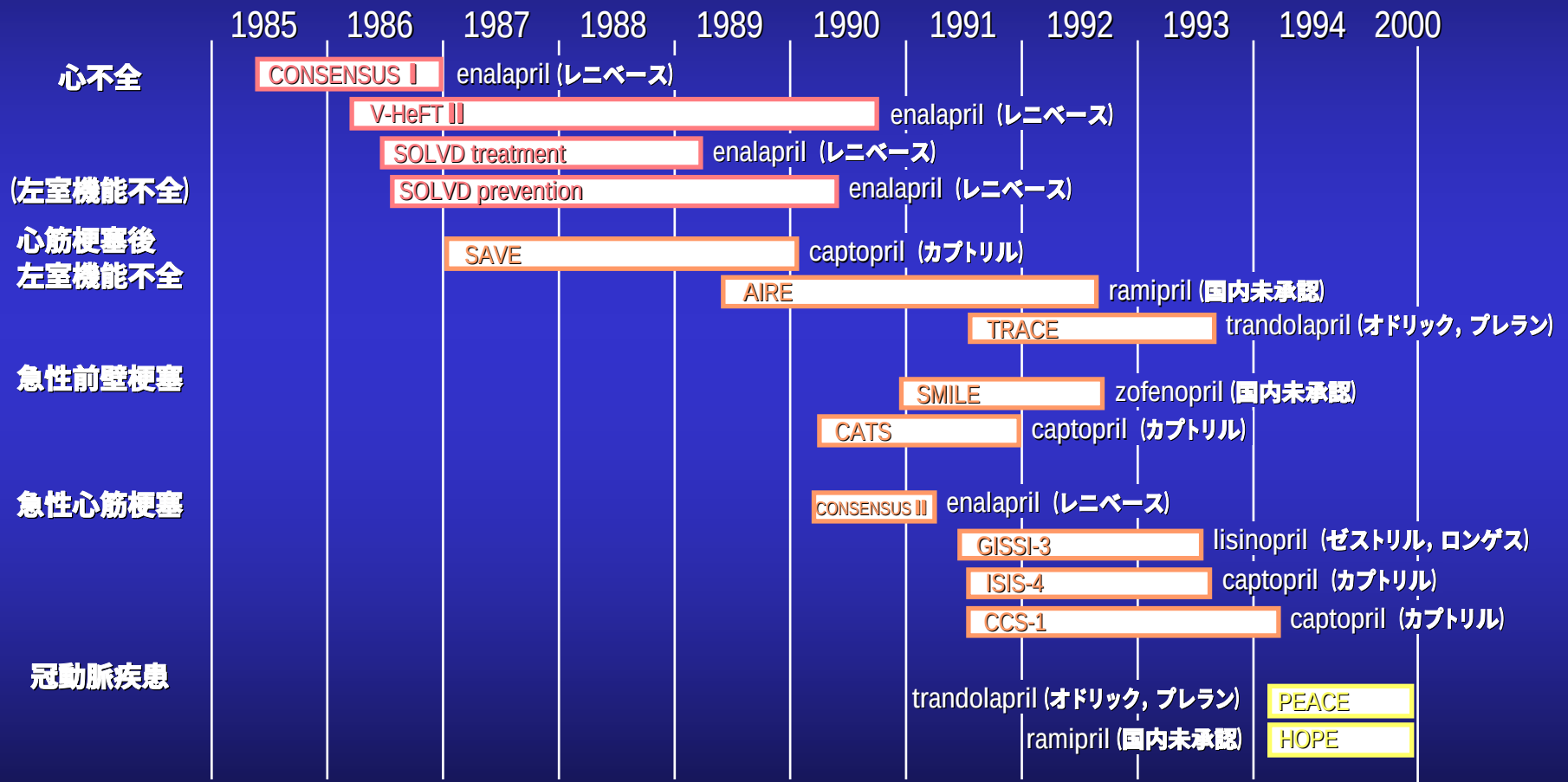
Na貯留
腎機能低下

炎症反応亢進 アルドステロン産生
交感神経活性亢進

反AT₁作用

細胞増殖抑制
線維化抑制
血管拡張
Na利尿
抗炎症
NO産生

ACE阻害薬の心不全や冠動脈疾患を 対象とした大規模臨床試験



心不全におけるACE阻害薬の 大規模臨床試験

試験名	症例数	使用薬剤	対象	観察期間	結果
CONSENSUS (1987)	253	エナラプリル	NYHA IV	平均188日	総死亡率27% 減少
SOLVD Treatment (1991)	2,569	エナラプリル	NYHA I～III	平均41.4ヶ月	総死亡率16% 減少
V-HeFT II (1991)	804	エナラプリル	NYHA II, III	平均2.5年	総死亡率28% 減少
SOLVD Prevention (1992)	4,228	エナラプリル	NYHA I, II	平均37.4ヶ月	総死亡率 NS 心不全の発症、 入院36%減少

ACE 阻害薬

心筋梗塞後の死亡リスクに関する試験

広範囲な対象 (短期間)

CONSENSUS II

GISSI-3

ISIS-4

Chinese-Cap

限定的な対象 (ハイリスク, 長期間)

SAVE (駆出率 $\leq 40\%$)

AIRE (臨床上の心不全)

SMILE (前壁梗塞, 血栓溶解療法なし)

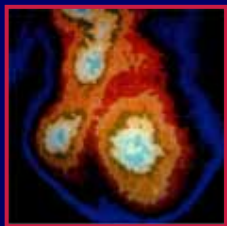
TRACE (壁運動スコア, EF $\leq 35\%$)

急性心筋梗塞に対するACE阻害薬の大規模試験 (早期治療開始)

	CONSENSU-II	GISSI-3	ISIS-4	CCS-1
症例数	6,090	19,394	58,050	13,634
薬剤	Enalapril 初回1mg静注	Lisinopril	Captopril	Captopril
投与量	5mgより開始 20mgへ増量	2.5mgより開始 10mgへ増量	6.25mgより開始 100mgへ増量	6.25mgより開始 37.5mgへ増量
対象	発症24時間以内	発症24時間以内	発症24時間以内	発症36時間以内
投与開始時刻	発症24時間以内	発症24時間以内	発症24時間以内	発症24時間以内
観察期間	41～180日	6週間	5週間	4週間
死亡率% (プラセボvs.治療) 減少率	9.4 vs. 10.2 (p=0.26)	7.1 vs. 6.3 11% (p=0.03)	7.69 vs. 7.19 7.0% (p=0.02)	9.59 vs. 9.05 (p=0.3)

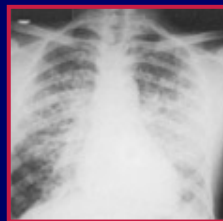
急性心筋梗塞に対するACE阻害薬の大規模試験 (長期投与)

	SAVE	AIRE	TRACE	SMILE
症例数	2,231	2,006	1,749	1,556
薬剤	captopril	ramipril	trandolapril	zofrnapril
投与量	6.25mgより開始 150mgへ増量	5mgより開始 10mgへ増量	14mgより開始 100mgへ増量	7.5mgより開始 60mgへ増量
対象	左心不全症状なしで左室駆出率40%以下	左心不全症状あり	左室駆出率35%以下	血栓溶解療法なしのASMI (15時間)
投与開始時刻	3～16日 (11日)	3～10日 (5.4日)	3～7日 (4.5日)	発症24時間以内
観察期間	42ヶ月	15ヶ月	24～50ヶ月	1年間
死亡率% (プラセボ vs. 治療)	24.6 vs. 20.4	23 vs. 17	42.3 vs. 34.7	14.1 vs. 10.0
減少率	19% (p=0.019)	27% (p=0.002)	22% (p=0.001)	29% (p=0.011)



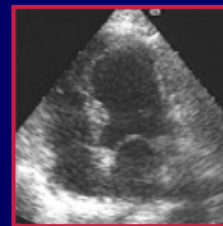
SAVE

核医学所見
駆出率 $\leq 40\%$



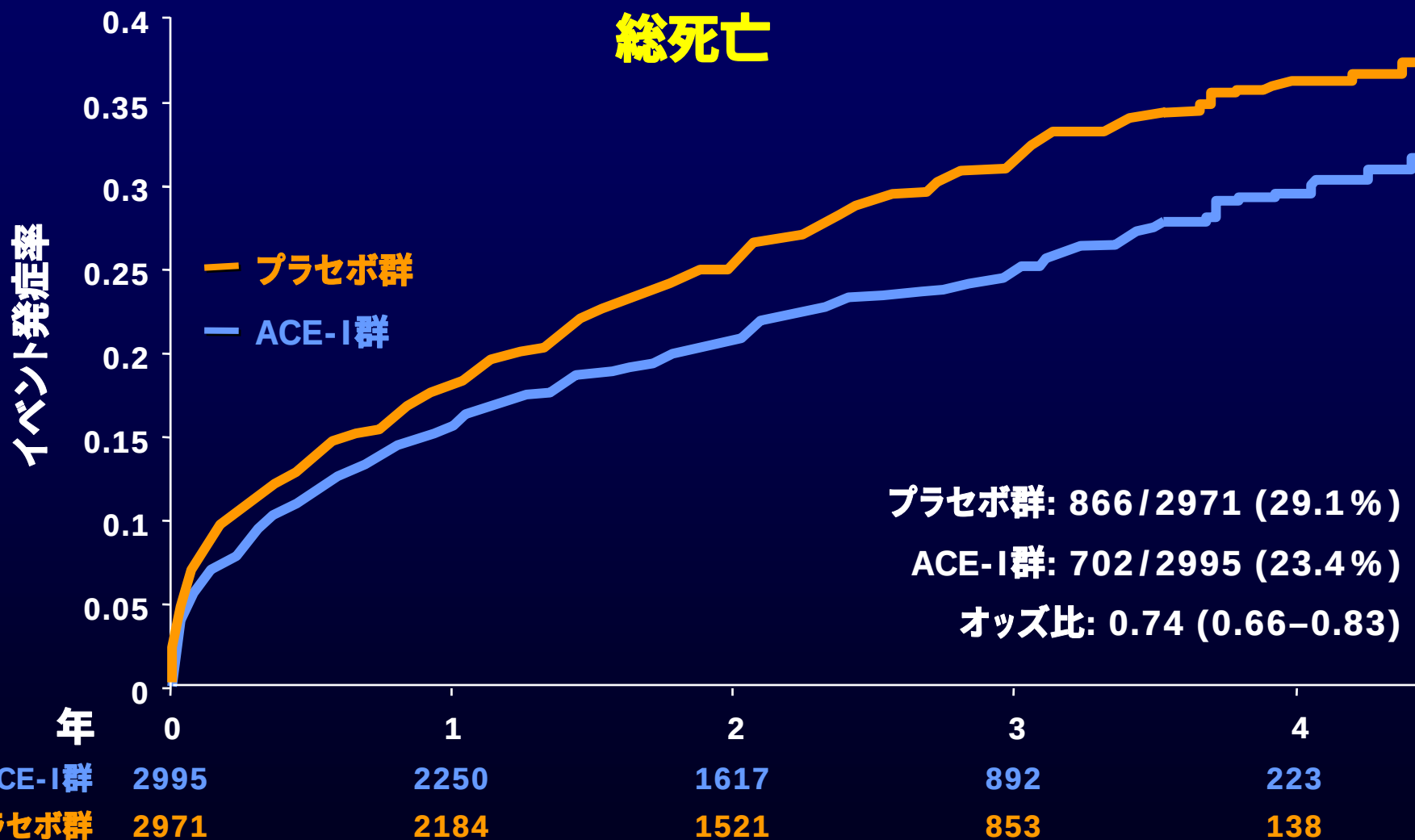
AIRE

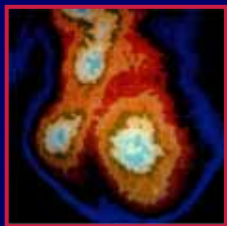
臨床上またはX線
画像上の心不全
徴候



TRACE

心エコー検査
駆出率 $\leq 35\%$





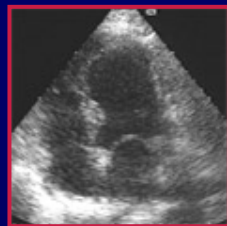
SAVE

核医学所見
駆出率 $\leq 40\%$



AIRE

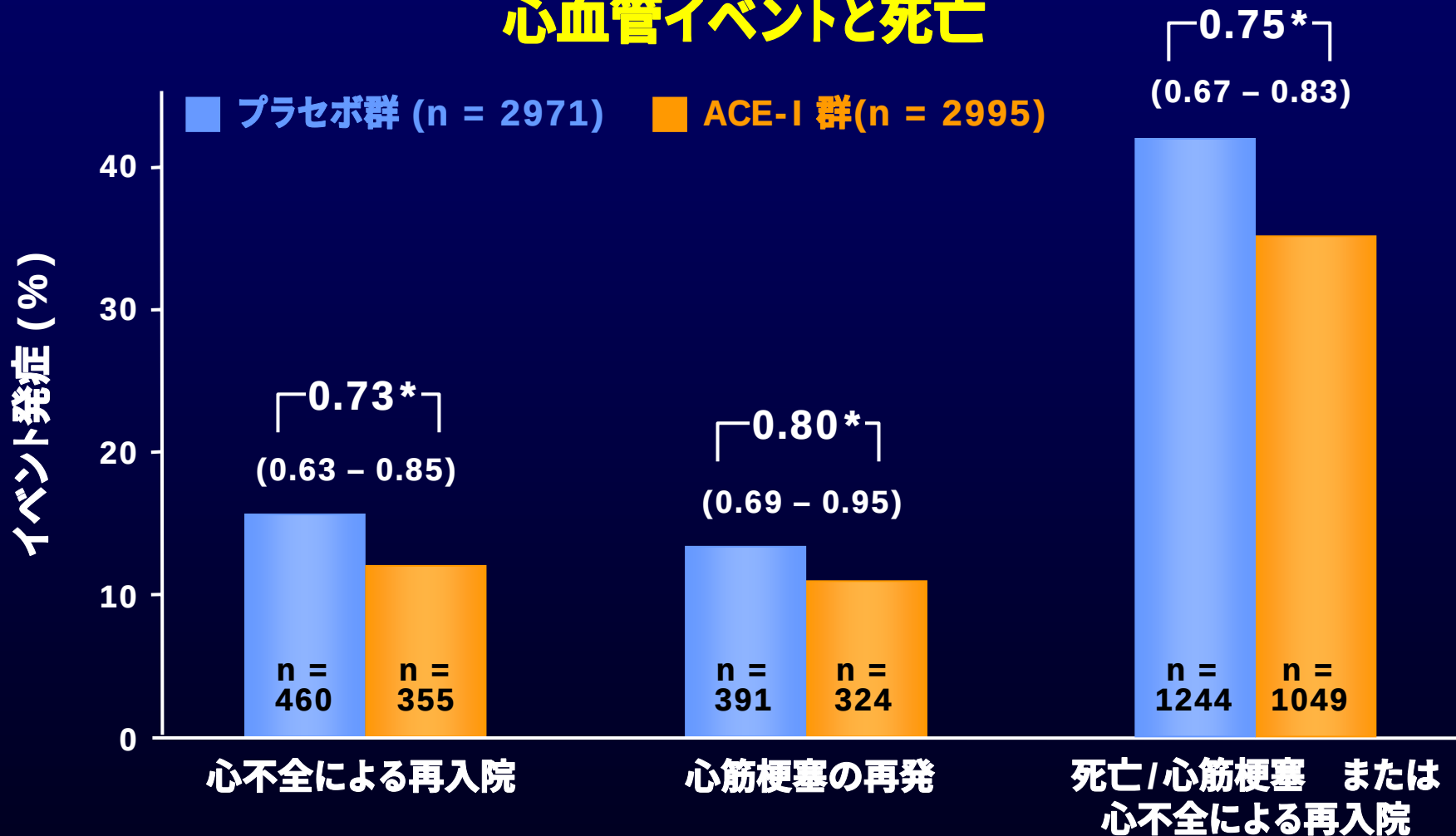
臨床上またはX線
画像上の心不全
徴候



TRACE

心エコー検査
駆出率 $\leq 35\%$

心血管イベントと死亡



*オッズ比 (95% CI)

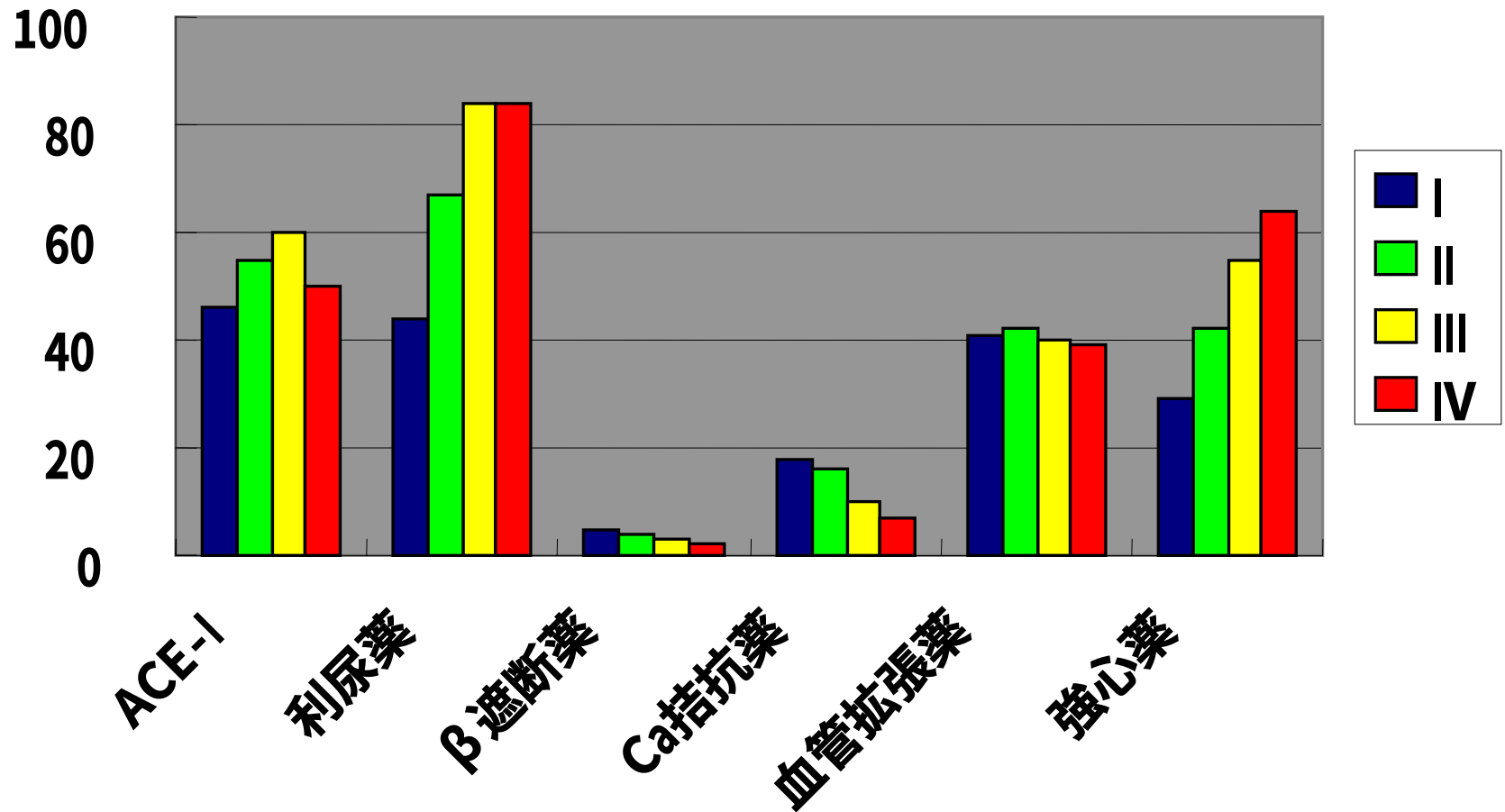
Flather MD, et al. *Lancet*. 2000;355:1575-1581

現時点でのパラダイム

**亢進した神経体液性因子を抑制する
ACE阻害薬はすべての慢性心不全患者に有効であり、第一選択薬である。**

心不全への主たる処方薬

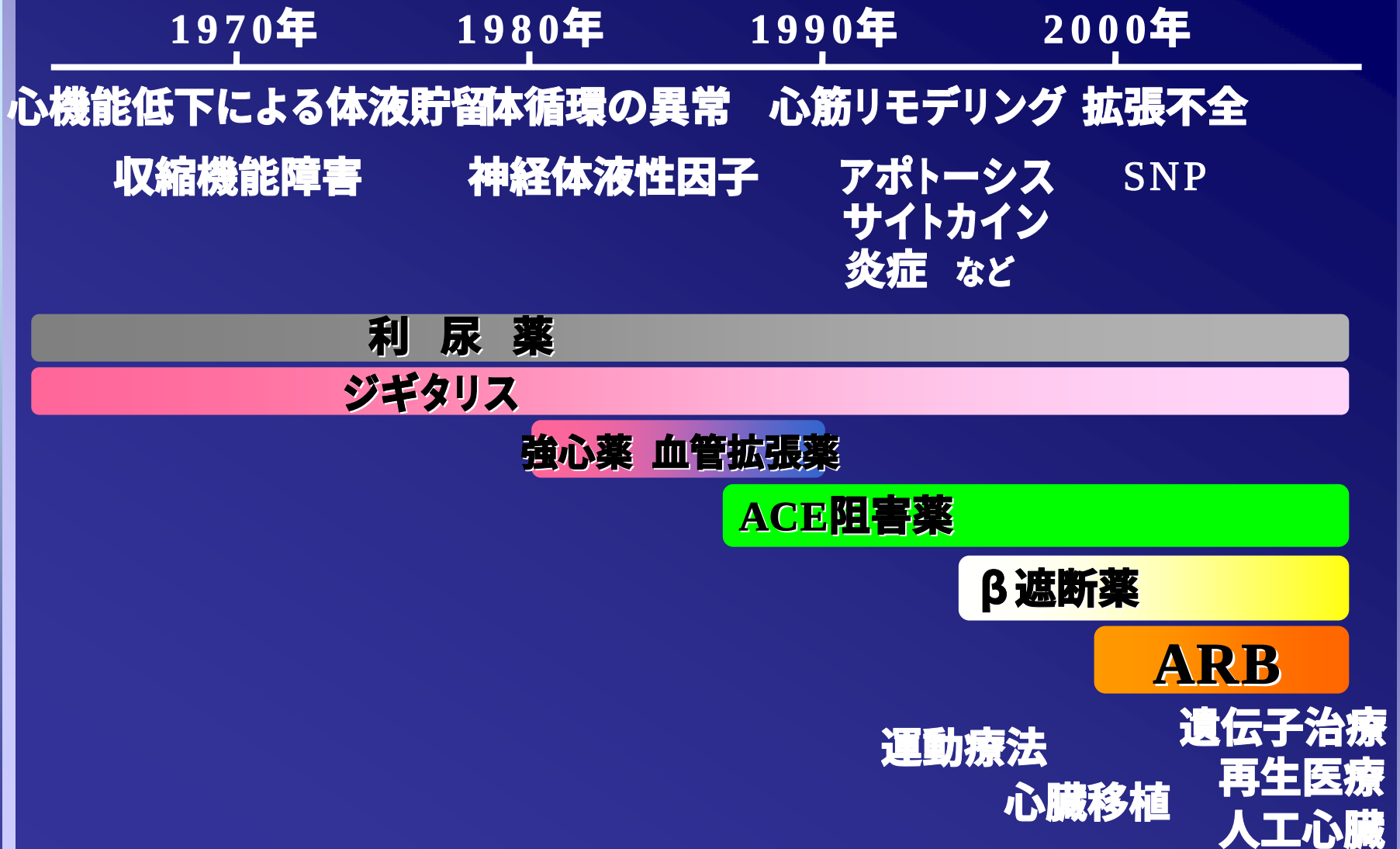
日本循環器学会アンケート調査

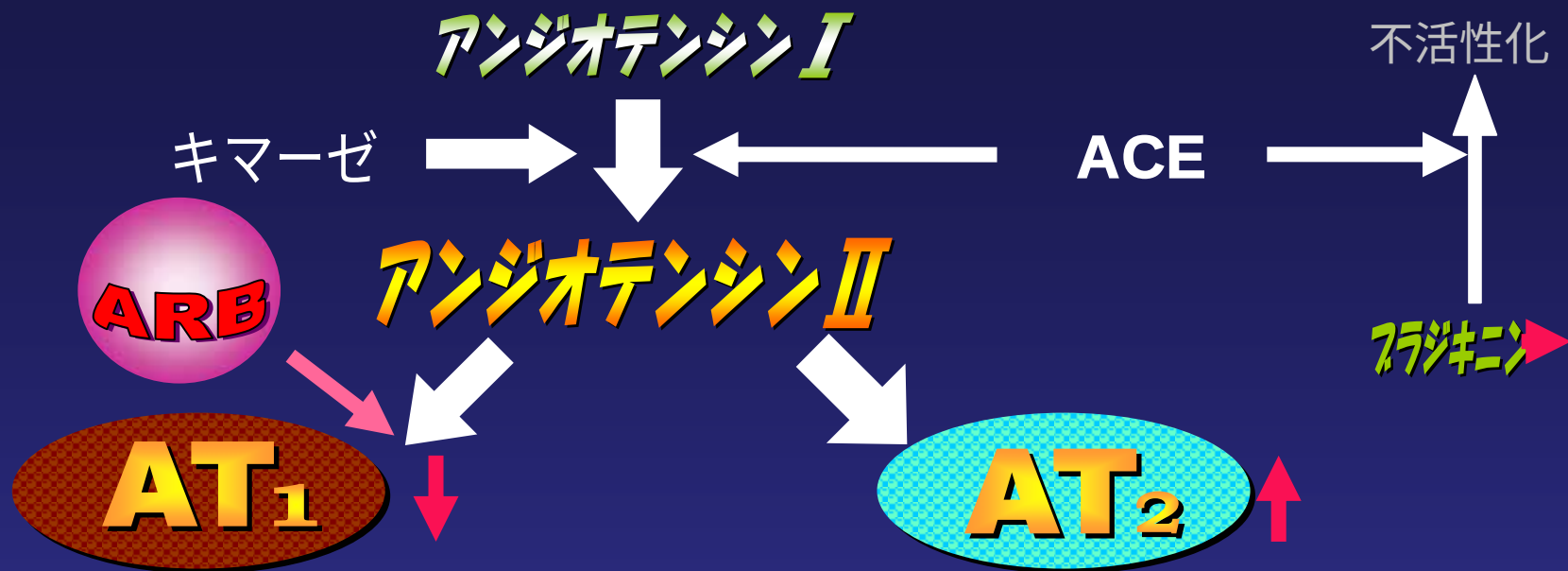


重症度からみた慢性心不全の治療指針

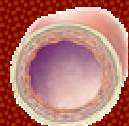


日本における心不全の概念と治療法の変遷





心筋肥大・線維化促進
心筋アポトーシス促進
心筋内Ca取り込み促進



血管収縮
プラーク形成・不安定化亢進



Na貯留
腎機能低下

炎症反応亢進 アルドステロン産生
交感神経活性亢進

反AT₁作用

細胞増殖抑制
線維化抑制
血管拡張
Na利尿
抗炎症
NO産生

BKを増加させないため
空咳の副作用が少ない

ARBを用いた大規模臨床試験 (心血管系疾患に対する抑制効果)

高血圧

LIFE
SCOPE
VALUE

糖尿病／腎臓

RENAAL
IDNT
IRMA II
MARVAL
ABCD-2V
NAVIGATOR

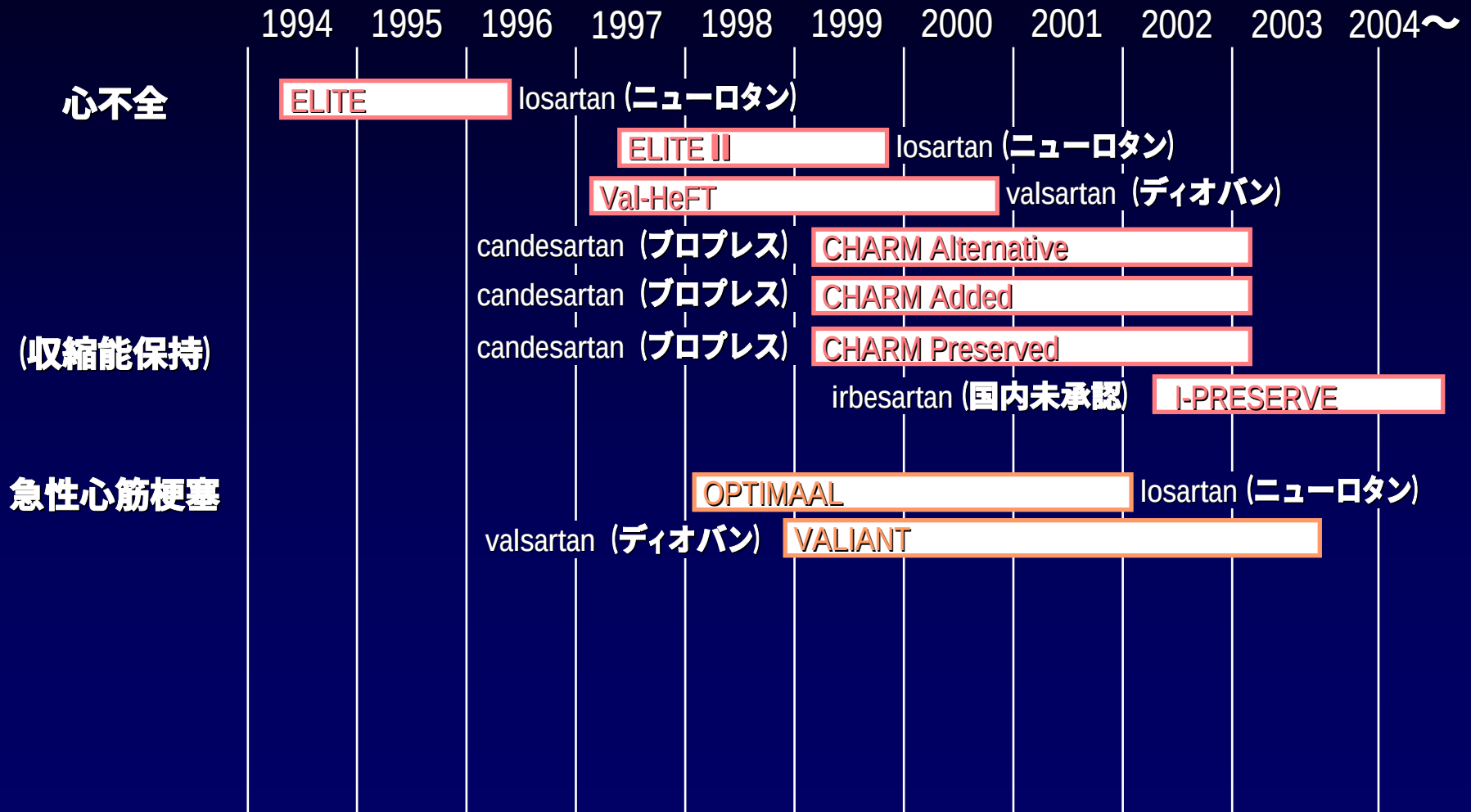
冠動脈疾患／
心筋梗塞

OPTIMAAL
Val-PREST
VALIANT

うっ血性心不全

ELITE I & II
Val-HeFT
CHARM

ARBの心不全や冠動脈疾患を 対象とした大規模臨床試験



慢性心不全に対するARBの大規模臨床試験

患者背景比較

	CHARM	Val-HeFT	ELITE-II
症例数	7,599	5,010	3,152
平均観察期間 (年)	3.5	2.1	1.5 (中央値)
重症度 (NYHA)	II～III	II～III	II～III
平均LVEF (%)	39	27	31
拡張不全*の割合 (%)	40	収縮不全を対象	収縮不全を対象
平均年齢 (歳)	66	63	71
女性の割合 (%)	32	20	30
既往歴 (虚血/不整脈/高血圧: %)	53/27/55	57/31/7	79%が 虚血性心疾患

* : LVEF $\geq$ 40%

Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II

試験デザイン

≥60歳; NYHA II-IV; EF ≤ 40 %
ACE阻害薬/A-IIアンタゴニスト未使用 または 3ヵ月以内に7日未
満の使用
基礎治療 (± ジギタリス/利尿薬), β遮断薬 ≤ 25 %

カプトプリル
150 mg / 日
(N=1574)

イベント発生
(510 例死亡)
～ 2 年

ロサルタン
50 mg / 日
(N=1578)

1次エンドポイント:
2次エンドポイント:
他のエンドポイント:

総死亡
突然死/心停止後からの蘇生
総死亡/入院
安全性及び忍容性

慢性心不全におけるACEIとARBの直接比較試験 ELITE II Study

目的: losartan は captopril より生存率を改善するか？

方法: 二重盲験無作為割付、3152人

年齢 ≥ 60 才、NYHA class II–IV、LVEF $\leq 40\%$

losartan (n=1578) 50 mg 一日一回

captopril (n=1574) 50 mg 一日三回

結果: 追跡期間: 555日 (中央値)

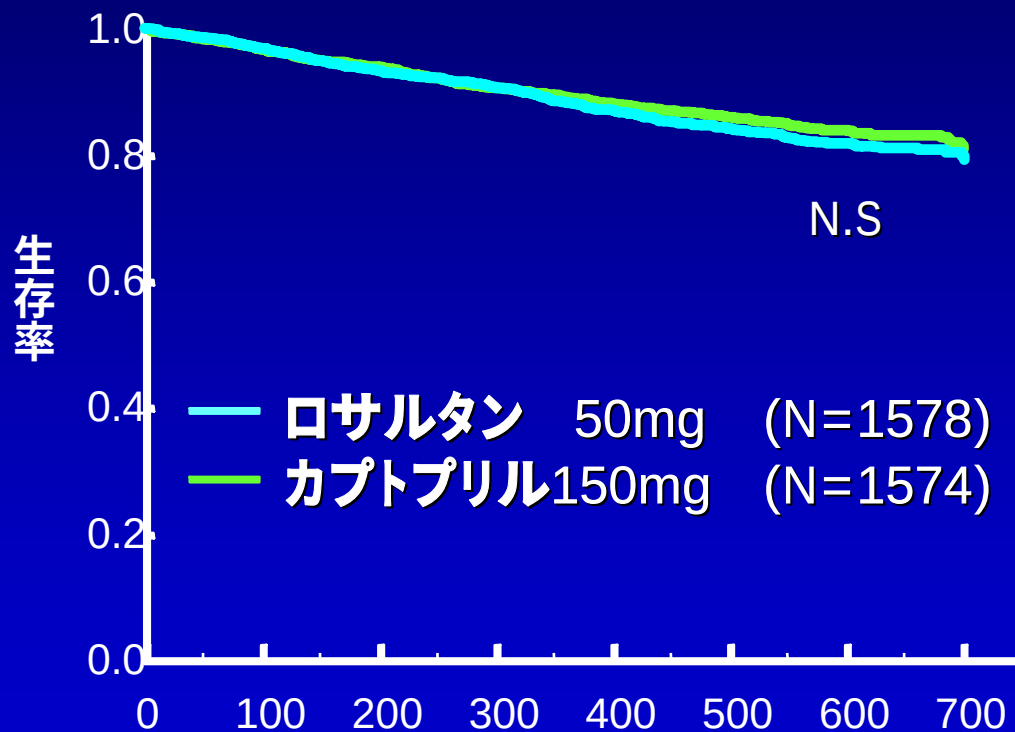
全死亡率 と 突然死の発生率に差は無い

咳などによる脱落はlosartan群で少なかった。

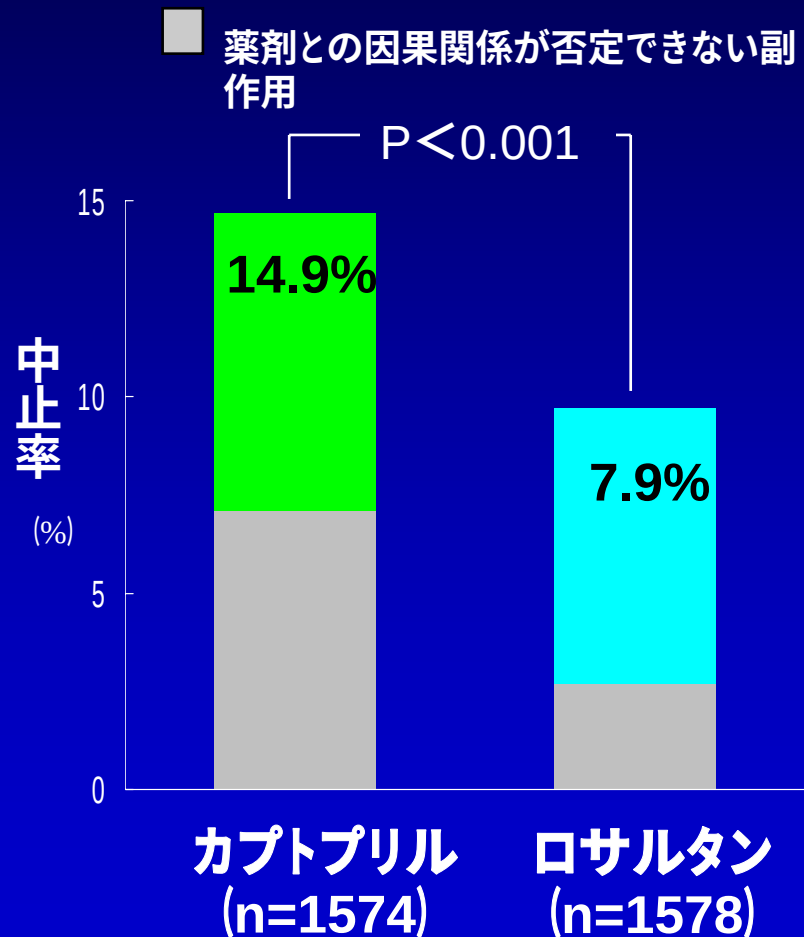
ELITE II

Losartan Heart Failure Survival Study

総死亡



副作用による中止



Val-HeFT試験デザイン

心不全患者
>18歳; EF<40%; NYHA II-IV

心不全の標準的治療 (ACE阻害薬,
利尿薬,ジゴキシン, β ブロッカー) を
すでに十分受けている

無作為割付

バルサルタン
40mg~160mg
1日2回

プラセボ

906例の死亡の報告時点で試験終了
追跡期間平均23ヶ月

慢性心不全の従来の治療にARBの上乗せ効果を検討

Val-HeFT Study

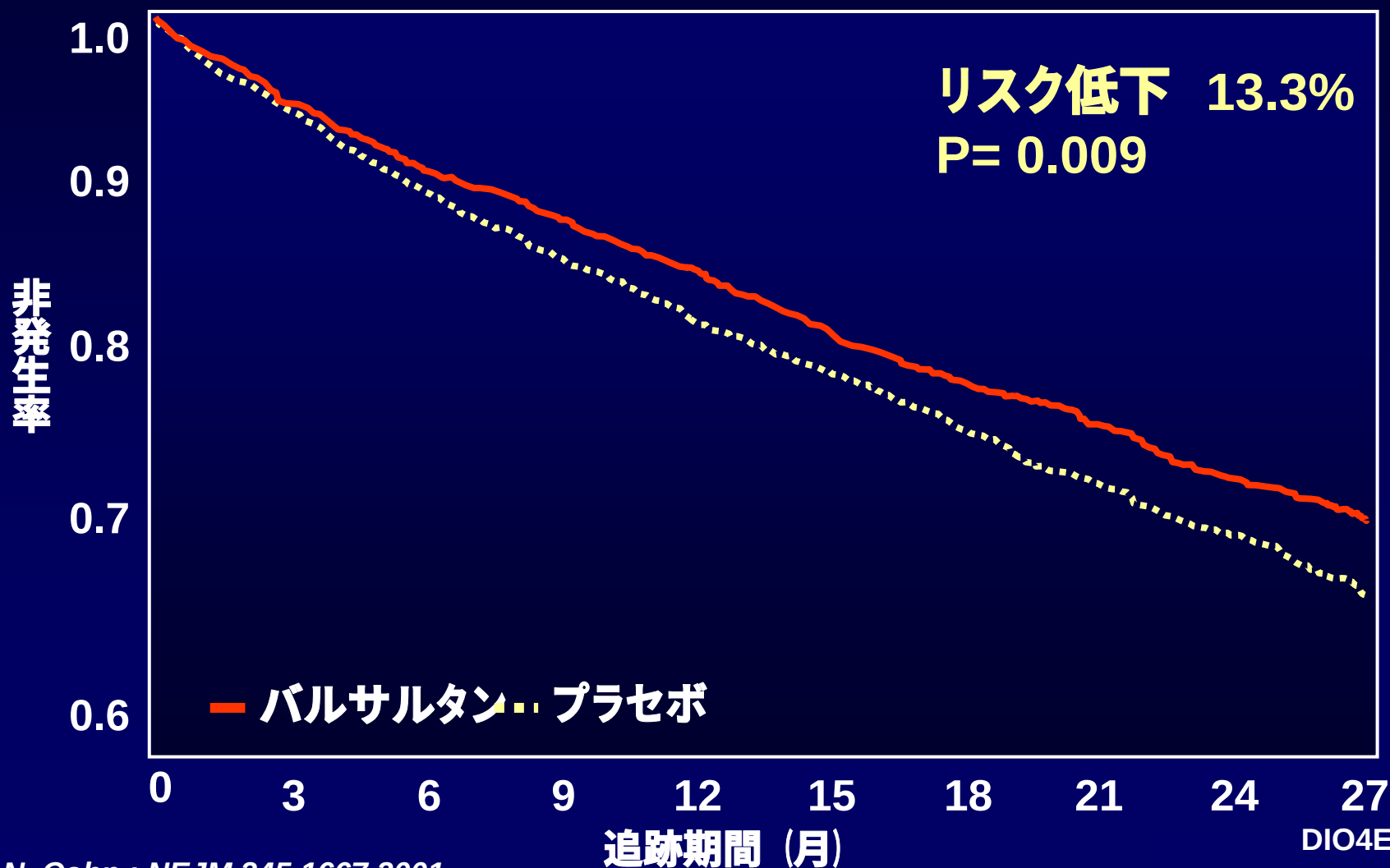
(NYHA II-III, EF $\leq$ 40%, 5010pts)

- 1) 7%の患者はACE-Iを服用していなかった→
Valsartanは単独で死亡率を改善させた。
- 2) 93%の患者がACE-Iを服用していた→
Valsartan はACE-Iに併用すると、総死亡を含む心血管イベント、
心不全による入院、QOLを改善した。
- 3) すでにACE-Iも β 遮断薬も服用している患者に対する効果は？

Valsartanは総死亡を含む心血管イベントを13.3%有意に減少させた。

総死亡を含む心血管イベント

Val-HeFT



症状のある心不全例
カンデサルタン vs プラセボ

**CHARM
Alternative**

n=2028
EF $\leq$ 40 %
ACE阻害薬非忍容

**CHARM
Added**

n=2548
EF $\leq$ 40 %
ACE阻害薬忍容

**CHARM
Preserved**

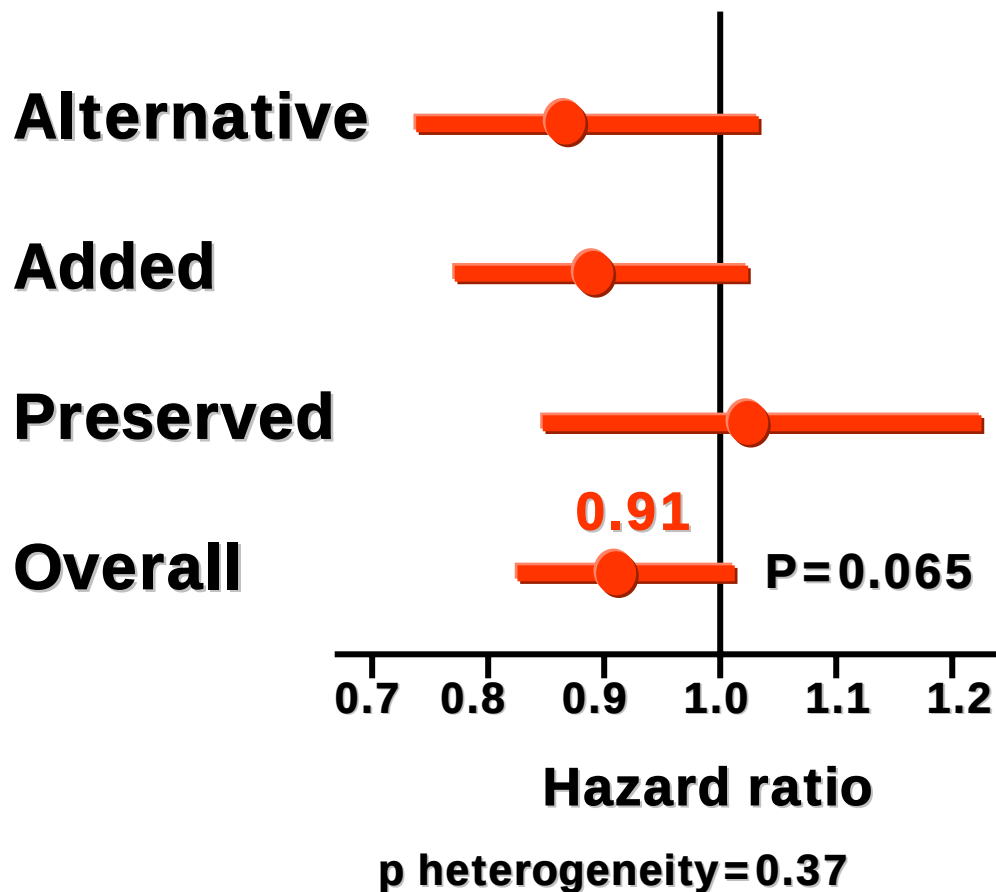
n=3025
EF > 40 %

合計7,599例、平均追跡期間37.7ヶ月

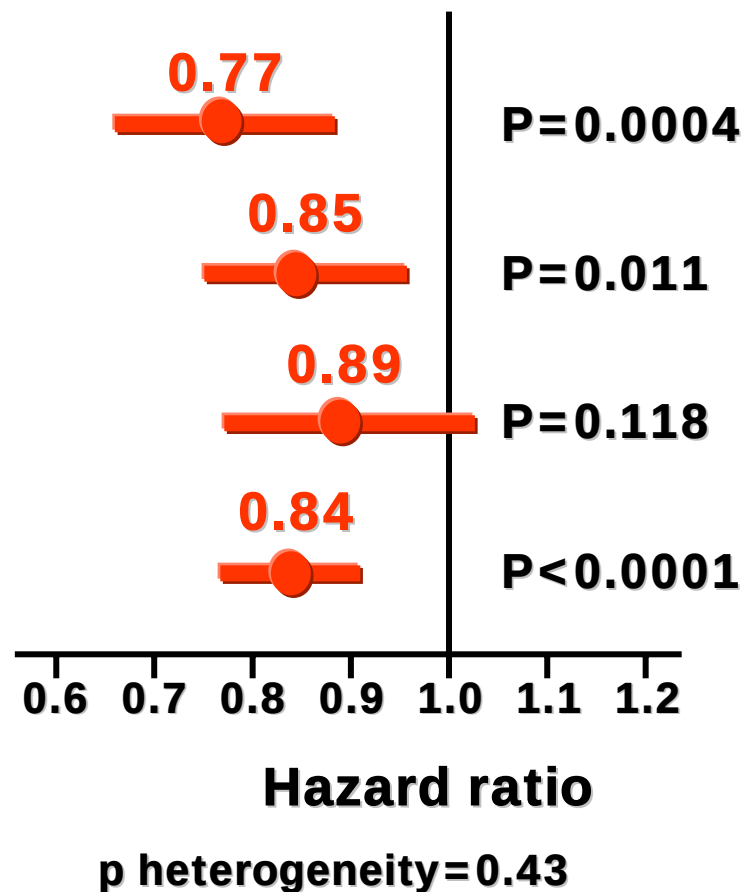
一次評価項目

各試験: 心血管死あるいは心不全の悪化による入院
Overall: 総死亡

総死亡



心血管死+ 心不全の悪化による入院



OPTIMAAL:試験デザイン

対象: 5,477例

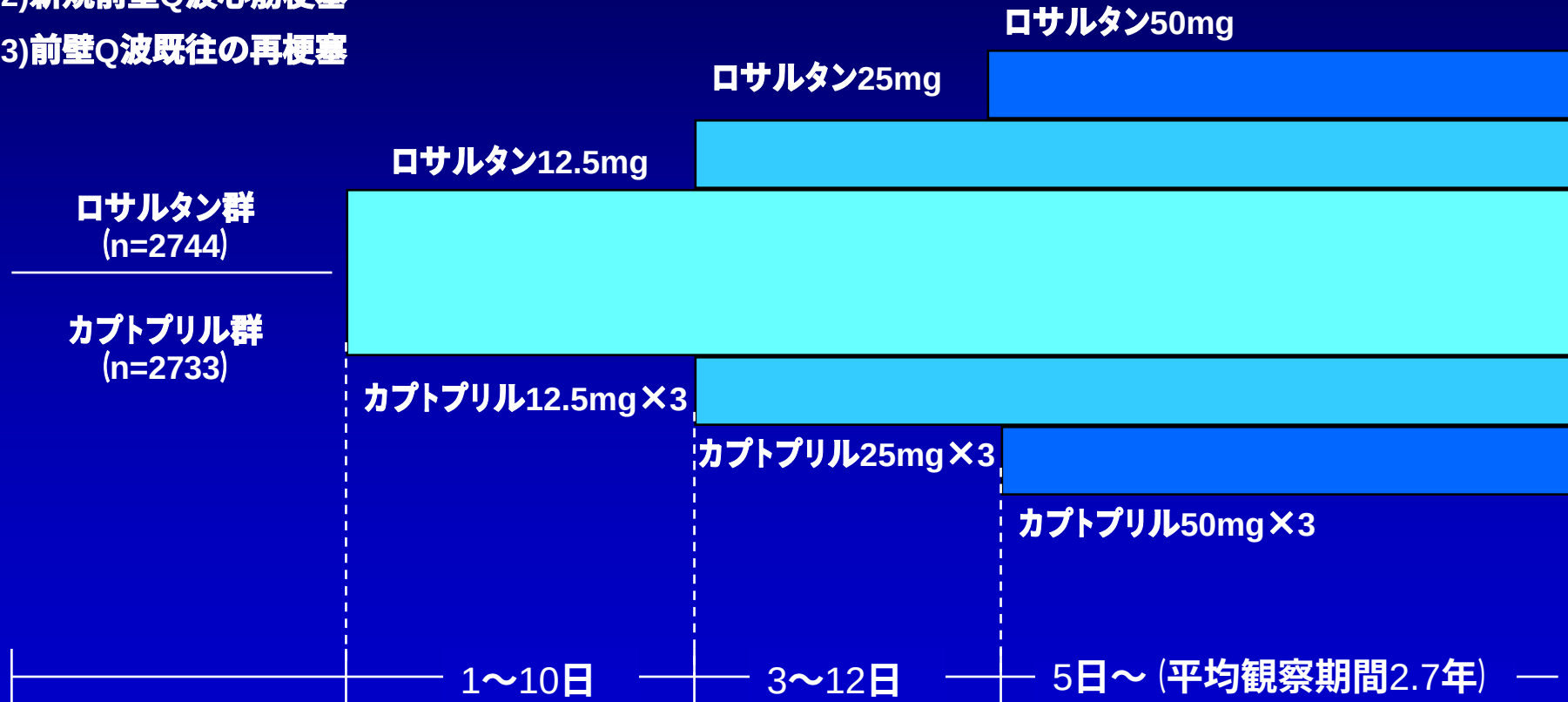
・急性心筋梗塞 (50歳以上)

かつ下記のいずれかを満たすもの

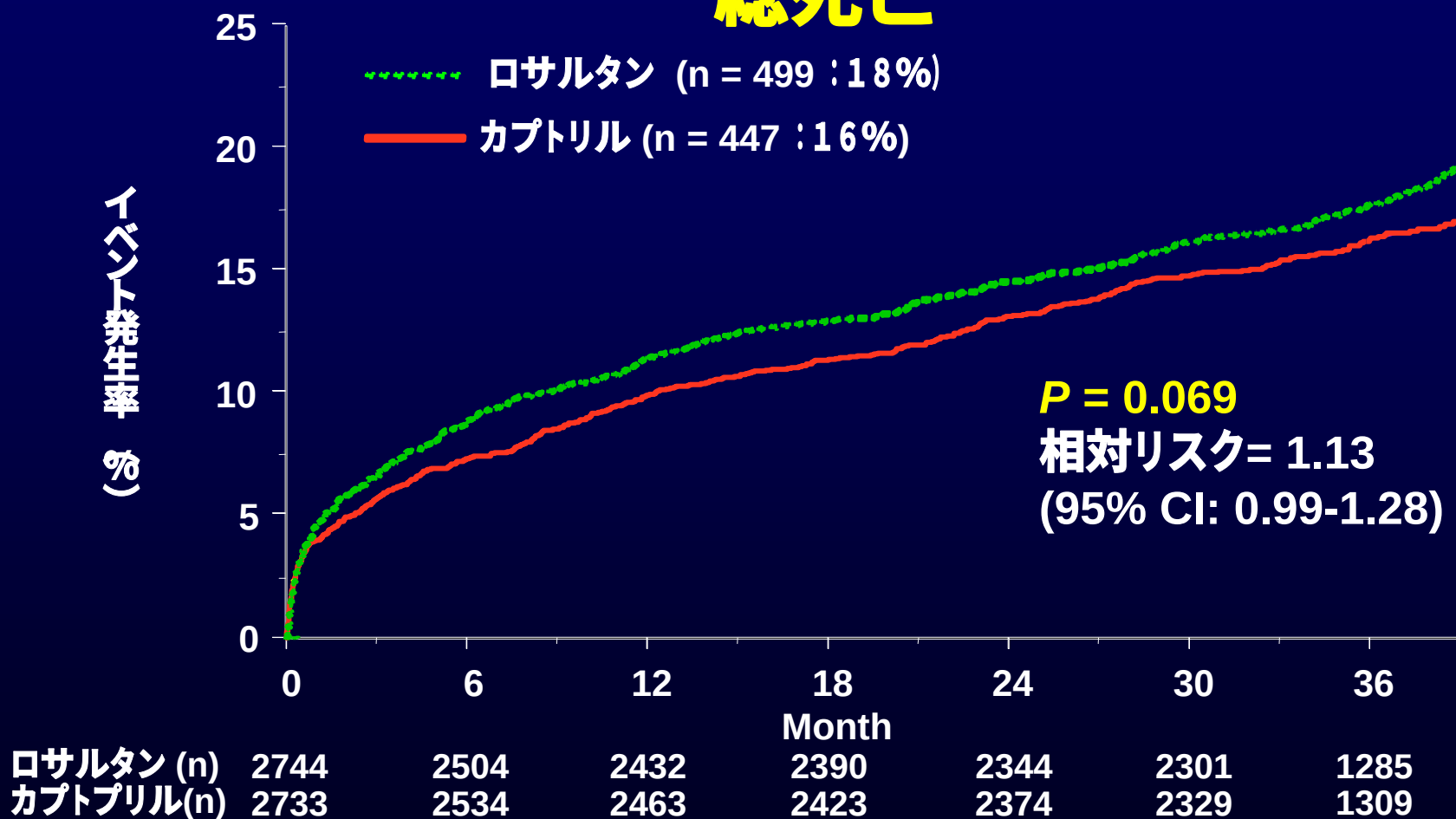
1)心不全

2)新規前壁Q波心筋梗塞

3)前壁Q波既往の再梗塞



急性心筋梗塞後におけるACEIとARBの直接比較試験 OPTIMAAL (梗塞後左室機能障害: 5477pts) 総死亡



OPTIMAAL 結果のまとめ

- 急性心筋梗塞後患者の死亡リスク低下について、低用量ロサルタンと高用量カプトプリルの間に有意差は認められなかった。
- ロサルタンはカプトプリルよりも忍容性に優れ、服薬中止が有意に少なかった。
- 急性心筋梗塞後患者には、依然ACE阻害薬が第一選択であるが、忍容性のない患者ではロサルタンの選択も考慮される。



急性心筋梗塞(0.5日～10日)—SAVE, AIRE or TRACEの登録基準
(臨床所見またはX線所見上の心不全・左室収縮機能障害の徴候)

主要除外規定:

- 収縮期血圧 < 100 mm Hg
- 血清クレアチニン > 2.5 mg/dL
- ARB、ACE-Iへの忍容性がない
- インフォームドコンセントが得られない

・実薬対照による二重盲検

カプトプリル 50 mg
1日3回 (n = 4909)

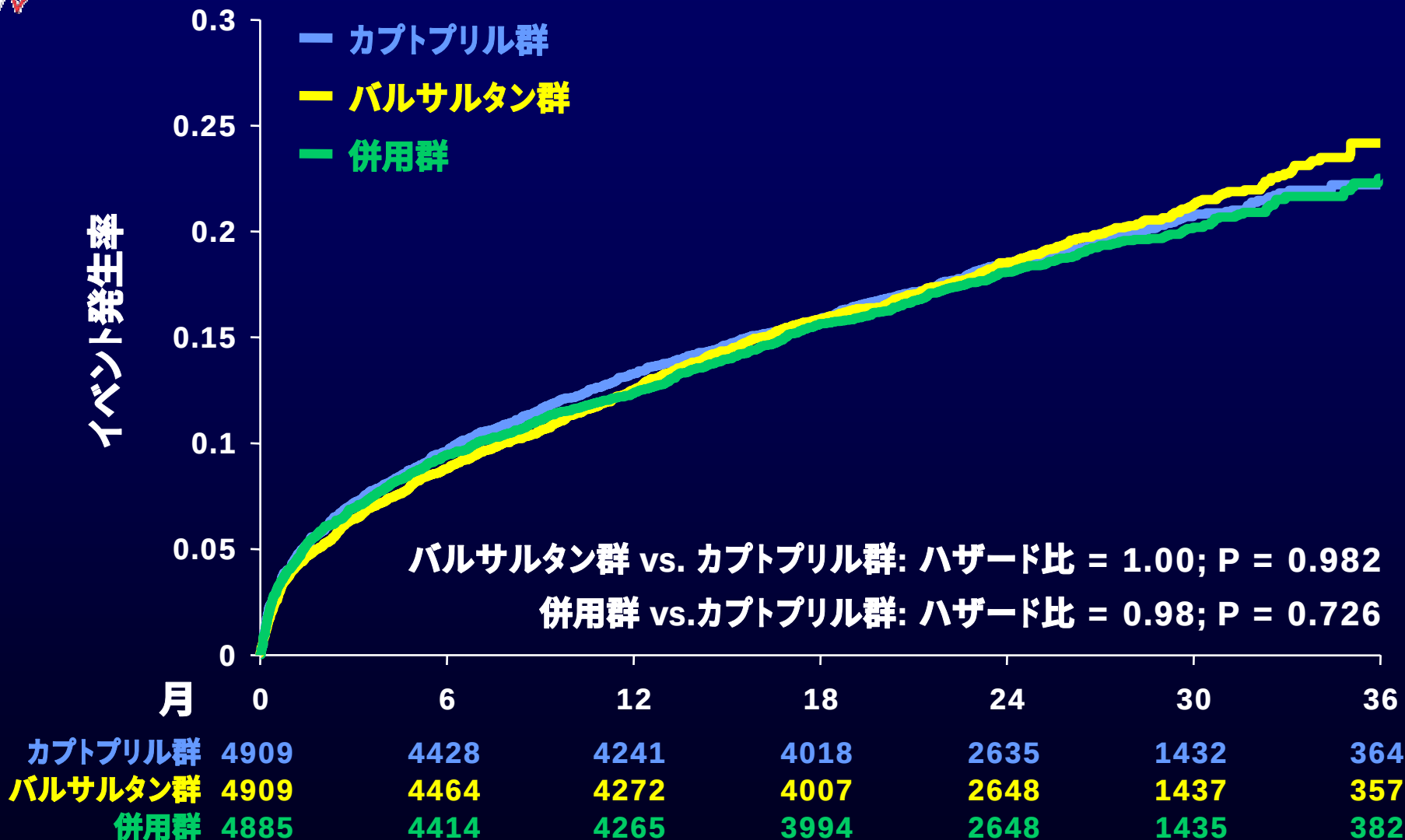
バルサルタン 160 mg
1日2回 (n = 4909)

カプトプリル 50 mg
1日3回
+ バルサルタン 80 mg
1日2回 (n = 4885)

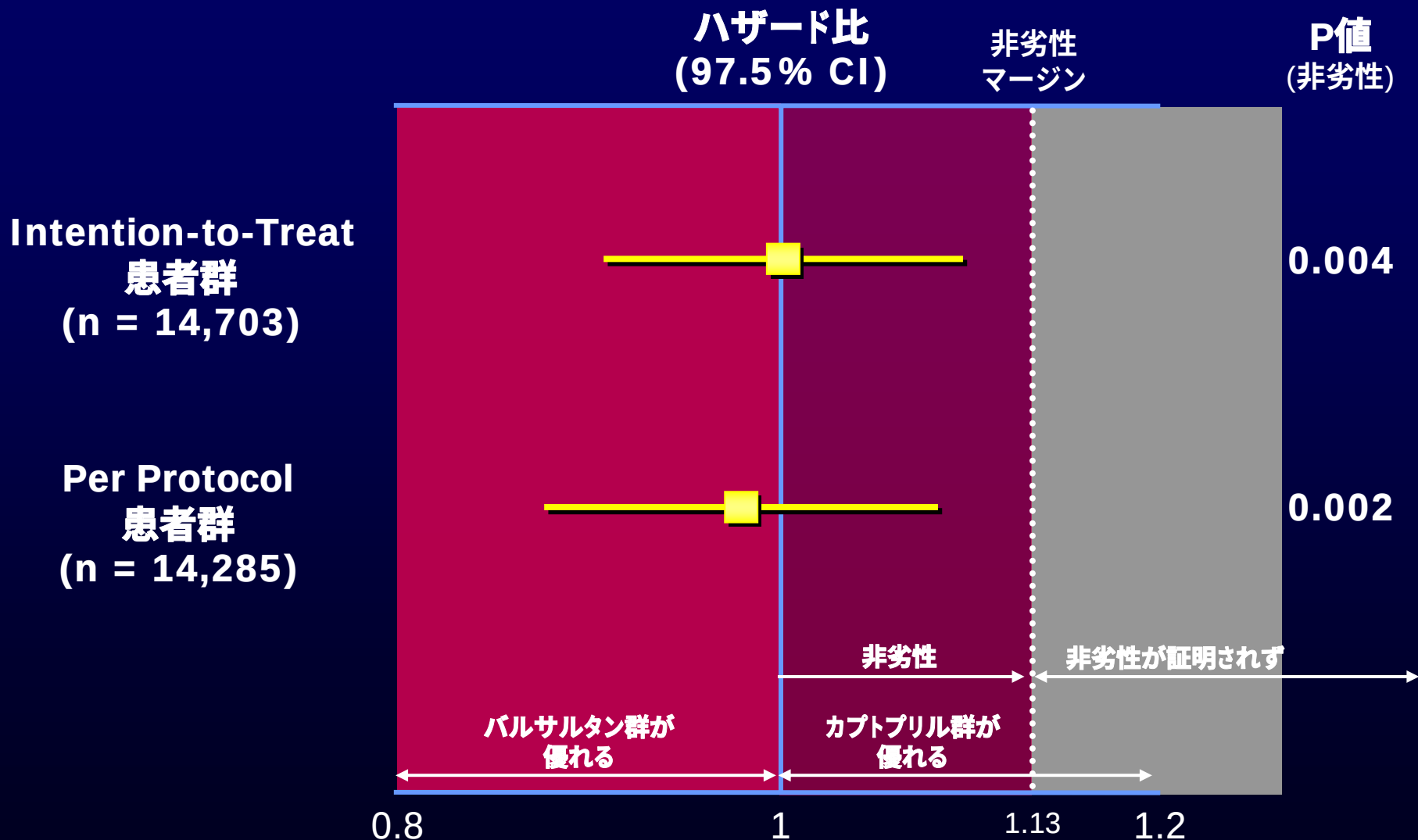
・追跡期間中央値 24.7 カ月
・エンドポイント到達

一次エンドポイント:	総死亡
二次エンドポイント:	心血管疾患死, 心筋梗塞, または心不全の発症
その他のエンドポイント:	安全性および忍容性

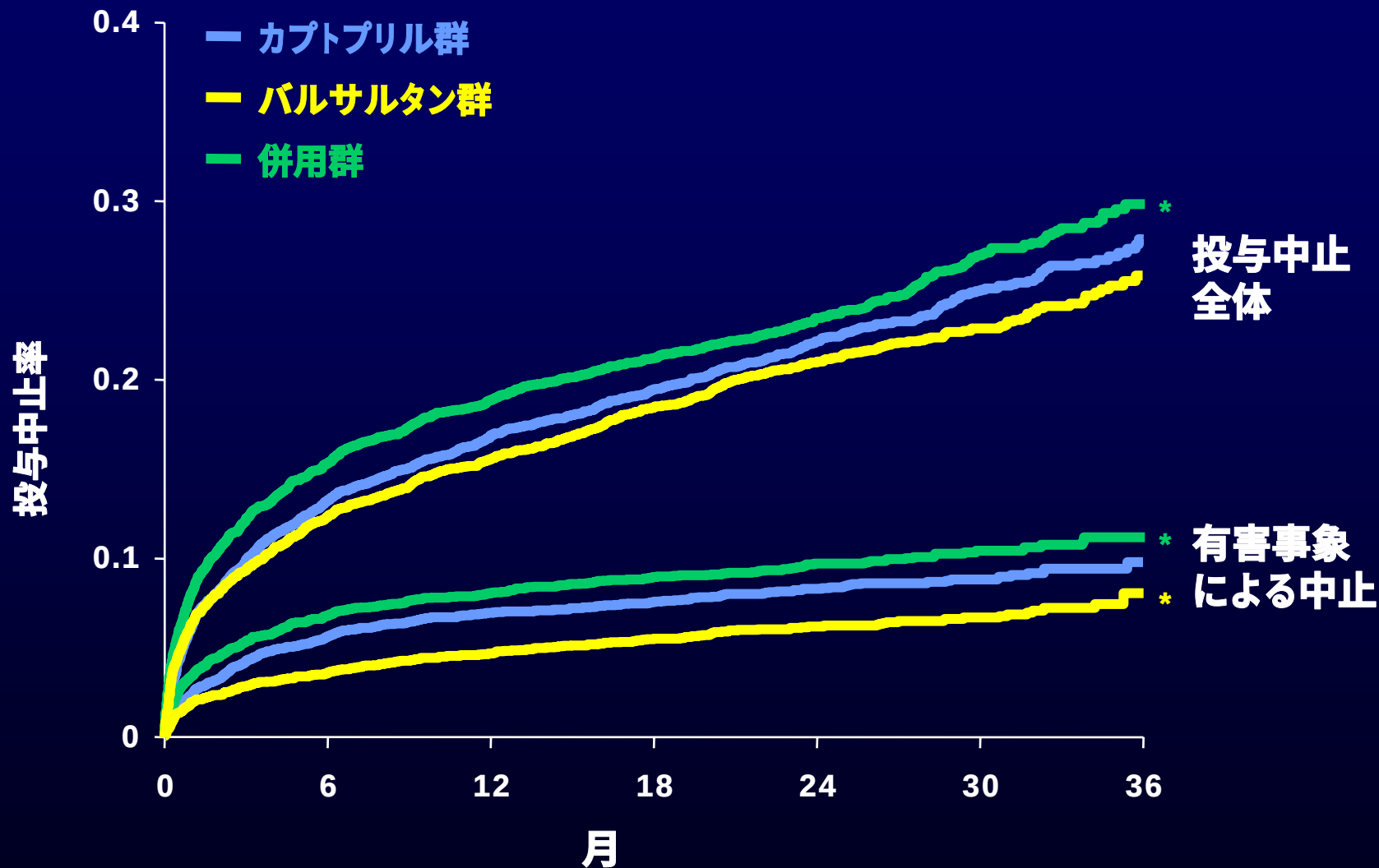
VALIANT : 総死亡



総死亡：非劣性解析



治療薬の投与中止率



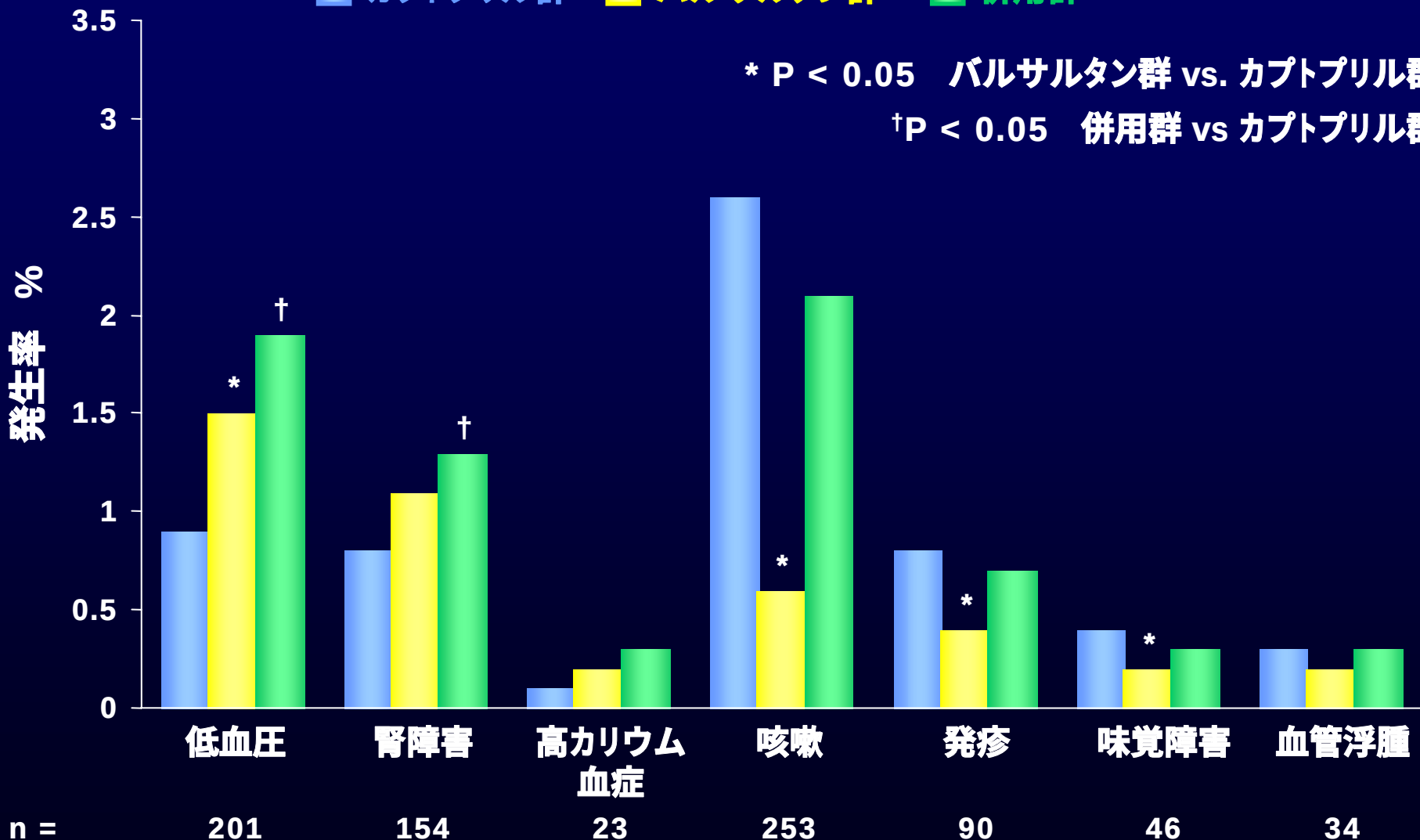
*P < 0.05 vs カプトプリル群

投与中止をもたらした有害事象

■ カプトプリル群 ■ バルサルタン群 ■ 併用群

* $P < 0.05$ バルサルタン群 vs. カプトプリル群

† $P < 0.05$ 併用群 vs カプトプリル群



心不全、左室機能障害を合併した心筋梗塞後患者:

- ◆ バルサルタンはカプトプリルと同等のリスク低下作用を有する:
 - 総死亡
 - 心血管疾患死、非致死性心筋梗塞または心不全による入院
- ◆ バルサルタンとカプトプリルの併用は、総死亡への追加効果は見られず、薬剤に関連する有害事象が増加した。

臨床上の意義:

バルサルタンが臨床的にACE阻害薬に代わりうる効果を有する。

表 6. 降圧薬の積極的適応と根拠となる臨床試験 / ガイドライン

強制的適応の ハイリスク患者*	推奨される降圧薬						根拠となる臨床試験†
	利尿薬	β遮断薬	ACE阻害薬	ARB	Ca拮抗薬	アルドステロン拮抗薬	
心不全	●	●	●	●		●	ACC/AHA 心不全ガイドライン , MERIT-HF, COPERNICUS, CIBIS, SOLVD, AIRE, TRACE, Val-HeFT , RALES
心筋梗塞後		●	●			●	ACC/AHA 心筋梗塞後ガイドライン , BHAT, SAVE, Capricorn, EPHESUS
冠動脈疾患 ハイリスク	●	●	●		●		ALLHAT, HOPE, ANBP2, LIFE, CONVINCe
糖尿病	●	●	●	●	●		NKF-ADA ガイドライン , UKPDS, ALLHAT
慢性腎不全			●	●			NKF ガイドライン , Captopril Trial, RENAAL, IDNT, REIN, AASK
脳卒中の再発	●		●				PROGRESS

* 降圧薬の積極的適応はこれまでに発表された臨床試験と臨床ガイドラインの成績に基づく。

また、これらの患者では血圧値と合併症をともにコントロールする。

† 特定の降圧薬のクラスについて有益性を証明した臨床試験を示す。

降圧薬の積極的適応と根拠となる臨床試験 / ガイドライン

強制的適応の ハイリスク患者*	推奨される降圧薬						根拠となる臨床試験†
	利尿薬	β遮断薬	ACE阻害薬	ARB	Ca拮抗薬	アルドステロン拮抗薬	
心不全	●	●	●	●		●	ACC/AHA 心不全ガイドライン , MERIT-HF, COPERNICUS, CIBIS, SOLVD, AIRE, TRACE, Val-HeFT , RALES
心筋梗塞後		●	●	VALIANT		●	ACC/AHA 心筋梗塞後ガイドライン , BHAT, SAVE, Capricorn, EPHESUS
冠動脈疾患 ハイリスク	●	●	●	VALUE		●	ALLHAT, HOPE, ANBP2, LIFE, CONVINCe
糖尿病	●	●	●	●	●		NKF-ADA ガイドライン , UKPDS, ALLHAT
慢性腎不全			●	●			NKF ガイドライン , Captopril Trial, RENAAL, IDNT, REIN, AASK
脳卒中の再発	●		●	VALUE			PROGRESS

* 降圧薬の積極的適応はこれまでに発表された臨床試験と臨床ガイドラインの成績に基づく。

また、これらの患者では血圧値と合併症をともにコントロールする。

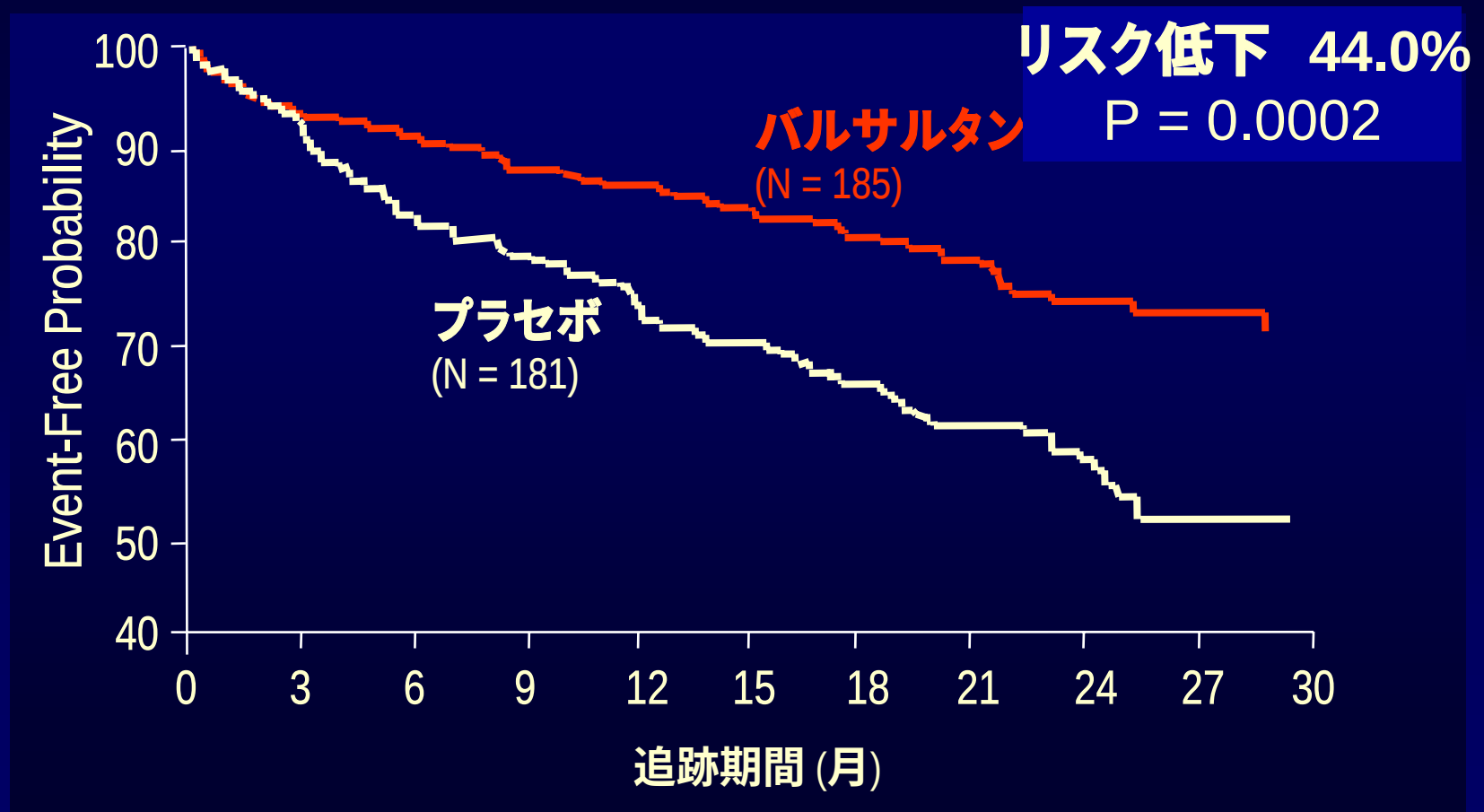
† 特定の降圧薬のクラスについて有益性を証明した臨床試験を示す。

慢性心不全治療における ARBの役割は何か？

- 1) ARBは単独で心不全に有効か？
- 2) ARBはACEIに勝る効果があるのか？
- 3) ARBとACEIの併用は有効か？
- 4) ARBとACEI、 β 遮断薬の併用は有効か？
- 5) ARB3剤の薬効に違いがあるのか？

ACE阻害薬非服用例の 死亡を含む心血管イベント

Val-HeFT

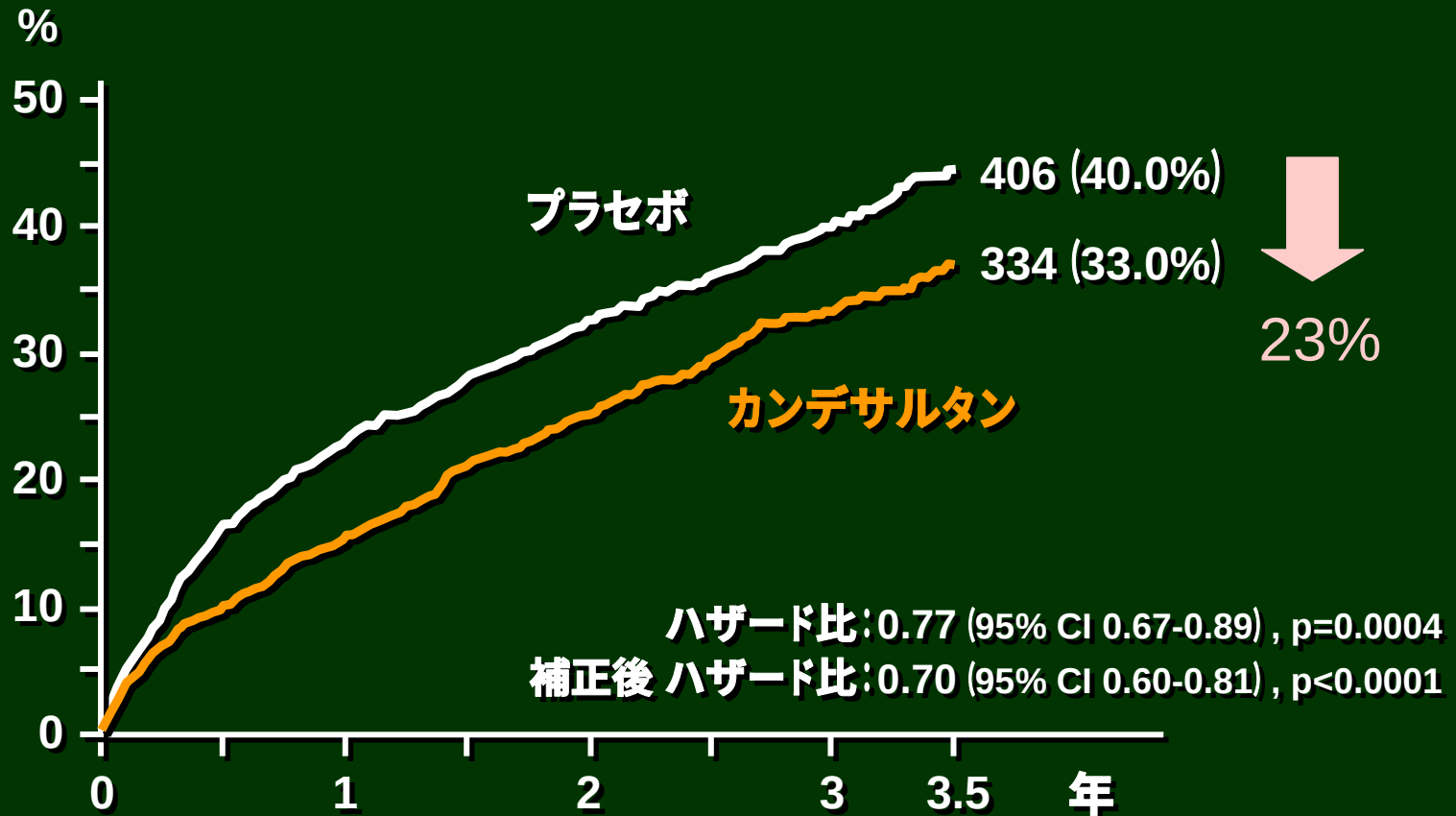


CHARM study

Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity



Alternative 主要評価項目 (心血管死および心不全による入院)

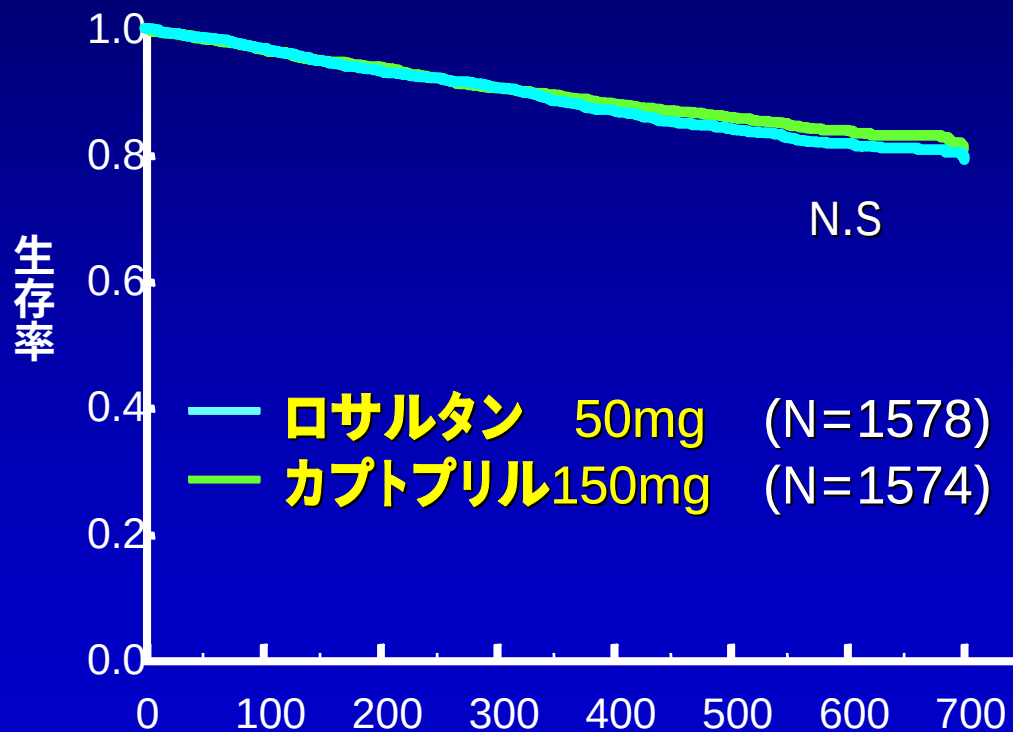


慢性心不全治療における ARBの役割は何か？

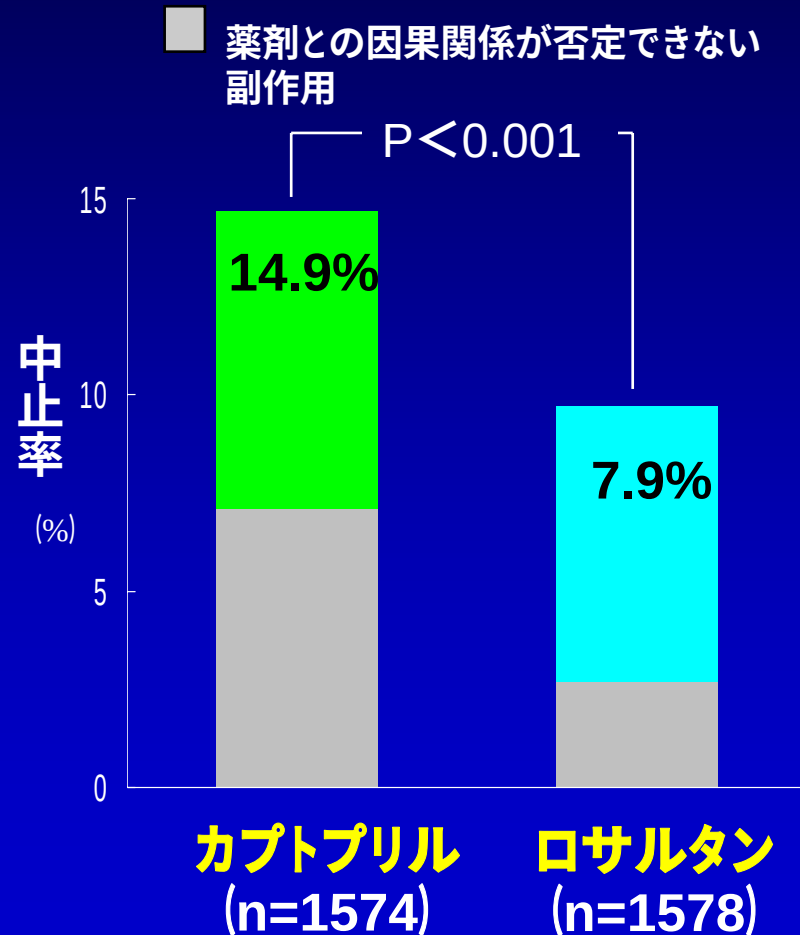
- 1) ARBは単独で心不全に有効か？
- 2) ARBはACEIに勝る効果があるのか？
- 3) ARBとACEIの併用は有効か？
- 4) ARBとACEI、 β 遮断薬の併用は有効か？
- 5) ARB3剤の薬効に違いがあるのか？

慢性心不全におけるACEIとARBの直接比較試験
ELITE II (3152pts, NYHAII-IV, EF<40%)
Losartan Heart Failure Survival Study

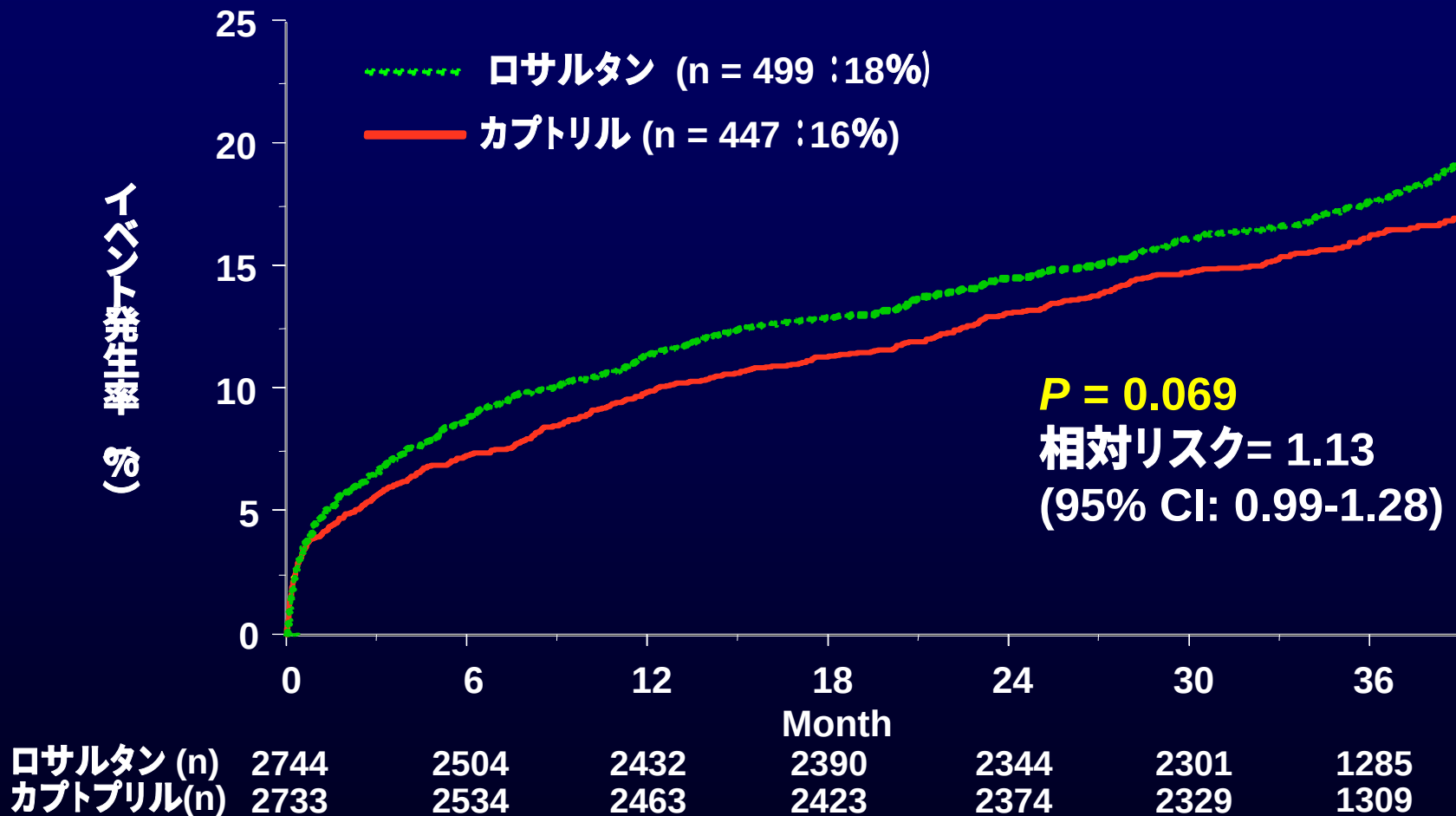
総死亡



副作用による中止



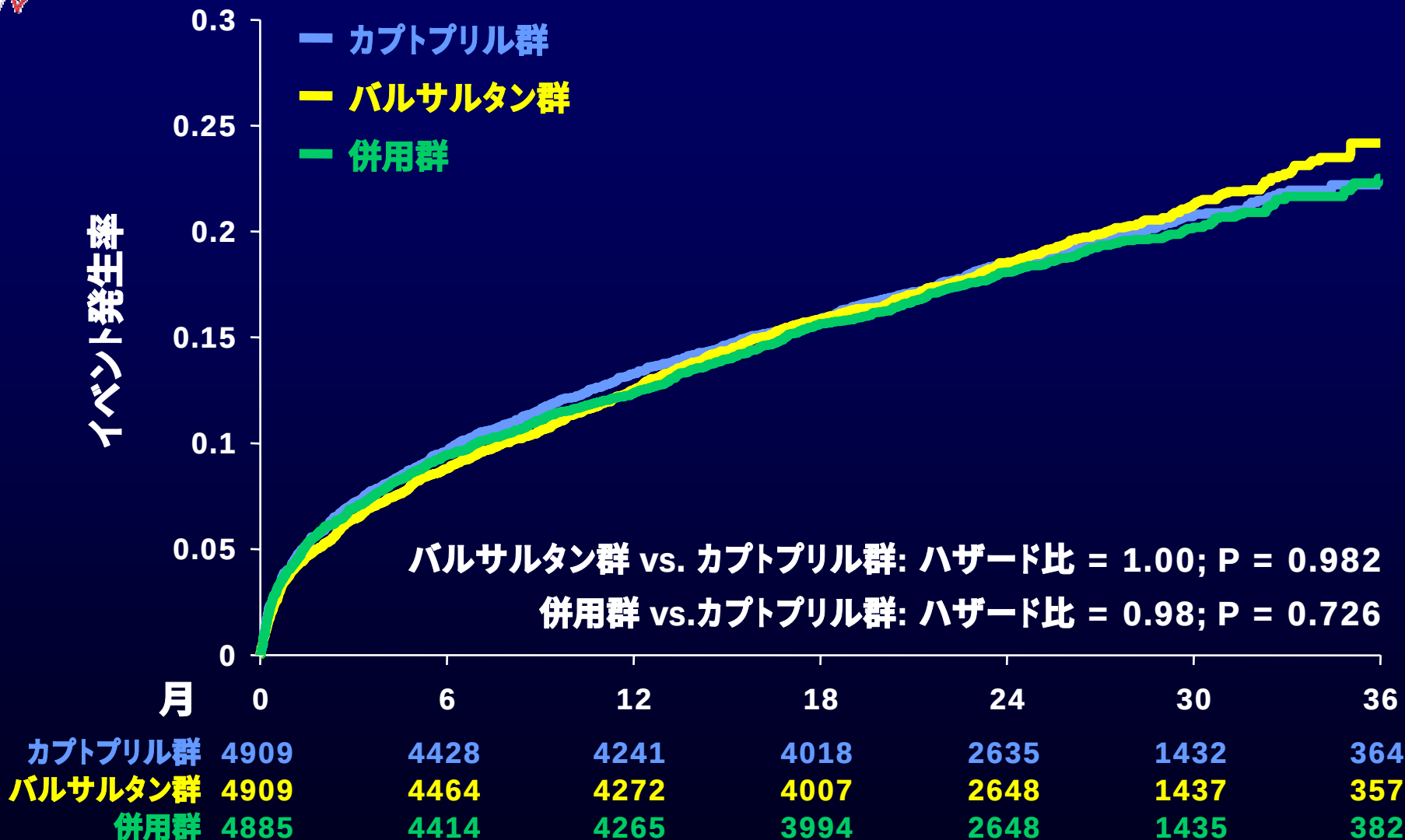
急性心筋梗塞後におけるACEIとARBの直接比較試験 OPTIMAAL (梗塞後左室機能障害: 5477pts) 総死亡



急性心筋梗塞後におけるACEIとARB比較試験

VALIANT : 総死亡

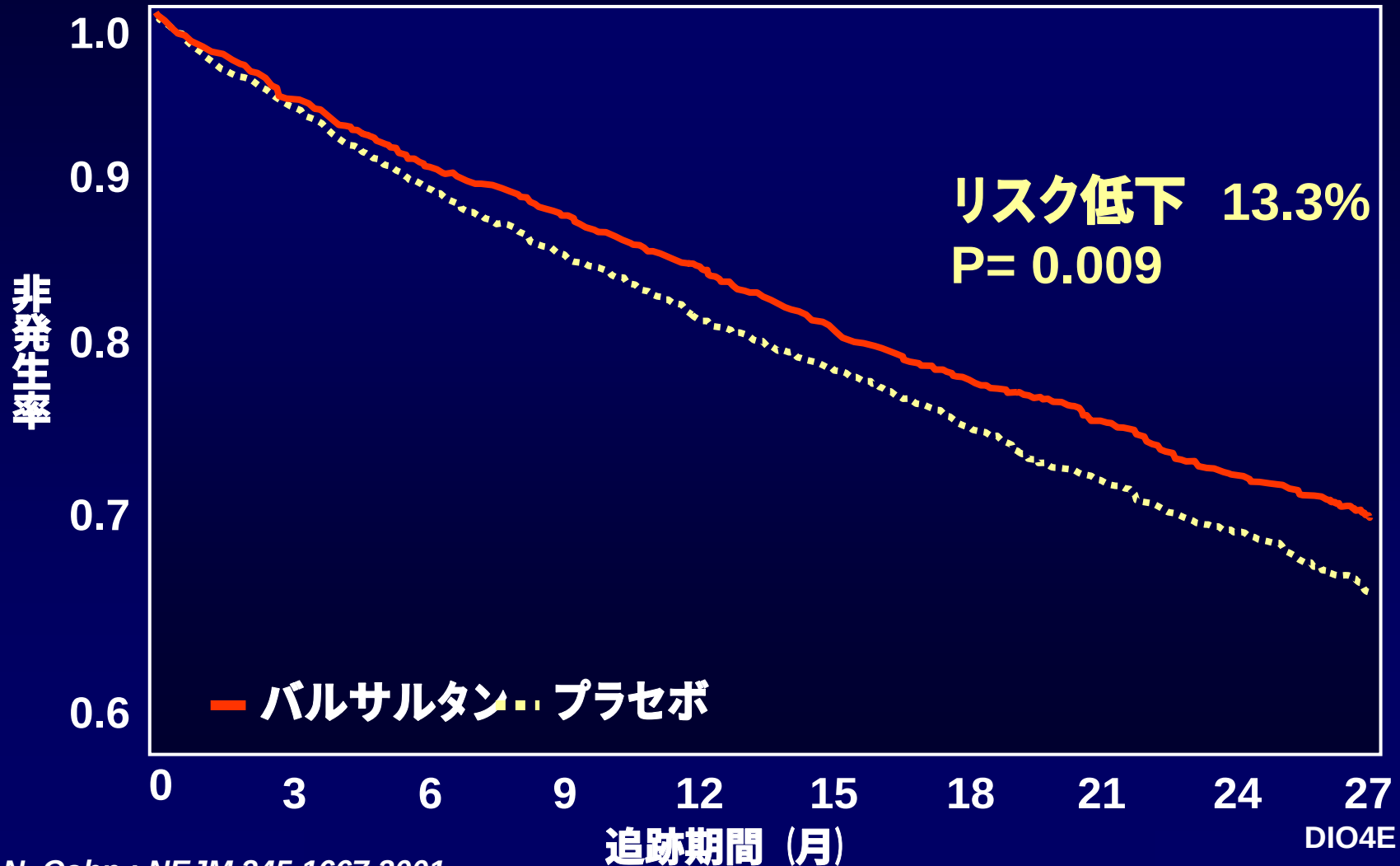
VALIANT



慢性心不全治療における ARBの役割は何か？

- 1) ARBは単独で心不全に有効か？
- 2) ARBはACEIに勝る効果があるのか？
- 3) ARBとACEIの併用は有効か？
- 4) ARBとACEI、 β 遮断薬の併用は有効か？
- 5) ARB3剤の薬効に違いがあるのか？

慢性心不全の従来の治療にARBの上乗せ効果を検討
Val-HeFT Study (NYHA II-III, EF $\leq$ 40%, 5010pts)
総死亡を含む心血管イベント



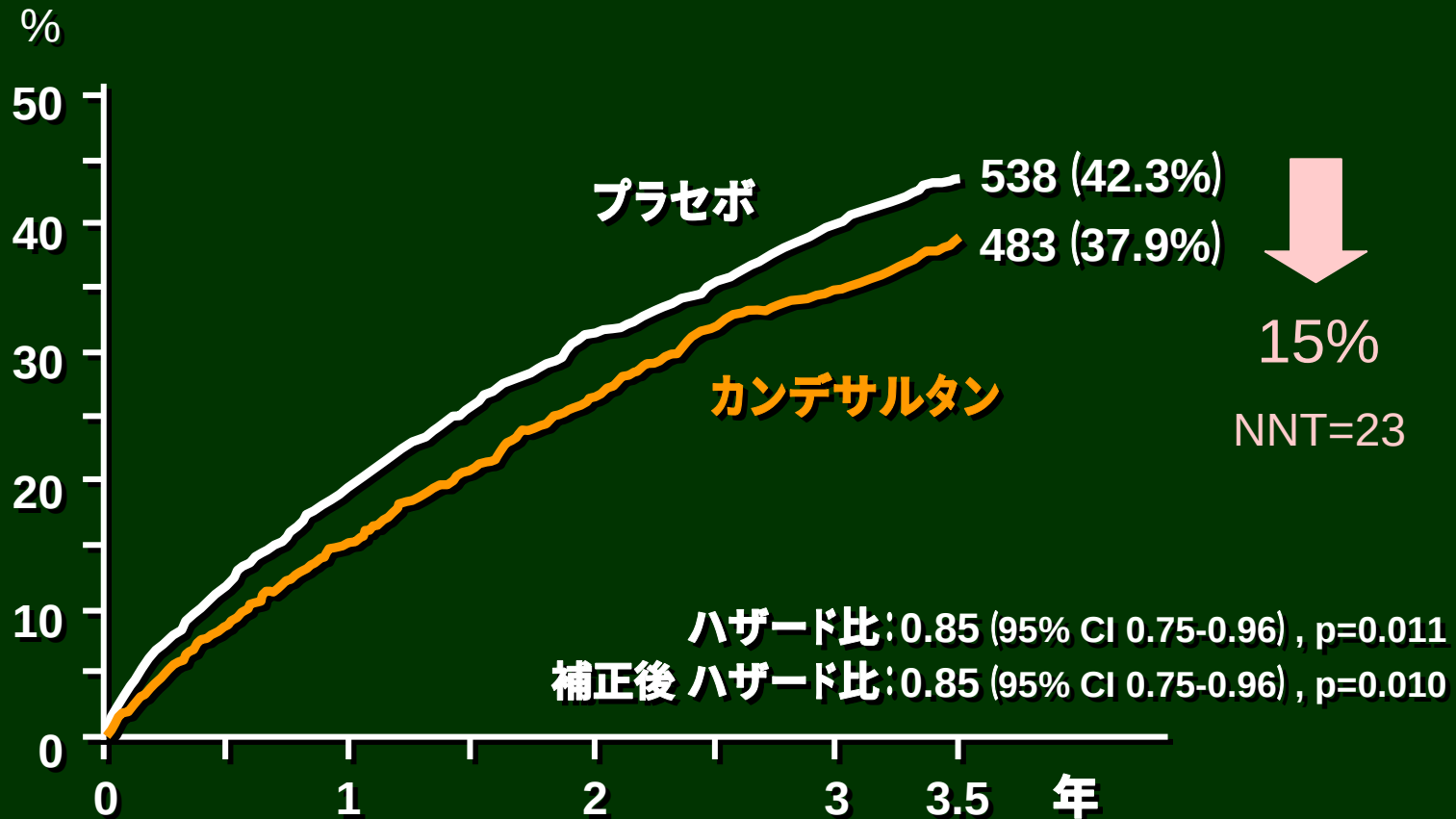
CHARM study

Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity



Added

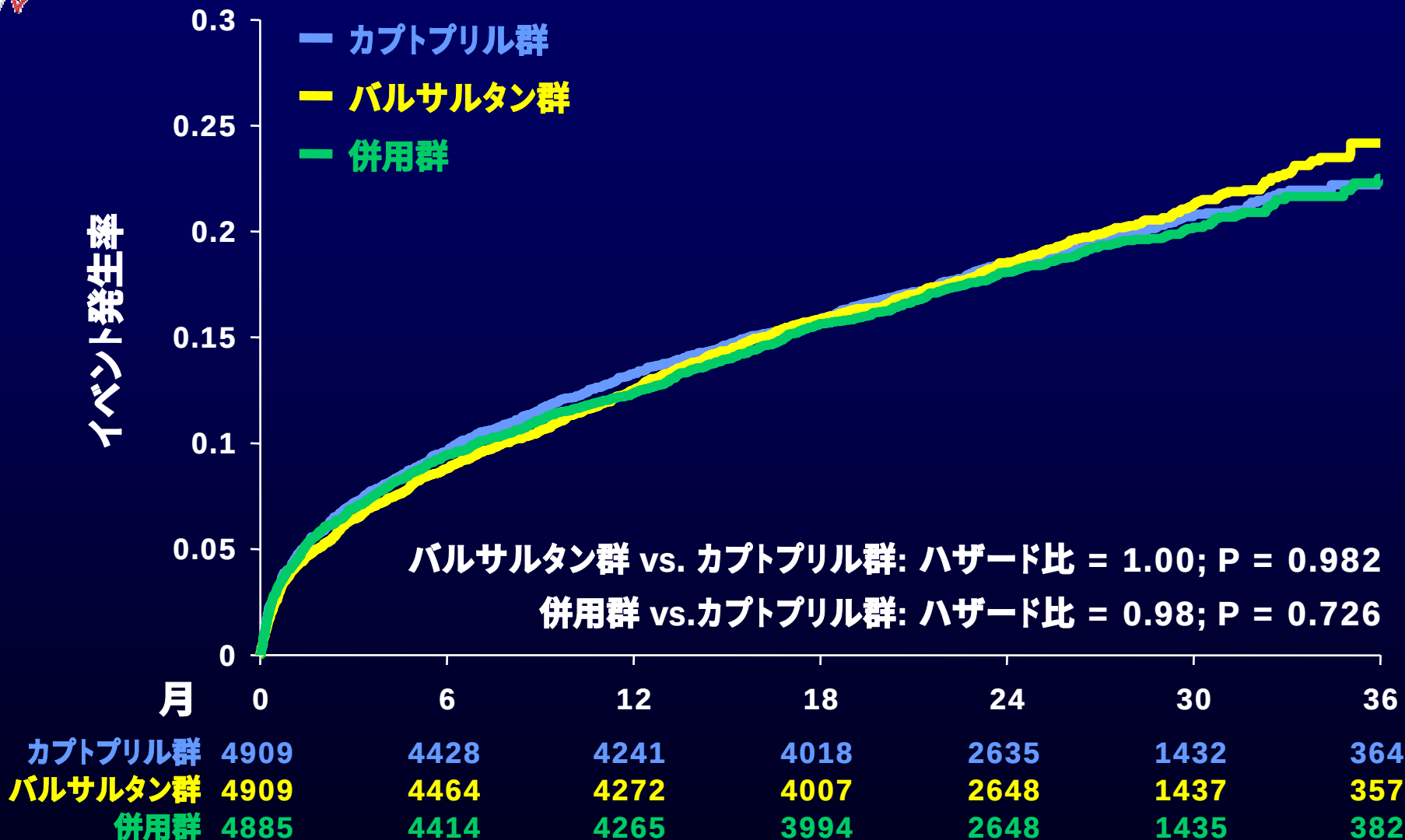
主要評価項目 (心血管死および心不全による入院)



急性心筋梗塞後におけるACEIとARB比較試験

VALIANT : 総死亡

VALIANT

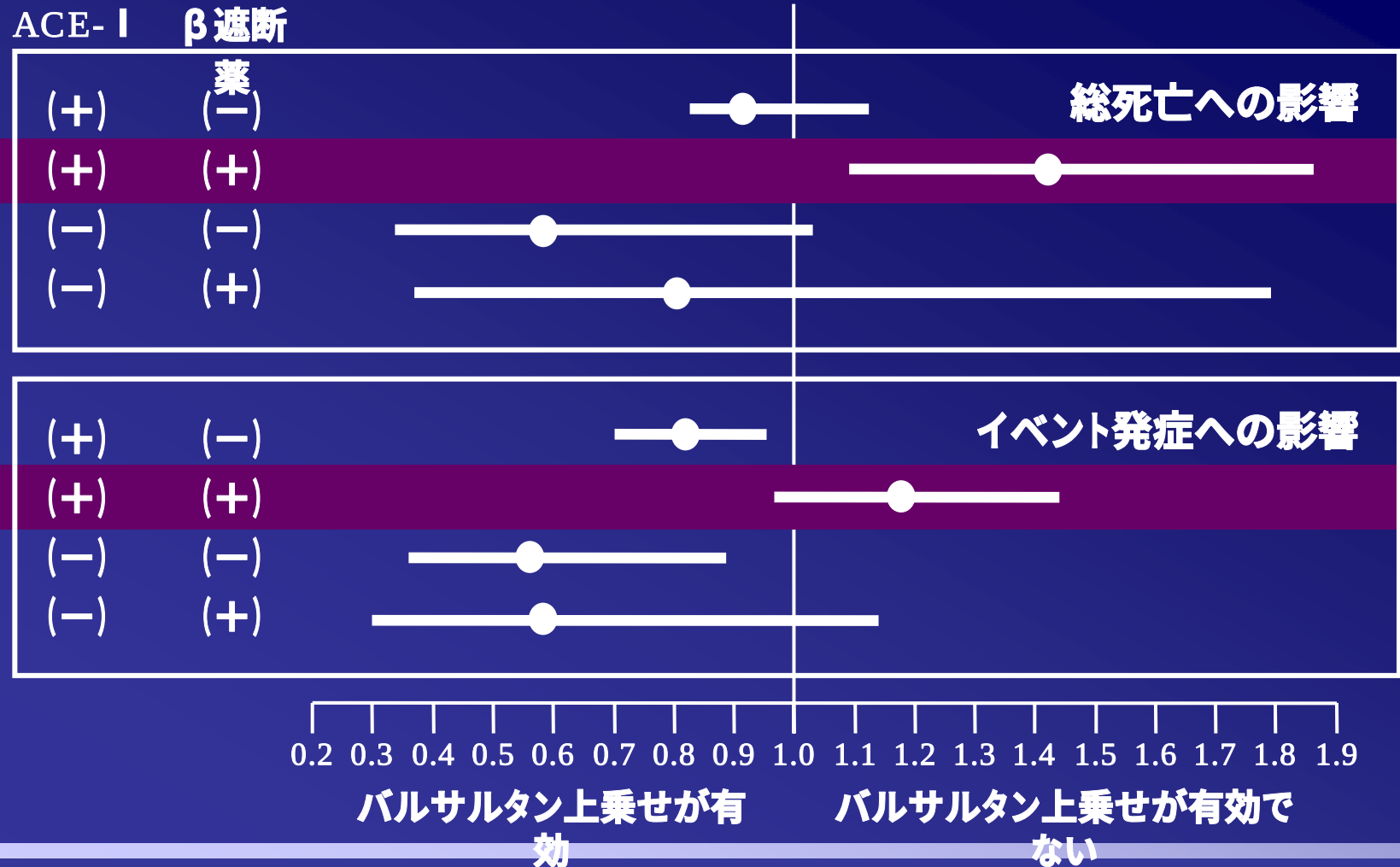


慢性心不全治療における ARBの役割は何か？

- 1) ARBは単独で心不全に有効か？
- 2) ARBはACEIに勝る効果があるのか？
- 3) ARBとACEIの併用は有効か？
- 4) ARBとACEI、 β 遮断薬の併用は有効か？
- 5) ARB3剤の薬効に違いがあるのか？

ARB+ACE-I+ β 遮断薬の効果

Val-HeFT (NYHA-II~IV)

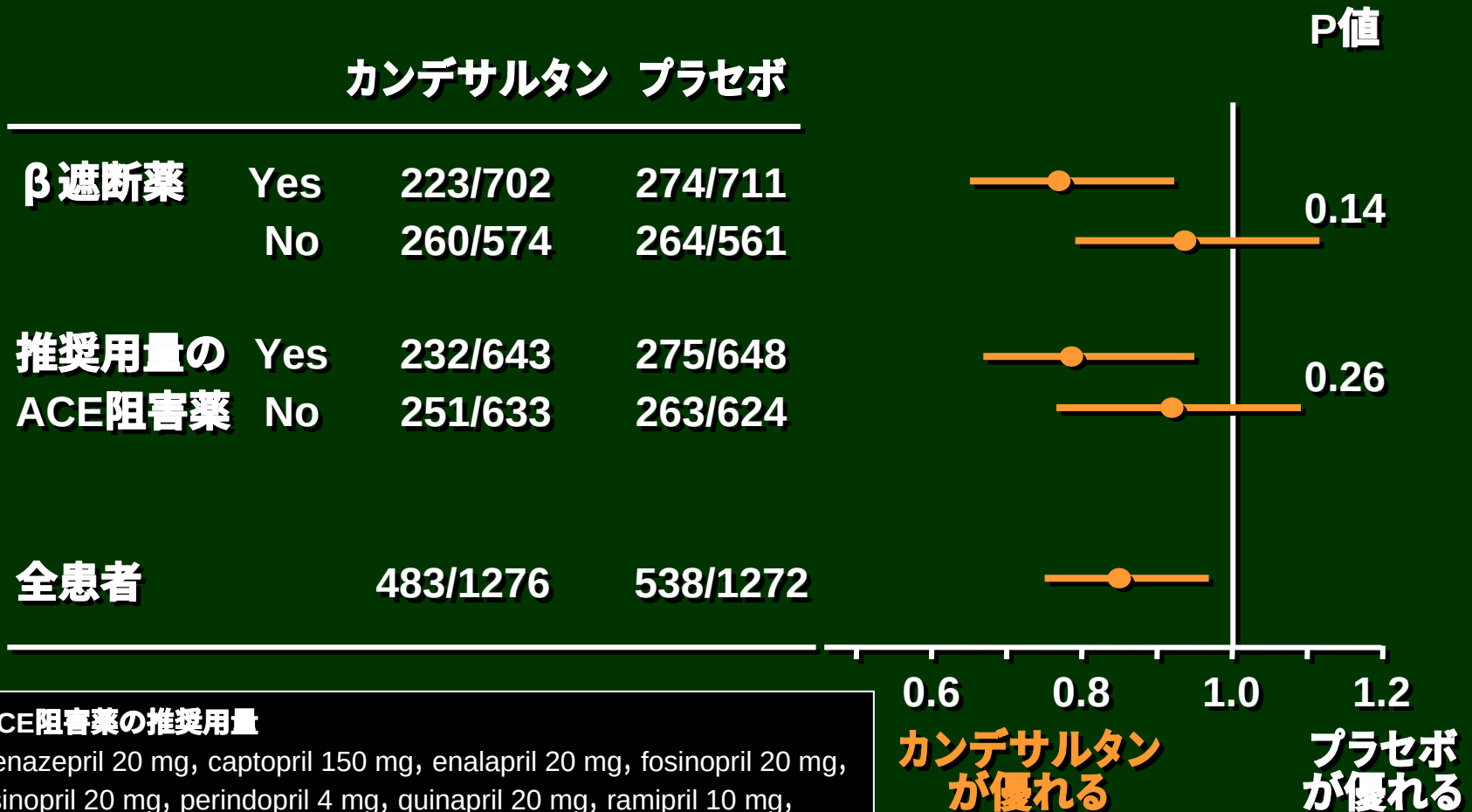


CHARM study

Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity



Added 層別解析 (主要評価項目; 心血管死および心不全による入院)



ACE阻害薬の推奨用量

benazepril 20 mg, captopril 150 mg, enalapril 20 mg, fosinopril 20 mg, lisinopril 20 mg, perindopril 4 mg, quinapril 20 mg, ramipril 10 mg, trandolapril 2 mg

McMurray J.J.V. et al. Lancet, 362, 767, 2003.

心血管疾患死, 心筋梗塞, または 心不全のハザード比 (95% CI)



**バルサルタン群 vs
カプトプリル群:**

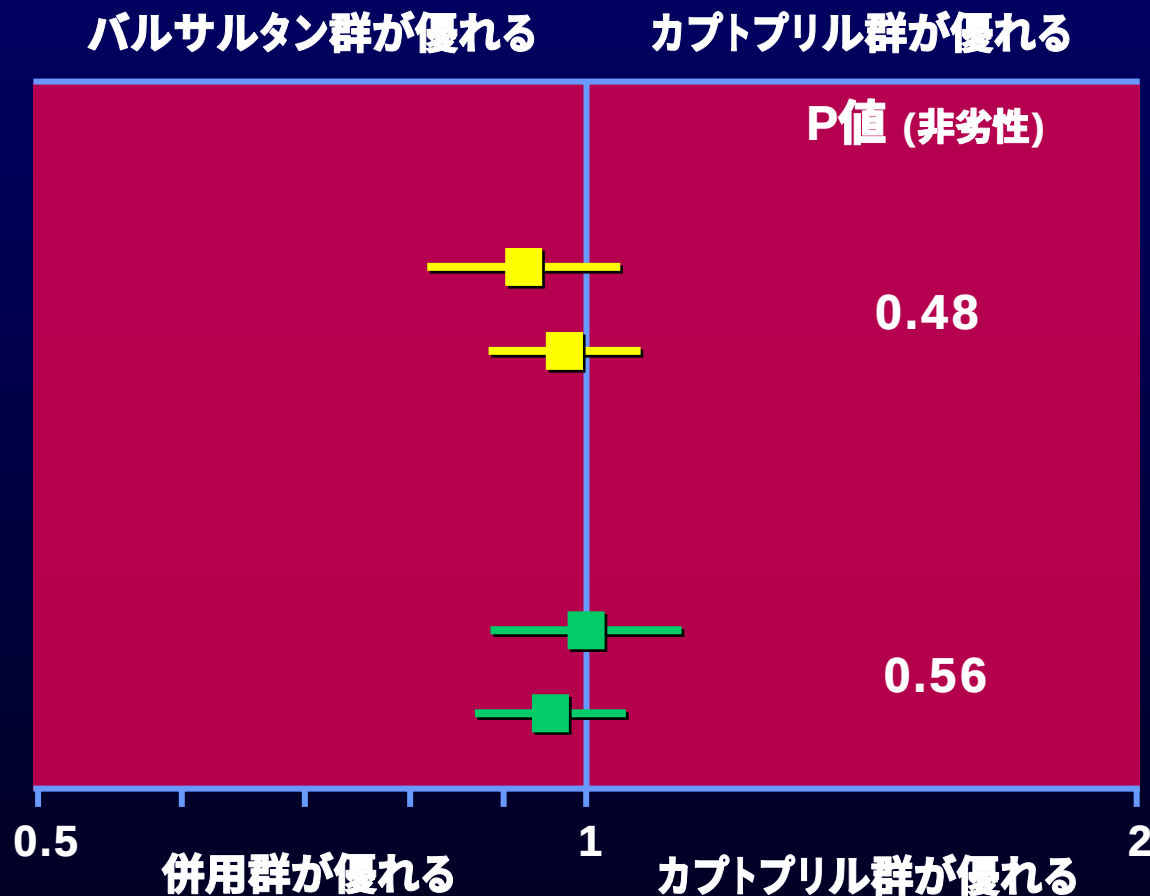
非 β 遮断薬群 (n = 2907)

β 遮断薬群 (n = 6911)

併用群 vs カプトプリル群:

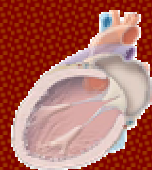
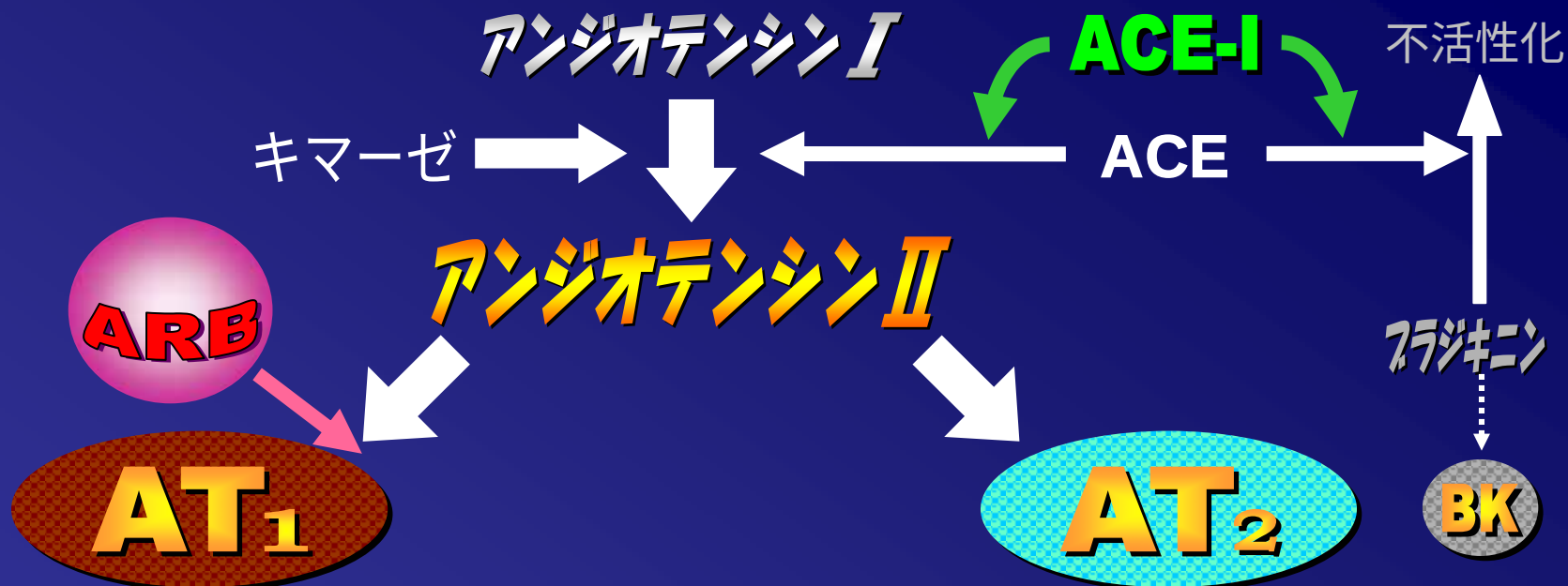
非 β 遮断薬 (n = 2910)

β 遮断薬 (n = 6882)

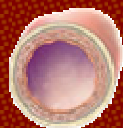


慢性心不全治療における ARBの役割は何か？

- 1) ARBは単独で心不全に有効か？
- 2) ARBはACEIに勝る効果があるのか？
- 3) ARBとACEIの併用は有効か？
- 4) ARBとACEI、 β 遮断薬の併用は有効か？
- 5) ARB3剤の薬効に違いがあるのか？



心筋肥大・線維化促進
心筋アポトーシス促進
心筋内Ca取り込み促進



血管収縮
プラーク形成・不安定化亢進



Na貯留
腎機能低下

炎症反応亢進 アルドステロン産生 交感神経活性

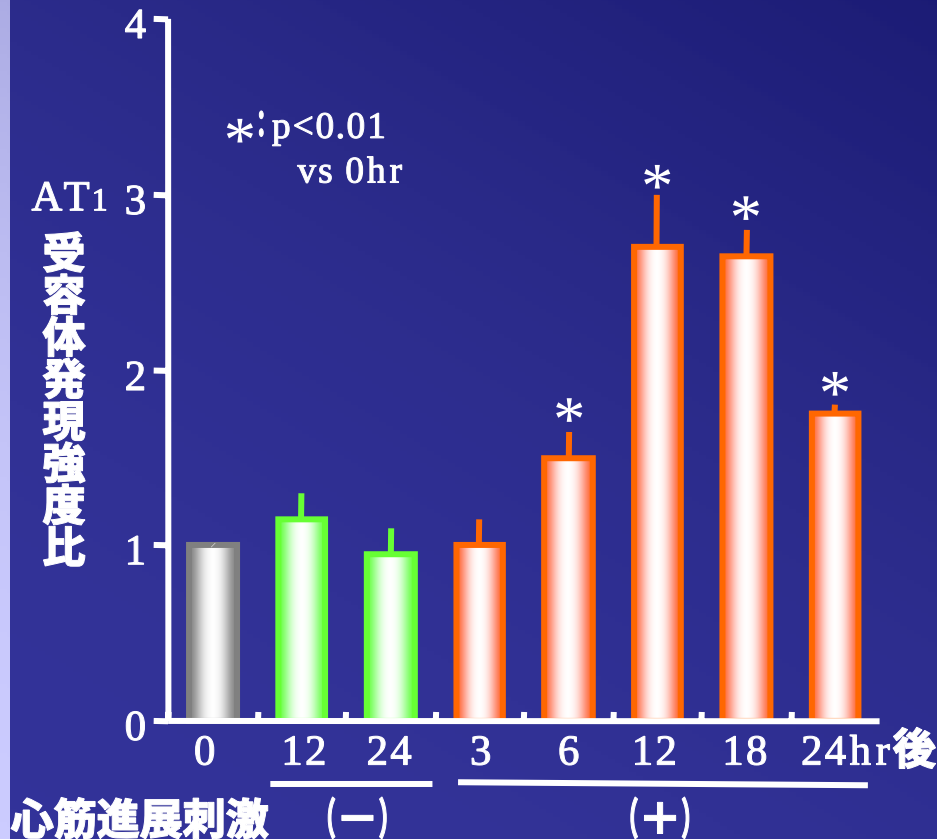
反AT₁作用

細胞増殖抑制
線維化抑制
血管拡張
Na利尿
抗炎症
NO産生

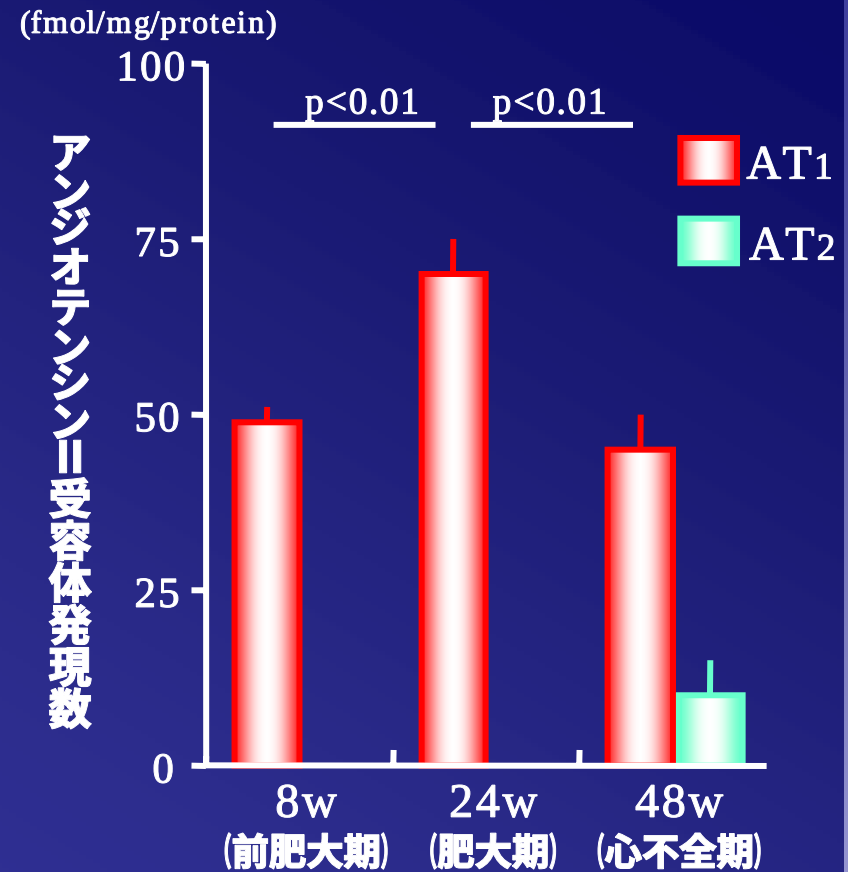
NO産生

心不全の発症過程におけるA II 受容体発現

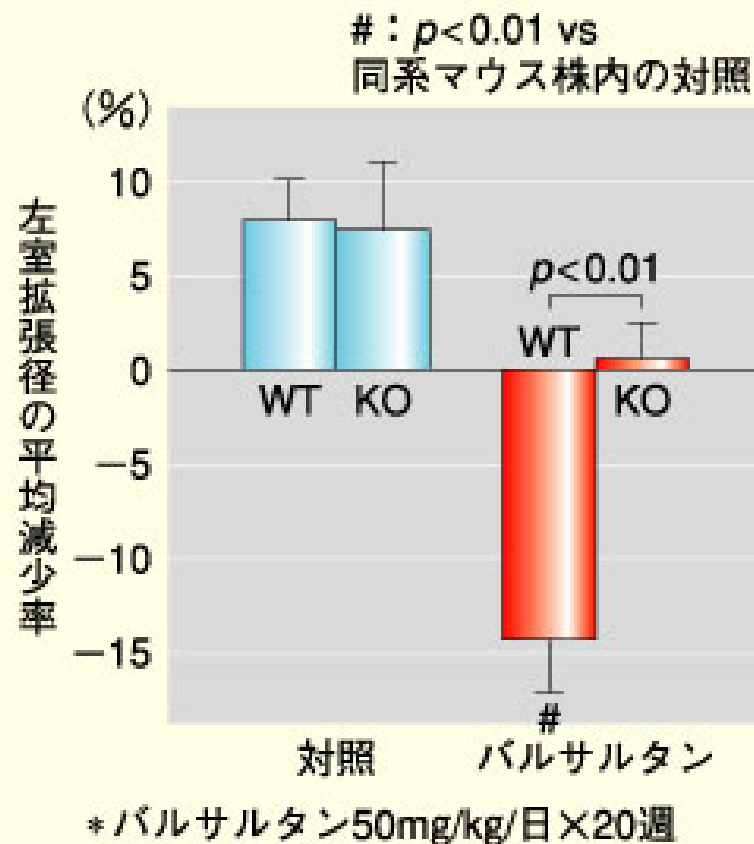
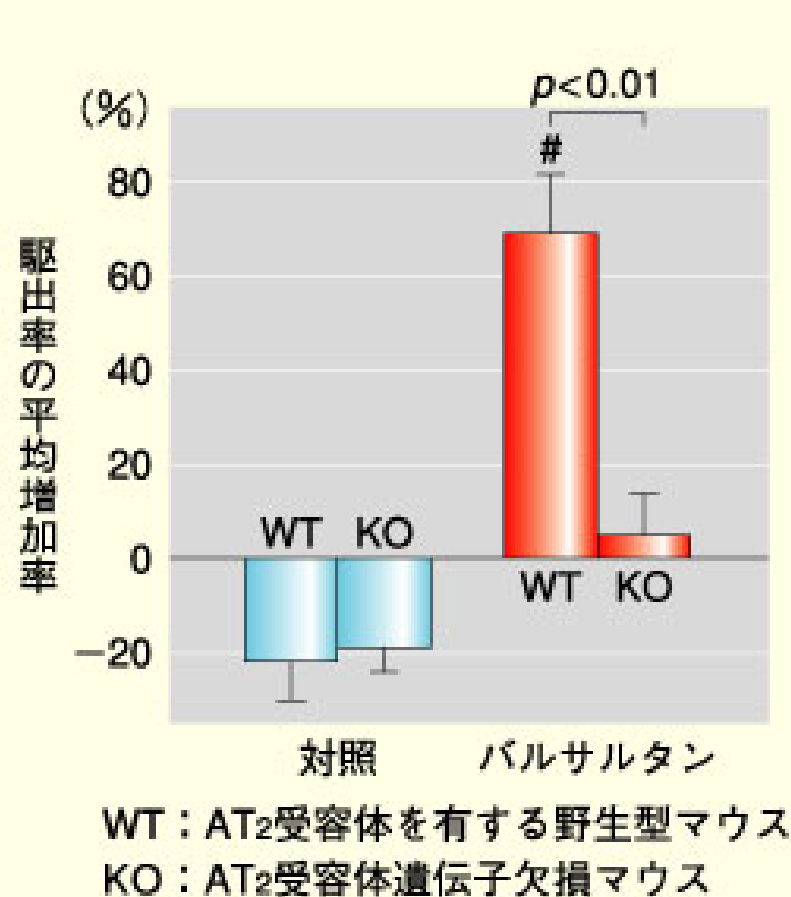
進展刺激によるAT₁ mRNA発現量
(ラット:心機能障害急性期モデル)



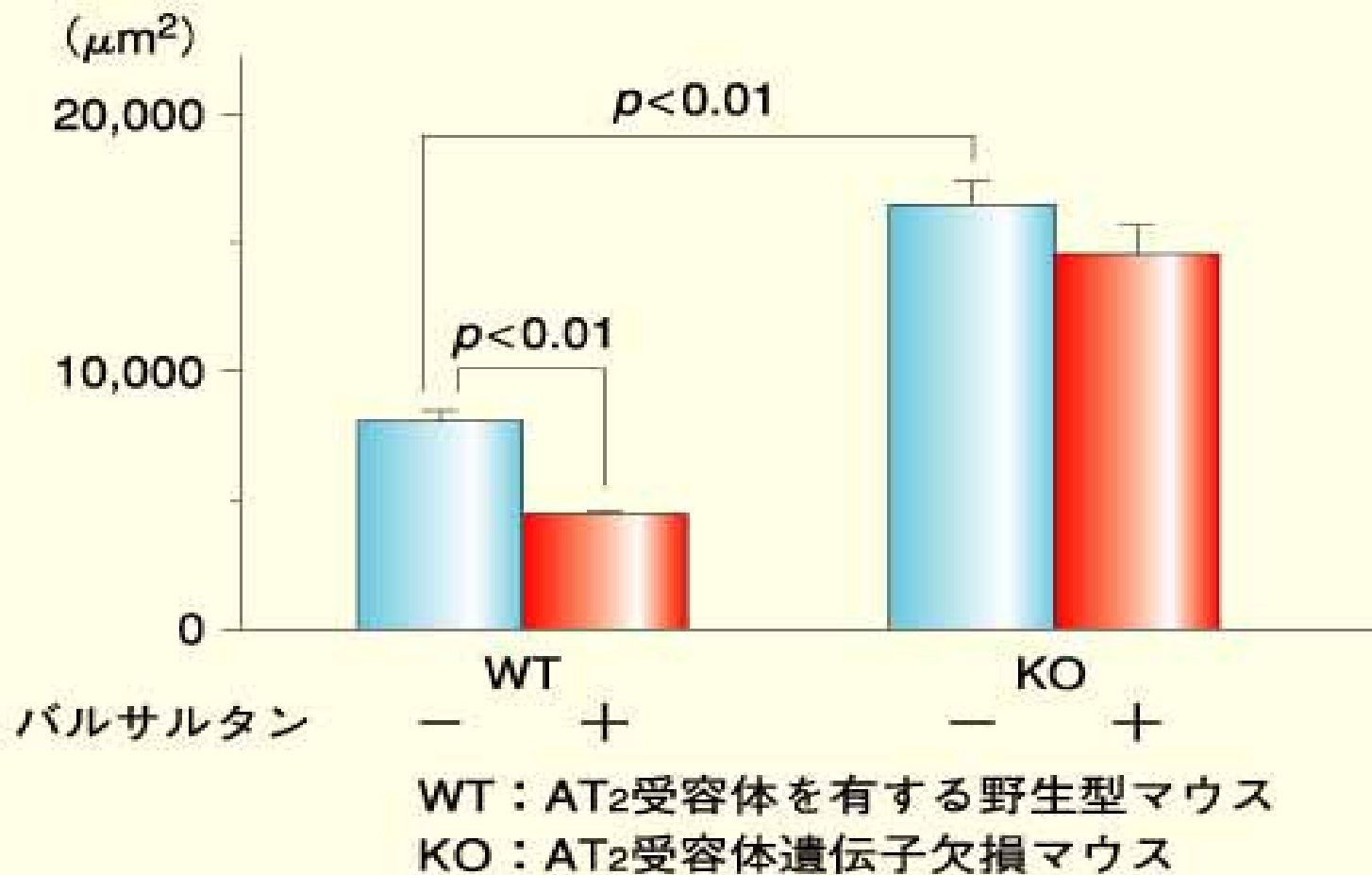
心不全進行に伴うAT_{1,2}発現数
(ハムスター:心機能障害慢性期モデル)



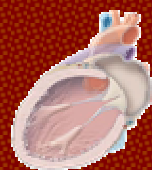
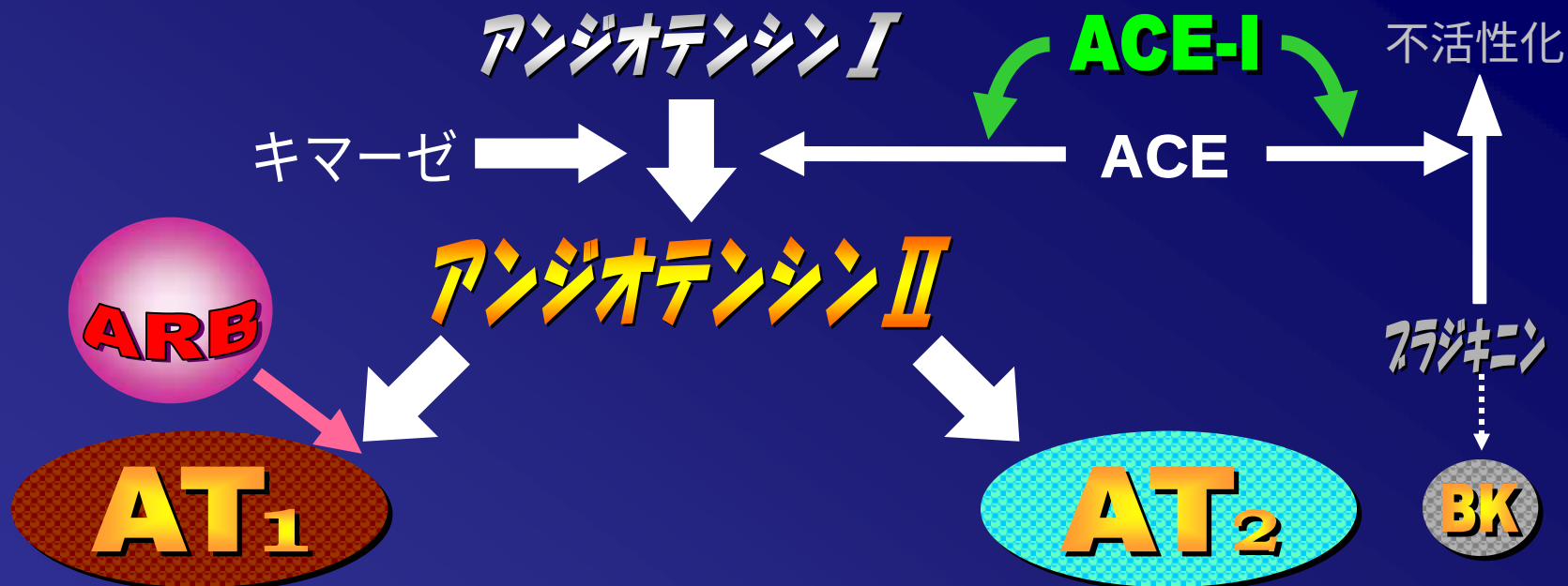
心筋梗塞後マウスの心機能, リモデリングに対するAT₂受容体の有無とバルサルタンの効果



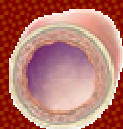
マウス血管傷害時の新生内膜形成に対する AT₂受容体の有無とバルサルタンの効果



(Wu L, Horiuchi M et al: Circulation 104(22): 2716-2721, 2001)



心筋肥大・線維化促進
心筋アポトーシス促進
心筋内Ca取り込み促進



血管収縮
プラーク形成・不安定化亢進



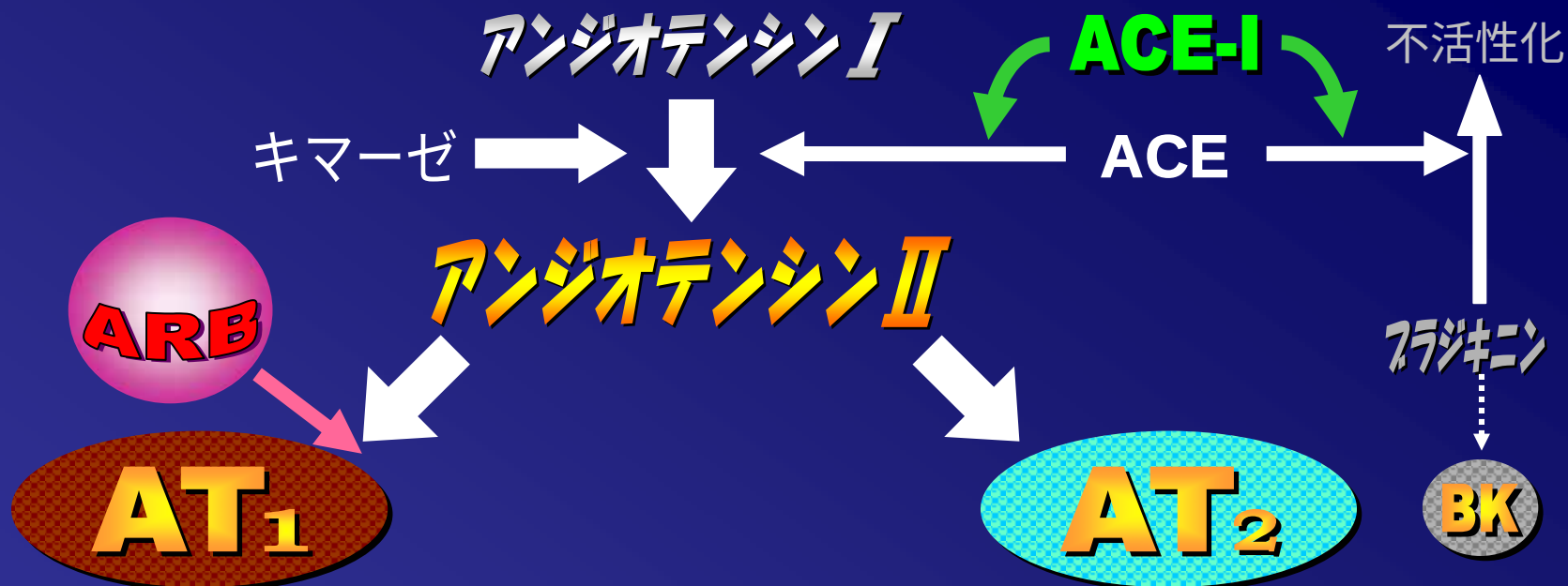
Na貯留
腎機能低下

炎症反応亢進 アルドステロン産生 交感神経活性

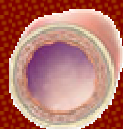
反AT₁作用

細胞増殖抑制
線維化抑制
血管拡張
Na利尿
抗炎症
NO産生

NO産生



心筋肥大・線維化促進
心筋アポトーシス促進
心筋内Ca取り込み促進



血管収縮
プラーク形成・不安定化亢進



Na貯留
腎機能低下

炎症反応亢進 アルドステロン産生 交感神経活性

反AT₁作用

細胞増殖抑制
線維化抑制
血管拡張
Na利尿
抗炎症
NO産生

NO産生

The Val-PREST Trial

**Valsartan for Prevention of Restenosis
After Stenting of Type B2/C Lesions Trial**

Peters S et al.: J Invas Cardiol 13(2), 93-97, 2001

Val-PREST; 試験目的と方法

目的:

Type B2/C病変へのステント留置後の再狭窄に対する
バルサルタン長期投与の影響を検討

方法:

対象: PTCAを含むインターベンションとステント留置された250例

試験: 無作為(オープンラベル)

ディオバン群 (80mg) ; 99例 vs プラセボ群; 101例

投与期間: 6ヶ月

併用薬: アスピリン100mg (4週間)

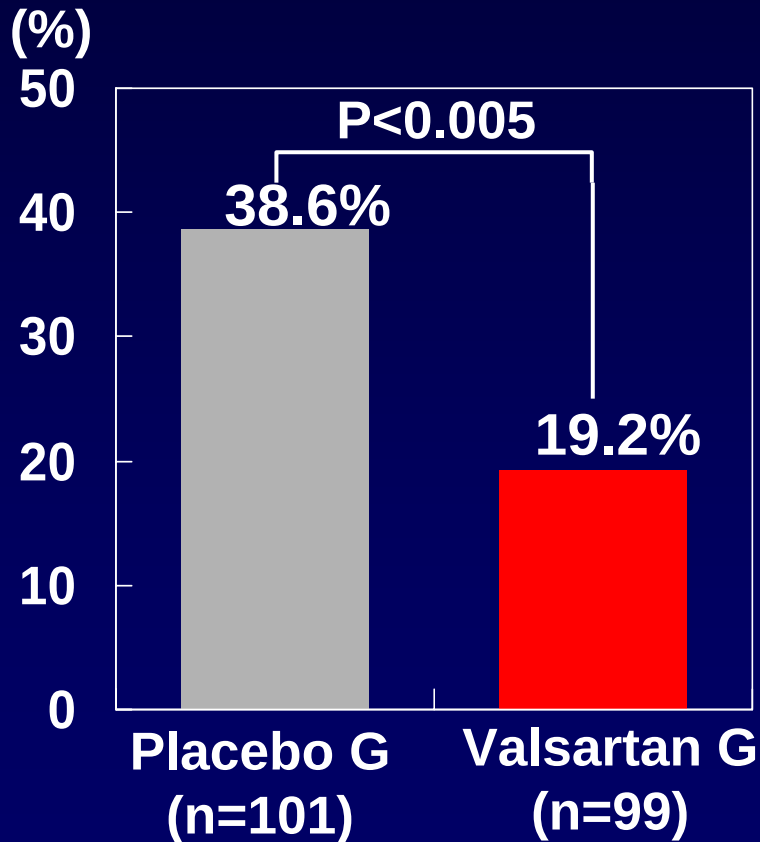
チクロピジン250mg (4週間)

ACE-I (P群 68%)

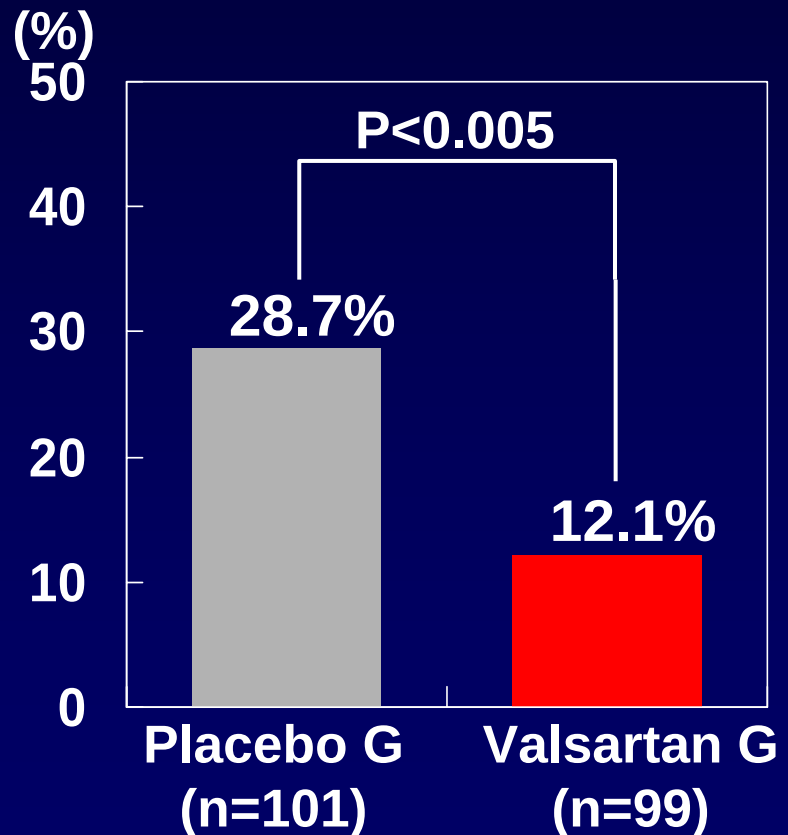
β ブロッカー (D群 86%, P群 83%)

Val-PREST : 結果

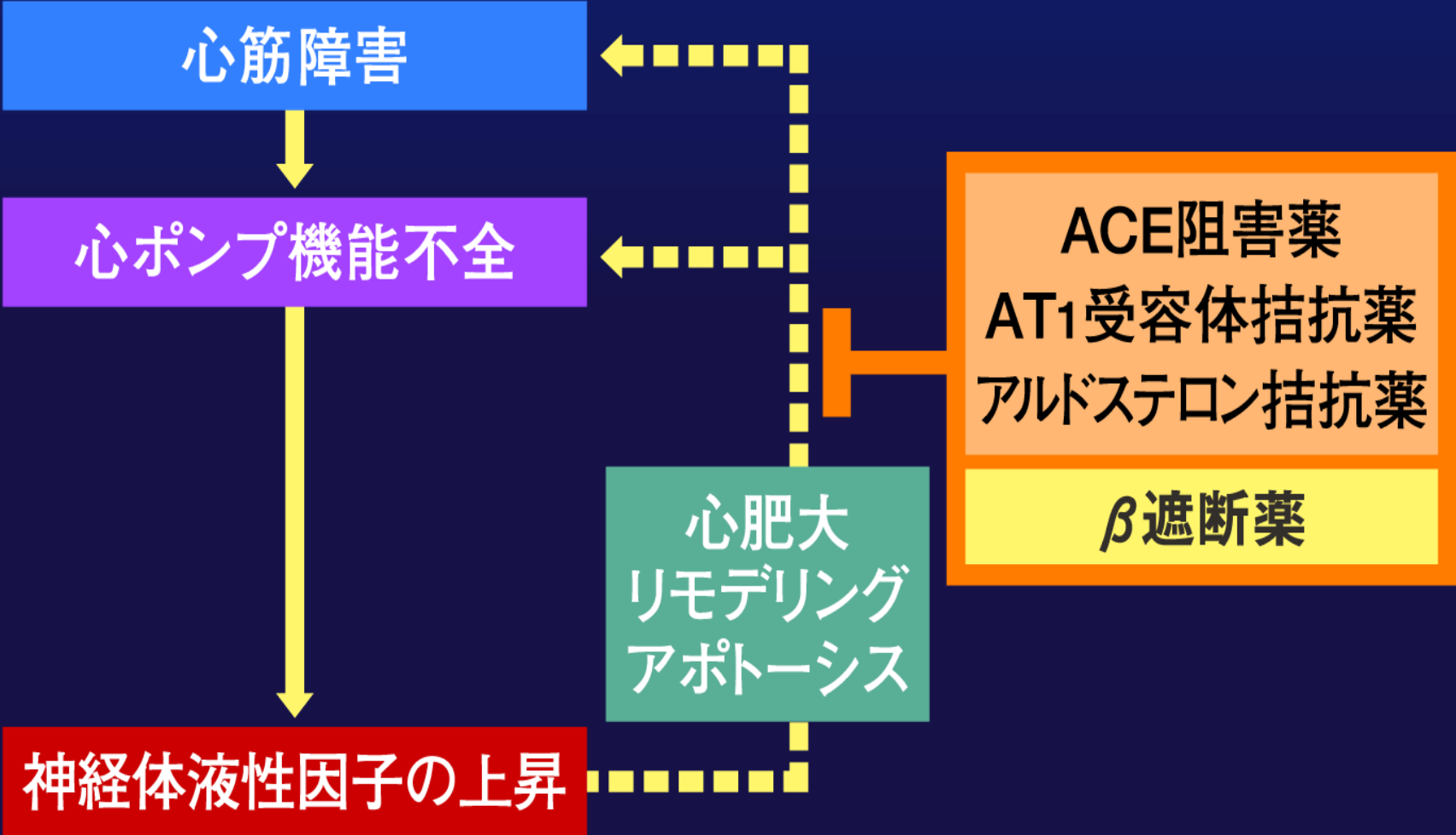
再狭窄率



インターベンション再施行率



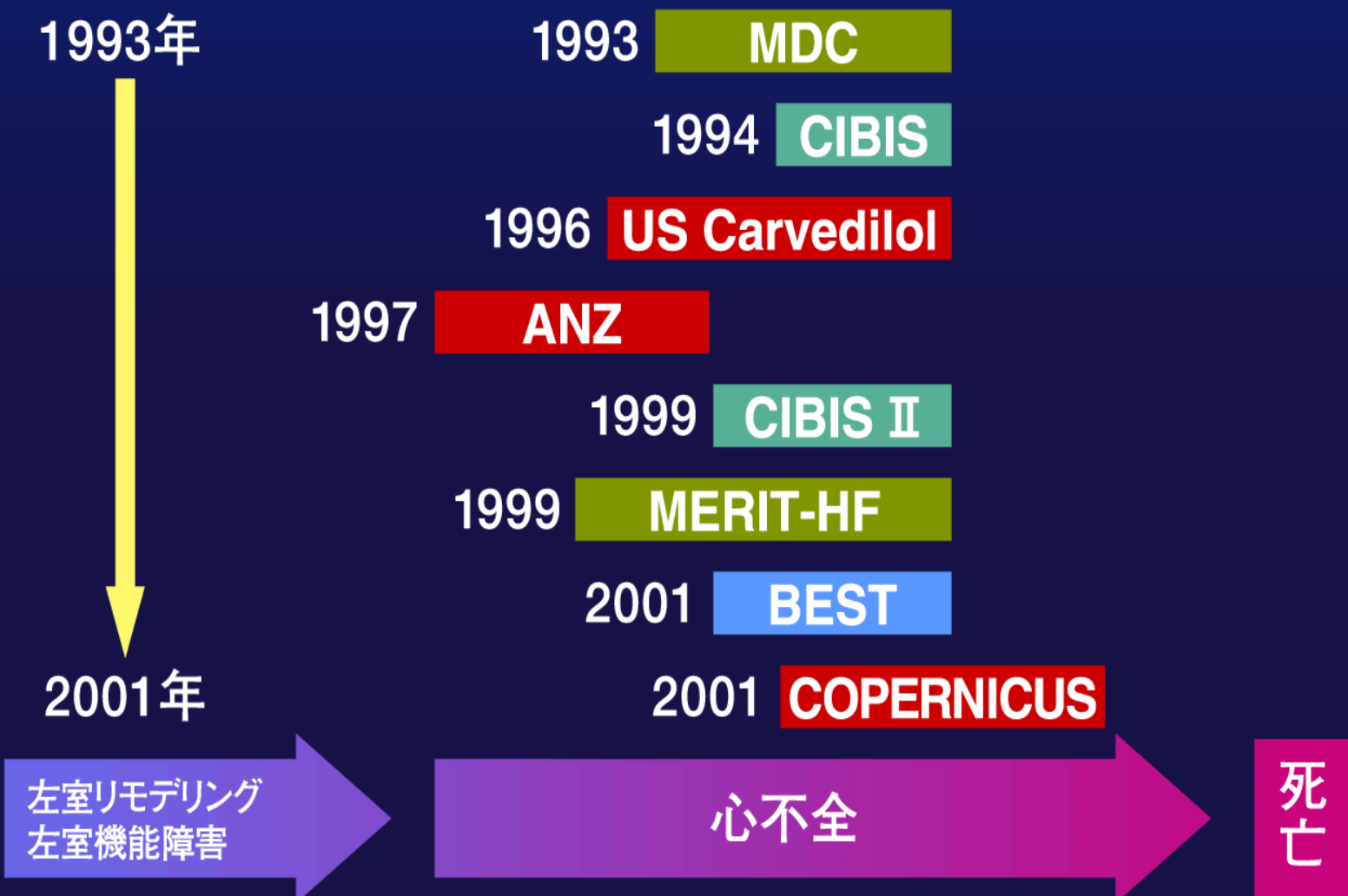
心不全に対するRA系阻害薬とβ遮断薬の作用機序(今日の考え方)



心不全に対する β 遮断薬の作用機序

- ◆ 心拍数減少による心筋消費エネルギーの節約
- ◆ 心拍数減少による拡張期特性の改善
- ◆ レニン分泌抑制による体液貯留や血管収縮の抑制
- ◆ カテコールアミンによる心筋傷害の抑制
(Ca過負荷の抑制)
- ◆ 抗不整脈作用

慢性心不全に対する β遮断薬の大規模臨床試験

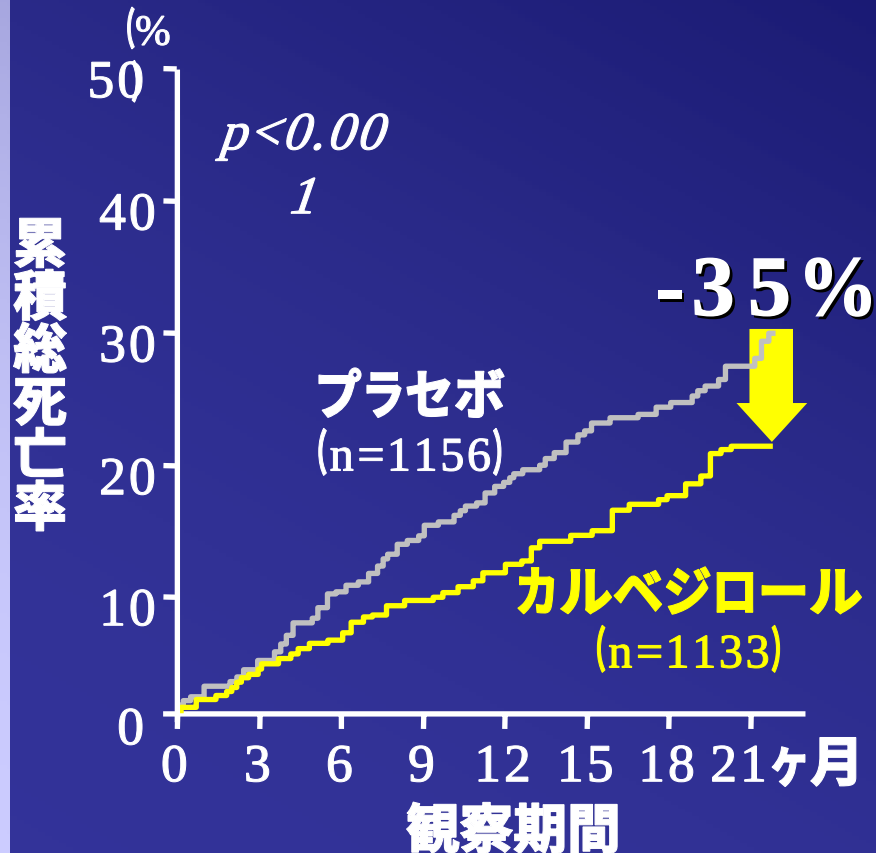


慢性心不全に対して β 遮断薬の有効性が確認された臨床試験

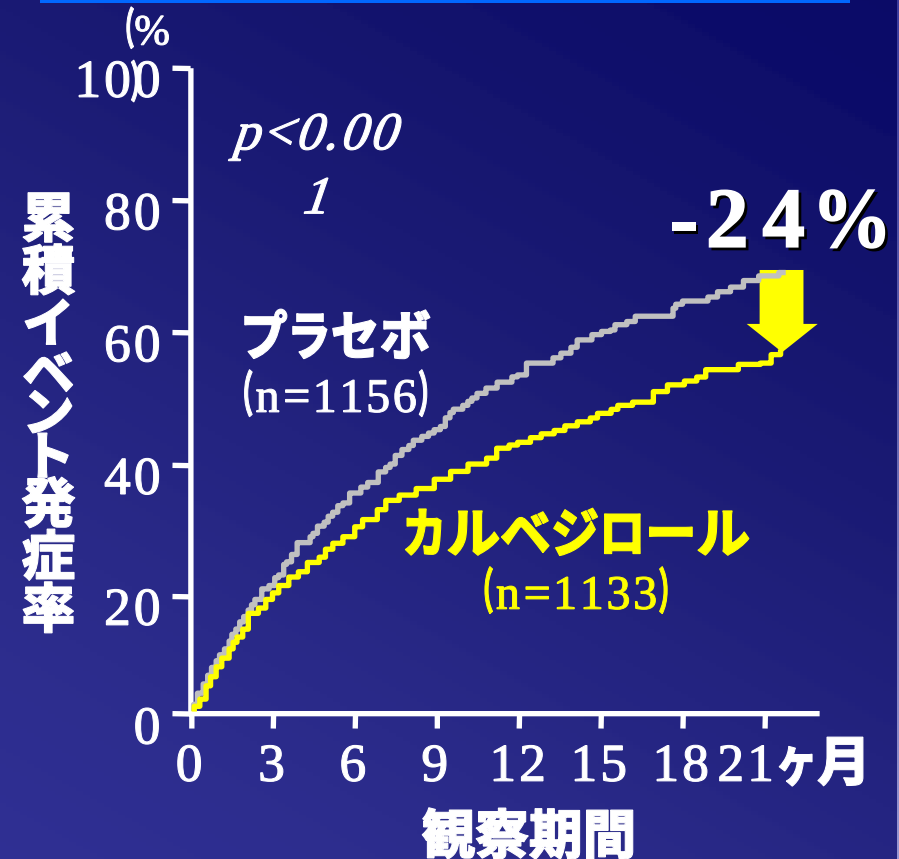
NYHA心機能分類	臨床試験	薬剤
I～II度	ANZ	カルベジロール
II～III度	US Carvedilol MUCHA MERIT-HF	カルベジロール カルベジロール メトプロロール
III度	CIBIS II	ビソプロロール
IV度	COPERNICUS	カルベジロール

重症慢性心不全に対する β 遮断薬の効果 COPERNICS (NYHA IV)

総死亡への影響



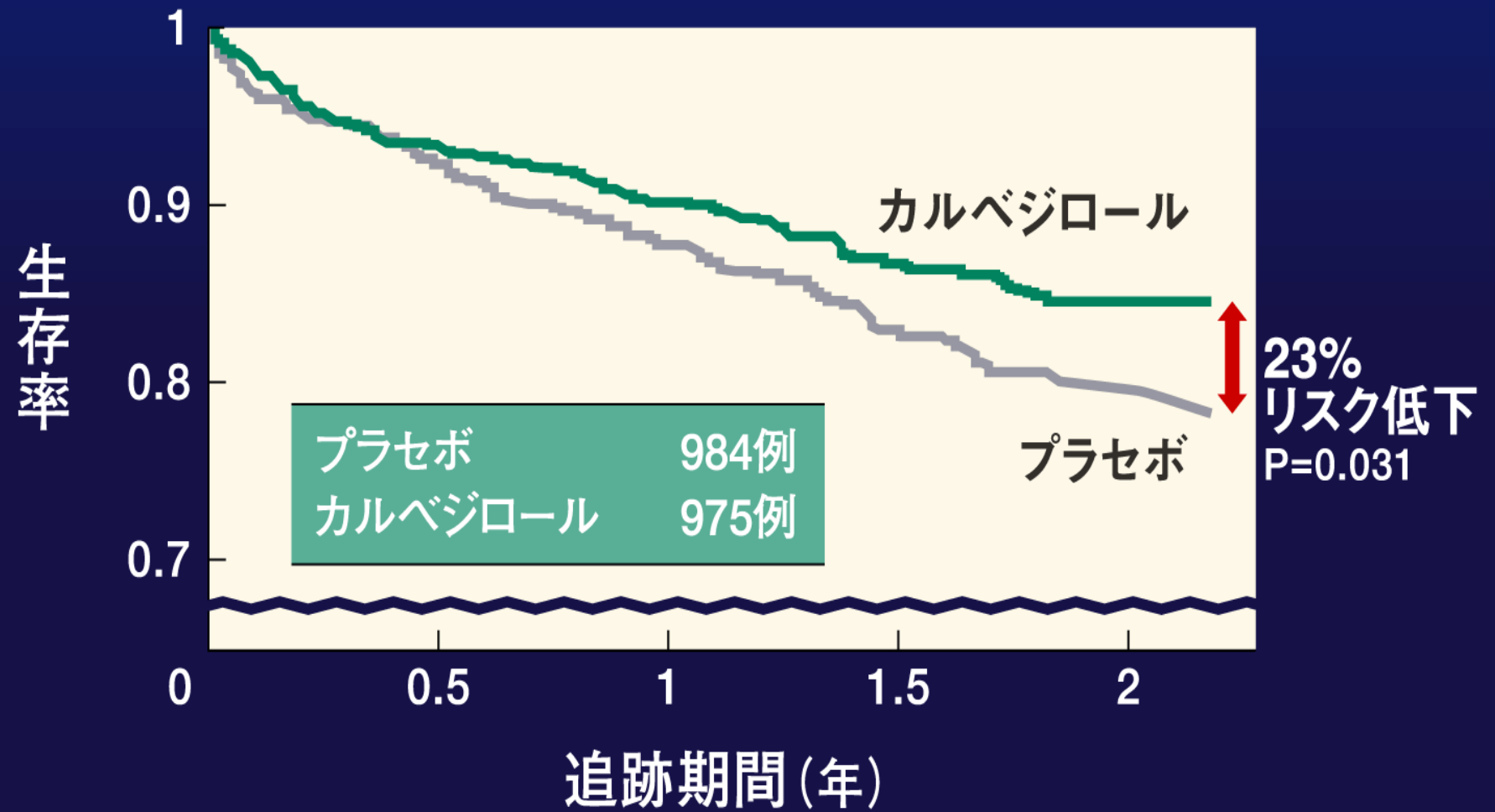
総イベント発症への影響



CAPRICORNの対象患者

- ◆ 発症後3～21日以内（平均10日）の急性心筋梗塞。
- ◆ 左室駆出率40%以下。
- ◆ アスピリン投与、血栓溶解療法および冠動脈インターベンションなど適切な心筋梗塞治療が行われている。
- ◆ ACE阻害薬の投与を48時間以上受け安定している。

急性心筋梗塞後の左室収縮不全に対する カルベジロールの効果 (CAPRICORN)



慢性心不全における β 遮断薬の有用性

- ◆ 大規模臨床試験で13,000人以上の患者を対象として評価された。
- ◆ 症状や左室収縮機能（駆出率）を改善した。
- ◆ 全死亡率を30～35%低下させた。
- ◆ 死亡および入院を25～30%低下させた。

CARMEN

Carvedilol ACE Inhibitor

Remodelling

Mild CHF **E**valuation**N**

W.J.Remme

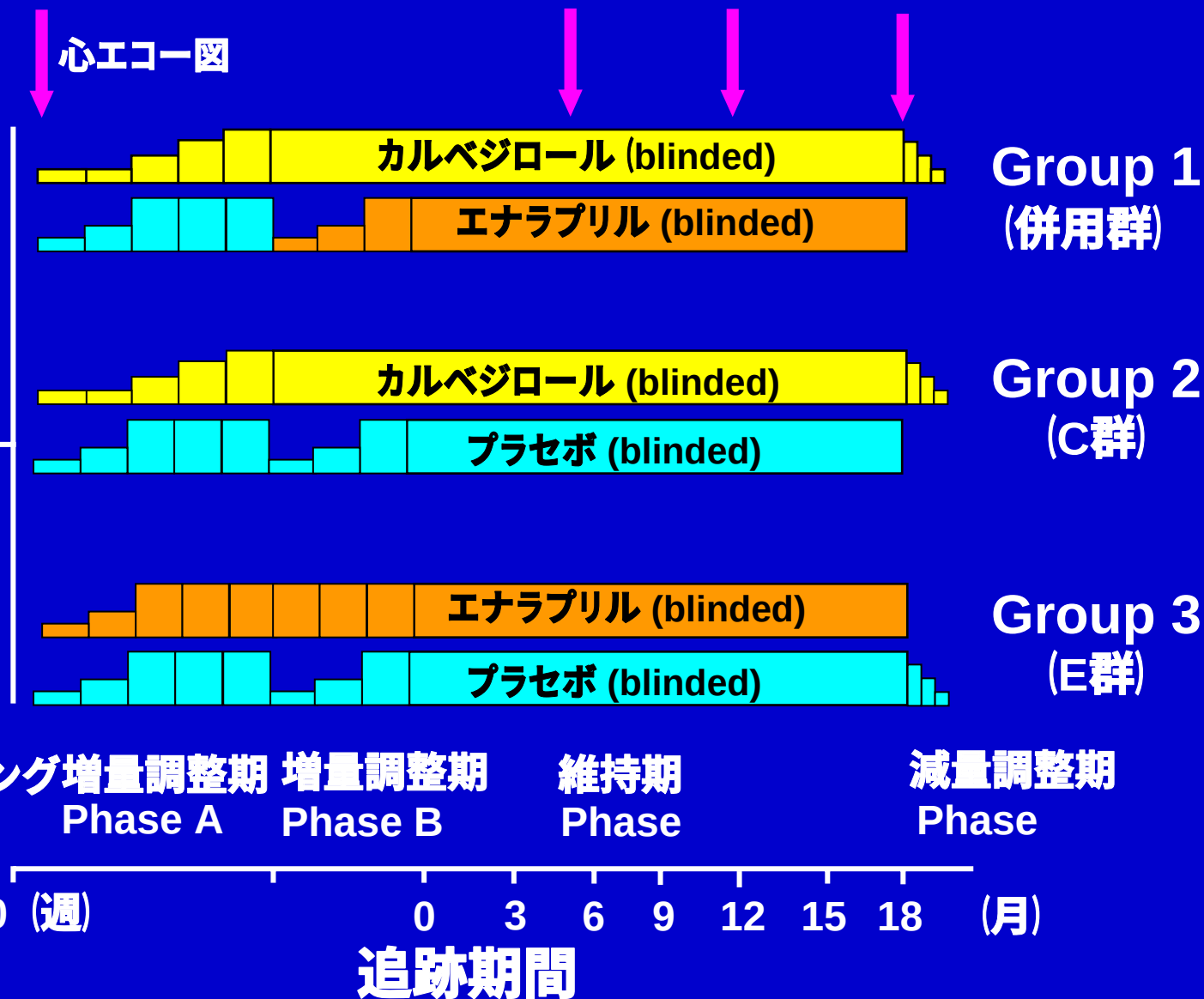
On behalf of the CARMEN steering
Committee and investigators

目 的

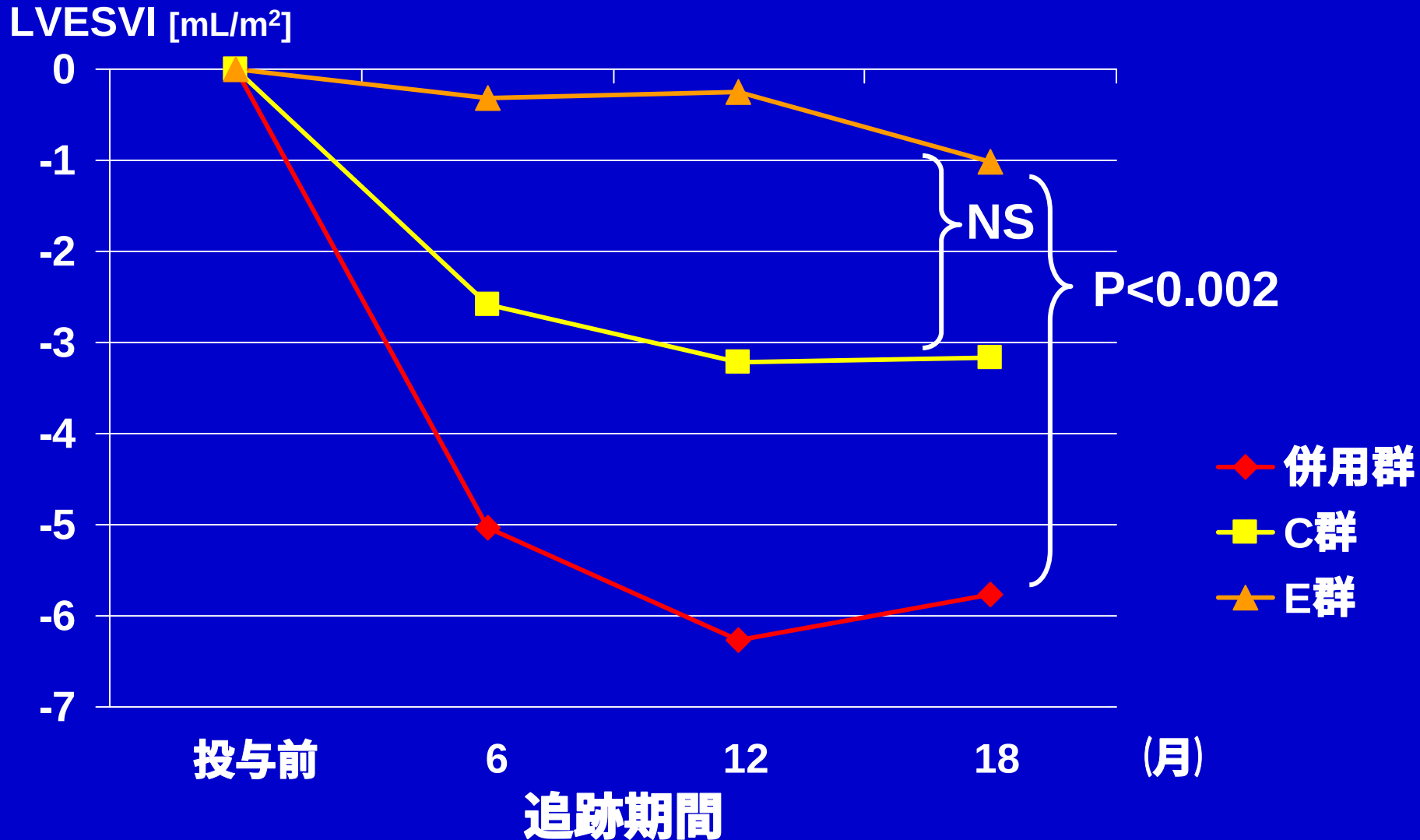
- 軽症慢性心不全患者において、左室リモデリング、左室機能、忍容性および安全性に対する、カルベジロール単独、またはACE阻害薬の併用療法の有用性について、ACE阻害薬単独療法と比較する

試験デザイン

安定した用量の
利尿薬、ジゴシ
ン、硝酸薬など
で治療されてい
る軽症慢性心
不全患者
572例



一次エンドポイント: LVESVIの推移



LVESVI = left ventricular endsystolic volume index

臨床的意義

- カルベジロールは慢性心不全において、安全にACE阻害薬の前に導入が可能で、かつ左室リモデリングを改善させるというこの結果は、 β 遮断薬の前にACE阻害薬の導入という従来の投与順序に対する挑戦となる結果かもしれない
- "CARMEN"の結果は、最近の治療ガイドラインを追認するものであり、また、軽症慢性心不全患者におけるACE阻害薬とカルベジロールの併用療法開始の時期を失するべきでないとする確証を追加するものである。

重症慢性心不全に対するアルドステロン拮抗薬の効果

RALES (NYHA IV)

