

# 心拍数と心不全管理



## —— イバブラジンをどうパズルに組み込むか

猪又孝元 (新潟大学大学院医歯学総合研究科循環器内科学主任教授)

本コンテンツはハイブリッド版です。PDFだけでなくスマホ等でも読みやすいHTML版も併せてご利用いただけます。

▶ HTML版のご利用に当たっては、PDFデータダウンロード後に弊社よりメールにてお知らせするシリアルナンバーが必要です。

▶ シリアルナンバー付きのメールはご購入から3営業日以内にお送り致します。

▶ 弊社サイトでの無料会員登録後、シリアルナンバーを入力することでHTML版をご利用いただけます。登録手続きの詳細は <https://www.jmedj.co.jp/page/resistration01/> をご参照ください。

▶ 登録手続

**Introduction** ————— p2

はじめに——心拍数のみを減少させる薬の登場 ————— p4

**1** Ifチャンネル阻害薬イバブラジンの薬理効果と前駆的研究 ————— p4

**2** SHIFT試験とJ-SHIFT試験 ————— p5

**3** イバブラジンの適応と新たな臨床シナリオ ————— p7

**4**  $\beta$ 遮断薬とイバブラジンの差からみた、減心拍を取り巻く現状と課題 ————— p13

▶ HTML版を読む

日本医事新報社では、Webオリジナルコンテンツを制作・販売しています。

▶ Webコンテンツ一覧

# Introduction

## 1 Ifチャネル阻害薬イバブラジンの薬理効果と前駆的研究

- 洞房結節の自動能に関わるIf電流は、過分極活性化環状ヌクレオチド依存性(HCN)チャネルにより形成される。
- このHCNを選択的に遮断する薬剤がイバブラジンであり、その減心拍は洞調律でのみ得られる。

## 2 SHIFT試験とJ-SHIFT試験

- 2つの試験は、 $\beta$ 遮断薬を含む標準治療が行われ、左室駆出率(EF)35%以下、心拍数が70/分もしくは75/分以上の洞調律である慢性心不全患者を対象に行われた。その結果、イバブラジン群では10/分弱の減心拍と、プラセボ群に比し有意な心血管死および心不全による入院の減少をみた。

## 3 イバブラジンの適応と新たな臨床シナリオ

- (1) 副作用の少なさと左室逆リモデリングの特性を生かした重症心不全治療
- イバブラジンは陰性変力作用や血圧低下といった悪影響が乏しく、一方で、左室逆リモデリング(LVRR)が期待できる。
  - 重症心不全への $\beta$ 遮断薬は常に心不全悪化のリスクを孕む。
  - イバブラジンを先行させることでLVRRを期待し、その上で $\beta$ 遮断薬への橋渡しとともに、静注強心薬から離脱させる。
- (2) 左室駆出率が漸減する慢性心不全例への導入
- $\beta$ 遮断薬などでいったんEFが改善した症例でも、10年に及ぶ経時的な観察下では、EFが漸減する症例が少なくない。
  - このような症例では、EF 35%以下という状況を待たないでイバブラジンを追加介入すべきかもしれない。

#### 4 $\beta$ 遮断薬とイバブラジンの差からみた、減心拍を取り巻く現状と課題

- イバブラジンの主な臨床効果は、心ポンプ異常に伴うイベント回避である。不整脈イベントの抑制は、今後の検討を要する。

伝えたいこと…

心拍数のみを低下させ血圧や心臓の収縮機能には影響を及ぼさないイバブラジンは、 $\beta$ 遮断薬などを含む標準的な心不全治療薬を使用しても心拍数が下がらない患者や、従来的心不全治療薬が使用しづらい患者に対して、有効とされている。一方で、不整脈イベントの抑制効果は期待できない可能性があり、今後、 $\beta$ 遮断薬との共存や棲み分けが重要視されるものと思われる。

# はじめに — 心拍数のみを減少させる薬の登場

生きているあいの総心拍数は、ゾウもネズミも同じである — 心拍数は生命予後を語る上で最も初歩的な臨床指標であり<sup>1)</sup>、心不全管理においてもいまだに議論の的である。今や慢性心不全の一般薬たるβ遮断薬も、その減心拍効果が予後の改善に大きな役割を果たしている<sup>2)</sup>。しかし、推奨量のβ遮断薬をもってしても十分な減心拍が得られず、手に負えない心不全症例が存在する。

そんな現場の不満に答えるがごとく、心拍数のみを減少させるイバブラジンが登場し、心不全の予後改善効果を実証した。この興味深い薬剤をいかに心不全治療シナリオに組み込むか、基本編から徐々に応用編へと、様々な脚本書きが提案されつつある。

## 1 Ifチャネル阻害薬イバブラジンの薬理効果と前駆的研究

イバブラジンの開発の歴史は古い。ペースメーカーI“funny” (If) 電流 (funny current, 過分極活性化陽イオン電流) の発見は、実に1970年代に遡る<sup>3)</sup>。洞房結節の自動能に関わるIf電流は、過分極活性化環状ヌクレオチド依存性 (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated : HCN) チャネルにより形成される。このHCNを選択的に遮断する薬剤がイバブラジンである<sup>4)</sup> (図1)。すなわち、イバブラジンの減心拍は洞調律でのみ得られる。

2008年に行われた大規模臨床試験BEAUTIFULでは、心拍数70/分以上の収縮障害〔左室駆出率 (ejection fraction : EF) 40%未満〕例でのサブ解析<sup>5)</sup>で、心血管イベントの減少を観察しえた。その結果に基づき、心不全例に標的を絞ったSHIFT試験<sup>6)</sup>が組まれるに至った。