

第115回 MSGR 2017.5.15

心不全、ARNI

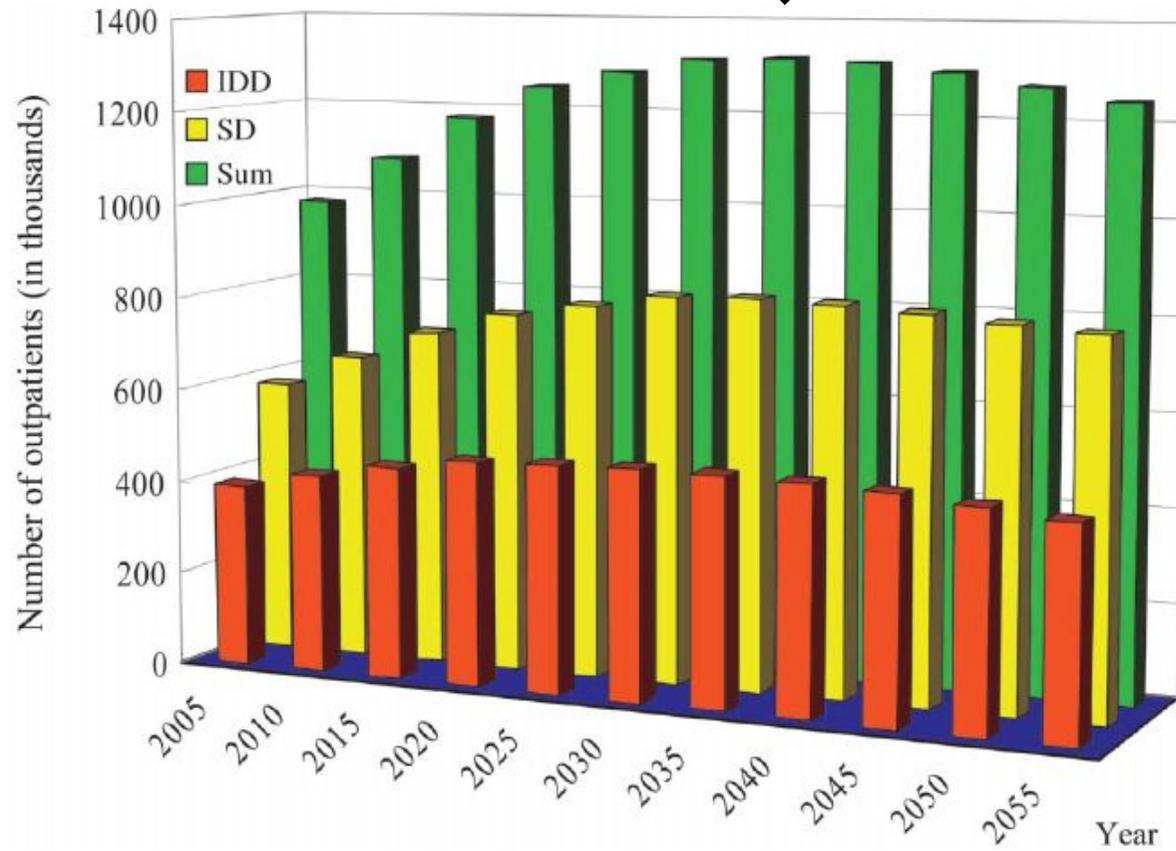
山梨県立中央病院

研修医2年 秋山裕一郎

循環器内科 清水琢也

心不全の疫学...

約130万人



■ 心不全患者数(合計)

Fig 1. Bar graphs showing the cumulative total counts of systolic dysfunction (SD), isolated diastolic dysfunction (IDD), and left ventricular dysfunction stratified by 5-year intervals (from 2005 until 2055).

(Okura Y, et al. Circ J, 2008;72:489-91)

日本の心不全患者は今後20年程度は増加の一途をたどると想定されている

心不全の分類・・・

HFrEF (heart failure with **reduced** ejection fraction) :

左室駆出率の**低下**している心不全 (EF < 40%) ≡ 収縮不全

HFpEF (heart failure with **preserved** ejection fraction):

左室駆出率が**保たれ**ている心不全 (EF ≥ 40%) ≡ 拡張不全

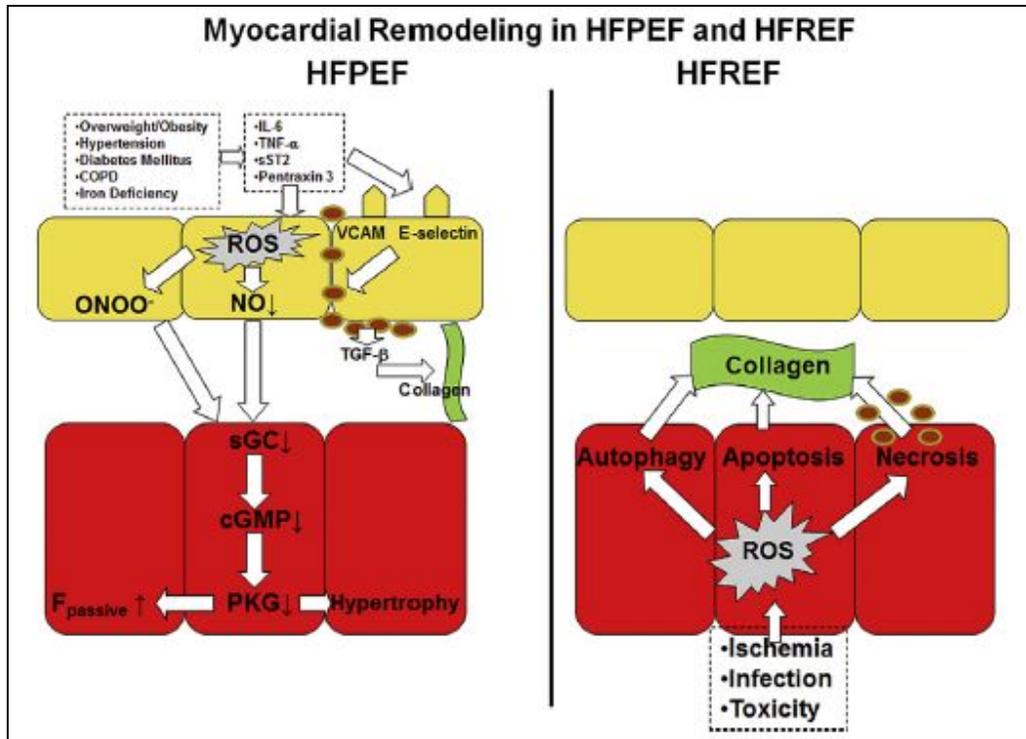


Figure 2 Myocardial Dysfunction and Remodeling in HFPEF and HFREF

(Paulus WJ, et al. J Am Coll Cardiol, 2013;62:263-71)

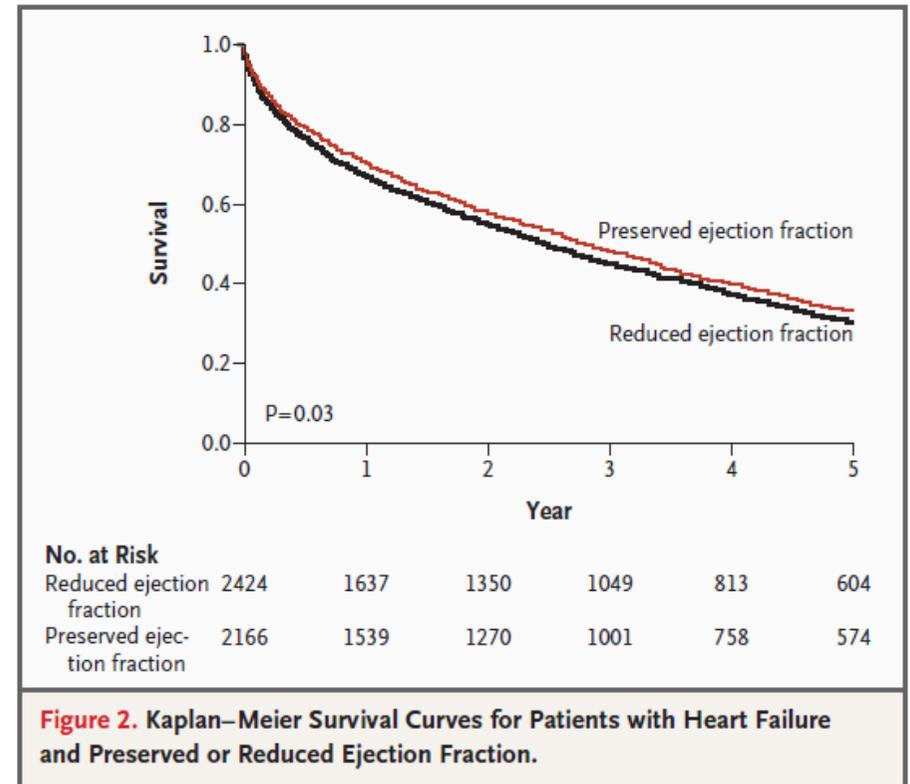
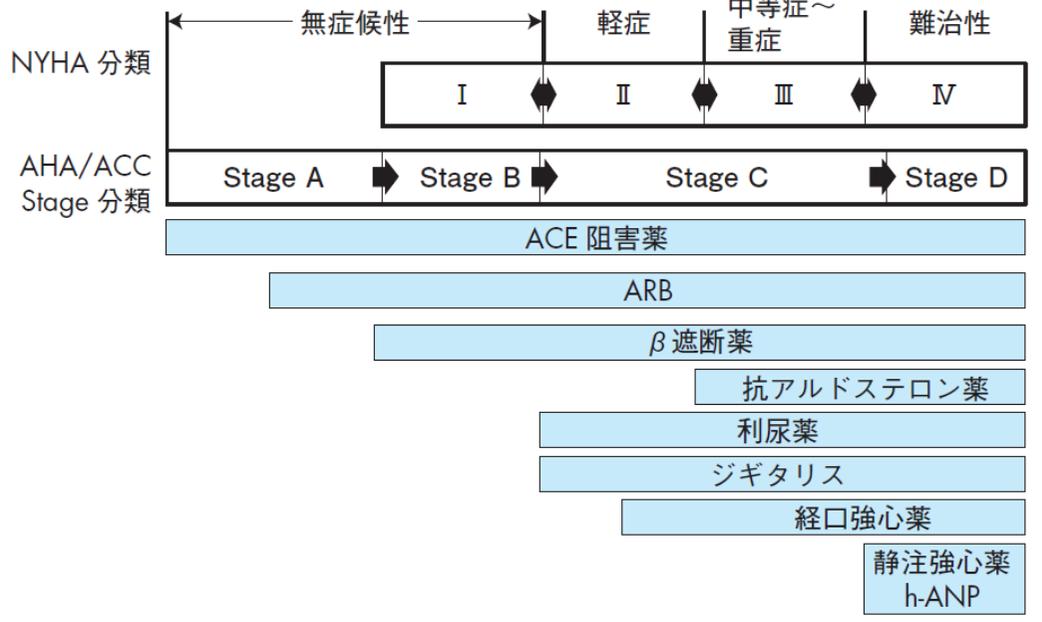


Figure 2. Kaplan–Meier Survival Curves for Patients with Heart Failure and Preserved or Reduced Ejection Fraction.

(Owan TE, et al. N Engl J Med, 2006;355:251-9)

心不全 (HFrEF) の治療・・・

図4 心不全の重症度からみた薬物治療指針



(日本循環器学会:慢性心不全治療ガイドライン2010年改訂版)

・AHA/ACC stage分類

- Stage A: 危険因子(高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙など)を有するが心機能障害がない
- Stage B: 無症状の左室収縮機能不全
- Stage C: 症候性心不全
- Stage D: 治療抵抗性心不全

根拠となった研究

・ACE阻害薬

- 1987年 CONSENSUS (エナラプリルvsプラセボ)
- 1991年 SOLVD (エナラプリルvsプラセボ)

・ARB

- 2000年 ELITE II (ロサルタンvsカプトプリル)
- 2003年 CHARM-alternative trial (カンデサルタンvsプラセボ)

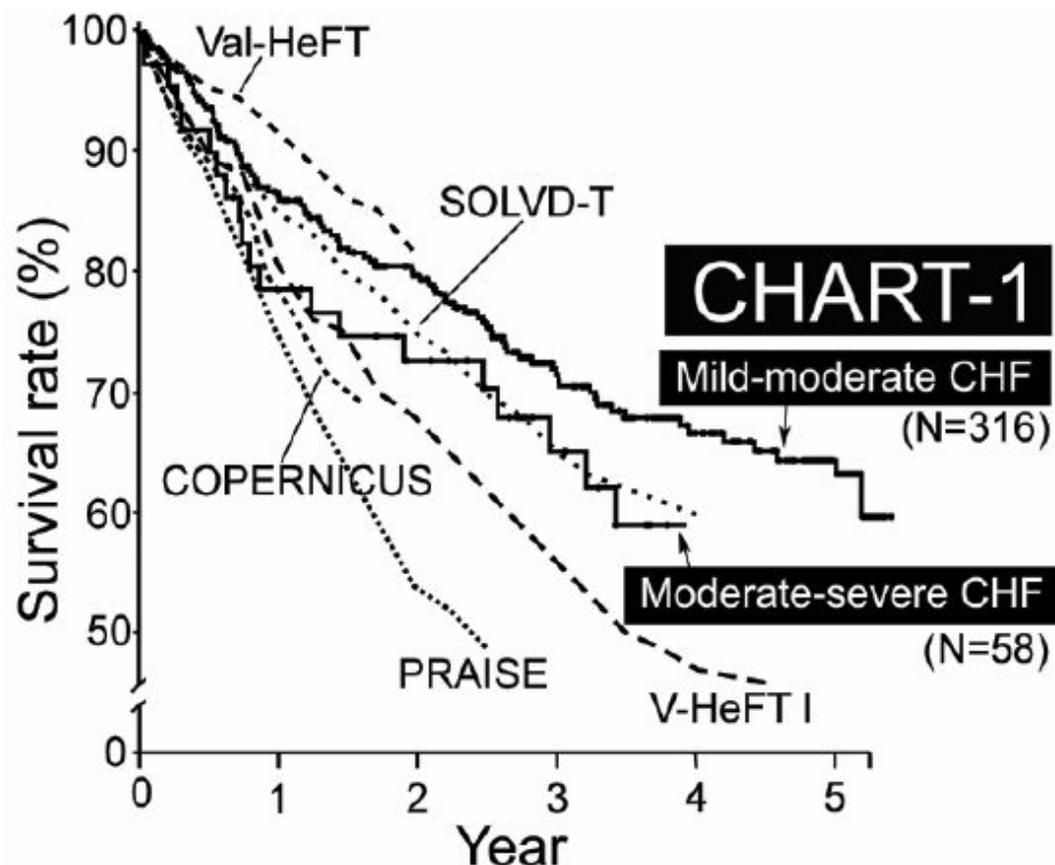
・β遮断薬

- 1996年 US Carvedilol Heart Failure Study (カルベジロールvsプラセボ)
- 1999年 CIBIS II (ビソプロロールvsプラセボ)

・抗アルドステロン薬

- 1999年 RALES (スピロラクトンvsプラセボ)
- 2003年 EPHESUS (エプレレノンvsプラセボ)

心不全 (HFrEF) の予後・・・



前述の治療を十分行っても予後はよくない

	Mild-moderate CHF	Moderate-severe CHF
N	316	58
NYHA	II-IV	III-IV
Ejection Fraction (Mean)	≤40% (31.1±6.6%)	≤35% (25.8±5.8%)
Age	66.3±13.3 years	67.2±12.9 years
Male	69.4%	64.4%
Coronary Artery Disease	35.3%	32.2%

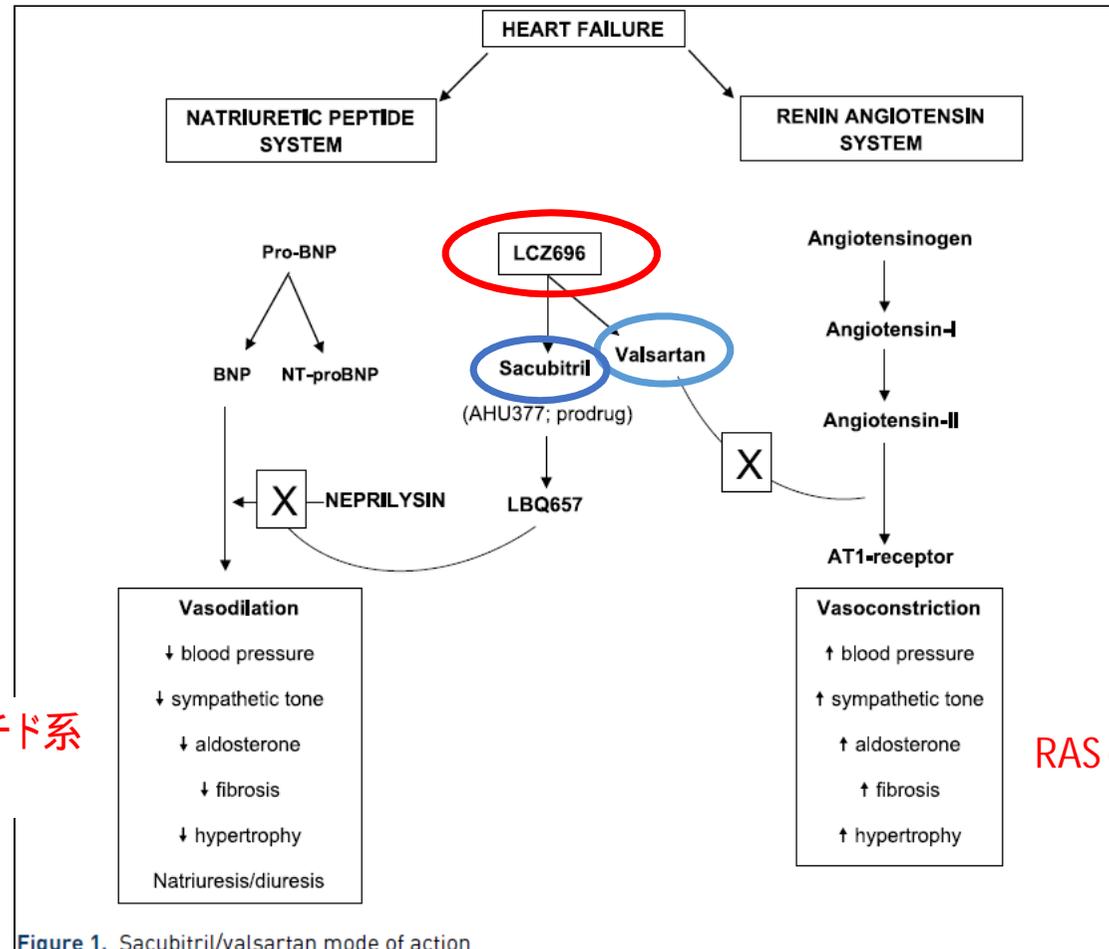
Figure 5 Comparison of the prognosis of patients with CHF between Western clinical trials and the CHART-1 study.

(Shiba N, et al. Vasc Health Risk Manag, 2008;4:103-13)

今回のテーマである **ARNI (angiotensin receptor neprilysin inhibitor)** は
心不全 (HFrEF) 治療の新たな武器となる可能性を秘めている薬剤

ARNIの作用機序...

ARNI (angiotensin receptor neprilysin inhibitor) = **LCZ696** (**ARB** + **ネプライシン阻害薬**)



ナトリウム利尿ペプチド系
(心保護系)を亢進

RAS (心負荷系)を抑制

Figure 1. Sacubitril/valsartan mode of action

(Kaplinsky E, et al. Ther Adv Chronic Dis, 2016; 7:278-290)

ARNIの海外での位置づけ・・・

アメリカ(アメリカ心臓協会AHA、米国心臓学会ACC)

7.3.2. Pharmacological Treatment for Stage C HF With Reduced Ejection Fraction: Recommendations

Recommendations for Renin-Angiotensin System Inhibition With ACE Inhibitor or ARB or ARNI		
COR	LOE	Recommendations
I	ARNI: B-R	In patients with chronic symptomatic HFrEF NYHA class II or III who tolerate an ACE inhibitor or ARB, replacement by an ARNI is recommended to further reduce morbidity and mortality. ¹⁹

(WRITING COMMITTEE MEMBERS, et al. Circulation, 2016; 134:e282-93)

ACE-I/ARBを使用している症状が残存している心不全(HFrEF)患者に関して
ACE-I/ARBをARNIに変更することを推奨

ヨーロッパ(欧州心臓病学会ESC)

Other pharmacological treatments recommended in selected patients with symptomatic (NYHA Class II-IV) heart failure with reduced ejection fraction			
Angiotensin receptor neprilysin inhibitor			
Sacubitril/valsartan is recommended as a replacement for an ACE-I to further reduce the risk of HF hospitalization and death in ambulatory patients with HFrEF who remain symptomatic despite optimal treatment with an ACE-I, a beta-blocker and an MRA ^d	I	B	162

(Ponikowski P, et al. Eur Heart J, 2016; 37:2129-200)

適切な薬物治療(ACE-Iを含む)でも症状が残存している心不全(HFrEF)患者に関して
ACE-I/ARBをARNIに変更することを推奨

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 11, 2014

VOL. 371 NO. 11

Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure

John J.V. McMurray, M.D., Milton Packer, M.D., Akshay S. Desai, M.D., M.P.H., Jianjian Gong, Ph.D.,
Martin P. Lefkowitz, M.D., Adel R. Rizkala, Pharm.D., Jean L. Rouleau, M.D., Victor C. Shi, M.D.,
Scott D. Solomon, M.D., Karl Swedberg, M.D., Ph.D., and Michael R. Zile, M.D.,
for the PARADIGM-HF Investigators and Committees*

N Engl J Med 2014;371:993-1004.

山梨県立中央病院 循環器内科
研修医2年目 秋山裕一郎

Introduction

アンギオテンシン変換酵素阻害薬(ACE-I)であるエナラプリルは、先行研究において左室駆出率(EF)が低下した心不全患者の死亡率を改善させた。

N Engl J Med 1991;325:293-302.

ネプリライシンは内因性血管作動性ホルモンであり、これを阻害することで血管収縮やNa貯留、リモデリングを抑制する。

Basic Res Cardiol 2004;99:76-82.

Objective

EFが低下した慢性心不全患者において、LCZ696はエナラプリルと比較し死亡率を改善させるかどうかを調べる。

Method

デザイン: 二重盲検試験、無作為割付

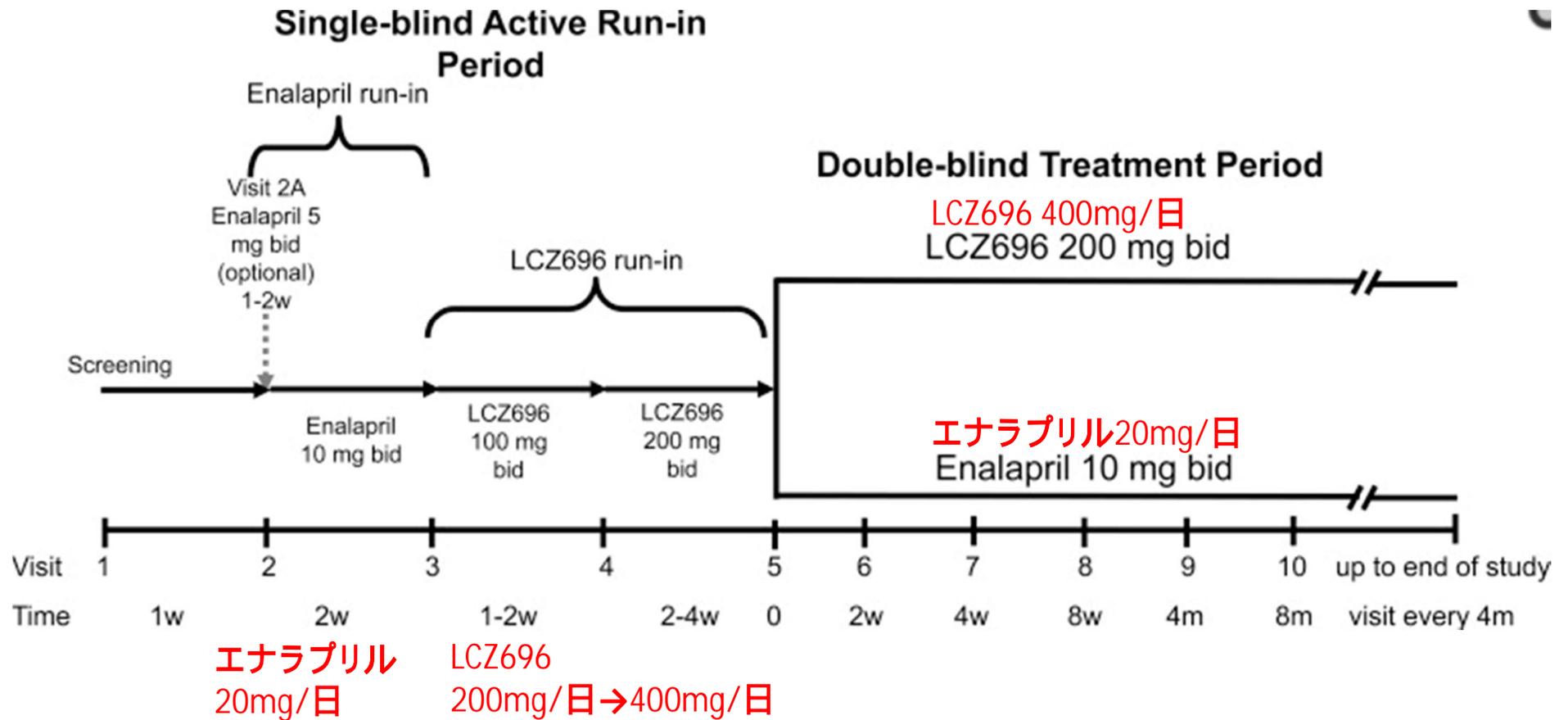
施設: 47カ国 1043施設

登録期間: 2009年12月8日 ~ 2012年11月23日

対象: EF < 40%、ニューヨーク心臓協会(NYHA)分類

II度・III度・IV度の心不全の患者10521人

Method



Criteria

Inclusion criteria

- ・18歳以上
- ・NYHA class I、II、III
- ・EF<40%
- ・BNP>150pg/ml (NT-proBNP>600pg/ml)
12ヶ月以内に心不全で入院歴(+) : BNP>100pg/ml(NT-proBNP>400pg/ml)

Exclusion criteria

	screening時	randomization時
・低血圧	SBP<100mmHg	SBP<95mmHg
・腎機能障害	eGFR<30ml/min/1.73m ²	eGFR<30ml/min/1.73m ² screening時からeGFRが25%以上低下
・高K血症	K>5.2mmol/L	K>5.4mmol/L
・ACE-I/ARB内服中に血管浮腫や重篤な副作用が出現		

Outcome

Primary Outcome

- ・心血管死と心不全入院の複合エンドポイント

Secondary Outcome

- ・全死亡までの期間
- ・8ヶ月後のKansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)の臨床合計点数
- ・新規の心房細動出現までの期間
- ・腎機能低下までの期間

Result Figure 1 Patient flow

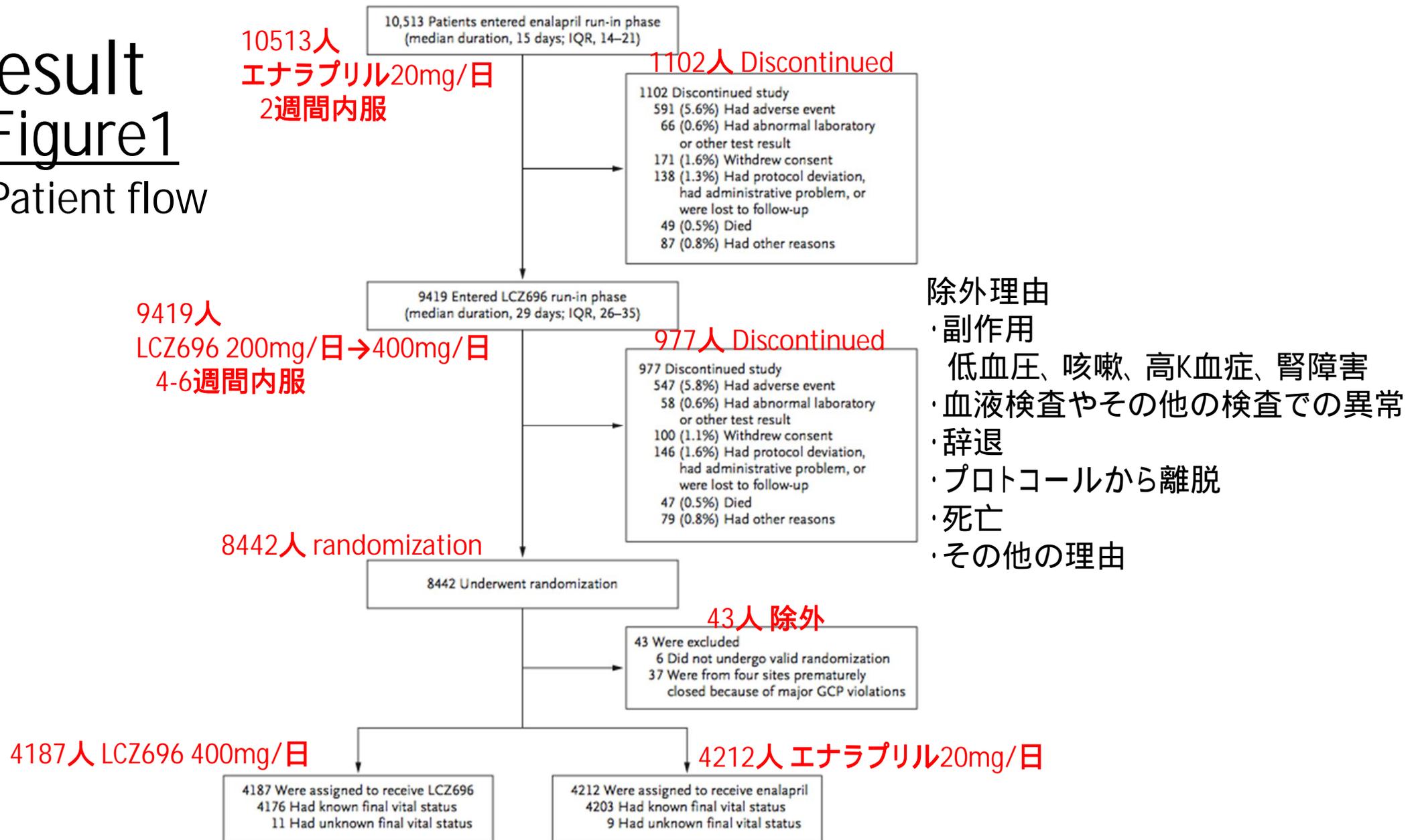


Table 1

患者背景

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	LCZ696 (N = 4187)	Enalapril (N = 4212)
Age — yr 年齢	63.8±11.5	63.8±11.3
Female sex — no. (%) 性別	879 (21.0)	953 (22.6)
Race or ethnic group — no. (%)†		
White	2763 (66.0)	2781 (66.0)
Black	213 (5.1)	215 (5.1)
Asian	759 (18.1)	750 (17.8)
Other	452 (10.8)	466 (11.1)
Region — no. (%)		
North America	310 (7.4)	292 (6.9)
Latin America	713 (17.0)	720 (17.1)
Western Europe and other‡	1026 (24.5)	1025 (24.3)
Central Europe	1393 (33.3)	1433 (34.0)
Asia-Pacific	745 (17.8)	742 (17.6)
Systolic blood pressure — mm Hg 血圧	122±15	121±15
Heart rate — beats/min	72±12	73±12
Body-mass index§	28.1±5.5	28.2±5.5
Serum creatinine — mg/dl	1.13±0.3	1.12±0.3
Clinical features of heart failure		
Ischemic cardiomyopathy — no. (%)	2506 (59.9)	2530 (60.1)
Left ventricular ejection fraction — % EF	29.6±6.1	29.4±6.3
Median B-type natriuretic peptide (IQR) — pg/ml	255 (155–474)	251 (153–465)
Median N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (IQR) — pg/ml	1631 (885–3154)	1594 (886–3305)

NYHA functional class — no. (%)¶		
I	180 (4.3)	209 (5.0)
II	2998 (71.6)	2921 (69.3)
III	969 (23.1)	1049 (24.9)
IV	33 (0.8)	27 (0.6)
Missing data	7 (0.2)	6 (0.1)
Medical history — no. (%)		
Hypertension	2969 (70.9)	2971 (70.5)
Diabetes	1451 (34.7)	1456 (34.6)
Atrial fibrillation	1517 (36.2)	1574 (37.4)
Hospitalization for heart failure	2607 (62.3)	2667 (63.3)
Myocardial infarction	1818 (43.4)	1816 (43.1)
Stroke	355 (8.5)	370 (8.8)
Pretrial use of ACE inhibitor	3266 (78.0)	3266 (77.5)
Pretrial use of ARB	929 (22.2)	963 (22.9)

Characteristic	LCZ696 (N = 4187)	Enalapril (N = 4212)
Treatments at randomization — no. (%)		
Diuretic	3363 (80.3)	3375 (80.1)
Digitalis	1223 (29.2)	1316 (31.2)
Beta-blocker βブロッカー	3899 (93.1)	3912 (92.9)
Mineralocorticoid antagonist	2271 (54.2)	2400 (57.0)
Implantable cardioverter-defibrillator	623 (14.9)	620 (14.7)
Cardiac resynchronization therapy	292 (7.0)	282 (6.7)

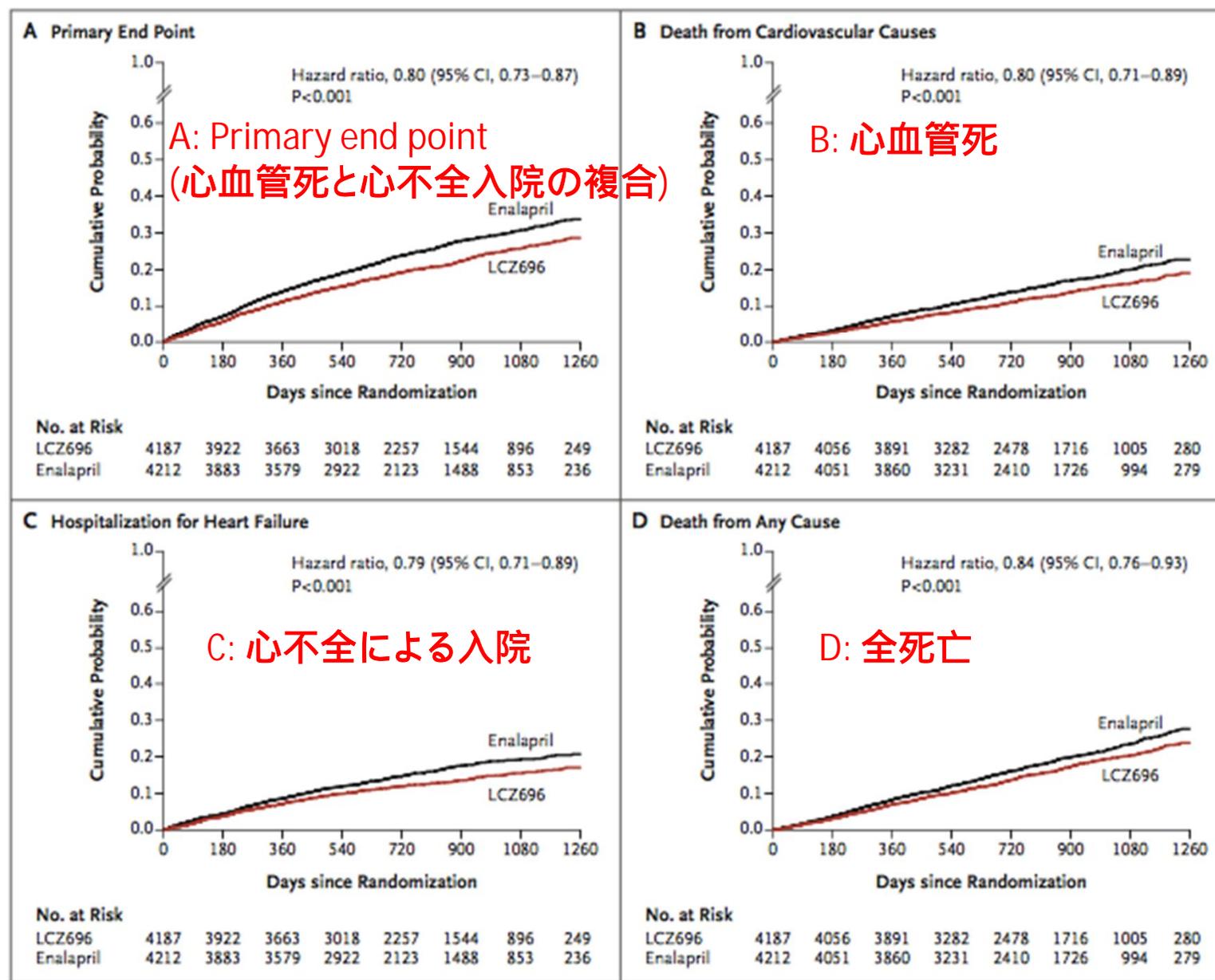
両群に違いはなし

Figure 2

主要アウトカムのKaplan-Meier曲線

すべての項目においてLCZ696の方が有意に優れていた。

— エナラプリル
— LCZ696



Discussion

有効性について

- ・今回の研究は、EFが低下した慢性心不全患者においてACE-I/ARBからLCZ696へ変更するのを支持するものである。
- ・sample sizeは、LCZ696群における心血管死の抑制効果の優位性を示すことができるように統計学的に設定され、優位性が示されたためtrialは途中で終了となった。

有害事象について

- ・強い血管拡張作用のため、LCZ696内服では低血圧になる患者が多かったが、治療中断率の上昇には繋がらなかった。
- ・低血圧による腎機能悪化が予測されたが、腎機能障害による内服中断はエナラプリル群の方が多かった。
- ・全体としてもエナラプリル群の方が内服中断が多かった。
LCZ696はエナラプリルに比べ安全性も高い

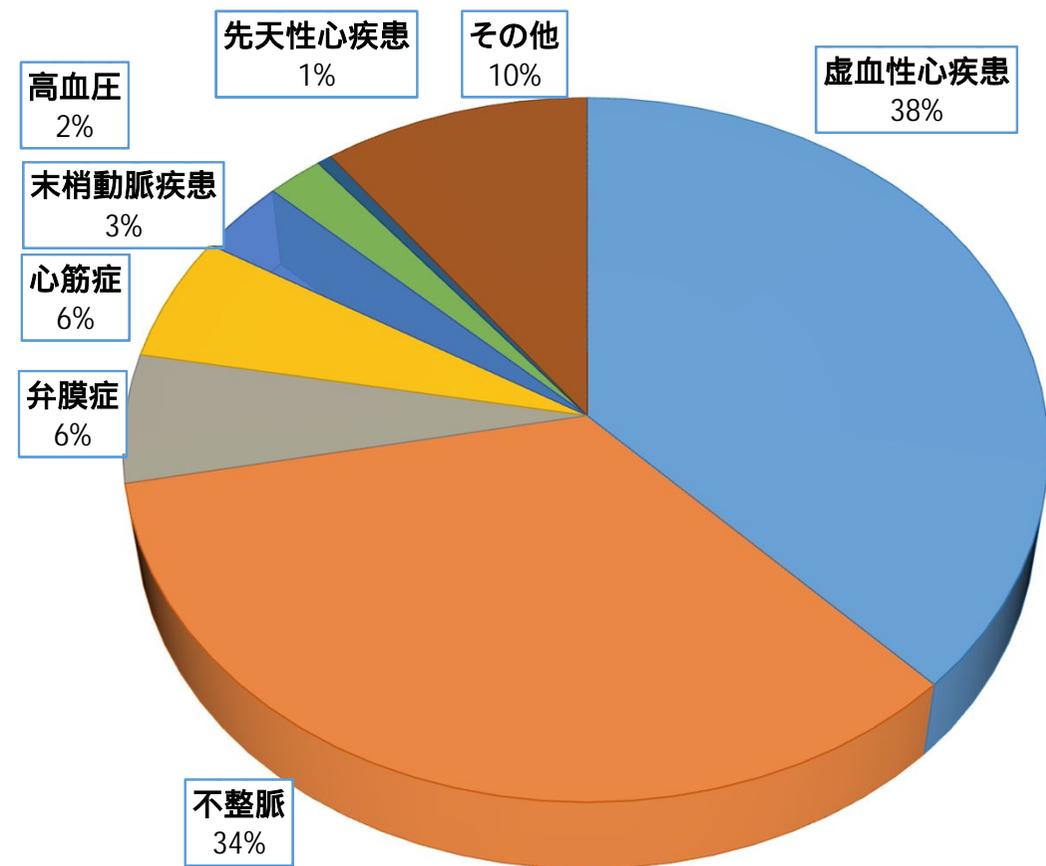
Conclusion

- ・アンジオテンシン受容体阻害薬とネプライシン阻害薬の合剤 (LCZ696) は、ACE-I単剤より心血管死や心不全での入院を減少させた。
- ・エビデンスのある治療をしている患者においても、LCZ696が心血管死を減少させたということは、心不全治療に与える影響は大きい。

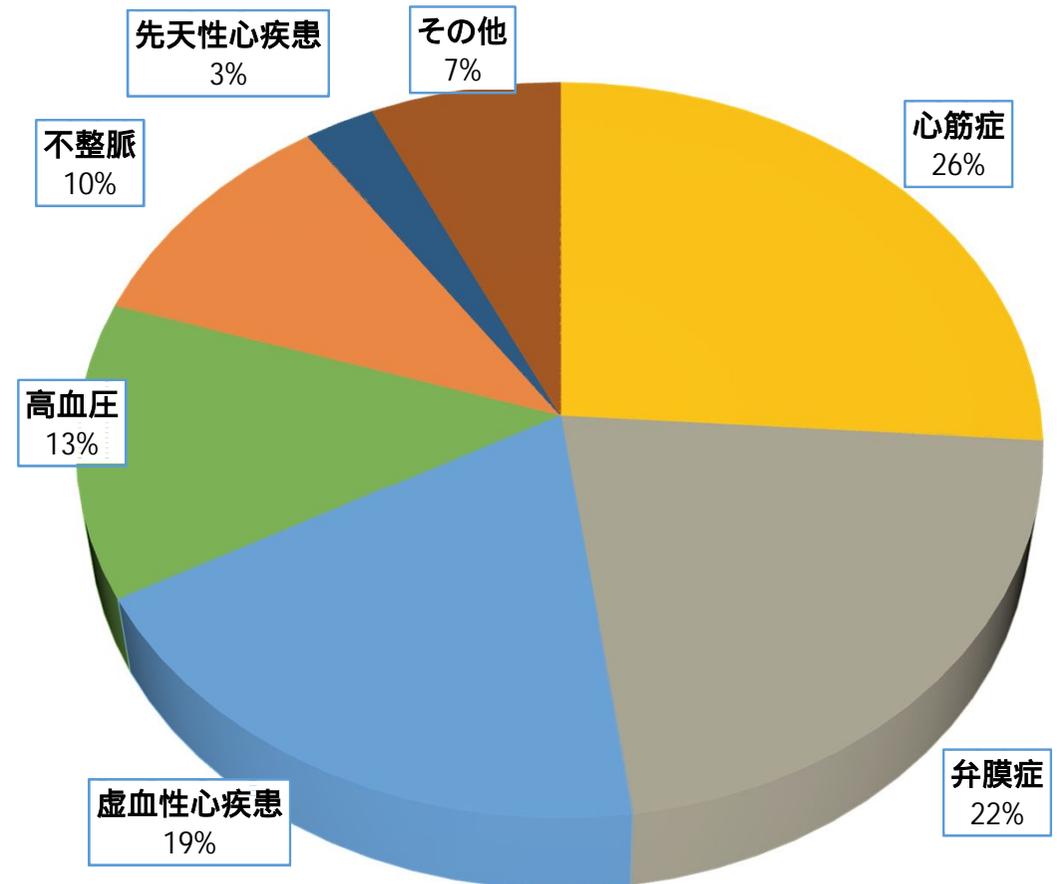
当院の心不全患者の検討

当科過去1年間(201.4.1 ~ 2017.3.31)の
全入院患者内訳(695人)

当科過去1年間(201.4.1 ~ 2017.3.31)の
心不全入院患者内訳(115人)



同日患者は初回入院で分類



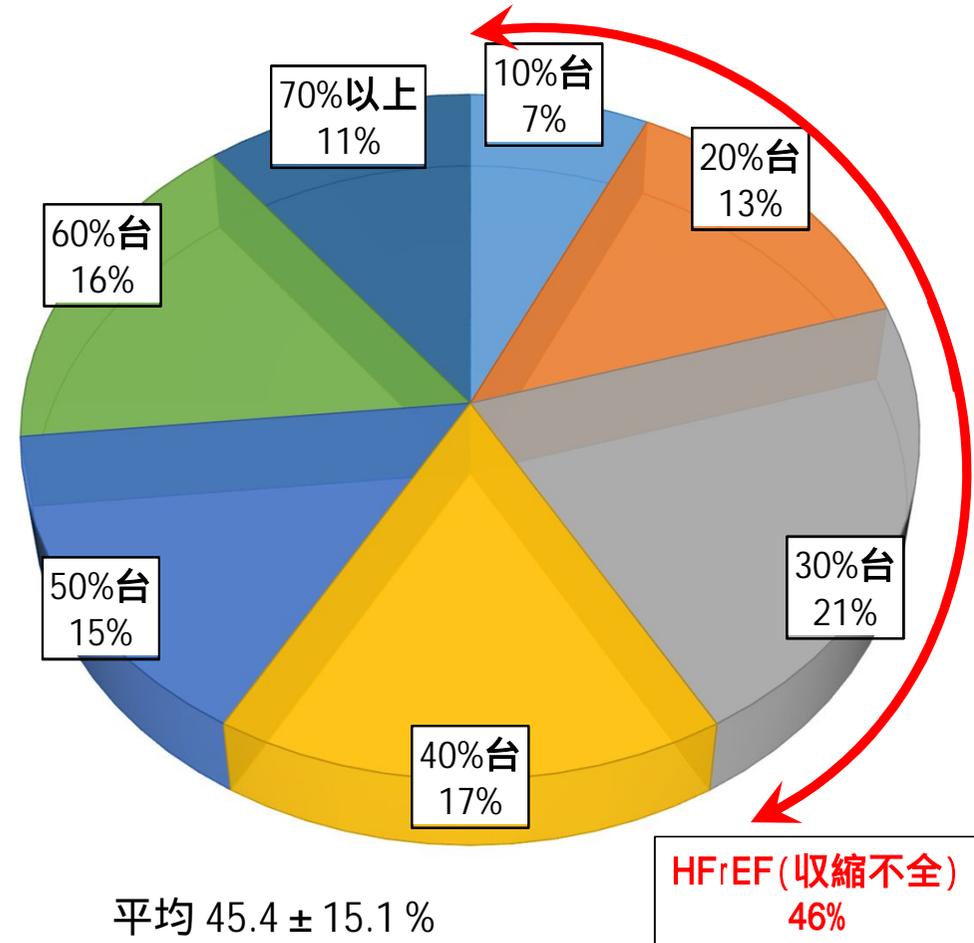
心不全:利尿剤治療をメインで行った患者
同日患者は初回入院で分類

当院の心不全患者の検討

心不全入院患者のベースライン

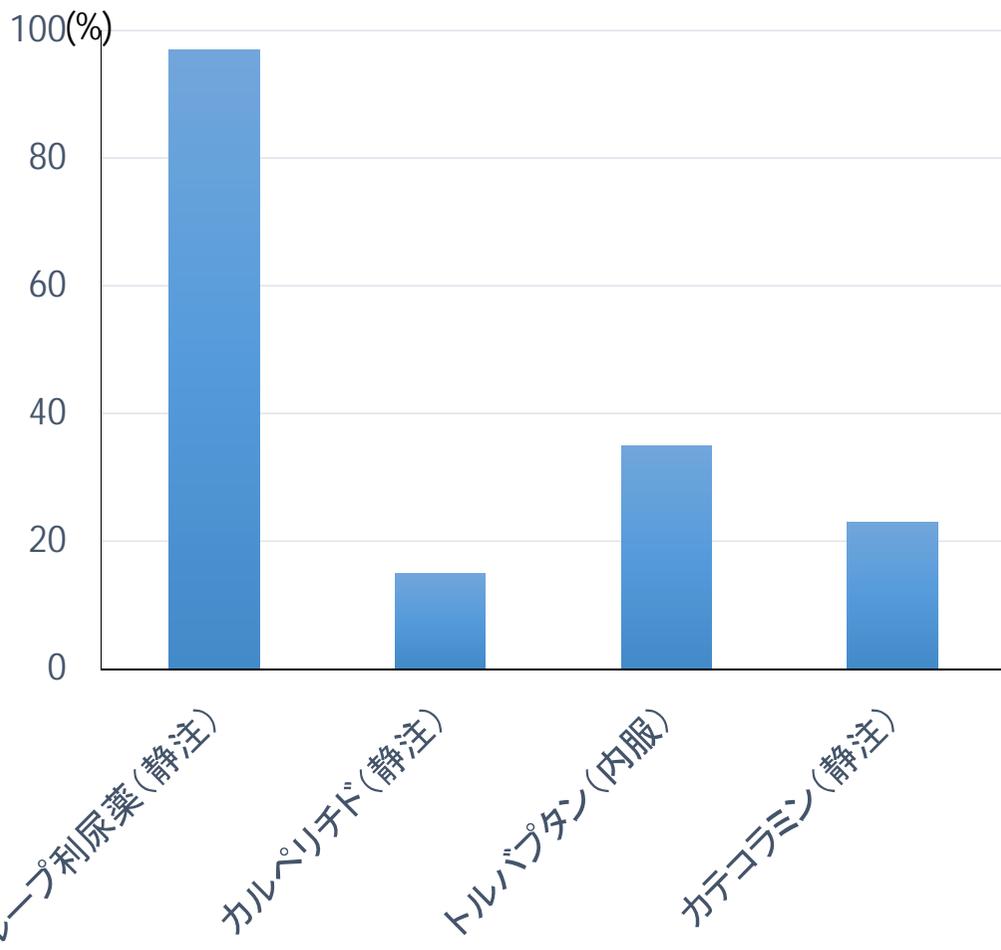
年齢 (age)	76.1 ± 13.0
性別(男)(%)	59.1
高血圧(%)	55.7
脂質異常症(%)	33.0
糖尿病(%)	29.6
高尿酸血症(%)	41.7
慢性腎臓病(eGFR<60) (%)	74.8
喫煙(current + past)(%)	67.0
入院時血圧(mmHg)	133.9 ± 27.7

心不全入院患者の左室駆出率EF(113人、欠損データ2人)



当院の心不全患者の検討

利尿方法(115人)



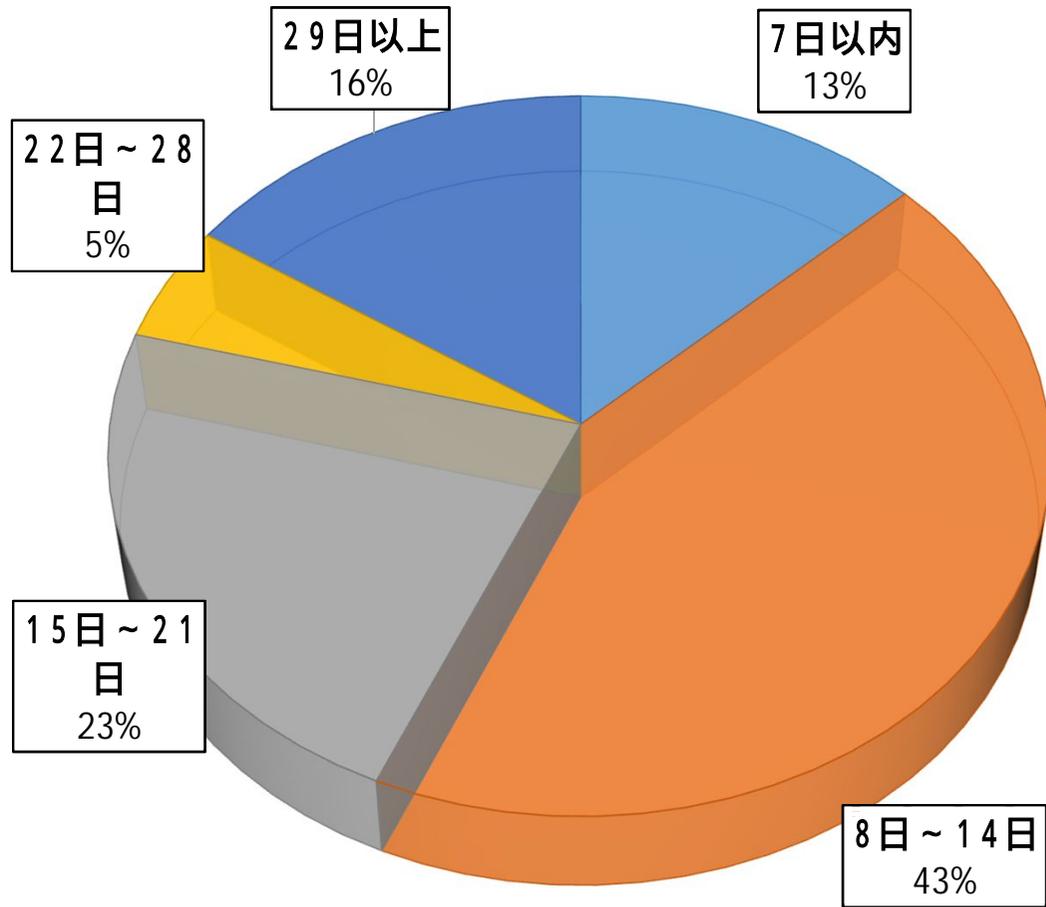
内服(106人、死亡例除外)

	入院時	退院時
ACE-I/ARB (%)	43.4	62.3
βブロッカー (%)	35.8	67.0
抗アルドステロン薬 (%)	25.4	50.0
ループ利尿薬 (%)	50.9	92.5
ループ利尿薬投与量 (mg)	30.3 ± 32.8	52.2 ± 32.4
トルバプタン (%)	13.2	18.9
Ca拮抗薬 (%)	39.6	33.0
硝酸薬 (%)	8.5	9.4
アミオダロン (%)	13.2	14.2
強心薬 (%)	6.6	10.4
抗凝固療法 (%)	38.7	58.5
抗血小板剤 (%)	26.4	28.3

死亡退院は除く

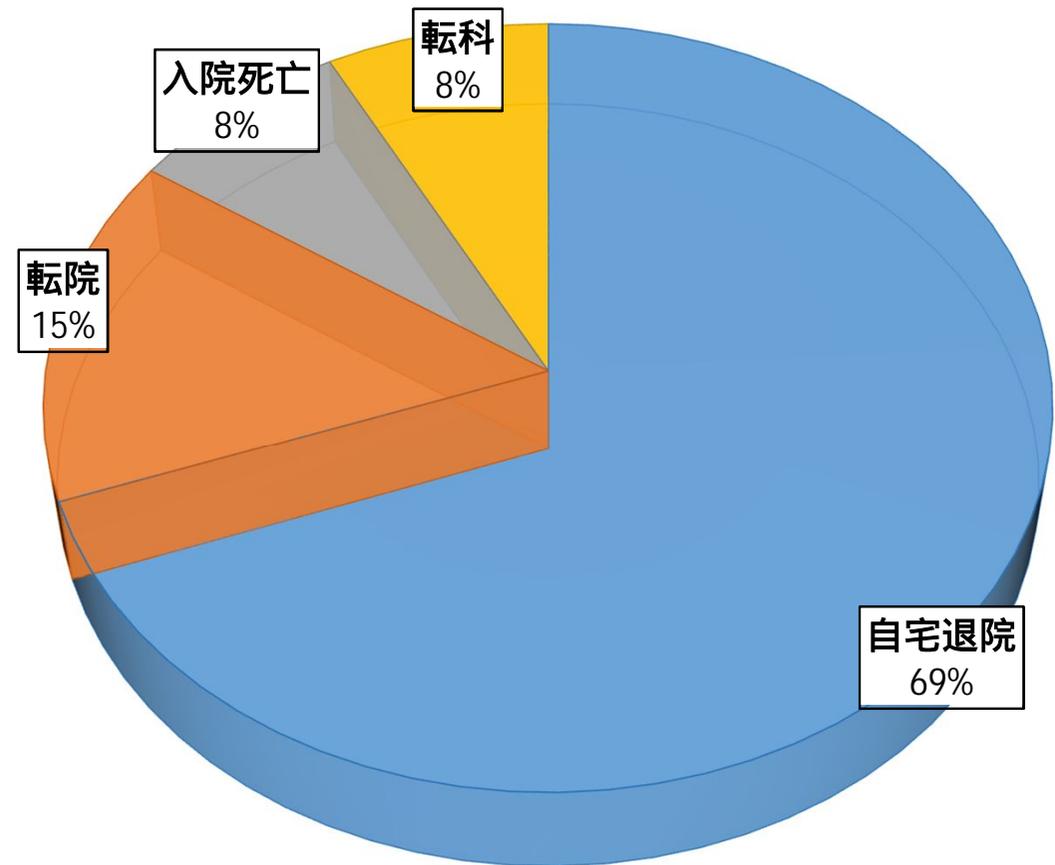
当院の心不全患者の検討

入院日数(115人)



平均 17.5日

当科過去1年間(201.4.1～2017.3.31)の
初回心不全入院の転帰(115人)

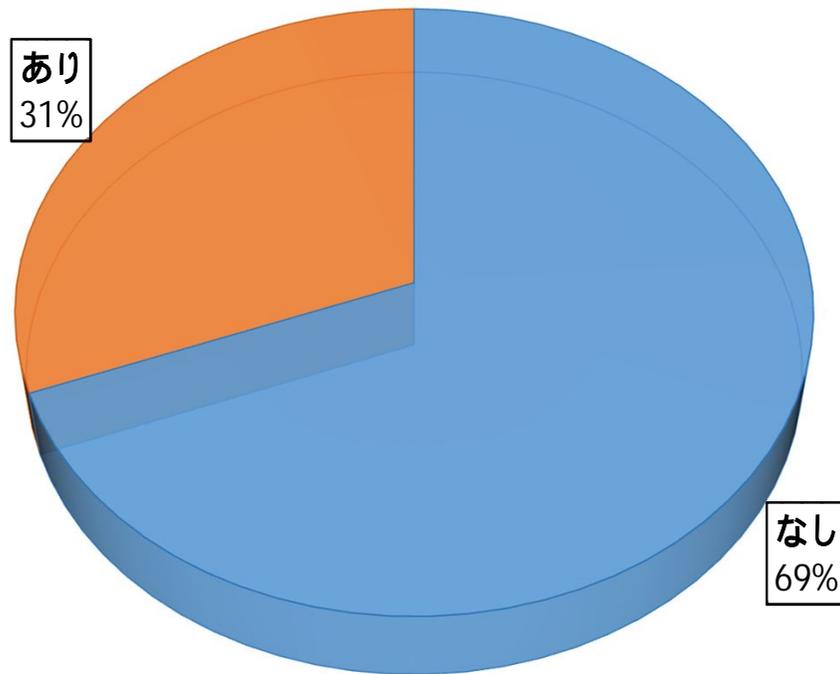


転科症例はすべて心臓血管外科(2例 CABG、7例 弁膜症手術)

当院の心不全患者の検討

当科過去1年間(201.4.1 ~ 2017.3.31)の
複数回心不全or死亡例(当院フォロー52人)

当科過去1年間(201.4.1 ~ 2017.3.31)の
イベント(複数回心不全or死亡)の有無での比較(52人)

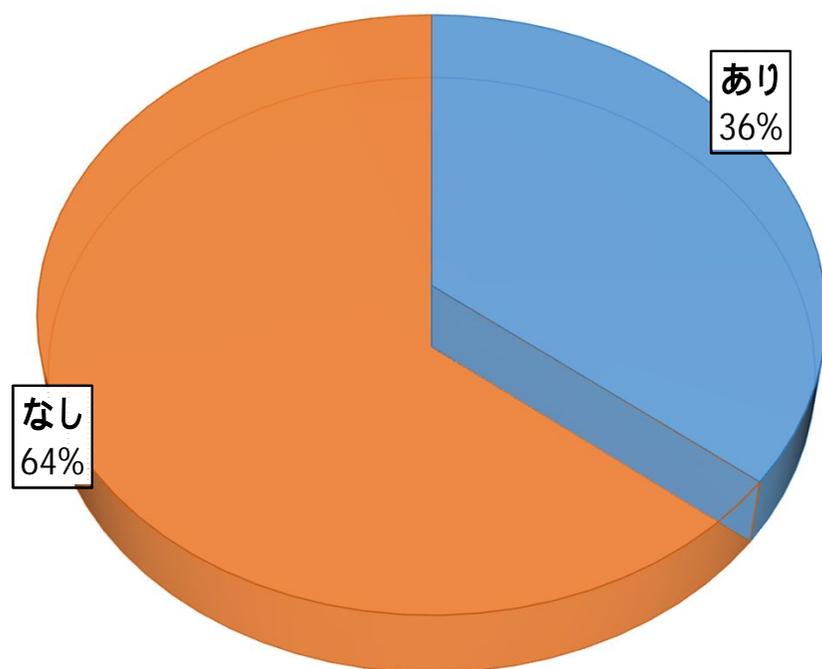


心不全再入院13人、死亡3人

イベント	なし(n=36)	あり(n=16)	p値
年齢(age)	70.4 ± 10.4	68.6 ± 10.5	0.67
性別(男)(%)	63.9	81.3	0.21
高血圧(%)	52.8	25.0	0.06
脂質異常症(%)	38.9	37.5	0.92
糖尿病(%)	19.4	50.0	0.02
慢性腎臓病(eGFR<60)(%)	52.8	100	0.0008
喫煙(current + past)(%)	38.9	50.0	0.45
左室駆出率(%)	45.7 ± 14.5	45.8 ± 18.0	0.98
基礎心疾患			
心筋症(%)	30.6	37.5	0.62
虚血性心疾患(%)	16.7	12.5	0.70
弁膜症(%)	11.1	6.25	0.58
高血圧(%)	11.1	6.25	0.12
ACE-I/ARB(%)	66.7	56.3	0.47
βブロッカー(%)	75.0	81.3	0.62
抗アルドステロン薬(%)	47.2	68.8	0.15
ループ利尿薬(%)	100	100	-
ループ利尿薬投与量(mg)	47.5 ± 26.0	84.4 ± 43.0	0.003
トルバプタン(%)	19.4	43.8	0.07
アミオダロン(%)	16.7	43.8	0.04
強心薬(%)	0	31.3	0.0004

当院の心不全患者の検討

WRF(worsening renal function, Cre0.3mg/dl以上↑)の有無



WRFの有無での加療内容

WRF	あり (n=41)	なし (n=74)	p値
ループ利尿薬(静注)(%)	95.1	78.4	0.018
カルペリチド(静注)(%)	19.5	9.5	0.13
トルバプタン(内服)(%)	26.8	32.4	0.53
カテコラミン(静注)(%)	58.5	12.2	0.005

まとめ

- ・心不全患者の予後は従来の加療によって十分改善されているとは言えない。
- ・ARNIの登場によりHFrEFの患者の予後が改善する可能性がある。
- ・当院の心不全入院患者の検討により、トルバプタンの使用が腎機能の悪化を抑制できる可能性が考えられた。
- ・現在、心不全の急性期の利尿薬にトルバプタンを積極的に使用しており、その効果を検討していく。