

All about HR Hemodynamics

Archive videos

~Case 2: Bradycardic effect in DCM case~



10月17日にZoomを用いて行った

循環動態アカデミーOnline キャンプファイヤー2020 “All about HR hemodynamics”

の収録動画です。レクチャーに引き続き、症例検討の動画をお送りします。

○動画は12月までの限定公開です。

○症例検討2 : イバブラジンは拡張型心筋症の 血圧を上げるか？

奥村 貴裕 (名古屋大学)

コメンテーター：安村 良男

○動画は限定公開にしておりますので、下記URLをクリックした場合のみ視聴できます。

<https://bit.ly/34up1MI>

All about HR Hemodynamics

イバブラジンは拡張型心筋症の 血圧を上げるか？



MAKE NEW STANDARDS.
東海国立大学機構



名古屋大学医学部附属病院
重症心不全治療センター 循環器内科 奥村 貴裕



循環動態アカデミー Online COI 開示

※内科系関連学会 医学系研究の利益相反
(COI)に関する共通指針に基づく

- ① 顧問:なし
- ② 株保有・利益:なし
- ③ 特許使用料:なし
- ④ 講演料:小野薬品, ノバルティスファーマ,
Medtronic Japan, 大塚製薬
- ⑤ 原稿料:なし
- ⑥ 受託研究・共同研究費:
小野薬品, 第一三共, アムジェンアステラス
バイエル薬品, ファイザー製薬, Alnylam Japan
- ⑦ 奨学寄付金:鈴木謙三記念医科学応用研究財団
- ⑧ 寄付講座所属:なし
- ⑨ 贈答品などの報酬:なし

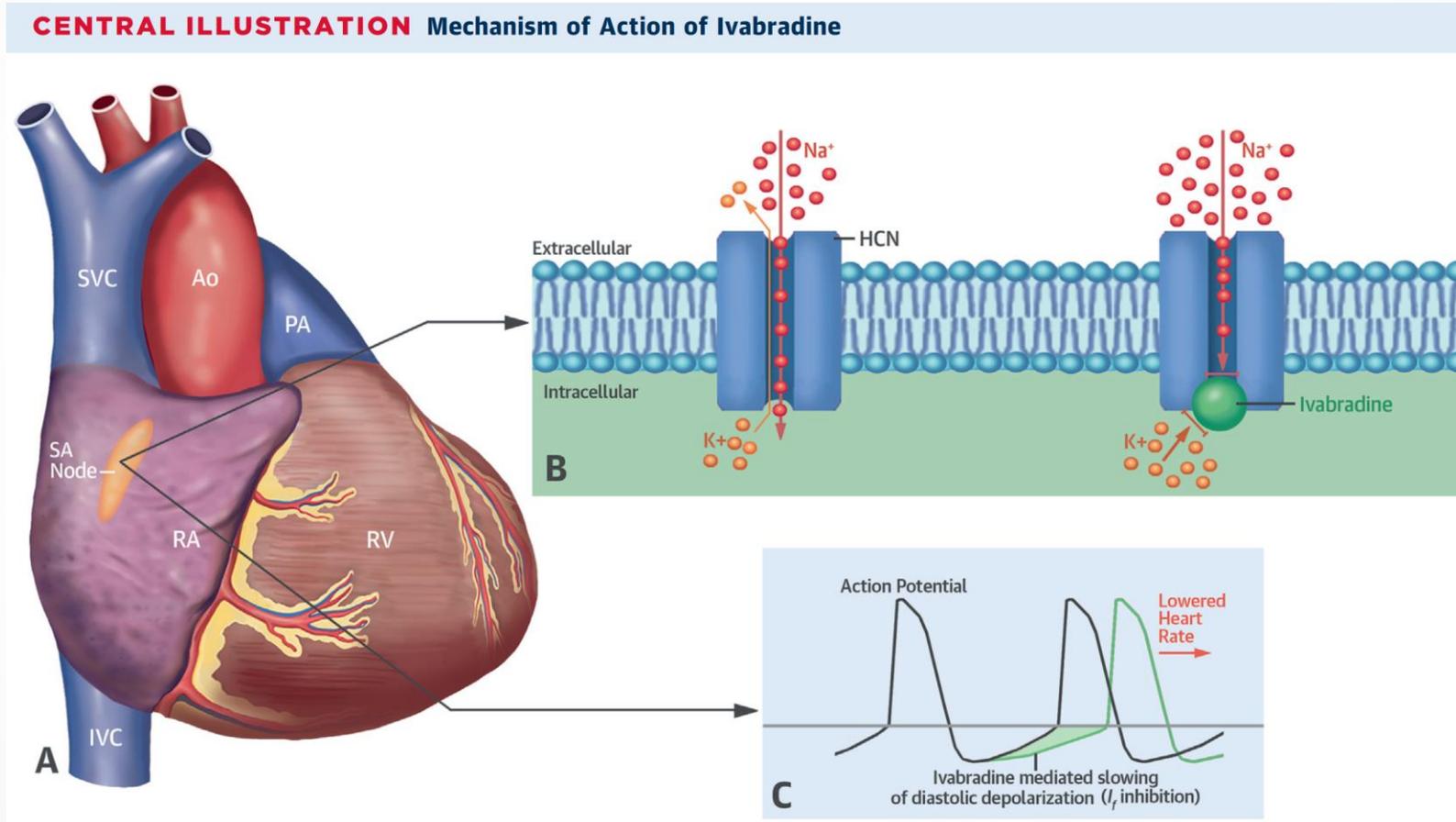


本講演には、国内未承認情報が含まれますが、その使用を推奨するものではありません。各薬剤の効能・効果、用法・用量については日本の添付文書をご参照ください。

本講演には、症例報告が含まれます。紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、すべての症例が同様な結果を示すわけではありません。

Ivabradineの薬効メカニズム

Ivabradineは洞結節のIf電流を特異的に阻害し、心拍数を低下させる。

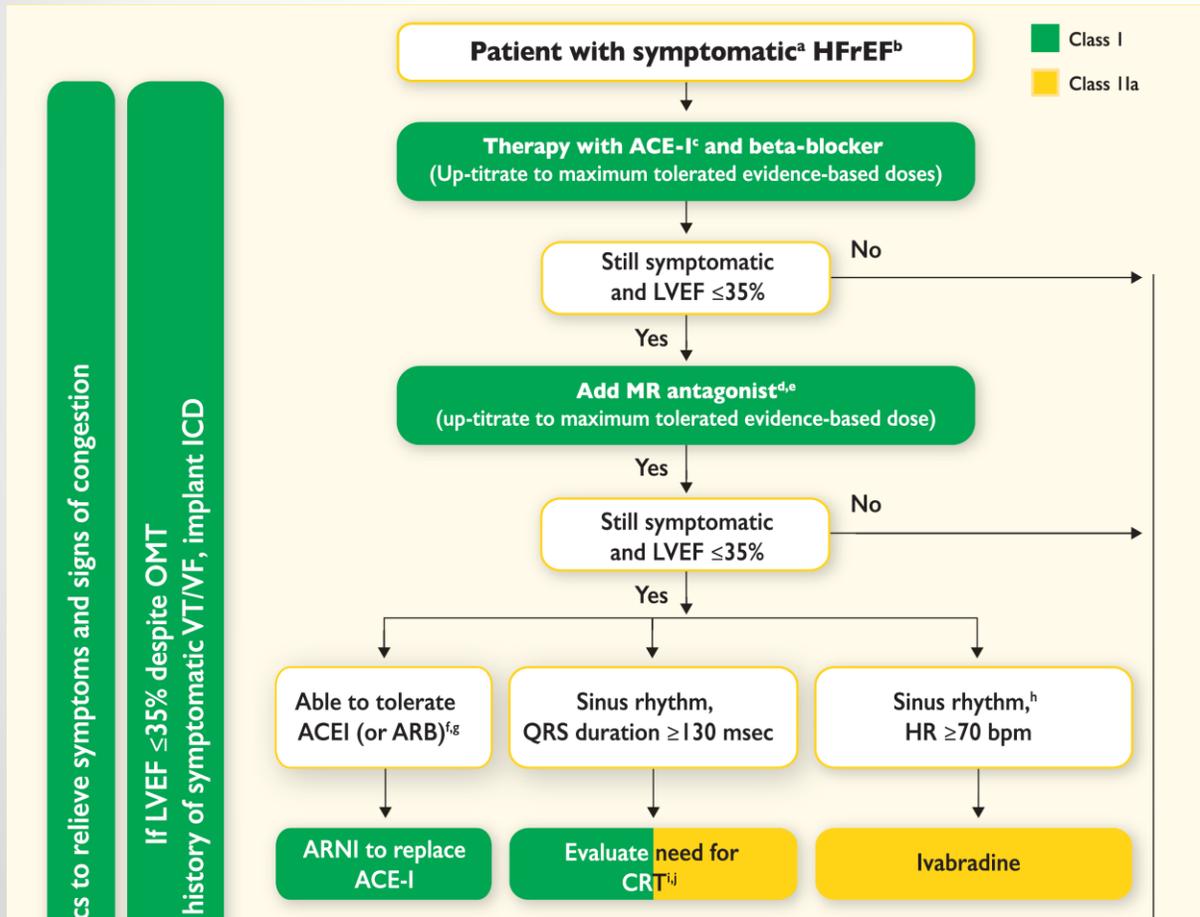


欧米のガイドラインにおけるIvabradineの位置づけ



2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure



Recommendation for Ivabradine



Ivabradine can be beneficial to reduce HF hospitalization for patients with symptomatic (NYHA class II-III) stable chronic HFrEF (LVEF < 35%) who are receiving GDEM, including a beta blocker at maximum tolerated dose, and who are in sinus rhythm with a heart rate of 70 bpm or greater at rest.

β遮断薬使用量と目標用量未満の理由



		イブプラジン群 (n=3,241)	プラセボ群 (n=3,264)
β遮断薬の 目標用量に対する 割合(%)	0%	10.6	10.4
	50%以上	55.6	55.7
	100%	26.1	26.0
β遮断薬が 目標用量未満の 理由(%)	低血圧	44.5	44.8
	疲労感	32.2	31.5
	呼吸困難	13.5	14.2
	浮動性めまい	12.7	11.5
	徐脈	6.4	5.9
	その他	9.5	10.3

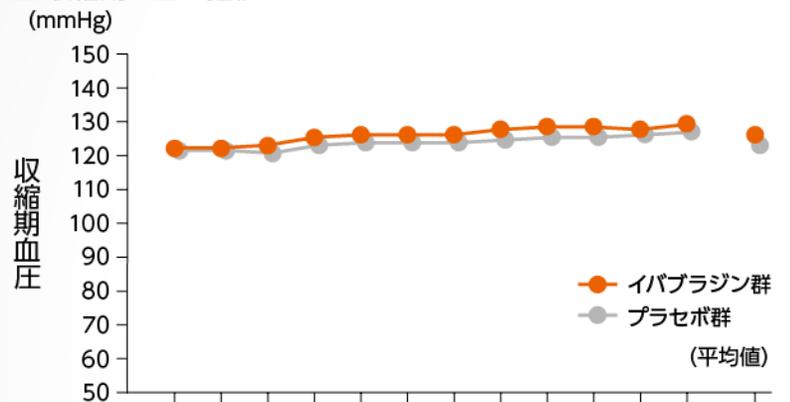


		イブプラジン群 (n=127)	プラセボ群 (n=127)
β遮断薬の目標用量に対 する割合(%)	0%	3.9	5.5
	0~50%	45.7	44.9
	50~100%	30.7	30.7
	100%	19.7	18.9
β遮断薬が未投与/ 目標用量未満の理由(%)	COPD	0/4.7	0.8/3.9
	気管支喘息	0.8/4.7	1.6/1.6
	疲労	0.8/7.9	0/5.5
	低血圧	1.6/46.5	0/44.1
	心代償不全	0.8/13.4	1.6/16.5
	めまい	1.6/7.9	0/7.1
	呼吸困難	0/0.8	0/0
	その他	0/7.1	2.4/5.5

イブプラジン群の投与前から最終評価時までの血圧変化量は、収縮期血圧で4.1mmHg、拡張期血圧で0.4mmHgでした

安全性[血圧に対する影響]

■ 収縮期血圧の推移

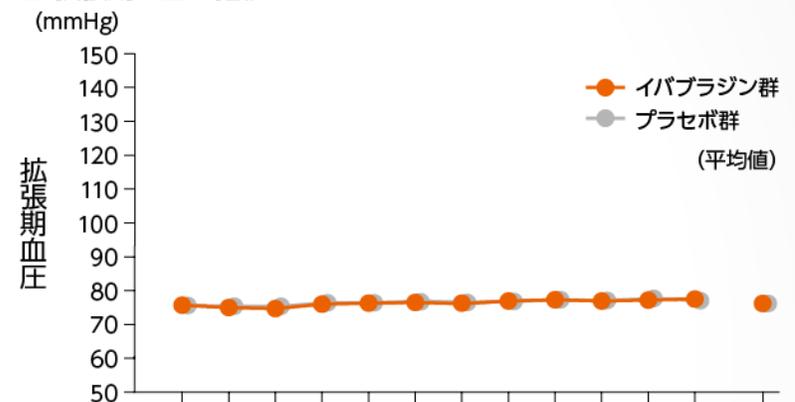


症例数	ベースライン	14日	28日	4ヶ月	8ヶ月	12ヶ月	16ヶ月	20ヶ月	24ヶ月	28ヶ月	32ヶ月	36ヶ月	最終評価時
イブプラジン群	3,232	3,158	3,123	2,974	2,802	2,618	2,361	2,064	1,617	938	479	144	
プラセボ群	3,260	3,196	3,159	3,016	2,826	2,692	2,401	2,102	1,631	970	497	167	

	イブプラジン群 (n=3,183)	プラセボ群 (n=3,214)
投与前から最終評価時までの変化量(mmHg)	4.1±16.0	2.0±16.2

データは平均値±標準偏差

■ 拡張期血圧の推移



症例数	ベースライン	14日	28日	4ヶ月	8ヶ月	12ヶ月	16ヶ月	20ヶ月	24ヶ月	28ヶ月	32ヶ月	36ヶ月	最終評価時
イブプラジン群	3,232	3,158	3,123	2,974	2,802	2,618	2,361	2,064	1,617	938	479	144	
プラセボ群	3,260	3,196	3,159	3,016	2,826	2,692	2,401	2,102	1,631	970	497	167	

	イブプラジン群 (n=3,183)	プラセボ群 (n=3,214)
投与前から最終評価時までの変化量(mmHg)	0.4±10.2	0.7±10.3

データは平均値±標準偏差

試験概要：海外第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験の試験概要を参照

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)(抜粋) 2.4 高度の低血圧患者(収縮期血圧が90mmHg未満又は拡張期血圧が50mmHg未満)[血圧が低下するおそれがある。]

4. 効能又は効果：洞調律かつ投与前開始時の安静時心拍数が75回/分以上の慢性心不全
ただし、β遮断薬を含む慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

5. 効能又は効果に関する注意(抜粋)

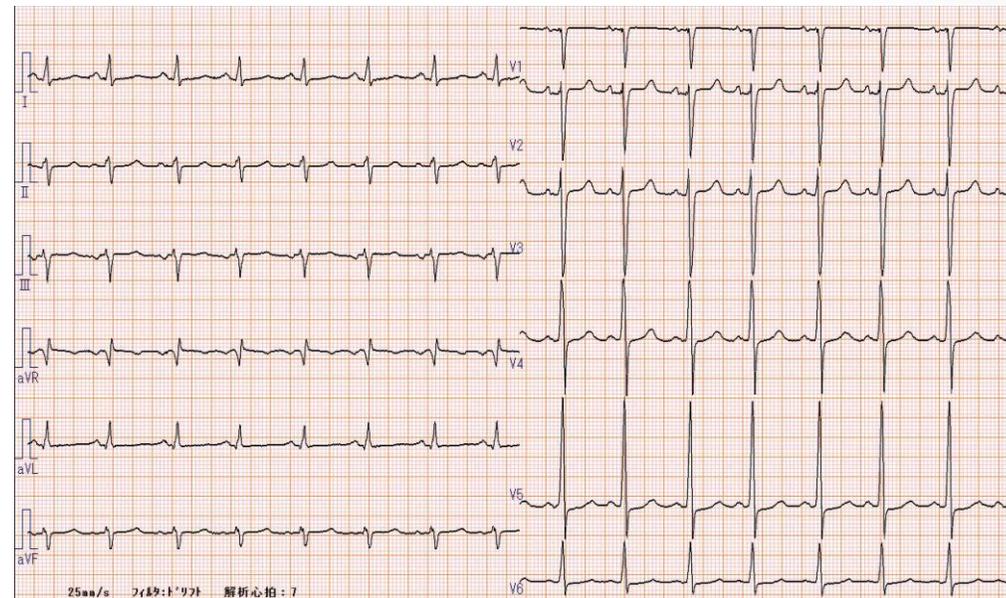
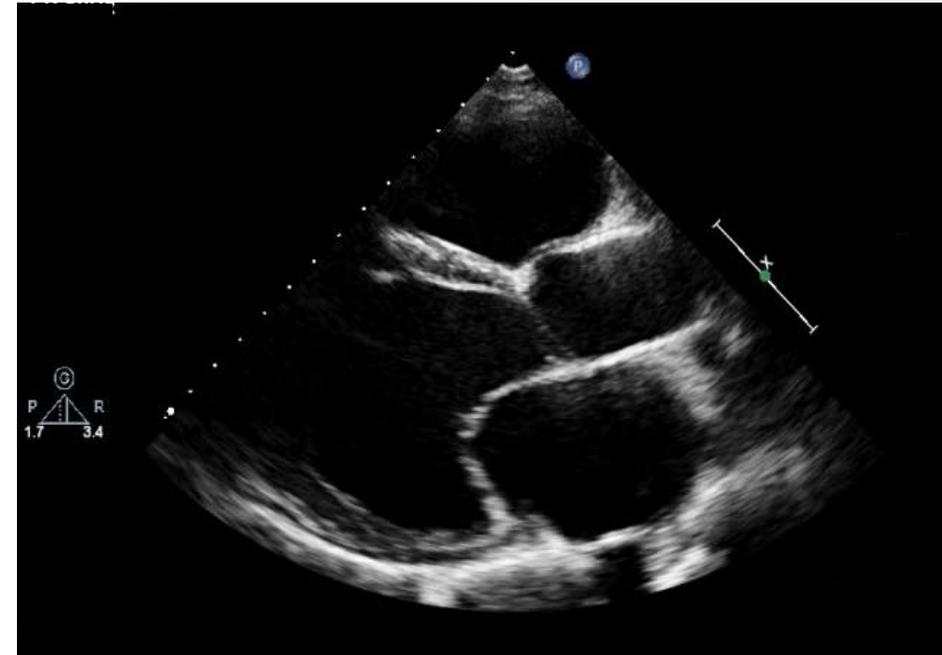
5.1 β遮断薬の最大忍容量が投与されても安静時心拍数が75回/分以上の患者に投与すること。また、β遮断薬に対する忍容性がない、禁忌である等、β遮断薬が使用できない患者にも投与できる。

6. 用法及び用量：通常、成人にはイブプラジンとして、1回2.5mgを1日2回食後経口投与から開始する。開始後は忍容性をみながら、目標とする安静時心拍数が維持できるように、必要に応じ、2週間以上の間隔で段階的に用量を増減する。1回投与量は2.5、5又は7.5mgのいずれかとし、いずれの投与量においても、1日2回食後経口投与とする。なお、患者の状態により適宜減量する。

Case 1. 39歳 男性

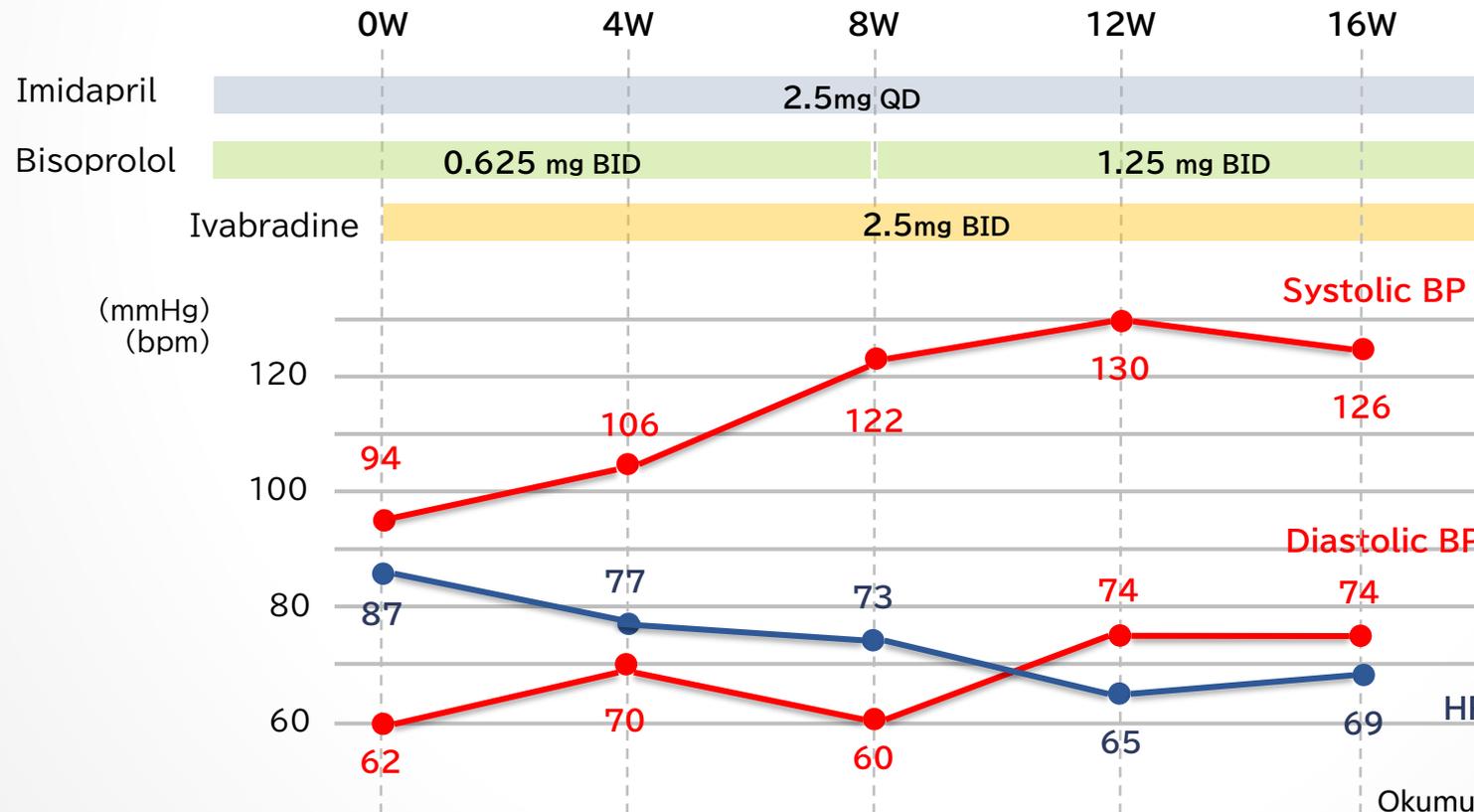
慢性心不全、拡張型心筋症(3か月来)

フロセミド 20	BP 94/62 mmHg
イミダプリル 2.5	HR 87 bpm
ビソプロロール 1.25	NYHA IIIm
ラベプラゾール 10	CTR 60.6 %
ワルファリン 2.5	BNP 298.4 pg/mL
トルバプタン 3.75	LVEF 17.0 %
トピロキソスタット 20	LVDd 67.0 mm
	LVDs 61.0 mm



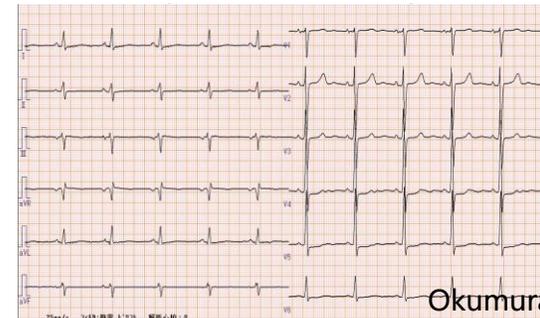
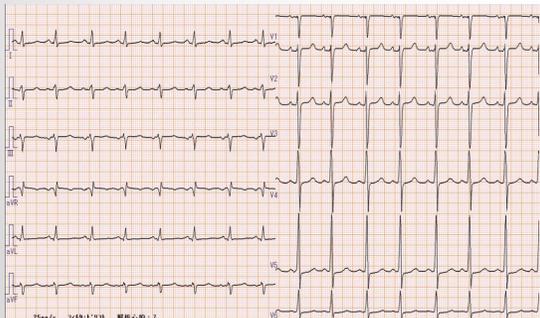
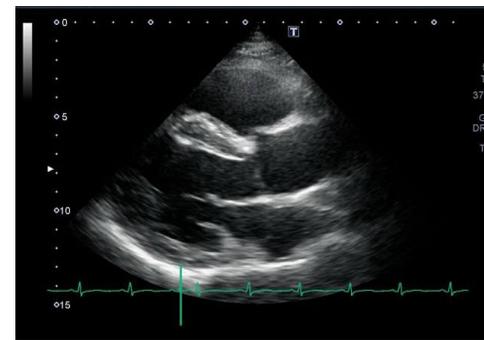
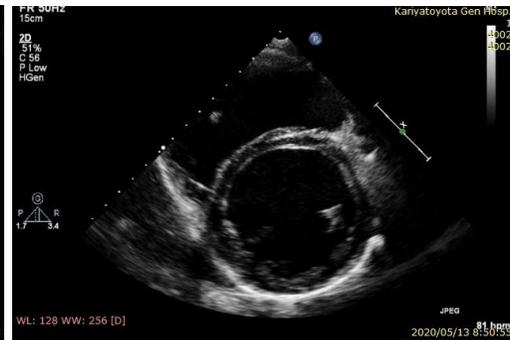
経過①

	Baseline	4W	8W	12W	16W
NYHA	IIm	IIm	IIs	IIs	IIs
BNP (pg/mL)	298.5	142.9	38.7	20.0	36.2
LVEF (%)	17.0	18.2	---	---	44.8
LVDd/Ds (mm)	67.0/61.0	66.0/60.4	---	---	55.9/43.3
E/e'	14.2	14.6	---	---	9.7
SV (mL)	34	41	---	---	69



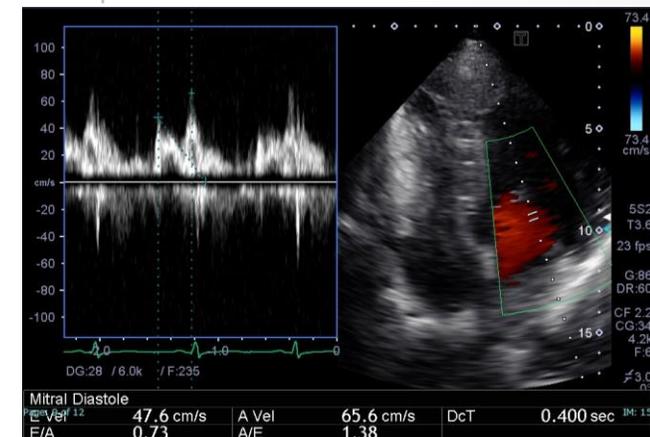
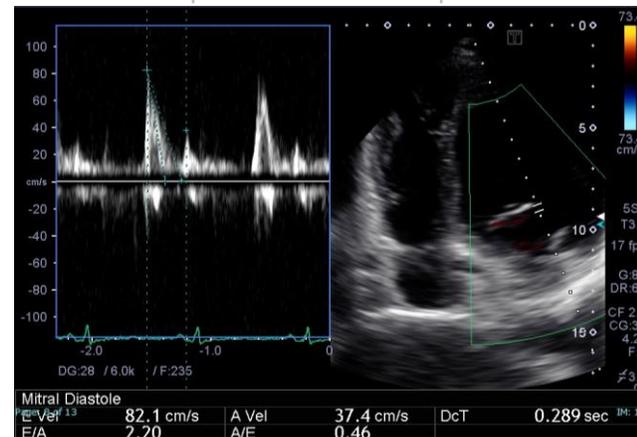
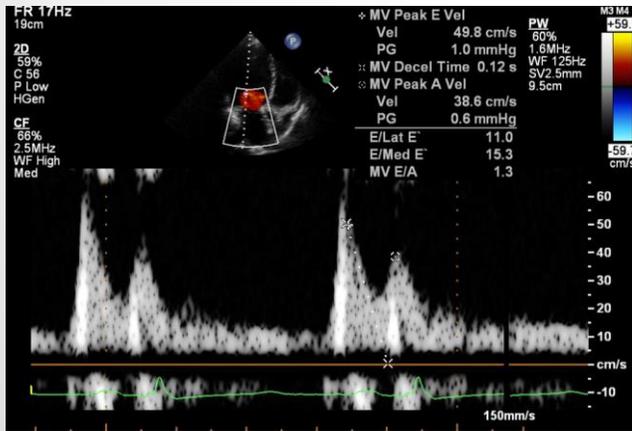
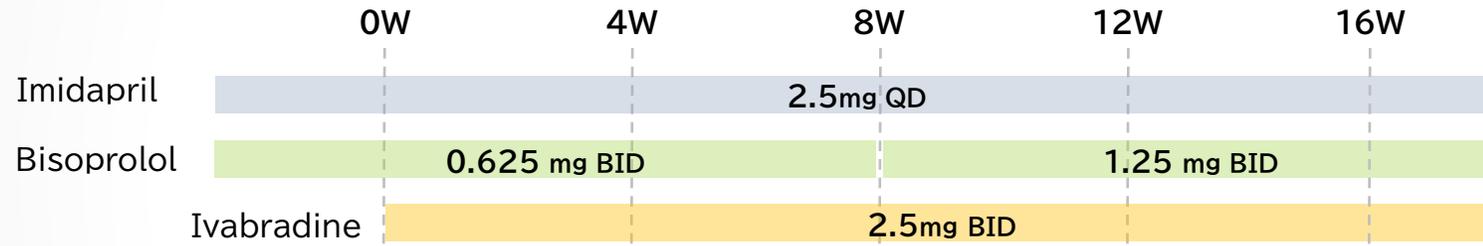
経過②

	Baseline	4W	8W	12W	16W
NYHA	IIm	IIm	IIs	IIs	IIs
BNP (pg/mL)	298.5	142.9	38.7	20.0	36.2
LVEF (%)	17.0	18.2	---	---	44.8
LVDd/Ds (mm)	67.0/62.0	66.0/60.4	---	---	55.9/43.3
E/e'	14.2	14.6	---	---	9.7
SV (mL)	34	41	---	---	69



経過③

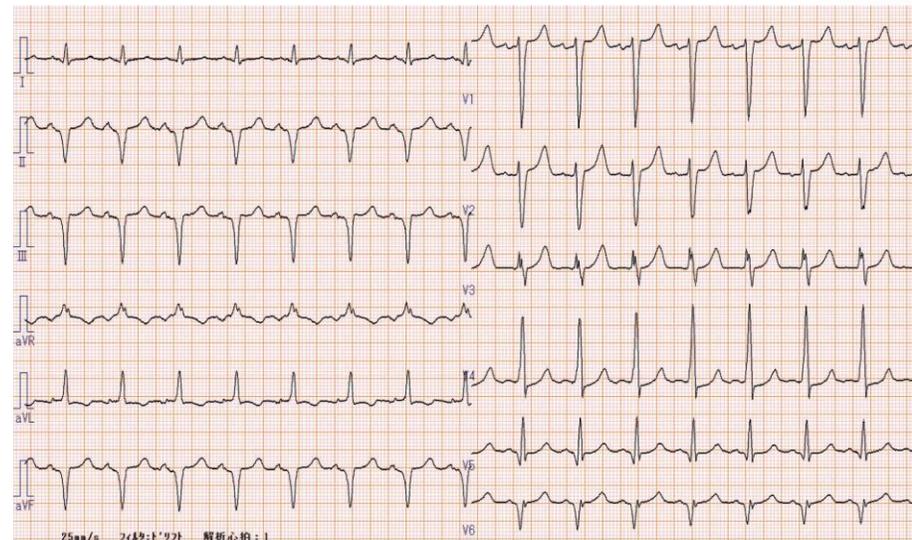
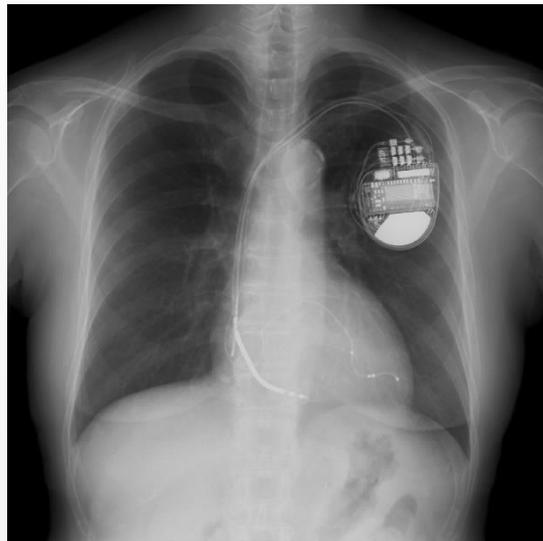
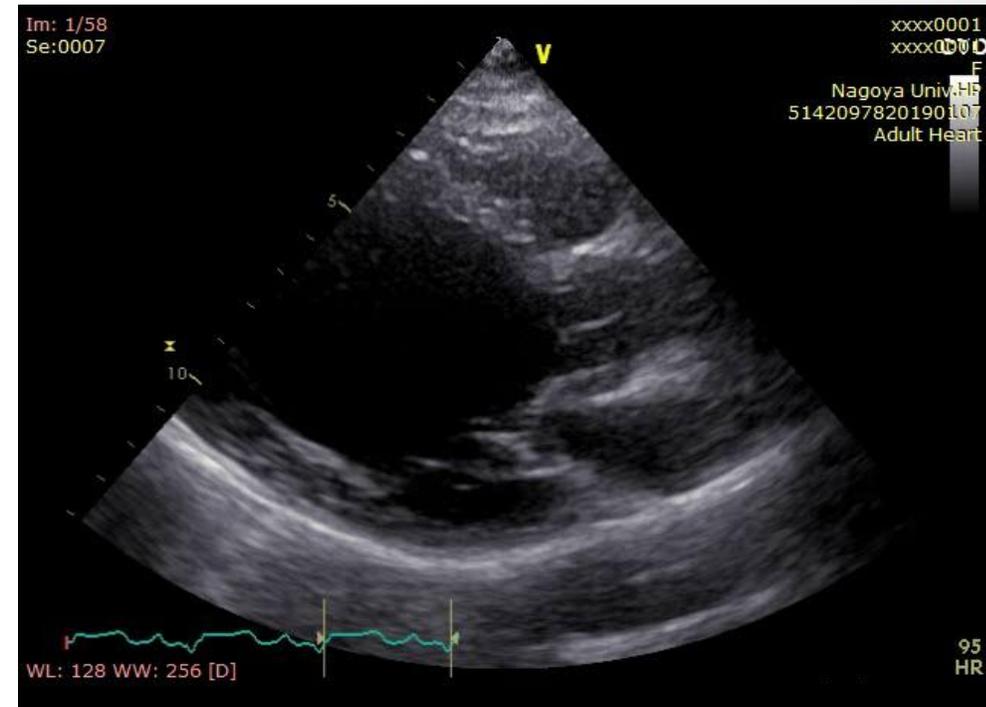
	Baseline	4W	8W	12W	16W
NYHA	IIm	IIm	IIs	IIs	IIs
BNP (pg/mL)	298.5	142.9	38.7	20.0	36.2
LVEF (%)	17.0	18.2	---	---	44.8
LVDd/Ds (mm)	67.0/62.0	66.0/60.4	---	---	55.9/43.3
E/A	1.3 (49.8/38.6)	2.2 (82.1/37.4)	---	---	0.73 (47.6/65.6)
E/e'	14.2	14.6	---	---	9.7
SV (mL)	34	41	---	---	69



64歳 女性

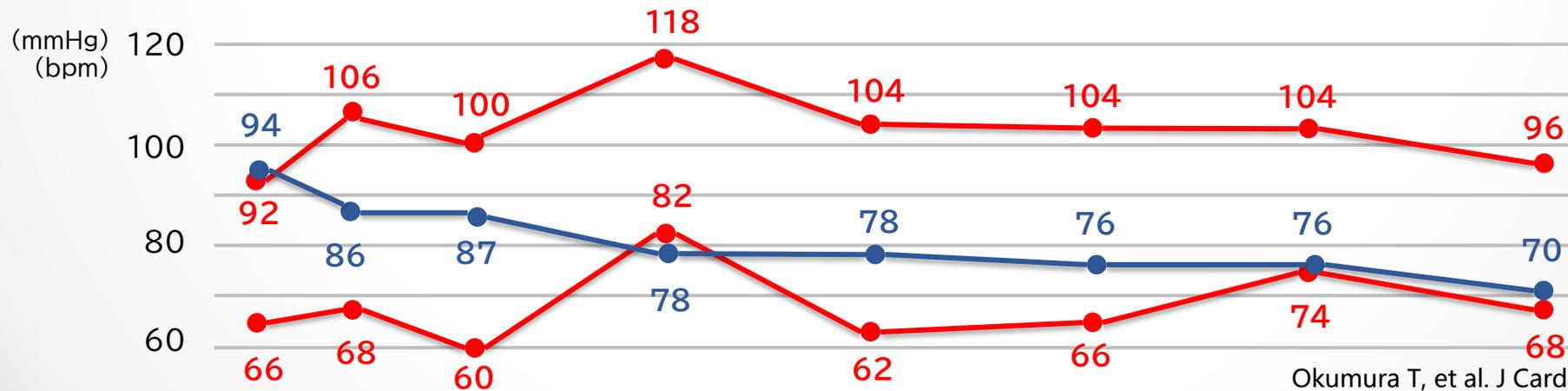
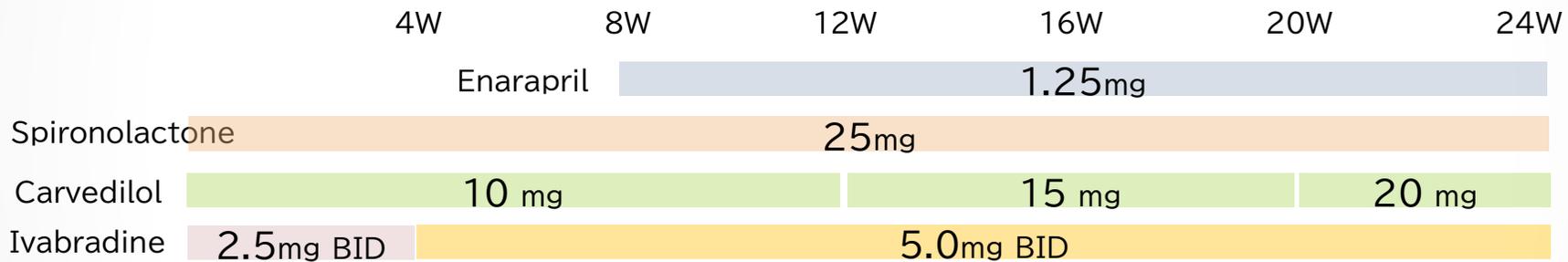
慢性心不全、拡張型心筋症(5年来)、糖尿病
CRT植え込み後、発作性心房細動

アゾセミド 60	BP 92/66 mmHg
カルベジロール 10	HR 94 bpm
スピロノラクトン 25	NYHA IIIm
ピモベンダン 5	CTR 49.3 %
リナグリプチン 5	BNP 159.0 pg/mL
エンパグリフロジン 10	LVEF 24.0 %
メトホルミン 1000	LVDd 64.0 mm
エドキサバン 30	LVDs 60.0 mm



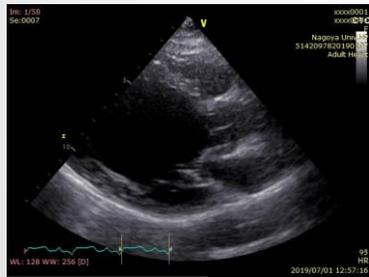
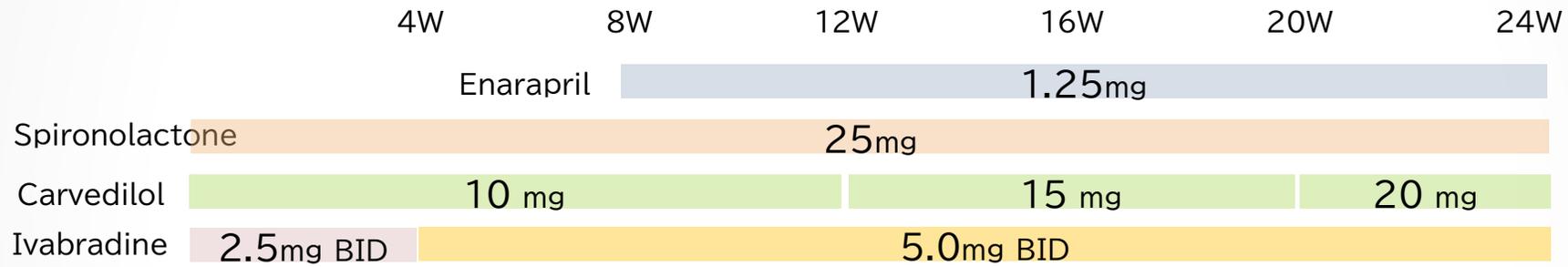
経過①

	Baseline	4W	8W	12W	16W	20W	24W
NYHA	IIm	IIm	IIm	IIs	IIs	IIs	IIs
RR	12	12	10	12	11	10	10
CTR	49.3	46.6	---	---	---	---	---
BNP	159.0	157.9	103.1	136.5	69.9	36.2	44.6
LVEF	18.6	20.6	---	21.7	---	---	---
LVDd/Ds	64.0/60.0	61.4/57.5	---	60.2/57.6	---	---	---
peakVO2	10.1	---	---	14.4	---	---	---



経過②

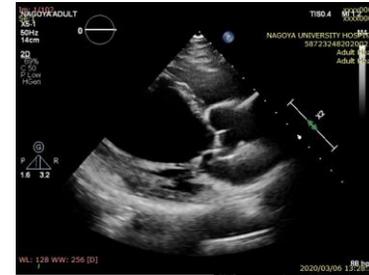
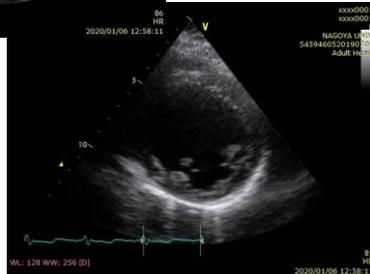
	Baseline	4W	8W	12W	16W	20W	24W	42W
NYHA	IIm	IIm	IIm	IIs	IIs	IIs	IIs	IIs
RR	12	12	10	12	11	10	10	10
CTR	49.3	46.6	---	---	---	---	---	---
BNP	159.0	157.9	103.1	136.5	69.9	36.2	44.6	32.8
LVEF	18.6	20.6	---	21.7	---	---	---	---
LVDd/Ds	64.0/60.0	61.4/57.5	---	60.2/57.6	---	---	---	---



Baseline



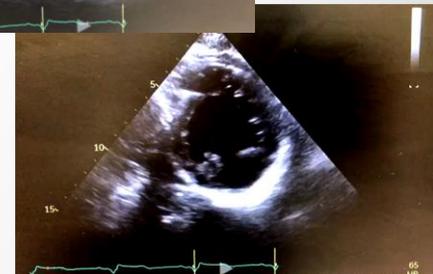
4W



12W

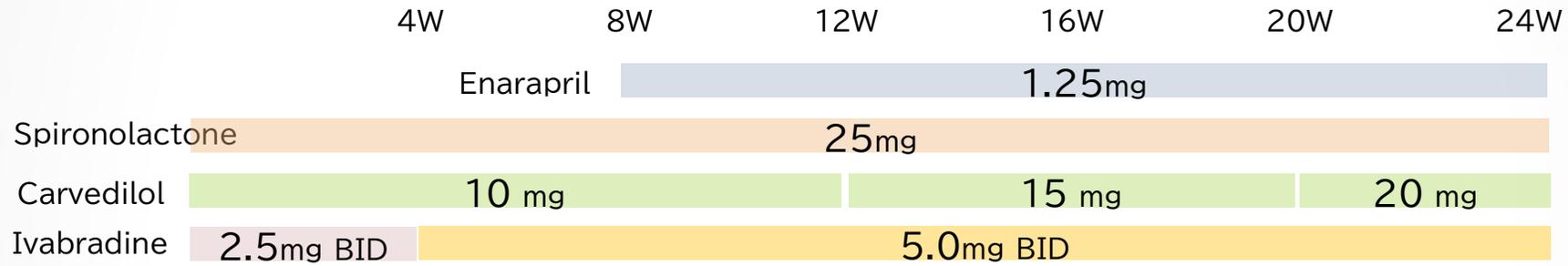


42W

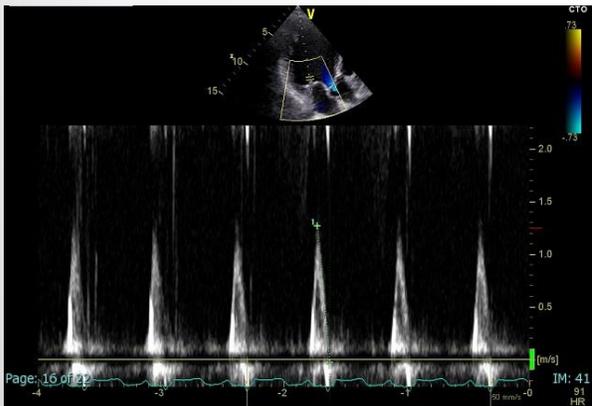


経過③

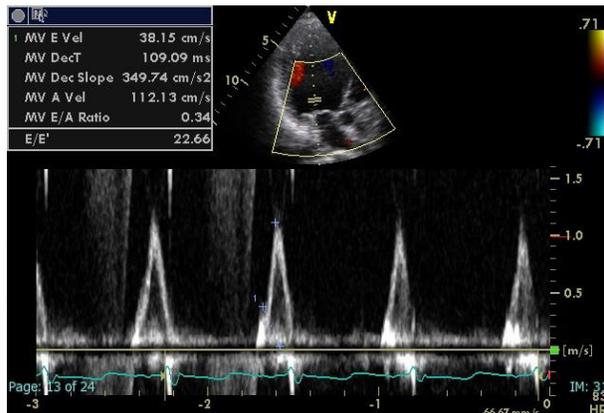
	Baseline	4W	8W	12W	16W	20W	24W	42W
NYHA	IIm	IIm	IIm	IIs	IIs	IIs	IIs	IIs
RR	12	12	10	12	11	10	10	10
CTR	49.3	46.6	---	---	---	---	---	---
BNP	159.0	157.9	103.1	136.5	69.9	36.2	44.6	32.8
LVEF	18.6	20.6	---	21.7	---	---	---	---
LVDd/Ds	64.0/60.0	61.4/57.5	---	60.2/57.6	---	---	---	---



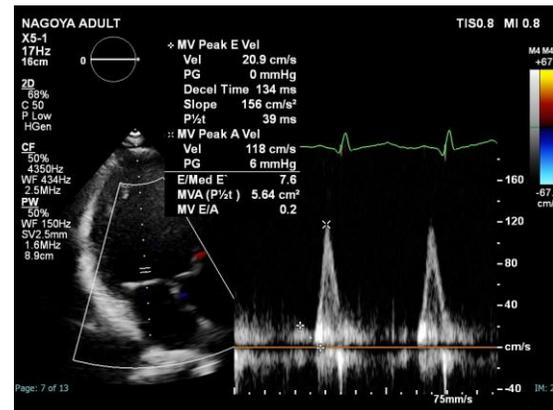
Baseline



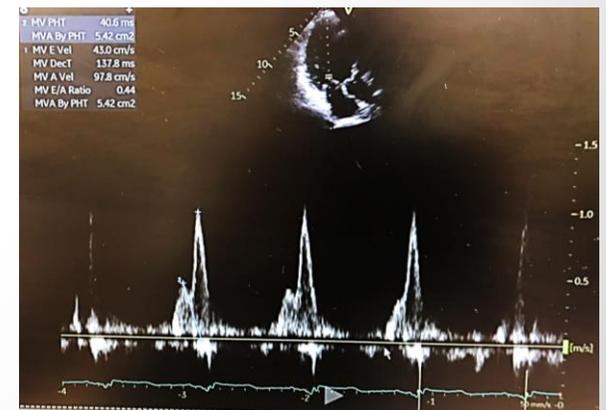
4W



12W



42W



外来での管理の実際



心不全

心不全とは
防ぐために
心不全の治療
心臓リハビリ
日常生活の心がけ
地域連携・連携ノート

毎日の記録⑨

月/日
体重(kg)
血圧(mmHg)
息切れ
むくみ
疲れ
食欲
不眠
運動(○か)
服薬チェック
メモ

2020年

毎日の記録①

月/日
体重(kg)
血圧(mmHg)
朝(脈拍回/分)
寝る前(脈拍回/分)
息切れ
むくみ
疲れやすさ
食欲低下
不眠
運動(○か×で記入)
服薬チェック
朝
昼
夕

68 毎日の記録

3か月後

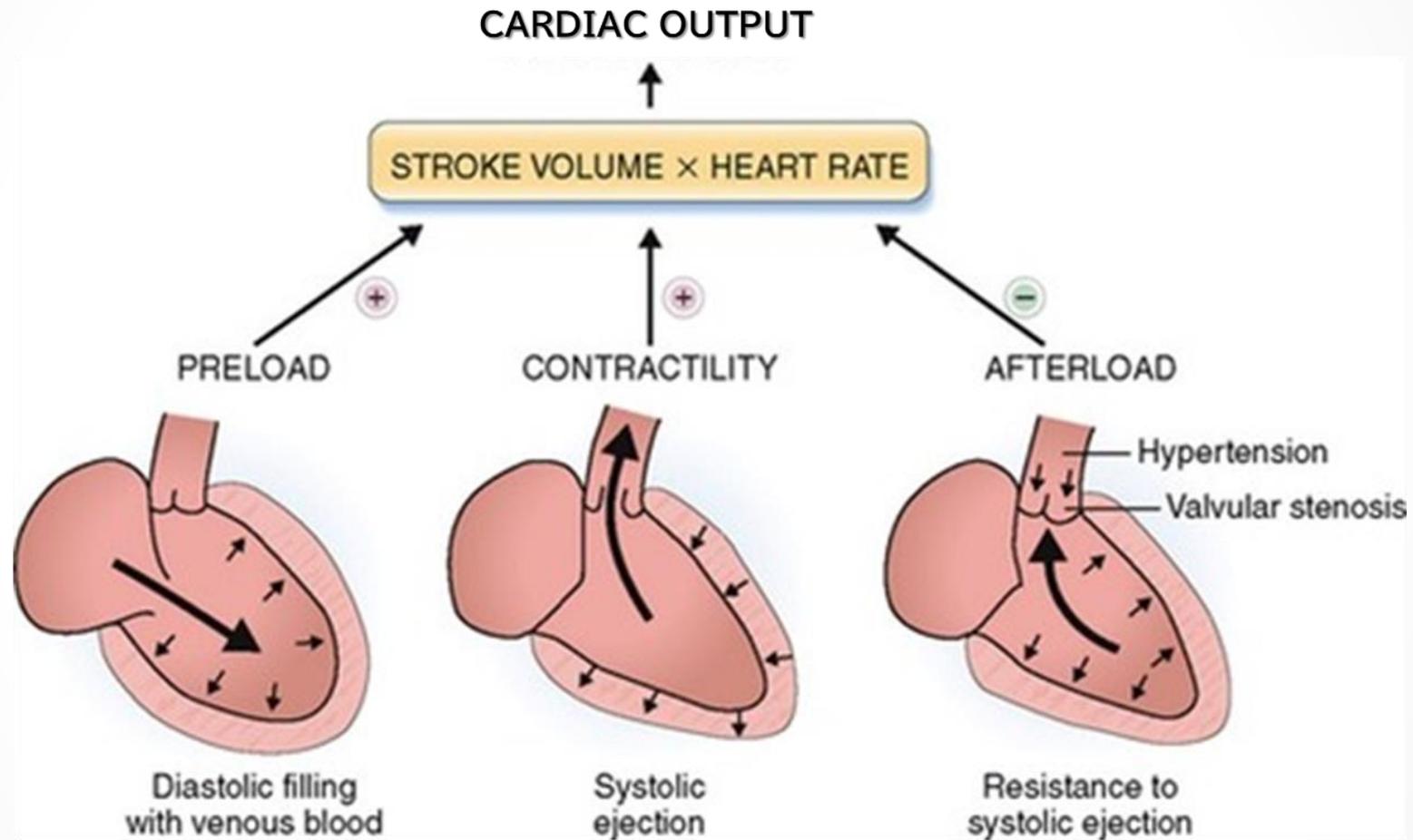
2/15 医師

52 毎日の記録

毎日の記録⑦

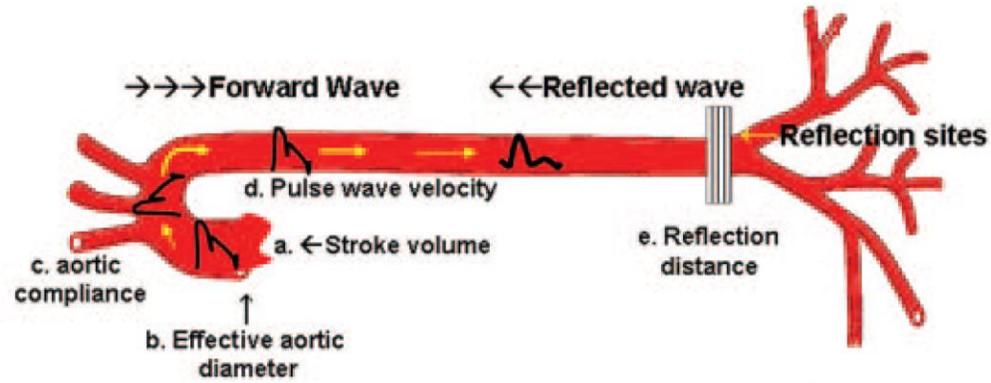
年	日	月	火	水	木	金	土	日	月	火	水	木	金	土															
5	10	5	11	5	12	5	13	5	14	5	15	5	16	5	17	5	18	5	19	5	20	5	21	5	22	5	23		
体重(kg)	41.3	41.2	41.2	41.3	41.4	41.3	41.3	41.4	41.6	41.6	41.8	41.7	41.7	41.8															
血圧(mmHg)	朝 (脈拍回/分)	114/57 (68)	113/59 (72)	113/58 (65)	118/59 (68)	118/59 (68)	130/59 (65)	128/60 (64)	121/58 (68)	121/62 (66)	106/51 (66)	104/51 (66)	104/56 (68)	125/66 (65)	113/55 (66)														
	寝る前 (脈拍回/分)	110/61 (72)	114/56 (66)	115/62 (66)	115/60 (66)	123/65 (64)	132/56 (62)	117/60 (73)	117/61 (67)	119/61 (66)	110/52 (66)	107/51 (62)	106/56 (67)	114/58 (69)	113/56 (68)														
自覚症状	息切れ	有・無																											
	むくみ	有・無																											
	疲れやすさ	有・無																											
	食欲低下	有・無																											
	不眠	有・無																											
運動(○か×で記入)	○	×	△	×	×	○	×	○	×	×	×	×	△	○															
服薬チェック	朝	<input checked="" type="checkbox"/>																											
	昼	<input type="checkbox"/>																											
	夕	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
メモ	(2) 医師														(2) 医師														

血圧が上昇する仮説メカニズム

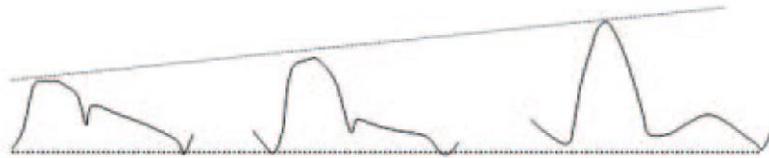


血圧が上昇する仮説メカニズム

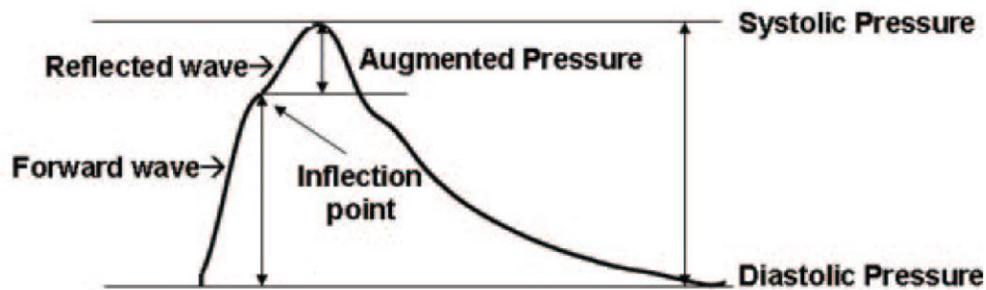
I. Correlates of Pulse Pressure



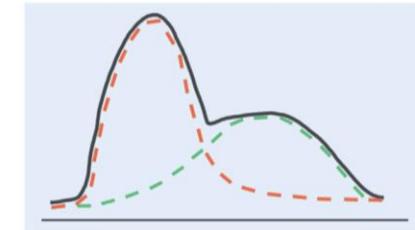
II. Peripheral Amplification of Pulse Wave



III. Summated Forward & Reflected Waves in the setting of a stiff aorta



Vasan RS. Hypertension. 2008;51:33-36



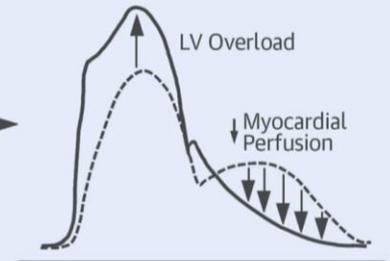
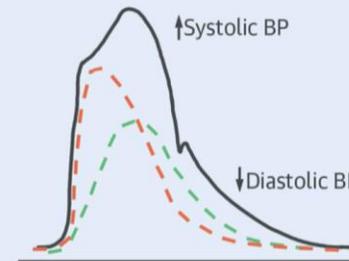
Heart Rate ↓

Stroke Volume ↑

Ventriculo-vascular Mismatch

Central Pressure Wave

Cardiac Sequelae



— Summative Wave - - - Forward Wave - - - Reflection Wave

Messerli FH, et al. JACC. 2016 68(7):754-62.

Ivabradineの心周期への影響

動脈硬化モデルマウス

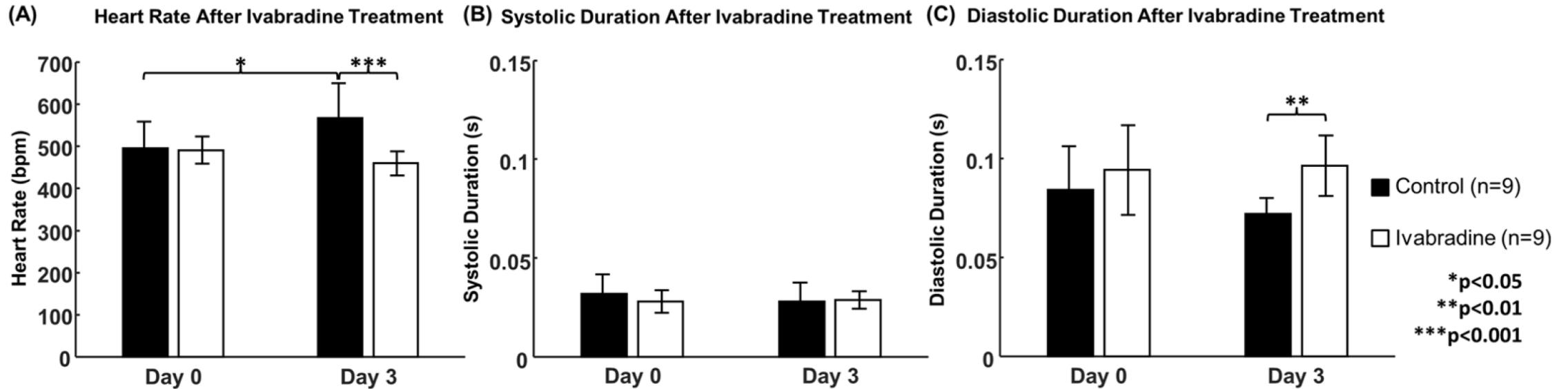


Figure 1. Differences of cardiac parameters between control mice (n = 9) and Ivabradine-treated mice (n = 9). The graphs are shown as mean \pm standard deviation. (A) Heart rate; (B) Duration of the systolic phase; (C) Duration of the diastolic phase. Note: *p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001.

不完全弛緩

Incomplete relaxation

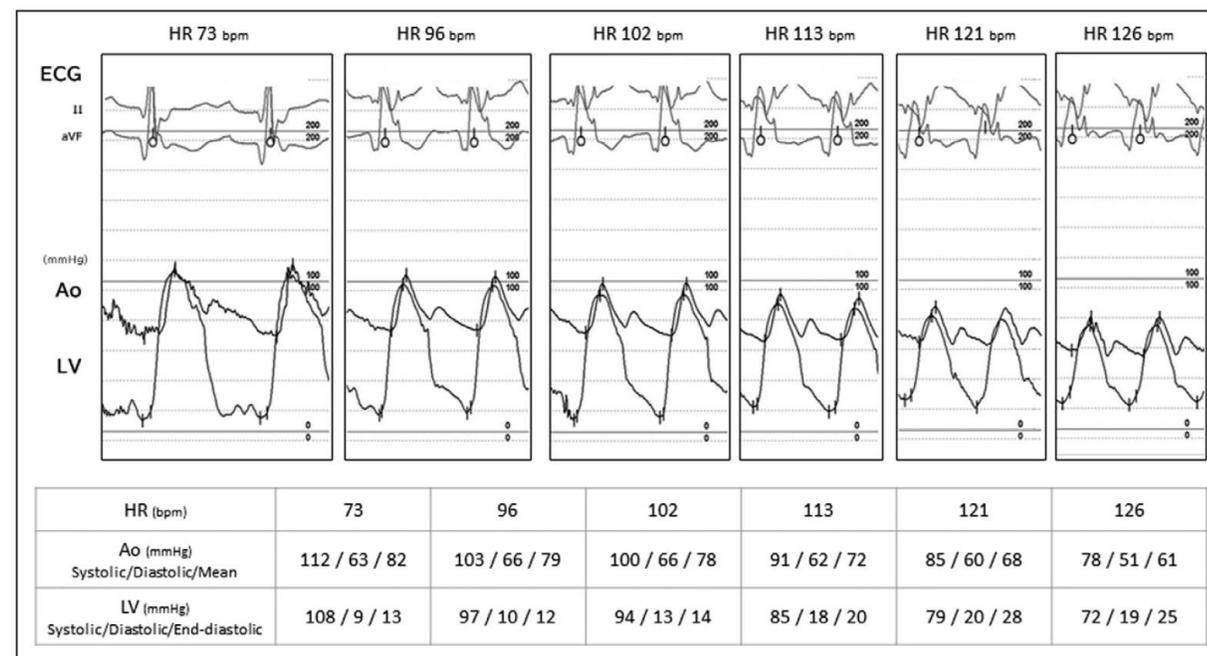
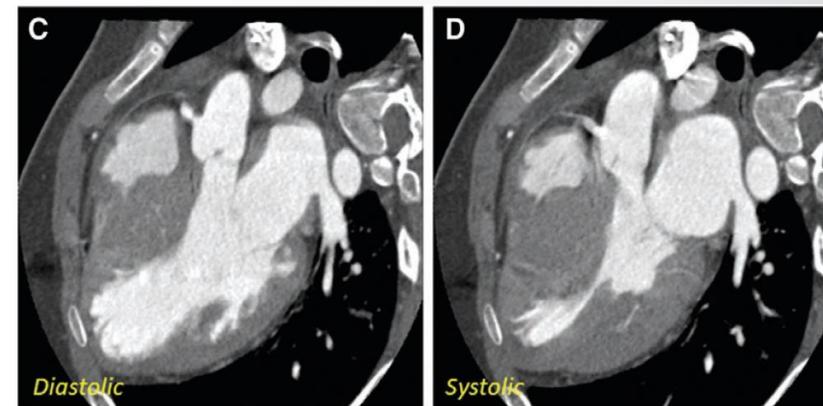
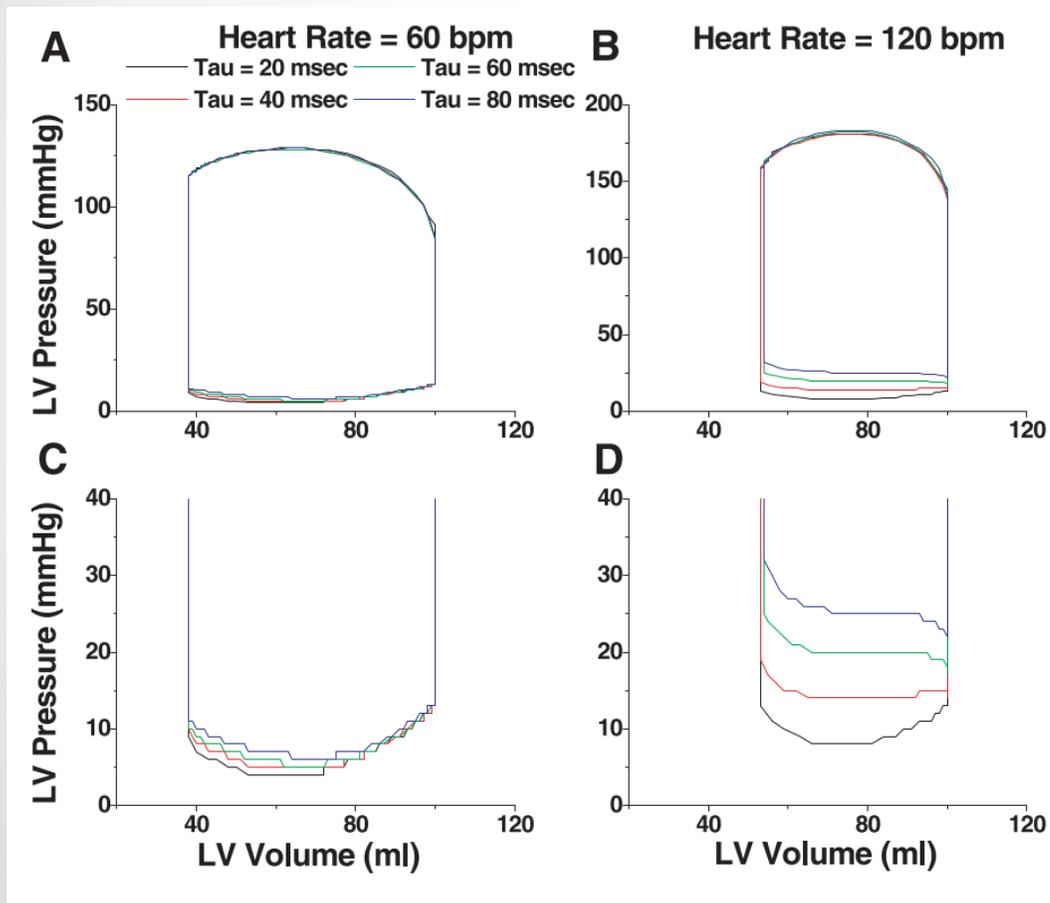


Figure 1. Abnormal blood pressure response in exercise stress test during cardiac catheterization.
 As exercise stress load increased, heart rate (HR) increased, and blood pressure markedly decreased. No pressure gradient between the aorta (Ao) and the left ventricle (LV) was provoked.

Mechanisms of ivabradine's action through reduction of heart rate

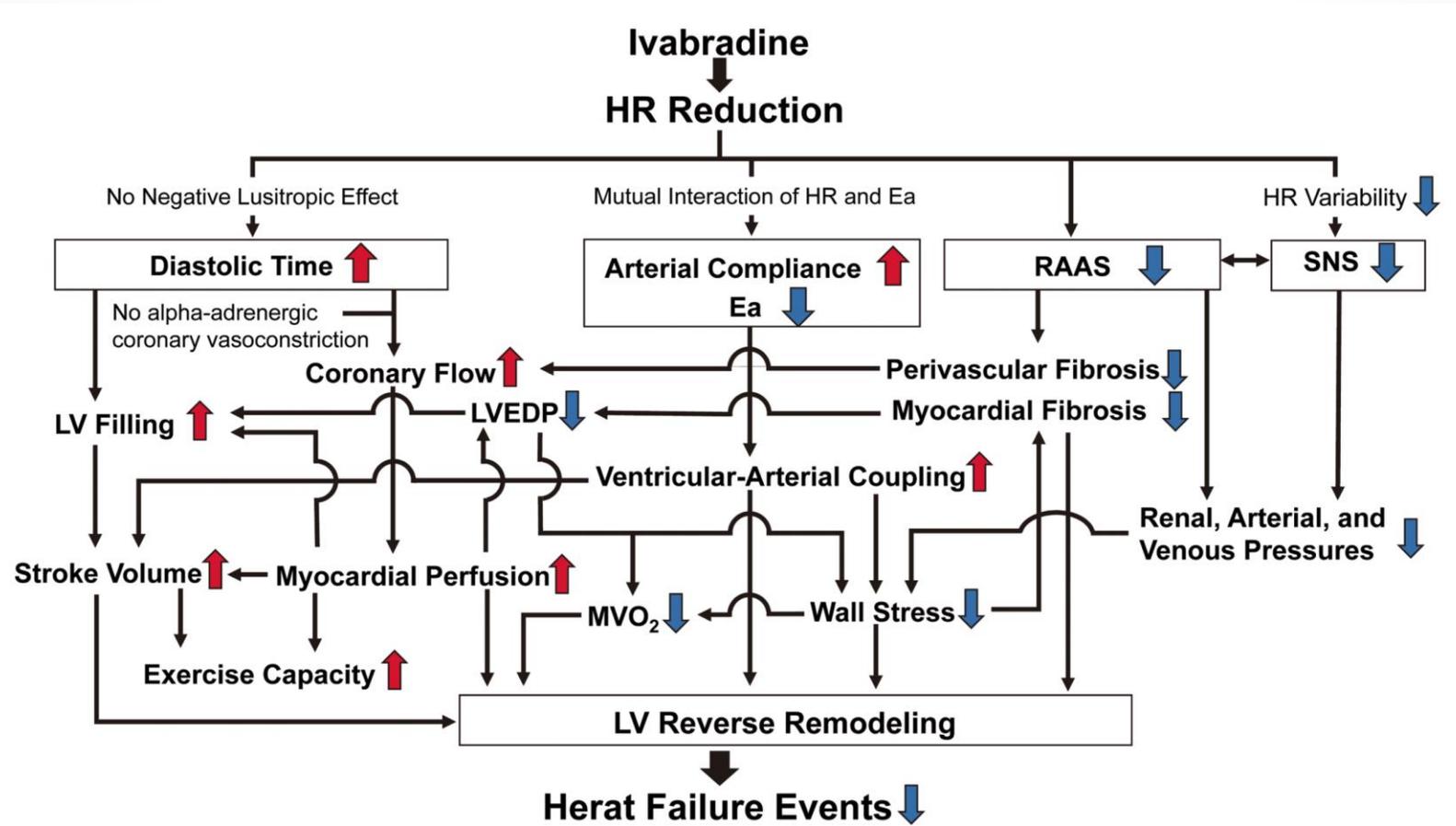


Figure. Mechanisms of ivabradine's action through reduction of heart rate. Ea, effective arterial elastance; HR, heart rate; LV, left ventricular; LVEDP, left ventricular end-diastolic pressure; MVO₂, myocardial oxygen consumption; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system; SNS, sympathetic nervous system.

まとめ

- ✓ イバブラジン投与が心筋保護薬の血圧制限忍容限界を改善し、さらなるアップタイトレーションを可能にした。
- ✓ 血圧上昇の主要な仮説メカニズムの1つに、心室拡張期充満時間が延長されたことによる一回拍出量の増加がある。
- ✓ すべての患者で、血圧が上昇が期待できるわけではない。
- ✓ 重度の拡張機能障害または拘束障害を伴う小さくてコンプライアンスの低い心臓では、心拍数低下と拡張時間の延長により、代償メカニズムが過度に抑制される可能性がある。
- ✓ 対照的に、大きくて順応性のある心臓を持つDCM患者では、イバブラジンは潜在的に血圧を増加させ、心臓保護剤の血圧制限忍容性を改善しうる。