

イバブラジンとベルイシアグト

仕方のないことですが現場から離れると新薬の情報が分からなくなります。さらに旧来の薬でも新規適応症の追加やそれに伴う用法用量の情報も分からなくなります。今回は**慢性心不全**に利用される私にとっては新薬の2薬の紹介、現役の皆さんはよくご存じだと思うので私なりの学習になります。これらの薬は既存薬に追加して利用されるため**ポリファーマシーにならざるを得ない薬**と思われま

1) イバブラジン (コララン錠[®]) とは (心拍数を減らし拍出量を多くして心不全を改善)

- ・ **発売** : 2019年11月 (製造販売 : 小野薬品工業)
- ・ **適応症** : 洞調律かつ投与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 遮断薬を含む標準的な治療を受けている患者に限る)
 - **洞調率**とは「洞結節から発生した電気信号が**正常なリズム**で心臓全体に伝わっている状態」ですから不整脈にならない程度に**心拍数が多くて心室に十分な血液量が貯められず血液の拍出量が少なくなった心不全患者**(左室駆出率低下の患者: HFrEF: ヘフレフ)への適応になります。
- ・ **用法** : 1日2回食後
- ・ **血中濃度半減期** : 未変化体**2時間前後**、影響を無視できない**活性代謝物9時間前後**
 - 投与間隔 \div 半減期 ≤ 3 の時に定常状態があるとする**活性代謝物**には $12/9=1.3$ で**定常状態がある**と判断できます(計算上では服用後2日程度で十分な効果が出てきます)。
- ・ **代謝・排泄** : 活性代謝物はCYP3A4で生成。未変化体排泄率は4%でバイオアベラビリティは37%(いずれも外国人データ)。未変化体の腎排泄寄与率は $4 \div 0.73=11\% < 30\%$ で**肝消失型薬**と考えられ**重度の肝障害患者は禁忌**、腎障害患者への注意はありません。
- ・ **作用機序** : HCN(過分極活性化環状ヌクレオチド依存性)**4チャンネル遮断**作用。
- ・ **特徴** : 心収縮力や血圧に影響を及ぼさずに心拍数のみを低下させます。**重大な副作用**として徐脈、心房細動、光視症(投与開始3ヶ月後に多く網膜のHCN1阻害の関与が想定)などがあります。その他詳細は添付文書などを見てもらうことにして私にとって耳慣れない作用機序のHCN4チャンネルとは何か?を以下に勉強してみます。

【HCN4チャンネルとは】

心臓における刺激伝導系の出発点は右心房上部にある**洞房結節**(洞結節)から自動的に電気信号を発生し(ペースメーカー)、それが心房から心室へと伝わり心臓の収縮と拡張を繰り返しますが**HCN4チャンネル**は最初の洞房結節にあり**Na⁺(細胞内へ)とK⁺(細胞外へ)を通過させるチャンネル**になります。

最も簡単に言うとHCN4チャンネルの開閉が活発になると刺激伝導系も活発になり**心拍数が増加**していきます。前述したように心拍数の増加は心拍出量の低下につながり心不全を悪化しますからHCN4阻害薬を投与することで心拍数を抑えて心不全を改善させるという流れになります。

次にもう少し詳しく洞房結節での活動電位の発生を自分なりに復習してみましょう。まずは一般的な心筋細胞での活動電位の発生からになります。

【一般的な心筋における活動電位の発生の概略】

通常、筋細胞内の静止膜電位は細胞外に対して**-90mV**ですが、近傍からの+への電位変化で**-5**

0～-60mVまで上昇してくるとNaチャンネルが開き瞬時に細胞外からNa⁺が細胞内に流入して細胞内が細胞外に対して+になります(脱分極や活動電位と呼ばれます)。Naチャンネルは開くや否や瞬時に閉じますが途中-40mV程度になった時にCaチャンネルが開きCa²⁺が細胞内に入ってきて筋収縮に作用します。さらに遅れてKチャンネルも開きこちらは細胞内から外側へ大量のK⁺を流出させるため細胞内が-の静止電位まで戻り、その後各イオンが交換され次の電位変化を待つ状態になります。

【洞房結節における活動電位の発生の概略とイバブラジン】

洞房結節の細胞の静止膜電位は元々-55mVと浅く、この電位ではNaチャンネルはほぼ開きません。さらに周辺の刺激で-40mVになった時にCaチャンネルが開きCa²⁺が流入して細胞内が+になるので洞房結節ではCa²⁺によって活動電位が発生する点が一般の筋細胞と異なります。ガイトン生理学によると洞房結節の細胞は元々Na⁺やCa²⁺を通しやすいため細胞内の静止電位が浅いとの説明があります。HCN4チャンネルの存在が事前にNa⁺を細胞内に流入させて静止電位を元々浅くさせているのかもしれませんが(申し訳ないですが私にはこのあたりの詳細が分かりません)。イバブラジンがHCN4チャンネルを阻害してCa²⁺チャンネルが開く-40mVに達するのを遅らせることでCa²⁺による活動電位発生頻度を抑えて心拍数を減らすと考えると機序も理解できたような気分になります。

2) ベルイシグアト(ベリキューボ®)とは (血管拡張作用により心不全を改善)

2番目の心不全用の薬剤になりますが、こちらはスペースの関係で簡単な紹介になります。

- ・発売：2021年9月(製造販売：バイエル薬品)
- ・適応症：慢性心不全(ただし、標準的な治療を受けている患者に限る)
 - ☛こちらの薬も左室駆出率低下(HFrEF：へフレフ)の慢性心不全患者が対象になります。
- ・用法：1日1回食後。
- ・血中濃度半減期：20時間前後
 - ☛投与間隔÷半減期≤3の時に定常状態があるとするとき24/20=1.2で定常状態があると判断できます(計算上では服用後4日程度で十分な効果が出てきます)。
- ・代謝・排泄：グルクロン酸抱合(UGT1A9と1A1)が主体でCYPはほぼ関与しません。尿中未変化体9%、バイオアベラビリティー93%なので未変化体腎排泄寄与率は9/0.93=9.7%と低く肝消失型薬と推察されます。eGFR15mL/min/1.73m²未満投与は慎重判断、重度の肝障害(child-Pugh 分類 C)への投与も慎重判断ですが両方とも臨床試験の対象除外です。
- ・作用機序：可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激作用。
- ・特徴：既存薬とは異なる血管拡張作用を示します。ただ本剤の血管拡張作用は比較的早めにでるとされるため特に投与開始や増量後の1週間程度での低血圧(重大な副作用に分類)には注意を払うよう記載する書籍(志賀剛著：専門医がじっくり教える心不全・心房細動)もあります。

【可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)とは】

まず一般的な反応の流れを示すとsGCは心血管細胞内に溶けている(浮遊している?)酵素で、血管内皮細胞で合成された一酸化窒素(NO)の刺激を受けてcGMPを合成します。cGMPはいくつかのリン酸化反応を介して血管拡張作用や血管の抗線維化作用を示します。

ところが心不全になると血流低下や酸化ストレスによる血管内皮細胞の障害からNOの産生が低下し、またNOに対するsGCの感受性も低下すると言われています。これらの影響でcGMP量が低下して冠血流量の低下、線維化の亢進、心肥大などが起こり心不全を進行させてしまいます。

そのような状態のところへベルイシグアトを投与すると低下したNOに対するsGCの感受性を増し、かつsGCを直接刺激して細胞内cGMP産生を増加して心不全の進行を抑制することが期待されるわけです。

(終わり)