

慢性心不全用薬:イバブラジン

2024年の調剤報酬改定では従来「糖尿病」だけが対象であった**調剤後服薬管理指導料**に「**慢性心不全**」が追加になりました。2020年の厚労省の集計によると日本人の死因は悪性新生物(がん)が27.6%と1位、ついで**心疾患が15%**、老衰が9.6%、脳血管疾患が7.5%と続きます。心疾患の中で**心不全が41%**(全体の中では**6.2%**)と最も多く、33%が急性心筋梗塞を含む虚血性心疾患でした。従来から調剤後服薬管理指導料の対象となっている糖尿病は様々な疾患のベースに位置しているため死因に反映されていないようです。心不全はリスクの段階でくい止めて、その後の悪化する一方の急性や慢性心不全に移行させないことが重要になっています。糖尿病にせよ慢性心不全にせよ重症化すると医療費は膨らみます。国は医療費抑制のために今回の指導料を設定したのかもしれませんが現場にいる薬剤師は患者さんに寄り添った**薬学的管理**(←具体的に何をすれば薬学的になるのでしょうか?)をフルに発揮して欲しいものだと思います。ところで今回の話題は「自分が知る体の機序では理解できないような機序の薬が出てきた場合どのように理解すればよいか?」です。

1) 慢性心不全用の薬

このニュースをお読みの薬剤師の方達は慢性心不全用の薬は理解されていると思いますので、ざっと一覧のみを紹介しておきましょう。

①心臓を攻撃する因子を抑制する薬

β遮断薬→心不全時に活発化する交感神経系が心臓に負担をかけるのを抑制する。

ACE阻害薬、ARB、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬→心不全に伴う血圧上昇に関与するレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系を抑制する。

ARB・ネプリライシン阻害薬(エンレスト[®]錠)→ネプリライシン阻害成分を結合させたARBのバルサルタン(ディオバン[®])がレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系を抑制する。

②心臓を防御する因子を増強する薬

ARB・ネプリライシン阻害薬(エンレスト[®]錠)→ナトリウム利尿ペプチド(ANP)を分解するネプリライシンを阻害する成分が利尿を促進して浮腫軽減に寄与する。一方でブラジキニンの分解も抑制するため**空咳**の副作用をもつ。

ベルイシアグト(ペリキューボ錠[®])→血管拡張性の一酸化窒素を増加し血圧を下げ心臓の負担を和らげる。

利尿薬(フロセミド、アゾセミド)→心臓に負荷を与える浮腫を軽減する。

SGLT2阻害薬(エンパグリフロジン「ジャディアンス[®]錠」、ダパグリフロジン「フォシーガ[®])
→心臓に負荷を与える浮腫を軽減する。

イバブラジン(コララン錠[®])→慢性心不全時に心拍数を上げようとするが、逆に頻拍性の不整脈が起こりかねないのを防止する。同調律かつ投与時時の安静時心拍数が75回/分以上の慢性心不全に利用される(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)。

2) イバブラジン(コララン[®]錠)とは

今回は私自身があまり耳慣れない**イバブラジン**とその作用機序について話を進めてみます。本剤は20

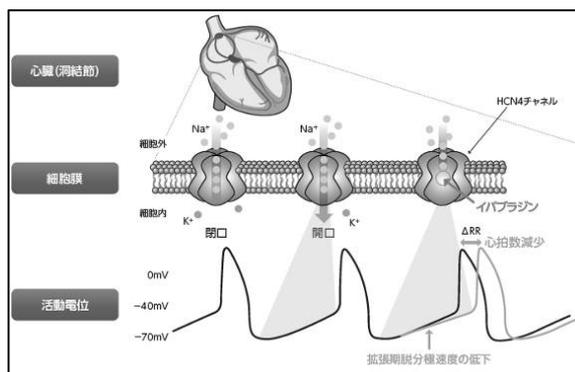
19年に発売された薬で前項では②心臓を防御する因子を増強する薬として私は分類しましたが作用機序からは**上室性頻脈の薬**と言えそうです。いくつかの慢性心不全治療薬を使用した後の薬のようですから、私の独断ですがいわゆる面薬局での受付回数は少ないのではないかと推測しています。心臓の拍動のリズム発生は**洞結節**から起こりますからまずはその基本的なおさらいから始めます。

①一般的な洞結節での電気信号発生機序(ガイドン生理学 2018年より)

通常の**心筋線維**の静止膜電位は**-90mV**前後でより上流からの正電荷の刺激を受けて静止膜電位が**-70mV**から**-50mV**付近になると閉じていた**Na**チャンネルの**活性化ゲート**が開き一気に細胞外の**Na⁺**が細胞内に流入して**+35mV**にまで上昇し活動電位となる。それまでには**Na**チャンネルの**不活性化ゲート**が閉じて**Na⁺**の細胞内への流入は止まる。そして活動電位の発生によって**Ca**チャンネルが開き、**Ca²⁺**が細胞内に流入・筋収縮、ついで**K**チャンネルも開き細胞内から**K⁺**が流出して静止膜電位は**-90mV**に戻る…というサイクルを繰り返す。一方**洞結節**の静止膜電位は**-55mV**で他の心筋線維よりかなり浅い電位になっているため**Na**チャンネルの**活性化ゲートは開けない**。つまり**Na⁺**流入による活動電位の発生はできない。この**洞結節の静止膜電位の浅さは**Na⁺**や**Ca²⁺**が細胞内に漏れやすい**という**洞結節の特性**があるためそこから徐々に電位は+方向に上昇し**-40mV**になった時に**Ca**チャンネルが開き**Ca²⁺**が細胞外から流入して**Ca²⁺**による活動電位が発生しその後の電気信号へとつながっていく。この性質が洞結節に自動能があることの説明にもなる。

②イブラジンとHCN4(過分極活性化環状ヌクレオチド依存性チャンネル4)について

イブラジン(コララン[®])は洞結節で頻回に起こる電気信号の発生を抑制して心不全で起こる頻脈を改善する薬ですが、その機序は洞結節にある**HCN4**というイオンチャンネルを遮断する作用です(コララン[®]インタビューフォーム)。インタビューフォームではHCN4は環状ヌクレオチド(cAMP等)によって活性化されるイオンチャンネルで心臓の洞結節に発現し**Na⁺**を取り込んでいる図(右図)が紹介されています。そしてコララン[®]はHCN4を塞ぐようにして**Na⁺**の細胞内への流入を抑制しています。つまりインタビューフォームではいかにも**Na**チャンネルが早めに開いて頻脈を形成するかのような説明図になっていますが、これまでの私の知識は①項のように洞結節では**Ca²⁺**イオンによって活動電位が発生するとしかなかったので、この説明は理解しづらいところです。



図(右図)が紹介されています。そしてコララン[®]はHCN4を塞ぐようにして**Na⁺**の細胞内への流入を抑制しています。つまりインタビューフォームではいかにも**Na**チャンネルが早めに開いて頻脈を形成するかのような説明図になっていますが、これまでの私の知識は①項のように洞結節では**Ca²⁺**イオンによって活動電位が発生するとしかなかったので、この説明は理解しづらいところです。

ただ①項の下線で示した**Na⁺が細胞内に漏れやすいという洞結節の特性がHCN4チャンネルによるもの**だったとしたら理解できるかもしれません。一般の心筋線維ならば**K⁺**の細胞外移動により**-90mV**まで下がる所を同時にHCN4を通して徐々に**Na⁺**が細胞内に移動し**Na**チャンネルを開口させない程度の膜電位まで下がる所から緩やかにプラス方向に導き洞結節の**Ca**チャンネル開口の電位**-40mV**になると拍動が開始される。一方心不全状態の時は恐らくHCN4が過剰に反応し**Ca**チャンネル開口間隔を短くして心拍数が増える。HCN4阻害薬は**チョコロチョコロ**と細胞外から入る**Na⁺**の移動を遅らせて**Ca**チャンネルが開く電位になるのを遅らせる。その結果、洞結節由来の頻脈を遅らせると考えると辻褄が合うのではないかと思いますので…いかがでしょうか? 詳細な解説書が見つからなかったので私の理解はここまでです。一方HCNの名称は**過分極を活性化**すると解釈できますが**Na⁺**が細胞内に入るならば細胞内をプラス方向にするのでむしろ**脱分極を活性化**するチャンネルなのではないかという疑問も出てきます。今のところ作用機序の詳細が私には理解できない薬ですがともかく**洞結節に働いて頻拍数を抑える薬**として理解しようと思います。(終わり)