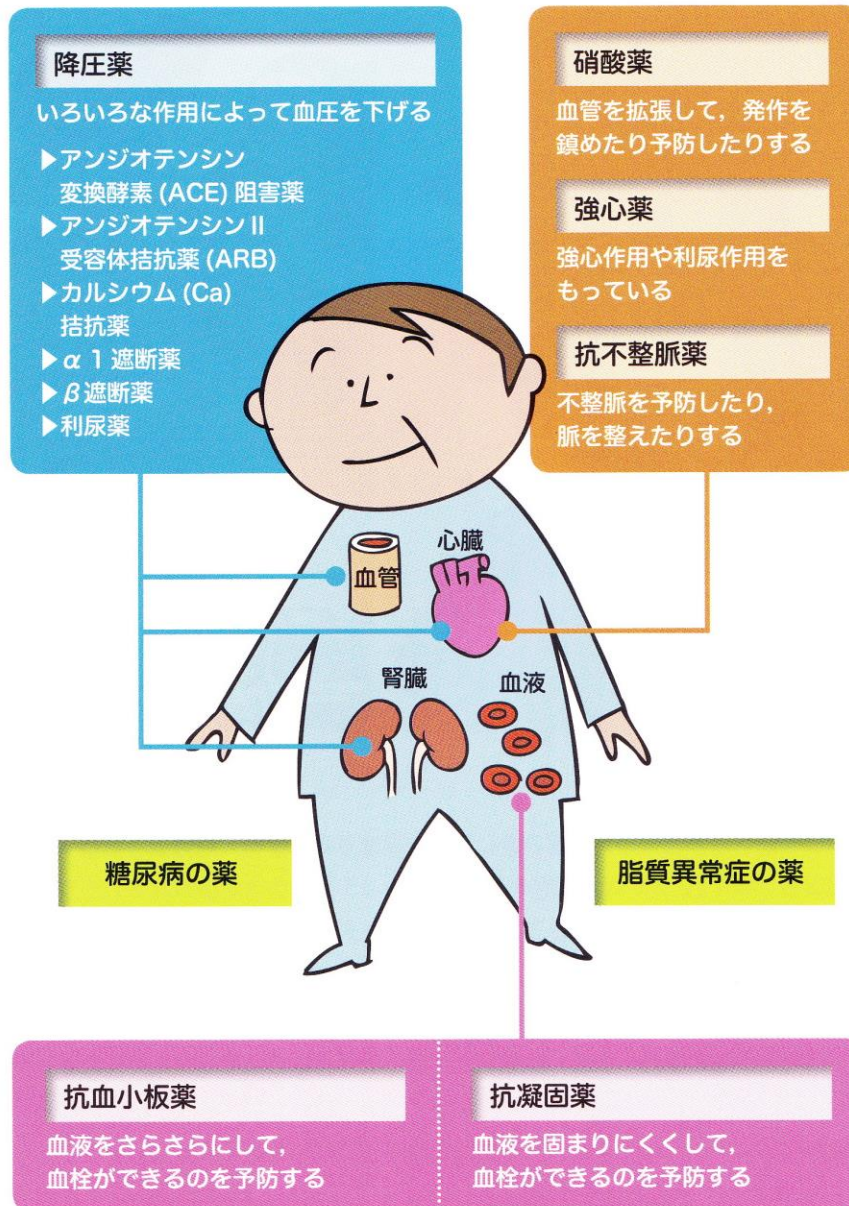


心リハ勉強会

2020.8.5

薬理

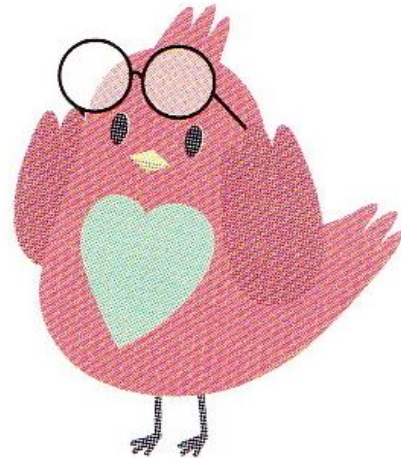
◇循環器疾患治療薬



本日の内容

◇循環器疾患治療薬

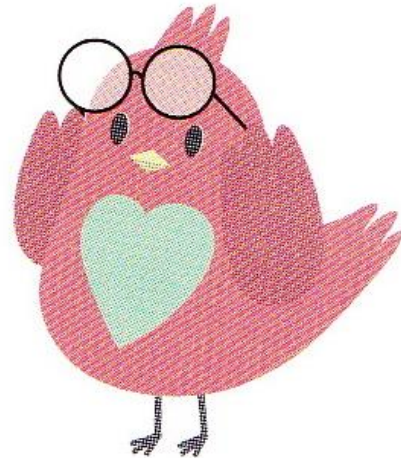
- ・カルシウム拮抗薬
- ・ACE阻害薬とARB
- ・ β 遮断薬
- ・強心薬
- ・硝酸薬
- ・抗血小板薬
- ・抗凝固薬
- ・利尿薬
- ・抗不整脈薬
- ・脂質異常症治療薬



本日の内容

◇循環器疾患治療薬

- ・カルシウム拮抗薬
- ・ACE阻害薬とARB
- ・β遮断薬
- ・強心薬
- ・硝酸薬
- ・抗血小板薬
- ・抗凝固薬
- ・利尿薬
- ・抗不整脈薬
- ・脂質異常症治療薬

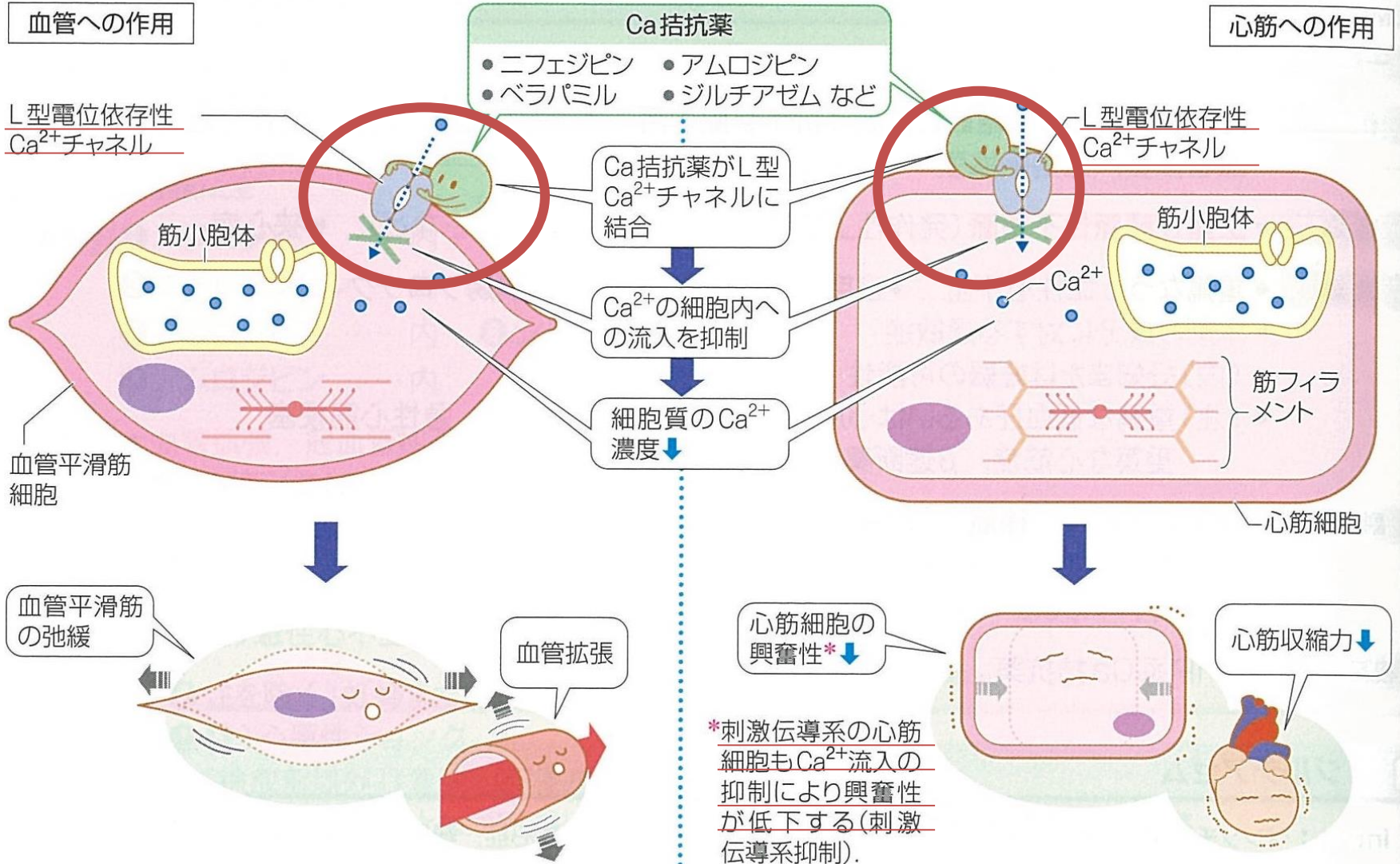


カルシウム拮抗薬

Ca²⁺チャネルを遮断する

Ca拮抗薬の作用機序

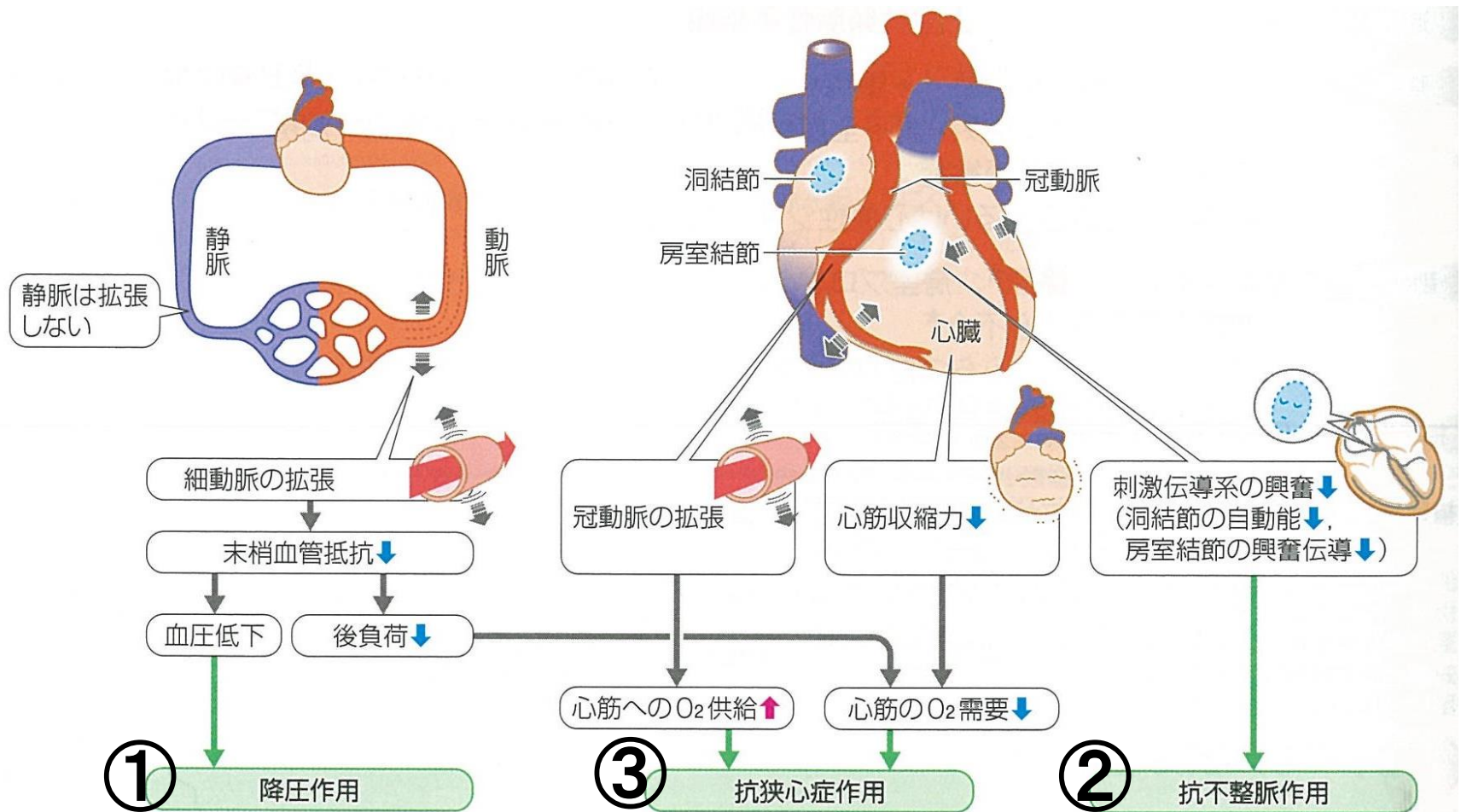
- Ca拮抗薬は、心筋や血管平滑筋のCa²⁺チャネルを遮断し、心筋収縮力抑制、刺激伝導系抑制(抗不整脈作用)、血管拡張作用を示す。



カルシウム拮抗薬

● Ca拮抗薬の薬理作用

Ca拮抗薬は、血管平滑筋や心筋の血管平滑筋のカルシウムチャネルを遮断し、血管拡張作用、刺激電動系抑制(抗不整脈作用)、心筋収縮力抑制作用を示す。



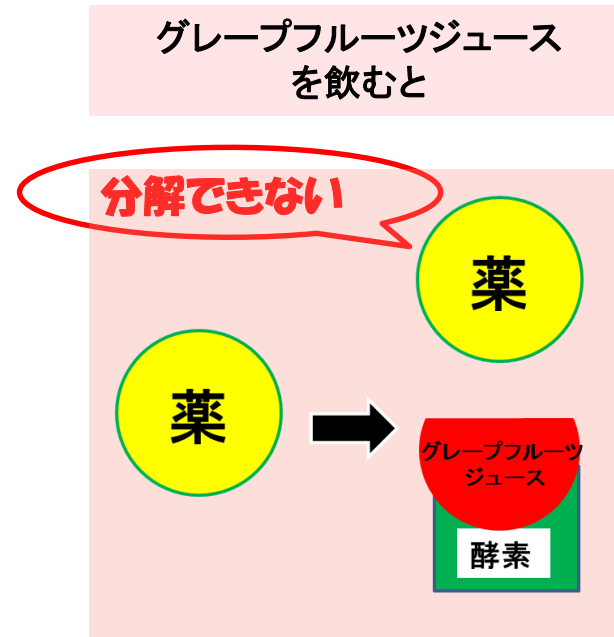
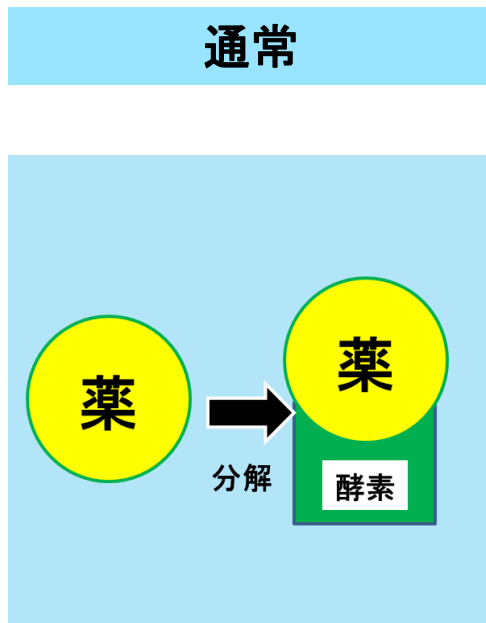
カルシウム拮抗薬

分類	一般名	商品名	作用	副作用
ジヒドロピリジン系	ニフェジピン ニカルジピン アムロジピン シルニジピン	アダラート® ペルジピン® ノルバスク® アテレック®	<ul style="list-style-type: none"> ・<u>降圧作用</u>(血管拡張) ・<u>冠血管拡張</u> 	反射性頻脈(血圧低下による) めまい 低血圧 頭痛 顔面紅潮 歯肉増殖
非ジヒドロピリジン系	ベラパミル	ワソラン®	<ul style="list-style-type: none"> ・<u>抗不整脈作用</u>(上室性頻脈性不整脈) ・心収縮力抑制 ・降圧作用(血管拡張) ・<u>冠血管拡張</u> 	徐脈 心不全 めまい・ふらつき 頭痛
	ジルチアゼム	ヘルベッサ®	<ul style="list-style-type: none"> ・<u>抗不整脈作用</u>(上室性頻脈性不整脈) ・心収縮力抑制 ・<u>降圧作用</u>(血管拡張) ・<u>冠血管拡張</u> 	

カルシウム拮抗薬

- グレープフルーツジュースとCa拮抗薬

グレープフルーツジュースは、Ca拮抗薬の代謝酵素であるCYP3A4を阻害するため、Ca拮抗薬の血中濃度が上昇し、降圧効果等の作用増強が起こるため注意が必要。



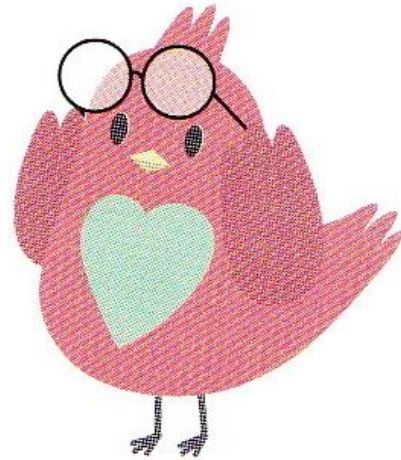
カルシウム拮抗薬

- Ca拮抗薬のはたらき①
 - ・全身の血管平滑筋にあるカルシウムチャネルを拮抗することで血管を拡張する。
 - ・静脈より動脈に強く作用し血圧を低下させる。
 - ・動脈拡張は後負荷を軽減させ心筋の酸素需要を低下させる。
 - ・ジヒドロピリジン系は主に血管に作用し血圧低下を来す。
- Ca拮抗薬のはたらき②
 - ・非ジヒドロピリジン系は心筋や洞結節、房室結節に作用し心拍数を低下させる。
- Ca拮抗薬のはたらき③
 - ・心筋への酸素供給を増加
 - ・冠攣縮、動脈硬化狭窄ともに拡張

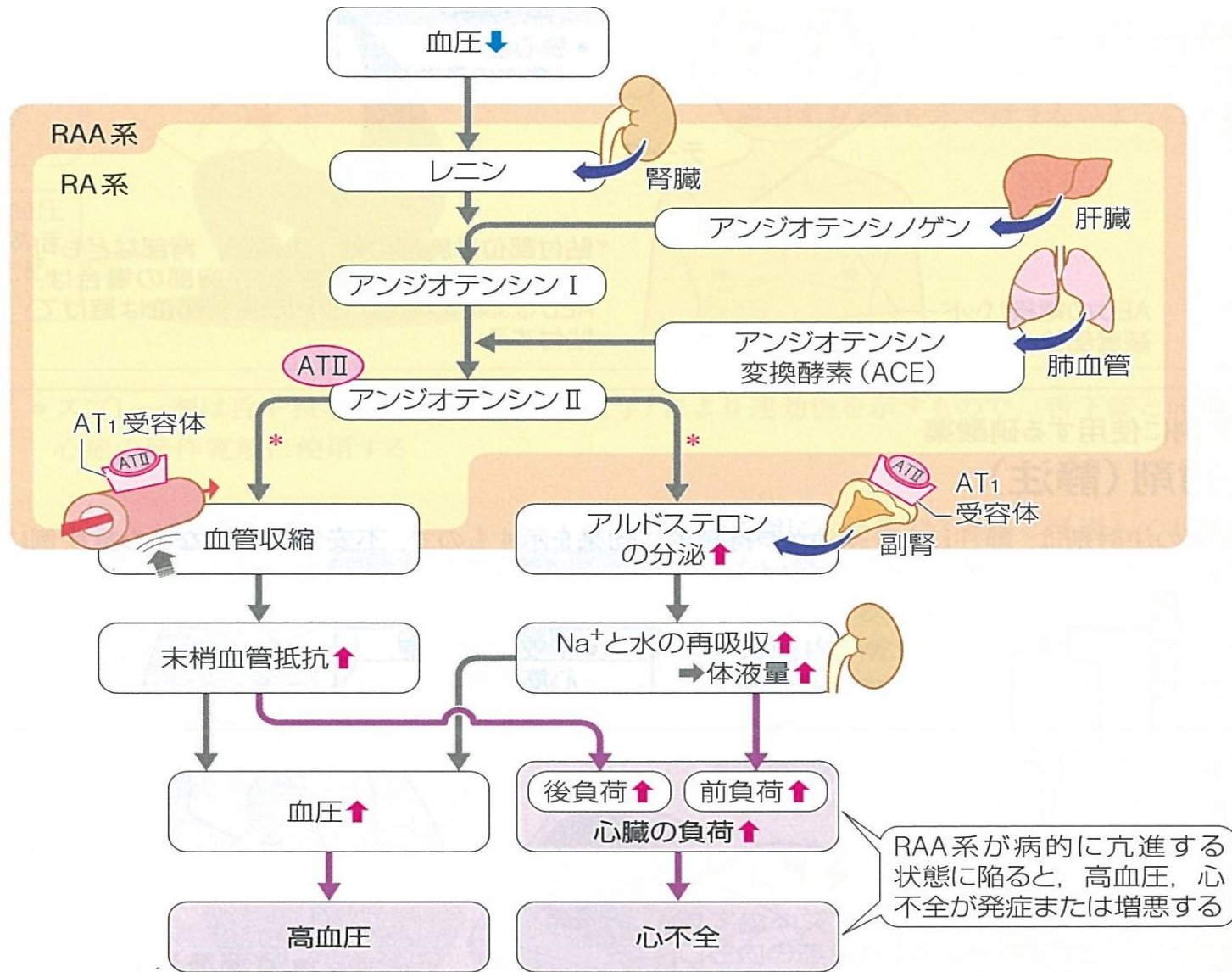
本日の内容

◇循環器疾患治療薬

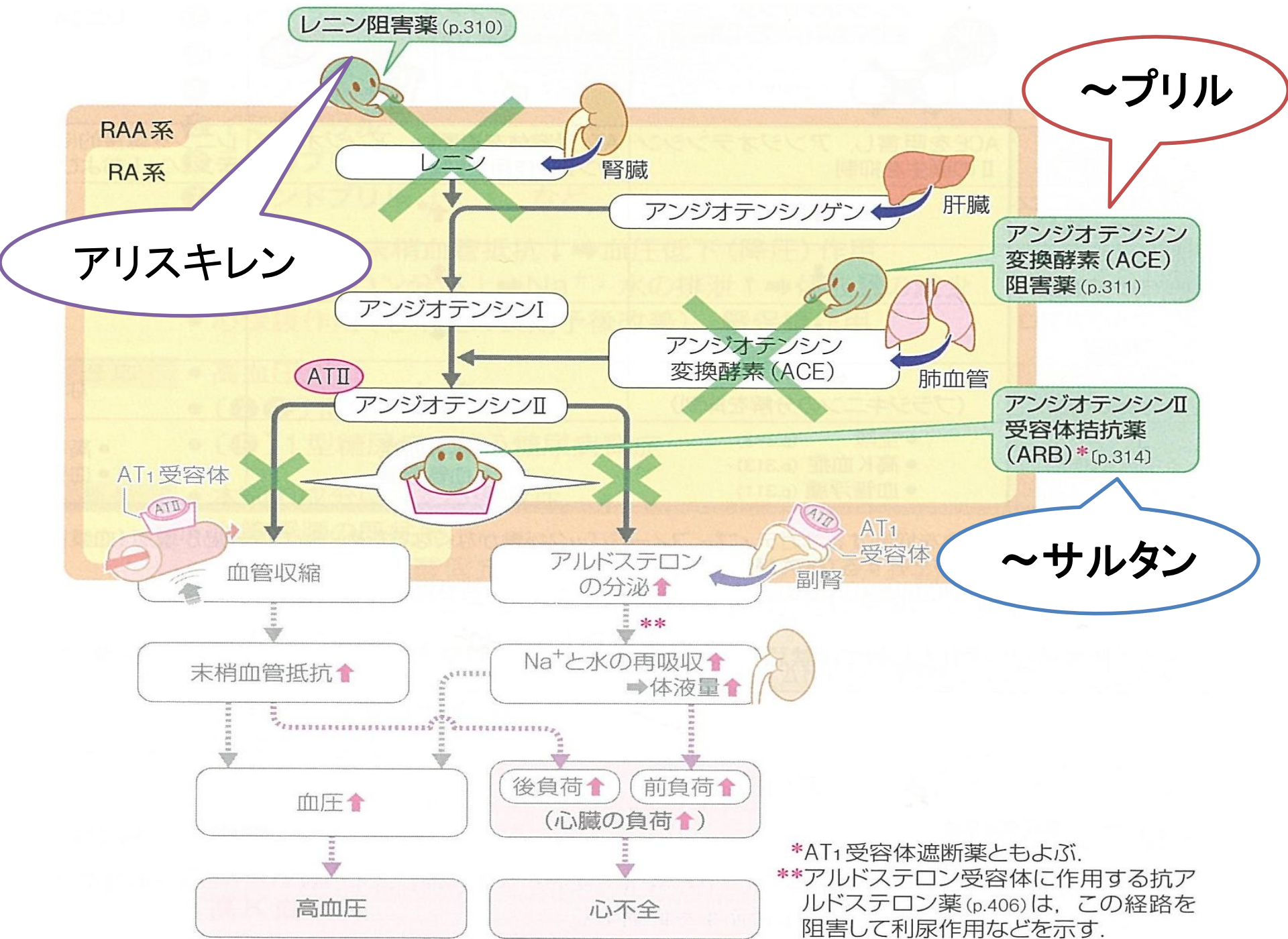
- ・カルシウム拮抗薬
- ・ACE阻害薬とARB
- ・ β 遮断薬
- ・強心薬
- ・硝酸薬
- ・抗血小板薬
- ・抗凝固薬
- ・利尿薬
- ・抗不整脈薬
- ・脂質異常症治療薬



レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAA系)



*全身の血管を収縮させる作用は速効性であるが、副腎からアルドステロンが分泌され、腎臓に作用するまでには数時間以上を要する。



*AT₁受容体遮断薬ともよぶ。
 **アルドステロン受容体に作用する抗アルドステロン薬 (p.406) は、この経路を阻害して利尿作用などを示す。

ACE阻害薬とARB

• ACE阻害薬とARBの違い

	ACE阻害薬	ARB
作用機序	ACE阻害薬は、アンジオテンシン変換酵素(ACE)の活性を阻害し、アンジオテンシンⅡの産生を抑制する。	アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)はAT1受容体遮断薬とも呼ばれ、AT1受容体を遮断し、アンジオテンシンⅡの作用を抑制する。
副作用	空咳 血管浮腫 高K血症	血管浮腫 高K血症
臓器保護作用	あり	あり
一般名	～プリル	～サルタン

ACE阻害薬とARB

• 臓器保護作用

ACE阻害薬

ARB

循環血中のRAA系とは異なり、炎症など病的状態にある組織では、組織内での炎症細胞の関与によりアンジオテンシンⅡが産生される。(組織アンジオテンシン系産生)

組織内のアンジオテンシンⅡは臓器障害に関与し、心臓では心室リモデリングを引き起こすとされるため、RA系阻害薬は心臓や腎臓での臓器保護作用を示す。

• 空咳

ACE阻害薬

空咳の原因は、ブラジキニンの増加によるものとされています。ACE阻害薬は、アンジオテンシン変換酵素だけでなく、キナーゼⅡも阻害し、そのことでブラジキニンが増加する。

空咳があらわれた場合、中止、またはARBへ変更を検討することもある。

• 高K血症

ACE阻害薬

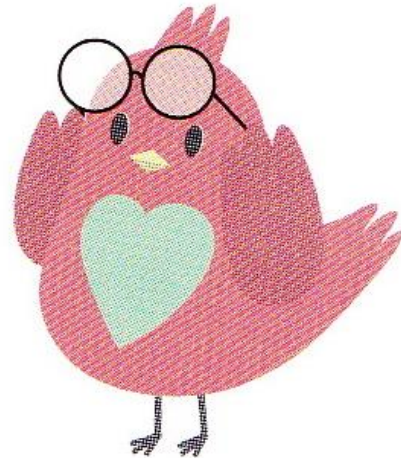
ARB

ACE阻害薬、ARB共にアルドステロンの分泌を低下させる。(※アルドステロンは尿から血中へのナトリウムイオンの再吸収を増加させ、カリウムイオンの尿中への排泄を促進する。)そのため、血中カリウムの上昇が起こる。

本日の内容

◇循環器疾患治療薬

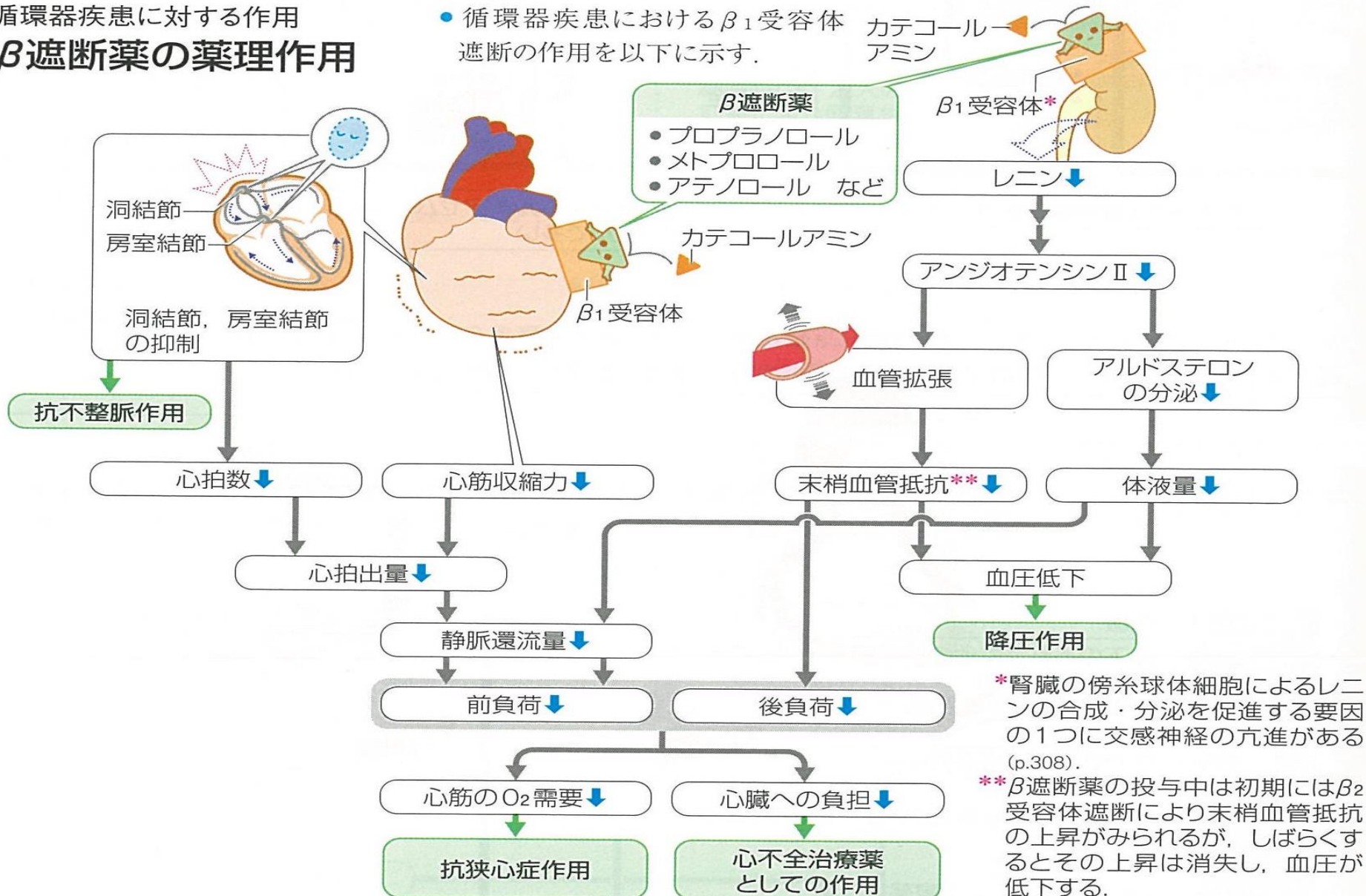
- ・カルシウム拮抗薬
- ・ACE阻害薬とARB
- ・**β遮断薬**
- ・強心薬
- ・硝酸薬
- ・抗血小板薬
- ・抗凝固薬
- ・利尿薬
- ・抗不整脈薬
- ・脂質異常症治療薬



β遮断薬

循環器疾患に対する作用 β遮断薬の薬理作用

- 循環器疾患におけるβ₁受容体遮断の作用を以下に示す。



*腎臓の傍糸球体細胞によるレニンの合成・分泌を促進する要因の1つに交感神経の亢進がある(p.308).

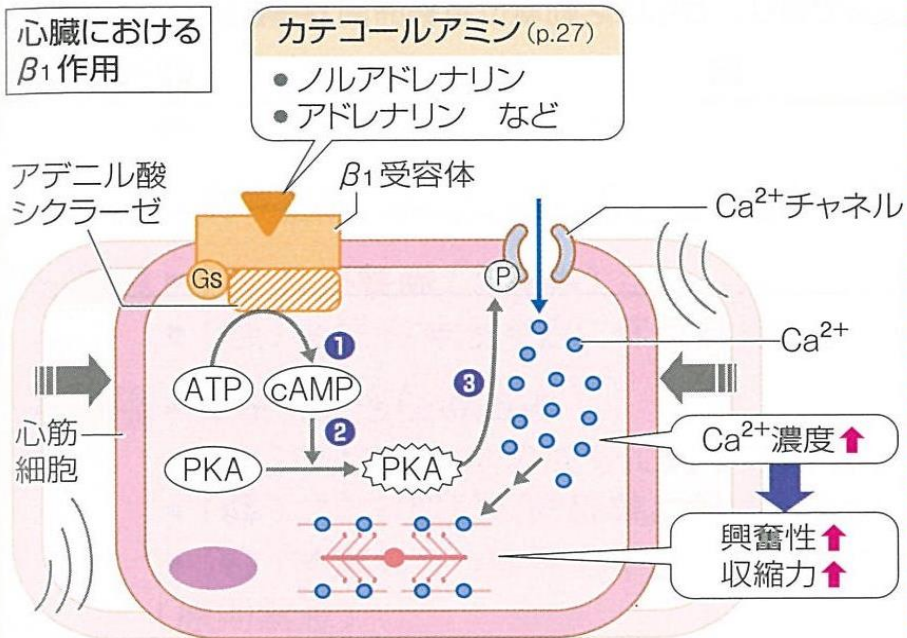
**β遮断薬の投与中は初期にはβ₂受容体遮断により末梢血管抵抗の上昇がみられるが、しばらくするとその上昇は消失し、血圧が低下する。

β遮断薬

β₁受容体を遮断

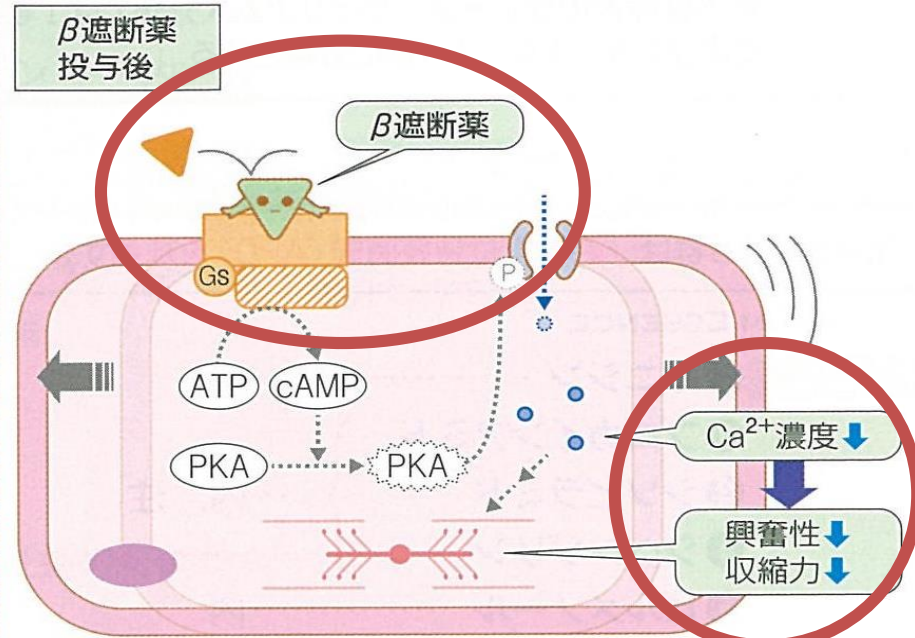
心臓に対するβ遮断薬の作用

- β遮断薬は、心臓のβ₁受容体を遮断することで心筋収縮力抑制、刺激伝導系抑制(抗不整脈作用)をもたらす。



- ① 心筋細胞のβ₁受容体にカテコールアミンが結合すると、促進性のG蛋白質(Gs)を介してアデニル酸シクラーゼが活性化し、ATPからcAMPへの変換が進む。
- ② cAMPは、プロテインキナーゼA(PKA)をはじめとする多くのプロテインキナーゼを活性化する.*
- ③ 活性化PKAはCa²⁺チャネルをリン酸化して活性化し、Ca²⁺流入を促進する。

*PKAは筋小胞体のCa²⁺ポンプの活性化にも働き、心筋弛緩時の筋小胞体内へのCa²⁺の回収を促す。



- β遮断薬は心筋細胞のβ₁受容体を遮断し、心臓におけるβ₁作用(左図参照)を抑制する。
- β₁受容体の遮断による細胞内Ca²⁺の低下は心筋収縮力の低下をもたらす、また刺激伝導系の興奮性を低下させ、心拍数が低下する。
- 心筋収縮力の低下および心拍数の減少により心拍出量が低下する。

β遮断薬

● 循環器疾患での適応

	ISA (p.47)	一般名	主な適応				備考
			高血圧	狭心症	不整脈	心不全	
β遮断薬	(-)	プロプラノロール	●	●	●		<ul style="list-style-type: none"> ●狭心症 (p.361) では、発作の予防に有効である。ただし、冠攣縮性狭心症 (異型狭心症) では冠攣縮を誘発するため、投薬する場合はCa拮抗薬との併用が推奨される。 ●心不全 (p.330) では、<u>少量から投与を開始し、徐々に増量する。</u> ●心筋梗塞 (p.368) に対しては、急性期からの使用が有効である。 ●肥大型心筋症 (心不全の改善、致死性不整脈の予防) や甲状腺機能亢進症 (頻脈や振戦の抑制) などにも使用される。
		ナドロール	●	●	●		
		ニプラジロール*	●	●	●		
	(+))	ピンドロール	●	●	●		
		カルテオロール	●	●	●		
	(-)	メトプロロール	●	●	●		
		アテノロール	●	●	●		
		ビソプロロール	●	●	●	●	
		ベタキソロール	●	●	●		
		アセプトロール	●	●	●		
(+))	セリプロロール	●	●	●			
	ラベタロール	●					
(-)	カルベジロール	●	●		●		
	アモスラロール	●					
	アロチノロール	●	●	●			

*硝酸薬に類似した血管拡張作用 (p.304) をあわせもつ

β遮断薬

β遮断薬の特徴

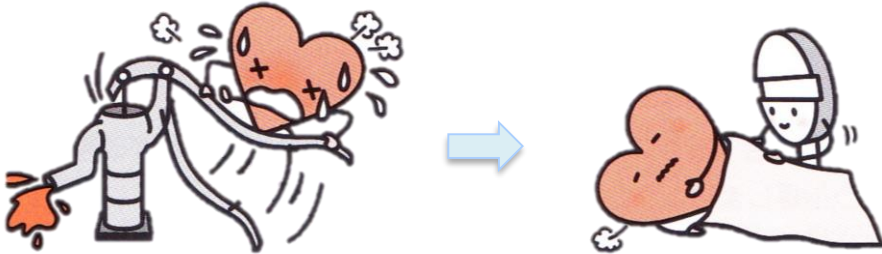
- ・心筋の仕事量や**酸素消費量を減少**
- ・長期使用により**左室のリモデリングや心室性不整脈を予防**

β受容体の種類

β₁ : 主に**心臓と腎臓**に分布し心拍数増加と心収縮力を増加、腎臓ではレニン分泌作用を示す

β₂ : 血管平滑筋や**気管支平滑筋**の弛緩作用を示す

β₃ : **排尿筋、脂肪組織**に分布しており、膀胱弛緩作用を示す



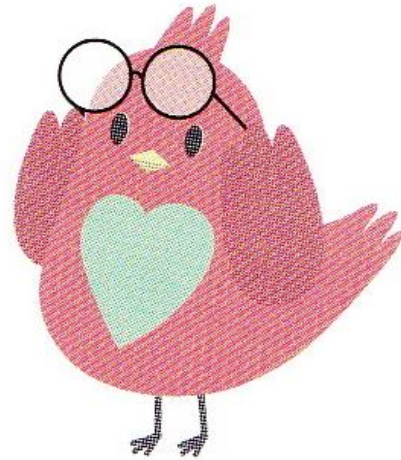
β₁ 選択性がないため、β₂ も遮断することが考えられる。
→気管支平滑筋の収縮が起こる

一般名	商品名	β ₁ 選択性	副作用
ビソプロロール	メインテート®	+	心機能低下 徐脈 耐糖能低下 末梢動脈疾患の悪化
カルベジロール	アーチスト®	-	気管支喘息 ・COPDの悪化
プロプラノロール	インデラル®	-	

本日の内容

◇循環器疾患治療薬

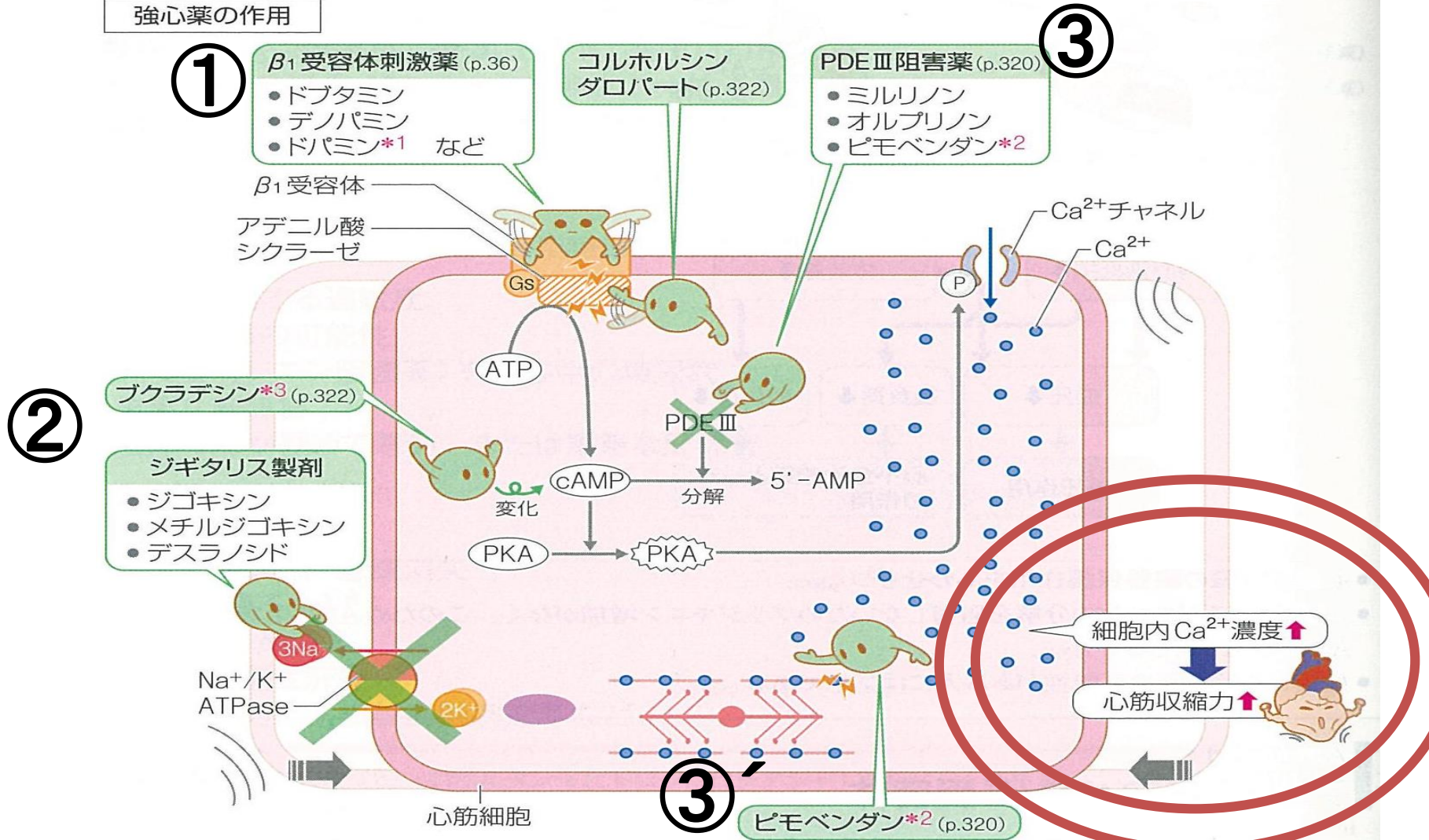
- ・カルシウム拮抗薬
- ・ACE阻害薬とARB
- ・ β 遮断薬
- ・**強心薬**
- ・硝酸薬
- ・抗血小板薬
- ・抗凝固薬
- ・利尿薬
- ・抗不整脈薬
- ・脂質異常症治療薬



強心薬

心不全治療薬として収縮不全に対して心拍出量の増加を目的に使用される。

強心薬の作用



強心薬①β₁受容体刺激薬

【β₁受容体刺激薬の作用】

- ・β₁受容体は、主に心臓に出現しているアドレナリン受容体サブタイプである。
- ・選択的にβ₁受容体を刺激することで、他の臓器に影響与えることなく、心臓だけを刺激することができる。
- ・ドブタミン(ドブポン®:注射)、デノパミン(カルグート®:内服)といったβ₁受容体刺激薬は、心不全に対して、心機能を更新させる目的で使用される。

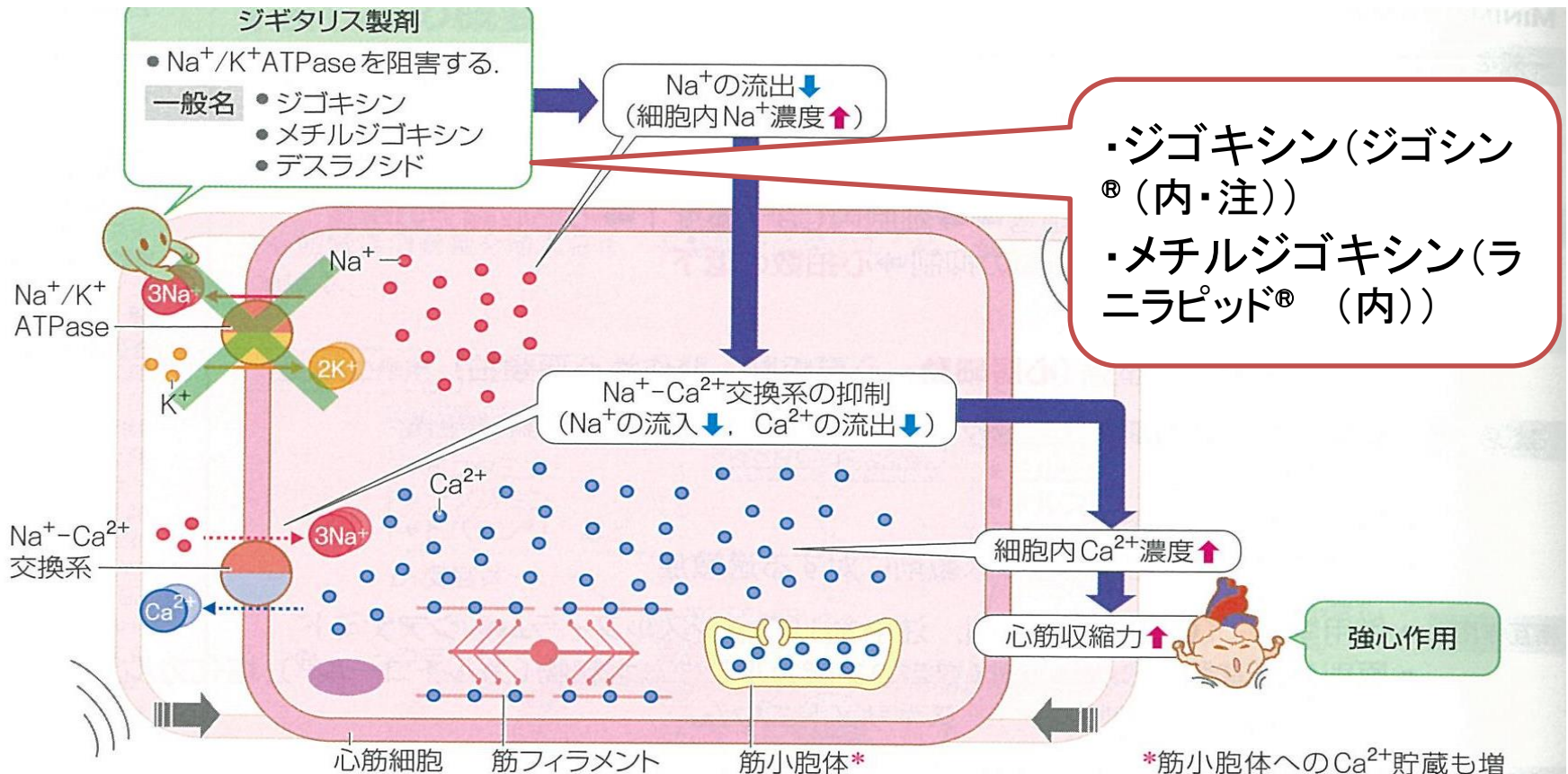


- α₁受容体を刺激しないため、末梢血管抵抗(後負荷)_(p.333)は上昇しない。また、β₁受容体への選択性が高いものの、軽度ながらβ₂受容体刺激作用も有するため、末梢血管抵抗は低下傾向となる。このことから、心筋酸素需要が著しく増加しないという利点がある。

強心薬②ジギタリス

【強心作用の作用機序】

- ・ $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ ATPase(Na^+/K^+ ポンプ)を直接阻害 → 間接的に $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換系を抑制 → 細胞内の Ca^{2+} 濃度↑ → 心筋収縮力の増強
- ・迷走神経刺激、房室結節の抑制 → 心拍数の低下



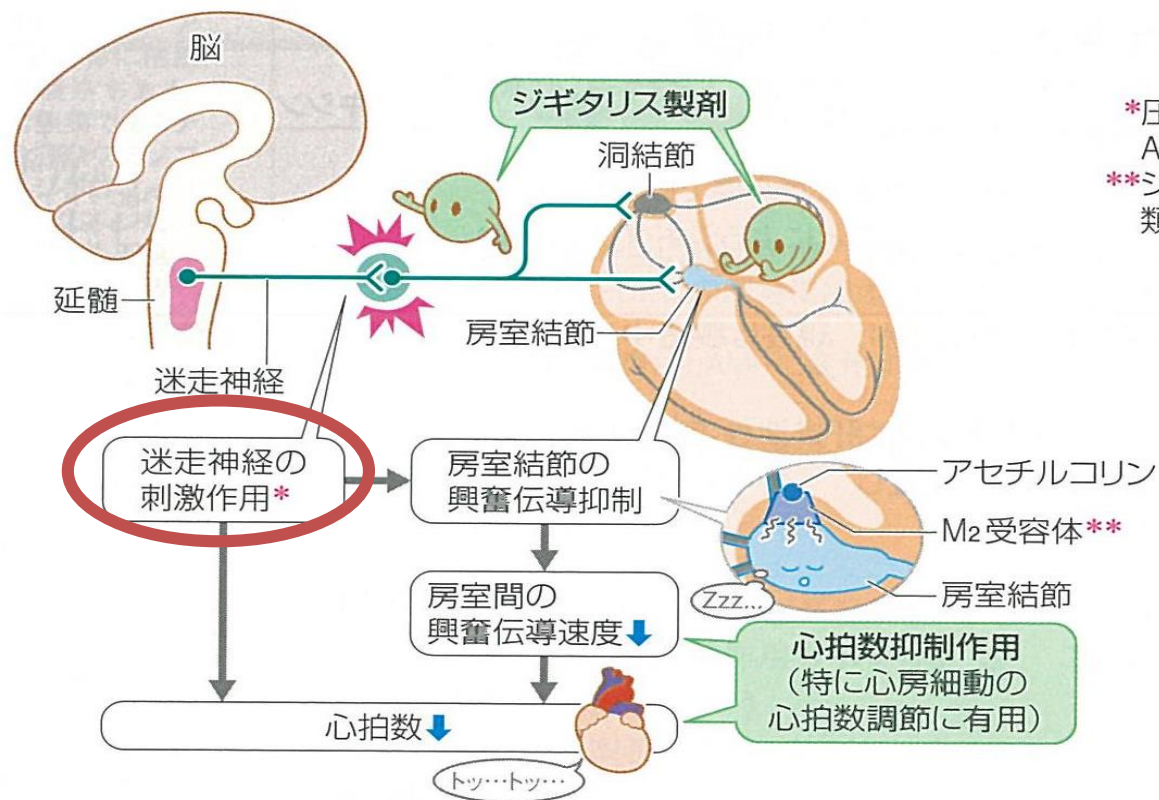
- ・ジゴキシン(ジゴシン® (内・注))
- ・メチルジゴキシン(ラニラピッド® (内))

*筋小胞体への Ca^{2+} 貯蔵も増加し、収縮時の Ca^{2+} 放出に備える。

強心薬②ジギタリス

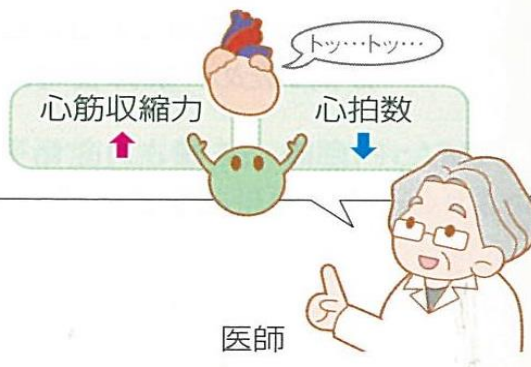
【心拍数抑制作用の作用機序】

- ・主に迷走神経(心臓に分布する副交感神経)の刺激作用と房室結節の興奮伝導抑制により、心拍数が低下する。
- ・心電図上は、PQ間隔の延長などジギタリス効果が見られる



- *圧受容器を介する反射や中枢神経系の Na^+/K^+ ATPase阻害などが関与すると考えられている。
- **ジギタリスは抗不整脈薬のシシリアン・ガンビット分類では M_2 受容体の作動物質と表されている(p.355)。

まとめると、ジギタリス製剤は心筋収縮力の増強と心拍数の低下をもたらします。臨床的には心機能の低下(心不全)と心房細動の合併例で特に有用です。

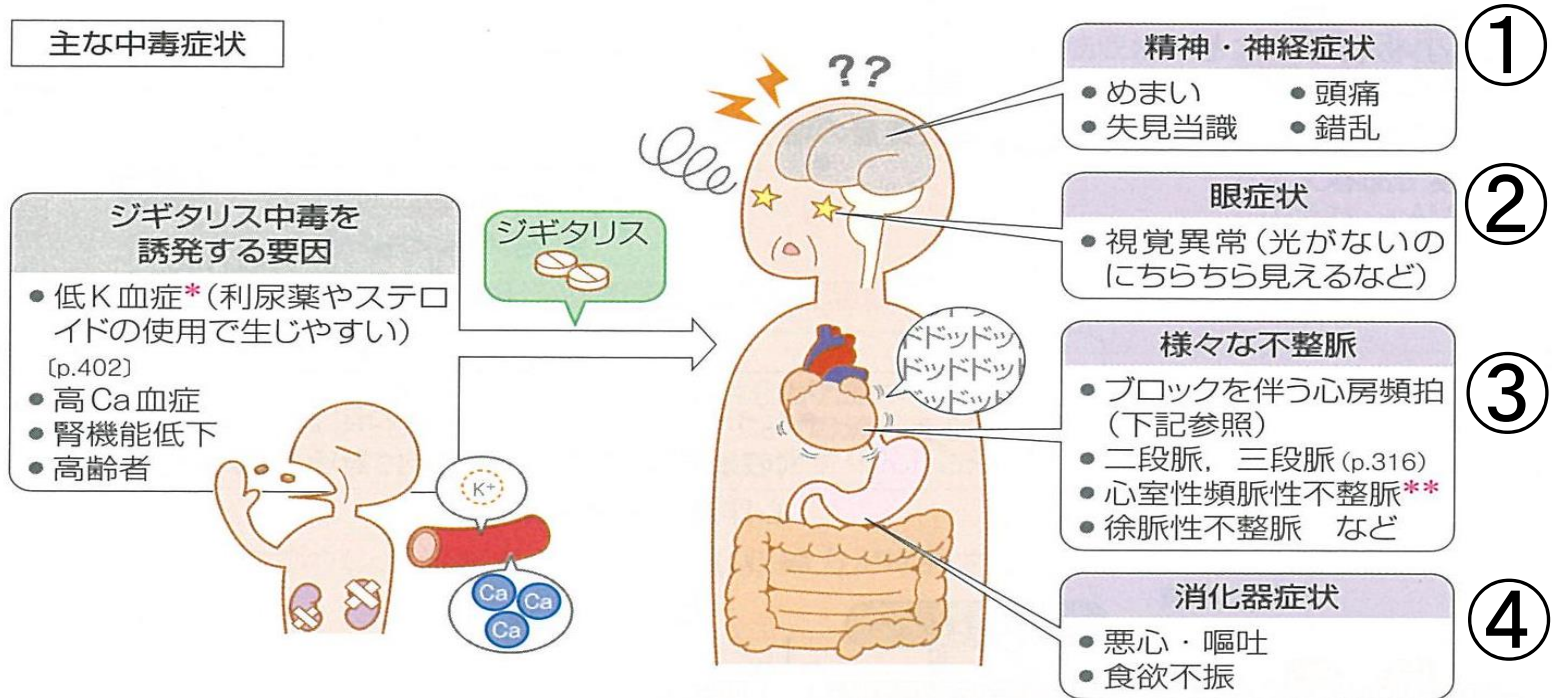


強心薬②ジギタリス

低K血症で誘発されやすい

ジギタリス中毒

- ジギタリス製剤は、体内に蓄積されやすく、治療域（効果を発揮し副作用を許容できる血中濃度の範囲）が狭いため、副作用としてジギタリス中毒の出現に注意する（病②p.108）。
- 投与中は、治療薬物モニタリング（TDM）が必要となる。
- ジギタリス中毒がみられたら、投与の中止と血中 K^+ 濃度の正常化（ K^+ の補充）を必要に応じて行う。



*血中すなわち細胞外の K^+ の減少は、 $Na^+/K^+ATPase$ の働き（ K^+ の流入）を抑制し、ジギタリスの作用を強めることになる。

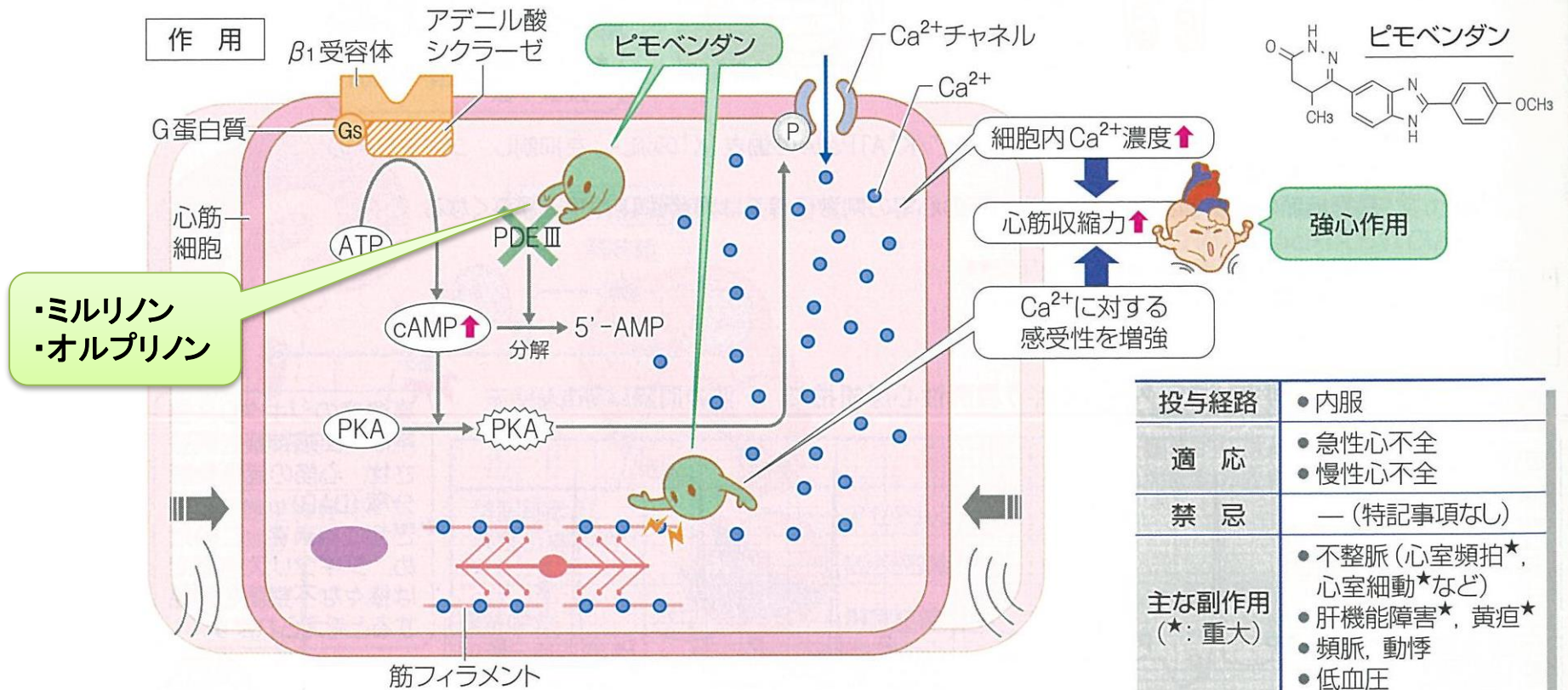
**房室結節の抑制とは逆に、ヒス束以下の心室の刺激伝導系は興奮性（自動能）が高くなる。

強心薬③PDEⅢ阻害薬

ホスホジエステラーゼⅢ (PDEⅢ) を阻害し、細胞内のcAMPを増加させ、強心作用や血管拡張作用を示す。

【作用機序】

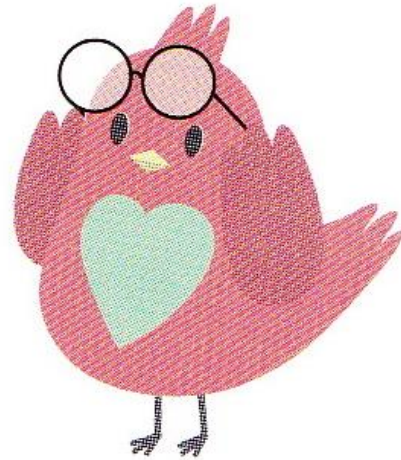
- ・PDEⅢ阻害→心筋内cAMP↑→細胞内Ca²⁺濃度↑→心筋収縮力の増強
 - ・PDEⅢ阻害→血管平滑筋の細胞内のcAMP↑→血管拡張→末梢血管抵抗↓→後負荷軽減
- ※ピモペンダンは心筋のトロポニンCのCa²⁺濃に対する感受性を高める作用も併せ持つ



本日の内容

◇循環器疾患治療薬

- ・カルシウム拮抗薬
- ・ACE阻害薬とARB
- ・ β 遮断薬
- ・強心薬
- ・硝酸薬
- ・抗血小板薬
- ・抗凝固薬
- ・利尿薬
- ・抗不整脈薬
- ・脂質異常症治療薬



硝酸薬

血管拡張をもたらす効果

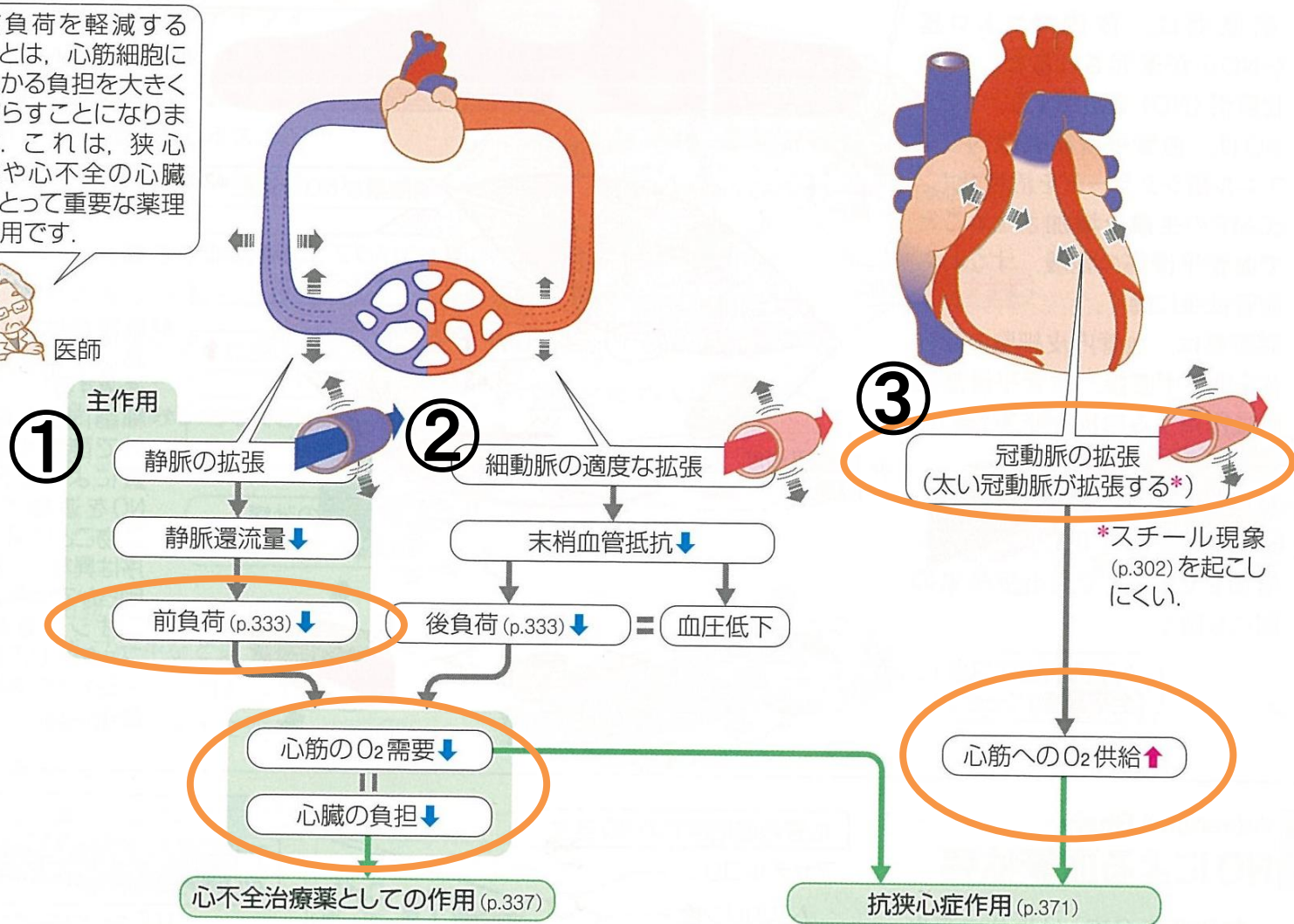
硝酸薬の薬理作用

- 硝酸薬はNOを遊離して全身性の血管拡張をもたらす (p.304) が、特に静脈の拡張が主作用であり、抗狭心症作用と心不全治療薬としての作用を示す。

前負荷を軽減することは、心筋細胞にかかる負担を大きく減らすこととなります。これは、狭心症や心不全の心臓にとって重要な薬理作用です。



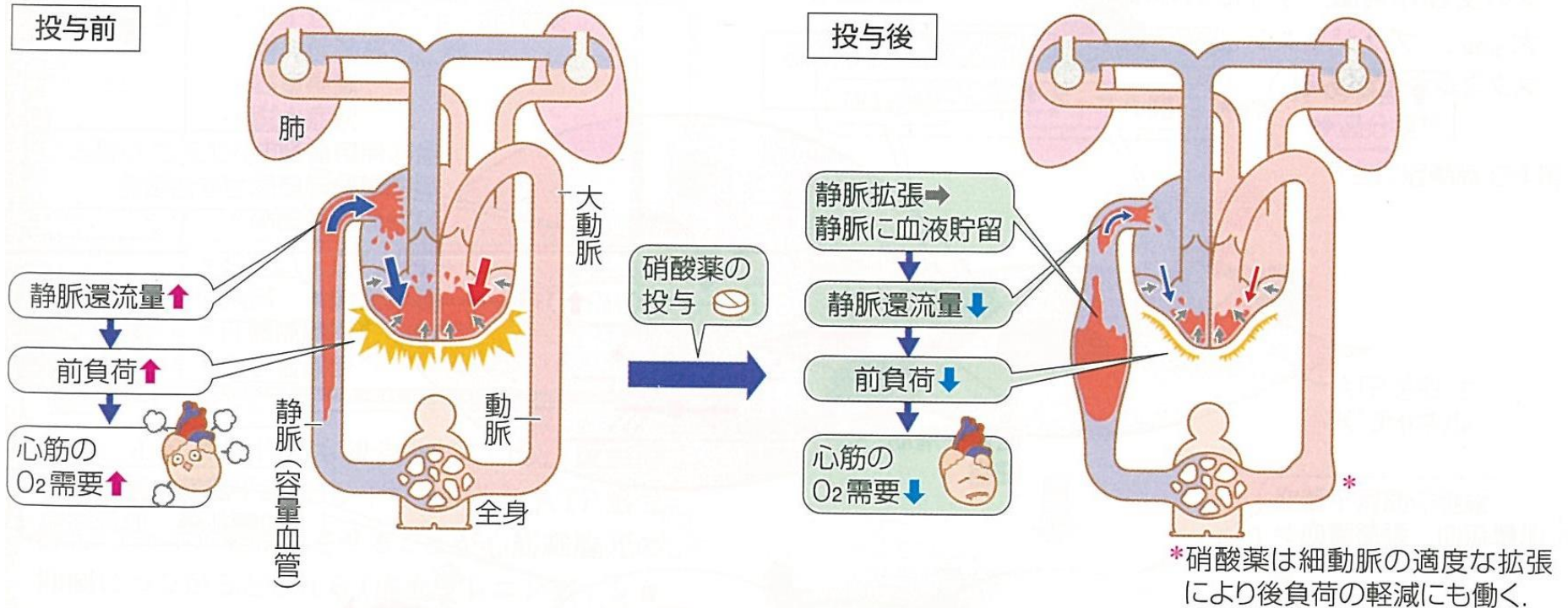
医師



硝酸薬

静脈拡張による前負荷軽減 硝酸薬の主作用

- 前負荷（容量負荷）とは、拡張終期に心室に流入する血液量による負荷であり、収縮開始時の心室の大きさ（心室容積）にあたる。
- 硝酸薬は、静脈を拡張させて静脈に血液を貯留し、静脈還流量を減少させる。これにより前負荷が軽減する（収縮開始時の心室容積が小さくなる）ことで、心筋のO₂需要（心筋酸素消費量_(p.372)）が減少する。



- 前負荷が増大する（心室容積が大きい）と、収縮時に心筋が最大限の力で収縮するため、心筋O₂需要が多くなり、心筋虚血に陥る。

- 硝酸薬の作用により前負荷が軽減する（心室容積が適度に小さい）と、収縮時に心筋は少ない力で効率よく収縮するため、心筋O₂需要が少なくなり、心筋虚血から回復する。

硝酸薬

5分あける

- 硝酸薬の特徴
持続使用で耐性を生じる

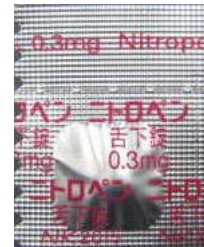
- 硝酸薬の副作用
血管拡張作用による頭痛
血圧低下

- 硝酸薬の使い分け

- 速効型 ・ 頓服
- 舌下に使用(内服)

最大2回

最大3回



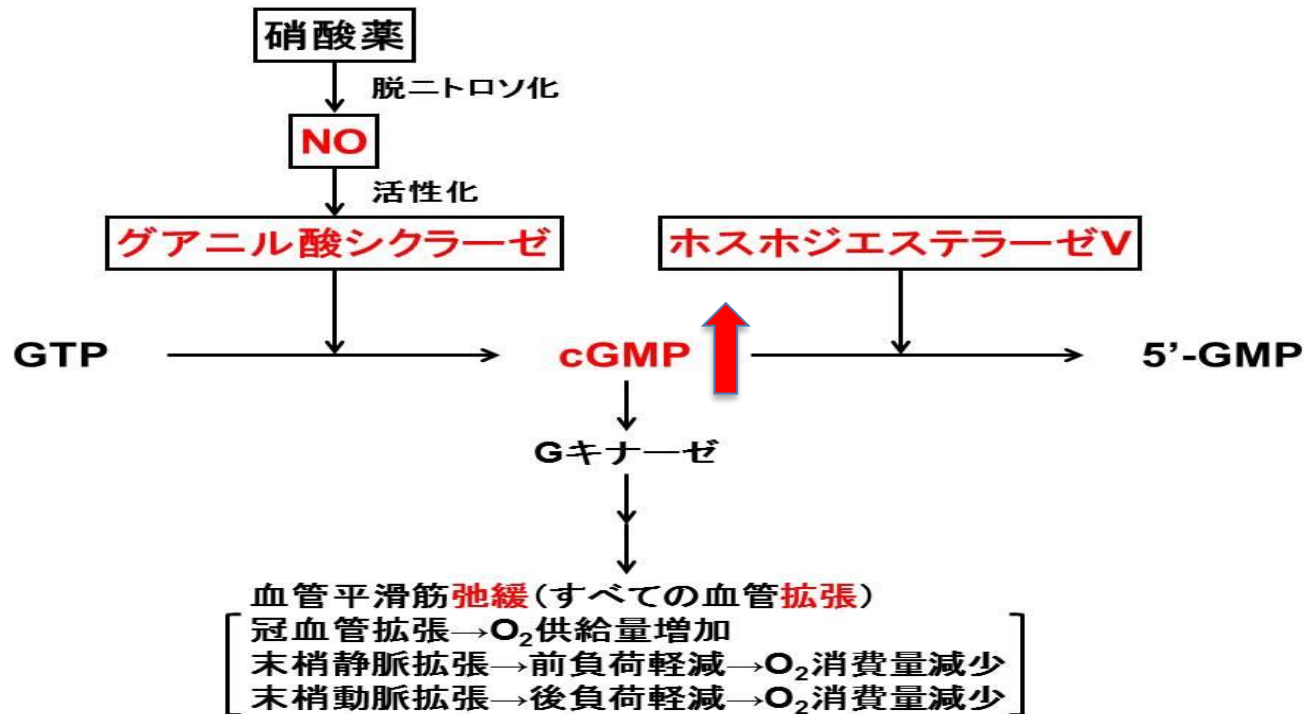
- 持続型
- 毎日使用
- 内服・貼付剤



剤形	特徴	適応				
		狭心症			心筋梗塞	急性心不全
		発作寛解	発作予防	不安定狭心症		
舌下錠	<ul style="list-style-type: none"> 吸収が速く、速効性がある(速効型). 作用持続時間は短い. 	●			●	●
スプレー剤	<ul style="list-style-type: none"> 患者自身が携帯して使用できる. 	●				
貼付剤	<ul style="list-style-type: none"> 吸収が遅く、効果発現までに時間がかかる. 		●			
内服薬	<ul style="list-style-type: none"> 作用持続時間が長い(持続型). 		●		●	
注射剤	<ul style="list-style-type: none"> 速効性があり、用量調節が容易である. 点滴や持続静注により作用を持続できる. 			●	●	●

硝酸薬

• 硝酸薬の作用機序



硝酸薬はNO(一酸化窒素)産生によって、グアニル酸シクラーゼを活性化させる。これによって、cGMP濃度が上昇する。このcGMPによって血管が拡張する。

硝酸薬

• 硝酸薬との併用禁忌

→ PDE(ホスホジエステラーゼ)5阻害薬

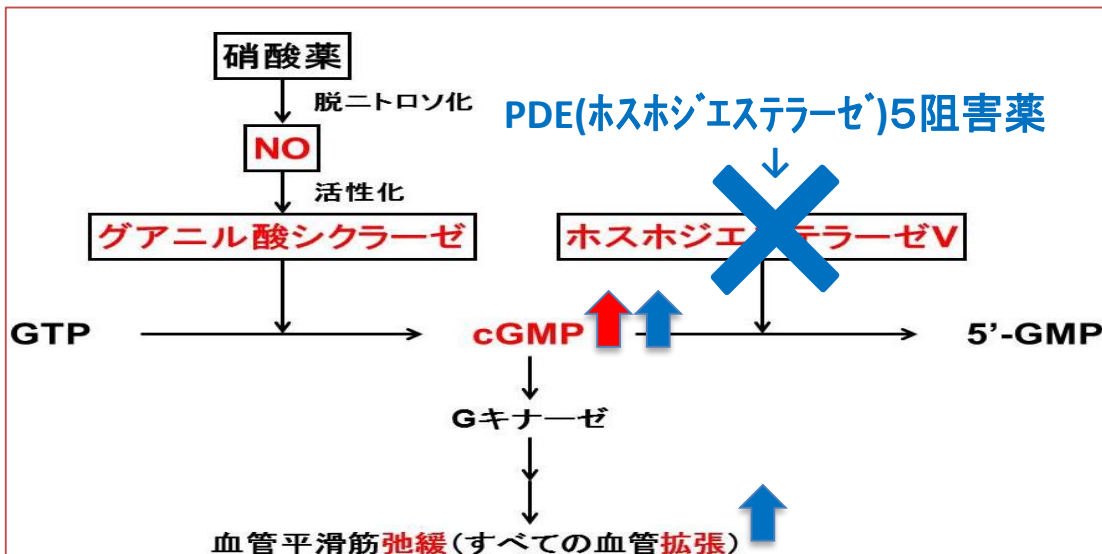
→ 閉塞隅角緑内障

①肺高血圧治療薬

②ED治療薬

①:レバチオ®(シルデナフィル)
アルドシカ®(タダラフィル)

②:バイアグラ®(シルデナフィル)
シリアス®(タダラフィル) など



• その他

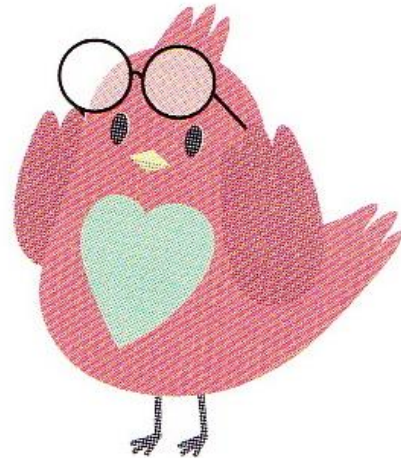
Ca拮抗薬等の降圧薬、アルコール等の血管拡張または血圧低下作用を示すものは硝酸薬との併用の注意が必要である。

・PDE5阻害薬はcGMPを分解する酵素であるPDE5を阻害する。
・そのため、硝酸薬を併用するとcGMP濃度が上昇し、過度の血圧低下を引き起こすことがある。

本日の内容

◇循環器疾患治療薬

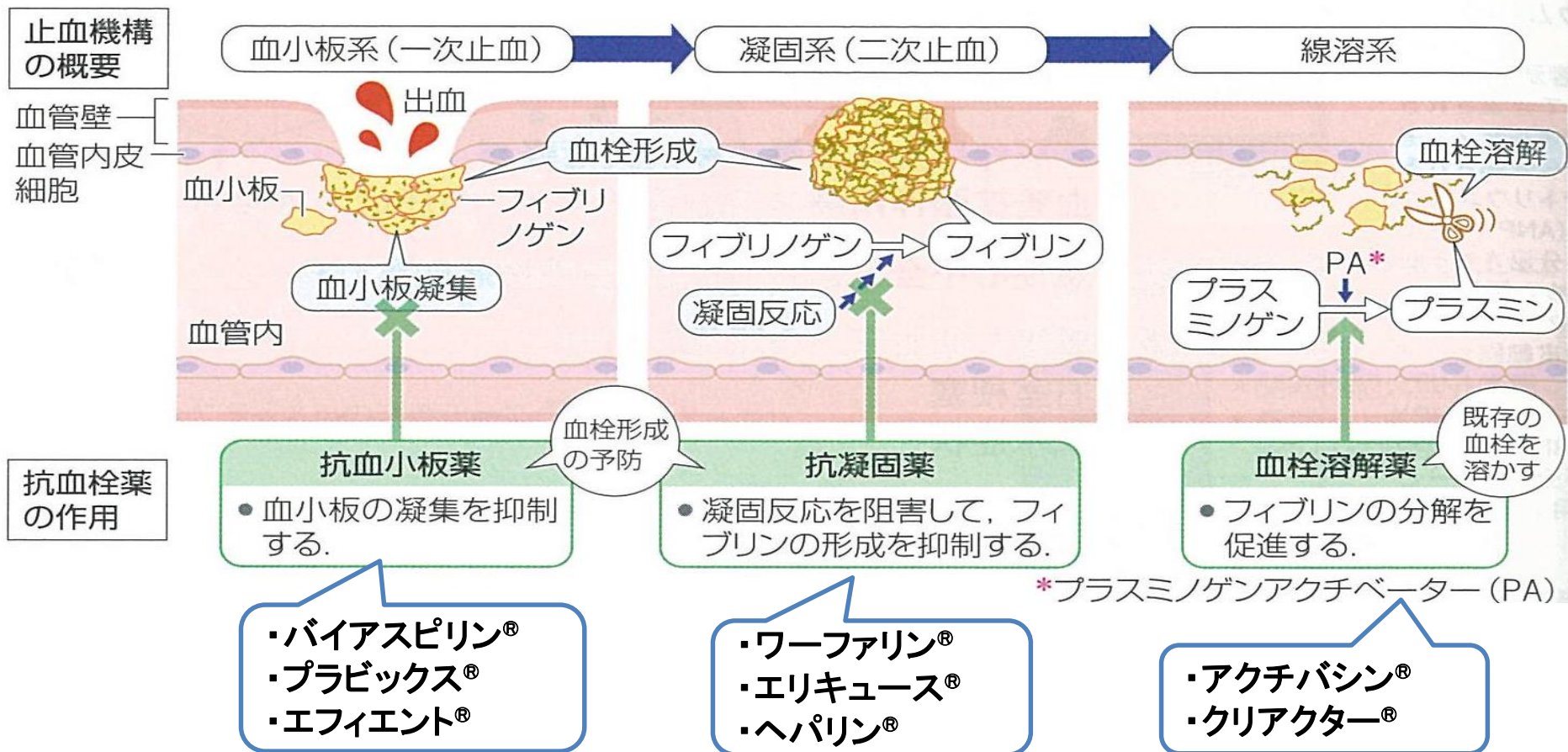
- ・カルシウム拮抗薬
- ・ACE阻害薬とARB
- ・ β 遮断薬
- ・強心薬
- ・硝酸薬
- ・抗血小板薬
- ・抗凝固薬
- ・利尿薬
- ・抗不整脈薬
- ・脂質異常症治療薬



抗血栓薬とは

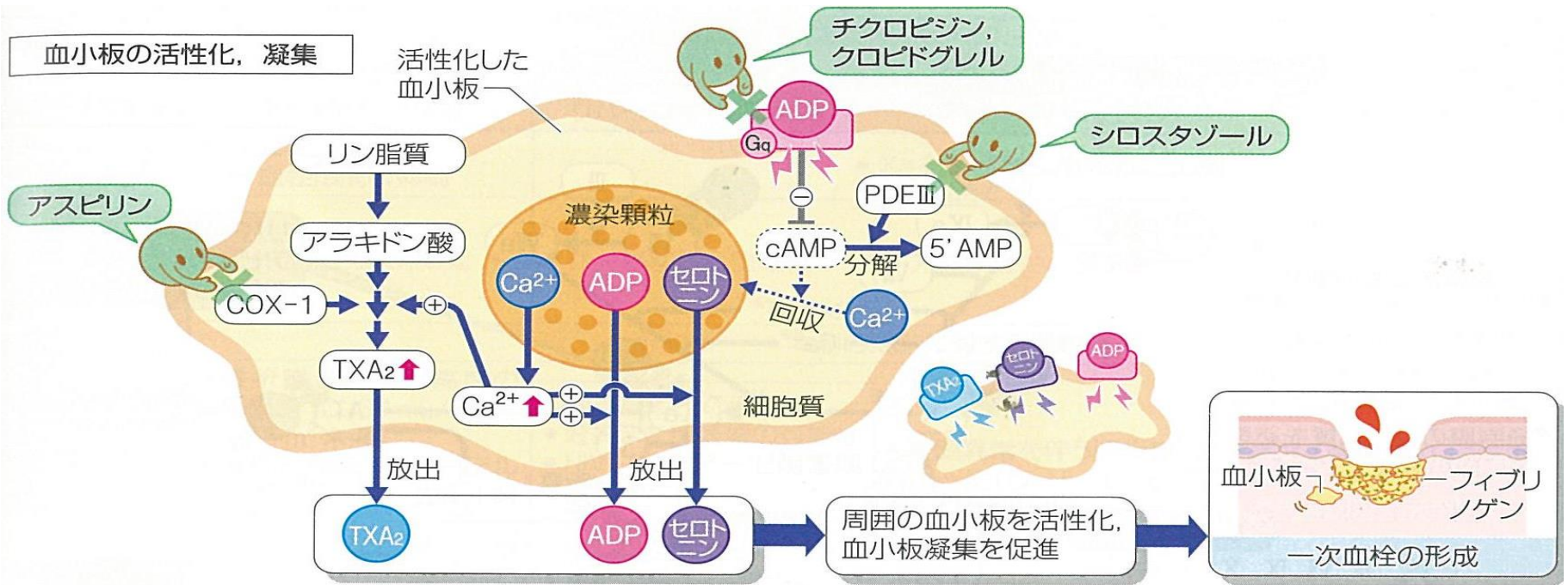
血管損傷時の血栓形成による止血、および修復後の血栓溶解は、生命防御に不可欠な止血機構である。しかし、血栓形成が病的に働き、血管狭窄・閉塞、臓器の血流低下などの病態をもたらすことがある。

このような病的血栓形成に、抗血栓薬が用いられる。



抗血小板薬

抗血小板薬は、血小板凝集を阻害して、血栓形成を抑制する。



主な抗血小板薬の概要

	① COX 阻害薬 (NSAIDs)	② ADP 受容体遮断薬		③ PDE 阻害薬
一般名(投与経路)	アスピリン (内)	チクロピジン (内)	クロピドグレル (内)	シロスタゾール (内)
作用機序	<ul style="list-style-type: none"> COX-1 を阻害 → TXA₂ 産生 ↓ → 血小板凝集 ↓, 血栓形成の抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ADP 受容体を阻害 → cAMP ↑ → Ca²⁺ の回収 ↑ → 細胞質内 Ca²⁺ ↓ → 血小板凝集 ↓, 血栓形成の抑制 		<ul style="list-style-type: none"> PDEⅢ を阻害 → cAMP の分解 ↓ → cAMP ↑

抗血小板薬

主な抗血小板薬

一般名	商品名	主な適応	機序	主な副作用・その他
アスピリン(低用量)	バイアスピリン® バファリンA81®	・虚血性心疾患 ・虚血性脳血管障害	①	出血、消化性潰瘍 アスピリン喘息
クロピドグレル	プラビックス®	・虚血性脳血管障害 ・慢性動脈閉塞症 ・虚血性心疾患(PCI)	②	出血 CYP2C19で代謝(効果発現個人差あり)
プラスグレル	エフィエント®	・虚血性心疾患(PCI)	②	出血
チクロピジン	パナルジン®	・虚血性脳血管障害 ・慢性動脈閉塞症	②	出血 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、無顆粒球症、重篤な肝障害
開始後2ヶ月は、2週間ごとの血液検査が必要				
シロスタゾール	プレタール®	・脳梗塞(心原性以外)発症後 ・慢性動脈閉塞症	③	出血、肝障害 頻脈

冠動脈ステント留置後の抗血小板薬

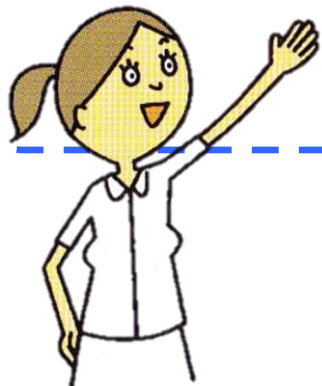
抗血小板薬2剤併用療法 (dual antiplatelet therapy: DAPT)

- ・狭心症や心筋梗塞などの虚血性心疾患の治療では経皮的冠動脈形成術(PCI)が選択されることが多いが、そのほとんどの場合でステントが留置される。
- ・第1世代の薬剤溶出性ステント(DES)は従来のベアメタルステント(BMS)よりも留置後1年以降の**ステント血栓症**発症率が高いことが問題となった。
- ・**ステント血栓症**予防として経皮的冠動脈形成術のステント留置後は抗血小板療法が行われる。

抗血小板薬2剤併用療法 (dual antiplatelet therapy: DAPT)

* **アスピリン**と**チエノピリジン系**

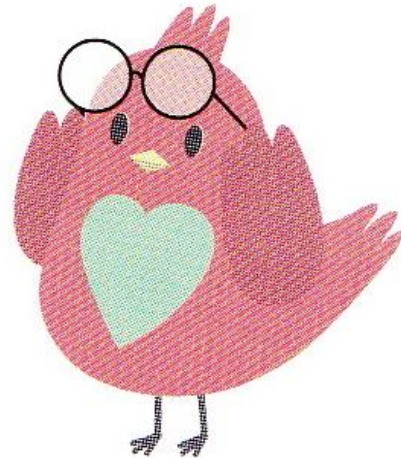
(クロピドグレル[®]、プラスグレル[®])の併用



本日の内容

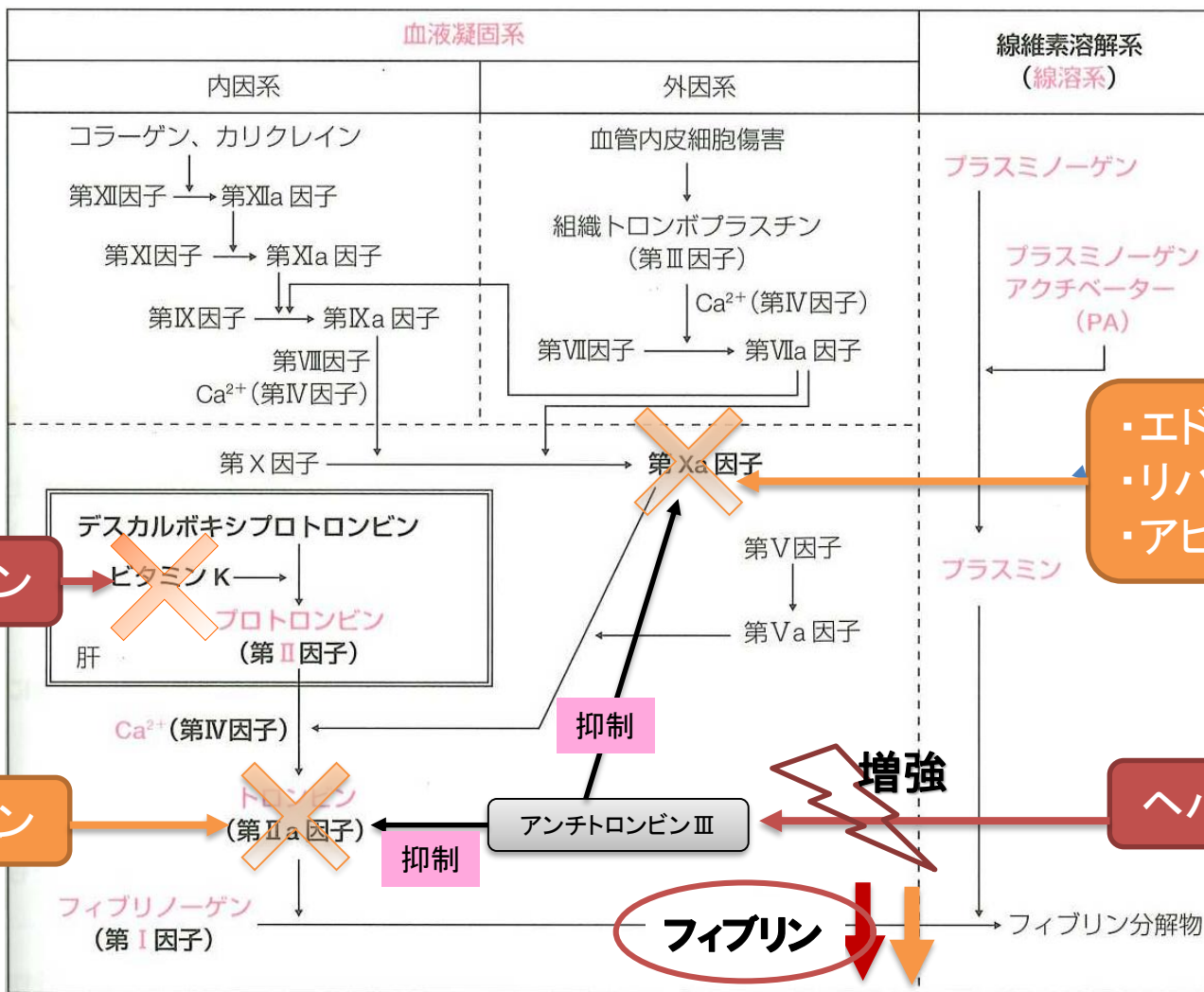
◇循環器疾患治療薬

- ・カルシウム拮抗薬
- ・ACE阻害薬とARB
- ・ β 遮断薬
- ・強心薬
- ・硝酸薬
- ・抗血小板薬
- ・抗凝固薬
- ・利尿薬
- ・抗不整脈薬
- ・脂質異常症治療薬



抗凝固薬

様々な作用機序がある抗凝固薬ですが、目的は凝固系の最終産物であるフィブリンの産生を阻害することです。



抗凝固薬

◆ ヘパリンとワルファリン

一般名	ヘパリン	ワルファリン
作用機序	アンチトロンビンⅢの作用増強 →トロンビン、第Ⅹa因子の活性抑制(アンチトロンビンⅢ依存的な抗凝固)	肝臓でビタミンKと拮抗 → プロトロンビン生成抑制
作用発現	速やか	遅い
投与方法	注射	経口
中和剤	プロタミン®	フィトナジオン(ケイツー®) = ビタミンK1、ケイセントラ®
妊婦への投与	可(胎盤通過しない)	禁忌(催奇形性)
食事の影響		納豆・青汁・クロレラ(ビタミンK)
検査(モニタリング)	APTT	PT-INR

抗凝固薬

◆ DOAC

経口抗凝固薬は、従来のワルファリンに加え、DOACが使用可能となりました。

- ・高額(ワルファリンと比較)
- ・腎機能に依じての減量が必要
- ・納豆など摂取制限なし
- ・モニタリングの指標は開発中(大まかな推測は可能な医薬品もあるが)等

一般名	ダビガトラン	アピキサバン	エドキサバン	リバーロキサバン
商品名	プラザキサ®	エリキュース®	リクシアナ®	イグザレルト®
作用機序	トロンビン阻害	Xa因子阻害		
適応	①※	●	●	●
	②※	●	●	●
作用発現	速やか(ワルファリンと比較すると)			
投与方法	経口			
中和剤	あり(プリズバインド®)	現在なし		

- ①※: 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制
②※: 静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制

抗凝固薬・抗血小板薬の違い

※動脈血栓：血流が早い

→血小板が活性化しやすい

→白色血栓⇒**抗血小板療法**

【適応】 心房細動を除く脳梗塞、心筋梗塞

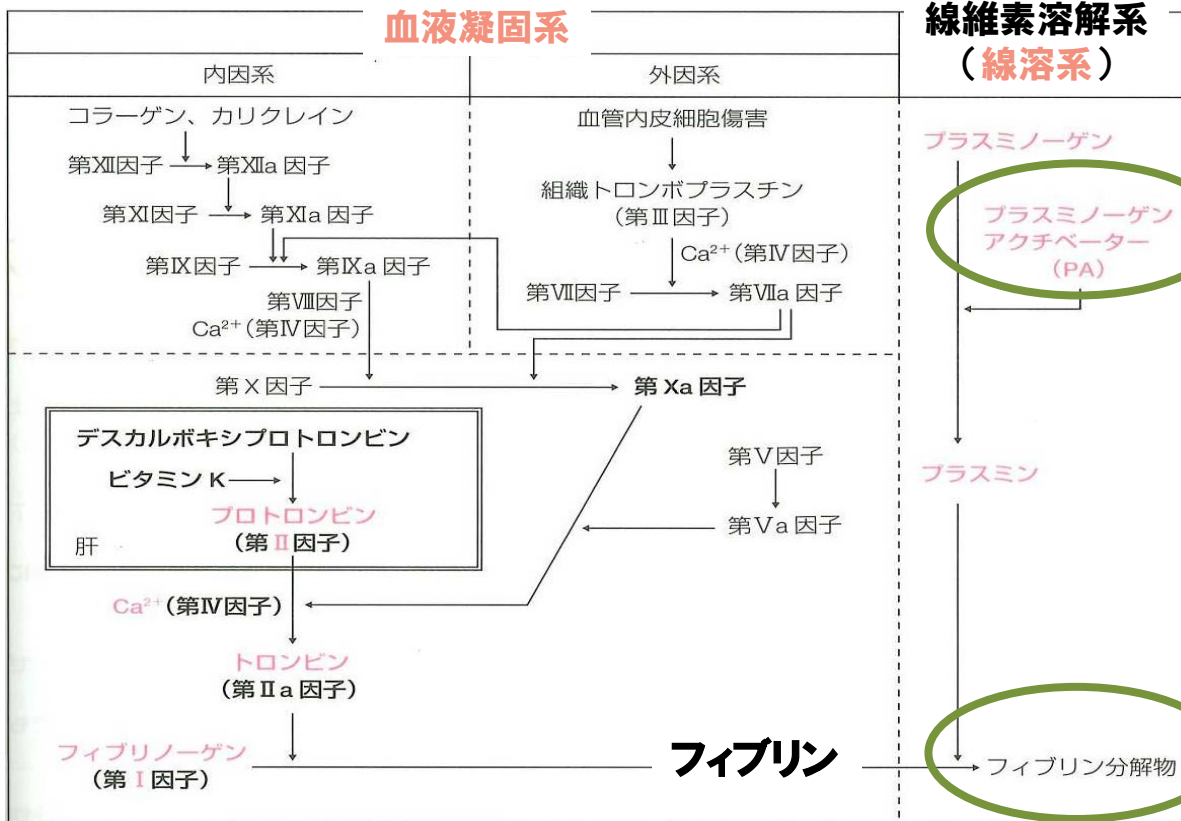
※静脈血栓：血流が遅い

→凝固系が活性化しやすい

→赤色血栓⇒**抗凝固療法**

【適応】 心原性脳梗塞（心房細動が原因で起こる脳梗塞）
深部静脈血栓

血栓溶解薬



血栓の主成分のフィブリンは、プラスミノーゲンからプラスミノーゲンアクチベーター(PA)により生成されたプラスミンによって分解され、血栓の溶解が起きる。

- ・u-PA(ウロキナーゼ)
- ・t-PA(アルテプラーゼ、モンテプラーゼ)

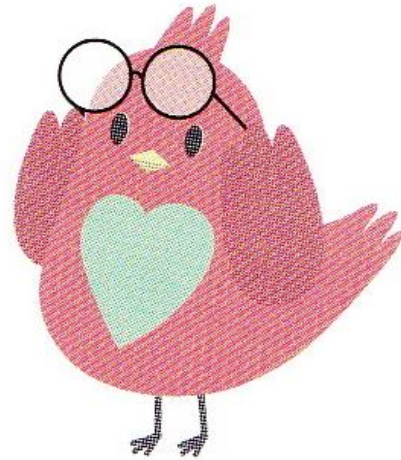
血栓溶解薬は、内因性のプラスミンアクチベーター(PA)を製剤にしたもので、フィブリン分解を促進して血栓を溶解する。

	u-PA		t-PA	
	ウロキナーゼ(ウロナーゼ®)		アルテプラーゼ(アクチバシン®)	モンテプラーゼ(クリアクター®)
主な適応	急性心筋梗塞(発症後6時間以内)			
	<ul style="list-style-type: none"> ・脳血栓症 ・末梢の動脈・静脈閉塞症 		虚血性脳血管障害急性期(発症後4.5時間以内)	急性肺塞栓症
副作用	出血、重篤な高血圧			

本日の内容

◇循環器疾患治療薬

- ・カルシウム拮抗薬
- ・ACE阻害薬とARB
- ・ β 遮断薬
- ・強心薬
- ・硝酸薬
- ・抗血小板薬
- ・抗凝固薬
- ・利尿薬
- ・抗不整脈薬
- ・脂質異常症治療薬

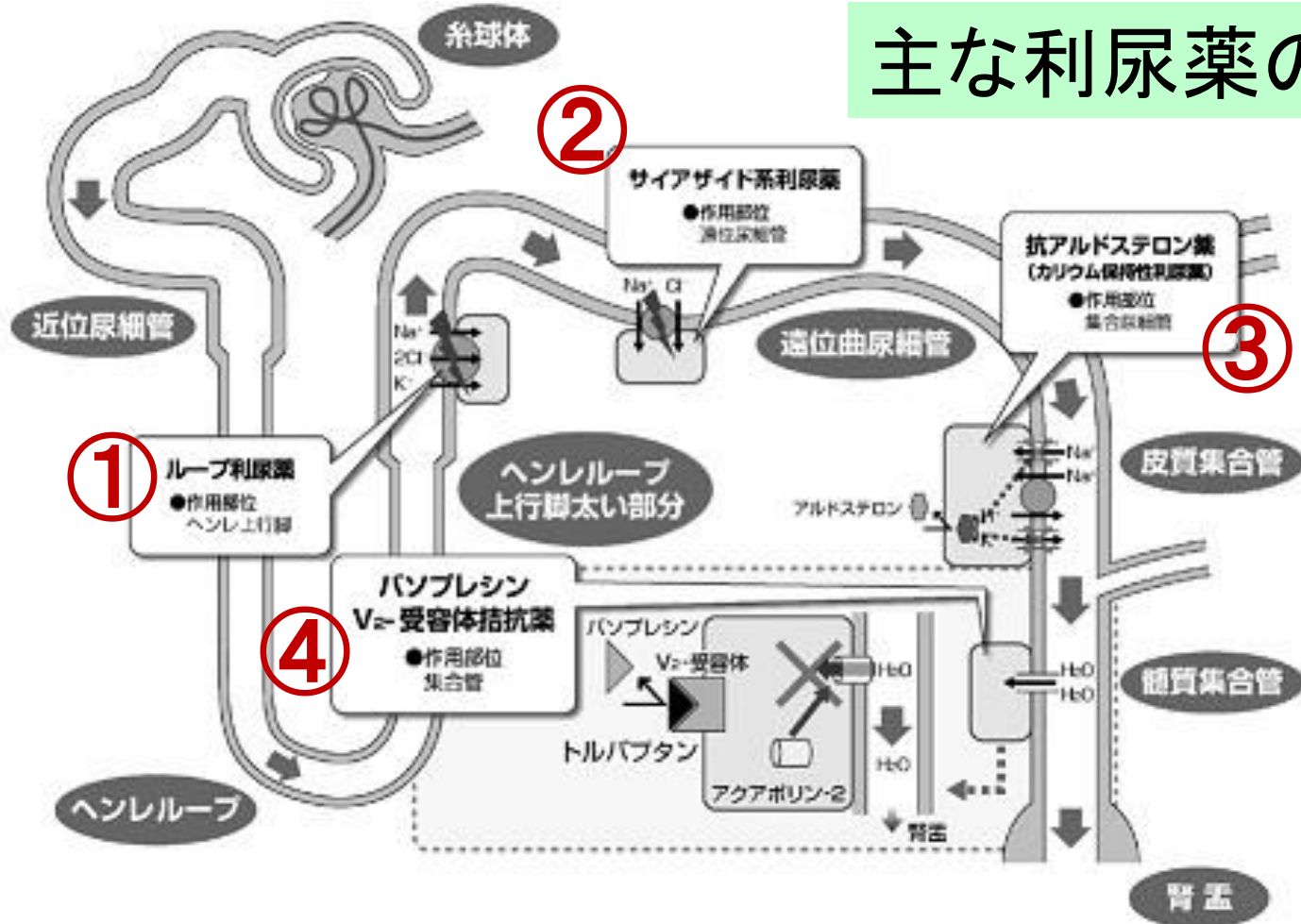


利尿薬

利尿薬のはたらき

- ・腎臓の尿細管におけるNaや水分の再吸収を阻害し循環血液量を減少させる。
- ・前負荷の軽減、肺うっ血や浮腫の改善効果が見られる。

主な利尿薬の作用部位



利尿薬

①ループ利尿薬

フロセミド(ラシックス®)、アゾセミド(ダイアート®) など

【作用機序】

ループ利尿薬は、尿細管のヘンレループ上脚の $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ 共輸送体の作用を抑制する。

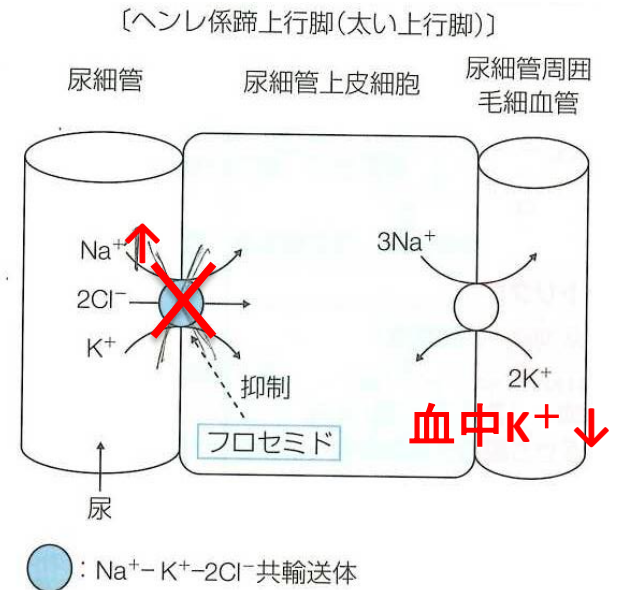
尿細管内の Na^+ 濃度が上昇し(= H_2O も一緒に尿細管へ=利尿作用)、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 交換系が促進し、低カリウム血症を引き起こす。

【副作用】

低カリウム血症、高尿酸血症、高血糖症、聴覚障害(耳鳴り、難聴)、腎機能悪化、光線過敏症

【相互作用】

強心配糖体(ジギタリス製剤)の作用増強
→低カリウム血症で増強



利尿薬

②サイアザイド(チアジド)系利尿薬

トリクロルメチアジド(フルイトラン®)、ヒドロクロロチアジド(ダイクロライド®)等

【類似薬】インダパミド(ナトリックス®)、メチクラン(アレステン®)、トリパミド(ノルモナール®)等

【作用機序】

サイアザイド(チアジド)系利尿薬は、遠位尿細管前部に作用し、 Na^+ - Cl^- 共輸送体系を抑制する。

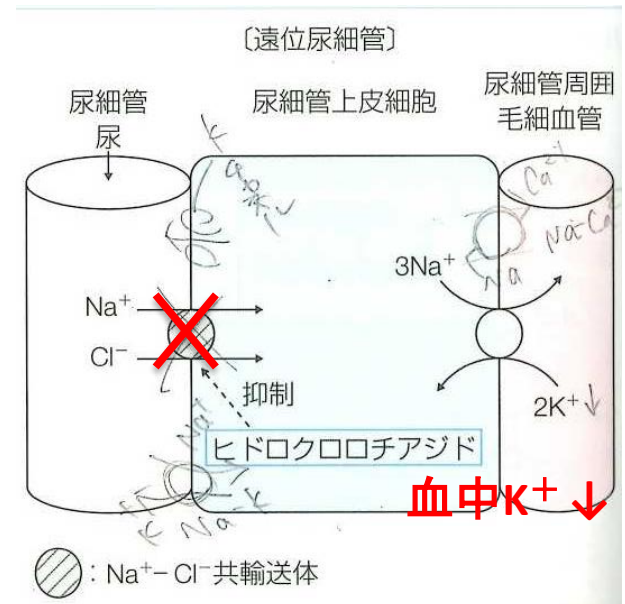
尿細管内の Na^+ 濃度が上昇し(= H_2O も一緒に尿細管へ=利尿作用)、 Na^+ - K^+ 交換系が促進し、低カリウム血症を引き起こす。

【副作用】

低カリウム血症、高尿酸血症、高血糖症、腎機能悪化、光線過敏症

【相互作用】

強心配糖体(ジギタリス製剤)の作用増強
→低カリウム血症で増強



利尿薬

③抗アルドステロン薬

スピロノラクトン(アルダクトンA[®])、エプレレノン(セララ[®])、カンレノ酸カリウム(ソルダクトン[®])

【作用機序】

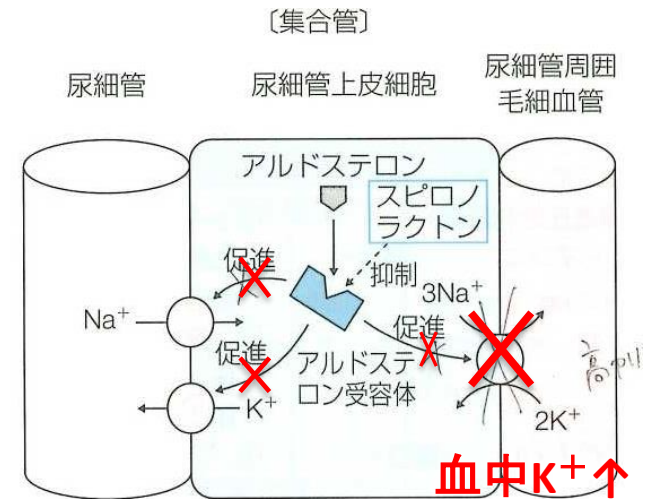
遠位尿細管後半部～集合管のアルドステロン受容体に結合し、アルドステロンの作用を阻害する。阻害することで、 Na^+ - K^+ -交換系が抑制し、血中 K^+ -濃度は上昇、 Na^+ 再吸収を抑制する。

【副作用】

高カリウム血症、女性化乳房

【特徴】

- ・大規模臨床試験で心不全の長期予後改善効果が見られている。
- ・エプレレノンでは高血圧に対して使用する場合、カリウム製剤との併用は禁忌



利尿薬

④ バソプレシン受容体拮抗薬

トルバブタン(サムスカ®)

【作用機序】

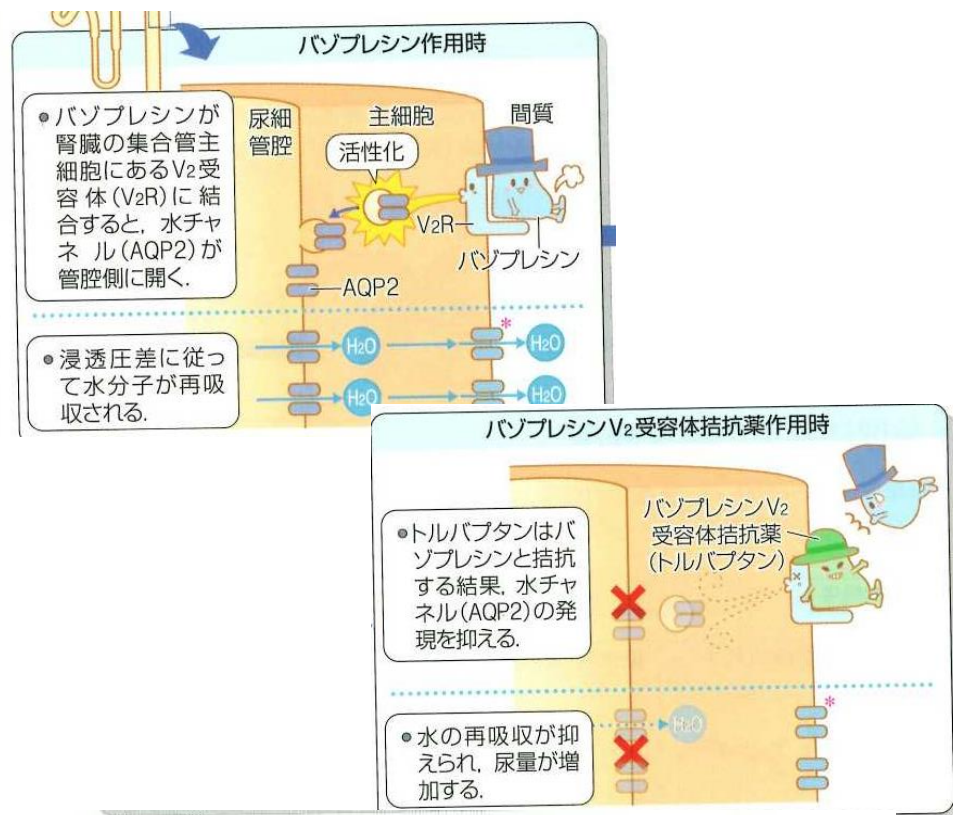
バソプレシン(抗利尿ホルモン、昇圧ホルモン)は、腎臓の集合管にあるV₂受容体に結合し、水チャネル(AQP2)からH₂Oを再吸収する。トルバブタンは、V₂受容体に結合し、H₂Oを再吸収を抑制する。

【副作用】

高ナトリウム血症(※少なくとも投与開始4~6時間後並びに8~12時間後に血清ナトリウム濃度を測定、その後1週間は毎日測定すること。)

【特徴】

- ・Naは排泄されない。H₂Oのみ排泄する。
- ・他の利尿薬(ループ等)との併用が必須。
- ・入院して開始する。



急激なNa⁺濃度上昇による橋中心髄鞘崩壊症(病⑧p.87)や、急激な利尿による脱水のリスクがあり、使用には適切な水・電解質の管理が必要になります。



心不全治療薬

α型ヒト心房性ナトリウム利尿ポリペプチド(ANP)製剤

カルペリチド(ハンブ®)

心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)は、心房から分泌される循環調節因子である。ANP製剤は、遺伝子組み換え製剤であり、利尿作用、血管拡張作用により、心負荷軽減に働く、心不全治療薬である。

【作用機序】

ANP製剤は、利尿作用と血管拡張作用を持つ心不全治療薬であり、ANPの受容体(GC-A受容体)に結合して細胞内cGMPを増加させることで作用を発揮する。

【作用】

- ・**利尿作用**: 体液量↓ ⇒ 前負荷軽減
- ・**血管拡張作用**: 末梢血管抵抗↓、血圧低下⇒ 後負荷軽減

【特徴】

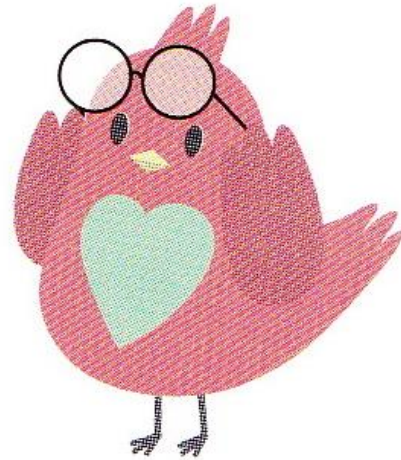
- ・強心作用はない
- ・主作用のほかに、RAA系の抑制や心保護作用もあるとされている。



本日の内容

◇循環器疾患治療薬

- ・カルシウム拮抗薬
- ・ACE阻害薬とARB
- ・ β 遮断薬
- ・強心薬
- ・硝酸薬
- ・抗血小板薬
- ・抗凝固薬
- ・利尿薬
- ・抗不整脈薬
- ・脂質異常症治療薬



抗不整脈薬

• 徐脈不整脈の薬物治療

薬物	一般名	作用機序	主な適応
抗ムスカリン薬 (副交感神経遮断薬) (p.68)	• アトロピン	• ムスカリン (M_2) 受容体を遮断し、迷走神経 (副交感神経) の作用を抑制することで相対的に交感神経作用を優位にし、洞結節や房室結節機能を亢進	• 徐脈性不整脈 ※迷走神経緊張が関与する例で有用
アドレナリン作動薬 (交感神経刺激薬) (p.30)	• イソプレナリン (イソプロテレノール)	• 交感神経の β 受容体を刺激し、洞結節や房室結節機能を亢進	• 徐脈性不整脈

プロタノール® (経口・静注)

抗不整脈薬

● 頻脈性不整脈の薬物治療

ヴォーン・ウィリアムス分類

薬物		一般名	作用機序	主な適応			
ヴォーン・ウィリアムス分類	I群	Na ⁺ チャンネル遮断薬 (p.296)	Ia	<ul style="list-style-type: none"> ● プロカインアミド ● ジンピラミド ● キニジン ● シベンズリン ● ピルメノール 	<ul style="list-style-type: none"> ● 心筋の活動電位の立ち上がり(0相)を抑制し、興奮伝導速度を低下させる. ● 活動電位持続時間 (APD) (p.356) を延長. 	<ul style="list-style-type: none"> ● 頻脈性不整脈 (上室性, 心室性) ※ピルメノールは心室性のみ. 	
			Ib	<ul style="list-style-type: none"> ● リドカイン ● メキシレチン ● アプリンジン 			<ul style="list-style-type: none"> ● APDを短縮.
			Ic	<ul style="list-style-type: none"> ● プロパフェノン ● フレカイニド ● ピルシカイニド 	<ul style="list-style-type: none"> ● APDは変化なし. 		<ul style="list-style-type: none"> ● 頻脈性不整脈 (上室性, 心室性)
	II群	β 遮断薬 (p.294)	<ul style="list-style-type: none"> ● プロプラノロール など 	<ul style="list-style-type: none"> ● 交感神経のβ作用を抑制し、洞結節や房室結節を抑制. 	<ul style="list-style-type: none"> ● 頻脈性不整脈 (上室性, 心室性) 		
III群	K ⁺ チャンネル遮断薬 (p.300)	<ul style="list-style-type: none"> ● ソタロール ● アミオダロン ● ニフェカラン 	<ul style="list-style-type: none"> ● 再分極を遅延させ、APDおよび不応期を延長 (QT延長). 	<ul style="list-style-type: none"> ● 心室頻拍 (VT) (p.348) ● 心室細動 (VF) (p.350) 			
IV群	Ca拮抗薬 (Ca ²⁺ チャンネル遮断薬) (p.290)	<ul style="list-style-type: none"> ● ベプリジル ● ベラパミル ● ジルチアゼム 	<ul style="list-style-type: none"> ● Ca²⁺流入によって脱分極する洞結節や房室結節を抑制. 	<ul style="list-style-type: none"> ● 頻脈性不整脈 (上室性) ※Ca拮抗薬の一部は心室性にも有効. 			
アデノシン三リン酸 (ATP)		<ul style="list-style-type: none"> ● ATP 	<ul style="list-style-type: none"> ● Ca²⁺やK⁺チャンネルに影響して洞結節や房室結節を抑制. 				
ジギタリス製剤 (p.317)		<ul style="list-style-type: none"> ● ジゴキシン 	<ul style="list-style-type: none"> ● 迷走神経刺激作用があり、房室結節を抑制. 				

頻脈性の抗不整脈薬は、頻拍の停止や予防を目的とします。

主な副作用は催不整脈作用 (新たな不整脈の誘発、既存の不整脈の悪化) や心収縮力の低下等があり、心臓以外の副作用にも注意が必要。

シシリアン・ガンビット分類

- 抗不整脈薬の分類としてヴォーン・ウィリアムス分類 (p.354) が以前から用いられているが、近年は、個々の薬物についてチャンネルや受容体への作用を詳細に検討したシシリアン・ガンビット分類も使われている。

遮断作用

- : 高
- : 中等
- : 低
- A : 活性化チャンネル遮断
- I : 不活性化チャンネル遮断

Na⁺チャンネルの解離速度

- Fast : 速
- Med : 中等
- Slow : 遅

その他

- : 作動薬 (刺激作用)

ヴォーン・ウィリアムス分類との対応		シシリアン・ガンビット分類												
		薬物	イオンチャンネル					受容体				ポンプ		
			Na ⁺			Ca ²⁺	K ⁺	I _f	α	β	M ₂	A ₁	Na ⁺ /K ⁺ ATPase	
Fast	Med	Slow												
Na ⁺ チャンネル遮断薬	Ib	リドカイン	●											
	Ib	メキシレチン	●											
	Ia	プロカインアミド		A										
	Ia	ジソピラミド			A						●			
	Ia	キニジン		A					●		●			
	Ic	プロパフェノン		A						●				
	Ib	アブリンジン		I		●	●	●						
	Ia	シベンプロリン			A	●	●					●		
	Ia	ピルメノール			A		●					●		
	Ic	フレカイニド			A		●							
	Ic	ピルシカイニド			A									
Ca拮抗薬 (Ca ²⁺ チャンネル遮断薬)	IV	ベプリジル	●			●	●							
		ベラパミル	●			●				●				
		ジルチアゼム				●								
K ⁺ チャンネル遮断薬	III	ソタロール						●		●				
		アミオダロン	●			●	●		●	●				
		ニフェカラン					●							
β遮断薬	II	ナドロール								●				
		プロプラノロール	●								●			
		アトロピン*										●		
		ATP											■	
		ジゴキシン										■		●

*表中でアトロピンのみが徐脈性不整脈に用いる薬物。その他は頻脈性不整脈に用いる。

I_f : ペースメーカー電流
 M₂ : ムスカリン受容体
 A₁ : アデノシン受容体

小川 聡 : 抗不整脈薬ガイドライン : CD-ROM版ガイドラインの解説とシシリアンガンビットの概念 : ライフメディコム, 2000 (引用改変)

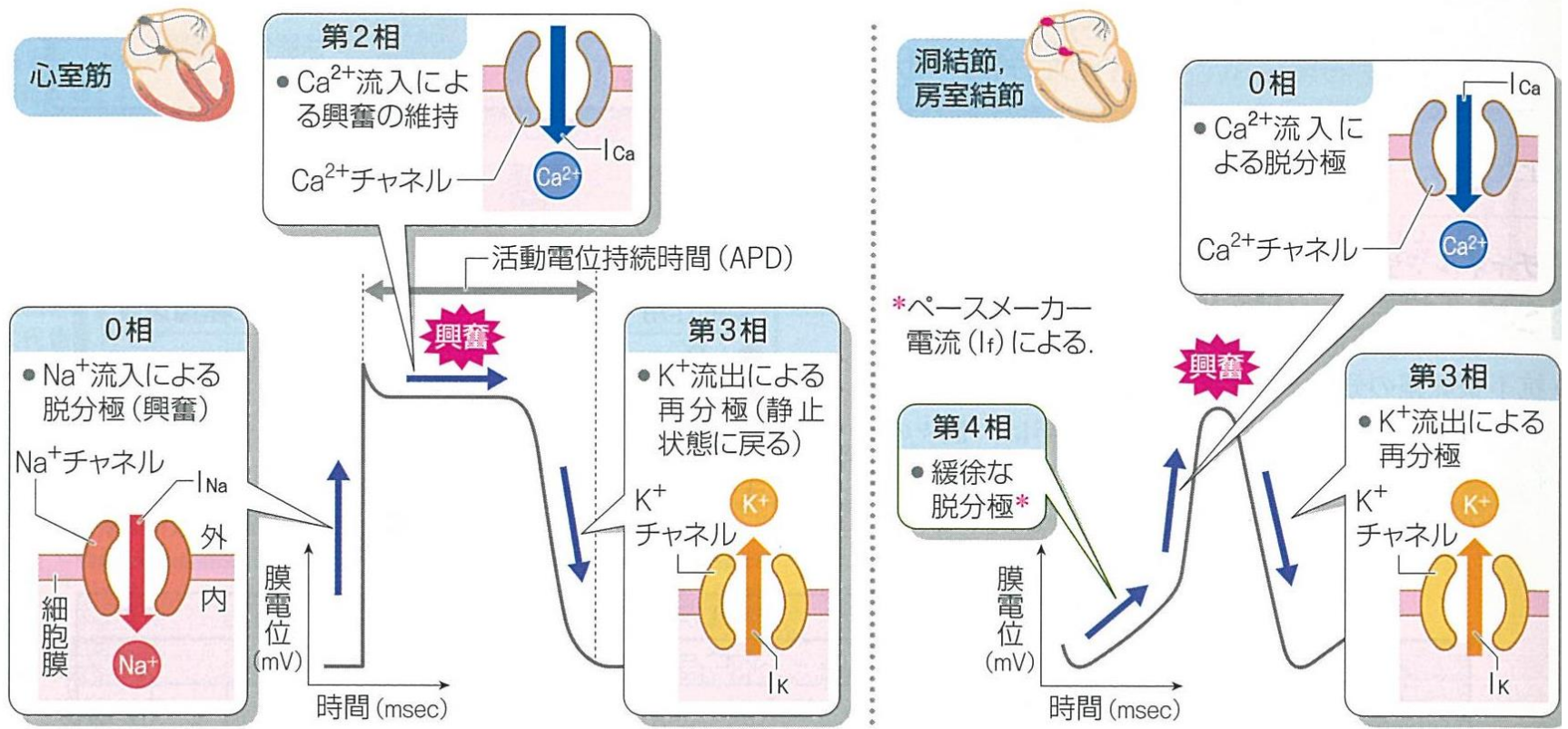
抗不整脈薬

抗不整脈薬 I ~ IV群の比較

- 抗不整脈薬のヴォーン・ウィリアムス分類の I ~ IV群薬はそれぞれ心筋の活動電位に与える影響が異なる。

心筋の活動電位 (正常)

心室、洞結節、房室結節の活動電位と各相における主要なイオンチャネルの働きは以下のようなものである。

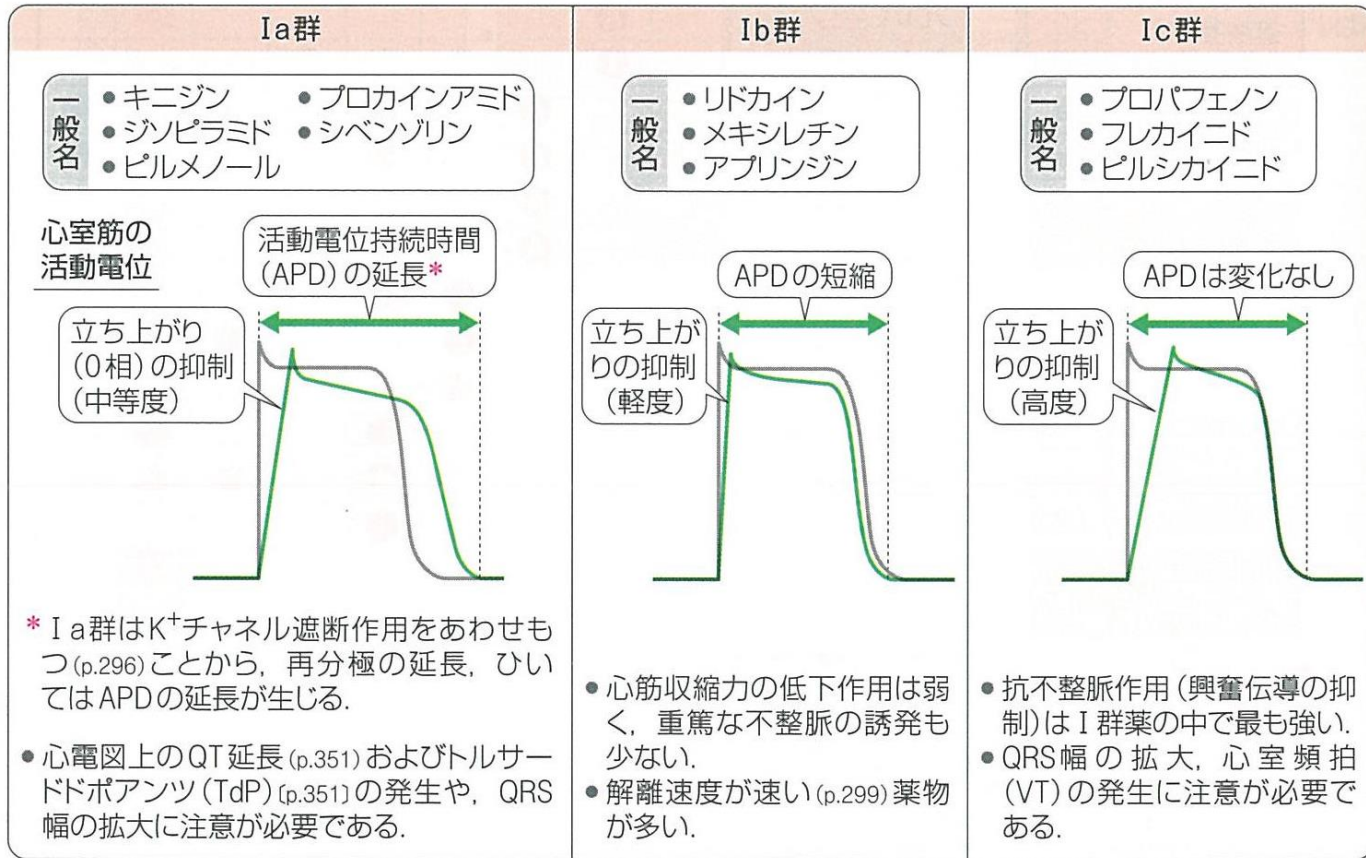


抗不整脈薬

活動電位の変化

— : 正常の活動電位 — : 各薬物が与える影響

- I群薬は主に固有心筋(心房筋, 心室筋)の活動電位の立ち上がり(0相)を抑制する。
- I群薬はさらにIa, Ib, Ic群に分けられ, それぞれ活動電位持続時間(APD)の変化に特徴がある。



I群薬：
Na⁺チャンネル遮断薬
(p.296)



抗不整脈薬

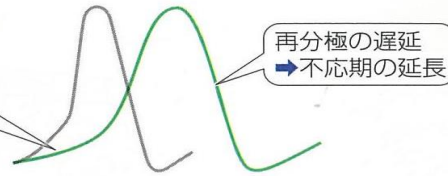
II群薬： β遮断薬 (p.294)



一般名
● プロプラノロール など

房室結節の活動電位

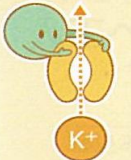
第4相の傾きが低下



- 交感神経のβ受容体作用は、 Ca^{2+} 流入を促進したり (p.295)、 I_f を増加させることが知られているため、洞結節および房室結節の興奮性が増す。
- II群薬 (β遮断薬) は、上記の作用を抑えて、洞結節および房室結節を抑制する。
- さらに房室結節では、再分極の遅延、不応期の延長も生じる。
- II群薬は、交感神経の興奮状態 (運動、ストレスなど) が関与する上室性頻脈性不整脈に有用である。

【副作用】
徐脈・房室ブロック

III群薬： K^+ チャンネル遮断薬 (p.300)



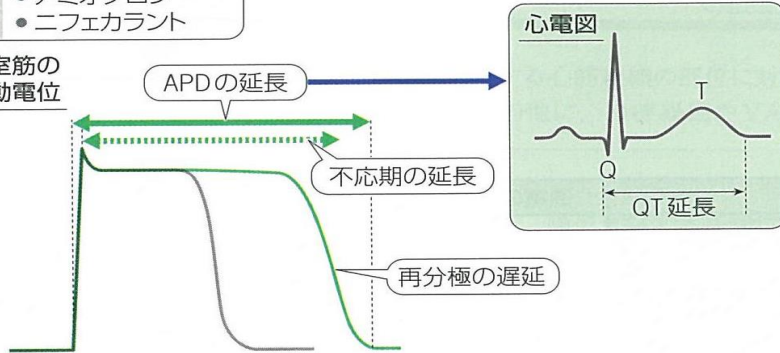
一般名
● ソタロール
● アミオダロン
● ニフェカルント

心室筋の活動電位

APDの延長

不応期の延長

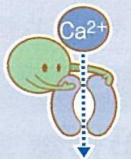
再分極の遅延



- III群薬は主に固有心筋の再分極 (第3相) を遅延させ、APDおよび不応期の延長をもたらす。
- 心筋のAPD延長は、心電図上QT間隔の延長 (QT延長) として現れる。
- APDの極度の延長は、早期後脱分極 (EAD) (p.340)、トリガードアクティビティ (p.340) を生じ、不整脈 (特にQT延長からのトルサードポアンツ発生 (p.351)) を誘発するリスクがある (薬剤誘発性QT延長症候群 (p.351))。

【副作用】
・QT延長
・アミオダロンは、**間質性肺炎**、肝障害、甲状腺機能障害など

IV群薬： Ca^{2+} 拮抗薬 (Ca^{2+} チャンネル遮断薬) (p.290)

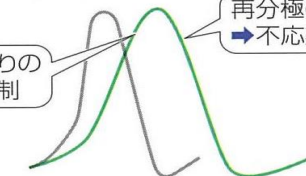


一般名
● ベラパミル
● シルチアゼム
● ペプリジル

房室結節の活動電位

立ち上がりの (0相) 抑制

再分極の遅延
→ 不応期の延長



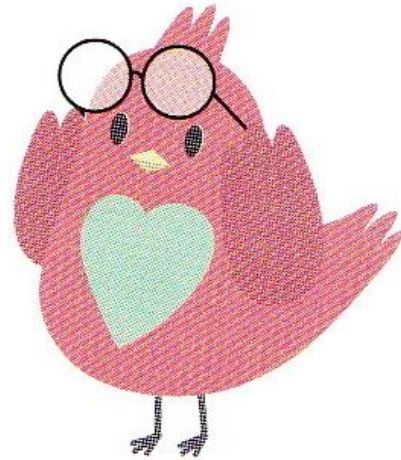
- IV群薬は、洞結節および房室結節の脱分極 (0相) を抑制し、興奮伝導速度を低下させる。
- さらに房室結節では再分極の遅延も生じ、不応期が延長する。
- 房室結節をリエントリー回路に含む発作性上室頻拍に特に有用である。

【副作用】
徐脈・房室ブロック、洞停止

本日の内容

◇循環器疾患治療薬

- ・カルシウム拮抗薬
- ・ACE阻害薬とARB
- ・β遮断薬
- ・強心薬
- ・硝酸薬
- ・抗血小板薬
- ・抗凝固薬
- ・利尿薬
- ・抗不整脈薬
- ・脂質異常症治療薬



脂質異常症治療薬

LDLコレステロール低下薬

分類	主な薬剤	特徴
スタチン系薬	プラバスタチン(メバロチン®) シンバスタチン(リポバス®) フルバスタチン(ローコール®) アトルバスタチン(リピトール®) ピタバスタチン(リバロ®) ロスバスタチン(クレストール®)	<ul style="list-style-type: none">・HMG-CoAを阻害してLDL濃度低下・肝障害に注意・横紋筋融解症に注意(フィブラート系との併用注意)
小腸コレステロール トランスポーター 阻害薬	エゼチミブ(ゼチーア®)	<ul style="list-style-type: none">・コレステロールのみの吸収を抑制
PCSK9阻害薬	エボロクマブ(レパーサ®)、 アリロクマブ(プラルエント®)	<ul style="list-style-type: none">・PCSK9阻害しLDL受容体分解を防ぎ、LDL濃度低下・皮下注(1回/2週又は1回/4週)・家族性高Cho血症又は二次予防群ハイリスク例に使用

脂質異常症治療薬

トリグリセリド低下薬

分類	主な薬剤	特徴
フィブレート系薬	ベザフィブレート(ベザトールSR®) フェノフィブレート(リピディル®) クロフィブレート(クロフィブレート®)	<ul style="list-style-type: none">・脂肪酸のβ酸化促進によるTG合成低下、VLDL分泌抑制、LPL活性化→高TG低下、HDL増加・横紋筋融解症に注意(スタチン系との併用注意)
選択的PPARαモジュレーター	ペマフィブレート(パルモディア®)	<ul style="list-style-type: none">・PPARαを活性化・高脂血症(家族性を含む)に適応・LDLのみ高値へは第一選択薬としない・Ccr2.5mg/dL以上は禁忌
ニコチン酸誘導体	ニセリトロール(ペリシット®) ニコモール(コレキサミン®) ニコチン酸トコフェロール(ユベラN®)	<ul style="list-style-type: none">・脂肪細胞の脂肪分解を抑制し、肝臓への脂肪酸流入の抑制を介して肝臓でのVLDL分泌を抑制・HDL増加作用あり
n-3系多価不飽和脂肪酸	イコサペント酸エチル(エパデール®) オメガ-3脂肪酸エチル(ロトリガ®)	<ul style="list-style-type: none">・TG合成阻害→肝臓でのVLDL分泌抑制・抗血小板作用・抗炎症作用あり・エパデールは閉塞性動脈硬化症にも適応あり・食直後に内服