

慢性心不全患者に対する
pimobendan と captopril
の急性効果: 同一症例での
比較検討

Acute hemodynamic ef-
fects of pimobendan and
captopril: A compara-
tive study in the same
patients with chronic
heart failure

津田 隆志
和泉 徹
小玉 誠
埴 晴雄
大島 満
高橋 稔
鈴木 正孝
相崎 俊哉
内山 博英
柴田 昭

Takashi TSUDA
Tohru IZUMI
Makoto KODAMA
Haruo HANAWA
Mitsuru OHSHIMA
Minoru TAKAHASHI
Masataka SUZUKI
Toshiya AIZAKI
Hirohide UCHIYAMA
Akira SHIBATA

Summary

In this study, the acute hemodynamic effects of pimobendan (2.5 mg), a new drug, was compared with that of captopril (12.5 mg) in the same 8 patients with chronic heart failure (NYHA class II-III); 3 with dilated cardiomyopathy and 5 with regurgitant valvular heart disease. The hemodynamics were serially assessed before and after drug administration for at most 6 hours.

Pimobendan reduced mean blood pressure, mean pulmonary artery pressure, pulmonary capillary wedge pressure, right atrial pressure, total systemic vascular resistance, and total pulmonary vascular resistance but it increased heart rate. By contrast, captopril reduced mean blood pressure and double product. No significant changes were noted in the cardiac index, stroke volume index, AV- \dot{O}_2 difference or the arterial oxygen pressure between the 2 drugs.

In conclusion, pimobendan seems to function as a strong arterio-veno-dilator rather than as an inotropic agent in patients with chronic heart failure.

新潟大学医学部 第一内科
新潟市旭町通1番町754 (〒951)

The First Department of Internal Medicine, Niigata
University School of Medicine, Asahimachi 1-754,
Niigata 951

Received for publication June 4, 1991; accepted February 1, 1992 (Ref. No. 38-184)

Key wordsPimobendan
dilatator

Captopril

Chronic heart failure

Phosphodiesterase inhibitor

Arterio-veno-

はじめに

慢性心不全患者の内科的治療においては、症状の軽快、生活能力 (quality of life) の改善、予後の延長が同時に期待できる薬剤が古くから求められてきた。現在、利尿剤、ジギタリス剤、およびそれに併用された ACE 阻害剤が、これらの条件を比較的満たしているものとされている。しかし、いまなお低血圧、腎機能の悪化など、克服すべき課題を残している^{1,2)}。したがって、慢性心不全患者の治療にあたっては、これらの課題を克服できる新薬の登場が待たれる。

Phosphodiesterase inhibitor 作用と心筋収縮蛋白へのカルシウム親和性増強作用により、強心作用と血管拡張作用を併せ持つ新しい心不全治療薬である pimobendan^{3,4)} は、慢性心不全患者の付加的治療にとっては期待されている治療薬である。この研究は、pimobendan と ACE 阻害剤の代表的薬物である captopril を同一の慢性心不全患者に投与し、心血行動態に及ぼす急性効果を比較検討したものである。

対 象

対象は鬱血性心不全に一度は陥ったことのある 8 例の慢性心不全患者である (Table 1)。性別は男性 6 例、女性 2 例、年齢は 51-70 歳、平均 61 歳であった。心機能分類は NYHA II 度 4 例、III 度 4 例である。基礎心疾患は拡張型心筋症 3 例、逆流性連合弁膜症 5 例で、主体となる弁逆流は僧帽弁逆流 2 例、大動脈弁逆流 2 例、三尖弁逆流 1 例で、全例 digoxin (0.125-0.25 mg/日)、furosemide (20-100 mg/日) を服用し、3 例で spironolactone (25-50 mg/日) を服用していた。しかし、他の強心剤、血管拡張剤、 β 遮断剤は服用させなかった。

方 法

入院後、安静と塩分制限に加え、ジギタリス剤、および利尿剤により鬱血性心不全状態が安定し、体重が 2 週間以上に亘って安定した時点で薬剤効果試験を行なった。

本試験の実施に際しては患者に十分な説明を行ない、患者の自由意志に基づく同意を文書にて得た。

Table 1. Clinical profiles of patients

Case (No.)	Age (yrs) & sex	Diagnosis	NYHA (class)	EF (%)	CTR (%)
1	51 F	Tricuspid regurgitation	III	67	67
2	68 M	Aortic regurgitation	III	22	65
3	70 M	Dilated cardiomyopathy	II	36	51
4	55 F	Dilated cardiomyopathy	III	50	52
5	65 M	Mitral regurgitation	II	31	62
6	64 M	Mitral regurgitation	III	40	64
7	57 M	Dilated cardiomyopathy	II	35	39
8	58 M	Aortic regurgitation	II	59	58

EF=ejection fraction; CTR=cardiothoracic ratio.

急性薬剤効果判定のため Swan-Ganz カテーテルを肺動脈内に留置し、平均肺動脈圧 (mPAP)、平均肺毛細管圧 (PCWP)、平均右房圧 (RAP) を測定した。心拍出量 (CO) は熱希釈法を基本に、三尖弁逆流が重症な 1 例では Fick 法を用いて測定した。平均体血圧 (mAP) は動脈ラインの確保により直接測定し、心拍数はモニター心電図記録より求めた。また、心行動態実測値から以下の諸指標を算出した。

心係数 (CI) = CO / 体表面積 ($l/min/m^2$)

一回拍出量係数 (SI) = CI / 心拍数 ($ml/beat/m^2$)

全身血管抵抗 (SVR) = $(mAP - RAP) \times 80 / CO$
($dyne \cdot sec \cdot cm^{-5}$)

全肺血管抵抗 (TPR) = $mPAP \times 80 / CO$ ($dyne \cdot sec \cdot cm^{-5}$)

Double product = 収縮期血圧 \times 心拍数 ($mmHg \cdot beats/min$)

また、動脈血の酸素分圧 (PaO_2) は Radiometer 製 ABL3 全自動血液ガス分析装置で測定し、動脈血と混合静脈血 (肺動脈血) の酸素飽和度 (SAT_A, SAT_{PA}) とヘモグロビン値 (Hb_A, Hb_{PA}) は同社製 OSM2 ヘモオキシメーターで測定した。これらより、動静脈酸素較差 ($AV-\dot{O}_2$ diff) を以下のごとく求めた。

$AV-\dot{O}_2$ diff (%) = $(Hb_A \times 1.36 \times SAT_A) - (Hb_{PA} \times 1.36 \times SAT_{PA})$

Captopril は Swan-Ganz カテーテル挿入後 2 時間以上待つて血行動態が安定したところで、一回 12.5 mg を経口投与し、投与前と投与後 1, 2, 4 時間後で上記の項目をベッドサイドで測定した。

その後 12 時間以上経過した翌日、pimobendan 2.5 mg の静脈内投与を行ない、投与前と投与後 30 分, 1, 2, 4, 6 時間で上記の項目を測定した。なお、血行動態測定中は食事を禁止した (Fig. 1)。

Pimobendan (UD-CG115) とその代謝産物 (UD-CG212) の血中濃度を HPLC アッセイ法を用いて、pimobendan 投与後 30 分, 1, 2, 4, 6 時間に測定した。

なお、データは mean \pm SE にて表わし、有意差検定は、対応のある Student's t-test により行なった。

成 績

1. 心行動態の変化

Pimobendan 投与により、心拍数は 2 時間後をピークに、1 時間後から 4 時間後まで有意な増加を認めた (Fig. 2, 右, 上段)。平均肺動脈圧は投与 30 分後より 6 時間後まで、平均肺毛細管圧は投与 30 分後より 2 時間後まで、全肺血管抵抗は投与 30 分後より 6 時間後まで有意な低下を認めた (Fig. 3, 右)。平均体血圧は投与 1 時間後より 4 時間後まで、全身血管抵抗は投与 2 時間後より 4 時間後まで、平均右房圧は投与 4 時間後に有意な低下を示した (Fig. 4)。

Captopril 投与により、平均体血圧は 1 時間後をピークに 1 時間後より 4 時間後まで有意な低下を示し (Fig. 4, 左, 上段), double product は 4 時間後に有意な低下を示した (Fig. 5, 左, 下段)。

なお、心係数、一回拍出量係数、動静脈酸素較差、動脈血酸素分圧は、いずれの薬剤にても変化

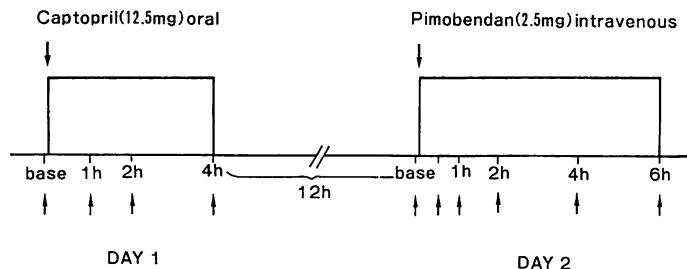


Fig. 1. Protocol of drug administration.

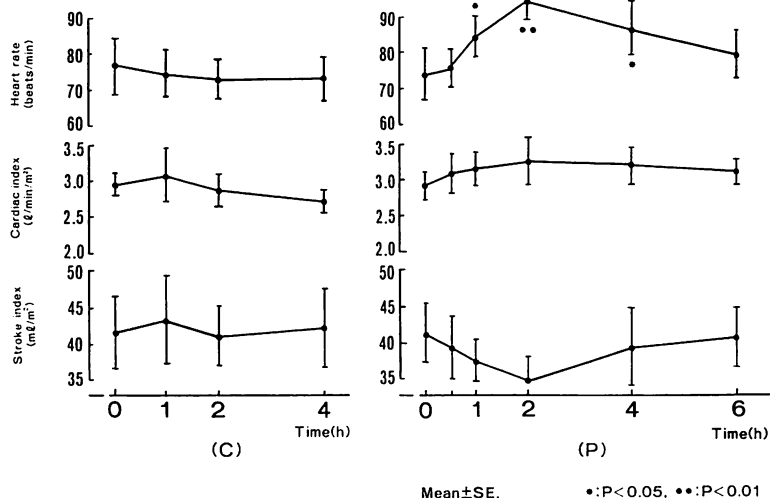


Fig. 2. Changes in heart rate (upper), cardiac index (middle) and stroke volume index (lower) after bolus administration of captopril (12.5 mg: oral) (C) and pimobendan (2.5 mg: intravenous) (P) in the same patients with chronic heart failure.

Mean values were calculated from data at each check point and bars represent standard errors.

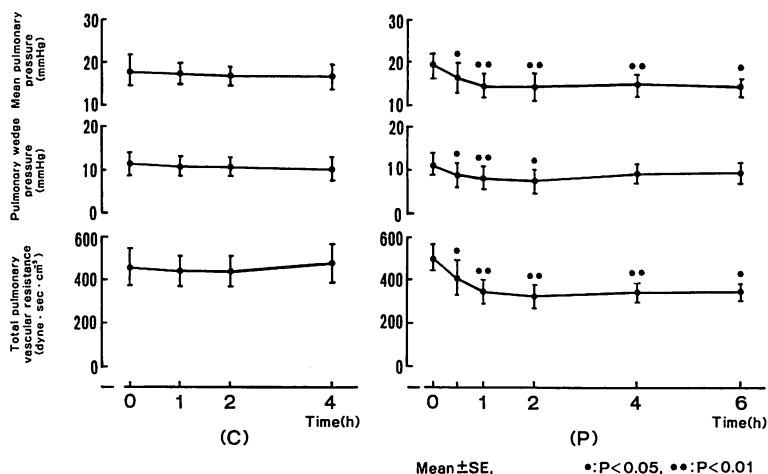


Fig. 3. Changes in mean pulmonary artery pressure (upper), mean pulmonary capillary wedge pressure (middle) and total pulmonary vascular resistance (lower) after administration of captopril and pimobendan.

を認めなかった. また, 今回急性薬効試験を行なった8例中2例において pimobendan 1日5mg (分2) の長期経口投与を行なっているが, 12ヵ月後の現在, 心拍数の増加を認めていない.

2. 平均肺毛細管圧と心係数座標での変化 (Fig. 6)
Captopril と pimobendan について, 投与前と投与2時間後での変化を比較した. Captopril 投与ではほとんど変化なく, pimobendan 投与によ

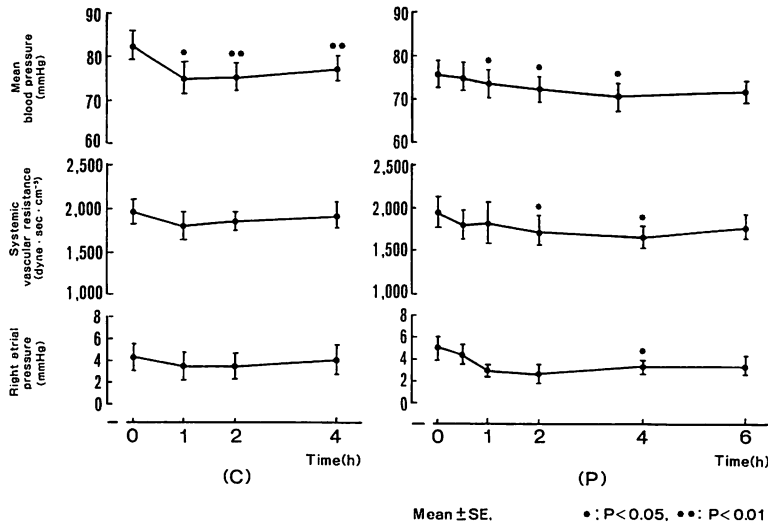


Fig. 4. Changes in mean arterial pressure (upper), systemic vascular resistance (middle) and right atrial pressure (lower) after administration of captoril and pimobendan.

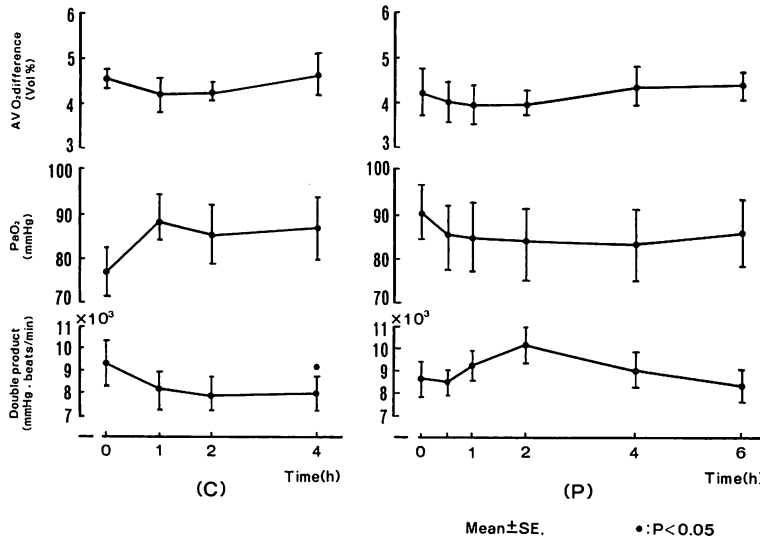


Fig. 5. Changes in arteriovenous oxygen difference (upper), arterial oxygen pressure (middle) and double product (lower) after administration of captoril and pimobendan.

り、平均肺毛細管圧の低下にもかかわらず、心拍数の増加により心係数は増加した。

3. 一回拍出量係数と前負荷・後負荷座標での変化 (Fig. 7)

一回拍出量係数と前負荷の指標である平均肺毛

細管圧との関係を左図に、一回拍出量係数と後負荷の指標である平均体血圧との関係を右図に示し、captopril と pimobendan について、投与前と投与2時間後での変化を、両座標において比較した。Pimobendan は前負荷と後負荷のいずれをも

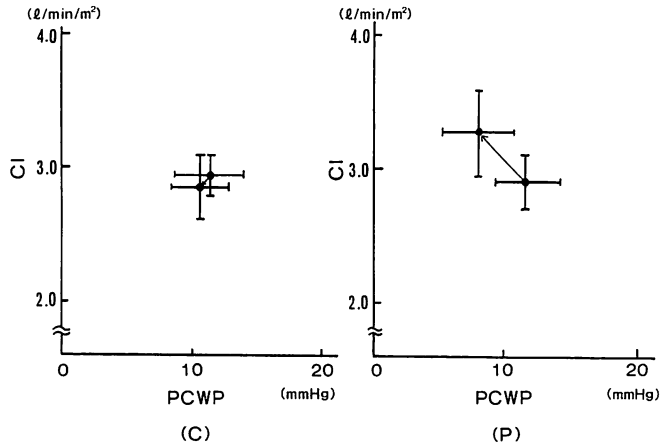


Fig. 6. Cardiac index (CI) vs pulmonary capillary wedge pressure (PCWP).
 Arrows indicate hemodynamic changes from base (0 hr) to peak value (2 hrs) after the drug administration. Data were expressed as means \pm standard errors.

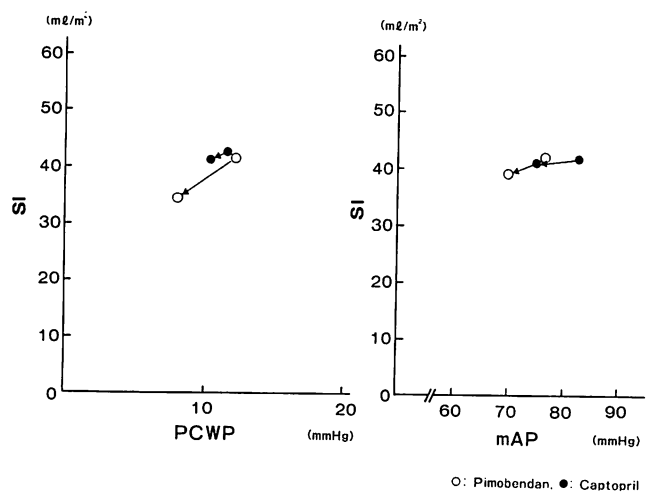


Fig. 7. Relationship between stroke volume index (SI) and mean pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) (left), and between SI and mean arterial pressure (mAP) (right).

下げたが, captopril では後負荷の減少を認めたのみであった. Pimobendan 投与では一回拍出量係数の低下をみたため, 明らかな陽性変力作用は確認できなかった. また, 僧帽弁逆流症の1例で, pimobendan 投与4時間後に PaO_2 が前値の 74.3 から 54.2 mmHg へと低下した (Table

2). しかし, 心係数は 3.30 から 4.70 l/min/m^2 へと増加し, oxygen delivery も 840 から 1,154 ml/min/m^2 へと増加した. 明らかな PaO_2 の低下を認めたものは 8 例中, この 1 例のみであった. なお, pimobendan 使用による心室性期外収縮の増加をみた例はなかった.

Table 2. Intrapulmonary shunt after pimobendan trial

Time	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	SAT _{PA} (%)	CI (l/min/m ²)	Oxygen delivery (ml/min/m ²)
Baseline	74.3	37.6	65.4	3.30	840
4 hrs after injection	54.2	37.6	64.8	4.70	1,154

SAT_{PA}=oxygen saturation in the pulmonary artery; CI=cardiac index.

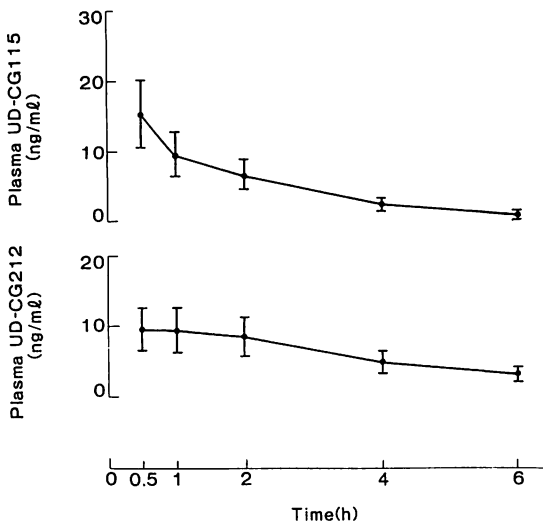


Fig. 8. Changes in pimobendan (UD-CG115) and UD-CG212 plasma levels determined after intravenous administration of 2.5 mg pimobendan.

4. Pimobendan 血中濃度変化

Pimobendan (UD-CG115) と代謝産物 (UD-CG212) は、いずれも投与 30 分をピークにして、UD-CG115 の急激な減少と UD-CG212 の緩徐な減少を認めた。投与 6 時間後には UD-CG115 の血中濃度はほぼ 0 に近付いたが、UD-CG212 のそれは 3 ng/ml と比較的保たれていた (Fig. 8)。

考 察

Hauf ら⁵⁾は慢性心不全患者 20 名で、pimobendan (5 mg) と captopril (25 mg) 内服 2 時間後の血行動態変化を比較し、前者においてのみ、有

意な肺動脈拡張期圧の低下と心拍出量の増加を認めている。しかし、彼らは平均右房圧の変化に注目していない。今回の検索では、captopril は平均体血圧のみを低下させたのに比し、pimobendan は心係数の増加を認めなかったが、平均体血圧、平均肺動脈圧、平均肺毛細管圧、全身血管抵抗、全肺血管抵抗を低下させた。さらに pimobendan は平均右房圧も低下させ、動脈、肺動脈のみでなく、静脈への作用も認められ、いわゆる arterio-veno-dilator としての作用を有した⁶⁻⁸⁾。

本研究でみられた pimobendan による心拍数増加は、phosphodiesterase inhibitor 作用による心筋内 cyclic AMP の増加作用によると考えられる。Pimobendan 10 mg 内服では心拍数の増加が認められている^{6,7)}。しかし 5 mg の内服では認められていない^{5,6,8)}。薬剤の血中濃度をみると、投与 30 分後にピークを示し、経口投与 5 mg に相当する pimobendan 血中濃度に達した。以後急激な低下を示したが、これは心筋内に急速に取り込まれたものと思われる。さらに、高濃度の心筋内 cyclic AMP が心拍数増加を惹起したと思われる。12 ヶ月後の現在、通常的心筋内濃度では慢性実験の示すごとく、心拍数の増加は認められていない。なお、僧帽弁逆流症の 1 例における pimobendan 投与 4 時間後の PaO₂ 低下、心係数の増加、oxygen delivery の増加は、全身への酸素運搬には障害はなく、PaO₂ の低下が肺内シャントの増加^{8,9)}によるものであることを示すものと考えられた。

実験では、pimobendan は milrinone 同様、陽性変力作用を有する物質として急性心筋梗塞での心室細動を増加させ、また 24 時間以内の死亡率

を減少させないとされている^{10,11)}。したがって, pimobendan により心室性期外収縮の増加が懸念されるが, 血行動態観察中, 明らかな増加をみた例はなく, そのような危険性は低いものと考えられる。

結 論

慢性心不全患者に対し, captopril は後負荷の減少を来すのみであったのに比し, pimobendan は強力な arterio-veno-dilator 作用を示した。しかし, pimobendan の明らかな陽性変力作用は確認できなかった。

要 約

慢性心不全患者の心血行動態に対する急性効果を pimobendan と captopril で比較検討した。

対象は急性鬱血性心不全経験例 8 例の慢性心不全患者で, 年齢は 51-70 歳, 平均 61 歳であった。心機能分類は NYHA II 度 4 例, III 度 4 例, 基礎心疾患は拡張型心筋症 3 例, 逆流性連合弁膜症 5 例であった。全例ジギタリス剤, 利尿剤を服用していたが, 他の強心剤, 血管拡張剤, あるいは β 遮断剤は服用していなかった。

入院後, 鬱血性心不全状態が固定した時点で検査を行なった。急性効果判定のため Swan-Ganz カテーテルを肺動脈内に留置し, 平均肺動脈圧, 平均肺毛細管圧, 平均右房圧, 心拍出量を測定した。平均体血圧は動脈ラインの確保により, 心拍数は心電図モニターより求めた。

Captopril (12.5 mg) を経口投与し, 投与前と投与後 1, 2, 4 時間で各指標を測定した。その後, 12 時間以上経過した翌日, pimobendan (2.5 mg) を静脈内投与し, 投与前と投与後 30 分, 1, 2, 4, 6 時間に計測を行なった。

1. Captopril が平均体血圧のみを変化させたのに比べ, pimobendan は動脈の他にも肺動脈, 静脈に対する強力な血管拡張作用を示した。

2. 一回拍出量係数の前負荷・後負荷座標での変化を比較すると, pimobendan では前負荷と後

負荷のいずれの値も下げたが, captopril は後負荷における減少を認めたのみであった。しかし, pimobendan 投与では一回拍出量係数が低下したことから, pimobendan の明らかな陽性変力作用は確認できなかった。

以上より, pimobendan は慢性心不全患者に対し, captopril と異なった強力な arterio-veno-dilator であり, 明らかな臨床効果が期待できると思われた。

文 献

- 1) Parmley WW, Cohn JN, Levine TB, Awan NA, Mason DT, Faxon DP, Creager M, Gavras HP, Fouad FM, Tarazi RC, Hollenberg NK, Dzau V, Lejemtel TH, Sonnenblick EH, Turini GA, Brunner HR: A cooperative multicenter study of captopril in congestive heart failure: Hemodynamic effects and long-term response. *Am Heart J* 110: 439-447, 1985
- 2) The CONSENSUS Trial Study Group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 316: 1429-1435, 1987
- 3) Duncker DJ, van Dalen FJ, Hartog JM, Lamers JMJ, Rensen RJ, Saxena PR, Verdouw PD: Usefulness of pimobendan in the treatment of heart failure. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 36 (II): 1740-1744, 1986
- 4) Duncker DJ, Hartog JM, Levinsky L, Verdouw PD: Systemic haemodynamic action of pimobendan (UD-CG115BS) and its O-demethylmetabolite (UD-CG212) in the conscious pig. *Br J Pharmacol* 91: 609-615, 1987
- 5) Hauf GF, Grom E, Jahnchen E, Roskamm H: Acute and long-term hemodynamic effects of pimobendan (UD-CG 115BS) in comparison with captopril. *J Cardiovasc Pharmacol* 14 (Suppl 2): 49-56, 1989
- 6) Walter M, Liebens I, Goethals H, Renard M, Dresse A, Bernard R: Pimobendan (UD-CG 115BS) in the treatment of severe congestive heart failure: An acute haemodynamic crossover and double-blind study with two different doses. *Br J Clin Pharmacol* 25: 323-329, 1988
- 7) Hagemeyer F, Brand HJ, van Mechelen R: Hemodynamic effects of pimobendan given orally in congestive heart failure secondary to ischemic

- or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* **63**: 571-576, 1989
- 8) Renard M, Walter M, Liebens I, Dresse A, Bernard R: Pimobendan (UD-CG 115BS) in chronic congestive heart failure: Short-term and one-month effects of a new inotropic vasodilating agent. *Chest* **93**: 1159-1164, 1988
- 9) Pierpont G, Hale KA, Franciosa JA, Cohn JN: Effects of vasodilator on pulmonary hemodynamics and gas exchange in left ventricular failure. *Am Heart J* **99**: 208-216, 1980
- 10) Lynch JJ, Kitzen JM, Hoff PT, Lucchesi BR: Effects of pimobendan (UD-CG 115BS), a new positive inotropic agent, on ventricular tachycardia and ischemic ventricular fibrillation in a conscious canine model of recent myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol* **12**: 547-554, 1988
- 11) Lynch JJ, Uprichard ACG, Frye JW, Driscoll EM, Kitzen JM, Lucchesi BR: Effects of the positive inotropic agents milrinone and pimobendan on the development of lethal ischemic arrhythmias in congestive dogs with recent myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol* **14**: 1585-1597, 1989