

## scenario

### ～薬剤師 シナリオ

あなたは、ある病院の薬剤師である。

ある日 同僚が難しい顔をしているのを見て、声をかけた。

「いや、Aさんの内服なんだけどね。・・・」

Aさんは、75歳男性である。1年前高血圧を放置していたことから急性心不全に陥り救急搬送されて入院となり、退院後は循環器科の外来に通院している。笑顔の良い、話好きのおじいちゃん、という感じの患者である。

「スピロラクトンについて先生から問い合わせがあって、よくわからないんだよ。」

内服は、スピロラクトンが1錠(50mg)他にACE阻害剤、βブロッカー、ニトロの張り薬、胃薬、バイアスピリンであった。

問い合わせをした医師は研修医で、よく薬局にも顔を出す気さくな医師である。

「採血で前までカリウムが4台前半だったのが4.9mEq/Lと高値で、最近徐々に上昇している。スピロラクトンの副作用は高カリウム血症なのだが、関係ないという話を聞いて、内服を処方し続けても良いのかどうかよくわからない。」という相談であった。

「あ。それって、勉強会で聞いたことがある・・・」

思い出したあなたは、以前の勉強会資料を読み直すことにした。

### ～医師 シナリオ

あなたは、ある病院の研修医である。

ある日、急性心不全で担当したことがあるAさんのデータを見て、気になった。

「カリウムが4.9mEq/Lか・・・」

以前は4.0であったのが、約1年で上昇傾向であった。内服を見直すと、スピロラクトン(50mg)、ACE阻害剤、βブロッカー、ニトロの張り薬、胃薬、バイアスピリンが処方されていた。

Aさんは高血圧性の急性心不全で、緊急入院の後は内服の調整で退院できた人である。心臓の冠動脈や弁には大きな問題がなく、外来もかかさず来て「大丈夫ですよ！」と笑顔で帰っていく。スピロラクトンの副作用について担当医に質問をしたが「関係ないっていう報告もあるし、まだ様子を見たらいいよ。」という返事であった。アルダクトンは必要なのか、それともカリウムが高いのだから減量か中止が良いのかあなたには解らず、気になった。

知り合いの薬剤師に声をかけてみたところ、後から院内勉強会の資料を大量に持ってきてくれた。やむを得ず、あなたは論文を読むことにした。

The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators.

Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J.

N Engl J Med. 1999 Sep 2;341(10):709-17.PMID: 10471456

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10471456>

■ Scenario の PECOT (Time は観察期間など)

P:

75 歳男性 A さん

1 年前高血圧を放置後、急性心不全に陥り救急搬送で入院。

退院後は循環器科の外来に通院。

笑顔の良い、話好きのおじいちゃん

血清 K 値が 4 台前半だったのが 4.9mEq/L と高値で、最近徐々に上昇

NYHA  $\geq$  III  $\rightarrow$  II ~ III に改善された!

E:

スピロノラクトン 減量 or 一旦中止

ACE 阻害剤

$\beta$  ブロッカー

ニトロの張り薬

胃薬

バイアスピリン

C:

スピロノラクトン 50mg

ACE 阻害剤

$\beta$  ブロッカー

ニトロの張り薬

胃薬

バイアスピリン

O:

- ・ 心不全による死亡率は低下するか?
- ・ 血清 K 高値による心機能の悪化は防げるか?
- ・

(心不全の治療目標)

- ① 生存率の向上
- ② 心不全の進行を遅らせる
- ③ 予後に影響のある危険因子 (CHD、HT、DM、smoke、運動不足) を最小限にする
- ④ QOL の向上 (心不全の症状を軽減する)

T:

5~10 年くらい

■ 論文の PECOT

P: 重症心不全

登録前 6 ヶ月以内の LVEF < 30%

(臨床的に問題となる併発イベントなし)

ACE-I ループ利尿薬 ジゴキシン服用中

登録前 6 ヶ月以内に NYHA IV

登録前 6 ヶ月に HF と診断かつ登録時に NYHA III IV

(Exclusion criteria)

・ 初発で ope 可能な弁疾患 (左室収縮不全による臨床症候を伴った僧房弁や三尖弁逆流)

- ・ CHD
- ・ 不安定狭心症
- ・ 初発肝不全
- ・ 活動期の癌
- ・ 生死に関わる疾患状態
- ・ 心移植 or 待機中の Pt
- ・ CCr > 2.5mmol/l
- ・ K > 5mmol/l

(併用可の治療薬)

ジギタリス

血管拡張薬

(併用不可の治療薬など)

K 保持性利尿薬

K サプリメントは血清 K 低値 (< 3.5mmol/l) でないなら、推奨しなかった。

E: Spironolactone 25 mg / day

(the dose could be increased to 50 mg once daily if the patient showed signs or symptoms of progression of heart failure without evidence of hyperkalemia. If hyperkalemia developed at any time, the dose could be decreased to 25 mg every other day; however, the investigator was encouraged first to adjust the doses of concomitant medications.)

n=822

C: placebo

n=841

O:

(Primary) death from any cause.

(Secondary)

- ・ death from cardiac causes
- ・ hospitalization for cardiac causes
- ・ the combined incidence of death from cardiac causes or hospitalization for cardiac causes,
- ・ a change in the NYHA class.
- ・ the use of six prerandomization variables : left ventricular ejection fraction, the cause of heart failure, CCr, age, ACE-I, digitalis.

T:

早期中止 Follow-up period of 24 months

## ■ この試験の結果は信頼できるか～内的妥当性(デザイン)の吟味

デザイン : randomized, double-blind, placebo-controlled, intention-to-treat 解析

ランダム化手法 :

Masking : Study medication could be withheld in the event of serious hyperkalemia, a serum creatinine concentration of more than 4.0 mg per deciliter (354  $\mu$ mol per liter), intercurrent illness, or any condition in which such a course was deemed medically necessary to protect the patient's best interests.

: 治療評価者は治療割付を知らない。

: 患者

: 治験医師は、K 値によっては、知っているはず。

Masking されていない人の存在は、結果にどのような影響を与えうるか？

: 治験医師が完全 masking でないため、介入にバイアスが入る可能性あり。

解析方法 : ITT 解析(全員を追跡) ~~per protocol~~ 解析

追跡方法 : After eight weeks of treatment

セッティング : 195 center in 15 countries それ以外は？

追跡期間 : Follow-up period of 24 months・・・早期中止！

早期終了の理由は、倫理的観点(有害事象の上昇、他 study による明らかな結果、中間解析

で明らかな結果が出た)からだが、早期終了により、もし間違った結果を示唆してしまうと、

Clinical Practice を変えてしまうことがあり、これも倫理的観点から問題とされている。

各エンドポイントのイベント総数が 200 を超えないと、n 数が足りない可能性あり。

その他の評価 : Follow-up evaluations and laboratory measurements, including measurements of serum potassium, were conducted every 4 weeks for the first 12 weeks, then every 3 months for up to 1 year and every 6 months thereafter until the end of the study.

: Additional clinical laboratory tests were also performed at weeks 1 and 5.

: Serum potassium was also measured at week 9 in patients for whom the dose was increased to 50 mg.

試験計画 : 次を過程して n 数想定

(絶対差 18% power 90%  $\alpha=0.05$ (two-sided) 中断 5%)

追跡率 : Spironolactone : 214 人 脱落 8 人 中止

Placebo : 200 人 脱落 11 人中止

脱落・中断理由 : 脱落・・・adverse events, administrative reasons

Treatment was stopped in an additional 19 patients (11 in the placebo group and 8 in the spironolactone group) because of the need for heart transplantation; 2 patients, both of whom were in the placebo group, died after heart transplantation.

※ Patients who discontinued treatment were followed by means of regularly scheduled telephone calls to determine their vital status.

Founding :

○ 製薬会社からの funding の場合

データ解析や研究デザインにどのような影響を与えているか？

製薬会社に有利な結果であれば、研究デザインを確認し、有利な結果とするような恣意的な操作がないか？

Inclusion / exclusion criteria で、有利な症例を選別していないか？研究計画よりも n 数の増減はないか？

○ 製薬会社に関連していない場合

第三者からの干渉がないため、逆に論文の質の低下にいたる可能性がある。

特に、作者達の意図する結論に導かれていないか確認が必要である。

解析手法 : Kaplan–Meier methods were used to construct cumulative survival curves for the two groups. The primary comparison between the two groups was based on a log-rank test. Cox proportional-hazards regression models were developed to explore the effects of base-line variables on the estimated effect of spironolactone.

: The critical z value required to establish that treatment with spironolactone was efficacious was 2.02, corresponding to a P value of 0.043.

## ■ 結果は何か？

### ● Baseline は同等か？

- placebo :841 人 …平均 31mg
- spironolactone :822 人 …平均 26mg
- the two groups had similar characteristics at base line.

### ● 両群の結果に影響を与える可能性のある群間差があるか？

- NYHA IV は placebo が若干多い。

### ● Baseline の項目は十分か？

以下が項目にあった方が better

- HF 歴
- BNP
- 腎機能
- DM
- 体重や BMI

### ● 被験者にどんな outcome が発生したのか？(経時的に確認)

### ● crossover の n 数を check !

両群で予定と異なる治療は行われたか？

### ● outcome 数について

#### ○予想よりも多く outcome 数が発生している場合

- outcome 数が多く発生した理由を考察する(重症例が多いのか？など)
- power が大きくなり、差が出やすくなるはずである。予想よりも大きい差がでたり研究が打ち切りになっていなければ、治療効果が小さいのかもしれない

- ・ 予想よりも outcome 数が 200 人を超えている。早期中止により、過大評価されている可能性はあるが、その結果が変わるほどではなさそう。

#### ○予想よりも outcome 数が少ない場合

- アウトカムが少なく発生した理由を考える(軽症例が多いのか？など)
- power が小さくなり、差が出にくくなるはずである。差が出ていたら、治療効果が大きい可能性がある。また、何らかの問題がある(恣意的に差を出しているとか)可能性もある。

#### ○予想された outcome 数の発生率と実際の発生率に差がある場合は、サンプル集団について再度確認を行う

- ・ inclusion criteria、exclusion criteria などを確認して症例の選択が適切か？
- ・ outcome 自体が不適切ではないか？(慢性疾患では決して総死亡率などは治療効果の指標にならないこともある、など)などの点を確認

### ● 介入(治療)と outcome の選択は妥当か？

- ・ 妥当であろうと思われる。

### ●有効性のまとめ

(Survival)

- ・ 386 deaths in the placebo group (46%) v. 284 deaths in the spironolactone group (35 %) (RR 0.70 95 % confidence interval, 0.60 - 0.82; P<0.001)
- ・ 314 deaths in the placebo group (37%) v. 226 deaths in the spironolactone group (27 %) cardiac causes (RR 0.69; 95 % CI 0.58 - 0.82; P<0.001)

TABLE 1. BASE-LINE CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS.\*

CHARACTERISTIC	PLACEBO GROUP (N=841)	SPIRONOLACTONE GROUP (N=822)
Age — yr	65±12	65±12
White race — %	86	87
Sex — no. (%)		
Male	614 (73)	603 (73)
Female	227 (27)	219 (27)
Blood pressure — mm Hg		
Systolic	122±20	123±21
Diastolic	75±11	75±12
Heart rate — beats/min	81±15	81±14
New York Heart Association class — no. (%)		
II	3 (0.4)	4 (0.5)
III	581 (69)	592 (72)
IV	257 (31)	226 (27)
Left ventricular ejection fraction — %†	25.2±6.8	25.6±6.7
Cause of heart failure — no. (%)‡		
Ischemic	453 (54)	454 (55)
Nonischemic	386 (46)	368 (45)
Medications — %		
Loop diuretics	100	100
ACE inhibitors	94	95
Digitalis	72	75
Aspirin	37	36
Potassium supplements	27	29
Beta-blockers	10	11
Mean dose of ACE inhibitors — mg/day		
Captopril	62.1	63.4
Enalapril	16.5	13.5
Lisinopril	13.1	15.5

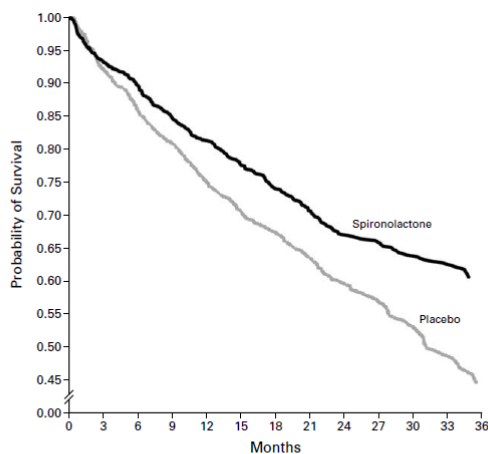
\*Plus-minus values are means ±SD. ACE denotes angiotensin-converting enzyme.

†The ejection fraction could be measured by contrast ventriculography, gated radionuclide ventriculography, or echocardiography.

‡The cause of heart failure was determined on the basis of a patient's history, angiographic evidence, or both. Data on the cause of heart failure were not available for two patients in the placebo group.

- The reduction in the risk of death among the patients in the spironolactone group
  - significantly lower risks of both death from progressive heart failure and sudden death from cardiac causes (Table 2).
- The reduction in the risk of death among patients in the spironolactone group was similar in analyses of all six prespecified subgroups as well as in retrospective analyses performed according to sex, NYHA class, base-line serum potassium concentration, use of potassium supplements, and use of beta-blockers (Fig. 2).

	Treatment	Control	
Event +ve	284	386	
Event -ve	538	455	
total	822	841	
		95% CI	95% CI
	point estimate	lower limit	upper limit
Event Rate treat	0.345498783	0.312990155	0.37800741
Event Rate cont	0.458977408	0.425298234	0.49265658
Relative Risk (RR)	0.752757712	0.668089072	0.84815663
RRR	0.247242288	0.151843374	0.33191093
ARR	0.113478624	0.066669462	0.16028779
NNT	8.812232307	6.238778507	14.9993711



No. At Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Placebo	841	775	723	678	628	592	565	483	379	280	179	92	36
Spironolactone	822	766	739	698	669	639	608	526	419	316	193	122	43

Figure 1. Kaplan-Meier Analysis of the Probability of Survival among Patients in the Placebo Group and Patients in the Spironolactone Group. The risk of death was 30 percent lower among patients in the spironolactone group than among patients in the placebo group (P<0.001).

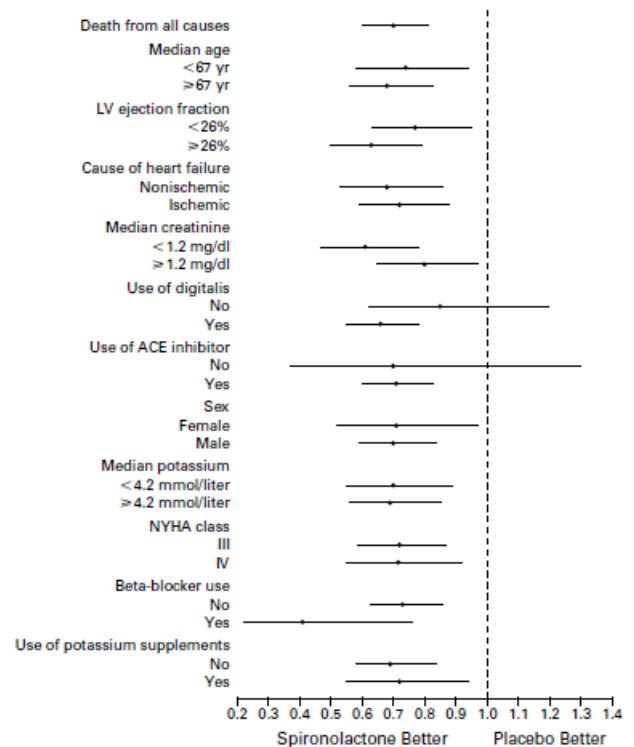


Figure 2. Relative Risks of Death from All Causes and According to Demographic and Clinical Characteristics. The horizontal lines indicate 95 percent confidence intervals. LV denotes left ventricular, ACE angiotensin-converting enzyme, and NYHA New York Heart Association. To convert values for creatinine to micromoles per liter, multiply by 88.4.

(Death from Cardiac Causes and Hospitalization for Cardiac Causes)

- 336 patients in the placebo group v. 260 patients in the spironolactone group  
→ hospitalized at least once for cardiac reasons (Table 2).
- 753 hospitalizations for cardiac causes in the placebo group v. 515 in the spironolactone group,  
→ hospitalization for cardiac causes in total  
(RR 0.70; 95 % CI 0.59 - 0.82; P<0.001) (Table 2).
- the combined end point of death from cardiac causes or hospitalization for cardiac causes  
(RR 0.68; 95 %CI 0.59 - 0.78; P<0.001) (Table 3).

TABLE 2. RELATIVE RISKS OF DEATH AND HOSPITALIZATION.

VARIABLE	PLACEBO GROUP (N=841)	SPIRONOLACTONE GROUP (N=822)	RELATIVE RISK (95% CI)*	P VALUE
no. of patients				
<b>Cause of death</b>				
Cardiac causes	314	226	0.69 (0.58–0.82)	<0.001
Progression of heart failure†	189	127	0.64 (0.51–0.80)	<0.001
Sudden death‡	110	82	0.71 (0.54–0.95)	0.02
Myocardial infarction	15	17		
Other cardiovascular causes	13	12		
Stroke	11	8		
Noncardiovascular causes	41	29		
Unknown	7	9		
Total	386	284	0.70 (0.60–0.82)	<0.001
no. of patients/no. of events				
<b>Reason for hospitalization</b>				
Cardiac causes§	336/753	260/515	0.70 (0.59–0.82)	<0.001
Worsening heart failure	300/663	215/413	0.65 (0.54–0.77)	<0.001
Angina	35/44	43/66		
Ventricular arrhythmias	24/31	23/25		
Myocardial infarction	14/15	10/11		
Other cardiovascular causes	112/163	117/169		
Stroke	20/24	14/15		
Noncardiovascular causes	232/377	223/361		

\*CI denotes confidence interval.

†This category includes death due to worsening heart failure (defined as increasing symptoms or signs requiring an increase in treatment).

‡This category includes witnessed death from cardiac causes heralded by abrupt loss of consciousness within one hour after the onset of symptoms in a patient in whom death was unexpected.

§Some patients were hospitalized for more than one cardiac cause.

TABLE 3. RELATIVE RISKS OF THE COMBINED END POINTS OF DEATH OR HOSPITALIZATION IN THE SPIRONOLACTONE GROUP.\*

END POINT	RELATIVE RISK (95% CI)	P VALUE
Death from cardiac causes or hospitalization for cardiac causes	0.68 (0.59–0.78)	<0.001
Death from any cause or hospitalization for any reason	0.77 (0.68–0.86)	<0.001
Death from any cause or hospitalization for cardiac causes	0.68 (0.60–0.77)	<0.001

\*Each analysis represents the time to the first occurrence of an event. For patients with both events, the analysis includes only the first event. CI denotes confidence interval.

TABLE 4. ADVERSE EVENTS.

ADVERSE EVENT	PLACEBO GROUP (N=841)	SPIRONOLACTONE GROUP (N=822)
no. of patients (%)		
One or more events	667 (79)	674 (82)*
Discontinuation because of adverse event	40 (5)	62 (8)
Cardiovascular disorders	251 (30)	248 (30)
Angina	83 (10)	103 (13)
Heart failure	80 (10)	52 (6)
Respiratory tract disorders	285 (34)	262 (32)
Cough	117 (14)	103 (13)
Dyspnea	39 (5)	34 (4)
Pneumonia	25 (3)	17 (2)
Pulmonary edema	7 (0.8)	5 (0.6)
Pleural effusion	11 (1)	3 (0.4)
Metabolic and nutritional disorders	215 (26)	269 (33)
Hyperuricemia	25 (3)	16 (2)
Neoplasm	10 (1)	13 (2)
Urinary system disorders	89 (11)	99 (12)
Disorders of skin and appendages	72 (9)	73 (9)
Musculoskeletal disorders	118 (14)	101 (12)
Nervous system disorders	173 (21)	185 (23)
Psychiatric disorders	126 (15)	122 (15)
Gastrointestinal disorders	241 (29)	236 (29)
Endocrine disorders	26 (3)	84 (10)
Gynecomastia in men†	8 (1)	55 (9)‡
Breast pain in men†	1 (0.1)	10 (2)§
Gynecomastia or breast pain in men†	9 (1)	61 (10)‡
Edema	21 (2)	18 (2)
Serious hyperkalemia	10 (1)	14 (2)

\*P=0.17 for the comparison with the placebo group.

†There were 614 men in the placebo group and 603 in the spironolactone group.

‡P<0.001 for the comparison with the placebo group.

§P=0.006 for the comparison with the placebo group.

(Changes in NYHA Class)

- In the placebo group,  
the condition 33 % of the patients improved;  
it did not change in 18 %, and it worsened in 48 %.
- In the spironolactone group,  
the condition of 41% of the patients improved;  
it did not change in 21%, and it worsened in 38 %.  
The difference between groups was significant  
(P<0.001 by the Wilcoxon test).

●有害事象

- There were no significant differences between the two groups in serum sodium concentration, blood pressure, or heart rate during the study.
- The median creatinine and potassium concentrations did not change in the placebo group during the first year of follow-up, the period for which the data were most complete.
- During the same period, however, the median creatinine concentration in the spironolactone group increased by approximately 0.05 to 0.10 mg / dl (4 to 9 μmol / l) and the median potassium concentration increased by 0.30 mmol / l.

- The differences between the two groups were significant ( $P < 0.001$ ) but were not clinically important.
- Table 4 lists the adverse reactions in the two groups.
- Serious hyperkalemia  
10 patients in the placebo group (1 %) v. 14 patients in the spironolactone group (2 %,  $P = 0.42$ ).
- Gynecomastia or breast pain  
10 % of the men in the spironolactone group v. 1% of the men in the placebo group ( $P < 0.001$ ),
- Causing more patients in the spironolactone group than in the placebo group to discontinue treatment (10 vs. 1,  $P = 0.006$ )

## ■ 適用について考える

### 適用のシナリオ

#### ～薬剤師シナリオ

あなたは、ある病院の薬剤師である。

スピロラクトン投与中の患者さんで、カリウムが上昇している方について研修医から相談があった。資料を読みると、やはり高カリウムには注意が必要であると感じられた。

あなたは、Aさんを担当している主治医に直接声をかけた。

「先生！Aさんのカリウムが高いって伺ったんですが、スピロラクトンの中止か減量はいかがでしょうか？」

「ん？ あ～Aさんのね。まあ…うん。考えるわ。また採血するし、見とくわ。ありがと。」

と、主治医は去って行った。

スピロラクトンの量は変えられることは無かった。

#### ～医師シナリオ

あなたは、ある病院の研修医である。

以前担当した急性心不全の患者さんを久しぶりに外来で見かけた。退院時よりも元気がなさそうである。「Aさんは大丈夫かな？」とデータを見ると、カリウムが上昇傾向であることに気付いた。スピロラクトンが処方されていたため、副作用を疑って資料を読んでもみると、やはり高カリウムには注意が必要であると感じられた。

あなたは、主治医に声をかけた。

「先生！Aさんのカリウムが高いみたいですが、スピロラクトンの中止か減量はいかがでしょうか？」

「ん？ あ～Aさんのね。まあ…うん。考えるわ。また採血するし、見とくわ。ありがと。」

と、主治医は去って行った。

スピロラクトンの量は変えられることは無かった。

### Questions

1) この薬剤師、研修医の良いところを挙げてください。

慢性心不全患者の spironolactone 療法での血清 K のモニタリングに参加し、副作用予防をしようと試みた点。

2) この薬剤師、研修医がもっと良くなるには、どうしたらよいでしょうか？

慢性心不全患者の spironolactone 療法での血清 K のモニタリングについて、妥当性の高い情報による介入を行ない、かつ、Dr へのコミュニケーションの取り方に工夫をすれば、よくなると思う。

### その結果は患者さんに当てはめることができるか？

当てはめることができると思われるが、RCT なみのモニタリングで本当に高 K 血症が防げるのかが知りたい。。

血清カリウム値 や  $CCr$  を厳しくモニタリング (1~2 回/week) しつつ、

Spironolactone を維持、減量し、上昇傾向であれば、一旦中止でよいと思う。

他に知りたいことはないか？

## **Spirolactone for heart failure**

### **Overview:**

- aldosterone antagonist, potassium-sparing diuretic
- available in generic or brand name Aldactone
- addition of aldosterone antagonist recommended in selected patients with moderately severe to severe symptoms of heart failure who can be carefully monitored for preserved renal function and normal potassium concentration (ACC/AHA Class I, Level of Evidence B)
- addition of spironolactone to ACE inhibitor and loop diuretic reduces mortality in patients with severe heart failure
  - initial dose 25 mg orally once daily
  - increased to 50 mg/day after 8 weeks if progression of heart failure without hyperkalemia or renal insufficiency
  - decreased to 25 mg every other day if hyperkalemia developed
- FDA pregnancy category C
- contraindicated with hyperkalemia (potassium > 5.5 mEq/L [5.5 mmol/L]) or renal impairment (creatinine > 2.5 mg/dL [221 μmol/L])
- severe hyperkalemia can occur when spironolactone given with ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers for heart failure
- avoid concomitant potassium-sparing diuretics, potassium supplements and lithium
- gynecomastia occurred in 10% of men in RALES study

### **Drug-drug interactions:**

- avoid potassium-sparing diuretics, potassium supplements and lithium
- increased risk of hyperkalemia with concomitant ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers, NSAIDs, cyclooxygenase-2 inhibitors, other potassium-sparing diuretics (amiloride, triamterene), trimethoprim, beta-adrenergic blockers
- antagonized by NSAIDs
- potentiates ganglionic blockers
- digitalis toxicity

### **Routine testing:**

- monitor potassium regularly
  - hyperkalemia more likely with certain concomitant drugs (see Interactions)
  - if serum potassium increases to > 5.5 mEq/L (5.5 mmol/L) review concomitant medications and reduce dose by 50% or withhold spironolactone until levels normalize
  - if serum potassium > 6 mEq/L (6 mmol/L) discontinue spironolactone and reevaluate
- monitor other electrolytes, BUN and creatinine (discontinue if creatinine > 4 mg/dL (353.6 μmol/L))



## 日本の一般的な医療、歴史的背景と違う点はあるか？

- ・ 日本人のデータなし
- ・ [慢性心不全ガイドライン 2005](#) より、「心不全の重症度からみた薬物治療指針」

図4 心不全の重症度からみた薬物治療指針

	無症候性	軽 症	中等症～重症	難 治 性
NYHA クラス	I	II	III	IV
	アンジオテンシン変換酵素阻害薬			
		アンジオテンシンII受容体拮抗薬		
	β遮断薬			
			抗アルドステロン薬	
	利尿薬			
		ジギタリス		
			経口強心薬	
				静注強心薬、h-ANP

## この論文の結果から、何か薬剤師が自施設で取り組めることがないか？

- ・ 高カリウム血症による ADEs の予防のため、定期的な検査をされて、モニターされているかの check
- ・ 内服薬のアドヒアランス、減塩などの食事療法の確認

## 現場で、どのような事前の説明が必要か？どのスタッフにするべきか？

患者さんや家族に、高 K 血症、女性化乳房について、教育しておく。

## ■ Background Knowledge

### Knowledge of Biomedical

※ 高カリウム血症 → カリウム濃度の異常: 水分と電解質代謝

### Knowledge of Medicine

- ※ 心不全について僕が語ること
- ※ ハリソン内科
- ※ [慢性心不全ガイドライン 2005](#)

教科書、専門家の解説(職場の信頼できる専門家、講演など)で、臨床研究にいたるまでの経過などの背景を知ることが出来る。

- ・ 論文の介入や予後に影響を与える、重要なポイントは何か？  
Step3で、その項目は検討されているか、治療が難しいポイントはないか、などを確認することになる。  
例1: PCI を行う際に、proxymal や多枝病変は治療が難しいとされる。  
例2: 抗癌剤の効果は、同じ部位の腫瘍でも細胞の種類によって異なる。  
これらが論文には記載はあるかどうか、は Step3 でチェックする必要がある。
- ・ 専門家へのコンサルト、教科書の利用  
バックグラウンドの情報には、信頼できる教科書・専門家の意見は重要な役割を占める。  
ある程度の知識が得られたら、それをもとにして信頼の出来る専門家にも質問をしてみよう。  
基礎と臨床経験が混じり合った、極めて貴重な情報を教えてくれることだろう。
  - ・ 筆者の背景を知る  
筆者の専門領域や、筆者とそのグループの他の論文をみることで、吟味が変わることがある。
  - ・ そのテーマの、歴史を知ろう。なぜ論文の介入は、論文のように決められたのだろうか？  
それは過去の常識や、知見に基づいている。

### Knowledge of Intervention