

Understanding of antiarrhythmic drugs

현창백, DVM, PhD / 호주 빅터장 심장병 연구소, 성 빈센트 병원

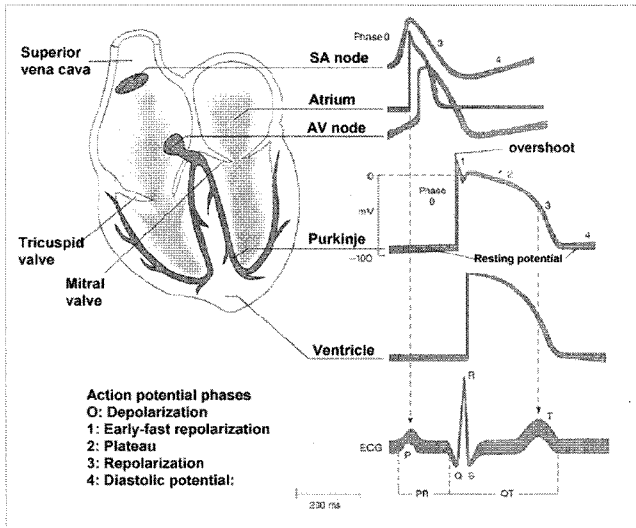
심부정맥 (Cardiac arrhythmia)이란 심장내 박동, 율동, 총동 발생 및 전도 장애를 유도하는 질환을 말하며, 주로 심근경색이나 심장비대증 같은 심장의 해부학적 질환과 약물중독 및 전해질 불균형에 의해 발생한다. 부정맥은 정상적인 심근 활성을 차단하여 심장박출을 감소시키므로 때로 생명을 위협하기도 한다. 본 종설에서는 심장의 전도계에 관련된 정상생리와 부정맥의 병리적 발생기전 및 부정맥 치료제에 대한 분류 및 약리기전에 대해 기술하고자 한다.

1. 심장 전도계의 정상 생리

심장 세포의 가장 중요한 기전은 심장 수축을 규칙적이고 체계적으로 유지하는 것이다. 이러한 심장의 수축은 action potential이라고 하는 전기적 충동에 의해 유발된다. 심장의 세포들은 얇은 막을 가지고 있고 여러가지 이온들이 (+또는 -전하를 띠는), 특이한 이온 채널을 통과하여 세포막으로 이동하면서 전하를 발생한다. 이들 채널들은 어떤 이온에만 특이하게 출입을 허용하며, 때문에 세포막내 이러한 이온의 permeability (투과성)의 변화에 따라 이온들의 농도 구배가 일어난다. 이로 인하여 세포막내 서로 다른 전하를 띠게되며 (이온들의

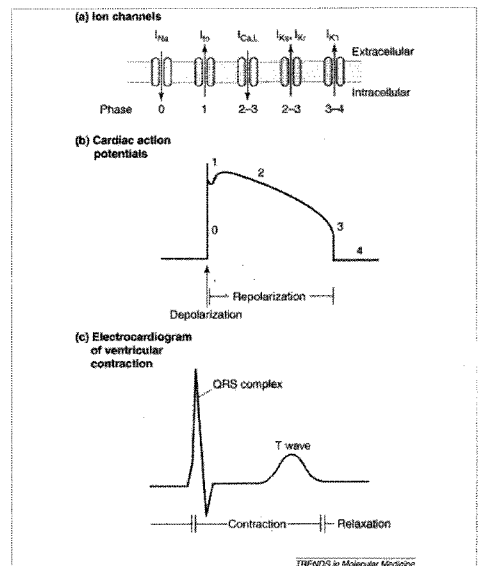
농도 구배에 따라), 이를 membrane potential 이라고 한다. 정상 세포들은 보통 세포내 전하가 약간의 음성을 띠며, 특히 심장 세포의 경우, -60mV 의 전하를 띠며 이를 resting membrane potential이라고 한다. 세포가 흥분을 하게되면, 빠른 속도로 이러한 음극의 전하가 양극의 전하로 바뀌는데 이를 action potential이라고하고 이로인하여 심근 세포는 수축을 하게된다. 이러한 action potential은 세포막을 통해 여러 이온들이 이동하여 membrane permeability의 변화를 일으키기 때문에 유발된다. Depolarization (탈분극)이란 세포내 전하가 음극에서 양극 전하로 빠르게 바뀌는 시기를 말하고 repolarization (재분극)이란

[그림 1] 심장의 부위에 따른 action potential의 유형과 ECG상에서 나타나는 변화. 심장의 pacemaker인 SA node와 심실이나 Purkinje cell에서의 action potential은 차이가 있다. SA node의 action potential은 phase 1과 2가 미비하며, purkinje cell이나 심실 세포와 달리 calcium channel의 개방이 depolarization 형성에 중요하다 (그림 2와 비교하라). 심방의 depolarization이 P wave 형성에 관여하고, 심실의 탈분극이 QRS 형성에 관여한다. 때문에 SA node나 심방내 지연 장에는 abnormal P wave 형성이나 PR interval 지연에 관계가 깊다.



세포내 전하가 양극에서 다시 음극상태로 돌아가는 것을 말하고 이러한 변화는 Na^+ , K^+ , Ca^{2+} 이온들의 이동에 의해 (이온 채널의 개폐 여부에 따라) 유발된다. SA node (동방결절), AV node (방실결절), 심방, purkinje cell 등의 action potential 유발과 소멸 현상은 관여하는 이온 채널에 따라 다소 차이가 있다 (그림 1). 통상 action potential은 다음 5가지 phase로 나누어져 있다. 각각의 phase에 따라 개폐되는 이온 채널의 종류와 action potential과 이에 따른 ECG상의 변화는 그림 2를 참조하라. Phase 0은 Na^+ 이온의 투과성 증가와 K^+ 이온의 투과성 감소로 음극의 휴식기 전하가 양극으로 바뀌는 시기로, 빠르게

[그림 2] 심장의 action potential의 phase변화에(b) 따른 이온 채널의 변화 (a)와 ECG상의 변화(c). 심장의 action potential은 5가지의 phase로 되어있고, phase 0은 sodium channel이 열리면서 Na^+ 이 세포내로 유입되어 (I_{Na}) 갑작스런 탈분극을 유도하며 phase 1은 K^+ 나 Cl^- 가 세포 밖으로 유출되면서 (I_{to} ; transient outward potassium current) early repolarization을 일으켜 notch를 형성하는 시기이며, phase 2는 L-type calcium channel이 열리면서 Ca^{2+} 가 유입되고 (I_{CaL}), potassium channel (I_{Kr} 과 I_{Ks} ; rapid & slow outward rectifier potassium current)이 열리면서 K^+ 이 유출된다. 유입되는 전하와 유출되는 전하가 서로 비슷하기 때문에 plateau를 이루는 시기이며, 또다른 potassium channel인 I_{K1} 가 열리면서 K^+ 유출량이 증가하므로 phase 3인 repolarization시기로 진행된다. Phase 4는 membrane potential이 resting 상태로 돌아가는 시기로 일명 diastolic potential이라고도 한다. 심장은 depolarization이 되면서부터 repolarization이 끝나는 기간까지 수축하고 resting potential일 때 이완한다. ECG상의 QRS는 심실의 depolarization이 될 때 형성되므로 심실 세포의 depolarization을 지연하는 경우에 widening QRS현상이 나타난다.



depolarization이 일어나는 시기이다. Phase 1은 I_{to} 전하에 의해 (주로 K^+ 과 Cl^- 이온이 관여) 짧은 기간의 초기 재분극이 일어나는 시기로 purkinje cell의 action potential에서는 볼 수 있으나 pacemaker인 SA-node의 action potential에서는 나타나지 않는다.

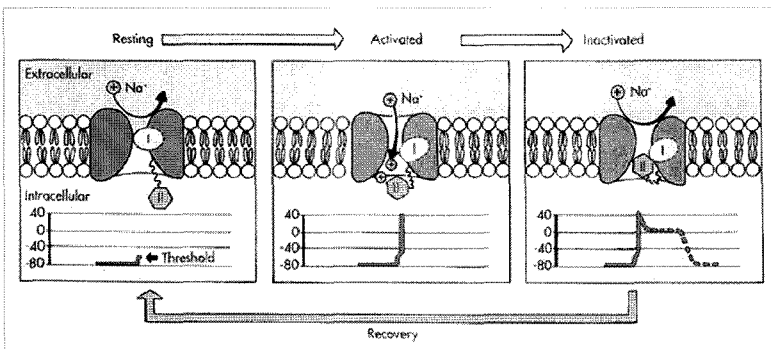
이러한 early repolarization을 action potential overshoot이라고 한다(그림 2).

Phase 2는 plateau를 유지하는 시기로 유입되는 Ca^{2+} 이온의 양과 유출되는 K^+ 이온간에 균형을 이루는 시기로 특히 심근 세포에서 오랫동안 지속되며, 서서히 다른 칼륨 채널이 열리면서 phase 3으로 이동한다. 이 시기에는 세포내 전하가 다시 음극을 띠는 repolarization이 일어난다. Phase 4는 전하가 resting potential과 같은 음극의 전하로 되돌아가고

이러한 상태는 다시 나트륨 유입을 증가시키게 되어 action potential를 다시 유발하므로 다른 말로 pacemaker potential 또는 diastolic potential이라고도 한다. 지금까지 설명한 action potential은 주로 Purkinje cell같은 non-pacemaker cell에서 볼 수 있는 action potential 이고, SA node같은 세포의 action potential은 이와 다소 차이가 있다. 이들 세포에서 action potential의 depolarization은 빠르게 유입되는 칼슘 채널의 개방에 의해 유발되고 phase 1과 2는 미흡하다. 여러가지 이온 채널이 이러한 action potential의 유발과 유지에 관여하며, 이들 채널의 개폐 여부는 주로 세포막내 전하에 따라 달라진다. 또한 이러한 채널은 activation, inactivation 및 resting 시기가 있고 inactivation과 resting은 서로 다른 상태이다

(그림 3). 항부정맥 치료제는 주로 activation/inactivation된 세포에 선택적으로 작용하지, resting phase의 채널에 영향을 주지는 않는다. Membrane responsiveness란 세포내 이온의 교류에 의해 세포막의 전하가 얼마나 빠르게 반응하는지를 나타내는 용어로 responsiveness가 감퇴되면 action potential의 지속기간이 길어진다(이온 채널의 반응이 느려져서 세포막내 이온

[그림 3] 심장의 action potential 시기에 따른 sodium channel의 형태 변화. 채널의 상태 변화 (resting, activation, inactivation)는 membrane potential의 상태와 시간 경과에 따라 달라진다. Resting phase에선 gate protein I이 닫혀 있는 상태이며, activation phase에선 gate protein I이 움직이면서 Na^+ 가 세포내로 유입되면서 depolarization 전하를 유발하는 시기며 inactivation phase에선 gate protein II가 채널을 폐쇄하게 된다. 각 시기별로 단백질의 형태(conformation)가 다르므로 항부정맥 치료제가 선택적으로 activation 또는 inactivation상태의 채널에 작용할 수 있는 것이다.



변화가 느려지므로). V_{max} 란 dV 라고도 하고 탈분극이 최고로 이르는 정도를 일컫는 말이다. Refractoriness (회복기)란 심장 세포가 depolarization 된 후 정상 resting potential로 회복되는 시기를 말한다.

2. 심부정맥의 발생 기전

심근의 수축을 유발하는 전기적 충동을 pacemaker라고 하고 정상적인 경우, SA node이 이러한 역할을 담당한다. 하지만 이외에도 His-purkinje tissue 역시 이러한 박동을 유발하는 전기적 충동을 발산할 수 있다. SA node이외에 다른 조직에서 충동이 일어나는 것을 ectopic impulse라고 한다. 그러나 정상적인 경우, SA node의 충동이 다른 부위에서 발생하는 충동보다 강력하므로 다른 부위의 전기적 충동은 곧 소멸한다. 하지만, 세포의 산도나 이온 농도 변화나 심근 세포 손상에 의해 ectopic beat이 SA node impulse를 방해하는데 이것이 부정맥의 주요한 요인 중 하나가 된다. 부정맥은 충동 형성 장애, 충동 전도 장애 및 이 두 가지의 복합 작용에 의해 형성된다. 부정맥을 유발하는 요인으로는 심장 세포에 산도나 이온변화를 유발하는 허혈성 손상, 심근세포의 과도한 신장 (stretch), 자율 신경 전도물질의 과도한 분비 및 약물중독 등이 있다. 부정맥은 심근 경색의 80-90% 증례에서 관찰되며, 전신 마취나 digitalis로도 발생되기 쉽다.

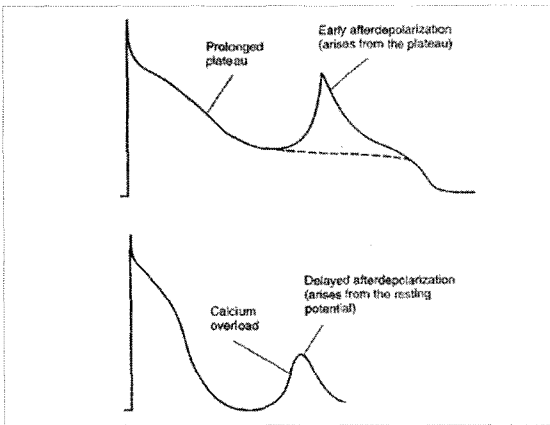
2.1 충동 형성 장애

충동 형성 장애는 크게 다음 두 가지 유형으로 나뉜다. Sinus tachycardia나 sinus bradycardia처럼 SA-node같은 pacemaker에 영향을 주지않는 경우가 있고, premature complexes같은 ectopic pacemaker에서 전기적 충동이 유발되어 정상 pacemaker활동에 영향을 주는 경우가 있다. 후자의 경우가 생명을 위협하는 악성 부정맥이다. Ectopic pacemaker beat은 정상적인 경우, SA-node의 pacemaker beat에 의해 압도되어 정상 박동에 영향을 주지 않으나, 만약 SA node가 비정상적으로 느려지거나, 이러한 ectopic pacemaker beat이 비정상적으로 강해질 경우, 심장박동에 영향을 준다. 심장 세포가 허혈에 의해 손상되면 세포는 비정상적으로 탈분극되고 때문에 ectopic beat를 유발 할 수 있다. 이렇게되면 심장의 SA node부위의 세포와 허혈에 의해 손상된 세포의 부위의 membrane potential은 서로 다르게 되고, 이로 인하여 SA node의 impulse와 ectopic pacemaker (손상 부위에서 유발된) impulse가 서로 overlap되어 전도되기도하고 SA node impulse를 완전히 차단하고 (heart block) ectopic beat의 impulse가 전도되기도 하며, ectopic beat의 impulse가 후방에 SA node 근처의 세포를 흥분시키기도 하며 (retrograde p wave), impulse가 block된 부위를 우회하였다가 충동이 전도되기도 한다 (reentry arrhythmia).

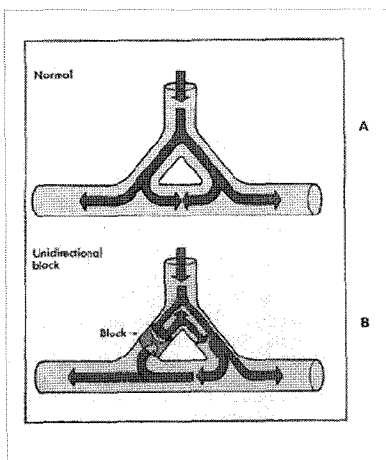
Early after-depolarization (EAD)은 주로

phase 2 (plateau)시기에 형성되는 ectopic beat (비정상적인 탈분극 현상)으로 action potential을 비정상적으로 지연시키며, torsade de pointes (치명적인 다형태성 심실 빈맥; polymorphic ventricular tachycardia)의

[그림 4] Triggered activity라고 불리는 비정상적인 탈분극 현상.



[그림 5] Reentry circuit이 형성되는 과정. 정상적인 경우, branch 부위의 전기적 충동은 서로 충돌하게되므로 자연 소멸된다.



하지만 만약 어느 한 branch에서 unidirectional block이 형성될 경우, 반대쪽에서 유래된 전기적 충동이 충돌에 의해 소멸되지 않고 block이 형성된 branch로 전도된다. 이로 인하여 block이 형성된 부위는 다시 한번 전기적 흥분을 받는데 이를 reentry라고 한다.

주요 원인이 된다 (그림 4). Delayed afterdepolarization (DAD)은 phase 3과 phase 4 이행기때 발생하는 ectopic beat으로 triggered spontaneous activity의 주요 원인이다 (그림 4). Class III 항부정맥제는 EAD를 유발할 수 있고 digitalis나 norepinephrine은 DAD를 유발 할 수 있다.

2.2 충동 전도 장애

충동 전도 장애는 reentry가 일어나는 경우와 그렇지 않은 경우로 나뉜다 (그림 5). 다양한 정도의 nodal block (SA block, AV block)이 reentry를 유발하지 않고 전도만을 지연시킨다. 심한 heart block의 경우, 전도지연과 함께 전도가 우회하여 다시 유입되는 reentry가 발생하는데 이를 circus movement라고 한다.

만약 circus movement가 발생할 경우, unidirectional block부위가 존재함을 나타내며, 이때 impulse는 다른 경로를 통해 우회하여 전도되므로 회복기 (refractoriness)로 가는 세포가 이렇게 우회된 impulse에 의해 재흥분하게되고 전도리듬이 깨지게 된다. 대부분의 reentry에 의한 부정맥은 치명적이다.

3. 항부정맥 치료제의 분류 및 작용기전

3.1 항부정맥 치료제의 분류

항부정맥 치료제를 분류하는 표준화된 분류

법은 없으나 통상 약물의 작용기전에 따라 다음과 같이 분류한다.

[Class I] 나트륨 채널 차단제

Class IA : V_{max} , 충동 전도 및 action potential을 지연시킴

Class IB : 정상 세포의 V_{max} 에 영향을 주지 않고, 오직 비정상 세포의 V_{max} 를 지연하고 action potential을 단축시킴

Class IC : V_{max} 를 심하게 감축시키며 충동 전도를 느리게 하나, action potential에는 영향을 주지 않음

[Class II] 교감 신경 차단제

[Class III] 칼륨 채널 차단제: action potential의 기간과 회복기(refractoriness)를 지연

[Class IV] 칼슘 채널 차단제

3.2 항부정맥 치료제의 작용기전

항부정맥 치료제는 다음 3 가지 기전에 의해서 약리 작용을 발휘한다.

- 1) 심근의 나트륨과 칼슘 채널을 차단
- 2) 이들 이온 채널이 활성화 후 회복 시간을 지연
- 3) action potential의 재분극을 유발하고 diastolic membrane potential (이완기의 세포막의 분극 상태 : pacemaker potential) 유지에 관여하는 칼륨 전하의 강도 (magnitude)와 지속 기간을 변조 대 부분의 항부정맥 치료제는 정상 세포의 자율성 (automacity : 심장 박동을 유발하는 자동적인 pacemaking)과 충동의 전도

속도에 영향을 주지 않고, 선택적으로 비정상적으로 탈분극된 세포만을 억압한다. 하지만 약물 농도가 너무 높으면, 정상 세포에도 영향을 준다. 다시 말하자면, 이러한 약물들은 심근세포에 분포된 나트륨, 칼슘, 칼륨 채널을 차단하는데, resting phase의 세포에는 영향을 주지 않고, 주로 activation 및 inactivation phase의 세포에 선택적으로 결합한다. 이러한 작용 기전을 다른 말로 state-dependent manner라고 한다. 때문에 ectopic impulse를 발생하는 비정상적으로 탈분극된 세포에만 작용하게된다.

3.2.1 Class IA. Quinidine

Frequency-dependent manner (정상 빈도 이상으로 활성화된 세포에만 작용)로 활성화된 나트륨 채널 (activated sodium channel)을 차단하며 membrane responsiveness (세포막의 충동에 대한 반응성, 다시말해 충동의 전도 속도)를 감소시킨다. 심방, 심실 및 His-purkinje세포에 대한 국소 마취효과를 나타낸다. Ectopic pacemaker (비정상적으로 충동을 유발하는 세포들)의 phase 4 탈분극을 지연시킨다. 때문에 충동 유발이 느려진다. 뿐만 아니라, 칼륨 채널을 차단하여 재분극을 지연시키며, 나트륨과 칼륨 채널을 차단하므로 회복기도 지연된다. 강력한 항콜린성 작용이 있어서 (특히, 동방결절과 방실결절에 대해), 초기 투여시

동방성 빈맥 (sinus tachycardia)을 유발하며, 방실전도 역시 빨라진다. 때문에 PR 간격이 감소된다. 하지만 곧이어 심근 세포에 대한 직접적인 약리효과를 발휘하여, 심박을 감소시키고 방실전도를 지연시키므로 PR 간격이 지연된다. 심실전도가 지연되므로 QRS역시 길어지며 (QRS widening), 심실내 action potential을 지연시키므로 QT 간격도 길어진다.

광범위한 부정맥증에 사용될 수 있는 약물이지만, 주로 premature atrial contraction (심방 조기 수축), atrial fibrillation (심방 세동) 및 atrial flutter에 사용되며, 더 나아가 AV reentry arrhythmia (방실 재유입성 부정맥), premature ventricular complexes (심실 조기 수축) 및 ventricular tachycardia (심실 세동)에도 사용할 수 있다. Digitalis중독에 의한 부정맥증 치료에도 사용할 수 있으나, 이 경우 lidocaine을 먼저 선택하여야 한다.

환축이 atrial fibrillation이나 flutter가 있을 경우, 투약 초기에 항콜린성 작용 때문에 부정맥이 악화될 수 있으므로 주의해야 한다. 때문에 종종 digitalis와 함께 투여된다.

또한 negative inotropic (음성 변력성 ; 심장 수축력을 약화)이므로 울혈성 심부전증이나 심한 저혈압이 있을 경우, 사용을 금한다. 간에서 대사 되므로 간 기능이 중요하고, 부작용으로 소화기 증상과 혈소판 감소증이 있다.

Cimetidine은 약물의 배설을 느리게하여 중독증을 유발할 수 있고, 또 혈장 단백질과 결합

하여 대사 되므로 저단백혈증 역시 중독증을 유발할 수 있다. 개에서 약물의 반감기는 6시간 정도이다. Procainamide와 disopyramide가 유사약물로, 약리 효과는 비슷하나, procainamide는 항콜린성 작용이 경미하다. 하지만 sick sinus syndrome, AV block, 심실내 전도 장애 및 저혈압 상태일 경우, 주의해서 투여해야 한다. 또한 complete heart block 있는 환축에선 사용을 금한다.

3.2.2 Class IB: Lidocaine

본 약물은 membrane responsiveness를 감퇴시키고, activated/inactivated sodium channel를 차단한다.

특히 이러한 작용은 허혈이나 digitalis등에 의해 action potential이 길어진 세포에 보다 선택적으로 작용한다. 때문에 정상 세포에 대해 영향을 주지 않지만 비정상적으로 탈분극 상태에 있거나 손상된 세포에 선택적으로 작용한다. 이외에도 심실세포의 V_{max} 를 지연시킨다. 동방결절의 automaticity에 영향을 주지 않으므로 심박수에는 변화가 없지만, ectopic pacemaker는 억압한다. 또한 purkinje 세포에서 action potential 기간과 회복기를 지연시킨다. 그러나 방실전도에는 영향을 주지 않는다. 때문에 ECG상에 변화는 관찰되지 않는다.

작용 범위가 좁은 약물로, 주로 심근경색에 의한 supraventricular arrhythmia치료에 이용된다. 또한 atrial fibrillation이나 atrial

flutter에 대해 치료 효과가 없다. 이 약물은 탈분극된 세포에만 선택적으로 작용하므로 digitalis중독에 의한 부정맥 치료에 제일 먼저 사용되는 약물이다. 간에서 1차 대사되므로 간 기능이 중요하며, 구강 투여는 안된다.

Complete heart block이 있는 경우 사용을 금하고, sinus bradycardia나 sick sinus syndrome이 있는 경우, 주의해서 투여해야 한다. 약물의 반감기는 개의 경우, 90분 정도이며, 개의 경우, 초기 2mg/kg으로 투여한 후 2-3회에 나누어 천천히 투여한다. 고양이의 경우, 중독이 더욱 쉽게 일어나므로 0.25-0.5mg/kg으로 초기 투여한 후 일정한 속도로 나누어 투여하거나 수액과 섞어 일정한 속도로 투여한다.

Lidocaine의 가장 흔한 부작용은 중추 신경계 흥분으로, 고양이는 특히 중독에 민감하여 발작과 함께 호흡 부전이 유발 될 수 있다.

이 경우, diazepam을 0.5mg/kg으로 투여하면 발작을 완화 할 수 있다. Propranolol이나 cimetidine과 함께 투여하면 간의 혈류량을 감소시켜 lidocaine대사를 지연시키므로 중독증이 유발 될 수 있다. 유사 약물로 mexiletine, tocainide가 있고 이들은 구강 투여가 가능하다. Phenytoin은 항발작증 치료제로, 광범위한 의미로 여기에 속할 수 있다. 약리 작용은 심방 보다는 심실이나 His-purkinje 세포들의 membrane responsiveness를 감퇴하여 작용한다. 개에서 반감기는 3시간 정도이고 cimetidine이나 chloramphenicol과 함께 투여

하면 microsomal enzyme을 방해하여 혈중 phenytoin 농도를 높여 중독증을 유발할 수 있다. 고양이에서는 낮은 농도에서도 중독증이 유발되므로 사용을 금한다.

3.2.3 Class IC: Flecainide

강력한 나트륨 및 칼륨 차단제로 membrane responsiveness를 감퇴시켜 전도를 지연시키며 동방결절의 automacity를 억압하고 방실전도 역시 지연시킨다. Premature ventricular complexes의 조절에 유용하므로 주로 supraventricular arrhythmia치료에 적용된다. 방실전도 장애가 있는 환축에 투여하면, conduction block을 유발 할 수 있다. ECG상에서 PR 간격 지연과 QRS widening을 볼 수 있다. 심부전증이나 베타 차단제 및 칼슘 길항제를 투여 받고 있는 환축에선 금기이다.

본 약물은 premature ventricular complexes에는 유용하지만, sustained ventricular tachycardia (지연성 심실 빈맥)은 악화시킨다. Propafenone이 이와 약리작용이 유사한 약물이다.

3.2.4 Class II: Propranolol

β_1 -adrenergic antagonist (베타 차단제)로 β_1 -adrenergic receptor를 차단하여 catecholamine방출을 차단하며, 나트륨 채널을 차단하고, membrane responsiveness를 감퇴시킨다.

또한 교감 신경 활성을 차단하여 동방 결절과

ectopic pacemaker의 automacity를 느리게 하며, 방실 전도 역시 느리게 한다. 특히 심방 세포에서 action potential의 지속 기간과 회복기를 지연시킨다. 때문에 ECG상에서 PR 간격의 지연 (때로 QT 간격의 감소와 함께)이 관찰된다. 하지만 본 약물은 심실성 ectopic beat을 억압하는 작용은 약하다. 때문에 심실성 부정맥 치료제로는 부적당하다. 방실전도를 느리게 하고 동방 박동을 느리게 하여 심실 박동을 안정시키므로 주로 supraventricular arrhythmia 치료에 이용된다. 고양이의 supraventricular tachycardia나 ventricular tachycardia을 교정하는데 맨 처음 사용할 수 있는 약물이며, 개의 경우, class I 항부정맥제와 함께 사용하면 부정맥을 교정하는데 더욱 효과적이다. 음식과 함께 투여하면 구강 투여된 약물의 흡수를 지연시킨다.

개에서 반감기는 1.5시간 정도로 짧다. 교감신경 흥분 정도에 따라 약물의 효과가 달라지므로 초기에 과량투여시 역효과를 일으킬 수 있으므로 약물을 낮은 농도에서부터 환축의 치료 반응을 보면서 조금씩 높여가야 한다. β -차단효과가 지나치게 클 경우, bradycardia, 심부전증, 저혈압, 기관지 경련 등을 유발할 수 있다. Catecholamine (예, dopamine, dobutamine)을 투여하면 이러한 부작용을 교정할 수 있다.

Metoprolol과 acebutolol이 여기에 속하는 약물로 β_1 -receptor에 보다 선택적으로 작용하며, propranolol과 약간의 작용기전에 차이가 있지만 기본적인 기전은 같다. Esmolol은 약물의 지속 기간이 극히 짧은 약물로 β -receptor 차단에

부작용이 극히 적고, 주로 atrial fibrillation이나 flutter치료에 이용된다.

3.2.5 Class III: Sotalol

Class II약물과 유사한 β_1 -adrenergic receptor를 차단효과이외에도 Potassium channel (IKr:초기 action potential 재분극을 유발하는)를 차단하여 action potential의 지속 기간과 회복기를 지연시킨다. 때문에 QT 간격이 지연되고 동방결절의 automacity가 느려진다. 주로 다른 약물에 반응이 없는 심실상 부정맥이나 위급한 심실성 부정맥 치료에 이용되며, atrial fibrillation이나 flutter 치료에도 적용된다. 약물 투여 초기에 다형태성 심실 부정맥 (torsade de pointes)을 유발할 수 있으므로 주의해야한다.

본 약물은 동방 결절과 ectopic pacemaker의 automacity를 느리게 할 뿐 충동 전도 속도에 영향을 주지 않는다.

Dofetilide, ibutilide, amiodarone, bretylium 등이 여기에 속하는 약물이다. Dofetilide와 ibutilide는 선택적인 IKr channel 차단제로 action potential의 지속기간과 회복기를 지연시킨다. Amiodarone은 여러 가지 칼륨 채널을 복합적으로 차단하고 더 나아가 inactivation 상태에 있는 나트륨 채널도 차단한다. 작용 기전은 명확하지 않으나, 더 나아가 칼슘 채널과 α - 및 β -receptor를 차단한다. 이 약물은 특히 탈분극 상태에 있는 약물에 보다 강력하게 작용한다. Bretylium은 교감신경 말단에 축적되어 catecholamine의 방출을 억제하는 간접 효과와

칼슘 채널을 차단하는 직접 효과를 통해 action potential의 지속 기간과 회복기를 지연시킨다. 주로 lidocaine으로 교정이 안되는 atrial fibrillation치료에 이용된다. 심한 bradycardia나 저혈압증이 있을 경우, 사용을 금한다. 빠르게 정맥 내로 투여하면, 운동 실조나 구토를 유발 할 수 있고, 저혈압증이 유발 될 수있다. 이 경우, 수액을 통해 증상을 완화시킬 수 있다.

3.2.6 Class IV: Verapamil

본 약물은 activation/inactivation상태의 칼슘 채널을 차단하는 약물로, 느리게 반응하는 action potential의 세포들을 (예; 동방결절과 방실결절) 차단하는 약물이다. 때문에 동방 결절의 automacity를 느리게 하고 방실 결절의 회복기를 지연시킨다. 이로 인하여 PR간격이 길어진다. 혈관 평활근의 칼슘 채널을 차단하여 말초혈관을 확장한다. 하지만 negative inotropic 작용이 있어서 동방결절을 느리게 한다.

방실결절의 전도 속도와 회복기를 느리게 하므로 reentry supraventricular tachycardia 치료에 가장 적합한 약물이다. 또한 심방 세동을 정상 박동으로 교정하는데 이용되기도 한다. 하지만 심실성 부정맥엔 효과가 없다. Digitalis에 의한 delayed after-depolarization (DAD) 발생을 억제하므로 digitalis 중독증에 이용되기도 한다. Negative inotropic이므로 sick sinus syndrome, Av conduction block 및 울혈성

심부전증엔 사용해서는 안된다. 특히 digitalis나 베타 차단제와 함께 투여시 방실 전도를 지나치게 느리게 하므로 주의가 필요하다. 초기에 낮은 용량 (0.05mg/kg)을 천천히 정맥 주사한 후, 부작용이 나타나지 않으면 20-30분 간격으로 0.15-0.2mg/kg으로 부정맥이 교정 될 때까지 투여한다.

혈압을 떨어뜨리는 약물이므로 혈압을 주기적으로 체크 해야 한다. 또한 베타 차단제와 함께 투여하면 갑작스럽게 동방박동을 떨어뜨리고 complete heart block을 유발 할 수 있다. Verapamil은 신장의 청소율을 저하시키므로 digitalis와 함께 투여시 digitalis의 혈중 농도를 상승시킬 수 있다. Diltiazem과 bepridil이 비슷한 약리효과를 보이는 약물이다. 저혈압과 심장 억압작용이 대표적인 부작용이다.

3.2.7 기타

Digitalis는 positive inotropic 작용 때문에 심부전증에 사용되는 약물로 세포내 칼슘 과량 유입과 DAD의 발생 유도로 부정맥을 유발한다. 하지만 미주 신경 흥분으로 좁은 범위의 항부정맥 치료 효과를 보인다. 칼슘 유입을 차단하고 칼륨의 이동을 향상시켜 방실결절의 회복기를 지연시켜, 방실결절의 재유입성 부정맥 (AV reentry arrhythmia)에 대한 치료효과가 있다. ECG상에서 PR간격의 지연과 ST segment의 변화가 관찰된다. 하지만 digitalis에 의한 부정맥 유도작용에 따른 부작용 우려 때문에 치료에 널리

사용되지는 않는다. Adenosine은 G-protein coupled receptor (칼륨 채널을 활성화 시키는 단백질)에 작용하는 약물로 칼슘전하에 대한 norepinephrine의 작용에 길항한다. 때문에 약리 작용은 칼슘 차단제와 비슷하다. 동방결절의 작용을 느리게하고 방실결절의 회복기를 지연시키며 방실전도를 느리게 한다.

또한 교감 신경에 의한 DAD 발생을 억압한다. 주로 심실상성 빈맥증 치료에 이용되며, 반감기가 짧아서 부작용은 극히 작다. 황산 마그네슘 ($MgSO_4$)은 recurrent torsade de pointes 예방에 사용되며, digitalis에 의한 부정맥 치료에도 효과적이다. 하지만 그 약리 기전은 명확하지 않다. 칼륨은 심근 세포 action potential에 중요한 전해질로, 치료는 주로 세포내 칼륨의 농도구배를 정상화 하는데 초점을 둔다. 저칼륨혈증의 경우, DAD를 유발하고 ectopic beat를 유발한다. 반대로 고칼륨혈증의 경우, 전도를 지연시키고 ectopic activity를 억압한다.

4. 부정맥 종류에 따른 효과적 치료제의 선택

4.1 Atrial fibrillation and flutter (심방 세동과 조동)

Digoxin이 심실반응을 늦추기 위해 주로 먼저 투여되며, verapamil과 propranolol을 대체 약물로 사용할 수 있다. 하지만 Wolf-Parkinson-

White syndrome (WPW)이 있는 경우, 이러한 약물들은 위험하다. 장기간의 부정맥 억압 효과를 위해 class IA 약물을 투여 할 수 있지만, 인위의 연구에 따르면 그 효과는 불명확하다.

4.2 Supraventricular tachycardia (심실상 빈맥)

Adenosine이나 verapamil을 주로 사용한다. 하지만 심한 율혈성 심부전증이 있거나 베타 차단제를 투여받고 있을 경우, verapamil은 사용을 금해야 한다. Esmolol이나 digoxin역시 효과가 있다. 장기간의 사용해야 할 경우, class IA, IC, II 및 IV를 사용 할 수 있다.

4.3 Premature ventricular complexes or paroxymal ventricular tachycardia

뚜렷한 대증 치료법은 없고 단지 증상이 심한 경우, 베타 차단제를 투여해 볼 수 있다.

4.4 Sustained ventricular tachycardia (지연형 심실성 빈맥)

Lidocaine이 급성의 증례에 주로 사용되면, 대체 약물로 procainamide나 bretylium을 사용할 수 있다. 장기간 사용해야 할 경우, class IA, II, 및 III의 약물을 처방한다.

4.5 Ventricular fibrillation

대부분 cardiac defibrillator를 이용해야 한다.


재발을 막기 위해 약물을 써야 할 경우, lidocaine 이 주로 먼저 사용된다. Procainamide, amioradone 및 bretylium등을 대체 약물로 사용할 수 있다.

4.6 Digitalis중독에 의한 부정맥

Lidocaine을 먼저 사용한다. Phenytoin, procainamide 및 베타 차단제를 대체 약물로 사용할 수 있다. 하지만 procainamide 및 베타

차단제는 heart block을 악화시킬 수 있다.

4.7 Torsade de pointes(polymorphic ventricular tachycardia with long QT)

황산 마그네슘을 먼저 사용한다. isoproterenol이 대체 약물로 사용이 가능하며, 염화 칼륨을 투여해야 할 경우도 있다. 

[참고 문헌]

1. Ettinger SJ (1989) Cardiac arrhythmias. In: Textbook of veterinary internal medicine, Ettinger SJ (Ed), Philadelphia, WB Saunders, pp. 1051-1096.
2. Hamlin RL (1988) Clinical use of diltiazem for dogs in atrial fibrillation, Proc Sixth ACVIM Forum, Washington DC, pp. 759.
3. Hamlin RL (1988) Tocainide with or without propranolol for management of ventricular arrhythmias in dogs, Clinical use of diltiazem for dogs in atrial fibrillation, Proc Sixth ACVIM Forum, Washington DC, pp. 759.
4. Hume JR and Woosley RL (1998) Cardiac electrophysiology and antiarrhythmic agents, In: Human pharmacology, Molecular-to-clinical, TM Brody et al (Eds), 3rd, St. Louis, Mosby, pp. 195-212.
5. Kittleson M et al (1988) Verapamil administration for acute termination of supraventricular tachycardia in dogs, J Am Vet Med Assoc, 193:1525-1529.
6. Roden DM (2001) Antiarrhythmic drugs, In: Cggodman & Gillman's the phramacological basis of therapeutics, Hardman JG et al, 10th, New-york, McGraw-Hill, pp. 933-970.
7. Sisson DD (1989) Bradycardias and cardiac pacing, Curr Vet Ther 10:286-290.
8. Taskforce of the working group on arrhythmias of the European society of cardiology (1991). A new approach to the classification of antiarrhythmic agents based on their action on arrhythmogenic mechanisms. Circulation 84:1831.
9. Ware AW (1992) Antiarrhythmic durgs, In: Essentials of small animal internal medicine, Eds. RW Nelson & CG Couto, St. Louis, Mosby.