

부정맥의 약물요법

남 기 병* | 울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과

Pharmacologic management of cardiac arrhythmias

Gi-Byoung Nam, MD*

Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

*Corresponding author: Gi-Byoung Nam, E-mail: gbnam@amc.seoul.kr

Received April 14, 2013 · Accepted April 28, 2013

Management of cardiac arrhythmias involves antiarrhythmic drugs (AADs), catheter ablation, pacemakers, and implantable defibrillators. The effects of AADs are mediated by blocking various cardiac ion channels, mostly the cardiac sodium, calcium, or potassium channels. A simple classification of AADs based upon the target sites of drug action is useful for clinical application of AADs for common cardiac arrhythmias. Atrioventricular nodal blocking agents are useful for management of tachycardias with the atrioventricular node as a part of the reentrant circuit. Membrane active AADs are used for tachycardias occurring within the atrium or ventricle. Recent large randomized clinical trials have failed to show any beneficial effects of AADs for reducing cardiac mortality in patients with heart failure and at risk of sudden cardiac death or in patients with atrial fibrillation. In spite of these limitations, AAD medication remains an important initial or adjunctive therapy in the management of cardiac arrhythmias.

Keywords: Anti-arrhythmia agents; Cardiac arrhythmias; Tachycardia

서 론

인구의 고령화와 더불어 심방세동 유병률이 급격히 증가하고, 각종 심장질환에 대한 관혈적 치료법의 발달로 심질환을 갖고 생존하는 환자들이 늘어나면서, 이들 환자에서 나타나는 부정맥의 적절한 치료가 중요하게 인식되고 있다. 본 원고에서는 부정맥의 치료 중 항부정맥제의 사용에 대하여 분류, 개별 약제의 특성 및 임상적용에 대하여 간략히 기술하고자 한다.

항부정맥제 개요

부정맥의 치료는 약물을 그 근간으로, 도자절제술, 인공심장박동기, 제세동기 등 다양한 치료법이 개발되어 적용되

고 있다[1]. 항부정맥제는 과거 퀴니딘, 디곡신 등 극히 제한적인 제제만 쓸 수 있었으나 여러 약제가 개발되면서 최근에 다양한 항부정맥제가 이용가능하며, 또한 이의 개발이 지속되고 있어 앞으로 더욱 다양하고 효과적으로 부정맥 치료에 이용될 전망이다.

심실성부정맥에서 부정맥의 발생과 사망률을 감소시킬 목적으로 특정 항부정맥제를 사용하는 것이 부정맥의 빈도는 줄이지만 오히려 사망률은 더 증가시킨다는 것이 알려지고[2], 또한 심방세동에서도 항부정맥 약물치료가 심방세동으로 인한 심부전, 전신색전, 사망률 등을 호전시키지 못한다는 것이 알려졌으며[3], 최근에는 전극도자 절제술이 부정맥치료에 광범위하게 이용되면서 항부정맥제는 그 임상적용이 많이 위축되었다. 하지만 아직도 부정맥의 초기 치료로서 혹은 심박동기/제세동기 삽입 후 보조적(혹은 병행) 치료수

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Classification of cardiac arrhythmias and antiarrhythmic drugs

	AVN-dependent tachycardia	AVN-independent tachycardia
Specific arrhythmias	AVN reentry tachycardia AV reentrant tachycardia	Atrial tachycardia Atrial flutter, atrial fibrillation Ventricular tachycardia, ventricular fibrillation
Site of drug action	AVN	Atrium, ventricle, AP, AVN
Effective antiarrhythmic drugs	AVN blocking agent (beta blocker, Ca-channel blocker, digoxin, adenosine)	Membrane active antiarrhythmic drug (quinidine, propafenone, flecainide, pilsicainide, amiodarone, sotalol, dronedarone)

AVN, atrioventricular node; AV, atrioventricular; AP, accessory pathway.

단으로서 항부정맥제의 역할을 무시할 수 없으며, 이들 약제의 부작용을 줄이거나 새로운 특성을 지닌 신약개발이 지속적으로 진행되고 있으므로 항부정맥제 치료는 앞으로도 계속 부정맥 치료의 중요한 역할을 담당하리라 예상된다.

항부정맥제의 분류 및 특성

항부정맥제는 탈분극-재분극에 대한 작용기전을 기준으로 한 Vaughan-Williams 분류가 흔히 이용되나 상당히 복잡하고 실제 진료현장에서 보편적으로 적용하기 어려운 분류이다. 항부정맥제의 작용을 심근에 대한 작용범위를 중심으로 크게 2가지 부류로 분류할 수 있는데, 이러한 작용범위에 따른 분류는 간단하면서도 실제 진료에 적용하기에 용이하므로 이 논문에서는 이러한 분류법을 기술하였다[4,5].

심근세포는 활동전압의 형태 및 이의 전도속도에 따라 빠른 반응의 조직(심방, 심실)과 느린 반응의 조직(동방결절, 방실결절)으로 구분되는데 항부정맥제도 이의 작용부위에 따라서 크게 두 범주로 대별할 수 있다. 리도카인, 퀴니딘, 프로파페논, 플레케나이드, 필사카나이드, 아미오다론 등의 항부정맥제는 주로 심방, 심실근, 부전도로에 작용하여 이들 조직의 전도를 지연시키는 작용이 있고 이를 세포막 작용제(membrane active antiarrhythmic drug)라 부른다. 이들 세포막 작용제는 일부 방실결절의 전도 차단 효과도 기대할 수 있다. 반면 베타 차단제, 칼슘길항제, 아데노신, 디곡신 등 방실결

절 조직에 주로 작용하고, 방실결절 차단제(atrioventricular node blocking drugs)로 불리운다. 이러한 분류는 상실성빈맥의 치료를 이해하는데 매우 유용하다(Table 1).

주요 항부정맥제의 특성

1. 리도카인

심방에서는 상대적으로 작용이 약하나, 심실 특히 허혈성심질환의 심실빈맥의 종료에는 효과적으로 이용된다.

심부전이 있을 경우 심근 수축력의 저하, 저혈압이 발생할 수 있으나 상용량에서 사용할 경우에는 심한 좌심부전이 존재하지 않는 이상 유의한 혈역학적 변화는 초래하지 않아 비교적 안전하게 사용할 수 있다. 정맥주사는 1-2 mg/kg을 20-50 mg/min의 속도로 주입하며, 효과가 없을 경우 절반을 30분 후에 재차 주사할 수 있다. 유지용량은 분당 1-4 mg이다. 부작용은 어지러움, 감각이상, 진전(tremor), 경련, 혼수 등의 중추신경계 부작용이 가장 흔하다.

2. 프로파페논(리트모논), 플레케나이드(탐보코), 필사카나이드(썬리듬)

이들 약제는 공통적으로 심방과 심실에 고루 작용하여 적용범위가 넓으나 심근수축력을 저하시키고 치명적 심실빈맥을 일으킬 수 있으므로 좌심부전, 허혈성심질환이 있는 환자에서는 쓸 수 없고, 구조적 심질환이 없는 심실부정맥, 각종 상실성부정맥, 심방세동 환자에서 동율동 전환이나 유지에 사용하기에 적절하다. 간, 신장에 환자에서는 약물을 감량하고 독성이 나타나는지 주의를 요한다.

3. 아미오다론(코다론)

아미오다론은 항부정맥 효과가 뛰어나고 심장과 관련된 독성의 발현은 적으나 전신부작용이 심하게 나타날 수 있어서, 일반적으로 심한 심장질환 환자 혹은 다른 항부정맥제로 조절이 되지 않는 부정맥의 치료에 이용된다. 주사용으로

사용할 경우 효과는 수 시간 내에 나타나나, 경구용은 수 주가 걸리고, 약을 중단하였을 경우에 반감기는 첫 50%가 제거되는데 약 일주일 이 걸리나 나머지 반이 제거되는 반감기는 약 26-107일(평균 53일)이다. 장기독성(organ toxicity)으로 폐섬유화, 갑상선 기능저하증(2-4%), 갑상선 기능항진증(1-2%), 각막침착, 광과민성, 피부변색 등이 나타날 수 있다. 대부분 약을 감량하거나 끊음으로써 호전되며, 조기 발견을 위하여 3-6개월 간격으로 흉부방사선, 확산기능검사, 간기능검사, 갑상선기능검사가 필요하다. 경구투여의 부하용량은 정립되어 있지 않으나 하루 800-1,600 mg씩 1-2주 투여하고, 이후 용량을 줄여나가다가 2-3개월 후부터 하루 100-400 mg으로 유지한다. 최근에는 심폐소생술 시 제세동으로 심실세동이 종료되지 않을 때, 아미오다론 정맥주사(300 mg, 말초 정맥 bolus 주입) 후 심폐소생술을 지속할 경우 생존율이 우수함이 알려져 리도카인보다 우선적으로 사용할 것을 권하고 있다. 또한 심방세동 환자에서 빠른 심실박동수가 나타날 때에도 맥박수 조절 효과를 기대할 수 있어 유용하게 사용할 수 있다.

4. 소탈론(소탈론)

광범위한 심방, 심실 부정맥에 고루 사용될 수 있으나 주로 심방세동의 율동전환 후 동율동의 유지, 심실빈맥의 재발 억제에 사용된다. 주된 부작용은 QT 연장에 의한 다형심실 빈맥이며, 일반적인 베타차단제의 부작용 등이 나타날 수 있다. 경구 투여용량은 80 mg 2회 투여로 시작, 2-3일 간격으로 증량하며, 대개 투약 후 3일에 항정상상태에 도달하므로, 이때 심전도로 corrected QT 간격을 재어 520 msec 이상이 되지 않도록 하는 것이 중요하다. 주로 신장으로 배설되므로 신부전이 있으면 사용하지 않는 것이 좋고, 서맥, 심근 비후, 심부전 등에서도 Torsades de Pointes의 가능성이 높아지므로 사용하지 않는 것이 좋다.

5. 드로니다론(멀택)

최근 아미오다론의 전신 독성을 줄이고자 개발된 약물로서 아미오다론과 유사하게 다양한 이온통로를 차단하여 작용을 나타내고 특히 심방세동 환자에서 사망률과 심부전 입

원을 유의하게 감소시키는 효과가 있어서 주목을 받았다. 하지만 심부전 등 심질환이 있는 환자 혹은 영구형(permanent) 심방세동 환자에서는 사망률을 증가시킬 수 있으므로 사용에 주의하여야 한다.

6. 아데노신

아데노신 감수체(A1)에 작용하여 칼륨 전류를 증가시키고 cyclic adenosine monophosphate를 감소시켜 칼슘전류를 억제하는 것이 주요 작용이다. 작용시간이 짧아(반감기 10초 이하) 부작용이 발생하더라도 오래 지속되지 않아 최근 상실성빈맥의 종료에 칼슘차단제 대신 우선적으로 선택되고 있다. 이외에도 상실성빈맥을 심방빈맥, 심방조동과 감별하기 위하여 투여해 볼 수 있다. QRS과 폭이 넓고 규칙적인 빈맥에서 감별진단 목적으로 아데노신을 주사할 수는 있으나 이는 간혹 관상동맥 질환 환자에서 심실세동을 일으킬 수 있고 Wolff-Parkinson-White 환자에서는 심방세동을 유발할 수 있으므로 주의를 요한다. 통상 6 mg을 주사하며, 중심정맥을 통하여 주사하는 것이 좋고, 말초정맥으로 주사하는 경우에는 주사 후 10 mL의 식염수를 추가로 주입한다. 아데노신 주사 후 빈맥이 종료 되지 않을 경우에는 약물의 효과보다는 주사 방법이 잘못되어서 효과가 없는 경우가 많으므로 올바른 방법으로 재차 시도하거나 용량을 12 mg으로 증량하여 다시 주사한다. 다시 반응이 없을 경우 베라파밀 정맥주사를 시도할 수 있다. 부작용으로는 안면홍조, 홍통, 서맥 등이 나타날 수 있으며, 기관지 수축에 의한 호흡곤란이나 천식유발 때문에 천식환자에서는 상대적 금기이다.

7. 베타차단제(아테놀롤, 비소프로롤, 메토프로롤, 프로프라놀롤, 에스몰롤), 칼슘길항제(베라파밀, 딜티아젬)

발작성 상심실빈맥, 심방세동 환자에서 유용하다. 발작성 상심실빈맥 환자에서 빈맥의 종료를 위하여 혹은 심방세동, 조동 등에서 급하게 심박수 조절이 필요할 경우 상기 약물을 정맥 주사할 수 있다. 아데노신과 달리 이들 약물들은 간혹 서맥, 저혈압 등이 나타날 수 있으므로 약 2-3분에 걸쳐 서서히 주입하는 것이 안전하고 필요 시 유지 용량을 수일간 지

속할 수도 있다. 빈맥의 종료 혹은 심방세동의 빠른 심박수 조절 후 장기적 유지 요법으로도 유효하며, 통상적으로 아테놀롤은 1일 25-50 mg, 베타파밀 1일 120-240 mg, 딜티아젠펜 1일 90-180 mg의 용량이 사용된다.

각 부정맥의 항부정맥 치료

1. 기외수축

기외수축은 심질환이 없는 사람에서도 흔하게 관찰되며, 일반적으로 그 예후가 양호하다고 알려져 있다. 교감신경의 흥분과 밀접하게 관련되어 있으므로 베타차단제에 잘 반응하며, 이에 불응할 경우 칼슘길항제나 다른 세포막 작용제도 처방할 수 있다. 심질환이 있는 환자에서는 세포막작용제가 사망률을 증가시킬 수 있으므로 주의하여야 한다. 증상이 약물로 잘 반응하지 않는 일부 환자에서는 전극도자 절제술이 이용되기도 한다.

2. 상심실빈맥

상심실빈맥은 회귀회로에 방실결절이 포함되어 있고 방실결절차단제인 베타차단제, 칼슘길항제에 잘 반응하므로 이러한 약제를 우선적으로 처방한다. 이러한 약제에 반응이 좋지 않으면 세포막작용제로 변경 혹은 추가할 수 있다. 하지만, 최근에는 전극도자절제술의 결과가 좋으므로, 이러한 약물치료는 도자절제술이 적용되지 않는 상황에서 제한적으로 이용되는 경향이다.

3. 심방세동

심방세동의 약물치료는 방실결절에서의 전도를 느리게 하여 심박수를 조절하는 심박수 조절(rate control, 방실결절차단제 이용)과 심방세동 자체를 동율동으로 조절하는 좀 더 근본적인 치료인 율동전환 치료(rhythm control, 세포막작용제 이용)가 있다. 심박수 조절은 빠른 심박수로 인하여 심부전이 발생할 가능성을 줄이고자 시도하며, 율동전환 치료는 심방세동으로 인한 심부전, 색전증, 사망률 감소 등을 줄이고자 시도하나, 실제 이러한 심박수 조절, 율동조절을 시도하여 이러한 임상경과가 호전된다는 근거는 없다. 따라서

이러한 심방세동의 심박수 조절, 율동전환 치료의 약물치료는 모든 환자에서 무조건적으로 적용할 필요는 없으며, 단순히 증상이나 환자 개개인의 임상상(빠른 맥으로 인하여 심부전이 발생하였다고 판단될 경우 심박수를 조절하거나, 심방세동의 발생으로 심계항진, 심부전이 발생하였다고 판단될 경우 동율동 전환을 고려하는 경우)에 의존할 수밖에 없다.

4. 심실성빈맥

심실성빈맥은 기저 심질환이 없을 경우에는 급사와 같은 치명적인 사건이 나타날 가능성이 희박하므로 약물치료를 우선적으로 고려할 수 있다. 기저심질환이 없는 환자에서의 특발성 심실빈맥은 베타차단제, 칼슘길항제에 잘 반응하므로 우선적으로 고려할 수 있으며, 반응이 없으면 항부정맥제(프로파페논, 플레케나이드, 필시카나이드, 아미오다론 등) 투여를 고려한다. 기저 심질환이 있을 경우(심근경색, 심부전, 심근증 등) 부정맥이 약물치료에 재발하면 치명적일 수 있음을 감안하여 안전장치로서 제세동기(implantable cardioverter-defibrillator) 시술을 먼저 시행하는 것이 원칙이다. 하지만 제세동기 시술 후에도 부정맥 재발이 잦아서 제세동기 치료가 빈번할 경우 항부정맥제 투여를 고려할 수 있으며, 부정맥약제의 심장에 대한 독성을 고려할 때 아미오다론을 기타 항부정맥제 보다 우선적으로 고려하는 것이 좋다. 제세동기가 심질환이 있는 환자에서 사망률 감소의 효과를 보이는 반면 아미오다론을 비롯한 약물치료는 이러한 효과가 나타나지 않는다.

항부정맥 약제에 의한 부정맥 유발성(proarrhythmia)

부정맥을 치료하고자 쓰는 항부정맥 약제가 새로운 부정맥을 유발하거나 기존의 부정맥을 악화시킬 수 있고, 이는 항부정맥약제 투여 환자의 5-10%에서 발생할 정도로 흔하게 나타나므로 항부정맥제 처방 시 항상 염두에 두어야 하는 개념이다. 특히 심부전이 있거나 허혈성심질환 등 기질적 심장질환이 있는 환자에서 그 빈도가 더욱 큰 것으로 알려져 있다. 프로파페논, 플레케나이드, 필시카나이드 투여 시 발생하

는 심실빈맥, 심실세동, 소탈률, 아마오다론 투여 시 발생하는 Torsades de Pointes등이며, 어느 항부정맥제에서나 나타날 수 있는 동기능 억제, 방실 전도 장애 등도 넓은 의미에서 이러한 부정맥 약제에 의한 부정맥에 포함된다.

임신 중 항부정맥제 치료

임신 중 어떤 약물이라도 무해하다고 안심할 수는 없으며 가급적 첫 3-4개월 중에는 항부정맥제 투여를 삼가하는 것이 좋다. 상심실빈맥에서 경동맥 자극 등의 방법으로 종료되지 않을 경우에는 아데노신을 사용하는 것은 안전하다고 알려져 있고, 장기적인 투약이 필요하다면 비교적 안전성이 입증된 프로프라놀롤, 메토프롤롤, 디곡신, 퀴닌 중 선택하는 것이 안전하다. 아마오다론, 베타차단제 등은 태아 성장을 저해할 수 있으므로 가급적 피하는 것이 좋다.

결 론

최근 눈부시게 발전하는 비약물적 치료법의 개발, 약물투여 효과에 대한 대규모 임상연구에서 생존율에 대한 부정적 결과로 부정맥 치료에서 항부정맥제의 입지는 오히려 점차 위축되는 경향이다. 따라서 당분간 부정맥 치료에 있어서 항부정맥제의 역할은 제한적일 수 밖에 없고, 단독으로 이용되기 보다는 비약물적 치료와 병행하여 이용될 전망이다. 나아가, 부정맥 자체의 치료에 머무르지 않고, 부정맥 발생의 기질을 제공한 원인 심질환의 병태생리적 변화 혹은 심근의 리모델링을 변화시켜 이로 인한 심장부정맥의 발생 억제가 좀더 근본적인 치료 방법으로 인식되고 있다. 아울러 유전학적 연구기법의 활발한 도입으로, 유전성 부정맥뿐 아니

라 과거에 후천적 원인으로 나타나리라고 생각되었던 심방세동 등의 부정맥에서도 유전자의 변이를 밝혀내게 되었고, 이온통로와 항부정맥제의 상호작용에 대한 분자수준에서의 이해가 가능하게 되었다. 동시에, 컴퓨터를 이용한 심근 전기적 현상의 시뮬레이션은 이러한 유전자/이온통로의 결합이 조직 혹은 기관 단위에서 어떠한 결과로 나타나며, 이온통로에 특이적으로 작용하는 약물의 반응이 심장전체에 나타나는 양상을 예측하게 함으로써 이상적인 항부정맥제의 개발에 도움을 주고 있다.

핵심용어: 항부정맥제; 심장부정맥; 빈맥

REFERENCES

1. Zipes DP. Management of cardiac arrhythmias: pharmacological, electrical, and surgical techniques. In: Braunwald E, editor. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 5th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1997. p. 593-639.
2. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, Huther ML, Richardson DW; CAST Investigators. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo: the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. N Engl J Med 1991;324:781-788.
3. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2002;347:1825-1833.
4. Kadish A, Passman R. Mechanisms and management of paroxysmal supraventricular tachycardia. Cardiol Rev 1999;7:254-264.
5. Chauhan VS, Krahn AD, Klein GJ, Skanes AC, Yee R. Supraventricular tachycardia. Med Clin North Am 2001;85:193-223.



Peer Reviewers Commentary

본 논문은 우리나라에서 사용할 수 있는 항부정맥제의 특성, 항부정맥제의 기전에 근거한 개별 부정맥에 대한 적절한 항부정맥제 선택을 기술한 논문이다. 항부정맥제를 이용한 광범위한 연구들에 대하여 체계적으로 기술하였다. 항부정맥제의 사용에 따른 부정맥 발생, 임신과 같은 특수한 상황에서의 적절한 항부정맥제 선택, 그리고 항부정맥제 치료의 새로운 방향을 제시를 했다는 점에서 의의가 있는 논문이라 판단된다.

[정리: 편집위원회]