

심실 기외수축 환자에서 Propafenone과 Disopyramide의 약물 효과 : Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Cross-Over Study

연세대학교 의과대학 심혈관 센터 심장내과

김병옥 · 홍명기 · 장양수 · 심원흠 · 조승연 · 김성순

= Abstract =

Clinical Effects of Propafenone and Disopyramide on Ventricular Premature Complexes : Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Cross-Over Study

Byung Ok Kim, M.D., Myung Gi Hong, M.D., Yang Soo Jang, M.D.,
Won Heum Shim, M.D., Seung Yun Cho, M.D., Sung Soon Kim, M.D.

Cardiology Division, Yonsei Cardiovascular Center, Seoul, Korea

Background : Propafenone is a new class Ic antiarrhythmic compound. This study was performed to evaluate the clinical efficacy and safety of propafenone by double-blind, placebo-controlled, randomized cross-over comparison of propafenone and disopyramide in patients with stable ventricular ectopy.

Methods : All patients were included in the study if they had an average of at least 30 PVC/hr on a 24-hour Holter recordings. During the 1st 7 days, two placebo tablets (identical in appearance to the propafenone and the disopyramide tablets) were administered in a double-blind manner (run-in period). Then, 1st treatment period lasting 1 week with one verum and the other placebo, wash-out period of 3 day, 2nd treatment period lasting 1 week with cross-over drugs were followed.

Results : Twenty patients were enrolled. During the run-in period, VPCs were reduced 18%, compared to the baseline data before the administration of placebo. During the treatment period, propafenone 600mg/day reduced VPCs by 43% and disopyramide 400mg/day reduced VPCs by -10%. Propafenone was effective (80% or greater reduction of VPCs) in 7 of 20 patients. Disopyramide was not effective in all patients. Propafenone and disopyramide produced no significant change of paired VPCs and VT events. Propafenone had no effect on heart rate. It increased the PR interval (7.9% ; $p < 0.01$) and QRS interval (5.2% ; $p < 0.01$). The drug did not change QTc interval (-1.1%) significantly.

There were no cardiovascular side effects. Propafenone produced nausea in one patient. Disopyramide produced dysuria in 2 patients.

Conclusion : Propafenone was more effective in controlling VPC than disopyramide, and

there was no major limiting side effects.

KEY WORDS : Propafenone · Disopyramide · Ventricular premature complexes.

서 론

현재까지 심실 기외수축 환자에서 투여할 수 있는 항부정맥제에 대해 많은 논의가 있어 왔다. procainamide, quinidine 및 mexiletin과 같은 약물들이 사용되고 있는데 이런 고식적 약물에 반응하지 않는 환자군이 상당히 존재하는 것으로 알려져 있고^{1,2)} 따라서 propafenone과 같은 새로운 항부정맥제의 효과에 대한 연구가 필요시되고 있다.

Propafenone은 1970년대에 독일에서 개발되고 현재 미국에서 임상적인 연구가 진행된 항부정맥제로서, 전기생리학적 검사에서 PA 간격 그리고 AH와 HV 간격을 연장시킴이 밝혀졌고^{3,4)} 이러한 심장내 전도의 억제작용이 부정맥 치료의 기전인 것으로 생각되고 있다⁵⁾.

본 연구에서는 지속적이고 빈번한 심실 기외수축(VPC)을 갖는 환자를 대상으로 하여, propafenone과 이미 임상에 도입되어 사용중인 class I 항부정맥제의 하나인 disopyramide의 VPC 억제 효과와 안전성을 연구하기 위하여, double blind placebo controlled, randomized cross-over study를 시행하였다.

연구 대상 및 방법

대상 환자군은 18세 이상이고, 24시간 지속적 심전도 기록(Holter monitoring)상 시간당 평균 VPCs가 30회 이상(Lown classification grade II이상)의 만성적이고 빈번한 심실 기외수축을 갖고 있는 경우를 선택하였고, 울혈성 심부전, digitalis 독성의 증거가 있는 경우, 심한 서맥, 동성결절 또는 방실결절의 전도 장애의 이상이 있는 사람, 급성 심근경색증, 신장 기능 부전, 간 기능 부전, 전해질 이상이 있는 환자와 정신질환등 연구에 잘 협조할 수 없는 상태의 환자는 대상에서 제외하였다.

모든 항부정맥제와 그 밖의 심혈관계 약물을 중단한 상태에서 연구가 시작되었다.

20명의 환자가 24일 동안 통원하면서, 계획된

연구를 마칠수 있었다. 연구가 시작되기 전에 병력 채취, 이학적 검사, 흉부 X-ray, 혈액 세포 검사, 혈청 전해질 검사, 혈청 생화학 검사, 소변검사, 심초음파, 답차 운동검사 및 12유도 심전도, 24시간 지속적 심전도를 시행하여 기초 자료를 얻었다.

12유도 심전도는 컴퓨터 분석(Marquette Electronics Inc. MAC 15)에 의해서 시행되었고 심박수, PR 간격, QRS 간격, $[QTc = QT / (60 / \text{심박수})^{1/2}]$ 이 측정되었다. 답차 검사는 Bruce protocol에 따라 시행되었다. 24시간 지속적 심전도 기록은 2-channel Delma recorder(model, 463)을 사용하여 시행되었고, 심실 기외수축(VPCs)의 정량을 위하여 컴퓨터 분석(Cardio Data Systems, Delma 750)이 이루어 졌다.

첫 7일은 run-in period로서 Propafenone 및 disopyramide와 모양이 동일한 위약(placebo)을 각기 한 알씩 1일 4회 투여하였다. 7일째에 24시간 지속적 심전도 기록을 시행하여 VPCs의 수와 형태를 판별하였다.

치료약물 투여는 2개의 기간으로 구별되었다. 각 치료기간은 일주일이며 그 중간에 3일 동안의 wash-out period를 두었다. 제 1치료 기간중에는 양맹 검법(double blind)으로써 propafenone이나 disopyramide중에 1가지 약물만 진약(verum)을 선택하고 다른약은 위약(placebo)을 사용하였고, 제 2치료 기간중에는 cross-over하여 반대로 투약하였고, wash-out period는 두가지 모두 위약만을 투여하였다.

각 치료 기간에서 propafenone과 disopyramide중에 어떤 약을 진약으로 먼저 투여할 것인지는 무작위법(randomization plan)에 따라서 결정되었다. Propafenone은 150mg을 매 6시간, disopyramide는 100mg을 매 6시간마다 투여하였다.

각 기간의 마지막 24시간에는 지속적 심전도 기록을 반복하였다. 혈압이 측정되었으며, 약 투여 후 2~4시간 후의 12유도 심전도가 기록되었다. 혈청 생화학 검사 및 혈액학적 검사와 소변 검사도 각 기간의 마지막 날에 반복되었다.

24시간 지속적 심전도 기록에 의해 각 기간에서의 VPC의 빈도가 시간당 평균 VPCs로 표시되었으며, paired VPCs(couplets)나 심실 빈맥(VT)도 모두 기록되었다. 각 치료 기간에서 진약의 효과는 바로 전 기간의 위약 투여(run-in period 또는 wash-out period)와 비교하여 시간당 평균 VPCs가 (1) 80% 이상 감소하는 경우는 good response; (2) 50% 이상 80% 미만 감소하는 경우는 partial response (3) 50% 미만 감소하는 경우는 no response로 판정하였다.

이에 반하여 위약 투여와 비교하여 (1) VPC의 빈도가 80% 이상 증가하거나 (2) paired VPC가 10배 이상 증가하거나 새로이 나타나는 경우, (3) VT이 10배 이상 증가하거나 새로이 나타나는 경우에는 심실 부정맥의 악화로 판정하였다.

Run-in period에서 위약 투여만의 효과(placebo effect)를 보기위하여서는 연구에 들어 가기전에 시행한 기초 24시간 지속적 심전도를 run-in period의 24시간 지속적 심전도 기록과 비교하였다(16예).

통계적 분석은 paired Student's T-test가 사용되었고 p-value가 0.05이하이면 통계적 의의가 있다고 하였다. 수치는 평균±표준 편차로 표시되었다.

연구결과

대상 환자 : 20명 대상환자의 평균 나이는 37세

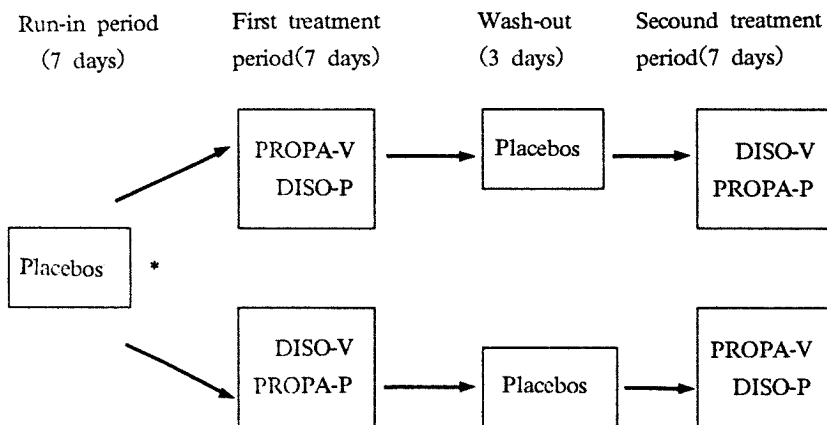


Fig. 1. Double-blind, placebo-controlled, randomized cross-over study design for the evaluation of propafenone and disopyramide(flow-sheet).

PROPA=Propafenone, DISO=Disopyramide, V=Verum, P=Placebo * = Randomization.

(18~60)이고 남자 9명, 여자 11명이었다. 모든 환자는 3개월이상 기간동안 부정맥을 가지고 있었으며 24시간 심전도상 Low grade 2(>30VPCs/hr) 이상의 심실성 빈맥이 진단되었다. 연구 시작 당시의 동반된 증세로는 심계항진 10예, 현기증 1예, 호흡곤란 2예, 흉부 압박감 2예가 있었다. 6명의 환자에서는 항부정맥제를 사용한 과거력(procainamide 2예, mexiletin 1예, B-blocker 3예)이 있었다.

연구 시작전의 기초자료에서 24시간 지속적 심전도를 시행한 20명의 시간당 VPC의 평균은 1070±623이었다. 반복적 VPCc(couplets)가 13예에서 기록되었는데 그들의 평균은 시간당 42±90(0.2~312)이었다. 비지속적 심실빈맥(VT)은 5예에서 기록(27±35 events/24hr)되었다. 답차운동검사는 20명 모두에서 시행되었으나 심실 기외수축의 악화 또는 심실 빈맥의 유발은 없었다. 심초음파 검사상 모든예에서 심장의 구조적 이상은 발견되지 않았다.

Run-in period를 시행할 수 있었던 환자는 16명이었고, 다른 4명은 투여 기간을 줄이기 위해 직접 치료 기간으로 들어 갔다. 치료 기간 중에 어느 약물을 진약으로 먼저 투여할 것인가를 무작위법을 따라 선택한 결과, 9명에서는 propafenone이 제 1 치료기간에 진약으로 투여되었고, 11명에서는 disopyramide가 제 1치료 기간에 진약으로 투여되었다.

1. 위약 투여의 결과

Propafenone과 disopyramide에 대한 위약을 투

여하는 run-in period에 시행한 24시간 지속적 심전도 기록은 시간당 VPC의 평균이 609 ± 507 인데 이들 16명을 투약 전의 기초자료(910 ± 579)와 비교하면, 통계적으로 유의한 차이는 아니었다(p-value 0.06). 또한 각 개인별 VPC의 감소율은 평균 18%이었다(Fig. 2). VPC의 80% 이상이 억제되어 good response를 나타낸 사람은 2명(12.5%)이었다. 반면에 VPC가 80% 이상 증가하여 악화된 경우는 2명(12.5%)이었다(Table 1). Paired VPCs를 갖는

환자중 11예는 run-in period에서 50 ± 95 couplets/hour를 10 ± 24 couplets/hour로 감소시켰으나 통계적인 의의는 없었다(Table 2). 또한 VT을 갖는 환자중에 4예는 run-in period에서 27 ± 35 VT events/24hrs가 $34 \pm 68/24hrs$ 로 변하였으나 표준 편차가 커서 통계적 의의는 없었다(Table 3).

2. Disopramide 투여 결과

Disopramide를 진약으로 투여한 치료기간 동안의 24시간 심전도 기록은 바로 전 기간(run-in period

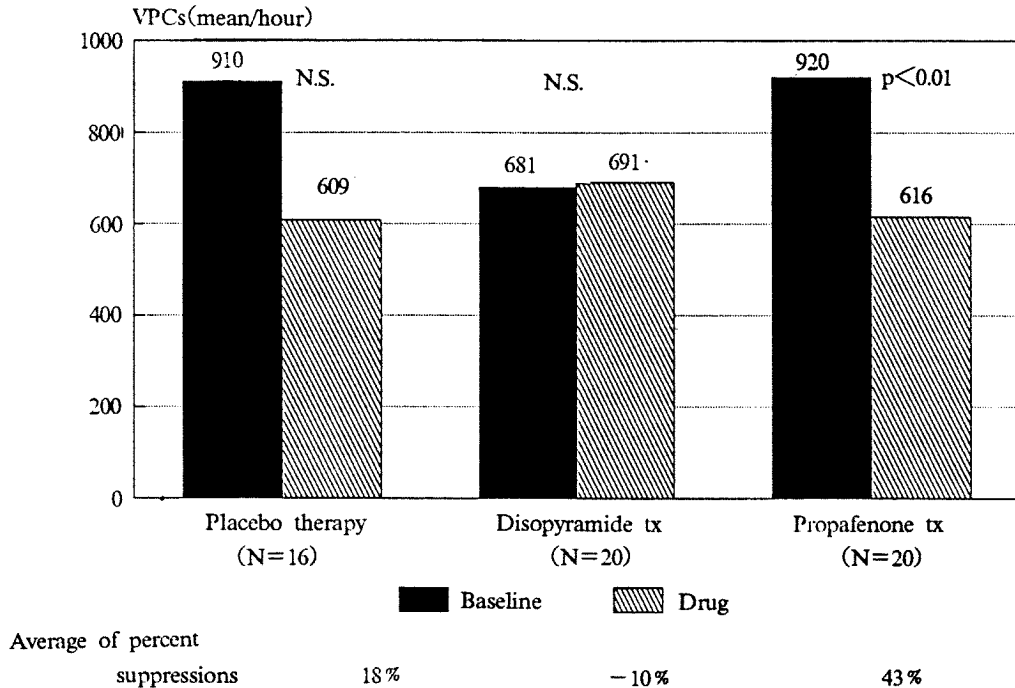


Fig. 2. VPCs profile of patients before and after drug administration.

Table 1. Response for drug treatment

	Placebo(n=16)	Disopyramide(n=20)	Propafenone(n=20)
Good Response(%)	2(12.5%)	0(15%)	7(35%)
Partial Response(%)	4(25%)	3(15%)	2(10%)
No Response(%)	8(50%)	14(70%)	8(40%)
Deteriorated Patients			
>80% increase of VPC	2	2	1
marked icrease of VT	0	1	1
Marked inc. of couplet	0	0	1
	2(12.5%)	3(15%)	3(15%)

Good responses=more than 80% reduction of total VPC

Partial response=50~80% reduction of total VPC

Table 2. Paired VPCs profile(mean±SD) before and after drug administration

	Placebo (n=11)	Disopyramide (n=13)	Propafenone (n=13)
Ventricular Couplets/hr			
Baseline	50±95	15±26	41±86
Drug	10±24	25±42	37±59

Table 3. The VT events profile(mean±SD) before and after drug administration

	Placebo (n=4)	Disopyramide (n=5)	Propafenone (n=5)
VT events/24hr			
Baseline	27±35	22±35	39±65
Drug	34±68	188±400	250±525

또는 wash-out period)의 위약투여와 비교하여, VPC의 시간당 빈도가 평균 681±499에서 691±499로 변화하여 유의한 차이가 없었다(p-value 0.8). 각 개인별 VPC의 감소율은 평균 -10%이었다(Fig. 2). Good response를 나타낸 사람은 없었고, 50% 이상 80 미만 VPC가 감소한 partial response를 나타낸 사람은 3명(15%)이었다. VPC의 80% 증가를 나타낸 경우는 2명(12%) 이었고 이중의 1명은 호흡곤란의 증세가 심하여 3일만에 투약을 중단하였다(Table 1).

Paired VPC가 나타난 13예에서 15±2 couplets/hour가 26±43hour를 증가하였고 유의한 차이는 아니었다(Table 2). VT을 동반한 5예에서 22±35 VT events/24hrs가 188±400/24hrs로 변화했으나 통계적 의의는 없었고, 이 가운데 1명은 VT이 10배 이상 증가 하였다(Table 3).

비심혈관계 부작용으로서 disopyramide 투여 동안에 2명에서 배뇨 곤란(dysuria)이 나타났으나 약물의 투여를 중단할 정도로 심하지는 않았다.

3. Propafenone 투여 결과

Propafenone을 진약으로 투여한 치료기간의 결과를 바로 전기간의 위약 투여 결과와 비교하면 VPC가 시간당 평균 920±587에서 616±638으로 감소하여 유의한 차이(p-value 0.004)를 나타내었다. 개인별 VPC 감소율은 평균 43%이었고(Fig. 2), good response를 나타낸 사람은 7명(35%)이었다.

반면에 VPC가 80% 이상 증가한 예가 1명(5%)이었다(Table 1).

13예에서 동반된 Paired VPC는 41±86/hour에서 47±63/hour으로 증가하였으나 유의한 차이는 아니었다(Table 2). 1명에서는 paired VPC가 propafenone 투여후 새로이 생겨서 couplets이 94/hour로 기록되었다. VT을 동반한 5예에서 39±65 VT events/24hrs가 250±525/24hrs로 변화했으나 통계적 의의는 없었고, 이들 중 1명에서는 VT이 10배 이상 증가하였다(Table 3).

Propafenone 투여 동안에 혈압이나 맥박수의 유의한 변화는 없었고 심부전등의 심혈관계 부작용도 없었다. 1명에서 구역 증세(nausea)가 발견되었으나 약물의 투여를 중단할 만큼의 심각한 증세는 아니었다. 그 밖의 혈액학적 검사, 혈청 생화학적 검사, 혈청 전해질 검사 및 소변검사상의 이상은 발견되지 않았다.

4. 심전도에 대한 약물 영향

Disopyramide는 PR 간격과 QRS 간격의 유의있는 변화를 가져오지 않았다. Disopyramide 치료기간에는 바로 전기간의 위약 투여에 비해서 PR 간격은 157±19ms에서 155±21ms로 평균 0.7% 감소하였고, QRS 간격은 98±20ms에서 100±18ms로 평균 2.4% 증가하였으나 통계적으로 유의있는 변화는 아니었다. QTc 간격도 유의있는 변화는 없었고 맥박수의 차이도 없는 것으로 관찰되었다(Table 4).

반면에 propafenone은 PR 간격과 QRS 간격을 통계적으로 유의하게 연장하였는데 PR 간격을 154±28ms에서 165±27ms로 평균 7.9%(P<0.01) 증가시켰으며, QRS 간격은 96±12ms에서 100±13ms로 평균 5.2%(p<0.01) 증가시켰다. QTc 간격은 유의있는 변화가 없었고, 맥박수의 차이도 관찰되지 않았다(Table 4).

Propafenone에 반응이 있는 것으로 판정된(>50% supression of VPCs) 9명과 반응이 없는 11명을 비교하면, PR 간격의 증가분이 반응이 있는 예에서는 10.7±15.0% 이고 반응이 없는 예에서는 5.5±10.0%로 서로 통계적으로 유의한차이는 아니었고(p=0.38), QRS의 증가분도 반응이 있는 예에서는 31.±5.4% 이고, 반응이 없는 예에서는 6.9±8.3%

Table 4. Effects of drugs on heart rate and electrocardiographic intervals in patients with ventricular ectopic beats

	Disopyramide(n=20)	P-value	Propafenone(n=20)	P-value
PR Interval(msec)				
Baseline	157±19		154±28	\
Drug	155±21	NS	165±27	/
% increment	0.7%		7.9%	
QRS Interval(msec)				
Baseline	98±20		96±12	\
Drug	155±21	NS	165±27	/
% increment	2.4%		5.2%	
QT Interval(msec)				
Baseline	439±36		455±37	
Drug	447±36	NS	448±32	NS
% increment	2.2%		-1.1%	
Heart rate/(min)				
	75.3±7.1		77.5±6.7	
	76.8±7.7	NS	78.3±8.0	NS

Table 5. Difference of effects on electrocardiographic intervals between responders and non-responders to propafenone

	Responders(n=9)	Non-responders(n=10)	P-value
PR Interval(msec)			
Baseline	146±26	160±29	
Drug	160±24	168±30	
% increment	10.7±15.0	5.5±10.0	0.38
QRS Interval(msec)			
Baseline	98±12	93±12	
Drug	101±13	99±13	
% increment	3.1±5.4	6.9±8.3	0.24

Responders=more than 50% reduction of total VPCs

로 서로 통계적으로 유의한 차이는 아니었다(p=0.24)(Table 5).

고 안

Propafenone은 membrane stabilizing effect를 갖는 새로운 Type Ic 항부정맥제의 하나로서 심근의 fast inward sodium current를 차단하여 활동 전위의 증가율(Vmax)을 감소시키나, disopyramide같은 Type Ia 항부정맥제와는 달리 활동 전위의 기간을 연장시키지 않는 것으로 알려져 있다⁵⁾. 많은 연구 결과들은 이 약물이 심방, 방실 결절, 심실, 그리고 His-Purkinje system의 효과적 불응기를 연장시키며 따라서 PA, AH, 그리고 HV 간격은 연장시키나 QTc

간격에는 영향을 주지 않는 것을 보여 주었다^{6, 7)}.

Propafenone의 심실 빈맥에 대한 효과를 평가하는 임상 연구들이 미국에서 행해졌는데, Hodges 등은 만성 심실 기외수축을 갖는 12명의 환자를 대상으로 propafenone을 투여한 결과 최대용량(900 mg/day)에서 7명(58%)의 환자가 반응(VPCs 80% 이상 감소)을 나타내었고, 평균 VPCs 감소율은 83%임을 보고하였다⁸⁾. Salerno등도 12명의 심실 기외수축 환자중, 600mg/day의 용량에서 6명(50%)이 반응을 나타내었다고 보고하였다⁹⁾. 최근의 multi-center연구로서 Singh등은 propafenone의 VPC 억제 효과와 용량과의 관계를 규명한 바¹⁰⁾, 450mg/day의 용량에서는 30%의 환자가 반응을 나타내었고 675

mg/day의 용량에서는 59%의 환자가 반응을 나타냄을 보고하였는데, 본 연구에서 600mg/day의 용량에서 35%가 반응을 나타낸 것과 견줄만하다고 하겠다. 또한 Singh등은 propafenone의 용량이 증가할수록 총 VPC의 억제외에도 paired VPCs 및 VT 억제 효과각 나타남을 보고하였는데, 본 연구에서는 대상환자에서 paired VPC 및 VT의 빈도가 적어서 효과의 판정이 어려웠다.

본 연구에서는 먼저 위약(placebo)만의 효과를 관찰할 수 있었는데, run-in period에서 시행한 24시간 심전도 상의 시간당 VPC를 protocol 시작전의 24시간 심전도와 비교한 결과(16예), 평균 VPC가 910/hr에서 609/hr로 감소하였으나 통계적 의의는 없었고, 각개인별 VPC 감소율도 평균 18%이고, good response가 2명인 반면 VPC의 악화도 2명인 것으로 보아 위약에 의해서는 일종의 biologic variation만 얻을 수 있었다고 할 수 있겠다¹⁾.

Propafenone을 투여한 결과로서는 시간당 평균 VPCs가 920에서 616으로 감소하여 위약이나 disopyramide(VPCs 681/hr→691/hr)보다 유의있게 VPC가 감소하였으나, 개인별 VPCs의 감소율은 평균 43%으로서 전체 환자에 대해서는 뚜렷한 VPC억제 효과가 없었다고 할 수 있다. 그러나 시간당 VPC가 80% 이상 감소된 경우는 7명으로서 위약(2명)이나 disopyramide(0명)보다는 뚜렷한 효과가 있어서, 심실 기외수축 환자의 일부에서는 propafenone이 임상적으로 유용함을 알 수 있었다.

또한 paired VPCs가 기록된 13예에서 전체적으로는 propafenone이 억제효과가 없었으나, 총 VPC가 80% 이상 감소한 7명의 환자에서만 볼때는 4예에서 기록된 paired VPCs($2 \pm 3/\text{hour}$)가 100% 소실된 결과를 나타내었다. 따라서 propafenone에 의해 총 VPC가 억제되는 환자에서는 paired VPCs도 억제됨을 알 수 있었다. 또한 이들 7명 가운데 1명에서 VT이 동반되었는데(30 events/24hr), 투약후 100% 억제되었다.

시간당 VPC의 증가(>80%)를 나타낸 경우가 위약 투여시 2명, disopyramide 투여시 2명, propafenone 투여시 1명이어서 부정맥 악화에 대한 3그룹의 차이를 발견하기 어려웠으나, 1명의 환자

에서 dispyramide와 propafenone 투여시에 모두 VT이 10배 이상 증가 하였고, 다른 1명의 환자에서는 propafenone 투여 후에 paired VPCs가 새로이 생겨서(94/hour) poroarrhythmic effect를 의심할 수 있었다.

지금까지 사용되었던 고식적 항부정맥제의 효과를 보면 propranolol 같은 Beta 차단제보다는 quinidine이나 procainamide 같은 Type Ia 항부정맥제의 반응율이 높고¹⁾, 새로이 개발된 Type Ic 항부정맥제인 flecainide나 propafenone은 quinidine의 효과보다 높은 것으로 보고되고 있다^{11,12)}. Propafenone과 disopyramide와의 비교를 시도한 보고들도 있는데^{13,14)} 본 연구에서는 propafenone이 disopyramide보다는 효과적인 것을 알수 있었다.

본 연구에서 disopyramide와 propafenone은 심전도상의 PR 간격과 QRS 간격을 연장하였다. Disopyramide투여한 경우는 PR 및 QRS 간격이 통계적으로 유의하게 증가하지는 않았고, propafenone을 투여한 경우는 PR 및 QRS의 유의한 증가가 있었다. 반면에 QTc 간격은 유의한 변화가 없었다. 심전도 간격에 대한 propafenone의 이러한 효과는 다른 class IC 항부정맥제의 효과와 유사함을 알 수 있었다^{15,16)}.

Propafenone에 반응이 있었던(VPCs 억제>50%) 9명과 반응이 없었던 11명의 심전도 간격에 대한 영향을 비교하면 두 그룹 간의 PR 및 QRS 간격의 증가에서 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 심전도 간격의 증가를 약물효과의 지표로 할 수 있다는 가정에서 본다면, 심전도 간격의 증가가 반응이 있는 9명과 반응이 없는 11명 차이가 없는 것으로 보아서, 실제의 약물 농도는 측정하지 않았지만 두 그룹간의 체내 약물 농도는 유의한 차이가 없었다고 추정할 수 있겠다.

본 연구에서는 심전도 간격은 computer에 의해 측정되었으므로 비교적 정확하다고 할 수 있겠다.

Propafenone 투여 중에 혈압이나 심박수의 유의한 변화는 없었으며, 울혈성 심부전이나 전도 장애와 같은 심혈관계 부작용은 없었다. 비 심혈관계 부작용으로서 구토 증세가 1명에서 나타났으나 투약을 중단할 정도는 아니었다.

요 약

연구배경 :

심실 기외수축 환자에 투여하는 기존의 항부정맥제들 외에 최근에 새로운 Type Ic 항부정맥제 약물인 propafenone의 효과에 대한 연구들이 구미에서 진행되었다. 본 연구는 경구 propafenone(Rytomonrm-®)과 고식적 항부정맥제인 disopyramide의 심실 기외수축 억제 효과를 평가하기 위하여, double blind placebo controlled, randomized cross-over study를 시행하였다.

방 법 :

24시간 지속적 심전도 기록에서 시간당 평균 VPCs 30회 이상의 심실 기외수축을 갖는 환자 20명을 대상으로 하였다. 약물 투여는 run-in period (placebo) 7일, 1차 약물 7일, wash-out period (placebo) 3일, 2차 약물(cross-over drug) 7일의 계획으로 투여되었다.

결 과 :

Run-in period에서 placebo 투여후에 심실 기외수축이 910 ± 579 VPCs/hr에서 609 ± 50 VPCs/hr로 감소하였고($p=NS$), 각 개인별 VPC의 감소율은 평균 18%이었다. Disopyramide를 투여하는 동안에는 681 ± 499 VPCs/hr에서 691 ± 504 VPCs/hr로 변화하였고($p=NS$), 개인별 VPCs 감소율은 -10%이었다. 20명 중에 VPCs의 80% 이상 감소를 나타내는 환자는 없었다. Propafenone을 투여하는 중에는 920 ± 587 VPCs/hr에서 616 ± 638 VPCs/hr로 유의있게 감소($p<0.01$)하였고 개인별 VPC 감소율은 평균 43%이었다. Propafenone은 20명 중에 7명에서 VPCs의 80% 이상 억제를 가져와서, 반응율이 35%이었다. 또한 propafenone은 심전도상 PR 간격과 QRS 간격을 각각 7.9%와 5.2%만큼 연장시켰으나($p<0.01$), disopyramide는 PR과 QRS 간격을 유의하게 증가시키지 못하였다. Propafenone투여 중에 1명에서 구토증세가 동반되었고, disopyramide투여중에는 2명에서 배뇨곤란이 동반되었으나 투약을 중단할 정도는 아니었다.

결 론 :

이상으로서 만성적 심실 기외수축을 갖는 환자에서, propafenone은 전통적 약물인 disopyramide

보다 효과적이고, 부작용이 비교적 적은 약제임을 알게 되었다.

감사의 글

본 연구를 수행함에 있어 협조를 아끼지 않은 한일 약품에 심심한 감사를 보냅니다.

References

- 1) Winkle RA, Gradman AH, Fitzgerald JW, Bell PA : *Antiarrhythmic drug effect assessed form ventricular arrhythmia reduction in the ambulatory electrocardiogram and treadmill test : comparison of propranolol, procainamide and quinidine*. Am J Cardiol 42 : 473, 1978
- 2) Krone RJ, Kleiger RE, Clark KW, Oliver GC : *The effectiveness of antiarrhythmic agents on early-cycle premature ventricular complexes*. Circulation 63 : 664, 1981
- 3) Beck OA, Witt E, Hockrein H : *The influence of the antiarrhythmic substance propafenone on the intracardiac stimulus conduction. Clinical studies with the aid of His bundle electrocardiography*. Z Cardiol 64 : 179, 1975
- 4) Kohlhardt M, Seifert C : *Inhibition of Vmax of the action potential by propafenone and its voltage-, time- and pH-dependence in mammalian ventricular myocardium*. Arch Pharmacol 315 : 55, 1980
- 5) Kohlhardt M : *Block of sodium currents by anti-arrhythmic agents : analysis of electrophysiologic effects of propafenone in heart muscle*. Am J Cardiol 54 : 13D, 1984
- 6) Connolly SJ, Kates RE, Lebsack CS, Harrison DC, Winkle RA : *Clinical pharmacology of propafenone*. Circulation 68 : 589, 1983
- 7) Heger JJ, Hubbard J, Zipes DP, Miles WM, Prystowsky EN : *Propafenone treatment of recurrent ventricular tachycardia : comparison of continuous electrocardiographic recording and electrophysiologic study in predicting drug efficacy*. Am J Cardiol 54 : 40D, 1984
- 8) Hodges M, Salerno DM, Ganrud G : *Double-blind placebo-controlled evaluation of propafenone in suppressing ventricular ectopic activity*. Am J Cardiol 54 : 45D, 1984
- 9) Salerno DM, Granrud G, Sharkey P, Asinger R, Hodges M : *A controlled trial of propafenone for treat-*

- ment of frequent and repetitive ventricular complexes. Am J Cardiol* 53 : 77, 1984
- 10) Singh BN, Kaplinsky E, Kirsten E, Guerrero J, and the Propafenone Multi-Center Research Group : *Effects of propafenone on ventricular arrhythmias : Double blind, parallel, randomized, placebo-controlled dose-ranging study. Am Heart J* 116 : 1542, 1988
 - 11) The Flecanide-Quinidine Research Group : *Flecainide versus quinidine for treatment of chronic ventricular arrhythmias : a multicenter clinical trial. Circulation* 67 : 1117, 1983
 - 12) Dinh HA, Murphy ML, Baker BJ, de Soyza N, Franciosa JA : *Efficacy of propafenone compared with quinidine in chronic ventricular arrhythmias. Am J Cardiol* 55 : 1520, 1985
 - 13) Naccarella F, Palmieri M, Del Corso P, Lombardi G, Bracchetti D : *Comparison of propafenone and disopyramide for treatment of chronic ventricular arrhythmias : placebo-controlled, double blind, randomized cross-over study. Am Heart J* 109 : 833, 1984
 - 14) Naccarella F, Palmieri M, Del Corso G, Lombardi G, Bracchetti D : *Comparison of the efficacy of propafenone versus disopyramide for complex premature ventricular contractions. Arzneimittelforschung* 32 : 547, 1982
 - 15) DeSoyza N, Terry L, Murphy ML, Tompson CH, Doherty JE, Sakhal M, Dinh H : *Effects of propafenone in patients with stable ventricular arrhythmias. Am Heart J* 108 : 285, 1984
 - 16) Bigger JT, Jrr : *Antiarrhythmic treatment. An overview. Am J Cardiol* 53 : 89B, 1984