Mexitilene의 심실부정맥에 대한 치료효과
- 二重盲検法을 利用한 평가 -

연세대학교 의과대학 내과

이용구 조승연

= Abstract =

The Effect of Oral Mexiletine on Chronic Ventricular Premature Beats
—Evaluation by a Double-Blind Cross-Over Protocol—

Woong-Ku Lee, M.D. and Seung Yun Cho, M.D.

Department of Internal Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine Seoul, Korea

The effect of oral mexiletine was evaluated by a 10-day double-blind cross-over protocol on 10 subjects with chronic stable high-frequency ventricular premature beats referred to our cardiology clinic from February through July, 1982. Total daily doses were either 450mg or 600mg in three divided portions depending on body weight.

The frequency of the premature ventricular beats was measured by 3 separate 24-hour ambulatory EKG recordings by dual-channel Holter monitor on each patient.

Mexitilene was judged to be effective in suppressing the ventricular arrhythmias when the 24-hour PVC-counts during the study-drug period showed a decrease by 80% and the hourly average PVC-counts by 70% compared with those of the equivalent intervals of both the baseline and the placebo periods. Mexitilene was effective in 5 of the 10 subjects. Mild tremor and anorexia were noted in 2 patients, but they were able to comply with the study protocol in spite of these minor side effects.

Blood level measurements were not done in this study for lack of such facility, the utilization of which would undoubtedly enhance the therapeutic effectiveness of the antiarrhythmic agent in the individualization of treatment.

서 론

Mexitilene은 비교적 근래에 개발된 부정맥치료제이 나 구려사에서 이미 수년간 임상적으로 쓰여 오고 있으나 현재 약리학, 임상적연구보고가 외국문헌에 는 많이 나타나 있다1-4).

Mexitilene은 구조마취제로서 부정맥치료제로 쓰이 본 논문의 요지는 1982년 11월 27일 제26차 대한산 환기학회 학술대회에서 발표한 바 있음.

는 lidocaine과 구조적으로 유사하나 작용시간이 쿨레

질주 경구로 투여할 때 거의 완전히 흡수되어 2~4시간간

에 혈장농도(plasma concentration)가 정상(peak)

에 이르며 혈장내 반감기(plasma half-life)는 10~20

시간 정도이다5).

저자들은 Mexitilene의 경구투여로의 만성심실부정

맥(chronic ventricular arrhythmia)에 대한 치료효

과를 이중맹검법(double-blind study)에 의하여 평가하 여 다음과 같은 성적을 얻었기에 보고하는 바이다.
I. 연구 대상

1982년 2월부터 7월까지 본원 내과의실에 "실질부정맥의 평가와 치료를 위해" 내원한 환자중 다음과 같은 기준을 정하여 이에 해당하는 10명의 환자를 대상으로 하였다.

1. 실질부정맥이 1개월 이전에 진단전이력도 의사나 환자자신의 약물은 중지할 때 혹은 실질도 검사를 할 때 거의 대부분 부정맥이 나타난 경우.

<table>
<thead>
<tr>
<th>환자</th>
<th>Age/Sex</th>
<th>Clinical Diagnoses</th>
<th>Known Duration</th>
<th>Number PVC's per hour</th>
<th>Foci/Runs</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1. Eun JH</td>
<td>56 F</td>
<td>PVC's</td>
<td>1 mos</td>
<td>209</td>
<td>2,069</td>
</tr>
<tr>
<td>2. Lee HO</td>
<td>54 F</td>
<td>PVC's, Neurosis</td>
<td>48 mos</td>
<td>665</td>
<td>993</td>
</tr>
<tr>
<td>3. Kim YS</td>
<td>47 F</td>
<td>PVC's, Neurosis</td>
<td>12 mos</td>
<td>253</td>
<td>947</td>
</tr>
<tr>
<td>4. Park SA</td>
<td>72 M</td>
<td>Angina pectoris, PVC's,</td>
<td>36 mos</td>
<td>61</td>
<td>845</td>
</tr>
<tr>
<td>5. Park KB</td>
<td>59 F</td>
<td>PVC's, Neurosis</td>
<td>9 mos</td>
<td>377</td>
<td>1,918</td>
</tr>
<tr>
<td>6. Lee KJ</td>
<td>49 M</td>
<td>Cardiomyopathy, Hypertension, PVC's,</td>
<td>3 mos</td>
<td>0</td>
<td>51</td>
</tr>
<tr>
<td>7. Choi JG</td>
<td>49 M</td>
<td>PVC's, Neurosis</td>
<td>24 mos</td>
<td>70</td>
<td>342</td>
</tr>
<tr>
<td>8. Kim WS</td>
<td>43 F</td>
<td>PVC's, Hypertension</td>
<td>9 mos</td>
<td>33</td>
<td>2,006</td>
</tr>
<tr>
<td>9. Park GS</td>
<td>52 F</td>
<td>PVC's, Hypertension</td>
<td>1 mos</td>
<td>4</td>
<td>2,140</td>
</tr>
<tr>
<td>10. Cho CS</td>
<td>53 F</td>
<td>PVC's, Neurosis</td>
<td>1 mos</td>
<td>1</td>
<td>1,061</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Arguments:
PVC's: premature ventricular contractions
mos: months
min: minimum
max: maximum
U: unifocal
M: multifocal

그림 1. 10-day double-blind cross-over mexiletine study protocol.
2. 심근경색, 불안정 혈심증(Unstable angina) 심부전중, 전향동이 인선 고혈압등 임원가로가 필요한 조건이 없는 경우.
3. 환자자의 가족의 제이도 무병의 건강과 변란으로 본 연구에 대한 내용, 의도와 위험성등에 대하여 충분히 이해하고 연구기간동안 충분한 협조가 가능하다고 인정되는 경우.

10명의 환자의 전체적인 개요는 표 1과 같다(Premature ventricular contractions는 이하 PVC의로 생략한다).

그림 2. Trend of PVC's in individual subjects.
그림 3. Trend of PVC's in individual subjects.
II. 연구 방법

다음과 같은 방법으로 본 연구를 시행하였다.

1. Placebo-controlled double-blind method

약물에 대한 실리적 영향을 최소한으로 줄이기 위해 의사(연구자)와 환자(대상) 양쪽이 다같이 “투여 약물”에 대해 그 성분을 알지 못하게 하는 이중명령법을 사용하였다. “placebo”와 “study drug (mexitetine)”을 함유한 병용의 모양과 색상이 동일하여 육안적으로 식별이 불가능하게 하였다. 두약의 성분은 “투약조절인”(medication coordinator)만이 알고 기록을 하며 두약기간중에는 응급용 약을 갖추는 사이에 몇주에 한 의사(연구자)에게 두약성분을 알리며 이 경우에는 두약을 중지하도록 하였다.

2. Cross-over protocol

이 환자는 자신의 control이 되며 그림 1과 같은 protocol을 사용하였다. 즉 한 환자는 10일간에 걸쳐서 8시간에 한변씩 30 doses의 약을 먹게 되는데 이중 연속 15 doses는 placebo이며 다른 연속 15 doses는 “study drug (mexitetine)”이 되도록 하였다. “study drug”이나 “placebo”중 어느것을 먼저 주느냐 하는 것은 “randomization”에 의해 결정하였다. Study drug의 용량은 최중에 따라 60 kg 이상에서는 하루 600 mg 그 이하에서는 하루 450 mg을 3분류하게 하였다(표 2).

3. PVC의 “quantification”은 Del-Mar Avionics의 dual-channel 24 hour Holter Monitor로 투약을 시작하기 전에 baseline (HM-1) 투약 5일째에 한변 (HM-2) 투약 10일째에 한변 (HM-3) 모두 세변을 기록하였다. 기록된 테이프의 decoding은 Del-Mar Avionics의 playback analysis system을 사용하여 기록
表 2. Mexial Study 1982

<table>
<thead>
<tr>
<th>Patient</th>
<th>Total number of PVC's/24hrs</th>
<th>Effect</th>
<th>Toxicity</th>
<th>Dialy Dose (mg)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Baseline</td>
<td>Placebo</td>
<td>Mexiltil</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>1. F 56</td>
<td>32,374</td>
<td>28,613</td>
<td>1,559</td>
<td>+</td>
</tr>
<tr>
<td>2. F 54</td>
<td>19,595</td>
<td>12,395</td>
<td>2,557</td>
<td>+</td>
</tr>
<tr>
<td>3. F 47</td>
<td>9,875</td>
<td>5,880</td>
<td>4</td>
<td>+</td>
</tr>
<tr>
<td>4. M 72</td>
<td>9,094</td>
<td>6,575</td>
<td>6</td>
<td>+</td>
</tr>
<tr>
<td>5. F 59</td>
<td>24,802</td>
<td>7,425</td>
<td>8,799</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>6. M 49</td>
<td>463</td>
<td>1,485</td>
<td>980</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>7. M 49</td>
<td>3,785</td>
<td>1,637</td>
<td>2,065</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>8. F 43</td>
<td>23,838</td>
<td>23,557</td>
<td>167</td>
<td>+</td>
</tr>
<tr>
<td>9. F 52</td>
<td>17,815</td>
<td>7,524</td>
<td>4,674</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>10. F 53</td>
<td>11,330</td>
<td>7,192</td>
<td>13,552</td>
<td>0</td>
</tr>
</tbody>
</table>

본 실험부정맥의 수 (number of ventricular premature beats)를 매시간마다 수치로 나타내었다.

4. 부정맥에 대한 투약효과가 있다는 판정은 다음과 같은 기준을 사용하였다.
1) "study drug"을 투여할 때의 전제 부정맥의 수를 baseline과 placebo 양쪽 기간동안 비교하여 어느 기간보다도 부정맥의 수가 80%이하일 것.
2) "study drug"을 투여할 때 각 기간의 부정맥의 수가 같은 시간의 baseline과 placebo와 비교하여 어느 한시간도 30%를 넘지 않을 것 즉 각시간마다 70% 이상 부정맥이 소멸될 경우.
5. 부작용에 대한 평가는 protocol에 나와 있는 바와 같이 투약전 (baseline) symptom review (SR-1)이 study drug과 placebo 사용제후의 symptom review (SR-2, SR-3)을 비교하여, 혈액학적감사도 같은 시간에 한 번씩 시행하였다 (BC-1, BC-2, BC-3).

Ⅲ. 결 과

1. 부정맥에 대한 효과

위의 연구방법에 얻은 결과에 따라 판단하여 10명의 환자중 8명에서는 Mexiletine의 투여가 심실부정맥을 억제하는데 효과가 있었으며, 다른 5명에서는 효과가 없었다. 전체 환자 10명에서 baseline, placebo, mexiletine 기간의 24시간당 PVC's 수의 변화를 표 2에 요약한다. 또한 각환자의 심실기수축수의 변화를 그림으로 표시한 본다. 이 그림 2~4의 Y축의 PVC's의 수를 "루프"(square roots)로 표시한 이유는 시간당 PVC's의 수가 한 횡표 수에서 범위가 수치기 기록(flu-

citation)이 너무 크므로 그림으로 표시하기가 적절하다고 하였으며, 또한 로그기록과 (logarithm)을 사용하지 않은 이유는 한 시간에 PVC가 1개일 경우纸上으로 표시할 수는 없기 때문일 것이다. 이러한 숫자처리 방법은 외국문헌에도 나온 바 있다.3.

2. 부작용

표 2에 표시한 바와 같이 Mexiletine의 부정맥에 대한 효과가 있었던 환자중 1명, 없었던 환자중 1명 또한 2명에서 부작용이 나타났다. 주로 심림장뇌와 진진 (tremor)를 호소하였으나 투약을 중지한 정도로 심하지 않았으므로 10일간의 protocol을 완료할 수 있었다.

Ⅳ. 고 안

저자들은 본 연구를 시도한 이유는 한국에는 새로운 실실부정맥 치료제인 Mexiletine의 입상적 평가를 위한것과, 또 하나는 지금까지 한국에서 나온 심장병 치료제의 평가보고에서 아직도 생소한 double blind placebo-controlled study를 시도해 보고자 하는데에 도 그 목적이 있었다.

만성실실부정맥은 입상적으로 대단히 난해한 문제이 다. 더욱이 원인도 분명하지 않고, 만성적으로 나타나며 그전에 여러 가지 약물은 사용하였으나 별로 효과가 없으며 주로 심림장뇌로 인한 자가증상이 있는 환자들은 종합병원에서 드물지 않게 볼 수 있다.

저자들은 이러한 환자들에게 치료하면서 증상에 따라 있는 부정맥치료제들이 별로 효과는 없으면서 부작용...
만을 유발한다는 문헌4)와 일치하는 경향을 많이 했으므로 새로운 효과적인 치료의 필요성을 주장하는 사
람들5)와 의견을 같이 한다.

Mexiteline 는 심장 끝부분에서 anticonvulsant로 개
발된 약물로서 심장수작용에 대한 효과를 인정받아 구
라파에서의 이미 심혈관성 혈량증으로 사용되고 있는
약이다12)-13). 미국에서는 아직 임상적으로 널리 쓰이지
않고 있으나 최근에는 mexiteline의 연구가 사용할 수
가능한 기대되고 있으며, procarbazide, quinidine, diso-
pyrimide 등으로 부영적효과나 부작용양면에서 우월한
적향을 보이고 있다14)-15).

본 연구의 결과로 10명의 환자중 5명에서 mexit-
eline의 치료효과가 있는 것으로 나타나서 외국문헌의
보고들과 비교하는 데5) 다소 효과가 낮은것을 보
이는데 그 이유는 다음과 같이 설명할 수 있다.

1. 본 연구의 대상이 전부가 만성심부전환자로
서 이들에게는 부정맥치료제의 효과가 일반적으로 아
주 낮다는 것은 잘 알려진 사실이다6).

2. 우리는 fixed dose를 사용하여 placebo control
을 한 것이며 각 환자에게 일정농도를 측정하여 용량
조절을 하지 않았다. 그 이유는 본 protocol상에 문제
이기도 하여 아직 우리에게 일정농도를 "포니터"할 여건
이 갖추어지지 않은 때문이기도 하다. 일정농도를 측
정하여 용량을 조절하는 것은 임상적으로 중요할 것
이며5) 앞으로 이러한 약물들을 사용하는데 있어서 필
요할 것이다.

부작용은 많은 환자에서 나타났으나 경미한 경련
(tremor)과 식욕부진으로 이러한 증상도 모두의
예방을 하였으며 10일간의 protocol을 끝나고 혈액학적
증을 한 환자는 아니었다. 이점에서도 일정농도를 측정하여
용량을 조절할 수 있었지만 부작용을 줄일
수 있었음을 것으로 생각된다.

즉으로 "이중명령법"에 의한 실험부정맥치료제의
평가에 대한 연구를 위한 우리의 경험을 논하고자 한다.

임상의학의 대상이 되는 환자는 폭운이이나 폭가
자인 의사들제도 부정맥치료제뿐만 아니라 심장억제
제제 일반에 걸쳐 약효의 임상적에서 "이중명령법"
은 우리에게는 비교적 신고한 개념이다.

우리는 다음과 같은 방법으로 본 연구를 수행할 수
있다.

첫째, 관찰과 보호자(가족)에게 본 연구에 참여하기
전에 "이중명령법"에 대한 교육을 하였다. 일반 대화
를 통해 설명을 하고 이해를 충분히 확보한 후에 관찰된 모든
사람이 이해하고
REFERENCES