

Drug therapy for Atrial Fibrillation

가톨릭 의대 성모병원
오용석

심방 세동의 약물 치료

1. 약물에 의한 동 율동 전환 및 유지 치료
2. 약물에 의한 심 박수 조절
3. 항 응고 치료

Rate versus Rhythm control

- The decision of rhythm control and rate control is driven by patients tolerance of arrhythmia
- Symptomatic, decreased exercise tolerance, worsening of CHF due to loss of atrial kick, poor ventricular rate control : sinus rhythm
- Asymptomatic patients, risk associated sinus rhythm may outweigh the benefit

1. 약물에 의한 동 율동 전환

- 약물을 이용한 동 율동 전환은 직류 제 세동에 비해 효과적이지는 않음.
- 비교적 간편하게 할 수 있는 장점.
- 심방 세동 발생 7일 이내일 때 가장 효과적
- 항 부정맥제의 독성과 약제의 작용 발현 시간, 그리고 약제간의 상호 작용, 등을 고려해야 한다.



Class I

Flecainide, dofetilide, propafenone, 또는 ibutilide

Class IIa

amiodarone은 약물의 동 율동 전환에 합리적

빠른 동 율동전환이 필요하지 않은 경우 효과적.

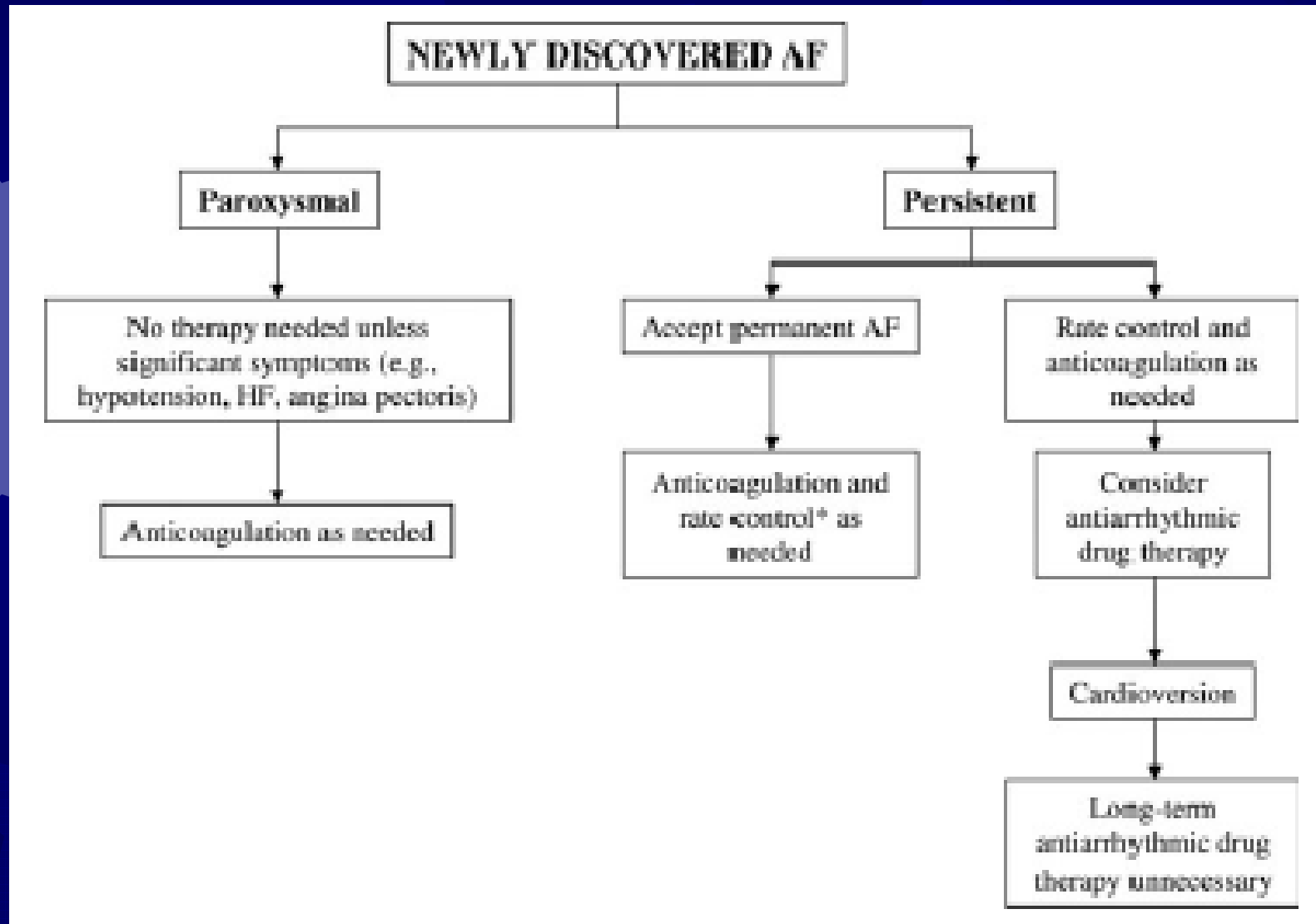
flecainide나 propafenone : 병원 밖에서 발생된 심방
세동에는 1회 복용이 효과적.

기질성 심질환이 없는 경우

심방조동에 의한 빠른 빈맥을 예방하기 위한

nonhydropyridine calcium 길항제나, 베타차단제의
전 처치가 필요.

새로 발견된 심방세동의 약물치료



심방 세동 발생 7일 까지 추천 되는 약재

Drug ^a	Route of administration	Class of recommendation	Level of evidence
Agents with proven efficacy			
Dofetilide	Oral	I	A
Flecainide	Oral or intravenous	I	A
Ibutilide	Intravenous	I	A
Propafenone	Oral or intravenous	I	A
Amiodarone	Oral or intravenous	IIa	A
Less effective or incompletely studied agents			
Disopyramide	Intravenous	IIb	B
Procainamide	Intravenous	IIb	B
Quinidine	Oral	IIb	B
Should not be administered			
Digoxin	Oral or intravenous	III	A
Sotalol	Oral or intravenous	III	A

심방 세동 발생 7일 이후에 추천 되는 약재

Drug ^a	Route of administration	Recommendation class	Level of evidence
Agents with proven efficacy			
Dofetilide	Oral	I	A
Amiodarone	Oral or intravenous	IIa	A
Ibutilide	Intravenous	IIa	A
Less effective or incompletely studied agents			
Disopyramide	Intravenous	IIb	B
Flecainide	Oral	IIb	B
Procainamide	Intravenous	IIb	C
Propafenone	Oral or intravenous	IIb	B
Quinidine	Oral	IIb	B
Should not be administered			
Digoxin	Oral or intravenous	III	B
Sotalol	Oral or intravenous	III	B

동 율동 전환에 사용되는 약제의 적정 용량

Drug ^a	Route of administration	Dosage ^b		Potential adverse effects
Amiodarone	Oral	Inpatient: 1.2 to 1.8 g per day in divided dose until 10 g total, then 200 to 400 mg per day maintenance or 30 mg/kg as single dose		Hypotension, bradycardia, QT prolongation, torsades de pointes (rare), GI upset, constipation, phlebitis (IV)
	Intravenous/oral	Outpatient: 600 to 800 mg per day divided dose until 10 g total, then 200 to 400 mg per day maintenance 5 to 7 mg/kg over 30 to 60 min, then 1.2 to 1.8 g per day continuous IV or in divided oral doses until 10 g total, then 200 to 400 mg per day maintenance		
Dofetilide	Oral	Creatinine Clearance (mL/min)	Dose (mcg BID)	QT prolongation, torsades de pointes; adjust dose for renal function, body size, and age
		More than 60	500	
		40 to 60	250	
		20 to 40	125	
		Less than 20	Contraindicated	
Flecainide	Oral	200 to 300 mg ^c		Hypotension, atrial flutter with high ventricular rate
	Intravenous	1.5 to 3.0 mg/kg over 10 to 20 min ^c		
Ibutilide	Intravenous	1 mg over 10 min; repeat 1 mg when necessary		QT prolongation, torsades de pointes
Propafenone	Oral	600 mg		Hypotension, atrial flutter with high ventricular rate
	Intravenous	1.5 to 2.0 mg/kg over 10 to 20 min ^c		
Quinidine ^d	Oral	0.75 to 1.5 g in divided doses over 6 to 12 h, usually with a rate-slowing drug		QT prolongation, torsades de pointes, GI upset, hypotension

Characteristics of antiarrhythmic drug

1. Amiodarone : 정주로 사용 시 24-48시간 이내에는 Class Ic 보다 효과가 떨어지지만, 그 이후는 높은 동율동 전환율을 보임
Class Ic 보다 열등하지 않으며, 좌심실 기능 부전같은 기질성 심질환이 있는 경우 안전하게 사용가능
2. Dofetilide : 경구 dofetilide는 7일 이상 된 심방세동의 동율동 전환에 효과적, 심방조동과 세동 모두에 비슷한 효과.
정주투여는 연구 중

3. flecainide : 최근에 발생한 심방세동에 1회 경구투여 (300mg) 으로 2-4시간에서 57-68%, 8시간에서 75-91%의 동율동 전환율.

부작용 : 심방조동에 의한 빠른 빈맥과, 심한 서맥, 일시적 저혈압, 신경학적 증상.

4. Ibutilide : 수주 이내의 심방세동에 효과적, propafenone 이나 flecainide에 재발한 경우에 사용할 수 있음.
심방조동에 더 효과적이며, 특히 torsades de pointes의 위험율은 1-4%로 알려져 있고 여자에서 더 많이 발생

5. Propafenone : 경구 또는 정주로 사용시에는 2-6시간에 효과가 나타나며, 지속성 심방세동에는 뚜렷한 효과가 입증되지는 않았다.

6. Quinidine : 최근에는 잘 사용 하지 않는 약재 중 하나이며, QT prolongation에 의한 torsades de pointes의 잦은 발생 및 다른 부작용이 때문에 최근에는 잘 사용 되지 않음.

7. Procainamide : 24시간 이내의 심방 세동에서 정주로 사용.

최근 그 효과가 약간 의문시 되고 있으며, 저혈압이 정주로 사용시 주 부작용.

8. Digoxin : digitalis는 최근에 발생한 심방 세동에서는 위약 보다 덜 효과적이며, 방실 차단이나, 심실 기외 수축 등의 부작용을 보이기도 함.

9. Sotalol : 일단 동 율동 전환된 심방 세동을 동율 동으로 유지시키는 데는 효과적이나, 최근 발생된 심방 세동의 동 율동 전환 율은 좋지 않음.

약물에 의한 동율동 유지

Class I

Treatment of precipitating or reversible causes of AF is recommended.

Class IIa

1. In patients with AF to maintain sinus rhythm and prevent tachycardia-induced cardiomyopathy.
2. Infrequent, well-tolerated recurrence of AF is reasonable as a successful outcome of antiarrhythmic therapy.

3. Outpatient initiation of antiarrhythmic drug therapy is reasonable in patients no associated heart disease when the agent is well tolerated.
4. lone AF without structural heart disease, initiation of propafenone or flecainide can be beneficial on an outpatient basis in patients with paroxysmal AF.
5. Sotalol , or no heart disease, if the baseline uncorrected QT interval is less than 460 ms, serum electrolytes are normal, and risk factors associated with class III drug–related proarrhythmia are not present.

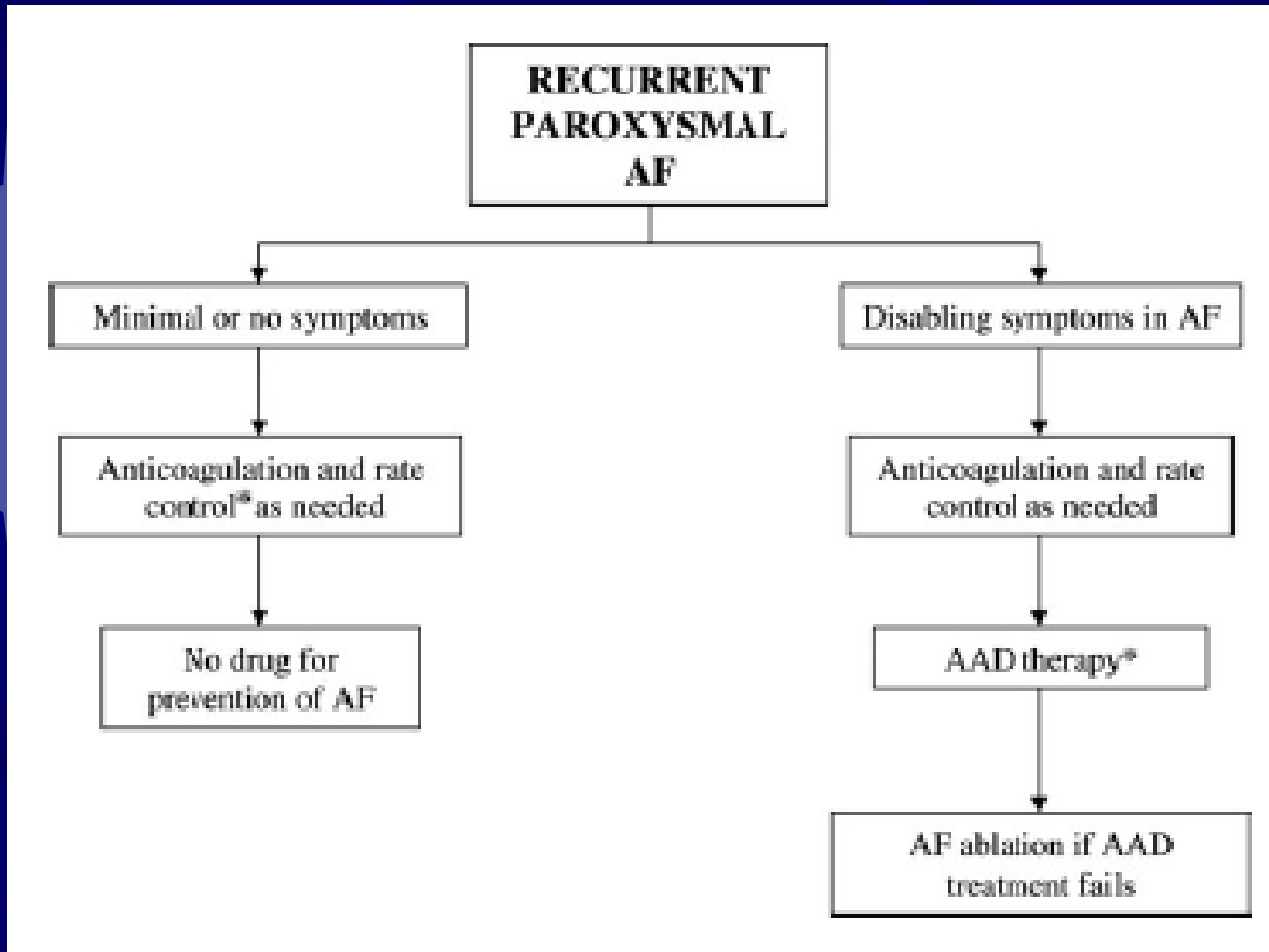
6. Catheter ablation is a reasonable alternative to pharmacological therapy to prevent recurrent AF in symptomatic patients with little or no LA enlargement.



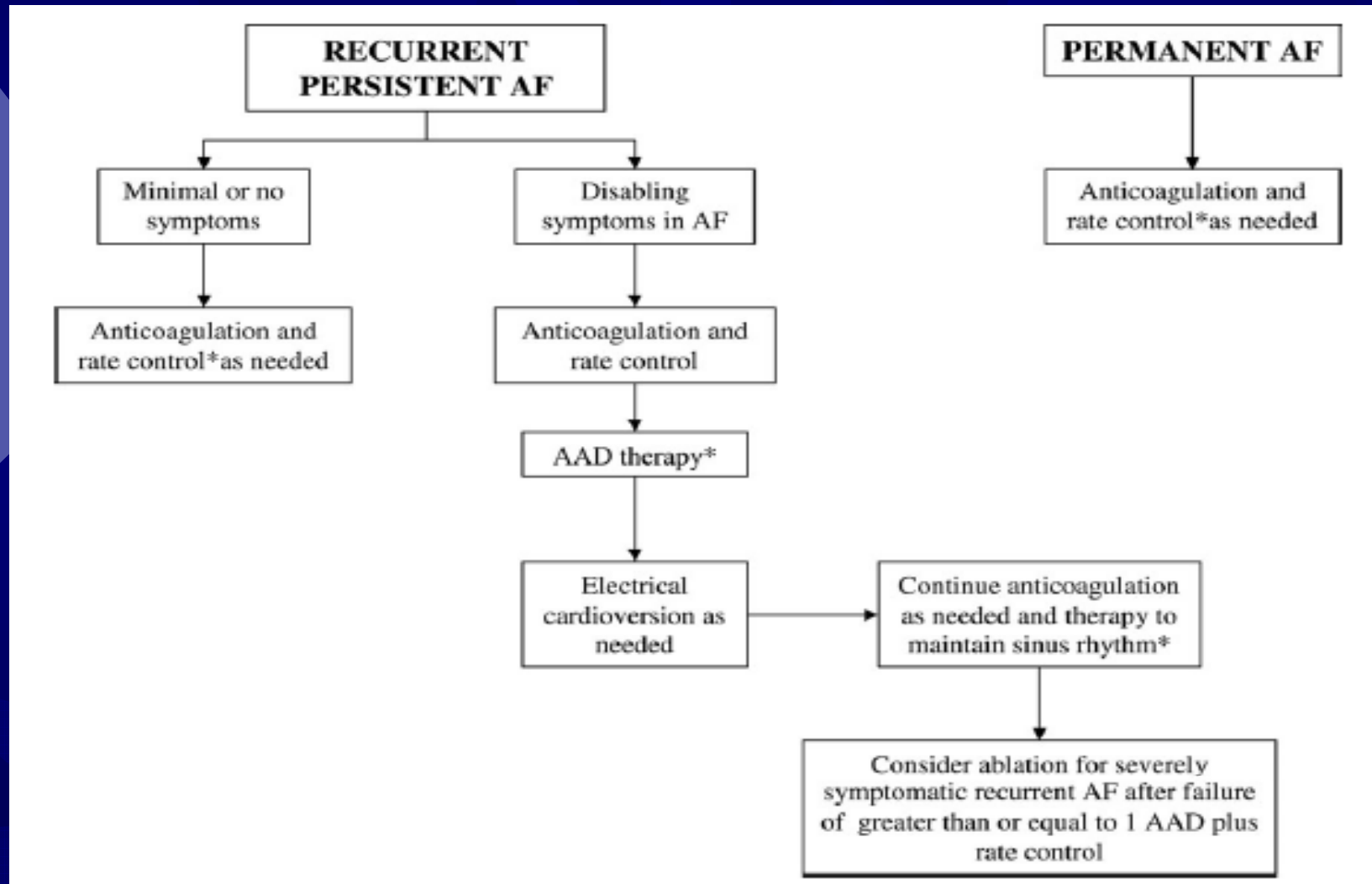
동 율동 유지에 사용되는 약물의 용량

Drug ^b	Daily Dosage	Potential Adverse Effects
Amiodarone ^c	100 to 400 mg	Photosensitivity, pulmonary toxicity, polyneuropathy, GI upset, bradycardia, torsades de pointes (rare), hepatic toxicity, thyroid dysfunction, eye complications
Disopyramide	400 to 750 mg	Torsades de pointes, HF, glaucoma, urinary retention, dry mouth
Dofetilide ^d	500 to 1000 mcg	Torsades de pointes
Flecainide	200 to 300 mg	Ventricular tachycardia, HF, conversion to atrial flutter with rapid conduction through the AV node
Propafenone	450 to 900 mg	Ventricular tachycardia, HF, conversion to atrial flutter with rapid conduction through the AV node
Sotalol ^d	160 to 320 mg	Torsades de pointes, HF, bradycardia, exacerbation of chronic obstructive or bronchospastic lung disease

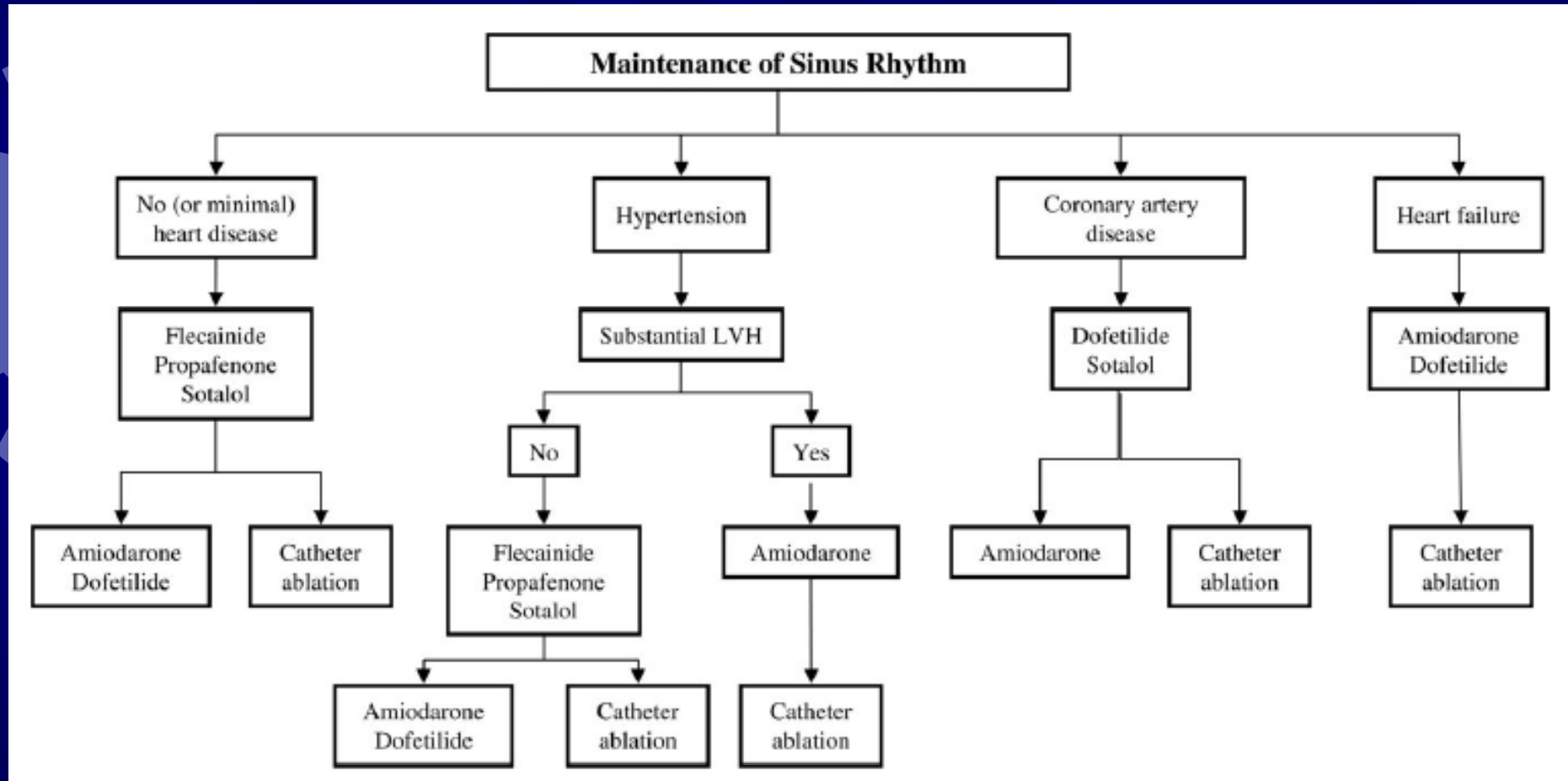
재발된 발작성 심방세동의 약물치료



자주 재발하는 만성 지속성, 또는 영구성 심방세동 환자의 약물 및 고주파 절제술 치료



자주 재발하는 발작성, 또는 지속성 심방 세동 환자의 동율동 유지를 위한 약물 및 고주파 도자 절제술



3. 심방 세동의 심 박수 조절

- 안정 시나 submaximal, maximal 운동시, 또는 24시간 Holter recording등을 기준으로 조절.
- 적절한 심 박수의 기준 :
안정 시에 분당 60-80회, 운동 시 90-115회
- 심방 세동에서 심 박수 조절이 되지 않을 경우에는 심 기능의 저하 (tachycardia-related cardiomyopathy) 가 올 수 있지만, 적절한 박동수 조절을 한 경우에는 6개월 이내에 회복가능



Class I

1. Either a beta blocker or nondihydropyridine calcium channel antagonist in most cases are recommended for the persistent or permanent AF.
2. In the absence of preexcitation, intravenous administration of beta blockers (esmolol, metoprolol, or propranolol) or nondihydropyridine calcium channel antagonists (verapamil, diltiazem) is recommended.

3. Intravenous digoxin or amiodarone is recommended to the patients with AF and HF without accessory pathway.
4. The adequacy of heart rate control should be assessed during exercise, adjusting pharmacological treatment.
5. Digoxin is effective to control the heart rate at rest and for patients with HF, left ventricular (LV) dysfunction, or for sedentary individuals.



Class IIa

1. A combination of digoxin and either a beta blocker or nondihydropyridine calcium channel antagonist is reasonable. The dose modulated to avoid bradycardia.
2. When pharmacological therapy is insufficient it is reasonable to AV node ablation or accessory pathway.

3. Intravenous amiodarone can be useful to control the heart rate when other measures are unsuccessful or contraindicated.

4. In patients with AF and an accessory pathway, intravenous procainamide or ibutilide is a reasonable alternative.



Characteristics of antiarrhythmic drug

1. Beta blocker : 정주제 - propranolol, atenolol, metoprolol, esmolol
Post non-cardiac surgery AF : esmolol이 빠른 동 율동 전환
sotalol은 동 율동의 유지와 AF의 재발 시 심 박수 조절 효과.
운동시는 digoxin보다 좋은 심 박수 조절 효과.
carvedilol : ventricular ectopy를 감소 효과.
AFFIRM 연구 : beta blocker vs calcium 길항제 (70% vs 54%)
2. Nondihydropyridine 계 calcium 길항제 : verapamil과 diltiazem
한 번 정주 후에 유지용량 계속 투여필요.
verapamil은 운동시에도 심 박수 조절 효과.
천식이나 만성 폐쇄성 폐질환환자에서 장기간 사용시 우선.

3. Digoxin : 안정 시 심 박수 조절에 효과

최대효과는 6시간 이전에는 기대하기 힘든 단점

특히 심방 세동의 동 율동 전환에는 위약보다 좋지 않은 효과.

심부전 환자에서는 많이 사용되고 있다.

심부전을 동반한 만성 심방 세동 환자에서는 매우 효과적으로 사용.

4. 기타 항 부정맥 약제 : Amiodarone은 교감신경계 억제 작용과 calcium길항제의 효과를 갖고 있어서 심 박수 조절에 효과적.

폐 섬유화와 같은 치명적인 독성으로 second line therapy로 인정. Dofetilide 와 ibutilide는 심방 세동의 동 율동 전환에는 효과적이지만 심 박수 조절에는 효과가 적음.

propafenone도 약한 베타 차단제의 효과가 있지만, 심 박수 조절에 사용되기에는 불충분.

5. 병합 요법 (combination therapy) : digoxin 과 atenolol, pindolol과 같은 베타 차단제가 calcium 길항제와의 병합 요법보다 가장 효과적.
6. WPW 증후군 환자의 심방세동 : 방실 결절의 전도를 감소시키는 베타 차단제, digitalis, adenosine, lidocaine, nondihydropyridine 계의 calcium 길항제의 정주는 금기. 혈 역학적으로 안정적인 경우는 Type I형 항 부정맥제나 amiodarone의 정주가 추천.
7. 심방 세동과 심방 조동이 같이 있는 환자의 심박수 조절 : 잘 조절되고 있는 심방 세동 환자에서 심방 조동이 동반되면 갑작스런 맥박의 증가와 감소 발생.
특히 flecainide나 propafenone을 사용하는 환자에서 심방 조동이 발생하며 1:1 전도를 보이는 경우는 빠른 심박수를 나타낼 수 있으므로, 이런 약제 등을 사용시는 방실 전도차단제등을 항상 같이 사용하는 것이 필요.



심방 세동 환자에서 심 박수 조절을 위해서 경구 또는 정주로 사용되는 약재들

Drug	Class/LOE recommendation	Loading dose	Onset	Maintenance dose	Major side effects
Acute setting					
<i>Heart rate control in patients without accessory pathway</i>					
Esmolol [®]	Class I, LOE C	500 mcg/kg IV over 1 min	5 min	60 to 200 mcg/kg/min IV	↓BP, HB, ↓HR, asthma, HF
Metoprolol [®]	Class I, LOE C	2.5 to 5 mg IV bolus over 2 min; up to 3 doses	5 min	NA	↓BP, HB, ↓HR, asthma, HF
Propranolol [®]	Class I, LOE C	0.15 mg/kg IV	5 min	NA	↓BP, HB, ↓HR, asthma, HF
Diltiazem	Class I, LOE B	0.25 mg/kg IV over 2 min	2 to 7 min	5 to 15 mg/h IV	↓BP, HB, HF
Verapamil	Class I, LOE B	0.075 to 0.15 mg/kg IV over 2 min	3 to 5 min	NA	↓BP, HB, HF
<i>Heart rate control in patients with accessory pathway[†]</i>					
Amiodarone [®] (Ecs0952)	Class IIIa, LOE C	150 mg over 10 min	Days	0.5 to 1 mg/min IV	↓BP, HB, pulmonary toxicity, skin discoloration, hypothyroidism, hyperthyroidism, corneal deposits, optic neuropathy, warfarin interaction, sinus bradycardia
<i>Heart rate control in patients with heart failure and without accessory pathway</i>					
Digoxin	Class I, LOE B	0.25 mg IV each 2 h, up to 1.5 mg	60 min or more [‡]	0.125 to 0.375 mg daily IV or orally	Digitalis toxicity, HB, ↓HR
Amiodarone [®]	Class IIIa, LOE C	150 mg over 10 min	Days	0.5 to 1 mg/min IV	↓BP, HB, pulmonary toxicity, skin discoloration, hypothyroidism, hyperthyroidism, corneal deposits, optic neuropathy, warfarin interaction, sinus bradycardia
Non-acute setting and chronic maintenance therapy[§]					
<i>Heart rate control</i>					
Metoprolol [®]	Class I, LOE C	Same as maintenance dose	4 to 6 h	25 to 100 mg twice a day, orally	↓BP, HB, ↓HR, asthma, HF
Propranolol [®]	Class I, LOE C	Same as maintenance dose	60 to 90 min	80 to 240 mg daily in divided doses, orally	↓BP, HB, ↓HR, asthma, HF
Diltiazem	Class I, LOE B	Same as maintenance dose	2 to 4 h	120 to 360 mg daily in divided doses; slow release available, orally	↓BP, HB, HF
Verapamil	Class I, LOE B	Same as maintenance dose	1 to 2 h	120 to 360 mg daily in divided doses; slow release available, orally	↓BP, HB, HF, digoxin interaction
<i>Heart rate control in patients with heart failure and without accessory pathway</i>					
Digoxin	Class I, LOE C	0.5 mg by mouth daily	2 days	0.125 to 0.375 mg daily, orally	Digitalis toxicity, HB, ↓HR
Amiodarone [®]	Class IIIb, LOE C	800 mg daily for 1 wk, orally 600 mg daily for 1 wk, orally 400 mg daily for 4 to 6 wk, orally	1 to 3 wk	200 mg daily, orally	↓BP, HB, pulmonary toxicity, skin discoloration, hypothyroidism, hyperthyroidism, corneal deposits, optic neuropathy, warfarin interaction, sinus bradycardia



Summary

1. 심방 세동 환자를 약물에 의한 동 율동 전환 시에는 정상 심 기능을 가진 환자에서는 propafenone, flecainide, sotalol 등이 많이 사용되나 그 이외의 경우에는 환자에 적합한 항 부정맥재를 선택 해야 하며, 특히 약재의 부작용에 유의해야 한다.
2. 동 율동 전환된 환자를 유지하기 위해서는 심방 세동의 유발인자를 제거해 주는 것이 가장 중요하며, 약재를 선택 시에는 환자의 특성을 잘 고려해서 선택해야 한다.

3. 심방 세동 환자에서 심 박수의 조절은 만성 지속성, 또는 영구적 심방 세동 환자에서는 심 기능의 유지에 매우 중요하며, 베타차단제가 가장 효과적이며, Nondihydropyridine 계 calcium 길항제, digoxin 및 이들의 병합요법도 유용하게 사용될 수 있으며, 환자의 특성에 따라 기타 다른 항 부정맥제 등도 효과적으로 사용될 수 있다.

경청해 주셔서 감사합니다.

2008 춘계 심장 학회

