

最近開発された抗不整脈薬

橋本 敬太郎*

はじめに

不整脈の治療を広い意味にとれば不整脈の発生を抑制する場合と不整脈を洞調律にもどす場合があり、さらに不整脈による循環状態を正常にもどすのが目的の場合もある。今回とりあげる抗不整脈薬は、発生している不整脈を正常調律にもどす目的に使われる薬物であり、心筋の興奮に関与するイオンチャンネルに対する作用で分類することにより、ある程度不整脈に対する適応症、すなわち上室性のものか心室性のものに有効かを知ることが出来る。新しい薬物も従来の分類にあてはまるものなので、はじめに抗不整脈薬の分類に触れ、次いで新しい抗不整脈薬と今後登場すると考えられる薬物について各論的にのべていく。

I. 抗不整脈薬の分類

不整脈の薬物治療において、その発生機序に基づいた薬物の分類があれば、薬物治療は理論的に安全かつ有効に行われるはずである。しかし薬物は心臓の異常部位だけでなく全身に分布し、細胞の結合部位すなわち心筋細胞膜に存在する蛋白であるイオンチャンネルのどれかに結合し、そのチャンネルに選択的なイオンの通過（イオン電流）を変えたと考えられる。

心筋の興奮に関与する主なイオン電流は Na, Ca, K 電流である（図1）。Na 電流は $-90 \sim -80 \text{ mV}$ の深い静止膜電位が約 -60 mV の閾値に達するとはじめて流れる。したがって膜電位が深い心房や心室の特殊伝導系と固有筋の0相の早い脱分極電流である。Na 電流は Na チャ

ネルが活性化により開口すると急激に増加するが、速やかに不活性化がおりチャンネルが閉鎖して流れなくなる。この不活性化は脱分極が続いている間持続しており、再分極により膜電位が静止電位にもどるとチャンネルは静止時の状態にもどる（再活性化）が、この再活性化の時間経過が遅延すると不応期が延長する。Na 電流の大きさは心筋の0相脱分極速度 (V_{\max}) と大体比例し、興奮伝導速度を決定する重要な因子である。

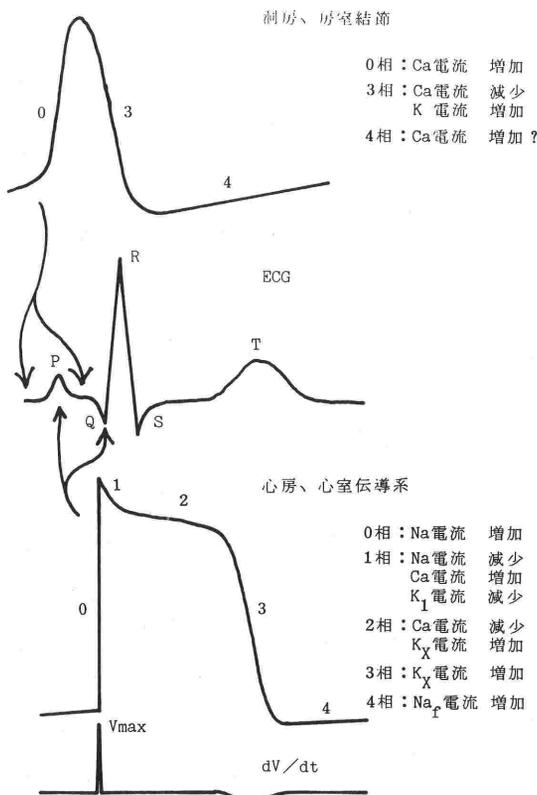


図1 心筋活動電位発生のイオン機序

*山梨医科大学薬理学教室

Ca 電流は膜電位が約 -40 mV になると活性化する電流で、静止膜電位が約 -60 mV より浅い細胞では Na 電流が流れないため、洞房結節や房室結節での興奮には主要な役割をはたしている。もちろん Na 電流で脱分極がおこる細胞では、それによる脱分極が Ca チャネルを活性化するので Na に次いで Ca が流入し、心筋特有の長い活動電位の持続と収縮開始の引き金になっている。

K 電流は数種類存在するが、一つは再分極、別の K 電流は自動能に関係している。この 4 相の緩徐な脱分極は時間に依存してこの電流が減少することと、プルキンエ線維では内向きの Na 電流、洞房結節および房室結節では Ca 電流が次第に増加することによる。

以上の電流系を念頭に入れると次のような抗不整脈薬の分類が出来る^{1,2)}。

1. クラス I ; Na チャネル抑制薬

Na 電流を抑制する抗不整脈薬で、図 2 に示す Na 電流の不活性化曲線を下方にまた過分極側に移動させ (voltage dependent block), 同一の静止膜電位圧に対し Na 電流を減少させる。表 1 に示すように頻脈性不整脈に有効とされる薬物の大部分がこのクラスに分類されているので、臨床での薬物の選択基準としてはさらに細分類が必要になる。Vaughan Williams は、初期には活動電位の持続時間を延長するキニジンなどと、逆に短縮するリドカインなどを、それぞれ 1a, 1b と細分類していた。しかしプルキンエ線維と心室筋の活動電位持続時間に対し抗不整脈薬が必ずしも同じ作用を示さないで、最近では Na チャネルに対する薬物の抑制が刺激頻度に依存するかないか (rate, use 又は frequency dependent block と呼ばれる), すなわち Na チャネルに薬物が結合し、また解離する速度がチャネルの状態 (活性化状態か、

表 1

| | ジソピラミド | メキシレチン | ベラパミル | プロパフェノン | アプリンジン | シベンゾリン | ベプリジル |
|---------------|----------------|---------|----------|---------|--------|--------|-------|
| 動物実験 | | | | | | | |
| 分類 | 1 a | 1 b | 4 | 1 a | 1 a | 1 a | 4 |
| Na チャネル抑制濃度 | 5 μ g/ml | 2 | 10 | 3-10 | 1 | 1 | 3 |
| Ca チャネル抑制濃度 | ± | - | 0.03-0.1 | 25 | - | - | 1-3 |
| β 受容体抑制 | - | - | - | + | - | - | - |
| イヌ冠結紮不整脈 | ↓ | ↓ | - | ↓ | ↓ | ↓ | - |
| イヌジギタリス不整脈 | ↓ | ↓ | - | ↓ | ↓ | ↓ | - |
| イヌアドレナリン不整脈 | 悪化 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| 臨床 ECG | | | | | | | |
| PQ | -/↑ | - | ↑ | ↑ | - | - | ↑ |
| QRS 幅 | ↑ | - | - | ↑ | ↑ | ↑ | - |
| QT | ↑ | -/↓ | - | ↑ | - | - | - |
| 心循環作用 | | | | | | | |
| 血圧 | -/↑ | -/↓ | ↓ | -/↓ | -/↓ | -/↓ | ↓ |
| 末梢抵抗 | ↑ | - | ↓ | ↓ | -/↓ | -/↓ | ↓ |
| 心拍出量 | ↓ | -/↓ | ↑ | - | - | - | ↑ |
| LVEDP | ↑ | -/↑ | ↑ | ↑ | - | -/↑ | ↑ |
| 臨床薬理 | | | | | | | |
| 生体内利用率 | 83% | 88 | 10-22 | 12 | 100 | 92 | 59 |
| クリアランス | 1.3 ml/min/kg | 5.0 | 11.8 | 13 | 2.6 | 10-15 | 5.3 |
| 分布容量 | 0.78 l/kg | 2.9-5.7 | 6.5 | 1.9-3.0 | 3.7 | 5-8 | 8 |
| 半減期 | 7.8 hr | 10-15 | 3-7 | 3.6-4.6 | 15-30 | 7 | 33 |
| 尿中排泄率 | 55% | 3-15 | <3 | <1 | <1 | 73 | <0.1 |
| 蛋白血合率 | 35-85% | 70 | 90 | 97 | 85-95 | 46 | >99 |
| 有効血中濃度 | 3-5 μ g/ml | 0.5-2.0 | 0.05-0.1 | 0.5-2 | 1-3 | 0.5- | ? |

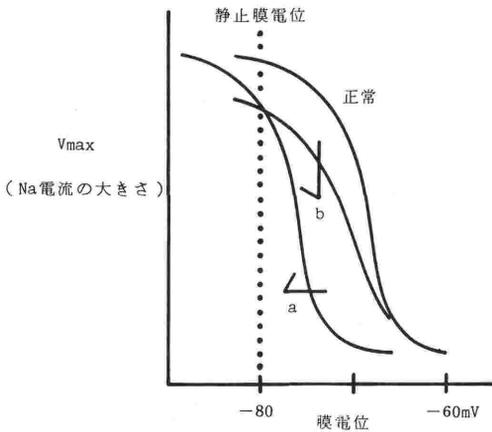


図2 膜電位-V_{max} 関係に対する抗不整脈薬の作用
 抗不整脈薬は、正常カーブをaまたはbの様に変化させる。aは、チャンネルの性質が変わり、bはチャンネルの数が変わると単純に考えてもよい。

しないと Na 電流の減少がおこらない (図3)。また連続刺激中、直ちに Na 電流の抑制が定常状態になる。Vaughano Williams は、Na チャンネルに結合する速度が遅いものを、分子量が大きいフレカイナイド、ロルカイナイドなどの1cと、小さなキニジン、プロカインアミドなどの1aの2つに分け、計3つに細分類している。クラス1bの薬物は静止膜電位が浅い病的な心筋では voltage dependent block のために拡張期にも薬物が速く解離しなくなり、病的な心筋の Na チャンネルは強く抑制する。クラス1aと1cの遅いものは静止膜電位が浅くても深くても解離が遅いので Na チャンネルのブロックが持続し、したがって正常心筋でも病的な心筋でも Na チャンネルを抑制する。

2. クラス2 ; β 遮断薬

β 遮断薬は、交感神経が関与する不整脈の場合には有用であり、新しい薬物も開発されつつある

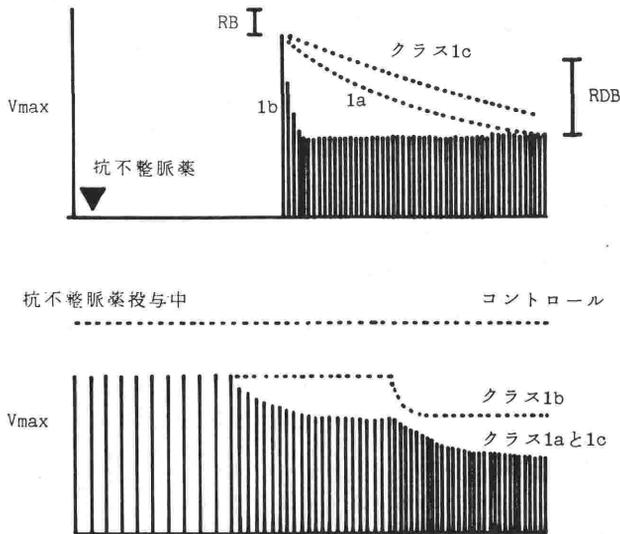


図3 V_{max} の変化によるクラス1の抗不整脈薬の分類。頻度依存性の V_{max} の変化を2つの実験方法で理論上の変化で示した。
 RB=resting block, RDB=rate dependent block

または不活性化ないし再活性化の状態にあるか)により異なると考える Hondeghem と Katzung の modulated receptor モデルを想定して細分類されつつある^{3,4)}。

リドカインなど1bのものは、活性化した Na チャンネルと速く結合し抑制するが、完全に静止膜電位に再分極すれば解離も速いため、頻回刺激を

が、β 受容体の興奮で開いた Ca チャンネルを抑制すると考えれば、Ca チャンネルの間接的な抑制薬ともいえ、特に上室性不整脈に効くことはよく知られているので、今回は触れないことにする。

3. クラス3 ; 活動電位持続時間を延長させる薬物

心筋の活動電位の持続時間がK電流や Ca 電流

に対する作用のために延長すれば、リエントリー不整脈は抑制されやすいと考えられるが、アミオダロンをはじめ近々開発される見込みはないので、触れないことにする。

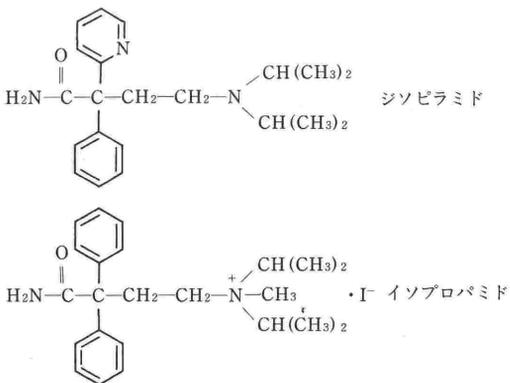
4. クラス4 ; Ca 拮抗薬

Ca 拮抗薬は直接電位依存性 Ca チャネルを抑制し、洞房結節の自動能亢進による不整脈や、房室結節をリエントリー回路に含む上室性頻脈などを抑える⁵⁾。ただ Ca 拮抗薬は心筋より血管平滑筋に強い作用を持つものが多く、特に静注では血圧低下に対する交感神経による反射性興奮による Ca チャネルの活性化が直接の抑制効果を相殺してしまうこともある。このクラスの薬のうち、ベラパミル、ジルチアゼムは比較的心筋に対する作用が強い。

II. 新しい抗不整脈薬

我が国ではジソピラミド、メキシレチンくらいしか新しい抗不整脈薬はなく、続々と開発されつつはあるが、臨床に使われるには長い年月を必要とする。そこで、近い将来臨床で使える様になると考えられるものを含めて述べる。

1. ジソピラミド (Disopyramide)



1) 化学および体内動態

ジソピラミドは、1954年に合成されたクラス1 a の抗不整脈薬で、抗コリン薬のイソプロパミドによく似た構造式をもち、燐酸塩が使われている。経口的にも静注でも有効な抗不整脈薬として、我が国でも1978年から発売されている。

ジソピラミドは経口投与後、速かにほぼ完全に吸収される。蛋白結合率は35~85%と用量や患者によりかなり変動するが、これは血漿蛋白の結合

部位が低濃度で飽和されてしまうためと考えられる。約半分は未変化体として尿中へ排泄され、残りは肝臓で脱アルキル化を受け、抗不整脈作用を持つ monoisopropylidisopyramide ができる。しかし代謝物が抗不整脈作用に関与している可能性は少ない。ジソピラミドの血中濃度測定の方法はたくさんあるが、迅速な免疫酵素法なども適用出来る。

2) 心臓作用

a) 直接作用

クラス1 a に属し Na チャネルに対する結合と解離は遅い。摘出心筋では $5 \mu\text{g/ml}$ くらいの濃度から V_{max} を抑え、伝導遅延をもたらす。活動電位の持続時間および不応期は延長させる。また用量が大きいと Ca チャネルも抑制するので、洞結節とプルキンエ線維の自動能を低下させる。このことからリエントリーばかりでなく、異所性自動能亢進による不整脈にも有効であることが考えられる。心房筋と心室筋の不応期を延長するので上室性と心室性不整脈に有効である。我々の動物実験の成績ではアドレナリン不整脈を悪化させたが、ジギタリス中毒や冠結紮による不整脈は抑制した⁶⁻⁸⁾。

b) 間接作用

心臓に対してアトロピン様作用を示す。このため、イヌの実験では血圧上昇の際でも反射性徐脈はおこりにくい。

c) 心電図変化

ジソピラミドは RR 間隔、すなわち洞調律の数には大きな変化を与えない。QRS, QT 時間の延長の程度は比較的小さい。アトロピン様作用と直接の房室結節での伝導に対する抑制とが相反して作用するので、PQ 間隔の変化はおこりにくい。

d) 心収縮力

かなり強い収縮力減少作用をもち、各種の臨床心収縮力パラメーターを悪化させる⁹⁾。従って心機能が低下している患者に使用する場合は注意が必要である。

3) 循環作用

ジソピラミドは他のクラス1の薬物と異なり血管平滑筋に対しては収縮させるし、また α 遮断作用もないので末梢血管抵抗は上昇し、血圧は低下しにくい。

4) 副作用

抗コリン作用により口渇、それから特に老人に

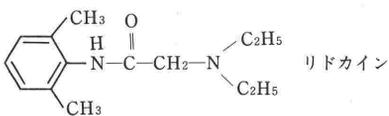
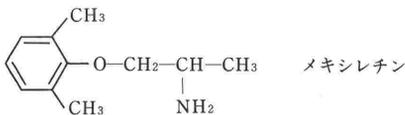
排尿障害をおこす。またキニジン、プロカインアミドと同様に心臓に対しては不整脈を誘発させる場合もある。

5) 臨床薬理

経口剤および静脈用注射薬が市販されており、WPW 症候群による発作性頻脈を含む心房性不整脈と心室性不整脈に有効である。しかし、他のクラス1の薬物に共通であるが、心筋梗塞患者の再梗塞の心室細動による突然死の抑制は証明されていない¹⁰⁾。

経口投与では、2~3 mg/kg を6~8時間毎に投与するが、2倍量くらいまでは増量しえる。静注の場合は2 mg/kg を初回ゆっくり静注し、約0.4 mg/kg/h の速度で点滴する。心収縮力の抑制が強いので少なくとも心電図、できれば血中濃度を随時測定しながら投与速度を調節した方がよい。腎不全時には投与量の減少などの補正が必要である。作用機序がキニジン、プロカインアミドと同じため、これらの薬物との併用は危険な場合があり得る。

2. メキシレチン (Mexiletine)



1) 化学および体内動態

メキシレチンは抗痙攣薬として開発されたが、リドカインに似て抗不整脈作用が認められ、我が国においても1985年から発売された最も新しいクラス1bに属する経口抗不整脈薬である¹¹⁾。

経口可能なリドカインと考えてよいが分子量が179と抗不整脈薬のなかでも小さいので、Na チャネルとの結合、解離速度が速い。メキシレチンは塩基でその pka は9.3と他の抗不整脈薬に比べて大きいので、イオン化してしまう酸性の胃液中ではほとんど吸収されない。そのため胃の運動性が低下しているときは吸収が遅れる。また尿中への未変化体の排泄は少ないが、酸性尿では再吸収が

少なく半減期も短くなる。肝臓での代謝は遅く、first-pass 効果を受けにくいので経口投与後の生体内利用率は高く、また現在使われている抗不整脈薬のなかでは半減期が長い。蛋白結合率は高いが、血中の総量が少ないこともあり、血漿蛋白を介しての薬物相互作用で問題になることはない。

肝臓でNメチル化または加水分解されるが、代謝物には臨床上問題になる抗不整脈作用はない。メキシレチンはガスクロマトグラフや高速液体クロマトグラフを用いて定量出来るが、現在のところリドカインやジソピラミドのような簡便迅速な測定法は実用化されていない。

2) 心臓作用

a) 直接作用

摘出心筋では2 μg/ml くらいから V_{max}の抑制がおこる。リドカインと同様に心室プルキンエ線維、心室筋の活動電位の持続時間および有効不応期を短縮する。しかしプルキンエ線維ではその不応期(ERP)の短縮よりも著明に活動電位の持続時間(APD)を短縮し、APD/ERP比を小さくさせるので、期外興奮のV_{max}を増加させ伝導を速くさせればリエントリーを抑えると考えられる。Ca チャネルに対する作用はない。動物実験では、心房筋より心室筋の活動電位に対する作用が強く、またイヌのモデル心室性不整脈をよく抑える¹²⁾。洞調律、伝導に対する作用は少ない。

b) 間接作用

抗コリン作用や、他の受容体の遮断作用もない。

c) 心収縮力

陰性変力作用があり、臨床使用量でも収縮力抑制がおこりえる。ただし動物実験でリドカイン、ジソピラミドと比較するとリドカインよりは強いが、ジソピラミドよりは弱いので、心不全の患者でも注意して与えればよい。

d) 心電図変化

正常心電図には著明な作用はない。

3) 循環作用

陰性変力作用と血管拡張作用があり、血圧が低下する可能性がある。心不全のある患者には注意して与える必要があろう。

4) 副作用

悪心、食欲不振、下痢、便秘などの消化管症状やリドカインと同様の中樞神経作用として、めまい、耳鳴り、中枢興奮作用などが起こりえる。こ

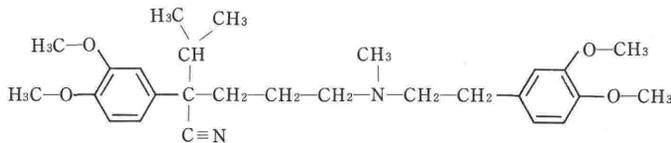
これらの副作用の出現頻度は用量依存性にみられるので、投薬を中止すれば、症状は直ちに消失する。

5) 臨床薬理

メキシレチンは経口可能で、しかも作用時間が長く排尿障害をおこさないということで注目されている。心室性不整脈に対する有効性は多くの臨床研究で報告されているし、リドカインで無効だった症例にも有効性が示されている。経口投与での有効性の比較ではキニジン、ジソピラミドと同等もしくは、それらより良い効果が報告されている^{13,14)}。

投与方法としては、 $1\mu\text{g/ml}$ の有効血中濃度を得るために、 $3\sim 5\text{mg/kg}$ を初回経口投与し、半減期が長いので、1日2-3回投与するのが一般的であろう。心不全では分布容量が大きくなるので、投与量の増加が必要になるが、半減期も延長し、場合によると24時間にもなるといわれている。また肝臓の薬物代謝酵素を誘導するリファンピシン、フェニトインは、半減期を短縮させるといわれている。

3. 静注用ベラパミル (Verapamil)



1) 化学および体内動態

ベラパミルは心筋の Ca チャンネルに対する作用が強いクラス4の薬物であり1985年より静注用注射薬が市販された。

半減期は3-7時間であるが、静注での作用時間は30分くらいと短い。主に肝臓で代謝され、代謝物には活性があるので、正確な臨床有効濃度はよくわかっていない。代謝物を含めると腎臓からは70%くらいが排泄される。

2) 心循環作用

摘出標本では $10\mu\text{g/ml}$ という極めて高い濃度では Na チャンネルを抑制するが、臨床使用量では Ca チャンネルの抑制だけであるので心臓直接作用としては Ca 電流に依存した洞房、房室結節を強く抑制する。そのため、心電図上では PQ 間隔が顕著に延長するが、QRS, QT 間隔には影響は少

ない。しかし静注した場合は降圧による交感神経の反射性亢進で、心拍数の上昇がみられることもある。活動電位の持続時間も短縮する。Ca チャンネルに対しては rate dependent block をおこす。またチャンネルからの解離は膜電位のレベルにも依存していて、膜電位が脱分極して浅い場合は遅くなる (voltage dependent block)。心筋に対しては直接の陰性変力作用を示すとともに positive stair case, いわゆる階段現象を抑制する。房室伝導時間の延長、大量では房室ブロックを生じる。

3) 副作用

血圧低下、徐脈、ブロック又は交感神経反射による頻脈はその作用機序から予測されるが、その他に消化管平滑筋に対する Ca 拮抗作用によると思われる悪心、便秘などの症状やその他にめまい、頭痛、神経過敏症、搔痒感などを訴えることがある。

4) 臨床薬理

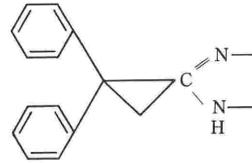
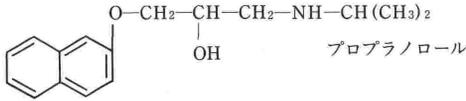
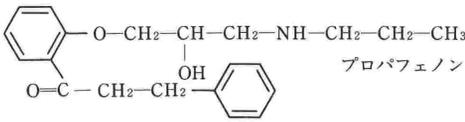
ベラパミルは心房性不整脈や WPW の頻脈発作などの抑制や心房粗動や細動時にジギタリスのような房室伝導を抑制し、心室拍動数の減少を目的としても使われる場合もある。現在心筋虚血や

ジギタリス中毒時にみられる不整脈の発生原因に、Ca 電流の関与が重要視され、摘出標本を用いた実験では Ca 拮抗薬がそれらの異常な電気現象を抑制することが証明されているが、臨床的には心室性不整脈に有効な場合は極めて少ないと考えてよいだろう。

投与方法としては、静注は 0.15mg/kg を10分くらいかけてゆっくり投与するのが普通であるが、必ず血圧、心電図をモニターする必要がある。血圧、心拍数などが正常範囲に入っていれば、繰り返し投与してもかまわない。

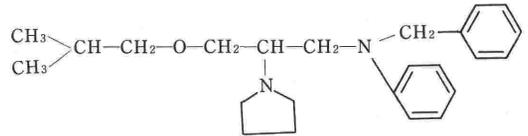
4. プロパフェノン (Propafenone)

プロプラノロールに似た経口的にも有効なクラス1a と考えられる薬物で、ヨーロッパでは既に市販されているが我が国では未発売である。抗コリン作用はないが、 β 遮断作用、Ca 拮抗作用を



摘出心筋標本の V_{max} を約 $1 \mu\text{g/ml}$ で減少させ、また心房筋にも心室筋にも作用を示す。活動電位の持続時間には大きな作用を持たないが、rate dependent block が認められ、クラス1aに属すると考えられる。我々のイヌの動物不整脈モデルでの最小有効血中濃度は $0.6 \sim 3.5 \mu\text{g/ml}$ であった。抗コリン作用はジソピラミドの1/10以下といわれている。

7. ベプリジル (Bepridil)



新しく合成された Ca 拮抗薬であるが、クラス1aの作用をも持つものとして開発中である。

摘出標本における Ca 拮抗作用発現濃度は $1 \sim 3 \mu\text{g/ml}$ とベラパミルより10倍弱いが定性的には似ていて、洞房結節の自動能を抑制し、脱分極した心筋の活動電位の V_{max} 、持続時間を減少させ、心電図上、PR 間隔を延長させる。Na チャネルの抑制も $3 \mu\text{g/ml}$ と Ca 拮抗作用と同程度でおこなるので、in vivo の動物では両方のチャネルを抑制する血中濃度に達する可能性もあり上室性のみならず心室性不整脈にも効果が期待できる。しかし、我々のイヌの心室性不整脈モデルに対してはベラパミルなどに比べて特に有効性は認められなかった¹⁶⁾。

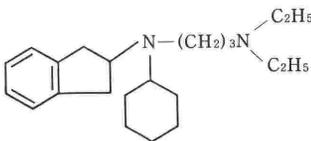
おわりに

以上最近発売された抗不整脈薬と臨床第2, 3相の治験が行われている薬について触れた。その他に SUN-1165, E-0747 等のクラス1ではあるが我が国で合成されて治験が行われている薬物もいくつかあり、臨床家にとって広く選択の幅が出来ることは喜ばしいことである。しかし β 遮断薬と同じで、やたらに薬をとりかえて次々に使うよりは数種類を使いこなし、場合によっては血中

持つ。

摘出心筋の V_{max} を $3 \sim 10 \mu\text{g/ml}$ くらいで抑制する。Rate dependent block がおこなるのでクラス1aまたは1cに属すると考えられるが、活動電位の持続時間には大きな作用はない。Ca 電流の抑制が $2.5 \mu\text{g/ml}$ くらいの高濃度では認められ、また β 遮断作用があるためか房室結節と心室内の伝導を遅延させる。イヌの各種実験不整脈モデルでの最小有効血中濃度は $0.6 \sim 4 \mu\text{g/ml}$ で、特にアドレナリン不整脈には有効であった¹²⁾。

5. アプリンジン (Aprindine)



アプリンジンは作用時間の長い経口可能なクラス1の抗不整脈薬として開発中のものである。

摘出心室プルキンエ線維では $1 \mu\text{g/ml}$ くらいから V_{max} を低下させ、活動電位の持続時間を短縮させるが、心房、心室筋の持続時間にはほとんど変化を与えない。Rate dependent な V_{max} の抑制があるので基本的には、キニジンと同様クラス1aに属すると思われる。心室プルキンエ線維の自動能を抑制する。Ca やKチャンネルには影響を与えない。

イヌの不整脈モデルに対する最小有効血中濃度は $0.6 \sim 1.5 \mu\text{g/ml}$ である¹⁵⁾。心収縮力に対する強い抑制作用はなく、血圧を下げる作用も弱い。

6. シベンゾリン (Cibenzoline)

クラス1に属する開発中の薬物である。経口投与で有効で、尿中未変体排泄率は比較的高く、first-pass 効果を受けないため、生体内利用率も高い。

濃度モニタリング等を行って正確な薬物選択と適切な使用法を考える方がよいともいえよう。

文 献

- 1) 橋本敬太郎: 抗不整脈薬の分類, 山梨医大紀要, 1: 1-5, 1984.
- 2) 橋本敬太郎: 抗不整脈剤分類の現段階, 日本臨床, 43: 5-9, 1985.
- 3) Hondeghem, L., Katzung, B. G.: Test of a model of antiarrhythmic drug action. Effects of quinidine and lidocaine on myocardial conduction. *Circulation* 61:1217-1224, 1980.
- 4) Campbell, T. J.: Resting and rate-dependent depression of maximum rate of depolarisation (V_{max}) in guinea pig ventricular action potentials by mexiletine, disopyramide, and encainide. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 5:291-296, 1983.
- 5) 橋本敬太郎: カルシウム拮抗薬の薬理, ICU とCCU, 9:1033-1040, 1985.
- 6) Hashimoto, K., Satoh, H., Shibuya, T., Imai, S.: Canine-effective plasma concentrations of antiarrhythmic drugs on the two-stage coronary ligation arrhythmia. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 223:801-810, 1982.
- 7) Shibuya, T., Hashimoto, K., Imai, S.: Effective plasma concentrations of antiarrhythmic drugs against sustained halothane-adrenaline arrhythmia in dogs. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 5:538-545, 1983.
- 8) Hashimoto, K., Ishii, M., Komori, S., Mitsuhashi, H.: Canine digitalis arrhythmia as a model for detecting Na-channel blocking antiarrhythmic drugs: A comparative study using other canine arrhythmia models and the new antiarrhythmic drugs, propafenone, tocainide, and SUN 1165. *Heart and Vessels* 1:29-35, 1985.
- 9) Beltrame, J., Aylward, P. E., McRitchie, R. J., Chalmers, J. P.: Comparative haemodynamic effects of lidocaine, mexiletine, and disopyramide. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 6:483-490, 1984.
- 10) Furberg, C. D.: Effect of antiarrhythmic drugs on mortality after myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 54:32C-36C, 1983.
- 11) Chew, C. Y. C., Collet, J., Singh, B. N.: Mexiletine: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in arrhythmias. *Drugs* 17:161-181, 1979.
- 12) Hashimoto, K., Ishii, M., Komori, S.: Antiarrhythmic plasma concentrations of mexiletine on canine ventricular arrhythmias. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 6:213-219, 1984.
- 13) Singh, J. B., Rasul, A. M., Shah, A., Adams, E., Flessas, A., Kocot, S. L.: Efficacy of mexiletine in chronic ventricular arrhythmias compared with quinidine: A single-blind, randomized trial. *Am. J. Cardiol.* 53:84-87, 1984.
- 14) 加藤和三, 早川弘一, 長田洋文, 松尾博司, 笠貫宏, 木村栄一, 小川揚也: 心室性期外収縮に対する Mexiletine カプセルの臨床効果—多施設二重盲検比較試験による検討—, 臨床と研究, 61: 271-282, 1984.
- 15) Hashimoto, K., Komori, S., Ishii, M., Kamiya, J.: Effective plasma concentrations of aprindine in canine ventricular arrhythmias. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 6:12-19, 1984.
- 16) Komori, S., Ishii, M., Hashimoto, K.: Antiarrhythmic effects of coronary vasodilators on canine ventricular arrhythmia models. *Jap. J. Pharmacol.* 38:73-82, 1985.