

Astemizole 과용량 사용후 발생한 Torsade de Pointes 2례

순천향대학교 의과대학 내과학교실

김성구 · 전진우 · 김철현 · 이성우 · 최태명 · 권영주

= Abstract =

Two Cases of Torsade de Pointes after Astemizole Overdose

Sung Koo Kim, M.D., Jin Woo Jeon, M.D., Chul Hyun Kim, M.D.,
Sung Woo Lee, M.D., Tae Myoung Choi, M.D., Young Joo Kwon, M.D.

*Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University, College of Medicine,
Seoul, Korea*

A 52-year-old women, suffering from generalized pruritus due to intrahepatic and common hepatic duct stones, was treated with astemizole, 30mg daily. Sixty one days later, convulsions and syncope developed suddenly during hospitalization. She had no history of arrhythmia, heart disease, electrolytes imbalance, or CNS disorders. As another case, a 44-year-old man suffering from pruritus due to liver cirrhosis, was treated with astemizole, 30mg daily. Thirty two days later, palpitations and syncope also developed suddenly during hospitalization. He was diagnosed liver cirrhosis, 3 years ago and there was no history of arrhythmia, heart disease, electrolytes imbalance, or CNS disorders. Administration of astemizole was stopped immediately. The laboratory investigations revealed the normal range of serum potassium, calcium and magnesium in both cases. The ECG findings showed the prolongation of QTc interval, frequent VPCs and intermittent polymorphic ventricular tachycardia in two cases all. There was no response to specific antiarrhythmic drugs. On 1st and 3rd day, after discontinue of astemizole, the ECG abnormalities disappeared. It is suggested that astemizole overdose can induce prolongation of QTc interval and torsade de pointes, especially in the patient with liver disease.

KEY WORDS : Torsade de pointes · QTc prolongation · Astemizole.

서 론

Astemizole(Hismanal[®])은 비교적 작용시간이 길고 H₁ 수용체와 친화성이 강한 항히스타민제로써 화학적 구조는 terfenadine, loratadine 및 acrivastine과 같은 약제들과 이종구조체로(Fig. 1), 소양증, 알레르기성 비

염, 만성 두드러기 등에 쓰여지는 약제이다^{1,2,3)}.

Astemizole은 다른 항히스타민제에 비해 항콜린의 부작용이 적고 졸음이 없어 구미에서 많이 사용되는 약제이다²⁾. 그러나 과용량 사용시 심장전도계에 quinidine과 비슷한 심독성을 나타내어 QTc간격이 길어지면서 Torsade de pointes와 같은 다형심실성빈맥(polymorphic ventricular tachycardia)과 방실전도장애등이 발생한

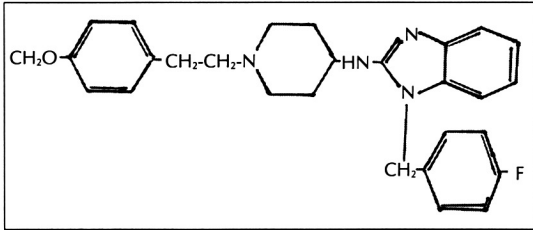


Fig. 1. Chemical structure of astemizole.

다^{4,5,6,7)}. Astemizole이 부정맥을 일으키는 기전은 확실하지 않으나 H₁ 수용체의 차단이 QTc간격을 연장시키고 심장전도계에 reentry를 유발시켜 심실빈맥을 생기게 하는 것으로 추정된다¹⁾. 저자들의 조사로는 astemizole 과용량을 장기간 투여후 발생한 Torsade de pointes의 문헌상 보고는 세계적으로도 많지 않으며 국내에서는 이 등이⁸⁾ 1례를 보고하였다.

저자들은 최근 간 및 담도계질환 환자에서 소양증의 치료를 위해 astemizole 과용량을 장기간 투여한 후 실신을 동반한 Torsade de pointes 2례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

증 례 1

환 자 : 정○자, 여자, 52세.

주 소 : 경련 및 실신.

현병력 : 내원 15일전부터 발생한 우측 상복부 동통을 주소로 입원하여 간내담도 및 총수담관의 다발성 결석으로 치료받던 환자로 소양증 치료를 위해 astemizole 30mg을 61일 투여한 후, 경련 및 실신이 발생하였다.

과거력 : 9년전 개인의원에서 담낭절제술을 시행받은 것외에는 특이소견 없음.

가족력 : 특이소견 없음.

이학적 소견 : 증상 발현시 혈압은 90/50mmHg, 맥박은 분당 93회, 호흡수는 분당 26회였다. 급성 병색을 띄었고, 안면 청색증이 있었다. 결막은 창백하지 않았으며 공막에 황달은 관찰되지 않았다. 심박수가 불규칙하였으나 호흡음은 정상이었다. 복부는 편평하였고 간 및 비장종대는 없었으며, 장음은 정상이었고 압통은 없었다.

검사실 소견 : 상기 증상 발현시 시행한 검사 소견으로 말초혈액검사상 혈색소 11.2mg/dl, 헤마토크리트 32%, 혈소판 199,000/mm³, 백혈구 6,800/mm³이었

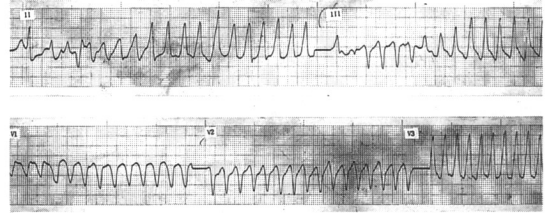


Fig. 2. Electrocardiography during near syncopal episode showing torsade de pointes in case 1.

다, 생화학검사상 칼륨 3.2mmol/L, 나트륨 147mmol/L, 염소 114mmol/L, 이온화칼슘 1.02mmol/L, 마그네슘 1.97mmol/L, 총칼슘 8mg/dl, 혈당 99mg/dl, 총단백 6.6g/dl, 알부민 3.7g/dl, 총담즙소 0.3mg/dl, AST 35IU/L, ALT 31IU/L, alkaline phosphatase 89IU/L, CPK 70.4IU/L, CPK-MB 2.9pg/ml(정상 15pg/ml 이하)이었다.

방사선 소견 : 내원 당시 및 증상 발현시 시행한 단순 흉부사진상 특이소견 없었다.

심전도 소견 : 입원 당시 시행한 심전도상 동성서맥의 특이 소견은 없었으나, 증상 발현시 실시한 심전도상 QTc간격 연장, 빈번한 심실기외수축, 간헐적인 다형심실빈맥인 Torsade de pointes 소견을 보였다.(Fig. 2)

심초음파 소견 : 특이소견은 없었음.

치료 및 경과 : Astemizole투약을 중지하고 부정맥에 대한 약물치료로 lidocaine, magnesium sulfate, propranolol 및 mexiletine을 투여하였으나 효과는 없었다. 부정맥 발생 2일째 속을 동반한 심실성 빈맥이 있어 직류심조율 전환기를 사용후 회복하였으며, 투약중지 3일후 부정맥은 소실되었다.

증 례 2

환 자 : 박○진, 남자, 44세.

주 소 : 심계항진 및 실신.

현병력 : 내원 2개월전부터 시작된 황달 및 복부팽만을 주소로 입원하여 간경화증과 당뇨병으로 치료받던 환자가 소양증으로 astemizole 30mg을 32일간 투여한 후 경도의 호흡곤란, 흉부압박감, 심계항진 및 실신이 발생하였다.

과거력 : 음주력이 있으며, 2년전 개인의원에서 간경화증으로 간헐적인 치료를 받아오던 것외에는 특이사항은 없었다.

가족력 : 심질환등의 특이 사항은 없었다.

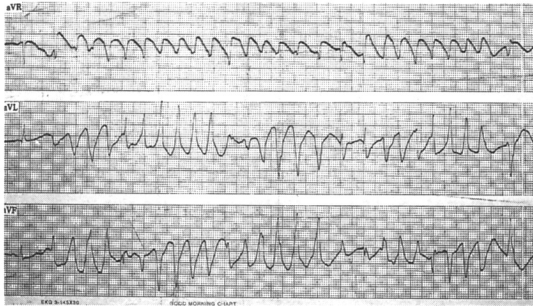


Fig. 3. Electrocardiography during near syncopal episode showing torsade de pointes in case II.

이학적 소견 : 실신시 혈압은 100/60mmHg, 맥박은 불규칙하고 분당 60회, 호흡수는 분당 18회, 체온은 36.8°C였다. 의식은 명료했으나 만성 병색을 보였고, 안색이 창백하고 공막에 황달이 관찰되었다. 심음은 불규칙하였으나 호흡음은 정상이었다. 복부는 팽만되었고 간은 1횡지 촉진되었으며 복수나 압통은 없었다.

검사실 소견 : 상기 증상 발현시 시행한 검사 소견으로 말초혈액검사상 혈색소 9.1mg/dl, 헤마토크리트 26%, 혈소판 96,000/mm³, 백혈구 9,300/mm³이었다. 생화학 검사상 칼륨 4.6mmol/L, 나트륨 141mmol/L, 염소 114mmol/L, 이온화칼슘 1.06mmol/L, 마그네슘 1.87mmol/L, 총 칼슘 8.4mg/dl, 혈당 93.9mg/dl, 총 단백 7g/dl, 알부민 2.7g/dl, 총담즙소 3.5mg/dl, AST 32IU/L, ALT 10IU/L, CPK 70.4IU/L, CPK-MB 2.9pg/ml 이었으며 소변 및 대변검사는 정상이었다.

방사선 소견 : 내원 당시 및 증상 발현시 시행한 단순 흉부사진상 특이소견 없었다.

심전도 소견 : 입원 당시 시행한 심전도상 동성서맥의 특이소견은 없었으나, 증상 발현시 실시한 심전도상 QTc간격 연장, 빈번한 심실기외수축, 간헐적인 Torsade de pointes을 보였다(Fig. 3).

심초음파 소견 : 경도의 승모판폐쇄부전의 특이소견 없었다.

치료 및 경과 : Astemizole투약을 중지하고 부정맥에 대한 약물치료로 lidocaine, amiodarone 및 magnesium sulfate을 투여하였으나 효과는 없었으며, 투약중지 1일후 부정맥은 소실되었다.

고 안

최근 개발되어 사용되는 astemizole은 작용시간이 길

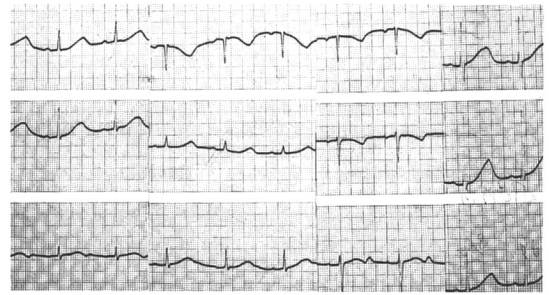


Fig. 4. Prolongation of QTc interval following astemizole overdose in case II.

고, H₁ 수용체와 친화성이 매우 강한 항히스타민제이다. 화학구조상 terfenadine, loratadine 및 acrivastadine 같은 약제들과 이중구조체로, 위장관흡수는 한시간 정도이며, 혈중약물의 약 97%가 단백결합과 결합하고 대부분 간에서 대사된 후 대변으로 배설된다^{1,3)}. 작용시간이 긴 이유는 H₁ 수용체와 친화성이 매우 강하고, astemizole과 활동성 간대사물인 desmethyastemizole의 반감기가 초기 7~9일, 말기 17일 정도로 매우 길기 때문이다^{1,3)}. Astemizole은 중추신경계에 침투되지 않아 졸음 및 진정작용이 없고 항콜린 효과의 부작용이 적어 구미 여러나라에서 많이 사용되는 항히스타민제이다^{2,8)}. Craft⁴⁾가 1986년 약물사고로 astemizole을 과량복용 후 발생한 심실성 부정맥을 보고한 후, astemizole 과용량 복용후 QTc간격의 연장, Torsade de pointes 및 방실전도장애 등의 심독성을 나타낸 예들이 다수 보고되었다^{1,2,5,9,11)}. 국내에서는 astemizole을 장기간 투여한 후 실신을 동반한 Torsade de pointes 발생보고가 1례 있었다⁸⁾.

Astemizole 중독에 의한 심전도 소견은 200mg 이상 대량 투여시는 QTc간격의 연장⁶⁾, torsade de pointes^{4,7)}, 거대 U파¹⁰⁾, 심실빈맥^{7,10)}, 1도 방실차단⁵⁾, 2도 방실차단²⁾, 각차단²⁾등이 보고되었다. Astemizole 1일허용량인 10mg을 6주간 투여후 QTc간격이 연장된 예와³⁾ 1일 10mg 10주간 투여후 QTc간격의 연장, torsade de pointes, 1도 방실차단이 발생한 예도 보고되었다⁴⁾. 소아에서는 1.7~16.7mg/kg의 astemizole을 투여한 후 QTc간격의 연장, 2도의 방실차단, 일시적 심실빈맥과 심실세동이 생긴 예가 보고되었다^{1,11)}. Astemizole 중독에 의한 임상적 증상은 증상없이 QTc간격만 연장된 예에서 실신을 동반한 심실빈맥과 심실세동을 보인 예까지 다양하였다. 본 증례에서는 첫 예인 54세된 여자환자는 astemizole 30mg씩 매일 투여 후 61일에 경련과 실신

이 발생하였고, 둘째 예인 44세된 남자환자는 31일에 흉부압박감, 심계항진 및 실신이 발생하였다. Astemizole은 간에서 대사가 이루어지나 1일 30mg을 투여한 두 환자 모두 간기능 장애가 있어 장애가 없는 환자보다 약물에 대한 중독증상이 쉽게 생긴것으로 사료된다.

심장에 존재하는 히스타민 수용체의 생리적 기능은 잘 알려져 있지 않으며, 또한 히스타민 수용체의 길항제인 astemizole이 심독성을 일으키는 기전도 정확히 알 수 없다. 심장의 히스타민 수용체 (H_1 , H_2)를 자극하면 adenylate cyclase와 phosphorylase가 활성화되어 심근의 cyclic AMP를 증가시켜 심근수축과 심박수를 증가시킨다^{5,12)}. 반면 히스타민 수용체(H_1)을 차단하면 quinidine투여시와 비슷한 양상으로¹³⁾ QTc간격이 연장되고 심장내 회귀성 빈맥이 유발되기 쉬운 소인이 되어 torsade de pointes나 심실빈맥을 발생할 수 있다¹⁾. 그러나 astemizole이 재분극을 변화시켜 QTc간격이 연장되는 기전은 잘 알려져 있지 않다. Tobin등은²⁾ astemizole이 히스타민 수용체의 아형인 H_3 수용체에 길항제로 작용하면 히스타민 분비가 증가되어 전도장애가 생길 수 있다고 하였다.

Astemizole 심독성에 의한 torsade de pointes의 치료에 isoprenalin^{2,4)}, flecainide⁴⁾, propranolol과 lidocaine⁵⁾이 효과가 있다는 보고가 있으며 Leor 등은¹⁰⁾ magnesium sulfate를 정맥투여하여 심실성빈맥을 성공적으로 치료하였다. 보고자에 따라서는 amiodarone⁴⁾과 lidocaine^{4,7,10,11)}이 심실성 빈맥치료에 효과가 없다는 보고도 있다. 저자들의 증례에서는 lidocaine, propranolol, mexiletine, amiodarone 및 magnesium sulfate가 치료에 효과가 없었으며, 투약중단 1일과 3일 후에 자연소실되었다. Astemizole과 그 대사물의 반감기가 길기 때문에 심실성 빈맥이 소실된 후에도 심전도상 QTc간격의 연장소견이 보이고 대개 1내지 3일간 지속된다¹⁾. 따라서 심실성빈맥이 소실된 후 심전도상 QTc간격이 정상으로 될 때까지 심전도 감시를 계속해야 한다^{6,11)}. Astemizole의 과용량에 의해 심전도상 QTc간격이 연장되고 Torsade de pointes 소견이 보이면 먼저 약물투여를 중단후 심폐소생술을 준비하고 심실성부정맥에 대한 대중적인 치료를 하면서 심전도상 QTc간격이 정상화될 때까지 주의깊게 수일간 관찰이 필요하다. 심실성빈맥에 대한 치료약물의 선택에 대해서는 추후 더 많은 연구가 필요하다.

요 약

간기능이 저하된 환자에서 astemizole을 장기간, 과용량 사용시 Torsade de pointes와 같은 심실성 부정맥을 유발할 수 있으며, 투약중단 및 대중치료로 회복된 2례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

References

- 1) Wiley JF, Gelber ML, Henretig FM, Wiley CC, Sandhu S, Loisele J : *Cardiotoxic effects of astemizole overdose in children. J Pediatr* 120 : 799, 1992
- 2) Tobin JR, Doyle TP, Ackerman AD, Brenner JJ : *Astemizole-induced cardiac conduction disturbances in a child. JAMA* 266 : 2737, 1991
- 3) Sakemi H, VanNatta B : *Torsade de pointes induced by astemizole in a patient with prolongation of the QT interval. Am Heart J* 125 : 1436, 1993
- 4) Craft TM : *Torsade de pointes after astemizole overdose. Br Med J* 292 : 660, 1986
- 5) Simons FE, Kesselman MS, Giddins NG, Pelech AN, Simons KJ : *Astemizole-induced torsade de pointes. Lancet* 2 : 624, 1988
- 6) Bishop RO, Gaudry PL : *Prolonged QT interval following astemizole overdose. Arch Emerg Med* 6 : 63, 1989
- 7) Snook J, Boothman-Burrell D, Watkins J, Colin-Jones D : *Torsade de pointes ventricular tachycardia associated with astemizole overdose. Br J Clin Pract* 42 : 257, 1988
- 8) 이철환 · 두영철 · 송재관 · 김재중 · 박성욱 · 박승정 · 이릉구 : Astemizole에 의해 유발된 Torsade de pointes 1례. *대한내과학회지* 43 : 701, 1992
- 9) Botstein P : *Is QT interval prolongation harmful? : A regulatory perspective. Am J Cardio* 72 : 50B, 1993
- 10) Saviuc P, Danel V, Dixmieras F : *Prolonged QT interval and torsade de pointes following astemizole overdose. Clinical Toxicology* 31 : 121, 1993
- 11) Leor J, Harman M, Rabinowitz B, Mozes B : *Giant U waves and associated ventricular tachycardia complicating astemizole overdose : successful therapy with intravenous magnesium. Am J Med* 91 : 94, 1991
- 12) Hoppu K, Tikanoja T, Tapanainen P, Remes M,

- Saarenpaa-Heikkila Kouvalainen K : *Accidental astemizole overdose in young children. Lancet* 2 : 538, 1991
- 13) Hasan RA, Zureikat GY, Nolan BM : *Torsade-de-pointes associated with astemizole overdose treated with magnesium sulfate. Ped Emer Care* 9 : 23, 1993
- 14) Freedberg RS, Friedman GR, Palu RN, Feit F : *Cardiogenic shock due to antihistamine overdose : Reversal with intra-aortic balloon counterpulsation. JAMA* 257 : 660, 1987