

증례

Pimozide와 Haloperidol 과량 복용 후 반복적으로 발생한 심실 빈맥 1례

이화여자대학교 의과대학 응급의학교실

정진희 · 장혜영 · 어은경

A Case of Recurrent Ventricular Tachycardia after Pimozide and Haloperidol Overdose

Jin Hee Jung, M.D., Hye Young Jang, M.D., Eun Kyung Eo, M.D.

Department of Emergency Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University

Pimozide and haloperidol are typical antipsychotics. They share a similarity in pharmacotherapeutic and adverse effect profiles. Cardiovascular effects may be seen as alterations in heart rate, blood pressure, and cardiac conduction. Conduction disturbances may occur ranging from asymptomatic prolongation of the QT interval to fatal ventricular arrhythmia. So in the case of antipsychotics overdose, the patient must be carefully monitored by continuous electrocardiography (ECG).

We experienced a 34-year-old woman of schizophrenia with recurrent ventricular tachycardia after pimozide and haloperidol overdose. Initially she was slightly drowsy, however her ECG showed normal sinus rhythm. After 6 hours on emergency department entrance, her ECG monitoring showed ventricular tachycardia and we successfully defibrillated. There were five times events of ventricular arrhythmia during the in-hospital stay. She was discharged 5 days later without any other complications.

Key Words: Pimozide, Haloperidol, Ventricular arrhythmia

서론

Haloperidol은 butyrophenones계, pimozide는 diphenylbutylpiperidines계의 전형적 항정신병 약물이다. 이들은 도파민 길항제로서 약리학적인 작용 및 부작용이 비슷하게 나타난다. 이 약물들은 항콜린성 작용 및 α 길항작용을 통해 심혈관계에 영향을 나타내게 되는데 빈맥, 저혈압을 보일 수 있으며 전도 장애는 무증상의 QT

간격의 연장에서부터 치명적인 심실 부정맥까지 다양하게 보일 수 있다¹⁾. QT 간격이 연장되면 Torsade de pointes, 급사로 이어질 수 있기 때문에 항정신병 약물을 과량 복용한 환자에게 심전도 모니터링은 필수적이라 하겠다.

저자들은 정신분열증 환자로서 평소 복용하던 pimozide와 haloperidol을 과량 복용한 후 초기 심전도는 정상이었으나 심전도 감시 도중 반복적인 심실 빈맥이 발생한 예를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

책임저자: 어은경

서울특별시 양천구 목동 911-1

이화여자대학교 의과대학 응급의학교실

Tel: 02) 2650-2645, Fax: 02) 2650-5060

E-mail: liz0803@ewha.ac.kr

증례

34세 여자환자가 평소 복용하던 정신분열증 약인 diazepam 30정(2 mg/정), benztropine 30정(2 mg/정),

haloperidol 43정(1.5 mg/정)과 함께 성분 미상의 약물 30정을 합하여 총 133정 가량을 복용한 후 13시간 만에 의식 저하를 주소로 본원 응급실에 내원하였다. 과거력 상 5년 전 정신분열증을 진단 받은 후에 개인 정신과 의원에서 약물 치료 중이었으며 그 외 심장 질환 등의 다른 병력은 없었다. 내원 당시 이학적 검사 상 생체 징후는 혈압 80/50 mmHg, 호흡수 분당 20회, 맥박수 분당 84회, 체온 36°C로 의식 상태는 기면 상태였으며 동공 반사는 정상 소견이었다. 호흡음과 심음은 모두 정상이었으며 복부 검진 상 특이소견 보이지 않았다. 환자의 혈압은 수액투여만으로 즉시 호전되어 계속 수축기 혈압 100 mmHg 이상이 유지되었다. 심전도는 분당 69회의 정상 동성맥으로 QRS 파는 넓어져 있지 않았으며 QTc 0.44 msec로 정상 소견이었고 전흉부 유도 V1-5에서 ST 분절의 볼록한(convex) 변화와 T 파의 역위 소견을 보였다(Fig. 1). 흉부 방사선 촬영 상 정상 소견이었다. 일반 혈액 검사 상 백혈구 12,200 /mm³ (Seg 73.8%), 혈색소 12.7 g/dl, 혈소판 250,000 /mm³이었고, 생화학 검사 상 Na/K/Cl 139/3.7/103 mEq/L, BUN/Cr 7/0.6 mg/dl, AST/ALT 16/10 U/L, CK 54 IU/L, CK-MB 1.4 ng/ml, TnT <0.01 ng/ml 이었다. 산소 투여 없이 시행한 동맥혈 가스검사 소견은 pH 7.407, PaCO₂ 35.6 mmHg, PaO₂ 89.3 mmHg, HCO₃⁻ 21.9 mmol/L, base excess -1.6 mmol/L, SaO₂ 96.8% 이었다.

환자는 약물을 복용한 지 오랜 시간이 지났지만 과량을 복용하였고 치명적인 독성을 지닌 약물의 음독이 배제되지 않았기에 이를 확인하기 위해 비위관 세척술 2 L 시행하였으나 위에 남아있는 있는 약물을 보이지 않아 더 이상 시행하지 않았으며 활성탄 50 g을 비위관을 통해 복용시켰다. 환자가 benzodiazepine 계 약물을 복용하였으며 오랜 시간 누워있었고 성분 미상의 약이 항정신병약물/항우울제일 가능성을 배제할 수 없어 중탄산나트륨으로 알칼리화하면서 심전도 감시 하에 응급실에서 관찰하였다. 환자는 의식이 많이 회복되어 본인이 경제적인 문제로 힘들어서 죽고 싶은 생각에 약을 먹었다고 말하였다. 그러나 내원 6시간 경과 후 갑자기 환자는 의식 소실 보이면서 심전도 모니터 상 분당 250회 가량의 맥박 촉진 되지 않는 심실 빈맥 소견 보여 제세동 200 J을 시행하였다(Fig. 2). 이후 무수축 상태로 심폐소생술 1분간 시행 후에 자발순환이 회복되었다. 의식 상태 회복되지 않아 기도 삽관 및 인공 호흡을 시행하였으며 30분 경과 후부터 자발 호흡이 회복되고 의식도 기면상태까지 회복되었다. 이후 성분 미상의 약물이 pimozide (4 mg/정)임이 밝혀졌으며 환자의 심실빈맥은 haloperidol과 pimozide의 과량 복용 및

두 약물의 상승작용에 의한 심혈관계 독성으로 판단하였다. 응급실에서 시행한 심초음파 상 심박출률 60%로 심장의 구조적인 이상이나 허혈성 변화 소견은 보이지 않았다. 4시간 경과 후 다시 맥박 촉진 되지 않는 심실 빈맥 소견 보여 제세동 200 J 시행한 후 동성 빈맥으로 회복되었으며 이후 4시간, 8시간 반, 11시간 반 후에도 심실 빈맥 발생하여 200J 제세동 후 회복되었다. 제 2병일부터는 심실 빈맥의 소견은 없었으며 심전도상 분당 67회의 정상 동성맥에 QTc 0.51 msec로 연장 되어있고 전흉부 유도 V1-2에서 비특이적인 T 파로 초기의 T파 보다 역위가 감소된 소견 보여 계속 혈액 알칼리화 치료를 유지하였다. 제 3병일 폐기도삽관 제거하였으며 제 5병일 폐 심전도에서 QTc 0.47 msec로 약간 감소되었다(Fig. 3). 정신과에 협진을 의뢰한 결과 정신분열증 및 우울증으로 폐쇄 병동 입원치료 권유하였으나 환자 및 보호자 거부하여 제 5병일 폐자의 퇴원하였다.

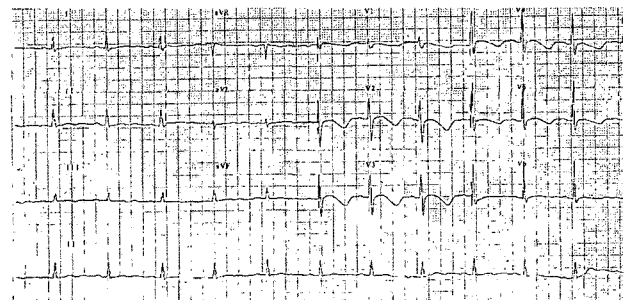


Fig. 1. Initial 12 lead ECG.

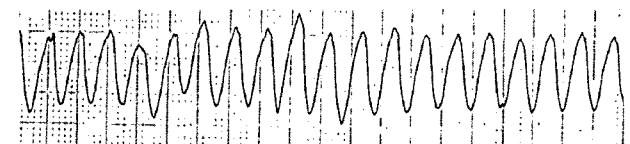


Fig. 2. Ventricular tachycardia after 6hours from emergency room entrance.



Fig. 3. 12 lead ECG before discharge.

고 찰

Pimozide는 주로 정신분열증 환자에서 유지 치료 목적으로 사용되며 haloperidol은 정신분열증 환자뿐만 아니라 급성 혼돈 상태의 환자에서도 진정을 위해 흔하게 사용되는 항정신병 약물이다. 이런 항정신병 약물을 과량으로 복용한 경우에는 치명적인 부정맥으로 인한 급사의 위험이 있으므로 심혈관계 부작용에 대한 주의 깊은 관찰이 필요하다.

항정신병 약물과 연관된 급사에 대한 보고는 1960년대 초부터 시작되었다. 항정신병 약물에 의한 급사는 몇 가지 기전을 통해 발생되고 있는데 그 중 다형성 심실 빈맥으로 심실 세동 및 급사로 진행되는 torsade de pointes (이하 TdP)이 많이 보고되고 있다. QTc 간격은 심실 탈분극의 시작부터 재분극의 끝까지의 시간을 심박동수를 통해 교정한 값으로 QTc를 연장시키는 약물은 TdP을 유발시킬 수 있는 것으로 여겨지고 있다. QTc가 500 msec 이상이거나 기저값에서 60 msec 이상 연장 시에는 TdP의 가능성을 증가시키게 되지만 QTc가 정상인 경우에도 TdP은 발생할 수 있다²⁾. QT를 연장시키는 항정신병 약물로는 삼환계 항우울제, 전형적인 항정신병 약물 중 chlorpromazine, droperidol, fluphenazine, haloperidol, mesoridazine, sulpiride, thioridazine 등이 있고 비전형적 항정신병 약물로는 sertindole, ziprasidone이 있으며 그 외 lithium 등이 있다^{3,4)}.

항정신병 약물을 과량 복용한 경우의 치료는 우선 기도 확보 및 환기를 시키고 지속적인 심전도 감시를 시행하고 의식이 저하된 경우에는 기도삽관을 고려해야 한다. 복용한 시간이 얼마 지나지 않은 경우에는 위세척 및 활성탄 투여를 시행하며 저혈압을 보이는 경우에는 다량의 정질액(crystalloid solution)으로 수액치료를 시행하며 지속적인 저혈압 시에는 노르에피네프린을 사용한다. 도파민이나 에피네프린은 항정신병 약물의 알파 길항 작용 때문에 오히려 혈관을 확장시켜 저혈압을 악화시키므로 피하여야 한다^{5,6)}. 심실 부정맥은 항부정맥 약물 type Ib인 리도카인을 사용할 수 있으며 wide-complex 빈맥 발생시에는 중탄산나트륨을 정맥 투여한다. 또한 TdP 발생시에는 제세동을 시행하거나 isoproterenol 또는 magnesium 투여로 치료할 수 있다^{7,8)}. haloperidol에 의한 QTc 연장 및 TdP, 급사에 대한 몇몇 예가 보고되었는데 이들은 경구 투여 및 정맥 투여를 통해서도 발생되었고 과용량 뿐 아니라 정상 용량에서에서도 발생되었다^{9,12)}. 외국의 한 연구에서는 뚜렛 증후군 환자에서 pimozide와 haloperidol, placebo를 각각 투여한 경우 심전도의 변화를 알아보았는데 pimozide에서 유의하게 QT가 연장되었다¹³⁾. 또한 1990년

에 보고된 연구에서는 13건의 급사 중 10건이 하루 pimozide 20 mg 이상을 복용한 경우로 용량과의 연관성을 보여주었으며 영국에서는 1971년부터 1995년까지 pimozide를 복용한 환자에서 16건의 급사와 24건의 부정맥이 보고되어 이후로 영국과 미국에서는 pimozide를 투여 받는 환자의 경우 주기적인 심전도 감시를 권고하였다¹⁴⁾. 따라서 QT가 연장되어 있는 경우에는 집중 감시를 하며 투여를 하거나 약물 투여의 중단을 고려하게 되었다.

본 증례는 pimozide와 haloperidol, diazepam, benzotropine을 함께 복용하고 13시간 가량 지난 후에 응급실로 내원한 경우로 초기 심전도에서 QTc는 0.44 msec로 정상소견이었으나 전흉부 유도에서 T 파 역위소견을 보였으며 응급실에서 심전도 감시 도중 약물 복용 19시간 후에 심실빈맥이 발생하였다. 이후 7시간이 지난 후 심전도에서는 QTc가 0.53 msec로 연장되어 있었다. 초기부터 혈청 알칼리화 치료를 시행하면서 심전도를 추적 관찰하는 중 제 1병일에 4차례 가량의 심실빈맥이 발생하여 제 세동 시행하였으며 제 2병일부터 심실 빈맥은 나타나지 않았고 제 5병일부터 QTc는 정상화되었다. 본 증례는 환자가 새벽에 내원하여 초기 pimozide 성분을 확인하지 못하였지만 초기 심전도에서 비특이적인 T파 역위 소견을 보여 항정신성 약물에 의한 심혈관계 부작용을 우려하여 지속적인 심전도 감시를 시행함으로써 심실빈맥을 즉시 발견하여 대처하였던 예이다. 항정신병 약물에 의해 심전도 변화가 나타나는 시간은 haloperidol의 경우 정맥 투여 2시간 이후에서부터 27시간에서 발생한 TdP까지 다양한 분포를 보이는 것으로 보고되고 있으며 pimozide의 경우 복용 시간보다는 장기적으로 복용해온 경우에 심전도 변화가 보고된 예가 많고 두 약 모두 용량과의 연관성을 보였다^{14,15)}. 따라서 성분 미상의 항정신병 약물을 장기적으로 복용하고 있는 환자이거나 한번에 과량을 복용한 경우, 특히 여러 약물을 동시에 복용한 경우 그 약물의 반감기와 대사를 고려한 시간 동안 지속적인 심전도 감시는 필수적이며 심전도가 정상화될 때까지 주의 깊은 관찰이 필요하다. 또한 초기 심전도에서 QT 간격이 연장되어 있거나 넓은 QRS 파는 보이지 않고 비특이적인 심전도 변화만 보일 때에도 이것이 치명적인 부정맥으로 발전할 수 있음을 사전에 인지하고 적절하게 대처할 수 있도록 숙지하여야 하겠다.

참고문헌

1. Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS. Emergency medicine: a comprehensive study guide. 6th ed. McGraw-

- Hill;2004. p1165-1169.
2. Glassman AH, Bigger JT Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001;158(11):1774-82.
 3. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C. et al. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;21(15):1216-31.
 4. FDA. Psychopharmacological Drugs Advisory Committee. 19 July, 2000. Briefing document for zeldox capsules(ziprasidone hydrochloride)[online]. Available at:<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/background/3619b1a.pdf>. Accessed May 19, 2005.
 5. Fowler NO, McCall D, Chou TC, Holmes JC, Hanenson IB. Electrocardiographic changes and cardiac arrhythmias in patients receiving psychotropic drug. *Am J Cardiol* 1976;37:223-30.
 6. Elkayam U, Frishman W. Cardiovascular effects of phenothiazines. *Am Heart J* 1980;100:397-401.
 7. Wilt JL, Minnema AM, Johnson RF, Rosenblum AM. Torsade de pointes associated with the use of intravenous haloperidol. *Ann Intern Med* 1993;119:391.
 8. Vukmir RB. Torsade de pointes: a review. *Am J Emerg Med* 1991;9:250-5.
 9. Fayer SA. Torsade de pointes ventricular tachyarrhythmia associated with haloperidol. *J Clin Psychopharmacol* 1986;6:375-6.
 10. Kriwisky M, Perry GY, Tarchitsky D, Gutman Y, Kishon Y. Haloperidol-induced torsades de pointes. *Chest* 1990;98:482-4.
 11. Hunt N, Stern TA. The association between intravenous haloperidol and torsades de pointes. Three cases and a literature review. *Psychosomatics* 1995;36:541-9.
 12. Henderson RA, Lane S, Henry JA. Life-threatening ventricular arrhythmia (torsades de pointes) after haloperidol overdose. *Hum Exp Toxicol* 1991;10:59-62.
 13. Fulop G, Phillips RA, Shapiro AK, Gomes JA, Shapiro E, Nordlie JW. ECG changes during haloperidol and pimozide treatment of Tourette's disorder. *Am J Psychiatry* 1987;144:673-5.
 14. Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs* 2002;62:1649-71.
 15. JE Tisdale, S Rasty, ID Padhi, ND Sharma, H Rosman. The effect of intravenous haloperidol on QT interval dispersio in critically ill patients: comparison with QT interval prolongation for assessment of risk of Torsades de pointes. *J Clin Pharmacol* 2001;41:1310-18.