

진
례

Propafenone 음독 후 발생한 치명적인 부정맥 1례 - 증례 보고 -

가톨릭대학교 의과대학 응급의학교실

경연영 · 최경호

A Case of Fatal Arrhythmia after Propafenone Overdose

Yeon Young Kyong, M.D., Kyoung Ho Choi, M.D. Ph.D.

Department of Emergency Medicine, College of Medicine, Catholic University of Korea

A 36-year-old female was transferred to our emergency medical center with decreased mental status after a 6.0 g propafenone overdose because of domestic disturbance. She had no previous history of epilepsy, diabetes mellitus, hypertension or psychiatric illness. Before presenting to our center, gastrointestinal decontamination, charcoal administration, and endotracheal intubation due to bradycardia and generalized seizure had been performed. Soon after hospital arrival, at 5 h after ingestion, she collapsed into shock and fatal arrhythmia. We successfully resuscitated the patient with amiodarone, sodium bicarbonate, a large volume of normal saline, calcium, and ventilator care. At 23 h after ingestion, she was fully recovered and had no subjective signs or symptoms. To our knowledge, this is the first case report of intentional propafenone overdose in Korea, which we report with reviews of the previous literature.

Key Words: Propafenone overdose, Arrhythmia, Sodium bicarbonate

서 론

Propafenone은 Vaughn-Willinams의 분류 class Ic에 속하는 항부정맥제로 나트륨통로(sodium channel) 차단 작용과 동시에 약한 베타 아드레날린작동 수용체(β adrenergic receptor) 차단작용, 칼슘통로(calcium channel) 차단작용을 보이는 약물이다^{1,2)}.

이 약물은 1970년도에 개발되어 Rytmonorm®이라는 이름으로 판매되기 시작하여 유럽에서는 1977년도부터 상심실성 부정맥과 심실성 부정맥의 치료제로 광범위하게 사용되고 있다³⁾. 미국에서는 1984년도부터 소개되기

시작하였으나 급성심근 경색환자에서 시행한 Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST)의 class Ic 항부정맥제의 부정적결과 때문에 식약청(Food and Drug Administration)이 1989년도에 사용을 허가하여 생명을 위협하는 심실성부정맥 치료에 제한적으로 사용되다가 1990년대 후반에 심방세동 치료에 효과적임이 인정되어 최근 사용이 증가하고 있다^{4,5)}. 우리나라에서도 1990년대 소개되어 시판되기 시작하였으며 48시간이내 발생한 구조적 이상이 없는 심방세동 환자의 치료 약물로 최근 사용이 권장되고 있다⁶⁾. 최근 저자들은 남편이 복용중인 항부정맥제인 propafenone을 가정불화로 인하여 과량 복용하고 의식소실, 치명적인 부정맥, 경련, 그리고 대사성산증을 보인 propafenone 과량 음독 환자를 경험하고 성공적으로 치료하였다. 사용기간이 오래된 약물임에도 불구하고 저자들이 PubMed를 이용하여 문헌 고찰을 한 결과 propafenone 중독에 관한 문헌은 보고가 드물었으며

책임저자: 최 경 호

경기도 의정부시 금오동 67

가톨릭대학교 의과대학 응급의학교실

Tel: 031) 820-3027, Fax: 031) 846-9945

E-mail: ckyoungho@yahoo.co.kr

KoreaMed를 이용하여 논문 검색결과 국내 중독 증례보고는 찾을 수 없었다. 따라서 저자들은 문헌 고찰과 함께 증례 보고를 하는 바이다.

증례

36세 여자 환자가 내원일 오후 5시경 환자의 집에서 남편과 다툰 뒤, 남편이 복용중인 부정맥 치료제 리트모논® (propafenone hydrochloride 150 mg, 일성신약, 대한민국) 40정과 맥주 1200 ml가량을 음독하고 의식 저하를 주소로 타 병원을 경유하여 음독 5시간 경과 후 본원에 내원하였다. 환자는 평소 건강하였으며 당뇨, 고혈압 등의 내과적 병력이나 경기, 과거 음독 시도나 정신과 약물치료 등의 병력은 없었다. 전원소견서에 의하면 환자는 음독 후 약 1시간 뒤 보호자와 119구급대에 의하여 타 병원을 방문하였으며 위세척 10 l를 시행하고 활성탄 50 g을 투여받았다. 타 병원 내원 당시 환자의 의식 상태는 기면 상태였고 수축기혈압 100 mmHg, 이완기혈압 60 mmHg 그리고 맥박은 40회/분이었으며 혈압이 떨어져 에피네프린 1 mg, 아트로핀 2 mg, 생리식염수 3000 ml 정주와 도파민을 투여 받았다. 또한, 전원 바로 직전 전신 발작성 경련을 보여 lorazepam 4 mg 투여와 기관내삽관을 시행 받았다. 본원 도착 당시 환자는 기관내삽관된 상태로 통증 자극에 대하여 개안반응과 철회반사(withdrawal response)를 보였으나 구두명령에 반응하지는 못하였다.

활력징후는 10 ug/kg/min의 속도로 도파민이 투여되고 있는 상태에서 수축기혈압 90 mmHg, 이완기혈압 60 mmHg, 호흡수 10~12회/분이었으나 호흡이 얇고 미약하

여 100% 산소를 투여하면서 BVM (bag valve mask)으로 양압 환기를 시행하였다. 체온은 36.2°C로 정상이었다. 양측 동공 직경은 5~6 mm 정도로 직접, 간접 대광반사가 정상이었으며 청진 결과 폐음, 심음의 특이 사항은 없었다. 그 외에 특이 소견은 관찰되지 않았다. 내원 당시 시행한 동맥혈가스분석은 pH 7.318, PaCO₂ 22.3 mmHg, PaO₂ 102.0 mmHg, HCO₃ 12.3 mmol/L, 염기과잉 (base excess) -14.8 mmol/L, 산소포화도(SpO₂) 97 %로 중등도 대사성 산증을 보였다. 초기 내원 당시 검사한 심전도는 P파가 관찰되지 않는 61회/분의 방실리듬(junctional rhythm)으로 QRS지속시간은 0.16초 이상이었으며 QTc 간격은 0.510초이었다(Fig. 1). 인공호흡기를 준비하는 동안 환자의 혈압이 수축기 70 mmHg, 이완기 40 mmHg로 떨어졌다. 제세동기와 심전도검사에서 P파가 관찰되지 않는 100회/분 이상의 빈맥으로 QRS지속시간은 0.24초 이상이었다(Fig. 2). Amiodarone 150 mg을 혈관내로 일시주사(bolus injection) 하였으며 생리식염수 1000 ml를 신속하게 정주하고 중탄산염나트륨 60 mEq와 칼슘 2.0 g을 일시주사 하였다. 도파민은 20 ug/kg/min로 증량하였다. 환자의 혈압이 수축기 100 mmHg, 이완기 60 mmHg로 상승하여 심전도를 다시 검사하였다. 심전도는 P파가 관찰되지 않는 80회/분의 가속 방실리듬(accelerated junctional rhythm)이며 QRS지속시간은 0.16초 이상이었으나 약물투여 전에 비하여 감소되었다. QTc는 0.557초이었다(Fig. 3).

생리식염수와 중탄산염나트륨 40 mEq를 추가로 투여하고 심전도를 다시 검사하였다. 심전도는 66회/분의 동리듬(sinus rhythm)으로 간헐적인 심방조기수축이 관찰되었으

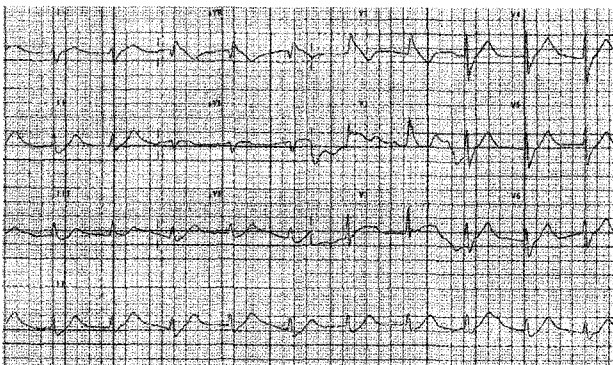


Fig. 1. ECG of the patients at the initial presentation shows junctional rhythm at rate of 61 beats/min, QRS complex widening (> 0.16 seconds), and prolonged QTc interval (10 seconds).

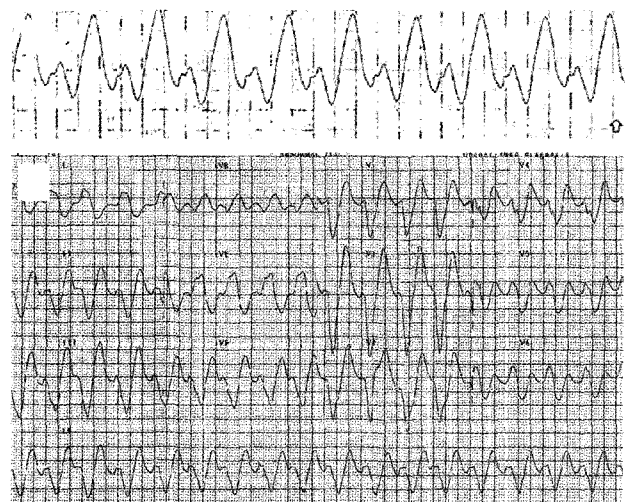


Fig. 2. Monitor rhythm (A) and ECG (B) of the patients during the shock show wide QRS complex tachycardia at a rate of 100 beats/min, and widening QRS complex (>0.24seconds)

며 PR간격은 0.18초, QRS지속시간은 0.16초 이상이고 QTc 간격은 0.523초이었다(Fig. 4). 흡인 산소농도(FiO₂)는 1.0, 일회호흡량 400 ml, 호흡수는 14회/분, 그리고 기계 보조 조절환기(assist controlled mechanical ventilation) 방식으로 인공호흡기를 적용하였다. 내원 당시 시행한 혈액 검사에서 백혈구는 20,000/mm³로 상승되었으나 발열이나 흉부 방사선영상에서 폐 침윤은 관찰되지 않았다.

생화학검사는 BUN 8.8 mg/dl, Cr 1.15 mg/dl, 나트륨(sodium) 144 mEq/L, 칼륨(potassium) 4.1 mEq/L, 염소(chloride) 112 mEq/L, AST 125 IU/L, ALT 61 IU/L로 AST/ALT의 상승을 제외하고 정상범위였다. CK-MB 2.6 ng/ml, Troponin-T 0.019 ng/ml로 심장 효소검사도 정상 범위였다. 음독 6시간째 도파민 20 ug/kg/min으로 투여상태에서 혈압은 수축기 130 mmHg, 이완기 50 mmHg, 맥박은 90~100회/분을 유지하였다. 음독 후 8시간째 환자가 1 차례 구토를 하여 metoclopramide 10 mg을 투여하였다. 인공호흡기를 연결하고 흡입 산소농도 0.6에서 시행한 동맥혈가스분석은 pH 7.437, PaCO₂ 35 mmHg, PaO₂ 290.1 mmHg, HCO₃ 23.2 mmol/L, 염기과잉 -1.1 mmol/L, 산소포화도 99.5 %로 흡입 산소농도 분압을 0.40로 낮추었다. 혈압은 수축기 170 mmHg, 이완기 60 mmHg, 그리고 맥박은 98회/분, 모니터의 심전도는 동성리듬의 narrow QRS complex였다.

활력증후와 환자의 상태를 관찰하면서 도파민을 5 ug/kg/min씩 감량하였다. 음독 후 12시간째 환자의 의식이 완전히 회복되어 구두명령에 반응하고 본인의 의사를 표현할 수 있었다. 도파민 정주를 중단한 상태에서도 혈압은 수축기 160 mmHg, 이완기 60 mmHg, 맥박은 76회/분, 심전도는 동성리듬의 narrow QRS complex였다. 음

독 15시 30분째 환자의 상태가 호전되어 인공호흡기를 이탈하고 삽관된 튜브를 제거하였다. 코삽입관(nasal cannular)으로 산소 4 l/min를 투여하였다. 동맥혈가스분석은 pH 7.451, PaCO₂ 29.9 mmHg, PaO₂ 155.1 mmHg, 중탄산염 20.5 mmol/L, 염기과잉 -3.7 mmol/L, 산소포화도 99.0 %로 산소를 2 l/min로 감량하여 투여하였다. 환자는 특별한 증상을 호소하지 않았으며 이학적 검사결과 특이 소견은 관찰되지 않았다. 추적관찰 목적으로 시행한 심전도는 80회/분의 규칙적인 동리듬으로 PR 간격 0.18초, QRS지속시간은 0.10초로 정상범위이고 각 차단의 소견은 없었다. QTc 간격은 0.444초이었다(Fig. 5). 추적관찰 목적으로 시행한 혈액 검사, 생화학검사, 심장효소 검사 및 흉부 방사선검사는 정상이었다. 증상 관찰 및 추가검사를 위하여 입원을 권유하였으나 연고지를 관계를 이유로 거부하여 타 병원으로 전원하였다. 환자는 타병원 전원 후 외래에서 심전도와 혈액검사를 시행하였으나 정상이었으며 현재 특별한 증상없이 건강하게 지내고 있다.

고 찰

Propafenone은 1970년도 개발되어 Rytmonorm[®]이라는 이름으로 판매되기 시작하여 유럽에서는 1977년도부터 상심실성 부정맥과 심실성 부정맥의 치료제로 광범위하게 사용되고 있다¹³⁾. 미국에서는 1984년도부터 소개되기 시작하였으나 Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST)의 class Ic 항부정맥제의 부정적결과 때문에 식약청(US Food and Drug Administration)이 1989년도에 사용을 허가하여 생명을 위협하는 심실성부정맥 치료에 제한적으로 사용되다가 1990년대 후반에 심방세동 치료

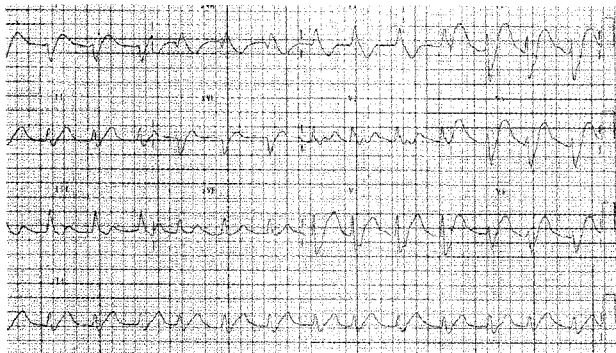


Fig. 3. ECG of the patient after multiple drug administration shows accelerated junctional rhythm at a rate of 80 beats/min, widening QRS complex (>0.16 second), and prolonged QTc interval (0.557 second). Even still widening, the QRS complex after drug administration is shortening, comparing to that of before drug administration.

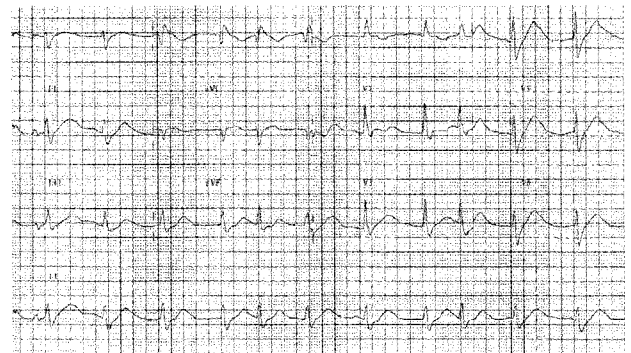


Fig. 4. ECG of the patient after additional sodium bicarbonate shows sinus rhythm at a rate of 66 beats/min, sometimes APCs, normal PR interval (0.18 second), widening QRS complex (0.16 second), and prolonged QTc interval (0.523 second).

에 효과적임이 인정되어 최근 사용이 증가하고 있다^{4,5)}.

우리나라도 1990대 후반 최초 시판되기 시작하여 최근 에 propafenone을 사용하여 심방조동이 발생한 신생아와 마취 중 발생한 심방세동 환자의 성공적인 치료사례 보고 들이 있다^{7,8)}. 대한순환기학회 부정맥연구회는 부정맥 유발 가능성이 높은 sotalol이나 부작용이 많은 amiodarone보다 48시간이내 발생한 구조적 이상이 없는 심방세동 환자 에게 안전하게 사용할 수 있는 치료 약물로 인정하고 사용 을 권장하고 있다⁶⁾. 최근 저자들은 가정불화로 남편이 복용 하던 propafenone을 과량 음독하고 내원하여 서맥, 저혈 압, 경련, 의식소실, 대사성 산증, 그리고 치명적인 부정맥 을 보인 환자를 경험하고 성공적으로 치료하였다. 사용기 간이 오래된 약물임에도 불구하고 저자들이 문헌 고찰을 위하여 PubMed에서 'propafenone, intoxication' 으로 검색한 42편의 문헌 중 유럽을 제외한 지역의 중독과 관련된 문헌은 3편에 지나지 않았다. 또한 KoreaMed에서 'propafenone overdose' 와 'propafenone intoxication' 으로 검색하였으나 국내 중독 증례보고는 찾을 수 없었다.

Propafenone의 주요 작용은 심근이나 전도 조직의 나 트륨통로의 차단에 의한 막전위의 안정화 작용에 의한 것 으로 Vaughn-Willinams 분류 class Ic에 속하는 항부정맥 제이다. 그러나 propafenone은 베타 아드레날린작용 수 용체 차단제인 propranolol과 구조적으로 유사하며 나트 른통로 차단작용이외에 propranolol 활성도의 2%~5%에 해당하는 베타 아드레날린 작용 수용체 차단작용과 vera-pamil 활성도의 1%에 해당하는 칼슘통로 차단작용을 갖 고 있다¹³⁾. 이러한 Propafenone의 특성은 다른 class Ic 항부정맥제인 encainide나 flecainide보다 상심실성 부정 맥 환자의 심실속도 조절에 이론적으로 더 유효하다고 평 가되고 있지만 일부 상황을 제외하고는 심실속도 조절의 유효성에는 아직까지 논란의 여지가 있다⁹⁾.

약동학적 측면에서 경구 투여된 propafenone은 신속하 게 거의 100%가 위장관내에서 흡수되며 투여 2~3시간사 이에 최고 혈중농도에 도달하지만 혈중 반감기는 2~32시 간으로 개인적인 차이가 크며 3배의 섭취량 증가에 대해 평균 혈중 농도는 10배가 증가한다¹⁾. 중독 환자의 최고 혈 중 농도는 4시간 이후에 관찰되며 체내분포용적(volume of distribution)은 1.9~3.0 L/kg으로 크고 혈중 $\alpha 1$ glyco-protein에 거의 97%이상이 결합한다¹²⁾. 같은 class Ic 계 열의 항부정맥제인 flecainide의 경우 섭취량의 75%가 간 에서 대사되고 나머지 25%가 소변으로 배설되는데 비하여 propafenone은 대사되지 않은 채 소변으로 배설되는 양 은 섭취량의 1%이하로 극히 적고 거의 대부분은 간에서 대사된다^{1,2,9,10)}. 부정맥억제 효과를 보이는 propafenone의

혈중 농도 범위는 143~1992 ng/ml로 개인마다 큰 차이를 보이며 혈중농도와 방실결절 전도성, 즉 PR간격의 변화는 밀접한 관계가 있지만 QRS 지속시간은 혈중농도와 반드시 일치하지 않는다¹³⁾. 혈중 반감기 또한 개인마다 큰 차 이를 보이는데 주원인은 유전적인 요인에 의해 결정되는 대사능력의 차이 때문이다. 이러한 차이는 임상증상의 발 현시간이나 독성발현 정도에 영향을 미칠 수 있다¹¹⁾.

Cytochrome p-450계 CYP2D6 효소활성도에 따라 대 사가 원활한 군(extensive metabolizer)과 대사가 원활하 지 않은 군(poor metabolizer)으로 분류하며 대사가 원활 하지 않은 군은 배설 반감기가 상대적으로 길고(17.8 ± 8 시간 Vs. 5 ± 2 시간), 혈중 농도도 대사가 원활한 군에 비 하여 높으며 베타 아드레날린 작용 수용체 차단작용이 강 하게 나타나기 때문에 독성증상 발현 시간 및 중독 후 임 상양상에 영향을 미칠 수 있다^{11,12)}. Propafenone의 대사산 물 중 하나인 5-Hydroxy-propafenone은 CYP2D6의 주 대사산물이며 propafenone과 동등한 항부정맥 효과와 베타 아드레날린 작용 수용체 차단효과를 나타낸다. 그러나 또 다른 대사산물인 N-desakyl propafenone의 기능은 잘 알려져 있지 않다^{13,11)}. 백인의 약 7%가 대사가 원활하 지 않은 군이라고 알려져 있다¹²⁾. 하지만 우리나라를 비롯 한 동양인의 propafenone 대사의 유전적 요인에 대한 연 구는 아직까지 진행되어 있지 않다. 또한 유전적 요인이외 에 약역학의 큰 개인차를 보이는 다른 요인이 있을 것이라 생각되지만 추가적인 연구가 필요하다¹⁴⁾.

중독증상을 보일 수 있는 propafenone 최소 경구 음독 양과 치사량은 유전적 요인에 의한 배설 반감기와 혈중 농 도의 개인적 차이와 보고자마다 다른 치료용량과 독성범 위 때문에 언급하기 힘들다¹¹⁾. Maxeiner와 Klug¹⁵⁾의 자료 에 의하면 섭취된 양보다 혈중농도와 간의 농도가 사망과 관계가 깊다고 하며 최소 300 mg 혹은 그 이하의 치료용 량 범위에서도 독성증상이 발생한 보고가 있다^{13,14)}. 중독 에 의한 평균사망률은 9%로 일반적인 중독 환자의 경우 보다 높으며 전기기계해리(electromechanical dissociation)가 나타나는 경우는 사망률이 급격히 증가하여 22.5%까지 이를 수 있다. 환자의 상태가 악화되어 소생술 을 시도하여도 생존율은 6~7%로 저조하다^{11,13,15)}. 과량 음 독한 경우는 의식저하, 전신 경련, QRS지속시간의 연장, 각 차단(bundle branch block), 서맥, 저혈압, 그리고 대 사성 산증 등의 독성 증상들이 거의 모든 환자들에서 나타 난다^{3,10-12)}. 대사성 산증이 심한 경우는 무수축이 발생할 수 도 있다. 가장 흔한 증상은 서맥, 구역, 구토이며 구토는 음독 후 30분 이내에 가장 먼저 나타나는 증상이며 구토 후 일시적으로 증상이 완화되는 양상을 보일 수 있다.

음독 후 30분에서 120분 사이에는 나트륨통로 차단작용에 의한 심혈관계증상이 나타나는데 주로 서맥이 나타나지만 드물게는 빈맥이 나타나는 경우도 있다¹³⁾. QRS지속시간의 연장을 보이는 다른 중독 약물들은 class Ic 계열의 항부정맥제는 물론 tricyclic antidepressant (TCA), amantadine, carbamazepine, 그리고 항히스타민 중 diphenhydramine, 베타 차단제 등이 있다. 이 중 가장 흔한 경우는 TCA중독 때이다¹⁶⁾. Class Ic 계열 약물중 하나인 flecainide는 중독에 의하여 propafenone 중독과 유사한 심전도 변화를 보이는데 QRS 지속시간과 PR간격의 연장이 나타나지만 상대적으로 QTc 간격의 증가는 적은 것이 특징이다. 이에 비하여 propafenone 중독은 가장 먼저 우각차단이 나타나고, QTc 간격의 증가, 서맥, 방실차단, wide complex 형태의 빈맥 등의 다양한 심전도 이상소견을 보일 수 있다^{3,10,11,15,16)}. 다양한 심전도 이상소견과 더불어 전신경련은 다른 class Ic 항부정맥제와 propafenone 중독의 감별점이라고 할 수 있다. 경련 발생 원인에 대하여 저혈압, 서맥, 그리고 호흡저하로 인한 뇌혈류의 감소와 저산소증 때문에 발생한다는 이론과 TCA나 lidocaine 등과 같은 다른 항부정맥제의 독성 때문에 발생한다는 이론이 있다^{3,11)}. 본 증례의 환자는 과량의 propafenone 6 g을 음독한 환자로 음독 후 1시간에 내원한 타 병원에서 의식저하, 서맥, 저혈압, 전신경련 증상을 보였으며 음독 5시간에 본원에 내원하여 경도의 대사성 산증, 저혈압, 그리고 QRS지속시간의 연장, wide QRS형태의 빈맥, QTc간격 연장, PR간격 연장 그리고 지속적인 심방심실 전도장애 등의 다양한 심전도이상 소견을 보였다. 위에서 언급한 것처럼 본 증례의 환자도 서맥, 의식저하, 그리고 저혈압이 선행되어 나타났으며 이후 전신 경련 증상을 보였다. 병력청취 결과 알코올이외에 다른 혼합 약물의 복용이 없었고 서맥과 저혈압이 동반되었던 것으로 보아 뇌혈류 저하가 경련의 원인이었던 것으로 생각한다.

심전도 소견이상과 혈압이 회복되면서 정상적인 의식을 회복하였으며 특별한 신경학적 이상소견은 관찰되지 않았다. 본원에 내원하여 관찰되었던 심전도는 본문에서 기술한 것처럼 치료에 따른 환자의 증상 호전과 음독시간경과에 따라 방실리듬, wide QRS형태의 빈맥, 그리고 가속 방실리듬, 심방조기수축이 동반된 동리듬, 그리고 정상 PR간격을 보이는 동리듬이 관찰되었다. QTc간격은 wide QRS형태의 빈맥을 보인 후 25%이상 연장되었다가 의식 회복 후에도 정상보다 10% 연장된 소견을 보였다. 혈압저하는 wide QRS형태의 빈맥이 여러 약물에 반응하여 QRS지속시간이 줄어들면서 상승되었다. Propafenone을 복용하는 환자는 치료 용량 범위에서도 독성 증상이 발생

할 수 있는 데 크게 심장독성과 비심장독성으로 구분한다. 심장독성으로는 저혈압, 악성 심실부정맥, 그리고 돌연사 등이 있다. 비심장성 독성으로는 구역, 구토, 변비, 담즙정체성 간염 등의 위장관계 독성, 두통, 어지럼증, 착각각, 시야혼탁, 진전, 조화운동불능(ataxia) 등의 신경계독성, 반응성기도질환, 무과립구증, 용혈, 약물열, 전신피부 발진 등이 있다^{3,16-19)}. 악성 심실부정맥은 propafenone 투여 즉시 발생하며 관상동맥 질환, 심근증, 심실중격결손 등의 심장의 구조적 이상이 있는 경우 잘 생기나 소아의 경우는 구조적 이상이 없는 경우에도 발생할 수 있다. 발생한 부정맥은 1~3일간 지속되는 경향이 있고 체세동에 반응하지 않는 경우 사망률이 높다¹⁶⁾. Propafenone에 의한 담즙정체성 간염의 발생 빈도는 0.1~0.2%로 고령 환자에서 호발하며 약물 투여 후 2~6주 길게는 26주의 잠복기 후에 발생한다^{17,18)}. 과민반응 혹은 특이독성반응 때문이라고 알려져 있으며 약물을 복용 중인 환자가 복통, 황달, 호산구 증가증을 보이면 약물을 중단하고 간염을 의심해 보아야 한다. 그러나 약물 중단 후 2개월 이내에 회복되며 전격성 간염이나 사망으로 진행하지는 않는다¹⁷⁾. 본 증례의 환자는 초기 내원 당시 시행한 혈액검사에서 ALT와 AST 수치의 상승이 관찰되었으나 총 빌리루빈 수치는 정상이었으며 내원 2병일 췌 추적관찰 목적으로 시행한 검사에서 정상화되었다. 상기 기술한 바와 같이 급성 경구음독으로 인하여 간염이 발생한 보고는 현재 없으며 혈압 저하, 음주, 경련 등에 의한 2차적 간 손상에 의한 것으로 추정되지만 환자가 입원을 거부하고 퇴원하였기 때문에 추가적인 검사를 시행하지 않아 정확한 원인을 규명하기는 힘들다. 전신 피부 발진은 약물 복용 후 수일 내에 발생하며 다발성 홍반구진 혹은 홍반 고름물집이 사지와 몸통에 주로 생기고 점막 부위를 침범하지 않는 특징이 있다¹⁹⁾.

Propafenone 중독환자의 초기 치료는 일반 중독치료와 같은 원칙이 적용된다. 적응증이 되면 반드시 위장관 세척을 시행하고 활성탄을 투여한다. 활력증후, 심전도, 환자 상태의 적극적인 감시가 필요하다. 과량의 propafenone을 음독한 환자는 거의 대부분이 저혈압, 경련, 심전도 이상을 보일 수 있음을 명심해야 하고 경련 증상은 앞서 언급한 것처럼 심전도이상이나 혈압저하와 동반되기 때문에 경련 후 호흡부전에 대비하여 기관내삽관할 준비를 하여야 한다^{10,11,13,15,16)}. 아직까지 propafenone 음독 환자의 확정적이고 믿을 만한 치료약물이나 처치에 대한 문헌상의 보고는 없으나 중탄산염나트륨은 나트륨통로 차단에 의한 심장독성 치료의 가장 적절한 일차 선택약제로 생각된다. 중탄산염나트륨 대신에 고농도의 젖산나트륨을 투여하기도 한다^{3,10,11,16)}. 앞서 언급한 QRS지속시간의 확장을 보이

는 약물을 혼합 음독한 경우는 혈청알칼리화 치료를 시행하는 것이 도움이 된다¹⁶⁾.

그러나 propafenone을 단독으로 음독한 경우라도 중탄산염나트륨이나 젖산나트륨 투여 즉시 심전도나 저혈압이 호전되었다는 문헌상의 보고는 없다. 따라서 중탄산염이나 젖산나트륨 사용이외에도 대개 혈압상승약제나 심조율기, 기관내삽관, 심장압박 등의 다른 보조치료 방법들을 병행하여 사용한다^{3,11,13,15,16)}. 서맥을 교정하기 위하여 아트로핀이나 isoproterenol 등을 사용한 보고도 있으나 효과적이지 못하며 칼슘통로 차단작용을 보이는 class Ia 항부정맥제 중독의 경우 칼슘이나 glucagon이 효과적이거나, propafenone 중독의 경우 효과적이었다는 보고는 없으며 권장되는 치료도 아니다^{10,11)}. 일반적으로 class Ic 항부정맥제의 중독환자에게 부정맥치료를 위하여 다른 항부정맥 특히 class Ia 혹은 Ic 약물의 투여는 금기사항이다. 그러나 나트륨통로 차단작용이 약한 amiodarone은 flecainide 중독 후 발생한 무맥성 심실빈맥 환자에서 효과적으로 사용된 증례가 있어 propafenone 중독을 비롯한 class Ic 중독 후 일차 약물에 반응하지 않는 불안정성 심실빈맥이나 심실세동에 투여를 고려해 볼 만하다^{16,20)}. 약물에 반응하지 않는 저혈압과 서맥 환자 혹은 전기기계해리를 보이는 환자는 예후가 불량하다. 약물에 반응하지 않은 저혈압과 서맥 환자에게 100회/분, 15mA로 심조율과 에피네프린 정주를 시행하여 소생한 증례도 있으나 propafenone 혈중 농도가 증가함에 따라 전기 자극역치도 상승하여 포획실패(capture failure)가 흔하게 나타난다. 또한 심실빈맥이나 심실세동이 발생한 경우 제세동하여도 성공률이 낮다^{13,16)}. Propafenone은 체내분포용적이 크고 단백질 결합 비율이 높은 약물 특성상 혈액투석이나 혈액관류를 이용한 체외 제거술은 효과적이지 못하다²¹⁾. 그러나 최근 다량의 디곡신, 와파린과 함께 90 mg/kg의 propafenone을 음독 후 내원한 환자에서 중탄산염나트륨과 17시간동안의 심조율 실패 후 혈장분리교환술을 시행하여 소생한 환자의 사례 보고가 있어 체내 분포용적과 단백질 결합 비율이 큰 propafenone과 같은 중독약물의 치료에 혈장분리교환술이 유용할 수 있음을 보여 주었다²²⁾.

그러나 문헌상의 자료가 많지 않아 추가적인 연구결과들이 필요하다. 본 증례의 환자는 음독 후 의식을 회복하고 자발호흡을 하여 기관내삽관된 튜브를 제거하기까지 음독 후 15시간 30분이 필요하였으며 타병원을 경유하여 본원에서 퇴원하기까지 생리식염수 5000 cc, 중탄산염나트륨 100 mEq, 아트로핀 2 mg, 에피네프린 1 mg, 칼슘 2.0 g, 그리고 도파민 10~20 ug/kg/min을 사용하였다. 또한 본원 내원 후에 심실빈맥으로 생각되는 wide QRS

형태의 빈맥이 나타나 amiodarone 150 mg, 생리 식염수, 그리고 중탄산염나트륨 60 mEq, 칼슘 2.0 g을 투여하였으며 투여중인 도파민을 10 ug/kg/min에서 20 ug/kg/min으로 증량하였다. 앞서 언급한 것처럼 항부정맥제의 중독환자는 일반적인 Advanced Cardiac Life Support (ACLS) 가이드라인에 따른 치료에 잘 반응하지 않으며 오히려 추가적인 항부정맥제 투여는 금기 사항이다. 사실 저자들도 불안정한 wide QRS형태의 빈맥이 나타난 약물 중독환자의 치료에 경험이 많지 않아 처치과정 중 많은 혼란과 오류를 범하였다. 이런 이유로 제세동은 실시하지 않았으며 문헌 고찰을 한 결과 잘 반응하지 않는 사실을 알 수 있었다.

아직까지 propafenone 중독환자에서 amiodarone이 효과적이라는 보고는 없지만 저자들은 본 증례의 환자에서 투여하였는데 약물의 효과를 판정하기위한 시간 간격 없이 여러 약물을 같이 투여하였기 때문에 정확한 평가를 못하는 아쉬움이 있다. 하지만 추가로 투여한 중탄산염나트륨과 생리식염수에 반응하여 심전도 리듬이 QRS지속 시간은 변화가 없었으나 가속방실리듬에서 심방조기수축이 동반된 동리듬으로 회복되는 것을 확인하였다. 저자들은 propafenone이 칼슘통로 차단작용이 있어 칼슘의 투여가 효과적일지도 모른다는 가정하에 투여하였으나 앞서 언급한 것처럼 propafenone의 칼슘통로 차단작용은 verapamil의 활성도의 1%에 불과하며 과량 중독 때 그 효과는 미약하다고 한다.

마지막으로 propafenone을 치료용량 범위에서 사용하던 환자들도 심부전이 발생한 사례가 있고 모든 증상이 호전된 음독 환자의 심전도에서 각 차단(bundle branch block) 등의 이상 소견이 남아 있는 경우 지연성으로 심부전이 발생한 사례 보고도 있어 환자를 퇴원시키는 시점에 환자에게 추적 관찰이 필요함과 지연성 심부전이 발생할 수 있음을 주지시켜야 한다^{3,11)}. 다행히도 본 증례의 환자는 여러 가지 약물에 반응하여 정상적인 의식을 회복하였으며 심전도에서 이상소견 없이 퇴원하여 현재 건강한 상태로 지내고 있음을 확인하였다.

결론적으로 propafenone 중독 환자를 경험하기는 드문 일이며 현재까지 치료효과가 우수한 약제나 치료법이 확립되지 않았지만 본 증례와 같이 환자의 독성 증상을 효과적으로 치료할 수 있는 중탄산염나트륨이나 생리식염수 등의 약물을 적절하게 사용하는 경우 빠른 시간 내에 중독 증상을 치료할 수 있으며 큰 부작용 없이 회복할 수 있다. 그러나 도파민과 아트로핀 투여, 그리고 사용이 가능한 경우는 심조율을 시행하는 것은 그 효과가 인정되지는 않았지만 중탄산염나트륨 혹은 고농도 젖산나트륨 등

의 일차약물이 대개 신속하게 반응하지 않기 때문에 저혈압이나 서맥 등의 심전도 이상소견을 보이는 환자에게 투여를 고려해야 한다. 또한 amiodarone은 문헌상의 자료가 미약하지만 일차약물 사용 후에도 교정되지 않거나 추가로 발생한 심실빈맥이나 심실세동에 사용을 고려해 볼 수 있다고 생각한다.

참고문헌

- Siddoway LA, Roden DM, Woosely RL. Clinical pharmacology of propafenone: Metabolism and concentration-response relations. *Am J Cardiol* 1984;54:9-12.
- Connolly SJ, Kates RE, Lebsack CS. Therapy and prevention: Arrhythmia: Clinical pharmacology of propafenone. *Circulation* 1983; 68:589-96.
- McHugh TP, Perina DG. Propafenone ingestion. *Ann Emerg Med* 1987; 16: 437-40.
- Hodges M, Salerno D, Granrud G. Double-blind placebo-controlled evaluation of propafenone in suppressing ventricular ectopic activity. *Am J Cardiol* 1984;54:45- 50.
- Capucci A, Villani GQ, Aschieri D, Piepoli M. Safety of oral propafenone in the conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm: a prospective parallel placebo-controlled multicentre study. *Int J Cardiol* 1999;68:187-96.
- The korean society of cardiac arrhythmia. Korea: Arrhythmia Newsletter Online Resource.; 2007;8(2):1-7. ; Available from: <http://arrhythmia.circulation.or.kr>
- Lee KH, Ha CW, Kim CH, Song MS, Sung MS. A case of neonatal atrial flutter treated by propafenone after fetal echocardiographic diagnosis. *J Korean Pediatr Soc* 2002;45:928-32.
- Chung JY, Kim BI, Lee MS. Atrial Fibrillation Treated by Propafenone during Induction of General Anesthesia: A case report. *Korean J Anesthesiol* 2003;44: 418-22.
- Faber TS, Camm AJ. The differentiation of propafenone from other class Ic agents, focusing on the effect on ventricular response rate attributable to its beta-blocking action. *Eur J Clin Pharmacol* 1996 51:199-208.
- Lewin NA, Nelson LS. Antidysrhythmics. In: Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS. *Goldfrank's Toxicologic emergencies*. New York: McGraw-Hill; 2006 p959-70.
- Kerns W 2nd, English B, Ford M. Propafenone Overdose. *Ann Emerg med* 1994; 24: 98-103.
- Siddoway LA, Thompson KA, McAllister CB. Therapy and prevention: Pharmacology: Polymorphism of propafenone metabolism and disposition in man: Clinical and pharmacokinetic consequences. *Circulation* 1987; 75: 785-91.
- Kppel C, Oberdisse U, Heinermeier G. Clinical course and outcome in class IC antiarrhythmic overdose. *Clin Toxicol* 1990; 284: 33-444.
- Hasdemir C, Olukman M, Ulucan C, Roden DM. Brugada-type ECG pattern and extreme QRS complex widening with propafenone overdose. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:565-6.
- Maxeiner H, Klug E. Lethal suicidal intoxication with propafenone, after a history of self-inflicted injuries. *Forensic Sci Int* 1997;89:27-32.
- Brubacher J. Bicarbonate therapy for unstable propafenone-induced wide complex tachycardia. *Can J Emerg Med* 2004;6:349-56.
- Cocozzella D, Curciarello J, Corallini O, Olivera A, Albuquerque MM, Fraquelli E, et al. Propafenone hepatotoxicity: report of two new cases. *Dig Dis Sci*. 2003;48:354-7.
- La Brocca A. Hepatic toxicity of propafenone; a case description. *Ann Ital Med Int* 2002;17:261-4.
- Huang YM, Lee WR, Hu CH, Cheng KL. Propafenone-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *International Journal of Dermatology* 2005;44:256-7.
- Siegers A, Board PN. Amiodarone used in successful resuscitation after near-fatal flecainide overdose. *Resuscitation* 2002;53:105-8.
- Burgess ED, Duff HJ. Brief reports: Hemodialysis removal of propafenone. *Pharmacotherapy* 1989; 9: 331-3.
- Unal S, Bayrakci B, Yasar U, Karagoz T. Successful treatment of propafenone, digoxin and warfarin overdosage with plasma exchange therapy and rifampicin. *Clin Drug Investig* 2007;27:505-8.