

원저

항우울제 중독환자의 심장독성에 관한 연구

가톨릭대학교 의과대학 응급의학교실

박정택 · 최세민 · 오영민 · 오주석 · 경연영 · 조항주 · 최경호

Cardiac Toxicity in Patients with Antidepressant Intoxication

Jung Taek Park, M.D., Se Min Choi, M.D., Young Min Oh, M.D., Joo Suk Oh, M.D.,
Yeon Young Kyoung, M.D., Hang Joo Cho, M.D., Kyoung Ho Choi, M.D.

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

Purpose: Although cardiac toxicity is a key parameter of significant toxicity, in antidepressant intoxication, there are few studies on the cardiac toxicity of serotonin reuptake inhibitor and the intoxication with the new generation of antidepressants. The aim of this study is to investigate the relative cardiac toxicity of serotonin reuptake inhibitor and intoxication with the new generation of antidepressants as compared with that of tricyclic antidepressant intoxication.

Methods: We retrospectively reviewed the medical records of 109 antidepressant intoxicated patients who visited the Emergency Department from January, 2005 to December, 2009 to collect and analyze the demographic and clinical data. Sixteen patients were excluded. The enrolled seventy eight patients were classified into three groups: the tricyclic antidepressant group (TCA) (n=32), the selective serotonin reuptake inhibitor subgroup (SSRI) (n=28) and the new generation antidepressant subgroup (NGA) (n=18).

Results: The demographic and clinical data of the SSRI and NGA groups were not significantly different from that of the TCA group. The QRS duration of the SSRI subgroup (86.4 ± 12.0 msec) and the NGA subgroup (91.8 ± 11.9 msec) was not significantly different from that of the TCA group (90.0 ± 13.5 msec) ($p=0.598$).

The QTc interval of the SSRI group (444.5 ± 33.5 msec) and the NGA group (434.9 ± 35.9) ($p=0.260$) were not significantly different from that of the TCA group (431.2 ± 44.1 msec) ($p=0.287$).

Conclusion: Intoxication with SSRI and the new generation antidepressants seemed to show significant cardiac toxicity, like what is seen in tricyclic antidepressant intoxication. Clinicians must pay attention to SSRI and new generation antidepressant intoxication.

Key Words: Antidepressant, Intoxication, Cardiac toxicity

서론

항우울제는 현재 주요우울증의 주 치료제로 사용될 뿐

투고일: 2010년 8월 8일

게재승인일: 2010년 10월 4일

책임저자: 최 경 호

경기도 의정부시 금오동 67

가톨릭대학교 의정부 성모병원 응급의학과

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

E-mail: ckyoungho@yahoo.co.kr

만 아니라 신경증, 공황장애, 만성 통증 등에 널리 쓰이고 있으며 이로 인하여 응급실을 방문하는 중독환자의 원인 음독약물 중 많은 부분을 차지하고 있다¹⁾. 항우울제 약물 중 고전적인 치료제인 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressant, TCA)는 시판 초기부터 약물중독으로 인한 치명적이고 심각한 심장독성이 알려지면서 큰 문제점으로 지적되어 왔으며 1990년대 이후부터 최근까지 비교적 안전하고 심장독성이 적다고 알려진 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(serotonin selective reuptake inhibitor, SSRI)

로 대체되어 왔다^{1,2)}.

그러나 최근 여러 연구들에서 선택적 SSRI 및 그 외 새로운 세대의 항우울제 중독환자들에게서도 치명적인 심전도 이상, 부정맥의 발현 등의 심각한 심장독성 증상을 보인 사례들이 보고되고 있으며³⁾, 실제로 TCA 이후 개발된 SSRI나 신세대 항우울제에 대한 중독환자에서 심장독성에 관한 연구는 저조한 실정이다. 또한 최근의 일부 연구에 의하면 신세대 항우울제 중독환자의 심장독성 여부에 대한 조사는 예후판정 및 치료 과정에 중요함은 물론 추적검사 여부의 필요성 등에도 임상적으로 중요하다고 보고되고 있다^{4,5)}. 이에 저자들은 선택한 연구기간 중 일개 응급센터에 내원한 항우울제 중독환자들을 대상으로 심장독성 여부 및 경향을 조사하고자 하였으며, 특히 심장독성 증상이 심하다고 알려진 TCA 중독환자와 심장독성 여부 및 경향이 잘 알려지지 않은 SSRI 중독환자와 신세대 항우울제 중독환자들을 비교 분석하여 이들 항우울제의 심장독성 여부 및 정도를 알아보하고자 하였다.

대상과 방법

2005년 1월에서 2009년 12월 까지 응급센터를 방문한 18세 이상 65세 미만의 항우울제 중독환자를 대상으로 의무기록 조사를 통한 후향적 연구를 시행하였다. 항우울제 중독환자의 선정은 응급센터에서 별도로 관리하는 중독환자 대장에 기재된 중독 주 진단명과 주 원인 복용약물에 근거하여 항우울제 약물을 복용한 환자를 대상으로 하였다. 선정된 항우울제 중독환자들 중 심전도 등의 의무기록이 불충분한 경우, 또한 심장기능에 일반적으로 영향을 줄

수 있는 고혈압, 심부전증, 10년 이상의 뇌졸중 및 당뇨의 과거력, 기타 전해질 이상이 의심되는 만성신부전환자인 경우, 또는 연구의 목적상 TCA 와 새로운 세대의 항우울제를 함께 복용한 경우는 연구대상에서 제외하였다. 연구기간 동안 약물중독으로 내원한 중독환자는 총 1493명으로 이들 중 항우울제 중독환자는 109명으로 연구기간 동안 내원한 총 중독환자의 평균 7.3%를 차지하였다. 이 109명의 환자 중 65세 이상인 5명의 환자와 10년 이상 고혈압과 당뇨병을 치료 중인 각각의 4명과 2명의 환자, 그리고 2명의 뇌졸중 환자를 포함하여 13명의 중독환자를 연구에서 제외하였으며, 이들 중 3명의 환자가 의료기록의 미비로 제외되었다. 93명의 항우울제 중독환자들을 복용한 약물에 근거하여 분류하면, TCA 중독환자는 32명, SSRI 중독환자와 신세대 항우울제 중독환자가 61명이었다. SSRI 중독환자와 신세대 항우울제 중독환자중 SSRI 와 신세대 항우울제를 혼합 복용한 15명의 환자도 연구에서 제외되었다(Fig. 1). 의무기록은 응급센터 초진기록과 응급의학과 전공의의 경과기록을 참고하였고 중독이라는 각각의 약물의 추천 최대 일일 복용량을 기준으로 하여 그 이상 복용한 경우로 정의하였다.

연구에 포함된 항우울제 중독환자들은 복용한 약물의 분류에 따라, 삼환계 항우울제군(tricyclic antidepressant group, TCA군)과 선택적 세로토닌 재흡수 억제제군(serotonin selective reuptake inhibitor group, SSRI 군), 신세대 항우울제군(new generation antidepressant group, NGA군)으로 구분하였다. TCA군은 amitriptyline, doxepin, imipramine, nortriptyline등의 항우울제를 복용한 중독환자들 이었으며, fluvoxamine, fluoxe-

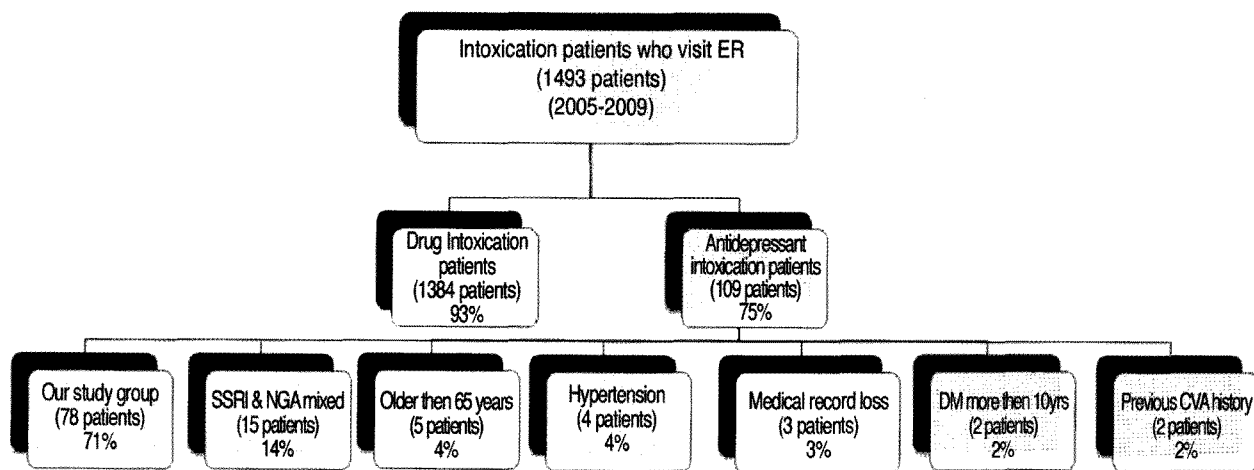


Fig. 1. Flow chart of recruitment. Intoxicated patients visited our Emergency medical center from January, 2005 to December, 2009
SSRI; selective serotonin reuptake inhibitor intoxicated group, NGA; newer generation antidepressant intoxicated group, DM; diabetes mellitus, CVA; cerebro-vascular accident

tine, paroxetine, citalopram, escitalopram, sertraline 과 같은 SSRI를 복용한 SSRI군, SSRI를 제외한 trazodone, mirtazapine, venlafaxine, bupropion 등의 신세대 항우울제를 복용한 신세대 항우울제군(new generation antidepressant group, NGA군) 으로 구분하였고 조사항목으로는 나이, 성별, 일일 복용량(amount in defined daily doses, DDD)을 기준단위로 하여 총 복용량을 평가하였고, 약물복용 후 병원방문까지의 경과시간, 응급센터 및 중환자실 재원시간, 병원 방문 즉시 측정된 체온, 분당 심박수, 그리고 평균 혈압 등의 활력증후, 글라스고우 혼수척도(Glasgow coma scale, GCS) 점수와 이에 근거한 의식수준의 분류를 명료(GCS 15), 기면(GCS 13~14), 혼미(GCS 9~12), 그리고 혼수(GCS 3~8)로 구분하였으며, 초기치치 내용, 동맥혈 검사를 포함한 혈액검사 결과, 그리고 내원 즉시 시행된 심전도를 조사하여 QT 간격, QTc간격 및 연장여부, QRS복합체간격 및 연장여부, 그리고 분당심박수, 비특이적 변화소견 즉 우측편위, 좌각차단, 우각차단, 2도 이상의 방실 차단과 같은 atrioventricle (AV) block, 2 mm미만의 ST분절의 하강을 조사하였다. 심전도는 병원 방문 후 즉시 시행되었으며, 기록은 10 mm/mV, 출력속도 25 mm/s로 측정되었다.

QT간격은 연속된 2개 이상의 P파에 있는 QRS복합체와 T파에서 QRS복합체의 시작점과 T파의 끝나는 점까지의 값을 사용하였고 QTc간격은 Bazett correction formula($QTc = QT / \sqrt{RR}$)를 이용한 계산된 값을 선택하였다⁶⁾. QTc간격 연장에 대한 빈도는 계산된 값을 근거로 여러 기준들을 근거로 빈도를 조사하였다. 첫째로 성별에 따른 기준치 즉 남성인 경우 450 msec 이상 그리고 여성인 경우 470 msec 이상을 비정상적으로 판정하여 빈도를 조사하였다. 또한, 문헌상에서 적용된 다양한 기준치들 즉 400 msec 이상, 440 msec 이상, 500 msec 이상을 QTc간격의 연장기준으로 적용하여 빈도를 조사하였다⁷⁾. QRS복합체간격은 측정된 값을 기록하였으며 간격 연장의 빈도는 100msec를 기준으로 하여 이하인 경우는 정상, 이상인 경우는 비정상적으로 판정하여 빈도를 측정하였다.

통계학적 분석은 SPSS 15.0 (SPSS version 15, Inc, Chicago, IL)을 사용하였으며 범주형 변수는 Chi-square test를 사용하였고, 연속형 변수는 Student t-test 와 Kruskal-wallis test를 사용하였다. P값이 0.05미만인 경우를 통계적으로 유의성이 있는 것으로 정의하였다.

결 과

1. 연구군의 일반적 특성

복용약물의 분류에 근거하여 TCA군, SSRI군, NGA군으로 분류하였으며 TCA군은 32명(41.0%), SSRI군은 28명(58.3%), NGA군이 18명(39.1%)이었다. 이 분류를 근거로 TCA군과 각 군 간의 일반적 특성을 비교 분석하였다. 성별은 SSRI군 1: 8.3, NGA군 1: 6으로 여성의 비율이 현저히 높았으나 TCA군과 비교하여 군 간의 차이는 없었다($p=0.545$). 약물 복용 후 병원 도착까지의 경과시간(분, median)은 TCA 군, SSRI 군, NGA 군 각각 1915 (68.5~517.25)분, 361.5 (89~811)분, 138.5 (63.25~622)분으로 SSRI군이 음독 후 병원 도착까지의 시간이 더 지연되는 양상을 보였으나 차이를 보이지는 않았다($p=0.293$). 일일 복용량(amount in defined daily doses, DDD), 알코올 혼합복용 빈도, 벤조디아제핀 혼합복용 빈도는 군 간의 유의한 차이가 없었다(각각 $p=0.731$, $p=0.407$, $p=0.470$). 위장관 세척과 활성탄투여와 같은 중독환자의 초기 처치에 대한 빈도조사 결과, 위장관 세척비율은 SSRI군, NGA군은 각각 7명 (25.0%), 4명(22.2%)의 위장관 세척 비율을 보여 TCA군 13명(40.6%)과 비교하여 다소 낮은 경향을 보였으나 군 간의 통계적 유의성은 없었다($p=0.285$). 내원 즉시 검사한 환자의 GCS는 통계적으로 군간의 유의한 차이는 보이지 않았다($p=0.459$). 내원 후 첫 24시간 이내의 기관내삽관을 시행한 환자의 수 및 비율은 SSRI군, NGA군에서 각각 1명(3.6%), 1명(5.6%)로 TCA군 4명(12.5%)와 비교하여 다소 낮은 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.401$). 독성증상이 소실되기까지 치료를 위하여 응급센터나 병실에 체류한 시간(median, hours)은 SSRI군, NGA군에서 14.94(8.49~63.80) 시간, 39.991 (5.7~192) 시간으로 TCA군 14.73 (7.72~34.5) 시간과 비교하여 SSRI군이 독성증상이 소실되기까지 소요된 시간이 다소 지연되는 경향을 보였으나 군간의 차이는 없었다($p=0.657$).

2. 검사실 소견의 비교

염증을 대변하는 백혈구수, 약물의 대사와 관련된 간 기능 검사, 음이온차이, 혈중요소질소, 크레아틴 등의 혈액 검사 결과는 TCA군과 SSRI군, NGA군의 세부군간 비교에서 유의한 차이를 보이지 않았다.

3. 심장독성의 비교

복용약물의 분류에 근거하여 SSRI군, NGA군으로 분류하여 TCA군과 심장독성에 대하여 비교 조사하였다. SSRI군, NGA군의 평균 동맥혈압(mmHg, mean±S.D)과 심박수는 TCA군과 비교하여 차이가 없었다(각각 $p=0.635$, $p=0.085$). 비정상 심박수에 대하여 서맥(분당 60회 이상)과 빈맥(분당 100회 이상)의 빈도를 조사하였다. 서맥은 전혀 관찰되지 않았으며 동성빈맥의 발생빈도는 SSRI군 4명(14.3%), NGA군 5명(27.8%)로 TCA군 11명(34.4%)에 비하여 발생빈도가 낮은 경향을 보였으나 군간의 통계적 유의한 차이는 없었다($p=0.141$). 항우울제 중독으로 나타날 수 있다고 알려진 비특이적 심전도변화 중 우측편위, Atrioventricular conduction block(AV conduction block), 비특이적 ST분절 변화의 여부에 대하여 조사하였으며 이 세 항목 중 하나의 소견이 관찰되어도 비특이적 변화가 있다고 판단하였다. 비특이적 심전도 변화의 빈도는 SSRI군 11명(39.3%), NGA군 7명(38.9%)으로 TCA군 12명(37.5%)과 비교하여 군간의 차이는 없었다($p=0.565$). 또한, 항우울제 중독 중 특히 심각한 TCA 중독에서 특징적으로 나타난다고 알려진 QRS복합체 간격(duration of QRS complex, QRSD)의 연장 빈도에 대하여 조사하였다. 조사된 QRSD (msec, mean±S.D)는 SSRI군 86.4±12.0 msec, NGA군 91.8±11.9 msec으로 TCA군 90.0±13.5 msec과 비교하여 군간의 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.182$). QRSD의 연장빈도 역시 SSRI군 1명(3.6%), NGA군 4명(22.2%)으로 TCA군 4명(12.5%)과 비교하여 군간에 따라 차이가 없었다

($p=0.151$). 조사된 QTc간격(msec, mean±S.D)은 SSRI군 444.5±33.5 msec, NGA군 434.9±35.9 msec으로 TCA군 431.2±44.1 msec과 비교하여 군간의 차이는 없었다($p=0.26$) (Fig. 3). QTc간격 연장빈도에 대한 조사 중 성별에 따른 기준치를 적용한 연장빈도는 SSRI군 4명(14.3%), NGA군 4명(22.2%)으로 TCA군 3명(9.4%)과 비교하여 높은 경향을 보였으나 통계적으로 군간의 차이는 없었다($p=0.456$). QTc간격 연장빈도에 대한 조사는 알려진 기준치 즉 400 msec이상, 440 msec이상, 500msec이상의 기준치에 따라 순서대로 SSRI군에서 27명(96.4%), 12명(42.9%), 1명(3.6%), NGA군에서 15명(83.3%), 9명(50.0%), 1명(5.6%)로 TCA군에서 27명(84.4%), 11명(34.4%), 2명(6.3%)과 비교하여 다소 높은 빈도를 보이는 경향이 있으나 통계적 유의한 차이는 없었다(순서대로 $p=0.311$, $p=0.543$, $p=0.892$).

본 연구에서 의무기록의 검토상 심전도 검사는 내원 시와 퇴원 시에 시행하였고 초기 측정시 QTc 연장을 보이지 않은 대상자들이 추적 검사시 QTc 연장을 보인 경우는 없었으며 QTc 간격의 연장(440 msec)을 보인 대상자들에 대한 심전도 추적검사가 일정한 간격으로 이루어지지 않았으나, TCA 군 11명은 심전도 정상회복시간의 중위값이 9시간 53분(5.12~16.25), SSRI 군이 8시간 11분(5.58~49.16), NGA군이 10시간 53분(8.16~15.41)으로 군간의 차이를 보이지 않았다($p=0.788$)

고 찰

항우울제의 과량복용으로 인한 중독은 의식저하, 경련

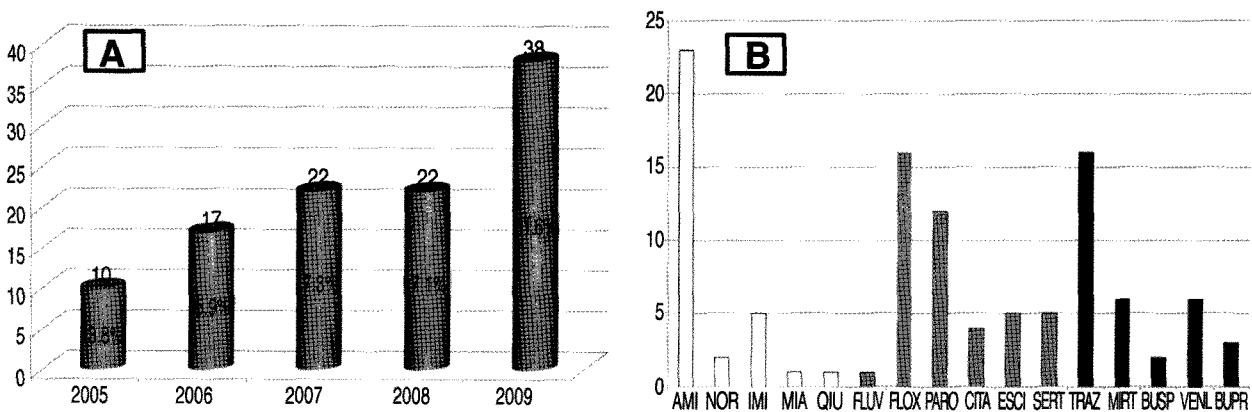


Fig. 2. Analysis of the annual distribution of the antidepressant intoxicated patients visited our hospital during the study periods (A) and analysis of the antidepressants ingested by patients enrolled in this study (B).

AMI; Amytriptyline, NOR; Nortriptyline, IMI; Imipramine, MIA; Mianserin, QIU; Quinupramin, FLUV; Fluvoxamine, FLOX; Fluoxetine, PARO; Paroxetine, CITA; Citalopram, ESCI; Escitalopram, SERT; Sertaline, TRAZ; Trazodone, MIRT; Mirtazapine, BUSP; Buspiron, VENL; Venlafaxine, BUPR; Bupropion

등의 신경계독성 증상, 세로토닌 증후군, 그리고 혈액학적 이상이나 부정맥 등의 심장독성 증상 등의 다양한 독성 증상들을 유발할 수 있으며, 이 중 심장독성의 여부는 항우울제중독, 특히 TCA중독환자에서 높은 사망률과 나쁜 예후와 깊은 관련이 있다고 알려져 있어 항우울제 중독환자의 예후 조기에측과 치료 방향의 결정에 중요하다고 알려져 왔다⁸⁾. 1950년대부터 우울증의 주 치료제로 TCA를 최근까지 사용하고 있으나, TCA는 약리학적 특성상 항우울작용외에 항부정맥제의 class I 항부정맥제와 유사한 작용을 갖는다¹⁴⁾. 즉, quinidine과 같이 His-Purkinje system에 작용하여 심근전도의 장애를 일으키고 phase 0의 탈분극화시 심실의 활동전위를 낮춤으로써 항부정맥의 역할을 하지만, 과량 복용시는 부정맥을 일으킬 수 있다. TCA중독환자는 사망률이 매우 높으며 과량 음독한 경우 동성빈맥, 다형심실빈맥(polymorphic ventricular tachycardia, PVT), 심실빈맥의 발생 및 QT간격에 영향을 미치고, QRSD 연장과 그에 따른 Torsade de pointes (TdP)를 일으킨다. 이러한 QRSD 연장과 동반된 JT분절의 연장은 서맥을 일으켜 기립성 저혈압을 초래하고, ST분절과 T파의 변화를 일으킨다^{4,5)}. 이에 따라 1990년대 이후부터 최근까지 비교적 안전하고 심장 독성이 적다고 알려진 선택적 세로토닌 재흡수 억제제로 대체되어 왔으며, 세로토닌 재흡수 억제제는 부정맥이 있거나 저혈압 또는 방실차단 등의 기왕력을 가지고 있는 환자에서 항우울제의 일차 선택약으로 쓰이고 있다²⁾. SSRI의 성공적인 대체 이후 세로토닌 독성증상의 경감을 위해 세로토닌 노르에

피네프린 재흡수 억제제(serotonin norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI), 노르아드레날린성 및 특이적 세로토닌성 항우울제(nordadrenergic and specific serotonergic antidepressant, NASSA), 노르에피네프린 재흡수 억제제(norepinephrine reuptake inhibitor, NRI), 노르에피네프린 도파민 재흡수 억제제(norepinephrine dopamine reuptake inhibitor, NDRI) 그리고 5-HT2 수용체 차단제(5-HT2 receptor blocker)등이 개발되어 사용되고 있다. 그러나 최근 SSRI 및 그 외 새로운 세대의 항우울제들도 나트륨, 칼슘, 칼륨 이온통로에 영향을 미침으로써 심각한 부정맥을 유발할 수 있다는 증례보고 및 몇몇 소규모 연구가 발표되었다^{9,10)}. QTc간격 연장은 탈분극된 나트륨이나 칼슘전류의 증가가 있는 상황 또는 칼륨의 외향전류 감소가 있는 상황에서 일어나며 이 중 칼륨채널의 차단은 약물로 인한 PVT와 TdP의 흔한 이유이다. TCA중독은 QTc 간격 연장뿐만 아니라 QRSD 연장과 심근의 재분극의 연장(JT 간격의 연장) 둘 다를 흔하게 일으키며 이러한 일련의 과정이 앞서 말한 TCA중독 시 급성심장성 사망에 이르게 한다. 중독 후 갑작스런 심실 빈맥 및 PVT, TdP, 급성심장성 사망은 QRSD의 단독 연장 보다는 QTc 간격 연장을 동반하는 경우가 더 흔하다. 이러한 이유로 항정신병 약물의 심장독성에 대한 약물 안전성 평가에 미국 식품의약기구는 QTc 간격의 변화 여부를 기준으로 하며 항우울제제의 약물안정성 허용범위의 평가에도 QTc 간격 및 QRSD를 사용하고 있다⁹⁾. QTc 간격은 나이를 먹을수록 연장되는 경향을 보이기 때문에 노인 인구에서는

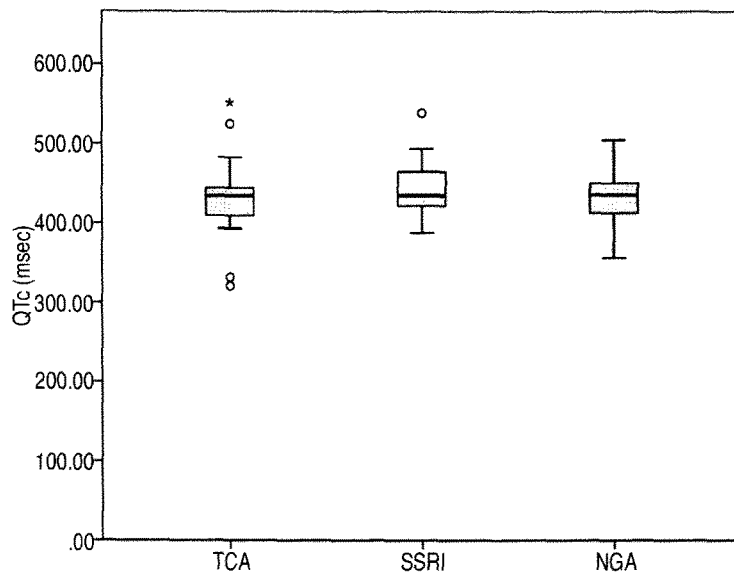


Fig. 3. Comparison of QRS durations of the antidepressant intoxicated patients.

TCA; tricyclic antidepressant intoxicated group, SSRI; selective serotonin reuptake inhibitor intoxicated group, NGA; newer generation antidepressant intoxicated group

연장된 QTc를 보이는 것은 흔한 일이지만, 선천적 긴QT 증후군(Long QT syndrome)을 가진 이의 비율은 매우 극소수에 불과하다⁹⁾. QTc 간격의 측정은 매우 저렴하고 간편한 방법으로 중독환자 특히 항우울제 중독환자에서 TdP나 PVT의 조기 예측에 매우 중요하다고 알려져 있으며, 특히 중독환자가 보호자를 동반하지 않거나, 치료에 비협조적이거나, 의식이 저하된 경우 등 치료에 필요한 정보가 부족할 때 임상적으로 중요한 자료로 활용될 수 있을 것으로 생각한다.

저자들은 연구기간 동안에 내원한 78명의 항우울제 중독환자들을 대상으로 기존에 심장독성이 잘 알려진 TCA 군과 심장독성의 빈도나 경향이 잘 알려지지 않은 SSRI 군, NGA군 간의 비교분석 연구를 시행하였다. 연구기간 중 본 연구기간에 내원한 항우울제 중독환자는 총 109명으로 2005년 10명, 2006년 17명(5.9%), 2007년 22명(7.3%), 2008년 22명(7.1%), 2009년 38명(11.6%)로 그 빈도가 증가경향을 보이고 있다(Fig. 1A). 연구에 포함된 78명의 항우울제 중독환자들이 복용한 항우울제는 TCA 군 32명 중 amitriptyline을 복용한 중독환자는 23명(71.9%), SSRI군 28명 중 fluoxetine을 복용한 중독환자는 12명(42.9%), 그리고 NGA군 18명 중 venlafaxine과 mirtazapine을 복용한 중독환자가 각 6명(33.3%)로 이 약물들이 각 군별로 복용한 약물들 중 가장 많은 빈도를 차지하는 약물들이었다(Fig. 2B).

저자들의 연구결과에 의하면 항우울제 중독환자들은 여성이 65명(83.3%)으로 남:녀 성비는 1:5 이고, 평균 나이는 37.31 ± 12.15 세이었는데, 이는 이전의 연구들과 유사한 결과였다^{10,11)}. 중독환자들의 총 복용량, 복용 후 병원도착까지의 경과시간, 위장관 세척이나 활성탄 투여 빈도, 의식수준 정도, 중독중등도 점수, 병원 내 체류시간을 연구군들 간에 따라 비교 분석한 결과 각 군 들간의 차이는 없었다. GCS점수는 의식수준의 평가 목적 이외에도 GCS 점수 8점 이하의 경우, 기도보호 능력저하로 합병증 발생의 빈도가 높기 때문에 기관내삽관의 적응증으로 널리 쓰이고 있으며 중독환자뿐만 아니라 여러 중환자들의 중등도 평가의 중요한 참고지표 중에 하나로 사용되고 있다¹²⁾. 334명의 환자에 대해 TCA와 SSRI 복용 환자간의 의식저하 정도와 기관내삽관 빈도에 대해 비교한 연구에서 TCA 군이 SSRI군보다 의식의 저하와 입원의 빈도가 높음을 제시하였다¹³⁾. 저자들의 연구결과 초기 내원 즉시 측정된 GCS점수를 명료(GCS 15), 기면(GCS 13~14), 혼미(GCS 9-12), 그리고 혼수(GCS 3~8) 등으로 등급에 따라 분류하고 그 빈도를 TCA군과 SSRI군, NGA군 각각을 비교하면 차이는 없었다($p=0.459$). 저자들의 연구에서는 기관내삽

관 환자의 빈도는 TCA군이 4명(12.5%), SSRI군 1명(3.6%), NGA군 1명(5.6%)으로 각 군간의 차이는 없었다($p=0.401$).

중독환자들은 초기 중독증상 및 임상결과를 바탕으로 중증도를 평가하는데, 이런 평가방법들 중 중독중등도척도(poisoning severity score, PSS)는 급성중독의 단계별 평가 및 초기 평가에 있어 중등도 판별에 유용한 방법이다¹⁵⁾. 저자들의 연구 결과 PSS는 TCA군이 1점 17명(53.1%), 2점 13명(40.6%), 3점 2명(6.3%), SSRI군이 각각 20명(71.4%), 7명(25.0%), 1명(3.6%), NGA군이 각각 11명(61.1%), 7명(38.9%), 0명(0.0%)으로 차이가 없었다. TCA군이 SSRI군, NGA군과 비교하여 임상적으로 중독증상의 정도가 더 큰 경향을 보이지만 저자들의 연구결과가 차이가 나지 않는 것은 연구 대상자의 규모가 적은 한계로 인한 것으로 생각한다.

이전의 총 92명의 TCA중독환자를 대상으로 한 심전도 변화 연구결과에 의하면 총 46명(48.9%)의 환자에서 기립성 저혈압을 동반한 동성빈맥이 관찰되었다고 하였는데¹⁷⁾, 저자들의 연구결과에서도 TCA군에서 11명(34.4%)에서 동성빈맥이 관찰되었으며 초기 24시간 내에 저혈압을 보이지 않았던 경우는 추가로 추후 저혈압을 보이는 경우는 없었다. QRSD는 TCA군과 비교하여 SSRI군 및 NGA군에서 차이가 나지 않았으며, 100 msec 초과를 기준으로 한 QRSD 연장빈도는 TCA군에서 4명(12.5%), SSRI군에서 1명(3.6%), NGA군에서 4명(22.2%)으로 각 군간의 차이는 없었다($p=0.151$). TCA 중독환자 106명을 대상으로 시행한 QTc간격 연구에 의하면, 연구대상자 중 62명의 QTc간격이 480 msec 이상의 결과를 보여 TCA중독환자에서도 QTc간격의 연장 빈도가 빈번함을 보고 하였다¹⁸⁾. QTc간격의 연장은 대부분의 문헌에서 통상적으로 440 msec를 기준으로 정의하고 있으며 성별에 따른 기준은 남성인 경우 450 msec, 여성이 470 msec를 QTc간격의 연장의 기준으로 정하고 있다⁷⁾. 따라서 저자들은 QTc간격의 연장을 평가하는 다양한 기준들을 채택하여 각 연구군 들간의 연장 빈도를 조사하였다. 저자들의 연구결과, QTc간격 440 msec 이상의 빈도는 TCA군 11명(34.4%), SSRI군 12명(42.9%), NGA군 9명(50.0%)이었고 QTc간격 500msec 이상의 빈도는 TCA군에서 2명(6.3%), SSRI군 1명(3.6%), NGA군 1명(5.6%)를 보였다. 이전의 연구결과들에 비하여 발생빈도가 적었으나 TCA군과 SSRI군, NGA군 모두에서 QTc간격의 연장이 관찰되었다(Table 2, Fig. 3). SSRI 중독환자를 대상으로 2004년에 sertraline, paroxetine, fluvoxame, fluoxetine, citalopram등 5가지 약물에 대해 SSRI중후군 및 심전도

변화에 대한 연구가 행해졌으며, 이 연구 결과에 따르면 각각의 약물의 QTc간격은 429 (413~456)msec, 427 (409~454)msec, 433 (425~438)msec, 432 (424~447)msec, 450 (436~484)msec 로 citalopram 이 가장 연장되었고 대조군에서 423 (404~447)msec을 보여 상대적으로 QTc 간격이 연장됨을 보고하였다²⁰⁾. 저자들의 연구 결과에서 QTc 간격은 각 군간의 차이가 없었으나 SSRI군에서 444.5±33.5 msec로 TCA군, NGA군에 비하여 연장되는 경향이 관찰되었다(Table 2, Fig. 3). 저자들의 연구에서 각 군간의 QTc 간격이 차이가 나지 않는 것은 SSRI군 28명 중 포함된 citalopram 중독 환자의 수가 5명으로 적었기 때문인 것으로 생각한다.

항우울제 중독으로 인한 각 연구군의 심장독성 중증도 비교를 위하여 위에서 언급한 중독환자들의 역학적 자료, 초기 내원시 심전도와 활력중후의 비교 이외에 심장효소 수치에 대하여 조사하였다. 본 연구에 포함된 78명의 항우울제중독환자들 중 60명에서 creatine kinase-MB isoenzyme (CK-MB)와 troponin-tropomyosin complex (TnT) 검사가 시행되었다(Table 2). TnT 값은 시행된 60명 환자에서 모두 0.01 미만(정상, <0.01 ng/dl)으로 정상이었으며, CK-MB 값은 60명 중 5명(8.3%)에서 정상보다 상승된 수치(정상, <5 ng/dl)를 보였다. 그러나, 이 5명 모두는 creatine phosphokinase (CPK)가 1000 이상의 상승을 동반한 횡문근융해증이 발병된 환자들로

Table 1. General characteristics of the study groups

	TCA (n=32)	SSRI (n=28)	NGA (n=18)	p-value
Sex, n (%)				0.545
Male	6 (18.8)	3 (10.7)	4 (22.2)	
Age, mean±S.D, yrs	38.6±13.9	33.7±10.1	40.7±10.8	0.113
Time to arrival, median (IQR), min	191.5 (68.5~517.25)	361.5 (89~811)	138.5 (63.25~622)	0.293
Ingested dose, mean±S.D,	14.0±11.8	13.5±9.7	14.0±8.2	0.731
Co-ingestion, n (%)				
Alcohol	8 (25.0)	6 (21.4)	7 (38.9)	0.407
Benzodiazepine	26 (81.3)	19 (67.9)	14 (77.8)	0.470
Decontamination, n (%)				
Irrigation	13 (40.6)	7 (25.0)	4 (22.2)	0.285
Charcoal	28 (87.5)	24 (85.7)	16 (88.9)	0.949
Mental status, n (%)				0.459
Alert	11 (34.4)	16 (57.1)	11 (61.1)	
Drowsy	7 (21.9)	6 (21.4)	3 (16.7)	
Stupor	8 (25.0)	4 (14.3)	2 (11.1)	
Coma	6 (18.8)	2 (7.1)	2 (11.1)	
Intubation, n (%)	4 (12.5)	1 (3.6)	1 (5.6)	0.401
PSS, n (%)				0.530
1	17 (53.1)	20 (71.4)	11 (61.1%)	
2	13 (40.6)	7 (25.0)	7 (38.9%)	
3	2 (6.3)	1 (3.6)	0 (0.0%)	
Length of hospitalization, median, Hours	14.73 (7.72~34.5)	14.94 (8.49~63.80)	17.26 (11.07~43.75)	0.657
WBC (cell×10 ⁹ /L), mean±S.D	8.8±4.0	7.5±3.8	8.8±3.5	0.091
AST (IU/L), mean±S.D	40.1±42.5	42.1±111.8	39.9±52.8	0.084
ALT (IU/L), mean±S.D	31.7±29.8	22.4±23.7	28.7±18.5	0.111
HCO ₃ (mmol/L), mean ±S.D	22.5±2.9	22.7±2.7	22.1±3.1	0.888
Anion gap, mean±S.D	19.2±8.6	15.8±13.7	21.9±10.7	0.965
Bun/Cr ratio, mean±S.D	12.4±3.6	13.8±3.6	13.9±5.4	0.182
Potassium (mEq/L), mean±S.D	3.9±0.45	3.98±0.5	3.9±0.5	0.778
Hypokalemia	4 (12.5%)	2 (7.1%)	3 (16.7%)	0.600

TCA; tricyclic antidepressant intoxicated group, SSRI; selective serotonin reuptake inhibitor intoxicated group, NGA; newer generation antidepressant intoxicated group, Time to arrival; time gap from ingestion to hospital arrival, Alert; GCS 15, Drowsy; GCS 13~14, Stupor; GCS 9~12, Coma: GCS 3~8, PSS; poisoning severity score. WBC; white blood cell, AST; aspartate aminotransferase, ALT; alanine aminotransferase, HCO₃; arterial bicarbonate level, Anion gap; {[sodium]+[potassium]}-[[chloride]+ [bicarbonate]], BUN/Cr ratio; ratio of serum blood urea nitrogen level to serum creatinine level, Hypokalemia; <3.5(mEq/L)

흉통 및 호흡곤란 등의 증상호소는 없었다. 정확한 진단을 위하여 심장초음파 검사가 필요하였을 것으로 생각되나 시행하지 않은 점은 아쉬움으로 생각된다. QTc 440msec 이상을 연장으로 정의하여 CK-MB가 상승된 환자들과 CM-MB 상승과 QTc 연장과의 관계를 관찰한 결과 단지 3명의 환자에서 QTc 연장이 관찰되었으며 모든 환자에서 관찰되지는 않았다. 이 환자들과의 QTc연장은 각각 10시간 30분, 5시간 11분, 33시간 후에 정상으로 회복되었으나 이후에도 CK-MB는 상승된 소견을 보여 CK-MB와 QTc 간격의 연장은 별도의 이상 소견으로 생각되었다.

QTc간격의 연장은 여러 많은 요소에 의해 영향을 받을 수 있으며 특히 저칼륨혈증, 저칼슘혈증, 저마그네슘과 같은 전해질 이상과 chlorpromazine, haloperidol, mesoridazine, thioridazine, pimozide 등과 같은 항정신병치료제 등의 약물들이 영향을 미친다고 알려져 있다¹²⁾. 저자들은 전해질 이상이 본 연구 환자들과의 QTc간격의 연장에 미친 영향을 알아 보고자, 연구에 포함된 78명의 환자들과의 내원 즉시 시행된 칼륨 수치를 조사하였다. 3.5 mEq/L 이하의 저칼륨혈증을 보인 경우 환자들은 TCA군에서 4명(12.5%), SSRI군에서 2명(7.1%), NGA군에서 3명(16.7%)이 관찰되었다. 그러나, 이들 중 440 msec 이상의 QTc간격의 연장된 환자는 TCA군 1명, NGA군 1명에서 총 2명이 관찰되었다. TCA군의 환자는 칼륨이 2.9

mEq/L로 QTc간격은 457 msec이었고, NGA군의 환자는 칼륨이 2.8 mEq/L로 QTc간격은 455 msec이었다. 이 2명의 환자들과의 QTc간격의 연장은 내원 후 각각 7시간 20분 후, 10시간 04분에 소실되었으나 이후에 추적 검사한 칼륨 수치는 지속적으로 3.5 mEq/L 이하의 저칼륨혈증 소견을 보였다. 그러나 QTc간격의 연장에 영향을 줄 수 있는 전해질들 중 칼슘과 마그네슘은 모든 환자들에서 시행되지 못하였으며 입원한 환자들과의 일부인 10명의 환자들에게서만 시행되었다. 이들 중 QTc 440 msec 이상의 소견을 보인 환자들은 6명(7.9%)이었으며 이들의 칼슘, 마그네슘의 수치는 모두 정상 범위였다. 그러나, 조사 사례수가 부족하고 초기 내원 시 검사가 시행되지 않아 QTc간격의 연장과 연관성에 대한 정확한 평가를 하기에는 부족하다고 생각한다. QTc간격의 연장에 영향을 줄 수 있는 여러 약물들 중 본 연구에 포함된 대상자들이 동반 복용한 약물들을 조사한 결과, 2명의 환자에서 lithium과 quetiapine을 동반 복용하였다. 그러나, 이들 중 440 msec 이상의 QTc간격의 연장을 보인 환자는 lithium을 동반 복용한 환자에서만 관찰되었으며 동반 복용한 lithium의 양은 2 DDD로 복용한 항우울제 비하여 상대적으로 적은 양이었다.

본 연구의 제한점은 후향적 의무기록을 바탕으로 시행된 연구로 연구 대상자의 수가 적고 초기내원시 활력증후와 심전도를 기준으로 조사된 연구이며 항우울제 이외에

Table 2. Comparisons of cardiac toxicity of the study groups

	TCA (n=32)	SSRI (n=28)	NGA (n=18)	p-value
MAP (mmHg), mean±S.D	85.4±22.1	88.3±15.5	87.5±15.9	0.635
HR (beats/min), mean±S.D	87.5±17.5	79.8±16.0	92.9±22.4	0.085
Bradycardia, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.200
Sinus Tachycardia, n (%)	11 (34.4)	4 (14.3)	5 (27.8)	0.200
CK-MB (ng/ml), mean±S.D	5.53±8.71	3.97±6.78	5.99±13.88	0.105
Tn-T(ng/ml), mean ±S.D	0.01±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00	0.371
RAD, AV block, ST change, n (%)	12 (37.5)	11 (39.3)	7 (38.9)	0.565
QRSD, msec, mean±S.D,	90.0±13.5	86.4±12.0	91.8±11.9	0.182
QRSD >100 msec	4 (12.5)	1 (3.6)	4 (22.2)	0.151
QTc, msec, mean ±S.D,	431.2±44.1	444.5±33.5	434.9±35.9	0.260
QTc sex-abnormal*, n (%)	3 (9.4)	4 (14.3)	4 (22.2)	0.456
QTc >400msec, n (%)	28 (87.5)	27 (96.4)	15 (83.3)	0.311
QTc >440msec, n (%)	11 (34.4)	12 (42.9)	9 (50.0)	0.543
QTc >500msec, n (%)	2 (6.3)	1 (3.6)	1 (5.6)	0.892

TCA; tricyclic antidepressant intoxicated group, SSRI; selective serotonin reuptake inhibitor intoxicated group, NGA; newer generation antidepressant intoxicated group.

MAP; mean arterial blood pressure, HR; heart rate per minute, RR; respiratory rate per minute, CK-MB ; Creatine kinase MB isoenzyme, Tn-T; Troponin-tropomyosin complex, RAD; right axis deviation, AV block; atrio-ventricular conduction block, Left Bundle Branch Block, Right Bundle Branch Block, more than second degree block, ST change; >2 mm depression of ST segment, QRSD; duration of QRS complex.

* QTc sex-abnormal: abnormal QTc prolongation, based on the sexual difference. QTc > 450 msec in male and QTc > 470 msec in female were defined as abnormal.

심전도 이상에 영향을 줄 수 있는 전해질들의 조사 항목이 일부 누락되어 이들의 영향을 완전히 배제하지 못하였다는 점을 들 수 있다. 또한, 연구대상 환자들의 상당수가 항우울제 이외에 알코올이나 벤조디아제핀의 혼합 약물을 복용하여 순수하게 항우울제에 의한 심장독성을 평가하는데 어려움이 있었으나 연구군들 간의 차이는 없었다. 기준이 되는 TCA 중독환자의 중독 정도가 객관적이지 못할 수 있다는 점도 생각할 수 있으나 본 연구에 포함된 TCA 군의 총 복용량이 14.0 ± 11.8 DDD로 치명적이지는 않지만 중독증상을 보이기에 충분한 양이라고 생각된다.

이상과 같이 본 연구기간에 응급센터를 방문하는 약물 중독환자들에 있어서 항우울제가 차지하는 비중이 증가하는 경향을 보였으며(Fig. 2A), 삼환계 항우울제뿐만 아니라, 선택적 세로토닌 억제제와 새로운 세대의 항우울제의 중독도 점점 증가함을 보이고 있다(Fig. 2B). 기존에 심장독성이 잘 알려진 TCA와 비교연구 결과 SSRI와 NGA 중독환자들에서도 TCA 중독환자들과 유사한 양상과 빈도로 심장독성의 경향이 관찰되었다. 따라서, 추가적인 연구가 필요하지만 중독환자를 담당하는 의료진들은 TCA뿐만 아니라 새로운 세대의 항우울제 중독환자에서도 심장독성 여부관찰 및 치료에 관심을 가져야 할 것으로 생각한다.

참고문헌

- Kerr GW, McGuffie AC, Wilkie S. Tricyclic antidepressant overdose: a review. *Emerg Med J*. 2001; 18: 236-41.
- Barbey JT, Roose SP. SSRI safety in overdose. *J Clin Psychiatry*. 1998; 59: 42-8.
- de Boer RA, van Dijk TH, Holman ND, van Melle JP. QT interval prolongation after sertraline overdose: a case report. *BMC Emerg Med*. 2005 Jul 19; 5:5.
- Vieweg WV, Wood MA, Fernandez A, Beatty-Brooks M, Hansnain M, Pandurangi AK. Proarrhythmic risk with antipsychotic and antidepressant drugs; implications in the elderly. *Drugs Aging*. 2009;26: 997-1012
- Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med*. 1991; 324: 781-8.
- Bazett HC. An analysis of time relations of the electrocardiogram. *Heart*. 1920; 7: 353-70.
- Janos Molnar, Feng Zhang MS, Jerry Weiss MS, Frederick A, Ehlert, James E Rosenthal. Diurnal Pattern of QTc Interval: How Long is Prolonged? Possible Relation to Circadian Triggers of Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 76-83.
- Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart*. 2003; 89: 1363-72.
- Bateman DN, Chick J, Good AM, Kelly CA, Masterton G. Are selective serotonin re-uptake inhibitors associated with an increased risk of self-harm by antidepressant overdose? *Eur J Clin Pharmacol*. 2004; 60: 221-4.
- Graudins A, Dowsett RP, Liddle C. The toxicity of antidepressant poisoning: is it changing? A comparative study of cyclic and newer serotonin-specific antidepressants. *Emerg Med* 2002; 14: 440-6.
- Whyte IM, Dawson AH, Buckley NA. Relative toxicity of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors in overdose compared to tricyclic antidepressants. *Q J Med* 2003; 96: 369-74.
- Curigliano G, Cipolla C, de Braud F. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med*. 2004 Jun 17;350:2618-21.
- Unverir P, Atilla R, Karcioğlu O, Topacoglu H, Demiral Y, Tuncok Y. A retrospective analysis of antidepressant poisonings in the emergency department: 11-year experience. *Hum Exp Toxicol* 2006; 25: 605-12.
- Naderi-Heiden A, Shadnia S, Salimi AR, Naderi A, Naderi MM, Schmid D et al. Self-poisonings with tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors in Tehran, Iran. *World J Biol Psychiatry*. 2009; 10: 302-12.
- Persson HE, Sjöberg GK, Haines JA, Pronczuk de Garbino J. Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1998; 36:205-13.
- Emerman CL, Connors AF Jr, Burma GM. Level of consciousness as a predictor of complications following tricyclic overdose. *Ann Emerg Med* 1987; 16: 326-30.
- Kresse-Hermsdorf M, Muller-Oerlinghausen B. Tricyclic neuroleptic and antidepressant overdose: epidemiological, electrocardiographic, and clinical features—a survey of 92 cases. *Pharmacopsychiatry*. 1990; 23: 17-22.
- Niemann JT, Bessen HA, Rothstein RJ, Laks MM. Electrocardiographic criteria for tricyclic antidepressant cardiotoxicity. *Am J Cardiol*. 1986; 57: 1154-9.
- Caravati EM, Bossart PJ. Demographic and electrocardiographic factors associated with severe tricyclic antidepressant toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1991; 29: 31-43.
- Isbister GK, Bowe SJ, Dawson A, Whyte IM. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2004; 42: 277-85.