

Flecainide 독성과 관련된 치명적인 심실상빈맥의 1예

경북대학교 의학전문대학원 내과학교실 순환기내과

천상수 · 송준혁 · 배명환 · 이장훈 · 양동헌 · 박헌식 · 채성철

A Case of Life-Threatening Supraventricular Tachycardia Related to Flecainide Toxicity

Sang Soo Cheon, Joon Hyuk Song, Myung Hwan Bae, Jang Hoon Lee, Dong Heon Yang, Hun Sik Park, and Shung Chull Chae

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

Flecainide acetate is a potent class Ic anti-arrhythmic drug with a major sodium channel-blocking effect. Flecainide toxicity can cause myocardial impairment and precipitate circulatory collapse, particularly in patients with renal failure. Electrical and hemodynamic deterioration during flecainide toxicity may not respond to conventional treatments. We report the successful management of flecainide toxicity using extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), hemoperfusion, and bicarbonate administration maintaining alkalinity. (Korean J Med 2014;87:72-76)

Keywords: Flecainide; Hemoperfusion; Extracorporeal membrane oxygenation

서 론

Flecainide는 Na 채널 차단제로 강력한 class Ic 계열 항부정맥제이다[1]. 신장 기능이 저하된 환자에서 flecainide 독성이 관찰될 수 있으며 심장 기능 저하, 혈압 저하 및 심인성 쇼크를 유발할 수 있다[2]. 저자들은 flecainide 독성으로 인해 부정맥이 유발되어 심부전 및 심인성 쇼크가 발생한 말기 심부전 환자를 체외 산소막 발생기 및 혈액관류, bicarbonate 정주 치료를 이용해서 성공적으로 치료에 성공한 증례 1예를 보고하는 바이다.

증 례

72세 여자 환자가 내원 5일 전부터 심해진 호흡곤란을 주소로 응급실로 내원하였다. 내원 14년 전부터 말기 심부전으로 주 3회 혈액투석을 시작하였으며 내원 2년 전 심방세동 진단받고 개인병원에서 flecainide 50 mg 하루 1회 복용하며 동율동으로 유지되었다. 내원 5일전 기침, 농성 객담 및 호흡곤란이 있어 개인병원에서 폐렴 추정 진단하에 경구 항생제(cefprozime, clarithromycin)를 복용하였으며 내원 당일 투석 후 호흡곤란과 흉부 불편감이 지속되어 시행한 심전도상에

Received: 2013. 7. 11

Revised: 2013. 7. 22

Accepted: 2013. 8. 13

Correspondence to Dong Heon Yang, M.D., Ph.D.

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Kyungpook National University Hospital, 130 Dongdeok-ro, Jung-gu, Daegu 700-721, Korea

Tel: +82-53-420-6587, Fax: +82-53-426-2046, E-mail: ddhyang@knu.ac.kr

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서 심방세동 소견으로 본원으로 전원되었다. 가족력상 특이 소견 없으며 흡연력 및 음주력은 없었다.

이학적 소견에서 환자는 급성 병색 소견을 보였으며 내원 당시 혈압은 101/66 mmHg, 심박수 89회/분, 호흡수 21회/분, 체온 36.3도였다. 흉부 청진에서 양측 폐야에 수포음 청진되었으며, 경정맥 확장 소견은 없었다. 말초 혈액 검사에서 백혈구 12,440/uL, 혈색소 11.4 g/dL, 헤마토크리트 35.0%, 혈소판 354,000/uL ESR 120 mm/h CRP 20.09 mg/dL이었다. 혈청 생화학 검사에서 AST/ALT 24/30 IU/L, 총 단백 6.9 g/dL, 알부민 3.1 g/dL, BUN/Cr 31.1/4.99 mg/dL이었다. CK-MB/cTnI는 0.5/0.02 ng/mL, ProBNP 182,993 pg/ml, procalcitonin 3.39이었다. 단순 흉부 방사선에서 CT ratio 0.65로 심비대 및 폐부종이 보였다. 심전도상 분당 99회의 심방세동이 관찰되었다(Fig. 1). 심초음파상 좌심실 구혈률은 53%였고 승모판의

유합부전으로 인한 중증의 승모판 역류, 중등도의 삼첨판 역류 및 좌심방(5.56 cm)과 좌심실(5.72 cm) 확장이 관찰되었다. 흉부 CT 검사에서 폐부종 및 양측 하엽에 간유리혼탁(ground glass opacification)이 관찰되었다. 호흡곤란의 원인으로 감염에 의한 승모판 역류 및 심부전 악화의 가능성이 큰 것으로 판단하였다.

폐렴 치료를 위해 ceftriaxone 2.0 g 하루 1회 정맥주사 및 clarithromycin 500 mg 하루 1회 2일간 사용 후 ampicillin/sulbactam 3.0 g 하루 1회 투석 후 정맥주사 2일간 사용하였다. 이후 CRP 추적 검사에서 8.69 mg/dL로 감소되며 호흡기 증상 호전되었다. 한외 여과량 조절하며 혈액투석을 지속하였으며 폐부종 호전 후 허혈성 심질환을 배제하기 위해 시행한 관상동맥 조영술상 정상소견을 보였다. 심초음파 추적 검사 결과 좌심실 구혈률은 55%로 변화 없었으며 중등도-중증으로 승모판 역류는 약간 호전된 소견을 보였다. 좌심실 수축기능은 비교적 양호한 상태로 고령 및 말기 신부전 등의 기저 질환을 고려하여 승모판 역류에 대해 수술적 치료 보다는 약물 치료하기로 하였으며 경과 양호하여 퇴원 고려하였다. 발작성 심방세동의 조절을 위해 입원 3일째부터 flecainide 50 mg 하루 3회 투여되었다.

입원 16일째 혈압 61/39 mmHg로 감소하고 분당 100-110회의 빈맥 및 의식의 변화가 있어 실시한 단순 흉부 방사선 검사상 폐부종 악화 소견 보였으며 심전도상 571 msec RR 간격을 가지는 우각차단 형태의 wide QRS complex 및 sine

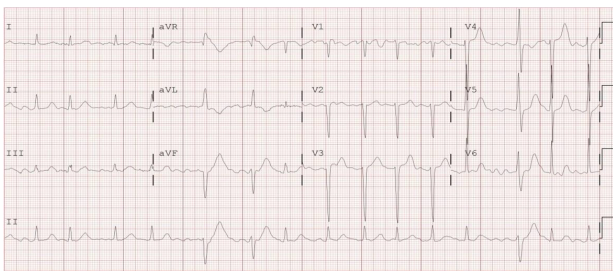


Figure 1. Twelve-lead electrocardiogram (ECG) on admission showed atrial fibrillation with a ventricular response at a rate of 99 beats/min and premature ventricular complexes.



Figure 2. (A) An ECG at 16 days after admission showed wide QRS tachycardia with a right bundle branch block pattern at a rate of 105 beats/min. (B) A subsequent ECG obtained about 2 h later shows wide QRS tachycardia with a sine wave appearance at a rate of 110 beats/min.



Figure 3. (A) An ECG at 17 days after admission shows atrial fibrillation with a narrow QRS complex at a rate of 97 beats/min. After hemoperfusion and the administration of intravenous bicarbonate, wide QRS tachycardia changed to atrial fibrillation with a narrow QRS complex. (B) An ECG at 30 days after admission showed sinus rhythm at a rate of 76 beats/min. After direct current cardioversion at 21 days after admission, atrial fibrillation converted to sinus rhythm.

파 모양의 빈맥 관찰되었다(Fig. 2). 자발 호흡 감소하여 기관 삽관 및 기계 호흡기 치료 시작하였으며 승압제 사용에도 불구하고 저혈압 해소되지 않아 체외막 산소 공급(extracorporeal membrane oxygenation)을 시행하였다. 아미오다론 150 mg 정주하였으나 반응이 없는 상태로 활력징후 불안정하여 200 J의 직류전기 심율동전환 시도하였으나 동율동 전환되지 않았다. 말기 신부전 상태에서 flecainide를 과용량으로 복용한 병력, 혈액학적 소견 및 심전도 소견상 wide QRS complex 빈맥 있는 상태로 flecainide 중독에 의한 악화 가능성 높아 flecainide 사용을 중단하였다. pH 7.5 목표로 bicarbonate 정주하며 알칼리 상태 유지하였으며 신장내과 협진하 응급 혈액관류(hemoperfusion) 3시간 시행 및 SLED (slow low efficiency dialysis)를 시행하였다. Flecainide의 참고치는 0.2-1.0 ug/mL 이나[2] 국내에서 flecainide 혈중 농도 정량 검사는 불가능하여 시행되지 않았다. 치료 시행 5시간 후 시행한 심전도에서 심방세동으로 전환되었다(Fig. 3A).

3일 후 혈액학적으로 호전되어 체외막 산소공급기는 제거하였다. 입원 21일째 심방세동 지속되어 200 J의 직류전기 심율동전환 시행 후 동율동으로 전환되었고(Fig. 3B) 입원 26일째 인공호흡기를 중단하였고 경과 양호하여 입원 35일째 퇴원하였다(Fig. 4). 환자는 현재 외래에서 carvedilol 3.125 mg 하루 1회, captopril 6.25 mg 하루 1회 사용하며 경과관찰 중이다.

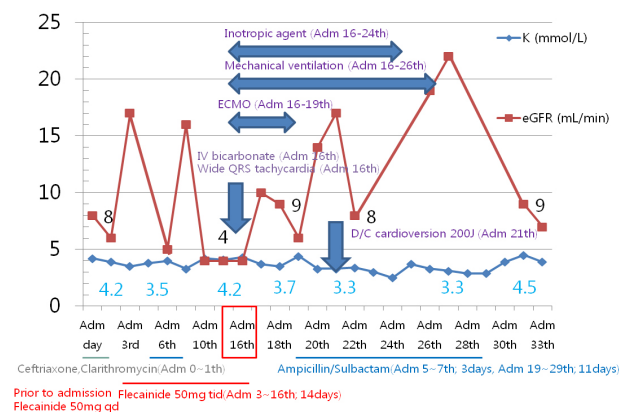


Figure 4. Flow chart of flecainide dose, class of antibiotics, serum potassium level, and estimated glomerular filtration rate during hospitalization.

고 찰

Flecainide는 강력한 class Ic 항부정맥제로 Na-통로를 억제하며 주로 심실상성 부정맥의 치료에 사용된다[1]. Flecainide 중독은 드물지만 치명적일 수 있으며 심기능의 저하 및 순환 허탈을 유발할 수 있다[2]. Yasui 등[2]은 flecainide 중독에 의한 심인성 쇼크를 치료하기 위해 심폐 우회술(cardiopulmonary bypass support)을 이용하여 혈압 및 심전도 소견을 회복한 증례를 보고한 바 있다. Flecainide 중독으로 인한 심전도 변화는 PR 간격 및 QRS 간격의 증가가 관찰되며[3] 심방세동 환

자에서 class Ic 약물인 flecainide를 쓰는 경우에 심방 조동이 유발될 수 있고 1:1 심방전도를 하는 wide QRS complex 형태를 보이는 심실상 빈맥이 유발될 수 있다[4].

Flecainide는 대개 50-100 mg 하루 2회의 용법으로 투여하며, 하루 최대 용량은 400 mg으로 심부전 및 심부전 환자에서 더 낮은 유지 용량이 필요하다[5]. 본 증례에서 환자는 말기 심부전으로 혈액투석 중이었으며 발작성 심방세동으로 flecainide 50 mg 하루 1회 복용 중이었다. 폐렴으로 인한 심부전의 악화로 입원 치료하는 과정에서 flecainide가 하루 150 mg으로 투여되어 flecainide 독성이 발생할 수 있는 상황이었다. 또한 flecainide의 혈중 농도는 측정되지 않았으나 순환허탈 시 심전도상 wide QRS complex 및 sine파 형태의 빈맥 소견은 이 환자의 갑작스러운 심인성 쇼크의 원인이 flecainide 중독에 의한 것일 가능성이 높음을 시사한다.

Flecainide 중독으로 인한 wide QRS complex 형태를 보이는 빈맥의 경우에는 bicarbonate를 투여하여 pH를 7.5까지 증가시키는 것이 유용할 수 있다[3]. Bicarbonate는 세포 외의 Na 농도를 증가시켜 flecainide의 Na-통로 수용체와의 결합을 저해한다. Flecainide는 약산성이며 높은 pKa 값을 가지므로 알칼리화가 Na-통로 차단에 필요한 flecainide의 활성화된 이온화 분획을 감소시킨다[3]. Flecainide 중독에서 bicarbonate 200-250 mEq의 투여로 QRS 간격의 감소 및 지속성 심실 빈맥이 호전된 보고가 있었다[3].

약물 중독에 의해 심독성이 발생하여 기존의 치료에 반응하지 않는 쇼크가 발생한 경우에 혈액관류 및 심폐 우회술을 이용하여 치료하여 완전히 회복된 증례들이 보고된 바가 있다[6,7]. 여러 가지 신대체 요법들 중 혈액투석(hemodialysis), 복막투석(peritoneal dialysis) 및 혈액여과(hemofiltration)는 flecainide를 제거하는 데 효과가 없었고 본 증례의 환자 치료에 사용된 혈액관류는 연구에 따라 상충된 결과를 보였다[7]. 특히 Dirks 등[8]은 혈액관류를 통해 flecainide가 체내에서 12-20시간의 혈장 반감기의 자연 제거율보다 더 빠른 4.5-8.5 시간의 혈장 반감기로 인해 flecainide 혈중 농도를 초기에 낮춤으로써 flecainide 독성 환자에 효과가 있다고 제시하였다. 또한 본 증례에서는 flecainide 독성을 치료하는 동안 활력 징후를 유지하기 위해 즉각적인 체외막 산소공급을 시행함으로써 저산소증 및 다장기 손상을 방지하여 추후 합병증 없이 회복할 수 있었다는 점에서 대증 요법으로 심인성 쇼크에서 회복되지 않는 flecainide 중독의 경우 심폐 우회술

이 효과적일 수 있다는 점을 제시하였다.

고령, 말기 심부전 환자에서는 flecainide 사용 시 독성이 발생할 가능성이 높으므로 정확한 용량을 숙지하고 사용하는 것이 중요하다. 또한 flecainide 독성에 의한 wide QRS complex 형태의 빈맥 및 불응성 심인성 쇼크가 발생할 경우 혈액관류 및 체외막 산소공급이 적절한 치료가 될 수 있을 것이다.

요 약

평소 말기 심부전으로 혈액투석을 받고 있는 72세 여자 환자가 폐렴에 의한 심부전의 악화로 입원하였으며 발작성 심방세동의 치료를 위해 flecainide 50 mg 하루 세 번이 투여되었다. 폐렴 및 심부전의 치료 후 회복되어 퇴원을 고려하던 중 flecainide 독성으로 인해 wide QRS complex 형태의 빈맥이 발생하였으며 불응성 심인성 쇼크로 진행하였다. 승압제 등 일반적인 치료로 심인성 쇼크 회복되지 않아 bicarbonate 정주하며 체외막 산소공급 및 혈액 관류 실시하였으며 환자는 합병증 없이 성공적으로 회복되어 퇴원하였다. 저자들은 말기 심부전 환자에서 flecainide 독성으로 발생한 불응성 심인성 쇼크를 체외막 산소공급 및 혈액관류로 성공적으로 치료한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 심실상 빈맥; 혈액관류; 체외막 산소공급

REFERENCES

1. Brazil E, Bodiwala GG, Bouch DC. Fatal flecainide intoxication. J Accid Emerg Med 1998;15:423-425.
2. Yasui RK, Culclasure TF, Kaufman D, Freed CR. Flecainide overdose: is cardiopulmonary support the treatment? Ann Emerg Med 1997;29:680-682.
3. Goldman MJ, Mowry JB, Kirk MA. Sodium bicarbonate to correct widened QRS in a case of flecainide overdose. J Emerg Med 1997;15:183-186.
4. Sim JK, Lee DI, Chang BI, et al. Wide QRS tachycardia during treatment with classic antiarrhythmic agents in a patient with atrial fibrillation: report of 2 cases. Korean J Med 2003;65(Suppl 3):S727-732.
5. Conard GJ, Ober RE. Metabolism of flecainide. Am J Cardiol 1984;53:41B-51B.
6. Purkayastha S, Bhangoo P, Athanasiou T, et al. Treatment of poisoning induced cardiac impairment using cardiopulmonary

- bypass: a review. *Emerg Med J* 2006;23:246-250.
7. Auzinger GM, Scheinkestel CD. Successful extracorporeal life support in a case of severe flecainide intoxication. *Crit Care Med* 2001;29:887-890.
 8. Dirks E, Gieshoff B, Stahlmann R, Wehr M, Hager W. Successful treatment of flecainide (Tambocor) poisoning: effect of hemodialysis/hemoperfusion? *Z Kardiol* 1990;79: 54-59.
 9. Roden DM, Woosley RL. Drug therapy: flecainide. *N Engl J Med* 1986;315:36-41.
 10. Baud FJ, Megarbane B, Deye N, Leprince P. Clinical review: aggressive management and extracorporeal support for drug-induced cardiotoxicity. *Crit Care* 2007;11:207.