

A Case of Prolonged QT Interval Association with Galantamine

Ju Cheol Park¹, Byung Seok Kim¹, Seong Min Park¹, Il Woo Park¹, Young Mi Hong¹, Joon Hoon Jeong¹,
Tae Joon Cha²¹Department of Cardiology, Wallace Memorial Baptist Hospital, Busan,²Department of Cardiology, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Galantamine 사용 후 발생한 QT간격의 연장 1예

박주철¹·김병석¹·박성민¹·박일우¹·홍영미¹·정준훈¹·차태준²¹왈레스 기념 침례병원 순환기내과, ²고신대학교 의과대학 순환기내과학교실

Among the Acetylcholinesterase inhibitors as used for Alzheimer's disease treatment, Galantamine has been recently developed and widely used owing to proven its clinical efficacy and safety. However, it has reported that prolonged QT interval, which can lead to ventricular arrhythmias such as Torsade de points, has developed in Galantamine-treated patients. A 74-year-old female Alzheimer's patient been treated with galantamine for 8 months visited the hospital complaining about frequent dizziness. ECG monitor was performed promptly, it was informed that the prolonged QTc interval was increased 450 ms to 486 ms. So, we made her stop taking the galantamine, and after that QTc interval has normalized to 406 ms. In this article, we reported the first case on prolonged QT interval associated with galantamine in Korea.

Key Words: EKG, Galantamine, Prolonged QT interval

Galantamine은 2001년 미국 FDA로부터 알츠하이머 병 치료제로 인정받은 아세틸콜린 분해효소 억제제로서 신경연접(synapse)의 아세틸콜린 분해효소를 억제하는 한편 연접전(presynaptic) 신경세포막에 위치한 니코틴 수용체를 직접 자극하는 기능(allosteric modulation)을 가지고 있다고 보고되었다.^{1,2} 이론적으로 이 약은 연접후 아세틸콜린수용체(postsynaptic acetylcholine receptor)의 down-regulation을 덜 유발하며 더 오랜 기간 동안 알츠하이머병의 치료제로 작용할 수 있을 것으로 보이며 비교적 부작용이 적고 사용방법이 간편하며 치료에 따른 경제적 편익이 있어³ 최근 폭넓게 사용되고 있다.

아세틸콜린분해효소 억제제를 처방받은 환자들에서

실신, 서맥, 심방부정맥, 방실차단 등이 발생하였다는 보고가 드물게 있으나⁴ 아세틸콜린분해효소억제제와의 연관성은 밝혀진바 없는 상태이다. 비교적 안전하다고 여겨지는 galantamine에 대한 QT간격 연장사례가 해외에서 보고되는 등^{5,6} 고령의 환자에서 투여할 경우 주의를 요하나 국내에서는 아직 보고된 바가 없다. 저자들은 신경과에서 알츠하이머병으로 치료받던 중 어지럼증을 호소한 환자에서 발생한 QT간격 연장이 galantamine 사용과 연관되었다고 판단된 사례를 경험하고 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

Corresponding Author: Joon Hoon Jeong, Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Wallace Memorial Baptist Hospital, 374-75, Namsan-dong, Geumjeong-gu, Busan, Korea
TEL: 051) 580-1202 FAX: 051) 583-6200 E-mail: jjhoon69@yahoo.co.kr

Received: September 30, 2011
Revised: November 20, 2011
Accepted: November 30, 2011

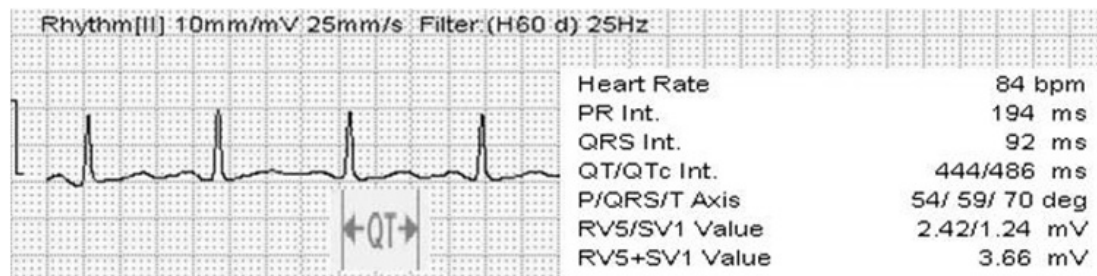


Fig. 1. During the use of galantamine, electrocardiogram shows QTc interval prolongation (488 ms).

증례보고

환자: 황○○, 여자, 74세

주소: 잦은 어지럼증

현병력: 알츠하이머병으로 신경과 치료를 받아오던 환자가 보름 전부터 어지럼증이 심해지면서 2차례 넘어져 심혈관계 이상 의심 하에 내과로 방문하였다.

과거력: 20년 전 고혈압 진단 후 Amlodipine besylate 5 mg qd, aspirin 100 mg qd 복용하였으나, 1년 전 신경과에서 파킨슨증후군으로 진단받고 치료하던 중 8개월 전 두부 MRI 검사와 한국판 간이정신상태검사(Korean version of Mini-Mental State Examination, K-MMSE) 21/30, 임상치매척도(Hugh's Clinical Dementia Rating, CDR) 2로 알츠하이머병으로 진단 후 현재 levodopa/carbidopa/enacapone 50/12.5/20 mg bid, domperidone maleate 12.72 mg bid, cilostazol 50 mg bid, galantamine hydrobromide 8 mg qd로 복용 중이었다.

이학적 검사: 내원당시 혈압 120/70 mmHg, 맥박 수 84회/분, 체온 36℃, 호흡수 20회/분이었다. 심음은 규칙적이었고, 심 잡음은 청진되지 않았으며 호흡음은 정상소견이었다.

검사실소견: 말초혈액 백혈구는 $6,700/\text{mm}^3$ (호중구 65.8%), 혈색소는 10.4 g/dL, 헤마토크릿치는 30.6%, 혈소판은 $208,000/\text{mm}^2$ 이었다. 혈청 생화학 검사에서 BUN 9.5 mg/dL, Creatinine 0.9 mg/dL, AST/ALT 14/2 IU/L, Na/K/Cl 141/3.5/104 mEq/L, Calcium⁺⁺ 1.03 mmol/L였다.

방사선학적 검사 소견: 흉부 X-선 검사에서 양측 폐상엽에 이전에 폐결핵을 앓은 흔적이 보이는 것 이외 특이 소견 관찰되지 않았다.

표면 심전도: 정상 동율동을 보였으며 심박동수는 분당 84회였으며 ST분절의 상승 혹은 하강, T파의 역전 소견은 보이지 않았으나 QTc간격 486 ms로 증가된 소견 관찰되었다(Fig. 1).

24시간 활동심전도: 정상 동율동을 보였으며 2초 이상의 pause는 보이지 않았다. 모니터링 중 어지럼증의 발현은 없었다. 총 112,316회의 심박동중 23회의 심실조기수축이 관찰되었고 27회의 심실상성 수축이 관찰되었으며 이중 1회가 쌍(couplet)으로 나타났다. ST나 T의 이상변화 소견은 관찰되지 않았다.

심장초음파: 경흉부 심초음파에서 좌심실의 수축기능은 정상이었으며 국소적인 심실벽의 운동장애는 보이지 않았다. 도플러영상에서 경도에서 중등도사이의 승모판 역류가 관찰되었다.

경과: 내원당시 신경과에서 진료 후 신경학적 이상변화 소견 보이지 않으면서 어지럼증 호소하는 상태였다. 검사실 소견 및 심장초음파 상에서 특별한 이상소견 보이지 않았으며 24시간 심전도 검사결과에서 어지럼증을 호소할 만한 이상소견은 발견되지 않았다. 일년 전 시행하였던 심전도 상에서는 QTc간격 450 ms로 정상범위였다(Fig. 2). 그러나 내원시의 심전도에서는 QTc간격이 486 ms로 증가된 소견 보여 약제에 의한 QTc간격 증가로 판단하여 galantamine 복용중지 하였으며 8개월 후 시행한 심전도 검사에서 QTc간격 406 ms로 정상범위로 회복되었다

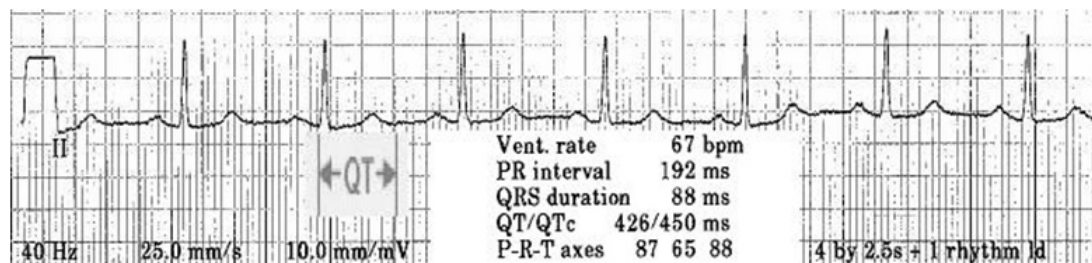


Fig. 2. Before the use of galantamine, electrocardiogram shows QTc interval (450 ms).

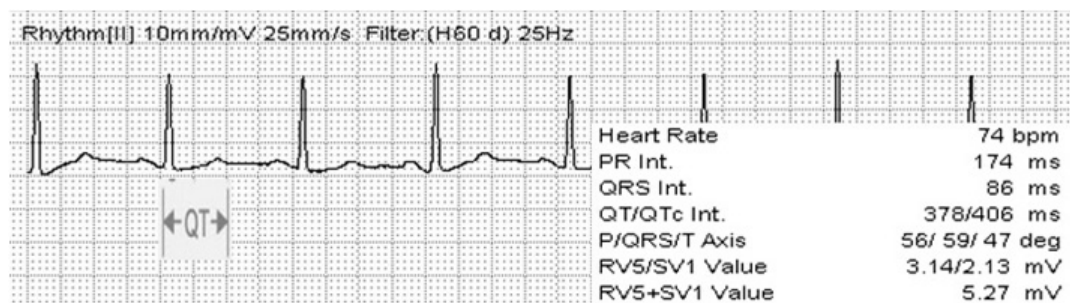


Fig. 3. After withdrawal of galantamine for 8 month, electrocardiogram shows QTc interval normal (406 ms).

(Fig. 3). 또한 어지럼증 감소되었으며 넘어지는 일 없는 상태로 유지되었다.

고 찰

본 증례는 74세의 환자에서 알츠하이머병의 치료제인 galantamine을 사용한 뒤 발생한 QT 간격 연장이 약물 사용 중지 후 정상화된 증례이다.

QT간격 연장은 아세틸콜린 분해효소 억제제에서 드물게 나타나는 심혈관계 부작용 중의 하나이다. 이러한 QT 간격 연장은 일차적으로 심계항진, 실신, 경련, 어지럼증으로 나타날 수 있으며 torsade de pointes (TdP)와 같은 치명적인 심실 부정맥을 초래할 수 있다⁷는 점에서 임상가들의 환기를 요한다.

QT간격은 심전도상 QRS파의 시작부터 T파의 종료지점사이의 간격으로 정의되며, 임상적으로는 심실재분극 기간을 반영한다. QT간격은 심박동수에 영향을 받기 때문에 심박동수의 영향을 보정한 QTc (c는 correction을 의미한다) 간격을 표준으로 사용하며 Bazett 공식(QTc

= $QT/\text{square root of the R-R interval}$)이 가장 흔히 사용되는 보정방법이다.⁸ 정상 QTc 간격은 남자에서 440 ms이하, 여자에서는 460 ms 이하이다.⁹ 일반적으로 QTc 간격이 450 ms이상이면 잠재적인 위험이, 500 ms이상이면 부정맥과 TdP에 의한 돌연사의 위험이 매우 높음을 나타낸다.¹⁰

최근 경증 및 중증도의 알츠하이머병의 치료제로 사용되는 2세대 아세틸콜린분해효소 억제제들은 여러 대규모 연구에서 안정성이 입증되어 사용이 늘어나는 추세이다. 아세틸콜린분해효소 억제제에 의한 부작용 연구 등에서 위장관계 부작용이 가장 흔하며 심혈관계 부작용은 매우 드문 것으로 나타났다.⁴ 대규모 집단 연구를 통한 통계적인 자료에서 상용량의 galantamine 투여군에서 QT간격 연장에 대한 효과는 없으며, 위약군과 차이가 없는 것으로 나타났다.^{11,12} 그러나 일부 사례보고들을 통해 galantamine이 심전도에 완전히 안전한 약이 아님을 경고하고 있다. 지금까지 저자들의 조사에 의하면 해외에서 소수의 QT간격 연장 사례가 보고되었으며 모든 사례에서 약물중단 후 호전을 보였다.^{5,6}

본 사례에서는 QTc간격의 증가와 함께 심박동수의 증가도 관찰되고 있다. 환자가 신경과 치료를 받기 시작한 시점에 검사한 심전도 검사에서 심박동수는 67회였으며 내원 시 심박동수는 84회, galantamine중지 후 8개월 뒤 심박동수는 74회로 각각 14회, 7회 증가하였다. 이런 심박동수의 증가는 QT간격의 보정치를 계산하는데 영향을 미칠 수 있다. 즉 Bazett공식을 사용할 경우 QTc간격이 심박동수가 빨라질수록 과장되게 높이 보정될 수 있다. 그리고 환자가 QT간격이 연장될 수 있는 위험인자를 가지고 있었을 경우가 있으나 입원당시 혈청학적 검사 상 Na/K/Cl 141/3.5/104 mEq/L, AST/ALT 14/2 IU/L, Calcium⁺⁺ 1.03 mmol/L 등으로 원인이 될 수 있는 전해질 이상소견은 관찰되지 않았다. 또한 가족력 상에서 선천성 QT연장 증후군을 가지고 있거나 돌연사한 경우가 없으며 심장 초음파검사서 특이소견을 보이지 않음을 종합하여 볼 때 본 사례의 환자가 심혈관계 부작용을 초래할 수 있는 위험인자를 가지고 있을 가능성은 떨어진다고 사료된다. 본 증례에서 QT간격 연장이 순전히 galantamine에 의해 유발되었다고 단정 짓기는 어렵다. 하지만 QT간격 연장을 시사할 만한 과거 병력이 없고, galantamine 투약 이후로 새로이 나타났으며 QT간격 연장의 다른 뚜렷한 요인이 없었던 점, galantamine 투약 중지 후 QT간격이 기저치로 회복함을 고려할 때 아마도 QT간격 연장의 원인이 galantamine이었을 것으로 추정된다.

비록 galantamine이 QT간격 연장에 있어 안전한 약으로 알려져 있기는 하나 기존의 보고와 본 증례를 통해 QT간격 연장을 포함한 심전도계의 부작용이 발생할 수 있음에 유의해야 할 것이다.

저자들은 알츠하이머병으로 galantamine을 투여 받은 후 어지럼증을 호소한 환자에서 QT간격 연장이 발생한 증례를 경험하여 국내 최초로 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Bores GM, Huger FP, Petko W, Mutlib AE, Camacho F, Rush DK, et al. Pharmacological evaluation of novel Alzheimer's disease therapeutics: acetylcholinesterase inhibitors related to galanthamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;277:728-38.
2. Maelicke A, Samochocki M, Jostock R, Rehrenbacher A, Ludwig J, Albuquerque EX, et al. Allosteric sensitization of nicotinic receptors by galantamine, a new treatment strategy for Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2001;49:279-88.
3. Suh GH, Jung HY, Lee CU, Lee SK, Lee NJ, Kim JH, et al. Effect of Galantamine on caregiver time and activities of daily living in mild to moderate Alzheimer's disease: A 1-year prospective study. *J Korean Geriatr Soc* 2007;11:74-82.
4. Rowland JP, Rigby J, Harper AC, Rowland R. Cardiovascular monitoring with acetylcholinesterase inhibitors: a clinical protocol. *Adv Psych Treat* 2007;13:178-84.
5. Nelson MW, Buchanan RW. Galantamine-induced QTc prolongation(letter). *J Clin Psychiatry* 2006;67:166-7.
6. Fisher AA, Davis MW. Prolonged QT interval, syncope, and delirium with galantamine. *Ann Pharmacother* 2008;42:278-83.
7. Passman R, Kadish A. Polymorphic ventricular tachycardia, long Q-T syndrome, and torsades de pointes. *Med Clin North Am* 2001;85:321-41.
8. Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart* 1920;:353-70.
9. Moss, A. Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: A review. *Am J Cardiol* 1993;72:23-5.
10. Al-Khatib SM, LaPointe NM, Kramer JM, Califf RM. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA* 2003; 289:2120-7.
11. Inglis F. The tolerability and safety of cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia. *Int J Clin Pract Suppl* 2002; 127:45-63.
12. Burns A, Bernabei R, Bullock R, Cruz Jentoft AJ, Frolich L, Hock C, et al. Safety and efficacy of galantamine (Reminyl) in severe Alzheimer's disease (the SERAD study): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet Neurol* 2009;8: 39-47.