

원 저

Zolpidem 중독의 임상적 특징에 대한 연구

가천의과학대학교 길병원 내과학교실, 이화여자대학교 의학전문대학원 응급의학교실¹

서주현 · 노형근 · 어은경¹ · 전영진¹ · 정구영¹

Clinical Characteristics of Acute Zolpidem Intoxication

Joo-Hyun Suh, M.D., Hyung-Keun Roh, M.D., Eun Kyung Eo, M.D.¹,
Young Jin Cheon, M.D.¹, Koo Young Jung, M.D.¹

Department of internal Medicine, Gachon University of Medicine and science, Incheon, Korea

Department of Emergency Medicine, School of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea¹

Purpose: The hypnotic effect of zolpidem is comparable to benzodiazepines, but has less abuse and addiction potential than benzodiazepines, so is one of the most commonly prescribed hypnotics. The frequency of acute zolpidem overdose has increased, but clinical analysis and severity predictors are not known in Korea.

Methods: A retrospective evaluation of histories, clinical courses, and laboratory findings of each patient treated from June, 2000, to May, 2006, in a university hospital for acute zolpidem intoxication.

Results: We evaluated 30 patients, including 16 co-intoxication cases. Twenty-five patients presented mental alterations but became alert within 2 days. All patients recovered completely. The median zolpidem concentration was 0.9 mg/L (range: 0.2~7.4 mg/L). There was a weak correlation between the amount ingested and zolpidem concentration ($r=0.25$). None of them presented severe laboratory abnormalities, and these abnormalities did not relate to zolpidem concentration.

Conclusion: The clinical progress of acute zolpidem intoxication is mild. We could not predict zolpidem concentration or clinical severity from the amount ingested and could not predict the clinical course from laboratory findings in the emergency department.

Key Words: Zolpidem, Poisoning, Concentration

서 론

Zolpidem (Stilnox[®]) 은 프랑스에서 개발되어 1987년부터 유럽에서 판매되기 시작했으며 1992년 4월에 미국 식품의약품안전청(Food and Drug Administration)에서 허가를 받은 imidazopyridine 계 수면제이다¹⁾. 최근 불면증에 선호되고 있으며, 판매량도 증가하는 추세이다²⁾. 이

에 따라 과량 복용으로 인한 급성 중독의 가능성이 높고, 실제로 응급실에 zolpidem 급성 중독으로 내원하는 경우도 비교적 흔하다³⁾.

치료용량에서의 zolpidem 의 부작용은 비슷한 목적으로 사용되는 다른 약에 비해 적다고 밝혀져 있다. Priest 등⁴⁾은 zolpidem으로 수면 유도시 지속적인 반동 불면증(rebound insomnia)이 나타나지 않았고, Langtry 등⁵⁾은 zolpidem이 전향성 기억장애는 간간히 일으킬 수 있으나 이 또한 같은 효능을 보이는 triazolam에 비해서 뚜렷하지 않다고 하였다. 호흡 구동(respiratory drive), 갑상샘 호르몬 분비 및 억제, 부신피질호르몬 분비 등의 기능은 치료용량(5~10 mg)에서와 20 mg 투여에서 차이가 없었

책임저자: 서 주 현

인천광역시 남동구 구월동 1198

가천의과학대학교 길병원 내과학교실

Tel: 032) 460-9449, Fax: 032) 460-9443

E-mail: noct@medimail.co.kr

다. 수면 무호흡증이 발생하는 비율은 20 mg 투여시 더 높았으나 수면 무호흡증의 기간이 길어지거나 산소화 정도가 떨어지지 않는다고 하였다^{6,7)}.

그러나 5~20 mg의 치료 용량에서도 전향성 기억장애, 현기증, 초조, 두통 등의 증상이 보고되었고, 드물게 복통, 구토, 설사, 투약 중단 후 불면, 피부 발진, 투약 중단 후 경련 등도 보고되었다^{5,8)}.

사람을 대상으로 한 zolpidem에 대한 연구는 주로 치료 용량에서의 약동학/약력학(pharmacokinetics/-dynamics)이며, zolpidem의 사람에게서의 과량 투여에 대한 독성동력학(toxicokinetics/-dynamics)은 잘 알려져 있지 않다. 구강 경로를 통한 반치사량(LD50)은 생쥐에서 2700~2900 mg/kg, 쥐에서 695~1030 mg/kg 로 알려져 있다¹⁾. 동물 실험에서 치명적 용량 이하로 투여한 경우 의식저하, 호흡저하, 저체온증 등을 관찰할 수 있었다⁸⁾.

사람에서의 zolpidem 급성 중독은 주로 법독성학적 관점에서 연구되었는데, 흔히 부검으로 밝혀졌으며, 자살 목적으로 복용한 경우에 많다고 보고하였다⁹⁻¹³⁾. 또한 중독으로도 사망을 유발할 수 있으며, 특히 다른 중추신경 억제제와 함께 복용한 경우 사망가능성이 큰 것으로 알려져 있다¹⁰⁻¹²⁾.

임상독성학적 관점에서의 zolpidem 급성 중독은 Garnier 등¹⁴⁾이나 Wyss 등¹⁵⁾이 연구 발표한 것 이외에는 대부분 증례보고들이며, 확진을 위해 혈중 농도를 측정한 문헌은 없었다^{16,17)}. Garnier 등¹⁴⁾이 344명의 의도적인 급성 중독 환자들을 후향적으로 연구한 후 zolpidem 중독의 주 증상은 특별한 치료를 요하지 않는 의식저하이고, 임상적 경과가 일반적으로 양호하다고 주장하였다. Wyss 등¹⁵⁾은 스위스 중독센터에 보고된 91건의 중독 사례를 분석, zolpidem 단일 품목을 과량 복용한 경우는 치료 용량의 약 30~60배인 600 mg을 과량 복용한 경우도 경미한 증상만을 호소하나, 벤조디아제핀계 약물 등 다른 중추신경 억제제와 함께 과량 복용한 경우에는 혼수상태를 보인 경우도 있었다고 하였다.

Zolpidem은 국내에서도 최근 불면증 치료의 목적으로 많이 처방되며, 응급실에서도 과량 중독으로 의식이 변화된 환자를 흔히 볼 수 있지만 이에 대한 조사는 드문 실정이다^{18,19)}. 이에 본 연구에서는 국내에서 zolpidem 과량 복용으로 내원한 환자들의 증상과 징후, 검사실 소견, 치료 결과 등의 임상적 특징과 약물의 혈중 농도를 조사, 독성동력학적 특징에 대해 알아보려고 하였다.

대상과 방법

2000년 6월에서 2006년 5월까지 6년간 1개 대학병원 응급의료센터를 통해 내원한 환자들을 조사하였다. 다중 약물 분석장치(REMEDI HS™ Drug Profiling System, Bio-Rad Laboratories, Inc., Hercules, CA, U.S.A.)로 혈청을 분석하여 zolpidem이 검출된 환자들 중 과량 복용량과 과량 복용 후 내원까지의 시간이 모두 밝혀진 환자들을 대상으로 하였으며, 이 환자들의 의무기록을 통해 후향적으로 다음 사항들을 조사하였다.

일반적 사항과 중독관련 사항으로는 기본적인 인적사항, 복용량, 과량 복용 후 검체 채취까지의 시간, 약의 출처, 복용 이유, 기저 정신과 질환 유무, 과거 자살 시도 회수, 기저 신체적 질환 유무, 함께 과량 복용한 물질의 여부와 종류를 확인하였다. 임상양상과 검사실 소견으로는 내원시 의식상태- AVPU척도(A, alert; V, response to verbal order; P, response to pain; U, unresponsiveness)-, 활력징후, 환자의 증상, 동맥혈 가스 분석 결과, 백혈구 수치, 간효소(AST, ALT)의 최고 수치, 혈청의 zolpidem 농도, 혈중 에탄올 농도를 확인하였다. 치료 및 결과에서는 기관삽관 및 기계환기 여부, 위세척 여부, 활성탄 투여 여부, 중독치료를 위한 입원기간, 퇴원형태, 치료 후 합병증 여부를 조사하였다.

독성동력학을 알아보는 지표를 각각 zolpidem 농도, 의식 상태, 입원기간으로 정하고 각 요인의 관계를 알아보기 위해 중앙값 비교, 상관분석 등을 시행하였으며, 다른 약물과 함께 복용한 경우, 나이 등이 영향을 미치는지 알아보았다. 또한 복용 후 내원까지의 시간과 농도에 따라 복용량에 차이가 있는지 알아보았다. 통계는 비모수 검정시 이용되는 Mann-Whitney 검정, Kruskal-Wallis 검정 또는 Spearman의 상관분석법을 시행하였으며, 필요에 따라 카이제곱 검정을 시행하였다. 프로그램은 GraphPad Prism (San Diego, CA, USA)을 이용하였고, 유의수준 0.05미만일 때 통계적으로 의미가 있다고 판단하였다.

결 과

1. 일반적 사항과 초기 중독관련사항

대상 환자는 30명으로, 남자 7명, 여자 23명이었으며, 나이 중앙값은 55세(25세~83세)였다. 복용량 중앙값은 100 mg(40~600 mg)이었으며, 복용 후 내원까지의 경과 시간 중간값은 2.4시간(0.3~24시간)이었다. 환자들 과량 복용한 zolpidem은 우울증, 불면증 등으로 정신과, 내

과, 신경과 등에서 처방한 것이었다.

30명 모두 의도적인 복용이었는데 이들 중 14명은 우울증으로 인해 치료를 받고 있었던 환자였다. 과거에 자살 시도를 했던 환자는 8명으로, 4회 시도한 환자가 1명, 2회가 3명, 1회가 4명이었다. 나머지 22명에서는 과거 자살시도력이 없거나 병력청취가 부정확하였다. 정신과적 질환 이외 다른 신체적 질환을 가지고 있던 환자는 12명이었으며, 중복 응답을 포함하여 암 3명, 뇌졸중 3명, 당뇨 2명 등이었다.

다른 의약품과 함께 복용한 경우는 16명으로, 항우울제(9명), 항우울제와 살서제(1명), 항우울제와 수면제(3명), 수면제(1명), 성분미상의 위장약(1명), 우황청심원(1명) 등이었다.

술을 함께 마셨던 환자는 9명이었으며, 1명은 음주 여부를 확인할 수 없었다. 혈중 에탄올 농도를 확인한 경우는 19명에서였다. 이 중 5명이 양성으로 확인되었다(23~323 mg/dL). 내원시의 활력징후는 대부분 안정하였다(Table 1). 의식상태는 의식이 명료한 경우(A)가 5명, 언어지시에 반응하는 경우(V)가 17명, 통증 자극에 반응하는 경우(P)가 8명, 무반응(U)은 한 명도 없었다(Fig. 1). 환자가 호소하는 증상은 의무기록을 통해 후향적으로 조사되었기 때문에 정확히 기록되었다고 보기는 어려우나 어지럼(2명), 근 긴장 저하(hypotonia)(4명), 구토(4명), 설사(1명) 등이 확인되었다.

Zolpidem 농도 중앙값은 0.9 mg/L(0.2~7.4 mg/L)였다(Table 2). 동맥혈 가스 분석 결과 심한 산-염기 불균형

을 보였던 환자는 없었다(Table 2). 7명에서 혈액 검사상 백혈구 증가가 있었으나 급성 골수성 백혈병 환자 1명(WBC 44100/mm³)을 제외하고는 모두 10000~17600/mm³로 정도의 증가를 보였다.

간효소(AST, ALT) 수치는 각각 9명에서 증가하였고, 이중 간세포암과 지방간 환자가 각각 1명씩 있었다. 150 IU/L를 넘지 않았으며 이후 모두 정상화되었다(Table 2).

내원시 응급실에서 기관삽관을 시행했던 환자는 4명이었으나, 이들 모두 기계환기를 시행할 정도는 아니었다. 위세척과 활성탄을 투여한 환자는 30명 중 29명으로 1명은 분석검사상에서 zolpidem 이 검출되어 나중에 병력 재 청취가 이루어진 경우였다.

모든 환자가 퇴원 전에 의식이 명료해졌고, 입원기간 중앙값은 3일(0~9일)이었다. 중독치료 이후 정신과로 전원된 환자는 2명이었으며, 퇴원 형태는 퇴원 지시 후 퇴원 13명, 자의퇴원 10명, 정신과 치료 거부 후 퇴원 5명, 중독치료 후 정신과로 전원된 경우가 2명 등이었다. 폐렴, 경련, 회복되지 않는 의식저하, 횡문근 용해증 등의 합병증 발생은 한 명도 없었다.

2. 임상양상과 검사실 소견

1) 복용량과 혈중 농도

복용량과 혈중 농도간에는 상관관계가 없었다(Spearman's $r=0.245$, $p=0.192$).

Table 1. Vital signs in zolpidem-intoxicated patients at the time of admission

Parameters	Median (minimum-maximum)
Systolic blood pressure (mmHg)	123 (100~178)
Diastolic blood pressure (mmHg)	79 (24~105)
Pulse rate (/min)	89 (59~112)
Respiratory rate (/min)	20 (10~38)

Table 2. Laboratory findings in zolpidem-intoxicated patients at the time of admission

Parameters	Median (minimum-maximum)
Zolpidem concentration (mg/L)	0.9 (0.2~7.4)
WBC count (/mm ³)	7000 (3500~17600)*
AST (U/dL)	26 (14~138)
ALT (U/dL)	24 (8~81)
pH	7.42 (7.32~7.47)
pCO ₂	37(29~47)
pO ₂	83(61~114)
Bicarbonate (mEq/L)	24 (18~30)

*: One case was excluded(acute myeloid leukemia, 44000/mm³).

2) 농도와 증증도

A, V, P 각 항목 당 zolpidem 농도를 비교해 보았으나 의미 있는 차이를 보이지 않았다(Kruskal-Wallis test, $p=0.264$) (Fig. 2). 간효소는 증가한 환자와 정상인 환자 두 군으로 나누어 zolpidem 혈중 농도와 AST 및 ALT 각각 비교한 결과 차이가 없었다(Mann-Whitney test, $p=0.127$, $p=0.212$). 입원기간과 zolpidem 농도도 상관관계가 없었다(Spearman's correlation test, Spearman's $r(0.001, p=0.969)$.

3) 복용량과 증증도

A, V, P 각 항목 당 zolpidem 복용량 비교에서 통계적으로 의미있는 차이를 보였다(Kruskal-Wallis test, $p=0.027$) (Fig. 2). 간효소는 증가한 환자와 정상인 환자 두 군으로 나누어 zolpidem 복용량과 AST 및 ALT 각각

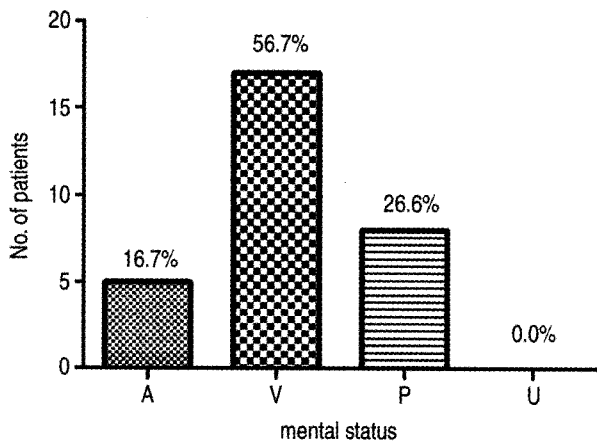


Fig. 1. Mental status of the patients on arrival.
A: alert, V: response to verbal order, P: response to pain, U: unresponsiveness

비교한 결과 차이가 없었다(Mann-Whitney test, $p=0.775$, $p=0.585$). 입원기간과 zolpidem 복용량도 상관관계가 없었다(Spearman's correlation test, Spearman's $r=0.119, p=0.533$).

4) 고령 환자에서의 의식 상태의 차이

고령 환자(65세 이상)는 10명이었다. 고령 환자와 나머지 환자와의 비교에서 복용량에 차이가 없었으나 ($p=0.251$), zolpidem 농도는 고령환자에서 높은 경향을 보였다($p=0.094$), 초기 의식 상태에 통계적으로 의미 있는 차이가 없었다($p=0.441$).

3. 시간과 농도에 따른 복용량의 차이

복용 후 내원까지의 시간과 농도에 따른 복용량의 차이가 있는지 알아보기 위해 시간, 농도 중앙값을 기준으로 네 군으로 나눈 결과, 각 군 간 복용량에 통계적으로 의미 있는 차이는 없었다(Fig. 3, Table 3).

고찰

임상독성학 영역에서 초기에 약물의 농도를 측정하는 것은 매우 중요한 역할을 한다. 초기에는 예후 추정의 역할을 하며, 해독제 사용이나 제거(elimination)를 촉진시키는 방법 사용 여부 등을 이를 통해 결정하게 된다. 또한 상대적으로 안정된 환자들에게 과도한 치료와 입원을 피할 수 있는 근거가 된다. 또한 의료법적 측면에서도 약물의 농도 측정이 단서를 제공. 범죄 수사 등에서 중요한 역할을 할 수 있으며, 후향적인 임상독성학 연구에서도 확인할 수 있는 수단이 된다²⁰. 하지만 국내에서는 급성 중독

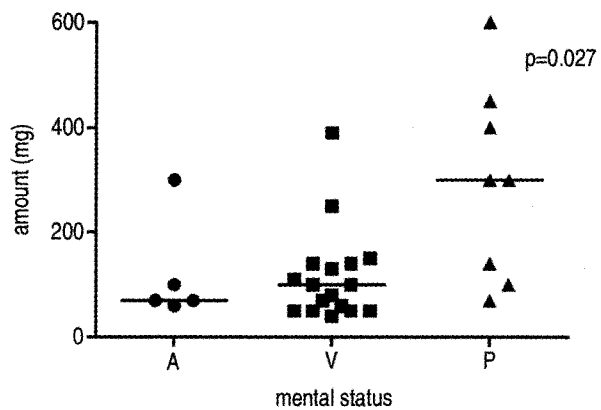
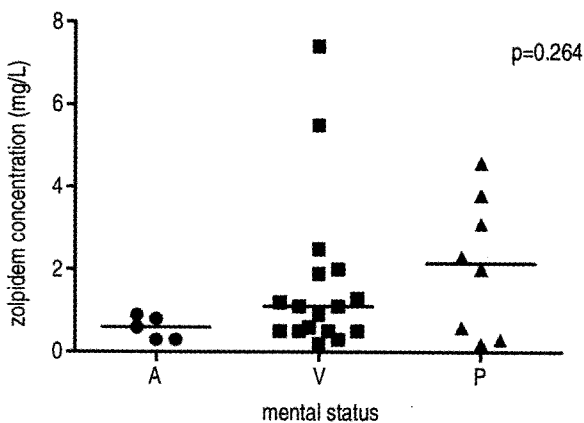


Fig. 2. The differences zolpidem concentration and amount in each mental status.
A: Alert, V: Response to verbal order, P: Response to pain

환자의 진단 및 치료에 있어 약물 농도를 모두 확인하면서 치료하기가 쉽지 않은 현실이며, zolpidem 급성 중독의

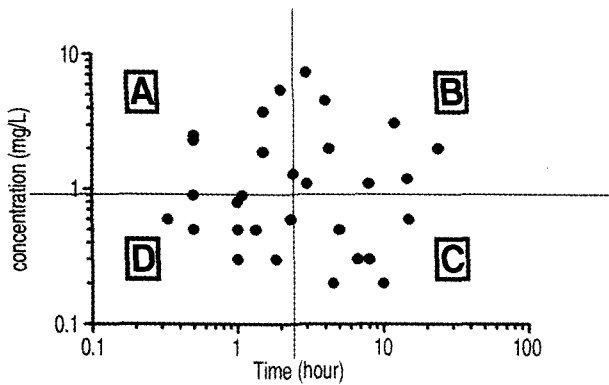


Fig. 3. Correlation of hospital days and concentration.

경우 중독 환자에 있어서 농도를 모두 측정한 문헌은 외국에서도 보고된 바 없다. 본 연구는 이 점에서 의의를 갖지만, zolpidem 중독 환자의 임상적 경과가 대개 중하지 않고, 비슷한 임상 양상을 보이는 약물들을 함께 과량 복용한 경우가 많아 농도와 증정도 판별을 위한 다른 요인간의 통계적 관계가 뚜렷하지는 않았다.

환자들 중 14명은 우울증으로 인해 치료를 받고 있었던 환자였다. 이 중 많은 수에서 자살 시도 기왕력이 있었다. Zolpidem은 우리나라에서 전문의약품으로 판매되기 때문에 약국에서 처방전 없이 구입할 수는 없지만 불면을 호소하는 환자들은 쉽게 접할 수 있고, 또한 만성 질환으로 장기적인 투약을 하는 환자들은 다량 확보도 어렵지 않은 약이다. 본 연구에서는 정신과적 질환 이외 다른 신체적 질환을 가지고 있던 환자는 12명이었으며, 중복 응답을 포함하여 암 3명, 뇌졸중 3명, 당뇨 2명 등이었다. 일반적

Table 3. Concentrations, amounts and interval of each group

	Concentration (mg/L)	Amount (mg)	Interval (hr)
A group (concentration ≥ 0.9 mg/L, interval < 2.4 hour)	2.3	140	0.5
	2.5	50	0.5
	3.8	300	1.5
	5.5	250	2
	0.9	60	0.5
	0.9	140	1
	1.9	150	1.5
	2	70	4.3
B group (concentration ≥ 0.9 mg/L, interval ≥ 2.4 hour)	4.6	400	4
	7.4	50	3
	2	140	24
	3.1	600	12
	1.2	50	14.8
	1.1	60	3
	1.1	130	8
	1.3	390	2.5
C group (concentration < 0.9 mg/L, interval ≥ 2.4 hour)	0.2	50	10
	0.6	40	15
	0.2	300	4.5
	0.3	70	6.7
	0.3	100	7
	0.5	100	5
	0.3	70	1
	0.3	80	2
D group (concentration < 0.9 mg/L, interval < 2.4 hour)	0.5	100	0.5
	0.5	70	1
	0.5	110	1.3
	0.6	100	0.3
	0.6	450	2.3
	0.8	300	2

으로 우울증 등 자살 사고를 특징적으로 하는 질환에서는 자살 시도의 위험성 때문에 단기간 추적관찰을 권장한다. 하지만 이들뿐만 아니라 암, 당뇨, 뇌졸중과 같이 일상 생활 수행 능력이 떨어지고 병전 상태로 돌이키기 어려운 환자들도 자살의 위험성이 크므로, 과량 복용의 위험이 있는 약물은 1회 처방량을 줄여야 할 것으로 생각된다.

위장관 오염제거는 임상독성학 분야에 있어서 가장 의견이 분분한 분야이다. 이는 경구로 중독된 환자의 초기 치료에 있어서 중추적인 역할을 하고, 때로는 일반적으로 시행하는 지지적 치료 이외의 유일한 치료이기도 하다. 그러나 위세척의 경우 부작용으로 기도와 식도, 위의 손상, 폐로의 흡인 등이 보고되었고, 위험성이 전혀 없는 술기가 아니므로 반드시 필요한 경우에만 할 것을 권고하고 있다²¹⁾. 본 연구에서는 초기 문진상 중독이 밝혀진 경우에는 모두 위세척과 활성탄 투여를 시행하였으나 본 연구와 서론에서 밝힌 Garnier 등¹⁴⁾, Wyss 등¹⁵⁾의 연구에서 보인 것처럼 zolpidem 중독의 경과가 일반적으로 중하지 않았으므로 위세척도 복용량, 복용 후 내원까지의 시간, 증상 및 징후 등을 고려하여 선별적으로 시행하는 것이 바람직할 것으로 생각된다.

본 연구에서 고령 환자(65세 이상)는 10명이었다. 중독으로 인한 치명율은 나이가 많아질수록 증가한다. 고령 환자는 몇 가지 측면에서 젊은 환자에서보다 불리하다²²⁾. 첫째로 비전형적인 임상 양상을 보이는 경우가 많고, 두 번째는 중독 이후 발생한 이차적인 외상 등으로 병원에 오는 경우가 많아 중독에 대한 대처는 적절하지 않고 잘 발견되지 않는 경우가 많다²²⁾. 마지막으로 고령 환자에서는 같은 용량의 약을 과량 복용하였다 하더라도 간기능, 신기능의 변화로 인하여 약물을 축적이 나타나거나, 중독에서 보여지는 최고 효과(peak effect)가 늦어져 약물에 의한 독성이 약물과 관계 없는 병적 상태로 오인될 수 있다²²⁾. 이 외에도 신체 구조(body composition)의 변화, 분포 용적의 변화 등과 기타 예측이 어려운 여러 요인들로 인해 고령 환자에서는 젊은 환자에서보다 주의를 요한다²²⁾. Zolpidem의 경우 고령환자에서는 시간-농도 곡선에서 최고 농도(Cmax)와 곡선 아래 부분 면적(AUC: area under the curve)이 성인에서보다 높기 때문에 일반 성인에서의 용량인 10 mg의 절반인 5 mg을 치료용량으로 생각한다¹⁵⁾.

본 연구에서는 고령 환자와 나머지 환자와의 비교에서 복용량, zolpidem 농도에 차이가 없었음에도 불구하고 ($p=0.251$, $p=0.094$), 초기 의식 상태에 통계적으로 의미 있는 차이가 없어 ($p=0.441$), 앞서 기술한 고령 환자에서의 임상독성학적 특징을 적용하기는 어려웠다. 단 zolpi-

dem 농도가 통계적으로 의미 있는 정도는 아니지만 고령 환자에서 더 높은 경향을 보여 약물 투여 시 주의해야 함을 알 수 있었다.

알코올과 약물을 함께 과량 복용했을 때 나타나는 증상 및 징후는 약물에 의한 것만으로 설명하기 어렵다. 에탄올은 여러 생체이물과 상호작용을 하며 주로 간의 대사 효소 활성도를 증가시키는 역할을 하지만 에탄올의 급성 중독 시에는 오히려 대사를 억제시키는 역할을 한다. 또한 일률적으로 이야기할 수는 없지만 만성적으로 알코올에 중독되지 않은 성인은 에탄올 농도 250 mg/dL 이상이면 의식이 혼수상태로까지 나빠질 만큼 중추신경계에 억제 작용을 한다. 일반적으로 진정효과가 있는 약물(삼환계 항우울제, 항히스타민제, 벤조디아제핀계 약물 등)은 알코올과 함께 과량 복용 시 진정효과가 증가되는 효과를 보인다. 본 연구에서는 혈중 에탄올 농도가 의식상태에 큰 영향을 미칠 정도인 323 mg/dL, 210 mg/dL, 208 mg/dL이었던 환자들이 있었고, 이들의 의식상태가 V 또는 P이었다. 이들의 의식저하는 zolpidem 또는 함께 과량 복용한 의약품에 의한 것 만으로는 설명하기 어려우며, 본 연구에서 의식 상태에 따른 복용량이 통계적으로 의미 있는 차이가 있다는 결과가 나왔지만 알코올에 의한 영향을 고려해야만 한다.

본 연구에서는 흡수 정도를 반영하는 요인으로 복용량, 혈중 농도를, 중증도 판별을 위한 요인을 의식상태, 간효소 수치의 변화, 입원 기간으로 정하고 각각에 대한 분석을 실시하였다. 그러나 각 요인 모두 제한점을 가지고 있다. 복용량이 일정하다 하더라도 병원 내원 전 구토 여부, gastric emptying 여부에 따라 흡수되는 정도가 다르다. 본 연구에서처럼 검체 채취 시간이 일정치 않은 후향적 연구에서는 최고 혈중 농도 시간에 근접해서 측정된 혈중 농도 이외에는 서로 비교하기가 어려우며 본 연구에서 농도-복용량 간에 상관관계가 없었던 것이 이를 뒷받침한다. 단, 최고 혈중 농도 시간보다 많이 경과했음에도 농도가 높았다면, 흡수 정도가 크다고 추정할 수 있겠다.

본 연구에서는 의식 상태에 따른 zolpidem 농도가 뚜렷한 차이를 보이지 않았다. 그러나 다른 약물, 특히 의식저하를 유발할 수 있는 약물과 함께 복용한 경우가 13건으로 많았으며, 13건 중 12건에서 의식상태가 'V' 또는 'P'였다.

본 연구에 의하면, zolpidem의 급성 중독에서 심각한 합병증을 유발한 경우가 없었으나, 총 환자수가 30명으로 적어 이 자료로 zolpidem 급성 중독의 경과를 일반화하기는 어렵다. 단 Garnier 등¹⁴⁾, Wyss 등¹⁵⁾의 더 많은 환자를 대상으로 한 연구에서도 344건 중 4건이 혼수, 1명이

호흡장애, 54건 중 1건이 혼수를 보였다. 사망은 344건 중 6% 였으나 zolpidem 중독이 아닌 다른 원인(허혈성 심장 질환, 함께 복용한 nitroglycerin, thyroxin, vinylbital, meprobamate 중독, 패혈성 속) 때문이었으며, 오히려 60정을 복용했는데도 특별한 증상을 호소하지 않는 등 경과가 비교적 양호하다고 생각할 수 있겠다. 그러나 zolpidem 단독 투여만으로도 혼수, 호흡부전 등 중한 경과 및 합병증을 보고한 예도 있었다¹⁸⁾.

본 연구에서도 30명 환자 모두에서 의식이 완전히 회복되었으며, 기타 합병증을 유발하지 않았다. 그러나 중독으로 인한 현기증, 구토, 설사 등은 본 연구에서도 관찰되었고 특별한 치료 없이 호전되었다. 피부 발진이나 투약 중단 후 경련 등을 보였던 환자는 없었다.

일반적으로 진정수면제 계통의 약물을 과량 복용하여 의식상태에 변화가 왔을 때, 구토 또는 오랜 기관삽관으로 인해 합병증으로 폐렴이 발생하는 경우가 많다. 그러나 본 연구에서는 폐렴이 발생했던 환자는 없었는데, 이는 초기에 적절한 기도 확보를 해 주었기 때문이기도 하겠지만, 의식상태의 호전이 빨라 기관삽관 기간이나 중환자실 치료의 기간이 짧았기 때문이기도 한 것으로 생각된다.

중증도 판별을 위한 요인으로 생각한 의식상태와 간효소 수치의 증가는 앞서 언급한 바와 같이 다른 약물과 함께 복용한 경우가 16건으로 많아 zolpidem 의 농도와 복용량을 반영하는 요인으로 생각하기 어려웠다. 입원 기간 역시 같은 이유로 zolpidem 에 의한 임상적 중증도를 판단하기 어려웠으며, 퇴원판단의 기준이 주관적이었고, 의료진의 퇴원지시 이전에 퇴원한 경우가 10명이나 되어 중증도를 판단하기에 적절한 지표로 보기는 어려웠다.

복용량이 많으며 복용 이후 최고혈중농도시간에 근접하여 내원한 경우는 혈중농도가 높고, 복용량이 적으며 복용 이후 최고혈중농도시간에 도달하기 전에 내원하거나, 시간이 많이 지나 내원한 경우는 혈중농도가 낮아야 한다. 그러나 본 연구에서는 극단적으로 50 mg을 복용하고 3시간이 지나서 측정된 혈중 농도가 7.4 mg/L, 300 mg을 복용하고 2시간이 지나서 측정된 혈중 농도가 0.8 mg/L 를 보였다(Table 3). 이는 급성 중독 환자에서 환자나 보호자로부터의 복용량에 대한 병력 청취가 제한점이 있음을 시사한다. 일반적으로 급성 중독 환자를 치료하는 병원에서 혈액이나 소변 등의 생체시료로부터 약물의 농도를 측정하는 것이 쉽지 않으므로 복용량과 약물의 혈중 농도가 비례하는 것으로 간주, 병력 청취로 추정된 복용량으로 초기에 중증도 예측이 이루어졌다. 그러나 이 연구에서는 문진을 통한 복용량을 통한 중증도 예측이 보다 정확하지 않음을 보여준다.

남용과 의존 등 zolpidem 만성 중독의 위험에 대해서도 보고되었다²⁾. Hajak 등²⁾은 불면증의 치료약으로 zolpidem 사용이 늘어나면서 남용과 의존성 또한 발생할 것으로 생각, 이에 대한 문헌고찰 연구를 시행하였다. 그 결과 1994년부터 zolpidem 을 over-the-counter drug으로 구입할 수 있는 국가에서는 남용의 예가 보고되었으며, 점점 의존과 남용의 예가 증가하는 추세이다. 이들은 내성으로 인하여 자의로 용량을 증량하였으며, 그럼에도 효과를 얻지 못해 남용한 것으로 밝혀졌다²⁾. 물론 현재 시점에서 벤조디아제핀계 약물에 비해 남용의 빈도는 현저히 낮다. 그러나 정신과 병력이 있거나 약물남용의 과거력이 있는 환자들에게서는 zolpidem 남용이 증가하는 추세인 것으로 밝혀졌다²⁾. 본 연구에서도 우울증을 진단받았던 환자는 14명이었고, 정신과적 병력이 있는 환자들은 zolpidem에 대한 접근이 상대적으로 쉬우므로 급성 중독의 위험성뿐만 아니라 향후 남용과 의존의 가능성도 배제할 수 없다. 이를 예방하기 위해서라도 단기간 추적 관찰과 1회 소량 처방이 행해져야 할 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점으로는 환자 수가 30명으로 적어 일반적인 zolpidem 중독의 양상을 모두 설명하기 어렵다는 점, 앞서도 밝혔듯이 의식저하 등 유사한 증상을 유발하는 약물과 함께 zolpidem을 과량 복용한 환자들이 13명으로 증상이나 징후, 검사실 소견 등이 zolpidem 으로 인한 것인지 다른 약물에 의한 것인지 감별이 불가능하다는 점을 들 수 있다.

결론

Zolpidem 과량 복용 시 병력 청취에서 얻을 수 있는 복용량은 실제 측정 결과 중증도를 판단하는 믿을 만한 자료는 아니었다, 또 zolpidem 과량 복용의 상당 부분은 의식저하를 일으킬 수 있는 다른 약물들과 함께 이루어지므로 복용량, 혈중 zolpidem 농도와 임상적 중증도의 관계를 설명하기는 어렵다. 또 검사실 소견은 그 변화 정도가 미미하여 이와 복용량, zolpidem 농도와의 관계 역시 설명하기 어렵다. 또 zolpidem 과량 복용으로 인한 중독은 대부분 경과가 양호하며, 수 일 내로 경과가 호전되고 특별한 합병증을 일으키지 않으므로 비교적 안전하게 사용될 수 있다.

참고문헌

1. Salva P, Costa J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem. Therapeutic implications. Clin

- Pharmacokinet 1995;29:142-53.
2. Hajak G, Müller WE, Wittchen HU, Pittrow D, Kirch W. Abuse and dependence potential for the non-benzodiazepine hypnotics zolpidem and zopiclone: a review of case reports and epidemiological data. *Addiction* 2003;98: 1371-8.
 3. Kim KH, Kim AJ, Park JS, Shin DW, Rho JY, Kim HJ et al. The survey of intoxication in the two hospitals of the City of Goyang. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2006;4;25-31.
 4. Priest RG. Ambien (zolpidem 5 mg & 10 mg). UK product licence application. Paris: Registration Department, 1993.
 5. Langtry HD, Benfield P: Zolpidem. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1990;40:291-313.
 6. Cirignotta F, Mondini S, Zucconi M, Gerardi R, Farolfi A, Lugaresi E. Zolpidem-polysomnographic study of the effect of a new hypnotic drug in sleep apnea syndrome *Pharmacol Biochem Behav* 1988;29:807-9.
 7. Kurtz D, Fillius B, Boningen C et al. Effect of zolpidem on the sleep of healthy elderly subjects?: polysomnographic recording assessments and pharmacokinetics. In: Sauvaget JP, Langer SZ, Morselli PL, editors. *Imidazopyridines in sleep disorders: a novel experimental and therapeutic approach*. New York: Raven Press, 1988: 369-70.
 8. Cubala WJ, Landowski J. Seizure following sudden zolpidem withdrawal. *Prog in Neuropsychopharmacol biol psychiatry* 2006;1:539-40.
 9. Jonsson A, Holmgren P, Ahlner J. Fatal intoxications in a Swedish forensic autopsy material during 1992-2002. *Forensic Sci Int* 2004 ;143:53-9.
 10. Tracqui A, Kintz P, Mangin P. A fatality involving two unusual compounds-zolpidem and acepromazine. *Am J Forensic Med Pathol* 1993;14:309-12.
 11. Gock SB, Wong SH, Nuwayhid N, Venuti SE, Kelley PD, Teggatz JR et al. Acute zolpidem overdose--report of two cases. *J Anal Toxicol* 1999;23:559-62.
 12. Winek CL, Wahba WW, Janssen JK, Rozin L, Rafizadeh V. Acute overdose of zolpidem. *Forensic Sci Int* 1996;78: 165-8.
 13. Levine B, Wu SC, Smialek JE. Zolpidem distribution in postmortem cases. *J Forensic Sci* 1999;44:269-71.
 14. Garnier R, Guerault E, Muzard D, Azoyan P, Chaumet-Riffaud AE, Efthymiou ML. Acute zolpidem poisoning-analysis of 344 cases. *Clin Toxicol* 1994;32:391-404.
 15. Wyss PA, Radovanovic D, Meier-Abt PJ. Acute overdose of zolpidem (Stilnox). *Schweiz Med Wochenschr* 1996; 126:750-6.
 16. Hamad A, Sharma N. Acute zolpidem overdose leading to coma and respiratory failure. *Intensive Care Med* 2001; 27:1239.
 17. Leureux P, Debailleul G, De Witte O, Askenasi R. Zolpidem intoxication mimicking narcotic overdose: response to flumazenil. *Hum Exp Toxicol* 1990;9:105-107.
 18. Park DH. Drug treatment of insomnia; sedative-hypnotics, *Sleep Med Psychophysiol* 1999;6:5-18.
 19. Park SY, Sohn JW. Comparison of effects of zolpidem, triazolam and placebo on the insomnia of schizophrenia inpatients *Sleep Med Psychophysiol* 1997;4:181-190.
 20. Rainey PM. Laboratory Prinprinciples, In: Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 8th ed. New York: McGraw-Hill;2006.p.88-108.
 21. Christophersen AJ, Hoegberg LG. Techniques used to prevent gastrointestinal absorption, In: Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 8th ed. New York: McGraw-Hill;2006.p.109-134.
 22. Ahronheim JC, Howland MA. Geriatric principles, In: Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 8th ed. New York: McGraw-Hill;2006. p.501-508.