

원 저

디펜히드라민 중독환자의 심독성에 관한 연구

고려대학교 의과대학 응급의학교실

박성준 · 박종학 · 엄인경 · 박경애 · 김도현 · 김수진 · 이성우 · 홍윤식

Cardiac Toxicity Following a Diphenhydramine Overdose

Sung Jun Park, M.D., Jong Hak Park, M.D., In Kyung Um, M.D., Kyung Ae Park, M.D., Do Hyoun Kim, M.D.,
Su Jin Kim, M.D., Ph.D., Sung Woo Lee, M.D., Ph.D., Yun Sik Hong, M.D., Ph.D.

Department of Emergency Medicine, Medical School of Korea University, Seoul, Korea

Purpose: This study was designed to analyze the contributing factors, as well as the incidence and nature of the cardiac toxicity, in patients presenting with diphenhydramine overdose.

Methods: We retrospectively reviewed the medical records of the intoxicated patients who presented to the ED of Korea University Anam Hospital from January 2008 to December 2010. Those patients who visited due to a diphenhydramine overdose were selected and the following features were recorded for analysis: the general characteristics, vital signs, the amount of ingested diphenhydramine, the time interval from ingestion to presentation, the co-ingested drugs (if any), the toxicities and the ECG findings. Cardiac toxicity, while defined mainly in terms of the temporary ECG changes such as QTc prolongation, right axis deviation, QRS widening, high degree AV block and ischemic changes, also encompassed cardiogenic shock, which is a clinical finding.

Results: A total of eighteen patients were enrolled. Of the eighteen patients, eight had ingested diphenhydramine only, while ten had ingested other drugs in addition to diphenhydramine. The most commonly observed toxicity following diphenhydramine overdose included cardiac toxicity (78%). Cardiac toxicity was observed in all the patients who presented to the emergency department 2 hours after ingestion. The patients with QTc prolongation turned out to have ingested significantly larger amounts of diphenhydramine.

Conclusion: QTc prolongation and right axis deviation were common findings for the patients with a diphenhydramine overdose. QTc prolongation was more likely to occur with ingesting larger amounts of diphenhydramine. Close monitoring is mandatory for patients who have ingested large amounts of diphenhydramine to prevent such potentially lethal cardiac toxicity.

Key Words: Diphenhydramine, Overdose, Cardiac toxicity

서 론

디펜히드라민은 H1 항히스타민 계열의 수면유도제로

투고일: 2011년 6월 1일

게재승인일: 2011년 6월 7일

책임저자: 박종학

서울특별시 성북구 안암동 5가 126-1

고려대학교 안암병원 응급의학과

Tel: 02) 920-5408, Fax: 02) 920-5269

E-mail: rosc@hanmail.net

2008년부터 우리나라에서 시판되기 시작하였고¹⁾, 독실아민과 마찬가지로 국내에서 처방전 없이 약국에서 쉽게 구할 수 있어 자살목적으로 다량 음독하는 경우가 있어 2009년부터 국내에서도 급성 중독 증례가 보고되고 있다^{2,3)}.

비교적 잘 알려진 것처럼 디펜히드라민은 의식장애와 더불어 전도 장애와 부정맥을 유발하는 등 심독성이 있는 것으로 알려져 있으며, 2010년 발표된 국내 연구에서는 12례의 디펜히드라민 중독 환자 중 9례의 환자에서 전도 장애가 보고되었고, 국외에서는 여러 차례 보고된 바가 있

다^{3,9)}. 따라서 디펜히드라민 중독 환자의 치료를 위해 심독성 발생 여부는 중요하다 할 수 있겠다. 디펜히드라민은 국내에서 2008년부터 시판되어 본원에서도 2008년 9월 첫 중독 환자가 내원하였으나 아직까지 디펜히드라민 급성 중독 후 발생한 심독성에 대한 국내 연구 및 발표는 많지 않은 상태이다.

이에 저자들은 일개응급센터에 내원한 디펜히드라민 급성 중독 환자들을 대상으로 중독 증상과 심독성의 발생 여부 및 종류를 알아보고자 하였고, 심독성 발생 그룹과 비발생 그룹간의 차이를 비교하여 심독성과 관련된 인자들에 대해 알아보고자 이 연구를 진행하였다.

대상과 방법

디펜히드라민이 유통되기 시작한 2008년 1월부터 2010년 12월까지 디펜히드라민 급성 약물중독으로 지역응급의료센터에 내원한 18세 이상의 환자를 대상으로 의무기록을 후향적으로 검토하여 연구를 시행하였다.

조사항목으로는 나이, 성별, 음독량, 음독 후 병원 방문까지의 경과 시간, 중독 증상 등의 독성학적 특성을 조사하였고, 체온, 분당 심박동수, 평균 동맥압 등의 활력징후와 글라스고우 혼수척도에 근거한 의식수준을 조사하였다. 칼륨 등의 전해질 농도를 혈액검사를 통하여 확인하였

다. 그리고 위장관 오염 제거술 전에 시행된 심전도를 판독하여 QT 간격, QTc 간격, QRS 복합체 간격, 우측편위, 좌각차단, 우각차단, 고도 방실차단, ST분절 및 T파의 이상조건을 조사하였다. 빈맥은 100회/분 이상인 경우로 정의하였고, QTc 간격은 Bazett correction formula ($QTc = QT/\sqrt{RR}$) 를 이용하여 계산하였으며 성별에 따라 다른 기준치를 적용하여 남성인 경우 450 ms 이상, 여성의 경우 470 ms 이상을 QTc 연장으로 정의하였다¹⁰⁻¹²⁾. QRS복합체 간격은 120 ms 이상을 확장으로 정의하였고 우측편위는 말단 40 ms에서 aVR 리드의 양성 R파 및 I 리드에 음성 S파가 있는 경우로 정의하였다⁷⁾. 심독성의 정의는 1) 내원 초기 심전도에서 QTc 연장, 우측편위, QRS 확장, 고도 방실전도장애, 심근허혈변화가 관찰되고 추적 기간 중 정상 심전도로의 변화가 확인된 경우 또는 2) 심인성 쇼크가 있었던 경우로 정의하였다¹³⁾.

통계학적 분석은 SPSS 17.0을 사용하였으며 연속형 변수의 특성은 중앙값(최소 - 최대)으로, 빈도형 자료의 특성은 빈도수와 백분율(%)로 표기하였다. 심독성이 발생한 그룹과 비 발생 그룹간의 비교에서 범주형 변수는 Fisher's exact test 를 사용하였고 연속형 변수는 비모수 검정법인 Mann-Whitney test 를 사용하였다. P값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의성이 있는 것으로 정의하였다.

Table 1. The characteristics of study patients

No.	Age (years)	Sex	Time from ingestion (hour)	Amount (mg)	Co-ingested materials	Heart rate (rate/min)	Toxicity
1	38	F	7	1050	DS 250 mg	141	E, A
2	18	M	1	500	None	95	E
3	45	F	12	500	DS 500 mg	106	E, A
4	36	F	1	500	AAP 825 mg, NSAIDs 500 mg, etc	68	A
5	21	F	2	250	None	70	E
6	20	F	0.7	500	DS 750 mg, AAP 10 g	138	A
7	37	F	0.5	250	AAP 5 g	97	E, A, G
8	39	F	3	500	DS 500 mg	140	E, A, S
9	37	M	3	500	DS 2 g	137	E, A, R
10	30	F	1	250	None	105	A
11	40	F	7	1500	AAP 2.7 g	91	E, A, G, R
12	18	F	0.5	500	DS 175 mg	112	E, G
13	27	F	0.5	500	None	155	None
14	82	F	3	1200	None	88	E, A
15	41	F	3	1000	None	85	E, A
16	21	M	4	500	DS 1875 mg	134	E, A, S, R
17	31	F	2	900	None	96	E, A
18	38	F	1	1000	None	107	E

M: male, F: female, DS: Doxylamine succinate, AAP: Acetaminophen, E: ECG abnormality, A: Altered mentality, G: Gastrointestinal symptoms, S: Seizure, R: rhabdomyolysis

결 과

1. 연구군의 일반적인 특성

연구기간 중 급성 약물중독으로 내원한 환자는 총 677 명으로 이들 중 디펜히드라민 급성 중독 환자는 18명이었 으며 이는 총 중독 환자의 2.7%를 차지하였다. 이 중 디펜 히드라민 단독 중독은 8명, 다른 약물을 같이 음독한 환자 는 10명이었다. 혼합 음독된 약제는 독살아민 7건, 아세트 아미노펜 3건, 기타 약물 1건이었다. 여자가 15명(83%)으 로 대부분을 차지하였으며 대상 환자들의 나이는 37(18~82)세였다. 약물 음독 후 내원까지 소요된 시간은 2(0.5~12) 시간 이었고 음독량은 500(250~1500) mg 이 었다(Table 1). 대상 환자 중 심전도에 영향을 줄 수 있는 심부전, 심근경색, 부정맥 등의 과거력이 있던 환자는 없 었다. 음독 후 내원까지 걸린 시간 및 환자의 의식상태 등 을 고려하여 14명의 환자에게 응급실에서 위세척이나 활 성탄 투여가 시행되었다.

2. 혈액 검사 결과

심전도 변화를 일으킬 수 있는 저칼륨혈증은 4명의 환 자에서 관찰되었으나 3.0 mEq/L 미만인 경우는 없었다. 고칼륨혈증을 보였던 환자는 없었으며 약물대사에 영향 을 줄 수 있는 혈중 요소질소 및 크레아틴 농도는 모두 정 상이었다.

3. 디펜히드라민 중독 환자의 임상증상

디펜히드라민 급성 중독 증상으로 심독성과 관련된 심

전도 변화가 19건 관찰되었고, 의식변화 13건과 간질발작 1건을 포함한 신경학적 중독 증상이 14건, 오심 혹은 구토 등의 위장관 증상 3건, 횡문근융해증 3건이 관찰되었다 (Table 2).

4. 심독성의 비교

디펜히드라민 중독 환자들의 평균동맥압(mean arterial pressure)은 95(73~147) mmHg, 심박동수는 105(68~155) 회/분 이었고, 11명(61.1%)에서 동성 빈맥이 관찰되었으나 저혈압이나 쇼크 증상을 보인 환자는 없었다. 디펜히드라민 급성 중독 후 발생한 심전도 변화는 QTc 간격 연장 8건 (44.0%), 우측편위 7건(39.0%), ST분절·T파의 이상 3건 (17.6%), QRS 확장 1건(5.6%)이었고, 고도 방실차단이나 좌·우각차단은 관찰되지 않았다. QRS 확장을 보였던 한 명은 혈중 칼륨농도가 3.0 mEq/L 로 낮게 측정되었다.

심독성이 발생한 그룹과 비 발생 그룹을 나누어 비교한 결과에서는 나이, 성별, 혼합 중독 여부는 두 그룹간에 통 계적 차이를 보이지 않았고, 심독성이 발생한 그룹의 디펜 히드라민 음독량은 500(250~1500) mg 으로 비 심독성 그 룹의 500(250~500) mg 과 의미 있는 차이는 없었다($p = 0.233$). 음독 후 응급실 도착까지 소요 시간은 심독성 그 룹이 3(0.5~12.0)시간으로 비 심독성 그룹의 0.83(0.5~1.0) 시간보다 길어 두 그룹간의 여러 요소들의 비교에서 유일 한 차이를 보였다($p=0.046$) (Table 3). 디펜히드라민의 약 동학적 특성을 고려하여 응급실 도착까지 소요시간을 2시 간 이내와 2시간 이상으로 나누어 비교하였을 경우, 2시 간 이내에 내원한 환자 중 4명(50%)에서 심독성이 관찰되 었고 2시간 이상이 소요된 경우에는 10명(100%) 모두에 서 심독성이 관찰되어 두 그룹간에 통계적으로 유의한 차

Table 2. Toxicologic symptoms in study patients

Toxicities	n=38(%)
Cardiac toxicity	19 (50.0%)
QTc prolongation (>450 ms, 470 ms)	8
Right axis deviation (terminal 40 ms)	7
ST or T- wave change	3
QRS widening (> 0.12 ms)	1
Neurologic toxicity	14 (36.8%)
Altered mentality	13
Seizure	1
GI toxicity (nausea & vomiting)	2 (5.3%)
Metabolic toxicity	3 (7.9%)
Rhabdomyolysis	3
Metabolic acidosis	0

이를 보였다($p=0.023$) (Table 4).

세부분석으로, 중독 후 가장 많이 발생하였던 심전도 변화인 QTc 연장과 음독량과의 연관성을 분석한 결과 QTc 연장 그룹의 디펜히드라민 음독량은 950(500~1500) mg으로 정상 QTc 그룹의 500(250~1050) mg과 통계적으로 유의한 차이가 있었고($p=0.017$), Spearman correlation test 에서 QTc 는 비록 통계적 의미는 없었으나 디펜히드라민 음독량에 비례하여 늘어나는 경향을 확인할 수 있었다($p=0.057$) (Fig. 1).

고 찰

디펜히드라민은 의사의 처방 없이 구입할 수 있는 수면 유도제로 2008년 국내에서 처음 판매되기 시작한 이후 임상 진료 현장에서 음독 사례들이 점차 늘어날 것으로 예상되나 현재 급성 중독에 따른 국내 연구 보고는 미미한 실정이다. 본 연구에서는 18명의 디펜히드라민 급성 중독 환자가 내원하였고, 이 중 혼합 중독은 10명으로 이들이 같이 복용한 약제는 디펜히드라민처럼 약국에서 쉽게 구할 수 있는 독실아민이나 아세트아미노펜이었다. 디펜히드라민 음독 후 발생한 급성 중독 증상은 심독성, 신경계 증상, 소화기 증상, 대사성 부작용 순으로 많이 발생하였다.

디펜히드라민은 삼환계 항우울제와 비슷하게 class IA 항부정맥제와 유사한 작용을 하게 되는데 이는 나트륨, 칼륨 이온 통로에 영향을 미침으로써 심근에 전도장애를 일으켜 심독성을 일으킨다고 알려져 있다^{14,15}. 이러한 전도

장애는 심각한 부정맥을 유발할 수 있으며 디펜히드라민 중독과 관련된 치명적 중독 증상으로서는 국외에서는 여러 번 보고된 바 있다^{4,8}. 본 연구는 14명의 환자에게서 19건의 전도장애와 관련된 심전도 변화를 확인할 수 있었는데 QTc 연장이 8 건, 우측편위가 7건, ST분절·T파의 이상이 3건, QRS 확장이 1건 관찰되었다. QTc 연장은 칼륨 채널을 차단하여 발생하며 Zareba 등⁷)은 디펜히드라민 과량 복용 군에서 의미 있는 QTc 연장을 확인하였다¹⁴. 이번 연구에서도 QTc 연장 그룹과 비 연장 그룹간의 음독량에 있어서 통계적 차이를 발견할 수 있었으며 QTc 는 디펜히드라민 음독량과 비례하여 증가하는 경향이 있었다. 따라서 디펜히드라민 과량 음독 때는 QTc 연장의 위험성이 높고 이는 악성 부정맥의 발생과 관련이 있으므로 임상 의사의 주의가 필요하다 할 수 있다. 디펜히드라민 중독 후 발생하는 우측편위는 전도장애가 왼쪽보다는 오른쪽에 주로 작용하게 되어 나타나게 되며^{5,14}, 우리나라에서 발표되었던 다른 연구에서는 2건의 우측편위를 보고하였다³. 본 연구에서는 7건의 우측편위가 확인되어 기존 연구보다 많은 수를 보였고, 따라서 우측편위는 QTc 연장과 더불어 디펜히드라민 중독 후 발생할 수 있는 심전도 변화의 중요한 소견이라 할 수 있겠다.

본 연구에서는 음독 후 내원까지 2시간 이상이 경과한 10명 모두에게서 심전도 변화가 발생하였다. 그러나 음독 후 내원까지 시간이 2시간 미만이었던 8명에서는 4명만이 심전도 변화를 보여 2시간 이상인 경우에 비해 심전도 변화의 발생율이 상대적으로 낮았다. 이러한 이유는 약물

Table 3. Comparison of variables according to the cardiac toxicity

Variable	Cardiac toxicity (n=14)	Non cardiac toxicity (n=4)	p-value
Age (years)	37.5 (18~82)	28.5 (250~500)	0.192
Sex (Male : Female)	3:11	0:4	1.000
Arrival time after ingestion (hour)	3.0 (0.5~12.0)	0.83 (0.5~1.0)	0.046*
Dose (mg)	500 (250~1500)	500 (250~500)	0.233
Incidence of co-ingestion (n=10, %)	8 (57.1%)	2 (50%)	1.000
Mean arterial pressure (mmHg)	97 (77~147)	88.0 (73~100)	0.277
Heart rate (rate/min)	101.5 (70~141)	121.5 (68~155)	0.645
Serum K (mEq/L)	3.9 (3.0~4.4)	3.75 (3.5~3.9)	0.624

* p -value<0.05

Table 4. Incidence of cardiac toxicity according to the time interval of ED presentation after ingestion ($p=0.023$)

Arrival time to ED	Cardiac toxicity (n=14, %)	Non Cardiac toxicity (n=4, %)
≤ 2 hour (n=8)	4 (50.0%)	4 (50.0%)
> 2 hour (n=10)	10 (100%)	0 (0%)

ED: Emergency department

의 독성독력학적 기전에 따라 디펜히드라민 경구 투여 시 15~45 분 후 효과가 나타나기 시작하여 1~4 시간 이후 최고 효과를 보이기 때문에 이런 결과를 보인 것으로 생각한다¹⁶⁾. 따라서 음독 후 병원 도착까지의 시간이 짧았던 경우, 일정 시간 동안 반복적으로 심전도 검사를 시행하여 심독성의 발생 여부를 평가하는 것이 필요할 것으로 판단 된다.

디펜히드라민 음독 후 발생한 신경계 중독 증상은 대부분이 의식의 저하였고 이는 디펜히드라민의 약리 작용 상 의식저하, 경련, 환각, 어지러움 등의 중추신경계 증상을 보일 수 있기 때문이다. 본 연구에서는 경련과 같은 중증 증상을 보인 경우가 1명이 있었으며 이 환자의 경우 독실아민을 혼합 음독 한 경우였고, 디펜히드라민 단독 음독의 경우에는 경련이 있었던 경우는 없었다. 이 환자의 경우에는 경련이 독실아민의 독성 작용에 의해 발생했을 가능성이 높을 것으로 저자들은 판단하였다¹⁷⁾.

본 연구에서는 횡문근융해증이 3명에서 발생하였는데 이 환자들 모두 독실아민을 디펜히드라민과 혼합 중독한 경우였다. 독실아민 과량 음독 후 횡문근융해증의 발생율은 보고에 따라 차이가 있으나 많은 경우 50~60%의 발생율을 보고한 연구도 있다^{18,19)}. 본 연구에서도 디펜히드라민과 독실아민을 혼합 음독한 6명 중 3명(50%)에서 횡문근융해증이 발생하여 비슷한 결과를 보였다. 그러나 디펜히드라민만을 단독 음독한 환자군에서는 횡문근융해증이 발생한 예는 없었다. 류 등³⁾은 평균 1,304 mg의 디펜히드라민을 단독 음독한 환자에서 약 25%의 횡문근융해증 발

생율을 보고하였다. 본 연구에서 그 결과값을 제시하지는 않았지만 디펜히드라민 단독 음독환자의 평균 음독량은 700 mg 으로 류 등의 보고 보다 작았다. 이러한 디펜히드라민 음독량의 차이가 본 연구의 디펜히드라민 단독 음독군에서 횡문근융해증의 비 발생과 관련이 있을 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 연구에 포함된 환자수가 18명으로 적어 연구 결과를 디펜히드라민 중독 환자 전체에 적용하기는 어려워 보이며, QTc 연장을 예측할 수 있는 디펜히드라민 음독량 값을 구하기 어려웠다. 둘째, 심전도 변화에 영향을 줄 수 있는 칼슘이나 마그네슘 같은 여러 전해질 농도가 제대로 측정되지 않아 이들의 영향을 완전히 배제하기 못하였다. 셋째, 음독 약물의 약동학에 영향을 줄 수 있는 기저질환이나 알코올 및 혼합중독에 대한 고려가 미흡하였다. 넷째, 심독성이 없었던 4명의 환자 모두는 응급실에서 위세척이나 활성탄 투여가 시행되었으나 사례수가 적어 위장관 오염 제거술이 심독성의 발생을 예방하는데 얼마나 효과가 있는지는 알기 어려웠다. 향후 후향적 연구의 한계를 극복하고 다기관 연구를 통해 중독 코호트를 전향적으로 구축하여 디펜히드라민 중독 특성에 대한 연구를 진행하는 것이 필요할 것으로 사료된다.

결 론

디펜히드라민 급성 중독으로 응급실에 내원하는 환자들

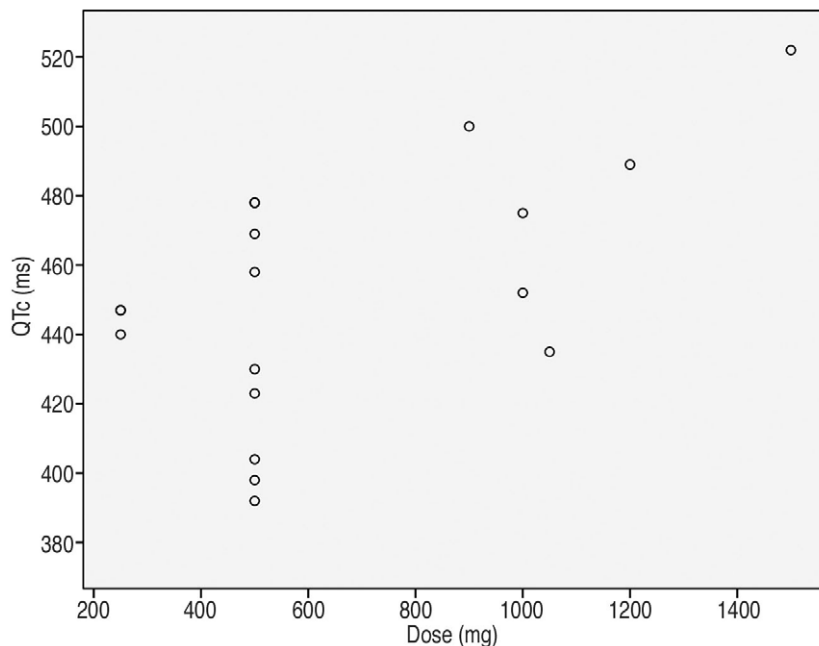


Fig. 1. Relationship between dose of ingestion and QTc (p=0.057).

대다수에서 동성 빈맥이 관찰되었고, QTc 간격 연장, 우측편위의 심전도 변화는 빈번히 나타나는 증상이며, 특히 QTc는 음독량이 많을수록 늘어나는 상관 관계에 있다. 이번 연구에서 디펜히드라민 음독 후 사망하거나 치명적 중독 증상이 발생한 경우는 없었으나 여러 문헌에서 악성 부정맥으로 인한 사망 사례들이 보고되고 있으므로 심전도 변화에 대한 주의 깊은 감시가 필요하다. 그리고 디펜히드라민 음독 후 병원 내원까지 걸린 시간이 짧은 경우 약물의 체내 흡수 기전 상 심독성을 반영하는 심전도 변화가 초기에 나타나지 않을 수 있으므로 위장관 오염제거술 등의 처치와 함께 일정 시간 내 심전도의 반복적 검사나 감시가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Park JS, Kim H, Lee SW. A case of seizure in diphenhydramine overdose. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2009;7:23-5.
2. Park CS, Kang IG, Ryu HS, Park SS, Lee MJ, Jeong WJ. A case of electrocardiographic and mental change in a patient with a diphenhydramine overdose. *J Korean Soc Emerg Med* 2010;21:405-11.
3. Ryu HS, Lee MJ, Park SS, Jeong WJ, Kim HJ. Comparative Analysis of Overdose with Common Sleep-aid Medications: Doxylamine vs Diphenhydramine. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2010;8:79-87.
4. Krenzelok EP, Anderson GM, Mirick M. Massive diphenhydramine overdose resulting in death. *Ann Emerg Med* 1982;11:212-3.
5. Sharma AN, Hexdall AH, Chang EK, Nelson LS, Hoffman RS. Diphenhydramine-induced wide complex dysrhythmia responds to treatment with sodium bicarbonate. *Am J Emerg Med* 2003;21:212-5.
6. Pragst F, Herre S, Bakdash A. Poisonings with diphenhydramine--a survey of 68 clinical and 55 death cases. *Forensic Sci Int* 2006;161:189-97.
7. Zareba W, Moss AJ, Rosero SZ, Hajj-Ali R, Konecki J, Andrews M. Electrocardiographic findings in patients with diphenhydramine overdose. *Am J Cardiol* 1997;80:1168-73.
8. Dawson A. Diphenhydramine-associated wide complex dysrhythmia. *Am J Emerg Med* 2004;22:496.
9. Husain Z, Hussain K, Nair R, Steinman R. Diphenhydramine induced QT prolongation and torsade de pointes: An uncommon effect of a common drug. *Cardiol J* 2010;17:509-11.
10. Bazett JC. An analysis of time relations of electrocardiograms. *Heart* 1920;7:353-67.
11. Molnar J, Zhang F, Weiss J, Ehlert FA, Rosenthal JE. 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.
12. Chiladakis J, Kalogeropoulos A, Arvanitis P, Koutsogiannis N, Zagli F, Alexopoulos D. Preferred QT correction formula for the assessment of drug-induced QT interval prolongation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:905-13.
13. Manini AF, Nelson LS, Skolnick AH, Slater W, Hoffman RS. Electrocardiographic predictors of adverse cardiovascular events in suspected poisoning. *J Med Toxicol* 2010;6:106-15.
14. Woosley RL. Cardiac actions of antihistamines. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996;36:233-52.
15. Radovanovic D, Meier PJ, Guirguis M, Lorent JP, Kupferschmidt H. Dose-dependent toxicity of diphenhydramine overdose. *Hum Exp Toxicol* 2000;19:489-95.
16. Lindsay CA, Williams GD, Levin DL. Fatal adult respiratory distress syndrome after diphenhydramine toxicity in a child: a case report. *Crit Care Med* 1995 ;23:777-81.
17. Lee JH, Lee K, Yang HJ. Clinical analysis of seizure associated with poisoning & drug overdose. *J Korean soc Emerg Med* 1998;9:148-53.
18. Jo YI, Song JO, Park JH, Koh SY, Lee SM, Seo TH, et al. Risk factors for rhabdomyolysis following doxylamine overdose. *Hum Ext Toxicol* 2007;26:617-21.
19. Emadian SM, Caravati EM, Herr RD. Rhabdomyolysis: a rare adverse effect of diphenhydramine overdose. *Am J Emerg Med* 1996;14:574-6.