

원 저

베타차단제를 포함한 정신과적 약물 중독: 심혈관계 영향을 중심으로

아주대학교 의과대학 응급의학교실

주성우 · 민영기 · 최상천 · 박은정

The Intoxication of Beta Blocker with Psychiatric Drugs Focused on the Cardiovascular Adverse Effects

Sung Woo Joo, M.D., Young-Gi Min, M.D., Sang-Cheon Choi, M.D., Eun Jung Park, M.D.

Department of Emergency Medicine, School of Medicine, Ajou University

Purpose: Beta blocker (BB) has been prescribed for anxiety and panic disorder. Patients intoxicated by psychiatric drugs have often been exposed to BB. Moreover, BB overdose has adverse effects including cardiovascular effects, which can be life-threatening. This study was conducted to identify the characteristics of BB intoxication with psychiatric drugs and the adverse effects on the cardiovascular system.

Methods: A single center, retrospective study was performed from January 2010 to December 2015. A total of 4,192 patients visited the emergency department (ED) with intoxication, and 69 with BB intoxication were enrolled.

Results: Overall, 64 patients (92.8%) of enrolled patients were intoxicated with drugs prescribed for the purpose of psychiatric disorders. Propranolol was the most common BB (62 cases, 96.2%), and the median dose was 140.0 mg (25%-75% 80.0-260.0). Twenty-four patients (37.5%) had experienced cardiovascular events, and these patients tended to have decreased mentality, hypotension and coingestion with quetiapine. An initial mean arterial pressure (MAP) below 65 mmHg (odds ratio 10.069, 95% confidence interval 1.572-64.481, $p=0.015$) was identified as a factor of cardiovascular event upon multiple logistic regression analysis.

Conclusion: Initial MAP below 65 mmHg was a factor of cardiovascular adverse effect in patients of BB intoxication with psychiatric drugs.

Key Words: Beta-adrenergic blocker, Psychiatry, Cardiovascular system, Adverse effects

서 론

베타 아드레날린 수용체 길항제(beta-adrenergic receptor antagonist, 베타차단제)는 고혈압, 협심증, 부

정맥 등에서 널리 사용되는 약물이다. 베타차단제의 종류에 따라 베타 1, 2 또는 3 수용체에 경쟁적으로 길항하여 심박동수와 심근 수축력을 저하시킨다^{1,2)}.

2013년 American association of Poison Control Centers (AAPCC) 리포트에 의하면, 베타차단제 복용이 있었던 경우는 약 24,000여 건이며, 이중 베타차단제 단독 중독은 10,352건으로 전체 심혈관계 약제 중독의 22%를 차지하고, 사망 증례의 14%를 차지한다고 보고하였다³⁾. 베타차단제의 독성은 막안정성(membrane stabilizing activity, MSA)으로 인하여 발생하며, 프로프라놀롤(propranolol), 라베탈롤(labetalol), 메토프롤롤(metoprolol) 등이 MSA를 보이는 베타차단제이다⁴⁾. 프로프라놀롤

책임저자: 박 은 정

경기도 수원시 영통구 월드컵로 164

아주대학교 의과대학 응급의학교실

Tel: 031) 219-7769, Fax: 031) 219-7760

E-mail: amita62@nate.com

투고일: 2016년 6월 30일

1차 심사일: 2016년 7월 27일

게재 승인일: 2016년 8월 8일

이나 라베탈롤의 경우는 전압작동 나트륨 통로(voltage-gated sodium channel)에 길항하여 QRS 복합의 확장으로 심각한 독성과 사망률을 높이기도 한다¹⁾. 따라서 베타차단제 중독은 치명적일 수 있으며, 사망의 대부분은 심혈관계 부작용에 의한 것이다³⁾.

베타차단제는 내과 질환뿐만 아니라 정신과 질환에 있어서도 사용된다⁵⁻⁷⁾. 광장공포증이나 외상 후 스트레스장애 등의 여러 불안장애나, 정좌불능이나 불안증 같은 정신과적 약물의 신체적 부작용이 있을 경우에 사용할 수 있다⁵⁻⁷⁾. 일부 연구에서는 베타차단제 사용의 근거가 부족하다고 하지만, 통상적으로 아드레날린성 증상을 해소하기 위해 정신과 질환에서 많이 사용되고 있다^{7,8)}. 베타차단제 중독의 약 9%는 정신과 약물과 동반 중독된다는 보고가 있으며, 이 경우에도 일반적인 베타차단제 중독과 마찬가지로 심혈관계 영향 정도에 따라 글루카곤, 인슐린 등의 추가적인 치료가 필요하다^{4,9)}. 국내에서는 베타차단제 중독에 대한 보고가 드물고, 국내 베타차단제 중독에 대한 임상 양상과 심혈관계 영향에 대한 보고는 없다.

본 연구는 국내 베타차단제 중독 환자의 임상 양상을 알아보고, 정신과 질환을 주소로 처방 받은 베타차단제 중독 환자의 특성과 부작용, 특히 심혈관계에 미치는 영향에 대해 알아보려고 한다.

대상과 방법

1. 연구 대상

연구 대상은 2010년 1월부터 2015년 12월까지 일개 대학병원 권역응급의료센터에 약물 중독을 주소로 내원한 환자 4,192명을 대상으로 하였다. 이 중 베타차단제를 복용한 환자는 69명이었고, 정신과 질환을 주소로 처방 받은 약물의 중독 중 베타차단제를 포함한 다약제 중독 환자는 64명이었다. 6세 미만의 소아, 처방 받은 복용량을 복용하고 증상이 발생한 환자, 경과 관찰 도중 탈원한 환자는 대상에서 제외하였다⁴⁾.

2. 자료 수집

본 연구는 의무기록 검토를 통해 일개 대학병원의 응급의료센터를 내원한 환자의 정보를 획득하여 시행한 후향적 연구이다.

환자의 자료는 연구자 1인이 각 환자의 의무기록을 검토하여 시행하였다. 환자의 인구학적 특성과 과거력, 베타차단제 복용 목적, 베타차단제를 포함한 복용 약물의 종류

와 용량을 확인하였다. 내원 당시의 의식과 생체 징후와 재원 중 심혈관계 이상 여부를 확인하였다. 또한 내원 후 시행한 혈액학적 검사 결과, 방사선학적 검사 결과, 심전도 결과를 확인하였다. 응급실 진료 후 환자의 입원 여부 및 퇴원 시의 환자 상태에 대해 확인하였다.

3. 심혈관계 이상의 정의

심혈관계 이상은 재원 기간 동안 수축기 혈압이 90 mmHg 미만으로 저하되거나 심박동수가 분당 60회 미만으로 저하되면서 장기 저관류의 증상이 발생하는 경우로 정의하였다⁴⁾.

4. 통계분석

심혈관계 이상을 보이는 군(심혈관계 이상군)과 이상을 보이지 않는 군(심혈관계 비이상군)으로 나누어 약물 복용력과 예후를 비교하였다. 이를 위한 통계학적 검사로는 정규성 검토 후, Mann-Whitney test, Fisher's exact test를 이용하였다. 베타차단제를 포함한 정신과적 약물을 복용한 환자에서 심혈관계 이상 발생에 영향을 미치는 요소를 확인하기 위해 다중 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 예측되는 인자로는 단변수 분석을 통하여 의미 있을 것으로 생각되는 인자를 선택하였고, 내원 당시의 의식상태, 혈압, 베타차단제 복용량, 항정신병약물의 하나인 퀘티아핀(quetiapine) 동시 복용 여부였다. 모든 통계는 SPSS 20.0 (IBM, Inc., Armonk, NY, USA)을 이용하였고, 통계학적으로 의미 있는 p 값은 0.05 미만으로 정의하였다.

결 과

1. 베타차단제 중독 환자의 인구학적 특성

연구기간 중 중독을 주소로 응급의료센터를 내원한 환자는 4,192명이었으며, 이 중 베타차단제를 포함한 중독은 69명이었다. 베타차단제 중독 환자 중 26명(37.7%)에서 심혈관계 이상을 보였다.

정신과 질환을 주소로 처방 받은 약물의 중독 중, 베타차단제를 포함한 다약제 중독으로 내원한 환자는 64명이었다. 이 중 61명(88.4%)이 자살을 목적으로 복용하였으며, 11명(17.1%)에서 어지러움, 구토, 두통 등의 증상을 보이고 18명(28.1%)은 증상이 없었으며 35명(54.7%)은 기면, 혼미 등의 의식저하로 인해 증상 여부를 확인할 수 없었다. 심혈관계 이상을 보인 군은 24명(37.5%)이었다

(Table 1). 함께 복용한 약물로는 벤조디아제핀이 55명(85.9%)으로 가장 많았으나 심혈관계 이상 발생과는 무관하였다($p=0.718$). 항정신성약물 중 하나인 퀘티아핀을 동시 복용한 경우는 6명이었으며 그 중 5명(83.3%)에서 심혈관계 이상을 보였다(심혈관계 이상군 vs. 심혈관계 비이상군=5명(20.8%) vs. 1명(2.5%), $p=0.024$). 베타차단제 종류로는 프로프라놀롤이 62명(96.9%)으로 가장 많았다. 총 복용량은 140.00 mg (중앙값, 25%-75% 80.00-260.00)이었고, 체중 당 복용량은 3.08 mg/kg (중앙값, 25%-75% 1.64-4.80)였다. 심혈관계 이상군의 베타차단제 복용량은 200.00 mg (중앙값, 25%-75% 112.50-280.00)으로 심혈관계 비이상군 100.00 mg (중앙값, 25%-75% 80.00-230.00)에 비하여 많은 경향을 보였으나, 통계학적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다($p=0.075$). 심혈관계 이상을 보인 군에서 독성 용량인 240 mg 초과량을 음독한 경우가 더 많은 경향을 보였으나 이 또한 통계학적인 차이를 보이지 않았다(심혈관계 이상군 vs. 심혈관계 비이상군=12명(50%) vs. 11명(27.5%), $p=0.106$)¹⁰. 42명(65.6%)는 입원 치료를 받았고, 이 중 23명(54.8%)은 집중치료실로 입원하였다. 1명을 제외한 모든 환자는 신경학적, 신체적 후유증 없이 퇴원하였다.

2. 심혈관계 이상군의 특성

심혈관계 이상군은 26명(37.7%)이었으며, 정신과 질환을 주소로 처방 받은 베타차단제 중독 환자 중 심혈관계 이상군은 24명(37.5%)였다(Table 1). 내원 당시부터 심혈관계 이상을 보인 환자는 10명(41.7%)였다. 19명(73.1%)는 활성탄을 복용하였고 18명(69.2%)은 승압제 치료를 받았다. 3명(11.5%)은 글루카곤, 2명(7.7%)은 인슐린, 2명(7.7%)은 지질 유탁액 정맥투여(Intravenous lipid emulsion)를 받았다.

베타차단제 단독 음독 환자 5명 중 2명(40%)에서 심혈관계 이상을 보였다. 한 명은 프로프라놀롤 150 mg을 음독하고, 내원 당시 서맥과 QRS 복합이 178 msec, QTc 간격이 502 msec으로 증가되었다. 다른 한 명은 베반톨롤(bevantolol) 800 mg을 음독하고 내원 877분 후 서맥이 발생하였다. 두 명 모두 수액과 승압제 사용하며 집중치료실 입원 치료 후 후유증 없이 퇴원하였다.

정신과 질환을 주소로 처방 받은 베타차단제 음독의 경우, 약물 복용 후 내원까지 걸린 시간은 133.0분(중앙값, 25%-75% 113.00-387.00)이었다(Table 1). 복용 후 심혈관계 이상이 발생하기까지 걸린 시간은 167.50분(중앙값, 25%-75% 0-951.75)이었다. 내원 당시부터 심혈관계 이상

을 보이는 환자는 10명(41.7%)이었다. 심혈관계 이상 시 최저 수축기 혈압은 80.0 mmHg (중앙값, 25%-75% 74.50-86.00), 이완기 혈압은 48.0 mmHg (중앙값, 25%-75% 42.50-50.00)이었고, 맥박수는 71.0회/분(중앙값, 25%-75% 61.75-81.25)이었다. 심혈관계 이상이 지속된 시간은 842.5분(중앙값, 25%-75% 178.50-3,243.75)이었다. 심혈관계 이상군의 87.5%는 입원치료를 받았고, 이중 75%는 집중치료실로 입원하였다. 23명(95.8%)은 병전상태로 회복되어 퇴원하였다. 1명은 내원 당시 베타차단제 및 약물 중독의 증거가 없어 발열과 저혈압에 대한 치료를 받았던 환자로, 추후 약물 중독임이 밝혀져 중독에 대한 치료가 지연되었고, 환자는 저산소성 뇌손상으로 퇴원 시 cerebral performance category (CPC) 4로 전원되었다.

3. 환자의 심혈관계 이상을 예측할 수 있는 요소

단변량 분석을 통해 심혈관계 이상과 관련된 요소는 내원 시의 의식상태, 수축기와 이완기 혈압, 퀘티아핀 동시 복용력이었다. 내원 당시의 혈압은 수축기와 이완기 혈압을 모두 반영하기 위하여 평균혈압을 이용하였다. 베타차단제의 복용량은 단변량 분석에서는 통계적 유의성을 보이지는 않았으나, 유의수준을 높여 회귀분석에서 의미를 분석하였다. 다중 로지스틱 회귀분석으로 심혈관계 이상 발생의 의미 있는 요소는 내원 시의 평균혈압이 65 mmHg 이하로 낮은 경우였다(odds ratio 10.069, 95% confidence interval 1.572-64.481, $p=0.015$) (Table 2).

고 찰

본 연구에서는 베타차단제 중독 환자의 특성을 살피고, 정신과 질환을 주소로 처방 받은 베타차단제의 중독 환자의 특성과 이에 따른 심혈관계 영향을 확인하였다. 국내 베타차단제 중독은 정신과 질환으로 처방 받은 베타차단제의 중독이 대부분이었고, 이에 따른 심혈관계 영향 발생은 내원 시의 평균혈압이 65 mmHg 미만인 경우에 연관성을 보였다.

베타차단제는 고혈압, 협심증, 부정맥 등 내과적 질환에서 널리 쓰이는 약제로, 베타 1, 2, 3 수용체에 길항 작용을 하여 심근 수축력과 심박수 저하를 일으키는 작용을 한다^{1,2)}. MSA가 있는 베타차단제인 프로프라놀롤이나 아테놀롤(atenolol)의 중독의 경우에는 심박수 저하, 심근 수축력 저하가 나타날 수 있으며 전압작동 나트륨 통로의 길항으로 QRS 복합 확장이나 QT 간격 증가 등의 심전도 이상을 보이기도 한다^{1,4)}. 베타차단제 중독의 대부분의 경우

Table 1. Characteristics of patients with beta blocker intoxication for the purpose of treatment of psychiatric disorder

Factors	Total (N=64)	CVE (+)* group (N=24)	CVE (-) group (N=40)	p-value
Age	35.00 [27.50-41.75]	34.00 [32.25-41.75]	36.00 [25.25-43.25]	0.667
Gender				
Male	18 (28.1%)	8 (33.3%)	10 (25.0%)	0.569
Female	46 (71.9%)	16 (66.7%)	30 (75.0%)	
Psychological Disease				
Depression	47 (73.4%)	18 (75.0%)	29 (72.5%)	>0.999
Anxiety	1 (1.6%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)	0.375
Panic	7 (%)	2 (8.3%)	5 (12.5%)	0.702
Suicide	61 (88.4%)	23 (88.5%)	38 (88.4%)	>0.999
Hypertension	5 (7.8%)	1 (4.2%)	4 (10.0%)	0.642
CV Disease	2 (3.2%)	1 (4.2%)	1 (2.5%)	0.613
BB				
Propranolol	62 (96.9%)	23 (95.8%)	39 (97.5%)	>0.999
Others	2 (3.1%)	1 (4.2%)	1 (2.5%)	
Ingestion Amount of BB (mg)	140.00 [80.00-260.00]	200.00 [112.50-280.00]	100.00 [80.00-230.00]	0.075
Ingestion Amount of BB per body weight (mg/kg)	3.08 [1.63-4.80]	3.25 [2.50-5.45]	2.00 [1.17-4.29]	0.119
ER visit time (minutes) [†]	133.0 [78.00-491.00]	133.0 [113.00-387.00]	141.0 [65.25-562.25]	0.715
Coingestion				
Ethanol	24 (37.5%)	8 (33.3%)	16 (40.4%)	0.790
Benzodiazepine	55 (85.9%)	20 (83.3%)	35 (87.5%)	0.718
nonBen-Seda [‡]	19 (29.7%)	6 (25.0%)	13 (32.5%)	0.583
Antipsychotics [§]	15 (23.4%)	11 (45.8%)	4 (10.0%)	0.002
Antidepressants	45 (70.3%)	14 (58.3%)	31 (77.5%)	0.157
Valproic acid	6 (9.4%)	3 (12.5%)	3 (7.5%)	0.664
Lithium	4 (6.2%)	2 (8.3%)	2 (5.0%)	0.627
Anti-HTN	4 (6.2%)	1 (4.2%)	3 (7.5%)	>0.999
Mental Status				
Alert	25 (39.1%)	4 (16.7%)	21 (52.5%)	0.007
Drowsy	23 (35.9%)	10 (41.7%)	13 (32.5%)	
Stupor	14 (21.9%)	8 (33.3%)	6 (15.0%)	
Coma	2 (3.1%)	2 (8.3%)	0 (0.0%)	
Initial Vital Sign				
SBP (mmHg)	109.00 [99.00-119.25]	99.00 [80.00-104.75]	110.00 [103.75-125.25]	<0.001
DBP (mmHg)	70.00 [60.00-79.75]	60.00 [44.00-69.75]	70.00 [64.00-81.50]	0.001
HR (/minute)	78.00 [70.00-86.00]	79.00 [70.50-85.75]	78.00 [70.00-87.75]	0.797
RR (/minute)	16.0 [14.00-18.00]	16.0 [14.00-18.00]	16.0 [14.00-18.00]	0.572
BT (°C)	36.50 [36.13-36.70]	36.60 [36.00-36.80]	36.45 [36.20-36.70]	0.732
QTc prolongation in EKG	24 (37.5%)	11 (45.8%)	13 (32.5%)	0.302
Admission				
General Ward	19 (45.2%)	3 (14.3%)	16 (76.2%)	<0.001
ICU	23 (54.8%)	18 (85.7%)	5 (23.8%)	

Data are presented as n (%), median [interquartile range, 25%-75%] for continuous variables

CVE: cardiovascular adverse event, CV disease: cardiovascular disease, BB: beta blocker, ER: emergency room, Anti-HTN: antihypertensive drugs, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, MAP: mean arterial pressure, HR: heart rate, RR: respiratory rate, BT: body temperature, QTc: corrected QT interval, EKG: electrocardiography, ICU: intensive care unit

* CVE (+): Systolic blood pressure less than 90 mmHg or Heart rate less than 60 bpm, and symptom suggesting decreased end-organ perfusion.

[†] ER visit time: Duration between recognition and emergency room visit

[‡] nonBenSeda: Sedative drugs except benzodiazepine (eg. Zolpidem, antihistamine)

[§] Antipsychotics: chlorpromazine, clozapine, risperidone, haloperidol, aripiprazole, quetiapine, etc.

^{||} Antidepressant: tricyclic acid, trazodone, sertraline, escitalopram, fluoxetine, paroxetine, venlafaxine, bupropion, etc.

이러한 심혈관계 부작용으로 사망에 이르게 된다³⁾. 심혈관계 부작용 발생 시에는 일반적으로 승압제를 포함한 보존적 치료를 시행하고, 이러한 치료에 불응하는 경우에는 글루카곤, 인슐린, 지질 유탁액 정맥 투여 등의 추가적인 치료가 효과가 있다는 보고가 있다^{1,9,11)}. 따라서 베타차단제 중독 환자에서 초기에 심혈관계 부작용 발생 예측하고 생체징후를 지속적으로 관찰하는 것이 필요하다.

베타차단제는 내과적 질환 외에도 정신과 질환에서도 사용하고 있다⁵⁻⁷⁾. 주로 불안장애 환자, 그 중 광장공포증, 사회공포증, 외상 후 스트레스 장애 등에서 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)나 벤조디아제핀과 함께 처방 시 효과를 보인다고 알려져 있다^{12,13)}. 이는 아드레날린성 증상이 나타나는 경우 효과적인 것으로 알려져 있어서 공황장애에서도 SSRI와 함께 아드레날린성 증상의 감소를 위해 통상적으로 사용되고 있다^{7,13)}. 또한 항정신성 약물 등의 신체적 부작용, 즉 정좌불능이나 불안증 발생 시에도 증상 감소를 위해 사용된다⁵⁾. 한 연구에 따르면 베타차단제 중독 환자 중 베타차단제를 정신과적 치료 목적을 위해 사용한 경우는 9.8%이며, 본 연구에서는 정신과 질환을 주소로 처방된 베타차단제 중독 환자는 전체 베타차단제 중독의 92.8%로 기존 국외 연구와는 다른 양상을 보인다⁴⁾. 이는 본 연구에서는 88.4%가 자살을 목적으로 의도적으로 음독하였으나, 기존 연구에서는 중독의 의도성 여부를 파악하지 못하여, 의도성 여부에 따른 영향을 받았을 것으로 보인다⁴⁾. 실제 자살 시도자 중 우울증이나 불안장애를 보이는 것이 위험 인자이며, 기존 질환 치료를 목적으로 처방 받은 약물을 이용하여 음독하는 경우가 많아, 의도성 여부와 다른 정신과 약물의 동시 복용력에 영향을 미쳤을 것으로 보인다^{4,14)}.

심혈관계 이상을 보이는 환자는 베타차단제가 포함된 정신과적 약물 중독 환자 중 37.5%으로 기존의 Love 등⁴⁾의 연구(15%)에 비교하여 높은 발생률을 보이고 있다. 이 연구의 대상은 정신과 질환 뿐 아니라 심혈관계 질환을 포함한 다른 내과적 질환으로 처방 받은 약물을 복용한 경우(75.9%)가 많아 본 연구와는 대상의 차이를 보였다⁴⁾. 또한 기존 연구에서는 베타차단제의 종류가 프로프라놀롤(43%), 아테놀롤(31%), 메토프롤롤(13%) 등으로 다양한 분포를 보였으나 본 연구는 프로프라놀롤이 96.9%로 대상 베타차단제의 차이를 보였다⁴⁾. 프로프라놀롤의 경우 MSA가 있고 심혈관계 이상을 자주 보이며, 사망률이 높은 것으로 보고되고, 이에 따라 본 연구에서의 심혈관계 이상이 더 자주 나타난 것으로 보인다^{1,4,15,16)}. 실제 정신과 질환에서 사용하는 베타차단제는 대부분 프로프라놀롤을 사용하므로 이와 같은 양상을 보인 것으로 보인다⁵⁻⁷⁾. 본 연구에서는 베타차단제 종류에 따른 심혈관계 이상의 발생률은 통계학적으로 유의한 차이를 보이지는 않았으나 베타차단제 종류에 따른 차이는 추가적인 연구가 필요하겠다.

2009년 베타차단제의 중독 치료 가이드라인에서는 프로프라놀롤의 경우 1회 최대 치료 용량이 240 mg 이기 때문에 240 mg 초과 복용이 독성 용량에 해당된다고 제시하고 있다¹⁰⁾. Reith 등¹⁶⁾의 연구에 따르면 프로프라놀롤을 2,000 mg 이상 복용한 경우 9명중 6명에서 경련이 발생하였다. 경련이 발생한 환자군과 그렇지 않은 환자군의 복용량은 각각 2,000 mg 과 600 mg 으로 통계적으로 유의한 차이를 보였고, 경련을 일으킨 최소 복용량은 1,200 mg 이라고 보고하였다¹⁶⁾. 또한 일부 증례 보고에서 각각 500 mg과 800 mg의 프로프라놀롤을 복용한 뒤에도 혈압 저하가 발생하였다고 보고하였다^{17,18)}. 본 연구에서는 전체 환자의 복용량과 체중 당 복용량의 중간값이 각각 140.0 mg, 3.08

Table 2. Multivariate logistic regression of the presence of cardiovascular instability from intoxication of beta blocker for the purpose of treatment of psychological disorder

Independent variables	p-value	OR	95% CI for OR	
			Lower	Upper
Mental status	Alert	0.725		
	Drowsy	0.342	2.166	0.440 - 10.652
	Stupor	0.324	2.645	0.383 - 18.269
	Coma	>0.999	1589394447	0.000
MAP <65 mmHg	0.015	10.069	1.572 - 64.481	
Coingestion of Quetiapine	0.102	8.356	0.658 - 106.124	
Dose of beta blocker	≤200 mg	0.961		
	>200 and ≤400 mg	0.904	1.108	0.210 - 5.836
	>400 mg	0.813	0.682	0.028 - 16.329

OR: odd ratio, CI: confidence interval, MAP: mean arterial pressure

mg/kg이었다. 심혈관계 이상군의 베타차단제 복용량과 체중 당 복용량은 각각 200.0 mg, 3.25 mg/kg로, 심혈관계 이상이 없는 군의 100.0 mg, 2.00 mg/kg에 비하여 많은 경향을 보였으나, 통계학적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다($p=0.075$, $p=0.119$). 다변량 분석에서도 복용량이 심혈관계 이상 발생에 유의한 영향을 미치지 않았다. 본 연구 결과는 대부분의 환자군이 정신과 질환으로 처방 받은 베타차단제 중독으로 음독 용량이 독성을 나타내는 기존 연구와는 현저히 낮은 모습을 보인다¹⁶⁻¹⁸. 정신과 질환에서 사용하는 베타차단제는 프로프라놀롤의 경우 권장량이 20-60 mg/일로 항고혈압제로 사용하는 권장량 80-240 mg/일 보다 낮다^{5,6,10,13}. 따라서 본 연구에서 나타난 음독량 또한 기존 연구에 비해 적은 것으로 보인다.

본 연구에서는 동시 복용한 약물 중 벤조디아제핀이 가장 많았으며 이는 기존의 연구와 비슷한 양상을 보였으나, 심혈관계 영향을 미치는 약물의 복용은 4명(6.2%)으로 기존 연구 결과인 51.9%와는 다른 양상을 보였다⁴. 이는 내과적 질환으로 처방 받은 경우가 포함한 다른 연구와는 환자군의 차이가 있기 때문으로 보인다. 본 연구에서는 항정신성 약물이나 항우울제의 동시 복용이 각각 23.4%와 70.3%였다. 이 중 항정신성 약물인 퀘티아핀의 경우 심혈관계 이상이 많이 나타나는 경향을 보였다($p=0.024$). 다중 로지스틱 회귀분석에서는 퀘티아핀 복용력은 심혈관계 이상 발생과는 무관한 것으로 보였으나 대상 수가 적어 이에 대한 추가 연구가 필요하겠다.

베타차단제 중독의 대부분은 독성 작용이 2시간 이내에 발생한다고 알려져 있으며, 증상이 없더라도 1시간 혹은 6시간 이상의 관찰 기간이 필요하다고 알려져 있다^{14,16,19}. 본 연구에서도 심혈관계 이상이 발생하기까지 걸린 시간은 167.50분이었다. 따라서 지속적인 혈액학적 감시가 필요하여, 이에 따라 환자의 대부분은 지속적 감시가 가능한 병실 혹은 집중치료실로 입원하는 경향을 보인다⁴. 본 연구에서도 75%가 집중치료실에 입실하였다. 다른 약물과 함께 음독하는 경우에는 다른 약물의 작용과 의식상태가 환자의 입원 경향을 결정하는데 영향을 미치기도 한다⁴. 그러나 지연성으로 발생하는 심혈관계 이상을 염려하여 환자의 입원 경향을 결정하여 불필요한 집중치료실 입실을 하기도 한다⁴. 따라서 베타차단제 음독 시 심혈관계 발생을 예측하는 연구가 필요하였다.

본 연구에서는 기존 연구에서 제시된 독성 용량에 비해 적은 용량이지만 심혈관계 이상을 보이는 경우가 있었다. 심혈관계 이상의 발생과 관련된 변수는 단변량 분석을 시행하여 내원 시 의식상태, 평균혈압, 퀘티아핀 동시 복용력 임을 확인하였고, 다중 로지스틱 회귀분석에서 내원 시의 평

균혈압이 65 mmHg 미만인 경우가 관련됨을 확인하였다.

본 연구의 제한점은 첫째, 연구 대상자 선정에 있어 후향적 연구이고, 연구 대상이 된 환자수가 적으며, 일개 응급의료센터에서 진행한 연구이기 때문에 이 연구 결과를 베타차단제를 포함한 정신과적 약물 중독 환자 전체에 적용하기는 어려워 보인다. 추후 다수의 환자를 대상으로 다기관 연구가 필요할 것으로 보인다. 둘째, 다른 중독환자들과 마찬가지로 환자가 기억하지 못하거나 의식 저하 상태로 내원하여서 정확한 베타차단제의 음독량과 복용시간을 알아내기 어려웠다. 음독량을 기억하지 못하는 경우나 모르는 경우에는 없어진 약의 개수나 뜯어진 약봉지의 수를 통해 추측하였고, 음독시간을 알지 못하는 경우에는 마지막 정상 시간과 발견 시간을 토대로 복용시간을 추측하였다. 이는 약물 중독의 정보로 쓰이기에 부정확한 자료일 수 있으나, 실제로 음독 환자의 음독력 확인은 어려운 경우가 많아 실제 임상 환경과는 다르지 않다. 셋째, 베타차단제의 음독 용량이 기존 연구와 비교하여 적은 모습을 보인다¹³⁻¹⁸. 이는 본 연구가 정신과적 질환으로 처방 받은 베타차단제 중독을 대상으로 한 연구이기 때문으로 생각되며, 심혈관계 이상군과 비이상군 간의 음독 용량 차이가 통계적으로 유의하지 않은 점, 기존 연구에 비하여 중증 중독 환자수가 적은 점 등에 영향을 미쳤을 것으로 생각된다¹⁶. 그렇기 때문에 본 연구를 모든 베타차단제 중독 환자에 적용하기에는 제한적이다. 넷째, 환자군의 대부분이 프로프라놀롤을 복용 하였기 때문에 이 연구 결과를 모든 베타차단제 중독에 적용시키기 힘들 것으로 생각된다. 다만 정신과 질환을 주소로 처방하는 베타차단제는 대부분이 프로프라놀롤이므로, 정신과 질환으로 처방된 베타차단제 중독의 경우에는 이 결과를 적용하는데 무리가 없을 것으로 생각된다^{6,7,13}.

본 연구에서는 베타차단제 중독 대부분이 정신과 질환을 주소로 처방 받은 베타차단제이며, 프로프라놀롤이 가장 흔하고, 약 37.5%에서 심혈관계 이상을 보임을 알 수 있었다. 또한 내원 당시 평균혈압이 저하된 경우가 심혈관계 이상 발생과 연관된 요소임을 알 수 있었다. 내원 당시 심혈관계 이상이 보이지 않고, 동시 복용한 다른 약물의 중독의 심각한 독성이 보이지 않는 경우라면, 추가적인 혈액학적 감시는 보류할 수도 있겠다.

참고문헌

1. Graudins A, Lee HM, Druda D. Calcium channel antagonist and beta-blocker overdose: antidotes and adjunct therapies. *Br J Clin Pharmacol* 2016;81:453-61.

2. DeWitt CR, Waksman JC. Pharmacology, pathophysiology and management of calcium channel blocker and beta-blocker toxicity. *Toxicol Rev* 2004;23:223-38.
3. Mowry JB, Spyker DA, Cantilena LR, Jr., McMillan N, Ford M. 2013 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 31st Annual Report. *J Toxicol Clin Toxicol* 2014;52:1032-283.
4. Love JN, Howell JM, Litovitz TL, Klein-Schwartz W. Acute beta blocker overdose: factors associated with the development of cardiovascular morbidity. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;38:275-81.
5. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry. 11 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p.933-5.
6. Steenen SA, van Wijk AJ, van der Heijden GJ, van Westrhenen R, de Lange J, de Jongh A. Propranolol for the treatment of anxiety disorders: Systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol* 2016;30:128-39.
7. Das M. Panic disorder: propranolol and behavioural therapy. *BMJ* 2006;332:1094.
8. Taylor CB. Panic disorder. *BMJ* 2006;332:951-5.
9. Engebretsen KM, Kaczmarek KM, Morgan J, Holger JS. High-dose insulin therapy in beta-blocker and calcium channel-blocker poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2011; 49:277-83.
10. Wax PM, Erdman AR, Chyka PA, Keyes DC, Caravati EM, Booze L, et al. β -Blocker Ingestion: An Evidence-Based Consensus Guideline for Out-of-Hospital Management. *J Toxicol Clin Toxicol* 2009;43:131-46.
11. Jamaty C, Bailey B, Larocque A, Notebaert E, Sanogo K, Chauny JM. Lipid emulsions in the treatment of acute poisoning: a systematic review of human and animal studies. *J Toxicol Clin Toxicol* 2010;48:1-27.
12. Peet M. The treatment of anxiety with beta-blocking drugs. *Postgrad Med J* 1988;64 Suppl 2:45-9.
13. Laverdure B, Boulenger JP. Beta-blocking drugs and anxiety. A proven therapeutic value. *Encephale* 1991;17:481-92.
14. Hawton K, Casanas ICC, Haw C, Saunders K. Risk factors for suicide in individuals with depression: a systematic review. *J Affect Disord* 2013;147:17-28.
15. Love JN, Enlow B, Howell JM, Klein-Schwartz W, Litovitz TL. Electrocardiographic changes associated with beta-blocker toxicity. *Ann Emerg Med* 2002;40:603-10.
16. Reith DM, Dawson AH, Epid D, Whyte IM, Buckley NA, Sayer GP. Relative toxicity of beta blockers in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996;34:273-8.
17. Chen TW, Huang TP, Yang WC, Hong CY. Propranolol intoxication: three cases' experiences. *Vet Hum Toxicol* 1985;27:528-30.
18. Ducret F, Zech P, Perrot D, Moskovtchenko JF, Traeger J. [Deliberate self-overdose with propranolol. Changes in serum levels (author's transl)]. *Nouv Presse Med* 1978; 7:27-8.
19. Love JN. Beta blocker toxicity after overdose: when do symptoms develop in adults? *J Emerg Med* 1994;12:799-802.