

총 설

칼슘통로차단제 중독의 치료

고려대학교병원 응급의학과

이 성 우

Treatments of Calcium Channel Blocker Overdose

Sung Woo Lee, M.D., Ph.D.

Department of Emergency Medicine, College of Medicine, Korea University, Seoul, Republic of Korea

Pharmaceutical agents are the most common causes of poisoning in Korea. Calcium channel blockers (CCBs) are commonly used in Korea for the management of hypertension and other cardiovascular diseases, but are associated with a risk of mortality due to overdose. Due to the frequent fatalities associated with CCB overdose, it is essential that the emergency physician is capable of identifying CCB intoxication, and has the knowledge to manage CCB overdose. This article reviews the existing clinical guidelines, retrospective studies, and systematic reviews on the emergency management of CCB overdose.

The following are the varied treatments of CCB overdose currently administered. 1) For asymptomatic patients: observation with enough time and decontamination, if indicated. 2) For symptomatic patients: infusion of calcium salt, high dose insulin therapy, and vasopressor (norepinephrine) or atropine for bradycardia. 3) For patients refractory to the first line therapy or with refractory shock or impending arrest: lipid emulsion therapy and extracorporeal membrane oxygenation. 4) As adjunct therapy: phosphodiesterase inhibitors, glucagon, methylene blue, pacemaker for AV block. Small CCB ingestion is known to be fatal for pediatric patients. Hence, close observation for sufficient time is required.

Key Words: Calcium channel blocker, Overdose, Treatment

서 론

우리나라 고혈압(만 30세 이상, 표준화)의 유병률은 2018년 현재 남자 33.2%, 여자 23.1%이며¹⁾, 칼슘통로차단제(CCB)는 항고혈압제로 사용되는 대표적인 물질이고²⁾, 질병관리본부 ‘응급실 손상환자 심층조사’에 따르면, 치

료약물이 중독의 가장 흔한 원인 물질이다³⁾. 미국의 경우 심혈관계 약물 중독은 빠르게 늘어나는 중독물질 중 하나이며^{4,5)}, CCB 중독에 의한 심혈관계 독성은 사망과 의미 있게 관련된다⁶⁻⁸⁾.

CCB는 관상동맥 및 말초 동맥의 확장, 심근 수축력의 감소, 방실결절 전도의 지연, 동성결정의 활동성 억제 등을 통해 치료효과를 나타낸다^{8,9)}. CCB는 디히드로피리딘(dihydropyridine, 이하 DHP)계와 비디히드로피리딘(non-dihydropyridine, 이하 non-DHP)계 크게 2가지 계열로 분류되며, 암로디핀(amlodipine), 펠로디핀(felodipine), 이스라디핀(isradipine), 니페디핀(nifedipine) 등의 DHP 계 약물은 주로 말초혈관의 평활근에 작용하여 혈관확장 작용을 통해 말초혈관의 저항을 줄이고, 심장 후부하(afterload)와 혈압을 낮추는 작용을 하며, 항고혈압제로

책임저자: 이 성 우

서울특별시 성북구 고려대로 73

고려대학교병원 응급의학과

Tel: 02) 920-5408 Fax: 02) 920-5407

E-mail: kuedlee@korea.ac.kr

투고일: 2020년 5월 15일

1차 심사일: 2020년 5월 25일

게재 승인일: 2020년 6월 9일

널리 사용된다^{8,9)}. 베라파밀(verapamil), 딜티아젠클(diltiazem), 미베프라딜(mibefradil) 등의 non-DHP계 약물은 심근과 자율박동생성 세포(pacemaker cells), 혈관에 주로 작용하며, 일차적으로 부정맥과 협심증의 치료에 사용된다⁸⁻¹⁰⁾. 그러나, 치료용량을 초과하여 음독하는 경우 이런 선택적 작용은 사라지고, 저혈압, 서맥 등의 부작용이 초래된다. CCB의 종류에 따라 부작용의 발현시간에 차이가 있을 수 있으며, 치료용량에서도 베타차단제와 병용하는 경우 심인성 쇼크 등의 부작용이 발생할 수 있다^{6,9)}. CCB 중독에 의한 부작용은 매우 심각하여 즉시 적절하게 치료하지 않으면 높은 사망률을 보인다^{9,11)}. 따라서, CCB 중독의 진단과 치료에 관한 많은 논문이 세계 각국에서 발표되고 있다. 본 원고에서는 그간 발표된 CCB 중독의 종설들을 중심으로 치료의 최신 지견을 정리해 보고, 특히 소아에서의 CCB중독과 CCB포함 복합제제 중독 치료의 특이점을 기술하고자 하였다.

문헌검색을 위해 PubMed에서 일차적으로 'calcium channel blocker poisoning'의 키워드와 최근 10년간, 문헌의 종류를 'Review'로 설정하여 검색한 결과 총 156개의 논문이 검색되었고, 이 중 연구목적에 맞는 21개의 논문을 선정하였다. 그 다음 PubMed 검색에서 'calcium channel blocker and pediatric'의 검색어로 full text 논문을 기간제한 없이 검색하였고, 그 결과 34개의 논문이 검색되었고, 이중 4개의 논문이 이 연구에 활용되었다. 대한임상독성학회지에서 'calcium channel blocker'를 검색하여 4개의 논문을 추출하여 연구에 활용하였고, 연구자의 판단에 따라 6개의 논문을 추가로 추출하였다. 총 35개의 논문은 이 연구의 주요 세부 주제에 따라 CCB중독 일반적 특성과 치료^{3-9,11-27)}, 소아CCB 중독의 특이점^{10,28-34)}, CCB성분 포함 복합제제 중독의 특이점³⁵⁻³⁷⁾으로 분류하여 고찰에 주로 사용되었다.

독성 약동학

대부분의 CCB는 위장관을 통해 빠르게 흡수되어 1-2시간 내 혈중 최고 농도에 도달하지만, 항고혈압제로 널리 사용되는 대표적 약제인 암로디핀은 혈중에서 단백질과 결합된 상태로 존재하여 반감기가 6-12시간으로 보고되고 있다⁸⁾. 그러나, 과량음독의 경우 혈중 최고농도 도달시간이 24시간까지 연장될 수 있고, 음독 후 초기에는 무증상처럼 보이다가, 24시간이 지나면서 급격하고 심각한 심혈관계 중독증상들이 나타날 수 있다⁸⁾. 미국중환자의학회 전문가 권고에 따르면, CCB과량 음독환자가 무증상이더라도 충분한 시간(약 24까지) 병원에서 관찰하도록 제안

하고 있다⁷⁾. CCB는 단백질 결합능력이 높고, 체내 분포용적 또한 커서 혈액투석으로 약물을 제거하기 어렵다³⁸⁾.

독성 약리학

칼슘차단제는 L-type voltage-gated 칼슘채널에 주로 작용하여 혈관의 평활근이나 심근 내로 칼슘 유입을 차단하여 약리작용을 나타낸다(Fig. 1). L-type voltage-gated 칼슘채널은 심근이나 혈관의 평활근 내로 칼슘 유입의 주요 통로로 심근이나 평활근 내로의 칼슘유입을 차단함으로써 심근의 수축력을 저하시키고, 대동맥 및 소동맥의 확장을 유발한다. 이와 함께 심장전도계의 칼슘 유입을 조절하여 심박동수를 떨어뜨린다^{8,12)}.

Non-DHP계 CCB는 과량 음독 때 동성서맥, 방실차단, 저혈압, 심장성 쇼크를 주로 유발하고, DHP계 CCB는 과량 음독 때 말초혈관의 심각한 확장으로 분포성(distributive) 쇼크를 유발하고, 저혈압에 따른 생리적 빈맥의 반사작용을 소실시키는 경우가 많다^{8,9)}. 아울러, DHP계라도 하더라도 과량복용 때는 말초혈관에 대한 선택적 작용능력을 상실하여, non-DHP계처럼 서맥과 방실차단, 심장성 쇼크를 유발할 수 있다^{9,11)}.

CCB 중독은 심근세포 내 adenosine triphosphate (ATP) 생성 과정에 문제를 야기하고, 간에서의 glycogenolysis와 함께 저인슐린혈증과 인슐린 저항성을 유발할 수 있으며, 그 결과 심근의 기능저하와 심장성 쇼크, 조직관류의 저하를 일으키고, 의식저하와 대사성 산증을 악화시킨다¹⁴⁾.

임상 양상

CCB 중독의 가장 흔한 부작용은 저혈압과 서맥이다. 저혈압은 말초혈관 확장, 심근수축력의 감소, 심박동수의 저하 및 이들이 복합적으로 작용하여 발생한다^{8,12,14)}. 서맥은 동성 서맥, 2도 또는 3도 방실차단 또는 동정지 및 방실접합부 리듬의 결과로 나타난다. 특히 부정맥은 음독 후 수 시간이 지난 후에도 종종 발생하므로 주의가 필요하다. 과량 복용 때는 심근의 수축력 저하로 인한 심박출량의 감소와 심근의 전도장애를 초래하며, 심장성 쇼크와 말초혈관 확장에 따른 분포성 쇼크를 일으킨다^{8,12)}.

심박출량의 저하와 심장성 쇼크는 조직관류의 감소를 유발하고 다양한 전신적 중독증상을 초래한다. 주요 장기들의 혈액순환의 감소, 뇌, 콩팥 등의 기능저하를 초래하고 지속될 경우 간질이나 급성콩팥기능부전 등 다발성 장기 부전증을 초래할 수 있다¹⁴⁾. 이런 중독 증상은 피로감, 어지럼증, 두통 등의 경증 중독증상부터 기면, 실신,

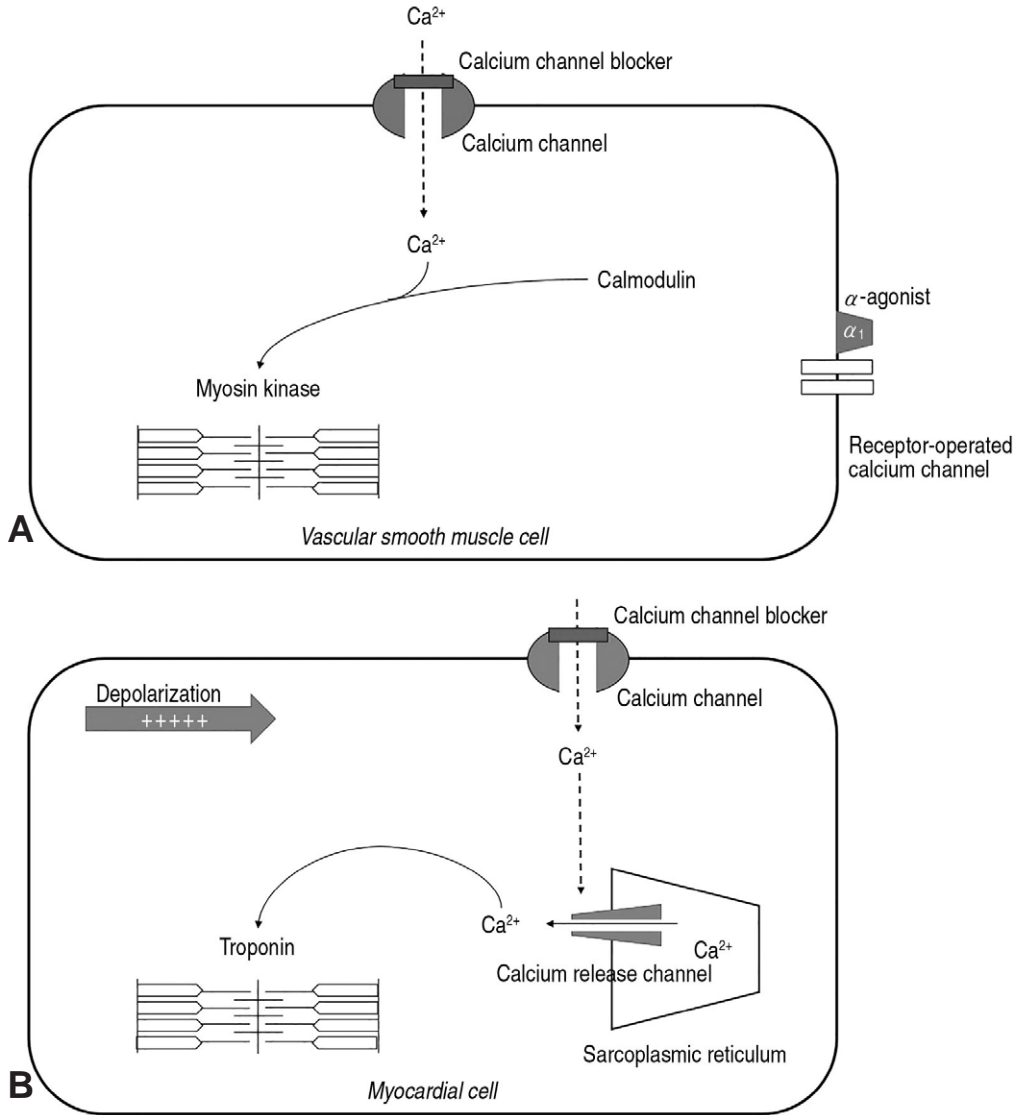


Fig. 1. Pharmacodynamics of calcium channel blocker (CCB) for treatment of hypertension. CCB induced vasodilatation and decreasing of myocardial contractility.

의식저하, 대사성 산증, 간기능 저하, 신부전, 사지의 허혈, 고혈당, 저인슐린혈증 등의 중증 증상까지 다양하게 나타날 수 있다¹¹⁾. 쇼크에 의한 조직관류의 감소는 젖산산증을 유발하며, 폐동맥의 확장과 폐포-모세혈관계에서 투과성의 증가로 비심장성 폐부종이 나타나기도 한다³⁹⁾. 이런 조직간 부종은 치료 과정 중 수액의 과량 투여로 중증 악화될 수 있다.

치 료

1. 일반적 치료와 위장관 제독

중독 증상이 있는 경우, 기도확보, 호흡유지 및 조직관

류를 유지하기 위해 정질수액의 덩이주사가 일차적으로 시행되어야 한다. 이와 함께 환자의 심전도와 혈압 등의 생체징후를 지속적으로 집중 감시하여야 한다. CCB 중독 초기에는 서맥과 함께 혈압은 정상 또는 낮은 범위를 유지할 수 있으며, 말초혈관확장으로 사지는 오히려 따뜻하게 느껴질 수 있고, 이로 인해 쇼크의 발생을 늦게 인지할 수 있으므로 주의가 필요하다⁷⁾. 12유도 심전도 검사를 통해 심박동수 및 방실전도 장애 등 심장리듬에 대한 정확한 평가가 이루어져야 한다. CCB 급성 중독에서 음독한 약물의 양 뿐 아니라 환자의 나이, 심혈관계의 기저 질환 등이 중증도에 영향을 미치게 된다⁸⁾. 조직관류 장애로 인한 대사성 산증의 발생을 평가하기 위해 동맥혈 가스분석검사 등이 시행되어야 하며 혈중 젖산농도의 반복적 측정이 조

직관류 장애의 정도를 평가하는데 도움이 된다²⁶⁾. 심박출량 저하의 다른 원인을 감별하기 위해 칼륨, 마그네슘 등을 포함한 전해질검사와 콩팥기능 검사, 디곡신 등 다른 약물의 혈중농도를 측정하는 것도 필요할 수 있다⁸⁾. CCB 혈중농도는 측정될 수 있으나 혈중농도에 따라 치료방법이 달라지지는 않아 중독 여부의 확인 등의 경우를 제외하고는 일반적으로 추천되지 않는다⁹⁾.

CCB 과량음독에서 위장관제독의 사망률에 대한 근거는 미약하나, 무증상/증상 환자 모두에서 위세척의 적응증이 될 경우(일반적으로 2시간 이내이면서 과량복용) 시행을 고려해야 하며^{7,11)}, 의식저하 등이 동반된 환자의 경우 위세척에 따른 합병증 발생의 가능성이 높으므로 주의가 필요하다¹³⁾. 활성탄은 1 g/kg를 일차 투약하며 서방형 제제로 지속적인 흡수가 의심될 경우 반복 투여할 수 있다. 장세척은 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol) 용액을 비위관을 통해 시간 당 1-2 L 투여한다. 서방형 CCB는 흡수가 천천히 일어나며, 반감기가 길어 활성탄의 반복투여 및 신속한 장세척의 시행이 초기 흡수 차단에 중요한 치료수단이 될 수 있다¹¹⁾.

저혈압이 존재한다면 2개의 말초정맥로를 확보하여 정질 수액을 20 mL/kg 투여하며, 쇼크가 지속된다면, 해독제를 포함한 전문적 약물치료를 시작하여야 한다. 과도한 수액의 투여는 중독에 의한 혈관투과성 증가로 폐부종의 원인으로 작용할 수 있으므로 주의가 필요하다³⁹⁾.

2. 전문적 1차 치료

전문적 약물의 작용기전은 그림 2와 그림 3에서 간략히 설명하였고, 투여용량 및 주의사항은 표1에 정리하였다. 자세한 내용을 아래에서 다룬다.

1) 칼슘염

현재 칼슘염의 투여용량에 대해서는 정립된 바 없으며, 보편적으로 중심정맥으로 10% calcium chloride 10-20 mL 또는 말초정맥으로 30-60 mL의 10% calcium gluconate를 초기에 주사하고, 15-20분 간격으로 3-4회 반복 투여할 수 있다^{7,9,11,13)}. 만약 반복해서 투여할 경우 고칼슘혈증 등에 대한 반복적 검사가 필요하고, 칼슘염은 투여 중 혈관외로 유출될 경우 피부 괴사 등을 일으킬 수 있으므로 주의가 필요하다. 산증이 없는 환자에서는 calcium chloride의 칼슘 농도가 높아 선호되며, 산증이 있는 환자에서는 calcium gluconate를 우선 사용한다⁸⁾. 무수축 심장지가 발생하면 소생술 초기부터 최대 10-14 g의 고용량 칼슘 투여가 효과적인 경우가 있다¹¹⁾.

2) 고용량 인슐린 치료

많은 연구들이 고인슐린 치료를 CCB중독의 1차 치료약제로 추천하고 있다^{7,17,19)}. CCB 중독에서 고용량 인슐린-정상혈당 치료의 작용기전은 크게 3가지이다. 먼저 심장의 수축력을 향상시키고, 세포내 포도당의 이동을 증가시

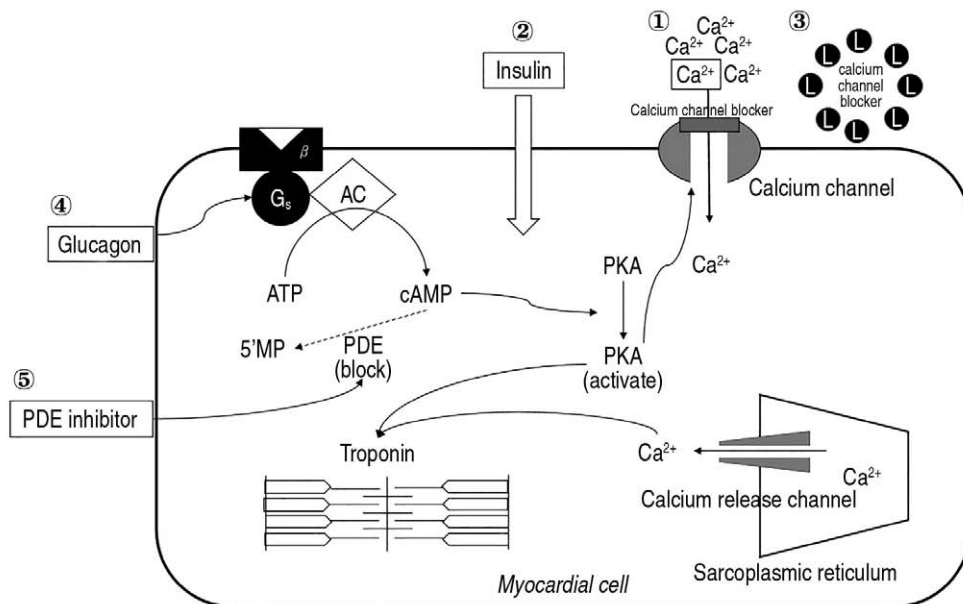


Fig. 2. Action mechanisms of antidotes to myocardium after calcium channel blocker overdose. ① calcium salts infusion, ② high insulin therapy, ③ intravenous lipid emulsion therapy, ④ glucagon infusion. ⑤ phosphodiesterase inhibitor. AC: adenylate cyclase; PKA, protein kinase A; 5'-MP, 5' -monophosphate; PDE, phosphodiesterase inhibitor; L, lipid emulsion.

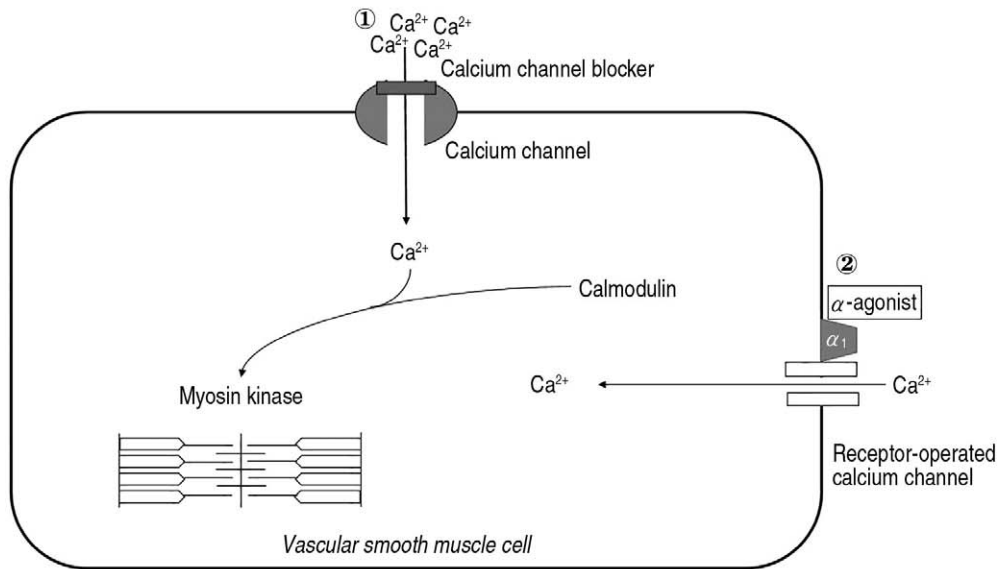


Fig. 3. Action mechanisms of calcium salts and alpha agonists for treatment of hypotension after calcium channel blocker overdose. ① Calcium salts and ② vasopressors (α agonist) enhance the inflow of calcium to vascular smooth muscle cell and then induce the vasoconstriction.

키며, 혈관확장 작용을 한다¹⁷⁾. 좌심실의 수축력 및 말초 혈관의 저항력 향상은 혈압을 안정화시키고 조직관류를 향상시킨다. 혈관 내피세포에 대한 작용은 산화질소합성 효소를 활성화시키고 생성된 산화질소가 혈관내 평활근 세포에 작용하여 심근에 작용하는 혈관의 관류를 호전시킴으로써 심근 수축력을 향상시킨다¹⁷⁾. 인슐린은 심근 세포 내 포도당 수송을 증가시키고, 적은 산소를 이용하여 더 큰 에너지를 생성하여 심장의 기능을 향상시키는 것으로 알려져 있다¹⁷⁾. 흔한 부작용으로 저혈당, 저칼륨혈증 등이 있으나, 합병증이나 후유증이 남는 경우는 드물다¹⁸⁾. 부작용의 예방을 위해 치료기간 중 주기적인 혈당 및 전해질 농도의 감시가 필요하다³⁰⁾. 평균 인슐린 투여량은 0.5 IU/kg/h(투여범위 0.1-10 IU/kg/h), 정상 혈당을 유지하기 위해 요구되는 최대 포도당 평균 투여량은 28.4 g/h(투여범위 0-75 g/h)이다^{7-9,11,13,19)}.

3) 승압제

저혈압을 교정하기 위한 승압제의 투여에 대해서는 에피네프린, 노르에피네프린, 도파민, 이소프로테레놀(isoproterenol), 도부타민 등 여러 약물에 대한 증례보고가 있으며, 효과에 대한 평가는 증례마다 엇갈리고 있어 현재 선택적 승압제는 정립되지 않았으나¹⁶⁾, 쇼크 치료에서 노르에피네프린을 일차 선택제로 사용하는 것을 고려할 만하고, 에피네프린과 도부타민 또한 긍정적 치료효과를 보였다⁷⁾. 노르에피네프린의 초기 투여량은 0.5-0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 이다. 노르에피네프린 투여에도 저혈압이 지속되는 경우 에피네프린을 추가할 수 있고, 투여 용량은 0.05-1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 에서 사용하며, 통상 칼슘통로차단제 중독으로 인한 쇼크의 발생 때 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 으로 투여를 시작하고 혈역학적 감시를 통해 용량을 증감할 수 있다^{6,7,9,11,13)}.

프린을 추가할 수 있고, 투여 용량은 0.05-1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 에서 사용하며, 통상 칼슘통로차단제 중독으로 인한 쇼크의 발생 때 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 으로 투여를 시작하고 혈역학적 감시를 통해 용량을 증감할 수 있다^{6,7,9,11,13)}.

4) 아트로핀

서맥을 교정하기 위해 우선 치료 약제로 아트로핀을 투여한다. 서맥이 발생하면 아트로핀 0.5-1 mg을 2-3분마다 최대 3 mg까지 반복 투여할 수 있다^{7,8)}.

3. 전문적 2차 치료

1) 지질 현탁액 정맥주사

CCB 중독에서 지질 현탁액의 치료효과는 베라파밀과 니페디핀 중독 동물실험에서 그 효과가 입증된 바 있다²⁰⁾. 동물실험에서 지질 현탁액의 치료효과는 CCB의 치사한 계치를 높이는 효과와 높은 생존률로 나타났다²⁰⁾. 증거력이 높은 임상연구보고는 많지 않으나 체계적 문헌고찰에서 급성 약물중독환자에서 지질 현탁액의 치료효과는 매우 제한적이며, 친지질성 약물 중독에 의한 심각한 혈역학적 불안정성을 보이는 경우에 한해 사용해 볼 수 있으나²¹⁾, 최근에는 심정지 또는 불응성 쇼크로 심정지가 임박한 상황이 아니면, 중독 초기에 일차적으로 사용이 권장되지는 않는다^{7,22)}.

지질 현탁액 투여는 지질친화성이 높은 CCB 급성중독에서 임상적 판단에 따라 사용해 볼 수 있으며, 투여용량

Table 1. Recommended dosing regimens of the specific treatments for calcium channel blocker overdose

Drugs	Dosing	Remarks
Calcium	Initial IV bolus for adult: 10-20 ml of 10% CaCl ₂ or 30-60 ml of 10% Calcium gluconate for children: 0.2 ml/kg of 10% CaCl ₂ or 0.6 ml/kg of 10% Calcium gluconate Repeated boluses: every 15-20 min up to 3 to 4 times Initial IV insulin bolus: 1 U/kg with 0.5 g/kg glucose Infusion of regular insulin: start at 0.5 U/kg/h up to 2 U/kg/h if no response after 30 min. Continuous glucose infusion: start at 0.5 g/kg/h Start with 0.5-1.0 mg (0.02 mg/kg for children) IV every 2-3 min up to a maximum dose of 3 mg	CaCl ₂ via central line Extravasation - skin necrosis Avoid calcium in case of co-exposure of digoxin Hypercalcemia Regular monitoring of glucose and serum potassium level: initially at least every 30 min Duration of insulin therapy is 1-2 days
Atropine	Continuous glucose infusion: start at 0.5 g/kg/h Start with 0.5-1.0 mg (0.02 mg/kg for children) IV every 2-3 min up to a maximum dose of 3 mg	Avoid low dose < 0.05 mg (for adult) or 0.1 mg for children due to paradoxical bradycardia
Vasopressors	Norepinephrine is suitable. Initial start at 0.05 - 0.1 µg/kg/min Epinephrine 0.05-1.0 µg/kg/min	Titrate infusion to effect Dopamine is not suggested for shock
Vasopressin	0.01 - 0.03 U/min	Add to other vasopressors not recommend as a single vasoactive agent
Phosphodiesterase inhibitor	Milrinone initial 50 µg/kg slowly IV for over 10 min Continuous infusion 0.375-0.75 µg/kg/min for 35 h Amrinone initial 750 µg/kg (30)	Not first choice Add to other vasopressors in case of refractory shock
Glucagon	Continuous infusion 1-20 µg/kg/min Adult bolus: initial 3-5 mg/kg over 1-2 min, no hemodynamic improvement within 5 min repeated dose with 4-10 mg If effective, maintain infusion with 2-5 mg/h in adult Children: initial 50 µg/kg, repeated dose with same dosage	Monitor glucose level
Levosimendan	Variable	For cardiogenic shock
IV lipid emulsion	Initial bolus 1.5 ml/kg (20% lipid emulsion) over 1 min Infusion 0.25 ml/kg/min to a total volume of 10 ml/kg Initial 1-2 mg/kg	Lipidemic plasma, blood high viscosity, pancreatitis, non-cardiogenic pulmonary edema For refractory vasodilatory shock
Methylene blue		Blue discoloration of skin and secretions, hemolysis, methemoglobinemia, serotonin syndrome in the presence of serotonergic agonists

은 20% 지질현탁액을 사용하여 1.5 mL/kg 를 초기 투여 후 0.25 mL/kg/min을 지속투여한다^{23,24)}. 최대 투여용량은 10 mL/kg이다. 부작용으로 혈장내 지질의 농도가 높아져서 혈액의 점도가 증가하며, 이로 인해 혈액검사에 어려움이 초래될 수 있다. 그 외 부작용으로 체장염의 발생, 비심인성 폐부종의 발생이 있다²³⁾.

4. 에크모를 활용한 순환보조

CCB 중독에서 이상의 제독 및 해독제 치료와 전문적 심장구조술에도 불구하고 지속적 저혈압 등의 혈액학적 쇼크가 회복되지 않는 경우 순환보조를 위해 에크모(체의 순환을 통한 인공심폐보조)를 사용해 볼 수 있다. 에크모 사용의 적응증은 아직 완전히 정립되지 않았으나, 전통적 제독 및 해독제 치료, 쇼크에서의 혈액학 최적화 치료 후에도 쇼크가 지속되는 경우 사용할 수 있으며, 조직의 비가역적 손상이 발생하기 전에 가능한 빠른 시점에 사용하는 것이 좋은 것으로 보고된다^{25,26,30)}. 지속적 쇼크의 평가는 혈압뿐 아니라, 조직의 관류 상태를 반영하는 혈중 젖산치를 이용할 수 있으며, 기관의 손상정도는 Sequential Organ Failure Assessment 등을 활용할 수 있으나, 현재까지 객관적 기준값이 제시되지는 않았다.

5. 전문적 보조치료

1) 바소프레신

혈관의 V1수용체를 자극하여 혈관을 수축시킨다. 암로디핀과 딜티아젠프 중독환자에서 아드레너직 자극제, 고용량 인슐린 등과 병용하여 전신 혈관저항과 혈압 상승에 긍정적인 치료효과를 보였다¹¹⁾. 현재까지 바소프레신은 칼슘통로차단제 중독이나 칼슘통로차단제 및 기타 혈관확장제 음독 후 발생한 쇼크 환자에서 카테콜아민에 반응하지 않는 경우 추가로 사용하거나 카테콜아민과 병용하는 방법이 가장 많이 사용되며, 승압제로서 단독투여는 추천되지 않는다⁷⁾.

2) Phosphodiesterase (PDE) 억제제

Amrinone은 심근과 혈관조직에 위치한 PDE 억제제로 cAMP의 불활성화를 막음으로써 상승된 cAMP가 칼슘채널의 인산화 반응을 증가시켜 칼슘이온의 투과성을 증진시키기 위한 목적으로 사용된다³⁰⁾. 심근세포의 산소요구량을 증가시키지 않으므로 심근수축제와 함께 사용할 수 있으나 임상적 효과가 다양하고 특히 혈관 확장으로 인한 저혈압의 위험이 있으므로 일차약제로 사용되지 않는다⁷⁾.

3) 글루카곤

글루카곤은 베타차단제 중독의 일차 치료약제이나 CCB 중독에서 심박동수와 혈압상승에 대한 효과는 일관적이지 않다^{14,16)}. 3-5 mg (50-150 µg/kg)의 글루카곤을 1-2분에 걸쳐 정주하며 5분내에 반응이 없으면 4-10 mg을 재투여한다¹⁵⁾. 유지용량은 효과가 나타난 용량(mg)/시간으로 지속 정주하거나, 5-10 mg을 정주한 후 2-5 mg/h의 속도로 지속 투여한다^{10,11)}. 글루카곤의 부작용으로는 구토, 고혈당증이 유발될 수 있다. 초기에는 효과가 있으나 심근세포의 주 에너지원이 포도당으로 전환된 후에는 글루카곤과 에피네프린이 유리지방산의 대사를 촉진하므로 케톤산증을 악화시키면서도 혈액학적 개선 효과는 없어진다^{14,15)}.

4) 중탄산염

CCB중독 후 발생한 대사성 산증에서 중탄산염을 보조 치료제로 고려할 수 있다¹⁴⁾. 중탄산염은 CCB의 칼슘채널에 대한 친화도를 감소시키고, 삼환계 항우울제 치료제로 중탄산염 사용의 효과와 유사한 것으로 추정된다¹⁴⁾. 심전도에서 QRS파의 확장이 보이는 경우 1-2 mg/kg을 덩이주사한다.

5) 메틸렌블루

불용성 혈관확장성 쇼크에서 사용해 볼 수 있으나 1차 약제로 권고되지 않는다²⁷⁾. 투여용량으로 1-2 mg/kg을 사용하며, 저혈압의 개선과 승압제 투여용량의 감소를 기대할 수 있다²⁷⁾. 피부, 소변색이 파란색으로 변색되며, 메트헤모글로빈혈증, 용혈반응, 세로토닌 자극 물질을 같이 섭취한 경우 세로토닌 증후군을 야기할 수 있다^{11,27)}.

6) Levosimendan

Levosimendan은 심근 내 트로포닌-C의 칼슘에 대한 민감도를 증가시켜 심근이 칼슘에 더 잘 반응하게 하고, 심근의 수축력을 증가시켜 심박출량을 늘린다. 그러나, 말초혈관에서는 혈관확장효과가 있어 오히려 저혈압을 악화시킬 수 있으며, 심실의 악성부정맥을 초래할 수 있다. 현재 임상적 경험이 많지 않은 약물이다¹⁴⁾.

7) 일시적 심박조율

증상을 동반한 서맥이나 방실차단이 있는 경우 경피부 또는 경정맥 인공심박조율기를 사용하여 심박동수를 증가시키는 시도를 해 볼 수 있다. 그러나, 심박동수의 증가가 심박출량의 증가로 연계되지 않을 수 있으며, 심실의 악성부정맥 발생이나 기계적 천공 등의 부작용 발생 위험도 있다^{8,11,31)}.

소아에서의 CCB 중독

소아에서는 CCB 치료용량 1-2정에서도 심각한 독성을 일으킬 수 있다^{10,28,29,32}. 11 kg 소아가 10-45 mg의 암로디핀을 섭취한 후 사망한 부검조건에서 혈중 농도는 1,300 ng/mL(치료농도 < 20 ng/mL)이었다³³. 5세 소아가 240 mg 베라피밀 5정을 섭취한 후 30시간 후 독성 증상이 발현된 경우가 보고된 바 있다⁴⁰. 따라서, CCB에 노출된 소아의 경우 증상이 없더라도 충분한 시간동안 주의를 갖고 환자를 감시하여야 한다. 응급실 내원 초기 환아가 무증상이더라도 속효성 CCB제제인 경우 최소 6시간, 서방정의 경우 24시간까지 관찰이 필요하다^{10,29}. 증상이 있는 소아는 심장기능에 대한 감시와 평가가 즉시 이루어져야 하며, 심전도상 전도장애는 중요 증독증상의 초기 소견일 수 있으므로 주의가 필요하다¹⁰. 치료로 증상이 없더라도 CCB 섭취 1시간 이내라면 활성탄을 이용한 위장관 제독이 도움이 될 수 있으며, 사용용량은 1세 이하 소아는 0.5-1 g/kg이며 12세까지의 소아의 경우 25-50 g 또는 0.5-1 g/kg을 1회 사용한다¹⁰. 성인과 같이 1차 치료제로 수액 덩이투여를 시행하고, 칼슘염을 초기 용량 10-20 mg/kg를 10-15분에 걸쳐 주사하고 필요시 10-15분 후 같은 양을 반복 투여하거나, 20-50 mg/kg/h로 지속 투여할 수

있다³⁰. 단, 성인용량을 초과하여서는 안된다. 서방형 제제에 노출된 경우 전장관세척이 도움이 될 수 있고, 비위장관투브를 통해 투여하며, 폴리에틸렌 글리콜 용액을 사용할 수 있다³⁴. 심혈관계 증상이 있는 경우 고인슐린 투여를 시작한다³⁰. 쇼크가 지속되는 경우에는 에크모나 지질현탁액 투여를 고려하여야 한다³⁰. CCB는 단백질 결합능력이 커서 투석으로는 제거가 어려우나 혈장분리교환술을 통해 혈장농도를 이론적으로 낮출 수 있고³⁰, 청소년 암로디핀 중독의 증례보고에서 혈장분리교환술의 효과가 보고된 바 있어³¹, 보조치료로 고려할 수 있겠다.

CCB포함 복합제 중독

CCB 포함 복합약제 과량 복용 후 중독치료는 단일 CCB중독 치료와 큰 차이는 없다. CCB, angiotension II receptor blocker, 메트포민 복합제를 과량 음독한 사례에서 CCB 중독의 1차 전문치료에 효과가 없었고 에크모와 지속신대체치료법이 효과가 있었다는 보고가 있다³⁷. Tarka(상품명: 베라피밀+trandolapril)를 과량복용한 4세 소아에서 1차 치료에 반응이 없어 일시적 심박조율후 심장성 쇼크 회복에 도움이 되었다는 보고가 있다³⁶. 68세 환자가 CCB와 메트포민 복합제제 과량 복용 후 1차 치료

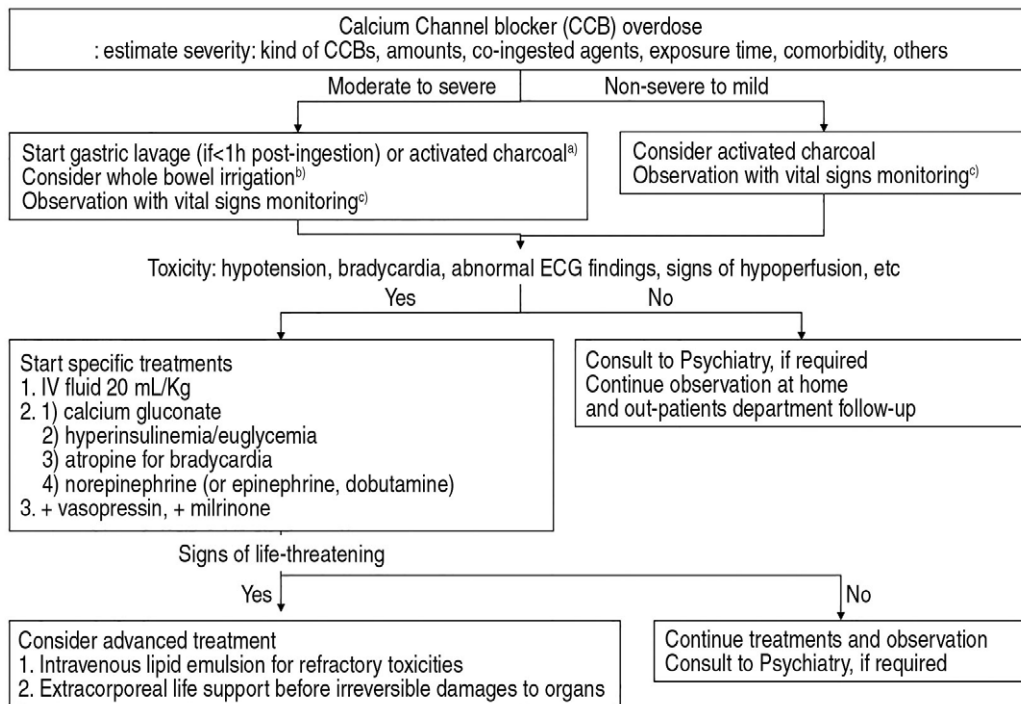


Fig. 4. Summary for managements of calcium channel blocker (CCB) overdose. a) consider multiple dose activated charcoal for sustained release preparation, b) delayed presentation after overdose of CCB and sustained release preparation, c) at least 12 hours for non-sustained release preparation, at least 24 hours for sustained release preparation.

약제의 사용 후에도 지속되는 쇼크를 보였으나, L-carnitine 사용 후 효과를 보였다³⁵⁾. L-carnitine이 CCB중독에 의한 인슐린 저항성 감소와, 세포내 글루코스의 이동과 칼슘의 세포반응을 향상시키는 효과와, 메트포민 중독에 의한 젖산 생성을 줄이는 기전을 통해 1차 치료약제의 효과를 보조할 수 있는 것으로 보고된 바 있다³⁵⁾.

요약 및 결론

CCB 과량 음독 후 증상이 없더라도 과량 음독한 경우 지연성 중독증상이 발현될 수 있고, 소아의 경우 소량 노출에도 치명적일 수 있으므로 일정기간의 경과 관찰이 필요하다(Fig. 4). 심장전도계의 이상이나 심전도의 이상, 혈압 등 중독 증상을 보이는 경우에는 위장관 제독 등의 일반적 치료와 함께, 수액의 투여, 승압제의 사용 및 고용량 인슐린 투여, 칼슘염을 투여하면서 혈액학적 안정성을 유지하여야 하며, 이의 반응에 따라, 바소프레신, 메틸렌블루 등의 추가적 약물치료나 지질 현탁액 투여, 에크모, 일시적 심박동기의 사용 등을 고려하여야 한다^{7,26)}. 치료 중 저칼륨혈증, 고칼슘혈증 등의 전해질 불균형이나 저혈당 등의 발생 우려가 높으므로, 이에 대한 주기적 검사가 필요하다. 사망은 심장 및 혈관확장성 쇼크에 의한 순환부전이나 조직관류의 감소로 인한 급성 다발성 장기부전에 의해 발생하므로, 다발성 장기에 비가역적 손상이 발생하지 않도록 조직관류의 지속적 감시와 함께, 신속하고 적절한 처치가 필요하다.

ORCID

Sung Woo Lee (<https://orcid.org/0000-0003-4492-0258>)

참고문헌

- [Available from: <http://www.cdc.gov/contents/es?mid=a20601030600%20>. Assessed May 22, 2020.
- [Available from: <https://www.iptargets.com/wp-content/uploads/2020/01/>. Assessed May 22, 2020.
- Chung SP, Lee MJ, Kang H, Oh BJ, Kim H, Kim YW, et al. Analysis of poisoning patients using 2016 ED based injury in-depth surveillance data. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2017;15:86-93.
- Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Jr., Rumack BH, Dart RC. 2011 Annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 29th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)* 2012; 50:911-1164.
- Correia MS, Whitehead E, Cantrell FL, Lasoff DR, Minns AB. A 10-year review of single medication double-dose ingestions in the nation's largest poison control system. *Clin Toxicol (Phila)* 2019;57:31-5.
- Kerns W, 2nd. Management of beta-adrenergic blocker and calcium channel antagonist toxicity. *Emerg Med Clin North Am* 2007;25:309-31.
- St-Onge M, Anseeuw K, Cantrell FL, Gilchrist IC, Hantson P, Bailey B, et al. Experts Consensus Recommendations for the Management of Calcium Channel Blocker Poisoning in Adults. *Crit Care Med* 2017;45(3):e306-e15.
- Rietjens SJ, de Lange DW, Donker DW, Meulenbelt J. Practical recommendations for calcium channel antagonist poisoning. *Neth J Med* 2016;74:60-7.
- Stephen VS, Pluymers NA, Gauton SJ. Emergency management of calcium channel blocker overdose. *S Afr Med J* 2019;109:635-8.
- Bartlett JW, Walker PL. Management of Calcium Channel Blocker Toxicity in the Pediatric Patient. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2019;24:378-89.
- 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.
- Jang DH, Spyres MB, Fox L, Manini AF. Toxin-induced cardiovascular failure. *Emerg Med Clin North Am* 2014; 32:79-102.
- St-Onge M, Dube PA, Gosselin S, Guimont C, Godwin J, Archambault PM, et al. Treatment for calcium channel blocker poisoning: a systematic review. *Clin Toxicol (Phila)* 2014;52:926-44.
- Shenoy S, Lankala S, Adigopula S. Management of calcium channel blocker overdoses. *J Hosp Med* 2014;9:663-8.
- Marraffa JM, Cohen V, Howland MA. Antidotes for toxicological emergencies: a practical review. *Am J Health Syst Pharm* 2012;69:199-212.
- Skoog CA, Engebretsen KM. Are vasopressors useful in toxin-induced cardiogenic shock? *Clin Toxicol (Phila)* 2017;55:285-304.
- Engebretsen KM, Kaczmarek KM, Morgan J, Holger JS. High-dose insulin therapy in beta-blocker and calcium channel-blocker poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2011;49: 277-83.
- Yang J, Ko DR, Kong T, Joo YS, You JS, Chung SP. Effect of high dose insulin/euglycemia therapy for acute calcium channel blocker intoxication: a systematic review. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2015;13:103-10.
- Krenz JR, Kaakeh Y. An Overview of Hyperinsulinemic-Euglycemic Therapy in Calcium Channel Blocker and beta-blocker Overdose. *Pharmacotherapy* 2018;38:1130-

- 42.
20. Ha DM, Kim DH, Kim T, Lee SH, Jeong JH, Lee SH, et al. The effect of intravenous lipid emulsion in a rat model of verapamil toxicity. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2018;16: 9-14.
 21. Myung J, Ko DR, Kong T, Joo YS, You JS, Chung SP. Effect of intralipid emulsion in the patient with acute poisoning: a systematic review. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2015;13:1-10.
 22. Gosselin S, Hoegberg LC, Hoffman RS, Graudins A, Stork CM, Thomas SH, et al. Evidence-based recommendations on the use of intravenous lipid emulsion therapy in poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2016;54:899-923.
 23. Ozcan MS, Weinberg G. Intravenous lipid emulsion for the treatment of drug toxicity. *J Intensive Care Med* 2014; 29:59-70.
 24. American College of Medical Toxicology. ACMT position statement: Guidance for the use of intravenous lipid emulsion. *J Med Toxicol* 2017;13:124-5.
 25. de Lange DW, Sikma MA, Meulenbelt J. Extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of poisoned patients. *Clin Toxicol (Phila)* 2013;51:385-93.
 26. Lee SJ, Han GS, Lee EJ, et al. Extracorporeal life support in acute poisoning. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2018;16: 61-7.
 27. Warrick BJ, Tataru AP, Smolinske S. A systematic analysis of methylene blue for drug-induced shock. *Clin Toxicol (Phila)* 2016;54:547-55.
 28. Euwema MS, Swanson TJ. *Deadly Single Dose Agents*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC. 2020.
 29. Ranniger C, Roche C. Are one or two dangerous? Calcium channel blocker exposure in toddlers. *J Emerg Med* 2007; 33:145-54.
 30. Arroyo AM, Kao LW. Calcium channel blocker toxicity. *Pediatr Emer Care* 2009;25:532-41.
 31. Reuter-Rice KE, Peterson BM. Conventional and Unconventional Lifesaving Therapies in an Adolescent With Amlodipine Ingestion. *Crit Care Nurse* 2016;36:64-9.
 32. Nimbalkar SM, Patel DV. Near fatal case of amlodipine poisoning in an infant. *Indian J Pediatr* 2013;80:513-5.
 33. Spiller HA, Milliner BA, Bosse GM. Amlodipine fatality in an infant with postmortem blood levels. *J Med Toxicol* 2012;8:179-82.
 34. Lo JC, Ubaldo C, Cantrell FL. A retrospective review of whole bowel irrigation in pediatric patients. *Clin Toxicol (Phila)* 2012;50:414-7.
 35. St-Onge M, Ajmo I, Poirier D, Laliberte M. L-Carnitine for the treatment of a calcium channel blocker and metformin poisoning. *J Med Toxicol* 2013;9:266-9.
 36. Dogan M, Basaranoglu M, Peker E, Akbayram S, Sahin M, Uner A, et al. Tarka(R) overdose in a young child. *Hum Exp Toxicol* 2011;30:1392-8.
 37. Jeoung JH, Sun KH, Park YJ, Kim SP. Extracorporeal membrane oxygenation and continuous renal replacement therapy for treatment of calcium channel blockers, angiotensin II receptor blockers, and metformin overdose. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2018;16:165-71.
 38. Kumar K, Biyyam M, Bajantri B, Nayudu S. Critical Management of Severe Hypotension Caused by Amlodipine Toxicity Managed With Hyperinsulinemia/Euglycemia Therapy Supplemented With Calcium Gluconate, Intravenous Glucagon and Other Vasopressor Support: Review of Literature. *Cardiol Res* 2018;9:46-9.
 39. Miranda CH, Xavier L, Fiorante F, Misiara GP, Guimarães EG, Galli AM, et al. Cardiac rhythm disturbances associated with amlodipine acute intoxication. *Cardiovasc Toxicol* 2012;12:359-62.
 40. Charpentier C, Flandrois M, Labombarda F, Maragnes P, Jokic M, Villedieu F. Verapamil intoxication: beware of the delayed effect. *Arch Pediatr* 2014;21:1344-7.