

원저

급성 칼슘통로차단제 중독에서 고용량 인슐린/정상혈당치료의 효과: 체계적 고찰

연세대학교 의과대학 응급의학교실

양진모 · 고동률 · 공태영 · 주영선 · 유제성 · 정성필

Effect of High Dose Insulin/Euglycemia Therapy for Acute Calcium Channel Blocker Intoxication: A Systematic Review

Jinmo Yang, M.D., Dong Ryul Ko, M.D., Taeyoung Kong, M.D.,
Young Seon Joo, M.D., Je Sung You, M.D., Sung Phil Chung, M.D.

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

Purpose: The purpose of this study is to evaluate the effectiveness and the adverse events of high dose insulin/euglycemia therapy in acute calcium channel blocker (CCB) poisoning.

Methods: We developed a systematic search strategy and applied it to 4 electronic reference databases. We searched medical journals as well as the bibliographies of relevant articles. All forms of literature relevant to human use of high dose insulin for acute CCB poisoning were included. The literature search was conducted by two investigators in August, 2015 with publication language restricted to English and Korean. Case reports were divided between CCB overdose alone and multi-drug overdose including CCB. The effect and adverse event of high dose insulin and clinical outcome of each case were analyzed.

Results: Among 55 searched studies, 20 studies were included. A prospective study, a retrospective study, a systematic review study, and 17 case reports were identified. Case reports consisted of 11 CCB alone and 12 multi-drug overdose cases including CCB. Although most cases described significant clinical improvements, one of them showed no beneficial effect. Several adverse events including hypoglycemia and hypokalemia were reported. No significant sequelae from adverse events was reported.

Conclusion: Although there were many case reports demonstrating successful use of high dose insulin for CCB poisoning, the effect cannot be estimated due to a possibility of publication bias. Therefore, high dose insulin/euglycemia therapy might be considered adjunctive therapy in cases of CCB intoxication refractory for standard therapy.

Key Words: Calcium channel blockers, Poisoning, Insulin

서론

2013년 미국 독성물 관리 센터 협회(The American

책임저자: 정 성 필

서울특별시 강남구 언주로 211

연세대학교 의과대학 응급의학교실

Tel: 02) 2019-3030, Fax: 02) 2019-4820

E-mail: emstar@yuhs.ac

투고일: 2015년 8월 31일

1차 심사일: 2015년 9월 16일

게재 승인일: 2015년 11월 2일

Association of Poison Control Centers)의 연간 보고서에 따르면 칼슘통로차단제(calcium channel blocker, 이하 CCB)의 중독은 미국에서의 심혈관계 약물 중독의 11.7%를 차지하며, 심혈관계 약물 중독으로 인한 사망률의 37.2%를 차지하는 것으로 나타났다¹⁾. 전통적인 CCB 중독의 치료는 기도, 호흡, 순환(Airway, Breathing, Circulation)에 초점을 둔 보존적 치료와 송압제, 칼슘, 글루카곤 투여 등이 사용되어 왔다²⁾. 1999년 Yuan 등³⁾이 5명의 CCB 중독 환자에서 고용량 인슐린을 사용하여 생존율을 높인 논문을 발표하면서 고용량 인슐린의 임상독성

학적인 적용이 시작되었다. Marques 등⁴⁾이 2003년 전통적인 치료에 반응하지 않는 CCB 중독 환자에서 고용량 인슐린을 투여하여 성공적으로 소생시킨 증례를 보고하였다. 이후 고용량 인슐린을 이용한 정상혈당 유지가 CCB 중독 환자에게 해독제의 역할을 할 수 있다는 보고가 이어졌다^{5,6)}.

그렇지만 고용량 인슐린의 투여로 인해 저혈당이나 저칼륨혈증과 같은 부작용이 보고되었으며^{7,8)}, 보존적 치료법과 비교하여 얼마만큼 효과적인지가 확실히 밝혀지지 않았다.

이에 저자들은 체계적 문헌 고찰을 통하여 급성 CCB 중독 환자에서 고용량 인슐린/정상혈당 유지 치료가 보존적인 치료에 비해 합병증의 증가 없이 임상양상을 호전시킬 수 있는가에 대해 알아보려고 한다.

대상과 방법

본 연구는 기존 문헌들의 체계적 고찰 연구이다. 문헌의 선정기준은 1966년 이후 출판된 고용량 인슐린과 관련된 문헌으로 사람을 대상으로 하며, 급성 중독의 치료 목적으로 고용량 인슐린을 투여한 경우를 선정기준으로 하였다. 종설, 초록, 서신, 논평을 제외한 모든 형태를 포함하였다. 체계적 고찰은 문헌의 검색과정이 명시된 경우에만 포함하였다. 선정된 논문의 참고문헌을 검토하여 추가할만한 연구가 있으면 추가하였다. 문헌검색은 두 명의 연구자가 2015년 8월에 실시하였으며 출판 언어는 영어와 한국어로 제한하였다.

문헌 검색을 위해 PubMed, Embase, Scopus, KoreaMed 등의 database를 검색하였다. 참고로 PubMed에 대한 검색식은 다음과 같다. (“CCB” [tiab] OR “CCBs” [tiab] OR “calcium channel blocker” [tiab] OR “calcium channel blockers” [mh] OR “calcium channel blockers” [tiab]) AND (“insulin” [mh] OR “insulin” [tiab] OR “Hyperinsulinemia” [tiab] OR “Euglycemia” [tiab] OR “Glucose” [mh] OR “Glucose” [tiab] OR “High dose insulin” [tiab]) AND (poison* [tiab] OR “poisoning” [mh] OR “poisoning” [sh] OR “drug overdose” [mh] OR overdose [tiab] OR “drug toxicity” [tiab] OR intoxication [tiab] OR “toxicity” [sh] OR toxin* [tiab])

제목 및 초록을 보고 선정기준에 해당하는 문헌은 전문을 확인하여 연구 질문에 관련된 문헌을 선정하였다. 즉, CCB의 급성 중독 환자에서 고용량 인슐린을 투여하여 이에 대한 치료 효과 혹은 부작용을 언급한 문헌을 선정하였

다. 증례 보고의 경우, CCB 단독 중독과 CCB를 포함한 다약제 중독으로 나누어 정리하였다.

제의 기준으로는 치료 방법에 보존적 치료방법 및 고용량 인슐린 투여 외에 체외제거 치료법이나 지질유탁액 등을 동시에 사용하여 어떤 치료효과에 의한 것인지 명확하지 않은 경우, 15세 미만의 소아에게 적용된 경우, 증례 보고 중에서 개별 환자의 임상 양상이 불충분하게 언급된 문헌의 경우, 문헌 검색과정이나 증례보고가 없는 단순 종설 문헌의 경우, 증례 없이 저자의 단순 의견으로 작성된 서신 및 논평의 경우, 초록만 발표된 경우는 제외하였다. 고용량 인슐린 투여 후에 확인된 효과, 임상양상, 부작용 등에 대하여 정리하였다.

결 과

1. 문헌 검색 결과

검색 결과 PubMed 114건, Embase 109건, Scopus 72건, KoreaMed 4건의 문헌이 검색되었다. 제목 및 초록을 검토하여 본 연구의 목적과 관련이 없는 문헌을 제외하고 총 55편의 논문을 분석하였다. 이 중 고용량 인슐린 투여 이외에 지질유탁액이나 투석 등의 다른 치료를 병행하여 고용량 인슐린만의 효과를 평가하기 어려운 9편, 임상 양상에 대한 언급이 불충분한 증례 5편, 15세 미만의 소아를 대상으로 한 5편, 단순 종설 문헌 8편, 증례를 포함하지 않은 서신 및 논평 5편, 초록만 발표된 경우 3편을 제외한 20편을 대상으로 하였다(Fig. 1). 논문 형식은 전향적 연구 1편, 후향적 연구 1편, 체계적 고찰 1편이었고, 나머지 17편은 증례 보고였는데, CCB 만을 음독한 경우 11례, CCB를 포함한 다약제 중독의 경우 12례였다(Table 2).

2. 치료 효과의 비교

Espinoza 등⁹⁾의 연구에서 고용량 인슐린/정상혈당 치료를 시행한 군과 그렇지 않은 군 사이에 사망률의 차이는 관찰되지 않았다. Greene 등⁸⁾의 연구에서 고용량 인슐린/정상혈당 유지 치료 시작 시 인슐린을 부하 정주 받은 경우, 3명 모두에게서 수축기 혈압의 유의한 상승을 보였다. CCB 단독 음독에서 고용량 인슐린을 투여한 증례 11례 모두 고용량 인슐린 투여 후 저혈압이 교정되었다^{3,5,10-16)}. CCB를 포함한 다약제 중독에서 고용량 인슐린을 투여한 증례 12례 중 11례에서 혈액학적 상태가 안정화되었다^{3,4,16-23)}.

Table 1. Summary of published case reports using high dose insulin/euglycemia therapy for the treatment of acute CCB overdose

Years	Authors	Sex/Age	Class of CCB	Clinical Sx	Administration time from visit/hospital	Bolus dose (IU)	maximum Infusion Rate	Effect of HDI	Outcome	Adverse effect
1999	Yuan ³⁾	F/36	Verapamil SR	HypoTN, lethargy, vomiting	4 Hr 40 min	10	0.3 IU/kg/hr	Imp BP	Full	HypoK, HypoP, HypoMg
1999	Yuan ³⁾	M/31	Verapamil SR	HypoTN	10 min	10	0.1 IU/kg/hr	Imp BP	Full	HypoP, HypoMg
2001	Boyer ⁶⁾	F/34	Amlodipine	HypoTN, bradycardia	NR	NR	0.5 IU/kg/hr	Imp BP, PR	Full	None
2001	Boyer ⁶⁾	M/48	Diltiazem ER	HypoTN	NR	NR	0.5 IU/kg/hr	Imp BP	Full	None
2006	Harris ⁵⁾	F/40	Amlodipine	HypoTN, vomiting, dizziness	NR	80	80 IU/hr	Imp BP	Full	None
2007	Azendour ¹⁾	F/20	Amlodipine	HypoTN, mental change	NR	1 IU/kg	0.5 IU/kg/hr	Imp BP	Full	None
2011	Holger ⁶⁾	F/58	Verapamil	HypoTN	NR	80	1 IU/kg/hr	Imp BP	Full	HypoK
2012	Agarwal ²⁾	M/60	Diltiazem ER	HypoTN, bradycardia	8Hr	0.1 IU/kg	0.2 IU/kg/hr	Imp BP, PR	Full	None
2012	Shah ³⁾	M/40	Diltiazem ER	HypoTN	NR	None	0.4 IU/kg/hr	Imp BP	Full	None
2013	Houari ¹⁴⁾	F/27	Amlodipine	HypoTN, lethargy, nausea	NR	NR	0.5 IU/kg/hr	Imp BP	Full	None
2014	Barrett ¹⁵⁾	F/32	Diltiazem	HypoTN	NR	70	45 IU/hr	Imp BP	Full	None

CCB: calcium channel blocker, SR: sustained release, ER: extended release, NR: not reported, HypoTN: hypotension, Imp BP, PR: improved blood pressure, Pulse rate, Full: full recovery HDI: high dose insulin, HypoK: hypokalemia, HypoP: hypophosphatemia, HypoMg: hypomagnesemia

3. 치료의 안정성 및 합병증

흔히 보고되는 부작용은 저혈당, 저칼륨혈증 등이었다. Greene 등³⁾은 3년간 CCB 중독에서 고용량 인슐린/정상혈당치료를 받은 환자들을 전향적으로 관찰한 결과, 7명 중 3명에게서 저혈당 1례, 저칼륨혈증 2례 등의 부작용을 관찰하였다. Espinoza 등⁹⁾이 7년간 고용량 인슐린 투여를 시행한 46례를 분석한 연구에 의하면 고용량 인슐린 투여로 인하여 저혈당이 유발된 환자는 없었다. Holger 등¹⁶⁾이 보고한 증례 3명 중 2명에게서 저칼륨혈증 및 저혈당을 보였다. 저혈당, 저칼륨혈증 등의 부작용이 보고된 경우 합병증이나 후유증이 남은 경우는 없었다.

고찰

1999년 Yuan 등³⁾이 처음으로 사람의 고용량 인슐린 치료에 대한 증례보고를 발표한 이후 CCB의 중독에서 고용량 인슐린/정상혈당 치료에 관한 많은 보고가 있었다. American Heart Association (AHA)의 심폐소생술 가이드라인에서도 CCB 중독에 의한 심정지의 경우 치료로 고용량 인슐린을 권장하고 있다(Class IIb, LOE B)²⁴⁾. 최근 발표된 2015 European Resuscitation Council (ERC) guideline에 따르면 CCB 중독에서 표준 치료와 함께 고용량 인슐린/정상혈당치료와 혈액학적 모니터링을 시행한 경우 혈액학적 불안정이 반응을 보일 수 있다고 발표했다²⁵⁾.

CCB는 크게 디히드로피리딘계와 비-디히드로피리딘계로 나뉜다²⁶⁾. 디히드로피리딘계 CCB는 주로 혈관 내 평활근의 L-형 칼슘통로를 차단하여 평활근을 이완시킨다. 치료용량에서의 심근 억제 작용은 미미

Table 2. Summary of published case reports using high dose insulin/euglycemia for the treatment of acute multidrug overdose including CCB

Years	Authors	Sex/Age	Co-ingestion drug	Clinical Sx	Administration time from visit hospital	Bolus dose (IU)	maximum Infusion Rate	Effect of HDI	Outcome	Adverse effect
1999	Yuan ³⁾	F/50	Verapamil, Hydrochlorothiazide	HypoTN, bradycardia, nausea	18 min	20	70 IU/hr	Imp BP	Full	HypoG, HypoP, HypoMg
1999	Yuan ³⁾	M/37	Amlodipine, Atenolol, Alprazolam	HypoTN, lethargy, bradycardia	NR	20	0.5 IU/kg/hr	Imp BP	Full	HypoK, HypoG, HypoP, HypoMg
2003	Rasmussen ¹⁷⁾	F/36	Amlodipine, Clonazepam, Citalopram, paracetamol	HypoTN, lethargy, bradycardia	NR	20	None	Imp BP	Full	NR
2003	Marques ⁴⁾	F/75	Diltiazem, Indapamide, Lorazepam, Digoxin, Cetrizine, Alprazolam, Diosmin, Celecoxib, Diclofenac, Trimetazidine	HypoTN, bradycardia, disorientation, confusion	NR	None	0.5 IU/kg/hr	Imp BP, PR	Full	NR
2005	Munoz ¹⁸⁾	M/77	Nifedipine, Atenolol	HypoTN, mental change, bradycardia, dyspnea	NR	NR	0.5 IU/kg/hr	Imp BP, PR	Full	NR
2007	Patel ¹⁹⁾	F/49	Verapamil, Captopril, Glyburide	HypoTN, mental change	1 hr 30 min	0.1 IU/kg	0.25 IU/kg	Imp BP	Full	HypoG
2008	Smith ²⁰⁾	F/75	Amlodipine, Valsartan	HypoTN	9 hr 15 min	1 IU/kg	2.64 IU/kg/hr	Imp BP	Full	NR
2009	Nickson ²¹⁾	M/49	Verapamil, Morphine sulfate, Diazepam, Tramadol	HypoTN, ataxia, dysarthria, fatigue	3 hr 30 min	30	0.5 IU/kg/hr	Imp BP, PR	Full	HypoK, HypoMg
2011	Cohen ²²⁾	M/60	Verapamil, Trandolapril	HypoTN, bradycardia, dizziness, fatigue	8 hr 40 min	6	0.05 IU/kg/hr	Not Improved	Full	NR
2011	Hadjipavlou ²³⁾	M/49	Lercanidipine, Zopiclone, Diazepam, Eprosartan	HypoTN, seizure	2 hr	None	0.5 IU/kg/hr	Tapered inotropics	Full	NR
2011	Holger ¹⁶⁾	F/32	Amlodipine, Metoprolol	HypoTN	NR	80	13.8 IU/kg/hr	Imp BP	Full	HypoK, Hypoglycemia
2011	Holger ¹⁶⁾	F/37	Amlodipine, Carbamazepine, Tramadol, Loxapine, Warfarin	HypoTN	NR	30	10 IU/kg/hr	Imp BP	Full	HypoK

CCB: calcium channel blocker, NR: not reported, HypoTN: hypotension, Imp BP, PR: improved blood pressure, Pulse rate, Full: full recovery
HDI: high dose insulin, HypoG: hypoglycemia, HypoK: hypokalemia, HypoP: hypophosphatemia, HypoMg: hypomagnesemia

하나 독성 용량의 경우에는 심근 억제 및 전도 장애가 유발될 수 있다. 비-디히드로피리딘계 CCB는 심근과 평활근의 L-형 칼슘통로를 차단하여 심근 억제 및 전기 신호 차단을 유발한다²⁷⁾. 또한 체장내 베타 세포의 L-형 칼슘통로는 인슐린 분비에 필수적인 요소로 CCB 중독은 이를 차단하여 고혈당 및 상대적인 저인슐린혈증을 유발한다¹³⁾.

인슐린 투여는 이러한 고혈당 및 저인슐린혈증의 교정뿐만 아니라 훌륭한 승압제로도 작용한다²⁸⁾. 저용량에서 인슐린은 교감신경계를 항진시킨다. 동물의 심근경색 모델에서 혈관 내 인슐린 투여가 심근 수축력을 증가시킴을 보였다²⁹⁾. 고용량에서 인슐린은 다음의 여러 메커니즘들을 통해 CCB 중독에서 혈액학적 안정을 유도한다. 현재 가장 중요하게 생각되는 기전은 혈관 확장에 의한 관류 호전이다. 과생리적 용량의 인슐린은 내피 세포의 phosphatidyl inositol 3-kinase 경로를 활성화시켜 혈관내피 산화질소합성효소(eNOS)의 활성을 증가시킨다. 이로 인해 생성된 산화질소가 혈관내평활근세포에 작용하여 혈관을 이완시킴으로써 인슐린은 전신, 관상동맥, 폐혈관 맥관 구조의 혈관 확장제로 작용한다^{30,31)}. 이를 통해 심근에

작용하는 혈관의 관류를 호전시킴으로써 심근의 수축력을 향상시킨다. 또한 고용량 인슐린은 부하 상태의 심근에서 탄수화물의 흡수를 돕는다^{7,27,28)}. 정상 상태에서 심근은 지방산을 주 에너지원으로 이용하나 혈액학적으로 불안정한 상태에서는 포도당을 주로 이용한다^{2,32)}. 포도당 대사로 인한 에너지 생성이 지방산의 산화에 의한 것보다 더 적은 산소를 요구하기 때문이다. 인슐린은 심근 세포 내 포도당 수송을 대폭 증가시킴으로써 이를 통해 산소의 수송/작업 비율을 상승시켜 심장 기능 향상에 기여한다. 마지막으로 인슐린이 반대 모드의 나트륨/칼슘 교환 펌프를 강화시켜 세포내 가용 칼슘을 증가시키고, 이는 근세포체의 칼슘 부하의 증가를 유발하여 결과적으로 심근의 수축을 증가시킬 수 있다^{32,33)}.

지금까지 발표된 고용량 인슐린/정상혈당치료는 심각한 부작용 없이 CCB 중독에서 혈액학적인 안정을 유도하고^{3,10)} 생존율을 높이는 연구 결과를 보였다^{8,9)}. 하지만 아직 모든 CCB 중독에서 일률적으로 고용량 인슐린 투여를 권고하기 어려운 이유는 대부분의 근거가 증례보고에 의한 것이고 무작위 대조연구나 전향적 연구를 통한 고용량 인슐린 투여의 효과를 증명한 연구가 거의 없기 때문이다.

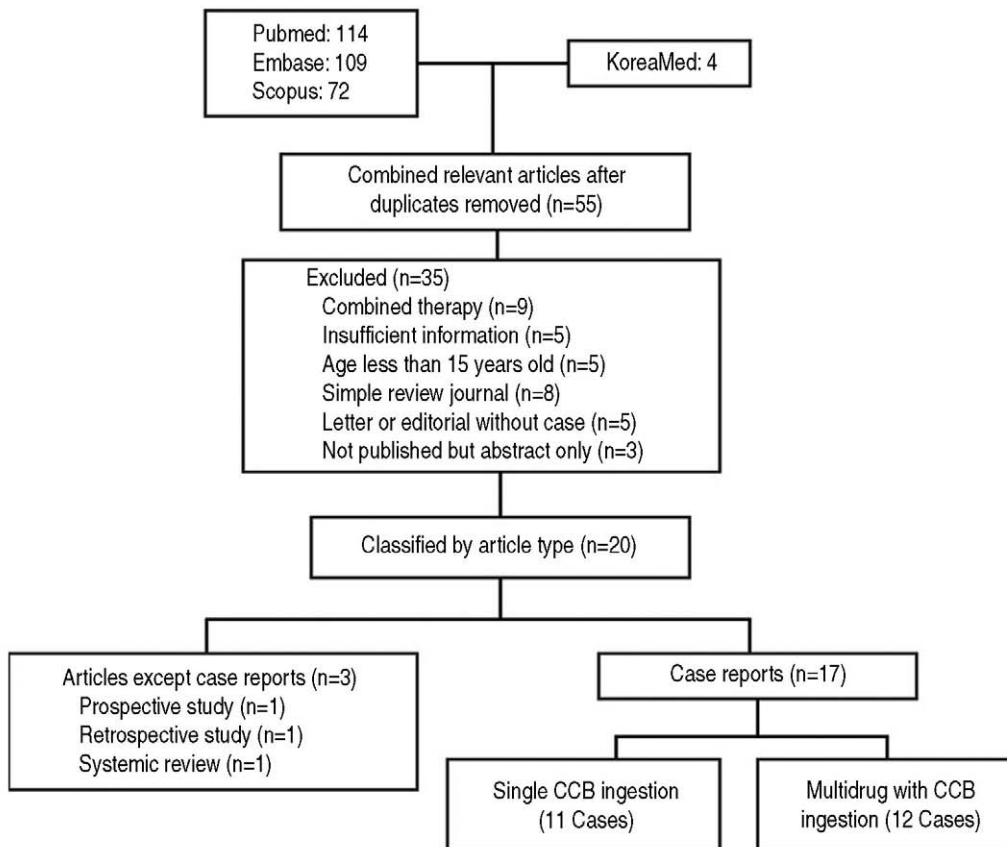


Fig. 1. Flow chart of study selection based on the inclusion and exclusion criteria.

Greene 등⁸⁾은 7명의 CCB 중독 환자를 대상으로 정해진 프로토콜을 통한 고용량 인슐린/정상혈당치료를 시행하였는데, 고용량 인슐린을 투여받은 환자들은 교정 가능한 저혈당, 저칼륨혈증 외에는 다른 부작용을 보이지 않았고 일부의 환자에게는 혈액학적인 호전을 보였다. 그러나 이 연구는 적은 환자 군 및 심혈관계에 영향을 줄 수 있는 다른 약제의 복합 중독으로 높은 수준의 근거가 되기엔 어려움이 있다. 또한 증례보고의 경우 고용량 인슐린 투여가 CCB 중독에서 효과적이라는 보고들이 있었으나 그 비교 대상이 없고, 다른 표준 치료가 함께 진행되기 때문에 고용량 인슐린 투여만으로 인한 효과인지를 감별하기 어렵다. 더불어 고용량 인슐린 투여에도 효과가 없었던 경우에는 증례 보고를 하지 않는 출판편견이 발생하였을 가능성이 높다. 따라서 아직까지는 CCB 중독에서 고용량 인슐린 치료는 수액 공급 등을 포함한 표준 치료에 반응이 없는 경우 고려해볼 수 있는 하나의 대체 요법으로 고려하여야 한다. 즉, CCB 중독 환자에서 고용량 인슐린을 투여하기 전에 수액 정주, 위장관 오염 제거 등의 보존적 치료와 칼슘, 글루카곤, 아트로핀, 혈관수축제 등의 표준치료가 먼저 시행되어야 한다³⁴⁾.

고용량 인슐린 투여의 정립된 프로토콜은 없으나 대부분의 임상 의사들이 속효성 인슐린을 초기 1회 1 IU/kg을 투여하고 지속 주입법으로 0.5~1 IU/kg/hr를 유지하였으며^{5,11,35,36)} 최대 10 IU/kg/hr까지 증량하여 성공적인 치료를 이끌어낸 증례 또한 보고되었다¹⁶⁾. 인슐린 투약 전에 저혈당과 저칼륨혈증이 기존에 존재하는지 확인해야 한다³⁶⁾. 고용량 인슐린 투여시에는 정상 혈당을 유지(100~200 mg/dl)하도록 dextrose 0.5 g/kg를 동반 투여한다^{2,37)}. 인슐린 투여 후 첫 1시간 동안은 20분 간격으로 혈당을 검사하고, 이후 1시간마다 혈당과 전해질을 검사한다³⁸⁾. 치료 목표는 수축기 혈압 100 mmHg 이상, 맥박 50회/분 이상으로 상승시키는 것이다³⁸⁾.

고용량 인슐린/정상 혈당 치료의 주요 부작용으로는 저혈당, 저칼륨혈증이 있다^{3,8,21)}. 저혈당은 가장 흔한 부작용이나 적절한 감시와 보충을 통해 교정 가능하며 드물다^{7,8)}. 하지만 혈액학적 불안정이나 동반 복용한 진정제로 인해 의식이 변화된 경우에는 저혈당의 임상적 소견이 은폐될 수 있음을 주의해야 한다²⁾. 증례에서 현저한 저칼륨혈증은 보이지 않았다. 저칼륨혈증의 예방을 위해서 인슐린이 적정되는 동안 1시간 간격으로 검사를 해야 한다. 혈중 칼륨 농도가 2.8 mEq/L 이하인 경우 정맥내 칼륨 보충이 필요하며 2.8~3.2 mEq/L로 칼륨 농도를 유지하는 것이 치료의 목표이다. 임상 의사는 심전도의 변화를 통해 저칼륨혈증을 관찰할 수 있다. 고용량 인슐린의 부작용으로 인한

증상이나 후유증이 심하게 발생한 증례는 없었다.

이 연구의 제한점은 다음과 같다. 먼저 26편의 증례 보고 중 3분의 1 이상인 9편이 투석이나 지질 유탁액 등의 동반된 치료로 인해 배제되어 증례 수가 감소한 것이 본 논문의 제한점이다. 무작위배정 연구를 사용한 논문은 없었으며, 전향적 연구를 시행한 문헌은 1편이었다. 이 문헌 또한 대조군을 설정한 논문은 아니었다. 또한 출판 언어를 영어와 한국어로 제한하여 언어 편견으로 인한 대표성 감소 또한 본 논문의 제한점으로 생각해볼 수 있다.

결론

체계적 문헌 고찰 결과, CCB의 중독에서의 고용량 인슐린/정상혈당 치료에 대한 높은 근거수준의 임상연구는 아직 없었다. 출판 편견의 영향을 완전히 배제할 수 없으나, 고용량 인슐린/정상혈당 치료를 적용한 증례 보고에서 높은 비율로 혈액학적 안정을 가져왔다. 저칼륨혈증, 저혈당 등의 부작용이 생길 수 있으나 부족한 전해질의 보충으로 교정가능하며 심각한 합병증 유발의 위험이 낮으므로 표준치료 후에도 혈액학적 불안정을 보이는 CCB 중독에서는 고용량 인슐린/정상혈당 치료를 고려해보는 것이 좋을 것이다.

참고문헌

1. 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. *Clin Toxicol (Phila)* 2014; 52:1032-283.
2. Lheureux PE, Zahir S, Gris M, Derrey AS, Penalzoza A. Bench-to-bedside review: hyperinsulinaemia/euglycaemia therapy in the management of overdose of calcium-channel blockers. *Crit Care* 2006;10:212.
3. Yuan TH, Kerns WP, 2nd, Tomaszewski CA, Ford MD, Kline JA. Insulin-glucose as adjunctive therapy for severe calcium channel antagonist poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999;37:463-74.
4. Marques M, Gomes E, de Oliveira J. Treatment of calcium channel blocker intoxication with insulin infusion: case report and literature review. *Resuscitation* 2003;57:211-3.
5. Harris NS. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 24-2006. A 40-year-old woman with hypotension after an overdose of amlodipine. *N Engl J Med* 2006;355:602-11.
6. Verbrugge LB, van Wezel HB. Pathophysiology of vera-

- pamil overdose: new insights in the role of insulin. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007;21:406-9.
7. 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.
 8. Greene SL, Gawarammana I, Wood DM, Jones AL, Dargan PI. Relative safety of hyperinsulinaemia/euglycaemia therapy in the management of calcium channel blocker overdose: a prospective observational study. *Intensive Care Med* 2007;33:2019-24.
 9. Espinoza TR, Bryant SM, Aks SE. Hyperinsulin therapy for calcium channel antagonist poisoning: a seven-year retrospective study. *Am J Ther* 2013;20:29-31.
 10. Boyer EW, Shannon M. Treatment of calcium-channel-blocker intoxication with insulin infusion. *N Engl J Med* 2001;344:1721-2.
 11. Azendour H, Belyamani L, Atmani M, Balkhi H, Haimeur C. Severe amlodipine intoxication treated by hyperinsulinemia euglycemia therapy. *J Emerg Med* 2010;38:33-5.
 12. Agarwal A, Yu SW, Rehman A, Henkle JQ. Hyperinsulinemia euglycemia therapy for calcium channel blocker overdose: a case report. *Tex Heart Inst J* 2012;39:575-8.
 13. Shah SK, Goswami SK, Babu RV, Sharma G, Duarte AG. Management of Calcium Channel Antagonist Overdose with Hyperinsulinemia-Euglycemia Therapy: Case Series and Review of the Literature. *Case Rep Crit Care* 2012;2012:5.
 14. El Houari T, Haddiya I, El Ouafi N, Bazid Z. A survival case in a severe amlodipine intoxication. *Case Rep Cardiol* 2013;2013:842606.
 15. Barrett S, Rahmanou F, Gutierrez C. Hyperinsulinemia euglycemia therapy to reverse circulatory collapse in diltiazem overdose. *Crit Care Med* 2014;42:A1657.
 16. Holger JS, Stellflug SJ, Cole JB, Harris CR, Engebretsen KM. High-dose insulin: a consecutive case series in toxin-induced cardiogenic shock. *Clin Toxicol (Phila)* 2011;49:653-8.
 17. Rasmussen L, Husted SE, Johnsen SP. Severe intoxication after an intentional overdose of amlodipine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:1038-40.
 18. Ortiz-Munoz L, Rodriguez-Ospina LF, Figueroa-Gonzalez M. Hyperinsulinemic-euglycemic therapy for intoxication with calcium channel blockers. *Bol Asoc Med P R* 2005;97:182-9.
 19. Patel NP, Pugh ME, Goldberg S, Eiger G. Hyperinsulinemic euglycemia therapy for verapamil poisoning: case report. *American journal of critical care: an official publication, Am J Crit Care* 2007;16:520,18-19.
 20. Smith SW, Ferguson KL, Hoffman RS, Nelson LS, Greller HA. Prolonged severe hypotension following combined amlodipine and valsartan ingestion. *Clin Toxicol (Phila)* 2008;46:470-4.
 21. Nickson CP, Little M. Early use of high-dose insulin euglycaemic therapy for verapamil toxicity. *Med J Aust* 2009;191:350-2.
 22. Cohen V, Jellinek SP, Fancher L, Sangwan G, Waksalak M, Marquart E, et al. Tarka(R) (trandolapril/verapamil hydrochloride extended-release) overdose. *J Emerg Med* 2011;40:291-5.
 23. Hadjipavlou G, Hafeez A, Messer B, Hughes T. Management of lercanidipine overdose with hyperinsulinaemic euglycaemia therapy: case report. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2011;19:8.
 24. Vanden Hoek TL, Morrison LJ, Shuster M, Donnino M, Sinz E, Lavonas EJ, et al. Part 12: cardiac arrest in special situations: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010;122:S829-61.
 25. Truhlar A, Deakin CD, Soar J, Khalifa GE, Alfonzo A, Bierens JJ, et al. Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation* 2015;95:148-201.
 26. Elliott WJ, Ram CVS. Calcium Channel Blockers. *J Clin Hypertens* 2011;13:687-9.
 27. DeWitt CR, Waksman JC. Pharmacology, pathophysiology and management of calcium channel blocker and beta-blocker toxicity. *Toxicol Rev* 2004;23:223-38.
 28. Farah AE, Alousi AA. The actions of insulin on cardiac contractility. *Life Sci* 1981;29:975-1000.
 29. Tune JD, Mallet RT, Downey HF. Insulin improves cardiac contractile function and oxygen utilization efficiency during moderate ischemia without compromising myocardial energetics. *J Mol Cell Cardiol* 1998;30:2025-35.
 30. Bechtel LK, Haverstick DM, Holstege CP. Verapamil toxicity dysregulates the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *Acad Emerg Med* 2008;15:368-74.
 31. Holger JS, Dries DJ, Barringer KW, Peake BJ, Flottemesch TJ, Marini JJ. Cardiovascular and metabolic effects of high-dose insulin in a porcine septic shock model. *Acad Emerg Med* 2010;17:429-35.
 32. von Lewinski D, Bruns S, Walther S, Kogler H, Pieske B. Insulin causes [Ca²⁺]_i-dependent and [Ca²⁺]_i-independent positive inotropic effects in failing human myocardium. *Circulation* 2005;111:2588-95.
 33. Hsu CH, Wei J, Chen YC, Yang SP, Tsai CS, Lin CI. Cellular mechanisms responsible for the inotropic action of insulin on failing human myocardium. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1126-34.
 34. Shepherd G, Klein-Schwartz W. High-dose insulin therapy for calcium-channel blocker overdose. *Ann Pharmacother*

- 2005;39:923-30.
35. Newton CR, Delgado JH, Gomez HF. Calcium and beta receptor antagonist overdose: a review and update of pharmacological principles and management. *Semin Respir Crit Care Med* 2002;23:19-25.
 36. Salhanick SD, Shannon MW. Management of calcium channel antagonist overdose. *Drug Saf* 2003;26:65-79.
 37. Woodward C, Pourmand A, Mazer-Amirshahi M. High dose insulin therapy, an evidence based approach to beta blocker/calcium channel blocker toxicity. *Daru* 2014;22: 36.
 38. Mégarbane B, Karyo S, Baud FJ. The role of insulin and glucose (hyperinsulinaemia/euglycaemia) therapy in acute calcium channel antagonist and β blocker poisoning. *Toxicol Rev* 2004;23:215-22.