

## 프로프라놀롤 혈중 농도에 따른 중독환자의 임상 양상 분석

김승현<sup>1,2</sup>, 소병학<sup>1,2</sup>, 김형민<sup>1,2</sup>, 차경만<sup>1,2</sup>, 송환<sup>1,2</sup>, 정원중<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>가톨릭대학교 의과대학 응급의학교실, <sup>2</sup>성빈센트병원 응급의학과

## Poisoning patients' clinical features according to the blood level of propranolol

Sungheon Kim, M.D.,<sup>1,2</sup> Byung Hak So, M.D., Ph.D.,<sup>1,2</sup> Hyung Min Kim, M.D.,<sup>1,2</sup> Kyeong Man Cha, M.D., Ph.D.,<sup>1,2</sup>, Hwan Song, M.D., Ph.D.,<sup>1,2</sup>, Won Jung Jeong, M.D., Ph.D.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Emergency Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, <sup>2</sup>Department of Emergency Medicine, St. Vincent's Hospital, Suwon, Korea

Received: June 16, 2023

Revised: June 21, 2023

Accepted: June 21, 2023

Corresponding author:

Won Jung Jeong

Department of Emergency  
Medicine, St. Vincent's Hospital,  
College of Medicine, The Catholic  
University of Korea, 93 Jungbu-  
daero, Paldal-gu, Suwon 16247,  
Korea

Tel: +82-31-249-7361

Fax: +82-31-253-4126

E-mail: medpooh@catholic.ac.kr

**Purpose:** Propranolol is widely prescribed to psychiatric patients to control adrenergic symptoms. However, propranolol poisoning can be fatal due to cardiovascular complications. We analyzed associations between blood levels of propranolol and patients' clinical features, with the aim of predicting progression to severe complications.

**Methods:** Data were collected from patients aged 18 years or older who presented to the emergency department with propranolol poisoning between January 2016 and May 2022. We retrospectively analyzed their medical records and compared blood levels of propranolol between those who had cardiovascular complications and those who did not.

**Results:** Two hundred patients were included in this study. The blood levels of propranolol were significantly higher in patients with hypotension, bradycardia, and prolonged QT intervals, with median values of 247.0 ng/mL (interquartile range [IQR], 56.5–333.8 ng/mL), 275.8 ng/mL (IQR, 154.3–486.4 ng/mL), and 159.0 ng/mL (IQR, 33.9–310.8 ng/mL), respectively. In the predictive analysis of cardiovascular complications using a receiver operating characteristic curve, the area under the curve was 0.729 with a cut-off value of 72.40 ng/mL (sensitivity, 0.667; specificity, 0.819). In addition, the correlation coefficient between blood levels and the amount of drug described during the history-taking at the time of presentation was 0.634, and this value means a relatively high relationship between the two variables.

**Conclusion:** Because blood levels of propranolol can be used as predictors of exacerbation in patients with propranolol poisoning, patients with blood levels above 72.40 ng/mL require careful treatment and observation from their initial presentation at the emergency department.

**Keywords:** Propranolol, Poisoning, Cardiovascular system

### 서론

프로프라놀롤(propranolol, PPL)은 베타차단제의 여러 종류 중 하나로, 일반적으로 혈압을 낮추고, 심박수를 감소시켜 고혈압, 협심

증, 심부전, 빈맥 등의 치료에 널리 사용되고 있다<sup>1)</sup>. 하지만 PPL은 아드레날린성 증상을 감소시키는 효과도 있어 불안, 초조, 외상 후 스트레스 등의 증상을 보이는 정신과 질환에서도 처방되고 있다<sup>2-4)</sup>. 비록 정신과 질환에 처방되는 경우 심혈관계 질환보다는 저용량으로

처방되고 있으나, 정신과 질환 자체가 자살 시도의 높은 위험인자에 속하고<sup>9)</sup>, 의도적으로 PPL을 과다 복용하게 되는 경우가 많아 여러 가지 중독증상을 유발하며, 특히 심혈관계 부작용을 유발하여 생명에 지장을 준다고 보고되었다<sup>6,7)</sup>. 이제까지 PPL 중독의 치료에 대한 연구는 많이 보고되었으나<sup>8,9)</sup>, 음독량에 따른 중독증상 발생을 예측하는 연구는 매우 미미하고, 혈중 농도에 따른 증상 발현에 대한 연구는 없었기에, 본 연구자들은 PPL 중독환자들의 혈중 약물 농도와 음독량과의 연관성 및 임상 양상을 비교하고, 특히나 심혈관계 이상 증상이 발생한 환자군과 비환자군들의 혈중 PPL 농도를 비교하여 중증 가능성을 예측하는 기준을 제시하고자 하였다.

## 대상과 방법

본 연구는 인구 130여만 명의 수원에 있는 연간 내원 환자 수가 대략 6만여 명인 가톨릭대학교 성빈센트병원의 지역응급의료센터에서 진행하였다. 2016년 1월 1일부터 2022년 5월 31일까지 응급의료센터에 내원한 18세 이상의 중독환자 중에서 혈중 PPL 농도를 검사했던 모든 환자들에 대하여 후향적 의무기록 분석을 통해 조사하였다. 연구 진행에 있어서 후향적 의무기록 분석으로 환자동의서 면제를 적용하고, 연구가 진행된 가톨릭대학교 성빈센트병원 임상연구심의위원회(institutional review board)의 승인(VC22RASI0337)을 받은 후 시행하였다.

본원 의무기록 관리팀에 의뢰하여 중독과 관련된 진단코드를 가진 환자들과 PPL 혈중 농도검사 처방이 있었던 환자들의 명단을 제공 받았고, 이들의 의무기록을 조사하여 PPL을 포함한 약물을 음독한 것으로 추정되는 모든 환자들을 연구대상으로 선정하였다. 이 중에서 음독 후 24시간 이상 경과 후 내원한 환자, 혈중에서 PPL이 검출되지 않은 환자, PPL과 같은 임상증상을 보이는 약제를 함께 음독한 환자들은 연구대상에서 제외하였다.

대상 환자의 나이, 성별, 음독물질의 종류 및 음독량, 음주 여부, 중독증상 등 일반적인 중독환자 분석인자를 조사하였다. 또한 내원 이후에 환자에게 시행된 술기나 투여된 치료약물 및 최종 치료결과에 대하여 조사하였고, 환자의 혈중 PPL 농도를 확인하였다. 이를 토대로 심혈관계 유증상 환자군과 무증상 환자군의 혈중 PPL 농도를 비교하였는데, 심혈관계 유증상 환자군은 저혈압, 서맥 또는 심전도상 연장된 QTc 간격을 보인 환자들이었다. 저혈압은 수축기혈압이 90 mm Hg 이하로 떨어진 경우로 정의하였고, 서맥은 분당 맥박수가 60회 이하인 경우, 심전도상 연장된 QTc 간격은 0.440 msec 이상인 경우로 각각 정의하였다. 더불어 내원 초기에 병력청취를 통해 파악한 음독량과 실제 측정된 혈중 PPL 농도와 의 상관관계도 분석해 보았다.

본 연구의 통계적 분석은 윈도우용 R Studio ver. 1.2 (RStudio, Boston, MA, USA)를 사용하였다. 명목변수는 빈도와 백분율로 표

기하였고, 군 간의 차이를 기대 도수에 따라 chi-square test 또는 Fisher's exact test를 이용하여 분석하였으며, 연속변수는 정규분포 여부를 검증하여 평균과 표준편차 또는 중앙값(median)과 4분범위(interquartile range, IQR)로 표기하고, 군 간의 차이는 *t*-test 또는 Mann-Whitney *U* test를 이용하여 분석하였다. 혈중 PPL 농도와 병력청취를 통해 파악한 음독량과의 연관성은 Pearson correlation coefficient를 이용하여 평가하였고, 예후 예측인자로서의 유용성을 판단하기 위하여 receiver operating characteristic (ROC) curve를 이용하였다. 모든 경우에서  $p < 0.05$  경우를 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

## 결과

### 1. 대상 환자들의 일반적인 특징 및 임상결과

연구기간 내에 총 264명의 PPL 중독 추정 환자들이 내원하였고, 대상 제외기준을 적용하여 200명의 환자가 연구대상에 포함되었다. 연구대상자의 나이는 중앙값 29.0세(IQR, 23.7–38.0세)였고, 남자는 41명(20.5%)이었다. 6종류 이상의 약물을 음독한 환자들 74명(37.0%)으로 가장 높은 비율을 차지하였고, 같이 음독한 약물의 종류는 항우울제 131명(65.5%), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) 116명(58.0%), 항경련제 89명(44.5%)의 순서를 보였는데, 심혈관계 이상증상 유무에 따른 두 군에서 유의한 차이를 보이지는 않았다. 83명(41.5%)의 환자들이 술과 함께 음독하였으며, 심혈관계 이상증상이 발생한 환자군에서 유의하게 많았다( $p = 0.023$ ) (Table 1).

음독 후 6시간 이상 경과한 환자는 46명(23.0%)이었고, 내원 시 중독증상으로는 심전도상 연장된 QTc 간격을 보인 경우가 117명(58.5%)으로 가장 많았고, 저혈압 63명(31.5%), 의식저하 49명(24.5%), 서맥 16명(8.0%)의 순서로 조사되었다. 혈중 PPL 농도는 중앙값 71.4 ng/mL (IQR, 12.5–275.5 ng/mL)였으며, 병력청취를 통해 파악한 음독량은 중앙값 150 mg (IQR, 70–280 mg)으로 조사되었는데, 심혈관계 이상증상 발생군에서 각각 중앙값 159.8 ng/mL (IQR, 33.9–310.8 ng/mL), 200 mg (IQR, 100–300 mg)으로 유의한 차이를 보이며 높게 나타났다( $p < 0.001$ ) (Table 1). 혈관수축제를 투여한 환자들은 115명(57.5%)이었고, 지질용액을 투여한 경우가 47명(23.5%)이었으며, 인슐린 투여와 글루카곤 투여는 각각 5명(2.5%), 6명(3.0%)이었다. 16명의 기관 삽관 환자 중 15명이 심혈관계 이상증상 발생군이었으며, 유의한 차이로 많이 시행되었다( $p = 0.025$ ) (Table 1). 133명(66.5%)의 환자들은 응급실에서 퇴원하였고, 65명(32.5%)의 환자들이 입원치료를 받았고, 이 중 43명(21.5%)은 중환자실에 입원하였다(Table 1).

**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of patients with propranolol poisoning

| Characteristic                  | Total patients (N=200) | Cardiovascular complications (N=130) | Non-cardiovascular complications (N=70) | p-value |
|---------------------------------|------------------------|--------------------------------------|---|---------|
| Age (yr)                        | 29.0 (23.7–38.0)       | 29.0 (25.0–38.0)                     | 27.0 (22.0–38.0)                        | 0.116   |
| Sex (male)                      | 41 (20.5)              | 24 (18.5)                            | 17 (24.3)                               | 0.430   |
| Concomitant drugs               |                        |                                      |   | 0.363   |
| 2                               | 19 (9.5)               | 12 (9.2)                             | 7 (10.0)                                |         |
| 3                               | 32 (16.0)              | 20 (15.4)                            | 12 (17.1)                               |         |
| 4                               | 38 (19.0)              | 20 (15.4)                            | 18 (25.7)                               |         |
| 5                               | 37 (18.5)              | 24 (18.5)                            | 12 (17.1)                               |         |
| ≥6                              | 74 (37.0)              | 54 (41.5)                            | 21 (30.0)                               |         |
| Concomitant poisonous materials |                        |                                      |   |         |
| Antianxiety                     | 131 (65.5)             | 99 (76.2)                            | 53 (75.7)                               | 1.000   |
| SSRI                            | 116 (58.0)             | 77 (59.2)                            | 39 (55.7)                               | 0.741   |
| Anticonvulsant                  | 89 (44.5)              | 56 (43.1)                            | 33 (47.1)                               | 0.687   |
| Antipsychotics                  | 89 (44.5)              | 61 (46.9)                            | 27 (38.6)                               | 0.324   |
| Hypnotics                       | 88 (44.0)              | 63 (48.5)                            | 26 (37.1)                               | 0.165   |
| Other                           | 63 (31.5)              |                                      |   |         |
| Concomitant alcohol             | 83 (41.5)              | 62 (47.7)                            | 21 (30.0)                               | 0.023   |
| Time to hospital ≥6 (hr)        | 46 (23.0)              | 28 (21.5)                            | 18 (25.7)                               | 0.622   |
| Poisoning symptoms              |                        |                                      |   |         |
| Altered mentality               | 49 (24.5)              | 45 (34.6)                            | 4 (5.7)                                 | <0.001  |
| Bradycardia                     | 16 (8.0)               | 16 (12.3)                            | 0                                       | 0.005   |
| Hypotension                     | 63 (31.5)              | 63 (48.5)                            | 0                                       | <0.001  |
| QTc prolongation                | 117 (58.5)             | 117 (90.0)                           | 0                                       | <0.001  |
| Treatment                       |                        |                                      |   |         |
| Intubation                      | 16 (8.0)               | 15 (11.5)                            | 1 (1.4)                                 | 0.025   |
| Vasoconstrictive agent          | 115 (57.5)             | 74 (56.9)                            | 41 (58.5)                               | 0.010   |
| Insulin                         | 5 (2.5)                | 5 (3.8)                              | 0                                       | 0.235   |
| Glucagon                        | 6 (3.0)                | 8 (6.2)                              | 0                                       | 0.082   |
| Lipid solution                  | 47 (23.5)              | 42 (32.3)                            | 5 (7.1)                                 | <0.001  |
| Propranolol blood level (ng/mL) | 71.4 (12.5–275.5)      | 159.8 (33.9–310.8)                   | 17.4 (6.7–53.5)                         | <0.001  |
| Amount in history (mg)          | 150 (70–280)           | 200 (100.0–300.0)                    | 80.0 (60.0–200.0)                       | <0.001  |
| Disposition                     |                        |                                      |   | <0.001  |
| Discharge                       | 133 (66.5)             | 69 (53.1)                            | 64 (91.4)                               |         |
| Transfer                        | 2 (1.0)                | 2 (1.5)                              | 0                                       |         |
| Intensive care unit             | 43 (21.5)              | 40 (30.8)                            | 3 (4.3)                                 |         |
| General ward                    | 22 (11.0)              | 19 (14.6)                            | 3 (4.3)                                 |         |

Values are presented as median (interquartile range) or number (%).  
SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor.

## 2. 심혈관계 이상증상 유무에 따른 환자군 간의 PPL 혈중 농도 비교

수축기혈압 90 mm Hg 이하의 저혈압을 보인 환자군에서의 혈중 베타차단제 농도는 중앙값 247.0 ng/mL (IQR, 56.5–333.8 ng/mL)로 유의하게 높았고(Table 2), 서맥을 보인 환자군에서 275.8 ng/mL (IQR, 154.3–486.4 ng/mL), 심전도상 연장된 QTc 간격을 보인 환자군에서 159.0 ng/mL (IQR, 33.9–310.8 ng/mL)로 각각 유의하게 높은 중앙값을 보였다(Tables 3, 4).

## 3. 병력청취를 통해 파악한 음독량과 혈중 PPL 농도의 연관성

내원 시 환자의 진술, 동행한 보호자 진술 또는 개봉된 약봉지 등을 통하여 파악한 음독량과 혈중 PPL 농도의 상관관계수는 0.634로 높은 수준의 상관관계를 보이는 것으로 조사되었다(Figs. 1, 2).

## 4. 심혈관계 합병증을 유발하는 음독량 및 혈중 PPL 농도

심혈관계 이상증상 유발을 예측하는 인자로의 유용성에 대해 살펴보기 위해 ROC 곡선을 이용하여 분석을 시행하였고, PPL 혈중 농도

**Table 2.** Comparison of blood levels of propranolol in patients with or without hypotension

|                                    | Hypotension (N=63) | Non-hypotension (N=137) | p-value |
|------------------------------------|--------------------|-------------------------|---------|
| Blood level of propranolol (ng/mL) | 247.0 (56.5–333.8) | 41.1 (8.1–161.5)        | <0.001  |

Values are presented as median (interquartile range).

**Table 3.** Comparison of blood levels of propranolol in patients with or without bradycardia

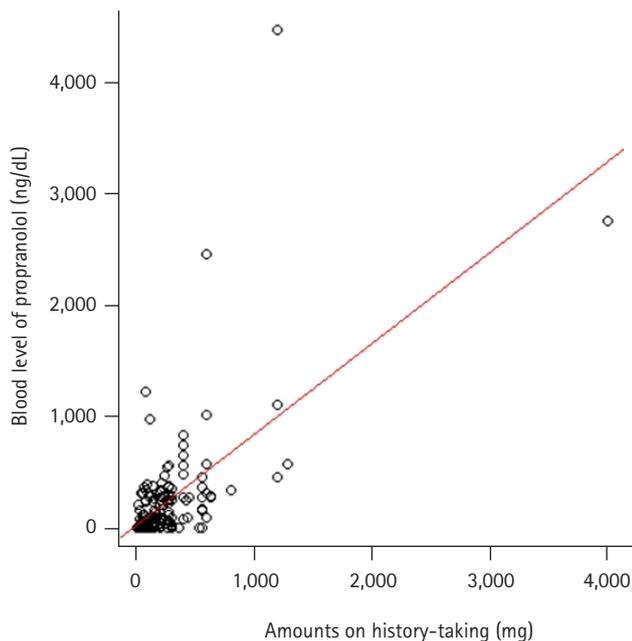
|                                    | Bradycardia (N=16)  | Non-bradycardia(N=184) | p-value |
|------------------------------------|---------------------|------------------------|---------|
| Blood level of propranolol (ng/mL) | 275.8 (154.3–486.4) | 53.5 (10.0–266.2)      | <0.001  |

Values are presented as median (interquartile range).

**Table 4.** Comparison of blood level of propranolol in patients with or without prolonged QTc

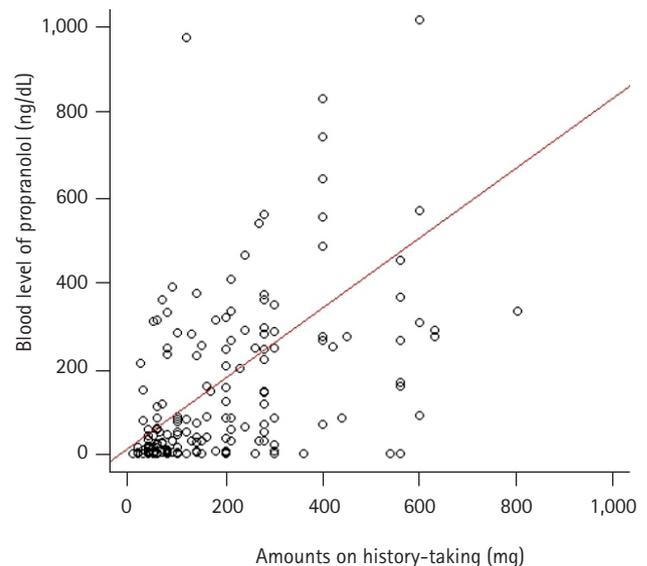
|                                    | Prolonged QTc (N=117) | Non-prolonged QTc (N=83) | p-value |
|------------------------------------|-----------------------|--------------------------|---------|
| Blood level of propranolol (ng/mL) | 159.0 (33.9–310.8)    | 26.8 (7.0–76.8)          | <0.001  |

Values are presented as median (interquartile range).



**Fig. 1.** Scatter plot illustrating the association between the amounts on history-taking and blood level of propranolol in all patients with propranolol poisoning. The amounts on history-taking and blood level of propranolol were moderately correlated (Pearson correlation coefficient=0.643).

의 곡선 아래 영역은 0.729로 나타났고, cutoff 값은 72.40 ng/mL로 민감도 66.7%, 특이도 81.9%로 확인되었다(Fig. 3). 문진을 통한 음독량의 곡선 아래 영역은 0.679로 나타났고, cutoff 값은 85.0 mg으로, 민감도 79.8%, 특이도 54.2%로 확인되었다(Fig. 4). PPL 혈중 농도의 곡선 아래 영역이 0.729로 문진을 통한 음독량의 곡선 아래 영역 0.679보다 높았지만, 통계적으로 유의하지는 않았다( $p=0.206$ ).

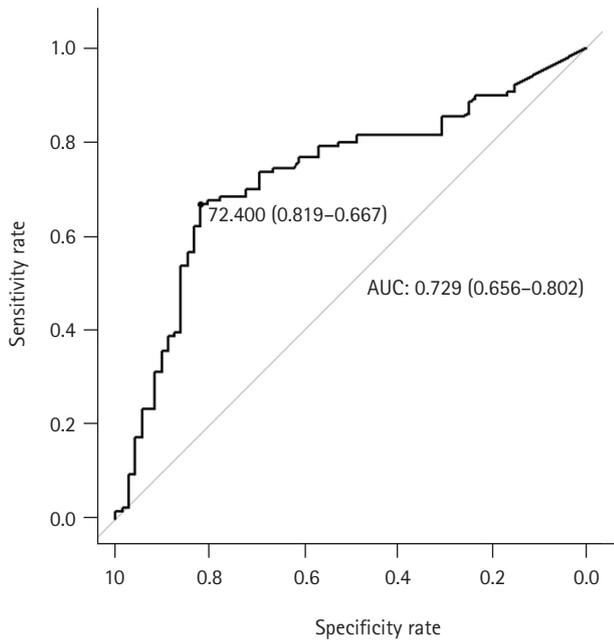


**Fig. 2.** Scatter plot illustrating the association between the amount on history-taking and blood level of propranolol in patients with blood propranolol levels less than 1,000 ng/dL. The amount on history-taking and blood level of propranolol were moderately correlated (Pearson correlation coefficient=0.643).

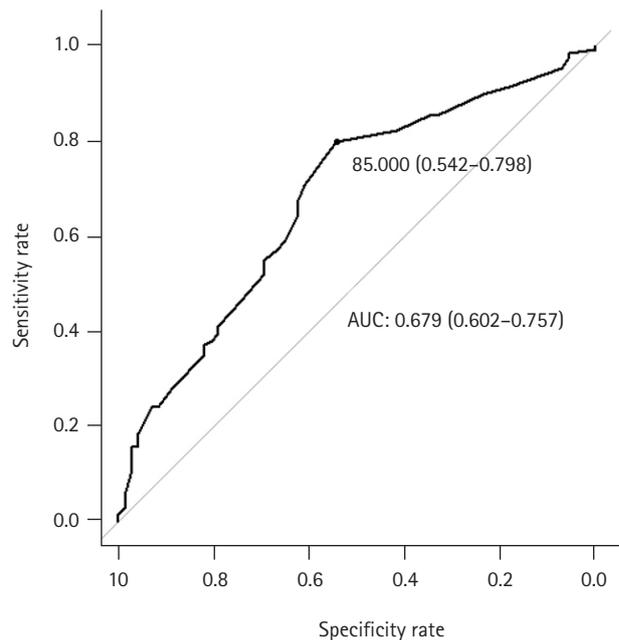
## 고찰

본 연구는 PPL 중독환자들의 혈중 농도와 중독증상의 관련성을 조사하였고, 특히나 심혈관계 이상증상 발생군에서의 혈중 농도를 비교한 첫번째 연구로 의의가 있다고 생각한다.

베타수용체는 1, 2, 3형으로 나뉘며, 정상 심장에는 베타1수용체가 80%, 베타2수용체가 20%를 차지하고 있으며, 매우 소량의 베타3수용체가 포함되어 있다. 베타수용체가 자극되면 심장박동조절세포



**Fig. 3.** A receiver operating characteristic (ROC) curve for predicting cardiovascular complications in patients with propranolol poisoning. The area under the ROC curve (AUC) of the blood level of propranolol was 0.729 (95% confidence interval, 0.656–0.968;  $p < 0.001$ ). The cut-off value was 72.40 ng/dL (specificity, 81.9%; sensitivity, 66.7%).



**Fig. 4.** A receiver operating characteristics (ROC) curve for predicting cardiovascular complications in patients with propranolol poisoning. The area under the ROC curve (AUC) of the amount on history-taking was 0.679 (95% confidence interval, 0.602–0.757;  $p < 0.001$ ). The cut-off value was 85.00 mg (specificity, 54.2%; sensitivity, 79.8%).

들의 탈분극 속도가 빨라지고, 빠른 Na<sup>+</sup> 통로를 개방하여 동방결절의 탈분극이 빠르게 심방세포들에게 전파되어 심장 박동수 증가 및 심근 수축력이 증가되며, 이러한 심인성 작용 외에도 평활근 이완, 말초혈관 저항 감소, 기관지 확장, 인슐린 분비 촉진 등의 비심인성 작용도 유발한다<sup>10</sup>. 베타차단제는 베타1 선택성(베타1 selectivity), 막안정성 효과, 내재성 교감신경성 활성화, 포타슘 통로 차단, 혈관 확장 등 종류에 따른 여러 가지 약동학적 특성을 통하여 베타수용체의 활성화를 차단하는데, PPL의 주요 약동학적 특성은 막안정성 효과에 기인하며 과다 음독 시에는 심박수 저하, 심근 수축력 저하가 나타날 수 있으며, 전압작동 나트륨 통로의 길항으로 QRS 복합 확장이나 QT 간격이 연장된 심전도 이상을 보인다고 한다<sup>8,11</sup>. 본 연구결과에서도 주요 심혈관계 이상증상으로 서맥, 저혈압, 연장된 QT 간격의 심전도 소견을 보였다. 또한 지질친화성으로 인하여 지질막을 빠르게 통과하고, 특히나 중추신경계로 급속 유입되어 의식저하 및 경련을 유발할 수도 있다고 알려져 있으나<sup>10</sup>, 본 연구에서는 경련을 일으킨 환자는 없었으며, 의식 저하를 유발한 환자는 있었으나, 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다. 이는 환자가 음독한 약물이 PPL 단독이 아니라 의식 저하를 유발할 수 있는 약물들을 함께 음독했기 때문이라고 생각하였다.

베타차단제는 심혈관계 질환뿐만 아니라 정신과 질환에서도 사용

하고 있는데, 거의 대부분 PPL을 처방하고 있다<sup>2-4</sup>. 주로 불안장애, 공황장애 환자들이 SSRI나 벤조디아제핀 계열 약물과 함께 복용하면 아드레날린성 증상이 감소된다고 알려져 있다<sup>4,12,13</sup>. 이전의 연구에서는 항정신성 약물과 항우울제와의 동시 복용이 많았고, 특히나 항정신성 약물과 동시 복용한 경우에 심혈관계 이상을 더 많이 보인다고 보고하였으나<sup>11,14</sup>, 본 연구에서는 동시 복용한 약물 중에서 항우울제 및 SSRI가 가장 많았고 심혈관계 이상증상의 발생 유무와는 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다. 이전의 베타차단제 중독환자 연구에 따르면 정신과적 질환 치료목적을 위해 복용한 베타차단제 중독환자는 9.8%로 낮게 조사되었고, 음독한 베타차단제의 종류가 PPL (43%), 아테놀롤(31%), 메토프롤롤(13%) 등으로 다양한 분포를 보였고, 이에 따른 비교를 하였으나<sup>14</sup>, 본 연구에서는 PPL 중독 및 혈중 농도검사로 처방된 환자들을 대상으로 조사했기 때문에, 다른 종류의 베타차단제 중독환자에 대한 조사는 시행되지 않았고, 대상자 모두 정신과 질환 치료목적으로 PPL을 처방받았다. 또한 기존의 여러 연구에서 PPL 중독의 경우에는 막안정성 효과에 의해 심혈관계 이상을 자주 보이며, 다른 베타차단제 중독에 비하여 사망률이 높다고 보고되었는데<sup>8,14-16</sup>, 본 연구에서는 혈중 농도나 음독량이 많을수록 유의한 차이로 심혈관계 이상증상은 많이 발생했지만, 사망자는 발생하지 않았다.

2009년 베타차단제의 중독 치료 가이드라인에서 PPL의 경우, 240 mg 초과 복용한 경우 독성 용량에 해당된다고 제시하고 있으며<sup>6)</sup>, 한 연구에서는 PPL 중독 후 경련이 발생한 환자들에서 평균적인 음독량이 2,000 mg 이상인 경우로 통계적으로 유의하게 높았으며, 경련을 일으킨 최소 음독량은 1,200 mg이라고 보고하였다<sup>16)</sup>. 또한 PPL 중독 후 저혈압이 발생한 경우 각각 500 mg, 800 mg의 음독량을 보였다는 증례보고도 있었다<sup>17,18)</sup>. 본 연구에서는 심혈관계 이상증상을 보인 환자군에서의 음독량은 200 mg이었고, 무증상 환자군에 비하여 통계적으로 유의하게 높았다. 이는 기존의 연구에서 중증의 중독 증상을 보인 환자들의 음독량에 비해 낮은 용량이었는 데, 기존의 연구들은 일반적으로 심혈관계 질환의 치료목적으로 처방받은 약물을 과다 음독하여 발생한 경우였고, 본 연구의 환자들은 모두 정신과 질환으로 처방받은 PPL을 음독한 경우로, 정신과 질환 환자들에게 처방되는 경우 상대적으로 심혈관계 질환자들에 비하여 저용량으로 처방되기 때문이라고 생각되었다<sup>2,3,6,13)</sup>.

어떤 약물들은 혈중 농도에 따른 중독증상에 대한 연구가 진행되어 있는 경우가 많은데, 아세트아미노펜의 경우 음독량이 12 g을 넘거나 200 mg/kg 이상을 음독한 경우 간독성을 유발할 가능성이 있다고 알려져 있으며, 특히나 음독 후 4시간, 8시간 경과 후 혈중 아세트아미노펜 농도를 측정하고 이를 Rumack-Matthew normogram에 적용하여 길항제의 투여 여부를 결정하라고 권고하고 있다<sup>19,20)</sup>. 철(iron)의 경우 혈중 농도가 300 mcg/dL인 경우 유의한 위장관계 증상을 유발하고, 1,000 mcg/dL 이상인 경우에는 치명적인 증상 및 사망에도 이를 수 있기에 deferoxamine 투여 및 수혈, 혈장반출술 등을 시행하여 좋은 예후를 보인다는 증례보고도 있었다<sup>21-23)</sup>. 에탄올의 경우도 비록 환자의 체중 및 에탄올에 대한 체질적 분해력에 따라 다르지만 혈중 농도가 250 mg/dL를 넘는 경우에는 호흡저하 및 혼수 등을 유발할 수 있기에 적극적인 치료를 제공하라고 권고하고 있다<sup>24)</sup>. 본 연구결과에 따르면 혈중 PPL 농도가 대략 169 ng/dL 이상이면 유의한 중증의 심혈관계 이상증상을 유발하고, 72 ng/dL 이상이면 심혈관계 이상증상이 발생하리라 예측할 수 있다.

PPL 중독환자의 치료는 일반적으로 증상에 맞추어 보존적 치료를 권고하고 있는데, 서맥이나 저혈압 등의 심혈관계 이상증상 시에는 수액 및 승압제를 투여하고, 이에 반응이 없는 경우 추가적으로 글루카곤, 인슐린, 지질용액 등의 정맥 투여가 효과적이라고 보고하고 있다<sup>8,9,25)</sup>. 본 연구에서도 심혈관계 이상증상을 보인 환자들의 절반 이상에게 승압제가 투여되었으나, 글루카곤이나 인슐린이 투여된 환자들의 비율은 매우 낮았다.

PPL은 경구 복용 후 1-2시간 내에 혈장 최고 농도에 도달하며, 치료목적인 적정량을 음독한 경우에 혈장에서의 반감기는 3-6시간인 것으로 알려져 있으나, 과다 음독의 경우 반감기는 더욱 길어진다고 보고되었다<sup>26,27)</sup>. 3,120 mg을 음독한 환자에서 제거반감기가 13.8시

간으로 연장되었다는 보고도 있었고<sup>28)</sup>, 한 연구에서는 심혈관계 이상이 발생하기까지 걸린 시간이 평균 167.50분으로 3시간 이내였기에, 지속적인 경과관찰을 위하여 75%의 환자를 중환자실에 입원시켰다고 보고하였다<sup>11)</sup>. 일반적으로 무증상 환자의 경우라도 음독 후 최소 6시간 이상의 경과관찰 후 퇴원을 권고하고 있는데<sup>8,16,25)</sup>, 본 연구에서는 심혈관계 이상증상 유무군에서 음독 후 6시간 이상 경과에 대한 유의한 차이를 보이지는 않았으며, 비록 다른 증상으로 인해 중환자실 입원이 결정된 환자들도 있었고, 이전의 보고에 비해서 중환자실에 입원한 환자의 비율도 21%로 낮았으나, 심혈관계 이상증상으로 입원한 경우가 통계적으로 유의하게 높았다. 따라서 PPL 음독량이나 혈중 농도를 통하여 심혈관계 이상증상 발생 여부를 예측하는 것이 환자의 예후에 도움이 되리라 생각되었다.

본 연구의 제한점은 첫째, 비록 소수이기는 하지만, 후향적 연구이기에 PPL 중독환자임에도 내원 당시 혈중 농도를 처방하지 않아 연구대상에서 제외되었던 환자들이 있었다. 둘째, 내원 당시 환자의 의식이 저하되어 있는 경우에는 정확한 PPL의 음독량과 음독시간에서 다소 차이를 보였을 수 있음을 배제하지 못하였다. 셋째로 이전 보고에서 증상 발생 유무를 관찰하기 위하여 최소 6시간 이상의 경과관찰이 권고되었으나<sup>25)</sup>, 본 연구에서는 음독 경과 후 증상 발현까지의 시간을 따로 조사하지 못하여 기존 연구와 비교가 불가하였다. 마지막으로 현재 대부분의 응급실 상황에서는 PPL의 혈중 농도 결과를 바로 알 수 없기 때문에 본 연구결과를 임상적으로 PPL 중독환자에게 바로 적용하기에는 제한적이다. 하지만 향후 PPL 혈중 농도를 검사할 수 있는 체계가 이루어진다면 본 연구결과가 도움이 되리라 생각된다.

## 결론

PPL 혈중 농도는 심혈관계 이상증상과 같은 중증 중독증상 발생 여부를 예측할 수 있는 인자로 유용하기에 모든 환자들에게 검사하는 것을 권고하고, 특히나 의식저하나 보호자 부재 등으로 인하여 병력 청취를 통한 음독량 파악이 불가능한 경우 더욱 필요하다. 또한 환자들의 PPL 혈중 농도가 72.40 ng/dL 이상인 경우 음독 경과시간과 관계없이 적극적인 치료와 관찰이 필요하다고 생각된다.

## 이해상충

이 연구에 영향을 미칠 수 있는 기관이나 이해당사자로부터 재정적, 인적 지원을 포함한 일체의 지원을 받은 바 없으며, 연구윤리와 관련된 제반 이해상충이 없음을 선언한다. 이 논문은 대한임상독성학회지와 다른 학회지에 동시 투고되지 않았으며 이전에 다른 학회지에 게재된 적이 없다.

## ORCID

|                |   |
|----------------|---|
| Suncheon Kim   | <a href="https://orcid.org/0009-0002-8718-2718">https://orcid.org/0009-0002-8718-2718</a> |
| Byung Hak So   | <a href="https://orcid.org/0000-0003-0383-9197">https://orcid.org/0000-0003-0383-9197</a> |
| Hyung Min Kim  | <a href="https://orcid.org/0000-0002-1738-0922">https://orcid.org/0000-0002-1738-0922</a> |
| Kyeong Man Cha | <a href="https://orcid.org/0000-0001-5345-7424">https://orcid.org/0000-0001-5345-7424</a> |
| Hwan Song      | <a href="https://orcid.org/0000-0002-5712-2661">https://orcid.org/0000-0002-5712-2661</a> |
| Won Jung Jeong | <a href="https://orcid.org/0000-0003-0630-4630">https://orcid.org/0000-0003-0630-4630</a> |

## REFERENCES

- Cruickshank JM. Are we misunderstanding beta-blockers. *Int J Cardiol* 2007;120:10-27. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.01.069>
- McIntyre RS.  $\beta$ -Adrenergic receptor antagonists. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry. 11th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 933-5.
- 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. <https://doi.org/10.1177/0269881115612236>
- Das M. Panic disorder: propranolol and behavioural therapy. *BMJ* 2006;332:1094. <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7549.1094>
- Hawton K, Casanas I Comabella C, Haw C, Saunders K. Risk factors for suicide in individuals with depression: a systematic review. *J Affect Disord* 2013;147:17-28. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.01.004>
- Wax PM, Erdman AR, Chyka PA, Keyes DC, Caravati EM, Booze L, et al. Beta-blocker ingestion: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)* 2005;43:131-46. <https://doi.org/10.1081/clin-200062475>
- Snook CP, Sigvaldason K, Kristinsson J. Severe atenolol and diltiazem overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;38:661-5. <https://doi.org/10.1081/clin-100102018>
- 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. <https://doi.org/10.1111/bcp.12763>
- 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. <https://doi.org/10.3109/15563650.2011.582471>
- Brubacher JR.  $\beta$ -Adrenergic antagonists. In: Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS. Goldfrank's toxicologic emergencies. 11th ed. New York (NY): McGraw-Hill; 2019. p. 926-33.
- Joo SW, Min YG, Choi SC, Park EJ. The intoxication of beta blocker with psychiatric drugs focused on the cardiovascular adverse effects. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2016;14:100-6. <https://doi.org/10.22537/jksct.2016.14.2.100>
- Peet M. The treatment of anxiety with beta-blocking drugs. *Postgrad Med J* 1988;64 Suppl 2:45-9.
- Laverdure B, Boulenger JP. Beta-blocking drugs and anxiety: a proven therapeutic value. *Encephale* 1991;17:481-92.
- 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. <https://doi.org/10.1081/clin-100100932>
- 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. <https://doi.org/10.1067/mem.2002.129829>
- 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. <https://doi.org/10.3109/15563659609013789>
- Chen TW, Huang TP, Yang WC, Hong CY. Propranolol intoxication: three cases' experiences. *Vet Hum Toxicol* 1985;27:528-30.
- 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.
- Fisher ES, Curry SC. Evaluation and treatment of acetaminophen toxicity. *Adv Pharmacol* 2019;85:263-72. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2018.12.004>
- Rumack BH, Bateman DN. Acetaminophen and acetylcysteine dose and duration: past, present and future. *Clin Toxicol (Phila)* 2012;50:91-8. <https://doi.org/10.3109/15563650.2012.659252>
- Perrone J. Iron. In: Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS. Toxicologic emergencies. 11th ed. New York (NY): McGraw-Hill; 2019. p. 669-74.

22. Carlsson M, Cortes D, Jepsen S, Kanstrup T. Severe iron intoxication treated with exchange transfusion. *Arch Dis Child* 2008;93:321-2. <https://doi.org/10.1136/adc.2007.123240>
23. Madiwale T, Liebelt E. Iron: not a benign therapeutic drug. *Curr Opin Pediatr* 2006;18:174-9. <https://doi.org/10.1097/01.mop.0000193275.62366.98>
24. Adinoff B, Bone GH, Linnoila M. Acute ethanol poisoning and the ethanol withdrawal syndrome. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1988;3:172-96. <https://doi.org/10.1007/BF03259881>
25. 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. *Clin Toxicol (Phila)* 2010;48:1-27. <https://doi.org/10.3109/15563650903544124>
26. Frishman W. Clinical pharmacology of the new beta-adrenergic blocking drugs. Part 1. Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties. *Am Heart J* 1979;97:663-70. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(79\)90195-9](https://doi.org/10.1016/0002-8703(79)90195-9)
27. Halloran TJ, Phillips CE. Propranolol intoxication: a severe case responding to norepinephrine therapy. *Arch Intern Med* 1981;141:810-1. <https://doi.org/10.1001/archinte.141.6.810>
28. Hong CY, Yang WC, Chiang BN. Importance of membrane stabilizing effect in massive overdose of propranolol: plasma level study in a fatal case. *Hum Toxicol* 1983;2:511-7. <https://doi.org/10.1177/096032718300200307>