

비만 환자에서 펜디메트라진의 유효성 및 안전성 평가를 위한 시판후조사

인천해맑은의원¹, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 가정의학과², 성모가정의원³, 푸른내과⁴, 세종의원⁵, 파라다이스클리닉⁶, 청담화이트의원⁷, 연세소아과⁸, 분당제생병원 가정의학과⁹

김범수¹, 김영식², 안은숙³, 노영준⁴, 정승길⁵, 김진목⁶, 강문국⁷, 안인순⁸, 박영규⁹

Postmarketing Surveillance Study on the Efficacy and Safety of Phendimetrazine in Patients with Obesity

Bum Soo Kim¹, Young Sik Kim², Eun Sook Ahn³, Young Jun Roh⁴, Seong Gil Jung⁵, Jin Mok Kim⁶, Moon Kuk Kang⁷, In Soon Ahn⁸, Young Gyu Park⁹

¹Haemalgeun Clinic, ²Department of Family Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, ³Sungmo Family Medical Clinic, ⁴Purun Medical Clinic, ⁵Sejong Clinic, ⁶Paradise Clinic, ⁷Chungdamwhite Clinic, ⁸Yonsei Pediatric Clinic, ⁹Daejin Medical Center

Background: In Korea, phendimetrazine has been widely used for the treatment of obesity in primary care since 2001. However, there have been very few studies on the safety and efficacy of phendimetrazine. In order to investigate the safety and efficacy of phendimetrazine prescribed in primary care, a postmarketing surveillance study was undertaken.

Methods: A total of 1,015 (male 41, female 974) patients with obesity (BMI ≥ 27) were enrolled from 28 primary care physicians in Korea from September 2006 to November 2007. The patients were regularly observed to ascertain the safety and efficacy of phendimetrazine at intervals of 4, 8 and 12 weeks.

Results: Of the 1,015 patients enrolled, 916 (90.2%) returned for safety evaluation and 907 (89.4%) for efficacy assessment. In all, 555 (61.2%) of 907 patients had lost 5% or more of body weight. Mean weight loss was 5.0 kg (SD 4.0). A total of 437 adverse events (AEs) were reported from 298 patients (32.5%). The most prevalent adverse event was insomnia (9.0%), followed by dry mouth (8.6%), tachycardia (5.7%), headache (3.7%), dizziness (3.3%), palpitation (2.9%), constipation (2.4%), anxiety (2.0%), tremor (1.9%) and nausea (1.6%). Nineteen patients (4.4%) discontinued taking phendimetrazine as a direct result of AEs. No serious AEs were reported. During the 12 weeks of treatment, phendimetrazine was continued by 57.4% and discontinued by 42.6%. Women, young age, high education, combined therapy, good compliance, new user, and occurrence of AE were associated with good efficacy ($P < 0.05$).

Conclusions: The adverse events of phendimetrazine were common, even though phendimetrazine was quite effective for weight loss and well tolerated.

Korean J Health Promot 2010;10(2):97-103

Key Words: Phendimetrazine, Safety, Efficacy, Postmarketing surveillance

서론

- Received : February 25, 2010 Accepted : June 17, 2010
- Corresponding author : Young-Sik Kim
Department of Family Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, #388-1 Pungnap 2-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Tel: +82-02-3010-3811, Fax: +82-2-3010-3815
E-mail : youngkim@amc.seoul.kr
- 본 연구는 (주)휴온스의 연구비로 이루어졌음.

비만은 지속적인 에너지의 초과 섭취에 기인하며¹⁾ 이로 인해 당뇨병과 고혈압, 고지혈증 등의 만성질환을 유발한다.²⁾ 이러한 비만의 치료로는 영양치료, 운동치료, 인지행동치료, 약물치료 등이 쓰이는데, 이 중에서 약물치료로 펜디메트라진이 1959년 미국에서 소개되었다. 펜디메트

라진은 화학구조와 약물 기전이 methamphetamine와 유사한³⁾ 것으로 알려져 있어서, 오랜 기간 사용해 오면서 약물 남용에 대한 주의의 대상이 되어왔다. 국내에서는 1998년 펜디메트라진의 시판이 허가된 이후 초기에는 별로 활성화되지 않다가, 장기사용이 허가된 비만 약물의 시판과 더불어 사용량이 점차 증가하기 시작하였다. 2005년 국내 비만환자 치료에서 식욕억제제로 교감신경흥분제의 사용이 급격히 증가하는 것에 대한 우려로 식품의약품안전청에서 4주간의 단기요법을 권장하는 서한이 발송된 바 있다. 그러나 이와 같은 사용제한이 국내에서 유해사례 발생 등의 안전성 문제에 기인하기보다는 사용량의 증가에 따른 조치로서 과학적 근거는 부족한 측면이 있다. 50년 전부터 펜디메트라진이 시판되고 있는 외국의 경우 1970년대 이후에는 펜디메트라진에 대한 연구보고가 거의 없으며,^{4,5)} 최근 급격히 사용이 증가한 국내에서도 펜디메트라진의 안전성에 대한 대규모 임상시험이나 시판후조사는 거의 없는 실정이다. 이에 본 연구진은 일차의료에 내원한 비만환자를 대상으로 펜디메트라진의 안전성 및 유효성 평가를 위한 다기관 시판후조사를 시행하였다.

방 법

1. 연구 대상

2006년 9월부터 2007년 11월까지 전국의 일차 진료의사 28명을 방문한 비만 환자 1,062명을 대상으로 중앙등록방식에 의한 시판후조사를 시행하였다. 대상 환자 선정기준으로는 약물치료가 필요하다고 판단되는 성인비만 환자(체질량지수 ≥ 30 , 위험인자 있으면 체질량지수 ≥ 27)로서 본 연구 이전에 펜디메트라진을 사용한 경험이 없는 환자로 하였다.

제외기준으로는 조절되지 않는 고혈압 환자, 녹내장 환자, 체중에 영향을 미치는 약물이나 monoamine oxidase 억제제를 복용하는 환자, 임신부, 정신장애 환자 및 연구에 동의하지 않는 환자로 하였다.

2. 약물복용 및 추적조사

최초 펜디메트라진 처방 후 1주일 이내 조정센터에 환자를 등록하고, 조정센터에 등록된 환자를 연구자별로 4주, 8주, 12주에 각각 해당 병의원 방문으로 추적조사하였다. 펜디메트라진의 용량(35 mg을 1일 2~3회)과 병용처방은 일상적인 진료과정과 일치하도록 담당의사에게 일임하였다.

3. 자료수집

처음 처방 시 모든 연구대상자들에게 자기기입식 설문지를 배부하고 작성하도록 하였다. 설문지를 통하여 결혼 상태, 교육수준, 월평균 수입 등의 인구학적 특성과 비만약물 복용력, 흡연력, 음주력, 신체활동 등의 건강위험 요인 등에 관한 자료를 수집하였다. 흡연력 측정은 현재 흡연자, 과거 흡연자, 비흡연자로 구분하였고, 음주는 현재 음주자, 비음주자로 구분하였다. 신체활동에 대해서는 일상생활에서 요구되는 정도에 따라 가벼운 활동, 중등활동, 심한 활동의 3단계로 분류하여 선택하도록 하였고, 운동의 경우는 하지 않거나 주 1회 미만군, 주 1~2회군, 주 3회 이상군으로 분류하였다.

4. 안전성 및 유효성 평가

안전성 평가는 최소 1회 이상 추적조사가 이루어진 환자를 대상으로 하였다. 12주 추적조사 후 순응도는 관찰기간에 대한 복약률을 측정하여, 80% 이상 복용한 경우를 순응도가 좋은 것으로, 80% 미만 복용한 경우를 순응도가 좋지 않은 것으로 평가하였다. 유효성 평가는 안전성 평가 대상자 중 신체계측 추적조사가 이루어진 환자를 대상으로 하였다. 순응상태를 포함한 1차 유효성 평가는 1.8 kg 이상 감량된 경우(식품의약품안전청의 비만약물 효과 평가기준)로 하였고, 2차 유효성 평가와 요인 분석은 체중이 5%이상 감량된 경우로 하였다. 매 방문마다 증례기록지를 바탕으로 체중, 허리둘레, 엉덩이 둘레, 혈압, 약물복용상태, 유해사례 발생 여부 및 복용중단 사유를 확인하였다. 복부비만의 기준으로 남성은 90 cm 이상, 여성은 85 cm 이상으로 하였다. 약물 이외의 치료를 표준화하기 위하여 영양 및 운동교육은 모든 환자에게 사전에 제작된 교육자료를 이용하여 담당의사나 간호사가 하였다.

5. 통계분석

신장 및 체중은 내원 당일에 측정한 실측치를 이용하였고, 이로부터 체질량지수(kg/m^2)를 산출하여 비만도의 지표로 이용하였다. 유해사례의 성별 차이에 대한 검정은 chi-square 분석을 하였고, 체중감량과 관련된 요인에 대한 단변수 분석은 chi-square test로 하였고, 다변량 분석은 logistic regression으로 검정하여 교차비와 95% 신뢰구간을 산출하였으며, 모든 자료는 PC-SAS 9.1을 이용하여 분석하였다. 또한 본 연구는 연구책임자와 조정센터가 있는 서울 아산병원 연구윤리위원회의 승인(과제번호 2006-0344)을 받고 수행하였다.

결 과

1. 연구대상자들의 일반적인 특성

1,015명(남자 41명, 여자 974명)의 증례기록지가 회수되었으며, 이중 안전성 평가는 916명(90.2%)에서, 유효성 평가는 907 (89.4%)명에서 추적조사되었다(그림 1). 대상 환자의 일반적 특성(표 1)으로는 과거 비만약물 복용자가 330명(32.9%)이었고, 현재흡연자는 221명(22.4%), 음주

자 619명(62.9%), 중등도 이상 운동을 하는 환자는 237명(24.1%), 커피를 마시는 환자는 754명(75.1%)이었다. 펜디메트라진 외에 다른 비만관련 약물을 동시에 투여한 환자는 883명(87.0%)이었고, 비만관련 시술을 받은 환자는 547명(53.9%)이었다. 남자의 평균체중은 90.1 ± 12.0 kg, 여자는 69.0 ± 10.5 kg이었고, 남자의 평균 체질량지수는 29.8 ± 3.2 , 여자는 27.0 ± 3.9 였고, 남자의 허리둘레 평균은 99.1 ± 10.3 , 여자는 85.3 ± 11.8 cm이었다. 복부비만은 남자(≥ 90 cm)는 33명(89.2%), 여자(≥ 85 cm)는 335명(50.7%)이었다.

Table 1. Baseline characteristics of 1,015 patients with obesity

	No	(%)
Gender		
Male	41	(4.0)
Female	974	(96.0)
Age (yr)		
<30	395	(38.9)
30~39	280	(27.6)
40~49	235	(23.2)
≥ 50	105	(10.3)
mean \pm SD	35.2 \pm 10.9	
Marital status		
Married	535	(55.6)
Single/divorced	428	(44.4)
Education (yr)		
<12	52	(5.7)
12	399	(44.1)
>12	454	(50.2)
Income (10,000 won/month)		
<200	141	(17.7)
200~399	443	(55.4)
≥ 400	215	(26.9)
Smoking		
Non-smoker	723	(73.3)
Ex-smoker	42	(4.3)
Smoker	221	(22.4)
Alcohol		
Non-drinker	365	(37.1)
Drinker	619	(62.9)
Physical activity		
Mild	747	(75.9)
Moderate	197	(20.0)
Severe	40	(4.1)
Previous anti-obesity medication		
No	673	(67.1)
Yes	330	(32.9)
Initial dose of phendimetrazine		
0.5	375	(37.0)
0.75	28	(2.8)
1.0	593	(58.5)
1.25-1.5	13	(1.3)
2.0-3.0	5	(0.5)
Concomitant anti-obesity medication		
No	132	(13.0)
Yes	883	(87.0)
Non-invasive procedure for weight reduction		
No	468	(46.1)
Yes	547	(53.9)

2. 약물복용 순응도 및 투약중단 사유

펜디메트라진을 12주간 투여를 완료한 환자는 521명(57.4%)이었으며, 386명(42.6%)에서 투여를 중단하였다. 투약 완료한 환자 중에서 복약순응도가 80% 이상인 환자는 66.4%로서 3명 중 1명은 복약순응도가 좋지 않았다. 투여를 중단한 사유로는 미방문 185명(48.1%), 감량목표 달성 75명(19.5%), 효과 불충분 59명(15.3%), 환자거부 27명(7.0%), 유해사례 발생 15명(3.9%) 순이었다(표 2).

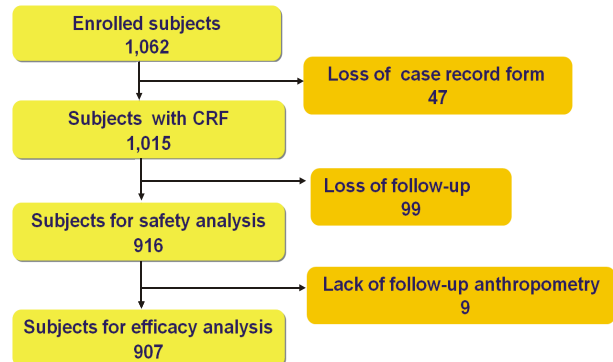


Fig. 1. Schematic presentation of subjects selection.

Table 2. Compliance and reason for withdrawal of phendimetrazine

Items (No of subjects)	No	(%)
Continuation of 12 week treatment (907)		
Yes	521	(57.4)
No	386	(42.6)
Compliance among patients with 12 week treatment (521)		
$\geq 80\%$	346	(66.4)
< 80%	175	(33.6)
Reason for withdrawal (386)		
No visit	186	(48.2)
Effective reduction of weight	75	(19.4)
No effect	59	(15.3)
Reject medication	27	(7.0)
Adverse events	15	(3.9)
Others	24	(6.2)

3. 펜디메트라진의 유효성

1.8 kg 이상 감량된 환자는 727명(80.3%)이었으며, 체중이 5% 이상 감량된 환자는 555명(61.2%)이었다. 전체 대상자의 평균 체중감량은 5.0 ± 4.0 kg($6.9 \pm 5.3\%$), 평균 체질량지수감소는 2.0 ± 1.6 ($6.9 \pm 5.3\%$), 평균 허리둘레감소는 4.3 ± 3.8 cm ($4.9 \pm 4.1\%$), 평균 엉덩이둘레 감소는 4.1 ± 13.5 cm ($3.7 \pm 4.4\%$), 평균 수축기혈압 감소는 0.1 ± 11.2 mmHg ($0.5 \pm 9.1\%$), 평균 확장기혈압 감소는 0.8 ± 8.9 mmHg ($0.4 \pm 11.5\%$)이었다(그림 2, 표 3).

4. 펜디메트라진의 안전성

펜디메트라진 복용 후 유해사례는 298명(32.5%)에서 총 437건이 발생하였다. 가장 흔한 유해사례는 불면증으로 83명(9.1%)에서 발생하였으며, 이어서 구갈(8.8%), 빈맥

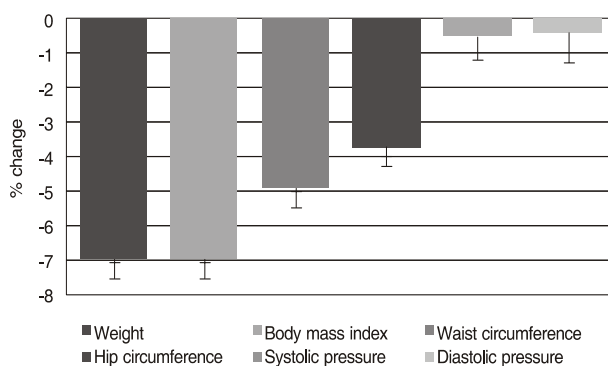


Fig. 2. Mean percent changes of anthropometry and blood pressure after 12 week treatment of phendimetrazine.

Table 3. Changes of anthropometry and blood pressures after 12 week treatment of phendimetrazine

	mean±SD
Body weight (kg)	
change	-5.0± 4.0 kg
% change	-6.9± 5.3%
Body mass index (kg/m ²)	
change	-2.0± 1.6
% change	-6.9± 5.3%
Waist circumference (cm)	
change	-4.3± 3.8 cm
% change	-4.9± 4.1%
Hip circumference (cm)	
change	-4.1±13.5 cm
% change	-3.7± 4.4%
Systolic pressure (mmHg)	
change	-0.1±11.2 mmHg
% change	-0.5± 9.1%
Diastolic pressure (mmHg)	
change	-0.8± 8.9 mmHg
% change	-0.4±11.5%

(5.7%), 두통(3.7%), 현기증(3.3%), 심계항진(2.9%), 변비(2.4%), 불안감(2.0%), 진전(1.9%), 오심(1.6%) 순으로 발생하였다(표 4). 중증 유해사례는 8명(1.8%), 중등증은 67명(15.4%)이었고, 경증이 82.8%로 대부분을 차지하였다. 유해사례로 약물을 중단한 경우는 19건(4.4%)이었으나 심각한 유해사례는 없었다(표 5).

Table 4. Adverse events reported by 916 patients with phendimetrazine

	No	(%)
Insomnia	83	(9.1)
Dry mouth	81	(8.8)
Tachycardia	52	(5.7)
Headache	34	(3.7)
Dizziness	30	(3.3)
Palpitation	27	(2.9)
Constipation	22	(2.4)
Anxiety	18	(2.0)
Tremor	17	(1.9)
Nausea	15	(1.6)
Dyspepsia	12	(1.3)
Diarrhea	9	(1.0)
Urticaria	5	(0.5)
Dysphoria	4	(0.4)
Sweating	4	(0.4)
Heartburn	2	(0.2)
Blurred vision	2	(0.2)
Irregular menstruation	2	(0.2)
Flushing	2	(0.2)
Skin rash	2	(0.2)
Weakness	2	(0.2)
Depression	1	(0.1)
Erectile dysfunction	1	(0.1)
Elevated ALT ^a	1	(0.1)

^aAlanine aminotransferase

Table 5. Assessment and outcomes of 437 adverse events of phendimetrazine

	No	(%)
Severity		
Mild	362	(82.8)
Moderate	67	(15.4)
Severe	8	(1.8)
Causality		
Definite	40	(9.1)
Probable	262	(59.8)
Possible	115	(26.3)
Unlikely	21	(4.8)
Medication status		
Continuation	382	(87.2)
Dose reduction	36	(8.2)
Withdrawal	19	(4.4)
Re-administration	1	(0.2)
Outcomes of adverse events		
Disappearance	274	(63.0)
Improvement	138	(31.7)
Persistence	22	(5.1)
Aggravation	1	(0.2)

5. 펜디메트라진 복용 후 체중감량과 관련된 요인

성별, 연령, 교육수준, 경제력, 흡연 및 체질량지수를 보정한 다변량분석에 의하면 펜디메트라진의 유효성을 증가시키는 요인으로는 여성(OR 0.22, 0.09-0.55), 12년 이상의 교육수준(OR 0.17, 0.05-0.60), 체질량지수 27 이상(0.31, 0.18-0.52), 다른 비만약물 병용(OR 0.39, 0.23-0.66), 지속적인 약물복용(OR 0.09, 0.05-0.14), 유해사례 발생(OR 0.41, 0.26-0.64) 등이었다. 유효성을 감소시키는 요인으로는 50세 이상의 연령(OR 2.33, 1.10-4.96), 과거 비만약물 복용력(OR 1.63, 1.06-2.50)이었다(표 6). 이밖에 결혼상태, 월수입, 흡연, 음주, 신체활동, 지속적인 약물복용자 중 복약 순응상

Table 6. Factors associated with the efficacy of phendimetrazine

	Crude		Adjusted [*]	
	OR	95% CI	OR	95% CI
Gender				
Male	1.00	-	1.00	-
Female	0.43	(0.21-0.86)	0.22	(0.09-0.55)
Age (yr)				
<30	1.00	-	1.00	-
30~39	1.03	(0.74-1.44)	1.15	(0.64-2.06)
40~49	0.96	(0.68-1.38)	1.20	(0.65-2.23)
≥50	1.64	(1.05-2.56)	2.33	(1.10-4.96)
Marital status				
Married	1.00	-	1.00	-
Single/divorced	1.20	(0.91-1.58)	1.19	(0.59-2.41)
Education (yr)				
<12	1.00	-	1.00	-
12	0.34	(0.18-0.65)	0.31	(0.09-1.00)
>12	0.25	(0.13-0.46)	0.17	(0.05-0.60)
Income (10,000 won/month)				
<200	1.00	-	1.00	-
200~399	0.41	(0.27-0.63)	0.90	(0.44-1.84)
≥400	0.51	(0.32-0.82)	0.96	(0.44-2.09)
Smoking, current	2.89	(2.06-4.04)	1.72	(0.85-3.46)
Alcohol, drinking	1.15	(0.87-1.52)	0.71	(0.45-1.13)
Physical activity				
Mild	1.00	-	1.00	-
Moderate/Severe	0.72	(0.52-1.00)	0.86	(0.54-1.38)
Body mass index				
<27.0	1.00	-	1.00	-
27.0-29.9	0.24	(0.17-0.33)	0.31	(0.18-0.52)
≥30	0.26	(0.18-0.38)	0.19	(0.11-0.35)
Previous anti-obesity medication, yes	1.71	(1.29-2.28)	1.63	(1.06-2.50)
Concomitant anti-obesity medication, yes	0.73	(0.50-1.08)	0.39	(0.23-0.66)
Non-invasive procedure for weight reduction, yes	1.30	(1.00-1.71)	1.20	(0.80-1.80)
Continuation of 12 week treatment, yes	0.18	(0.14-0.24)	0.09	(0.05-0.14)
Compliance, ≥80%	1.55	(1.01-2.40)	0.52	(0.22-1.25)
Adverse events, yes	0.31	(0.23-0.43)	0.41	(0.26-0.64)

*Unconditional logistic regression, including terms for gender, age, education, income, smoking and body mass index

태, 체중감량을 위한 비침습적 시술 여부 등은 체중감량과 관련이 없는 것으로 나타났다($P>0.05$).

고 찰

본 연구결과에 의하면 펜디메트라진을 복용한 환자의 80%에서 1.8 kg 이상의 체중감량이 있었으며, 전체 대상자에서 평균 5.0 kg이 감량되어 유의한 체중감량 효과를 확인하였다. 반면에 복용 환자의 1/3에서 유해사례가 발생하는 등 유해사례의 빈도는 높았으나 이로 인해 약물중단은 4.4%로 낮았고, 심각한 유해사례의 발생은 없었던 것으로 나타나서 12주 이내 단기요법의 경우 내약성과 안전성은 비교적 양호한 것으로 판단된다. 본 연구는 1천명이 넘는 비만 환자를 대상으로 추적조사를 시행하여 국내에서는 가장 큰 규모의 시판후조사로서 펜디메트라진의 유효성과 안전성에 대한 유용한 근거자료가 될 것이다. 펜디메트라진은 1960년대부터 꾸준히 비만치료제로 사용되어 오면서도 미국 FDA에서는 12주 단기 처방약으로 허가되었고,⁶⁾ 동유럽 일부 국가에서는 처방 금지되었고, 국내에서는 4주 단기 처방으로 허가되는 등, 연구 부족으로 인해 그 유효성과 안전성이 아직도 문제가 되고 있다. 세계적으로 많은 연구가 되어 있지 않은 펜디메트라진에 대해 국내에서 대규모의 시판후조사를 실시한 것은 따라서 의미 있는 일이라 할 수 있다.

본 연구에서 12주간의 펜디메트라진 투여를 완료한 환자의 분율이 57.4%로 나타났는데 이는 유사한 교감신경흥분제인 펜터민의 관찰연구에서 추적완료율 60.3%라고 보고한 박⁷⁾의 연구결과와 일치하는 것이다. 그러나 최 등⁸⁾이 보고한 펜터민 3상 임상시험에서의 완료율 88.3% 보다는 낮았다. 이와 같이 교감신경흥분성 식욕억제제의 경우 12주간의 치료기간이 주어진더라도 실제 임상진료에서 이 기간을 다 채우는 경우는 과반수를 넘는 수준임을 알 수 있다. 그 이유는 연구결과에서 제시한 바와 같이 약80%에서 미방문, 효과불충분, 투약거부, 유해사례 발생 등으로 나타났다. 이중 미방문의 경우 감량목표에 도달하였기보다는 효과불충분, 투약거부, 유해사례 발생 등이 실제 이유일 것으로 추정된다. 2005년 식품의약품안전청에서 펜디메트라진에 대해 4주간의 단기요법을 권장하고, 효과가 있는 경우 환자와 상의하여 추가로 8주간의 투약을 할 수 있다고 권고한 바 있다. 본 연구결과에 의하면, 실제 임상진료에서 펜디메트라진을 4주 투여하고 효과가 있으면서 환자도 추가투여를 원하는 경우는 최초 투여자 중 과반수를 조금 넘는 수준이었으며, 이는 식품의약품안전청의 권고사항이 어느 정도 지켜지는 것으로 판단된다. 그러나 오히려 효과가 있는 경우 일부 환자들이 3개월을 초과하여 투

여를 원하거나 일정기간 경과 후 반복하여 투여를 요구하여 담당의사를 곤란하게 하기도 한다. 그러나 이들 항정신성 식욕억제제의 남용에 가장 문제가 되는 것은 일부 환자들이 여러 병원을 다니며 중복으로 처방을 받아서 임의로 복용하는 것이다. 이들 약물은 보험급여가 되지 않으므로 현재의 의료체제에서 이를 추적하거나 통제하기는 매우 어려운 실정이다. 따라서 펜디메트라진을 처방하는 의사와 조제하는 약사 모두 해당 환자에게 남용하지 않도록 철저한 사전교육을 시행해야 하고, 아울러 남용이 우려되는 환자에게는 처방을 엄격히 제한해야 한다.

본 연구에서 12주 동안 평균 5.0 kg이 감량되었는데 이는 Le Riche 등⁵⁾이 용량에 따라 3.6~5.4 kg 감량하였다고 보고한 연구결과와 일치하는 것이다. 또한 5% 이상 감량이 된 환자의 비율이 61.2%였는데 이는 박,⁷⁾ 최 등⁸⁾이 보고한 펜터민에 대한 동일한 기준의 유효성 평가에서 53.9~73.6%로 보고한 것과 유의한 차이는 없었다. 박 등^{9,10)}이 보고한 12주간 시부트라민의 유효율 55.8~68.2%와도 유사한 것으로 나타났다. 연구방법, 연구시점 및 연구대상이 달라서 이들 연구결과를 직접 비교하는 데는 많은 제한이 있으나 임상진료에서 활용하는 데는 유용한 자료가 될 수 있다고 판단된다. 다만 국내에서는 펜디메트라진의 유효성에 관한 연구결과가 거의 없어서 이번 연구결과와 직접 비교하지 못하는 아쉬움이 있다.

본 연구에서 펜디메트라진의 유해사례 발생률이 3명당 1명 정도로 매우 흔하게 나타났으나 대부분 경증이었으며, 실제 유해사례로 투여를 중단한 경우는 4% 이하로 나타나서 전반적인 내약성은 비교적 좋은 것으로 판단된다. 본 연구에서 펜디메트라진의 가장 흔한 유해사례는 불면증(9.0%)과 구갈(8.6%)로 나타났는데 이는 다른 연구보고와도 일치한다.^{4,5)} 펜디메트라진의 심각한 약물유해반응으로 폐동맥고혈압,¹¹⁾ 확장성 심근증,¹²⁾ 허혈성뇌졸중¹³⁾ 등이 보고되기도 하였지만 본 연구에서는 시판후조사의 특성상 이와 같이 드문 유해사례는 없었다.

본 연구에서 펜디메트라진의 체중감량 효과를 증가시키는 요인으로서는 여성, 교육수준이 높은 경우, 40세 이하, 다른 비만약물 병용, 지속적인 약물복용, 비만약물 초치료 등으로 나타났다. 이들 요인들이 펜디메트라진의 복약순응도를 향상시켰기 때문이라고 생각된다. 이는 만성질환 환자에서 연령이 증가할수록, 약물복용 과거력이 있는 경우 순응도가 높아진다고 보고한 김 등의 연구와는 차이가 있었다.¹⁴⁾ 이와 같은 차이는 고지혈증과 달리 보험급여가 되지 않는 비만약물의 특성상 치료에 대한 관심이 높은 젊은 여성과 사회경제적 수준이 높은 사람에서 순응도가 높았기 때문이라고 추정된다. 다른 비만약물과 병용한 경우 체중감량효과가 좋았는데 이는 시판후조사의 한계로 인하여

확정적으로 판단하기엔 많은 제한점이 있다. 따라서 병용에 따른 감량효과를 단독요법과 비교판정하기 위해서는 향후 잘 계획된 임상시험을 통하여 확인되어야 할 것이다. 일반적으로 유해사례가 발생하면 복약순응도가 감소하는데^{14,15)} 펜디메트라진의 경우 감량효과가 좋은 것으로 나타나서 유해사례 발생이 복약순응도에 영향을 미치지 않은 것으로 나타났다. 이는 펜디메트라진의 유해사례가 흔하지만 주로 경증이라서 내약성에 영향을 미치지 않았기 때문이라고 생각된다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 유해사례에 대한 인과관계 평가를 연구자의 주관적 판단에 의존하여 객관성에 대한 의문이 제기될 수 있다는 것과, 둘째, 유효성 평가의 경우 추적 3개월 시점에서 측정한 체중, 체질량지수, 허리둘레 및 혈압을 기준으로 하여 생물학적 변이나 측정오류에 의한 분류 비뚤림을 배제할 수 없다는 것이다. 셋째, 대조군이 없고, 일부 추적실패 사례에 의해 유효성 평가의 객관성이 떨어진다는 것이다. 유해사례 평가 및 신체계측에 대해서는 연구시작 전에 이에 대한 교육에 참여한 연구자만이 연구에 참여하도록 하여 평가에 따른 오류를 최소화하고 연구자 간 평가의 표준화를 하고자 노력하였다. 그럼에도 불구하고 경증 유해사례의 경우 시판후조사의 특성상 임상시험과 비교하면 과소보고의 경향이 있었을 것으로 추정된다. 체중감량과 관련된 요인을 규명하는 데 있어서는 분류 비뚤림이 있다면 일반적으로 검증력이 낮아지는 방향으로 작용하므로 유의성이 있게 나타난 변수는 별 영향을 받지 않았을 것으로 추정된다. 다만 일부 경계치 유의성이 있는 변수의 경우, 관련이 없는 것으로 나타날 비뚤림을 완전히 배제할 수는 없으나 그 가능성은 낮을 것으로 추정된다. 유효성평가에서 대조군이 없는 제한점이 있으나 89.4%에서 추적조사를 완료하여 펜디메트라진 투여 전후에 대한 평가는 나름대로 객관성 있다고 판단된다.

감사의 글

본 연구에 참여한 유길동(노블의원), 이인복(삼산연합소아과), 장준섭(우리의원), 김정호(유일신경정신과), 이원준(해맑은산부인과), 홍혜경(다미신경정신과), 권순만(우리성모산부인과), 김소영(꽃세산부인과), 박창민(안산부인과), 박형원(푸른솔의원), 박숙영(미소의원), 정재운(원광대 산본병원), 이기형(서울내과의원), 유재욱(바롬클리닉), 박민수(무주보건의료원), 양동훈(한사랑가정의학과), 이성용(이산부인과의원), 조애경(서울가정의학과), 한공창(아름다운미의원), 장호선(웰니스클리닉) 선생님에게 감사의 말씀을 전합니다.

요 약

연구배경: 한국에서 펜디메트라진은 1998년 발매 이후로 많이 사용되어 왔으나, 그 유효성과 안전성에 대한 연구가 없는 실정이다. 따라서 본 연구는 일차 의료 기관에서 비만치료로 쓰이는 펜디메트라진의 유효성과 안전성을 평가하기 위하여 시판후조사를 시행하였다

방법: 2006년 9월에서 2007년 11월까지 총 49명의 일차 진료의를 방문한 1,015명의 비만 환자(남자 41, 여자 974)를 대상으로 펜디메트라진을 투여 후 4, 8, 12주에 추적관찰하여 안전성과 유효성을 평가하였다.

결과: 1,015명의 비만 환자 중에서 916 (90.2%)에 대해 안전성 평가가 이루어졌으며, 907 (89.4%)명의 환자에 대해서 유효성 평가가 이루어졌다. 907명의 환자 중 555명 (61.2%)에서 5% 이상의 체중감량이 되었고, 평균체중감량은 5.0 kg이었다(SD 4.0). 437건의 유해사례가 298명(32.5%)의 환자에게서 나타났으며, 가장 흔한 유해사례는 불면(9.1%)이었고, 이어서 구갈(8.8%), 빈맥(5.7%), 두통(3.7%), 어지러움(3.3%) 순으로 나타났다. 19명(4.4%)의 환자는 유해사례로 인해 약물투여를 중단하였으나 심각한 유해사례는 발견되지 않았다. 펜디메트라진의 12주 치료 기간 중 57.4%에서 지속적으로 복용하였고, 42.6%는 복용을 중단하였다. 펜디메트라진의 감량효과를 높인 요인으로는 여성, 50세 미만, 고학력자, 병용약물 사용, 순응도가 좋은 경우, 유해사례 발생 등이었다.

결론: 펜디메트라진을 투여 후 80.3%에서 1.8 kg 이상 체중감량이 있었으나, 12주의 투여를 완료한 환자는 57.4%였고, 유해사례의 발생률은 32.5%이었으나 대부분 경증이었으며, 심각한 유해사례는 없었다.

중심단어: 펜디메트라진, 안전성, 유효성, 시판후조사

REFERENCES

1. Bray GA. The metabolic syndrome and obesity. Totowa, NJ: Humana Press; 2007.
2. Bray GA. Complications of obesity. *Ann Intern Med* 1985;103: 1052-62.
3. Goodman GA, Rall TW, Nies AS, Taylor P. The pharmacological basis of therapeutics. Elmsford, NY: Pergamon Press Inc; 1990: 210-4.
4. Cass LJ. Evaluation of phendimetrazine bitartrate as an appetite suppressant. *Canad Med Ass J* 1961;84:1114-6.
5. Le Riche WH, Belle GV. Study of Phendimetrazine bitartrate as an appetite suppressant in relation to dosage, weight loss and side effects. *Canad Med Ass J* 1962;87:29-31.
6. NIH Prescription medications for the treatment of obesity. Publication No.07-4191 2004, Updated; 2007.
7. Park YW. Efficacy and safety of phentermine for obese patients: A preliminary open-label study. *KJO* 2005;14:1-8.
8. Choi CJ, Kim KS, Kim SR, Kang JH, Park HS. Double-blind, parallel-group, placebo-controlled multi-center clinical trial for evaluating the efficacy and safety of phentermine hydrochloride in obese patients. *KJO* 2005;14:155-62.
9. Park HS, Kim KS, Kim BT, Lee KW, Ahb CW, Choi WH. Double-blind, randomized, multi-center, comparative clinical trial of sibutramine mesilate with sibutramine hydrochloride for evaluating efficacy and safety in obese patients. *KJO* 2008;17:82-90.
10. Park CY, Kim YS, Rye MS, Nam SY, Park HS, Kim SM. A phase 3 double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of sibutramine (Reductil) in the treatment of obese patients. *KJO* 2001;10:336-47.
11. Kay JM. Dietary pulmonary hypertension *Thorax* 1994;49(Suppl): S33-S38.
12. Rostagno C, Cacioli S, Felici M, Gori F, Sernerri GG. Dilated cardiomyopathy associated with chronic consumption of phendimetrazine. *Am Heart J* 1996;131:407-9.
13. Park JK, Hong KS, Cho YJ, Jeong SW, Oh EJ, Park SY, et al. A case of ischemic stroke associated with phendimetrazine as an appetite suppressant. *J Korean Neurol Assoc* 2006;24:465-7.
14. Kim YS, Sunwoo S, Lee HR, Lee KM, Park YW, Shin HC, et al. Determinants of non-compliance with lipid-lowering therapy in hyperlipidemic patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002;11: 593-600.
15. Kim YS, Cheon KS, Kim DH, Won JW, Choi JH, Kim CH, et al. Compliance of antidepressant in family practice. *Korean J Health Promot Dis Prev* 2002;9:297-305.