

[연수강좌]

비만약물치료의 실전 처방

양 동 훈

한사랑가정의학과의원

비만에 대하여 많은 의사와 일반인들이 관심을 가지면서 많은 비만클리닉이 우후죽순으로 생겼고 실제로 비만클리닉이라고 표방하지 않지만 비만처방을 하고 있는 의원들까지 따지면 많은 병원에서 비만치료가 이루어지고 있습니다. 아울러서 비만클리닉에 다녀보지 않은 사람이 없을 정도로 비만치료를 받은 사람이 많이 있습니다. 그리하여 비만치료의 중심이 되는 약물요법에 대한 관심이 더더욱 늘어나고 있으며, 특히 약물에 대한 일반인들의 여러 가지 의존적인 면이 환자의 체중 감소나 재방문에 많은 영향을 주고 있는 게 현실입니다.

많은 비만에 관련된 약물이 시판되어 있고 향후도 많은 약물이 개발될 예정이지만 실제적으로 적용할 때는 여러 가지 어려운 점이 많이 있습니다. 따라서 환자에게 처방하는데 있어서 사용하는 약물의 주요 작용과 부작용 등을 알아보고 실제적인 처방에 대한 부분을 논의하고자 합니다. 아직까지 학문적으로 완전하게 연구되어진 바가 없기 때문에 처방을 하고 병합요법을 시행하는 데 있어서 어려운 점이 있는 것도 사실입니다.

비만은 만성 질환이기 때문에 고혈압과 당뇨병같이 약물요법이 주된 치료의 핵심이 됩니다. 그래서 주로 약물요법에 쓰이는 약은 크게 식욕을 억제하는 종류와 열생산을 촉진시키는 종류로 크게 나눌 수 있습니다. 그래서 식욕을 억제시키는 약물로는 SSRI, Mazindol과 sympathomimetics가 있고 열생산을 촉진시켜 대사량을 증가시키는 Ephedrine계통의 약물과 Greentea Extract와 같은 약들이 있습니다. 그 외에도 betahistine 같은 새로운 종류의 약물도 있습니다.

먼저 비만에 쓰이는 약물을 간편하게 분류를 해보면 다음과 같습니다.

1) Noradrenergic Drug

- ① α 1-Agonist : Phenylpropanolamine (FDA취소)
- ② α 2-Antagonist : Yohimbin (연구중)

③ β 2-Agonist : Clebuterol (연구중)

④ Norepinephrine 분비자극 : Phentermine (휴터민정, 프리민정)

Phendimetrazine (펜디정, 푸링정) - FDA단기간 사용승인 Diethylpropion

⑤ Norepinephrine reuptake 차단 : Mazindol (사노렉스), Sibutramine (리덕틸, 슬리머, 슈랑커) - FDA 장기사용 승인

2) Serotonergic Drug

① 5-HT1B 또는 5-HT1C agonist : Metagline (연구중)

② 5-HT 분비 자극 : Fenfluramine (승인취소)

③ 5-HT reuptake 차단 : Fluoxetine (푸세틴캡슐, 푸로핀캡슐)
- 우울증 및 신경성 식욕과항진증으로 승인

3) Dopaminergic Drug

① D2 agonist, reuptake 차단 : Apomorphine, Bupropion (웰정)

4) Topiramate (세티정, 토팜정)

5) Thermogenic Drug (에모젠정, 써모펜정)

① β -agonist : Ephedrine

② Methylxanthine : Theophylline, Caffeine

6) Digestive inhibitors

① Orlistat

② Cimetidine

③ Bulk-forming agent

7) Etc

① Green Tea Extract (다이센캡슐)

② Betahistine (날시닌, 날시닌 포르테)

③ 방풍통성산 (살사라진)

위에 소개한 약물의 각론으로 들어가서 살펴보겠습니다.

1) Sibutramine (리덕틸, 슬리머, 슈랑커캡슐)

Sibutramine 은 Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor로서 Serotonin과 Norepinephrine의 재흡수를 차단하여 식욕을 억제시키는 효과를 가지고 있으며 이외에도 기초대사량을 증가시키는 것으로 알려져 있습니다. 그 외에 HDL-C 증가, TG 감소, 혈당조절개선 등이 있다고 하며, 최근연구에서 β 3-아드레날린 수용체를 자극하여 열생산을 증가시키는 것으로 알려져 있습니다.

반감기가 14~16시간으로 1일 10~15 mg을 하루 1회, 식사와 상관없이 언제든지 복용할 수 있습니다. 처음 10 mg으로 시작하여 4주 후 2 kg의 체중감소가 없으면 15 mg으로 증량하여 사용하며 20 mg이상은 권장하지 않습니다. 혈압은 약간 상승시켜 수축기 혈압은 평균 0.1-2.8 mmHg, 이완기 혈압은 1.6-4.2 mmHg 증가하고 맥박 수는 분당 1.8-6.9 회 증가하였습니다. 그러므로 약물로 조절되지 않는 고혈압, 심한 심혈관 장애 및 뇌졸중, 신기능 장애 및 간 기능 장애와 부정맥이 있는 비만환자에게는 투여하지 않는 것이 좋을 것으로 판단됩니다. 정상 혈압인 경우 약간의 혈압상승은 문제가 되지 않으며 고혈압 비만환자에게 투여할 경우 첫 8주에는 조심스럽게 관찰해야 합니다. 확장기 혈압 1 mmHg의 상승은 관상동맥질환의 발병률을 2-3% 증가시키는 것으로 알려져 있으므로 혈압 상승시 투약을 중단하거나 감량해야 하며 빈맥 발생시에도 감량으로 조절되지 않으면 투약을 중단해야 합니다.

6 개월 동안 투여한 연구결과 체중의 변화는 Sibutramine을 10-15mg 투여한 경우 8.5-10kg 체중이 감소되었고, 1년 동안 투여했을 경우 1년 복용 후 체중감량은 10mg 복용군에서 5.5%, 15mg 복용군에서 7.2%의 체중이 감량되었습니다. 4 주간의 초저열량 식이요법 후 Sibutramine을 10 mg을 1년 동안 투여한 경우 체중이 평균 6.2 kg이 감소되었고 실험군의 75%가 감소된 체중을 유지하였습니다. Sibutramine 사용시 체중감소 정도와 관련 있는 변수는 초기체중과 기초 대사량이었으며 나이, 성별, 흡연력, 체중감량시도 횟수와는 무관하였습니다. 또한, 10 mg 복용시 첫 4주 동안 2kg의 체중이 감량되면 환자의 60%에서 5%이상의 체중이 감량되지만, 첫 4주 동안 2 kg미만 체중이 감소하는 경우는 5%이상 체중이 감소하는 경우는 10%미만이었습니다.

흔한 부작용으로 증추진경계와 관련된 두통, 구갈, 식욕부진, 오심, 소화불량, 변비, 불면, 빈맥, 혈압상승 등이며 용량

이 많을수록 대체로 부작용의 빈도도 증가합니다. 심혈관계 부작용으로는 빈맥과 혈압상승이 일시적으로 있으며 지속되면 용량을 줄이거나 투약을 중단해야 합니다. 남용의 위험성은 적어 내성 및 의존여부는 미약합니다.

Sibutramine은 serotonin의 작용을 강화시킨다는 점에서 심장판막이상과의 연관성에 대한 연구가 있었으나 비만한 중년 환자에서 심장판막질환의 유병률은 증가되지 않았습니다.

그러나, 2주내 MAO 억제제를 투약한 경우 또는 타 식욕억제제를 투약 받은 경우, 조절되지 않는 고혈압, 관상동맥질환, 심부전, 부정맥, 뇌졸중, 신장 및 간기능 장애 환자에게 투약해서는 안됩니다.

또한, 고혈압, 협우각형 녹내장, 간질 및 조울증 환자에게는 주의 깊게 투약하도록 합니다. Ephedrine, Phenylpropanolamine 등의 교감신경항진제는 혈압과 심박수를 증가시키므로 병합시 주의해야하며, Cytochrome P450에서 대사되므로 ketoconazole, erythromycin, cimetidine과 병용투여시 혈중치가 상승될 수 있으므로 주의해야 합니다.

2) Fluoxetine (푸세틴캡슐, 푸로핀캡슐)

세로토닌(5-hydroxytryptamine, 5-HT)은 Monoamine neurotransmitter의 하나로서 기분, 수면, 인지기능 등의 조절에 관여하는 것으로 알려져 있으며, 최근에는 음식 섭취 및 식사조절에도 중요한 역할을 하는 것이 밝혀지고 있습니다. 그래서 fluoxetine은 SSRI(Selective Serotonin Reuptake Inhibitors : 선택적 세로토닌 재흡수 억제제)로서 신경말단에서 세로토닌의 재흡수를 차단하여 식욕억제 작용을 나타냅니다.

Fluoxetine은 간에서 탈메틸화를 거쳐 활성화 대사물질인 norfluoxetine으로 대사가 됩니다. fluoxetine을 복용시 최고 혈장 농도에 도달하는데 6-8시간이 걸리며, 음식을 같이 섭취하게 되면 최고 농도에 이르는 시간을 1-2시간 지연시킵니다. Fluoxetine의 반감기는 초기 복용시에는 1-3일이며, 꾸준히 복용하였을 때 4-6일정도이며, norfluoxetine의 경우에는 4-16일의 긴 반감기를 가집니다. 따라서 약을 중단한 후에도 오랜 기간 약물상호작용을 일으킬 가능성이 있으며 상대적으로 금단증상이 적게 발생하게 됩니다. 부작용도 그다지 크게 나타나지 않는 것으로 되어 있습니다. 참고로 노인에 있어서는 젊은 성인에 비하여 혈장농도의 차이가 크지 않은 것으로 알려져 있습니다.

우울증 치료제로 FDA공인을 받았으며, 비만치료제로는 승인을 받지 못했지만 식욕과항진증의 효능, 효과를 가지고 있습니다.

Fluoxetine의 체중감량에 대한 연구는 많이 이루어져 있습니다. 비만한 150명을 대상으로 8주간 시행된 연구에서

Fluoxetine을 60mg/day씩 투여하여 $4.83 \pm 3.2\text{kg}$ 의 체중감량을 보여, 위약군이 $1.7 \pm 2.7\text{kg}$ 의 체중감량을 가져온데 비하여 유의한 차이를 나타내었습니다.

또한 비만한 655명을 대상으로 fluoxetine을 10mg, 20mg, 40mg, 60mg로 용량을 다르게 하여 8주간 연구를 시행하였다. 결과는 fluoxetine 60mg/day 투여군이 $3.91 \pm 3.87\text{kg}$ 감량되어 위약군의 $0.6 \pm 2.3\text{kg}$ 감량에 비하여 의미 있게 많은 체중감량을 보였으며, 다른 fluoxetine 용량군에 비하여 더 많은 체중감량을 보였습니다.

많은 단기간의 연구에서 fluoxetine이 위약에 비해서 의미 있는 체중감소를 보인 것에 비해서, 장기간의 연구는 초기 체중 감소 후에 체중이 다시 증가하는 소견을 보이면서 fluoxetine의 체중감량 효과가 지속적이지 않음을 시사하는 소견을 보였습니다.

Fluoxetine은 우울증의 경우 대개 20mg/day로 시작하며, 복용 초기에 나타날 수 있는 부작용인 불안감이나 불면 등을 피하기 위해서 10mg/day로 시작할 수도 있습니다. Fluoxetine은 대개 아침과 점심에 복용하도록 하는데 이는 부작용으로 나타날 수 있는 불면증을 줄이기 위해서이며, 오심 등의 위장관 부작용을 줄이기 위해서 음식물과 함께 복용하도록 하기도 합니다. 비만, 신경성대식증 등에서는 60mg/day가 가장 효과적인 것으로 알려져 있으며, 장기적으로 유지치료를 했을 때 위약군에 비하여 재발의 시기를 현저하게 늦출 수 있다고 합니다.

부작용 측면에서 fluoxetine은 특별한 심각한 증상은 없으며, 가장 흔한 부작용은 중추신경계통과 위장관계 부작용이라고 할 수 있습니다. 흔한 부작용으로는 오심, 신경질, 불면, 진정, 두통, 구갈, 어지러움, 변비, 설사, 성기능 감소, 식욕 감소, 발한, 진전 등입니다. 오심은 가장 흔하게 호소하는 부작용으로 약 24%에서 보고된다고 합니다. 오심은 용량과 비례하여 발생하며 초기에 심하고 시간이 지나면 호전이 된다고 합니다. 심한 경우에는 음식과 같이 복용시키는 방법도 권장됩니다. 또한 신경질이나 불면도 15%에서 발생한다고 합니다. 심한 경우 벤조디아제핀 계열의 약물을 병용 투약해서 조절할 수 있습니다. 성기능 이상은 오래사용하였을 때 50-80%에서 나타나는 흔한 부작용입니다. 여자는 성욕의 감소, 불감증을 호소하였고 남자는 성욕의 감소, 발기부전, 불감증, 사정지연 등을 호소한다고 합니다. 대부분의 환자에서 약을 복용하는 동안 지속되는 게 일반적입니다. 약 3%에서 발생한다는 발진은 위험한 부작용이므로 약을 중단하는 게 좋습니다.

임신 중의 복용 시 기형이나 출산 합병증이 보고 된 바는 없지만 임신 중의 복용은 피하는 것이 바람직하며, 모유수유

시 모유로 분비 가능하기 때문에 모유수유 동안에도 복용하지 않는 것이 좋습니다.

소아(18세 이하)에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않으며, 고령자의 사용에 대해서는 충분히 평가되지 않았지만 연령과 관련된 부작용은 발견되지 않았습니다. 그러나 병발 질환이 있거나 다른 약물을 병용투여하는 고령자에서 연령과 관련된 부작용은 배제할 수 없습니다.

3) Mazindol

Mazindol은 anorexiant로서 beta-adrenergic receptor를 자극하고 feeding center를 억제하며 hypothalamus에 있는 satiety center를 자극함으로써 음식의 섭취를 줄인다고 합니다. 그 외에도 위산 분비를 억제하고 운동활동을 증가시키며, 당 흡수를 줄이고 insulin의 분비를 억제하는 역할도 나타낸다고 합니다.

일본 Inoue S. 에 의해서 행해진 연구에 의하면, 장기간 사용하였을 경우 평균 체중감소가 6.8kg 정도 나타났다고 하며, 59%의 대상에서 중등도 정도의 식욕억제가 이루어졌다고 합니다. 흥미로운 사실은 Mazindol을 계속 복용하는 경우 53.3%에서 감소된 체중을 유지하는데 반해 mazindol을 복용하지 않는 경우 20%에서만 감소된 체중을 유지하였다고 보고하였습니다.

다른 일본의 연구에서도 multicenter trial로 시행된 결과에서 14주간 투약한 결과 체중의 9.2%인 4.6kg이 줄었다고 보고하였습니다.

Mazindol은 식욕억제 효과가 아주 큰 약물은 아니지만 타 식욕억제제와의 대체약물로서 가능성을 충분히 보여주고 있습니다.

4) Sympathomimetics

교감신경흥분제의 식욕억제 효과에 대해서는 완벽하게 알려져 있지 않습니다. 이들 약물은 암페타민과 유사한 약물학적 효과를 내는 것으로 알려져 있습니다. 그래서 시상하부의 식욕중추에서 노르에피네프린(norepinephrine)과 도파민(dopamine)을 분비하여 식욕을 억제하게 됩니다. 또한 다른 중추신경계 영향으로 인하여 대사적인 변화가 오는데 예를 들면 위산 분비가 억제 되거나 에너지 소모를 증가시킨다든지 하는 이들도 연관이 있을 것으로 판단됩니다. 그 외에도 중추신경계 자극 작용이나 혈압상승 등의 효과도 나타납니다.

투여해서는 안 되는 경우(Contraindications)는 다음과 같습니다.

- ① Agitated states
- ② Arteriosclerosis, advanced

- ③ Cardiovascular disease, symptomatic including arrhythmias
- ④ Glaucoma
- ⑤ Hypertensions, moderate to severe
- ⑥ Hyperthyroidism
- ⑦ Psychosis, especially schizophrenia
- ⑧ Alcoholism, active or in remission
- ⑨ Drug abuse or dependence, or history of
- ⑩ Uremia

교감신경흥분제에 대해서 다음의 문제는 고려를 해야 합니다.
먼저 심장에 대한 부작용이 중요한데 한 역학 연구에서 3개월 이상 식욕억제제를 먹었거나 전년도에 약을 먹었던 환자에게는 원발성 폐고혈압(primary pulmonary hypertension)이 일어날 확률이 높다는 보고가 되어있습니다. 대부분의 원발성 폐고혈압 환자는 현재 더 이상 사용되지 않는 fenfluramine (세로토닌 분비제)을 복용한 환자에서 발생한 것으로 되어 있습니다. 하지만 어떠한 기전에 의하여 생겼는지 밝혀져 있지 않습니다.

그 외에도 승모판, 대동맥판 그리고 삼첨판의 이상이 역시 보고 되어 있습니다.

식욕억제제를 혼합치료를 받거나 장기간 치료를 받은 경우 심잡음을 청진함으로써 초기에 발견해낼 수가 있습니다. 따라서 설명할 수 없는 호흡곤란, 어떤 종류의 흉통, 실신, 하지만 발목 부종 등이 발생하는 경우 바로 약물을 중단하고 정밀검사를 받아야 하겠습니다.

불면증도 흔하게 나타나는데 하루에 한번 복용하게 하거나 취침하기 10~14시간 전에 복용하도록 합니다. 2회 이상 복용하게 되는 경우 적어도 취침전 4~6시간 전에 복용하도록 하는 게 좋겠습니다.

암페타민을 남용한 환자에서 태어난 아이에게 구순열, 심장기형, 발육지체 등의 현상이 나타났고 동물실험에서 입증이 되었기 때문에 모든 교감신경자극성 식욕억제제는 주의하여야 합니다.

Phentermine, Diethylpropion은 FDA 임신범주(pregnancy category) C로 이는 유효성이 위험성을 상회하는 경우에만 사용을 허용하는 단계이므로 아직 확실한 입증이 되어있지 않은 상태입니다.

Diethylpropion은 모유로 분비된다고 되어 있으나, 다른 모든 식욕억제제들의 모유수유로 인한 부작용이 입증이 되지 않은 상태입니다. 따라서 식욕억제제를 복용한 상태에서의 모유수유는 권장되고 있지 않습니다.

유럽의 전매약품위원회(CMP)에서 phentermine과 diethylpropion의 사용이 2001년 최종적으로 퇴출되었습니다. 미국 FDA에서

는 수 주간의 사용을 전제로 승인되어 사용되고 있습니다. 현재 우리나라에서도 2005년 11월 식품의약품안전청에서 최근 이들 약물에 대한 오용 및 과다 처방으로 인한 안정성에 대한 우려로 다음과 같이 고시하였습니다.

- (1) 적절한 다른 체중감량요법(식이요법 및/또는 운동요법)에 반응하지 않는 외인성 비만 환자에 한하여 체중감량요법의 보조요법으로서 단기간(4주이내) 동안만 사용할 것
- (2) 다른 식욕억제제와 병용투여시 심각한 심장 유해반응이 발생할 수 있으므로 SSRI계 항우울약(예, 플루옥세틴, 설프랄린, 플라복사민, 파록세틴 등)을 포함하여 다른 식욕억제제와 병용투여하지 말 것
- (3) 환자에게 유효한 증상을 나타낼 수 있는 최소 용량만을 투여하고 남용 가능성을 최소화하기 위하여 가능한 최소량을 처방하거나 조제할 것.
- (4) 식욕억제 효과에 대한 내성이 나타날 경우에는 용량을 증가시키지 말고, 이 약의 사용을 중지할 것.

① Phentermine (휴터민정, 푸리민정)

FDA에서 비만치료제로 승인 받은 Phentermine 은 노르아드레날린 분비경로(Noradrenergic pathway)에 관여하는 약물로 노르아드레날린 및 도파민적 작용(noradrenergic & dopaminergic action)을 가지고 식욕억제를 일으킵니다.

식욕억제 효과가 강력하며 하루 최대 1알 복용으로 투약이 간편합니다.

대개 수 주간 사용하게 인정되어 있으며, 이는 통상적으로 12주정도 까지 사용되고 있습니다.

내성이 생길 수 있으며, 약을 끊을 경우 반동성 체중 증가(Rebound weight gain)가 있을 수 있습니다. 남용과 의존의 가능성이 있어서 DEA(Drug Enforcement Administration) schedule IV이고, 우리나라에서는 향정신성 약물로 분류되어 있습니다.

Munro 등은 phentermine을 지속적으로 투여한 군(지속 치료군)과 한달간격으로 사용과 중단을 반복하여 투여한 군(간헐 치료군)과 그리고 위약군으로 나누어서 36주 동안 관찰하였습니다. 관찰결과 약물을 복용한 군에서는 각각 13.4%(간헐적 치료군), 13.0%(지속 치료군)의 체중감량이 된 반면 위약군에서는 5.1%의 체중감량이 나타나 통계학적으로 유의하게 효과가 있음이 입증되었습니다. 간헐적 치료군에서는 투여 시에는 지속투여군과 같은 정도로 중단 시에는 위약군과 같은 정도로 체중이 주는 패턴을 나타내었습니다. 그리하여 저자들은 좀 더 싸고 체중도 비슷하게 빠지고 약물의 노출이 적어진다는 이유로 간헐적 치료가 더 좋다고 결론지었습니다.

Williams 등의 연구에서 6개월간 30명의 관절염 환자를 대상으로 phentermine을 투여한 군과 위약군으로 나누어 실험하였습니다. 실험결과 phentermine을 투여한 결과 12.6%의 체중감량이 나타나 위약군의 9.2%의 감량에 비해서 효과가 있음을 보고하였습니다. Langlois 등도 59명의 환자를 대상으로 phentermine을 투여한 군과 위약군으로 나누어서 14주간 투여하였습니다. 그 결과, 위약군이 2.0% 체중감량이 일어난 데 비해서 투여군에서 8.7%의 체중감량이 일어난 것으로 보고하였습니다.

Phentermine은 1일 최대 1회 1정 (37.5mg)을 아침 식전에 주로 복용을 시킵니다. 하지만 부작용 때문에 복용이 힘든 환자에서는 1일 1회 1/2정 (18.57mg)으로 시작할 수도 있으며, 상황에 따라서 1일 2회 1/2정 (18.57mg)씩 복용할 수도 있습니다.

흔한 부작용으로는 두통, 구갈, 불면, 현기, 손떨림, 식은땀, 구역, 입마름, 변비 등이 있으며, 심각한 부작용은 나타나지 않습니다.

Phentermine 투여시 지속적인 약물치료나 간헐적 약물치료나 결과에는 크게 차이가 없는 것으로 나타났고, 내성이 잘 생기지 않는 것으로 되어 있어서 효과가 없는 경우 다른 약물을 교체하는 게 좋겠습니다.

② Phendimetrazine (펜디정, 푸링정)

Phendimetrazine은 노르아드레날린 분비경로(Noradrenergic pathway)에 관여하는 약물로 노르아드레날린 및 도파민적 작용(noradrenergic & dopaminergic action)을 가지고 있습니다. 그래서 식욕을 감소시키고, 위액분비를 감소시키면, 에너지 소모를 증가시킵니다. FDA에서 비만치료제로 승인 받은 식욕억제제로 즉각적인 식욕억제효과가 나타나는 것이 장점이나 부작용 발생이 흔하고 일정기간 경과 후 약물효과의 내성이 진행됩니다.

약물에 대한 의존과 남용이 생길 수 있어서 DEA schedule III이고, 우리나라에서도 향정신성 약물로 분류되어 있습니다.

리나라에서 3개 종합병원 비만클리닉에 내원한 총 70명의 환자를 대상으로 연구가 시행되었습니다. 총 8주 동안 phendimetrazine 35mg을 하루 3번씩 투여하여 체중 감소는 $5.9\text{kg} \pm 2.9\%$ ($4.2 \pm 2.3\text{kg}$)로 투여 전에 비하여 통계학적으로 유의한 차이를 보였고, 허리둘레도 $4.7 \pm 4.1\text{cm}$ 감소하였으며, 체질량지수(BMI)는 $28.1 \pm 2.8 \text{ kg/m}^2$ 에서 $26.4 \pm 2.8 \text{ kg/m}^2$ 로 $1.7 \pm 0.9 \text{ kg/m}^2$ 감소되었습니다. 체지방률은 $2.2 \pm 2.1\%$ 감소되었으나 근육량도 $1.7 \pm 2.6\text{kg}$ 감소된 소견이 관찰되었으며 이는 모두 통계학적으로 유의한 차이를 보였습니다. 부작용은 어지러움, 심부부 동통, 두통(각 2.9%), 무기력, 손발떨림, 위장장애, 현훈(각 1.4%) 등이었습니다.

Cass 의 연구에서 phendimetrazine 을 12주 동안 각각 35mg, 70mg, 105mg 씩 하루 3번 복용하게 하였습니다. 대상자는 35mg 복용군이 14명, 70mg 복용군이 87명, 105mg 복용군이 3명으로 총 104명이 실험에 참가하였습니다. 실험결과 12주 까지 마친 75mg 복용군에서 평균 14%의 체중감량이 있었음을 보고하였습니다. 부작용은 용량이 늘어나면서 늘어나는 양상을 보였고, 주된 호소 증상은 구갈과 불면이었습니다. 하지만 부작용의 빈도는 높지 않았고 심한 부작용은 관찰되지 않았습니다. 그리고 부작용은 대개 투여 1.2주 이내에 발생하였고 지속적으로 복용한 결과 부작용이 감소하였습니다.

Ressler 등의 연구에서는 총 50명의 환자를 대상으로 무작위로 위약과 phendimetrazine 35mg을 하루 3번 투여한 후 12주 후에 약을 바꾸어서 다시 12주 동안 투여하였습니다. 투여한 결과 36명이 최소 12주의 치료를 완료하였고 20명이 24주의 치료를 완료하였다. 위약군에서는 평균 체중감량이 0.33pound (0.15kg)로 주당 평균 0.025pound(0.011kg)가 감소하였습니다. phendimetrazine 투여군에서는 평균 6.96pound (3.15kg)로 주당 평균 0.54pound(0.24kg)가 감소하였습니다. 따라서 위약군에 비해서 20배 정도의 체중감량 효과가 있다고 하였습니다. 또한 부작용은 미미한 것으로 보고하였습니다.

Phendimetrazine은 흔히 많이 사용하고 있는 식욕억제제입니다. 하지만 DEA schedule III 로 의존과 남용이 생기기 쉬운 약물이기 때문에 주의하여야 합니다. 우리나라뿐만 아니라 FDA에서도 혼합투여를 금지하고 있는 약물로서 사용에 각별한 주의를 요합니다. 하지만 강력한 식욕억제 효과를 발휘하므로 단독요법으로도 충분히 효과를 낼 수가 있습니다.

Phendimetrazine은 35mg을 하루 최대 3회, 식전 30분~1시간 사이에 복용하며, 밤늦게 복용시 불면증을 유발할 수 있어 저녁에는 6시 이전에 복용하는 게 권장됩니다.

제한점으로는 장기간 고용량 복용 후 갑자기 중단은 극도의 피로, 우울증을 초래할 수 있습니다. 만성 중독으로 인해 심각한 피부질환, 중증의 불면증, 이차극성(Irritability), 과활동성 및 성격변화가 생길 수 있으며, 심한 경우 정신병적 증상이 발생되어 정신분열증(schizophrenia)과 임상적으로 구별이 잘 안될 수도 있습니다.

하지만 실제 사용 시 어느 정도 사용하게 되면 내성이 자주 발생하게 되며, 내성 발생시 용량증가로 극복이 가능하나 어느 정도의 용량이상에서는 더 이상의 효과를 얻기 힘들고 부작용만 늘어나게 되는 경우가 자주 발생하게 됩니다. 따라서 약물의 용량을 적절하게 조절해야 합니다.

또한 phendimetrazine의 용량을 증가한다고 해서 반드시 흥분상태나 불면 등의 과활동소견(hyperactivity)만 나타나는 게 아니라 반대로 우울 같은 증상도 나타날 수 있습니다..

5) Thermogenic Drugs (에모젠정, 카푸린정)

Ephedrine and Caffeine(이하 E&C)은 약품 또는 herbal form으로 여러 나라에서 천식, 상기도감염 등의 치료에 단독 또는 병합되어 사용되어 왔던 약물입니다.

Ephedrine은 ephedra alkaloids 이성체의 한 형태로 우리나라의 경우 한방에서 마황(ephedra sinensis) 또는 방풍통성산의 형태로 비만 치료에 흔히 사용되어 지고 있는 실정입니다. 현재 미국에서는 ephedrine과 caffeine을 포함하는 복합제가 마황, guarana 및 aspirin 등의 형태로 의사 처방전 없이 판매되고 있었으며 약물 남용으로 인한 부작용이 문제가 되어 미국 식약청에서는 이런 형태의 약물에 대하여 사용 기간과 약물 용량을 제한하고 있다고 합니다.

현재 우리나라에서는 슈가펜정(드림파마), 아페드린정(휴온스)이 Ephedrine HCL 25mg, Caffeine anhydrous 25mg, Aspirin 100mg로 이루어져 있으며, 써모펜정(드림파마), 에모젠정(휴온스)은 Ephedrine HCL 10mg, Caffeine anhydrous 50mg, Acetaminophen 60mg으로 이루어져 있으며, 아페린정(휴온스)은 Ephedrine HCL 25mg, Caffeine anhydrous 25mg, Acetaminophen 60mg로 이루어져 있습니다.

작용기전을 보면 ephedrine의 교감신경유사작용은 교감신경 말단에서 norepinephrine의 분비를 자극하는 간접적 교감신경작용과 작동세포의 베타 수용체에 대한 직접적인 교감신경작용이 나타나 말초에서의 열생성 작용과 관련되어 있는 것으로 알려져 있습니다. caffeine은 사람 및 동물 실험에서 교감신경계의 작용을 증가시키는 것으로 알려져 있으며 ephedrine과 병용 시 ephedrine에 의한 열생성 효과를 강화시키는 것으로 알려져 있습니다. 그러나 실제로 E&C의 체중 감소 효과는 25% 정도가 증가된 열생성에 기인한 것이며 나머지 75%는 식욕 억제 효과라는 연구 결과도 있습니다.

Ephedrine과 caffeine의 가장 적합한 용량 조합을 위해 ephedrine 단일군(100mg & 200mg), caffeine 단일군(100mg & 200mg) 그리고 Ephedrine+Caffeine의 조합군(10mg/200mg, 20mg/100mg & 20/200mg)에서 열생성, 대사 및 심혈관계에 대한 영향을 조사한 결과 Ephedrine+Caffeine의 20mg/200mg 조합군에서 다른 조합군에 비해 보다 많은 산소소모량이 관찰되었으며 그 효과는 ephedrine 20mg 과 caffeine 200mg의 합을 초과하였다고 합니다. 또 다른 실험에서도 약 17.5%의 체중 감소가 나타났으며, 투여 초기에 발생한 진전, 불면증 및 어지럼증 등의 부작용은 8주 후에 placebo 수준으로 회복되었다고 합니다. 또한 E&C를 복용한 환자들에서 체중 감소는 50주까지 지속적으로 일어났다고 합니다.

Aspirin의 역할을 살펴보면 비만한 쥐에 대한 실험에서 aspirin의 단독 투여는 에너지 소모, 체지방 및 체중에 영향

을 주지 못하였으나 ephedrine 투여한 쥐에서는 9%의 증가된 에너지 소모, 50% 체지방 감소 및 18% 체중 감소가 관찰되었습니다. 그리고 ephedrine과 aspirin을 병용 투여한 쥐에서는 18% 증가된 에너지 소모, 75% 체지방 감소 및 비만에 서 정상으로의 체중 감소가 관찰되었다고 합니다. 이는 aspirin 단독으로는 에너지 대사에 영향을 주지 못하지만 ephedrine과 병용 투여시 ephedrine의 에너지 소모 및 체지방 감소를 강화시킨다는 것을 알 수 있습니다..

다음과 같은 사람에서는 주의하여 사용하여야 합니다.

- ① 본인, 양친 또는 형제 등이 두드러기, 접촉성 피부염, 알레르기성 비염, 편두통 및 음식물 알레르기를 일으키기 쉬운 체질을 갖고 있는 사람
- ② 간장 질환, 신장 질환, 갑상선 질환, 당뇨병 및 고혈압 환자.
- ③ 심장에 장애가 있는 사람 또는 고령자
- ④ 임부, 임신하고 있을 가능성이 있는 부인 및 수유부

조절되는 고혈압을 동반한 비만 환자에서 E&C의 사용은 초기에 일시적인 수축기 혈압의 상승이 일어나지만 일반적으로 치료 4주 이후에는 체중 감소에 따라서 정상으로 회복되며 8주 이후에는 오히려 감소하는 경향이 있다고 합니다. 그러나 조절되지 않는 고혈압 환자에서의 사용은 심혈관 질환의 위험성으로 인해 주의를 요합니다. 또한 E&C 사용 초기에 혈당, 혈장 인슐린 및 C-peptide의 증가가 관찰되나 치료 8주에는 정상화 되었다고 합니다. 따라서 당뇨병을 동반한 비만 환자에서 E&C 사용은 당뇨병 조절에 부담이 되지 않을 것으로 사료됩니다.

대개 E&C 제제는 단독 요법 보다는 식욕조절제와 병합하여 열생산 목적으로 주로 사용되며 때로는 식욕 억제 효과를 높이기 위해 사용되기도 합니다.

비용 효과적 측면에서 보았을 때 Ephedrine과 Caffeine 복합제의 사용은 다른 비만치료제와 비교하였을 때 치료 효과 대비 경제적입니다. 하지만 현재 미국 식약청 공인을 받지 못한 부분은 아쉽다고 할 수 있습니다. 현재 비만클리닉에서 Ephedrine과 Caffeine 복합제는 단독 요법 보다는 식욕조절제와 병합하여 열생성 목적으로 사용되며 때로는 식욕 억제 효과를 높이기 위해 사용됩니다.

부작용으로는 불안, 어지러움, 진전, 오심, 식은 땀, 불면 등이 올 수 있다고 합니다.

6) Green Tea Extract (다이센캡슐, 다이엔캡슐)

Green Tea Extract는 polyphenols & caffeine 등의 성분으

로 되어 있어 GCG(epigallocatechin gallate)는 열생산을 촉진시키고, fat oxidation을 증가시킵니다. 또한 caffeine성분이 있어 phosphodiesterase를 억제하여 noradrenergic effect를 나타내고, orthosiphon의 성분이 있는 경우 이뇨작용도 나타내게 됩니다.

보조 처방제로서 큰 부작용은 없으나 chlorogenic acid & tannin 때문에 위산 과다분비, 위장 자극 증상, 변비나 설사 증상이 있을 수 있습니다.

7) Betahistine (날시닌, 날시닌포르테)

2007년 1월 미국, 캐나다, 호주 등에서 betahistine을 이용하여 체중 감량을 시킨 자료가 발표되면서 주목을 받게 되어 최근 사용이 되어진 약물입니다. Betahistine은 1960년대부터 메니에르병의 치료를 위해 개발되어 FDA의 승인을 받고 현재까지 1억명 이상에게 처방되어졌고 특별한 부작용이 없는

약물입니다.

Betahistine의 중요 역할은 histamine의 유사체로서 histamine receptor의 억제를 방해함으로써 시상하부를 자극하여 식욕을 떨어뜨리고 포만감을 증가시키는 것으로 알려져 있습니다.

최근 문제가 불거지고 있는 항정신성 약물이 아니면서 식욕을 억제하여 체중감량을 일으키고 약물 상호작용이 거의 없어 다른 약물과의 혼합투여에도 큰 문제가 없는 것으로 나타나 있습니다. 따라서 체중감량효과가 아주 강하지는 않지만 장기간 사용도 가능하고 다른 체중감량제와의 혼합투여가 가능하기 때문에 보조적인 역할을 충분히 해낼 것으로 보입니다.

부작용으로 오심, 구토, 설사, 식욕부진과 같은 소화기계 증상과 두통, 심계항진, 발진 등의 증상이 있다고는 하나 드문 편입니다. 소화성궤양이 있거나 기관지천식이 있는 환자에서는 주의하여야 합니다. 또한 약물에 과민하거나 pheochromocytoma 환자에서는 사용하지 않아야 합니다.