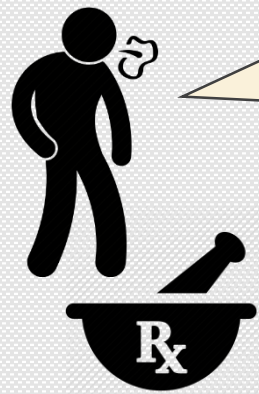
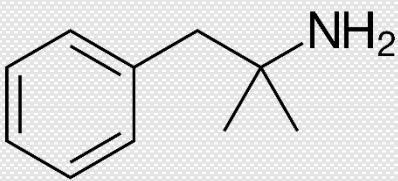


# 대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

대한약사회 환자안전약물관리본부 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 중 일부 사례에 대한 내용을 공유합니다.  
(해당 사례는 제주 새별약국 강설영 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)



펜터민 복용 후 호흡곤란(숨가쁨) 이상사례 발생

이상사례 보고 접수 내용

나이·성별	23세 여성
현재 병력	상세불명의 비만
과거 병력	N/A
진료 과목	가정의학과
투여 목적	식욕억제 및 체중감량
의심 약물	펜터민염산염 37.5mg(phentermine HCL)
병용 약물	L-카르니틴 330mg(L-carnitine), 오르소시 폰가루 150mg/다엽가루 250mg 복합제, 오 르리스타트 120mg(orlistat)
이상사례	호흡곤란(숨가쁨)
투약 시작일	2019년 10월 4일
발현 시점	복용하는 동안 증상이 지속됨
조치 사항	1일 2회 복용에서 1일 1회 복용으로 용량을 감 량함
이상사례 경과	용량 감량 후 증상이 호전됨
사후 조치	지역의약품안전센터에 이상사례 보고함



## 이상사례 보고 상세 내용

▶ **23세 여성**이 식욕억제 및 체중감량을 목적으로 **펜터민염산염 37.5mg(phentermine HCL)**을 **2주일 간 1일 2회 복용**하였습니다. 환자는 약을 복용하고 1시간 후, 운동을 하던 중 갑자기 전에 느끼지 못했던 **심한 숨가쁨과 숨참**을 경험하였고 이후 일주일째 서너 번씩 갑작스레 숨가쁨 증상이 나타났다고 하였습니다. 환자는 약 때문이라고 생각하지 못하였으나 시간이 흐름에 따라 해당 약물 복용 후 증상이 나타나는 것을 느끼게 되어 병원 진료 시 상담을 하였습니다.

이후 처방을 통해 1일 1회 복용으로 **용량을 감량하였으며 해당 증상에서 회복**되었습니다.



대한약사회  
지역의약품안전센터

## 평가 의견 및 참고 사항

펜터민 복용 후 호흡곤란(숨가쁨) 이상사례 발생

▶ 지역의약품안전센터에서는 인과성 평가를 **‘상당히 확실함 (probable)’**으로 하였습니다.

→ 1. WHO-UMC 평가기준 ‘상당히 확실함(probable)’입니다.

- ① 약물투여와 이상사례 발생 간에 시간적 연관성이 있고
- ② 질병이나 다른 약물에 의한 것으로 보이지 않으며
- ③ 약물 복용을 중단하거나 용량을 감량하였을 때 증상이 호전되는 임상적 변화가 있었으며
- ④ 재투여 시 임상반응에 대한 정보는 없으므로 상당히 확실





함으로 평가합니다.

2. **[상당히 확실함]** 펜터민(phentermine) 복용 시 발생할 수 있는 원발성 폐동맥 고혈압의 초기증상은 대개 호흡곤란, 협심증, 실신, 하지부종입니다. 운동 내성 저하가 나타나는 환자는 의사에게 즉시 보고하도록 해야 합니다.

### ▶ 상세 사항

**펜터민염산염 37.5mg(phentermine HCL)**은 적절한 체중 감량요법(식이요법 및/또는 운동요법)에 반응하지 않는 초기 체질량지수(body mass index, BMI)가  $30\text{kg/m}^2$  이상, 또는 다른 위험인자(e.g. 고혈압, 당뇨, 고지혈증)가 있는 BMI  $27\text{kg/m}^2$  이상인 외인성 비만 환자에서 운동, 행동 수정 및 칼로리 제한을 기본으로 하는 **체중감량요법의 단기간 보조요법**으로 전문의약품, 일반의약품, 생약제제를 포함하여 **다른 식욕억제제와 병용하지 않고 단독으로만 사용**해야 합니다. 체중감량을 목적으로 투여하는 다른 의약품과 이 약의 병용투여에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았습니다.

1일 1회 37.5mg을 아침 식전 또는 아침 식후 1-2시간 후에 경구투여하며 용량은 **최소 유효 용량을 사용하되 적절한 반응을 얻을 수 있도록 개인별로 조정**하도록 합니다. 일부 환자에게는 1일 1회 18.75mg이 적절할 수 있으며 어떤 경우는 1일 2회 18.75mg씩 복용하는 것이 바람직할 수도 있습니다. 불면을 유발할 가능성이 있으므로 늦은 밤에는 복용을 피하도록



하며 단기간(4주 이내) 투여하도록 합니다. 단, 이 약의 부적절한 사용과 위험을 줄이기 위해 환자가 **첫 4주 이내에 만족할 만한 체중감량을 얻었을 경우**(최소 1.8kg 이상 체중 감량 또는 의사와 환자 모두 만족할만한 체중감량이 있다고 판단 시) **에는 이 약으로 치료를 지속**할 수 있습니다.

이 약과 **원발성 폐동맥 고혈압(primary pulmonary hypertension, PPH)**의 관련가능성은 배제할 수 없지만 펜터민을 단독투여한 환자에서는 원발성 폐동맥 고혈압이 거의 나타나지 않았습니다. 또한 **판막심장병(valvular heart disease)**과 관련한 보조 위험인자로서 해당 약물의 장기 투여, 권장용량을 초과하는 용량, 다른 식욕억제제와의 병용 등이 있습니다. 다만 이 약을 단독으로 투여했던 환자에서 판막심장병은 거의 보고되지 않았습니다.

복용 후 심혈관계 이상반응으로 **원발성 폐동맥 고혈압**, 역류성 심장판막 질환, 심계항진, 빈맥, 혈압상승, 중추신경계 이상반응으로 과자극작용, 불안감, 어지럼, 불면증, 불쾌감, 도취감, 진전, 두통, 드물게 권장용량에서 정신질환적 발작이 나타날 수 있으며 구갈, 불쾌한 맛, 설사, 변비, 두드러기, 발기부전, 성적충동의 변화 등이 나타날 수 있습니다.

이 약은 마약류관리에관한법률 및 마약류관리에관한법률시행령에 의해 **마약류로 지정되어있는 약물로서 암페타민류와 화학적 및 약리학적으로 연관되어 있으므로 강한 정신적 의존**



**성 및 심각한 사회적 기능장애**와 연관될 수 있습니다.

Lexicomp®의 '경고/주의사항'에 의하면 아래와 같은 내용에 유의해야 합니다.

### 이상반응 관련

● **중추신경계(CNS) 효과**: 신체·정신적 기능을 손상시킬 수 있는 중추신경계 억제효과를 유발할 수 있으므로 환자들은 정신적 주의가 필요한 작업(e.g. 기계 조작, 운전)을 할 때 조심해야 합니다.

● **심부전**: 미국심장협회(American Heart Association, AHA)에 의하면 펜터민은 직접적으로 심근 독성을 유발할 수 있는 약물입니다.

● **원발성 폐동맥 고혈압(primary pulmonary hypertension, PPH)**: 펜터민과 펜플루라민(fenfluramine) 또는 덱스펜플루라민(dexfenfluramine) 병용 복용 시 치명적인 폐질환 PPH가 드물지만 꽤 빈도 있게 발생할 수 있습니다. 펜터민 단독 복용 시 PPH와의 관련성은 배제할 수 없으며 단독 복용한 환자에서 PPH 발생이 드물게 보고된 바 있습니다. 호흡곤란, 가슴 통증, 실신 또는 하지 부종 등의 증상이 새로 나타난 환자는 약물 복용을 중단해야 합니다.

● **판막심장병**: 펜터민과 펜플루라민 또는 덱스펜플로라민을 병용 복용하는 환자에서 심각한 역류성 심장판막질환이 보



고된 바 있습니다. 펜터민 단독 복용 시 판막심장병과의 관련성은 배제할 수 없으며 단독 복용한 환자에서 판막심장병이 드물게 보고된 바 있습니다.

## 질병 관련

● **심혈관계 질환**: 심각한 구조적 심장 이상, 심근병증, 심각한 심장 박동 이상 또는 그 자체로 사망의 위험을 증가시킬 수 있는 심각한 심장 문제가 있는 환자는 펜터민과 같은 각성제(stimulant) 사용은 피해야 합니다. 혈압 또는 심박수 증가에 의해 고혈압 및 심혈관 질환이 악화될 수 있으므로 고혈압 및 심혈관 질환 환자는 주의를 기울여 사용해야 합니다.

● **당뇨병**: 식욕억제제와 식이제한요법에 의해 당뇨병 치료제(e.g. 인슐린 또는 경구혈당강하제) 요구량이 감소할 수 있으므로 당뇨병 환자는 주의를 기울여 사용해야 합니다.

● **신기능 장애**: 신기능 장애 환자의 경우 약물 노출이 증가할 수 있습니다. 투석을 필요로 하는 말기신부전 환자를 포함하여  $eGFR < 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 인 환자는 사용을 피해야 합니다(연구 결과 없음).

● **경련**: 과거에 경련을 경험한 적이 있는 환자는 사용을 피하거나 주의를 기울여 사용해야 합니다.

● **뚜렛증후군**: 각성제는 틱 증상을 드러나게 할 수 있으므로(unmask) 뚜렛증후군 환자는 주의를 기울여 사용해야 합니다.



다.

## 기타 경고/주의사항

● **잠재적 오·남용 가능성**: 펜터민은 약물학적으로 오·남용 잠재성이 큰 암페타민류(amphetamines)와 관련되어 있습니다. 지속적인 사용은 의존으로 이어질 수 있으므로 과량 복용 가능성을 최소화하기 위해 처방 시 환자에게 적합한 가장 적은 용량을 처방해야 합니다.

● **적절한 사용**: 펜터민은 장기 사용에 승인받지 않았습니다. 임상에서 전문가들은 이러한 계열의 약물 사용 시 잠재적 위험(risks)과 혜택(benefits)에 대해 신중하게 평가해야 합니다. 체중 감량에 있어 현재의 약물치료 권고사항을 참조해야 하며 약물 치료는 종합적인 체중 관리 프로그램과 병행되어야 합니다.

● **약물내성**: 식욕억제 효과에 대한 내성은 보통 수 주 내에 나타납니다. 이 경우 약물 사용을 중단해야 하며 내성을 극복하고자 권장 용량을 초과하여 복용해서는 안 됩니다.

## ▶ 문헌 조사

→ 폐동맥 고혈압은 폐의 미세혈관을 점진적으로 소멸시키고 폐혈관 저항성을 증가시켜 조기 사망에 이르게 할 수 있는 드문 질환입니다. 폐동맥 고혈압은 폐동맥의 평균 혈압 25mm Hg 이상으로 정의되며 폐혈관의 저항성을 증가시키고 우측



심부전 및 사망으로 이어질 수 있습니다.

폐동맥 고혈압은 특정 약물 또는 독소에 노출됨으로써 발병할 수 있는데 특히 아미노렉스(aminorex), 펜플루라민 유도체, 벤플루오렉스(benfluorex) 등의 식욕억제제와 관련이 있습니다. 이 약물들은 폐동맥 고혈압의 위험인자로 확인되었으며 시장에서 철수되었습니다. 이들은 세로토닌 농도를 증가시킬 수 있는데 세로토닌은 폐동맥 평활근 세포의 성장인자로 작용할 수 있습니다.

그 외 암페타민류, 펜터민, 마진돌(mazindol) 등은 자주 사용되는 약물은 아니지만 폐동맥 고혈압 발생 가능성이 있는 위험인자입니다.

만성 골수성 백혈병 치료제인 다사티닙(dasatinib)은 Src/Abi 키나제 이중 억제제로서 심각한 폐동맥 고혈압과 관련 있으며 복용 중지 후 부분적인 회복이 이루어졌다는 보고가 있습니다.

또한 인터페론(interferon)에 의해 내피 기능 장애가 유발될 수 있으며 인터페론 치료 후 폐동맥 고혈압 발생이 보고된 바 있습니다. 폐동맥 고혈압은 이러한 약물들의 드문 합병증이며 개인의 감수성에 따라 발병률이 달라지므로 약물에 의한 폐동맥 고혈압 발병 위험성을 환자에 맞게 식별하기 위해서는 추가 연구가 필요합니다.



펜터민은 폐동맥 고혈압의 위험인자로 손꼽히지는 않으나 오랜 기간 펜플루라민과 병용 투여 시 폐동맥 고혈압 발생 빈도가 높았으므로 펜터민에 의한 폐동맥 고혈압 발생 가능성을 배제할 수는 없습니다.

참고로 유럽호흡기학회/유럽심장학회의 가이드라인에 따르면 폐동맥 고혈압을 유발할 수 있는 약물 및 독소를 아래와 같은 4개의 카테고리로 나눌 수 있습니다.

확실함(definite)	가능함(possible)
Aminorex Fenfluramine Dexfenfluramine 독성이 있는 유채씨유 (toxic rapeseed oil) Benfluorex Dasatinib	Cocaine Phenylpropanolamine 세인트존스워트(st John's wort) 항암제 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI) Pergolide
경향이 있음(likely)	가능성 적음(unlikely)
Amphetamines L-Tryptophan Methamphetamines	경구 피임제 Oestrogen 흡연

[David Montani, et al.(2013). Drug-induced pulmonary arterial hypertension: a recent outbreak. *European Respiratory Review* 2013 22: 244-250.]

→ 1960년대 유럽에서 식욕억제제가 폐동맥 고혈압과 밀접하게 연관되어 있음이 밝혀졌고 1980년대에는 펜플루라민으



로 치료받은 환자들에게서 원발성 폐동맥 고혈압과 판막심장 병증 발병이 보고된 바 있습니다. 펜터민과 펜플루라민은 화학적으로 유사한 구조를 가지고 있으며 이 두 약물을 병용하는 경우 시너지 효과가 있는 것으로 알려져 1980년대에 병용 투여가 많이 이루어졌습니다. 그러나 이 두 약물의 병용은 폐동맥 고혈압과 판막심장병의 발병률을 증가시켰습니다. 펜터민 단독 사용 시 해당 증상에 대한 보고는 없었습니다.

그러나 한국에서 29세 여성이 5주간 펜터민을 단독 복용한 후 호흡곤란을 호소하였고 폐동맥 고혈압 진단을 받은 사례가 있었습니다. 환자의 증상은 치료를 통해 회복되었으나 이 사례는 펜터민 단독 사용 또한 펜플루라민 병용 사용 시와 유사하게 폐동맥 고혈압 발병 위험을 높일 수 있음을 시사합니다.

환자는 키 1.60m, 체중 73kg로 체질량 지수 28이었으며 35일 동안 매일 아침 펜터민염산염 37.5mg을 복용하였고 13kg을 감량했습니다. 그러나 복용 2달 후 빈맥과 호흡곤란을 겪었으며 폐동맥 고혈압으로 진단받았습니다. 보센탄(bosentan) 125mg과 이노제, 라디칼 항응고요법으로 치료받았고 3일 후 퇴원하였으며 증상은 개선되었습니다.

펜터민은 1959년 미국 FDA에서 승인을 받은 비만 치료제로서 단기간 사용하는 약물입니다. 중추신경계에서 노르아드레날린 분비를 자극하고  $\beta$ -아드레날린성 수용체를 조절하여 식욕을 억제합니다.



펜터민과 펜플루라민 병용 시 쥐의 뇌에서 도파민과 세로토닌 분비에 시너지 작용을 나타내었으며 1980년대에는 병용요법이 널리 사용되었습니다. 그러나 이 요법은 폐동맥 고혈압과 판막심장병 발병과 밀접한 관련이 있었으며 펜플루라민 단독 사용 시에도 유사한 발병률을 나타냈습니다. 1997년 11월 미국 FDA는 펜플루라민 처방을 전면 금지하였습니다. 펜터민 단독 사용의 안전성에 대한 구체적인 평가는 아직 어렵고 2000년까지는 관련 사례가 보고되지 않았습니다. 그러나 1990년대에 펜터민이 펜플루라민과 유사한 폐동맥 고혈압 발생 위험이 있다는 연구들이 있었으며 한 연구에서 펜플루라민 유사 약물들이 세로토닌 수송체에 영향을 미쳐 폐동맥 고혈압 위험을 높일 수 있다는 견해가 등장했습니다.

Rothman, et al.(1999)의 연구에 의하면 아미노렉스, 펜플루라민, 클로르펜터민(chlorphentermine) 등 폐동맥 고혈압 발생 위험을 가진 약물들은 세로토닌 수송체의 기질(substrates)입니다. 이러한 기질들은 폐세포로 이동할 수 있는데 약물 보유(retention) 정도, 약물 자체의 독성, 개인의 감수성에 따라 약물 또는 대사체의 농도에 의해 폐동맥 고혈압이 발생할 수 있습니다. 약물 복용 기간 및 복용량 역시 폐동맥 고혈압 발생 위험과 직접적인 관계가 있습니다.

2010년 현재 Physician's Desk Reference 가이드라인에서는 펜터민을 3-6주 사용하도록 하고 있으나 이번 사례에서



환자는 5주 복용했음에도 폐동맥 고혈압이 발생하였습니다. 펜터민은 비만 치료에 있어 상대적으로 안전한 약물로 여겨져 왔으나 펜터민의 안전성과 적정 용량에 대해 좀 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각됩니다.

[Woo-Dae Bang, et al.(2010). Pulmonary Hypertension Associated with Use of Phentermine. *Yonsei Med J.* 2010 Nov 1; 51(6): 971-973.]

→ 미국의 24세 비흡연 비만 남성에게서 암페타민과 유사한 펜에틸아민(phenethylamine) 계열의 식욕억제제인 펜터민 복용 후 기종격(pneumomediastinum) 발생이 보고되었습니다.

환자는 갑작스럽게 가슴 압박감을 느꼈고 압박감은 목으로 퍼졌으며 깊이 숨을 쉬거나 누워있을 때 더욱 악화되었습니다. 가슴 엑스레이를 통해 기종격 진단을 받았으며 기종격 발생 원인으로 의심할만한 사유는 없었습니다. 다만 환자의 어머니가 환자의 방에서 펜터민을 발견했으며 환자는 이를 체중 감량을 위해 복용하고 있던 남동생(또는 형)에게서 얻었다고 밝혔습니다. 환자는 지난 한 주 동안 매일 3정을 복용하였고 체중을 감량하였습니다.

치료 후 퇴원하며 환자는 약물 복용보다 생활 습관 개선을 통해 체중을 감량하는 데에 동의하였습니다. 이 사례는 펜터민이 폐의 기종격과 관련있을 수 있음을 나타냅니다. 기전은 불



분명하나 펜터민은 급성 폐손상 및 폐동맥 고혈압과 관련이 있으며 이전에도 펜터민 복용 후 기종격을 보고한 사례가 있었습니다. 흡입형 암페타민류 역시 기종격을 발생시킬 수 있습니다. 또한 이 사례는 환자의 과거력 및 가족이나 친구로부터 얻을 수 있는 정보의 중요성에 대해 시사하는 바가 있습니다.

[Giuseppe Annunziata, et al.(2013). Spontaneous Pneumomediastinum and “Diet Pills”: An Association?. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 187, No. 8, Apr 15, 2013.]

# WHO-UMC 인과성 평가 기준

인과성 용어 Causality term	평가 기준 Assessment criteria – all points should be reasonably complied
<b>확실함</b> <b>Certain</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립 Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake</li> <li>▷ 다른 의약품이나 질환으로 설명할 수 없음 Cannot be explained by disease or other drugs</li> <li>▷ <b>의약품 투여중단 시 임상적으로 타당한 반응</b> Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically)</li> <li>▷ 약물학적 또는 현상학적으로 결정적 사례 Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognised pharmacological phenomenon)</li> <li>▷ <b>의약품의 재투여 시 양성반응</b>    Rechallenge satisfactory, if necessary</li> </ul>
<b>상당히 확실함</b> <b>Probable/Likely</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립 Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake</li> <li>▷ 다른 의약품이나 질환의 가능성 적음 Unlikely to be attributed to disease or other drugs</li> <li>▷ <b>의약품 투여중단 시 임상적으로 타당한 반응</b> Response to withdrawal clinically reasonable</li> <li>▷ 의약품의 재투여 정보 없음    Rechallenge not required</li> </ul>
<b>가능함</b> <b>Possible</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립 Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake</li> <li>▷ 다른 의약품이나 질환으로 설명할 수 있음 Could also be explained by disease or other drugs</li> <li>▷ 의약품 투여중단에 대한 정보가 부족하거나 불분명함 Information on drug withdrawal may be lacking or unclear</li> </ul>
<b>가능성 적음</b> <b>Unlikely</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계가 적절하지 않음 (불가능한 것은 아님) Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible)</li> <li>▷ 다른 의약품이나 질환으로 타당한 설명이 가능함 Disease or other drugs provide plausible explanations</li> </ul>
<b>평가 곤란</b> <b>Conditional/ Unclassified</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 비정상적 사례 또는 검사치    Event or laboratory test abnormality</li> <li>▷ 적절한 평가를 위해 더 많은 자료가 필요하거나 More data for proper assessment needed, or</li> <li>▷ 추가 자료를 검토 중임    Additional data under examination</li> </ul>
<b>평가 불가</b> <b>Unassessable/ Unclassifiable</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 이상반응을 암시하는 보고    Report suggesting an adverse reaction</li> <li>▷ 정보가 불충분하거나 상충되어 판단할 수 없거나 Cannot be judged because information is insufficient or contradictory</li> <li>▷ 자료를 보완하거나 확인할 수 없음    Data cannot be supplemented or verified</li> </ul>