

비만 치료제 Phentermine Hydrochloride가 심박동 변이율 (Heart Rate Variability)에 미치는 영향

강희철

연세대학교 의과대학 신촌세브란스병원 가정의학교실

The influence of phentermine hydrochloride on heart rate variability

Kang Hee-Cheol, M.D.

*Department of Family Medicine, Shinchon Severance Hospital,
Yonsei University College of Medicine*

Background

: Phentermine classified by "sympathomimetic amie", is a stimulant of sympathetic tone. But there has been no concrete study which presents the influence of phentermine on autonomic nervous system. Analysis of Heart rate variability is reliable, non-invasive and very useful for evaluating function of autonomic nervous system. We tried to elucidate the influence of phentermine on autonomic nervous system by heart rate variability.

Methods

: Among the 70 candidates who participated in the double-blind case control study which was designed in purpose of approving whether Adipex® is effective for treatment of obesity, 45 persons were folled up.

From April, 2005 to May, 2005, HRV of the candidates who takes phentermine or placebo for 1 month, was recorded using BFM-5000®(medi-core) for 5 minutes in resting state. HRV measures were assessed by time-domain and by frequency-domain analysis.

교신저자 : 강 희 철

우 120-752 서울 서대문구 신촌동 134번지
연세대학교 의과대학 가정의학교실
전화 : 02-2228-2330
FAX : 02-362-2473
E-mail : kanghc@yumc.yonsei.ac.kr

Time domain parameters contain SDNN(Standard Deviation of NN intervals) and RMSSD(Root-Mean-Square of Successive Differences), etc and frequency domain parameters contain Total Power(TP), Low frequency(LF:0.04-0.15Hz) power, High Frequency(HF:0.15-0.4Hz) power and LF/HF ratio etc.

Results

: Intakes of phentermine reduce HRV significantly. SDNN & RMSSD, the main time domain parameters of HRV, were decreased significantly(P=0.007, 0.016). PSI(Physical Stress Index of Pressure Index) was increase significantly(P=0.002).

The main frequency domain parameters(TP, LF & VLF), also decreased significantly.(P=0.024, 0.033, 0.015)

Conclusion

: The result showed that intakes of phentermine reduce heart rate variability and influence on most parameters of HRV. So phentermine not only accelerates sympathetic tone, but also inhibit the balance and function of autonomic nervous system.

Key words: phentermine, Heart rate variability, autonomic nervous system

1. 요약

연구배경: 체중감량 목적으로 사용되는 약물 중 phentermine hydrochloride 37.5mg (Adipex®)는 신경말단에서 norepinephrine 분비를 증가 시켜서 그 효과를 나타내는 “sympathomimetic amine”으로 분류되는 교감신경 자극제이다. 그러나 phentermine 이 자율신경계에 미치는 영향을 구체적으로 제시한 연구는 부재하였다. 이에 phentermine hydrochloride(Adipex®)가 자율신경계에 미치는 영향을 HRV를 통하여 알아보고자 하였다.

방법: 신촌세브란스 병원 가정의학과에서 실시하는 phentermine의 비만치료에서의 효과를 검증하는 위약대조군 연구의 대상 환자 70명 중 연구 시점까지 6주 이상 추적관찰이 유지된 42명을 대상으로 2005

년 4월부터 5월까지 외래에서 HRV를 시행하여, phentermine을 투약 받은 환자와 위약을 투약 받은 환자들 사이에 HRV 주요 측정 계수를 비교 분석하였다.

결과: 심박수, Standard Deviation of NN intervals(SDNN), Root-Mean-Square of Successive Differences(RMSSD), PSI(Physical Stress Index), log Total Power(TP), log Low Frequency Power에서 집단 간의 차이가 유의한 것으로 나타났다($P<0.05$).

결론: Phentermine의 복용은 교감신경을 항진시키는 물론, 자율신경계의 균형의 조절능력의 감소, 전반적인 자율신경계의 활성을 감소시키는 등 전반적인 자율신경계의 기능을 감소시킨다.

중심단어: phentermine hydrochloride, 심박동 변이율, 자율신경계.

2. 서 론

비만치료 목적으로 사용되는 약물 중 phentermine hydrochloride(Adipex®)는 1959년에 미국 FDA에 사용승인을 받은 이후 세계적으로 5천만 건 이상 처방이 이루어질 정도로 그 효과와 안전성이 잘 알려진 약물이며 국내에서도 현재 높은 빈도로 처방되고 있다^{1,2,3}. 알려진 부작용으로 1차성 폐고혈압, 심장판막 부전, 심계항진, 빈맥, 혈압상승, 과민, 어지러움, 불면, 기분변화, 진전, 두통, 입마름, 입맛변화, 설사, 변비, 두드러기, 발기부전, 성욕 변화 등이 알려져 있으나⁴ 심각한 부작용은 없이 대체로 환자들이 복용하기에 큰 어려움을 없을 정도라고 보고 되고 있다. 그러나 그 약리기전 이 중추 신경계 norepinephrine⁵, dopamine^{5,6,7}, serotonin⁸ 농도의 증가와 관련이 있을 것이라는 추정이 있으며 특히 phentermine 투여 시 혈중 norepinephrine이 증가한다는 보고가 있다⁷. 그러므로 phentermine hydrochloride는 교감신경을 항진시킬 것으로 생각되며 그에 따라 자율 신경계 전반에 영향을 미칠 것으로 추정된다. 그러나 지금까지 phentermine 이 실제로 자율신경계에 미치는 영향은 보고된 바가 없는 것으로 보이며 또한 국내에서 실시한 임상보고 자료도 없는 상태이다.

자율신경은 장기 기능과 물질대사를 조절하고 체내 외적인 환경요인의 변화에 대하여 적절한 균형을 도모함으로써 생명활동유지 및 체내 항상성을 유지시키는 신경계이다. 그러나 자율신경에 대한 객관적이고도 정량적인 평가를 위한 지표가 부재하였으나 최근 자율신경의 심혈관계 조절메커니즘에 있어 R-R interval의 변동 특징을

근간으로 자율 신경의 기능을 평가하는 심박동 변이율의 타당성이 제기 되고 있다.

심박수는 심장운동의 처음 시작점인 동방결절에 있는 심박 조율 세포의 고유의 자발성에 자율신경계가 부가적인 영향을 미쳐 결정된다. 동방결절은 교감신경과 부교감신경 모두의 지배를 받고 이들의 서로 상반되는 영향이 균형을 이루어 심박수를 결정한다. 동방결절에 미치는 자율신경계의 영향은 체내, 외부환경의 변화에 따라 시시각각으로 변화하는데 이러한 시간에 따른 심박의 주기적인 변화를 심박동 변이율(HRV)라 한다. HRV는 동방결절에 영향을 미치는 교감 신경과 부교감 심경 사이의 상호 작용과 관련이 있으며 이는 기록상으로 나타나는 심박동수의 시간에 따른 평면적인 변화를 의미하는 것이 아니라, 순간적인 심박동 및 RR간격의 변동을 반영하는 입체적인 개념이다. 즉, 하나의 심장주기로부터 다음 심장 주기 사이의 미세한 변이를 의미한다. 이러한 심박동의 역동적 변화의 복잡성은 끊임없이 변화하는 환경에 대한 체내 적응 능력을 반영하며 이를 입체적으로 분석하여 자율신경계의 기능을 평가한다. 일반적으로 HRV감소의 의미는 심박동의 역동적 변화의 복잡성이 감소되었음을 말하며 이는 끊임없이 변하는 환경에 대한 체내 적응능력의 감소를 의미한다.

이러한 자율신경계의 기능을 평가하는 HRV를 이용하여 Phentermine hydrochloride의 비만치료 효과에 대한 임상실험에 참여하고 있는 비만인을 대상으로 phentermine hydrochloride를 투여한 군과 위약을 투여한 군에서 HRV의 주요 측정계수에 있어 차이를 분석하여, phentermine hydrochloride가

자율신경에 어떤 영향을 미치는지 알아보
고자 하였다.

3. 방 법

1) 연구대상

연구대상은 2005년 3월부터 5월까지 신촌 세브란스 병원 가정의학과에서 실시하는 phentermine hydrochloride의 비만치료 효과를 검증하는 이중맹검 위약 대조군 실험의 대상자 70명 중 연구시점까지 6주 이상 추적관찰이 유지된 42명을 대상으로 하였다.

연구 대상자의 선정기준은, 20세 이상 성인으로써, 위험인자가 없는 체질량 지수 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 이상의 건강한 사람으로 하는 것을 원칙으로 하였다. 고혈압이 있는 경우는 투약으로(MAO 억제제는 배제) 혈압이 수축기 140mmHg , 이완기 90mmHg 미만으로 조절되고 있으며, 연구 참여 2개월 이내에 투여 되는 약물의 변화가 없으며 고혈압과 이상지질혈증 외 다른 질병이 없는 체질량 지수 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 이상의 사람은 포함시켰다. 이상지질혈증이 있는 경우는 투약 중이지 않으면서 고혈압과 이상지질혈증 외 다른 질병이 없는 체질량 지수 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 의 사람은 포함시켰다.

최근 심한(체중의 5% 이상) 체중 변화가 있었던 사람, 임신부 및 수유부, 연구 참여 시점 1개월 전 이내까지 MAO 억제제 계열이 아닌 항고혈압 약제 및 예방적 목적의 아스피린 외 다른 장기적인 약물을 투여 받고 있는 중인 사람, 연구 참여 시점에 선정기준에서 언급한 고혈압과 이상지질혈증

외의 활동성 급만성 질환을 앓고 있는 중인 사람, 5년 이내 악성 종양의 과거력이 있는 사람, 섭식 장애(eating disorder)의 과거력이 있는 사람, 체중 감량을 위한 수술적 요법을 시행 받은 과거력이 있는 사람, 과거력 상 유의한 심혈관계 질환, 간 질환, 신장 질환, 중추신경계 질환, 약물 남용, 정신장애 및 녹내장의 과거력이 있는 사람, 기타 심혈관계 질환의 위험이 높을 것으로 판단되는 사람, 초기에 실시하는 혈액소(10mg/dL 미만), 혈소판($100000/\text{uL}$ 미만), 요 일반검사, 흉부 방사선 사진, 심전도, 갑상선 자극 호르몬($0.1\text{uIU}/\text{mL}$ 미만 혹은 $6.5\text{uIU}/\text{mL}$ 초과), AST($60\text{IU}/\text{L}$ 초과), ALT ($60\text{IU}/\text{L}$ 초과), 총빌리루빈($2.0\text{mg}/\text{dL}$ 초과), 크레아티닌 ($1.4\text{mg}/\text{dL}$ 초과), 요산 검사 ($10\text{mg}/\text{dL}$ 초과) 상 설명되지 않는 뚜렷한 이상 소견이 보이는 경우, 공복혈당 검사 상 당뇨 진단기준에 합당한 사람은 연구 참여에서 배제하였다.

2) 연구방법

주 실험약제는 1정(152mg) 중 phentermine hydrochloride 37.5mg(phentermine으로 30mg)이 포함된 Adipex®이었고, 대조약제(위약)는 1정(152mg) 중 유당 102mg(부형제), 미결정셀룰로오스 45mg(부형제), 스테아린산 마그네슘 5mg(활택제)를 이용하여 만들어진 제제였다. 하루 투여 용량은 1일 1정으로 하였다.

연구 대상자들은 모집된 후 무작위로 각 군에 배정되어, 처음 2주 간은 양 군 모두 위약을 투여 받고, 그 이후부터 4주 간 각 군에 배정된 약물을 투여 받고서, 6주 간의

약물 복용을 마치고 외래 방문하여 심박동수 변이(heart rate variability, HRV)를 측정 받았다. HRV 측정시에 두 집단 간의 동질성 검정을 위하여 HRV에 영향을 미칠 수 있는 주요 인자를 알아보는 운동, 흡연, 음주, 불면증의 유무, 주관적인 최근의 스트레스를 묻는 설문을 실시하였으며, 또한 우울과 불안 성향을 알아보는 Beck's depression inventory (BDI), 불안 척도(anxiety scale)도 실시하였다⁹⁻¹³⁾. 기타 HRV에 영향을 미칠 수 있는 기저 질환으로 심장질환, 고혈압, 천식, 당뇨, 저혈당, 기립성 저혈압¹⁴⁾ 등이 있으나 이러한 질환들을 가진 환자들은 초기 연구 대상자 모집단계에서 배제되었다.

설문지는 연구자 본인이 직접 일대일로 배포함과 동시에 그 자리에서 작성하게 하여 수거하였으며, 환자가 설문지의 의미를 잘 이해하지 못 할 때에는 연구자가 직접 설명하여 작성하게 하였다.

HRV 검사에 동의하여 응한 사람은 총 42명 이었으며 이중 한명을 제외하곤 모두 설문에 응하였다.

HRV는 (주)메디코아의 BFM-5000®을 사용하였으며, 참여자를 의자에 앉힌 상태에서 좌측과 우측 손목과 좌측 발목부분에 각각 전극을 부착시킨 후 안정 상태에서 5분간 측정하였다. 측정 시간은 24시간이 이상적이거나 1996년 The Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology¹⁵⁾에서는 5분 기록에서도 가능한 것으로 되어 있다.

결과 분석은 기기에 내장된 장비를 이용하여 각종 지표를 산출하였다.

심박동변이의 분석은 여러 가지가 있을

수 있으나 일반적으로 시간 범위 분석과 주파수 범위 분석의 두 가지 방법이 사용되고 있다. 시간 범위 분석에는 전체 RR 간격의 표준편차인 SDNN(The Standard deviation of Normal intervals, 자율신경의 균형 정도 전반과 다른 신체적인 영향을 함께 반영), 인접한 RR 간격의 차이를 제곱한 값에 대한 평균의 제곱근인 RMSSD (Square root of the mean of the sum of the square of differences between adjacent NN intervals, 자율 신경 중, 부교감 신경의 활동을 반영), PSI(Physical Stress Index of Pressure Index, Regulation system에 가해지는 Pressure를 의미), ApEn(Aproximate Entrophy, 시간범위 분석에서의 신호의 복잡성을 정량화한 수치) 등이 포함된다. 주파수 범위 분석에는 자율 신경계의 전체적인 활성을 반영하는 TP(Total Power, 전체 주파수 강도, 시간범위 분석의 SDNN에 필적하는 의미를 가진다), 교감신경과 부교감신경의 활동을 동시에 반영하는 LF(Low Frequency Power), 호흡활동과 관련이 있는 HF(High frequency, Respiratory band라고도 하며 호흡이 느리거나 깊은 경우에 과다해진다), 교감신경과 부교감신경 사이의 균형의 정도를 반영하는 고주파수 영역에 대한 저주파수 영역의 비(LF/HF ratio) 등이 있다¹⁵⁻²⁰⁾.

3) 통계

HRV 주요측정계수 중 주파수 범주 값은 심한 사편위를 보여서 로그 치환 후 통계 분석하였다.

수집된 자료의 분석은 SPSS(ver 11.0, SPSS Inc)를 사용하였다. 분석의 주된 목적이 양

군의 비교에 있으므로 T-검정과 카이제곱 검정을 주된 분석방법으로 사용하였다. 분석된 집단 간의 차이에 대한 통계적인 유의도의 판단은 0.05의 유의수준을 기준으로 하였다.

저혈압 등의 기저질환을 가지고 있는 사람은 대상에서 제외되었으며, 연구 대상자 중 HRV 측정 당시 배정된 약제 이외에 다른 약물을 복용중인 사람은 없었다.

4. 결 과

1) 표본의 인구통계학적 특성

조사된 표본은 phentermine 군 25명과 위약군 17명으로 구성되었으며, 성별 및 연령별 분포는 표 1과 같다.

표 1. 표본의 인구통계학적 특성 (N=42)

항목	구분	빈도수	Percentage
집단	phentermine	25	59.5%
	위약군	17	40.5%
성별	여성	34	81.0%
	남성	8	19.0%
나이*	20대	12	28.6%
	30대	17	40.5%
	40대	11	26.2%
	50대	2	4.8%

* 평균: 34.5, 범위 : 20~58

설문을 요청받은 42명 중 41명이 각 문항에 빠짐없이 답해 주어 설문지 회수율은 97%였다. 대상자 42명 중 여자가 34명으로 81%였고 연령은 30대가 17명(40.5%)으로 가장 많았다. 연구 계획 당시 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 심장질환, 천식, 저혈당, 기립성

2) 표본의 동질성 검정(표 2, 3)

Phentermine 군과 위약군 사이의 사전 동질성을 검정기 위해, BDI^{9,10}, 불안 척도 (Anxiety scale), 커피, 알콜, 운동, 불면증, 스트레스의 정도를 자료의 성격에 따라 카이제곱검정 및 T-검정으로 비교 분석하였다. 그 결과 모든 평가항목에서 실험집단과 통제집단의 차이는 통계적으로 유의하지 않은 것으로 검정되었다($P>0.05$). 따라서 실험집단과 통제집단은 이와 같은 측정항목에 있어서 집단 간의 차이가 없는 동질의 집단으로 판단해도 될 것이다.

3) HRV 주요측정계수에 대한 집단 간의 차이 검정

심박수 등 평가항목에 대해 실험집단과 통제집단의 차이를 평균값으로 분석하고 그 유의도를 T-검정으로 검정하였다. 그 결과 심박수, SDNN, RMSSD, PSI, TRSD, log TP, log LF에서 집단 간의 차이가 유의한 것으로 나타났다($P<0.05$).

그리고, SRD, TP의 경우 유의도 검정의 기준을 0.05에서 0.1로 완화할 경우 집단 간의 차이가 인정되는 수준이다. 이는 본 연구의 조사표본이 50명 미만의 소 표본임을 고려할 때 결코 무시할 수 없는 수준으로 판단된다.

표 2. 실험집단과 통제집단의 우울, 불안, 커피, 음주, 운동, 불면증 차이 검정

항목		True	placebo	합계	X ²	P*
BDI	정 상	23 (92.0%)	12 (75.0%)	35 (85.4%)	2.257	.133
	우울성향	2 (8.0%)	4 (25.0%)	6 (14.6%)		
불안척도	21점미만	23 (92.0%)	15 (93.8%)	38 (92.7%)	.044	.834
	21점이상	2 (8.0%)	1 (6.3%)	3 (7.3%)		
커피 섭취성향	50점미만	16 (64.0%)	8 (50.0%)	24 (58.5%)	.788	.375
	50점이상	9 (36.0%)	8 (50.0%)	17 (41.5%)		
음주성향	주1회 이하 음주	14 (56.0%)	7 (43.8%)	21 (51.2%)	.586	.444
	주2회 이상 음주	11 (44.0%)	9 (56.3%)	20 (48.8%)		
규칙적인 운동회수	주1회 미만 운동	16 (64.0%)	7 (43.8%)	23 (56.1%)	1.624	.202
	주1회이상 운동	9 (36.0%)	9 (56.3%)	18 (43.9%)		
불면증	있다	11 (44.0%)	5 (31.3%)	16 (39.0%)	.667	.414
	없다	14 (56.0%)	11 (68.8%)	25 (61.0%)		

* 카이제곱검정

표 3. 실험집단과 통제집단의 주관적인 스트레스 정도 차이 검정

집단	N	평균 ± 표준편차.	t	P*
Phentermine	25	5.44 ± 2.16	-1.292	.204
위약	16	6.31 ± 2.02		

* T-검정

일 개월 간 phentermine chloride를 복용한 집단에서 심박수가 유의하게 높았다(P=0.000). 자율신경의 균형정도 전반과 다른 신체적인 영향을 함께 반영하는 SDNN과 자율 신경 중, 부교감 신경의 활동을 반영하는 RMSSD

이 유의하게 감소하였으며(P=0.007, 0.016), Regulation system에 가해지는 Pressure를 의미하는 PSI가 약을 복용한 집단에서 유의하게 증가하여(P=0.002) 시간 범위 분석에서 phentermine chloride가 심박동 변이율을 감

소시키는 것으로 나타났다. 신호의 복잡성을 정량화한 ApEn는 두 집단 간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

주파수 범위 분석에서는, 자율 신경계의 전체적인 활성을 반영하는 TP(Total Power), 교감신경과 부교감신경의 활동을 동시에 반영하는 LF(Low Frequency Power), 교감신경의 부가적인 정보를 주는 것으로 알려져 있는 VLF(Very Low Frequency Power)가 유의하게 감소하였으며($P=0.024, 0.033, 0.015$), 호흡활동과 관련이 있는 HF(High frequency, Respiratory band라고도 하며 호흡이 느리거나 깊은 경우에 과다해진다)는 통계적으로 유의한 정도는 아니었으나 표본의 수를 고려하면 무시할 정도는 아니었다. 교감신경과 부교감신경 사이의 균형의 정도를 반영하는 고주파수 영역에 대한 저주파수 영역의 비(LF/HF ratio)는 두 집단 간에 차이가 없었다.

5. 고 찰

심박동 변이는, 1965년 Hon과 Lee²¹⁾가 태아 질박 가사를 연구하면서 심박동수의 뚜렷한 변화가 있기 전에 박동과 박동사이 간격의 변화를 미리 감지함으로써, 처음으로 그 타당성이 주장되었다. 이후 지속적인 신경심장학의 발전으로 자율신경의 활성이 심장의 전기적 활동도에 미치는 영향이 밝혀졌으며, 1996년에는 심박동 변이의 적절한 기준을 정립하기 위해 유럽 심장학회와 북미 심박조율 및 전기 생리학회에서 각 분야의 전문가들로 이루어진 전문위원회

(The Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology)가 구성되어 명명법의 표준화와 용어의 정의 및 측정방법의 구체적인 표준화와 생리학적, 병리학적 상호관계에 대한 정의 등을 마련되었다.¹⁵⁾ 오늘날에는 심박동수 변이(HRV)가 자율 신경계의 기능상태만이 아니라 자율 신경계와 연관이 있는 신체병리학적인 상태를 반영하는 객관적인 척도로서의 역할도 제기되고 있다. 자율신경 평가 도구로서의 HRV 분석은 측정 프로토콜이나 각각의 분석지표에 대한 논란이 있기는 하지만, 현재로서는 가장 민감하고 재현성이 뛰어난 검사법으로, 자율신경과 관련된 다양한 질환과 병증에 폭넓게 적용될 수 있을 뿐만 아니라, 특히 각종 치료나 약물의 효과관정에 유용한 것으로 확립되어 있다¹⁴⁾.

이번 연구는 초기 HRV값을 얻지 못했다. 물론 초기 값 측정 후에 약물을 투여한 후 재차 HRV를 측정하여 주요 측정계수를 비교해 보는 방법이 가장 이상적이었을 것이다. 이를 보완하기 위하여 설문지를 통하여 BDI, Anxiety scale, 음주의 정도, 운동량의 정도, 불면증의 유무, 커피섭취의 성향, 주관적으로 느끼는 스트레스의 정도 등을 조사하여 양 군의 동질성을 비교하고자 했다. 이는 지속적인 우울, 불안 상태가 부교감신경의 활성을 감소시키며 이러한 사실이 HRV에 영향을 미치는 것으로 알려져 있으며^{9,10,12,13)}, 커피의 섭취, 규칙적인 운동량, 불면증의 유무, 음주의 정도, 주관적으로 느끼는 스트레스¹¹⁾ 등도 HRV에 영향을 미치기 때문이다. 그 결과 두 집단 간의 동질성에 문제가 없는 것을 알 수가 있었다.

표 4. 실험집단과 통제집단의 차이 검정

항목	집단	N	평균±S.D.	P*
심박동수	Phentermine	25	86.40±12.08	.000
	위약	17	73.12±6.86	
SDNN	Phentermine	25	29.33±13.84	.007
	위약	17	42.55±16.19	
RMSSD	Phentermine	25	19.80±7.93	.016
	위약	17	32.47±18.68	
PSI	Phentermine	25	103.74±82.07	.002
	위약	17	44.44±28.18	
ApEn	Phentermine	25	1.13±0.20	.778
	위약	17	1.12±0.15	
SRD	Phentermine	25	0.97±0.15	.059
	위약	17	0.90±0.07	
TSRD	Phentermine	25	91.03±24.04	.007
	위약	17	128.39±47.64	
log TP	Phentermine	25	6.30±0.81	.024
	위약	17	6.90±0.81	
log VLF	Phentermine	25	5.61±0.91	.033
	위약	17	6.24±0.90	
log LF	Phentermine	25	4.82±0.94	.015
	위약	17	5.55±0.85	
log HF	Phentermine	25	4.40±1.06	.113
	위약	17	4.98±1.25	
LF/HF ratio	Phentermine	25	2.20±1.53	.423
	위약	17	3.36±5.66	

*T-검정, SDNN: The Standard deviation of Normal intervals, RMSSD: Square root of the mean of the sum of the square of differences between adjacent NN intervals, PSI: Physical Stress Index of Pressure Index, ApEn: Aproximate Entrophy, TP: Total Power, LF: Low Frequency, HF: High frequency

본 연구는 phentermine chloride가 실제로 자율신경계에 미치는 영향을 알아보려고 하였다. Phentermine chloride를 복용한 군에서 교감신경의 기능 항진뿐만 아니라, 부교감 신경의 활성 감소, 자율신경의 균형정도 악화, 자율 신경의 전반적인 기능의 활성 감소 또한 동반하였다. 이는 약물을 복용하기 전 환자의 심혈관계 이상에 대해 선별해야 함은 물론이거니와 약물 투여 중 심혈관계 및 자율신경계의 변화에 대해서도 잘 관찰할 필요가 있음을 뜻한다.

HRV 자체가 가지는 특성 상, 특수한 질환을 제외하고는 질환에 고유한 지표가 되거나 범주적으로 특정 질병과 정상 상태를 구별하기는 어려운 점이 있어, phentermine 투여로 인한 HRV 결과의 변화를 임상적으로 어떻게 적용할 수 있는지는 확실치 않다. 앞으로 HRV의 임상적 적용에 대한 구체적인 지표를 마련하기 위한 대규모의 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구가 비록 대상 인원이 적고 단면적 연구의 형태를 가지고 있어서 제한점을 가지고는 있지만, phentermine에 대한 단기간의 사용에 관한 데이터도 국내에서는 부족한 상태에서 phentermine 투여의 자율신경계에 대한 영향을 보여주었다는 점에서 그 의미가 있다.

6. 참고문헌

1. Langlois KJ, Forbes JA, Bell GW, Grant GF. A double-blind clinical evaluation of the safety and efficacy of phentermine hydrochloride(Fastin) in the treatment of

- exogenous obesity. *Curr Ther Res.* 1974; 14:726-738
2. Weintraub M, Hasdays JD, Mushlin AI, Lockwood DH. A double blind clinical trial in weight control: use of fenfluramine and phentermine alone and in combination. *Arch Intern Med.* 1984;144:1143-1148.
3. Campbell CJ, Bhalla P, Steel JM, Duncan LJP. A controlled trial of phentermine in obese diabetic patients. *Practitioner.* 1977;218:851-5.
4. Adipex-P®. Physician' Desk Reference. 58th ed. Medical Economics Co., Inc: Montvale, NJ;2004. pp 1341-1342.
5. Rothman RB, Baumann MH, Dersch CM, Romero DV, Rice KC, Carroll FI. Amphetamine-type central nervous system stimulants release norepinephrine more potently than they release dopamine and serotonin. *Synapse.* 2001 Jan;39(1) :32-41
6. Balciglu A, Wurtman RJ. Effects of phentermine on striatal dopamine and serotonin release in conscious rats: in vivo microdialysis study . *Int J Obes Relab Metab Disord.* 1998 Apr;22(4):325-8
7. Alexander M, Rothman RB, Baumann MH, Endres CJ, Brasic JR, Wong DF. Noradrenergic and dopaminergic effects of(+)-amphetamine-like stimulants in the baboon *papio anubis.* *Synapse.* 2005 May;56(2):94-9.
8. Tao R, Fray A, Aspley S, Brammer R, Heal D, Auerbach S. Effects on serotonin in rat hypothalamus of D-fenfluramine, aminorex, phentermine and fluoxetine.

- Eur J Pharmacol. 2002 Jun 7:445(1-2): 69-81.
9. Hughes JW, Stoney CM. Depressed mood is related to high frequency heart rate variability during stressor, *Psychosomatic Medicine* 2000;62(6):796-803
 10. 김용찬, 송상욱, 신진희, 김성현, 강성구, 이수화. 30대 직장 남성의 우울 성향이 심장에 대한 자율신경 조절 기능에 미치는 영향. *가정의학회지* 2004;25:809-817
 11. 우종민. 스트레스와 심박동수 변이. *가정의학회지* 2004;25:533-541
 12. Verlinde D, Beckers F, Raemaekers, Aubert AE. Wavelet decomposition analysis of heart rate variability in aerobic athletes. *Autonomic Neuroscience* 2001; 90:138-141
 13. Gorman JM, Sloan RP. Heart rate variability in depressive and anxiety disorders, *Am Heart J* 2000;140(suppl 4): 77-83
 14. 정기삼. HRV의 개요. *가정의학회지* 2004; 25:528-32
 15. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology- Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996;93: 1043-65.
 16. Akselrod S, Golden D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart fluctuation: a quantitative probe of beat to beat cardiovascular control. *Science* 1981;213: 220-222.
 17. Malik M, Camm AJ. Components of heart rate variability- what they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol* 1993;72:821-822
 18. Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, Rottman JN, Time domain measurement of heart rate variability. *Cardiol Clin* 1992;10:487-498
 19. Litvak DA, Oberlander TF, Carney LH, Saul JP. Time and Frequency domain methods for heart rate variability analysis: a methodological comparison. *Psychophysiology* 1995;32:492-504.
 20. Berger RD, Akselrod S, Gordon D, Cohen RJ, An efficient algorithm for spectral analysis of heart rate variability. *IEEE Trans Biomed Eng* 1986;33:900-904.
 21. Hon EH, Lee ST. Electronic evaluation of the fetal heart rate. VIII. Patterns preceding fetal death, further observations. *Am J Obstet Gynecol* 1963;87:814-26.