

원 저

4개 응급센터에 내원한 비만치료제 중독 환자들의 다양한 임상양상 경험: 16례

가톨릭대학교 의과대학 응급의학교실

한승훈 · 소병학 · 정원중 · 김형민

16 Cases of Anti-obesity Drug Intoxication Experienced in 4 Emergency Departments

Sung Hoon Han, M.D., Byung Hak So, M.D., Won Joong Jung, M.D., Hyung Min Kim, M.D.

*Department of Emergency Medicine, College of Medicine,
The Catholic University of Korea, St. Vincent's Hospital, Suwon, Korea*

Purpose: In Korea, few studies have examined the acute toxicity of anti-obesity drugs. The purpose of this study is to analyze the general characteristics and clinical aspect of acute anti-obesity drug intoxication.

Methods: We retrospectively investigated patients admitted to the emergency department after anti-obesity drug intoxication between March, 2004 and February, 2012. The medical records of these patients were reviewed for demographic data, toxicologic history, time elapsed to presentation, clinical symptoms and signs, treatment, and outcome.

Results: There were a total of 18 anti-obesity intoxication cases during the study period; of 16 which were included in our study. The purchasing route of the anti-obesity drug was mainly through a doctor's prescription (68.8%), however, some were obtained through the internet and the pharmacies. The mean time to The most commonly ingested anti-obesity drug was sibutramine (31.3%) and many of the cases (62.5%) were multi-drug ingestions. The most common clinical manifestations were gastrointestinal symptoms (94%), but, CNS symptoms (75%) and cardiovascular symptoms (75%) were almost equally present. 13 patients (81%) were discharged after clearance of toxic symptoms and signs with a mean observational period of 7.0 hours. 3 patients were admitted for observation and treatment; of which 1 patient died due to fatal complications.

Conclusion: Most anti-obesity intoxications show mild toxicity and a nonfatal clinical course. However, the recent trend toward prescribing psychostimulant anti-obesity medication, which can be fatal after an acute overdose, calls physicians' attention to treating of anti-obesity intoxications.

Key Words: Obesity, Anti-obesity drugs, Poisoning

서 론

우리나라에서 비만에 대한 약물치료가 크게 증가한 것

투고일: 2012년 9월 24일

게재승인일: 2012년 11월 5일

책임저자: 김 형 민

경기도 수원시 팔달구 지동 93-6

가톨릭대학교 의과대학 응급의학교실

Tel: 031) 249-8377, Fax: 031) 253-4126

E-mail: dockdo2008@gmail.com

은 2001년 orlistat와 sibutramine이 국내에 출시된 이후다. 하지만, 2010년 10월 소위 "가장 안전한" 비만치료제로 여겨져 왔던 sibutramine이 심혈관 부작용 및 뇌졸중 위험으로 유익성보다는 위해성이 크다는 판단 하에 시판이 중단되면서 현재는 orlistat와 항정신성 비만치료제가 주로 처방되고 있다^{1,2)}. 지방흡수제인 Orlistat는 미국 FDA 승인을 받은 유일한 장기 비만치료제이지만 서양인에 비해 지방섭취량이 적은 한국인에게 그다지 좋은 효과를 낼 수 없고, 식욕 억제제와 같이 복용해야 치료 효과를 높일

수 있기 때문에 최근 개원가에서는 항정신성식욕억제제로 분류되는 phendimetrazine과 phentermine의 처방이 증가하고 있다. 그밖에도, 천연 원료만을 함유하고 있어 안전하다고 광고하는 다수의 다이어트 보조제와 성분이 불확실하거나 효력이 불명함에도 다이어트 효과가 있다고 광고하는 한약제제들이 시장에 유통되고 있으며 판매 중단된 sibutramine이 함유된 약제가 불법 유통된 사건까지 발생하면서 비만치료제 약물 오남용에 대한 안전성 문제가 지적되고 있다.^{3,4)}

비만치료제 급성중독은 그 사례가 흔치 않아 국내에는 몇 개의 사례보고가 있었으나^{5,6)} 비만치료제들의 독성에 대한 국내 연구는 아직 미흡한 실정이다. 이에 저자들은 무증상부터 입원이 필요하거나 중환자실에 입원하여 사망까지 이르는 다양한 비만치료제 급성중독의 임상경과를 경험하였기에 이에 대한 경각심을 불러 일으키고 임상적 기초자료로 사용하기 위해 연구하였다.

대상과 방법

2004년 3월부터 2012년 2월까지 총 8년간 수도권지역 4개 대학병원 응급의료센터를 방문한 중독환자들 중 퇴원 당시 진단이 비만치료제 중독이거나 비만치료제 중독 의증인 환자들을 대상으로 의무기록을 후향적으로 검토하였으며 이들 환자 중 정확한 성분이나 상품명은 밝혀지지 않았으나 환자의 진술에 따라 비만치료 목적으로 복용한 약물의 음독 환자는 본 연구에 포함되었다. 단, 15세 미만의 소아나 비만치료제가 주된 음독 물질이 아닌 경우 그리고 환자가 타 병원으로 전원된 경우는 이번 연구에서 제외하였다. 각 대상환자들에 대하여 연령과 성별 등의 일반적 특성, 독성학적인 특성, 임상 증상과 징후, 혈액검사 및 심전도 소견, 치료, 임상경과 및 사망 여부 등을 분석하였으며 기본적인 독성학적인 특성으로는 음독 사유, 음독 후 응급실 내원까지의 경과시간, 약물 구입 경로, 음독한 약물의 성분 등을 조사하였다. 임상 증상과 징후로는 내원 초기 활력 징후, 글라스코우 혼수척도에 근거한 의식 수준, 신경계, 호흡기계, 심혈관계, 소화기계, 비뇨기계, 피부 증상을 조사하였다. 치료로는 응급실에서 시행한 위장관 오염제거 치료, 흡착제 사용, 혈액투석이나 관류, 해독제 사용, 기관 삽관과 기계환기 사용 여부를 조사하였다. 임상 경과는 일반병실, 중환자실 입원, 전원, 퇴원으로 구분하였으며 병발된 합병증, 사망 여부 등을 조사하였고 응급실에서 퇴원한 경우 관찰 기간을 계산하였다. SPSS 18.0 프로그램(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용한 기술통계를 시행하였다. 명목변수는 빈도와 백분율로, 연속변수는 중위수(사분위값)으로 표현하였다.

결 과

1. 일반적 특성

연구 기간 동안 비만치료제 중독환자는 총 18명이었으며 이들 환자 중 15세 미만의 환자 1명과 비만치료제 외에 다른 약물이 주된 음독 약물이었던 환자 1명을 제외한 16명이 연구대상에 포함되었다. 대상 환자들의 평균 연령은 33.6세 이었으며 성별은 모두 여성이었다.

2. 독성학적인 특성

음독 사유 분석 결과 16례 모두 의도적인 중독이었으나 자살 의도가 있었던 경우는 13례였고 나머지 3례는 의도적으로 물질을 부적절하게 사용한 경우였다. 음독 후 응급실에 내원하기까지 걸린 시간은 4.5(3.0~8.8)시간으로 복용 후 0.5시간부터 66.5시간이 소요되었으며 6명의 환자를 제외한 10명의 환자가 6시간 이내에 내원하였다. 환자들의 기본적인 독성학적 특성과 음독한 약물의 작용기전에 따른 분류는 Table 1과 같았다.

3. 임상 증상 및 징후

내원 당시 의식이 명료한 경우는 14례로 대부분 명료하였으며 언어 자극에 반응하는 경우는 1례로 sibutramine 음독 환자였고, 통증 자극에 반응하는 경우는 1례로 amphetamine과 함께 thiazide, laxative 그리고 OTC herbal medication을 함께 음독한 환자였다. 급성 중독과 연관된 증상 및 징후를 음독한 약물성분의 작용 기전에 따라 살펴보면 Phendimetrazine, phentermine과 같은 noradrenergic agent를 복용한 환자는 주로 고혈압(75%), 빈맥(75%) 등의 심혈관계 증상과 오심(25%), 구토(50%) 등의 소화기계 증상을 보였으며 Sibutramine과 amphetamine과 같은 noradrenergic/serotonergic agent를 복용한 환자들은 고혈압(66%), 빈맥(83%), 호흡곤란(66%), 가슴 답답함(50%) 등의 심혈관계 증상 외에도 진전(33%), 의식 저하(33%), 두통(33%), 환각(17%) 등 다양한 중추신경계 증상을 보였다. Caffeine/ephedrine과 같은 thermogenic and anorectic agent를 복용한 환자에서는 진전(20%), 어지럼증(40%), 빈맥(60%), 오심(40%), 구토(80%) 등의 증상을 보였다(Table 2). 내원시 시행한 EKG상 10명이 정상 동성 리듬을 보였고 6명이 동성 빈맥을 보였다. Sibutramine을 음독한 3명의 환자에서 QTc 간격의 연장(≥ 470 msec)을 보였다.

4. 치료와 임상 경과

응급실 초기 치료로 위 세척을 시행한 환자는 전체 16명 중 6명(37.5%)이었으며 활성탄을 사용한 경우는 11명(68.8%)이었다. 내원 당시 통증 자극에만 반응을 보였던 1명의 환자에서 기관 삽관과 기계환기가 시행되었다 (Table 3). 응급실 치료 및 관찰 후 중독 증상이 호전되어 귀가한 환자는 총 16명 중 13명으로 대부분의 환자들이 응급센터에서 관찰 및 대증적 치료로써 호전되었으며 이들의 재원시간의 8.4(3.6~11.6)시간이었다. 입원이 필요

했던 환자는 3명으로 sibutramine 음독환자와 amphetamine이 포함된 여러 약물을 함께 음독한 환자였다. 일반 병실에 입원한 2명의 환자 중 1명은 sibutramine을 음독한 후 환청, 두통, 구역 및 구토, 심계항진, 가슴 답답함을 주소로 내원했던 환자로 환청에 대한 정밀검사를 위해 입원하였다. 입원 후 시행한 뇌파검사상 정상 소견 보여 증상이 호전된 후 7병일째 퇴원하였다. 다른 한 명의 환자는 sibutramine을 음독한 후 구역 및 구토, 어지러움, 가슴 답답함을 주소로 내원했던 환자로 생화학검사상 AST 68 IU/mL, ALT 78 IU/mL로 상승 소견 보여 이에 대한 정밀

Table 1. Basic information of the study patient based on the mechanism of action of anti-obesity drugs

No	Age (yrs)	Sex	Time from ingestion (hrs)	Route of purchase	Ingested drug
Noradrenergic agent					
1	30	F	1	Prescription	Phendimetrazine *OTC herbal medication
Noradrenergic/Serotonergic agent					
2	44	F	6	Prescription	Sibutramine
3	31	F	66.5	Internet	Sibutramine
4	30	F	3	Prescription	Sibutramine
5	39	F	8	Prescription	Sibutramine
6	34	F	5	Prescription	Amphetamine Thiazide Laxative *OTC herbal medication
Thermogenic and anorectic agent					
7	22	F	4	Internet	Caffeine/ephedrine
8	26	F	2.5	*OTC	Supplementary diet pill (caffeine etc.)
Noradrenergic agent+Noradrenergic/Serotonergic agent					
9	32	F	23.5	Prescription	Phentermine Sibutramine
Noradrenergic agent+Thermogenic and anorectic agent					
10	28	F	0.5	Prescription	Phendimetrazine Caffeine/ephedrine Topiramate Laxative
11	21	F	3	Prescription	Phentermine Caffeine/ephedrine Topiramate Laxative
12	29	F	3	Prescription	Diethylpropion HCl Caffeine/ephedrine
Supplementary diet pill					
13	50	F	9	*OTC	Hydroxy-citric acid (supplementary diet pill)
Unknown agent					
14	48	F	4	Friend	Unknown
15	38	F	0.5	Prescription	Unknown
16	35	F	24	Prescription	Unknown

* OTC: Over-the-counter

검사와 추적 검사를 위해 입원하였다. 입원하여 시행한 복부 CT상 특이소견 보이지 않고 추적 생화학 검사상 AST 34 IU/L, ALT 56 IU/L로 감소되어 3병일째 퇴원하였다. 중환자실에 입원하였던 1명은 입원 8일째 사망하였는데, 자살시도를 위해 비만치료 목적으로 처방 받은 amphetamine과 thiazide 40포를 음독하고 의식이 떨어진 상태로 발견되어 복용 후 약 5시간 만에 응급실에 내원한 환자였다. 내원 당시 BP는 115/55 mmHg, PR는 106회/분 RR 24, 체온은 36.8도였으며, 의식 상태는 stupor로 GCS는 7 점이었다. 기관내 삽관 후 기계 환기를 시행하였으며 위 세척과 활성탄을 투여하였다. 동맥혈검사상 대사성 산증을 보였으나 검사실 검사상에서는 특이소견 보이지 않았다. 다음 날 시행한 혈액검사상 AST 1090 IU/mL, ALT 1183 IU/mL, platelet 60×10^9 /L, PT INR 2.17, fibrinogen 235.8 mg/dL, FDP 15.7 ug/mL, D-dimer 714 ug/L로 간부전에 의한 파종성 혈액 내 응고가 의심되어 농축혈소판과 신선동결혈장을 수혈하면서 비타민 K를 투여했으나 파종성 혈액 내 응고는 점차 악화되었다. 입원 4일째 환자가 혼수 상태를 보여 시행한 뇌 CT상 뇌실내출혈을 동반한 지주막하출혈, 뇌부종 소견을 보였다. 그 이후 보존적 치료를 시행하다가 환자는 입원 8일째 사망하였다.

고 찰

비만치료제 중독환자에 대한 보고가 미흡한 상황에서

점차 비만에 대한 사회적인 관심이 높아지고 치료를 위한 여러 수많은 약들이 의사의 처방이나 민간요법으로 전해지며 오남용에 대한 문제가 거듭 강조되고 있는 현시점에서 비록 환자의 수는 적으나 본 연구에서 대부분의 환자들이 대증적 치료와 관찰만으로 회복되어 퇴원하였지만 일부 약들에 의해서는 중추신경계 증상이나 혼돈, 환청 등이 발생해 입원이 필요하거나 심지어 사망하는 경우가 있었다. 중독환자의 내원 초기에 환자의 음독약물을 정확히 파악하기 어려운 특성상 현재 처방되어지고 있는 비만치료제의 종류와 독성에 대해 임상에서 환자를 진료하는 의료진에게 주의가 요구된다.

비만치료제는 그 기전에 따라 중추신경계에 작용하여 식욕에 영향을 주는 식욕억제제, 위장관에 작용하여 흡수를 저하시키는 소화 및 흡수억제제 그리고 열 생성 촉진제로 구분할 수 있다(Table 4)^{7,8)}. 식욕억제제는 주로 뇌의 식욕조절 신경전도물질인 노르에피네프린, 세로토닌, 도파민 등의 효용을 증가시켜 식욕억제를 유발한다. 노르아드레날린계 약물들은 신경말단부에서 노르에피네프린과 도파민의 분비를 자극하고 두 신경전달물질의 재흡수를 막는 작용을 통해 식욕억제 효과를 나타낸다. 현재 우리나라에서 처방되고 있는 노르아드레날린계 약물로는 개원가에서 많이 처방되고 있는 phenmetrazine과 유럽과 미국에서는 부작용 때문에 시판이 금지되었으나 우리나라에서는 아직 처방되고 있는 phentermine 등이 대표적이다. Phenmetrazine의 주된 부작용으로는 안절부절, 구강

Table 2. Initial Symptoms and signs based on the mechanism of action of anti-obesity drugs

Clinical features	Noradrenergic agent (%)	Noradrenergic/Serotonergic agent (%)	Thermogenic and anorectic agent (%)
Central nervous system			
Tremor		2 (33.3)	1 (20)
Dizziness		1 (16.7)	2 (40)
Decreased mentality		2 (33.3)	
Headache		2 (33.3)	
Hallucination		1 (16.7)	
Irritability	1 (25)		
Cardiovascular system			
Hypertension	3 (75)	4 (66.6)	1 (20)
Dyspnea	1 (25)	4 (66.6)	
Palpitation	3 (75)	5 (83.3)	3 (60)
Chest discomfort		3 (50)	
Gastrointestinal system			
Nausea	1 (25)	1 (16.7)	2 (40)
Vomiting	2 (50)	3 (50)	4 (80)
Abdominal pain			
Asymptomatic			

건조, 변비, 빈맥, 고혈압 등이 있다⁹⁾. 그 외, 드물지만 확장성 심근병증, 급성 간질성 신염 및 사망까지 보고된 적이 있다. Phentermine의 보고된 부작용으로는 불명, 구

강건조, 무력감, 변비, 빈맥 등이 있다^{10,11)}. 세로토닌계 약물 중 dexfenfluramine과 fenfluramine은 신경말단에서 세로토닌의 유리를 촉진하여 포만감을 향진시키는 약물

Table 3. Treatment in emergency department and Clinical outcome

No	Gastric lavage	Activated charcoal	Intubation	Mechanical ventilation	Outcome
Noradrenergic agent					
1	○	○	×	×	Discharged
Noradrenergic/Serotonergic agent					
2	○	○	×	×	Discharged
3	×	×	×	×	Discharged
4	×	○	×	×	*Admitted
5	×	×	×	×	*Admitted
6	○	○	○	○	† Admitted (deceased)
Thermogenic and anorectic agent					
7	×	○	×	×	Discharged
8	×	×	×	×	Discharged
Noradrenergic agent+ Noradrenergic/Serotonergic agent					
9	×	×	×	×	Discharged
Noradrenergic agent+ Thermogenic and anorectic agent					
10	○	○	×	×	Discharged
11	×	○	×	×	Discharged
12	×	○	×	×	Discharged
Supplementary diet pill					
13	×	×	×	×	Discharged
Unknown agent					
14	○	○	×	×	Discharged
15	○	○	×	×	Discharged
16	×	×	×	×	Discharged

* Admitted to general ward

† Admitted to intensive care unit

Table 4. Anti-obesity drugs

Mechanism of action	Generic (Trade) name
Centrally acting agents	
Noradrenergic agents	Diethylpropion (Tenuate, Tepanil) Phendimetrazine (Anorex, Obalan, Wehless) Phentermine (Adipex-P, Fastin, Lonamin) Mazindol (Mazanor, Sanorex)
Serotonergic agent	Bensphetamine (Didrex) Dexfenfluramine (Redox) Fenfluramine (Pondimin) Fluoxetine (Prozac, Lovan)
Noradrenergic/Serotonergic Agents	Sibutramine (Reductil, Meridia) Amphetamine (Adderal, Dexedrine)
Peripherally acting agents	
Lipase inhibitor	Orlistat (Xenical)
Peripherally and centrally acting agents	
Thermogenic and anorectic	Ephedrine/Caffeine

로 과거에 비만치료 목적으로 개발되어 많이 사용되었다가 이 약물을 복용했던 환자가 심장 판막 질환으로 사망하는 사례가 보고된 후 1997년 미국 FDA에서 시판을 금지하였으나¹²⁾ 우리나라에서는 현재까지 처방되고 있다. Sibutramine은 신경세포접합부에서 분비된 노르에피네프린과 세로토닌, 도파민의 재흡수를 억제하여 시상하부에서 이들 농도를 증가시켜 식욕을 억제하는 약물이다¹³⁻¹⁵⁾. 보고된 합병증으로는 주로 두통, 구강건조, 변비, 불면증, 고혈압, 빈맥이 있으며 드물게 과다 복용시 심실세동, QT 간격 연장과 같은 심전도 이상이나 관상동맥 수축에 의한 급성 심근경색¹⁶⁾, 가역적 담즙정체성 간염, 심한 저나트륨혈증이 보고되기도 하였다^{17,18)}. 또한 정신과적 합병증으로는 과다 복용한 소아와 성인에서 조증, 공황발작, 정신병증이 보고되었으나^{19,20)} 단기간의 증상발현 이후에 약물 중단 시 재발 없이 치료되었다. 국내에서는 김 등이 sibutramine 음독 후 psychosis가 발생한 환자를 risperidone과 benzodiazepine으로 치료한 사례를 보고하였다²¹⁾. Orlistat은 carboxylester lipase inhibitor로 섭취한 지방의 소화와 흡수를 억제하는 약물이다²²⁾. 가장 흔한 부작용은 대개 위장관 증상으로 변질박증, 지방변, 복부 팽만감 등이다²³⁾. Ephedrine은 교감신경계에서 노르아드레날린을 유리시켜 β -3, β -2, α -1 수용체에 작용하여 열 발생을 촉진시킨다. 보고된 부작용으로는 어지러움, 불면증, 진전, 오심, 흥분, 구강건조, 빈맥 등이 있다.

Cheung²⁴⁾에 의하면 sibutramine이 뇌졸중 및 심경색과 같은 심혈관계 질환의 위험성을 높인다는 SCOUT (Sibutramine Cardiovascular OUTcomes) 보고 이후 퇴출되면서 현재는 주로 phentermine과 amfepramone이 단기치료제로 orlistat가 장기치료제로 처방되고 있다고 한다. 본 연구에서도 환자들의 의무기록을 살펴본 결과 지난 8년 동안 처방되었던 비만치료제의 변화를 볼 수 있었는데 2010년 sibutramine이 퇴출되기 이전에는 음독한 약물의 종류도 한 두 가지 밖에 되지 않았고 sibutramine 중독이 절반 이상을 차지하였다. 하지만 sibutramine이 시판 금지된 시점 즈음해서는 식욕억제제 외에도 열 생성 촉진제, 흡수억제제, 다이어트 보조제 등 다양한 약물을 음독하고 내원하였고 음독한 약물의 가지 수도 보통 3가지 이상이었다. 비만치료제 구입 경로를 보면 의사에게 처방을 받은 경우가 대다수였지만 약국에서 구입하거나 인터넷을 통해 구입한 경우도 있었다. Ozdemir 등²⁵⁾에 의하면 인터넷을 통해 판매되는 한약 비만치료제들에 높은 함량의 sibutramine, temazepam, 또는 caffeine이 있었다고 한다. 본 연구에서도, 비록 sibutramine이 시판 금지되기 전이었지만, 인터넷을 통해 비만치료제를 구입한 2례 중

1례에서 의사의 처방이 필요한 sibutramine 함유되어 있었다. Müller 등³⁾에 의하면 의사들도 인터넷을 통해 구입한 한약 비만치료제들을 약으로 간주하지 않는 경우가 많았는데, 실제로 천연 성분만을 함유하고 있다고 광고하는 제품에서 치료 범위 이상의 합성 성분들이 함유되어 있는 경우가 있었다. 그러므로 중독이 의심되는 환자에서는 처방전 없이 구입한 약물과 보조식품에 대한 자세한 문진이 이루어져야 한다고 권고하고 있다. 따라서 이러한 약물을 처방하는 의사와 환자뿐만 아니라 일반인에도 비만치료 목적의 약물 음독시 발생할 수 있는 심각한 합병증에 대해서 교육과 주의가 필요할 것이다.

이 연구의 제한점으로는 총 대상환자의 수가 16명으로 비교적 적고 수도권 4개 병원에 국한된 조사결과라는 점이다. 8년간의 내원 환자를 대상으로 조사를 하였으나 대상 환자수가 적어 일반화에 무리가 있다고 생각한다. 둘째는 후향적 연구라는 점이다. 앞으로 좀 더 많은 대상 환자수를 위해 다기관 연구가 필요할 것으로 보인다.

결론

본 연구의 결과 대부분의 급성 비만치료제 중독환자가 경도의 임상 경과를 보여 응급센터에서 퇴원하였지만 입원이 필요하거나 사망한 중증의 환자도 있었다. 이들 환자는 sibutramine과 amphetamine을 음독한 환자였다. 하지만 비만치료제 중독의 경우 여러 종류의 약제를 음독했거나 음독한 약물의 성분을 잘 모르는 경우가 많고 아직 이러한 약제들의 급성중독에 대한 연구 보고가 충분치 않기 때문에 의료진들은 충분한 시간을 두고 환자들을 관찰해야 하며 처방하는 의사뿐만 아니라 환자 및 일반인에게도 약물 음독 후 발생할 수 있는 합병증에 대한 교육과 주의가 필요하겠다.

참고문헌

1. Schamroth CL. The perils of pharmacological treatment for obesity: a case of sibutramine-associated cardiomyopathy and malignant arrhythmias. *Cardiovasc J Afr.* 2012; 23:e11-2.
2. James WPT, Caterson ID, Coutinho W, et al. for the SCOUT Investigators. Effects of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med* 2010;363:905-17.
3. Müller D, Weinmann W, Hermanns-Clausen M. Chinese slimming capsules containing sibutramine sold over the Internet: a case series. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106:218-22.

4. Lam PK, Leung KS, Wong TW, Lee HH, Tang MH, Mak TW. Serotonin syndrome following overdose of a non-prescription slimming product containing sibutramine: a case report. *Hum Exp Toxicol*. 2012;31:414-7. Epub 2012 Jan 16.
5. Mi Jin Lee. Rhabdomyolysis and Acute Renal Failure Following an Intentional Overdose of Stacker 3 (A Caffeine-Containing Weight-Reduction Supplement). *J Korean Soc Clin Toxicol* 2010;8:46-9
6. Kim HM. A Case of Acute Psychosis after Sibutramine Ingestion. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2009;7:176-9.
7. Yanovski SJ, Yanovski JA. Obesity. *N Engl J Med* 2002;346:591-602.
8. Padwal RS, Majumdar SR. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *Lancet* 2007;369:71-7.
9. Bray GA, Ryan DH. Sympathomimetic and serotonergic drugs used to treat obesity. In: Bray GA, Bouchard C. *Handbook of obesity, Clinical applications* 2nd ed. Marcel Dekker, Inc.:USA, 2004;20-38.
10. Bray GA. Use and abuse of appetite-suppressant drugs in the treatment of obesity. *Ann Intern Med* 1993;119:707-13.
11. Weintraub M, Hasday 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;144:1143-8.
12. Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD, Schaff HV. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997;337:581-8.
13. Stock, MJ. Sibutramine: a review of the pharmacology of a novel anti-obesity agent. *Int J Obes* 21(Suppl 1) 1997; S25-9.
14. Ryan DH. Use of sibutramine and other noradrenergic and serotonergic drugs in the management of obesity. *Endocrine* 2000;13:193-9.
15. Luque CA, Rey JA. Sibutramine: a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor for the treatment of obesity. *Ann Pharmacother* 1999;33:968-78.
16. Schamroth CL. The perils of pharmacological treatment for obesity: a case of sibutramine-associated cardiomyopathy and malignant arrhythmias. 2012;23:e11-2.
17. Chounta A, Tsiodras S, Zouridakis S, Doumas M, Giamarellou H. Sibutramine use associated with reversible hepatotoxicity. *Ann Intern Med* 2005;143:763-4.
18. Esposito P, Rampino T, Gregorini M, Soccio G, Piotti G, Bedino G et al. Severe symptomatic hyponatremia during sibutramine therapy: a case report. *Am J Kidney Dis* 2008; s52:137-9.
19. Cordeiro Q, Vallada H. Sibutramine-induced mania episode in a bipolar patient. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;5:283-4.
20. Binkley K, Knowles SR. Sibutramine and panic attacks. *Am J Psychiatry* 2002;159:1793-4.
21. Kim HM. A Case of Acute Psychosis after Sibutramine Ingestion. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2009;7:176-9.
22. Heck AM, Yanovski JA, Calis KA. Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. *Pharmacotherapy* 2000;20:270-9.
23. Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, Nakou ES, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Orlistat-associated adverse effects and drug interactions: a critical review. *Drug Saf* 2008;31:53-65.
24. Cheung BM. Drug treatment for obesity in the post-sibutramine era. *Drug Saf* 2011;34:641-50.
25. Ozdemir B, Sahin I, Kapucu H, Celbis O, Karakoc Y, Erdogan S, Onal Y. How safe is the use of herbal weight-loss products sold over the Internet? *Hum Exp Toxicol*. 2012;17-23.