

減肥藥新趨勢

文/ 郭郁萍 藥師
楊淳弼 組長審閱

針對於肥胖的藥物治療，主要目標在於體重的減輕，維持減重後不再復胖，並減少風險，方式包括有 thyroid hormone, amphetamines, phentermine, amfepramone (diethylpropion), phenylpropanolamine, mazindol, fenfluramines 以及最近的 sibutramine 及 orlistat。這些製劑的主要作用都是在降低食慾，減少脂肪的吸收或是增加能量的消耗。

最常被用來評估抗肥胖藥物的標準，包括有平均體重的減輕、減輕體重的百分比，以及減輕了 $\geq 5\%$ 和 $\geq 10\%$ 的原始體重的病患人數。其次包括有體脂肪的減少，心血管疾病風險的降低，甚至減少糖尿病的發生率。

多數的藥物治療方法，已經顯著的證明主動積極接受藥物治療，及控制熱量飲食或改善生活型態的病人，相對於接受安慰劑的病人，其體重確實有較大的減輕。其中 sibutramine 和 orlistat 是現今唯一被核准可以長期用在肥胖的成人身上，但其長期使用的功效，相關的證據仍為有限。

其他被用來評估為減重的藥物有 ephedrine，抗憂鬱劑的 fluoxetine，bupropion，以及抗癲癇劑 topiramate，zonisamide。有兩個臨床實驗指出，在 52 周的實驗中，服用 fluoxetine 組和安慰劑組，在體重的減輕上並無顯著的差異。但在評估 ephedrine，bupropion，topiramate，zonisamide 的臨床實驗中，相較於安慰劑，有顯著的減重效果，也只限於 16 到 26 周的治療。

有幾個針對減重及肥胖的新療法，在早期的臨床實驗中，主要是透過 CNS 路徑及周邊肥胖信號。在未來的 10 年中，這些治療肥胖的藥物可能會大大的改變，因為新的藥物治療方式，主要在於調整飲食行為，營養的分配及能量的消耗。

減輕體重的方式包括有運動，飲食，行為療法，藥物療法。至於生活型態的介入，是治療肥胖的第一步，指的是教育，飲食的計畫，行為的修正以及運動。The US FDA and the Australian National Health and Medical Research Council 針對減重的藥物，所建議使用的時機是在於：(1)生活型態改變的方法失敗的時候，又加上身體 BMI 值 $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ，但沒有伴隨著肥胖的相關風險因子；或是：(2)身體 BMI 值 $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ ，但有伴隨著肥胖的相關風險因子，才會需要使用藥物治療。在這樣的條件之下，約有 20% 的病患被診斷出過胖並且給予藥物治療。

為了對體重產生顯著的作用，藥物療法必須能減少能量的攝取，例如減少食慾或是增加飽足感；再者是減少營養的吸收或是增加能量的消耗。臨床實驗指出，通常藥物療法會搭配熱量限制的飲食或是運動，來達到適當的減重，在起初 6 個月的治療中，通常可以比安慰劑組，多減輕 2-7.9 kg。然而最初減輕掉的體重，在之後的 6-12 個月是很難維持住的。

被建議用來評估抗肥胖藥物的準則非常的多，例如:the North American Association for Study of Obesity，建議利用以減輕 5 % 的原始體重，來當作藥物效力的準則，恰巧和 the US FDA 的標準相同；然而 the European Medicines Evaluation Agency (EMA)，則是建議以減輕體重 $> 10\%$ 以上，才視為有意義。

有些藥物也被拿來作為減肥之用，如早期用來治療肥胖和用於減重的有 thyroid hormone，接著有 dinitrophenol，amphetamines，但後來 amphetamines 被嚴格地限制使用，是因為它具有成癮性及有誘導發生精神疾病的潛在可能性。Phentermine，是一種 amphetamine(amphetamine)的相似物，是在 1959 年，最早被核准作為短期使用的單一治療肥胖的藥物。Fenfluramine 最初也是被核准來作為治療肥胖的單一藥物，然而 dexfenfluramine 接著在 1996 年被核准來作為可以長期使用的治療肥胖藥物，但一年後由於其安全性並未被證實，因而提出警告。在 1990 年代，因為一連串關於長期使用低劑量的 fenfluramine 結合 phentermine 的有效性研究報告的發表，造成使用的大量增加。

在 1997 年約有超過 1000 萬張的 fenfluramine 加 phentermine 的處方被開立；在 1996 年，全球已有約 5000 萬的病患在使用 fenfluramines。然而在 1997 年 9 月 fenfluramine 和 dexfenfluramine 從市場上被回收，是因為其和心臟瓣膜疾病的發生有關。在 2000 年 3 月，the European Commission 推動所有會員國，回收市面上關於厭食的藥物，包括有 phentermine，amfepramone (diethylpropion)，mazindol。另外，一種 OTC 產品 phenylpropanolamine，常見於咳嗽或感冒製劑，也常被用來作為減肥用；但在 2000 年時，因為報導有女性發生了出血性中風，因而自動回收下架。最近被核准銷售的厭食藥物 sibutramine，在 2002 年 3 月，義大利有暫時終止販售，原因是報導出有 50 例的副作用產生，其中更有兩例死亡病例。雖然隨後還是在市場上恢復販賣，但是藥物的安全性還是持續被監控。

以下介紹目前市面上唯一合法使用的兩個減肥藥，羅氏鮮和諾美婷

1.Orlistat(Xenical)羅氏鮮

不同於以往所核准的清一色屬於食慾抑制劑的減肥藥，羅氏鮮具有獨特的作用方式，這也是第一個不經由改變中樞神經系統的神經傳導素濃度來達到減肥功效的藥品。羅氏鮮的療效來自它在腸胃道的作用，它在腸胃道與胃及胰臟的脂肪分解酵素緊緊結合，因此壓抑了脂肪分解酵素的活性，使得脂肪分解酵素無法將食物中的脂肪分解成脂肪酸，失去被吸收利用為能量的機會。在常用劑量下，羅氏鮮大約減少了食物中的脂肪百分之三十的吸收。因此，病人其實可以透過兩個並行的方式來減重，一個是採用低熱量飲食，另一個是藥品使得脂肪的部份流失於糞便中。羅氏鮮的適用對象為身體質量指數大於等於 30 的肥胖病人，或是大於等於 27，但同時存在其他危險因子，例如高血壓、糖尿病或高血脂症。

服用羅氏鮮的不良反應幾乎都與他在腸胃道的作用有關，羅氏鮮的使用禁忌包括慢性吸收不良與膽汁鬱滯，治療第一年最常出現的副作用包括出現油滴(27%)、排氣(24%)、急便(22%)、油便(20%)、排油(12%)、排便增加(11%)、與排便失控(8%)。上述反應通常是輕微且暫時性的，出現治療的前三個月，大約 50% 的不良反應事件持續不到一週，但是有些人可能長達六個月或更久。中途停藥的比例為 9%，安慰劑組為 5%。腸胃道副作用在第二年明顯減少，大約只有 6% 的病人仍有出現油便的現象產生。當病人的飲食含較高量的油脂時，腸胃道副作用更為明顯。所有服藥的病人應當被教導採用營養均衡，熱量較低，約含 30% 脂肪的食物，每日攝取的脂肪、醣類與蛋白質應當均勻地分佈在三餐。如果病人選擇在攝取富含高脂的那一餐服藥，腸胃道副作用的發生率會提高。羅氏鮮的懷孕用藥分級為 B。餵母乳的婦女與小於 16 歲的孩子使用羅氏鮮的安全性與療效目前尚未確立，仍在評估當中。

2.Sibutramine(Reductil) 諾美婷

或許是因爲 PPA(phenylpropanolamine)藥物用於減肥，可能會增加出血性中風的機率，而羅氏鮮減肥藥又有惱人的油便等副作用，國內衛生署正式核准的減肥藥物 Reductil(諾美婷)的上市，又再度受到社會大眾的關注。其成分 sibutramine，作用機轉是抑制下視丘飽食中樞神經細胞間隙神經傳導物質腎上腺素和血清胺素的再吸收，使之產生飽食感而抑制食慾並同時增加產熱作用。適用對象爲：非藥物引發之體重控制不良，身體質量指數大於 30kg/m² 或指數大於 27kg/m² 並有第二型糖尿病，高血脂等危險因子的營養型肥胖病人。使用方法爲每日晨間口服 10 毫克，倘若四週內減重少於兩公斤而耐受性良好者，可增爲 15 毫克。若經 3 個月減重效果仍不理想或減重後又復胖 3 公斤以上；或診療期間已達一年，則應停止用藥。

常見副作用：口乾、失眠、厭食、頭昏、噁心等。少數病人可能出現心跳加快，或血壓上升等問題。因此血壓監測建議初期治療至少每兩週一次，以後則每月一次，若連續兩次高於 145/90mmHg 則必須停藥。

藥物交互作用：ketoconazole，erythromycin，troleandomycin，cyclosporin 等可抑制其代謝，而 rifampicin，macrolide 抗生素，phenytoin，carbamazepine，phenobarbital 和 dexamethasone 則會加速其代謝。會抑制 serotonin 的其他藥物不可併用，而 cimetidine 或口服避孕藥則爲未見交互作用。

不適用病人：器質性功能性肥胖者，具進食異常病史或障礙者，心理性疾病，最近兩週曾服用 MAOinhibitor 或其他作用於中樞神經之精神障礙藥品，冠狀動脈疾病，心律不整，腦中風，血壓控制不良，甲狀腺機能亢進，嚴重肝腎功能障礙，併有尿滯留之良性攝護腺肥大，親絡性細胞瘤，狹角性青光眼，藥物或酒精濫用者，孕婦，授乳者，18 歲以下年輕人以及 65 歲以上老年人。最後還是要強調，減肥其實別無他法，[少吃、多動、有恆心]才是最高指導原則，千萬不能求速求快，每月以減去二至三公斤爲合理範圍，才不至於傷害身體、危急生命；此外，每天仍然要定時吃三餐，否則反而容易減肥失敗。而個人是否需要減重，請務必尋求專科醫師的協助、評估，才是正確的方法。

參考文獻

1. Ioannides-Demos, Lisa L; Proietto, Joseph; McNeil, John J. Pharmacotherapy for Obesity. *Drugs*. 2005; 65(10):1391- 418.
2. Farrigan C, Pang K. Obesity market overview. *New Rev Drug Discov*. 2002 ; 1: 278. 8.
3. Kolanowski J A risk-benefit assessment of anti-obesity drugs. *Drug Saf*. 1999 ; 20: 119-31.
4. Glazer G. Long-term phaemacotherapy of obesity 2000 : a review of efficacy and safety. *Arch Intern Med*. 2001; 161: 1814-24.

5. Haddock CK, Poston WSC , Dill PL , et al . Pharmacotherapy for obesity : a quantitative analysis of four decades of published randomized clinical trials. Int J Obes. 2002; 26: 262-73.