



## 臨床用藥與減重

蘇聖傑<sup>1</sup> 林文均<sup>2</sup> 顏啟華<sup>3</sup>

### 前言

目前台灣成人過重的盛行率，自2013年以來男女合計已超過40%；而國人十大死因中，與肥胖相關的項目達到了八項，肥胖成為國人不得不重視的健康議題之一<sup>[1]</sup>。

當肥胖及三高患者至門診求助，應建議個案先改善生活習慣，也就是改變飲食和運動習慣，藉此減少熱量攝取、增加熱量消耗。然而減重後容易復胖，有研究證實此和荷爾蒙和消化酵素的代償有關<sup>[2]</sup>，使得減重相當不易。

臨床上若是病人BMI $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>或是BMI $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>且至少有一種共病症（高血壓、第2型糖尿病或血脂異常），可使用減重藥物來作為低卡飲食及適當運動的輔助治療。

另外，醫師也能藉由調整病人目前使用的臨床藥物，減少藥物可能造成的醫源性肥胖。

1 中山醫學大學附設醫院 家庭暨社區醫學部 住院醫師

2 中山醫學大學附設醫院 家庭暨社區醫學部 主治醫師

3 中山醫學大學附設醫院 家庭暨社區醫學部 主任

關鍵詞：lorcaserin, orlistat, obesity, weight loss

通訊作者：顏啟華

### FDA認證的減重藥物（表1）

美國食品藥品監督管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)目前所認可且具減重適應症的藥物有五項，分別是bupropion-naltrexone、liraglutide、lorcaserin、orlistat 和phentermine-topiramate。而其中台灣食藥署核可作為減重藥物使用的，只有lorcaserin以及orlistat；但最新臨床實驗發現lorcaserin可能具有增加罹患風險，該藥已主動下架。

#### （一）Orlistat（羅氏鮮，XENICAL®）

1999年FDA准許上市<sup>[3]</sup>，2000年台灣食藥署核可上市。為胰脂酶抑制劑(pancreatic lipase inhibitor)，脂肪需要經由胰脂酶分解成脂肪顆粒後才能被人體吸收，抑制胰脂酶能使食物中的脂肪無法分解，進而減少脂肪的吸收並經腸胃道排出體外。常見的副作用有排便次數增加、忍不住的便意、油便、油狀污漬、脹氣等。由於Orlistat會降低脂肪吸收，連帶影響脂溶性維生素（維生素A、D、E、K、β胡蘿蔔素）的吸收，因此長期使用者建議補充相關的維他命。

#### （二）Lorcaserin（沛麗婷，BELVIQ®）（已下架）



表1 具美國FDA減重適應症之五種藥物

學名	Orlistat	lorcaserin	phentermine/topiramate	bupropion/naltrexone	Liraglutide
商品名	XENICAL	BELVIQ	QSYMIA	CONTRAVE	SAXENDA
劑量	120 mg, 與正餐併用	10 mg, 一天兩次	起始一日劑量:3.75 mg phentermine/23mg topiramate 最高一日劑量: 15 mg phentermine/92 mg topiramate	起始一日劑量:8 mg naltrexone/ 90 mg bupropion 最高一日劑量: 32 mg naltrexone/ 360 mg bupropion	起始一日劑量: 0.6 mg 最高一日劑量: 3.0 mg
途徑	口服	口服	口服	口服	皮下針劑
機轉	抑制腸道脂肪分解吸收	抑制食慾	興奮劑, 抑制食慾	抑制食慾	抑制食慾 抑制肝醣轉換為肝糖
主要副作用	油便、脂溶性維生素吸收不良	頭痛、上呼吸道感染、眩暈、噁心	心跳快、心悸、焦慮	心跳、血壓上升	噁心感、腸胃不適

資料來源：參考資料3-7

2012年FDA核准上市<sup>[4]</sup>，2017年台灣食藥署核可上市。作用是血清素致效劑(serotonin agonist)，如同抗憂鬱藥物的作用，作用於大腦的食慾抑制神經元以降低食慾。由於是選擇性地作用在血清素2C受體上，因此相較於作用在血清素2B受體上的芬芬(fenfluramine)（已下市），較無心血管方面的危害。常見的副作用為頭痛、上呼吸道感染、眩暈、噁心，孕婦不可使用，且不可與其他會增加血清素濃度的藥物一起使用，否則容易造成血清素症候群(serotonin syndrome)，例如selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI)、serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI)、monoamine oxidase inhibitors (MAOI)、tricyclic antidepressant (TCA)。

### (三) Phentermine/topiramate (QSYMIA®)

是2012年FDA核准上市的複方製劑<sup>[5]</sup>。Phentermine可促進正腎上腺素(norepinephrine)的釋放，進而抑制食慾，在美國有單方製劑上市；Topiramate為抗癲癇及預防偏頭痛的藥物，也有抑制食慾的效果。因為有心跳血壓上升、焦慮、注意力下降的風險，一般用在Orlistat和Lorcaserin治療效果不好或無法耐受的病人。常見的副作用為口乾、便秘、感覺異常，通常使用一段時間後會逐漸緩解。不建議用在高血壓、冠心症、青光眼患者、孕婦以及14天內曾使用單胺氧化酶抑制劑(MAOI)的病人。此外，成分中的topiramate在高劑量下可能會增加腎結石



生成的風險，曾有腎結石病史的人需小心使用。

#### (四) Bupropion/naltrexone (CONTRAVE®)

是2014年FDA核准上市的複方製劑<sup>[6]</sup>。Bupropion為抗憂鬱劑，可增加多巴胺(dopamine)及正腎上腺素的活性，達到抑制食慾、增加能量消耗的效果；Naltrexone為鴉片拮抗劑(opioid antagonist)，可以抑制食慾。副作用較大（心跳、血壓上升），因此不列為首選藥物。使用禁忌為高血壓未控制、癲癇、長期使用鴉片類藥物（opioid）、14天內曾使用單胺氧化酶抑制劑的病人。

#### (五) Liraglutide (SAXENDA®)

2014年FDA核准上市的藥物<sup>[7]</sup>，成分是GLP-1類似物(Glucagon-like peptide-1 agonist)，能活化胰臟β細胞，刺激胰島素釋放，促使飯後血糖降低，讓血糖能恢復到正常的範圍，GLP-1也能抑制胰臟α細胞分泌升糖素，降低肝臟的肝糖轉換為肝糖作用，延遲胃排空速度，降低食慾，故有控制體重的效果。GLP-1的作用依賴血中葡萄糖濃度而定(Glucose-dependent)，因此較不會引起低血糖的副作用。然而內生性的GLP-1在人體會立刻被Dipeptidyl Peptidase 4 (DPP-4)分解、去活化。故直接施打GLP-1是不可行的方式。早在2010年Liraglutide在美國被用於治療第2型糖尿病，治療劑量為1.2

mg及1.8 mg。直至2014年底，FDA才批准GLP激動劑Liraglutide作為慢性體重管理藥物，治療劑量則需提高至3.0 mg。Liraglutide最常見的副作用是胃腸不適，如噁心、腹瀉、嘔吐、便秘等。

#### (六) 五種藥物減重的效果比較（表2）

有一篇發表於JAMA的統合分析文章<sup>[8]</sup>，比較這五種藥物減重效果和副作用。發現這五種藥物在使用52週時都有至少5%以上的減重效果，而其中以phentermine-topiramate的效果最好。而因為副作用而中斷使用的個案數，則以naltrexone-bupropion和liraglutide最多。

#### (七) 五種藥物針對代謝症候群的效果比較

有一篇文章統合分析這五種美國FDA減重藥物<sup>[9]</sup>，藉此比較這些藥物對於腰圍及肥胖合併症（血糖、血脂、血壓）的效果。若將所有藥物合併作分析，可看到血糖、腰圍的指標顯著有輕度效果。而血壓、血脂有輕度以下效果。而針對血糖則均有效果，但本身就是抗糖藥物的Liraglutide尤佳。針對低密度脂蛋白膽固醇以本身就有抑制油脂吸收的Orlistat表現尤佳，但反而在高密度脂蛋白膽固醇表現不佳。而降血壓的表現以Phentermine/topiramate與Liraglutide較明顯。五種藥物均有減少腰圍的效果，而Phentermine/topiramate有減少腰圍5 cm以上的效果。



表2 五種減重藥物與安慰劑相比之平均減少體重

Medication	No. of Studies	Weighted mean difference, kg (95%CI)	Rank
Orlistat	14	2.63 ( 2.94 to 2.32)	5
Lorcaserin	3	3.25 ( 3.55 to 2.95)	4
Naltrexone-bupropion	2	4.95 ( 5.54 to 4.36)	3
Phentermine-topiramate	1	8.80 ( 9.62 to 7.98)	1
Liraglutide	3	5.24 ( 5.60to 4.87)	2

## 因為副作用而中斷藥物使用

Medication	No. of Studies	OR (95% CI)	Rank
Orlistat	16	1.84 (1.55 to 2.18)	4
Lorcaserin	3	1.40 (0.96 to 2.03)	5
Naltrexone-bupropion	4	2.60 (2.15 to 3.14)	2
Phentermine-topiramate	2	2.32 (1.86 to 2.89)	3
Liraglutide	3	2.82 (2.10 to 3.77)	1

## 常見臨床藥物與體重關係

不少臨床藥物對於體重多少有些影響（表3）。除了使用減重藥物外，醫師也可檢視病人目前所使用的長期處方，是否含有會增重的藥物，進而協助病人將長期藥物置換成不具增重傾向，甚至有減重趨勢的藥物。

以下將針對各種對體重有所影響的藥物作介紹：

## (一)糖尿病藥物

糖尿病藥物中，促進Insulin分泌的藥物如Sulfonylurea、Glinide、TZD、和Insulin本身，因為促進糖分的利用，造成體重增加，也使得病人以怕胖為由抗拒該

表3 臨床藥物對於體重的影響

增加體重	amitriptyline (1.8 kg), mirtazapine (1.5 kg), olanzapine (2.4 kg), quetiapine (1.1 kg), risperidone (0.8 kg), gabapentin (2.2 kg), tolbutamide (2.8 kg), pioglitazone (2.6 kg), glimepiride (2.1 kg), gliclazide (1.8 kg), glyburide (2.6 kg), glipizide (2.2 kg), sitagliptin (0.6 kg), and nateglinide (0.3 kg)。
減少體重	metformin (1.1 kg), acarbose (0.4 kg), miglitol (0.7 kg), pramlintide (2.3 kg), liraglutide (1.7 kg), exenatide (1.2 kg), zonisamide (7.7 kg), topiramate (3.8 kg), bupropion (1.3 kg), and fluoxetine (1.3 kg)。

資料來源：參考資料10



類藥物的治療<sup>[11]</sup>。也有些糖尿病藥物能降低體重：（表4）

- (1) Metformin，促進身體組織對胰島素的敏感性。主要優點是成本低、使用上安全的老藥。副作用部分除了腸胃不適外，乳酸中毒的風險會提升，當腎功能異常須減少劑量。
- (2) Acarbose， $\alpha$ -glucosidase inhibitor，抑制醣類在腸胃道的分解吸收，可以降低醣類吸收有些許減重的優點。但主要副作用則是胃脹氣不適。
- (3) GLP-1 Receptor Agonist，除了促進胰島素分泌之外，此類藥物對於減重的機轉是主要是抑制食慾、減少肝醣轉換為肝糖，而副作用則是噁心感。
- (4) SGLT-2 Inhibitor，能夠直接抑制腎臟再吸收糖分，促進尿排糖的原理，帶

來減重的好處。副作用則是容易生殖道感染，尤其是50歲後更年期後的女性。

## (二)身心科藥物

並非抗憂鬱藥物都有減重效果。抗憂鬱藥物中的TCA，以及抗精神病藥物（尤其是第二代）大都會造成肥胖、糖尿病、高血脂等代謝症候群。而 fluoxetine、bupropion等抗憂鬱藥物，還有神經內科常用的Topiramate，都有抑制食慾的作用<sup>[12]</sup>。（表5）

- (1) Fluoxetine，主要是作用於血清素受體而抑制食慾，但會有性功能障礙的副作用。
- (2) Bupropion則是增加多巴胺及正腎上腺素的活性，而有抑制食慾的效果，副作用相對較少。使用抗憂鬱藥

表4 糖尿病藥物對體重影響

體重增加	體重減少
Sulfonylurea	Metformin
Glinide	Acarbose
TZD	GLP-1 Receptor Agonist
Insulin	SGLT-2 Inhibitor

資料來源：參考資料11

表5 身心科及抗癲癇藥物對體重影響

體重增加	體重減少
Amytryptiline (TCA)	Fluoxetine (SSRI)
Mirtazapine (NaSSA)	Bupropion (NDRI)
第二代抗精神病藥物	Topiramate

資料來源：參考資料12



物要特別小心可能引發輕躁症的風險，要追蹤患者的情緒狀況；另外使用高劑量抗憂鬱藥物後突然停用，可能會造成患者焦慮及情緒低落。

(3) Topiramate，為抗癲癇及治療偏頭痛藥物，有減重效果但機轉不明，副作用則以嗜睡、疲倦、厭食、體重減輕居多<sup>[13]</sup>。

### (三)交感神經興奮劑及甲狀腺素

這一類藥物，增加病人代謝及熱量消耗，是心血管風險相對較高的藥物。美國FDA減重適應症藥物Qsymia (phentermine-topiramate)便含有此類藥物 Phentermine。

在台灣曾經一度核准的 Phenylpropanolamine(PPA)屬於交感神經興奮劑，與安非他命類似，除了增加代謝之外，也作用於下視丘調節攝食的中樞，降低食慾。PPA 原本就是一種很普遍的感冒藥成分，然而原先心血管疾病風險高的病人，服用這種交感神經興奮劑後，可能會因血管收縮造成血管栓塞之風險大增，因此，台灣在2005年已全面下架<sup>[14]</sup>。

取而代之的Ephedrine（常見於鼻用藥）、Salbutamol（常見於氣喘用藥）等交感神經興奮劑，也是相似的藥理，造成個案燥熱、排汗、消耗熱量（見表6）。造成的副作用多（見表3）。

另外，甲狀腺切除術後或是有甲狀腺功能低下病人，若是甲狀腺素補充過量，也會有前述交感神經興奮的效果和副作用外，還會有骨質疏鬆、焦慮、經期紊亂、不孕等副作用。

### (四)利尿劑

因為快速脫除水分而減重，並沒有實際減少脂肪或身體組織。副作用主要是低血壓和電解質不平衡。

### (五)咖啡因

有些綜合感冒藥物，或者治療偏頭痛藥物含有咖啡因。有研究發現麻黃素若加上咖啡因，平均會比單獨使用麻黃素體重會下降0.3-0.4 kg<sup>[15]</sup>。咖啡因的機轉除了與Adenosine搶奪睡眠中樞的受體，減少睡意之外，也藉由抑制細胞內磷酸二酯酶(phosphodiesterase)而避免cAMP被降解

表6 交感神經興奮劑易造成的副作用如下：

精神狀態	包括焦慮、頭昏眼花(giddiness)、易怒等。
自主神經障礙	手抖、緊張、失眠、出汗等。
腸胃道症狀	包括噁心、嘔吐、上腹脹痛、甚至胃食道逆流。
心血管	心悸、心跳過快、高血壓
其他	頭痛、經期紊亂、不孕

資料來源：參考資料13



為5'AMP，使細胞內的cAMP濃度提高，進而促進人體異化代謝，提升ATP。而副作用主要會造成病患心悸和失眠等。

## 結論

肥胖容易造成心血管疾病，影響健康甚鉅，是國人不得不重視的議題。減重先從改善作息、飲食及運動習慣開始。若是病人尋求減重藥物使用，醫師務必詳加解釋，並且密切注意副作用，觀察病人的生理指標和心理變化。而病人如果目前正在使用長期藥物控制慢性疾病，醫師也可以檢視藥單，協助病人調整藥物。

## 參考資料

1. 衛生福利部國民健康署：105年健康促進統計年報。2019年年12月19日，取自<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=268&pid=8967>。
2. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, et al: Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med* 2011; 365: 1597-1604.
3. Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T, et al: Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet* 1998; 352: 167-72.
4. Fidler MC, Sanchez M, Raether B, et al: A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3067-77.
5. VIVUS, Inc.: Qsymia full prescribing information. <https://qsymia.com/>.
6. Nalpropion Pharmaceuticals, Inc.: CONTRAVE (naltrexone HCl and bupropion HCl) prescribing information. <https://contravehcp.com/how-contrave-works/>.
7. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al: Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: The SCALE diabetes randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314: 687-99.
8. Khera R, Murad MH, Chandar AK, et al: Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016; 315: 2424-34.
9. Khera R, Pandey A, Chandar AK, et al: Effects of weight-loss medications on cardiometabolic risk profiles: a systematic review and network meta-analysis. *Gastroenterology* 2018; 154: 1309-19.
10. Domecq JP, Prutsky G, Leppin A, et al: Drugs commonly associated with weight change: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 363-70.
11. Russell-Jones D, Khan R: Insulin-associated weight gain in diabetes--causes, effects and coping strategies. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 799-812.
12. Serretti A, Mandelli L: Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 1259-72.
13. Kramer CK, Leitão CB, Pinto LC, et al: Efficacy and safety of topiramate on weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev* 2011; 12: e338-47.
14. Lake CR, Gallant S, Masson E, et al: Adverse drug effects attributed to phenylpropanolamine: A review of 142 case reports. *Am J Med* 1990; 89: 195-208.
15. Astrup A, Breum L, Toubro S, et al: The effect and safety of an ephedrine/caffeine compound compared to ephedrine, caffeine and placebo in obese subjects on an energy restricted diet. A double blind trial. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992; 16: 269-77.