

## 비만의 약물요법에 대한 최신 지견

이 선 영

인제의대 상계백병원 비만클리닉

비만은 고혈압, 제2형 당뇨병, 지방간, 고지혈증, 퇴행성 관절염, 일부 암성 질환 등 다양한 만성 퇴행성 질환들을 유발할 수 있으므로 비만을 하나의 질환으로 인식하고 치료할 필요가 있다. 비만은 식요법, 운동요법과 행동수정요법을 병행해야 최상의 치료효과를 거둘 수 있다고 알려져 왔지만, 비만 치료가 끝나고 4년 후에 빠진 체중의 절반만이라도 다시 늘지 않고 유지하고 있는 사람은 10-30%에 불과하다. 그러나 비만 문제가 중요하고 현재까지의 치료방법이 성공적이지 못함에도 불구하고 비만의 약물 치료의 적절성에 대해서는 논란이 있다. 그러나 최근 비만의 약물 치료에 대해 재평가가 이루어지고 있으며, 식사, 운동, 행동요법과 약물치료의 병합 요법이 효과가 있음을 입증하는 연구결과들이 보고되고 있다. 여기에서는 비만증의 진단기준과 치료원칙을 간단히 설명하고 비만증의 약물요법을 위주로 살펴 보도록 하겠다.

### I. 비만의 진단

비만의 진단에는 표준체중법, 체질량지수(Body Mass Index)법, 피부 주름 두께(Skinfold thickness) 측정법, 허리둘레 측정법, 전기저항 체지방 측정법(Bioelectric Impedance Analysis) 등 여러 가지 방법이 사용되고 있지만, 임상과 연구 모두에서 가장 보편적으로 사용되고 있는 방법은 체질량지수법이다.

표 1. 체질량지수에 따른 비만의 분류

분류	체질량지수(kg/m <sup>2</sup> )	동반질환의 위험도
저체중	< 18.5	낮음(그러나 다른 임상적 문제의 위험은 증가)
정상 범위	18.5-24.9	보통
과체중	25.0-29.9	증가
비만	≥30	상당히 증가

체질량지수는 키와 체중을 이용하여 비만의 정도를 평가하는 방법 중 하나로서, 체중(kg)을 신장(m)의 제곱으로 나눈 값(BMI=  $\text{kg}/\text{m}^2$ )이다. 체질량지수는 질병의 이환율 및 사망률의 상대 위험도를 반영한다. 즉, 체질량지수가 높을수록 심혈관질환, 암 발생 위험이 높고 조기 사망 가능성이 높아진다. WHO에서는 과체중(overweight)을 체질량지수 25~29.9 $\text{kg}/\text{m}^2$ , 비만(obesity)을 체질량지수  $\geq 30\text{kg}/\text{m}^2$ 로 정의한다.

## II. 비만의 치료

### 1. 비약물요법

#### 1) 식사요법

비만 환자의 식사요법은 크게 두 가지 측면에서의 식생활 변화에 초점을 맞추어야 한다. 첫 번째 측면은 섭취 열량의 제한이다. 비만은 본질적으로 섭취열량이 소비열량보다 많기 때문에 발생하므로 총 섭취열량의 제한이 필수적이다. 두 번째 측면은 섭취 음식의 종류 개선이다. 대부분의 비만 환자들은 고열량 식품을 선호한다. 따라서 총 섭취열량만을 제한하고 고열량 식품을 과다 섭취하는 습관은 고치지 않는다면, 식사요법에 실패할 확률이 높을 뿐만 아니라 단백질, 무기질, 비타민 등 필수 영양소의 결핍 증상이 나타날 수 있다.

식사요법은 섭취열량 제한의 정도에 따라 몇 가지 종류로 나눌 수 있다. 가장 흔히 쓰이는 방법은 하루 섭취열량을 500 kcal 줄여 섭취하여 일주일에 0.5 kg 정도의 체중을 줄이는 방법인데, 안정대사율(resting metabolic rate)에 큰 변화를 주지 않으며 비교적 안전하고 효과가 좋은 방법이다. 이 방법은 일상 식사를 그대로 이용한다는 장점이 있지만 체중 감소의 속도가 느리고 순응도가 떨어질 수 있다는 단점이 있다.

저열량식사요법(Low Calorie Diet)은 체중을 좀더 빨리 줄이기 위해 하루 섭취열량을 800-1,200 kcal로 제한하는 방법이다. 식사 처방은 정상 식사로 섭취 열량을 맞출 수도 있고, 필수 영양소를 보강한 식사대용식과 정상 식사를 병용할 수도 있다. 이 방법은 체중 감량의 속도는 빠르지만 전해질, 무기질 등의 결핍과 여러 영양소 섭취의 불균형 및 대사 이상을 초래할 수 있으므로 정기적인 의학적 감시 하에 실시되어야 한다.

고도 비만 환자를 위한 식사요법인 초저열량 식사요법(Very Low Calorie Diet)은 하루 400-600 kcal의 열량을 섭취하는 방법으로 생물가가 높은 단백질과 최소 필요량의 필수 지방산, 무기질, 비타민이 포함된 식사대용식을 이용한다. 이 방법은 전해질 이상, 비타민 및 전해질 부족, 빈혈, 구토, 고요산혈증, 통풍, 담석 등의 부작용이 생길 확률이 높으므로 치료 시작 전에 반드시 자세한 의학적 검사가 필요하며 2

개월 이상 지속하지 않는 것이 바람직하다.

### 2) 운동요법

비만 환자는 체중을 지탱하는 관절 기능이 약화된 경우가 많고 쉽게 피로가 유발되기 때문에 몸에 충격이 적은 운동을 선택하는 것이 좋다. 몸에 충격이 적은 운동으로는 고정식 자전거 타기, 걷기, 수중 에어로빅, 수중 걷기 등이 권장된다.

체중을 줄이는 데에는 유산소운동과 무산소운동 모두가 도움이 된다. 걷기, 달리기, 자전거 타기, 줄넘기, 수영, 에어로빅 등의 유산소운동은 지방을 연소시키고 심폐기능을 개선시키는 효과가 있으며, 역도, 단거리 달리기 등의 무산소운동은 지방도 연소시키고 근육의 양을 늘려 안정대사율을 높이는 장점이 있다.

고혈압이나 심장병 등 운동기능을 떨어뜨릴 수 있는 질환이 있는 환자나 관상동맥질환의 고위험군에게는 운동 시작 전에 운동부하검사를 고려해야 한다. 하지만 특별한 질환이 없는 경우 맥박 측정을 이용해서 환자에게 알맞은 운동강도를 정할 수 있다. 220에서 환자의 만 나이를 빼면 최대심박수가 되는데, 환자의 맥박수가 이의 60 - 85%에 해당되는 강도로 운동을 하면 적당하다. 운동의 횟수는 일주일에 5-6일 정도가 좋으며, 하루 30분 정도로 시작하여 1-2주 간격으로 시간을 늘려 하루 1-2시간 하는 것이 체중 조절의 효과를 높일 수 있다.

### 3) 행동요법

비만에 대한 행동요법은 일상 습관이나 행동을 변화시켜 체중감소 목표를 달성할 수 있다는 전제에 근본을 둔다. 따라서 관심의 대상은 식사 행태, 생활 태도, 사회적 배경, 운동, 영양과 기타 식사와 관련된 모든 요인들이다. 행동요법의 기본 요소로는 자극 조절, 강화(reinforcement), 자기 관찰, 행동 계약, 사회적 지지, 인지 변화 등이 있다. 자극 조절은 과식, 과음이나 신체활동 감소와 같은 비만 조장 행동을 자극하는 선행 행동을 변화시켜 비만을 치료하는 방법을 말한다. 강화는 체중 조절에 바람직한 행동 변화를 이루었을 때 금전적인 보상을 하거나 좋아하는 물건을 상으로 주는 방법을 통해 촉진될 수 있다. 자기 관찰은 식사 습관과 운동 습관을 자신이 직접 기록하면서 관찰하는 것으로서 식사일기와 운동일기를 통하여 이루어진다. 행동 계약은 의사와 비만 환자 사이에 식사 습관이나 운동 습관의 변화 목표와 환자가 목표를 달성했을 때의 보상에 대한 계약서를 작성함으로써 이루어진다. 한편 가족과 친구들이 지지를 해주고 의식적이거나 무의식적인 상처를 주지 않는 사회적 지지가 비만 치료 성공에 매우 중요하다. 인지 변화는 비만 치료의 성공률을 높이기 위해 환자가 가진 불합리한 인식을 변화시키는 것을 목표로 하고 있다.

## 2. 약물치료

대부분의 의사들은 비만 치료에 약물을 사용하는데 부정적이다. 비만의 약물 치료

에 대해 이러한 부정적인 인식이 조성된 데에는 여러 가지 요인이 작용하였지만, 초창기에 사용된 암페타민계 약물들이 의존성이 있었다는 점이 크게 작용하였다. 의사들이 비만치료제를 잘 받아들이지 않는 또 하나의 요인은 현재 처방 가능한 약물에 대해 접할 기회가 거의 없었기 때문이다.

이상적인 비만치료제는 의존성이 없고, 근육의 소실 없이 지방만 제거해야 하며, 장기 투여를 하면 체중 감소가 지속되거나 적어도 감소된 체중이 유지되어야 하고, 장기 복용해도 안전해야 한다. 이러한 조건들을 모두 만족하는 비만치료제는 아직 존재하지 않는다.

#### 1) 비만에 대한 약물 치료의 기본 원칙

● 현재 공인된 약물 치료는 식사, 운동, 행동 치료와 병행할 때 최대 효과를 거둘 수 있다.

● 체중 조절 약물은 비만을 완치시키지 못하므로 복용 중단 시 체중이 다시 증가될 수 있다.

● 약물 치료는 각 개인의 장기적인 비만 관리 전략의 일부분으로 간주되어야 한다. 약물의 부작용과 비만 지속시의 합병증 위험을 비교하여 투약 여부를 결정하여야 한다.

● 약물 치료는 각 환자에게 안전하고 효과적임이 입증된 경우에만 지속되어야 한다. 영국에서는 비약물요법과 병행하여 첫 3개월간 10%의 체중 감량이 있어야 효과가 있다고 판정한다.

● 약물 치료의 기준은 체질량지수가  $30\text{kg/m}^2$  이상이고 비약물요법이 효과적이지 못한 경우와 체질량지수가  $27\text{kg/m}^2$  이상이고 비약물요법이 효과가 없으면서 고혈압, 제 2형 당뇨병, 고지혈증 등의 위험요인이 있는 경우이다.

● 소아에게는 약물치료가 추천되지 않는다.

#### 2) 체중 조절 약물의 분류

체중 조절 약물은 중추신경계에 작용하여 식 행동, 식욕과 기타 기전에 영향을 주는 약물과 위장관과 같은 말초 조직에 작용하여 흡수를 방해하거나 포만감을 높이는 약물의 2 부류로 대별된다(표 2).

표 2. 현재 처방 가능하거나 개발 중인 체중 조절 약물

주 작용 기전	약품명
<b>중추신경계 작용</b>	
노르아드레날린성	Phentermine
노르아드레날린성	Phenylpropanolamine
세로토닌성	Dexfenfluramine/Fenfluramine
세로토닌성	Fluoxetine
세로토닌과 노르아드레날린 복합형	Fenfluramine + Phentermine
세로토닌과 노르아드레날린 복합형	Sibutramine
<b>말초 작용</b>	
리파제 억제제	Orlistat(Tetrahydrolipostatin)
<b>중추신경계 및 말초 작용</b>	
발열 및 식욕억제	Ephedrine/Caffeine

### 3) 중추신경계 작용 약물

#### (1) 노르아드레날린계 약물

중추신경계에 작용하는 노르아드레날린성 약물들은 아드레날린 수용체 혹은 도파민 수용체를 통하여 식욕 억제와 체중 감소를 일으킨다. 제일 먼저 사용된 약물은 amphetamine인데 의존성과 약물 남용의 가능성 때문에 현재는 사용되지 않고 있다.

##### ① Phentermine

amphetamine계 약물로서 중추신경 자극으로 인해 이차적으로 식욕억제 효과가 나타나는 것으로 추측된다. 중추신경 자극 효과로 인해 불면, 현기증, 두통 등의 부작용이 나타날 수 있지만 의존성은 거의 없다. 유럽에서 광범위하게 사용되고 있으며, 미국에서는 fenfluramine과 병합요법으로 사용되어 오다가 최근 fenfluramine이 심장판막이상을 일으킨다는 보고 때문에 매출이 주춤하고 있으며, fluoxetine과의 병합요법이 시도되고 있다. 용법은 8mg 정제를 하루 세 번 복용하거나 15-37.5mg 서방형 캡슐을 아침 1회 복용한다. 12세 미만의 소아에서는 투약이 추천되지 않으며, 현재 국내에서는 시판되지 않고 있다.

##### ② Phenylpropanolamine

의사의 처방 없이 약국에서 구입 가능하도록 FDA의 승인을 받은 amphetamine계 약물로서 중추신경 자극으로 인해 이차적으로 식욕억제 효과가 나타나는 것으로 추측되며 의존성은 거의 없다. 1982년에 FDA에서는 비만 치료의 보조요법으로 안전하고 효과적이라고 인정하였으며, 우리나라에서도 약국에서 의사의 처방 없이 판매되고 있다. 75mg 캡슐을 하루 한 번 오전 10시경에 물 한 컵과 함께 복용한다. 부작용으로는 현기증, 불면, 두통, 신경과민 등 신경계 증상, 구역, 구토, 변비, 식욕부진 등 소화기계 증상, 심계항진, 발진, 발적, 배뇨장애 등이 나타날 수 있다. 갑상선 기능항진증, 심혈관계 질환, 고혈압, 당뇨병 환자에 조심해서 투여해야 하며, 심혈관계를 자극하는 약물과 병용 시 혈압을 올릴 수 있으므로 주의를 요한다.

#### (2) 세로토닌계 약물

세로토닌은 식욕 조절, 그 중에서도 탄수화물을 섭취하려는 욕구를 조절하는데 관여하는 신경전달물질이다. 세로토닌계 약물은 뇌의 중추에서의 낮은 세로토닌 농도를 증가시켜 식욕 억제를 나타냄으로써 체중 감소에 기여한다.

##### ① Fenfluramine, Dexfenfluramine

세로토닌계 약물 중에서 최초로 인체 사용이 허용된 약물이다. 이 약물은 신경접합부에서 세로토닌의 분비를 자극하고 신경 말단부에서 세로토닌의 재흡수를 선택적으로 억제함으로써 작용한다. 이 약물은 공복감을 줄이기보다는 포만감을 늘리는 것으로 알려져 있으며, 암페타민계 약물과 달리 진정작용, 설사, 갈증, 우울증 등의 부작용이 있을 수 있다. 최근에 이 약물의 dextroisomer인 Dexfenfluramine이 개발되어 여러 나라에서 사용중인데, 포만감을 유도하면서도 진정작용과 우울증 등의 부작용이 적은 것으로 알려져 있다. 하지만 최근 이 약물이 심장판막 이상을 유발한다는 보고가 있는 후 제조업체에서 판매를 중지하였으며 현재 조사중이다. 다행히 아직 국내에는 들어오지 않았다.

## ② Fluoxetine

이 약물 역시 세로토닌계 약물이라는 하지만, 신경 말단부에서 분비된 세로토닌의 재흡수를 막음으로써 세로토닌의 농도를 올린다는 점에서 그 기전이 다르다. 식욕억제 효과는 신경 접합부에 세로토닌 농도가 증가하는데 기인한다. 원래 우울증의 치료제로 개발되었으나 치료 중 일부 환자에서 체중 감소가 관찰되면서 비만치료제로 이용되고 있으며, 특히 우울증이 동반된 비만 환자에서 유용하게 쓸 수 있다. 비만 치료제로는 아직 FDA의 공인을 받지 못하였지만, 신경성 대식증(bulimia nervosa)에 대해서는 공인을 받았다. 외국에서의 연구 결과를 보면 식욕억제 효과를 얻기 위해서는 하루 60 mg을 처방해야 하는 것으로 되어 있으나, 국내에서의 일부 연구에 따르면 하루 20-40 mg으로도 충분한 식욕억제효과를 보였다. 처방은 하루 1회 아침에 20 mg, 또는 하루 2회 아침 및 정오에 각각 20 mg으로 시작하여, 필요시 하루 2회 아침 40 mg, 정오 20 mg 까지 증량할 수 있다. 저녁에 복용하지 않는 이유는 불면증의 부작용이 있을 수 있기 때문이다. 소아에서의 안전성과 효능에 대해서는 확인되지 않았다. 부작용으로는 두통, 불안, 불면, 신경과민, 졸음, 피로 등의 신경계 증상, 오심, 구토, 설사 등의 위장 증상, 발진, 피부 소양증 등의 피부 증상 등이 나타날 수 있으며, 신장이나 간 기능이 저하된 환자에 투여 시에는 주의를 요한다.

## (3) 세로토닌-노르아드레날린 복합형

### ① Sibutramine

Sibutramine은 비만 치료를 위해 개발된 신약이다. 이 약은 세로토닌과 노르아드레날린의 재흡수를 억제함으로써 세로토닌계와 노르아드레날린계 약물의 이중 효과를 보인다. 임상 시험 결과 양-반응 관계로 체중 조절 효과를 나타내었으며, 허리-엉덩이 둘레비와 혈중 지질 및 혈당치의 호전을 보였다. 용법은 1일 1회 10mg으로 시작하여 4주간 복용한 다음, 체중 감소가 적으면 15mg으로 늘리고, 부작용이 심한 경우 5mg으로 줄인다. 부작용으로는 오심, 구갈, 두통, 변비, 현기증, 불면증이 있다.

혈압과 맥박을 다소 올릴 수 있어 주의를 요하며, 투약 중인 환자는 정기적인 혈압 측정을 받아야 한다. 하지만 장기 연구에서는 체중 감소와 함께 혈압이 떨어지는 것으로 나타났다. 관상동맥 심질환, 울혈성 심부전, 부정맥, 뇌졸중의 과거력이 있는 사람이나 조절되지 않는 고혈압, 심한 신장 또는 간기능 이상이 있는 사람에게는 투약하지 않는 것이 좋다. 최근 비만 치료제로 FDA의 공인을 받았으며, 국내에는 2001년 5월경에 시판 예정이다.

#### 4) 말초 작용 약물

##### (1) 리파제 억제제

###### ① Orlistat(Tetrahydrolipostatin)

Orlistat은 식이 지방의 소화, 흡수를 방해하는 췌장 리파제 억제제로서 위와 소장 점막에 작용한다. 소화되지 않은 지방은 총 섭취 지방의 30%까지 변화되지 않은 상태로 대변으로 배출된다. 용법은 120mg씩 하루 3회 복용한다. 부작용은 일시적인 위장장애로 제한되며, 계속 고 지방 식사를 할 경우 기름진 설사를 할 수 있다. 단기 임상시험에서는 어떤 영양학적 문제도 일으키지 않았지만, 지용성 비타민의 흡수가 감소될 가능성이 있어 필요 시 비타민제 복용을 해야 하며, 이 점에 대해 장기 임상시험이 필요하다. 최근 비만 치료제로 FDA의 공인을 받았으며, 국내에는 2001년 2월에 시판되어 현재 처방가능한 약물이다.

#### 5) 중추신경계 및 말초 작용

##### (1) 발열 및 식욕억제

###### ① Ephedrine/Caffeine

Astrup 등의 연구에 따르면 1년간 제한 식이와 함께 ephedrine과 caffeine의 병용 요법을 실시한 결과 지속적인 체중 감소 효과를 보였다. ephedrine과 caffeine은 발열효과가 있지만, 체중 감소의 약 75%는 병합요법의 식욕억제 효과에 기인하였다. ephedrine 20mg과 caffeine 200mg을 하루 3회 복용해야 하며, 초기에 진전, 불면증, 현기증이 나타날 수 있으나 첫 8주 내에 사라진다. 이 방법은 아직 비만 치료제로 FDA의 공인을 받지 못하였다.



### III. 결론

비만의 치료는 전통적인 치료법인 식욕요법, 운동요법, 행동요법이 근간을 이루고 있다. 하지만 고혈압이나 제 2형 당뇨병도 현재 사용되는 효과적인 약물들이 개발되기 이전에는 비만과 마찬가지로 비약물치료가 주된 치료법이었던 사실은 상기해보면, 효과적이고 안전한 비만 치료 약물의 개발이 치료 방침을 획기적으로 변화시킬 가능성은 충분히 있다. 현재 사용 가능한 비만 치료 약물은 몇 개에 불과하며 그나마도 몇 가지는 국내에서 처방이 불가능한 상태이다. 현재 국내에서 사용 가능한 약물로는 fluoxetine, phenylpropanolamine 등이 있으며, 빠르면 올해 내에 sibutramine과 orlistat 역시 처방 가능할 것으로 기대된다. 마지막으로 강조할 점은 장기 투여를 하면 체중 감소가 지속되거나 적어도 감소된 체중이 유지되면서 장기 복용의 안전성이 확인된 비만 치료 약물이 아직은 존재하지 않으므로, 약물 치료는 식욕요법, 운동요법, 행동요법으로도 치료 효과가 없고 비만이 건강의 위험요인으로 작용하는 사람에 대해서만 제한적으로 실시되어야 한다는 사실이다.

### 참고문헌

1. World Health Organization : Obesity: Preventing and managing the global epidemic - Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, NIH, 1998 ; 223-228
2. National Institutes of Health - National Heart, Lung, and Blood Institute : Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. 1998 ; 83-86
3. Blackburn GL, Kanders BS: Obesity-pathophysiology, psychology, and treatment, 1st ed. New York, Chapman & Hall, Inc., 1994 ; 283-299
4. Lean M: Clinical handbook of weight management. 1st ed. London, Martin Dunitz, 1998 ; 79-84
5. Astrup A, Breum L, Toubro S, Hein P, Quaade F: 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(4):269-77.
6. AJ Scheen, PJ Lefebvre: Pharmacological treatment of obesity: present status. Int J of Obes 1999;23:47-53.
7. Peter J Carek, Lori M Dickerson: Current concepts in the pharmacological management of obesity. Drugs 1999;57(6):883-904.



## 비만의 약물요법에 대한 최신 지견

이선영

인제의대 상계백병원 비만클리닉



## 비만의 진단

- ◆ 표준체중법
- ◆ 체질량지수(Body Mass Index)법:  
가장 보편적으로 사용.  
체중(kg)을 신장(m)의 제곱으로 나눈 값( $BMI = kg/m^2$ ).  
WHO에서는 과체중을  $25-29.9kg/m^2$ , 비만을  $30kg/m^2$  이상으로 정의
- ◆ 피부 주름 두께(Skinfold thickness) 측정법
- ◆ 허리둘레 측정법
- ◆ 전기저항 체지방 측정법

표 1. 체질량지수에 따른 비만의 분류(WHO)

분류	체질량지수	동반질환의 위험도
저체중	< 18.5	낮음(그러나 다른 임상적 문제의 위험은 증가)
정상범위	18.5-24.9	보통
과체중	25.0-29.9	증가
비만	≥30	상당히 증가

표 4. 성인에서 체질량지수와 허리둘레에 의한 위험도 분류

분류	체질량지수 (kg/m <sup>2</sup> )	비만관련질환의 위험도	
		허리둘레 <90cm(남성) <80cm(여성)	90cm(남성) 80cm(여성)
저체중(Underweight)	< 18.5	낮음(그러나 임상적 위험은 증가)	낮음
정상(Normal)	18.5 - 22.9	평균(Average)	증가
과체중(Overweight)	≥23		
위험체중(at risk)	23 - 24.9	증가(Increased)	증가
비만 Class I	25 - 29.9	중등(Moderate)	중등
비만 Class II	≥30	심하다(Severe)	매우 심하다

## 이상적인 약물치료의 조건

- ◆ 의존성이 없다.
- ◆ 근육의 소실 없이 지방만 제거한다.
- ◆ 장기 투여를 하면 체중 감소가 지속되거나 적어도 감소된 체중이 유지되어야 한다.
- ◆ 장기 복용해도 안전해야 한다.

## 비만에 대한 약물치료의 기본 원칙(1)

- ◆ 현재 공인된 약물 치료는 식사, 운동, 행동 치료와 병행할 때 최대 효과를 거둘 수 있다.
- ◆ 체중 조절 약물은 비만을 완치시키지 못하므로 복용 중단 시 체중이 다시 증가될 수 있다.
- ◆ 약물 치료는 각 개인의 장기적인 비만 관리 전략의 일부분으로 간주되어야 한다.
- ◆ 약물의 부작용과 비만 지속시의 합병증 위험을 비교하여 투약 여부를 결정하여야 한다.

## 비만에 대한 약물치료의 기본 원칙(2)

- ◆ 약물치료는 각 환자에게 안전하고 효과적임이 입증된 경우에만 지속되어야 한다.
- ◆ 약물치료의 기준  
 체질량지수가 30kg/m<sup>2</sup>이상이고 비약물요법이 효과적이지 못한 경우와 체질량지수가 27kg/m<sup>2</sup>이상이고 비약물요법이 효과가 없으면서 고혈압, 제2형 당뇨병, 고지혈증 등의 위험요인이 있는 경우
- ◆ 소아에게는 약물치료가 추천되지 않는다.

표 2. 근체 차등 기증하기의 개별증안 약물

주 작용 기전	약품명
중추 신경계 작용	
노르아드레날린성	Phentermine
노르아드레날린성	Phenylpropanolamine
세로토닌성	Dexfenfluramine/Fenfluramine
세로토닌성	Fluoxetine
세로토닌과 노르아드레날린 복합성	Fenfluramine + Phentermine
세로토닌과 노르아드레날린 복합성	Sibutramine
말초 작용	
리파제 억제제	Orlistat(Tetrahydrolipostatin)
중추신경계 및 말초작용	
발열 및 식욕억제	Ephedrine/Caffeine

## 중추신경계 작용 약물

### 1. 노르아드레날린계 약물

- ◆ 중추 신경계 작용.
- ◆ 아드레날린 수용체, 도파민 수용체  
식욕억제, 체중 감소
- ◆ Amphetamine: 의존성, 약물남용으로 현재는 사용 불가

### (1) Phentermine

- ◆ Amphetamine계 약물로 식욕 억제 효과
- ◆ 불면, 현기증, 두통 등의 부작용
- ◆ 의존성은 없다
- ◆ Fenfluramine과 병합요법: 심장판막 이상의 보고로 매출 감소
- ◆ Fluoxetine과의 병합요법
  - 용법: 8mg 하루 세 번 복용, 15-37.5mg 서방형 캡슐 아침 1회 복용
  - 12세 미만 소아에는 금기
  - 현재 국내에는 시판 안됨

## (2) Phenylpropanolamine

- ◆ Amphetamine계열
- ◆ 의사의 처방 없이 약국에서 구입 가능
- ◆ 식욕 억제 효과, 의존성은 없다
- ◆ 부작용  
현기증, 불면, 두통, 신경과민 등의 신경계 증상, 구역, 구토, 변비 등의 소화기계 증상, 심계항진, 발진, 발적, 배뇨장애, 뇌출혈
- ◆ 용법 : 75mg 캡슐 오전 10시경 1회 복용
- ◆ 감상선 기능 항진증, 심혈관계 질환, 고혈압, 당뇨병 환자, 심혈관계 자극 약물 병용 시 주의

## 2. 세로토닌계 약물

### (1) Fenfluramine, Dexfenfluramine

- ◆ 최초로 인체 사용이 허용된 비만치료제
- ◆ 공복감을 줄이는 것보다 포만감을 늘림
- ◆ 진정작용, 설사, 갈증, 우울 등의 부작용
- ◆ Dexfenfluramine: 포만감 유도, 부작용이 적다
- ◆ 최근 심장판막의 이상 유발 보고
- ◆ 국내에는 아직 시판되지 않음

## (2) Fluoxetine

- ◆ 세로토닌의 재흡수 막아 세로토닌 농도 올림
- ◆ 우울증 치료제로 식욕 억제 효과
- ◆ 우울이 동반된 비만환자에게 유용
- ◆ 용법: 하루 1회 아침에 20mg, 하루 2회 아침, 정오에 각각 20mg으로 복용. 외국의 경우 하루 60mg 처방
- ◆ 부작용  
두통, 불안, 불면, 신경과민, 졸음, 피로 등의 신경계증상, 오심, 구토 등의 위장 증상, 피부증상
- ◆ 소아에서의 안전성 입증 안됨
- ◆ 신장이나 간기능 저하 환자에게는 투여 시 주의

## 5. 세로토닌-노르아드레날린 재흡수 억제제

### Sibutramine

- ◆ 세로토닌과 노르아드레날린의 재흡수 억제
- ◆ 양-반응 관계
- ◆ 허리, 엉덩이 둘레비와 혈중 지질, 혈당치의 호전
- ◆ 용법: 1일 1회 10mg으로 시작, 4주간 복용 후 체중 감소 적으면 15mg으로 증량, 부작용이 있을 경우 5mg으로 감량
- ◆ 부작용: 오심, 구갈, 두통, 변비, 현기증, 불면증, 혈압, 맥박 다소 올림
- ◆ 국내에는 금년 5월 시판 예정



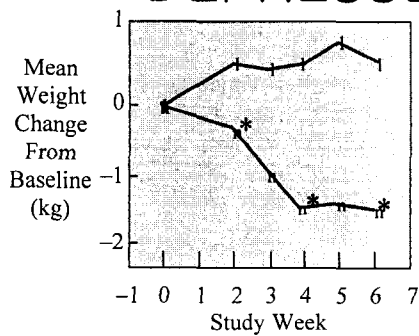
▼ **MERIDIA blocks serotonin and norepinephrine reuptake\***

▼ **Does not cause neurotransmitter release**

▼ **Works outside the cell**

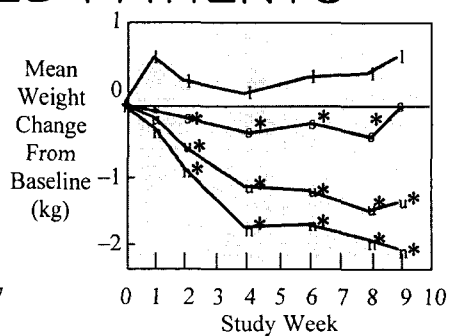


## SIBUTRAMINE HISTORY: WEIGHT CHANGE IN DEPRESSED PATIENTS



—+— Placebo (n=46)  
—■— 10 to 20 mg Sibutramine (n=48)

\* $P < 0.01$ .



—+— Placebo (n=195)  
—■— 5 mg Sibutramine (n=193)  
—□— 10 mg Sibutramine (n=192)  
—■— 20 mg Sibutramine (n=202)

\* $P < 0.05$ .

Data on file, Knoll Pharmaceuticals.

## SIBUTRAMINE PHARMACOKINETICS

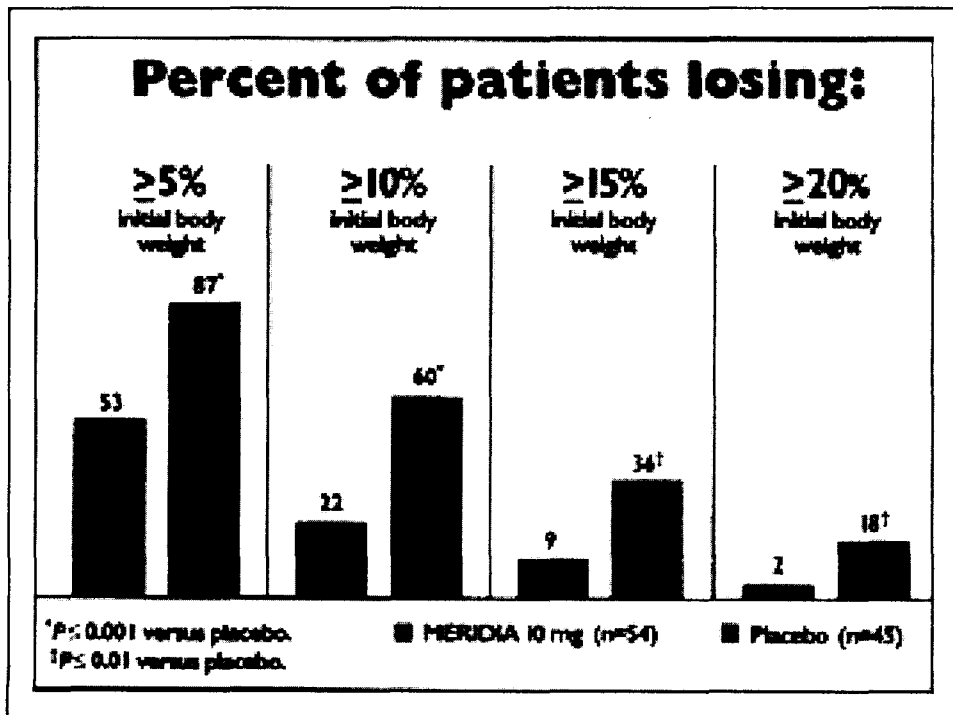
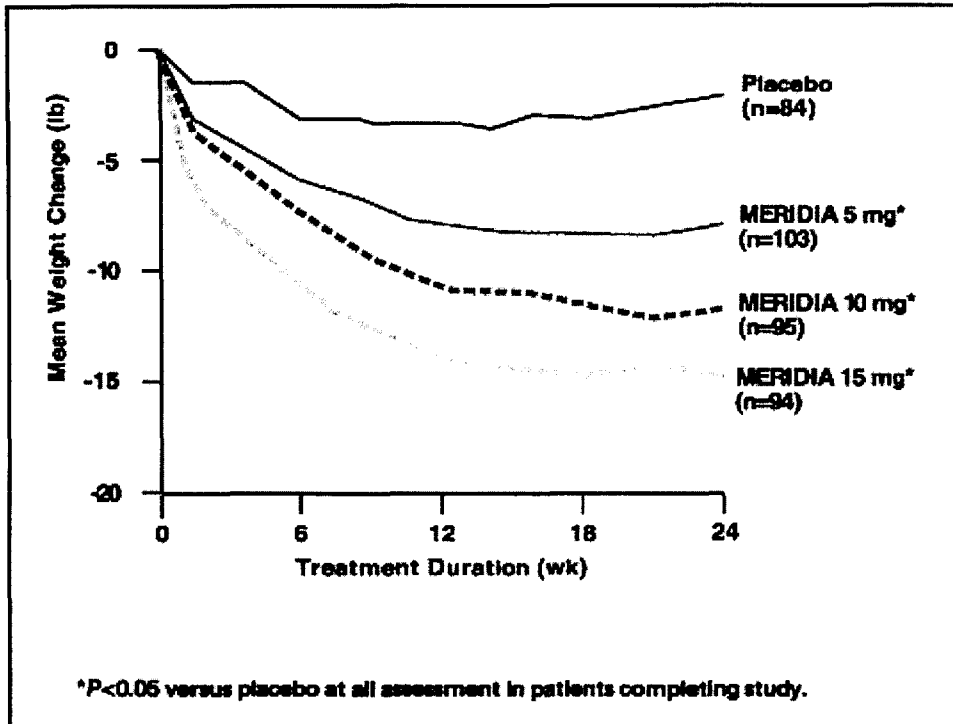
- ❖ Elimination half-lives appropriate for once-a-day dosing
- ❖ Steady-state achieved within 3 to 4 days with once-a-day dosing
- ❖ Linear kinetics: no major changes in kinetics with respect to obesity, food, age or gender

Data on file, Knoll Pharmaceuticals.

## SIBUTRAMINE PHARMACOKINETICS (contd)

- ❖ Generates two metabolites that mediate the pharmacological response
- ❖ Primarily excreted in urine as inactive glucuronides
- ❖ Metabolized by cytochrome P 450 3A4 enzymes
- ❖ Well absorbed from the gastrointestinal tract (>85%)

Data on file, Knoll Pharmaceuticals.



## Sibutramine은 초기 체중의 5% 이상 감량되었을 때 지질대사를 개선한다

Percent changes in serum lipids in patients losing >5% of initial body weight\*

	Triglycerides		Cholesterol		LDL-C		HDL-C	
	% change	% of patients losing 25% of initial body weight	% change	% of patients losing 25% of initial body weight	% change	% of patients losing 25% of initial body weight	% change	% of patients losing 25% of initial body weight
<b>MERIDIA</b>	14.6	53% (n=1,164)	4.9	53% (n=1,165)	4.6	49% (n=642)	1.7	45% (n=664)
<b>Placebo</b>	-15.3	19% (n=475)	6.2	19% (n=475)	-6.2	12% (n=233)	0.9	12% (n=246)

## 1 YEAR WITH SIBUTRAMINE IN HYPERTENSIVE PATIENTS

### Mean Vital Sign Changes

Patients on	Mean Change From Baseline		
	SBP	DBP	Pulse
<b>ACE Inhibitors (BPI 874)</b>			
Placebo (n=74)	1.1	-0.1	-0.3
Sibutramine 20 mg <sup>†</sup> od (n=146)	3.8*	3.0*	5.7*
<b>Patients on CCBs (BPI 875)</b>			
Placebo (n=74)	1.5	-1.3	0
Sibutramine 20 mg <sup>†</sup> od (n=150)	2.7	2.0*	4.9*

\*P<0.05.

<sup>†</sup>20 mg dose not available.

SBP = systolic blood pressure. DBP = diastolic blood pressure.

Data on file, Knoll Pharmaceuticals.

## SIBUTRAMINE IN OBESE PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

- ❖ Sibutramine 20 mg\* od was effective in producing weight loss in obese patients with Type 2 diabetes mellitus
- ❖ Weight loss with sibutramine was associated with improvements in glycaemic control and lipid parameters
- ❖ Sibutramine 20 mg\* od was generally well tolerated in this patient population

\*20 mg dose not available

Data on file, Knoll Pharmaceuticals.

## SIBUTRAMINE SAFETY

- ❖ Adverse events predictable based on pharmacology of drug<sup>1</sup>
- ❖ Vital signs: mean changes are small: 1 to 2 mm Hg; 4 bpm at the recommended doses<sup>1</sup>
- ❖ In <5% of patients sibutramine may substantially increase blood pressure. Potentially clinically significant blood pressure increases are infrequent and seen early; detectable with routine monitoring at 4 weeks<sup>1</sup>
- ❖ Neurotoxicity: no evidence associating sibutramine with neurotoxicity<sup>1</sup>
- ❖ Pulmonary hypertension and valvular heart disease: associated with certain serotonin releasing agents, not reuptake inhibitors<sup>1</sup>
- ❖ No evidence that there is potential for abuse<sup>2</sup>

bpm=beats per minute.

1. Data on file, Knoll Pharmaceuticals. 2. Heal et al. *Br J Pharmacol.* 1996;117:Abstract 325P.

## SIBUTRAMINE: INCIDENCE OF ADVERSE EVENTS ( $\geq 5\%$ )\* IN OBESE

Adverse Event	Percentage of Patients	
	Placebo (n=1627)	Sibutramine (n=3044)
Dry mouth	4	18
Anorexia	2	10
Constipation	6	13
Insomnia	4	11
Dizziness	4	7
Nausea	3	6
Anxiety	3	5

\*Statistically significant compared with placebo ( $P \leq 0.05$ ).

Data on file, Knoll Pharmaceuticals.

## SIBUTRAMINE DRUG INTERACTIONS

- ❖ MAOIs contraindicated (pharmacodynamic interaction)
- ❖ Serotonergic agents, eg, SSRIs, tricyclic antidepressants (pharmacodynamic interaction)
- ❖ Erythromycin (pharmacokinetic; CYP 450 3A4)
- ❖ Ketoconazole (pharmacokinetic; CYP 450 3A4)

Data on file, Knoll Pharmaceuticals.

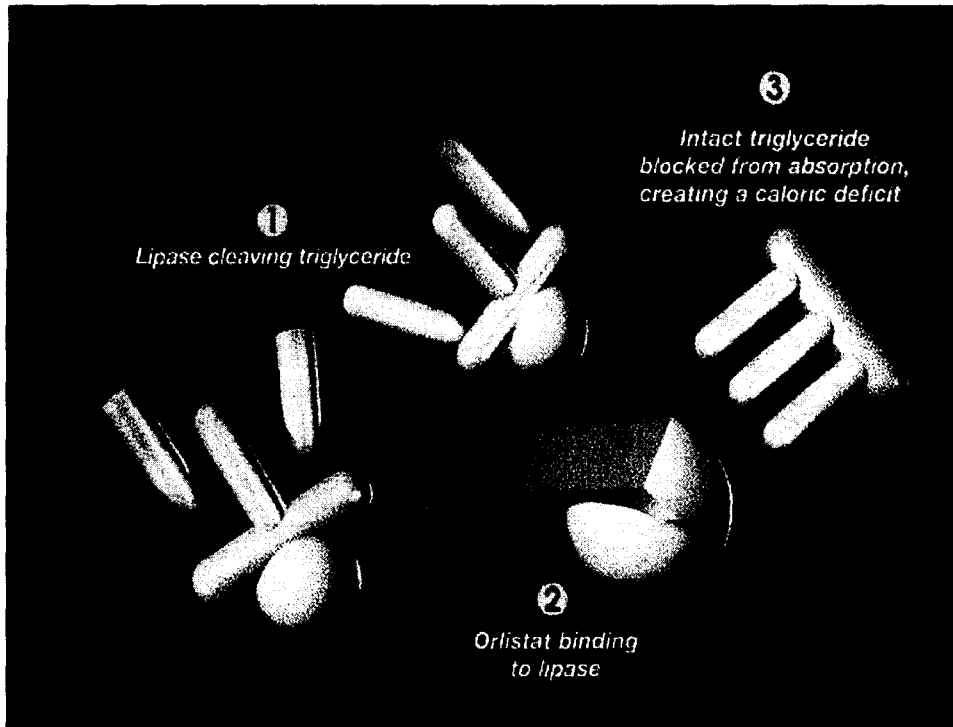
## SIBUTRAMINE SAFETY SUMMARY

- ❖ More than 7000 different subjects exposed to sibutramine in clinical trials
- ❖ Most adverse effects and vital sign changes predictable, based on known pharmacology
  - ❖ BP changes in patients with preexisting controlled hypertension no greater than in normotensive patients
- ❖ Well tolerated
- ❖ No cardiac disease, lung disease, or neurotoxicity in premarketing clinical studies
- ❖ No evidence of potential for abuse

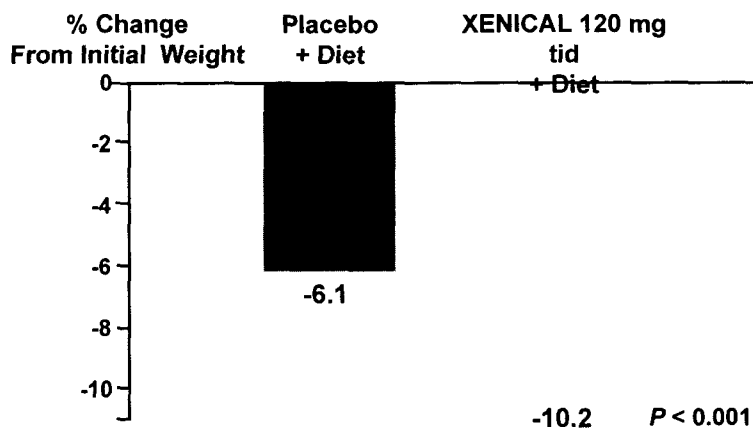
Data on file, Knoll Pharmaceuticals.

### 말초 작용 약물 리파제 억제제 Orlistat(Xenical)

- ◆ 식이 지방의 소화 흡수 방해하는 췌장 리파제 억제제로서 위와 소장 점막에 작용
- ◆ 총 섭취지방의 30%까지 변화되지 않은 상태로 대변으로 배출
- ◆ 용법: 120mg씩 하루 3회 복용
- ◆ 부작용: 일시적인 위장장애, 기름진 설사, 지용성 비타민의 흡수 감소
- ◆ 국내에는 금년 시판



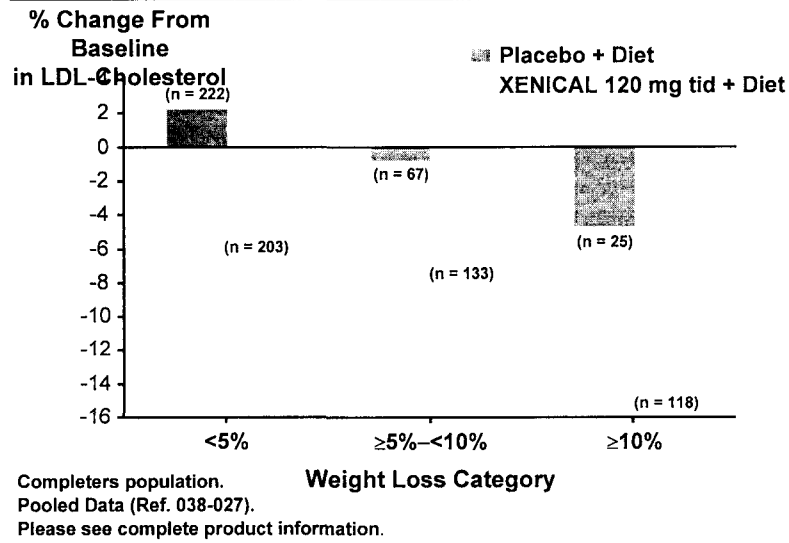
## Mean Weight Loss at Year 1 (2-Year European XENICAL Trial)



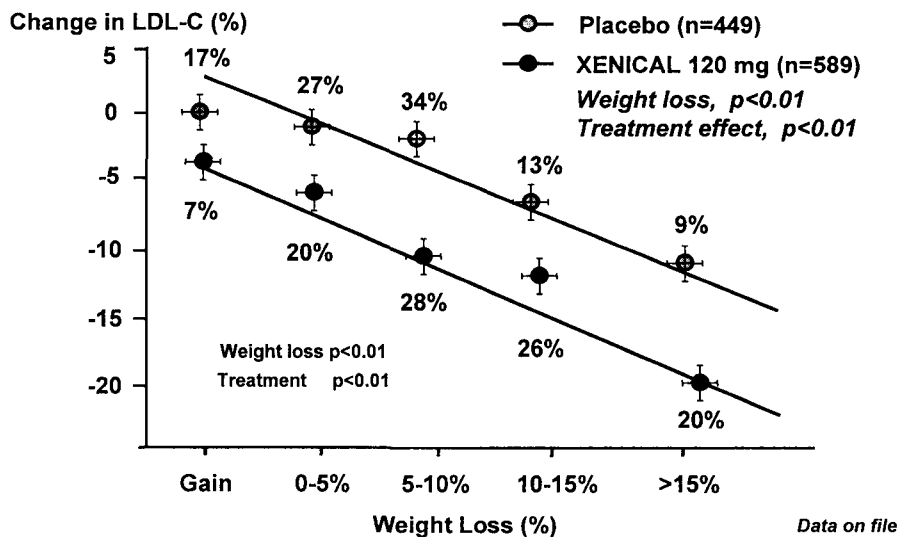
ITT population.  
Sjöström L, et al. *Lancet*. 1998;352:167-172.  
Please see complete product information.



## XENICAL Significantly Reduced in At-Risk Population ( $\geq 130$ mg/dL)

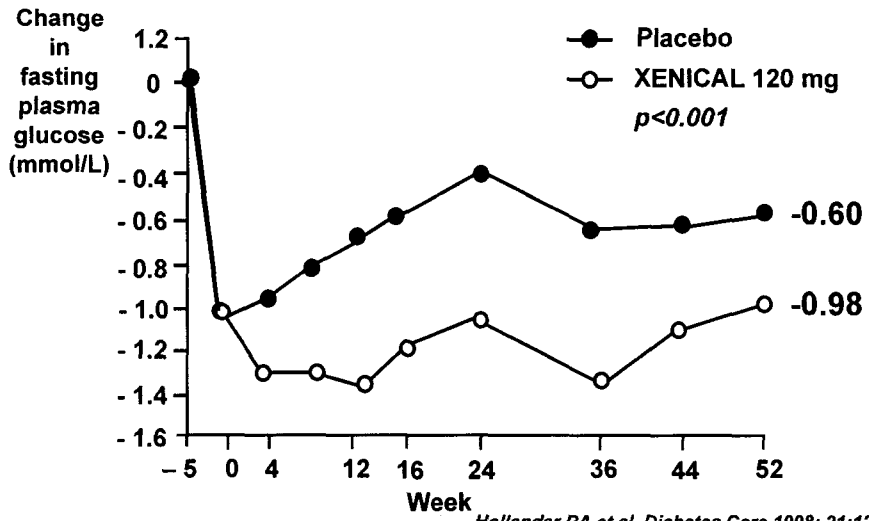


## Direct Lipid-Lowering Effect Independent of Weight Loss



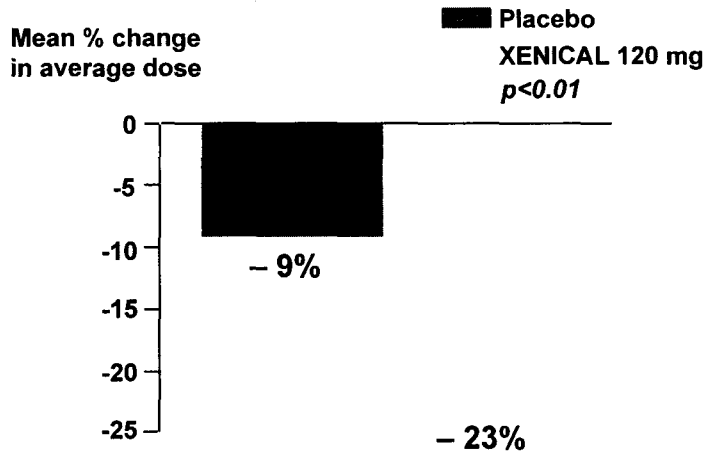
## XENICAL

### Significantly Reduces Fasting Glucose

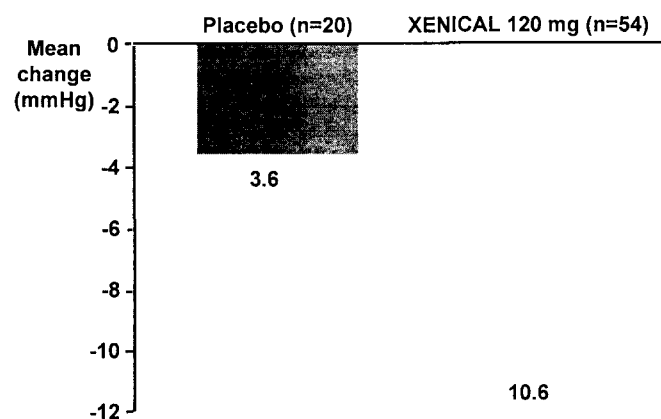


## XENICAL

### Reduces Need for Sulfonylurea



## Effect of Xenical on diastolic BP in high-risk patients\* after 1 year



\* DBP  $\geq$ 90mmHg at randomisation

ITT population: NM14185

## Incidence of Adverse Events (year 1 vs. year 2)

	Year 1		Year 2	
	XENICAL (%)	Placebo (%)	XENICAL (%)	Placebo (%)
Oily Spotting	26.6	1.3	4.4	0.2
Flatus with Discharge	23.9	1.4	2.1	0.2
Fecal Urgency	22.1	6.7	2.8	1.7
Fatty/Oily Stool	20.0	2.9	5.5	0.6
Oily Evacuation	11.9	0.8	2.3	0.2
Increased Defecation	10.8	4.1	2.6	0.8
Fecal Incontinence	7.7	0.9	1.8	0.2

## 중추 신경계 및 말초 작용

### Ephedrine/Caffeine

- ◆ Astrup 등의 연구  
1년간 제한 식이와 함께 ephedrine과 caffeine의 병합요법 시 지속적인 체중 감소
- ◆ 발열효과가 있지만 체중감소의 약 75%는 병합요법의 식욕 억제 효과
- ◆ 용법: ephedrine 20mg과 caffeine200mg을 하루 3회 복용
- ◆ 초기에 진전, 불면증, 현기증이 있으나 첫 8주내에 사라짐

## 결론

- ◆ 비만의 치료는 식사요법, 운동요법, 행동요법이 근간.
- ◆ 현재 사용 가능한 비만치료 약물은 소수에 불과.
- ◆ 현재 국내 사용가능약물로는 fluoxetine, orlistat 이 있으며 곧 sibutramine 처방이 가능
- ◆ 약물을 장기투여시 체중 감소가 지속되거나 적어도 감소된 체중이 유지되면서 안전성이 확인된 비만 치료 약물은 아직은 존재하지 않는다.
- ◆ 약물치료는 식사요법, 운동요법, 행동요법으로도 치료 효과가 없고 비만이 건강의 위험요인으로 작용하는 사람에게 제한적으로 실시되어야 한다.