[연수강좌]

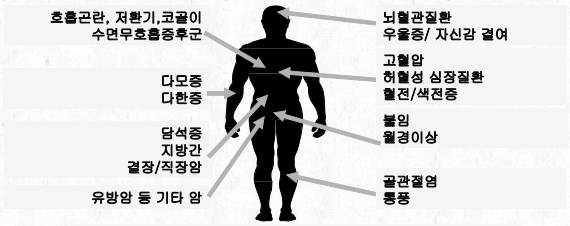
새롭게 소개되는 비만치료제

박 용 우

성균관의대 강북삼성병원 비만클리닉

비만은 질병이다

- 비만 그 자체로도 임상증상 및 징후가 있고 사망률이 증가한다.
  - ➔ 임상증상/징후: Mechanical, Metabolic, Psychosocial
  - ➔ 수면 무호흡증, 수술 혹은 마취시 위험 증가, 각종 사고 위험 증가
  - 사망률 증가



당뇨병
고인슐린혈증/인슐린저항성
이상지질혈증

성호르몬 분비 저하
면역기능 저하
만성피로

비만의 치료는...

- 단순히 '섭취에너지를 줄이기' 보다는 우리 몸의 본능적인 저항(기초대사량 감소, 음식섭취 욕구 증가)을 최소화 하는 방법이어야 한다.
- "Weight Unstable"의 원인을 찾아 이를 해결해 주어야 한다.
- "Damaged metabolism"을 해결해 주어야 한다.

비만의 약물치료, 필요한가?

1. 비만은 유전 및 환경 요인에 의해 에너지밸런스의 조절 기능에 이상이 생겨 셋포인트가 상향조정된 질병이다. (즉, 개인의 의지만으로 해결할 수 있는 문제가 아니다)
2. 비만은 해마다 급격히 증가하고 있고, 이는 의료비의 증가와 국가 경쟁력 저하, 개인의 삶의 질 저하 등 국민 보건에 심각한 위협이 되고 있다. (단순히 '미용'상의 문제가 아니다)
3. 치료를 중단하였을 때 체중이 증가하는 것은 비만이 고혈압이나 당뇨병과 마찬가지로 만성질환이라는 의미다. (약물치료의 효과가 없다는 의미가 아니다)

현재 비만의 약물치료는...

- 상향조정된 셋포인트를 원래 수준으로 골어내리거나 렙틴저항성 등 병태생리학적 이상을 근본적으로 해결해 주는 약물은 아직 없다.
- 고혈압이나 당뇨병 치료제처럼 부작용이 거의 없으면서 평생 복용하는 동안 감량체중을 지속적으로 유지해주는 약물도 아직 없다.
- 현재의 비만 약물치료는 생활요법(therapeutic lifestyle change)이 주축이 되면서 지속적으로 (−)에너지밸런스를 유지하게 하여 치료 성공율을 높이고, 감량체중을 지속적으로 유지하기 위한 보조요법으로 사용되고 있다.

비만 치료제

Drugs Approved for the Treatment of Obesity

Generic Name	Approved Duration	Mechanism of Action	DEA	Dosage
Phendimetrazine	a few weeks	Noradrenergic	III	35 mg x 3/d
Phentermine	a few weeks	Noradrenergic	IV	15-37.5 mg x 1/d
Diethylpropion	a few weeks	Noradrenergic	IV	25mg x 3 /d
Mazindol	a few weeks	Noradrenergic	IV	1 mg x 1~3 /d
Sibutramine	long-term	Noradrenergic Serotonergic	IV	5-15 mg x 1 /d
Orlistat	long-term	Lipase inhibitor	-	120mg x 3 /d

국내에 새롭게 소개되는 비만치료제

Slimmer®

Pharmacology

- New alternative drug to Reductil®
- Generic name: Sibutramine mesilate hemihydrate
  (Sibutramine 8.37mg, 12.55mg)
- Action: Reuptake inhibitor of serotonin, NA, DA

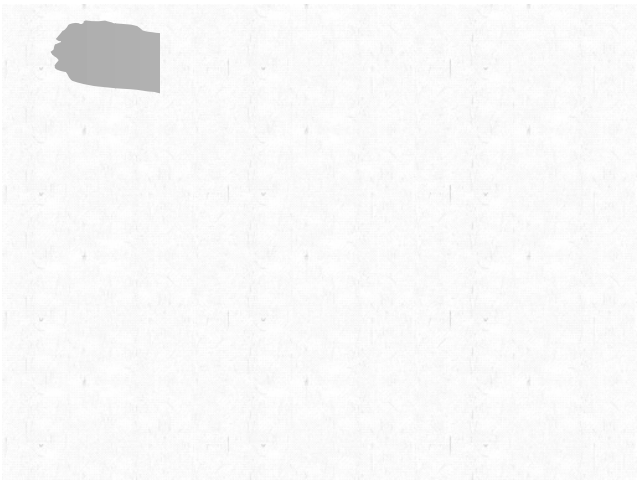
Advantage

- Increased solubility (>1,000mg/ml)
  → improved absorption
  → more effective and safer

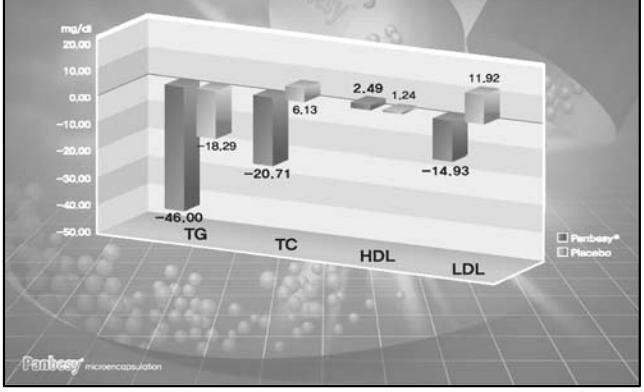
  cf: Sibutramine hydrochloride monohydrate (Reductil®): low solubility in water (2.9 mg/ml)

- Cost: ?

〔 새롭게 소개되는 비만치료제 〕



혈중지질 수치의 변화



이상반응

	Panbesy®		Placebo	
	Occurrence rate	Occurrence	Occurrence rate	Occurrence
	n (%)	n	n (%)	n
Dry mouth	9 (24.32)	10	0 (0.00)	0
Nausea	4 (10.81)	4	5 (14.29)	5
Constipation	5 (13.51)	5	2 (5.71)	2
abdominal pain	1 (2.70)	1	3 (8.57)	4
Diarrhea	0 (0.00)	0	4 (11.43)	5
Vertigo	8 (27.03)	10	4 (11.43)	5
Headache	4 (10.81)	4	5 (14.29)	5
Insomnia	6 (16.22)	6	0 (0.00)	0
Hypoactive sexual desire	1 (2.70)	1	0 (0.00)	0
Depression	1 (2.70)	1	0 (0.00)	0
Palpitation	2 (5.41)	2	0 (0.00)	0
Fatigue	1 (2.70)	1	0 (0.00)	0
Sweating	1 (2.70)	1	0 (0.00)	0

Panbesy microencapsulation

이상반응 비교

	Panbesy® 30mg		Adipex® 37.5mg	
	Phen (n=37)	Placebo (n=35)	Phen (n=29)	Placebo (n=24)
Dry mouth	9 (24.3)	0	16 (55.2)	4 (16.7)
insomnia	6 (16.2)	0	10 (34.5)	0
constipation	5 (13.5)	2 (5.7)	4 (13.8)	2 (8.3)
nausea	4 (10.8)	5 (14.3)	5 (17.2)	6 (25.0)
palpitation	2 (5.4)	0	6 (20.7)	2 (8.3)

Panbesy microencapsulation

Mazindol

Pharmacology

- Mazindol: imidazoisoindole derivative, chemically unrelated to phenylethylamine structure of amphetamine and other anorectic drugs
- Anorectic agent, but after long-term administration, weight reduction effect disappears
- Mechanism of action: reuptake inhibitor of DA & NA
  - decreases meal size
  - prolongs intermeal interval

Pharmacology

- Mazindol also acts on skeletal muscle and gut.
  - isolated human skeletal muscle, significant increase in glucose uptake with/without insulin
  - increase motor activity
  - when given acutely, inhibit GI absorption of glucose
  - decrease insulin secretion

A MULTI-CENTRE GENERAL PRACTICE TRIAL OF MAZINDOL IN THE TREATMENT OF OBESITY

W. P. MACLAY, M.B., CH.B., D.T.M. & H.
Medical Director

M. G. WALLACE
Clinical Trials Coordinator, Wander Limited, Pharmaceutical Division, Feltham, Middlesex

- Placebo-Controlled Trial
- Subjects: overweight >15%, n=414
- Mazindol 2mg QD + 1,000 kcal diet for 12 week

The Practitioner 1977;218:431-4.

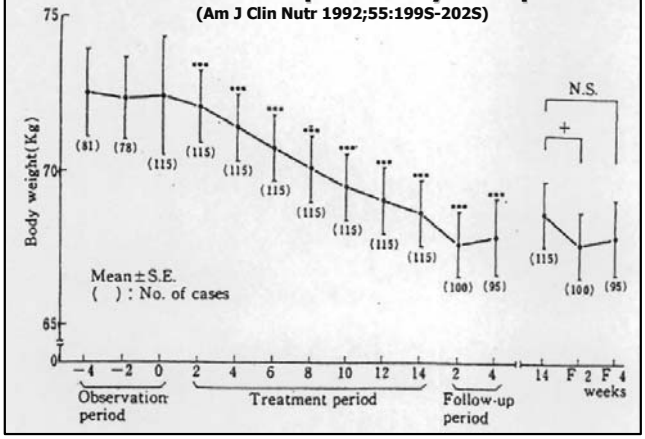
Comparison of Mean Weight Loss

Preparation	Weight (pounds)			Weight-loss (pounds) after:			
	Initial	Ideal	% Overweight	2 weeks	4 weeks	8 weeks	12 weeks
Mazindol	177·7 ±32·3	127·7 ±16·3	39·6 ±18·8	5·26 ±3·87	8·58 ±5·03	12·34 ±6·69	15·79 ±8·12
(No of patients)	(199)	(196)	(196)	(195)	(186)	(171)	(155)
Placebo	182·6 ±33·6	130·5 ±19·0	40·6 ±19·7	3·28 ±3·25	5·17 ±5·05	7·41 ±6·59	10·04 ±8·45
(No of patients)	(195)	(189)	(189)	(194)	(182)	(160)	(137)
Difference	−4·9 NS	−2·8 NS	−1·0 NS	1·98 P<·001	3·41 P<·001	4·93 P<·001	5·75 P<·001

The Practitioner 1977;218:431-4.

Multicenter Open Study in Japan

(Am J Clin Nutr 1992;55:199S-202S)



Improvement of Insulin Sensitivity

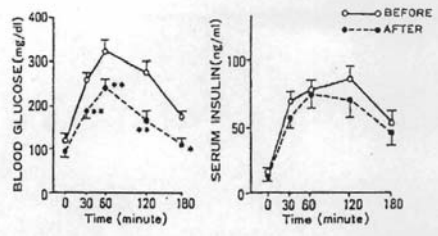


Figure 2: Plasma glucose and insulin during 75 g oral glucose tolerance test before and after long-term use of mazindol. *p<0.05,**p<0.01.

Obesity Research 1995(3):S4:549S-

Adverse Effects

Table 4. Adverse effects associated with the long term use of mazindol

	Number	(Percent)
Thirst	13	(40.6)
Sleep disturbance	3	(9.4)
Dizziness	3	(9.4)
Headache	4	(12.5)
Fatigue	5	(15.6)
Constipation	9	(28.1)
Nausea	4	(12.5)

Obesity Research 1995(3):S4:549S-

How to treat obesity, instead of how to prescribe anti-obesity drugs

- Obesity is not a curable disease.
- No perfect anti-obesity drugs so far.
- Current anti-obesity drugs have both ends of benefits and hazards.

- Make patients recognize that obesity is a chronic disease, and should be controlled continuously.
- Minimize use of anti-obesity drugs paying regard to both benefits and hazards.