

· 诊治指南 ·

2015 年美国内分泌学会关于肥胖的药物治疗指南介绍

张舰琼 徐亮 宓余强

如今,肥胖是全球性的健康问题。肥胖可以引发多种相关疾病,如高血压、冠心病、脑血管疾病、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症、女性月经不调、睡眠呼吸暂停综合征等,还可增加患恶性肿瘤的几率。肥胖相关的代谢紊乱如高血糖、高甘油三酯血症和高血压等严重影响人们的健康及生活质量,因此,肥胖的治疗需得到重视。减轻体重可以改善有肥胖相关风险因素及合并症的患者的健康状况。然而关于减重的治疗方法有许多种,以饮食、运动及行为干预治疗为主导的治疗方法效果显著。但有些患者很难通过这种方式达到预期减肥目的。2015 年美国内分泌学会制定的肥胖药物治疗指南(以下简称《指南》)提出在此基础上可行药物治疗。肥胖相关的治疗方法在 2002 年《肥胖症的药物治疗与展望》及 2003 年《肥胖测量方法的评估及治疗现状》等许多文献均有所提及,但所提到的治疗药物没有更新。本《指南》主要由美国波士顿大学医学院及波士顿医疗中心、威尔康奈尔医学院、丹佛健康医疗中心、布莱根妇女医院、预防医学部门、意大利博格尼亚大学等共同编撰完成,是 2015 年首部肥胖指南。此《指南》就肥胖的药物规范化治疗提出了新的建议。本文对此进行归纳介绍。

1 关注超重及肥胖的患者

1.1 建议对所有体重指数 $> 25 \text{ kg/m}^2$ 的肥胖者进行饮食、运动及行为干预治疗,针对体重指数 $> 27 \text{ kg/m}^2$ 有合并症或者体重指数 $> 30 \text{ kg/m}^2$ 者进行药物治疗。针对体重指数 $> 35 \text{ kg/m}^2$ 有合并症或体重指数 $> 40 \text{ kg/m}^2$ 者进行外科减重手术,作为行为干预治疗的辅助疗法,尽可能让患者减少食物的摄入及增加运动。药物可以增强患者对行为改变的依赖,使那些最开始不运动的患者愿意运动,从而改善他们的生理功能。药物治疗的适宜人群为有减重

及维持体重不成功病史的患者和满足适应证的患者(1|⊕⊕⊕⊕)。

为达到最大效能,药物治疗必须在生活方式干预治疗的基础上进行,否则药物的减重作用有限。强烈建议药物治疗作为辅助治疗,避免药物的不良反应、增加患者的负担及昂贵的医药费等。

1.2 为促进体重的长期保持,建议使用已被认可的减重药物来改善合并症和增强患者对行为改变的依赖,从而提高体重指数 $> 30 \text{ kg/m}^2$ 或 $> 27 \text{ kg/m}^2$ 合并有高血压、高血脂、2 型糖尿病及阻塞性睡眠呼吸暂停患者的生理功能(2|⊕⊕○○)。虽然这些药物对上述疾病的辅助治疗有效,但却不是特效的。在欧盟,治疗慢性肥胖的唯一药物是奥利司他。

1.3 有顽固性高血压及心脏病病史的患者,不建议使用拟交感活性药物芬特明及二乙胺苯丙酮(1|⊕⊕⊕○○)。这些药物对大多数患者缺乏安全性。芬特明及二乙胺苯丙酮会引起血压升高及心率加快,需严密监测有高血压病史的患者。5-羟色胺受体激动剂如氯卡色林可以应用于有高血压、心率失常、癫痫的患者。对于抑郁症合并肥胖的患者,氯卡色林不是最好的选择,可能会引起相应的 5-羟色胺综合征,用芬特明/托吡酯比较合适,或者只用芬特明。另外,奥利司他也是安全的。

1.4 建议评估减重的处方药物的安全性及有效性,在最初的 3 个月内至少每月 1 次,以后至少每 3 个月 1 次(2|⊕⊕○○)。这样可以监测药物的安全性及有效性。减重药物的各种不良反应可以在早期检测到,以便及时调整治疗。

1.5 如果减重药物有效(3 个月内体重减轻 $> 5\%$)且安全,建议继续使用。如果无效(3 个月内体重减轻 $< 5\%$)或者任何时候有安全性及耐受性的问题时,建议停药、换药或参考其他的可选择的治疗方法(1|⊕⊕⊕⊕)。减重药物的效果可以达到与之前通过生活方式干预同样的效果,但并不是达到减轻体重目的后就开始只用生活方式干预治疗,仍需要继续药物治疗,以免停药后发生体重反弹。

1.6 如果规定药物治疗是生活方式干预治疗的辅

助治疗,在有效和能耐受的基础上,建议药物剂量由初始剂量逐渐增加至推荐的治疗量,但不能超过药物的最大剂量(2I⊕⊕○○)。推荐剂量如下:奥利司他 120 mg tid;芬特明/托吡酯 7.5 mg/46 mg qd;氯卡色林 10 mg bid;纳曲酮/安非他酮 8 mg/90 mg 2 片 bid;利拉鲁肽 3.0 mg 皮下注射 qd。

奥利司他可以从 60 mg tid 起始,120 mg 为推荐剂量,没有临床数据表示更高剂量是更有效且安全的,故最大量不要超过 120 mg。奥利司他可以用于治疗青少年肥胖。

对于芬特明/托吡酯控释片,可以分别从 3.75 mg/23 mg qd 起始,维持 2 周,如果患者可以耐受,逐渐增加至 7.5 mg/46 mg qd。对于 12 周后体重未减轻 3% 的患者可以增加剂量至 11.25 mg/69 mg,甚至达到 15 mg/92 mg。应用托吡酯应注意逐渐减量 3~5 d 后停药,避免因突然停药引起癫痫的发生。

氯卡色林的推荐治疗量是 10 mg bid,在临床试验中 10 mg bid 与 10 mg qd 的效果相当。

纳曲酮/安非他酮的推荐量为 8 mg/90 mg,第 1 周早晨 1 片,晚餐前 1 片。如果患者能耐受,在第 3 周时增加至早晨 2 片,第 4 周时增加至最大剂量晚餐前 2 片,每天 2 次。如果在增加剂量的过程中患者出现恶心等不适,不能再增加剂量,直至患者能耐受。如果经过 12 周治疗后,患者体重未减轻 5%,暂时停药。

利拉鲁肽起始剂量为 0.6 mg 皮下注射 qd,可以每周增加 0.6 mg 直至最大剂量 3.0 mg。如果在增加剂量的过程中患者出现恶心等不适,不能再增加剂量,直至患者能耐受。

没有关于芬特明和其他不同剂量拟交感活性药物单药治疗的数据,因此芬特明和安非他酮每天的剂量分别不能超过 30 mg 和 75 mg。

1.7 有 2 型糖尿病的肥胖及超重者,建议使用治疗糖尿病的药物,有助于减轻体重(如胰高血糖素样肽-1 类似物艾塞那肽、利拉鲁肽及钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂)。也可以应用 2 型糖尿病及肥胖患者的一线药物二甲双胍(2I⊕⊕⊕○○)。但二甲双胍和钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂的减重效果都没有考虑到行为治疗因素,因此在同时进行行为治疗患者中的实际减重效果仍不明确。

1.8 合并心血管疾病希望通过药物治疗减轻体重的患者,建议用非拟交感药物如氯卡色林或奥利司

他等(2I⊕○○○)。这些药物相对于芬特明及托吡酯在升高血压及加快心率方面的风险较低。氯卡色林可以减缓心率及降低血压。

2 许多药物可引起体重增加

对所有的患者,特别是体重指数 $>27 \text{ kg/m}^2$ 有合并症或体重指数 $>30 \text{ kg/m}^2$ 的患者需要选择能达到临床预期效果但又避免诸如体重增加这样不良反应的药物。这些药物可以从最小治疗量开始。

2.1 能减轻及维持体重的药物作为肥胖或超重 2 型糖尿病患者治疗的一线和二线药物。临床医生应该和患者探讨降糖药物对体重的影响(1I⊕⊕⊕○○)。研究显示,体重增加与糖尿病治疗息息相关。由于使用胰岛素、磺脲类及其他胰岛素增敏剂治疗,患者可以在短期(3~6 个月内)内体重增加 10 kg。糖尿病预防研究中,与安慰剂对照组相比,糖耐量异常者在服用二甲双胍(850 mg bid)后体重降低 2.1 kg。与吡格列酮相比,西格列汀联合二甲双胍使体重降低不明显。西格列汀可使体重降低,胰岛素使体重增加。

2.2 对于需要胰岛素治疗的肥胖 2 型糖尿病患者,建议加用以下至少一种药物:二甲双胍、普兰林肽、胰高血糖素样肽-1 类似物来减轻由胰岛素引起相关体重增加。这种患者的一线胰岛素为基础胰岛素,比单独应用其他胰岛素或是用胰岛素联合磺酰脲类降糖药物更好。胰岛素治疗策略为基础胰岛素优先于预混胰岛素或结合胰岛素(2I⊕⊕⊕○○)。

2.3 血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂及钙拮抗剂比 β 受体阻滞剂更适合作为 2 型糖尿病合并高血压的肥胖患者(1I⊕⊕⊕⊕⊕)。肥胖患者的血管紧张素过表达,血管紧张素转换酶抑制剂可以作为一线用药。钙拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂、选择性及非选择性 β 受体阻滞剂如卡维地洛、奈必洛尔很少影响体重及糖、脂代谢,但美托洛尔可以引起体重增加。

2.4 当抗抑郁症治疗明确时,推荐对患者定量评估抗抑郁药的预期体重效应以选择合适的药物。其他的因素也要考虑,包括治疗的时间等(1I⊕⊕⊕○○)。帕罗西汀、阿米替林、米氮平、去甲替林都可引起体重增加。三环类药物会导致体重增加,然而丙咪嗪却是中立的。抗抑郁药中氟西汀和舍曲林会减轻体重和维持体重。安非他酮选择性抑制多巴胺的摄取,是抗抑郁药中唯一可以持续降低体重的药物。

2.5 建议使用对体重几乎无影响的抗精神病替代药,并定量评估替代治疗的预期体重效应以选择合适的药物(11⊕⊕⊕○)。许多新的抗精神病药物有较好的耐受性,但会引起体重增加,从而妨碍肥胖患者的依从性,对健康有害。这些非典型的抗精神病药物在组胺 H1 受体、抗胆碱能及对 5-羟色胺的拮抗作用的不同效应使它们不同程度的增加体重。奥氮平、喹硫平、利培酮、奋乃静、齐拉西酮会增加体重。但齐拉西酮增加体重的效果不是很明显。

2.6 考虑到抗癫痫药有增加体重的可能性,建议定量评估药物的预期体重效应以选择合适的药物(11⊕⊕⊕○)。非尔氨脂、托吡酯、唑尼沙胺等可以减轻体重。加巴喷丁、普瑞巴林、丙戊酸、氨己烯酸、卡马西平等可以增加体重。拉莫三嗪、左乙拉西坦、苯妥因钠等能保持体重中性。在临床实践中,定期测量患者的体重很重要,抗癫痫药必须基于每个患者的情况而言,不能为了减重而忽视治疗作用。

2.7 对于体重指数 $>27 \text{ kg/m}^2$ 有合并症或者体重指数 $>30 \text{ kg/m}^2$ 要求避孕的女性患者,口服避孕药比注射药物好,因为注射避孕药会引起体重增加(21⊕○○○)。

2.8 建议监测患者在抗逆转录病毒治疗中的体重及腰围的变化。因为抗病毒治疗不可避免的会导致体重增加、体脂再分布及相关的心血管疾病风险(21⊕⊕⊕○)。HIV 的治疗过程中,会引起体重增加。

2.9 当住院患者可能有慢性炎性疾病如风湿性关节炎时,建议用非甾体抗炎药及抗风湿药,因为糖皮质激素通常会引起体重增加(21⊕⊕⊕○)。如果情况允许,肥胖及超重患者的慢性炎性治疗尽量避免使用糖皮质激素,控制体重增加。

2.10 建议用抗组胺药物减少中枢神经系统的活动(更少的镇静)来限制体重增加(21⊕⊕○○)。越有效的抗组胺药越易引起体重增加。最近的研究表明,H1 受体拮抗剂更易引起体重的增加。

3 不建议仅为了追求减轻体重而用非适应证的药物治疗慢性肥胖

托吡酯、唑尼沙胺、二甲双胍、胰高血糖素样肽-1 激动剂(艾塞那肽、利拉鲁肽)、抗抑郁药安非他

酮以及治疗多动症的药物(哌甲酯、甲状腺素)均属于非适应证药物。如果建议患者选用非美国食品药品监督管理局认证的减重药物,需要告知患者治疗方法的安全性及有效性未被评估和美国食品药品监督管理局认证,并告知患者这种治疗方法的利弊、选择该治疗的原因,并记录。

肥胖的药物治疗是饮食、运动及行为干预治疗的辅助治疗。必要时可以考虑药物治疗,不能本末倒置。《指南》针对各种肥胖患者提出了具体的诊疗意见,对临床实践有一定的指导意义。对肥胖相关的非酒精性脂肪性肝病患者的治疗,具有一定的借鉴意义,但仅供参考。因为国家及种族的差异,各种药物的效果可能有一定差距,需要进一步去探索、研究。有些发病率低的疾病,可能由于样本量的不足,提出的观点的论据不充分,需要在临床工作中继续实践、探索。

此指南采用推荐意见分级的评估、制定和评价(GRADE)系统对循证医学证据的质量和推荐意见的级别进行评估

质量等级:

⊕⊕⊕⊕ 高质量 更进一步的研究也不可能改变该估计效应值的可信度

⊕⊕⊕○ 中等质量 进一步的研究有可能改变该估计效应值的可信度

⊕⊕○○ 低质量 进一步的研究极可能改变该估计效应值的可信度

⊕○○○ 极低质量 对效应值的任何估计都很不确定

推荐等级:

强推荐(1 级) 明确显示干预措施利大于弊或弊大于利

弱推荐(2 级) 利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

(本文摘译自 Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(2):342-362. DOI:10.1210/jc.2014-3415.)

(收稿日期:2015-06-08)