

비만 치료의 최신 지견

¹울산대학교 의과대학 강릉아산병원 내분비대사내과, ²한양대학교 의과대학 내분비대사내과학교실

김원준¹ · 이창범²

New Drugs for Obesity Treatment

Won Jun Kim¹ and Chang Beom Lee²

¹Department of Endocrinology and Metabolism, University of Ulsan College of Medicine, Gangneung Asan Hospital, Gangneung;

²Department of Endocrinology and Metabolism, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

There have recently been many advances in obesity treatment, including lifestyle modifications and pharmacological and surgical treatments. Specifically, pharmacological strategies have improved significantly. However, the history of the development of medications aimed at weight loss is complicated. The Federal Drug Administration (FDA) withdrew anti-obesity drugs such as fenfluramine, dexfenfluramine, and phenylpropylamine due to their unwanted side effects. Moreover, sibutramine was voluntarily withdrawn from the market and a new drug, rimonabant, has been suspended in the middle of a clinical trial due to unacceptable side effects. The FDA has approved four new anti-obesity drugs in recent years. Lorcaserin is a selective 5-hydroxytryptamine receptor 2c (5-HT_{2c}) agonist. The pharmacological mechanism of action of this drug is similar to fenfluramine and dexfenfluramine, but lorcaserin is specific for 5-HT_{2c}, which are located almost exclusively in the central nervous system and are not found in heart valves. Three phase 3 clinical trials for lorcaserin have been published recently; weight reduction was successful and no side effects involving the heart were found. Furthermore, the FDA has also approved phentermine/topiramate controlled-release (PHEN/TPM CR), which is composed of a combination of immediate-release phentermine and controlled-release topiramate. Weight reduction achieved with PHEN/TPM CR was demonstrated to be better than all other anti-obesity drugs. Lastly, the combination therapy bupropion/naltrexone activates proopiomelanocortin neurons and inhibits opioid-mediated negative feedback by synergism. Similar to liraglutide, a long-acting analogue of the hormone glucagon-like peptide-1, this treatment showed significant weight loss and metabolic improvements. However, in addition to its efficacy, clinicians should consider its side effects before use. (Korean J Med 2016;90:121-126)

Keywords: Anti-obesity agents; Lorcaserin; Phentermine/Topiramate; Bupropion/Naltrexone; Liraglutide

서 론

지금까지 수천 년간 인간의 진화과정에서, 농작물 수확과

공급의 획기적 발전은 상상할 수도 없었던 과도한 양의 에너지를 인체생리에 가져다 주었다. 아직, 이런 과도한 영양 상태를 해결하기보다는, 기아 극복에 맞추어진 인체생리는

Correspondence to Chang Beom Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Hanyang University Guri Hospital, 153 Gyeongchun-ro, Guri 11923, Korea
Tel: +82-31-560-2238, Fax: +82-31-551-5285, E-mail: lechang@hanyang.ac.kr

Copyright © 2016 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

초과에너지를 지방에 저장하여 발생하는 비만 상태에 취약하게 되었다[1]. 하지만 비만의 궁극적 치료인 식욕감소-유발 약제 개발은, 수천 년의 인간진화를 단 수십 년에 바꾸려는 어려운 과정이었다. 이런 어려운 약제의 개발 과정에서 많은 시행착오를 겪어 왔다.

비만은 질병으로 분류되고 있으며, 제2형 당뇨병, 심혈관 질환, 골관절염, 일부 암, 수면무호흡증, 천식과 비알콜성 지방간과 연관성이 보고되고 있다. 항비만 약물 치료 목적은 체중감소뿐만 아니라, 비만과 연관된 고혈당, 이상지질혈증, 동맥경화성 심질환 등과 같은 동반 질환들의 개선이 더욱 중요하다. 우여곡절 끝에 지난 수년 사이에 새롭게 미국 식품의약안전청(The Federal Drug Administration, FDA) 승인을 받은 항비만약물들(lorcaserin, pentamine/topiramate, bupropion/naltrexone과 glucagon like peptide-1 (GLP-1) 수용체 촉진제의 기전, 유효성과 안전성을 소개하고자 한다.

본 론

Lorcaserin

Lorcaserin은 5-Hydroxytryptamine (5-HT)_{2c} 수용체와 선택적으로 결합하는 촉진제로서, 시상하부의 식욕억제중추(pro-opiomelanocortin, POMC) 신경세포를 통해 식욕을 감소시키고, 음식섭취량을 감소시키는 중요한 역할을 한다[2]. Lorcaserin과 5-HT_{2c} 수용체의 선택적 결합은, 5-HT_{2a}에 비하여 8-15배, 5-HT_{2b}에 비하여 45-90배로, 매우 강력하다. 기존의 fenfluramine, dexfenfluramine은 심장혈관이나 심장판막에서 발견되는 5-HT_{2a} 수용체 또는 심장세포와 심장판막에서 발견되는 5-HT_{2b} 수용체도 자극하여 심근병증(cardiomyopathy) 또는 심장판막의 심내막섬유증(endocardial fibrosis) 등 심장 부작용을 초래할 수 있어서[3], FDA에서 퇴출되었다. 그러나, lorcaserin은 세로토닌 2C 수용체에만 선택적으로 작용하여 포만감 증가를 유발하고 원치 않는 부작용을 피할 수 있음이 확인되어서, FDA는 2012년 이 약제를 승인하였다.

Lorcaserin의 유효성

2011년에 발표된 Behavioral Modification and Lorcaserin Second Study for Obesity Management (BLOSSOM) 연구는 무려 4,008명의 비만 또는 과체중 환자를 대상으로, lorcaserin의 체중감량, 심혈관계 위험인자 개선, 부작용을 조사하고자 시행된 대규모 무작위 이중맹검 대조군연구였다. 총 2,224명(55.5%)이 1년 시험을 완료하였다[4]. 이들에게는 적절한 식사

와 운동요법이 제공되었다. 대상 환자들을 lorcaserin 10 mg 일일 2회(BID), 일일 1회(QD) 그리고 위약군, 3개 군으로 무작위 배정하였다. 적어도 5% 이상의 체중감량을 성공적으로 이룬 환자들의 비율은 lorcaserin 복용군(BID: 47.2%, QD: 40.2%)이 대조군(25%)보다 의미 있게 높았다($p < 0.001$). 또한 적어도 10% 이상의 체중감량을 거둔 환자의 비율도 lorcaserin 복용군(BID: 22.6%, QD: 17.4%)이 대조군(9.7%)에 비하여 의미 있게 높았다($p < 0.001$ vs. BID).

BLOSSOM 연구의 lorcaserin 복용군에서 당화혈색소, 총 콜레스테롤, 혈압, 중성지방 및 맥박에서 유의한 개선이 보고되었다. 제2형 당뇨병을 가진 환자들만을 대상으로 이루어진 Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management in Diabetes Mellitus (BLOOM-DM) 연구[5]는 604명을 대상으로 1년간 BLOSSOM과 비슷한 임상 연구 방법을 이용해 약제 효과와 안전성을 보고자 하였다. 이들은 당화혈색소 7-10% 정도를 유지하고 있었으며, metformin, sulfonylurea, 또는 복합투여 중이었다. 5% 이상의 체중감량을 이룬 성취율은 lorcaserin BID 요법 환자군이 37.5%로 위약군 16.1%보다 2배 이상 높았고, lorcaserin 복용군이 위약군보다 평균 3-3.5 kg 체중이 더 감소하였다. HbA1c는 BID/QD/위약에서 각각 $0.9 \pm 0.06/1.0 \pm 0.09/0.4 \pm 0.06$ (각각, $p < 0.001$ vs. 위약)으로 감소하였다. Lorcaserin 투여군의 약 반수에서 7% 이하로 감소하였다. 이 수치는 위약군에 비하여 약 2배에 해당된다. 그러나 실제로 lorcaserin이 체중감소 효과와 무관하게 당 수치 조절에 영향을 미쳤는지는 확실하지 않았다.

Lorcaserin의 안전성

BLOSSOM 연구에서 주로 나타난 부작용은 두통, 오심, 어지러움이 가장 빈번하였다. 그러나 복용군 8.6%에 비해 위약군 6.7%로 큰 차이를 나타내지는 않았다. 심장초음파를 이용한 심장판막이상 관찰빈도는 위약군에서 2%, lorcaserin BID 군에서 2%로 차이를 보이지 않았다. 그런데 대상자들의 높은 탈락률과 심장초음파 안전성 분석에서 통계적 의미의 제한성 등의 연구 제한점을 보였다. BLOOM-DM 연구의 심장초음파 안전성 분석에서도 유해함이 발견되지 않았다. 이러한 3상 임상에서 심장판막이상이 의미 있게 관찰되지 않았지만 추가적인 관찰이 필요할 것이다.

Lorcaserin 단독 임상에서는 관찰되지 않았지만 다른 세로토닌 작용성 또는 항도파민제제와의 병용시 발생할 가능성이 있는 serotonin 증후군 또는 neuroleptic malignant syndrome에 대한 주의가 필요하다. 그리고 설폰요소제 또는 인슐린과

병용하면서 혈당이 조절되던 당뇨병 환자에서 체중감량에 따라 저혈당이 발생할 수도 있어 용량 조정이 필요할 수 있겠다. 모든 항비만약물들처럼 임신 시에는 금기이다.

Phentermine과 topiramate 서방형(PHEN/TPM CR)

잘 알려진 항비만약제인 phentermine과 topiramate의 약물 조합 또한 최근 2012년 FDA에서 승인되었다. Phentermine은 중추신경 에피네프린 분비를 촉진하고 식사섭취량을 감소시켜 체중감소를 촉진시킨다. 1959년 FDA는, 단독 요법으로 일일 37.5 mg 이하 용량으로 단기간 사용에 국한한다는 조건으로 phentermine의 비만 치료 적응을 승인하였다. Phentermine은 시상하부에서 에피네프린 분비를 증가시키나, serotonin 효과는 없다[6]. 지속형 복합제제인 phentermine/topiramate (PHEN/TPM CR)은 단순 용해형인 phentermine과 지속형 topiramate으로 이루어져 있다. Topiramate 단독 요법은 1996년 간질발작의 치료 적응증에 승인되었고, 그 후 2004년 편두통 예방을 위해서는 승인되었다. 그러나 체중 관리 목적만을 위한 단독 요법 적응증은 아직 허가받지 못하였다.

Topiramate가 체중감소를 유발하는 중추신경계 작용기전은 아직 확실히 밝혀져 있지 않다[7,8]. 그러나 확실한 사실은, 각각의 약제를 사용할 때보다 이들 2개 약제를 복합 처방할 때 체중감소 효과가 더 크다는 것이다. 그리고 이 약제에 대한 안정성은 과거부터 큰 관심사였다. 대사성 산증의 악화 뿐 아니라, 우울증, 불안, 인지관련 증상, 심박수 증가에 따른 심혈관 위험의 증가 그리고 태아의 기형 가능성까지 그 부작용은 매우 다양하다. 그러나 topiramate에 phentermine을 복합 처방함으로써, topiramate 용량을 감량시켜 이런 부작용 발생을 어느 정도 극복하게 되었다.

PHEN/TPM CR의 최근 임상연구들

최근 3년간 이 복합제제를 이용한 믿을 만한 4개의 임상 연구가 발표되었다. 그중에서 CONQUER 연구[9]는 대상 환자 숫자가 가장 많았고, SEQUEL 연구[10]로 연장되어 진행되었다. 미국 93개 연구센터가 참여하여 전 연령대의 2,487명 (18-70세)이 참여한 대규모 3상 임상연구이다. 전체 환자는 체질량지수는 27.45 kg/m^2 였고 2개 이상의 대사성 동반 질환 (고혈압, 고지혈증, 당뇨병 또는 전단계 당뇨병, 비만)을 가지고 있었다. 이들을 2:1:2 비율로 위약군, 일일 1회의 phentermine 7.5 mg/topiramate 46.0 mg 그리고 phentermine 15.0 mg/topiramate 92.0 mg으로 무작위 배정하였다. 56주의 연구 종료 시점의 체중감량은 위약, 7.5/46.0, 15.0/92.0군에서 각각, -1.4 kg (-1.2%,

95% CI -1.8 to -0.7), -8.1 kg (-7.8%, -8.5 to -7.1; $p < 0.001$), -10.2 kg (-9.8%, -10.4 to -9.3; $p < 0.001$)이었다. 5% 이상의 체중감량을 성취한 환자의 수(비율)는 위약, 7.5/46.0, 15.0/92.0군에서 각각 204명(21%), 303명(62%; odds ratio 6.3, 95% CI 4.9 to 8.0; $p < 0.001$), 687명(70%; 9.0, 7.3 to 11.1; $p < 0.001$)으로, 매우 효과적인 결과를 보였다. 또한 10% 이상의 체중감량도 위약, 7.5/46.0, 15.0/92.0군에서 각각 72명(7%), 182명(37%; 7.6, 5.6 to 10.2; $p < 0.001$), 467명(48%; 11.7, 8.9 to 15.4; $p < 0.001$)으로 의미 있는 결과를 보였다. 그러나 우수한 약제의 체중감량 효과에 더불어, 예상했듯이 부작용도 적지 않았다. 가장 흔한 부작용은 교감신경계 작용 약제에서 피할 수 없는 입마름이 위약, 7.5/46.0, 15.0/92.0군에서 각각, 2%, 13%, 21%였고, 그 외 감각이상, 변비, 불면증, 어지러움증, 미각이상 등 다양하였다.

SEQUEL 연구는, 항비만약제의 장기 복용 효과를 보고자, CONQUER 연구를 연장하여 무려 총 108주간의 약물효과를 조사한 것이다. 676명의 대상 환자 중 이 기간을 마친 환자는 84%라는 높은 수치를 보여 주었고 3개군에서도 큰 차이가 없었다. 체중감량 효과도 계속 유효하였는데, 위약, 7.5/46.0, 15.0/92.0군에서 각각 -1.8%, -9.3%, -10.5%의 감소를 보였다. 또한 비만 환자의 대사성 질환에 대한 효과도 보였는데, PHEN/TPM CR은 혈압, 중성지방, 고밀도지단백-콜레스테롤, 저밀도지단백-콜레스테롤 등의 심혈관계 변수와 당화혈색소와 같은 대사증후군 변수의 호전을 보였고, 위약군에 비해 당뇨병 발병을 감소시켰다. 우려했던 부작용 측면은 0-56주와 56-108주 사이를 비교할 때 오히려 56-108주에서는 부작용 보고가 감소하였다.

PHEN/TPM CR의 안전성

PHEN/TPM CR은 체중감량효과면에서는, 현재 사용 가능한 비만약물 중에서 가장 우수하다. 그러나 효과면에서는 이렇게 우수하나, 임상자들이 환자들에게 미리 설명해주고, 또한 조심스럽게 고려해야 할 위험성이 있다. 우울증과 인지 능력에 관한 부작용은 최근 임상연구에서 크게 문제되지 않았다. Phentermine은 교감신경계를 활성화할 수 있어 심혈관 질환 과거력의 환자에게 권고되지 않으며, monoamine oxidase 억제제 사용자에게는 주의가 필요하다. Topiramate는 대사성 산증과 관련 있어 이 약제를 시작할 때는 주의가 요구되며, 신결석의 과거력 있는 환자에게도 주의가 필요하다. 드물게 특발성 반응으로 급성 녹내장이 보고되었으므로 녹내장 발생 시에는 즉시 중단이 필요하다. 가능할 수 있는 태아 기형

발생을 면밀히 모니터링해야 한다.

Bupropion/Naltrexone

Bupropion/Naltrexone은 두 가지 다른 기전의 약제가 복합된 것으로, FDA에서 2014년 9월 항비만약제로 통과되었다. Bupropion은 도파민과 노르아드레날린 재흡수를 억제하면서 시상하부의 POMC 뉴런을 활성화하여 식욕을 억제하고 에너지 소비량을 증가시킨다. POMC는 endogenous opioid에 의해 음성되먹임을 보이는데, naltrexone은 체중감소를 억제하는 opioid 수용체에 대한 길항제로 작용하여 bupropion에 의한 POMC 활성화를 더 증가시켜 bupropion 단독 사용시보다 체중감량효과를 높인다.

Bupropion/Naltrexone의 유효성

4개의 연구들(CONTRAVEVR Obesity Research, or COR-I, COR-II, COR-BMOD, and COR-Diabetes)은 4,536명의 비만 또는 과체중(BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$)이면서 1개 이상의 대사성 동반 질환을 가진 환자들을 대상으로 bupropion/naltrexonelorcaserin 투여군을 대조군과 1년간 비교한 대규모 무작위 이중맹검 대조군연구였다[11-14]. 모든 참여자들에게는 적절한 식사와 운동요법이 같이 제공되었다. COR-I 연구에서 bupropion/naltrexone 360/32 mg 투여군은 관찰 기간 동안 평균 체중감소율이 -5.4%였고 체중 5% 이상의 체중감량을 거둔 환자의 비율도 42%로 유의한 개선을 보였다(위약군은 각각 -1.3%와 17%).

COR-Diabetes 연구는 과체중 또는 비만인 당뇨병 환자들을 대상으로 진행되었다. 1년간 5% 이상 체중감소를 이룬 성취율은 투약군에서 44.5%로 위약군 18.9%보다 효과적이었다($p < 0.001$). 당화혈색소의 감소도 투여군이 대조군보다 유의하게 개선되었다(-0.6% vs. -0.1%). 그 외에 모든 COR 임상연구에서 허리둘레, 내장 지방, HDL 콜레스테롤과 중성 지방에서 유의한 개선이 관찰되었다[15].

Bupropion/Naltrexone의 안전성

모든 항우울제는 자살에 대한 경고를 담고 있다. 우울증과 금연에 사용된 bupropion도 이런 우려가 있으나, 장기간 체중 조절을 시도한 3상 연구들에서는 자살 시도가 의미 있게 관찰되지 않았지만, 24세 이하의 연령의 환자에서 증가하는 경향을 보였다. 또한, 복합제를 투여한 임상연구들에서 약 1,000명당 1명의 비율로 seizure가 발생하였다. Bupropion은 seizure의 역치를 낮출 수가 있어 seizure의 과거력이 있는 환자에게는 이 약제의 투여가 금기로 되어있고, 섭식장애, 알코올 금단, 마약 사용자에서 더 발생하기 쉬운 것으로 보고 있다.

Bupropion은 특히 치료 초기 3개월 내에 맥박과 혈압을 높일 수 있으므로 조절되지 않는 고혈압 환자에게는 사용되지 않아야 한다. 수축기/이완기 최대 혈압 140-145/90-95 mmHg까지인 환자들이 포함되어 3상 임상연구들이 진행되었고 그 이상인 환자들은 포함되지 않았으므로, 이러한 혈압 수치를 임상에 적용해볼 수 있겠다. 약제 상호작용에서 bupropion은 CYP2B6를 통해 대사가 되므로 ticlopidine이나 clopidogrel 약제 복용자에서는 bupropion의 약효를 높일 수가 있다. 또한 bupropion은 CYP2D6 경로를 억제하므로 항우울제, 항정신병 약제, 베타차단제와 type 1C 부정맥제의 약효를 높일 수 있어 주의가 요구된다[16].

구역과 구토는 특히 naltrexone의 주된 부작용으로 보고되나, 대부분의 경우는 견딜만하며 시간이 지나면서 사라지는 경향을 보인다. 만약 이러한 부작용을 예방하려면 서서히 약제 용량을 증가해볼 수 있겠다.

GLP-1 수용체 촉진제

GLP-1은 장의 L 세포에서 장관내 영양분 또는 혈당 농도에 자극을 받아 분비되는 호르몬이다. GLP-1 수용체 촉진제는 포도당 농도에 따라 인슐린 분비를 강화하는 성질을 갖고 있어 당뇨병 치료제로 개발되었다. 그런데 GLP-1이 생리적인 양보다 많을 경우 포만감을 유발하고 음식물 섭취를 감소시킨다. 이는 GLP-1이 위장의 운동을 저하시켜 포만감을 증가시키면서 시상하부에 있는 GLP-1 수용체에 작용하여 식욕을 떨어뜨리는 것으로 생각되고 있다. 가장 많이 연구가 진행된 exendin-4는 반감기가 1-2분으로 짧은 천연 GLP-1에 비해 생물학적 반감기를 2-4시간으로 연장하였다. GLP-1 수용체 촉진제 중 하나인 exenatide는 이런 exendin-4를 합성한 것이며, liraglutide는 천연 GLP-1에 아실 쇠를 연결하여 반감기를 약 11-15시간으로 늘린 제제이다. 이들 약제들을 제2형 당뇨병 환자들에게 치료하였으나, FDA는 2014년 12월에 기존 당뇨병 치료제 용량보다 올린 liraglutide 3.0 mg을 당뇨병이 없으면서 비만인 환자들에게 치료제로 승인하였다.

Liraglutide의 유효성

2015년 발표된 SCALE Obesity and Prediabetes 연구[17]는 당뇨병이 없으면서 체질량지수 30 이상이거나 고지혈증 또는 고혈압이 있으면서 체질량지수 27 이상인 3,731명 환자가 참여하여 1년간 진행된 대규모 무작위 대조군연구이다. Liraglutide 3.0 mg 투여군과 대조군 모두에게는 적절한 식사와 운동요법이 제공되었다. 대상군의 평균 체중은 $106.2 \pm$

21.4 kg이었고, 평균 체질량지수는 38.3 ± 6.4 였다. 1년 후 liraglutide 투여군은 체중이 8.4 ± 7.3 kg 감소하였고, 위약 대조군은 2.8 ± 6.5 kg이었다($p < 0.001$). 적어도 5% 이상의 체중감량을 성공적으로 이룬 환자들의 비율은, liraglutide 복용군(63.2%)이 대조군(27.1%)보다 의미 있게 높았다($p < 0.001$). 또한 적어도 10% 이상의 체중감량을 거둔 환자의 비율도, liraglutide 복용군(33.1%)은 대조군(10.6%)에 비하여 의미 있게 높았다($p < 0.001$).

다른 3상 연구들은[18] 전단계당뇨병, 당뇨병, 고혈압, 고지혈증 또는 심각한 폐쇄성 수면무호흡증상 등의 동반 질환을 가진 과체중, 비만 환자들을 포함하였다. 이 연구들에서 liraglutide 3.0 mg 투여군은 연구기간 동안 투여 전에 비해 -6%에서 -8%의 체중감량을 가져왔고, 위약군에 비해 평균 5%의 추가적인 체중감량을 보였다. Liraglutide 3.0 mg 투여군에서 허리둘레, 혈압, 고지혈증에서 유의한 개선도 관찰되었으며, 체중감량과 독립적으로 혈당의 호전도 관찰되었다.

Liraglutide의 안전성

Liraglutide 3.0 mg의 주된 부작용은 위장관계 증상이다. 경증-중등도의 구역이 위약군 14%에 비해 39%까지도 보고되었다. 이외에도 구토, 설사, 변비, 소화 불량, 복통 등의 증상이 보고되었다. 이런 부작용 발생 위험을 낮출 수 있는 가장 좋은 방법은 용량을 서서히 증량하는 것이다[16]. Liraglutide 0.6 mg부터 매주마다 0.6 mg씩 증량해서 5주 후 3.0 mg까지도 증량해볼 수 있겠다. 추가적인 연구가 필요하겠으나, 급성 췌장염이 의심되면 약제는 중단해야 되겠으며, 3상 연구들에서 보고된 급성담낭염/담석증의 발생은 체중감소 때문인지 약제 자체 부작용 때문인지는 불분명하다. 주사 시에 투여되는 단백질에 대한 심각한 과민반응도 드물게 보고되어 주의가 필요하겠다.

결 론

지금까지 비만 관리에 대해 FDA에서 승인한 4가지 약제들을 살펴보았다. 1년간의 3상 연구들에서 체중감량의 효과가 초기 체중의 5-10% 정도로 나타났지만 지속적인 식사요법, 운동요법을 지속하고 효과적인 약제 조합이 알려진다면 체중감량 효과는 더 클 것으로 기대된다. Lorcaserin 체중감량 효과는 중등도 정도이며 부작용은 적은 약제이다. 임상연구에서 보여주었듯이 약제에 반응군과 비반응군이 있을 것으로 추측된다. 비반응군에 대하여는 지금까지 남은 유일한 항비

만약제인 orlistat를 사용할 수도 있겠고, 그리고 phentermine 복합처방을 생각할 수 있으나, 아직 임상연구 결과가 없다. PHEN/TPM CR은 기존 약제의 조합이라 참신한 매력은 적으나, 부작용의 어려움을 극복한다면 체중감량 효과는 클 것이라 생각된다. Bupropion/Naltrexone 및 liraglutide는 비만 관리의 선택의 폭을 넓힐 것으로 기대된다. 이러한 약제들은 체중감량뿐만 아니라 대사성 질환 관리에도 도움이 되는 것으로 보고되었으나, 동반 질환, 약제 간의 상호작용, 부작용의 위험 등을 고려하여 선택하여야 한다. 약제의 장기적인 효과 및 안정성, 항비만약제들 간의 조합에 대해서는 추가적인 연구 결과를 필요하겠다.

중심 단어: 항비만제; 로카세린; 펜터민/토피라메이트; 부프로피온/날록손; 리라글루타이드

REFERENCES

1. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults--the evidence report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998;6:51S-209S.
2. Bays H. Phentermine, topiramate and their combination for the treatment of adiposopathy ('sick fat') and metabolic disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8:1777-1801.
3. Ross EM, Roberts WC. The carcinoid syndrome: comparison of 21 necropsy subjects with carcinoid heart disease to 15 necropsy subjects without carcinoid heart disease. *Am J Med* 1985;79:339-354.
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;96:3067-3077.
5. O'Neil PM, Smith SR, Weissman NJ, et al. Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:1426-1436.
6. Rothman RB, Baumann MH. Appetite suppressants, cardiac valve disease and combination pharmacotherapy. *Am J Ther* 2009;16:354-364.
7. Verrotti A, Scaparrotta A, Agostinelli S, Di Pillo S, Chiarelli F, Grosso S. Topiramate-induced weight loss: a review. *Epilepsy Res* 2011;95:189-199.
8. Tremblay A, Chaput JP, Bérubé-Parent S, et al. The effect of topiramate on energy balance in obese men: a 6-month double-blind randomized placebo-controlled study with a 6-month open-label extension. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;

- 63:123-134.
9. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults(CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:1341-1352.
 10. Garvey WT, Ryan DH, Look M, et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *Am J Clin Nutr* 2012;95:297-308.
 11. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:595-605.
 12. Makowski CT, Gwinn KM, Hurren KM. Naltrexone/bupropion: an investigational combination for weight loss and maintenance. *Obes Facts* 2011;4:489-494.
 13. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19:110-120.
 14. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)* 2013;21:935-943.
 15. Smith SR, Fujioka K, Gupta AK, et al. Combination therapy with naltrexone and bupropion for obesity reduces total and visceral adiposity. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:863-866.
 16. Fujioka K. Safety and tolerability of medications approved for chronic weight management. *Obesity (Silver Spring)* 2015; 23 Suppl 1:S7-S11.
 17. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015;373:11-22.
 18. Kumar RB, Aronne LJ. Efficacy comparison of medications approved for chronic weight management. *Obesity (Silver Spring)* 2015;23 Suppl 1:S4-S7.