Adverse reations of orlistat and its rational application

Zi Mei, Li Xiangxia (Department of Pharmacy, Central Hospital of Aviation Industry of China, Beijing 100012; Beijing Center for ADRs Monitoring, Beijing 100024, China)

ABSTRACT Orlistat, a novel non-systemic treatment for obesity, is a gastrointestinal lipase inhibitor which decreases intestinal fat absorption and promotes loss of weight. The common adverse reactions of orlistat are gastrointestinal disturbances, uncommon adverse reactions are liver damage, anaphylactic reaction, etc. The purpose of this paper is to provide basis for rational application of orlistat in clinical practice.

KEY WORDS orlistat; adverse reactions; rational application

随着人们生活水平的提高，超体重和肥胖症的发生率呈逐年上升趋势，因此肥胖已成为一种病理现象，对人体的危害日益严重。肥胖症常伴发冠心病、高血压及2型糖尿病等疾病。奥利司他(orlistat，商品名：赛尼可)是1999年美国FDA批准上市的特异性胃肠道脂肪酶抑制剂，但其不良反应普遍受到关注。本文对奥利司他国内外相关文献进行综合分析，对其不良反应及安全用药进行概述，为临床用药提供参考。

1 药理作用

奥利司他为长效和强效的特异性胃肠道脂肪酶抑制剂。可与胃和小肠腔内胃脂肪酶和胰脂肪酶的活性丝氨酸部位形成共价键结合，使脂肪酶失活而发挥治疗作用。胃肠道脂肪酶是胃肠道内分解脂肪所必需的酶类，被失活的酶不能将食物中的脂肪(主要是甘油三酯)分解为可吸收的游离脂肪酸和单酰基甘油；未分解的甘油三酯不能被身体吸收利用，从而减少热量摄入，控制体重增加。在常用剂量下，脂肪的吸收可被抑制30%。

奥利司他口服吸收很差，生物利用度<5%，重复用药无蓄积。口服6-8 h后血药浓度可达峰值，由于机体吸收有限，其血浆浓度水平极低(<10 ng/ml)。测定粪便中脂肪含量表明，奥利司他

的药效在给药后24-48 h即可显现。停止治疗后48-72 h，粪便中脂肪含量恢复到治疗前水平。奥利司他吸收后的半衰期为1-2 h；其主要在小肠壁代谢，大约97%从粪便排泄，累计经肾排泄量<2%，彻底排出需要3-5 d。

2 适应证及用法

奥利司他适用于体重指数>30 kg/m²，或>27 kg/m²同时存在其他危险因素如糖尿病、高血压或高脂血症的肥胖超体重患者。而体重可通过节食、运动以及行为矫正而减轻者不属使用该药的指征。

该药具有长期体重控制(减轻、维持体重和预防反弹)的疗效。服用该药可以降低与肥胖相关的危险因素及其并发症的发病率，包括高胆固醇血症、2型糖尿病、耐糖量低减、高胰岛素血症、高血压，并可减少脏器中的脂肪含量。

成年人的推荐剂量为餐时或餐后1 h内服120 mg。如果有一餐未进食或食物中不含脂肪，则可省略1次服药。

3 不良反应

奥利司他常见的不良反应主要为胃肠道反应，其他少见的不良反应有：肝损害、变态反应、代谢和内分泌系统异常、心血管系统症状和中枢神经系统反应等。
3.1 胃肠道反应

临床研究表明，奥利司他较常见的不良反应是胃肠道症状，发生率约为26%[1]。该反应的发生与药物阻止摄入脂肪吸收的药理作用有关，大多数症状较轻，多在治疗早期(前3个月)出现。为一过性，患者可耐受，不需停药。常见胃肠道反应表现为：便秘、腹泻、恶心、腹胀等。其他反应有：口干、头晕、头痛等。因此，建议医生在治疗时，应指导患者膳食营养均衡，给予低热能、低脂肪饮食，且每日脂肪摄入量应分布于3餐中。

3.2 肝脏损害

奥利司他治疗期间极少出现肝氨基转移酶和碱性磷酸酶升高，以及罕见严重肝炎等。已有服用奥利司他导致肝衰竭[4]和肝损害[5]的病例报道。Thurairajah等[6]报道1例57岁女性，因因网上自行购买奥利司他减肥(剂量为：120 mg/次，3次/日)。10周后，患者出现恶心、黄疸和全身倦怠；停药8周后黄疸加深，中度腹水，血化验检查：T-Bil 664 μmol/L，AST 476 U/L，ALT 1 175 U/L，WBC 10 x10⁹/L，INR 1.7，Na⁺ 127 mmol/L，Cre 157 mmol/L。经肝穿刺肝脏活组织切片检查，诊断为重度急性、药物性肝炎、肝衰竭。患者入院接受肝移植好转。奥利司他引起的肝损害尽管少见，但报道的病例均为较为严重的肝脏不良反应。由于使用奥利司他治疗者大多需要长期服用，因此提示，服用奥利司他应在医生指导下用药，并定期检测肝功能，不可自行购买服用。

3.3 变态反应

奥利司他偶有变态反应发生，主要的临床表现为瘙痒、皮疹、荨麻疹、血管性水肿和过敏反应。曾有服用奥利司他发生表皮细胞破碎性血管炎的病例报道[7]，WHO药物不良反应报告数据中有关4例相关的不良反应报告。此外，服用奥利司他也可以导致苔藓样皮疹[8]。1例女性患者42岁，服用奥利司他120 mg，3次/日，近3个月。服药5周后，患者出现腋下、面部和外阴瘙痒。停药2周后，发现两侧外阴、手腕和腋下出现棕色扁平丘疹、小阴唇和大阴唇色素沉着。取左侧腋下皮疹活检，在真皮-表皮连接处，有大量胶状物，真皮偶见嗜酸粒细胞，诊断为药物性苔藓样皮疹。尽管与奥利司他相关的皮肤不良反应报告较少，但血管炎和苔藓样皮疹仍值得临床医生注意。

3.4 内分泌和代谢系统异常

服用奥利司他可引起1型糖尿病患者糖尿病酮症酸中毒[9]，其主要原因是奥利司他引起腹泻，导致脱水、血容量减少和胰岛素耐受，加之治疗时控制饮食和出血，改变了血浆渗透压。因此，糖尿病患者在使用奥利司他治疗后，不应控制水的入量。若发生腹泻，应注意监测血糖，保持水、电解质平衡，预防糖尿病酮症酸中毒发生。与治疗相关的其他不良反应还包括：便秘、多尿、腹泻、下肢水肿[10]及脂肪吸收不良[11]。检索WHO药物不良反应报告数据库，奥利司他使便秘1例108例、水肿143例、多尿15例和腹泻1例[12]。

3.5 心血管系统症状

服用奥利司他后，引起足部水肿2.8%，对照组为1.9%。曾有1例致高血压的病例[13]，患者女性40岁，服药1周后出现头晕、头痛及下肢水肿，就诊发现高血压(190/100mmHg)，停服奥利司他，给予呋塞米治疗。复查2次，血压分别为160/90mmHg和145/95mmHg。患者继续使用呋塞米并再服用奥利司他。大约1个月后，血压降至170/100mmHg，出现下肢水肿和头痛，停服奥利司他后症状消失，血压降至140/90mmHg。该患者的高血压与奥利司他有关性，但发生机制尚不清楚。

3.6 中枢神经系统反应

奥利司他的临床研究中曾观察到少见的神经-精神系统不良反应，如：焦虑、疲劳等。曾有1例女性32岁，服用奥利司他360 mg/d减肥4周后，出现严重抑郁症状发作[14]。虽然奥利司他引起精神症状无报道，但此例患者在治疗期间，曾服3次用药，3次均出现抑郁症状，因果关系明确。

4. 应用注意事项

4.1 该药可影响脂溶性维生素D、E和β胡萝卜素的吸收[14]

McDuffie等[15]观察17名肥胖青少年服用奥利司他对脂溶性维生素吸收的影响。发现该药可以降低维生素E的快速吸收；治疗1个月后，维生素D₂的血浓度明显降低；维生素K₃的吸收轻度下降。因此，有脂溶性维生素缺乏症的患者慎用。尽管奥利司他对维生素D吸收有影响，但有研究
证实，服用奥利司他治疗者的骨骼矿物质含量和密度未受到影响[16]。

4.2 可降低环孢素的血浓度[17-21]

由于环孢素为脂溶性制剂，奥利司他可抑制肠道脂肪酶而影响脂溶性物质的吸收，使环孢素的吸收减少。2药合用可增加移植受者发生排异反应的风险。因此，服用环孢素治疗的肥胖患者应慎用奥利司他治疗，2药同时应用期间要特别注意监测环孢素的血浓度。

4.3 奥利司他和华法林合用后可导致国际标准化比值(INR)增高[22]

由于长期服用奥利司他可以减少脂溶性维生素包括维生素K的吸收，华法林的作用机制是竞争性拮抗维生素K的作用，因此可增加服用华法林患者出血的危险，因此2药合用时，应减少华法林的剂量。

4.4 合并用药

与二甲双胍并用可致二甲双胍相关性酸乳酸血症、心血管功能衰竭和急性肾衰竭[23]；与抗高血压药物(依那普利、氯沙坦、氨氯地平)合用，可因药物相互作用而导致高血压控制失败[24]。为了保证用药安全，对糖尿病和高血压患者，应避免上述药物与奥利司他合用。

4.5 儿童用药

鉴于该药对18岁以下儿童的安全性及疗效尚待证实；对妊娠的影响也缺乏相关的临床数据，但FDA将其妊娠安全性分级为B级；药物是否经乳汁排泄尚不清楚。因此，建议该药不用于18岁以下儿童以及妊娠、哺乳期妇女。

4.6 致癌风险

奥利司他有引发结肠癌的危险，可明显增加异常隐窝癌(AGF)的发生率，而AGF被普遍认为是结肠癌的早期阶段。另外，根据FDA的病例报告，服用奥利司他的患者乳腺癌发生率每106例中3.4，故认为发生乳腺癌的危险也不能忽视[25]。

5 结语

奥利司他用于肥胖者可取得减少脂肪吸收，减轻体重的满意疗效，同时也有助于降低血脂、控制糖尿病和高血压。长期服用该药治疗有较好的耐受性和安全性[24]，但有1.7%~6%[27]的患者因不良反应而中断治疗。临床医生应考虑奥利司他的一少见不良反应和与其他药物合用的相互作用，正确选择适应症及合理使用，以提高临床用药的安全性。

参考文献
(USA).


（收稿日期：2007-03-01）

（上接 176 页）

患者男，79岁，1998年2月6日因小腹胀，排尿困难2个月到医院就诊。经B超检查显示：前列腺形态失常，体积增大，45mm×33mm×33mm，睾酮回声欠均，内腺与外腺之间可见多个强回声光团，最大约7mm×9mm，后伴液性暗区。超声提示：前列腺增生症并结石。口服诺氟沙星胶囊400mg，2次/d，疗程28d后停药，之后时服时停，未见不良反应。2003年10月6日，患者再次因小腹胀，排尿困难加重，开始口服诺氟沙星胶囊400mg，2次/d；同服三金片3片，3次/d，时服时停，并未加诺氟沙星胶囊的用药剂量。至2004年11月20日，患者口服诺氟沙星胶囊剂量加到3600mg/d。颜面部开始出现黑褐色色素沉着，小如绿豆，大如黄豆，散在性、对称性分布在颜面部、颈部，无痛，无痒，不高于皮肤表面。2005年2月20日停服三金片色素沉着基本消除，2月6日停服诺氟沙星胶囊后黑褐色色素沉着无明显改变。服用2年三金片患者颜面部皮肤面积色素沉着无改变，临床观察未发现三金片的颜面部色素沉着有无明显变化。

讨论 诺氟沙星胶囊对革兰阴性菌、阳性菌有显著的抗菌作用。吸收后广泛分布于全身组织，在肝、肾、脾、肺、淋巴结、支气管粘膜等组织中浓度高于血中浓度，临床常用于敏感菌所致的泌尿系、呼吸系、胃肠系等的感染。常规用量400～800mg/d，分2～3次服用。疗程14～21d。三金片由金樱根、知母、羊开口、金沙藤、积雪草组成，功能清热解毒，利湿通淋，益肾，用于下焦湿热，淋沥，小便短赤，淋沥涩痛。患者在治疗过程中虽然服用1年三金片12g，但停服后未见颜面部色素沉着有无明显变化，临床观察未见明显的色素沉着。

患者使用诺氟沙星胶囊3600mg/d，超剂量，超疗程服用，导致罕见的颜面部皮肤大面积色素沉着。用药前激素替代疗法用量减至减至逐渐减轻，推测色素沉着可能与药物有关。

（收稿日期：2007-03-22）