



แนวทางการรักษาโรคอ้วน

จำนวนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

3.50 หน่วยกิต

ผู้เขียนบทความ

ภญ.หัตถฐญา เบญญาอภกุล

ภาควิชาเภสัชวิทยาและสรีรวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

ภาวะน้ำหนักเกินและโรคอ้วนจัดเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญและแพร่หลายทั่วโลก รวมถึงในประเทศไทย โดยพบผู้ป่วยเพิ่มมากขึ้นในทุกเพศและช่วงอายุ ซึ่งปัญหาที่เพิ่มมากขึ้นนี้มาจากหลายปัจจัย ทั้งตัวบุคคลและสภาพแวดล้อม เทคโนโลยีและการดำเนินชีวิตในปัจจุบัน นอกจากนี้ปัญหาการใช้ยาลดความอ้วนอย่างผิดกฎหมายมีอันตรายถึงชีวิตนั้นยังมีให้พบแพร่หลายในปัจจุบัน แนวทางการรักษาโรคอ้วนนั้นมีการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม การผ่าตัดและการใช้ยาลดความอ้วน ยาลดความอ้วนนั้นมีหลายกลุ่มและกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกัน ตั้งแต่อดีตถึงปัจจุบันมียาลดความอ้วนหลายชนิดที่ถูกถอนทะเบียนยาเนื่องจากมีผลข้างเคียงรุนแรงและอันตรายถึงชีวิต ในขณะที่ยาส่วนหนึ่งที่ยังคงได้รับการขึ้นทะเบียนรักษาโรคอ้วนในปัจจุบันก็ควรได้รับการดูแลและติดตามการใช้ยาอย่างใกล้ชิดจากแพทย์หรือเภสัชกรเพื่อความปลอดภัยในการใช้ยาของผู้ป่วย ดังนั้นการเลือกใช้ยาลดความอ้วนให้เหมาะกับแต่ละบุคคล โดยคำนึงถึงข้อควรระวัง ข้อห้ามใช้ อันตรกิริยากับยาอื่น รวมถึงยาลดความอ้วนสูตรผสมใหม่ๆ จึงเป็นความรู้ที่จำเป็นต่อการปฏิบัติงานของเภสัชกรในปัจจุบัน

บทนำ

ภาวะน้ำหนักเกินและโรคอ้วน (overweight and obesity) คือภาวะที่ร่างกายมีความผิดปกติหรือมีไขมันสะสมอยู่มากกว่าปกติ เกิดได้จากหลายสาเหตุ ซึ่งทั้งภาวะน้ำหนักเกินและโรคอ้วนล้วนมีความสำคัญเพราะส่งผลเสียต่อสุขภาพและเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคแทรกซ้อนอื่นๆ ตามมา ในทุกๆ ปี ประชากรเกือบทุกประเทศทั่วโลกต้องประสบกับปัญหาภาวะน้ำหนักเกินหรือโรคอ้วนเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ จนกระทั่งในปีค.ศ.1997 องค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) ได้จัดโรคอ้วนเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของโลก¹ ในปีค.ศ.2013 พบว่าประชากร 1 ใน 3 ของโลกมีภาวะน้ำหนักเกินหรืออ้วนและมีการคาดการณ์ว่าในปีค.ศ.2030 ประชากรโลกวัยกลางคนประมาณร้อยละ 38 จะมีภาวะน้ำหนักเกิน และอีกประมาณร้อยละ 20 จะเป็นโรคอ้วน² ในประเทศไทยมีรายงานว่าความชุกของโรคอ้วนเพิ่มขึ้นเป็นสองเท่าในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา โดยเพศหญิงจะมีความชุกของโรคอ้วนมากกว่าเพศชาย เมื่อพิจารณาความชุกของโรคในวัยเด็กนั้นก็พบว่าเพิ่มขึ้นในทุกช่วงอายุเช่นเดียวกัน³

การวินิจฉัยโรคอ้วนหรือภาวะน้ำหนักเกินจะใช้ดัชนีมวลกาย (Body Mass Index; BMI) ซึ่งคิดได้จากอัตราส่วนน้ำหนักต่อส่วนสูง (kg/m^2) เพื่อแบ่งระดับตั้งแต่ น้ำหนักต่ำกว่าเกณฑ์จนถึงโรคอ้วน ซึ่งเกณฑ์ที่นิยมใช้ในประเทศไทยจะเป็นเกณฑ์ของทวีปเอเชียซึ่งมีค่าที่ต่ำกว่าเกณฑ์ของ WHO เกณฑ์สำหรับคนเอเชียกำหนด BMI ที่น้อยกว่า 18.5 เป็นน้ำหนักต่ำกว่าเกณฑ์ (underweight), BMI ระหว่าง 18.5-22.9 ถือเป็นช่วงปกติและ BMI ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 23 จัดเป็นน้ำหนักเกินเกณฑ์ (overweight) สำหรับโรคอ้วนจะแบ่งได้เป็นสองระยะคือ BMI 25-29.9 เป็นโรคอ้วนระยะที่ 1 (obese I) และ BMI ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 30 เป็นโรคอ้วนระยะที่สอง (obese II) นอกจากนี้ยังมีการพิจารณา BMI ควบคู่กับเส้นรอบเอวเพื่อบ่งชี้ถึงความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนเนื่องจากเป็นค่าที่ใช้ประมาณถึงค่าไขมันบริเวณช่องท้อง (Visceral Fat Area; VFA) โดยผู้หญิงควรมีเส้นรอบเอวน้อยกว่า 80 ซม.และน้อยกว่า 90 ซม.ในผู้ชาย⁴

สาเหตุและปัจจัยที่เกี่ยวข้องในการเกิดโรคอ้วนและภาวะน้ำหนักตัวเกิน⁵

โรคอ้วนเกิดจากการขาดความสมดุลระหว่างพลังงานที่ร่างกายรับเข้าไปและพลังงานที่ใช้ พลังงานหรือแคลอรีจะได้รับมาจากการรับประทานอาหารหรือการดื่ม ในขณะที่พลังงานที่เสียไปจะเกิดจากการใช้พลังงานของร่างกาย เช่น การหายใจ การเคลื่อนไหวร่างกายต่างๆ ดังนั้นจะเห็นได้ว่าหากไม่สามารถรักษาสมดุลระหว่างพลังงานที่ได้รับมากับพลังงานที่สูญเสียไปแล้วย่อมทำให้เกิดปัญหาต่างๆ ตามมา ซึ่งสาเหตุของความไม่สมดุลของพลังงานมีหลายสาเหตุขึ้นอยู่กับแต่ละบุคคล เช่น พันธุกรรม สภาพแวดล้อม รูปแบบการใช้ชีวิต โรคอื่นๆ เช่น cushing's syndrome, ภาวะขาด growth hormone นอกจากนี้โรคทางพันธุกรรมก็เป็นสาเหตุของโรคอ้วนได้ เช่น โรค prader-Willi's syndrome, wilms' tumor, aniridia หรือ genitourinary abnormalities (WAGR) และการใช้ยาบางตัวสามารถทำให้น้ำหนักเพิ่มขึ้นได้ ได้แก่ กลุ่มยาต้านชัก เช่น carbamazepine, valproic acid กลุ่มยารักษาความผิดปกติทางจิต เช่น mirtazapine, clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone, haloperidol ฮอร์โมน เช่น corticosteroids, insulin, medroxyprogesterone

แนวทางการรักษาโรคอ้วน

แนวทางการรักษาตาม European Guidelines for Obesity Management in Adults แบ่งออกเป็น

1. แนวทางการรักษาโดยไม่ใช้ยา ได้แก่ การเลือกรับประทานอาหาร การออกกำลังกาย การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม การดำเนินชีวิต และการผ่าตัด
2. แนวทางการรักษาโดยใช้ยา ซึ่งยาส่วนใหญ่มีกลไกหลัก คือ ยับยั้งการดูดซึมไขมันและยับยั้งความอยากอาหาร⁷

1. แนวทางการรักษาโดยไม่ใช้ยา

1.1 อาหาร การออกกำลังกาย และการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม การดำเนินชีวิต

หลักการรักษาดังนี้คือการเผาผลาญพลังงานให้ได้มากกว่าการบริโภค โดยการรับประทานอาหารที่มีปริมาณแคลอรีต่ำ การออกกำลังกายโดยใช้กล้ามเนื้อเป็นวิธีการออกกำลังกายที่สามารถเผาผลาญไขมันในร่างกายได้ดีที่สุด โดยเฉพาะกล้ามเนื้อบริเวณขา เช่น เดิน วิ่ง ปั่นจักรยาน The American Heart Association ได้ระบุไว้ว่า “การออกกำลังกายอย่างเหมาะสมคือ อย่างน้อยวันละ 30 นาที และอย่างน้อย 5 วันต่อสัปดาห์” และการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม การดำเนินชีวิต จากรายงานพบว่า การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมในระยะยาวสามารถช่วยลดน้ำหนักได้ประมาณ 10-20%⁷

1.2 การผ่าตัด

เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่มีค่าดัชนีมวลกายมากกว่าหรือเท่ากับ 40 kg/m² หรือผู้ป่วยที่ได้รับผลข้างเคียงจากการใช้ยา เป็นวิธีลดน้ำหนักที่มีประสิทธิภาพในระยะยาว⁷ การผ่าตัดมีหลายรูปแบบ ตัวอย่างเช่น Vertical Sleeve Gastrectomy (VSG) เป็นการผ่าตัดที่นิยมใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคอ้วนทำได้โดยการผ่าตัดกระเพาะอาหารบางส่วนออกไป ทำให้อาหารรับประทานได้น้อยลง

2. แนวทางการรักษาโดยใช้ยา

พิจารณาให้ใช้กับผู้ที่มีค่าดัชนีมวลกายมากกว่าหรือเท่ากับ 30 kg/m² หรือในผู้ที่มีค่าดัชนีมวลกายมากกว่าหรือเท่ากับ 27 kg/m² และมีโรคอื่นร่วมด้วย⁹

2.1 ยาที่ถูกถอนออกจากทะเบียนยา

2.1.1 Dinitrophenol

ขึ้นทะเบียนในปีค.ศ.1930 มีประสิทธิภาพในการลดน้ำหนัก โดยที่ไม่ต้องอาศัยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมมารับประทานอาหารควบคู่ไปด้วย ทำให้ได้รับความนิยมและใช้กันอย่างแพร่หลาย โดยยาออกฤทธิ์เป็น uncoupler ในกระบวนการ oxidative phosphorylation ภายใน mitochondria ร่างกายจึงสังเคราะห์ ATP ได้น้อยลง ทำให้ไขมันในร่างกายถูกเปลี่ยนแปลงเป็นพลังงานมากขึ้น แต่เนื่องจากยามีช่วง therapeutic index แคบจึงมีผู้เสียชีวิตจากการใช้ยาเกินขนาด dinitrophenol จึงถูกถอนออกจากทะเบียนยาไปในปีค.ศ.1938¹⁰

อาการไม่พึงประสงค์

เนื่องจากยาออกฤทธิ์โดยการไปเพิ่ม basal leak of H^+ ทำให้เกิด electrochemical gradient ร่างกายไม่สามารถสังเคราะห์ ATP มาใช้เป็นพลังงานได้ จึงมีการปลดปล่อยพลังงานในรูปความร้อน ทำให้อุณหภูมิร่างกายสูงขึ้น เกิด tachycardia, tachypnoea, shock, confusion, convulsion และเสียชีวิตในที่สุด นอกจากนี้ยังมีรายงานการเกิดผลข้างเคียงอื่นๆ เช่น ต้อกระจก ผื่นแดงบน ลมพิษ ผื่นหนังหลุดลอก เส้นประสาท Peripheral อักเสบ, neuropathy, agranulocytosis หัวใจและตับถูกทำลาย¹¹

2.1.2 Fenfluramine และ Dexfenfluramine¹²

fenfluramine ขึ้นทะเบียนครั้งแรกในปีค.ศ.1973 ใช้รักษาโรคอ้วนในระยะสั้น เป็นยา Racemic mixture ซึ่งประกอบไปด้วย 2 isomers ได้แก่ dextro-fenfluramine ซึ่งทำงานโดยเพิ่มระดับของสารสื่อประสาท serotonin และ levo-fenfluramine มีฤทธิ์ antidopaminergic ในขนาดต่ำ และในขนาดสูงพบว่ามีส่วนในการเพิ่มระดับของ serotonin เช่นกัน ต่อมาในปีค.ศ.1996 ได้มีการขึ้นทะเบียนยา dexfenfluramine เป็นยาที่มี dextro-fenfluramine เพียง isomer เดียว ใช้รักษาโรคอ้วนในระยะยาว ร่วมกับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมการบริโภคอาหาร เนื่องจากยามีผลข้างเคียงที่อันตราย ทำให้ถูกถอนออกจากทะเบียนยาในปีค.ศ.2000

อาการไม่พึงประสงค์

ผลข้างเคียงที่สำคัญที่ทำให้ยาถูกถอนทะเบียน ได้แก่ การเกิดภาวะล้นหัวใจรั่ว และ pulmonary hypertension โดย fenfluramine และ dexfenfluramine เมื่อเพิ่มระดับ serotonin มากขึ้น ทำให้เกิดการรั่วของ serotonin จาก platelet ออกมาในกระแสเลือด ทำให้หลอดเลือดที่ปอดหดตัว เกิดภาวะ pulmonary hypertension ส่วนผลข้างเคียงอื่นๆ ได้แก่ ง่วงซึม ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน นอนไม่หลับ มึนงง ปวดศีรษะ และซึมเศร้า

อันตรกิริยาระหว่างยา

- เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด serotonin syndrome เมื่อใช้ร่วมกับยากลุ่ม Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs), Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) และยารักษาไมเกรน เช่น sumatriptan, dihydroergotamine
- เพิ่มฤทธิ์ sedative effect เมื่อรับประทานร่วมกับแอลกอฮอล์หรือยาที่มีฤทธิ์ sedative

2.1.3 Sibutramine

ขึ้นทะเบียนในปีค.ศ.1997 เดิมใช้เป็นยารักษาโรคซึมเศร้า แต่พบว่ามีผลข้างเคียงทำให้ลดความอยากอาหาร จึงนำมาใช้เป็นยาเสริมสำหรับลดความอ้วนร่วมกับการออกกำลังกายและปรับเปลี่ยนพฤติกรรม¹³ ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการ reuptake ของ serotonin และ norepinephrine ในสมองส่วน hypothalamus ส่งผลให้ความอยากอาหารลดลง แต่เนื่องจากมีรายงานผลข้างเคียงรุนแรงต่อหัวใจ จึงถูกถอนออกจากทะเบียนยาไปในปีค.ศ.2010⁹

อาการไม่พึงประสงค์

ผลข้างเคียงที่ทำให้ sibutramine ถูกถอนทะเบียน คือ ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นกับระบบหลอดเลือดและหัวใจ ได้แก่ ความดันโลหิตสูง เพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ QT prolongation หัวใจเต้นผิดจังหวะ (ไม่มีรายงานผลข้างเคียงที่ทำให้เกิดลิ้นหัวใจรั่ว) ส่วนผลข้างเคียงอื่นๆ ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ ปากแห้ง ท้องผูก เบื่ออาหาร นอนไม่หลับ ใจสั่น ประสาทหลอน และเป็นพิษต่อตับ¹³

อันตรกิริยาระหว่างยา¹⁴

- sibutramine metabolize ผ่าน CYP3A4 ดังนั้นไม่ควรใช้ร่วมกับยากกลุ่ม CYP3A4 inhibitors ได้แก่ ketoconazole และ erythromycin แต่จากการศึกษาพบว่า lorazepam, olanzapine, omeprazole, cimetidine และ simvastatin ไม่มีผลต่อระดับยาในเลือดของ sibutramine
- active metabolite ของ sibutramine จับกับพลาสมาโปรตีนมากกว่าหรือเท่ากับ 94% เมื่อใช้ร่วมกับยา warfarin หรือ phenytoin จะทำให้เพิ่มฤทธิ์ของยาดังกล่าว
- เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด serotonin syndrome เมื่อใช้ร่วมกับยากกลุ่ม MAOIs

2.1.4 Rimonabant¹⁵

เป็นยาลดความอ้วนที่ใช้รักษาในระยะยาว ขึ้นทะเบียนในปีค.ศ.2006 มีกลไกการออกฤทธิ์โดยเป็น selective CB1 receptor antagonist ใน endocannabinoid system (EC system) ซึ่งมีบทบาทในการควบคุมการเผาผลาญพลังงานในร่างกาย การรับประทานอาหาร และการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร แต่ถูกถอนออกจากทะเบียนยาในปีค.ศ.2007 เพราะผลข้างเคียงที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติทางจิต

อาการไม่พึงประสงค์

เนื่องจากยาสามารถออกฤทธิ์ได้ในระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้เกิดผลข้างเคียงที่สำคัญคือ เพิ่มแนวโน้มการฆ่าตัวตาย และอาการซึมเศร้าอย่างรุนแรง ผลข้างเคียงดังกล่าวทำให้ rimonabant ถูกถอนทะเบียนยา

2.2 ยาที่ขึ้นทะเบียนรักษาโรคอ้วนในปัจจุบัน

2.2.1 ยาที่ออกฤทธิ์นอกระบบประสาทส่วนกลาง

2.2.2.1 Orlistat

ขึ้นทะเบียนในปีค.ศ.1999⁹ เป็นอนุพันธ์ของ lipstatin ซึ่งสกัดได้จากเชื้อรา *Streptomyces toxytricini* มีข้อบ่งใช้คือลดความอ้วนและควบคุมน้ำหนักในระยะยาว¹⁶

กลไกการออกฤทธิ์

orlistat ออกฤทธิ์โดยการยับยั้ง gastric lipase, pancreatic lipase และ carboxyl ester lipase enzymes ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ hydrolyze triglyceride ให้เป็น fatty acid และ monoglyceride หลังจากนั้นจึงถูกดูดซึมโดย mucosal cell ในทางเดินอาหาร เมื่อยาไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ดังกล่าว ทำให้ร่างกายดูดซึมไขมันได้น้อยลง ไขมันถูกขับออกมากขึ้น¹⁶

ขนาดยา

ยาอยู่ในรูปแบบแคปซูล ขนาดยา 120 มิลลิกรัม บริหารยาโดยการรับประทานครั้งละ 1 แคปซูล วันละ 3 ครั้ง รวมเป็นขนาดยา 360 มิลลิกรัมต่อวัน¹⁶

อาการไม่พึงประสงค์

orlistat ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายประมาณ 1% จึงมีผลข้างเคียงน้อยมาก ต่างจากยาลดความอ้วนอื่นๆ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้จากการใช้ยา orlistat ได้แก่ มีไขมันปนมากับอุจจาระ ท้องอืด กลิ่นอุจจาระไม่อยู่ ลดการดูดซึมวิตามินที่ละลายในไขมัน renal impairment เนื่องจากกรดไขมันที่ไม่ถูกดูดซึมจะไปจับกับ calcium ในลำไส้เล็ก ทำให้เหลือ free calcium ที่ไปจับกับ oxalate น้อยลง oxalate จึงถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายมากขึ้น ทำให้เกิดภาวะ hyperoxaluria¹⁷

อันตรกิริยาระหว่างยา

เนื่องจาก orlistat มีผลข้างเคียงในการลดการดูดซึมวิตามินเค ดังนั้นจึงควรตรวจติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิด เมื่อใช้ร่วมกับ warfarin นอกจากนี้ orlistat ยังมีผลในการลดการดูดซึมของ amiodarone และ cyclosporine ด้วย¹⁷

2.2.2 ยาที่ออกฤทธิ์ในระบบประสาทส่วนกลาง

2.2.2.1 Phentermine

เป็นอนุพันธ์ของ amphetamine จึงมีฤทธิ์เป็น sympathomimetic โดยเพิ่มปริมาณ norepinephrine และ dopamine ในสมองทำให้ลดความอยากอาหาร¹⁸ ขึ้นทะเบียนต่อองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (U.S. FDA) เมื่อปีค.ศ.1959¹⁹ เพื่อใช้เป็นยารักษาโรคอ้วนในระยะสั้น คือ ไม่ควรใช้เกิน 12 สัปดาห์²⁰

ขนาดยา

รูปแบบ tablets ขนาดยา 37.5 มิลลิกรัม และรูปแบบ capsules ขนาดยา 15, 30, 37.5 มิลลิกรัม บริหารยาโดยการรับประทาน วันละ 1-2 ครั้ง 15-37.5 มิลลิกรัมต่อวัน โดยรับประทานก่อนอาหารเช้าหรือ 1-2 ชั่วโมงหลังอาหารเช้า²¹

อาการไม่พึงประสงค์

ปากแห้ง นอนไม่หลับ ท้องผูก ความดันโลหิตสูง และเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ

อันตรกิริยาระหว่างยา²²

1. ระดับความรุนแรงมากและออกฤทธิ์แบบ rapid onset

1) ยากลุ่ม monoamine oxidase inhibitors: จะเพิ่มปริมาณ catecholamine มากขึ้นอาจนำไปสู่ภาวะความดันโลหิตสูงแบบวิกฤต ภาวะเลือดออกในสมอง ภาวะไข้สูง เป็นต้น

2) furazolidone: ยา furazolidone มีคุณสมบัติยับยั้งเอนไซม์ Monoamine oxidase เช่นเดียวกัน จึงส่งผลกระทบต่อการกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางมากขึ้น

2. ระดับความรุนแรงปานกลาง

2.1 Rapid onset

1) ยากลุ่ม serotonin reuptake inhibitors เช่น citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline: เพิ่มความรุนแรงของการกระตุ้นระบบประสาท sympathomimetic และเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด serotonin syndrome

2) guanethidine: เมื่อใช้ร่วมกันจะต้านผลการลดความดันโลหิตของยา guanethidine และทำให้เกิดความดันโลหิตสูง

2.2 Delayed onset

1) ยากลุ่ม phenothiazines เช่น chlorpromazine, fluphenazine, perphenazine, prochlorperazine, thioridazine, trifluoperazine: เมื่อใช้ร่วมกันจะลดฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ phentermine และ phentermine อาจเพิ่มความรุนแรงของอาการทางจิตประสาทได้

ข้อห้ามใช้

ผู้ป่วยหรือผู้ที่มีประวัติเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด โรคความดันโลหิตสูงที่ควบคุมไม่ได้ โรค hyperthyroidism, โรคต่อหีน ผู้ที่ใช้ยากลุ่ม MAOI, ผู้ป่วยที่มีอาการ agitation states, ผู้ป่วยที่มีประวัติการใช้ยาในทางที่ผิดและหญิงตั้งครรภ์

2.2.2.2 Lorcaserin (Belviq[®])

ขึ้นทะเบียนต่อ U.S. FDA เมื่อปีค.ศ.2012 สำหรับใช้เป็นยาลดความอ้วนในระยะยาว ร่วมกับการควบคุมอาหารและออกกำลังกาย²⁰

กลไกการออกฤทธิ์

lorcaserin เป็น selective 5-HT_{2C} receptor agonist โดยจะจับกับ 5-HT_{2C} receptor ใน POMC neurons ของสมองส่วน hypothalamus ทำให้รู้สึกอิ่ม โดยยามี selectivity ต่อ 5-HT_{2C} receptor มากกว่า 5-HT_{2A} receptor 15 เท่า และมากกว่า 5-HT_{2B} receptor 100 เท่า ทำให้ลดการเกิด cardiac valvulopathy ที่เป็นปัญหาของยา fenfluramine และ dexfenfluramine ที่ถูกถอนไปเนื่องจากไปกระตุ้น 5-HT_{2B} receptor ที่ cardiac valvular interstitial cell²³

ขนาดยา

บริหารยาโดยการรับประทาน ครั้งละ 10 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง

อาการไม่พึงประสงค์

ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ เหนื่อยล้า คลื่นไส้ ปากแห้ง ท้องผูก

อันตรกิริยาระหว่างยา

ไม่ควรใช้ร่วมกับยากลุ่ม MAOI เนื่องจากมีความเสี่ยงในการเกิด serotonin syndrome²⁴

2.2.2.3 Naltrexone/bupropion (Contrave[®])

เป็นยาสูตรผสมขึ้นทะเบียนโดย U.S. FDA เมื่อปีค.ศ.2014¹⁹ และขึ้นทะเบียนในยุโรปเมื่อปีค.ศ. 2015²⁴ สำหรับใช้เป็นยาลดความอ้วนในระยะยาวร่วมกับการควบคุมอาหารและออกกำลังกาย naltrexone ถูกขึ้นทะเบียนเป็นยาเดี่ยวที่ใช้รักษา opioid dependence และ alcohol dependence ส่วน bupropion ถูกขึ้นทะเบียนเป็นยาเดี่ยวที่ใช้รักษา depression, smoking cessation และ seasonal affective disorder

bupropion สามารถกระตุ้น proopiomelanocortin (POMC) cell ให้สร้างและหลั่ง alpha-MSH กับ beta-endorphin ได้ เมื่อ alpha-MSH ไปกระตุ้น MC4 receptor จะช่วยลดความอยากอาหารและเพิ่มการนำพลังงานไปใช้ให้มากขึ้น ส่วน naltrexone เป็น opioid antagonist จะไปแย่งจับกับ μ -opioid receptor (MOR) ทำให้ขัดขวางการจับกันระหว่าง beta-endorphin กับ MOR จึงไปลด inhibitory feedback ของ beta-endorphin ต่อ POMC cell ทำให้มีการสร้างและหลั่ง alpha-MSH มากขึ้นจึงมีผลลดความอยากอาหารได้เพิ่มขึ้น เพราะฉะนั้นการใช้ naltrexone และ bupropion ร่วมกันจะช่วยเพิ่มผลของ POMC signaling ได้มากกว่าการใช้ยาเพียงตัวเดียว²⁵

ขนาดยา

ในหนึ่งเม็ดจะมี naltrexone 8 มิลลิกรัม และ bupropion 90 มิลลิกรัม ในสัปดาห์ที่ 1 ควรเริ่มรับประทานยา 1 เม็ด ในตอนเช้า และเพิ่มขนาดขึ้นในสัปดาห์ที่ 2 โดยอาจให้เพิ่มการรับประทานยาในตอนเย็น การปรับขนาดยาควรจะทำติดต่อกันจนได้ขนาดยาที่เหมาะสม คือ ครั้งละ 2 เม็ด วันละ 2 ครั้ง ซึ่งจะใช้เวลาในการปรับขนาดยา 4 สัปดาห์ โดยหลังจากใช้ยานี้เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ผู้ป่วยควรจะสามารถลดน้ำหนักได้อย่างน้อย 5% ของน้ำหนักตัวตั้งแต่เริ่มการใช้ยา แต่ถ้าไม่สามารถลดน้ำหนักได้ตามเกณฑ์ ผู้ป่วยควรหยุดใช้ยานี้²⁶

อาการไม่พึงประสงค์

คลื่นไส้ อาเจียน ท้องผูก ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ นอนไม่หลับ ปากแห้ง ท้องเสีย

อันตรกิริยาระหว่างยา²⁶

- ระวังการใช้ยานี้ร่วมกับยาที่มี opioid เป็นส่วนประกอบ เช่น cough suppressants, antidiarrheal drugs, opioid analgesics เนื่องจาก naltrexone เป็น opioid antagonist
- ห้ามใช้ bupropion ร่วมกับยากลุ่ม MAOI เนื่องจากมีความเสี่ยงในการเกิด hypertensive reactions
- ระวังการใช้ยานี้ร่วมกับยาที่ metabolize ผ่าน CYP2D6, CYP2B6 เนื่องจาก bupropion เป็น strong CYP2D6 inhibitor และยังถูก metabolize ผ่าน CYP2B6
- ระวังการใช้ยานี้ร่วมกับยาที่ทำให้เกิดการชักได้ เช่น antipsychotics, antidepressants, theophylline, systemic corticosteroids เนื่องจาก bupropion ลด seizure threshold

2.2.2.4 Phentermine/Topiramate ER (Qsymia®)²⁷

เป็นยาสูตรผสมที่ประกอบด้วย immediate-release phentermine hydrochloride กับ extended-release topiramate ที่ขึ้นทะเบียนกับ U.S. FDA ในเดือนกรกฎาคม ปีค.ศ.2012 ใช้สำหรับลดน้ำหนักในระยะยาว ร่วมกับการควบคุมอาหารและออกกำลังกาย⁹ ยาสูตรผสมนี้มีหลักการใช้ topiramate เป็นยาเสริมเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักได้มากขึ้น และลดขนาดยาของ phentermine ลง 40-90% ของขนาดยาสูงสุด จึงสามารถใช้ยา phentermine ได้อย่างปลอดภัยในระยะยาวและป้องกันการเกิดโรคทางหลอดเลือดและหัวใจซึ่งเป็นอันตรายถึงชีวิต ซึ่งกลไกในการออกฤทธิ์ที่ทำให้ topiramate ลดน้ำหนักได้นั้นยังไม่ชัดเจน แต่พบว่า topiramate สามารถเพิ่มความไวของ peripheral tissue ต่อการออกฤทธิ์ของ insulin และเพิ่มการหลั่ง adiponectin¹⁹ และจากการศึกษาในชั้นพรีคลินิกพบว่า topiramate มีผลต่อ neuropeptide-Y, neuropeptide Y1 receptor, neuropeptide Y5 receptor, corticotrophin-releasing hormone และ type-II glucocorticoid receptor²¹

ขนาดยา

ขนาดยา phentermine/topiramate ที่เริ่มต้นใช้ในผู้ใหญ่ คือ 3.75/23 มิลลิกรัมต่อวัน สำหรับ 14 วันแรก หลังจากนั้นสามารถปรับขนาดยาเป็น 7.5/46 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 90 วัน ถ้าต้องการขนาดยาที่สูงขึ้นอีกหลังจาก 90 วัน สามารถเพิ่มขนาดยาเป็น 11.25/69 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 14 วัน และหลังจากนั้นก็ปรับขนาดยาเป็น 15/92 มิลลิกรัมต่อวันได้ ขนาดยาสูงสุดที่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยโรคไต คือ 7.5/46 มิลลิกรัมต่อวัน

ยาทั้งสองสามารถทำให้เกิด negative withdrawal reactions ได้หากผู้ป่วยหยุดใช้ยาทันที จึงต้องติดตามการใช้ยาของผู้ป่วยเพื่อป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อน

อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์ทั่วไปที่มักเกิดขึ้นกับผู้ป่วยจากการใช้ยา phentermine/topiramate คือ ท้องผูก อาการชา ปากแห้ง และในผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาด 15/92 มิลลิกรัม มากกว่าร้อยละ 10 ของผู้ป่วยจะมีการรับรสผิดปกติ นอนไม่หลับ เวียนศีรษะ

อันตรกิริยาระหว่างยา

- เนื่องจาก topiramate เป็น weak CYP3A4 inducer และ weak inhibitor ของ organic anion/cation transporter ทำให้การพิจารณาการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาอื่นไม่ได้ให้ความสำคัญและไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา
- การใช้ยานี้ร่วมกับยากุมกำเนิดชนิดรับประทาน อาจทำให้ประสิทธิภาพของยากุมกำเนิดชนิดรับประทานลดลงได้
- การใช้ยานี้ร่วมกับยา metformin อาจทำให้ระดับยา metformin เพิ่มขึ้น แต่ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา metformin
- การใช้ยานี้ร่วมกับยาด้านชัก เช่น carbamazepine, phenytoin อาจจะลดระดับยา topiramate ในเลือดได้ประมาณร้อยละ 40 และ 48 ตามลำดับ

2.2.3 ยาที่ออกฤทธิ์ในและนอกระบบประสาทส่วนกลาง

2.2.3.1 Liraglutide (Saxenda®)²⁸

ขึ้นทะเบียนต่อ U.S. FDA เมื่อปีค.ศ.2014 สำหรับใช้เป็นยาลดความอ้วนในระยะยาวร่วมกับการควบคุมอาหารและออกกำลังกาย¹⁹

กลไกการออกฤทธิ์

liraglutide เป็น Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) receptor agonist โดยจะกระตุ้น GLP-1 receptor ที่มีอยู่ในสมองส่วนที่ควบคุมความอยากอาหารทำให้ลดความอยากอาหาร และกลไกภายนอกสมองเกิดจาก GLP-1 จะถูกหลั่งมาจาก L cells ในทางเดินอาหาร ทำให้ลดความอยากอาหาร โดยการส่งกระแสประสาทผ่านทาง vagus nerve ไปที่สมอง และยายังมีผลไปชะลอ gastric emptying time ทำให้รู้สึกอิ่ม

ขนาดยา

เป็นรูปแบบยาฉีด ขนาดครั้งละ 0.6-3 มิลลิกรัม ซึ่งจะแตกต่างกับขนาดที่ใช้ในการรักษาโรคเบาหวาน ชนิดที่ 2 คือ 1.8 มิลลิกรัม²⁰ โดยบรรจุอยู่ในปากกาแบบ prefilled multidose มีปริมาตร 3 มิลลิลิตร มีความเข้มข้นของยา 6 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร การบริหารยาจะให้โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละครั้ง โดยฉีดบริเวณหน้าท้อง ต้นแขนหรือต้นขา สามารถให้ได้โดยไม่ต้องคำนึงถึงมื้ออาหาร ผู้ป่วยจะเริ่มรับประทานยาที่ขนาด 0.6 มิลลิกรัม และปรับขนาดยาขึ้นครั้งละ 0.6 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ จนถึง 3 มิลลิกรัม ในสัปดาห์ที่ 5 โดยการค่อยๆ ปรับขนาดยาขึ้นนั้นจะลดผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารได้

อาการไม่พึงประสงค์

คลื่นไส้ อาเจียน ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ท้องเสีย ท้องผูก ปวดศีรษะ ลดความอยากอาหาร ปวดท้อง อาหารไม่ย่อย เหนื่อยล้า ง่วงซึม เพิ่มการหลั่ง lipase²⁰

อันตรกิริยาระหว่างยา

liraglutide ชะลอ gastric emptying อาจทำให้ลดอัตราการดูดซึมของยาอื่นที่ใช้ร่วมกัน

เอกสารอ้างอิง

1. James WP. The epidemiology of obesity: the size of the problem. *Journal of Internal Medicine*. 2008; 263(4):336-52.
2. Hruby A, Hu FB. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics*. 2015; 33(7):673-89.
3. Aekplakorn W, Mo-suwan L. Prevalence of obesity in Thailand. *obesity reviews*. 2009; 10:589-92.
4. Kantachuvessiri, A. Obesity in Thailand. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2005; 88(4):554-562.
5. Sheehan AH, Chen JT, Yanovski JA, Calis KA. Obesity. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, editors. *Pharmacotherapy a pathophysiologic approach*. 9 ed. New York: McGraw-Hill Education; 2014. p. 2445-60.
6. Li X, Yang J, Zhu Y, Liu Y, Shi XE, Yang G. Mouse Maternal High-Fat Intake Dynamically Programmed mRNA m6A Modifications in Adipose and Skeletal Muscle Tissues in Offspring. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016; 17(8):1336.
7. Zhang Y, Liu J, Yao J, Ji G, Qian L, Wang J, et al. Obesity: pathophysiology and intervention. *Nutrients*. 2014; 6(11):5153-83.
8. Ahima RS, Park H-K. Bariatric Surgery. In: Ahima RS, editor. *Metabolic syndrome*. Switzerland: SpringerNature; 2016. p. 811-3.
9. Alfaris N, Minnick AM, Hopkins CM, Berkowitz RI, Wadden TA. Combination phentermine and topiramate extended release in the management of obesity. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2015; 16(8):1263-74.
10. Harper JA, Dickinson K, Brand MD. Mitochondrial uncoupling as a target for drug development for the treatment of obesity. *Obesity Reviews*. 2001; 2(4):255-65.
11. Grundlingh J, Dargan PI, El-Zanfaly M, Wood DM. 2,4-dinitrophenol (DNP): a weight loss agent with significant acute toxicity and risk of death. *The Journal of Medical Toxicology*. 2011; 7(3):205-12.
12. Vivero LE, Anderson PO, Clark RF. A close look at fenfluramine and dexfenfluramine. *The Journal of Emergency Medicine*. 1998; 16(2):197-205.
13. Sharma B, Henderson DC. Sibutramine: current status as an anti-obesity drug and its future perspectives. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2008; 9(12):2161-73.
14. Florentin M, Liberopoulos EN, Elisaf MS. Sibutramine-associated adverse effects: a practical guide for its safe use. *Obesity Reviews*. 2008; 9(4):378-87.
15. Sun Y, Chen J. Rimonabant, gastrointestinal motility and obesity. *Current Neuropharmacology*. 2012; 10(3):212-8.
16. Halpern B, Faria AM, Halpern A. Fixed-dose combination of phentermine-topiramate for the treatment of obesity. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2013;6(3):235-41.
17. Drew BS, Dixon AF, Dixon JB. Obesity management: Update on orlistat. *Journal of Vascular Health and Risk Management*. 2007; 3(6):817-21.

18. Smith SM, Meyer M, Trinkley KE. Phentermine/topiramate for the treatment of obesity. *Annals of Pharmacotherapy*. 2013; 47(3):340-9.
19. Xiong GL, Gadde KM. Combination Phentermine/Topiramate for Obesity Treatment in Primary Care: A Review. *Postgraduate Medicine*. 2014; 126(2):110-6.
20. Patel D. Pharmacotherapy for the management of obesity. *Metabolism*. 2015; 64(11):1376-85.
21. Cosentino G, Conrad AO, Uwaifo GI. Phentermine and topiramate for the management of obesity: a review. *Drug design, development and therapy*. 2013; 7:267-78.
22. Tatro DS. *Drug Interaction Facts*. 2014 ed. St.Louis: Wolters Kluwer Health; 2014. p. 521-3,1880.
23. Kushner RF. Weight loss strategies for treatment of obesity. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2014; 56(4):465-72.
24. Bray GA, Fruhbeck G, Ryan DH, Wilding JP. Management of obesity. *Lancet*. 2016; 387(10031):1947-56.
25. Vorsanger MH, Subramanyam P, Weintraub HS, Lamm SH, Underberg JA, Gianos E, et al. Cardiovascular Effects of the New Weight Loss Agents. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016; 68(8):849-59.
26. Sherman MM, Ungureanu S, Rey JA. Naltrexone/Bupropion ER (Contrave): Newly Approved Treatment Option for Chronic Weight Management in Obese Adults. *Pharmacy and Therapeutics*. 2016; 41(3):164-72.
27. Lonneman DJ, Jr., Rey JA, McKee BD. Phentermine/Topiramate extended-release capsules (qsymia) for weight loss. *Pharmacy and Therapeutics*. 2013;38(8):446-52.