Thai Journal of Parenteral and Enteral Nutrition

วารสารโภชนบำบัด

journal homepage: http://www.spent.or.th

Special Article

ยาลดน้ำหนักในปัจจุบัน

นายแพทย์วีระเดช พิศประเสริฐ

สาขาวิชาโภชนวิทยาคลินิก ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ภาวะอ้วนคือภาวะที่ร่างกายมีไขมันสะสมมากเกินปกติ[1] ซึ่งสามารถวินิจฉัยโดยใช้ค่าดัชนีมวลกาย คนไทยที่มีค่าดัชนีมวลกายมากกว่า 23 กิโลกรัมต่อตารางเมตร ถือว่ามีภาวะน้ำหนักเกิน และดัชนีมวลกายมากกว่า 25 กิโลกรัมต่อตารางเมตร ถือว่ามีภาวะอ้วน จากการสำรวจสุขภาพประชากรไทยโดยการตรวจร่างกาย พ.ศ. 2551 - 2552[2] พบในประชากรไทยอายุ 15 ปีขึ้นไปมีความชุกของภาวะอ้วนร้อยละ 34.7 ภาวะอ้วนก่อให้เกิดผลเสียต่อสุขภาพ มากมาย เช่น เบาหวานชนิดที่ 2 ไขมันในเลือดผิดปกติ ความดันโลหิตสูง หลอดเลือดแดงแข็ง ภาวะหยุดหายใจกลางคืน ข้อเข่าและสะโพกเสื่อม ภาวะมีบุตรยาก มะเร็งบางชนิด เป็นต้น การลดน้ำหนักมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อลดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ และทำให้สุขภาพดีขึ้น แนวทางการลดน้ำหนักมีหลายขั้นตอน[3] ได้แก่

1) การปรับเปลี่ยนวิถีชีวิตซึ่งรวมทั้งการควบคุมอาหารและการเพิ่มกิจกรรมทางกาย การปรับเปลี่ยนวิถีชีวิตมีข้อบ่งชี้ในผู้มีภาวะน้ำหนักเกินทุกราย

2) การใช้ยาลดน้ำหนัก มีข้อบ่งชี้เมื่อผู้ป่วยปรับเปลี่ยนวิถีชีวิตแล้วไม่ประสบผลสำเร็จ ร่วมกับมีค่าดัชนีมวลกายมากกว่า 30 กิโลกรัมต่อตารางเมตร หรือมีค่าดัชนีมวลกายมากกว่า 27 กิโลกรัมต่อตารางเมตร ร่วมกับภาวะแทรกซ้อน

3) การผ่าตัด มีข้อบ่งชี้เมื่อผู้ป่วยปรับเปลี่ยนวิถีชีวิตแล้วไม่ประสบผลสำเร็จ ร่วมกับมีค่าดัชนีมวลกายมากกว่า 40 กิโลกรัมต่อตารางเมตร หรือมีค่าดัชนีมวลกายมากกว่า 35 กิโลกรัมต่อตารางเมตร ร่วมกับภาวะแทรกซ้อน อย่างไรก็ตามสำหรับคนเอเชียซึ่งมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนจากภาวะอ้วนได้ในระดับดัชนีมวลกายที่ต่ำกว่าชาวตะวันตก ผู้เชี่ยวชาญบางท่านอาจพิจารณาการผ่าตัดลดน้ำหนักในผู้ป่วยอ้วนที่มีดัชนีมวลกายเกิน 37.5 กิโลกรัมต่อตารางเมตร หรือเกิน 32.5 กิโลกรัมต่อตารางเมตรร่วมกับมีภาวะแทรกซ้อนจากภาวะอ้วน

ยาลดน้ำหนักเป็นทางเลือกหนึ่งในการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะอ้วน แม้ว่าจะมีสารหลายชนิดที่สามารถออกฤทธิ์ลดน้ำหนักได้ แต่ยาลดน้ำหนักที่แท้จริงจะต้องสามารถลดมวลไขมันส่วนเกิน โดยผ่านกลไกควบคุมความอยากอาหาร ลดการดูดซึมอาหาร หรือเพิ่มการเผาผลาญพลังงาน บทความนี้ได้รวบรวมข้อมูลต่างๆ เกี่ยวกับสารที่ได้รับรองเป็นยาลดน้ำหนักที่มีใช้ในปัจจุบัน เพื่อเป็นแนวทางในการพิจารณาเลือกใช้อย่างเหมาะสม

ยาลดน้ำหนักในประเทศไทย

ปัจจุบันมียาได้รับการขึ้นทะเบียนเป็นยาลดน้ำหนักที่ปลอดภัยและมีใช้ในประเทศไทย ได้แก่

1) Phentermine ซึ่งเป็นยากลุ่มนอร์อะดรีเนอจิก (noradrenergic) ที่โครงสร้างเป็นอนุพันธ์ของแอมเฟตามีน (amphetamines) ออกฤทธิ์โดยกระตุ้นการหลั่งสาร

นอร์อะดรีนาลีน (noradrenaline) ในสมองบริเวณไฮโปทาลามัส ส่งผลลดความอยากอาหาร ผลข้างเคียงของยานี้ได้แก่ ใจสั่น ชีพจรเต้นเร็ว ความดันโลหิตสูงขึ้น ปวดศีรษะ กระวนกระวาย นอนไม่หลับ ปากแห้ง คอแห้ง และท้องผูก ยานี้สามารถใช้ในระยะสั้น เพียง 3 เดือนเท่านั้น เนื่องจากเสี่ยงต่อการติดยา การเริ่มใช้ยาอาจเริ่มที่ 7.5 มิลลิกรัมต่อวันและค่อยๆ ปรับเป็น 15 มิลลิกรัมต่อวัน ในต่างประเทศมีรายงานการใช้ยาขนาดสูงถึง 37.5 มิลลิกรัมต่อวัน โดยให้วันละ 1 ครั้งก่อนอาหารเช้า หรือไม่เกิน 2 ชั่วโมงหลังอาหาร จากการวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis)[4] พบว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก การใช้ยา phentermine 15 - 30 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถลดน้ำหนักได้เฉลี่ย 3.6 กิโลกรัม ที่ 6 เดือน องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริการับรองการใช้ยา phentermine เพื่อการลดน้ำหนัก ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2502 ในประเทศไทยจัด phentermine เป็นวัตถุออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทประเภท 2 ซึ่งต้องมีการควบคุมการซื้อขายไว้สำหรับโรงพยาบาลและคลินิกเพื่อจ่ายให้ให้ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้เท่านั้น

2) Orlistat เป็นยาที่ออกฤทธิ์ในทางเดินอาหาร โดยจับกับ gastric, carboxylester, lipoprotein และ pancreatic lipases ทำให้การย่อยและการดูดซึมไขมันลดลง ขนาดที่แนะนำคือ 120 มิลลิกรัม วันละ 2 - 3 ครั้งพร้อมอาหาร จาก meta-analysis[5-7] พบว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก การใช้ยา orlistat 120 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง สามารถลดน้ำหนักได้เฉลี่ย 2.9 กิโลกรัม ที่ 1 ปี นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา orlistat สามารถควบคุมระดับคอเลสเตอรอล และความดันโลหิตได้ดีขึ้น ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น ได้แก่ ท้องอืด ถ่ายเหลว ถ่ายเป็นมัน ผายลมบ่อย กลั้นอุจจาระไม่ได้ ในระยะยาวมีโอกาสเกิดภาวะขาดวิตามินที่ละลายในไขมัน นอกจากนี้ยังมีรายงานตับทำงานผิดปกติจากการใช้ยานี้ ยานี้ยังเกิดมีปฏิกิริยากับยาอื่นๆ ได้แก่ amiodarone, cyclosporine และ warfarin ยานี้ไม่ควรใช้ในผู้ที่มีอาการแพ้ ผู้ป่วยที่มีภาวะการดูดซึมสารอาหารผิดปกติ ผู้ป่วยโรคตับ เด็กและสตรีมีครรภ์ องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริการับรองการใช้ยา orlistat สำหรับการลดน้ำหนักในระยะยาว ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2542 ประเทศไทย orlistat ได้ขึ้นทะเบียนเป็นยา แต่ไม่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

3) Liraglutide เป็นยารักษาเบาหวานกลุ่ม glucagon-like peptide I (GLP-I) analog ทั้งนี้ฮอร์โมน GLP-I เป็นฮอร์โมนกลุ่มอินครีติน (incretin) ซึ่งออกฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือดโดยกระตุ้นการหลั่งอินซูลินจากตับอ่อน นอกจากนี้ยังยับยั้งการหลั่งกลูคากอน และมีผลให้ทางเดินอาหารบีบตัวช้าลง รวมทั้งมีรายงานว่าทำให้ลดความอยากอาหารอีกด้วย อย่างไรก็ตามฮอร์โมน GLP-I มีค่าครึ่งชีวิตสั้น เนื่องจากถูกทำลายด้วยเอนไซม์ dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) ยา liraglutide เป็นยาที่มีโครงสร้างคล้ายฮอร์โมน GLP-I ถึงร้อยละ 97 ถูกทำลายโดยเอนไซม์ DPP-IV ได้ช้ากว่าฮอร์โมน GLP-1 จึงมีค่าครึ่งชีวิตยาว 10 - 14 ชั่วโมง การบริหารยาทำได้โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังวันละ 1 ครั้ง ผลข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ข้อห้ามในการใช้ยานี้ได้แก่ ผู้ป่วยมะเร็งไทรอยด์ชนิด medullary carcinoma ผู้ป่วย multiple endocrine neoplasia syndrome ชนิดที่ 2 และหญิงตั้งครรภ์ การศึกษาประสิทธิผลและประสิทธิภาพของ liraglutide ในการลดน้ำหนักที่สำคัญได้แก่

- SCALE obese and prediabetes trial[8] ศึกษาผลของการให้ liraglutide 3 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 56 สัปดาห์ ในผู้ที่มีน้ำหนักเกินหรืออ้วนแต่ไม่เป็นเบาหวาน พบว่าสามารถลดน้ำหนักมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกน้ำหนัก 5.6 กิโลกรัม โดยผู้ได้รับ liraglutide ร้อยละ 63.2 สามารถลดน้ำหนักได้มากกว่าร้อยละ 5 ในขณะที่ผู้ได้รับยาหลอกบรรลุเป้าหมายดังกล่าวร้อยละ 27.1

- SCALE maintenance randomized study[9] ศึกษาผลของการให้ liraglutide ในผู้ที่มีน้ำหนักเกินหรืออ้วนแต่ไม่เป็นเบาหวานที่เคยลดน้ำหนักด้วยอาหารพลังงานต่ำมาก พบว่าภายหลังการควบคุมอาหาร ผู้ร่วมการศึกษาน้ำหนักลดลงเฉลี่ยร้อยละ 6 เมื่อได้รับ liraglutide 3 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 56 สัปดาห์ สามารถลดลงน้ำหนักได้อีกร้อยละ 6.2 ในขณะที่ผู้ได้รับยาหลอก น้ำหนักลดเพิ่มอีกร้อยละ 0.2 นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ได้รับ liraglutide สามารถควบคุมปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก

- SCALE diabetes randomized clinical trial[10] ศึกษาผลของการให้ liraglutide 1.8 และ 3 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 56 สัปดาห์ ในผู้ป่วยอ้วนที่เป็นเบาหวาน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา liraglutide 1.8 และ 3 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถลดน้ำหนักมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกร้อยละ 2.71 และร้อยละ 4 ตามลำดับ นอกจาก

นั้นยังพบว่าร้อยละ 40.4 ของผู้ได้รับ liraglutide 1.8 มิลลิกรัมต่อวัน และร้อยละ 54.3 ของผู้ได้รับ liraglutide 3 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถลดน้ำหนักได้มากกว่าร้อยละ 5 ในขณะที่ผู้ได้รับยาหลอกบรรลุเป้าหมายดังกล่าวร้อยละ 21.4

- SCALE sleep apnea randomized clinical trial[11] ศึกษาผลของการให้ liraglutide 3 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 32 สัปดาห์ ในผู้ป่วยอ้วนที่มีภาวะหยุดหายใจขณะนอนหลับ (obstructive sleep apnea; OSA) แต่ไม่เป็นเบาหวาน พบว่าสามารถลดน้ำหนักมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกร้อยละ 4.2 นอกจากนี้ยังสามารถลดค่าดัชนีการหยุดหายใจ (apnea-hypopnea index; AHI) ได้เฉลี่ย 6.1 ครั้ง

องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริการับรองการใช้ยา liraglutide เพื่อการรักษาเบาหวาน ในปี พ.ศ. 2552 และเพื่อการลดน้ำหนัก ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2557 ประเทศไทย liraglutide ได้ขึ้นทะเบียนเป็นยารักษาเบาหวาน แต่ไม่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

ยาลดน้ำหนักที่ได้รับการรับรองในต่างประเทศแล้วแต่ยังไม่มีใช้ในประเทศไทย

ใน 2 - 3 ปีที่ผ่านมาองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาได้รับรองยาที่มีคุณสมบัติลดน้ำหนักเพิ่มเติมอีกหลายตัว อย่างไรก็ดียาดังกล่าวยังไม่มีใช้ในประเทศไทย ได้แก่

1) Phentermine ร่วมกับ topiramate ในรูปแบบ controlled-release

การใช้ยาร่วมมีวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาแต่ผลข้างเคียงลดลง เนื่องจากการใช้ยาผสมจะใช้ปริมาณยาแต่ละตัวน้อยลง

Topiramate เป็นยากันชักและใช้ในการป้องกันปวดศีรษะไมเกรน นอกจากนั้นยังมีผลทำให้เบื่ออาหาร โดยที่ยังอธิบายกลไกการออกฤทธิ์ได้ไม่ชัดเจน มีการศึกษาพบว่าการให้ topiramate 100 - 400 มิลลิกรัมต่อวัน[12] เป็นเวลา 24 - 54 สัปดาห์สามารถลดน้ำหนักได้ 6 - 8 กิโลกรัม อย่างไรก็ตามปัญหาในการใช้ยา topiramate คือผลข้างเคียงที่เพิ่มขึ้นตามขนาดที่ใช้ ได้แก่ อาการชา ขาดสมาธิ ซึมเศร้า ความจำเสื่อม การรับรสผิดปกติ และอ่อนเพลีย

เมื่อนำ Topiramate มาใช้ร่วมกับ phentermine ในรูปแบบ controlled-release พบว่าลดน้ำหนักได้ โดยได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ. 2555 การศึกษาประสิทธิผลและประสิทธิภาพของ Phentermine ร่วมกับ topiramate ในรูปแบบ controlled-release ในการลดน้ำหนัก ได้แก่

- Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults (EQUIP trial)[13] เป็นการศึกษาในผู้ป่วยอ้วนที่มีดัชนีมวลกายมากกว่า 35 กก./ตร.ม. และไม่เป็นเบาหวาน พบว่าการใช้ยา phentermine extended release 3.75 มิลลิกรัม ร่วมกับ topiramate extended release 23 มิลลิกรัม เป็นเวลา 1 ปี สามารถลดน้ำหนักได้ ร้อยละ 5.1 และเมื่อเพิ่มขนาดยาเป็น phentermine 15 มิลลิกรัม ร่วมกับ topiramate 92 มิลลิกรัม สามารถลดน้ำหนักได้มากขึ้นเป็นร้อยละ 10.9 ในขณะที่กลุ่มที่ได้ยาหลอกน้ำหนักลดเพียงร้อยละ 1.6 นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มที่ได้ยาจริงในระดับสูงสามารถควบคุมระดับน้ำตาล ไขมัน และความดันโลหิตได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก

- Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER trial)[14] ทำการศึกษาในผู้ป่วยอ้วนที่มีดัชนีมวลกาย 27 - 45 กก./ตร.ม. ซึ่งเข้าเกณฑ์ภาวะเมตาบอลิก (Metabolic syndrome) พบว่าการใช้ยา phentermine extended release 7.5 มิลลิกรัม ร่วมกับ topiramate extended release 46 มิลลิกรัม เป็นเวลา 56 สัปดาห์ สามารถลดน้ำหนักได้ร้อยละ 7.8 และเมื่อเพิ่มขนาดยาเป็น phentermine 15 มิลลิกรัม ร่วมกับ topiramate 92 มิลลิกรัม สามารถลดน้ำหนักได้มากขึ้นเป็นร้อยละ 9.8 ในขณะที่กลุ่มที่ได้ยาหลอกน้ำหนักลดเพียงร้อยละ 1.2 นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มที่ได้ยาจริงสามารถควบคุมความดันโลหิตได้ดี และสามารถลดการใช้ยาลดความดันโลหิตได้เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

- Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL trial)[15] เป็นการศึกษาต่อจาก CONQUER trial จนครบ 2 ปี พบว่าการใช้ยา phentermine extended release 7.5 มิลลิกรัม ร่วมกับ topiramate extended release 46 มิลลิกรัม สามารถลดน้ำหนักได้

ร้อยละ 9.3 และเมื่อเพิ่มขนาดยาเป็น phentermine 15 มิลลิกรัม ร่วมกับ topiramate 92 มิลลิกรัม สามารถลดน้ำหนักได้มากขึ้นเป็นร้อยละ 10.5 ในขณะที่กลุ่มที่ได้ยาหลอกน้ำหนักลดเพียงร้อยละ 1.8

ผลอันไม่พึงประสงค์ของยาที่พบใน 3 การศึกษาข้างต้น เป็นผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรง ได้แก่ อาการชา ปากแห้ง ท้องผูก ชีพจรเต้นเร็วขึ้นเล็กน้อย ส่วนผลข้างเคียงที่รุนแรงไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

2) Lorcaserin ออกฤทธิ์ที่ serotonin-2c receptor แบบเจาะจง ส่งผลกระตุ้น melanocortin receptor 4 (MC4-R) ทำให้ความอยากอาหารลดลง ยานี้มีผลดีคือช่วยให้ผู้ป่วยเบาหวานควบคุมระดับน้ำตาลได้ขึ้น อย่างไรก็ตามผลเสียคืออุบัติการณ์ภาวะน้ำตาลต่ำเพิ่มขึ้น ผลข้างเคียงอื่นๆ ได้แก่ ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน เวียนศีรษะ ปากแห้ง ท้องผูก ขนาดที่แนะนำคือ 10 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริการับรองการใช้ยา lorcaserin เพื่อการลดน้ำหนัก ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2555 โดยการศึกษาประสิทธิผลและประสิทธิภาพของ lorcaserin ในการลดน้ำหนัก ได้แก่

- Behavioural Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management (BLOOM) study[16] พบว่าการให้ lorcaserin 20 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 1 ปี สามารถช่วยลดน้ำหนักได้มากกว่ายาหลอกร้อยละ 3.6 จำนวนผู้ที่ได้รับยา lorcaserin ลดน้ำหนักได้เกินร้อยละ 5 มากกว่าผู้ที่ได้รับยาหลอกกว่าเท่าตัว (ร้อยละ 47.5 และร้อยละ 20.3 ตามลำดับ) นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา lorcaserin สามารถควบคุมระดับน้ำตาล คอเลสเตอรอล และความดันโลหิตได้ดีขึ้น

- Behavioural Modification and Lorcaserin Second Study for Obesity Management (BLOSSOM) study[17] พบว่าการให้ lorcaserin 10 และ 20 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 1 ปี สามารถช่วยลดน้ำหนักได้มากกว่ายาหลอกร้อยละ 1.8 และร้อยละ 2.9 ตามลำดับ จำนวนผู้ที่ได้รับยา lorcaserin ทั้งสองขนาดลดน้ำหนักได้เกินร้อยละ 5 มากกว่าผู้ที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 47 ในผู้ที่ได้รับ lorcaserin 20 วันมิลลิกรัมต่อวัน ร้อยละ 40 ในผู้ที่ได้รับ lorcaserin 10 วันมิลลิกรัมต่อวัน เปรียบเทียบกับร้อยละ 25 ในผู้ที่ได้รับยาหลอก) นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา lorcaserin มีระดับเอชดีแอล และไตรกลีเซอร์ไรด์ดีขึ้น

- BLOOM diabetes mellitus (BLOOM-DM) study[18] ทำการศึกษาในผู้มีน้ำหนักเกินที่เป็นเบาหวานและได้รับยา metformin และ/หรือ sulfonylurea พบว่าการให้ lorcaserin 10 และ 20 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 1 ปี สามารถช่วยลดน้ำหนักได้มากกว่ายาหลอกร้อยละ 3.1 และร้อยละ 3.4 ตามลำดับ โดยที่ประสิทธิภาพของ lorcaserin ทั้งสองขนาดไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จำนวนผู้ที่ได้รับยา lorcaserin ทั้งสองขนาดลดน้ำหนักได้เกินร้อยละ 5 มากกว่าผู้ที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 37.5 ในผู้ที่ได้รับ lorcaserin 20 วันมิลลิกรัมต่อวัน ร้อยละ 44.7 ในผู้ที่ได้รับ lorcaserin 10 วันมิลลิกรัมต่อวัน เปรียบเทียบกับร้อยละ 16.1 ในผู้ที่ได้รับยาหลอก) นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา lorcaserin สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ดีขึ้น

3) Naltrexone ร่วมกับ bupropion ในรูปแบบ sustained-release

Bupropion เป็นยารักษาภาวะซึมเศร้า และช่วยการงดบุหรี่ ยาออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการเก็บกลับของ noradrenaline และ dopamine นอกจากนี้ยังพบว่าสามารถกระตุ้นเซลล์ประสาทที่สร้าง pro-opiomelanocortin (POMC) ซึ่งส่งผลกระตุ้น MC4-R ทำให้รับประทานอาหารลดลง และเพิ่มการเผาผลาญพลังงาน อย่างไรก็ตามการหลั่ง POMC มีกลไกควบคุมอัตโนมัติ ทำให้การใช้ bupropion เพียงตัวเดียว มีผลลดน้ำหนักไม่มากนัก

Naltrexone เป็นยาที่ใช้บำบัดการติดยากลุ่ม opiate เนื่องจากยาออกฤทธิ์ต่อ opioid receptor นอกจากนี้ยังพบว่าใช้บำบัดการติดสุราได้ด้วย การใช้ naltrexone เพียงตัวเดียว ไม่พบว่ามีผลลดน้ำหนัก แต่เมื่อใช้ร่วมกับ bupropion พบว่าสามารถลดระดับ β-endorphin ซึ่งเป็นกลไกควบคุมการหลั่ง POMC ทำให้ผลควบคุมความอยากอาหาร และการเผาผลาญพลังงานชัดเจนมากขึ้น นอกจากนี้ยังเชื่อว่า การที่ β-endorphin ลดระดับลง ทำให้ความพึงพอใจในการรับรสอาหารลดลงด้วย

องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริการับรองการใช้ยา Naltrexone/bupropion เพื่อการลดน้ำหนัก ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2557 โดยการศึกษาประสิทธิผลและประสิทธิภาพของยาดังกล่าวในการลดน้ำหนัก ได้แก่

- Contrave Obesity Research study (COR-I trial)[19] พบว่าการใช้ยา naltrexone 16 มิลลิกรัม ร่วมกับ bupropion 360 มิลลิกรัม เป็นเวลา 56 สัปดาห์ สามารถลดน้ำหนักได้ร้อยละ 5.0 และเมื่อเพิ่มขนาดยาเป็น naltrexone 32 มิลลิกรัม ร่วมกับ bupropion 360 มิลลิกรัม สามารถลดน้ำหนักได้มากขึ้นเป็นร้อยละ 6.1 ในขณะที่กลุ่มที่ได้ยาหลอกน้ำหนักลดเพียงร้อยละ 1.3 ทั้งนี้ผู้ที่สามารถลดน้ำหนักได้มากกว่าร้อยละ 5 พบได้ร้อยละ 16 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ร้อยละ 39 ในกลุ่มที่ได้รับยาจริงในขนาดต่ำ และร้อยละ 48 ในกลุ่มที่ได้รับยาจริงในขนาดสูง นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาจริงมีระดับน้ำตาลและไขมันในเลือดดีขึ้นบ้าง

- Naltrexone/bupropion combination therapy as an adjunct to behavior modification (COR-BMOD trial)[20] เป็นการศึกษาที่คล้ายคลึงกับ COR-I trial พบว่าการใช้ยา naltrexone 32 มิลลิกรัม ร่วมกับ bupropion 360 มิลลิกรัมควบคู่กับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเป็นเวลา 56 สัปดาห์ สามารถลดน้ำหนักได้ร้อยละ 9.3 ในขณะที่กลุ่มที่ได้ยาหลอกร่วมกับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมน้ำหนักลดร้อยละ 5.1 ทั้งนี้ผู้ที่สามารถลดน้ำหนักได้มากกว่าร้อยละ 5 พบได้ร้อยละ 42 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ร้อยละ 66 ในกลุ่มที่ได้รับยาจริง

- A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/ bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II trial)[21] พบว่าการใช้ยา naltrexone 32 มิลลิกรัมร่วมกับ bupropion 360 มิลลิกรัมเป็นเวลา 28 สัปดาห์สามารถลดน้ำหนักได้ร้อยละ 6.5 ในขณะที่กลุ่มที่ได้ยาหลอกน้ำหนักลดร้อยละ 1.9 และเมื่อติดตามต่อเนื่องจนครบ 56 สัปดาห์ ผลยังคงเดิมกล่าวคือกลุ่มที่ได้ยาจริงมีน้ำหนักลดลงร้อยละ 6.4 เมื่อเปรียบเทียบกับน้ำหนักขณะเริ่มการศึกษา ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีน้ำหนักลดลงเพียงร้อยละ 1.2

- Effects of naltrexone sustained-release/ bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes (COR-Diabetes trial)[22] ทำการศึกษาในผู้ป่วยอ้วนที่มีภาวะเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมด้วย พบว่าการใช้ยา naltrexone 32 มิลลิกรัมร่วมกับ bupropion 360 มิลลิกรัมเป็นเวลา 56 สัปดาห์ สามารถลดน้ำหนักได้ ร้อยละ 5 ในขณะที่กลุ่มที่ได้ยาหลอกน้ำหนักลดร้อยละ 1.8 ทั้งนี้ผู้ที่สามารถลดน้ำหนักได้มากกว่าร้อยละ 5 พบได้ร้อยละ 18.9 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ร้อยละ 44.5 ในกลุ่มที่ได้รับยาจริง นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาจริงควบคุมระดับน้ำตาลได้ดีกว่า โดยอุบัติการณ์ภาวะน้ำตาลต่ำไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

ผลอันไม่พึงประสงค์ของยา Naltrexone/ bupropion ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องผูกหรือท้องเสีย ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ นอนไม่หลับ และปากแห้ง นอกจากนี้ยังควรระมัดระวังภาวะพฤติกรรมเปลี่ยนแปลงจากการใช้ bupropion รวมทั้งความเสี่ยงต่อการชัก

ยาลดน้ำหนักที่ถอนจากตลาดแล้ว

ในอดีตมีการใช้ยาลดน้ำหนักบางตัวซึ่งก่อให้เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงจนกระทั่งถูกถอนออกจากตลาด[23] เช่น fenfluramine/dexfenfluramine พบว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดลิ้นหัวใจผิดปกติ ยาที่มีส่วนประกอบของ phenylpropanolamine มีรายงานเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกในสมอง rimonabant เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะซึมเศร้าและการฆ่าตัวตาย รวมทั้ง sibutramine ซึ่งมีการศึกษาพบว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยบางกลุ่ม

นอกจากนี้การใช้ยาหรือสารอื่นที่ไม่เหมาะสมเพื่อลดน้ำหนักเนื่องจากไม่ได้ลดมวลไขมันอย่างแท้จริง และนอกจากจะไม่เกิดประโยชน์แล้วยังอาจเกิดอันตรายได้ เช่น การใช้ยาขับปัสสาวะหรือยาระบายอาจทำให้น้ำหนักลดได้จากภาวะขาดสารน้ำซึ่งเสี่ยงต่อภาวะสมดุลเกลือแร่ผิดปกติ การใช้ธัยรอยด์ฮอร์โมนสามารถเพิ่มการเผาผลาญพลังงาน ซึ่งอาจช่วยในการลดน้ำหนักได้ แต่การใช้ธัยรอยด์ฮอร์โมนเป็นเวลานานเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ภาวะหัวใจวาย และกระดูกพรุน

สรุป

ภาวะอ้วนเป็นปัญหาสุขภาพระดับชาติซึ่งพบเพิ่มขึ้นในปัจจุบันและเป็นภาวะที่ส่งผลต่อภาวะแทรกซ้อนในทุกระบบของร่างกายการป้องกันภาวะอ้วนเป็นสิ่งที่สำคัญที่สุด แต่หากเกิดภาวะอ้วนขึ้นแล้ว การลดน้ำหนักทำได้โดยการปรับเปลี่ยนวิถีชีวิตเพื่อควบคุมอาหารและเพิ่มการออกกำลังกาย รวมทั้งอาจใช้ยาลดน้ำหนักและการผ่าตัดในบางกรณี ซึ่งต้องพิจารณาอย่างรอบคอบทั้งในแง่ข้อบ่งชี้

ข้อห้าม ผลข้างเคียง รวมถึงค่าใช้จ่าย ทั้งนี้มีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับประสิทธิภาพการรักษาต่างๆ อย่างต่อเนื่อง บุคลากรผู้ให้การรักษาและคำแนะนำจึงควรติดตามหลักฐานเชิงประจักษ์อย่างสม่ำเสมอเพื่อให้การดูแลรักษาอย่างปลอดภัยและเกิดประโยชน์สูงสุด

เอกสารอ้างอิง

1. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute: Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, 1998.
2. สำนักงานสำรวจสุขภาพประชาชนไทย. รายงานการสำรวจสุขภาพประชากรโดยการตรวจร่างกายครั้งที่ 4 พ.ศ. 2551-2 โดย: นายแพทย์วิชัย เอกพลากร, บรรณาธิการ. นนทบุรี: เดอะกราฟิโกซิสเต็มส์จำกัด; 2553:. หน้า 127-34.
3. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, et al. Pharmacological management of obesity: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:342-362.
4. Li Z, Maglione M, Tu W, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. Ann Intern Med 2005;142:532-46.
5. Padwal RS, Li SK, Lau DCW. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. Cochrane Database of Systemic Reviews 2004;(3):CD004094.
6. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DCW. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. BMJ 2007;335:1194-203.
7. Franz MJ, VanWormer JJ, Crain AL, et al. Weight-loss outcomes: a systemic review and meta-analysis of weight-loss clinical trials with a minimum 1-year follow-up. J Am Diet Assoc 2007;107:1755-1767.
8. 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(1):11-22.
9. Wadden T, Hollander P, Klein S, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE maintenance randomized study. Int J Obes (Lond) 2013;37:1443-51.
10. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjoth TV, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE diabetes randomized clinical trial. JAMA 2015; 314(7):687-99.
11. Blackman A, Foster GD, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, Wadden T, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE sleep apnea randomized clinical trial. Int J Obes (Lond) 2016 Mar 23. [Epub ahead of print]
12. Kramer CK, Leitao CB, Pinto LC, Canani LH, Azevedo MJ, Gross JL. Efficacy and safety of topiramate on weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. Obes Rev 2011;12(5):e338-47.
13. Allison DB, Gadde KM, William Timothy Garvey WT, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). Obesity 2011;20:330-42.
14. 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;377:1341-52.
15. Garvey WT, Ryan DH, Look M, Gadde KM, Allison DB, Peterson CA, 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.
16. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. N Engl J Med 2010;363(3):245-56.
17. 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(10):3067-77.
18. 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(7):1426-36.
19. 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.

20. 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 2011;19(1):110-20.
21. 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 2013;21(5):935-43.
22. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, et al. Effects of naltrexone sustained-release/ bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2013;36(12):4022-9.
23. Bray GA, Greenway FL. Pharmacological treatment of the overweight patient. Pharmacol Rev 2007; 59(2): 151-84.