NEW DRUGS

ORLISTAT: A NEW ANTIOBESITY DRUG

Oranee Tangphao

Division of Clinical Pharmacology, Department of Medicine, Stanford University Medical Center, Palo Alto, CA 94305-5130, USA

ABSTRACT

Obesity is increasingly being recognized as a chronic disease associated with significant morbidity and mortality worldwide. Orlistat, the first lipase inhibitor, was recently introduced to the Thai market as well as other international markets. This pharmacological breakthrough compound may lead to a very promising future for obesity treatment in both initial and maintenance therapy. Fundamentally, orlistat acts as a reversible inhibitor of lipase by forming a covalent bond with lipase. Oral orlistat acts specifically on gastro-intestinal lipase to prevent dietary fat from being digested and diminishes fat absorption. The reduction of fat absorption leads to calorie deficits (compared to the same environment without orlistat) and may have a positive effect on weight management as well as serum cholesterol level and other risk factors including hypertension. Pre-clinical data of orlistat are very encouraging. Several clinical trials have been conducted to prove both the efficacy and toxicity of the compound. Efficacy on potentiating weight reduction was demonstrated on several occasions. The most common side effects noticed were gastro-intestinal symptoms. As other new and chemically breakthrough compounds, long-term side effects and efficacy need to be monitored. In conclusion, orlistat has a unique mechanism of action and can be used as an effective adjunctive therapy in obesity management.

Address correspondence and reprint requests to: Oranee Tangphao, MD. Division of Clinical Pharmacology, Department of Medicine, Stanford University Medical Center, Palo Alto, CA 94305-5130, USA

บทนำ

เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปว่า การที่มีน้ำหนักตัวเกินหรือความอ้วนนั้นสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลายชนิด รวมทั้งเบาหวาน ความดันโลหิตสูง โรคนิ่วในถุงน้ำดี และที่สำคัญโรคอ้วนสัมพันธ์กับอัตราการตายที่สูงขึ้น โรคอ้วนเป็นปัญหาที่พบมากขึ้นเรื่อยๆ เนื่องจากความเป็นอยู่และพฤติกรรมการบริโภคที่เปลี่ยนแปลงไปในปัจจุบัน อย่างไรก็ดีโรคอ้วนทางการแพทย์มี criteria ในการวินิจฉัยอย่างชัดเจนโดยพิจารณาถึงความเสี่ยงของความอ้วนในการเกิดโรคต่างๆที่มีผลกับสุขภาพ ดัชนีบ่งชี้ที่ใช้กันโดยทั่วไปมักนิยมใช้ดัชนีมวลร่างกายหรือ body mass index (BMI) เป็นตัวตัดสิน โดยที่เคยใช้ค่ามาตรฐานว่า ถ้า BMI มากกว่า 30 จัดว่าเป็นโรคอ้วน แต่ถ้าดัชนีอยู่ระหว่าง 25-30 จัดว่าน้ำหนักเกิน (over-weight)[1] อย่างไรก็ดีเมื่อไม่นานมานี้ National Institute of Health ของสหรัฐอเมริกาให้ข้อมูลว่า คนที่มี BMI เกิน 25 มีโอกาสเสี่ยงในการเป็นโรคหัวใจสูงกว่าคนปกติ ค่าที่ใช้ในการตัดสินใจในการเริ่มรักษาหรือควบคุมน้ำหนักจึงลดลงมาจาก 30 เป็น 25[2]

ดังที่กล่าวมาแล้วว่า การที่มีน้ำหนักเกินหรือเป็นโรคอ้วนนั้นเป็นสาเหตุให้เกิดโรคต่างๆตามมาได้มากขึ้น และโรคเหล่านี้นำไปสู่อัตราการตายหรืออัตราการพิการ (mortality and morbidity rate) ที่สูงกว่าประชากรที่มีน้ำหนักปกติ [1] อย่างไรก็ดี การลดน้ำหนักจะมีผลต่อการลดอัตราตายหรือพิการได้หรือไม่มากน้อยเพียงไรนั้นเป็นอีกเรื่องหนึ่ง จากการศึกษาในหลายโครงการวิจัยพบว่า การลดน้ำหนักในกลุ่มประชากรที่อ้วนหรือน้ำหนักเกินลงเพียง 5-10 % ของน้ำหนักตั้งต้นก็สามารถลดอัตราการพิการและอัตราการตายได้ในระดับหนึ่งโดยไม่จำเป็นต้องลดน้ำหนักลงจนถึง ideal body weight[2] ดังนั้นวัตถุประสงค์ในการรักษาผู้ป่วยที่มีน้ำหนักเกินนั้นไม่ใช่การลดน้ำหนักให้เข้าสู่ ideal body weight เพราะเป็นสิ่งที่เป็นไปได้ยาก แต่การลดน้ำหนักลงเพียงบางส่วนก็มีผลดีต่อสุขภาพของผู้ป่วยแล้ว อย่างไรก็ดีความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณน้ำหนักที่ลดลงกับอัตราการตายและพิการในการศึกษาต่างๆได้มาจากการศึกษาที่เป็น observational หรือ non-randomized trial ทั้งสิ้น[3] การนำข้อมูลมาใช้จึงจำเป็นต้องพิจารณาเป็นกรณีไป

ในการลดน้ำหนักตัวนั้นมีจุดประสงค์ใหญ่ๆอยู่ 2 ประการ คือ เพื่อประโยชน์ทางสุขภาพ และเพื่อความสวยงาม ในการนำยามาใช้ในการลดความอ้วนหรือควบคุมน้ำหนักนั้นควรต้องพิจารณาให้ดีว่าจุดประสงค์เพื่ออะไร ยาหรือผลิตภัณฑ์ตลอดจนโปรแกรมที่นำมาใช้นั้นน่าเชื่อถือมากน้อยเพียงไรในแง่ efficacy และ side effect นอกจากนั้นการใช้ยาหรือสารต่างๆอาจมีผลหรืออาการข้างเคียงทำให้ต้องคำนึงถึง risk-benefit ratio และในหลายกรณีที่ยาหรือผลิตภัณฑ์มีราคาสูงต้องพิจารณาถึงความคุ้มค่าร่วมด้วยเสมอ[4] สำหรับ criteria ในการประเมินโปรแกรมหรือแผนการควบคุมน้ำหนักในปัจจุบันมักอิงตาม American

programme "Weighing the Options" ซึ่งจะไม่กล่าวรายละเอียดในที่นี้

แนวทางการรักษาและควบคุมโรคอ้วนทางการแพทย์ในปัจจุบัน

ยังเป็นที่ยอมรับกันในวงการแพทย์ความอ้วนเกิดจากความไม่สมดุลย์ระหว่างปริมาณอาหารหรือพลังงานที่ได้รับกับปริมาณพลังงานที่ร่างกายเผาผลาญออกไป ในปัจจุบันวิทยาศาสตร์ได้เจริญก้าวหน้าไปมากในแง่ของ molecular biology ทำให้เราทราบว่ามีโมเลกุลหลายอย่างในร่างกายที่อาจเกี่ยวข้องหรือเป็นผลของการที่มีน้ำหนักเกิน ได้แก่ insulin, glucagon, eicosanoids, leptin และอื่น ๆ[1] อย่างไรก็ดีเมื่อมาถึงการรักษาที่เป็นที่ยอมรับก็ยังไม่พ้นการควบคุมปริมาณพลังงานที่ได้รับจากอาหารประกอบกับการเพิ่มการใช้พลังงานในกิจกรรมต่าง ๆรวมไปถึงการออกกำลังกาย[2] การรักษาที่จะเปลี่ยนแปลงพันธุกรรมหรือสารที่เกี่ยวข้องในร่างกายยังไม่เป็นที่น่าพอใจและยังอยู่ในระหว่างการศึกษาค้นคว้าวิจัยเป็นส่วนมาก

ในแง่การควบคุมอาหาร และสูตรอาหารที่เหมาะสมในการลดน้ำหนัก เป็นที่ยอมรับว่าการลดปริมาณพลังงานจากอาหารที่ได้รับเป็นคำตอบในการลดน้ำหนักโดยเฉพาะในระยะแรก อย่างไรก็ดีการใช้ยาในการลดปริมาณพลังงานที่ได้รับอาจออกฤทธิ์ได้หลายตำแหน่ง ได้แก่ ยาที่กดความอยากอาหารโดยออกฤทธิ์ที่สมอง (appetite suppressant) ซึ่งมักมีฤทธิ์เป็น CNS stimulant ในสมองส่วนต่าง ๆที่แตกต่างไปขึ้นกับ neurotransmittor ที่เกี่ยวข้อง เนื่องจากยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์ที่ CNS จึงอาจมีผลข้างเคียงทาง CNS ได้บ่อยและมักไม่สามารถใช้ยาได้ในระยะยาว ซึ่งทำให้ผลการลดหรือควบคุมน้ำหนักเป็นไปในระยะเวลาสั้น ๆและผู้ป่วยอาจมีน้ำหนักเพิ่มขึ้นอีกหลังจากหยุดยา (rebound) ถ้าไม่ได้มีการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมร่วมไปด้วย[5]

สำหรับในแง่อาหารที่แนะนำในระหว่างควบคุมน้ำหนักมีการถกเถียงกันมาก แต่สามารถแบ่งออกเป็น 2 จำพวกใหญ่ ๆคือ พวกที่ anticarbohydrate กับพวกที่ antifat[6] การบริโภคอาหารทั้งสองแบบนี้มีข้อมูลสนับสนุนที่แตกต่างกันไป การจำกัดอาหารจำพวก carbohydrate อย่างมากจะเป็นสาเหตุให้ร่างกายเกิด ketosis และทำให้ไม่อยากอาหาร แต่การเกิด ketosis อาจเป็นอันตรายร้ายแรงกับสุขภาพได้โดยเฉพาะในกรณีที่มีโรคประจำตัวร่วมอยู่ด้วย[6] ความพยายามที่จะใช้อาหารที่ให้พลังงานต่ำและมีไขมันต่ำจึงเป็นที่แนะนำมากกว่าในวงการแพทย์โดยทั่วไป[2] โดยที่ตระหนักดีว่า การจำกัดแต่ไขมันเพียงอย่างเดียวไม่ใช่การแก้ไขปัญหาทั้งหมด แต่เป็นการลดปริมาณพลังงานที่ได้รับทางหนึ่ง เนื่องจากไขมันเป็นสารอาหารที่ให้พลังงานสูงหรือที่เรียกว่า เปี่ยมไปด้วยพลังงาน (energy dense) อย่างไรก็ดีไขมันก็ยังมีความจำเป็นต่อร่างกายในระดับหนึ่ง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในแง่ของวิตามินหลายตัวที่จำเป็นต่อร่างกายละลายได้ในไขมัน ถ้าไม่ได้รับไขมันหรือได้รับไม่เพียงพอก็อาจทำให้ขาดวิตามินเหล่านี้

ได้ [7-8] ในทางการแพทย์จึงมักยอมรับให้แนะนำคำว่า "Low fat diet" ไม่ใช่ "No fat diet" การลดน้ำหนักโดยการควบคุมอาหารให้อ่อนไขมันเพียงอย่างเดียวมักลดน้ำหนักได้เพียง 1-3 กิโลกรัม[7]

การประเมินประสิทธิภาพของยาที่นำมาใช้ในการลดหรือควบคุมน้ำหนักทางคลินิกควรมีลักษณะดังต่อไปนี้ คือ มีประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักได้จริงทั้งในระยะสั้นและระยะยาว ($\geq$ 1 ปี) [7-8] ต้องมีความปลอดภัยที่ยอมรับได้และมีข้อมูลทางการวิจัยที่สนับสนุนเพียงพอ สำหรับผลในระยะยาวนั้นถ้ามีหลักฐานสนับสนุนว่า นอกจากสามารถลดน้ำหนักได้อย่างมีประสิทธิภาพแล้วก็ยังสามารถลดหรือบรรเทาโรคที่เป็นผลจากการที่มีน้ำหนักเกินเช่น เบาหวาน ไขมันในโลหิตสูง หรือความดันโลหิตสูงได้ก็จะเป็นข้อเด่นของยาตัวนั้นๆ สำหรับประสิทธิภาพในข้อนี้ต้องเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาแต่ได้รับการดูแลอื่นๆ เช่นเดียวกัน นอกจากนั้นแล้วยาควรมีความปลอดภัยในแง่การใช้ระยะยาวโดยไม่มีฤทธิ์เสพติดและไม่ทำให้เกิด rebound weight gain เมื่อหยุดยาด้วยสาเหตุใดก็ตาม[5]

Orlistat คืออะไร

สำหรับยาใหม่ที่แนะนำในฉบับนี้ เป็นยาที่จัดว่า chemical และ pharmacological breakthrough จากหลักฐานทั้งในห้องปฏิบัติการและข้อมูลทางคลินิกสนับสนุนว่า ไขมันในอาหารเป็นปัจจัยที่สำคัญประการหนึ่งที่เกี่ยวข้องโดยตรงกับการเผาผลาญพลังงานของร่างกายและน้ำหนักตัว Orlistat เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง lipase ทำให้ไขมันในอาหารที่รับประทานเข้าไปไม่ถูกย่อยและไม่สามารถถูกดูดซึมไปใช้ได้ จึงเป็นสาเหตุให้ร่างกายไม่ได้รับพลังงานจากไขมันเหล่านั้น

Orlistat มีสูตรทางเคมีเป็น $C_{29}H_{53}NO_5$ มีมวลโมเลกุล 495 โดยเป็นโมเลกุลเดี่ยวที่มีลักษณะเป็น diastereomeric และมี chiral center อยู่ 4 บริเวณ Orlistat ละลายได้ดีในแอลกอฮอล์ ไม่ละลายในน้ำ

เภสัชจลนศาสตร์

เมื่อรับประทาน orlistat จะออกฤทธิ์ที่ในทางเดินอาหาร ฤทธิ์ของยาจึงไม่เกี่ยวข้องกับการดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกาย ในสัตว์ทดลองพบว่าเมื่อให้ orlistat ในขนาดค่อนข้างสูง (150-1000 mg/kg/day)ในหนูและสุนัข สามารถตรวจพบยาในกระแสเลือดแม้จะมี bioavailability อยู่ในช่วงที่ค่อนข้างต่ำ (น้อยกว่า 1-2 %) ในการวิจัยในมนุษย์ โดยทดลองให้ radiolabelled orlistat ในขนาด 360 mg พบว่าสามารถตรวจสอบปริมาณ orlistat ได้เล็กน้อยในเลือดโดยจะมีระดับยาสูงสุดในเลือดประมาณ 8 ชั่วโมงหลังรับประทาน อย่างไรก็ดีขนาดของยาที่พบในเลือดอยู่ในระดับต่ำมากจึงไม่น่าจะออกฤทธิ์ในร่างกาย ในการรักษาผู้ป่วยบางรายก็สามารถตรวจพบระดับยาในขนาดต่ำเป็นครั้งคราว แสดงถึงว่ายาสามารถถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้แม้จะมีปริมาณต่ำ

ในส่วนของยาที่เข้าสู่ร่างกาย ยานี้จะจับกับโปรตีนในเลือดได้แก่ albumin, lipoprotein เป็นปริมาณสูงมากกว่า 99 % จากข้อมูลในสัตว์ทดลอง ยานี้จะถูกทำลายส่วนใหญ่ที่ผนังทางเดินอาหาร ในมนุษย์พบว่า มี metabolite อย่างน้อย 2 ชนิดเกิดขึ้นที่ทางเดินอาหาร โดยที่ metabolite ทั้งสองชนิดนี้ค่อนข้าง inactive และตรวจพบได้บ้างในเลือด ยาส่วนมาก (ประมาณ 97%) ถูกขับออกทางอุจจาระ ทั้งที่ไม่ถูกดูดซึมและยังอยู่ในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลง (83 %)และที่ถูกดูดซึมบางส่วนจะถูก metabolize และขับออกทางน้ำดี ยาถูกขับออกทางไตน้อยกว่า 2 % โดยมี half life อยู่ที่ประมาณ 1-2 ชั่วโมง ไม่พบว่ามีความแตกต่างของการทำลายยาในกลุ่มประชากรที่มีน้ำหนักปกติกับกลุ่มประชากรที่มีน้ำหนักเกิน อย่างไรก็ดียังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนสำหรับประชากรในกลุ่มที่เป็นเด็ก กลุ่มผู้สูงอายุ หรือในผู้ป่วยที่มีโรคอื่นร่วมด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคตับและโรคไต

ปฏิกริยาสัมพันธ์กับยาอื่น

ในแง่ปฏิกริยาสัมพันธ์กับยาอื่น พบว่ามีปฏิกริยาสัมพันธ์ได้บ้างกับยาบางตัวที่ละลายได้ดีในไขมัน (รวมทั้งวิตามิน) จึงจำเป็นต้องได้รับการเฝ้าระวังเมื่อให้ร่วมกับยานี้ อย่างไรก็ดีไม่พบว่ายานี้มีปฏิกริยาสัมพันธ์กับยาอื่นที่สำคัญทางคลินิกต่อยาหลายชนิดที่มักใช้รักษาโรคที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ digoxin, phenytoin, oral contraceptive pill, nifedipine, glyburide, furosemide, captopril, atenolol และไม่พบว่ามีปฏิกิริยากับ alcohol สำหรับในกรณีของ pravastatin พบว่ายานี้จะเพิ่มการดูดซึมและฤทธิ์ของยา pravastatin

เภสัชพลศาสตร์

Orlistat ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไลเปสแบบย้อนกลับได้ (reversible lipase inhibitor) ที่ค่อนข้างแรง (potent) และจำเพาะ เมื่อเข้าไปในทางเดินอาหารยาจะจับกับเอนไซม์ไลเปสที่สร้างมาจากกระเพาะอาหารและตับอ่อน โดยที่ยาจะ form covalent bond กับ serine residue ในโมเลกุลของไลเปส ทำให้เอนไซม์ไม่สามารถออกฤทธิ์ย่อยไขมันโดยการ hydrolyze ได้ ไขมัน triglyceride ที่ยังไม่ถูกย่อยสลายจะไม่สามารถดูดซึมเข้าสู่ร่างกายจึงเปรียบเสมือนร่างกายได้รับประทานไขมันแต่ไม่ได้รับพลังงานจากไขมันดังกล่าว ในขนาดที่ใช้ในการรักษาคือ 120 mg วันละ 3 ครั้ง ยานี้จะยับยั้งการดูดซึมไขมันได้ประมาณ 30 % อย่างไรก็ดีการที่ไขมันถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายน้อยลงนั้นก็อาจเป็นเหตุให้ร่างกายหลั่ง cholecystokinin น้อยลง cholescystokinin เป็นสารที่ช่วยให้ถุงน้ำดีบีบตัวเพื่อหลั่งน้ำดีเข้าสู่ทางเดินอาหารและยังมีผลต่อการบีบตัวของกะเพาะอาหาร การใช้ยาที่ยับยั้งการดูดซึมของไขมันเป็นเวลานานจึงต้องเฝ้าระวังฤทธิ์นี้ด้วย

ในการทดลองในสัตว์ทดลอง ทั้งในหนูและสุนัขพบว่า orlistat ออกฤทธิ์แบบ dose dependent effect และไม่พบว่ามีต่อทารกในครรภ์ (teratogenicity) หรือ กลายพันธ์

(mutagenicity) สำหรับในมนุษย์ การศึกษาฤทธิ์ของยานี้มักใช้ค่าปริมาณไขมันที่ขับออกทางอุจจาระเป็นตัวบ่งชี้ โดยทั่วไปยาจะยับยั้งการดูดซึมของไขมันได้ประมาณ 30 % ในแง่ของ dose response curve relationship พบว่า ขนาดของยาที่ได้รับในแต่ละวันสัมพันธ์กับปริมาณไขมันที่ขับถ่ายออกมาทางอุจจาระ (dose dependent) โดยที่ขนาดของยาเพิ่มขึ้นจนกระทั่ง 360-400 mg ต่อวัน หลังจากนั้นผลของยาไม่ได้เพิ่มขึ้นมากนักแม้จะเพิ่มขนาดยาขึ้น ดังนั้นขนาดที่แนะนำให้ใช้ต่อวันคือ 360 mg โดยแบ่งให้เป็นวันละ 3 ครั้ง

เนื่องจาก systemic plasma concentration ของยาอยู่ในเกณฑ์ที่ต่ำ (น้อยกว่า 1 % ของขนาดที่ได้รับในการรักษาทั่วไป) ยานี้จึงไม่น่าจะมีผลต่อ systemic lipoprotein หรือ lipase ที่ตับ

ประสิทธิผลของยาทางคลินิก

ในผลการวิจัยทางคลินิกในด้านการลดน้ำหนักหรือควบคุมน้ำหนัก orlistat เป็นยาที่ใช้ร่วมไปกับการดูแลวิถีชีวิตและการควบคุมอาหาร[9-12] ผลการวิจัยในด้านประสิทธิผลในหลายข้อกำหนด ที่เปรียบเทียบโดย randomized controlled trial สนับสนุนอย่างชัดเจนว่า orlistat ให้ผลการลดน้ำหนักในผู้ป่วยที่น้ำหนักเกินได้ดีกว่ากลุ่มที่ใช้ยาหลอก (placebo) แต่ได้รับการดูแลแนะนำเรื่องอาหารและพฤติกรรมในลักษณะเดียวกัน[9-12] และผลการวิจัยนี้ได้ศึกษาติดตามผู้ป่วยเป็นเวลานานถึง 1-2 ปี ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาสามารถลดน้ำหนักไปได้ถึง 12.4 ปอนด์ ใน 6 เดือน และ 13.4 ปอนด์ใน 12 เดือน เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอกซึ่งลดได้เพียง 6.2 ปอนด์และ 5.8 ปอนด์ที่ 6 และ 12 เดือน นอกจากผลการรักษาที่แตกต่างกันจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอกแล้ว จำนวนผู้ป่วยที่ยังมารับการติดตามการรักษาก็ยังสูงกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

ในการศึกษาทางคลินิก ผู้ป่วยส่วนมากทนต่อยาได้ดี [10] ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งถอนตัวจากการวิจัยเนื่องจากอาการข้างเคียง (8.8 % เมื่อเทียบกับ 5 % ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก)

นอกจากผลในการลดน้ำหนักแล้วยังมีการศึกษาผลของยาในการป้องกันการเพิ่มน้ำหนัก (weight regain)[9] ซึ่งเป็นปัญหาสำคัญหลังการลดน้ำหนักโดยวิธีต่างๆ พบว่า orlistat สามารถช่วยลดปริมาณน้ำหนักที่เพิ่มขึ้นได้อย่างชัดเจน

นอกจากผลต่อน้ำหนักตัวโดยตรงแล้วมีการศึกษาผลของการลดน้ำหนักต่อโรคอื่นๆ ที่พบร่วมด้วย พบว่า ภายหลังจากได้รับยาไปเป็นเวลา 1 ปี ปริมาณโคเลสเตอรอลในเลือดตลอดจนความดันโลหิตลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก[11-12]

สำหรับในประชากรกลุ่มที่มีโรคอื่นร่วมด้วยโดยเฉพาะเบาหวาน เป็นที่สนใจกันมากเนื่องจากการลดน้ำหนักอาจมีผลโดยตรงในการรักษาโรคดังกล่าว พบว่า orlistat มีผลดีต่อผู้ป่วยที่เป็นเบาหวาน หรือ ผู้ป่วยที่มี abnormal glucose tolerance test และแม้แต่ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักเกินแต่ยังไม่ถึงขั้นเป็นเบาหวาน โดยที่ orlistat ช่วยในควบคุมเบาหวาน

ได้ดีขึ้น โดยที่ผู้ป่วยมีระดับน้ำตาลในเลือดและระดับน้ำตาลสะสมต่ำลง หรือมีความจำเป็นในการใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดลดลง ในผู้ป่วยที่มี glucose tolerance test ผิดปกติก็มีโอกาสที่จะกลับมาสู่ปกติ และในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเป็นเบาหวานมีโอกาสที่จะเป็นเบาหวานน้อยลงจากการศึกษาในระยะเวลา 2 ปี [11-12] อย่างไรก็ตียังไม่มีผลการวิจัยการใช้ยานี้ในระยะยาวว่าจะมีผลต่ออัตราการป่วยหรืออัตราการตายของประชากรที่น้ำหนักเกินนี้มากน้อยเพียงไร ซึ่งคงต้องติดตามกันต่อไป

ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นได้

อาการข้างเคียงที่พบบ่อยเป็นอาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ ท้องอืด ถ่ายอุจจาระมีไขมันหรือน้ำมันปน ผู้ป่วยบางรายมีอาการถ่ายอุจจาระบ่อยขึ้นและกลั้นอุจจาระไม่ได้ อาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นเหตุให้ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งตัดสินใจหยุดยา อาการข้างเคียงดังกล่าวน่าจะเกี่ยวข้องโดยตรงกับการที่มีไขมันไม่ย่อยผ่านไปในทางเดินอาหารจำนวนมากเกินไป อาการเหล่านี้จะหายไปเมื่อหยุดยาได้ 48-72 ชั่วโมงและพบว่าปริมาณไขมันในอุจจาระกลับคืนสู่ปกติเหมือนก่อนได้รับยา โดยทั่วไปผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องหยุดยาเพราะเมื่อผู้ป่วยเข้าใจว่าอาการเหล่านี้เกิดจากการที่มีไขมันในอาหารมากเกินไปและควบคุมปริมาณไขมันในอาหาร อาการเหล่านี้ก็จะหายไป อาการข้างเคียงอื่นที่อาจพบได้ ได้แก่ ผื่นแพ้ยา (พบน้อย)

เนื่องจากยานี้มีผลกับไขมันในทางเดินอาหาร ยาจึงอาจมีผลกับยาอื่น ๆรวมทั้งวิตามินที่ละลายในไขมันในแง่การดูดซึม ที่พบว่าต้องมีการปรับขนาดยาทางคลินิก ได้แก่ cyclosporin ในระหว่างที่ได้รับยานี้อย่างสม่ำเสมอควรได้รับวิตามินรวมโดยเฉพาะอย่างยิ่งวิตามินที่ละลายในไขมันเสริมอยู่ตลอด การรับประทานวิตามินควรรับประทานอย่างน้อย 2 ชั่วโมงก่อนได้รับยา orlistat เพื่อหลีกเลี่ยงการรบกวนการดูดซึมของวิตามิน

เช่นเดียวกับยาใหม่ทั้งหลายผลการรักษาและอาการข้างเคียงของยาเป็นสิ่งที่ต้องติดตามกันต่อไป ผลการวิจัยทั้งหลายที่นำมาอ้างอิงเป็นการวิจัยในทางการแพทย์ที่มีการเลือกสรรผู้ป่วยที่เหมาะสม ข้อมูลเฉพาะในประชากรบางกลุ่มยังคงต้องติดตามต่อไป สำหรับในแง่อาการข้างเคียงนั้นในข้อมูลเบื้องต้นไม่พบอาการข้างเคียงที่รุนแรงในกลุ่มประชากรที่ศึกษา สำหรับในประชากรทั่วไปคงต้องรอผลระยะยาว

ข้อบ่งใช้

เนื่องจากปัญหาเรื่องความอ้วนหรือน้ำหนักตัวที่เกินนั้น เป็นปัญหาที่มีผู้สนใจกันมาก การศึกษาทั้งหลายที่ทำการวิจัย ได้ทำในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักเกินอย่างชัดเจนในทางการแพทย์และมีข้อบ่งชี้ในการลดน้ำหนักด้วยยา ไม่ได้มุ่งเน้นถึงประชากรกลุ่มที่ต้องการลดน้ำหนักเพื่อความสวยงาม รวมทั้งข้อมูลผลการรักษาที่วัดก็มาจากประชากรกลุ่มที่น้ำหนักเกิน การนำยามาใช้ในประชากรทั่วไปควรพิจารณา

ถึง risk benefit ratio รวมไปถึงความคุ้มค่า วัตถุประสงค์ของการรักษาก็ไม่ได้มุ่งเน้นให้น้ำหนักกลับเข้าสู่ ideal body weight แต่เป็นการลดน้ำหนักบางส่วนเพื่อสุขภาพที่ดีขึ้น

ยานี้ควรนำมาใช้ในกรณีของผู้ป่วยที่อ้วนทางการแพทย์ และต้องได้รับการดูแลเรื่องการปฏิบัติตัวคู่ไปกับการควบคุมอาหารอย่างต่อเนื่อง นอกจากนั้นยานี้ยังอาจมีประโยชน์อย่างมากในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 โดยเฉพาะผู้ป่วยที่น้ำหนักเกินทั้งในกรณีที่ผู้ป่วยเป็นเบาหวานแล้ว หรือมีความเสี่ยงในการเป็นเบาหวาน

ผลการวิจัยทางคลินิกเป็นการนำยานี้มาใช้ร่วมไปกับการควบคุมอาหารและปรับปรุงวิถีการดำรงชีวิตซึ่งพบว่าได้ผลดี การนำยานี้มาใช้ในทางคลินิกให้ได้ผลในผู้ป่วยนั้นก็ควรคำนึงถึงปัจจัยทางด้านการปรับอาหารและวิถีชีวิตร่วมด้วยเสมอ

ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีปัญหาเรื่องการดูดซึมในทางเดินอาหาร (chronic mal-absorption) หรือในผู้ป่วยที่ทราบว่าแพ้ยานี้ สำหรับในผู้ป่วยที่อ้วนเนื่องจากสาเหตุแฝงอื่นๆ เช่น hypothyroid ควรรักษาที่ต้นเหตุก่อนที่จะพิจารณาใช้ยานี้

รูปแบบยา

Orlistat มีจำหน่ายในหลายประเทศในปัจจุบัน ในชื่อการค้าว่า Xenical ® ในขนาด 120 mg ต่อแคปซูล ผลิตโดยบริษัท Roche ขนาดที่แนะนำให้ใช้คือ 120 mg วันละ 3 ครั้งพร้อมอาหาร (ในมื้อที่มีไขมัน) หรือภายใน 1 ชั่วโมงหลังอาหาร

เอกสารอ้างอิง

1. Dalton S. Overweight and Weight Management. The Health Professional's guide to Understanding and Practice. 1st edition 1997 : Aspen Publishers Inc. Maryland (USA).
2. Clinical Guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. Executive summary. National Institute of Health (NIH) and National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLB), USA June 1998.
3. Williamson DF. Intentional weight loss: patterns in the general population and its association with morbidity and mortality. *Int J Obes* 1997; 21(Suppl 1): S14-S19.
4. Rossner S. Defining success in obesity management. *Int J Obes* 1997; 21(Suppl 1): S2-S4.
5. Guy-Grand B. Pharmacological approaches to intervention. *Int J Obes* 1997; 21(Suppl 1): S22-S24.
6. Riley RE. Popular weight loss diets: health and exercise implications. *Cli Sports Med* 1999; 18: 691-701.
7. Lichtenstein AH, Kennedy E, Barrier P, et al. Dietary fat consumption and health. *Nut Rev* 1998; 56(5 Pt 2): S3-19; discussion S19-28.
8. Roberts SB, Pi-Sunyer FX, Dreher, M, et. al. Physiology of fat replacement and fat reduction: effects of dietary fat and fat substitutes on energy regulation. *Nut Rev* 1998; 56(5 Pt 2): S29-49.
9. Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of

weight regain in obese patients. *Lancet* 1998; 352: 167-172.
10. Van Gaal LF, Broom JI, Enzi G, et al. Efficacy and tolerability of orlistat in the treatment of obesity: a 6-month dose-ranging study. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 125-132.
11. Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes: a 1-year randomized double-blind study. *Diab Care* 1998; 21: 1288-1294.
12. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281: 235-242.

(ต่อจากหน้า 46)

- 25 ก.พ.1952 Hamon J, Paraire J and Velluz J ศึกษาใน รพ.ทหาร ที่ Valde-Grace รายงานผลของ CPZ ในผู้ป่วย mania ซึ่งรักษาด้วยยาอื่นๆ ด้วย ตีพิมพ์ใน Ann Med Psychol 110(1):331-335.
- 8 มี.ค.1952 Pocidalo JJ, Cathala HP, Himbert J and Tardieu M. รายงานผลใน CR. Soc Biol 146:368-370.
- 26 พ.ค.1952 Delay J, Deniker P and Harl JM. รายงานใน Ann Med Psychol 110(2):112-117. รายงานนี้เป็นการศึกษาในผู้ป่วยโรคจิตเภทโดยตรง จึงได้รับการอ้างถึงมากในตำราต่างๆ ว่าเป็นรายงานแรกที่แสดงผลของ CPZ ในผู้ป่วยจิตเภท
- พ.ค.-ก.ค.1952 Delay & Deniker รายงานผลของ CPZ ในการประชุมและในวารสารต่างๆ อีก 5 ครั้ง เป็นการยืนยันผลของ CPZ ตัวเดียว (monotherapy) รวมจำนวนผู้ป่วยถึง 40 ราย
- 1954 H. Lehman รายงานผลการศึกษาในผู้ป่วยในสหรัฐอเมริกา
- 1957 H. Laborit , H. Lehmann และ P. Deniker ได้รับ Lasker Award ในฐานะ " for his introduction of chlorpromazine into psychiatry and for his demonstration that a medication can influence the clinical course of the major psychoses"

เรื่องนี้เป็นตัวอย่างของการค้นพบผลของยาทางจิตเวช จากการสังเกตผลในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด และได้รับยานี้ เพื่อฤทธิ์ต้านฮิสตามีน ต่อจากนั้นจึงนำไปทดสอบในผู้ป่วยทางจิตเวช จนพิสูจน์ผลได้จริง และนำไปสู่การใช้ยาอย่างกว้างขวางมาจนถึงปัจจุบัน เครดิตในเรื่องนี้ตกอยู่กับผู้ที่ศึกษาอย่างจริงจัง และต้องรายงานผลด่วนด้วย ผู้ที่ค้นพบก่อนแต่มัวโอ้เอ้ไม่รีบรายงานผลก็อาจสูญโอกาสไปได้ เป็นอุทาหรณ์สำหรับการวิจัยสมัยนี้ว่าจะต้องเป็นเสือปืนไว ยิ่งมีโอกาสจดลิขสิทธิ์ทรัพย์สินทางปัญญา ก็ยิ่งต้องชิงดีชิงเด่นกันมากขึ้น แต่อย่างไรก็ตาม หวังว่านักวิจัยทางเภสัชวิทยาคงไม่ทิ้งจริยธรรมทางวิชาการ และคงรายงานผลตรงไปตรงมาตามข้อมูลที่พบ

เอกสารอ้างอิง

1. Hollister LE. Antipsychotic medications and the treatment of schizophrenia. In : Psychopharmacology: From Theory to Practice. Ed. Barchas JD et al. Oxford University Press, New York 1977 pp.121-150.
2. Deniker P. Discovery of the clinical use of neuroleptics. In: Discoveries in Pharmacology. Ed: Parnham MJ & Bruinvels J. Elsevier Science Publishers B.V. 1983 pp.163-180.