

## การใช้ยาลดน้ำหนักในการรักษาโรคอ้วน

ฉัตรเลิศ พงษ์ไชยกุล

หน่วยต่อมไร้ท่อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

### Drug Therapy of Obesity

Chatlert Pongchaiyakul

Division of Endocrinology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon kaen University

#### บทนำ

ความอ้วนเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดโรคหลายชนิด เช่น โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดผิดปกติ โรคหัวใจ โรคนี้ในถุงน้ำดี โรคทางระบบเดินหายใจ (sleep apnea, pickwickian syndrome) โรคข้อเสื่อม โรคเกาต์ และโรคเมเร็งหลายชนิด การลดน้ำหนักเป็นสิ่งที่จำเป็นสำหรับผู้ป่วยโรคอ้วนเพื่อป้องกันการเกิดโรคแทรกซ้อนดังกล่าว

สำหรับการรักษาโรคอ้วนนั้นมีหลายวิธี ได้แก่ การควบคุมอาหาร การออกกำลังกาย การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมในการดำเนินชีวิต การใช้ยาลดน้ำหนักและการผ่าตัด ผู้ป่วยบางรายสามารถที่จะลดน้ำหนักได้ดีโดยการควบคุมอาหาร ออกกำลังกายและปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเท่านั้น อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยที่ไม่สามารถควบคุมด้วยวิธีการดังกล่าว จึงมีความจำเป็นที่ ผู้ป่วยอาจต้องมีการใช้ยาลดน้ำหนักร่วมด้วยหรือได้รับการผ่าตัดในบางราย

สำหรับการใช้ยาลดน้ำหนักในปัจจุบันมีข้อถกเถียงกันมากทั้งในแง่ของประสิทธิภาพของยา ระยะเวลาที่ให้การรักษาและผลข้างเคียงของยา นอกจากนี้การใช้ยายังมีการเปลี่ยนแปลงอยู่เสมอในปัจจุบันมีแนวคิดที่จะใช้ยาในระยะยาวเพื่อทำให้ควบคุมน้ำหนักได้เป็นระยะเวลานานมากขึ้น แต่คงต้องคำนึงถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยาร่วมด้วย'

#### ข้อเท็จจริงเกี่ยวกับยาลดน้ำหนัก<sup>2-5</sup>

1. การใช้ยาลดน้ำหนักนั้น ยาเพียงแต่ช่วยควบคุม น้ำหนักให้ลดลงและคงที่ แต่ยาไม่ได้รักษาโรคอ้วนให้หายไป

เช่นเดียวกับโรคเบาหวานหรือความดันโลหิตสูงการให้ยาเพียงแต่ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดและความดันโลหิตลดลง ดังนั้นการหยุดยาลดน้ำหนักอาจทำให้น้ำหนัก เพิ่มใหม่ได้

2. การใช้ยาลดน้ำหนักจะได้ผลดีต้องใช้ร่วมกับการควบคุมอาหาร ออกกำลังกาย และการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม โดยยาอาจช่วยควบคุมน้ำหนักโดยทำให้ผู้ป่วยปรับพฤติกรรม การบริโภคอาหาร การออกกำลังกายได้ถูกต้องยิ่งขึ้น

3. การใช้ยาลดน้ำหนัก ควรอยู่ในความดูแลของแพทย์ แต่พบว่าแพทย์จำนวนไม่น้อยใช้ยาลดน้ำหนักโดยที่ผู้ป่วยไม่มีข้อบ่งชี้ที่เหมาะสมทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะแทรกซ้อน ในบางรายอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงได้

4. การใช้ยาในระยะยาว ควรพิจารณาเป็นราย ๆ ควรคำนึงถึงความปลอดภัย และผลที่ได้จากการใช้ยา ปัจจุบันเริ่มมียาใหม่ซึ่งมีข้อมูลในการใช้รักษาในระยะยาวมากขึ้น

#### ควรใช้ยาลดน้ำหนักเมื่อใด<sup>6</sup>

การเลือกใช้ยาลดน้ำหนักในการรักษาโรคอ้วนนั้น ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการประเมินปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นจากการรักษา ความคุ้มและประโยชน์ที่ได้รับจากการรักษาด้วยยา ตรวจดูว่าผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้นหรือไม่ ตรวจวัดระดับดัชนีมวลกายโดยคำนวณจากอัตราส่วนระหว่างน้ำหนักตัวหน่วยเป็นกิโลกรัมต่อความสูงหน่วยเป็นเมตรยกกำลังสอง สำหรับข้อแนะนำ ในการตัดสินใจรักษาด้วยยามีดังนี้

1. เมื่อดัชนีมวลกายมากกว่าหรือเท่ากับ 30 กิโลกรัมต่อตารางเมตรโดยที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการควบคุมอาหาร ออกกำลังกายและปรับเปลี่ยนพฤติกรรมแล้วไม่สามารถลดน้ำหนักได้จนถึงเป้าหมาย

2. เมื่อดัชนีมวลกายมากกว่าหรือเท่ากับ 27 กิโลกรัม

ต่อตารางเมตร ร่วมกับมีปัจจัยเสี่ยง เช่น เบาหวาน ความดันโลหิตสูงหรือไขมันในเลือดผิดปกติโดยที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการควบคุมอาหาร การออกกำลังกายและการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมแล้วไม่สามารถลดน้ำหนักได้

**ควรลดน้ำหนักเท่าไรจึงจะดี** <sup>1, 4, 6</sup>

ในการลดน้ำหนักในผู้ป่วยโรคอ้วนนั้นพบว่าการที่จะลดน้ำหนักลงให้เท่ากับน้ำหนักผู้ป่วยควรจะเป็น (ideal body weigh) นั้นกระทำได้ยากและอาจไม่มีความจำเป็น จากการศึกษาพบว่า การที่สามารถลดน้ำหนักได้เพียงร้อยละ 5-10 ของน้ำหนักเริ่มต้นก่อนการรักษาจะช่วยลดการเกิดโรคแทรกซ้อนจากโรคอ้วนและลดอัตราการตายได้ แต่สิ่งที่สำคัญกว่านั้นคือการที่ผู้ป่วยควบคุมน้ำหนักให้คงที่ไม่ให้เพิ่มขึ้นเนื่องจากข้อมูลโดยส่วนใหญ่พบว่าผู้ป่วยมักจะมีน้ำหนักเพิ่มขึ้นจนถึงระดับเดิมก่อนการรักษาภายหลังการหยุดยา

**ชนิดของยาลดน้ำหนัก** <sup>1- 3, 6</sup>

สามารถแบ่งได้เป็น 4 กลุ่มดังนี้

1. Appetite suppressants: เป็นยากลุ่มที่ออกฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนกลางเพื่อควบคุมความหิวทำให้รู้สึกอิ่มยากในกลุ่มนี้ยังแบ่งย่อยได้เป็น 3 กลุ่ม ได้แก่

1.1 Noradrenergic agents : Phentermine, Diethylpropion, Phenylpropanolamine, Benzphetamine, Mazindol และ Phendimetrazine

1.2 Serotonergic agents : Dexfenfluramine, Fenfluramine และ Fluoxetine ปัจจุบันยา Dexfenfluramine และ Fenfluramine ได้ยกเลิกการจำหน่ายจากท้องตลาดเนื่องจากผลข้างเคียงทำให้เกิดลิ้นหัวใจผิดปกติ และเกิด pulmonary hypertension ทั้งในกรณีที่ใช้ตัวเดียวหรือร่วมกับ Phentermine

1.3 Noradrenergic / serotonergic agents : Sibutramine

2. Thermogenic agents: เป็นยากลุ่มที่ช่วยทำให้ความอยากอาหารลดลงร่วมกับการเพิ่มการเผาผลาญพลังงาน ยากลุ่มนี้ได้แก่

2.1 Adrenergic agents : ephedrine-caffeine

2.2  $\beta_3$  -adrenergic receptor agonist

3. Digestion inhibitors : ยาที่ช่วยยับยั้งการดูดซึมโดยเฉพาะอาหารพวกไขมัน ได้แก่ lipase inhibitor (Orlistat)

4. Hormonal manipulation เป็นยาใหม่ que เริ่มนำมาใช้ในการรักษาเพื่อลดน้ำหนัก ได้แก่ leptin analogue, Neuropeptide Y antagonist, cholecystokinin, glucagon และ glucagon-like peptide-1

**หลักการใชยาลดน้ำหนัก** <sup>3</sup>

1. ก่อนที่จะเริ่มใชยาลดน้ำหนัก ควรจะให้การรักษาด้วยการควบคุมอาหาร ออกกำลังกาย และปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน ในกรณีที่ให้การรักษาดังกล่าวแล้วน้ำหนักลดเกินร้อยละ 10 การใชยาลดน้ำหนักอาจไม่มีความจำเป็นในผู้ป่วยกลุ่มนี้

2. ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาลดน้ำหนักเป็นระยะเวลา 3 เดือนแล้ว ถ้าน้ำหนักลดลงน้อยกว่าร้อยละ 5-10 ของน้ำหนักตัวก่อนเริ่มใชยา ควรพิจารณาเลิกใชยาดังกล่าวเนื่องจากการศึกษาพบว่าถ้าใชยาต่อไปจะไม่ได้ผลและอาจเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงของยาได้

3. ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาลดน้ำหนักเป็นระยะเวลา 3 เดือน ถ้าน้ำหนักลดลงมากกว่า ร้อยละ 10 ของน้ำหนักตัวก่อนเริ่มใชยา แสดงว่าการใชยาได้ผล อย่างไรก็ตามควรต้องติดตามผู้ป่วยทุกเดือน ในกรณีที่น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นมากกว่า 3 กิโลกรัมขณะได้รับยาลดน้ำหนักอยู่ควรพิจารณาเลิกการใชยาดังกล่าวเช่นกัน ส่วนในกรณีที่ยังควบคุมน้ำหนักได้ดี จะต้องคำนึงถึงประสิทธิภาพของยารวมทั้งผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้ในการใช้ยาระยะยาวและควรติดตามผู้ป่วยตลอดการใชยา

**Noradrenergic agents** <sup>1- 3, 5, 7-8</sup>

**Phentermine**

ยา phentermine เช่น derivatives ของ beta-phenethylamine ซึ่งมีสูตรโครงสร้างคล้ายคลึงกับ amphetamine ยาจะออกฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนกลางบริเวณไฮโปทาลามัส โดยการกระตุ้นการหลั่ง norepinephrine จาก synaptic granules ทำให้ความอยากอาหารลดลง ขนาดยาที่ใช้คือ 15-30 มก.ต่อวัน สามารถลดน้ำหนักได้ดีกว่ายาหลอก ไม่ว่าจะใช้เป็นแบบ intermittent หรือ continuous regimen ยาตัวนี้ FDA ของประเทศสหรัฐอเมริกาขึ้นทะเบียนให้ใช้เป็นยาลดน้ำหนัก ที่ใช้ในระยะสั้นเท่านั้น (ไม่เกิน 12 สัปดาห์)

ผลข้างเคียง: กระสับกระส่าย, ปวดศีรษะ, นอนไม่หลับ ปากแห้ง, ใจสั่น, หัวใจเต้นเร็ว, ความดันโลหิตสูงขึ้น, เหงื่อออก, ท้องผูก

ควรระวังการใช้ในผู้ป่วยโรคหัวใจ ผู้ป่วยที่เป็นโรคความดันโลหิตสูง แต่ในกรณีที่ควบคุมความดันโลหิตได้ดีอาจพอใชยาได้แต่ต้องติดตามอย่างใกล้ชิด ควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม monoamine oxidase inhibitors เพราะจะมีผลให้เกิด hypertensive crisis และอาจทำให้โรคต่อหินกำเริบได้นอกจากนี้ควรระมัดระวังการใช้ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า โรควิตกกังวล โรคเบาหวาน และภาวะธัยรอยด์ฮอริโมนเป็นพิษ

ยาชนิดนี้เป็นยาที่ดัดแปลงจากยาแอมเฟตามีน (Amphetamine) ซึ่งมีฤทธิ์ลดความอยากอาหารแต่มีปัญหาสำหรับ

การใช้ในระยะยาว ยาชนิดนี้จึงถูกดัดแปลงโครงสร้างเพื่อความปลอดภัยในการใช้

**Diethylpropion**

ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์โดยการกระตุ้นการหลั่ง norepinephrine จาก synaptic granules ออกฤทธิ์ที่สมองส่วนไฮโปธาลามัส ยาตัวนี้ควรใช้ในระยะเวลาสั้นคือไม่เกิน 12 สัปดาห์ ขนาดที่ใช้คือ 75 มก. ต่อวันโดยให้ 25 มก. 3 เวลา ก่อนอาหาร ประมาณ 1/2-1 ชม. และอาจเพิ่มได้อีกตอนหัวค่ำเพื่อลดความอยากอาหารในตอนกลางคืน สามารถใช้ได้ทั้ง intermittent และ continuous regimen

สำหรับผลข้างเคียงและข้อห้ามใช้เช่นเดียวกับ phentermine

**Phenylpropanolamine**

เป็น alpha-adrenergic agonist ของ propanolamine group ออกฤทธิ์โดยตรงที่ adrenergic receptors โดยกระตุ้นการหลั่ง norepinephrine ให้มีฤทธิ์ลดความอยากอาหาร ขนาดยาที่ใช้คือ 25 มก. ก่อนอาหารประมาณครึ่งชั่วโมง

สำหรับผลข้างเคียงและข้อห้ามใช้เช่นเดียวกับ phentermine

**Dexfenfuramine, Fenfuramine<sup>9-11</sup>**

ปัจจุบันยาดังกล่าวบริษัทผู้ผลิตได้ถอนออกจากท้องตลาด

แล้ว เนื่องจากมีรายงานการเกิดลิ้นหัวใจรั่วและอาจจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ pulmonary hypertension ถ้าใช้ยาในขนาดสูงนานเกินกว่า 3 เดือน ซึ่งกลไกเกิดจากระดับ serotonin ที่สูงขึ้น

**Sibutramine<sup>12-17</sup>**

เป็นยาใหม่โดยออกฤทธิ์ทั้ง serotonergic และ adrenergic โดยการลด reuptake ของ serotonin และ norepinephrine พบว่าได้ผลดีในการลดน้ำหนัก ขนาดที่เหมาะสมคือ 10-15 มก. ต่อวัน สามารถลดน้ำหนักตัวได้ดีกว่าการใช้ยาหลอกและสามารถคงอยู่ได้นานตลอดการศึกษา แต่หลังหยุดยาพบว่าน้ำหนักกลับเพิ่มขึ้นได้เช่นเดียวกับยาลดน้ำหนักตัวอื่นๆ จากการศึกษาพบว่าสามารถใช้ได้นานถึง 1 ปี นอกจากนี้พบว่านอกจากจะทำให้ น้ำหนักลดแล้ว ยังทำให้สัดส่วนของเอว สะโพกลดลงด้วย รวมทั้งมีข้อมูลพบว่าระดับไขมันในเลือดทั้ง triglyceride , LDL-cholesterol และน้ำตาลในเลือดดีขึ้นด้วย

ผลข้างเคียง ได้แก่ คลื่นไส้ ปากแห้ง ปวดศีรษะ นอนไม่หลับ ท้องผูก มีนงง ความดันโลหิตสูงขึ้น และอัตราเต้นของหัวใจเร็วขึ้น

ข้อห้ามใช้ ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจขาดเลือด โรคหัวใจล้มเหลว โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ โรคหลอดเลือดสมอง โรคตับและโรคไตที่รุนแรง โรคความดันโลหิตสูงที่ยังควบคุมไม่ได้ และควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่ม monoamine oxidase

ตารางที่ 1 ยาในกลุ่ม appetite suppressant ที่ได้รับการจดทะเบียนเพื่อใช้เป็นยาลดน้ำหนัก

Noradrenergic agents	Dosage form (mg)	administration
Phentermine	Standard 30,37.5	30-37.5 mg/d
	Slow release 75,30	at 9 AM or 2 hr after AM meal
Diethylpropion	25, 35	25 mg TID 75 mg QD
Phenylpropanolamine	25, 35	25 mg TID 75 mg QD
Mazindol	1, 2	Initial dose : 1 mg QD Max dose : 1 mg TID With meal
Benzphetamine	50	Initial dose : 25 mg QD Max. dose : 25-50 mg TID
Phendimetrazine	Standard :35	35 mg before meal ,105 mg
	Slow release : 105	30, 60 min. before morning meal
Noradrenergic/serotoninertic agents		
Sibutramine	5, 10, 15	10 mg daily : may raise to 15 mg/day or lowered to 5 mg/day

inhibitor และ selective serotonin reuptake inhibitor เนื่องจากจะเพิ่มระดับ serotonin และ norepinephrine ในกระแสเลือด จนอาจเป็นอันตรายได้ เนื่องจากเป็นยาใหม่มีฤทธิ์เป็น serotonin reuptake มีการศึกษาระยะยาวไม่เกิน 1 ปี จึงยังไม่ทราบผลแทรกซ้อนระยะยาว แต่ขณะนี้ยังไม่มีรายงานการเกิดความผิดปกติของลิ้นหัวใจ หรือ pulmonary hypertension

### Ephedrine และ Caffeine<sup>18-19</sup>

Ephedrine เป็นสารที่พบในสมุนไพร ส่วนคาเฟอีนเป็นสารที่พบในกาแฟ สารทั้ง 2 ชนิดมีฤทธิ์ในการเพิ่มอัตราการใช้พลังงานในร่างกายและลดความอยากอาหาร ephedrine สามารถเพิ่มการหลั่ง norepinephrine และอาจออกฤทธิ์เช่นเดียวกับ sympathomimetic agents ทำให้เพิ่มกระบวนการ thermogenesis เพิ่มขึ้น มีรายงานจาก Astrup และคณะพบว่าฤทธิ์ร่วมของการให้ยา ทั้ง 2 ชนิดร่วมกับการควบคุมอาหาร 1 ปี มีผลทำให้น้ำหนักลดลงจากฤทธิ์เพิ่มกระบวนการ thermogenesis และพบว่าร้อยละ 75 ที่น้ำหนักลดลงมาจากฤทธิ์เบื่ออาหาร

จากการศึกษาพบว่าสารทั้ง 2 ชนิด เมื่อใช้ร่วมกับการควบคุมอาหารและการออกกำลังกายจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของการลดน้ำหนักประมาณร้อยละ 5 อย่างไรก็ตามเมื่อหยุดใช้ยาทั้ง 2 อาจทำให้น้ำหนักเพิ่มกลับมาเหมือนเดิมได้

การใช้สาร 2 ชนิดนี้ไม่เป็นที่นิยมของแพทย์ในการใช้ลดน้ำหนักเนื่องจากปริมาณที่ต้องรับประทานค่อนข้างสูง และผู้ใช้มักมีผลข้างเคียงเกิดขึ้น โดยผลข้างเคียงที่เกิดอาจแบ่งได้เป็น 2 ชนิด คือ ผลที่เกิดขึ้นอย่างเฉียบพลัน ได้แก่ หัวใจเต้นผิดปกติ หงุดหงิด เพิ่มการเผาผลาญพลังงาน เพิ่มกระบวนการสลายไขมัน (lipolysis) น้ำตาลในเลือดสูงขึ้น และภาวะ hyperinsulinemia ส่วนผลที่เกิดขึ้นในระยะยาว ได้แก่ น้ำหนักลด ปริมาณไขมันของร่างกายลดลง กล้ามเนื้อมีขนาดใหญ่ขึ้น และเพิ่ม insulin sensitivity

### β3-agonists<sup>20</sup>

ระบบประสาทซิมพาเทติกมีบทบาทสำคัญในการควบคุมกระบวนการใช้พลังงาน norepinephrine เป็น neurotransmitters ที่สำคัญซึ่งออกฤทธิ์ที่ β2 หรือ β3 adrenergic receptors ส่งผลทำให้เพิ่มการเผาผลาญพลังงานมากจึงได้มีการคิดค้นยาที่จะออกฤทธิ์ที่ receptors ขึ้น β3 adrenoceptors เป็น transmembrane protein ที่พบได้ใน brown และ white adipose tissue การกระตุ้น β3-adrenoceptors ใน brown adipose tissue จะส่งผลให้เพิ่ม adenylyl cyclase activity, cyclic AMP และ protein kinase-A activity ทำให้เกิด lipolysis, กระตุ้น uncoupling protein-1 (UCP-1) ซึ่งมีผลต่อกระบวนการสร้างความร้อนในกระบวนการ

thermogenesis ยาในกลุ่มนี้กำลังอยู่ในขั้นการศึกษาวิจัยคงต้องรอผลการศึกษาต่อไป

### Lipase inhibitors (Orlistat)<sup>21-26</sup>

ยา orlistat เป็น derivative ของ lipstatin ซึ่งสร้างโดย Streptomyces toxytrivini ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ pancreatic lipase ในระบบทางเดินอาหาร โดยยับยั้งการดูดซึมของอาหารไขมันได้ประมาณร้อยละ 30 ของอาหารไขมันที่รับประทานเข้าไป อาจจะถูกดูดซึมในลำไส้ได้น้อยมาก เป็นผลทำให้ไม่สามารถตรวจพบระดับยาใน plasma ได้ และจะถูกขับออกทางอุจจาระขนาดที่ใช้คือ 120 มก. รับประทานพร้อมอาหาร 3 เวลา จากการศึกษาพบว่า orlistat ได้ผลดีกว่ายาหลอกในการรักษาผู้ป่วยโรคอ้วนที่ไม่มีโรคแทรกซ้อนเป็นเวลา 2 ปี โดยน้ำหนักตัวจะลดลงในช่วง 6 เดือนแรก หลังจากนั้นน้ำหนักตัวจะคงที่หรือเพิ่มขึ้นเล็กน้อยไปตลอด 2 ปี ที่ทำการรักษา

ผลทางอ้อมของยา orlistat คือสามารถลดระดับ total cholesterol และ LDL-cholesterol ในเลือด และทำให้ภาวะ glucose tolerance ดีขึ้นในช่วงระยะเวลาสั้นๆ นอกจากนี้ยังไม่มีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง

อาการข้างเคียงของ orlistat ที่พบได้บ่อยคือถ่ายอุจจาระเป็นเมือกหรือมัน (Oily defecation), Oily spotting, flatus with discharge บางรายพบ fecal incontinence และอาจถ่ายอุจจาระบ่อยขึ้น พบว่าอาการดังกล่าวมีความสัมพันธ์กับปริมาณกับปริมาณไขมันในอาหารที่รับประทาน นอกจากนี้ อาจทำให้วิตามินที่ละลายในไขมันในพลาสมาหลังการรักษาด้วย orlistat ลดลง โดยพบว่าระดับวิตามินดี อี และเบตาแคโรทีนมีค่าลดลง ดังนั้นการใช้ยา orlistat นานเกิน 1 ปี ควรจะได้รับการเสริมวิตามินดังกล่าวร่วมด้วย

### Leptin analogue<sup>27-28</sup>

Leptin เป็น peptide ที่สร้างจากเซลล์ไขมัน การศึกษาในหนูที่อ้วน (ob/ob mice) นั้นพบว่ามีการขาด leptin สำหรับในคนพบว่าทั้งภาวะขาด leptin และมีภาวะ leptin resistance มีการศึกษาโดยให้ leptin ในขนาด physiologic dose สามารถทำให้ความอยากอาหารลดลง และทำให้น้ำหนักลดลงได้ในขณะนี้ยายังอยู่ในระหว่างทำการรักษา ซึ่งคงต้องรอผลการศึกษาต่อไป

### Neuropeptide Y antagonist<sup>29</sup>

Neuropeptide Y (NPY) เป็นตัวกระตุ้นให้ทานอาหารมากขึ้น โดยการออกฤทธิ์ที่ y-5 receptors จึงได้มีการผลิต NPY antagonist เพื่อยับยั้งการทำงานของ NPY ทำให้ความอยากอาหารลดลงจึงต้องรอผลการรักษาเช่นกัน

นอกจากนี้ยังการศึกษาเกี่ยวกับฮอร์โมนอื่น ๆ ที่อาจเกี่ยวข้องกับการทานอาหาร เช่น cholecystokinin, glucagon และ glucagon like peptide-1 ซึ่งต้องรอผลการศึกษาคืบต่อไป

### ข้อห้ามใช้ของยาลดน้ำหนัก

1. อายุน้อยกว่า 18 ปี เนื่องจากปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลเพียงพอเกี่ยวกับผลของยาต่อความเป็นหนุ่มสาว และเด็กในวัยเจริญเติบโต
2. สตรีตั้งครรภ์
3. ดัชนีมวลกายไม่ถึงเกณฑ์ (ดัชนีมวลกายน้อยกว่า 30 กิโลกรัมต่อตารางเมตร ยกเว้นมีปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ เบาหวาน ความดันโลหิตสูงหรือไขมันในเลือดผิดปกติให้ใช้ค่าดัชนีมวลกาย น้อยกว่า 27 กิโลกรัมต่อตารางเมตร)

### สรุป

การใช้ยาลดน้ำหนักนั้นควรใช้เมื่อการควบคุมอาหารการออกกำลังกายและการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมไม่เกิดผล แต่อย่างไรก็ตามการใช้ยาจะได้ผลดีนั้นก็ต้องร่วมกับการควบคุมอาหาร ออกกำลังกายและการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมด้วย ควรใช้เมื่อมีข้อบ่งชี้ที่ชัดเจนและหยุดใช้เมื่อไม่ได้ผล การใช้ยาลดน้ำหนักสามารถทำให้น้ำหนักลดลงได้แต่พึงระลึกไว้เสมอว่าเมื่อหยุดยาลดน้ำหนักจะเพิ่มขึ้นเช่นเดิมได้การใช้ยาต้องใช้ด้วยความระมัดระวัง ควรประเมินผลของการรักษา และผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น สำหรับการให้ยาระยะยาวต้องคำนึงถึงความปลอดภัย ประสิทธิภาพและราคา รวมทั้งควรพิจารณาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย

### References

1. Guy-Grand B. A new approach to the treatment of obesity. A discussion. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1987;499:313-7.
2. Bray GA. Use and abuse of appetite-suppressant drugs in the treatment of obesity. *Ann Intern Med* 1993; 119 : 707-13
3. Clinical management of overweight and obese patients with particular reference to the use of drugs. London, Royal College of Physicians, 1988.
4. Working Party on Obesity Management. Overweight and obese patients : principles of management with particular reference to the use of drugs. London, Royal College of Physicians, 1997.
5. Guy-Grand B. Long term pharmacotherapy in the management of obesity. In : Bjorntorp P, Rosser S, eds. From theory to practice : obesity in Europe : 88. London, John Libbey, 1989 : 311-8.
6. Report of WHO Consultation on Obesity. Obesity: Preventing

and managing the global epidemic. Geneva: World Health Organization, 1998.

7. Munro JF, et al. Comparison of continuous and intermittent anorectic therapy in obesity. *Br Med J* 1968; 1 : 352-4.
8. Steel JM, Munro JF, Duncan LJP. A comparative trial of different regimens of fenfluramine and phentermine in obesity. *The Practitioner* 1973;211: 232-326.
9. Cannistra LB, Davis SM, Bauman AG. Valvular heart disease associated with dexfenfluramine. *N Engl J Med* 1997; 337 : 636.
10. Khan ME, Herzog CA, Peter JVS, et al. The prevalence of cardiac valvular insufficiency assessed by transthoracic echocardiography in obese patients treated with appetitesuppressant drugs. *N Engl J Med* 1998; 339:713-8.
11. Appetite L, Moride Y, Brenot F, et al. Appetite suppressant drugs and the risk of primary Pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 335:609-16.
12. McNeely W and Goa K. Sibutramine: a review of its contribution to the management of obesity. *Drugs* 1998;56 (6):1093-124.
13. Finer N, Bloom SR, Frost GS, Banks LM, Griffiths J. Sibutramine is effective for weight loss and diabetic control in obesity with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2000;2:105-12.
14. Bray GA, et al. Sibutramine-dose responses and long-term efficacy in weight loss, a double-blind study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994; 18(Suppl 2) : 60.
15. Jones SP, et al. Long term weight loss with sibutramine. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995 ; 19 (Suppl 2) : 41.
16. Griffiths J, et al. Sibutramine in the treatment of overweight non-insulin-dependent diabetics. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19(Suppl 2) : 41.
17. Lean ME. Sibutramine-a review of clinical efficacy. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21(suppl 1) : S30-S6.
18. Astrup A, et al. The effect and safety of an ephedrine/caffeine compound compared to ephedrine, caffeine and placebo in obese subjects on an energy restricted diet. A double blind trial. *Int J Obes Relate Metab Disord* 1992; 16 : 269-77.
19. Toubro, S, Astrup, A Breum, L Quaade, F. The acute and chronic effects of ephedrine/caffeine mixtures on energy expenditure and glucose metabolism in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993; 17 (Suppl 3):S73.
20. M. Comuba, C. Tomello, L Briscini and E. Nisoli : Advance in pharmacotherapy for obesity. *Int J of Obes Rel at Metab Disord* 1998;22 (supp 1) S13-6.
21. Astrup A, et al. The effect and safety of an ephedrine/caffeine compound compared to ephedrine, caffeine and placebo in obese subjects on an energy restricted diet. A double blind trial. *Int J Obes Relate Metab Disord* 1992; 16 : 269-77.
22. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat. *JAMA* 1999;281:235-42.

23. Hallander PA, Elbein SC, Hirsch IB, et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:1288-94.
24. Hauptman JB, Jeunet FS, Gartmann D. Initial studies in humans with the novel gastrointestinal lipase inhibitor Ro 18-0647 (tetrahydrolipstatin). *Am J Clin Nutr* 1992 ; 55(1 Suppl) : 309S-13S.
25. Drent ML, van der Veen EA. Lipase inhibition : a novel concept in the treatment of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993; 17 : 241-4.
26. Drent ML, et al. Orlistat (Ro 18-0647), a lipase inhibitor, in the treatment of human obesity : a multiple dosage study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19 : 221-6.
27. Hill, JO, Hauptman, J, Anderson, JW, et al. Orlistat, a lipase inhibitor, for weight maintenance after conventional dieting: a 1-y study [see comments]. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:1108.
28. Farooqi, IS, Jebb, SA, Langmack, G, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency [see comments]. *N Engl J Med* 1999; 341:879.
29. Heymsfield, SB, Greenberg, AS, Fujioka, K, et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults. A randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA* 1999; 282:1568.
30. George A Bray Drug the therapy of obesity; Up To Date vol8. No 3, 2000; 1-6.

