

ภาวะน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นจากการใช้ยาทางจิตเวช

เรวดี วงศ์ปการันย์¹, ทวนธน บุญลือ²

¹ ภาควิชาบริหารเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่,

² กลุ่มวิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

Psychotropic Drugs Induced Weight Gain

Rewadee Wongpakaran¹, Tuanthon Boonlue²

¹ Department of Pharmaceutical care, Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University,

² Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Science, Ubon Ratchathani University

ภาวะน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น (weight gain) จากการใช้ยาจิตเวชเป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยของปัญหาความไม่ร่วมมือในการใช้ยา กลุ่มยาที่ทำให้น้ำหนักเพิ่มขึ้น ได้แก่ ยาต้านโรคจิต ยาต้านซึมเศร้า ยาปรับสภาพอารมณ์ซึ่งกลไกการทำให้เกิดภาวะน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นไม่ทราบแน่ชัด การเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวในผู้ป่วยจิตเวชส่งผลให้เกิดโรคอ้วนและโรคทางเมแทบอลิก (metabolic syndrome) อื่นตามมา นอกจากนี้ยังทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดนำไปสู่การเพิ่มอัตราการเสียชีวิตตามมา ดังนั้นการติดตามน้ำหนักและค่าทางเมแทบอลิกอื่นๆ ในผู้ป่วยจึงเป็นสิ่งสำคัญที่จะป้องกันการเกิดภาวะน้ำหนักเกินและให้การป้องกันรวมทั้งรักษาได้อย่างเหมาะสม แนวทางการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำหนักเกินประกอบด้วยการรักษาด้วยยาและการรักษาโดยไม่ใช้ยา ปัจจุบันยังไม่มียาที่ได้รับการรับรองให้ใช้เพื่อรักษาภาวะน้ำหนักเกินในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ดังนั้นการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมการดำเนินชีวิตและการเปลี่ยนเป็นยาที่มีความเสี่ยงต่ำอาจช่วยแก้ไขปัญหานี้ เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถใช้ยาจิตเวชได้โดยมีอาการไม่พึงประสงค์ด้านน้ำหนักน้อยที่สุด

Weight gain induced by psychotropic drugs is a common cause of non-adherence in psychiatric patients. Antipsychotics, Antidepressants and Mood stabilizers are classes of psychotropic drugs that increase body weight by unknown mechanism. Patient with weight gain could lead to have metabolic disorders and obesity. Cardiovascular disorders and increase mortality can result from this problem. Monitoring of body weight and metabolic parameters are essential keys for selection of appropriate method for prevention and management. No drugs are approved by FDA for this indication, but life style modification and switching to agents that have least increasing of body weight are suitable for provide better outcomes to psychiatric patients who suffering from weight gain problem after therapy with psychotropic drugs.

Key words: weight gain, antipsychotics, antidepressants, mood stabilizers, psychotropic drugs

ศรีนครินทร์เวชสาร 2558; 30 (3): 311-318. ♦ Srinagarind Med J 2015; 30 (3): 311-318.

บทนำ

ภาวะน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น (weight gain) จากการใช้ยาทางจิตเวช (psychotropic drugs) เป็นปัญหาที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติ กลุ่มยาที่ทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มหลังได้รับยา ได้แก่ ยาต้านโรคจิต (antipsychotics) ยาต้านซึมเศร้า (antidepressants) และยาปรับสภาพอารมณ์ (mood stabilizers) ส่งผลให้เกิดปัญหาความไม่ร่วมมือในการใช้ยา (non-adherence) จนนำไปสู่การกำเริบของโรค เพิ่มอัตราการกลับเข้ามารักษา

ตัวในโรงพยาบาล และเพิ่มค่าใช้จ่ายในการรักษา แม้ว่าปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นกับอัตราการเสียชีวิต แต่พบว่าน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นจากการใช้ยาทางจิตเวชจะนำไปสู่ภาวะน้ำหนักเกิน และโรคอ้วน (obesity) และกลุ่มอาการผิดปกติทางเมแทบอลิก (metabolic syndrome) เช่น อ้วนลงพุง ระดับน้ำตาลในเลือดสูง ระดับไขมันในเลือดสูง ซึ่งส่งผลให้เพิ่มความเสี่ยงต่อโรคเบาหวาน

*Corresponding author: Tuanthon Boonlue, Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Science, Ubon Ratchathani University, Ubon Ratchathani Tel./Fax. 045-353626 E-mail: tuanthon.b@ubu.ac.th

โรคระบบหัวใจและหลอดเลือดรวมถึงเพิ่มอัตราการเสียชีวิตได้^{1, 2}

บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนการศึกษายาทางจิตเวชกลุ่มต่าง ๆ ที่มีโอกาสทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นและแนวทางในการจัดการเพื่อให้บุคลากรทางการแพทย์ตระหนักถึงอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่มีโอกาสเกิดขึ้น และสามารถติดตามผลการรักษาตลอดจนเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยบรรลุเป้าหมายในการรักษาตลอดจนมีคุณภาพชีวิตที่ดี

กลไกการเกิดภาวะน้ำหนักเกิน (mechanism of weight gain)

กลไกในการทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นจากการใช้ยาจิตเวชยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด เชื่อว่าอาจเกิดจากปัจจัยจากโรคจิตเวช ปัจจัยจากการตีขึ้นของอาการทางจิต และปัจจัยด้านยา กลไกในการเกิดการเพิ่มขึ้นของน้ำหนัก เชื่อว่าเกี่ยวข้องกับการทำงานของสารสื่อประสาท (neurotransmitters) เช่น histamine เนื่องจากพบว่ายาต้านซึมเศร้ากลุ่มสามวง (tricyclic antidepressant; TCA) ที่ทำให้น้ำหนักเพิ่มขึ้น มีฤทธิ์ในการต้านตัวรับของ histamine มาก ได้แก่ amitriptyline และ doxepin³ โดย histamine ที่หลั่งจาก tuberomammillary nucleus (TMN) จะทำให้เกิดการลดความอยากอาหารผ่านการจับกับตัวรับ histamine₁ (H₁) และเพิ่มอุณหภูมิของร่างกายและเร่งกระบวนการสลายไขมัน (lipolysis) ดังนั้นยาที่มีฤทธิ์ต้านตัวรับ histamine จึงให้ผลในทางตรงกันข้าม แต่ในตัวรับ histamine 3 (H₃) พบว่าจากการทดลองในหนูทดลองเมื่อตัวรับ H₃ ถูกยับยั้งจะลดความอยากอาหาร⁴ ในระบบการทำงานของสารสื่อประสาท serotonin พบว่า ตัวรับ 5-HT_{2C} มีผลต่อฮอร์โมนเลปติน (leptin)⁵ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเลปตินซึ่งเป็นฮอร์โมนที่ควบคุมความอยากอาหารและการใช้พลังงาน เกิดการสูญเสียของการควบคุมความอยากอาหารและการรับประทานอาหารโดยเริ่มจากระบบประสาทส่วนกลางบริเวณ arcuate nucleus (AN) ภายในสมองส่วน hypothalamus ไปยังส่วนปลาย ใน AN ประกอบด้วย neuropeptide Y (NPY) และ Agouti-related protein ซึ่งกระตุ้นความอยากอาหารผ่าน orexigenic peptide ที่สามารถถูกกระตุ้นได้จากฮอร์โมนเกรลิน (ghrelin) และถูกยับยั้งโดยฮอร์โมนเลปตินซึ่งเป็นฮอร์โมนสำคัญในการควบคุมความหิวและการอิ่มนอกจากนี้ใน AN ยังมีเซลล์ประสาทที่สามารถสร้าง pro-opiomelanocortin (POMC) ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของสารประกอบเปปไทด์ ได้แก่ α -melanocyte-stimulating hormone (α -MSH) จากการศึกษาพบว่าหากมีการฉีด α -MSH ในระบบประสาทส่วนกลางจะทำให้ลดการรับประทานอาหารได้ ซึ่งเกี่ยวข้องกับการจับกับตัวรับ melanocortin 3 และ 4 (MC3R และ MC4R) พบว่าในผู้ป่วย

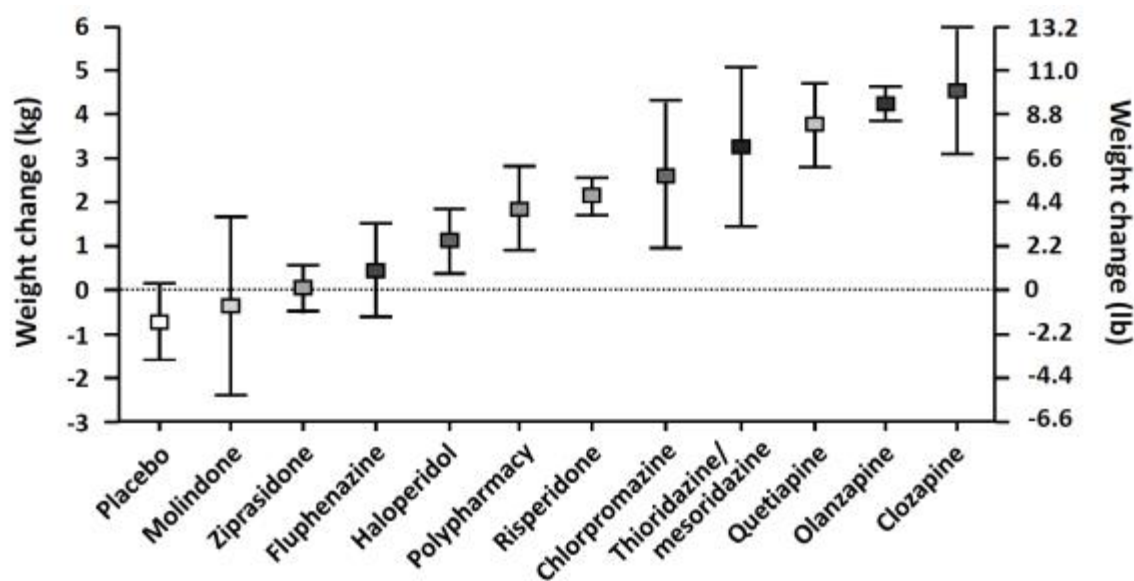
ที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมที่ขาดตัวรับ MC4R จะทำให้เกิดโรคอ้วนได้ร้อยละ 5 ในส่วนของตัวรับ 5-HT_{2C} พบว่าการกระตุ้นทำให้เกิดการอิ่มผ่านกระบวนการเพิ่มการหลั่งของ POMC จากเซลล์ประสาทที่ AN ดังนั้นยาที่มีผลในการกระตุ้นตัวรับนี้ จึงมีฤทธิ์ในการลดน้ำหนักและนำมารักษาโรคอ้วนได้ เช่น fenfluramine และ sibutramine ส่วนยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของตัวรับ 5-HT_{2C} ก็ให้ผลตรงกันข้าม คือทำให้เกิดความอยากอาหารเพิ่มขึ้น^{2C} กลไกในการควบคุมความอยากอาหาร (รูปที่ 1)

นอกจากนี้ยังมีสารสื่อประสาทอื่นที่เกี่ยวข้อง เช่น การยับยั้งการทำงานของตัวรับของ dopamine จากยาต้านโรคจิตทำให้เกิดภาวะฮอร์โมนโพรแลกติน (prolactin) ในเลือดสูง ซึ่งส่งผลให้เกิดโรคอ้วนตามมาได้ การลดการใช้พลังงานเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ของยาที่ทำให้การเคลื่อนไหวลดลงการเกิดระดับไขมันในเลือดสูง การเปลี่ยนแปลงความไวต่ออินซูลินของเนื้อเยื่อ และการรบกวนกระบวนการเมแทบอลิซึมภายในร่างกายจากยา เช่น ยากลุ่ม TCA, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) และ monoamines oxidase inhibitor (MAOIs) เป็นต้น ส่งผลทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นจากการใช้ยาทางจิตเวชได้ นอกจากนี้ปัจจัยด้านยาแล้วพันธุกรรมก็มีส่วนเช่นกัน ในผู้ที่มีความผิดปกติของยีนที่ควบคุมการทำงานของฮอร์โมนเลปติน มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะน้ำหนักเกินมากกว่าผู้ที่มียีนปกติ^{4, 7} ปัจจุบันยังคงมีการศึกษากลไกการเกิดภาวะน้ำหนักเกินจากยาจิตเวชอย่างต่อเนื่อง เพื่อที่จะค้นหาแนวทางการป้องกันและรักษา รวมถึงพัฒนายาที่มีผลทำให้เกิดภาวะน้ำหนักเกินน้อยที่สุด

ยาต้านโรคจิต (Antipsychotic drugs)

การเพิ่มของน้ำหนักตัวจากยาต้านโรคจิตมีรายงานของ Allison และคณะ⁸ ทำการรวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลจากการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 81 ราย โดยศึกษาเกี่ยวกับการเพิ่มของน้ำหนักตัวหลังจากการใช้ยาต้านโรคจิตชนิดต่างๆ ในขนาดปกติ เป็นเวลา 10 สัปดาห์ พบว่าทั้งยาต้านโรคจิตกลุ่มเก่า (typical antipsychotics) และกลุ่มใหม่ (atypical antipsychotics) มีผลทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น โดยยาในกลุ่มใหม่มีผลเพิ่มน้ำหนักตัวได้มากกว่ายาในกลุ่มเก่า โดยเฉพาะ clozapine และ olanzapine ที่มีผลทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นมากถึง 4.45 และ 4.15 กิโลกรัม ตามลำดับ (รูปที่ 1)

การศึกษาของ Wirshing และคณะ⁹ ทำการเปรียบเทียบการเพิ่มของน้ำหนักตัวระหว่างยาต้านโรคจิต ได้แก่ clozapine, olanzapine, risperidone, haloperidol และ sertindole ในผู้ป่วยโรคจิตเภทเพศชายจำนวน 92 ราย ทำการศึกษาทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมเป็นระยะเวลา



รูปที่ 1 ยาด้านโรคจิตและการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักเมื่อติดตามไปเป็นเวลา 10 สัปดาห์ (Shrivastava และ Johnston¹)

20 สัปดาห์ โดยมีการให้แบบแผนการลดน้ำหนักโดยให้ผู้ป่วย ชั่งน้ำหนักตนเองและรายงานผลในช่วงที่มามีการติดตามการรักษา หากผู้ป่วยน้ำหนักเพิ่มขึ้นมากกว่า 10 ปอนด์ (4.5 กิโลกรัม) จะมีการให้บันทึกอาหารที่รับประทานในระหว่างการติดตามรักษา และหากยังมีน้ำหนักเพิ่มขึ้นจะถูกส่งไปพบนักโภชนาการเพื่อ เข้าร่วมการออกกำลังกายและเข้าโปรแกรมลดน้ำหนัก ผลจากการศึกษานี้พบว่ายา clozapine และ olanzapine เป็นยาที่มีรายงานทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มได้มากที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับ risperidone, haloperidol และ sertindole ในผู้ป่วย ที่ใช้ยา risperidone และ sertindole น้ำหนักตัวจะคงที่เมื่อผ่านไป 10 สัปดาห์ การศึกษานี้พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างการเพิ่ม ของน้ำหนักตัวกับการจับของตัวรับ 5-HT^{2C} แต่พบว่ามี ความสัมพันธ์กับตัวรับ histamine ต่อมาในการศึกษาของ Meyer¹⁰ พบว่าเมื่อติดตามผู้ป่วยไป 1 ปีหลังจากได้รับยาด้านโรคจิต ผู้ป่วยที่ได้รับยา olanzapine มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น 8 กิโลกรัม ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยา risperidone มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นเพียง 4.9 กิโลกรัมจากน้ำหนักตัวเริ่มต้น การศึกษานี้ได้อธิบายกลไก ที่อาจเป็นไปได้ว่าเกิดจากการที่ยาไปยับยั้งตัวรับ histamine หรือ ตัวรับ serotonin ที่ 5-HT^{2A} หรือ 5-HT^{2C}

การศึกษา CATIE¹¹ ซึ่งเป็นการศึกษาขนาดใหญ่พบว่ายา olanzapine ทำให้เกิดภาวะน้ำหนักเพิ่มขึ้นมากที่สุด นอกจากนั้นยังทำให้เกิดภาวะระดับไขมันในเลือดและระดับ น้ำตาลในเลือดสูงอีกด้วย เมื่อมีการศึกษาต่อพบว่าอุบัติการณ์ การเกิด metabolic syndrome จากยา olanzapine เพิ่มขึ้น จากร้อยละ 35 เป็นร้อยละ 44 ซึ่งต่างจาก ziprasidone

ที่ลดลงจากร้อยละ 38 เหลือร้อยละ 30 ในขณะที่ยาอื่นๆ ได้แก่ risperidone, quetiapine และ perphenazine ยังคงมี การเปลี่ยนแปลงไม่มากนัก ต่อมามีการนำผลของการศึกษา CATIE ไปรวมกับการศึกษาอื่น¹² พบว่ายา olanzapine และ clozapine ทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นได้อย่างต่อเนื่อง อีกทั้งยัง มีผลต่อภาวะทางเมแทบอลิกด้วย ส่วนยา risperidone และ quetiapine มีผลทำให้น้ำหนักเพิ่มได้ปานกลางและมีผลต่อ เมแทบอลิกน้อยกว่า ในขณะที่ ziprasidone และ aripiprazole มีผลต่อน้ำหนักตัวและเมแทบอลิก น้อยที่สุด จากการศึกษานี้พบว่าเป็นระบบโดย Dent และคณะ² ทำการรวบรวมการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการเกิดการเพิ่มของ น้ำหนักตัวพบว่ายาด้านโรคจิตที่ทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นจาก มากไปน้อย เรียงลำดับได้ดังนี้ clozapine > olanzapine > thioridazine > chlorpromazine > quetiapine > risperidone > amisulpride > aripiprazole > haloperidol > fluphenazine > ziprasidone > perphenazine สำหรับยาด้านโรคจิตอื่นๆ ยัง มีข้อมูลการศึกษาไม่เพียงพอ ซึ่งสมาคมจิตแพทย์ และ สมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทยสหรัฐอเมริกา ได้จัดทำข้อสรุป ไว้ดังตารางที่ 1

ยาด้านซึมเศร้า (Antidepressant drugs)

ยาด้านซึมเศร้าที่มีความเกี่ยวข้องกับภาวะน้ำหนักเกิน ได้แก่ monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) และ tricyclic antidepressant (TCA) ซึ่งทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นได้ 1.3-2.9 ปอนด์ (0.59-1.32 กิโลกรัม) ต่อเดือน ผู้ป่วยร้อยละ 15 ที่ได้รับยาในกลุ่ม TCA มีน้ำหนักเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 10

ตารางที่ 1 ผลของยาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่ต่อน้ำหนักและผลต่อเมแทบอลิซึม¹³

ยา	ภาวะน้ำหนักเพิ่ม	ความเสี่ยงต่อโรคเบาหวาน	ความเสี่ยงต่อภาวะระดับไขมันในเลือดผิดปกติ
Clozapine	+++	+	+
Olanzapine	+++	+	+
Risperidone	++	D	D
Quetiapine	++	D	D
Aripiprazole	+/	-	-
Ziprasidone	+/	-	-

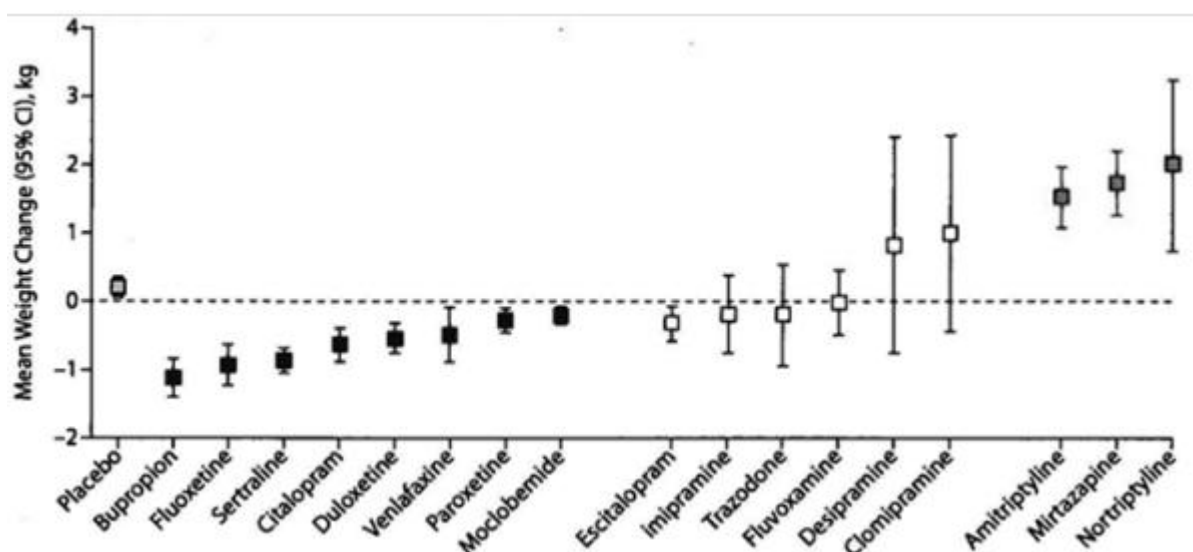
+ = มีผล, - = ไม่มีผล, D=ยังไม่แน่ชัด

จากน้ำหนักตัวเริ่มต้นก่อนการรักษา ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม SSRIs สามารถทำให้เกิดขึ้นได้เช่นเดียวกัน¹⁴ การศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคซึมเศร้าแล้วได้รับยากลุ่ม SSRIs พบว่าร้อยละ 19 มีน้ำหนักเพิ่มเกินร้อยละ 7 แต่สำหรับยา fluoxetine ซึ่งเป็นยาที่มีการใช้อย่างแพร่หลาย ในประเทศไทยมีน้ำหนักตัวเพิ่มไม่แตกต่างจากยาหลอกจากการศึกษาซึ่งติดตามเป็นระยะเวลา 26 สัปดาห์¹⁵ สำหรับการศึกษาของยา paroxetine เป็นเวลา 6 เดือน พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 25 มีน้ำหนักตัวเพิ่มเกินร้อยละ 7 เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา sertraline และ fluoxetine ที่พบว่ามีเพิ่มเพียงร้อยละ 4.2 และร้อยละ 6.8 ตามลำดับ¹⁶

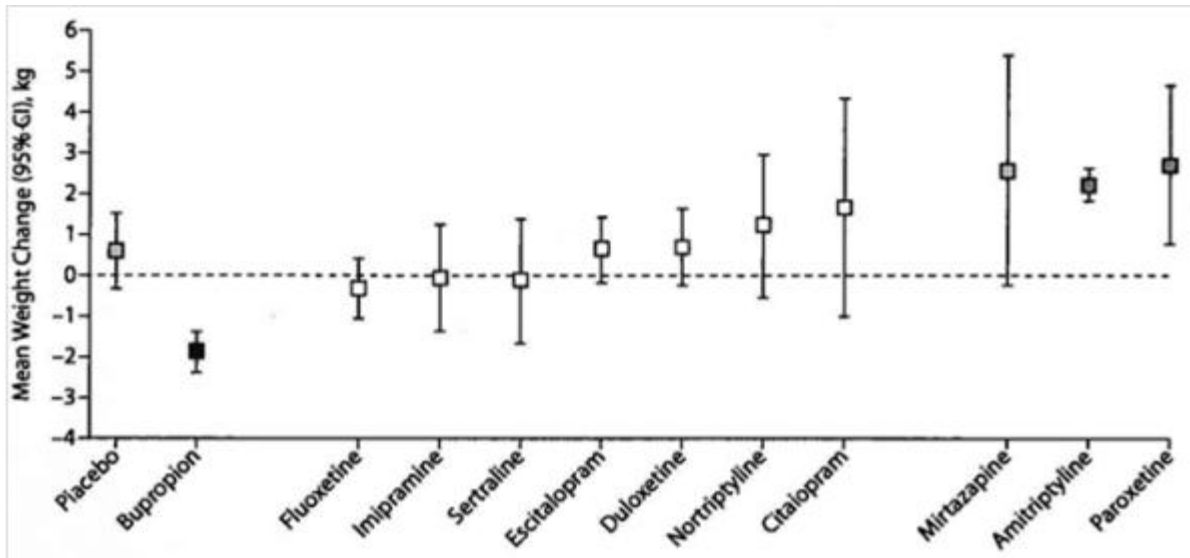
จากการศึกษาทบทวนอย่างเป็นระบบและอภิวเคราะห์¹⁷ พบว่ายาด้านซึมเศร้าที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะน้ำหนักเกินได้แก่ amitriptyline, mirtazapine และ paroxetine

ในทางตรงกันข้ามยาด้านซึมเศร้าที่ทำให้เกิดภาวะน้ำหนักลดได้แก่ fluoxetine และ bupropion โดยพบว่า fluoxetine ทำให้น้ำหนักลดเพียงระยะสั้นๆ และไม่ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักในระยะยาว (6-12 เดือน) มากนัก ส่วนยาด้านซึมเศร้าชนิดอื่นพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักน้อยมากทั้งในระยะสั้นและระยะยาว (รูปที่ 2 และ 3)

การศึกษาในฐานข้อมูลผู้ป่วย 19,244 ราย ที่ได้รับยาด้านซึมเศร้า 11 ชนิด¹⁸ ได้แก่ amitriptyline, bupropion, citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, mirtazapine, nortriptyline, paroxetine, venlafaxine และ sertraline ติดตามการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักทุก 3 เดือนเป็นเวลา 12 เดือนโดยมีกลุ่มผู้ที่ได้รับยา citalopram เป็นกลุ่มเปรียบเทียบ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา bupropion, amitriptyline และ nortriptyline มีน้ำหนักตัวลดลงเมื่อเทียบกับยา citalopram อย่างมีนัยสำคัญส่วนยาอื่นไม่แตกต่างจากยา citalopram แต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลังและไม่ได้คัดผู้ป่วยที่ได้รับยาที่ทำให้น้ำหนักลด ได้แก่ orlistat, phentermine, sibutramine และ salbutamol ออก รวมทั้งไม่ได้ประเมินความร่วมมือในการใช้ยา และมีข้อจำกัดอื่นทำให้ผลการศึกษาที่ได้แตกต่างจากผลการศึกษาอื่น ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาแบบไปข้างหน้าหรือการทำอภิวเคราะห์ที่เป็นระบบหรือมีการติดตามภาวะน้ำหนักเพิ่มจากการได้รับยาในระยะการวางตลาดสำหรับยาด้านซึมเศร้าชนิดใหม่เพื่อยืนยันการการเกิดภาวะน้ำหนักเพิ่มรวมทั้งค้นหาวิธีป้องกันและลดความเสี่ยงของภาวะน้ำหนักเกินจากการได้รับยาด้านซึมเศร้าซึ่งจะนำไปสู่การลดอัตราการเสียชีวิตได้



รูปที่ 2 ยาด้านซึมเศร้าและการเกิดภาวะน้ำหนักเกินในการศึกษาระยะสั้น (Serretti และ Mandelli¹⁷)



รูปที่ 3 ยาต้านซึมเศร้าและการเกิดภาวะน้ำหนักเกินในการศึกษาระยะยาว (Blumenthal และคณะ¹⁸)

ยาปรับสภาพอารมณ์ (Mood stabilizers)

ยาปรับสภาพอารมณ์ที่มักใช้ในการรักษาโรคอารมณ์สองขั้ว ได้แก่ lithium ยาต้านชัก และยาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่ ในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วเองมีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะน้ำหนักเกินจากหลายปัจจัย เช่น จำนวนครั้งของการเกิดระยะซึมเศร้า การมีโรคความผิดปกติของการกิน (eating disorder) ร่วมด้วยการได้รับการรักษาด้วยยาที่ทำให้เกิดภาวะน้ำหนักเกินทั้งแบบยาเดี่ยวและผสม การบริโภคอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตมากเกินไป การออกกำลังกายน้อยกว่าปกติ ดังนั้นยาจึงเป็นเพียงหนึ่งในปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะน้ำหนักเกินในผู้ป่วยกลุ่มนี้¹⁹ ยา lithium สามารถทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มได้ถึงร้อยละ 60 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา ซึ่งความเสี่ยงของการเกิดจะสัมพันธ์กับขนาดยา โดยพบว่าหากมีระดับยาในเลือด < 0.8 mmol/l จะมีโอกาสเกิดได้น้อย กลไกการเพิ่มน้ำหนักตัวเกิดจาก lithium ได้แก่ การเพิ่มความอยากอาหาร การรบกวนกระบวนการเมแทบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรตและไขมัน การเกิดภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำ และการเปลี่ยนแปลงของระบบต่อมไร้ท่อ การศึกษาทบทวนจาก 6 การศึกษา²⁰ พบว่ามีผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำหนักเกินจาก lithium สูงถึงร้อยละ 25 และจากการศึกษาขนาดเล็กที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วชนิดที่ 1 (bipolar I) ที่เริ่มการรักษาด้วย lithium ซึ่งเป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า ชนิดไม่มีกลุ่มควบคุม พบว่ามีค่าเฉลี่ยของน้ำหนักที่เพิ่มขึ้นจากเริ่มต้น 5.9 กิโลกรัม²⁰ และระดับของฮอร์โมนเลปตินเพิ่มขึ้นจาก 6.9 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรเป็น 10.3 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น สามารถสรุปได้ว่าการเกิดภาวะน้ำหนักเพิ่มจาก lithium สัมพันธ์กับระดับฮอร์โมนเลป

ตินเป็นหลัก ปัจจัยเสี่ยงต่อการเพิ่มน้ำหนักตัวในผู้ป่วยที่ใช้ lithium ได้แก่ เพศหญิง การเกิดภาวะเบาหวาน มีน้ำหนักมากก่อนได้รับยา และได้รับยาร่วมที่มีผลทำให้น้ำหนักเพิ่ม การเพิ่มของน้ำหนักตัวเกินจาก lithium จะเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง และคงที่หลังจากเวลาผ่านไป 2 ปี

กลุ่มยาต้านชักที่ใช้สำหรับปรับสภาพอารมณ์ ได้แก่ valproic acid, carbamazepine และ lamotrigine พบว่ายาที่ทำให้น้ำหนักเพิ่มได้แก่ valproic acid ส่วน carbamazepine นั้น ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีน้ำหนักคงที่ และ lamotrigine นั้นไม่พบว่าทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว กลไกของยา valproic acid ในการทำให้เกิดภาวะน้ำหนักเกินยังไม่ทราบแน่ชัด เชื่อว่าเกิดจากหลายสาเหตุ ได้แก่ เกิดจาก valproic acid ทำให้การควบคุมการรับประทานอาหารในสมองส่วน hypothalamus เสียไปและยามีการออกฤทธิ์ต่อ adipokines ซึ่งควบคุมการหลั่งฮอร์โมนและสารตัวกลางอื่นๆ จากเนื้อเยื่อไขมัน เช่น เลปติน เกรลิน เป็นต้น²¹ การเพิ่มของน้ำหนักในผู้ป่วยที่ได้รับยา valproic acid ไม่ขึ้นกับประวัติครอบครัว มีโรคอ้วน หรือมีประวัติเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 หรือมีน้ำหนักเพิ่มในขณะตั้งครรภ์ นอกจากนี้ยังพบว่าการเพิ่มของน้ำหนักตัวในผู้ป่วยที่ได้รับยา valproic acid ไม่ขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ แต่ขึ้นกับช่วงเวลาที่ได้รับยา หากผู้ป่วยมีการใช้ยาเป็นระยะเวลา 20 สัปดาห์ขึ้นไปจะเห็นการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัวอย่างชัดเจน ในการศึกษาของ Biton และคณะ²² ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับยา valproic acid หรือ lamotrigine พบว่าในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา valproic acid มีภาวะน้ำหนักตัวเพิ่มเมื่อสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 10 และยังคงมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นอีกอย่างต่อเนื่อง โดยมีน้ำหนักที่เพิ่มขึ้น

เฉลี่ย 12.8 ± 9.3 ปอนด์ (5.82 ± 4.23 กิโลกรัม) ขณะที่ค่าเฉลี่ยน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นของยา lamotrigine คือ 1.3 ± 11.9 ปอนด์ (0.59 ± 5.41 กิโลกรัม) ซึ่งไม่ขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับเช่นเดียวกัน

การศึกษาผลของยา lithium และ lamotrigine ต่อการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วชนิด Bipolar I disorder ที่มีโรคอ้วนและไม่มีโรคอ้วนร่วมด้วย²³ ทำการติดตามไป 52 สัปดาห์พบว่าในผู้ป่วยที่มีโรคอ้วนและได้รับยา lithium มีน้ำหนักเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 6.1 กิโลกรัม แตกต่างจากยา lamotrigine (ทำให้น้ำหนักลดลงเฉลี่ย 4.2 กิโลกรัม) และยาหลอก (ทำให้น้ำหนักลดลงเฉลี่ย 0.6 กิโลกรัม) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนในผู้ป่วยที่ไม่มีโรคอ้วนร่วมไม่พบความแตกต่างกันในการทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มจากการได้รับยาทั้งสามชนิด ในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วเองมีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะน้ำหนักเกินมากกว่าประชากรทั่วไป²⁴ และยาปรับสภาพอารมณ์ที่ทำให้เกิดภาวะน้ำหนักเพิ่มในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้แก่ ยาด้านโรคจิต เช่น clozapine, olanzapine (พบได้บ่อย), quetiapine, risperidone (พบได้น้อยกว่า) ยาปรับสภาพอารมณ์ เช่น lithium, gabapentin และ valproic acid ส่วนยาที่มีผลต่อน้ำหนักน้อยหรือไม่พบเลย ได้แก่ ziprasidone, aripiprazole, carbamazepine และ lamotrigine

การจัดการภาวะน้ำหนักเกินจากการใช้ยาจิตเวช (management of weight gain induced by psychotropic drugs)

การจัดการภาวะน้ำหนักตัวเพิ่มจากการใช้ยาทางจิตเวช ประกอบด้วยการใช้ยาและไม่ใช้ยา การรักษาโดยไม่ใช้ยาควรทำทุกรายได้แก่ การปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิตและการควบคุมอาหาร²⁵ การศึกษา STRIDE²⁶ เป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านโรคจิตและมีภาวะอ้วน โดยให้ลดปริมาณแคลอรีลงปานกลางจากการบริโภคอาหาร มีการควบคุมอาหารโดยใช้ DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) และการออกกำลังกาย ซึ่งมีการให้ความรู้ทุกสัปดาห์โดยวัดผลลัพธ์ที่ 6 และ 12 เดือน พบว่า สามารถ ลดน้ำหนักได้เฉลี่ย 4.4 กิโลกรัมและกลุ่มควบคุมสามารถ

ลดได้ 2.6 กิโลกรัม นอกจากนี้ยังสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหารจาก 106.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรเป็น 100.4 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ส่วนการรักษาด้วยยาพบว่าปัจจุบันยังไม่มียาที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาให้ใช้ในข้อบ่งชี้ ยาที่มีการศึกษาได้แก่ยาที่กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง (stimulants), orlistat, sibutramine, metformin, topiramate, nizatidine, naltrexone และ amantadine ซึ่งยาแต่ละชนิดให้ผลการรักษาที่แตกต่างกันออกไป ยาที่มีการศึกษามากที่สุดคือ metformin²⁷ จากการศึกษาทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยา metformin ร่วมกับการปรับเปลี่ยนวิถีชีวิตและคุมอาหารมีน้ำหนักลดลงเฉลี่ย 3 กิโลกรัมซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกร่วมกับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมที่น้ำหนักลดเพียง 1 กิโลกรัม แต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้เป็นเพียงการศึกษาระยะสั้นอาจไม่เพียงพอในการสรุปผลการลดน้ำหนักและคุณสมบัติในการป้องกันการเกิดโรคเบาหวานจากยา metformin²⁸ การศึกษาทบทวนอย่างเป็นระบบและอภิวเคราะห์การใช้ยาในภาวะน้ำหนักเพิ่มในผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ได้รับยาด้านโรคจิต²⁷ พบว่ายา metformin เป็นยาที่ทำให้น้ำหนักลดได้มากที่สุดเฉลี่ย 3.17 กิโลกรัมเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก นอกจากนี้ยังพบว่ายา topiramate, sibutramine, aripiprazole และ reboxetine สามารถทำให้น้ำหนักลดลงได้แตกต่างจากยาหลอกเช่นกันซึ่งยาที่มีการศึกษาและผลการรักษาแสดงดังตารางที่ 2

คำแนะนำของสมาคมจิตแพทย์ และสมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทยสหรัฐอเมริกาได้ออกคำแนะนำสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านโรคจิตกลุ่มใหม่ให้ติดตามน้ำหนักของผู้ป่วยในทุกครั้งที่เข้ารับการรักษาทุกเดือนเป็นเวลา 3 เดือนจากนั้นติดตามทุก 3 เดือน²⁹ ร่วมกับการติดตามพารามิเตอร์ทางเมแทบอลิซึม เช่น ระดับน้ำตาลในเลือดระดับไขมันในเลือด รอบเอว และความดันโลหิต (ตารางที่ 3) หากพบว่าผู้ป่วยมีแนวโน้มมีน้ำหนักตัวเพิ่มมากกว่าร้อยละ 7 จากน้ำหนักตัวก่อนได้รับยาจิตเวช เกิดปัญหาความร่วมมือ

ตารางที่ 2 ยาที่มีการศึกษาในการรักษาภาวะน้ำหนักเพิ่มจากการใช้ยาด้านโรคจิตและมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากยาหลอก (Green และคณะ²⁶)

ยา	กลุ่มยา	ขนาดยาที่ใช้	ระยะเวลาในการศึกษา	ผลการศึกษา (น้ำหนักที่ลดได้เฉลี่ย)
Metformin	ยาลดระดับน้ำตาลในเลือด (antidiabetic drugs)	500-2,000 มิลลิกรัมต่อวัน	12-24 สัปดาห์	3.17 กิโลกรัม
Topiramate	ยากันชัก (anticonvulsants)	50-300 มิลลิกรัมต่อวัน	8-12 สัปดาห์	5.20 กิโลกรัม
Sibutramine*	ยาลดความอยากอาหาร (Appetite suppressants)	5-15 มิลลิกรัมต่อวัน	12-24 สัปดาห์	2.86 กิโลกรัม
Aripiprazole	ยาด้านโรคจิต (D ₂ partial agonist)	5-15 มิลลิกรัมต่อวัน	8-16 สัปดาห์	2.13 กิโลกรัม
Reboxetine	ยาด้านซึมเศร้า (Noradrenaline reuptake inhibitors)	4 มิลลิกรัมต่อวัน	6 สัปดาห์	1.9 กิโลกรัม

* ถูกถอนทะเบียนแล้ว

ในการใช้ยา หรือมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติทางเมแทบอลิซึม หรือโรคหัวใจและหลอดเลือด ควรพิจารณาให้การรักษาด้วยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมและควบคุมอาหาร หากยังไม่ได้ผลจึงควรเปลี่ยนการรักษาด้วยยาเป็นยาทางเลือกอื่นที่มีผลต่อการเพิ่มน้ำหนักตัวน้อยที่สุดร่วมกับการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิตและควบคุมอาหาร³⁰

สรุป

ภาวะน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยจากการใช้ยาทางจิตเวช ยาต้านโรคจิต ยาต้านซึมเศร้า และยาปรับสภาพอารมณ์สามารถทำให้เกิดภาวะนี้ได้ หากมีการเพิ่มของน้ำหนักตัวจนเกิดเป็นโรคอ้วน อาจส่งผลต่อการรักษาโรคทางจิตเวชโดยเฉพาะความร่วมมือในการรักษา ทำให้เกิดการกลับเป็นซ้ำของโรคหรือต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล และเพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดรวมถึงทำให้ค่าใช้จ่ายในการรักษามากขึ้นอีกด้วย ดังนั้นในการรักษาด้วยยาทางจิตเวช จึงต้องมีการติดตามผลการรักษาด้วยยาอย่างต่อเนื่อง รวมถึงให้การป้องกันและแก้ไขอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น หากพบว่าผู้ป่วยมีภาวะน้ำหนักเกิน อาจเริ่มการรักษาด้วยการไม่ใช้ยา โดยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมการดำเนินชีวิต หากไม่ได้ผลจึงพิจารณาเปลี่ยนเป็นยาที่มีผลต่อน้ำหนักตัวน้อยที่สุด เมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาและการติดตามที่เหมาะสม จะทำให้ผู้ป่วยเกิดประโยชน์สูงสุดจากการรักษาด้วยยาจิตเวชและมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

เอกสารอ้างอิง

- Shrivastava A, Johnston ME. Weight-gain in psychiatric treatment: risks, implications, and strategies for prevention and management. *Mens Sana Monogr* 2010;8:53-68.
- Dent R, Blackmore A, Peterson J, Habib R, Kay G P, Gervais A, et al. Changes in body weight and psychotropic drugs: a systematic synthesis of the literature. *PLoS One* 2012;7:e36889.
- Zimmermann U, Kraus T, Himmerich H, Schuld A, Pollmacher T. Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients. *J Psychiatr Res* 2003;37:193-220.
- Balt SL, Galloway GP, Baggott MJ, Schwartz Z, Mendelson J. Mechanisms and genetics of antipsychotic-associated weight gain. *Clin Pharmacol Ther* 2011;90:179-83.
- Reynolds GP, Hill MJ, Kirk SL. The 5-HT_{2C} receptor and antipsychotic-induced weight gain - mechanisms and genetics. *J Psychopharmacol* 2006;20:15-8.

- Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment—pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther* 2010;125:169-79.
- Jensen GL. Drug-induced hyperphagia: what can we learn from psychiatric medications? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008;32:578-81.
- Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686-96.
- Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D, Pashdag J, et al. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 1999;60:358-63.
- Meyer JM. A retrospective comparison of weight, lipid, and glucose changes between risperidone- and olanzapine-treated inpatients: metabolic outcomes after 1 year. *J Clin Psychiatry* 2002;63:425-33.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-23.
- Newcomer JW. Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications: a review of recent evidence. *J Clin Psychiatry* 2007;68 Suppl 1:20-7.
- American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J Clin Psychiatry* 2004;65:267-72.
- Berken GH, Weinstein DO, Stern WC. Weight gain. A side-effect of tricyclic antidepressants. *J Affect Disord* 1984;7:133-8.
- Michelson D, Amsterdam JD, Quitkin FM, Reimherr FW, Rosenbaum JF, Zajecka J, et al. Changes in weight during a 1-year trial of fluoxetine. *Am J Psychiatry* 1999;156:1170-6.
- Fava M. Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2000;61 Suppl 11:37-41.
- Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1259-72.
- Blumenthal SR, Castro VM, Clements CC, Rosenfield HR, Murphy SN, Fava M, et al. An electronic health records study of long-term weight gain following antidepressant use. *JAMA Psychiatry* 2014;71:889-96.
- Keck PE, McElroy SL. Bipolar disorder, obesity, and pharmacotherapy-associated weight gain. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1426-35.

20. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B. Weight gain and serum leptin levels in patients on lithium treatment. *Neuropsychobiology* 2002;46:67-9.
21. Verrotti A, D'Egidio C, Mohn A, Coppola G, Chiarelli F. Weight gain following treatment with valproic acid: pathogenetic mechanisms and clinical implications. *Obes Rev* 2011;12:e32-43.
22. Biton V, Mirza W, Montouris G, Vuong A, Hammer AE, Barrett PS. Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. *Neurology* 2001;56:172-7.
23. Bowden CL, Calabrese JR, Ketter TA, Sachs GS, White RL, Thompson TR. Impact of lamotrigine and lithium on weight in obese and nonobese patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry* 2006;163:1199-201.
24. Torrent C, Amann B, Sanchez-Moreno J, Colom F, Reinares M, Comes M, et al. Weight gain in bipolar disorder: pharmacological treatment as a contributing factor. *Acta Psychiatr Scand* 2008;118:4-18.
25. Fiedorowicz JG, Miller DD, Bishop JR, Calarge CA, Ellingrod VL, Haynes WG. Systematic Review and Meta-analysis of Pharmacological Interventions for Weight Gain from Antipsychotics and Mood Stabilizers. *Curr Psychiatry Rev* 2012;8:25-36.
26. Green CA, Yarborough BJ, Leo MC, Yarborough MT, Stumbo SP, Janoff SL, et al. The STRIDE weight loss and lifestyle intervention for individuals taking antipsychotic medications: a randomized trial. *Am J Psychiatry* 2015;172:71-81.
27. Mizuno Y, Suzuki T, Nakagawa A, Yoshida K, Mimura M, Fleischhacker WW, et al. Pharmacological strategies to counteract antipsychotic-induced weight gain and metabolic adverse effects in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2014;40:1385-403.
28. Jarskog LF, Hamer RM, Catellier DJ, Stewart DD, Lavange L, Ray N, et al. Metformin for weight loss and metabolic control in overweight outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2013;170:1032-40.
29. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:596-601.
30. Faulkner G, Cohn TA. Pharmacologic and nonpharmacologic strategies for weight gain and metabolic disturbance in patients treated with antipsychotic medications. *Can J Psychiatry* 2006;51:502-11.

