



วารสาร ไทยโกกิชยนิพนธ์

ปีที่ 3 ฉบับเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2549 (หน้า 1-14)

บทความพิเศษวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)



เภสัชจลนพลศาสตร์ของยาในผู้ป่วยอ้วนเกิน

รหัส 1-000-SPU-000-0605-01

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 1 พฤษภาคม พ.ศ. 2549

วันที่หมดอายุ: 1 พฤษภาคม พ.ศ. 2551

สรายุทธ์ จันทน์มหัสถียร

ภาควิชาเภสัชวิทยาและพิษวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. บอกผลของภาวะอ้วนเกินที่มีต่อการทำงานของตับและไตได้
2. อธิบายกลไกที่ไขมันส่วนเกินเปลี่ยนแปลงการทำงานของตับและไตในผู้ป่วยอ้วนเกินได้
3. อธิบายผลของภาวะอ้วนเกินต่อกระบวนการทางเภสัชจลนพลศาสตร์ได้

บทคัดย่อ

เภสัชจลนพลศาสตร์ของยาบางชนิดในผู้ป่วยอ้วนเกินแตกต่างจากในผู้ป่วยปกติเนื่องจากไขมันส่วนเกินที่สะสมในร่างกายของผู้ป่วยอ้วนเกิน มีผลต่อโครงสร้างและการทำงานของอวัยวะต่างๆ ในร่างกายหลายอวัยวะ อวัยวะที่มีความสำคัญทางเภสัชจลนพลศาสตร์ที่ได้รับผลกระทบจากภาวะอ้วนเกินคือตับและไต ดังนั้น กระบวนการเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพของยา และกระบวนการขับถ่ายยาทางไตในผู้ป่วยอ้วนเกินจึงมีแนวโน้มที่จะแตกต่างจากในผู้ป่วยปกติ นอกจากนี้ ไขมันส่วนเกินที่สะสมในร่างกายของผู้ป่วยอ้วนเกินยังมีผลต่อกระบวนการดูดซึมยาของยาบางชนิดเมื่อให้โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อ และมีผลต่อกระบวนการแพร่กระจายยาของยาที่ละลายได้ดีในไขมัน

คำสำคัญ: อ้วน ตับ ไต เภสัชจลนพลศาสตร์

บทนำ

ภาวะอ้วนเกิน (obesity) ตามนิยามขององค์การอนามัยโลก หมายถึง ภาวะที่บุคคลใดบุคคลหนึ่งมีดัชนีมวลกาย (body mass index หรือ BMI) มากกว่าหรือเท่ากับ 30.0 กิโลกรัม/ตารางเมตร¹ ดัชนีมวลกายเป็นค่าที่สามารถคำนวณได้จากการหารน้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัมด้วยส่วนสูงเป็นเมตรยกกำลังสอง ไขมันส่วนเกินที่สะสมในร่างกายของบุคคลอ้วนเกิน (obese) มีผลกระทบต่อการทำงานของระบบต่างๆ ของร่างกายหลายประการ ผลกระทบที่ทราบกันดีในวงการแพทย์ปัจจุบันคือผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบหายใจ และผลต่อกระบวนการแปรรูปของ (metabolism)² ดังนั้น จึงมักพบเสมอว่าบุคคลที่อ้วนเกินเป็นโรคความดันเลือดสูง โรคเบาหวาน เกิดภาวะสารไขมันในเลือดผิดปกติ (dyslipidaemia) และเกิดความผิดปกติของการหายใจขณะนอนหลับ เช่น หยุดหายใจ (sleep apnoea) เป็นต้น³

นอกจากภาวะอ้วนเกินจะมีผลต่อระบบต่างๆ ของร่างกายดังได้กล่าวมาแล้ว ยังมีรายงานว่า ภาวะอ้วนเกินมีผลต่อโครงสร้างและการทำงานของอวัยวะต่างๆ ที่มีบทบาทสำคัญทางเภสัชจลนพลศาสตร์จนทำให้ยาหลายชนิด อาทิ carbamazepine⁴, sufentanil⁵, lithium⁶, recombinant follicle stimulating hormone (rFSH)⁷ และยาสลบ⁸ มีเภสัชจลนพลศาสตร์ในผู้ป่วยอ้วนเกินแตกต่างจากในผู้ป่วยปกติ ความแตกต่างทางด้านโครงสร้าง สัดส่วนขององค์ประกอบของร่างกาย (body composition) ทำให้กระบวนการดูดซึมยา (absorption) และกระบวนการแพร่กระจายยา (distribution) ในผู้ป่วยอ้วนเกินแตกต่างจากในผู้ป่วยปกติ ในขณะที่ความแตกต่างในการทำงานของตับและไต⁹⁻¹⁰ ทำให้กระบวนการเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพของยา (biotransformation) และกระบวนการขับถ่ายยาทางไต (renal excretion) ในผู้ป่วยอ้วนเกินแตกต่างจากในผู้ป่วยปกติ ในบทความนี้จะกล่าวถึงผลของไขมันส่วนเกินที่มีต่อโครงสร้างและการทำงานของอวัยวะที่มีความสำคัญทางเภสัชจลนพลศาสตร์เป็นพื้นฐานเบื้องต้นก่อน จากนั้นจึงจะกล่าวถึงเภสัชจลนพลศาสตร์ของยาในผู้ป่วยอ้วนเกิน การมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับเภสัชจลนพลศาสตร์ของยาในผู้ป่วยอ้วนเกิน จะทำให้เภสัชกรมีความระมัดระวังในการใช้ยาบางชนิดในผู้ป่วยอ้วนเกิน และตระหนักถึงความสำคัญของการปรับขนาดยาในผู้ป่วยอ้วนเกินบางราย

ผลของภาวะอ้วนเกินต่อโครงสร้างและการทำงานของร่างกาย

ภาวะอ้วนเกินมีผลต่อโครงสร้างและการทำงานของอวัยวะต่างๆ ของร่างกายที่มีบทบาทสำคัญต่อเภสัชจลนพลศาสตร์ของยาดังต่อไปนี้

ผลของภาวะอ้วนเกินต่อโครงสร้างและสัดส่วนขององค์ประกอบของร่างกาย

ผู้ป่วยอ้วนเกินมีโครงสร้างและสัดส่วนขององค์ประกอบของร่างกายแตกต่างจากผู้ป่วยปกติ กล่าวคือ ผู้ป่วยอ้วนเกินมีมวลไขมัน (fat mass) และมวลของร่างกายส่วนที่ไม่ใช่ไขมัน (lean body mass) มากกว่าผู้ป่วยปกติ แต่เมื่อเทียบอัตราส่วนเป็นร้อยละของมวลไขมัน

และมวลของร่างกายส่วนที่ไม่ใช่ไขมันกับน้ำหนักตัว (total body weight) แล้ว ผู้ป่วยอ้วนเกินมีร้อยละของมวลไขมันสูงกว่าผู้ป่วยปกติมาก แต่มีร้อยละของมวลของร่างกายส่วนที่ไม่ใช่ไขมันน้อยกว่าผู้ป่วยปกติ¹¹

ผลของภาวะอ้วนเกินต่อการทำงานของตับ

ภาวะอ้วนเกินเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุดของการโรคตับคั่งไขมันที่มีได้เกิดจากแอลกอฮอล์ (non-alcoholic fatty liver disease)¹² การเกิดพยาธิสภาพของโรคนี้ยังไม่ใช่ที่ทราบแน่ชัด แต่คาดว่าเกิดจากการที่กรดไขมันอิสระ (free fatty acid) และไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) ไปสะสมในเซลล์ตับ และกระตุ้นให้เซลล์ตับสร้างสารออกซิเจนที่ไวปฏิกิริยา (reactive oxygen species) ออกมาทำลายเซลล์ตับ โดยธรรมชาติ เซลล์ตับมีกลไกพิเศษหลายกลไกในการป้องกันตัวเองให้รอดพ้นจากการทำลายโดยสารจำพวกออกซิเจนที่ไวปฏิกิริยา แต่กลไกพิเศษเหล่านี้ก็เปรียบเสมือนดาบสองคม เพราะด้านหนึ่งช่วยปกป้องเซลล์ตับให้รอดพ้นจากการถูกทำลายโดยปฏิกิริยาออกซิเดชัน (oxidation) แต่อีกด้านหนึ่งกลับทำให้เซลล์ตับไวต่อกระบวนการเซลล์เดิยวแตกตายเอง (apoptosis) หรือกระบวนการตายเฉพาะส่วน (necrosis) ผลที่เกิดขึ้นตามมามีคล้ายคลึงกับสิ่งที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยโรคตับที่เกิดจากแอลกอฮอล์ นั่นคือ ตับเสื่อมสมรรถภาพในการทำงานและเนื้อเยื่อตับถูกทำลาย^{9,12}

ผลของภาวะอ้วนเกินต่อการทำงานของไต

ภาวะอ้วนเกินมีผลต่อการทำงานของไตสองประการใหญ่ๆ คือ ประการแรก ภาวะอ้วนเกินทำให้เลือดไปเลี้ยงไต (renal blood flow, RBF) เพิ่มขึ้น และทำให้อัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัส (glomerular filtration rate, GFR) เพิ่มขึ้น^{10,13-15} สาเหตุที่ภาวะอ้วนเกินทำให้เลือดไปเลี้ยงไตมากขึ้นนั้น เป็นเพราะไขมันส่วนเกินมีผลเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ และเพิ่มปริมาตรเลือดส่งออกจากหัวใจต่อนาที (cardiac output)¹⁶ ดังได้กล่าวแล้วว่าร่างกายของผู้ป่วยอ้วนเกินมีมวลไขมันและมวลของร่างกายส่วนที่ไม่ใช่ไขมันมากกว่าผู้ป่วยปกติ มวลไขมันและมวลของร่างกายส่วนที่ไม่ใช่ไขมันส่วนที่เกินมานี้ ต้องการเลือดไปหล่อเลี้ยงเช่นเดียวกับเนื้อเยื่ออื่นๆ ของร่างกาย ยิ่งกว่านั้น เนื้อเยื่อต่างๆ ของร่างกายผู้ป่วยอ้วนเกินยังมีอัตราของกระบวนการแปรรูป (metabolic rate) สูงกว่าในผู้ป่วยปกติ¹⁷ เนื้อเยื่อเหล่านี้จึงต้องการสารอาหารและออกซิเจนในปริมาณสูง โดยรวมแล้ว ร่างกายของผู้ป่วยอ้วนเกินจึงต้องการเลือดไปหล่อเลี้ยงในปริมาณที่สูงกว่าร่างกายของผู้ป่วยปกติ ฉะนั้น ร่างกายของผู้ป่วยอ้วนเกินจึงต้องปรับตัวโดยการเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจและปริมาตรเลือดส่งออกจากหัวใจต่อนาที เพื่อให้มีเลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่อต่างๆ ของร่างกายได้อย่างเพียงพอ สาเหตุอีกประการหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยอ้วนเกินมีเลือดไปเลี้ยงไตมากขึ้นคือ หลอดเลือดที่ไปเลี้ยงไตและอวัยวะอื่นๆ บางอวัยวะเช่นหัวใจ กล้ามเนื้อลาย และระบบทางเดินอาหารของผู้ป่วยอ้วนเกินเกิดการขยายตัว เพราะมีการสะสมของสารที่เกิดจากกระบวนการแปรรูปที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดภายในอวัยวะเหล่านี้¹⁸ สำหรับสาเหตุที่ทำให้อัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัสในผู้ป่วยอ้วนเกินสูงกว่าในผู้ป่วยปกตินั้น

เป็นผลสืบเนื่องมาจากการที่มีเลือดไปเลี้ยงไตมากขึ้น เพราะเมื่อใดก็ตามที่เลือดไปเลี้ยงไตมากขึ้น อัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัสย่อมสูงขึ้นตาม ผลของภาวะอ้วนเกินที่มีต่อเลือดที่ไปเลี้ยงไต และอัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัสที่ได้กล่าวมานี้ ดูเหมือนจะเป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไป เพราะมีรายงานสนับสนุนว่า กลุ่มผู้ป่วยอ้วนเกินที่สามารถลดน้ำหนักตัวลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีเลือดไปเลี้ยงไตลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีอัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัสลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน¹⁹ อย่างไรก็ตาม มีรายงานการศึกษาวิจัยบางฉบับแย้งว่า ภาวะอ้วนเกินไม่มีผลต่อเลือดที่ไปเลี้ยงไตและอัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัส²⁰

ผลอีกประการหนึ่งของภาวะอ้วนเกินที่มีต่อการทำงานของไตคือ ผลต่อการทำงานของหลอดไตฝอย (renal tubule) มีรายงานว่าภาวะอ้วนเกินมีผลเพิ่มกระบวนการหลั่งของหลอดไตฝอย (tubular secretion) ลดกระบวนการดูดซึมกลับของหลอดไตฝอย (tubular reabsorption)²¹ และเพิ่มกระบวนการดูดซึมโซเดียมกลับของหลอดไตฝอย (sodium reabsorption)²² ปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกที่ไขมันส่วนเกินมีผลต่อการทำงานของหลอดไตฝอย แต่มีผู้เสนอกลไกที่ไขมันส่วนเกินเพิ่มกระบวนการดูดซึมโซเดียมกลับไว้ 3 กลไกคือ

1. ไขมันส่วนเกินเพิ่มกัมมันตภาพ (activity) ของระบบประสาทซิมพาเทติก (sympathetic nervous system) ที่ไปเลี้ยงไต²³⁻²⁴

โดยปกติ การกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติกทำให้หลอดไตฝอยดูดซึมโซเดียมกลับมากขึ้น¹⁶ แต่ไขมันส่วนเกินไปกระตุ้นการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกได้อย่างไรนั้น เป็นสิ่งที่นักวิทยาศาสตร์กำลังพยายามค้นหาคำตอบ อย่างไรก็ตาม กลไกที่นักวิทยาศาสตร์เชื่อกันว่าน่าจะเป็นไปได้มากที่สุดในปัจจุบันคือ ไขมันส่วนเกินกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติกผ่านสารชนิดหนึ่งในร่างกายที่มีชื่อว่า เลปติน (leptin)¹⁶ ซึ่งเป็นโปรตีนที่ถูกสังเคราะห์และหลั่งจากเซลล์ไขมัน (adipocyte) ในร่างกาย²⁵ หลังจากที่เลปตินเข้าสู่กระแสเลือดแล้ว เลปตินจะผ่านสิ่งกั้นกรองระหว่างเลือดกับสมอง (blood-brain barrier) โดยอาศัยระบบการขนส่งที่อาศัยตัวรับเป็นสื่อกลาง (receptor-mediated transport system) แล้วเข้าไปจับกับตัวรับ (receptor) ของเลปตินที่อยู่ในสมองส่วนไฮโปทาลามัส (hypothalamus) ผลอย่างหนึ่งของการกระตุ้นตัวรับของเลปตินในสมองคือ ระบบประสาทซิมพาเทติกถูกกระตุ้นให้ทำงานมากขึ้น¹⁶

2. ไขมันส่วนเกินกระตุ้นการทำงานของระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน (renin-angiotensin system)²²

ระบบเรนิน-แองจิโอเทนซินเป็นระบบที่มีผลต่อการทำงานของไตโดยตรง เรนินเป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแองจิโอเทนซิโนเจน (angiotensinogen) ไปเป็นแองจิโอเทนซินหนึ่ง (angiotensin I) จากนั้นแองจิโอเทนซินหนึ่งจะถูกเอนไซม์ที่เปลี่ยนแองจิโอเทนซิน (angiotensin converting enzyme, ACE) เปลี่ยนแปลงเป็นแองจิโอเทนซินสอง (angiotensin II) ซึ่งเป็นสารที่มีฤทธิ์เพิ่มการดูดซึมโซเดียมกลับ จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยอ้วนเกินมีระดับแองจิโอเทนซิโนเจนและแองจิโอเทนซินสองในพลาสมาสูงกว่าผู้ป่วยปกติ รวมทั้งมีกัมมันตภาพของเรนินและเอนไซม์ที่เปลี่ยนแองจิโอเทนซินสูงกว่าในผู้ป่วยปกติอีกด้วย²² สำหรับกลไกที่

ไขมันส่วนเกินกระตุ้นการทำงานของระบบเรนิน-แองจิโอเทนซินนั้น สันนิษฐานว่าไขมันส่วนเกินอาจกระตุ้นให้เซลล์จังก์ตาไกลเมอรูลาร์ (juxtaglomerular cells) ที่ไตหลั่งเรนินมากขึ้นผ่านการกระตุ้นของระบบประสาทซิมพาเทติก เพราะระบบประสาทซิมพาเทติกเป็นระบบหนึ่งที่คอยควบคุมการหลั่งเรนินที่ไต¹⁸

3. ไขมันส่วนเกินทำให้เกิดแรงบีบอัดไต²⁶

ไตของผู้ป่วยอ้วนเกินมีโครงสร้างแตกต่างจากไตของผู้ป่วยปกติ เพราะถุงหุ้มไต (renal capsule) ของผู้ป่วยอ้วนเกินมีเนื้อเยื่อไขมันสะสมอยู่เป็นจำนวนมาก ถุงหุ้มไตที่มีไขมันสะสมอยู่นี้มีแรงบีบอัดไต ดังนั้น โครงสร้างต่างๆ ภายในไต รวมทั้งหลอดเลือดและหลอดไตฝอยของผู้ป่วยอ้วนเกินจึงถูกบีบอยู่ตลอดเวลา นอกจากนี้ ไตส่วนใน (renal medulla) ของผู้ป่วยอ้วนเกินยังมีเซลล์แทรก (interstitial cells) และเมทริกซ์นอกเซลล์ (extracellular matrix) มากกว่าไตของผู้ป่วยปกติ ดังนั้น ไตส่วนในของผู้ป่วยอ้วนเกินจึงแน่นไปด้วยเซลล์แทรกและเมทริกซ์นอกเซลล์ หลอดเลือดและหลอดไตฝอยที่อยู่ในไตส่วนในจึงถูกเซลล์แทรกและเมทริกซ์นอกเซลล์เหล่านี้เบียด ด้วยสาเหตุต่างๆ เหล่านี้ หลอดเลือดในไตและหลอดไตฝอยของผู้ป่วยอ้วนเกินจึงถูกบีบจนตีบ การไหลเวียนของเลือดในไตส่วนในและการไหลของของเหลวภายในหลอดไตฝอยของผู้ป่วยอ้วนเกินจึงช้ากว่าในผู้ป่วยปกติ ดังนั้น กระบวนการดูดซึมโซเดียมกลับที่หลอดไตฝอยในผู้ป่วยอ้วนเกินจึงเกิดขึ้นมากกว่าผู้ป่วยปกติ เพราะของเหลวมีเวลาอยู่ในหลอดไตฝอยนานกว่าในผู้ป่วยปกติ²⁶⁻²⁷

เภสัชจลนพลศาสตร์ของยาในผู้ป่วยอ้วนเกิน

ภาวะอ้วนเกินมีผลต่อโครงสร้างและการทำงานของร่างกายหลายประการดังได้กล่าวมาแล้ว ดังนั้น เภสัชจลนพลศาสตร์ของยาจึงมีแนวโน้มที่จะได้รับผลกระทบจากภาวะอ้วนเกิน การศึกษาเภสัชจลนพลศาสตร์ของยาในผู้ป่วยอ้วนเกินยังมีไม่มากนัก และยังไม่สามารถหาข้อสรุปที่แน่ชัดได้ในบางประเด็น อย่างไรก็ตาม รายงานการศึกษาวิจัยเท่าที่มีอยู่ในปัจจุบันสามารถแสดงให้เห็นภาพอย่างคร่าวๆ ได้ว่า ภาวะอ้วนเกินมีผลต่อเภสัชจลนพลศาสตร์ของยาอย่างไร ในการศึกษาเภสัชจลนพลศาสตร์ของยาในผู้ป่วยอ้วนเกินนั้น มีข้อควรคำนึงถึงบางประการคือ ประการแรก เภสัชจลนพลศาสตร์ของยาเป็นสมบัติเฉพาะตัวของยาแต่ละชนิดที่ขึ้นกับสมบัติทางเคมีและกายภาพของยา และขึ้นกับสรีรวิทยาของร่างกาย ฉะนั้น จึงไม่ใช่เรื่องแปลกที่พบว่า ยาหลายชนิดมีเภสัชจลนพลศาสตร์ในผู้ป่วยอ้วนเกินแตกต่างจากในผู้ป่วยปกติ ในขณะที่ยาอีกหลายชนิด เช่น digoxin²⁸, rocuronium²⁹, melagatran³⁰ และ glimepiride³¹ มีเภสัชจลนพลศาสตร์ในผู้ป่วยอ้วนเกินไม่แตกต่างจากในผู้ป่วยปกติ ประการที่สอง ตัวแปรเสริมทางเภสัชจลนพลศาสตร์ (pharmacokinetic parameters) บางตัวเป็นผลลัพธ์ทางคณิตศาสตร์ของตัวแปรเสริมทางเภสัชจลนพลศาสตร์ตัวอื่นๆ เช่น ค่าครึ่งชีวิต (half-life, $t_{1/2}$) เป็นผลลัพธ์ของความสัมพันธ์ระหว่างปริมาตรการแพร่กระจายยา (volume of distribution, V_d) กับการชำระยา

(clearance, CL) คือ $t_{1/2} \equiv (0.693)Vd/CL$ ดังนั้น การที่ค่าครึ่งชีวิตของยาชนิดใดชนิดหนึ่งในผู้ป่วยอ้วนเกินไม่เปลี่ยนแปลง มิได้หมายความว่า ปริมาตรการแพร่กระจายยาและการชำระยาของยาชนิดนี้ในผู้ป่วยอ้วนเกินไม่เปลี่ยนแปลง แต่ค่าครึ่งชีวิตที่ไม่เปลี่ยนแปลง อาจมีผลมาจากการที่ปริมาตรการแพร่กระจายยา เปลี่ยนแปลงในอัตราส่วนที่ใกล้เคียงกับการเปลี่ยนแปลงของการชำระยาได้ ประการสุดท้าย การที่เภสัชจลนพลศาสตร์ของยาเปลี่ยนแปลงนั้น ไม่ได้หมายความว่าประสิทธิผลของการใช้ยาในทางคลินิกจะเปลี่ยนตามเสมอไป บ่อยครั้งที่การเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนพลศาสตร์ของยา แทบจะไม่มีผลต่อประสิทธิผลของยาในทางคลินิกเลย ดังนั้น หากพบว่าเภสัชจลนพลศาสตร์ของยาใดก็ตามมีการเปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยอ้วนเกิน ควรตรวจสอบหรือหาข้อมูลเพิ่มเติมว่าการเปลี่ยนแปลงดังกล่าว มีผลอย่างมีนัยสำคัญในทางคลินิกหรือไม่

เนื่องจากเภสัชจลนพลศาสตร์ประกอบด้วย 4 กระบวนการย่อยคือ การดูดซึมยา การแพร่กระจายยา การเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพของยา และการขับถ่ายยา ดังนั้น ในที่นี้จะกล่าวถึงผลของภาวะอ้วนเกินต่อกระบวนการทางเภสัชจลนพลศาสตร์แต่ละกระบวนการตามลำดับ

การดูดซึมยา

การศึกษาผลของภาวะอ้วนเกินที่มีต่อการดูดซึมยา ได้รับความสนใจน้อยมากจนแทบจะไม่ทราบ ว่า ผู้ป่วยอ้วนเกินมีการดูดซึมยาแตกต่างจากในผู้ป่วยปกติหรือไม่อย่างไร ถึงแม้ว่าร่างกายของผู้ป่วยอ้วนเกิน จะมีการไหลเวียนของเลือดไปเลี้ยงระบบทางเดินอาหารสูงกว่าของผู้ป่วยปกติ แต่ไม่พบว่าการดูดซึมยาผ่านระบบทางเดินอาหารของผู้ป่วยอ้วนเกินแตกต่างจากในผู้ป่วยปกติแต่อย่างใด^{30, 32} อย่างไรก็ตาม ภาวะอ้วนเกินอาจมีผลต่อการดูดซึมยาที่ให้โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อ เพราะมีรายงานว่า การดูดซึมยาในผู้ป่วยอ้วนเกินที่ได้รับ recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อ น้อยกว่าการดูดซึมยาในผู้ป่วยปกติอย่างมีนัยสำคัญ⁷ ทั้งนี้ อาจเป็นเพราะไขมันที่สะสมอยู่ใต้ชั้นผิวหนังหรือในกล้ามเนื้อขัดขวางการดูดซึมยาจากบริเวณที่ฉีด

การแพร่กระจายยา

การแพร่กระจายยาในผู้ป่วยอ้วนเกินอาจแตกต่างจากในผู้ป่วยปกติเพราะโครงสร้างและสัดส่วนขององค์ประกอบของร่างกายของผู้ป่วยอ้วนเกินแตกต่างจากของผู้ป่วยปกติ ดังได้กล่าวข้างต้นแล้วว่า ผู้ป่วยอ้วนเกินมีมวลไขมันมากกว่าผู้ป่วยปกติ ดังนั้น ผู้ป่วยอ้วนเกินจึงมีปริมาณไขมันที่สามารถรองรับการแพร่กระจายของยาที่ชอบไขมัน (lipophilic drugs) มากกว่าผู้ป่วยปกติ ด้วยเหตุนี้ ผู้ป่วยอ้วนเกินจึงมีปริมาตรการแพร่กระจายของยาที่ชอบไขมัน เช่น sufentanil⁵, diazepam³³ และยาสลบ⁸ สูงกว่าผู้ป่วยปกติ ในทางตรงกันข้าม ผู้ป่วยอ้วนเกินมีปริมาตรการแพร่กระจายของยาที่ละลายในไขมันได้น้อย เช่น atracurium³⁴ ไม่แตกต่างจากผู้ป่วยปกติ เพราะยาเหล่านี้ไม่สามารถแพร่กระจายเข้าไปในเนื้อเยื่อไขมันได้ อย่างไรก็ตาม ข้อสรุปนี้เป็นเพียงข้อสรุปกว้างๆ ที่ไม่สามารถใช้ได้กับยาทุกชนิด เพราะมีรายงานว่า ภาวะอ้วน

เกินไม่มีผลต่อปริมาตรการแพร่กระจายของ cyclosporine ทั้งๆ ที่ cyclosporine เป็นยาที่ชอบไขมันสูงมาก³⁵

สิ่งสำคัญอีกประการหนึ่งที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการแพร่กระจายยาที่จะไม่กล่าวถึงมิได้คือ การจับกับโปรตีนในพลาสมา (plasma protein binding) โปรตีนในพลาสมาที่มีความสำคัญทางเภสัชจลนพลศาสตร์คือแอลบูมิน (albumin) และแอลฟาวันแอซิดไกลโคโปรตีน (α_1 -acid glycoprotein, AAG) แอลบูมินเป็นโปรตีนที่จับกับยาที่เป็นกรดอ่อน ส่วนแอลฟาวัน-แอซิดไกลโคโปรตีนเป็นโปรตีนที่จับกับยาที่เป็นเบสอ่อน ภาวะใดก็ตามที่ทำให้ความเข้มข้นของโปรตีนในพลาสมา หรือสัมพรรคภาพ (affinity) ของยากับโปรตีนในพลาสมาเปลี่ยนแปลง ย่อมทำให้การจับกับโปรตีนในพลาสมาของยาเปลี่ยนแปลง และส่งผลให้ปริมาณยาที่อยู่ในรูปเสรีที่ไม่ได้จับกับโปรตีน (free drug) เกิดการเปลี่ยนแปลงตามไปด้วย ยาที่อยู่ในรูปเสรีที่ไม่ได้จับกับโปรตีนเป็นยาส่วนที่สามารถเคลื่อนผ่านเข้าไปในเนื้อเยื่อต่างๆ และมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ฉะนั้นการแพร่กระจายยาไปสู่เนื้อเยื่อต่างๆ ของร่างกาย และผลในการรักษาของยาจึงอาจมีการเปลี่ยนแปลงได้ สำหรับในผู้ป่วยอ้วนเกินนั้น การจับกันระหว่างยาที่เป็นกรดอ่อน เช่น phenytoin กับแอลบูมินไม่แตกต่างจากในผู้ป่วยปกติ³⁶ แต่การจับกันระหว่างยาที่เป็นเบสอ่อนกับแอลฟาวันแอซิดไกลโคโปรตีนอาจมีการเปลี่ยนแปลงหรือไม่ก็ได้ขึ้นอยู่กับยาแต่ละชนิด จากการศึกษาพบว่า ความเข้มข้นของแอลฟาวันแอซิดไกลโคโปรตีนในพลาสมาของผู้ป่วยอ้วนเกินสูงกว่าของผู้ป่วยปกติ³⁷⁻³⁸ ดังนั้น ยาบางชนิดเช่น propranolol จึงจับกับแอลฟาวันแอซิดไกลโคโปรตีนในผู้ป่วยอ้วนเกินมากกว่าในผู้ป่วยปกติ³⁷ อย่างไรก็ตาม การจับกันระหว่างยากับแอลฟาวันแอซิดไกลโคโปรตีน ไม่ได้ขึ้นกับความเข้มข้นของแอลฟาวันแอซิดไกลโคโปรตีนในพลาสมาแต่เพียงอย่างเดียว แต่ยังขึ้นกับสัมพรรคภาพของยาต่อแอลฟาวันแอซิดไกลโคโปรตีนด้วย ดังนั้น การจับกันของยาบางชนิดเช่น triazolam กับแอลฟาวันแอซิดไกลโคโปรตีนในผู้ป่วยอ้วนเกินจึงไม่แตกต่างจากในผู้ป่วยปกติทั้งๆ ที่ความเข้มข้นของแอลฟาวันแอซิดไกลโคโปรตีนในพลาสมาของผู้ป่วยอ้วนเกินสูงกว่าของผู้ป่วยปกติ³⁸

การเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพของยา

ผู้ป่วยอ้วนเกินมีแนวโน้มที่จะมีการเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพของยาแตกต่างจากผู้ป่วยปกติ เนื่องจากผู้ป่วยอ้วนเกินมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคตับคั่งไขมันที่มีได้เกิดจากแอลกอฮอล์ดังได้กล่าวมาแล้ว อย่างไรก็ตาม การศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพของยาในผู้ป่วยอ้วนเกินในปัจจุบันยังมีข้อจำกัด เพราะยังขาดสารสื่อ (marker) ที่สามารถบ่งบอกระดับการทำงานของเอนไซม์ที่ต้องการศึกษาได้อย่างจำเพาะเจาะจง

การเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพระยะที่ 1 (Phase I biotransformation)

จากการศึกษากัมมันตภาพของเอนไซม์ไซโทโครม พี450 (cytochrome P450, CYP) ชนิด CYP2E1 โดยใช้ chlorzoxazone เป็นสารสื่อพบว่า กัมมันตภาพของเอนไซม์ CYP2E1 ในผู้ป่วยอ้วนเกินสูงกว่าในผู้ป่วยปกติประมาณร้อยละ 40 การประเมินกัมมันตภาพ

ของเอนไซม์ CYP2E1 โดยใช้ chlorzoxazone เป็นสารสื่อนี้ อาศัยหลักการที่ว่า chlorzoxazone ถูกเอนไซม์ CYP2E1 เปลี่ยนแปลงเป็น 6-hydroxychlorzoxazone ดังนั้น ถ้าตรวจพบว่า มี 6-hydroxychlorzoxazone ในร่างกายมากขึ้น ย่อมแสดงให้เห็นว่าเอนไซม์ CYP2E1 ทำงานมากขึ้น ในผู้ป่วยอ้วนเกินที่ได้รับ chlorzoxazone นั้น พบว่ามี 6-hydroxychlorzoxazone ในร่างกายมากกว่าผู้ป่วยปกติ และ chlorzoxazone หายไปจากร่างกายเร็วกว่าผู้ป่วยปกติ³⁹ นอกจากนี้ ยังมีรายงานการศึกษาความแตกต่างของการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันที่ตับในอาสาสมัครอ้วนเกิน กับอาสาสมัครน้ำหนักตัวปกติโดยใช้ antipyrine เป็นสารสื่อ แต่การศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างของการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันที่ตับในอาสาสมัครอ้วนเกินกับในอาสาสมัครน้ำหนักตัวปกติแต่อย่างใด⁴⁰

การเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพระยะที่ 2 (Phase II biotransformation)

ผู้ป่วยอ้วนเกินมีแนวโน้มที่จะมีการเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพระยะที่ 2 แตกต่างจากผู้ป่วยปกติ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพโดยปฏิกิริยาการกลูคูโรนิเดชัน (glucuronidation) และปฏิกิริยาซัลเฟชัน (sulfation) จากการศึกษาสมรรถภาพของการเกิดปฏิกิริยาการกลูคูโรนิเดชันในผู้ป่วยอ้วนเกินที่มีน้ำหนักเฉลี่ย 113 กิโลกรัม โดยใช้ยาสองชนิดที่ถูกเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพโดยปฏิกิริยาการกลูคูโรนิเดชันเป็นหลักคือ oxazepam และ lorazepam เป็นสารสื่อพบว่า ผู้ป่วยอ้วนเกินน่าจะมีสมรรถภาพของการเกิดปฏิกิริยาการกลูคูโรนิเดชันสูงกว่าผู้ป่วยปกติ เพราะผู้ป่วยอ้วนเกินมีค่าการชำระยาทั้งสองชนิดนี้สูงกว่าผู้ป่วยปกติ (ค่าการชำระยาของ oxazepam เพิ่มขึ้นจาก 50 มิลลิลิตร/นาฬิกาในผู้ป่วยปกติ เป็น 157 มิลลิลิตร/นาฬิกา ในผู้ป่วยอ้วนเกิน และค่าการชำระยาของ lorazepam เพิ่มขึ้นจาก 63 มิลลิลิตร/นาฬิกาในผู้ป่วยปกติ เป็น 102 มิลลิลิตร/นาฬิกา ในผู้ป่วยอ้วนเกิน)⁴¹ นอกจากนี้ ยังพบว่าสมรรถภาพของการเกิดปฏิกิริยาซัลเฟชันในผู้ป่วยอ้วนเกินอาจสูงกว่าในผู้ป่วยปกติ เพราะผู้ป่วยอ้วนเกินมีค่าการชำระยาของ paracetamol ซึ่งเป็นยาที่ถูกเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพโดยปฏิกิริยาซัลเฟชันสูงกว่าผู้ป่วยปกติ⁴² อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาสมรรถภาพของการเกิดปฏิกิริยาซัลเฟชันในผู้ป่วยอ้วนเกินโดยใช้ paracetamol เป็นสารสื่อยังมีข้อโต้แย้ง เพราะ paracetamol ไม่ได้ถูกเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพโดยปฏิกิริยาซัลเฟชันแต่เพียงปฏิกิริยาเดียว แต่ยังถูกเปลี่ยนแปลงโดยปฏิกิริยาการกลูคูโรนิเดชันด้วย ดังนั้น ค่าการชำระยาของ paracetamol ที่สูงขึ้นในผู้ป่วยอ้วนเกินอาจเป็นผลมาจากสมรรถภาพที่สูงขึ้นของการเกิดปฏิกิริยาการกลูคูโรนิเดชัน โดยที่สมรรถภาพของการเกิดปฏิกิริยาซัลเฟชันไม่เปลี่ยนแปลงก็ได้

การขับถ่ายยา

การขับถ่ายยาออกจากร่างกายที่ได้รับความสนใจมากที่สุดในการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาในผู้ป่วยอ้วนเกิน คือ การขับถ่ายยาทางไต ภาวะอ้วนเกินมีผลต่อการทำงานของไตหลายประการ ดังนั้น ผู้ป่วยอ้วนเกินน่าจะมีการขับถ่ายยาทางไตแตกต่างจากผู้ป่วยปกติ อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษากการขับถ่ายยาทางไตในผู้ป่วยอ้วนเกินยังมีความขัดแย้ง และยังหา

ข้อสรุปที่แน่ชัดไม่ได้ ตัวอย่างเช่น มีรายงานว่าผู้ป่วยอ้วนเกินขับ vancomycin ออกทางไตได้มากกว่าผู้ป่วยปกติ⁴³ แต่ก็มีบางรายงานอ้างว่าไม่พบความแตกต่างดังกล่าว⁴⁴ นอกจากนี้ ยังพบว่า การขับถ่ายยาทางไตของยาหลายชนิด เช่น aminoglycosides⁴⁵, cimetidine⁴⁶ และ lithium⁶ ในผู้ป่วยอ้วนเกินสูงกว่าในผู้ป่วยปกติ ในขณะที่การขับถ่ายยาทางไตของยาอีกหลายชนิด เช่น melagatran³⁰ และ daptomycin⁴⁷ ในผู้ป่วยอ้วนเกินไม่แตกต่างจากในผู้ป่วยปกติ สาเหตุที่ทำให้ผลการศึกษาวิจัยมีความขัดแย้งกันเช่นนี้ อาจเป็นเพราะยาแต่ละชนิดถูกขับออกทางไตด้วยกลไกที่แตกต่างกัน ดังนั้น การขับถ่ายยาทางไตในผู้ป่วยอ้วนเกินจึงขึ้นกับยาแต่ละชนิดซึ่งไม่สามารถใช้หลักการหรือทฤษฎีใดทำนายได้ในปัจจุบัน

กลไกสำคัญที่มีบทบาทในการขับถ่ายยาทางไตคือ การกรองผ่านโกลเมอรูลัส การหลั่งของหลอดไตฝอย และการดูดซึมกลับของหลอดไตฝอย ผู้ป่วยอ้วนเกินมีกลไกทั้งสามแตกต่างจากผู้ป่วยปกติดังที่จะกล่าวต่อไปนี้

การกรองผ่านโกลเมอรูลัส

ผู้ป่วยอ้วนเกินมีอัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัสสูงกว่าผู้ป่วยปกติ ดังนั้น ผู้ป่วยอ้วนเกินน่าจะขับถ่ายยาบางชนิดที่ถูกกรองผ่านโกลเมอรูลัสและถูกขับออกจากร่างกายทางปัสสาวะ โดยที่ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพได้เร็วกว่าผู้ป่วยปกติ สมมติฐานนี้มีแนวโน้มว่าจะมีความเป็นไปได้สูง เพราะมีรายงานว่าผู้ป่วยอ้วนเกินมีค่าการชำระยาทางไต (renal clearance) ของ gentamicin⁴⁸⁻⁴⁹, vancomycin^{43,50}, tobramycin⁴⁵ และ amikacin⁵¹ ซึ่งเป็นยาที่มีคุณสมบัติดังกล่าวสูงกว่าในผู้ป่วยปกติ อย่างไรก็ตาม สมมติฐานนี้ยังคงเป็นสมมติฐานที่ต้องรอการพิสูจน์ เพราะนักเภสัชวิทยาบางท่านไม่พบความแตกต่างในการขับถ่าย vancomycin ทางไตในผู้ป่วยอ้วนเกินและในผู้ป่วยปกติ⁴⁴ นอกจากนี้ ยังไม่พบความแตกต่างในการถูกกรองผ่านโกลเมอรูลัสของ lithium ในผู้ป่วยอ้วนเกินและในผู้ป่วยปกติอีกด้วย⁶

การหลั่งของหลอดไตฝอย

ผู้ป่วยอ้วนเกินอาจขับถ่ายยาทางไตโดยการหลั่งจากหลอดไตฝอยได้มากกว่าผู้ป่วยปกติ เพราะพบว่าค่าการชำระยาทางไตของ cimetidine⁴⁶ และ ciprofloxacin⁵² ในผู้ป่วยอ้วนเกินสูงกว่าในผู้ป่วยปกติ หลายท่านอาจโต้แย้งว่ายาสองชนิดนี้มิได้ถูกขับออกจากร่างกายโดยการหลั่งจากหลอดไตฝอยเพียงกลไกเดียว แต่ยังถูกกรองผ่านโกลเมอรูลัสด้วย ดังนั้น การสรุปว่าการเพิ่มขึ้นของค่าการชำระยาทางไตเป็นผลมาจากการเพิ่มขึ้นของการหลั่งของหลอดไตฝอย แต่เพียงอย่างเดียวนั้นไม่น่าจะถูกต้อง แท้ที่จริงแล้วข้อสรุปนี้เป็นข้อสรุปที่ถูกต้อง เพราะการเพิ่มขึ้นของค่าการชำระยาทางไตของ cimetidine และ ciprofloxacin ไม่ได้เพิ่มขึ้นในอัตราส่วนเดียวกันกับการเพิ่มขึ้นของอัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัสในผู้ป่วยอ้วนเกิน ดังนั้น การเพิ่มขึ้นของค่าการชำระยาทางไตของยาสองชนิดนี้ จึงมีความสัมพันธ์กับการหลั่งยาจากหลอดไตฝอยมากกว่าการกรองผ่านโกลเมอรูลัส²¹

การดูดซึมกลับของหลอดไตฝอย

หลอดไตฝอยของผู้ป่วยอ้วนเกินมีแนวโน้มว่าจะดูดซึมยากกลับได้น้อยกว่าของผู้ป่วยปกติ เนื่องจากพบว่าค่าการชำระยาทางไตของ lithium ในผู้ป่วยอ้วนเกินสูงกว่าในผู้ป่วยปกติ⁶ lithium เป็นยาที่ถูกหลอดไตฝอยดูดซึมกลับเข้าสู่ร่างกาย⁵³ ดังนั้น การเพิ่มขึ้นของค่าการชำระยาทางไตของ lithium ในผู้ป่วยอ้วนเกิน ย่อมแสดงให้เห็นว่า หลอดไตฝอยของผู้ป่วยอ้วนเกินดูดซึม lithium กลับได้น้อยกว่าของผู้ป่วยปกติ

บทสรุป

ผู้ป่วยอ้วนเกินมีเภสัชจลนพลศาสตร์ของยาบางชนิดแตกต่างจากผู้ป่วยปกติ เพราะผู้ป่วยอ้วนเกินมีโครงสร้าง สัดส่วนขององค์ประกอบ และสรีรวิทยาของร่างกายแตกต่างจากผู้ป่วยปกติ ผู้ป่วยอ้วนเกินมีการดูดซึมยาบางชนิดเมื่อโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อแตกต่างจากผู้ป่วยปกติ เพราะผู้ป่วยอ้วนเกินมีไขมันสะสมใต้ชั้นผิวหนังและกล้ามเนื้อมากกว่าผู้ป่วยปกติ นอกจากนี้ การมีไขมันสะสมในร่างกายในปริมาณสูง ยังทำให้ผู้ป่วยอ้วนเกินมีปริมาตรการแพร่กระจายของยาที่ชอบไขมันสูงกว่าผู้ป่วยปกติ การจับกับโปรตีนในพลาสมาของยาที่เป็นเบสอ่อนในผู้ป่วยอ้วนเกินอาจแตกต่างจากในผู้ป่วยปกติ เพราะความเข้มข้นของแอลฟาวันแอซิดไกลโคโปรตีนในพลาสมาของผู้ป่วยอ้วนเกินสูงกว่าของผู้ป่วยปกติ ในแง่ของการชำระยานั้น ผู้ป่วยอ้วนเกินมีการชำระยาทั้งทางตับและทางไตของยาบางชนิดสูงกว่าผู้ป่วยปกติ เพราะกัมมันตภาพของเอนไซม์ CYP2E1 การเกิดปฏิกิริยาไกลโคโรนิเดชัน อัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัส และการหลั่งของหลอดไตฝอยในผู้ป่วยอ้วนเกินสูงกว่าในผู้ป่วยปกติ ในขณะที่การดูดซึมกลับของหลอดไตฝอยในผู้ป่วยอ้วนเกินเกิดขึ้นน้อยกว่าในผู้ป่วยปกติ อย่างไรก็ตามข้อสรุปนี้เป็นเพียงข้อสรุปกว้างๆ ที่มียังคงมีข้อยกเว้นและข้อโต้แย้งในบางประเด็น เพราะเภสัชจลนพลศาสตร์ของยาแต่ละชนิดมิได้ขึ้นกับสรีรวิทยาของร่างกายแต่เพียงอย่างเดียว แต่ยังขึ้นกับสมบัติทางกายภาพและเคมีของยาแต่ละชนิดด้วย นอกจากนี้ รายงานการศึกษาผลของภาวะอ้วนเกินต่อสรีรวิทยาของร่างกาย และเภสัชจลนพลศาสตร์ของยาในผู้ป่วยอ้วนเกินในปัจจุบันยังมีจำกัดและไม่เพียงพอที่จะหาข้อสรุปที่แน่ชัดได้

ในทางปฏิบัติ เภสัชกรควรระลึกไว้เสมอว่า ผู้ป่วยอ้วนเกินอาจมีเภสัชจลนพลศาสตร์ของยาบางชนิดแตกต่างจากผู้ป่วยปกติ ความแตกต่างที่เกิดขึ้นนี้อาจมีผลต่อประสิทธิภาพในการรักษาและผลไม่พึงประสงค์ของยา โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ยาที่มีดัชนีการรักษาต่ำ ในกรณีเช่นนี้ อาจต้องพิจารณาปรับขนาดยาให้เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย ดังได้กล่าวมาแล้วว่า ยาแต่ละชนิดมีเภสัชจลนพลศาสตร์ในผู้ป่วยอ้วนเกินแตกต่างกัน ดังนั้น วิธีที่ดีที่สุดในการศึกษาเภสัชจลนพลศาสตร์ของยาในผู้ป่วยอ้วนและการพิจารณาปรับขนาดยา คือ การค้นคว้าหาข้อมูลของยานั้นๆ จากรายงานการศึกษาวิจัยหรือบทความที่ได้รับการตีพิมพ์ในวารสารที่เป็นที่ยอมรับ

การศึกษาเภสัชจลนพลศาสตร์ของยาในผู้ป่วยอ้วนเกินยังคงเป็นสิ่งที่ท้าทายต่อนักเภสัชวิทยาในปัจจุบัน ดังนั้น การศึกษาวิจัยเกี่ยวกับเภสัชจลนพลศาสตร์ของยาในผู้ป่วยอ้วนเกินจะยังคงดำเนินต่อไปเรื่อยๆ อย่างไม่หยุดยั้ง ความไม่ชัดเจนและความขัดแย้งของผลการศึกษาในอดีตถึงปัจจุบันเป็นสิ่งที่ชวนให้ติดตามว่า แท้ที่จริงแล้ว ภาวะอ้วนเกินมีผลต่อ เภสัชจลนพลศาสตร์ของยาแต่ละชนิดอย่างไร

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva: World Health Organization, 1997.
2. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000;404(6778):635-643.
3. Racette SB, Deusinger SS, Deusinger RH. Obesity: Overview of prevalence, etiology, and treatment. *Phys Ther* 2003;83(3):276-288.
4. Caraco Y, Zylber-Katz E, Berry EM, et al. Carbamazepine pharmacokinetics in obese and lean subjects. *Ann Pharmacother* 1995;29(9):843-7.
5. Schwartz AE, Matteo RS, Ornstein E, et al. Pharmacokinetics of sufentanil in obese patients. *Anesth Analg* 1991;73(6):790-3.
6. Reiss RA, Haas CE, Karki SD, et al. Lithium pharmacokinetics in the obese. *Clin Pharmacol Ther* 1994;55(4):392-8.
7. Steinkampf MP, Hammond KR, Nichols JE, et al. Effect of obesity on recombinant follicle-stimulating hormone absorption: subcutaneous versus intramuscular administration. *Fertil Steril* 2003;80(1):99-102.
8. Casati A, Putzu M. Anesthesia in the obese patient: pharmacokinetic considerations. *J Clin Anesth*. 2005;17(2):134-45.
9. Diehl AM. Hepatic complications of obesity. *Gastroenterol Clin North Am* 2005;34(1):45-61.
10. de Jong PE, Verhave JC, Pinto-Sietsma SJ, et al. Obesity and target organ damage: the kidney. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26(Suppl 4):S21-4.
11. Forbes GB, Welle SL. Lean body mass in obesity. *Int J Obesity* 1983; 7: 99-107.
12. Festi D, Colecchia A, Sacco T, et al. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance. *Obes Rev* 2004;5(1):27-42.
13. Stokholm KH, Brochner-Mortensen J, Hoilund-Carlsen PF. Increased glomerular filtration rate and adrenocortical function in obese women. *Int J Obes* 1980;4(1):57-63.

14. Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, et al. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000;278(5):F817-22.
15. Praga M. Obesity-a neglected culprit in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(7):1157-9.
16. Hall JE, Crook ED, Jones DW, et al. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease. *Am J Med Sci* 2002;324(3):127-37.
17. Halliday D, Hesp R, Stalley SF, et al. Resting metabolic rate, weight, surface area and body composition in obese women. *Int J Obes* 1979;3(1):1-6.
18. Hall JE, Brands MW, Henegar JR. Mechanisms of hypertension and kidney disease in obesity. *Ann N Y Acad Sci* 1999;892:91-107.
19. Chagnac A, Weinstein T, Herman M, et al. The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(6):1480-6.
20. Anastasio P, Spitali L, Frangiosa A, et al. Glomerular filtration rate in severely overweight normotensive humans. *Am J Kidney Dis* 2000;35(6):1144-8.
21. Blouin RA, Warren GW. Pharmacokinetic considerations in obesity. *J Pharm Sci* 1999;88(1):1-7.
22. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension* 2003;41(3 Pt 2):625-33.
23. Landsberg L, Krieger DR. Obesity, metabolism, and the sympathetic nervous system. *Am J Hypertens* 1989;2(3 Pt 2):125S-132S.
24. Esler M. The sympathetic system and hypertension. *Am J Hypertens* 2000;13(6 Pt 2):99S-105S.
25. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372(6505):425-32.
26. Hall JE, Brands MW, Henegar JR, et al. Abnormal kidney function as a cause and a consequence of obesity hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998;25(1):58-64.
27. Zhang R, Reisin E. Obesity-Hypertension: The Effects on Cardiovascular and Renal Systems. *Am J Hypertens* 2000;13(12):1308-1314.
28. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Smith TW. Digoxin disposition in obesity: clinical pharmacokinetic investigation. *Am Heart J* 1981;102(4):740-4.
29. Puhlinger FK, Keller C, Kleinsasser A, et al. Pharmacokinetics of rocuronium bromide in obese female patients. *Eur J Anaesthesiol* 1999;16(8):507-10.

30. Sarich TC, Teng R, Peters GR, et al. No influence of obesity on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of melagatran, the active form of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *Clin Pharmacokinet* 2003;42(5):485-92.
31. Shukla UA, Chi EM, Lehr KH. Glimepiride pharmacokinetics in obese versus non-obese diabetic patients. *Ann Pharmacother* 2004;38(1):30-5.
32. Abernethy DR, Greenblatt DJ. Drug disposition in obese humans. An update. *Clin Pharmacokinet* 1986;11(3):199-213.
33. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Divoll M, et al. Alterations in drug distribution and clearance due to obesity. *J Pharmacol Exp Ther* 1981;217(3):681-5.
34. Varin F, Ducharme J, Theoret Y, et al. Influence of extreme obesity on the body disposition and neuromuscular blocking effect of atracurium. *Clin Pharmacol Ther* 1990;48:18-25.
35. Flechner SM, Kolbeinsson ME, Tam J, et al. The impact of body weight on cyclosporine pharmacokinetics in renal transplant recipients. *Transplantation* 1989;47(5):806-10.
36. Abernethy DR, Greenblatt DJ. Phenytoin disposition in obesity. *Arch Neurol* 1985;42:468-471.
37. Benedek IH, Blouin RA, McNamara PJ. Serum protein binding and the role of increased alpha1-acid glycoprotein in moderately obese male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18:941-946.
38. Derry CL, Kroboth PD, Pittenger AL, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of triazolam after two intermittent doses in obese and normal-weight men. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:197-205.
39. Lucas D, Farez C, Bardou LG, et al. Cytochrome P450 2E1 activity in diabetic and obese patients as assessed by chlorzoxazone hydroxylation. *Fundam Clin Pharmacol* 1998;12(5):553-8.
40. Caraco Y, Zylberkatz E, Berry EM, et al. Antipyrine Disposition in Obesity - Evidence for Negligible Effect of Obesity on Hepatic Oxidative-Metabolism. *Eur J Clin Pharmacol* 1995;47(6):525-530.
41. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Divoll M, et al. Enhanced glucuronide conjugation of drugs in obesity: studies of lorazepam, oxazepam, and acetaminophen. *J Lab Clin Med* 1983;101(6):873-80.
42. Abernethy DR, Divoll M, Greenblatt DJ, et al. Obesity, sex, and acetaminophen disposition. *Clin Pharmacol Ther* 1982;31(6):783-90.

43. Blouin RA, Bauer LA, Miller DD, et al. Vancomycin pharmacokinetics in normal and morbidly obese subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;21(4):575-80.
44. Dionne RE, Bauer LA, Gibson GA, et al. Estimating creatinine clearance in morbidity obese patients. *Am J Hosp Pharm* 1981;38(6):841-4.
45. Bauer LA, Edwards WA, Dellinger EP, et al. Influence of weight on aminoglycoside pharmacokinetics in normal weight and morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;24(5):643-7.
46. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Matlis R, et al. Cimetidine disposition in obesity. *Am J Gastroenterol* 1984;79(2):91-4.
47. Dvorchik BH, Damphousse D. The pharmacokinetics of daptomycin in moderately obese, morbidly obese, and matched nonobese subjects. *J Clin Pharmacol* 2005;45(1):48-56.
48. Korsager S. Administration o gentamicin to obese patients. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1980;18(12):549-53.
49. Sketris I, Lesar T, Zaske DE, et al. Effect of obesity on gentamicin pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol* 1981;21(7):288-93.
50. Bauer LA, Black DJ, Lill JS. Vancomycin dosing in morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54(8):621-5.
51. Blouin RA, Brouwer KL, Record KE, et al. Amikacin pharmacokinetics in morbidly obese patients undergoing gastric-bypass surgery. *Clin Pharm* 1985;4(1):70-2.
52. Allard S, Kinzig M, Boivin G, et al. Intravenous ciprofloxacin disposition in obesity. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54(4):368-73.
53. DePaulo JR, Jr., Correa EI, Sapir DG. Renal toxicity of lithium and its implications. *Johns Hopkins Med J* 1981;149(1):15-21.