

# การวิเคราะห์อภิมานประสิทธิผลของ Lorcaserin ในการลดขนาดร่างกาย ความดันโลหิต ระดับไขมัน และระดับน้ำตาลสะสมในเลือด

## Meta-analysis on Efficacy of Lorcaserin on Anthropological Parameter, Blood Pressure, Lipid Profile and HbA1C

วิระพล ภิมาลย์\*, กฤษณี สระมูณี และบรรลือ สังกข์ทอง  
หน่วยปฏิบัติการวิจัยเภสัชศาสตร์สังคม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม  
ตำบลขามเรียง อำเภอกันทรวิชัย จังหวัดมหาสารคาม 44150

เชษฐวัฒน์ สาขันธ์โคตร  
สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดสระบุรี  
ถนนเทศบาล 3 ตำบลปากเพรียว อำเภอเมือง จังหวัดสระบุรี 18000

Wiraphol Phimarn\*, Kritsanee Saramunee and Bunleu Sungthong  
Social Pharmacy Research Unit, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University,  
Kham Riang, Kantharawichai, Maha Sarakham 44150

Chettawat Sakhankort  
Saraburi Provincial Public Health Office,  
Thetsaban 3 Road, Pak Prieo, Muang, Saraburi, 18000

### บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อวัดประสิทธิผลของยา lorcaserin ในการลดขนาดร่างกาย ความดันโลหิต ระดับไขมันในเลือด และน้ำตาลในเลือด ฐานข้อมูลที่ใช้สืบค้น ได้แก่ PubMed, ScienceDirect และ Cochrane Library โดยสืบค้นงานการศึกษาจนถึงเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2560 การศึกษาครั้งนี้คัดเลือกงานวิจัยแบบ randomized controlled trial ที่ศึกษาผลของ lorcaserin ในขนาดต่าง ๆ การศึกษาที่คัดเข้าจะถูกประเมินคุณภาพงานวิจัยด้วย Jadad's scoring และ Cochrane's risk of bias assessment มี 7 การศึกษา (ผู้เข้าร่วมการศึกษา 8,606 คน) ที่ถูกคัดเข้า ขนาดของยา lorcaserine ที่ใช้ คือ 10-20 มิลลิกรัมต่อวัน ให้รับประทานนาน 4 สัปดาห์ ถึง 2 ปี ผลการวิเคราะห์อภิมานพบว่า lorcaserin สามารถลดดัชนีมวลกาย (weight mean difference; WMD -0.73 kg/m<sup>2</sup>; 95 % CI -0.89, -0.58) น้ำหนักตัว (WMD -1.67 kg; 95 % CI -2.16, -1.19) รอบเอว (WMD -1.72 cm; 95 % CI -2.19, -1.25) และรอบตะโพก (WMD -0.91 cm; 95 % CI -1.67, -0.14) ผลต่อระดับไขมันพบว่าสามารถลดระดับ LDL-cholesterol (WMD -2.64 mg/dL; 95 % CI -4.34, -0.94), TC (WMD -3.48 mg/dL; 95 % CI -4.56, -2.41) และ TG (WMD -4.11 mg/dL; 95 % CI -6.51, -1.72) นอกจากนี้ยา lorcaserin สามารถลดน้ำตาล

เฉลี่ยสะสมในเลือด (HbA1C) (WMD -0.25 %; 95 % CI -0.50, -0.01), fasting insulin (WMD -1.39 uIU/mL; 95 % CI -2.07, -0.72) และ HOMA-IR (WMD -0.25; 95 % CI -0.30, -0.20) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลการศึกษาไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงทั้งในกลุ่มที่ได้รับยาและกลุ่มเปรียบเทียบ สรุปลยา lorcaserin สามารถลดขนาดร่างกาย ไขมันในเลือด HbA1C, serum insulin และ HOMA-IR

**คำสำคัญ :** ลอคาเซอร์ิน; ขนาดร่างกาย; ความดันโลหิต; ไขมันในเลือด; น้ำตาลในเลือด

## Abstract

This study aimed to assess lorcaserin efficacy for improving anthropological parameters, blood pressure, lipid profile and blood glucose. The databases included PubMed, ScienceDirect and Cochrane Library from inception to July 2017. For this analysis, we selected randomized controlled trial conducted in human dosed with various doses of lorcaserin. We performed a quality assessment of the retrieved studied using Jadad's scoring and Cochrane's risk of bias assessment. Seven studies (8,606 participants) met inclusion criteria. The dose of lorcaserin was 10-20 mg/day orally used varying from 4 weeks to 2 years. Meta-analysis revealed a reduction in BMI (weight mean difference; WMD -0.73 kg/m<sup>2</sup>; 95 % CI -0.89, -0.58), body weight (WMD -1.67 kg; 95 % CI -2.16, -1.19), waist circumference (WMD -1.72 cm; 95 % CI -2.19, -1.25) and hip circumference (WMD -0.91 cm; 95 % CI -1.67, -0.14). Similar results were observed for LDL-cholesterol (WMD -2.64 mg/dL; 95 % CI -4.34, -0.94), TC (WMD -3.48 mg/dL; 95 % CI -4.56, -2.41) and TG (WMD -4.11 mg/dL; 95 % CI -6.51, -1.72). Moreover, participants administrated lorcaserin significant reduction in HbA1C (WMD -0.25 %; 95 % CI -0.50, -0.01), fasting insulin (WMD -1.39 uIU/mL; 95 % CI -2.07, -0.72) and HOMA-IR (WMD -0.25; 95 % CI -0.30, -0.20). No serious adverse effects were found in either the lorcaserin or comparator groups. In conclusion, lorcaserin improved anthropological parameters, lipid profile, HbA1C, serum insulin and HOMA-IR

**Keywords:** lorcaserin; anthropological parameter; blood pressure; lipid profile; blood glucose

## 1. บทนำ

โรคอ้วนและภาวะน้ำหนักเกินมีอุบัติการณ์เพิ่มสูงขึ้นอย่างมากในช่วง 30 ปีที่ผ่านมา โดยคาดการณ์ว่ามีผู้ใหญ่เป็นโรคอ้วนหรือน้ำหนักเกินประมาณ 500 ล้านคน ทั่วโลกและมีความชุกเพิ่มมากขึ้นในกลุ่มเด็กและเยาวชน [1] โดยโรคอ้วนจัดเป็นสาเหตุหลักของความผิดปกติของกระบวนการเมตาบอลิซึม ได้แก่ ภาวะทน

ต่อน้ำตาลกลูโคส (glucose intolerance) ภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) ไขมันในเลือดผิดปกติ (dyslipidemia) และความดันโลหิตสูง (hypertension) [2] ภาวะที่กล่าวมาข้างต้นเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด [3] แนวทางการรักษาในปัจจุบันจึงมุ่งเน้นการลดปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวเพื่อลดอัตราการพิการและการเสียชีวิต [4] lorcaserin เป็น

ยาลดน้ำหนักที่มีกลไกการออกฤทธิ์โดยการกระตุ้น serotonin receptor subtype 2c แบบจำเพาะ ยานี้ได้รับการรับรองจาก US-FDA เมื่อวันที่ 27 มิถุนายน ค.ศ. 2012 มีข้อบ่งใช้เพื่อลดน้ำหนักในผู้ที่มีดัชนีมวลกาย (BMI) ตั้งแต่ 30 กิโลกรัมต่อตารางเมตร (กก./ม<sup>2</sup>) หรือมี BMI ตั้งแต่ 27 กก./ม<sup>2</sup> ร่วมกับมีปัจจัยเสี่ยงต่อไปอย่างน้อย 1 ข้อ ได้แก่ (1) ไขมันในเลือดผิดปกติ (2) ความดันโลหิตสูง และ (3) โรคเบาหวานชนิดที่ 2 รวมกับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม ได้แก่ การควบคุมอาหารและการออกกำลังกาย [5]

การวิเคราะห์ห่อภิมาณก่อนหน้านี [6] พบว่า lorcaserin ลดน้ำหนัก ดัชนีมวลกาย ความดันโลหิต และระดับ LDL-cholesterol และ triglyceride ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ได้รวบรวมการศึกษาที่ตีพิมพ์จนถึงปี ค.ศ. 2012 แต่ยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิผลของ lorcaserin ที่ตีพิมพ์หลังปี ค.ศ. 2012 และยังไม่มีการวิเคราะห์ห่อภิมาณอาการไม่พึงประสงค์ต่อลิ้นหัวใจและผลต่อน้ำตาลในเลือด ดังนั้นการศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์ห่อภิมาณประสิทธิผลของ lorcaserin ในการ

ลดขนาดร่างกาย ความดันโลหิต ระดับไขมัน และน้ำตาลในเลือด รวมถึงอาการไม่พึงประสงค์

## 2. วิธีการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) และวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) จากการศึกษาแบบ randomized controlled trial (RCT) ของยา lorcaserin ในการลดขนาดร่างกาย ความดันโลหิต ระดับไขมัน และน้ำตาลในเลือด โดยดำเนินการตามแนวทางของ PRISMA statement (preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses) [7]

### 2.1 การสืบค้น

การวิเคราะห์ห่อภิมาณครั้งนี้สืบค้นงานวิจัยจากฐานข้อมูลนานาชาติจำนวน 3 ฐาน ได้แก่ PubMed, ScienceDirect และ Cochrane Library โดยสืบค้นด้วยมือ (hand searching) จนถึงเดือนกรกฎาคม ค.ศ. 2017 คำค้นที่ใช้ในการสืบค้นจำแนกตาม PICOS ดังแสดงในตารางที่ 1 ซึ่งการศึกษานี้ไม่จำกัดภาษา

ตารางที่ 1 คำค้นจำแนกตาม PICOS

รายการ	คำค้น
P: participants	obese, over weight population, diabetes or pre diabetes patients dyslipidemia patients, hypertensive or pre-hypertensive patients, patients with metabolic syndrome
I: intervention	lorcaserin
C: comparators	placebo, diet control, weight-loss drug
O: outcomes	blood sugar, lipid profile, blood pressure, anthropological parameter
S: study designs	randomized controlled trial

### 2.2 เกณฑ์ในการคัดเลือกงานวิจัย

งานวิจัยที่คัดเข้าสู่การวิเคราะห์ห่อภิมาณจะต้องผ่านเกณฑ์การคัดเข้าดังต่อไปนี้ (1) เป็น

การศึกษาแบบ randomized controlled trial (RCT) (2) ศึกษาในประชากรที่มี BMI ตั้งแต่ 27 กก./ม<sup>2</sup> ขึ้นไป (3) ศึกษาในผู้ที่อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป และ

(4) รายงานผลลัพธ์เป็นตัวเลขหรือกราฟที่สามารถนำไปวิเคราะห์ห่อภิมาณได้

### 2.3 ผลลัพธ์ในการศึกษา

ผลลัพธ์หลัก (primary outcome) ในการศึกษาครั้งนี้ แบ่งเป็น 4 ส่วนหลัก คือ (1) ขนาดร่างกาย ได้แก่ น้ำหนัก ดัชนีมวลกาย รอบเอว (2) ความดันโลหิต ได้แก่ ความดันโลหิต systolic blood pressure (SBP) และ diastolic blood pressure (DBP) (3) ไขมันในเลือด ได้แก่ ระดับ LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceride (TG) และ total cholesterol (TC) และ (4) ระดับน้ำตาลในเลือด ได้แก่ fasting blood sugar (FBS) และ HbA1C

ผลลัพธ์รอง (secondary outcome) ได้แก่ (1) การเกิดอาการไม่ประสงค์ต่อคลื่นหัวใจ และ (2) อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ

### 2.4 การสกัดข้อมูลและการประเมินคุณภาพงานวิจัย

ผู้วิจัย 2 คน (WP และ CK) สกัดข้อมูลงานวิจัยอย่างเป็นอิสระต่อกันโดยใช้แบบฟอร์มการสกัดข้อมูล ซึ่งประกอบด้วยหัวข้อดังต่อไปนี้ (1) ข้อมูลทั่วไป ประกอบด้วยชื่อเรื่อง ผู้แต่ง ปีที่ตีพิมพ์ สถานที่ที่ศึกษา (2) ลักษณะของกลุ่มตัวอย่าง ได้แก่ ลักษณะของกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษา จำนวนกลุ่มตัวอย่าง อายุ (3) ขนาดและรูปแบบของยา lorcaserine ยาที่ใช้เปรียบเทียบ ระยะเวลาที่ศึกษา และ (4) ผลลัพธ์ทั้งผลลัพธ์และผลลัพธ์รอง หากผู้สกัดข้อมูลทั้งสองมีความคิดเห็นไม่ตรงกัน จะให้ผู้วิจัยคนที่ 3 (BS) เป็นผู้ตัดสิน

การประเมินคุณภาพงานวิจัยตามแบบประเมิน Jadad scale [8] ซึ่งประกอบด้วยกระบวนการสุ่ม (randomization) การปกปิดการแบ่งกลุ่ม (allocation concealment) วิธีการปกปิด (blinding) และการอธิบายการสูญหายหรือออกจากการศึกษาของกลุ่มตัวอย่าง งานวิจัยที่มีคะแนน 3-5 คะแนน ถือว่ามี

คุณภาพสูง นอกจากนั้นผู้วิจัยจะประเมินอคติของงานวิจัยตามแนวทางของ Cochrane risk of bias [7] โดยประเมินใน 6 หัวข้อหลัก ได้แก่ (1) อธิบายลำดับของการให้การแทรกแซง (sequence generation) (2) อธิบายการปกปิดกลุ่มผู้ป่วยในกลุ่มที่ศึกษาและกลุ่มควบคุม (allocation concealment) (3) อธิบายการปกปิดผู้ป่วย เจ้าหน้าที่โครงการวิจัย และผู้ประเมินผลลัพธ์ในการวิจัย เพื่อไม่ให้ผู้ป่วยทราบว่าจะอยู่ในกลุ่มที่ได้รับยาหรือกลุ่มควบคุม (blinding of participants, personnel and outcome assessment) (4) อธิบายลักษณะและเหตุผลของผลลัพธ์ที่ไม่สมบูรณ์และการจัดการปัญหาดังกล่าว (incomplete outcome data) (5) นำเสนอผลการศึกษาตามผู้วิจัยได้ตั้งไว้ (selective outcome reporting) และนำเสนอความเสี่ยงอื่น ๆ ที่อาจก่อให้เกิดอคติ (other sources of bias) หากข้อมูลไม่ชัดเจนหรือไม่ครบถ้วนจะตัดสินว่าข้อมูลไม่ชัดเจน

### 2.5 สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์

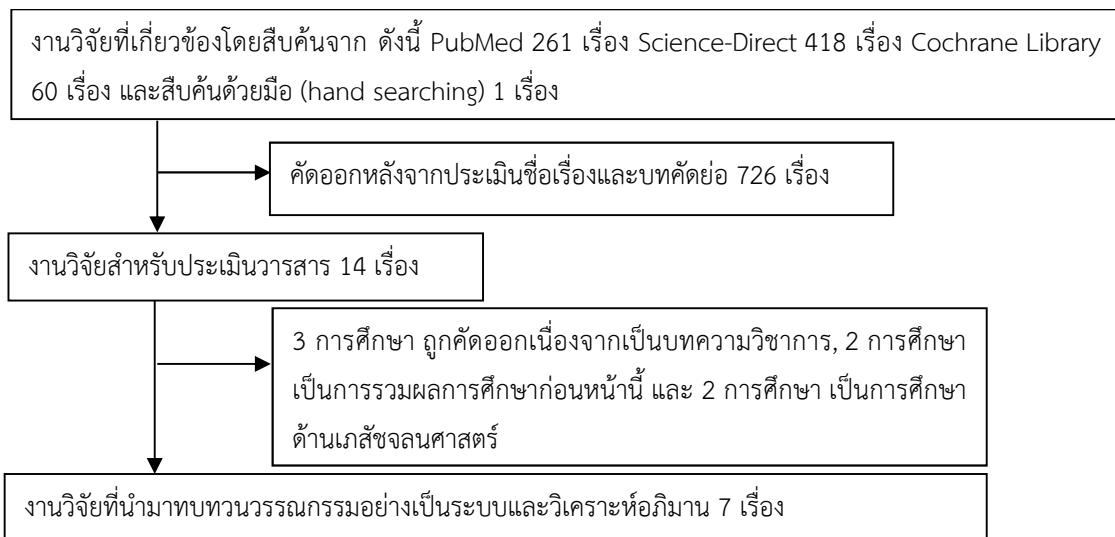
ใช้โปรแกรม Revman 5.3.5 ในการวิเคราะห์ข้อมูล โดยตัวลัพธ์ที่เป็นตัวแปรต่อเนื่อง (continuous outcome) แสดงผลวิเคราะห์เป็น weighted mean difference (WMD) และค่า 95 % confidence interval (CI) และผลลัพธ์ด้านอาการไม่พึงประสงค์ที่วัดผลแบบ nominal คือ เกิดและไม่เกิด อาการไม่พึงประสงค์จะแสดงผลการวิเคราะห์เป็น risk ratio (RR) และค่า 95 % CI

สถิติที่ใช้ประเมินความไม่เป็นเอกพันธ์ (heterogeneity) จะใช้ค่า percentage of inconsistency index ( $I^2$ ) หากมีค่าตั้งแต่ 50 ขึ้นไปจะถือว่ามีความไม่เป็นเอกพันธ์ การวิเคราะห์ข้อมูลหากแต่ละผลลัพธ์มีความเป็นเอกพันธ์ ( $I^2 < 50\%$ ) จะใช้ fix effect model หากไม่มีมีความเป็นเอกพันธ์จะใช้ random effect model และใช้ funnel plot เพื่อประเมินอคติจากการตีพิมพ์

### 3. ผลการศึกษา

ผลการสืบค้นงานวิจัยด้วยคำค้นต่าง ๆ ที่กำหนดจากฐานข้อมูลทั้ง 3 ฐานข้อมูลและและการสืบค้นด้วยมือ (hand searching) พบว่ามีงานวิจัยที่เกี่ยวข้องดังนี้ PubMed 261 เรื่อง Science-Direct 418 เรื่อง The Cochrane Library 60 เรื่อง และสืบค้นด้วยมือ (hand searching) 1 เรื่องซึ่งเป็นงานวิจัยที่ตีพิมพ์ในวารสารที่ไม่ได้อยู่ในฐานข้อมูลที่

กำหนด งานวิจัยที่คัดเลือกจากการประเมินชื่อเรื่องและบทคัดย่อได้คัดงานวิจัยที่ไม่ตรงตามเงื่อนไขออก เช่น เป็นการศึกษาในสัตว์ทดลอง เป็นบทความวิชาการ และเป็นการศึกษาที่มีรูปแบบไม่เป็นไปตามเกณฑ์การคัดเข้า เมื่อคัดเลือกรงานวิจัยตามเกณฑ์ที่กำหนด มีงานวิจัยที่ผ่านการคัดเลือกทั้งหมด 7 เรื่อง ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 ผลการคัดเลือกงานวิจัย

งานวิจัยทั้ง 7 เรื่อง ที่ผ่านการคัดเลือกเข้ามามีขนาดตัวอย่างรวมทั้งหมด 8,606 คน โดยงานวิจัยที่จำนวนตัวอย่างมากที่สุด 4,008 คน น้อยที่สุด 48 คน งานวิจัยทุกเรื่องศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา ระยะเวลาที่ติดตามผลการรักษาอยู่ระหว่าง 4 สัปดาห์ ถึง 2 ปี ขนาดยา lorcaserin ที่ใช้ คือ 10-20 มิลลิกรัมต่อวัน โดยมีงานวิจัย 6 เรื่อง ศึกษาเปรียบเทียบกับยาหลอก และอีก 1 เรื่อง ศึกษาโดยการใช้ยา lorcaserin เปรียบเทียบกับการใช้ยา lorcaserin ร่วมกับยา phentermine รายละเอียดอื่น ๆ ดังแสดงในตารางที่ 2

การสรุปอคติของแต่ละงานวิจัยจากการประเมินอคติ พบว่ามี 5 งานวิจัย ที่ระบุการปกปิดรูปแบบยาที่ให้ (allocation concealment) งานวิจัยทั้งหมดมีกระบวนการสุ่มปกปิด 2 ทาง (double blind randomized controlled trial) และทุกการศึกษาได้ปกปิดผู้ประเมินผลการรักษา (patients blinding of outcome assessment) ส่วนผลการประเมินอคติในด้านอื่น ๆ พบว่าทุกการศึกษาที่ถูกคัดเข้ามามีอคติอยู่ในระดับต่ำ (low risk of bias) การศึกษาทั้งหมดที่นำมาวิเคราะห์ครั้งนี้มีอคติอยู่ในระดับต่ำดังแสดงในรูปที่ 2

#### 3.1 การประเมินอคติงานวิจัย

ตารางที่ 2 ข้อมูลทั่วไปของการศึกษาที่คัดเข้า เป็นการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา มีรูปแบบการศึกษาเป็น DRCT

ระยะเวลา / Jadad score	กลุ่มตัวอย่าง	การแทรกแซง		ผลการศึกษา
		กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	
12 สัปดาห์ / 4 [9]	อาสาสมัครที่มี BMI 30-45 kg/m <sup>2</sup>	G1. lorcaserin 10 มก.ต่อวัน G2. lorcaserin 15 มก.ต่อวัน G3. lorcaserin 20 มก.ต่อวัน	ยาหลอก	lorcaserin ทั้ง 3 กลุ่ม ลดน้ำหนักตัว, BMI ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกัน
2 ปี / 3 [10]	ผู้ที่มี BMI 30-45 kg/m <sup>2</sup> หรือ 27-45 kg/m <sup>2</sup> ร่วมกับมีโรคร่วมอย่างน้อย 1 โรค ดังต่อไปนี้ hypertension, dyslipidemia, cardiovascular disease, impaired glucose tolerance หรือ sleep apnea	G1. lorcaserin 10 มก.ต่อวัน นาน 1 ปี G2. lorcaserin 10 มก.ต่อวัน นาน 1 ปี จากนั้นให้ยาหลอกอีก 1 ปี G3. lorcaserin 10 มก.ต่อวัน นาน 2 ปี	ยาหลอก	ระยะเวลาปีแรก lorcaserin ทั้ง 3 กลุ่ม ลดน้ำหนักตัว ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกัน
1 ปี / 5 [11]	ผู้ที่มี BMI 30-45 kg/m <sup>2</sup> หรือ 27-29.9 kg/m <sup>2</sup> ร่วมกับมีโรคร่วมอย่างน้อย 1 โรค (hypertension, dyslipidemia, cardiovascular disease, impaired glucose tolerance หรือ sleep apnea)	G1. lorcaserin 10 มก.ต่อวัน G2. lorcaserin 20 มก.ต่อวัน	ยาหลอก	lorcaserin ทั้ง 2 กลุ่ม ลดน้ำหนักตัว, BMI ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
8 สัปดาห์ / 3 [12]	ผู้ที่มีสุขภาพดี และมี BMI 27-45 kg/m <sup>2</sup>	lorcaserin 10 มก.ต่อวัน	ยาหลอก	lorcaserin ลดน้ำหนักตัว ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกัน
1 ปี / 4 [13]	ผู้ป่วย DM type 2 และมี BMI 27-45 kg/m <sup>2</sup>	G1. lorcaserin 10 มก.ต่อวัน G2. lorcaserin 20 มก.ต่อวัน	ยาหลอก	lorcaserin ทั้ง 2 กลุ่ม ลดน้ำหนักตัว, BMI ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
4 สัปดาห์ / 5 [14]	ผู้ที่มีภาวะอ้วน	lorcaserin 10 มก.ต่อวัน	ยาหลอก	lorcaserin ทั้ง 2 กลุ่ม ลดน้ำหนักตัว, BMI ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
12 สัปดาห์ / 5 [15]	ผู้ที่มี BMI ตั้งแต่ 30 kg/m <sup>2</sup> ขึ้นไป หรือ 27-29.9 kg/m <sup>2</sup> ร่วมกับมีโรคร่วมอย่างน้อย 1 โรค (hypertension, dyslipidemia หรือ sleep apnea)	lorcaserin 20 มก.ต่อวัน	G1. lorcaserin 20 มก.ต่อวัน + Phentermine 15 มก.ต่อวัน G2. lorcaserin 20 มก.ต่อวัน + Phentermine 30 มก.ต่อวัน	กลุ่มควบคุมทั้ง 2 กลุ่ม ลดน้ำหนักตัวได้มากกว่าการใช้ lorcaserin เดี่ยว อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

DRCT = double blinded randomized controlled trial, BMI = body mass index, DM = diabetes mellitus

การศึกษา	Sequence generation	Allocation concealment	Investigator blinding	Patients blinding	Incomplete outcomes data	Selective outcome reporting	Other source of bias	Overall risk of bias
Smith, 2008 [9]	L	U	L	L	U	L	L	U
Smith, 2010 [10]	L	L	L	L	L	L	L	U
Fidler, 2011 [11]	L	L	L	L	L	L	L	U
Martin, 2011 [12]	U	U	L	L	L	L	L	U
O'Neil, 2012 [13]	L	L	L	L	L	L	L	U
Farr, 2016 [14]	L	L	L	L	L	L	L	U
Smith, 2017 [15]	L	L	L	L	L	L	L	U

L = low risk, H = high risk, U = unclear

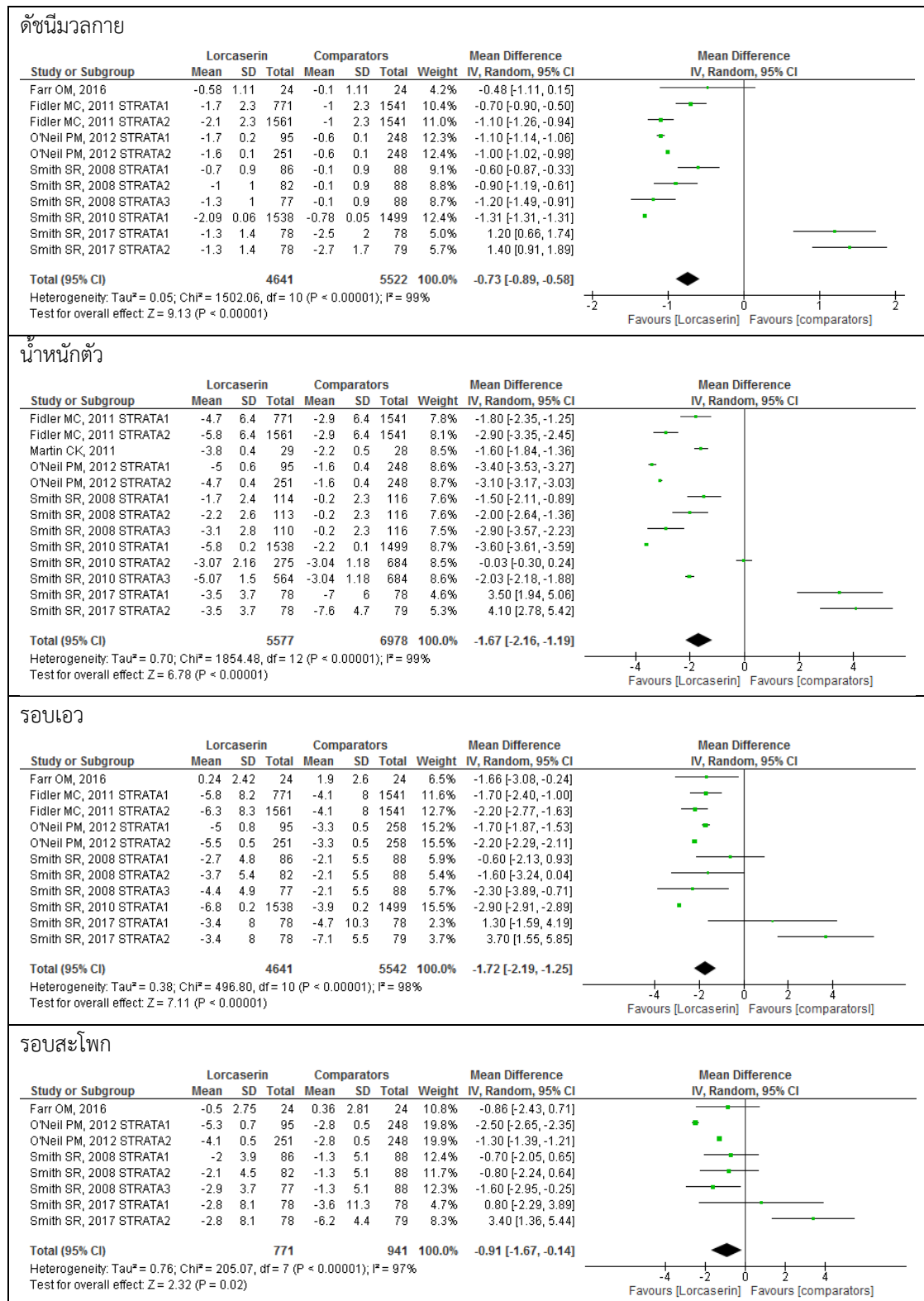
รูปที่ 2 อคติที่พบในแต่ละการศึกษา

### 3.2 ผลต่อขนาดร่างกาย

การวิเคราะห์ห่อภิมาณงานวิจัยทั้ง 7 เรื่อง พบว่าการใช้ยา lorcaserin สามารถลดน้ำหนักตัว (body weight) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (WMD -1.67 kg; 95 % CI -2.16, -1.19;  $p < 0.00001$ ) ผลการทดสอบความไม่เป็นเอกพันธ์ระหว่างการศึกษามีความไม่เป็นเอกพันธ์ ( $I^2 = 99\%$ ,  $p < 0.00001$ ) การใช้ยา lorcaserin สามารถลดดัชนีมวลกาย (body mass index, BMI) เส้นรอบเอว (waist circumference) และเส้นรอบสะโพก (hip circumference) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (WMD -0.73 kg/m<sup>2</sup>; 95 % CI -0.89, -0.58;  $p < 0.00001$ ; WMD -1.72 cm; 95 % CI -2.19, -1.25;  $p < 0.00001$  และ WMD -0.91 cm; 95 % CI -1.67, -0.14;  $p = 0.02$  ตามลำดับ) ผลการทดสอบความไม่เป็นเอกพันธ์ระหว่างการศึกษารวมทั้ง 3 ผลลัพธ์ พบว่าไม่เป็น

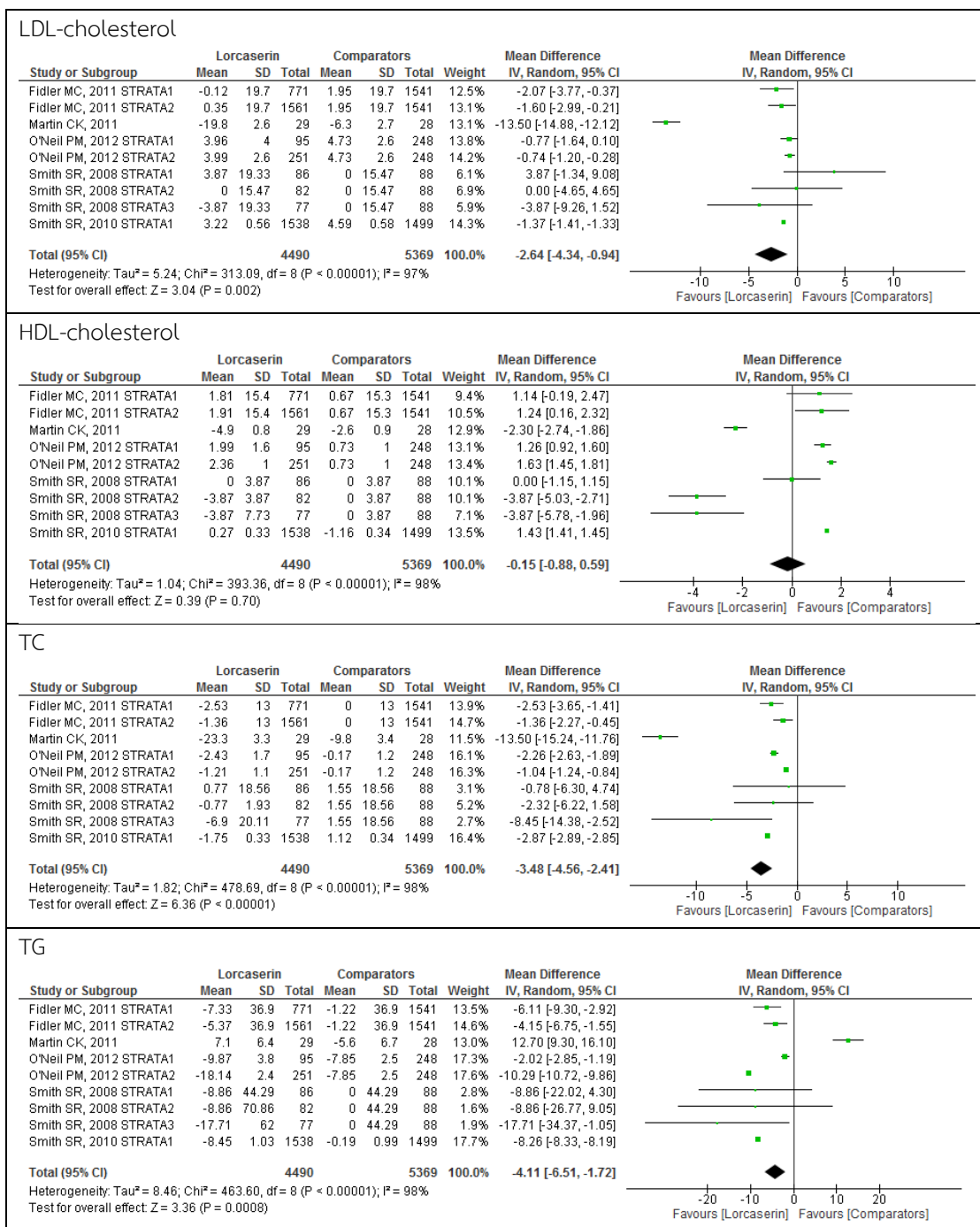
เอกพันธ์ ( $I^2 = 99\%$ ,  $p < 0.00001$ ;  $I^2 = 98\%$ ,  $p < 0.00001$  และ  $I^2 = 97\%$ ,  $p < 0.00001$  ตามลำดับ) (รูปที่ 3)

นอกจากนี้ได้มีการวิเคราะห์ห่อภิมาณจำนวนของผู้ป่วยที่สามารถลดน้ำหนักตัวอย่างน้อยร้อยละ 5 หรือ 10 ได้สำเร็จเมื่อเปรียบเทียบกับน้ำหนักตอนเริ่มต้นการศึกษา (baseline) จากงานวิจัย 5 เรื่อง พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ยา lorcaserin สามารถลดน้ำหนักตัวอย่างน้อยร้อยละ 5 หรือ 10 ได้สำเร็จมากกว่ากลุ่มเปรียบเทียบ 2.12 และ 1.82 เท่า ตามลำดับ (OR 2.12; 95 % CI 1.36, 3.31;  $p = 0.0009$  และ OR 1.82; 95 % CI 1.13, 2.94;  $p = 0.01$  ตามลำดับ) ผลการทดสอบความไม่เป็นเอกพันธ์ระหว่างการศึกษารวมทั้ง 2 ผลลัพธ์ พบว่าไม่เป็นเอกพันธ์ ( $I^2 = 94\%$ ,  $p < 0.00001$  และ  $I^2 = 88\%$ ,  $p < 0.00001$  ตามลำดับ)



รูปที่ 3 ผลของ lorcaserin ในการลดขนาดร่างกาย





รูปที่ 4 ผลของ lorcaserin ต่อระดับไขมันในเลือด

3.3 ผลต่อระดับความดันโลหิต

ผลต่อระดับความดันโลหิตจากการวิเคราะห์  
อภิมานงานวิจัยทั้ง 7 เรื่อง พบว่าการใช้ยา lorcaserin มี

ผลต่อระดับความดันโลหิตทั้งระดับความดันโลหิตซิสโต-  
ลิก (systolic blood pressure, SBP) และระดับความดัน  
โลหิตไดแอสโตลิก (diastolic blood pressure, DBP) ไม่

แตกต่างจากกลุ่มเปรียบเทียบ (WMD -0.02 mmHg; 95 % CI -0.62, 0.58;  $p=0.94$  และ WMD 0.15 mmHg; 95 % CI -0.26, 0.55;  $p=0.47$  ตามลำดับ) ผลการทดสอบความไม่เป็นเอกพันธ์ระหว่างการศึกษารวมทั้ง 2 ผลลัพธ์ พบว่าไม่เป็นเอกพันธ์ ( $I^2=96\%$ ,  $p<0.00001$  และ  $I^2=96\%$ ,  $p<0.00001$  ตามลำดับ)

### 3.4 ผลต่อระดับไขมันในเลือด

ผลต่อระดับไขมันในเลือดจากการวิเคราะห์อภิมานงานวิจัย 5 เรื่อง พบว่าการใช้ยา lorcaserin สามารถลดระดับไขมันชนิด low density lipoprotein (LDL-cholesterol) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (WMD -2.64 mg/dL; 95 % CI -4.34, 0.94;  $p=0.002$ ) ผลการทดสอบความไม่เป็นเอกพันธ์ระหว่างการศึกษารวมทั้ง 2 ผลลัพธ์ พบว่าไม่เป็นเอกพันธ์ ( $I^2=97\%$ ,  $p<0.00001$ ) ยังพบว่าสามารถลดระดับ total cholesterol (TC) และ triglyceride (TG) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (WMD -3.48 mg/dL; 95 % CI -4.56, -2.41;  $p<0.00001$  และ WMD -4.11 mg/dL; 95 % CI -6.51, -1.72;  $p=0.0008$  ตามลำดับ) ผลการทดสอบความไม่เป็นเอกพันธ์ระหว่างการศึกษารวมทั้ง 2 ผลลัพธ์ พบว่าไม่เป็นเอกพันธ์ ( $I^2=98\%$ ,  $p<0.00001$  และ  $I^2=98\%$ ,  $p<0.00001$  ตามลำดับ) แต่พบว่าการใช้ยา lorcaserin มีผลต่อไขมันชนิด high density lipoprotein (HDL-cholesterol) ไม่แตกต่างจากยาหลอก (WMD -0.15 mg/dL; 95 % CI -0.88, 0.59;  $p=0.70$ ) ผลการทดสอบความไม่เป็นเอกพันธ์ระหว่างการศึกษารวมทั้ง 2 ผลลัพธ์ พบว่าไม่เป็นเอกพันธ์ ( $I^2=98\%$ ,  $p<0.00001$ ) ดังแสดงในรูปที่ 4

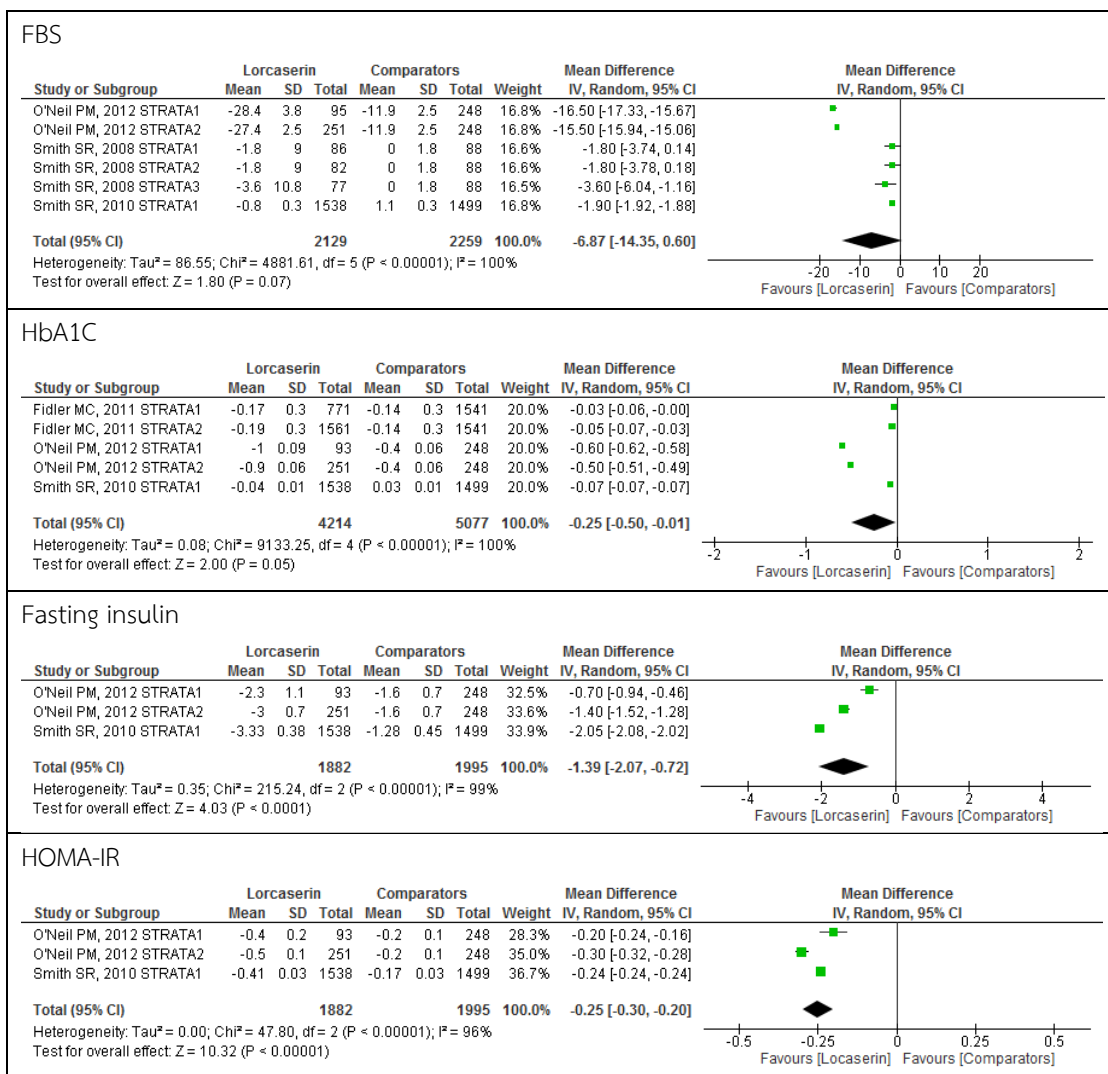
### 3.5 ผลต่อระดับน้ำตาลในเลือด อินซูลินในเลือด และการดื้ออินซูลิน

ผลต่อระดับน้ำตาลในเลือดจากการวิเคราะห์อภิมานงานวิจัย 4 เรื่อง พบว่าการใช้ยา lorcaserin สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดเฉลี่ยสะสมในเลือด (HbA1c) ได้ร้อยละ 0.25 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อ

เปรียบเทียบกับยาหลอก (WMD -0.25 %; 95 % CI -0.50, -0.01;  $p=0.05$ ) ผลการทดสอบความไม่เป็นเอกพันธ์ระหว่างการศึกษารวมทั้ง 2 ผลลัพธ์ พบว่าไม่เป็นเอกพันธ์ ( $I^2=100\%$ ,  $p<0.00001$ ) นอกจากนี้ยังพบว่าการใช้ยา lorcaserin สามารถลดระดับ fasting insulin และการดื้ออินซูลินโดยใช้ค่า HOMA-IR ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (WMD -1.39 uIU/mL; 95 % CI -2.07, -0.72;  $p<0.0001$  และ WMD -0.25; 95 % CI -0.30, -0.20;  $p<0.00001$  ตามลำดับ) ผลการทดสอบความไม่เป็นเอกพันธ์ระหว่างการศึกษารวมทั้ง 2 ผลลัพธ์ พบว่าไม่เป็นเอกพันธ์ ( $I^2=99\%$ ,  $p<0.00001$  และ  $I^2=96\%$ ,  $p<0.00001$  ตามลำดับ) แต่สำหรับผลต่อระดับน้ำตาลหลังอดอาหาร (fasting blood sugar, FBS) พบว่าการใช้ lorcaserin มีแนวโน้มที่สามารถลดระดับ FBS ได้แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (WMD -6.87 mg/dL; 95 % CI -14.35, 0.60;  $p=0.07$ ) ผลการทดสอบความไม่เป็นเอกพันธ์ระหว่างการศึกษารวมทั้ง 2 ผลลัพธ์ พบว่าไม่เป็นเอกพันธ์ ( $I^2=100\%$ ,  $p<0.00001$ ) ดังแสดงในรูปที่ 5

### 3.6 อาการไม่พึงประสงค์

การเกิดอาการไม่ประสงค์ต่อลิ้นหัวใจมีรายงานทั้งหมด 3 ลิ้นหัวใจ จากงานวิจัย 4 เรื่อง การวิเคราะห์อภิมานทำโดยการเปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่ echocardiographic valvular regurgitant score เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับตอนเริ่มต้นการศึกษา (baseline) กับผู้ป่วยทั้งหมด โดยผลการศึกษารวมทั้ง 2 ผลลัพธ์ พบว่า การใช้ยา lorcaserin ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดลิ้นหัวใจผิดปกติ (valvulopathy) ที่ mitral valve, tricuspid valve และ aortic valve เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (OR 1.07; 95 % CI 0.97, 1.19;  $p=0.16$ ; OR 0.73; 95 % CI 0.37, 1.44;  $p=0.36$  และ OR 1.05; 95 % CI 0.42, 1.46;  $p=0.25$  ตามลำดับ) ผลการทดสอบความไม่เป็นเอกพันธ์ระหว่างการศึกษารวมทั้ง 3 ผลลัพธ์ พบว่ามีความเป็นเอกพันธ์ต่อผลลัพธ์ mitral



รูปที่ 5 ผลของ lorcaserin ต่อระดับน้ำตาลในเลือด อินซูลินในเลือด และความไวต่ออินซูลิน

valve, tricuspid valve ส่วนผลลัพธ์ต่อ aortic valve พบความไม่เป็นเอกพันธ์ (I<sup>2</sup>=0 %, p=0.81; I<sup>2</sup>=0 %, p=0.65 และ I<sup>2</sup>=0 %, p=0.43 ตามลำดับ) นอกจากนี้ยังพบว่า การใช้ยา lorcaserin มีผลต่อระดับ pulmonary-artery systolic pressure (PASP) ไม่แตกต่างจากยาหลอก (WMD 0.22 mmHg; 95 % CI -0.47, 0.92; p=0.53) ผลการทดสอบความไม่เป็นเอกพันธ์ระหว่างการศึกษ พบว่าไม่เป็นเอกพันธ์ (I<sup>2</sup>=90 %, p<0.00001)

สำหรับอาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ที่รายงานจากงานวิจัยทั้ง 7 เรื่อง ผลการวิเคราะห์อภิมานพบว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในกลุ่มที่ใช้ยา lorcaserin มากกว่ากลุ่มเปรียบเทียบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ headache, fatigue, dizziness, vomiting, nausea, constipation, urinary tract infection และ back pain โดยรายละเอียดและอาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ที่พบย่อยแสดงในตารางที่

ตารางที่ 3 การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของกลุ่ม lorcaserin เปรียบเทียบกับกลุ่มเปรียบเทียบ

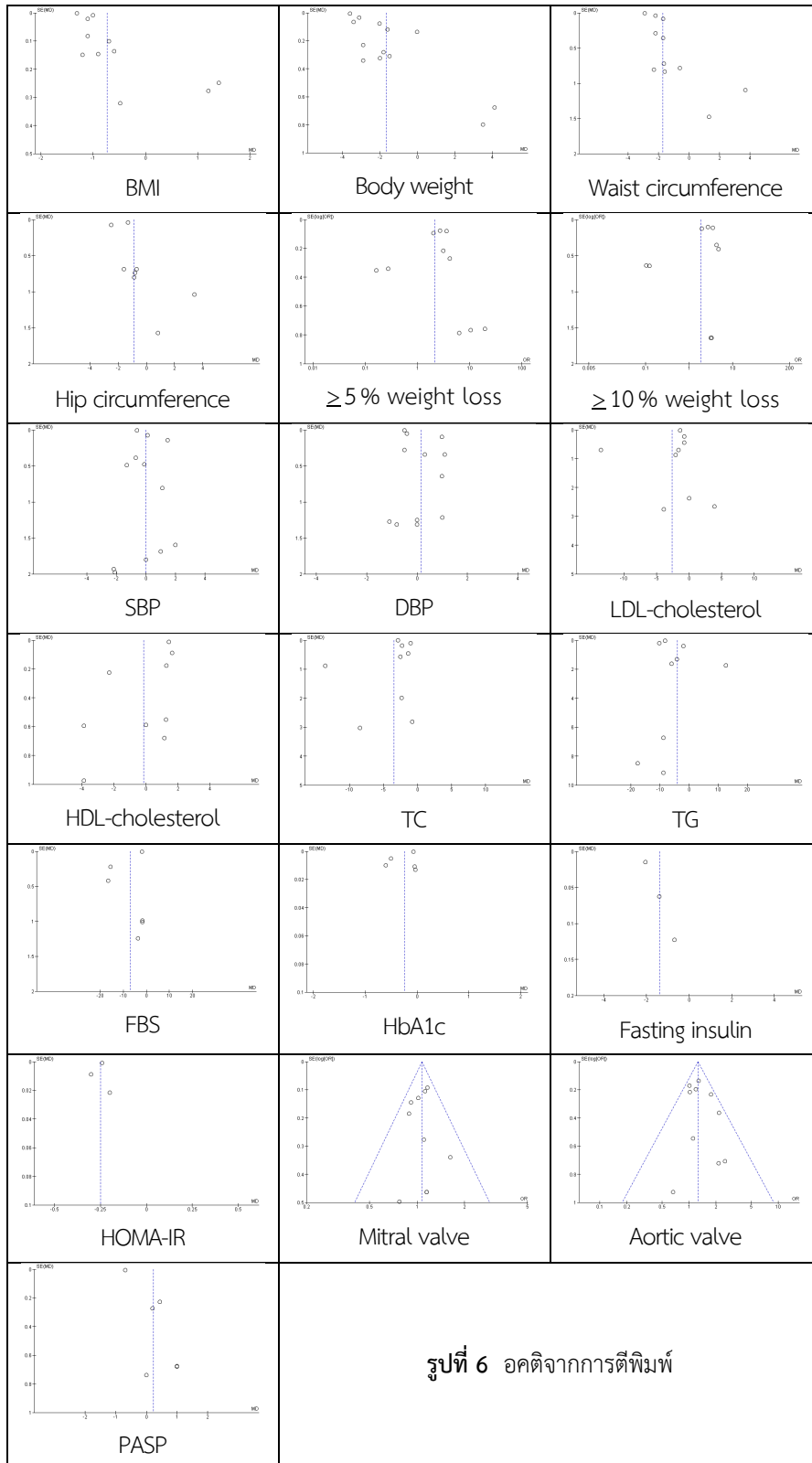
อาการไม่พึงประสงค์	จำนวนที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์/จำนวนผู้ป่วยกลุ่ม lorcaserin	จำนวนที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์/จำนวนผู้ป่วยกลุ่มเปรียบเทียบ	Pooled relative risk (95 % CI)	I <sup>2</sup> (%)	P-value for heterogeneity
Headache	909/5734	647/7219	1.83 (1.64, 2.04)	0	0.99
Fatigue	358/5710	249/7195	1.78 (1.51, 2.09)	0	0.82
Dizziness	403/5710	261/7195	1.57 (1.10, 2.25)	65	0.0009
Vomiting	89/2800	73/3332	1.42 (1.04, 1.93)	0	0.75
Nausea	422/5710	376/7195	1.39 (1.21, 1.60)	47	0.03
Constipation	257/5008	226/6337	1.37 (1.15, 1.64)	37	0.15
Urinary tract infection	376/5554	365/7038	1.30 (1.13, 1.50)	0	0.76
Back pain	343/5203	371/6684	1.18 (1.02, 1.37)	0	0.95
Nasopharyngitis	713/5554	830/7038	1.10 (1.00, 1.21)	35	0.13
Upper respiratory infection	680/5203	850/6534	0.91 (0.74, 1.13)	69	0.002
Diarrhea	323/5359	356/6691	1.12 (0.97, 1.30)	25	0.21
Dry mouth	222/5359	154/6691	1.32 (0.71, 2.45)	78	<0.00001
Sinusitis	382/4852	460/6180	1.06 (0.93, 1.21)	36	0.18
Cough	125/2956	120/3639	1.26 (0.98, 1.61)	0	0.50
Insomnia	85/2605	100/3135	1.23 (0.75, 2.01)	52	0.08
Depression	51/2754	68/3706	1.00 (0.69, 1.45)	29	0.24

### 3.7 การวิเคราะห์อคติจากการตีพิมพ์

การศึกษานี้วิเคราะห์โดยใช้ funnel plot พบอคติจากการตีพิมพ์ผลลัพธ์ BMI, body weight, จำนวนผู้ป่วยที่ลดน้ำหนักได้ตั้งแต่ร้อยละ 5 หรือ 10 ความดันโลหิต DBP ระดับ LDL-cholesterol ระดับ TG ระดับน้ำตาลในเลือด FBS, HbA1C เนื่องจากการกระจายของจุดบนกราฟไม่สมมาตร สำหรับผลลัพธ์อื่น ๆ พบว่าไม่มีอคติจากการตีพิมพ์ ดังแสดงในรูปที่ 6

### 3.8 การวิเคราะห์ความไว

โดยการตัดการศึกษาออกทีละการศึกษา (one-removal analysis) ผลการวิเคราะห์พบว่าผลต่อขนาดร่างกายไม่เปลี่ยนแปลง ยกเว้นผลต่อเส้นรอบสะโพก โดยหากตัดการศึกษาของ O'Neil และคณะ [13] หรือตัดการศึกษาของ Smith และคณะ [9] ออก ผลการวิเคราะห์ก็อาจเปลี่ยนไปเป็นไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (WMD -0.15 cm; 95 % CI -1.43, 1.13; p=0.82 และ WMD -0.82 cm; 95 % CI -1.79, 0.16; p=0.10 ตามลำดับ) นอกจากนี้หากเมื่อวิเคราะห์ความ



รูปที่ 6 อคติจากการตีพิมพ์

ไวโดยการตัดการศึกษาของ Smith และคณะ [15] ออก เนื่องจากเป็นการศึกษาเดียวที่ศึกษาโดยไม่ได้เปรียบเทียบกับยาหลอก ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณพบว่าผลการศึกษาในทุกผลลัพธ์ยังคงให้ผลเหมือนเดิม และหากวิเคราะห์ความไวโดยการตัดกลุ่มที่ใช้ยา lorcaserin มากกว่า 10 มก.ต่อวัน ออก ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณพบว่าผลต่อขนาดร่างกายไม่เปลี่ยนแปลง ยกเว้นผลต่อเส้นรอบสะโพกที่ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณเปลี่ยนไปเป็นไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (WMD -1.73; 95 % CI -3.48, 0.02; p=0.05) และผลต่อการเกิดอาการไม่ประสงค์ต่อลิ้นหัวใจไม่เปลี่ยนแปลงเช่นกัน

#### 4. สรุปและอภิปรายผล

การศึกษานี้เป็นการศึกษารูปแบบการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยา lorcaserin ในผู้ที่อ้วนหรือมีภาวะน้ำหนักเกิน จากงานวิจัยรูปแบบ RCT จำนวน 7 เรื่อง ผลการศึกษาพบว่าการใช้ยา lorcaserin มีประสิทธิภาพในการลดขนาดร่างกาย, LDL-cholesterol, TC, TG, HbA1c, fasting insulin และ HOMA-IR ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ด้านความปลอดภัยผลการศึกษาพบว่าการใช้ยา lorcaserin นั้นเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดลิ้นหัวใจผิดปกติ (valvulopathy) ที่ aortic valve ได้ 1.25 เท่า และเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอาการ headache, fatigue, dizziness, vomiting, nausea, constipation, urinary tract infection และ ack pain ได้

ผลของการใช้ยา lorcaserin ในการลดขนาดร่างกายของการศึกษานี้สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Chan และคณะ [6] ซึ่งเป็นการศึกษารูปแบบ meta-analysis ที่รวบรวมข้อมูล (pooled estimate) จากงานวิจัย 3 เรื่อง ที่ศึกษาเปรียบเทียบกับยาหลอก โดย

ผลการศึกษาพบว่าการใช้ยา lorcaserin สามารถลดน้ำหนักตัว ดัชนีมวลกายและเส้นรอบเอวได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (WMD -3.23 kg; 95 % CI -3.75, -2.70; WMD -1.16 kg/m<sup>2</sup>; 95 % CI -1.34, -0.98 และ WMD -2.51 cm; 95 % CI -3.04, -1.99 ตามลำดับ) และยังสอดคล้องกับการศึกษาของ Khera และคณะ [16] ซึ่งเป็นการศึกษารูปแบบ meta-analysis เช่นกัน ที่รวบรวมข้อมูล (pooled estimate) จากงานวิจัย 3 เรื่อง ที่ศึกษาเปรียบเทียบกับยาหลอก โดยผลการศึกษาพบว่าการใช้ยา lorcaserin สามารถลดน้ำหนักตัวได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (WMD -3.25 kg; 95 % CI -3.55, -2.95) นอกจากนี้ Khera และคณะ [16] ยังรายงานว่าการใช้ยา lorcaserin สามารถลดน้ำหนักตัวอย่างน้อยร้อยละ 5 หรือ 10 ได้สำเร็จมากกว่ายาหลอก 3.09 และ 3.17 เท่า ตามลำดับ (OR 3.09; 95 % CI 2.49, 3.83 และ OR 3.17; 95 % CI 2.53, 3.97 ตามลำดับ) ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาในครั้งนี้เช่นเดียวกัน ผลของยา lorcaserin ในด้านอื่น ๆ พบว่าประสิทธิภาพในการลดไขมันชนิดต่าง ๆ ของการศึกษานี้สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Chan และคณะ [6] ซึ่งพบว่าการใช้ยาสามารถลดไขมันชนิด LDL-cholesterol, TC และ TG ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและผลต่อ HDL-cholesterol พบว่าไม่แตกต่างจากยาหลอกเช่นเดียวกัน สำหรับผลในการลดระดับน้ำตาลในเลือดมีรายงานจากการศึกษารูปแบบ meta-analysis พบว่ายาลorcaserin สามารถลดระดับ HbA1c ได้ร้อยละ 0.55 (WMD -0.55 %; 95 % CI -0.65, -0.45) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก [17] ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาในครั้งนี้ด้วย สำหรับกลไกการออกฤทธิ์ของยา lorcaserin คือ กระตุ้นที่ 5-HT<sub>2C</sub> receptor ซึ่งจะมีผลไปกระตุ้น pro-opiomelanocortin neuron ใน arcuate nucleus ที่สมองส่วน hypothalamus ซึ่งจะไปกระตุ้นการหลั่ง  $\alpha$ -

melanocortin stimulating hormone โดยฮอร์โมนนี้ทำหน้าที่ควบคุมความอยากอาหาร (appetite) [18] ส่งผลให้รู้สึกอิ่ม (satiety) [19] และลดความอยากอาหารได้ (reduce food intake) [12] จึงทำให้ลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ นอกจากนี้ lorcaserin ยังสามารถลดภาวะการติดต่ออินซูลินได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งคาดว่าเกิดการที่ยานี้ลดน้ำหนักตัวและรอบเอวได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งจะสัมพันธ์กับการลดภาวะการติดต่ออินซูลินได้ อย่างไรก็ตาม กลไกยังไม่ทราบแน่ชัดยังต้องศึกษาเพิ่มเติม [14]

ในด้านความปลอดภัยหรืออาการไม่พึงประสงค์ ผลการศึกษาในครั้งนี้ พบว่าการใช้ยา lorcaserin นั้นเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้หลายอาการดังข้างต้น ซึ่งสอดคล้องกับหลายการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่าการใช้ยา lorcaserin นั้นเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้ได้เช่นกัน [6,20-22] แต่อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นส่วนมากไม่มีความรุนแรงและสามารถหายได้เอง

ยา lorcaserin ออกฤทธิ์กระตุ้น 5-HT receptor ดังนั้นจึงอาจพบอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับ 5-HT receptor ได้ทั้ง 3 subtype ผลจากการกระตุ้นที่ 5-HT<sub>2A</sub> receptor ส่งผลต่ออาการทางจิตเวชและระบบประสาท (neuropsychiatric effect) รวมถึงอาจมีผลต่อความจำ (cognition) การรับรู้ (perception) และอารมณ์ (mood) ส่วนการกระตุ้น 5-HT<sub>2C</sub> receptor อาจทำให้เกิดอาการทางระบบประสาทได้ เช่น ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ [23-25] และการกระตุ้น 5-HT<sub>2b</sub> receptor ซึ่งพบได้ที่เซลล์ลิ้นหัวใจอาจเป็นสาเหตุทำให้เกิดการหนาตัวของลิ้นหัวใจนำไปสู่การเกิด valvulopathy โดยเฉพาะที่ mitral valve และ aortic valve [26,27] โดยมีการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่ายาช่วยลดน้ำหนักกลุ่มเก่า ได้แก่ fenfluramine และ dexfenfluramine มีกลไกการ

ออกฤทธิ์กระตุ้นที่ 5-HT receptor แบบไม่จำเพาะ ทำให้เกิด valvulopathy เพิ่มสูงขึ้นหลังจากเริ่มใช้ยาประมาณ 3 เดือน [28,29] ในทางตรงข้ามยาที่มีผลกระตุ้น the 5-HT<sub>2a</sub> หรือ 5-HT<sub>2c</sub> receptor นั้นไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิด valvulopathy [30] ซึ่งสอดคล้องกับการวิเคราะห์ห่อภิมาณครั้งนี้ที่พบว่ายา lorcaserin ทำให้เกิดอาการไม่ประสงค์ต่อลิ้นหัวใจไม่แตกต่างจากยาหลอกทั้งนี้ยา lorcaserin มีกลไกการออกฤทธิ์ที่ความจำเพาะ (selectively) ต่อ 5-HT<sub>2c</sub> receptor มากกว่า 5-HT<sub>2a</sub> receptor และ 5-HT<sub>2b</sub> receptor ถึง 15 และ 100 เท่าตามลำดับ [31,32] ซึ่งทำให้พบอาการไม่พึงประสงค์ต่อลิ้นหัวใจไม่แตกต่างจากยาหลอก

ยา lorcaserin ห้ามใช้ในหญิงตั้งครรภ์เพราะถูกจัดอยู่ใน pregnancy category X [33] นอกจากนี้ lorcaserin มีสมบัติในการยับยั้งการทำงานของ CYP-2D6 (CYP-2D6 inhibitor) ดังนั้นจึงระมัดระวังการใช้ร่วมกับยาอื่นที่เป็น CYP-2D6 substrate และเนื่องจาก lorcaserin ออกฤทธิ์โดยการกระตุ้นการทำงานของ serotonin (serotonergic drug) จึงมีความเสี่ยงที่จะทำให้เกิด serotonin syndrome ได้ และต้องระมัดระวังอย่างมากในการใช้ร่วมกับยาที่มีผลต่อ serotonergic neurotransmitter system [5] และยังมีรายงานพบว่าการใช้ lorcaserin ร่วมกับยากลุ่ม sulfonylurea ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 นั้นมีอัตราการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia) มากกว่าการใช้ยา lorcaserin เพียงอย่างเดียว [13]

ปัจจุบันมีหลายแนวทางการรักษา (clinical practice guideline) ที่แนะนำให้มีการใช้ยาลดน้ำหนัก (pharmacological weight loss agent) เพื่อเสริมร่วมกับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมและการบริโภคและการออกกำลังกายในผู้ป่วยโรคอ้วนหรือมีภาวะน้ำหนัก

เกิน [1,34] โดยยาที่ได้รับการรับรองจาก US-FDA เพื่อใช้เพื่อรักษาโรคหรือภาวะดังกล่าวมีทั้งหมด 5 ตัว ได้แก่ orlistat, lorcaserin, phentermine/topiramate, naltrexone/bupropion และ liraglutide [35] โดยประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักตัวอย่างน้อยร้อยละ 5 ได้สำเร็จของยา lorcaserin ในการศึกษาครั้งนี้ คือ 2.12 เท่า (OR 2.12; 95 % CI 1.36, 3.31) โดยยา lorcaserin เป็นยาลดน้ำหนักที่ค่อนข้างใหม่และยังไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย จึงยังไม่พบการศึกษาหรือรายงานผลของการใช้ lorcaserin ในประชากรไทย [36]

จุดเด่นของการศึกษาครั้งนี้ คือ การศึกษาแต่ละการศึกษาที่นำมาวิเคราะห์ห่อภิมาณเป็นการศึกษาที่มีรูปแบบการสุ่มที่มีการปกปิดทั้งหมด การศึกษาทั้งหมดเป็นการศึกษาที่มีคุณภาพสูง อคติของงานวิจัยต่ำ ผลลัพธ์ของการศึกษาทั้งผลลัพธ์หลักและผลลัพธ์รองเป็นผลลัพธ์ที่มีเครื่องมือวัดที่เป็นมาตรฐานและมีเครื่องมือวัดที่แน่นอน แต่ข้อจำกัดของการศึกษาครั้งนี้ คือ การศึกษาที่นำมาวิเคราะห์มีจำนวนน้อย คือ 7 การศึกษา เท่านั้น และพบอคติจากการตีพิมพ์ในบางผลลัพธ์ ซึ่งคาดว่าเกิดจำนวนประชากรและระยะเวลาที่ศึกษา ในแต่ละการศึกษาที่คัดเข้ามีความแตกต่างกัน แต่การวิจัยครั้งนี้ดำเนินการในทุกขั้นตอนโดยผู้วิจัย 2 คน ที่เป็นอิสระต่อกันในทุกกระบวนการ คำตอบที่ได้จึงน่าเชื่อถือได้ ดังนั้นควรมีการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มที่ศึกษาประสิทธิภาพและอาการไม่พึงประสงค์ที่มีขนาดใหญ่ รวมถึงการศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์เพิ่มเติม

## 5. เอกสารอ้างอิง

- [1] Garvey, W.T., Mechanick, J.I. and Brett, E.M., 2016, American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity, AACE/ACE obesity CPG, Endocr. Pract. 22: 1-203.
- [2] Eckel, R.H., Grundy, S.M. and Zimmet, P.Z., 2005, The metabolic syndrome, Lancet 365: 1415-1428.
- [3] Kumanyika, S.K., Obarzanek, E. and Stettler, N., 2008, Populationbased prevention of obesity – The need for comprehensive promotion of healthful eating, physical activity, and energy balance – A scientific statement from American heart association council on epidemiology and prevention, interdisciplinary committee for prevention (formerly the expert panel on population and prevention science), Circulation 118: 428-464.
- [4] Eckel, R.H., Jakicic, J.M. and Ard, J.D., 2014, 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk, Circulation 129: S76-S99.
- [5] U.S. Food and Drug Administration, BELVIQ (lorcaserin hydrochloride) tablets, 2012, Available Source: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/022529s003lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/022529s003lbl.pdf), June 17, 2017.
- [6] Chan, E.W., He, Y., Chui, C.S., Wong, A.Y., Lau, W.C. and Wong, I.C., 2013, Efficacy and safety of lorcaserin in obese adults: A meta-analysis of 1-year randomized controlled trials (RCTs) and narrative



- review on short-term RCTs, *Obes. Rev.* 14: 383-392.
- [7] Moher, D., Liberati, A. and Tetzlaff, J, 2009, The PRISMA Group (2009) preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement, *PLoS. Med.* 6: e1000097.
- [8] Jadad, A.R., Moore, R.A., Carroll, D. and Jenkinson, C., 1996, Assessing the quality of randomized controlled trials: IS blinding necessary, *Elsvier Science, Inc.* 17: 1-12.
- [9] Smith, S.R., Prosser, W.A. and Donahue, D.J., 2008, lorcaserin (APD356), a selective 5-HT<sub>2C</sub> agonist, reduces body weight in obese men and women, *Obesity* 17: 494-503.
- [10] Smith, S.R., Weissman, N.J. and Anderson, C.M., 2010, Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management, *N. Engl. J. Med.* 363: 245-256.
- [11] Fidler, M.C., Sanchez, M. and Raether, B., 2011, A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: The BLOSSOM trial, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96: 3067-3077.
- [12] Martin, C.K., Redman, L.M. and Zhang, J., 2011, lorcaserin, a 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonist, reduces body weight by decreasing energy intake without influencing energy expenditure, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96: 837-845.
- [13] O'Neil, P.M., Smith, S.R. and Weissman, N.J., 2012, Randomized placebocontrolled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: The BLOOM-DM study, *Obesity* 20: 1426-1436.
- [14] Farr, O.M., Upadhyay, J. and Gavrieli, A., 2016, Lorcaserin administration decreases activation of brain centers in response to food cues and these emotion- and salience-related changes correlate with weight loss effects: A 4-week-long randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial, *Diabetes* 65: 2943-2953.
- [15] Smith, S.R., Garvey, W.T. and Greenway, F.L., 2017, Coadministration of lorcaserin and phentermine for weight management: A 12-week, randomized, pilot safety study, *Obesity* 25: 857-865.
- [16] Khera, R., Murad, M.H. and Chandar, A.K., 2016, Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events a systematic review and meta-analysis, *JAMA* 315: 2424-2434.
- [17] Neff, L.M., Broder, M.S. and Beenhouwer, D., 2017, Network meta-analysis of lorcaserin and oral hypoglycaemics for patients with type 2 diabetes mellitus and obesity, *Clin. Obes.* 2017: doi: 10.1111/cob.12213
- [18] Lam, D.D., Przydzial, M.J. and Ridley, S.H., 2008, Serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonist promotes hypophagia via downstream activation of melanocortin 4 receptors, *Endocrinology* 149: 1323-1328.

- [19] Heisler, L.K., Jobst, E.E. and Sutton, G.M., 2006, Serotonin reciprocally regulates melanocortin neurons to modulate food intake, *Neuron* 51: 239-249.
- [20] Nguyen, C.T., Zhou, S. and Shanahan, W., 2016, Lorcaserin in obese and overweight patients taking prohibited serotonergic agents: A retrospective analysis, *Clin. Ther.* 38: 1498-509.
- [21] Nuffer, W., Trujillo, J.M. and Megyeri, J., 2016, A comparison of new pharmacological agents for the treatment of obesity, *Ann. Pharmacother.* 50: 376-388.
- [22] Taylor, J.R., Dietrich, E. and Powell, J., 2013, Lorcaserin for weight management, *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 6: 209-216.
- [23] Harvey, J.A., 2003, Role of the serotonin 5-HT(2A) receptor in learning, *Learn. Mem.* 10: 355-362.
- [24] Barnes, N.M. and Sharp, T., 1999, A review of central 5-HT receptors and their function, *Neuropharmacology* 38: 1083-1152.
- [25] Meltzer, H.Y., 1999, The role of serotonin in antipsychotic drug action, *Neuropsychopharmacology* 21: S106-S115.
- [26] Rothman, R.B., Baumann, M.H. and Savage, J.E., 2000, Evidence for possible involvement of 5-HT(2B) receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications, *Circulation* 102: 2836-2841.
- [27] Fitzgerald, L.W., Burn, T.C. and Brown, B.S., 2000, Possible role of valvular serotonin 5-HT(2B) receptors in the cardiopathy associated with fenfluramine, *Mol. Pharmacol.* 57: 75-81.
- [28] Sachdev, M., Miller, W.C., Ryan, T. and Jollis, J.G., 2002, Effect of fenfluramine-derivative diet pills on cardiac valves: A meta-analysis of observational studies, *Am. Heart. J.* 144: 1065-1073.
- [29] Weissman, N.J., Panza, J.A., Tighe, J.F. and Gwynne, J.T., 2001, Natural history of valvular regurgitation 1 year after discontinuation of dexfenfluramine therapy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Ann. Int. Med.* 134: 267-273.
- [30] Hofmann, C., Penner, U. and Dorow, R., 2006, Lisuride, a dopamine receptor agonist with 5-HT2B receptor antagonist properties: absence of cardiac valvulopathy adverse drug reaction reports supports the concept of a crucial role for 5-HT2B receptor agonism in cardiac valvular fibrosis, *Clin. Neuropharmacol.* 29: 80-86.
- [31] Thomsen, W.J., Grottick, A.J. and Menzaghi, F., 2008, Lorcaserin, a novel selective human 5-hydroxytryptamine 2C agonist: *In vitro* and *in vivo* pharmacological characterization, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 325: 577-587.
- [32] Smith, B.M., Smith, J.M. and Tsai, J.H., 2008, Discovery and structure-activity relationship of (1R)-8-chloro-2,3,4,5-

- tetrahydro-1-methyl-1H-3-benzazepine (Lorcaserin), a selective serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonist for the treatment of obesity, *J. Med. Chem.* 51: 305-313.
- [33] Gustafson, A., King, C. and Rey, J.A., 2013, lorcaserin (Belviq): A selective serotonin 5-HT<sub>2C</sub> agonist in the treatment of obesity, *P. T.* 38: 525-534.
- [34] American Diabetes Association, 2017, Obesity management for the treatment of type 2 diabetes, Sec. 7: In standards of medical care in diabetes 2017, *Diabetes Care* 40: S57-S63.
- [35] Daneschvar, H.L., Aronson, M.D. and Smetana G.W., 2016, FDA-approved anti-obesity drugs in the United States, *Am. J. Med.* 129: 879.e1-6.
- [36] Chuemongkon, W. and , Kruetiwa, N., 2014, Lorcaserin: A novel selective 5-HT<sub>2c</sub> receptor agonist for weight reduction, *Thai Pharm. Health Sci. J.* 9: 34-38.