



หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องสำหรับ
ผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรม

เรื่อง โรคอ้วนกับการใช้ยา Liraglutide
รหัส: 1013-1-000-001-01-2560
จำนวน: 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง: 23 มกราคม 2560
วันที่หมดอายุ: 23 มกราคม 2561
เรียบเรียงโดย: ภญ.รุ่งนภา มีศรีพ่อง และ
นศ.ภ. กุลจิรา ตูจินดา

บทคัดย่อ

สถานการณ์โรคอ้วนในปัจจุบันนับว่าเป็นปัญหาสุขภาพสำคัญปัญหาหนึ่งที่จะต้องได้รับการแก้ไขอย่างเร่งด่วน ในการดูแลรักษาโรคอ้วนที่ปลอดภัยและได้ผลในระยะยาว คือ การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมในเรื่องการบริโภคอาหาร และการทำกิจกรรมออกกำลังกาย รวมถึงการรักษาผู้ป่วยโรคอ้วนด้วยยา ในปี ค.ศ. 2014 องค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกาได้รับรองยา liraglutide ชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนังโดยฉีดวันละครั้ง สำหรับลดน้ำหนักควบคู่ไปกับการควบคุมอาหารและการออกกำลังกาย

Liraglutide เป็นยาที่อยู่ในกลุ่ม glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists ช่วยเพิ่มการหลั่งอินซูลินหลังจากรับประทานอาหาร จากข้อมูลของการศึกษาทางคลินิกพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย liraglutide 3.0 มก. สามารถลดน้ำหนักตัวในผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายมากกว่า 30 กก./ตร.ม. (obesity) ได้ทั้งในรายที่เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวาน และในผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายตั้งแต่ 27 กก./ตร.ม. (over weight) ที่มีโรคหรือความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น เช่น ความดันโลหิตสูง และไขมันในเลือดผิดปกติ เป็นต้น หลังจากที่ได้รับยาไป 20 สัปดาห์ โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบส่วนใหญ่จะเกิดขึ้นกับระบบทางเดินอาหาร

วัตถุประสงค์

1. เข้าใจถึงสภาวะโรคอ้วนและการดูแลเบื้องต้น
2. เข้าใจถึงกลไกการออกฤทธิ์ของยา liraglutide อาการข้างเคียง และเภสัชจลนศาสตร์
3. ประสิทธิภาพของ liraglutide ที่สัมพันธ์กับความอ้วน

คำสำคัญ: ไลรากลูไทด์ ความอ้วน ลดน้ำหนัก ยาเบาหวาน

Keyword: Liraglutide obesity weight loss hyperglycemic drugs

บทนำ

โรคอ้วนในปัจจุบันนับว่าเป็นโรคที่แพร่ระบาดไปทั่วโลก องค์การอนามัยโลกจึงถือเป็นปัญหาสุขภาพสำคัญปัญหาหนึ่งที่จะต้องได้รับการแก้ไขอย่างเร่งด่วน^[1] ในประเทศไทยสถานการณ์โรคอ้วนมีแนวโน้มจะขยายตัวเพิ่มขึ้นอีกในอนาคต^[2] ในการดูแลรักษาโรคอ้วนที่ปลอดภัยและได้ผลในระยะยาว คือ การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมในเรื่องการบริโภคอาหาร และการทำกิจกรรมออกกำลังกาย^[3] รวมถึงการรักษาผู้ป่วยโรคอ้วนด้วยยา^[4,5] ซึ่งยาส่วนใหญ่ออกฤทธิ์กดความอยากอาหาร (suppression of appetite) หรือเป็นยาที่ออกฤทธิ์ลดการดูดซึมไขมันในระบบทางเดินอาหารและยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง endo-cannabinoid system อีกทั้งยังมียาอื่นๆที่ใช้เพื่อจุดมุ่งหมายในการรักษาโรคอื่น แต่มีผลในการลดน้ำหนักร่วมด้วย ได้แก่ liraglutide ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists (หรือ incretin mimetics) เดิมเป็นยารักษาโรคเบาหวานใช้ฉีดเข้าใต้ผิวหนังบริเวณท้อง ต้นขา หรือต้นแขน เพื่อลดระดับน้ำตาลในเลือดสำหรับรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ต่อมาในปี ค.ศ. 2014 องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาได้ยอมรับให้ใช้ยา liraglutide เป็นยาลดน้ำหนักอีกชนิดหนึ่ง จึงเป็นยาอีกหนึ่งทางเลือกสำหรับใช้ลดน้ำหนักตัวในคนอ้วน

โรคอ้วน (Obesity)

จากสถานการณ์โรคอ้วนในประเทศไทยที่มีแนวโน้มจะขยายตัวเพิ่มขึ้นอีกในอนาคต มีผลการสำรวจสุขภาพประชากรไทยโดยการตรวจร่างกายในปี พ.ศ. 2552 พบคนไทยอายุ 15 ปีขึ้นไปมากกว่า 1 ใน 3 อยู่ในภาวะน้ำหนักเกินและอ้วนเพิ่มขึ้นสองเท่าตัว เมื่อเทียบกับในช่วง 2 ทศวรรษที่ผ่านมา (ปีพ.ศ. 2534-2552) และหากเปรียบเทียบในระดับภูมิภาคอาเซียนทั้งหมด 10 ประเทศพบว่า คนไทยอ้วนสูงสุดเป็นอันดับ 2 ในอาเซียนรองจากประเทศมาเลเซีย^[2] เกณฑ์ในการวินิจฉัยโรคอ้วนจะใช้เกณฑ์ดัชนีมวลกาย (body mass index หรือ BMI)

ตารางที่ 1 ค่าดัชนีมวลกาย (body Mass Index: BMI) กับการประเมินภาวะอ้วน^[3]

ดัชนีมวลกาย (BMI; kg/m ²)	สภาวะร่างกาย
ต่ำกว่า 18.5	ผอม
18.5 - 22.9	น้ำหนักปกติ
23.0 - 24.9	น้ำหนักเกิน
มากกว่าหรือเท่ากับ 25	อ้วน

หมายเหตุ : การศึกษาในประเทศทางเอเชีย จัดให้ผู้ที่มิดัชนีมวลกายตั้งแต่ 25.0 กก./ตร.ม. เป็นโรคอ้วน และให้ทุกคนเริ่มตระหนักถึงอันตรายต่อสุขภาพระยะแรกเมื่อมีดัชนีมวลกายตั้งแต่ 23.0 กก./ตร.ม. ขึ้นไป

สาเหตุของโรคอ้วนแบ่งได้เป็น 2 สาเหตุ คือ

1. โรคอ้วนที่เป็นอาการแสดงของโรคอื่น ซึ่งพบได้น้อยมาก โดยอาจจะมีสาเหตุมาจาก โรคของระบบประสาทส่วนกลาง เช่น เนื้องอกในสมองบางส่วน การบาดเจ็บ หรือติดเชื้อในสมอง โรคทางต่อมไร้ท่อที่ทำให้มีความผิดปกติของการหลั่งฮอร์โมนบางตัว การใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์หรือกลุ่มอาการที่เกิดจากความผิดปกติของโครโมโซม

2. โรคอ้วนจากการรับประทานอาหารเข้าไปมากเกินไปเกินความต้องการของร่างกาย ร่างกายนำมาใช้เป็นพลังงานไม่หมด ส่วนที่เกินก็จะสะสมในรูปของไขมันอยู่ตามส่วนต่างๆ ของร่างกาย

ในปัจจุบันพบว่าโรคอ้วนที่เกิดจากกระบวนการเผาผลาญอาหารและสะสมพลังงานจากอาหาร เป็นสาเหตุตั้งต้นของโรคและอาการต่างๆหลายชนิด โดยเฉพาะโรคในกลุ่มอาการทางเมตาบอลิก (Metabolic Syndrome) มีการศึกษาในเด็กพบว่าภาวะกลุ่มอาการทางเมตาบอลิก ในเด็กมีความชุกเพิ่มขึ้นตามความรุนแรงของโรคอ้วน ในกลุ่มเด็กเล็กที่มีความอ้วนมากอาจพบกลุ่มอาการทางเมตาบอลิก ได้มากกว่าปกติถึงร้อยละ 50^[5] โดยโรคอ้วนทำให้เกิดกลุ่มอาการทางเมตาบอลิก ต่างๆ ดังนี้

1. โรคเบาหวานประเภทที่ 2 (type 2 diabetes) โรคอ้วนทำให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินและโรคเบาหวานประเภทที่ 2 โดยเนื้อเยื่อไขมันส่วนเกินจะก่อให้เกิดการเพิ่มขึ้นของกรดไขมันในระบบไหลเวียนโลหิต และการที่มีกรดไขมันมากเกินไปยังส่งผลให้มีการสะสมของไขมันในกล้ามเนื้อและตับมากขึ้น นอกจากนี้การมีระดับไขมันในเลือดสูงเป็นเวลานานยังทำให้การทำหน้าที่ของเบต้าเซลล์บกพร่อง ร่วมกับการดื้อต่ออินซูลินทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงและพัฒนาเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2^[6] คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาลได้ทำการศึกษาวิจัยในช่วง พ.ศ. 2539 - 2542 พบว่าความชุกของโรคอ้วนในเด็กเพิ่มสูงขึ้นมาก และมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของโรคเบาหวานประเภทที่ 2 ในเด็กอ้วน^[7]

2. โรคไขมันในเลือดผิดปกติ (dyslipidemia) ภาวะไขมันผิดปกติที่พบในโรคอ้วนประกอบด้วยการมีไตรกลีเซอไรด์ (TG) และ กรดไขมันอิสระ (free fatty acid, FFA) เพิ่มขึ้น มี HDL-C ลดลง และมี LDL-C อยู่ในระดับปกติหรือเพิ่มขึ้นเล็กน้อย รวมถึงการมี plasma apolipoprotein (Apo) B เพิ่มขึ้น^[8] นอกจากนี้ระดับไขมันในเลือดสูงยังทำให้หลอดเลือดอักเสบ ซึ่งนำไปสู่โรคหัวใจและหลอดเลือดในเวลาต่อมา

3. โรคหัวใจและหลอดเลือด เมื่อมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงและไขมันในเลือดสูง ทำให้หลอดเลือดมีการอักเสบหรือตีบตัน ความยืดหยุ่นของหลอดเลือดเสียไป เป็นผลทำให้เกิดโรคความดันโลหิตสูง^[9] หากมีการอักเสบหรือตีบตันในหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจก็จะทำให้เกิดโรคหัวใจขาดเลือด ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เสียชีวิตได้ หรือถ้าหากมีการตีบตันของหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงอวัยวะอื่นๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งจากการที่มีระดับน้ำตาลและไขมันในเลือดสูงก็จะมีผลเสียต่อร่างกาย เช่น เส้นเลือดที่สมองตีบ ทำให้เป็นอัมพาต หรืออัมพฤกษ์ โดยค่า BMI ที่สูงนั้นสัมพันธ์กับการเพิ่มระดับของ C-reactive protein และ oxidative stress นำไปสู่ความผิดปกติของหลอดเลือดได้เช่นกัน^[10]

นอกจากภาวะผิดปกติของกลุ่มอาการทางเมตาบอลิกแล้ว โรคอ้วนยังทำให้เกิดความผิดปกติหรือภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ได้อีก เช่น ความผิดปกติของผิวหนัง ผิวหนังมีสีคล้ำ (acanthosis nigricans) ความผิดปกติ

ปกติของกระดูกและข้อ การเคลื่อนไหวลำบาก และมักมีอาการปวดเข่า ในเด็กที่กำลังเจริญเติบโตและมีโรคอ้วนด้วย อาจพบกระดูกต้นขาโค้งงอ (bowed femur) ความผิดปกติของระบบการหายใจ มีการหายใจที่เร็วและตื้น และเกิดอาการหยุดหายใจขณะหลับ (sleep apnea) เป็นต้น^[3]

แนวทางการดูแลรักษาโรคอ้วน

การดูแลรักษาโรคอ้วนที่ปลอดภัยและได้ผลในระยะยาวคือ การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมในเรื่องการบริโภคอาหาร และการทำกิจกรรมออกกำลังกาย ซึ่งมีหลักการง่ายๆ ดังต่อไปนี้^[3]

1. รับประทานอาหารตามโภชนบัญญัติ 9 ประการ ซึ่งเป็นข้อปฏิบัติกรกินอาหารเพื่อสุขภาพที่ดีของคนไทยเช่น รับประทานอาหารครบ 5 หมู่ แต่ละหมู่ให้หลากหลาย รับประทานข้าวเป็นอาหารหลัก สลับกับอาหารประเภทแป้งเป็นบางมื้อ รับประทานพืชผักผลไม้ให้มาก รับประทานปลาเนื้อไม่ติดมัน หลีกเลี่ยงการรับประทานอาหารรสหวานจัด รับประทานอาหารที่สะอาด งดหรือลดเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ เป็นต้น

2. ควรออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ โดยให้มีระยะเวลาในการเคลื่อนไหวร่างกายเฉลี่ยด้วยความแรงระดับปานกลาง 150-300 นาทีต่อสัปดาห์ จะสามารถรักษาน้ำหนักให้คงที่ได้ และถ้าต้องการลดน้ำหนักลงร้อยละ 5 ต้องเคลื่อนไหวร่างกายด้วยความแรงระดับปานกลาง มากกว่า 300 นาทีต่อสัปดาห์

3. การรักษาผู้ป่วยโรคอ้วนด้วยยา ควรพิจารณาในผู้ป่วยที่มีค่าดัชนีมวลกายมากกว่า 30 กก./ตร.ม. หรือผู้ป่วยที่มีค่าดัชนีมวลกายมากกว่า 27 กก./ตร.ม. ร่วมกับมีโรคหรือภาวะที่สัมพันธ์กับโรคอ้วน (concomitant obesity-related diseases) เช่น โรคหัวใจขาดเลือด โรคเบาหวานชนิดที่ 2 โรคความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดผิดปกติ โรคหยุดหายใจขณะหลับ ร่วมกับไม่สามารถรักษาด้วยการควบคุมอาหารและการเพิ่มการออกกำลังกาย

การรักษาโรคอ้วนด้วยยา^[11-14]

การรักษาผู้ป่วยโรคอ้วนด้วยยาควรพิจารณาในผู้ป่วยที่มีค่าดัชนีมวลกายดังกล่าวข้างต้นร่วมกับมีโรคหรือภาวะที่สัมพันธ์กับโรคอ้วน (concomitant obesity-related diseases) ที่ไม่สามารถรักษาด้วยการควบคุมอาหารและการเพิ่มกิจกรรมทางกาย (physical activity) ซึ่งชนิดของยาลดน้ำหนัก สามารถแบ่งได้เป็น 4 กลุ่มดังนี้

1. Appetite suppressants: เป็นยากลุ่มที่ออกฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนกลางเพื่อควบคุมความหิว ทำให้รู้สึกอิ่ม เช่นยาในกลุ่ม Noradrenergic agents (Phentermine, Diethylpropion, Phenylpropanolamine, Benzphetamine, Mazindol และ Phendimetrazine) Serotonergic agents (Fluoxetine) และ Noradrenergic / serotonergic agents (Sibutramine)

2. Thermogenic agents: เป็นยากลุ่มที่ช่วยทำให้ความอยากอาหารลดลงร่วมกับการเพิ่มการเผาผลาญพลังงาน ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ adrenergic agents (ephedrine-caffeine และ β_3 - adrenergic receptor agonist)

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

4. Hormonal manipulation เป็นยาใหม่ที่เริ่มนำมาใช้ในการรักษาเพื่อลดน้ำหนัก ได้แก่ leptin analogue, neuropeptide Y antagonist, cholecystokinin, glucagon และ glucagon-like peptide-1 ได้แก่ ยา liraglutide เป็นยาที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาให้ใช้รักษาโรคอ้วน ในปี ค.ศ. 2014

Liraglutide

Liraglutide เดิมในปี ค.ศ. 2010 องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาอนุมัติให้ใช้เป็นยารักษาโรคเบาหวาน โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนังบริเวณท้อง ต้นขา หรือต้นแขน เพื่อลดระดับน้ำตาลในเลือดสำหรับรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมกับการควบคุมอาหารและการออกกำลังกาย ล่าสุดในปี ค.ศ. 2014 องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาได้ยอมรับให้ใช้ยา liraglutide ขนาด 3.0 mg เป็นยาลดน้ำหนักอีกชนิดหนึ่ง โดยให้ใช้ควบคู่กับการควบคุมอาหารและการออกกำลังกาย ในคนที่มีดัชนีมวลกายมากกว่า 27 กก./ตร.ม. ร่วมกับมีโรคหรือภาวะที่สัมพันธ์กับโรคอ้วนหรือในคนที่มีค่าดัชนีมวลกายมากกว่า 30 กก./ตร.ม.

กลไกการออกฤทธิ์ของยา Liraglutide^[15]

Liraglutide เป็นยาในกลุ่ม Glucagon like Peptide 1 (GLP-1) receptor agonists หรือ incretin mimetics ซึ่ง Glucagon like peptide 1 (GLP-1) เป็นฮอร์โมนในระบบทางเดินอาหารที่จะหลั่งออกมาเมื่อมีอาหารมากระตุ้น และ GLP-1 เมื่อจับกับ receptor บน beta cell ของตับอ่อนแล้วจะออกฤทธิ์กระตุ้นให้มีการหลั่งอินซูลินเพิ่มขึ้น ด้วยคุณสมบัติที่ยานี้มีความคล้ายคลึงกับ GLP-1 มีลำดับของ amino acid ร้อยละ 97 ที่เหมือนกับ GLP-1(7-37) ของมนุษย์ ดังนั้นยา Liraglutide จึงออกฤทธิ์ด้วยการกระตุ้นการหลั่งอินซูลินเมื่อน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น เช่นหลังรับประทานอาหาร (glucose-related insulin) และยับยั้งการหลั่ง glucagon อีกทั้งยังช่วยลดความอยากอาหาร ทำให้น้ำหนักตัวลดลง และอาจเนื่องจากยามีผลทำให้เกิด slow gastric emptying ด้วย

เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)^[15]

Liraglutide ใช้เพียงวันละครั้ง เป็นอนุพันธ์ของ GLP-1 พบว่าปริมาตรการกระจายยาเท่ากับ 0.07 ลิตรต่อกิโลกรัม มีค่าครึ่งชีวิต 11- 15 ชั่วโมงเมื่อให้โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (ปกติ GLP-1 จะมีอายุสั้นเพียงแค่ประมาณ 1 - 2 นาทีหลังเข้าสู่ร่างกาย) ยานี้จึงสามารถให้แบบวันละครั้งได้ การที่ liraglutide สามารถออกฤทธิ์ได้นานขึ้นนั้นเนื่องจากการเติม fatty acid (palmitate) ที่ตำแหน่ง 26 และแทนที่ lysine ที่ตำแหน่ง 34 ด้วย arginine ในโมเลกุลของ GLP-1 ทำให้ยาสามารถจับกับ albumin ภายในเนื้อเยื่อชั้นใต้ผิวหนังและในกระแสเลือด และ active GLP-1 จะถูกปลดปล่อยจาก albumin ช้า ๆ ในอัตราที่คงที่ นอกจากนี้การจับกับ albumin ยังส่งผลให้ยาถูกทำลายและกำจัดออก (ผ่านไต) จากระบบไหลเวียนโลหิตช้าลงอีกด้วย

เภสัชพลศาสตร์ทางคลินิก (Clinical pharmacodynamics)

การศึกษาคุณสมบัติเภสัชพลศาสตร์ทางคลินิกของ liraglutide ในเรื่องของการลดน้ำหนักนั้น มีทั้งที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยอ้วนทั้งที่เป็นโรคเบาหวานและไม่เป็นโรคเบาหวาน และในคนที่ไม่มีโรคหรือภาวะที่สัมพันธ์กับโรคอ้วน

Astrup และคณะ^[16] ทำการศึกษาแบบ randomized, double-blind, placebo-controlled study ในปี ค.ศ. 2009 การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินผลของยา liraglutide ต่อน้ำหนักผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน โดยมีกลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวานทั้งหมด 564 ราย (อายุ 18-65 ปี, มีค่าดัชนีมวลกาย 30-40 กก./ตร.ม.) โดยสุ่มให้ได้รับการฉีด liraglutide จากทั้งหมด 4 ขนาด (1.2 มก., 1.8 มก., 2.4 มก. หรือ 3.0 มก.) วันละครั้ง เทียบกับการฉีดยาหลอกวันละครั้ง หรือรับประทานยา Orlistat® 3 ครั้งต่อวัน ผลการศึกษาในสัปดาห์ที่ 20 พบว่า กลุ่มที่ได้รับการฉีด liraglutide ทั้ง 4 ขนาดมีค่าเฉลี่ยของน้ำหนักที่ลดลง (4.8 - 7.2 กก.) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับการฉีดยาหลอก (2.8 กก.) และกลุ่มที่รับประทานยา orlistat (4.1 กก.) จำนวนผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวที่ลดลงมากกว่าร้อยละ 5 จาก baseline ของกลุ่มที่ได้รับการฉีด liraglutide ในทุกขนาด (ร้อยละ 76) นั้นมีมากกว่ากลุ่มที่ได้รับการฉีดยาหลอก (ร้อยละ 30) และกลุ่มที่รับประทานยา orlistat (ร้อยละ 44) เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์โดยทั่วไปของยา liraglutide ที่ได้รับการรายงาน ได้แก่ คลื่นไส้ (ร้อยละ 24 -47) และอาเจียน (ร้อยละ 4 -12) ซึ่งโดยมากมักจะเกิดในช่วง 4 สัปดาห์แรกของการรักษา

นอกจากนี้ในปี ค.ศ. 2015 ได้มีการศึกษาของ Xavier Pi-Sunyer และ คณะ^[17] เป็นการศึกษาในคนอ้วนที่ไม่ได้เป็นเบาหวานเช่นเดียวกัน โดยทำการศึกษาแบบ randomized, controlled มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพของยา liraglutide ในขนาด 3.0 mg ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละครั้งในการควบคุมน้ำหนักตัวในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน ทำการทดลองเป็นเวลา 56 สัปดาห์ โดยศึกษาในผู้ป่วยที่มีค่าดัชนีมวลกายมากกว่า 30 กก./ตร.ม.หรืออย่างน้อย 27 กก./ตร.ม. ทั้งที่ได้รับการรักษาหรือไม่ได้รับการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติหรือความดันโลหิตสูง สุ่มผู้ป่วยให้ได้รับการฉีด liraglutide ขนาด 3.0 มก. เข้าใต้ผิวหนัง วันละครั้ง หรือได้รับยาหลอก ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะได้รับการให้คำปรึกษาเกี่ยวกับการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิต พบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม liraglutide มีน้ำหนักลดลงเฉลี่ย 8.4 ± 7.3 กก. และผู้ป่วยในกลุ่มยาหลอกมีน้ำหนักลดลงเฉลี่ย 2.8 ± 6.5 กก. และร้อยละ 63.2 ของผู้ป่วยในกลุ่ม liraglutide มีน้ำหนักลดลงอย่างน้อยร้อยละ 5 เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลออกร้อยละ 27.1 และ ร้อยละ 33.1 ของผู้ป่วยในกลุ่ม liraglutide มีน้ำหนักลดลงมากกว่าร้อยละ 10 เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอกซึ่งมีเพียงร้อยละ 10.6 และมีรายงานการเกิด adverse events ของ liraglutide ซึ่งที่พบบ่อยนั้นจะเกี่ยวข้องกับระบบทางเดินอาหาร และส่วนใหญ่เป็นผลข้างเคียงชั่วคราวของการรักษา โดยสรุปในการศึกษานี้ พบว่าการให้ liraglutide 3.0 mg ฉีดเข้าใต้ผิวหนังวันละครั้ง เสริมกับการควบคุมการรับประทานอาหารและการออกกำลังกายมีความสัมพันธ์ทางคลินิกในการลดน้ำหนักในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักเกินหรือโรคอ้วน ซึ่งช่วยลดความแปรปรวนของระดับน้ำตาลและความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดและช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตได้

สำหรับการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวาน Melanie J. Davies และคณะ^[18] ทำการศึกษาแบบ randomized study ในปี ค.ศ. 2015 โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ liraglutide

เปรียบเทียบกับยาหลอกเพื่อควบคุมน้ำหนักในผู้ใหญ่ที่มีภาวะน้ำหนักเกินหรือเป็นโรคอ้วนและเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ผู้ป่วยจะได้รับการฉีด liraglutide 3.0 มก. liraglutide 1.8 มก. หรือยาหลอก วันละครั้งร่วมกับการควบคุมอาหารและออกกำลังกาย ซึ่งผลการศึกษาในสัปดาห์ที่ 56 พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ liraglutide 3.0 มก. มีน้ำหนักลดลง 6.4 กก. ส่วนกลุ่มที่ได้รับ liraglutide 1.8 มก. มีน้ำหนักลดลง 5.0 กก. ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีน้ำหนักลดลง 2.2 กก. ส่วนน้ำหนักที่ลดลงอย่างน้อยร้อยละ 5 นั้น ในกลุ่มที่ได้รับ liraglutide 3.0 มก. Liraglutide 1.8 มก. และในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก พบร้อยละ 54.3, 40.4 และ 21.4 ตามลำดับ ส่วนน้ำหนักที่ลดลงมากกว่าร้อยละ 10 ในกลุ่มที่ได้รับ liraglutide 3.0 มก. liraglutide 1.8 มก. และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก พบร้อยละ 25.2, 15.9 และ 6.7 ตามลำดับ โดยสรุป พบว่าในผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำหนักเกินหรือเป็นโรคอ้วนที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 การใช้ liraglutide ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 3.0 mg วันละครั้งส่งผลในการลดน้ำหนักได้

องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาได้อนุมัติการใช้ liraglutide ในผู้ใหญ่ที่มีค่าดัชนีมวลกายมากกว่าหรือเท่ากับ 30 กก./ตร.ม.(obesity) หรือ มีค่าดัชนีมวลกายมากกว่าหรือเท่ากับ 27 กก./ตร.ม. (overweight) และมีโรคหรือความผิดปกติที่สัมพันธ์หรือเกี่ยวข้องกับการมีน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น เช่น ความดันโลหิตสูง เบาหวานชนิดที่ 2 หรือมีความผิดปกติของไขมันในเลือดอย่างน้อย 1 สถานะ โดยผู้ป่วยควรได้รับการประเมินหลังจากใช้ยาไปแล้ว 16 สัปดาห์ หากพบว่าน้ำหนักยังไม่ลดลงอย่างน้อยร้อยละ 4 ของน้ำหนักตัวที่เริ่มต้น ควรหยุดยา ^[19]

ผลข้างเคียงของยา^[20]

ผลข้างเคียงจากการใช้ยา liraglutide ที่พบได้บ่อยมากกว่าร้อยละ 5 คือ ผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารได้แก่อาการ คลื่นไส้ (ร้อยละ 39.3) อาเจียน (ร้อยละ 15.3) บางรายอาจมีอาการท้องเสีย (ร้อยละ 20.9) หรือท้องผูก(ร้อยละ 19.4) ส่วนภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 พบร้อยละ 23

ข้อควรระวังและข้อห้ามใช้ยา^[20]

1. มะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ หรือผู้ที่มีประวัติครอบครัวที่มีความเสี่ยง เนื่องจากมีการศึกษาใน rodents พบว่าเพิ่มอุบัติการณ์เกิดเนื้องอกต่อมไทรอยด์
2. เด็กอายุน้อยกว่า 18 ปี
3. ประวัติตับอ่อนอักเสบ
4. eGFR น้อยกว่า 60 mL/min

บทสรุป

จากการศึกษาพบว่ายา liraglutide ที่ได้รับอนุมัติเพื่อลดน้ำหนักนั้น ยาในขนาด 3.0 มก. มีประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักได้ การใช้ยาขึ้นกับลักษณะของผู้ป่วยแต่ละราย รวมถึงโรคประจำตัว ข้อห้ามใช้ของยาต่างๆ การใช้ยาอื่นร่วม การติดตามผลการรักษาและการตัดสินใจของผู้ป่วย อย่างไรก็ตาม การปรับปรุงพฤติกรรมโดยการควบคุมอาหารร่วมกับการเพิ่มกิจกรรมทางกาย การออกกำลังกายและการรักษาเพื่อปรับเปลี่ยนพฤติกรรมและทัศนคติยังคงเป็นเครื่องมือที่สำคัญที่สุดในการรักษา

เอกสารอ้างอิง

1. สารานุกรมไทยสำหรับเยาวชนฯ. โรคอ้วน [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อ 17 กรกฎาคม 2559]. เข้าถึงได้จาก: <http://kanchanapisek.or.th>
2. สำนักงานกองทุนสนับสนุนการสร้างเสริมสุขภาพ. คนไทยเป็นโรคอ้วนอันดับ 2 ของอาเซียน [อินเทอร์เน็ต]. 2557 [เข้าถึงเมื่อ 26 กรกฎาคม 2559]. เข้าถึงได้จาก: <http://www.thaihealth.or.th>
3. แนวทางเวชปฏิบัติการป้องกันและรักษาโรคอ้วน พ.ศ. 2557, [Report of WHO Consultation on Obesity. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Geneva: World Health Organization, 1998
4. ปฐมพงษ์ ภักดี. ยาลดน้ำหนัก. พุทธชินราชเวชสาร. 2010; 27(2): 243-53
5. Weiss R., Dziura J., Burgert TS., Tamborlane WV., Taksali SE., Yeckel CW., and et al. Obesity and the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. N Engl J Med 2004; 350: 2362-74
6. Day C., Bailey CJ. Obesity in the pathogenesis of type 2 diabetes. The British Journal of Diabetes and Vascular Disease. 2011; 11(2):55-61.
7. Likitmaskul S, Kiattisathavee P, Chaichanwatanakul K, Punnakanta L, Angsusingha K, and Tuchinda C. Increasing prevalence of type 2 diabetes mellitus in Thai children and adolescents associated with increasing prevalence of obesity. J Pediatr Endocrinol Metab. 2003; 16: 71-7.
8. Klop B., F. Elte JW. and Cabezas MC. Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets. Nutrients. 2013; 5: 1218-40.
9. Re RN. Obesity-Related Hypertension. The Ochsner Journal. 2009;9: 133-6.
10. Marinou K, Tousoulis D, Antonopoulos AS, Stefanadi E, and Stefanadis C. Obesity and cardiovascular disease: From pathophysiology to risk stratification. International Journal of Cardiology. 2010; 138: 3-8.
11. Guy-Grand B. A new approach to the treatment of obesity. A discussion. Annals of the New York Academy of Sciences, 1987 ; 499 : 313-317
12. Bray GA. Use and abuse of appetite-suppressant drugs in the treatment of obesity. Ann Intern Med, 1993; 119 : 707-713
13. Clinical management of overweight and obese patients with particular reference to the use of drugs. London, Royal College of Physicians, 1988

14. Guy-Grand B. Long term pharmacotherapy in the management of obesity. In : Bjorntorp P, Rossner S, eds. From theory to practice : obesity in Europe : 88. London, John Libbey, 1989 : 311-318
15. Jacobsen LV., Flint A., Olsen AK. and Ingwersen SH. Liraglutide in Type 2 Diabetes Mellitus: Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Clin Pharmacokinet, 2016; 55:657-673.
16. Astrup A., Rössner S., Gaal LV, Rissanen A., Niskanen L., Hakim MA., and et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. The Lancet. 2009; 374: 1606-16.
17. Pi-Sunyer X., Astrup A., Fujioka K., Greenway F., Halpern A., Krempf M., and et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. The new england journal of medicine. 2015; 373: 11-22.
18. Davies MJ., Bergenstal R., Bode B., Kushner RF., Lewin A., Skjøth TV and et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015;314(7):687-99.
19. FDA U.S. Food and Drug Administration. FDA approves weight-management drug Saxenda. Available from: <http://www.fda.gov/> [Accessed 26 July 2016].
20. U.S. Food and Drug Administration. FDA approved drug products. Victoza (liraglutide) injection. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_dcoss/label/2013/022341s0201bl.pdf [Accessed 1 Oct 2016].