

FENFLURAMINE ยาลดน้ำหนัก

สุนิตย์ จันทรประเสริฐ*

Fenfluramine มีผลลดน้ำหนักได้ เมื่อเปรียบเทียบกับผลกับอนุพันธ์ของ amphetamine ชนิดอื่น ๆ ยังไม่สามารถพิสูจน์ได้แน่นอนว่าดีกว่า เมื่อใช้ยาเป็นระยะเวลานาน จะเกิดภาวะคือ ยาได้เหมือนอนุพันธ์ของ amphetamine ชนิดอื่น ๆ ผลทาง metabolism ของยานี้อย่างเป็นที่น่าสนใจ เช่นสามารถลดระดับ triglyceride และ cholesterol ในเลือด แต่อย่างไรก็ตาม ผลนี้ยังไม่เป็นที่ตกลงกันโดยแน่นอนว่าเกิดจากยาโดยตรง เพราะยังไม่สามารถแยกได้โดยเด็ดขาดจากผลทางอ้อมที่เกิดจากการที่น้ำหนักลดลง ผลข้างเคียงของยานี้ซึ่งพบได้บ่อย คือ ง่วงนอน อ้าปาก ออจาระบ่อย และปวดท้อง

ในปัจจุบันยังไม่มียาซึ่งดีจริง ๆ สำหรับลดน้ำหนัก ปัญหาเรื่องอ้วนจึงยังคงยากจะแก้ไข ทั้งนี้เพราะสาเหตุส่วนมากจะมาจากปัจจัยหลายประการ การบอกรักษาไม่ให้อ้วนจึงยังคงเป็นวิธีแก้ปัญหายาซึ่งดีที่สุด

วิธีลดน้ำหนักซึ่งดีที่สุด ถูกที่สุด และอันตรายน้อยที่สุด คือการออกกำลังกายสม่ำเสมอ รับประทานอาหารให้น้อยลง และถูกต้อง การควบคุมอาหารนั้นเป็นเรื่องที่แนะนำได้ง่าย แต่ในทางปฏิบัติมักไม่ได้ผล คนอ้วนส่วนมากที่มาหาแพทย์ได้เคยพยายามลดน้ำหนักมาก่อนแล้วด้วยวิธีใดวิธีหนึ่ง แต่ไม่ประสบความสำเร็จ ดังนั้นเกือบทุกรายจึงต้องการจะรับประทานยาอย่างใดอย่างหนึ่ง ด้วยเหตุนี้บางครั้งจึงจำเป็นที่จะต้องให้ยาเพื่อช่วยให้น้ำหนักลดลงเร็วขึ้น เป็นเครื่องช่วยกำลังใจ และช่วยให้ความสัมพันธ์ระหว่างแพทย์และผู้มาหาดีขึ้นสิ่งเหล่านี้ จะเป็นปัจจัยที่ทำให้การรักษาได้ผลมากขึ้น

ยาลดน้ำหนักที่ใช้กันในปัจจุบัน ได้แก่พวก amphetamine และอนุพันธ์ ยาเหล่านี้นอกจากจะทำให้เบื่ออาหารแล้ว ยังมีผลข้างเคียงที่สำคัญๆ ได้ คือ

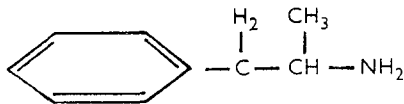
1. กระตุ้นระบบประสาท sympathetic ทำให้เกิดการ หัวใจเต้นเร็ว ความดันโลหิตสูงขึ้น ปากแห้ง ตาพร่า เวียนศีรษะ และเหงื่อออกมากขึ้น
2. กระตุ้นประสาทส่วนกลาง ทำให้มีอาการนอนไม่หลับ ตื่นเต้น บางรายจะมีความรู้สึกเพี้ยนน้อยลง มีอารมณ์ครื้นเครง (euphoria) จึงทำให้เกิดภาวะติดยาได้ง่ายเมื่อใช้ติดต่อกันอยู่เป็นเวลานาน

*แผนกอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

3. เกิดอาการทางระบบทางเดินอาหาร มีคลื่นไส้ อาเจียน ท้องผูก

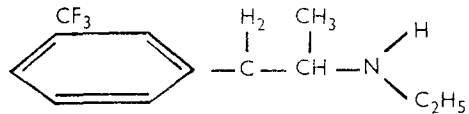
4. เกิดภาวะติดยา และติดยา

ยาเหล่านี้ส่วนมากให้ผลดีในระยะ 3-4 สัปดาห์แรก ดังนั้นไม่ควรแนะนำให้รับประทานยาวนานกว่า 2-3 เดือน เนื่องจากเมื่อถึงระยะนี้ผลของยา ซึ่งทำให้เกิดอาการเบื่ออาหารจะน้อยลง อันจะเป็นเหตุให้มีโอกาสติดยาได้ง่ายขึ้น



Amphetamine มีผลข้างเคียงมากกว่าอนุพันธ์ ในปัจจุบันจึงมีผู้ใช้น้อยมาก ยาที่นิยมใช้มีอยู่ 3 ชนิดคือ Fenfluramine Diethylpropion และPhentermine²

Fenfluramine เป็นอนุพันธ์ของ amphetamine ซึ่งนำมาใช้เป็นครั้งแรกในประเทศฝรั่งเศส เมื่อปี ค.ศ. 1963 ต่อมาจึงเป็นที่นิยมแพร่หลายในยุโรป



กลไกการออกฤทธิ์ของ fenfluramine

Fenfluramine มีผลในทางลดน้ำหนัก เนื่องจากกลไกหลายประการ คือ

1. กระตุ้น satiety center ใน hypothalamus ทำให้รับประทานน้อยลง¹
2. มีฤทธิ์กดเนื้อสมองส่วนนอก (cerebral cortex) ทำให้เกิดอาการง่วง ลดความกังวลลง ทำให้ได้ผลดีในพวกที่รับประทานมากขึ้น เนื่องจากมีความกังวล¹
3. มีผลต่อ metabolism ที่น่าสนใจหลายประการคือ

3.1 ถ้าใส่เล็กดูตูดซีมีไขมันลดน้อยลง เนื่องจากน้ำย่อย lipase จากตับอ่อนลดน้อยลง⁶

3.2 ร่างกายใช้ไขมันมากขึ้น Pawan และคณะ¹⁴ ศึกษาพบว่าภายหลังให้ fenfluramine, free glycerol, free fatty acid และ ketone เพิ่มขึ้น triglyceride ลดน้อยลง ส่วน total lipids ลดลงเล็กน้อย และ cholesterol ไม่ค่อยเปลี่ยนแปลง การตรวจพบนี้บ่งว่าร่างกายสร้างไขมันน้อยลง และมีการทำลายเพิ่มขึ้น

3.3 กล้ามเนื้อเก็บ (uptake) glucose มากขึ้น ช่วยให้ปริมาณ glucose ซึ่งไปสะสมเป็นไขมันลดน้อยลง⁵

3.4 Growth hormone ซึ่งเป็นสารที่ช่วยละลายไขมันเพิ่มมากขึ้นในขณะนอนหลับ¹¹

3.5 Glucose cholesterol และ β lipoprotein ลดลงในคนไข้ที่เป็นโรคของ peripheral vessels³

Fenfluramine อาจจะให้ผลทาง glycolysis ด้วย จะเห็นได้จากการที่ตรวจพบว่ากลูโคสในเนื้อเยื่อ glucose มากขึ้น มีการใช้หรือทำลายไขมันมากขึ้น และร่างกายสร้างไขมันน้อยลง แต่อย่างไรก็ดี ผลเหล่านี้ยากจะเป็นการเปลี่ยนแปลงซึ่งเกิดขึ้นเนื่องจากน้ำหนักลดลงก็ได้ Garrow และคณะ⁹ ไม่พบการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ในผู้รับ

ประทาน fenfluramine และให้ความเห็นว่าน้ำหนักลดลงเนื่องมาจากการเบื่ออาหาร และรับประทานน้อยลงโดยตรง

Fenfluramine มีฤทธิ์ทำให้ความดันโลหิตลดลงเล็กน้อย¹⁹ ด้วยเหตุนี้จึงใช้ได้ในคนที่มีความดันโลหิตสูง แต่ห้ามไม่ให้ใช้ร่วมกับ MAO (monoamine oxidase) inhibitor

ขนาดยาที่ใช้

ยา 1 เม็ด มีตัวยา 20 มก. วิธีให้และขนาดยา แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ขนาดยา fenfluramine ที่ใช้ในคนอ้วน

ระยะเวลา	อ้วนเล็กน้อย			อ้วนปานกลาง			อ้วนมาก		
	เช้า (เม็ด)	กลางวัน (เม็ด)	เย็น (เม็ด)	เช้า (เม็ด)	กลางวัน (เม็ด)	เย็น (เม็ด)	เช้า (เม็ด)	กลางวัน (เม็ด)	เย็น (เม็ด)
สัปดาห์ที่ 1	1	0	1	1	0	1	1	0	1
สัปดาห์ที่ 2	1	0	2	1	0	1	1	0	2
สัปดาห์ที่ 3	1	0	2	2	0	2	2	0	2
สัปดาห์ที่ 4 และต่อไป	1	0	2	2	0	2	2	2	2

การรับประทานยานี้ เกินขนาดจะทำให้เกิดอาการแพ้ยา เช่นเดียวกับ amphetamine และอนุพันธ์ชนิดอื่น ๆ ถ้ารับประทาน 10-20 เม็ด/วัน จะมีอาการกระสับกระส่าย มือเท้าสั่น หัวใจเต้นเร็วความดันโลหิตสูง ม่านตาขยาย ถ้ามากขึ้นถึง 20-40 เม็ด/วัน อาจมีอาการชัก หายใจหืดหอบ หัวใจเต้นผิดปกติ และถึงแก่กรรมได้เนื่องจาก ventricular fibrillation

ผลข้างเคียงที่เกิดจากการรับประทานยาอาจมี

- ง่วงนอน เป็นอาการที่พบบ่อยมาก ส่วนมากเกิดขึ้นในระยะ 1-2 สัปดาห์แรก แต่ต่อไปจะทุเลาลง
- อาการเหนื่อย และถ่ายบ่อย หรือมีอาการปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน
- เวียนศีรษะ ปากแห้ง ซึมเศร้า ดังนั้นจึงไม่ควรจะให้ยานี้กับผู้ที่มีความวิตกกังวลซึ่งมีอาการซึมเศร้าอยู่แล้ว

4. เกิดโลหิตจางจากเม็ดโลหิตแดงแตก¹³

5. ความรู้สึกและสมรรถภาพทางเพศลดลง
ทั้งนี้อาจจะเป็นผลเนื่องมาจากยาทำให้ง่วง หรือ
มีฤทธิ์กด hypothalamus ก็ได้ อาการข้างเคียง
ชนิดนี้ยังไม่มีผู้ทำการศึกษา

6. การใช้ยาเป็นเวลานานหลายเดือน อาจ
ทำให้เกิดการนอนหลับผิดปกติ มีฝันร้าย นอน
กัดฟัน

ในปัจจุบันยังไม่มีรายงานว่าเกิดภาวะติดยา
แต่ทั้งนี้อาจจะเป็นเพราะยายังไม่แพร่หลายเป็น
ระยะนานพอก็ได้

วิหยุกดยา

เมื่อต้องการจะหยุดยา ควรจะค่อยลดปริมาณ
ลง ถ้าหยุดทันทีจะทำให้เกิดอาการซึมเศร้าได้มาก
เกิดขึ้นในวันที่ 3 หรือวันที่ 4 ภายหลังหยุดยา
ซึ่งอาจทำให้เกิดอันตรายขึ้นได้¹⁷ มีรายงานว่า
ผู้ที่ยาพยายามฆ่าตัวตายภายหลังที่ได้หยุดยาทันที¹⁰

การศึกษาในระยะแรก ๆ ที่เริ่มใช้ยา^{4, 7, 15,}
พบว่าได้ผลในการลดน้ำหนักดีมาก
และเชื่อกันว่าไม่เกิดภาวะดื้ออย่างง่ายเหมือน
อนุพันธ์ชนิดอื่น ๆ ของ amphetamine แต่การ
ศึกษาในระยะต่อ ๆ มาพบว่า ผลของยาลดลงภาย
หลังให้ติดต่อกัน 3-4 สัปดาห์ และภายหลัง 3-4
เดือน จะไม่ค่อยได้ผล การศึกษาเปรียบเทียบผล

ของยากับ dextroamphetamine¹⁸ diethylpro-
pion^{8,16} และ phenteramine¹⁶ ปรากฏว่าไม่แตกต่าง
กันนัก

ในบางกรณี fenfluramine อาจจะได้ผลดี
กว่ายาอื่น เช่น

1. คนที่หุงคหังค
2. คนที่มีควมคตันโลหิตสูงร่วมด้วย
3. พวคซึ่งมี cholesterol หรือ triglyceride สูง
4. เนื่องจกเกิดภวะติดยาได้น้อย ทำ
ให้เหมาะจะใช้กับเด็ก

เอกสารอ้างอิง

1. Anand BK : Effect of fenfluramine on activity of feeding satiety centre of hypothalamus. Suppl. to S.A. med J. 19 June 1971 p. 12.
2. Anderson : Drug and appetite. Practitioner 212 : 537, 74
3. Bliss BP, Kirk CJC, Newill RG : The effect of fenfluramine on glucose tolerance, insulin and lipoprotein levels in patients with peripheral arterial disease. Postgrad med J 48 : 409, 72
4. Brodbin P, O'Connor CA : A double-blind clinical trial of an appetite depressant, fenfluramine in general practice. Practitioner 198 : 707, 67
5. Butterfield WJH, Wichelow MF : Fenfluramine and muscle glucose uptake in man. Lancet 2 : 109, 68
6. Dannenburg WN Ward JW : The inhibitory effect of fenfluramine on pancreatic lipase activity. Arch Int Pharmacodyn. 191 : 58, 71
7. Duncan E.H. Hyde, C.A., Regan, N.A & Sweetman, B. A preliminary trial of fenfluramine in general practice. Br J Clin Pract. 19 : 451, 65
8. Follows OJ : A comparative trial of fenfluramine and diethylpropion in obese hypertensive patient. Brit J Clin Pract. 25 : 236, 71
9. Garrow JS, Belton EA, Daniels A : Lancet 11 : 559, 72
10. Harding T : Depression following fenfluramine withdrawal. Br J Psychiatry 121 : 338, 72

11. Lewis SA, Oswald & Dunleavy DLF : Chronic fenfluramine administration some cerebral effects. *Brit med J* 3 : 96, 71
12. Munro JF, Seaton DA, Duncan LJP : Treatment of refractory obesity with fenfluramine. *Br Med. J.* 2 : 624, 66
13. Nussey, A.M. Fenfluramine and hemolytic anemia. *Brit med J* 1 : 177, 73
14. Pawan G : Effect of fenfluramine on blood lipids in man. *Lancet* 1 : 498, 69
15. Sedgwick JA : Treatment of refractory obesity using fenfluramine without dietary restrictions. *Brit J Clin Pract* 24 : 251, 70
16. Silverstone JT, Cooper RM, Begg RR : A comparative trial of fenfluramine and diethylpropion in obesity. *Brit J Clin Pract* 24 : 423, 70
17. Steel JM, Briggs M : Withdrawal depression in obese patient after fenfluramine treatment. *Brit med J* 3 : 26, 72
18. Stunkard A, Rickels K, Hesbacher P : Fenfluramine in the treatment of obesity. *Lancet* 2 : 503 : 73
19. Waal Manning HJ Stampson FO : Fenfluramine in obese patient on various antihypertensive drugs. *Lancet* 4 : 1392, 69