

# ลอร์คาเซริน ยาลดน้ำหนักที่ออกฤทธิ์กระตุ้นอย่างจำเพาะที่ 5-HT<sub>2c</sub> receptor

## Lorcaserin, A Novel Selective 5-HT<sub>2c</sub> Receptor Agonist for Weight Reduction

### นิพนธ์ปริทัศน์

วรรณกุล เชื้อมงคล<sup>1\*</sup> และ นลินี เครือทิวา<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

<sup>2</sup> ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลสิงห์บุรี จ.สิงห์บุรี 16000

\* ติดต่อผู้พิมพ์: wannakon@g.swu.ac.th

วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2557;9(1):34-38

### Review Article

Wannakon Chueamongkon<sup>1\*</sup> and Nalinee Krueitiwa<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Srinakharinwirot University, Ongkharak, Nakhonnayok 26120 Thailand

<sup>2</sup> Pharmacy Department, Singburi Hospital, Singburi 16000 Thailand

\* Corresponding author: wannakon@g.swu.ac.th

Thai Pharmaceutical and Health Science Journal 2014;9(1):34-38

### บทคัดย่อ

ยาลอร์คาเซริน (lorcaserin) เป็นยาลดน้ำหนักตัวใหม่ที่ควบคุมความอยากอาหารผ่านระบบประสาทส่วนกลางโดยออกฤทธิ์กระตุ้น 5-HT<sub>2c</sub> receptor อย่างจำเพาะโดยมีความจำเพาะต่อ 5-HT<sub>2c</sub> มากกว่า 5-HT<sub>2b</sub> 100 เท่า และจำเพาะต่อ 5-HT<sub>2c</sub> มากกว่า 5-HT<sub>2a</sub> 15 เท่า ทำให้พบอาการไม่พึงประสงค์ต่อลิ้นหัวใจ (จากการกระตุ้น 5-HT<sub>2b</sub>) และภาวะซึมเศร้าหรือภาวะผิดปกติทางจิตประสาท (จากการกระตุ้น 5-HT<sub>2a</sub>) น้อยกว่ายาลดน้ำหนักรุ่นเก่าซึ่งออกฤทธิ์ต่อ serotonin receptor แบบไม่จำเพาะเจาะจง ทั้งนี้ต้องระวังการใช้ lorcaserin ในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องระดับเล็กน้อย-ปานกลาง เพราะพบว่าทำให้ระดับยาในเลือดเพิ่มขึ้น 1.7 – 6 เท่า และหลีกเลี่ยงการใช้ในผู้ป่วยที่ไตบกพร่องอย่างรุนแรง รวมทั้งผู้ป่วยที่ไตบกพร่องอย่างรุนแรง การศึกษาทางคลินิกพบว่า lorcaserin ขนาด 10 mg วันละครั้งหรือวันละ 2 ครั้งร่วมกับการควบคุมอาหารและออกกำลังกายสม่ำเสมอสามารถช่วยลดน้ำหนักได้อย่างน้อย 5% จากน้ำหนักเดิมในคนอ้วนหรือผู้ที่น้ำหนักเกินที่ไม่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมด้วย แต่เมื่อหยุดใช้ยา จะมีโอกาสสูงที่จะกลับมาอ้วนดังเดิมถ้าไม่สามารถปรับพฤติกรรมมารับประทานอาหารและออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ

คำสำคัญ: ลอร์คาเซริน, ความอยากอาหาร, ลดน้ำหนัก, 5-HT<sub>2c</sub> receptor

### Abstract

Lorcaserin, a novel selective 5-HT<sub>2c</sub> receptor agonist for appetite control, acts on central nervous system through specifically stimulating 5-HT<sub>2c</sub> receptors. With 100-fold specificity on 5-HT<sub>2c</sub> than 5-HT<sub>2b</sub> and 15-fold specificity on 5-HT<sub>2c</sub> than 5-HT<sub>2a</sub>, less adverse events of heart valve (through 5-HT<sub>2b</sub>) and depression and psychotic symptoms (through 5-HT<sub>2a</sub>) could be reasonably expected. It is cautious to use lorcaserin in patients with mild-moderate impairment where a 1.7 to 6-fold increase in blood concentration was reported. It is also suggested to avoid use in patients with severe renal impairment and severe hepatic impairment. Clinical studies demonstrated that lorcaserin 10 mg once or twice daily with diet control and regular exercise resulted in at least 5% weight reduction in obese or overweight patients with no type II diabetes. However, once discontinued, obesity was highly likely to rebound if diet control and regular exercise could not be maintained.

Keywords: lorcaserin, appetite, weight reduction, 5-HT<sub>2c</sub> receptor

### บทนำ

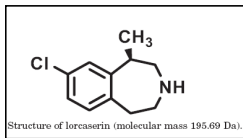
ภาวะอ้วนหรือน้ำหนักเกิน คือ การมีน้ำหนักตัวเกินมาตรฐานที่กำหนด ซึ่งอาจเกิดจากความไม่สมดุลระหว่างพลังงานที่ได้รับจากอาหาร (energy intake) กับพลังงานที่ร่างกายใช้ไป (energy expenditure) ในแต่ละวัน การควบคุมสมดุลพลังงานของร่างกายอย่างหนึ่ง คือ การควบคุมการรับประทานอาหาร ซึ่งควบคุมโดย 2 ระบบใหญ่ ๆ คือ 1) ระบบส่วนปลาย เช่น เซลล์ไขมันสร้างฮอร์โมน leptin ไปกระตุ้นสมองส่วน hypothalamus ทำให้รู้สึกอิ่มและอยากอาหารลดลง และ 2) ระบบประสาทส่วนกลางผ่านทางสารสื่อประสาทต่าง ๆ (เช่น serotonin (5-HT), norepinephrine และ dopamine) และ neuropeptides ทั้งกลุ่มที่กระตุ้นความอยากอาหาร ซึ่งได้แก่ neuropeptides Y (NPY), Agouti-related peptide (AgRP), melanin-concentrating hormone (MCH) และสาร orexin และกลุ่มที่ยับยั้งความอยากอาหาร ได้แก่ corticotrophin-releasing hormone (CRH) เป็นต้น<sup>1</sup>

ยา lorcaserin (รูปที่ 1) จัดอยู่ในกลุ่ม 5-HT<sub>2c</sub> receptor agonist ซึ่งองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกาได้รับรองเมื่อวันที่ 27 มิถุนายน 2555 ให้ใช้ลดน้ำหนักในผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกาย 30

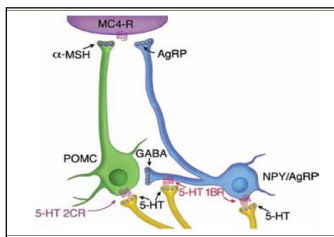
kg/m<sup>2</sup> ขึ้นไป หรือผู้ที่มีดัชนีมวลกาย 27 kg/m<sup>2</sup> ขึ้นไปและมีโรคร่วมอย่างน้อย 1 อย่าง เช่น โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวานชนิดที่ 2 หรือโรคไขมันในเลือดสูง โดยให้ใช้ร่วมกับการควบคุมอาหารและออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ ยา lorcaserin ออกฤทธิ์ควบคุมความอยากอาหารผ่านทางระบบประสาทส่วนกลางโดยกระตุ้น 5-HT<sub>2c</sub> receptor แบบจำเพาะโดยมีความจำเพาะต่อ 5-HT<sub>2c</sub> receptor มากกว่า 5-HT<sub>2b</sub> receptor ประมาณ 100 เท่า ขณะที่ยาลดน้ำหนักรุ่นเก่าเช่น fenfluramine และ dexfenfluramine ซึ่งถูกยกเลิกการจำหน่ายไปแล้ว ออกฤทธิ์กระตุ้น 5-HT<sub>2</sub> receptor แบบไม่จำเพาะจึงมีผลกระตุ้นทั้ง 5-HT<sub>2c</sub> receptor และ 5-HT<sub>2b</sub> receptor เมื่อกระตุ้นที่ 5-HT<sub>2b</sub> receptor ซึ่งเป็น receptor ที่พบมากที่ลิ้นหัวใจจึงทำให้เกิดความผิดปกติที่ลิ้นหัวใจหรือ valvulopathy ได้ ดังนั้นจึงคาดว่ายา lorcaserin น่าจะปลอดภัยกว่ายารุ่นเก่า

## ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ lorcaserin

กลไกในการออกฤทธิ์ลดน้ำหนักของยา lorcaserin ยังไม่ชัดเจนนัก แต่จากการศึกษาพบว่าช่วยลดความอยากอาหารโดยออกฤทธิ์กระตุ้นที่ 5-HT<sub>2C</sub> receptor ซึ่งพบมากในสมองส่วน hypothalamus เมื่อ 5-HT<sub>2C</sub> receptor ถูกกระตุ้นก็จะมีผลกระตุ้น pro-opiomelanocortin (POMC) neuron และทำให้หลั่ง alpha-melanocortin stimulating hormone ( $\alpha$ -MSH) เพิ่มขึ้น (รูปที่ 2)  $\alpha$ -MSH ที่มากขึ้นนี้มีผลกระตุ้น melanocortin 4 receptor (MC4-R) ซึ่งส่งผลให้เกิดการสังเคราะห์หรือโมนที่ทำให้รู้สึกอิ่ม และยังทำให้ neuropeptides ที่กระตุ้นความอยากอาหาร เช่น NPY และ AgRP ลดลง ทำให้รับประทานอาหารลดลง<sup>1-5</sup> ทั้งนี้ ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปเกี่ยวกับกลไกที่แท้จริง



รูปที่ 1 โครงสร้างของยา lorcaserin<sup>4</sup>



รูปที่ 2 กลไกการออกฤทธิ์ของยา lorcaserin<sup>1</sup>

เนื่องจาก lorcaserin ออกฤทธิ์กระตุ้น serotonin receptor ดังนั้นอาจพบอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับ serotonin receptor ทั้ง 3 subtypes ซึ่งได้แก่ 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> และ 5-HT<sub>2C</sub> โดย 5-HT<sub>2A</sub> เป็น receptor ที่พบมากในสมอง ระบบประสาท หลอดเลือด และกล้ามเนื้อเรียบในทางเดินอาหารและทางเดินปัสสาวะ การกระตุ้นที่ 5-HT<sub>2A</sub> จึงส่งผลต่ออาการทางระบบประสาท (neuropsychiatric effects) เช่น psychosis, euphoria, ประสาทหลอน, ซึมเศร้า, วิตกกังวล รวมทั้งทำให้ปวดศีรษะ เวียนศีรษะได้ นอกจากนี้อาจพบอาการทางระบบทางเดินอาหารเช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสียหรือท้องผูกได้ สำหรับ 5-HT<sub>2B</sub> เป็น receptor ที่พบมากที่หัวใจและลิ้นหัวใจซึ่งมีผลทำให้เกิดความผิดปกติทางหัวใจและลิ้นหัวใจได้เมื่อ receptor นี้ถูกกระตุ้น ส่วน 5-HT<sub>2C</sub> receptor เป็น target receptor ที่ต้องการให้ยาออกฤทธิ์ ซึ่งพบมากที่สุดที่สมองส่วน hypothalamus การกระตุ้นที่ 5-HT<sub>2C</sub> receptor มีผลทำให้ลดความอยากอาหารตามกลไกดังกล่าวข้างต้น และอาจพบอาการทางระบบประสาทอื่น ๆ ได้ เช่น ปวดศีรษะ และเวียนศีรษะ แต่เนื่องจากยา lorcaserin มีความจำเพาะต่อ 5-HT<sub>2C</sub> มากกว่า 5-HT<sub>2B</sub> 100 เท่า และมีความจำเพาะต่อ 5-HT<sub>2C</sub> มากกว่า 5-HT<sub>2A</sub> 15 เท่า ทำให้พบอาการไม่พึงประสงค์ต่อลิ้นหัวใจ (จากการกระตุ้น 5-HT<sub>2B</sub>) และภาวะซึมเศร้าหรือภาวะผิดปกติทางจิตประสาท (จากการกระตุ้น 5-HT<sub>2A</sub>) น้อยกว่ายาลดน้ำหนักรุ่นเก่าซึ่งออกฤทธิ์ต่อ serotonin receptor แบบไม่เฉพาะเจาะจง (เปรียบเทียบยาลดน้ำหนักด้านกลไกการออกฤทธิ์อาการไม่พึงประสงค์สำหรับยาที่มีจำหน่ายและที่ถูกถอนทะเบียนในประเทศไทยในตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบยา lorcaserin กับยาลดน้ำหนักชนิดอื่นที่ได้รับอนุมัติให้ใช้รักษาโรคอ้วน<sup>6,7</sup>

ชื่อสามัญ (ชื่อการค้า)	ขนาดที่ใช้รักษา	กลไกการออกฤทธิ์	อาการไม่พึงประสงค์	หมายเหตุ
<b>Appetite suppressants</b> ออกฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนกลาง มีผลเพิ่มสารสื่อประสาทต่างๆ (NE, DA และ 5-HT) ในสมอง				
- diethylpropion (Atractil <sup>®</sup> 75mg)	75mg วันละครั้ง	ลดความอยากอาหารโดยกระตุ้น NE	เพิ่มความดันเลือด หัวใจเต้นเร็วขึ้น นอนไม่หลับ	จัดเป็นวัตถุออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทประเภทที่ 2 ตามกฎหมายไทย
- phentermine (Panbesy <sup>®</sup> 15,30mg)	15-30 mg วันละครั้ง	ลดความอยากอาหารโดยกระตุ้น NE และยับยั้งการเก็บกลับของ NE และ DA	ตื่นตันทง่าย ปวดศีรษะ ปากแห้ง ท้องผูก	
- sibutramine (Reductil <sup>®</sup> 10,15mg)	10-15 mg วันละครั้ง	ลดความอยากอาหารโดยออกฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของ NE และ 5-HT	เพิ่มความดันเลือด เพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ นอนไม่หลับ คลื่นไส้ ปวดศีรษะปากแห้ง ท้องผูก	ถูกถอนจากตลาดเนื่องจากปัญหาเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือด (heart attack, stroke)
- fenfluramine (Pondimin <sup>®</sup> 20mg)	20-40 mg วันละ 3 ครั้ง	ลดความอยากอาหารโดยกระตุ้น 5-HT เป็น 5-HT reuptake inhibitor	เพิ่มความดันเลือด เพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ	ถูกถอนจากตลาดเนื่องจากปัญหากระตุ้นหัวใจ และลิ้นหัวใจ (valvulopathy)
- dexfenfluramine (Adifax <sup>®</sup> 15mg)	15 mg วันละ 1-2 ครั้ง		เพิ่มความผิดปกติของลิ้นหัวใจ ทำให้เกิดความดันโลหิตสูงที่ปอด นอนไม่หลับ ซึมเศร้า ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ ปากแห้ง คลื่นไส้ ท้องผูก	
- lorcaserin (Belviq <sup>®</sup> 10mg)	10 mg วันละ 1-2 ครั้ง	ลดความอยากอาหารโดยออกฤทธิ์ต่อ 5-HT เป็น 5-HT <sub>2C</sub> agonist	ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ คลื่นไส้ ติดเชื้อที่ระบบทางเดินหายใจส่วนบน อ่อนเพลีย	ยังไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย
<b>Cannabinoid-1 (CB<sub>1</sub>) receptor antagonist</b> ออกฤทธิ์ยับยั้ง CB <sub>1</sub> receptor ทั้งในสมองและอวัยวะส่วนปลาย (เนื้อเยื่อไขมัน กล้ามเนื้อ ตับ และทางเดินอาหาร)				
- rimonabant (Acomplia <sup>®</sup> 20mg)	20 mg วันละครั้ง	ลดความอยากอาหารโดยออกฤทธิ์ต่อ CB <sub>1</sub> เป็น CB <sub>1</sub> receptor antagonist	คลื่นไส้ เวียนศีรษะ อ่อนเพลีย ท้องเสีย ปวดข้อ วิตกกังวล นอนไม่หลับ ซึมเศร้า มีอาการทางจิตประสาท อาจฆ่าตัวตาย	ถูกถอนจากตลาดเนื่องจาก serious psychiatric disorders (anxiety, depression, suicidal thinking)
<b>Pancreatic lipase inhibitor</b> ออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึมไขมันในทางเดินอาหาร				
- orlistat (Xenical <sup>®</sup> 120mg)	120 mg วันละ 3 ครั้งพร้อมหรือก่อนอาหารภายใน 1 ชม.	ลดการดูดซึมไขมันโดยออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไลเปสจากตับอ่อน	มีลมในท้อง ท้องอืด อุจจาระเป็นน้ำมัน ผายลมมีน้ำมันปนออกมา อุจจาระบ่อย กลืนอุจจาระไม่อยู่	เป็นยาอันตรายตามกฎหมายไทย ซึ่งเป็นยาลดความอ้วนเพียงชนิดเดียวในไทยที่ซื้อได้ในร้านขายยา

หมายเหตุ: NE = norepinephrine; DA = dopamine; 5-HT = serotonin

## เภสัชจลนศาสตร์ของยา lorcaserin

ยาดูดซึมได้เร็วเมื่อให้โดยการรับประทาน โดยเวลาจากเริ่มรับประทานจนถึงระดับยาในเลือดสูงสุด ( $T_{max}$ ) เป็น 1.5 - 2 ชั่วโมง แต่ถ้ารับประทานอาหารที่มีไขมันสูงร่วมด้วย จะยืดเวลา  $T_{max}$  ไปอีก 1 - 2 ชั่วโมง ค่าครึ่งชีวิตของยา ( $T_{1/2}$ ) คือ 11 ชั่วโมง ยามี protein binding ค่อนข้างมาก (70%)<sup>5</sup> ยาจะถูก metabolized ผ่านตับได้ inactive metabolite ซึ่ง metabolite ส่วนใหญ่ที่พบคือ lorcaserin sulfamate โดยพบ 38% ในเลือด ในขณะที่ parent drug จะพบเพียง 12%<sup>2,3</sup> ซึ่งในผู้ป่วยที่ตับทำงานไม่ดี (moderate hepatic impairment) พบว่า  $T_{1/2}$  เพิ่มขึ้น 5 - 9 ชั่วโมง<sup>6</sup> ยาถูกขับออกทางไตเกือบทั้งหมด (92%) ทั้งในรูป parent drug และ metabolites โดย major metabolite ที่พบว่าถูกขับทางปัสสาวะคือ N-carbomoyl glucuronide<sup>2,3</sup> นอกจากนี้ยายังถูกขับออกทางอุจจาระ 2.2%<sup>6</sup> การใช้ในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่อง (mild-moderate renal impairment) พบว่าทำให้ระดับยาและ metabolites ในเลือดเพิ่มขึ้น 1.7 - 6 เท่า<sup>5</sup> ดังนั้นจึงต้องระวังการใช้ในผู้ป่วยโรคตับหรือโรคไต โดยในผู้ป่วยโรคตับที่มี mild-moderate hepatic impairment สามารถใช้ยานี้ได้โดยไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา แต่ให้หลีกเลี่ยงการใช้ในผู้ป่วย severe hepatic impairment เนื่องจากยังมีข้อมูลไม่เพียงพอ ส่วนในผู้ป่วยโรคไตที่มี mild-moderate renal impairment ให้ใช้ด้วยความระมัดระวัง และไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วย severe renal disease หรือ end-stage renal disease เนื่องจากยาถูกขับออกทางไตส่วนใหญ่และยังมีข้อมูลไม่เพียงพอ<sup>6</sup>

นอกจากนี้ ยายังออกฤทธิ์ยับยั้ง CYP2D6 ได้ในระดับ mild ถึง moderate จึงควรระวังอันตรกิริยากับยาอื่นโดยเฉพาะที่เป็น major CYP2D6 substrate<sup>5</sup> ได้แก่ยากลุ่ม antipsychotics (risperidone, haloperidol, perphenazine),  $\beta$ -blockers (carvedilol, metoprolol) และ antidepressants (desipramine, paroxetine, amitriptyline) ซึ่งจะมีผลเพิ่มระดับยาดังกล่าวในเลือดได้<sup>5,6</sup> นอกจากนี้ควรระวังการใช้ร่วมกับยากลุ่ม 5-HT<sub>2c</sub> antagonists เช่น agomelatine, MAOIs (phenelzine, tranylcypromine, selegiline) ซึ่งจะต้านฤทธิ์กัน และการใช้ร่วมกับยากลุ่ม serotonin agents เช่น fluoxetine, sumatriptan ก็ จะเสริมฤทธิ์กันและอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นอันตรายได้<sup>6</sup>

## การศึกษาทางคลินิก

การศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ lorcaserin เพื่อลดน้ำหนักมีทั้งหมด 3 การศึกษาที่เป็น phase III randomized double-blind, placebo-controlled trials โดย 2 การศึกษาทำในคนอ้วนหรือน้ำหนักเกินที่ไม่มีโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมด้วย ได้แก่ BLOOM trial (Behavioral modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management)

และ BLOSSOM trial (Behavioral modification and Lorcaserin Second Study for Obesity Management) ส่วนอีกหนึ่งการศึกษาทำในคนอ้วนหรือน้ำหนักเกินที่มีโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมด้วย คือ BLOOM-DM trial (Behavioral modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management in Diabetes Mellitus)

BLOOM trial เป็นการศึกษาโดย Smith และคณะ<sup>9</sup> ถึง ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ lorcaserin เปรียบเทียบกับ ยาหลอกในผู้ป่วยอายุ 18 - 65 ปี ที่มีดัชนีมวลกาย 30 - 45 kg/m<sup>2</sup> หรือ 27 - 45 kg/m<sup>2</sup> ร่วมกับมีโรคไขมันในเลือดสูง โรคความดันโลหิตสูง โรคหลอดเลือดหัวใจ หรือ sleep apnea อย่าง น้อย 1 อย่าง จำนวน 3,182 คน ติดตามนาน 2 ปี โดยแบ่งผู้ป่วย เป็น 2 กลุ่ม (lorcaserin 10 mg วันละ 2 ครั้ง 1,595 คน และกลุ่ม ยาหลอก 1,587 คน) เมื่อครบ 1 ปี แบ่งกลุ่มที่ได้ lorcaserin เป็น 2 กลุ่มในอัตราส่วน 2:1 คือ กลุ่มที่ได้ lorcaserin ต่อเนื่อง (573 คน) และกลุ่มที่เปลี่ยนไปใช้ยาหลอก (283 คน) ส่วนกลุ่มที่ได้รับ ยาหลอกก็ให้ยาหลอกต่อไป (697 คน) โดยทุกคนได้รับคำแนะนำ ในการควบคุมอาหารและออกกำลังกายร่วมด้วย ผลการศึกษา พบว่า ในปีแรกมีผู้ป่วยที่ลดน้ำหนักได้อย่างน้อย 5% ในกลุ่ม lorcaserin มากกว่าในกลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (47.5% และ 20.3% ตามลำดับ;  $P < 0.001$ ) โดยน้ำหนักที่ลดลง เฉลี่ยในกลุ่ม lorcaserin เท่ากับ  $5.8 \pm 0.2$  kg ซึ่งลดลงมากกว่า กลุ่มยาหลอก ( $2.2 \pm 0.1$  kg) (อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ;  $P < 0.001$ ; คิดเฉพาะคนที่ลดได้อย่างน้อย 5%) และในปีที่ 2 ในบรรดา ผู้ป่วยที่ลดน้ำหนักได้อย่างน้อย 5% ในกลุ่มที่รับยา lorcaserin และยังคงได้ยาต่อนั้นมีผู้ป่วย 67.9% ที่สามารถคงน้ำหนักที่ลดไว้ ได้ซึ่งมากกว่ากลุ่มยาหลอกซึ่งเดิมได้รับยา lorcaserin แล้วถูกสุ่ม มาได้รับยาหลอก (50.3%) (แตกต่างกันมีนัยสำคัญที่  $P < 0.001$ ) ส่วนผู้ป่วยที่หยุดใช้ยาหลัง 1 ปีแรกพบว่า มีน้ำหนักเพิ่มขึ้น มากกว่ากลุ่มที่ยังใช้ยาต่อในปีที่ 2 อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ พบว่ากลุ่มที่ได้รับ lorcaserin จะมีดัชนีมวลกาย และเส้นรอบเอว ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.001$ ) ส่วนระดับน้ำตาลและ ไขมันในเลือดพบว่าลดลงในปีแรกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (แต่ อาจไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจาก การใช้ lorcaserin คือติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ ชóngจุ่มอักเสบบและคลื่นไส้ ส่วน valvulopathy เกิดขึ้น เล็กน้อยไม่ต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (โดยอัตราการเกิด valvulopathy เมื่อสิ้นสุด 2 ปีของการทดลองเป็น 2.7% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกและ 2.6% ในกลุ่มที่ได้รับยา lorcaserin) จาก การศึกษานี้สรุปได้ว่ายา lorcaserin มีประสิทธิภาพในการลด น้ำหนักเมื่อใช้ร่วมกับการควบคุมอาหารและออกกำลังกาย สม่ำเสมอและสามารถใช้ป้องกันน้ำหนักเพิ่มหลังลดน้ำหนักได้แล้ว

BLOSSOM trial เป็นการศึกษาโดย Fidler และคณะ<sup>9</sup> ถึง ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ lorcaserin ในผู้ป่วยอายุ 18 - 65 ปี ที่มีดัชนีมวลกาย 30 - 45 หรือ 27 - 29.9 kg/m<sup>2</sup> ร่วมกับมี

โรคไขมันในเลือดสูง โรคความดันโลหิตสูง โรคหลอดเลือดหัวใจ หรือ sleep apnea อย่างน้อย 1 อย่าง จำนวน 4,008 คน เป็นระยะเวลา 1 ปี โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ lorcaserin 10 mg วันละ 2 ครั้ง (1,603 คน) กลุ่มที่ได้รับ lorcaserin 10 mg วันละครั้ง (802 คน) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (1,603 คน) ในอัตราส่วน 2:1:2 ตามลำดับ โดยทุกคนได้รับคำแนะนำในการควบคุมอาหารและออกกำลังกายร่วมด้วย ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ lorcaserin 10 mg วันละ 2 ครั้ง และ lorcaserin 10 mg วันละครั้ง มีจำนวนผู้ที่ลดน้ำหนักได้อย่างน้อย 5% เป็น 47.2% และ 40.2% ตามลำดับ ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกที่มีจำนวน 25% ( $P < 0.001$  เมื่อเปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับยาทั้ง 2 ขนาดกับยาหลอก) โดยมีน้ำหนักที่ลดลงเฉลี่ยในกลุ่มที่ได้รับ lorcaserin 10 mg วันละ 2 ครั้ง และ lorcaserin 10 mg วันละครั้ง คือ 5.8% และ 4.7% ตามลำดับ ซึ่งลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกซึ่งมีน้ำหนักที่ลดลงเฉลี่ยเท่ากับ 2.8% ( $P < 0.001$  เมื่อเปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับยาทั้ง 2 ขนาดกับยาหลอก) และยังพบว่า การได้รับยา lorcaserin 10 mg วันละ 2 ครั้ง มีประสิทธิภาพมากกว่า lorcaserin 10 mg วันละครั้งอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.01$ ) โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบไม่แตกต่างกัน นอกจากนี้ ยังพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาทั้ง 2 กลุ่มมีค่าดัชนีมวลกายและเส้นรอบเอวลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นบ่อยในกลุ่มที่ได้รับ lorcaserin คือ ปวดศีรษะ ตืดเชื้อที่ระบบทางเดินหายใจส่วนบน ช่องจมูกอักเสบ เวียนศีรษะ คลื่นไส้และอ่อนเพลีย ส่วนอาการซีมีตราและ valvulopathy เกิดขึ้นเล็กน้อยและไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (โดยมีอัตราการเกิด valvulopathy เป็น 2.0%, 1.4% และ 2.0% ในกลุ่มที่ได้รับ lorcaserin 10 mg วันละ 2 ครั้ง, กลุ่มที่ได้รับ lorcaserin 10 mg วันละครั้ง และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ตามลำดับ) จากการศึกษา BLOSSOM trial สรุปได้ว่า ยา lorcaserin มีประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักเมื่อใช้ร่วมกับการควบคุมอาหารและออกกำลังกายสม่ำเสมอโดยการใช้ในขนาด 10 mg วันละ 2 ครั้งจะมีประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักได้มากกว่าวันละครั้งโดยไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่เพิ่มขึ้น ทำให้การใช้ lorcaserin 10 mg วันละ 2 ครั้งเป็น regimen ที่ US. FDA ให้การรับรองให้ใช้ในการลดน้ำหนัก

BLOOM-DM trial เป็นการศึกษาโดย O'Neil และคณะ<sup>10</sup> ถึง ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ lorcaserin ในผู้ป่วยอายุ 21 - 65 ปีที่มีดัชนีมวลกายมากกว่าหรือเท่ากับ  $27 \text{ kg/m}^2$  และเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ควบคุมระดับน้ำตาลไม่ได้ (HbA1c 7 - 10%) จำนวน 604 คน เป็นระยะเวลา 1 ปี โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ lorcaserin 10 mg วันละ 2 ครั้ง (256 คน) กลุ่มที่ได้รับ lorcaserin 10 mg วันละครั้ง (95 คน) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (253 คน) ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ lorcaserin 10 mg วันละ 2 ครั้ง และ lorcaserin 10 mg วันละครั้ง มีจำนวนผู้ที่ลดน้ำหนักได้อย่างน้อย 5% ในอัตรา 37.5% และ 44.7% ตามลำดับ ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกที่มีผู้ลดน้ำหนักได้อย่างน้อย 5%

จำนวน 16.1% ( $P < 0.001$  เมื่อเปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับยาทั้ง 2 ขนาดกับยาหลอก) โดยมีน้ำหนักที่ลดลงเฉลี่ยในกลุ่มที่ได้รับ lorcaserin 10 mg วันละ 2 ครั้ง และ lorcaserin 10 mg วันละครั้ง คือ 4.5% และ 5.0% ตามลำดับ ซึ่งลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกที่มีน้ำหนักที่ลดลงเฉลี่ยเท่ากับ 1.5% ( $P < 0.001$  เมื่อเปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับยาทั้ง 2 ขนาดกับยาหลอก) นอกจากนี้ ยังพบว่าค่า HbA1c และระดับน้ำตาลในเลือด (fasting glucose) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ได้รับยาทั้ง 2 ขนาดเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นบ่อยในกลุ่มที่ได้รับ lorcaserin คือ ปวดศีรษะ ปวดหลัง ช่องจมูกอักเสบ และคลื่นไส้ ส่วน valvulopathy พบว่ากลุ่มที่ได้รับ lorcaserin 10 mg วันละ 2 ครั้ง และ lorcaserin 10 mg วันละครั้ง ทำให้เกิด valvulopathy ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (2.9%, 2.5% และ 0.5% ตามลำดับ แต่ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ) นอกจากนี้ยังพบการเกิด hypoglycemia ทั้งชนิดที่มีอาการและไม่มีอาการในกลุ่มที่ได้รับยา lorcaserin 10 mg วันละ 2 ครั้ง และกลุ่มที่ได้รับยา lorcaserin 10 mg วันละครั้งได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดยพบมากในผู้ที่ได้รับยากกลุ่ม sulfonylurea มากกว่าผู้ที่ไม่ได้รับยากกลุ่ม sulfonylurea โดยไม่ได้รับรายงานนัยสำคัญทางสถิติ (กลุ่มที่ได้รับยา lorcaserin 10 mg วันละ 2 ครั้ง พบ 31.7% ในผู้ที่ได้รับยากกลุ่ม sulfonylurea และ 11.2% ในผู้ที่ไม่ได้รับยากกลุ่ม sulfonylurea ตามลำดับ ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา lorcaserin 10 mg วันละครั้ง พบ 41.3% และ 16.7% ตามลำดับ และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกพบ 21.6% และ 4.1% ตามลำดับ) จากการศึกษาสรุปได้ว่า ยา lorcaserin มีประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักเมื่อใช้ร่วมกับการควบคุมอาหารและออกกำลังกายสม่ำเสมอและยังช่วย improve glycemic control ในผู้ป่วยอ้วนหรือน้ำหนักเกินที่มีโรคเบาหวานร่วมด้วย แต่ควรติดตามระดับน้ำตาลในเลือดอย่างใกล้ชิดโดยเฉพาะผู้ที่ได้รับยากกลุ่ม sulfonylurea ร่วมด้วยเพราะอาจเสี่ยงต่อการเกิด hypoglycemia ได้ และควรตรวจติดตามความผิดปกติที่ลิ้นหัวใจเป็นระยะ ๆ เช่นกัน

## สรุป

จากการศึกษาทางคลินิกพบว่า ยา lorcaserin ในขนาด 10 mg วันละครั้ง หรือวันละ 2 ครั้ง ร่วมกับการควบคุมอาหารและออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ สามารถช่วยลดน้ำหนักได้อย่างน้อย 5% จากน้ำหนักเดิมในคนอ้วนหรือผู้ที่มีน้ำหนักเกินที่ไม่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมด้วย แต่เมื่อหยุดใช้ยาผู้ป่วยมีโอกาสสูงที่จะกลับมาอ้วนดังเดิมถ้าไม่สามารถปรับเปลี่ยนพฤติกรรมการรับประทานอาหารและออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือปวดศีรษะ ตืดเชื้อที่ระบบทางเดินหายใจส่วนบน เวียนศีรษะ และคลื่นไส้ ส่วนการเกิด valvulopathy พบน้อยและไม่แตกต่างจากยาหลอก สำหรับการใช้อย่าง lorcaserin เพื่อลดน้ำหนักในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ยังต้องการการศึกษา

เพิ่มเติมโดยเฉพาะความเสี่ยงต่อการเกิด hypoglycemia และ valvulopathy รวมทั้งความปลอดภัยในระยะยาว

### Place of therapy

การใช้ยา lorcaserin สามารถเริ่มต้นใช้ได้โดยประเมินจากความจำเป็นในการได้รับยาลดน้ำหนักโดยอ้างอิงตามเกณฑ์ข้อบ่งชี้ของยาคือมีดัชนีมวลกาย  $30 \text{ kg/m}^2$  ขึ้นไป หรือมีดัชนีมวลกาย  $27 \text{ kg/m}^2$  ขึ้นไปและมีโรคร่วมอย่างน้อย 1 อย่าง เช่น โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวานชนิดที่ 2 หรือโรคไขมันในเลือดสูงโดยให้ใช้ร่วมกับการควบคุมอาหารและออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ เริ่มต้นในขนาดยาที่แนะนำคือ 10 mg วันละ 1 - 2 ครั้ง (maximum dose คือ 20 mg/d) และควรหยุดใช้ยาเมื่อใช้ยานาน 3 เดือนแล้วไม่สามารถลดน้ำหนักได้ถึง 5% จากน้ำหนักเดิม (ตามแนวทางการลดน้ำหนักโดยใช้ยาโดยทั่วไป) นอกจากนี้ยา lorcaserin มีข้อห้ามใช้ในสตรีมีครรภ์เนื่องจากอาจเป็นอันตรายต่อทารกในครรภ์ และจัดอยู่ใน pregnancy category X

เหตุผลที่แนะนำให้ใช้วันละครั้งได้เนื่องจากในการศึกษาพบว่า การได้รับยาวันละครั้งมีประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักได้เช่นเดียวกับวันละ 2 ครั้ง และโดยปกติความอยากอาหารของคนเรามักจะเกิดในช่วงกลางวัน ดังนั้นได้รับยาเพียงวันละครั้งตอนเช้าก็จะเพียงพอและฤทธิ์ยาที่ยังคงมีอยู่ตลอดช่วงกลางวัน (half-life 11 ชั่วโมง) ส่วนการได้รับยาวันละ 2 ครั้งพบว่ามีประสิทธิภาพมากกว่าวันละครั้งเพียงเล็กน้อย และอาจเหมาะสำหรับผู้ที่มักจะมีความอยากอาหารช่วงกลางคืนด้วย

## References

1. Foster-Schubert KE, Cumming DE. Emerging therapeutic strategies for obesity. *Endocrine Rev* 2006;27:779-793.
2. Bays HE. Lorcaserin and adiposopathy: 5-HT<sub>2c</sub> agonism as a treatment for 'sick fat' and metabolic disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009;7(11):1429-1445.
3. Bays HE. Lorcaserin: drug profile and illustrative model of the regulatory challenges of weight-loss drug development. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011;9(3):265-277.
4. Thomsen WJ, Grottick AJ, Menzaghi F, et al. Lorcaserin, a novel selective human 5-hydroxytryptamine<sub>2c</sub> agonist: in vitro and in vivo pharmacological characterization. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;325(2): 577-587.
5. Bai B, Wang Y. The use of lorcaserin in the management of obesity: a critical appraisal. *Drug Des Devel Ther* 2011;5:1-7.
6. Truven Health Analytics, Inc. Lorcaserin. Micromedex. 2012. (Accessed on Oct. 2013, at <http://www-thomsonhc-com.db.usip.edu/>)
7. Institute of Medical Research and Technology Assessment, Department of Medical Service, Ministry of Public Health. Clinical practice guideline for prevention and treatment of obesity. Bangkok. Agricultural co-operative federation of Thailand, 2010. (in Thai)
8. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med* 2010;363:245-256.
9. Fidler MC, Sanchez M, Raether B, et al. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:3067-3077.
10. O'Neil PM, Smith SR, Weissman NJ, et al. Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study. *Obesity* 2012;20:1426-1436.