

การลดหรือเพิ่มน้ำหนักโดยใช้ยา

วิทยา	ศรีดามา*	สมศักดิ์	เอกปรัชญากุล**
เวชรา	บุญสวัสดิ์***	สุทธิชัย	จิตรพันธ์กุล**

Sridama V, Aggrudyakul S, Boonsawat W, Jitapunkul S. Modulation of body weight by medical therapy. Chula Med J 1990 Feb; 34(2) : 153-162

Overweight and underweight may lead to several medical complications with higher mortality rates. Ideal management of these conditions are appropriate dietary management and exercise. However, it is difficult to modify dietary habit within a short period of time. Medical therapy may be used to alter appetite during an initial phase of treatment. These medications mainly mediated their actions via neurotransmitters, including norepinephrine and serotonin.

Anorectic agents which are effective in reducing body weight of approximately 0.2 - 0.5 kilograms per week with acceptable minor side effects are diethylpropion, phentermine, fenfluramine, and mazindol. Side effects of these medications are central nervous system stimulation, gastrointestinal disturbance and potential addiction. Dietary fiber is an alternative means to help in losing weight. It is able to reduce gastrointestinal absorption. It also has a bulk forming property with low amount of calories.

Acceptable appetite stimulants with minor side effects are cyproheptadine and pizotifen. Patients who took the medication gained weight about 2 kilograms within the first four weeks, and 4 kilograms within the next 12 weeks.

Effectiveness of anorectic agents and appetite stimulants will decline after a few months of treatment. To maintain a desirable body weight, appropriate dietary habit should be maintained to prevent body weight change toward pre-treatment levels.

Reprint request : Sridama V, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University. Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. August 3, 1988.

* ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** แพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

*** แพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 2527-2529 ปัจจุบันอาจารย์ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

1. ความสำคัญของการควบคุมน้ำหนักตัวให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ

น้ำหนักตัวที่น้อยหรือมากเกินไปมีผลต่อสุขภาพและความยืนยาวของชีวิต อัตราการตายจะสูงมากขึ้นในผู้ที่มีน้ำหนักตัวที่น้อยหรือมากกว่าปกติ⁽¹⁾ โรคแทรกซ้อนที่พบได้ในคนอ้วนได้แก่ ความดันโลหิตสูง, เบาหวาน, ไขมันในเส้นเลือดสูง, เส้นเลือดแข็งตัว (atherosclerosis)⁽²⁾ โรคตับชนิด fatty liver, นิ้วในถุงน้ำดี, ข้อเสื่อม⁽³⁾ เป็นต้น ในขณะที่มีน้ำหนักตัวที่ต่ำเกินไปจะทำให้ประจำเดือนขาด, กระดูกผุ (osteoporosis), ความดันโลหิตต่ำ, หน้าทีของไตลดลง, โรคตับชนิด fatty liver, การขาดวิตามินและเกลือแร่ และภาวะโลหิตจาง เป็นต้น⁽⁴⁾ นอกจากนี้ การที่น้ำหนักตัวอยู่ในเกณฑ์ปกติยังมีความสำคัญต่อบุคลิกภาพและเป็นที่ยอมรับของสังคม เนื่องจากคนอ้วนถูกมองจากบุคคลทั่วไปว่าเป็นคนที่ไม่ขยันขันแข็ง เป็นตัวตลก เห็นแก่กิน ในขณะที่คนผอมถูกมองว่าเป็นคนขี้โรค ขาดความเข้มแข็ง

2. สาเหตุของภาวะอ้วนหรือผอมกว่าปกติ

เมื่อผู้ป่วยมาปรึกษาแพทย์ด้วยปัญหาน้ำหนักตัวที่มากหรือน้อยกว่าปกตินั้น แพทย์ต้องซักประวัติตรวจร่างกายเพื่อหาสาเหตุที่สามารถจะรักษาได้ เช่น ในภาวะอ้วนอาจเกิดจากภาวะผิดปกติของฮอร์โมน เช่น Cushing's syndrome, ภาวะต่อมธัยรอยด์ทำงานต่ำ, ภาวะบวมจากโรคไต, ตับ หรือหัวใจ เป็นต้น ในขณะที่ภาวะผอมกว่าปกติอาจเกิดภาวะขาดอาหาร, anorexia nervosa, โรคเบาหวาน, วัณโรค, การดูดซึมของลำไส้ผิดปกติ เป็นต้น เมื่อพบสาเหตุเหล่านั้นควรให้การรักษาสาเหตุโดยตรง จะทำให้น้ำหนักตัวกลับมาสู่เกณฑ์ปกติได้ แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่มีสาเหตุของโรคดังกล่าวมา จะมาด้วยอาการอื่นที่ชัดเจนกว่าเป็นส่วนใหญ่ ผู้ป่วยที่มาปรึกษาแพทย์ด้วยเรื่องน้ำหนักตัวที่เบี่ยงเบนจากปกตินั้น ส่วนใหญ่ไม่ทราบสาเหตุ

3. การกำหนดน้ำหนักตัวที่พึงประสงค์

การกำหนดน้ำหนักตัวที่พึงประสงค์มีได้หลายวิธีวิธีที่เป็นที่นิยมในปัจจุบัน คือ การใช้สัดส่วนของน้ำหนักตัวต่อส่วนสูง (Body mass index, BMI) ซึ่งคำนวณโดยใช้สูตรน้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัมหารด้วยส่วนสูงเป็นเมตรยกกำลังสอง⁽⁵⁾ คนปกติควรมี BMI 19-24 ในเพศหญิง และ 20-25 ในเพศชาย ถ้ามี BMI สูงกว่ากำหนด เรียกว่าน้ำหนักเกิน (overweight) ถ้ามี BMI สูงกว่า 30 เรียกว่าอ้วน (obesity)⁽⁶⁾

ดังนั้น ถ้า BMI อยู่นอกเกณฑ์ปกติ ควรจะได้รับการปรับน้ำหนักให้อยู่ในเกณฑ์ที่พึงประสงค์ เพื่อลดอัตราการตาย และโรคแทรกซ้อนที่จะเกิดขึ้นได้

4. ความยากลำบากในการควบคุมน้ำหนักตัวให้อยู่ในเกณฑ์ที่ต้องการ

การศึกษาถึงสาเหตุที่ทำให้น้ำหนักตัวแตกต่างกันในกลุ่มประชากรต่าง ๆ นั้น เชื่อว่ามีสาเหตุมาจากกรรมพันธุ์และสิ่งแวดล้อม หลักฐานที่สำคัญที่สนับสนุนสมมุติฐานที่ว่ากรรมพันธุ์มีส่วนกำหนดน้ำหนักตัวมากกว่าสิ่งแวดล้อม ได้แก่ การศึกษาการรับเลี้ยงบุตรบุญธรรม (Adoption) ของ Stunkard และคณะในประเทศเดนมาร์ก⁽⁷⁾ โดยศึกษาเปรียบเทียบน้ำหนักตัวของบุตรบุญธรรม เปรียบเทียบกับน้ำหนักตัวของพ่อแม่บุญธรรม และพ่อแม่ที่แท้จริง ถ้ากรรมพันธุ์มีส่วนควบคุมมากกว่าสิ่งแวดล้อม น้ำหนักตัวของบุตรบุญธรรมจะมีความสัมพันธ์กับพ่อแม่ที่แท้จริง แต่ถ้าสิ่งแวดล้อมมีความสำคัญมากกว่าน้ำหนักตัวของบุตรบุญธรรม จะมีความสัมพันธ์กับพ่อแม่บุญธรรม จากการศึกษาที่พบว่าน้ำหนักตัวของบุตรบุญธรรมนั้น มีความสัมพันธ์กับพ่อแม่ที่แท้จริง แต่ไม่มีความสัมพันธ์กับพ่อแม่บุญธรรมเลย ซึ่งย่อมแสดงว่ากรรมพันธุ์มีส่วนกำหนดความอ้วนหรือผอม ดังนั้นการที่พยายามเปลี่ยนแปลงสิ่งซึ่งกำหนดมาจากกรรมพันธุ์นั้น ย่อมกระทำด้วยความยากลำบาก

กลไกที่กำหนดให้น้ำหนักตัวแตกต่างกันนั้น เกิดขึ้นได้โดยอัตราการเผาผลาญพลังงาน (energy expenditure)⁽⁸⁾ ที่แตกต่างกัน หลักฐานที่สนับสนุนทฤษฎีนี้ คือ การศึกษาอัตราการเผาผลาญพลังงานในเด็กแรกเกิด ซึ่งพบว่าเด็กที่เติบโตเป็นเด็กอ้วนนั้น มีการเผาผลาญพลังงานน้อยกว่ากลุ่มน้ำหนักปกติ หรือต่ำกว่าปกติ⁽⁸⁾ โดยที่ปริมาณอาหารที่ได้รับไม่ได้แตกต่างกัน เช่นเดียวกับการศึกษาในผู้ใหญ่ชาวอเมริกันอินเดียน⁽⁹⁾ ประชากรซึ่งมีโอกาสที่จะอ้วนได้มากเมื่ออายุสูงขึ้น พบว่าผู้ที่จะมีน้ำหนักเพิ่มขึ้นมากมีการเผาผลาญพลังงานน้อยกว่า ผู้ที่มีน้ำหนักปกติหรือน้อยซึ่งย่อมแสดงว่า ถึงแม้ว่าบุคคลสองคนที่รับประทานอาหารจำนวนเท่ากัน คนที่เผาผลาญพลังงานน้อย ย่อมจะอ้วนมากกว่ากลุ่มที่ใช้พลังงานมาก

ดังนั้น ผลจากกรรมพันธุ์ซึ่งควบคุมผ่านมาทางอัตราการเผาผลาญพลังงานที่แตกต่างกันจึงเป็นตัวกำหนดน้ำหนักตัว ความพยายามที่จะเปลี่ยนแปลงน้ำหนักตัวให้อยู่ในเกณฑ์ที่พึงประสงค์ จึงเป็นไปได้ด้วยความยากลำบาก

นั่นคือบุคคลที่มีกรรมพันธุ์กำหนดอัตราการเผาผลาญพลังงานน้อยนั้นต้องลดจำนวนอาหารที่รับประทานให้น้อยกว่าบุคคลที่มีอัตราการเผาผลาญพลังงานมากกว่า จึงจะทำให้ น้ำหนักอยู่ในเกณฑ์ปกติเท่ากัน

5. วิธีการควบคุมน้ำหนักให้อยู่ในเกณฑ์ที่ต้องการ

การควบคุมน้ำหนักให้อยู่ในเกณฑ์ที่ต้องการนั้น จุดสำคัญอยู่ที่ต้องให้ปริมาณอาหารที่รับประทานสมดุลกับพลังงานที่ใช้ ดังนั้นในผู้ป่วยอ้วนควรลดปริมาณอาหารที่รับประทานให้น้อยลง เลือกรับประทานอาหารที่มีแคลอรีน้อยดูดซึมช้า เป็นต้น ร่วมกับการใช้พลังงานให้มากขึ้น เช่นการออกกำลังกาย ในขณะที่ผู้ป่วยผอมควรรับประทานอาหารให้มากขึ้น เลือกอาหารที่มีแคลอรีสูง แต่อย่างไรก็ตาม การเปลี่ยนแปลงนิสัยการรับประทานอาหารนั้น แก้ไขได้ยาก และการใช้พลังงานให้มากขึ้นอาจเป็นไปได้ในบางกรณี เช่น ในผู้ป่วยที่มีโรคแทรกซ้อนเกิดขึ้นแล้ว เช่นโรคหัวใจ และข้อเข่าเสื่อม เป็นต้น ดังนั้นผู้ป่วยจำนวนหนึ่งจึงไม่มีกำลังใจเพียงพอที่จะสามารถลดน้ำหนักตัวได้ด้วยวิธีดังกล่าว ด้วยตนเอง

การใช้ยาเพื่อช่วยลดหรือเพิ่มน้ำหนัก จึงอาจจะเป็นความจำเป็นในผู้ป่วยบางราย เพื่อให้ผู้ป่วยมีกำลังใจในการพยายามลดหรือเพิ่มน้ำหนักตัวดังกล่าวในระยะแรก ในขณะที่แพทย์ได้มีโอกาสสอนแนะนำให้ผู้ผู้ป่วยให้เปลี่ยนนิสัยการกิน และการออกกำลังกายในขณะเดียวกัน รวมทั้งการลดน้ำหนักตัวลงถึงระดับหนึ่ง จะทำให้โรคแทรกซ้อนต่าง ๆ ดีขึ้น จนสามารถออกกำลังกายเพื่อช่วยในการลดน้ำหนักได้

6. กลไกการควบคุมความอยาก

เนื่องจากยาที่ใช้ในการเพิ่มหรือลดน้ำหนักตัว ส่วนใหญ่เป็นยาที่กระตุ้นหรือกดความอยากอาหาร ดังนั้นควรมีความรู้เกี่ยวกับการควบคุมความอยาก เพื่อให้เข้าใจกลไกการออกฤทธิ์ของยาให้ดีขึ้น

ความอยากอาหารนั้น มีผลควบคุมได้ 2 ประการ คือ ผลจากระบบประสาทส่วนปลาย (peripheral system) และระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system)

ระบบประสาทส่วนปลายมีผลผ่านทางระบบประสาทพาราซิมพาเทติก ไปสู่ระบบประสาทส่วนกลาง ได้แก่

ก. ลักษณะรส กลิ่นของอาหาร อาหารที่มีสีสรร รสกลิ่นที่ดีจะกระตุ้นให้อยากอาหาร ในขณะที่อาหารที่มีลักษณะเดียวกันซ้ำซาก ทำให้ความอยากอาหารลดน้อยลง⁽¹¹⁾ กลไกนี้ควบคุมบางส่วนโดย substance P และ opioids^(12,13)

ข. ผลจากอาหารต่อกระเพาะอาหารและลำไส้ การเกิดการขยายตัวของกระเพาะอาหารและลำไส้เอง ทำให้เกิดความอิ่มได้โดยตรง⁽¹⁵⁾ หรือโดยการหลั่งสาร humoral factor ได้แก่ cholecystokinin, somatostatin, glucagon จะกระตุ้นผ่านระบบประสาทพาราซิมพาเทติก ทำให้เกิดความอิ่มได้⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

ระบบประสาทส่วนกลาง ได้รับข่าวสารจากระบบประสาทส่วนปลาย โดยผ่านทางระบบประสาทอัตโนมัติ ไปยังศูนย์ความอิ่ม (satiety center) ซึ่งอยู่ที่ไฮโปทาลามัสส่วน ventromedial และศูนย์ความอยาก (feeding center) ซึ่งอยู่ที่ไฮโปทาลามัสส่วน lateral

การควบคุมไฮโปทาลามัสนั้น ควบคุมโดยสาร neurotransmitter ซึ่งควบคุมความอยาก ได้แก่ ระบบ dopaminergic และ opioid ซึ่งมีผลต่อส่วนควบคุมความอยาก โดยกระตุ้นให้เกิดความอยาก ในขณะที่มีสารซึ่งออกฤทธิ์ที่ศูนย์ความอิ่มเพื่อยับยั้งความอยากโดยผ่าน GABA (gamma-aminobutyric acid), norepinephrine, และ serotonin⁽¹⁹⁾

ระบบควบคุมความอยากโดย neurotransmitter นั้น ยังซับซ้อนและต้องการการศึกษาต่อไป ในขณะที่ความรู้เกี่ยวกับยาที่นำมาใช้ในการยับยั้งความอยากและเพิ่มความอยากนั้น มีฤทธิ์ผ่านทาง norepinephrine, dopamine และ serotonin

7. ยาที่ใช้ในการลดน้ำหนัก

ยาที่ช่วยให้ผู้ป่วยลดน้ำหนักนั้น มีกลไกการออกฤทธิ์ แบ่งได้เป็น 2 ชนิด คือ

ก. กลุ่มยาที่ลดความอยากอาหาร (anorectic agent) เป็นกลุ่มยาที่นิยมใช้มากที่สุด เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยรับประทานอาหารได้น้อยลง โดยทำให้ความอยากอาหารลดลง โดยการออกฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนกลาง โดยผ่านทาง neurotransmitter ได้แก่ norepinephrine และ serotonin

ยาตัวแรกที่ค้นพบในกลุ่มนี้ คือ amphetamine ซึ่งเดิมใช้ในการรักษาอาการคัดจมูก และภาวะ narcolepsy พบว่ายาที่สามารถลดน้ำหนักได้ดี แต่เนื่องจากยานี้มีผลในการกระตุ้นระบบประสาท, ระบบหัวใจและหลอดเลือด และทำให้เกิดอาการ euphoria ซึ่งเป็นผลให้เกิดการติดยาได้ จึงไม่นำมาใช้ในการลดน้ำหนักอีกต่อไป⁽²⁰⁾ ยาที่ใช้ในปัจจุบัน ส่วนหนึ่งเป็นอนุพันธ์ของ amphetamine ซึ่งเปลี่ยนแปลงโครงสร้างให้มีฤทธิ์ในการกระตุ้นระบบประสาท และเกิด

อาการ euphoria น้อยลง โดยยังมีโครงสร้างเป็น phenylethylamine แบบเดียวกับ amphetamine⁽²⁰⁾

กลไกการออกฤทธิ์

ยาในกลุ่มนี้แบ่งออกเป็น 4 กลุ่ม ตามกลไกการออกฤทธิ์และโครงสร้าง คือ

1. ยาที่ออกฤทธิ์ผ่านทาง norepinephrine และเป็นอนุพันธ์ของ amphetamine ได้แก่ diethylpropion, phentermine, phendimetrazine.

2. ยาที่ออกฤทธิ์ผ่านทาง norepinephrine แต่ไม่ใช่อนุพันธ์ของ amphetamine ได้แก่ mazindol

3. ยาที่ออกฤทธิ์ผ่านทาง serotonin และเป็นอนุพันธ์ของ amphetamine ได้แก่ fenfluramine

4. ยาในกลุ่มอนุพันธ์ของ ephedrine ซึ่งกระตุ้นการหลั่ง endogenous catecholamine

ยาที่ออกฤทธิ์ผ่านทาง norepinephrine นั้น อาศัยความรู้ที่ว่าเมื่อร่างกายได้รับอาหารจะมีรายงานจากประสาทส่วนปลายไปยังประสาทกลางที่ไฮโปทาลามัสให้หลั่ง norepinephrine และ dopamine จากเซลล์ประสาทส่วนต้น หลังจากนั้น norepinephrine จะไปจับกับเซลล์ประสาทตอบรับที่มี receptor ต่อ norepinephrine ทำให้เกิดความอยากอาหารลดลง^(21,22) หลังจากนั้น norepinephrine จะถูกเก็บกลับมาสู่เซลล์ประสาทส่วนต้น ยาที่เป็นอนุพันธ์ของ amphetamine กลุ่มที่ 1 นั้น มีผลทั้ง 2 ประการคือ กระตุ้นการหลั่งของ norepinephrine จากเซลล์ประสาทส่วนต้น และยับยั้งการเก็บกลับของ norepinephrine ในขณะที่ยาในกลุ่มที่ 2⁽²³⁻²⁵⁾ ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ imidazo-isoinidole (mazindol) มีผลยับยั้งการเก็บกลับของ norepinephrine

อย่างเดียว⁽²³⁻²⁵⁾

ยาในกลุ่มที่ 3 ออกฤทธิ์ผ่าน serotonin โดยทำให้มีการหลั่ง serotonin (5-hydroxy tryptamine) และยับยั้งการเก็บกลับของ serotonin เช่นกัน⁽²⁶⁻²⁹⁾

ยาในกลุ่มที่ 4 เป็นอนุพันธ์ของ ephedrine โดยดัดแปลงโครงสร้าง เนื่องจาก ephedrine มีผลในการทำให้เกิดหลวมลมขยายตัว และเส้นเลือดหดตัว ให้มีผลเหล่านี้ลดลง แต่ยังมีผลในการกระตุ้นระบบประสาทเช่นเดียวกับ ephedrine⁽³⁰⁾

นอกจากกลไกดังกล่าวแล้ว fenfluramine ยังมีผลต่อการเพิ่มการใช้น้ำตาลโดยกล้ามเนื้อ⁽³¹⁻³²⁾ และยับยั้งการสร้างไขมัน⁽³³⁾ และทำให้มีการสลายไขมันมากขึ้น⁽³⁴⁾

ยาเกือบทุกตัวมีผลทำให้มีการเพิ่มการให้ออกซิเจนและเพิ่มเมตาบอลิซึมทั่วไปของร่างกาย มีผลกระตุ้นต่อระบบประสาท ทำให้เพิ่มการใช้พลังงานทั่วไป⁽³⁵⁾ ยกเว้นยาในกลุ่มที่ 3 คือ fenfluramine ซึ่งมีผลในการทำให้ซึมและง่วงนอน⁽³⁴⁾

ประสิทธิภาพของยาในการลดน้ำหนัก

ยาในกลุ่มนี้สามารถลดน้ำหนักได้จริง เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก⁽²⁰⁾ โดยพบว่าน้ำหนักลดลงประมาณ 0.2-0.5 กิโลกรัมต่ออาทิตย์ ในการทดลองใช้ยาประมาณ 3 เดือน⁽³⁵⁻⁴³⁾ (ตารางที่ 1) ประสิทธิภาพของยานั้นขึ้นอยู่กับความร่วมมือของผู้ป่วยในการกินยาตามสั่ง นอกจากนั้นอาจขึ้นอยู่กับ การดูดซึมและเมตาบอลิซึมของยาที่แตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละคน ยกตัวอย่างเช่น fenfluramine สามารถลดน้ำหนักดีในผู้ป่วยที่มีระดับยาในเลือดสูง แต่ลดได้น้อยในผู้ป่วยที่มีระดับยาในเลือดต่ำ⁽⁴⁴⁾ ใส่ตารางที่ 1

Table I. Available Anorectic Agents.

I Norepinephrine mediated, amphetamine derivatives			
Generic Name	Trade Name	Available tablet	Dosage
Diethylpropion ⁽³⁷⁾	Apisate**	75 mg	1 capsule once in the morning
	Atractil		
	Prefamone		
Phentermine ⁽³⁸⁾	Ionamin	15 mg, 30 mg	1 capsule once in the morning
	Mirapront		
	Panbasy		

** A tablet also contained vitamine B₁ 5 mg, B₂ 2 mg, nicotinamide 30 mg

Table I (Continued.)

Phendimetrazine ⁽³⁹⁾⁽⁴⁶⁾	Pringar	120 mg	1 capsule once in the morning
II Norepinephrine mediated, imidazo - isoindole derivative			
Mazindol ⁽⁴⁰⁻⁴²⁾	Teronac	1 mg	1-2 tablet once in the morning
III Serotonin mediated, amphetamine derivative			
Fenfluramine HCl	Ponderal, Fendurin	20 mg	1-2 tablet three times daily*
Fenfluramine (sustained release capsule)	Ponderal pacaps	60 mg	1-2 capsule in the evening
IV Ephedrine derivative			
d-nor-pseudoephedrine	Mirapront N	20 mg	1 capsule in the morning

* Should start with 1 tablet after dinner for a few days, the dosage then step up gradually every 3-7 days.

การบริหาร

ยาในกลุ่มนี้มีจำหน่าย 2 รูปแบบคือ ชนิดออกฤทธิ์สั้น ในรูปของ hydrochloride และในรูปแบบที่ออกฤทธิ์นาน (sustained release) ในรูปของ resin หรือในแบบแคปซูลที่ปล่อยยาออกมาช้า ๆ ซึ่งพบว่ามีประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักได้เท่าเทียมกัน^(26,35) ยาชนิดหลังสะดวกต่อการรับประทานเพียงวันละ 1 ครั้ง แต่ยาชนิดแรกต้องรับประทานวันละหลายครั้ง ยกเว้น mazindol ซึ่งออกฤทธิ์นานจึงให้ครั้งเดียวได้

ยาชนิดออกฤทธิ์สั้น ที่มีจำหน่ายในท้องตลาดที่จำเป็นต้องรับประทานวันละ 2-3 ครั้ง คือ fenfluramine แต่อาจเป็นผลดีในการรับประทานหลายครั้ง คือเท่ากับเป็นการเตือนอยู่ตลอดเวลาให้ควบคุมอาหารในแต่ละมื้อ

ยาที่ออกฤทธิ์ยาวนั้น ควรให้วันละครั้งก่อนอาหารเช้า เพื่อที่จะหลีกเลี่ยงฤทธิ์ของการกระตุ้น ซึ่งจะทำให้ออนไม่หลับถ้าให้ตอนเย็นหรือก่อนนอน มีผู้แนะนำให้ก่อนอาหารเที่ยง เนื่องจากต้องการผลให้ควบคุมเต็มที่ถึงมือเย็น ซึ่งเป็นอาหารมื้อใหญ่⁽³⁵⁾ fenfluramine นั้น ได้ผลดีในการให้ก่อนอาหารเช้า เช่นกัน⁽⁴⁵⁾ แต่อาจจำเป็นต้องให้หลังอาหารเย็น เนื่องจากมีฤทธิ์ทำให้วังหรือซึมมากเกินไป ถ้าให้ในตอนเช้า

การให้ยาคิดต่อกัน (continuous) เปรียบเทียบกับการให้ยาเป็นช่วง ๆ (intermittent) นั้นพบว่าการใช้ยาแบบเป็นช่วง ๆ ได้ผลเท่าเทียมกับให้ยาคิดต่อกัน⁽⁴⁶⁻⁵⁰⁾ ซึ่งทำให้อาการแทรกซ้อน และลดการติดยาได้ เช่นให้ยา 2-4 อาทิตย์วัน 2-4 อาทิตย์ เป็นต้น ควรให้ยาคิดต่อกันในระยะ

แรกประมาณ 3 เดือน หลังจากนั้นจึงเปลี่ยนเป็นแบบเป็นช่วง ๆ เพื่อที่จะพิจารณาลดยาลงด้วย ยาที่ให้แบบเป็นช่วง ๆ ไม่ได้คือ fenfluramine เนื่องจากการหยุดยานั้นทันทีจะทำให้เกิดอาการซึมเศร้าได้⁽⁵¹⁾

การใช้ยา 2 อย่างที่มีฤทธิ์แตกต่างกัน ร่วมกันพบว่าไม่ได้มีผลมากกว่าเดิม แต่ทำให้ใช้จำนวนยาของแต่ละอย่างลดลง ทำให้มีผลข้างเคียงน้อยลง⁽⁵²⁾

การใช้ยาในเด็ก ขนาดยาลดลงเป็นประมาณหนึ่งในสาม หรือครึ่งหนึ่งของเด็กอายุต่ำกว่า 10 ขวบ ในเด็กอายุเกิน 10 ขวบขึ้นไป ขนาดที่ให้เท่ากับในผู้ใหญ่ และได้ผลในการลดน้ำหนักเท่าเทียมกับที่ใช้ในผู้ใหญ่⁽⁵³⁾

ภาวะคือยา เนื่องจากยากกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ที่ประสาทส่วนกลาง โดยทำให้มีการหลั่ง norepinephrine ออกมาจากเซลล์ประสาทส่วนต้น เมื่อใช้ไปเป็นเวลานานกว่า 3 เดือนขึ้นไป จะได้ผลน้อยลง เนื่องจากจำนวน norepinephrine ที่สะสมในเซลล์ประสาทลดน้อยลง และตัวยามีฤทธิ์ในการกีดขวางสร้าง norepinephrine ภายในเซลล์ประสาทด้วย^(21,22) เช่นเดียวกับ fenfluramine ซึ่งมีฤทธิ์ในการกระตุ้นการหลั่ง serotonin ส่วน mazindol นั้นมีผลต่อการเก็บกลับของ norepinephrine อย่างเดียว จึงไม่น่าจะมีการคือยา แต่พบว่ามีภาวะคือยาเช่นเดียวกัน เนื่องจาก mazindol มีผลทำให้เกิดมีระดับอินสุลินสูงขึ้น หลังจากใช้ยาได้นาน 4 อาทิตย์ขึ้นไป⁽⁵⁴⁾ ในขณะที่ยาตัวอื่นไม่มีผลนี้

โรคแทรกซ้อนจากการใช้ยา

1. กระตุ้นระบบประสาทและการติดยา ถึงแม้ว่ากลุ่มยาอนุพันธ์ของ amphetamine จะสังเคราะห์ให้มีการกระตุ้นระบบประสาทน้อยลง แต่ยังมีผลอยู่บ้าง⁽³⁰⁾ ดังนั้นผู้ป่วยอาจมีอาการใจสั่น, ปากแห้ง, เหงื่อออก, กระสับกระส่าย, นอนไม่หลับได้ ซึ่งพบในยาทุกตัว โดยเฉพาะยากลุ่มที่ 4 และยา phendimetrazine ซึ่งมีฤทธิ์ในการกระตุ้นระบบประสาทมากกว่าตัวอื่น⁽²⁰⁾ เนื่องจากการที่มีผลต่อระบบประสาท

ดังกล่าว จึงมีโอกาสเกิดการติดยาได้ ถึงแม้จะน้อยกว่า amphetamine ก็ตาม ยกเว้น ยา fenfluramine ที่ไม่มีผลต่อการกระตุ้น แต่มีผลให้วังงิมดังได้กล่าวมาแล้ว ยาที่ใช้มีฤทธิ์ในการกระตุ้นระบบประสาทจากมากไปน้อยตามลำดับ ดังนี้ phendimetrazine, norpseudoephedrine, phentermine, mazindol, diethylpropion, fenfluramine ยา 2 ตัวแรกจึงไม่แนะนำให้ใช้ เนื่องจากมีฤทธิ์ในการกระตุ้นมากเกินไป^(20,25)

Table 2. Other effects of anorectic agents.

	CNS stimulation	Euphoria	depression	Blood pressure	Carbohydrate & fat metabolism	GI symptoms
Diethylpropion	+	-	-	↑ or N	-	constipation
Phentermine	+	-	-	↑ or N	-	constipation
Phendimetrazine	++	+	-	↑ or N	-	constipation
Fenfluramine	-	-	+	↓ or N	+	diarrhea
Mazindol	+	-	-	N	-	constipation
Pseudoephedrine	++	-	-	↑ or N	-	constipation

2. ผลต่อระบบทางเดินอาหาร มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ยาส่วนใหญ่ทำให้ท้องผูกแต่ fenfluramine ทำให้ท้องเดิน และมีอาการปวดท้องได้⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾

3. ผลต่อความดันโลหิต ทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้น หรือมี peripheral resistant สูงขึ้นได้ ในยากลุ่มอนุพันธ์ของ amphetamine ที่ผ่านทาง norepinephrine ส่วน fenfluramine นั้น ทำให้ความดันโลหิตลดลงเล็กน้อย และมีผลเสริมฤทธิ์ต่อยาลดความดันโลหิต⁽⁵⁸⁾

ข้อห้ามใช้

ผู้ป่วยที่มีอาการซึมเศร้า ผู้ป่วยที่มีประวัติการติดยาเสพติดหรือแอลกอฮอล์⁽³⁵⁾ ผู้ป่วยที่ได้รับยา monoamine oxidase inhibitor⁽²⁶⁾ และสตรีมีครรภ์

ปฏิกิริยากับยาตัวอื่น

1. ผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับยารักษาเบาหวานอยู่ เมื่อให้ยา fenfluramine ร่วมด้วย อาจจำเป็นต้องลดยารักษาเบาหวาน

2. ผู้ป่วยที่ได้รับยาลดความดันโลหิตสูง เมื่อให้ fenfluramine ร่วมด้วย อาจต้องลดปริมาณยาลดความดันโลหิต

3. ผู้ป่วยที่ได้รับ monoamine oxidase inhibitor ถ้าได้รับยากลุ่มนี้ จะทำให้เกิดภาวะงุนงงอย่างรวดเร็ว

ภาวะน้ำหนักตัวมากขึ้นหลังจากหยุดยา

ยากลุ่มนี้มีฤทธิ์ทำให้เบื่ออาหาร ดังนั้น ถ้าหยุดยา ย่อมมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น ดังนั้นจำเป็นต้องอธิบายให้ผู้ป่วยเข้าใจตั้งแต่เริ่มให้ยาว่า จำเป็นต้องฝึกนิสัยเรื่องการลดจำนวน และชนิดของอาหาร และการออกกำลังกาย เพื่อให้ น้ำหนักตัวไม่เพิ่มขึ้นหลังจากหยุดยา ถึงแม้ว่าการใช้ยา ไม่สามารถทำให้น้ำหนักตัวลดลงไปได้อีก หลังจากกินยาไประยะหนึ่ง แต่พบว่าการให้ยาต่อจะไม่ทำให้น้ำหนักเพิ่มขึ้น ในขณะที่การหยุดยาอย่างรวดเร็วจะทำให้ น้ำหนักเพิ่มขึ้น จึงไม่ใช่ภาวะดื้อยาที่แท้จริง^(59,60) ดังนั้นการพิจารณาหยุดยานี้ ควรพยายามลดยาลงช้า ๆ โดยลดจำนวนยา หรือวัน ช่วงในการรับประทานยาก่อนที่จะหยุดยา

การเลือกใช้ยา

ยาที่สามารถใช้ได้โดยไม่มีอันตรายมากนัก คือ diethylpropion, phentermine, mazindol, และ fenfluramine การดูแลลักษณะของผู้ป่วยอาจช่วยในการตัดสินใจเลือกใช้ยาได้ เช่น ผู้ป่วยอ้วนที่ไม่ค่อยกระตือรือร้น นอนหลับเก่ง

ควรเลือกเป็นกลุ่มที่มีฤทธิ์กระตุ้นทางระบบประสาทบ้าง เช่น ยา 3 ตัวแรก แต่ถ้าเป็นผู้ป่วยอ้วนที่ค่อนข้างจะกระฉับกระฉ่ง กระวนกระวาย นอนไม่ค่อยหลับ ควรเลือกใช้ fenfluramine เป็นต้น ยา phentermine พบว่ามีฤทธิ์ทำให้ออนไม่หลับมากกว่าตัวอื่น⁽³⁵⁾ ในขณะที่วังงิมเกิดจาก fenfluramine การใช้ยา fenfluramine ในผู้ป่วยเบาหวานช่วยให้เบาหวานควบคุมได้ดีขึ้นด้วย จากฤทธิ์ของยาต่อเมตาบอลิซึมของกลูโคส ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง และโรคหัวใจ ควรใช้ยา fenfluramine หรือ mazindol เนื่องจากมีผลกระตุ้นต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดน้อยกว่าตัวอื่น

ข. กลุ่มยาลดการดูดซึมของอาหาร ยากลุ่มนี้ ได้แก่ กลุ่มใยอาหาร (Dietary fiber) ซึ่งมีผลในการลดน้ำหนัก โดยอาศัยกลไกต่อไปนี้ คือ สารเหล่านี้เป็นสารที่มีพลังงานต่ำและอุ้มน้ำได้ดี การรับประทานต้องอาศัยเคี้ยวอยู่ในปากนานและไปขยายตัวอยู่ในกระเพาะอาหารและลำไส้ ทำให้การเคลื่อนไหวของลำไส้ช้าลง⁽⁶¹⁾ เป็นผลให้มีการหลั่งฮอร์โมนออกมาจากกระเพาะและลำไส้มากขึ้น สิ่งเหล่านี้ล้วนแต่ทำให้ส่งสัญญาณไปยังประสาทส่วนกลางทำให้เกิดความรู้สึกอิ่ม⁽⁶²⁻⁶⁴⁾ นอกจากนี้ยังทำให้การดูดซึมอาหารน้อยลงประมาณ 2%^(65,66) และยังทำให้เสียพลังงานไปทางอุจจาระมากขึ้นประมาณเท่าตัว⁽⁶⁶⁾ นอกจากนี้ยังเป็นยาระบายในตัวอีกด้วย

การใช้อาหารพวกใยอาหารนี้ โดยการเลือกจากชนิดอาหารที่รับประทานให้มีสารพวกนี้ เช่น ผักผลไม้บางอย่าง ทำให้สามารถลดน้ำหนักตัวได้ดี⁽⁶⁷⁾ การใช้อาหารที่มีการดัดแปลง เช่น เสริมในขนมปัง⁽⁶⁸⁾ การใช้สารในรูปของผง เช่น guar gum⁽⁶⁹⁾ หรือเป็นรูปแคปซูลเช่น pectin และ pressed barley bran⁽⁷⁰⁾ สามารถลดน้ำหนัก ได้เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้อาหารอื่นที่มีใยอาหารน้อยกว่า ในการทดลองระยะสั้น แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีผลของการทดลองระยะยาว ว่าสามารถจะคงลดน้ำหนักต่อไปในระยะยาวได้หรือไม่ในสัตว์ทดลองพบว่าน้ำหนักสามารถลดลงในระยะสั้น แต่ต่อมาจะมีการปรับตัวให้กินอาหารมากขึ้น ทำให้น้ำหนักตัวไม่เปลี่ยนแปลงจากเดิม⁽⁶³⁾

สารใยอาหารที่มีจำหน่ายในรูปของผงที่มีจำหน่ายในประเทศไทย ได้แก่ Sterculia (Prefil), Psyllium hydrophilic mucilloid (Metamucil) และ Refined mucilloid of ispaghula husk (Mucilin) โดยรับประทานก่อนอาหารประมาณครึ่งถึงหนึ่งชั่วโมง ประมาณ 2 ซ้อนชา แต่ประ-

สิทธิภาพในการลดน้ำหนักนั้น ยังไม่มีรายงาน

นอกจากนั้นอาหารที่มีใยอาหารที่หาได้ง่ายในประเทศไทย คือ เม็ดแมงลัก ซึ่งปัจจุบันมีการผลิตเป็นเม็ดซึ่งประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักยังไม่มีรายงานเช่นกัน

8. ยาที่ใช้เพิ่มน้ำหนัก

ยาที่ใช้ในการรักษาโรคต่าง ๆ หลายอย่าง พบว่าทำให้น้ำหนักเพิ่มขึ้นได้⁽⁷¹⁾ เช่น antidepressant, antipsychotic, mood stabilising drugs, antiserotonergic drugs และ hormone steroid เป็นต้น

ยาที่นำมาใช้เพื่อเพิ่มน้ำหนักนั้น ได้แก่

ก. antiserotonergic agents ได้แก่ cyproheptadine (Periactin) และ (pizotifen (Mosegor)

กลไกการออกฤทธิ์ ผลของ antiserotonin ทำให้เพิ่มความอยากอาหารเป็นผลให้น้ำหนักตัวเพิ่มจากอาหารที่รับประทาน⁽⁷²⁾

ขนาดที่ใช้ cyproheptadine ขนาด 12 มกต่อวัน (ขนาดเม็ดละ 4 มก) pizotifen 1.5 มกต่อวัน (ขนาดเม็ดละ 0.5 มก) วิธีใช้เริ่มจาก 1 เม็ดหลังอาหารเย็น ประมาณ 3 วัน หลังจากนั้นเพิ่มเป็น 1 เม็ดวันละ 2 ครั้งอีกประมาณ 3 วัน หลังจากนั้นเป็น 1 เม็ดวันละ 3 ครั้งหลังอาหาร

อาการข้างเคียง ง่วงและซึมได้⁽⁷³⁾ในระยะแรกโดยเฉพาะ 2 อาทิตย์แรกและจะดีขึ้น หลังจากให้ต่อไปและไม่พบโรคแทรกซ้อนอื่น ถ้าใช้ในขนาดที่กำหนด⁽⁷⁴⁾

ประสิทธิภาพในการเพิ่มน้ำหนัก ในผู้ป่วยที่ไม่มีสาเหตุของภาวะน้ำหนักต่ำกว่าเกณฑ์ปกติพบว่าสามารถเพิ่มน้ำหนักได้ประมาณ 2 กิโลกรัมใน 4 อาทิตย์^(72,73) หลังจากนั้นเพิ่มได้ด้วยอัตราที่น้อยลง คือประมาณ 4 กิโลกรัมใน 12 อาทิตย์ การศึกษาในระยะยาว ไม่มีรายงานว่ายาสามารถเพิ่มน้ำหนักต่อไปได้อีกหรือไม่

ข. ยากลุ่ม steroid ยากลุ่ม corticosteroid ไม่นแนะนำให้ใช้ เนื่องจากมีโรคแทรกซ้อนมาก มีผู้ใช้กลุ่ม anabolic hormone โดยเฉพาะในกลุ่มนักกีฬา สามารถเพิ่มน้ำหนักได้มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาประมาณ 10 กิโลกรัม - 20 กิโลกรัม ในเวลา 18 เดือน⁽⁷⁵⁾ อย่างไรก็ตามมีผลเสียในเพศหญิงเกิดเสียงห้าวประจำเดือนผิดปกติ และมีลักษณะความเป็นชาย⁽⁷⁶⁾ ในเพศชายในการศึกษาระยะสั้นไม่พบโรคแทรกซ้อน⁽⁷⁵⁾ แต่ในระยะยาวอาจเกิดโรคแทรกซ้อนหลายประการ เช่น cholestatic jaundice เป็นต้น

สรุป

การลดหรือเพิ่มน้ำหนักโดยการใช้น้ำตาล ส่วนใหญ่ มีหลักเกณฑ์ในการลดหรือกระตุ้นความอยากโดยผ่าน neurotransmitter ที่ไฮโปทาลามัส ดังนั้นจึงมีผลข้างเคียงอย่างอื่นด้วย ยาดังกล่าวสามารถนำมาใช้ช่วยให้ผู้ป่วยมีกำลังใจในการลดน้ำหนักเปลี่ยนแปลงนิสัยการกินอาหารการออก

กำลังกาย โดยคำแนะนำของแพทย์ ในขณะที่แพทย์เมื่อจะใช้ ยาดังกล่าว ควรทราบวิธีการให้ยาให้ถูกต้อง เพื่อจะได้ไม่เกิดผลแทรกซ้อนต่อผู้ป่วย การศึกษาระยะสั้นพบว่า ยาหลายชนิดสามารถเพิ่มและลดน้ำหนักได้จริง เมื่อเทียบกับยาปลอม แต่การศึกษาและการติดตามในระยะยาวนั้น ยังไม่มีรายงานเพียงพอว่าน้ำหนักตัวดังกล่าวสามารถจะคงอยู่ได้ตามต้องการนานหรือไม่ เพียงใด

อ้างอิง

1. Bray GA. Complications of obesity. *Ann Intern Med* 1985 Dec; 103(6 pt 2) : 1052-62
2. Van Itallie TB. Health implications of overweight and obesity in the United States. *Ann Intern Med* 1985 Dec; 103 (6 pt 2) : 983-8
3. Kral JG. Morbid obesity and related health risks. *Ann Intern Med* 1985 Dec; 1103 (6 pt 2) : 1043-7
4. Herzog DB, Copeland PM. Eating disorders. *N Engl J Med* 1985 Jan 23;313(5) : 295-303
5. National Institutes of Health consensus development panel on the health implications of obesity. Health implications of obesity. National Institutes of Health consensus development conference statement. *Ann Intern Med* 1985 Dec; 103 (6 pt 2) : 1073-7
6. Bray GA. Definition, measurement, and classification of the syndromes of obesity. *Int J Obes* 1978; 2(2) : 99-122
7. Stunkard AJ, Sorensen TIA, Hanis C, Teasdale TW, Chakraborty R, Schull WJ, Schulsinger F. An Adoption study of human obesity. *N Engl J Med* 1986 Jan 23;314(4) : 193-8
8. Hirsch J, Leibel RL. New light on obesity. *N Engl J Med* 1988 Feb 25;318 (8) : 509 - 10
9. Roberts SB, Sabage J, Coward WA, Chew B, Lucas A. Energy expenditure and intake in infants born to learn and overweight mothers. *N Engl J med* 1988 Feb 25;318(8) : 461-6
10. Ravussin E, Lillioja S, Knowler WC, Christin L, Freymond D, Abbott WGH, Boyce V, Howard BV, Bogardus C. Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain. *N Engl J Med* 1988 Feb 25;318(8) : 467-72
11. Rolls ET. Central nervous mechanisms related to feeding and appetite. *Br Med Bull* 1981 Apr; 37(2) : 131-4
12. Levine AS, Murray SS, Kneip J, Grace M, Morley JE. Flavor enhances the antidipsogenic effect of naloxone. *Physiol Behav* 1982 Jan; 28(1) : 23-5
13. Morley JE, Levine AS. Substance P suppress stress-induced eating. *Eur J Pharmacol* 1980; 67 : 309-11
14. Smith GP. The peripheral control of appetite. *Lancet* 1983 Jul 9;2(8341) : 88-9
15. Morley JE. Appetite regulation. Modern concepts offering food for thought. *Post Graduate Med* 1985 Feb;77(3) : 42-54
16. Morley JE. Levine AS. Neuropeptides and appetite regulation. *Med J Aust* 1985 Apr 1; 142(7 Suppl) : S 11-3
17. Collins SM, Conover KL, Forsyth PA, Weingarten HP. Endogenous cholecystokinin and intestinal satiety. *Am J Physiol* 1985 Dec;249(6) : R 667-71
18. Reidelberger RD, Solomon TE. Comparative effects of CCK-8 on feeding, sham feeding, and exocrine pancreatic secretion in rats. *Am J Physiol* 1986 Jul; 251(1) : R 97-105
19. Blundell JE. Serotonin and appetite. *Neuropharmacology*. 1984 Dec;23(12 B) : 1537-51
20. Silverstone T. Clinical use of appetite suppressants. *Drug Alcohol Depend* 1986 Jun;17(2-3) : 151-67
21. Silverstone T. Goodall E. The clinical pharmacology of appetite suppressant drugs. *Int J Obes* 1984;8 (Suppl 1) : 23-33
22. Hollister AS, Ervin GN, Cooper BR, Breese GR. The roles of monoamine neural systems in the anorexia induced by (+)-amphetamine and related compounds. *Neuropharmacology* 1975 Oct; 14(10) : 715-23
23. Gogerty JH, Trafold JH. Chemistry and pharmacology of mazindol. *Triangle* 1976; 15(11) : 25-36
24. Gogerty JH, Penberthy C, Iorio LC. Pharmacology

- gical analysis of a new anorectic substance: 5-hydroxy-5-(4'-chlorphenyl)-2,3-dihydro-5H-imidazo (2,1-a) isoindole (mazindol). *Arch Int Pharmacody Ther* 1975 Apr;214(2) : 285-307
25. Gogerty JH. Role of norepinephrine and dopamine in determining the anorectic activity of mazindol. In : Garattinis SE, eds. *Anorectic agent. Mechanism of Action and Tolerance.* New York. : Ravan Press, 1981. 125-41
26. Pinder RM, Brogden RN, Saawyer PR, Speight TM, Avery GS. Fenfluramine : a review of its pharmacological properties and thereapeutic efficacy in obesity. *Drugs* 1984;10(1) : 241-323
27. Fuxe K, Farnebo LO, Hamberger B, Ogren SO. On the in vivo and in vitro action of fenfluramine and its derivatives on central monoamine neurons, especially 5-hydroxytryptamine neurones, and their relation to the anorectic activity of fenfluramine. *Postgrad Med J* 1975;51(Suppl 1) : 35-45
28. Garattini S, Buczko W, Jori A, Samanin R. The mechanism of action of fenfluramine. *Postgrad Med J* 1975;51(Suppl 1) : 27-34
29. Costa e, Groppetti A, Revuelta A. Action of fenfluramine of monoamine stores of rat tissues. *Br J Pharmacol* 1971 Jan;41(1) : 57-6
30. Hoebel BG. The psychopharmacology of feeding. In : Iversin L, Synder S, Iversen S, eds. *Handbook of Psychopharmacology.* New York : Raven Press, 1977. 51-127
31. Bliss BP, Kirk CJC, Newall RG. The effect of fenfluramine on glucose tolerance, insulin, lipid and lipoprotein levels in patients with peripheral arterial disease. *Postgrad Med J* 1972 Jul;48(561)409-13
32. Turtle JR, Burgess JA. Hypoglycemic action of fenfluramine in diabetes mellitus. *Diabetes* 1973 Nov;22(11) : 858-67
33. Balasse EO, Couturier E, Kornitzer M, Degre S. Influence of a long acting preparation of fenfluramine on body weight, body composition, and skinfold thickness in obese subjects (Abstract). *Postgrad Med J* 1975; 51(Suppl 1) : 157
34. Pawan GLS. Effect of fenfluramine on blood-lipids in man. *Lancet* 1969 Mar 8;1(7593) : 498-500
35. Craddock D. Anorectic Drugs : Use in general practice. *Drugs* 1976;11:378-93
36. Taylor M. The effects of fenfluramine on fixed ratio responding. *Psychopharmacologia* 1973 Oct 15;32:351-8
37. Mruphy JE, Donald JF, Molla AL. A comparison of mazindol (Teronac) with diethylpropion in the treatment of exogenous obesity. *J Int Med Res* 1975;3: 202-6
38. Steel JM, Munro JF, Duncan LJP. A comparative trial of different regimens of fenfluramine and phentermine in obesity. *Practitioner* 1973 Aug;211(1262) : 232-6
39. Martin WR, Sloan JW, Sapira JD, Jasinski Dr. Physiologic, subjective, and behavioral effects of mphetamine, methamphetamine, ephedrine, phenmetrazine and methylphenidate in man. *Clin Pharmacol Ther* 1971 Mar-Apr;12(2) : 245-58
40. Gomez G. Obese patients in general practice. A comparison of the anorectic effect of mazindol, fenfluramine and placebo. *Clin Trials J* 1975;12(1) : 38-43
41. Evans Er, Wallace MG. A multi-centre trial of mazindol ('Teronec') in general practice in Ireland. *Curr Med Res Opin* 1975;3(3) : 132-7
42. Walker BR, Ballard IM, Gold JA. A multicentre study comparing mazindol and placebo in obese patients. *J Int Med Res* 1977;5:85-90
43. Innes SA, Watson ML, Ford MJ, Munro JF, Stodolart ME, Campbell DB. Plasma fenfluramine levels, weight loss, and side effects. *Br Med J* 1977 Nov 19;2(6098) : 1322-5
44. Owen JH. Prolonged action fenfluramine in general practice. *Br J Clin Pract* 1975 Jan;29(1) : 13-4
45. Allen GS. A practical regimen for weight reduction in family practice. *J Int Med Res* 1975;3:40-4
46. McQuarrie HG. Clinical assessment of the use of an anorectic drugs in total weight reduction program. *Curr Ther Tes Clin Exp* 1975 May;17(5) : 437-43
47. Nolan GR. Use of an anorectic drug in a total weight reduction program in private practice. *Curr Ther Res* 1975 Aug;18 (2) : 332-7
48. Silvestone T. Intermittent treatment with anorectic drugs. *Practitioner* 1974 Aug;213(1274);245-52
49. Munro JF, MacCuish AC, Wilson EM, Duncan LJP. Comparison of continous and intermittent anorectic therapy in obesity. *Br Med J* 1968 Feb 10;I(5588) : 352-4
50. Steel JM, Briggs M. Withdrawal depression in obese patients after fenfluramine treatment. *Br Med J* 1972 Jul; 3(5817) : 26-7
51. Sirtori C, Hurwitz A, Azarnoff DL. Hyperinsulinemia secondary to chronic administration of

- mazindol and d-amphetamine. *Am J Med Sci* 1977 Jun; 261(6) : 341-9
52. Weintraub M, Hasday JD, Muxhlin AI, Lockwood DH. A doubleblind clinical trial in weight control. Use of fenfluramine and phentermine alone and in combining. *Arch Intern Med* 1984 Jun; 144(6) : 1143-8
 53. Munro JF, Seaton DA, Duncan LTP. Treatment of refractory obesity with fenfluramine. *Br Med J* 1966 Sep 10; 2(5514) : 624-5
 54. Stunkard A, Rickels K, Hesbacher P. Fenfluramine in the treatment of obesity. *Lancet* 1973 Mar 10; 1(7802) : 503-5
 55. Elliot BW. A collaborative investigation of fenfluramine : anorexigenic with sedative properties. *Curr Therap Res* 1970 Aug; 12 : 502
 56. Sainani GS, Fulambarkar AM. A double-blind clinical trial of fenfluramine in the treatment of obesity. *Br J Clin Pract* 1973 Jun; 27(6) : 136-8
 57. Douglas JG, Gouch J, Preston PG, Frazer I, Haslett C, Chalmers SR, Munro JF. Long-term efficacy of fenfluramine in treatment of obesity. *Lancet* 1983 Feb 19; 1(8321); 384-6
 58. Cawthorne MA. Is tolerance to anorectic drages a real phenomenon or on experimental artifact. In : Garattini S, Samanin R, eds. *Anorectic Agents*. New York : Revan Press, 1981. 1-17
 59. Wilmshurst P, Crawley JCW. The measurement of gastric transit time in obese subjects using²⁴Na and the effect of energy content and guar gum on gastric emptying and satiety. *Br J Nutr* 1980 Jul; 44(1) : 1-6
 60. Duncan KH, Bacon JA, Weinsier RL. The effects of high and low energy density diets on satiety, energy intake and eating time of obese and nonobese subjects. *Am J Clin Nutr* 1983 May; 37(5) : 763-7
 61. Smith U. Dietary fibre, diabetes and obesity. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22 (Suppl 129) : 151-3
 62. Rossner S. Dietary Fibre supplementation therapy during weight reduction programmes. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22 (Suppl 129) : 154-5
 63. Southgate DAT, Durnin JV. Calorie conversion factors. An experimental reassessment of the factors used in the calculation of the energy value of human diets. *Br J Nutr* 1970 Jun; 24; 517-35
 64. Kelsay J.: Behall KM, Prather ES. Effects of fibre from fruits and vegetables on metabolic responses of human subjects. I. Bowel transit time, number of defecations, fecal weight, urinary excretions of energy and nitrogen and apparent digestibilities of energy, nitrogen and fat. *Am J Clin Nutr* 1978 Jul; 31(7) : 1149-53
 65. Weinsier RL, Bacon JA, Birch R. Time-calorie displacement diet for weight control : a prospective evaluation of its adequacy for maintaining normal nutritional status. *Int J Obes* 1983; 7(6) : 539-48
 66. Mickelsen O, Makani DD, Cotton RH, Titcomb ST, Colmey JC, Gatty R. Effects of a high fibre bread diet on weight loss in college-age males. *Am J Clin Nutr* 1979 Aug; 32(8) : 1703-9
 67. Krotkiewski M. Effect of guar gum on body-weight, hunger ratings and metabolism in obese subjects. *Br J Nutr* 1984 Jul; 52(1) : 97-105
 68. Rytting KR, Larsen S, Haegh L. Treatment of slightly to moderate overweight persons : a double-blind, placebo-controlled investigation with diet and fiber tables (Dumovital) *Tidsskr Nor Laegeforen* 1984; 104; 898-1
 69. Kalucy RS. Drug-induced weight gain. *Drugs*. 1980; 19 : 268-78
 70. Silverstone T, Schuyler D. The effect of cyproheptadine on hunger, calorie intake and body weight in man. *Psychopharmacologia* 1975; 40(4) : 335-40
 71. Mainguet P. Effect of cyproheptadine on anorexia and loss of weight in adults. *Practitioner*. 1972 Jun; 208(1248); 797-800
 72. Penfold JL. Effect of cyproheptadine and a multivitamin preparation on appetite stimulation, weight gain and linear growth. *Med J Aust* 1971 Feb 6; 11(6) : 307-10
 73. Tahmindjis AJ. The use of anabolic steroids by athletes to increase body weight and strength. *Med J Aust* 1976 Jun 26; 1(26) : 991-3
 74. Strauss RH, Liggett MT, Lanese RR. Anabolic steroid use and perceived effects in ten weight-trained women athletes. *JAMA* 1985 May 17; 253(19) : 2871-3