

การวิเคราะห์หือภิมาณการศึษาทางคลินิบบนสุมประสิทธิศึกยของยา Naltrexone/Bupropion ตอขนาดรางกาย ไขมันในเลือด น้ตาลในเลือดและความดันโลหิต

วิระพล ภิมาลัย^{1*}, กิตติศักดิ์ วิชัยโย², กฤษณิ สระมูณี³, บรรลือ สังข์ทอง⁴

¹รองศาสตราจารย์ หน่วยปฏิบัติการวิจัยเภสัชศาสตร์สังคม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม อำเภอกันทรวิชัย จังหวัดมหาสารคาม 44150

²เภสัชกรปฏิบัติการ กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสมเด็จพระ อำเภอสุมเต็จ จังหวัดกาฬสินธุ์ 46150

³ผู้ช่วยศาสตราจารย์ หน่วยปฏิบัติการวิจัยเภสัชศาสตร์สังคม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม อำเภอกันทรวิชัย จังหวัดมหาสารคาม 44150

⁴ผู้ช่วยศาสตราจารย์ หน่วยปฏิบัติการวิจัยเภสัชเคมีและผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

อำเภอกันทรวิชัย จังหวัดมหาสารคาม 44150

* ติดต่อผู้พิมพ์ : วิระพล ภิมาลัย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม อำเภอกันทรวิชัย จังหวัดมหาสารคาม 44150

โทร/แฟกซ์ : 043-754360, อีเมล : wiraphol.p@msu.ac.th

บทคัดย่อ

การวิเคราะห์หือภิมาณการศึษาทางคลินิบบนสุมประสิทธิศึกยของยา Naltrexone/Bupropion

ตอขนาดรางกาย ไขมันในเลือด น้ตาลในเลือดและความดันโลหิต

วิระพล ภิมาลัย^{1*}, กิตติศักดิ์ วิชัยโย², กฤษณิ สระมูณี³, บรรลือ สังข์ทอง⁴

ว. เภสัชศาสตร์อีสาน 2561; 14(3) : 56-69

รับบทความ : 28 กุมภาพันธ์ 2561

ตอบรับ : 24 พฤษภาคม 2561

การศึกษาในอดีตพบว่า Naltrexone/Bupropion (NB) มีผลทำให้ตัวแปรด้านเมตาบอลิกกลับเป็นปกติได้แต่ยังไม่มีการวิเคราะห์
ภิมาณ **วัตถุประสงค์** : การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิศึกยของยา NB ตอขนาดรางกาย ไขมันในเลือด น้ตาลในเลือด
และความดันโลหิต **วิธีการดำเนินการวิจัย** : ฐานข้อมูลที่ใช้สืบค้นคือ PubMed, Scopus, CINAHL ทำการสืบค้นจนถึงเดือนสิงหาคม
2560 การวิเคราะห์ครั้งนี้คัดเลือกงานวิจัยเชิงสุมเปรียบเทียบระหว่างยาหลอกกับยา NB การศึกษาที่คัดเข้าจะถูกประเมินคุณภาพงานวิจัย
ด้วย Jadad's scoring และ Cochrane's risk of bias assessment ผลการศึกษา มี 6 การศึกษาที่ถูกคัดเข้า (สุมตัวอย่างรวม 11,733
คน) ผลการวิเคราะห์หือภิมาณพบว่า NB สามารถลดน้ำหนักตัว (weight mean difference; WMD -5.02 kg; 95%CI : -6.49, -3.54), รอบ
เอว (WMD -3.70 cm; 95% CI -4.60, -2.80), ระดับไขมัน LDL-cholesterol (WMD -3.34 mg/dL; 95% CI -5.67, -1.02), TG (WMD -
11.90 mg/dL; 95% CI -14.78, -9.02) และเพิ่มระดับ HDL (WMD 3.82 mg/dL; 95% CI 2.88, 4.77) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
นอกจากนี้ยังพบว่าสุมตัวอย่างที่ได้รับ NB มีผลลดระดับ fasting insulin (WMD -0.91 μ U/mL; 95% CI -1.25, -0.57) และภาวะการดื้อ
ตออินซูลิน (HOMA-IR) (WMD -0.68; 95% CI -0.54, -0.21) ผลการศึกษาไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงทั้งในสุมที่ได้รับยาและ
สุมเปรียบเทียบ **สรุป** : ยา NB สามารถลดขนาดรางกาย ไขมันในเลือด HbA1C, fasting insulin และ HOMA-IR

คำสำคัญ : นาทริกโซน/บรูโพรพ็อน, ขนาดรางกาย, ไขมันในเลือด, น้ตาลในเลือด, ความดันโลหิต

A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trial on Efficacy of Naltrexone/Bupropion for Anthropological Parameter, Lipid profile, Blood Glucose and Blood Pressure

Wiraphol Phimarn^{1*}, Kittisak Wichaiyo², Kritsanee Saramunee³, Bunleu Sungthong⁴

¹Associate Professor, Social Pharmacy Research Unit, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University,
Kantharawichai District, Maha Sarakham 44150

²Pharmacist, Pharmacy department, Somdej Hospital, Somdej Kalasin 46150

³Assistant Professor, Social Pharmacy Research Unit, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University,
Kantharawichai District, Maha Sarakham 44150

⁴Assistant Professor, Pharmaceutical Chemistry and Natural Products Research Unit, Faculty of Pharmacy,
Mahasarakham University, Kantharawichai District, Maha Sarakham 44150

* **Corresponding author** Wiraphol Phimarn Social Pharmacy Research Unit, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University,
Kantharawichai District, Maha Sarakham 44150 Fax : +66 43754360, e-mail : wiraphol.p@msu.ac.th

Abstract

A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trial on Efficacy of Naltrexone/Bupropion for Anthropological Parameter, Lipid profile, Blood Glucose and Blood Pressure

Wiraphol Phimarn^{1*}, Kittisak Wichaiyo², Kritsanee Saramunee³, Bunleu Sungthong⁴

IJPS, 2018; 14(3) : 56-69

Received : 28 February 2018

Accepted : 24 May 2018

Previous studies reported that Naltrexone/Bupropion (NB) improved several metabolic parameters but there were no a meta-analysis in these outcomes. **Objectives :** This study aimed to assess NB efficacy for improving anthropological parameters, lipid profile, blood glucose and blood pressure. **Material and methods :** The databases included PubMed, Scopus, CINAHL from inception to August 2017. For this analysis, we selected randomized placebo versus NB intervention trials. We performed a quality assessment of the retrieved studied using Jadad's scoring and Cochrane's risk of bias assessment. **Results :** Six studies (11,733 participants) met inclusion criteria. Meta-analysis revealed a reduction in body weight (weight mean difference; WMD - 5.02 kg; 95%CI : -6.49, -3.54), waist circumference (WMD -3.70 cm; 95% CI -4.60, -2.80). Similar results were observed for LDL-cholesterol (WMD -3.34 mg/dL; 95% CI -5.67, -1.02), TG (WMD -11.90 mg/dL; 95% CI -14.78, -9.02) and increased HDL significantly (WMD 3.82 mg/dL; 95% CI 2.88, 4.77). Moreover, participants administrated NB significant reduction in fasting insulin (WMD -0.91 μ IU/mL; 95% CI -1.25, -0.57) and HOMA-IR (WMD -0.68; 95% CI -0.54, -0.21). No serious adverse effects were found in either the NB or comparator groups. **Conclusion :** NB improved anthropological parameters, lipid profile, fasting insulin and HOMA-IR.

Keywords : Naltrexone/Bupropion, anthropological parameters, lipid profile, blood glucose, blood pressure

บทนำ

โรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นโรคที่พบได้บ่อยในปัจจุบันทั้งในประเทศที่พัฒนาและกำลังพัฒนา (Gaziano *et al.*, 2010) จากรายงานขององค์การอนามัยโลก (WHO) พบว่าโรคหัวใจและหลอดเลือดจะทำให้เกิดอัตราการเสียชีวิตถึง 25 ล้านคนต่อปี (WHO, 2016) สาเหตุหลักของโรคหัวใจและหลอดเลือดคือความผิดปกติของภาวะเมตาบอลิก (metabolic abnormality) จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการมีขนาดร่างกาย (น้ำหนักตัว รอบเอวและรอบสะโพก) ที่ผิดปกติ ระดับไขมันในเลือด ระดับน้ำตาลในเลือด และความดันโลหิตที่สูงกว่าค่าปกติจะสัมพันธ์กับการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (Despre's., 2012; Port *et al.*, 2006; Gu *et al.*, 2008; Chen *et al.*, 2013) ซึ่งการลดความผิดปกติภาวะดังกล่าวข้างต้นจะช่วยลดการเสียชีวิตและภาวะแทรกซ้อนจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ (Braz *et al.*, 2012; Filippatos *et al.*, 2013)

ยา naltrexone/bupropion เป็นยาสูตรผสมที่ได้รับการอนุมัติจาก US-FDA เมื่อปี ค.ศ. 2014 ให้ใช้เป็นยาลดน้ำหนักในผู้ที่มีภาวะอ้วน ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) หรือมีภาวะน้ำหนักเกิน ($BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$) ร่วมกับมีโรคร่วมอย่างน้อย 1 ชนิดคือโรคเบาหวาน ชนิดที่ 2 ไขมันในเลือดสูงหรือไขมันในเลือดสูง (Sherman *et al.*, 2016) กลไกการออกฤทธิ์ของยา 2 ชนิดนี้คาดว่าจะออกฤทธิ์ผ่าน 2 ระบบหลักๆ ได้แก่ (1) hypothalamic melanocortin system ส่งผลให้ลดความอยากอาหารและเพิ่มกระบวนการเผาผลาญพลังงานในร่างกายและ (2) reward system การออกฤทธิ์ของยาผ่านระบบนี้จะมีผลลดความอยากอาหาร (Greig *et al.*, 2015; Verpeut *et al.*, 2014) จากการที่ยานี้มีผลลดน้ำหนักตัวได้อาจส่งผลต่อการลดภาวะดื้อต่ออินซูลิน (Insulin resistance) ลดระดับไขมันในร่างกาย (Caixàs *et al.*, 2014) และอาจมีผลเพิ่มระดับความดันโลหิตได้ ซึ่งกลไกยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด (Nissen *et al.*, 2016) จากการศึกษาประสิทธิภาพของยา naltrexone/bupropion ในรูปแบบ randomized controlled trial ก่อนหน้านี้ที่วัดผลของยาต่อการขนาดร่างกาย ไขมันในเลือด น้ำตาลในเลือดและความดันโลหิตและอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ พบว่าผลต่อระดับไขมันในเลือด น้ำตาลในเลือดและความดันโลหิตให้ผลที่ขัดแย้งกัน (Apovian *et al.*, 2013; Greenway *et al.*, 2009; Hollander *et al.*, 2013; Wadde *et al.*, 2011) แต่ยังไม่มีการวิเคราะห์ห่อภิวน ดังนั้นผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาประสิทธิภาพของยา naltrexone/bupropion ในการลดขนาดร่างกาย ไขมันในเลือด น้ำตาลในเลือด ผลต่อความดันโลหิตและอาการไม่พึงประสงค์

วิธีการศึกษา

การสืบค้น (Search strategy)

การศึกษาค้นคว้านี้ดำเนินการศึกษาตามแนวทางของ Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis (PRISMA) statement 2009 (Moher *et al.*, 2009) โดยสืบค้นงานวิจัยจากฐานข้อมูลจากฐานข้อมูล PubMed, Scopus, CINAHL และสืบค้นด้วยมือ (Hand searching) โดยใช้คำค้นคือ ("naltrexone" OR "bupropion" OR "naltrexone/bupropion") AND (placebo) AND (body weight OR anthropological parameters OR hyperlipidemia OR dyslipidemia OR lipid profile OR lipid lowering OR blood glucose OR diabetes mellitus OR hypertension OR blood pressure) ทำการสืบค้นงานวิจัยเฉพาะภาษาอังกฤษและภาษาไทยจนถึงเดือน สิงหาคม 2560

ผลลัพธ์ของการศึกษา (Study outcome)

ผลลัพธ์หลัก (primary outcome) ของการศึกษาได้แก่ขนาดร่างกาย ระดับไขมันในเลือด ระดับน้ำตาลในเลือด และความดันโลหิต ผลลัพธ์รอง (secondary) ได้แก่การเกิดอาการไม่พึงประสงค์

การคัดเลือกงานวิจัย (Study selection)

งานวิจัยที่คัดเข้าสู่การวิเคราะห์ห่อภิวนมีเกณฑ์คัดเข้า (inclusion criteria) ดังต่อไปนี้ (1) เป็นการศึกษาแบบ randomized controlled trials (2) เป็นการศึกษาประสิทธิภาพยาผสม naltrexone/bupropion ในด้านการลดน้ำหนัก ขนาดร่างกาย ไขมันในเลือด น้ำตาลในเลือด และความดันโลหิต (3) รายงานผลการศึกษาทั้งก่อนและหลังการได้รับยา naltrexone/bupropion เป็นตัวเลข เกณฑ์ในการคัดออก (exclusion criteria) ได้แก่ (1) เป็นการศึกษาที่ไม่มีกลุ่มควบคุมและ (2) ไม่มีผลการศึกษาก่อนเข้าร่วมการศึกษา (baseline) หรือสิ้นสุดการศึกษา (end of study)

การสกัดข้อมูล (Data extraction)

ผู้วิจัยสกัดข้อมูลจากงานวิจัยที่ถูกคัดเข้า โดยใช้แบบสกัดข้อมูล (data extracted form) ซึ่งประกอบด้วยหัวข้อดังต่อไปนี้ ชื่อผู้แต่ง ปีที่ตีพิมพ์ ประเทศที่ทำการศึกษารูปแบบการศึกษา กลุ่มประชากรที่ทำการศึกษา จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ขนาดของยา naltrexone/bupropion ค่าทางห้องปฏิบัติการก่อนและหลังการศึกษาของทั้งสองกลุ่ม ในขั้นตอนนี้จะถูกสกัดข้อมูลโดยผู้วิจัย 2 คนที่ทำงานแบบคู่ขนาดและเป็นอิสระต่อกัน หากมีความคิดเห็นขัดแย้งกันจะให้ผู้วิจัยท่านที่ 3 เป็นผู้ตัดสิน

การประเมินคุณภาพงานวิจัย (Quality assessment)

งานวิจัยที่ถูกคัดเลือกเข้าสู่วิเคราะห์หัตถ์มีมาตรฐานคุณภาพประเมินคุณภาพ 2 ส่วนคือ ส่วนที่ 1 การประเมินคุณภาพงานวิจัยตามเกณฑ์การประเมินของ Jadad และคณะ (Jadad *et al.*, 1996) ซึ่งมีคะแนนอยู่ระหว่าง 0-5 คะแนน โดยจะประเมินในด้านกระบวนการสุ่ม (randomization) การปกปิดการแบ่งกลุ่ม (allocation concealment) วิธีการปกปิดสิ่งทดลอง (blinding) และการอธิบายการออกจากการศึกษาของผู้เข้าร่วมการศึกษา งานวิจัยที่มีคะแนนตั้งแต่ 3 คะแนนขึ้นไปจะถือว่าเป็นงานวิจัยที่มีคุณภาพสูง

ส่วนที่ 2 การประเมินอคติของงานวิจัย (risk of bias; ROB) ตามแนวทางการประเมินของ Cochrane risk of bias (Higgins *et al.*, 2011) โดยประเมินใน 6 ประเด็นหลักดังต่อไปนี้ (1) มีการอธิบายถึงวิธีการสุ่มลำดับของการให้การแทรกแซงและวิธีการที่ใช้เปรียบเทียบอย่างเหมาะสม (sequence generation) (2) มีการอธิบายถึงการปกปิดการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเพื่อเข้าไปอยู่ในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม (allocation concealment) (3) อธิบายการปกปิดผู้เข้าร่วมการศึกษา เจ้าหน้าที่โครงการวิจัยและผู้ประเมินผลลัพธ์ในการวิจัยเพื่อไม่ให้ผู้เข้าร่วมการศึกษาทราบว่าอยู่กลุ่มทดลองหรือกลุ่มควบคุม (blinding of participants, personnel and outcome assessment) (4) มีการอธิบายถึงลักษณะและผลลัพธ์ที่ไม่สมบูรณ์รวมถึงการจัดการกับปัญหาดังกล่าว (incomplete outcome data) (5) มีการนำเสนอผลการศึกษาที่เป็นผลลัพธ์หลักและรองตามที่ผู้วิจัยได้ตั้งไว้ (selective outcome reporting) และ (6) นำเสนอความเสี่ยงอื่นๆ ที่ก่อให้เกิดอคติ (other sources of bias) การประเมินจะแบ่งระดับอคติของงานวิจัยออกเป็น 3 ระดับคือ ระดับสูง (high risk of bias) ระดับต่ำ (low risk of bias) และไม่ชัดเจน (unclear) ขั้นตอนการประเมินจะใช้วิจัย 2 คนประเมินอย่างเป็นอิสระต่อกันหากมีความเห็นขัดแย้งกันจะให้ผู้วิจัยท่านที่ 3 เป็นผู้ตัดสิน

การวิเคราะห์ข้อมูล (Statistical analysis)

การแสดงผลการวิเคราะห์หัตถ์มีมาตรฐานอยู่ในรูปผลจากการรวมข้อมูล (pooled estimate) และในรูปกราฟ forest plot หากงานวิจัยที่ได้รับการคัดเลือกเข้ามาวิเคราะห์ในรูปของตัวแปรต่อเนื่องได้แก่ ขนาดร่างกาย ระดับไขมันในเลือด ระดับน้ำตาลในเลือด ระดับความดันโลหิต หากแต่ละการศึกษาแสดงผลการศึกษาในหน่วยที่แตกต่างกันจะถูกเปลี่ยนให้อยู่ในหน่วยเดียวกัน การแสดงผลรวมการศึกษาจะแสดงเป็นค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ย (weighted mean difference; WMD) ค่า WMD คำนวณได้จากการนำค่าผลการศึกษาเมื่อสิ้นสุดการศึกษาลบค่าพื้นฐาน สำหรับส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard

deviations; SD) คำนวณโดยใช้สูตร $SD = \text{square root} [(SD_{\text{pre-treatment}})^2 + (SD_{\text{post-treatment}})^2 - (2R \times SD_{\text{pre-treatment}} \times SD_{\text{post-treatment}})]$ กำหนดค่า $R = 0.5$ (Sahebkar *et al.*, 2014) ส่วนผลลัพธ์รองคืออาการไม่พึงประสงค์ที่วัดผลออกเป็น 2 ระดับคือเกิดหรือไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ จะแสดงผลรวมด้วยค่าอัตราส่วนความเสี่ยง (risk ratio; RR) กำหนดช่วงความเชื่อมั่น (Confidence interval) ไว้เท่ากับร้อยละ 95 โปรแกรมที่ใช้สำหรับวิเคราะห์ข้อมูลคือ Review Manager (Revman) version 5.3 สถิติที่ใช้ในการประเมินความไม่เป็นเอกพันธ์ (heterogeneity) ของผลลัพธ์แต่ละประเภทจากงานวิจัยที่ตัดเข้ามาได้แก่ Cochran statistic (Q-statistic) และค่า percentage of inconsistency index (I^2) หากมีค่า I^2 มากกว่าร้อยละ 50 แสดงว่าไม่มีความเป็นเอกพันธ์ แต่ถ้าหากมีค่า I^2 ตั้งแต่ร้อยละ 0-50 แสดงว่ามีความเป็นเอกพันธ์ (homogeneity) (Higgins *et al.*, 2003)

การวิเคราะห์ผลลัพธ์จากการรวมผลการวิจัย (pooled estimate) คือการนำผลลัพธ์ของการวิจัยที่ผ่านการคัดเลือกแล้วมาวิเคราะห์รวมกันทำได้ 2 วิธีได้แก่ (1) fixed effect model ใช้สำหรับการวิเคราะห์ผลการศึกษานี้กรณีที่ข้อมูลมีความเป็นเอกพันธ์ โดยใช้ค่าความแปรปรวนในแต่ละการศึกษามาคำนวณด้วยวิธีของ Mantel-Haensze (2) random effects model ใช้ในการวิเคราะห์ผลการศึกษานี้ที่พบว่าข้อมูลไม่มีความเป็นเอกพันธ์ โดยใช้ค่าความแปรปรวนในแต่ละการศึกษา โดยใช้ DerSimonian-Laird model (DerSimonian *et al.*, 1986)

การประเมินอคติจากการตีพิมพ์จะประเมินโดยใช้ funnel plot หากไม่สมมาตรกันจะถือว่ามีความอคติจากการตีพิมพ์

ผลการวิจัย

ผลการสืบค้นงานวิจัย

การสืบค้นงานวิจัยจากฐานข้อมูลด้วยคำค้นที่กำหนดพบงานวิจัยจำนวน 98 งานหากจำแนกตามฐานข้อมูลที่สืบค้นพบว่าสืบค้นงานวิจัยได้จาก PubMed 48 เรื่อง Scopus 32 เรื่อง CINAHL 18 เรื่อง และเมื่อประเมินชื่อเรื่องและบทคัดย่อ งานวิจัยจำนวน 76 เรื่องถูกคัดออกเนื่องจากไม่ได้ประเมินผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้องกับการวิเคราะห์หัตถ์มีมาตรฐาน ครั้นนี้ หลังจากนั้นงานวิจัย 3 เรื่องถูกคัดออกหลังจากประเมินตามเกณฑ์คัดเข้า เนื่องจากเป็น review article และ 2 เรื่องเป็นการรวมผลการศึกษาก่อนหน้านี้มาวิเคราะห์ (non-original article) ดังนั้นจึงเหลืองานวิจัย 6 งานที่ถูกนำมาวิเคราะห์หัตถ์มีมาตรฐาน รายละเอียดของการคัดเลือกรายงานวิจัยแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดงผลผลการสืบค้นและคัดเลือกงานวิจัย

ลักษณะของงานวิจัยที่ถูกคัดเข้า

(Characteristics of included studies)

จากงานวิจัยจำนวน 6 การศึกษาพบจำนวนผู้ที่ได้รับ naltrexone/bupropion รูปแบบ sustain release (SR) จำนวน 6,358 คน และจำนวนผู้ที่ได้รับยาหลอก (placebo) จำนวน 5,375 คน การศึกษาทั้งหมดตีพิมพ์ระหว่างปี ค.ศ. 2009-2016 เมื่อจำแนกงานการศึกษาตามขนาดยา naltrexone/bupropion SR ที่ใช้พบว่า 1 การศึกษาศึกษาประสิทธิภาพของ naltrexone/bupropion 16 mg ต่อวัน (Greenway *et al.*, 2009) 5 การศึกษาศึกษาประสิทธิภาพของ naltrexone/bupropion 32 mg ต่อวัน (Greenway *et al.*, 2009; Wadden *et al.*, 2011; Apovian *et al.*, 2013; Hollander *et al.*, 2013; Nissen *et al.*, 2016) และ 2 การศึกษาศึกษาประสิทธิภาพของ naltrexone/bupropion 48 mg ต่อวัน (Greenway *et al.*, 2009; Smith *et al.*, 2013) ระยะเวลาที่ทำการศึกษาอยู่ในช่วง 24 สัปดาห์ถึง 4 ปี ส่วนใหญ่ 3 การศึกษาทำการศึกษานาน 56 สัปดาห์ (Wadden *et al.*, 2011; Apovian *et al.*, 2013; Hollander *et al.*, 2013) ทุกการศึกษาที่คัดเข้าทำการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่อ้วนหรือมีน้ำหนักเกิน มีเพียงการศึกษาของ Hollander และคณะ (Hollander *et al.*, 2013) ที่ทำการศึกษาในผู้ที่อ้วนและมีภาวะเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมด้วย การศึกษาทั้งหมดมีคะแนนคุณภาพงานวิจัย (Jadad score) ตั้งแต่ 3 คะแนนขึ้นไปจึงเป็น

งานวิจัยที่มีคุณภาพสูง รายละเอียดอื่นๆ ของแต่ละการศึกษาแสดงในตารางที่ 1

การประเมินอคติงานวิจัย

ตารางที่ 2 แสดงอคติจากงานวิจัยของแต่ละการศึกษาจากการประเมินอคติงานวิจัยทั้ง 2 การศึกษาพบว่ามี 4 งานวิจัย (Wadden *et al.*, 2011; Hollander *et al.*, 2013; Smith *et al.*, 2013; Nissen *et al.*, 2016) ที่ปกปิดรูปแบบของยาที่ให้ (allocation concealment) งานวิจัยทุกฉบับระบุการปกปิดผู้เข้าร่วมการศึกษา และ 2 การศึกษา (Hollander *et al.*, 2013; Nissen *et al.*, 2016) ไม่ได้ปกปิดผู้ประเมินผลการศึกษา ส่วนอคติด้านอื่นๆ พบว่าทุกการศึกษามีอคติอยู่ระดับต่ำ

ประสิทธิภักย์ในต่อขนาดร่างกาย

จากการศึกษาที่คัดเข้าพบ 6 การศึกษารายงานประสิทธิภักย์ของ naltrexone/bupropion ในการลดน้ำหนักและ 4 การศึกษารายงานผลต่อรอบเอว ผลการศึกษาพบว่า naltrexone/bupropion สามารถลดน้ำหนักลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (WMD = -5.02 kg; 95%CI : -6.49, -3.54; $p < 0.001$) ผลการทดสอบความเป็นเอกพันธ์ระหว่างการศึกษาพบความไม่เป็นเอกพันธ์ ($I^2 = 57\%$; $p = 0.02$) และรอบเอวลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (WMD = -3.70 cm; 95%CI : -4.60, -2.80; $p < 0.001$) ผลการทดสอบความเป็นเอกพันธ์ระหว่างการศึกษาพบความเป็นเอกพันธ์ ($I^2 = 0\%$; $p = 0.56$) ดังแสดงในรูปที่ 2

ตารางที่ 1 รายละเอียดของงานวิจัยที่ถูกคัดเข้าเพื่อวิเคราะห์หือกิमान

ผู้แต่ง (ประเทศ)	ระยะเวลา	ประชากร	กลุ่มทดลอง (N)	กลุ่มควบคุม (N)	ผลลัพธ์ที่วัด	Jadad score
Greenway, 2009 (USA)	24 สัปดาห์	ผู้ที่มีภาวะอ้วน	กลุ่ม 1: NB 16 mg/day (64) กลุ่ม 2 : NB 32 mg/day (63) กลุ่ม 3 : NB 48 mg/day (61)	ยาหลอก (85)	Weight, waist circumference, LDL, HDL, TC, TG, FBS, fasting insulin, SBP, DBP และ AEs	4
Wadden, 2011 (USA)	56 สัปดาห์	ผู้ที่มีภาวะอ้วน	NB 32 mg/day ร่วมกับการ ปรับเปลี่ยนพฤติกรรม (591)	ยาหลอก ร่วมกับการปรับ เปลี่ยนพฤติกรรม (202)	Weight, waist circumference, LDL, HDL, TG, FBS, fasting insulin, HOMA-IR, SBP, DBP, hsCRP และ AEs	5
Apovian, 2013 (USA)	56 สัปดาห์	ผู้ที่มีภาวะอ้วนหรือน้ำหนัก เกินที่สามารถควบคุมระดับ ความดันโลหิตและไขมันใน เลือดได้ดี	NB 32 mg/day (702)	ยาหลอก (456)	Weight, waist circumference, LDL, HDL, TG, FBS, fasting insulin, HOMA-IR, SBP, DBP, hsCRP และ AEs	5
Hollander, 2013 (USA)	56 สัปดาห์	ผู้ที่มีภาวะอ้วนหรือน้ำหนัก เกินที่มีมีโรคเบาหวานร่วม ด้วย	NB 32 mg/day (265)	ยาหลอก (159)	Weight, waist circumference, LDL, HDL, TG, FBS, HbA1c, fasting insulin, HOMA-IR, SBP, DBP, hsCRP และ AEs	4
Smith, 2013 (USA)	24 สัปดาห์	ผู้ที่มีภาวะอ้วน	NB 48 mg/day (57)	ยาหลอก (23)	Weight	3
Nissen, 2016 (USA)	4 ปี	ผู้ที่มีภาวะอ้วนหรือน้ำหนัก เกินที่มีความเสี่ยงต่อการ เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด	NB 32 mg/day (4456)	ยาหลอก (4450)	Weight, SBP และ AEs	5

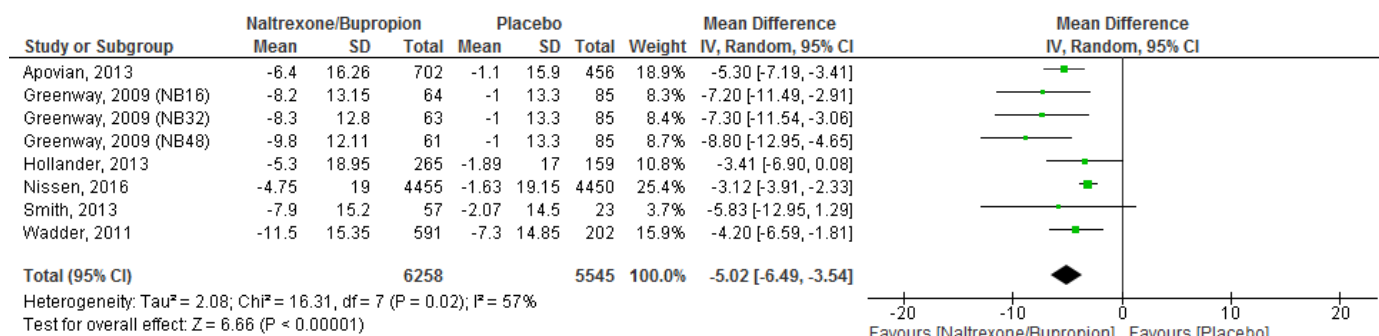
หมายเหตุ : NB : Naltrexone/Bupropion; LDL : Low-density lipoprotein, HDL : High-density lipoprotein, TC : total cholesterol,
TG : triglyceride, FBS : fasting blood sugar; SBP : systolic blood pressure, DBP : diastolic blood pressure; AEs : adverse events

ตารางที่ 2 แสดงผลการประเมินอคติของแต่ละการศึกษา

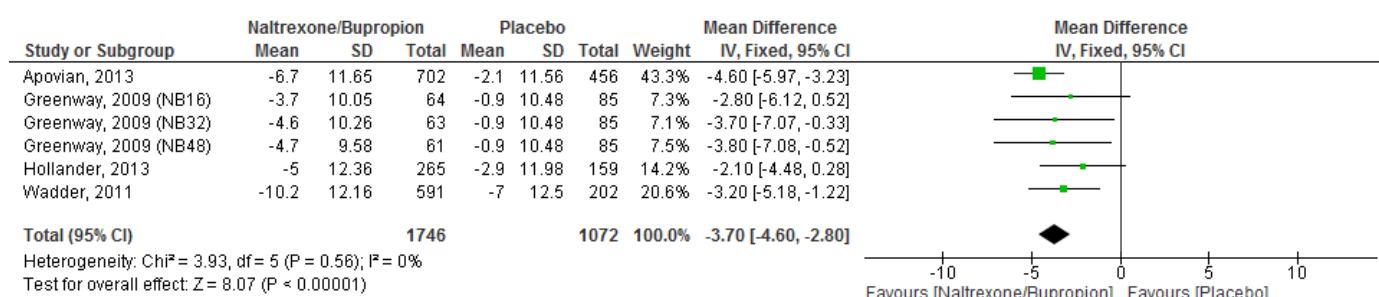
การศึกษา	Sequence generation	Allocation concealment	Investigator blinding	Patients blinding	Incomplete outcomes data	Selective outcome reporting	Other source of bias	Overall risk of bias
Greenway <i>et al.</i> , 2009	L	U	U	L	L	L	U	U
Wadden <i>et al.</i> , 2011	L	L	U	L	L	L	U	U
Apovian <i>et al.</i> , 2013	L	U	U	L	L	L	U	U
Hollander <i>et al.</i> , 2013	L	L	L	L	L	L	U	U
Smith <i>et al.</i> , 2013	L	L	U	L	U	L	U	U
Nissen <i>et al.</i> , 2016	L	L	L	L	L	L	U	U

หมายเหตุ: L = Low risk, H = High risk, U = Unclear

ผลต่อน้ำหนักตัว



ผลต่อรอบเอว



รูปที่ 2 ประสิทธิภาพของ naltrexone/bupropion ต่อน้ำหนักตัวและรอบเอว

ประสิทธิภาพต่อระดับไขมันในเลือด

จากการวิเคราะห์ห่อภิมาณพบว่า naltrexone/bupropion สามารถลดระดับไขมัน LDL และ triglyceride ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (WMD = -3.34 mg/dL; 95%CI : -5.67, -1.02; p=0.005) การทดสอบความเป็นเอกพันธ์ระหว่างการศึกษาค้นพบความเป็นเอกพันธ์ (I²=0%; p=0.90) และ WMD = -11.90 mg/dL (95%CI : -14.78, 9.02; p<0.001) การทดสอบความเป็นเอกพันธ์ระหว่างการศึกษาค้นพบความเป็นเอกพันธ์ (I²=0%; p=0.94) ดังแสดงในตารางที่ 3

(I²=99%; p<0.001) ส่วนผลต่อระดับ TC ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณพบว่า naltrexone/bupropion ไม่สามารถลดระดับ TC ได้ (WMD = -4.77 mg/dL; 95%CI : -12.22, 2.67; p=0.21) แต่อย่างไรก็ตาม naltrexone/bupropion สามารถเพิ่มระดับ HDL ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้ (WMD = 3.82 mg/dL; 95%CI : 2.88, 4.77; p<0.001) การทดสอบความเป็นเอกพันธ์ระหว่างการศึกษาค้นพบความเป็นเอกพันธ์ (I²=0%; p=0.94) ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ประสิทธิภาพของ naltrexone/bupropion ต่อระดับไขมันในเลือด

ผลลัพธ์	WMD (mg/dL)	95%CI	p ^a	p ^b	I ² (%)
LDL (Apovian <i>et al.</i> , 2013; Greenway <i>et al.</i> , 2009; Hollander <i>et al.</i> , 2013; Wadde <i>et al.</i> , 2011)	-3.34	-5.67,-1.02	0.005*	0.90	0
HDL (Apovian <i>et al.</i> , 2013; Greenway <i>et al.</i> , 2009; Hollander <i>et al.</i> , 2013; Wadde <i>et al.</i> , 2011)	3.82	2.88,4.77	<0.001*	0.94	0
TC (Greenway <i>et al.</i> , 2009)	-4.77	-12.22,2.67	0.21	0.66	0
TG (Apovian <i>et al.</i> , 2013; Greenway <i>et al.</i> , 2009; Hollander <i>et al.</i> , 2013; Wadde <i>et al.</i> , 2011)	-11.90	-14.78,-9.02	<0.001*	<0.001	99

หมายเหตุ : p^a สำหรับการทดสอบขนาดอิทธิพล (effect size)

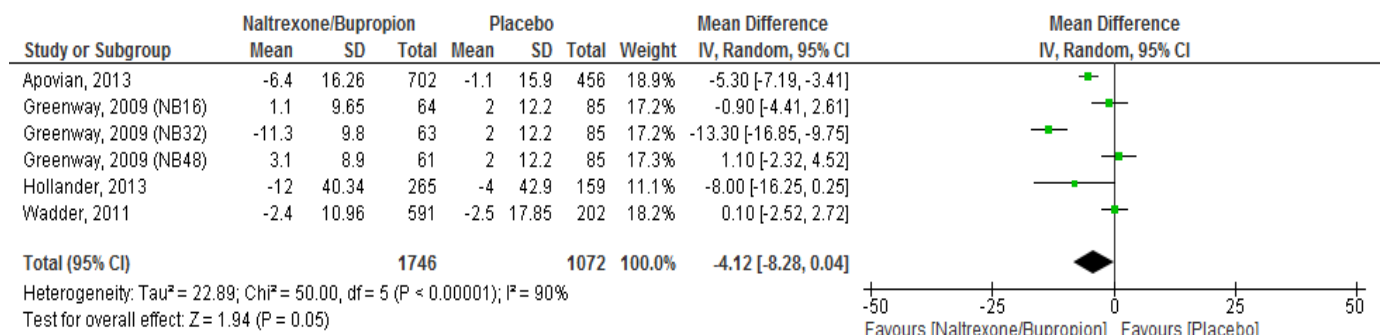
p^b สำหรับการทดสอบความเป็นเอกพันธ์ของผลการวิจัย

ประสิทธิภคยต่อระดับน้ำตาลในเลือด ระดับอินซูลิน และการดื้ออินซูลิน

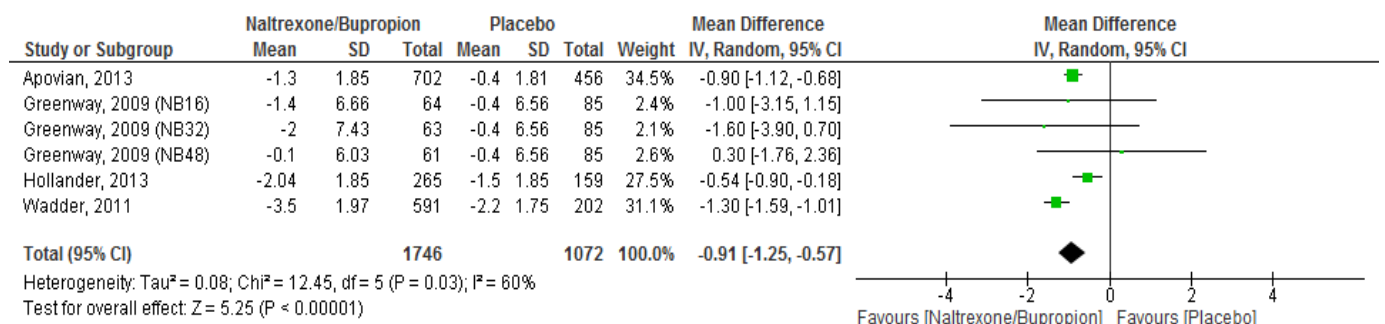
มีงานวิจัย 4 เรื่อง (Apovian *et al.*, 2013; Greenway *et al.*, 2009; Hollander *et al.*, 2013; Wadde *et al.*, 2011) ที่รายงานผลของ naltrexone/bupropion ต่อระดับน้ำตาลในเลือด FBS ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา naltrexone/bupropion สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือด FBS ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกแต่ไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติโดยมีค่า WMD -4.12 mg/dL (95%CI -8.28, 0.004; $p=0.05$) และผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณงานวิจัย 4 ฉบับ (Apovian *et al.*, 2013; Greenway *et al.*, 2009; Hollander *et al.*, 2013; Wadde *et al.*, 2011) พบว่ายา naltrexone/bupropion ลดระดับ

fasting insulin ได้มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยมีค่า WMD -0.91 μ U/mL (95%CI -1.25, -0.57; $p<0.001$) ทั้งนี้พบความไม่เป็นเอกพันธ์ (heterogeneity) ของทั้ง 2 ตัวแปรโดยมีค่า I^2 เท่ากับ 90% และ 60% ตามลำดับ นอกจากนี้มี 3 การศึกษา (Apovian *et al.*, 2013; Hollander *et al.*, 2013; Wadde *et al.*, 2011) รายงานผลของยา naltrexone/bupropion ต่อการลดภาวะดื้ออินซูลินโดยวัดค่า HOMA-IR ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณพบว่าผู้ที่ได้รับ naltrexone/bupropion สามารถลดระดับ HOMA-IR ลงได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (WMD -0.68; 95%CI: -0.54,-0.21; $p<0.001$) และมีความเป็นเอกพันธ์ ($I^2=0$, $p=0.94$) รายละเอียดดังแสดงในรูปที่ 3

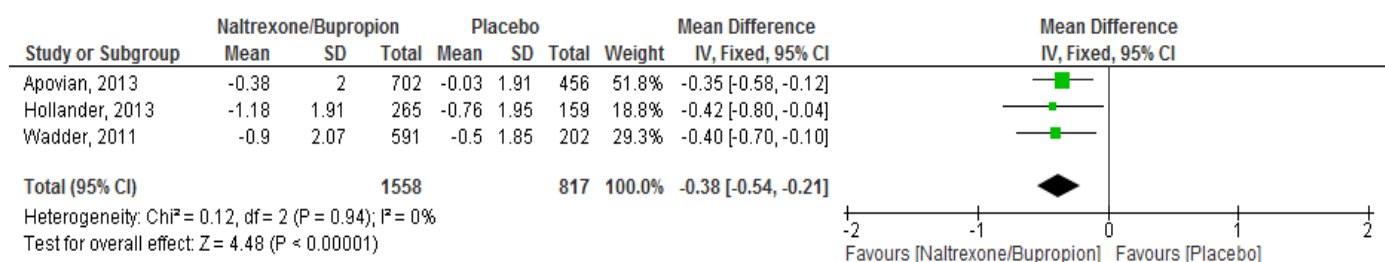
FBS



Fasting Insulin



HOMA-IR



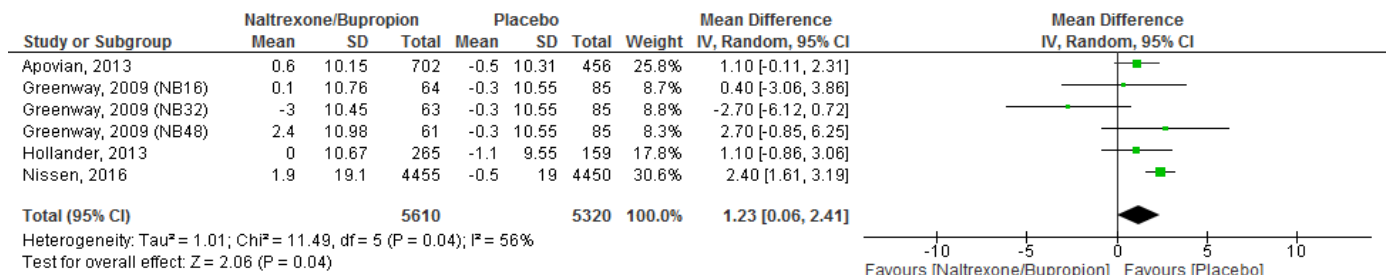
รูปที่ 3 ประสิทธิภคยของ naltrexone/bupropion ต่อระดับน้ำตาลในเลือด ระดับอินซูลินและการดื้ออินซูลิน

ประสิทธิภักย์ต่อระดับความดันโลหิต

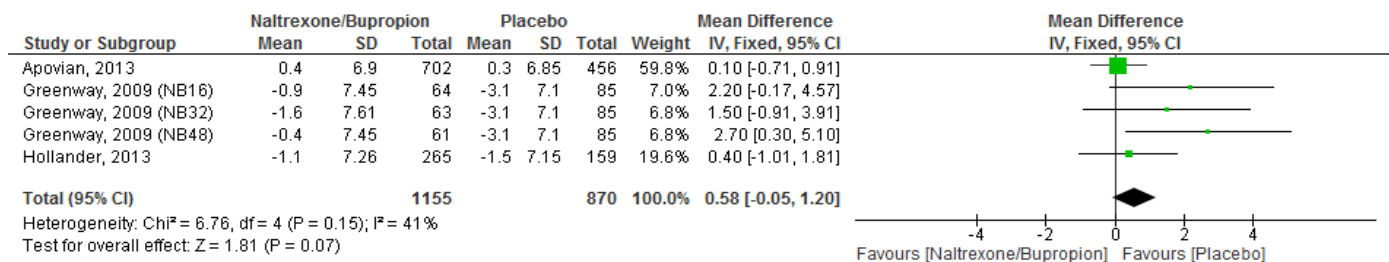
มีงานวิจัย 4 เรื่อง (Apovian *et al.*, 2013; Greenway *et al.*, 2009; Hollander *et al.*, 2013; Nissen *et al.*, 2016) ที่รายงานผลต่อระดับความดันโลหิต SBP ผลการวิเคราะห์ห่อภีมาณพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา naltrexone/bupropion มีระดับความดันโลหิต SBP เพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (WMD 1.23 mmHg; 95%CI: 0.06, 2.41; $p=0.04$) โดยพบความไม่เป็นเอกภันธ์ระหว่างงานวิจัย ($I^2=56\%$;

$p=0.04$) แต่ผลต่อระดับความดันโลหิต DBP พบว่ากลุ่มทดลองมีระดับความดันโลหิต DBP เพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มควบคุมแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า WMD 0.58 mmHg (95%CI: -0.05, 1.20; $p=0.07$) และพบความเป็นเอกภันธ์ระหว่างงานวิจัยที่น่ามาวิเคราะห์ ($I^2=41\%$; $p=0.15$) รายละเอียดดังแสดงในรูปที่ 4

SBP



DBP



รูปที่ 4 ประสิทธิภักย์ของ naltrexone/bupropion ต่อระดับความดันโลหิต

การเกิดอาการไม่พึงประสงค์

งานวิจัยที่คัดเข้ามาจำนวน 5 การศึกษามีรายงานจำนวนของผู้ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ มี 4 การศึกษา (Apovian *et al.*, 2013; Greenway *et al.*, 2009; Hollander *et al.*, 2013; Nissen *et al.*, 2016) รายงานอาการไม่พึงประสงค์ในภาพรวม (total adverse effects) เมื่อวิเคราะห์ห่อภีมาณพบว่ากลุ่มที่ได้รับ naltrexone/bupropion เกิดอาการไม่พึงประสงค์มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติถึง 2.5 เท่า (95%CI: 1.86, 4.07; $p<0.001$) เมื่อจำแนกอาการไม่พึงประสงค์ตามอาการที่เกิดขึ้นพบว่า naltrexone/bupropion ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อ 2 ระบบร่างกายหลักคือ ระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ คลื่นไส้ ($p<0.0001$) อาเจียน ($p<0.0001$) ปากแห้ง ($p<0.0001$) ท้องผูก ($p<0.0001$) และท้องเสีย ($p=0.02$) ซึ่งกลุ่มตัวอย่างในกลุ่ม naltrexone/bupropion เกิดอาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยทุกๆ อาการไม่พึงประสงค์พบความเป็นไม่เป็นเอก

ภันธ์ (heterogeneity) ยกเว้นอาการปากแห้งและท้องเสียที่ไม่พบความไม่เป็นเอกภันธ์ ($I^2=0\%$; $p=0.92$ และ $I^2=0\%$; $p=0.74$ ตามลำดับ)

ยา naltrexone/bupropion ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาทส่วนกลางมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้แก่ปวดศีรษะ ($RR = 2.01$; $p<0.0001$) เวียนศีรษะ ($RR= 3.99$; $p=0.03$) นอนไม่หลับ ($RR = 1.62$; $p=0.0002$) ทั้งนี้พบความไม่เป็นเอกภันธ์ ($I^2>50\%$) ต่ออาการเวียนศีรษะ และอาการสั่น

นอกจากนี้ยังพบอาการไม่พึงประสงค์คืออาการสั่น ($RR = 13.22$; $p<0.0001$) และปวดท้อง ($RR=3.41$; $p=0.005$) ในกลุ่มที่ได้รับยา naltrexone/bupropion สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติส่วนการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจส่วนบนพบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มรายละเอียดอื่นๆ ดังแสดงในภาคผนวกที่ 1

ภาคผนวกที่ 1 การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา naltrexone/bupropion (NB) เปรียบเทียบกับยาหลอก

อาการไม่พึงประสงค์ (references)	จำนวนผู้เกิดอาการไม่พึงประสงค์/จำนวนผู้ป่วยในกลุ่ม NB	จำนวนผู้เกิดอาการไม่พึงประสงค์/จำนวนผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก	Pooled RR (95%CI)	I ² (%)	p-value for heterogeneity
Total adverse effects (Apovian <i>et al.</i> , 2013; Greenway <i>et al.</i> , 2009; Hollader <i>et al.</i> , 2013; Nissen <i>et al.</i> , 2016)	2518/5968	983/5366	2.75 (1.86, 4.07)	83	<0.001
Nausea (Apovian <i>et al.</i> , 2013; Greenway <i>et al.</i> , 2009; Hollader <i>et al.</i> , 2013; Nissen <i>et al.</i> , 2016; Wadde <i>et al.</i> , 2011)	1031/6552	97/5566	9.52 (5.73,15.82)	76	0.0003
Vomiting (Apovian <i>et al.</i> , 2013; Greenway <i>et al.</i> , 2009; Hollader <i>et al.</i> , 2013; Nissen <i>et al.</i> , 2016; Wadde <i>et al.</i> , 2011)	313/6552	33/5566	6.27 (2.63,14.98)	73	0.0009
Dry mouth (Apovian <i>et al.</i> , 2013; Greenway <i>et al.</i> , 2009; Hollader <i>et al.</i> , 2013; Wadde <i>et al.</i> , 2011)	169/2097	27/1116	3.30 (2.18,4.99)	0	0.92
Constipation (Apovian <i>et al.</i> , 2013; Greenway <i>et al.</i> , 2009; Hollader <i>et al.</i> , 2013; Nissen <i>et al.</i> , 2016; Wadde <i>et al.</i> , 2011)	524/6552	90/5566	3.83 (2.22,6.61)	70	<0.0001
Diarrhea (Apovian <i>et al.</i> , 2013; Hollader <i>et al.</i> , 2013)	107/1325	34/661	1.64 (1.10,2.46)	0	0.74
Headache (Apovian <i>et al.</i> , 2013; Greenway <i>et al.</i> , 2009; Hollader <i>et al.</i> , 2013; Nissen <i>et al.</i> , 2016; Wadde <i>et al.</i> , 2011)	430/6552	125/5566	2.01 (1.62,4.48)	29	0.20
Dizziness (Apovian <i>et al.</i> , 2013; Greenway <i>et al.</i> , 2009; Hollader <i>et al.</i> , 2013; Nissen <i>et al.</i> , 2016; Wadde <i>et al.</i> , 2011)	214/6552	43/5566	3.99 (1.12,14.19)	88	<0.0001
Insomnia (Apovian <i>et al.</i> , 2013; Greenway <i>et al.</i> , 2009; Hollader <i>et al.</i> , 2013; Nissen <i>et al.</i> , 2016; Wadde <i>et al.</i> , 2011)	233/6552	85/5566	1.62 (1.27,2.14)	0	0.57
Anxiety (Apovian <i>et al.</i> , 2013; Hollader <i>et al.</i> , 2013; Wadde <i>et al.</i> , 2011)	109/6031	36/5142	1.77 (0.94,3.32)	58	0.09
Tremor (Apovian <i>et al.</i> , 2013; Nissen <i>et al.</i> , 2016; Wadde <i>et al.</i> , 2011)	133/5372	6/4819	13.22 (6.16,28.34)	83	0.003
Abdominal pain (Hollader <i>et al.</i> , 2013; Wadde <i>et al.</i> , 2011)	49/917	6/369	3.41 (1.44,8.07)	0	0.78
Upper respiratory tract infection (Apovian <i>et al.</i> , 2013; Hollader <i>et al.</i> , 2013)	113/1325	71/661	0.77 (0.57,1.06)	0	0.88

การวิเคราะห์ความไว (sensitivity analysis)

การวิเคราะห์ห่อภิมาณครั้งนี้ได้วิเคราะห์ความไวโดยใช้วิธีตัดการศึกษาออกทีละการศึกษา (one-study remove approach) แล้วพิจารณาผลรวมอีกครั้งว่าผลการศึกษา

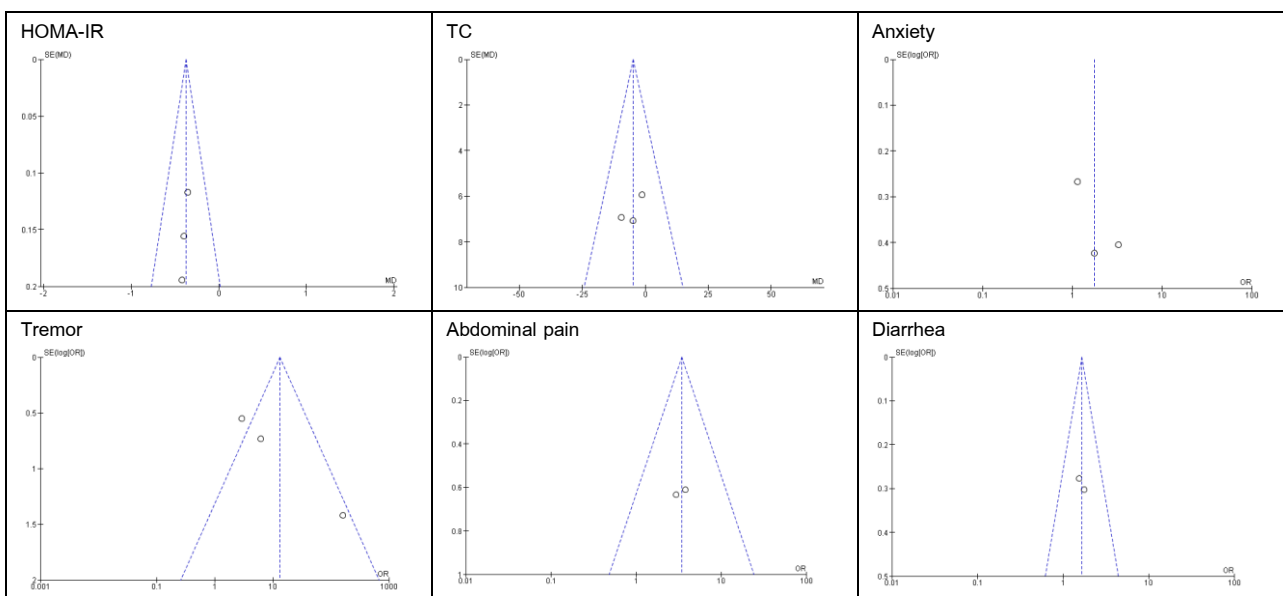
เปลี่ยนแปลงไปจากเดิมหรือไม่ ผลการวิเคราะห์ความไวพบว่า ผลต่อระดับน้ำตาลในเลือด FBS เมื่อตัดการศึกษาของ Wadden และคณะ (Wadden *et al.*, 2011) ออกพบว่ากลุ่มที่ได้รับ

naltrexone/bupropion จะมีระดับ FBS ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (WMD -5.08 mg/dL; 95%CI : -9.89,-0.26; p=0.04) ส่วนผลลัพธ์ด้านอื่น ๆ ไม่เปลี่ยนแปลงและเมื่อวิเคราะห์ไวด์โดยจำแนกตามขนาดยา naltrexone ในขนาด 16, 32 และ 48 มิลลิกรัมต่อวันพบว่าเมื่อตัดการศึกษาที่ใช้ naltrexone ในขนาด 16 mg/day (Greenway *et al.*, 2009;) ระดับ FBS ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (WMD -6.39 mg/dL; 95%CI : -11.95, -0.83; p=0.02) นอกจากนี้ผู้วิจัยได้วิเคราะห์ความไวโดย

จำแนกตามระยะเวลาที่ทำการศึกษาคือน้อยกว่า 56 และตั้งแต่ 56 สัปดาห์ขึ้นไปพบว่าผลการศึกษาไม่แตกต่างจากผลการวิเคราะห์หลัก

อคติจากการตีพิมพ์ (Publication bias)

การทดสอบอคติจากการตีพิมพ์ (Publication bias) ไม่พบข้อบ่งชี้การมีอคติในการตีพิมพ์ในทุก ๆ ผลลัพธ์ที่ทำการศึกษาดูอย่างของการวิเคราะห์แสดงในภาคผนวกที่ 2



ภาคผนวกที่ 2 แสดงการทดสอบอคติจากการตีพิมพ์ในแต่ละผลลัพธ์

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อภีมาณประสิทธิภพของยา Naltrexone/Bupropion ต่อการลดขนาดร่างกาย ไขมันในเลือด น้ำตาลในเลือดและความดันโลหิต ซึ่งการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อภีมาณเป็นการศึกษาที่สำคัญรูปแบบหนึ่งที่มีความน่าเชื่อถือระดับต้นๆ (Izzo *et al.*, 2016) และมีข้อดีคือช่วยประกอบการตัดสินใจของบุคลากรทางการแพทย์ในการเลือกใช้ยามากขึ้น

ผลการวิเคราะห์ห่อภีมาณพบว่าการใช้ยา Naltrexone/Bupropion สามารถลดน้ำหนัก รอบเอว ระดับ LDL, TG, Fasting Insulin, HOMA-IR และเพิ่มระดับ HDL ได้ดีกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับทบทวน

วรรณกรรมอย่างเป็นระบบในอดีตของ Christou และคณะ (Christou *et al.*, 2015) พบว่า Naltrexone/Bupropion ลดน้ำหนักตัว รอบเอว ไขมันในเลือดรวมถึงเพิ่มระดับ HDL ได้ ซึ่งกลไกในการลดน้ำหนักตัวจากยา Naltrexone/Bupropion ได้แก่ (1) การควบคุมสมดุลพลังงานผ่าน melanocortin system ซึ่งจะเพิ่มการเผาผลาญพลังงานและลดความอยากอาหาร (2) ควบคุมพฤติกรรมกินผ่าน mesocorticolimbic dopamine system ซึ่งการใช้ยาทั้งสองชนิดร่วมกันทำให้เสริมฤทธิ์กันในการลดความอยากอาหารและปรับเปลี่ยนพฤติกรรมกินได้ (Billes *et al.*, 2014; Greig *et al.*, 2015; Verpeut *et al.*, 2014) แต่ยังไม่มีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อภีมาณผลต่อระดับน้ำตาลในเลือด ระดับอินซูลินและการดื้ออินซูลิน

กลไกในการลดรอบเวลาดำเนินการที่เกิดจากการที่ยา NB ลดไขมันในช่องท้อง (Després., 2012; Ross *et al.*, 2008) และกลไกในการลดระดับไขมัน น้ำตาลในเลือดและลดการดูดซึมอินซูลินยังไม่ทราบแน่ชัดแต่คาดว่าเกิดจากการลดความอยากอาหารและปรับเปลี่ยนพฤติกรรมกรรมการรับประทานอาหาร ทำให้ผู้ที่ใช้นี้รับประทานอาหารที่น้อยลงทำให้ไขมัน และน้ำตาลในเลือดลดลงได้ ส่วนผลต่อระดับความดันโลหิตการวิเคราะห์ห้ภิกษณ์ครั้งนีพบว่ายา Naltrexone/Bupropion เพิ่มความดันโลหิตทั้งระดับ SBP และ DBP แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา (Christou *et al.*, 2015) พบว่ายา NB มีผลเพิ่มระดับความดันโลหิตแต่ไม่แตกต่างจากยาหลอกแม้ว่ายา bupropion จะยับยั้งกระบวนการ reuptake ของ norepinephrine และ dopamine ทำให้ความดันโลหิตเพิ่มขึ้นได้ (Thase *et al.*, 2008)

ผลการวิเคราะห์ความไวเมื่อตัดการศึกษาของ Wadden และคณะ (Wadden *et al.*, 2011) ออกพบว่า NB สามารถลดระดับ FBS ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งนี้อาจเป็นผลจากการที่ Wadden และคณะ ได้ศึกษาเปรียบเทียบผลของ NB กับยาหลอกรวมกับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมซึ่งแตกต่างจากการศึกษาอื่นๆ ที่เปรียบเทียบกับยาหลอกเพียงอย่างเดียว จากผลการวิเคราะห์ความไวครั้งนี้การนำผลการศึกษาด้านการลดระดับน้ำตาล FBS ของยา NB ไปใช้ควรทำด้วยความระมัดระวังเนื่องจากผลการศึกษามีความอ่อนไหวมากรวมถึงพบความไม่เป็นเอกพันธ์ในระดับสูง ซึ่งบ่งบอกความแตกต่างกันของการศึกษาที่นำมาวิเคราะห์

ในด้านความปลอดภัยการศึกษานี้พบว่ากลุ่มผู้ที่ได้รับ Naltrexone/Bupropion มีจำนวนผู้ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญสถิติโดยอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารและระบบประสาทส่วนกลางเป็น 2 ระบบหลักที่พบได้จากการใช้ยา Naltrexone/Bupropion

การศึกษานี้มีข้อดีคือเป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห้ภิกษณ์ที่สืบค้นข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ที่เป็นสากลจำนวน 3 ฐานข้อมูลในการทบทวนวรรณกรรมดำเนินการโดยนักวิจัย 2 คนโดยอิสระต่อกันในทุกกระบวนการในด้านคุณภาพงานวิจัย การศึกษาที่คัดเข้ามีขนาดตัวอย่างที่แตกต่างกันมาก พบว่าขนาดตัวอย่างน้อยที่สุดคือ 80 คนและสูงสุดคือ 8,906 คน รวมผู้เข้าร่วมการวิเคราะห์ทั้งหมด 11,634 ราย ทุกๆ การศึกษามีข้อมูลพื้นฐานที่ค่อนข้างคล้ายคลึงกัน เมื่อ

พิจารณาค่าถ่วงน้ำหนักของแต่ละการศึกษาพบว่ามีความใกล้เคียงกันในแต่ละผลลัพธ์ทั้งนี้อาจเกิดจากแต่ละการศึกษามีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) ที่ใกล้เคียงกันทำให้ค่าถ่วงน้ำหนักของแต่ละการศึกษาไม่แตกต่างกันมากนัก การศึกษาที่คัดเข้ามาวิเคราะห์เป็นการศึกษาแบบ randomized controlled trial มีคะแนนคุณภาพงานวิจัยสูง อดติของงานวิจัยในภาพรวมพบว่ามีอคติที่ต่ำ (low risk of bias) ผลลัพธ์ที่ศึกษานี้เป็นข้อมูลที่เป็น objective ที่มีเครื่องมือวัดที่เที่ยงตรงและเป็นสากลซึ่งทำให้เป็นข้อดีคือเกิดอคติจากผู้ประเมินได้น้อย

ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือการศึกษานำมาวิเคราะห์มีจำนวนน้อยคือ 6 การศึกษาเท่านั้น ดังนั้นควรมีการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มที่ศึกษาประสิทธิภาพและอาการไม่พึงประสงค์ที่มีขนาดใหญ่รวมถึงการศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์เพิ่มเติม

References

- Apovian CM, Aronne L, Rubino D, *et al.* A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity* (Silver Spring) 2013;21(5):935-43
- Billes SK, Sinnayah P, Cowley MA. Naltrexone/bupropion for obesity: an investigational combination pharmacotherapy for weight loss. *Pharmacol Res* 2014;84:1-11.
- Braz NF, Carneiro MV, Oliveira-Ferreira F, *et al.* Influence of aerobic training on cardiovascular and metabolic parameters in elderly hypertensive women. *Int J Prev Med* 2012; 3(9): 652–9.
- Caixàs A, Albert L, Capel I, Rigla M. Naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release for the management of obesity: review of the data to date. *Drug Des Devel Ther* 2014; 8: 1419–27.
- Chen Y, Copeland WK, Vedanthan R, *et al.* Association between body mass index and cardiovascular disease mortality in East Asians and south Asians: pooled analysis of prospective data from the Asia Cohort Consortium. *BMJ* 2013; DOI: 10.1136/bmj.f5446.

- Christou GA., Kiortsis DN. The efficacy and safety of the naltrexone/bupropion combination for the treatment of obesity: an update. *Hormones* 2015; 14(3):370-75.
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3):177-88.
- Després JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation*. 2012;126(10):1301-13.
- Filippatos TD, Rizos EC, Gazi IF, *et al.* Differences in metabolic parameters and cardiovascular risk between American Diabetes Association and World Health Organization definition of impaired fasting glucose in European Caucasian subjects: a cross-sectional study. *Arch Med Sci* 2013; 9(5): 788–95.
- Gaziano TA, Bitton A, Anand S, *et al.* Growing epidemic of coronary heart disease in low- and middle-income countries. *Curr Probl Cardiol* 2010; 35(2):72-115.
- Greenway FL, Dunayevich E, Tollefson G, *et al.* Comparison of combined bupropion and naltrexone therapy for obesity with monotherapy and placebo. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(12):4898-906.
- Greig SL, Keating GM. Naltrexone/bupropion ER: a review in obesity management. *Drugs* 2015;75(11):1269-80.
- Gu Q, Burt VL, Paulose-Ram R, *et al.* High blood pressure and cardiovascular disease mortality risk among U.S. adults: the third National Health and Nutrition Examination Survey mortality follow-up study. *Ann Epidemiol* 2008; 18:302-9.
- Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, *et al.* The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928 doi: 10.1136/bmj.d5928
- Higgins JPT, Thomson SG, Deeks JJ, *et al.* Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414):557-60.
- Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, *et al.* Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36(12):4022-9.
- Izzo AA, Hoon-Kim S, Radhakrishnan R, *et al.* A critical approach to evaluating clinical efficacy, adverse events and drug interactions of herbal remedies. *Phytother Res* 2016;30(5):691-700.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17(1):1-2.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009;151(4):264-9
- Nissen SE, Wolski KE, Prcela L, *et al.* Effect of naltrexone-bupropion on major adverse cardiovascular events in overweight and obese patients with cardiovascular risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315(10):990-1004.
- Port SC, Boyle NG, Hsueh WA, *et al.* The Predictive Role of Blood Glucose for Mortality in Subjects with Cardiovascular Disease. *Am J Epidemiol* 2006; 163(4):342–51.
- Ross R, Janiszewski PM. Is weight loss the optimal target for obesity-related cardiovascular disease risk reduction?. *Can J Cardiol* 2008; 24(Suppl):25-31.
- Sahebkar A. Are curcuminoids effective C-reactive protein-lowering agents in clinical practice? Evidence from a meta-analysis. *Phytother Res* 2014; 28(5):633-642.
- Sherman MM, Ungureanu S, Rey JA. Naltrexone/bupropion ER (Contrave): newly approved treatment option for chronic weight management in obese adults. *Drug Forecast* 2016;41(3):164-72.

-
- Smith SR, Fujioka K, Gupta AK, *et al.* Combination therapy with naltrexone and bupropion for obesity reduces total and visceral adiposity. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(9):863-6.
- Thase ME, Haight BR, Johnson MC, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effect of sustained-release bupropion on blood pressure in individuals with mild untreated hypertension. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(3):302-307.
- Verpeut JL, Bello NT. Drug safety evaluation of naltrexone/bupropion for the treatment of obesity. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13(6):831-41.
- Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, *et al.* Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19(1):110-20.
- WHO. Cardiovascular diseases (CVDs), Fact Sheet, 2009 [Online]. 2016 December 25 [cited 2016 Dec 25]. Available from : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.