

การทดลองผลทางคลินิก และสำรวจผลอันไม่พึงปรารถนาของยาเบาหวานชนิดใหม่
(กลิพิซัค) ในผู้ป่วยที่ต้งกันเป็นโรคนี เมื่ออายุสูงวัยในประเทศไทย



นางชัชวาลย์ ศรีรัมย์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาคามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

แผนกวิชาเภสัชกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. ๒๕๑๘

000632


I15498438

CLINICAL TRIAL AND ADVERSE DRUG REACTION OBSERVATION OF NEW ORAL
ANTIDIABETIC AGENT (GLIPIZIDE) IN MATURITY - ONSET DIABETES
(THAILAND)

Mrs. Chachaval Soralump

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy
Department of Pharmacy
Graduate School
Chulalongkorn University
1975

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยนี้เป็น
ส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาโทบัณฑิต


.....

คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

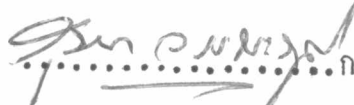
คณะกรรมการตรวจวิทยานิพนธ์

 ประธานกรรมการ
.....

 กรรมการ
.....

 กรรมการ
.....

 กรรมการ
.....

 กรรมการ
.....

อาจารย์ผู้ควบคุมการวิจัย

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สุนาดี นีโครชานนท์
พันเอกนายแพทย์ชนะ แยมบุญเรือง

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การทดลองผลทางคลินิกและสำรวจผลอันไม่พึงปรารถนาของยา
เบาหวานชนิดใหม่ (กลิพิไซด์) ในผู้ป่วยที่จัดเป็นโรคนี
เมื่ออายุสูงวัยในประเทศไทย

ชื่อ

นางชัชวาลย์ ศรีลัมพ์ แผนกวิชา เกษตรกรรม

ปีการศึกษา

๒๕๑๗

บทคัดย่อ



การทดลองผลการรักษาทางคลินิก (Clinical Trial) ของ
Glipizide หรือ K 4024 ซึ่งเป็นยารักษาโรคเบาหวานชนิดรับประทานในกลุ่ม
Sulfonylurea ทำการทดลองกับผู้ป่วยนอกของคลินิกโรคเบาหวาน โรงพยาบาล
พระมงกุฎเกล้า โดยใ้ผู้ป่วยโรคเบาหวานที่เริ่มเป็นเมื่อสูงวัย (Maturity-onset
diabetes) จำนวน ๙๕ ราย เป็นชาย ๓๖ ราย (คิดเป็นร้อยละ ๔๘)
หญิง ๓๙ ราย (คิดเป็นร้อยละ ๕๒) อายุระหว่าง ๒๒ - ๙๕ ปี (เฉลี่ย
๕๔.๒ ปี) ระยะเวลาเป็นโรคเบาหวาน ๑ เดือน - ๓๐ ปี (เฉลี่ย ๖.๓ ปี)
ระยะเวลาติดตามผลในผู้ป่วยแต่ละคนใช้เวลา ๔ เดือน ทดลองรักษาด้วยผู้ป่วย ๓
ประเภท คือผู้ป่วยใหม่จำนวน ๒๒ คน ผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม
Sulfonylurea จำนวน ๒๙ คน และผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม
Sulfonylurea ร่วมกับยาในกลุ่ม Biguanide มาก่อนจำนวน ๒๔ คน ขนาด
ยาที่ใช้ ๒.๕ - ๒๐ มก.ต่อวัน ถ้าระดับน้ำตาลในเลือดไม่ลด จะใช้ Phenformin
ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม Biguanide ร่วมด้วย ขนาดของยาที่ให้ในผู้ป่วยใหม่ ขึ้นกับ

ระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วย ถ้าผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม Sulfonylurea มาก่อน ให้ขนาดของ Glipizide สอดคล้องกับยาที่รักษาอยู่เดิม ส่วนในผู้ป่วยที่เคยรักษาด้วยยา ๒ กลุ่มรวมกัน ให้ทดลองรักษาด้วย Glipizide เพียงอย่างเดียว และ Glipizide ร่วมกับ Phenformin ขนาดของยาที่ให้ สอดคล้องกับยาตัวเดิมเช่นเดียวกัน

การศึกษาวิจัยพิจารณาจากระดับน้ำตาลในเลือดเป็นหลัก จึงใช้วิธีเจาะเลือด เพื่อตรวจหาระดับน้ำตาลในเลือด ก่อนและหลังการทดลองเจาะเลือดตรวจสมรรถภาพของตับและไต เพื่อศึกษาของยาที่อาจจะเกิดขึ้น หลังรับประทานยาทุก ๑๕ - ๓๐ วัน ให้เจาะเลือดตรวจหาระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหารเช้า (Fasting blood sugar) เพื่อคุณภาพของการรักษา มีการสอบประวัติผู้ป่วย ซึ่งนำหนักตัวผู้ป่วย สรรวจยาอื่นที่ใช้อยู่ รวมทั้งแนะนำให้แนะนำการใช้จ่าย การควบคุมอาหารและการออกกำลังกาย

ผลการทดลองปรากฏว่า Glipizide มีประสิทธิภาพในการลดน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยใหม่ได้ผลดีกว่าเป็นร้อยละ ๕๓.๔ ไม่ไดผลในการรักษาร้อยละ ๔๖.๖ แต่ทำให้ Phenformin รวมด้วย จะไดผลทุกราย อย่างไรก็ตาม เมื่อเทียบระดับน้ำตาลในเลือดก่อนทดลองยาเฉลี่ย และหลังทดลองยาเฉลี่ย ปรากฏว่า Glipizide มีประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ทุกราย แต่ลดไม่ได้ถึงระดับที่ไดผลเป็นที่พอใจ แสดงว่ายาที่มีประสิทธิภาพไม่สูงพอ เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพกับยาในกลุ่มเดียวกัน ปรากฏว่า Glipizide เป็นยาลดระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่า Tolbutamide และสูงกว่า Glibornuride เล็กน้อย ยานี้มีประสิทธิภาพในการลดน้ำตาลในเลือดได้ต่ำกว่า Chlorpropamide แต่เท่ากับ Glibenclamide สำหรับในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยยา ๒ กลุ่มรวมกันมา ก่อนผลการรักษาของ Glipizide เมื่อให้เพียงอย่างเดียว ปรากฏว่าไม่ไดผลในการรักษา และเมื่อ

ให้ Glipizide ร่วมกับ Phenformin ได้ผลบ้างเป็นบางราย แต่ส่วนใหญ่
ไม่ไดผล แม้จะให้ Phenformin ในขนาดสูง

ขนาดของ Glipizide สามารถให้ได้ตั้งแต่ ๒.๕ - ๒๐ มก.ต่อวัน
ขนาดที่ใช้ได้ผล ๑๐ มก.ต่อวัน ถ้าให้สูงกว่านี้ โดยมากไม่ไดผล

ผลจากการทดลอง พบอาการอันไม่พึงปรารถนา (Adverse drug
reaction) มีเป็นส่วนน้อย อาการที่พบบ่อย คืออาการหิวหลังรับประทานยา
ไม่พบว่ามีพิษต่อตับและไต และไม่มีปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นกับยาอื่นบางตัวที่ให้ร่วมด้วย
(drug interaction)

เนื่องจากทำการทดลองกับผู้ป่วยนอก จึงไม่สามารถควบคุมอาหารได้
โดยพิจารณาจากน้ำหนักตัวผู้ป่วย พบว่าน้ำหนักคงที่ร้อยละ ๓๗.๒ ลดลงร้อยละ ๒๑.๘
เพิ่มขึ้นร้อยละ ๔๑ แสดงว่าผู้ป่วยส่วนมากไม่ได้ควบคุมอาหาร ผลการวิจัยจึงอาจ
ไม่ไดผลเท่าที่ควรเป็น

ผลการวิจัยสรุปได้ว่า Glipizide เป็นยาเบาหวานชนิดรับประทาน
ที่ใช้รักษาผู้ป่วยที่เริ่มเป็นเมื่อสูงวัย ได้ผลไม่ดีกว่ายาในกลุ่ม Sulfonylurea
ด้วยกันที่มีอยู่แล้วในขณะนี้.

Thesis Title Clinical Trial and Adverse Drug Reaction Observa-
tion of New Oral Antidiabetic Agent (Glipizide)
In Maturity - Onset Diabetes. (Thailand)

Name Mrs. Chachaval Soralump Department Pharmacy

Academic Year 1974

ABSTRACT

Glipizide or K 4024, a new oral antidiabetic drug in Sulfonylurea group was clinically studied with maturity-onset diabetics at Pramongutkloa Army General Hospital for the period of four months in each case. Seventy-five out patients, 36 men and 39 women aged between 22 and 75 years were selected from the diabetic clinic with the duration of known diabetes from one month to thirty years. Twenty-two patients have never been treated where as twenty-nine cases has already been treated with other sulfonylurea and the other twenty-four patients with the combined treatment of sulfonylurea and biguanide. These three groups of patients were treated with Glipizide, 2.5 to 20 mg. of daily dose. If the fasting blood sugar was persistently high in some cases, Phenformin was given in combination with Glipizide. For the previously treated patients, the daily dose of Glipizide was used corresponding to the drugs used before.

The fasting blood sugar levels were used as a criteria for evaluation of the results of this clinical trial throughout the experiment. Therefore the determination of the patient's blood before the experiment and fifteen to thirty days after the administration of the drug was important for the following

clinical stand-points:- evaluation of the efficiency of the drug used, consideration of the function of the liver and kidney and the investigation of the possible toxic effects of the new drug. Complete history, body weight and drug interaction were examined. Drug usage, dietary control and physical exercises were also recommended to the patients.

The experiment showed that Glipizide could be used effectively 53.4 % in the previously untreated patients. In particular when Phenformin was combined, it was effective in every case. However, the average fasting blood sugar level before and after administration of drug showed that Glipizide could reduce the blood level in every case but not to the satisfactory level. This indicated that the efficiency was not adequately high. In comparison with other drugs in sulfonylurea group, it was discovered that Glipizide was as effective as Glibenclamide but more potent than Tolbutamide and Glibornuride and less efficient than Chlorpropamide. For the patients who were previously treated with the two groups of drugs combined, the application of Glipizide alone has no effect on blood sugar level. The combination of Phenformin and Glipizide was effective only in some cases, whereas the majority was not effective even though the dose of Phenformin was increased.

The dose of Glipizide could be used from 2.5 to 20 mg. daily. The effective dose was 10 mg. per day. Higher dose showed no appreciable response.

In this study only a few cases of adverse drug reaction were found. The reaction commonly found was hunger after the administration of the drug. None of the patients had apparently shown toxic effect on liver and kidney function and there was no evidence in drug interaction during the trial of this study.



01.

Dietary control in out patients seemed to be unsatisfactory. The body weight indicated that there was no dietary control in most patients because the weight was increased 41 %, decreased 21.8 % and unchanged 37.2 %. Therefore some deviation might be occurred in the results of this study.

Finally, this clinical trial brings the results to the conclusion that Glipizide, an oral antidiabetic drug for the maturity-onset type does not show more significant effect than the others in sulfonylurea group presently available.

กิติกรรมประกาศ

การวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยได้รับความช่วยเหลือ และร่วมมืออย่างดียิ่งจาก พล.ต. นายแพทย์ยง วัชรคุปต์ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า พ.อ. นายแพทย์ สำเนียง บุษปวนิช ผู้อำนวยการสถาบันพยาธิวิทยา พ.อ. นายแพทย์ชนะ แยมบุญเรือง อายุรแพทย์โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ผศ. ดร. สุนาดีนี นิโครธานนท์ ศ.ม.ล. ประนต ชุมแสง ผศ. สุมณา วรรณะภักดิ์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย พ.อ. นายแพทย์ วิเชียร ธัญญศิริ หัวหน้ากองวิทยาศาสตร์การแพทย์ เกษชกร พ.อ. สุนันท์ โรจนวิภาต หัวหน้า กองเภสัชกรรม พ.ท. นายแพทย์สุรพล คุรุชเวช อายุรแพทย์ พ.ท. แพทย์หญิงณัฐพร อ่ำพันวงษ์ หัวหน้าแผนกชีวเคมี พ.ท. นายแพทย์สุจินต์ อุบลวัตร ร.อ. นายแพทย์อนุโรจน์ ธารศิริโรจน์ ร.อ. นายแพทย์พีระ พัฒนเจริญ กองอายุรกรรม ตลอดจน ร.อ. จำลอง ชมเชย ร.อ. หมิงจารุณี มิตินทานุช และนางประไพพรรณ สุวาณิช

โดยเฉพาะอย่างยิ่ง พ.อ. นายแพทย์ชนะ แยมบุญเรืองและ ผศ. ดร. สุนาดีนี นิโครธานนท์ ได้กรุณาให้คำแนะนำเป็นที่ปรึกษาและควบคุมการวิจัยอย่างใกล้ชิดโดยตลอด จึงขอขอบพระคุณทุกท่านที่โกลดวามมาแล้วไว้ ณ ที่นี้ด้วย

สุดท้ายขอขอบพระคุณคณาจารย์ น.อ. พิสิทธิ์ สุทธิอารมณ์ ร.น. คณบดีคณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และอาจารย์ชั้นพิเศษจิตสมาน กี่ศิริ หัวหน้าแผนกวิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ ซึ่งได้สนับสนุนและให้โอกาสแก่ผู้วิจัย ได้มีโอกาสทำการวิจัยในครั้งนี้

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ ฐ

กิตติกรรมประกาศ ญ

รายการตารางประกอบ ฎ

รายการภาพประกอบ ฌ

บทที่

๑. บทนำ ๑

๒. วัตถุประสงค์และวิธีการ ๓๑

๓. ผลการวิจัย ๓๓

๔. การอภิปรายผลการวิจัย ๓๖

๕. สรุปการวิจัยและข้อเสนอแนะ ๓๖

บรรณานุกรม ๓๘

ภาคผนวก ๔๕

ประวัติการศึกษา ๕๖

รายการตารางประกอบ



หน้า

ตารางที่

- | | | |
|-----|--|----|
| ๑. | สูตรโครงสร้างของยาเบาหวานชนิดรับประทานในกลุ่ม Sulfonylurea | ๑๒ |
| ๒. | จำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่ทดลองผลทางคลินิก | ๓๘ |
| ๓. | ผลการทดลองของ Glipizide ภายหลังจากให้ยานาน ๔ เดือน ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน | ๓๘ |
| ๔. | รวมจำนวนผู้ป่วยใหม่ที่มีผลตอบสนองต่อ Glipizide | ๔๐ |
| ๕. | ผลของการรักษาค่าย Glipizide ร่วมกับ Phenformin ภายหลังจากให้ยานาน ๔ เดือน ในผู้ป่วยใหม่ที่ได้รับ Glipizide อย่างเดียวไม่ได้อผล | ๔๑ |
| ๖. | ผลการทดลองของ Glipizide ภายหลังจากให้ยานาน ๔ เดือน ในผู้ป่วยใหม่ที่เป็นโรคเบาหวาน ๑ - ๕ เดือน | ๔๖ |
| ๗. | ผลของการรักษาค่าย Glipizide ร่วมกับ Phenformin ภายหลังจากให้ยานาน ๔ เดือน | ๔๖ |
| ๘. | ผลการทดลองของ Glipizide ภายหลังจากให้ยานาน ๔ เดือน ในผู้ป่วยใหม่ที่เป็นโรคเบาหวาน ๒ - ๔ ปี | ๔๓ |
| ๙. | รวมจำนวนผู้ป่วยใหม่ที่เป็นโรคเบาหวาน ๒ - ๔ ปีที่มีผลตอบสนองต่อ Glipizide | ๔๔ |
| ๑๐. | ผลเฉลี่ยของการทดลองยา Glipizide ในผู้ป่วยใหม่ | ๔๕ |
| ๑๑. | เปรียบเทียบผลการทดลองระหว่าง Tolbutamide ที่รักษา ไม่ได้อผล กับ Glipizide | ๔๗ |

ตารางที่

๑๒.	รวมจำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อ Tolbutamide และ Glipizide	๕๔
๑๓.	เปรียบเทียบผลการทดลองระหว่าง Tolbutamide ที่รักษาได้ผล กับ Glipizide	๕๕
๑๔.	รวมจำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อ Tolbutamide และ Glipizide	๕๕
๑๕.	เปรียบเทียบผลการทดลองระหว่าง Chlorpropamide ที่รักษาไม่ได้ผล กับ Glipizide	๕๐
๑๖.	เปรียบเทียบผลการทดลองระหว่าง Chlorpropamide ที่รักษาได้ผล กับ Glipizide	๕๑
๑๗.	รวมจำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อ Chlorpropamide กับ Glipizide	๕๐
๑๘.	เปรียบเทียบผลการทดลองระหว่าง Glibenclamide ที่รักษาไม่ได้ผลกับ Glipizide	๕๒
๑๙.	เปรียบเทียบผลการทดลองระหว่าง Glibenclamide ที่รักษาได้ผล กับ Glipizide	๕๓
๒๐.	เปรียบเทียบผลการทดลองระหว่าง Glibornuride ที่รักษาไม่ได้ผล กับ Glipizide	๕๔
๒๑.	เปรียบเทียบผลการทดลองระหว่าง Glibornuride ที่รักษาได้ผลกับ Glipizide	๕๕
๒๒.	รวมจำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อ Glibornuride กับ Glipizide	๕๖
๒๓.	ผลเฉื่อยของการทดลอง Glipizide ในผู้ป่วยที่เคยรักษาด้วยยาในกลุ่ม Sulfonylurea	๕๖

ตารางที่

๒๔.	เปรียบเทียบผลการทดลองของ Chlorpropamide ร่วมกับ Phenformin กับ Glipizide	๕๕
๒๕.	เปรียบเทียบผลการทดลองระหว่าง Chlorpropamide + Phenformin กับ Glipizide + Phenformin	๖๑
๒๖.	รวมจำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อ Chlorpropamide + Phenformin และ Glipizide + Phenformin	๖๓
๒๗.	ผลเฉลี่ยของการทดลองของ Glipizide ในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วย Chlorpropamide ร่วมกับ Phenformin	๖๒
๒๘.	เปรียบเทียบผลการทดลองของ Glibenclamide + Phenformin กับ Glipizide	๖๔
๒๙.	รวมจำนวนผู้ป่วยที่มีผลตอบสนองต่อ Glibenclamide + Phenformin กับ Glipizide	๖๕
๓๐.	เปรียบเทียบผลการทดลองระหว่าง Glibenclamide + Phenformin กับ Glipizide + Phenformin	๖๖
๓๑.	ผลเฉลี่ยของการทดลองยา Glipizide ในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วย Glibenclamide ร่วมกับ Phenformin.	๖๘

รายการภาพประกอบ



ณ.

หน้า

รูปที่

๑. แสดงการเผาผลาญ Glucose ที่ต้องอาศัย Insulin ๕
๒. กลไกการออกฤทธิ์ของยาเบาหวานชนิดรับประทานในกลุ่ม Sulfonyleurea. ๑๓
๓. แสดงผลการรักษาโดยเฉลี่ยของ Glipizide ในผู้ป่วยใหม่ ๔๖
๔. แสดงผลการรักษาโดยเฉลี่ยของ Glipizide ในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม Sulfonyleurea. ๕๗
๕. แสดงผลการรักษาโดยเฉลี่ยของ Glipizide ในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วย Chlorpropamide ร่วมกับ Phenformin b๓
๖. แสดงผลการรักษาโดยเฉลี่ยของ Glipizide ในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วย Glibenclamide ร่วมกับ Phenformin. b๗