

## บทที่ 2

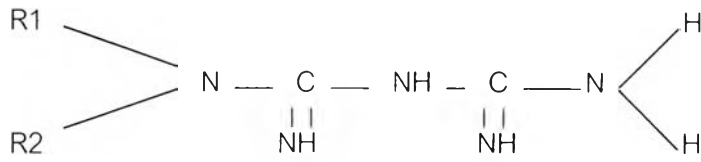
### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### คุณสมบัติทางเคมี


Metformin hydrochloride (1,1-dimethyl – biguanide hydrochloride) มีสูตรทางเคมีคือ  $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$  มีน้ำหนักโมเลกุล 165.6 ลักษณะเป็นผงสีขาวละลายน้ำได้ดี ไม่ละลายใน chloroform และ ether มีจุดหลอมเหลว (melting point)  $225^\circ C$

Metformin hydrochloride เป็นยากลุ่ม biguanide ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ guanidine โดยมีสูตรโครงสร้างเป็น bisubstituted compound แตกต่างจาก biguanide ตัวอื่น ๆ ที่มีสูตรโครงสร้างเป็น monosubstituted compound metformin จะมี side chain สั้นกว่า มีผลให้ metformin มีคุณสมบัติแตกต่างจาก biguanide ตัวอื่น ๆ คือมีคุณสมบัติเป็นด่าง มีค่า  $pH=8$  และค่า  $pKa = 12.4$  (Schafer G. ,1983)

ความแตกต่างทางโครงสร้างเคมีของ biguanide เป็นส่วนสำคัญที่ทำให้มีความแตกต่างทางเภสัชจลนศาสตร์โดยพวก monosubstituted มี side chain ที่เป็น long chain สามารถละลายในไขมันได้ดีเช่น phenformin และ buformin ถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกายโดยขบวนการ aromatic hydroxylation ในตับ ส่วนพวก bisubstitute จะมี side chain สั้นกว่า และละลายในน้ำได้ดี เช่น metformin จะไม่ถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกาย และขับถ่ายทางไต (Bailey CJ., 1992 ; Hermann LS. and Melander A. , 1992) ความแตกต่างดังกล่าวมีผลสำคัญในการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่แตกต่างกัน เช่น phenformin และ buformin มีอัตราเสี่ยงในการเกิด lactic acidosis มากกว่า metformin ทำให้ทั้ง phenformin และ buformin ไม่มีจำหน่ายแล้วในปัจจุบัน (Hermann LS. and Melander A. , 1992 ; Sirtori CR. and Pasik C. ,1994)



Biguanide

	R1	R2
Metformin	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
Phenformin	-H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - 
Buformin	-H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>

ภาพที่ 1 แสดงโครงสร้างของยาในกลุ่ม Biguanide ( Andre JS.,1996)

**เภสัชพลศาสตร์**

Metformin เป็นยาที่ใช้รักษาโรคเบาหวาน Type 2 มาเป็นเวลานานกว่า 30 ปี แต่กลไกการออกฤทธิ์ยังไม่มีรายงานที่ชัดเจน สำหรับผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานพบว่าเกิดจากมีความผิดปกติทางเมตาบอลิซึม พบประมาณ 5-7% ของประชากร และประมาณ 10 % ของผู้ป่วยมีอายุมากกว่า 70 ปี ผู้ป่วยจะมีความบกพร่องของ pancreatic β-cell กล้ามเนื้อและตับ ทำให้เกิดการบกพร่องของการหลั่งอินซูลิน มีการเพิ่มขึ้นของ hepatic glucose เกิดภาวะ insulin resistance และการลดลงของ glucose clearance (Kilo C. and Miller JP et al., 1980) ความผิดปกติดังกล่าวจะทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง และถ้าไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้จะให้เกิดภาวะ ความดันโลหิตสูง อ้วน และไขมันในเลือดสูง ดังนั้นการรักษาที่สำคัญจึงจำเป็นต้องควบคุมระดับน้ำตาล ระดับไขมัน ความดันโลหิต และน้ำหนัก เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดอาการแทรกซ้อนได้แก่ retinopathy, nephropathy, neuropathy, coronary disease, cerebrovascular disease ซึ่งเป็นสาเหตุการตายของโรคเบาหวาน type 2

Metformin เป็นยาที่ออกฤทธิ์ในการลดระดับน้ำตาลในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน type 2 ที่ไม่สามารถควบคุมด้วยการควบคุมอาหารได้ โดยพบว่าจะไปลดการเกิด insulin resistance (Hermann LS. et al., 1994) และลดการสร้างน้ำตาลที่ตับ นอกจากนี้ยา metformin ยังไปออกฤทธิ์อีกหลายตำแหน่งตามพยาธิสภาพของโรคคือ

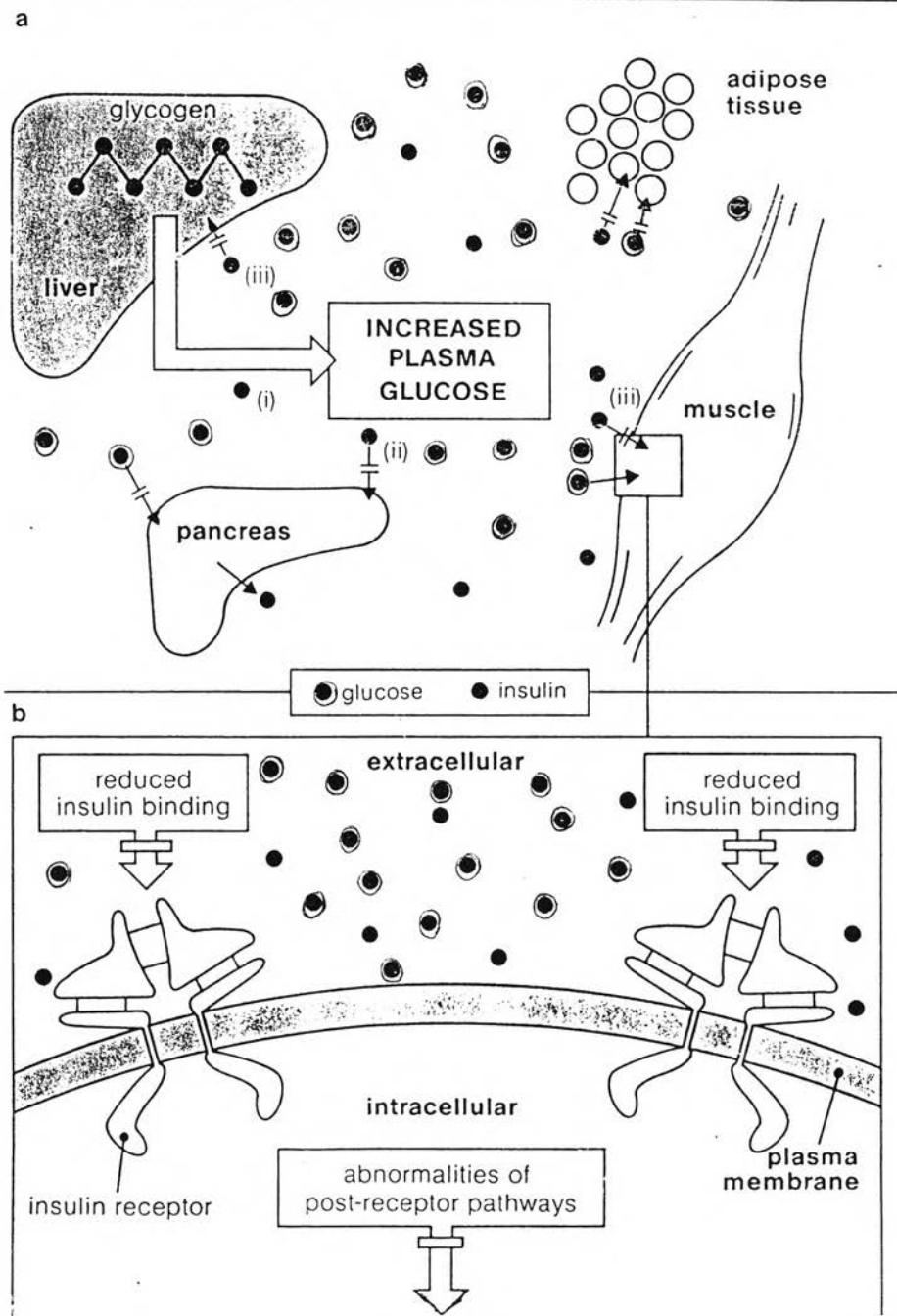
ลดการสร้างน้ำตาลที่ตับ (hepatic glucose production) จากการผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน type 2 จะมีการเกิด insulin resistance การสร้างน้ำตาลจากตับจึงเป็นสาเหตุในการทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (DeFronzo RA. et al.,1992 ; Klip A and Leiter LA.,1990) จากการทดลองพบว่ายา metformin สามารถลดการสร้างน้ำตาลจากตับได้ถึง 9-30 % เมื่อผู้ป่วยได้รับยา metformin 1,000-2,550 mg/day เป็นเวลา 3 เดือน (DeFronzo RA. et al.,1991) โดย metformin จะไปยับยั้งขบวนการ hepatic gluconeogenesis (Gerich JE.,1989 ;Bailey CJ.,1992;Stumvoll M. et al.,1995) ยับยั้งการเปลี่ยน glycogen เป็น glucose มีผลลดการสร้างน้ำตาลจากตับ และระดับน้ำตาลในเลือดลดลง

เพิ่มฤทธิ์ในเนื้อเยื่อรอบนอก (peripheral tissue) ในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานพบว่าจะมีปริมาณอินซูลินที่จะเปลี่ยนน้ำตาลที่บริเวณเนื้อเยื่อรอบนอกลดลง 20-40 % เมื่อเทียบกับคนปกติ (Klip A and Leiter LA.,1990) พบว่าเมื่อให้ metformin ขนาด 0.5-3 g/day เป็นเวลา 3 เดือน มีผลทำให้มีการเพิ่มของปริมาณอินซูลินที่เนื้อเยื่อรอบนอก 18-29 % โดยพบว่ามีการเพิ่มของขบวนการ glycolysis และ gluconeogenesis ส่วนมากจะเกิดขึ้นที่บริเวณกล้ามเนื้อลาย เนื้อเยื่อไขมัน ลำไส้ และเม็ดเลือดแดง (Bailey CJ.,1992; Klip A and LeiterLA.,1990)

นอกจากนี้ผู้ป่วยโรคเบาหวาน type 2 มักจะพบภาวะของ insulin resistance เพราะการทำงานของ glucose transporter ลดลง ทำให้การนำน้ำตาลเข้าเซลล์ลดลง metformin สามารถเพิ่มการนำน้ำตาลเข้าเซลล์ โดยเพิ่มการทำงานของ insulin receptor tyrosine kinase กระตุ้นการทำงานของ glucose transport และขบวนการสร้าง glycogen (Kenneth C. et al.,1998; Johnson AB. et al., 1993; Galuska D. et al.,1991)

Metformin ยังมีผลในการลดการดูดซึมน้ำตาลในลำไส้ แต่จากการทดลองพบว่าไม่มีนัยสำคัญทางสถิติในการลดน้ำตาลในเลือด (Bailey CJ and Wilcock C,1990) และยังพบว่า metformin สามารถลดระดับไขมันในเลือดได้ เช่น triglyceride และ LDL-cholesterol แต่ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับ HDL-cholesterol โดย metformin จะไปออกฤทธิ์ต่อ VLDL-cholesterol metabolism และเพิ่ม insulin sensitivity (Hermann LS. et al., 1994)

## ABNORMALITIES OF TYPE II DIABETES

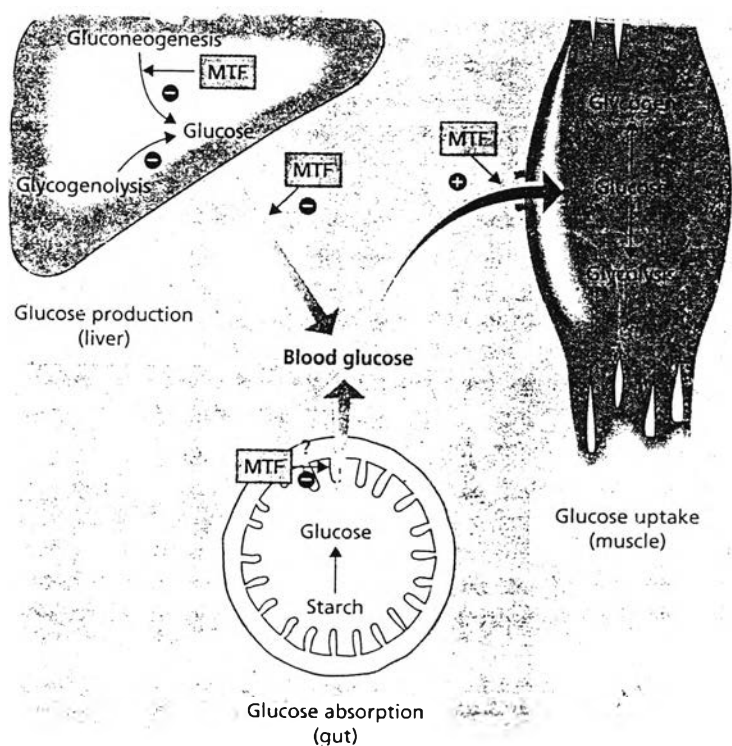


รูปที่ 2 แสดงความผิดปกติที่เกิดจากโรคเบาหวาน type 2 (Clinical diabetes, 1988)

i = ภาวะ hyperglycemia โดยเกิดความผิดปกติของระดับอินซูลิน

ii = มีภาวะบกพร่องที่ตับอ่อนทำให้เกิดภาวะ hyperglycemia

iii = มีการลดลงของระดับ insulin ที่ตับและ peripheral tissue ทำให้เกิดภาวะ hyperglycemia

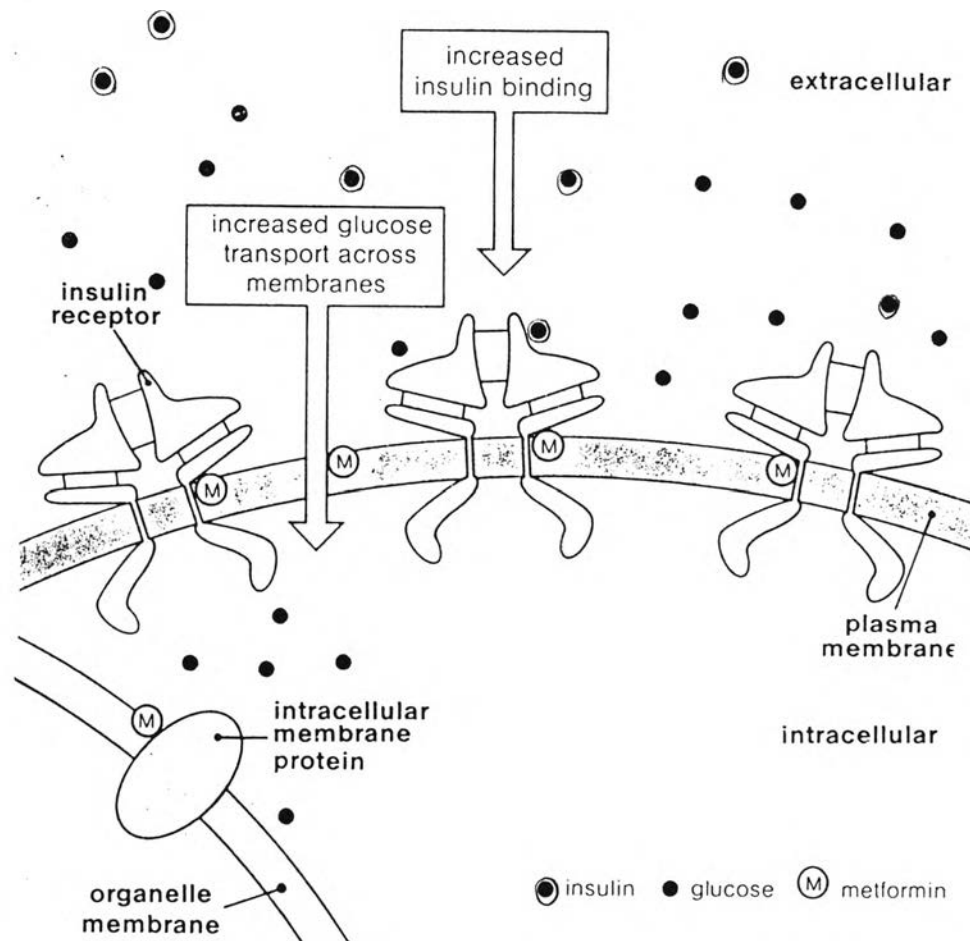


รูปที่ 3 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยา metformin (Text book of diabetes 2ed., 1997)

แสดงกลไกการทำงานของยา metformin (MTF) โดยจะออกฤทธิ์ 3 ตำแหน่งคือ

1. ที่ตับ MTF จะลดขบวนการ hepatic gluconeogenesis และลดการสร้าง glucose
2. ที่กล้ามเนื้อ MTF จะเพิ่มการนำ glucose เข้าเซลล์ไปใช้
3. ที่ทางเดินอาหาร MTF จะลดการดูดซึม glucose

### CELLULAR MECHANISM OF ACTION OF METFORMIN



รูปที่ 4 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยา metformin ต่อการเพิ่ม binding ของ insulin (Clinical diabetes, 1988)

กลไกการออกฤทธิ์ของยา metformin ที่ระดับเซลล์ โดยเพิ่มการจับกันของ insulin และ receptor ทำให้ glucose เข้าเซลล์เพิ่มขึ้น

## เภสัชจลนศาสตร์

### การดูดซึม (Absorption)

Metformin ถูกดูดซึมได้ดีทางลำไส้คือประมาณ 70-80 % ของยาที่รับประทาน จากการศึกษพบว่าปริมาณยา 20-30 % จะไม่ถูกดูดซึมและถูกขับถ่ายทางอุจจาระ(Hermann LS. et al.,1992 ;Tucker GT.et al.,1981) นอกจากนี้ยังมีอัตราการดูดซึมช้ากว่าอัตราการขจัดออกจากพลาสมา เมื่อให้ยาทางหลอดเลือดดำ

เมื่อให้ metformin 0.5-1.5 gm ทางปากพบค่า absolute oral bioavailability ประมาณ 40-60 % และการดูดซึมจะสมบูรณ์ภายใน 6 ชั่วโมง หลังรับประทานอาหาร บริเวณที่ดูดซึมได้มากที่สุดอยู่ที่ของลำไส้เล็กส่วนต้น (Tucker GT.et al.,1981) และบริเวณที่ถูกดูดซึมน้อยที่สุดจะอยู่ที่กระเพาะอาหารคือประมาณ 10 % ภายในเวลา 4 ชม. นอกจากนี้อาหารยังมีผลให้การดูดซึมยาลดลง จากการศึกษพบว่าเมื่อให้พร้อมกับอาหารจะทำให้ค่า Cmax ลดลง 40 % ค่า AUC ลดลง 25 % และค่า Tmax ช้ากว่าปกติ 35 นาที (Brookes LO.et al., 1991)

### การกระจาย ( Distribution)

Metformin จะกระจายได้ดีและรวดเร็ว (Tucker GT.et al.,1981) แต่จะช้าลงในส่วนที่เป็น deep compartment (Noel M., 1979)และสะสมตามอวัยวะส่วนต่าง ๆ เช่น หลอดอาหาร กระเพาะอาหาร ลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม ต่อม้ำลาย และไต (Backmann R.,1969 ;Vidon N.et al :1988) และไม่จับกับโปรตีน (Tucker GT.et al.,1981) metformin จะมีค่าการกระจาย (Volume of distribution ) หรือ Vd เฉลี่ยประมาณ 63-276 L (Noel M., 1979 ; Tucker GT.et al.,1981)

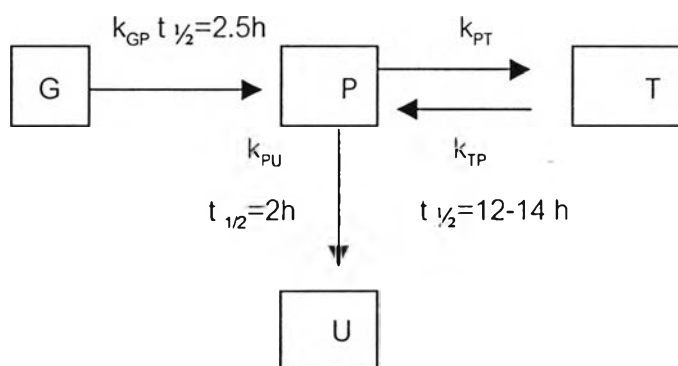
### การเปลี่ยนแปลงยา (Metabolism)

จากการศึกษาพบว่า metformin จะไม่ถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกาย ทั้งในคนและสัตว์ (Backmann R.,1969 ; Deby G.et al :1965)อย่างไรก็ตามได้มีรายงานว่าเมื่อให้ metformin ทางหลอดเลือดดำพบว่า metformin ถูกขับถ่ายทางปัสสาวะไม่หมด 100 % ( Pentikainen P.J. et al.,1979) ดังนั้นอาจเป็นไปได้ที่ metformin ถูกเปลี่ยนแปลงได้ในคน

Metformin ไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงในระดับตรงข้ามกับยา phenformin ที่จะเกิดการเปลี่ยนแปลงด้วยขบวนการ aromatic hydroxylation ที่ดับซึ่งเป็นส่วนสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะ lactic acidosis (Hermann LS.et al, 1992 ; Sirtori CR.et al.,1994) แต่ metformin ไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงในร่างกายจึงทำให้เกิดภาวะ lactic acidosis น้อยกว่ายากลุ่ม biguanide ตัวอื่น ๆ

### การขับถ่าย ( Excretion)

Metformin จะถูกขับถ่ายได้อย่างรวดเร็วทางไต โดยจะถูกขับถ่ายภายใน 8 ชั่วโมง มีค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ย 1.5-4.5 ชั่วโมงจากการให้ยาทางหลอดเลือดดำ และจะถูกขับถ่ายได้หมดภายใน 24 ชั่วโมง ในคนปกติและจะช้าลงในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง (Andre S.J., 1996 ; Dunn C.J.and Peter D.H.,1995) เมื่อให้ยาทางปากโดยจะถูกขับถ่ายทางปัสสาวะประมาณ 50 % และทางอุจจาระประมาณ 27% (Tucker G.T.et al.,1981)



รูปที่ 5 แสดงมาส์ซจลนศาสตร์แบบ two-compartment open model ของยา metformin ( Andre JS.,1996)

G = ปริมาณยาที่ไม่เปลี่ยนแปลงในทางเดินอาหาร

P = ปริมาณยาที่ไม่เปลี่ยนแปลงในกระแสโลหิต

T = ปริมาณยาที่ไม่เปลี่ยนแปลงในเนื้อเยื่อ

U = ปริมาณยาที่ไม่เปลี่ยนแปลงที่ขับออกทางปัสสาวะ



parameter	Pentikaine n et al.	Karttunen et al.	Brookes et al.	Arafat et al.	Noel et al.	Pentikainen et al.	Tucker et al.
Dose(g)	0.5	0.5	0.85	0.85	1.0	1.0	1.5
Formulation	Tablet	Tablet		Tablet		Tablet	Tablet
Number of individual	5	8	24	12	6	6	4
Cmax (mg/L)	1.55±0.24	1.00±0.11	1.5±0.2	1.5±0.13	1.88±0.11	1.58±0.07	3.10±0.46
Tmax (h)	1.9±0.4	3	2.5±1.0	3.3±0.3	3.5±0.3	2.25±0.44	1.5±0.2
t1/2 plasma (h)	2.63±0.18	2	4.7±2.8	2.39±0.08	2.14±0.07	2.21±0.22	5.98±0.75
t1/2 urine(h)	8.41±0.58				12.35± 1.46	11.3±1.7	20
Renal clearance (L/h)	26.6±1.4		36.9±8.5		35.8±2.1	32.5±4.7	31.1±8.3
Total clearance (L/h)				111.0± 12.7			93.1±10.4
Vd(L)				380±40	230±29		
Bioavailability (%)	51.6±5.2	40			52±3	33	50±10

ตารางที่ 1 แสดงค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา metformin เมื่อให้ครั้งเดียวในอาสาสมัคร  
ที่สุขภาพปกติ (Andre JS.,1996)

### ประโยชน์ทางคลินิก (Therapeutic use)

Metformin เป็นยากลุ่ม biguanide ที่นิยมนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวาน type 2  
กันอย่างแพร่หลายและใช้ยา metformin ตัวเดียวในการรักษาผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงไม่  
มากที่ไม่สามารถรักษาด้วยการควบคุมอาหารได้อย่างเดียว โดยพบว่าสามารถลดน้ำตาลในเลือด  
ได้ 22-26 % และลด HbA1c 12-17 % (Morley JE.,1998; Dunn CJ. and Peter DH.,1995)  
นิยมใช้ในผู้ป่วยอ้วนเนื่องจาก metformin ไม่ทำให้อินซูลินสูงขึ้น จึงไม่ทำให้ผู้ป่วยมีความรู้สึก  
อยากอาหารมากขึ้น ซึ่งจะพบในผู้ป่วยที่ได้รับยา sulfonylurea ทำให้มีน้ำหนักเพิ่มมากขึ้นหลัง  
การรักษา ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับ metformin มีน้ำหนักตัวคงที่ จากการศึกษพบว่ายา

การรักษา ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับ metformin มีน้ำหนักตัวคงที่ จากการศึกษาพบว่ายา metformin สามารถลดน้ำหนักผู้ป่วยเบาหวาน type 2 ได้ประมาณ 2.1-3.9 กิโลกรัม (Mayer BD., Anne LP.,1997)

นอกจากนี้ การให้ยา metformin ในระยะยาวทำให้ระดับไขมันในเลือด โดยเฉพาะ triglyceride และ cholesterol ลดลงเนื่องจากลดการสร้าง low density lipoprotein จากตับ (Bailey CJ,1992 ; Charles M. and Clark Jr.,1998) และจากการที่อินซูลินไม่สูงขึ้น จะเป็นผลดีต่อผู้ป่วยเนื่องจากการที่อินซูลินสูง อาจทำให้เกิด atherosclerosis มากขึ้น ดังนั้นจึงช่วยลดอัตราเสี่ยงในการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว(Kenneth C.; Ralph A. ; DeFronzo , 1998)

ข้อดีของ metformin อีกอย่างหนึ่งคือการเกิดภาวะ hypoglycemia จากการให้ยา metformin ตัวเดียวนั้นพบได้น้อยเนื่องจากยาลดระดับกลูโคสลงมาสู่ระดับปกติ แต่ไม่ต่ำกว่าปกติเพราะกลไกการออกฤทธิ์ของยาไม่ได้ทำให้มีการหลั่งอินซูลินมากขึ้น

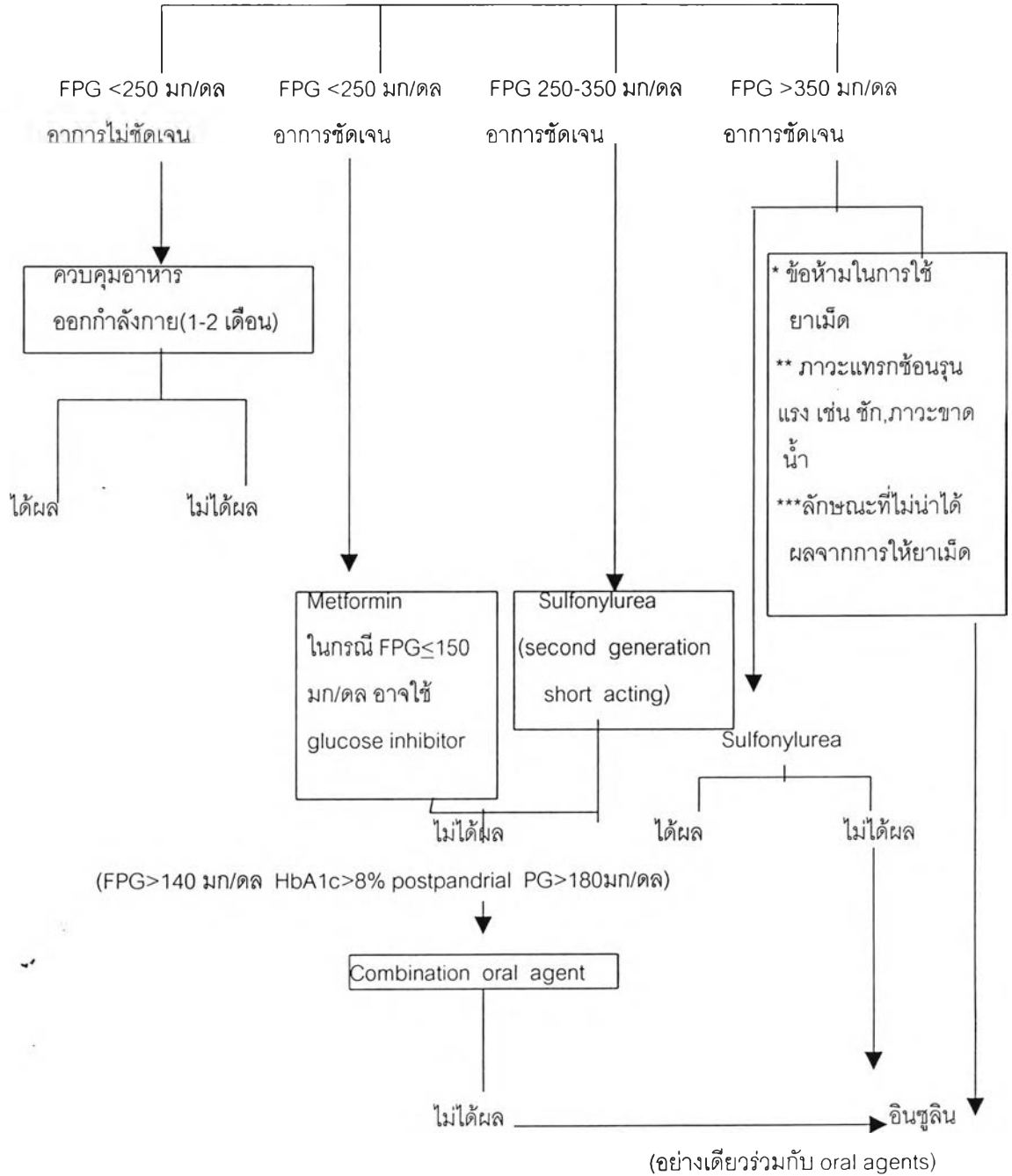
จากการศึกษาพบว่า metformin เป็นยาชนิดเดียวที่รักษาผู้ป่วยโรคเบาหวาน type 2 ช่วยลดอัตราการตายจากภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวาน เช่น heart attacks และ stroke (Kenneth C.et al., 1998)

อย่างไรก็ตามประสิทธิภาพของยา metformin ในการลดระดับน้ำตาลในเลือดไม่สูงมาก ดังนั้นจึงมักไม่ได้ผลสำหรับผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลสูงมาก ๆ ในทางเวชปฏิบัติจึงนิยมใช้ร่วมกับยากลุ่ม sulfonylurea เมื่อให้ยา sulfonylurea ถึงระดับสูงสุดแล้วยังควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ไม่ดีพอ หรือในผู้ป่วยที่ได้รับ sulfonylurea แล้วทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นมาก มักจะให้ยา metformin เสริมจะทำให้ น้ำหนักตัวไม่เพิ่มขึ้นมากกว่าเดิม

#### **การบริหารยา (Drug administration)**

การให้ยาควรให้หลังอาหาร เนื่องจากมีผลข้างเคียงทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน โดยให้ขนาด 0.5-1 กรัม/วัน แบ่งให้วันละ 2-3 ครั้ง สามารถเพิ่มขนาดได้ทุก 2 สัปดาห์ และอาจเพิ่มขนาดได้ถึง 3 กรัม/วัน เมื่อให้ถึงขนาดสูงสุดแล้วไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ควรหยุด และอาจเปลี่ยนยาหรือ ใช้ร่วมกับ sulfonylurea ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีความบกพร่องของตับและไต โรคหัวใจและหลอดเลือด หรือสภาวะขาดออกซิเจน ซึ่งจะเป็นสาเหตุให้มีการเพิ่มขึ้นของ lactate

การรักษาเบาหวาน type 2



รูปที่ 6 แสดงการรักษาผู้ป่วยเบาหวาน type 2 (Clinical practice guideline ,2542)

### อาการไม่พึงประสงค์ (Adverse drug reaction)

Metformin อาจทำให้เกิดอาการ คลื่นไส้ อาเจียน และท้องเดินได้ ความรุนแรงอาจจะเล็กน้อยถึงปานกลาง และจะพบได้ประมาณ 5-20 % ของผู้ป่วย ฉะนั้นควรรับประทานยาพร้อมหรือหลังอาหาร ในผู้ป่วยที่อ้วนอาการดังกล่าวอาจเป็นผลดีในการช่วยลดน้ำหนัก แต่ถ้าใช้ในผู้ป่วยสูงอายุอาการคลื่นไส้อาเจียนอาจทำให้เกิดภาวะการขาดสารอาหารได้

นอกจากนี้ยังพบว่า metformin ยังมีผลลดการดูดซึม vitamin B12 และ folic acid อาจทำให้เกิดการขาด vitamin B12 และ folic acid เมื่อใช้ยาเป็นเวลานาน ดังนั้นเมื่อนำมาใช้กับผู้ป่วยที่มีอายุมักพบว่าจะทำให้เกิดภาวะโลหิตจางได้ อุบัติการณ์ของอาการข้างเคียงอื่น ๆ พบได้เหมือนกับยาเม็ดลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่ม second generation sulfonylurea สำหรับอาการข้างเคียงที่รุนแรงและอันตรายถึงชีวิตได้แก่ lactic acidosis เกิดจากการยับยั้งขบวนการ gluconeogenesis มีผลให้การเปลี่ยนแปลง lactate ลดลง มีการสะสมของ lactate ในร่างกายเพิ่มขึ้น แต่มีโอกาสเกิดขึ้นได้น้อยในยา metformin แต่อาจเกิดได้ในผู้ป่วยที่มีโรคไตวาย หรือมีโรคตับหรือโรคหัวใจรุนแรง ควรระมัดระวังในการใช้ยากลุ่มนี้ เนื่องจากจะขับถ่ายออกจากร่างกายโดยไม่เปลี่ยนสภาพทางปัสสาวะ ซึ่งอาจทำให้เกิดภาวะ lactic acidosis ขึ้นได้ พบว่าในผู้ป่วย 1000 คนจะพบการเกิด lactic acidosis ประมาณ 0-0.08 คน อาการที่พบในผู้ป่วยที่เกิด lactic acidosis คือ มีภาวะ acidosis , electrolyte imbalance, มีการเพิ่มของ anion gap

### ปฏิกิริยาต่อกันของยา ( Drug interaction)

Alpha-glucosidase inhibitor จะลดการดูดซึมยา metformin ทำให้ระดับยาในเลือดต่ำกว่าปกติ

H<sub>2</sub>-receptor antagonist เช่น cimetidine เป็น competitive inhibitor ของการขับ metformin ทางไต

Anticoagulant พบว่าการขับยา oral anticoagulant จะเพิ่มขึ้นเมื่อใช้ยานี้ร่วมกับ metformin ทำให้ต้องเพิ่มขนาดของ anticoagulant

## ข้อห้ามใช้ (Contraindication)

Metformin ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติ ดังต่อไปนี้

- ketoacidosis
- มีอาการของโรคตับ
- ในผู้ป่วยที่เป็นโรคไตหรือมี serum creatinine มากกว่าระดับปกติ
- ในผู้ป่วยโรคพิษสุราเรื้อรัง ที่ตับถูกทำลาย
- ผู้ป่วยที่เตรียมตัวเพื่อการวินิจฉัย เช่น pyelography , angiography, หรือ จะทำผ่าตัดควรหยุดยาก่อน 2 วันหลังจากนั้นควรมีการตรวจการทำงานของไต ก่อนเริ่มให้ยาต่อ
- ผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจ
- ผู้ป่วยที่มีภาวะ dehydration

## ชีวอนูเคราะห์ (Bioavailability)

ชีวอนูเคราะห์ หมายถึงอัตราเร็วและปริมาณยาที่สามารถไปถึงตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ จะบอกถึงประสิทธิภาพของยาในการรักษาโรค ปริมาณที่เข้าสู่กระแสโลหิตมีค่าเป็นสัดส่วน (fraction) หรือร้อยละ (percent) เท่าไรของขนาดของยาที่ให้เรียก systemic bioavailability ใช้เป็นดัชนี (index) บ่งชี้ประสิทธิภาพของยาในการรักษาโรค โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาที่ให้โดยวิธีรับประทาน ส่วนที่เข้าสู่ในรูปเดิมคือยาที่ถูกดูดซึมและรอดพ้นการถูกทำลายที่ตับ ยาที่ผลิตจากแหล่งต่างกัน มักมีค่าชีวอนูเคราะห์ต่างกัน ถ้ามีค่าชีวอนูเคราะห์ต่างกัน ถ้ามีค่าชีวอนูเคราะห์ต่ำ หมายถึงยาที่เข้าสู่ร่างกายได้น้อยจะมีคุณค่าในการรักษาต่ำ คำนวณได้โดยมีการเปรียบเทียบค่า AUC ที่ให้โดยวิธีรับประทาน กับวิธีการให้มาตรฐาน แบ่งได้เป็น

$$\text{Absolute bioavailability} \quad \text{AUC} = \frac{\text{AUC วิธีให้ยาทดสอบ}}{\text{AUC ให้เข้าเลือดดำ}}$$

$$\text{Relative bioavailability}^* \quad \text{AUC} = \frac{\text{AUC ของยาทดสอบ}}{\text{AUC ของยามาตรฐาน}}$$

\* ที่ให้เข้าสู่ร่างกายด้วยวิธีเดียวกัน

ยาชนิดเดียวกัน มีสูตรผสมต่างกันไปตามแต่ละบริษัทผู้ผลิต เมื่อบริหารเข้าสู่ร่างกายแล้วให้ bioavailability เท่ากันเรียกว่ายาเหล่านั้นมี bioequivalence ต่อกันและจะให้ผลการรักษาเท่าเทียมกัน (therapeutic equivalence)

การเปรียบเทียบ bioequivalence ของยา 2 ตำรับประเมินได้จากระดับยาในพลาสมา ภายหลังรับประทาน โดยเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ ดังนี้

1. ระดับยาในเลือดสูงสุด (Cmax) บ่งถึงอัตราเร็วในการดูดซึมยา
2. ระยะเวลาที่ระดับยาในเลือดสูงสุด (Tmax) บ่งถึงอัตราเร็วในการดูดซึมยา
3. และพื้นที่ใต้โค้งระหว่างความเข้มข้นกับเวลา (AUC) บ่งถึงปริมาณการดูดซึมของยา ยาที่มี bioequivalence ต่อกันจะต้องมีค่า Cmax, Tmax, AUC ไม่แตกต่างกันโดยมีเกณฑ์การตัดสินดังนี้

1. ผลการทดสอบสถิติ ANOVA หรือ t-test ของแต่ละพารามิเตอร์คือ Cmax, Tmax และ AUC ระหว่างผลิตภัณฑ์ยาสามัญ และผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบที่ความเชื่อมั่น 90 % ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

2. 90 % Confidence interval ของผลต่างหรือของอัตราส่วนของแต่ละพารามิเตอร์ของผลิตภัณฑ์ยาสามัญ และผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบต้องอยู่ในช่วงที่เหมาะสมคือ

90 % CI ของผลต่างค่าเฉลี่ย Cmax & AUC = 80-120 % สำหรับข้อมูลปกติ

90 % CI ของผลต่างค่าเฉลี่ย Cmax & AUC = 80-125 % สำหรับข้อมูล

Log-transformed (Jackson A J., 1994)

% difference ของ Tmax =  $\pm$  20 % ของผลิตภัณฑ์ต้นแบบ

(แสดงสูตรคำนวณในภาคผนวก ง)

## วิธีวิเคราะห์ Metformin ในพลาสมา

Metformin (1,1-dimethylbiguanide) เป็นสารประกอบกลุ่ม biguanide การวิเคราะห์หาระดับยาทางเภสัชจลนศาสตร์ ทำได้หลายวิธีเช่น colorimetric และ spectrophotometer แต่ทั้ง 2 วิธีมีความจำเพาะ และความไวค่อนข้างต่ำ ส่วน mass spectrometry มีความไวและความจำเพาะสูง แต่อุปกรณ์ในการวิเคราะห์หายากไม่มีในห้องปฏิบัติการทั่วไป ในปัจจุบันนิยมวิเคราะห์ด้วย gas-liquid chromatography และ high performance liquid chromatography (HPLC) ซึ่งวิธีง่าย รวดเร็ว มีความจำเพาะและความไวสูง แต่ปัญหาที่เกิดขึ้นพบว่า metformin

เป็นสารที่มีความเป็น polar สูง ทำให้การวิเคราะห์มีความซับซ้อน และยุ่งยาก โดยมีผู้ที่ได้พัฒนาวิธีวิเคราะห์หาระดับยาในเลือดโดยใช้วิธี HPLC ดังนี้

ในปี 1977 Ross MS. ได้ทำการวิเคราะห์หาระดับยา metformin ในปัสสาวะ โดยใช้อนุพันธ์ของ metformin เป็น internal standard โดยวิธี HPLC ใช้ stainless-steel column packed with bondopak phenyl / corasil, flow rate 1 ml/min, mobile phase เป็น 40 % methanol ในน้ำ ใช้ UV spectrophotometer monitoring ที่ 280 nm ผลการทดลองพบว่าวิธีนี้สามารถหา metformin hydrochloride ในปัสสาวะที่มีความเข้มข้น 1.0 mg/100 ml และเมื่อปรับปรุงการสกัด โดยลดจำนวน acetonitrile สามารถหาความเข้มข้นในปัสสาวะได้ถึง 0.02 mg/100 ml

ปี 1981 Charles B.G. และคณะ ได้ทำการวิเคราะห์หาระดับยา metformin ในพลาสมา และในปัสสาวะ โดยวิธี HPLC และใช้ column เป็น cation-exchange, UV detector 230 nm, mobile phase เป็น ammonium dihydrogen sulphate solution (0.03 mol/l) ปรับ pH 2.4 ใช้ 1-propylbiguanide เป็น internal standard ผลการวิเคราะห์พบว่าสามารถวัด metformin ได้ถึง 0.1 mg/ml

ปี 1988 Ieal Lis. และ Somogyi A. ได้ทำการศึกษาหาระดับยา metformin ในพลาสมาและในปัสสาวะโดยวิธี HPLC ใช้ column เป็น stainless-steel, mobile phase เป็น 8% acetonitrile, 3 mM heptane sulphonic acid, 0.05 M dipotassium hydrogen orthophosphate และน้ำ ปรับ pH 4 flow rate 1 ml/min UV detector 234 nm ใช้ propylbiguanide เป็น internal standard ผลการทดลองพบว่าสามารถวัด metformin ได้ถึง 0.01 µg/ml

ปี 1992 Huupponen R. และคณะได้ทำการศึกษาหาระดับยา metformin ในพลาสมา โดยใช้ HPLC ใช้ column เป็น µ bonapack phenyl, UV detector 238 nm, flow rate 1.35 ml/min, mobile phase เป็น 0.01M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> pH 7 ต่อ acetonitrile เท่ากับ 60:40 ใช้ phenformin เป็น internal standard สกัดโดยการผ่าน Amprep extraction column ผลการทดลอง retention time ของ metformin และ phenformin เท่ากับ 2.8 และ 5.6 ตามลำดับ เปอร์เซ็นต์ recovery ในพลาสมาเท่ากับ 42 % และสามารถวัด metformin ได้ถึง 0.05 µg/ml

จากปัญหาที่ metformin แยกตัวได้ดี และมีคุณสมบัติเป็นเบส ทำให้การวิเคราะห์หาระดับยาปริมาณน้อย ๆ ในเลือดทำได้ยาก การศึกษาครั้งนี้ใช้วิธีวิเคราะห์หาระดับยา metformin โดยพัฒนามาจากวิธีของ Huupponen R. et al. และ Jean D.L. et al