

๑. ความเป็นมาของปัญหา

นัยแต่มานติงและเบตส์ (Banting & Best) สามารถแยกฮอร์โมน Insulin ออกมาได้จากตับอ่อนเมื่อ ค.ศ. ๑๙๒๑ และนำมาใช้รักษาโรคเบาหวาน ได้ผลดีแล้วก็ตาม แต่เนื่องจากข้อไม่ทีบางประการของ Insulin คือ Insulin เป็น สารพวกโปรตีนให้ทางปากไม่ได้ เพราะจะถูกย่อยเสียก่อน จำเป็นต้องใช้ฉีด ทำให้เกิดความไม่สะดวกในการใช้ เกิดความเจ็บปวดจากการฉีด ผู้ป่วยบางรายอาจเกิดการแพ้ หรือคือต่อ Insulin ด้วยเหตุนี้จึงได้มีการพยายามค้นหายาเบาหวานชนิดรับประทานที่สามารถรักษาโรคเบาหวานได้

ยาเบาหวานชนิดรับประทานที่ค้นพบขนานแรก ๆ ได้นำมาทดลองกับสัตว์และคน เพื่อฤทธิ์การลดน้ำตาลในเลือด แม้ว่าจะช่วยลดน้ำตาลในเลือดได้ แต่ต่อมาภายหลังพบว่ามียพิษอย่างรุนแรง จึงได้มีการค้นคว้ากันเรื่อยมา ในที่สุดก็ค้นพบ Sulfonylurea และ Biguanide ซึ่งมีพิษน้อยกว่า และถูกนำมาใช้กันแพร่หลายเรื่อยมาจนในปัจจุบัน

ความนิยมของการใช้ยาเบาหวานชนิดรับประทานได้เพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ในวงการแพทย์ เนื่องจากมีความสะดวกในการใช้ยา และผู้ป่วยพึงพอใจมากกว่าการฉีด Insulin ด้วยเหตุนี้จึงมีผู้ผลิตยาเบาหวานชนิดรับประทานขึ้นหลายชนิดออกสู่ท้องตลาด โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ยาเบาหวานชนิดรับประทานในกลุ่ม Sulfonylurea ที่ถูกสังเคราะห์ขึ้น และนำมาทดลองใช้กับผู้ป่วยบางราย ปรากฏว่าสามารถลดน้ำตาลในเลือดได้ แต่เกิดอาการข้างเคียงและพิษของยามาก จึงได้คิดเปลี่ยนแปลงกันต่อไปเพื่อที่จะให้ได้ยามีสรรพคุณ

ในการรักษาดีกว่าเดิม และเกิดอาการข้างเคียงและพิษของยาน้อยกว่ายาตัวเดิม หรือไม่มีเลย

ปัจจุบันได้มีผู้ผลิตยาเบาหวานชนิดรับประทานขนานใหม่ขึ้น ชื่อ Glipizide เป็นยาเบาหวานชนิดรับประทานขนานใหม่ที่กำลังทดลองใช้กับผู้ป่วยเบาหวานในปัจจุบัน อันเป็นจุดประสงค์ของงานวิจัยชิ้นนี้ในการตรวจสอบผล เพื่อจะได้ทราบว่ายาชนิดนี้ให้ผลในการรักษาเบาหวานดีกว่ายาเบาหวานชนิดอื่น ๆ อย่างไร และมีอาการข้างเคียงและพิษของยามากน้อยเพียงใด

Diabetes mellitus เป็นโรคชนิดหนึ่ง ซึ่งเกิดจากการที่ร่างกายไม่สามารถจะเผาผลาญน้ำตาลให้เป็นไปตามปกติ หรือมีการผิดปกติใน Carbohydrate metabolism อันเป็นผลให้เกิดมีน้ำตาลในเลือดสูง

ร่างกายของคนปกติทั่ว ๆ ไป น้ำตาลที่ได้จากอาหารจะถูกเผาผลาญให้เกิดพลังงานส่วนหนึ่ง และน้ำตาลส่วนที่เกินจะถูกเก็บสะสมไว้ที่ตับ และกล้ามเนื้อในรูปของ glycogen ทำให้น้ำตาลในเลือดอยู่ในระดับปกติ ส่วนผู้ที่ป่วยโรคเบาหวาน ร่างกายไม่สามารถจะเผาผลาญน้ำตาลได้รวดเร็ว เช่นคนปกติ จึงเป็นเหตุให้น้ำตาลในเลือดสูง จนล้นออกมาทางปัสสาวะ

บุคคลปกติจะมีน้ำตาลในเลือด ขณะอดอาหารเช้า (Fasting blood sugar) โดยทั่ว ๆ ไปใช้ค่า ๘๐ - ๑๒๐ มก.% ซึ่งค่านี้จะใช้ไม่เท่ากันในแต่ละโรงพยาบาล ในรายที่น้ำตาลในเลือดขณะอดอาหารเช้ามืดค่าเกินระดับสูงสุดของค่าปกติ ๒๐ มก.% ขึ้นไป ให้สงสัยว่าเป็นโรคเบาหวาน

น้ำตาลที่ปรากฏในเลือดเกิดจากอาหารจำพวกแป้ง อาหารที่ผสมน้ำตาล และผลไม้หวานทุกชนิด ซึ่งอาหารพวกแป้งจะถูกเปลี่ยนเป็นน้ำตาลได้หมด อาหารพวก

โปรตีนถูกเปลี่ยนเป็นน้ำตาลประมาณร้อยละ ๕๐ อาหารพวกไขมันถูกเปลี่ยนเป็นน้ำตาล
โคประมาณร้อยละ ๑๐

สาเหตุที่น้ำตาลในร่างกายไม่ถูกเผาผลาญตามปกติ เนื่องจากผู้ที่ เป็น
โรคเบาหวานมี Insulin ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมการใช้น้ำตาลในร่างกายไม่เพียงพอกับ
ความต้องการ อาหารบางอย่างที่ผู้ป่วยรับประทานไม่สามารถนำมาใช้ให้เกิดพลังงาน
ได้ตามปกติ น้ำตาลในเลือดจึงสูงขึ้น ซึ่งทำให้เกิดอาการของโรค

Insulin เป็น pancreatic hormone ผลิตโดยส่วน Islet
of Langerhans ของตับอ่อน อวัยวะส่วนนี้ประกอบด้วย alpha cell และ
beta cell

Alpha cell สร้าง glucagon ซึ่งเป็น Hyperglycemic agent
และมี action ตรงข้ามกับ Insulin ถ้าร่างกายขาดอาหาร น้ำตาลในเลือดจะ
น้อยกว่าปกติ glucagon จะช่วยให้น้ำตาลในเลือดสูงเท่าปกติ โดยทำให้เกิด
Glycogenolysis ส่วน beta cell มีหน้าที่ผลิต Insulin เพื่อควบคุมระดับ
น้ำตาลในเลือดให้เป็นปกติ โดย Insulin จะช่วยให้ glucose ผ่านจาก extra-
cellular fluid เข้า cell membrane หรือนัยหนึ่งคือ Insulin ช่วยเร่ง
ให้มีการ transport ของ glucose เข้า cell ใต้วงขึ้น จากนี้ tissue
จะนำ glucose ไปใช้โดยเปลี่ยนเป็น glucose - 6 - Phosphate การเกิด
Phosphorylation of glucose จะดำเนินต่อไปโดย action ของ enzyme glucoki-
nase ซึ่งต้องอาศัย Insulin เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา และในที่สุด glucose - 6 -
Phosphate จะถูก metabolized แล้วเข้าสู่ Krebs' cycle ต่อจากนั้นจะถูก
oxidized ได้คาร์บอนไดออกไซด์ น้ำ และพลังงาน ซึ่งต้องอาศัย Insulin อีกเช่นกัน

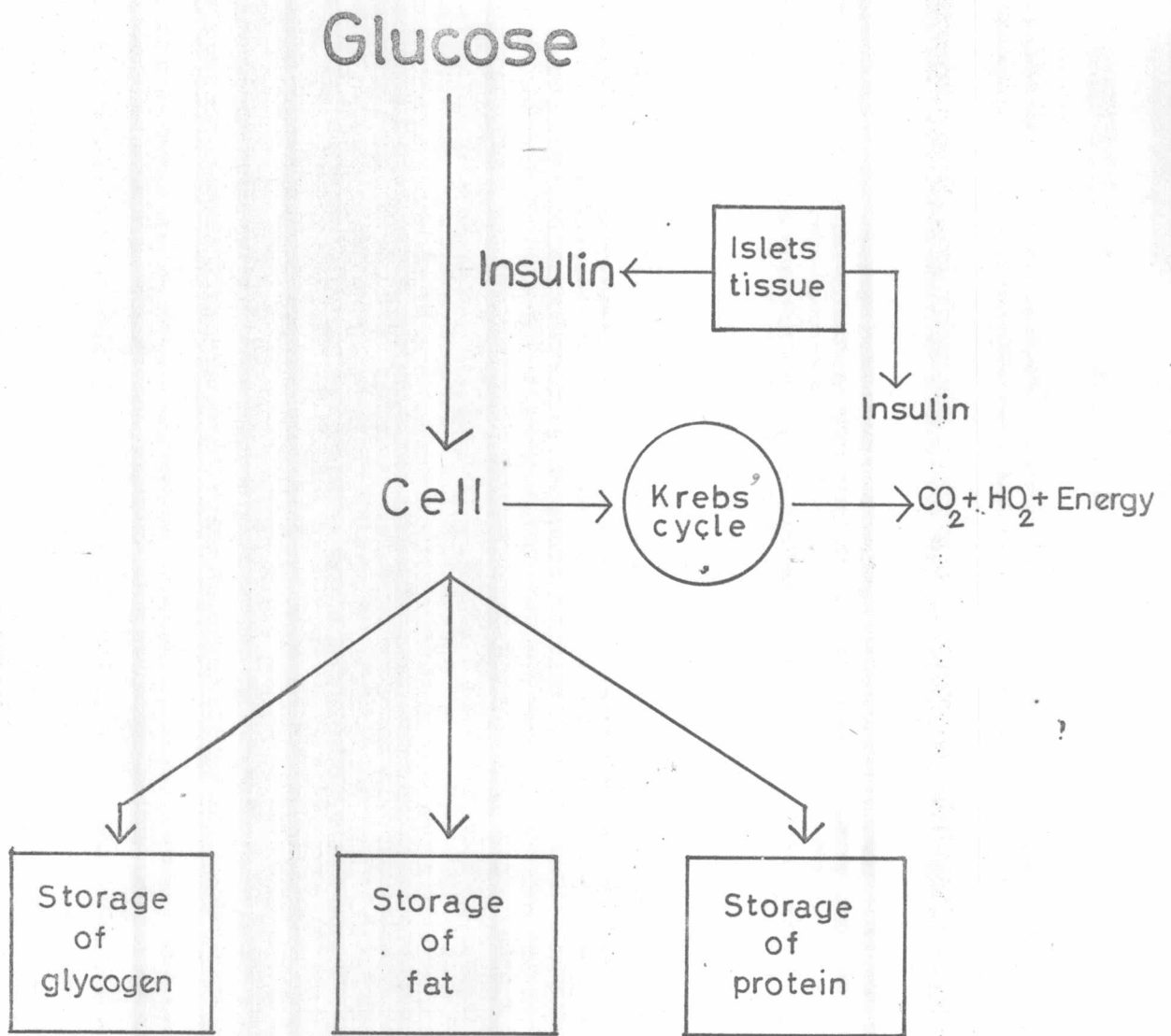
Glucose บางส่วนที่เหลือใช้ จะถูกเก็บไว้ในรูปของ glycogen ที่
ตับและกล้ามเนื้อ และอาจเปลี่ยนเป็นไขมันเก็บไว้ที่ adipose tissue บางส่วนจะ

เปลี่ยนเป็นโปรตีน ซึ่งขบวนการทั้งหมดต้องอาศัย Insulin (รูปที่ ๑) แต่ถ้าขาด Insulin หรือร่างกายผลิต Insulin ไม่เพียงพอ การเผาผลาญน้ำตาลในเลือดจะสูงขึ้น ร่างกายจะขาดพลังงาน และเพื่อดำรงชีวิตอยู่ได้ ร่างกายจึงดึงพลังงานจาก glycogen ในตับและกล้ามเนื้อไขมัน และโปรตีน โดยเปลี่ยนให้เป็น glucose ทำให้ metabolic pattern ผิดปกติ ดังนั้น ตับและกล้ามเนื้อไม่สามารถจะเก็บ glycogen ไว้ได้ เมื่อไขมันถูก metabolized เป็น glucose ทำให้มี Free fatty acid เกิดขึ้นในเลือด และในปัสสาวะมากกว่าปกติ ซึ่งเรียกว่า Ketone body ได้แก่ Beta - hydroxybutyric acid Acetoacetic acid และ Acetone เมื่อเกิดสะสมมากในเลือด ทำให้เกิด Acidosis และ Ketosis ทำให้ผู้ป่วยหมดสติและตายได้ในที่สุด ส่วนโปรตีนเมื่อถูก metabolized เป็น glucose ทำให้มีไนโตรเจนออกทางปัสสาวะมากขึ้น คนที่เป็นโรคเบาหวานจะมีอาการของโรคในระยะเริ่มแรก คือ ปัสสาวะมากและบ่อยครั้ง (polyurea) เนื่องจากน้ำตาลในเลือดเพิ่มขึ้น ย่อมมีความเข้มข้นมาก และถูกขับออกจากร่างกายทางปัสสาวะ น้ำตาลจะพาน้ำออกไปด้วย ร่างกายจึงเสียน้ำจำนวนมาก น้ำที่เสียไป ร่างกายจำเป็นต้องได้น้ำมาทดแทน จึงทำให้ รู้สึกกระหายน้ำ (polydypsia) และเนื่องจาก Glucose ไม่ถูก metabolized ร่างกายไม่สามารถจะใช้พลังงานจากน้ำตาลได้ คนไข้จึง อ่อนเพลียและเหนื่อย แต่เพื่อให้คงชีวิตอยู่ได้ ร่างกายจึงต้องดึงพลังงานจากไขมัน โปรตีนและ glycogen มาใช้แทน ผู้ป่วยจึงมีน้ำหนักตัวลดลง

โรคเบาหวานแบ่งเป็น ๒ ชนิดคือ

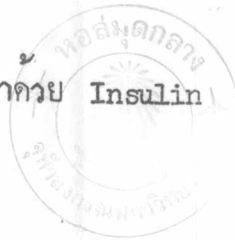
๑. Juvenile diabetes

เป็นโรคเบาหวานที่เกิดขึ้นในเด็ก พบว่าผู้ป่วยมี beta cell ผิดปกติ การผลิต Insulin จึงน้อยมาก ซึ่งความผิดปกตินี้เกิดขึ้นตั้งแต่แรกเกิดเป็นทารก เป็น



รูปที่ 1 แสดงการเผาผลาญ Glucose ที่ต้องอาศัย Insulin

โรคเบาหวานที่รุนแรงและซับซ้อนมาก ผู้ป่วยประเภทนี้ต้องรักษาด้วย Insulin จึงจะไ้ผล



๒. Maturity - onset diabetes

เป็นโรคเบาหวานที่เกิดขึ้นในคนสูงอายุ โดยมากอายุตั้งแต่ ๔๐ ปีขึ้นไป เป็นโรคเบาหวานที่ไม่แสดงอาการรุนแรงมากนัก สามารถควบคุมได้ผล โดยใช้ยาเบาหวานชนิดรับประทาน (Oral antidiabetic drug) โรคเบาหวานชนิดนี้พบว่าเป็นกันมาก

การที่จะทราบว่า เป็นโรคเบาหวานหรือไม่ นอกจากจะสังเกตจากอาการดังกล่าวแล้ว ต้องตรวจหาระดับน้ำตาลในเลือด เพื่อทราบว่า เป็นโรคเบาหวานมากน้อยเพียงใด ไม่นิยมตรวจจากปัสสาวะ เพราะว่าจะพบน้ำตาลในปัสสาวะ เมื่อระดับน้ำตาลในเลือดสูงถึง ๑๖๐ - ๑๘๐ มก.% ซึ่งเกินสมรรถภาพของไตจะดูดกลับได้ น้ำตาลจึงล้นออกมาทางปัสสาวะ

อย่างไรก็ตาม การตรวจจากปัสสาวะเป็นวิธีที่ง่าย และผู้ป่วยทำได้ด้วยตนเอง ผู้ป่วยจึงนิยมตรวจ เพื่อทราบว่า มีน้ำตาลในปัสสาวะหรือไม่ จะไ้ระวังในการรับประทานอาหารมากขึ้น และรีบมาพบแพทย์

โรคแทรกซ้อนของโรคเบาหวาน (Diabetic complication)

เป็นโรคที่เกิดขึ้นโดยมีโรคเบาหวานเป็นเหตุ นำ อาการและอันตรายของโรคมักเกิดเนื่องจากโรคแทรกซ้อนทั้งสิ้น ทั้งนี้เนื่องจากการผิดปกติใน metabolism ของ Carbohydrate นาน ๆ ยังผลให้เกิดความเสื่อมของปลายประสาท ผนังของหลอดเลือดแดงจะหนาและแข็ง และเกิดอุดตันได้ง่าย เลือดไปหล่อเลี้ยงไม่พอ จึงเกิดโรคของอวัยวะที่หล่อเลี้ยงด้วยหลอดเลือดนั้น ๆ ร่างกายจึงทรุดโทรม ทำให้เกิดโรคแทรกซ้อนตามมาในที่สุด

โรคแทรกซ้อนของโรคเบาหวาน แบ่งได้เป็น ๒ ชนิดคือ

๑. โรคแทรกซ้อนอย่างเฉียบพลัน ได้แก่

๑.๑ ภาวะเลือดเป็นกรดทั่วร่างกาย (acidosis) เป็นโรคแทรกซ้อนที่รุนแรง เนื่องจากร่างกายขาด Insulin อย่างเฉียบพลัน การเผาผลาญน้ำตาลเสียไป ร่างกายจึงเผาผลาญไขมันแทน ทำให้เกิด Ketone body คั่งอยู่ในเลือดมาก ซึ่ง Ketone body มีความเป็นกรดเมื่อกั่งมาก ๆ ร่างกายกลายเป็นกรด ผู้ป่วยจะมีอาการอ่อนเพลียมาก ทราน้ำ ตัวแห้ง มีไข้ หอบลมหายใจมีกลิ่น acetone น้ำตาลในเลือดสูงมาก ผู้ป่วยจะซีมีในที่สุดจะหมดสติ ตรวจปัสสาวะจะพบน้ำตาลและ acetone การรักษาใช้การฉีด Insulin และให้น้ำเกลือ

๑.๒ ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (Hypoglycemia) เนื่องจากรับประทานอาหารน้อยเกินไป หรือฉีด Insulin มากเกินไป ผู้ป่วยจะมีอาการหัวใจสั่น เหงื่อออก อ่อนเพลีย ม่านตาขยาย และหมดสติ ตรวจปัสสาวะไม่พบน้ำตาลและ acetone วิธีรักษาให้รับประทานของหวานหรือฉีดน้ำตาล glucose เข้าทางเส้นโลหิต

๒. โรคแทรกซ้อนชนิดเรื้อรัง ได้แก่

โรคที่เกิดจากหลอดเลือดแข็งและอุดตัน ผนังของหลอดเลือดใหญ่และเส้นเลือดฝอยจะหนาขึ้น สาเหตุยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เข้าใจว่าเกิดจากไขมันในเลือดซึ่งสูงมากกว่าปกติในคนเป็นโรคเบาหวาน เป็นสาเหตุสำคัญเพราะการเผาผลาญไขมันจะเกิด Ketone body และ Cholesterol เกิดขึ้น โรคเหล่านี้ได้แก่

๒.๑ โรคหลอดเลือดหัวใจอุดตัน ผู้ป่วยจะมีอาการเหนื่อยง่าย เจ็บบริเวณหัวใจเป็นครั้งคราว ต่อมาจะเจ็บมากขึ้นและนานขึ้น สุดท้ายหัวใจจะวาย

๒.๒ โรคหลอดเลือดในสมองอุดตัน จะมีอาการมีศีรษะ ความคิด
ความจำลดน้อยลง เมื่อหลอดเลือดอุดตันหรือแตก จะเป็นอัมพาตหรือหมดสติ

๒.๓ โรคของหลอดเลือดส่วนปลายตีบ เลือดที่ไปเลี้ยงส่วนขา ปลายมือ
ปลายเท้าจะน้อยลงหรือขาดไป ผู้ป่วยจะมีอาการเจ็บปวดของเนื้อส่วนนั้น อาจเกิดเป็น
เนื้อตายเห็นเป็นสีดำแห้ง ถ้ามีการติดเชื้อร่วมด้วย ส่วนนั้นจะเปื่อย มีกลิ่นเหม็น
และดูกลามอย่างรวดเร็ว เนื่องจากมีความต้านทานต่ำ เชื้อจะแพร่กระจายได้ง่าย
เมื่อบาดแผลเพียงเล็กน้อย แผลจะลามใหญ่ขึ้นจนเกิดการเน่าของมือหรือเท้าที่เรียกว่า
gangrene บางครั้งต้องตัดแขนหรือขาข้างนั้นทิ้งเสีย

๒.๔ โรคปลายประสาทอักเสบ (Diabetic neuropathy) เป็น
โรคแทรกซ้อนที่พบบ่อย เกิดจากการเสื่อมของไขสันหลังและเยื่อหุ้มของเส้นประสาท
ซึ่งมีสาเหตุจากการอุดตันของหลอดเลือดที่ไปหล่อเลี้ยงระบบประสาททั้งกลาง มักเกิดขึ้น
ที่แขนและขาทั้ง ๒ ข้าง โดยมีอาการชาและปวดที่นิ้วมือและเท้า

ถ้าเกิดความเสื่อมของระบบประสาทที่อยู่นอกเหนือจิตใจ จะมีอาการหมด
ความรู้สึกทางเพศ ถ้าเกิดที่กระเพาะอาหารจะมีอาการคั่งของอาหาร ท้องอืด ปวดท้อง
ถ้าเกิดที่กระเพาะปัสสาวะ การบีบตัวของกระเพาะปัสสาวะจะอ่อนลง ทำให้เกิด
ปัสสาวะคั่งภายในปัสสาวะไม่ออก

๒.๕ โรคไต (Diabetic nephropathy) เนื่องจากการ
เปลี่ยนแปลงที่หลอดเลือดภายในไต ทำให้หน้าที่ของไตเสื่อมลง จะมีอาการบวมทั้งตัว
ความดันโลหิตสูง คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร

๒.๖ โรคตา (Diabetic retinopathy) เป็นต้นเหตุสำคัญ
ทำให้เกิดตาบอด เนื่องจากผนังของเส้นเลือดฝอยที่ไปเลี้ยงเยื่อ retina ของ
ลูกตาดึงปกติ ระยะแรกตาจะเริ่มมัว และเมื่อมีการผิดปกติมากขึ้น ตาจะบอดได้
ในที่สุด

โรคแทรกซ้อนชนิดเรื้อรัง โดยมากเกิดจากระยะเวลาของการเป็นโรคเบาหวาน และมีการควบคุมเบาหวานไม่ดีพอ ถ้ามีการควบคุมเบาหวานให้อยู่ในเกณฑ์ปกติอยู่เสมอ โรคแทรกซ้อนจะเกิดช้าลงหรือลดอาการรุนแรงของโรคได้

การรักษาโรคเบาหวาน

หลักสำคัญที่ต้องปฏิบัติ คือ

- ๑. การควบคุมอาหาร
- ๒. การออกกำลังกาย
- ๓. การให้ยา



๑. การควบคุมอาหาร

การจำกัดอาหารถือว่าเป็นหลักสำคัญในการรักษาอย่างหนึ่ง ผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานอย่างอ่อน ไม่จำเป็นต้องรักษาด้วยการให้ยา ใช้วิธีควบคุมอาหารจะไดผล ผู้ป่วยเบาหวานควรจำกัดอาหารจำพวกแป้งและน้ำตาลเป็นส่วนใหญ่ แต่ต้องคำนึงถึงการได้อาหารที่จะให้กำลังงานแก่ร่างกายเพียงพอ นอกจากนี้ ควรระวังในเรื่องอาหารประเภทไขมันอีกด้วย

๒. การออกกำลังกาย

การออกกำลังกายมีส่วนในน้ำหนักตัวลดลง โดยเฉพาะผู้ป่วยที่อ้วน เพราะการออกกำลังกายช่วยให้น้ำตาลในเลือดถูกเผาผลาญเป็นพลังงาน เลือดจะไหลเวียนดีขึ้น ช่วยเพิ่มกำลังของกล้ามเนื้อ แต่การออกกำลังกายจะต้องเป็นไปตามวัยและสภาพ

๓. การให้ยารักษาโรคเบาหวาน (Antidiabetic drug)

ยารักษาโรคเบาหวานแบ่งเป็น ๒ ประเภท คือ

- ๓.๑ ยาฉีด Insulin
- ๓.๒ ยาเบาหวานชนิดรับประทาน

๓.๑ ยาคีค Insulin

Insulin เป็น Protein ประกอบด้วย Amino acid มีสูตรเคมีดังนี้ $C_{254}H_{377}O_{75}S_6$ ถ้ารับประทานจะถูกทำลายโดยน้ำย่อยในกระเพาะอาหารและโมเลกุลไม่ถูกดูดซึมผ่านผนังลำไส้ การให้ Insulin จึงต้องใช้ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ถ้าในรายฉุกเฉินจะฉีดเข้าทางเส้นเลือด



Insulin ใช้รักษาผู้ป่วยเบาหวานในรายต่อไปนี้

๑. ผู้ป่วยเบาหวานที่เป็นเด็ก (Juvenile diabetes) เพราะตับอ่อนไม่สามารถจะสร้าง Insulin ได้เพียงพอหรือสร้างไม่ได้เลย
๒. ผู้ป่วยเบาหวานที่มีการติดเชื้ออย่างรุนแรง ร่างกายต้องการ Insulin มากขึ้น ยาเบาหวานชนิดรับประทานไม่สามารถจะกระตุ้นให้ตับอ่อนหลั่ง Insulin ได้เพียงพอ
๓. ผู้ป่วยที่เกิดอาการหมดสติ เนื่องจากมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงเกินไป จำเป็นต้องฉีด Insulin เพื่อลดระดับน้ำตาล
๔. ผู้ป่วยเบาหวานที่เป็นโรคหัวใจ (Coronary heart disease) ควรรักษาด้วย Insulin เพราะจากรายงานพบว่ายาเบาหวานชนิดรับประทานทำให้ผู้ป่วยตายด้วยโรคหัวใจมากขึ้น
๕. ผู้ป่วยเบาหวานที่ตั้งครรภ์ ควรรักษาด้วย Insulin เพราะ Insulin จะช่วยป้องกันการแท้งและช่วยให้เด็กรอด
๖. ผู้ป่วยเบาหวานที่รักษาด้วยการใช้ยาในกลุ่ม Sulfonylurea และ Biguanide รวมกันทั้ง ๒ ชนิด ในขนาดสูงแล้วไม่ได้ผล จำเป็นต้องรักษาด้วย Insulin

ผลเสียของการใช้ Insulin

๑. เป็นภาระต้องฉีดทุกวัน ทำให้เกิดเจ็บบริเวณที่ฉีด ผู้ป่วยจึงชอบรับประทานยามากกว่า

๒. ผู้ป่วยไม่สามารถจะฉีด Insulin ด้วยตนเองได้เป็นส่วนมาก จำเป็นต้องไปฉีดที่คลินิก เพราะถ้าฉีคเองเกรงจะเกิดอันตราย

๓. ทำให้เกิดระดับน้ำตาลในเลือดต่ำกว่าปกติ (Hypoglycemia) ใ้ร่างกาย ถ้าควบคุมไม่ดี เช่นฉีด Insulin มากเกินไปหรือฉีด Insulin แล้วลืมรับประทานอาหาร อาจทำให้หมดสติได้

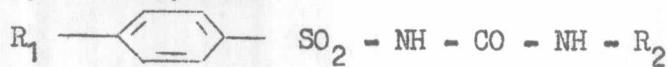
๔. ทำให้เกิดอาการแพ้ต่อผิวหนัง (Skin reaction) ใ้ร่างกาย จะเป็นผื่นแดงบริเวณที่ฉีด หรือผิวหนังบริเวณฉีดบวม (Lipodystrophy)

๓.๒ ยาเบาหวานชนิดรับประทาน (Oral antidiabetic drug) ที่ใช้แพร่หลายในปัจจุบัน แบ่งออกได้เป็น ๒ กลุ่มใหญ่ ๆ คือ

๓.๒.๑ Sulfonylurea group

เป็นยาเบาหวานชนิดรับประทานที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นในปี ค.ศ. ๑๙๕๕ สูตรโครงสร้างของยาในกลุ่มนี้คือ

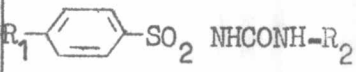


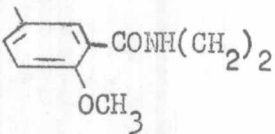

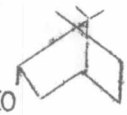


Aryl Sulfonylurea



ยาทุกตัวในกลุ่มนี้มีอนุมูล Sulfonylurea เหมือนกัน (ตารางที่ ๑) ซึ่งอนุมูลนี้มีความสำคัญในการออกฤทธิ์ลดน้ำตาล ส่วนชนิดของยาที่แตกต่างกันออกไป ขึ้นอยู่กับกลุ่ม R₁ และ R₂ (Dipalma, 1971) ซึ่งทำให้ระยะเวลาของการออกฤทธิ์และความแรงของยาต่างกัน

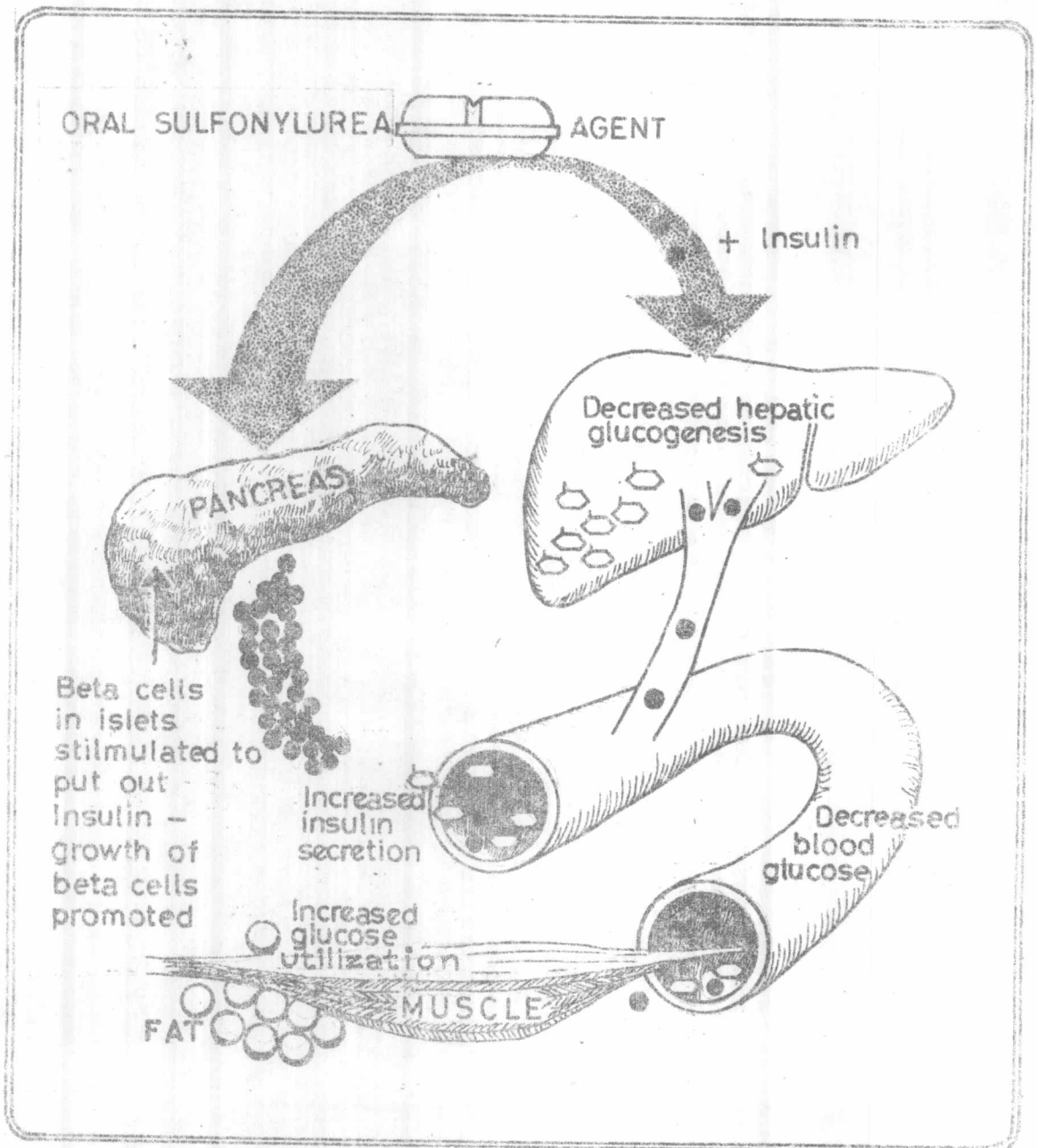
Sulfonylurea ละลายได้ดีในค่าง และถูกดูดซึมทันทีจากลำไส้เล็ก ความเข้มข้นของยาในเลือดจะเริ่มสูงภายในชั่วโมงแรก ภายหลังถูกดูดซึมเข้ากระแสเลือด Sulfonylurea จะจับกับ plasma protein ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ และถูกขับออกทางไต

ตารางที่ ๑ สูตรโครงสร้างของยาเบาหวานชนิดรับประทานในกลุ่ม Sulfonylurea

ชื่อยา	R ₁	Sulfonylurea	R ₂
Tolbutamide	CH ₃		C ₄ H ₉
Chlorpropamide	Cl		C ₃ H ₇
Acetohexamide	COCH ₃		
Tolazamide	CH ₃		
Glibenclamide	Cl 		
Glibornuride	CH ₃		
Glipizide	H ₃ C 		

กลไกการออกฤทธิ์

Sulfonylurea สามารถออกฤทธิ์ลดน้ำตาลในเลือดได้ทั้งในคนปกติและผู้ป่วยเบาหวาน โดยการกระตุ้น beta cell ของตับอ่อนโดยตรง ทำให้หลั่ง Insulin ออกมา (รูปที่ ๒) จะใช้ได้ดีเฉพาะผู้ป่วยที่ beta cell ยังสามารถหลั่ง Insulin ได้ แต่จะไม่ไดผลในผู้ป่วยเบาหวานที่เป็นเด็ก (Juvenile diabetes) เพราะ beta - cell ไม่สามารถจะผลิต Insulin ได้



รูปที่ 2 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยาเบาหวานชนิดรับประทานในกลุ่ม Sulfonylurea



Sulfonylurea เหมาะที่จะใช้รักษาผู้ป่วยเบาหวานเริ่มเป็นเมื่อสูงวัย ซึ่งการควบคุมอาหารอย่างเคร่งครัด ยานี้มักจะใช้โดยผลดีในผู้ป่วยเริ่มเป็นเมื่อสูงวัย หลังจากอายุ ๔๐ ปี ห้ามใช้ในผู้ป่วยเบาหวานที่เป็นเด็ก และไม่เหมาะที่จะใช้กับผู้ป่วยเบาหวานที่มีประวัติหรือมีความโน้มเอียงที่จะเกิด Ketoacidosis ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้รุนแรง หรือต้องรับการผ่าตัดใหญ่ และผู้ป่วยเบาหวานตั้งครรภ์ เพราะยากุ่มนี้สามารถผ่านไปยังทารกในครรภ์ได้ ทำให้ทารกที่คลอดอาจเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ

อาการข้างเคียงและพิษของยา

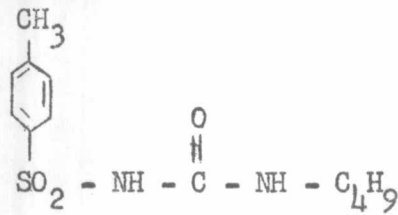
ยาในกลุ่ม Sulfonylurea อาจทำให้เกิดอาการข้างเคียงและพิษของยาได้ แต่พบน้อยและไม่รุนแรงมากนัก อาการที่พบบ่อยคือ

๑. ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (Hypoglycemia) เกิดเนื่องจากขนาดของยาสูงเกินไป เป็นอาการที่พบบ่อยที่สุด และเกิดกับ Sulfonylurea บางตัว แต่จะเกิดมากในพวกที่ออกฤทธิ์นาน และเกิดได้มากในผู้ป่วยที่เริ่มเป็น
๒. อาการทางระบบทางเดินอาหาร (Gastrointestinal symptoms) ได้แก่คลื่นไส้ อาเจียน แน่นท้อง และท้องเดิน อาการนี้จะเกิดเฉพาะบางคนเท่านั้น น้อยจะเพิ่มขึ้นเมื่อให้ยาพวกนี้ และเป็นสัดส่วนกับขนาดของยาที่ให้
๓. อาการทางระบบประสาท ถ้าใช้ Sulfonylurea ขนาดสูงเกินไป จะมีอาการอ่อนเพลีย วิงเวียน กล้ามเนื้อกระตุก (ataxia) และอารมณ์แปรปรวน
๔. ถ้าผู้ป่วยกินสุราและรับประทานยาในกลุ่มนี้ โดยเฉพาะ Chlorpropamide ในขนาดสูง จะเกิดอาการคล้ายกับรับประทาน Antabuse จะมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ร้อนแฉะบริเวณใบหน้า ซึ่งเรียกว่า disulfiram type of reaction
๕. อาการทางผิวหนัง ได้แก่ผื่นคัน ลมพิษ (Urticaria) หรืออาจมีอาการผิวหนังเป็นผื่นแดง (Erythema) หรือผิวหนังเป็นเม็ดเล็ก ๆ สีแดง (Papule) ซึ่งแล้วแต่ความรุนแรงของโรค

- ๖. อาจทำให้ตับเสื่อมหน้าที่หรือเกิดคีซันแบบน้ำคิง (Cholestatic jaundice) เนื่องจากพิษของยาอาจเกิดได้มาก ถ้าให้ขนาดของยาสูง
- ๗. ผลต่อเลือด อาจทำให้จำนวนเม็ดเลือดขาวต่ำ
- ๘. ผลต่อหัวใจ อาจทำให้กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ

ยาในกลุ่ม Sulfonylurea มีคุณสมบัติแตกต่างกัน ดังจะกล่าวเป็นรายชนิด

๓.๒.๑.๑ Tolbutamide



1 - butyl - 3 - p - tolylsulfonylurea

ถูกนำมาใช้ในปี ค.ศ. ๑๙๕๗ (Modell, 1974) เป็นยาที่ออกฤทธิ์เร็วภายใน ๒ - ๔ ชั่วโมง และหมดฤทธิ์เร็วภายใน ๖ - ๑๒ ชั่วโมง Half-life ๕.๖ ชั่วโมง เหมาะที่จะใช้กับผู้ป่วยสูงอายุ เพราะหมดจากร่างกายเร็วและปลอดภัยในแง่ที่จะเกิดอันตรายจากภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเกินไป

อาการข้างเคียง (Side effect)

ภาวะน้ำตาลในเลือดลดต่ำกว่าปกติ (Hypoglycemia) เมื่อให้ร่วมกับ Insulin ส่วนอาการข้างเคียงอื่น ๆ ที่ไม่ร้ายแรงนัก มีอาการปวดศีรษะ อาการทางระบบทางเดินอาหาร อาการทางผิวหนังและอาการคล้ายผลของ Antabuse (disulfiram type of reaction) เมื่อผู้ป่วยดื่มสุรา

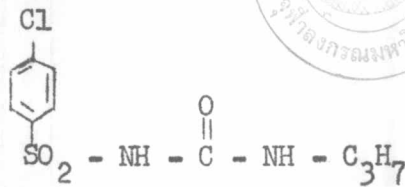
Hamwi and Serbin (๑๙๕๘) พบว่า จากการรักษาคนไข้เบาหวาน ๘,๐๐๐ คน ด้วย Tolbutamide เกิดอาการข้างเคียงเพียง ๓ %

ขนาดของยา (Dose)

๑ เมื่ประกอบควย Tolbutamide ๕๐๐ มิลลิกรัม รับประทานวันละ ๕๐๐ - ๓,๐๐๐ มิลลิกรัม โดยแบ่งให้วันละ ๒ - ๓ ครั้ง

ขนาดที่ใช้สำหรับคนไทย รับประทานวันละ ๕๐๐ - ๒,๐๐๐ มิลลิกรัม โดยแบ่งให้วันละ ๒ - ๓ ครั้ง เจลี่ยแล้วไม่เกินวันละ ๑,๕๐๐ มิลลิกรัม ถ้าใช้เกินวันละ ๒,๐๐๐ มิลลิกรัม จะไม่ได้ประโยชน์ คนไข้บางคนใช้ถึง ๓,๐๐๐ มิลลิกรัมยังไม่ไคผล (Yamboonruang, 1973)

๓.๒.๑.๓ Chlorpropamide



1 - (p - chlorobenzenesulfonyl) - 3 - propylurea.

ถูกนำมาใช้ในปี ค.ศ. ๑๙๕๔ (Modell, 1974) ยานี้จะออกฤทธิ์ใน ๔ ชั่วโมง และออกฤทธิ์ไคนานถึง ๓๖ - ๖๐ ชั่วโมง Half-life ๓๖ ชั่วโมง เป็นยาในกลุ่ม Sulfonylurea ที่ออกฤทธิ์ไคนานที่สุด ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำไคง่ายกว่า Tolbutamide และมีฤทธิ์แรงกว่า Tolbutamide (Krantz and Carr, 1965)

อาการข้างเคียง (Side effect)

ศีรษะ คลื่นไส้ เจ็บหน้าอก (Substernal pain) คั้น อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร

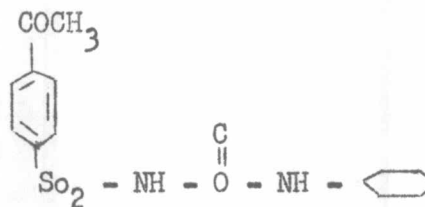
Hamwi และคณะ (๑๙๕๙) พบว่า จากคนไข้เบาหวาน ๕,๐๐๐ คนที่ได้รับ Chlorpropamide จะเกิดอาการข้างเคียงร้อยละ ๔.๕ เมื่อเทียบกับ Tolbutamide ซึ่งพบว่ามีอาการข้างเคียงเพียงร้อยละ ๓

ขนาดของยา (Dose)

๑ เม็ดประกอบด้วย Chlorpropamide ๑๐๐ มิลลิกรัม และ ๒๕๐ มิลลิกรัม รับประทานวันละ ๑๐๐ - ๕๐๐ มิลลิกรัม วันละครั้ง

ขนาดที่ใช้สำหรับคนไทย รับประทานวันละ ๑๒๕ - ๕๐๐ มิลลิกรัม และควรรับประทานครั้งเดียวระหว่างเวลา ๘.๐๐ - ๑๒.๐๐ น. การให้ยาในขนาดสูงมากกว่า ๕๐๐ มิลลิกรัม มักจะไม่ให้ประโยชน์ คนสูงอายุที่ต้องใช้ขนาด ๒๕๐ มิลลิกรัมต่อวัน บางรายต้องแบ่งให้รับประทานเช้าและเย็น เพราะอาจจะทำให้น้ำตาลในเลือดตกจนบวมต่ำมากเกินไป ทำให้เป็นลมได้ (Yamboonruang, 1973)

๓.๒.๑.๓ Acetohexamide



N - (p - acetylphenyl sulfonyl) - N' - cyclohexylurea

ถูกนำมาใช้ในปี ค.ศ. ๑๙๖๓ (Modell, 1974) Half-life. ๓ ชั่วโมง เป็นยาที่ออกฤทธิ์อยู่ระหว่าง Tolbutamide และ Chlorpropamide คือออกฤทธิ์ได้นานกว่า Tolbutamide เพราะระยะเวลาของการออกฤทธิ์ ๑๒ - ๑๔ ชั่วโมง แต่น้อยกว่า Chlorpropamide เมื่อเทียบกับโดยน้ำหนักแล้ว Acetohexamide แรงกว่า Tolbutamide (Vannasaeng and Tandhanand, 1974)

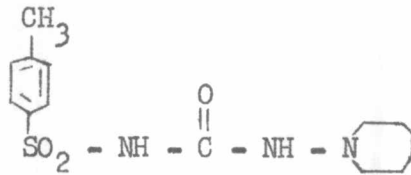
อาการข้างเคียง (Side effect)

อาการของระบบทางเดินอาหาร (Gastrointestinal distress)
ฉิวหนังเป็นผื่นแดง ปวดศีรษะ และมีอาการทางประสาท

ขนาดของยา (Dose)

๑ เม็ดประกอบด้วย Acetohexamide ๕๐ มิลลิกรัมและ ๕๐๐ มิลลิกรัม
รับประทานวันละ ๒๕๐ - ๑,๕๐๐ มิลลิกรัม ถ้ามากกว่า ๗๕๐ มิลลิกรัม ให้แบ่งรับประทาน
วันละ ๒ ครั้ง

๓.๒.๑.๔ Tolazamide



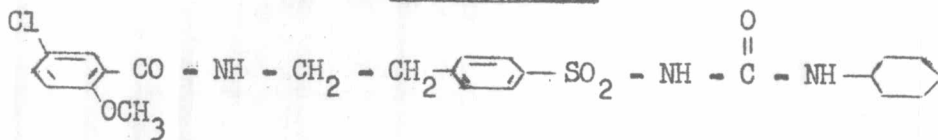
N - (hexahydro - 1 - azepinyl) - N' - p - tolyl - sulfonylurea.

ถูกนำมาใช้ในปี ค.ศ. ๑๙๖๖ (Modell, 1974) ถูกซึมได้ดี แต่ช้ากว่า
Tolbutamide Acetohexamide และ Chlorpropamide ออกฤทธิ์ในเวลา
๔ - ๖ ชั่วโมง และอยู่ได้นาน ๑๐ ชั่วโมง Half-life ๗.๐ ชั่วโมง ระยะเวลา
ของการออกฤทธิ์จึงอยู่ระหว่าง Tolbutamide และ Chlorpropamide เมื่อเทียบ
กันโดยน้ำหนัก Tolazamide แรงกว่า Tolbutamide ๗ เท่า (Vannasaeng
and Tandhanand, 1974)

ขนาดของยา (Dose)

๑ เม็ดประกอบด้วย Tolazamide ๑๐๐ มิลลิกรัม และ ๒๕๐ มิลลิกรัม
รับประทานวันละ ๑๐๐ - ๗๕๐ มิลลิกรัม ถ้ามากกว่า ๕๐๐ มิลลิกรัม ให้แบ่งรับประทาน

๓.๒.๑.๕ Glibenclamide



N - 4 - 2 - (5 - chloro - 2 - methoxybenzamide) - Ethyl -
phenylsulfonyl - N' - cyclohexylurea.

ระยะเวลาของการออกฤทธิ์ระหว่าง Tolbutamide และ Chlorpropamide มี Half-life ๔.๘ ชั่วโมง ระยะเวลาของการออกฤทธิ์อยู่ได้นาน ๑๐ - ๑๔ ชั่วโมง เป็นยาในกลุ่ม Sulfonylurea ที่มีฤทธิ์แรงมาก คือมากกว่า Tolbutamide ๒๕๐ เท่า มากกว่า Chlorpropamide ๕๐ เท่า (Vanna - saeng and Tanhanand, 1974)

Muller และคณะ (๑๙๖๘) ได้ทดลองกับคนไข้ ๕,๐๕๓ คน พบว่า Glibenclamide แรงกว่า Tolbutamide และ Chlorpropamide

Mehnert, Karg กับ Schmitt และคณะ (๑๙๖๘) ได้สรุปผลการทดลองในผู้ป่วยโรคเบาหวาน ๓๐๐ คน และ ๗๒ คนตามลำดับว่า Glibenclamide ใช้ได้ผลดีมากในการรักษาโรคเบาหวาน มีฤทธิ์สูง ลดน้ำตาลในเลือดได้เร็ว แม้ให้ขนาดเพียง ๒.๕ - ๒๐ มิลลิกรัม

Retiene และคณะ (๑๙๖๘) พบว่าอัตราการรักษาดมเหลวทุติยภูมิ มีเพียงร้อยละ ๖ ในผู้ป่วยโรคเบาหวานประเภทที่ยังไม่เคยได้รับยาพวก Sulfonylurea มาก่อน

อาการข้างเคียง (Side effect)

ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้ง่าย (Hypoglycemia) ฉะนั้นผู้กินไม่ควรใช้กับผู้ป่วยที่เป็นโรคไตเรื้อรัง เพราะยานี้สะสมในเลือด ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะน้ำตาลต่ำ

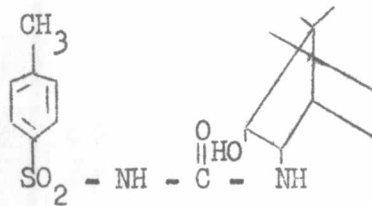
ขนาดของยา (Dose)

๑ เม็ดประกอบด้วย Glibenclamide ๕ มิลลิกรัม รับประทาน วันละ ๒ - ๓ เม็ด ถ้าใช้ถึง ๓ เม็ด ให้แบ่งรับประทาน

ขนาดที่ใช้สำหรับคนไทย ๕ - ๑๕ มิลลิกรัมต่อวัน แบ่งให้รับประทาน
วันละ ๒ ครั้ง (Yamboonruang, 1973)



๓.๒.๑.๖ Glibornuride



1 - [(1 R) - 2 - endo-hydroxy - 3 - endobornyl] - 3 -
(p - tolylsulfonyl) urea.

ระยะเวลาการออกฤทธิ์นานกว่า Tolbutamide มี Half-life
๘ ชั่วโมง Glibornuride แรงกว่า Tolbutamide ประมาณ ๔๐ เท่า
(Vannasaeng and Tanhanand, 1974)

Buckert และคณะ (๑๙๗๑) ได้ทำการทดลองทางคลินิกจากคนไข้
๓,๐๑๒ คน ซึ่งเป็นคนไข้เบาหวานแรกเป็นเมื่อสูงอายุทั้งหมดพบว่า Glibornuride
๑ เม็ดสามารถใช้แทน Tolbutamide, Chlorpropamide หรือ Glibenclamide
ได้ ๑ เม็ด (Vannasaeng and Tanhanand, 1974)

เมื่อเทียบความแรงของยาในกลุ่ม Sulfonylurea โดยน้ำหนักแล้ว
ปรากฏว่า Glibornuride ๒๕ มิลลิกรัม ทำให้น้ำตาลในเลือดลดลงเทียบเท่ากับ
Tolbutamide ๑,๐๐๐ มิลลิกรัม หรือ Chlorpropamide ๒๕๐ มิลลิกรัม หรือ
Glibenclamide ๕ มิลลิกรัม (Yamboonruang, 1973)

อาการข้างเคียง (Side effect)

อาการทางผิวหนัง อาการของระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal distress) ห้ามใช้ในคนไข้ที่เป็นโรคไตล้มเรื้อรัง (Chronic renal failure)

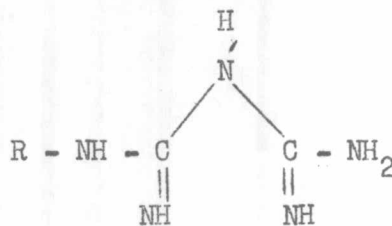
ขนาดของยา (Dose)

• เม็ดประกอบควาย Glibornuride ๒๕ มิลลิกรัม รับประทานวันละ $\frac{2}{2}$ - ๓ เม็ด โดยแบ่งให้รับประทานวันละ ๒ ครั้ง

ขนาดที่ใช้สำหรับคนไทย รับประทานวันละ ๒๕ - ๗๕ มิลลิกรัม (Yamboonruang, 1973)

๓.๒.๒ Biguanide group

เป็นยาเบาหวานชนิดรับประทานอีกกลุ่มหนึ่ง ซึ่งสังเคราะห์ขึ้นในปี ค.ศ. ๑๙๕๗ (Cutting, 1972) มีสูตรโครงสร้าง ดังนี้



กลไกการออกฤทธิ์

กลไกการออกฤทธิ์ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อกันว่าช่วยให้ระดับน้ำตาลลดลง ยับยั้งการดูดซึมของน้ำตาลจากทางเดินอาหาร ทำให้ gluconeogenesis ในตับ และไตลดลง ในคนปกติ เมื่อรับประทานยานี้ น้ำตาลในเลือดไม่ลด ในบางราย เมื่อใช้ยาพวกนี้กรดแลคติกจะเพิ่มขึ้น ทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดได้ ยาพวกนี้จะออกฤทธิ์ได้ก็ต่อเมื่อมี Insulin อยู่แล้วในร่างกาย เพราะไม่กระตุ้นตับอ่อนให้หลั่ง Insulin เหมือนยาตัวอื่น

ประโยชน์

๑. ใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม Sulfonylurea ในรายที่ใช้ Sulfonylurea อย่างเดียวไม่ได้ผล

๒. ใช้ร่วมกับ Insulin เพื่อช่วยให้ใช้จำนวน Insulin น้อยลง

๓. ใช้รักษาโรคเบาหวานขั้นแรกในผู้ป่วยที่อ้วนมาก ๆ เพราะจะทำให้น้ำหนักตัวลดลง เนื่องจากทำให้เบื่ออาหาร

โดยทั่วไป Biguanide ไม่นิยมใช้เดี่ยว ๆ เพราะไม่ได้ผลดีเท่า Sulfonylurea และต้องใช้จำนวนมากกว่า และมีอาการข้างเคียงมาก

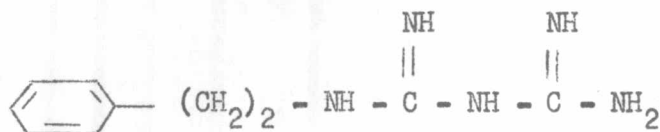
อาการข้างเคียงและพิษของยา

ทำให้เบื่ออาหาร น้ำหนักตัวลด ทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรด ท้องเดิน คลื่นไส้ อาเจียนและอ่อนเพลีย

ยานี้ไม่ควรใช้กับผู้ป่วยที่ชอบคิมสุรา ผู้ป่วยโรคปอดที่มีหลอดลมตีบเรื้อรัง (Chronic obstructive pulmonary disease) และผู้ป่วยโรคหัวใจล้ม (Congestive heart failure) เพราะจะทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดได้ง่ายขึ้น

ยาในกลุ่ม Biguanide มีหลายชนิด ดังจะกล่าวต่อไป

๓.๒.๒.๑ Phenformin



N - β - phenethylbiguanide

ขนาดของยา (Dose)

๑ เม็ดประกอบด้วย Metformin ๕๐๐ มิลลิกรัม สำหรับคนไทยรับประทานวันละ ๕๐๐ - ๔,๐๐๐ มิลลิกรัม โดยแบ่งให้รับประทานวันละ ๓ - ๔ ครั้ง (Yamboonruang, 1973)

เนื่องจากยา Sulfonylurea และ Biguanide ออกฤทธิ์ลดน้ำตาลต่างกัน การให้ยาทั้งสองร่วมกัน อาจได้ผลดีขึ้นได้ ปกติจะให้ยา Sulfonylurea ก่อน ถ้าไม่ไดผลจะเพิ่ม Biguanide รวมเข้าไปด้วย ผลจะดีขึ้นเกือบร้อยละ ๕๐ (Vannasaeng and Tanhanand, 1974)

ยาเบาหวานชนิดรับประทาน ควรใช้เมื่อผู้ป่วยควบคุมอาหารอย่างเคร่งครัด ไม่ไดผล และยังไม่มียผลแทรกซ้อนรุนแรงเฉียบพลันเกิดขึ้น สะดวกแก่การใช้ ผู้ป่วยพึงพอใจมากกว่าการฉีด Insulin Insulin ที่เกิดในผู้ป่วยเองตามธรรมชาติ ย่อมดีกว่า Insulin ที่ได้จากภายนอก เพราะ Insulin ที่ได้จากภายนอก อาจทำให้เกิดปฏิกิริยากับภูมิคุ้มกันต้านทานขึ้นมาภายหลัง แต่ยาเบาหวานชนิดรับประทาน ราคาแพงกว่า การใช้ Insulin และขนาดของยาให้ได้อาจต่างกับ Insulin ที่อาจเพิ่มได้เรื่อย ๆ ตามต้องการ

ยาในกลุ่ม Sulfonylurea ที่ใช้กันมากในปัจจุบัน คือ Tolbutamide Chlorpropamide Glibenclamide และ Glibornuride สำหรับยาในกลุ่ม Biguanide ที่นิยมคือ Phenformin

ในการรักษาจะต้องตรวจหาน้ำตาลในเลือดทุก ๑๐ - ๑๕ วัน ถ้าน้ำตาลในเลือดไม่ลดลง แม้ว่าจะได้เพิ่มขนาดของยาแล้ว ในเวลา ๑ - ๓ เดือนถือว่าเป็นการล้มเหลวปฐมภูมิ (Primary failure) แต่ถ้าใช้ไดผลในตอนแรก แต่มาล้มเหลวภายหลัง ๓ - ๖ เดือน ถือว่าเป็นการล้มเหลวทุติยภูมิ (Secondary failure) ต้องทดลองเปลี่ยนเป็นยาตัวอื่นในพวกเดียวกัน หรือใช้ยาประเภทอื่นรวมในการรักษา

ในการรักษาโรคเบาหวานด้วยยาเบาหวานชนิดรับประทาน อาจจะมีเกิดอาการอันไม่พึงปรารถนา (Adverse drug reactions) หมายถึงผลที่ได้อันไม่พึงปรารถนาในทางตรงข้ามใด ๆ ซึ่งอาจเกิดขึ้นจากยา แล้วทำให้เกิดอาการอย่างใดอย่างหนึ่ง หรือหลายอย่างรวมกันในผู้ป่วยนั้น ๆ

ในการใช้ยารักษาโรคเบาหวาน อาจจะมีเกิดปฏิกิริยากับยาที่ให้รวมกันใดคือ

๑. ยาที่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (Hypoglycemia) เมื่อให้รวมกับยาเบาหวานชนิดรับประทานหรือ Insulin ใดแก่

Ethyl alcohol
Anabolic steroid
Chloramphenicol
Bishydroxycoumarin
Guanethidine
Oxytetracycline
MAO Inhibitor
Phenylbutazone
Potassium salt
Salicylates
Sulfonamide
Ethionamide

๒. ยาที่ทำให้เกิดผลต่อต้านฤทธิ์ของยาเบาหวานชนิดรับประทาน และ Insulin ใดแก่

Acetazolamide
Dextrophenoxine
Phenothiazine
Oral contraceptive
Corticosteroids

อย่างไรก็ดี ยาที่ได้ออกมาแล้วทั้งหมดนี้ว่ายังไม่ได้ผลเป็นที่พอใจ เพราะบางชนิดต้องใช้เวลาของยาสูงจึงจะได้ผล บางชนิดเกิดอาการอันไม่พึงปรารถนา (Adverse drug reaction) และบางชนิดก็ให้ความล้มเหลวในการรักษาสูง ฉะนั้นความหวังในการได้ยาเม็ดรักษาโรคเบาหวานชนิดใหม่ จึงควรเป็นยาที่ได้ผลทางการรักษาเหนือกว่า และทำให้เกิดอาการอันไม่พึงปรารถนาน้อยกว่ายาที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน หรือไม่มีเลย

ด้วยเหตุนี้ จึงมีผู้พยายามค้นคว้ายาชนิดใหม่ในกลุ่ม Sulfonylurea โดยคำนึงถึงว่า

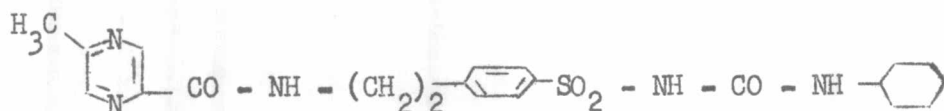
๑. ยาชนิดใหม่ควรมีฤทธิ์สูงในการกระตุ้น beta-cell ของตับอ่อน ให้หลั่ง Insulin ออกมา โดยใช้ในขนาดน้อย
๒. ยาชนิดใหม่นี้ ผู้ป่วยจะทนต่อยาได้ดี โดยมีผลแทรกซ้อนหรืออาการอันไม่พึงปรารถนาน้อยที่สุด
๓. มีความล้มเหลวของการรักษาค่า
๔. ราคาไม่แพงจนเกินไป

Glipizide (K 4024)

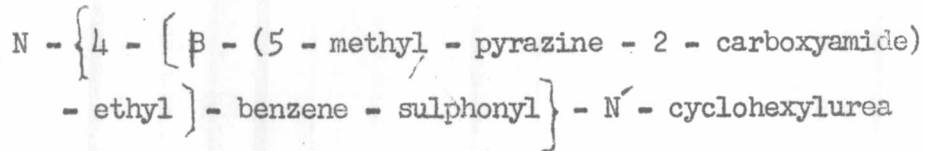
เป็นยาในกลุ่ม Sulfonylurea ชนิดใหม่ ซึ่งกำลังทำการทดลองผลทางคลินิก และกำลังเสนอผลการทดลอง

Glipizide เป็น Sulfonylcyclohexyl derivative สังเคราะห์ขึ้นโดย Carlo Erba Therapeutic Research Institute (Ambrogi และคณะ ๑๙๗๑)

สูตรโครงสร้าง



ชื่อทางเคมี



น้ำหนักโมเลกุล (Molecular Weight) = ๔๔๕.๘๒

จุดหลอมเหลว (Melting point) = ๒๐๑ - ๒๐๓

๒. การสำรวจการวิจัยอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง ซึ่งได้กระทำมาแล้ว

Glipizide ถูกดูดซึมได้หมด และรวดเร็ว และกระตุ้นให้มีการหลั่ง Insulin จากตับอ่อนเป็นไปตามธรรมชาติ (Schmidt and Fucella, 1973) นอกจากนี้ Glipizide สามารถลดน้ำตาลในเลือดได้สูงกว่า Tolbutamide ประมาณ ๑๐๐ เท่า และพิษของยาค่อนข้างต่ำ (Ambrogi, Marigo and Pedrazzi, 1971) จากการทดลองพบว่า Glipizide สามารถลดน้ำตาลในเลือดได้เท่ากับ Glibenclamide ใช้โคผลในผู้ป่วยเบาหวานเริ่มเป็นเมื่ออายุสูงวัย (Maturity - onset diabetes) สามารถใช้ร่วมกับ Insulin โคผล โดยใช้ขนาดของ Insulin น้อยลง (Parodi, 1971) การทดลองของ Lentini และคณะ (๑๙๗๒) รายงานว่า Glipizide สามารถลดน้ำตาลในเลือดได้ดีกว่า Tolbutamide ๒๐๐ เท่า ผู้ป่วยที่รักษาด้วย Glipizide จะอ่อนเพลีย และอยากรับประทานอาหารมากในตอนสาย แคร่ระดับน้ำตาลในเลือดปกติ (Johannes, 1973) ผลงานของ Fucella และคณะเมื่อปี ค.ศ. ๑๙๗๓ พบว่า Glipizide ถูกดูดซึมได้เร็วกว่า Glibenclamide ผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม Sulfonylurea มานาน เมื่อรักษาด้วย Glipizide จะโคผลดีต่อเมื่อมีการควบคุมอาหารด้วย (Johannes, 1973)

จากการทดลองเปรียบเทียบผลของ Tolbutamide และ Glipizide พบว่า Glipizide ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลงได้เท่ากับหรือมากกว่า Tolbutamide และทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดตกต่ำ (Hypoglycemia) พบ ๔ คน ในผู้ป่วย ๒๐ คน (Fuchs, 1973) Artini และคณะ (๑๙๗๓) ได้ทดลองในสุนัข พบว่า Glipizide ออกฤทธิ์ได้เร็วกว่า Glibenclamide และทำให้ลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ทันที ส่วน Glibenclamide จะช้ากว่า แต่อยู่ได้นานกว่า และจากการทดลองของ Leeuw และคณะ (๑๙๗๓) พบว่า Glipizide มีความแรงน้อยกว่า Glibenclamide และ Chlorpropamide สามารถให้ได้ในขนาด ๕ - ๒๐ มิลลิกรัมต่อวัน และให้ผลดีในขนาด ๑๐ มิลลิกรัมโดยเฉลี่ย โดยไม่จำเป็นต้องใช้ถึง ๒๐ มิลลิกรัม ถ้าให้ผู้ป่วยในเวลา ๘.๐๐ น. และ ๑๘.๐๐ น. ฤทธิ์จะอยู่ได้ถึง ๒๔ ชั่วโมง และไม่มีอาการข้างเคียง

๓. วัตถุประสงค์และขอบเขตของการวิจัย

- ๓.๑ เพื่อศึกษาเกี่ยวกับยารักษาโรคเบาหวานชนิดใหม่ (Glipizide)
- ๓.๒ เพื่อติดตามผลทางการรักษาของยาเบาหวานชนิดใหม่ ร่วมกับยาอื่นในกลุ่ม Sulfonylurea และยาในกลุ่ม Biguanide
- ๓.๓ เพื่อติดตามผลอันไม่พึงปรารถนา (Adverse drug reaction) ของยาทั้ง ๒ จำพวก ซึ่งอาจจะเกิดขึ้นกับผู้ป่วยได้



การวิจัยนี้ทดลองกับผู้ป่วยนอก (out - patients) และเป็นผู้ป่วยเบาหวานที่เริ่มเป็นเมื่ออายุสูงวัย (Maturity - onset diabetes) ในคลินิกโรคเบาหวาน โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าเท่านั้น

๔. ประโยชน์ที่จะได้รับจากการวิจัยนี้ คือ

- ๔.๑ ทำให้ทราบถึงประสิทธิภาพของยาชนิดใหม่ในการรักษาโรคเบาหวาน เทียบกับยาตัวอื่นที่ใช้อยู่ในผู้ป่วยเบาหวานที่เริ่มเป็นเมื่ออายุสูงวัย ตลอดจนทราบผลอันไม่พึงปรารถนาของยาที่อาจจะเกิดขึ้นได้เมื่อใช้ยาเหล่านี้

๔.๒ ทำให้เกิดความสัมพันธ์และร่วมมือกันอย่างใกล้ชิดกับแพทย์ พยาบาล และเจ้าหน้าที่ในสาขาวิชาชีพเดียวกัน ซึ่งเป็นการส่งเสริมวิชาชีพสาขาเภสัชกรรม

๔.๓ เอื้ออำนวยให้ความทุกข์ทรมานของผู้ป่วยลดลง โดยจะได้รับคำแนะนำในการใช้ยาอย่างถูกต้อง

๕. วิธีดำเนินการวิจัย

แบ่งผู้ป่วยเป็น ๓ พวก

พวกที่ ๑ คือผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน

พวกที่ ๒ คือผู้ป่วยเบาหวานที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม

Sulfonylurea มาก่อน

พวกที่ ๓ คือผู้ป่วยเบาหวานที่เคยได้รับการรักษาด้วยการใช้ยา

ในกลุ่ม Sulfonylurea ร่วมกับยาในกลุ่ม Biguanide มาก่อน

ผู้ป่วยทั้ง ๓ พวกจะได้รับการทดลองรักษาดังต่อไปนี้

พวกที่ ๑ ทดลองรักษาด้วย Glipizide โดยให้ขนาดของยามากหรือน้อยขึ้นกับระดับน้ำตาลในเลือด ถ้าไม่คิดผลให้ใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม Biguanide คือ Phenformin ทั้งนี้เพื่อเป็นการศึกษาประสิทธิภาพของยารุ่นใหม่ต่อผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน

พวกที่ ๒ ให้ Glipizide รักษาแทน Sulfonylurea ตัวอื่นที่รักษาอยู่เดิม โดยอาศัยหลักการรักษาเช่นเดียวกับพวกที่ ๑ ทั้งนี้เพื่อเป็นการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยารุ่นใหม่กับยาในกลุ่ม Sulfonylurea ด้วยกัน

พวกที่ ๓ แบ่งการรักษาเป็น ๒ วิธี

๑. เปลี่ยนเป็นรักษาด้วย Glipizide อย่างเดียว เพื่อผลการรักษาของ Glipizide ในผู้ป่วยที่รักษาด้วยการใช้ยาเบาหวาน ๒ กลุ่มร่วมกัน

๒. ให้ Glipizide แทนยาในกลุ่ม Sulfonylurea ตัวที่ใช้อยู่
เดิม แล้วรักษาร่วมกับยาในกลุ่ม Biguanide ทั้งนี้เพื่อคุณภาพการรักษาของ
Glipizide เมื่อใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม Biguanide ในผู้ป่วยที่รักษาด้วยการใช้
ยาเบาหวาน ๒ กลุ่มรวมกันมาก่อน

๖. นิยามของคำต่าง ๆ ที่ใช้เป็นภาษาเทคนิค

Glycogenolysis คือการที่ Glycogen ถูกเปลี่ยนเป็น Glucose

Half - life คือระยะเวลาที่ยาเขาร่างกาย แล้วถูกทำลายลง

ครึ่งหนึ่ง