

การใช้ยาลดระดับน้ำตาลชนิดรับประทาน

ผู้ช่วยศาสตราจารย์พงศ์อมร บุนนาค

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติที่สำคัญ 2 ประการคือ การหลั่งอินซูลินจากเบต้าเซลล์ของตับอ่อนบกพร่องและร่างกายมีภาวะดื้อต่ออินซูลิน โรคเบาหวานชนิดที่ 2 เป็นโรคที่มักมีการดำเนินโรคแบบค่อยเป็นค่อยไป โดยเบต้าเซลล์ของตับอ่อนจะค่อยๆ เสื่อมลงมากขึ้นตามระยะเวลาของโรคที่เป็นมากขึ้น ผู้ป่วยส่วนใหญ่จึงมักไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ในระยะยาวด้วยการควบคุมอาหารหรือการออกกำลังกายโดยไม่ใช้ยา การใช้ยาลดระดับน้ำตาลในผู้ป่วยเบาหวานโดยทั่วไปมักเริ่มต้นด้วยยาลดระดับน้ำตาลชนิดรับประทาน เนื่องจากมีวิธีบริหารยาที่สะดวกและได้รับความร่วมมือจากผู้ป่วยสูงกว่ายาฉีดอินซูลิน ในปัจจุบันมียาลดระดับน้ำตาลชนิดรับประทานมากมายหลายกลุ่ม ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกันไป นอกจากนี้แต่ละกลุ่มยังมีข้อดีข้อเสีย และความเหมาะสมที่จะใช้ในผู้ป่วยแต่ละรายที่แตกต่างกัน การทราบถึงคุณสมบัติทางเภสัชวิทยา กลไกการออกฤทธิ์ ตลอดจนผลข้างเคียงของยาแต่ละชนิด จะช่วยให้แพทย์สามารถเลือกใช้ยาได้อย่างถูกต้องเหมาะสมและเกิดประโยชน์สูงสุดกับผู้ป่วย

ยาลดระดับน้ำตาลชนิดรับประทานอาจจำแนกตามกลไกการออกฤทธิ์ได้เป็น 4 ประเภท คือ

1. ยาที่กระตุ้นการหลั่งอินซูลินจากเบต้าเซลล์ของตับอ่อน (Insulin secretagogues) ยาในกลุ่มนี้ยังแบ่งย่อยได้เป็น 2 ประเภทคือ
 - 1.1 Sulfonylureas ออกฤทธิ์โดยการจับกับ sulfonylurea receptor ที่เบต้าเซลล์ของตับอ่อน ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, gliclazide, gliquidone และ glimepiride
 - 1.2 Non-sulfonylurea insulin secretagogues ออกฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งอินซูลินของตับอ่อนเช่นเดียวกับ sulfonylurea แต่ที่ตำแหน่งต่างกัน ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ repaglinide และ nateglinide (ยา nateglinide ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย)
2. ยาที่ลดภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin sensitizer)
 - 2.1 Metformin ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการสร้างกลูโคสจากตับเป็นหลัก นอกจากนี้ยังช่วยให้การออกฤทธิ์ของอินซูลินที่กล้ามเนื้อดีขึ้นด้วย
 - 2.2 Thiazolidinediones ออกฤทธิ์โดยการกระตุ้น peroxisome proliferator activated receptor gamma ซึ่งอยู่ที่เซลล์ไขมันเป็นหลัก และมีผลทำให้การออกฤทธิ์ของอินซูลินดีขึ้นทั้งที่เซลล์กล้ามเนื้อและเซลล์ไขมัน ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ rosiglitazone และ pioglitazone
3. ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ alpha-glucosidase ที่ผนังลำไส้ (alpha-glucosidase inhibitors) ทำให้การดูดซึมกลูโคสจากทางเดินอาหารเกิดขึ้นช้าลง ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ acarbose และ voglibose
4. Dipeptidyl Peptidase (DPP) IV inhibitors เป็นยาที่ยับยั้งเอนไซม์ที่ใช้ในการทำลายฮอร์โมนที่หลั่งจากลำไส้คือ glucagon-like peptide-1 (GLP-1) และ glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ sitagliptin และ vildagliptin

คุณสมบัติของยาลดระดับน้ำตาลชนิดรับประทาน

1. Sulfonylureas ยาในกลุ่มนี้กระตุ้นการหลั่งอินซูลินจากเบต้าเซลล์ของตับอ่อนโดยการจับกับ sulfonylurea receptor ทำให้เกิดการปิดกั้น ATP-sensitive potassium channel ที่เบต้าเซลล์ นำไปสู่ขบวนการ depolarization และเกิดการเคลื่อนที่ของแคลเซียมเข้าสู่เซลล์โดยผ่านทาง voltage-dependent calcium channel และนำไปสู่การกระตุ้นการหลั่งอินซูลิน ยาในกลุ่มนี้อาจแบ่งเป็น 3 generations ได้แก่

First generation ได้แก่ ยา chlorpropamide

Second generation ได้แก่ ยา glibenclamide และ glipizide

Third generation ได้แก่ ยา glimepiride และยา gliclazide

ความแตกต่างในด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยา ได้แสดงไว้ในตารางที่ 1 ยาที่มีผลข้างเคียงทำให้เกิดน้ำตาลในเลือดต่ำได้บ่อยคือ ยา chlorpropamide และ glibenclamide จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ในผู้ป่วยสูงอายุหรือผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ยา chlorpropamide ยังอาจทำให้เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำได้จากผลการกระตุ้นการหลั่ง ADH

ยา gliclazide และ glimepiride เป็นยาที่มีความจำเพาะต่อ sulfonylurea receptor ที่เบต้าเซลล์ของตับอ่อนมากกว่าที่หลอดเลือดหรือกล้ามเนื้อหัวใจ ซึ่งการจับของ sulfonylureas กับ sulfonylurea receptor ที่กล้ามเนื้อหัวใจอาจมีผลเสียต่อความสามารถของกล้ามเนื้อหัวใจในการฟื้นตัวหลังเกิดการขาดเลือด (Ischemic preconditioning) ได้ อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนถึงความสำคัญทางคลินิกของการที่ยา 2 ชนิดนี้มีผลต่อกล้ามเนื้อหัวใจน้อยกว่ายาอื่น

โดยทั่วไป ยา sulfonylureas มีประสิทธิภาพในการลดระดับ HbA_{1c} ได้ประมาณ 1.5-2% ทั้งนี้ขึ้นกับระดับ HbA_{1c} เริ่มต้นด้วย อาจพิจารณาใช้ยานี้เป็นยาชนิดแรกในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่อ้วน โดยควรเริ่มใช้ยาในขนาดต่ำก่อน และค่อยๆ ปรับยาเพิ่มตามระดับน้ำตาลหรือ HbA_{1c} และต้องเฝ้าระวังการเกิดน้ำตาลในเลือดต่ำ การใช้ยาในขนาดประมาณครึ่งหนึ่งของขนาดยาสูงสุดที่กำหนด มักได้ผลในการลดระดับน้ำตาลได้ใกล้เคียงกับการใช้ยาในขนาดสูงสุดแล้ว ยาในกลุ่มนี้ยังสามารถใช้ร่วมกับยาลดระดับน้ำตาลชนิดอื่นรวมทั้งอินซูลินได้ ยกเว้นไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกับยา repaglinide เนื่องจากมีกลไกการออกฤทธิ์เช่นเดียวกัน ยาเหล่านี้ไม่ได้ผลในผู้ที่มีปริมาณเบต้าเซลล์ของตับอ่อนเหลืออยู่น้อยมาก เช่น ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1, ผู้ป่วยที่ผ่าตัดตับอ่อน หรือผู้ป่วยที่เป็นตับอ่อนอักเสบเรื้อรัง เป็นต้น ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เป็นเบาหวานมานานหลายปี มักมีปริมาณเบต้าเซลล์ที่ลดลง ทำให้ประสิทธิภาพของยาในการลดระดับน้ำตาลลดลง ไม่ควรใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง หรือระดับ serum creatinine มากกว่า 2 มก/ดล เพราะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำมากขึ้น

2. non-sulfonylurea insulin secretagogue ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ repaglinide และ nateglinide ซึ่งในประเทศไทยมีเพียงยา repaglinide เท่านั้น ยานี้เริ่มต้นออกฤทธิ์เร็วและระยะเวลาในออกฤทธิ์สั้น โดยมีระยะครึ่งชีวิตของยาเพียง 1 ชั่วโมง ดังนั้น จึงแนะนำให้รับประทานก่อนอาหารประมาณ 15 นาที และต้องรับประทานยาก่อนอาหารทุกมื้อจึงจะได้ผลดี ยานี้สามารถลดระดับ HbA_{1c} ได้ใกล้เคียงกับ sulfonylureas แต่มีข้อแตกต่างที่สามารถลดระดับน้ำตาลหลังอาหารได้ดีกว่า ยานี้ถูกขับออกทางน้ำดีมากกว่าร้อยละ 90 จึงสามารถใช้ได้ในผู้ป่วยที่มีปัญหาไตบกพร่องเล็กน้อยจนถึงระยะปานกลาง (creatinine clearance มากกว่า 30 มล/นาที) ยานี้เป็นยาที่เหมาะสมสำหรับผู้ที่รับประทานอาหารไม่เป็นเวลา หรือมีระดับน้ำตาลหลังอาหารสูงเป็นส่วนใหญ่ รวมทั้งผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง (mild to moderate renal insufficiency) ข้อเสียของยานี้ คือต้องบริหารยารวันละหลายครั้ง ทำให้เกิดความไม่สะดวก และยามีราคาค่อนข้างแพง ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาถึงผลของยานี้ในการป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากโรคเบาหวานในระยะยาว

3. Metformin

ยานี้ออกฤทธิ์โดยการกระตุ้น AMP-activated protein kinase ทำให้การออกฤทธิ์ของอินซูลินดีขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่เซลล์ตับ ทำให้การสร้างกลูโคสจากตับลดลง และระดับน้ำตาลขณะอดอาหารลดลง ยานี้มีประสิทธิภาพในการลดระดับ HbA_{1c} ใกล้เคียงกับยา sulfonylureas แต่มีข้อดีคือไม่ทำให้เกิดน้ำตาลในเลือดต่ำ โดยเฉพาะเมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว เนื่องจากยาไม่ได้กระตุ้นการหลั่งอินซูลิน และมักมีผลทำให้น้ำหนักตัวลดลง ซึ่งต่างจาก sulfonylureas ซึ่งมักทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น ยานี้ยังช่วยลดความผิดปกติอื่นซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะดื้อต่ออินซูลินด้วย เช่น ช่วยลดระดับไตรกลีเซอไรด์ และ plasminogen activator inhibitor-1 การศึกษา United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) พบว่ายานี้สามารถลดการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย และการเสียชีวิตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่อ้วนได้ จึงเป็นยาที่ทั้งสมาคมเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกาและยุโรปแนะนำให้ใช้เป็นยาชนิดแรกในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ผลข้างเคียงที่พบบ่อยจากยานี้ได้แก่ อาการคลื่นไส้ ท้องเสีย เบื่ออาหาร ลิ้นไม่รับรส จึงแนะนำให้เริ่มใช้ยานี้ในขนาดต่ำก่อนและค่อยๆ เพิ่มขนาดยาขึ้นโดยทั่วไป ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือ ดีซ่านได้เองเมื่อใช้ยาติดต่อกันไป 2-3 สัปดาห์ ผลข้างเคียงที่เป็นอันตรายคือ ภาวะ lactic acidosis ซึ่งอาจพบได้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง เนื่องจากยานี้มีการขับถ่ายทางไตเพียงอย่างเดียว จึงไม่แนะนำให้ใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีค่า serum Cr มากกว่า 1.4 มก/ดล ในผู้หญิงและมากกว่า 1.5 มก/ดล ในผู้ชาย หรือในผู้ป่วยที่มีภาวะที่เสี่ยงต่อการเกิด lactic acidosis เช่น การทำงานของไตบกพร่อง หรือมีภาวะหัวใจล้มเหลว นอกจากนี้ ควรหยุดยาอย่างน้อย 48 ชั่วโมงก่อนการตรวจวินิจฉัยโดยใช้ radiocontrast agents เนื่องจากสารรังสีเหล่านี้ อาจทำให้การทำงานของไตบกพร่องชั่วคราวได้ ยา metformin สามารถใช้เป็นยาชนิดเดียว หรือใช้ร่วมกับยาอื่นรวมทั้งอินซูลินได้ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

4. α - glucosidase inhibitors

ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ acarbose และ voglibose ยานี้ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งเอนไซม์ alpha-glucosidase ที่ผนังลำไส้ เอนไซม์นี้มีหน้าที่ย่อย complex carbohydrate และ oligosaccharide ให้เป็น monosaccharide การยับยั้งเอนไซม์นี้จึงทำให้การดูดซึมกลูโคสช้าลง ยานี้มีผลในการลดระดับน้ำตาลหลังอาหารเป็นส่วนใหญ่ โดยสามารถลดระดับน้ำตาลหลังอาหารได้ประมาณ 50-70 มก/ดล และลดระดับ HbA_{1c} ได้ประมาณ 0.5-1.0 % ผลข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่ ท้องอืด แน่นท้อง ผายลมบ่อย ถ่ายเหลว ปวดท้อง จึงควรเริ่มใช้ยาในขนาดต่ำวันละ 1 ครั้งพร้อมอาหารและค่อยๆ ปรับขนาดเพิ่มขึ้น ซึ่งจะช่วยลดการเกิดผลข้างเคียงได้ ยานี้อาจถูกดูดซึมได้บ้างและขับออกทางไต จึงไม่ควรใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีค่า serum Cr > 2 มก/ดล และไม่ควรใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีปัญหาทางระบบทางเดินอาหาร โดยเฉพาะผู้ที่อาจมีลำไส้อุดตันหรืออักเสบได้ง่าย

5. Thiazolidinediones

ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ rosiglitazone และ pioglitazone เป็นยาที่ออกฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลโดยการลดภาวะดื้อต่ออินซูลิน ยานี้ออกฤทธิ์ส่วนใหญ่ที่เซลล์ไขมันโดยการกระตุ้น nuclear receptor ที่ชื่อ peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) ทำให้ขบวนการสลายไขมันและปริมาณกรดไขมันอิสระลดลง นอกจากนี้ยังมีผลต่อฮอร์โมนและสารต่างๆ ที่สร้างและหลั่งจากเนื้อเยื่อไขมัน (adipocytokines) ด้วย เช่น ลดระดับ TNF- α และยังเพิ่มการสร้าง adiponectin จากเซลล์ไขมัน ซึ่งผลเหล่านี้ช่วยทำให้การออกฤทธิ์ของอินซูลินดีขึ้น ข้อมูลส่วนใหญ่ยังสนับสนุนว่ายานี้ลดปริมาณไขมันที่สะสมในตับได้ด้วย ซึ่งอาจเป็นอีกกลไกหนึ่งที่ยานี้ช่วยลดภาวะดื้อต่ออินซูลินที่เซลล์ตับ ยานี้สามารถลดระดับ HbA_{1c} ได้ประมาณ 1-1.5% ผลข้างเคียงที่สำคัญของยานี้ คือ น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น อาการบวม และอาจทำให้ระดับฮีโมโกลบินลดลงเล็กน้อย

(ประมาณ 1 กรัม %) นอกจากนี้ ยังมีรายงานการเกิดกระดูกหักที่ไม่ใช่กระดูกสันหลังหรือสะโพกเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยเพศหญิงที่ได้ยานี้ ยานี้ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับและขับออกเป็น inactive metabolites ทางตับและไต จึงสามารถใช้ได้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง แต่ต้องระวังว่าผู้ป่วยอาจเกิดอาการบวมได้ง่ายขึ้น ยานี้สามารถทำให้เกิดภาวะหัวใจวายได้ในผู้ป่วยบางราย และถือเป็นข้อห้ามที่สำคัญของการใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวาย (New York Heart Classification class 3 หรือ 4) ยานี้สามารถใช้เป็นยาเดี่ยว หรือใช้ร่วมกับยาลดระดับน้ำตาลกลุ่มอื่นหรืออินซูลินได้ แต่การใช้ยานี้ร่วมกับอินซูลินอาจทำให้เกิดอาการบวมได้มากกว่าการใช้ร่วมกับยาชนิดอื่น การใช้ยานี้เป็นยาเดี่ยวไม่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเนื่องจากไม่ได้กระตุ้นการหลั่งอินซูลิน ข้อมูลของการใช้ยานี้เป็นยาเดี่ยวเทียบกับ sulfonylureas และ metformin พบว่ายานี้สามารถชะลอระยะเวลาที่ผู้ป่วยควบคุมระดับน้ำตาลไม่ได้และต้องใช้อินซูลินที่ 2 ได้นานกว่ายาชนิดอื่นอย่างใดก็ตาม โดยทั่วไปไม่แนะนำให้ใช้ยานี้เป็นยาชนิดแรกในผู้ป่วยเบาหวาน เนื่องจากผลข้างเคียงที่อาจพบได้ดังกล่าวและการที่ยามีราคาแพง

4. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors

ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลโดยเพิ่มการออกฤทธิ์ของฮอร์โมนที่หลั่งจากทางเดินอาหารที่สำคัญคือ glucagon-like peptide (GLP-1) และ glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP) ฮอร์โมนทั้ง 2 ชนิดนี้หลั่งจากทางเดินอาหารเมื่อมีการกระตุ้นจากการรับประทานอาหาร โดย GIP หลั่งจาก K cells ที่อยู่ที่กระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนเล็กส่วนต้น ส่วน GLP-1 หลั่งจาก L cells ซึ่งอยู่ที่ ileum และ colon ฮอร์โมนทั้ง 2 ชนิดนี้มีผลกระตุ้นการหลั่งอินซูลินจากเบต้าเซลล์ โดยเป็นการกระตุ้นแบบ glucose-dependent คือ การหลั่งอินซูลินจะเกิดขึ้นเมื่อระดับน้ำตาลในเลือดสูงเท่านั้น GLP-1 ยังมีผลยับยั้งการหลั่งกลูคากอนจากอัลฟาเซลล์ของตับอ่อนได้ด้วย นอกจากนี้ GLP-1 ยังมีผลต่อระบบประสาทส่วนกลางทำให้รู้สึกอิ่มและลดการบีบตัวของกระเพาะอาหาร ความผิดปกติของการหลั่ง GLP-1 และ GIP ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่าการหลั่ง GLP-1 ลดลง โดยที่ฮอร์โมนนี้ยังคงออกฤทธิ์ได้ปกติ ในขณะที่ระดับ GIP ในผู้ป่วยเบาหวานยังคงปกติ แต่การออกฤทธิ์ลดลง ฮอร์โมนทั้ง 2 ชนิดนี้ ถูกทำลายอย่างรวดเร็ว โดยเอนไซม์ dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) การยับยั้งเอนไซม์นี้ จึงช่วยให้ทั้ง GLP-1 และ GIP อยู่ในกระแสเลือดและออกฤทธิ์ได้นานขึ้น ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ sitagliptin และ vildagliptin ยา sitagliptin เป็นยาที่มีจำหน่ายในประเทศไทยแล้ว โดยมีประสิทธิภาพในการลดระดับ HbA_{1c} ได้ประมาณ 0.8-1.0% ยา sitagliptin สามารถให้ได้นั้นละครั้งในขนาด 100 มก. ยานี้ขับออกทางไตเป็นหลัก จึงต้องลดขนาดยาลงในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง โดยผู้ที่มี creatinine clearance 30-50 มล/นาที แนะนำให้ใช้ยาในขนาด 50 มก ต่อวัน ส่วนผู้ที่มี creatinine clearance < 30 มล/นาที แนะนำให้ใช้ยาในขนาด 25 มก ต่อวัน ยานี้สามารถใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยาลดระดับน้ำตาลชนิดอื่นได้ แต่ยังไม่มียาข้อมูลของการใช้ยานี้ร่วมกับอินซูลิน ในการใช้ยานี้เป็นยาเดี่ยว ไม่ทำให้เกิดน้ำตาลในเลือดต่ำ เนื่องจากการกระตุ้นอินซูลินเป็นแบบ glucose-dependent ยานี้ไม่ทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น และเป็นยาที่มีผลข้างเคียงน้อย โดยผลข้างเคียงที่มีรายงานเพิ่มขึ้นเล็กน้อย คือ การติดเชื้ระบบทางเดินหายใจส่วนบน

ตารางที่ 1 ตารางแสดงคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของยาเม็ดลดระดับน้ำตาลชนิดรับประทาน

class	Drug	Dose mg/d	Half life (ชม.)	Metabolites and excretion	HbA _{1c} reduction (%)
Sulfonylurea					1.5-2
First generation	Chlorpropamide	250-500	24-48	Active/ urine 100%	
Second generation	Glibenclamide	2.5-20	12	Inactive/ urine 50%	
	Glipizide	2.5-40	2-4	Inactive/ urine 80%	
Third generation	Gliclazide	80-320	12	Inactive/ urine 60%	
	Gliclazide MR	30-120	16	Inactive/ urine 60%	
	Glimepiride	1-8	9	Inactive/ urine 60%	
Non-SU secretagogues	Repaglinide	1-6	1	Inactive/ bile 90%	1-2
Biguanides	Metformin	500-2550	2-4	- / kidney 100%	1.5-2
Thiazolidinediones	Pioglitazone	15-45	3-7	Inactive/ urine 15%	0.7-1.8
	Rosiglitazone	4-8	3-4	Inactive/ urine 64%	0.6-1.9
α-Glucosidase inhibitors	Acarbose	75-300	12	active/ urine100%	0.5-1.0
	Voglibose	0.6-0.9	12	active/ urine100%	0.5-1.0
DPP4 inhibitors	Sitagliptin	100	8-14	- / Urine 80%	0.8-1.0

แนวทางการเลือกใช้ยาลดระดับน้ำตาลชนิดรับประทานในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

การพิจารณาเลือกใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีข้อควรพิจารณาหลายประการ ทั้งจากลักษณะของผู้ป่วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งภาวะแทรกซ้อนและโรคประจำตัวต่างๆ ที่ผู้ป่วยมีอยู่ คุณสมบัติของยาทั้งในด้านประสิทธิภาพ คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ และผลข้างเคียงของยา ตลอดจนถึงราคา ยา และความสะดวกในการบริหารยา เนื่องจากยาเหล่านี้เป็นยาที่ผู้ป่วยจำเป็นต้องรับประทานอย่างต่อเนื่อง โดยทั่วไป มีข้อควรพิจารณาดังต่อไปนี้

1. ลักษณะของผู้ป่วย

ลักษณะของผู้ป่วยที่ควรนำมาพิจารณาในการเลือกใช้ยาลดระดับน้ำตาลที่เหมาะสม ได้แก่ อายุ เศรษฐฐานะ ลักษณะการใช้ชีวิตประจำวัน โดยเฉพาะการรับประทานอาหาร และโรคประจำตัวของผู้ป่วย โดยเฉพาะโรคตับ, โรคไต โดยมีหลักการพิจารณาดังนี้

ผู้ป่วยสูงอายุ ควรหลีกเลี่ยงยาที่ออกฤทธิ์ค่อนข้างยาวหรือยาที่ขับออกทางไตเป็นส่วนใหญ่ เพราะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดน้ำตาลในเลือดต่ำ เช่น chlorpropamide หรือ glibenclamide ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 80 ปี ควรหลีกเลี่ยงยา metformin ในกรณีที่มีความจำเป็นต้องใช้ ผู้ป่วยควรมีค่า creatinine clearance ไม่น้อยกว่า 50 มล/นาที เนื่องจากผู้ป่วยเหล่านี้มีความเสี่ยงต่อการเกิด lactic acidosis จากยา metformin ได้ง่าย

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ควรเลือกยาที่ออกฤทธิ์สั้น เช่น glipizide หรือ repaglinide หรือเป็นยาที่ไม่ได้ขับออกทางไตเป็นหลักหรือมีการขับถ่ายทั้งทางตับและไต เช่น repaglinide, thiazolidinediones ยาลดระดับน้ำตาลบางชนิดเช่น sitagliptin สามารถใช้ในผู้ป่วยโรคไตได้โดยไม่ต้องปรับขนาดยาให้เหมาะสม อย่างไรก็ตาม ผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง โดยเฉพาะ creatinine clearance น้อยกว่า 15-30 มล/คต ไม่ควรใช้ยาลดระดับน้ำตาลชนิดรับประทานและควรเปลี่ยนเป็นอินซูลินแทน

ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวาย ถือเป็นข้อห้ามของการใช้ยาในกลุ่ม thiazolidinediones

ผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลหลังอาหารสูงเป็นส่วนใหญ่ อาจพิจารณาเลือกใช้ในกลุ่ม alpha-glucosidase inhibitors, repaglinide หรือ DPP-4 inhibitors

ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ lactic acidosis เช่น มีการไหลเวียนโลหิตล้มเหลว, มีภาวะหัวใจวาย, มีการติดเชื้อที่รุนแรง ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา metformin

2. ประสิทธิภาพของยาในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด

จุดประสงค์ที่สำคัญของการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดคือ การลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากโรคในระยะยาว ซึ่งเป้าหมายของการควบคุมระดับน้ำตาลที่แนะนำโดยสมาคมวิชาชีพส่วนใหญ่ในผู้ป่วยเบาหวานทั่วไป คือระดับ HbA_{1c} ที่น้อยกว่า 6.5-7% แต่ในการดูแลผู้ป่วยเบาหวานแต่ละราย ถ้าสามารถทำได้ ควรพยายามควบคุมระดับ HbA_{1c} ให้ได้ใกล้เคียงระดับปกติมากที่สุด คือ <6% โดยการรักษานั้น ไม่ควรทำให้เกิดภาวะน้ำตาลต่ำที่เป็นอันตราย ยาลดระดับน้ำตาลชนิดรับประทานในแต่ละกลุ่ม มีความสามารถในการลดระดับ HbA_{1c} ได้ค่อนข้างแตกต่างกัน โดยยาในกลุ่ม sulfonylureas และ biguanides สามารถลดระดับ HbA_{1c} ได้สูงสุด คือ ประมาณ 1.5-2 % (ตารางที่ 1) ในการใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือด แพทย์ยังสามารถเลือกใช้ยาลดระดับน้ำตาลหลายชนิดร่วมกัน โดยไม่จำเป็นต้องใช้ยาชนิดเดียวจนถึงขนาดสูงสุดก่อน ซึ่งช่วยทำให้การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดดีขึ้นและยังช่วยลดผลข้างเคียงจากการใช้ยาเพียงชนิดเดียวในขนาดสูง ทั้งนี้ยานำมาใช้ร่วมกัน ควรมีกกลไกการออกฤทธิ์ในการลดระดับน้ำตาลที่แตกต่างกัน

3. ผลที่นอกเหนือจากการลดระดับน้ำตาลในเลือด (Extraglycemic effects) โดยเฉพาะผลในการลดภาวะแทรกซ้อนจากเบาหวานในระยะยาว

ในปัจจุบันยังมีข้อมูลของยาลดระดับน้ำตาลในเลือดที่ศึกษาถึงผลในระยะยาวค่อนข้างน้อย โดยทั่วไปเชื่อว่าประโยชน์ที่ได้จากยาลดระดับน้ำตาลส่วนใหญ่เกิดจากการที่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้มากกว่าผลจากยาชนิดใด โดยเฉพาะ ยกเว้นผลการศึกษา UKPDS ในผู้ป่วยที่อ้วน ซึ่งพบว่าผลดีที่ได้จากการให้ยา metformin ไม่สามารถอธิบายได้จากผลจากการลดระดับ HbA_{1c} เพียงอย่างเดียว นอกจากนี้การเลือกให้ยาลดระดับน้ำตาลยังควรพิจารณาถึงผลในการลดปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ของการเกิดโรคหลอดเลือดด้วย เช่น ผลต่อน้ำหนักตัว และผลต่อระดับไขมัน เป็นต้น

4. ความปลอดภัยของยา

ความปลอดภัยในการให้ยาและผลข้างเคียงจากยาเป็นสิ่งที่มีความสำคัญในการพิจารณาเลือกให้ยา โดยเฉพาะในผู้ที่มีความเสี่ยงสูง เช่น ผู้สูงอายุ หรือผู้ที่มีการทำงานของตับและไตบกพร่อง ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น อาจเกิดจากกลไกการออกฤทธิ์ของยา เช่น ยาที่กระตุ้นการหลั่งอินซูลินจากเบต้าเซลล์อาจทำให้เกิดน้ำตาลต่ำหรือน้ำหนักตัวเพิ่มมากขึ้น โดยที่ยาแต่ละชนิดอาจมีอุบัติการณ์ของผลข้างเคียงเหล่านี้แตกต่างกันขึ้นกับคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา ส่วนผลข้างเคียงบางอย่างเกิดขึ้นจากยาชนิดนั้นๆ เอง เช่น ยา metformin อาจทำให้เกิดอาการคลื่นไส้อาเจียน เมื่ออาหารหรือท้องเสีย การเลือกให้ยาลดระดับน้ำตาลจึงควรพิจารณาและประเมินความเสี่ยงเหล่านี้ก่อนให้ยา เช่น ในผู้ป่วยสูงอายุ ควรหลีกเลี่ยงการให้ยา sulfonylureas ที่ออกฤทธิ์ยาว ผู้ที่มีภาวะหัวใจวาย ควรหลีกเลี่ยงการให้ยา thiazolidinediones เป็นต้น

5. ความทนต่อยา (tolerability) และความร่วมมือในการรับประทานยา (compliance)

ยาที่มีผลข้างเคียงน้อยและมีความสะดวกในการบริหารยา เช่น สามารถให้ยาได้วันละครั้ง เป็นยาผู้ป่วยมักให้ความร่วมมือในการรับประทานยาดีกว่า เป็นผลให้สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ดีขึ้น ตารางที่ 2 แสดงถึงปัจจัยบางอย่างที่มีผลต่อความร่วมมือในการรับประทานยาของผู้ป่วย

ตารางที่ 2 ปัจจัยที่มีผลต่อความร่วมมือในการรับประทานยาของผู้ป่วย

	การเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัว	ผลทางระบบทางเดินอาหาร	ต้องบริหารยาวันละ 2-3 ครั้ง
Metformin		X	X
Sulfonylureas	X		
Glinides	X		X
Thiazolidinediones	X		
α-glucosidase inhibitors		X	X
DPP-4 inhibitors			

6. ราคาขาย

เนื่องจากการรักษาเบาหวานเป็นการรักษาที่มีความต่อเนื่อง และผู้ป่วยส่วนใหญ่มักต้องรับประทานยาเป็นเวลานานหลายปีหรือตลอดชีวิต ค่าใช้จ่ายในการรักษาจึงเป็นสิ่งที่ควรพิจารณาในการเลือกใช้ยาด้วย ควรพิจารณาค่ายาที่ผู้ป่วยต้องใช้ต่อวันมากกว่าราคาขายแต่ละเม็ด ทั้งนี้เพราะยาบางชนิดผู้ป่วยต้องรับประทานวันละหลายเม็ด ทำให้มีค่าใช้จ่ายต่อวันสูงขึ้น และควรคำนึงถึงค่าใช้จ่ายที่อาจเพิ่มขึ้น จากการที่ยาทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อผู้ป่วย เช่น ยาบางชนิดมีราคาถูก แต่มีโอกาสทำให้เกิดน้ำตาลในเลือดต่ำได้บ่อยในผู้ที่มีความเสี่ยง ซึ่งทำให้ผู้ป่วยต้องมีค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้นจากการรักษาภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเป็นต้น

สรุป

ในปัจจุบันมียาลดระดับน้ำตาลหลายชนิดซึ่งแต่ละชนิดก็มีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกันไป แพทย์ผู้รักษาจึงจำเป็นต้องทราบถึงคุณสมบัติและกลไกการออกฤทธิ์ของยาแต่ละชนิด ตลอดจนลักษณะของผู้ป่วย เพื่อให้สามารถเลือกใช้ยาได้อย่างเหมาะสมและเกิดประโยชน์สูงสุด อีกทั้งเกิดผลข้างเคียงน้อยที่สุดอีกด้วย

Suggested Readings

1. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1963-72.
2. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999; 131: 281-303.
3. Nathan DM. Initial management of glycemia in type2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002; 347:1342-9.
4. Holmboe ES. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: clinical applications. *JAMA* 2002; 287: 373-6.
5. Campbell, R.K. Rationale for dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: a new class of oral agents for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 51-60.