

การรักษาเบาหวานด้วยอินสุลินทางระบบ ทางเดินหายใจและช่องปาก

วินัดดา รัตนพานิช *
วราภณ วงศ์ถาวรวัฒน์ *

Ratanapanich W, Vongthavaravat V. Diabetes treatment with inhale and oral insulin. Chula Med J 2004 Jun; 48(6): 407 - 24

Since the discovery by Banting and Best over 80 years ago, insulin has been the mainstay treatment for type 1 diabetics who have complete insulin deficiency resulting from pancreatic beta cell destruction and for uncontrolled type 2 diabetics who have both insulin deficiency and insulin resistance. The consequences of poor diabetic control lead to serious complications including chronic macrovascular (cardiovascular, cerebrovascular, peripheral arterial diseases), microvascular (retinopathy, nephropathy, neuropathy) and acute diabetic complications (diabetic ketoacidosis, hyperglycemic hyperosmolar state). Although insulin injection helps optimize glucose control, it is cumbersome, intrusive, painful and is still unable to match physiologic glucose regulation. Therefore, the alternative routes for insulin administration are being explored.

Keywords: Oral, Inhale, Insulin, Diabetes

Reprint request : Vongthavaravat V. Department of Medicine, Faculty of Medicine,
Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication: April 20, 2004.

วัตถุประสงค์

1. เพื่อทบทวน รวบรวม วิเคราะห์ และวิจารณ์ รายงานการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับอินสุลินที่ให้ทางระบบทางเดินหายใจและทางช่องปาก ในด้านกลไกการออกฤทธิ์ วิธีใช้ การนำมาใช้ในการรักษาที่มีอยู่ในปัจจุบัน
2. เพื่อเป็นแนวทางในการศึกษา วิจัยเพิ่มเติม และเพื่อประโยชน์ต่อการรักษาผู้ป่วยเบาหวานในอนาคต

นับตั้งแต่การค้นพบฮอร์โมนอินซูลินโดย Banting และ Best ใน ค.ศ.1922 อินซูลินถูกนำมาใช้เป็นการรักษาหลักในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ซึ่งเกิดจากการขาดอินซูลินอย่างสิ้นเชิงอันเป็นผลจากการทำลายเบต้าเซลล์ของตับอ่อน และในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งเกิดจากการขาดอินซูลินร่วมกับภาวะดื้อต่ออินซูลิน ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่อระบบอวัยวะต่าง ๆ อินซูลินมีบทบาทในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 และชนิดที่ 2 ที่ไม่สามารถควบคุมเบาหวานได้ด้วยยาเม็ดลดระดับน้ำตาล เนื่องจากข้อเสียของอินซูลินชนิดฉีดใต้ผิวหนัง (subcutaneous injection) ได้แก่ ความเจ็บปวด การรบกวนต่อกิจวัตรประจำวัน บางรายที่ใช้อินซูลินเป็นระยะเวลานานอาจเกิด lipodatrophy หรือ lipohypertrophy ณ บริเวณที่ฉีดยาได้ นอกจากนี้ยังไม่สามารถเลียนแบบรูปแบบการหลั่งของอินซูลินในภาวะปกติ (basal) และภายหลังได้รับอาหาร (nutrient-related) ของคนปกติได้อย่างสมบูรณ์แบบด้วยปัจจัยหลายอย่างที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ของการฉีดอินซูลินใต้ผิวหนัง ดังตารางที่ 1 ดังนั้นจึงได้มีความพยายามที่จะพัฒนาอินซูลินชนิดอื่นนอกเหนือจากชนิดฉีดที่มีประสิทธิภาพความปลอดภัย ไม่เจ็บขณะใช้ เพื่ออำนวยความสะดวกความสม่ำเสมอในการใช้อินซูลิน และควบคุมเบาหวาน

บทฟื้นฟูวิชาการนี้ ได้สรุปความเป็นมา อุปสรรควิธีการใหม่ ผลการศึกษาในสัตว์ทดลอง คนทั่วไป และผู้ป่วยเบาหวาน อนาคตและบทบาทของการใช้อินซูลินรูปแบบต่าง ๆ

อินซูลินชนิดให้ทางระบบทางเดินหายใจ (ชนิดพ่น) หลักการ เหตุผล และความเป็นมา

ทางเดินหายใจเป็นตำแหน่งที่มีพื้นที่มากที่สุด ในร่างกายสำหรับ drug delivery (~ 140 m²) โดยที่เยื่อบุถุงลม (alveolar epithelium) มีพื้นที่ดังกล่าวประมาณ 95 % เยื่อดังกล่าวมีความบางมาก (0.1-0.2 ไมโครเมตร) มีความสามารถในการแลกเปลี่ยน (permeability) และเส้นเลือดมาหล่อเลี้ยงมาก มี mucociliary clearance น้อย มี immunotolerance สูง ทำให้มีข้อได้เปรียบและเป็นทางเลือกที่น่าสนใจมากสำหรับการให้ยา หรือ polypeptide hormones ส่วนสาเหตุที่มี bioavailability ต่ำเกิดจาก cytosolic biodegradation

ได้มีความพยายามพัฒนาอินซูลินให้ทางระบบทางเดินหายใจตั้งแต่ ทศวรรษที่ 1920 และได้กลับมามีความสนใจอีกครั้งในทศวรรษที่ 1970 แต่ความก้าวหน้าอย่างจริงจังเริ่มขึ้นตั้งแต่ ทศวรรษที่ 1990 เมื่อมีความรู้เกี่ยวกับ aerosol dynamics มากขึ้น โดยพบว่าปัจจัยหลายประการที่มีผลต่อปริมาณและตำแหน่ง การจับตัวของ inhaled, aerosolized insulin เช่นขนาดอนุภาค (particle size), mass density, charge, solubility, formulation, density ฯลฯ

จากการศึกษาวิจัยที่ผ่านมา⁽¹⁾ พบว่าอินซูลินชนิดพ่น สามารถดูดซึมผ่านถุงลมในปอดและลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ใกล้เคียงกับอินซูลินชนิดฉีดใต้ผิวหนังโดยเฉพาะการลดระดับน้ำตาลในเลือดหลังอาหารโดยไม่มีผลต่อเยื่อบุจมูก ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ หรือการเปลี่ยนแปลง

ตารางที่ 1. ปัจจัยที่มีผลต่อการดูดซึมของอินซูลินชนิดฉีดใต้ผิวหนัง

สูตรยาทางเภสัชวิทยา (pharmaceutical formulation)	ปัจจัยอื่น
<ul style="list-style-type: none"> Species, concentration, additives Solution, suspension 	<ul style="list-style-type: none"> การออกกำลังกาย การวัดคลื่นบริเวณที่ฉีด
<p>สภาวะการฉีดยา (injection conditions)</p> <ul style="list-style-type: none"> ตำแหน่งและความลึก Solution, suspension เครื่องมือฉีดยา (delivery device) รูปร่าง 	<ul style="list-style-type: none"> การสูบบุหรี่ อุณหภูมิ ระดับน้ำตาลในเลือด

สมรรถภาพการทำงานของปอดจากการศึกษาในระยะสั้นซึ่งขณะนี้อินซูลินชนิดพ่นอยู่ในขั้นตอนการพัฒนาในรูปแบบโครงสร้างและอุปกรณ์การใช้เพื่อเป็นทางเลือกในการรักษาเบาหวาน นอกเหนือจากชนิดฉีด

มีหลักฐานว่ามีโมเลกุลของอินซูลิน 2-4 โมเลกุลจาก 10 โมเลกุลสามารถถูกดูดซึมผ่านปอดเข้าสู่กระแสเลือด สาเหตุที่สูญเสียโมเลกุลเหล่านี้ยังไม่ทราบชัดเจน อินซูลินที่ไม่ถูกดูดซึมอาจจะถูกทำลายผ่านระบบทางเดินอาหาร หรือที่ปอดเอง

ถึงแม้ว่าการดูดซึมของอินซูลินผ่านทางปอดจะดีกว่าทางจมูกหรือระบบทางเดินอาหารและได้มีการพัฒนาเครื่องมีรูปแบบของตัวนำอนุภาคอินซูลินมาทดลองในหนูโดยใช้สารต่าง ๆ เป็น enhancer เช่น alpha-1 antiprotease, captopril, thiorphan, HIV protease inhibitors, amphipathic agents และ liposomes เพื่อเพิ่มการดูดซึมที่ปอด ในขณะเดียวกันก็ต้องระวังผลเสียต่อปอดด้วย เนื่องจากสารเหล่านี้จะทำลายเซลล์เนื้อปอดถ้าให้ในขนาดสูง ในขณะที่อินซูลินอาจขาดประสิทธิภาพถ้าระดับของสารเหล่านี้มีไม่มากพอ จึงยังเป็นปัญหาที่ต้องทำการศึกษาต่อไป โดยคาดว่าถ้าอินซูลินอยู่ในรูป dry powder delivery จะใช้ปริมาณ enhancer ดังกล่าวน้อยลงเนื่องจากลดปัญหาเรื่องการถูกเจือจางด้วยน้ำจากระบบ nebulizer

ประเภทของอินซูลินชนิดพ่น

1. Rapid-acting Pulmonary Insulin

ได้มีความพยายามในการพัฒนารูปแบบของอินซูลินชนิดพ่น โดยใช้เป็นแบบ fine-powdered formulation ที่มีขนาดของ particle เล็กกว่า 5 ไมโครเมตร ซึ่งเป็นขนาดที่เข้าไปในส่วน alveoli ได้ดีที่สุด⁽²⁾ เทคนิคที่นำมาใช้เพื่อให้ได้ขนาด particle นี้เรียกว่า "PulmoSol powder technology" powdered aerosol จะถูกดูดซึมผ่าน alveoli ในปอดได้ถึง 95% และถูกดูดซึมได้ดีกว่าชนิด metered-dose inhaler system ถึง 5 เท่า⁽³⁾ รูปแบบของอินซูลินชนิดนี้สามารถคงสภาพอยู่ที่อุณหภูมิปกติได้นาน

ถึง 2 ปี และอุปกรณ์ก็สะดวกต่อการนำมาใช้

นอกจากนี้ได้มีการพัฒนาเทคนิคใหม่เรียกว่า "Technosphere insulin"⁽⁴⁾ โดยพบว่า Technosphere insulin สามารถถูกดูดซึมและลดระดับน้ำตาลได้เร็วกว่าอินซูลินชนิดฉีดได้ผิวหนังจากการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2⁽⁵⁾ Technosphere insulin เป็นรูปแบบที่อินซูลินถูกดูดซึมทางปอดได้เร็วที่สุด มี bioactivity ประมาณ 30-40 % อินซูลินชนิดพ่นที่มีการศึกษามากที่สุดในปัจจุบันคือ Inhale/Exubera ซึ่งขณะนี้อยู่ใน phase 3 clinical trial ที่จะพิสูจน์ว่าอินซูลินสามารถถูกดูดซึมผ่านปอดและออกฤทธิ์เหมือน rapid acting insulin ทั้งในเบาหวานชนิดที่ 1 และ 2 โดยยังต้องมีการวิจัยเพิ่มเติมเพื่อนำเทคนิค Technosphere มาใช้ในการรักษาโรคเบาหวานในอนาคต⁽⁶⁾

2. Long-acting Pulmonary Insulin

การศึกษาในหนูเรื่องการศึกษาระยะเวลาการดูดซึมอินซูลินในปอด⁽⁷⁾ (Liposome study) มีการผสมระหว่าง 20 % ของอินซูลินกับ 80 % ของ poly (lactic acid co-glycolic acid) เพื่อค่อย ๆ ปล่อยอินซูลินเข้าในกระแสเลือดในระยะเวลาเป็นวัน พบว่า bioavailability ของอินซูลินชนิดพ่นนี้เท่ากับ 87.5 % เมื่อเปรียบเทียบกับอินซูลินชนิดฉีดที่เป็น sustained-release particle⁽⁸⁾ แต่มีข้อเสียคือต้องใช้ขนาดของยาสูงมาก โดยใช้ขนาด powder 9 มก. ในหนูน้ำหนัก 0.3 กก. เทียบได้กับ 2,000 มก. ในคนน้ำหนัก 70 กก.

ล่าสุดได้มีการพัฒนารูปแบบ dry-particle aerosol technology "AIR" โดยมีทั้งแบบออกฤทธิ์เร็วและออกฤทธิ์ช้า⁽⁹⁾ AIR technology ใช้ particle ขนาด 1-3 ไมโครเมตร ความหนาแน่นต่ำ (<0.1 กรัม/เมตร) และ particle ขนาดใหญ่ (10-20 ไมโครเมตร) AIR inhaler device มีลักษณะเป็นแบบปากกาซึ่งพกพาสะดวก โดย long-acting AIR insulin จะมี pharmacokinetic ใกล้เคียงกับ long acting insulin แบบฉีดได้ผิวหนัง

การศึกษาทางคลินิก

มีการศึกษาจำนวนมากที่กล่าวถึงประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และการนำอินสุลินชนิดพ่นมาใช้ในสภาวะต่าง ๆ ดังต่อไปนี้

การศึกษา randomized controlled ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2⁽¹⁰⁾ จำนวน 51 ราย ระยะเวลา 1 เดือน ได้รับการรักษาด้วยอินสุลินชนิดพ่น (Inhale/Exubera inhaler) 3 เวลา ก่อนอาหารหรืออินสุลินชนิดฉีดใต้ผิวหนัง 3 เวลา ก่อนอาหารร่วมกับอินสุลิน ultralente ฉีดใต้ผิวหนัง ก่อนนอน โดยทั้งสองกลุ่มมี baseline HbA1c ใกล้เคียงกัน ให้ผู้ป่วยตรวจระดับน้ำตาลด้วยตนเอง (self monitoring blood glucose- SMBG) 4 เวลา/วันและประเมินผลการรักษาทุกสัปดาห์ เมื่อสิ้นสุดการศึกษาพบว่าทั้ง 2 กลุ่มสามารถลดระดับ HbA1c ได้ 0.7 % ผู้ป่วยในกลุ่มที่ใช้อินสุลินชนิดพ่นมีน้ำหนักลดลง 0.4 กก. ขณะที่ผู้ป่วยในกลุ่มที่ใช้อินสุลินชนิดฉีดมีน้ำหนักเพิ่มขึ้น 1.1 กก. โดยการทำงานของสมรรถภาพปอดไม่เปลี่ยนแปลง ทั้ง 2 กลุ่ม

การศึกษา randomized controlled ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2⁽¹¹⁾ จำนวน 62 ราย ที่เคยได้รับยา sulfonylureas, metformin หรือทั้ง 2 ชนิด มาทำการรักษาในระยะเวลา 3 เดือน แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาเดิม กับกลุ่มที่ได้รับยาเดิมร่วมกับอินสุลินชนิดพ่น (Inhale/Exubera inhaler) 2-3 เวลา/วัน โดยระดับ HbA1c ก่อนการศึกษาไม่แตกต่างกัน เมื่อสิ้นสุดการศึกษา กลุ่มที่ได้ยาเม็ดลดระดับน้ำตาลอย่างเดียวมีระดับ HbA1c ลดลง 0.13 % ส่วนกลุ่มที่ได้ยาพ่นร่วมด้วยมีระดับ HbA1c ลดลง 2.28 % ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) โดยไม่พบการเปลี่ยนแปลงของสมรรถภาพปอดในกลุ่มที่ได้อินสุลินชนิดพ่น

การศึกษาการใช้อินสุลินชนิดพ่น (Inhale/Exubera inhaler) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2⁽¹²⁾ จำนวน 26 ราย ได้รับอินสุลินดังกล่าวก่อนอาหารแต่ละมือร่วมกับการใช้อินสุลินที่ออกฤทธิ์ยาวชนิดฉีดก่อนนอน พบว่ามีระดับ HbA1c ลดลง 0.7 % และไม่พบการเปลี่ยนแปลง

การทำงานของปอด ผู้ป่วยทนยาได้ดีและมีความพึงพอใจต่อการใช้

การศึกษา randomized controlled ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1⁽¹³⁾ จำนวน 70 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้อินสุลินชนิดพ่น (Inhale/Exubera inhaler) 3 เวลา ก่อนอาหารและอินสุลิน ultralente ฉีดใต้ผิวหนังก่อนนอน กับกลุ่มที่ฉีดอินสุลิน 2-3 ครั้ง/วันเหมือนเดิม ให้ผู้ป่วยทำ SMBG 4 เวลา/วัน โดยมีเป้าหมายควบคุมระดับน้ำตาลก่อนอาหารให้อยู่ระหว่าง 100-160 มก/ดล baseline HbA1c ในกลุ่มที่ฉีดอินสุลินเท่ากับ 8.53 % ในกลุ่มที่ได้อินสุลินชนิดพ่นเท่ากับ 8.51% ภายหลังการศึกษา 3 เดือน ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของการลดลงของระดับ HbA1c ในทั้ง 2 กลุ่ม (HbA1c = 7.7 % ในกลุ่มยาฉีด, HbA1c = 7.87 % ในกลุ่มยาพ่น) ขณะที่พบภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำในกลุ่มที่ได้ยาฉีดมากกว่ากลุ่มยาพ่น (10 รายในกลุ่มยาฉีด, 8 รายในกลุ่มยาพ่น) และไม่พบการเปลี่ยนแปลงของสมรรถภาพปอด ต่อมาในการศึกษาครั้งนี้ 80 % ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาพ่นได้เข้าร่วมศึกษาต่ออีก 1 ปี และผู้เข้าร่วมการศึกษาสามารถเลือกได้ว่าจะใช้ยาพ่นหรือยาฉีดต่อไป โดยมีการตอบคำถาม 15 หัวข้อ เกี่ยวกับความพึงพอใจในการได้รับการรักษาประเมินก่อนเริ่มการศึกษา ณ 3 เดือน และ ณ 1 ปี พบว่า 81 % ของผู้ใช้ยาพ่น เลือกใช้ยาพ่นต่อไปที่ 3 เดือนของการศึกษา 19 % เปลี่ยนเป็นชนิดฉีด ส่วนผู้ที่เลือกอินสุลินชนิดฉีดตอนแรก 79 % เปลี่ยนเป็นชนิดพ่น, 21 % ฉีดแบบเดิม ซึ่งแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยอินสุลินชนิดพ่นมีความพึงพอใจที่จะใช้อินสุลินชนิดพ่นมากกว่าชนิดฉีดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.01$) ในขณะที่ระดับน้ำตาลควบคุมได้อยู่ในเกณฑ์ที่พอใจ

จากการศึกษาข้างต้น พบว่ามีการลดของ HbA1c อย่างมีนัยสำคัญเมื่อมีการติดตามการรักษาไปอีก 2 ปี โดยยังไม่พบการเปลี่ยนแปลงของสมรรถภาพปอด⁽¹⁴⁾ ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการนำอินสุลินชนิดพ่นมาใช้รักษาเบาหวานในระยะยาวน่าจะมีประสิทธิภาพและความปลอดภัย

อย่างไรก็ตาม ได้มีการศึกษาขนาดใหญ่ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 จำนวน 335 ราย เป็นเวลา 6 เดือน พบมีการเพิ่มขึ้นของ insulin binding antibodies ในกลุ่มที่ใช้ยาพ่น (Inhale/Exubera inhaler) รวมทั้งพบการลดลงของ lung-diffusing capacity (DL_{CO}) ที่ยังไม่สามารถอธิบายสาเหตุได้⁽¹⁵⁾

จากการศึกษา dose-response ของอินซูลินชนิดพ่นแบบ AER_xiDMS inhaler ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 จำนวน 18 ราย เปรียบเทียบกับอินซูลินฉีดได้มีหนึ่งพบว่าเวลาออกฤทธิ์สูงสุดสั้นกว่า ประสิทธิภาพยามีค่าประมาณ 12.7 % ของชนิดฉีด intrasubject variation น้อยกว่า (~20 %) ผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องสูดและกลืนหายใจขณะใช้ยา⁽¹⁶⁾

Bioavailability ของ aerosolized insulin

มีการศึกษาเกี่ยวกับ mouth-to-blood efficiency ของอินซูลินชนิดพ่น (แบบ nebulized insulin) ในผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่สูบบุหรี่^(17,18) พบว่ามีค่าตั้งแต่ 15-25 % โดยมีค่าเฉลี่ยที่ 20 % มีการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าการสูบบุหรี่เพิ่มการดูดซึมผ่านบริเวณถุงลมปอดของอินซูลินชนิดพ่นอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งอาจเกิดจากการลดลงและ/หรือการรบกวนการทำงานของ surfactant หรือการเพิ่มเลือดไปเลี้ยงปอดมากขึ้น แต่ในขณะเดียวกันก็พบว่าการสูบบุหรี่ทำให้การออกฤทธิ์ของอินซูลินลดลงและนำไปสู่การเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินได้ ส่วนผู้ป่วยโรคหอบหืดพบการดูดซึมอินซูลินน้อยกว่าคนทั่วไป แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงสมรรถภาพปอด⁽¹⁹⁾

จากการที่ bioavailability ของอินซูลินชนิดพ่นต่ำกว่าชนิดฉีดจึงต้องเพิ่มขนาดยาในการรักษาเบาหวานทำให้ค่ายาเพิ่มมากขึ้น อย่างไรก็ตามก็มีข้อดีอย่างอื่นทดแทนในด้านที่ชนิดพ่นไม่ก่อให้เกิดความเจ็บปวด สะดวกในการใช้ มี compliance ดีกว่าและทำให้มีคุณภาพชีวิตดีขึ้น

กลไกการทำงานของอินซูลินชนิดพ่น

Gerry C Smaldone, ได้อธิบายการทำงานของ

อินซูลินชนิดพ่นว่า แบ่งเป็น 3 องค์ประกอบหลัก ได้แก่ ชนิดและขนาดของ aerosol aerosol generator และระบบทางเดินหายใจ

การดูดซึมของ aerosol ผ่านผนังกันถุงลม มีความแตกต่างกันไปในแต่ละบุคคลและรูปแบบการหายใจ โดยพบว่าปัจจัยหลาย ๆ อย่างที่เกี่ยวข้องกับการกระจายตัวของยา ตั้งแต่ขนาดของ tube, flow rate และอุปกรณ์ เช่น Turbuhaler (Astra Zeneca) แต่อัตราการไหลของ aerosol เข้า Inhale/Exubera inhaler (Inhale Therapeutic System/Pfizer/ Aventis) ใช้ dry powder aerosol insulin และอาศัยการหายใจเข้าลึกของผู้ป่วยกระตุ้นการไหลของ aerosol ทำให้อินซูลินกระจายไปได้ลึกที่ปอดโดยไม่เข้าไปในทางเดินอาหาร AER_xiDMS inhaler (Novo Nordisk/ Aradigm) ใช้ liquid-aerosol insulin กับอุปกรณ์ diabetes management system (iDMS) ที่มีประสิทธิภาพในการกระจาย aerosol ไปที่ปอดมากกว่า nebulizer 8 เท่า AeroDose Inhaler (Aerogen) ใช้ liquid insulin ร่วมกับอุปกรณ์ breath-activated delivery

ความปลอดภัยของอินซูลินชนิดพ่น

ขณะนี้ยังไม่มีรายงานถึงผลข้างเคียงที่เป็นอันตรายในการรักษาด้วย อินซูลินชนิดพ่นในระยะสั้น เช่น ระดับน้ำตาลต่ำหรือสมรรถภาพการทำงานของปอดลดลง^(20,21) ด้านผลในระยะยาวได้มีการรวบรวมข้อมูลตั้งแต่ ปีค.ศ.1996⁽¹⁶⁾ ยังไม่มีรายงานของผลข้างเคียงต่อปอดยกเว้นการศึกษาหนึ่งที่พบการลดลงของ DL_{CO} ⁽¹⁵⁾ ในอนาคตควรมีการศึกษาในด้านผลข้างเคียงทางระบบภูมิคุ้มกันจากการใช้อินซูลินชนิดพ่นในระยะยาว

กลไกการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มมุนต่ออินซูลิน

ดังที่ทราบก่อนหน้านี้ว่า กลไกทางภูมิคุ้มมุนต่ออินซูลินชนิดฉีดประกอบด้วย การตอบสนองของ B และ T cell ซึ่งระบบภูมิคุ้มมุนมีความเกี่ยวข้องกับการเกิดเบาหวาน การแพ้อินซูลิน การเปลี่ยนแปลงการออกฤทธิ์ของอินซูลิน และการป้องกันเบาหวาน

มีการศึกษาการตอบสนองของ T cell กับเบาหวาน

ตั้งแต่ ค.ศ. 1960 โดยพบลักษณะการตอบสนองผ่าน IgE ทำให้เกิดทั้งการตอบสนองเฉพาะที่และการตอบสนองทั่วร่างกาย ภาวะภูมิแพ้อินซูลินผ่านกลไกนี้พบได้น้อยมาก แต่ถ้าเกิดขึ้นอาจเป็นอันตรายถึงชีวิต

ส่วนการตอบสนองของ B cell ได้แก่การสร้างแอนติบอดีต่อ beta cell หรือต่ออินซูลิน ซึ่งพบได้จากการใช้อินซูลินสังเคราะห์จากสัตว์ แอนติบอดีต่ออินซูลินจะทำให้เกิด lipoatrophy (ภายหลังเริ่มรักษาด้วย อินซูลิน 3-6 เดือน) และสัมพันธ์กับการเกาะกลุ่มของ IgM, IgA และ IgG โดยเพิ่มการกระจายตัวของอินซูลินอิสระ ทำให้มีผล hypoglycemia ยาวนานขึ้น

สำหรับอินซูลินชนิดพ่นในคน ขณะนี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดเกี่ยวกับระยะเวลาของการเกิดแอนติบอดี และชนิดของแอนติบอดีที่เกิดขึ้น โดยทั่วไปการเกิดแอนติบอดีมักพบในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 มากกว่าชนิดที่ 2 โดยในการศึกษาหนึ่งข้างต้นที่พบ insulin binding antibodies ในผู้ป่วยเบาหวานบางรายที่ใช้อินซูลินชนิดพ่นแบบ dry powder (Inhale/Exubera inhaler)⁽¹⁵⁾ ลักษณะความรุนแรง และผลของแอนติบอดีต่อเภสัชจลนศาสตร์ และการทำงานของปอดในระยะยาวยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดใน ดังนั้นจำเป็นต้องมีการศึกษาและติดตามข้อมูลความปลอดภัยต่อไป⁽²²⁾

อินซูลินชนิดให้ทางช่องปาก (ชนิดรับประทานและชนิดดูดซึมทางเยื่อช่องปาก)

หลักการ เหตุผล และความเป็นมา

การควบคุมระดับน้ำตาลโดยอินซูลินชนิดฉีดส่วนใหญ่ไม่สามารถทำได้ด้วยการใช้ยาเพียงวันละครั้ง และจำเป็นต้องได้รับการฉีดอย่างน้อยวันละ 2 ครั้งขึ้นไป⁽²³⁾ สำหรับผู้ป่วยแล้ว การฉีดยาเป็นสิ่งที่ต้องการหลีกเลี่ยง เพราะอาจไม่สะดวกและเจ็บตัว การได้รับอินซูลินชนิดให้ทางช่องปากจะมีลักษณะที่เป็นธรรมชาติ (physiologic) มากกว่าแบบฉีดโดยออกฤทธิ์ที่ตับโดยตรงมากขึ้นผ่าน portal venous system ส่งผลลดภาวะ hyperinsulinemia และมีแนวโน้มทำให้มีการควบคุมทางเมตาบอลิกดีขึ้น

อินซูลินชนิดให้ทางช่องปากจึงเป็นทางเลือกใหม่ที่น่าสนใจมากสำหรับผู้ป่วยเบาหวาน แม้ว่าจะมีอุปสรรคในการพัฒนาอินซูลินชนิดนี้ ก็ยังมีความพยายามต่อไปด้วยวิธีการต่าง ๆ

สรีระวิทยาการลำเลียงและดูดซึมยาทางระบบทางเดินอาหาร

เยื่อบุทางเดินอาหารเป็นสิ่งขวางกั้นสำคัญของการดูดซึมโปรตีน โปรตีนต้องถูกย่อยสลายให้เป็นกรดอะมิโนอิสระก่อนที่จะถูกดูดซึม ปกติค่า bioavailability ของโปรตีนจะอยู่ที่ 1-2 %⁽²⁴⁾ โปรตีนที่มีคุณสมบัติ lipophilic จะมี bioavailability ที่ดีกว่า อินซูลินก็เป็นโปรตีนชนิดหนึ่งซึ่งมี bioavailability ที่ไม่ดี จึงได้มีการพัฒนาอินซูลินชนิดรับประทานด้วยเทคโนโลยีต่าง ๆ

กลไกการป้องกันการดูดซึมของโปรตีน

1. การขวางกั้นการดูดซึมโดยเยื่อบุทางเดินอาหาร เซลล์เยื่อบุทางเดินอาหารเป็นเซลล์ columnar ชั้นเดียว ที่เกาะติดกันแน่นระหว่าง cell ป้องกันการผ่านของโปรตีนที่ microvilli ก็มีเอนไซม์ย่อยสลายโปรตีน และขณะที่ epithelium cell ถูกปกคลุมด้วย "glycocalyx" ซึ่งเป็น physical barrier อย่างหนึ่งที่มีโครงสร้างประกอบด้วยชั้นของ sulfated mucopolysaccharides และ mucus ที่มีส่วนประกอบของ glycoprotein เกลือแร่ และน้ำ⁽²⁵⁾
 2. การขวางกั้นการดูดซึมด้วยเอนไซม์
- โดยมีการย่อยโปรตีนในทางเดินอาหารด้วยเอนไซม์ต่าง ๆ ทั้ง เปปซิน ทริปซิน ไคโมทริปซิน เป็นต้น และอินซูลินยังถูกย่อยสลายต่อด้วยเอนไซม์เปปติเดสที่เยื่อบุบริเวณ brush border และ insulin-degrading enzyme ดังนั้นจึงได้มีความพยายามในการพัฒนาอินซูลินให้มีความคงทนต่อการถูกย่อยสลายด้วยเอนไซม์ เพื่อป้องกันการสูญเสียคุณสมบัติในการออกฤทธิ์ของยา
3. การขวางกั้นโดยการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างโปรตีนของอินซูลิน

อินซูลินเป็นโปรตีนที่มีส่วนประกอบที่ซับซ้อน ถ้า

June 2004

มีการรบกวนของลำดับ amino acid โครงสร้างโปรตีน หรือ ส่วนประกอบของ peptide subunits จะทำให้การออกฤทธิ์ของอินซูลินเปลี่ยนไป ซึ่งสาเหตุการเปลี่ยนแปลงเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของสิ่งแวดล้อมอันได้แก่ อุณหภูมิ ระดับความเป็นกรดต่าง เป็นต้น ดังนั้นจึงได้มีความพยายามในการพัฒนาอินซูลินให้อยู่ในรูปแคปซูลหุ้มเพื่อปกป้องอินซูลินจากสิ่งแวดล้อมเหล่านี้

การพัฒนาอินซูลินชนิดรับประทาน

จากข้อจำกัดในการดูดซึมและการออกฤทธิ์ของอินซูลินในระบบทางเดินอาหารจึงได้มีการพัฒนาอินซูลินชนิดรับประทานให้เพิ่มการดูดซึม และการออกฤทธิ์ของยา ด้วยวิธีการดังต่อไปนี้

1. การกระตุ้นการดูดซึมอินซูลิน

มีการศึกษาโดยใช้ fatty acid เป็นส่วนประกอบของอินซูลิน⁽²⁶⁾ จากหลักการที่ว่า bile salt และ fatty acid ช่วยเพิ่มการดูดซึมของยา จากการทดลองในกระต่ายพบว่า อินซูลินชนิดรับประทานที่ประกอบด้วย palmitic acid ซึ่งเป็นกรดไขมันชนิดอิ่มตัวจะลดระดับน้ำตาลได้ดีที่สุด และพบว่าถ้าใช้เป็นกรดไขมันชนิดไม่อิ่มตัว แม้มีส่วนประกอบของจำนวนคาร์บอนอะตอมที่เท่ากันก็ไม่สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญ คาดว่าเกิดจากการที่ใช้กรดไขมันชนิดไม่อิ่มตัวจะทำให้มีการสร้างพันธะคู่กับน้ำ ตัวโมเลกุลจึงถูกล้อมรอบด้วยน้ำ ทำให้การดูดซึมลดลง

นอกจากนี้ได้มีความพยายามที่จะหาสารมาละลายช่องว่างระหว่าง cell ดังที่ทราบมาแล้วว่าแบคทีเรีย vibrio cholera จะสร้าง toxin ชื่อ zonula occludens toxin (ZOT) ที่ออกฤทธิ์ให้พันธะระหว่าง cell (tight junction) หลวมขึ้นทำให้เพิ่มการดูดซึม ZOT ออกฤทธิ์เฉพาะที่ลำไส้เล็กส่วนเจริญม และ ไอลียม แต่ไม่ออกฤทธิ์ที่ลำไส้ใหญ่ การออกฤทธิ์โดย ZOT แสดงให้เห็นว่าสามารถถูกนำมาใช้ได้อย่างปลอดภัย เป็น time dose และ site dependent จากการศึกษาในกระต่ายพบว่า ZOT จะเพิ่ม

การดูดซึมอินซูลินในลำไส้เล็กส่วนเจริญม และไอลียม ได้ถึง 10 เท่า โดยไม่มีผลที่ลำไส้ใหญ่ โดยในสัตว์ทดลองที่ได้รับอินซูลินชนิดรับประทาน 5-30 ยูนิตอย่างเดียวนั้น ไม่พบการลดลงของระดับน้ำตาลในเลือด แต่เมื่อให้อินซูลิน 10 ยูนิตร่วมกับ ZOT 5 ไมโครกรัม สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยออกฤทธิ์สูงสุด ณ เวลา 100 นาที ภาย หลังได้รับยาเทียบเท่ากับการได้รับอินซูลินชนิดฉีดขนาด 1.2-2.4 ยูนิต⁽²⁷⁾

2. การเคลือบเม็ดยา (enteric coating)

หลักการการเคลือบเม็ดยาอินซูลินทำเพื่อป้องกันเม็ดยาจากสิ่งแวดล้อมที่จะเปลี่ยนแปลงการออกฤทธิ์ของอินซูลินทำให้อินซูลินคงทนต่อระดับ pH ที่เป็นกรดขณะอยู่ในกระเพาะอาหาร ป้องกันการถูกย่อยสลายจากเอนไซม์ของตับอ่อนและของทางเดินอาหาร

ด้วยเหตุผลดังกล่าวได้มีการนำ polyacrylic polymers มาใช้ โดยหวังผลให้มีการปลดปล่อยอินซูลินที่ระดับ pH ที่แตกต่างกัน พบว่าหนูทดลองที่รับประทานอินซูลินที่เคลือบด้วย polyacrylic polymer อินซูลินจะถูกปลดปล่อยที่ระดับ pH ที่สูงกว่าและสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญ⁽²⁸⁾

นอกจากนี้ได้มีการศึกษาถึงรูปแบบของ polymer ชนิดต่าง ๆ การศึกษาในหนูทดลองที่ใช้ polyacrylic coating ชนิด Edragit L100 และ S100 พบว่าชนิด S100 สามารถปกป้องอินซูลินได้ที่ระดับ pH ที่เป็นกรด และทำให้อินซูลินถูกดูดซึมเฉพาะบริเวณลำไส้เล็กส่วนไอลียม แต่พบว่าระดับน้ำตาลลดลงเพียง 10 % เท่านั้น แต่เมื่อให้ protease inhibitor ร่วมด้วยจะสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญ⁽²⁹⁾

การศึกษาในคนปกติ ที่ใช้อินซูลินขนาด 40, 90 และ 144 ยูนิต ซึ่งเคลือบด้วยสารเคลือบรังสีและ methacrylic polymer เพื่อให้มีการปลดปล่อยอินซูลินที่บริเวณลำไส้ พบว่าอินซูลินออกฤทธิ์ ณ ชั่วโมงที่ 5 แต่ระดับน้ำตาลในเลือดลดลงไม่มาก ซึ่งภายหลังมีความคิดเห็นว่า ถ้าศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานน่าจะลดระดับน้ำตาลได้มากกว่านี้เนื่อง

จากอินซูลินถูกดูดซึมผ่านระบบ portal มากกว่า⁽³⁰⁾

3. Protease inhibitors

มีการกล่าวถึง protease inhibitors ในการป้องกันการย่อยสลายโปรตีนโดยเอนไซม์ในลำไส้ มีการศึกษาหนึ่งที่ใช้ protease inhibitors 5 ชนิด ได้แก่ sodium glycocholate, aprotinin, bacitracin, soybean trypsin inhibitor และ camostat mesilate ร่วมกับอินซูลิน พบว่าสามารถเพิ่มการดูดซึมที่ลำไส้ใหญ่ได้มากขึ้นแต่ไม่เพิ่มการดูดซึมที่ลำไส้เล็กเลย อาจเป็นไปได้ว่าบริเวณลำไส้เล็กมีเอนไซม์ช่วยย่อยมากมายหลายชนิด อย่างไรก็ตามการผสม protease inhibitor จะช่วยลดการถูกย่อยสลายของอินซูลินโดยรวม⁽³¹⁾

4. การผสมผสานกรรมวิธีต่าง ๆ

มีการเคลือบเม็ดยาอินซูลินและผสม sodium salicylate เพื่อเพิ่มการลำเลียงอินซูลินผ่านรอยต่อระหว่างเซลล์เยื่อลำไส้ พบว่าสามารถเพิ่มการดูดซึมได้ 13-14 % ถ้าเคลือบเม็ดอินซูลินโดยไม่ผสม sodium salicylate จะไม่พบการลดลงของระดับน้ำตาลในเลือด⁽³²⁾ การศึกษาที่มีการผสมระหว่างตัวกระตุ้นการดูดซึมกับ protease inhibitor พบว่าสามารถเพิ่มการดูดซึมของอินซูลินได้มากกว่าผสมสารชนิดเดียว⁽³³⁾

ดังนั้นรูปแบบของอินซูลินชนิดรับประทานในขณะนี้ ต้องอาศัยปัจจัยหลายอย่างเพื่อช่วยเพิ่มการออกฤทธิ์ของยาให้มากที่สุด

5. Microsphere encapsulation^(34,35)

มีคุณสมบัติสำคัญ 3 ประการคือ

5.1 ป้องกันการย่อยสลายโปรตีน

5.2 ช่วยการดูดซึมผ่านเยื่อลำไส้

5.3 เปลี่ยนการกระจายของโปรตีนไปตามอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกายซึ่งเป็นกลไกที่มีความสำคัญมากที่สุด เนื่องจากอินซูลินในรูปแบบ microsphere จะไปออกฤทธิ์และลดการสร้างกลูโคสที่ตับ

มีการศึกษาทดลองในหนูโดยใช้อินซูลินขนาด 100 ยูนิต/กก. บรรจุใน isobutyl 2-cyanoacrylate microsphere และใส่เข้าไปโดยตรงที่ลำไส้เล็กส่วนดูโอดินัม เจจูนัม ไอลีียมและลำไส้ใหญ่ พบว่าสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้มากที่สุดถึง 65 % ณ บริเวณลำไส้ส่วนไอลีียม⁽³⁶⁾ แสดงว่า ระบบ microsphere สามารถปกป้องอินซูลินจากการถูกย่อยสลายด้วยเอนไซม์ และยังเกี่ยวข้องกับกระจายของอินซูลินใน เนื้อเยื่อส่วนต่าง ๆ และระยะเวลาการออกฤทธิ์ โดย microsphere ที่ใช้เป็นแบบ biodegradable polymer microspheres เพื่อลดผลข้างเคียงจากการสะสมของสารสังเคราะห์

ต่อมาได้มีการศึกษาที่น่าสนใจที่ทดลองในหนูเช่นเดียวกัน⁽³⁵⁾ โดยใช้อินซูลินขนาด 20 ยูนิต บรรจุในรูปแบบ biodegradable microspheres ให้กับหนู 2 กลุ่ม โดยกลุ่มแรกเป็นหนูที่อดอาหารและค่อย ๆ ให้น้ำตาลและได้รับอินซูลินในรูปแบบ microspheres พบว่าไม่มีการเพิ่มขึ้นของระดับน้ำตาลในเลือดที่ 1.5, 3.4 และ 5.5 ชั่วโมง ส่วนหนูอีกกลุ่มหนึ่งที่รับอินซูลินชนิดละลายน้ำในขนาดเดียวกัน พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของระดับน้ำตาลที่ 1.5 ชั่วโมงภายหลังได้รับน้ำตาล ระดับน้ำตาลค่อย ๆ ลดลง ณ ชั่วโมงที่ 3.4 และ 5.5 ส่วนในหนูกลุ่มที่ได้ รับน้ำตาลอย่างเดียว พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของระดับน้ำตาลอย่างมีนัยสำคัญจนถึง ชั่วโมงที่ 3 การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการให้อินซูลินชนิดรับประทานในรูปแบบของ microsphere สามารถรักษา ระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ และสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดในกรณีที่มียกระดับน้ำตาลในเลือดสูงอยู่ก่อนหน้าแล้ว

โดยสรุปการพัฒนาารูปแบบของอินซูลินชนิดรับประทานในปัจจุบันมีการผสมผสานกันหลายรูปแบบ โดยเฉพาะอย่างยิ่งรูปแบบของ microsphere จะช่วยการออกฤทธิ์ของอินซูลินให้เพิ่มขึ้น ในขณะนี้ Nobex cooperation ได้พัฒนาอินซูลินชนิดรับประทาน โดยใช้วิธีผสมผสาน amphiphilic oligomers (oral conjugated insulin) ด้วยกันเพื่อความคงทนต่อการถูกย่อยสลายด้วยเอนไซม์ และกำลังใช้เทคโนโลยีในการเพิ่มค่าครึ่งชีวิตของ

ยาเพื่อเลียนแบบการออกฤทธิ์ของอินซูลินชนิดรับประทาน ให้ใกล้เคียงการตอบสนองของร่างกายต่อภาวะน้ำตาลในเลือดสูงให้มากที่สุด ดังจะกล่าวต่อไป

การเลียนแบบการตอบสนองของร่างกายตามธรรมชาติต่อระดับน้ำตาลสูงในเลือด

โดยปกติอินซูลินที่ร่างกายได้รับจากภายนอก (ชนิดฉีดใต้ผิวหนัง) มักไม่สามารถเลียนแบบการเปลี่ยนแปลงของอินซูลินจากร่างกายตามธรรมชาติได้⁽³⁸⁾ ซึ่งเกิดจากสาเหตุหลัก 3 ประการดังนี้

1. อินซูลินชนิดฉีดใต้ผิวหนังจะถูกลำเลียงไปที่ระบบไหลเวียนโลหิตทั่วไป (systemic circulation) ของร่างกายมากกว่าที่ระบบไหลเวียนที่ตับ (portal circulation) ซึ่งถือเป็นปัจจัยที่สำคัญที่สุด เพราะตับเป็นอวัยวะหลักของร่างกายในการตอบสนองต่อระดับน้ำตาลที่สูงขึ้นในคนปกติ

2. การดูดซึมอินซูลินผ่านชั้นไขมันเป็นไปอย่างช้า ๆ และไม่ค่อยแน่นอน โดยพบว่าอาจแตกต่างกันได้ถึง 30-35 % ในการฉีดแต่ละครั้ง

3. การคาดคะเนขนาดของอินซูลินที่ร่างกายควรได้รับในผู้ป่วยเบาหวานนั้นทำได้ยาก ในคนปกติตับเป็นอวัยวะแรกที่ตอบสนองต่อระดับน้ำตาลที่เปลี่ยนไป โดยระดับของอินซูลินในหลอดเลือดดำพอร์ทัลเป็นปัจจัยสำคัญในการควบคุมการสร้างน้ำตาลจากตับ ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดของคนปกติจะอยู่ในช่วงที่แคบ ที่สำคัญอย่างยิ่งคือ ในคนปกติ การตอบสนองของตับต่อน้ำตาลในเลือดที่สูงจะใช้ปริมาณของอินซูลินน้อยกว่าผู้ที่เบาหวานชนิดที่ 2

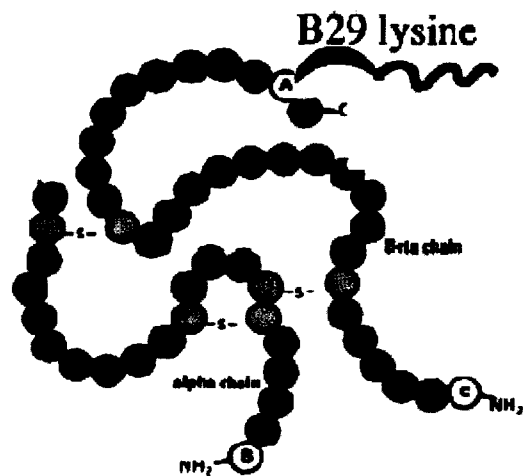
ในผู้ป่วยเบาหวาน การได้รับอินซูลินทางผิวหนังทำให้เกิดภาวะอินซูลินในเลือดสูง แต่ระดับอินซูลินที่ตับมีปริมาณต่ำกว่าอินซูลินที่เข้าไปโดยตรงที่หลอดเลือดดำพอร์ทัล และการให้อินซูลินจากภายนอกจะกีดการตอบสนองของร่างกายต่อระดับอินซูลินขนาดปกติ ซึ่งภาวะอินซูลินในเลือดที่สูงอาจส่งเสริมให้เกิดความดันโลหิตสูงและหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis)

ดังนั้นการได้รับอินซูลินชนิดรับประทานจะทำให้ปริมาณของอินซูลินไปที่ตับโดยตรงมากขึ้น ซึ่งเลียนแบบการตอบสนองของร่างกายในคนปกติต่อภาวะน้ำตาลในเลือดสูง โดยในทางทฤษฎีแล้วน่าจะช่วยลดผลแทรกซ้อนของภาวะอินซูลินในเลือดสูง (hyperinsulinemia) ได้

การออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของอินซูลินชนิดรับประทาน Nobex conjugated insulin

จากการรวมของ oligomer โมเลกุลเดี่ยว (PEG 7-9 + hexyl) ไปต่อกับตำแหน่งที่ 29 (lysine) ของ B chain ของอินซูลิน (รูปที่ 1) ทำให้ conjugated insulin นี้ละลายน้ำได้มากกว่าแบบ unconjugated 2-8 เท่า สามารถเพิ่มการดูดซึมผ่านผนังลำไส้ได้มากขึ้นและเป็นรูปแบบของ active form รูปแบบ oligomer จะทนทานต่อการย่อยด้วยเอนไซม์ในลำไส้ทำให้กระบวนการย่อยสลายช้ากว่าอินซูลินโดยทั่วไป 2-10 เท่า

ในด้านของการดูดซึมอินซูลินโดยตรงผ่านหลอดเลือดดำพอร์ทัล ยังไม่มีการศึกษาในคนนอกจากเป็นการศึกษาใน phase 1 และ phase 2 โดยแสดงให้เห็นว่ามี bioavailability อยู่ที่ประมาณ 5 % ซึ่งคงต้องรอการศึกษาในคนในรูปแบบของ dose-titration study ต่อไป



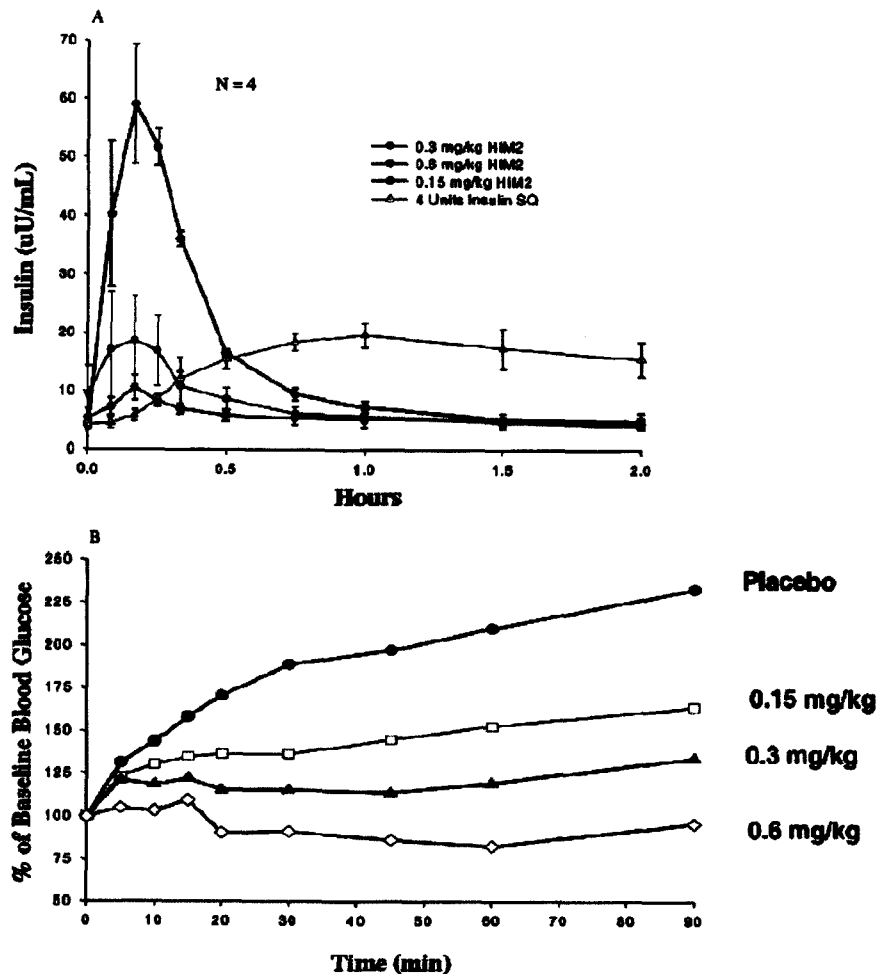
รูปที่ 1 Oral insulin: chemistry and pharmacology.

การศึกษาในสิ่งมีชีวิตของ conjugated insulin

มีการศึกษาจำนวนมากที่ทำในสุนัขที่เป็นเบาหวานจากการถูกตัดตับอ่อนก่อน และสุนัขปกติ⁽³⁸⁻⁴⁰⁾ พบว่า conjugated insulin จะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็ว และออกฤทธิ์เป็นแบบ dose-dependent ในการลดระดับน้ำตาลในเลือด จากการศึกษาการลดระดับน้ำตาลในเลือดด้วย oral hexyl insulin monoconjugated 2 (HIM2) ในสุนัขที่ถูกตัดตับอ่อน พบว่าเมื่อให้ HIM2 ในขนาดสูง (1.0 มก./กก.) ในสุนัขที่ถูกตัดตับอ่อนทำให้เกิดอาการของน้ำตาลในเลือดต่ำชัดเจนและได้พัฒนาต่อมาเป็นการศึกษา phase 1 ในอาสาสมัครที่แข็งแรง โดยใช้ conjugated insulin ที่มีฤทธิ์น้อยกว่า (<5 เท่า) ของ HIM2 ได้แก่ HIMX (hexyl insulin mixture) โดยให้ HIMX ในขนาดต่าง ๆ กัน 4 ขนาด พบระดับอินซูลินในเลือด

สูงสุด (C max) ณ เวลา 10-15 นาที ภายหลังได้รับยา โดยค่า Cmax จะเพิ่มขึ้นเมื่อได้รับยาปริมาณเพิ่มขึ้น และไม่พบผลข้างเคียงในผู้เข้าร่วมการศึกษา นอกจากนี้ยังพบว่า การให้ยาในปริมาตร (dose volume) ที่เพิ่มขึ้นจะทำให้การดูดซึมของยาดีขึ้น แม้ในขนาดยาที่เท่ากัน

การศึกษา phase 2 ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 โดยประเมินผลของ HIM2 ระดับของอินซูลินและระดับน้ำตาลในเลือด ในการศึกษา นั้น ผู้ป่วยจะอดอาหารตั้งแต่หลังเที่ยงคืนและควบคุมระดับน้ำตาลให้ปกติด้วยยาอินซูลินทางหลอดเลือดดำ ตอนเช้าหยุดให้อินซูลินดังกล่าว แล้วให้ HIM2 ขนาด 0.15, 0.3 และ 0.6 มก./กก. ตามลำดับ (รูปที่ 2) พบว่ามีการดูดซึมของยาก่อนข้างเร็ว เป็นลักษณะ dose-dependent และสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือด โดยไม่พบผลข้างเคียงในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1



รูปที่ 2 (A) Peripheral insulin and (B) glucose concentrations after oral HIM2 in type 1 diabetic patients.

จากการศึกษาที่ผ่านมา ทำให้อินซูลินชนิดรับประทานถูกจัดเข้าเป็น IND (Investigation new drug application) โดยองค์การอาหารและยา (FDA) ของสหรัฐอเมริกาในปี ค.ศ.1999

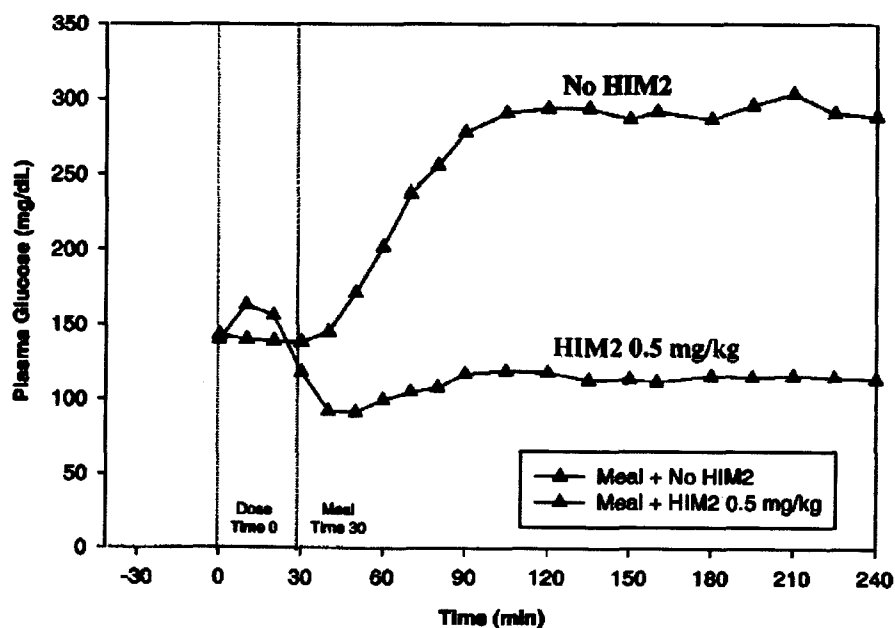
การศึกษา phase 2 ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ภายหลังจากหยุดให้อินซูลินชนิดหยดเข้าหลอดเลือดดำ 2 ชม. (wash out period) แบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มละ 6 ราย ผู้ป่วยแต่ละกลุ่มได้รับ HIM2 ขนาด 0.6, 0.8 และ 1.0 มก./กก. แล้วติดตามระดับน้ำตาลในเลือด และให้ HIM2 อีกครั้ง ณ 2 ชั่วโมงหลังจากครั้งแรก ทั้งนี้เพื่อรอดูผลของ HIM2 ที่ได้ในครั้งแรกต่อการสร้างน้ำตาลของตับและระดับอินซูลินในเลือดที่วัดได้ก่อน พบว่า HIM2 ชนิดของเหลวระคายเคืองช่องปากและลำคอในผู้ป่วย 6 รายแรก จึงใช้รูปแบบแคปซูลที่แตกต่างกัน 2 ขนาด และทำการการศึกษาซึ่งได้ผลสรุปดังนี้คือ

- รูปแบบแคปซูลมีความสะดวก และระคายเคืองช่องปากน้อยกว่า
- ไม่พบผลข้างเคียงจาก HIM2
- ระดับของน้ำตาลในเลือดจะลดลงอยู่ในช่วง 1-2 ชั่วโมง ภายหลังจากได้รับยา

ระดับน้ำตาลที่ลดลงไม่ค่อยแตกต่างกันนักในแต่ละขนาดของยาที่ศึกษา ตั้งแต่ขนาดที่ต่ำสุดจนถึงสูงสุด และ HIM2 ออกฤทธิ์หลักโดยยับยั้งการสร้างน้ำตาลจากตับ โดยมีผลไม่ชัดเจนต่อระดับอินซูลินในเลือด^(38,39)

ในด้านระยะเวลาที่เหมาะสมของการรับประทานยา ได้มีการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานทั้งชนิดที่ 1 และชนิดที่ 2^(40,41) ซึ่งสรุปได้ว่า ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ที่ได้รับ continuous insulin infusion (basal insulin) เมื่อได้รับประทาน HIM2 ควบคู่ไปกับมื้ออาหาร จะลดการดูดซึมของ HIM2 และลดการออกฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือด แต่ถ้ารับประทาน HIM2 30 นาทีก่อนมื้ออาหาร จะเพิ่มการดูดซึมของ HIM2 และเพิ่มการออกฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือดอย่างมาก (รูปที่ 3)

ส่วนการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับ HIM2 ยังอยู่ระหว่างการดำเนินการอยู่ รูปแบบของอินซูลินชนิดรับประทานยังคงได้รับการพัฒนาต่อไป การศึกษาส่วนใหญ่ในขณะนี้จะเป็นในรูปของอินซูลินชนิดดูดซึมทางช่องปาก เพื่อให้การดูดซึมผ่านเยื่อช่องปากเข้าร่างกาย ดังจะกล่าวต่อไป



รูปที่ 3 Effects oral HIM2 on post-prandial glucose in a type 1 diabetic patients.

บทบาทของอินซูลินชนิดดูดซึมทางช่องปากต่อผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1

มีหลายการศึกษาเกี่ยวกับอินซูลินดังกล่าวในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ได้แก่

การศึกษามผลของอินซูลินดูดซึมทางเยื่อช่องปากในรูปแบบของ aerosol spray (RapidMist Device)⁽⁴²⁾ ที่ทำให้ยาถูกดูดซึมผ่านเยื่อในช่องปากได้ในระยะเวลาอันรวดเร็ว โดยศึกษาเปรียบเทียบกับ regular insulin และ lispro insulin พบว่า oral spray insulin มีเภสัชจลศาสตร์คล้ายคลึงกับ lispro insulin นั่นคือสามารถนำมาใช้กับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ด้วยข้อบ่งชี้เดียวกัน

การประเมินความพึงพอใจในการใช้อินซูลินชนิดฉีด และอินซูลินชนิดพ่นดูดซึมทางช่องปาก ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 โดยการใช้การตอบแบบสอบถาม⁽⁴³⁾ พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่พึงพอใจในการใช้อินซูลินชนิดดูดซึมทางช่องปาก มากกว่าชนิดฉีดได้ผิวหนัง ในขณะที่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด และระดับ HbA1c ได้ใกล้เคียงกัน

การศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ที่ได้รับอินซูลินชนิดฉีดได้ผิวหนัง 3-4 ครั้ง/วัน ในจำนวนหนึ่งเปลี่ยนมาใช้อินซูลินชนิดดูดซึมทางช่องปากแทน และติดตามระดับน้ำตาลในเลือดกับ C-peptide พบว่าไม่มีความแตกต่างของระดับน้ำตาลในเลือดระหว่างกลุ่มทั้งสอง⁽⁴⁴⁾

นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาผลของอินซูลินชนิดรับประทานต่อการทำงานของเซลล์เบต้าในหนู⁽⁴⁵⁾ เพื่อดูว่าอินซูลินชนิดรับประทานจะสามารถป้องกันการทำลายของเซลล์เบต้าของหนูที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 1 ได้หรือไม่ ซึ่งพบว่าไม่สามารถป้องกันได้

บทบาทของอินซูลินชนิดดูดซึมทางช่องปากต่อผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

ในระยะหลังมีความสนใจเกี่ยวกับอินซูลินดังกล่าวในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เพิ่มมากขึ้น โดยมีการศึกษาดังต่อไปนี้

การศึกษาของอินซูลินชนิดดูดซึมทางช่องปาก

(Oralin) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2⁽⁴⁶⁾ พบว่าสามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดหลังมื้ออาหาร (postprandial glucose) ได้ดีโดยไม่ต้องฉีดอินซูลิน ซึ่งอินซูลินชนิดรับประทานน่าจะมีความประโยชน์มากในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 กรณีที่ควบคุมไม่ได้ด้วยยาเม็ดลดระดับน้ำตาล โดยยังไม่ต้องเปลี่ยนเป็นอินซูลินชนิดฉีด

การศึกษา Oralin ในการลดระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2⁽⁴⁷⁾ พบว่า Oralin ออกฤทธิ์ในการลดระดับน้ำตาลได้เร็วกว่าอินซูลินชนิดฉีดได้ผิวหนัง และสามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ดี

การศึกษาเปรียบเทียบการใช้ Oralin ร่วมกับยาเม็ดลดระดับน้ำตาลในเลือด (add on therapy) กับการใช้อินซูลินชนิดฉีดได้ผิวหนังร่วมกับยาเม็ดลดระดับน้ำตาลในเลือด⁽⁴⁸⁾ ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ด้วยยาเม็ดลดระดับน้ำตาลเพียงอย่างเดียว พบว่า Oralin สามารถถูกดูดซึมได้รวดเร็วและลดระดับของน้ำตาลในเลือดได้ดี โดยเฉพาะระดับของน้ำตาลในเลือดหลังอาหาร โดยพบว่า Oralin สามารถเพิ่มระดับของอินซูลินในเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับอินซูลินชนิดฉีดได้ผิวหนัง

การศึกษา ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ด้วยอาหารและออกกำลังกาย โดยใช้ Oralin เพื่อหวังผลในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ดีขึ้น⁽⁴⁹⁾ พบว่า Oralin สามารถลดระดับ HbA1c ได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ดังนั้นอินซูลินชนิดพ่นทางปากน่าจะมีความประโยชน์ในอนาคตในการควบคุมระดับน้ำตาลในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่สามารถควบคุมได้ด้วยการปรับเปลี่ยนอาหารและการออกกำลังกาย (lifestyle modification) แต่ก็ยังต้องอาศัยการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อช่วยสนับสนุนการนำไปใช้ต่อไปในอนาคต

การศึกษาเพื่อดูผลการลดระดับน้ำตาลในเลือดยาระยะยาว ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับ pioglitazone⁽⁵⁰⁾ เทียบกับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับ Oralin ร่วมกับ pioglitazone พบว่าในกลุ่มที่ได้รับอินซูลินชนิดพ่นทาง

ช่องปากร่วมด้วยจะสามารถลดระดับ HbA1c ได้มากกว่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยยังไม่พบผลข้างเคียง

การศึกษาที่ใช้ Oralin แทนการใช้ยาเม็ดควบคุมเบาหวานชนิดรับประทานกลุ่ม sulfonylurea กรณีที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ด้วยยาชนิดนี้⁽⁵¹⁾ พบว่าการแทนที่ด้วย Oralin สามารถลดระดับ HbA1c ได้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งกำลังพัฒนาการศึกษาต่อไป โดยเพิ่มขนาดของ Oralin เพื่อดูผลในการควบคุมระดับน้ำตาล

การศึกษาที่ใช้ Oralin ร่วมกับยา metformin ในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด⁽⁵²⁾ พบว่าในกลุ่มที่ได้ Oralin ร่วมกับ metformin สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือด, C-peptide และเพิ่มระดับของอินซูลินในเลือดได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้ metformin อย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญ

โดยสรุปในขณะนี้ มีรูปแบบของอินซูลินที่ให้ทางช่องปาก 2 รูปแบบ ดังนี้

1. **อินซูลินชนิดรับประทาน HIM2 (conjugated hexyl insulin)**⁽³⁸⁻⁴¹⁾ มีการศึกษาในคนปกติ ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 และชนิดที่ 2 พบว่าอินซูลินถูกดูดซึมได้รวดเร็ว ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลง โดยกลไกหลักเกิดจากการลดการสร้างน้ำตาลที่ตับ โดยคาดว่า HIM2 น่าจะมีประโยชน์ในการลดระดับน้ำตาลในเลือด ทั้งแบบ fasting และ แบบ postprandial ในผู้ป่วยเบาหวาน ทั้งนี้เนื่องจาก HIM2 ถูกส่งไปที่ตับทางระบบหลอดเลือดดำพอร์ทัลโดยตรง โดยที่ตับเป็นอวัยวะสำคัญในการตอบสนองจากระดับอินซูลินที่เปลี่ยนแปลงไปในร่างกายคนปกติ ดังนั้นก็มีความเป็นไปได้ที่ HIM2 จะสามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด และป้องกันภาวะอินซูลินที่สูงในเลือด (peripheral insulinemia) จากการรักษาด้วยวิธีอื่น ซึ่งข้อดีส่วนนี้น่าจะสามารถลดภาวะแทรกซ้อนในระยะยาวของเบาหวานและภาวะ hyperinsulinemia แต่ก็ยังต้องอาศัยการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อยืนยันสมมุติฐานนี้ ซึ่งถ้ามีการพัฒนาในรูปแบบของยาจนสมบูรณ์มากขึ้นแล้ว น่าจะเป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด การป้องกันหรือลดผลแทรกซ้อนของผู้ป่วยเบาหวานในอนาคต

2. **อินซูลินชนิดดูดซึมทางเยื่อช่องปาก (RapidMist system)**⁽⁵³⁾ ที่มีชื่อว่า Oralin เป็นรูปแบบของละอองฝอยของยาอินซูลินที่ถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วทางเยื่อช่องปาก ทำให้ควบคุมระดับน้ำตาลหลังอาหาร (post prandial plasma glucose) ได้ค่อนข้างดี ซึ่งมีการศึกษาสนับสนุนพอสมควร โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 Oralin มีผลตั้งแต่ช่วยควบคุมระดับน้ำตาล ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ยังไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดแม้ได้พยายามควบคุมอาหารและออกกำลังกายแล้ว จนถึงการให้ Oralin ร่วมกับยาเม็ดลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดต่าง ๆ ในกรณีที่ควบคุมระดับน้ำตาลด้วยยาเม็ดลดระดับน้ำตาลอย่างเดียวไม่ได้ผล ซึ่งผลการศึกษาต่าง ๆ แสดงให้เห็นว่า อินซูลินชนิดพ่นทางปากสามารถทำให้ผู้ป่วยเบาหวานสามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ดีขึ้น

ดังนั้นรูปแบบอินซูลินทางช่องปากทั้ง 2 รูปแบบนี้น่าจะมีประโยชน์ในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยเบาหวานในอนาคต ทั้งในด้านการหลีกเลี่ยงต่อภาวะความเจ็บปวดจากการฉีดยาอินซูลิน ความสะดวกซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญในการใช้ยาอย่างสม่ำเสมอ (compliance) และผลในการลดระดับน้ำตาลในเลือด ซึ่งก็หมายถึงการลดผลแทรกซ้อนจากเบาหวานด้วย แต่ยังคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปในด้านผลข้างเคียงระยะยาวของยา และค่าใช้จ่ายจากการใช้ยาชนิดนี้ ซึ่งก็เป็นปัจจัยที่สำคัญในการดูแลรักษาผู้ป่วยเบาหวานให้ดีขึ้นต่อไปในอนาคต

รูปแบบอื่นของการให้อินซูลินที่กำลังพัฒนา⁽²²⁾

นอกจากรูปแบบของอินซูลินชนิดให้ทางระบบทางเดินหายใจและช่องปาก ดังที่กล่าวข้างต้นแล้ว ยังมีการพัฒนาอินซูลินในรูปแบบอื่นดังนี้คือ

1. รูปแบบการให้อินซูลินผ่านทางทวารหนัก เมื่อเทียบกับอินซูลินชนิดฉีดได้ผิวหนังแล้ว อินซูลินชนิดที่ให้ผ่านทางทวารหนักจะออกฤทธิ์ได้เร็วกว่า แต่ระยะเวลาการออกฤทธิ์สั้นกว่า และมีข้อเสียคือมีความสามารถในการดูดซึมอินซูลินผ่านทางทวารหนักน้อย และปริมาณ

การดูดซึมไม่แน่นอน bioavailability ต่ำ (4-10 %) รวมทั้งยังมีปัญหาเรื่องความไม่สะดวกในการบริหารยาอีกด้วย

2. รูปแบบการให้อินซูลินผ่านทางผิวหนัง ถึงแม้ผิวหนังจะมีพื้นที่ในการดูดซึมมาก (1-2 ตารางเมตร) แต่องค์ประกอบของอินซูลินซึ่งเป็น hydrophilic polypeptides โมเลกุลใหญ่ ทำให้ไม่สามารถซึมผ่านผิว ผนังได้ดี จึงได้มีความพยายามพัฒนาวิธีการต่าง ๆ เพื่อช่วยเพิ่มการดูดซึมอินซูลินผ่านทางผิวหนัง อาทิเช่น วิธี iontophoresis การใช้คลื่นอัลตราซาวด์ที่มีความถี่ต่ำ รวมถึงการใช้สารอื่นมาผสมเพื่อช่วยเป็นตัวพาอินซูลินผ่านผิวหนังเป็นต้น

มีรายงานว่าอินซูลินในรูปของ lipid-based transfersomes (Phosphatidylcholine-based drug carriers) ซึ่งมีชื่อเรียกว่า Transfersulin จะถูกดูดซึมผ่านผิวหนังของคนได้ดี สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ประมาณ 20 % ภายใน 3-4 ชั่วโมงภายหลังได้รับยาและออกฤทธิ์ได้นานกว่า 10 ชั่วโมง ซึ่งมีความใกล้เคียงกับอินซูลินชนิดฉีดใต้ผิวหนัง (75-100 %) แต่ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลเพียงพอเกี่ยวกับอินซูลินชนิดนี้จึงยังต้องอาศัยการพัฒนาต่อไป

3. รูปแบบการให้อินซูลินชนิดพ่นทางจมูก เนื่องจากรูปแบบยาพ่นทางจมูกสามารถทำได้ง่าย และเยื่อจมูกมีหลอดเลือดและระบบน้ำเหลืองผ่านมาก ทำให้เชื้ออำนวยการดูดซึมยา แต่อย่างไรก็ตามก็มีปัจจัยขวางกั้นการดูดซึม (local barrier) ได้แก่ mucociliary transport mechanism ภาวะความเป็นกรด รวมทั้งยังมีข้อมูลไม่มากพอเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงเยื่อโพรงจมูกในสภาพร่างกายที่ผิดปกติซึ่งอาจมีผลต่อการดูดซึมของอินซูลิน เช่น เป็นไข้หวัด ในขณะที่ได้มีความพยายามพัฒนารูปแบบของอินซูลินชนิดพ่นทางจมูกโดยการผสมสารต่าง ๆ เพื่อเพิ่มการดูดซึม เช่น bile salts, phospholipids เป็นต้น

ข้อเสียของอินซูลินชนิดพ่นทางจมูกนอกเหนือจากปัจจัยเรื่องการดูดซึมแล้ว ยังมีปัญหาเรื่องการระคายเคืองเฉพาะที่ ซึ่งเป็นปัญหาสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยหยุดใช้ยาจึงยังต้องมีการพัฒนารูปแบบของอินซูลินชนิดนี้ต่อไป

สรุป

นับตั้งแต่การค้นพบอินซูลิน เมื่อกว่า 80 ปีที่ผ่านมา ได้มีความก้าวหน้าในการพัฒนาอินซูลินชนิดฉีดโดยลำดับ อย่างไรก็ตาม ได้มีการคิดค้นการให้อินซูลินวิธีอื่น ๆ นอกเหนือจากวิธีฉีด เพื่อลดความเจ็บปวด ความไม่สะดวก และให้อินซูลินออกฤทธิ์ใกล้เคียงกับธรรมชาติมากขึ้น พบว่าการให้อินซูลินทางปากแม้จะให้ความสะดวก ไม่เจ็บตัว แต่ยังมีปัญหาเรื่องการถูกดูดซึม การออกฤทธิ์ และ bioavailability ที่ยังต่ำ รวมถึงมีข้อมูลความปลอดภัยที่ยังไม่ชัดเจน อินซูลินชนิดพ่นทางระบบทางเดินหายใจชนิดออกฤทธิ์เร็ว กำลังอยู่ในระหว่างการค้นคว้าวิจัย และพัฒนาให้มี bioavailability biopotency reproducibility ความปลอดภัย ความแม่นยำของการให้ยา การปรับขนาดยา ที่ดีขึ้นร่วมกับการพัฒนาอุปกรณ์ที่ใช้ร่วมกัน ซึ่งอาจมีที่ใช้ในอนาคตสำหรับเป็น rapid acting insulin ร่วมกับอินซูลินชนิดฉีดใต้ผิวหนังแบบใหม่ที่เป็น near 24 hour-basal insulin โดยทั้งหมดนี้เป็นส่วนหนึ่งของความพยายามที่จะดูแลผู้ป่วยเบาหวานให้ได้ผลดียิ่งขึ้นต่อไป

อ้างอิง

1. White JR, Campbell RK. Inhaled insulin: an overview. Clin Diabetes 2001 Jan;19(1): 13 - 16
2. Leslie CA. New insulin replacement technologies: overcoming barriers to tight glycemic control. Cleve Clin J Med 1999 May; 66(5): 293-302
3. Technology overview. San Carlos, Calif : Inhaled Therapeutic Systems, 1999
4. Rave KM, Heise T, Pflutzner A, Steiner S, Heinemann L. Results of a dose-response study with a new pulmonary insulin formulation and inhaler [abstract]. Diabetes 2000; 49 Suppl 1: A305
5. Pflutzner A, Heise T, Steiner S, Heinemann L, Rave K. Inhaled Technosphere/insulin shows a low

- variability in metabolic action in type 2 diabetic patients [abstract]. *Diabetes* 2000; 49 Suppl1: A492
6. Steiner S, Rave K, Heise T, Harzer O, Flacke F, Pflutzner A, Heinemann L. Bioavailability and pharmacokinetic properties of inhaled dry powder Technosphere/insulin. [abstract]. *Diabetes* 2000; 49 Suppl1: A511
 7. Patton JS, Bukar J, Nagarajan S. Inhaled insulin. *Adv Drug Deliv Rev* 1999 Feb 1; 35 (2-3): 235 - 47
 8. Edwards DA, Hanes J, Caponetti G, Hrkach J, Ben-Jebria A, Eskew ML, Mintzes J, Deaver D, Lotan N, Langer R. Large porous particles for pulmonary drug delivery. *Science* 1997 Jun 20; 276(5320): 1868 - 71
 9. Hrkach J, Batycky R, Chen D, Deaver D, Elbert K, Johnston L, Kovalesky RA, Nice J, Schmitke J, Stapleton K, et al. AIR insulin: complete diabetes therapy via inhalation of fast-acting and slow-acting dry powder aerosols [abstract]. *Diabetes* 2000; 49 Suppl1: A37
 10. Cefalu WT, Gefland RA, Kourides LA. A three-month, multicenter clinical trial of therapy with inhaled human insulin in type 2 diabetes mellitus [abstract]. *Diabetologia* 1998 Aug; 41 Suppl1: A226
 11. Weiss SR, Berger S, Cheng S, Kourides I, Landschultz W, Gefland R. Adjunctive with inhaled human insulin on type 2 diabetic patients failing oral agents. a multicenter phase II trial. [abstract]. *Diabetes* 1998; 48 Suppl 1: A12
 12. Cefalu WT, Skyler JS, Kourides IA, Landschulz WH, Balagtas CC, Cheng S, Gelfand RA. Inhaled human insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2001 Feb 6; 134(3): 203 - 7
 13. Skyler JS, Gefland R, Kourides I. Treatment of type 1 diabetes mellitus with inhaled human insulin: a 3-month, multicenter trial [abstract]. *Diabetes* 1998; 47Suppl 1: A236
 14. Cefalu WT, Balagtas CC, Landschulz WH, Gelfand RA. Sustained efficacy and pulmonary safety of inhaled insulin during 2-years of outpatient therapy [abstract]. *Diabetes* 2000; 49 Suppl 1: A406
 15. Quattrin T. Efficacy and Safety of Inhaled Insulin (Exubera®) Compared to Subcutaneous Insulin Therapy in Patients with Type 1 Diabetes: Results of a 6-month, Randomised, Comparative Trail. [online]. 38th EASD 2002, published in *Diabetologia*, Springer Verlag. 2002 Nov 17]. Available from: URL:<http://www.diabetes-world.net/de/27176>
 16. Brunner GA, Balent B, Ellmerer M, Schaupp L, Siebenhofer A, Jendle JH, Okikawa J, Pieber TR. Dose-response relation of liquid aerosol inhaled insulin in type I diabetic patients. *Diabetologia* 2001 Mar; 44(3): 305 - 8
 17. Himmelmann A, Jendle J, Mellen A, Petersen AH, Dahl UL, Wollmer P. The impact of smoking on inhaled insulin. *Diabetes Care* 2003 Mar; 26(3): 677 - 82
 18. Skyler JS, Cefalu WT, Kourides IA, Landschulz WH, Balagtas CC, Cheng SL, Gelfand RA. Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: a randomised proof-of-concept study. *Lancet* 2001 Feb 3; 357(9253): 331 - 5
 19. Henry RR, Mudaliar SR, Howland WC 3rd, Chu N, Kim D, An B, Reinhardt RR. Inhaled insulin using the AERx Insulin Diabetes Management

- System in healthy and asthmatic subjects. *Diabetes Care* 2003 Mar; 26(3): 764 - 9
20. Perera AD, Kapitza C, Nosek L, Fishman RS, Shapiro DA, Heise T, Heinemann L. Absorption and metabolic effect of inhaled insulin: inpatient variability after inhalation via the Aerodose insulin inhaler in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002 Dec; 25(12): 2276 - 81
21. Heinemann L, Klappoth W, Rave K, Hompesch B, Linkeschowa R, Heise T. Intra-individual variability of the metabolic effect of inhaled insulin together with an absorption enhancer. *Diabetes Care* 2000 Sep; 23(9): 1343 - 7
22. Owens DR. New horizons-alternative routes for insulin therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2002 Jul; 1(7): 529 - 40
23. Kahn CR, Shechter Y. Insulin, oral hypoglycemic agents and the pharmacology of the endocrine pancreas. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, eds. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8thed. New York : Pergamon Press, 1991: 1463 - 95
24. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993 Sep 30; 329(14): 977 - 86
25. Wang W. Oral protein drug delivery. *J Drug Target* 1996; 4(4): 195 - 232
26. Mesiha M, Plakogiannis F, Vejsoth S. Enhanced oral absorption of insulin from desolvated fatty acid-sodium glycocholate emulsions. *Int J Pharm* 1994 Oct 27; 111(3): 213 - 6
27. Fasano A, Uzzau S. Modulation of intestinal tight junctions by zonula occludens toxin permits enteral administration of insulin and other macromolecules in an animal model. *J Clin Invest* 1997 Mar 15; 99(6): 1158 - 64
28. Touitou E, Rubinstein A. Targeted enteral delivery of insulin to rats. *Int J Pharm* 1986 Jun; 30(2-3): 95 - 9
29. Morishita M, Morishita I, Takayama K, Machida Y, Nagai T. Site-dependent effect of aprotinin, sodium caprate, Na₂EDTA and sodium glycocholate on intestinal absorption of insulin. *Biol Pharm Bull* 1993 Jan; 16(1): 68 - 72
30. Gwinup G, Elias AN, Domurat ES. Insulin and C-peptide levels following oral administration of insulin in intestinal-enzyme protected capsules. *Gen Pharmacol* 1991; 22(2): 243 - 6
31. Yamamoto A, Taniguchi T, Rikyuu K, Tsuji T, Fujita T, Murakami M, Muranishi S. Effects of various protease inhibitors on the intestinal absorption and degradation of insulin in rats. *Pharm Res* 1994 Oct ;11(10): 1496 - 500
32. Hosny EA, Ghilzai NMK, Al-Dhawalie AH. Effective intestinal absorption of insulin in diabetic rats using enteric coated capsules containing sodium salicylate. *Drug Dev Ind Pharm* 1995 Dec;21(12): 1583 - 89
33. Ziv E, Lior O, Kidron M. Absorption of protein via the intestinal wall. *Biochem Pharmacol* 1987 Apr 1; 36(7): 1035 - 9
34. Jani P, Halbert GW, Langridge J, Florence AT. The uptake and translocation of latex nanospheres and micro-spheres after oral administration to rats. *J Pharm Pharmacol* 1989 Dec; 41(12): 809 - 12
35. Mathiowitz E, Jacob JS, Jong YS, Carino GP, Chickering DE, Chaturvedi P, Santos CA,

- Vijayaraghavan K, Montgomery S, Bassett M, et al. Biologically erodable microspheres as potential oral drug delivery systems. *Nature* 1997 Mar 27; 386(6623): 410 - 4
36. Damge C, Michel C, Aprahamian A, Couvreur P, Devissaguetet JP. Nanocapsules as carriers for oral peptide delivery. *J Control Release* 1990 Aug; 13(2-3): 233 - 39
37. Hoffman A, Ziv E. Pharmacokinetic considerations of new insulin formulations and routes of administration. *Clin Pharmacokinet* 1997 Oct; 33(4): 285 - 301
38. Clement S. Intensive insulin therapy of diabetes. In: Taylor SI, ed. *Current Review of Diabetes*. Philadelphia : Current Medicine, 1999:23 - 33
39. Chipkin SR, Kelly KL, Ruderman NB. Hormone-fuel interrelationships: fed state, starvation, and diabetes mellitus. In: Kahn CR, Weir GC, eds. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 13th ed. Philadelphia : Lea & Febiger, 1994: 97 - 115
40. Chait A, Bierman EL. Pathogenesis of macrovascular disease in diabetes. In: Kahn CR, Weir GC, eds. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 13thed. Philadelphia : Lea & Febiger, 1994: 648 - 64
41. Kipnes M, Dandona P, Tripathy D, Still JG, Kosutic G. Control of postprandial plasma glucose by an oral insulin product (HIM2) in patients with Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003 Feb; 26(2): 421 - 6
42. Pozzilli P, Modi P, Manfrini S, Coppolino G, Costanza F, Fioriti E. Pharmacokinetics of oral spray insulin vs. regular insulin and lispro insulin in type-1 diabetes. [abstract] *Diabetes* 2002; 51, Suppl 2: A48
43. Manfrini S, Modi P, Fioriti E, Coppolino G, Costanza F, Pozzilli P. Evaluation of the compliance in the use of oral spray insulin in patients with Type-1 diabetes [abstract] *Diabetes* 2002; 51Suppl 2: A440
44. Cavallo MG, Romeo S, Coppolino G, Modi P, Pozzilli P. Oral spray insulin in patients with Type 1 diabetes and residual beta cell function [abstract] *Diabetes* 2001; 50 Suppl 2: A108
45. Chaillous L, Lefevre H, Thivolet C, Boitard C, Lahlou N, Atlan-Gepner C, Bouhanick B, Mogenet A, Nicolino M, Carel JC, et al. Oral insulin administration and residual beta-cell function in recent-onset type 1 diabetes: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000 Aug 12; 356(9229): 545 - 9
46. Modi P, Yutzy P, Klein K, Levin P. Oral insulin increases post-prandial insulin peaks and improves glucose control in Type 2 diabetic patients [abstract] *Diabetes* 2002; 51 Suppl 2: A 108
47. Modi P, Guevara-Aguirre J, Guevara M, Saavedra J, Baldeon G, Moncayo P, Llore L, Benitez E. Oral insulin spray as a meal insulin in treatment of type-2 diabetes [abstract] *Diabetes* 2002; 51 Suppl 2: A108
48. Guevara-Aguirre J, Guevara M, Saavedra J, Baldeon G, Moncayo P, Llore L, Cando A, Modi P. Oral insulin spray as an add-on therapy in combination with failing oral agents (OHAs) for treatment of type-2 diabetes [abstract] *Diabetes* 2002; 51Suppl 2: A99
49. Schwartz S, Shade S, Eton J, Modi P. Early introduction of oral Insulin in patients failing on diet and exercise, A long-term efficacy

- study in treatment of type-2 Diabetes [abstract] Diabetes 2001; 50 Suppl 2: A130
50. Lewin A, Modi P. Long-term efficacy of oral insulin and pioglitazone combination therapy for treatment of type-2 diabetes[abstract] Diabetes 2001; 50 Suppl 2 : A69
51. Schwartz S, Shade S, Eton J, Modi P. Replacement of failing sulfonylurea drugs with oral insulin, A long-term efficacy study in treatment of type-2 diabetes [abstract] Diabetes 2001; 50 Suppl 2: A45
52. Lewin A, Mihic M, Modi P. Combination therapy with Oral insulin and metformin for treatment of type-2 diabetes [abstract] Diabetes 2001; 50 Suppl 2 : A44
53. Modi P, Mihic M, Lewin A. The evolving role of oral insulin in the treatment of diabetes using a novel RapidMist System. Diabetes Metab Res Rev 2002 Jan-Feb;18 Suppl 1: S38 - 42
54. Smith AM, Woods TJ, Williams DJ, Delcher HK, Eppstein JA, Mcrae MS. Transdermal basal insulin delivery through microspores[abstract] Diabetes 2002; 51 Suppl 2: A47

กิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องสำหรับแพทย์

ท่านสามารถได้รับการรับรองอย่างเป็นทางการสำหรับกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องสำหรับแพทย์ กลุ่มที่ 3 ประเภทที่ 23 (ศึกษาด้วยตนเอง) โดยศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตามเกณฑ์ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์แห่งแพทยสภา (ศนพ.) จากการอ่านบทความเรื่อง "การรักษาเบาหวานด้วยอินซูลินทางระบบทางเดินหายใจและช่องปาก" โดยตอบคำถามข้างล่างนี้ที่ท่านคิดว่าถูกต้องโดยใช้แบบฟอร์มคำตอบท้ายคำถาม โดยสามารถตรวจจำนวนเครดิตได้จาก <http://www.ccme.or.th>

คำถาม - คำตอบ

- คุณสมบัติเยื่อぬถลุมที่มีประโยชน์ต่อการเป็นตำแหน่งสำคัญของการให้ยา มีดังต่อไปนี้ ยกเว้น
 - มี surface area มากที่สุด สำหรับ drug delivery
 - มีความสามารถในการแลกเปลี่ยน (permeability) สูง
 - mucociliary clearance ต่ำ
 - bioavailability สูง
 - immunotolerance สูง
- อินซูลินชนิดพ่น มีเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic): onset, peak of action, duration อย่างไร?
 - Onset และ peak ใกล้เคียงกับ regular insulin; duration ใกล้เคียงกับ lispro
 - Onset และ peak ใกล้เคียงกับ regular insulin; duration ใกล้เคียงกับ NPH insulin
 - Onset และ peak ใกล้เคียงกับ lispro; duration ใกล้เคียงกับ regular insulin
 - Onset, peak และ duration ใกล้เคียงกับ regular insulin
 - Onset, peak และ duration ใกล้เคียงกับ lispro
- Technosphere insulin (powder) ที่ใช้ในอินซูลินชนิดพ่น มี profile การออกฤทธิ์อย่างไร?
 - time to peak insulin conc = 13 min
 - time to maximum activity = 39 min
 - bioavailability = 25.8% of SC insulin
 - biopotency = 19% of SC insulin
 - ถูกทุกข้อ

✕.....

คำตอบ สำหรับบทความเรื่อง "การรักษาเบาหวานด้วยอินซูลินทางระบบทางเดินหายใจและช่องปาก"

จุฬาลงกรณ์เวชสาร ปีที่ 48 ฉบับที่ 6 เดือนมิถุนายน พ.ศ. 2547

รหัสสื่อการศึกษาต่อเนื่อง 3-23-201-9010/0406-(1010)

ชื่อ - นามสกุลผู้ขอ CME credit เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเวชกรรม.....

ที่อยู่.....

1. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)

4. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)

2. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)

5. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)

3. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)

4. ลักษณะของ oral spray insulin และ oral insulin ข้อใดถูกต้อง ?
- ก. oral spray insulin เข้าสู่กระแสเลือดทาง systemic circulation (venous) ทางช่องปาก ส่วน oral insulin เข้าสู่ร่างกายทาง portal circulation ทางระบบทางเดินอาหาร
 - ข. oral spray insulin และ oral insulin เข้าสู่กระแสเลือดทาง systemic circulation ทางช่องปาก
 - ค. oral spray insulin และ oral insulin เข้าสู่กระแสเลือดทาง portal circulation ทางระบบทางเดินอาหาร
 - ง. oral spray insulin เข้าสู่ร่างกายทาง portal circulation ทางระบบทางเดินอาหาร ส่วน oral insulin เข้าสู่กระแสเลือดทาง systemic circulation (venous) ทางช่องปาก
5. รูปแบบการให้อินสูลินอื่น นอกเหนือจาก ทางปอด และ ทางเดินอาหาร ?
- ก. Transdermal eg. ionophoresis, low frequency ultrasound, drug-carrier agents
 - ข. Intranasal
 - ค. Rectal
 - ง. ข้อ ก และ ข
 - จ. ถูกทุกข้อ

ท่านที่ประสงค์จะได้รับเครดิตการศึกษาต่อเนื่อง (CME credit)
กรุณาส่งคำตอบพร้อมรายละเอียดของท่านตามแบบฟอร์มด้านหน้า

ศาสตราจารย์นายแพทย์สุทธิพร จิตต์มิตรภาพ
ประธานคณะกรรมการการศึกษาต่อเนื่อง
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
หน่วยจุฬาลงกรณ์เวชสาร ตึกอำนวยการ ชั้น 5
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
เขตปทุมวัน กทม. 10330