

“ORAL HYPOGLYCAEMIC AGENTS”

โดย นายแพทย์ อรรถสิทธิ์ เวชชาชีวะ M.B., B.S. (Lond.), M.R.C.S. (Eng.), L.R.C.P. (Lond.)

แผนกอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ในปี ค.ศ. 1877 Miller พบว่า ถ้าให้ ผู้ป่วยด้วยโรคเบาหวานรับประทาน Salicylates วันละ 5 ถึง 10 กรัม น้ำตาลในปัสสาวะจะหายไป อาการต่าง ๆ เนื่องจากโรคเบาหวาน คือน้ำตาลในเลือดก็ลดลง แต่ผลงานอื่น ๆ ก็ไม่ค่อยเป็นที่สนใจของผู้ใดมาก ที่จะคิดหาวิธีประทุษร้ายรักษาเบาหวาน

ในปี ค.ศ. 1918 ระหว่างสงครามโลกครั้งแรก Watanabe พบว่า biguanidines เป็นยาที่ลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ผลดี จึงได้ผลิตยา Synthalin A และ B ขึ้น แต่เมื่อนำไปใช้ พบว่ายานี้มีผลร้ายต่อกับ และทำให้น้ำตาลในเลือดลดต่ำมากเกินไป จนถึงขั้นอันตราย จึงไม่มีผู้นิยมใช้ ยังอยู่ในปี ค.ศ. 1921 อินซูลิน ถูกค้นพบ และเริ่มมีใช้แพร่หลาย จึงไม่มีใครคิดหาวิธีประทุษร้ายแก่โรคเบาหวานกันอีก จนกระทั่งปี ค.ศ. 1944 ระหว่างสงครามโลกครั้งที่ 2 Loubatieres ที่ Montpellier ในฝรั่งเศส ค้นพบว่า Sulphonamide T.P.T.D. (2(P-aminobenzene sulphomido)-5-

isopropyl thiadiazole) มีผลในการลดระดับน้ำตาลในเลือด เขาสรุปว่า action ของมันตั้งอยู่ที่ I<sup>3</sup> Cell ของ Pancreas เนื่องจากเขาพบว่า มันไม่มีผลต่อสัตว์ที่ต่อม pancreas ถูกตัดออก และในผู้ป่วยโรคเบาหวานประเภท insulin-dependent.

ผลงานค้นคว้าอันนี้ ได้ดำเนินต่อไป ในระยะหลังสงคราม โดยเฉพาะในเยอรมัน ซึ่งปรากฏว่ามีสารประกอบชนิดนี้กว่า 300 สาร ที่มคอสมยัคิดค้นน้ำตาลในเลือด ในจำนวนนี้ มีจำนวน 4 สาร ที่ถูกนำมาทดลองใช้กับผู้ป่วยโรคเบาหวาน อันแรกก็คือ Carbutamide หรือ I<sup>3</sup>z 55 (N-sulphanilyl-N-butyl-Carbamide) สารอันต่อไป ก็คือ Tolbutamide (Rastinon) ซึ่งเป็นที่นิยมใช้กันจนปัจจุบัน Chlorpropamide (Diabinese) เป็นยาที่มีฤทธิ์แรงกว่า มีผลอยู่นานกว่า ก็เป็นที่นิยมเช่นกัน Metahexamide ที่ใช้ทดลองใช้กันอยู่ ก็เพียงเล็กน้อยเท่านั้น Carbutamide Metahexamide ทำให้เกิด Jaundice ได้ถึง 2% ของผู้ใช้ยานี้ ความสำเร็จจากการใช้ยาพวกนี้ เป็นทางนำไปสู่

การค้นหายารับประทาน แก่เบาหวานอื่นๆ Guanidines สารที่พบว่าลดน้ำตาลในเลือดตั้งแต่สมัยสงครามโลกครั้งแรก ก็ถูกนำมาทดลองอีก มียาพวกนี้อยู่ 2 ยา ที่กำลังเป็นที่ใช้กันอยู่ คือ Phenformin (Phenethyl biguanide) หรือ D.B.I. และ Metformin hydrochloride ("glucophage" methyl biguanidine) ซึ่งไม่มี side effect ที่ร้ายแรงเหมือน Synthalin ในปี 1957 Reid McDougall และ Andrews ได้ยืนยันการค้นพบของ Miller อีกว่า Salicylates เป็นจำนวนมาก ทำให้น้ำตาลในเลือดลดลง แต่ปัจจุบัน ยังไม่มีใครรายงานผลการใช้ยาพวกนี้รักษาผู้ป่วยโรคเบาหวาน

**Mode of Action**

เป็นที่เชื่อกันว่าพวก sulphonylureas Tolbutamide และ Chlorpropamide มีผลกระตุ้น B<sup>3</sup> cells ของ Pancreas ทำให้มีการผลิตอินซูลินมากขึ้น Loubatieres เป็นคนแรกที่เสนอความเห็น Creuzfeldt และ Finter (1956) พบ degranulation ของ B<sup>3</sup> cells ในสัตว์ทดลองที่ได้รับยาน Pfeffer et al (1959) รายงานว่า ระดับของอินซูลินใน Plasma สูงขึ้นในลูกวัวที่ให้อินซูลิน Butterfield et. al. (1958) พบว่าในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ทาน Tolbuta-

amide ไป 3-4 วัน Glucose threshold ของ peripheral tissues ลดลงในทำนองเดียวกับที่ไตร่รับการฉีดอินซูลิน และก็ไม่พบว่า Tolbutamide หรือ sulphonylurea อื่นมีผลต่อ muscle glucose metabolism เมื่อให้ยานนี้ทาง Intra-arterial route ต่อมา Vallance-Owen, Joplin และ Fraser (1959) ก็รายงานว่า plasma-insulin-like activity เพิ่มขึ้นหลังจากรับประทาน Tolbutamide ผลงานเหล่านี้สนับสนุนข้อคิดเห็นของ Loubatieres เป็นอย่างดี.

Phenformin หรือพวก biguanide ทำให้ glucose threshold ของ tissue ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน ลดลงเหมือนกัน แต่ไม่มผลในคนธรรมดา Phenformin ลดระดับน้ำตาลในเลือด ของสัตว์ที่ต่อม pancreas ถูกตัดออก จึงต่างกับ sulphonylurea ในข้อ action ของมันจึงไม่ขึ้นอยู่กับการกระตุ้นการผลิตอินซูลิน เมื่อใช้ฉีดเข้าทาง artery, Phenformin ไม่ทำให้ muscle glucose uptake เพิ่มขึ้น Butterfield (1961) เชื่อว่า Phenformin ช่วยเพิ่มฤทธิ์ของ อินซูลิน ที่มีอยู่ใน circulation แต่ Sulphonylurea นั้น เขาพบว่า ไม่มีผล อินน Williams และ Steiner พบว่า ใน

การทดลองของสารนี้ ทำให้ oxidative metabolism หยุด แต่ช่วย anaerobic glycolysis การไปห้าม oxidative metabolism เขาเชื่อว่าเกิดที่ succinic dehydrogenase และ/หรือ cytochrome oxidase พบในกล้ามเนื้อ ไขมัน และ adipose tissue เขาสรุปว่า ระวังน้ำตาลในเลือดต่ำเพราะมี accumulation ของ glucose ภายในเซลล์ และมี inadequate utilization for energy production จึงไม่มี lactate และ pyruvate ในเลือดเพิ่มขึ้น ทำให้มี alkali reserve ลดน้อยลง เกิด acidosis

ข้อควรระวังที่กล่าวมานี้ เป็นที่สงสัยของผู้คนมาก เนื่องจากเหตุผลที่ได้ออกการสังเกตผู้ช่วยที่รับประทานยา Phenformin พบว่า ketonuria มีเป็นนอยรายมาก ที่ ระวังน้ำตาลในเลือดตกต่ำ และ lactate และ pyruvate ในเลือดเพิ่มช่นน้อยมาก รายงาน ketoacidosis แท้จะเป็นกรณียกเว้นอีกประการหนึ่ง ยังมีสารอีกมากที่ไม่ลด ระวังน้ำตาลในเลือด แต่ทำให้ aerobic glycolysis หยุดเหมือน Phenformin จึงเป็นที่น่าสงสัยว่า Phenformin นั้น ลด ระวังน้ำตาลในเลือด ด้วยเหตุที่กล่าวไปแล้วหรือไม่

สำหรับ Salicylate นั้นมีผู้แนะนำว่า ระวัง น้ำตาลในเลือดตกต่ำ เพราะมี inhibition ของ Phosphorylation ในเซลล์ โดยไม่ไปมีส่วนเกี่ยวข้องกับ oxidative process Stowers et. al. Graef และ Gibbons ก็พบว่า sodium salicylate ทำให้มี glucoae uptake เข้าในเซลล์มากขึ้น และกล้ามเนื้อ มี Utilization ของ glucose มากขึ้น พร้อมกับ lactate และ pyruvate ใน plasma ก็มีระดับสูงขึ้น.

### การเลือกใช้ยารับประทาน

#### แก้โรคเบาหวาน

ในระยะเวลา 5 ปีที่ผ่านมา ความชำนาญจากการใช้ยา sulphonylurea มีมากขึ้นเป็นลำดับ กระทั่งในสหรัฐอเมริกา ปัจจุบันมีผู้ใช้ยา sulphonylurea และ biguanide รักษาโรคเบาหวาน มากกว่า 600,000 คน เป็นที่ยอมรับกันว่า ยารับประทานพวกนี้ใช้ได้ผลดี แต่ในผู้ช่วยที่เป็นเบาหวานที่เริ่มเป็น เมื่อมีอายุมาก หรือ พวกที่เรียกกันว่า elderly, obese diabetics ใช้ไม่ได้ผล ในพวกที่เข้ันตั้งแต่อายุน้อย และมี keto-acidosis ผิดกับอินซูลิน ซึ่งใช้ได้ผลทั้ง 2 ประเภท สำหรับผู้ช่วยประเภท elderly diabetics นั้น มีเป็นจำนวนมาก

ที่ระดับน้ำตาลในเลือด โดยอาหารที่มี Carbohydrate น้อย อย่างเคี้ยวไม่พอ แต่จำเป็นต้องใช้ อินซูลิน ควบไปด้วย พวกนี้ เป็นพวกที่ไทรบประโยชน์ จากยารับประทาน แทนอินซูลิน Monike และ Stotter ในข้อคิดว่าการใช้ยา sulphonylurea จะยิ่งได้ผลดีมากจน ถ้าผู้ป่วยเป็นเบาหวานเมืออายุ มากๆ ใช้ได้ก็มากในพวกอายุเกิน 40 ปี และการที่จะได้ผลดี หรือไม่ ขึ้นอยู่กับอายุ ของผู้ป่วยมากกว่าระยะเวลาของโรคเบาหวาน ที่ผู้ป่วยเป็น

**Sulphonylurea**

ถ้าใช้ Tolbutamide (Rastinon) ควร ให้ loading dose วันละ 3 กรัม (แบ่งเป็น คราวละ 1 กรัม 3 เวลา) อายุ 1 วัน ลดลงเหลือ 2 กรัมต่อวัน อยู่ 2 วันแล้วลดลงอีก เมื่อ ผู้ป่วยเริ่มมี response ค่อยๆ โดยปกติ ถ้า ยาจะมีผลมักจะเห็นได้ในเวลา 3-4 วัน แต่ ในบางรายอาจจะใช้เวลานานถึง 1 อาทิตย์ หรือกว่านั้น เพราะฉะนั้น จึงไม่ควรรีบสรุปว่า ยาใช้ไม่ได้ผล บางรายมี response ค่อยๆ เพียง 2-3 วัน แต่ต่อมายาไม่มีผล พวกนี้ จัดอยู่ในพวก "Primary Failure" Tolbutamide มี "Half life" ประมาณ 4-8 ชั่วโมง จำนวน dose ที่ใช้กันอยู่ระหว่าง 0.5-3 กรัม ต่อวัน ไม่ควรให้เกินกว่านั้น Side

effect มีน้อย มีบางรายที่แพ้ยา มีผื่นขึ้น ตามผิวหนัง ไม่พบ agranulocytosis และ liver damage เหมือน Carbutamide หรือ B 255

Chlorpropamide (Diabinese) เป็น sulphonylurea ที่มีฤทธิ์แรงกว่า และอยู่นานกว่า "Half-life" ประมาณ 24-48 ชั่วโมง ควรเริ่มใช้ 250 มิลลิกรัมต่อวัน โดยให้รับประทานครั้งเดียว ค่อยๆ เพิ่ม dose ถ้ายังไม่ได้ผล หรือได้ผลยังไม่ดีพอ ไม่ควร ให้เกิน 750 มิลลิกรัม (3 เม็ด) ส่วนใหญ่ จำนวนที่ใช้อยู่ระหว่าง 125-500 มิลลิกรัม ต่อวัน การใช้ Chlorpropamide ต้องระวัง กว่า การใช้ Tolbutamide เพราะฤทธิ์ของ ยาอยู่นานจนมี accumulation ของยาใน เลือดได้ ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือด ลดต่ำลง ถึงขนาดอันตรายได้ มีผู้เขียนแนะนำว่า Chlorpropamide อาจมีผลร้ายต่อตับ และ แนะนำให้ตรวจ Serum alkaline phosphatase ในผู้ป่วยที่รับประทานยานอนอยู่เป็น ระยะเวลาถ้าระดับ enzyme นี้ สูงขึ้นผิดปกติ ให้ลดจำนวนยาที่รับประทาน หรือหยุดยา เสียเลย ยานทำให้เกิด Jaundice ได้ อย่างไรก็ตาม ที่ Diabetic clinic ของ โรงพยาบาลนี้ เราใช้ Chlorpropamide เป็นประจำในผู้ป่วยโรคเบาหวาน หลายราย

และดูแลอยู่เป็นประจำมากกว่า 1 ปี ยังไม่พบ Side effect นี้ เราเชื่อว่าถ้าจำนวนยาที่ใช้ไม่เกิน 500 มิลลิกรัมต่อวัน อันตรายจากการใช้ยาน้อยมาก Chlorpropamide อาจจะใช้ได้ผลในผู้ป่วยที่ใช้ Tolbutamide แล้วไม่ได้ผล นอกจากนั้นเมื่อคิดถึงราคาของยา Chlorpropamide ถูกกว่า Tolbutamide และสะดวกกว่า ทวนหนึ่งรายประทานเพียงครึ่งเดียว

พวก Biguanide derivative ที่กำลังลองใช้กันมากก็มี Phenformin หรือ DB1 ยานีเชื่อว่า ใช้ได้ผลในผู้ป่วยเบาหวาน ที่อายุน้อยบางราย และใช้ได้ผลดีในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด ของผู้ป่วยที่ใช้อินซูลินอย่างเพียงพอ ไม่ได้ผลหรือลำบาก สำหรับพวกที่มอายุมาก (Elderly diabetics) ถ้าจะใช้ Phenformin ควรเริ่มให้ 25 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง แล้วค่อย ๆ เพิ่มขึ้นทีละ 25 มิลลิกรัม (1 เม็ด) จำนวนยาอยู่ ระหว่าง 50-150 มิลลิกรัมต่อวัน "Half life" ประมาณ 6-8 ชั่วโมง จึงต้องให้รับประทาน อย่างน้อยวันละ 2 ครั้ง Side-effect ที่พบบ่อยมี คลื่นไส้ อาเจียร และท้องเสีย Phenformin อาจจะใช้ได้ผลในผู้ป่วยที่ใช้ sulphonylurea ไม่ได้ผลหลังจากที่ใช้ยานานไปนาน ๆ (พวกนี้เรียกว่า

Secondary Failure) พวกนี้อยู่ในราว 5-25% ของจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยา sulphonylurea ไปกว่า 1 ปี (16) (17) ที่ Diabetic clinic โรงพยาบาลจุฬาราช จากการศึกษาการใช้ Phenformin เพียงไม่กี่เดือน เราพอจะให้ข้อสรุปขึ้นต้นได้ว่า:-

- (1) ยานี้มีผลในการลดระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยประเภท Elderly diabetics ได้เช่นเดียวกับ sulphonylurea.
- (2) มีผู้ป่วยบางรายที่ Sulphonylurea ไม่ได้ผล (Primary Failure) แต่ Phenformin ใช้ได้ผลดี
- (3) เราพบว่า มีผู้ป่วย 2-3 ราย ที่ใช้ N.P.H. อินซูลิน เป็นจำนวนมากอย่างควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่พอ แต่เมื่อใช้ Phenformin วันละ 25-50 มิลลิกรัม ควบคู่ไปด้วย ได้ผลดีมาก และในบางราย dose ของอินซูลินก็ลดน้อยลง
- (4) ใช้ Phenformin ควบคู่ไปกับ Tolbutamide หรือ Chlorpropamide ได้ผลดีในผู้ป่วยที่ใช้ Sulphonylurea อย่างเพียงพอไม่ได้ผล การใช้ Tolbutamide หรือ Chlorpropamide ร่วมกับ อินซูลินนั้น มีผลที่คลอซ้อนกันมาก แต่ปัจจุบันสรุปกันว่า ไม่ให้ประโยชน์อะไร และไม่แนะนำให้ใช้กัน ข้อสำคัญที่ควรระวังคืออย่าลืมบอกคือ การ

ใช้ยารักษาเบาหวานนั้น ไม่เป็นการแทนการควบคุมอาหารเลย เป็นการจำเป็นมากที่จะต้องวาง diet ให้ผู้ป่วยก่อนที่จะเริ่มใช้ยา จำนวน Calorie ของผู้ป่วยแก่ความต้องการของผู้ป่วย พร้อมทั้งจำนวน Carbohydrate ที่ได้รับ ทั้งนี้พิจารณาเป็นรายบุคคลไป อีกประการหนึ่งความชำนาญที่ได้อาจการใช้ยาพวกนี้ เพียง

5 ปี เท่านั้นยังไม่พอ จริงอยู่เราทราบว่ายาพวกนี้ ลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ผลดี และใช้ได้สะดวกสบายก็ แต่เรายังไม่ทราบว่ามันจะมีผลหรือไม่ ในการป้องกันไม่ให้เกิด complications ของโรคเบาหวาน เช่น arteriosclerosis, nephropathy, retinopathy ซึ่งในปัจจุบันเป็นสิ่งร้ายแรงและน่ากลัวยิ่งกว่า diabetic coma เสียอีก

### เอกสารอ้างอิง

- 1) Miller, G. (1877) Berl. klin. Wschr., 14,29
- 2) Wanatabe, C.K. (1918) J. Boil. Chem. 33,253
- 3) Loubatieres, A. (1944) C.R. Soc. Boli. (Paris), 138,830
- 4) Reid, J. Mc. Dougall, A.I. and Andrews, M.M. (1957) B.M.T. 2,1071
- 5) Creuzfeldt, W. and Jenter, H. (1956) Dtsch. med. Wschr. 81,892
- 6) Pfeiffer et al, Diabetet Mellitus edited by K. Oberdisso and K. Jahnike.
- 7) Butterfield, W.J.H. et al. (1958) Diabetes 7,449
- 8) Vallance-Owen. J. Joplin G.F. and Fraser. R. (1859) Lancet 2,584
- 9) Butterfield, W. J. H. et al. (1961) Lancet (In press) quoted by Butterfield, B.M.J. June 1961
- 10) Butterfield, W.J.H. et. al (1957) Lancet 1,753
- 11) Williams R.H., Steiner D.F. (1959) Metabolism 8:548
- 12) Stowers, J.M. et. al. Ann. New York Acad. Sc. 74:689
- 13) Graef, I. and Gibbons, D.M. (1960) Diabetes 9:416
- 14) Mohnike, G., and Stotter G. 1956, Dtsch. med. Wschr. 81,826
- 15) Walker, R.S., Linton A.L. and Thomson, W.S.T. (1960) Ibid, 2,1567
- 16) Leading article, B.M.J. January 21, 1961
- 17) Vejjajiva, A. and Sadarananda, V. Preliminary Report on Clinical Trial of DBI in Thai Diabetics (-To be published).