

ยาเม็ดลดระดับน้ำตาลในเลือด

วิทยา ศรีดามา*

Sridama V. Oral hypoglycemic agents. Chula Med J 1982 ; 26 (1) : 57-70

Oral hypoglycemic drugs are effective in patients with diabetes mellitus, maturity onset type. In some, these drugs may not be effective and with chronic use, the chance of not controlling the blood sugar is not uncommon. The side effects such as hypoglycemia acidosis from lactic acid retention are few and can be avoided if cautiously used. The careful selection of patients who present no contraindication such as renal or hepatic failure is stressed. The patients should be educated that drugs alone are not substitutes for appropriate dietary habit. Effective diabetic treatment needs both oral hypoglycemic drug and dietary control.

1. บทนำ

ในปัจจุบันนี้มีวิธีการในการรักษาโรคเบาหวานดังนี้ คือ

1. ควบคุมอาหาร
2. การออกกำลังกาย

3. การใช้ยาเม็ดลดระดับน้ำตาลในเลือด

4. การใช้ยาอินซูลิน
เริ่มแรกนั้น การรักษาเบาหวานใช้แต่

เพียงการควบคุมอาหารและการออกกำลังกาย⁽⁸⁷⁾
จนกระทั่งเมื่อ 60 ปีก่อน (ค.ศ. 1921) ได้มี

* ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การค้นพบอินซูลิน⁽⁴⁷⁾ และในระหว่างสงครามโลกครั้งที่ 2 ได้มีการค้นพบยาเม็ดลดระดับน้ำตาลในเลือด ซึ่งได้นำมาใช้แพร่หลายในช่วงระยะ 20 ปีที่ผ่านมา^(77,79) เนื่องจากว่า

1. ใช้รับประทานทางปาก วันละ 1-2 ครั้ง ซึ่งสะดวกกว่าการฉีดยา (ผู้ป่วยยอมรับมากกว่า)
2. มีความสามารถในการลดระดับน้ำตาลได้ดีพอสมควร
3. ค่อนข้างปลอดภัย เนื่องจากผลเสียจากการใช้ยาน้อย⁽⁷⁰⁾

2. ชนิดและกลไกการออกฤทธิ์ของยาเม็ดลดระดับน้ำตาลในเลือด

ยาเม็ดลดระดับน้ำตาลในเลือด แบ่งออกเป็น 2 ชนิด คือ sulphonylurea และ biguanide

Sulphonylurea มีกลไกในการลดระดับน้ำตาลในเลือดโดย

1. เพิ่มการหลั่งอินซูลินจากเซลล์เบตาของตับอ่อน^(4,72) ยานี้จะได้ผลต้องมีเซลล์เบตาของตับอ่อนอยู่ด้วย กล่าวคือ จะไม่ได้ผลในคนหรือสัตว์ทดลองที่ตัดตับอ่อนออก⁽⁸¹⁾ หรือมีพยาธิสภาพในตับอ่อน⁽⁶⁵⁾ และในผู้ป่วยเบาหวานชนิด juvenile⁽⁵⁹⁾

2. ทำให้การหลั่งกลูคากอนจากตับอ่อนลดน้อยลงจากผลการศึกษาในคนและสัตว์ทดลอง

นั้นพบว่า มีผลทั้งในแง่สนับสนุน^(64,81) และคัดค้าน^(84,48,60)

เนื่องจากเมื่อให้ยาไปเป็นระยะเวลาาน พบว่าระดับอินซูลินไม่เพิ่มขึ้นเหมือนในระยะแรก^(7,62,72) แต่ยังมีผลในการควบคุมโรคเบาหวานได้ จึงได้มีผู้พยายามอธิบายกลไกในการลดระดับน้ำตาลด้วยทฤษฎีต่าง ๆ ดังนี้

1. เพิ่มความไวของเซลล์เบตาต่อน้ำตาลและหลังอินซูลินอย่างถูกต้อง⁽⁶⁹⁾
2. อธิบายในแง่ผลนอกตับอ่อน (extrapancreatic)

ก. ทำให้มีการใช้น้ำตาลในกล้ามเนื้อมากขึ้น^(23,24)

ข. ลดการสร้างน้ำตาลจากตับ⁽⁴⁰⁾

ค. เสริมฤทธิ์อินซูลินต่อตับ^(9,17)

จะเห็นได้ว่า กลไกการออกฤทธิ์นั้นเหมือนอินซูลิน จึงมีผู้อธิบายว่ายาไปทำให้อินซูลินเพิ่มขึ้นพอที่จะทำให้เกิดผลเหล่านี้ แต่ไม่เพียงพอที่จะทำให้มีการใช้น้ำตาลใน peripheral tissue⁽⁶⁷⁾

3. เพิ่มความไวต่ออินซูลิน โดยไปเพิ่มจำนวน receptor ของอินซูลิน⁽⁶⁶⁾

การจำแนกชนิดของ sulphonylurea

ยา sulphonylurea ในระยะแรกที่ค้นพบใช้จำนวนยาก่อนข้างสูงต่อวันคือ ประมาณ 250-2000 มิลลิกรัมต่อวัน ได้แก่ chlorpro-

pamide, tolbutamide จัดยาในกลุ่มนี้เป็นกลุ่ม first generation ต่อมาได้ค้นพบยาที่ใช้จำนวนค่อนข้างน้อยต่อวัน ประมาณ 2.5-20 มก. ต่อวัน เช่น glibenclamide, glipizide จัดเป็นกลุ่ม second generation

การจำแนกชนิดของ sulphonylurea แบ่งได้เป็น 3 กลุ่มคือ ตามระยะเวลาการออกฤทธิ์ ชนิดออกฤทธิ์สั้น เช่น tolbutamide, ชนิดออกฤทธิ์ปานกลาง เช่น glibenclamide, ชนิดออกฤทธิ์นาน เช่น chlorpropamide

Biguanides สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดผู้ป่วยเบาหวาน โดยกลไกที่ยังไม่ทราบแน่นอน เชื่อว่าเกิดจาก

1. ลดการดูดซึมน้ำตาลจากลำไส้ พบว่า phenformin ทำให้ oral glucose tolerance test ต่ำขึ้น แต่ intravenous glucose tolerance test ไม่ต่ำขึ้น⁽¹⁸⁾

2. เพิ่มการใช้น้ำตาลโดยวิธี anaerobic glycolysis⁽²⁰⁾

3. ลด hepatic gluconeogenesis^(20,21)

Biguanides ที่ใช้มีอยู่ 3 ชนิด phenformin, buformin และ metformin

ยาอีกชนิดหนึ่ง ซึ่งยังอยู่ในขั้นทดลองในสัตว์ทดลอง คือ Mc N-3495 หรือชื่อทางเคมีว่า N-(1-methyl-2-pyrrolidinyldene)

N'-phenyl-1-pyrrolidene-carboximidamide มีโครงสร้างต่างจากยา 2 กลุ่มแรก และกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างกันออกไปด้วย^(83,84)

3. กลไกการออกฤทธิ์ที่ไม่เกี่ยวกับการลดระดับน้ำตาลในเลือด

ก. Chlorpropamide มีผลเป็น antidiuretic โดยเสริมฤทธิ์ ADH (Antidiuretic hormone) ในผู้ป่วยเบาใจค (Diabetes inipidus)^(3,50,51) และมีผลเช่นเดียวกันในผู้ป่วยเบาหวาน^(25,27,88) tolbutamide ให้ผลแบบเดียวกับ chlorpropamide⁽⁸⁸⁾ แต่ tolamide glyburide และ acetohexamide ทำให้มีการขับถ่ายน้ำมากขึ้น⁽⁵⁵⁾

ข. Phenformin มีผลทำให้เกิด antifibrin⁽⁶⁾, fibrinolysis⁽⁶⁾ และลด platelet stickiness ได้⁽¹⁵⁾

ค. Glicazide ในสัตว์ทดลองพบว่าสามารถลดโรคแทรกซ้อนทาง micro-vascular ได้⁽⁴⁹⁾

ง. ผลต่อระดับไขมันในเลือด จากรายงานต่างๆ พบว่าผลไม่แน่นอน บางรายพบว่ายาทั้ง 2 ชนิดมีผลในการลดระดับไขมัน^(2,65) บางรายงานพบว่า มีผลในการลดระดับไขมันบางชนิดเท่านั้น^(14,58) และบางรายงานพบว่าไม่มีผลในการลดระดับไขมันเลย^(10,54,55)

4. เกสส์วิทยา

การดูดซึม sulphonylurea ดูดซึมได้ดี ตรวจพบระดับของยาสูงขึ้น พอสมควร ในระยะ 1 ชั่วโมง หลังจากรับประทาน⁽⁶⁹⁾ โดยรวมอยู่กับโปรตีนในเลือด ส่วน phenformin ดูดซึมได้ประมาณร้อยละ 50⁽⁶⁹⁾

เมตาบอไลต์สำคัญของยา

Tolbutamide, glibenclamide, glipizide มีการ metabolize ที่ตับเป็น inactive form เป็นส่วนใหญ่ แล้วขับถ่ายออกทางไต⁽⁷⁴⁾

Acetohexamide มีการ metabolize ที่ตับเป็น reduced form คือ 1-hydroxyhexamide ซึ่งมีฤทธิ์เป็น 2.5 เท่าของ acetohexamide⁽⁷⁴⁾

Chlorpropamide มีการ metabolize ที่ตับน้อยมาก และขับถ่ายออกทางไตโดยไม่เปลี่ยนแปลง^(86,89) บางรายงานแย้งว่ามีการเปลี่ยนแปลงที่ตับบ้าง⁽¹³⁾

Phenformin 1 ใน 3 มีการ hydroxylated ที่ตับและขับถ่ายออกทางปัสสาวะเป็น N'-P'-hydroxy, B-phenyl ethyl biguanide ส่วนที่เหลือขับถ่ายออกทางไต โดยไม่เปลี่ยนแปลง⁽⁶⁹⁾

Metformin ไม่ถูก metabolize ที่ตับ จะขับถ่ายออกทางไต โดยไม่เปลี่ยนแปลง^(1,5)

5. ผลข้างเคียงและโรคแทรกซ้อนจากยาเม็ด

ลดระดับน้ำตาลในเลือด ผลข้างเคียงพบน้อย ประมาณ 5%⁽⁸⁶⁾ ส่วนใหญ่เป็นอาการทางระบบทางเดินอาหารและผิวหนัง และอาการมักจะไม่รุนแรง

ผลข้างเคียงของยา sulphonylurea

1. ภาวะระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ⁽⁸⁸⁾
2. ผื่นที่ผิวหนัง, ลมพิษ, photoallergic dermatitis หรือเป็นแบบรุนแรง เช่น erythema multiforme, exfoliative dermatitis เป็นต้น⁽²²⁾
3. อาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน
4. Cholestatic jaundice พบน้อยมาก อาจพบในการใช้ chlorpropamide มากกว่า 500 มก. ต่อวัน⁽¹²⁾
5. ภาวะก่อกการทำงานของไขกระดูก เช่น aplastic anemia, agranulocytosis, pure red cell aplasia⁽⁸⁶⁾
6. ภาวะน้ำคั่งจาก inappropriate ADH secretion ซึ่งพบในการใช้ chlorpropamide ได้
7. ภาวะ alcohol intolerance⁽⁴¹⁾ มีอาการเหมือนผู้ป่วยที่ไต่ยาอดเหล้า พบได้ประมาณ 30% ของผู้ป่วย⁽⁸⁶⁾ และมีผู้อธิบายว่าเกิดจาก enkephalin sensitivity⁽⁴²⁾
8. ภาวะ hypothyroidism⁽⁸³⁾

ผลข้างเคียงของ biguanide

1. อาการทางระบบทางเดินอาหาร มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ท้องเดิน พบได้ประมาณร้อยละ 10-15⁽⁷⁷⁾ พบน้อยลงในพวก time disintegrated capsule⁽⁸⁾ รับประทานยาหลังอาหาร หรือลดขนาดของยา อาการเหล่านี้จะหายไปหลังจากหยุดยาประมาณ 8 ชั่วโมง ถ้าหยุดยาแล้วอาการยังคงอยู่ ให้นึกถึงสาเหตุอื่น

2. ทำให้เกิดภาวะ malabsorption ของอาหารพวกคาร์โบไฮเดรต ไขมัน วิตามิน บี 12 และกรดโฟลิก⁽⁸⁰⁾

3. ภาวะเป็นกรดจากกรดแลคติกพบในรายงานทั้งหมด 330 ราย จากเริ่มใช้จนถึง ปี 1978 Alberi & Nattrass⁽¹⁾, Luft⁽⁴⁵⁾ กล่าวว่า ภาวะนี้สามารถหลีกเลี่ยงได้ ถ้าใช้ biguanide ด้วยความระมัดระวังไม่ใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตต่ำ, ภาวะ hypoxia, โรคตับ, โรคไต หรือผู้ป่วยสูงอายุ แต่บางรายงานแย้งว่า ในบางครั้งเกิดภาวะเป็นกรดจากกรดแลคติก ในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะดังกล่าวเลย⁽²⁸⁾ ในปี 1977 องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาได้ประกาศให้เลิกขายยานี้ในอเมริกา โดยอ้างว่ายานี้ทำให้เกิดภาวะเป็นกรดจากกรดแลคติกซึ่งมีอันตราย และอัตราการตายมากกว่าร้อยละ 50⁽¹⁾

6. ข้อขัดแย้งในแง่โรคแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและเส้นเลือดที่ร่วมกับการใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือด หรือ UGD^U controversy (University group diabetes program controversy)

จากการศึกษาของ UGD⁽⁸⁵⁾ ในปี 1960-1970 ในผู้ป่วยทั้งหมด 1027 คน ซึ่งเป็นเบาหวานชนิด maturity onset และไม่มีอาการ เพื่อที่จะพยายามพิสูจน์ว่าการควบคุมระดับน้ำตาลด้วยวิธีต่างๆ สามารถป้องกันการเกิดโรคแทรกซ้อนทางเส้นเลือดในผู้ป่วยเบาหวานได้หรือไม่ โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 5 กลุ่ม โดยรักษาด้วยยา tolbutamide, placebo, phenformin, อินซูลินจำนวนคงที่ และอินซูลินปรับจำนวน แล้วแต่ระดับน้ำตาล

จากการศึกษานี้ ได้มีข้อถกเถียงกันอย่างมากมาย มีทั้งสนับสนุน^(11,68) และขัดแย้ง^(28, 35,57) ด้วยเหตุผลต่างๆ รวมทั้งการศึกษาแบบเดียวกันจากกลุ่มอื่น แต่ไม่มีผู้ใดคัดค้านได้แน่นอนว่ายาเม็ดลดระดับน้ำตาลในเลือดมีอันตรายต่อระบบหัวใจและเส้นเลือดจริงหรือไม่

จากการทดลองในสัตว์ทดลองพบว่า ยาเม็ดลดระดับน้ำตาลในเลือดทำให้มีการเพิ่มการหดตัว และ automaticity ของกล้ามเนื้อหัวใจ^(39,44) และบางรายงานพบว่า เกิด ventricular fibrillation ในผู้ป่วยที่ได้รับยา

เม็ดลคระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่าที่ไม่ได้รับยา⁽²⁹⁾ แต่มีรายงานขัดแย้งเช่นกัน⁽⁴³⁾

7. ข้อห้ามใช้ยาเม็ดลคระดับน้ำตาลในเลือด

1. ผู้ป่วยเบาหวานชนิด juvenile onset, ketosis prone, เบาหวานจากพยาธิสภาพในตับอ่อน

2. มีประวัติแพ้ยากลุ่มซัลฟา

3. โรคตับ โรคไต

4. ระหว่างการผ่าตัดใหญ่

5. ในภาวะไม่รู้สึกรู้ตัวจากเบาหวาน

6. ในภาวะติดเชื้อรุนแรง

7. ในภาวะช็อก, tissue hypoxia โดย

เฉพาะในกลุ่ม biguanide

8. ในผู้ป่วยตั้งครรภ์ ส่วนใหญ่มีความเห็นว่าไม่ควรใช้⁽²²⁾ แต่บางรายงานว่าให้ใช้ได้⁽⁷⁵⁾

8. ยาที่ออกฤทธิ์ต้านและเสริมฤทธิ์ยาเม็ดลคระดับน้ำตาลในเลือด

ยาที่ออกฤทธิ์ต้านยาเม็ดลคระดับน้ำตาลในเลือด ได้แก่

1. ยาที่ทำให้ glucose tolerance เสียไป เช่น ยาขับปัสสาวะ (thiazide, furosemide), corticosteroid, ไทรอยด์ฮอร์โมน

2. ยาที่เพิ่ม microsomal enzyme ในตับ ทำให้ half life ของ sulphonylurea ลดลงเช่น rifampin⁽⁷⁶⁾, phenobarbital

3. ยาที่ยับยั้งการหลั่งของอินซูลิน เช่น propranolol⁽⁹⁰⁾

ยาที่ออกฤทธิ์เสริมยาเม็ดลคระดับน้ำตาลในเลือด พบเฉพาะในกลุ่ม sulphonylurea เท่านั้น

1. ยาที่แยก sulphonylurea จาก binding protein เช่น phenylbutazone⁽³⁰⁾ clofibrate⁽¹⁹⁾, salicylate⁽⁶⁸⁾, halofenate⁽⁸⁸⁾

2. ยาที่ยับยั้งเอนไซม์ในตับ เช่น chloramphenical^(16,61), phenyramidal⁽⁷³⁾ dicoumarol^(37,71,73), clofibrate⁽¹⁹⁾ sulphonamides^(46,82)

3. ยาที่ทำให้ half life ของอินซูลินยาวขึ้น เช่น tetracycline⁽³¹⁾

4. ยาที่ยับยั้งการขับถ่ายทางไต^(30,86) เช่น probenecid, aspirin, phenylbutazone, allupurinol

5. ยาที่ยับยั้งกระบวนการ gluconeogenesis เช่น propranolol⁽⁹⁰⁾ alcohol⁽⁶⁸⁾

6. ไม่ทราบกลไกแน่นอน เช่น monoamine oxidase inhibitor⁽⁸⁹⁾

ยาเหล่านี้ห้ามใช้ร่วมกับยาเม็ดลคระดับน้ำตาลในเลือดหรือไม่ คำตอบคือ ใช้ร่วมกันได้เพราะจำนวนยาที่ใช้ยู่่มักจะไม่เป็นปัญหาในการรักษาผู้ป่วยทั่วไป เช่น aspirin จะไม่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ถ้าวรับประทาน

ในขนาดที่ใช้กันประจำเป็นครั้งคราว แต่
ถ้าใช้ขนาดสูงมากจะเกิดภาวะดั่งกล่าวได้ และ
interaction ที่เกิดขึ้น พบไม่บ่อย มีรายงานผู้
ป่วยเพียงไม่กี่ราย⁽¹²⁾ แต่ในกรณีที่เกิดก็
ได้ให้ยาที่ได้ผลใกล้เคียงกันแทนจะปลอดภัย
กว่า และถ้าจำเป็นต้องใช้ยาต้องติดตามอาการ
และระดับน้ำตาลอย่างใกล้ชิด

9. การใช้ยาเม็ดลดระดับน้ำตาลในเลือดที่ ไม่ได้ผล มีอยู่ 2 แบบ คือ

ก. Primary failure คือการใช้ยา
ลดระดับน้ำตาลในเลือดในคนไข้เบาหวานแล้ว
ไม่เคยมีระดับน้ำตาล ในเลือดลดลงมาอยู่ใน
เกณฑ์ที่ควบคุมได้เลย หลังจากการรักษา 1-2
เดือน

ข. Secondary failure คือการใช้ยา
กินลดระดับน้ำตาล ในเลือด ในคนไข้เบาหวาน
จนกระทั่งระดับน้ำตาลในเลือดได้อย่างน้อย
1 เดือน ต่อมาระดับน้ำตาลในเลือดกลับสูงขึ้น
มาอีกจนไม่สามารถควบคุมได้ให้เวลาทั้งหมด
6 เดือน

การใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดให้ได้
ผล ควรเลือกผู้ป่วย ซึ่งจะทำให้การเกิด
primary failure ลดน้อยลง^(66,70) ลักษณะ
ของผู้ป่วยดังกล่าวคือ

1. อายุวัยกลางคนขึ้นไป (40 ปี) และ
น้ำหนักปกติ หรือมากกว่า

2. เป็นเบาหวานมานานน้อยกว่า 10 ปี
3. ถ้าเคยได้รับอินซูลินมาก่อน ใช้
อินซูลินน้อยกว่า 30 ยูนิตต่อวัน
4. ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลใน
เลือดได้ด้วยอาหารอย่างเดียว

เมื่อควบคุมเบาหวานด้วยยาเม็ดได้ดีแล้ว
ไม่สามารถควบคุมได้ด้วยยาขนาดเดิมควร
ปฏิบัติดังนี้

1. หาสาเหตุที่ทำให้เกิดกรณีเช่นนี้ คือ
ภาวะติดเชื้อ ภาวะความเครียด ภาวะผิดปกติ
ทางต่อมไร้ท่อ ไม่ได้กินยาตามสั่ง และไม่ได้
ควบคุมอาหาร เมื่อไม่พบสาเหตุเหล่านี้ จึงจัด
เป็น secondary failure

2. เมื่อเกิด secondary failure ดัง
กล่าว ให้เพิ่มยาที่ได้รับอยู่ให้ถึงปริมาณที่สูง-
สุด

3. ให้ยาเม็ดเบาหวานอีกกลุ่มหนึ่งร่วม
ด้วย

4. ถ้าทำทั้งหมดแล้วไม่ได้ผล ควร
พิจารณาดังนี้

ก. ถ้ามีอาการเบาหวานที่ควบคุมไม่ได้
ชัดเจน ควรเปลี่ยนเป็นยาฉีดทันที

ข. ถ้าไม่มีอาการ อาจใช้ยาเม็ดต่อไป
หรือเปลี่ยนเป็นยาฉีด ทั้งนี้โดยพิจารณาถึงอายุ
ของผู้ป่วยอายุไม่ควรเปลี่ยนเป็นยาฉีด

10. หลักการใช้ยาเม็ดลดระดับน้ำตาลในเลือดในเวชปฏิบัติทั่วไป

ควรเลือกใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่น่าจะได้ผลคงได้กล่าวมาแล้ว ในกรณีที่ไม่มีอาการระดับน้ำตาลสูงไม่มาก หรือมีอาการเพียงเล็กน้อย ให้ควบคุมอาหาร และลดน้ำหนักก่อน ถ้าไม่ได้ผลจึงพิจารณาใช้ยา sulphonylurea

ในผู้ป่วยที่ไม่อ้วนมากเกินไป ยาตัวแรกที่ใช้คือ sulphonylurea เริ่มต้นด้วยจำนวนน้อย แล้วจึงเพิ่มขนาดภายหลัง

การที่จะเลือกใช้ sulphonylurea ตัวใดนั้น ต้องคำนึงถึงหลักใหญ่ ๆ 4 ประการ คือ ราคา ยา ความสะดวก อายุของผู้ป่วย และความรุนแรงของโรค ยาที่ใช้ส่วนใหญ่ คือ chlorpropamide เนื่องจากราคาถูก รับประทานเพียงวันละ 1 ครั้ง ถ้าในกรณีที่เบาหวานน้อย หรือในผู้ป่วยสูงอายุ ควรใช้ tolbutamide เมื่อไม่ได้ผล หรือใช้ยาจำนวนมาก จึงเปลี่ยนไปใช้ glibenclamide

ขนาดยาเริ่มต้น การแบ่งจำนวนครั้งต่อวัน ตามตาราง

การเพิ่มขนาดยา เพิ่มยาครั้งละ 1/2-1 เม็ด ไม่ควรเพิ่มขนาดของยา chlorpropamide ก่อน 7 วัน และขนาดของ glibenclamide ก่อน 3 วัน ในทางปฏิบัตินิยมเพิ่มขนาดของยาในระยะเวลา 1-3 อาทิตย์

เมื่อเพิ่มยาจนเต็มที่แล้วไม่ได้ผล จึงใช้ยา biguanide ร่วมด้วย ถ้าไม่มีข้อห้าม

ในกรณีที่ผู้ป่วยอ้วนมาก อายุไม่มาก และระดับน้ำตาลไม่สูงมากเกินไป ยาที่ควรใช้คือ biguanide เนื่องจากเมื่อให้ sulphonylurea ทำให้ความอยากอาหารเพิ่มมากขึ้น ไม่สามารถควบคุมอาหารได้ ส่วน biguanide นั้น ทำให้เบื่ออาหาร จะควบคุมน้ำหนักได้ดีขึ้น ในกรณีที่ระดับน้ำตาลสูงมากอาจใช้ยาทั้งสองชนิดควบคู่กันไป

นอกจากนี้อาจใช้ biguanide ร่วมกับอินซูลิน ในผู้ป่วยเบาหวานชนิด brittle⁽⁷⁴⁾ โดยจะทำให้ควบคุมเบาหวานได้ดีขึ้น เพราะ biguanide ไม่ทำให้เกิดภาวะระดับน้ำตาลต่ำ

การให้ยาก่อนหรือหลังอาหารพิจารณา ดังนี้ chlorpropamide ไม่จำเป็นต้องให้ก่อนอาหาร และผู้ป่วยจะทนยาได้ดีถ้าให้พร้อมอาหาร เนื่องจากระดับยา chlorpropamide อยู่ได้นาน 36 ชั่วโมงทำให้ควบคุมได้ถึงเช้านรุ่งขึ้น ส่วนยากลุ่ม intermediate acting เช่น glibenclamide ควรให้ก่อนอาหารประมาณ 15-30 นาที เนื่องจากยาอยู่ได้ประมาณ 12-18 ชั่วโมงถ้าให้หลังอาหาร จะไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลที่ขึ้นหลังอาหารเข้าได้ทัน

biguanide ควรให้หลังอาหาร เพื่อลดผลข้างเคียงทางต้านระบบทางเดินอาหาร

ตารางแสดงยาเมลดรคกับน้ำตาลในเลือดที่ใช้ในประเทศไทย

ชื่อยา	ขนาดมดยา (มิลลิกรัม)	ขนาดยาที่ใช้ต่อวัน (มิลลิกรัม)	Duration ของยา (ชม.)	Half life (ชม.)	จำนวนครั้ง ต่อวัน	Trade Name
SULPHONYLUREA SHORT ACTING						
Tolbutamide	500	500 - 3000	6-8	4-10	2-3	Rastinon, Artosin
INTERMEDIATE ACTING						
Gliclazide (Glyburide)	5	2.5-20	6-18	10-16	1-2	Daonil, Euglucon, Diabetel
Glipizide	5	2.5-25		2.7-7	1-2	Glibenese, Minodiab
Glibornuride	25	12.5-75	18	5-12	1-2	Glutril
Glicazide	80	80-320		12	1-2	Diamicron
Acetohexamide	250	250-1,500	12-18	3.5-11	1-2	Dymclor
Tolazamide	100, 250	250-1,500	10	-	1-2	
LONG ACTING						
Chlorpropamide	100, 250	100-500	36-72	24-42	1	Diabinese, Diamel, Chlorprosil, Dumide, Meldian, Propamide Diabamide
DIGUANIDE						
Buformin	100	100-200	8-12	-	1-2	Silubin retard
Phenformin	25	50-200	4-6	-	2-3	Diabetin
Phenformin (time disintegrated)	50	50-200	8-12	-	1-2	Diabetin retard

ยาเม็ดลดระดับน้ำตาลในเลือดใช้ได้ผลดีในผู้ป่วยเบาหวานชนิด maturity onset แต่ในบางรายอาจไม่ได้ผล และเมื่อใช้ไปในระยะเวลานาน โอกาสที่จะควบคุมระดับน้ำตาลไม่ได้พบมากพอสมควร ผลข้างเคียงและโรคแทรกซ้อนจากยาพบน้อยและบางอย่างถ้าใช้ด้วยความระมัดระวังสามารถหลีกเลี่ยงได้ เช่น ภาวะ

ระดับน้ำตาลต่ำ ภาวะเลือดเป็นกรดจากกรดแลคติก โดยพิจารณาเลือกผู้ป่วยที่เชื่อว่าไม่มีข้อห้ามใช้ที่อาจเกิดอันตรายได้ เช่น ภาวะไตวาย โรคตับ เป็นต้น และสิ่งที่ควรจะเน้นให้ผู้ป่วยเข้าใจคือ ยาเม็ดลดระดับน้ำตาลในเลือดไม่สามารถแทนการควบคุมอาหารได้ ต้องใช้ทั้งสองวิธีร่วมกันไปจึงจะได้ผลดี

เอกสารอ้างอิง

1. Alberti KG, Natrass M: Lactic acidosis. *Lancet* 1977 Jul 2; 2(8077) : 25-29
2. Anderson J, Coulson R, Grassick BD : Clinical and metabolic study in diabetic patients treated with glibenclamide. *Br Med J* 1970 Jun 6; 2 : 568-570
3. Arduino F, Ferraz FPJ, Rodrigues J: Antidiuretic action of chlorpropamide in idiopathic diabetes insipidus. *J Clin Endocr Metab* 1966 Dec 26 : 1525-1528
4. Artini D, Abbiati R, Orsini G : Pharmacodynamic aspects of two sulphonylurea derivatives glibipizide and glibenclamide. *Diabetologia* 1973 Sep; 9 (Suppl): 311-316
5. Assan R, Heuclin Ch, Geneval D. Metformin-induced lactic acidosis in the presence of acute renal failure. *Diabetologia* 1977 May; 13(3) : 211-217
6. Banerjee RN, Kumar V, Rao SR Antifibrin action of phenformin. *Diabetologia* 1975 Apr; 11(2) : 105-111
7. Barnes AJ, Garbien KJ, Crowley MF : Effect of short and long term chlorpropamide treatment of insulin release and blood-glucose. *Lancet* 1974 Jul 13; 2 : 67-72
8. Bierman EL. The oral antidiabetic agents. *Am Fam Physician* 1976 Jan; 13(1) : 98-104
9. Blumenthal SA. Potentiation of the hepatic action of insulin by chlorpropamide. *Diabetes* 1977 May; 26(5) : 485-489
10. Bowers CY, Muldrey JE, Hamilton JG. Blood lipid and glucose levels of patients with diabetes melitus treated with chlorpropamide. *Am J Med Sci* 1964 Jun; 247 (6) : 676-681
11. Bradley RF, Dolger H, Forsham PH Settling the UGDP controversey? *JAMA* 1975 May 26; 232(8) : 813-817
12. Breidahl HD, Ennis GC, Martin FI : Insulin and oral hypoglycemic agents II. Clinical and therapeutic aspects. *Drugs* 1972 3 : 204-226
13. Brotherton PM, Grieveson P, McMartin C: A study of the metabolic fate of chlorpropamide in man. *Clin Pharmacol Ther* 1969 Jul-Oug; 10 : 505-514

14. Carlson LA, Ostman J. Effect of chlorpropamide treatment on serum lipid levels in diabetes mellitus *Acta Med Scand* 1961; 170 : 561-565
15. Chakrabarti R, Fearnley GR, Evans JF : Reduction of platelet stickiness by phenformin plus ethyl vestrenol, *Lancet* 1969 Dec 28; 2 : 1397-1399
16. Christensen LK, Skovsted L. Inhibition of drug metabolism by chloramphenicol. *Lancet* 1969 Dec 27; 2 : 1397-1399
17. Colwell AR Jr. Potentiation of insulin action on the liver by tolbutamide. *Metabolism* 1964 Nov; 13 : 1310-1317
18. Czyzyk A, Tawecki J, Sadowski J : Effect of biguanides on intestinal absorption of glucose. *Diabetes* 1968 Aug; 17 : 492-498
19. Daubresse JC, Luyckx AS, Lefebvre PJ : Potentiation of hypoglycemic effect of sulphonylureas by clogfbrate. [letter] *N Engl J Med* 1976 Mar 11; 294(11) : 613
20. Davidoff F, Bertolini D, Haas D : Enhancement of the mitochondrial Ca²⁺ uptake rate by phenethylbiguanide and other organic cations with hypoglycemic activity. *Diabetes* 1978 July; 27 (1) : 757-765
21. Dietze G, Wicklmayr M, Mehnert H, Czempel H, Henftling HG : Effect of phenformin on hepatic balances of gluconeogenic substrates in man. *Diabetologia* 1978 Apr; 14 (4) : 243-248
22. Ennis G : Oral hypoglycemic agents—dangers and contraindications. *Med J Aust* 1976 Oct 16; 2 (16) : 605-609
23. Feldman JM, Lebovitz HE. Appraisal of the extra-pancreatic actions of sulphonylureas. *Arch Intern Med* 1969 Mar; 123 (3) : 314-322
24. Feldman JM, Lebovitz HE. An insulin dependent effect of chronic tolbutamide administration in the skeletal muscle carbohydrate transport system. *Diabetes* 1969 Feb; 18 : 84-95
25. Fine D, Shedrovilzky H : Hyponatremia due to chlorpropamide. A syndrome resembling inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Ann Intern Med* 1970 Jan; 72 (1) : 83-87
26. Gale EA, Tattersall RB : Can phenformin-induced lactic acidosis be prevented? *Br Med J* 1976 Oct 23; 2 (6042) : 972-975
27. Garcia M, Miller M, Moses AM. Chlorpropamide-induced water retention in patients with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1971 Oct; 75 (10) : 549-554
28. Granovetter B : Letter : University Group Diabetes Program. *Postgrad Med* 1976 Apr; 59 (4) : 24
29. Grimes DS : Letter : Oral hypoglycemic agents in diabetes mellitus. *Lancet* 1975 Sep 27, 2 (7935) : 616
30. Hansen JM, Christensen LK. Drug interaction with oral sulphonylurea hypoglycemic drugs. *Drugs* 1977 Jan; 13 (1) : 240-341
31. Hiatt N, Bonorris G : Insulin response in pancreatectomized dogs treated with oxytetracycline. *Diabetes* 1970 May; 19 (5) : 307-310

32. Houssay BA, Penhos CJ: Sulfonylurea symposium; action of hypoglycemic sulphonylurea compounds in hypophysectomized, adrenalectomized animals. *Metabolism* 1956 Nov; 5 pt2 : 727-732
33. Hunton RB, Wells MV, Skipper EW: Hypothyroidism in diabetics treated with sulphonylurea. *Lancet* 1965 Sep 4; 2 : 449-451
34. Kalk WJ, Vinik AI, Paul M: immunoreactive glucagon responses to intravenous tolbutamide in chronic pancreatitis. *Diabetes* 1975 Sep; 24(8) : 851-855
35. Kilo C, Miller J Ph, Williamson JR. The Flux of The UGDP. *Diabetologia* 1980 Mar; 18(2) : 179-185
36. Krall LP, Chabot VA: Oral hypoglycemic agent update. *Med Clin North Am* 1978 Jul; 62(4) : 681-695
37. Kristensen M, Hansen JM. Accumulation of chlorpropamide caused by dicoumarol. *Acta Med Scand* 1968; 183 : 83-86
38. Kudzma DJ, Friedberg SJ. Potentiation of hypoglycemic effect of chlorpropamide and phenformin by halofenate. *Diabetes* 1977 Apr; 26(4) : 291-295
39. Lasseter KC, Levey GS, Palmer RF: The effect of sulphonylurea drugs on rabbit myocardial contractility, canine purkinje fiber automaticity, and adeny cyclase activity from rabbit and human hearts. *J. Clin Invest* 1972 Sep; 51 : 2429-2434
40. Lebovitz HE, Feingles MN: Sulphonylurea drugs : mechanism of antidiabetic action and therapeutic usefulness. *Diabetes care* 1978 May-Jun; 1(3) : 189-198
41. Leslie RD, Barnett AH, Pyke DA. Chlorpropamide alcohol flushing and diabetic retinopathy. *Lancet* 1979 May 12; 1(2124) : 997-999
42. Leslie RD, Pyke DA, Stubbs WA. Sensitivity to enkephalin as a cause of non-insulin dependent diabetes. *Lancet* 1979 Feb 17; 1(8112) : 341-343
43. Lichstein E, Kuhn LA, Goldberg E: Diabetic treatment and primary ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1976 Jul 38(1) : 100-102
44. Linden J, Brooker G. The positive inotropic action of sulphonylureas. A mechanism independent of cyclic adenosine 3,5-monophosphate. *Diabetes* 1978 June; 27(6) : 694-698
45. Luft D, Schmullig RM, Eggstein M : Lactic acidosis in biguanide treated diabetics : a review of 330 cases. *Diabetologia* 1978 Feb; 14(2) : 75-87
46. Lumholtz B, Siershack-Nielsen K, Skovsted L: Sulfamethizole induced inhibition of diphenylhydantoin, tolbutamide, and warfarin metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 1975 June; 17(6) : 731-734
47. MeCleod JJR. History of the researches leading to the discovery of insulin. *Bull Hist Med* 1978; 52 : 295-312
48. Marco J, Valverde I. Unaltered glucagon secretion after seven days of sulphonylurea administration in normal subjects. *Diabetologia* 1973; Suppl 9 : 317-319

49. Marquie G. Preventive effect of glicazide on experimental atherosclerosis in rabbits. *Seabetologia* 1978 Apr; 14(4) : 269-275
50. Meinders AE, Touber JL, De Vries LA : Chlorpropamide treatment in diabetes insipidus. *Lancet* 1967 Sep 2; 2 : 544-566
51. Miller M, Moses AM. Mechanism of chlorpropamide action in diabetes insipidus *J Clin Endocrinol Med* 1970 Apr; 488-496
52. Mirsky IA, Perisutti, G, Jinks R. Ineffectiveness of sulphonylureas in alloxan diabetic rats. *Pro Soc Exp Biol Med* 1956; 91 : 475-77
53. Moses AM, Howanitz J, Miller M. Diuretic action of three sulfonylurea drugs. *Ann Intern Med* 1973 Apr; 78 (4) : 541-544
54. Natrass M, Todd Podd PG, Hinks L Comparative effects of phenformin, metformin and glibenclamide on metabolic rhythms in maturity-onset diabetics. *Diabetologia* 1977 Apr; 13 (2) : 145-152
55. Natrass M, Todd PG, Turnell D, Alberti KG : Metabolic abnormalities during combined sulphonylurea and phenformin therapy in maturity-onset diabetics. *Diabetologia* 1978 June; 14 (6) : 389-395
56. Olefsky JM, Reaven GM, Effects of sulphonylurea therapy on insulin binding to mononuclear leukocytes of diabetic patients. *Am J med* 1976 Jan; 60 (1) : 89-95
57. Paasikivi J. Long term tolbutamide treatment after myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1970; Suppl 507 : 1-82
58. Paisey R, Elkeles RS, Hambley, Magill P: The effects of chlorpropamide and insulin on serum lipids, lipoproteins and fractional triglyceride removal. *Diabetologia* 1978 Aug; 15 (2) : 81-85
59. Parker ML, Pildes RS, Choa KL : Juvenile diabetes mellitus, a deficiency in insulin. *Diabetes* 1968 Jan; 17 : 27-32
60. Pek S, Fajans SS, Floyd JC et al. Failure of sulphonylureas to suppress plasma glucagon in man. *Diabetes* 1972 Apr; 21 (9) : 216-223
61. Petitpierre B, Fabre J: Chlorpropamide and Chloramphenicol. *Lancet* 1970 Apr 11; 1 : 789
62. Reaven G, Dray J: Effect of chlorpropamide on serum glucose and immunoreactive insulin concentrations in patients with maturity-onset diabetes mellitus. *Diabetes* 1967 Jul; 16 : 487-492
63. Reports of the committee for the assessment of biometric aspects of controlled trials of hypoglycemic agents. *JAMA* 1975; 231 : 583-608
64. Saimols E, Tyler JM, Mialhe P: Suppression of pancreatic glucagon release by the hypoglycemic sulphonylureas. *Lancet* 1969 Jan 25; 1 : 174-176
65. Schwartz MJ, Mirsky S, Schaefer LE. The effect of phenformin hydrochloride on serum cholesterol and triglyceride levels of the stable adult diabetic. *Metabolism* 1966 Sept : 15 : 808-822

66. Scoville AB. Oral therapy in diabetes mellitus. *South Med J* 1974 Jun; 67 (6) : 635-638
67. Searle GL, Mortimore GE, Buckley RE et al. Plasma glucose turn over in humans as studied with C¹⁴ glucose influence of insulin and tolbutamide. *Diabetes* 1959 Mar; 8 (3) : 167-173
68. Seltzer HS. Drug-induced hypoglycemia. A review based on 473 cases. *Diabetes* 1972 Sep; 21 (9) : 955-66
69. Shen SW, Bressler R. Clinical Pharmacology of oral antidiabetic agents (second of two parts) *N Engl J Med* 1977 Mar 3; 296 (9) : 493-396
70. Shen SW, Bressler R. Clinical Pharmacology of oral antidiabetic agents (second of two parts) *N Engl J Med* 1977 Apr 7; 296 (4) : 787-793
71. Skovsted L, Kristensen M, Hansen JM: The effect of different oral anticoagulants on diphenylhydantoin (DPH) and tolbutamide metabolism. *Acta Med Scand* 1976; 199 (6) : 513-313
72. Sodoyez JC, Sodoyez-Goffeux F, Dumbar JC et al. Reduction in the activity of the pancreatic islets induced in normal rodents by prolonged treatment with derivatives of sulphonylurea. *Diabetes* 1970 Sep; 19 (9) : 603-609
73. Solomon HM, Schrogie JJ: Effect of phenyramidol and bishydroxycoumarin on the metabolism of tolbutamide in human subjects. *Metabolism* 1976 Nov; 16(11): 1029-1033
74. stowers JM, Borthwick LJ. Oral hypoglycemic drugs : clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1977 July 14 (1) : 41-56
75. Sutherland HW, Stowers JM, Cormack JD et al. Evaluation of chlorpropamide in chemical diabetes diagnosed during pregnancy. *Br Med* 1973 Jul 7; 3 : 9-13
76. Syvalahti EKG, Pihlajamaki KK, Iisalo EJ. Rifampin and drug metabolism. *Lancet* 1974 Jul 27; 2 : 232-233
77. Taft P. Rational use of oral hypoglycemic drugs. *Drugs* 1979 Feb; 17(2) : 134-139
78. Tan MH, Graham CA, Bradley RF. The effects of long-term therapy with oral hypoglycemic agents on the oral glucose tolerance test dynamics in male chemical diabetics. *Diabetes* 1977 June; 26 (6) : 561-570
79. Timoney FJ. Oral hypoglycemic drugs-Our current practice. *Postgrad Med J* 1979; 55 Suppl 2 : 22-26
80. Tomkin GH, Hadden DR, Weave JA et al. Vitamin B₁₂ status of patients on long term metformin therapy. *Br Med J* 1977 2 : 685-687
81. Tsalikian E, Dunphy TW, Bohannon NV. The effect of chronic oral antidiabetic therapy on insulin and glucagon responses to a meal. *Diabetes* 1977 Apr; 26(4): 314-321
82. Tucker HSG, Hirsch JI. Sulfonamide-sulphonylurea interaction. *N Engl J Med* 1972 Jan 13; 286 (2) : 110-111

83. Tutwiler GF, Kirsch T, Bridi G: A pharmacologic profile of Mc N-3495 [N-(1-methyl-2-pyrrolidinylidene)-N-phenyl-1-pyrrolidinecarboximidamide] a new, oral effective hypoglycemic agent. *Diabetes* 1978 Aug; 27 (8) : 856-867
84. Tutwiler GF, Bridi G, Washington F. Comparison of Mc N-3495 [N-(1-methyl-2-pyrrolidinylidene)-N-phenyl-1-pyrrolidinecarboximidamide] a new, orally effective, hypoglycemic agent, with the biguanides. *Diabetes* 1978 Aug; 27 (8) :868-876
85. The university group diabetes program. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult onset diabetes. *Diabetes* 1970; 19 Suppl 2 : 747-830
86. Vesell ES, Passananti T, Greene FE: Impairment of drug metabolism in man by allupurninol and nortriptyline. *N Engl J Med* 1970 Dec 31; 283 : 1484-1488
87. Vranic M, Norvath S, Wahren J. Exercise and diabetes an overview. *Diabetes*. 1979; 28 Suppl 1 : 107-110
88. Weissman PN, Shenkman L, Gregerman RI: Chropropamide hyponatremia: drug-induced inappropriate antidiuretic-hormone activity. *N Engl J Med* 1971 Jan 14; 284 : 65-71
89. Wickstrom L, Petterson K: Treatment of diabetics with monoamine-oxidase inhibitors. *Lancet* 1964 Nov 4; 995-997
90. Wright AD, Barber SG, Kendall MJ, Poole PH : Beta-adrenoreceptor-blocking drugs and blood sugar control in diabetes mellitus. *Br Med J* 1979 Jan 20; 1(1957) : 159-161