

SY9 ANTIDIABETIC DRUGS

พ.อ.หญิงสุเพ็ญ ภักธกิจวานิช

วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

1. การแบ่งกลุ่ม Antidiabetic drugs :

1.1 Insulin preparations :

- Ultrashort-acting : Insulin lispro (Humalog), Insulin aspart (Novorapid)
- Short-acting : Regular insulin e.g. Actrapid HM, Humalin-R
- Intermediate-acting : Lente insulin, Neutral protamine Hagedron (NPH) or Isophane insulin e.g. Humalin-N
- Long-acting : Ultralente, protamine zinc insulin (PZI)
- Premixed insulin : ส่วนผสมของ Intermediate-acting + Short-acting insulin e.g. 70% NPH + 30% Regular insulin

1.2 Oral hypoglycemic drugs :

1.2.1 Insulin secretagogues

A. Sulfonylureas :

- First generation
 - short acting : Tolbutamide
 - long acting : Chlorpropamide
- Second generation
 - short acting : Glipizide, glicazide, glimeperide
 - long acting : Glibenclamide

B. Meglitinide analogues : Replaginide, nateglinide

1.2.2 Insulin sensitizers

- Biguanides : Metformin
- Thiazolidinediones : Troglitazone (เฟิกตอนปี43), rosiglitazone, pioglitazone

1.2.3 Alpha-glucosidase inhibitors : Acarbose; voglibose

2. Insulin preparations คืออะไร และแต่ละชนิดแตกต่างกันอย่างไร

Insulin preparations (อินซูลิน) เป็นยาที่ใช้ในการควบคุมระดับน้ำตาลในผู้ป่วยเบาหวาน Type 1 ทุกรายและผู้ป่วยเบาหวาน Type 2 บางรายที่ไม่ตอบสนองต่อ Oral hypoglycemic drugs

อินซูลิน เป็นยาเตรียมที่ได้จากการสกัดจากตับอ่อนของสัตว์ เช่น หมู วัว ฯ อินซูลินจากหมูมีการเรียงตัวของกรดอะมิโนใกล้เคียงคนมากกว่าอินซูลินจากวัว จึงทำให้เกิดอาการแพ้ น้อยกว่า แต่ยาเตรียมเหล่านี้ยังมีสิ่งเจือปนหลงเหลืออยู่มาก ต่อมาจึงได้หากรรมวิธีแยกสิ่งเจือปนออกเกือบหมด ทำให้ได้อินซูลินบริสุทธิ์เกือบ 99% เรียกว่า Monocomponent insulin ซึ่งทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการแพ้น้อยลง

ในปัจจุบันนิยมผลิตและใช้ Human insulin ซึ่งเป็นยาเตรียมที่มีการเรียงตัวของกรดอะมิโนเหมือนของคนทุกประการ การเตรียมมีหลายวิธี เช่น การสังเคราะห์ทางเคมี วิธีการทางพันธุวิศวกรรม โดยใช้ recombinant DNA techniques เป็นต้น แล้วนำมาทำให้บริสุทธิ์ ทำให้ได้อินซูลินในรูปของยาฉีดรักษาโรคเบาหวานที่ให้ผลดีในการรักษา และทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการแพ้น้อยลงกว่าการใช้อินซูลินจากสัตว์

Insulin lispro ในปี 1996 FDA ยอมรับ Insulin lispro injection ซึ่งเป็นยาเตรียมที่ออกฤทธิ์ในการลดระดับน้ำตาลได้เร็วกว่า Regular insulin และมีระยะเวลาการออกฤทธิ์สั้นกว่า เมื่อใช้ฉีดเข้าใต้ผิวหนังจึงสามารถให้ยาในเวลาใกล้กับเวลาอาหารได้ คือ ประมาณ 15 นาที ซึ่งต่างจาก Regular insulin ที่ต้องให้ก่อนอาหาร 30 นาที (ตามตาราง) วิธีการให้ยาควรใช้การฉีดเข้าใต้ผิวหนัง เช่นเดียวกับอินซูลินชนิดอื่น นอกจากนั้น Insulin lispro อาจให้ร่วมกับอินซูลินที่มีฤทธิ์นานได้เช่นเดียวกับ Regular insulin

Regular insulin ถูกดูดซึมช้าและออกฤทธิ์นานกว่าการหลังอินซูลินธรรมชาติ การฉีดยาเข้าใต้ผิวหนัง จะออกฤทธิ์ภายในเวลาประมาณ 30 นาที ยาให้ผลในการควบคุมระดับกลูโคส

TYPE OF INSULINS	ONSET(hr)	DURATION (hr)	PEAK PLASMA CONC. (hr)
Ultrashort-acting			
Insulin lispro	0.25	5	0.5-1.5
Short-acting			
Regular insulin (RI)	0.5-1	6.8	2-3
Intermediate-acting			
NPH	2-4	14-18	6-10
Long-acting			
Ultralente insulin	6-10	20-24	10-16

ได้ดีตลอดเวลา โดยการฉีดวันละ 3-4 ครั้งก่อนอาหาร และฉีด Long-acting insulin ก่อนนอน หรืออาจใช้ Regular insulin ร่วมกับ Intermediate-acting insulin ก็ให้ผลดีเช่นเดียวกัน โดยทั่วไป Insulin preparations นิยมวิธีฉีดเข้าใต้ผิวหนังมากกว่าการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ หรืออาจใช้ Intensified insulin therapy e.g. multiple sc. insulin injection, continuous sc. insulin infusion หรือวิธีอื่น เช่น Nasal spray, oral insulin, intraperitoneal insulin, implantation insulin pump etc.

3. Insulin & oral hypoglycemic drugs ออกฤทธิ์ต่างกันอย่างไร

3.1 อินซูลิน ออกฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ โดยการเข้าจับกับ insulin receptors (α -subunit) ซึ่งอยู่ที่เยื่อหุ้มเซลล์ของร่างกายและทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง tyrosine autophosphorylation (β -subunit) จึงมีผลเพิ่ม tyrosine kinase activity ของ insulin receptors

เชื่อกันว่า การกระตุ้น tyrosine kinase activity ของ insulin receptors จะมีผล

- เร่ง phosphorylation ของโปรตีนใน target cells ทำให้การทำงานของเอนไซม์ ATP-citrate lyase, acetyl CoA carboxylase และ ribosomal protein S6 เพิ่มขึ้น
- เร่ง dephosphorylation ของโปรตีนใน target cells มีผลเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ glycogen synthetase & pyruvate dehydrogenase

อินซูลินควบคุมการสร้าง second messenger โดยกระตุ้นให้เอนไซม์ phosphatidyl inositol specific phospholipase C ทำหน้าที่ hydrolysed substrateที่อยู่ในเยื่อหุ้มเซลล์ให้กลายเป็น PI-glycan & 1,2 diacylglycerol ซึ่งเป็นสารที่ทำหน้าที่ควบคุมการทำงานของเอนไซม์ภายในเซลล์

นอกจากนั้นยังพบว่า อินซูลินมีผลกระตุ้นการสร้าง glucose transporters และกระตุ้น intrinsic activity ของ transporters ซึ่งช่วยในการนำกลูโคสผ่าน เข้าไปในเซลล์

3.2 Sulfonylureas ฤทธิ์เด่นคือ กระตุ้นให้อินซูลินหลั่งออกมาจากตับอ่อนผ่านทาง sulfonylurea receptors นอกจากนั้นยังช่วยเสริมฤทธิ์ของอินซูลิน โดยเพิ่มความสามารถของอินซูลินในการจับกับ insulin receptors (insulin sensitivity) และลด hepatic glucose output

3.3 Meglitinide analogues ออกฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งอินซูลินเช่นเดียวกับ sulfonylureas แม้จะมีสูตรโครงสร้างต่างกัน โดย block ATP-sensitive K^+ channel ที่เยื่อหุ้มเซลล์ของ β -cell ทำให้เกิด depolarization & Ca^{2+} influx ข้อดีของยากกลุ่มนี้คือออกฤทธิ์เร็ว และมีระยะเวลาออกฤทธิ์สั้น จึงกระตุ้นการหลั่งอินซูลินหลังอาหารได้ใกล้เคียงกับสภาวะปกติ ให้ผลลดน้ำตาลในเลือดได้ดี และพบว่าทำให้ผู้ป่วยเกิด hypoglycemia น้อยลง

3.4 Biguanides ลดการสร้างกลูโคสจากตับ เพิ่มการใช้กลูโคสของกล้ามเนื้อ ลดการดูดซึมกลูโคสจากทางเดินอาหาร และขัดขวาง oxidative phosphorylation ในเนื้อเยื่อต่างๆ

3.5 Thiazolidinediones ไม่มีฤทธิ์กระตุ้นให้ตับอ่อนหลั่งอินซูลินเพิ่มขึ้น แต่สามารถเพิ่มความไวในการตอบสนองต่ออินซูลินโดยกระตุ้น insulin receptor kinase activity นอกจาก

นั้นยาจะช่วยยับยั้งการสร้างกลูโคสในเซลล์ตับ โดยยับยั้ง oxidation ของ long chain fatty acid และลดการทำงานของเอนไซม์ phosphoenolpyruvate carboxykinase ซึ่งมีความสำคัญในขบวนการสร้างกลูโคสของตับ

Thiazolidinediones มีผลเพิ่มการใช้กลูโคสของเนื้อเยื่อต่างๆ โดยเฉพาะเนื้อเยื่อไขมัน กล้ามเนื้อและตับโดยยาจะจับกับ nuclear transcription factor ที่เรียกว่า peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) มีผลให้ transcriptional activity ของ insulin-responsive genes เพิ่มขึ้นรวมทั้งยาจะกระตุ้นให้เกิดการแสดงออกของยีนที่ควบคุมการสร้างตัวนำพากลูโคสเข้าเซลล์ (GLUT1 & GLUT4 glucose transport expression) เพิ่มขึ้นด้วย

จากการทดลองยังพบว่า Thiazolidinedione derivatives บางตัวสามารถเพิ่มการกระตุ้นเอนไซม์ glycogen synthetase โดยเป็นผลผ่านทาง phosphatidylinositol 3-kinase (PI-3 kinase) จึงทำให้มีการสร้างไกลโคเจนเพิ่มขึ้น

3.6 Alpha-glucosidase inhibitors ลดการดูดซึมกลูโคสจากทางเดินอาหาร เนื่องจากมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ glucosidase ที่ผนังลำไส้

4. Oral hypoglycemic drugs ให้ผลลดน้ำตาลต่างกันหรือไม่

Oral hypoglycemic drugs กลุ่ม Sulfonylureas, Meglitinide analogues และ Biguanides ให้ผลดีในการลดระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยเบาหวาน Type 2 ใกล้เคียงกัน

	ปริมาณ fasting plasma glucose ที่ลดลง (มก/ดล)
Sulfonylureas & Meglitinide analogues	60-70
Biguanides	60-70
Thiazolidinediones (Rosiglitazone 8 mg)	35-40
Alpha-glucosidase inhibitors	20-30

5. Antidiabetic drugs ทำให้เกิดอาการข้างเคียงต่างกันอย่างไร

อินซูลิน อาจทำให้เกิดอาการข้างเคียงจากสาเหตุต่างๆ ได้แก่ การที่ร่างกายตอบสนองอย่างผิดปกติต่ออินซูลิน การแพ้สารที่ไม่บริสุทธิ์ที่ปนในตัวยา หรืออาการแทรกซ้อนจากการแพ้ยา ผู้ป่วยจึงอาจเกิด lipohypertrophy or lipoatrophy, hypoglycemia, insulin allergy, insulin resistance, insulin edema, Somogyi effects etc.

Sulfonylureas อาการที่พบบ่อยที่สุดคือ hypoglycemia เมื่อใช้ยากลุ่มนี้โดยเฉพาะอย่างยิ่งสำหรับยาที่ออกฤทธิ์นาน ควรระวังการเกิดอาการข้างเคียงนี้ในผู้สูงอายุ

นอกจากนั้น Sulfonylureas อาจมี primary failure or secondary failure คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ท้องร่วง cholestatic jaundice อาการแพ้ยา มีผื่นขึ้นตามตัว มีไข้ แพ้แสง Meglitinide analogues อาการที่พบบ่อยที่สุดคือ hypoglycemia แต่พบน้อยกว่า Sulfonylureas อาการข้างเคียงอื่นๆได้แก่การติดเชื้อในทางเดินหายใจ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องผูก Biguanides ทำให้เกิดคลื่นไส้ อาเจียน ท้องเดิน lactic acidosis ในขนาดยาสูงอาจเกิด intestinal malabsorption, prolonged hypoglycemia อาจเกิดได้ในบางรายโดยเฉพาะผู้ที่มี renal insufficiency

Thiazolidinediones (Rosiglitazone) พบว่าทำให้เกิดการติดเชื้อในทางเดินหายใจส่วนบน ปวดศีรษะ อาการบวม ระดับไขมันในเลือดเพิ่มขึ้น ภาวะโลหิตจาง

6. ข้อแตกต่างระหว่าง First- & second-generation sulfonylureas มีอะไรบ้าง

First- generation sulfonylureas เช่น chlorpropamide

- มีระยะเวลาการออกฤทธิ์ยาว และมีอุบัติการณ์การเกิด hypoglycemia น้อยกว่า second generation sulfonylureas
- ทำให้เกิดอาการข้างเคียง เช่น cholestatic jaundice, syndrome of inappropriate ADH secretion (SIADH)
- เกิด drug interaction มากกว่า

7. ผู้ป่วยที่ได้รับ Antidiabetic drugs สามารถใช้ยาอื่นร่วมด้วยได้หรือไม่

ควรใช้อย่างระมัดระวัง เนื่องจากยาบางตัวอาจเกิดการเสริมฤทธิ์หรือต้านฤทธิ์กัน จนเกิดอันตรายต่อผู้ป่วยได้ เช่น

- แอลกอฮอล์, MAOIs - เสริมฤทธิ์ลดน้ำตาลของอินซูลิน
- Phenytoin, glucagon, corticosteroids, oral contraceptives, thiazide diuretics - ต้านฤทธิ์ของอินซูลิน และ sulfonylureas
- Aspirin, sulfonamides - เพิ่มฤทธิ์ของ sulfonylureas
- β -blockers - ทำให้เกิด pharmacodynamic interaction กับ Oral hypoglycemic drugs โดยรบกวน glycogenolysis จึงทำให้เกิด prolonged hypoglycemia
- ยากลุ่ม cytochrome P-450 CYP 3A4 inhibitors เช่น ketoconazole, cyclosporin, erythromycin, steroids etc. อาจมีผลลด replaglinide metabolism

บรรณานุกรม

1. Bailey CJ. Potential new treatments for type 2 diabetes. *TIPS* 2000; 21: 259-265.
2. Berger J, Leibowitz MD et al. Novel peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma and PPARdelta ligands produce distinct biological effects. *J Biol Chem* 1999; 274: 6718-6725.
3. DeFronzo R. Pharmacological therapy for type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 1999; 17: 281-303.
4. Eichebly M, Payette P et al. Increased insulin sensitivity and obesity resistance in mice lacking the protein tyrosine phosphatase-1B gene. *Science* 1999; 283: 1544-1548.
5. Murakami K. et al. A novel insulin sensitizer acts as a coligand for peroxisome proliferator-activated receptor - α (PPAR- α) and PPAR- γ . *Diabetes* 1998; 47: 1841-1847.
6. Patel J. et al. Rosiglitazone monotherapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a twelve-week randomised, placebo-controlled study. *Diabetes Obesity Metab* 1999; 1: 165-172.
7. Wild SH. Et al. Glycaemic control and cardiovascular disease in type 2 diabetes: a review. *Diabetes Metab Rev* 1999; 15: 197-204.
8. Zhang BB, Moller DE. New approaches in the treatment of type 2 diabetes. *Current Opinion in Chem Biol* 2000; 4: 461-467.