



บทที่ 1

บทนำ

ยารักษาโรคปัจจุบัน แบ่ง เป็น 2 ประเภท ได้แก่ยาแผนปัจจุบันและยาแผนโบราณ ยาแผนโบราณส่วนใหญ่นำมาใช้ในรูปแบบสมุนไพร สมุนไพรหมายถึง ยาที่ได้รับจากพืชชาติ สัตว์หรือแร่ธาตุ ซึ่งยังมีได้ผสมหรือปรุงแต่ง (เทพนม เมืองแมน และคณะ , 2524)

สรรพคุณของสมุนไพรและวิธีใช้ในการรักษาโรคได้รับถ่ายทอดโดยคำบอกเล่าจึง เกิด ความผิดพลาดได้ง่าย ปัจจุบันยังมีการนำสมุนไพรมาใช้ในการรักษาโรคอยู่ เนื่องจากการ แพทย์แผนปัจจุบันยังกระจายไปสู่ท้องถิ่นทุรกันดารที่ห่างไกลไม่ทั่วถึง ด้วยเหตุนี้รัฐบาลจึงได้มี การส่งเสริมให้นำสมุนไพรมาใช้รักษาโรคต่อไปโดยสนับสนุนให้มีโครงการปลูกป่าสมุนไพรเพิ่ม ขึ้น เช่น โครงการตามพระราชดำริ สวนป่าสมุนไพร เขาคินเขื่อน อำเภอพนมสารคาม จังหวัด ฉะเชิงเทรา และโครงการปลูกสมุนไพรที่ทุ่งอ้อ แม่ฮ่องสอน เป็นต้น (เทพนม เมืองแมน , 2524) รวมทั้งส่งเสริมการวิจัยทางด้านเคมีและเภสัชวิทยา ตลอดจนการรวบรวมข้อมูล เบื้อง ต้นที่สำคัญเกี่ยวกับสมุนไพร เช่น วงศ์พืช ประโยชน์ สารสำคัญภายในสมุนไพรและผลงาน วิจัยที่มีผู้วิจัยไว้แล้ว เพื่อ เป็นข้อมูล เบื้องต้น สำหรับผู้สนใจจะศึกษาต่อไป

จากการรวบรวมหลักฐานเกี่ยวกับสมุนไพรที่เผยแพร่ในปัจจุบันนี้ พบว่าคุณสมบัติของ สมุนไพรบางชนิดได้ทำการศึกษาวิจัยไม่เพียงพอแต่มีการนำไปใช้รักษาอาการหรือโรคตามความ เชื่อ เดิม ซึ่งอาจก่อให้เกิดอันตรายได้ ด้วยเหตุนี้ผู้วิจัยจึงได้นำไบโอินทินนํ้า ซึ่งรายงานว่ามีคุณสมบัติในการรักษาโรคเบาหวานและขับปัสสาวะ (ลัดดาวัลย์ บุญรัตนกรกิจและถนอมจิต สุภาวริตา , 2522) มาศึกษาและ เนื่องจากผลงานวิจัยส่วนมากใช้กระต่าย เป็นสัตว์ทดลอง พบ ว่าออกฤทธิ์ในการลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ไม่แน่นอน ส่วนคุณสมบัติในการขับปัสสาวะนั้นมีผู้ นำมาศึกษาวิจัยน้อย ทำให้ไม่สามารถสรุปผลได้ว่า ไบโอินทินนํ้าสามารถใช้เป็นยาขับปัสสาวะ ได้ด้วย เหตุนี้ผู้วิจัยจึงมีความคิดที่จะทำการศึกษา เรื่องนี้ต่อไปเพื่อจะได้มาซึ่งผลสรุปดังกล่าว

อินทนิลน้ำ (*Lagerstroemia Speciosa* Pers)

อินทนิลน้ำเป็นไม้ผลัดใบในตระกูล Lythraceae พบมากบริเวณประเทศอินเดีย ตอนใต้ของประเทศจีนและประเทศมาเลเซีย หมู่เกาะฟิลิปปินส์ ตอนเหนือของประเทศออสเตรเลีย และไทย มีลำต้นสูง 5-20 เมตร ใบเรียบรูปรี ดอกสีม่วงแดง

ในราวปี 1940 Garcia ได้ศึกษา โดยใช้กระต่ายปกติ เป็นสัตว์ทดลองที่ได้รับน้ำต้มของใบอินทนิลน้ำแห้ง ปริมาณ 1-2 กรัมและ 10-20 กรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม โดยต้มใบอินทนิลน้ำ 15 นาที จากผลการศึกษาพบว่าภายหลังที่ได้รับน้ำต้มใบไม้ 2 ถึง 4 ชั่วโมง ระดับน้ำตาลในพลาสมาลดลง 16 ถึง 49 มิลลิกรัมต่อร้อยมิลลิลิตร ในกลุ่มที่ได้รับใบไม้ปริมาณน้อย และในกลุ่มที่ได้รับใบอินทนิลน้ำปริมาณ 10-20 กรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม พบว่าระดับน้ำตาลในพลาสมาลดลง 40 ถึง 59 มิลลิกรัมต่อร้อยมิลลิลิตร ระดับน้ำตาลในกระแสเลือดที่ลดลงทั้งสองกลุ่มจะกลับสู่สภาวะเดิมภายใน 6 ถึง 10 ชั่วโมง ภายหลังจากเริ่มรับประทานน้ำต้มใบอินทนิลน้ำ จากการทดลองทำให้กลาเซียคิดว่ามีตัวยาบางชนิดที่สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดอยู่ภายในใบอินทนิลน้ำ (Garcia, 1940)

ต่อมาอุบล สุมลดิษฐ์ และอำนาจ ยั่งยืน ได้ศึกษาเกี่ยวกับ เมล็ดอินทนิลน้ำ โดยนำเมล็ดอินทนิลน้ำปริมาณ 1 กิโลกรัมมาต้ม และนำน้ำต้มที่ได้ให้กระต่ายปกติรับประทานทางสายยางลงสู่กระเพาะอาหาร ปรากฏว่า ระดับน้ำตาลในกระแสเลือดลดลงร้อยละ 40.37 (อุบล สุมลดิษฐ์ และ อำนาจ ยั่งยืน, 2494)

ในปี พ.ศ. 2495 ถาวร สวัสดิธรรมภักดี ได้ศึกษาเกี่ยวกับผลอินทนิลน้ำที่แกะ เมล็ด ข้าวและแกนออกแล้ว และนำมาต้ม นำน้ำที่ต้มมาทดลองในกระต่ายปกติ โดยใช้ผลอินทนิลน้ำแห้ง 80 กรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ต้มเป็นระยะเวลา 15 นาที ผลการศึกษาพบว่าระดับน้ำตาลในพลาสมาลดลงร้อยละ 20 ภายในเวลา 5 ชั่วโมง

จากผลการศึกษาเหล่านี้ในปี 1961 Carew และ Chin ได้ศึกษาแยกส่วนประกอบของใบอินทนิลน้ำ พบว่าไม่มีแอลคาลอยด์ (alkaloids) ไกลโคไซด์ (glycosides) สเตอรอลส์ (sterols) และฟลาโวนอล (flavonols) แต่พบแทนนิน (tannins) จำนวนมาก เมื่อวิเคราะห์หาตัวยาที่คล้ายอินซูลินภายในพืชตามความเห็นของกลาเซีย โดยตรวจหากรดอะมิโนต่าง ๆ จากสารที่สกัดได้ พบว่าประกอบด้วย อะลานิน (alanine),

ไอโซลิวซีน (isoleucine), กรดแอลฟา อะมิโนบิวไทริก (α -aminobutyric acid) และเมทไธโอนีน (methionine) จำนวนมาก ซึ่งผลการศึกษาไม่พบตัวยาที่ออกฤทธิ์คล้าย อินูลิน

จากการรวบรวมเอกสารต่าง ๆ พบว่าสัตว์ทดลองที่ศึกษาไม่เป็นเบาหวานและขณะทดลองต้องงดอาหารด้วย ทำให้ระดับน้ำตาลในกระแสเลือดค่อนข้างต่ำ การแปลผลอาจจะผิดพลาดได้ ถึงแม้ว่าหนังสือและวารสารต่าง ๆ เกี่ยวกับสมุนไพรมีได้สรุปไว้ว่า ไบอินทิลินน้ำมีผลลดระดับน้ำตาลในกระแสเลือดได้ เช่นคู่มือสมุนไพรมุข 2 ได้กล่าวถึงการรักษาผู้ป่วยเบาหวานด้วยสมุนไพรมุข โดยให้นำไบอินทิลินน้ำแห้งต้มรับประทานตลอดวัน ใช้ไบอินทิลินน้ำแห้งปริมาณ 10 มิลลิกรัมต่อระดับน้ำตาลในกระแสเลือด 100 มิลลิกรัมต่อพลาสมา 100 มิลลิลิตร เมื่อรับประทานเป็นเวลานาน 21-30 วัน ระดับน้ำตาลในกระแสเลือดจะลดลงเรื่อย ๆ ดังนั้นควรลดปริมาณไบอินทิลินน้ำลงตามสัดส่วนและควรรงคยาแผนปัจจุบันด้วย มีรายงานเพิ่มเติมว่าภายหลังจากรักษาด้วยสมุนไพรมุขชนิดนี้เป็นระยะเวลาานจะไม่พบโรคแทรกซ้อนใด ๆ (ชลอ อุทภาชนัน, 2524) ในปี 1971 กองวิจัยทางแพทย์ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ศึกษาเภสัชวิทยาของไบอินทิลินน้ำในกระต่ายปกติ โดยให้สารสกัดไบอินทิลินน้ำที่สกัดด้วย alcohol 50% โดยให้ไบอินทิลินน้ำจำนวน 5 กรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ผลการศึกษาไม่พบระดับน้ำตาลในพลาสมาลดลง (Mueller-Oerlinghausen, 1971) และเมื่อสกัดเอาแทนนินออกแล้วก็ไม่พบว่า น้ำต้มของไบอินทิลินน้ำสามารถลดระดับน้ำตาลในพลาสมาของกระต่ายปกติได้ (สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ, 2523)

จากผลการศึกษา และข้อมูลจากเอกสารต่าง ๆ นั้น ยังไม่เพียงพอที่จะสรุปว่าไบอินทิลินน้ำสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้หรือไม่ ดังนั้นผู้วิจัยจึงได้นำมาศึกษาเพิ่มเติม และจะศึกษาเกี่ยวกับความสามารถในการขับปัสสาวะของไบอินทิลินน้ำร่วมด้วย ซึ่งยังไม่มียางานในเรื่องนี้มาก่อน

ยาขับปัสสาวะ

ปัจจุบันความรู้เกี่ยวกับโครงสร้างของไตและส่วนประกอบต่าง ๆ ของไต เป็นที่ทราบกันโดยละเอียด ทำให้การศึกษากระบวนการสร้างปัสสาวะเป็นไปได้อย่างครบถ้วน รวมทั้งสามารถอธิบายกระบวนการต่าง ๆ เหล่านี้ได้ ด้วยเหตุนี้จึงมีการนำเอาความรู้เหล่านี้มาอธิบายถึงกลไกการออกฤทธิ์ของยาขับปัสสาวะ

ยาขับปัสสาวะ เป็นยาที่ออกฤทธิ์ต่อไตโดยไหลดการดูดซึมกลับ (reabsorption) ของน้ำและเกลือแร่บางชนิด เป็นผลให้ขับเกลือแร่และน้ำที่ร่างกายไม่ต้องการออกเพิ่มขึ้น ซึ่งก่อให้เกิดประโยชน์ต่อการรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือดบางชนิด ภาวะร่างกายบวม น้ำและท้องมาน (ascites) ความดันโลหิตสูง ภาวะที่มีนิ่วในระบบทางเดินปัสสาวะ เป็นต้น (Davies และ Wilson, 1975)

กลไกการดูดซึมกลับของน้ำและเกลือแร่ผ่านหลอดไต

1. หลอดไตส่วนต้น (proximal convoluted tubule) เมื่อการกรองที่โกลเมอรูลัส เสร็จสิ้นแล้ว จะพบว่าปริมาณของน้ำ (fluid) ที่ผ่านหลอดไตส่วนต้น มีระดับความเข้มข้นเท่ากับระดับความเข้มข้นในพลาสมา (isotonicity) เนื่องจากเกิดการดูดซึมกลับของโซเดียมที่บริเวณนี้ร้อยละ 65 (Weiner และคณะ, 1971; Windhager และ Giebisch, 1976) และพบว่ากลไกการดูดซึมกลับของโซเดียม เกิดขึ้นโดยกระบวนการแอคทีฟ (active transport) ซึ่งมีผลทำให้เกิดความแตกต่างระหว่างความเข้มข้นของโซเดียมภายในหลอดไตกับกระแสเลือด ทำให้เกิดการดูดซึมน้ำจากหลอดไตเข้าสู่กระแสเลือดโดยวิธี แพลสซีฟ ดิฟฟิวชัน (passive diffusion) (Curran และ Macintosh, 1962; Lewy และ Windhager, 1968) ดังนั้นจึงพบว่า การดูดซึมกลับของโซเดียมนี้จะเปลี่ยนแปลงตามปริมาณน้ำภายนอกเซลล์ (extracellular fluid volume) ถ้าปริมาณน้ำภายนอกเซลล์เพิ่มขึ้นจะมีผลกระตุ้นให้มีการหลั่งฮอร์โมน เนาทริยูเรติก (natriuretic hormone) ซึ่งฮอร์โมนนี้จะลดการดูดซึมกลับของโซเดียม ทำให้มีการขับโซเดียมออกทางปัสสาวะเพิ่มขึ้น (DE Wardener, 1969)

การดูดซึมกลับของโซเดียมโดยกลไกอื่น ๆ ได้แก่ เป็นผลจากภายหลังการดูดซึมกลับของไบคาร์บอเนต หรือ สารละลายออสโมติก (osmotic solution) เช่นกลูโคสหรือกรด

อะมิโน (Eisenbach และคณะ, 1975) หรือดูดซึมร่วมกับคลอไรด์ เข้าสู่กระแสเลือด (Neumann และ Rector, 1976)

2. ตำแหน่ง loop of Henle

จากการศึกษาโดยวิธี micropuncture ที่หน่วยไต (nephron) ของกระต่ายพบว่าที่ตำแหน่ง loop of Henle มีการดูดซึมน้ำและเกลือแร่ได้ช้ากว่าที่ตำแหน่งหลอดไตส่วนต้น (proximal tubule) (Burg และ Orloff, 1968) แต่พบ การหลังของ organic anion ต่าง ๆ เช่น p-aminohippurate (PAH) มากกว่าที่ตำแหน่งหลอดไตส่วนต้น (Tune และคณะ, 1969)

การดูดซึมของน้ำและโซเดียม เข้าสู่อินเทอร์สทิเทียม (interstitium) จะเกิดได้ที่ตำแหน่งของ thin descending limb loop แต่ที่บริเวณ thick ascending limb loop of Henle พบการดูดซึมของสาร (solute) เนื่องจากผนังหลอดไตที่บริเวณนี้ไม่ยอมให้น้ำซึมผ่าน (water impermeable) ดังนั้นพบว่าออสโมลลาลิตีที่บริเวณส่วนโค้งของลูพ (loop) มีระดับสูงสุด และออสโมลลาลิตีในหลอดไตลดลงเรื่อย ๆ เมื่อเข้าสู่ ascending loop ที่ thick ascending limb loop ยอมให้คลอไรด์ โซเดียม และยูเรียดูดซึม เข้าสู่ interstitium ได้ดีตามลำดับ คลอไรด์จะดูดซึมโดยอาศัยขบวนการแอกทีฟ ทรานสปอร์ต (active transport) (Burg และ Green, 1973ก) ส่วนการดูดซึมของโซเดียมที่บริเวณ thin และ thick ของ loop of Henle เกิดขึ้นโดยกระบวนการพาสซีฟ ทรานสปอร์ต (passive transport) (Imai และ Kokko, 1974) การดูดซึมสารต่าง ๆ ที่ loop of Henle เกิดขึ้นประมาณร้อยละ 25 ของสารละลายต่าง ๆ ที่กรองผ่านสู่หลอดไต (Suki และคณะ, 1973) ดังนั้นจะพบว่าที่ตำแหน่งส่วนต้นของหลอดไตส่วนปลาย (distal tubule) จะมีสภาพเป็นไฮโปโทนิค (hypotonic) ซึ่งผ่านสู่ส่วนหลอดไตส่วนปลายและหลอดไตรวม (distal convoluted tubule and collecting duct)

3. ตำแหน่งหลอดไตส่วนปลายและหลอดไตรวม (distal convoluted tubule and collecting duct)

ของเหลวที่เข้าสู่หลอดไตส่วนปลาย พบว่าเกิดการดูดซึมของน้ำและโซเดียม เข้าสู่อินเทอร์สทิเทียม (interstitium) โดยใช้โซเดียมแลกเปลี่ยนกับโปแตสเซียมหรือ

ไฮโดรเจนไอออน บริเวณหลอดไตส่วนปลายนี้พบว่าภายใต้การควบคุมของฮอร์โมน แอลโดส-
 เทอร์โรน (aldosterone hormone) (Rnochel และ White, 1973) ทำให้การดูดซึม
 กลับของโซเดียมเพิ่มขึ้นร้อยละ 5 ของความเข้มข้นของโซเดียมที่ผ่านเข้าสู่บริเวณนี้ ดังนั้น
 ความเข้มข้นของโซเดียมที่หลอดไตบริเวณนี้ลดลง 20 ถึง 40 มิลลิอิควิวาเลนต์ต่อปริมาตร
 1 ลิตร (Davies และ Wilson, 1975)

ส่วนฮอร์โมนที่ยับยั้งการขับปัสสาวะ (antidiuretic hormone) จะออก
 ฤทธิ์ที่บริเวณหลอดไตส่วนปลาย (distal tubule) และหลอดไตรวม (collecting duct)
 ทำให้น้ำซึมผ่านเข้าสู่กระแสเลือดได้ดีขึ้น ซึ่งทำให้ระดับความเข้มข้นของ fluid ที่หลอดไตส่วนปลาย
 (distal tubule) มีระดับเท่ากับในพลาสมาหรือมีระดับความเข้มข้นเท่าอินเทอร์สทิเชียล
 ฟลูอิด (interstitial fluid)

บริเวณหลอดไตรวม พบว่าที่ส่วนนี้จะมีส่วนหลอดไตที่ยกมให้โซเดียมและ
 คลอไรด์ผ่านผนังเซลล์ได้น้อยกว่าการดูดซึมกลับของน้ำ (Rlahr และ Slatopolsky, 1973)
 การดูดซึมของน้ำเกิดจากการควบคุมของฮอร์โมนที่ยับยั้งการขับปัสสาวะโดยการกระตุ้นให้ผนัง
 เซลล์ส่วนนี้ยินยอมให้น้ำซึมผ่านเข้าสู่เมดูลลารี อินเทอร์สทิเทียม (medullary interstitium)
 ดังนั้นปริมาณของเหลวที่ผ่านออกจากหลอดไตรวมจึงมีปริมาณลดลงแต่ระดับความเข้มข้นจะสูงขึ้น
 ปัสสาวะที่ขับออกมาจะมีภาวะไฮเพอร์โทนิก (hypertonic urine) แต่ในสภาวะที่ขาด
 ฮอร์โมนที่ยับยั้งการขับปัสสาวะ (antidiuretic hormone) จะพบระดับความเข้มข้นของ
 ปัสสาวะเจือจางกว่าปกติ เนื่องจากน้ำดูดซึมกลับได้น้อยลง (Davies และ Wilson, 1975)

จากตำแหน่งและความสามารถในการดูดซึมและหลังเกลือแร่ต่าง ๆ และน้ำ ทำให้
 สามารถนำมาอธิบายและแยกประเภทของยาขับปัสสาวะได้ดังนี้

ตำแหน่งและกลไกการออกฤทธิ์ของยาขับปัสสาวะ

1. ยาขับปัสสาวะออกฤทธิ์ที่ตำแหน่งหลอดไตส่วนต้น (proximal tubular diuretic)

ยาที่ออกฤทธิ์ที่ตำแหน่งนี้จะเกี่ยวข้องกับการดูดซึมกลับของสารต่าง ๆ เช่น โซเดียม, กลูโคส, ไบคาร์บอเนต, ฟอสเฟต หรือคลอไรด์ เป็นต้น ยาเหล่านี้ ได้แก่ acetazolamide, thiazide, frusemide, ethacrynic acid และ metolazone

Acetazolamide เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง carbonic anhydrase enzyme ที่หลอดไตส่วนต้น โดยวิธีไม่แข่งขันกัน (non competitive) (Rosin และคณะ, 1970; Seldin และ Rector, 1972) ทำให้ปัสสาวะที่ถูกขับออกมามีความเป็นด่าง ยานี้จะดูดซึมได้ดีที่ระบบทางเดินอาหารและพบระดับสูงสุดในกระแสเลือดภายใน 2 ชั่วโมงหลังรับประทานยา ขนาดของยาที่ใช้รับประทาน 250-500 มิลลิกรัม ออกฤทธิ์เป็นเวลานาน 12 ชั่วโมง และถูกขับออกมาหมดทางไตภายใน 24 ชั่วโมง (Morgan, 1978)

Metolazone เป็นยาขับปัสสาวะที่ออกฤทธิ์ที่หลอดไตส่วนต้น (proximal tubule) และหลอดไตส่วนปลาย (distal tubule) โดยออกฤทธิ์คล้าย thiazide ส่วนการออกฤทธิ์ที่หลอดไตส่วนนี้ยังไม่ทราบกลไกที่แน่นอน แต่เชื่อว่ายานี้ยับยั้ง carbonic anhydrase enzyme (Puschett และ Rastegar, 1974; Steinmuller และ Puschett, 1972)

Frusemide จะออกฤทธิ์ที่ตำแหน่งนี้โดยยับยั้งการขนส่งคลอไรด์โดยวิธี active (Burg และคณะ, 1973 ก; Lote, 1974) ส่วน thiazide มีผลยับยั้ง carbonic anhydrase enzyme เช่นเดียวกับ acetazolamide แต่การออกฤทธิ์ของ frusemide และ thiazide ที่ตำแหน่งนี้ไม่รุนแรงเท่า acetazolamide (Mudge, 1975) ส่วน ethacrynic acid ไม่ออกฤทธิ์ยับยั้ง carbonic anhydrase enzyme (Beyer และคณะ, 1965) แต่อาจจะยับยั้งการดูดซึมกลับของอิเล็กโทรไลต์ (electrolytes) เช่นโซเดียมและคลอไรด์ (Morgan และคณะ, 1970)

เนื่องจากยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์ได้ไม่รุนแรง พบว่าสามารถยับยั้งการดูดซึมกลับได้ร้อยละ 5 เท่านั้น (Beck และ Goldbery, 1973) ดังนั้นการนำไปใช้รักษา จึงไม่ค่อยได้ผล เนื่องจากอ็อนต่าง ๆ ที่ถูกยับยั้งมิให้ดูดซึมกลับ เมื่อ ผ่านออกมาจะถูกดูดซึมกลับได้ที่ส่วนของ ascending limb, loop of Henle และหลอดไตส่วนปลาย (distal tubule)

2. ยาขับปัสสาวะที่ออกฤทธิ์บริเวณ loop of Henle ได้แก่ frusemide, ethacrynic acid และ bumetanide ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์ได้ดีจึงนิยมนำมาใช้

Frusemide ออกฤทธิ์ได้เกือบทุกส่วนของหลอดไต ยกเว้นตำแหน่งหลอดไตส่วนปลาย (distal tubule) ยานี้ออกฤทธิ์ได้ดีที่ตำแหน่งของ ascending limb loop of Henle โดยยับยั้งการดูดซึมกลับของโซเดียมและคลอไรด์ (Morgan, 1978) และเนื่องจากยานี้ชอบจับกับโปรตีนจึงแย่งที่ไซคลิก เอเอ็มพี (cyclic-AMP) เพื่อจับกับโปรตีนมีผลทำให้เกิดการยับยั้งกระบวนการฟอสฟอริลเลชัน (phosphorylation) ของฮิสโตน (histone) (Ferguson และ Twite, 1974) รวมทั้งเกิดการยับยั้งกระบวนการขนส่งเอทีพีเอส (ATP ase) ซึ่งสัมพันธ์โดยตรงกับกระบวนการขนส่งแคทอออน (cation) เช่น โซเดียมและโปแตสเซียม อ็อน เป็นต้น

ยานี้จะดูดซึมได้ดีและรวดเร็วภายหลังจากรับประทาน ขนาดที่ให้คือ 40 ถึง 1000 มิลลิกรัมต่อวัน ยาจะออกฤทธิ์สูงสุดภายหลังจากรับประทาน 15 นาทีและ ออกฤทธิ์นาน 4 ชั่วโมง หลังจากนั้นจะถูกขับออกร้อยละ 69 ถึง 97 (Kelley และคณะ, 1974; Cutler และคณะ, 1974)

Ethacrynic acid ออกฤทธิ์ที่ตำแหน่ง thick ascending limb loop of Henle ในรูปของ ethacrynic-cysteine complex (Burg และ Green, 1973 ข) กลไกการออกฤทธิ์ไม่แน่นอน ยานี้อาจไม่ยับยั้งกระบวนการขนส่งเอทีพีเอส (ATP ase) แต่ยานี้จะมีผลต่อต้านฮอร์โมนที่ยับยั้งการขับปัสสาวะ (antagonise antidiuretic hormone) ที่ตำแหน่งหลอดไตรวม (collecting duct) (Abramow, 1974) ยานี้จะออกฤทธิ์ได้ดีภายหลังจากรับประทานแล้ว 2 ชั่วโมงและออกฤทธิ์เป็นระยะเวลา 6 ชั่วโมง ขนาดที่ควรให้คือ 100 ถึง 200 มิลลิกรัมต่อวัน (Beyer และคณะ, 1965)

Bumetanide จะออกฤทธิ์ที่ตำแหน่ง ascending loop of Henle และหลอดไตส่วนต้น (proximal tubule) โดยออกฤทธิ์เช่นเดียวกับ frusemide (Bourke, และคณะ, 1973) ขนาดที่ใช้รับประทานคือ 1 ถึง 15 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่า ร้อยละ 65 ของปริมาณยาที่รับประทานจะขับออกทางปัสสาวะและร้อยละ 18 จะขับออกทางอุจจาระ ภายหลังจากรับประทาน 30 นาทีถึง 2 ชั่วโมงจะพบปริมาณยาสูงสุดในพลาสมา การขับถ่ายออกจากร่างกายจะเกิดขึ้นภายใน 2 ชั่วโมง โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงรูปแบบใด ๆ (Davies และคณะ, 1973) และออกฤทธิ์ได้นาน 5 ชั่วโมง เนื่องจากยา มีประสิทธิภาพที่ดีจึงมีการนำมาใช้รักษาผู้ป่วยบวมหน้า (oedema) (Asbury และคณะ, 1972; Olesen และคณะ, 1973) และผู้ป่วยไตวาย (Davies และคณะ, 1974)

3. ยาขับปัสสาวะที่ออกฤทธิ์บริเวณหลอดไตส่วนปลาย (distal tubule) แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มได้แก่

1. กลุ่มที่ทำให้สูญเสียโปแตสเซียม (potassium losing) ได้แก่ thiazide, chlorthalidone และ metolazone เป็นต้น

Thiazide ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการดูดซึ่มกลับของคลอไรด์ที่บริเวณ thick ascending limb loop of Henle (Burg, 1976) และยับยั้งการดูดซึ่มกลับของโซเดียมที่บริเวณหลอดไตส่วนปลาย (distal tubule) โดยกลไกไม่แน่นอน รวมทั้งพบว่าปริมาณของน้ำที่ผ่านจากหลอดไตส่วนต้นสู่หลอดไตส่วนปลายมีปริมาณเพิ่มขึ้น และมีกำรสูญเสียโปแตสเซียมร่วมด้วย การสูญเสียโปแตสเซียมนี้ร่างกายจะสามารถทดแทนให้กลับสู่สภาวะสมดุลย์เดิมได้ (Mogan, 1978)

ปริมาณของ chlorthalidone ที่ได้รับประมาณ 500 ถึง 2,000 มิลลิกรัมต่อวันและออกฤทธิ์สูงสุดภายใน 2 ชั่วโมงและออกฤทธิ์เป็นระยะเวลา 10 ถึง 12 ชั่วโมง เนื่องจากสัดส่วนของยาที่จับกับโปรตีนมีปริมาณมาก ยานี้ถูกขับออกทางไตโดยไม่เปลี่ยนแปลงรูปแบบ (Mees และ Geyskes, 1964) และยานี้มีกลไกการออกฤทธิ์เหมือนกับ thiazide (Suki และคณะ, 1965)

Metolazone ออกฤทธิ์เช่นเดียวกับ thiazide (Michelis และคณะ, 1970) ยานี้ถูกนำมาใช้รักษาผู้ป่วยบวมหน้าและไตวายได้และมีความสามารถในการออกฤทธิ์ได้ปานกลาง (Gunstone และคณะ, 1971; Dargie และคณะ 1972; 1974)

2. กลุ่มที่เก็บรักษาโปแตสเซียม (potassium retaining หรือ potassium sparing) ได้แก่ triamterene, spironolactone และ amiloride เป็นต้น

ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ยับยั้งผลของฮอร์โมน แอลโดสเตอโรน (aldosterone) เนื่องจากฮอร์โมนนี้ออกฤทธิ์ทำให้มีการดูดซึ่มกลับของโซเดียมในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว (heart failure), โรคผนังเซลล์ของหลอดเลือดทำลาย (nephrosis), โรคตับแข็ง (cirrhosis of liver) ฤทธิ์ของฮอร์โมนจะทำให้มีการสูญเสียโปแตสเซียมได้ที่ส่วนต้นของหลอดเลือด (Edmonds และ Wilson, 1960) ดังนั้นจึงนิยมนำยานี้มาใช้

Spironolactone มีสูตรโครงสร้างที่คล้ายกับฮอร์โมน แอลโดสเตอโรน (aldosterone hormone) ดังนั้นจึงออกฤทธิ์โดยแย่งที่จับกับตำแหน่งที่ฮอร์โมนนี้จับบนหลอดเลือดส่วนปลาย (competitive antagonism of aldosterone) (Gross และ Kokko, 1977; Ochs และคณะ, 1978) ขนาดของยาที่ใช้รับประทานในแต่ละวัน 50 ถึง 800 มิลลิกรัม และพบว่ามีการออกฤทธิ์ช้า เริ่มออกฤทธิ์ได้ดีภายใน 24 ถึง 48 ชั่วโมง และออกฤทธิ์เป็นเวลานาน 72 ชั่วโมง (Morgan, 1978)

Triamterene และ amiloride ออกฤทธิ์ที่หลอดเลือดส่วนปลายโดย triamterene ออกฤทธิ์เช่นเดียวกับ spironolactone และพบว่ายับยั้งการหลั่งโปแตสเซียมออกจากร่างกายในผู้ป่วยที่ตัดต่อมอะดรีนัล (adrenal) ทั้ง (Liddle, 1961; Babal และคณะ, 1962 ก; 1968) ขนาดยาที่ใช้ 100 ถึง 200 มิลลิกรัมต่อวัน โดยพบระดับสูงสุดในพลาสมาหลังได้รับยา 2 ชั่วโมง และออกฤทธิ์เป็นระยะเวลา 10 ชั่วโมง (Baba และคณะ, 1962 ข) ยานี้ถูกขับออกบางส่วนโดยไม่เปลี่ยนรูป แต่บางส่วนถูกขับออกในรูปซัลฟูริก แอซิด เอสเตอร์ (sulphuric acid ester) (Lehmann, 1965)

Amiloride ออกฤทธิ์โดยลดความสามารถของโซเดียมในการซึมผ่านผนังเซลล์ (membrane permeability) โดยไม่เกี่ยวข้องกับโซเดียมปั๊ม (sodium pump) (Salako และ Smith, 1970) ยานี้ภายหลังรับประทาน 4 ชั่วโมง พบระดับสูงสุดในพลาสมา และออกฤทธิ์เป็นระยะเวลาสั้น 6 ชั่วโมง (Smith และ Smith, 1973)

4. ยาขับปัสสาวะที่ออกฤทธิ์ตำแหน่งหลอดไตรวม (collecting duct) ส่วนมากออกฤทธิ์เพื่อขับน้ำออก (water diuretic) มากกว่าที่จะขับเกลือแร่ โดยออกฤทธิ์ต่อต้านฤทธิ์ของฮอร์โมนที่ยับยั้งการขับปัสสาวะเช่นยา ดีเมคโคลคลอโรเตทราไซคลิน (demeclochlortetracycline) และลิเทียม (lithium) (Singer และ Forrest, 1976)

เบาหวาน

เบาหวาน เป็นอาการที่เกิดจากความผิดปกติเกี่ยวกับการเผาผลาญคาร์โบไฮเดรต เกิดจากสาเหตุของยีนส์หรือสิ่งแวดล้อมต่าง ๆ ที่ผิดปกติ

สาเหตุและชนิดของโรคเบาหวาน

แบ่งได้เป็น 3 ชนิดตาม National Diabetes Data Group, 1979 ได้แก่

1. ชนิดต้องการอินซูลิน (insulin-dependent type หรือ juvenile diabetes) สาเหตุเกิดจากความผิดปกติของสิ่งแวดล้อมต่าง ๆ เช่น

1.1 การที่ร่างกายได้รับเชื้อไวรัส จากการทดลองนำเอาเชื้อไวรัสที่ก่อให้เกิดการอักเสบของสมอง และกล้ามเนื้อหัวใจ (encephalomyocarditis) ของหนูเพศผู้มาศึกษา พบว่าเซลล์เบตาถูกทำลาย มีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการเผาผลาญอาหารภายในร่างกายด้วย โดยเฉพาะพบมีการกระตุ้นการหลั่งของเทสโทสเตอโรน และคอร์ติโคสเตอโรน (testosterone and corticosterone) ดังนั้นจึงพบระดับน้ำตาลในพลาสมาสูง

1.2 การได้รับสารเคมีบางชนิด เช่นแอลลอกซาน(alloxan) หรือสเตรปโตโซโทซิน (streptozotocin) ซึ่งออกฤทธิ์ทำลายเซลล์เบตาของตับอ่อนและเพิ่มตัวรับของอินซูลิน (insulin receptor) รวมทั้งเผาผลาญโปรตีนและไขมันให้เปลี่ยนเป็นน้ำตาลเพิ่มขึ้น (Mordes และ Rossini, 1981)

1.3 การถ่ายทอดทางยีนส์ พบว่าจากการศึกษาแอนติเจนในเม็ดโลหิตขาวของคน (human leukocyte antigen typing หรือ HLA) ซึ่งแบ่งเป็นชนิดต่าง ๆ ได้แก่ HLA A HLA B HLA C HLA D และ HLA Dr พบ HLA tigen B₈, B₁₅ และ Cw₃ ในผู้ป่วยเบาหวานจะตอบสนองต่อการรักษาด้วยอินสุลินมากกว่าในกลุ่มควบคุม (Nerup และคณะ, 1974) ในผู้ป่วยแต่ละเชื้อชาติจะพบ HLA ต่างชนิดกัน ดังนั้นอัตราการเกิดโรคเบาหวานจึงแตกต่างกันเช่น ชาวเอสกีโมพบโรคนี้น้อย แต่ชาวญี่ปุ่น นิโกรอเมริกัน และชาวเม็กซิกัน พบได้ในอัตราสูง (Albin และ Rifkin, 1982)

2. ชนิดไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยอินสุลิน (noninsulin-dependent type) อาจมีชื่อเรียกอื่น ๆ เช่น Adult-onset diabetes, Maturity-onset diabetes, Ketosis-resistant diabetes พบในคนอายุมากกว่า 40 ปี มีรูปร่างลักษณะอ้วนผิดปกติ (obesity) ซึ่งพบว่าจำนวนตัวรับของอินสุลิน ที่กล้ามเนื้อ ตับ และไขมัน (adipose tissue) ลดลง (Olefsky, 1976) แต่ต่อมามีรายงานว่าผู้ป่วยเบาหวานที่มีน้ำหนักปกติ จำนวนตัวรับของอินสุลินลดลงเช่นกัน (De Fronzo, 1979) รวมทั้งพบว่าระดับอินสุลินในกระแสเลือดไม่แน่นอน ซึ่งอาจเกิดจากความผิดปกติในการตอบสนองของเนื้อเยื่อต่อการกระตุ้นด้วยอินสุลิน หรือการตอบสนองของตับอ่อนต่อการกระตุ้นด้วยกลูโคสและพบว่าการขนส่งแคลเซียมเข้าสู่เซลล์ของตับอ่อนลดลงด้วย (Given, 1980) ส่วนการถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์นั้น พบว่าฝาแฝดที่เกิดจากไข่ใบเดียวกัน มีโอกาสเกิดโรคเบาหวานได้ร่วมกันในอัตราสูง แต่ยังไม่สามารถค้นหาความผิดปกติของยีนส์ได้ (Fajan, 1976)

3. เบาหวานเป็นผลจากโรคอื่น ๆ (secondary diabetes) เกิดจากสาเหตุที่ทราบแน่นอน เช่นโรคของตับอ่อนเอง หรือการตัดตับอ่อน หรือความผิดปกติเกี่ยวกับฮอร์โมนจาก cushing syndrome, pheochromocytoma, glucagonoma เป็นต้น หรือการได้รับยา หรือสารเคมีที่ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น

การรักษาโรคเบาหวาน

การรักษาอาจกระทำได้หลายวิธี ได้แก่

1. การควบคุมอาหาร ได้มีการนำมาใช้ทั้งอดีตและปัจจุบันโดยในปี 1927 Sweeney พบว่าอาหารมีผลเปลี่ยนแปลงต่อกลูโคส ทอเลอรันซ์ (glucose tolerance) ต่อมา พบว่าอาหารที่มีปริมาณไขมันสูงมีผลทำให้กลูโคส ทอเลอรันซ์ของร่างกายลดลง (Himsworth, 1934) และอาหารที่ประกอบด้วยไขมันร้อยละ 67 ของแคลลอรี่ทั้งหมด มีผลทำให้กล้ามเนื้อและไขมันของหนูเกิดความต้านทานต่ออินซูลิน (insulin resistance) (Susini และ Lavau, 1978) ซึ่งเชื่อว่าเป็นผลจากปริมาณตัวรับของอินซูลินลดลงร้อยละ 35 แต่ระดับความชอบของอินซูลิน (insulin receptor affinity) ไม่เปลี่ยน รวมทั้งพบกระบวนการสลายกลูโคส (glycolysis) และกลูโคส ออกซิเดชัน (glucose oxidation) ลดลง แต่กระบวนการเปลี่ยนกลูโคสเป็นไกลโคเจนไม่เปลี่ยนแปลง (Grundleger และ Thenen, 1962) ดังนั้นในปี 1979 American Diabetes Association ได้รวบรวม และเสนอแนะว่าปริมาณอาหารแต่ละประเภทที่ผู้ป่วยเบาหวานควรได้รับประกอบด้วยคาร์โบไฮเดรตประมาณร้อยละ 50-60 โปรตีนร้อยละ 12-20 และไขมันไม่ควรมากกว่าร้อยละ 30 ของแคลลอรี่ทั้งหมด

2. การออกกำลังกาย การออกกำลังกายเพียงระยะเวลาสั้น ระดับน้ำตาลในกระแสเลือดไม่เปลี่ยนแปลงแต่ระดับเอพิเนฟริน (epinephrine) และนอร์เอพิเนฟริน (norepinephrine) ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น (Galbo และคณะ, 1975) แต่ถ้าออกกำลังกายเป็นระยะเวลาานจะพบระดับฮอร์โมนที่เกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโต (growth hormone) เพิ่มขึ้นในกระแสเลือด ซึ่งฮอร์โมนนี้มีผลต่อกลูโคส เทเลอรันซ์ (Luft และ Cerasi, 1968) โดยยับยั้งกระบวนการเมตาบอลิซึมของกลูโคส (glucose metabolism)(Mac Gorman และคณะ, 1981). การออกกำลังกายมีผลต่อการหลั่งอินซูลิน โดยไปกระตุ้นให้หลั่งมากขึ้น (Trimble, 1980) และในผู้ป่วยเบาหวานที่ฉีดอินซูลิน พบว่าขณะออกกำลังกายจะมีการดูดซึมอินซูลินได้เร็วขึ้น รวมทั้งเพิ่มความไวในการตอบสนองที่ตัวรับของอินซูลิน (Gorden, 1979)



3. การใช้อินซูลิน

ในปี ค.ศ. 1921 Frederick Banting และ Macleod ได้ค้นพบอินซูลิน สำหรับใช้รักษาผู้ป่วยเบาหวาน (Macleod, 1978) ต่อมาได้ศึกษาโครงสร้างอินซูลินพบว่า เป็นฮอร์โมนที่มีโครงสร้างซับซ้อน และถูกทำลายโดยน้ำย่อยจากระบบทางเดินอาหาร ดังนั้นต้องให้อินซูลินโดยวิธีฉีด อาจฉีดเข้ากล้ามเนื้อ, ใต้ผิวหนัง, ภายในช่องท้อง หรือเข้าหลอดเลือดดำ ผลที่ได้พบว่าการดูดซึมอินซูลินจะเกิดขึ้นได้อย่างรวดเร็วเมื่อฉีดเข้าหลอดเลือดดำ รองลงมาคือฉีดเข้ากล้ามเนื้อ, เข้าสู่ภายในช่องท้อง และใต้ผิวหนังตามลำดับ (Schade, 1979) อินซูลินที่เริ่มใช้ส่วนมากเป็นสารละลายอินซูลินที่ไม่ได้ดัดแปลง ซึ่งสกัดจากตับอ่อนของวัวและหมู ต่อมาในปี ค.ศ. 1936 Hagedorn และคณะ ได้นำ โปรตามีน (protamine) มาละลายในสารละลายอินซูลิน ได้อินซูลินชนิดใหม่ เรียกชื่อว่า recrystallised insulin มีชื่อการค้าว่า NPH และในปีเดียวกัน Scott และ Fisher ได้ นำสังกะสี (zinc) และโปรตามีน (protamine) มาละลาย ก่อให้เกิดอินซูลินที่มีชื่อเรียกว่า โปรตามีนซิงค์อินซูลิน (protamine zinc insulin) และปี ค.ศ. 1952 Hallas-Møller และคณะ ได้นำสังกะสี (zinc) มาละลายได้สารละลายอินซูลินที่มีชื่อการค้าว่า Lente ต่อมาพบว่าผู้ป่วยเบาหวานบางคนร่างกายสร้างอินซูลินแอนติบอดี (Lowell, 1944) ซึ่งจะรบกวนการรวมตัวระหว่างอินซูลินและตัวรับอินซูลิน (Pirro และคณะ, 1981) ด้วยเหตุนี้จึงได้มีการนำอินซูลินมาทำให้บริสุทธิ์มากขึ้นโดยวิธี chromatogram ตัวอย่างเช่น gel filtration chromatography (Steiner และคณะ, 1968) และ ion exchange chromatography on DEAE cellulose (Galloway และ Bressler, 1978) เป็นต้น อินซูลินบริสุทธิ์เหล่านี้จะช่วยป้องกันภาวะอินซูลินแอนติบอดี (insulin antibody) ภาวะร่างกายแพ้อินซูลิน (insulin allergy) หรือภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ รวมทั้งไม่ก่อให้เกิดภาวะไขมันใต้ผิวหนังฝ่อ (lipoatrophy) (Deckert และคณะ, 1974) ดังนั้นเมื่อร่างกายเกิดอินซูลินแอนติบอดีขึ้นจำเป็นต้องให้อินซูลิน ถ้าให้ถึง 60 ยูนิตต่อวันแล้วควรเปลี่ยนอินซูลิน เป็นอินซูลินบริสุทธิ์ (Asplin และคณะ, 1978; Mustaffa และคณะ, 1977) โดยใช้ขนาดเท่าเดิม ถ้าไม่เปลี่ยนแหล่งสกัด เช่น เปลี่ยนจากอินซูลินที่ได้จากวัว มาเป็นอินซูลินบริสุทธิ์จากวัว เป็นต้น แต่ถ้าเปลี่ยนอินซูลินมาให้อินซูลินบริสุทธิ์ที่ได้จากแหล่งต่างชนิดกัน ต้องลดปริมาณอินซูลินลง (Logie และ Stowers, 1976)

วิธีการเก็บรักษาอินซูลิน ควรเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 5 องศาเซลเซียส จะสามารถนำไปใช้ได้นานประมาณ 2 ปี แต่ถ้าเก็บไว้ที่อุณหภูมิห้องจะเก็บไว้ได้เพียง 30 วัน ฤทธิ์ของอินซูลินจะลดลง (Storvick และ Henry, 1968)

ด้วยเหตุผลนี้จะพบว่าการนำอินซูลินมาใช้เป็นสิ่งที่ยุ่งยาก ต้องสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายสูง รวมทั้งผู้ป่วยจะได้รับความเจ็บปวดเป็นระยะเวลานาน หรือเกิดอาการและภาวะแทรกซ้อนได้ง่าย ต่อมาจึงมีการนำยาเม็ดรับประทานมาใช้แทน

4. การนำยาเม็ดรับประทานมาใช้ลดระดับน้ำตาลในเลือด

เมื่อประมาณ 20 ปีที่ผ่านมาได้มีการนำเอายาเม็ดรับประทานมาใช้ เนื่องจากสะดวกกว่าการฉีดยาและปรากฏว่าได้ผลดี ยาเม็ดที่ใช้แบ่งเป็น 2 ประเภท ได้แก่ sulphonylurea และ biguanide

กลไกการออกฤทธิ์ของยาเม็ดได้แก่

4.1 เพิ่มการหลั่งอินซูลินจากเซลล์เบตาของตับอ่อน ศึกษาโดยนำหนูมาตัดตับอ่อนออกบางส่วนและให้ยา พบว่า glipizide และ glibenclamide จะกระตุ้นให้มีการหลั่งของอินซูลินเพิ่มขึ้นได้ (Artini และคณะ, 1973)

4.2 กล้ามเนื้อสามารถนำน้ำตาลไปใช้เป็นพลังงานได้เพิ่มขึ้น ผู้ป่วยที่รับประทานยา sulphonylurea เป็นเวลานาน จะพบว่าระดับอินซูลินในกระแสเลือดไม่เพิ่มขึ้น แต่ระดับน้ำตาลในเลือดลดลง ทำให้เชื่อว่ายานี้ ออกฤทธิ์ต่อส่วนอื่นของร่างกาย เช่น กล้ามเนื้อ เป็นต้น (Feldman และ Lebovitz, 1968)

4.3 ลดการสร้างน้ำตาลจากตับ ภายหลังจากได้รับ sulphonylurea เป็นเวลานาน พบว่ามีการหลั่งของกลูคากอนลดลง (Tsalikian และคณะ, 1977)

4.4 ยาเม็ดช่วยเสริมฤทธิ์ของอินซูลินต่อตับ พบว่าในหนูที่ได้รับ sulphonylurea พบตัวรับของอินซูลินเพิ่มขึ้น ซึ่งจะช่วยให้ระดับอินซูลินในกระแสเลือดสูงขึ้น มีผลยับยั้งการสร้างกลูโคสจากตับได้ (Feinglos และ Lebovitz, 1978)

Sulphonylurea

เป็นยาที่ดูดซึมได้ดีที่ระบบทางเดินอาหารโดยเฉพาะลำไส้เล็ก จึงพบว่าละลายได้ดีในด่าง และพบว่าร้อยละ 70 ถึง 90 จับกับโปรตีน (Jodis, 1972) ยานี้ถูกทำลายที่ตับ และขับออกทางไต (Shen และ Bressler, 1977)

กลไกการออกฤทธิ์ของ Sulphonylurea

1. ออกฤทธิ์ที่ตับอ่อน

จากการศึกษาในสัตว์ทดลองโดยการตัดตับอ่อนออก และให้ยานี้รับประทาน เข้าไปพบว่าระดับน้ำตาลในเลือดไม่ลดลง ต่อมาในปี 1960 Duncan และ Baird ได้ทดลองทั้งในคนและสัตว์ทดลองพบว่า ยานี้ออกฤทธิ์กระตุ้นให้ตับอ่อนหลั่งอินซูลินเพิ่มขึ้น และพบระดับน้ำตาลในกระแสเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นผู้ป่วยเบาหวานที่เกิดจากตับอ่อนอักเสบเรื้อรังหรือถูกตัดตับอ่อนไป การนำยานี้มาใช้รักษาจึงไม่ได้ผลเต็มที่ ยังพบอีกว่ายานี้ออกฤทธิ์ได้ดีในคนปกติและเบาหวานชนิดไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยอินซูลิน (Type II diabetes) เนื่องจากยาไปเพิ่มความไวในการตอบสนองของเซลล์เบตาที่ตับอ่อน ให้สามารถตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้น เช่น กลูโคส เป็นต้น (Gonda และคณะ, 1975) รวมทั้งยาจะยับยั้งการหลั่งของกลูคากอน (glucagon) จากตับอ่อนของผู้ป่วยเบาหวาน (Falluca และคณะ, 1978) แต่ในคนปกติไม่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับกลูคากอน (glucagon) (Marco และ Valverde, 1973) มีรายงานว่ายานี้มีบทบาทในการกระตุ้นเอ็นไซม์อะดีโนไซเคิลที่เซลล์ของไอสเลต (islet cell adenylate cyclase) และยับยั้งเอ็นไซม์ฟอสโฟไดเอสเทอร์เอส (phosphodiesterase) จากผลของยาทำให้พบว่าแอ็ดดีโนซีนไตรฟอสเฟต (adenosine triphosphate) เปลี่ยนเป็นไซคลิกแอดดีโนซีน-โมโนฟอสเฟต (cyclic adenosine monophosphate หรือ c-AMP) บทบาทของ c-AMP คือควบคุมการหลั่งของอินซูลิน (Sharp, 1979) ต่อมาพบว่ายานี้ก่อให้เกิดดีโพลาไรเซชัน (depolarization) ที่เซลล์เบตา มีผลทำให้อินซูลินหลั่งโดยไม่ขึ้นอยู่กับความ สามารถของ c-AMP

2. ออกฤทธิ์ภายนอกตับอ่อน

ภายหลังรับประทานยากลุ่มนี้เป็นระยะเวลาาน พบว่าระดับกลูโคสในกระแสเลือดที่กระตุ้นให้ตับอ่อนหลั่งอินซูลินไม่เปลี่ยนแปลง แต่ปริมาณกลูโคสที่เลอรัณซ์ของร่างกายเพิ่มขึ้น ด้วยเหตุนี้เชื่อว่ายากลุ่มนี้ออกฤทธิ์ภายนอกตับอ่อน โดยพบว่าออกฤทธิ์กระตุ้นให้กล้ามเนื้อนำกลูโคสไปใช้เพิ่มขึ้น (Duncan และ Baird, 1960.) และยับยั้งการสร้างกลูโคสจากสารอื่น ๆ (gluconeogenesis) (Blumenthal และ Whitmer, 1979) รวมทั้งก่อให้เกิดการต่อต้านต่ออินซูลินในกระแสเลือด โดยพบว่าความชอบในการจับเกาะของอินซูลินต่อตัวรับลดลง รวมทั้งจำนวนตัวรับของอินซูลินลดลงด้วย (Flier และคณะ, 1979)

ผลข้างเคียงของยา Sulphonylurea

อาการที่พบได้ภายหลังรับประทานยากลุ่มนี้ ได้แก่

1. ระดับน้ำตาลในเลือดลดลงมากผิดปกติ เนื่องจากได้รับปริมาณยามากเกินไป (drug overdose) หรือภาวะที่มีไตวาย รวมทั้งการได้รับยาบางชนิดร่วมด้วย เช่น สารที่ไปขัดขวางโมโน เอมีน ออกซิเดส (monoamine oxidase inhibitors) จะมีผลเปลี่ยนแปลงเมตาโบลิซึมของคาร์โบไฮเดรต (carbohydrate metabolism) ทำให้ระดับน้ำตาลลดลงมากเมื่อใช้ร่วมกันหรือกลุ่มยาที่ขัดขวางบริเวณเบตา อดีโนรีเซพเตอร์ (β -adrenoreceptor blocking drugs) ซึ่งช่วยกระตุ้นให้ Sulphonylurea ออกฤทธิ์ได้ดีขึ้น ดังนั้นจึงควรลดขนาดของยาลง (Hansen และ Christensen, 1977) รวมทั้งผู้ป่วยที่เป็นโรคตับและโรคไตร่วมด้วยการใช้ยาจึงควรระมัดระวัง (Seltzer, 1972)

2. อาการทางผิวหนัง พบได้น้อย มีอาการคันผื่นแดงในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาชนิดที่ออกฤทธิ์ปานกลาง ประมาณร้อยละ 2-3 และจะพบใน 2 เดือนแรกที่เริ่มได้รับยา (Stowers และ Borthwick, 1977)

3. อาการทางระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ คลื่นไส้อาเจียนแน่นท้อง จะเกิดขึ้นได้ในผู้ป่วยเบาหวานบางคน ดังนั้นจึงควรรับประทานยาหลังรับประทานอาหารทันที (Ennis, 1976)

4. อาการผิดปกติของตับ ได้แก่ ภาวะดีซ่าน จากการคั่งของน้ำดี (cholestatic jaundice) โดยเฉพาะในผู้ป่วยเบาหวานที่ใช้ chlorpropamide ปริมาณมากกว่า 500 มิลลิกรัมต่อวัน (Breidahl และคณะ, 1972)

5. ผลต่อไขกระดูก พบว่าผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับ chlorpropamide เป็นระยะเวลานาน จะพบโรคโลหิตจางชนิด aplastic anemia, haemolytic anemia และ จำนวนเม็ดเลือดขาวต่ำ (agranulocytosis) (Scoville, 1974)

6. ภาวะน้ำคั่ง พบว่า chlorpropamide ทำให้ระดับโซเดียมในกระแสเลือดลดลง (hyponatremia) (Weissman และคณะ, 1971) และทำให้การหลั่งฮอร์โมนที่ยับยั้งการขับปัสสาวะ (antidiuretic hormone) เพิ่มขึ้น ดังนั้นจึงนำมาใช้กับผู้ป่วยเบาหวาน (diabetes insipidus) ได้เช่นเดียวกับ tolbutamide แต่ tolbutamide ออกฤทธิ์ได้ไม่รุนแรงเท่า chlorpropamide (Moses และ Miller, 1974)

7. ผลต่อต่อมธัยรอยด์ จากการศึกษาพบว่าในสัตว์ทดลองที่เป็นเบาหวานและผู้ป่วยเบาหวานจะมีการทำงานของต่อมธัยรอยด์ลดลง (Burke และคณะ, 1967)

8. ผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด จากการศึกษาผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับยา tolbutamide เป็นระยะเวลานาน พบว่าเกิดอาการกล้ามเนื้อหัวใจตายได้ (myocardial infarction) แต่ในผู้ป่วยเบาหวานที่ใช้ตัวยานี้ไม่พบอาการนี้ (Lasseter และคณะ, 1972) นอกจากนี้ยังพบอัตราการเต้นของหัวใจห้องล่างผิดปกติชนิด ventricular fibrillation ในผู้ป่วยเบาหวานที่รับประทานยาลดระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่าผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่ได้รับประทานยา (Grimes, 1975) แต่ยังมีรายงานที่ขัดแย้งกันอยู่ (Lichstein และคณะ, 1976)

Biguanide

กลไกการออกฤทธิ์ของ biguanide

Biguanide สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ โดย

1. กระตุ้นให้กล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อส่วนปลาย นำกลูโคสไปใช้เพิ่มขึ้น โดยวิธี anaerobic glycolysis เนื่องจากไปยับยั้ง cellular respiration ทำให้ระดับ adenosine triphosphate ลดลงจึงพบระดับแลคเตท (lactate) เพิ่มขึ้น

2. ช่วยลดการดูดซึมของกลูโคส บริเวณลำไส้ในผู้ป่วยเบาหวาน โดยพบว่ายา กลุ่มนี้จะออกฤทธิ์ทำให้การทดสอบ glucose tolerance ทางปากดีขึ้น แต่การทดสอบ glucose tolerance ทางหลอดเลือดดำไม่ดีขึ้น (Czyzyk และคณะ, 1968)

3. ลดกระบวนการสร้างกลูโคสจากสารอื่นที่ตับ (Cook และคณะ, 1973) และจากการศึกษาในคนปกติพบว่า ยากลุ่มนี้จะกระตุ้นให้มีการสลายตัวของไฟบริน (fibrinolysis) ลดระดับไฟริโนเจน (fibrinogen) ในพลาสมา รวมทั้งลดระดับคลอเลสเทอรอลในพลาสมา และความหนาแน่นของเกล็ดเลือดด้วย (platelet stickness) (Chakrabarti และคณะ, 1967)

ผลข้างเคียงของ Biguanide

พบได้ในอัตราสูงกว่า Sulphonylurea แต่สามารถหายได้ทันทีภายหลังหยุดยา ผลข้างเคียงได้แก่

1. ระบบทางเดินอาหาร พบอาการคลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ท้องเดิน ประมาณร้อยละ 10 ถึง 15

2. ภาวะความผิดปกติในการดูดซึมอาหาร ทำให้ร่างกายขาดแคลนอาหารได้แก่ อาหารประเภทคาร์โบไฮเดรต ไขมัน วิตามินบี 12 และกรดโฟลิก ทำให้พบความผิดปกติของเม็ดเลือดแดงและเกิดภาวะเลือดจางได้ พบได้ในผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับยาในกลุ่มนี้เป็นระยะเวลานานและปริมาณมากเกินไป (Tomkin และคณะ, 1971)

3. ร่างกายมีความเป็นกรดในกระแสเลือดจากกรดแลคติก จะพบได้ในภาวะที่ร่างกายสูญเสียเลือดปริมาณมากจนเกิดอาการช็อค หรือภาวะที่มีองค์ประกอบอื่นใดมายับยั้งขบวนการออกซิเดชัน (oxidation) จากสาเหตุเหล่านี้พบว่า phenformin เป็นยาที่ยับยั้งขบวนการออกซิเดชัน ทำให้ร่างกายมีกรดแลคติกในกระแสเลือดมากผิดปกติ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีโรคตับ โรคไต หายใจเอาออกซิเจนน้อยลง (hypoxia) หรือความดันโลหิตต่ำ จึงควรระมัดระวังในการใช้ยากลุ่มนี้ (Alberti และ Natrass, 1977)

4. น้ำหนักลด เกิดขึ้นเนื่องจากความผิดปกติในการดูดซึมอาหารประเภทต่าง ๆ และภาวะคลื่นไส้ อาเจียน ทำให้เบื่ออาหาร (Stowers, 1972)

ถ้ารับประทานยาเป็นระยะเวลาในปริมาณมาก จะทำให้เกิดการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ อาการระเหี่ย (malaise) ปวดศีรษะและเวียนศีรษะ (dizziness) ได้ อาการเหล่านี้จะลดลงถ้าลดปริมาณยาลง (Stowers และ Borthwick, 1977)

จากการรักษาด้วยวิธีต่าง ๆ เหล่านี้ พบว่าการนำมาใช้ที่ชนบทเป็นสิ่งยากลำบาก เนื่องจากค่าใช้จ่ายสูง การเก็บรักษาลำบาก และจากผลข้างเคียงของยา ทำให้ต้องใช้บุคคลากรที่มีความรู้ความเข้าใจให้คำแนะนำติดตามผล รวมทั้งการควบคุมอาหารและการออกกำลังกาย จะควบคุมได้ยาก ด้วยเหตุนี้ ผู้ป่วยเบาหวานบางคน จึงนิยมนำสมุนไพรต่าง ๆ มาใช้รักษา

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย