



บทที่ 2

รายงานทางวิชาการที่เกี่ยวข้อง

โรคเบาหวาน (Diabetes mellitus) (1,7,13,14)

เบาหวานเป็นชื่อของกลุ่มอาการของโรคซึ่งมีความผิดปกติเกี่ยวกับเมตาบอลิซึม (metabolism) ของกลูโคส เป็นผลทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่าระดับปกติเมื่อเทียบกับอายุ และเมื่อระดับเพิ่มสูงเกินขีดที่ไตจะสามารถเก็บกักเอาไว้ได้ จึงถูกขับถ่ายออกมาในปัสสาวะ และเพื่อให้สมดุลกับสิ่งที่สูญเสียไป เมื่อระดับน้ำตาลในเลือดสูงมากอยู่เป็นเวลานาน จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเมตาบอลิซึมของโปรตีนและไขมันตามมาด้วย นอกจากนี้ยังเชื่อว่าโรคเบาหวานมีความเกี่ยวพันใกล้ชิดกับเมตาบอลิซึมภายในเซลล์อีกด้วย

คนปกติเมื่อรับประทานอาหารพวกแป้งหรือน้ำตาลเข้าไป จะถูกดูดซึมจากกระเพาะอาหารและลำไส้เข้าสู่กระแสเลือด ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น เป็นผลทำให้เกิดการกระตุ้นเซลล์ของตับอ่อนให้หลั่งอินซูลินออกมา เพื่อนำไปใช้ในการเผาผลาญสารอาหารเพื่อก่อให้เกิดพลังงานในร่างกาย และยังทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลงสู่ปกติอีกด้วย กระบวนการต่าง ๆ ที่สอดคล้องกันนี้ทำให้เกิดการรักษาระดับปริมาณของกลูโคสไว้คงที่ (glucose homeostasis) โดยมีอินซูลินเป็นฮอร์โมนที่สำคัญในการรักษาระดับคงที่ของกลูโคส (รายละเอียดดูในภาคผนวก ก.)

สำหรับคนที่ป่วยเป็นโรคเบาหวาน พบว่าเซลล์ของตับอ่อนที่หลั่งอินซูลินมีน้อยหรือไม่มีเลย ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ต้องพึ่งอินซูลิน แต่ในผู้ป่วยชนิดที่ไม่ต้องพึ่งอินซูลินยังมีเบตาเซลล์เหลืออยู่บ้าง การหลั่งอินซูลินออกมาให้ไม่เพียงพอกับความต้องการของร่างกาย ระดับน้ำตาลในเลือดภายในร่างกายจึงสูงขึ้น คนปกติโดยทั่วไปจะมีระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหารเข้า (fasting blood sugar) ประมาณ 80-120 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ ในรายที่ระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหารเข้ามีค่าสูงเกินกว่า 140 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ หรือระดับน้ำตาลในเลือด

ขณะหนึ่งขณะใดสูงกว่า 200 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ ถือว่าเป็นการเพียงพอสำหรับวินิจฉัยว่าผู้ป่วยเป็นโรคเบาหวาน (1,14)

สาเหตุที่ทำให้เกิดโรคเบาหวาน (1,13,15)

1. พันธุกรรม เบาหวานเป็นโรคที่มีปัจจัยทางพันธุกรรมมาเกี่ยวข้อง ผู้ป่วยเบาหวานมักมีประวัติว่าบิดามารดาหรือญาติพี่น้องเป็นโรคเบาหวาน

2. อิทธิพลจากสิ่งแวดล้อม ได้แก่

2.1 ความอ้วน ในคนที่อ้วนจะมีความต้องการของอินซูลินสูงขึ้น ทั้งนี้เนื่องจากว่าคนอ้วนมักจะมีการรับประทานอาหารเกินความต้องการของร่างกาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งพวกอาหารแป้งและน้ำตาล จึงทำให้มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น และในคนอ้วนเซลล์มักไม่ตอบสนองต่ออินซูลินหรือตอบสนองน้อยกว่าคนปกติ (16,17) ดังนั้นความอ้วนจึงเป็นปัจจัยเสี่ยงภัยที่สำคัญของโรคเบาหวาน

2.2 โรคติดเชื้อ การติดเชื้อจากแบคทีเรียอาจทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรังของตับอ่อน หรือการติดเชื้อจากไวรัสบางชนิด เช่น คอกซากี บี (Coxsackie B) คางทูม (mump) หัดเยอรมัน (rubella) สามารถทำให้เบตาเซลล์ของตับอ่อนถูกทำลาย มีผลทำให้เกิดโรคเบาหวานได้

2.3 ผลจากสารพิษต่าง ๆ ต่อเบตาเซลล์ ในซีรัม (serum) ของคนปกติ และผู้ป่วยเบาหวาน อาจพบว่ามีปัจจัยซึ่งทำลายเซลล์ (cytotoxic factor) โดยทำลายเบตาเซลล์ของไอส์เลทออฟแลงเกอร์แฮนด์ (Islets of Langerhans) (18) ยังผลให้เกิดโรคเบาหวานขึ้นได้ สารเหล่านี้ได้แก่ แอลลอกแซน (alloxan) กรดยูริก (uric acid) สเตربتโตไซโตซิน (streptozotocin) ฯลฯ เป็นต้น

2.4 ยาและฮอร์โมน มียาเป็นจำนวนมากที่ทำให้มีความทนทานต่อกลูโคสลดลง (glucose intolerance) เช่นยาขับปัสสาวะในกลุ่มไทอาไซด์ (thiazide) ยากันชัก เช่น ฟินายโทอิน (phenytoin) ยาคุมกำเนิดพวกสเตียรอยด์ (steroid) และฮอร์โมนอื่น ๆ อีกมากที่ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น และอาจกลับคืนสู่สภาพปกติเมื่อหยุดยาหรือฮอร์โมนเหล่านี้

2.5 ความเครียด ความเครียดอย่างรุนแรงและเป็นระยะติดต่อกันนาน ๆ จะทำให้ความทนต่อกลูโคสต่ำ ทั้งนี้เนื่องจากมีระดับแคทีคอลามีน (catecholamine) และ

คอร์ติซอล (cortisol) สูงในเลือด ดังนั้นคนที่มีความเครียดหรือทำงานหรือธุรกิจที่รับผิดชอบมาก สับสน วุ่นวายก่อให้เกิดความเครียด เช่น ชีวิตคนในเมืองหลวงมีโอกาสเป็นโรคเบาหวานได้ง่ายกว่าคนในชนบท

2.6 การตั้งครรภ์บ่อยครั้ง ในหญิงที่มีความทนต่อกลูโคสต่ำในระยที่ตั้งครรภ์ (gestational diabetes) ไม่ควรตั้งครรภ์บ่อยครั้ง ควรมีบุตรไม่เกิน 2 คนโดยเฉพาะ ผู้ที่มีประวัติครอบครัวของโรคเบาหวานรวมด้วย ทั้งนี้เนื่องจากการตั้งครรภ์ จะมีปริมาณเอสโตรเจน (estrogen) และฮิวแมน พลาเซนทอล แลคโตเจน (Human placental lactogen) หรือโซมาโตแมมโมโทรปิน (somatomammotropin) เพิ่มขึ้น ซึ่งจะต้านทานการออกฤทธิ์ของอินซูลิน

2.7 การขาดการออกกำลังกาย การไม่ออกกำลังกายจะทำให้เนื้อเยื่อมีปฏิกิริยาตอบรับต่ออินซูลินไม่ได้ดีเท่าที่ควร จำนวนของอินซูลินรีเซพเตอร์ (insulin receptor) ในเซลล์ไขมัน และกล้ามเนื้อลดลง

3. โรคของต่อมไร้ท่ออื่น ๆ โรคเบาหวานอาจเกิดจากสาเหตุสืบเนื่องมาจากโรคของต่อมไร้ท่ออื่น ๆ ซึ่งไม่ใช่ตับอ่อน เช่น ต่อมไคสมอง (pituitary gland) ต่อมธัยรอยด์ (thyroid gland) และต่อมหมวกไต (adrenal gland) เป็นต้น

อาการสำคัญของโรคเบาหวาน (1,15) มีดังนี้คือ

1. กระหายน้ำบ่อย (polydipsia)
2. ปัสสาวะบ่อยและมาก (polyuria)
3. กินจุ (polyphagia)
4. น้ำหนักลดและอ่อนเพลีย
5. เป็นแผลหายช้า
6. ตามัว พร่า
7. คันตามผิวหนัง
8. เกิดการอักเสบและคันบริเวณช่องคลอด
9. ปวดเจ็บตามกล้ามเนื้อ ขาปลายมือปลายเท้า หมดความรู้สึกทางเพศ
10. สำหรับโรคเบาหวานชนิดที่ไม่ต้องพึ่งอินซูลิน ผู้ป่วยอาจมาพบแพทย์ด้วย

อาการของระบบหัวใจและหลอดเลือด

โรคเบาหวานแบ่งออกได้เป็น 2 ชนิดตามอาการทางคลินิก (Clinical Classification) (1,13,14,15)

1. ชนิดที่ต้องพึ่งอินซูลิน (Insulin-Dependent type หรือ Type I หรือ IDDM) เป็นโรคเบาหวานที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่อายุน้อย (juvenile-onset diabetes หรือ JOD) แต่ก็อาจพบในผู้ใหญ่บางราย โรคเบาหวานชนิดนี้ส่วนใหญ่มักเป็นกรรมพันธุ์ เป็นชนิดที่เบตาเซลล์ในตับอ่อนมีน้อยไม่สามารถผลิตอินซูลินให้พอเพียงในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ ผู้ป่วยจึงจำเป็นต้องได้รับการรักษาโดยการฉีดอินซูลินอยู่จนตลอดชีวิต เป็นพวกที่มีอาการของโรครุนแรงและซับซ้อนมาก

2. ชนิดที่ไม่ต้องพึ่งอินซูลิน (Non-Insulin-Dependent type หรือ Type II หรือ NIDDM) เป็นโรคเบาหวานที่เกิดขึ้นในคนสูงอายุ โดยมากมีอายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป ส่วนใหญ่จะไม่ใครมีอาการรุนแรง ผู้ป่วยยังมีเบตาเซลล์ในตับอ่อนอยู่แต่หย่อนสมรรถภาพ และสามารถควบคุมได้ผลโดยใช่ยาเบาหวานชนิดรับประทาน ซึ่งส่วนใหญ่จะเป็นยาที่กระตุ้นเบตาเซลล์ในตับอ่อนให้สามารถหลั่งอินซูลินออกมาได้ โรคเบาหวานชนิดนี้พบได้บ่อยกว่าชนิดแรกมาก สามารถแยกออกเป็น 2 พวกย่อย ๆ คือ

2.1 ผู้ป่วยที่ไม่อ้วน

2.2 ผู้ป่วยที่อ้วน พบบ่อยที่สุด โดยพวกอ้วนปานกลางจะเป็นโรคเบาหวานได้งายกว่าปกติ 4 เท่า ถ้าว้วนมากจะเป็นได้งายถึง 30 เท่า และโรคเบาหวานยังมีความสัมพันธ์กับความอ้วนมากน้อย และระยะเวลาที่อ้วนด้วย (1)

นอกจากนี้ยังมีชนิดอื่น ๆ ที่ทราบถึงสาเหตุ เช่น ผู้ป่วยเป็นโรคของตับอ่อน (pancreatic diseases) โรคระบบฮอร์โมน (disease of hormonal etiology) หรือสาเหตุจากยาหรือสารเคมี จากการผิดปกติของอินซูลินรีเซพเตอร์ หรือความผิดปกติของโมเลกุลของอินซูลินที่หลั่งออกมา เป็นต้น

โรคแทรกซ้อนของโรคเบาหวาน (1,4,15,19)

เป็นโรคที่เกิดขึ้นโดยมีโรคเบาหวานเป็นเหตุ นำ อาการและอันตรายของโรคเบาหวานมักเกิดขึ้นเนื่องจากโรคแทรกซ้อนทั้งสิ้น ทั้งนี้เนื่องจากมีความผิดปกติในเมตาบอลิซึมของ

สารอาหารภายในร่างกายนาน ๆ ยังผลทำให้เกิดความเสื่อมของปลายประสาท

(neuropathy) ผนังของหลอดเลือดแดงจะหนา (atherosclerosis) และแข็ง (arteriosclerosis) เลือดไปหล่อเลี้ยงไม่พอและเกิดจุดตันได้ง่าย การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดอย่างดี จะช่วยป้องกันหรือเลื่อนเวลาหรือลดความรุนแรงของโรคแทรกซ้อนทั้งชนิดเฉียบพลันและชนิดเรื้อรัง อันเกี่ยวกับระบบหลอดเลือดและระบบประสาทลงได้ โรคแทรกซ้อนของโรคเบาหวานแบ่งออกได้เป็น 2 ประเภทคือ

1. โรคแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นอย่างเฉียบพลัน (Acute complications) คือโรคแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นในผู้ป่วยเบาหวานขณะหนึ่งขณะใดก็ได้ ซึ่งได้แก่

1.1 การเกิดโรคติดเชื้อ (Infections) ผู้ป่วยเบาหวานมีโอกาสเป็นโรคติดเชื้อได้ง่ายกว่าคนปกติ จากเชื้อแบคทีเรียและเชื้ออื่น ๆ ทำให้มีการอักเสบของผิวหนังเช่นเกิดฝีและแผลชัน ที่สำคัญที่สุดและเกิดได้บ่อยคือ การเกิดปอดอักเสบ โรคทางเดินอาหาร กระเพาะปัสสาวะอักเสบ และโรคติดเชื้อของผิวหนังจากเชื้อรา ทำให้เกิดอาการคันบริเวณอวัยวะ เช่น บริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ เป็นต้น

1.2 การหมดสติเนื่องจากภาวะคีโตแอซิโดสิส (Diabetic keto-acidotic coma) เป็นโรคแทรกซ้อนที่รุนแรงเนื่องจากร่างกายขาดอินซูลินอย่างเฉียบพลัน การเผาผลาญน้ำตาลเสียไป ร่างกายจึงเผาผลาญไขมันแทนทำให้เกิดสารชนิดหนึ่งที่เรียกว่า "สารคีโตน" (ketone body) ซึ่งประกอบด้วย กรดอะซิโตน-อะซิติก (aceto-acetic acid) กรดเบตาไฮดรอกซีบิวทีริก (β -hydroxy butyric acid) และอะซิโตน (acetone) ทำให้เลือดมีภาวะเป็นกรดสะสมและคั่งขึ้นในร่างกาย มีผลทำให้ผู้ป่วยหมดสติและโคม่าได้

1.3 การหมดสติที่เกิดขึ้นเนื่องจากน้ำตาลในเลือดสูงโดยไม่มีสารคีโตน (Hyperglycemic non-ketotic coma) มักพบในผู้ป่วยสูงอายุที่มีโรคแทรกซ้อนอย่างรุนแรง เช่น โรคติดเชื้อ สาเหตุเนื่องจากมีภาวะน้ำตาลในเลือดสูง จึงคั่งน้ำจากเซลล์ต่าง ๆ เข้าสู่เลือดหรือระหว่างเซลล์มากเกินไป เป็นเหตุให้เซลล์ของร่างกายขาดน้ำ เมื่อเซลล์ของสมองขาดน้ำจึงเป็นเหตุให้หมดสติขึ้นได้

1.4 การหมดสติที่เกิดขึ้นเนื่องจากกรดแลคติกในเลือดสูง (Lactic acidotic coma) มักเกิดร่วมกับอาการช็อคพบบ่อยในรายที่ช้ำยาประเภทไบกัวนิด และ

ในผู้ป่วยที่มีตับหรือไตพิการจะทำให้การขจัดกรดแลคติกออกจากเลือดได้ไม่ทันเท่าคนปกติ

1.5 การหมดสติเนื่องจกน้ำตาลในเลือดต่ำ (Hypoglycemic coma)

ซึ่งพบได้บ่อยจากการฉีดอินซูลินหรือรับประทานยาเบาหวานที่มากเกินไป หรือไม่ได้อาหารสัมพันธ์กับการรับประทานและการออกกำลังกาย ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำนี้จัดว่ามีอันตรายมาก เพราะจะทำให้หมดสติสมองพิการและตายได้ง่าย ผู้ป่วยจะมีอาการหัวใจสั่น เหงื่อออก อ่อนเพลีย มานตาขยายและหมดสติ วิธีการรักษาให้รับประทานของหวานหรือฉีดน้ำตาลกลูโคสเข้าทางเส้นเลือด หรือฉีดฮอร์โมนกลูคากอน (glucagon) เพื่อแก้ไขกลูโคสในเลือดสูงขึ้น

2. โรคแทรกซ้อนชนิดเรื้อรัง (Chronic complications) โรคแทรกซ้อน

ประเภทนี้เป็นโรคแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นอย่างช้า ๆ เกิดขึ้นได้กับผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานมานาน และมีการควบคุมเบาหวานไม่ดีพอ โรคแทรกซ้อนเหล่านี้เป็นผลสืบเนื่องมาจากความพิการของหลอดเลือดฝอย ความพิการของหลอดเลือดใหญ่ ความพิการของประสาท อันเป็นสาเหตุทำให้เกิดพยาธิสภาพขึ้นกับอวัยวะและระบบต่าง ๆ ที่สำคัญของร่างกาย ได้แก่

2.1 โรคหลอดเลือดหัวใจอุดตัน การทำงานของหัวใจล้มเหลว ผู้ป่วยจะมีอาการเหนื่อยง่าย เจ็บเสียวที่ราวมข้ายหรือบริเวณอก ความเจ็บนี้มักจะแผ่ไปยังคอ ไหล่ หรือแขนซ้าย โรคเบาหวานจัดว่าเป็นโรคที่ช่วยทำให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจได้บ่อย และเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญของโรคนี้^(2,4,20)

2.2 โรคหลอดเลือดในสมองอุดตัน ทำให้สมองขาดอาหารและออกซิเจน (oxygen) ยังผลให้เกิดความจำเสื่อม อารมณ์หงุดหงิด บุคลิกภาพเปลี่ยนแปลงไป มีอาการปวดศีรษะ จนกระทั่งถึงกับเป็นโรคอัมพาตอันเนื่องมาจากการอุดตันหรือแตกของหลอดเลือดในสมอง

2.3 โรคหลอดเลือดส่วนปลายตีบ เลือดที่ไปเลี้ยงส่วนขา ปลายมือ และปลายเท้าจะน้อยหรือขาดไป ผู้ป่วยจะมีอาการเจ็บปวดของเนื้อส่วนนั้น อาจเกิดเป็นเนื้อตายมีสีคล้ำหรือมีจุด ๆ สีน้ำตาล (diabetic brown spots) ถ้ามีการติดเชื้อรวมด้วย ส่วนนั้นจะเปื่อยมีกลิ่นเหม็น และอาจลุกลามอย่างรวดเร็วเกิดแผลเนื้อตายเน่า (wet gangrene) เนื่องจากมีความต้านทานต่ำเชื้อแพร่กระจายได้ง่าย อันเป็นสาเหตุทำให้สูญเสียท่อนขาส่วนล่างและเท้าได้

2.4 ความพิการของประสาท เป็นโรคแทรกซ้อนที่พบบ่อย เกิดจากการเสื่อมของไขสันหลังและเยื่อหุ้มประสาท ซึ่งมีสาเหตุมาจากการอุดตันของหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงประสาท หรือเกิดจากการบวมของประสาทเนื่องจากคั่งน้ำเข้าไปมาก หรือจากการที่มีจำนวนมายโออินโนสิทอล (myoinositol) ลดลง อาการส่วนใหญ่มักเกิดขึ้นที่แขนและขาทั้งสองข้าง โดยมีอาการชาและปวดที่นิ้วมือและนิ้วเท้า แขนขาอ่อนแรง ความผิดปกติในการขยับอวัยวะและปัสสาวะ อาการเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ เนื่องจากความผิดปกติทางระบบประสาทอัตโนมัติ

2.5 โรคทางระบบนิยน์ตา เป็นโรคแทรกซ้อนของโรคเบาหวานที่พบได้บ่อย และจะพบมากยิ่งขึ้นเมื่อเป็นโรคเบาหวานมาเป็นระยะเวลายาวนาน ทั้งนี้โดยที่ผนังของหลอดเลือดฝอยที่ไปเลี้ยงตาจะมีการเปลี่ยนแปลงทำให้ผนังหนาขึ้นและเกิดการโป่งพองออก (microaneurysms) จนกระทั่งแตกหรือมีเลือดซึมออกมาได้ ยังผลทำให้ตามัวและเกิดการเปลี่ยนแปลงของนิยน์ตา ทำให้เสื่อมสมรรถภาพจนถึงกับตาบอดได้

2.6 โรคแทรกทางระบบไต เกิดขึ้นเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงที่หลอดเลือดฝอยในไต ทำให้การทำงานของไตเสื่อมลง มีอาการบวมทั้งตัว เกิดแรงดันเลือดสูง โรคแทรกทางไตเป็นสาเหตุของการตายที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยเบาหวานที่สิ้นชีวิตก่อนอายุ 45 ปี ภายหลังจากนั้นแล้วสาเหตุของการตายที่สำคัญจะเกิดจากโรคหลอดเลือดมาเลี้ยงหัวใจ (4, 14, 20)

การรักษาโรคเบาหวาน (1, 7, 15, 21)

ปัจจุบันแนวทางในการรักษาโรคเบาหวาน มีดังนี้คือ

1. การควบคุมอาหาร
2. การออกกำลังกาย
3. การรักษาด้วยยา

1. การควบคุมอาหาร อาหารมีความสำคัญต่อผู้ป่วยโรคเบาหวานมาก การควบคุมอาหารให้เหมาะสมกับความต้องการของร่างกาย จะช่วยให้ระดับน้ำตาลในเลือดไม่สูงมาก เป็นการช่วยลดอาการแทรกซ้อนต่าง ๆ การควบคุมอาหารในผู้ป่วยเบาหวานจำเป็นต้องทำตลอดเวลา ถึงแม้ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาโดยการรับประทานยาหรือฉีดยาแล้วก็ตาม

จำเป็นต้องคุมอาหารร่วมไปด้วย มิฉะนั้นการรักษาจะไม่ได้ผล

2. การออกกำลังกาย การออกกำลังกายนอกจากจะช่วยให้มีพลังกำลังและก่อให้เกิดความแข็งแรงในการต่อต้านโรคภัยไข้เจ็บแล้ว ยังมีส่วนทำให้กล้ามเนื้อนำเอาน้ำตาลกลูโคสไปใช้ มีผลทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดกลับเป็นปกติได้ การออกกำลังกายถ้าจะให้ได้ผลดีควรทำทุกวันโดยสม่ำเสมอ การออกกำลังกายมากหรือน้อยขึ้นอยู่กับสมรรถภาพของร่างกายผู้ป่วย

3. การรักษาด้วยยา ยารักษาโรคเบาหวานมีอยู่ 2 ประเภท คือ ยาฉีดและยารับประทาน

3.1 ยาฉีดรักษาโรคเบาหวานนั้นมียาเพียงชนิดเดียวคืออินซูลิน ซึ่งสกัดมาจากตับอ่อนของวัวและหมู หรือจากแบคทีเรีย เช่น อีโคไล (E. coli) โดยอาศัยวิศวกรรมพันธุศาสตร์ (genetic engineering) อินซูลินใช้รักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ต้องพึ่งอินซูลิน และอาจใช้ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ไม่ต้องพึ่งอินซูลิน แต่รักษาด้วยยาชนิดรับประทานแล้วไม่ได้ผล หรือจำเป็นต้องใช้ในระยะที่มีโรคแทรกซ้อนชนิดเฉียบพลันและชนิดเรื้อรัง หรือในผู้ที่มีครรภ์

3.2 ยารักษาโรคเบาหวานชนิดรับประทาน แบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ ๆ คือ ยาในกลุ่มซัลโฟนิลยูเรียและยาในกลุ่มไบกัวไนด์ อันเป็นจุดประสงค์ที่ต้องการศึกษาของงานวิจัยนี้

ยารักษาโรคเบาหวานชนิดรับประทาน (21, 22, 23, 24)

แม้จะได้มีการนำเอาอินซูลินมาฉีดรักษาโรคเบาหวานอย่างได้ผลมาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2464 แล้วก็ตาม แต่เนื่องจากอินซูลินเป็นโปรตีนฮอร์โมนจึงมีข้อเสียบางประการ เช่น ไม่สามารถให้ทางปากได้เพราะจะถูกย่อยในกระเพาะอาหารและลำไส้ก่อนที่จะมีการดูดซึม จึงต้องใช้วิธีฉีดซึ่งเป็นการไม่สะดวกต่อผู้ใช้ เกิดการเจ็บปวดจากการฉีดเมื่อใช้บ่อยเป็นประจำ และเกิดการเปลี่ยนแปลงของผิวหนังและเนื้อเยื่อไขมัน (adipose tissue) บริเวณที่ฉีดได้ นอกจากนี้ผู้ป่วยบางรายอาจเกิดการแพ้หรือคือยาอินซูลินได้ ด้วยเหตุผลดังกล่าวจึงมีผู้พยายามค้นหายารับประทานที่สามารถรักษาโรคเบาหวานได้ ยาที่ค้นพบในระยะแรก เช่น ซินธาลิน (Synthalin) ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของสารจำพวกกวานิดีน (Guanidine) เมื่อนำมารักษาโรคเบาหวานอยู่ระยะหนึ่งพบว่ามิใช่อายุนแรงจึงเลิกใช้ ต่อมาจึงมีผู้ค้นพบ

ซัลโฟนิลยูเรียและไบกัวไนด์ซึ่งมีพิษน้อยกว่า และนำมาใช้กันแพร่หลายในปัจจุบัน

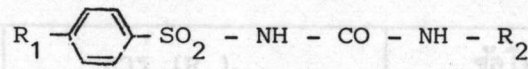
ยาในกลุ่มซัลโฟนิลยูเรีย

ประวัติ (21, 22, 23, 24)

เมื่อปี พ.ศ. 2485 ระหว่างสงครามโลกครั้งที่สอง Janbon และคณะ ได้ค้นพบ โดยบังเอิญในระหว่างที่ทดลองใช้ยาซัลโฟนาไมด์ตัวหนึ่ง (p-amino-benzene-sulfonamidoisopropyl thiodiazole หรือ 2254 RP) รักษาผู้ป่วยไทฟอยด์ โดยพบว่ายานี้มีฤทธิ์ทำให้น้ำตาลในเลือดลดลงได้⁽²²⁾ ต่อมาในปีเดียวกันนั้น Loubatieres⁽²⁵⁾ ได้เริ่มศึกษาเกี่ยวกับความสามารถในการลดระดับน้ำตาลในเลือดของ 2254 RP โดยละเอียด พบว่ายานี้เป็นพวกซัลโฟนิลยูเรีย กลวิธานในการออกฤทธิ์ของยา (mechanism of action) ที่สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้นั้นเกี่ยวข้องกับตัวยับยั้ง และได้พิสูจน์ว่าการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ เนื่องมาจากซัลโฟนิลยูเรียจะกระตุ้นตัวยับยั้งหลังฮอร์โมนอินซูลินออกมา มากขึ้น และผลของอินซูลินนี้เองที่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ

ระหว่างปี พ.ศ. 2485 จนถึงปี พ.ศ. 2498 การศึกษาเกี่ยวกับซัลโฟนิลยูเรีย ได้ทำในสัตว์ทดลองเท่านั้น ยังไม่มีใครนำมาใช้ทดลองรักษาในคน ยุคของซัลโฟนิลยูเรียได้เริ่มขึ้นในปี พ.ศ. 2498 เมื่อมีการนำเอาคาร์บิวตาไมด์ (carbutamide) ซึ่งเป็นซัลโฟนิลยูเรียตัวหนึ่งที่มีฤทธิ์ต้านแวกที่เรี่ย และยังสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ด้วยมาทดลองรักษาผู้ป่วยเบาหวาน⁽²²⁾ ภายในระยะเวลา 2 ปีต่อมาเมื่อใช้ยานี้แพร่หลายมากขึ้น จึงพบว่าคาร์บิวตาไมด์มีพิษแทรกแซงมากคือเป็นผื่นคัน เบื่ออาหาร อาเจียน กล้ามเนื้อหัวใจ อักเสบ โดยเฉพาะอย่างยิ่งมีพิษต่อตับมาก^(23, 26) ดังนั้นส่วนใหญ่จึงเลิกใช้ยานี้กันแล้ว ต่อมาก็มีซัลโฟนิลยูเรียชนิดต่าง ๆ ถูกสังเคราะห์ขึ้นมาใช้รักษาผู้ป่วยเบาหวานในเวลาต่อมาอีกหลายชนิด ทุกชนิดไม่มีฤทธิ์ต้านแวกที่เรี่ยและมีพิษน้อยกว่าคาร์บิวตาไมด์ ยาเหล่านี้ได้แก่ ทอลบิวตาไมด์ (tolbutamide), คลอโพรพาไมด์ (chlopropamide), อซิโตเฮกซาไมด์ (acetohexamide), โทลาซาไมด์ (tolazamide), ไกลเบนคลาไมด์ (glibenclamide), ไกลบอร์นูไรด์ (glibornuride), กลิพิไซด์ (glipizide) และไกลคลาไซด์ (gliclazide)

สูตรโครงสร้างเคมีของยาในกลุ่มนี้คือ เอริล ซัลโฟนิลยูเรีย (Aryl Sulfonylurea)



ยาทุกตัวในกลุ่มนี้มีอนุมูลซัลโฟนิลยูเรียเหมือนกัน ซึ่งอนุมูลนี้มีความสำคัญในการออกฤทธิ์ลดระดับน้ำตาล ส่วนชนิดของยาที่ต่างกันออกไปขึ้นอยู่กับอาร์₁ และอาร์₂ (ตารางที่ 1) ซึ่งทำให้ระยะเวลาการออกฤทธิ์และความแรงของยาต่างกัน ซัลโฟนิลยูเรียที่กำเนิดในยุคแรก (first generation) ซึ่งใช้กันอย่างแพร่หลาย พบว่าขนาดของยาที่ใช้ค่อนข้างสูง เพื่อให้มีผลลดระดับน้ำตาลในเลือด ซัลโฟนิลยูเรียที่ผลิออกมาในยุคที่สอง (second generation) จึงมีการพัฒนาสูตรโครงสร้างที่ตำแหน่งอาร์₁ และอาร์₂ ให้มีโมเลกุลใหญ่ขึ้น เพื่อให้มีฤทธิ์แรงขึ้นเมื่อเทียบกับโดยน้ำหนักสามารถใช้ในขนาดน้อย ๆ ได้

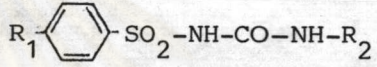

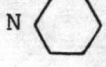
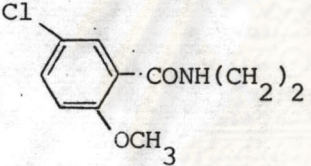

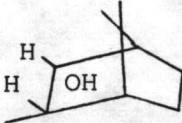
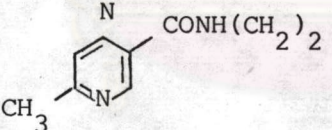

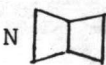
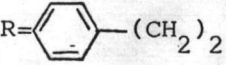
1.2 ยาในกลุ่มซัลโฟนิลยูเรีย (Second Generation Compounds)

ไกลเบนคลาไมด์		
ไกลบอร์บูเวด		
กลิฟิซิด		
ไกลกลาซิด		

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โบควาไมด์	$R - \text{NH} - \text{C} - \text{NH} - \text{C} - \text{NH}_2$
เพฟลาไมด์	$R = \text{C}_6\text{H}_4 - (\text{CH}_2)_2$
บูควาไมด์	$R = \text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_3$
โบควาไมด์	$R = (\text{CH}_2)_2$

ตารางที่ 1 สูตรโครงสร้างเคมีของยารักษาโรคเบาหวานชนิดรับประทาน (23,24)

ชนิดยา	อาร์ ₁ (R ₁)	ซัลโฟนิลยูเรีย	อาร์ ₂ (R ₂)
1. ซัลโฟนิลยูเรีย			
1.1 ยาที่กำเนิดในยุคแรก (First Generation Compounds)			
ทอลบิวตาไมด์	CH ₃		(CH ₂) ₃ CH ₃
กลอโทรพาไมด์	Cl		(CH ₂) ₂ CH ₃
อซีโตเฮกซาไมด์	CH ₃ CO		
โทลาซาไมด์	CH ₃		N 
1.2 ยาที่กำเนิดในยุคที่สอง (Second Generation Compounds)			
ไกลเบนคลาไมด์			
ไกลบอร์นูไรด์	CH ₃		
กลิพิไซด์			
ไกลคลาไซด์	CH ₃		N 
2. ไบควินิด			
เฟนฟอร์มิน		$\begin{matrix} \text{NH} & \text{NH} \\ & \\ \text{R}-\text{NH}-\text{C} & -\text{NH}-\text{C}-\text{NH}_2 \end{matrix}$	
บิวฟอร์มิน	R=CH ₃ -(CH ₂) ₃		
เมทฟอร์มิน	R=(CH ₃) ₂		

กลวิธานในการออกฤทธิ์ (21, 24, 27, 28, 29, 30)

ยาในกลุ่มนี้สามารถออกฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ในคนปกติและผู้ป่วยเบาหวาน โดยมีฤทธิ์ที่สำคัญ คือ (รูปที่ 1)

1. กระตุ้นเบตาเซลล์ของตับอ่อนให้มีการสลายของแกรนูล (degranulation) ในเบตาเซลล์และหลั่งอินซูลินออกมา
2. พบว่าเบตาเซลล์มีการเจริญเติบโตมากขึ้น และทำหน้าที่ได้ดียิ่งขึ้น ภายหลังจากให้ซัลโฟนิลยูเรียอยู่ระยะหนึ่ง (31, 32, 33)
3. ลดการปล่อยกลูโคสจากตับเข้ามาในกระแสเลือดเล็กน้อย (decreased hepatic glucogenesis)
4. นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าสามารถช่วยเพิ่มจำนวนหรือประสิทธิภาพของอินซูลินรีเซพเตอร์ที่เนื้อเยื่อของอวัยวะต่าง ๆ ทำให้การตอบรับของเนื้อเยื่อต่ออินซูลินที่มีอยู่แล้วดีขึ้น หรือทำให้ปฏิกิริยาที่ระดับหลังการยึดจับกับรีเซพเตอร์ (postreceptor) ของอินซูลินดีขึ้น (16, 24, 34)

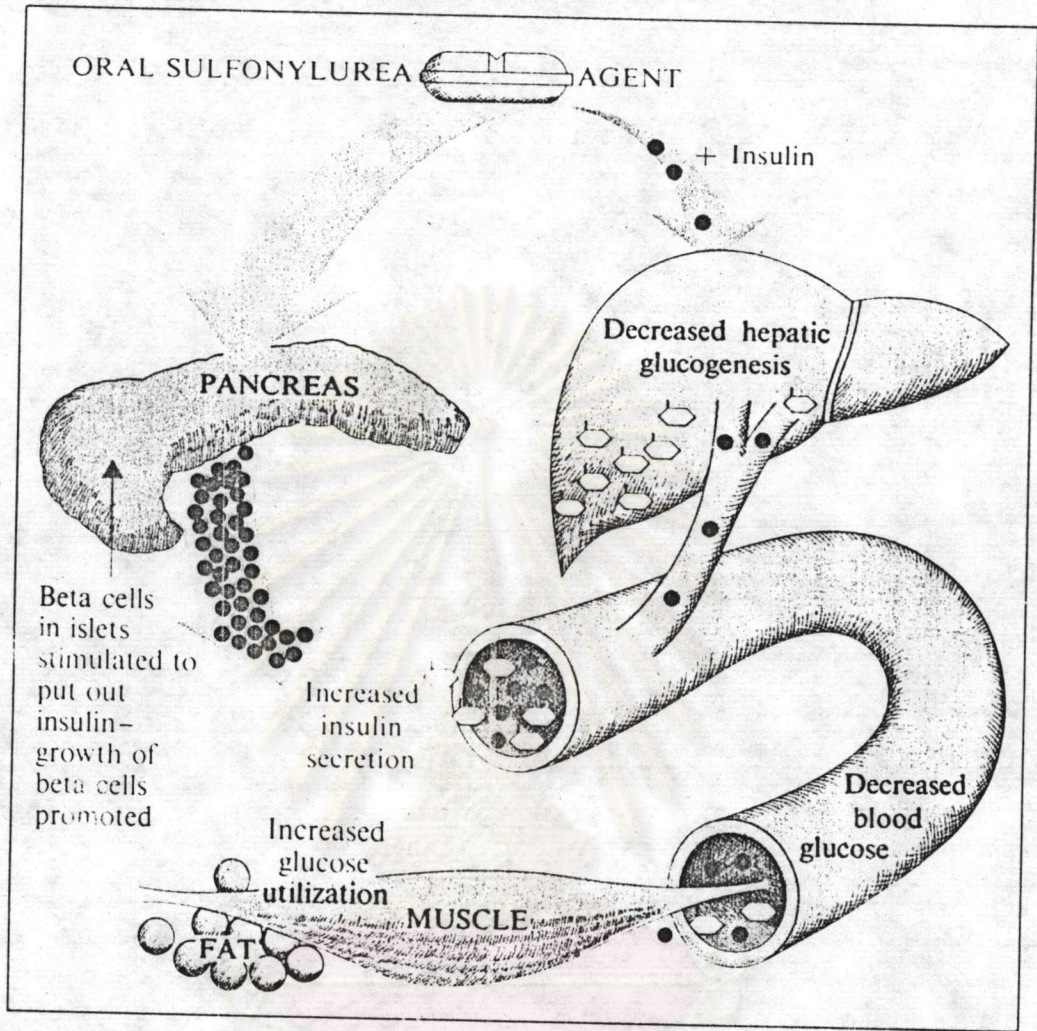
เภสัชวิทยาของซัลโฟนิลยูเรียชนิดต่าง ๆ (21, 24, 28, 29, 35)

ซัลโฟนิลยูเรียละลายได้ดีในคางและถูกดูดซึมทันทีจากกระเพาะอาหารและลำไส้ ความเข้มข้นของยาในเลือดจะเริ่มสูงภายในชั่วโมงแรก ภายหลังจากดูดซึมเข้ากระแสเลือด ซัลโฟนิลยูเรียจะจับกับพลาสมาโปรตีน ส่วนใหญ่ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับและถูกขับถ่ายออกทางไต

1. ทอลบิวตาไมด์ นำมาใช้ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2499 และนิยมใช้กันอย่างแพร่หลายจนถึงปัจจุบัน มีคุณสมบัติออกฤทธิ์เร็วและหมดฤทธิ์เร็ว มีอายุครึ่งชีวิต (half-life) สั้นประมาณ 4-5 ชั่วโมง ตัวยาคจะถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับและขับถ่ายออกทางไต เป็นยาที่ออกฤทธิ์ไม่แรงและค่อนข้างปลอดภัยกว่ายาเม็ดลดระดับน้ำตาลชนิดอื่น โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตไม่ดี

ขนาดของยา 1 เม็ดประกอบด้วยทอลบิวตาไมด์ 500 มิลลิกรัมและ 1,000 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 500-2,000 มิลลิกรัม โดยแบ่งให้วันละ 2-3 ครั้ง แต่โดยเฉลี่ยแล้วมักจะใช้ไม่เกินวันละ 1,500 มิลลิกรัม (29, 36)

รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่มซัลโฟนิลยูเรีย



From : Waife, S.O.(ed.) Oral Hypoglycemic Agents in Diabetes Mellitus, 7th ed., p. 126, Indianapolis, Indiana, 1967.

2. คลอโพรพาไมด์ นำมาใช้ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2500 มีฤทธิ์ในการลดระดับน้ำตาลแรงกว่าทอลบิวตาไมด์ มีอายุครึ่งชีวิตยาว เป็นยาในกลุ่มซัลโฟนิลยูเรียที่ออกฤทธิ์ได้นานที่สุด ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้ง่าย ตัวยาจะถูกขับถ่ายออกทางไตในรูปที่ยังมีฤทธิ์อยู่ ควรใช้อย่างระมัดระวังในผู้สูงอายุ ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีหน้าที่ของไตเสื่อม คลอโพรพาไมด์มีผลต่อภาวะสมดุลของน้ำในร่างกาย เนื่องจากการส่งเสริมให้มีการหลั่งฮอร์โมนที่ระงับการหลั่งปัสสาวะ (antidiuretic hormone หรือ ADH) ออกมามาก ทำให้มีการดูดซึมน้ำกลับที่หลอดไตส่วนปลาย (distal tubule) มากขึ้น (37,38) นอกจากนี้ผู้ป่วยที่กำลังได้รับยาคลอโพรพาไมด์แล้วดื่มเหล้าจะเกิดอาการใจสั่น หน้าแดง (flushing syndrome) (39)

ขนาดของยา 1 เม็ดประกอบด้วยคลอโพรพาไมด์ 100 มิลลิกรัม และ 250 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 100-500 มิลลิกรัม วันละครั้ง

3. อซีโตเฮกซาไมด์ นำมาใช้ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2506 มีฤทธิ์แรงมากกว่าทอลบิวตาไมด์ และระยะเวลาของการออกฤทธิ์ยาวนานกว่า มีอายุครึ่งชีวิตมากกว่า 6 ชั่วโมง ส่วนหนึ่งของยาจะถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับได้ไฮดรอกซีเฮกซาไมด์ (Hydroxyhexamide) ซึ่งมีฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลได้มากกว่าอซีโตเฮกซาไมด์แล้วถูกขับถ่ายออกทางไต ดังนั้นจึงมีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีหน้าที่ของไตเสียไป ยานี้มีฤทธิ์ขับปัสสาวะและสามารถขับกรดยูริกได้ด้วย (uricosuric agent) (40)

ขนาดของยา 1 เม็ดประกอบด้วยอซีโตเฮกซาไมด์ 250 มิลลิกรัม และ 500 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 250-1,500 มิลลิกรัม ถ้าให้มากกว่าวันละ 1,000 มิลลิกรัม ให้แบ่งรับประทานวันละ 2 ครั้ง

4. โทลาซาไมด์ นำมาใช้ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2509 มีฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลได้แรงกว่าทอลบิวตาไมด์เมื่อเทียบโดยน้ำหนัก ออกฤทธิ์ไต่ปานกลาง ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ เมตาบอไลท์ (metabolite) ที่ได้มีฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลน้อยมาก ดังนั้นจึงเหมือนทอลบิวตาไมด์คือสามารถใช้ในผู้ป่วยที่มีไตเสื่อมได้ค่อนข้างปลอดภัย

5. ไกลเบนคลาไมด์ เป็นยาในกลุ่มซัลโฟนิลยูเรียที่กำเนิดในยุคที่สอง นำมาใช้ครั้งแรกในยุโรปเมื่อปี พ.ศ. 2512 เมื่อเทียบกับโดยน้ำหนักจะแรงกว่าซัลโฟนิลยูเรีย

ที่กำเนิดในยุคแรก 50-100 เท่า ถึงแม้อายุคนจะมีอายุครึ่งชีวิตสั้นคือประมาณ 5 ชั่วโมง แต่ระยะเวลาในการออกฤทธิ์จะประมาณ 24 ชั่วโมง ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับไตเมตาบอลิซึมที่ไม่มีฤทธิ์ ซึ่งจะถูกลำเลียงออกทางปัสสาวะและทางน้ำคั่งครั้งต่อครั้ง มีฤทธิ์ขับปัสสาวะอย่างอ่อน ๆ แต่ไม่มีฤทธิ์ขับกรดยูริก และไม่เกิดอาการใจสั่น หน้าแดงในผู้ป่วยที่ดื่มเหล้า

ขนาดของยา 1 เม็ดประกอบด้วยไกลเบนคลาไมด์ 2.5 มิลลิกรัม และ 5 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1.25-20 มิลลิกรัม โดยแบ่งให้รับประทาน แต่โดยทั่วไปจะใช้ไม่เกินวันละ 15 มิลลิกรัม แบ่งให้รับประทานวันละ 2 ครั้ง ถ้าใช้ในขนาดที่สูงกว่านี้ มักไม่เกิดประโยชน์แต่อย่างใด (29,36)

6. ไกลบอร์นุไรด์ นำมาใช้ในปี พ.ศ. 2513 ความสามารถในการลดระดับน้ำตาลเมื่อเทียบกับยาชนิดอื่น 25 มิลลิกรัมของไกลบอร์นุไรด์จะได้ผลพอ ๆ กับทอลบิวตาไมด์ 1,000 มิลลิกรัมหรือคลอโพรพาไมด์ 250 มิลลิกรัม และไกลเบนคลาไมด์ 5 มิลลิกรัม มีอายุครึ่งชีวิตประมาณ 8 ชั่วโมง ร้อยละ 95 ของยานี้จะรวมอยู่กับพลาสมาโปรตีน ประมาณร้อยละ 93 จะถูกขับถ่ายออกจากร่างกายภายใน 24 ชั่วโมงทางปัสสาวะเป็นส่วนใหญ่ และบางส่วนในอุจจาระในรูปของเมตาบอลิซึม จึงไม่สมควรใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการทางโรคไตเสื่อมสมรรถภาพ

7. กลีพิไซด์ นำมาใช้ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2516 เปรียบเทียบความแรงในการลดระดับน้ำตาล เมื่อเทียบกับไกลเบนคลาไมด์ขนาดของยาที่ใช้จะมากกว่า เมื่อเข้าไปในร่างกายจะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็ว ระยะเวลาในการออกฤทธิ์นานประมาณ 24 ชั่วโมง ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับไตเมตาบอลิซึมที่ไม่มีฤทธิ์ ร้อยละ 88 ของเมตาบอลิซึมจะถูกขับถ่ายออกทางปัสสาวะ อีกร้อยละ 5-10 ถูกขับถ่ายออกทางอุจจาระ ไม่มีผลเกี่ยวกับภาวะสมดุลของน้ำในร่างกาย และไม่เกิดอาการใจสั่น หน้าแดงในผู้ป่วยที่ดื่มเหล้า

8. ไกลคลาไซด์ เป็นยาที่นอกจากจะมีความสามารถในการลดระดับน้ำตาลแล้ว ยังมีความสามารถต้านการแข็งตัวของเลือด (antiplatelet aggregation) (28,41)

การนำมาใช้ทางคลินิก (21, 24, 28, 29, 42)

1. ข้อบ่งชี้

1.1 ใช้ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 (NIDDM) ซึ่งยังมีเบตาเซลล์อยู่เพียงพอ และรักษาด้วยการควบคุมอาหารแล้วไม่ไดผล

1.2 เป็นโรคเบาหวานมานานน้อยกว่า 10 ปี

1.3 ในผู้ป่วยที่ต้องการอินซูลินน้อยกว่า 40 ยูนิตต่อวัน

2. ข้อห้ามใช้

2.1 ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 (IDDM) เพราะมีเบตาเซลล์ที่เสื่อมสมรรถภาพมาก หรือไม่มีเบตาเซลล์เลย

2.2 ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่ตัดตับอ่อนออกแล้ว

2.3 ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อรุนแรง หรือต้องรับการผ่าตัดใหญ่

2.4 ในผู้ป่วยที่เคยเป็นหรือมีความโน้มเอียงที่จะเกิดภาวะคีโตแอซิโดสิส

2.5 ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีประวัติแพ้ยาซัลโฟนิลยูเรีย หรือยาในกลุ่มเดียวกันอย่างรุนแรง

2.6 ผู้ป่วยเบาหวานที่มีอาการของโรคหัวใจ ตับ หรือไต อย่างใดอย่างหนึ่ง เสื่อมสมรรถภาพอย่างเด่นชัด ไม่ควรใช้ซัลโฟนิลยูเรีย

2.7 หลีกเลี่ยงการใช้ซัลโฟนิลยูเรียในผู้ป่วยเบาหวานที่กำลังตั้งครรภ์ เพราะทารกแรกเกิดอาจเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้ เนื่องจากยากกลุ่มนี้สามารถผ่านรกได้⁽⁴³⁾

3. ข้อควรระวัง

3.1 ขนาดของยาที่ควรเริ่มต้นขนาดคนละ ๑ กอน ทั้งนี้เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ

3.2 เนื่องจากซัลโฟนิลยูเรียส่วนใหญ่ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับและขับถ่ายออกจากไต ดังนั้นการใช้ยาในกลุ่มนี้โดยเฉพาะชนิดที่ออกฤทธิ์นาน เช่นคลอโพรพาไมด์ในผู้ป่วยโรคตับหรือไตจึงควรหลีกเลี่ยง หรือปรับขนาดให้เหมาะสม

3.3 ไม่ควรให้ผู้ป่วยดื่มแอลกอฮอล์ เพราะยาบางชนิดในกลุ่มนี้ทำให้เกิดอาการใจสั่น หน้าแดง

3.4 ยาบางประเภทเมื่อให้ร่วมกับซัลโฟนิลยูเรีย ทำให้เกิดอันตรกิริยา
ระหว่างยา (drug interactions)^(24,30,44) (รายละเอียดอยู่ในภาคผนวก ข) อาจ
เป็นผลทำให้เกิดการล้มเหลวได้ ฉะนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาเหล่านี้ร่วมกับซัลโฟนิลยูเรีย
หรือให้รวมด้วยควมระมัดระวัง

4. ผลการรักษา ถ้านำมาใช้ในผู้ป่วยที่เหมาะสมในการรักษาด้วยซัลโฟนิลยูเรีย
และแนะนำให้ควบคุมอาหารได้ จะได้ผลดีในการรักษา สำหรับผู้ที่ไม่ได้ผลตั้งแต่ระยะเริ่มแรก
ใช้ยา แม้ว่าจะได้เพิ่มขนาดสูงสุดของยานี้แล้วเป็นระยะเวลาไม่น้อยกว่า 1 เดือน ถือว่า
เป็นการล้มเหลวปฐมภูมิ แต่ถาลมเหลวหลังจากที่เคยตอบสนองต่อยามาก่อนเป็นเวลาหลาย
เดือน ถือว่าเป็นการล้มเหลวทุติยภูมิ^(21,24,29,42) และเมื่อผู้ป่วยเกิดการล้มเหลวจาก
การใช้ยาในกลุ่มนี้ แนวทางแก้ไขผลการล้มเหลวของซัลโฟนิลยูเรีย⁽⁴⁵⁾ มีดังนี้

4.1 แนะนำให้ควบคุมอาหารให้ดีขึ้น

4.2 ภาวะหรือโรคอื่น ๆ อาจทำให้เบาหวานกำเริบได้ เช่น โรคติดเชื้อ
หรือต่อมไร้ท่ออื่น ๆ เช่น โรคคุชชิ่ง (Cushing's syndrome) ต่อมธัยรอยด์เป็นพิษ
(thyrotoxicosis) ฯลฯ เป็นต้น หรือกำลังได้รับยาบางชนิด เช่น คอร์ติโคสเตียรอยด์
(corticosteroids) ยาขับปัสสาวะในกลุ่มไธโอไซด์ เป็นต้น ถ้าพบจำเป็นต้องรักษา
โรคนั้นร่วมไปด้วย หรือเปลี่ยนยาชนิดอื่นที่เหมาะสมต่อไป

4.3 ถ้าควบคุมอาหารแล้วไม่ได้ผล และไม่พบเป็นโรคอื่นหรือกำลังรับ-
ประทานยาตามข้อ 4.2 ควรรักษาโดยให้ใบแก้วในครั้งรวมไปด้วยกับซัลโฟนิลยูเรีย

4.4 ถ้ายังไม่ได้ผลอีก ควรฉีดอินซูลินรักษา

5. อาการอันไม่พึงประสงค์และพิษของยา นับตั้งแต่มีการนำเอาซัลโฟนิลยูเรีย
มาใช้รักษาผู้ป่วยเบาหวาน ปรากฏว่านอกจากคาร์บิวตาไมด์ซึ่งมีพิษมากจนส่วนใหญ่เลิกใช้ไปแล้ว
ซัลโฟนิลยูเรียชนิดอื่น ๆ ที่สังเคราะห์ใช้กันต่อมา มีผลข้างเคียงและพิษน้อยมากซึ่งส่วนใหญ่จะ
เกิดขึ้นในช่วง 2 เดือนแรกหลังจากเริ่มการรักษา อาการอันไม่พึงประสงค์และพิษของยาที่เกิดขึ้น
ได้แก่

5.1 ผลต่อระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน แน่นท้อง และ
ท้องเดิน

5.2 อาการทางผิวหนัง ได้แก่ มีผื่นคัน (skin rash) ลมพิษ (urticaria) หรือเกิดอาการพิษทางผิวหนังทำให้เกิดความผิดปกติได้หลายอย่าง เช่น มีผื่นแดง (erythema multiforme) ผื่นเป็นเม็ดเล็ก ๆ สีแดง (papule) ผื่นลอก (exfoliative dermatitis) หรือเป็นจุดแดงม่วงผิวเรียบซึ่งเกิดจากการตกเลือดใต้ผิวหนัง (petechiae)

5.3 อาจทำให้ตับเสื่อมหน้าที่หรือเกิดดีซ่านแบบน้ำคั่ง (cholestatic jaundice) แดงพบไคนอย

5.4 ทำให้เกิดความผิดปกติทางระบบเลือด เช่น อาจทำให้เม็ดเลือดขาวต่ำ (leukopenia) จำนวนเกล็ดเลือดลดลง (thrombocytopenia) บางรายเกิดจำนวนเซลล์ชนิดต่าง ๆ ทั้งหมดของโลหิตลดลง (pancytopenia) จำนวนแกรนูโลไซต์ลดลงมาก (agranulocytosis)

5.5 ผลต่อต่อมธัยรอยด์ ต่อมธัยรอยด์อาจทำงานน้อยกว่าปกติ (hypothyroidism) เมื่อใช้ยาในกลุ่มนี้ไปนาน ๆ (46)

5.6 อาจเกิดภาวะโซเดียมต่ำในเลือด (hyponatremia) เนื่องจากมีผลทำให้เกิดการหลั่งฮอร์โมนระดับการหลั่งปัสสาวะ (ADH) ออกมามากโดยเฉพาะอย่างยิ่ง คลอโพรพามาดี ทำให้มีการดูดซึมของน้ำกลับมากขึ้นที่หลอดไตส่วนปลาย ผู้ป่วยจะมีอาการ หงุดหงิดไม่สบาย บวมที่ปลายแขนและข้อมือ ความคิดสับสน เบื่ออาหาร ถ้าเป็นมากอาจหมดสติแดงพบไคนอยมาก

5.7 ผลต่อหัวใจ อาจทำให้กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ

5.8 ถ้าผู้ป่วยคัมสุราและรับประทานยาในกลุ่มนี้โดยเฉพาะคลอโพรพามาดี จะรู้สึกไม่สบาย ร้อนแดงบริเวณใบหน้า

5.9 อาการทางระบบประสาท ถ้าใช้ซัลโฟนิลยูเรียขนาดสูงเกินไป จะมีอาการอ่อนเพลีย วิงเวียนศีรษะ ปวดศีรษะ กล้ามเนื้อกระตุก (ataxia) และอารมณ์แปรปรวนแปร

5.10 ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ เกิดขึ้นได้เนื่องจากใช้ยาชนิดที่สามารถออกฤทธิ์ได้นาน เช่น คลอโพรพามาดี และพวกที่มีเมตาบอลิซึมเป็นสารที่ยังมีฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ พบได้ในรายที่มีอายุมาก และผู้ป่วยที่มีหน้าที่ของไตหรือตับผิดปกติ

6. การเลือกใช้ยา (21,29,45,47,48) ซัลโฟนิลยูเรียมีหลายชนิด ทุกชนิดมีสูตรโครงสร้างเคมีคล้ายคลึงกัน (ตารางที่ 1) มีกลวิธานในการออกฤทธิ์แบบเดียวกัน ยาเหล่านี้มีความแตกต่างกันในช่วงระยะเวลาการออกฤทธิ์ (duration of action) และคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาที่มีข้อบ่งชี้ในการใช้แตกต่างกันบ้าง (ตารางที่ 2) แต่ผลในการลดระดับน้ำตาลของยาทุกชนิดไม่แตกต่างกันมาก เพราะยาที่มีฤทธิ์อ่อน เช่น ทอลบิวตาไมด์ ถ้าไม่ได้ผลก็ใช้ในขนาดสูงขึ้น ส่วนยาที่ออกฤทธิ์แรง เช่น ไกลเบนคลาไมด์ หรือคลอโพรพาไมด์ก็จะใช้ในขนาดต่ำความมากเมื่อเทียบกับโดยน้ำหนัก ดังนั้นการเลือกชนิดยาขึ้นอยู่กับแพทย์ผู้รักษาวางจะมีความคุ้นเคยและความชำนาญกับยาชนิดไหนดีที่สุด ไม่มีข้อบ่งชี้ตายตัวแต่มีข้อแนะนำบางประการ คือ

6.1 ผู้ป่วยสูงอายุหรือมีภาวะไตเสื่อมลงเพียงเล็กน้อย ถ้าได้รับการพิจารณาจากแพทย์ให้ใช้ยารับประทานได้ ควรเลือกใช้ทอลบิวตาไมด์หรือไกลเบนคลาไมด์ เนื่องจากเป็นยาที่ถูกทำลายหรือมีการเปลี่ยนแปลงที่ตับ ไตเมตาบอลิซึมซึ่งไม่มีฤทธิ์ลดระดับน้ำตาล มีการขับถ่ายออกทางตับมาก ส่วนคลอโพรพาไมด์มีการเปลี่ยนแปลงในร่างกายไตน้อย และถูกขับถ่ายออกทางไตเกือบทั้งหมด ดังนั้นถ้ามีภาวะไตวายหรือเสื่อมหน้าที่ ยาจจะค้างคั่งในร่างกายในรูปเดิมซึ่งมีฤทธิ์ ทำให้เสี่ยงอันตรายจากการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ

6.2 ควรพิจารณาเกี่ยวกับอันตรกริยาระหว่างยา พบว่าซัลโฟนิลยูเรียที่กำเนิดในยุคแรกมีปฏิกริยากับยาชนิดอื่นมากกว่าซัลโฟนิลยูเรียที่กำเนิดในยุคที่สอง

6.3 เรื่องอื่นที่ควรพิจารณารวมด้วย คือ การเกิดความล้มเหลวในการรักษา และอาการอันไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นเนื่องจากการใช้ยา รากายา ตลอดจนความสะดวกในการรับประทานยา คือ รับประทานเพียงวันละครั้งหรือหลายครั้ง

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ชนิดยา	ขนาด ยา ม.ก./เม็ด	อายุ ครึ่ง ชีวิต ช.ม.	ระยะ เวลา ออกฤทธิ์ ช.ม.	ขนาดยา ต่อวัน ม.ก./วัน	จำนวน ครึ่ง วัน	เมตาบอลิซึมและการขับถ่าย
1. ซัลโฟนิลยูเรีย						
1.1 ออกฤทธิ์สั้น (Short-acting)						
ทอลิวาไมด์	500	4-5	6-12	500-	2-3	เปลี่ยนเป็นเมตาบอลิท์ที่ไม่มีฤทธิ์ ขับถ่ายออกทางปัสสาวะ
ชื่อทางการค้า				1,500		
- ราสตินอน (Rastinon)						
- อาร์โทซิน (Artosin)						
1.2 ออกฤทธิ์ปานกลาง (Intermediate-acting)						
อซีโตเซกซาไมด์						
ชื่อทางการค้า						
- ไดเมลอร์ (Dimelor)	250, 500	6-8	12-24	250-	1-2	60 เปอร์เซ็นต์มีเมตาบอลิซึมในตับได้เมตาบอลิท์ที่มีฤทธิ์ (hydroxymide) และบางส่วนไม่เปลี่ยนแปลงไตจะขับถ่ายยาซึ่งไม่เปลี่ยนแปลงและเมตาบอลิท์ออกทางไต ประมาณ 10 เปอร์เซ็นต์ถูกขับถ่ายออกทางน้ำดี
โทลาซาไมด์	100,	7	12-14	100-	1-2	มีเมตาบอลิซึมในตับ เมตาบอลิท์ที่ไดออกซิด์ระดับน้ำตาลน้อยมาก 85 เปอร์เซ็นต์จะถูกขับถ่ายออกทางปัสสาวะ
ชื่อทางการค้า	250			1,000		
- โทลินเนส (Tolinase)						
ไกลเบนคลาไมด์	2.5,5	5	12-24	2.5-15	1-2	มีเมตาบอลิซึมเกือบทั้งหมด เมตาบอลิท์ซึ่งไม่มีฤทธิ์และตัวเค็มจะถูกขับถ่ายออกทางน้ำดี และทางปัสสาวะครึ่งต่อครึ่ง
ชื่อทางการค้า						
- คาโอนิล (Daonil)						
- ยูกลูคอน (Euglucon)						
- ไกลเบนซิน (Glibesyn)						
- เดบตัน (Debtan)						
ไกลเมอรูโรล	25	8	12-24	12.5-	1-2	93 เปอร์เซ็นต์ถูกขับถ่ายออกจากร่างกายใน 24 ชั่วโมง ส่วนใหญ่ทางปัสสาวะ บางส่วนในอุจจาระในรูปแบบของเมตาบอลิท์
ชื่อทางการค้า				75		
- กลูทริล (Glutril)						
กลีพิโซล	5	8	12-24	2.5-30	1-2	มีเมตาบอลิซึมที่ตับและขับถ่ายออกทางไต
ชื่อทางการค้า						
- มินิเดียม (Minodiab)						
- โกลบีนีส (Glibenese)						
ไกลคลาโซล	80	6-14	21-24	80-240	1-2	99 เปอร์เซ็นต์จะถูกเปลี่ยนแปลงเป็นสารที่ไม่มีฤทธิ์ในตับ และ 60-70 เปอร์เซ็นต์จะถูกขับถ่ายออกทางปัสสาวะ ประมาณ 10-20 เปอร์เซ็นต์ถูกขับถ่ายออกทางน้ำดี
ชื่อทางการค้า						
- ไดอาไมครอน (Diamicron)						



ไบกัวไนด์

ประวัติ (21, 23, 28, 45, 49)

เป็นยาเบาหวานชนิดรับประทานอีกกลุ่มหนึ่ง ซึ่งมีสูตรโครงสร้างเคมีเป็นกัวนิติน 2 โมเลกุลมารวมเข้าด้วยกัน (ตารางที่ 1) ในปี พ.ศ. 2500 Ungar และ Shapiro⁽⁴⁹⁾ ได้นำเอาเฟเนธิลไบกัวไนด์ (phenethyl biguanide) หรือเฟนฟอร์มิน (phenformin) มาทดลองรักษาโรคเบาหวานในคนพบว่ามียุทธธรรณน้ำตาลในเลือดได้ผลดี ต่อมาจึงมีผู้นำไบกัวไนด์มาใช้รักษาผู้ป่วยเบาหวานแพร่หลายเรื่อยมาจนถึงปัจจุบัน และมีการสังเคราะห์ยาในกลุ่มนี้ออกมาใหม่อีกหลายชนิด คือ บิวฟอร์มิน (buformin) และเมทฟอร์มิน (metformin) ในปี พ.ศ. 2521 องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาได้ประกาศห้ามใช้เฟนฟอร์มิน เนื่องจากมีรายงานว่าทำให้เกิดการคั่งของกรดแลคติกในเลือดสูงซึ่งมีอันตรายมาก ปัจจุบันจึงใช้ยาในกลุ่มนี้เฉพาะบิวฟอร์มินและเมทฟอร์มิน

กลวิธานในการออกฤทธิ์

ไบกัวไนด์มีผลลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ในผู้ป่วยเบาหวานเท่านั้น⁽⁵⁰⁾ และไม่ได้กระตุ้นให้มีการหลั่งอินซูลิน เพราะฉะนั้นจึงสามารถออกฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือดได้โดยไม่ต้องอาศัยตับอ่อน สำหรับกลวิธานในการออกฤทธิ์เข้าใจว่าเกิดขึ้นโดย

1. ทำให้มีการใช้กลูโคสในทางอเนโรบิก กลัยโคลัยสิส (anaerobic glycolysis) เป็นผลทำให้มีการสร้างกรดแลคติกเพิ่มมากขึ้น⁽⁵¹⁾
2. ทำให้การสังเคราะห์กลูโคสจากสารประกอบอื่น ๆ ที่ไม่ใช่คาร์โบไฮเดรตในตับลดลง (decreased hepatic gluconeogenesis)⁽⁵¹⁾
3. เพิ่มออกซิเดชัน (oxidation) ของกลูโคสที่ปลายทาง ทำให้กล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อส่วนปลาย (peripheral tissue) นำกลูโคสไปใช้มากขึ้น⁽⁵²⁾
4. ในขนาดที่สูงจะยับยั้งการดูดซึมของกลูโคส วิตามินบี 12 และกรดอะมิโน (amino acid) บางชนิด จากลำไส้^(53,54)
5. ทำให้อินซูลินรีเซพเตอร์มีความไวต่ออินซูลิน ออกฤทธิ์กระตุ้นอินซูลินให้ทำงานดีขึ้น^(29,55)

เภสัชวิทยาของไบกัวในชนิดต่าง ๆ (23,28,29,42)

คูซิมิดีค็พประมาณจากลำไส้ มีอายุครึ่งชีวิตสั้นประมาณ 3-5 ชั่วโมง ออกฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลอยู่ได้นาน 6-8 ชั่วโมง เพนฟอร์มินจะถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับเป็นบางส่วนได้สารที่ไม่มีฤทธิ์ลดระดับน้ำตาล ส่วนที่เหลือจะถูกขับถ่ายออกทางปัสสาวะโดยไม่เปลี่ยนแปลง สำหรับเมทฟอร์มินไม่ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ จะขับถ่ายออกทางไตโดยไม่เปลี่ยนแปลง

ขนาดยาที่ใช้ในการรักษา

1. เพนฟอร์มิน มีขนาด 25 มิลลิกรัมและ 50 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 50-200 มิลลิกรัม โดยแบ่งให้วันละ 2-4 ครั้ง เพนฟอร์มินมีอีกรูปหนึ่งสามารถออกฤทธิ์นาน (timed disintegration) ทำในรูปของแคปซูล แคปซูลละ 50 มิลลิกรัม อาจแบ่งให้เพียงวันละ 2 ครั้ง เช้า-เย็น
2. บิวฟอร์มิน มีขนาด 100 มิลลิกรัมอยู่ในรูปที่สามารถออกฤทธิ์ได้นาน ขนาดรับประทานโดยทั่ว ๆ ไปวันละ 100-200 มิลลิกรัม
3. เมทฟอร์มิน มีขนาด 500 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 250-2,000 มิลลิกรัม โดยแบ่งให้วันละ 2-4 ครั้ง (ดูตารางที่ 2)

การนำมาใช้ทางคลินิก

1. ข้อบ่งชี้

1.1 ใช้ร่วมกับซัลโฟนิลยูเรียในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยซัลโฟนิลยูเรียอย่างเดียวแล้วไม่ไผลผล (เกิดการล้มเหลวปฐมภูมิหรือทุติยภูมิ) เนื่องจากซัลโฟนิลยูเรียและไบกัวไนด์มีกลไกในการออกฤทธิ์แตกต่างกัน การให้ยาทั้งสองร่วมกันควรให้ผลดีในการรักษา (42)

1.2 ไบกัวไนด์ไม่นิยมใช้เป็นยาตัวแรกในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (NIDDM) เนื่องจากฤทธิ์ของยาไม่แรงพอที่จะลดระดับน้ำตาลในเลือดได้คั้งเมื่อใช้เพียงชนิดเดียว ยกเว้นในรายที่ผู้ป่วยอ้วนมาก ๆ เพราะยาชนิดนี้สามารถลดน้ำหนักตัวได้ (56,57) ทั้งนี้ อาจเป็นเพราะไบกัวไนด์มีผลข้างเคียงทำให้คลื่นไส้และเบื่ออาหารมาก หรืออาจเป็นเพราะการคูซิมิดีค็พจากทางเดินอาหารลดลงเนื่องจากยานี้

1.3 ใช้ร่วมกับอินสุลิน เพื่อลดขนาดของอินสุลินในรายที่ต้องใช้อินสุลินในขนาดสูงมาก ๆ

2. ข้อห้ามใช้และข้อควรระวัง เหมือนยาในกลุ่มซัลโฟนิลยูเรีย ที่ควรเพิ่มเติมคือ หลีกเลี่ยงการใช้ใบกัวโนลีนในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะขาดออกซิเจน (hypoxia) สภาพไตเสื่อมเนื่องจากโรคไตหรือระบบไหลเวียนของเลือดในไตลดลง สภาพตับเสื่อมลงและการเสพยาสูรา เพราะแอลกอฮอล์ทำให้ปริมาณของแลคเตทในเลือดสูงขึ้น อาจส่งเสริมให้เกิดภาวะการคั่งของกรดแลคติกในเลือดจนเป็นอันตรายได้^(58,59,60)

3. ผลการรักษา ผลการล้มเหลวปฐมภูมิมักเกิดในกรณีที่น่ามาใช้ในการผู้ป่วยที่ไม่เหมาะสมจะเข้าในกลุ่มนี้ ส่วนผลล้มเหลวทุติยภูมิจากใบกัวโนลีนจริง ๆ มีปริมาณร้อยละ 3-6⁽⁴²⁾

4. อาการอันไม่พึงประสงค์และพิษของยา^(23,42,58,59)

4.1 อาการส่วนใหญ่จะเกิดขึ้นเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน แน่นท้อง ท้องเดิน และมีรสเผ็ดอมนม (metallic taste) ในคอ อาการดังกล่าวขึ้นอยู่กับขนาดยาที่ให้ และผู้ป่วยบางรายมีอาการรุนแรงมากจนต้องหยุดยา ถ้าใช้ยาที่ออกฤทธิ์นานจะลดผลข้างเคียงเหล่านี้ลงได้มาก

4.2 มีอาการอ่อนเพลีย ไม่มีแรง มึนงงได้ในผู้ป่วยบางราย

4.3 พิษของยาในกลุ่มนี้คือสามารถทำให้เกิดภาวะแลคติกแอซิโดสิส ส่วนใหญ่จะเกิดในผู้ป่วยที่มีอาการเสื่อมสมรรถภาพของไต หัวใจ ผู้สูงอายุ อาการเบื้องต้นที่เป็นสัญญาณเตือน คือ คลื่นไส้ อาเจียน รู้สึกไม่สบาย ปวดท้อง หายใจยาวและลึกผิดปกติ

5. การเลือกใช้ยา ในปัจจุบันยากกลุ่มนี้มีจำหน่ายเฉพาะบิวฟอรมีนและเมทฟอรมีน

ผลงานวิจัยอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง

Bunnag และคณะ⁽⁶¹⁾ รายงานถึงผลการศึกษาเกี่ยวกับเพศและอายุในผู้ป่วยเบาหวานจำนวน 1,859 ราย ศึกษาเกี่ยวกับน้ำหนักตัวในผู้ป่วยเบาหวานจำนวน 1,162 ราย ที่เข้ามารับการรักษาที่คลินิกโรคเบาหวาน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างปี พ.ศ. 2515 ถึงปี พ.ศ. 2519 พบว่าโรคเบาหวานจะเป็นในผู้หญิงมากกว่าผู้ชายในอัตราส่วน 2.5:1

ผู้ป่วยเบาหวานในช่วงอายุ 40-59 ปีเข้ามารับการรักษาสูงสุด ร้อยละ 23.41 ของผู้ป่วยมีอายุ 60 ปีขึ้นไป ส่วนผลการรักษาเกี่ยวกับน้ำตาลกั้ว พบว่ามีผู้ป่วยที่อ่อนมากเกินเกณฑ์ปกติตั้งแต่ 20 เปอร์เซ็นต์ขึ้นไปประมาณร้อยละ 42

Taylor และคณะ⁽⁶²⁾ รายงานว่า อัตราการเกิดของโรคเบาหวานในผู้หญิงมากกว่าชาย โดยพบว่าผู้ชายมีอัตราการเกิดโรคเบาหวานร้อยละ 1.9 ในขณะที่พบว่าในผู้หญิงมีอัตราการเกิดโรคเบาหวานถึงร้อยละ 3.5 ผู้ป่วยเบาหวานส่วนใหญ่จะมีน้ำหนักเกินเกณฑ์ปกติ

จากรายงานทางสถิติของผู้ป่วยโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และโรงพยาบาลราชวิถี พบว่าผู้ป่วยมีประวัติครอบครัวของโรคเบาหวานร้อยละ 30 และร้อยละ 32 ตามลำดับ และจากการสำรวจเจ้าหน้าที่ธนาคารออมสินและธนาคารของรัฐบาล พบว่าร้อยละ 40 ของผู้ป่วยมีประวัติครอบครัวของโรคเบาหวาน⁽¹¹⁾

King และคณะ⁽³⁾ รายงานถึงผลการศึกษาเกี่ยวกับโรคแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นเนื่องจากการมีระดับน้ำตาลในเลือดสูง ในผู้ป่วยเบาหวานแถบเอเชีย พบว่ามีจำนวนผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 50 ได้รับความทุกข์ทรมานจากโรคแทรกซ้อนอย่างน้อย 1 ชนิดหรือมากกว่า ประมาณร้อยละ 10-20 ของผู้ป่วยเหล่านี้จะได้รับความทุกข์ทรมานอันเกิดจากความพิการของนัยน์ตาร้อยละ 10-30 เกี่ยวกับระบบไต ตัวเลขไม่แน่นอนเกี่ยวกับโรคแทรกซ้อนของระบบหัวใจ แต่เป็นสาเหตุของการตายที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยเบาหวานคนไทย โรคแรงดันเลือดสูงพบประมาณร้อยละ 20 โรคแทรกซ้อนเกี่ยวกับระบบหลอดเลือดส่วนปลายและแองกรีนพบประมาณร้อยละ 2.8 สำหรับอาการความพิการของประสาทจะพบได้บ่อยมาก และอาการแทรกซ้อนของวันโรคพบประมาณร้อยละ 20 นอกจากนี้ยังได้รายงานถึงผลการศึกษาเกี่ยวกับค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยเบาหวาน ในรูปบริการของโรงพยาบาลในประเทศคูเวต พบว่าสิ้นค่าใช้จ่ายประมาณ 100 เหรียญสหรัฐต่อคนต่อปี ถ้านำตัวเลขนี้มาคิดเป็นค่าใช้จ่ายในรูปบริการของโรงพยาบาลสำหรับผู้ป่วยเบาหวานในแถบเอเชีย ซึ่งมีผู้ป่วยเบาหวานประมาณ 7.5 ล้านคน ก็จะสิ้นค่าใช้จ่ายประมาณปีละ 750 ล้านเหรียญสหรัฐ ทั้งนี้ยังไม่ได้รวมถึงการสูญเสียในด้านการผลิตอันสืบเนื่องมาจากสุขภาพเสื่อมโทรมหรือทุพพลภาพของผู้ป่วย

ในปี พ.ศ. 2514 Harris⁽⁶³⁾ ได้ทำการสำรวจในประเทศอังกฤษ พบว่ามีผู้ป่วยเบาหวานถึง 2 ใน 3 จากจำนวนผู้ป่วยประมาณ 3 แสนคน ได้รับการรักษาด้วยยา
รับประทาน

ผลการสำรวจในปากีสถาน⁽⁶⁴⁾ พบว่าผู้ป่วยได้รับการรักษาโดยวิธีรับประทานยาร้อยละ
60.3 ฉีดยาอินซูลินร้อยละ 18.6 ทั้งรับประทานยาและฉีดยาอินซูลินด้วยร้อยละ 4.7 ใช้วิธี
ควบคุมอาหารร้อยละ 16.4

Lebovitz และ Feinglos⁽²⁴⁾ ได้รวบรวมรายงานต่าง ๆ ที่ได้มีการศึกษาถึงผลการ
ศึกษาถึงผลการใช้ยาซัลโฟนิลยูเรีย โดยมีการศึกษาติดตามผลการใช้ยาทั้งในระยะสั้นและ
ระยะยาว ซึ่งสรุปผลการรักษาได้ดังนี้

1. การเลือกผู้ป่วยให้เหมาะสมที่จะใช้ยานี้มีความสำคัญที่สุด
2. อุบัติการณ์การเกิดผลลมหเลวปฐมภูมิประมาณร้อยละ 5-10
3. สำหรับผู้ป่วยที่เหมาะสมกับการรักษาด้วยซัลโฟนิลยูเรีย ประมาณร้อยละ
70-75 ของผู้ป่วยจะตอบสนองต่อยาได้ดีเป็นเวลาหลายปี
4. การลมหเลวทุติยภูมิส่วนใหญ่จะเกิดขึ้นในช่วง 3 ปีแรก
5. การตอบสนองต่อยาของผู้ป่วยเมื่อได้รับการรักษาด้วยซัลโฟนิลยูเรียเกิน
กว่า 5 ปี ผลการรักษาไม่แน่นอน
6. มีสาเหตุหลายอย่างที่ทำให้เกิดผลลมหเลวทุติยภูมิได้โดยมิได้เนื่องมาจาก
ยาโดยตรง เช่น การควบคุมอาหาร ความสม่ำเสมอในการรับประทานยา พบว่าการไม่
เอาใจใส่ในการควบคุมอาหาร เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดการลมหเลวทุติยภูมิ
7. มีโรคแทรกซ้อนหลายชนิดที่เป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วยเกิดการลมหเลวทุติยภูมิ
ได้ เช่น เกิดโรคติดเชื้อ โรคระบบหัวใจ ซึ่งการลมหเลวที่เกิดขึ้นด้วยสาเหตุเหล่านี้มักจะ
กลับมาใช้ซัลโฟนิลยูเรียได้ผลอีกเมื่อปัญหาอันเป็นสาเหตุหมดไป

ขณะ แยมมูญเรื่อง⁽⁶⁵⁾ ได้ทบทวนประวัติผู้ป่วยเบาหวาน 139 ราย ซึ่งไม่ได้
รับผลดีจากการรักษาด้วยซัลโฟนิลยูเรีย เมื่อได้ให้การรักษาโดยใช้ใบกัวในคราวด้วยแล้ว
ปรากฏว่าการรักษากลับได้ผลดีขึ้นถึงร้อยละ 61.1

Beaser (66) ได้ทำการศึกษาถึงผลการรักษาของยาลดระดับน้ำตาลชนิดรับประทานในผู้ป่วยเบาหวาน 115 ราย โดยติดตามผลไปข้างหน้า (Prospective study) ในช่วงระยะเวลา 8 ปี พบว่าผู้ป่วย 61 รายสามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้โดยใช้ซัลโฟนิลยูเรียเพียงอย่างเดียว ส่วนผู้ป่วยอีก 54 รายเกิดการล้มเหลว จึงเพิ่มไบกัวไนด์ร่วมเข้าไปด้วย ปรากฏว่าผู้ป่วย 47 รายกลับได้ผลดีขึ้น (ได้ผลดีขึ้นเกือบร้อยละ 90)

นีโลบล เนืองตัน และคณะ (67) ได้ทำการศึกษาหาปริมาณแลคเตทในเลือดของผู้ป่วยเบาหวาน พบว่าปริมาณแลคเตทในเลือดของผู้ป่วยเบาหวานมีค่ามากกว่าในคนปกติ และโดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่มไบกัวไนด์ ปริมาณแลคเตทจะมากกว่าผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่ได้รับยาอื่น ความแตกต่างนี้พบว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ค่าแลคเตทที่สูงขึ้นยังอยู่ในพิสัย (range) ปกติ

Bunnag และคณะ (68) ได้ทำการศึกษาระดับแลคเตทและไพรูเวท (pyruvate) ในเลือดของคนปกติ ในเลือดของผู้ป่วยเบาหวานทั้งที่ได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่มไบกัวไนด์ และที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่มนี้ พบว่าระดับแลคเตทและไพรูเวทของผู้ป่วยเบาหวานที่ได้เฟนฟอร์มินอย่างเดียว หรือได้รับเฟนฟอร์มินร่วมกับซัลโฟนิลยูเรีย ค่าของแลคเตทและไพรูเวทสูงชันกว่าปกติมาก เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการควบคุมอาหารเพียงอย่างเดียว หรือควบคุมอาหารร่วมกับใช้ซัลโฟนิลยูเรีย แต่ค่าของแลคเตทและไพรูเวทที่สูงชันนี้ไม่ถึงระดับที่จะทำให้เกิดแลคติกแอซิดอัสโตสิสได้ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเฟนฟอร์มินเป็นผู้ป่วยที่ไม่มีความผิดปกติของหน้าที่ของตับและไต

O' Donovan (69) ได้รายงานถึงอุบัติการณ์ของปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ของทอลบิวตาไมด์ไวรอลละ 3.2 เป็นทางระบบเลือดร้อยละ 0.24 ผิวหนังร้อยละ 1.1 ระบบทางเดินอาหารร้อยละ 1.4 สำหรับอาการทางระบบเลือดที่พบได้มีลิ่วโคฟีเนีย ซึ่งเป็นอยู่ชั่วคราวและกลับคืนสู่ปกติได้ทั้ง ๆ ที่ไม่ได้เลิกใช้ยา

Hamwi และคณะ รายงานว่าจากผู้ป่วยเบาหวาน 5,000 รายที่ได้รับคลอไพโรพาไมด์จะเกิดการข้างเคียงร้อยละ 8.5 เมื่อเทียบกับผู้ป่วยเบาหวาน 9,000 รายที่ได้รับทอลบิวตาไมด์ จะเกิดการข้างเคียงเพียงร้อยละ 3 (70)

มีรายงานเกี่ยวกับปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ของคลอไพโรพาไมด์ว่ามีประมาณร้อยละ 6 เป็นอาการทางระบบเลือดร้อยละ 0.6 อาการทางผิวหนังร้อยละ 3 ในระบบทางเดินอาหารร้อยละ 2 และมีอาการที่ชานร้อยละ 0.4 น้อยรายที่มีระดับเกลือแร่โซเดียมต่ำทั้ง

ในผู้ที่ใช้ทอลบิวตาไมด์และคลอโพรพาไมด์⁽²⁹⁾

Muller และคณะ⁽⁷¹⁾ ได้รายงานถึงผลการศึกษาจากผู้ป่วยเบาหวานจำนวนมากกว่า 5,000 รายที่มีการใช้ไกลเบนคลาไมด์ พบว่ามีปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์และจำเป็นต้องเลิกใช้นี้ประมาณร้อยละ 1.5

Bunnag และคณะ⁽⁷²⁾ ได้ทำการศึกษาผลของไกลเบนคลาไมด์ในขนาด 2.5-10 มิลลิกรัม ต่อการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยเบาหวานจำนวน 10 ราย พบว่าไกลเบนคลาไมด์ไม่มีผลอันไม่พึงประสงค์อย่างใดต่อโปรทรอมบิน (prothrombin) ไฟบริโนเจน (fibrinogen) ความเหนียวตัวของเกล็ดเลือด ทรอมโบพลาสติน (thromboplastin) แฟกเตอร์สอง และแฟกเตอร์ห้า และไม่พบว่ามี การสลายตัวของไฟบริโนเจนเร็วกว่าปกติดังที่พบในซัลโฟนิลยูเรียบางชนิด

จากรายงานต่าง ๆ ที่ได้ทำการศึกษามาแล้ว พบว่าอาการอันไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นกับระบบทางเดินอาหาร อันเนื่องมาจากการใช้ยาในกลุ่มไบกัวไนด์จะพบได้บ่อย เคยมีรายงานเกี่ยวกับอุบัติการณ์นี้ถึงร้อยละ 25-40 และความรุนแรงของอาการจะขึ้นอยู่กับขนาดของยาที่ใช้⁽⁷³⁾

Bunnag และคณะ⁽³¹⁾ รายงานว่าจากการทดลองให้ทอลบิวตาไมด์แก่หนู (mouse) พบว่าทอลบิวตาไมด์จะกระตุ้นให้มีการเพิ่มพูนจำนวนของท่อตับอ่อนขนาดเล็ก (small pancreatic ducts) และมีไอส์เลตเซลล์เกิดขึ้นใหม่ (postnatal neogenesis of the islet cells) เป็นจำนวนมาก

Fajans และ Conn⁽⁷⁴⁾ รายงานว่า จากการให้ทอลบิวตาไมด์รักษาผู้ป่วยเบาหวานจำนวน 14 ราย ที่อายุยังน้อย ไม่อ้วน และเป็นโรคเบาหวานในระยะเริ่มแรก ปรากฏว่าผู้ป่วย 13 รายมีความทนต่อกลูโคสได้ดีขึ้นหรือกลับอยู่ในสภาพปกติ ภายหลังจากได้รับการรักษาอยู่เป็นเวลา 2-22 เดือน

Bunnag และ Bunnag⁽⁷⁵⁾ ได้รายงานถึงประวัติผู้ป่วยรายหนึ่งซึ่งถึงแก่กรรมด้วยโรคแทรกซ้อนของระบบหัวใจ (cardiovascular complication) เนื่องจากได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่มซัลโฟนิลยูเรียในขนาดที่คงที่ (fixed dose) อยู่เป็นเวลานาน อันเป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วยมีภาวะน้ำตาลต่ำเรื้อรัง (chronic hypoglycemia) ได้ ทั้งนี้เนื่องจากซัลโฟนิลยูเรียสามารถกระตุ้นเบตาเซลล์ของตับอ่อนให้มีการเจริญเติบโตมากขึ้น

และทำหน้าที่ได้ดียิ่งขึ้นภายหลังการให้ซัลโฟนิลยูเรียอยู่ระยะหนึ่ง ดังนั้นการให้ยาเหล่านี้ควร
จะปรับขนาดของยา (adjusted dose) ให้พอเหมาะกับความต้องการของผู้ป่วยเสมอ เพื่อหลีกเลี่ยงการมีภาวะน้ำตาลต่ำเรื้อรัง ซึ่งจะเป็นตัวกระตุ้นทำให้เกิดโรคแทรกซ้อนของระบบหัวใจ
และหลอดเลือดมากยิ่งขึ้น



ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย