



วารสาร ไทยไคซียนิเพอร์

ปีที่ 6 เดือนมกราคม – ธันวาคม 2554

บทความพิเศษวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)



ยากลุ่ม SGLT2 Inhibitors: ทางเลือกใหม่ในการรักษา โรคเบาหวานชนิดที่ 2

SGLT2 Inhibitors: The New Approach to Treat Type 2 Diabetes

ภก.สุรศักดิ์ วิชัยโย

กลุ่มงานคุ้มครองผู้บริโภคและเภสัชสาธารณสุข สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดชัยภูมิ

รหัส 1-000-SPU-000-1106-01

จำนวนหน่วยกิต 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 17 มิถุนายน พ.ศ.2554

วันที่หมดอายุ: 17 มิถุนายน พ.ศ.2556

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. สามารถอธิบายกลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors
2. สามารถอธิบายคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา dapagliflozin
3. สามารถอธิบายผลทางคลินิกและผลอื่นๆของยา dapagliflozin
4. สามารถอธิบายอาการไม่พึงประสงค์และอันตรกิริยาของยา dapagliflozin

บทคัดย่อ

ยากลุ่ม Sodium glucose co-transporter subtype 2 (SGLT2) inhibitors เป็นยากลุ่มใหม่ที่กำลังพัฒนาและศึกษาวิจัยในปัจจุบัน โดยมีจุดมุ่งหมายในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งยาส่งผลกระทบต่อระดับน้ำตาลในเลือดโดยเพิ่มการขับออกของกลูโคสทางปัสสาวะ กลไกการออกฤทธิ์จึงไม่ขึ้นกับอินซูลิน ซึ่งยา dapagliflozin เป็นยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors ที่มีผลการศึกษาวินิจฉัยทางคลินิกพบว่าสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ดีทั้งการใช้เดี่ยวและร่วมกับยาอื่น โดยยานี้ไม่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ นอกจากนี้ยังมีผลทำให้น้ำหนักตัวลดลง และผู้ป่วย

สามารถทนต่อยาได้ดี ซึ่งอาการข้างเคียงที่อาจพบ ได้แก่ การติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะและ
อวัยวะสืบพันธุ์ที่สามารถหายได้เองหรือรักษาโดยการให้ยาต้านจุลชีพตามมาตรฐานการรักษา
ทั่วไป ระดับฮีมาโตคริต (hematocrit) เพิ่มขึ้นเล็กน้อย และอาจพบภาวะขาดน้ำและการเสีย
สมดุลเกลือแร่ในผู้ป่วยที่ใช้ยานี้

คำสำคัญ: Diabetes, Sodium glucose co-transporter, SGLT2 inhibitors, Dapagliflozin

บทนำ

การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ใกล้เคียงกับเกณฑ์ปกติ ถือเป็นเป้าหมายสำคัญใน
การรักษาโรคเบาหวาน เนื่องจากช่วยป้องกันหรือชะลอการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือด
ทั้งขนาดเล็กและขนาดใหญ่ รวมทั้งภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทในอนาคต ซึ่งปัจจุบันยาที่
ใช้ในการรักษาเบาหวาน มีวัตถุประสงค์เพื่อลดภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) เพิ่ม
การหลั่งอินซูลิน จำกัดการหลั่งกลูคากอน ชะลอการย่อยคาร์โบไฮเดรต หรือให้อินซูลินทดแทน
เป็นต้น¹ นอกจากนี้ยังมีการพัฒนายาใหม่ในการรักษาโรคเบาหวาน เพื่อให้การรักษามี
ประสิทธิภาพยิ่งขึ้น ซึ่งการเพิ่มการขับออกของกลูโคสทางปัสสาวะถือเป็นทางเลือกใหม่ทาง
หนึ่งในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด

Glucuretic Therapy¹

Glucuretic therapy หมายถึง การกำจัดกลูโคสที่มีมากเกินไปออกจากร่างกาย โดยการขับ
ออกทางปัสสาวะ (เป็นคำที่คล้ายคลึงกับ Diuretic therapy ซึ่งหมายถึง การกำจัดเกลือและน้ำที่
มีมากเกินไป โดยการขับออกทางปัสสาวะ) ซึ่งหากมองเพียงผิวเผินจะเห็นว่าแนวคิดนี้ขัดแย้งกับ
ความเข้าใจเดิมที่ว่า การมีกลูโคสปนมากับปัสสาวะเป็นตัวบ่งชี้หนึ่งในการวินิจฉัยโรคเบาหวาน
และบอกถึงการควบคุมระดับน้ำตาลได้ไม่ดี แต่ปัจจุบันทราบว่า การเพิ่มการขับออกของกลูโคส
ทางปัสสาวะ สามารถเป็นอีกแนวทางหนึ่งเพื่อลดระดับน้ำตาลในเลือดโดยไม่ขึ้นกับผลของ
อินซูลิน

หน้าที่ของ Sodium glucose co-transporter (SGLT)

ไต เป็นอวัยวะที่มีความสำคัญในการรักษาสมดุลกลูโคส (glucose homeostasis) โดย
ทำหน้าที่ 3 ประการ คือ 1) การเกิด renal gluconeogenesis 2) การนำกลูโคสจากกระแสเลือด
เข้าสู่เซลล์ และ 3) การกรองและดูดกลับกลูโคส โดยสภาวะปกติ ไตจะดูดกลับกลูโคสที่ถูกกรอง

จาก glomerulus กลับเข้าสู่กระแสเลือดทั้งหมด (ประมาณ 180 กรัมต่อวัน) ผ่านทางโปรตีนที่เป็นตัวพา คือ sodium glucose co-transporter (SGLT) ซึ่งประกอบด้วย SGLT1 และ SGLT2 ที่มีคุณสมบัติแตกต่างกัน (ตารางที่ 1) ดังนี้

- 1) SGLT1 พบมากบริเวณลำไส้เล็ก ซึ่งทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการดูดซึมกลูโคส ส่วนที่ท่อไตจะพบบริเวณ proximal convoluted tubule ตอนปลาย (S3 segment) (รูปที่ 1) ซึ่ง SGLT1 สามารถจับกับกลูโคสได้แน่น (high affinity) แต่จับได้ปริมาณน้อย (low capacity) จึงทำหน้าที่ดูดกลับกลูโคสเพียงส่วนน้อย (ประมาณ 10 เปอร์เซ็นต์ของปริมาณที่ถูกกรองได้ทั้งหมด) โดยโซเดียมจะเคลื่อนผ่าน SGLT1 คู่กับกลูโคส ในอัตราส่วน 2 ต่อ 1 (sodium : glucose coupling ratio = 2 : 1)
- 2) SGLT2 พบมากบริเวณ proximal convoluted tubule ตอนต้น (S1 และ S2 segment) (รูปที่ 1) ซึ่ง SGLT2 จับกับกลูโคสอย่างหลวมๆ (low affinity) แต่จับได้ปริมาณมาก (high capacity) จึงสามารถดูดกลับกลูโคสได้ประมาณ 90 เปอร์เซ็นต์ของปริมาณที่ถูกกรองได้ทั้งหมด โดยโซเดียมจะเคลื่อนผ่าน SGLT2 คู่กับกลูโคส ในอัตราส่วน 1 ต่อ 1 (sodium : glucose coupling ratio = 1 : 1)

SGLT1 และ SGLT2 วางตัวอยู่ทางด้าน luminal epithelium ของท่อไต ทำหน้าที่ดูดกลับกลูโคสด้วยกระบวนการที่เรียกว่า secondary active-transport เนื่องจากเป็นการเคลื่อนที่ของกลูโคสจากบริเวณที่มีความเข้มข้นต่ำไปยังบริเวณที่มีความเข้มข้นสูงโดยอาศัยพลังงานไฟฟ้าเคมีที่เกิดขึ้นจากการเคลื่อนที่ของโซเดียมระหว่างเซลล์ หลังจากนั้นกลูโคสจะถูกส่งเข้าสู่กระแสเลือดโดยกระบวนการ facilitated diffusion เนื่องจากเป็นการลำเลียงสารจากบริเวณที่มีความเข้มข้นสูงไปยังบริเวณที่มีความเข้มข้นต่ำผ่านทางโปรตีนที่เป็นตัวพาอีกชนิดหนึ่ง คือ glucose transporter-2 (GLUT2) ที่อยู่ทางด้าน basolateral membrane (รูปที่ 2)^{1,2,3,4,5}

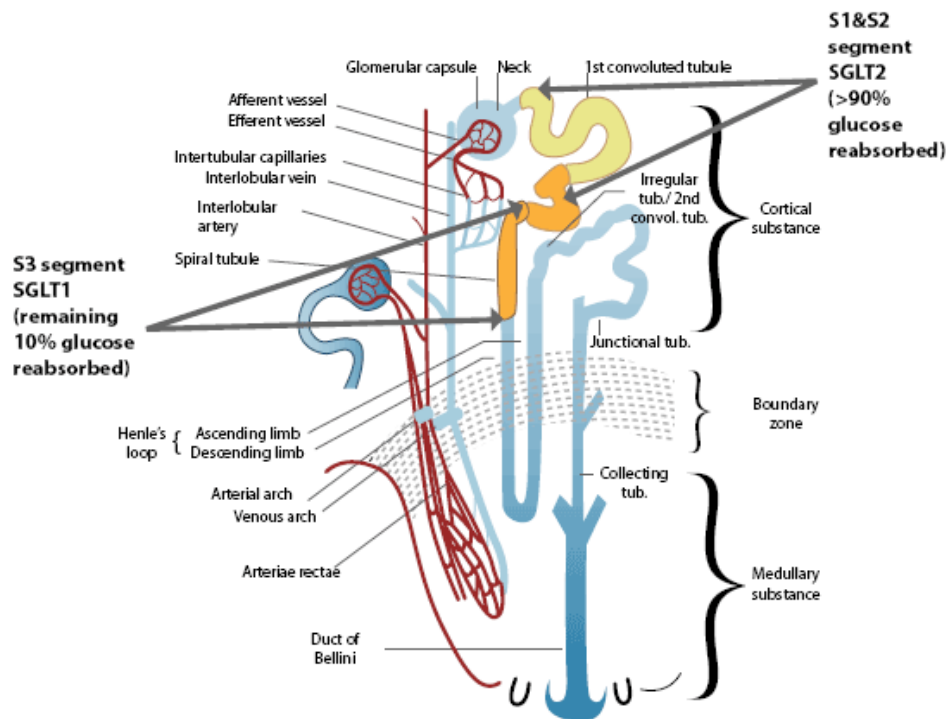
ตารางที่ 1. แสดง SGLT subtype และตำแหน่งที่พบ^{2,5}

Subtype	Substrates	Tissue Distribution
SGLT1	Glucose & Galactose	Intestine*, trachea, kidney, heart, brain, testis, prostate
SGLT2	Glucose	Kidney*, brain, liver, thyroid, muscle and heart
SGLT3	Glucose sensor	Widely throughout the body in skeletal muscle, nervous system
SGLT4	Glucose, mannose	Intestine, kidney, liver, brain, lung, trachea, uterus, pancreas
SGLT5	Not known	Kidney
SGLT6	Glucose, myo-inositol	Brain, kidney, intestine

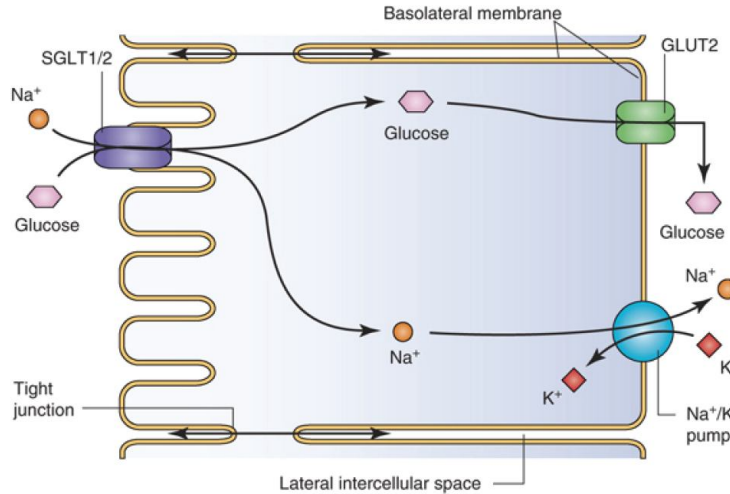
* หมายถึงบริเวณที่พบมาก

ยากลุ่ม SGLT2 Inhibitors

Phlorizin ซึ่งสกัดได้จากเปลือกต้นแอปเปิล โดยนักวิทยาศาสตร์ชาวฝรั่งเศส ในปี ค.ศ. 1835 เป็นสารตัวแรกที่พบว่ามีฤทธิ์ยับยั้ง SGLT แต่เนื่องจากมีข้อจำกัด คือ สารชนิดนี้ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ไม่ดี ไม่มีความจำเพาะเจาะจงต่อ SGLT2 เพราะสามารถยับยั้ง SGLT ชนิดอื่นๆได้ และไม่มีความปลอดภัยเพียงพอที่จะนำมาใช้ในทางคลินิก หลังจากนั้นจึงได้มีการพัฒนายาที่มีความจำเพาะเจาะจงต่อ SGLT2 เช่น ยา sergliflozin และ remogliflozin ซึ่งปัจจุบันได้หยุดทำการศึกษาวินิจฉัยแล้ว ด้วยเหตุผลเกี่ยวกับการแข่งขันทางด้านธุรกิจ (result of evaluating circumstances including the development status of SGLT2 inhibitors by competitors) ยา canagliflozin ซึ่งกำลังศึกษาวินิจฉัยอยู่ใน phase III นอกจากนี้ยังมีสาร BI10773 และ BI44847 ซึ่งอยู่ระหว่างการพัฒนา เป็นต้น^{1,2}



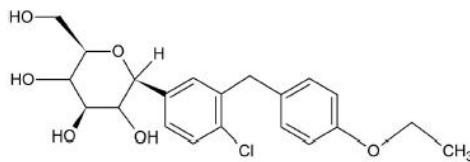
รูปที่ 1. แสดงตำแหน่งของท่อไตที่ทำหน้าที่ในการดูดกลับกลูโคส³



รูปที่ 2. แสดงหน้าที่ของ SGLT1 และ SGLT2 ในการดูดกลับกลูโคส²

Dapagliflozin

Dapagliflozin มีโครงสร้างทางเคมีประกอบด้วย C-aryl glucoside (รูปที่3) เป็นยาในกลุ่ม “flozin” ที่โดดเด่นที่สุดในปัจจุบันเนื่องจากมีความจำเพาะสูง (selectivity) ในการยับยั้ง SGLT2^{1,2} (ตารางที่ 2) และจากการศึกษาผลเฉียบพลันของยาในหนูทดลอง (acute in vivo studies) โดยการให้กินยาครั้งเดียว (single oral dose) ในขนาด 0.01-10 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม พบว่า ยามีผลเหนี่ยวนำการขับออกของกลูโคสทางปัสสาวะ ทั้งในหนูปกติ (normal rats) และหนูที่เป็นเบาหวาน (diabetic rats) ส่งผลลดระดับกลูโคสในกระแสเลือดในหนูปกติ (รูปที่ 4), และลดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงในหนูที่เป็นเบาหวาน (Zucker diabetic fatty rats) ได้อย่างมีนัยสำคัญ (รูปที่ 5; ซ้าย) ส่วนการศึกษาผลต่อเนื่องของยาในหนูทดลอง (chronic in vivo studies) โดยการให้กินยาในขนาด 0.01-1 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เป็นเวลานาน 2 สัปดาห์ พบว่า ยาสามารถลดระดับกลูโคสในกระแสเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทั้งขณะอดอาหาร (fasting) และให้อาหาร (fed) (รูปที่ 5; ขวา)⁶

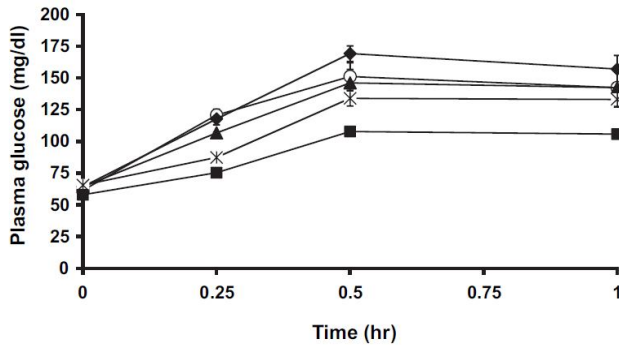


รูปที่ 3. แสดงโครงสร้างทางเคมีของยา dapagliflozin⁴

ตารางที่ 2. แสดงผลการยับยั้ง SGLT1 และ SGLT2 ของยา dapagliflozin ในหลอดทดลอง⁶

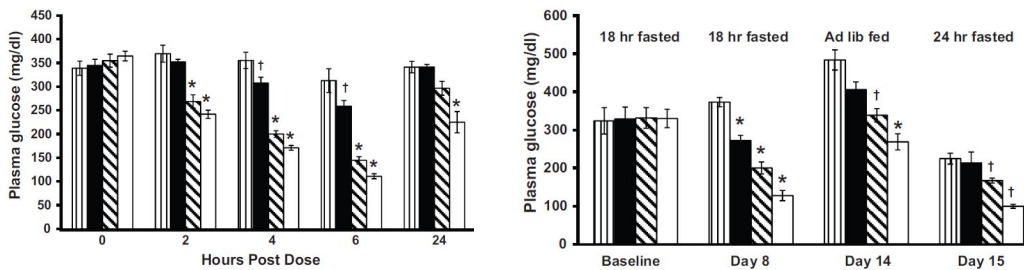
	Human SGLT2	Human SGLT1	Rat SGLT2	Rat SGLT1
Dapagliflozin	1.12 ± 0.065 (n=18)	1,391 ± 7 (n=16)	3.0 ± 0.5 (n=5)	620 ± 70 (n=6)
Phlorizin	35.6 ± 4.2 (n=11)	330 ± 50 (n=10)	75 ± 8 (n=4)	302 ± 30 (n=4)

Data are mean EC₅₀ ± SE (nmol/l)



รูปที่ 4. แสดงผลการลดระดับกลูโคสในกระแสเลือดของยา dapagliflozin ในหนูปกติ⁶

[○ = vehicle, ◆ = 0.01 mg/kg, ▲ = 0.1 mg/kg, ✕ = 1 mg/kg, ■ = 10 mg/kg]



รูปที่ 5. แสดงผลการลดระดับกลูโคสในกระแสเลือดของยา dapagliflozin ในหนูที่เป็นเบาหวาน⁶

(ซ้าย): ผลเฉียบพลันจากการให้ยาครั้งเดียว

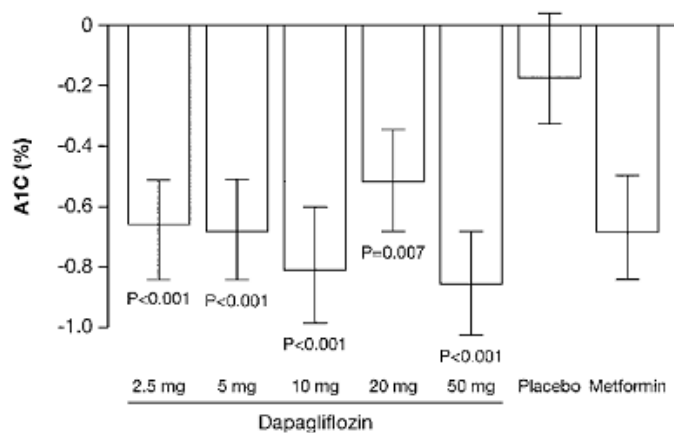
(ขวา): ผลต่อเนื่องหลังจากให้ยารวันละ 1 ครั้ง นาน 15 วัน

[▨ = vehicle, ■ = 0.01 mg/kg, ▨ = 0.1 mg/kg, □ = 1 mg/kg, *P < 0.0001, †P < 0.05 เมื่อเปรียบเทียบกับ vehicle]

ผลการศึกษาทางคลินิกของยา dapagliflozin

List JF และคณะ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 389 ราย ซึ่งมีระดับ glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) ระหว่าง 7-10 เปอร์เซ็นต์ และมี fasting plasma glucose (FPG) มากกว่า 140 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โดยให้ผู้ป่วยรับประทานยา dapagliflozin แบบ monotherapy ในขนาด 2.5-50 มิลลิกรัม วันละครั้ง ต่อเนื่องเป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่า

สามารถขับกลูโคสออกมากับปัสสาวะได้ 52-85 กรัมต่อวัน โดยสามารถลดระดับ HbA_{1c} และ FPG เมื่อหักลบจากผลของยาหลอกแล้ว (placebo-subtracted) ได้ 0.37-0.72 เปอร์เซ็นต์ และ 10-25 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ตามลำดับ ซึ่งผลการลดระดับน้ำตาลในเลือดขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ (concentration-dependent) โดยสามารถลดระดับ HbA_{1c} ได้สูงสุดที่ขนาดยาไม่เกิน 10 มิลลิกรัมต่อวัน (รูปที่ 6)⁷



รูปที่ 6. แสดงผลการลดระดับ HbA_{1c} ของยา dapagliflozin ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2⁷

Ferrannini E และคณะ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 485 ราย ซึ่งมีระดับ HbA_{1c} ระหว่าง 7-10 เปอร์เซ็นต์ โดยให้ผู้ป่วยรับประทานยา dapagliflozin แบบ monotherapy ในขนาด 2.5-10 มิลลิกรัม วันละครั้ง ต่อเนื่องเป็นเวลา 24 สัปดาห์ พบว่าสามารถลดระดับ HbA_{1c} และ FPG เมื่อหักลบจากผลของยาหลอกแล้ว ได้ 0.35-0.66 เปอร์เซ็นต์ และ 12-25 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ตามลำดับ⁸

Bailey CJ และคณะ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 546 ราย ซึ่งมีระดับ HbA_{1c} ระหว่าง 7-10 เปอร์เซ็นต์ และมี FPG มากกว่า 150 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โดยให้ผู้ป่วยรับประทานยา dapagliflozin ในขนาด 2.5, 5 และ 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง แบบ add-on therapy ร่วมกับยา metformin ขนาดตั้งแต่ 1,500 มิลลิกรัมต่อวันขึ้นไป ต่อเนื่องเป็นเวลา 24 สัปดาห์ พบว่าสามารถลดระดับ HbA_{1c} และ FPG เมื่อหักลบจากผลของยาหลอกแล้ว ได้ 0.37-0.54 เปอร์เซ็นต์ และ 12-18 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ตามลำดับ⁹

Wilding JPH และคณะ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 71 ราย ซึ่งมีระดับ HbA_{1c} ระหว่าง 7.5-10 เปอร์เซ็นต์ และมี FPG มากกว่า 150 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โดยให้ผู้ป่วยรับประทานยา dapagliflozin ในขนาด 10 และ 20 มิลลิกรัม วันละครั้ง แบบ add-on therapy ร่วมกับอินซูลิน โดยลดขนาดยาอินซูลินลงครึ่งหนึ่ง ต่อเนื่องเป็นเวลา 12 สัปดาห์

พบว่าสามารถลดระดับ HbA_{1c} และ FPG เมื่อหักลบจากผลของยาหลอกแล้ว ได้ 0.70-0.78 เปอร์เซ็นต์ และ 15-27 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ตามลำดับ¹⁰

ผลอื่น ๆ ของยา dapagliflozin

ยา dapagliflozin สามารถทำให้น้ำหนักตัวลดลง โดยจะเห็นผลชัดเจนในช่วงสัปดาห์แรกของการใช้ยา ซึ่งสาเหตุส่วนหนึ่งอาจเกิดจากฤทธิ์ osmotic diuresis ของยา (กลูโคสที่ถูกขับออกจะเพิ่ม osmotic pressure ในท่อไต ทำให้เกิดการดึงน้ำไว้ใน lumen ของท่อไตแล้วขับออกมาเป็นปัสสาวะปริมาณมากขึ้น) หลังจากนั้นน้ำหนักตัวจะลดลงอย่างต่อเนื่องโดยรวม 2-3 กิโลกรัม ในช่วงระยะเวลา 6 เดือน จึงอาจเหมาะสำหรับผู้ป่วยที่อ้วนหรือมีน้ำหนักเกิน และอาจเหมาะที่จะใช้ร่วมกับยาเบาหวานที่ทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น¹ นอกจากนี้ ยา dapagliflozin ยังส่งผลลดความดันโลหิตได้ทั้งการใช้เดี่ยว หรือร่วมกับยา metformin เป็นระยะเวลา 12-24 สัปดาห์ ซึ่งยา dapagliflozin ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถลด systolic blood pressure (SBP) ได้ 3-5 mmHg และลด diastolic blood pressure (DBP) ได้ประมาณ 2 mmHg^{1,7,9,10} โดยไม่มีผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจและไม่เพิ่มโอกาสการเกิดอาการหน้ามืดหรือวิงเวียน (fainting) เป็นต้น^{1,7} จึงอาจเป็นผลดีกับผู้ป่วยที่มีโรคความดันโลหิตสูงร่วมด้วย¹

เภสัชจลนศาสตร์ของยา dapagliflozin

ยา dapagliflozin ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารอย่างรวดเร็ว ระดับยาในกระแสเลือด สูงสุดภายในเวลา (T_{max}) ประมาณ 1 ชั่วโมง (อยู่ในช่วง 0.5-4 ชั่วโมง) และหารับประทานร่วมกับอาหารพบว่า T_{max} เพิ่มขึ้น 4 ชั่วโมง โดยปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด (AUC) ไม่ค่อยเปลี่ยนแปลง ยา dapagliflozin ถูกเปลี่ยนแปลง (metabolize) ด้วยเอ็นไซม์ glucuronosyl transferase subtype UGT1A9 ได้เป็นสารที่ไม่มีฤทธิ์ (inactive metabolite) แล้วถูกขับออกทางไต (renal clearance ประมาณ 3-6 ml/min) และพบยาที่อยู่ในรูปเดิม (unchanged drug) ถูกขับออกมาทางปัสสาวะไม่เกิน 2.5 เปอร์เซ็นต์ ยานี้มีค่าครึ่งชีวิต (half-life) ประมาณ 16 ชั่วโมง²

อาการไม่พึงประสงค์จากยา dapagliflozin

จากผลการศึกษาทางคลินิกในปัจจุบัน พบความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ จากยา dapagliflozin น้อย^{2,7} และหลังจากที่รับประทานยาในขนาด 2.5-20 มิลลิกรัมต่อวัน เป็น

เวลา 12 สัปดาห์ พบว่าทำให้มี urine output แต่ละวันเพิ่มขึ้นประมาณ 107-375 มิลลิลิตร จึงอาจทำให้มีโอกาสเกิดภาวะขาดน้ำ (dehydration) และการเสียสมดุลเกลือแร่ (electrolyte imbalance) ได้⁷ ส่วนฤทธิ์ osmotic diuresis ของยานี้ เมื่อใช้ยาเป็นเวลานานสามารถทำให้ระดับฮีมาโตคริตเพิ่มขึ้นเล็กน้อย (ประมาณ 1-2 เปอร์เซ็นต์)¹ นอกจากนี้การที่มีกลูโคสปนมากับปัสสาวะอาจส่งเสริมการเจริญเติบโตของเชื้อโรค (microbial growth) ซึ่งเป็นสาเหตุทำให้เกิดการติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะและอวัยวะสืบพันธุ์ได้ (พบ 5-12 เปอร์เซ็นต์⁷ และ 8-13 เปอร์เซ็นต์⁹ ตามลำดับ) แต่อาการไม่รุนแรงและสามารถหายได้เองหรือรักษาโดยการให้ยาต้านจุลชีพตามมาตรฐานการรักษาทั่วไป¹ ทั้งนี้สิ่งที่ควรแจ้งแก่ผู้ป่วย คือ การสังเกตและระมัดระวังการเกิดอาการผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับภาวะขาดน้ำ และไม่แนะนำให้ใช้ยากลุ่มนี้ในผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิดภาวะขาดน้ำหรือมีการติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะและอวัยวะสืบพันธุ์ที่กลับเป็นซ้ำบ่อยครั้ง¹

อันตรกิริยาระหว่างยา

ข้อมูลเกี่ยวกับการเกิดอันตรกิริยาของยา dapagliflozin กำลังอยู่ในขั้นตอนของการศึกษาวิจัย แต่จากข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยานี้ อาจคาดเดาได้ว่า ยา dapagliflozin ไม่น่าเกิดอันตรกิริยากับยาอื่นที่ถูกเปลี่ยนแปลงผ่าน cytochrome P450 ที่ตับ^{1,2}

สรุป

ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors เป็นยากลุ่มใหม่ที่พัฒนาและศึกษาวิจัยโดยมีจุดมุ่งหมายในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งยาสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดโดยออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดกลับกลูโคสผ่านทาง SGLT2 ที่ท่อไต จึงส่งผลเพิ่มการขับออกของกลูโคสทางปัสสาวะ และจากผลการศึกษาทางคลินิกของยา dapagliflozin แสดงให้เห็นว่า ยาสามารถลดระดับ HbA_{1c} ได้ปานกลาง โดยที่ผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี ดังนั้น ยากลุ่มนี้จึงอาจเป็นอีกหนึ่งทางเลือกในอนาคตสำหรับการดูแลรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

เอกสารอ้างอิง

1. Bailey CJ, Day C. SGLT2 inhibitors: Glucuretic treatment for type 2 diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2010;10:193-9.
2. White JR. Apple trees to sodium glucose co-transporter inhibitors: A review of SGLT2 inhibition. *Clin Diabetes* 2010;28:5-10.
3. Wilding JPH. SGLT2 inhibitors for the treatment of diabetes. *Medscape Diabetes & Endocrinology* 2008. Available: <http://cme.medscape.com/viewarticle/578176> (accessed 2010 Sep 8).
4. Boldys A, Okopien B. Inhibitors of type 2 sodium glucose co-transporters-a new strategy for diabetes treatment. *Pharmacol Rep* 2009;61:778-84.
5. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med* 2010; 27:136–42.
6. Han S, Hagan D, Taylor JR, et al. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, Improves glucose homeostasis in normal and diabetic rats. *Diabetes* 2008;57:1723-9.
7. List JF, Woo V, Morales E, et al. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:650-7.
8. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Diabetes Care* (in press) doi:10.2337/dc10-0612.
9. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;375:2223-33.
10. Wilding JPH, Norwood P, T'joen C, et al. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers. Applicability of a novel insulin-independent treatment. *Diabetes Care* 2009;32:1656-62.

คำถาม

1. ไตทำหน้าที่ในการรักษาสสมดุลกลูโคส (glucose homeostasis) โดยการกรองและดูดกลับกลูโคสที่บริเวณใดของท่อไต
 - 1) Distal convoluted tubule
 - 2) Proximal convoluted tubule
 - 3) Ascending limb ของ Henle's loop
 - 4) Descending limb ของ Henle's loop
 - 5) Collecting tubule

2. Sodium glucose co-transporter subtype 2 (SGLT2) พบมากบริเวณใด และมีคุณสมบัติในการจับกลูโคสอย่างไร
 - 1) ลำไส้เล็ก จับกับกลูโคสได้แน่น (high affinity) แต่จับได้ปริมาณน้อย (low capacity)
 - 2) ลำไส้เล็ก จับกับกลูโคสอย่างหลวมๆ (low affinity) และจับได้ปริมาณน้อย (low capacity)
 - 3) ท่อไตส่วน proximal convoluted tubule จับกับกลูโคสได้แน่น (high affinity) แต่จับได้ปริมาณน้อย (low capacity)
 - 4) ท่อไตส่วน proximal convoluted tubule จับกับกลูโคสอย่างหลวมๆ (low affinity) แต่จับได้ปริมาณมาก (high capacity)
 - 5) ท่อไตส่วน proximal convoluted tubule จับกับกลูโคสได้แน่น (high affinity) และจับได้ปริมาณมาก (high capacity)

3. ยา dapagliflozin มีกลไกการออกฤทธิ์อย่างไร
 - 1) ยับยั้ง SGLT2 แล้วส่งผลเพิ่มการขับกลูโคสออกมากับปัสสาวะ
 - 2) ยับยั้ง SGLT2 แล้วส่งผลลดการดูดซึ่มกลูโคส
 - 3) ยับยั้ง SGLT2 แล้วส่งผลเพิ่มการหลั่งอินซูลิน
 - 4) ยับยั้ง SGLT1 แล้วส่งผลเพิ่มการขับกลูโคสออกมากับปัสสาวะ
 - 5) ยับยั้ง SGLT1 แล้วส่งผลเพิ่มการหลั่งอินซูลิน

4. จากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่ายา dapagliflozin มีความจำเพาะเจาะจง (selectivity) ต่อ humanSGLT2 มากกว่า humanSGLT1 ประมาณกี่เท่า
 - 1) 10 เท่า
 - 2) 50 เท่า
 - 3) 100 เท่า
 - 4) 1200 เท่า
 - 5) 2000 เท่า

5. ยา dapagliflozin สามารถลดระดับ HbA_{1c} ได้สูงสุดในขนาดยาไม่เกินกี่มิลลิกรัมต่อวัน
 - 1) 2.5 มิลลิกรัม
 - 2) 5 มิลลิกรัม
 - 3) 10 มิลลิกรัม
 - 4) 15 มิลลิกรัม
 - 5) 20 มิลลิกรัม

6. ยา dapagliflozin สามารถลดระดับ HbA_{1c} โดยเฉลี่ยกี่เปอร์เซ็นต์
 - 1) <1 เปอร์เซ็นต์
 - 2) 1-1.5 เปอร์เซ็นต์
 - 3) >1.5-2 เปอร์เซ็นต์
 - 4) >2-2.5 เปอร์เซ็นต์
 - 5) >2.5 เปอร์เซ็นต์

7. ข้อใดไม่ถูกต้องเกี่ยวกับคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา dapagliflozin
 - 1) ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารอย่างรวดเร็ว
 - 2) ถูกเปลี่ยนแปลงด้วยเอ็นไซม์ glucuronosyl transferase (UGT1A9)
 - 3) ขับออกทางไตในรูปเดิม (unchanged drug) ไม่เกิน 2.5 เปอร์เซ็นต์
 - 4) อาหารมีผลยืดยาวเวลาที่ทำให้ระดับยาในกระแสเลือดสูงสุด (T_{max})
 - 5) อาหารมีผลลดปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด (AUC)

8. ข้อใดไม่ถูกต้องเกี่ยวกับข้อดีของยา dapagliflozin
 - 1) มีความเสี่ยงน้อยต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ
 - 2) ยาส่งผลกระทบต่อการทำงานของหัวใจ จึงอาจเหมาะกับผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะร่วมด้วย
 - 3) ยาทำให้น้ำหนักตัวลดลง จึงอาจเหมาะกับผู้ป่วยที่อ้วนหรือมีน้ำหนักเกิน
 - 4) ยาทำให้น้ำหนักตัวลดลง จึงอาจเหมาะที่จะใช้ร่วมกับยาเบาหวานที่ทำให้ น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น
 - 5) ยาทำให้ความดันโลหิตลดลง จึงอาจเหมาะกับผู้ป่วยที่เป็นโรคความดันโลหิตสูงร่วมด้วย

9. ข้อใดไม่ถูกต้องเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ของยา dapagliflozin
 - 1) อาจทำให้เกิดภาวะขาดน้ำและเสียสมดุลเกลือแร่
 - 2) อาจทำให้ติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะได้ง่าย
 - 3) อาจทำให้เกิดการติดเชื้อที่อวัยวะสืบพันธุ์แบบรุนแรงและคือยา
 - 4) อาจทำให้ระดับฮีมาโตคริตเพิ่มขึ้นเล็กน้อย
 - 5) ไม่แนะนำให้ใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิดภาวะขาดน้ำ

10. ข้อใดถูก
 - 1) SGLT2 ทำหน้าที่ดูดกลับกลูโคสเพียง 10 เปอร์เซ็นต์ของปริมาณกลูโคสทั้งหมดที่กรองได้จาก glomerulus
 - 2) SGLT2 ดูดกลับกลูโคสด้วยกระบวนการ passive diffusion
 - 3) ผลการลดระดับน้ำตาลในเลือดของยา dapagliflozin ไม่ขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ (dose-independent)
 - 4) ผลการลดระดับน้ำตาลในเลือดของยา dapagliflozin ขึ้นกับอินซูลิน
 - 5) จากข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ ยา dapagliflozin ไม่น่าเกิดอันตรกิริยากับยาอื่นที่ถูกเปลี่ยนแปลงโดย cytochrome P450