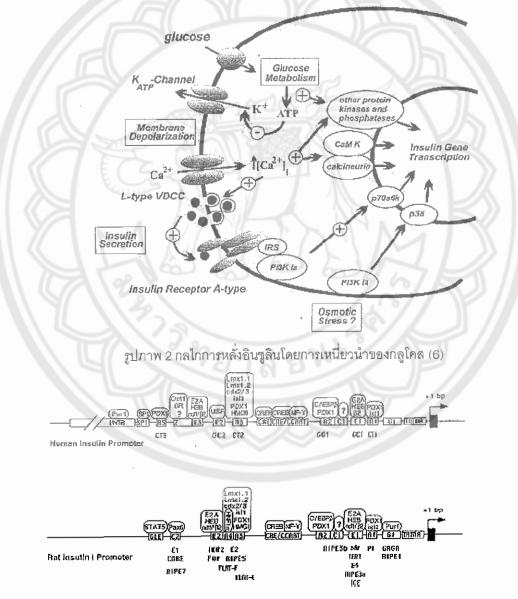
บทที่ 2 การปริทัศน์วรรณกรรม

2.1 กลไกการหลั่งอินซูลินโดยการเหนี่ยวน้ำของกลูโคส (4,6)

กลูโคสจะเข้าสู่เบต้าเซลล์ โดยผ่าน glucose transporter 2 (GLUT-2) ที่ผิวของเบต้าเซลล์จากนั้นจะ เกิดการเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ glucokinase ได้เป็น glucose-6-phosphate และเข้าสู่ glycolytic pathway ได้ pyruvate โดย puruvate จะเข้าสู่ mitochondria ผ่าน Krebs cycle ได้ ATP ร่วมกับการลดลงของ magnesium ADP (MgADP) ทำให้เกิดการยับยั้งและปิด K_{are} channel ได้ ทำให้โพแทสเซียมไอออนออกไปนอกเซลล์ไม่ได้ จึงเ**กิด** depolarization ขึ้น เป็นผลให้ voltage-operated calcium channel (VOC) เปิดออก และ แคลเซียมไอออนเข้าไป**ใน** เซลล์ได้มากขึ้น จึงกระตุ้นให้ granule ปล่อยอินซูลินออกมา ดังรูปที่ 2



ί, .

1.

รูปภาพ 3 ตำแหน่ง insulin promotor ของคนและหนู (7)

2.2 ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับยา Glibenclamide และการศึกษาที่เกี่ยวข้อง

Glibenclamide เป็นยารับประทานลดระดับน้ำตาลในเลือดซึ่งอยู่ในกลุ่ม sulfonylureas รุ่นที่ 2 โดยมี ข้อบ่งใช้สำหรับผู้ป่วยเบาหวานประเภทที่ 2 (8,9)

Glibenclamide มีชื่อพ้อง คือ Glyburide หรือ Glibenzcyclazide (8) สูตรโมเลกุล C₂₃H₂₈ClN₃O₅S ชื่อทางเคมี 1-{4-[2-(5-chloro-2-methoxy-benzamido)ethyl]benzenesulphonyl}-3-cyclo-hexylurea (9)



รูปภาพ 4 โครงสร้างของยา Glibenclamide (10)

Glibenclamide มีลักษณะเป็นผง crystal สีขาว ไม่มีกลิ่น สามารถละลายในน้ำได้น้อยมาก (practically soluble: ยา 1 ส่วนใช้น้ำในการละลายมากว่า 10,000 ส่วน) ละลายในเอธานอล 96% หรือ เมธานอล ได้น้อย (slightly soluble: ยา 1 ส่วนใช้เอธานอล 96% หรือ เมธานอลในการละลาย 100-1,000 ส่วน) ละลายได้ใน คลอโรฟอร์ม (sparingly soluble: ยา 1 ส่วนใช้คลอโรฟอร์มในการละลาย 30-100 ส่วน) จุดหลอมเหลวของยา 1**72-**174 องศาเซลเซียส (10) Glibenclamide มี 2 รูปแบบ คือ micronized powder และ non-micronized powder **(8)**

กลไกการออกฤทธิ์ของยา Glibenclamide (9) ซึ่งเหมือนกับยาตัวอื่นในกลุ่ม solfonylureas เช่น Chlopropamide, Glipizide, Glimepriride เป็นต้น โดย Glibenclamide จะจับกับตัวรับ (K_{ATP} channels หรือ SUR₁/KIR_{6.2}) ที่เยื่อหุ้มเบด้าเซลล์ ซึ่งเชื่อมอยู่กับ ATP-sensitive potassium ion channel ทำให้โพแทสเซียมไอออน ออกไปนอกเซลล์ไม่ได้ จึงเกิด depolarization ของเบด้าเซลล์ เป็นผลให้ voltage-operated calcium channel (VOC) เปิดออก และ แคลเซียมไอออนเข้าไปในเซลล์ได้มากขึ้น โดยแคลเซียมไอออนดังกล่าวจะจับกับ Calmodulin ซึ่งจะไปกระตุ้น kinase เช่น myosin light chain kinase ซึ่งอยู่ใน granule หรือ protein kinase C ทำให้เกิดการ แตกของ granule ปล่อยอินซูลินออกมา

÷,...

กร์ของยา Glibenclamide (8	3)	
initial response (oral)	30 นาที	
peak response (oral)	2-3 ชั่วโมง	
multiple dose (oral)	24 ชั่วโมง	
Time to peak concentration (oral): - micranized powder 2-3 ชั่วโมง		
- non-r	micronized powder	4 ชั่วโมง
bioavailability (F) ชนิดรับ	ประทาน non-microni	zed powder สามารถดูดซึมได้ดี และพบว่า
micronized กับ non-micronized powder มี bioavailability ที่ไม่สมมูล (bioequivalent) กัน		
total protein binding	99 %	
distribution half life	20-30 นาที	
เกิดขึ้นที่ตับได้ metabolites 2 ชนิด คือ		
4-trans-hydroxyglyburide	e มีฤทธิ์ประมาณ 75%	ของ Glibenclamide และ
3-cis-hydroxyglyburide	มีฤทธิ์ประมาณ 50% ข	อง Glibenclamide
ทางน้ำนม ไม่มีข้อมูล		
ทางไต ถูกขับออกประมาณ 50%		
ทางน้ำดี ถูกขับออกประมา	ณ 50%	
tion half life 5-10 ชັ່ວໂມง		
จากการใช้ยา Glibenclamid	le (11)	
ในมัติ: ปวดศีรษะ มึนงง		
(rash) ลมพิษ (urticaria) ไวเ	ต่อแสง (photosensitiv	ity)
ระบบทางเดินอาหาร: คลื่นไส้ ท้องผูก ท้องเสีย เบื่ออาหาร		
แมตาบอลิสม: ระดับน้ำ	เดาลในเลือดต่ำ (hypo	glycemia)
ระดับโซ	เดียมในเลือดต่ำ (hypo	onatremia)
ปัสสาวะมากผิดปกติในเวล	ากลางคืน (nocturia)	
ระบบเลือด: leucopenia, thrombocytopenia, hemolytic anemia		
ic jaundice, hepatitis		
	initial response (oral) peak response (oral) multiple dose (oral) oncentration (oral): - micra - non-r bioavailability (F) ชนิดรับ micronized กับ non-micr total protein binding distribution half life เกิดขึ้นที่ตับได้ metabolite 4-trans-hydroxyglyburide 3-cis-hydroxyglyburide 3-cis-hydroxyglyburide 3-cis-hydroxyglyburide 3-cis-hydroxyglyburide 3-ns-hydroxyglyburide 3-ns-hydroxyglyburide 3-ns-hydroxyglyburide 3-ns-hydroxyglyburide 3-ns-hydroxyglyburide 3-ns-hydroxyglyburide 3-ns-hydroxyglyburide 3-ns-hydroxyglyburide 13-ns-hydroxyglyburide 15-10 ชั่วโมง 10-15-10 ชั่วโมง	peak response (oral) 2-3 ชั่วโมง multiple dose (oral) 24 ชั่วโมง oncentration (oral): - micranized powder - non-micronized powder bioavailability (F) ชนิดรับประทาน non-microni micronized กับ non-micronized powder มี bio total protein binding 99 % distribution half life 20-30 นาที เกิดขึ้นที่ตับได้ metabolites 2 ชนิด คือ 4-trans-hydroxyglyburide มีฤทธิ์ประมาณ 75% 3-cis-hydroxyglyburide มีฤทธิ์ประมาณ 50% ฑ ทางน้ำนม ไม่มีข้อมูล ทางใต ถูกขับออกประมาณ 50% tion half life 5-10 ชั่วโมง ลากการใช้ยา Glibenclamide (11) โนมัติ: ปวดศีรษะ มีนงง (rash) ลมพิษ (urticaria) ไวต่อแสง (photosensitiv กร: คลื่นไส้ ท้องผูก ท้องเลีย เบื่ออาหาร เมตาบอลิสม: ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypo ระดับโซเดียมในเลือดต่ำ (hypo

ระบบประสาทกล้ามเนื้อ: arthralgia, paresthesia

ตา: blurred vision

l.,

ได: diuretic effect

