หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องสำหรับ
ผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

เรื่อง: ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำที่เกิดจากยา (Drugs induced hypoglycemia)

จำนวน: 3 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
รหัส: 1013-1-000-001-04-2568
วันที่รับรอง: 11 เมษายน 2568
วันที่หมดอายุ: 10 เมษายน 2569

เรียบเรียงโดย: ภญ.รุ้งนภา เต็งไตรสรณ์
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ

บทคัดย่อ

ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเนื่องจากยา (drug induced hypoglycemia) ยาหลายชนิดที่มักใช้กับผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวานและไม่มีโรคเบาหวานก็อาจจะทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้ โดยส่วนใหญ่ปัญหานี้มักเกิดขึ้นกับผู้ป่วยเบาหวานที่ต้องใช้ยาฉีดอินซูลินหรือยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มที่มีกลไกการออกฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งอินซูลินจากตับอ่อน นอกเหนือจากนี้ก็ยังมีสาเหตุมาจากยาอื่น ๆ ที่ไม่เกี่ยวข้องกับโรคเบาหวานที่อาจจะทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้ เช่น แอลกอฮอล์ ยากลุ่ม β– adrenergic blockers ยาแก้ปวด ยาฆ่าเชื้อแบคทีเรีย และยาอื่นๆ เป็นต้น กลไกที่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้แก่ การกระตุ้นการหลั่งอินซูลิน การลดการกำจัดอินซูลิน หรือขัดขวางการเผาผลาญกลูโคส ยาหลายชนิดอาจเพิ่มฤทธิ์ลดน้ำตาลในเลือดของยาต้านเบาหวานได้ ยาบางชนิดอาจทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้ด้วยการทำให้เกิดตับอ่อนอักเสบ การให้ยาเหล่านี้แก่ผู้ป่วยเบาหวานถือเป็นเรื่องที่น่ากังวลที่สุด ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจากยาโดยปกติจะมีอาการไม่รุนแรง แต่ก็อาจรุนแรงได้ การจัดการทางคลินิกที่มีประสิทธิผลสามารถทำได้โดยตระหนักถึงผลข้างเคียงที่เกิดจากยาต่อระดับน้ำตาลในเลือด

วัตถุประสงค์การเรียนรู้

1. อธิบายได้ถึงลักษณะภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำที่เกิดจากยา
2. เข้าใจกลไกการออกฤทธิ์ของยาที่ส่งผลให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ
3. แนะนำข้อพึงระวังจากการใช้ยา ป้องกันและแก้ปัญหาที่เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจากการใช้ยา

คำสำคัญ: (key word) hypoglycemia, diabetes mellitus

บทนำ

ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเป็นภาวะที่เกิดขึ้นแบบทันทีทันใดในผู้ป่วยเบาหวาน สาเหตุมักเกิดจากการได้รับยารักษาเบาหวานที่ไม่เหมาะสม ร่างกายได้รับคาร์โบไฮเครตไม่เพียงพอหรือมีการใช้กลูโคสเพิ่มขึ้น มักเกิดจากการกินอาหารน้อยไปหรือไม่ตรงเวลา กินยาลดระดับน้ำตาลในเลือดบางชนิดเกินขนาด หรือฉีดยาอินซูลินมากเกินไป รวมถึงอาจเกิดจากการออกกำลังกาย หรือทำงานมากกว่าปกติ นอกจากนี้ยังมียาหลายชนิดที่ใช้กันทั่วไปในทางคลินิกที่มีผลต่อสภาวะสมดุลของกลูโคส ซึ่งขัดขวางความสมดุลของร่างกายระหว่างฮอร์โมนอินซูลิน กลูคากอน คาเทโคลามีน ฮอร์โมนการเจริญเติบโตและคอร์ติซอล แล้วส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับน้ำตาลในเลือดได้ มีตั้งแต่อาการเล็กน้อยถึงปานกลางถึงรุนแรงไม่ว่าจะเป็นแบบเฉียบพลันหรือเรื้อรังมีผลต่อร่างกายตลอดเวลาโดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคเบาหวาน ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำโดยไม่ทราบสาเหตุ (iatrogenic hypoglycemia) ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน type 2 ได้แก่ การรักษาแบบเข้มงวด (intensive therapy) มีประวัติเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ อายุที่เพิ่มขึ้น โภชนาการที่ไม่เหมาะสม การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา โรคตับหรือไตที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการเมแทบอลิซึมและการกำจัดยา เป็นต้น สำหรับภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำที่เกิดขึ้นในผู้ที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน อาจเกิดจากได้รับยาที่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำหรือได้รับยาในขนาดหรือชนิดยาไม่เหมาะสม กลไกของยาที่ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำอาจจะเกิดจากปฏิกิริยากับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดที่มีผลเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ของยาลดระดับน้ำตาลในเลือด นอกจากนี้ยาอาจทำให้เกิดปฏิกิริยาทางเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics) โดยมีผลโดยตรงต่อสมดุลกลูโคส รวมถึงการทำให้เบต้าเซลล์เกิดการดื้อต่ออินซูลิน และมีผลต่อการหลั่งฮอร์โมนที่ต้านฤทธิ์อินซูลิน สามารถป้องกันปัญหานี้ได้โดยหลีกเลี่ยงการจ่ายหรือใช้ยาที่มีชื่อหรือลักษณะคล้ายคลึงกัน หรือยาที่ทำปฏิกิริยากับยาลดระดับน้ำตาลในเลือด ต้องมีการปรับขนาดยาหรือเฝ้าระวังในการใช้ยาร่วมกันเพื่อลดการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ หากการตรวจรักษาไม่ได้มาตรฐานดีพอ อาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตจากภาวะสมองขาดน้ำตาลกลูโคสได้ จึงนับเป็นสิ่งสำคัญทางคลินิกสำหรับเภสัชกรที่รับผิดชอบดูแลรักษาสุขภาพของประชาชน ในบทความนี้จะกล่าวถึงข้อมูลที่เกี่ยวข้องเกี่ยวกับภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำที่เกิดจากยาที่พบบ่อย เช่น อินซูลิน ซัลโฟนิลยูเรีย แอลกอฮอล์ เป็นต้น ตลอดจนการดูแลและป้องกันเพื่อไม่ให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจากการใช้ยา

ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia)[1,2]

ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia) ตามเกณฑ์ของสมาคมโรคเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกา (The American Diabetes Association; ADA) เป็นภาวะที่ระดับน้ำตาลกลูโคสในพลาสมาต่ำกว่า 70 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (3.9 มิลลิโมล/ลิตร)[1] ร่วมกับอาการและอาการแสดงทางคลินิกถึงภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ และอาการดีขึ้นเมื่อระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น ดังนั้นการวินิจฉัยที่จะระบุอาการน้ำตาลในเลือดต่ำได้อย่างแม่นยำต้องมีองค์ประกอบครบเงื่อนไข 3 ประการ (ตามกฎของ Whipple' triad) ดังนี้:

1. อาการและสัญญาณของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำปรากฏให้เห็น คือ autonomic symptom: ใจสั่น มือสั่น เหงื่อแตก หิว และ neuroglycopenia symptom: ซึม พฤติกรรมเปลี่ยนแปลง หมดสติ ชัก
2. ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ โดยทั่วไปน้อยกว่า 70 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (3.9 มิลลิโมล/ลิตร)
3. อาการและภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำหายไปเมื่อระดับน้ำตาลในเลือดกลับมาเป็นปกติ

ลักษณะภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ

ลักษณะการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ แบ่งแยกตามช่วงระยะเวลาในการเกิดอาการ ออกเป็น 2 ลักษณะหลัก ๆ[3] ดังนี้

1. Fasting hypoglycemia หรือเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำขณะอดอาหาร พบในผู้ป่วย 2 กลุ่ม คือ กลุ่มผู้ป่วยเบาหวาน และ กลุ่มที่ไม่ใช่ผู้ป่วยเบาหวาน มักมีสาเหตุจากการขาดฮอร์โมนบาลชนิด เช่น cortisol, growth hormone, glucagon, epinephrine, ภาวะเครียด เนื้องอก ความเจ็บป่วยร้ายแรง (critical illnesses) หรือเกิดจากการใช้ยาบางชนิด

2. Postprandial hypoglycemia กลุ่มที่เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำหลังรับประทานอาหาร คือกลุ่มที่รับประทานอาหารหรือน้ำตาลเข้าไปแล้วแต่ดูดซึมไม่ได้ เช่น ในผู้ป่วยที่ผ่าตัดกระเพาะ หรือเป็น short bowel syndrome (SBS)

ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (risk factors)[4-6]

โดยทั่วไปผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ประสบกับภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ อาจเนื่องจากอาการของตนเอง หรือยาที่ใช้รักษาโรคเบาหวานที่อาจทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำโดยไม่ทราบสาเหตุ ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ได้แก่ การรักษาแบบเข้มงวด การใช้ยาเกินขนาดโดยตั้งใจหรืออุบัติเหตุ การใช้ยาอย่างไม่ถูกต้อง มีประวัติเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ อายุที่เพิ่มขึ้น ภาวะโภชนาการที่ไม่ดี การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา โรคตับหรือไตที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการเมแทบอลิซึมและการกำจัดยา เป็นต้น เกิดความผิดปกติเกี่ยวกับการ glycolysis และ gluconeogenesis ลดการสร้างสารที่ร่างกายสามารถนำไปสร้างกลูโคส เกิดความผิดปกติเกี่ยวกับการหลั่งฮอร์โมนที่ต้านฤทธิ์อินซูลิน และลดการขจัดอินซูลินจากร่างกาย มีการเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ และเปลี่ยนแปลงการจับกับโปรตีนของยา ปัจจัยเสี่ยงและกลไกที่ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับน้ำตาลในเลือด แสดงดังตารางที่ 1 ซึ่งปัจจัยเหล่านี้เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ แม้แต่ผู้ที่ไม่ได้เป็นเบาหวานก็อาจประสบกับภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้หลังจากรับประทานยาบางชนิดได้เช่นกัน

ตารางที่ 1 ปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจากยา

ปัจจัยเสี่ยง	กลไกที่ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับน้ำตาลในเลือด
อายุที่เพิ่มขึ้น	การตอบสนองหรือการรับรู้ต่อระดับน้ำตาลในเลือดลดลง
ภาวะการทำงานของไตผิดปกติ	การกำจัดอินซูลินลดลง (insulin clearance) ซึ่งส่งผลให้การออกฤทธิ์ของอินซูลินนานขึ้น และทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ
ภาวะการทำงานของตับผิดปกติ	ลดกระบวนการในการสังเคราะห์กลูโคสจากสารที่ไม่ใช่คาร์โบไฮเดรต (gluconeogenesis)
โภชนาการที่แย่ลดลง	ปริมาณน้ำตาลกลูโคสลดต่ำลง
ดื่มแอลกอฮอล์ที่มากเกินไป	ลดกระบวนการในการสังเคราะห์กลูโคสจากสารที่ไม่ใช่คาร์โบไฮเดรต
การใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน	เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา

อุบัติการณ์และความเสี่ยงของการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจากการใช้ยา

ในผู้ที่ไม่เป็นเบาหวาน ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำมีโอกาสเกิดขึ้นได้น้อย เนื่องจากการหลั่งอินซูลินในร่างกายจะถูกยับยั้งเมื่อระดับกลูโคสในเลือดลดลงต่ำกว่าปกติ ผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับการรักษาด้วยอินซูลิน ซัลโฟนิลยูเรีย หรือสารกระตุ้นการหลั่งอินซูลินชนิดอื่นจะมีความเสี่ยงต่อภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเพิ่มขึ้น และหากควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่ได้ตามเป้าหมายจำเป็นต้องใช้ยาในการรักษาเบาหวานหลายกลุ่มร่วมกัน ใช้ยาในขนาดที่เพิ่มมากขึ้น รวมทั้งมีการใช้ยาฉีดอินซูลินเพิ่มขึ้น มีการควบคุมระดับน้ำตาลอย่างเข้มงวด ก็จะส่งผลให้อุบัติการณ์การเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเพิ่มสูงขึ้น โดยพบว่าผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ในเขตเอเชีย - แปซิฟิกที่ได้รับการรักษาด้วยยาลดน้ำตาลในเลือดชนิดรับประทาน มีภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ แทรกซ้อนสูงถึงร้อยละ 35.84[7]

ตามการรายงาน Narrative Review ยาและแอลกอฮอล์เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำในผู้ใหญ่[8-10] การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจากยาสูงถึงร้อยละ 20 และมีรายงานว่าร้อยละ 1.7 ของการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเกิดจากภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจากยาลดระดับน้ำตาลในเลือด[11,12] ยาที่พบบ่อยที่สุดที่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำคือยาลดระดับน้ำตาลในเลือด แต่มักมีรายงานใช้ร่วมกับ β–adrenergic blockers, ยาปฏิชีวนะ ยารักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ยาป้องกันมาเลเรีย และยาแก้ปวด[13] ยารับประทานที่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำคือยากลุ่มซัลโฟนิวยูเรีย เนื่องจากยากลุ่มนี้กระตุ้นการหลั่งอินซูลินจาก

ตับอ่อนโดยไม่ขึ้นกับระดับน้ำตาลในเลือด จึงเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้บ่อย โดยการศึกษาของ Schopman JE และคณะ[14] พบว่าผู้ป่วยเบาหวานที่ใช้ยากลุ่มนี้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำถึงร้อยละ 10.1

อาการของผู้ที่มีภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ[1, 15-16]

สมาคมเบาหวานแห่งอเมริกา (ADA) ได้กำหนดและจัดประเภทภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia) ตามความรุนแรงของอาการในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวาน ดังแสดงในตารางที่ 2 ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำระดับ 1 หมายถึง ระดับกลูโคสในเลือดที่วัดได้ต่ำกว่า 70 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (< 3.9 มิลลิโมล/ลิตร) แต่ ≥ 54 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (≥ 3.0 มิลลิโมล/ลิตร) เกณฑ์สำหรับคนที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวานที่มีการตอบสนองต่อระดับน้ำตาลในเลือดที่ลดลงอยู่ที่ต่ำกว่า 70 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (3.9 มิลลิโมล/ลิตร) จะเริ่มมีอาการของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ได้แก่ อาการสั่น หงุดหงิด สับสน หัวใจเต้นเร็ว เหงื่อออก และหิว ในผู้ป่วยโรคเบาหวานจำนวนมากมีการตอบสนองที่บกพร่องต่อภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำหรือการรับรู้ต่ออาการของภาวะน้ำตาลต่ำลดลงหรือ ที่เรียกว่า hypoglycemic unawareness ดังนั้นระดับน้ำตาลที่วัดได้ < 70 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (< 3.9 มิลลิโมล/ลิตร) จึงถือเป็นสิ่งสำคัญทางคลินิก โดยไม่คำนึงถึงอาการ ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำระดับ 2 หมายถึง ระดับน้ำตาลในเลือด < 54 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (< 3.0 มิลลิโมล/ลิตร) เป็นเกณฑ์ที่จะมีอาการน้ำตาลในเลือดต่ำเกิดขึ้นและต้องดำเนินการแก้ไขภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำทันที หากไม่มีอาการของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำหรือภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเมื่อระดับน้ำตาลลดลงถึงจุดนี้ก็แสดงว่าบุคคลนั้นมีการรับรู้ถึงภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำที่บกพร่อง และภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำระดับ 3 จัดเป็นระดับที่มีความรุนแรงที่ส่งผลกระทบต่อการทำงานของจิตใจและ/หรือร่างกายที่เปลี่ยนแปลงไป ระดับน้ำตาลในเลือด ≤ 40-50 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (≤ 2.2 – 2.8 มิลลิโมล /ลิตร) อาการรุนแรงที่มีอาการสมองขาดกลูโคสที่รุนแรง (severe cognitive impairment) ซึ่งต้องได้รับความช่วยเหลือจากบุคคลอื่น เนื่องจากหากไม่ได้รับการช่วยเหลืออาจนำไปสู่การหมดสติ ชัก โคม่า หรือเสียชีวิตได้

ตารางที่ 2 การจำแนกภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ[1,2]

ระดับ	ระดับน้ำตาลในเลือด
1	< 70 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (< 3.9 มิลลิโมล /ลิตร) และ ≥ 54 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (≥ 3.0 มิลลิโมล /ลิตร)
2	< 54 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (< 3.0 มิลลิโมล /ลิตร)
3	≤ 40-50 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (< 2.2 – 2.8 มิลลิโมล /ลิตร)* อาการรุนแรงที่มีอาการสมองขาดกลูโคสที่รุนแรง (severe cognitive impairment) ซึ่งต้องได้รับความช่วยเหลือ

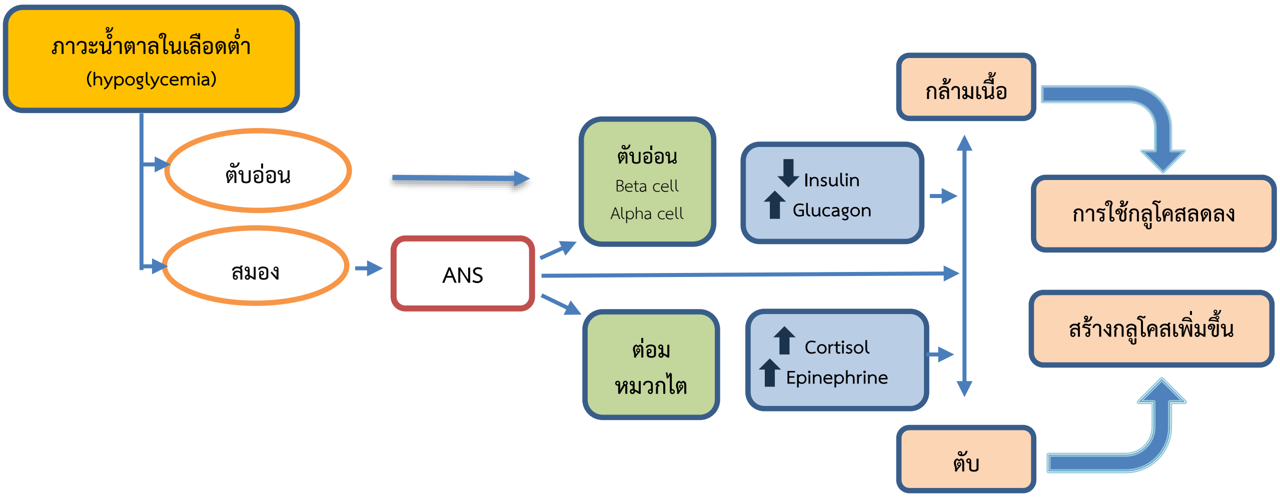
*เกณฑ์ที่ใช้วินิจฉัยในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะน้ำตาลต่ำระดับรุนแรงที่รับไว้ในโรงพยาบาล ตามแนวทางเวชปฏิบัติ สำหรับโรคเบาหวาน 2566[2]

อย่างไรก็ตามไม่ใช่ผู้ป่วยทุกรายที่จะแสดงอาการที่ระดับต่ำกว่า 50 มิลลิกรัม/เดซิลิตร เพราะมีกลไกของร่างกายต่อการตอบสนองต่อภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำที่จะช่วยปรับสมดุลของระดับน้ำตาลในเลือดอยู่ ในผู้ป่วยบางรายอาจแสดงอาการที่เกี่ยวกับระบบ autonomic หรือ neuroglycopenic หากระดับกลูโคสในเลือดต่ำกว่า 40 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และถ้าระดับต่ำกว่า 20 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ผู้ป่วยอาจชักและโคม่า

ลักษณะอาการแสดงทาง autonomic ได้แก่อาการเหงื่อออก สั่น หัวใจเต้นเร็ว ซีด ส่วนลักษณะอาการที่แสดงออกของ neuroglycopenia จะหลากหลายมากกว่า เช่น ตาพร่า ชาบริเวณรอบปาก สมาธิแย่ลง ataxia อัมพาตครึ่งซีก เป็นต้น โดยที่อาการเหล่านี้อาจแย่ลงจนทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางพฤติกรรม สับสนและโคม่า โดยทั่วไปอาการทาง autonomic จะนำมาก่อนอาการทาง neuroglycopenic ผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีอาการมานานหรือควบคุมอย่างดีอาจเกิดภาวะไม่ทราบว่าน้ำตาลในเลือดต่ำได้ (hypoglycemic unawareness)[2,17]

กลไกของร่างกายเมื่อเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ

เมื่อระดับน้ำตาลในเลือดลดลง การทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติจะนำไปสู่อาการทางระบบประสาท ซึ่งทำให้รับรู้ถึงภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ เนื่องจากสมองใช้กลูโคสตลอดเวลา จึงมีกลไกในการควบคุมเพื่อเพิ่มระดับกลูโคสอย่างรวดเร็วไม่ให้เกิดผลเสียของร่างกายจากภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ทำให้เกิดการตอบสนองต่อภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ร่างกายจะตอบสนองโดยการหลั่งฮอร์โมนที่ต้านฤทธิ์อินซูลิน เพื่อยับยั้งการหลั่งอินซูลินภายในร่างกายและการกระตุ้นการหลั่งกลูคากอน คาเทโคลามีน (นอร์เอพิเนฟริน อีพิเนฟริน) คอร์ติซอล และการหลั่งฮอร์โมนการเจริญเติบโต (rowth hormone) ออกมาอย่างรวดเร็วเพื่อร่วมกันกระตุ้นการผลิตกลูโคสในตับและลดการใช้กลูโคสในเนื้อเยื่อรอบนอก ทำให้ระดับกลูโคสในพลาสมาเพิ่มขึ้น ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 กลไกการตอบสนองเมื่อระดับน้ำตาลในเลือดลดลง[3] (ANS = autonomic nervous system)

ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำที่เกิดจากยาอาจจะเนื่องจากยารักษาเบาหวานเองหรือเกิดจากยาอื่นๆ ซึ่งมีผลรบกวนระดับน้ำตาลในเลือดโดยมีกลไกที่อาจทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้ เชน กระตุนการหลั่งอินซูลิน ลดการกำจัดอินซูลิน เปลี่ยนแปลงความไวตออินซูลิน รบกวนการเผาผลาญกลูโคส หรือการปรับผลของยารักษาเบาหวาน (modulating the effect of anti-diabetic medications) เปนตน ตัวอย่างยาที่มีต่อระดับน้ำตาลในเลือดดังแสดงในตารางที่ 3 ดังนี้:

- กระตุ้นการหลั่งอินซูลิน (stimulating insulin release)
- ลดการกำจัดอินซูลิน (reducing insulin clearance)
- การเปลี่ยนแปลงความไวต่ออินซูลิน (altering insulin sensitivity
- การรบกวนการเผาผลาญกลูโคส (interfering with glucose metabolism)
- การปรับผลของยารักษาเบาหวาน (modulating the effect of anti-diabetic medications)

ตารางที่ 3 แสดงผลของยาที่มีผลลดระดับน้ำตาลในเลือดและกลไกของยา [18-20]

ยา	กลไกการออกฤทธิ์	สภาวะ
ACE inhibitors	การเพิ่มไคนินในกระแสเลือดทำให้ความไวต่ออินซูลินและการดูดซึมกลูโคสในกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้น กระตุ้นการหลั่งกลูคากอน	มักจะเกิดเมื่อใช้ร่วมกับยาลดระดับน้ำตาลหรืออินซูลิน ในผู้ป่วยที่เริ่มการรักษา/ผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง
Alcohol	ยับยั้งกระบวนการ gluconeogenesis ที่ตับ	โดยเฉพาะในภาวะอดอาหาร, ดื่มแอลกอฮอล์ปริมาณมาก, หรือภาวะขาดไกลโคเจนในร่างกาย
Beta-blockers	ยับยั้งการสร้างกลูโคสจากตับ ผ่านทาง sympathetic เพิ่มการเก็บน้ำตาลเข้าเซลล์	บดบังอาการภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจากระบบประสาทซิมพาเทติก
Pentamidine	การหลั่งอินซูลินเพิ่มขึ้นผ่านการตอบสนองของเซลล์ในตับอ่อน	การผลิตอินซูลินเพิ่มขึ้น นำไปสู่ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ
Quinolone/ fluoroquinolone	เพิ่มการหลั่งอินซูลินจากการยับยั้ง ATP-sensitive potassium channels ในเบต้าเซลล์	มักจะเกิดในผู้ป่วยสูงอายุ เมื่อใช้ร่วมกับยาลดระดับน้ำตาลหรือ อินซูลิน ในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวานที่การทำงานของไตบกพร่อง
Salicylate	เข้าไปแย่งซัลโฟนิวยูเรียในการจับกับโปรตีน เพิ่มการหลั่งอินซูลินจากตับอ่อน เพิ่มความไวของอินซูลินในการออกฤทธิ์	มักจะเกิดเมื่อใช้ร่วมกับซัลโฟนิลยูเรีย ระมัดระวังในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง
Cotrimoxazole	เข้าไปแย่งซัลโฟนิลยูเรียในการจับกับโปรตีน ลดการกำจัดยา metformin, repaglinide เพิ่มการหลั่งอินซูลินจากตับอ่อน	มักจะเกิดเมื่อใช้ร่วมกับยาลดระดับน้ำตาล
Quinidine/quinine	เพิ่มการหลั่งอินซูลินจากตับอ่อน	การผลิตอินซูลินเพิ่มขึ้น นำไปสู่ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ

ยาที่มีรายงานว่าทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ

ยาที่ใช้กันทั่วไปหลายชนิดรบกวนการควบคุมสมดุลของกลูโคส ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดต่ำลงทั้งในผู้ที่ไม่มีโรคเบาหวานหรือในผู้ป่วยเบาหวาน สามารถจำแนกได้เป็น 2 กลุ่มคือ ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดที่ใช้รักษาโรคเบาหวาน และยาที่ไม่ใช่กลุ่มยาลดระดับน้ำตาลในเลือด ดังนี้

1. ยาลดระดับย้ำตาลในเลือด (Hypoglycemic drugs)

ในผู้ป่วยโรคเบาหวานทั้ง type 1 และ 2 มีหลักฐานชัดเจนว่าการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ใกล้เคียงปกติมากที่สุดจะช่วยทำให้การเกิดและการดำเนินไปของภาวะแทรกซ้อนด้าน microvascular ช้าลง อย่างไรก็ตามโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจะเพิ่มขึ้น 3-6 เท่าด้วย ยารักษาโรคเบาหวานที่มีรายงานการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำมากที่สุด คือ ยาฉีดอินซูลิน และยารับประทานกลุ่มที่มีฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งอินซูลินจากตับอ่อนในร่างกาย (ตารางที่ 4) โดยเฉพาะยาในกลุ่มซัลโฟนิลยูเรีย ซึ่งยา glibenclamide อาจทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำมากที่สุดในกลุ่มนี้ เนื่องจากเป็นยาที่ออกฤทธิ์ได้นาน[21] และยากลุ่มที่ไม่ใช่ซัลโฟนิลยูเรีย เช่น repaglinide และ nateglinide เป็นต้น ในขณะที่ยากลุ่มอื่นนั้นมีโอกาสทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำน้อยกว่าแต่สามารถเกิดได้เช่นกัน โดยเฉพาะหากใช้ร่วมกับยาฉีดอินซูลินหรือยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งอินซูลิน[2, 22]

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจากยาลดระดับน้ำตาลในเลือด[1]

กลุ่มยา	ตัวอย่างยา	โอกาสเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ
1. ยาฉีดอินซูลิน	Insulin lispro, insulin aspart, regular insulin	สูง
2. กลุ่มยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งอินซูลิน		
- **Sulfonylureas**	Glibenclamide, glipizide, glimepiride, gliclazide	สูง
- **Non-sulfonylureas**	Repaglinide, neteglinide	สูง
- **GLP-1 receptor agonists (RAs)**	Exenatide, liraglutide, dulaglutide, semaglutide	ต่ำ
- **Dual GIP and GLP-1 RAs**	Tirzepatide	ต่ำ
- **DPP-4 inhibitors**	Alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin	ต่ำ
3. กลุ่มยาที่ไม่กระตุ้นการหลั่งอินซูลิน		
- **Biguanide**	Metformin	ต่ำ
- **Thiazolidinediones**	Pioglitazone	ต่ำ
- **SGLT-2 inhibitors**	Canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin	ต่ำ
- **Alpha glucosidase inhibitors**	Acarbose, voglicabose, migitol	ต่ำ
GLP-1 = glucagon like peptide-1, DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4, SGLT2 = sodium glucose co-transporter type-2		

ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจากการใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือด เกิดได้จากกลไกของตัวยาเอง เมื่อผู้ป่วยได้รับยาฉีดอินซูลินหรือยากลุ่มที่มีฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งอินซูลินเข้าไปในร่างกายจะทำให้มีระดับของอินซูลินในเลือดสูงขึ้น ซึ่งทำให้ตับสร้างน้ำตาลกลูโคสลดลง และเพิ่มการเก็บกลูโคสเข้าสู่เซลล์เพื่อนำไปใช้สร้างพลังงาน ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำลง ทั้งนี้ ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำที่เกิดจากยาลดระดับน้ำตาลในเลือดนั้น ขึ้นกับชนิดของยา ขนาดยา (ขนาดสูงขึ้นอาจเสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำมากขึ้น) หรือการได้รับยาในช่วงเวลาที่ไม่เหมาะสม รวมถึงมีการรับประทานอาหารประเภทคาร์โบไฮเดรตน้อยกว่าปกติ หรือมีการออกกำลังกายมากกว่าปกติระหว่างที่ใช้ยานั้นๆ[23]

1.1 Insulin

ยาฉีดอินซูลินได้จากการผลิตด้วยกรรมวิธีทางพันธุวิศวกรรม (genetic engineering) ซึ่งมีลักษณะเหมือนกับอินซูลินที่ร่างกายสร้าง ผลข้างเคียงที่สำคัญที่พบได้บ่อยคือภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ พบได้ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 โดยที่อย่างน้อยร้อยละ 10 ของผู้ป่วยจะเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรงทุกปี และมีประมาณร้อยละ 3 ที่จะเกิดซ้ำ ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ประมาณร้อยละ 25 ที่รับอินซูลินเป็นเวลานานกว่า 5 ปี มีภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรง จำนวนรวมของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับการรักษาด้วยอินซูลิน ซึ่งรวมถึงภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรง มีจำนวนสูงหรือสูงกว่าในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1[24] ในการศึกษา the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)[25] พบว่าหากให้การรักษาแบบเข้มงวดพบว่าเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรงเฉลี่ยในกลุ่มนี้จะสูงกว่ากลุ่มที่ให้การรักษาแบบปกติถึงร้อยละ 43 อาการมักเกิดในช่วงที่กำลังหลับมากกว่าร้อยละ 50 การเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำพบขณะที่ผู้ป่วยตื่นอยู่โดยไม่มีอาการเตือนใด ๆ เกิดขึ้นร้อยละ 36

ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำนี้อาจเกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น ความไม่สอดคล้องกันระหว่างอาหารที่รับประทานเข้าไป การออกกำลัง และการฉีดอินซูลิน เกิดความไวต่ออินซูลินมากขึ้น เช่น ในภาวะ hypoadrenalism และ hypopituitarism การดื่มแอลกอฮอล์ และการลดการขจัดอินซูลินพร้อมกับมีภาวะไตวายเกิดขึ้น ในการศึกษา DCCT พบว่าปัจจัยที่ช่วยในการพยากรณ์การเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ได้แก่ ประวัติการเกิดน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรง เป็นเบาหวานมานาน มีค่า glycosylated hemoglobin (HbA1c) เมื่อตอนเริ่มแรกสูง ค่า HBA1c ในช่วงไม่นานมานี้ต่ำ และขนาดอินซูลินที่ใช้ในช่วงแรกสูง การใช้อินซูลินเกินขนาดอาจทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเป็นเวลานานและไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน (refractory hypoglycemia) และเสียชีวิตได้

โดยเฉพาะเมื่อใช้แอลกอฮอล์ร่วมด้วย เพราะการตอบสนองของฮอร์โมนที่ต้านฤทธิ์อินซูลินจะผิดปกติไปเนื่องจากผลของแอลกอฮอล์ที่มีต่อการสร้างกลูโคสที่ตับ[25] และในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จากการสำรวจเพื่อประเมินความชุก ปัจจัย และภาระทางเศรษฐกิจของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำไม่รุนแรงในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่รักษาด้วยอินซูลินในภาคเหนือของประเทศไทย พบว่า อายุ ระยะเวลาของโรคเบาหวาน ดัชนีมวลกาย และรูปแบบการใช้อินซูลินมีความสัมพันธ์กับภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำที่ไม่รุนแรง[26]

จากการศึกษาถึงชนิดของอินซูลินที่มีผลต่อระดับน้ำตาลในเลือด พบว่าอินซูลินอนาล็อก (insulin analogues) ที่ออกฤทธิ์เร็ว (lispro, aspart และ glulisine) ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำโดยรวมน้อยลง ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำรุนแรงน้อยลง ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำตอนกลางคืนน้อยลง แม้ว่าจะมีระดับน้ำตาลหลังอาหารดีขึ้นและ HbA1c ดีขึ้นเมื่อเทียบกับอินซูลินของมนุษย์ (human insulin)[27] สำหรับอินซูลินโปรตามีน (Neutral Protamine Hagedorn; NPH) แบบออกฤทธิ์ปานกลางนั้น เมื่อเปรียบเทียบกับอินซูลินอนาล็อกที่ออกฤทธิ์นานหรือออกฤทธิ์นานพิเศษรุ่นใหม่ เช่น detemir, glargine และ degludec การวิเคราะห์เชิงอภิมานของ Cochrane ล่าสุดของการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม พบว่า HbA1c ลดลงได้ในระดับที่ใกล้เคียงกันเมื่อใช้อินซูลิน detemir, glargine และ NPH แต่ลดความถี่ของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเมื่อใช้อินซูลินอนาล็อก และความรุนแรงของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำลดลงเมื่อใช้อินซูลิน detemir ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 ที่ได้อินซูลิน detemir, glargine และ degludec สามารถลดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำในตอนกลางคืนได้ ขณะเดียวกันก็สามารถลดระดับ HbA1c ได้ด้วย อย่างไรก็ตาม ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรงกลับลดลงอย่างมีนัยสำคัญ[8, 28, 29]

1.2 กลุ่มยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งอินซูลิน

ซัลโฟนิลยูเรียเป็นยากลุ่มที่ลดน้ำตาลในเลือดได้ดีและยับยั้งการสร้างกลูโคสจากตับ ยาจะกระตุ้นการปิด ATP-sensitive potassium channels ที่เบต้าเซลล์ในตับอ่อน ทำให้มีอินซูลินหลั่งออกมา ดังนั้นภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจึงเป็นผลข้างเคียงหลักจากการใช้ยากลุ่มนี้ ยาในกลุ่มซัลโฟนิลยูเรียทุกตัวก่อให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้ อัตราการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจากผู้ป่วยที่ใช้ยานี้เท่ากับ 1.9-2.5 ครั้ง เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ใช้อินซูลิน 9-62 ครั้งต่อผู้ป่วย 100 คนต่อปี พบว่ารายงานอัตราการตายจากภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำที่เกิดจากยานี้อยู่ระหว่างร้อยละ 4-7 ในผู้สูงอายุ การใช้ glibenclamide และ chlorpropamide ทำให้เกิดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรงมากกว่า glipizide ที่ออกฤทธิ์สั้น ถึง 2 เท่า ปัจจัยเสี่ยงของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำในกลุ่มยาซัลโฟนิลยูเรียได้แก่ ขนาดยาที่สูง การลืมรับประทานอาหาร การออกกำลังกายเป็นเวลานาน ผู้ป่วยสูงอายุ ไตวาย ตับทำงานผิดปกติ ระยะเวลาในการรักษา หรืออาจเนื่องจาก active metabolite หรือมีการสะสมของยาภายใน islets cell ที่เกิดจากอันตรกิริยาระหว่างยาที่ใช้ร่วมกัน[8] ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ตัวอย่างอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่มีผลต่อการเพิ่มระดับยากลุ่มซัลโฟนิลยูเรีย[15]

ยา	กลไก
Clofibrate	แย่งจับกับโปรตีนในพลาสมา เพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของยากลุ่มซัลโฟนิลยูเรีย
Enalapril	การเพิ่มความไวต่ออินซูลิน ทำให้ความเสี่ยงของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเพิ่มมากขึ้น
Ketoconazole	ยับยั้งการเปลี่ยนแปลงยากลุ่มซัลโฟนิลยูเรีย ทำให้ระดับยาเพิ่มสูงขึ้น
NSAIDs	แย่งจับกับโปรตีนในพลาสมา
Sulfonamides	แย่งจับกับโปรตีนในพลาสมา รบกวนการเปลี่ยนแปลงยากลุ่มซัลโฟนิลยูเรียที่ตับ ทำให้ระดับยากลุ่มซัลโฟนิลยูเรียเพิ่มสูงขึ้น

Meglitinide สำหรับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มเมกลิติไนด์ (nateglinide และ repaglinide) กระตุ้นการหลั่งอินซูลินจากเซลล์เบต้าของตับอ่อนเช่นเดียวกับกลุ่มซัลโฟนิลยูเรีย แต่เมกลิติไนด์จะจับตัวรับซัลโฟนิลยูเรียคนละตำแหน่งกันและปฏิกิริยานี้จะอ่อนกว่ายากลุ่มซัลโฟนิลยูเรีย ทำให้เมกลิติไนด์ออกฤทธิ์ได้สั้นลง[30] ดังนั้นจึงทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำน้อยกว่าซัลโฟนิลยูเรีย[31] ความเสี่ยงของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจากการใช้เมกลิติไนด์จะ

เพิ่มขึ้นในกรณีที่มีภาวะไตวาย บริโภคคาร์โบไฮเดรตไม่เพียงพอ และปฏิกิริยาระหว่างยาต่างๆ ที่ทำให้ระดับเมกลิติไนด์ในซีรั่มสูงขึ้น คล้ายกับยากลุ่มซัลโฟนิลยูเรีย [32]

GLP-1 receptor agonists เป็นยากลุ่มที่ทำให้ระดับ GLP-1 เพิ่มขึ้น ไปกระตุ้นตัวรับ GLP-1 ออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยามากขึ้น ส่งผลให้การหลั่งอินซูลินที่ขึ้นอยู่กับกลูโคสหลังอาหารเพิ่มขึ้น การหลั่งกลูคากอนลดลง ยับยั้งการบีบตัวของกระเพาะอาหาร ทำให้รู้สึกอิ่มเร็วขึ้น ทำให้รับประทานอาหารลดลง และความรู้สึกอิ่มเพิ่มขึ้น[33] เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ขึ้นอยู่กับกลูโคสที่ได้รับหลังรับประทานอาหารเท่านั้น ความเสี่ยงของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจึงต่ำ อย่างไรก็ตามเมื่อใช้ร่วมกับซัลโฟนิลยูเรียหรืออินซูลิน อาจเพิ่มความเสี่ยงของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ความเสี่ยงของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำสำหรับยากลุ่มนี้จะมากกว่าสารยับยั้ง DPP-4 เล็กน้อย[8]

Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ DPP-4 ที่ย่อยสลายฮอร์โมนอินคริติน เช่น incretin hormones glucagon-like peptide-1 (GLP-1) และ glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) ทำให้ฮอร์โมนอินคริตินออกฤทธิ์นานขึ้น เพิ่มการหลั่งอินซูลินหลังอาหาร และลดการหลั่งกลูคากอนที่ขึ้นอยู่กับระดับกลูโคสหลังอาหาร ความเสี่ยงในการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจึงลดลงเกือบ 10 เท่า เมื่อเทียบกับซัลโฟนิลยูเรีย[8]

1.3 ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดอื่นๆ

ยากลุ่มนี้เช่น biguanide, thiazolidinediones, SGLT-2 inhibitors, alpha glucosidase inhibitors ในขนาดใช้ปกติจะลดระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูง แต่ไม่ลดระดับน้ำตาลกลูโคสในภาวะที่มีน้ำตาลปกติในเลือด (euglycemia) ยากลุ่มเหล่านี้ไม่ได้ลดระดับกลูโคสในเลือดมากจนเกินไปเนื่องจากยาบางกลุ่มไม่มีผลยับยั้งการสร้างกลูโคสจากตับ และเกือบไม่มีผลต่อฮอร์โมนที่ต้านฤทธิ์อินซูลิน เมื่อใช้ยากลุ่มนี้เดี่ยว ๆ จะไม่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ แต่สามารถทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้โดยเฉพาะหากใช้ร่วมกับยาฉีดอินซูลินหรือยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งอินซูลิน ซึ่งยาอาจจะเพิ่มฤทธิ์การลดระดับน้ำตาลในเลือดของอินซูลินหรือซัลโฟนิลยูเรีย เช่น metformin มีผลยับยั้ง gluconeogenesis น้อย แต่จะคงการผลิตกลูโคสจากตับไว้ โดยเพิ่มสารซับสเตรตของการสร้างกลูโคสในรูปแลกเตทจากลำไส้ หรือ α-glucosidase inhibitors จะลดอัตราการดูดซึมกลูโคสจากลำไส้เข้าในกระแสเลือด[1]

การป้องกันภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจากการใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือด[2]

ควรรับประทานยาตามแพทย์สั่งอย่างครบถ้วนและตรงเวลา โดยเฉพาะผู้ที่ได้รับยาฉีดอินซูลินและยากลุ่มที่มีฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งอินซูลินที่มีความเสี่ยงสูงในการทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ซึ่งยาแต่ละชนิดมีวิธีการรับประทานที่เหมาะสมกับการออกฤทธิ์ของยาเพื่อให้ผู้ป่วยมีระดับอินซูลินในเลือดเพิ่มขึ้นในช่วงที่ระดับน้ำตาลในเลือดกำลังสูงขึ้นจากการรับประทานอาหาร ควรรับประทานอาหารจำพวกคาร์โบไฮเดรตในปริมาณเท่าเดิม แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ได้รับประทานอาหาร หรือรับประทานยาและอาหารไม่ตรงเวลา อาจทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้ หากมีการปรับเปลี่ยนการรับประทานอาหารหรือการออกกำลังกายควรปรึกษาแพทย์เพื่อปรับเปลี่ยนขนาดยา และที่สำคัญควรตรวจติดตามระดับน้ำตาลในเลือดอย่างสม่ำเสมอร่วมกับสังเกตอาการของภาวะน้ำตาลในเลือดที่ผิดปกติร่วมด้วย

2. ยากลุ่มอื่นที่ไม่ใช่ยาลดระดับย้ำตาลในเลือด (Non-hypoglycemic drugs)

2.1 Alcohol

การดื่มแอลกอฮอล์กับภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเป็นปัญหามากในผู้ป่วยโรคเบาหวาน ซึ่งพบได้ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยอินซูลินและยากลุ่มซัลโฟนิลยูเรีย โดยเฉพาะในผู้ที่อดอาหารหรือผู้ที่มีประวัติการดื่มแอลกอฮอล์เกินขนาด มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ[34] กลไกเกิดจากการยับยั้ง gluconeogenesis ในผู้ที่มีไกลโคเจนในร่างกายน้อย เช่น ผู้ที่อยู่ระหว่างอดอาหาร หรืออยู่ในภาวะทุพโภชนาการ แอลกอฮอล์อาจกระตุ้นการตอบสนองของอินซูลินต่อกลูโคสที่เข้าไปในร่างกายทั้งในคนปกติและผู้ป่วยโรคเบาหวานทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้ การดื่มแอลกอฮอล์ในปริมาณที่มาก ส่งผลให้ตับมี nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADH) ที่สูงขึ้น

ทำให้เกิดกระบวนการ gluconeogenesis ได้น้อยลง นอกจากนี้ NADH สามารถไปเข้ากระบวนการขนส่ง electron ต่อจนได้ ATP ก็จะทำให้เซลล์ตับมี ATP สูงเช่นกัน กระบวนการสลาย glycogen ที่ตับซึ่งควรจะเกิดได้ตามปกติ ก็ถูกยับยั้งโดย ATP ที่สูงขึ้นอีกด้วย จะเห็นได้ว่าการดื่มแอลกอฮอล์จะทำให้ตับเท่านั้นที่ได้พลังงานสูง กล่าวคือจะมีทั้ง NADH และ ATP สูง ซึ่งสองตัวนี้จะยับยั้งการสร้างกลูโคสได้ [8, 35]

การป้องกันภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจากแอลกอฮอล์ เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรงอันเนื่องมาจากแอลกอฮอล์ให้เหลือน้อยที่สุดควรให้ผู้ป่วยตระหนักรู้ถึงภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจากแอลกอฮอล์ โดยให้ความรู้ว่าแอลกอฮอล์สามารถลดการรับรู้ถึงภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำและความจำเป็นในการติดตามระดับน้ำตาลในเลือดอย่างใกล้ชิดหลังการดื่มแอลกอฮอล์ ความเสี่ยงในการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจะสูงขึ้นเมื่อมีปัจจัยอื่นๆ เช่น อายุที่เพิ่มขึ้น การเป็นโรคเบาหวาน โรคประจำตัว และการออกกำลังกาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยเบาหวานเมื่อได้รับการรักษาด้วยยา เช่น อินซูลินหรือซัลโฟนิลยูเรีย ต้องให้คำแนะนำว่าไม่ควรดื่มแอลกอฮอล์มากเกินไปในขณะท้องว่างหรือในช่วงที่อดอาหารเป็นเวลานาน ควรหลีกเลี่ยงการทำกิจกรรมทางกายที่ต้องออกแรงมากหลังจากดื่มแอลกอฮอล์ในปริมาณมาก

2.2 ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์และยาแก้ปวด

กลไกที่ส่งผลรบกวนระดับน้ำตาลในเลือดของซาลิไซเลตนั้น อาจเกิดจากการหลั่งอินซูลินที่เพิ่มขึ้น การขับอินซูลินที่ลดลง ความไวของอินซูลินที่เพิ่มขึ้น และการสร้างกลูโคสลดลง[36]

สำหรับยาแอสไพรินขนาดใช้ปกติไม่ค่อยก่อให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำในคนทั่วไป แต่อาจจะเพิ่มผลการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำในผู้ป่วยโรคเบาหวาน โดยเฉพาะในผู้ที่มีภาวะการทำงานของตับหรือไตผิดปกติ[37] ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) อื่นๆ เช่น ibuprofen nimisulide, piroxicam, indomethacin phenylbutazone มีรายงานว่าสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้เช่นกัน[38]

พาราเซตามอลอาจทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำในขนาดที่ใช้ในการรักษาในเด็กและในผู้ใหญ่ที่ได้รับยาเกินขนาด[39] ภาวะเนื้อตายของตับอันเนื่องมาจากการใช้ยาเกินขนาดอาจเป็นสาเหตุที่ส่งผลให้เกิดความผิดปกติของสมดุลระดับน้ำตาลในเลือด[40] การใช้พาราเซตามอลในขนาดที่เกิดพิษทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำและน้ำตาลในเลือดสูงชั่วคราวได้ ผลเหล่านี้อาจเนื่องมาจากการที่พาราเซตามอลทำให้เกิดตับอักเสบ

ภาวะที่มีการหลั่งอินซูลินมากเกินที่เกิดจากแอสไพรินพร้อมกับการลดการสร้างกลูโคส อาจแก้ไขได้โดยการให้ prostaglandin E2 ทางหลอดเลือดดำ นอกจากนี้ภาวะที่มีการหลั่งอินซูลินเกินที่เกิดจากแอสไพรินอาจเกิดจากการดื้อต่ออินซูลิน และลดการขจัดออก เนื่องจากไม่มีการเปลี่ยนแปลงในระดับพลาสมา C-peptide

2.3 Cardiacvascular drugs (CVS drugs)

***β* – Adrenergic blockers**

β – Adrenergic blockers เป็นกลุ่มยาที่ใช้หลักในการรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือด ในการศึกษาความสัมพันธ์ทางสถิติระหว่างภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำและการใช้ยากลุ่มนี้ พบว่าการตอบสนองต่อภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำที่เกิดจาก non selective *β* -blockers และ *β* -blockers ที่ออกฤทธิ์ยาวนั้น เกิดขึ้นได้มากกว่า[41] โดยเฉพาะยาที่ไม่จำเพาะเจาะจง อาจทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรงในผู้ป่วยเบาหวาน และผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวานที่มีภาวะไตวายเรื้อรัง สำหรับในผู้ที่ไม่เป็นเบาหวานที่มีสุขภาพแข็งแรง ความเสี่ยงต่อภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเนื่องจากยา *β* – adrenergic blockers จะน้อยมาก[8]

กลไกที่น่าจะเป็นสาเหตุของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำที่เกิดจากการใช้ยากลุ่มนี้ คือการยับยั้งการผลิตกลูโคสในตับ (glycogenolysis) โดยตรง และลดการหลั่งกลูคากอนจากตับอ่อน นอกจากนี้การตอบสนองของอะดรีนาลีนก็จะลดลง ส่งผลให้การทำลายไกลโคเจนและการสร้างกลูโคสใหม่ที่กระตุ้นโดยระบบประสาทซิมพาเทติกลดลง เกิดการไม่รู้ตัวเกี่ยวกับภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ หรือที่เรียกว่า การรับรู้ที่บกพร่องเกี่ยวกับภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia unawareness) และการยับยั้งการนำกลูโคสไปใช้โดยเนื้อเยื่อที่ต้องการอินซูลินก็เกิดขึ้นด้วย นอกจากนี้ยังทำให้การควบคุมการทำงานของต่อมหมวกไตจะลดลงส่งผลให้การสลายไกลโคเจนลดลง[8, 42] ยาอาจมีผล

เพิ่มการหลั่งอินซูลิน ในขณะเดียวกันยากลุ่ม non-selective β -blockers เช่น propranolol อาจทำให้ภาวะดื้อต่ออินซูลินแย่ลงและเพิ่มความต้องการยารักษาเบาหวานมากยิ่งขึ้น ซึ่งจะทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเพิ่มขึ้นอีก ดังนั้นหากผู้ป่วยเบาหวานต้องใช้ยากลุ่มนี้ ควรเลือกยา β -blockers แบบจำเพาะเจาะจง (beta-1 selective β -blockers เช่น atenolol, bisoprolol, esmolol, metoprolol ให้มากที่สุด

Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs)

การใช้ยากลุ่ม ACEIs ในผู้ป่วยเบาหวานมีความเสี่ยงต่อภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเพิ่มขึ้นสามถึงสี่เท่า แม้ว่าจะไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด แต่สมมติฐานนี้เกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของความไวต่ออินซูลินโดยอ้อมโดยการเพิ่มไคนินในระบบหมุนเวียน ซึ่งจะทำให้หลอดเลือดในกล้ามเนื้อขยายตัว และสุดท้ายการดูดซึมกลูโคสในเนื้อเยื่อของกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้น แบรดีไคนินอาจมีบทบาทสำคัญในการลดการผลิตกลูโคสที่ตับ การยับยั้งการทำงานของระบบประสาทซิมพา-โทมิเมติกส่วนปลายมากเกินไป[43] ยากลุ่มนี้จะเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำในผู้ป่วยที่ใช้ยาลดน้ำตาลในเลือด ซึ่งเชื่อว่าเกิดจากความไวต่ออินซูลินที่ดีขึ้น ในขณะที่สารยับยั้งตัวรับแองจิโอเทนซิน II ((Angiotensin Receptor Blockers) ไม่เพิ่มอุบัติการณ์การเกิดระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ[44, 45]

2.4 Antibiotic drugs

จากการศึกษาการใช้ยาปฏิชีวนะกับการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ พบว่ายาปฏิชีวนะ 7 ชนิดมีความเกี่ยวข้องกับภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ cefditoren, tigecycline clarithromycin, ertapenem, moxifloxacin, levofloxacin และ linezolid มียาปฏิชีวนะ 4 ชนิดได้แก่ cefditoren, tigecycline, ertapenem และ clarithromycin ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับประทานซัลโฟนิลยูเรียหรือเมกลิติไนด์ร่วมกับยาปฏิชีวนะเหล่านี้[46]

Clarithromycin ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำหลายกรณี และมีความเสี่ยงสูงโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ใช้ repaglinide เนื่องจาก clarithromycin เพิ่มความเข้มข้นของ repaglinide โดยยับยั้งการเปลี่ยนแปลงยาของ repaglinide ผ่าน CYP3A4[46] และยังสามารถเพิ่มความเข้มข้นของซัลโฟนิลยูเรียโดยการยับยั้งพีไกลโคโปรตีนในผนังลำไส้[47, 48]

ยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนหลายชนิด (ciprofloxacin, levofloxacin gatifloxacin และ moxifloxacin) สามารถทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้[49] และมีความเสี่ยงสูงขึ้นในผู้ที่เป็นโรคไตวายในผู้สูงอายุ และในผู้ป่วยที่ใช้ยารักษาโรคเบาหวาน โดยเฉพาะซัลโฟนิลยูเรียหรือเมกลิติไนด์[46] เชื่อกันว่าภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเกิดจากฟลูออโรควิ-โนโลนมีผลต่อ ATP-sensitive potassium channels ของเบ้ตาเซลล์ในตับอ่อน ส่งผลให้มีการหลั่งอินซูลินเพิ่มขึ้น[50]

โคไตรม็อกซาโซล (ไตรเมโทพริมและซัลฟาเมทอกซาโซล) มีรายงานที่ตีพิมพ์หลายฉบับเกี่ยวกับภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำที่เกิดจากยา ซัลฟาเมทอกซาโซลซึ่งมีโครงสร้างคล้ายคลึงกับซัลโฟนิลยูเรีย อาจทำให้เกิดการหลั่งอินซูลินและภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่สูงอายุและในนผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง ไตรเมโทพริมและซัลโฟนาไมด์สามารถเพิ่มความเข้มข้นของซัลโฟนิลยูเรียและเมกลิติไนด์ได้ โดยการยับยั้ง CYP2C8 และ CYP2C9 และซัลโฟนาไมด์สามารถแทนที่ซัลโฟนิลยูเรียที่ถูกจับกับโปรตีน ส่งผลให้ความเข้มข้นของยาลดระดับน้ำตาลในเลือดและการออกฤทธิ์เพิ่มขึ้น[51]

2.5 Antimalarials

ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *Plasmodium falciparum* จะเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำขึ้นได้ เนื่องจากการใช้ไกลโคเจนที่เก็บไว้ที่ตับจนหมด ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย quinine, quinidine หรือ mefloquine มักพบภาวะที่ร่างกายผลิตอินซูลินเกินกว่าปกติ ส่งผลทำให้น้ำตาลในเลือดต่ำ (hyper-insulinemic hypoglycemia) ได้บ่อยโดยเฉพาะในเด็กเล็กและหญิงตั้งครรภ์ เนื่องจาก quinine อาจจะกระตุ้นให้เบต้าเซลล์หลั่งอินซูลิน (ผ่าน calcium channel ของเบต้าเซลล์) จะพบว่าอินซูลินในเลือดอยู่ในระดับที่สูงขึ้น ขณะที่กลูโคสในพลาสมาอยู่ในระดับต่ำมาก แต่ระดับคอร์ติซอล, growth hormone, catecholamines และกลูคากอนปกติ นอกจากนี้ยังมีปัจจัยที่เกี่ยวข้องที่เป็น

ผลของเชื้อที่ไปยับยั้งการสร้างกลูโคสที่ตับและเพิ่มการใช้กลูโคสที่ตับ มีรายงานการเกิดน้ำตาลในเลือดต่ำจากยา quinine เป็นส่วนใหญ่ แต่ chloroquine ก็ทำให้เกิดภาวะนี้ได้เช่นกัน[52, 53]

การรักษาภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำที่ดื้อต่อการรักษาที่เกิดขึ้นจาก quinine อาจทำได้โดยการใช้ long – acting somatostatin analogue เช่น octreotide ซึ่งจะไปยับยั้งการปล่อยอินซูลิน และช่วยลดความต้องการใช้ dextrose ปริมาณมากทางหลอดเลือดดำ จะยับยั้งผลของควินินต่อเซลล์เบต้า และอาจมีประโยชน์ในภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจากภาวะอินซูลินในเลือดสูงที่เกิดจากควินิน[54]

2.6 Antipsychotic drugs

ยารักษาโรคจิตหลายๆ กลุ่ม ตั้งแต่ lithium, กลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitors (fluoxetine, sertraline), tricyclic antidepressants (doxepin, imipramine, nortriptyline), monoamine oxidase inhibitors (selegiline, rasagiline) มีผลข้างเคียงที่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเป็นที่อาจเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ และยังมีรายงานจากการใช้ยาต้านโรคจิตในผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคเบาหวานมีภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้เมื่อใช้ haloperidol, risperidone และ quetiapine ในการรักษา โดยกระตุ้นการหลั่งอินซูลินที่เพิ่มขึ้น[8]

กลไกที่เชื่อว่าอาจจะส่งผลให้เกิดภาวะน้ำตาลต่ำ เกิดจากเพิ่มการหลั่งของอินซูลิน เช่น lithium ออกฤทธิ์คล้ายอินซูลินโดยยับยั้งการทำงานของ adenyl cyclase และยับยั้งการสร้าง cyclic AMP ซึ่งเป็นสื่อกลางของการออกฤทธิ์ของฮอร์โมนอินซูลินต่างๆ เช่น adrenaline, adrenocorticotrophic hormone และกลูคากอน ดังนั้นภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอาจเกิดขึ้นเนื่องจากเพิ่มการเก็บกลูโคสโดยเนื้อเยื่อรอบนอก และลดการสลายไขมัน และการสร้างกลูโคสโดยตับ[55]

การป้องกันและการดูแลผู้ป่วยที่เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจากยา[1,2]

สำหรับบุคลากรทางการแพทย์ควรตระหนักและติดตามผู้ป่วยที่ได้รับยาที่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างใกล้ชิด เพื่อป้องกันความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นและสามารถวางแผนการรักษาได้อย่างเหมาะสมให้กับผู้ป่วยต่อไป และสิ่งสำคัญที่สามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจากการใช้ยาได้ โดยหลีกเลี่ยงการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง รักษาสมดุลระหว่างการควบคุมระดับกลูโคสให้อยู่ในระดับดีที่สุด หลีกเลี่ยงการใช้ยาที่มีโอกาสเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา หรือหลีกเลี่ยงการใช้ยาที่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำร่วมกัน สามารถระบุปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ การให้ความรู้ผู้ป่วยโดยเน้นการดูแลและการติดตามผลการรักษาด้วยตนเอง และหลีกเลี่ยงการใช้ยาในขนาดสูง หรือใช้ติดต่อกันเป็นระยะเวลานานและใช้ยาเท่าที่จำเป็นเท่านั้น

การดูแลรักษาผู้ป่วยที่เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจากยา จากแนวการรักษาระบุว่า หากระดับน้ำตาลในเลือดต่ำไม่รุนแรงให้รับประทานอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรต 15 กรัม (เช่น น้ำส้มคั้นหรือน้ำอัดลม 180 มล. น้ำผึ้ง 3 ช้อนชา นมสด 240 มล. ขนมปัง 1 แผ่น ไอศกรีม 2 สคูป กล้วย 1 ผล เป็นต้น) หากระดับน้ำตาลในเลือดต่ำระดับปานกลาง อาจให้รับประทานอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรต 30 กรัม หลังจากนั้น 15 นาทีอาการของผู้ป่วยจะดีขึ้น หากอาการไม่ดีขึ้นสามารถรับประทานซ้ำได้ แต่หากผู้ป่วยเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำรุนแรง ควรส่งต่อผู้ป่วยไปโรงพยาบาล

นอกเหนือจากการใช้ยารักษาก็ควรให้คำแนะนำให้ควบคุมและติดตามระดับน้ำตาลในเลือด ปรับเปลี่ยนพฤติกรรม ควบคุมอาหาร ออกกำลังกาย ร่วมกับหยุดหรือลดการใช้ยาที่เป็นสาเหตุให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ หากจำเป็นต้องใช้ควรใช้ในขนาดที่ต่ำ และใช้ในระยะสั้น โดยเฉพาะผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานอยู่ ควรให้ความรู้เกี่ยวกับภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำทุกราย

บทสรุป

ในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานหรือผู้ป่วยทั่วไป ความเสี่ยงอาจเกิดจากการใช้ยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยาลดน้ำตาลในเลือดสูง ขึ้นอยู่กับประเภทของยา และอาจเป็นขนาดยาที่ใช้ในการรักษาหรือเฉพาะการใช้ยาเกินขนาด ยาหลายชนิดสามารถทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้ ซึ่งอาจจะเกิดจากตัวยาเองหรือปัจจัยร่วมของผู้ป่วย ดังนั้นการใช้ยาต่าง ๆ หลังใช้ยาควรมีการติดตาม การเฝ้าระวังระดับน้ำตาลอย่างใกล้ชิดและเลือกใช้ยารักษาที่เหมาะสมกับสภาวะ

ของผู้ป่วยเพื่อป้องกันการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจากยาได้ ความเข้าใจและตระหนักรู้เกี่ยวกับกลไกของยาที่มีผลต่อการลดระดับน้ำตาลในเลือดจะช่วยให้คาดการณ์ปฏิกิริยาระหว่างยาและผลข้างเคียงได้ดีขึ้น และสามารถทำให้ผู้ใช้ยามีความปลอดภัยมากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Glycemic goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes-2024. Diabetes Care 2024:47 (supplement 1): S111-S115. https://doi.org/10.2337/dc24-S006
2. สมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯสยามบรมราชกุมารี, สมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย, กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข และสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน พ.ศ. 2566. กรุงเทพ: บริษัท ศรีเมืองการพิมพ์ จำกัด ; 2566. 119-136
3. Philip E. Cryer. Hypoglycemia. In Harrison's Principles of internal Medicine. Fauci AS., Braunwald E., Kasper DL., Hauser SL., Longo DL., Jameson JL., and Loscalzo J. editors. McGraw-Hill. 17th .2008. Volume II. P.2305-2310
4. ชนากานต์ชัยธนกุล, นฤชา โกมลสุรเดช. ความถี่และปัจจัยที่เกี่ยวข้องของอาการน้ำตาลต่ำในเลือดและความกลัวภาวะน้ำตาลต่ำในเลือดในผู้สูงอายุโรคเบาหวานชนิดที่สอง ณ หน่วยบริการปฐมภูมิ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์. วารสารวิจัยระบบสาธารณสุข 2562;13(3):312-22.
5. สุพัชรี ใจแน่, ศิริพันธุ์ สาสัตย์. ปัจจัยทำนายภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำของผู้สูงอายุโรคเบาหวาน ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลในเขตภาคใต้ตอนบน. วารสารเกื้อการุณย์ 2559;23(1):148-62.
6. พรเทพ วัฒนศรีสาโรช, ละออง สาลีพวง, สุวรรธนา จงห่วงกลาง. ปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มารับบริการในโรงพยาบาลกบินทร์บุรี. วารสารโรงพยาบาล มหาสารคาม 2559;13(3):51-60.
7. Chan SP, Ji LN, Nitiyanant W, et al. Hypoglycemic symptoms in patients with type 2 diabetes in Asia-Pacific-Real-life effectiveness and care patterns of diabetes management: the RECAP-DM study. Diabetes Res ClinPract 2010;89(2):e30-2.
8. Tejas Kalaria, Ye Lynn Ko, Kiran Kumar Jimmy Issuree. Literature review: drug and alcohol-induced hypoglycaemia. JLPM journal of laboratory and precision medicine. Volume 6, 30 July 2021. doi: 10.21037/jlpm-21-16 (https://dx.doi.org/10.21037/jlpm-21-16)
9. Guettier JM, Gorden P. Hypoglycemia. Endocrinol Metab Clin North Am 2006; 35:753-66. viii-ix.
10. Marks V, Teale JD. Drug-induced hypoglycemia. Endocrinol Metab Clin North Am 1999; 28:555-77.
11. Kilbridge PM, Campbell UC, Cozart HB, et al. Automated surveillance for adverse drug events at a community hospital and an academic medical center. J Am Med Inform Assoc 2006; 13:372-7
12. Chan TY, Lee KK, Chan AW, et al. Utilization of antidiabetic drugs in Hong Kong: relation to the common occurrence of antidiabetic drug-induced hypoglycemia amongst acute medical admissions and the relative prevalence of NIDDM. Int J Clin Pharmacol Ther 1996; 34:43-6.
13. Ben Salem C, Fathallah N, Hmouda H, et al. Drug-induced hypoglycaemia: an update. Drug Saf 2011; 34:21-45.

14. Schopman JE, Simon AC, Hoefnagel SJ, et al. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Res Rev. 2014;30(1):11-22.

15. Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM: Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 6th ed. Stamford, Conn., Appleton & Lange, 2005

16. de Galen BE, Schouwenberg BJJW, Tack CJ, Smits P: Pathophysiology and management of recurrent hypoglycemia and hypoglycemic unawareness in diabetes. Neth J Med 64:269–279, 2006

17. Cryer PE. Hupoglycemia. In Anthony S. Fauci, Eugene Braunwald, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo. Harrison’s Principles of International medicine 17th edition. Mc Graw Hill. 2010. 2305-2310

18. Vue MH, Setter SM. Drug-induced glucose alterations part 1: drug-induced hypoglycemia. Diabetes Spectrum. 2011;24:171-177.

19. Medline Plus. Drug-induced hypoglycemia. www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000310.htm. Accessed March 25, 2012.

20. Murad M, Coto-Yglesias F, Wang A, Sheidaee N, Mullan R, Elamin M, Erwin P, & Montori V (2009). Drug-induced hypoglycemia: a systematic review. J Clin Endocrinol Metab, Vol. 94, No. 3, (March 2009), pp. (741-745), ISSN 1945-7197.

21. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. Diabetes Care 2007; 30(2): 389-94.]

22. Brunton LL, Dandan RH, Knollmann BC. Goodman & Gliman's the pharmacological basis of therapeutics. 13th ed. New York: McGraw-Hill, 2018

23. Kodama S, Fujihara K, Ishiguro H, Matsubayashi Y, Kitazawa M, Iwanaga M, Yamada T, Kato K, Nakagawa Y, Tanaka S, Shimano H, and Sone H. Network meta-analysis of glucose-lowering drug treatment regimens with the potential risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus in terms of glycemic control and severe hypoglycemia. J Investig Med. 2023 Apr;71(4):400-410. doi: 10.1177/10815589221149188. Epub 2023 Jan 25. PMID: 36695427

24. Heller SR, Peyrot M, Oates SK, Taylor AD. Hypoglycemia in patient with type 2 diabetes treated with insulin: it can happen. BMJ Open Diabetes Res Care. 2020 Jun;8(1):e001194. doi: 10.1136/bmjdrc-2020-001194. PMID: 32546549; PMCID: PMC7299018.

25. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): results of feasibility study. The DCCT Research Group. Diabetes Care. 1987 Jan-Feb;10(1):1-19. doi: 10.2337/diacare.10.1.1. PMID: 2882967.

26. Kosachunhanun N, Wongsa D, Permsuwan U. Factors and economic burden of non-severe hypoglycemia among insulin-treated type 2 diabetes patients: a cross-sectional study. Curr Med Res Opin. 2024 Mar;40(3):385-393. doi: 10.1080/03007995.2024.2312160. Epub 2024 Feb 12. PMID: 38293765.

27. Melo KFS, Bahia LR, Pasinato B, et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin on postprandial glucose and hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Diabetol Metab Syndr 2019; 11:2

28. Laranjeira FO, de Andrade KRC, Figueiredo ACMG, et al. Long-acting insulin analogues for type 1 diabetes: An overview of systematic reviews and meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One 2018;13:e0194801

29. Janež A, Guja C, Mitrakou A, et al. Insulin Therapy in Adults with Type 1 Diabetes Mellitus: a Narrative Review. Diabetes Ther 2020; 11:387-409.

30. Grant JS, Graven LJ. Progressing From Metformin to Sulfonylureas or Meglitinides. Workplace Health Saf 2016; 64:433-9.

31. Moses R. A review of clinical experience with the prandial glucose regulator, repaglinide, in the treatment of type 2 diabetes. Expert Opin Pharmacother 2000; 1:1455-67.

32. Scheen AJ. Drug-drug and food-drug pharmacokinetic interactions with new insulinotropic agents repaglinide and nateglinide. Clin Pharmacokinet 2007; 46:93-108.

33. Trujillo JM, Nuffer W, Ellis SL. GLP-1 receptor agonists: a review of head-to-head clinical studies. Ther Adv Endocrinol Metab 2015; 6:19-28.

34. Weathermon R, Crabb DW: Alcohol and medication interactions. Alcohol Res Health 23:40–54, 1999

35. Steiner, J. L., Crowell, K. T., & Lang, C. H. (2015). Impact of Alcohol on Glycemic Control and Insulin Action. Biomolecules, 5(4), 2223–2246.

36. Hundal RS, Petersen KF, Mayerson AB, et al. Mechanism by which high-dose aspirin improves glucose metabolism in type 2 diabetes. J Clin Invest 2002; 109:1321-6.

37. White JR, Campbell RK: Dangerous and common drug interactions in patients with diabetes mellitus. Endocrinol Metab Clin North Am 29:789–802, 2000

38. Ben Salem C, Fathallah N, Hmouda H, et al. Drug-induced hypoglycaemia: an update. Drug Saf 2011; 34:21-45)

39. Ruvalcaba RH, Limbeck GA, Kelley VC. Acetaminophen and hypoglycemia. Am J Dis Child 1966; 112:558-60.)

40. Thomson JS, Prescott LF. Liver damage and impaired glucose tolerance after paracetamol overdosage. Br Med J 1966; 2:506-7.

41. Carnovale C, Gringeri M, Battini V, Mosini G, Invernizzi E, Mazhar F, Bergamaschi F, Fumagalli M, Zuccotti G, Clementi E, Radice S, and Fabiano V. Beta-blocker-associated hypoglycaemia: New insights from a real-world pharmacovigilance study. British Journal of clinical pharmacology. Volume 87, issue 8. P3320-3331.

42. White JR, Campbell RK: Dangerous and common drug interactions in patients with diabetes mellitus. Endocrinol Metab Clin North Am 29:789–802, 2000

43. Berne C: Metabolic effects of ACE inhibitors. J Intern Med 229:119–125, 1991

44. Herings RM, de Boer A, Stricker BH, et al. Hypoglycaemia associated with use of inhibitors of angiotensin converting enzyme. Lancet 1995; 345:1195-8.

45. Jarred G, Kennedy RL. Therapeutic perspective: starting an angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker in a diabetic patient. Ther Adv Endocrinol Metab 2010; 1:23-8.

46. Kennedy KE, Teng C, Patek TM, Frei CR. Hypoglycemia Associated with Antibiotics Alone and in Combination with Sulfonylureas and Meglitinides: An Epidemiologic Surveillance Study of the

FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Drug Saf. 2020 Apr;43(4):363-369. doi: 10.1007/s40264-019-00901-7. PMID: 31863282; PMCID: PMC7117991

47. Eberl S, Renner B, Neubert A, et al. Role of p-glycoprotein inhibition for drug interactions: evidence from in vitro and pharmacoepidemiologic studies. Clin Pharmacokinet 2007; 46:1039-49.,

48. Ruan XC, Tan PY, Tan Y. Clarithromycin and Glipizide Drug-drug Interaction Leading to Refractory Hypoglycemia. Cureus 2019;11: e4800

49. El Ghandour S, Azar ST. Dysglycemia associated with quinolones. Prim Care Diabetes 2015; 9:168-71.

50. Saraya A, Yokokura M, Gonoi T, et al. Effects of fluoroquinolones on insulin secretion and beta-cell ATP-sensitive K+ channels. Eur J Pharmacol 2004; 497:111-7.

51. Schopman JE, Simon AC, Hoefnagel SJ, et al. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Res Rev 2014; 30:11-22

52. Ogetii GN, Akech S, Jemutai J, et al. Hypoglycaemia in severe malaria, clinical associations and relationship to quinine dosage. BMC Infect Dis 2010; 10:334.

53. Phillips RE, Looareesuwan S, White NJ, et al. Hypoglycaemia and antimalarial drugs: quinidine and release of insulin. Br Med J (Clin Res Ed) 1986; 292:1319-21.

54. Phillips RE, Warrell DA, Looareesuwan S, et al. Effectiveness of SMS 201-995, a synthetic, long-acting somatostatin analogue, in treatment of quinine-induced hyperinsulinaemia. Lancet 1986; 1:713-6.

55. Campbell, I.H., Campbell, H. & Smith, D.J. Insulin signaling as a therapeutic mechanism of lithium in bipolar disorder. Transl Psychiatry 12, 350 (2022). https://doi.org/10.1038/s41398-022-02122-6