

ดาสีกลูคากอนและภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำขั้นรุนแรง Dasiglucagon and Severe Hypoglycemia

นิพนธ์ปริทัศน์

Review Article

พิรุณ ค่ำลี และ สุรีณี จิรกรียงไกร*

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล เขตบางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700

* Corresponding author: surinee.jir@mahidol.edu

วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2567;19(3):302-306.

Piroom Khamlee and Surinee Jirakriangkai*

Pharmacy Department, Siriraj Hospital, Faculty of Medicine, Mahidol University, Bangkoknoi, Bangkok, 10700, Thailand

* Corresponding author: surinee.jir@mahidol.edu

Thai Pharmaceutical and Health Science Journal 2024;19(3):302-306.

บทคัดย่อ

ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำขั้นรุนแรงเป็นอาการที่ควรเฝ้าระวังและให้การรักษาทันที เพราะอาจทำให้เสียชีวิตได้ เกิดมากในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่รักษาด้วยยาลดระดับน้ำตาลในเลือดหรืออินซูลิน ผู้ป่วยที่เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำขั้นรุนแรงอาจมีข้อจำกัดในการให้คาร์โบไฮเดรตทางปากหรือการฉีดกลูโคสทางหลอดเลือดดำ ดังนั้นอาจต้องใช้ผลิตภัณฑ์กลูคากอนซึ่งเป็นฮอร์โมนที่ออกฤทธิ์ต้านอินซูลิน มีประสิทธิภาพเพิ่มระดับน้ำตาลในเลือด ผู้ป่วยสามารถใช้ผลิตภัณฑ์กลูคากอนรักษาภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้เองโดยฉีดเข้าใต้ผิวหนัง สมาคมโรคเบาหวานประเทศสหรัฐอเมริกา (American Diabetes Association) แนะนำให้ผู้ป่วยเบาหวานที่เสี่ยงต่อภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำที่รุนแรงระดับ 2 ขึ้นไปให้มีกลูคากอนสำรองไว้ใช้เมื่อเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำทุกราย ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกพบว่า dasiglucagon มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำขั้นรุนแรง และมีรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่พร้อมใช้ได้ทันที สามารถเก็บได้ในอุณหภูมิห้อง dasiglucagon อาจเป็นทางเลือกหนึ่งในการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำขั้นรุนแรงในอนาคต

คำสำคัญ: ดาสีกลูคากอน; กลูคากอน; ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำขั้นรุนแรง

Abstract

Severe hypoglycemia is an alarming sign that needs urgent medical attention since it could be life-threatening. Severe hypoglycemia is found more frequent among diabetic patients treated with oral hypoglycemic drugs and insulin. Some of these patients with severe hypoglycemia may not be treated with oral carbohydrate or intravenous glucose. These patients could use products of glucagon which is an anti-insulin hormone to increase blood glucose level. The patients could self-administer glucagon product by subcutaneous injection. The American Diabetes Association recommends all diabetic patients with a risk of severe hypoglycemia level 2 or higher to carry adequate supply of glucagon products for urgent severe hypoglycemia. Clinical studies suggest efficacy and safety of dasiglucagon in severe hypoglycemia. Dasiglucagon products, with ready-to-use availability and feasible room temperature storage, could be an option in averting severe hypoglycemia.

Keywords: dasiglucagon; glucagon; severe hypoglycemia

Editorial note

Manuscript received in original form: June 22, 2024;
Revision notified: July 26, 2024;
Revision completed: August 14, 2024;
Accepted in final form: August 20, 2024;
Published online: September 30, 2024.

Journal website: <http://ejournals.swu.ac.th/index.php/pharm/index>

บทนำ

ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia) หมายถึง ภาวะของร่างกายในขณะที่มีระดับกลูโคสในเลือดลดต่ำลง โดยอาจมีสัญญาณหรืออาการกระตุ้นให้เกิดอาการบ่งชี้ถึงภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำต่อระบบประสาทส่วนกลางทั้งทางด้านจิตใจและอารมณ์ หรือระบบประสาทอัตโนมัติตามมาได้ โดยอาการของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำที่มักพบได้บ่อย ได้แก่ เหนื่อย อ่อนล้า วิงเวียน มีสมาธิลดลง สับสน มือสั่น เหงื่อออก ใจสั่น ฐึ่สึกหิว และในรายที่มีระดับน้ำตาลในเลือดต่ำขั้นรุนแรงอาจมีอาการโคม่าและถึงขั้นเสียชีวิตได้¹ โดยทั่วไปมักนิยามภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจาก Whipple triad โดยอ้างอิงจากผลตรวจระดับน้ำตาลในเลือดที่น้อยกว่า 70 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dL) ร่วมกับการมีสัญญาณหรืออาการแสดงของระดับน้ำตาลในเลือดต่ำร่วมด้วย การรักษาประกอบด้วย การทดแทนด้วยน้ำตาลกลูโคส การให้ความรู้ผู้ป่วยและการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรม²

สาเหตุการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ

โดยทั่วไปสาเหตุของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำมักพบในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่อยู่ระหว่างการรักษาดัวยาลดระดับน้ำตาลในเลือดหรืออินซูลิน ส่วนในผู้ป่วยกลุ่มอื่น ๆ สามารถพบได้แต่มีอัตราการเกิดอุบัติการณ์ที่ต่ำ เช่น กลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยารักษาโรคบางชนิด (ACE inhibitors, β -blockers, quinolones)³ การตีมีแอลกอฮอล์ ผู้ป่วยวิกฤติ ผู้ป่วยพร่องฮอร์โมนต้านฤทธิ์อินซูลิน (counter-regulatory hormone deficiencies) หรือผู้ป่วยเนื้องอกที่ไม่ใช่ไอส์เลตเซลล์ (non-islet cell tumors) เป็นต้น² จากการศึกษาของ Lamounier และคณะ พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างน้อย 1 ครั้งในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานประเภทที่ 1 ได้ถึงร้อยละ 91.7 ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานประเภทที่ 2 พบได้ร้อยละ 61.8 ทั้งนี้เป็นผู้ป่วยที่มีอาการน้ำตาลใน

เลือดต่ำขั้นรุนแรงถึงร้อยละ 20 และ 10.3 ในกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวตามลำดับ⁴

ระดับความรุนแรงภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ

ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจัดเป็นภาวะที่มีความสำคัญทางการแพทย์และอาจเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มผู้ป่วยโรคเบาหวานซึ่งเป็นผลกระทบจากการรักษาด้วยยาลดระดับน้ำตาลในเลือด โดยสามารถแบ่งระดับความรุนแรงของอาการตามค่าน้ำตาลในเลือดได้ดังนี้ ระดับที่ 1 (ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 70 mg/dL) ระดับที่ 2 (ต่ำกว่า 54 mg/dL) และระดับที่ 3 จัดเป็นขั้นรุนแรงที่ผู้ป่วยจะมีอาการบกพร่องด้านการรับรู้ขั้นรุนแรง (severe cognitive impairment) ร่วมกับอาการทางกายโดยต้องให้การรักษาและแก้ไขภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเพื่อฟื้นฟูด้านการรับรู้ อย่างทันที่⁵

พยาธิวิทยาของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ

อาการแสดงของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเกิดขึ้นจากการกระตุ้นของระบบประสาทซิมพาเทติกทำให้เกิดอาการเหงื่อออก ใจสั่น มือสั่น กระวนกระวาย และรู้สึกหิว ระบบประสาทส่วนกลางเมื่อมีกลูโคสไหลเวียนเข้าสู่สมองลดลงจะส่งผลให้เกิดอาการสับสน สมารถลดลง หงุดหงิด อาการหลอน โคม่า และเสียชีวิตได้¹ ในสภาวะปกติร่างกายจะมีกลไกป้องกันต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำประกอบด้วย ระบบฮอร์โมนและสัญญาณประสาทเพื่อควบคุมการหลั่งอินซูลินในร่างกายให้มีการปลดปล่อยกลูโคสจากตับเข้าสู่กระแสเลือดและกระตุ้นให้ร่างกายนำกลูโคสไปใช้แหล่งพลังงานอย่างมีประสิทธิภาพ กล่าวคือ เมื่อร่างกายมีระดับน้ำตาลในเลือดลดลง เบต้า-เซลล์ (beta-cell) จะหลั่งอินซูลินลดลงส่งผลให้เกิดการสร้างน้ำตาล (gluconeogenesis) จากตับและไต และเกิดการสลายไกลโคเจนตามมา (glycogenolysis) ที่ตับ โดยกระบวนการนี้สามารถรักษาระดับน้ำตาลกลูโคสในเซรัมได้ 8 ถึง 12 ชั่วโมง หรือจนกระทั่งไกลโคเจนที่สะสมในร่างกายหมดไป เมื่อระดับน้ำตาลในเลือดต่ำกว่าปกติมาก การตอบสนองของร่างกายด้วยกลไก counter-regulatory hormone จะเข้ามามีบทบาทโดยแอลฟา-เซลล์ (alpha-cell) ในตับอ่อนจะหลั่งกลูคากอนเพื่อต่อต้านสภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำในร่างกาย ในช่วงที่มีระดับน้ำตาลในเลือดต่ำระยะเฉียบพลันนี้หากระดับน้ำตาลในเลือดยังคงต่ำอยู่จะมีการหลั่งอิพิเนฟริน (epinephrine) จากต่อมหมวกไตเพิ่มเติม และในรายที่มีภาวะน้ำตาลนำเลือดต่ำดำเนินต่อไป โกรทฮอร์โมน (growth hormone) และ คอร์ติซอล (cortisol) มีบทบาทต่อการรักษาสมดุลของระดับน้ำตาลในร่างกายต่อไป²

การรักษาภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ

Dextrose ในรายที่มีภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรงควรให้ Dextrose ทางหลอดเลือดดำ และตามด้วยการหยดเข้าหลอดเลือด

เลือดต่ำอย่างช้า ๆ และในรายที่มีสติสามารถรับประทานได้ อาจให้อาหารประเภทคาร์โบไฮเดรตที่ดูดซึมง่ายทางปาก เช่น น้ำผลไม้ เป็นต้น² ให้กลูโคสประมาณ 15 ถึง 20 กรัม ภายหลังจากการเสริมน้ำตาลกลูโคสแบบรับประทาน 15 นาทีแล้ว หากระดับน้ำตาลในเลือดยังคงต่ำอยู่ (< 70 mg/dL) สามารถให้น้ำตาลกลูโคสรับประทานซ้ำได้อีกตามปริมาณที่แนะนำ เมื่อระดับน้ำตาลในเลือดมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นควรให้ผู้ป่วยรับประทานเป็นมื้ออาหารหรืออาหารว่างเพื่อป้องกันภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำกลับมาเป็นซ้ำได้อีก⁶

กลูคากอน เป็นเปปไทด์ฮอร์โมนที่สร้างได้จาก แอลฟา-เซลล์ในตับอ่อนเพื่อแก้ไขภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำโดยมีฤทธิ์เพิ่มระดับน้ำตาลในเลือดได้ ปัจจุบันพบว่า กลูคากอนสังเคราะห์ด้วยวิธี recombinant DNA (rDNA) ถูกพัฒนาขึ้นมาเป็นทางเลือกในการรักษาภาวะระดับน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรงได้อย่างมีประสิทธิภาพ⁶ เดิมกลูคากอนในห้องทดลองจะต้องถูกเตรียมจากผงแห้งให้อยู่ในรูปแบบสารละลายก่อนนำไปใช้ฉีดให้แก่ผู้ป่วย (อาจให้ทางใต้ผิวหนัง กล้ามเนื้อ หรือหลอดเลือดดำ) และพบว่ามีประสิทธิภาพชีวภาพ (biological activity)⁷ อีกทั้งยังต้องมีเทคนิคที่เหมาะสมในกระบวนการเตรียมสารละลายกลูคากอนและใช้เวลาในการเตรียมยาก่อนบริหารยาให้แก่ผู้ป่วย⁸ นอกจากนี้ความซับซ้อนในการให้การรักษามักพบได้บ่อยระหว่างการดูแลรักษาผู้ป่วยโดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่อยู่ในสภาวะวิกฤติซึ่งอาจเกิดความผิดพลาดในกระบวนการบริหารยาให้แก่ผู้ป่วยได้ง่าย⁹ ปัจจุบันพบว่า มีการพัฒนา กลูคากอน อนุพันธ์ (glucagon analog) ให้อยู่ในรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่พร้อมใช้ได้ทันที โดยอาจเป็นทางเลือกในการรักษาภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำขั้นรุนแรง ให้ความสะดวกและรวดเร็วในการบริหารยาให้แก่ผู้ป่วยในภาวะวิกฤติอย่างทันที่ ทั้งนี้ โดยมีรายละเอียดของข้อมูลทางด้านประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และผลการศึกษาด้านคลินิกที่กล่าวในหัวข้อถัดไป^{10,11}

Dasiglucagon

ชื่อการค้าและข้อมูลทั่วไป

Dasiglucagon ได้รับอนุมัติให้ขึ้นทะเบียนยาจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาเมื่อวันที่ 22 มีนาคม พ.ศ. 2564 ในชื่อการค้า ZEGALOGUE® เพื่อใช้ในการรักษาภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำขั้นรุนแรงในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีอายุตั้งแต่ 6 ปีขึ้นไปในรูปแบบพร้อมฉีดเข้าทางใต้ผิวหนัง (หน้าท้องส่วนล่าง สะโพก ต้นขา หรือต้นแขนด้านนอก) ในรูปแบบเภสัชภัณฑ์ autoinjector และ prefilled syringe ในขนาด 0.6 มิลลิกรัมต่อ 0.6 มิลลิลิตร (mg/mL) สำหรับใช้ฉีดครั้งเดียว โดยมีข้อแนะนำในการใช้ยาหลังจากการฉีดยาโดสแรกแล้วควรโทรหรือแจ้งหน่วยการแพทย์ฉุกเฉินทันทีเพื่อรับการรักษาทันทีที่เหมาะสมต่อไป หากภายใน 15 นาทีหลังการฉีดโดสแรกแล้วผู้ป่วยไม่

ตอบสนองต่อยา สามารถให้ยาฉีดเข็มใหม่ซ้ำได้อีกครั้งระหว่างรอหน่วยการแพทย์ฉุกเฉินจะมาถึง เมื่อผู้ป่วยตอบสนองต่อ dasiglucagon แล้วควรให้ผู้ป่วยรับประทานอาหารประเภทคาร์โบไฮเดรต ทั้งนี้ จากข้อมูลเอกสารกำกับยามีข้อห้ามใช้ในกลุ่มผู้ป่วย pheochromocytoma และมีข้อควรระวังในกลุ่มผู้ป่วย insulinoma¹²

กลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism of Action)

Dasiglucagon มีคุณสมบัติเป็น glucagon receptor agonist โดยมีฤทธิ์เพิ่มน้ำตาลในเลือดโดยการกระตุ้น glucagon receptor ที่ตับและทำให้เกิดการเร่งการสลายไกลโคเจนและมีการปลดปล่อยกลูโคสจากตับเข้าสู่กระแสเลือด ดังนั้นปริมาณไกลโคเจนสะสมในตับจึงเป็นปัจจัยที่สำคัญต่อการออกฤทธิ์ของ Dasiglucagon ในการต่อต้านสภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้อย่างมีประสิทธิภาพ¹²

เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)^{7, 12}

การดูดซึมยา หลังจากอาสาสมัครได้รับยา dasiglucagon 0.6 mg โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง พบว่า มีค่าเฉลี่ยของระดับยาสูงสุดในเลือดปริมาณ 5,110 พิโกกรัมต่อมิลลิลิตร (pg/mL) ในระยะเวลาประมาณ 35 นาที

การกระจายยา มีค่าเฉลี่ยปริมาตรการกระจายตัวปรากฏอยู่ในช่วงระหว่าง 47 ถึง 57 ลิตร ภายหลังจากอาสาสมัครได้รับยาฉีดเข้าทางใต้ผิวหนัง

การขจัดยา พบว่า dasiglucagon มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 30 นาที

การเปลี่ยนแปลงยา dasiglucagon มีกระบวนการเปลี่ยนแปลงยาเช่นเดียวกับฮอร์โมนกลูคากอนจากธรรมชาติในร่างกายโดยจะถูกย่อยสลายด้วยกระบวนการ proteolytic ในกระแสเลือด ตับ และไต

เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics)

จากการศึกษาทางเภสัชพลศาสตร์ของ dasiglucagon 0.3, 0.6 mg และ GlucaGen® (glucagon) 0.5 mg, 1 mg ในอาสาสมัครผู้ใหญ่ที่เป็นโรคเบาหวานประเภทที่ 1 พบว่า การให้ dasiglucagon 0.3 mg เทียบกับ glucagon 0.5 mg และ dasiglucagon 0.6 mg เทียบกับ glucagon 1.0 mg ทางใต้ผิวหนัง สามารถเพิ่มน้ำตาลในเลือดให้สูงขึ้นได้อย่างรวดเร็วไม่แตกต่างกัน (อาสาสมัครถูกควบคุมให้มีระดับน้ำตาลในเลือดเริ่มต้น 55 mg/dL ด้วยการหยดอินซูลินเข้าทางหลอดเลือดดำก่อนเริ่มการศึกษา) โดยอาสาสมัครมีระดับกลูโคสในเลือดเพิ่มสูงขึ้น 20 mg/dL ภายใประยะเวลา 9 ถึง 10 นาที และมีระดับกลูโคสในเลือดสูงถึง 70 mg/dL ในระยะเวลา 6 นาที⁷ และยังมีการศึกษาในอาสาสมัครผู้ใหญ่ที่เป็นโรคเบาหวานประเภทที่ 1 ที่มีระดับกลูโคสในเลือดเริ่มต้นในปริมาณ 55 mg/dL ก่อนที่จะให้ยา พบว่า ภายหลังจากการให้ ZEGALOGUE® ปริมาณ 0.6 mg เข้าทางใต้ผิวหนังครั้งเดียวเมื่อ

ตรวจวัดระดับกลูโคสในเลือดอาสาสมัครมีค่าเฉลี่ยของระดับกลูโคสที่เพิ่มขึ้นจากเริ่มต้น 168 mg/dL ในระยะเวลา 90 นาที นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในผู้ป่วยเด็กโรคเบาหวานประเภทที่ 1 ที่มีอายุตั้งแต่ 7 ถึง 17 ปีที่มีระดับกลูโคสในเลือดเริ่มต้นในปริมาณ 60 mg/dL ก่อนที่จะให้ยา พบว่า ภายหลังจากการให้ ZEGALOGUE® ปริมาณ 0.6 mg เข้าทางใต้ผิวหนังครั้งเดียวเมื่อตรวจวัดระดับกลูโคสในเลือด สามารถเพิ่มระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือดได้โดยมีค่าเฉลี่ยของระดับกลูโคสเป็น 162 mg/dL ในระยะเวลา 60 นาที¹²

ข้อมูลด้านความปลอดภัยของยา dasiglucagon¹²

จากข้อมูลของเอกสารกำกับยา ZEGALOGUE® มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่พบจากการศึกษาทางคลินิก ซึ่งแบ่งผลการศึกษาตามช่วงอายุของผู้ป่วยได้ดังนี้ ในกลุ่มอาสาสมัครผู้ใหญ่ที่เป็นโรคเบาหวานประเภทที่ 1 จำนวน 316 คน พบอาการไม่พึงประสงค์ในกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับยา ZEGALOGUE® จำนวน 116 คน (อายุเฉลี่ย 40 ปี) โดยมักมีอาการแสดงภายใน 12 ชั่วโมงหลังได้รับยา ZEGALOGUE® ในการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มควบคุมและยาหลอกนี้ (Placebo-Controlled trial) พบสัดส่วนอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างกลุ่มควบคุมและยาหลอก คิดเป็นร้อยละได้ดังนี้ อาการคลื่นไส้ (57 : 4), อาเจียน (25 : 2), ปวดศีรษะ (11 : 4), ท้องเสีย (5 : 0), และอาการปวดบริเวณที่ฉีดยา (2 : 0) และมีรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ ZEGALOGUE® ในผู้ป่วยเด็กที่เป็นเบาหวานประเภทที่ 1 (อายุ 6 ถึง 17 ปี) โดยพบอาการไม่พึงประสงค์ได้ในช่วง 12 ชั่วโมงหลังได้รับยาเฉพาะในกลุ่มควบคุมจำนวน 20 ราย และไม่พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ และอาการปวดบริเวณที่ฉีดยา นอกจากนี้ยังมีรายงานอาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ หลังจากการใช้ยา ZEGALOGUE® ในช่วง 12 ชั่วโมงโดยพบได้น้อยกว่าร้อยละ 2 ได้แก่ ความดันโลหิตสูง ความดันโลหิตต่ำ ซึ่พจรช้าลง อาการรูบโจสัน และความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนแปลงอริยาบท

จากการศึกษาทางคลินิก มีรายงานการแพ้ยา ZEGALOGUE® ในอัตราที่น้อยกว่าร้อยละ 1 (4/498) โดยสามารถตรวจพบภูมิคุ้มกันต่อยา (anti-drug antibodies) ในร่างกายของผู้ป่วยได้ มีผู้ป่วย 2 รายที่ตรวจพบภูมิคุ้มกันต่อยาในร่างกายหลังได้รับ ZEGALOGUE® ครั้งเดียวแล้วอย่างน้อย 14 เดือน พบผู้ป่วยหนึ่งรายที่ได้รับ ZEGALOGUE® หลายครั้งเกิดภูมิคุ้มกันต่อยาและเกิดปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันข้ามกลุ่มต่อฮอร์โมนกลูคากอนธรรมชาติในร่างกาย

การศึกษาทางคลินิกของยา dasiglucagon ในการรักษาภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำขั้นรุนแรง

Pieber TR และคณะ¹¹ ได้ศึกษาทางคลินิกในรูปแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมแบบปกปิดสองทาง (randomized, double-blind trial) ในอาสาสมัครผู้ใหญ่ที่เป็นโรคเบาหวานประเภทที่ 1 (อายุ 18 ถึง 75 ปี) เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยา dasiglucagon ในรูปแบบเภสัชภัณฑ์พร้อมใช้ (ready-to-use) สำหรับฉีดเข้าทางใต้ผิวหนังเพื่อรักษาภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำขั้นรุนแรง มีจำนวนอาสาสมัครเข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 170 คน โดยสุ่มแบ่งอาสาสมัครออกเป็น 3 กลุ่มให้ได้รับการรักษาตามกลุ่มทดสอบเพียงโดสเดียว ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับ dasiglucagon ทางใต้ผิวหนังในขนาด 0.6 mg, กลุ่มที่ได้รับยาหลอก, และกลุ่มที่ได้รับกลูคากอนในรูปแบบที่ต้องเตรียมให้อยู่ในรูปแบบสารละลาย (reconstituted glucagon) ก่อนให้ทางใต้ผิวหนังขนาด 1.0 mg ในอัตราส่วน 2:1:1 ซึ่งก่อนให้ยาทดสอบอาสาสมัครจะถูกควบคุมระดับกลูโคสในเลือดให้ได้ เท่ากับ 55 mg/dL ด้วยอินซูลินทางหลอดเลือดดำทุกราย โดยผลลัพธ์หลักของศึกษานี้จะใช้ระยะเวลาที่ระดับกลูโคสในเลือดของผู้ป่วยที่ฟื้นตัวเพิ่มขึ้นจากระดับน้ำตาลในเลือด ณ จุดเริ่มต้นมากกว่า 20 mg/dL ขึ้นไปนำมาใช้ในการวิเคราะห์และใช้กลุ่มที่ได้รับยาหลอกเป็นกลุ่มเปรียบเทียบ ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับกลูคากอนจะนำไปใช้เป็นกลุ่มอ้างอิง ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ dasiglucagon ฉีดเข้าทางใต้ผิวหนังในขนาด 0.6 mg นั้นมีระยะเวลาฟื้นตัวของระดับกลูโคสในเลือดแตกต่างกับกลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่ามัธยฐานเท่ากับ 10 นาทีในกลุ่มที่ได้รับ dasiglucagon และ 40 นาทีในกลุ่มยาหลอก (log-rank test; $P < 0.001$) มีรายงานด้านความปลอดภัยจากการใช้ยา dasiglucagon โดยมีอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย เช่น อาการคลื่นไส้ อาเจียน เช่นเดียวกับการรักษาด้วยกลูคากอนทั่วไป

Bailey TS และคณะ¹³ ได้ศึกษาเพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ dasiglucagon ในรูปแบบ autoinjector ในอาสาสมัครผู้ใหญ่ที่เป็นโรคเบาหวานประเภทที่ 1 (อายุ 18 ถึง 75 ปี) ในการรักษาภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำขั้นรุนแรงในรูปแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมแบบปกปิดแบบสองทาง มีอาสาสมัครจำนวน 45 คน ถูกสุ่มแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับ dasiglucagon ทางใต้ผิวหนังในขนาด 0.6 mg ครั้งเดียว และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ในอัตราส่วน 3:1 เมื่อเริ่มต้นการศึกษาอาสาสมัครทุกรายจะถูกเหนี่ยวนำให้มีระดับกลูโคสในเลือดเริ่มต้นในปริมาณ 55 mg/dL ด้วยอินซูลินทางหลอดเลือดดำ ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยมีปริมาณกลูโคสในเลือดสูงขึ้นจากระดับน้ำตาลในเลือดเริ่มต้นเกินกว่า 20 mg/dL ระยะเวลาที่ระดับกลูโคสกลับสู่ค่าปกติ ยา dasiglucagon มีค่าเฉลี่ย 10 นาที (95% CI: 8 - 12) และกลุ่มยาหลอกค่าเฉลี่ย 35 นาที (95% CI: 20,-) ตามลำดับและมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (log-rank test; $P < 0.01$)

โดยข้อมูลอาสาสมัคร 4 คนในกลุ่มที่ได้รับยา dasiglucagon มีระดับน้ำตาลในเลือดภายในระยะเวลา 15 นาทีหลังได้รับยา พบร้อยละ 88 โดย 1 คนในกลุ่มที่ได้รับ dasiglucagon มีระดับน้ำตาลในเลือดภายใน 30 นาที พบร้อยละ 97 และไม่มีพบในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก การศึกษานี้วิเคราะห์กลุ่มย่อยเพื่อหาความแตกต่างระหว่างตำแหน่งที่ฉีด dasiglucagon เข้าทางใต้ผิวหนังกับระยะเวลาในการฟื้นตัวของระดับกลูโคสในเลือด พบว่าตำแหน่งที่ฉีดระหว่างต้นแขนและสะโพกไม่เกิดความแตกต่าง (stratified log-rank test; $P = 0.84$) การศึกษานี้ไม่พบอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์จากยา dasiglucagon ที่ร้ายแรง พบเพียงอาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ ท้องเสีย ปวดบริเวณที่ฉีดยา เป็นต้น

มีการศึกษาการใช้ dasiglucagon ในประชากรเด็กและวัยรุ่นที่มีโรคเบาหวานชนิดที่ 1 โดย Battelino T และคณะ¹⁰ ในรูปแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมแบบปกปิดแบบสองทางในผู้ที่ถูกวินิจฉัยเป็นเบาหวานประเภทที่ 1 มานานเกิน 1 ปีและมีน้ำหนักตัวตั้งแต่ 20 กิโลกรัมขึ้นไป อายุระหว่าง 6 ถึง 17 ปี มีผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 42 ราย เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ dasiglucagon ในการรักษาภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำขั้นรุนแรง ผู้เข้าร่วมการศึกษากลับมาสุ่มให้แบ่งออกเป็น 3 กลุ่มให้ได้รับยาทดสอบตามกลุ่มเพียงโดสเดียว ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับ dasiglucagon ทางใต้ผิวหนังในขนาด 0.6 mg, กลุ่มที่ได้รับยาหลอก, และกลุ่มที่ได้รับกลูคากอนในรูปแบบที่ต้องเตรียมให้อยู่ในรูปแบบสารละลายก่อนให้ทางใต้ผิวหนังในชื่อการค้า GlucaGen® ตามขนาดของเอกสารกำกับยากำหนด ในอัตราส่วน 2:1:1 ผู้เข้าร่วมการศึกษากลับมาสุ่มให้เหนี่ยวนำให้มีระดับน้ำตาลในเลือดเริ่มต้นก่อนที่จะเข้ารับยาตามกลุ่มทดสอบด้วยอินซูลินทางหลอดเลือดดำก่อนให้อยู่ในช่วงระหว่าง ไม่ต่ำกว่า 54 ถึง 80 mg/dL ผลการศึกษา พบว่าผู้เข้าร่วมการศึกษามีปริมาณกลูโคสในเลือดสูงขึ้นจากระดับน้ำตาลในเลือดเริ่มต้นเกินกว่า 20 mg/dL ระยะเวลาจากการได้รับยาจนระดับน้ำตาลในเลือดกลับสู่ค่าปกติ ยา dasiglucagon มีค่าเฉลี่ย 10 นาที (95% CI: 8 - 12) เปรียบเทียบกับยาหลอกมีค่าเฉลี่ย 30 นาที (95% CI: 20 - 0) ตามลำดับและมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (log-rank test; $P < 0.01$) ทั้งนี้ในกลุ่มที่ได้รับกลูคากอนมีระยะเวลากลับสู่ค่าปกติของระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือดดังกล่าวในค่ามัธยฐาน 10 นาที (8, 12) ไม่รวมระยะเวลาเตรียมยาให้เป็นสารละลาย กลูคากอนพร้อมฉีด กลุ่มที่ได้รับ dasiglucagon สามารถมีระดับน้ำตาลในเลือดฟื้นตัวได้ตามเกณฑ์ได้ทุกราย ในขณะที่กลุ่มยาหลอกพบในอัตราร้อยละ 18 การศึกษานี้ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่รุนแรง โดยพบอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาเจียน สอดคล้องกับการศึกษาของ Pieber TR¹¹ และ Bailey TS และคณะ¹³

บทสรุป

ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเป็นอาการที่ควรเฝ้าระวังและให้การรักษาอย่างทันท่วงทีเนื่องจากอาจเป็นสาเหตุนำไปสู่การเสียชีวิตได้² โดยพบอุบัติการณ์ได้มากในกลุ่มผู้ป่วยโรคเบาหวานที่รับการรักษาด้วยยาลดระดับน้ำตาลในเลือดหรืออินซูลิน³ ผู้ป่วยที่เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำขั้นรุนแรงอาจมีข้อจำกัดในการให้คาร์โบไฮเดรตทางปากหรือการฉีดกลูโคสทางหลอดเลือดดำ⁴ กลูคากอนเป็นฮอร์โมนที่จัดอยู่ในกลุ่มฮอร์โมนที่ออกฤทธิ์ต้านอินซูลินมีประสิทธิภาพในการเพิ่มระดับน้ำตาลในเลือด และในปัจจุบันพบว่าผลิตภัณฑ์กลูคากอนมีบทบาทสำคัญในการรักษาภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำโดยที่ผู้ป่วยสามารถบริหารยาด้วยตนเอง สมาคมโรคเบาหวานประเทศสหรัฐอเมริกา (American Diabetes Association) ได้แนะนำให้ผู้ป่วยเบาหวานที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำที่มีความรุนแรงระดับ 2 ขึ้นไปให้มีสำรองไว้ใช้เมื่อเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำทุกราย⁶ จากการรวบรวมข้อมูลการศึกษาทางคลินิกและความปลอดภัยของ dasiglucagon ช้างต้น พบว่ามีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำขั้นรุนแรง และมีรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่พร้อมใช้ได้ทันทีที่สามารถเก็บได้ในอุณหภูมิห้อง dasiglucagon อาจเป็นทางเลือกหนึ่งในการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำขั้นรุนแรงในอนาคต

References

1. Hamdy O. Hypoglycemia.2020. (Accessed on Dec. 31, 2023, at <https://emedicine.medscape.com/article/122122-overview?form=fpf#a4>)
2. Mathew P, Thoppil D. Hypoglycemia. 2022. (Accessed on Dec 31, 2023, at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534841/>)
3. Vue MH, Setter SM. Drug-induced glucose alterations part 1: drug-induced hypoglycemia. *Diabetes Spectr* 2011;24(3):171-177.
4. Lamounier RN, Geloneze B, Leite SO, et al. Hypoglycemia incidence and awareness among insulin-treated patients with diabetes: the HAT study in Brazil. *Diabetol Metab Syndr* 2018;10:1-10.
5. International Hypoglycaemia Study Group. Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) should be reported in clinical trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40(1):155-157.
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2022 abridged for primary care providers. *Clin Diabetes* 2022;40(1):10-38.
7. Hövelmann U, Bysted BV, Mouritzen U, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of dasiglucagon, a novel soluble and stable glucagon analog. *Diabetes Care* 2018;41(3):531-537.
8. Fresenius-kabi. Glucagon for injection 2019 (Accessed on Dec. 31, 2023, at http://editor.fresenius-kabi.us/PIs/US-PH-Glucagon_ER_Kit_FK-451541_Sep_2019-PI.pdf)
9. Rylander D Jr. Treating severe hypoglycemia: rapid mixing of lyophilized glucagon and diluent at point of care with the Enject GlucaPen. *J Diabetes Sci Technol* 2015;9(1):34-37.
10. Battelino T, Tehranchi R, Bailey T, et al. Dasiglucagon, a next-generation ready-to-use glucagon analog, for treatment of severe hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes: results of a phase 3, randomized controlled trial. *Pediatr Diabetes* 2021;22(5): 734-741.
11. Pieber TR, Aronson R, Hövelmann U, et al. Dasiglucagon-A next-generation glucagon analog for rapid and effective treatment of severe hypoglycemia: results of phase 3 randomized double-blind clinical trial. *Diabetes Care* 2021;44(6):1361-1367.
12. A/S ZP. Highlights of prescribing information ZEGALOGUE®. 2021 (Accessed on Dec. 31, 2023, at https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/214231s000lbl.pdf)
13. Bailey TS, Willard J, Klaff LJ, et al. Dasiglucagon, a next-generation glucagon analogue, for treatment of severe hypoglycaemia via an autoinjector device: results of a phase 3, randomized, double-blind trial. *Diabetes Obes Metab* 2021;23(10):2329-2335.
14. Kedia N. Treatment of severe diabetic hypoglycemia with glucagon: an underutilized therapeutic approach. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2011; 4:337-346.