

## หลักการใช้ยารักษาโรคเบาหวานในปัจจุบัน

วีระพล ภิมาลัย\* และ พยอม สุขเอนกนันท์

กลุ่มวิชาเภสัชกรรมคลินิกและวิจัย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

\* Corresponding author: [poppy044@yahoo.com](mailto:poppy044@yahoo.com)

### บทคัดย่อ

โรคเบาหวานเป็นโรคเรื้อรังที่มีอัตราการความชุกเพิ่มมากขึ้น โดยคาดว่าในปี ค.ศ. 2025 อัตราความชุกจะเพิ่มสูงขึ้นจากเดิมถึงร้อยละ 91 เป้าหมายในการรักษาโรคเบาหวานในปัจจุบัน คือ การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดโดยให้ระดับ HbA<sub>1c</sub> น้อยกว่า 7% หรือให้ใกล้เคียงกับคนปกติมากที่สุด คือ มีระดับ HbA<sub>1c</sub> น้อยกว่า 6% โดยไม่เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ เนื่องจากการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดที่ใกล้เคียงคนปกติมากที่สุดจะลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคแทรกซ้อน แนวทางการรักษาในปัจจุบันแนะนำให้เริ่มด้วยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม ร่วมกับการใช้ยาเมทฟอร์มิน เมื่อระดับน้ำตาลในเลือดยังไม่อยู่ในช่วงเป้าหมายหรือสูงต่อเนื่องให้เพิ่มยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มใดก็ได้ 1 ชนิด แต่สำหรับผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงมาก เช่น มี HbA<sub>1c</sub> มากกว่า 8% หรือมีระดับน้ำตาลในเลือดที่เวลาใดก็ตามมากกว่า 300 มก./ดล. ควรให้อินซูลินชนิดออกฤทธิ์ปานกลางหรือยาว และในผู้ป่วยที่ได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือด 2 ชนิดแล้วยังไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ควรเริ่มให้อินซูลินเร็วขึ้น เพื่อคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ตามเป้าหมาย โดยควรหยุดยากกลุ่มซัลโฟนิลยูเรียหรือกลุ่มกลีโนลิด เนื่องจากยาสองชนิดนี้ไม่ช่วยเสริมฤทธิ์อินซูลิน ยารักษาโรคเบาหวานมีหลายกลุ่มแบ่งตามการออกฤทธิ์ คือ 1) ยาที่กระตุ้นตับอ่อนให้หลั่งอินซูลิน เช่น ซัลโฟนิลยูเรีย และกลีโนลิด 2) ยาที่เพิ่มความไวของเซลล์ต่อการใช้อินซูลิน เช่น ไบควาโนด์ โซอะโซลิตินไดโอน 3) ยาที่มีฤทธิ์ลดการดูดซึมกลูโคสจากลำไส้เล็ก เช่น แอลฟา-กลูโคซิเดส อินฮิบิเตอร์ และ 4) อินซูลินชนิดฉีด และยังมียากกลุ่มใหม่อีก 2 กลุ่มที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของอเมริกา คือ จีแอลพี-1 (เช่น เอกซินาไทด์ รูปแบบฉีด) ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งฮอร์โมนกลูคาگونที่ผลิตจากโคสในร่างกายนอกจากเพิ่มจำนวนเบต้าเซลล์ที่ตับอ่อน และกลุ่มโมลิน อะโกนิส (เช่น พรามลินไทด์รูปแบบฉีด) โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างกลูคาگون ยังไม่มีงานวิจัยที่แสดงให้เห็นชัดว่าชนิดใดดีกว่าชนิดใด ดังนั้นการเลือกใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดจึงขึ้นกับประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลในเลือดให้ได้ตามเป้าหมาย ผลดีต่อการลดภาวะแทรกซ้อน อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ผู้ป่วยทนต่อยาได้ รวมถึงค่าใช้จ่ายที่ไม่สูงเกินไป

คำสำคัญ: โรคเบาหวาน, เมทฟอร์มิน, การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม, การใช้ยา

*Thai Pharm Health Sci J 2008;3(1):169-179*<sup>§</sup>

### บทนำ

โรคเบาหวานเป็นโรคเรื้อรังที่เกิดจากผลของความผิดปกติของกระบวนการเมแทบอลิซึม อาการแสดงของโรคเบาหวานคือ มีระดับน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) ซึ่งเป็นผลจากความบกพร่องในการผลิตอินซูลินจากตับอ่อน และ/หรือภาวะดื้อต่ออินซูลิน คือ การที่เนื้อเยื่อลดการตอบสนองต่ออินซูลิน การที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงเป็นเวลานานก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่อหลอดเลือดแดงขนาดเล็ก (microvascular complication) และ หลอดเลือดแดงขนาดใหญ่ (macrovascular complication) ได้แก่ ผลเรื้อรังที่เข้ารักษาไม่หาย และความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร ระบบ

ทางเดินปัสสาวะ ระบบสืบพันธุ์ และระบบประสาทอัตโนมัติตามอด ไตวาย รวมทั้งโรคหัวใจและหลอดเลือด<sup>1</sup>

เบาหวานเป็นโรคที่พบบ่อยที่สุดในประชากรโลกในศตวรรษที่ 21 นี้ โดยมีการคาดคะเนความชุกของผู้ป่วยเบาหวานจะเพิ่มจาก 151 ล้านคน ในปี ค.ศ. 2000 เป็น 221 ล้านคนในปี ค.ศ. 2010<sup>2</sup> และเพิ่มสูงถึง 300 ล้านคน ในปี ค.ศ. 2025<sup>3</sup> โดยประมาณการณ์ว่าประเทศกำลังพัฒนาในแถบทวีปเอเชียจะมีอัตราผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เพิ่มสูงที่สุดในจำนวนของผู้ป่วยเบาหวานทั้งหมด คือ ประมาณร้อยละ 91<sup>2-4</sup> ในประเทศไทยพบผู้ป่วยเบาหวานในคนที่มีอายุเท่ากับหรือมากกว่า 35 ปี ประมาณ 2.4 ล้านคน คิดเป็นอัตราการความชุกร้อยละ 9.6 โดยพบอัตราการความชุกของโรคเบาหวานสูงสุดใน

<sup>§</sup> 13<sup>th</sup> year of Srinakharinwirot Journal of Pharmaceutical Science

คนที่มีอายุเท่ากับหรือมากกว่า 65 ปี และผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2<sup>5</sup> จากสถิติของกระทรวงสาธารณสุขประเทศไทย ปี พ.ศ. 2547 พบอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยเบาหวาน 12.3 คนต่อประชากร 1 แสนคน<sup>6,7</sup> สาเหตุของการเสียชีวิตส่วนใหญ่มาจากภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวาน การป้องกันไม่ให้เป็นโรคเบาหวานหรือการรักษาผู้ป่วยเบาหวานให้มีระดับน้ำตาลในเลือดใกล้เคียงกับคนปกติมากที่สุดจะช่วยชะลอการเกิดภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยได้

สมาคมโรคเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกา (American Diabetic Association; ADA) เป็นองค์กรที่เสนอมาตรฐานการดูแลผู้ป่วยเบาหวานซึ่งเป็นที่ยอมรับอย่างกว้างขวาง แนวทางในการรักษาโรคเบาหวานมีการปรับปรุงตามข้อมูลที่ได้จากการวิจัยใหม่ ๆ รวมถึงรายงานผลอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ซึ่งแนวทางในการรักษาโรคเบาหวานดังกล่าวครอบคลุมด้านการป้องกันและการรักษาโรคเบาหวานทั้งโดยการใช้และไม่ใช้ยา รวมทั้งการดูแลสุขภาพตนเองของผู้ป่วยเบาหวาน<sup>1</sup> ซึ่งในบทความนี้จะเน้นเรื่องแนวทางในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานประเภทที่ 2 โดยैया

### กระบวนการเมแทบอลิซึมปกติของร่างกาย

กระบวนการเมแทบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรตในภาวะปกติของร่างกายทำให้มีสมดุลของกลูโคสโดยมีระดับน้ำตาลในเลือดอยู่ในช่วง 55 - 140 มก./ดล. สมองใช้น้ำตาลกลูโคสเป็นแหล่งพลังงานเพียงอย่างเดียว น้ำตาลกลูโคสสามารถเข้าสู่เซลล์สมองได้อย่างอิสระโดยไม่ต้องอาศัยอินซูลิน ในขณะที่เซลล์กล้ามเนื้อและเซลล์ไขมันต้องอาศัยอินซูลินในการนำกลูโคสเข้าเซลล์ เมื่อมีการขาดอินซูลิน หรือมีการเจ็บป่วย<sup>8</sup> (เช่น ภาวะมีบาดแผล เครียด การผ่าตัด การอาเจียน เป็นต้น) เซลล์กล้ามเนื้อและเซลล์ไขมันจะได้รับกลูโคสจากกระบวนการสร้างกลูโคสจากกรดอะมิโนและกรดไขมัน (gluconeogenesis) ซึ่งผลของกระบวนการดังกล่าวจะได้สารคีโตน ถ้าหากมีการผลิตคีโตนมาก อาจทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะ diabetic ketoacidosis ซึ่งอาจทำให้เสียชีวิตได้<sup>9</sup> อย่างไรก็ตามภาวะ diabetic ketoacidosis พบบ่อยในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 มากกว่าประเภทอื่น

### ประเภทของโรคเบาหวาน<sup>1</sup>

โรคเบาหวานแบ่งออกเป็น 4 ประเภท คือ

1) โรคเบาหวานชนิดที่ 1 (Type 1 diabetes mellitus) เป็นโรคเบาหวานที่มีพยาธิกำเนิดมาจากการที่ตับอ่อนไม่สามารถผลิตอินซูลินได้อย่างสิ้นเชิง ซึ่งอาจมีสาเหตุมาจาก

ความผิดปกติทางพันธุกรรม การติดเชื้อไวรัสหรือแบคทีเรีย การได้รับสารพิษบางชนิดหรือการเกิดภาวะเครียด โรคเบาหวานประเภทที่ 1 นี้สามารถพบได้ในทุกวัยแต่ส่วนใหญ่พบมากในเด็ก

2) โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (Type 2 diabetes mellitus) เป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุด มีสาเหตุจากความบกพร่องในการหลั่งอินซูลิน คือ หลั่งอินซูลินในปริมาณที่น้อยเกินไป และ/หรือภาวะดื้อต่ออินซูลิน คือ การที่เนื้อเยื่อไม่ตอบสนองต่อฤทธิ์ของอินซูลิน ซึ่งภาวะดื้อต่ออินซูลินเกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมและปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม เช่น ความอ้วน การขาดการออกกำลังกาย การดื้อต่ออินซูลินนี้ทำให้เซลล์ไม่สามารถนำกลูโคสในเลือดไปใช้ได้

3) โรคเบาหวานชนิดอื่น ๆ (Other specific type of diabetes mellitus) เป็นโรคเบาหวานที่มีสาเหตุมาจากโรคอื่น ๆ ที่ทำให้มีการทำลาย  $\beta$ -cell เช่น ตับอ่อนอักเสบ ตับอ่อนได้รับบาดเจ็บ (trauma) การผ่าตัดตับอ่อนออกจากร่างกาย (pancreatectomy) มะเร็ง (neoplasia) โรคเยื่อพังพืด (cystic fibrosis) การได้รับยาหรือสารเคมี เป็นต้น ที่ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นจนก่อให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน

4) โรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (Gestational diabetes mellitus; GDM) เป็นโรคเบาหวานที่เกิดขึ้นในขณะตั้งครรภ์ เป็นภาวะที่ร่างกายไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ตามปกติ (glucose intolerance) ซึ่งมักเกิดขึ้นในขณะตั้งครรภ์ในช่วงไตรมาสที่ 3 หลังสิ้นสุดการตั้งครรภ์ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจระดับน้ำตาลในเลือดซ้ำ ซึ่งอาจพบว่าผู้ป่วยมีระดับน้ำตาลในเลือดปกติ หรือมีระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหารบกพร่อง (Impaired fasting glucose) หรือเป็นโรคเบาหวานได้

### เกณฑ์ในการวินิจฉัยโรคเบาหวาน<sup>1</sup>

วิธีตรวจวัดระดับน้ำตาลในเลือดสำหรับการวินิจฉัยโรคเบาหวานในปัจจุบัน มี 3 วิธี คือ 1) การวัดระดับน้ำตาลในพลาสมาหลังการอดอาหารอย่างน้อย 8 ชั่วโมง (fasting plasma glucose; FPG) เป็นวิธีที่แนะนำให้ใช้มากกว่าวิธีอื่นเนื่องจากเป็นวิธีที่ง่าย ประหยัด และได้รับความร่วมมืออย่างดีจากผู้ป่วย 2) การวัดระดับน้ำตาลในเลือดที่ 2 ชั่วโมงหลังการทดสอบความทนต่อการรับประทานน้ำตาลกลูโคส 75 กรัม (oral glucose tolerance test; OGTT) วิธีนี้มีความไวและจำเพาะมากกว่าวิธีแรก แต่ยุ่งยากในทางปฏิบัติ และ 3) การวัดระดับ glycosylated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) ซึ่งเจาะเลือดโดยไม่ต้องให้ผู้ป่วยอดอาหาร แต่วิธีนี้ยังไม่เป็นวิธีที่แนะนำให้ใช้ในการวินิจฉัยในปัจจุบัน เนื่องจากการตรวจวัดระดับ HbA<sub>1c</sub>

มีหลายวิธี และแต่ละวิธีมีปัจจัยรบกวนการตรวจวัดที่ต่างกัน ซึ่งไม่สามารถนำผลการตรวจวัดจากแต่ละห้องปฏิบัติการ

มาเปรียบเทียบกันได้ อย่างไรก็ตาม HbA<sub>1c</sub> ถูกใช้เป็นเป้าหมายแรกในการติดตามการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด

ตารางที่ 1 เกณฑ์การวินิจฉัยโรคเบาหวาน\*

ระดับ	Fasting plasma glucose (FPG) <sup>§</sup>	Oral glucose tolerance test (OGTT) <sup>†</sup>
	(มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	(มิลลิกรัม/เดซิลิตร)
ปกติ	< 100	< 140
เสี่ยงต่อการเกิดเบาหวาน (Impaired glucose tolerance; IGT)		140-199
เสี่ยงต่อการเกิดเบาหวาน (Impaired fasting glucose; IFG)	100-125	
เบาหวาน	≥ 126	≥ 200

\* เกณฑ์การวินิจฉัยในผู้ใหญ่ที่ไม่ใช่สตรีตั้งครรภ์<sup>1</sup>

<sup>†</sup> OGTT คือ การวัดระดับน้ำตาลในเลือดที่ 2 ชั่วโมงหลังการให้รับประทานกลูโคส 75 กรัม

<sup>§</sup> FPG คือ การวัดระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหารที่ให้พลังงานอย่างน้อย 8 ชั่วโมง

เกณฑ์ในการวินิจฉัยโรคเบาหวานในผู้ใหญ่ที่ไม่ใช่สตรีตั้งครรภ์<sup>1</sup> คือ ระดับน้ำตาลในเลือดตรงตามข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ และได้รับการตรวจยืนยันซ้ำอีกครั้งในวันเวลาที่ต่างกัน

1) ระดับน้ำตาลในพลาสมาที่เจาะเวลาใดก็ตาม (casual plasma glucose หรือ random plasma glucose) มีค่าเท่ากับหรือสูงกว่า 200 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (11.1 มิลลิโมล/ลิตร) ร่วมกับมีอาการแสดงของโรคเบาหวาน ได้แก่ บัซซาวะบอย กระหายน้ำบ่อย ตรวจพบคีโตนในบัซซาวะ และน้ำหนักลดโดยไม่ทราบสาเหตุ

2) ระดับ FPG มีค่าเท่ากับหรือสูงกว่า 126 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (7.0 มิลลิโมล/ลิตร)

3) ระดับน้ำตาลในเลือดหลังการทดสอบความทนต่อการรับประทานกลูโคส (OGTT) มีค่าเท่ากับหรือสูงกว่า 200 มิลลิกรัม/เดซิลิตร

สำหรับคนที่ไม่มีระดับ FPG ที่สูงกว่าปกติ คือ อยู่ในช่วง 100 - 125 มก./ดล. ซึ่งเรียกว่า impaired fasting glucose (IFG) หรือระดับน้ำตาลในเลือดที่ 2 ชั่วโมงหลังการทดสอบ OGTT อยู่ในช่วง 140-199 มก./ดล. ซึ่งเรียกว่า impaired glucose tolerance (IGT) แต่ยังไม่สูงพอที่จะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวาน ปัจจุบันจัดเป็นกลุ่มผู้มีระดับน้ำตาลในเลือดในระดับเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวาน (pre-diabetes) ซึ่งคนกลุ่มนี้มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดด้วย

### เป้าหมายในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด

เป้าหมายในการรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานโดยทั่วไป คือ การควบคุมระดับ HbA<sub>1c</sub> ให้น้อยกว่า 7% ในผู้ป่วยบางราย

ควรควบคุมให้ระดับน้ำตาลในเลือดใกล้เคียงคนปกติมากที่สุด โดยให้ค่า HbA<sub>1c</sub> น้อยกว่า 6% สำหรับเป้าหมายของระดับน้ำตาลในเลือดก่อนอาหารที่แนะนำ คือ 90 - 130 มก./ดล. (5.0 - 7.2 มิลลิโมล/ลิตร) และเป้าหมายของระดับน้ำตาลในเลือดสูงสุดหลังรับประทานอาหาร คือ น้อยกว่า 180 มก./ดล. (< 10.0 มิลลิโมล/ลิตร)<sup>1</sup> ซึ่งการประเมินผลการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดควรทำการติดตามระดับ HbA<sub>1c</sub> เนื่องจากระดับ HbA<sub>1c</sub> สัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ การลดระดับ HbA<sub>1c</sub> ให้ได้ตามเป้าหมายจะสามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคแทรกซ้อนทั้งโรคหลอดเลือดแดงขนาดเล็กและขนาดใหญ่ได้<sup>1</sup> นอกจากนี้ ยังควรติดตามระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยที่ทำการตรวจวัดด้วยตนเองที่บ้าน (self monitoring blood glucose) ด้วย

อย่างไรก็ตาม สมาคมโรคเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกาแนะนำให้ปรับเป้าหมายของระดับน้ำตาลในเลือดให้สูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีประวัติมีภาวะน้ำตาลต่ำรุนแรงหรือมีภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำบ่อย ๆ และใช้ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเป็นตัวชี้วัดในการรักษา รวมถึงแนะนำให้ตั้งเป้าหมายของการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดที่ไม่เคร่งครัดมากในผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำรุนแรง มีช่วงชีวิตที่จำกัด ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยหรือสูงอายุมาก ๆ หรือมีโรคแทรกซ้อน แต่สำหรับผู้ป่วยที่มีการเจ็บป่วยรุนแรงและเฉียบพลัน (severe acute illness) ผู้ป่วยที่อยู่ระหว่างการผ่าตัด มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และภาวะตั้งครรภ์ แนะนำให้ตั้งเป้าหมายของการควบคุมให้เคร่งครัดมากขึ้นหรือให้ใกล้เคียงกับระดับปกติมากที่สุด<sup>1,9</sup>

## การรักษาผู้ป่วยเบาหวาน

### แนวทางการรักษาโรคเบาหวานโดยไม่ใช้ยา

ในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานทางวิชาการสนับสนุนให้ใช้ค่าดัชนีน้ำตาล (glycemic index) เป็นแนวทางในการเลือกอาหารประเภทคาร์โบไฮเดรตให้แก่ผู้ป่วยเบาหวาน นอกจากนี้ยังไม่แนะนำให้ผู้ป่วยเบาหวานควบคุมอาหารประเภทคาร์โบไฮเดรต (การรับประทานคาร์โบไฮเดรตน้อยกว่า 130 กรัมต่อวัน) เพื่อลดน้ำหนัก<sup>1</sup> ถึงแม้ว่าจะมีงานวิจัยแสดงให้เห็นว่าการรับประทานอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำในระยะสั้นสามารถลดน้ำหนักได้ก็ตาม แต่ยังไม่ทราบผลที่จะเกิดขึ้นในระยะยาว ผู้ป่วยเบาหวานควรรับประทานใยอาหารประมาณ 20 - 35 กรัม/วัน<sup>1</sup> เนื่องจากใยอาหารจะลดการดูดซึมคาร์โบไฮเดรตและช่วยลดไขมันซึ่งรวมถึงแอลดีแอลด้วย นอกจากนี้ ควรจำกัดการดื่มแอลกอฮอล์ โดยจำกัดแอลกอฮอล์ไม่ให้เกิน 2 ดริงค์ต่อวันในผู้ชาย และ 1 ดริงค์ต่อวันในผู้หญิง (1 ดริงค์มีปริมาณแอลกอฮอล์ประมาณ 15 กรัม ตัวอย่างเช่น เบียร์ 12 ออนซ์ และไวน์ 5 ออนซ์ เป็นต้น)<sup>9</sup>

การรักษาหลักอีกอย่างหนึ่งในผู้ป่วยเบาหวานประเภทที่ 2 คือ การออกกำลังกาย ซึ่งการออกกำลังกายช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ลดความดันโลหิต ลดขนาดอินซูลินหรือยาลดระดับน้ำตาลในเลือด และเพิ่มความไวของเนื้อเยื่อต่ออินซูลิน<sup>8</sup> รวมถึงลดอุบัติการณ์และการดำเนินไปของโรคเบาหวาน<sup>10</sup> การออกกำลังกายเพื่อให้สามารถคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ ลดน้ำหนัก และลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้นั้น ต้องออกกำลังกายแบบปานกลาง (ชีพจรเป้าหมายในการออกกำลังกายเป็นร้อยละ 50 - 70 ของอัตราการเต้นของหัวใจสูงสุด) ถึงหนักอย่างน้อย 150 นาทีต่อสัปดาห์ และ/หรือออกกำลังกายหนักแบบแอโรบิก (ชีพจรเป้าหมายในการออกกำลังกายมากกว่าร้อยละ 70 ของอัตราการเต้นของหัวใจสูงสุด) และควรออกกำลังกายอย่างน้อย 3 วันต่อสัปดาห์ โดยหยุดออกกำลังกายติดต่อกันไม่เกิน 2 วัน และผู้ป่วยเบาหวานประเภทที่ 2 ที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน แนะนำให้ออกกำลังกายแบบใช้แรงต้าน (เช่น ยกน้ำหนัก หรือเล่นอุปกรณ์ที่มีน้ำหนัก เป็นต้น) ซึ่งทำให้เซลล์ไวต่ออินซูลินมากขึ้น โดยควรออกกำลังกายที่เน้นกล้ามเนื้อมัดใหญ่อย่างน้อย 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ซึ่งแต่ละรอบทำ 8 - 10 ครั้งและทำต่อเนื่องจนครบ 3 รอบ<sup>1</sup>

### ยาที่ใช้รักษาโรคเบาหวาน

เมทฟอร์มิน (metformin) เป็นยาในกลุ่มไบกวาไนด์ (biguanide) เพียงชนิดเดียวที่มีใช้อยู่ปัจจุบัน ยาออกฤทธิ์โดย

ลดการสร้างกลูโคสจากตับ ลดภาวะดื้อต่ออินซูลินของกล้ามเนื้อลาย และเพิ่มการนำกลูโคสไปใช้ ยากลุ่มนี้เป็นยากระตุ้นให้เซลล์ไวต่ออินซูลิน (Insulin sensitizer) เมทฟอร์มินสามารถลด HbA<sub>1c</sub> ได้ประมาณ 1.5%<sup>14</sup> อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย คือ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย และมี metallic taste ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจากการใช้ยานี้ คือ ภาวะ lactic acidosis ซึ่งพบได้น้อยมาก คือ น้อยกว่า 1 คนใน 100,000 คน<sup>14</sup> โดยข้อดีของเมทฟอร์มิน คือ ผู้ป่วยทนยาได้ดี ยามีราคาถูก และยาทำให้เบื่ออาหารและน้ำหนักลดลงซึ่งเป็นผลดีในผู้ป่วยเบาหวานประเภทที่ 2 ซึ่งมักมีภาวะอ้วนร่วมด้วย นอกจากนี้ในการศึกษา United Kingdom Prospective Diabetes (UKPDS)<sup>10</sup> ยังพบว่าเมทฟอร์มินสามารถลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานได้

ซัลโฟนิลยูเรีย (sulfonylurea) เป็นยาในกลุ่มที่ออกฤทธิ์โดยกระตุ้นการหลั่งอินซูลินจากตับอ่อน สามารถลด HbA<sub>1c</sub> ได้เช่นเดียวกับเมทฟอร์มิน คือ ประมาณ 1.5%<sup>14</sup> อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย คือ ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ซึ่งผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง ผู้สูงอายุ ผู้ป่วยที่ได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดที่ออกฤทธิ์นาน เป็นต้น ดังนั้นควรหลีกเลี่ยงยากลุ่มนี้บางชนิด คือ chlorpropamide และ glibenclamide ในผู้สูงอายุ เนื่องจากยาทั้งสองชนิดนี้ออกฤทธิ์นาน แนะนำให้ใช้ยา gliclazide หรือ tolbutamide ในผู้สูงอายุ<sup>11</sup> อย่างไรก็ตาม ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำระดับรุนแรงจากการใช้ยากลุ่มนี้พบได้ไม่บ่อย<sup>12</sup> นอกจากนี้ยาอาจทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นได้ประมาณ 2 กิโลกรัม<sup>12,13</sup> ซึ่งพบได้ในช่วงแรกของการเริ่มใช้ยา ยามีราคาถูก จากการศึกษาของ University Group Diabetes Program พบว่าการใช้ซัลโฟนิลยูเรียเพิ่มอัตราการเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด<sup>14</sup>

กลิไนด์ (glinides) ออกฤทธิ์โดยการกระตุ้นการหลั่งอินซูลินเช่นเดียวกับซัลโฟนิลยูเรีย แต่จับกับตัวรับ (receptor) คนละตำแหน่งกับซัลโฟนิลยูเรีย ยากลุ่มนี้สามารถลดระดับ HbA<sub>1c</sub> ได้ประมาณ 1.5%<sup>15</sup> เมื่อใช้รักษาแบบยาเดี่ยว รีพากลิไนด์ (repaglinide) มีประสิทธิภาพในการลด HbA<sub>1c</sub> ได้มากกว่านาทิกลิไนด์ (nateglinide)<sup>16</sup> ยากลุ่มนี้มีอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ คือ น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น และภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเช่นเดียวกับซัลโฟนิลยูเรีย แต่เนื่องจากยากลุ่มนี้มีระยะเวลาในการออกฤทธิ์สั้นกว่ากลุ่มซัลโฟนิลยูเรีย คือ น้อยกว่า 4 ชั่วโมง จึงเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้น้อยกว่า ยากลุ่มนี้มีราคาแพง และต้องให้ยาวันละ 3 ครั้ง

แอลฟา-กลูโคซิเดส อินฮิบิเตอร์ ( $\alpha$ -glucosidase inhibitors) ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase ซึ่งทำหน้าที่ย่อยสลายน้ำตาลโมเลกุลใหญ่ให้เป็นโมเลกุลเล็กในบริเวณลำไส้เล็กส่วนต้น เนื่องจากยาลดการดูดซึมกลูโคสจึงสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดหลังอาหาร (postprandial hyperglycemia) ได้ดี ยากลุ่มนี้มีฤทธิ์ค่อนข้างอ่อนในการลดระดับน้ำตาลในเลือด เมื่อเปรียบเทียบกับเมทฟอร์มินหรือซัลโฟนิลยูเรีย โดยสามารถลด HbA<sub>1c</sub> ได้ประมาณ 0.5-0.8%<sup>15</sup> ยากลุ่มนี้มีราคาแพง ไม่มีผลลดน้ำหนัก ต้องให้ขนาดยา 3 ครั้งต่อวัน และมีอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย คือ ท้องอืด ท้องเสีย ปวดท้อง และเนื่องจากยาลดการดูดซึมกลูโคส ในบริเวณลำไส้เล็กจึงอาจทำให้ขาดสารอาหารได้ จากการศึกษา The Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM) study<sup>17</sup> ศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยากลุ่ม แอลฟา-กลูโคซิเดส อินฮิบิเตอร์ในกลุ่มผู้ที่มี IGT จำนวน 714 คน พบว่ายากลุ่มนี้สามารถลดอัตราการดำเนินไปเป็นโรคเบาหวานได้อย่างมีนัยสำคัญ ( $P < 0.05$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก

ไธอะโซลิดิโนน (thiazolidinediones; TZD) หรือที่เรียกอย่างว่า กลิตาโซน (glitazones) ออกฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของ peroxisome proliferators-activated receptor  $\gamma$  ซึ่งมีผลเพิ่มการออกฤทธิ์ของอินซูลินที่เนื้อเยื่อไขมัน กล้ามเนื้อและตับ ยากลุ่มนี้จึงออกฤทธิ์เป็นตัวกระตุ้นให้เซลล์ไวต่ออินซูลิน (insulin sensitizer)<sup>15</sup> เช่นเดียวกับเมทฟอร์มิน ยากลุ่ม TZD สามารถลดระดับ HbA<sub>1c</sub> ได้ประมาณ 0.5 - 1.4%<sup>15</sup> ยากลุ่มนี้มีผลดีต่อการควบคุมไขมัน อย่างไรก็ตาม ยามีราคาแพง และก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ คือ เพิ่มน้ำหนักตัว และทำให้เกิดการบวมเนื่องจากยาทำให้เกิดคั่งของน้ำในร่างกายเพิ่ม (fluid retention) มากขึ้น ดังนั้นจึงควรระวังการใช้ยากลุ่มนี้ในผู้ที่มีการบวมอยู่แล้ว หรือผู้ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว<sup>15</sup> ข้อมูลจากการศึกษาพบว่ายาไพโอกลิตาโซนลดการอักเสบของหลอดเลือดได้ ซึ่งอาจยับยั้งกระบวนการเกิดหลอดเลือดแดงแข็งได้ แต่จากการศึกษา The PROactive (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events)<sup>18</sup> ภายหลังจากการติดตามเป็นระยะเวลา 3 ปี พบว่ายาไพโอกลิตาโซนลดอุบัติการณ์การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด เช่น การเกิดภาวะหัวใจขาดเลือด และการเสียชีวิตจากโรคหัวใจ ไม่แตกต่างจากยาหลอก

อินซูลินเป็นยารักษาโรคเบาหวานที่เก่าแก่ที่สุด มีประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลในเลือดได้มากที่สุด ลดไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) และเพิ่ม HDL<sup>15</sup> อินซูลินยังมีข้อดีอีก คือ ไม่มีขนาดยาสูงสุด (การปรับขนาด อินซูลินแสดง

ในรูปแบบที่ 2) อย่างไรก็ตามข้อเสียของอินซูลิน คือ ทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น โดยจะทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มประมาณ 2 - 4 กิโลกรัม<sup>15</sup> ซึ่งน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นนี้ อาจทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ อาการไม่พึงประสงค์ของอินซูลินที่พบได้บ่อย ได้แก่ ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ โดยเฉพาะผู้ที่มีค่า HbA<sub>1c</sub> น้อยกว่า 7 อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจากอินซูลินน้อยกว่าที่พบในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1<sup>19</sup> และการใช้อินซูลินกลาจิน (glargine insulin) ซึ่งเป็นอินซูลินออกฤทธิ์นาน (long acting) ไม่มีระดับยาสูงสุด อาจทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้น้อยกว่าการใช้อินซูลินชนิดออกฤทธิ์ปานกลาง เช่น NPH และการใช้อินซูลินชนิดออกฤทธิ์เร็ว (rapid acting insulin) อาจทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้น้อยกว่าการใช้อินซูลินชนิดออกฤทธิ์สั้น (short acting insulin)

กลูคา곤ไลค์เปปไทด์ 1 อะโกนิส (glucagon-like peptide 1 agonists: GLP-1)<sup>20</sup> ได้แก่ เอกซีนาไทด์ (exenatide) โดย GLP-1 เป็นสารจำพวกอินครีติน (incretin) ซึ่งเป็น peptides hormone ที่ประกอบด้วยกรดอะมิโนจำนวน 36 ตัว โดยมีลักษณะคล้ายกับ glucagons-1 ที่หลั่งจากแอลเซลล์ (L-cell) ในบริเวณลำไส้เพื่อตอบสนองต่อสารอาหารที่รับประทานเข้าไป GLP-1 มีกลไกการออกฤทธิ์ คือ ยับยั้งการขับอาหารออกจากกระเพาะ (gastric emptying) ยับยั้งการหลั่งกลูคาгон ลดความอยากอาหาร นอกจากนี้ GLP-1 ยังสามารถเพิ่มจำนวนเบต้าเซลล์ที่ตับอ่อน (Islets of Langerhans) ที่ทำหน้าที่ผลิตอินซูลินได้<sup>15</sup> เอกซีนาไทด์เป็นยาตัวแรกในกลุ่มนี้ที่ได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาให้ใช้ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ในปี ค.ศ. 2005 เอกซีนาไทด์เป็นยาฉีดเข้าใต้ผิวหนังโดยให้ฉีดวันละ 2 ครั้ง จากการศึกษาทางคลินิกพบว่าการใช้เอกซีนาไทด์เพียงชนิดเดียวสามารถลด HbA<sub>1c</sub> ได้ประมาณ 0.5-1%<sup>15</sup> เนื่องจากเอกซีนาไทด์สามารถลด HbA<sub>1c</sub> ได้น้อย ดังนั้นจึงนิยมใช้ร่วมกับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มอื่น ๆ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย คือ คลื่นไส้ อาเจียนหรือท้องเสีย นอกจากนี้ ยายังทำให้น้ำหนักตัวลดได้ประมาณ 2 - 3 กิโลกรัมหลังจากการใช้ประมาณ 6 เดือน<sup>15</sup> ซึ่งอาจเป็นผลดีในผู้ป่วยเบาหวานประเภทที่ 2 ที่มีภาวะอ้วนร่วมด้วย ปัจจุบันเอกซีนาไทด์ได้รับการยอมรับให้ใช้ร่วมกับยาเมทฟอร์มิน หรือซัลโฟนิลยูเรีย<sup>12</sup>

อไมลิน อะโกนิส (amylin agonist) เช่น ยาพรามลินไทด์ (pramlintide) เป็นยาที่สังเคราะห์จากฮอว์โมนอะไมลิน (amylin) ที่ได้จาก  $\beta$ -cell ซึ่งออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการ

ผลิตภัณฑ์จากอินซูลิน จึงสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดหลังรับประทานอาหาร (postprandial plasma glucose) ได้ ปัจจุบันพราลินไทด์ได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาให้ใช้เป็นยาเสริมในการลดระดับน้ำตาลในเลือดร่วมกับอินซูลิน พราลินไทด์มีรูปแบบเป็นยาฉีด โดยฉีดก่อนมื้ออาหารวันละ 3 ครั้ง ยามีราคาแพง จากการศึกษาทางคลินิกพบว่าพราลินไทด์สามารถลด HbA<sub>1c</sub> ได้ประมาณ 0.5 - 0.7%<sup>15</sup> อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ คลื่นไส้ น้ำหนักลดประมาณ 1 - 1.5 กิโลกรัมหลังจากใช้ไปแล้วประมาณ 6 เดือน<sup>15</sup> อย่างไรก็ตาม ผลการใช้ทางคลินิกของยานี้ยังมีน้อย

### แนวทางการใช้ยาในการรักษาโรคเบาหวาน

แนวทางการรักษาโรคเบาหวานในปัจจุบัน<sup>1,13</sup> เน้นการเริ่มรักษาผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยที่มีภาวะน้ำตาลในเลือดสูงร่วมกับมีค่า HbA<sub>1c</sub> มากกว่า 7% ด้วยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม เช่น การควบคุมอาหารและการออกกำลังกาย ร่วมกับการใช้ยาเมทฟอร์มินต่อเนื่องเป็นเวลา 3 เดือน หลังจากนั้นหากระดับน้ำตาลในเลือดยังไม่ได้อยู่ในช่วงเป้าหมายหรือมีระดับสูงต่อเนื่อง ควรเริ่มอินซูลินเร็วขึ้นเพื่อคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ได้ตามเป้าหมาย (ดังแสดงในรูปที่ 1) ซึ่งแตกต่างจากแนวทางการรักษาเดิม<sup>1</sup> ที่แนะนำให้เน้นการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมอย่างน้อย 2 เดือนภายหลังจากการได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคเบาหวาน ถ้าผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้หรือมีค่า HbA<sub>1c</sub> มากกว่า 7% จึงจะเริ่มใช้ยาโดยยึดตามสภาวะของผู้ป่วย เช่น เมื่อผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูง (FBS) แต่มีค่าน้อยกว่า 250 มก./ดล. จะแนะนำให้เลือกใช้เมทฟอร์มินในผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วน และแนะนำให้เลือกใช้ยาในกลุ่มซัลโฟนิลยูเรียในผู้ป่วยที่ผอม เป็นต้น<sup>11</sup> เหตุผลที่สมาคมโรคเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกาแนะนำให้เริ่มใช้เมทฟอร์มินตั้งแต่เริ่มการรักษา เนื่องจากเมทฟอร์มินเป็นยาที่มีราคาถูก เกิดอาการไม่พึงประสงค์น้อย นอกจากนี้ การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ได้ตามเป้าหมาย คือ ระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหารมา 8 ชั่วโมง (FBS) น้อยกว่า 120 มก./ดล. หรือมีค่า HbA<sub>1c</sub> น้อยกว่า 7 mg% ด้วยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมร่วมกับการใช้ยาเมทฟอร์มินตั้งแต่ระยะเริ่มต้นของการรักษา จะสามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้<sup>10,21</sup>

คำแนะนำในการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมที่เน้นเรื่องการลดน้ำหนักและการออกกำลังกาย เนื่องจากการลดน้ำหนักตัวลงสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ ดังการศึกษาของ The

Finnish Diabetes Prevention Study<sup>22</sup> ซึ่งศึกษาถึงผลของการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมในคนที่มีความเสี่ยง IGT หรือ IFG จำนวน 522 คน พบว่าการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมโดยการควบคุมอาหารและการออกกำลังกายให้เหมาะสมในแต่ละบุคคลนั้นจะสามารถลดน้ำหนักตัวลงได้ 3.5 กิโลกรัม และสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.01$ ) ดังนั้นในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความเสี่ยงน้ำหนักตัวเกิน (ดัชนีมวลกายมากกว่า 27 กิโลกรัมต่อตารางเมตร) ร่วมกับมีปัจจัยเสี่ยงที่จะเกิดโรคอ้วนหรือผู้ที่อ้วน (ดัชนีมวลกายมากกว่า 30 กิโลกรัมต่อตารางเมตร) ควรเน้นการลดน้ำหนักเป็นเป้าหมายสำคัญ เพราะการลดน้ำหนักจะช่วยให้การควบคุมระดับน้ำตาลได้ดีขึ้น นอกจากนี้ การลดน้ำหนักได้ร้อยละ 5 ของน้ำหนักตัวช่วยให้การออกฤทธิ์ของอินซูลินดีขึ้น<sup>1</sup> ช่วยลดระดับน้ำตาลในเลือดหลังจากการอดอาหารอย่างน้อย 8 ชั่วโมง และลดปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนในหลอดเลือดหัวใจได้

แนวทางการรักษาในปัจจุบันได้แบ่งระดับการรักษาออกเป็น 3 ขั้นตอนด้วยกัน ดังแสดงในรูปที่ 1

**ขั้นตอนที่ 1 การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมร่วมกับการใช้ยาเมทฟอร์มิน**<sup>13</sup> เนื่องจากมีการศึกษาจำนวนมากที่แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม ได้แก่ การลดน้ำหนัก การออกกำลังกายทั้งในระยะสั้นและระยะยาว โดยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือด ลดความดันโลหิตได้ และการใช้เมทฟอร์มินร่วมในการรักษาสามารถลดน้ำหนักตัวลงได้ ยามีราคาถูก และทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้น้อยมาก ขนาดเริ่มต้นของยาเมทฟอร์มินคือ 500 มิลลิกรัม วันละ 1 - 2 ครั้ง (เช้าและ/หรือเย็น) หลังการใช้ยาไปแล้วประมาณ 5 - 7 วัน ถ้าผู้ป่วยไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารให้ปรับเพิ่มขนาดยาเป็น 850 หรือ 1,000 มิลลิกรัม ก่อนอาหารเช้าและเย็น แต่ถ้าหากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ให้ปรับลดขนาดยาและอาจค่อย ๆ ปรับเพิ่มขนาดยาเมื่อผู้ป่วยทนต่ออาการไม่พึงประสงค์ได้แล้ว โดยขนาดยาที่นิยมใช้กันมาก คือ 850 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ขนาดยาสูงสุดคือ 3,000 มิลลิกรัมต่อวัน สำหรับเมทฟอร์มินชนิดออกฤทธิ์ยาว (long acting) อาจให้วันละ 1 ครั้งได้ หลังจากเพิ่มขนาดยาเมทฟอร์มินจนถึงขนาดสูงสุดเป็นเวลา 2 - 3 เดือน แล้วยังไม่สามารถควบคุมได้

ตารางที่ 2 แนวทางการรักษาโรคเบาหวานด้วยยาลดระดับน้ำตาลในเลือด<sup>1</sup>

ขั้นตอน	ร้อยละของระดับ HbA <sub>1c</sub> ที่คาดว่าจะลดได้	ข้อดี	ข้อเสีย
<b>ขั้นตอนที่ 1: เริ่มต้น</b>			
- การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม เช่น การลดน้ำหนัก การออกกำลังกาย	1 - 2	- ราคาถูก เห็นผลชัดเจน	- ส่วนมากล้มเหลวภายใน 1 ปี
- ให้อาหาร metformin	1.5	- น้ำหนักตัวลดลง ราคาไม่แพง	- อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร - lactic acidosis
<b>ขั้นตอนที่ 2: การเพิ่มยาอื่น</b>			
- อินซูลิน	1.5 - 2.5	- ไม่มีขนาดยาสูงสุด, ราคาไม่แพง - ทำให้ lipid profile ดีขึ้น	- ต้องฉีด เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้บ่อย และน้ำหนักเพิ่มขึ้น
- ให้อาหาร sulfonylureas	1.5	- ราคาไม่แพง	- น้ำหนักเพิ่มขึ้น น้ำตาลในเลือดต่ำ
- ให้อาหารกลุ่ม TZDs ยาอื่น ๆ	0.5 - 1.4	- lipid profile ดีขึ้น	- บวม น้ำหนักเพิ่มขึ้น ราคาแพง
- ให้อาหารกลุ่ม α-glucosidase inhibitors	0.5 - 0.8	- ไม่มีผลต่อน้ำหนักตัว	- อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร - ต้องรับประทานวันละ 3 ครั้ง ราคาแพง
- ให้อาหาร exenatide	0.5 - 1.0	- น้ำหนักตัวลดลง	- ต้องฉีด อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร ราคาแพง
- ให้อาหาร glinides	1 - 1.5	- ออกฤทธิ์สั้น	- ต้องรับประทานวันละ 3 ครั้ง ราคาแพง - ต้องฉีดวันละ 3 ครั้งต่อวัน
- ให้อาหาร pramlintide	0.5 - 1.0	- น้ำหนักตัวลดลง	- อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร - ราคาแพง

อย่างไรก็ตาม หากพบว่าระดับน้ำตาลในเลือดยังไม่ได้ตามเป้าหมาย (HbA<sub>1c</sub> ยังมากกว่า 7%) ให้ดำเนินการในขั้นที่ 2 ต่อไป

**ขั้นตอนที่ 2 การเพิ่มยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มอื่น**<sup>13</sup> สำหรับผู้ที่มีระดับ HbA<sub>1c</sub> มากกว่า 7% ในขั้นตอนนี้ให้เพิ่มยาอีก 1 ชนิดในการรักษา ซึ่งปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลยืนยันว่าควรเพิ่มยาชนิดใดระหว่างอินซูลิน ซัลโฟนิลยูเรียหรือโรโซซิกลิตินไดโอน เพื่อลดระดับน้ำตาลในเลือดให้ได้ตามเป้าหมาย เนื่องจากยาแต่ละชนิดมีข้อดีและข้อเสียแตกต่างกัน (ดังแสดงในตารางที่ 2) แต่สำหรับผู้ที่มีระดับ HbA<sub>1c</sub> มากกว่า 8.5% หรือมีอาการของภาวะน้ำตาลในเลือดสูง เช่น ปัสสาวะบ่อย หรือกระหายน้ำบ่อย หรือมีค่า FBS มากกว่า 250 มก./ดล. หรือระดับน้ำตาลในเลือดที่เวลาใดก็ตาม (random glucose level) มากกว่า 300 มก./ดล. แนะนำให้เริ่มใช้อินซูลินชนิดออกฤทธิ์ปานกลางหรือออกฤทธิ์ยาว

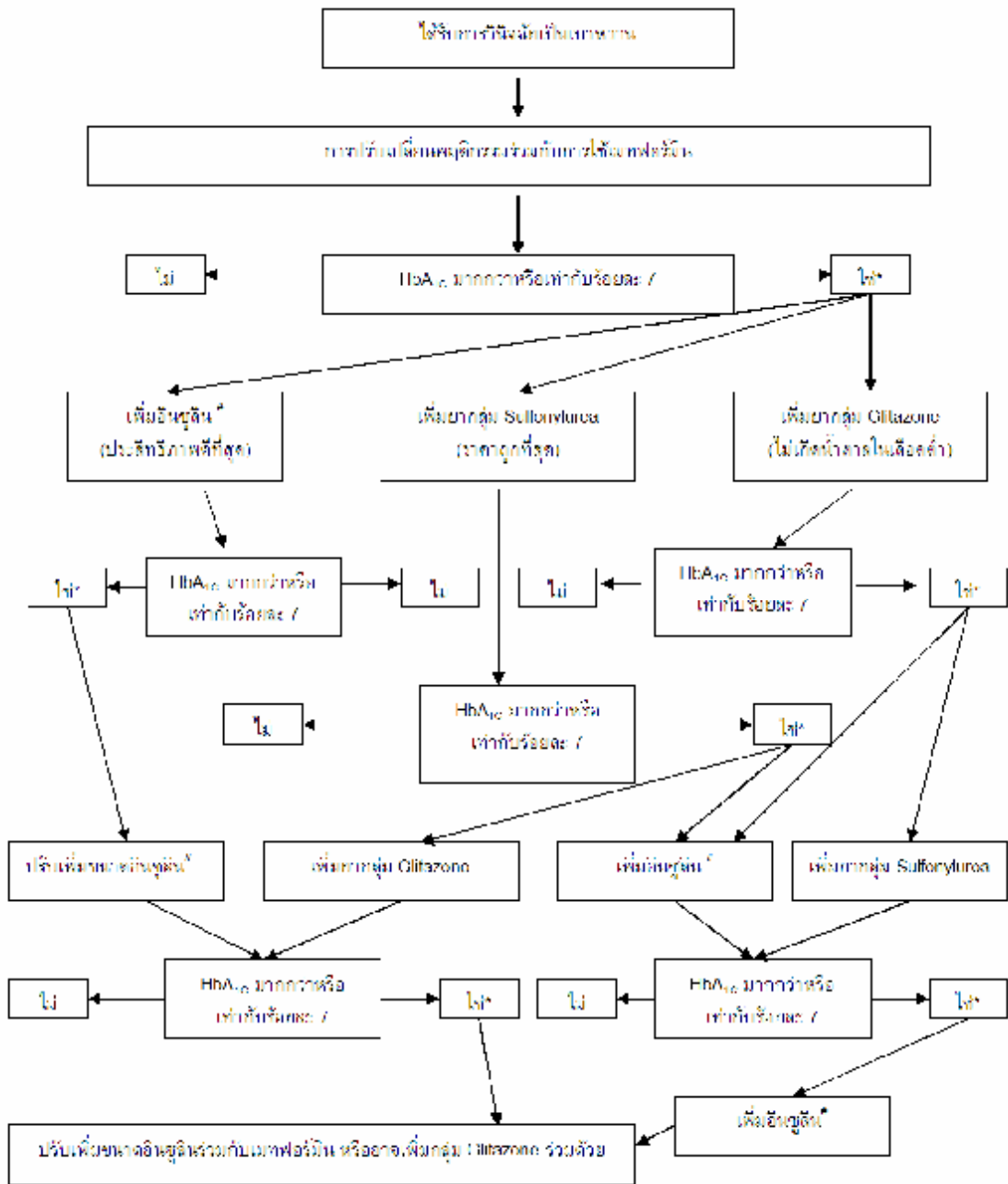
**ขั้นตอนที่ 3** หลังจากเพิ่มยาตัวที่สองแล้วยังไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ตามเป้าหมายให้พิจารณาเพิ่มอินซูลิน<sup>13</sup> สำหรับผู้ป่วยที่มีระดับ HbA<sub>1c</sub> น้อยกว่า 8% อาจเพิ่มยารับประทานชนิดที่สามก็ได้ แต่ทั้งนี้ยา

รับประทานที่จะเพิ่มนั้นส่วนมากเป็นยากกลุ่มใหม่ซึ่งมีราคาแพงกว่าการใช้อินซูลินมาก สำหรับผู้ที่ใช้อยากกลุ่มกระตุ้นการหลั่งอินซูลิน (insulin secretagogue) ซึ่งได้แก่ ซัลโฟนิลยูเรียและกลิโนลด์ ควรหยุดยากกลุ่มนี้ก่อนการให้อินซูลิน เนื่องจากยาไม่ได้เสริมการออกฤทธิ์ของอินซูลิน การเริ่มให้อินซูลินแนะนำให้อินซูลินชนิดออกฤทธิ์ยาวก่อนนอน แต่ถ้าผู้ป่วยมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงต่อเนื่องเป็นเวลานาน (persistent hyperglycemia)<sup>12</sup> แนะนำให้เพิ่มอินซูลินชนิดออกฤทธิ์สั้น (short acting) หรือสั้นมาก (rapid acting) ก่อนมื้ออาหารแต่ละมื้อ

**สรุป**

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 เป็นโรคเรื้อรังที่มีอัตราการความชุกเพิ่มสูงขึ้น ก่อให้เกิดการเสียชีวิตของผู้ป่วยจากภาวะแทรกซ้อนในหลอดเลือดแดงขนาดเล็กและหลอดเลือดแดงขนาดใหญ่ แนวทางการรักษาในปัจจุบันเน้นการลดระดับน้ำตาลในเลือดให้ใกล้เคียงกับคนปกติ เนื่องจากสามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้ โดยให้เริ่มการรักษาด้วยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมร่วมกับ การให้ยาเมทฟอร์มิน เป็นสิ่งสำคัญที่ควรได้ปรับเปลี่ยนยาหรือเพิ่มยากกลุ่มใหม่ในผู้ที่ยังไม่สามารถควบคุม

ระดับน้ำตาลในเลือดอย่างต่อเนื่องภายใน 2 - 3 เดือน เพื่อให้ พิจารณาให้อินซูลินรักษาตั้งแต่เริ่มในผู้ที่มี HbA<sub>1c</sub> สูงมาก ๆ  
 ได้ระดับน้ำตาลในเลือดตามเป้าหมาย และท้ายที่สุด อาจ

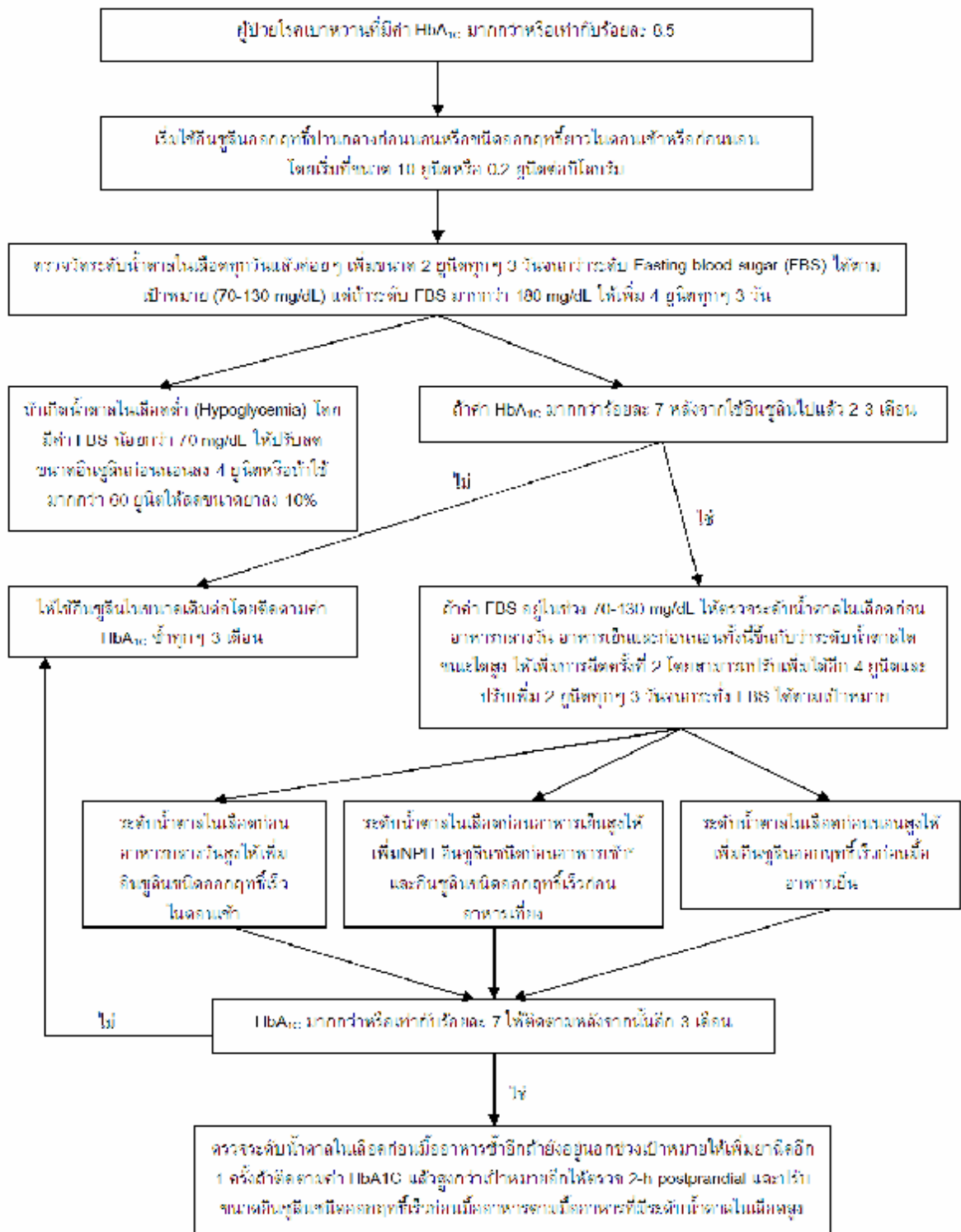


รูปที่ 1 แนวทางการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2<sup>13</sup>

\* ติดตามค่า HbA<sub>1c</sub> ทุก 3 เดือนจนกว่ามีค่าน้อยกว่าร้อยละ 7 และจากนั้นให้ติดตามทุก 6 เดือน

# การปรับขนาดอินซูลินแสดงในรูปที่ 2





รูปที่ 2 การปรับขนาด insulin<sup>13</sup>

\* การปรับขนาดอินซูลินต้องไม่ใช้อินซูลินชนิดที่ผสมมาแล้ว (premixed insulin)

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ Prof. RME Richards สำหรับการแก้ไข  
ภาษาอังกฤษในส่วนบทคัดย่อ

## เอกสารอ้างอิง

1. American Diabetes Association. Standard of medical care in diabetes 2007. *Diabetes Care* 2007;26 (Suppl 1):S4-41.
2. Amos A, McCarty D, Zimmer P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med* 1997;14:S1-85.
3. King H, Aubert R, Herman W. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care* 1998;21:1414-1431.
4. Zimmet P, Shaw J, and Alberti KGMM. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. *Diabet Med* 2003;20:693-702.
5. Aekplakorn W, Stolk RP, Neal B, et al. The Prevalence and Management of Diabetes in Thai Adults. *Diabetes Care* 2003;26:2758-2763.
6. กรมควบคุมโรค. คู่มือแนวทางการดำเนินงานเป้าหมายตัวชี้วัด การป้องกันควบคุมโรคไม่ติดต่อ. สำนักโรคไม่ติดต่อ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข, 2548: น. 12.
7. กรมการแพทย์. รายงานการประชุมวิชาการโรคไม่ติดต่อ. กรมการแพทย์กระทรวงสาธารณสุข. สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข, 2537: น. 4.
8. ภาควิชาสรีรวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล. สรีรวิทยาของระบบต่อมไร้ท่อ (ตอนที่ 4 ตับอ่อน; Pancreas). ใน: เลียงชัย ลี้มล่อมวงศ์, สุรวัฒน์ จริยาวัฒน์ (บรรณาธิการ). สรีรวิทยา, พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ. เท็กซ์ แอนเจอร์เนลล์ พับลิเคชั่น, 2545: น.383-388.
9. สุรกิจ นาทีสุวรรณ. Implication of JNC VII. ใน: สุวัฒนา จุฬาวัฒนกุล, เนติ สุขสมบุญ (บรรณาธิการ). Advance in pharmaceutical care and pharmacotherapy. กรุงเทพฯ. บริษัทประชาชนจำกัด, 2546: น.13-22.
10. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-865.
11. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary 38. London: the British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 1999.
12. Barclay L. New guidelines for management of hyperglycemia of type 2 diabetes. *Medscape medical news* [online]. 2006. (Accessed on Jan. 10, 2008, at <http://www.medscape.com/viewarticle/541953>)
13. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of Hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus Algorithm for the initiation and adjustment of insulin therapy. *Diabetes Care* 2006;29:1963-1972.
14. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial. *N Engl J Med* 1993;329:978-986.
15. Karam JH. Pancreatic hormone and antidiabetic drugs. In: Katzung BG, ed. Basic and clinical pharmacology, 8<sup>th</sup> ed. New York: Lange medical books/McGraw-Hill; 2001.
16. Rosenstock J, Hassman DR, Madder RD, et al. Repaglinide Versus Nateglinide Comparison Study Group. Repaglinide versus nateglinide monotherapy: a randomized, multicenter study. *Diabetes Care* 2004;27(6): 1265-1270.
17. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOPNIDDM Trial. *JAMA* 2003;290:486-494.
18. Khan MA, St. Peter JV, Xue JL. A prospective, randomized comparison of the metabolic effects of pioglitazone or rosiglitazone in patients with type 2 diabetes who were previously treated with troglitazone. *Diabetes Care* 2002;25:708-711.
19. Zammit NN, Frier BM. *Diabetes Care* 2005;28: 1948-1961.
20. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368:1696-1750.

21. Bailey CJ, Turner RC. Drug therapy: metformin. *N Engl J Med* 1996;334 (9):574-9.
22. Uusitupa M, Louheranta A, Lindstrom J, Valle T, Sundvall J, Eriksson J and Tuomilehto J. The Finnish Diabetes Prevention Study. *Br J Nutr* 2000;83: S137-142.
23. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson J, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by change in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-1350.
- 

## *Original Article*

# Current Principle of Pharmacotherapy in Diabetes Mellitus

Wiraphol Phimarn\* and Phayom Sookaneknun

Department of Clinical Pharmacy and Research, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University, Thailand 44150

\* Corresponding author: [poppy044@yahoo.com](mailto:poppy044@yahoo.com)

## ABSTRACT

Diabetes is a chronic disease which is rapidly increasing in the global population. In Asia the approximate increment in diabetes patients will be 91% in 2025. The goal of the current treatment guideline is to achieve HbA<sub>1c</sub> < 7% or to control blood glucose as close to normal (HbA<sub>1c</sub> < 6%) without hypoglycemia in the individual patient. Blood glucose levels close to normal reduce the risk of diabetic complications. The current guideline recommends starting the therapy with lifestyle modifications and appropriate dosage of metformin, with timely addition of other medications, and transition to new regimens as required. If blood glucose levels do not reach the goal or persistent hyperglycemia is diagnosed then insulin therapy is indicated to achieve and maintain blood glucose at the goal. The previous therapy for type 2 diabetes included lifestyle modifications, insulin, sulfonylurea and metformin. At the present, there are many antihyperglycemic agents used for monotherapy or combination therapy. The antihyperglycemic agents which are available are insulin secretagogues (e.g. sulfonylurea and glinide), insulin sensitizers (biguanide, thiazolidinedione/glitazone), alpha-glucosidase inhibitors (reducing glucose absorption from the intestines), insulin and two new categories which have been approved by the USA FDA. The first category is GLP-1 (exenatide injection) which inhibits glucagon secretion and increase beta cells in the pancreas. The other category is an amylin agonist (pramlintide injection) which inhibits glucagon synthesis. Choosing specific antihyperglycemic agents depends on their effectiveness in lowering blood sugar concentrations and reducing long-term complications, as well as their safety, patient tolerance and cost. There is no evidence showing benefits of one medication over all other medications. Therefore the principle for choosing appropriate medication therapy depends on its ability to achieve and maintain the glycemic goals and to treat other complications.

**Key words:** diabetes, metformin, lifestyle modification, pharmacotherapy

*Thai Pharm Health Sci J* 2008;3(1):169-179<sup>§</sup>

---

<sup>§</sup> 13<sup>th</sup> year of Srinakharinwirot Journal of Pharmaceutical Science