

Pharmacotherapy of Diabetes Mellitus

ภญ. ภัณฑิลาภรณ์ รัชฎ์สิน

วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้ผู้อ่านเข้าใจถึงพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรคเบาหวาน กลไกการออกฤทธิ์ อากาการไม่พึงประสงค์ของยา และข้อห้ามการใช้ยาแต่ละชนิด
2. เพื่อให้ผู้อ่านทราบถึงแนวทางการรักษาโรคเบาหวาน
3. เพื่อให้ผู้อ่านเลือกใช้ยารักษาโรคเบาหวานได้อย่างเหมาะสม

บทนำ

ในปัจจุบันโรคเบาหวานเป็นโรคเรื้อรังที่เป็นปัญหาสาธารณสุขอันดับต้นของประเทศ โดยมีสาเหตุเกิดจากภาวะภูมิคุ้มกันของตนเองทำลายเบตาเซลล์ของตับอ่อน หรือการที่เนื้อเยื่อลดการตอบสนองต่ออินซูลิน ส่งผลให้เกิดการลดหรือขาดอินซูลินที่ผลิตจากตับอ่อน ทำให้เกิดความผิดปกติของเมตาบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรต ไขมันและโปรตีน ก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนหลายระบบในร่างกาย และยังส่งผลกระทบต่อการใช้ชีวิต ภาวะสังคมและเศรษฐกิจ และครอบครัวของผู้ป่วย บทความนี้กล่าวถึงแนวทางการรักษาโรคเบาหวานและการเลือกใช้ยารักษาอย่างเหมาะสม เพื่อให้บุคลากรทางการแพทย์วางแผนการรักษาได้อย่างเหมาะสม และสามารถแนะนำผู้ป่วยและครอบครัวให้มีความรู้ความเข้าใจเรื่องโรคและยา สามารถปรับเปลี่ยนพฤติกรรมสุขภาพและควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้เป็นไปตามเป้าหมายของการรักษาและคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

ชนิดของโรคเบาหวาน

1. โรคเบาหวานชนิดที่ 1 เกิดจากการขาดอินซูลินซึ่งเป็นผลมาจากการทำลายเบตาเซลล์ที่ตับอ่อน ส่วนใหญ่พบในคนที่อายุน้อยกว่า 30 ปี ลักษณะผอม
2. โรคเบาหวานชนิดที่ 2 เกิดจากร่างกายมีภาวะดื้ออินซูลินร่วมกับการผลิตอินซูลินไม่เพียงพอ พบในคนอายุมากกว่า 30 ปี ลักษณะอ้วน
3. โรคเบาหวานที่มีสาเหตุจำเพาะ เช่น จากยา หรือโรคทางพันธุกรรม เช่น MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young)
4. โรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์

การวินิจฉัยโรคเบาหวาน

ระดับ Hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) $\geq 6.5\%$ หรือ Fasting Plasma Glucose (FPG) ≥ 126 mg/dL (ตรวจหลังอดอาหารอย่างน้อย 8 ชั่วโมง) หรือระดับพลาสมากลูโคส 2 ชั่วโมงหลังดื่มน้ำตาล 75 กรัม ≥ 200 mg/dL หรือ Random plasma glucose ≥ 200 mg/dL ร่วมกับมีอาการแสดงของโรคเบาหวาน ได้แก่ หิวน้ำมาก ปัสสาวะบ่อยและมาก น้ำหนักตัวลดลง

ภาวะแทรกซ้อนจากโรคเบาหวาน

1. โรคแทรกซ้อนเฉียบพลัน ได้แก่ ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ภาวะเลือดเป็นกรดจากสารคีโตน ภาวะเลือดเข้มข้นจากระดับน้ำตาลในเลือดสูงมาก
2. โรคแทรกซ้อนเรื้อรังที่ตา ไต ระบบประสาท ระบบหัวใจและหลอดเลือด

การรักษาโรคเบาหวาน

เป้าหมาย HbA_{1c} < 7% และระดับน้ำตาลก่อนมื้ออาหาร 80-130 mg/dL และไม่เกิน 180 mg/dL หลังรับประทานอาหาร

แนวทางการรักษา

โรคเบาหวานชนิดที่ 1

เมื่อได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกและไม่มีภาวะแทรกซ้อน

- 1) ให้ความรู้เรื่องโรคเบาหวาน
- 2) ใช้ยาฉีดอินซูลิน วันละหลายครั้ง* RI-RI-RI-NPH หรือ RAA-RAA-RAA-NPH หรือ LAA โดยปรับตามผลระดับน้ำตาลในเลือด
 - อินซูลินชนิด LAA ฉีดก่อนอาหารเช้าหรือก่อนนอน
 - อินซูลินชนิด RAA หรือ RI ฉีดก่อนอาหารแต่ละมื้อ
 ปรับขนาดตามระดับน้ำตาลหลังอาหาร
- 3) รักษาตามข้อ 2) ไม่ได้ผล ให้ฉีด RI/NPH-0-RI-NPH-0

*แผนการฉีดอินซูลิน ก่อนอาหารเช้า-ก่อนอาหารกลางวัน-ก่อนอาหารเย็น-ก่อนนอน

RAA-Rapid Acting Insulin Analog, RI-Regular Human Insulin

NPH-Neutral Protamine Hagedon Insulin, LAA-Long Acting Insulin Analog, 0-None

*ขนาดเริ่มต้น 0.4-0.6 ยูนิต/น้ำหนักตัว/วัน ประเมินตามระดับน้ำตาลและการตอบสนองอินซูลิน

โรคเบาหวานชนิดที่ 2

- 1) ผู้ที่มีระดับ FPG < 180 mg/dL หรือ HbA_{1c} < 8%

ให้ความรู้เรื่องโรคเบาหวานและการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม จากนั้นติดตามผลเป็นเวลา 1-3 เดือน หากควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่ได้ตามเป้าหมายให้เริ่มใช้ยา
- 2) ผู้ที่มีระดับ FPG ≥ 180 mg/dL หรือ HbA_{1c} > 8% หรือรักษาตามข้อ 1) แล้วไม่ได้ตามเป้าหมาย

ให้เริ่ม First line drug ได้แก่ Metformin หรือ Second line drug* เช่น Sulfonylurea หรือ Glitazone หรือ DPP-4 inhibitor หรือ alpha-glucosidase inhibitor หรือ Repaglinide

*เลือกยาตามลักษณะของผู้ป่วย
- 3) ผู้ที่มีระดับ FPG > 220 mg/dL หรือ HbA_{1c} > 9% หรือรักษาตามข้อ 2) แล้วไม่ได้ตามเป้าหมาย

ให้ใช้ยา 2 ชนิดร่วมกัน เช่น Metformin ร่วมกับ Sulfonylurea

ยาทางเลือกที่ใช้แทน Sulfonylurea (หากผู้ป่วยมีข้อห้ามใช้) ได้แก่ Thiazolidinedione, DPP-4 inhibitor, alpha-glucosidase inhibitor, Repaglinide และ Basal insulin
- 4) ผู้ที่ได้รับการรักษาตามข้อ 3) ไม่ได้ตามเป้าหมาย

ให้ใช้ยาเม็ดลดระดับน้ำตาลในเลือด 3 ชนิดร่วมกัน หรือใช้ยาเม็ดลดระดับน้ำตาลในเลือดร่วมกับอินซูลิน (NPH) ก่อนนอน หรือ LAA ร่วมกับ Premixed human insulin วันละครั้ง ก่อนอาหารเช้าหรือเย็น
- 5) ผู้ที่มีระดับ FPG > 300 mg/dL หรือ HbA_{1c} > 11% ร่วมกับมีอาการจากระดับน้ำตาลในเลือดสูง หรือได้รับการรักษาอยู่ แต่ FPG > 300 mg/dL หรือ HbA_{1c} > 11%

หากรักษาตามข้อ 4 แล้วไม่ได้ตามเป้าหมาย ให้ใช้อินซูลิน (NPH) ก่อนนอนหรืออินซูลินชนิด LAA ปรับขนาดจากผลระดับน้ำตาลในเลือดก่อนอาหารเช้าร่วมกับอินซูลินชนิด RI หรือ RAA ก่อนอาหารแต่ละมื้อ โดยเริ่มวันละครั้งก่อนอาหารมื้อหลัก ปรับขนาดจากผลระดับน้ำตาลในเลือดหลังอาหาร

แนวทางการรักษาโดยไม่ใช้ยา และการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมชีวิต

1. ลดปริมาณพลังงานและไขมันที่รับประทานอยู่เป็นประจำ
2. ลดน้ำหนักโดยแนะนำให้รับประทานคาร์โบไฮเดรตต่ำ หรืออาหารไขมันต่ำ
3. ออกกำลังกายต่อเนื่องวันละ 30-50 นาที 3-5 วันต่อสัปดาห์ ไม่งดออกกำลังกายติดต่อกันเกิน 2 วัน

แนวทางการป้องกันและรักษาภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดหัวใจและหลอดเลือดสมอง

1) ค่าความดันโลหิตเป้าหมาย

- ระดับความดันโลหิต < 140/90 mmHg ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะความดันโลหิตสูงร่วมด้วย
- ระดับความดันโลหิต < 130/80 ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะ albuminuria
- ระดับความดันโลหิต > 120/80: ปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเพื่อลดระดับความดันโลหิต หากระดับความดันโลหิต > 140/90: ปรับเปลี่ยนพฤติกรรมแล้วระดับความดันโลหิตยังไม่ถึงเป้าหมาย พิจารณาให้ยาต่อไปนี้

- Angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI)
- Angiotensin II receptor blocker (ARB)
- Calcium channel blocker
- Beta-blocker

เลือกให้ยาในกลุ่ม ACEIs ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะความดันโลหิตสูงร่วมด้วยหรือเลือกให้กลุ่ม ARBs เมื่อไม่สามารถให้ยาในกลุ่ม ACEIs และต้องติดตามระดับ serum creatinine และ serum potassium ในระยะแรกที่เริ่มยา

2) ระดับ LDL เป้าหมาย

- LDL < 70 mg/dL ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจหลายอย่างร่วมกัน
- LDL < 100 mg/dL ในผู้ป่วยเบาหวาน

พิจารณาให้ยาในกลุ่ม Statin ในผู้ป่วยที่มีลักษณะดังนี้

- ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงโรคหลอดเลือดหัวใจ
- ผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 40 ปี ร่วมกับมีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ที่จัดระดับอยู่ในความเสี่ยงปานกลางหรือน้อย หรือมีภาวะอ้วน
- ผู้ป่วยอายุ 40-75 ปี หรือผู้ป่วยอายุมากกว่า 75 ปี

ปัจจัยเสี่ยงโรคหลอดเลือดหัวใจ ได้แก่

- โรคเบาหวาน
- Ischemic stroke ที่เกิดจากหลอดเลือด Carotid artery, Transient ischemic attack
- Symptomatic peripheral arterial disease
- Abdominal aortic aneurysm

ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ที่จัดระดับอยู่ในความเสี่ยงปานกลางหรือน้อย ได้แก่

- สูบบุหรี่
- ความดันโลหิตสูง (ความดันโลหิต > 140/90 mmHg หรือได้รับยาลดความดันโลหิต)
- HDL-C ต่ำ (< 40 mg/dL)
- มีประวัติครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจในผู้ชายอายุน้อยกว่า 55 ปี หรือผู้หญิงอายุน้อยกว่า 65 ปี
- ผู้ชายอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 45 ปี ผู้หญิงอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 55 ปี

3) พิจารณาให้ยา Aspirin ขนาด 75-162 mg/day ในผู้ป่วยที่มีลักษณะดังนี้

- ผู้ป่วยเพศชายอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 50 ปี หรือเพศหญิงอายุมากกว่า 60 ปี ร่วมกับมีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ที่จัดระดับอยู่ในความเสี่ยงปานกลางหรือน้อย

ประเด็นสำคัญเกี่ยวกับยาที่ใช้รักษาโรคเบาหวาน

ยาฉีดอินซูลิน มีประสิทธิภาพในการลด HbA_{1c} 1.5-3.5% หรือมากกว่า แบ่งออกเป็น 4 ชนิดตามระยะเวลาการออกฤทธิ์

1. Short acting insulin เช่น Regular insulin (Actrapid®, Humalin-R®) ออกฤทธิ์ช้า Onset 30-60 นาที duration 4-6 ชั่วโมง และสามารถใช้ในภาวะ Diabetic ketoacidosis
2. Intermediate-acting insulin เช่น NPH (Humalin-N®), Insulatard® ออกฤทธิ์ปานกลาง Onset 1-3 ชั่วโมง duration 10-16 ชั่วโมง
3. Rapid-acting insulin เช่น Lispro (Humalog®), Aspart (NovoRapid®) ออกฤทธิ์ได้เร็วกว่า RI onset 15-30 นาที ให้ก่อนอาหารทันที - 15 นาที ก่อนมื้ออาหาร สามารถลดระดับน้ำตาลหลังมื้ออาหาร และลดความเสี่ยงในการเกิด nocturnal hypoglycemia ได้ดีกว่าการใช้ Regular insulin (RI)
4. Long-acting insulin เช่น Insulin glargine (Lantus®) เริ่มออกฤทธิ์ยาวนานถึง 4-6 ชั่วโมง และระยะเวลาในการออกฤทธิ์ 24-48 ชั่วโมง
5. Pre-mix insulin เช่น NPH/RI = 70/30 (Humulin 70/30®, Mixtard 30®)

ยาเม็ดลดระดับน้ำตาลในเลือด

แบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์ ดังนี้

1. ยับยั้งการดูดซึมน้ำตาลที่เยื่อลำไส้

Alpha-glucosidase inhibitor เช่น Acarbose มีประสิทธิภาพในการลด HbA_{1c} 0.5-0.8 %, ออกฤทธิ์ยับยั้ง alpha glucosidase enzyme ทำให้ลดการดูดซึมน้ำตาลในทางเดินอาหาร เหมาะสำหรับผู้ป่วยมีปัญหาในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดหลังอาหาร (postprandial glucose) อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ ได้แก่ Flatulence, GI discomfort

2. ทำให้การตอบสนองต่ออินซูลินดีขึ้น

Metformin มีประสิทธิภาพในการลด HbA_{1c} 1-2 % ออกฤทธิ์ลด hepatic gluconeogenesis ควรเริ่มขนาดต่ำเพื่อลดอาการข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร ไม่เปลี่ยนแปลงน้ำหนักตัว และไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีระดับ serum creatinine มากกว่า 1.5 mg/dL ในผู้ชาย หรือน้อยกว่า 1.4 mg/dL ในผู้หญิง

Pioglitazone มีประสิทธิภาพในการลด HbA_{1c} 0.5-1.4 %, ออกฤทธิ์จับกับ peroxisome proliferator activated receptor (PPAR- γ) ทำให้เกิด glucose metabolism เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะดื้อต่ออินซูลิน เช่น อ้วนหรืออ้วนลงพุง มีความเสี่ยงต่อการเกิดระดับน้ำตาลในเลือดต่ำเมื่อใช้ร่วมกับ Metformin หรือใช้ยาเดี่ยวอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ ได้แก่ weight gain, fluid retention และห้ามใช้ในผู้ป่วย Congestive Heart Failure โรคตับบกพร่อง

3. เพิ่มการหลั่งอินซูลินจากตับอ่อน โดยจับกับ receptor ที่ β cell ของตับอ่อน

กลุ่มยา sulfonylureas เช่น glipizide, glibenclamide มีประสิทธิภาพในการลด HbA_{1c} 1-2 %, อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ ได้แก่ ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ โดยเฉพาะยา glibenclamide ให้หลีกเลี่ยงการใช้ในผู้ป่วยสูงอายุ หรือผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีระดับ serum creatinine มากกว่า 1.5 mg/dL และห้ามใช้ในผู้ป่วยที่แพ้สารซัลฟารุนแรง

กลุ่มยา glinide เช่น Repaglinide, Nateglinide มีประสิทธิภาพในการลด HbA_{1c} 1-1.5 % ออกฤทธิ์เร็วกว่ายาในกลุ่ม sulfonylureas ทำให้ลดภาวะ postprandial hyperglycemia ได้ จึงควรให้ยานี้พร้อมกับอาหารทันที เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่รับประทานอาหารไม่เป็นเวลา

4. ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำลาย glucagon-like peptide-1

Exenatide, Liraglutide มีประสิทธิภาพในการลด HbA_{1c} 1%, ออกฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งอินซูลินและยับยั้งการหลั่งกลูคากอน ลดการบีบตัวของกระเพาะอาหารทำให้อิ่มเร็วขึ้นและลดความอยากอาหารที่ Hypothalamus อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน น้ำหนักตัวลดลง และห้ามใช้ในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบ

5. DPP-4 inhibitor

Sitagliptin มีประสิทธิภาพในการลด HbA_{1c} 0.8% ออกฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งของอินซูลิน ยับยั้งการหลั่งกลูคากอน และช่วยคงปริมาณของ β -cell mass จากการเพิ่ม Cell proliferation และลดการเกิด Apoptosis และพบว่า DPP-4 inhibitor ไม่มีผลต่อ gastric emptying หรือน้ำหนักตัว มีความเสี่ยงน้อยต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเมื่อใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับ Metformin และ Pioglitazone ห้ามใช้ในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบ

6. Sodium glucose cotransport-2 (SGLT2) inhibitors

Canagliflozin, Dapagliflozin ออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดกลับกลูโคสที่ proximal convoluted tubule มีความเสี่ยงน้อยต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ

เอกสารอ้างอิง

1. สมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย, สมาคมโรคต่อมไร้ท่อ, กรมการแพทย์, สำนักหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ. แนวเวชปฏิบัติสำหรับผู้ป่วยเบาหวาน 2557. กรุงเทพฯ: พิมพ์ครั้งที่ 1; ศรีเมืองการพิมพ์ จำกัด. 2557 :1-79
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2016. Diabetes Care 2016;S13-S72
3. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach. 9th ed. New York: McGraw-Hill
4. Drucker DJ, Nauck MA, The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet 2006;368:1696-705.