

ประสิทธิภาพของ GLP-1 Receptor Agonists กับการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (GLP-1 Receptor Agonists Efficacy for the Treatment of DM Type 2)

ภญ.ชนินาถ สีแดงน้อย

ภญ.จิตราพร ทองอั้งตั้ง

เภสัชกรปฏิบัติการ โรงพยาบาลกรุงเทพพัทยา

ขอบเขต

- วัตถุประสงค์การเรียนรู้
- บทนำ
- กลไกการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม GLP-1 receptor agonists
- ประสิทธิภาพของยาในกลุ่ม GLP-1 receptor agonists

วัตถุประสงค์การเรียนรู้

ยาในกลุ่ม GLP-1 receptor agonists เป็นยารักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งในประเทศไทยนั้น ยังถือว่าเป็นยาที่ค่อนข้างใหม่ และเป็นเพียงทางเลือกเท่านั้น ข้อมูลเกี่ยวกับยาบางอย่างยังมีค่อนข้างจำกัด ดังนั้น บทความนี้จึงต้องการกล่าวถึงเนื้อหาในแง่ประสิทธิภาพของยาเหล่านี้ รวมไปถึงผลของยาต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยมุ่งเน้นยาที่มีใช้ในประเทศไทย เพื่อให้เภสัชกรที่ได้อ่านบทความนี้ได้เข้าใจการใช้ยาในกลุ่มนี้มากขึ้น สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการปฏิบัติงาน และอธิบายการใช้ยาให้แก่ผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพ

บทนำ

โรคเบาหวานเป็นปัญหาสาธารณสุขที่คุกคามประชาชนชาวไทย โดยจากข้อมูลความชุกของผู้ป่วยโรคเบาหวานพบว่ามีการเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 6.9 ในปี พ.ศ. 2552 เป็นร้อยละ 8.9 ใน พ.ศ. 2557¹ และมีแนวโน้มสูงเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ ปัจจุบันประเทศไทยมีผู้เป็นเบาหวานไม่น้อยกว่า 4 ล้านคน โรคเบาหวานชนิดที่ 2 เป็นชนิดที่พบมากที่สุด โดยพบได้ถึงร้อยละ 95 จากผู้ป่วยทั้งหมด และโรคเบาหวานเป็นโรคเรื้อรังที่ต้องดูแลรักษาต่อเนื่อง การรักษามีจุดประสงค์และเป้าหมายเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดโรคแทรกซ้อน ให้ผู้ป่วยมีสุขภาพดี และมีคุณภาพชีวิตที่ดี การบรรลุผลลัพธ์ดังกล่าว ต้องการทีมสหสาขาวิชาชีพร่วมกันในการดูแลรักษา จึงมีการกำหนดแนวทางการรักษา โดยอาจเลือกใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดเป็นยารับประทานไปจนถึงการใช้ยาฉีดอินซูลิน หรือยาฉีด GLP-1 receptor agonists ควบคู่กับการปรับพฤติกรรม

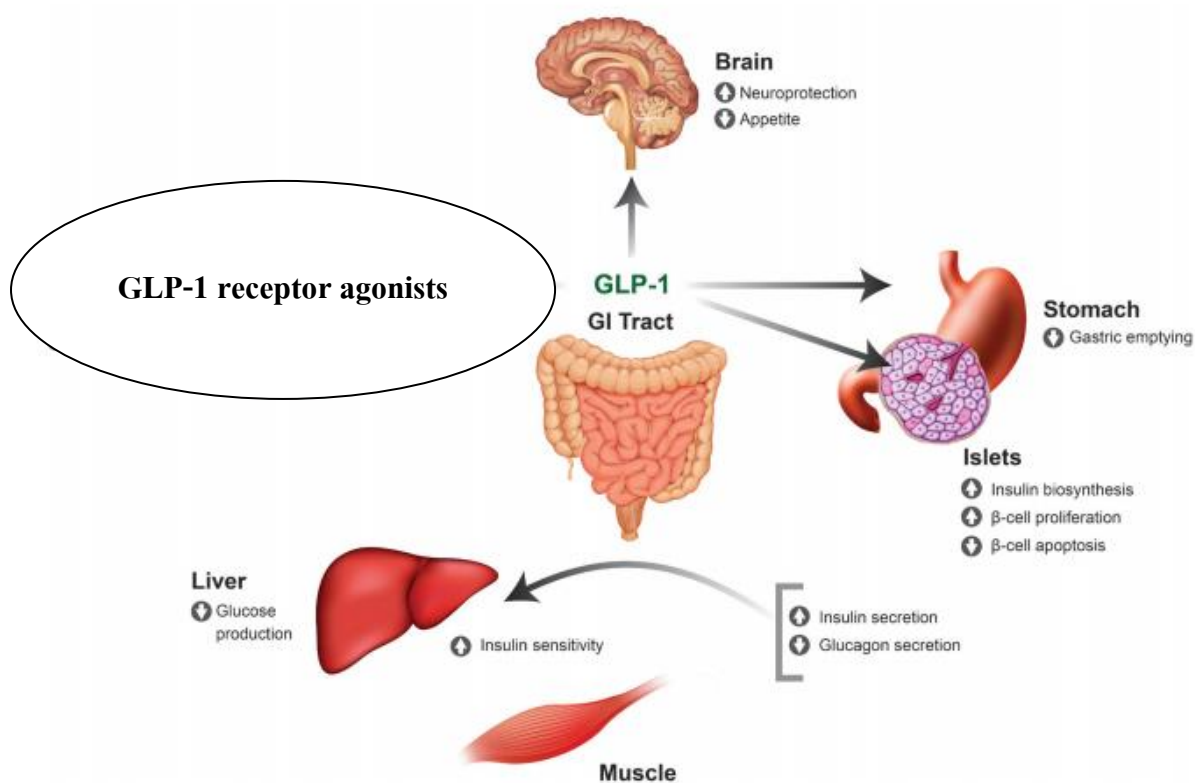
GLP-1 receptor agonists เป็นยารักษาโรคเบาหวานกลุ่มใหม่ที่มีบทบาททางคลินิกมากขึ้นในปัจจุบัน แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน พ.ศ. 2560 ของสมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย ได้แนะนำให้เลือกใช้ยาในกลุ่ม GLP-1 receptor Agonists เป็นยาชนิดที่ 2 หรือชนิดที่ 3 ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคอ้วนร่วมด้วย (ดัชนีมวลกายตั้งแต่ 30 กิโลกรัม/ตารางเมตร)¹ มีปัญหาสุขภาพเนื่องจากความอ้วน และไม่สามารถใช้ชนิดอื่นได้ ซึ่งในประเทศไทย ยาเหล่านี้ได้รับการขึ้นทะเบียน 3 รายการคือ Exenatide, Liraglutide และ Dulaglutide หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อ GLP-1 receptor Agonists ได้แก่ระดับ A1C ไม่ลดลง หรือลดลงน้อยกว่า 1% หรือน้ำหนักตัวลดลงน้อยกว่าร้อยละ 3 ใน 6 เดือน ให้พิจารณาหยุดยา และไม่แนะนำให้ใช้ GLP-1 receptor Agonists ร่วมกับ DPP-4 inhibitor เนื่องจากยามีความซ้ำซ้อนกันในด้านกลไกการออกฤทธิ์ และยัง

ไม่มีข้อมูลรองรับการใช้ยาสองกลุ่มนี้ร่วมกัน¹ นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาที่พบว่ายาบางตัวในกลุ่ม GLP-1 receptor Agonists มีข้อมูลลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มโรคหัวใจและหลอดเลือดด้วย ส่วนโรคเบาหวานชนิดที่ 1 นั้น ยังไม่มีการนำยา กลุ่มนี้มาใช้ในการรักษา เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนที่เพียงพอ²

กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม GLP-1 receptor agonists

ยากลุ่ม GLP-1 receptor agonists จัดอยู่ในกลุ่ม Incretin Mimetics ซึ่ง incretin เป็นฮอร์โมนระบบทางเดินอาหาร ซึ่งมีอยู่ 2 ชนิด คือ glucagon-like-peptide-1 (GLP-1) และ glucose dependent insulinotropic polypeptide (GIP) โดยฮอร์โมนทั้ง 2 ชนิดนี้ทำหน้าที่ในการกระตุ้นการหลั่งอินซูลิน เมื่อมีอาหารเข้าสู่ร่างกาย GLP-1 จะถูกหลั่งจาก L-cell ของลำไส้เล็กส่วนปลาย แล้วไปกระตุ้นการหลั่งอินซูลินจากตับอ่อนแบบพึ่งอินซูลิน (Insulin dependent) กล่าวคือ จะมีการกระตุ้นให้หลั่งอินซูลินเมื่อระดับกลูโคสสูงขึ้น หากระดับกลูโคสปกติอินซูลินจะไม่ถูกกระตุ้น ข้อดีคือทำให้ไม่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ นอกจากนี้ GLP-1 ยังมีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกลูคากอน และลดการบีบตัวของกระเพาะอาหารทำให้อิ่มเร็วขึ้น ส่งผลให้ลดความอยากอาหาร จึงช่วยลดน้ำหนักได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วนหรือน้ำหนักเกิน (ภาพที่ 1)³

แต่โดยปกติ GLP-1 ในกระแสเลือด มีค่าครึ่งชีวิตสั้น เพียง 3-5 นาที⁴⁻⁵ เนื่องจากถูกทำลายโดยเอนไซม์ Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) ในปัจจุบันจึงได้มีการพัฒนา ยา โดยการปรับเปลี่ยนโครงสร้างเพื่อป้องกันไม่ให้ GLP-1 ถูกทำลาย จึงทำให้ออกฤทธิ์ได้นานขึ้น สามารถนำมาใช้เป็นยารักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ได้



ภาพที่ 1 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม GLP-1 receptor agonists³

ประสิทธิภาพของยาในกลุ่ม GLP-1 receptor

ปัจจุบันยาในกลุ่ม GLP-1 receptor agonists ที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา มี 5 ชนิด ได้แก่ Exenatide, Liraglutide, Albiglutide, Lixisenatide และ Dulaglutide⁶ ส่วน Taspoglutide เป็นยาที่พัฒนาโดยใช้ zinc เป็นตัวทำละลายนั้น ระหว่างการทำการศึกษาก่ออาการข้างเคียง Hypersensitivity ได้มาก จึงได้หยุดทำการศึกษาไป สำหรับยาที่จะกล่าวถึงในที่นี้ จะเป็นยาที่มีการนำเข้ามาและได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศไทย มี 3 ชนิด ได้แก่ Exenatide, Liraglutide และ Dulaglutide

1. Exenatide

1.1 Exenatide เป็นยาตัวแรกในกลุ่มที่ถูกผลิตขึ้น และได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา เมื่อปี พ.ศ. 2548 โดยสังเคราะห์มาจากน้ำลายกิ้งก่า Gila monster โดยยาสามารถออกฤทธิ์ได้นานกว่า GLP-1 และยังคงระดับน้ำตาลในเลือดได้มากกว่า GLP-1 ถึง 1000 เท่า⁷

DeFronzo และคณะ⁸ ได้ทำการศึกษาโดยให้ยา Exenatide เป็นการรักษาเพิ่มเติม ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่สามารถคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ เมื่อใช้ Metformin หรือ Sulfonylurea หรือใช้ร่วมกัน เปรียบเทียบกับยาหลอก ติดตามผลการรักษาที่ 30 สัปดาห์ พบว่ายา Exenatide มีผลลดค่า HbA1C และ Postprandial Plasma Glucose (PPG) ได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ และยังมีผลลดน้ำหนักตัวของผู้ป่วย ได้ประมาณ 1.5 ถึง 3 กิโลกรัม โดยผลการลดน้ำหนัก มีความสัมพันธ์กับขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ

Exenatide ถูกแนะนำให้ใช้เป็นยาเสริมในการรักษาเบาหวานชนิดที่ 2 ขนาดยาที่แนะนำ คือ เริ่มต้นฉีด 5 ไมโครกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 1 เดือน จากนั้นอาจปรับขนาดเป็น 10 ไมโครกรัม วันละ 2 ครั้ง

อาการข้างเคียงที่พบได้บ่อย คือ คลื่นไส้ อาเจียน พบมากถึงร้อยละ 20-50 หลังได้รับยานาน 1 สัปดาห์หรือหลายเดือน แต่เนื่องจากยา Exenatide ต้องบริหารยาบ่อย จึงทำให้ไม่เป็นที่นิยม ต่อมาจึงได้มีการพัฒนาตัวยาให้ออกฤทธิ์ได้นานขึ้น เพื่อเพิ่มความสะดวกในการบริหารยา



ภาพที่ 2 Byetta[®] (Exenatide) ขนาด 5 และ 10 ไมโครกรัม

1.2 Exenatide extended release ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา เมื่อปี พ.ศ. 2555 ถูกพัฒนาขึ้นมาเพื่อให้ยาออกฤทธิ์ได้นานขึ้น โดยยาจะถูกปลดปล่อยออกมาผ่าน poly-microsphere อย่างช้าๆ ผลการศึกษาทางด้านคลินิก จากการศึกษา DURATION-1¹⁰ โดย Buse และคณะ ได้ทำการศึกษาแบบสุ่ม ในสถานวิจัยหลายแห่ง เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ Exenatide ทั้ง 2 รูปแบบ คือ Exenatide 2 มิลลิกรัม ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังสัปดาห์ละ 1 ครั้ง เทียบกับ Exenatide 10 ไมโครกรัม ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังวันละ 2 ครั้ง ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เคยได้รับรักษาเบาหวานชนิดเดียว หรือหลายชนิดร่วมกันมาก่อน และติดตามผลการรักษาต่อเนื่อง 30 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ Exenatide 2 มิลลิกรัม ฉีด 1 ครั้งต่อสัปดาห์ มีระดับ HbA1C ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (กลุ่มที่ได้รับ Exenatide extended release ลดได้ร้อยละ 1.9, กลุ่มที่ได้รับ Exenatide ลดได้ร้อยละ 1.5; $p=0.0023$) และสามารถคุมระดับ HbA1C น้อยกว่าร้อยละ 7 ได้มากกว่าการฉีดวันละ 2 ครั้ง (กลุ่มที่ได้รับ Exenatide extended release ร้อยละ 77, กลุ่มที่ได้รับ

Exenatide ร้อยละ 61; $p=0.0039$) ส่วนผลในการลดน้ำหนักพบว่าทั้งสองชนิดไม่แตกต่างกัน ต่อมาการศึกษาได้ขยายระยะเวลาเพิ่มเติม 22 สัปดาห์ รวมระยะเวลาทั้งหมด 52 สัปดาห์ โดยให้ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ Exenatide เปลี่ยนมาใช้ Exenatide extended release ผลพบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม มีค่า HbA1C ลดลง และมีค่าเฉลี่ย HbA1C เท่ากัน นอกจากนี้ ยังพบว่าหลังจากใช้ยาไป 52 สัปดาห์ ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม มีน้ำหนักลดลงมากกว่า 4 กิโลกรัม

Exenatide extended release ทำให้เกิดอาการข้างเคียงบริเวณที่ฉีดได้มากกว่าแบบฉีดวันละ 2 ครั้ง แต่หากใช้ต่อเนื่องพบว่าอาการข้างเคียงนี้จะลดลง ส่วนอาการข้างเคียงด้านระบบทางเดินอาหาร อาการที่พบบ่อยมากที่สุด คือ คลื่นไส้ แต่พบน้อยกว่ารูปแบบฉีดวันละ 2 ครั้ง และมักพบเฉพาะในสัปดาห์แรกของการใช้ยา นอกจากนี้ การศึกษายังพบว่าการที่ยาออกฤทธิ์ได้นานขึ้น ส่งผลให้ผู้ป่วยที่ใช้ยา Exenatide extended release เพิ่มความร่วมมือในการใช้ยามากขึ้นด้วย¹¹

ยา Exenatide extended release มีวิธีการใช้ยาที่ต้องอาศัยเทคนิคพิเศษ โดยเพิ่มขั้นตอนที่ผู้ป่วยต้องผสมยาก่อนฉีด จึงอาจเป็นอีกหนึ่งสาเหตุที่ทำให้ยา Exenatide extended release ที่ถึงแม้จะมีข้อดีกว่า Exenatide ในหลายด้าน แต่ยังคงไม่ได้รับความนิยมมากนัก

2. Liraglutide ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา เมื่อปี พ.ศ. 2552 โดยยาถูกพัฒนาโดยเติมพันธะของเปปไทด์เข้ากับกรดไขมัน จึงทำให้ค่าครึ่งชีวิตของยาวานานขึ้น 11-13 ชั่วโมง ขนาดการใช้ยาเริ่มจาก 0.6 มิลลิกรัม เพิ่มได้สูงสุด 1.8 มิลลิกรัมต่อวัน ยาสามารถลด HbA1C ได้ร้อยละ 1.1-1.8 นอกจากนี้ Liraglutide ยังมีผลต่อน้ำหนักของผู้ป่วย พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยานี้มีน้ำหนักตัวลดลงเฉลี่ย 2-3 กิโลกรัม⁴

Bus และคณะ¹² ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ Liraglutide กับ Exenatide ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เวลา 26 สัปดาห์ พบว่า Liraglutide สามารถลด HbA1C ได้ดีกว่า Exenatide (กลุ่มที่ได้รับ Liraglutide ลดได้ร้อยละ 1.12, กลุ่มที่ได้รับ Exenatide ลดได้ร้อยละ 0.79; $p<0.0001$) ในขณะที่ผลเรื่องการลดน้ำหนัก Liraglutide และ Exenatide มีผลไม่แตกต่างกัน นอกจากนี้ข้อดีของ Liraglutide ในแง่ของการเกิดอาการข้างเคียง พบว่ายานี้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำกว่ายาในกลุ่ม Exenatide อย่างมีนัยสำคัญ (กลุ่มที่ได้รับ Liraglutide และ Exenatide เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำร้อยละ 25.5 และร้อยละ 33.6 ตามลำดับ; $p=0.0131$)

อาการข้างเคียงที่อาจพบเช่นเดียวกับ Exenatide คือ เกิดอาการข้างเคียงบริเวณที่ฉีด และอาการทางระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน พบร้อยละ 20-40 หลังได้รับยา 1-2 เดือน



ภาพที่ 3 Victoza® (Liraglutide) ขนาด 6 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร

3. Dulaglutide ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา เมื่อปี พ.ศ. 2557 ยานี้เป็นยาที่ออกฤทธิ์นานโดยถูกพัฒนามาจากการให้สายเปปไทด์ของยาไปจับกับ IgG ทำให้ระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของยานั้นยาวนานขึ้น ขนาดของยาเริ่มต้นที่ 0.75 มิลลิกรัม 1 ครั้งต่อสัปดาห์ หากผู้ป่วยยังไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ตามต้องการสามารถเพิ่มขนาดยาได้ถึง 1.5 มิลลิกรัม 1 ครั้งต่อสัปดาห์ บริหารยาผ่านการฉีดเข้าใต้ชั้นผิวหนัง โดยไม่คำนึงถึงมื้ออาหาร เนื่องจากการฉีดยาเพียงแค่วัน 1 ครั้งต่อสัปดาห์อาจทำให้ผู้ป่วยหลงลืมได้ หากผู้ป่วยลืม แนะนำให้ฉีดยาทันทีที่นึกขึ้นได้ถ้าหากอยู่ในช่วงเวลา 3 วัน (72 ชั่วโมง) นับจากวันที่ลืมฉีด แต่ถ้าหากระยะก่อนถึงการฉีดยาครั้งถัดไปน้อยกว่า 3 วัน ให้งดการฉีดของสัปดาห์นี้ แล้วให้ฉีดตามตารางเดิม

Wang และคณะ¹³ ทำการศึกษา Efficacy and Safety of once-weekly Dulaglutide vs Insulin Glargine ทำการศึกษาแบบ randomized parallel-arm open-label study กลุ่มประชากรในการศึกษาทำเฉพาะในกลุ่มคนเอเชียที่มีประวัติเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ 1 ได้รับ Dulaglutide 0.75 มิลลิกรัม กลุ่มที่ 2 ได้รับ Dulaglutide 1.5 มิลลิกรัม และกลุ่มที่ 3 ได้รับ Insulin Glargine ติดตามผู้ป่วยนาน 52 สัปดาห์ เพื่อวัดผลการเปลี่ยนแปลงของ HbA1C ในสัปดาห์ที่ 26 ผลการศึกษา พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Dulaglutide ทั้งสองกลุ่มสามารถลดระดับ HbA1C ได้มากกว่า คือ 14.5 มิลลิโมลต่อโมล, 18.9 มิลลิโมลต่อโมล และ 12.7 มิลลิโมลต่อโมล ตามลำดับ นอกจากนี้ทั้งสองกลุ่มที่ได้รับ dulaglutide สามารถควบคุมระดับ HbA1C ให้อยู่ในระดับน้อยกว่าร้อยละ 7 ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้ Insulin glargine ในสัปดาห์ที่ 26 ($p<0.004$ และ $p=0.001$ ตามลำดับ)¹³ และยังพบว่ากลุ่มที่ได้รับ Dulaglutide มีน้ำหนักตัวลดลงมากกว่า นอกจากนี้ พบว่า อาการข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารของยา คือ มีอาการ คลื่นไส้ อาเจียน และท้องเสียพบ เช่นเดียวกับยาตัวอื่นในกลุ่มโดยจะเริ่มมีอาการหลังได้รับยา 2-3 วัน อาการจะพบมากที่สุดเมื่อผู้ป่วยใช้ยาไป 2 สัปดาห์ และอาการจะหายไปอย่างรวดเร็วเมื่อผู้ป่วยใช้ยานานมากกว่า 4 สัปดาห์¹³



ภาพที่ 4 Trulicity® (Dulaglutide) ขนาด 0.75 มิลลิกรัม /0.5 มิลลิลิตร และ 1.5 มิลลิกรัม/0.5 มิลลิลิตร

ผลต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดของยาในกลุ่ม GLP-1 receptor agonists

เนื่องจากผู้ป่วยโรคเบาหวาน เป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่งของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาจึงได้ระบุว่า ยาใหม่ที่พัฒนาขึ้นมาเพื่อใช้รักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จะต้องมีหลักฐานเชิงประจักษ์ว่ายาไม่มีผลทำให้เกิดความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้น

ยาในกลุ่ม GLP-1 receptor agonists ที่มีผลการศึกษาย่างชัดเจน คือ Liraglutide จากการศึกษาชื่อว่า Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER)¹⁴ Marso และคณะ ทำการศึกษาแบบ Randomized controlled trial (RCT) โดยคัดเลือกผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 9,340 ราย ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจเข้ามาในการศึกษา และทำการเปรียบเทียบกับยาหลอก โดยดูผลต่อหัวใจและหลอดเลือดเป็นหลัก ได้แก่ โรคหัวใจขาดเลือด, โรคหลอดเลือดสมอง และการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ผลการศึกษาพบว่า Liraglutide เกิดผลต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดน้อยกว่า คือ ร้อยละ 13 ในขณะที่ยาหลอกเกิดร้อยละ 14.9 (HR 0.87; 95% CI 0.78-0.97) Liraglutide มีผลลัพธ์ไม่ได้ด้อยกว่ายาหลอก และเหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$ และ $p=0.01$ ตามลำดับ)¹⁴

ในขณะที่ Exenatide extended release มีผลการศึกษาจาก EXSCEL¹⁵ โดย Holman และคณะ ได้ศึกษาผลต่อหัวใจและหลอดเลือดของยา Exenatide extended release เปรียบเทียบกับยาหลอก โดยคัดเลือกกลุ่มผู้ป่วยเบาหวาน ที่เคยและไม่เคยมีประวัติเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด ทั้งหมด 14,752 ราย เป็นผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดร้อยละ 73.1 และติดตามผลเป็นเวลา 3.2 ปี ผลการศึกษาพบว่ายา Exenatide extended release ไม่ได้ด้อยกว่ายาหลอกในเรื่องผลต่อ

หัวใจและหลอดเลือด ($P < 0.001$)¹⁵ แต่ไม่ได้มีผลเหนือกว่ายาหลอก ($P = 0.001$)¹⁵ จึงกล่าวได้ว่ายาไม่มีผลลดทั้งการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และไม่มีผลลดอัตราการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือด

ส่วนการศึกษาของ Dulaglutide ต่อผลการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดนั้น มีการศึกษา Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes (REWIND)¹⁶ ที่ขณะนี้อยู่ในระหว่างสรุปผลการศึกษา โดยศึกษานี้เป็นการศึกษานขนาดใหญ่ และเป็นการศึกษาแรกที่คัดเลือกผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดเข้ามาทำการศึกษา ดังนั้น ต้องรอดูผลต่อไปว่าในอนาคต ยา Dulaglutide จะเป็นยาอีกหนึ่งตัวในกลุ่ม ที่มีข้อมูลรองรับว่า ยามีผลลดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ได้หรือไม่

ตามแนวทางการรักษาโรคเบาหวานสมาคมโรคเบาหวานสหรัฐอเมริกา พ.ศ.2561² (American Diabetes Association 2018) ได้แนะนำยาสำหรับผู้ป่วยกลุ่มโรค Atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) ให้เริ่มการรักษาด้วย Metformin ร่วมกับการปรับพฤติกรรม และต้องให้ยาที่ช่วยลดผลต่อหัวใจและหลอดเลือด หรือการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดร่วมด้วย ซึ่งยาในกลุ่ม GLP-1 receptor agonists ที่ถูกแนะนำ คือ Liraglutide ดังนั้น Liraglutide จึงอาจจะเป็นยาที่เป็นตัวเลือกที่ดีในกลุ่ม ไม่ว่าจะเป็ในแง่ของการบริหารยาที่ไม่แตกต่างจากการฉีดปากกาอินซูลินมากนัก มีผลลดน้ำหนัก ซึ่งเหมาะกับผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคอ้วนร่วมด้วย และยายังมีผลลดโรคหัวใจและหลอดเลือดอีกด้วย

สำหรับการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ ยากลุ่ม GLP-1 receptor agonists ซึ่งอยู่ในรูปแบบยาฉีด ที่จำเป็นต้องใช้เทคนิคพิเศษในการบริการยา อาศัยการมองเห็น การเคลื่อนไหว และทักษะความจำในการบริหารยา อีกทั้งยังมีการข้างเคียงจากยาที่อาจเกิดขึ้น คือ คลื่นไส้ อาเจียน และท้องเสีย รวมไปถึงอาจทำให้น้ำหนักลด ดังนั้น ผู้ป่วยสูงอายุที่มีปัญหาเรื่องการมองเห็น ไม่มีคนดูแล หรือมีปัญหาการรับประทานอาหารไม่ค่อยได้ การเลือกใช้ยากลุ่มนี้ จึงอาจพิจารณาประโยชน์และโทษที่ผู้ป่วยจะได้รับร่วมด้วยก่อนพิจารณาใช้ยา

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลยาในกลุ่ม GLP-1 Receptor Agonists สำหรับผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และตัวอย่างผลิตภัณฑ์¹⁻²

ชื่อยาสามัญ	ชื่อการค้าที่มีในประเทศไทย	ขนาดยาที่แนะนำ	ประสิทธิภาพ	การใช้ยาในผู้ป่วยเฉพาะราย
Exenatide (short-acting)	Byetta [®] 5 และ 10 ไมโครกรัม	- 5 ถึง 10 ไมโครกรัม วันละ 2 ครั้ง ก่อนอาหาร เช้า ภายใน 60 นาที หรือก่อนอาหารมื้อใหม่ 2 มื้อ ห่างกันอย่างน้อย 6 ชั่วโมง นาน 1 เดือน - ขนาดยาสูงสุด: 20 ไมโครกรัมต่อวัน	- ลด HbA1C ได้ร้อยละ 0.97 - ลด Postprandial hyperglycemia ได้ใน ระดับปานกลาง	- ไม่แนะนำให้ใช้ยาเมื่อ eGFR<30 ml/min/1.73m ² - ยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยโรคตับ
Exenatide extended release (long-acting)	-	- 2 มิลลิกรัม ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังสัปดาห์ละ 1 ครั้ง ไม่ขึ้นกับมื้ออาหาร - ขนาดยาสูงสุด: 2 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์	- ลด HbA1C ได้ร้อยละ 0.8-1.5 - ลด Postprandial hyperglycemia ได้ใน ระดับสูง	- ไม่แนะนำให้ใช้ยาเมื่อ eGFR<30 ml/min/1.73m ² - ยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยโรคตับ
Liraglutide (long-acting)	Victoza [®] 6 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร	- 0.6 มิลลิกรัมวันละ 1 ครั้ง นาน 1 สัปดาห์ จากนั้นเพิ่มเป็น 1.2 มิลลิกรัมวันละครั้ง ไม่ ขึ้นกับมื้ออาหาร - ขนาดยาสูงสุด: 1.8 มิลลิกรัม - วิธีใช้เหมือนปากการฉีดอินซูลิน	- ลด HbA1C ได้ร้อยละ 1.0-1.8 - ลด Postprandial hyperglycemia ได้ใน ระดับสูง	- ยังไม่มีข้อมูลการปรับยาในผู้ป่วยโรคไต ระวังการ ใช้ในผู้ป่วยโรคไตบกพร่องรุนแรง - ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคตับ แต่ การศึกษายังมีจำกัด แนะนำให้ใช้อย่างระมัดระวัง
Dulaglutide (long-acting)	Trulicity [®] 0.75 มิลลิกรัม /0.5 มิลลิลิตร และ 1.5 มิลลิกรัม/0.5 มิลลิลิตร	- 0.75 มิลลิกรัมสัปดาห์ละครั้ง - ขนาดยาสูงสุด: 1.5 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ - ฉีด 1 เข็มต่อ 1 ครั้ง	- ลด HbA1C ได้ร้อยละ 0.9 - ลด Postprandial hyperglycemia ได้ใน ระดับสูง	- ยังไม่มีข้อมูลการปรับยาในผู้ป่วยโรคไต ระวังการ ใช้ในผู้ป่วยโรคไตบกพร่องรุนแรง - ยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยโรคตับ ระวังการใช้ยาใน ผู้ป่วยกลุ่มนี้

สรุป

การรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในปัจจุบันมีให้เลือกหลายกลุ่ม โดยแต่ละกลุ่มนั้นมีข้อดีและข้อเสียแตกต่างกันไป ต้องพิจารณาตามความเหมาะสมของผู้ป่วยแต่ละราย ยาในกลุ่ม GLP-1 receptor agonists ถูกแนะนำให้ใช้เป็นยาชนิดที่ 2 หรือที่ 3 หรือให้ร่วมกับ basal insulin จัดเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลในเลือดสูง อีกทั้งยังมียาที่มีข้อดีเหนือกว่า ยาฉีด insulin คือ กระตุ้นการหลั่งอินซูลินเมื่อระดับกลูโคสสูงเท่านั้น (Insulin dependent) จึงทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้น้อย

ยาทุกตัวในกลุ่ม GLP-1 receptor agonists มีผลลดระดับ HbA1C และเด่นในเรื่องการช่วยลดน้ำหนักได้ จึงมักนำมาใช้กับผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะอ้วนร่วมด้วย ส่วนอาการข้างเคียงที่พบได้ทั่วไปในกลุ่มนี้ คือ อาการข้างเคียงในระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย และการเกิดอาการข้างเคียงบริเวณที่ฉีด โดยการเกิดอาการข้างเคียงบริเวณที่ฉีด จะพบได้มากกว่าในยาตัวที่ออกฤทธิ์นาน การใช้ยาแนะนำให้เริ่มยาในขนาดต่ำและค่อยๆ ปรับขนาดผู้ป่วยสามารถคุมระดับน้ำตาลในเลือด และทนต่ออาการข้างเคียงได้ ส่วนผลต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด ยาในกลุ่มที่มีหลักฐานสนับสนุนและแนวทางการรักษาโรคเบาหวาน สมาคมโรคเบาหวานสหรัฐอเมริกา แนะนำให้ใช้ คือ Liraglutide ส่วนยาอื่นในกลุ่มที่มีการศึกษาขั้นต้น ยังไม่มีการนำเข้ามาใช้ในประเทศไทย ในขณะที่ยา Dulaglutide เป็นยาในกลุ่ม GLP-1 receptor agonists ตัวล่าสุด ที่มีการนำเข้ามาใช้ในประเทศไทย แต่ยังคงรอผลการศึกษาด้านประสิทธิภาพต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดต่อไป

จะเห็นได้ว่ายาในกลุ่ม GLP-1 receptor agonists นั้นมีประสิทธิภาพดี แต่ข้อเสีย คือ ยามีราคาสูง อีกทั้งยังเป็นยาที่อยู่ในรูปแบบยาฉีดที่ต้องใช้เทคนิคพิเศษ ยาบางตัวมีขั้นตอนการใช้ยาที่ยุ่งยาก ซึ่งอาจจะไม่เหมาะในผู้ป่วยบางกลุ่ม เช่น ผู้ป่วยสูงอายุ หรือผู้ป่วยที่มีปัญหาด้านการมองเห็น นอกจากนี้ ข้อมูลการใช้ยาในผู้ป่วยโรคตับยังมีจำกัด ต้องระวังการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ส่วนผู้ป่วยโรคไตมักจะไม่นิยามาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องรุนแรง ซึ่งต่างจากยาฉีดอินซูลินที่ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม หากแพทย์ผู้ให้การรักษาได้พิจารณาแล้วว่าผู้ป่วยสมควรได้รับยาในกลุ่ม GLP-1 receptor agonists เกสัชกรควรประเมินการใช้ยาของผู้ป่วยทุกครั้ง เพื่อให้ผู้ป่วยใช้ยาได้อย่างมีประสิทธิภาพที่สุด

Reference

1. สมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย ในสมเด็จพระราชูปถัมภ์. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน พ.ศ. 2560 [cited, 2018]. Available from: <https://www.dmthai.org/attachments/article/443/guideline-diabetes-care-2017.pdf>.
2. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. 2018 [cited, 2018]. Available from: <https://diabetesed.net/wp-content/uploads/2017/12/2018-ADA-Standards-of-Care.pdf>.
3. Hinnen D. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists for Type 2 Diabetes. *Diabetes Spectr* 2017;30(3):202-10.
4. สุนิ เลิศลินอุดม และ ชิตินันท์ รักษ์หนู. Glucagon-like peptide1 receptor agonists for type 2 diabetes mellitus. 2559. คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น.
5. Lee YS, Jun HS. Anti-diabetic actions of glucagon-like peptide-1 on pancreatic beta-cells. *Metabolism* 2014; 63(1):9-19.
6. Trujillo JM, Nuffer W, Ellis SL. GLP-1 receptor agonists: a review of head-to-head clinical studies. *The Adv Endocrinol Metab* 2015; 6(1):19-28.
7. Tran KL, Park YI, Pandya S, et al. Overview of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes. *Am Health Drug Benefits* 2017;10(4):178-88.
8. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(5):1092–100.
9. Buse JB, Henry RR, Han JJ, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(11):2628–35.
10. Buse JB, Drucker DJ, Taylor KL, et al. DURATION-1: exenatide once weekly produces sustained glycemic control and weight loss over 52 Weeks. *Diabetes Care* 2010;33(6):1255–61.
11. Prasad-Reddy L, Isaacs D. A clinical review of GLP-1 receptor agonist: efficacy and safety in diabetes and beyond. *Drugs Context* 2015; 4:212283.
12. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G. et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009;374(9683):39-47.
13. Wang W, Nevarez L, Fillipova E, et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in mainly Asian patients with type 2 diabetes mellitus on metformin and/or a sulfonylurea : A 52-week open-label, randomized phase III trial. *Diabetes Obes Metab* 2018;1-10.
14. Marso SP, Poulter NR, Nissen SE, et al. Design of the Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results (LEADER) trial. *Am Heart J* 2013;166(5):823-30.e5.
15. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377(13):1228-39.
16. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Design and baseline characteristics of participants in the Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND) trial on the cardiovascular effects of dulaglutide. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(1):42-9.