

ประสิทธิภาพของการให้ premixed insulin วันละ 2 ครั้ง เปรียบเทียบกับการให้ NPH วันละ 1 ครั้ง ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ยังไม่เคยได้รับยาฉีดอินซูลิน

Efficacy of twice daily human premixed insulin versus bedtime NPH in insulin naïve T2 DM patients

สุวรรณา พิชญ์ชัยประเสริฐ, พ.บ.*

Suwanna Pitchaiprasert, M.D.*

*กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสุรินทร์ จังหวัดสุรินทร์ ประเทศไทย 32000

*Department of Medicine, Surin Hospital, Surin Province, Thailand, 32000

Corresponding author, E-mail address: Suwanna.sur@cpird.in.th

Received: 28 Jun 2022 Revised: 30 Jun 2022 Accepted: 30 Jul 2022

บทคัดย่อ

- หลักการและเหตุผล** : การรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 นอกจากการควบคุมอาหาร ออกกำลังกาย แล้วยังรวมกับการใช้ยา (มีทั้งชนิดยาเม็ดลดระดับน้ำตาลและยาฉีดอินซูลิน) โดยปัจจุบันมีผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เป็นจำนวนมากที่ยังควบคุมระดับน้ำตาลได้ไม่ดี แม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วยยาเม็ดลดระดับน้ำตาลแล้ว รวมทั้งผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่แรกเริ่มวินิจฉัยมีระดับน้ำตาลก่อนเริ่มรักษาที่สูงมากที่ควรเริ่มรักษาด้วยยาฉีดอินซูลิน โดยหากผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนี้ไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสม อาจส่งผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนในอนาคต
- วัตถุประสงค์** : เพื่อศึกษาการลดระดับ HbA1c และการเกิดภาวะ hypoglycemia ของการให้ human premixed insulin วันละ 2 ครั้ง เปรียบเทียบกับการให้ NPH วันละครั้ง ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ยังไม่เคยได้รับยาฉีดอินซูลินมาก่อน
- วิธีการศึกษา** : เป็นการศึกษาเชิง therapeutic รูปแบบ retrospective cohort design ที่กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสุรินทร์ ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำแนกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่เริ่มได้ยาฉีด human premixed insulin วันละ 2 ครั้ง หรือ กลุ่มที่เริ่มได้ยาฉีด NPH วันละ 1 ครั้ง ในช่วงปี พ.ศ.2563 - 2564 ที่โรงพยาบาลสุรินทร์ จำนวน 524 ราย ทบทวนข้อมูลจากเวชระเบียน ตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มรักษา จนถึง 6 เดือน เปรียบเทียบ 1. ความแตกต่างของการลดลงของ HbA1c 2. ร้อยละของผู้ป่วยที่มีระดับ HbA1c < 7% และ 3. จำนวนครั้งของการเกิดภาวะ hypoglycemia ที่ต้องมาโรงพยาบาล ด้วย chi-squared test, t-test และ exact probability test ปรับความแตกต่างของตัวแปรกวนด้วย multivariable Gaussian regression
- ผลการศึกษา** : ผู้ป่วยที่ศึกษาจำนวน 524 ราย เป็นกลุ่มที่ได้รับ human premixed insulin 209 ราย และกลุ่มที่ได้ NPH 315 ราย หลังปรับอิทธิพลของตัวแปรกวนต่างๆ พบว่ากลุ่มที่ได้ human premixed insulin มีระดับ HbA1c ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้ NPH 5.9% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ขณะที่ร้อยละของผู้ป่วยที่มีระดับ HbA1c < 7% ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ไม่แตกต่างกัน แต่กลุ่มที่ได้ premixed insulin มีค่าเฉลี่ยของจำนวนครั้งที่มา admit หรือมา OPD ด้วยภาวะ hypoglycemia มากกว่ากลุ่มที่ได้ NPH อยู่ 1.1 ครั้ง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน
- สรุป** : การให้ยาฉีด human premixed insulin วันละ 2 ครั้งในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ลดระดับ HbA1c ลดลงได้มากกว่าการให้ยาฉีด NPH วันละ 1 ครั้ง แต่เพิ่มการเกิดภาวะ hypoglycemia มากขึ้น
- คำสำคัญ** : โรคเบาหวานชนิดที่ 2 ยาฉีดอินซูลิน ยาฉีดเอ็นพีเอช ระดับน้ำตาลสะสม ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ

ABSTRACT

- Background** : Management of T2DM consists of life style modification and pharmacologic treatment (oral antidiabetic agent and injectable agent). From the recent data Most of Thai diabetes patients failed to achieve good glycemic control despite they already received optimum dose of oral antidiabetic agents. As well as the new diabetes patients who had very high plasma glucose at diagnosis tend to had poor glycemic control and lead to diabetic related complications.
- Objective** : This study aims to compare the efficacy and safety of human premixed insulin twice daily with bedtime NPH in insulin naïve T2DM patients at Surin hospital.
- Methods** : A retrospective cohort design therapeutic research was conducted in Surin hospital, Surin province, Thailand. T2DM patients who received premixed insulin and NPH as the 1st insulin regimen between April 2020 to September 2020 were selected. Patient's characteristics and glycemic data at time of insulin initiation and at 6 months after treatment were reviewed. To compare the change of HbA1c, number of patients with HbA1c < 7%, Number of admissions or OPD visits with hypoglycemia. Chi-squared test, t-test, exact probability test and multivariable Gaussian regression were used to evaluate the outcome.
- Results** : total 524 patients, 209 patients were prescribed premixed insulin and 315 patients were prescribed NPH. After multivariable Gaussian regression analysis, patients in premixed insulin group achieved the significant higher reduction of HbA1c level than NPH group 5.9%, but no significant difference in the percent of patients with HbA1c < 7% . On the other hand premixed insulin group had significant higher number of admission or OPD visit with hypoglycemia than NPH group 1.1 times.
- Conclusion** : Human premixed insulin twice daily regimen attains the higher reduction of HbA1c level than bedtime NPH regimen. However, this regimen occurs the higher hypoglycemic events.
- Keywords** : Diabetes Mellitus type 2, Biphasic Human Insulin 30, Isophane Insulin, NPH, Hemoglobin A1c, Hypoglycemia

หลักการและเหตุผล

ปัจจุบันผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ในประเทศไทย ที่ควบคุมระดับน้ำตาลได้ดี (HbA1c < 7%) มีเพียงร้อยละ 29.4⁽¹⁾ ซึ่งถือว่ายังมีผู้ป่วยเบาหวานอีกจำนวนมากที่คุมระดับน้ำตาลได้ไม่ดี และอาจส่งผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทั้ง microvascular และ macrovascular complication ต่อไปในอนาคต^(2,3) การรักษาผู้ป่วย

เบาหวานจึงเป็นสิ่งสำคัญในการช่วยให้ผู้ป่วยควบคุมระดับน้ำตาลได้ดี โดยเป้าหมายการควบคุมระดับน้ำตาลที่ดีผู้ป่วยควรมีระดับ HbA1c น้อยกว่า 6.5 หรือ 7.0%^(4,5) จากแนวทางเวชปฏิบัติการให้ยาเพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ใหญ่ พ.ศ.2563⁽⁶⁾ และ American Diabetes Association (ADA) guideline standard of medical

care in diabetes 2022⁽⁴⁾ กล่าวว่าหากรักษาด้วยยาเม็ดลดระดับน้ำตาลแล้วผู้ป่วยยังคงควบคุมระดับน้ำตาลได้ไม่ดีจำเป็นต้องเริ่มยาฉีดลดระดับน้ำตาล และถ้าหากแรกเริ่มวินิจฉัยผู้ป่วยมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงมาก (Fasting plasma glucose (FPG) ≥ 300 mg/dl หรือ HbA1c $\geq 11\%$) แนะนำให้เริ่มยาฉีดลดระดับน้ำตาลโดยสามารถเลือกใช้ NPH วันละครั้ง หรือ premixed insulin วันละ 2 ครั้ง^(4,6)

การศึกษาการเริ่ม insulin ครั้งแรกในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ก่อนหน้านี้นี้ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ long acting analog insulin มีค่าร้อยละของผู้ป่วยที่มีระดับ HbA1c $< 7\%$ โดยที่ไม่เกิดภาวะ hypoglycemia สูงที่สุดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เปรียบเทียบกับ กลุ่มที่ได้ NPH และ premixed insulin^(7, 8) นอกจากนี้ยังพบว่าทั้ง NPH, insulin glargine, insulin detemir และ premixed insulin สามารถลดระดับ HbA1c ลงหลังการรักษาได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบความแตกต่างของระดับการลดลงของ HbA1c ระหว่างอินซูลินแต่ละชนิดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁹⁾ ส่วนอีกการศึกษาในรูปแบบ network meta-analysis⁽¹⁰⁾ พบว่าการเปลี่ยนแปลงของ HbA1c พบมากที่สุดในกลุ่มที่ได้ premixed insulin รองลงมาคือ insulin Glargine U300 และ insulin detemir และน้อยที่สุดในกลุ่มที่ได้ NPH แต่พบว่าเกิดการเกิด nocturnal hypoglycemia พบน้อยที่สุดในกลุ่ม insulin Glargine U300 รองลงมาคือกลุ่ม NPH และเกิดมากที่สุดในกลุ่ม premixed insulin

จากข้อมูลก่อนหน้านี้นี้ยังไม่พบการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการให้ human premixed insulin เปรียบเทียบกับการให้ NPH เพียง 2 ตัว ซึ่งเป็นยาฉีดอินซูลิน 2 ชนิด ที่เป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติในประเทศไทยที่ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงยาได้ทุกสิทธิการรักษา จึงนำมาสู่วัตถุประสงค์ของงานวิจัยนี้

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของการให้ human premixed insulin วันละ 2 ครั้ง เปรียบเทียบกับการให้ NPH วันละ 1 ครั้ง ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่เคยได้รับยาฉีดอินซูลินมาก่อน ตัวแปรตามที่ศึกษา ได้แก่

- 1) ร้อยละของการเปลี่ยนแปลงระดับ HbA1c ระหว่างก่อนเริ่มอินซูลินและหลังเริ่มอินซูลินที่ 6 เดือน
- 2) ร้อยละของผู้ป่วยที่มีระดับ HbA1c $< 7\%$ หลังจาก

เริ่มอินซูลิน 6 เดือน 3) จำนวนครั้งในการเกิดภาวะ hypoglycemia โดยเวลาที่วัดตัวแปรต้นและตัวแปรตาม คือ หลังจากการรักษาอินซูลินไปแล้ว 6-8 เดือน

วิธีการศึกษา

ชนิดของการศึกษา การศึกษาเชิง therapeutic รูปแบบ retrospective cohort design โดยการศึกษานี้ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลสุรินทร์ เลขที่หนังสือรับรอง 40/2564

ผู้ป่วยที่ศึกษา

เกณฑ์การคัดเลือกเข้า

ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 อายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป ที่รักษาที่โรงพยาบาลสุรินทร์ ที่ไม่เคยได้ยาฉีดอินซูลินมาก่อน และได้รับยาฉีดอินซูลินชนิด NPH หรือ premixed insulin เป็นตัวแรกในช่วงปี พ.ศ.2563 ถึง พ.ศ.2564

เกณฑ์การคัดออก

- 1) ผู้ป่วยที่ได้ยาฉีดตัวแรกเป็นอินซูลินตัวอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ NPH หรือ premixed insulin
- 2) ผู้ป่วยที่มีประวัติ Diabetic ketoacidosis หรือ Hyperosmolar Hyperglycemic syndrome
- 3) ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร
- 4) ผู้ป่วยที่มีโรคร่วมบางอย่างที่จำเป็นต้องได้รับยาเสียบ่อยครั้งในขนาดสูง

นิยามและวิธีการจัดกลุ่มผู้ป่วย :

ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ยังคงระดับน้ำตาลได้ไม่ดีด้วยยาเม็ดลดระดับน้ำตาล คือ ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ใช้ยาเม็ดลดระดับน้ำตาลตั้งแต่ 1 ชนิดขึ้นไป แล้วยังมีระดับ HbA1c $> 8\%$ ตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไปในช่วงที่ตรวจติดตาม

ตัวแปรต้นที่ศึกษา

การให้ premixed insulin วันละ 2 ครั้ง และการให้ NPH วันละ 1 ครั้ง

ตัวแปรตามที่ศึกษา

- 1) ร้อยละของการเปลี่ยนแปลงระดับ HbA1c ระหว่างก่อนเริ่มอินซูลินและหลังเริ่มอินซูลินที่ 6 เดือน
- 2) ร้อยละของผู้ป่วยที่มีระดับ HbA1c $< 7\%$ หลังจากเริ่มอินซูลิน 6 เดือน
- 3) จำนวนครั้งที่ผู้ป่วยมาห้องตรวจผู้ป่วยนอกและนอนโรงพยาบาลด้วยภาวะ hypoglycemia

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

จากการทำการศึกษานำร่อง เพื่อศึกษา ประสิทธิภาพของการให้ premixed insulin เปรียบเทียบกับ NPH ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่เคยได้ยาฉีดอินซูลินมาก่อน ภายใต้สมมติฐานว่ากลุ่มที่ได้ premixed insulin มีค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงของระดับ HbA1c หลังการรักษา 6 เดือนเท่ากับ $36.7(\pm 22.8\%)$ เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ NPH มีค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงของระดับ HbA1c หลังการรักษา 6 เดือนเท่ากับ $20.4(\pm 16.7\%)$ กำหนดการทดสอบเป็น two-sided กำหนดระดับนัยสำคัญ (significance) หรือความคลาดเคลื่อนชนิดที่หนึ่งที่ 0.05 และกำหนด power ที่ 0.80 กำหนดให้สองกลุ่มมีจำนวนตัวอย่างเป็นสัดส่วน 2:1 เท่า คำนวณจำนวนผู้ป่วยได้ 40 รายในกลุ่มที่ได้ NPH และ 20 รายในกลุ่มที่ได้ premixed insulin

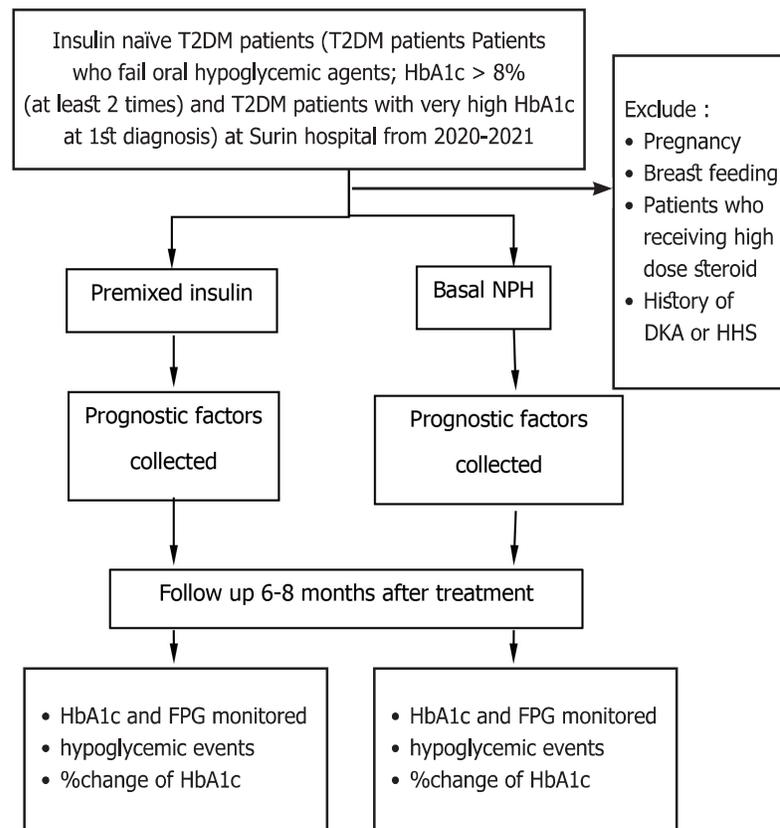
การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ**ข้อมูลลักษณะทางคลินิก**

วิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive) ข้อมูลเชิงจำนวน (numerical data) ใช้ค่าเฉลี่ย (mean) ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) ข้อมูลเชิงลักษณะ (categorical data) แสดงผลเป็นร้อยละ (percent, %)

ข้อมูลผลลัพธ์การรักษา

เปรียบเทียบความแตกต่างของตัวแปรตามระหว่างผู้ป่วยที่ได้ premixed insulin และ NPH ด้วย chi-squared test, t-test และ exact probability test ปรับความแตกต่างของตัวแปรกวนด้วย multivariable Gaussian regression โดยถือว่ามีความนัยสำคัญเมื่อ $p\text{-value} < 0.05$

การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดอาศัยโปรแกรมคำนวณทางสถิติ STATA/SE 15.1



แผนภูมิที่ 1 ขั้นตอนการวิจัย (Study flow diagram)

ผลการศึกษา

จากการทบทวนเวชระเบียนตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2563 ถึงวันที่ 30 กันยายน พ.ศ.2564 พบผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษาจำนวน 524 ราย จำแนกเป็นกลุ่มที่ได้ premixed insulin 209 ราย และกลุ่มที่ได้ NPH 315 ราย กลุ่มที่ได้ NPH มีผู้ป่วยเพศหญิงต่อเพศชายคิดเป็นสัดส่วนประมาณ 2 ต่อ 1 (ร้อยละ 34.6 และร้อยละ 65.4) มากกว่ากลุ่มที่ได้ premixed insulin ซึ่งมีผู้ป่วยเพศชายและเพศหญิงเป็นสัดส่วนใกล้เคียงกัน (ร้อยละ 47.9 และร้อยละ 52.1 ตามลำดับ) อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มประมาณ 57 ปี ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มส่วนใหญ่มีโรคประจำตัวร่วมโรคร่วมที่พบมากที่สุดคือในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม คือ dyslipidemia (ร้อยละ 68.9 และ ร้อยละ 85.1) และ hypertension (ร้อยละ 59.8 และ 57.5) ตามลำดับ ผู้ป่วยกลุ่ม NPH มีจำนวนยาเม็ดลดระดับน้ำตาลเฉลี่ยมากกว่ากลุ่ม premixed insulin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (2.4 และ 1.2 ชนิด) ยาเม็ดลดระดับน้ำตาลที่ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มได้รับ

มากที่สุดคือ sulfonylurea, metformin และ pioglitazone ตามลำดับ โดยในกลุ่ม NPH มีผู้ป่วยที่ใช้ sulfonylurea มากเป็นสัดส่วนราว 2 เท่าเทียบกับกลุ่มที่ได้ premixed insulin (ร้อยละ 91.8 และ ร้อยละ 42.3) ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ NPH BMI มากกว่ากลุ่ม premixed insulin (26.0 และ 23.5 kg/m²) แพทย์ผู้เริ่ม insulin ส่วนใหญ่ในกลุ่ม premixed insulin ได้แก่ อายุรแพทย์ทั่วไป อายุรแพทย์สาขาย่อยอื่นๆ ที่ไม่ใช่อายุรแพทย์ต่อมไร้ท่อ และอายุรแพทย์ต่อมไร้ท่อ ตามลำดับ (ร้อยละ 29.8, 28.7 และ 20.6 ตามลำดับ) และขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ NPH ส่วนใหญ่รักษากับอายุรแพทย์ทั่วไป อายุรแพทย์ต่อมไร้ท่อ และอายุรแพทย์สาขาย่อยอื่นๆ (ร้อยละ 57.5 30.8 และ 5.7 ตามลำดับ) ระดับ FPG เฉลี่ยก่อนเริ่ม insulin ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ premixed insulin สูงกว่ากลุ่มที่ได้ NPH อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (331.2 mg/dl และ 244.6 mg/dl ตามลำดับ) เช่นเดียวกับ HbA1c เฉลี่ย (ร้อยละ 14.2 และ 10.9) (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วย

ลักษณะทางคลินิก	กลุ่ม premixed insulin (n=209)	กลุ่ม NPH (n=315)	p-value
เพศ			
ชาย	100(47.9%)	109(34.6%)	0.003
หญิง	109(52.1%)	206(65.4%)	
อายุ (ปี), mean (±SD)	58.1(±13.3)	57.1(±11.2)	0.343
โรคร่วม			
ไม่มี	11(5.3%)	7(2.2%)	
มี	198(94.7%)	308(97.8%)	0.085
Hypertension	125(59.8%)	181(57.5%)	0.651
Dyslipidemia	144(68.9%)	268(85.1%)	<0.001
CKD	50(23.9%)	47(14.9%)	0.011
Ischemic stroke	9(4.3%)	5(1.6%)	0.093
Myocardial infarction or ischemia	15(7.2%)	10(3.2%)	0.057
Heart failure	11(5.3%)	5(1.6%)	0.02
Obesity	54(25.8%)	109(34.6%)	0.035
อื่นๆ	63(30.1%)	49(15.6%)	<0.001

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วย (ต่อ)

ลักษณะทางคลินิก	กลุ่ม premixed insulin (n=209)	กลุ่ม NPH (n=315)	p-value
ชนิดของยาเบาหวานที่ใช้			
Metformin	87(41.6%)	238(75.6%)	<0.001
Sulfonylurea	103(42.3)	289(91.8%)	<0.001
Pioglitazone	49(23.4%)	167(53.0%)	<0.001
Alpha-glucosidase inhibitor	10(4.8%)	40(12.7%)	0.002
DPP4-i	10(4.8%)	24(7.6%)	0.211
SGLT-2i	3(1.4%)	5(1.6%)	1.000
Other	0(0.0%)	0(0.0%)	
จำนวนชนิดของยาเม็ดลดระดับน้ำตาล	1.2(1.2%)	2.4(1.0%)	<0.001
Body weight (kg), mean (±SD)	59.9(±13.8)	65.8(±15.5)	<0.001
BMI (kg/m ²), mean (±SD)	23.5(±5.0)	26.0(±5.6)	<0.001
แพทย์ผู้รักษา			<0.001
Endocrinologist	43(20.6%)	97(30.8%)	
Cardiologist	19(9.1%)	15(4.8%)	
Nephrologist	16(7.7%)	2(0.6%)	
General medicine	62(29.7%)	181(57.5%)	
Other subspecialty medicine	60(28.7%)	18(5.7%)	
Non medicine	9(4.3%)	2(0.6%)	
FBS (mg/dl), mean (±SD)	331.2(±181.6)	244.6(±99.7)	<0.001
HbA1c (%), mean (±SD)	14.2(±17.0)	10.9(±2.6)	0.001

จากการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติพบว่าหลังการรักษาไปแล้ว 6 เดือน จำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ HbA1c น้อยกว่าหรือเท่ากับ 7% ในกลุ่มที่ได้ premixed insulin มากกว่ากลุ่มที่ได้ NPH อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 29.7 vs ร้อยละ 21) รวมถึง ร้อยละของการลดลงของ HbA1c และ FPG เฉลี่ยในกลุ่มที่ได้ premixed insulin มากกว่ากลุ่มที่ได้ NPH อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 31.8 vs ร้อยละ 15.0) และ (ร้อยละ 30.7 vs ร้อยละ 19.3) ส่วนผลลัพธ์ในเรื่องความปลอดภัยของยา พบว่าการมีประวัตินอนโรงพยาบาลหรือมา OPD ด้วยภาวะ hypoglycemia หรือจำนวนครั้งที่ผู้ป่วยมาโรงพยาบาลแล้วตรวจพบ hypoglycemia พบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ผลลัพธ์ทางคลินิกเบื้องต้น

ลักษณะที่ศึกษา	กลุ่ม premixed insulin (n=209)	กลุ่ม NPH (n=315)	p-value
จำนวนผู้ป่วยที่ระดับ HbA1c < 7% ที่ 6 เดือน	62(29.7%)	66(21.1%)	0.029
การลดลงของระดับ HbA1c ที่ 6 เดือน	31.8(±24.1)	15.0(±24.2)	<0.001
การลดลงของระดับ FBS ที่ 6 เดือน	30.7(±57.6)	19.3(±36.6)	0.006
มีประวัติ admit หรือมา OPD ด้วย hypoglycemia	15(7.2%)	20(6.4%)	0.724
จำนวนครั้งที่ผู้ป่วยมา admit หรือมา OPD ด้วย hypoglycemia (DTX < 70 mg/dl) (mean ±SD)	1.67(±0.9)	1.25(±0.6)	0.099

แต่จากข้อมูลลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยตาม ตารางที่ 1 พบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม มีความแตกต่างกันมาก จึงได้วิเคราะห์ปรับความแตกต่างของตัวแปรจนที่มีผล ทำให้ผู้ป่วยมีระดับน้ำตาลที่ต่างกัน และส่งผลต่อการเลือกชนิดของ insulin เมื่อเริ่มรักษา (ได้แก่ อายุ โรคร่วม ชนิดของยาเม็ดลดระดับน้ำตาลที่ใช้ จำนวน ยาเม็ดลดระดับน้ำตาล BMI แพทย์ผู้ทำการรักษา ระดับ FPG ก่อนเริ่ม insulin และระดับ HbA1c ก่อนเริ่ม insulin) ด้วย multivariable Gaussian

regression พบว่าหลังจากปรับความแตกต่างของตัวแปร กวนแล้ว ค่าเฉลี่ยของร้อยละการลดลงของ HbA1c ในกลุ่ม premixed insulin มากกว่ากลุ่ม NPH 5.9% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่พบว่าร้อยละของผู้ป่วยที่มี ระดับ HbA1c \leq 7% ของทั้ง 2 กลุ่ม ไม่แตกต่างกัน ในขณะที่จำนวนครั้งที่ผู้ป่วยมาอนโรงพยาบาลหรือ มา OPD ด้วยภาวะ hypoglycemia ในกลุ่มที่ได้ premixed insulin มากกว่ากลุ่มที่ได้ NPH 1.1 ครั้งอย่าง มีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่3)

ตารางที่ 3 ผลลัพธ์ทางคลินิกหลังวิเคราะห์ปรับความแตกต่างของตัวแปรกวน

ลักษณะที่ศึกษา	Co efficient of variation premixed insulin vs NPH	p-value	95%CI
จำนวนผู้ป่วยที่ระดับ HbA1c <7% ที่ 6 เดือน (%)	0.2%	0.965	-0.093-0.10
%การลดลงของระดับ HbA1c ที่ 6 เดือน (mean difference %)	5.9%	0.02	0.93-10.81
มีประวัติ admit หรือมา OPD ด้วย hypoglycemia (mean difference ครั้ง)	1.3%	0.647	-0.04-0.07
จำนวนครั้งที่ผู้ป่วยมา admit หรือมา OPD ด้วย hypoglycemia (Capillary blood glucose < 70 mg/dl)	1.1%	0.01	0.25-1.98

วิจารณ์

จากข้อมูลการศึกษาแบบ retrospective cohort นี้ ในการเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการให้ premixed insulin วันละ 2 ครั้ง เทียบกับการให้ NPH วันละ 1 ครั้ง ในผู้ป่วยเบาหวาน ชนิดที่ 2 ที่ยังไม่เคยได้รับอินซูลินมาก่อน (รวมผู้ป่วยเบาหวานที่ใช้ยาเม็ดลดระดับน้ำตาลตั้งแต่ 1 ชนิดขึ้นไปแล้วยังมีระดับ HbA1c > 8% และผู้ป่วยที่แรกเริ่มวินิจฉัย มีระดับ HbA1c \geq 11%^(4, 6) พบว่าการให้ premixed insulin สามารถลดระดับ HbA1c ลงได้มากกว่า NPH อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ถึงแม้ว่าจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ HbA1c < 7% หลังการเริ่มยา 6 เดือน ในกลุ่มที่ได้ premixed insulin มีแนวโน้มมากกว่ากลุ่ม NPH แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในเรื่องความปลอดภัยพบว่ากลุ่มที่ได้ NPH มีจำนวนครั้งที่ผู้ป่วยมาอนโรงพยาบาลหรือมา OPD ด้วย hypoglycemia

(hypoglycemic unawareness) มากกว่ากลุ่ม NPH อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากข้อมูลการศึกษาก่อนหน้านี้^(7,8) เปรียบเทียบผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เริ่มยาฉีดอินซูลิน แบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือ long acting insulin analog (glargine or detemir), premixed insulin และ NPH ผลลัพธ์ดูทั้งจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ HbA1c < 7% โดยที่ไม่เกิดภาวะ hypoglycemia พบว่ากลุ่มที่บรรลุผลมากที่สุดคือกลุ่ม long acting insulin analog รองลงมาคือ NPH และ premixed insulin ตามลำดับ และพบว่ากลุ่มที่ได้ insulin glargine เกิด symptomatic hypoglycemia น้อยที่สุด รองลงมาคือ NPH และ premixed insulin ตามลำดับ⁽⁸⁾ ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษานี้ในแง่ของการเกิดภาวะ hypoglycemia ในกลุ่ม NPH ที่พบน้อยกว่า

นอกจากนี้อีกการศึกษาในรูปแบบ network meta-analysis⁽¹⁰⁾ แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มเช่นเดียวกับ 2 การศึกษาแรก พบว่าการลดลงของ HbA1c พบมากที่สุดในกลุ่มที่ได้ premixed insulin รองลงมาคือ insulin glargine U300 และ insulin detemir และน้อยที่สุดในกลุ่มที่ได้ NPH แต่พบว่าการเกิด nocturnal hypoglycemia พบน้อยที่สุดในกลุ่ม insulin glargine U300 รองลงมาคือกลุ่ม NPH และเกิดมากที่สุดในกลุ่ม premixed insulin ซึ่งผลบางส่วนสอดคล้องไปในทางเดียวกันกับการศึกษานี้ ส่วนที่ไม่สอดคล้องเนื่องจากการศึกษานี้ไม่ได้นำกลุ่มที่ได้ long acting insulin analog เข้ามา เนื่องจากเป็นยานอกบัญชียาหลัก ผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังไม่สามารถเข้าถึงยาได้

premixed insulin ที่ใช้ในโรงพยาบาลสุรินทร์ ประกอบด้วย regular insulin (short acting insulin) ร้อยละ 30 และ อีกร้อยละ 70 เป็น NPH (intermediate acting insulin) รูปแบบการให้ยาควรให้วันละ 2 เวลา คือ ก่อนอาหารเช้า และก่อนอาหารเย็นเพื่อให้ regular insulin ออกฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลหลังอาหาร และ NPH สามารถออกฤทธิ์คุมระดับน้ำตาลก่อนอาหารได้ ระยะเวลาการออกฤทธิ์อยู่ในช่วง 12 - 20 ชั่วโมง^(6,11) โดยขนาดยาที่เริ่มใช้ ให้พิจารณาตามน้ำหนัก อยู่ในช่วง 0.4 - 0.6 unit/kg/วัน^(4,11) ส่วน NPH (Neutral Protamine Hagedorn หรือ Isophane insulin) เป็น Human insulin ออกฤทธิ์นานปานกลาง ระยะเวลาการออกฤทธิ์อยู่ในช่วง 10 - 16 ชั่วโมง ขนาดยาที่เริ่มใช้คือ 10 unit/วัน หรือ 0.1 - 0.2 unit/kg/วัน^(4,6,11) รูปแบบการให้ยาคือ ฉีดวันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน เลียนแบบการให้ยาในรูปแบบ basal insulin ซึ่งอาศัยหลักการที่ว่า การให้ insulin ในรูปแบบนี้จะไปช่วยยับยั้งการเกิด Hepatic glucose production และลดการเกิดภาวะ hyperglycemia ในช่วงกลางคืนและในช่วงระหว่างมื้ออาหาร^(12,13) สาเหตุที่ทำให้ premixed insulin ลดระดับน้ำตาลได้มากกว่า NPH เนื่องจากขนาดยาที่ให้มากกว่า และฉีดยาวันละ 2 เวลา แต่ในทางปฏิบัติผู้ป่วยส่วนใหญ่มักไม่เลือกการฉีด premixed insulin เป็นทางเลือกแรกเนื่องจากต้องฉีดถึงวันละ 2 ครั้ง แพทย์มักพิจารณาแนะนำให้

ผู้ป่วยเริ่มฉีดยารูปแบบนี้ในกรณีที่ระดับน้ำตาลสูงมากๆ หรือจำเป็นต้องรีบให้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดให้ลดลงอย่างรวดเร็วเพื่อไม่ให้ส่งผลกระทบต่อโรคร่วมเดิม เช่น ภาวะติดเชื้อที่ต้องให้ยาปฏิชีวนะนานหลายเดือน หรือเตรียมตัวก่อนผ่าตัด เป็นต้น

จากเหตุผลดังกล่าว สามารถส่งผลให้ผู้ป่วยที่ได้ premixed insulin วันละ 2 ครั้ง เกิดภาวะ hypoglycemia ทั้ง severe hypoglycemia และ nocturnal hypoglycemia ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้ NPH เช่นกัน และหากผู้ป่วยรับประทานอาหารไม่ตรงเวลา หรือกินได้น้อยในบางมื้อ จะสามารถเกิดภาวะ hypoglycemia ในระหว่างวันได้เช่นกันจากผลของ regular insulin⁽¹¹⁾ ส่วนสาเหตุที่จำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ HbA1c < 7% ของกลุ่มที่ได้ premixed insulin เทียบกับกลุ่ม NPH ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ในกลุ่ม premixed insulin มีระดับ HbA1c ตั้งต้นที่สูงกว่ากลุ่มที่ได้ NPH มาก ส่งผลให้จำนวนผู้ป่วยที่ได้ HbA1c < 7% มีแนวโน้มน้อยกว่า แต่ในขณะที่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับ HbA1c มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษานี้จะเป็นประโยชน์ในการเลือกรูปแบบการเริ่มอินซูลินในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 โดยพิจารณาเริ่มให้ premixed insulin ในผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลสูงมาก หรือผู้ป่วยที่ต้องการควบคุมระดับน้ำตาลให้ดีโดยเร็ว แต่ต้องเฝ้าระวังในการเกิดภาวะ hypoglycemia ส่วนผู้ป่วยที่ไม่ต้องการให้เกิดภาวะ hypoglycemia ให้พิจารณาเริ่ม NPH ก่อน

ข้อเด่นของการศึกษานี้มีจำนวนคนไข้มากพอ และศึกษาข้อมูลคนไข้ตามที่ได้รับอินซูลินแต่ละชนิดตามจริง มีการใช้สถิติเพื่อปรับตัวแปรกวนที่มีผลต่อผลลัพธ์

ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้คือศึกษาแบบย้อนหลัง ข้อมูลบางอย่างไม่ครบถ้วน และการประเมินภาวะ hypoglycemia อาจน้อยกว่าความเป็นจริง เนื่องจากอาจมีจำนวนเหตุการณ์ hypoglycemia เกิดขึ้นโดยที่ผู้ป่วยไม่ได้เจาะน้ำตาล

สรุป

การให้ยาฉีด human premixed insulin วันละ 2 ครั้ง ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 สามารถลดระดับ HbA1c ลดลงได้มากกว่าการให้ยาฉีด NPH วันละ 1 ครั้ง แต่เพิ่มการเกิดภาวะ hypoglycemia มากขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ศ.ดร.นพ.ชยันตร์ธร ปทุมมานนท์ ศูนย์วิชาการบาดวิทยาคลินิกและสถิติศาสตร์คลินิก คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ และคณะที่ช่วยให้คำแนะนำการเก็บข้อมูล ช่วยวิเคราะห์ข้อมูล และปรับแก้ต้นฉบับ

เอกสารอ้างอิง

1. คลังข้อมูลสุขภาพ กระทรวงสาธารณสุข. ร้อยละผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ควบคุมระดับน้ำตาลได้ดี ปีงบประมาณ 2563 [อินเทอร์เน็ต]. [สืบค้นเมื่อ 13 เมษายน 2565]. ค้นได้จาก:URL:https://hdcservice.moph.go.th/hdc/reports/report_kpi.php?flag_kpi_level=9&flag_kpi_year=2020&source=pformatted/format1.php&id=137a726340e4dfde7bbbc5d8aeee3ac3#.
2. Gregg EW, Sattar N, Ali MK. The changing face of diabetes complications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4(6):537-47. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30010-9.
3. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia* 2019;62(1):3-16. doi: 10.1007/s00125-018-4711-2.
4. American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022;45 (Suppl 1):S125-S43. doi: 10.2337/dc22-S009.
5. สมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน พ.ศ.2560. [อินเทอร์เน็ต]. [สืบค้นเมื่อ 13 เมษายน 2565]. ค้นได้จาก:URL:<https://www.dmthai.org/index.php/knowledge/healthcare-providers/cpg/443-guideline-diabetes-care-2017>
6. สมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติ เรื่อง การให้ยาเพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ใหญ่ (ปรับปรุง). [Internet]. [สืบค้นเมื่อ 13 เมษายน 2565]. ค้นได้จาก:URL:<https://www.dmthai.org/index.php/knowledge/healthcare-providers/cpg/1036-cpg-2020-01>.
7. Rawdaree P, Sarinnapakorn V, Pattanaungkul S, Khovidhunkit W, Tannirandom P, Peerapatdit T. A prospective, longitudinal, multicenter, observational study to assess insulin treatment patterns in diabetic patients in Thailand: results from the TITAN study. *J Med Assoc Thai* 2014;97:1140-50.
8. Rys P, Wojciechowski P, Rogoz-Sitek A, Nieszczyński G, Lis J, Syta A, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing efficacy and safety outcomes of insulin glargine with NPH insulin, premixed insulin preparations or with insulin detemir in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2015;52(4):649-62. doi: 10.1007/s00592-014-0698-4.

9. Eliasson B, Ekström N, Bruce Wirta S, Odén A, Fard MP, Svensson AM. Metabolic effects of Basal or premixed insulin treatment in 5077 insulin-naïve type 2 diabetes patients: registry-based observational study in clinical practice. *Diabetes Ther* 2014;5(1):243-54. doi: 10.1007/s13300-014-0068-9.
10. Freemantle N, Chou E, Frois C, Zhuo D, Lehmacher W, Vlainic A, et al. Safety and efficacy of insulin glargine 300 u/mL compared with other basal insulin therapies in patients with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis. *BMJ Open* 2016; 6(2):e009421. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009421.
11. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med* 2005;352(2):174-83. doi: 10.1056/NEJMra040832.
12. Porcellati F, Lucidi P, Cioli P, Candeloro P, Marinelli Andreoli A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin glargine given in the evening as compared with in the morning in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(3):503-12. doi: 10.2337/dc14-0649.
13. Wang Z, Hedrington MS, Gogitidze Joy N, Briscoe VJ, Richardson MA, Younk L, et al. Dose-response effects of insulin glargine in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33(7):1555-60. doi: 10.2337/dc09-2011.