

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Article

ประสิทธิผลของยา Voglibose ในการลดระดับ HbA_{1c} ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีระดับน้ำตาล FPG น้อยกว่า 126 มก./ดล. และมีระดับ HbA_{1c} มากกว่า 6.5 %

Efficacy of Voglibose in Type 2 Diabetes Patients with Fasting Plasma Glucose < 126 mg/dl. and Hemoglobin A_{1c} > 6.5%

ชาติชาย สามีคคีนิษฐ์ พ.บ.,
ว.ว. อายุรศาสตร์
กลุ่มงานอายุรกรรม
โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร

Chatchai Samukkeenit M.D.,
Thai Board of Internal Medicine
Division of Medicine
Chaophrayayomraj Hospital

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาประสิทธิผลของยา Voglibose ในการลดระดับ HbA_{1c} ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีระดับน้ำตาล FPG น้อยกว่า 126 มก./ดล. และมีระดับ HbA_{1c} มากกว่า 6.5% แต่ไม่เกิน 9.2% รวมทั้งศึกษาถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วยเบาหวานจากการใช้ยาดังกล่าว

วิธีการศึกษา : ศึกษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีระดับน้ำตาล FPG น้อยกว่า 126 มก./ดล. และมีระดับ HbA_{1c} มากกว่า 6.5% แต่ไม่เกิน 9.2% จำนวน 86 คน เป็นระยะเวลา 18 เดือน โดยแบ่งการศึกษาเป็น 3 ช่วงคือ ช่วง 6 เดือนแรก (ช่วงที่ 1) เป็นการให้ความรู้และฝึกทักษะให้ผู้ป่วย หลังจากนั้นถ้าผู้ป่วยยังมีระดับ HbA_{1c} มากกว่า 6.5% ให้ผู้ป่วยกินยา Voglibose 0.3 mg วันละ 2 ครั้งเป็นระยะเวลา 6 เดือน (ช่วงที่ 2) หลังจากนั้นถ้าผู้ป่วยยังมีระดับ HbA_{1c} มากกว่า 6.5% ให้ผู้ป่วยกินยา Voglibose 0.3 mg เพิ่มเป็นวันละ 3 ครั้ง ต่ออีก 6 เดือนจนสิ้นสุดการศึกษา (ช่วงที่ 3) ทั้งนี้จะมีการตรวจติดตามระดับ HbA_{1c} และระดับ FPG ทุกช่วงการศึกษาร่วมกับการติดตามผลข้างเคียงจากการกินยา Voglibose แล้วนำผลที่ได้มาวิเคราะห์โดยใช้เครื่องมือทางสถิติได้แก่ จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และ chi-square test

ผลการศึกษา : จากการติดตามระดับ HbA_{1c} พบว่าก่อนเริ่มศึกษาระดับ HbA_{1c} คือ $7.73 \pm 0.71\%$ หลังฝึกทักษะ 6 เดือน คือ $7.70 \pm 0.74\%$ ($P = 0.185$) หลังกินยา Voglibose 6 เดือน คือ $7.06 \pm 0.73\%$ ($P < 0.001$) และหลังกินยา Voglibose 12 เดือน คือ $6.81 \pm 0.71\%$ ($P < 0.001$) ซึ่งระดับ HbA_{1c} มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเฉพาะในช่วงที่ผู้ป่วยกินยา Voglibose สำหรับระดับ FPG พบว่าก่อนเริ่มศึกษาระดับน้ำตาล FPG คือ 112.78 ± 10.68 มก./ดล. หลัง

ฝึกทักษะ 6 เดือน คือ 118.55 ± 13.23 มก./ดล. ($P < 0.001$) หลังกินยา Voglibose 6 เดือน คือ 119.30 ± 20.51 มก./ดล. ($P = 0.714$) และหลังกินยา Voglibose 12 เดือน คือ 120.21 ± 19.77 มก./ดล. ($P = 0.483$) ทั้งหมดไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลข้างเคียงจากการใช้ยาพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 8.03 ต้องออกจากการศึกษาเนื่องจากอาการของระบบทางเดินอาหารและร้อยละ 2.68 ออกจากการศึกษาเนื่องจากมีอาการน้ำตาลในเลือดต่ำ ส่วนผู้ป่วยที่มีอาการเล็กน้อยและสามารถกินยาต่อไปได้จนสิ้นสุดการศึกษาพบว่าร้อยละ 22.09 มีอาการแน่นท้อง ร้อยละ 8.14 มีอาการผายลม/เรอบ่อย ร้อยละ 2.33 มีอาการปวดท้อง และร้อยละ 2.33 มีอาการคลื่นไส้อาเจียน

สรุป : ยา Voglibose สามารถลดระดับ HbA_{1c} ลงได้ประมาณ 0.6-0.9% ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ควบคุมระดับ FPG ดีแล้ว (ระดับ FPG น้อยกว่า 126 มก./ดล.) แต่ยังมีระดับ HbA_{1c} สูงอยู่ (ระดับ HbA_{1c} มากกว่า 6.5%) โดยผลข้างเคียงที่พบบ่อยของยา Voglibose คืออาการผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร

ABSTRACT

Objective : To study the efficacy and safety of voglibose in type 2 diabetes patients with fasting plasma glucose (FPG) < 126 mg/dl and hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) $> 6.5\%$

Method : The study population consisted of type 2 diabetes patients with FPG < 126 mg/dl and HbA_{1c} $> 6.5\%$. Patients with the following conditions were excluded : smoking, chronic gastrointestinal disease, hepatic disease, renal disease and hypoglycemia. The study consisted of a 6 month life style modifications period followed by a 12 month Voglibose treatment period, patients were receive Voglibose 0.3 mg twice daily for 6 months and followed by thrice daily for 6 months. Additional HbA_{1c} and FPG levels were also measured at 6 months, 12 month and 18 months after starting study. Blood chemistry including cholesterol, triglyceride, HDL, LDL, BUN and creatinine were measured at 6 months and 18 months after starting study. Data were expressed as mean $\pm$ SD. Statistical analyses were done by Student's *t*-test and chi-square test where appropriate differences were considered statistically significant at $P \leq 0.05$.

Results : HbA_{1c} levels were significantly decreased from $7.70 \pm 0.74\%$ to $7.06 \pm 0.73\%$ ($P < 0.001$) and $6.81 \pm 0.71\%$ ($P < 0.001$) after Voglibose treatment at 6 and 12 months. There was no significant reduction of FPG levels. Serious adverse drug events, severe abdominal symptoms and hypoglycemia, were reported in 10.71% of patients who took Voglibose. Abdominal distention was reported in 22.09%, while increased flatulence was noted in 8.14%.

Conclusion : This study demonstrated that Voglibose, at a dose of 0.3 mg in 2 or 3 times daily, could significantly lower HbA_{1c} levels in the type 2 diabetes patients with FPG < 126 mg/dl and HbA_{1c} $> 6.5\%$. The effects were seen both at 6 and 12 months after Voglibose treatment but at a dose of 3 times daily significantly decreased HbA_{1c} levels than a dose of 2 times daily. Adverse drug events were commonly associated with mild gastrointestinal symptoms. Slight hypoglycemia was occurred with patients who needed insulin injection.

Keyword : alpha-glucosidase inhibitors

บทนำ

ปัจจุบันอุบัติการณ์ของโรคเบาหวานเพิ่มขึ้นอย่างมากในทุกประเทศทั่วโลก จากข้อมูลของ International Diabetes Federation (IDF) มีการประมาณการณ์ว่าในปี พ.ศ. 2550 ประชากรโลกป่วยเป็นโรคเบาหวานประมาณ 246 ล้านคน และจะมีประชากรโลกป่วยเป็นโรคเบาหวานเพิ่มขึ้นถึง 380 ล้านคนในปี พ.ศ. 2568¹ สำหรับในประเทศไทยรายงานการสำรวจทั่วประเทศโดย National Health Examination Survey (NHES) ของประเทศไทยครั้งที่ 3 เมื่อปี พ.ศ. 2546-2547 พบว่าโรคเบาหวานมีอัตราความชุกมาตรฐาน (standardized prevalence rate) ทุกช่วงอายุ เท่ากับร้อยละ 6.7 โดยแยกออกเป็นเพศชายร้อยละ 6.0 และร้อยละ 7.4 ในเพศหญิง ทั้งนี้ช่วงอายุ 60-69 ปีเป็นช่วงอายุที่พบผู้ป่วยมากที่สุด²

ข้อมูลจากการศึกษาทางระบาดวิทยาขนาดใหญ่ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีชื่อการศึกษาว่า UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study)³ ได้แสดงให้เห็นว่าการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ได้ตามเป้าหมายสามารถลดอุบัติการณ์การเกิดหรือชะลอการลุกลามของภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดขนาดเล็ก (microvascular) ได้และมีแนวโน้มที่อุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดขนาดใหญ่ (macrovascular) จะลดลงด้วย โดยผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าถ้าสามารถลดระดับ hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) ในผู้ป่วยเบาหวานได้ 1.0% จะลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดขนาดเล็กได้ 37% และลดอัตราการตายรวมของผู้ป่วยได้ 14% ทั้งนี้การศึกษา DCCT/EDIC (The Diabetes Control and Complications Trial and Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications)^{4,5} ซึ่งเป็นการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ก็ได้ผลการศึกษาออกมาลักษณะเดียวกัน

อย่างไรก็ตามเราพบว่าผู้ป่วยเบาหวานมากกว่า 60% ยังไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ตามเป้าหมาย⁶ สำหรับข้อมูลของประเทศไทย นพ.เพชร รอด-

อารีย์ และคณะ ได้ทำการศึกษาในปี 2546 พบว่าผู้ป่วยเบาหวานที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลระดับตติยภูมิ มีการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ตามเป้าหมายของ American Diabetes Association (ADA) เพียง 30% เท่านั้น⁷

ความสามารถในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ได้ตามเป้าหมายทั้งระดับ HbA_{1c} หรือ glycated hemoglobin (GHb) ระดับน้ำตาลในเลือดหลังดอาหารข้ามคืน (fasting plasma glucose, FPG) และระดับน้ำตาลในเลือดหลังมื้ออาหาร (postprandial plasma glucose, PPG) ของผู้ป่วยเบาหวานถือเป็นเรื่องสำคัญ ทั้งนี้เป็นที่ยอมรับโดยทั่วไปว่าระดับ HbA_{1c} เป็นตัวติดตามที่ดีที่สุดในการบ่งบอกการควบคุมระดับน้ำตาลของผู้ป่วย Monneier L. และคณะ ได้ทำการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของ HbA_{1c}, FPG และ PPG ในปี พ.ศ. 2546⁸ พบว่าระดับของ FPG จะมีอิทธิพลต่อระดับ HbA_{1c} มากกว่า PPG ในกรณีที่ผู้ป่วยมีระดับ HbA_{1c} มากกว่า 9.2% ในทางตรงกันข้ามผู้ป่วยที่มีระดับ HbA_{1c} น้อยกว่า 7.3% ระดับของ PPG จะมีอิทธิพลต่อ HbA_{1c} มากกว่า FPG และทั้ง FPG และ PPG จะมีอิทธิพลทั้งคู่ถ้าผู้ป่วยมีระดับ HbA_{1c} มากกว่า 7.3% แต่ไม่เกิน 9.2% การศึกษาดังกล่าวสอดคล้องกับการศึกษาของ Avignon A. และคณะ ในปี พ.ศ. 2540⁹ ที่ผลการศึกษาบ่งบอกว่าระดับ PPG มีความสัมพันธ์กับระดับ HbA_{1c} มากกว่าระดับ FPG ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ดี

จากข้อมูลดังที่กล่าวมาข้างต้น จึงเกิดแนวความคิดการใช้ยาในกลุ่ม alpha-glucosidase inhibitors ซึ่งเป็นยาที่มีผลในการลดระดับ PPG เป็นหลัก มาในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานในเวชปฏิบัติที่มีระดับ FPG น้อยกว่า 126 มก./ดล. แต่ยังมีระดับ HbA_{1c} มากกว่า 6.5% โดยเลือกยา voglibose มาใช้ในการศึกษารั้งนี้เพราะเป็นยาที่มีผลข้างเคียงน้อยกว่ายาตัวอื่นในกลุ่มเดียวกัน¹⁰

เนื่องจากผลการศึกษาของยาในกลุ่ม alpha-glucosidase inhibitors ในการลดระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยเบาหวานที่ผ่านมา เช่น การศึกษา Precose Resolution of

Optimal Titration to Enhance Current Therapies (PROTECT)¹¹ หรือการศึกษาของ Matsumoto K. และคณะ¹² ที่ใช้ยา Voglibose รักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่ายาในกลุ่มนี้สามารถลดระดับ HbA_{1c} ในผู้ป่วยได้ประมาณ 0.4-0.7% ดังนั้นเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยในการศึกษานี้จึงจำกัดเพียงผู้ป่วยเบาหวานที่มีระดับ HbA_{1c} ไม่เกิน 9.2% เพราะถ้าผู้ป่วยมีระดับ HbA_{1c} ที่สูงกว่านี้ แพทย์ผู้ดูแลมีความจำเป็นต้องปรับยาลดน้ำตาลชนิดอื่นร่วมด้วยเพื่อควบคุมระดับน้ำตาลให้ได้ตามเป้าหมาย¹³⁻¹⁵ จึงทำให้ไม่สามารถศึกษาประสิทธิผลของยา Voglibose ที่แน่นอนได้

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาประสิทธิผลของยา Voglibose ในการลดระดับ HbA_{1c} ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีระดับน้ำตาล FPG น้อยกว่า 126 มก./ดล. และมีระดับ HbA_{1c} มากกว่า 6.5% แต่ไม่เกิน 9.2% ของผู้ป่วยเบาหวานโรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร รวมทั้งศึกษาถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วยจากการใช้ยาดังกล่าว

วิธีการศึกษา

กลุ่มประชากรที่ใช้ศึกษาเป็นผู้ป่วยเบาหวานประเภทที่ 2 ที่มาทำการรักษาในระยะเวลาตั้งแต่เดือนกรกฎาคม 2549 ถึงมิถุนายน 2550 ที่โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยดังนี้

1. ผู้ป่วยเบาหวานที่มีระดับ FPG น้อยกว่า 126 มก./ดล. นานกว่า 6 เดือน
2. ผู้ป่วยเบาหวานที่มีระดับ HbA_{1c} มากกว่า 6.5% แต่ไม่เกิน 9.2 mg%
3. ไม่มีประวัติโรคระบบทางเดินอาหารประเภทเรื้อรังที่เป็นข้อห้ามของการใช้ยา
4. ไม่มีประวัติโรคตับ โรคไต โรคเลือดหรือมีผลเลือดแสดงการทำงานของตับหรือไตผิดปกติ
5. ไม่สูบบุหรี่
6. ไม่มีประวัติเคยรับไว้ในโรงพยาบาลด้วยภาวะ

น้ำตาลในเลือดต่ำ

โดยผู้ป่วยทุกคนที่ทำการศึกษาจะได้รับการดูแลรักษาดังต่อไปนี้

ช่วงที่ 1 เดือนที่ 0-6 ผู้ป่วยทุกคนได้รับความรู้และการฝึกทักษะในหัวข้อการควบคุมอาหาร การออกกำลังกาย การใช้ยา และการดูแลภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาเบื้องต้นเพื่อปรับเปลี่ยนพฤติกรรมสุขภาพ หลังจากนั้นในเดือนที่ 6 จะตรวจระดับ HbA_{1c} ถ้าพบว่ามีระดับ HbA_{1c} น้อยกว่า 6.5% ให้ผู้ป่วยควบคุมการปฏิบัติตัวจนครบระยะเวลาการศึกษา แต่ถ้าระดับ HbA_{1c} มากกว่า 6.5% ให้การรักษาต่อในช่วงที่ 2

ช่วงที่ 2 เดือนที่ 6-12 ให้การรักษาผู้ป่วยด้วยยา Voglibose ขนาด 0.3 มก. กิน 1 เม็ดพร้อมอาหารมื้อแรก วันละ 2 ครั้ง เข้า-เย็น เป็นระยะเวลานาน 6 เดือน หลังจากนั้นตรวจระดับ HbA_{1c} ถ้าระดับ HbA_{1c} น้อยกว่า 6.5% ให้กินยาขนาดเดิมต่อไปจนครบระยะเวลาการศึกษา แต่ถ้าระดับ HbA_{1c} มากกว่า 6.5% ให้การรักษาต่อในช่วงที่ 3

ช่วงที่ 3 เดือนที่ 12-18 ให้การรักษาผู้ป่วยด้วยยา Voglibose ขนาด 0.3 mg กิน 1 เม็ดพร้อมอาหารมื้อแรก วันละ 3 ครั้ง เข้า-กลางวัน-เย็น เป็นระยะเวลานาน 6 เดือน หลังจากนั้นตรวจระดับ HbA_{1c} รวมระยะเวลาศึกษาทั้งสิ้น 18 เดือน โดยสรุปผู้ป่วยได้รับการตรวจติดตามดังนี้

1. ตรวจหาระดับ HbA_{1c} และระดับ FPG ของผู้ป่วยเมื่อเริ่มศึกษา สิ้นสุดเดือนที่ 6 สิ้นสุดเดือนที่ 12 และเมื่อสิ้นสุดการศึกษา
2. ตรวจหาระดับ cholesterol, triglyceride, HDL, LDL, BUN, creatinine ของผู้ป่วยเมื่อเริ่มศึกษา สิ้นสุดเดือนที่ 6 และเมื่อสิ้นสุดการศึกษา
3. ตรวจความดันโลหิตและน้ำหนักตัวทุกครั้งที่มาติดตามการรักษา
4. สอบถามผลข้างเคียงจากการรักษาทุกครั้งที่มาติดตามการรักษา
5. ประเมินพฤติกรรมสุขภาพทุกครั้งที่มาติดตาม

การรักษา

ทั้งนี้ในกรณีผู้ป่วยที่มีโรคร่วมอื่น เช่น ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง โรคหัวใจ ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาโรคร่วมโดยการปรับยาตามความเหมาะสมตามที่ผู้ป่วยควรได้รับ

นำผลของการศึกษามาวิเคราะห์โดยใช้เครื่องมือทางสถิติ ได้แก่ จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, Student's t-test และ chi-square test โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป

ผลการศึกษา

มีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์คัดเลือกเข้าทำการศึกษารวมทั้งสิ้นจำนวน 112 คน แต่เมื่อสิ้นสุดการศึกษาเหลือผู้ป่วยจำนวน 86 คน โดยมีผู้ป่วยออกจากการศึกษาจำนวน 26 คน (ผู้ป่วย 9 คนทนผลข้างเคียงของยาไม่ไหว ผู้ป่วย 3 คนมีปัญหาน้ำตาลต่ำระหว่างศึกษา ผู้ป่วย 10 คนขาดนัด ผู้ป่วย 3 คนขาดยาและผู้ป่วย 1 คนประสบอุบัติเหตุ) ทั้งนี้ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยแสดงในตารางที่ 1

จากตารางที่ 1 พบว่าผู้ป่วยเป็นเพศหญิงมากกว่าเพศชาย ส่วนใหญ่อยู่ในช่วงอายุ 51-60 ปี รองลงมาคือช่วงอายุ 61-70 ปี โรคร่วมที่พบมากที่สุดคือโรคความดันโลหิตสูงและไขมันในเลือดสูง โดยพบใกล้เคียงกันคือร้อยละ 69.8 และร้อยละ 68.6 ตามลำดับ นอกจากนี้เนื่องจากผู้ป่วยที่ทำการศึกษาคือผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับการรักษาอยู่ก่อนแล้ว ผู้ป่วยทุกคนจึงมียาเบาหวานที่ใช้รักษาอยู่ก่อนเข้าทำการศึกษาน้อยคนละ 1 ชนิด โดยผู้ป่วยร้อยละ 91.8 ใช้น้ำยาในกลุ่ม sulfonylurea, ผู้ป่วยร้อยละ 95.3 ใช้น้ำยา Metformin และผู้ป่วยร้อยละ 88.37 ที่ใช้น้ำยาทั้งสองชนิดร่วมกัน

ผลการเปลี่ยนแปลงของระดับ FPG และระดับ HbA_{1c} ในช่วง 6 เดือนแรกหลังทำการฝึกทักษะพบว่าระดับ FPG กลับเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกล่าวคือจากเริ่มต้นศึกษามีระดับ FPG เฉลี่ย 112.78 มก./ดล. เพิ่มขึ้นเป็น 118.55 มก./ดล. ($P < 0.001$) ในขณะที่ระดับ HbA_{1c}

เฉลี่ยลดลงจาก 7.73% เป็น 7.70% แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.185$) ส่วนรายละเอียดการตรวจติดตามอื่น ๆ หลังผู้ป่วยได้รับการฝึกทักษะ แสดงในตารางที่ 2

ผลการเปลี่ยนแปลงของระดับ FPG และระดับ HbA_{1c} ในช่วงที่ผู้ป่วยกินยา Voglibose จนครบ 12 เดือน เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนกินยาพบว่าระดับ FPG ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ จากก่อนกินยามีระดับ FPG เฉลี่ย 118.55 มก./ดล. เปลี่ยนเป็น 120.21 มก./ดล. หลังกินยา 12 เดือน ($P = 0.483$) ในขณะที่ระดับ HbA_{1c} เฉลี่ยลดลงจาก 7.70% เป็น 6.81% หลังผู้ป่วยกินยา 12 เดือน ซึ่งเป็นการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) ส่วนรายละเอียดการตรวจติดตามอื่น ๆ หลังผู้ป่วยกินยาครบ 12 เดือน แสดงในตารางที่ 3

เมื่อนำผลการศึกษาเฉพาะส่วนของระดับ FPG และระดับ HbA_{1c} ในแต่ละช่วงเวลา คือ เริ่มต้นศึกษา หลังฝึกทักษะ 6 เดือน (ช่วงที่ 1) หลังกินยา Voglibose 6 เดือน (ช่วงที่ 2) และหลังกินยา Voglibose 12 เดือน (ช่วงที่ 3) มาพิจารณาจากจำนวนผู้ป่วยที่สามารถลดระดับ HbA_{1c} ลงสู่เป้าหมายได้ตามเกณฑ์ที่กำหนดคือน้อยกว่า 6.5% จะพบว่าหลังฝึกทักษะ 6 เดือน (ช่วงที่ 1) ไม่มีผู้ป่วยที่มีระดับ HbA_{1c} น้อยกว่า 6.5% เลย ในขณะที่หลังกิน Voglibose ขนาด 0.3 มก. 1 เม็ดพร้อมอาหารค่ำแรก วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 6 เดือน (ช่วงที่ 2) มีผู้ป่วยจำนวน 22 คน (ร้อยละ 25.58) ที่มีระดับ HbA_{1c} น้อยกว่า 6.5% และเพิ่มเป็น 34 คน (ร้อยละ 39.53) หลังกินยา Voglibose ขนาด 0.3 mg เพิ่มเป็น 1 เม็ดพร้อมอาหารค่ำแรก วันละ 3 ครั้ง ต่อไปจนเสร็จสิ้นการศึกษา (ช่วงที่ 3) โดยสรุประดับ FPG และระดับ HbA_{1c} เฉลี่ยแต่ละช่วงเวลาดังตารางที่ 4 ทั้งนี้ยังพบว่าระดับ HbA_{1c} เฉลี่ยลดลงมากขึ้นเมื่อผู้ป่วยกินยามากขึ้นอีกด้วย

เนื่องจากยาในกลุ่ม alpha-glucosidase inhibitors มีการรายงานว่ามีผลทำให้น้ำหนักตัวลดลงได้ ในการศึกษาครั้งนี้พบว่าหลังผู้ป่วยกินยา Voglibose นาน 12 เดือน ผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวเฉลี่ย 63.83 กก. เมื่อนำมาเปรียบเทียบกับก่อน

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ทำการศึกษา (N = 86)

รายละเอียด	จำนวน (คน)	ร้อยละ
เพศ ชาย	23	26.7
หญิง	63	73.3
อายุ น้อยกว่าหรือเท่ากับ 40 ปี	9	10.5
41 - 50 ปี	11	12.8
51 - 60 ปี	36	41.8
61 - 70 ปี	23	26.8
มากกว่า 70 ปี	7	8.1
โรคประจำตัว โรคความดันโลหิตสูง (Hypertension)	60	69.8
ภาวะไขมันในเลือดสูง (Hyperlipidemia)	59	68.6
โรคหัวใจ (Heart disease)	10	11.6
ยาควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดที่ใช้อยู่เดิม		
ใช้ยาชนิดเดียว		
- Sul	1	1.16
- Met	3	3.49
- TZDs	0	0
- Ins	1	1.16
ใช้ยาสองชนิด		
- Sul + Met	66	76.74
- Sul + TZDs	2	2.33
- Sul + Ins	0	0
- Met + TZDs	0	0
- Met + Ins	2	2.33
- TZDs + Ins	0	0
ใช้ยาสามชนิด		
- Sul + Met + TZDs	6	6.98
- Sul + Met + Ins	4	4.65
- Met + TZDs + Ins	1	1.16

หมายเหตุ Sul หมายถึง ยากลุ่ม Sulfonylurea ได้แก่ Glibenclamide, Glipizide, Glimepiride และ Gliclazide MR
Met หมายถึง ยา Metformin, Ins หมายถึง ยา Insulin injection
TZDs หมายถึง ยากลุ่ม Thiazolidinedione ได้แก่ Pioglitazone และ Rosiglitazone

ตารางที่ 2 แสดงการเปรียบเทียบข้อมูลก่อนและหลังการฝึกทักษะ 6 เดือน

รายละเอียด	ก่อนฝึกทักษะ (Mean ± SD)	หลังฝึกทักษะ 6 เดือน (Mean ± SD)	P-value
น้ำหนักตัว (กก.)	64.58 ± 13.59	64.38 ± 13.70	0.206
ความดัน systolic (mmHg)	127.22 ± 11.03	132.49 ± 15.60	< 0.001
ความดัน diastolic (mmHg)	74.58 ± 9.87	76.15 ± 10.58	0.165
Cholesterol (มก./ดล.)	181.10 ± 35.27	187.26 ± 41.72	0.021
Triglyceride (มก./ดล.)	172.42 ± 60.74	173.03 ± 69.51	0.852
HDL (มก./ดล.)	39.55 ± 7.40	40.48 ± 8.90	0.211
LDL (มก./ดล.)	110.74 ± 27.93	109.61 ± 29.96	0.500
BUN (มก./ดล.)	14.94 ± 4.05	13.35 ± 4.47	0.002
Creatinine (มก./ดล.)	1.14 ± 0.34	1.02 ± 0.32	0.001
FPG (มก./ดล.)	112.78 ± 10.68	118.55 ± 13.23	< 0.001
HbA _{1c} (%)	7.73 ± 0.71	7.70 ± 0.74	0.185

$P \leq 0.05$ จึงถือว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

ตารางที่ 3 แสดงการเปรียบเทียบข้อมูลก่อนและหลังผู้ป่วยได้รับยา voglibose 12 เดือน

รายละเอียด	ก่อนได้รับยา (Mean ± SD)	หลังได้รับยา 12 เดือน (Mean ± SD)	P-value
น้ำหนักตัว (กก.)	64.38 ± 13.70	63.83 ± 13.57	0.006
ความดัน systolic (mmHg)	132.49 ± 15.60	128.09 ± 17.04	0.024
ความดัน diastolic (mmHg)	76.15 ± 10.58	72.12 ± 11.77	0.013
Cholesterol (มก./ดล.)	187.26 ± 41.72	175.34 ± 35.35	< 0.001
Triglyceride (มก./ดล.)	173.03 ± 69.51	158.30 ± 58.65	0.010
HDL (มก./ดล.)	40.48 ± 8.90	41.90 ± 8.63	0.052
LDL (มก./ดล.)	109.61 ± 29.96	104.83 ± 28.97	0.045
BUN (มก./ดล.)	13.35 ± 4.47	12.90 ± 4.47	0.304
Creatinine (มก./ดล.)	1.02 ± 0.32	1.03 ± 0.30	0.917
FPG (มก./ดล.)	118.55 ± 13.23	120.21 ± 19.77	0.483
HbA _{1c} (%)	7.70 ± 0.74	6.81 ± 0.71	< 0.001

$P \leq 0.05$ จึงถือว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

ตารางที่ 4 แสดงการเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของระดับน้ำตาล FPG และ HbA_{1c} หลังให้การรักษาโดยการฝึกทักษะ
6 เดือน หลังให้ยา voglibose 6 เดือนและหลังให้ยา voglibose 12 เดือน

ข้อมูลจากการศึกษา	ค่าเฉลี่ยเลขคณิต	ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	P-value
ระดับน้ำตาลในเลือด FPG (มก./ดล.)			
ก่อนฝึกทักษะ	112.78	10.68	
หลังฝึกทักษะ 6 เดือน	118.55	13.23	< 0.001
หลังให้ยา voglibose 6 เดือน	119.29	20.51	0.714
หลังให้ยา voglibose 12 เดือน	120.21	19.77	0.483
ระดับ HbA _{1c} (%)			
ก่อนฝึกทักษะ	7.73	0.71	
หลังฝึกทักษะ 6 เดือน	7.70	0.74	0.185
หลังให้ยา voglibose 6 เดือน	7.06	0.73	< 0.001
หลังให้ยา voglibose 12 เดือน	6.81	0.71	< 0.001

$P \leq 0.05$ จึงถือว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

ตารางที่ 5 แสดงผลข้างเคียง/ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาด้วยยา voglibose

ผลข้างเคียง/ภาวะแทรกซ้อน	จำนวน	ร้อยละ	หมายเหตุ
ก่อนทำการศึกษาทั้งสิ้น 112 คน			
อาการของระบบทางเดินอาหาร	9	8.03	อาการมากจนออกจากการศึกษา
น้ำตาลในเลือดต่ำต้องปรับยาใหม่	3	2.68	ผู้ป่วยทุกรายมีการใช้อินซูลินฉีดร่วมด้วยอยู่เดิม
ข้อมูลจากผู้ป่วยที่ทำการศึกษา 86 คน			
แน่นท้อง / อืดท้อง	19	22.09	ดีขึ้นด้วยยา domperidone
ผายลมบ่อย / เรอบ่อย	7	8.14	เข้าสังคมได้ตามปกติ
ปวดท้อง	2	2.33	อาการเป็นครั้งคราว
คลื่นไส้ / อาเจียน	2	2.33	
ท้องเสีย / ถ่ายเหลว	0	0	

กินยาที่ผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวเฉลี่ย 64.38 กก. แล้วจะพบว่า น้ำหนักตัวของผู้ป่วยลดลงเฉลี่ย 0.55 กก. แต่การลดลงดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.006$) ส่วนผลข้างเคียงของยาต่อระบบทางเดินอาหาร พบว่ามีผู้ป่วย 9 คนที่ต้องออกจากการศึกษาตั้งแต่เริ่มต้นเนื่องจากทนผลข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารไม่ไหว ส่วนที่ทำการศึกษาคือผู้ป่วยที่มีอาการแน่นท้องและท้องอืดมากที่สุดคือร้อยละ 22.09 แต่อาการดังกล่าวดีขึ้นได้ด้วยการใช้ยาแก้อาการ

วิจารณ์

เนื่องจากยากกลุ่ม alpha-glucosidase inhibitors เป็นยาที่ออกฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลได้ไม่มากนัก ที่ผ่านมาการศึกษาส่วนใหญ่ของยากกลุ่มนี้จึงเน้นที่การใช้ในผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานรายใหม่ เช่น การศึกษา STOP-NIDDM¹⁶ ซึ่งศึกษาถึงการลดการเกิดโรคเบาหวานรายใหม่ในผู้ป่วย IGT (impaired glucose tolerance) ของยา Acarbose หรือหากศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานก็มักเป็นการใช้ยาเสริมจากยาเดิมที่ผู้ป่วยได้รับอยู่แล้ว เช่น การศึกษาของ Matsumoto K. และคณะ ที่ทำการศึกษาค้นคว้าผลของการใช้ยา Voglibose ในผู้ป่วยที่ใช้ยา Sulfonylurea อยู่เดิมเปรียบเทียบกับการใช้ยา Sulfonylurea อย่างเดียว ซึ่งผลการศึกษาดังกล่าวบ่งบอกว่าการเพิ่มยา Voglibose ทำให้ผู้ป่วยควบคุมน้ำตาลตลอดวันได้ดียิ่งขึ้น¹⁷

สำหรับในประเทศไทย นพ.สาธิต วรรณแสง และคณะ ได้ทำการศึกษาดังแต่ปี พ.ศ. 2538 ถึงผลการใช้ยา Acarbose ซึ่งเป็นยาในกลุ่มเดียวกับ Voglibose ในผู้ป่วยที่ใช้ยา Sulfonylurea อย่างเดียวและผู้ป่วยที่ใช้ทั้งยา Sulfonylurea กับ Metformin อยู่เดิม¹⁸ การศึกษาดังกล่าวผู้ป่วยที่ศึกษามีพื้นฐานการใช้ยาเดิมที่ใกล้เคียงกับการศึกษานี้ (ในการศึกษานี้ผู้ป่วยร้อยละ 91.8 ใช้ยาในกลุ่ม Sulfonylurea ผู้ป่วยร้อยละ 95.3 ใช้ยา Metformin และผู้ป่วยร้อยละ 88.37 ที่ใช้ยาทั้งสองชนิดร่วมกันอยู่) ถึงแม้ว่าการศึกษาข้างต้นจะใช้ยาคนละชนิดในกลุ่มเดียวกัน แต่ผลการศึกษาในประสิทธิภาพการลดระดับน้ำตาลก็ออก

มาใกล้เคียงกัน ในขณะที่มีสิ่งหนึ่งที่พบเพิ่มเติมในการศึกษานี้คือ การเพิ่มขนาดยา Voglibose ให้มากขึ้นสามารถลดระดับ HbA_{1c} ได้มากขึ้น (จากเดิม HbA_{1c} ลดลง 0.64% ใน 6 เดือนเป็นลดลง 0.89% ใน 12 เดือน โดยลดลงเพิ่มขึ้นอีก 0.25% ในการเพิ่มยา 6 เดือนหลัง) ขณะที่ผลข้างเคียงกลับไม่เพิ่มขึ้นเมื่อมีการเพิ่มขนาดยา

ในการศึกษานี้ พบว่ามีผู้ป่วยที่ออกจากการศึกษาถึงร้อยละ 10.71 ซึ่งสูงกว่าการศึกษาที่เคยมีมาก่อนหน้า อาจเป็นไปได้ว่าส่วนหนึ่งเป็นเพราะการศึกษานี้เริ่มให้ผู้ป่วยกินยาในขนาดที่ค่อนข้างสูงตั้งแต่เริ่มต้นโดยคำแนะนำสำหรับการบริหารยาในกลุ่ม alpha-glucosidase inhibitors แนะนำให้เริ่มบริหารยารวันละ 1 ครั้งก่อนและให้เริ่มที่มีอายเป็นเป็นหลัก

ตามกลไกการออกฤทธิ์ของยา Voglibose จะไม่ทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการน้ำตาลต่ำเมื่อใช้ยาเพียงตัวเดียว แต่การศึกษานี้พบผู้ป่วยที่มีอาการน้ำตาลต่ำ 3 คนโดยที่ทุกคนใช้อินซูลินฉีดร่วมด้วยจึงมีความเป็นไปได้ว่าอาจมีอาการน้ำตาลต่ำจากยาฉีดอินซูลินเป็นสำคัญ

ประเด็นที่การให้ความรู้และฝึกทักษะเพื่อปรับเปลี่ยนพฤติกรรมสุขภาพให้ผู้ป่วยไม่สามารถทำให้ระดับ HbA_{1c} เมื่อสิ้นสุดเดือนที่ 6 ลดลงได้ อาจเกิดจากกลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษาเป็นผู้ป่วยที่มีพฤติกรรมดูแลสุขภาพตัวเองดีอยู่แล้วหรือช่วงเวลาที่ทำการศึกษาล้นเกินไปคงต้องทำการศึกษาประเด็นนี้ในโอกาสต่อไป

จุดแข็งของการศึกษานี้คือการออกแบบการศึกษาที่สอดคล้องกับการทำเวชปฏิบัติจริงของแพทย์ เพราะโดยทั่วไปแพทย์มักตรวจติดตามผู้ป่วยเบาหวานที่ดูแลเพียงระดับ FPG และระดับ HbA_{1c} โดยไม่ได้ตรวจระดับ PPG ในผู้ป่วยซึ่งการศึกษานี้อนุมานว่าระดับ PPG ในผู้ป่วยที่ทำการศึกษาคงจะสูง (เนื่องจากระดับ FPG ดีแต่ระดับ HbA_{1c} สูง) ผลของการศึกษานี้จึงน่าที่จะนำไปประยุกต์ใช้ในเวชปฏิบัติได้ดี

ในปัจจุบันมีการศึกษาความสำคัญของระดับ PPG ในผู้ป่วยเบาหวานมากขึ้น ทั้งนี้ข้อมูลจากการศึกษา

DECODE study¹⁹ หรือ Funagata Diabetes Study²⁰ ต่าง
แสดงผลการศึกษาไปในทางเดียวกันว่า ระดับ PPG มีผล
ต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนและอัตราการตายในผู้ป่วยเบาหวาน
มากกว่าระดับ FPG ทำให้มีคำแนะนำให้แพทย์ทำการ
ตรวจติดตามระดับ PPG ของผู้ป่วยเบาหวานเพิ่มขึ้นจาก
การตรวจหาแต่ระดับ FPG และระดับ HbA_{1c} แต่ต้องยอมรับ
ว่าแนวทางดังกล่าวยังไม่สะดวกที่จะนำไปใช้ในเวชปฏิบัติ

สรุป

การใช้ยา Voglibose หรือยาตัวอื่นในกลุ่ม alpha-glucosidase inhibitors น่าจะเป็นทางเลือกที่ดีทางหนึ่งที่จะ
นำมาใช้ในการลดระดับ HbA_{1c} ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2
ที่มีระดับน้ำตาล FPG น้อยกว่า 126 มก./ดล. หรือผู้ป่วย
เบาหวานที่แพทย์คิดว่ามีระดับ FPG ดีแล้วแต่ยังมีระดับ
HbA_{1c} สูงอยู่ โดยผลจากการใช้ยาดังกล่าวผู้ป่วยสามารถ
ลดระดับ HbA_{1c} ได้ประมาณ 0.6-0.9% ขึ้นอยู่กับขนาด
ยาที่ผู้ป่วยได้รับ ทั้งนี้มีความคาดหวังว่าผลจากการที่ผู้ป่วย
มีระดับ HbA_{1c} ลดลงจะทำให้อัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อน
และอัตราการตายของผู้ป่วยลดลงตามไปด้วย

ในส่วนของผลข้างเคียงของยาที่พึงระวัง ส่วนใหญ่
เป็นผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหาร ซึ่งสามารถ
แก้ไขได้โดยการให้การบริบาลยาละครั้งในช่วงแรกและ
ถ้ามีอาการไม่มากอาจใช้ยาแก้อาการดังกล่าวได้ ที่สำคัญ
อาจต้องระวังการใช้ยากลุ่มนี้ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา
ด้วยยาเบาหวานในกลุ่มที่กระตุ้นให้มีการหลั่งอินซูลินหรือ
ผู้ป่วยที่รักษาโดยการฉีดอินซูลินอยู่ก่อนแล้ว เพราะ
อาจทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ นพ.ชัชวรินทร์ ปิ่นสุวรรณ ผู้อำนวยการ
โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร ที่ให้การสนับสนุนใน
การทำการศึกษานี้ คุณพันธิภา พิญญะคุณ พยา-
บาลประจำห้องตรวจคลินิกเบาหวานที่ช่วยเก็บข้อมูล
คุณสายสุนีย์ โรจน์ชาญชัย เจ้าหน้าที่ห้องบัตรที่ช่วย

ค้นหาค้นหา คุณวรวรรณ อุดมศิริคุณ ผู้ช่วยในการทำสถิติ
และเจ้าหน้าที่ตึกผู้ป่วยนอกทุกคน

เอกสารอ้างอิง

1. International Diabetes Federation. Executive summary. Diabetes Atlas third edition 2006 : 5-6.
2. รายงานการสำรวจสภาวะสุขภาพอนามัยของประชาชนไทยโดยการตรวจร่างกายครั้งที่ 3 พ.ศ. 2546-2547. สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุขแห่งชาติ : หน้า 137-42
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylurea or insulin compared with conventional and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998 ; 352 : 837-53.
4. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Eng J Med 1999 ; 329 : 977-86.
5. Diabetes Control and Complications Trial Research Group and Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The diabetes control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and complications Research Group. N Eng J Med 2000 ; 342 : 381-9.
6. Saydah S, Fradkin J, Cowie C. Poor control of risk factors for vascular diabetes among adults with previously diagnosed diabetes. JAMA 2004 ; 291 : 335-42.

7. Rawdaree P, Ngarmukos C, Deerochanawong C, et al. Thailand diabetes Registry (TDR) Project. Clinical status and long term vascular complications in diabetic patients. J Med Assoc Thai 2006 ; 89 (suppl 1) : S1-S9.
8. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of Fasting and Postprandial Plasma Glucose Increments to the Overall Diurnal Hyperglycemia of Type 2 Diabetic Patients. Diabetes Care 2003 ; 26 : 881-5.
9. Avignon A, Radauceanu A, Monnier L. Non-fasting plasma glucose is a better marker of diabetic control than fasting plasma glucose in type 2 diabetes. Diabetes care 1997 ; 20 : 1822-6.
10. Vichayanrat A, Ploybutr S, Tunlakit M, Watanakejorn P. Efficacy and safety of voglibose in comparison with acarbose in type 2 diabetic patients. Diabetes Research and Clinical Practice 2002 ; 55 : 99-103.
11. Coniff RF, Shapiro JA, Robbins D, Kleinfeld R, Seaton TB, Beisswenger P, Magill JB. Reduction of glycosylated hemoglobin and postprandial hyperglycemia by acarbose in patients with NIDDM : a placebo-controlled dose-comparison study. Diabetes Care 1995 ; 18 : 817-24.
12. Matsumoto K, Yamaguchi Y, Yano M, Akazawa S, Miyake S, Tominaka Y, Yukataka U. Effective of voglibose on glycemic excursions, insulin secretion and insulin sensitivity in non-insulin treated NIDDM patients. Diabetes Care 1998 ; 21 : 256-60.
13. American Diabetes Association : Clinical Practice Recommendations 2007. Diabetes Care 2007 ; 30 (suppl 1) : S1-S65.
14. Clinical Guideline Task Force. Global guideline for type 2 diabetes. International Diabetes Federation 2005.
15. American College of Endocrinology/American Association of Clinical Endocrinologists Diabetes Road Map Task Force. Road maps to achieve glycemic control in type 2 diabetes mellitus. Endocr Pract 2007 ; 13 : 261-8.
16. The STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus : the STOP-NIDDM randomized trial. Lancet 2002 ; 359 : 2072-7.
17. Matsumoto K, Sera Y, Abe Y, Tominaga T, Ueki Y, Miyake S. Combination Therapy of Alpha-Glucosidase Inhibitor and a Sulfonylurea Compound Prolongs the Duration of Good Glycemic Control. Metabolism 2002 ; 51 : 1548-52.
18. Vannasaeng S, Nitiyanant W, Vichayanrat A, Ploybutr S, Peerapatdit T. Effects of alpha-glucosidase inhibitor (acarbose) combined with sulfonylurea or sulfonylurea and metformin in treatment of noninsulin dependent diabetes mellitus. J Med Assoc Thai 1995 ; 78 : 578-85.
19. Decode Study Group. Glucose tolerance and mortality : comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. Lancet 1999 ; 354 : 617-21.
20. Funagata Diabetes Study. Impaired Glucose Tolerance Is a Risk Factor for Cardiovascular Disease but Not Impaired Fasting Glucose. Diabetes Care 1999 ; 22 : 920-4.