



โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

การสำรวจการใช้ยาเบาหวานกลุ่ม SGLT2-inhibitors ของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2
ในแผนกผู้ป่วยนอก ณ โรงพยาบาล พญาไท ศรีราชา

The survey of SGLT2-inhibitors for Diabetes Mellitus Type 2 in Out-
patient Department at Phyathai Sriracha hospital

โดย

- | | | |
|--------------------|-----------------|---------------|
| 1. นสภ. พีรดา | พงษ์พิศิษฐ์กุล | รหัส 59210185 |
| 2. นสภ. มินท์ม้นตา | โพธิ์ทอง | รหัส 59210191 |
| 3. นสภ. ชิตะวินทร์ | ลั้มเพิ่มวุฒิพร | รหัส 59210236 |

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาบัณฑิต ปีการศึกษา 2563

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

การสำรวจการใช้ยาเบาหวานกลุ่ม SGLT2-inhibitors ของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2
ในแผนกผู้ป่วยนอก ณ โรงพยาบาล พญาไท ศรีราชา

The survey of SGLT2-inhibitors for Diabetes Mellitus Type 2 in Out-
patient Department at Phyathai Sriracha hospital

โดย

- | | | |
|--------------------|-----------------|---------------|
| 1. นสภ. พิรดา | พงษ์พิศิษฐ์กุล | รหัส 59210185 |
| 2. นสภ. มินท์มันตา | โพธิ์ทอง | รหัส 59210191 |
| 3. นสภ. ชิตะวินทร์ | ลี้มเพิ่มวุฒิพร | รหัส 59210236 |

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาบัณฑิต ปีการศึกษา 2563

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

คำนำ

ยาเบาหวานเป็นยาที่ใช้ในการยาลดระดับน้ำตาลในเลือด ยา Dapagliflozin และ Empagliflozin เป็นยาเบาหวานกลุ่ม Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors กลุ่มใหม่ ในปัจจุบันมีข้อมูลการใช้ในผู้ป่วยที่เป็นคนไทยยังไม่มากพอ โดยเฉพาะในโรงพยาบาลรัฐบาลและโรงพยาบาลขนาดเล็ก และยาดังกล่าวไม่ได้บรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ จึงทำให้มีข้อมูลการสั่งใช้ยาก่อนข้างน้อย ประสิทธิภาพ และข้อบ่งใช้ของยายังไม่ชัดเจน

จากข้อมูลข้างต้น ทำให้คณะผู้วิจัยสนใจศึกษาการสั่งใช้ยา Dapagliflozin และ Empagliflozin ในด้านเพศ อายุ ข้อบ่งใช้ ขนาดยาที่ใช้ วิธีการบริหารยา ประสิทธิภาพ อาการไม่พึงประสงค์ เป็นต้น โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ในแผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลพญาไท ศรีราชา เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจใช้ยาสำหรับเภสัชกรและผู้สนใจศึกษายา Dapagliflozin และ Empagliflozin คณะผู้วิจัยหวังอย่างยิ่งว่างานวิจัยนี้ จะเป็นประโยชน์ต่อเภสัชกร หรือบุคลากรทางการแพทย์อื่นที่สนใจในยาเบาหวานกลุ่ม Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors กลุ่มใหม่นี้ ในการนำข้อมูลที่ได้ไปประยุกต์ใช้ในการให้คำแนะนำหรือให้การรักษาผู้ป่วยอย่างมีประสิทธิภาพ และเกิดประโยชน์สูงสุดต่อไป

คณะผู้วิจัย

24 มีนาคม 2564

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ปีการศึกษา 2563

เรื่อง การสำรวจการใช้ยาเบาหวานกลุ่ม SGLT2 inhibitors ของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ในแผนกผู้ป่วยนอก ณ โรงพยาบาลพญาไท ศรีราชา

ผู้จัดทำโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

- | | | |
|--------------------|-----------------|---------------|
| 1. นสภ. พีรดา | พงษ์พิศุภกุล | รหัส 59210185 |
| 2. นสภ. มินท์มันตา | โพธิ์ทอง | รหัส 59210191 |
| 3. นสภ. ชิตะวินทร์ | ลิ้มเพิ่มวุฒิพร | รหัส 59210236 |

อาจารย์ที่ปรึกษา

1. ภก.อ.ดร.ยุทธภูมิ มีประดิษฐ์

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

1. ภก.อ.จิตติพล ตันติวิท
2. ภญ.อ.ดร.พรทิพย์ พามนตรี

บทคัดย่อ

ยารักษาโรคเบาหวานกลุ่ม SGLT2 inhibitors เช่น Dapagliflozin และ Empagliflozin มีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างไปจากกลุ่มอื่น ซึ่งยาดังกล่าวไม่ได้อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ เนื่องจากปัจจุบันมีการศึกษาถึงรูปแบบการใช้ยาในกลุ่มนี้ในทางปฏิบัติค่อนข้างน้อย จึงทำให้ยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors มีข้อมูลการใช้ในผู้ป่วยที่เป็นคนไทยยังไม่มากพอ โดยเฉพาะในโรงพยาบาลรัฐบาลและโรงพยาบาลขนาดเล็ก ส่งผลให้เภสัชกรมีข้อมูลการใช้ยากกลุ่ม SGLT2 inhibitors นี้ค่อนข้างต่ำ งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อสำรวจการยารักษาโรคเบาหวานกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ในแผนกผู้ป่วยนอก ณ โรงพยาบาล พญาไท ศรีราชา ในเชิงประสิทธิภาพและอาการไม่พึงประสงค์ อีกทั้งเพื่อเป็นแนวทางประกอบการพิจารณาการเลือกใช้ยาของแพทย์ ให้เกิดประสิทธิภาพและความปลอดภัยต่อผู้ป่วย และใช้เป็นฐานข้อมูลเพื่อพัฒนาแนวทางการทำ Drug Utilization Evaluation (DUE) งานวิจัยนี้เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective study) จากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของผู้ป่วยนอกที่ได้รับการรักษา ณ โรงพยาบาลพญาไท ศรีราชา ในช่วงระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2558 ถึง 30 กันยายน 2563 ที่ได้รับการสั่งใช้ยารักษาโรคเบาหวานกลุ่ม SGLT2 inhibitors คือยา Dapagliflozin และ Empagliflozin โดยเก็บข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับข้อบ่งใช้ ขนาดที่ใช้ วิธีการบริหารยา ประสิทธิภาพ และอาการไม่พึงประสงค์ ผลการวิจัยพบว่าจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการสั่งใช้ยา Dapagliflozin จำนวน 116 คน ช่วงอายุที่มีการสั่งใช้ยามากที่สุด คือ 51-60 ปี โดยส่วนใหญ่มีการสั่งใช้ยาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคร่วมเป็น Hypertension รูปแบบการบริหารยาที่พบมากที่สุด คือ ครึ่งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนอาหารเช้า ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการสั่งใช้ยา Empagliflozin มีจำนวน 122 คน ช่วงอายุที่มีการสั่งใช้ยามากที่สุด คือ 51-60 ปี มากที่สุด โดยส่วนใหญ่มีการสั่งใช้ยาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคร่วมเป็น Atherosclerotic heart disease รูปแบบการบริหารยาที่พบมากที่สุด คือครึ่งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเช้า

อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก

Senior Project Academic Year 2020

: The survey of SGLT2-inhibitors for Diabetes Mellitus Type 2 in Out-patient Department at Phyathai Sriracha hospital

BY:

- | | | |
|-------------------|------------------|-------------|
| 1. Miss. Peerada | Pongpisitkul | ID 59210185 |
| 2. Miss. Minmunta | Pothong | ID 59210191 |
| 3. Mr. Chitawin | limpermvuttiporn | ID 5921236 |

Advisor:

- | | | |
|----|---------------|-----------|
| 1. | Dr. Yuttapoom | Meepradit |
| 2. | Dr. Porntip | Pamontree |
| 3. | Dr. Jittipon | Tantivit |

ABSTRACT

Diabetes medication for the group of SGLT2 inhibitors such as Dapagliflozin and Empagliflozin have a different mechanism of action than other groups which the medication is not on the national list of medicines. Since there are currently quite a few studies on the use of drugs in this group in practice which made SGLT-2 inhibitors have insufficient data that are used in Thai patients, especially in government hospitals and small hospitals. As a result, pharmacists have relatively low knowledge of the use of SGLT2 inhibitors.

The purpose of this research is to explore the use of SGLT-2 medication inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus in the outpatient department at Phyathai Sriracha Hospital in efficiency and adverse reactions. As well as to serve as a guideline for considering the selection of medication for the doctor in order to get efficiency and safety for patients, and use it as a database to develop guidelines for Drug Utilization Evaluation (DUE). This research is to collect historical data (retrospective study) from electronic medical records of outpatients who were treated at Phyathai Sriracha Hospital during January 1, 2014 to September 30, 2020, who were received the SGLT2 inhibitors, Dapagliflozin, and Empagliflozin by collecting information about the indications, dosage, methods of administration, efficacy and adverse reactions. The results of the research showed that 116 patients who received the Dapagliflozin, most age range were around 51-60 years, with the majority being prescribed in type 2 diabetic patients with hypertension, with 1 tablet once a day before breakfast. For 122 patients who received the Empagliflozin, most age range which was the most commonly received the medication were around 51-60 years, with the majority being prescribed in type 2 diabetic patients with co-existing disease, which is Atherosclerotic heart disease, by 1 tablet once a day after breakfast is the most common way to prescribe the medication.

Advisor

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาการสั่งใช้ยา SGLT2 inhibitors ได้แก่ ยา Dapagliflozin และ Empagliflozin การศึกษาย้อนหลัง (retrospective study) ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2557 ถึง 30 กันยายน 2563 ในแผนผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลพญาไท ศรีราชา การศึกษาครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดีด้วยคำปรึกษา คำแนะนำ และความช่วยเหลือจากอาจารย์ที่ปรึกษาหลัก เกสัชกร อาจารย์จารย์ ดร. ยุทธภูมิ มีประดิษฐ์อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม เกสัชกร ดร. จิตติพล ตันติวิท, เกสัชกร อาจารย์ ดร.พรทิพย์ พามนตรี อีกทั้งยังได้รับความช่วยเหลือด้านการเก็บข้อมูลจาก เกสัชกรหญิงสุตารัตน์ หอสูตติมา เกสัชกรชำนาญการโรงพยาบาลพญาไท ศรีราชา สุดท้ายนี้คณะผู้วิจัยขอขอบคุณทุกท่านที่ได้กล่าวมาข้างต้น และขอขอบคุณโรงพยาบาลพญาไท ศรีราชา ที่อำนวยความสะดวกในการเก็บข้อมูล และคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา ที่ให้ความช่วยเหลือด้านสถานที่ อุปกรณ์ต่างๆ ส่งผลให้การศึกษาครั้งนี้สำเร็จไปได้ด้วยดี

คณะผู้วิจัย

24 มีนาคม 2563

สารบัญ

หน้า

ปกใน	ก
คำนำ.....	ข
บทคัดย่อ	ค
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ	ฉ
สารบัญตาราง	ณ
สารบัญรูปภาพ.....	ญ
บทที่ 1 บทนำ	1
ความสำคัญและที่มาของปัญหา	1
วัตถุประสงค์.....	3
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	3
กรอบแนวคิด.....	4
นิยามศัพท์.....	4
บทที่ 2 วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	5
1.ความรู้เรื่องยา Dapagliflozin และยา Empagliflozin	6
1.1.ความรู้เรื่องยา Dapagliflozin	6
1.2.ความรู้เรื่องยา Empagliflozin	7
2. ความรู้เรื่องยาสูตรผสม	9
2.1. Dapagliflozin และ Metformin	9
2.2. Empagliflozin และ Metformin	10
3. การศึกษาเปรียบเทียบกับยาอื่นในกลุ่ม SGLT2 inhibitors	12

สารบัญ(ต่อ)

หน้า

4. ความรู้เกี่ยวกับโรคที่เป็นข้อบ่งใช้ที่พบบ่อยของยา Dapagliflozin และ Empagliflozin	16
4.1 ความรู้เรื่องโรคเบาหวานชนิดที่ 2.....	16
5.ความรู้เกี่ยวกับประโยชน์เพิ่มเติมของยากลุ่ม SGLT-2 inhibitor.....	38
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย	41
รูปแบบงานวิจัย	41
ขอบเขตการศึกษา.....	41
ประชากรกลุ่มและตัวอย่าง	41
วิธีการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง	41
ตัวแปรในการศึกษา.....	42
จริยธรรมงานวิจัย.....	42
เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูล	42
วิธีการเก็บรวบรวมข้อมูลและการดำเนินการวิจัย	42
สถิติและการวิเคราะห์ข้อมูล	45
ระยะเวลาที่ใช้ในการวิจัย	46
บทที่ 4 ผลการวิจัย	51
1. ข้อมูลการสั่งใช้ยา Dapagliflozin.....	51
1.1 จำนวนการสั่งใช้ยา Dapagliflozin โดยแบ่งตามเพศของผู้ป่วย	51
1.2. จำนวนการสั่งใช้ยา Dapagliflozin โดยแบ่งตามช่วงอายุ.....	52
1.3 จำนวนการสั่งใช้ยา Dapagliflozin ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคร่วม	53
1.4 จำนวนการสั่งใช้ยา Dapagliflozin โดยจำแนกตามวิธีบริหารยา.....	55
2. ข้อมูลการสั่งใช้ยา Empagliflozin.....	56

สารบัญ(ต่อ)

หน้า

2.1 จำนวนการสั่งใช้ยา Empagliflozin โดยแบ่งตามเพศของผู้ป่วย	56
2.2 จำนวนการสั่งใช้ยา Empagliflozin โดยแบ่งตามช่วงอายุ.....	56
2.3 จำนวนการสั่งใช้ยา Empagliflozin ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคร่วม	57
2.4 จำนวนการสั่งใช้ยา Empagliflozin โดยจำแนกตามวิธีบริหารยา.....	59
บทที่ 5 สรุปและอภิปรายผลการวิจัย.....	60
ข้อเสนอแนะ.....	62
ข้อจำกัดของการศึกษา.....	62
บรรณานุกรม.....	63
ภาคผนวก ก แบบฟอร์มการเก็บข้อมูลการสั่งใช้ยา Dapagliflozin และ Empagliflozin ในแผนกผู้ป่วยนอก ณ โรงพยาบาลพญาไท ศรีราชา	70
ภาคผนวก ข ตารางบันทึกรูปแบบการสั่งใช้ยา Dapagliflozin.....	72
ภาคผนวก ค ตารางบันทึกรูปแบบการสั่งใช้ยา Empagliflozin.....	77
ภาคผนวก ง อักษรวิสุทธิ.....	81
ภาคผนวก จ แบบฟอร์มรายงานการเงิน	83
ภาคผนวก ฉ เอกสารขอจริยธรรม.....	85

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1 ความเจาะจงต่อโปรตีนขนส่ง SGLT ของ SGLT2i ที่ได้รับการรับรองในประเทศต่างๆ	8
ตารางที่ 2 ปริมาณในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง	10
ตารางที่ 3 ปริมาณในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง	12
ตารางที่ 4 แสดงการเปรียบเทียบยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors ^[20-24]	15
ตารางที่ 5 แสดงรายละเอียดยาในกลุ่ม Sulfonylurea.....	24
ตารางที่ 6 แสดงรายละเอียดยาในกลุ่ม Biguanides.....	26
ตารางที่ 7 แสดงรายละเอียดยาในกลุ่ม Thiazolidinedione	27
ตารางที่ 8 แสดงรายละเอียดยาในกลุ่ม α -glucosidase inhibitors.....	28
ตารางที่ 9 แสดงรายละเอียดยาในกลุ่ม GLP-1 agonist	29
ตารางที่ 10 แสดงรายละเอียดยา DPP-4 inhibitor.....	31
ตารางที่ 11 คุณสมบัติด้านเภสัชจลนศาสตร์ของ SGLT2i ที่ขึ้นทะเบียนในสหรัฐอเมริกา	38
ตารางที่ 12 ผลลัพธ์ด้านหัวใจและหลอดเลือดของยา SGLT2i.....	39
ตารางที่ 13 ผลลัพธ์ต่อไตของยา SGLT2i	40
ตารางที่ 14 แสดงระยะเวลาในการดำเนินงานวิจัย.....	50
ตารางที่ 15 แสดงการสั่งใช้ยา Dapagliflozin ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคร่วม ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2557 ถึง 30 กันยายน 2563.....	55
ตารางที่ 16 แสดงการสั่งใช้ยา Empagliflozin ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคร่วม ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2557 ถึง 30 กันยายน 2563.....	59

สารบัญรูปภาพ

หน้า

รูปที่ 1 แสดงพยาธิสภาพของผู้ป่วยเบาหวาน	18
รูปที่ 2 กลไกการออกฤทธิ์ของยารักษาโรคเบาหวานแต่ละกลุ่ม	21
รูปที่ 3 ข้อดี/ข้อเสีย ของยาแต่ละตัว.....	33
รูปที่ 4 แสดงการกำหนดเป้าหมาย A1C ตามสภาพผู้ป่วย.....	34
รูปที่ 5 แสดงแนวทางการรักษาโรคเบาหวาน.....	35
รูปที่ 6 แสดงข้อมูลของยาเบาหวาน.....	37
รูปที่ 7 แสดงจำนวนการสั่งใช้ยา Dapagliflozin ในผู้ป่วยเพศชายและเพศหญิง ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2557 ถึง 30 กันยายน 2563.....	51
รูปที่ 8 แสดงจำนวนการสั่งใช้ยา Dapagliflozin โดยแบ่งตามช่วงอายุของผู้ป่วย ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2557 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2563	52
รูปที่ 9 แสดงวิธีการบริหารยา Dapagliflozin ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2557 ถึง 30 กันยายน 2563.....	55
รูปที่ 10 แสดงจำนวนการสั่งใช้ยา Empagliflozin ในผู้ป่วยเพศชายและเพศหญิง ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2557 ถึง 30 กันยายน 2563	56
รูปที่ 11 แสดงจำนวนการสั่งใช้ยา Empagliflozin โดยแบ่งตามช่วงอายุของผู้ป่วย ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2557 ถึง 30 กันยายน 2563	57
รูปที่ 12 แสดงวิธีการบริหารยา Empagliflozin ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2557 ถึง 30 กันยายน 2563.....	59

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหา

จากสถานการณ์โรคเบาหวานในภาคพื้นแปซิฟิก ในปี พ.ศ. 2560 ประเทศไทยมีผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน 4.4 ล้านคน เป็นอันดับ 4 รองจากประเทศจีน อินโดนีเซียและ ญี่ปุ่น สถิติผู้ป่วยโรคเบาหวานในประเทศไทยในช่วงปี พ.ศ. 2559 - 2561 พบว่ามีจำนวนผู้ป่วยโรคเบาหวานเพิ่มขึ้น เป็นจำนวน 840,489 876,970 และ 941,226 ราย ตามลำดับ^[1] ผลกระทบที่ร้ายแรงจากโรคเบาหวานนี้ นำมาสู่การเสียชีวิต จากข้อมูลของกรมควบคุมโรค สำนักงานโรคไม่ติดต่อ รายงานจำนวนผู้เสียชีวิตที่มีสาเหตุมาจากโรคเบาหวานในช่วงระหว่างปี พ.ศ. 2559 - 2561 พบว่า มีจำนวนผู้เสียชีวิต 14,487 14,322 และ 14,305 รายตามลำดับ^[2] ทั้งนี้การใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดมีความสำคัญที่จะช่วยลดอัตราการเสียชีวิตได้

ยารักษาเบาหวานได้มีการถูกคิดค้นออกมามากมาย อย่างไรก็ตาม ยารักษาที่มีอยู่ในปัจจุบัน ยังไม่ใช่ว่าที่ดีที่สุด เนื่องจากยาเบาหวานแต่ละกลุ่มมีข้อจำกัดที่แตกต่างกัน ดังต่อไปนี้ 1) Metformin (กลุ่ม Biguanide) เมื่อใช้แล้วผู้ป่วยมีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะขาดวิตามินบี 12 และเกิด Lactic acidosis ได้ในผู้ป่วยโรคไต รวมถึงหากใช้ในระยะเวลาแล้วอาจเสี่ยงต่อการเกิดความเสี่ยงจากการรักษาด้วยยา 2) กลุ่ม Sulfonylureas มีผลทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะน้ำตาลต่ำในเลือดและน้ำหนักตัวเพิ่มหากใช้ในระยะเวลาจะส่งผลต่อความร่วมมือในการใช้ยาได้และนำมาสู่ความเสี่ยงจากการรักษาด้วยยา 3) กลุ่ม Thiazolidinediones มีประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลได้น้อยกว่ากลุ่ม Sulfonylurea และ Metformin ออกฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลได้ช้า นอกจากนี้ยังพบอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ มากมาย ได้แก่ ภาวะบวม น้ำหนักตัวเพิ่ม ภาวะโลหิตจาง ภาวะกระดูกพรุน กระดูกแตกหัก ตามัว มีรายงานการเกิดภาวะหัวใจวายและมะเร็งที่กระเพาะปัสสาวะ 4) ยากลุ่ม insulin ข้อจำกัดของยากลุ่มนี้คือมีเฉพาะรูปแบบฉีด ส่งผลต่อความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยได้ นอกจากนี้ยังพบอาการไม่พึงประสงค์ คือ ผู้ป่วยเกิดภาวะน้ำตาลต่ำและน้ำหนักตัวเพิ่ม 5) กลุ่ม Di-peptidyl-peptidase-4 inhibitors (DPP-4 inhibitors) ยาในกลุ่มนี้มีราคาค่อนข้างสูง ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มนี้มีโอกาสเกิดตับอ่อนอักเสบได้ 6) กลุ่ม α -glucosidase inhibitors มีข้อจำกัดคือ การบริหารยาต้องรับประทานบ่อยครั้ง

นอกจากนี้ยายังส่งผลต่อระบบทางเดินอาหาร 7) กลุ่ม Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogs อาจทำให้ผู้ป่วยเกิดตับอ่อนอักเสบ โดยยามีเฉพาะในรูปแบบฉีด ส่งผลต่อความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย จากข้อจำกัดของยากกลุ่มต่างๆที่ได้กล่าวมา จึงนำไปสู่การพัฒนายาเบาหวานกลุ่มใหม่คือกลุ่ม Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors^[3-7]

Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors คือ ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มใหม่ โดยยาจะออกฤทธิ์ยับยั้งต่อ SGLT2 ที่บริเวณท่อไตส่วนต้น (proximal tubule) ของหน่วยไต (nephron) ส่งผลให้กลูโคสไม่สามารถกรองผ่าน glomerulus กลับเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดได้ โดยยากกลุ่ม SGLT2 inhibitors สามารถลดการดูดกลับและขับกลูโคสออกทางไต โดยยากกลุ่ม SGLT2 inhibitors มีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ตัวอย่างยา ได้แก่ Canagliflozin, Dapagliflozin และ Empagliflozin ยา Canagliflozin ได้รับการรับรองให้มียาข้อบ่งใช้เสริมการควบคุมอาหาร และออกกำลังกาย เพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ใหญ่ที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2^[8] ยา Dapagliflozin ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาในข้อบ่งใช้เสริมการควบคุมอาหาร และออกกำลังกายเพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ใหญ่ที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2^[9] ยา Empagliflozin ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาในข้อบ่งใช้เพื่อลดการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดอยู่แล้ว^[10]

ข้อมูลแนวทางการรักษาจาก American Diabetes Association Standards of Medical Care in diabetes 2020 และแนวทางเวชปฏิบัติในการดูแลรักษาผู้ป่วย เบาหวาน ในประเทศไทย ปีพ.ศ. 2560 แนะนำให้ใช้ยา Metformin เป็นทางเลือกแรกในการรักษาผู้ป่วย หากไม่สามารถคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ จะพิจารณาทางเลือกอื่นมาเสริม (add on agent) ในกรณีที่ผู้ป่วยมีโรคหัวใจและหลอดเลือด แนะนำให้ใช้ยากกลุ่ม SGLT2 inhibitors โดยยาในกลุ่มนี้สามารถลดการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (HR 0.53 [95% CI 0.40–0.71]) ลดเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์จากโรคหัวใจและหลอดเลือด (0.78 [0.69–0.87]) และลดการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวในโรงพยาบาล (0.70 [0.61–0.81]; $p < 0.0001$ for all) ได้เมื่อเทียบกับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มอื่นๆ^[11]

ยากกลุ่ม SGLT2 inhibitors เป็นยากกลุ่มใหม่ ที่มีกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างไปจากกลุ่มอื่น สามารถลดระดับของ hemoglobin A1c (HbA1c) ได้ร้อยละ 0.44 - 0.96 เมื่อเทียบกับการใช้ยาหลอกทั้งในการใช้แบบเดี่ยว หรือใช้เสริมกับยาอื่น นอกจากนี้ ยังพบว่าผู้ป่วยที่รับประทานยากกลุ่ม

SGLT2 inhibitors มีน้ำหนักลดลง 1.6- 2.8 กิโลกรัมเมื่อเทียบกับการใช้ยาหลอก รวมถึงช่วยลดความดันโลหิตได้(ความดันช่วงหัวใจบีบตัวลดลง 3.77 มิลลิเมตรปรอท (95%CI, -4.65 ถึง -2.90) และความดันช่วงหัวใจคลายตัวลดลง 1.75 มิลลิเมตรปรอท (95%CI, -2.27 ถึง -1.23)^[12] อย่างไรก็ตามยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors มีข้อมูลการใช้ในผู้ป่วยที่เป็นคนไทย ยังไม่มากพอ โดยเฉพาะในโรงพยาบาลรัฐบาลและโรงพยาบาลขนาดเล็ก จากปัญหาดังกล่าวทำให้คณะผู้วิจัยสนใจทำการศึกษาเพื่อทำให้เภสัชกรในร้านยาและในโรงพยาบาลมีข้อมูลในการใช้ยาเพิ่มมากขึ้น

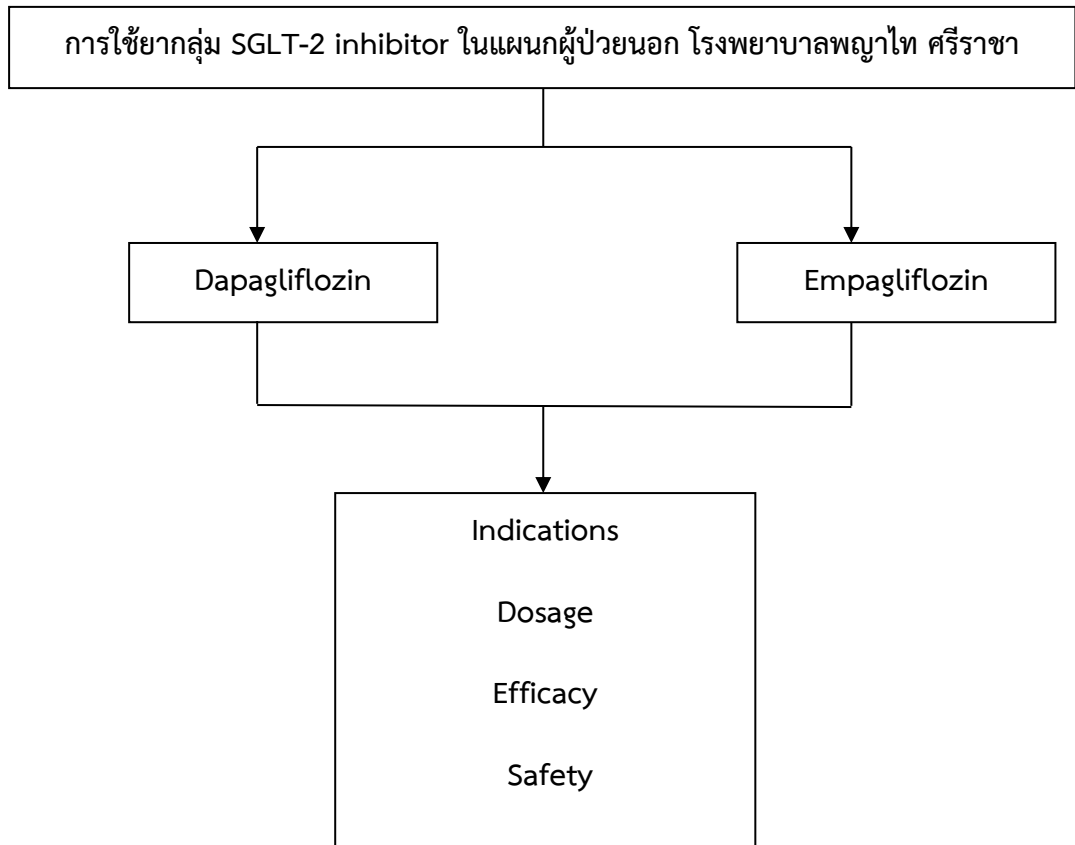
วัตถุประสงค์

เพื่อสำรวจการยาเบาหวานกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ของ ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ในแผนก ผู้ป่วยนอก ณ โรงพยาบาล พญาไท ศรีราชา ในเชิงประสิทธิภาพและอาการไม่พึงประสงค์

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ใช้เป็นฐานข้อมูลสำหรับเภสัชกรในการใช้ยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors
2. ใช้เป็นฐานข้อมูลเพื่อพัฒนาแนวทางการทำ Drug Utilization Evaluation (DUE)
3. เพื่อเป็นแนวทางประกอบการพิจารณาการเลือกใช้ยาของแพทย์ ให้เกิดประสิทธิภาพและความปลอดภัยต่อผู้ป่วย

กรอบแนวคิด



นิยามศัพท์

1. SGLT-2 inhibitor เป็นยารักษาโรคเบาหวาน (antidiabetic drugs) กลุ่มใหม่ ออกฤทธิ์ยับยั้ง sodium glucose co-transporter type 2 (SGLT2) ซึ่งเป็นตัวขนส่งกลูโคส (glucose transporter) ซึ่งทำหน้าที่พากลูโคสที่กรองผ่าน glomerulus กลับเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดในร่างกาย ยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors จึงลดการดูดซึมกลับของกลูโคสที่ไต เพิ่มการขับกลูโคสออกทางปัสสาวะ ทำให้ระดับกลูโคสในเลือดลดลง ตัวอย่างยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitor ได้แก่ Canagliflozin, Dapagliflozin และ Empagliflozin
2. โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (Type 2 diabetes) คือภาวะที่ร่างกายไม่สามารถสร้างฮอร์โมนอินซูลินได้เพียงพอ หรือไม่สามารถนำอินซูลินไปใช้ประโยชน์ได้อย่างมีประสิทธิภาพ ทำให้ร่างกายมีระดับน้ำตาลในเลือดสูง และเซลล์ไม่สามารถนำน้ำตาลไปใช้เป็นพลังงานได้ปกติ มักพบในวัยกลางคนถึงวัยอายุมาก

บทที่ 2

วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

งานวิจัยในครั้งนี้เป็นงานวิจัยเรื่องการศึกษาการใช้ยาและในแผนกผู้ป่วยนอก ณ โรงพยาบาลพญาไทศรีราชา ซึ่งผู้วิจัยได้ศึกษาแนวคิดทฤษฎี และงานวิจัยที่เกี่ยวข้องเพื่อเป็นพื้นฐาน และแนวทางในการวิจัยโดยเสนอตามลำดับดังนี้

1. ความรู้เรื่องยา Dapagliflozin
2. ความรู้เรื่องยา Empagliflozin
3. การศึกษาเปรียบเทียบยาอื่นในกลุ่ม SGLT-2 inhibitor
4. ความรู้เกี่ยวกับโรคที่เป็นข้อบ่งใช้ของยาDapagliflozinและ Empagliflozin
5. ความรู้เกี่ยวกับประโยชน์เพิ่มเติมของยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitor

บทนำ

จนถึงปัจจุบันมียาลดน้ำตาลในเลือด 9 กลุ่ม ได้แก่ Sulphonylurea, Biguanide (Metformin), Glinides, Alpha-glucosidase inhibitors, Thiazolidinedione (Pioglitazone), Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, Glucagon-like peptide 1 receptor agonists, Insulin และ SGLT2i ในปี 2008 การศึกษา โดย Nissen และคณะ^[13] ได้รายงานผลว่ายาเบาหวาน Rosiglitazone เพิ่มอัตราการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย และอาจเพิ่มการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งเป็นผลลัพธ์ที่ตรงข้ามกับ ความคาดหวังจากการควบคุมระดับน้ำตาลได้ดี ที่จะช่วยลดความเสี่ยงต่อโรคของหลอดเลือดขนาดใหญ่ (macrovascular diseases) ซึ่งเป็นโรคแทรกซ้อนสำคัญในผู้ป่วยเบาหวาน ที่เป็นกลุ่มเสี่ยงสูงต่อโรคหัวใจ และหลอดเลือด นับแต่ปี ค.ศ. 2008 เป็นต้นมา องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา จึงได้กำหนดให้ บริษัทผู้ผลิตยาที่ยื่นขออนุมัติขึ้นทะเบียนยาเบาหวานกลุ่มใหม่จะต้องศึกษาทางคลินิกเพื่อพิสูจน์ว่ายามีความ ปลอดภัยต่อหัวใจ โดยกำหนดให้ศึกษาผลลัพธ์รวมของการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือด

กล้ามเนื้อหัวใจ ตายและโรคหลอดเลือดสมอง ซึ่งเรียกว่า major adverse cardiovascular events (MACEs) โดยกลุ่มยาที่ได้รับการรับรองหลังปี ค.ศ. 2008 เป็นต้นไป คือ Glucagon-like peptide 1 receptor agonists, Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors และ SGLT2i บทความนี้นำเสนอความคืบหน้าของผลลัพธ์ทางคลินิก ด้านหัวใจและหลอดเลือด รวมถึงด้านไต ของยากลุ่ม SGLT2i และความปลอดภัยของยา

1.ความรู้เรื่องยา Dapagliflozin และยา Empagliflozin

1.1.ความรู้เรื่องยา Dapagliflozin

ชื่อสามัญยา Dapagliflozin

ชื่อการค้า FORXIGA

ประเภทยา Antidiabetic drugs

ขนาดยา รับประทานวันละ 1 เม็ด ขนาด 5 มิลลิกรัมตอนเช้าก่อนอาหารหรือพร้อมอาหาร อาจจะเพิ่มขนาดเป็นวันละ 10 มิลลิกรัม หากคนไข้ทนต่อยาได้ดีและต้องการลดน้ำตาลเพิ่มทั้งนี้ต้องประเมินสภาวะไตของคนไข้ก่อนเริ่มใช้ยา

ข้อบ่งใช้ ยา Dapagliflozinได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยมีข้อบ่งใช้ คือ ลดระดับน้ำตาลในเลือดจากการยับยั้งการดูดกลับกลูโคสที่ไตมีคุณสมบัติ cardioprotective renoprotective และลดความดันโลหิต ยา dapagliflozinได้รับการรับรองให้ใช้ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมกับยามาตรฐาน มีงานวิจัยที่สนับสนุนการใช้ Dapagliflozinคืองานวิจัยของ รองศาสตราจารย์ ดร. เกษักรหญิงจุราพร พงศ์เวชรักษ์ ได้ศึกษางานวิจัยเรื่อง Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors – Beyond glycemic control พบว่ายา Dapagliflozinเมื่อใช้เดี่ยวๆสามารถลดระดับ HbA1c ได้ไม่เกิน 1 mg% โดยมีในรูปยาเดี่ยว และผสมกับ Metformin หรือกลุ่ม DPP-4 inhibitors(gliptin) การศึกษาจนถึงปัจจุบันพบข้อดีของยากลุ่มนี้ โดยเฉพาะผลดีต่อหัวใจและหลอดเลือด รวมถึงไต กล่าวคือลดการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือดประมาณร้อยละ 20 ลดการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะร้อยละ 30-40 และลดการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยโรคหัวใจล้มเหลวร้อยละ 38 ยาในกลุ่มนี้มีความเสี่ยงต่ำต่อการเกิดภาวะน้ำตาลต่ำ เนื่องจากการขับออกกลูโคสขึ้นกับระดับน้ำตาลในเลือด และไม่เกี่ยวกับการหลั่งอินซูลิน สมาคมเบาหวานอเมริกา (2018) ได้แนะนำให้ SGLT2i เป็นยาทางเลือกเพิ่มเติม (add on agent) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด แต่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ตามเป้าหมายด้วยยา Metformin

1.2.ความรู้เรื่องยา Empagliflozin

ชื่อสามัญยา Empagliflozin

ชื่อการค้า Jardiance

ประเภทยา Antidiabetic drug

ขนาดยา รับประทาน 10 mg วันละ 1 ครั้งตอนเช้าพร้อมอาหารหรือไม่พร้อมอาหารก็ได้ สามารถเพิ่มขนาดยาเป็น 25 mg วันละหนึ่งครั้ง

ข้อบ่งใช้ ยา Empagliflozin ใช้ร่วมกับอาหารและการออกกำลังกายเพื่อปรับปรุงการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ใหญ่ที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 และยังสามารถใช้เพื่อลดความเสี่ยงของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจวายโรคหลอดเลือดสมองหรือโรคหัวใจล้มเหลวในผู้ใหญ่ที่เป็นโรคเบาหวานประเภท 2 ที่มีโรคหัวใจได้

กลไกการออกฤทธิ์ของ SGLT2i และผลลัพธ์ทางคลินิกจากกลไกการออกฤทธิ์^[14-17]

SGLT2i ถูกขับออกทางไตเพื่อไปออกฤทธิ์ที่ proximal tubule ซึ่งเป็นบริเวณที่มี SGLT2 ปริมาณ มาก รับผิดชอบการดูดกลับของกลูโคสถึงร้อยละ 90 SGLT2i แข่งขันกับกลูโคสที่ถูกกรองผ่านไตในการจับกับ โปรตีนขนส่ง SGLT2 ที่อยู่บริเวณ brush border ของ proximal tubule cell ทำให้กลูโคสถูกดูดกลับ น้อยลง จึงขับออกไปกับปัสสาวะ (glycosuria) พร้อมกับโซเดียม (natriuresis) ซึ่งในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่ามีปริมาณ SGLT2 เพิ่มขึ้น (upregulation) มากกว่าคนปกติ SGLT2i สามารถขับกลูโคสออกได้ประมาณ ร้อยละ 30-50 ของปริมาณกลูโคสที่ถูกกรองผ่านไต และการลดระดับน้ำตาลในเลือดขึ้นกับระดับ hyperglycemia ของผู้ป่วย แต่ไม่ขึ้นกับสถานะของอินซูลินในร่างกาย กลูโคสส่วนน้อย (ร้อยละ 10) จะถูก นำกลับเข้าร่างกาย โดย โปรตีนขนส่ง SGLT1 ที่อยู่ส่วนปลายของ proximal tubule

ผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นจากการออกฤทธิ์ของ SGLT2i คือลดระดับ HbA1c ได้ประมาณ 0.6-0.9% ความดันเลือดค่าบนลดลง 2.8-4.9 มม.ปรอท ความดันเลือดค่าล่างลดลง 1.5-2.0 มม.ปรอท และน้ำหนักลดลงประมาณ 1.6-2.5 กิโลกรัม^[18] จะเห็นได้ว่าระดับการลด HbA1c ไม่ได้เหนือไปกว่ายาเบาหวานบางกลุ่มที่มีในปัจจุบัน ระดับ HbA1c จึงอาจไม่ใช่ปัจจัยเดียวที่จะอธิบายผลลัพธ์ด้านหัวใจและหลอดเลือดของยาเบาหวาน อย่างไรก็ตาม SGLT2i อาจมีผลลดปัจจัยเสี่ยงด้านหัวใจและหลอดเลือดจากการลดความดันเลือดและน้ำหนักตัว ซึ่งเป็นผลมาจากการขับ

กลูโคส น้ำและโซเดียมออก ร่วมกับการเพิ่มการใช้พลังงานจากไขมัน ทำให้ปริมาณไขมันร่างกายลดลง^[19]

SGLT2i	SGLT2 IC ₅₀ (nmol/L)	SGLT1 IC ₅₀ (nmol/L)	SGLT2/SGLT1 selectivity	ประเทศที่ยาขึ้นทะเบียน
Canagliflozin	4.2	663	160	USA, EU, Japan, Thailand
Dapagliflozin	1.2	1,400	1,200	USA, EU, Japan, Thailand
Empagliflozin	3.1	8,300	2,700	US, EU, Thailand
Ipragliflozin	5.3	3,000	570	Japan
Luseogliflozin	2.3	3,990	1,770	Japan
Tofogliflozin	6.4	12,000	1,875	Japan
Ertugliflozin	0.9	1,960	2,200	Japan, USA

ตารางที่ 1 ความเจาะจงต่อโปรตีนขนส่ง SGLT ของ SGLT2i ที่ได้รับการรับรองในประเทศต่างๆ

ความปลอดภัยของ SGLT-2 inhibitors

นอกเหนือจากผลไม่พึงประสงค์ที่สามารถอธิบายได้ด้วยกลไกการออกฤทธิ์ของยา เช่น การติดเชื้อรา และแบคทีเรียของระบบปัสสาวะและระบบสืบพันธุ์ ความดันเลือดต่ำ และเลือดเป็นกรดจากคีโตน ยังมี เหตุการณ์/ผลไม่พึงประสงค์ที่ยังไม่สามารถอธิบายสาเหตุได้อย่างชัดเจน ที่พบได้ตั้งแต่ในระยะเวลาการศึกษาทาง คลินิก และมีรายงานหลังจากยาได้รับการรับรองให้ใช้ ซึ่งอาจมีผลต่อการตัดสินใจเลือกใช้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง เนื่องจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์บางอย่าง ยังไม่พบว่าเป็นผลจากยาทั้งกลุ่ม (class effect)

ข้อห้ามใช้ ห้ามใช้ยานี้หากค่า eGFR ต่ำกว่า 30mL/min/1.73 m², อยู่ในภาวะ end-stage renal disease, ผู้ป่วยฟอกไต

2. ความรู้เรื่องยาสูตรผสม

2.1. Dapagliflozin และ Metformin

ชื่อสามัญ Dapagliflozin และ Metformin Hydrochloride

ชื่อการค้า Xigduo XR

ขนาดยา XIGDUO XR 5/500 มิลลิกรัม : ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม แต่ละเม็ดมี 5 มิลลิกรัม

Dapagliflozin Propanediol และ 500 มิลลิกรัม Metformin hydrochloride extended-release

XIGDUO XR 10/500 มิลลิกรัม : ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม แต่ละเม็ดมี 10 มิลลิกรัม

Dapagliflozin Propanediol และ 500 มิลลิกรัม Metformin hydrochloride extended-release

XIGDUO XR 100/1000 มิลลิกรัม : ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม แต่ละเม็ดมี 10 มิลลิกรัม

Dapagliflozin Propanediol และ 1,000 มิลลิกรัม Metformin hydrochloride extended-release

ข้อพิจารณาในการใช้ยา

- ใช้ XIGDUO XR วันละครั้งในตอนเช้าพร้อมอาหาร
- กลืนเม็ด XIGDUO XR ทั้งหมดและไม่ควรบดขยี้ตัดหรือเคี้ยว บางครั้งส่วนผสมที่ไม่ได้ใช้งานของ XIGDUO XR จะถูกกำจัดในอุจจาระเนื่องจากมีมวลที่อ่อนนุ่มและชุ่มชื้นซึ่งอาจคล้ายกับแท็บเล็ตดั้งเดิม
- ปรับขนาดยาเริ่มต้นของ XIGDUO XR สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ได้ทานยา Dapagliflozin ขนาดเริ่มต้นที่แนะนำสำหรับ Dapagliflozin คือ 5 มิลลิกรัมวันละครั้ง
- สำหรับผู้ป่วยที่ต้องการ Dapagliflozin ขนาด 5 มิลลิกรัมและ Metformin HCL ขนาด 2,000 มิลลิกรัม ควรใช้ยา Dapagliflozin 2.5 มิลลิกรัม 2 เม็ด และ Metformin HCL จำนวน 1,000 มิลลิกรัม
- การใช้ยาอาจปรับได้ตามประสิทธิภาพและความทนทานในขณะที่ไม่เกินปริมาณสูงสุดที่แนะนำประจำวันของ 10 มิลลิกรัม Dapagliflozin และ 2000 มิลลิกรัม Metformin hydrochloride

- ผู้ป่วยที่ทานยา Metformin XR ในขนาดเย็นควรข้ามขนาดยาสุดท้ายก่อนเริ่ม XIGDUO XR

กลไกการออกฤทธิ์ Xigduo XR รวมสาร anti-hyperglycemic 2 ชนิดมาผสมกันเพื่อปรับระดับ fasting plasma glucose(FPG) และ postprandial plasma glucose (PPG) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งประกอบด้วย dapagliflozin(กลุ่ม SGLT2i)และ metformin hydrochloride (กลุ่ม biguanide)

ข้อจำกัด ไม่เหมาะสำหรับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 หรือผู้ป่วยที่มีภาวะ diabetic ketoacidosis, ไม่แนะนำในหญิงให้นมบุตร

ข้อห้ามใช้ ผู้ป่วยที่มีค่า eGFR น้อยกว่า 30 mL/min/1.73 m², ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องมีความสัมพันธ์กับบางกรณีของภาวะ lactic acidosis ในผู้ป่วยที่ใช้ยา metformin ดังนั้น Xigduo XR ไม่ควรใช้กับผู้ป่วยโรคตับ

ข้อควรระวัง หยุดยาDapagliflozin/metformin ก่อนเวลาเมื่อจะมีการทำ iodinated contrast imaging ในผู้ป่วยที่มีประวัติโรคตับ โรคพิษสุราเรื้อรังหรือโรคหัวใจล้มเหลว, metformin ถูกกำจัดโดยไตและผู้ป่วยสูงอายุมีแนวโน้มสูงขึ้น หากต้องการลดการทำงานของไต Xigduo XR ควรใช้ด้วยความระมัดระวังเมื่ออายุเพิ่มขึ้น

GFR mL / นาที	metformin	ยา dapagliflozin
60-89	ปริมาณสูงสุดต่อวันคือ 3000 มก. การลดขนาดยาอาจพิจารณาได้ว่าสัมพันธ์กับการทำงานของไตที่ลดลง	ปริมาณรวมสูงสุดต่อวันคือ 10 มก.
45-59	ปริมาณสูงสุดต่อวันคือ 2,000 มก. ปริมาณเริ่มต้นคือเกือบครึ่งหนึ่งของปริมาณสูงสุด	ไม่ควรเริ่ม Dapagliflozin ปริมาณรวมสูงสุดต่อวันคือ 10 มก.
30-44	ปริมาณสูงสุดต่อวันคือ 1,000 มก. ปริมาณเริ่มต้นคือเกือบครึ่งหนึ่งของปริมาณสูงสุด	ไม่แนะนำ Dapagliflozin
<30	เมตฟอร์มินมีข้อห้าม	ไม่แนะนำ Dapagliflozin

ตารางที่ 2 ปริมาณในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง

2.2. Empagliflozin และ Metformin

ชื่อสามัญ Empagliflozin และ Metformin hydrochloride

ชื่อการค้า Synjardy

ขนาดยา Synjardy 5/500 มิลลิกรัม : ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม แต่ละเม็ดมี 5 มิลลิกรัม

Empagliflozin และ 500 มิลลิกรัม Metformin hydrochloride

Synjardy 5/1,000 มิลลิกรัม : ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม แต่ละเม็ดมี 5 มิลลิกรัม

Empagliflozin และ 1,000 มิลลิกรัม Metformin hydrochloride

Synjardy 12.5/500 มิลลิกรัม : ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม แต่ละเม็ดมี 12.5 มิลลิกรัม

Empagliflozin และ 500 มิลลิกรัม Metformin hydrochloride

Synjardy 12.5/1,000 มิลลิกรัม : ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม แต่ละเม็ดมี 12.5 มิลลิกรัม

Empagliflozin และ 1,000 มิลลิกรัม Metformin hydrochloride

ข้อพิจารณาในการใช้ยา

- ปรับขนาดยาเริ่มต้นขึ้นกับผู้ป่วยแต่ละราย
- ปริมาณที่แนะนำสูงสุดคือ 12.5 มิลลิกรัม Empagliflozin และ 1,000 มิลลิกรัม Metformin hydrochloride รับประทาน 2 ครั้งต่อวัน
- รับประทาน 2 ครั้งต่อวันพร้อมกับมื้ออาหาร เพื่อลดผลข้างเคียงทางเดินอาหารเนื่องจาก Metformin
- ประเมินฟังก์ชันการทำงานของไตก่อนที่จะเริ่ม Synjardy ไม่ควรเริ่มต้นหากระดับ creatinine มากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรสำหรับเพศชาย หรือ 1.4 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรสำหรับเพศหญิง หรือ eGFR ต่ำกว่า 45 mL/min/m²

กลไกการออกฤทธิ์ Synjardy เป็นการรวมกันของ Empagliflozin ซึ่งเป็น SGLT2i และ Metformin ซึ่งเป็น Biguanide ระบุว่าเสริมการควบคุมอาหารและการออกกำลังกายเพื่อปรับปรุงการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ใหญ่ที่มีเบาหวานประเภทที่ 2 Empagliflozin จะช่วยลดการดูดซึมของกลูโคสในไตและลดการขับถ่ายของกลูโคสในปัสสาวะ Metformin Hydrochloride ช่วยเพิ่มความทนทานต่อกลูโคส ลดการผลิตกลูโคสในตับ ลดการดูดซึมของกลูโคสในลำไส้และปรับปรุงความไวของอินซูลิน

ข้อจำกัด ไม่เหมาะสำหรับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 หรือผู้ป่วยที่มีภาวะ diabetic ketoacidosis, ไม่แนะนำในหญิงให้นมบุตร

ข้อห้ามใช้ ผู้ป่วยที่มีค่า eGFR น้อยกว่า 45 mL/min/1.73 m², ผู้ป่วยฟอกไต, หลีกเลี่ยงการใช้ในผู้ป่วยที่มีหลักฐานทางคลินิกหรือทางห้องปฏิบัติการของโรคตับ, การใช้ยา Metformin ในผู้ป่วยที่ตับมีความเกี่ยวข้องกับกรดแลคติก

ข้อควรระวัง หยุดยา Empagliflozin/Metformin ก่อนเวลาเมื่อจะมีการทำ iodinated contrast imaging ในผู้ป่วยที่มีประวัติโรคตับ โรคพิษสุราเรื้อรังหรือโรคหัวใจล้มเหลว, ประเมิน eGFR อีก 48 ชั่วโมงหลังขั้นตอนการถ่ายภาพ เริ่มต้นยาถ้าการทำงานของไตมีความเสถียร

GFR มล. / นาที	metformin	Empagliflozin
60-89	ปริมาณสูงสุดต่อวันคือ 3000 มก. การลดขนาดยาอาจพิจารณาได้ เกี่ยวข้องกับการทำงานของไตลดลง	ปริมาณสูงสุดต่อวันคือ 25 มก.
45-59	ปริมาณสูงสุดต่อวันคือ 2,000 มก. ปริมาณเริ่มต้นอยู่ที่เกือบครึ่งหนึ่งของ ปริมาณสูงสุด	ไม่ควรเริ่ม Empagliflozin ควรปรับขนาดยาเป็นหรือ รักษาไว้ในปริมาณสูงสุดประจำวันของ 10 มก.
30-44	ปริมาณสูงสุดต่อวันคือ 1,000 มก. ปริมาณเริ่มต้นอยู่ที่เกือบครึ่งหนึ่งของ ปริมาณสูงสุด	Empagliflozin ไม่แนะนำ
<30	เมตฟอร์มินมีข้อห้าม	Empagliflozin ไม่แนะนำ

ตารางที่ 3 ปริมาณในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง

3. การศึกษาเปรียบเทียบกับยาอื่นในกลุ่ม SGLT2 inhibitors

ยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors ปัจจุบันมี 3 ชนิด ได้แก่ Canagliflozin, Dapagliflozin และ Empagliflozin

	SGLT2 inhibitors		
	Canagliflozin	Dapagliflozin	Empagliflozin
Potency	Intermediate	Intermediate	Intermediate
Mode of action	SGLT2 inhibitors	SGLT2 inhibitors	SGLT2 inhibitors

Normal Dose	<u>Normal Dose :</u> 100 mg PO qDay กินก่อนกินอาหารเช้า สามารถปรับขนาดยา ได้ถึง 300 mg	<u>Normal Dose :</u> 5 mg PO qDay in AM	<u>Normal Dose :</u> 10 mg PO qDay
Dose in renal impairment	eGFR 45 - 60 mL/ min/1.73 m ² ใช้ ขนาด 100 mg qDay eGFR 30 – 45 mL/min/1.73 m ² ใช้ขนาด 100 mg qDay ในกรณีที่มี โปรตีนออกมาพร้อม กับปัสสาวะ (albuminuria) > 300 mg/day	-	-
Blood Pressure	ขนาด 100 mg ลด Systolic BP 3.89 ลด Diastolic BP 1.64 ขนาด 300 mg ลด Systolic BP 4.87 ลด Diastolic BP 2.03	ลด Systolic BP 2.84 ลด Diastolic BP 1.53	ลด Systolic BP 3.33 ลด Diastolic BP 1.65

A1C	ขนาด 100 mg ลด ได้ 0.77 % ขนาด 300 mg ลด ได้ 1.03 %	ลด 0.8 %	ลด 0.6 %
Age	-	ไม่แนะนำในผู้ป่วยที่มี อายุ > 75 ปี	ไม่แนะนำในผู้ป่วยที่มี อายุ > 85 ปี
weight	ขนาดยา 100 mg ลดลง 2.8 กิโลกรัม ขนาดยา 300 mg ลดลง 3.9 กิโลกรัม	ลดลง 3 กิโลกรัม	ลดลง 2.36 กิโลกรัม
Cardiovascular events	ลดลง	ลดลง	ลดลง
Absorption	Bioavailability 65 % Peak 1 - 2 ชั่วโมง	Bioavailability 78 % Peak 2 ชั่วโมง ถ้า กินอาหารไขมันสูง peak จะอยู่ที่ 3 ชั่วโมง	Bioavailability 78 % Peak 1.5 ชั่วโมง
Distribution	Protein bound 99 %	Protein bound 91%	Protein bound 86.2 %
Metabolism	ผ่าน UGT1A9 และ UGT2B4	ผ่าน UGT1A9 เป็น หลัก ผ่าน CYP ได้น้อย	ผ่าน UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 และ UGT1A9

Excretion	33 % ทางปัสสาวะ 41.5 % ทางอุจจาระ	75 % ทางปัสสาวะ 25 % ทางอุจจาระ	54.4 % ทางปัสสาวะ 41.2 % ทางอุจจาระ
Half-life	10.6 ชั่วโมง (100 mg) 13.1 ชั่วโมง (300 mg)	12.9 ชั่วโมง	12.4 ชั่วโมง
Bone health	Bone density ลดลง เพิ่มความเสี่ยงกระดูกแตกหัก	-	-
Renal impairment	Moderate ถ้าเริ่มในผู้ป่วย eGFRs > 60 mL/minute ค่า eGFRs อาจลดลงต่ำกว่า 45 mL/minute	Moderate ไม่ควรใช้ในผู้ป่วย eGFRs < 60 mL/minute	Moderate ถ้าเริ่มในผู้ป่วย eGFRs > 60 mL/minute ค่า eGFRs อาจลดลงต่ำกว่า 45 mL/minute

ตารางที่ 4 แสดงการเปรียบเทียบยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors^[20-24]

จากตารางสรุปได้ว่า ทั้งยา Dapagliflozin และ Empagliflozin เป็นยา SGLT2 inhibitors ช่วยลดระดับน้ำตาลในเลือด ยาทั้งสองตัว มี potency ระดับ intermediate ซึ่งยาทั้งสองตัวนอกจากจะลดระดับน้ำตาลในกระแสเลือดแล้ว ยังสามารถลดน้ำหนักของผู้ป่วยได้อีกด้วย ยาทั้งสองตัวจึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ป่วยเบาหวาน

4. ความรู้เกี่ยวกับโรคที่เป็นข้อบ่งใช้ที่พบบ่อยของยา Dapagliflozin และ Empagliflozin

4.1 ความรู้เรื่องโรคเบาหวานชนิดที่ 2

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (T2DM) เป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุดในคนไทย พบประมาณร้อยละ 95 ของผู้ป่วยเบาหวานทั้งหมด เป็นผลจากการมีภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) ร่วมกับความบกพร่องในการผลิตอินซูลินที่เหมาะสม (relative insulin deficiency) มักพบในคนอายุ 35 ปีขึ้นไป รูปร่างท้วมหรืออ้วน (ดัชนีมวลกายในคนเอเชีย 23 กก./ม^2) อาจไม่มีอาการผิดปกติหรืออาจมีอาการของโรคเบาหวานได้ อาการมักไม่รุนแรงและค่อยเป็นค่อยไป

ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2

- อยู่ในเกณฑ์ภาวะน้ำหนักเกิน มีค่าดัชนีมวลกาย (BMI) มากกว่า 25 ขึ้นไป โดยคำนวณจาก $\text{BMI} = \text{น้ำหนัก} / \text{ส่วนสูง (เมตร)}^2$ แต่หากพิจารณาจากการวัดรอบเอว (waist circumference) เพศหญิงสามารถพิจารณาจากรอบเอวที่มากกว่า 80 เซนติเมตรขึ้นไป ส่วนในเพศชายมากกว่า 90 เซนติเมตรขึ้นไป
- มีประวัติในครอบครัวเป็นเบาหวาน
- มีภาวะหรือโรคที่เกิดจากความเสื่อมต่างๆ ร่วมด้วย มีความดันโลหิตสูง (hypertension) ไขมันสูงในเลือด (hyperlipidemia) โรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease: CVD) ภาวะถุงน้ำรังไข่ (polycystic ovary syndrome: PCOS) เป็นต้น
- อยู่ในช่วงวัยที่สมดุลฮอร์โมนต่างๆ ลดลงหรือมีอายุประมาณ 35 ปีขึ้นไป
- มีประวัติเป็นเบาหวานระหว่างตั้งครรภ์
- เคยตรวจสุขภาพและแพทย์วินิจฉัยว่าอยู่ในเกณฑ์เสี่ยงต่อการเกิดเบาหวาน เช่น
 - มีภาวะน้ำตาลในเลือดสูงผิดปกติระยะก่อนเป็นเบาหวาน (pre-diabetes) โดยสามารถวินิจฉัยได้จากการตรวจระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร 8 ชั่วโมง ซึ่งจะตรวจพบระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่าปกติ (fasting plasma glucose: FPG) อยู่ในช่วง 100 – 125 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร แต่ยังต่ำกว่าเกณฑ์ที่จะวินิจฉัยว่าเป็นเบาหวาน ซึ่งเรียกภาวะดังกล่าวว่า impaired fasting glucose (IFG) หรือสามารถวินิจฉัยจากการตรวจระดับน้ำตาล 2 ชั่วโมง หลังการทดสอบความทนทานกลูโคส (oral glucose tolerance test)

- มีระดับไขมันดี (high-density lipoprotein (HDL) cholesterol) ต่ำกว่า 35 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือมีระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือด (triglyceride :TG) สูงกว่า 250 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
- การขาดการออกกำลังกาย
- ผู้ที่มีภาวะดื้อต่ออินซูลิน

อาการที่บ่งบอกถึงภาวะดื้ออินซูลิน ได้แก่ น้ำหนักเกิน มีถุงน้ำรังไข่ หรือรอยปื้นดำที่ผิวหนังที่เรียกว่า acanthosis nigricans ซึ่งมีลักษณะเป็นปื้นน้ำตาลอ่อนจนถึงดำ ที่บริเวณคอ ข้อพับ รักแร้ ขาหนีบ มักพบในคนอ้วน รับประทานอาหารหวานหรือจำพวกแป้งปริมาณมาก ซึ่งบ่งบอกว่าอาจมีความเสี่ยงต่อโรคเบาหวานในอนาคต

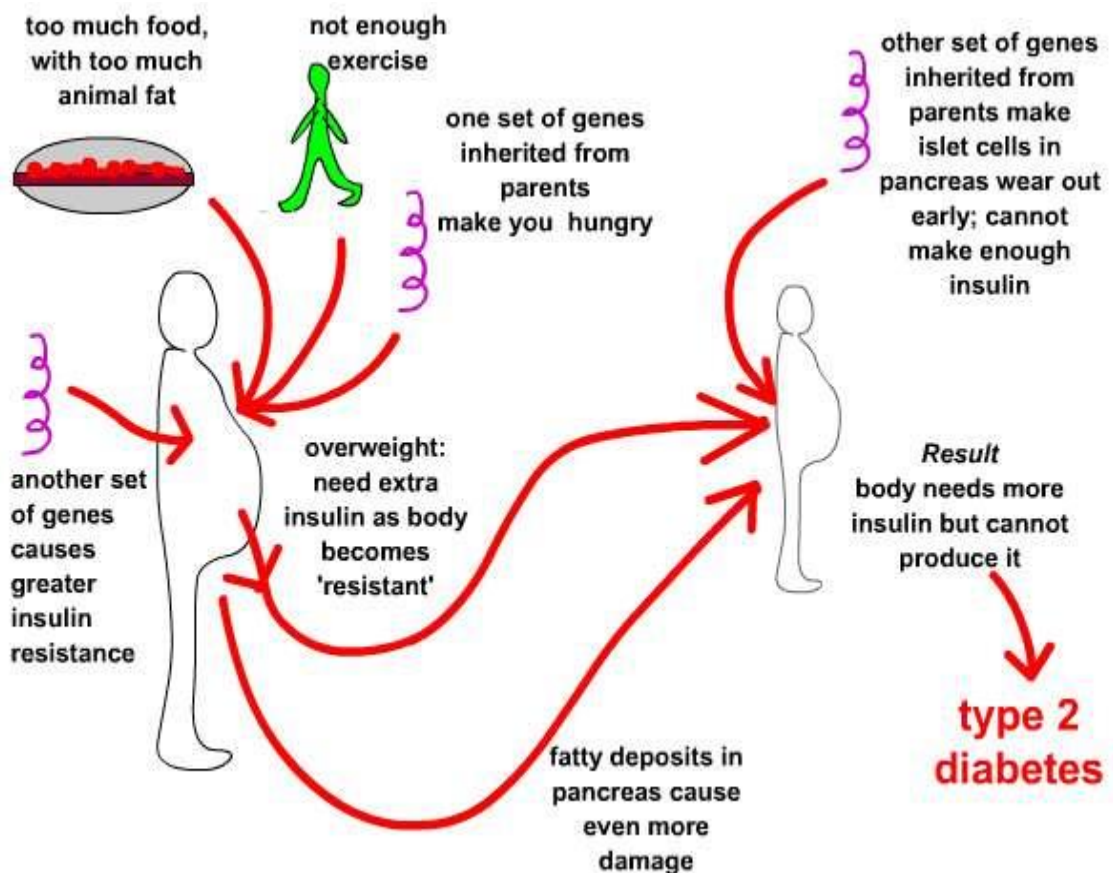
อย่างไรก็ตามโรคเบาหวานทั้งสองชนิดสามารถมีอาการแสดงที่คล้ายคลึงกันได้ เช่น ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 และ 2 สามารถพบได้ในเด็กและผู้ใหญ่ ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 บางรายสามารถเกิดภาวะ diabetic ketoacidosis ได้ ทำให้การวินิจฉัยจากอาการแสดงทางคลินิกในช่วงแรกทำได้ยาก และต้องใช้ในการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม เช่น การตรวจระดับ antibody หรือ C-peptide และใช้การติดตามผู้ป่วยในระยะต่อไปร่วมด้วย^[25]

พยาธิสรีรวิทยา

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติที่สำคัญ 2 ประการคือ

1. การหลั่งอินซูลินจากเบต้าเซลล์ของตับอ่อนบกพร่อง โดยเบต้าเซลล์ของตับอ่อนจะค่อยๆ เสื่อมลงมากขึ้นตามระยะเวลาของโรคที่เป็นมากขึ้น

2. ร่างกายมีภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) เมื่อรับประทานอาหาร ตับอ่อนพยายามผลิตอินซูลิน เพื่อนำน้ำตาลจากอาหารเข้าเซลล์ไปใช้เป็นพลังงาน แต่ภาวะดื้ออินซูลินทำให้อินซูลินทำหน้าที่ลดน้ำตาลในเลือดได้ไม่ดี ส่งผลให้น้ำตาลในเลือดสูง เกิดเป็นเบาหวานและเมื่อเป็นเบาหวานที่ไม่ได้รับการรักษา น้ำตาลที่สูงเป็นระยะเวลานาน ยังส่งผลให้เกิดภาวะเป็นพิษต่อเซลล์ตับอ่อน (glucotoxicity) ทำให้ตับอ่อนผลิตอินซูลินไม่ได้ เกิดภาวะขาดอินซูลิน (insulin secretory defect) ร่วมด้วย



รูปที่ 1 แสดงพยาธิสภาพของผู้ป่วยเบาหวาน^[26]

ภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยเบาหวาน

1. โรคแทรกซ้อนจากเบาหวานชนิดเรื้อรังมักจะเกิดเมื่อเป็นเบาหวานอย่างน้อย 5 ปีแล้วไม่ได้รักษาอย่างจริงจัง

1.1 ภาวะแทรกซ้อนทางสายตา (Diabetes retinopathy)

เกิดจากน้ำตาลเข้าไปในเยื่อบุผนังของหลอดเลือดเล็กในลูกตา ทำให้หลอดเลือดสร้างไกลโคโปรตีน ถูกขนย้ายออกมาเป็น Basement membrane มากขึ้น ทำให้ Basement membrane หนาแต่เปราะง่าย หลอดเลือดฉีกขาดได้ง่าย สารต่างๆในหลอดเลือดจึงรั่วออกมา ทำให้ Macula บวม ส่งผลให้เกิด Blurred vision หลอดเลือดที่ฉีกขาดจะสร้างหลอดเลือดใหม่มาบดบังแสงที่มาตกกระทบยัง Retina ทำให้การมองเห็นแยลง ตาหรือจอตาเสื่อม มองเห็นจุดดำลอยไปมา และอาจทำให้ตาบอดได้ในที่สุด

1.2 ภาวะแทรกซ้อนทางไต (Diabetes nephropathy)

ไตมักจะเสื่อมจนเกิดภาวะไตวายพยาธิสภาพของหลอดเลือดเล็กๆที่ Glomeruli จะทำให้ Nephron ยอมให้ albumin รั่วออกไปกับ filtrate ได้ Proximal tubule จึงต้องรับภาระในการดูดกลับสารมากขึ้นซึ่งถ้าเป็นนานๆก็จะทำให้เกิด Renal failure ได้ซึ่งผู้ป่วยมักจะเสียชีวิตภายใน 3 ปีนับจากแรกเริ่มมีอาการ

1.3 ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท (Diabetes neuropathy)

เบาหวานจะทำให้หลอดเลือดมาเลี้ยงเส้นประสาทบริเวณปลายมือปลายเท้าไม่ได้ ส่งผลให้ผู้ป่วยมีความรู้สึกในการรับรู้ต่างๆลดลง เช่น จะเกิดอาการชาเมื่อกระทบถูกความร้อน หรือเมื่อผู้ป่วยมีแผลก็จะไม่รู้สึกเจ็บปวด และไม่ดูแลแผลดังกล่าว ประกอบกับเลือดของผู้ป่วยมีน้ำตาลสูง จึงเป็นอาหารให้กับเชื้อโรค ทำให้เกิดแผลเน่าจนนำไปสู่การ amputation ในผู้ป่วยอาจมีภาวะหย่อนสมรรถภาพทางเพศได้

1.4 โรคหลอดเลือดหัวใจ (Coronary vascular disease)

เบาหวานเป็นตัวการที่จะเร่งให้เกิดการเสื่อมของหลอดเลือดทั่วร่างกาย และเมื่อหลอดเลือดที่เลี้ยงหัวใจเสื่อมสภาพจากเบาหวานประกอบกับการมีไขมันในเลือดสูง ก็จะส่งผลให้มีการตีบของหลอดเลือดหัวใจทำให้หัวใจขาดเลือด แต่หากหลอดเลือดเกิดอุดตันก็จะเกิดอาการกล้ามเนื้อหัวใจตายในผู้ป่วยเบาหวานบางรายกล้ามเนื้อหัวใจมีการทำงานน้อยกว่าปกติ คือมีการบีบตัวน้อยกว่าปกติอันเนื่องมาจากเส้นเลือดฝอยเล็กๆที่เลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติจากเบาหวาน ซึ่งจะทำให้การรักษาได้ยากการรักษาที่ดีที่สุดคือการผ่าตัดเปลี่ยนหัวใจปัญหาที่สำคัญมาก อีกประการหนึ่งของผู้ป่วยเบาหวานคือผู้ที่มีปัญหาเกี่ยวกับหลอดเลือดหัวใจจะไม่แสดงอาการผิดปกติที่บ่งชี้ว่าเป็นโรคหัวใจให้เห็นก่อน เช่นอาการเจ็บหน้าอกอันเป็นอาการเบื้องต้นของโรคหัวใจทั่วไปดังนั้นผู้เป็นเบาหวานบางรายอาจจะแสดงอาการครั้งแรกด้วยอาการที่รุนแรงเช่นกล้ามเนื้อหัวใจตายหรือหัวใจล้มเหลวทำให้แพทย์ได้วินิจฉัยโรคได้ช้ากว่าปกติซึ่งอาจเป็นอันตรายได้

1.5 โรคหลอดเลือดสมอง (Cerebrovascular disease)

ผู้ที่เป็นเบาหวานจะมีอัตราเสี่ยงต่อการเกิดอัมพาตชนิดหลอดเลือดตีบได้สูง เพราะเบาหวานทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดแข็งได้ง่ายโดยจะมีหลอดเลือดแข็งทั่วร่างกาย และถ้าเป็นหลอดเลือดของสมองก็จะเกิดอัมพาตขึ้น โดยอัตราเสี่ยงของผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานจะมีโอกาสเป็นอัมพาตได้สูงกว่าผู้ป่วยปกติ 2-4 เท่า โดยจะมีอาการเบื้องต้นสังเกตได้จากกล้ามเนื้อแขน-ขา

อ่อนแรงครึ่งซีกอย่างทันทีทันใดหรือเป็นครึ่งคร่าว ใบหน้าชาครึ่งซีกซีกใดซีกหนึ่ง พูดกระตุก กระตัก ลับสน หรือพูดไม่ได้เป็นครึ่งคร่าว ตาพร่าหรือมีตมองไม่เห็นไปชั่วครู่ เห็นแสงผิดปกติ วิงเวียน เดินเซ ไม่สามารถทรงตัวได้กลืนอาหารแล้วสำลักบ่อยๆ มีอาการปวดศีรษะอย่างรุนแรง โดยอาการปวดมักจะเกิดในขณะที่เคร่งเครียดหรือมีอาการรุนแรง

2. โรคแทรกซ้อนจากเบาหวานชนิดเฉียบพลัน

โรคแทรกซ้อนที่เกิดจากเบาหวานเกิดจากการที่ผู้ป่วยปล่อยให้ระดับน้ำตาลในเลือดขึ้นสูง เกินกว่าปกติ (สูงกว่า 300 มิลลิกรัม / เดซิลิตร) ติดต่อกันเป็นเวลานานเมื่อน้ำตาลกลูโคสเหล่านี้ ปนอยู่ในกระแสเลือดปริมาณมากจะไปจับกับหลอดเลือด และเนื้อเยื่อตามอวัยวะต่างๆ ทำให้เส้น เลือดที่กระจายตัวอยู่ตามอวัยวะต่างๆในร่างกายเกิดการเสื่อมสภาพและเกิดโรคแทรกซ้อนที่เป็น อันตรายต่อร่างกายได้ในที่สุด

ผู้ป่วยเบาหวานทุกคนหากละเลยต่อการออกกกำลังกายปล่อยตัวเองให้อ้วน ละเลยการ ควบคุมอาหาร และระดับน้ำตาลในเลือดก็จะมีผลเสี่ยงต่อการเกิดโรคแทรกซ้อนแทบทั้งสิ้น โรค แทรกซ้อนจากเบาหวานชนิดเฉียบพลันมีดังนี้

2.1 หมดสติจากภาวะระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ (Hypoglycemia)

มักเกิดในภาวะที่ร่างกายมีระดับน้ำตาลในเลือดต่ำกว่า 50 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ ซึ่งเกิดใน ผู้ป่วยเบาหวานที่รับประทานยาไม่เป็นเวลาออกกกำลังกายหรือทำงานหนักเกินไป และการกิน ยาเกินขนาดหรือในปริมาณที่ไม่เหมาะสม เช่นกินยาหรือฉีดอินซูลินมากเกินไป เป็นต้น ก่อนหมด สติจากภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ผู้ป่วยเบาหวานจะมีเหงื่อออกท่วมตัว ตัวเย็น ใจสั่น ปวดศีรษะ ตาลาย หน้ามืด หงุดหงิด หน้าซีด และในกรณีที่เป็นอย่างมากอาจมีอาการชักและหมดสติได้ในที่สุด

2.2 หมดสติจากระดับน้ำตาลในเลือดสูง (Hyperglycemia)

เกิดจากการที่ร่างกายของผู้ป่วยเบาหวานมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงมากกว่า 300 มิลลิกรัม / เดซิลิตรส่งผลให้เลือดมีความเข้มข้นสูงมากจนทำให้มีอาการกระหายน้ำรุนแรง ซึ่งใน กรณีนี้จะพบในผู้ที่ที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 (ร่างกายสามารถสร้างอินซูลินได้บ้างแต่มีปริมาณไม่ เพียงพอกับความต้องการ) ในผู้ป่วยเบาหวานวัยกลางคนหรือสูงอายุ หากควบคุมระดับน้ำตาลใน เลือดไม่ดีจะมีอาการปัสสาวะผิดปกติต่อเนื่องกันหลายวัน โดยเฉพาะเวลากลางคืนอ่อนเพลีย เหนื่อยง่าย น้ำหนักลด ซึม และอาจหมดสติได้

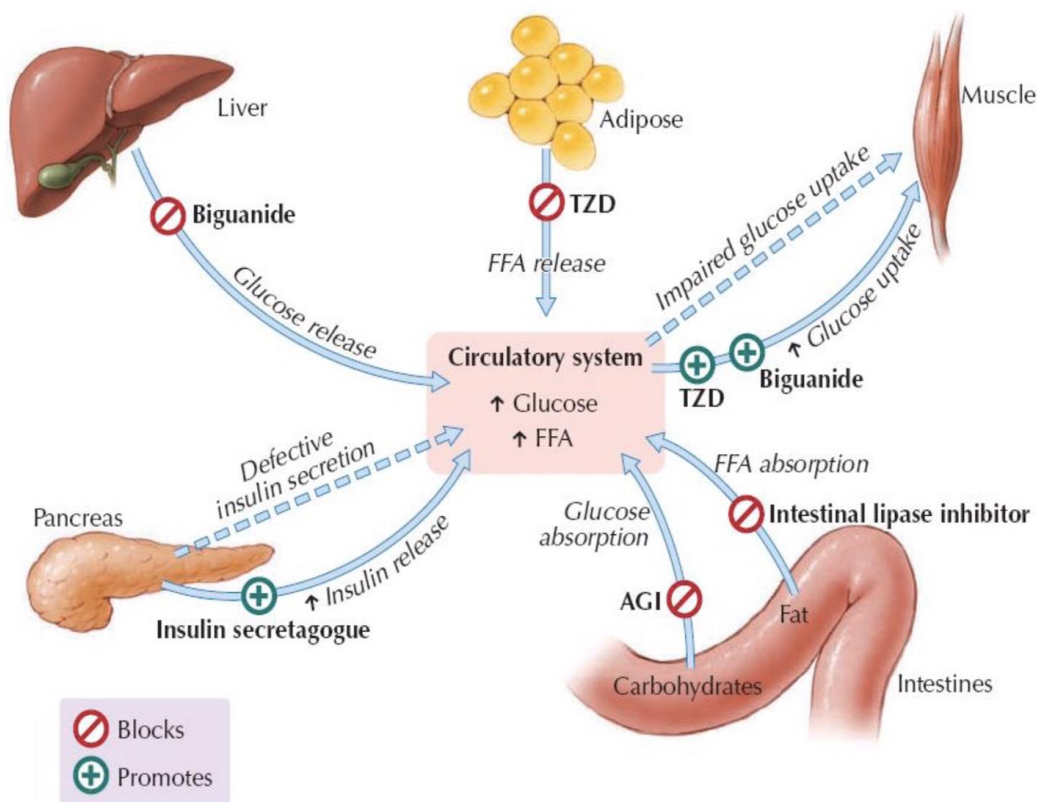
2.3 ภาวะหมดสติจากน้ำตาลในเลือดสูงและกรดคีโตนคั่ง

เกิดในภาวะที่ร่างกายมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงมากร่วมกับมีกรดคีโตน (สารที่ร่างกายสร้างขึ้นเมื่อสารในร่างกายไม่สามารถนำน้ำตาลในเลือดไปใช้ได้ตามปกติ) คั่งอยู่ในเลือดทำให้ร่างกายเกิดภาวะกรดเกิน หากรักษาไม่ทันอาจทำให้เกิดเสียชีวิตได้ ภาวะหมดสติจากน้ำตาลในเลือดสูงและกรดคีโตนคั่งมักเกิดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 (ตับอ่อนผลิตอินซูลินไม่ได้) ซึ่งทำให้ผู้ป่วยเบาหวานมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน หายใจหอบ และเกิดภาวะขาดน้ำตามมา ถ้าไม่ได้รับการตรวจรักษาอย่างทันต่วงทีอาจเสียชีวิตได้

2.4 เกิดการติดเชื้อ

ผู้ป่วยเบาหวานที่ควบคุมระดับน้ำตาลไม่ดีจะมีโอกาสติดเชื้อได้ง่าย เนื่องจากน้ำตาลในเลือดจะไปรบกวนการทำงานของเม็ดเลือดขาว ทำให้ความสามารถในการจับ และทำลายเชื้อแบคทีเรียไวรัสและเชื้อราลดลง ดังนั้นผู้ป่วยจึงเป็นโรคติดเชื้อได้ง่ายกว่าคนทั่วไป

กลไกการออกฤทธิ์ของยารักษาโรคเบาหวานแต่ละกลุ่ม



รูปที่ 2 กลไกการออกฤทธิ์ของยารักษาโรคเบาหวานแต่ละกลุ่ม^[27]

Insulin secretagogues

Sulfonylureas ออกฤทธิ์โดยการจับกับ sulfonylurea receptor บน β -cell ของตับอ่อน ทำให้เกิดการปิดของ K channel ยับยั้งการ efflux ของ K^+ จากสถานะพัก และส่งผลให้เกิด depolarization เปิด voltage-dependent Ca channel เมื่อ Ca เข้ามาจะทำให้ microtubules หดตัวแล้วปลดปล่อย insulin จาก vesicles

ส่วน Meglitinides จะจับที่ receptors เดียวกันแต่คนละบริเวณ และให้ผลทาง kinetics ที่ต่างกัน โดยมี onset ที่เร็วกว่า และค่าครึ่งชีวิตสั้นกว่า

ตัวอย่างยา	ขนาดที่ใช้	ข้อห้ามใช้/ข้อควรระวัง	อาการไม่พึงประสงค์
Sulfonylurea			
Gliclazide (Diamicron MR® 30 mg)	-Initial 30 mg OD titrate in 30 mg increment q 2 wks	- ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกับยา repaglinide เนื่องจากมีกลไกการออกฤทธิ์เช่นเดียวกัน	- น้ำหนักเพิ่ม - ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ * ควรระวังในผู้ที่แพ้สารซัลฟาอย่างรุนแรง
Glipizide (Glicediab® 5 mg)	- Immediate tab: initial 5 mg PO OD; maintenance, 2.5-20 mg PO OD - Extended tab: initial 5 mg PO OD; maintenance, 5-10 mg PO OD	- ยานี้ใช้ไม่ได้ผลในผู้ที่มีปริมาณเบต้าเซลล์ของตับอ่อนเหลือน้อยมาก เช่น ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1, ผู้ป่วยที่ผ่าตัดตับอ่อน หรือผู้ป่วยที่เป็นตับอ่อนอักเสบเรื้อรัง - ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เป็นเบาหวานมานานหลายปี	
Glibenclamide (Daonil® , Euglacon® 5 mg)	Regular tab: 1.25-20 mg PO OD or bid / Micronized tab: 0.75-12 mg PO OD	- ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องหรือระดับ serum creatinine	

Glimepiride (Amaryl® 2,4 mg)	Initial 1-2 mg PO OD (morning) may increase dose by 1-2 mg q wk	มากกว่า 2 มก/ดล เพราะเพิ่มความ เสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือด ต่ำมากขึ้น	
Glinide (Non-Sulfonylureas)			
Mitiglinide (Glufast® 10 mg)	10 mg tid PO ac (5 min before meal)		- ออกฤทธิ์เร็ว คุมน้ำตาล หลังอาหารได้ดี และ เหมาะกับผู้ที่รับประทาน อาหารไม่เป็นเวลา

ตารางที่ 5 แสดงรายละเอียดยาในกลุ่ม Sulfonylurea

Biguanides

กลไกการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่มนี้ แม้จะยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด แต่ผลในการต้าน hyperglycemic จากตับ (gluconeogenesis, glucogenolysis) และเพิ่มการนำน้ำตาลเข้าสู่กล้ามเนื้อ โดยไม่ได้กระตุ้นให้เกิดการหลั่ง insulin ทำให้ไม่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด hypoglycemia

metformin ยังกระตุ้น adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) ในตับและกล้ามเนื้อซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ถูกกระตุ้นโดย AMP การกระตุ้น AMPK จะทำให้เกิด phosphorylation, ยับยั้ง acetyl-coenzyme A carboxylase (เอนไซม์นี้เป็นขั้นกำหนดปฏิกิริยา lipogenesis) ทำให้ยับยั้งการสร้างกรดไขมัน และเพิ่ม oxidation ของกรดไขมัน, ลด expression ของ sterol-regulatory-elements-binding-protein-1 (SREBP-1: transcription factor ที่ทำให้เกิด insulin resistance, dyslipidemia, และ DM) การลด SREBP-1 expression จะลด expression ของ gene ที่สร้าง lipogenic enzymes เป็นผลให้ลด TG และ hepatic steatosis นอกจากนั้นการกระตุ้น AMPK ยังลดการสร้าง glucose จากตับและเพิ่มการนำ glucose เข้ากล้ามเนื้อ

ตัวอย่างยา	ขนาดที่ใช้	ข้อห้ามใช้/ข้อควรระวัง	อาการไม่พึงประสงค์
Biguanides			
- Metformin 500 mg (Glucophage® 500) - Metformin 850 mg (Glucophage® 850)	- Immediate - release tablet - Initial: 500 mg PO bid or 850 mg PO OD with meal; increase q 2 wks - Maintenance: 1500 - 2550 mg/day PO divided 2-3 dose with meal - Extended - release tablet: Glucophage XR: 500 mg PO OD	- ผู้ป่วยไตเสื่อม - ผู้ป่วยโรคตับ - ดื่มสุรามาก - ผู้ป่วยหัวใจวาย - ผู้ป่วยตั้งครรภ์และให้นมบุตร - ผู้ป่วยเสี่ยงต่อไฮโปกซีเมีย - ระวังดื้อยาในผู้ที่ได้รับยา cimetidine	- เบื่ออาหาร ลิ้นไม่รับรส - ขมในปาก - คลื่นไส้ อาเจียน แน่นท้อง - ท้องเสีย

ตารางที่ 6 แสดงรายละเอียดยาในกลุ่ม Biguanides

Thiazolidinediones (Insulin sensitizers)

ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์โดยการจับกับ peroxisome proliferators-activated receptor gamma (PPAR γ ; nuclear receptor) ซึ่งแสดงออกมากใน adipocytes โดย receptor นี้เกี่ยวข้องกับการแสดงออกของ gene ที่ควบคุมเมแทบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรตและไขมัน นอกจากนั้นยายังเพิ่มความไวต่อ insulin โดยเฉพาะอย่างยิ่งใน peripheral tissues (แต่การผลต่อ adipocytes มากกว่าเซลล์กล้ามเนื้อ เนื่องจากเซลล์กล้ามเนื้อมี PPAR γ receptor น้อยกว่า)

ตัวอย่างยา	ขนาดที่ใช้	ข้อห้ามใช้/ข้อควรระวัง	อาการไม่พึงประสงค์
Thiazolidinedione			
Pioglitazone (Actos® 15mg) (Utmos® 30 mg)	15-30 g PO OD with meal	- ห้ามใช้ในผู้ป่วย DM type I และ CHF (NYHA class III or IV) - ระวังการใช้ในผู้ป่วย heart failure	- น้ำหนักเพิ่ม - มีผลต่อการทำงานของตับ - บวม

ตารางที่ 7 แสดงรายละเอียดยากลุ่ม Thiazolidinedione

α -glucosidase inhibitors

ยากลุ่มนี้เป็น competitive inhibitors ของเอนไซม์ α -glucosidase (จาก brush border ของลำไส้เล็ก)ซึ่งทำหน้าที่ย่อย oligosaccharides และ disaccharides ให้กลายเป็น monosaccharides เพื่อดูดซึมต่อไป การยับยั้งเอนไซม์โดยยาทำให้การดูดซึมน้ำตาลช้าลง จึงลดระดับ postprandial glucose level

ตัวอย่างยา	ขนาดที่ใช้	ข้อห้ามใช้/ข้อควรระวัง	อาการไม่พึงประสงค์
α -glucosidase inhibitors			
Acarbose (Glucobay® 100mg)	Initial 25 mg PO tid with meal; maintenance 60 kg:100 mg tid	-ยานี้อาจถูกดูดซึมได้บ้างและขับออกทางไต จึงไม่ควรใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีค่า serum Cr > 2 มก/ดล	- ทางเดินอาหาร : ท้องอืด ผายลม บ่อย ปวดท้อง อึดอัดในท้อง ท้องเสีย (30%)
Voglibose (Basen ® 0.3mg)	0.2 – 0.3 mg tid PO ac	-ไม่ควรใช้ยานี้ในผู้ที่มีปัญหาทางระบบทางเดินอาหาร โดยเฉพาะผู้ที่อาจมีลำไส้อุดตันหรืออีกเสบได้ง่าย	*** ใช้ขนาดยาต่ำๆ ก่อนอาการจะค่อยๆดีขึ้น

ตารางที่ 8 แสดงรายละเอียดยากลุ่ม α -glucosidase inhibitors

GLP-1 agonist

Exenatide, Liraglutide ออกฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งอินซูลิน และยับยั้งการหลั่งกลูคากอน ลดการบีบตัวของกระเพาะอาหารให้อิ่มเร็วขึ้นและลดความอยากอาหารที่ Hypothalamus

ตัวอย่างยา	ขนาดที่ใช้	ข้อห้ามใช้/ข้อควรระวัง	อาการไม่พึงประสงค์
GLP-1 agonist			
Liraglutide (Victoza® 6mg/mL)	Initial 0.6mg SC OD for 1 wk then increase to 1.2 mg OD	- ห้ามใช้ในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบ	- คลื่นไส้อาเจียน - น้ำหนักตัวลดลง

ตารางที่ 9 แสดงรายละเอียดยาในกลุ่ม GLP-1 agonist

DPP-4 inhibitor

เป็นยาที่ยับยั้งการทำลายGLP-1 ทำให้ GLP-1 ออกฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งของอินซูลิน ยับยั้งการหลั่งกลูคากอน และช่วยคงปริมาณของ β -cell mass จากการเพิ่ม Cell proliferation และลดการเกิด Apoptosis และพบว่า DPP4 inhibitor ไม่มีผลต่อ gastric emptying หรือน้ำหนักตัว มีความเสี่ยงน้อยต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเมื่อใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับ Metformin และ Pioglitazone ห้ามใช้ในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบ^[28]

ตัวอย่างยา	ขนาดที่ใช้	ข้อห้ามใช้/ข้อควรระวัง	อาการไม่พึงประสงค์
DPP-4 inhibitor			
Sitagliptin (Januvia® 100 mg)	100 mg PO OD with or without food	ข้อควรระวัง -ไม่ใช้ในผู้ป่วยเป็นเบาหวานชนิดที่ 1	- ไม่เปลี่ยนแปลงน้ำหนักตัว
Linagliptin (Tragenta ใช้ร่วมกับ metformin และ thiazolidinedione ® 5 mg)	5 mg PO OD with or without food	- ปรับลดขนาดในไตเสื่อม ยกเว้น linagliptin	- มีความเสี่ยงน้อยต่อการเกิดน้ำตาลในเลือดต่ำ เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยวหรือ Linagliptin (Tragenta ใช้ร่วมกับ

Vildagliptin (Galvus® 50 mg)	50 mg PO bid		metformin และ thiazolidinedione - ตับอ่อนอักเสบ ฝิ่นแพ้ ยา
---------------------------------	--------------	--	---

ตารางที่ 10 แสดงรายละเอียดยา DPP-4 inhibitor

แนวทางการรักษา

ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 รายใหม่ ควรได้รับการแนะนำให้ปรับเปลี่ยนพฤติกรรม (lifestyle modifications) เพิ่มกิจกรรมทางกาย ออกกำลังกาย ลดน้ำหนัก 5 เปอร์เซ็นต์ของน้ำหนักตัวเดิม จำกัดอาหารหวาน และอาหารที่ให้พลังงานมากเกินไป ควรสอนให้รู้จักอาหารแลกเปลี่ยน

1. ยารักษาตัวแรกที่ควรให้ ถ้าไม่มีข้อห้าม คือ metformin (A rating) เป็นยาไม่แพง ประสิทธิภาพดี ผลข้างเคียงน้อย ลดภาวะดื้ออินซูลิน ลดผลแทรกซ้อนด้านหัวใจในระยะยาว

2. เมื่อเริ่มยา metformin ควรใช้ยาต่อไปตราบที่ยังทนได้ และไม่มีข้อห้ามใช้ และสามารถให้ยาอื่นๆ รวมถึงอินซูลินร่วมกับ metformin ได้

3. การเริ่มอินซูลินควรพิจารณาให้ หากมีหลักฐานของ catabolism อย่างต่อเนื่อง (น้ำหนักลด) หรือหากมีอาการของน้ำตาลในเลือดสูงหรือ หรือเมื่อระดับ A1C $\geq 10\%$ หรือระดับน้ำตาลในเลือด ≥ 300 mg / dL

4. การรักษาเบาหวานชนิดที่ 2 ควรเป็นแบบผู้ป่วยเป็นศูนย์กลาง(patient-centered approach) การเลือกยา พิจารณาจากผู้ป่วย อายุ ระดับความรุนแรงของอาการ ระดับน้ำตาล ครอบคลุม ประสิทธิภาพของยา ราคา และผลข้างเคียง

ข้อดี/ข้อเสีย ของยาแต่ละตัว

PROFILES OF ANTIHYPERGLYCEMIC MEDICATIONS

	MET	GLP1-RA	SGLT2i	DPP4i	AGi	TZD (moderate dose)	SU GLN	COLSVL	BCR-QR	INSULIN	PRAML
HYPO	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Moderate/Severe	Neutral	Neutral	Moderate to Severe	Neutral
WEIGHT	Slight Loss	Loss	Loss	Neutral	Neutral	Gain	Mild	Neutral	Neutral	Gain	Loss
RENAL / GU	Contra-indicated if eGFR <30 mL/min/1.73 m ²	Exenatide Not Indicated CrCl <30	Not Indicated for eGFR <45 mL/min/1.73 m ²	Dose Adjustment Necessary (Except Linagliptin) Effective in Reducing Albuminuria	Neutral	Neutral	More Hypo Risk	Neutral	Neutral	More Hypo Risk	Neutral
			See #1								
		Potential Benefit of LA GLP1-RA	Genital Mycotic Infections								
GI Sx	Moderate	Moderate	Neutral	Neutral	Moderate	Neutral	Neutral	Mild	Moderate	Neutral	Moderate
CHF	Neutral	Neutral	Prevent HF Hospitalization Manage HFrEF; See #2	See #4	Neutral	Moderate	Neutral	Neutral	Neutral	CHF Risk	Neutral
Potential Benefit of LA GLP1-RA		See #3									
BONE	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Moderate Fracture Risk	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral
KETOACIDOSIS	Neutral	Neutral	DKA Can Occur in Various Stress Settings	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral

Few adverse events or possible benefits

Use with caution

Likelihood of adverse effects

1. Canagliflozin indicated for eGFR ≥30 mL/min/1.73 m² in patients with CKD 3 + albuminuria.

2. Dapagliflozin—potential primary prevention of HF hospitalization & demonstrated efficacy in HFrEF.

3. Empagliflozin—FDA approved to reduce CV mortality. Canagliflozin—FDA approved to reduce MACE events.

4. Possible increased hospitalizations for heart failure with alogliptin and saxagliptin.

COPYRIGHT © 2020 AAC | MAY NOT BE REPRODUCED IN ANY FORM WITHOUT EXPRESS WRITTEN PERMISSION FROM AAC.

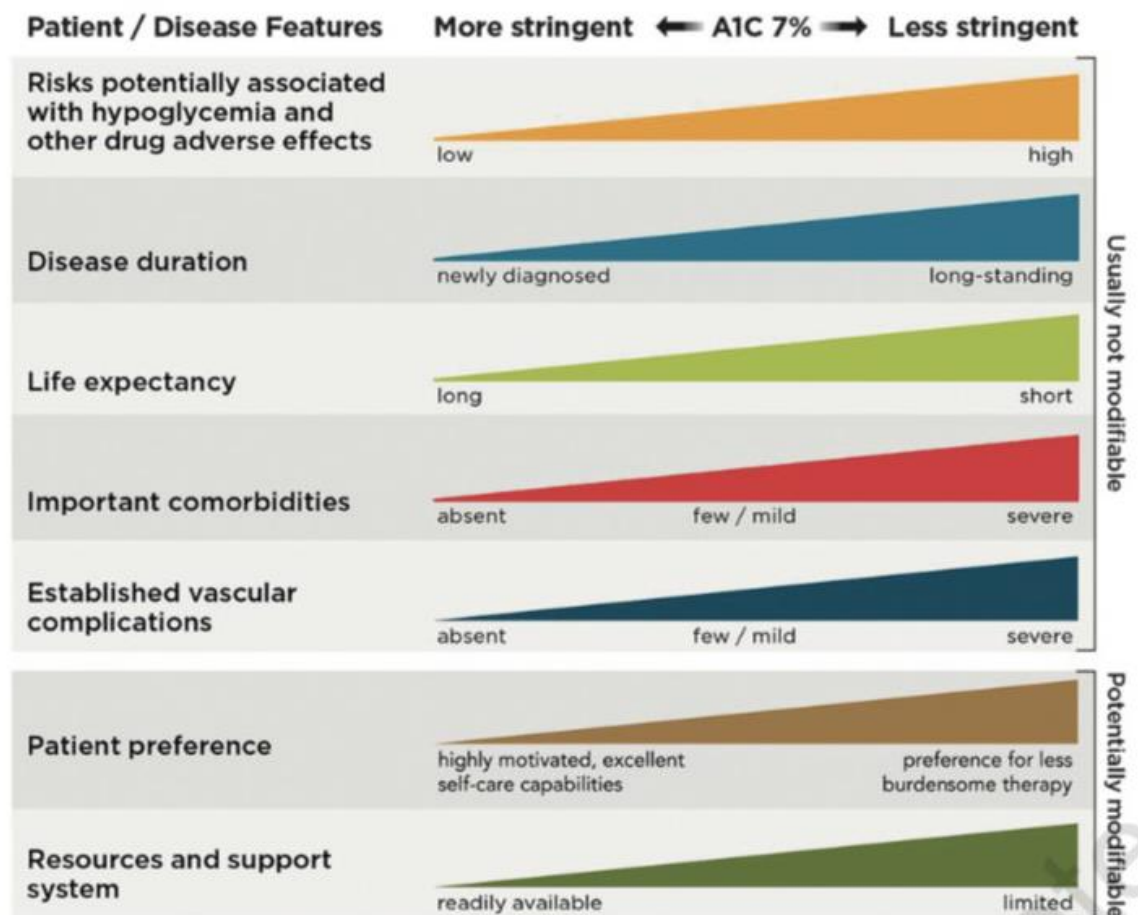
WWW.AACE.COM/PUBLICATIONS/JOURNAL-REPRINTS-COPYRIGHTS-PERMISSIONS

DOI 10.5805/CS-2019-0472

รูปที่ 3 ข้อดี/ข้อเสีย ของยาแต่ละตัว^[29]

การกำหนดเป้าหมาย A1C ตามสภาพผู้ป่วย

Approach to Individualization of Glycemic Targets



รูปที่ 4 แสดงการกำหนดเป้าหมาย A1C ตามสภาพผู้ป่วย^[30]

5. ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด โรคไต หรือโรคหัวใจล้มเหลว ควรใช้ยาSodium-Glucose Co-Transporter (SGLT-2) inhibitors หรือ GLP-1 Receptor Agonistsเนื่องจากมีข้อมูลว่าลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยที่เป็นโรคแล้ว

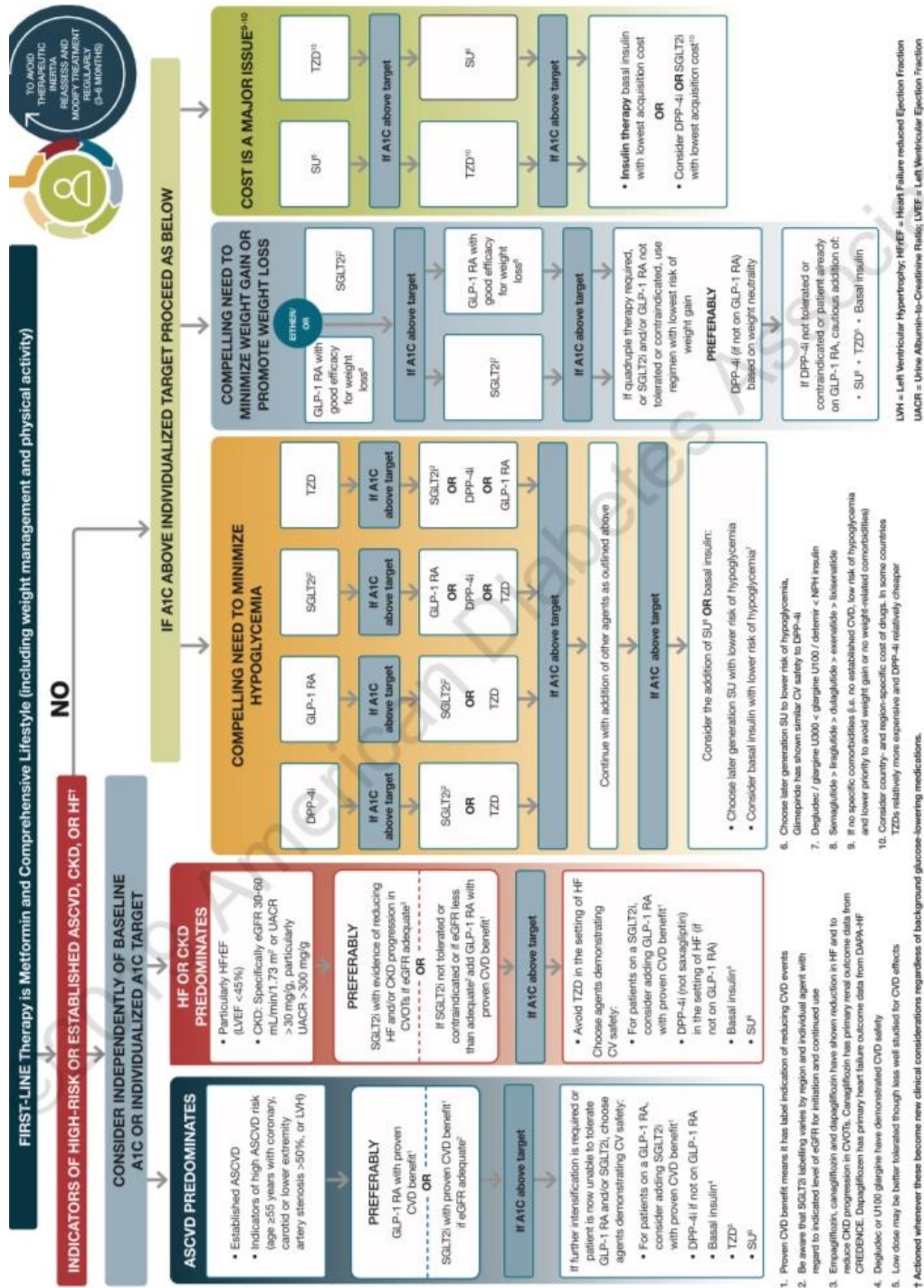


Figure 9.1—Glucose-lowering medication in type 2 diabetes: overall approach. For appropriate context, see Fig. 4.1. ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; CVDs, cardiovascular outcomes trials; DPP-4i, dipeptidyl peptidase 4 inhibitor; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GLP-1 RA, glucagon-like peptide 1 receptor agonist; HF, heart failure; SGLT2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; SU, sulfonylurea; TZD, thiazolidinedione. Adapted from Davies and colleagues (33,34).

รูปที่ 5 แสดงแนวทางการรักษาโรคเบาหวาน^[30]

6. ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่จำเป็นต้องลดระดับน้ำตาลมากขึ้น สามารถได้รับยา GLP-1 แบบรับประทานมากกว่า หากสามารถรับ GLP-1แบบรับประทานได้

7.ควรตรวจสอบความเหมาะสมของยา และพฤติกรรมการใช้ยา โดยประเมินซ้ำทุกๆ 3 - 6 เดือน อย่างสม่ำเสมอ และปรับเปลี่ยนยาตามความเหมาะสม^[29]

Table 9.1—Drug-specific and patient factors to consider when selecting antihyperglycemic treatment in adults with type 2 diabetes

	Efficacy	Hypoglycemia	Weight change	CV effects		Cost	Oral/SQ	Renal effects		Additional considerations
				ASCVD	HF			Progression of DKD	Dosing/use considerations*	
Metformin	High	No	Neutral (potential for modest loss)	Potential benefit	Neutral	Low	Oral	Neutral	Contraindicated with eGFR <30 mL/min/1.73 m²	- Gastrointestinal side effects common (diarrhea, nausea) - Potential for B12 deficiency
SGLT-2 inhibitors	Intermediate	No	Loss	Benefit: empagliflozin†, canagliflozin, dapagliflozin	Benefit: empagliflozin†, canagliflozin, dapagliflozin	High	Oral	Benefit: canagliflozin, empagliflozin, dapagliflozin	Renal dose adjustment required (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin)	FDA Black Box: Risk of amputation (canagliflozin) - Risk of bone fractures (canagliflozin) - DKA risk (all agents, rare in T2DM) - Genitourinary infections - Risk of volume depletion, hypotension ↓ LDL cholesterol - Risk of Fournier's gangrene
GLP-1 RAs	High	No	Loss	Neutral; lisdexamfetamine	Neutral	High	SQ, oral (semaglutide)	Benefit: liaglutide	- Renal dose adjustment required (lisdexamfetamine, lisdexamfetamine) - Caution when initiating or increasing dose due to potential risk of acute kidney injury	FDA Black Box: Risk of thyroid C-cell tumors (liaglutide, albiglutide, dulaglutide, exenatide extended release) - Gastrointestinal side effects common (nausea, vomiting, diarrhea) - Injection site reactions ↑ Acute pancreatitis risk
DPP-4 inhibitors	Intermediate	No	Neutral	Neutral	Potential risk: saxagliptin	High	Oral	Neutral	- Renal dose adjustment required (sitagliptin, saxagliptin, alogliptin); can be used in renal impairment - No dose adjustment required for linagliptin	- Potential risk of acute pancreatitis - Joint pain
Thiazolidinediones	High	No	Gain	Potential benefit: pioglitazone	Increased risk	Low	Oral	Neutral	- No dose adjustment required - Generally not recommended in renal impairment due to potential for fluid retention	FDA Black Box: Congestive heart failure (pioglitazone, rosiglitazone) - Fluid retention (edema; heart failure) - Benefit in NASH - Risk of bone fractures - Bladder cancer (pioglitazone) ↑ LDL cholesterol (rosiglitazone)
Sulfonylureas (2nd generation)	High	Yes	Gain	Neutral	Neutral	Low	Oral	Neutral	- Glibenclamide: not recommended - Gliclazide and glimepiride: initiate conservatively to avoid hypoglycemia	FDA Special Warning: on increased risk of cardiovascular mortality based on studies of an older sulfonylurea (tolbutamide)
Insulin	Highest	Yes	Gain	Neutral	Neutral	Low	SQ, inhaled	Neutral	Lower insulin doses required with a decrease in eGFR; titrate per clinical response	- Injection site reactions - Higher risk of hypoglycemia with human insulin (NPH or premixed formulations) vs. analogs
						High	SQ	SQ		

*For agent-specific dosing recommendations, please refer to the manufacturers' prescribing information. †FDA approved for heart failure indication. ‡FDA approved for CVD benefit. §FDA approved for heart failure indication; §FDA approved for CKD indication. CV, cardiovascular; DPP-4, dipeptidyl peptidase 4; DKA, diabetic ketoacidosis; DKD, diabetic kidney disease; GLP-1 RAs, glucagon-like peptide 1 receptor agonists; HF, heart failure; NASH, nonalcoholic steatohepatitis; SGLT2, sodium-glucose cotransporter 2; SQ, subcutaneous; T2DM, type 2 diabetes.

รูปที่ 6 แสดงข้อมูลของยาเบาหวาน^[30]

5.ความรู้เกี่ยวกับประโยชน์เพิ่มเติมของยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitor

Cardiovascular outcomes

เป็นที่ทราบกันดีว่าการลดระดับ HbA1c มีความสัมพันธ์กับการลดลงของการเกิดโรคแทรกซ้อนของ หลอดเลือดขนาดเล็ก (microvascular complications) ในผู้ป่วยเบาหวานอย่างชัดเจน แตกต่างจากผลต่อ การลดอัตราการเกิดโรคของหลอดเลือดขนาดใหญ่ (macrovascular disease) ซึ่งคือกลุ่มโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular diseases)^[31,32] empagliflozin เป็นยาในกลุ่มชนิดแรก ที่แสดงผลรวมลดอัตราการเกิด โรคและการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ร้อยละ 30 ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด อยู่แล้ว^[33] ซึ่งทั้ง effect size และการเห็นผลภายในระยะเวลาโดยเฉลี่ย 3 ปีเป็นเรื่องที่ดูเหนือความคาดหมาย เมื่อคำนึงถึงกลไกและระยะเวลาในการพัฒนาของโรคหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerotic diseases)

SGLT2i (มิลลิกรัมต่อเม็ด)	เวลาที่ระดับ ยาสูงสุดใน เลือด (ชม.)	ชีววัตถุ ประโยชน์ (ร้อยละ)	ครึ่งชีวิต (ชม.)	เมแทบอลิซึม	การขับออก (ร้อยละ)	การบริหาร ยา	ร้อยละ HbA1C ที่ลดลง
Empagliflozin (10, 25)	1.5	-	12.4	Glucuronidation ที่ตับ ได้สารแปร สภาพไม่ออกฤทธิ์	อุจจาระ: 41 ปัสสาวะ: 54 (50% รูปร่าง เปลี่ยนแปลง)	กินวันละครั้ง ตอนเช้า พร้อมหรือไม่ พร้อมอาหาร ก็ได้	0.6-0.9
Dapagliflozin (5, 10)	2	78	12.9		อุจจาระ: 21 (15% รูปร่าง เปลี่ยนแปลง) ปัสสาวะ: 75		
Canagliflozin (100, 300)	1-2	65	10.6-13.1		อุจจาระ: 60 (42% รูปร่าง เปลี่ยนแปลง) ปัสสาวะ: 33		
Ertugliflozin (5, 15)	1	100	16.6		อุจจาระ: 41 ปัสสาวะ: 50 (34% รูปร่าง เปลี่ยนแปลง)		

ตารางที่ 11 คุณสมบัติด้านเภสัชจลนศาสตร์ของ SGLT2i ที่ขึ้นทะเบียนในสหรัฐอเมริกา^[31,32]

ในปีพ.ศ. 2559 องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา จึงได้รับรอง empagliflozin ในข้อบ่งใช้เพิ่มเติม จากเดิมที่เป็นเพียงยาเบาหวาน คือใช้สำหรับลดการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ในผู้ป่วย โรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดอยู่แล้ว^[34] จึงเป็นยาเบาหวานในกลุ่ม SGLT2i ชนิดแรกที่ได้รับ การรับรองในข้อบ่งใช้นี้ ส่วน canagliflozin กำลังอยู่ระหว่างการยื่นรับรองในข้อบ่งใช้เดียวกันนี้

ผลลัพธ์	การศึกษาที่นำมาวิเคราะห์	% Risk reduction; Hazard ratio (95%CI)
Major adverse cardiovascular events (MACEs; การตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือด + กล้ามเนื้อหัวใจตายที่เสียชีวิต + โรคหลอดเลือดสมองที่เสียชีวิต)	EMPA-REG CANVAS Program* EASEL	20; 0.80 (0.69-0.92)
การตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือด	EMPA-REG CANVAS Program*	24; 0.76 (0.66-0.88)
การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยโรคหัวใจล้มเหลว	EMPA-REG CANVAS Program* CVD-REAL EASEL	38; 0.62 (0.65-0.69)

* CANVAS program เป็นการรวมผลลัพธ์จาก 2 การศึกษาคือ 1) CANVAS ศึกษาผลลัพธ์หลักด้านหัวใจและหลอดเลือด และ 2) CANVAS-R ศึกษาผลลัพธ์หลักต่อไต

ตารางที่ 12 ผลลัพธ์ด้านหัวใจและหลอดเลือดของยา SGLT2i^[31,32]

Renal outcomes

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 มีภาวะไตเสื่อมที่มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ เป็นภาวะแทรกซ้อนหนึ่งที่สำคัญ ยาที่มีข้อบ่งใช้ชะลอการเสื่อมของโรคไตเสื่อมเหตุเบาหวาน ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคความดันโลหิตสูงร่วมด้วย ใน ปัจจุบันคือยาลดความดันโลหิตกลุ่มที่ออกฤทธิ์ต้าน renin – angiotensin-aldosterone system และ calcium-channel blockers ดังนั้นยาเบาหวานที่สามารถชะลอไตเสื่อมได้นอกเหนือไปจากควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่มีความดันโลหิตสูง จะมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยอย่างมาก

การศึกษาที่ประเมินผลลัพธ์หลักต่อไตของยา SGLT2i มี 4 การศึกษาคือ CANVAS-R^[35](canagliflozin) CREDENCE^[36] (canagliflozin) DAPA-CKD^[37] (dapagliflozin) โดย 2 การศึกษาหลังอยู่ระหว่างการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคไตเรื้อรังระยะ 2 และ 3 และมีความเสี่ยงสูงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด อีกการศึกษาคือ EMPAGLIFLOZIN-RENAL ซึ่งยังไม่มีข้อมูลขึ้นทะเบียนกับ clinicalTrial.gov การวิเคราะห์ห่อภิมาณได้นำเสนอผลต่อไตที่เป็นผลรวมของ CANVAS-R และ CANVAS ในการศึกษา CANVAS program^[38] และรวมกับผลการศึกษา EMPAREG-OUTCOME ที่มีผลลัพธ์ต่อไตเป็นผลลัพธ์รอง^[39] (ตารางที่ 13) ซึ่งจะเห็นว่า SGLT2i (empagliflozin และ canagliflozin) ลดภาวะไตเสื่อมได้ร้อยละ 30-40 ในผู้ป่วยเบาหวาน ชนิดที่ 2 ที่มีโรคหรือมีความเสี่ยงสูงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด และมีภาวะไตเรื้อรังในระดับ 2 ถึง 3

การศึกษา CREDENCE DAPA-CKD และ EMPAGLIFLOZIN-RENAL ที่มุ่งตอบคำถามหลักเกี่ยวกับประสิทธิภาพของ SGLT2i ต่อการชะลอไตเสื่อมจะช่วยยืนยันคำตอบได้ชัดเจนมากขึ้น ซึ่งจะต้องรออีก ประมาณ 1-2 ปี กลไกที่คาดว่าจะเกี่ยวข้องกับการปกป้องไตของ SGLT2i คือ ภาวะ natriuresis ทำให้เพิ่ม ปริมาณโซเดียมไปยัง macula densa จึงเกิดการปรับปรุง tubuloglomerular feedback (TGF) ทำให้มีการ หดตัวของ afferent arteriole ส่งผลให้ hyperfiltration ลดลง

ผลลัพธ์	การศึกษาที่นำมาวิเคราะห์	% Risk reduction; HR (95%CI)		
		ภาพรวม	กลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดแล้ว	กลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด
การพัฒนาไปของภาวะอัลบูมินรั่วในปัสสาวะ	CANVAS Program*	27 0.73 (0.67-0.79)	26 0.74 (0.67-0.82)	31 0.69 (0.70-0.79)
การลดลงของ eGFR ร้อยละ 40		53 0.47 (0.66-0.78)	40 0.60 (0.44-0.81)	39 0.61 (0.37-1.00)
การพัฒนาไปของภาวะอัลบูมินรั่วในปัสสาวะ	EMPA-REG OUTCOME CANVAS Program*	32 0.68 (0.58-0.81)	n/a	n/a

* CANVAS program เป็นการรวมผลลัพธ์จาก 2 การศึกษาคือ 1) CANVAS ศึกษาผลลัพธ์หลักด้านหัวใจและหลอดเลือด และ 2) CANVAS-R ศึกษาผลลัพธ์หลักต่อไต

ตารางที่ 13 ผลลัพธ์ต่อไตของยา SGLT2i^[31,32]

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบงานวิจัย

การศึกษาเป็นการวิจัยเชิงพรรณนา (Descriptive study) โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์

ขอบเขตการศึกษา

ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยนอกที่ถูกวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานและได้รับการสั่งใช้ยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitor ณ โรงพยาบาลพญาไท ศรีราชา ในช่วงระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2558 ถึง 30 กันยายน 2563

ประชากรกลุ่มและตัวอย่าง

ประชากร คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวาน ใช้สิทธิการรักษาประกันสังคม หรือ สิทธิข้าราชการ

กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานซึ่งได้รับยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitor ที่เข้ารับการรักษานในแผนกผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลพญาไท ศรีราชา ในช่วงระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2558 ถึง 30 กันยายน 2563

วิธีการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง

เกณฑ์การคัดเข้า (inclusion criteria) ดังนี้

1. ผู้ป่วยนอกที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยาในกลุ่ม ยากลุ่ม SGLT-2 inhibitor

เกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria) ดังนี้

1. ผู้ป่วยที่มีข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ไม่ครบถ้วน

ตัวแปรในการศึกษา

ตัวแปรที่ใช้ในการศึกษาประกอบไปด้วย 2 ส่วน คือ

1. ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง
2. ข้อมูลการใช้ยา

จริยธรรมงานวิจัย

ข้อมูลที่ใช้ในงานวิจัยจะเก็บรวบรวมข้อมูลจากประชากรโดยแปลง และปกปิดข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยา Dapagliflozin และ Empagliflozin ในส่วนที่สามารถระบุตัวตนของผู้ป่วยได้ ดังนั้นผู้วิจัยจึงไม่สามารถเห็นข้อมูลของผู้ป่วยในส่วนที่สามารถระบุตัวตนของผู้ป่วยได้ เพื่อเป็นการปกป้องสิทธิและข้อมูลส่วนตัวของผู้ป่วยตามพระราชบัญญัติคุ้มครองข้อมูลส่วนบุคคล พ.ศ. 2562

เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูล

1. แบบฟอร์มการเก็บข้อมูล
2. โปรแกรม Microsoft Excel version 2020
3. โปรแกรมวิเคราะห์ข้อมูล SPSS version 23

วิธีการเก็บรวบรวมข้อมูลและการดำเนินการวิจัย

1. การประชุมร่วมกันระหว่างกลุ่มผู้วิจัย อาจารย์ที่ปรึกษาประจำกลุ่มและหัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรมประจำคลินิกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลพญาไท ศรีราชา เพื่อกำหนดแนวทางในการดำเนินการวิจัย
2. ขออนุญาตเข้าถึงข้อมูลเวชระเบียนจากผู้อำนวยการโรงพยาบาล
3. อธิบายวิธีการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียน เพื่อประเมินปัญหาที่เกี่ยวข้องกับยา ให้แก่หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรมประจำคลินิกผู้ป่วยนอก

4. คณะผู้วิจัยสร้างแบบฟอร์มเก็บข้อมูล โดยการเก็บข้อมูลได้รับการตรวจสอบจากเภสัช
ชำนาญการจากโรงพยาบาลพญาไท ศรีราชา เรียบร้อยแล้ว และนำข้อมูลที่คณะผู้วิจัยต้องการ
ให้กับเภสัชกร โดยข้อมูลที่คณะผู้วิจัยต้องการเก็บข้อมูลประกอบตัวแปรดังต่อไปนี้

4.1. เพศ (Gender)

4.2. อายุ (Age)

4.3. น้ำหนัก (Weight)

4.4. ส่วนสูง (Hight)

4.5. ประสิทธิภาพ (Efficacy) โดยพิจารณาข้อมูลหลังจากได้รับยาไปแล้ว 3
เดือน

4.5.1 ร้อยละของกลุ่มตัวอย่างที่มีค่า HbA1c ลดลงในเดือนที่ 3 หลังจาก
ได้รับยา

4.5.2. ผลการลดความดันโลหิต ด้วยการวัด systolic blood pressure
และ diastolic blood ที่ลดลง

4.5.3. ผลการลดน้ำหนักตัว ด้วยการวัดค่า body weight ที่ลดลง

4.6. ความปลอดภัย (Safety)

4.6.1. ติดตามภาวะ Hypotension จากการติดตามค่า Blood
pressure

4.6.2. ติดตามภาวะ Prerenal Acute kidney injury จากการติดตาม
ค่า BUN/Cr ratio เนื่องจากยาในกลุ่ม SGLT2-inhibitors มีฤทธิ์เป็น Diuretic
effect อาจทำให้เกิดภาวะ Hypovolemic ซึ่งนำไปสู่ภาวะ Prerenal
Azotemia ได้

4.6.3. ติดตามภาวะ Urinary tract infection จากการวินิจฉัยของ
แพทย์ลงข้อมูล ICD-10

4.6.4 ติดตามภาวะ Diabetic ketoacidosis จากการวินิจฉัยของแพทย์
ลงข้อมูล ICD-10

4.7. ขนาดยา dapagliflozin และ empagliflozin ที่ใช้

4.8. วิธีการบริหารยา

4.9. การวินิจฉัย (ICD 10)

4.10. ยาลดระดับน้ำตาลอื่นๆที่ได้รับร่วม

4.11. ยาอื่นๆที่ได้รับร่วม

4.12. โรคร่วมของผู้ป่วย (Comorbidity)

4.13. ผล vital sign และ lab ได้แก่ systolic blood pressure, diastolic blood pressure, ค่า blood urea nitrogen (BUN)/ Creatinine (Cr) ratio, HbA1c

5. ทบทวนวรรณกรรมและศึกษางานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา Dapagliflozin และ Empagliflozin

6. วางแผนการวิจัย ออกแบบเครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูลย้อนหลัง และเขียนโครงร่างงานวิจัย

7. เสนอโครงร่างงานวิจัย

8. ดำเนินการขอจริยธรรมและการวิจัยในมนุษย์ จากมหาวิทยาลัยบูรพา

9. ดำเนินการขอจริยธรรมและการวิจัยในมนุษย์ ณ โรงพยาบาลพญาไท ศรีราชา ในการเก็บข้อมูล

10. เก็บข้อมูล โดยขั้นตอนแรกมีเภสัชกรประจำโรงพยาบาลดึงข้อมูลผู้ป่วยนอกที่เข้ามารับการรักษา ในช่วงระหว่างวันที่ 1 เดือน มีนาคม พ.ศ. 2564 ถึง วันที่ 31 เดือน มีนาคม พ.ศ. 2564 โดยข้อมูลที่คณะผู้วิจัยได้จากเภสัชชำนาญการ จะมีการแปลงและปกปิดข้อมูลของผู้ป่วยในส่วนที่สามารถระบุตัวตนของผู้ป่วยได้ ดังนั้นผู้วิจัยจึงไม่สามารถเห็นข้อมูลของผู้ป่วยในส่วนที่สามารถระบุตัวตนของผู้ป่วยได้ เพื่อเป็นการปกป้องสิทธิและข้อมูลส่วนตัวของผู้ป่วย ตามพระราชบัญญัติคุ้มครองข้อมูลส่วนบุคคล พ.ศ.2562 ในผู้ป่วยรายหนึ่งๆมีข้อมูลหลาย Visit ทาง

คณะผู้วิจัยจะทำการเก็บข้อมูลก่อน เริ่มให้ยาและหลังการรับประทานยาที่ตรงกับช่วงของการประเมินผลคืออย่างน้อย 3 เดือน ในกรณีที่ Visit ผู้ป่วยไม่ได้ตรวจค่าแลปที่ทางคณะผู้วิจัยต้องการ ทางคณะผู้วิจัยจะทำการเก็บข้อมูลใน Visit อื่นที่ใกล้เคียงแทน

11. นำข้อมูลที่เภสัชกรชำนาญการได้ทำการดึงข้อมูลมาให้ข้างต้น ทำการเก็บข้อมูลลงในแบบเก็บข้อมูลที่คณะผู้วิจัยได้สร้างขึ้นมา ที่ผ่านการตรวจสอบจากเภสัชกรชำนาญการมาแล้ว โดยได้ผ่านการตรวจสอบจากเภสัชกรชำนาญการ

12. ผู้วิจัยวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม SPSS

13. ผู้วิจัยอภิปรายผลการศึกษาและสรุปผลการวิจัย

14. หลังจากทำการวิเคราะห์ข้อมูลเสร็จ ทางผู้วิจัยจะขออนุญาตเก็บข้อมูลดิบไว้เพื่อทำการวิเคราะห์หรือตอบคำถามขณะนำเสนอเพิ่มเติม โดยข้อมูลดังกล่าวยังคงเป็นข้อมูลที่กลุ่มงานเภสัชกรรมประจำคลินิกผู้ป่วยนอกแปลง และปกปิดข้อมูลของผู้ป่วยในส่วนที่สามารถระบุตัวตนของผู้ป่วยได้ ทำให้ทางผู้วิจัยไม่สามารถที่จะทราบข้อมูลส่วนบุคคลของผู้ป่วยได้ หลังจากและสอบโครงการวิจัยและนำเสนอผลงานวิจัยในรูปแบบโปสเตอร์ของคณะเภสัชศาสตร์ซึ่งคาดว่าจะเสร็จสิ้น ภายในเดือน กรกฎาคม พ.ศ. 2564 และทางผู้วิจัยจะดำเนินการทำลายข้อมูลทั้งหมดที่ได้มาให้เสร็จสิ้นต่อไปหลังจากสอบโครงการวิจัยกับทางคณะเภสัชศาสตร์แล้วเสร็จ

สถิติและการวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูล โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS for windows version 23

วิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) ได้แก่ การแจกแจงความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย (mean) ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard Deviation) ค่ามัธยฐาน (median) และ พิสัยระหว่างควอร์ไทล์ (Interquartile range)

ระยะเวลาที่ใช้ในการวิจัย

กิจกรรม	เม.ย.	พ.ค.	มิ.ย.	ก.ค.	ส.ค.	ก.ย.	ต.ค.	พ.ย.	ธ.ค.	ม.ค.	ก.พ.	มี.ค.	เม.ย.	พ.ค.	มิ.ย.	ก.ค.
1.1 การศึกษา งานวิจัยที่ เกี่ยวข้อง	x	X														
.2 รวบรวม ข้อมูลต่างๆ ที่จำเป็น	x	X	x	x												
1.3 ดำเนินการ ขอรับ จริยธรรม การวิจัยใน มนุษย์					x	x	x	x	x	x	x	x	x			
2.1 การ ประชุม ร่วมกัน																

ระหว่าง กลุ่มผู้วิจัย อาจารย์ที่ ปรึกษา ประจำกลุ่ม และหัวหน้า กลุ่มงาน เภสัชกรรม ประจำ คลินิกผู้ป่วย นอก โรงพยาบาล พญาไท ศรี ราชา						x										
2.2 ประสาน หัวหน้ากลุ่ม งานเภสัช กรรมประจำ							x	x								

คลินิกผู้ป่วย นอก เพื่อขอ อนุญาตเก็บ ข้อมูลจาก เวชระเบียน ของผู้ป่วย																
2.3 อธิบาย วิธีการเก็บ ข้อมูลจาก เวชระเบียน เพื่อประเมิน ปัญหาที่ เกี่ยวกับยา ตามแบบ ของ Strand ให้แก่ หัวหน้ากลุ่ม งานเภสัช								x								

กรรมประจำ คลินิกผู้ป่วย นอก																
2.4 การเก็บ ข้อมูลกับ ผู้ป่วย เบาหวาน ชนิดที่ 2 ณ คลินิกผู้ป่วย นอกที่ โรงพยาบาล พญาไท ศรี ราชา														x		
3.1 การ ประมวลผล และ วิเคราะห์ ข้อมูล														x	x	

3.2 การวิเคราะห์และแปรผลข้อมูล														x	x	
4.1 เขียนรายงาน															x	X
4.2 จัดพิมพ์รายงาน																X

หมายเหตุ เนื่องจากสถานการณ์แพร่ระบาดของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ 2019 (COVID-19) การเก็บข้อมูลของผู้วิจัยจะปฏิบัติตาม Physical distancing โดยเก็บข้อมูลนอกเวลาราชการซึ่งคนไม่พลุกพล่านและสวมหน้ากากอนามัยทุกครั้งที่ผู้วิจัยไปเก็บข้อมูล

ตารางที่ 14 แสดงระยะเวลาในการดำเนินงานวิจัย

บทที่ 4

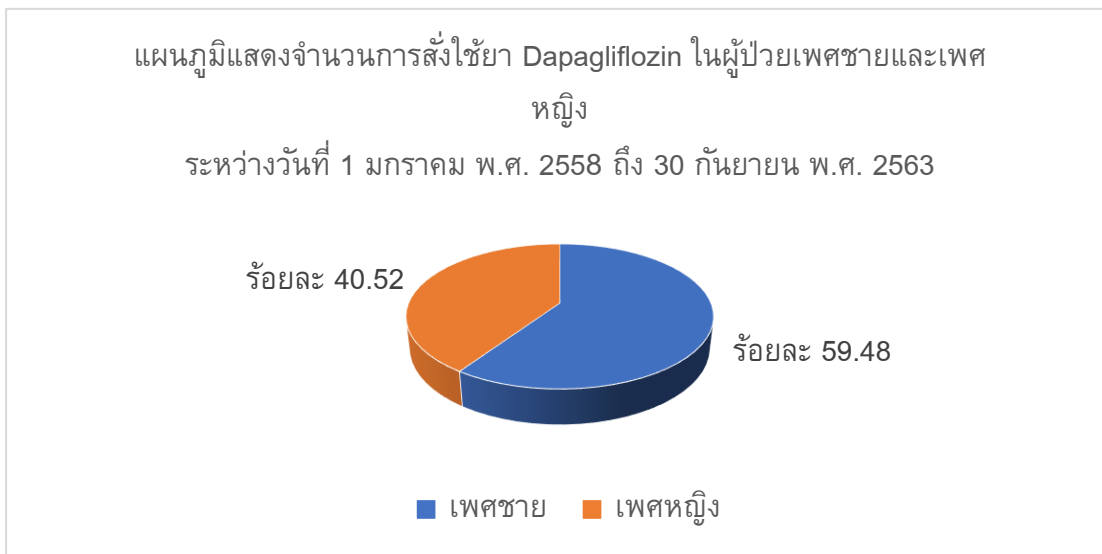
ผลการวิจัย

จากการเก็บรวบรวมข้อมูลการสั่งใช้ยา Empagliflozin และ Dapagliflozin ในแผนกผู้ป่วยนอก ณ โรงพยาบาลพญาไท ศรีราชา ในระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2558 ถึง 30 กันยายน 2563 พบว่า มีจำนวนผู้ป่วยที่สั่งใช้ยา Empagliflozin ทั้งหมด 122 คน และยา Dapagliflozin ทั้งหมด 116 คน

1. ข้อมูลการสั่งใช้ยา Dapagliflozin

1.1 จำนวนการสั่งใช้ยา Dapagliflozin โดยแบ่งตามเพศของผู้ป่วย

จากการจำแนกตามเพศของผู้ป่วยทั้งหมด พบว่ามีการสั่งใช้ยา Dapagliflozin ในเพศชาย 69 คน คิดเป็นร้อยละ 59.5 และเพศหญิงทั้งหมด 47 คน คิดเป็นร้อยละ 40.5 โดยการสั่งใช้ยา Dapagliflozin ในเพศชายจะมากกว่าเพศหญิงดังรูปที่ 7



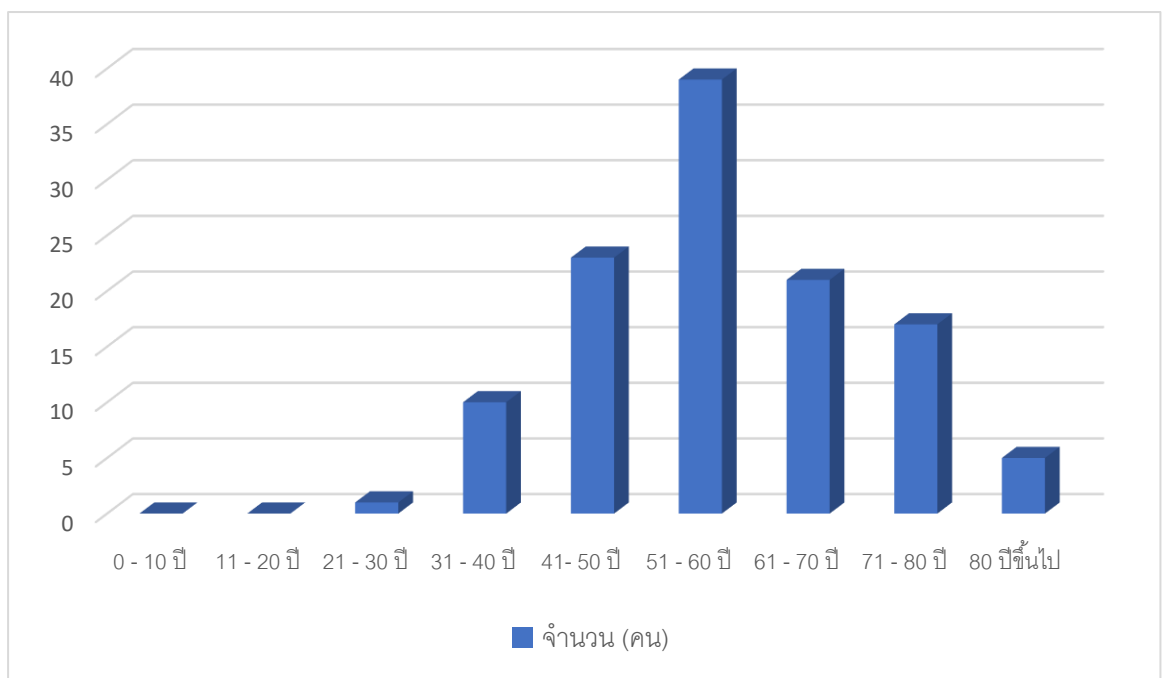
รูปที่ 7 แสดงจำนวนการสั่งใช้ยา Dapagliflozin ในผู้ป่วยเพศชายและเพศหญิง
ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2558 ถึง 30 กันยายน 2563

1.2. จำนวนการสั่งใช้ยา Dapagliflozin โดยแบ่งตามช่วงอายุ

จากการประเมินจำนวนผู้ป่วยที่มีการสั่งใช้ยา Dapagliflozin โดยจำแนกตามช่วงอายุ พบว่ามีการสั่งใช้ยา Dapagliflozin ในช่วงอายุ 51-60 ปี มากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 33.6 รองลงมา คือ ช่วงอายุ 41-50 ปี คิดเป็นร้อยละ 19.8, ช่วงอายุ 61-70 ปี คิดเป็นร้อยละ 14.7, ช่วงอายุ 80 ปีขึ้นไป คิดเป็นร้อยละ 4.3 และช่วงอายุ 21-30 ปี คิดเป็นร้อยละ 0.9 ตามลำดับ โดยไม่พบการสั่งใช้ยา Dapagliflozin ในช่วงอายุ 0-20 ปี ดังรูปที่ 8

แผนภูมิแสดงจำนวนการสั่งใช้ยา Dapagliflozin โดยแบ่งตามช่วงอายุของผู้ป่วย

ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2558 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2563



รูปที่ 8 แสดงจำนวนการสั่งใช้ยา Dapagliflozin โดยแบ่งตามช่วงอายุของผู้ป่วย

ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2558 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2563

1.3 จำนวนการสั่งใช้ยา Dapagliflozin ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคร่วม

จากการประเมินผู้ป่วยที่มีการสั่งใช้ยา Dapagliflozin ทั้งหมด 116 คน พบว่ามีการสั่งใช้ยาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคร่วมทั้งหมด 73 คน แต่เนื่องจากผู้ป่วยบางรายมีโรคร่วม ≥ 1 โรค จึงคิดรวมเป็นผู้ป่วยทั้งหมด 109 ราย โดยพบว่าการสั่งใช้ยาในผู้ป่วยที่มีโรคร่วมเป็น Hypertension มากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 13.8 รองลงมา คือ การสั่งใช้ยาในผู้ป่วยที่มีโรคร่วมเป็น Dyslipidemia คิดเป็นร้อยละ 10 และ Coronary artery disease คิดเป็นร้อยละ 10 ดังตาราง

การสั่งใช้ยา Dapagliflozin ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคร่วม	จำนวน (N = 109)	ร้อยละ
Chronic kidney disease	1	0.9
Peripheral neuropathy	0	0
Diabetes retinopathy	2	1.8
Heart failure	0	0
Hypertension	15	13.8
Dyslipidemia	11	10
Coronary artery disease	11	10
Atrial fibrillation	0	0
Old Cerebral Vascular Accident	0	0
Obesity	0	0
Acute upper respiratory infection	2	1.8
Atherosclerotic heart disease	2	1.8
Gastroenteritis and colitis of unspecified origin	7	6.4
Ophthalmic complications	6	5.5
Acute bronchitis	4	3.7
Fracture of neck of femur	1	0.9
Rheumatism	3	2.8
Bronchial hyperresponsiveness	1	0.9
Neurological complications	2	1.8

Ketoacidosis	1	0.9
Other peripheral vertigo	2	1.8
Gastritis	1	0.9
Delirium	1	0.9
Necrotizing fasciitis	2	1.8
Cellulitis of other part of limb	2	1.8
Dizziness and giddiness	2	1.8
Acute tonsillitis/ Acute adenoiditis	1	0.9
Gastrointestinal hemorrhage	1	0.9
Esophageal varices with bleeding	1	0.9
Duodenal ulcer	1	0.9
Acute subendocardial myocardial infraction	2	1.8
Sequelae of cerebral infraction	2	1.8
Angina pectoris	2	1.8
Multiple complications	2	1.8
Other cerebral infraction	1	0.9
Syncope and collapse	1	0.9
Old myocardial infraction	1	0.9
Urinary infection	1	0.9
Chronic ischemic heart disease	1	0.9
Unspecified complications	4	3.7
Influenza with other respiratory manifestations	1	0.9
Lobar pneumonia	1	0.9
Renal complications	1	0.9
Cutaneous abscess, furuncle and carbuncle of other sites	1	0.9
Aortic (valve) insufficiency	1	0.9
Hemangioma	1	0.9
Iron deficiency anemia	1	0.9
Stroke	1	0.9

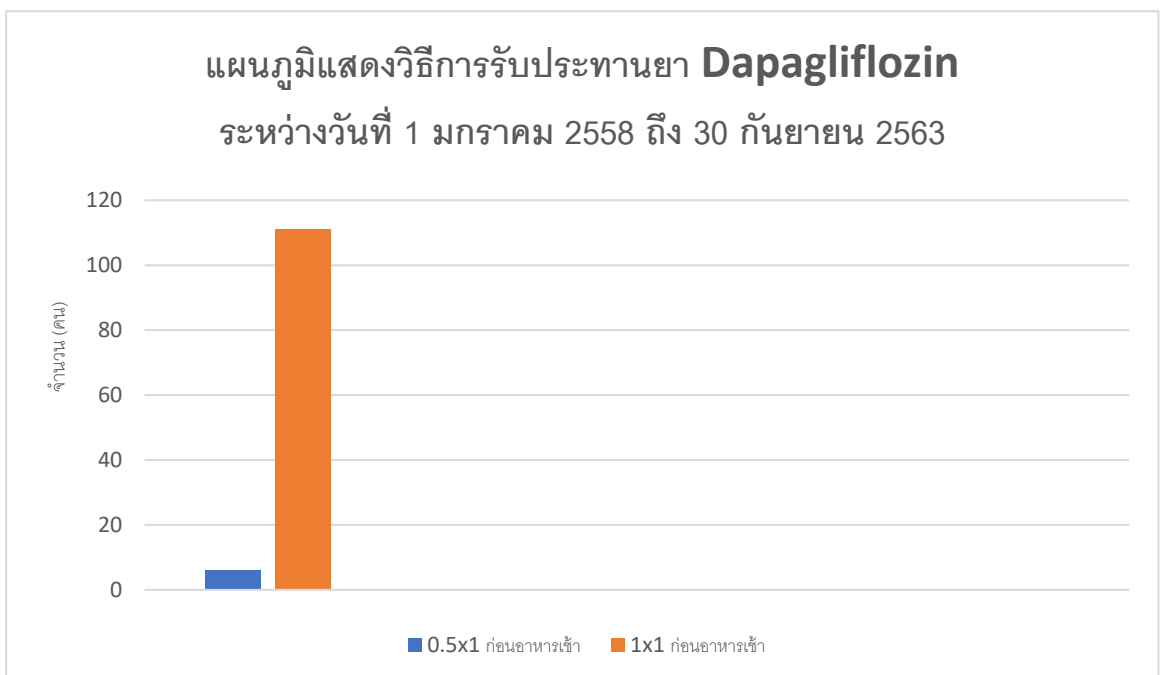
Disorder of autonomic nervous system	1	0.9
--------------------------------------	---	-----

หมายเหตุ เนื่องจากผู้ป่วยบางรายมีโรคร่วมมากกว่า 1 โรค ส่งผลให้จำนวนคนเพิ่มขึ้น

ตารางที่ 15 การสั่งใช้ยา Dapagliflozin ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคร่วม
ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2558 ถึง 30 กันยายน 2563

1.4 จำนวนการสั่งใช้ยา Dapagliflozin โดยจำแนกตามวิธีบริหารยา

จากการประเมินจำนวนผู้ป่วยที่มีการสั่งใช้ยา Dapagliflozin พบว่ามีการบริหารยาโดยรับประทานรับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้งก่อนอาหารเช้า มีจำนวนมากที่สุด คือ 111 คน คิดเป็นร้อยละ 94.87 รองลงมาคือ รับประทานครั้งละ 0.5 เม็ด วันละ 1 ครั้งก่อนอาหารเช้า คิดเป็นร้อยละ 5.1 ดังรูปที่ 9

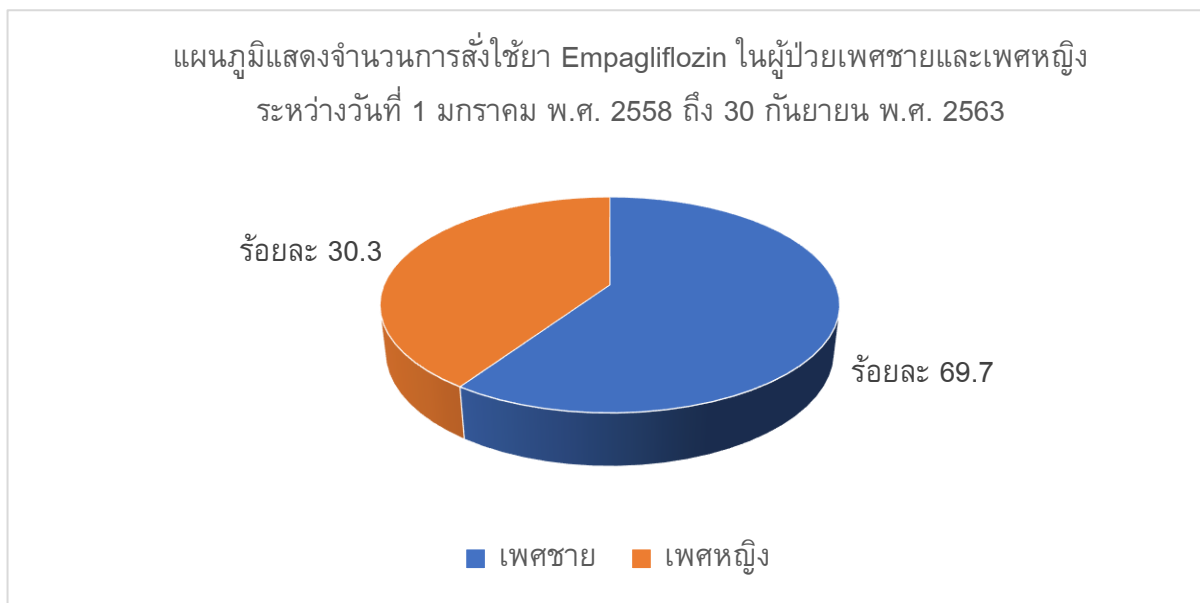


รูปที่ 9 แสดงวิธีการบริหารยา Dapagliflozin ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2558
ถึง 30 กันยายน 2563

2. ข้อมูลการสั่งใช้ยา Empagliflozin

2.1 จำนวนการสั่งใช้ยา Empagliflozin โดยแบ่งตามเพศของผู้ป่วย

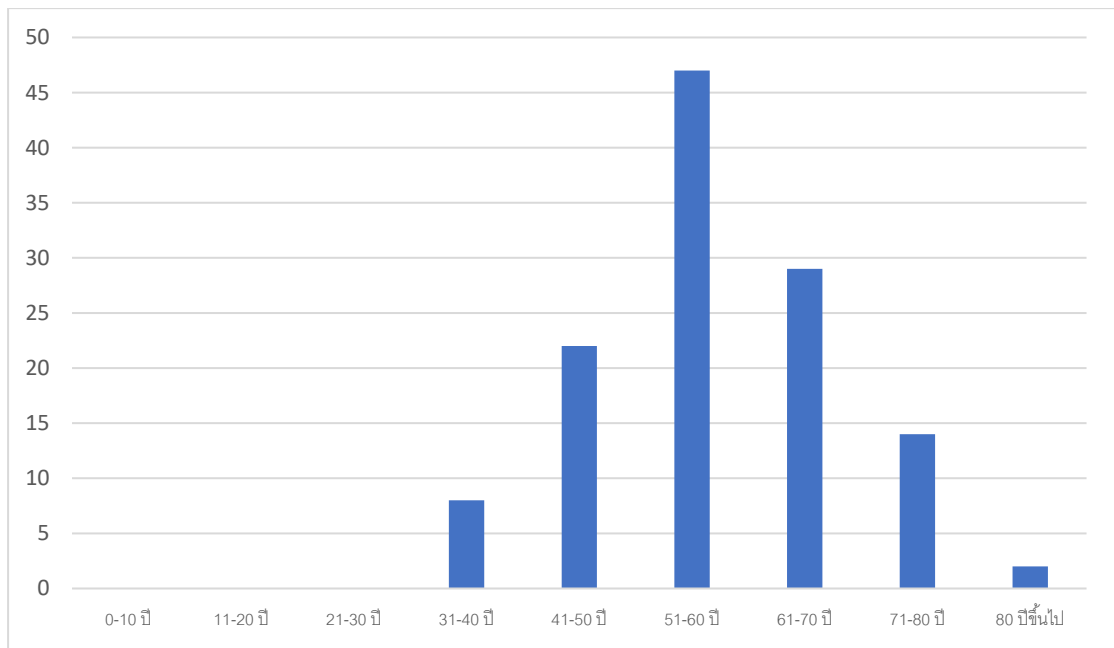
จากการจำแนกตามเพศของผู้ป่วยทั้งหมด พบว่ามีการสั่งใช้ยา Empagliflozin ในเพศชาย 85 คน คิดเป็นร้อยละ 69.7 และเพศหญิงทั้งหมด 37 คน คิดเป็นร้อยละ 30.3 โดยการสั่งใช้ยา Empagliflozin ในเพศชายจะมากกว่าเพศหญิง ดังรูปที่ 10



รูปที่ 10 แสดงจำนวนการสั่งใช้ยา Empagliflozin ในผู้ป่วยเพศชายและเพศหญิง ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2558 ถึง 30 กันยายน 2563

2.2 จำนวนการสั่งใช้ยา Empagliflozin โดยแบ่งตามช่วงอายุ

จากการประเมินจำนวนผู้ป่วยที่มีการสั่งใช้ยา Empagliflozin โดยจำแนกตามช่วงอายุ พบว่ามีการสั่งใช้ยา Empagliflozin ในช่วงอายุ 51-60 ปี มากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 38.5 รองลงมา คือ ช่วงอายุ 61-70 ปี คิดเป็นร้อยละ 23.8, ช่วงอายุ 41-50 ปี คิดเป็นร้อยละ 18, ช่วงอายุ 71-80 ปี คิดเป็นร้อยละ 11.5, ช่วงอายุ 31-40 ปี คิดเป็นร้อยละ 6.6 และช่วงอายุ 81-90 ปี คิดเป็นร้อยละ 1.7 ตามลำดับ โดยไม่พบการสั่งใช้ยา Empagliflozin ในช่วงอายุ 0-10 ปี และ 21-30 ปี ดังรูปที่ 11



รูปที่ 11 แสดงจำนวนการสั่งจ่าย Empagliflozin โดยแบ่งตามช่วงอายุของผู้ป่วย
ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2558 ถึง 30 กันยายน 2563

2.3 จำนวนการสั่งจ่าย Empagliflozin ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคร่วม

จากการประเมินผู้ป่วยที่มีการสั่งจ่าย Empagliflozin ทั้งหมด 122 คน พบว่ามีการสั่งจ่ายในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคร่วมทั้งหมด 79 คน โดยพบว่าการสั่งจ่ายในผู้ป่วยที่มีโรคร่วมเป็น Atherosclerotic heart disease มากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 24 รองลงมา คือ การสั่งจ่ายในผู้ป่วยที่มีโรคร่วมเป็น Hypertension คิดเป็นร้อยละ 16.5 และ Other specified complications คิดเป็นร้อยละ 11.4 ดังตาราง

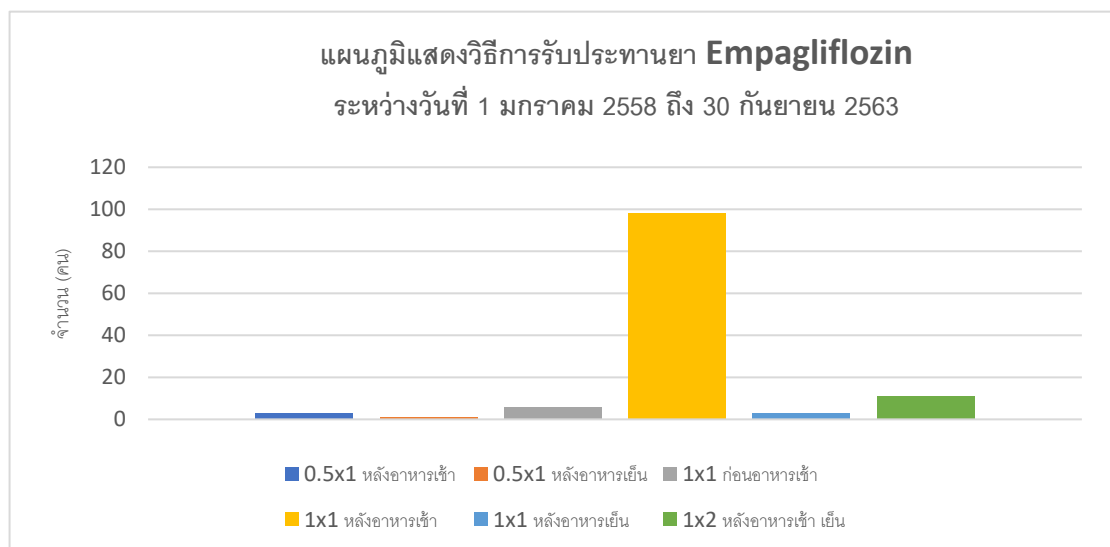
การสั่งใช้ยา Empagliflozin ใน ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคร่วม	จำนวน (N = 79)	ร้อยละ
Chronic kidney disease	1	1.3
Peripheral neuropathy	0	0
Diabetes retinopathy	1	1.3
Heart failure	2	2.5
Hypertension	13	16.5
Dyslipidemia	2	2.5
Coronary artery disease	0	0
Atrial fibrillation	1	1.3
Old Cerebral Vascular Accident	0	0
Obesity	0	0
Neurological complications	2	2.5
Malformation of coronary vessels	1	1.3
Renal complications	1	1.3
Chronic rhinitis	1	1.3
Atherosclerotic heart disease	19	24
Cardiovascular disease	1	1.3
Chronic ischemic heart disease	2	2.5
Muscle strain at head, neck, ribs, skull, trunk	1	1.3
Other specified complications	9	11.4
Rheumatism unspecified	2	2.5
Presence of coronary angioplasty implant and graft	2	2.5
Subsequent myocardial infraction	2	2.5
Ophthalmic complications	4	5
Acute sinusitis	1	1.3
Fatty change of liver	1	1.3
Sequelae of cerebral infraction	4	5
Gastritis	1	1.3

Multiple complications	2	2.5
Brain stem stroke syndrome	1	1.3
Dilated cardiomyopathy	1	1.3
Atrioventricular block, complete	1	1.3

ตารางที่ 16 แสดงการสั่งใช้ยา Empagliflozin ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคร่วม
ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2558 ถึง 30 กันยายน 2563

2.4 จำนวนการสั่งใช้ยา Empagliflozin โดยจำแนกตามวิธีบริหารยา

จากการประเมินจำนวนผู้ป่วยที่มีการสั่งใช้ยา Empagliflozin พบว่ามีการบริหารยาโดยรับประทานรับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้งหลังอาหารเช้า มีจำนวนมากที่สุด คือ 98 คน คิดเป็นร้อยละ 80.3 รองลงมาคือ รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้งหลังอาหารเช้า เย็น คิดเป็นร้อยละ 9, รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนอาหารเช้า คิดเป็นร้อยละ 4.9, รับประทานครั้งละ 0.5 เม็ด วันละ 1 ครั้งหลังอาหารเช้า คิดเป็นร้อยละ 2.5, รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้งหลังอาหารเย็น คิดเป็นร้อยละ 2.5 และรับประทานครั้งละ 0.5 เม็ด วันละ 1 ครั้งหลังอาหารเย็น คิดเป็นร้อยละ 0.8 ดังรูปที่ 12



รูปที่ 12 แสดงวิธีการบริหารยา Empagliflozin
ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2558 ถึง 30 กันยายน 2563

บทที่ 5

สรุปและอภิปรายผลการวิจัย

จากผลการศึกษาครั้งนี้พบการสั่งใช้ยา Dapagliflozin จำนวน 116 คน โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยเพศหญิง 47 คน และผู้ป่วยเพศชาย 69 คน เมื่อจำแนกตามช่วงอายุ พบว่ามีการสั่งใช้ยาในช่วงอายุ 51-60 ปี มากที่สุดและไม่พบการสั่งใช้ยาในช่วงอายุ 0-20 ปี ข้อมูลที่ได้สอดคล้องกับการศึกษาของ S.D. Wiviott และคณะ(2019) โดยมีการศึกษาการใช้ยา Dapagliflozin ในกลุ่มประชากรเพศชายมากกว่าเพศหญิง (ร้อยละ 63.1 และ 36.9 ตามลำดับ) และส่วนใหญ่มีอายุอยู่ในช่วง 57.1 - 70.7 ปี^[40] การใช้ยาพบมากในกลุ่มสูงอายุอาจเนื่องมาจากกลุ่มนี้มีความชุกของการเป็นโรคเบาหวานมากกว่าในกลุ่มวัยรุ่นหรือวัยผู้ใหญ่ จากการสำรวจสุขภาพประชาชนไทยโดยการตรวจร่างกาย (NHES) ในปี 2008-2009 พบว่าความชุกของโรคเบาหวานในประชากรไทยตั้งแต่อายุ 15-29 น้อย^[41] จึงไม่แปลกที่เราจะไม่พบการสั่งยา Dapagliflozin ในช่วง 0-20 ปี เพราะอุบัติการณ์เป็นโรคเบาหวานนั้นน้อยมาก

จากการประเมินจำนวนการสั่งใช้ยาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคร่วม พบว่าการสั่งใช้ยาในผู้ป่วยที่มีโรคร่วมเป็น Hypertension มากที่สุด ทั้งนี้มีการศึกษาก่อนหน้าจาก Michael A Weber และคณะ (2016) ทำการศึกษาผลจากการใช้ยา Dapagliflozin ต่อการลดความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่ากลุ่มที่ได้ยา Dapagliflozin มีค่าเฉลี่ยความดันโลหิตชนิด SBP ลดลงจาก baseline มากกว่ากลุ่มทดลองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^[42] เนื่องจากยา Dapagliflozin เพิ่มการขับของกลูโคสออกจากร่างกายผ่านทางปัสสาวะ ทำให้มีการขับน้ำและพลังงานของร่างกายออกไป ซึ่งช่วยให้ความดันโลหิตและน้ำหนักตัวของผู้ป่วยลดลงได้ อาจเป็นอีกสาเหตุหนึ่งที่ทำให้พบการสั่งใช้ยา Dapagliflozin ในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานที่มีความดันโลหิตสูงร่วมด้วยมากกว่าโรคร่วมชนิดอื่น

จากการประเมินผู้ป่วยที่มีการสั่งใช้ยา Dapagliflozin โดยจำแนกตามวิธีบริหารยา พบว่ามีการบริหารยาโดยการรับประทาน Dapagliflozin ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนอาหารเช้า มีจำนวนมากที่สุด และขนาดยาที่มีการสั่งใช้ยา Dapagliflozin มีขนาด 5 mg ต่อวันและ 10 mg ต่อวัน ซึ่งมีความเหมาะสมของการบริหารยาตามข้อบ่งใช้จากหลักฐานเชิงประจักษ์ก่อนหน้า

[9]

ส่วนจำนวนการสั่งใช้ยา Empagliflozin พบว่ามีการสั่งใช้ยา จำนวน 122 คน โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยเพศหญิง 37 คน และผู้ป่วยเพศชาย 85 คน จำแนกตามช่วงอายุ พบว่ามีการสั่งใช้ยาในช่วงอายุ 51-60 ปี มากที่สุดและไม่พบการสั่งใช้ยาในช่วงอายุ 0-30 ปี จากการศึกษาของ Bernard Zinman, M.D. และคณะ(2015) และการศึกษาของ Claggett B. และคณะ(2018) ที่พบว่าการใช้ยา Empagliflozin โดยส่วนใหญ่พบในกลุ่มประชากรเพศชายมากกว่าหญิง และพบการใช้มากในกลุ่มช่วงอายุ ตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป ข้อมูลจากการศึกษาพบว่า การได้รับยาในช่วงอายุ 51-59 ปี เพิ่มโอกาสการรอดชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้มากกว่าช่วงชีวิตอื่นๆ โดยผลลัพธ์การเพิ่มโอกาสการรอดชีวิต มีดังนี้ 3.1, 2.5, 2, 1 ปี ตามลำดับ^[43]

จากการประเมินจำนวนการสั่งใช้ยาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคร่วม พบว่าการสั่งใช้ยาในผู้ป่วยที่มีโรคร่วมเป็น Atherosclerotic heart disease มากที่สุด ทั้งนี้เนื่องจากการให้ยาชนิดนี้ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคร่วมชนิดนี้มีส่วนช่วยลดอัตราการตายจากโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด การศึกษาที่ผ่านมาของ Silvio E. Inzucchi และคณะ(2017) โดยพบว่ายา Empagliflozin สามารถเพิ่มระดับ HDL และลดระดับ TG ได้^[44] และจากการศึกษาของ Bernard Zinman, M.D. และคณะ(2015) พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา Empagliflozin สามารถลดอัตราการตายจากโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือดได้ (hazard ratio, 0.86; 95%CI, 0.74 to 0.99, P=0.04) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^[33]

จากการประเมินผู้ป่วยที่มีการสั่งใช้ยา Empagliflozin โดยจำแนกตามวิธีบริหารยา พบว่ามีการบริหารยาโดยการรับประทาน Empagliflozin ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเช้า มีจำนวนมากที่สุด ขนาดยาที่มีการสั่งใช้ยา Empagliflozin ขนาด 6.25 mg, 12.5 mg วันละ 1 ครั้ง และ 12.5 mg วันละ 2 ครั้ง ซึ่งจากภาพรวมจะเห็นได้ว่าผู้ป่วยรับประทานยาหลังอาหาร และขนาดยาที่ได้รับนั้นไม่เกินขนาดยาสูงสุดที่ควรได้รับต่อวันคือ 25 mg มีความเหมาะสมของการบริหารยาตามข้อบ่งใช้จากหลักฐานเชิงประจักษ์ก่อนหน้านี้^[10]

ข้อเสนอแนะ

จากการศึกษาการสั่งใช้ยา Empagliflozin และ Dapagliflozin หากต้องการประเมินการใช้ยาอย่างสมบูรณ์ ควรจะมีการเก็บข้อมูลเพิ่มเติม เช่นเก็บข้อมูลการใช้ยาในโรงพยาบาลของรัฐด้วย เนื่องจากผู้วิจัยเก็บข้อมูลการใช้ยา Dapagliflozin และ Empagliflozin ในโรงพยาบาลเอกชน ผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถชำระเงินเองเพื่อเข้าถึงการได้ยาได้ จึงทำให้ไม่สามารถเห็นภาพรวมของการใช้ยาทั้งประเทศได้มากนักเนื่องจากประชากรส่วนใหญ่ใช้สิทธิการรักษาประกันสุขภาพถ้วนหน้าซึ่งมีข้อจำกัดในการเข้าถึงยากกลุ่มนี้ หากมีข้อมูลผู้ป่วยมากขึ้นคาดว่าจะสามารถบ่งชี้ถึงประสิทธิภาพและนำไปสู่การศึกษาเพิ่มเติมที่สามารถบ่งบอกถึงความคุ้มค่าในการใช้ยากกลุ่มนี้และสามารถกำหนดทิศทางการสั่งใช้ยากกลุ่มนี้สำหรับผู้ป่วยไทยในอนาคตได้

หากมีข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยจะสามารถใช้เป็นฐานข้อมูลเพื่อพัฒนาแนวทางการทำ Drug Utilization Evaluation (DUE) ได้ โดยจะเก็บข้อมูล HbA1c ที่เปลี่ยนแปลงไปภายใน 3 เดือนหลังจากเริ่มใช้ยา ส่วนข้อมูลด้านความปลอดภัย จะดูการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

ข้อจำกัดของการศึกษา

เนื่องจากจริยธรรมการวิจัยผ่านเมื่อวันที่ 18 มี.ค. 2564 จึงทำให้คณะผู้วิจัยไม่สามารถเก็บข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยได้ทันตามกรอบเวลา ส่งผลให้ไม่สามารถทำตามประโยชน์ของโครงการวิจัยที่ตั้งไว้ก่อนหน้านี้ได้

การศึกษาเป็นแบบย้อนหลัง อาจมีข้อมูลบางส่วนที่ไม่ได้ถูกบันทึกในระบบคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาลส่งผลให้ประเมินการใช้ยาได้ไม่ครบถ้วน

บรรณานุกรม

1. กองโรคไม่ติดต่อ. จำนวนและอัตราผู้ป่วยในปี 2559 – 2561 (ความดันโลหิตสูง, เบาหวาน, หลอดเลือดหัวใจ, หลอดเลือดสมอง, COPD) [Internet]. 2019 สืบค้นเมื่อ 30 มิถุนายน 2563. เข้าถึงได้จาก <http://www.thaincd.com/2016/mission/documents-detail.php?id=13684&tid=32&gid=1-020>
2. กองโรคไม่ติดต่อ. จำนวนและอัตราตายโรคไม่ติดต่อปี 2559 – 2561 (รวม 4 โรค / ความดันโลหิตสูง/เบาหวาน/หัวใจขาดเลือด/หลอดเลือดสมอง/หลอดเลือดอักเสบ/ถุงลมโป่งพอง) [Internet]. 2019 สืบค้นเมื่อ 30 มิถุนายน 2563. เข้าถึงได้จาก <http://www.thaincd.com/2016/mission/documents-detail.php?id=13653&tid=32&gid=1-020>
3. Erika F. Brutsaert. Drug Treatment of Diabetes Mellitus [Internet]. 2019 สืบค้นเมื่อ 7 สิงหาคม 2563. เข้าถึงได้จาก <https://www.msdmanuals.com/professional/endocrine-and-metabolic-disorders/diabetes-mellitus-and-disorders-of-carbohydrate-metabolism/drug-treatment-of-diabetes-mellitus>
4. พงศ์อมร บุนนาค. การใช้ยาลดระดับน้ำตาลชนิดรับประทาน [Internet]. สืบค้นเมื่อ 30 มิถุนายน 2563. เข้าถึงได้จาก <https://med.mahidol.ac.th/med/sites/default/files/public/pdf/medicinebook1/Oral%20hypoglycemic%20drugs.pdf>
5. สุนี เลิศสินอุดม และธิตินันท์ รัชพันธุ์. ยากระตุ้นตัวรับเปปไทด์ตัวเหมือนกลูคากอนชนิดที่ 1 ในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่2 [Internet]. 2559 สืบค้นเมื่อ 30 มิถุนายน 2563. เข้าถึงได้จาก https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=196

6. จุราพร พงศ์เวชรักษ์. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) – Beyond glycemic control [Internet]. 2561 สืบค้นเมื่อ 30 มิถุนายน 2563. เข้าถึงได้จาก https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=490
7. กฤติน บัณฑิตานุกูล. Review of Glucose lowering treatments. วารสารเภสัชกรรมชุมชน [Internet]. 2559 สืบค้นเมื่อ 7 กรกฎาคม 2563;15:59-67 เข้าถึงได้จาก https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=183
8. Janssen-Cilag Ltd. เอกสารกำกับยาภาษาอังกฤษสำหรับแพทย์ [Internet]. 2018 สืบค้นเมื่อ 30 มิถุนายน 2563. เข้าถึงได้จาก http://ndi.fda.moph.go.th/uploads/drug_detail_corporation/doc/word/740/97e7059aae682a44c577926f625c7141-a1.pdf
9. AstraZeneca Pharmaceuticals. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION [Internet]. 2014 สืบค้นเมื่อ 30 มิถุนายน 2563. เข้าถึงได้จาก https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/202293s003lbl.pdf
10. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION [Internet]. 2016 สืบค้นเมื่อ 30 มิถุนายน 2563. เข้าถึงได้จาก https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/204629s008lbl.pdf
11. Birkeland KI, Jørgensen ME, Carstensen B, Presson F, Gulseth HL, Thuresson M, et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis [Internet]. 2017 สืบค้นเมื่อ 30 มิถุนายน 2563. เข้าถึงได้จาก <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28781064/>

12. เกียรติเกรียงไกร โภยรัตน์โกศล และณรรฐนน กาญจนถนอม. ความปลอดภัยของการใช้ยากลุ่ม Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่2 (Type 2 Diabetes Mellitus) [Internet]. 2559 สืบค้นเมื่อ 30 มิถุนายน 2563. เข้าถึงได้จาก https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=141
13. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457-71.
14. Mudaliar S, Polidori D, Zambrowicz B, Henry RR. Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitors: Effects on Renal and Intestinal Glucose Transport From Bench to Bedside. *Diabetes Care* 2015; 38: 2344-53.
15. Isaji M. SGLT2 inhibitors: molecular design and potential differences in effect. *Kidney Int* 2011; 79 (Suppl 120): S14-S19.
16. Bailey CJ. Renal glucose reabsorption inhibitor to treat diabetes. *Trends Pharmacol Sci* 2011; 32: 63-71.
17. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose Transporters in Human Renal Proximal Tubular Cells Isolated From the Urine of Patients With Non-Insulin-Dependent Diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 3427-34.
18. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diab Obes Metab* 2016; 18: 783-94.
19. Jennifer M. Trujillo, and Wesley A. Nuffer. Impact of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Nonglycemic Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *Pharmacother* 2017; 37: 481-91.

20. National institute for health research. Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin monotherapy for treating type 2 diabetes:systematic review and economic evaluation[Internet]. 2017 สืบค้นเมื่อ 9 มิถุนายน 2563. เข้าถึงได้จาก <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta21020#/abstract>
21. Janssen Pharmaceuticals, INVOKANA® helped lower A1C in patients with T2D in need of glycemic control1[Internet]. 2020 สืบค้นเมื่อ 2 กรกฎาคม 2563. เข้าถึงได้จาก <http://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/INVOKANA-pi.pdf>
22. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION[Internet]. 2020 สืบค้นเมื่อ 2 กรกฎาคม 2563. เข้าถึงได้จาก <http://docs.boehringer-ingelheim.com/Prescribing%20Information/PIs/Jardiance/jardiance.pdf>
23. AstraZeneca Pharmaceuticals LP, HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION [Internet]. 2020 สืบค้นเมื่อ 2 กรกฎาคม 2563. เข้าถึงได้จาก <https://www.azpicentral.com/pi.html?product=farxiga&country=us&popup=no>
24. AstraZeneca UK Ltd, Package leaflet: Information for the patient[Internet]. 2019 สืบค้นเมื่อ 2 กรกฎาคม 2563. เข้าถึงได้จาก <https://www.medicines.org.uk/emc/files/pil.2865.pdf>
25. ภญ. ภิญญาภัทร ธีญญ์สิน, Pharmacotherapy of Diabetes Mellitus,บทความวิชาการเพื่อการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์[Internet]. 2016 สืบค้นเมื่อ 2 กรกฎาคม 2563. เข้าถึงได้จาก https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=177

26. David Kinshuck, Control of type 2 diabetes[Internet]. 2020 สืบค้นเมื่อ 2 กรกฎาคม 2563. เข้าถึงได้จาก <http://www.diabeticretinopathy.org.uk/prevention/HBA1c%20&%20type%20%20diabetes.htm#embrace>
27. Benseddik Mourad, Le Diabète en quelques questions[Internet]. 2019 สืบค้นเมื่อ 2 กรกฎาคม 2563. เข้าถึงได้จาก <http://www.eph-draaelmizan.dz/index.php/guide-diabetologie>
28. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา, Oral antidiabetic drugs[Internet]. 2017 สืบค้นเมื่อ 2 กรกฎาคม 2563. เข้าถึงได้จาก http://ndi.fda.moph.go.th/uploads/evidence_file/20170503114616.pdf
29. Alan J. Garber, MD, PhD, MACE.Diabetes Management Algorithm, EndocrPract[Internet].2020;26(No. 1) สืบค้นเมื่อ 2 กรกฎาคม 2563. เข้าถึงได้จาก <https://www.aace.com/pdfs/diabetes/algorithm-exec-summary.pdf>
30. American Diabetes Association, Standards of Medical Care in diabetes—2020[Internet] 2020 สืบค้นเมื่อ 2 กรกฎาคม 2563. เข้าถึงได้จาก https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2019/12/20/43.Supplement_1.DC1/Standards_of_Care_2020.pdf
31. The 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 Engl J Med 1993; 329: 977–86
32. King P, Peacock I, Donnelly R . The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. Br J Clin Pharmacol 1999; 48: 643– 48.

33. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. for the EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-28.
34. FDA News Release. FDA approves Jardiance to reduce cardiovascular death in adults with type 2 diabetes[Internet]. 2016; [cited 2020 July 5]. Available from <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm531517.html>
35. Neal B, Perkovic V, Matthews DR, Mahaffey KW, Fulcher G, Meininger G et al. on behalf of the CANVAS-R Trial Collaborative Group. Rationale, design and baseline characteristics of the Canagliflozin cardioVascular Assessment Study–Renal (CANVAS- R): A randomized, placebo-controlled trial. *Diab Obes Metab* 2017;19: 387–93.
36. Jardinea MJ, Mahaffey KW, Neala B, Agarwalg R, Bakrish GL, Brenneri BM et al. on behalf of the CREDENCE study investigators. The Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE) Study Rationale, Design, and Baseline Characteristics. *Am J Nephrol* 2017; 46: 462–72.
37. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036150>.
38. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondur N, et al. for the CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644-57.

39. Zhang X, Zhu Q, Chen Y, Li X, Chen F, Huang J, Xu B. Cardiovascular Safety, Long- Term Noncardiovascular Safety, and Efficacy of Sodium–Glucose Co-transporter 2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systemic Review and Meta- Analysis With Trial Sequential Analysis. J Am Heart Assoc 2018; 7: e007165.
40. S.D. Wiviott, I. Raz, M.P. Bonaca, O. Mosenzon, E.T. Kato, A. Cahn, Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes[Internet]. 2019 สืบค้นเมื่อ 24 มีนาคม 2564. เข้าถึงได้จาก <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1812389?articleTools=true>
41. วิชัย เอกพลากร, เยาว์รัตน์ ปรปักษ์ขาม, สุรศักดิ์ ฐานีพานิชสกุล, หทัยชนก พรรคเจริญ, วราภรณ์เสถียรนพเก้า, กนิษฐา ไทยกกล้า, รายงานการสำรวจสุขภาพประชาชนไทยโดยการตรวจร่างกาย ครั้งที่ 4 พ.ศ. 2551-2552. นนทบุรี: เดอะกราฟิก ชิสเต็มส์: 2553. หน้า 135-141
42. Michael A Weber, Traci A Mansfield, Federica Alessi , Nayyar Iqbal , Shamik Parikh , Agata Ptaszynska, Effects of dapagliflozin on blood pressure in hypertensive diabetic patients on renin-angiotensin system blockade[Internet]. 2016 สืบค้นเมื่อ 26 มีนาคม 2564. เข้าถึงได้จาก <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26623980/>
43. Claggett B, Analysis Estimates the Positive Impact of Empagliflozin on Life Expectancy in Adults with Type 2 Diabetes and Established Cardiovascular Disease[Internet]. 2018 สืบค้นเมื่อ 26 มีนาคม 2564. เข้าถึงได้จาก <https://endocrinenews.endocrine.org/analysis-estimates-the-positive-impact-of-empagliflozin-on-life-expectancy-in-adults-with-type-2-diabetes-and-established-cardiovascular-disease/>
44. Silvio E. Inzucchi., How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial[internet]. 2017 สืบค้นเมื่อ 27 มีนาคม 2564. เข้าถึงได้จาก <https://care.diabetesjournals.org/content/41/2/356>.

ภาคผนวก ก

แบบฟอร์มการเก็บข้อมูลการสั่งใช้ยา Dapagliflozin และ Empagliflozin
ในแผนกผู้ป่วยนอก ณ โรงพยาบาลพญาไท ศรีราชา

Code :

แบบเก็บข้อมูล (Case record form)

การวินิจฉัย (ICD10) _____

ชื่อยา ☐ [1] Dapagliflozin

☐ [2] Empagliflozin

โรคร่วมของผู้ป่วย ☐ [0] ไม่มี

☐ [1] Chronic kidney disease

☐ [2] Peripheral neuropathy

☐ [3] Diabetes retinopathy

☐ [4] Heart failure

☐ [5] Hypertension

☐ [6] Dyslipidemia

☐ [7] Coronary artery disease

☐ [8] Atrial fibrillation

☐ [9] Old Cerebral Vascular Accident

☐ [10] Obesity

☐ [11] อื่นๆ _____

เพศ ☐ [1] ชาย

☐ [2] หญิง

อายุ _____ ปี

น้ำหนัก (กิโลกรัม) _____ ส่วนสูง (เซนติเมตร) _____

Version 3.0/ 28 ก.พ. 2564

1

ภาคผนวก ข

ตารางบันทึกรูปแบบการสั่งใช้ยา Dapagliflozin

ประเภท	ข้อมูลของยา dapagliflozin	ปี พ.ศ.							รวม
		2557	2558	2559	2560	2561	2562	2563	
เพศ	ชาย	0	19	37	34	0	13	17	120
	หญิง	0	9	19	12	0	12	9	61
	รวม	0	28	56	46	0	25	26	181
อายุ	0-10 ปี	0	0	0	0	0	0	0	0
	11-20 ปี	0	0	0	0	0	0	0	0
	21-30 ปี	0	0	0	1	0	0	0	1
	31-40 ปี	0	0	4	3	0	2	1	10
	41-50 ปี	0	5	7	7	0	2	3	24
	51-60 ปี	0	12	15	7	0	3	4	41
	61-70 ปี	0	8	6	2	0	3	1	20
	71-80 ปี	0	3	4	5	0	3	2	17
	80 ปีขึ้นไป	0	4	1	0	0	0	0	5
	รวม	0	32	37	25	0	13	11	118
โรคร่วม	Chronic kidney disease	0	0	0	1	0	0	0	1
	Peripheral neuropathy	0	0	0	0	0	0	0	0
	Diabetes retinopathy	0	2	3	2	0	5	5	17
	Heart failure	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hypertension	0	4	7	3	0	0	1	15

โรคร่วม (ต่อ)	Dyslipidemia	0	2	5	4	0	2	1	14
	Coronary artery disease	0	5	3	2	1	0	0	11
	Atrial fibrillation	0	0	0	0	0	0	0	0
	Old Cerebral Vascular Accident	0	0	0	0	0	0	0	0
	Obesity	0	0	0	0	0	0	0	0
	Acute upper respiratory infection	0	2	0	0	0	0	0	2
	Atherosclerotic heart disease	0	0	4	5	0	3	4	16
	Gastroenteritis and colitis of unspecified origin	0	1	2	1	0	3	0	7
	Ophthalmic complications	0	2	3	2	0	4	3	14
	Acute bronchitis	0	2	2	0	0	0	0	4
	Fracture of neck of femur	0	0	0	1	0	0	0	1
	Rheumatism	0	0	2	1	0	2	0	5
	Bronchial hyperresponsiveness	0	0	0	1	0	0	0	1
	Neurological complications	0	0	2	2	0	0	0	4
	Ketoacidosis	0	0	0	1	0	0	0	1
	Other peripheral vertigo	0	0	1	1	0	0	0	2
	Gastritis	0	0	1	0	0	0	0	1
	Delirium	0	0	0	0	0	1	0	1
	Necrotizing fasciitis	0	0	0	0	0	0	2	2

โรคร่วม (ต่อ)	Cellulitis of other part of limb	0	0	1	1	0	0	0	2
	Dizziness and giddiness	0	0	1	0	0	1	0	2
	Acute tonsillitis/ Acute adenoiditis	0	0	0	1	0	0	0	1
	Gastrointestinal hemorrhage	0	1	1	0	0	2	0	4
	Esophageal varices with bleeding	0	0	1	0	0	0	0	1
	Duodenal ulcer	0	0	0	1	0	0	0	1
	Acute subendocardial myocardial infraction	0	1	3	0	0	0	0	4
	Sequelae of cerebral infraction	0	0	1	2	0	0	1	4
	Angina pectoris	0	0	0	1	0	0	1	2
	Multiple complications	0	0	0	0	0	1	1	2
	Other cerebral infraction	0	0	1	2	0	0	1	4
	Syncope and collapse	0	0	0	1	0	0	0	1
	Old myocardial infraction	0	1	1	1	0	1	0	4
	Urinary infection	0	0	0	0	0	1	0	1
	Chronic ischemic heart disease	0	0	0	0	0	1	1	2
	Unspecified complications	0	4	5	3	0	1	2	15
	Influenza with other respiratory manifestations	0	0	0	1	0	0	0	1
	Lobar pneumonia	0	0	0	0	0	0	1	1

โรคร่วม (ต่อ)	Renal complications	0	1	0	0	0	0	0	1
	Cutaneous abscess, furuncle and carbuncle of other sites	0	1	0	0	0	0	0	1
	Aortic (valve) insufficiency	0	0	0	1	0	0	0	1
	Hemangioma	0	1	0	0	0	0	0	1
	Iron deficiency anemia	0	0	1	0	0	0	0	1
	Stroke	0	0	1	0	0	0	0	1
	Disorder of autonomic nervous system	0	0	0	0	0	2	0	2
	รวม	0	30	52	42	1	30	24	179

ภาคผนวก ค

ตารางบันทึกรูปแบบการสั่งใช้ยา Empagliflozin

ประเภท	ข้อมูลของยา empagliflozin	ปี พ.ศ.							รวม 5 ปี
		2557	2558	2559	2560	2561	2562	2563	
เพศ	ชาย	0	0	0	11	41	56	59	167
	หญิง	0	0	0	6	26	16	15	63
	รวม	0	0	0	17	67	72	74	230
อายุ	0-10 ปี	0	0	0	0	0	0	0	0
	11-20 ปี	0	0	0	0	0	0	0	0
	21-30 ปี	0	0	0	0	0	0	0	0
	31-40 ปี	0	0	0	1	3	0	4	8
	41-50 ปี	0	0	0	2	10	16	12	40
	51-60 ปี	0	0	0	6	26	26	27	85
	61-70 ปี	0	0	0	5	18	18	17	58
	71-80 ปี	0	0	0	3	8	12	13	36
	80 ปีขึ้นไป	0	0	0	0	1	2	2	5
	รวม	0	0	0	17	66	74	75	232
โรคร่วม	Chronic kidney disease	0	0	0	0	1	0	1	2
	Peripheral neuropathy	0	0	0	0	0	0	0	0
	Diabetes retinopathy	0	0	0	0	0	1	1	2
	Heart failure	0	0	0	0	2	0	0	2
	Hypertension	0	0	0	1	8	11	12	32

โรคร่วม (ต่อ)	Dyslipidemia	0	0	0	0	1	2	1	4
	Coronary artery disease	0	0	0	0	0	0	0	0
	Atrial fibrillation	0	0	0	0	1	0	0	1
	Old Cerebral Vascular Accident	0	0	0	0	0	0	0	0
	Obesity	0	0	0	0	0	0	0	0
	Neurological complications	0	0	0	1	2	0	0	3
	Malformation of coronary vessels	0	0	0	0	1	0	0	1
	Renal complications	0	0	0	1	1	0	0	2
	Chronic rhinitis	0	0	0	0	1	1	1	3
	Atherosclerotic heart disease	0	0	0	7	16	25	25	73
	Cardiovascular disease	0	0	0	1	0	0	0	1
	Chronic ischemic heart disease	0	0	0	0	0	1	1	2
	Muscle strain at head, neck, ribs, skull, trunk	0	0	0	0	0	0	1	1
	Other specified complications	0	0	0	0	2	7	0	9
	Rheumatism unspecified	0	0	0	0	0	0	2	2
	Presence of coronary angioplasty implant and graft	0	0	0	1	0	1	1	3

โรคร่วม (ต่อ)	Subsequent myocardial infraction	0	0	0	0	0	1	4	5
	Ophthalmic complications	0	0	0	0	2	6	1	9
	Acute sinusitis	0	0	0	0	1	0	0	1
	Fatty change of liver	0	0	0	0	0	1	2	3
	Sequelae of cerebral infraction	0	0	0	0	2	0	0	2
	Gastritis	0	0	0	0	0	1	0	1
	Multiple complications	0	0	0	0	2	7	0	9
	Brain stem stroke syndrome	0	0	0	0	0	1	1	2
	Dilated cardiomyopathy	0	0	0	1	1	1	1	4
	Atrioventricular block, complete	0	0	0	0	1	0	0	1
	รวม	0	0	0	13	45	67	55	180

ภาคผนวก ง

อักขรวิธี

Plagiarism Checking Report

Created on Mar 26, 2021 at 19:17 PM

Submission Information

ID	SUBMISSION DATE	SUBMITTED BY	ORGANIZATION	FILENAME	STATUS	SIMILARITY INDEX
2006493	Mar 26, 2021 at 19:17 PM	59210236@go.buu.ac.th	มหาวิทยาลัยบูรพา	การสำรวจการใช้ยาเบาหวานกลุ่ม SGLT2-inhibitors ของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ในแผนกผู้ป่วยนอก ณ โรงพยาบาล หนองไผ่ ศรีราชา ลำสุต Edit 25 MAR 21.docx	Completed	0.00 %

Match Overview

NO.	TITLE	AUTHOR(S)	SOURCE	SIMILARITY INDEX
No data available in table				

ภาคผนวก จ

แบบฟอร์มรายงานการเงิน

รายงานสรุปการเงิน

โครงการวิจัยประเภทงบประมาณรายได้คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

ประจำปีงบประมาณ พ.ศ.2563 มหาวิทยาลัยบูรพา

ชื่อโครงการ: การสำรวจการใช้ยาเบาหวานกลุ่ม SGLT2-inhibitors ของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2
ในแผนกผู้ป่วยนอก ณ โรงพยาบาลพญาไท ศรีราชา

ชื่อหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุน: ภก.อ.ดร.ยุทธภูมิ มีประดิษฐ์

รายงานในช่วงตั้งแต่วันที่: 1 มกราคม 2558 ถึงวันที่ 30 กันยายน 2563

ระยะเวลาดำเนินการ: 0 ปี 9 เดือน 15 วัน ตั้งแต่วันที่ 15 มิ.ย. 2563

รายรับ

จำนวนเงินที่ได้รับ (100%) 9,000 บาท เมื่อวันที่ 11 มีนาคม 2564

รายจ่าย

รายการ	งบประมาณที่ตั้งไว้	งบประมาณที่ใช้จริง	จำนวนเงินคงเหลือ/ วัน
1.ค่าเอกสาร,วัสดุ	2,000	2,000	0
2.ค่าอุปกรณ์	1,000	1,000	0
3.ค่าจัดทำโปสเตอร์	1,000	500	500
4.ค่าเดินทาง	3,000	3,500	-500
5.ค่าตอบแทนเภสัช กรชำนาญการ	3,000	3,000	0
รวม	9,000	9,000	0

(.....)

อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัย

ภาคผนวก ฉ

เอกสารของจริยธรรม



**เอกสารรับรองผลการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์
มหาวิทยาลัยบูรพา**

คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยบูรพา ได้พิจารณาโครงการวิจัย

รหัสโครงการวิจัย : HS 085/2563

โครงการวิจัยเรื่อง : การสำรวจการใช้ยาเบาหวานกลุ่ม SGLT2-inhibitors ในแผนกผู้ป่วยนอก ณ โรงพยาบาลพญาไท ศรีราชา

หัวหน้าโครงการวิจัย : อาจารย์ยุทธภูมิ มีประดิษฐ์

หน่วยงานที่สังกัด : คณะเภสัชศาสตร์

คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยบูรพา ได้พิจารณาแล้วเห็นว่า โครงการวิจัยดังกล่าวเป็นไปตามหลักการของจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โดยที่ผู้วิจัยเคารพสิทธิและศักดิ์ศรีในความเป็นมนุษย์ ไม่มีการล่อลวงละเมิดสิทธิ สวัสดิภาพ และไม่ก่อให้เกิดอันตรายแก่ตัวผู้วิจัยและผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

จึงเห็นสมควรให้ดำเนินการวิจัยในข้อข้อยกเว้นของโครงการวิจัยที่เสนอได้ (ดูตามเอกสารตรวจสอบ)

- | | |
|--|--|
| 1. แบบเสนอเพื่อขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ | ฉบับที่ 3 วันที่ 18 เดือน มีนาคม พ.ศ. 2564 |
| 2. เอกสารโครงการวิจัยฉบับภาษาไทย | ฉบับที่ 3 วันที่ 28 เดือน กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2564 |
| 3. เอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย | ฉบับที่ - วันที่ - เดือน - พ.ศ. - |
| 4. เอกสารแสดงความยินยอมของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย | ฉบับที่ - วันที่ - เดือน - พ.ศ. - |
| 5. เอกสารแสดงรายละเอียดเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย | ฉบับที่ 3 วันที่ 28 เดือน กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2564 |
| 6. เอกสารอื่นๆ | |
| 6.1 หนังสือขออนุญาตเก็บข้อมูล | ฉบับที่ 1 วันที่ 18 เดือน มีนาคม พ.ศ. 2564 |

วันที่รับรอง : วันที่ 18 เดือน มีนาคม พ.ศ. 2564

วันที่หมดอายุ : วันที่ 18 เดือน มีนาคม พ.ศ. 2565

ลงนาม

(รองศาสตราจารย์ ดร.วิทวิส แจ้งเยี่ยม)

ประธานคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยบูรพา
ชุดที่ 1 (กลุ่มคลินิก/ วิทยาศาสตร์สุขภาพ/ วิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี)