

SY7 ยารักษาโรคเบาหวาน : มุมมองและประสบการณ์ทางคลินิก

ผศ. นพ. สมพงษ์ สุวรรณลัยกร

หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การักษาโรคเบาหวานชนิดที่สองซึ่งเป็นเบาหวานชนิดที่พบบ่อยที่สุดในประเทศไทยในปัจจุบันนั้น ประกอบไปด้วยการควบคุมดูแลทางด้านอาหาร การออกกำลังกาย และการใช้ยา ในทางปฏิบัติจะพบว่า อาหารและการออกกำลังกายเป็นสิ่งที่ยังเป็นปัญหาในการดูแลรักษา โดยเฉพาะอย่างยิ่งความสม่ำเสมอและความต่อเนื่อง ผู้ป่วยส่วนใหญ่ รวมทั้งแพทย์ผู้ให้การรักษายังคงมุ่งที่จะรักษาเบาหวานด้วยยาเป็นหลักใหญ่ ยารักษาเบาหวานที่มีในอดีตมีข้อจำกัดทางคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาทำให้การรักษาเบาหวานไม่ได้ผลดีเท่าที่ควร ยาในกลุ่มซัลโฟนิลยูเรียที่ออกฤทธิ์นานหรือออกฤทธิ์ปานกลางจะกระตุ้นเบต้าเซลล์ของตับอ่อนให้หลั่งอินซูลินออกมาในปริมาณมากตลอดเวลา เกิดอาการน้ำตาลในเลือดต่ำได้บ่อย ทำให้แพทย์ผู้รักษาสวนใหญ่ไม่กล้าควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ลดลงจนใกล้เคียงกับคนปกติ ยาในกลุ่มไบทัวไนด์มักจะถูกนำมาใช้เป็นยาตัวที่สองหลังจากที่รักษาด้วยซัลโฟนิลยูเรียในขนาดที่สูงแล้วไม่ได้ผล ผู้ป่วยจำนวนมากมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงแม้ว่าจะใช้ยาหลายชนิดร่วมกันก็ไม่ได้เปลี่ยนเป็นยาฉีดอินซูลินจนกระทั่งเกิดภาวะแทรกซ้อนอย่างรุนแรง เช่นภาวะไตวาย เป็นต้น ในระยะสิบปีที่ผ่านมา ความรู้โรคเบาหวานได้มีการพัฒนาไปอย่างมาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งเทคโนโลยีทางด้านพันธุวิศวกรรมทำให้เข้าใจกลไกของการเกิดภาวะต้านอินซูลิน และความผิดปกติของเบต้าเซลล์ในการหลั่งอินซูลินในผู้ป่วยเบาหวาน ได้มีการคิดค้นยาเบาหวานชนิดใหม่ๆ ซึ่งมีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาที่ดีขึ้นกว่าแต่ก่อนมาก จนสามารถที่จะควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยเบาหวานให้ใกล้เคียงกับคนปกติ เชื่อกันว่า ในทศวรรษหน้าโรคเบาหวานน่าจะเป็นโรคที่รักษาได้หายขาด ผู้ป่วยเบาหวานอาจไม่จำเป็นต้องรับยาไปตลอดชีวิตและทนทุกข์ทรมานจากปัญหาโรคแทรกซ้อนจากเบาหวานต่อไปอีก

การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ดีและใกล้เคียงกับคนปกตินั้นเป็นสิ่งที่ได้รับการพิสูจน์แล้วว่าป้องกันหรือลดอุบัติการณ์ของภาวะแทรกซ้อนต่างๆ จากโรคเบาหวานได้^{1,2} ระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงในผู้ป่วยเบาหวานนั้นอาจแบ่งตามเวลาได้เป็นสามเวลา คือ ระดับน้ำตาลในเลือดตอนเช้าขณะอดอาหาร (fasting) ระดับน้ำตาลในเลือดภายหลังรับประทานอาหาร (postprandial) และระดับน้ำตาลในเลือดก่อนรับประทานอาหาร (preprandial) ในอดีตนั้นแพทย์ส่วนใหญ่จะให้ความสำคัญเฉพาะระดับน้ำตาลในเลือดตอนเช้าขณะอดอาหารเท่านั้น ปัจจุบันเริ่มมีหลักฐานแสดงให้เห็นว่าระดับน้ำตาลในเลือดที่เวลาใดๆ รวมทั้งภายหลังรับประทานอาหาร

อาหารก็มีความสำคัญและมีความเกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากโรคเบาหวานต่างๆ เช่น กัน^{3,4}

การดูแลทางด้านโภชนาบำบัดในผู้ป่วยเบาหวานนั้น ถือว่าเป็นหัวใจสำคัญของการรักษาโรค⁵ ผู้ป่วยเบาหวานที่ควบคุมได้ไม่ดีเกือบทุกคนจะพบว่ามีปัญหาในเรื่องการควบคุมอาหาร ปัญหาที่สำคัญในประเทศไทยขณะนี้คือยังไม่มีนักกำหนดอาหารและโภชนากรที่มีความรู้ความสามารถอย่างพอเพียง แพทย์ผู้รักษาเองก็ไม่มีความรู้ความสามารถทางด้านโภชนาบำบัดที่จะให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยเบาหวานได้ดี ผู้ป่วยและแพทย์ที่ดูแลจึงมักจะมองข้ามปัญหานี้ไป มุ่งแต่จะใช้ยาในการควบคุมระดับน้ำตาลอย่างเดียว ทั้งที่การควบคุมอาหารที่ดีนั้นเป็นการรักษาที่ประหยัดและมีความคุ้มค่าที่สุด

การออกกำลังกายในผู้ป่วยเบาหวานเป็นสิ่งจำเป็น⁶ เนื่องจากสามารถลดภาวะต้านอินซูลินลงได้ รวมทั้งช่วยควบคุมน้ำหนักตัวของผู้ป่วยเบาหวานซึ่งส่วนใหญ่มีน้ำหนักเกินได้ด้วย ผู้ป่วยที่ออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอจะควบคุมอาหารได้ง่ายขึ้นกว่าคนที่ไม่ได้ออกกำลังกาย ปัญหาที่สำคัญคือผู้ป่วยส่วนใหญ่มักจะบอกว่าไม่มีเวลา เหนื่อยจากงานประจำที่ทำอยู่แล้ว เป็นต้น

ยารักษาเบาหวานในปัจจุบันอาจแบ่งตามกลไกของการออกฤทธิ์ได้เป็นสามกลุ่มใหญ่ๆ คือกลุ่มที่หนึ่งเป็นยาที่ออกฤทธิ์โดยกระตุ้นเบต้าเซลล์ของตับอ่อนให้สร้างและหลั่งอินซูลินเพิ่มขึ้น (insulin secretagogue) กลุ่มที่สองเป็นยาที่ออกฤทธิ์โดยลดภาวะต้านอินซูลิน (insulin sensitizer) และกลุ่มที่สามเป็นยาที่ออกฤทธิ์โดยเปลี่ยนแปลงการดูดซึมของน้ำตาลกลูโคสจากลำไส้ (glucosidase inhibitor) ยาในกลุ่มแรกเป็นยาที่ใช้กันมากที่สุดทั้งในอดีตและปัจจุบัน เนื่องจากลดระดับน้ำตาลในดีและรวดเร็ว ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการดีขึ้นเร็วภายหลังได้รับยา ข้อเสียของยาในกลุ่มนี้คือ จะทำให้เกิดอาการหิวบ่อย น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น และมีโอกาสเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้บ่อย โดยเฉพาะในผู้ที่รับประทานอาหารไม่เป็นเวลา กล่าวกันว่า ถ้าจะใช้ยาในกลุ่มนี้เพียงตัวเดียวโดยรักษาให้ระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหารตอนเช้าลดต่ำลงจนเท่ากับคนปกติแล้ว จะมีโอกาสเกิดน้ำตาลในเลือดต่ำเฉลี่ย 1-3 ครั้งต่อสัปดาห์ นอกจากนี้ยังพบว่ายาในกลุ่มนี้ลดระดับน้ำตาลในเลือดภายหลังรับประทานอาหารได้ไม่มาก ยาในกลุ่มนี้ที่สำคัญและใช้กันบ่อยคือยาในกลุ่ม sulfonylurea⁷ ซึ่งใช้กันมานานหลายสิบปี ตัวอย่างเช่น ยา chlorpropamide เป็นยาที่ออกฤทธิ์นาน ขับออกจากร่างกายทางไต ทำให้ระดับเกล็ดเลือดต่ำในร่างกายน้อย ปัจจุบันจัดว่าเป็นยาที่ไม่น่าใช้ แม้ว่าจะมีราคาถูกมากก็ตาม เนื่องจากมีอาการข้างเคียงจากยามากเกินไป ยา glibenclamide เป็นยาที่ออกฤทธิ์ระยะปานกลาง ขับออกจากร่างกายทางตับเป็นส่วนใหญ่ เป็นยาที่ใช้กันมากที่สุดในปัจจุบัน ข้อเสียคือทำให้ น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นและเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้บ่อยพอสมควร ยังถือว่าเป็นยาที่ใช้ได้ดีและมีราคาถูกเช่นกัน ยา glipizide⁸ เป็นยาที่ออกฤทธิ์สั้น ขับออกจากร่างกายทางตับเป็นส่วนใหญ่ จัดว่าเป็นยาในกลุ่ม sulfonylurea ที่น่าใช้มากที่สุดในปัจจุบัน เนื่องจากเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้น้อยกว่ายาที่ออกฤทธิ์ยาว แต่มีราคาแพงกว่ายาในสองกลุ่มแรก ยา sulfonylurea อื่นๆ มีคุณสมบัติพิเศษบางอย่างแตกต่างกันออกไป gliclazide⁹ มีฤทธิ์ในการยับยั้งการจับกลุ่มเกาะกันของเกล็ด

เลือด จึงอาจป้องกันลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดฝอยได้ ยา glimepiride¹⁰ มีความจำเพาะในการจับกับ sulfonylurea receptor ของตับอ่อน ทำให้มีผลต่อกล้ามเนื้อหัวใจน้อยกว่า sulfonylurea ตัวอื่นๆ เป็นต้น ยาในสองกลุ่มหลังจะมีราคาแพงกว่ายาในสองกลุ่มแรกมาก ในระยะ 2-3 ปีมานี้ได้มียาใหม่ที่ออกฤทธิ์โดยกระตุ้นเบต้าเซลล์ให้หลั่งอินซูลินเช่นกันแต่ออกฤทธิ์เร็วและหมดฤทธิ์เร็วกว่าได้แก่ยา repaglinide¹¹ และ nateglinide¹² ข้อดีของยาในกลุ่มนี้คือสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดหลังรับประทานอาหารได้ดี และเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำก่อนอาหารมีน้อย ไม่ทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นมากเหมือนยาในกลุ่มซัลโฟนิลยูเรีย ข้อเสียคือยังมีราคาแพง และจำเป็นต้องรับประทานก่อนอาหารทุกมื้อ และผู้ป่วยเบาหวานบางรายยังอาจมีภาวะน้ำตาลในเลือดสูงตอนเช้าได้ จำเป็นต้องได้รับยาตัวอื่นๆร่วมด้วย

ยาในกลุ่ม insulin sensitizer ที่มีฤทธิ์ลดภาวะต้านอินซูลินได้แก่ metformin^{13,14} และ thiazolidinediones¹⁵ ยา metformin เป็นยาในกลุ่มไบกัวไนด์ ที่มีฤทธิ์ในการลดภาวะต้านอินซูลินโดยอ้อม โดยมีกลไกสำคัญคือลดการปลดปล่อยน้ำตาลกลูโคสจากตับ จึงลดระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหารตอนเช้าได้ดี และลดระดับน้ำตาลในเลือดหลังรับประทานอาหารได้ดีปานกลาง ยานี้มีใช้ในประเทศไทย รวมทั้งหลายๆ ประเทศในยุโรปมานาน แต่โดยมากมักใช้เป็นยาเสริมหรือเป็นยาตัวที่สองหลังจากที่ใช้ยาในกลุ่ม sulfonylurea ในขนาดสูงแล้วไม่ได้ผล ปัจจุบันนิยมนำมาใช้เป็นยาตัวแรกกันมากขึ้น โดยเฉพาะในผู้ป่วยเบาหวานที่อ้วนหรือมีน้ำหนักตัวเกิน และมีระดับน้ำตาลในเลือดไม่สูงมากนัก ข้อจำกัดของการใช้ยานี้คือ ความรู้สึกเบื่ออาหาร และอาการท้องเดิน ซึ่งพบได้ค่อนข้างบ่อย โดยเฉพาะเมื่อใช้ยาในขนาดที่สูงขึ้น จัดว่าเป็นยาที่ดีและมีความคุ้มค่าน่าใช้เนื่องจากมีราคาถูก ในระยะ 4-5 ปีที่ผ่านมาได้มีการค้นพบยาในกลุ่ม thiazolidinediones ซึ่งมีฤทธิ์ลดภาวะต้านอินซูลินโดยตรง ยาตัวแรกคือ troglitazone ได้ถูกยกเลิกไปเนื่องจากพบมีอาการข้างเคียงจากยาที่รุนแรงคือ ภาวะตับวายจนถึงแก่ชีวิต ปัจจุบันได้มียาในรุ่นที่สองที่ปลอดภัยกว่าคือ rosiglitazone¹⁶ และ pioglitazone¹⁷ ยาในกลุ่มนี้มีฤทธิ์ในการลดระดับน้ำตาลได้ดีทั้งน้ำตาลในเลือดตอนเช้าก่อนรับประทานอาหารและน้ำตาลในเลือดภายหลังรับประทานอาหาร สามารถใช้ร่วมกับยาเบาหวานในกลุ่มอื่นๆ หรือยาฉีดอินซูลินโดยเสริมฤทธิ์กันได้ดี และยังสามารถลดระดับไขมันในเลือดได้ดีพอสมควร ข้อเสียของยาในกลุ่มนี้คือต้องรอระยะเวลาในการออกฤทธิ์นาน ประมาณ 4-6 สัปดาห์จึงจะเห็นผลของยา ทำให้เกิดน้ำคั่งในร่างกาย เกิดอาการบวม หรือหัวใจวายในผู้ที่เป็โรคหัวใจได้ ข้อสำคัญที่สุดคือมีราคาแพงมากในปัจจุบัน ในอนาคตคาดว่ายาในกลุ่มนี้จะเป็ยาที่ได้รับความนิยมมากที่สุด

ยาในกลุ่ม alpha-glucosidase inhibitor¹⁸ ซึ่งออกฤทธิ์โดยลดระดับน้ำตาลในเลือดภายหลังการรับประทานอาหาร สามารถใช้เป็นยารักษาเพียงตัวเดียวในผู้ป่วยเบาหวานที่เป็นน้อยไม่มีอาการ โดยที่ระดับน้ำตาลในเลือดตอนเช้าไม่สูงนัก หรืออาจใช้ร่วมกับยาเบาหวานอื่นๆ ในกรณีที่พบว่าระดับน้ำตาลในเลือดตอนเช้าลดลงดีแล้ว แต่ระดับน้ำตาลในเลือดภายหลังรับประทานอาหารยังสูงอยู่ ข้อเสียของยาในกลุ่มนี้คือ มีราคาแพง และมีอาการข้างเคียงที่พบได้เสมอและค่อนข้างบ่อยคือ มีแก๊สในท้อง ถ่ายอุจจาระเหลว ผายลมบ่อย โดยเฉพาะอย่างยิ่งใน

หมายเหตุ
Obesity
ข้อจำกัดการใช้
ยาตัวแรก

ระยะแรกของการใช้ยา อาการเหล่านี้จะลดลงหรือหายไปในระยะต่อๆ มาเมื่อผู้ป่วยปรับเปลี่ยนนิสัยการบริโภค

แนวทางในการรักษาโรคเบาหวานในปัจจุบัน¹⁹ แนะนำให้เลือกใช้ยาในกลุ่มของ sulfonylurea หรือ metformin เป็นยาตัวแรกสำหรับผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับการควบคุมอาหาร ออกกำลังกาย ลดน้ำหนักตัวลงแล้วยังควบคุมระดับน้ำตาลไม่ได้ เมื่อเพิ่มขนาดของยาจนกระทั่งถึงขนาดสูงสุดแล้วยังควบคุมระดับน้ำตาลไม่ได้ผล ก็ให้เพิ่มยาตัวที่สอง หรือตัวที่สามเข้าไป และถ้ายังไม่ได้ผลอีกแนะนำให้เปลี่ยนไปใช้ยาฉีดอินซูลินแทน โดยอาจตั้งต้นด้วยการเพิ่มอินซูลินฉีดเฉพาะตอนกลางคืนร่วมกับยารับประทานต่อไป²⁰ หรือจะหยุดยารับประทานทั้งหมดหรือบางตัวและฉีดยาอินซูลินร่วมไปด้วยกัน ความรู้ใหม่ทางด้านกลไกของการเกิดโรคเบาหวานในปัจจุบัน รวมทั้งการค้นพบยาใหม่ๆ ทำให้อายุรแพทย์จำนวนมากเริ่มใช้ยาในกลุ่มอื่นๆ เป็นยาตัวแรกในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานกันมากขึ้น รวมทั้งมีการใช้ยาเบาหวานสองหรือสามชนิดร่วมกันในการควบคุมระดับน้ำตาลตั้งแต่เริ่มให้การรักษา²¹ โดยไม่ต้องรอให้ยาตัวใดตัวหนึ่งจนถึงขนาดสูงสุดเสียก่อน การจะเลือกใช้ยาเบาหวานชนิดใดชนิดหนึ่งหรือร่วมกันหลายชนิดนั้น ควรพิจารณาเลือกใช้ให้ผู้ป่วยเบาหวานเป็นรายๆ ไป โดยพิจารณาจากระดับน้ำตาลในเลือดที่เวลาต่างๆ ซึ่งหมายถึงผู้ป่วยจะต้องมีการตรวจวัดระดับน้ำตาลในเลือดเองที่บ้านที่เวลาต่างๆ ร่วมกับระดับของ HbA1c การปรับเปลี่ยนเพิ่มหรือลดขนาดของยาหรือชนิดของยานั้นควรพิจารณาถึงปัจจัยและสาเหตุของระดับน้ำตาลที่สูงหรือต่ำเกินไปอย่างรอบคอบ พิจารณาถึงอาการข้างเคียง และปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยา รวมทั้งพิจารณาถึงค่าใช้จ่ายต่างๆ ที่ต้องเพิ่มขึ้น ยารักษาเบาหวานชนิดใหม่ๆ แม้ว่าจะคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาที่ดีกว่ายาที่มีอยู่เดิม ก็ไม่ได้หมายความว่าผู้ใช้แล้วได้ผลดีกว่าเสมอไป ผู้ป่วยที่ใช้ยาเดิมอยู่แล้วยังได้ผลดี โดยไม่มีอาการข้างเคียงจากยา ก็ไม่ควรจะไปปรับเปลี่ยนยา ขณะเดียวกันการเลือกใช้ยาใหม่ที่มีราคาแพงกว่ามากนั้น ควรเลือกใช้ยาในรายที่จำเป็นเนื่องจากเบาหวานยังเป็นโรคที่ยังรักษาไม่หายขาด ผู้ป่วยต้องรับภาระค่ายาที่แพงนี้ไปอีกนานหรืออาจตลอดชีวิต ผู้ป่วยเบาหวานส่วนใหญ่มักเป็นผู้สูงอายุ ที่มีโรคอื่นๆ ที่พบร่วมกันอีกมากมาย ยังต้องมีค่าใช้จ่ายสำหรับยาอื่นๆ อีกมาก การสั่งจ่ายยาเบาหวานแก่ผู้ป่วยจึงควรคำนึงถึงปัจจัยต่างๆ เหล่านี้ด้วยเสมอ การจะเลือกใช้ยา original หรือ brand name ซึ่งเป็นยาสำเร็จรูปนำเข้าจากต่างประเทศที่มีราคาแพง หรือเลือกใช้ยา local ซึ่งผลิตในประเทศที่มีราคาต่ำกว่ามากนั้น เป็นเรื่องที่ต้องใช้วิจารณญาณ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในสถานการณ์ปัจจุบัน ยังขาดข้อมูลจากองค์กรกลางเช่น คณะกรรมการอาหารและยา หรือหน่วยงานที่เกี่ยวข้องในมหาวิทยาลัยต่างๆ ที่จะเป็แหล่งข้อมูลถึงประสิทธิผลของตัวยารักษาชนิดต่างๆ เปรียบเทียบกันอย่างไม่มียอคติและผลประโยชน์เข้ามาเกี่ยวข้อง

การใช้ยารักษาเบาหวานในทางที่ผิด เช่น ใช้ยาซัลโฟนิลยูเรียเพื่อเพิ่มน้ำหนัก หรือใช้ยา metformin หรือ alpha-glucosidase inhibitor เพื่อลดน้ำหนักนั้นไม่ถูกต้องอย่างยิ่ง นอกจากจะไม่ได้ผลแล้วยังอาจเกิดโทษได้

โดยสรุป หลักสำคัญที่สุดของการพิจารณาเลือกใช้ยารักษาโรคเบาหวานคือ ใช้เมื่อจำเป็นเท่านั้น และจะต้องเน้นย้ำเรื่องการควบคุมอาหารและออกกำลังกายควบคู่ไปด้วยเสมอ การเลือกชนิดของยา ควรพิจารณาจากระดับน้ำตาลในเลือดที่สูง โดยลดระดับน้ำตาลในเลือดตอนเช้าก่อนรับประทานอาหารเช้าให้อยู่ในระดับที่ดีเสียก่อน แล้วจึงตรวจวัดระดับน้ำตาลในเลือดที่เวลาอื่นๆ เลือกใช้ยาเม็ดลดระดับน้ำตาลในเลือดหลังอาหารในรายที่พบว่าระดับน้ำตาลในเลือดภายหลังรับประทานอาหารเช้า หรือในรายที่ระดับน้ำตาลในเลือดตอนเช้าดี แต่ระดับ HbA1c ยังสูงกว่าเกณฑ์ เป็นต้น ควรเลือกยาที่มีราคาถูกลงกว่า แม้ว่าจะมีอาการข้างเคียงที่พบได้มากกว่ายาที่มีราคาแพง เนื่องจากอาการข้างเคียงส่วนใหญ่ขึ้นกับขนาดของยาที่ใช้ สิ่งสำคัญคือการปรับเปลี่ยนขนาดยาทุกครั้ง ควรพิจารณาให้ถี่ถ้วนว่าสาเหตุที่น้ำตาลในเลือดยังสูงหรือต่ำเกินไปนั้นเกิดจากยาหรือปัจจัยอื่นๆ เช่นการรับประทานอาหารเช้าไม่เป็นเวลาไม่สม่ำเสมอ หรือการออกกำลังกายหรือมีกิจกรรมที่ไม่สัมพันธ์กับอาหารและยา เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

1. UK Prospective Diabetes Study Group : Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes UKPDS 33: *Lancet* 1998; 352: 837-53.
2. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Isami S, Motoyoshi S, et al : Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diab Res Clin Prac* 1995; 28: 103-17.
3. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 1998; 21 (suppl, 1): S23-31.
4. deVeciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, et al: Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med* 1995; 333: 1237-41.
5. American Diabetes Association: Nutrition Recommendations and Principles for people with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1999; 21 (suppl, 1): S42-45.
6. Campaigne BN, Lampman RM: Exercise in the Clinical Management of Diabetes. Champaign, IL, Human Kinetics, 1994
7. Zimmerman BR: Sulfonylureas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 511-22.
8. Ostman J, Christenson I, Janssou B, Weiner L The antidiabetic effect and pharmacokinetic properties of glipizide. *Acta Med Scan* 1981; 210: 173-80.
9. Palmer KJ, Brogden RN Gliclazide. An update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in non-insulin dependent diabetes. *Drugs* 1993; 46: 92-125.
10. Goldberb RB, Holvey SM, Schneider J, the Glimepiride Study Group : A dos-response study of glimepiride in patients with NIDDM who have previously received sulfonylurea agents. *Diabetes Care* 1996; 19: 849-56.
11. Wolffenbuttel BHR, Nijst L., Sel JPJE., Menheere PPCA, Muller PG, et al: effects of a new oral hypoglycemic agent, repaglinide, on metabolic control in sulfonylurea treated patients with NIDDM. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45: 113-116.
12. Hirschberg Y, Pietri AO, Karara AH, McLeod JF Improved control of mealtime glucose excursions with coadministration of nateglinide and metformin. *Diabetes Care* 2000; 23: 349-353.
13. DeFronzo RA, Goodman AM, the Multicenter Metformin Study Group : Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333: 541-49.
14. Bell PM, Hadden DR: Metformin, *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 523-37.
15. Henry RR : Thiazolidinediones. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 553-73.

16. Kreider M, Miller E, Patel J, Rosiglitazone is safe and well tolerated ad monotherapy or combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 1999; 48 (supp 1).
17. Ikeda H, Taketomi S, Sugiyama Y, et al. Effects of pioglitazone on glucose and lipid metabolism in normal and insulin resistance animals. *Arzneimittel forschung* 1990; 40: 156-62.
18. Levovitz HE: Alphaglucoisidase inhibitors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 539-51.
19. วราภณ วงศ์ถาวรวัดน์ วิทยา ศรีตมา สมพงษ์ สุวรรณวลัยกร อิติ สันบุญ แนวทางการรักษาโรคเบาหวาน ใน Clinical Practice Guideline ทางอายุรกรรม พศ. 2544 วิทยา ศรีตมา บรรณาธิการ หน้า 373-384
20. Shank ML, DelPrato S, DeFronzo RA: Bedtime insulin/daytime glipizide: effective therapy for sulfonylurea failures in NIDDM. *Diabetes* 1995; 44: 165-72.
21. Lebovitz HE. Combination Therapy for Hyperglycemia, Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorder, 3rd Ed., 1998; 211-9.

chlorpropamide

- 1. เป็นยาเสริม
- 1. ยาลดน้ำตาล
- 1. ยาลดน้ำตาล
- 1. ยาลดน้ำตาล
- 1. ยาลดน้ำตาล
- 1. ยาลดน้ำตาล

glibenclamide

- 1. ยาลดน้ำตาล
- 1. ยาลดน้ำตาล
- 1. ยาลดน้ำตาล
- 1. ยาลดน้ำตาล
- 1. ยาลดน้ำตาล
- 1. ยาลดน้ำตาล

glipizide

- 1. ยาลดน้ำตาล
- 1. ยาลดน้ำตาล
- 1. ยาลดน้ำตาล
- 1. ยาลดน้ำตาล
- 1. ยาลดน้ำตาล
- 1. ยาลดน้ำตาล

gliclazide

- 1. ยาลดน้ำตาล
- 1. ยาลดน้ำตาล
- 1. ยาลดน้ำตาล
- 1. ยาลดน้ำตาล
- 1. ยาลดน้ำตาล
- 1. ยาลดน้ำตาล

glinapiptide

- 1. ยาลดน้ำตาล
- 1. ยาลดน้ำตาล
- 1. ยาลดน้ำตาล
- 1. ยาลดน้ำตาล
- 1. ยาลดน้ำตาล
- 1. ยาลดน้ำตาล

repaglinide, nateglinide : ยาลดน้ำตาล

- 1. ยาลดน้ำตาล
- 1. ยาลดน้ำตาล
- 1. ยาลดน้ำตาล
- 1. ยาลดน้ำตาล
- 1. ยาลดน้ำตาล
- 1. ยาลดน้ำตาล