กรมสนับสนุนบริการสุขภาพ
DEPARTMENT OF HEALTH SERVICE SUPPORT

วารสารวิชาการกรมสนับสนุนบริการสุขภาพ

Journal Of Department Of Health Service Support

นิพนธ์ต้นฉบับ Original article

การประเมินผลการใช้ยาเบาหวานที่มีมูลค่าสูงในโรงพยาบาลเลิดสิน

Evaluation of the Utilization of High-Cost Antidiabetic Medications at Lerdsin Hospital

เพนนี ฉิมประภา ภ.บ*

Penny Chimprabha Pharm.D.*

*** โรงพยาบาลเลิดสิน**

*** Lerdsin Hospital**

ชื่อผู้ประสานงาน: นางเพนนี ฉิมประภา **อีเมลผู้ประสานงาน:** penny.perada@gmail.com

ARTICLE HISTORY
วันรับ: 4 ก.ค. 2567
วันแก้ไข: 7 มี.ค. 2568
วันตอบรับ: 18 มี.ค. 2568

บทคัดย่อ

โรคเบาหวานเป็น 1 ในโรคที่ไม่ติดต่อเรื้อรังที่พบอัตราการเสียชีวิตก่อนวัยอันควรจากภาวะโรคแทรกซ้อน รายงานคาดการณ์ของกระทรวงสาธารณสุขพบว่าภายในปี 2583 จะมีผู้ป่วยจำนวนสูงถึง 5.3 ล้านคน ปัจจุบันมียากลุ่มยับยั้งโซเดียมกลูโคสทรานสปอร์ต ชนิดที่ 2 (sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: SGLT2i) และยากลุ่มยับยั้งการทำงานของเอมไซม์ไดเพปทิดิลเพปทิเดส-4 (dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: DPP-4i) ที่ใช้ในการรักษาโรคเบาหวานและป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากโรคหัวใจและหลอดเลือดมีบทบาทสำคัญมากขึ้น ยากลุ่มนี้ถูกจัดเป็นยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติและมีมูลค่าสูง การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาย้อนหลัง (retrospective descriptive study) วัตถุประสงค์ 1) เพื่อประเมินความเหมาะสมของการใช้ยาในกลุ่ม SGLT2i และ DPP-4i ตามแนวทางเวชปฏิบัติร่วมกับแบบประเมินความเหมาะสมในการใช้ยา (Drug use evaluation: DUE) และ 2) ประเมินประสิทธิผลของยาในการลดค่าเฉลี่ยน้ำตาลสะสม (HbA1C) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเลิดสิน ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2565 ถึงวันที่ 31 พฤษภาคม พ.ศ. 2566 จำนวนผู้ป่วย 126 ราย โดยแพทย์เฉพาะทางต่อมไร้ท่อ ผลการศึกษาประเมินความเหมาะสมในการใช้ยาสูตรผสมกลุ่ม SGLT2i และ DPP-4i ยาสูตรเดี่ยวกลุ่ม SGLT2i และกลุ่ม DPP-4i เท่ากับ ร้อยละ 62.50, 92.96 และ 74.36 ตามลำดับ ผลการประเมินรวมสูตรเดี่ยวและสูตรผสมเท่ากับ ร้อยละ 83.34 การประเมินประสิทธิผลของยาทั้ง 2 กลุ่มในการลดค่าเฉลี่ยน้ำตาลสะสม สามารถลดได้เท่ากับ ร้อยละ 0.58±1.43 เนื่องจากยามีมูลค่าสูงแต่ยังคงมีประโยชน์สำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงโรคหัวใจและหลอดเลือดร่วมด้วย ดังนั้นอาจต้องคำนึงถึงความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขรวมถึงความเหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย

คำสำคัญ: ยากลุ่มยับยั้งโซเดียมกลูโคสทรานสปอร์ต ชนิดที่ 2, ยากลุ่มยับยั้งการทำงานของเอมไซม์ไดเพปทิดิลเพปทิเดส-4, ค่าเฉลี่ยน้ำตาลสะสม

Abstract

Diabetes is one of the chronic non-communicable diseases associated with a high rate of premature death due to complications. The Ministry of Public Health's forecast report indicates that by 2040, there will be as many as 5.3 million patients. Currently, there are drugs in the sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors (SGLT2i) and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4i) groups used to treat diabetes and prevent cardiovascular complications. These drugs play an increasingly important role and are categorized as non-essential drugs with high value. This study is a retrospective descriptive study with the following objectives:1) To evaluate the appropriateness of SGLT2i and DPP-4i drug use based on clinical practice guidelines and a Drug Use Evaluation (DUE). 2) To evaluate the effectiveness of these drugs in reducing the average glycated hemoglobin (HbA1C) levels in patients with type 2 diabetes receiving treatment at Lerdsin Hospital. Between October 1, 2022, to May 31, 2023. The study involved 126 patients. Basic information and an appropriateness assessment of SGLT2i and DPP-4i drug use were collected by endocrinologists. The study results showed that the appropriateness of prescribing combination regimens of SGLT2i and DPP-4i, SGLT2i alone, and DPP-4i alone were 62.50%, 92.96%, and 74.36%, respectively. The overall appropriateness for both single and combination regimens was 83.34%. The effectiveness of the two drug groups in reducing HbA1C was found to be a reduction of 0.58±1.43 after the initial drug administration. However, these medications remain beneficial for patients with coexisting cardiovascular risks. Consideration should be given to their cost-effectiveness from a public health perspective, as well as their suitability for each individual patient.

Keyword: sodium- glucose co-transporter-2 inhibitors, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, Hemoglobin A1c

บทนำ

จากสถานการณ์โรคเบาหวานทั่วโลกมีผู้ป่วยจำนวน 463 ล้านคน และคาดการณ์ว่าในปี 2588 จะมีผู้ป่วยเบาหวานจำนวน 629 ล้านคน สำหรับประเทศไทยพบอุบัติการณ์โรคเบาหวานมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง มีผู้ป่วยรายใหม่เพิ่มขึ้นประมาณ 3 แสนคนต่อปี และมีผู้ป่วยโรคเบาหวานอยู่ในระบบทะเบียน 3.2 ล้านคน ของกระทรวงสาธารณสุข ก่อให้เกิดการสูญเสียค่าใช้จ่ายในการรักษาด้านสาธารณสุขอย่างมหาศาล เฉพาะเบาหวานเพียงโรคเดียวทำให้สูญเสียค่าใช้จ่ายในการรักษาเฉลี่ยสูงถึง 47,596 ล้านบาทต่อปี (กรมควบคุมโรค, 2564)[1] และโรคที่เกิดจากการเป็นโรคเบาหวานเรื้อรังเป็นระยะเวลานาน เช่น ภาวะแทรกซ้อนของระบบประสาท ภาวะแทรกซ้อนทางตา ภาวะแทรกซ้อนทางไต ล้วนก่อให้เกิดค่าใช้จ่ายในการรักษาที่เพิ่มขึ้น ทั้งนี้ผู้ป่วยเบาหวานจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงตีบสูงกว่าประชากรทั่วไป จึงเพิ่มโอกาสการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและโรคหลอดเลือดสมอง เนื่องจากผู้ป่วยโรคเบาหวานส่วนใหญ่เสียชีวิตจากโรคหัวใจ และหลอดเลือดสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง[2] การวินิจฉัยภาวะน้ำตาลในเลือดสูงสามารถประเมินได้จากระดับน้ำตาลขณะอดอาหาร Fasting plasma glucose (FPG) และค่าเฉลี่ยน้ำตาลสะสม (Heamoglobin A1C: HbA1C หรือ glucose management indicator: GMI) เป้าหมายของการรักษาเบาหวานขึ้นกับความเสี่ยง

การเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ อายุ การมีโรคแทรกซ้อนเรื้อรัง โดยทั่วไประดับน้ำตาลเป้าหมายในเลือด ขณะอดอาหารควรอยู่ที่ระดับ 80-130 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และค่า HbA1C จะพิจารณาในผู้ป่วยแต่ละราย โดยมีค่าอยู่ระหว่างร้อยละ 6.5 – 8[3]

แนวทางการรักษาโดยการใช้ยาลดระดับน้ำตาลมีบทบาทสำคัญเพื่อช่วยให้ระดับน้ำตาลในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ ซึ่งปัจจุบันการใช้ยาในกลุ่มที่สามารถลดระดับน้ำตาลและช่วยลดความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด เช่นยาในกลุ่ม sodium- glucose co-transporter-2 inhibitors (SGLT2i) และกลุ่ม dipeptidyl peptidase 4 inhibitors (DPP-4i) [4],[5] โดยการใช้ยากลุ่มนี้ในโรงพยาบาลเลิดสินปี พ.ศ. 2565 มีมูลค่ารวม 12,530,876.50 บาท : เป็นยาในกลุ่ม SGLT2i ได้แก่ Dapagliflozin 10 mg มูลค่า 3,423,047.50 บาท (ร้อยละ 27) ยากลุ่ม DPP-4i ได้แก่ Linagliptin 5mg มูลค่า 5,304,306.00 (ร้อยละ 43) และ Valdagliptin 50 mg มูลค่า 281,562.00 บาท (ร้อยละ 2) ยาสูตรผสมกลุ่ม SGLT2i และDPP-4i ประกอบด้วยยา Empagliflozin 10 mg และ Linagliptin 5 mg มูลค่า 3,521,961.00 (ร้อยละ 28)

ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง SGLT2 บริเวณท่อไตส่วนต้น (proximal tubule) ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลงน้ำหนักตัวลดลงประมาณ 1.8 กิโลกรัม และยาสามารถลดความดันโลหิตตัวบน (systolic blood pressure) ได้ประมาณ 4.5 มิลลิเมตรปรอท และไม่เพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ สามารถลดและป้องกันการเกิดโรคหัวใจล้มเหลวได้ ผลแทรกซ้อนที่สำคัญคือ ปัสสาวะบ่อย และเพิ่มความเสี่ยงการเกิด genitourinary tract infection ห้ามใช้ยาในผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate; estimated GFR) น้อยกว่า 20-30 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร (ขึ้นอยู่กับชนิดของยา) ยากลุ่มนี้สามารถลดค่า HbA1c ได้ประมาณร้อยละ 0.5–0.7 ได้แก่ยา dapagliflozin, canagliflozin และ empagliflozin[6] การศึกษาทางคลินิกของยาในกลุ่ม SGLT2i ต่อ cardiovascular outcome[7] ได้แก่ DECLARE TIMI-58 Study[8] ยาที่ศึกษา Dapagliflozin จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัย 17,160 ราย มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ระยะเวลาศึกษา 4.2 ปี ป่วยเป็นโรคเบาหวานนาน 10 ปี และมีค่า HbA1C เฉลี่ยร้อยละ 8.3 ผู้เข้าร่วมการศึกษาร้อยละ 40 มีประวัติเป็น atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) พบว่ายาสามารถลดผลรวมของ cardiovascular death และการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว (CV death or HHF) ได้ร้อยละ 17 (HR=0.83, ร้อยละ 95 CI: 0.73-0.95) โดยเป็นผลจากการลดการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวลงร้อยละ 27 (HR=0.73, ร้อยละ 95 CI: 0.61-0.88) แต่ไม่ลดการเกิด CV death แต่พบว่าการเกิดผลรวมของ cardiovascular death, MI หรือ ischemic stroke ไม่แตกต่างจากยาหลอก (HR=0.93, ร้อยละ 95 CI: 0.84-1.03) EMPA-REG Outcome Study[7] ศึกษายา Empagliflozin จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษามีประวัติเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดจำนวน 7,020 ราย ระยะเวลาศึกษา 3.1 ปี ผลการศึกษาสามารถลดความเสี่ยงในการเกิด MACE ได้ร้อยละ 14 (HR=0.86, ร้อยละ 95 CI: 0.74-0.99) การเกิด cardiovascular mortality ได้ร้อยละ 38 (HR=0.62, ร้อยละ 95 CI: 0.49-0.77) การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุได้ร้อยละ 32 (HR=0.68, ร้อยละ 95 CI: 0.57-0.82) การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว ได้ร้อยละ 35 (HR=0.65%, ร้อยละ 95 CI: 0.50-0.85) และลดความเสี่ยงของภาวะไตเสื่อมได้ร้อยละ 39 (HR=0.61, ร้อยละ 95 CI: 0.53-0.70) CANVAS Study[9] ศึกษายา Canagliflozin โดยสุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดจำนวน 10,142 ราย ระยะเวลาศึกษา 2.4 ปี สามารถลดความเสี่ยงในการเกิด MACE ได้ร้อยละ 14 (HR=0.86, ร้อยละ 95 CI: 0.75-0.97) การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวลงร้อยละ 33 (HR=0.67, ร้อยละ 95 CI: 0.52-0.87) และลดความเสี่ยง

ของภาวะไตเสื่อมได้ร้อยละ 47 (HR=0.53, ร้อยละ 95 CI: 0.33-0.84)

ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ DPP4 สามารถลดค่า HbA1c ได้ประมาณร้อยละ 0.7 และที่สำคัญยาในกลุ่มนี้จะออกฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งอินซูลินได้ดีเฉพาะเมื่อมีระดับน้ำตาลในเลือดสูง ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำน้อยกว่าในยากลุ่ม sulfonylurea และสามารถใช้ในผู้ป่วยโรคไตได้ทุกระยะ แต่ต้องปรับขนาดยาตามอัตราการกรองของไต (e-GFR) เพื่อให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ ยา sitagliptin, saxagliptin, linagliptin, และ alogliptin การศึกษาทางคลินิกของยาในกลุ่ม DPP-4i ต่อ cardiovascular outcome ได้แก่ CARMELINA Study[10] ศึกษายา Linagliptin จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัย 6,991 ราย ระยะเวลาศึกษา 2.2 ปี พบว่าไม่สามารถลดความเสี่ยงในการเกิด MACE (HR=1.02, 95%CI: 0.89-1.17) การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวลง (HR=0.87, ร้อยละ 95 CI: 0.57-1.31) และ MACE+UA (MACE plus hospitalization for unstable angina) (HR=0.87, ร้อยละ 95 CI: 0.57-1.31) TECOS Study[11] ศึกษายา Sitagliptin จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัย 14,671 ราย ระยะเวลาศึกษา 3 ปี ไม่สามารถลดความเสี่ยงในการเกิด MACE+UA (HR=0.98, ร้อยละ 95 CI: 0.88-1.09) และ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวลงได้ (HR=1.00, ร้อยละ 95 CI: 0.83-1.20) CAROLINA Study[12] ศึกษายา Linagliptin เปรียบเทียบกับ Glimepiride จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัย 6,042 คน ระยะเวลาศึกษา 6.3 ปี ไม่สามารถลดความเสี่ยงในการเกิด MACE (HR: 0.98; ร้อยละ 95 CI: 0.84-1.14) และ MACE+UA (HR:0.99, ร้อยละ 95 CI: 0.86-1.14) และการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวลง (HR=1.21, ร้อยละ 95 CI: 0.92-1.59) ดังนั้นจึงยังไม่มีการแสดงให้เห็นถึงประโยชน์ในการลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดแต่สามารถใช้กับผู้ป่วยโรคไตได้โดยปรับขนาดยาตามอัตราการกรองของไต

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาความเหมาะสมของการใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่ม SGLT2i และกลุ่ม DPP-4i ตามแนวทางเวชปฏิบัติโรคเบาหวานร่วมกับแบบประเมินความเหมาะสมในการใช้ยา (Drug use evaluation: DUE) ของผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลเลิดสิน
2. เพื่อประเมินประสิทธิผลของยากลุ่ม SGLT2i และกลุ่ม DPP-4i ในการลดค่าเฉลี่ยน้ำตาลสะสมในช่วง 3-6 เดือนหลังการใช้ยา

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาโดยการเก็บข้อมูลย้อนหลัง (Retrospective descriptive study) ในผู้ป่วยนอกที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเลิดสิน กรุงเทพมหานคร จำนวน 126 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วยยาสูตรเดี่ยวหรือสูตรผสมกลุ่ม SGLT2i และ DPP-4i ระยะเวลาตั้งแต่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2565 ถึง 31 พฤษภาคม พ.ศ. 2566

เกณฑ์การคัดเข้า ผู้ป่วยนอกที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวาน มีผลการตรวจ baseline HbA1C และได้รับยารักษาเบาหวานในกลุ่ม Sulfonylurea, Biguanides, Non –Sulfonylurea secretagogues, Thiazolidinediones และ alpha-Glucosidase inhibitors ชนิดใดชนิดหนึ่งอย่างน้อย 1 กลุ่มยาขึ้นไปก่อนการได้รับยาสูตรเดี่ยวและสูตรผสมกลุ่ม SGLT2i และ DPP-4i การเก็บข้อมูลจากแบบบันทึกการประเมินความเหมาะสมในการใช้ยา (Drug use evaluation: DUE) โดยแพทย์เฉพาะทางสาขาต่อมไร้ท่อและระบบฐานข้อมูลสารสนเทศของโรงพยาบาล

เกณฑ์การคัดออก ผู้ป่วยที่ได้รับยา SGLT2i หรือ DPP-4i ที่ไม่เคยได้รับยารักษาโรคเบาหวาน กลุ่มอื่นมาก่อนหรือผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนอาการข้างเคียงของยา มีข้อห้ามใช้ เช่น เกิดการแพ้ยา หรือไม่มาพบแพทย์ตามนัด

เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูล

- แบบประเมินความเหมาะสมของการใช้ยา (DUE) และ เกณฑ์พิจารณาการใช้ยา ตามแนวทางของสมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย

- แบบประเมินประสิทธิผลของยา วิเคราะห์ค่าเฉลี่ย HbA1C ก่อนและหลังใช้ยา โดยเก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลสารสนเทศของโรงพยาบาล

การวิเคราะห์ข้อมูล

- ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย:วิเคราะห์ด้วยสถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงมาตรฐาน (SD)

- การประเมินความเหมาะสมของการใช้ยา: วิเคราะห์ด้วยสถิติเชิงพรรณนา รายงานเป็นร้อยละของการใช้ยาที่เหมาะสมและไม่เหมาะสม

- การประเมินประสิทธิผลของยา: วิเคราะห์ค่าความแตกต่างของ HbA1C ก่อนและหลังใช้ยา โดยใช้ค่าเฉลี่ยและส่วนเบนมาตรฐาน

การพิทักษ์สิทธิกลุ่มตัวอย่าง การศึกษาวิจัยนี้ได้รับอนุมัติจริยธรรมการวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยเกี่ยวกับมนุษย์ โรงพยาบาลเลิดสิน เอกสารรับรองเลขที่ 054/2567

ผลการศึกษา

1). ศึกษาความเหมาะสมของการใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่ม SGLT2i และกลุ่ม DPP-4i ตามแนวทางเวชปฏิบัติโรคเบาหวานร่วมกับแบบประเมินความเหมาะสมในการใช้ยา (Drug use evaluation: DUE)

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย (n=126)

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	ราย	ร้อยละ	ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	ราย	ร้อยละ
เพศชาย	65	51.59	**ผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงโรคร่วม**		
เพศหญิง	61	48.41	ไม่มีโรคร่วม	8	6.35
อายุ (ปี)			โรคร่วม 1โรค	21	16.67
25-30	2	1.59	โรคร่วม 2 โรค	54	42.85
31-40	13	10.32	โรคร่วม 3 โรค	35	27.78
41-50	32	25.39	โรคร่วม 4 โรค	8	6.35
51-60	45	35.71	**การใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดก่อนใช้ยา**		
61-70	18	14.29	**ในกลุ่มSGLT2iกลุ่ม DPP-4i**		
มากกว่า 70	16	12.70	มีการใช้ยา 1 กลุ่ม	21	16.67
โรคร่วม (Comorbidity)			มีการใช้ยา 2 กลุ่ม	68	53.96
Hypertension Disease	98	35.38	มีการใช้ยา 3 กลุ่ม	32	25.40
Hyperlipidemia Disease	99	35.74	มีการใช้ยา 4 กลุ่ม	5	3.97
Chronic Kidney Disease	20	7.22			
MACE	20	7.22	**สิทธิการรักษา**		
Congestive Heart Failure	11	3.97	สิทธิสวัสดิการ	113	89.68
อื่นๆ	29	10.47	สิทธิชำระเงินเอง	13	10.32

พบว่าผู้ป่วยเพศชายและเพศหญิงมีจำนวนเท่ากับ ร้อยละ 51.59 และ 48.41 ตามลำดับ และอายุที่พบในการเริ่มใช้ยาอยู่ในกลุ่มอายุ 51-60 ปี และ 41-50 ปี เท่ากับ ร้อยละ 35.71 และ 25.40 ตามลำดับ ในกลุ่มช่วงอายุ 25-40 ปี พบผู้ป่วย 15 ราย (ร้อยละ 11.91) ที่ได้รับยาในกลุ่มนี้ ทำให้คาดการณ์ได้ว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีแนวโน้มที่จะควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่ได้ ประกอบกับการมีโรคร่วมตั้งแต่ 1 โรค 2 โรค และ 3 โรค เท่ากับ ร้อยละ 26.67, 46.66 และ 26.67 ตามลำดับ พบผู้ป่วย 5 ราย (ร้อยละ 33.33) ในช่วงอายุ 25-40 ปี มีดัชนีมวลกาย (Body Mass Index :BMI) มากกว่าหรือเท่ากับ 30 กิโลกรัมต่อตารางเมตร สอดคล้องกับสถิติของกองควบคุมโรคที่ได้คาดการณ์อุบัติการณ์การเกิดโรคเบาหวานในผู้ป่วยวัยทำงานเพิ่มขึ้น จากการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 126 ราย พบว่าผู้ป่วยมีโรคไขมันในเลือดสูงและโรคความดันโลหิตสูงเท่ากับ 99 ราย (ร้อยละ 35.74) และ 98 ราย (ร้อยละ 35.38) ทำให้ผู้ป่วยเบาหวานมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดรวมถึงการทำงานของไตที่มีประสิทธิภาพลดลง ทำให้เกิดโรคไตเรื้อรังและนำไปสู่โรคไตระยะสุดท้ายได้มากยิ่งขึ้นพบว่ามีผู้ป่วย 20 ราย (ร้อยละ 7.22) ที่มีประวัติเป็นโรคไตเรื้อรังร่วมด้วย และพบผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ทำการศึกษามีประวัติการรักษาโรคร่วม 2 และ 3 โรค มีจำนวน 54 รายและ 35 ราย เท่ากับ ร้อยละ 42.85 และ 27.78 ตามลำดับ มีการใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือด 2 กลุ่ม และ 3 กลุ่ม เท่ากับ 68 ราย และ 32 ราย เท่ากับ ร้อยละ 53.96 และร้อยละ 25.40 ตามลำดับ งานวิจัยที่สนับสนุนการศึกษาความสัมพันธ์ของระดับ HbA1C และ fasting plasma glucose ต่อการเกิดภาวะ microalbuminuria[13],[14] ในผู้ป่วย-เบาหวาน ร้อยละ 20-40 ที่มีโอกาสเกิดโรคไตจากเบาหวานได้เมื่อโรคเบาหวานดำเนินไปประมาณ 5-10 ปี จะพบการรั่วของโปรตีน ชนิด albumin ในปัสสาวะ (albuminuria) ปริมาณ 30-299 มิลลิกรัม/วัน (microalbuminuria) ดำเนินไปสู่โรคไตระยะที่ 4 ภายในระยะเวลา 10-15 ปี จากข้อมูลพบผู้ป่วยจำนวน 27 ราย ที่มี albumin ในปัสสาวะปริมาณมากกว่า 300 มิลลิกรัม/วัน (macroalbuminuria) หลังจากนั้นผู้ป่วยจะเข้าสู่ภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย

ตารางที่ 2 การสั่งใช้ยากลุ่ม SGLT2i และ DPP-4i ตามแบบประเมินความเหมาะสมในการใช้ยาครั้งแรก (n=126)

การสั่งใช้ยาสูตรเดี่ยวและสูตรผสมกลุ่ม SGLT2i และ DPP-4i	จำนวน	ร้อยละ (100)
1.1 กลุ่ม SGLT2i + DPP-4i (16 ราย)		
- ตรงตามข้อบ่งใช้ คือใช้ยา Metformin และยากลุ่ม DPP-4i แล้วแต่ยังควบคุมน้ำตาลสะสมไม่ได้ตามเป้าหมาย หรือมีอัลบูมินรั่ว > 200 mg/g Cr	10	62.50
- ไม่ตรงตามข้อบ่งใช้	6	37.50
1.2 กลุ่ม SGLT2i (71 ราย)		
- ตรงตามข้อบ่งใช้ คือใช้ยา Metformin แต่ยังควบคุมน้ำตาลสะสมไม่ได้ตามเป้าหมาย หรือมีโรคหัวใจล้มเหลวที่มีหรือไม่มีโรคหัวใจร่วม หรือมีอัลบูมินรั่วในปัสสาวะ > 200 mg/g Cr	66	92.96
- ไม่ตรงตามข้อบ่งใช้	5	7.04
1.3 กลุ่ม DPP-4i (39 ราย)		
- ตรงตามข้อบ่งใช้ คือ ใช้ยากลุ่ม Metformin, Sulfonylurea Thiazolidinediones หรือ Insulin แต่ยังมีน้ำตาลสะสม > 8.5 mg%	29	74.36
- ไม่ตรงตามข้อบ่งใช้	10	25.64

2). ประเมินประสิทธิผลของยากลุ่ม SGLT2i และกลุ่ม DPP-4i ในการลดค่าเฉลี่ยน้ำตาลสะสมในช่วง 3-6 เดือนหลังการใช้ยาในผู้ป่วย 126 ราย สามารถลด HbA1C เท่ากับ ร้อยละ 0.58±1.43 หลังการตรวจ HbA1C ครั้งที่ 1 และเท่ากับ ร้อยละ 0.01±1.23 ครั้งที่ 2 จำนวนผู้ป่วยภายหลังการติดตามการใช้ยาครั้งที่ 2 มีจำนวน 118 ราย เกณฑ์การคัดออก จำนวน 6 ราย (ร้อยละ 4.76) เนื่องจากผู้ป่วยไม่มาพบแพทย์ตามนัด และพบ 2 ราย (ร้อยละ 1.59) ที่แพทย์เปลี่ยนเป็นยารักษาเบาหวานกลุ่มอื่น

อภิปรายผล

1). การประเมินความเหมาะสมของการใช้ยา

ยาสูตรผสมกลุ่ม SGLT2i และ DPP-4i ในผู้ป่วยจำนวน 16 ราย พบ 10 ราย (ร้อยละ 62.50) ตรงตามข้อบ่งใช้ตามเกณฑ์ในแบบประเมินความเหมาะสมในการใช้ยา ซึ่งส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่มี albuminuria ในระดับ microalbuminuria หรือ macroalbuminuria ร่วมกับมีค่า HbA1C สูงกว่าร้อยละ 8 แม้จะใช้ metformin ในขนาดที่เหมาะสมแล้วไม่ตรงตามข้อบ่งใช้ 6 ราย (ร้อยละ 37.50) เนื่องจากผู้ป่วยมีค่าปริมาณโปรตีนอัลบูมินหรือโปรตีนไข่ขาวในปัสสาวะ (Urine Microalbumin; UMA) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 200 มิลลิกรัม/กรัมของครีเอตินิน และมีการใช้ยา metformin ในขนาดที่เหมาะสมกับการทำงานของไตแล้วยังควบคุม HbA1C ไม่ได้ตามเป้าหมายมากกว่าร้อยละ 8 แต่ยังไม่เคยได้รับยาในกลุ่ม DPP-4i มาก่อน ทำให้ไม่เข้าตามเกณฑ์ที่กำหนด การใช้ยาสูตรนี้ช่วยให้ผู้ป่วยได้รับยาที่มีประสิทธิภาพร่วมกับลดความเสี่ยงทางไตได้ในเม็ดเดียว และเพิ่มความสะดวกในการรับประทานยาและ adherence ของผู้ป่วย การประเมินความเหมาะสมในการสั่งใช้ยากลุ่ม SGLT2i ในผู้ป่วยจำนวน 71 ราย พบว่า 66 ราย (ร้อยละ 92.96) ได้รับยาตรงตามข้อบ่งใช้ พบผู้ป่วย 5 ราย (ร้อยละ 7.04) ได้รับยาไม่ตรงตามข้อบ่งใช้ ซึ่งในจำนวนนี้ 3 ราย มี BMI อยู่ระหว่าง 25 – 29.9 กิโลกรัม ต่อตารางเมตร และ 2 ราย มี BMI มากกว่าหรือเท่ากับ 30 กิโลกรัม ต่อตารางเมตร อาจเป็นเพราะภาวะโรคอ้วนเป็นความเสี่ยงที่ก่อให้เกิดโรคแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด จึงควรมีการป้องกันความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นในอนาคต และจากแนวทางเวชปฏิบัติโรคเบาหวานพบว่ามีการปรับเกณฑ์แนะนำการใช้ยากลุ่ม SGLT2i โดยเพิ่มข้อบ่งใช้ในผู้ที่มี BMI มากกว่าหรือเท่ากับ 30 กิโลกรัมต่อตารางเมตร จากข้อมูลนี้จึงควรมีการทบทวนเงื่อนไขในแบบประเมินความเหมาะสมในผู้ป่วยที่มีค่า BMI สูงร่วมกับการพิจารณาทางเลือกอื่นๆ ในการรักษาร่วมด้วย เช่น การให้ข้อมูลทางโภชนาการและการออกกำลังกายให้กับผู้ป่วยรวมถึงการติดตามผลการใช้ยาในผู้ป่วยทุกรายอย่างใกล้ชิด การประเมินความเหมาะสมในการสั่งใช้ยากลุ่ม DPP-4i ในผู้ป่วยจำนวน 39 ราย พบ 29 ราย (ร้อยละ 74.36) ได้รับยาตรงตามข้อบ่งใช้ โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการใช้ยาเบาหวานกลุ่มอื่นแล้วแต่ยังมี HbA1C

ตารางที่ 3 ผลการตรวจ HbA1C ในช่วงก่อนและหลังได้รับยาสูตรเดี่ยวและสูตรผสมกลุ่ม DPP-4i และ SGLT2i (จำนวนผู้ป่วย 126 ราย) หลังใช้ยาครั้งที่ 1

ผลการตรวจ	Mean ± SD		
	ก่อนใช้ยา	หลังใช้ยาครั้งที่ 1	ผลต่างหลังได้รับยา
HbA1C (mg%)	8.57 ± 1.69	7.99 ± 1.65	-0.58 ± 1.43

ตารางที่ 4 ผลการตรวจ HbA1C ภายหลังได้รับยาสูตรเดี่ยวและสูตรผสมกลุ่ม DPP-4i และ SGLT2i ครั้งที่ 2 (จำนวนผู้ป่วย 118 ราย)

ผลการตรวจ	Mean ± SD		
	หลังใช้ยาครั้งที่ 1	หลังใช้ยาครั้งที่ 2	ผลต่างหลังได้รับยา
HbA1C (mg%)	7.99 ± 1.65	7.98 ± 1.80	-0.01 ± 1.23

มากกว่าร้อยละ 8.5 อย่างไรก็ตาม พบว่า 10 ราย (ร้อยละ 25.64) ได้รับยาไม่ตรงตามข้อบ่งใช้ ในจำนวนนี้ 2 ราย มี BMI อยู่ระหว่าง 25 – 29.9 กิโลกรัมต่อตารางเมตร และ 3 ราย มี BMI อยู่ระหว่าง 30 กิโลกรัมต่อตารางเมตร และพบ 4 ราย ที่มีประวัติโรคไตเรื้อรัง (ระดับ 3-4) ร่วมด้วย แต่มี HbA1C อยู่ระหว่างร้อยละ 7–8.5 ซึ่งในปี พ.ศ. 2563 Kidney Disease: Improving global Outcomes (KDIGO) ได้ออกแนวทางโดยกำหนดเป้าหมายระดับน้ำตาลสะสม HbA1C ในผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับการฟอกเลือดให้อยู่ในช่วง น้อยกว่า ร้อยละ 6.5 ถึงน้อยกว่า ร้อยละ 8.0 โดยพิจารณากำหนดเป้าหมายระดับ HbA1C น้อยกว่า ร้อยละ 6.5 ถึงน้อยกว่า ร้อยละ 7.0 เพื่อป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่เกิดกับหลอดเลือดฝอย (microvascular complications) หรือกำหนดเป้าหมายของ HbA1C น้อยกว่า ร้อยละ 7.5 ถึงน้อยกว่า ร้อยละ 8.0 ในผู้ที่มีโรคประจำตัวหลายโรค หรือผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ซึ่งเป็นสาเหตุที่ยาจะมีประสิทธิภาพในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานร่วมกับมีโรคไตเรื้องรัง[15] ดังนั้นหากพิจารณาผู้ป่วยที่ประเมินพบความไม่เหมาะสมในการใช้ยาจะพบปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยดังนี้ การมีโรคร่วมมากกว่าหรือเท่ากับ 2 โรคขึ้นไป พบ 97 ราย (ร้อยละ 76.98) และโรคร่วม ที่เป็นมากที่สุด 2 อันดับแรกคือ โรคความดันโลหิตสูงและโรคไขมันในเลือดสูงส่งผลทำให้เกิดความเสี่ยงของหลอดเลือดแข็งตัวนำไปสู่โรคหลอดเลือดและหัวใจเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญ

2). การประเมินประสิทธิผลของยากลุ่ม SGLT2i และยากลุ่ม DPP-4i พบค่า HbA1C ลดลงในช่วง 3 เดือนแรก ร้อยละ 0.58±1.43 หลังการตรวจครั้งที่ 1 จากนั้นค่า HbA1C จะลดลงเพียง ร้อยละ 0.01±1.23 หลังการตรวจครั้งที่ 2 สอดคล้องกับข้อมูลการศึกษาทั้งในประเทศและต่างประเทศที่มีการศึกษาถึงประสิทธิผลในการลด HbA1C[16] ได้เท่ากับ ร้อยละ 0.5-0.7 อีกทั้งยากลุ่มยังคงมีมูลค่าสูงสำหรับการรักษาเบาหวาน แต่การลดค่า HbA1C ยังไม่สามารถลดได้ตามเกณฑ์ในผู้ป่วยแต่ละรายจึงอาจต้องเปรียบเทียบความคุ้มค่ากับการป้องกันความเสี่ยงทางโรคหลอดเลือด หากพบว่าภายหลังการใช้ยายังไม่สามารถลดค่า HbA1C ลงได้ตามเป้าหมายแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยอาจต้องปรับเปลี่ยนยารวมทั้งให้ความรู้เกี่ยวกับการออกกำลังกายและการจำกัดการบริโภคน้ำตาลและไขมันเพื่อลดความเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับโรคหัวใจและหลอดเลือด

สรุปผลการศึกษา

ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ได้รับยาสูตรเดี่ยวและสูตรผสมในกลุ่ม SGLT2i และ DPP-4i ได้รับการประเมินความเหมาะสมในการใช้ยาได้มากถึง ร้อยละ 83.34 และยาในกลุ่มนี้จะมีประสิทธิผลในการลดค่า HbA1C ได้ดีในช่วงแรก หลังจากนั้นอาจต้องมีการติดตามและปรับเปลี่ยนแนวทางการรักษาตามลักษณะของผู้ป่วย การกำหนดเป้าหมายของการรักษาแต่ละรายและนำข้อมูลมาเป็นแนวทางในการพัฒนาปรับปรุงแบบประเมิน DUE ในครั้งต่อไปได้อีกด้วย การศึกษาประสิทธิผลของยาในการลด HbA1C ในผู้ป่วยภายหลังการใช้ยาในช่วง 12 สัปดาห์แรก HbA1C มีค่าลดลงได้มากที่สุด สอดคล้องกับผลการศึกษาของทั้งในประเทศและต่างประเทศ อย่างไรก็ตามหากผู้ป่วยสามารถควบคุมระดับน้ำตาลให้อยู่ในเกณฑ์ที่ปกติ รวมถึงการควบคุมระดับไขมันและปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเพื่อส่งเสริมสุขภาพที่ดีขึ้นนั้น จะทำให้ผู้ป่วยมีอายุที่ยืนยาวและมีคุณภาพชีวิตที่ดี

ข้อเสนอแนะ

จากการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่าผู้ป่วยเบาหวานส่วนใหญ่ที่มีระดับน้ำตาลสะสมเกินเกณฑ์ คือประชากรวัยทำงาน (อายุ 25-59 ปี) ซึ่งคิดเป็น ร้อยละ 73 ของผู้ป่วยเบาหวานทั้งหมด ภาวะแทรกซ้อนจากโรคเบาหวานในกลุ่มนี้ส่งผลให้รัฐสูญเสียกำลังแรงงานเนื่องจากการขาดงาน นอกจากนี้ยังต้องเพิ่มงบประมาณในการรักษาภาวะโรคแทรกซ้อน เช่น โรคไตและโรคหัวใจ ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อการจัดสรรงบประมาณด้านสาธารณสุขอื่นๆ เพื่อแก้ไขปัญหาดังกล่าว ขอเสนอแนะดังนี้ โรงพยาบาล: จัดตั้งทีมสหวิชาชีพ (ประกอบด้วยแพทย์ พยาบาล

นักโภชนาการ และเภสัชกร) เพื่อให้คำปรึกษา จัดอบรม ติดตามผลการรักษาและปรับยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย โดยใช้ช่องทางที่หลากหลาย เช่น คลินิกโรคเบาหวาน การสื่อสารทางโทรศัพท์และแอปพลิเคชัน เพื่อให้ความรู้และติดตามสุขภาพของผู้ป่วย ภาครัฐ: การวิเคราะห์ความคุ้มค่าแสดงให้เห็นว่าการใช้ยาดังกล่าวสามารถลดค่าใช้จ่ายในการรักษาภาวะแทรกซ้อนในระยะยาวได้อย่างมีนัยสำคัญ ควรพิจารณานำยาเหล่านี้เข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ นอกจากนี้ภาครัฐควรสนับสนุนการวิจัยเพื่อประเมินความคุ้มค่าและความเหมาะสมของการใช้ยาในบริบทของประเทศไทย ผู้ป่วย: ปฏิบัติตามคำแนะนำของแพทย์อย่างเคร่งครัดโดยรับประทานยาตามเวลา ควบคุมอาหาร ออกกำลังกายอย่างและตรวจระดับน้ำตาลอย่างสม่ำเสมอ นอกจากนี้ ควรได้รับการสนับสนุนจากครอบครัวและชุมชนในการดูแลตนเอง

เอกสารอ้างอิง

1. กรมควบคุมโรค [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: กระทรวงสาธารณสุข; 2564 [สืบค้นเมื่อ 2 มีนาคม 2567]. แหล่งข้อมูล: https://ddc.moph.go.th/brc/news.php?deptcode=brc&news=21692
2. สมศักดิ์ เทียมเก่า. โรคเบาหวานและโรคหลอดเลือดสมอง. วารสารประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย. [อินเทอร์เน็ต]. 2562 [สืบค้นเมื่อ 20 มีนาคม 2567]. แหล่งข้อมูล: http://www.neurothai.org/images/journal/2019/vol35_no4/9TOPIC%20REVIEW.pdf
3. สมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย. (2566). แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน. [อินเทอร์เน็ต]. 2566 [สืบค้นเมื่อ 15 มกราคม 2567]. แหล่งที่มา: https://drive.google.com/file/d/1OAIDiCyGsJYA1-wTAxoOu6yL_YL9c7IG/view
4. Lipscombe L, Booth G, Butalia S, Dasgupta K, Eurich TD, Goldenberg R, et al. Pharmacologic glycemic management of type 2 diabetes in adults. Diabetes Canada [Internet]. 2018 [cited 2024 Mar 21]. Available from: https://www.diabetes.ca/health-care-providers/clinical-practice-guidelines/chapter-13#panel-tab_FullText
5. Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. Drug Des Devel Ther [Internet]. 2014 [cited 2024 Jan 25]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25246775/
6. Thewjitcharoen Y, Yenseung N, Malidaeng A, Nakasatien S, Chotwanvirat P, Krittiyawong S, et al. Effectiveness of long-term treatment with SGLT2 inhibitors: real-world evidence from a specialized diabetes center. Diabetology & Metabolic Syndrome [Internet]. 2017 [cited 2024 Mar 21]. Available from: https://dmsjournal.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s13098-017-0297-y.pdf
7. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. EMPAREG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes . N Engl J Med [Internet]. 2015 [cited 2024 Jan 15]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26378978/
8. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med [Internet]. 2019 [cited 2024 Jan 20]. Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1812389
9. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in

type 2 diabetes. N Engl J Med [Internet]. 2017 [cited 2024 Jan 28]. Available from: www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1611925

10. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen O, et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. JAMA [Internet]. 2019 [cited 2024 Mar 2]. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2714646
11. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med [Internet]. 2015 [cited 2024 Feb 10]. Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1501352
12. Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, Kubiak R, Patel S, Dugi KA, et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Obesity and Metabolism [Internet]. 2010 [cited 2024 Mar 2]. Available from: https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1463-1326.2010.01326.x
13. Khadka B, Tiwari ML, Timalsina B, Risal P, Gupta S, Acharya D. Prevalence and factors associated with microalbuminuria among type 2 diabetic patients. JNMA J Nepal Med Assoc [Internet]. 2018 [cited 2024 Feb 15]. Available from: https://www.jnma.com.np/jnma/index.php/jnma/article/view/3469
14. Showail AA, Ghoraba M. The association between glycemic control and microalbuminuria in type 2 diabetes. Saudi J Kidney Dis Transpl [Internet]. 2016 [cited 2024 Feb 15]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27215237
15. Kulabusaya B, Chaijamorn W. Anti-hyperglycemic therapies in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease; based on the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2020. KKU J Med. 2021;7(3):1–11. Available from: https://e-research.siam.edu/wp-content/uploads/2021/11/Pharmacy-2021-Abstract-Anti-hyperglycemic-Therapies-in-Patients-with-Diabetes-Mellitus.pdf
16. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes. Ann Intern Med [Internet]. 2016 [cited 2024 Jan 24]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27088241/