วารสารวิชาการสาธารณสุข
ปีที่ ๑๗ ฉบับที่ ๖ พฤศจิกายน - ธันวาคม ๒๕๕๑

Journal of Health Science
Vol. 17 No. 6 November - December 2008

Review Article

ทบทวนวรรณกรรม

การใช้อินซูลินแอนะล็อกในการรักษาผู้ป่วยเบาหวาน

จันทนา พัฒนเภสัช
โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข

บทคัดย่อ เบาหวานเป็นโรคเรื้อรังซึ่งผู้ป่วยจะต้องควบคุมดูแลตนเองอย่างต่อเนื่อง ทั้งในด้านการกินอาหาร การออกกำลังกาย และการใช้ยา โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ซึ่งร่างกายไม่สามารถผลิตอินซูลินได้หรือผลิตได้น้อยจึงจำเป็นต้องได้รับยาฉีดอินซูลินทุกวันเพื่อเลียนแบบการหลั่งอินซูลินตามธรรมชาติในคนปรกติ ล่าสุดได้มีการพัฒนาอินซูลินแอนะล็อกโดยการเปลี่ยนแปลงตำแหน่งของกรดอะมิโนในโมเลกุลอินซูลินทำให้คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์เปลี่ยนไปแต่เนื่องจากอินซูลินแอนะล็อกมีราคาแพงกว่าอินซูลินแบบเดิมที่ใช้อยู่ จึงอาจเหมาะสมที่จะใช้ในผู้ป่วยเบาหวานเฉพาะกลุ่ม บทความฉบับนี้จึงรวบรวมข้อมูลของอินซูลินแอนะ-ล็อกในด้านประสิทธิผลทางคลินิกและด้านเศรษฐศาสตร์เปรียบเทียบกับอินซูลินชนิดเดิม โดยรวบรวมจากผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบในต่างประเทศเพื่อใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานประกอบการคัดเลือกยาเข้าโรงพยาบาล และการเลือกใช้ยาของบุคลากรทางการแพทย์

คำสำคัญ: **อินซูลิน, อินซูลินแอนะล็อก, เบาหวาน**

บทนำ

โรคเบาหวานเป็นภาวะที่ร่างกายมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่าปรกติ เกิดขึ้นเนื่องจากร่างกายไม่สามารถนำน้ำตาลในเลือดซึ่งได้จากอาหารไปใช้ได้ตามปรกติ สามารถแบ่งโรคเบาหวานได้เป็น 4 ประเภท ได้แก่ 1) โรคเบาหวานชนิดที่ 1 (type I diabetes mellitus) เป็นโรคเบาหวานที่เกิดจากการทำลายเบตาเซลล์ของตับอ่อน ส่วนใหญ่เกิดจาก autoimmune โรคเบาหวานชนิดนี้จำเป็นต้องได้รับอินซูลินทุกวันเพื่อเลียนแบบการหลั่งอินซูลินตามธรรมชาติในคนปรกติเพื่อป้องกันการเกิดภาวะ ketoacidosis 2) โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (type II diabetes mellitus) เป็นโรคเบาหวานที่เกิดจากภาวะดื้ออินซูลินร่วมกับความผิดปรกติในการหลั่งอินซูลินของตับอ่อน ซึ่งเป็นชนิดที่พบได้บ่อยที่สุด หากใช้มาตรการควบคุมอาหารและออกกำลังกายไม่ได้ผลดี ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จะได้รับยาลดระดับน้ำตาลใน

เลือดชนิดกินอย่างน้อย 1 ชนิด และบางรายอาจได้รับอินซูลินร่วมด้วย 3) โรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (gestational diabetes mellitus) เป็นโรคเบาหวานหรือความผิดปรกติของความทนต่อกลูโคสที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกขณะตั้งครรภ์ ไม่ควรใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดกินเนื่องจากยาสามารถผ่านรกได้ จึงต้องใช้อินซูลิน 4) โรคเบาหวานที่เกิดจากสาเหตุอื่น ๆ (other specific types of diabetes) ได้แก่ โรคเบาหวานที่เกิดจากความผิดปรกติทางพันธุกรรมที่ทราบชนิดชัดเจน โรคของตับอ่อน ความผิดปรกติของฮอร์โมน ยาหรือสารเคมีและอื่น ๆ[1,2]

เนื่องจากอินซูลินแอนะล็อกมีราคาแพงกว่าอินซูลินแบบเดิมที่ใช้อยู่ จึงมีข้อสงสัยว่าอินซูลินแอนะล็อกมีความเหมาะสมหรือไม่ที่จะใช้ในผู้ป่วยเบาหวานทุกรายหรือเฉพาะกลุ่ม บทความนี้รวบรวม ข้อมูลของอินซูลินแอนะล็อกในด้านประสิทธิผลทาง คลินิก (clinical efficacy) และด้านเศรษฐศาสตร์ (economic implication) เปรียบเทียบกับอินซูลินชนิดเดิมหรือฮิวแมนอินซูลิน (human insulin) จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบในต่างประเทศ

อินซูลินที่มีใช้ในระยะแรกนำมาจากสัตว์ (หมู วัว) ต่อมาในราวปี ค.ศ. 1980 มีการใช้เทคโนโลยี recombinant DNA ในการผลิตฮิวแมนอินซูลินซึ่งมี antigenic reaction ลดลง ผลข้างเคียงน้อย และดูดซึมได้ดีกว่า ล่าสุดได้มีการพัฒนาอินซูลินแอนะล็อกโดยการเปลี่ยนแปลงตำแหน่ง และ/หรือต่อเติมกรดอะมิโนในโมเลกุลอินซูลินทำให้คุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ (physicochemical) เปลี่ยนแปลงไป สามารถแบ่งชนิดของอินซูลินที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน ตามระยะเวลาการออกฤทธิ์ได้ดังตารางที่ 1

อินซูลินออกฤทธิ์รวดเร็ว (rapid-acting insulin analogue) และอินซูลินออกฤทธิ์ระยะสั้น (short-acting insulin) ใช้เพื่อเลียนแบบการตอบสนองของ endogenous insulin ต่ออาหารที่กิน (bolus insulin) เพื่อ

ตารางที่ 1 การแบ่งชนิดของอินซูลินตามระยะเวลาการออกฤทธิ์

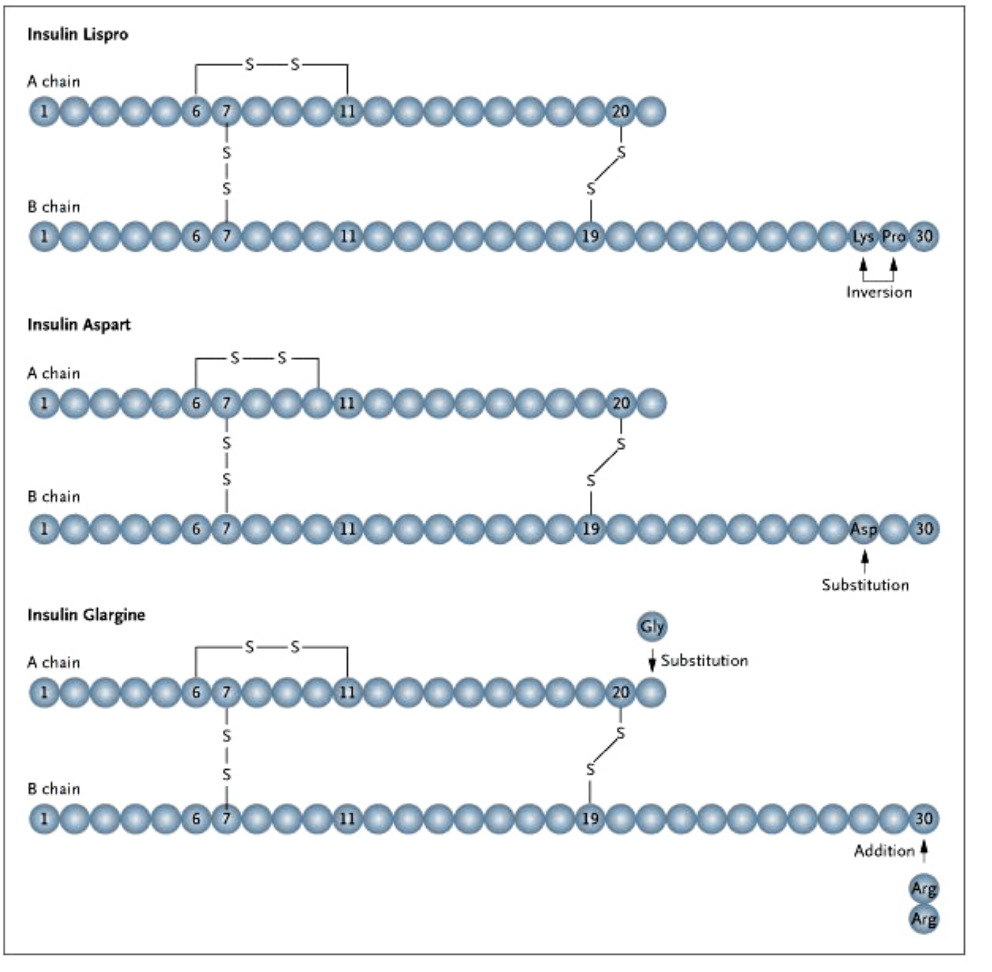
Insulin Preparation	Onset (hr)	Peak (hr)	Duration (hr)
1. Rapid-acting			
- Lispro, Aspart, Glulisine (analogue)	5-15 min	1 - 2	4- 6
2. Short-acting			
- Regular (soluble)	0.5-1	2 - 4	6 - 10
3. Intermediate-acting			
- NPH (isophane)	1 - 4	5 -10	10 - 16
- Lente (insulin zinc suspension)	3 - 4	6 -12	12 - 18
4. Long-acting			
- Ultralente (extended insulin zinc susp)	2 - 4	8 -16	16 - 20
- Glargine (analogue)	1 - 2	6- 8	24
- Detemir (analogue)	1 - 2	6 - 8	18 - 24
5. Pre-mixed			
- 70/30 (70% NPH / 30% regular)	0.5-1	Dual	10 - 16
- 50/50 (50% NPH / 50% regular)	0.5-1	Dual	10 - 16

ลดภาวะน้ำตาลสูงในเลือด (hyperglycemia) ในขณะที่อินซูลินออกฤทธิ์ระยะกลางหรือยาว (intermediate or long-acting insulin) ใช้เพื่อคงระดับอินซูลินปริมาณน้อยในกระแสเลือด ถือเป็นอินซูลินพื้นฐาน (basal insulin) โดยมีหน้าที่ควบคุมการสลายกรดไขมันอิสระจากเซลล์ไขมัน (lipolysis) และการปลดปล่อยกลูโคสจากตับ (output of hepatic glucose)[1]

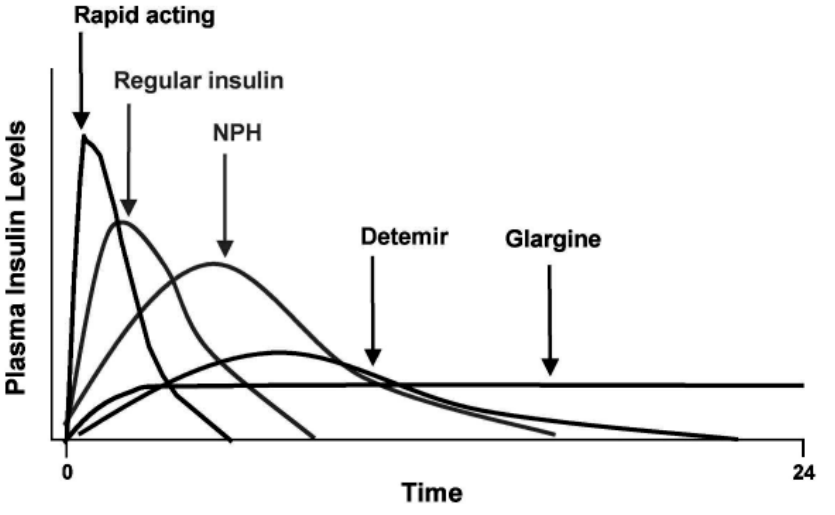
อินซูลินแอนะล็อก[2,3]

โมเลกุลอินซูลินเป็นโพลีเพปไทด์ (polypeptide) ที่ประกอบด้วย A chain (21 amino acids) และ B chain (30 amino acids) มีข้อจำกัดคือกรดอะมิโนตำแหน่งที่ 26 - 30 ของ B chain ไม่ใช่ส่วนสำคัญในการจับกับ insulin receptor แต่เป็นส่วนที่จับกันเองเป็นโมเลกุลคู่ (dimer) หรือหกโมเลกุล (hexamer) ซึ่งดูดซึมยากกว่าโมเลกุลเดี่ยว (monomers) การดัดแปลงโมเลกุลในส่วนนี้ทำให้เกิด rapid-acting insulin analogue เมื่อฉีดเข้าสู่ใต้ผิวหนังจะแตกตัวเป็นโมเลกุลเดี่ยว ทำให้ใช้เวลาในการดูดซึมสั้นกว่ามากเมื่อเทียบกับ regular insulin และมีระดับยาในกระแสเลือดมากกว่าเท่าตัว ดังรูปที่ 2

Insulin Lispro (ILis) เป็น rapid-acting insulin analogue ชนิดแรกที่ได้รับการพัฒนา เกิดจากการสลับตำแหน่งกันของกรดอะมิโน proline และ lysine ตำแหน่งที่ 28 และ 29 ของ B chain ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาในประเทศสหรัฐอเมริกา ค.ศ. 1996



รูปที่ 1 โมเลกุล Insulin analogue[3]



รูปที่ 2 ระดับอินซูลินในกระแสเลือดของอินซูลินต่างชนิด[4]

Insulin Aspart (IAsp) เกิดจากการแทนที่กรดอะมิโน proline ด้วย aspartic acid ในตำแหน่งที่ 28 ของ B chain ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาในประเทศสหรัฐอเมริกาใน ค.ศ. 2000

Insulin Glulisine (IGlu) เกิดจากการแทนที่กรดอะมิโน glutamine ด้วย lysine ในตำแหน่งที่ 29 ของ B chain ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาในประเทศสหรัฐอเมริกา ค.ศ. 2004

Insulin Glargine (IGla) เกิดจากการแทนที่กรดอะมิโน asparagine ด้วย glycine ในตำแหน่งที่ 21 ของ A Chain และเพิ่มกรดอะมิโน arginine อีก 2 ตัวในตำแหน่งที่ 30 ของ B Chain ทำให้เกิด shift in the isoelectric point ส่งผลให้โมเลกุลจับกันเป็นก้อนอยู่ในบริเวณที่ฉีด และค่อย ๆ ปลดปล่อยอินซูลินเข้ากระแสเลือดอย่างช้า ๆ ไม่มีระดับสูงสุด (peakless) ออกฤทธิ์อยู่ได้นาน สามารถให้ยาวันละครั้ง การฉีดในบริเวณที่แตกต่างกันจะมีอัตราการดูดซึมไม่แตกต่างกัน ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาในประเทศสหรัฐอเมริกา ค.ศ. 2000

Insulin Detemir (IDet) เกิดจากการแทนที่กรดอะมิโนในตำแหน่งที่ 30 ของ B Chain ด้วย 14-C-fatty acid chain (myristic acid) ส่งผลให้ IDet จับกันเองและจับกับโปรตีนอัลบูมิน (albumin) ในบริเวณที่ฉีด ทำให้ดูดซึมช้า ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาในประเทศสหรัฐอเมริกา ค.ศ. 2005

ในประเทศไทย Insulin aspart, Insulin lispro และ Biphasic insulin lispro (Insulin lispro + Insulin lispro protamine) ได้รับการบรรจุเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2551 หมวด ง* (ให้ใช้เฉพาะกรณีผู้ป่วยเกิดภาวะน้ำตาลต่ำในเลือดบ่อยเมื่อใช้ฮิวแมนอินซูลินหรือ

**บัญชี ง หมายถึง รายการยาที่มีหลายข้อบ่งใช้ แต่มีความเหมาะสมที่จะใช้เพียงบางข้อบ่งใช้หรือมีแนวโน้มจะมีการสั่งใช้ยาไม่ถูกต้อง หรือเป็นรายการยาที่มีราคาแพง จึงเป็นกลุ่มยาที่มีความจำเป็นต้องมีการระบุข้อบ่งใช้และเงื่อนไขการสั่งใช้ยา การใช้บัญชียาหลักแห่งชาติไปอ้างอิงในการเบิกจ่ายควรนำข้อบ่งใช้และเงื่อนไขการสั่งใช้ไปประกอบในการพิจารณาอนุมัติการเบิกจ่ายจึงจะก่อประโยชน์สูงสุด ทั้งนี้ยาในบัญชี ง จำเป็นต้องใช้สำหรับผู้ป่วยบางราย แต่อาจทำให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย หรือก่อปัญหาเชื้อดื้อยาที่ร้ายแรง การสั่งใช้ยาซึ่งต้องให้สมเหตุผลเกิดความคุ้มค่าสมประโยชน์จะต้องอาศัยการตรวจวินิจฉัยและพิจารณาโดยผู้ชำนาญเฉพาะโรคที่ได้รับการฝึกอบรมในสาขาวิชาที่เกี่ยวข้องจากสถานฝึกอบรมหรือได้รับวุฒิบัตรหรือหนังสืออนุมัติจากแพทยสภา หรือทันตแพทยสภาเท่านั้น และโรงพยาบาลจะต้องมีระบบการกำกับประเมินและตรวจสอบการใช้ยา (Drug Utilization Evaluation, DUE) โดยต้องมีการเก็บข้อมูลการใช้ยาเหล่านั้นเพื่อตรวจสอบในอนาคตได้*

เพื่อควบคุมภาวะ postprandial hyperglycemia)[5]

การทบทวนทางคลินิก

วิธีการศึกษา

ทบทวนวรรณกรรมจาก 4 แหล่ง ได้แก่ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health[2] The Cochrane Collaboration[6,7] และ Health Technology Assessment (HTA)[8] ซึ่งทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review) และ Meta-analysis ของอินซูลินแอนะล็อกในด้านประสิทธิผลทางคลินิกจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ เช่น MEDLINE, BIOSIS Preview, PASCAL, EMBASE ระหว่าง ปี ค.ศ. 1990 - มกราคม 2006 โดยคัดเลือกการศึกษาแบบ randomized controlled trial ที่เปรียบเทียบอินซูลินแอนะล็อกกับฮิวแมนอินซูลิน หรือยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดกิน (oral antidiabetic drug) กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ชนิดที่ 2 หรือผู้ป่วยเบาหวานขณะตั้งครรภ์ พิจารณาผลการรักษาจากการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด (ระดับ HbA1c และระดับน้ำตาลในเลือดทั้งขณะอดอาหาร ก่อนอาหาร และหลังอาหาร) ภาวะน้ำตาลต่ำในเลือด (hypoglycemic episodes) การเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ (adverse events) อัตราการตาย (mortality) คุณภาพชีวิต (quality of life) และอาการแทรกซ้อนจากเบาหวาน (complications from diabetes)

ผลการทบทวนทางคลินิกของ rapid-acting insulin analogue

กลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ที่ได้รับ ILis หรือ IAsp มีระดับ HbA1c ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับฮิวแมนอินซูลินเล็กน้อย ส่วนการใช้ ILis ในเด็กพบว่าการลดลงของระดับ HbA1c ไม่แตกต่างจากการใช้ฮิวแมนอินซูลิน แต่พบว่าในกลุ่มที่ให้อินซูลินใต้ผิวหนังอย่างต่อเนื่อง (continuous subcutaneous insulin infusion) หรือกลุ่มผู้ใหญ่ที่ทำการศึกษานานกว่า 3 เดือน มีระดับ HbA1c ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับฮิวแมนอินซูลินอย่างชัดเจน

กลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ที่ได้รับ ILis มีอัตราการเกิดภาวะน้ำตาลต่ำในเลือดเวลากลางคืน (nocturnal hypoglycemia) ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับฮิวแมนอินซูลินอย่างมีนัยสำคัญ แต่การเกิดภาวะน้ำตาลต่ำในเลือดแบบรุนแรงและแบบภาพรวม (overall and severe hypoglycemia) ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับฮิวแมนอินซูลิน ส่วนระดับน้ำตาลในเลือดหลังอาหาร (postprandial blood glucose level) ของกลุ่มที่ได้รับ ILis ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับฮิวแมนอินซูลินอย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่ระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหารและก่อนอาหารไม่แตกต่างกัน ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ อัตราการตาย และคุณภาพชีวิตพบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ใช้ rapid-acting insulin analogue กับกลุ่มที่ใช้ฮิวแมนอินซูลิน

ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับ rapid-acting insulin analogue (ILis, IAsp หรือ IGlu) เทียบกับกลุ่มที่ได้รับฮิวแมนอินซูลินพบว่าระดับ HbA1c การเกิดภาวะน้ำตาลต่ำในเลือด และคุณภาพชีวิตไม่แตกต่างกัน แต่ถ้าเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาเม็ดลดระดับน้ำตาลในเลือดแล้ว กลุ่มที่ได้รับ rapid-acting insulin analogue (ILis, IAsp หรือ IGlu) มีระดับ HbA1c ลดลงและมีระดับความพึงพอใจมากกว่า

การใช้ rapid-acting insulin analogue ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่ตั้งครรภ์ พบว่าระดับ HbA1c รวมทั้งการเกิดภาวะน้ำตาลต่ำในเลือดไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับฮิวแมนอินซูลิน

ผลการทบทวนทางคลินิกของ long-acting insulin analogue

วัตถุประสงค์การใช้ long-acting insulin เพื่อคงระดับอินซูลินปริมาณน้อยในกระแสเลือด ในทางปฏิบัติพบว่าแพทย์มักสั่งจ่าย NPH มากกว่า ดังนั้นการศึกษาส่วนใหญ่จึงเปรียบเทียบ long-acting insulin analogue กับ NPH

ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ที่ใช้ IGla มีระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหาร (fasting blood glucose) ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ใช้ NPH ในขณะที่การลดลงของ HbA1c ไม่ต่างกัน ในด้านการลดการเกิดภาวะน้ำตาลต่ำในเลือดเวลากลางคืน พบว่า IGla มีข้อดีเหนือกว่า NPH ในกรณีที่เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ NPH วันละ 1 ครั้งเท่านั้น

ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับการรักษาด้วย basal insulin การใช้ long-acting insulin analogue ให้ผลทางคลินิกที่เหนือกว่า NPH เล็กน้อยในการลดการเกิดภาวะน้ำตาลต่ำในเลือด ทั้ง overall, symtomatic และ nocturnal hypoglycemia จึงควรระมัดระวังการใช้ IGla หรือ IDet จนกว่าจะมีข้อมูลด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยในระยะยาวที่เพียงพอ

การเกิดภาวะน้ำตาลต่ำในเลือดแบบรุนแรงในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 และ 2 ไม่ต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับ IGla เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ NPH

การศึกษาเกี่ยวกับผลของ long-acting insulin analogue ในระยะยาวต่ออาการแทรกซ้อนของเบาหวาน เช่น microvascular และ macrovascular complications ยังมีข้อมูลไม่เพียงพอที่จะสรุปได้ แต่จากการที่ long-acting insulin analogue ให้ผลในการลดระดับน้ำตาลในเลือดและระดับ HbA1c ไม่ต่างจาก NPH มากนัก ดังนั้นจึงพอจะคาดเดาได้ว่า long-acting insulin analogue ไม่น่าจะมีข้อดีเหนือกว่า NPH ด้านอาการแทรกซ้อนของผู้ป่วยเบาหวานในระยะยาว

การทบทวนทางเศรษฐศาสตร์

วิธีการศึกษา

การทบทวนทางเศรษฐศาสตร์ของ rapid-acting insulin analogue ใช้ข้อมูลจาก Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health[2] ซึ่งเป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) จากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ MEDLINE, BIOSIS Preview, PASCAL, EMBASE, Pubmed, the Cochrane Library and Health Economic Evaluations Database (HEED) ระหว่าง ค.ศ. 1990 - มกราคม 2006 ซึ่งคัดเลือกการศึกษาทางเศรษฐศาสตร์ เช่น cost-minimization analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-benefit analysis ที่เปรียบเทียบอินซูลินแอนะล็อกกับฮิวแมนอินซูลิน หรือยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดกิน กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ชนิดที่ 2 หรือผู้ป่วยเบาหวานขณะตั้งครรภ์

การทบทวนทางเศรษฐศาสตร์ของ long-acting insulin analogue ใช้ข้อมูลจาก Health Technology Assessment (HTA)[8] ซึ่งทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบตั้งแต่ ค.ศ.1966 - กุมภาพันธ์ 2002 แต่พบเพียงเอกสารของบริษัทอเวนตีสที่ส่งให้ National Institute for Clinical Excellence (NICE) ซึ่งเป็นการเปรียบเทียบต้นทุนประสิทธิผล (cost-effectiveness analysis) ของ IGla กับ NPH แต่ทีมงาน HTA พบว่าแบบจำลองมีข้อผิดพลาดเกี่ยวกับการตั้งสมมติฐานและวิธีการคำนวณ ส่งผลให้ต้นทุนต่อปีสุขภาวะ (cost/QALY) มีค่าต่ำ ทีมงานจึงปรับค่าของตัวแปรต่าง ๆ ในแบบจำลองและวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลอีกครั้ง ตัวแปรสำคัญที่ถูกปรับเปลี่ยนคือประสิทธิผลการใช้ยา ซึ่งในแบบจำลองนี้พิจารณาจาก utility ที่เพิ่มขึ้นจากการหลีกเลี่ยงภาวะน้ำตาลต่ำในเลือด 1 ครั้ง

ในด้านการใช้ทรัพยากรทางสุขภาพของผู้ป่วยเบาหวานที่ใช้ long-acting insulin analogue ทบทวนจากการศึกษาของ Miller, et al[9] ซึ่งศึกษาการใช้ทรัพยากรทางสุขภาพและค่าใช้จ่ายอันเนื่องมาจากการใช้ IGla ที่โรงพยาบาลทหารผ่านศึกในประเทศอเมริกา โดยเปรียบเทียบกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ IGla จำนวน 5,064 ราย กับกลุ่มที่ใช้อินซูลินชนิดอื่นจำนวน 69,944 ราย เป็นระยะเวลา 12 เดือน ทำการจับคู่แบบ 1:14 (ตัวแปรที่ควบคุม เช่น ลักษณะประชากร โรคร่วม ระดับ HbA1c ความรุนแรงของโรค) คำนวณผลต่างของการใช้ทรัพยากรทางการแพทย์และค่าใช้จ่ายของแต่ละคู่ แล้วนำมาหาค่าเฉลี่ย

ผลการทบทวนทางเศรษฐศาสตร์ของ rapid-acting insulin analogue

ต้นทุนรวมค่ารักษาพยาบาล (total health care cost) ของกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่ใช้ ILis ไม่ต่างจากกลุ่มที่ใช้ฮิวแมนอินซูลิน[2] แม้ว่ากลุ่มที่ใช้ ILis จะมีต้นทุนค่ายาที่สูงกว่า แต่มีต้นทุนการรักษาตัวในโรงพยาบาลต่ำกว่ากลุ่มที่ใช้ฮิวแมนอินซูลิน ส่วนอัตราการมาใช้บริการที่แผนกผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามการศึกษาต้นทุนค่ารักษาพยาบาลในครั้งนี้ได้จากข้อมูลการเรียกเก็บเงิน (claim data) เพียง 12 เดือน[2] ควรมีการศึกษาระยะยาวกว่านี้มายืนยันอีกครั้งหนึ่ง

เมื่อศึกษาความเต็มใจจ่าย (willingness to pay) พบว่ากลุ่มตัวอย่างมีความเต็มใจจ่าย ILis หรือ biphasic ILis สูงกว่าฮิวแมนอินซูลิน หรือฮิวแมนอินซูลิน 70/30 เนื่องจาก ILis หรือ biphasic ILis มีความสะดวกในการใช้มากกว่า สามารถให้ยาก่อนอาหาร 5-15 นาที แตกต่างจากฮิวแมนอินซูลินซึ่งต้องให้ยาก่อนอาหารอย่างน้อย 30 นาที ปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่อความเต็มใจจ่ายอีกปัจจัยหนึ่งได้แก่การเกิดภาวะน้ำตาลต่ำในเลือดเวลากลางคืนของ rapid-acting insulin analogue ที่มีโอกาสเกิดน้อยกว่าฮิวแมนอินซูลิน[2]

ผลการทบทวนทางเศรษฐศาสตร์ของ long-acting insulin analogue

ต้นทุนประสิทธิผลของ IGla ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 มีค่าเท่ากับ £3,496 - 4,978 / QALY ส่วนในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีค่าเท่ากับ £32,508 - 43,411 / QALY ขึ้นกับแบบบรรจุของยา (vial or catridge)

การศึกษาของ Miller, et al[9] พบว่ากลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่ใช้ IGla มีจำนวนวันนอนลดลง 2.4 วันนอน/ราย/ปี ค่าใช้จ่ายผู้ป่วยในลดลง 820 ดอลลาร์/ราย/ปี ในขณะที่จำนวนครั้งผู้ป่วยนอกเพิ่มขึ้น 1.6 ครั้ง/ราย/ปี ค่าใช้จ่ายผู้ป่วยนอกเพิ่มขึ้น 279 ดอลลาร์/ราย/ปี เมื่อพิจารณาภาพรวมของค่าใช้จ่ายพบว่า ผู้ที่ใช้ IGla มีค่ายาเพิ่มขึ้น 374 ดอลลาร์/ราย/ปี แต่ค่าใช้จ่ายด้านสุขภาพทั้งหมดลดลง 166 ดอลลาร์/ราย/ปี (95%CI = -$290 to $622) และไม่มีความแตกต่างทางสถิติ

ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม จิตวิทยาสังคม

พฤติกรรม สภาพจิตใจ และจิตวิทยาสังคมมีผลต่อการควบคุมโรคเบาหวาน ผู้ป่วยมักรู้สึกท้อแท้ต่อภาระในการดูแลตัวเองจนนำไปสู่ diabetes burn-out คือไม่สามารถดูแลตัวเองให้ดีอย่างต่อเนื่อง ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ที่เป็นผู้ใหญ่พบว่ามีภาวะซึมเศร้าเพิ่มขึ้น การมีภาวะกดดันทางอารมณ์ เช่น ความกลัวระดับน้ำตาลต่ำในเลือด ความพยายามควบคุมโรค ทำให้พฤติกรรมเปลี่ยนแปลง ขาดการดูแลตัวเองทั้งในเรื่องอาหาร ออกกำลังกาย การใช้ยาและผลเสียอื่น ๆ อีกหลายอย่าง นำไปสู่การควบคุมโรคที่ตกต่ำลง เกิดอาการแทรกซ้อนตามมา ในเด็กและหญิงวัยรุ่นมักมีภาวะความผิดปรกติในการกินและไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ดี ทำให้เกิดอาการแทรกซ้อนเร็วกว่าปรกติ ในกรณีนี้ การใช้ rapid-acting insulin analogue อาจช่วยเพิ่มความยืดหยุ่นในการกินอาหาร ประเภทคาร์โบไฮเดรต เวลาในการกินอาหาร และความหลากหลายของอาหารที่กิน ทำให้ไม่ต้องข่มความรู้สึกมากนัก ในทางทฤษฎีแล้วน่าจะช่วยให้สามารถควบคุมโรคได้ดีขึ้น แม้ว่าจะมีการใช้อินซูลินแอนะล็อกอย่างแพร่หลายในประเทศต่าง ๆ แต่ระยะเวลาที่ยาอยู่ในท้องตลาดยังไม่นานพอที่จะพิจารณาถึงผลในระยะยาว เช่น mitogenicity

สรุป

Rapid-acting insulin analogue

การใช้ rapid-acting insulin analogue มีผลดีทางคลินิกไม่มากนักในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานส่วนใหญ่ที่ได้รับการรักษาด้วยอินซูลิน เนื่องจากพบว่าในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ที่ได้รับ ILis หรือ IAsp มีระดับ HbA1c ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับฮิวแมนอินซูลินเพียงเล็กน้อย ข้อดีของ

rapid-acting insulin analogue ที่เหนือกว่าฮิวแมนอินซูลินคือสามารถลดอัตราการเกิดภาวะน้ำตาลต่ำในเลือดเวลากลางคืน และลดระดับน้ำตาลในเลือดหลังอาหารได้ดีกว่า ส่วนการใช้ rapid-acting insulin analogue ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่าระดับ HbA1c อัตราการเกิดภาวะน้ำตาลต่ำในเลือด และคุณภาพชีวิตไม่แตกต่างจากผู้ที่ใช้ฮิวแมนอินซูลิน ในด้านต้นทุนค่ารักษาพยาบาลพบว่าไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ใช้ ILis กับกลุ่มที่ใช้ฮิวแมนอินซูลิน แต่พบว่าผู้ป่วยชอบใช้ ILis มากกว่าฮิวแมนอินซูลินเนื่องจากใช้สะดวกกว่า สามารถให้ยาก่อนอาหารได้ทันที

Long-acting insulin analogue

IGla สามารถลดอัตราการเกิดภาวะน้ำตาลต่ำในเลือดเวลากลางคืนได้ดีกว่าก็ต่อเมื่อเทียบกับการใช้ NPH วันละ 1 ครั้ง ส่วนผลการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่ต่างกัน ในทางเศรษฐศาสตร์พบว่าต้นทุนค่ารักษาพยาบาลไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ใช้ IGla กับกลุ่มที่ใช้ NPH เมื่อประเมินต้นทุนประสิทธิผลพบว่าการใช้ IGla มีความคุ้มค่าเมื่อเทียบกับ NPH ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 (£3,496 - 4,978 / QALY) ส่วนในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีต้นทุนประสิทธิผลสูงกว่ามากคือ £32,508 - 43,411 / QALY)

จะเห็นได้ว่าอินซูลินแอนะล็อกมีผลดีทางคลินิกไม่มากนักในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานส่วนใหญ่ที่ได้รับการรักษาด้วยอินซูลิน หากผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับอินซูลินชนิดเดิมเปลี่ยนมาใช้อินซูลินแอนะล็อกจะส่งผลให้ค่าใช้จ่ายด้านยาสูงขึ้น ดังนั้นบุคลากรทางการแพทย์ควรพิจารณาการใช้อินซูลินแอนะล็อกในผู้ป่วยเบาหวานเป็นรายกรณี และควรมีความรอบคอบต่อการทำการตลาดของอินซูลินแอนะล็อกจนกว่าจะมีข้อมูลยืนยันด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยในระยะยาว โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานขณะตั้งครรภ์ซึ่งยังมีข้อมูลสนับสนุนที่ไม่เพียงพอ

เอกสารอ้างอิง

1. Yadav S, Parakh A. Insulin therapy. Indian pediatrics 2006; 43:863-72.
2. Banerjee S, Tran K, Li H, Cimon K, Daneman D, Simpson SH, et al. Short-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of cost-effectiveness. Canada: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
3. Hirsch IB. Insulin analogues. N Engl J Med 2005; 352(2):174-83.
4. Valitutto M. Common crossroads in diabetes management. Osteopath Med Prim Care 2008;2:4.
5. คณะกรรมการแห่งชาติด้านยา. บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2551 [online] 2551 [สืบค้นเมื่อ 27 ก.พ. 2551]; แหล่งข้อมูล: URL: http://ed2547.thaifda.com
6. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus (Review) [online]. 2007 [cited 2007 Sep 20]; Available from: URL: http://mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD003287/pdf_fs.html
7. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim S, Gratzer T, Plank J, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus (Review) [online] 2007 [cited 2007 Sep 20]; Available from: URL: http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD005613/pdf_fs.html
8. Warren E, Weatherey-Jones E, Chilcott J, Beverley C. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine [online] 2004 [cited 2007 Sep 11]; Available from: URL: http://www.hta.ac.uk/fullmono/mon845.pdf
9. Miller DR, Gardner JA, Hendricks AM, Zhang Q, Fincke BG. Health care resource utilization and expenditures associated with the use of insulin glargine. Clinical Therapeutics 2007; 29(3):478-87.

Abstract **Insulin Analogues in the Treatment of Diabetes Mellitus**

Juntana Pattanaphesaj

Health Intervention and Technology Assessment Program

Journal of Health Science **2008; 17:1031-9.**

Diabetes mellitus, a chronic metabolic disorder, requires patients to take care themselves continuously including food control, exercise and active role in their treatment. All patients with type 1 diabetes mellitus, which their pancreas cannot produce enough insulin, need insulin to stay alive. They require multiple daily injections of insulin to mimic normal insulin secretion that varies with food consumed. Modifying the amino acid sequence of insulin molecule has developed newer analogues which the pharmacokinetic (i.e. absorption rate, time to peak) was changed. However, there is uncertainty about whether the use of insulin analogues is justified for all or some diabetic group because they are more expensive than conventional insulin. This article concludes from a systematic review and a meta-analysis which were undertaken to evaluate the clinical and economic implications of using insulin analogues for the treatment of diabetes mellitus, relative to conventional insulin. This information can help healthcare professionals in drug selection and drug use appropriately.

Key words: **insulin, insulin analogues, diabetes mellitus**