

Original Article

Effects of dapagliflozin on vascular calcification among patients with chronic kidney disease without diabetes: a randomized controlled trial

Yingluk Watcharananan, Sathit Kurathong

*Division of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine Vajira Hospital,
Navamindradhiraj University*

Abstract

Background: Chronic kidney disease (CKD) impairs the metabolic pathways and renal regulation, induces the release of proinflammatory cytokines and leads to endothelial and vascular smooth muscle cell injury. This injury results in subsequently increased vascular stiffness and calcification. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2i) have been proved to be cardio- and renoprotective. The outlying mechanism involves not only lowering glucose but is also hemodynamic-related and alters cytokine and adipokine production. This could explain the desired result of improved vascular stiffness, vascular calcification or inflammation.

Methods: This study was performed as a single center, prospective, double-blinded, randomized placebo-controlled trial among nondiabetic patients with CKD stages 3-4 in Vajira Hospital between July and October 2019. They were randomized to receive dapagliflozin 10 mg daily or placebo for 4 months. The primary outcomes were differences in vascular calcification measured by ankle-brachial index (ABI) and cardio-ankle vascular index (CAVI). The secondary outcomes were change in inflammatory markers, eGFR, albuminuria and other adverse events.

Results: Fifty-seven patients were enrolled in the study, including 29 patients in the dapagliflozin group and 28 patients in the placebo group. Patients in the dapagliflozin group showed no improvement in vascular stiffness (right ABI; dapagliflozin 1.01 ± 0.13 vs. placebo 1.02 ± 0.15 , $p = 0.847$, left ABI; dapagliflozin 0.99 ± 0.14 vs. placebo 1.02 ± 0.10 , $p = 0.244$) nor in vascular calcification (right CAVI; dapagliflozin 9.06 ± 1.77 vs. placebo 7.81 ± 2.18 , $p = 0.021$, left CAVI; dapagliflozin 8.96 ± 1.65 vs. placebo 9.03 ± 3.40 , $p = 0.913$). Patients in the dapagliflozin group presented no significant change in inflammatory markers while the control group exhibited increased inflammatory markers. No serious adverse effect related to dapagliflozin was found in either group.

Conclusion: Beneficial effects of dapagliflozin on vascular stiffness or vascular calcification were inconclusive in this study. However, dapagliflozin could have significantly attenuated the inflammatory process which was evidently aggravated in the placebo group.

Keywords: chronic kidney disease, dapagliflozin, vascular calcification

Original Article

การศึกษาแบบทดลองสุ่มของยา dapagliflozin ต่อการเกิดการแข็งตัวของหลอดเลือด ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ไม่เป็นเบาหวาน

ยิ่งลักษณ์ วัชรานานันท์, สาทิต คุระทอง

หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

บทคัดย่อ

บทนำ: โรคไตเรื้อรังทำให้กระบวนการทางเมแทบอลิซึม และการควบคุมการทำงานของไตผิดปกติ กระตุ้นให้เกิดการบาดเจ็บของเซลล์ที่บุผนังหลอดเลือดและเซลล์กล้ามเนื้อเรียบผนังหลอดเลือด ส่งผลให้เกิดการแข็งตัวของหลอดเลือดและกลายเป็นชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือด ยารักษาโรคเบาหวานกลุ่ม sodium glucose co-transporter type 2 inhibitor (SGLT2i) นอกจากกลไกในการลดระดับน้ำตาลในเลือดแล้วยังได้รับการพิสูจน์ว่ามีคุณสมบัติในการป้องกันโรคหัวใจและชะลอการเสื่อมของไต โดยยาสามารถลดการสร้างและการปล่อยสารก่อการอักเสบ ทำให้ช่วยลดการบาดเจ็บของเซลล์ที่บุผนังหลอดเลือด ลดการแข็งตัวของหลอดเลือด และลดการเกิดชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือดได้

วัตถุประสงค์: การศึกษานี้จึงมีจุดประสงค์เพื่อศึกษาผลของยา dapagliflozin ต่อการแข็งตัวของหลอดเลือด และตัวบ่งชี้การอักเสบในผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวาน

วิธีการศึกษา: การศึกษาแบบ prospective, double-blinded, randomized placebo-controlled trial ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 3-4 ซึ่งมีได้เป็นเบาหวานที่โรงพยาบาลวชิรพยาบาลตั้งแต่เดือนกรกฎาคม-ตุลาคม พ.ศ. 2562 ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการสุ่มแบ่งเป็นกลุ่มได้รับยา dapagliflozin ขนาด 10 มก./วัน เทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก เป็นระยะเวลา 4 เดือน ทั้งสองกลุ่มจะได้รับการรักษามาตรฐานร่วมด้วย ผลลัพธ์หลักของการศึกษานี้เพื่อประเมินความแตกต่างของการแข็งตัวของหลอดเลือด โดยใช้เครื่องประเมินสถานะหลอดเลือดแดงแข็ง ankle-brachial index (ABI) และ cardio-ankle vascular index (CAVI) ผลลัพธ์รองประเมินการเปลี่ยนแปลงของค่าบ่งชี้การอักเสบ การเปลี่ยนแปลงของค่าการทำงานของไต และอุบัติการณ์ไม่พึงประสงค์ของยา

ผลการศึกษา: ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 57 ราย แบ่งเป็นกลุ่ม dapagliflozin 29 ราย และกลุ่มควบคุม 28 ราย ไม่พบความแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม dapagliflozin และกลุ่มควบคุม ในการเปลี่ยนแปลงการยืดหยุ่นของหลอดเลือด (ABI ขวา; dapagliflozin 1.01 ± 0.13 เทียบกับ ยาหลอก 1.02 ± 0.15 , $p = 0.847$, ABI ซ้าย; dapagliflozin 0.99 ± 0.14 เทียบกับ ยาหลอก 1.02 ± 0.10 , $p = 0.244$) การแข็งตัวชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือดด้านขวาพบว่ากลุ่มควบคุมมีแนวโน้มดีกว่า (CAVI ขวา; dapagliflozin 9.06 ± 1.77 เทียบกับ ยาหลอก 7.81 ± 2.18 , $p = 0.021$, แต่ไม่พบความแตกต่างในด้านซ้าย (CAVI ซ้าย; dapagliflozin 8.96 ± 1.65 เทียบกับ ยาหลอก 9.03 ± 3.40 , $p = 0.913$) ในขณะที่ผู้ป่วยในกลุ่มยา dapagliflozin ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของค่าบ่งชี้การอักเสบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ขณะที่กลุ่มควบคุมแสดงถึงการเพิ่มขึ้นของค่าบ่งชี้การอักเสบ และไม่พบอุบัติการณ์ไม่พึงประสงค์ของยาที่ร้ายแรงในทั้งสองกลุ่ม

สรุป: ไม่พบประโยชน์ของยา dapagliflozin ต่อการเกิดการแข็งตัวของหลอดเลือดและนำไปสู่การกลายเป็นชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือด แต่อย่างไรก็ตามยา dapagliflozin สามารถยับยั้งค่าบ่งชี้การอักเสบ ซึ่งในกลุ่มยาหลอกพบการเพิ่มขึ้นของค่าบ่งชี้การอักเสบอย่างเด่นชัด

คำสำคัญ: โรคไตเรื้อรัง, dapagliflozin, การแข็งตัวของหลอดเลือด

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ.สาธิต คุระทอง หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช 681 ถนนสามเสน แขวงวชิรพยาบาล เขตดุสิต กรุงเทพมหานคร 10300 Email: sathitk@gmail.com

บทนำ

โรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease) หมายถึง การมีความผิดปกติของโครงสร้างและ/หรืออัตราการทำงานของไตลดลงมากกว่าสามเดือน โดยข้อมูลของ อติพรและคณะ¹ ดำเนินศึกษาวิจัยใน 10 จังหวัดครอบคลุมพื้นที่ทุกภูมิภาคของประเทศไทยตั้งแต่ปี พ.ศ. 2550 – 2551 รายงานความชุกของโรคไตเรื้อรังที่ร้อยละ 17.5 โดยเฉพาะในกรุงเทพมหานครตัวเลขอาจสูงถึง 1 ใน 4 ของทั้งหมด ซึ่งในโรคไตเรื้อรังมีกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบทั้งแบบเรื้อรังและเฉียบพลันเป็นประจำทำให้เซลล์ภูมิคุ้มกันในร่างกายจะทำปฏิกิริยากับกระบวนการอักเสบเหล่านี้ ทำให้เกิดภาวะเครียดจากออกซิเดชัน (oxidative stress) สร้างสารอนุมูลอิสระในรูปแบบไนโตรเจนและออกซิเจน โรคไตเรื้อรังจึงมีการเชื่อมโยงอย่างมีนัยสำคัญต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดก่อนวัยอันควร อันเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่พบบ่อยที่สุดของโรคไตเรื้อรัง²⁻⁴

ภาวะเครียดจากออกซิเดชันสัมพันธ์กับกลไกการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในโรคไตเรื้อรัง คือการที่โรคไตเรื้อรังมี protein-bound uremic toxin ทำให้เกิดกระบวนการอักเสบและกลายเป็นพังผืด (oxidative stress-inflammation-fibrosis process)⁵ รวมถึงมี advanced glycation end product ส่งผลให้ตัวรับอิสระ oxidative stress เพิ่มขึ้น ทำให้เกิดความเสียหายของหลอดเลือด⁶ กระตุ้นระบบ renin-angiotensin-aldosterone ระบบซิมพาเทติก⁶ และกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด (innate immune system) ที่นำไปสู่การอักเสบและความผิดปกติของหลอดเลือด (vascular dysfunction)⁸ เกิดการสูญเสียหน้าที่และรูปร่างของเซลล์ endothelium หรือเซลล์บุผนังหลอดเลือด⁹ ส่งผลให้มีการสมานแผล เกิดการแบ่งตัวของเซลล์เพิ่มขึ้น กระตุ้นให้เม็ดเลือดขาวในกระแสเลือดเคลื่อนมาเกาะติดที่เซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด และก่อให้เกิดการอักเสบขึ้น ในระยะเวลานานทำให้ผนังหลอดเลือดหนาตัวขึ้น มีแคลเซียมมาสะสมจนรัศมีของหลอดเลือดลดลง (vascular calcification) เสียความยืดหยุ่นของหลอดเลือดไป¹⁰⁻¹²

ยาที่ใช้สำหรับลดระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 มีหลายกลุ่ม โดยในปี พ.ศ. 2555 ทาง American Diabetes Association (ADA) และ The European Association for the Study of Diabetes (EASD) ได้ตีพิมพ์บทความเกี่ยวกับคำแนะนำในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2¹³ มีการเพิ่มยาใหม่ที่สามารถใช้ลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ คือ ยาในกลุ่ม sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) ซึ่งยา dapagliflozin เป็นยาชนิดแรกในกลุ่มที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา

SGLT2i ถูกขับออกทางไตเพื่อไปออกฤทธิ์ที่ท่อไตส่วนต้น ซึ่งเป็นบริเวณที่มี SGLT2 ปริมาณมาก และรับผิดชอบการดูดกลับของกลูโคสถึงร้อยละ 90 SGLT2i ทำหน้าที่แข่งขันกับกลูโคสที่ถูกกรองผ่านไต ในการจับกับโปรตีนขนส่ง SGLT2 ที่อยู่บริเวณ brush border ของเซลล์ proximal tubule ทำให้กลูโคสถูกดูดกลับลดลง และถูกขับออกทาง

ปัสสาวะพร้อมกับโซเดียม หรือเกิดภาวะ glycosuria และ natriuresis ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลง¹⁴⁻¹⁶ ทั้งนี้ยังสามารถลดความดันเลือด ความดันเลือดซิสโตลิกลดลง 2.8-4.9 มม.ปรอท ความดันเลือดไดแอสโตลิกลดลง 1.5-2.0 มม.ปรอท และน้ำหนักลดลงประมาณ 1.6-2.5 กก. ซึ่งเป็นผลมาจากการขับกลูโคสและโซเดียมออก ร่วมกับการเพิ่มการใช้พลังงานจากไขมัน ทำให้ปริมาณไขมันร่างกายลดลง^{17,18}

อย่างไรก็ตามจากหลายการศึกษาพบประโยชน์ของยาในกลุ่ม SGLT2i ที่สามารถช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ลดน้ำหนัก ลดการเสื่อมของหัวใจ ลดอัตราการเสียชีวิตจากหัวใจล้มเหลว รวมทั้งชะลอความเสื่อมของไต¹⁹⁻²² โดยน่าจะเกิดจากผลของยาเอง ที่ไม่ได้เกี่ยวกับผลในการลดระดับน้ำตาล ซึ่งหนึ่งในประสิทธิภาพของยาที่สามารถลดภาวะการอักเสบในร่างกายได้ มีการศึกษาวิจัยในการใช้ยาในกลุ่ม SGLT2i ในหนู พบว่ามีส่วนช่วยลดการเกิดหลอดเลือดแดงแข็ง และสามารถลดค่าซีการอักเสบได้^{23,24} จึงเป็นที่มาว่ายาในกลุ่ม SGLT2i น่าจะสามารถลดภาวะการอักเสบของหลอดเลือด ทำให้เซลล์ endothelium กลับมาทำงานได้ดีขึ้น ลดปัจจัยที่จะนำไปสู่การแข็งตัวของหลอดเลือดและการมีแคลเซียมสะสม และมีการศึกษา SGLT2i ในผู้ป่วยเบาหวานพบว่ามีส่วนช่วยในการแข็งตัวของหลอดเลือดดีขึ้นได้เช่นเดียวกัน²⁵

Dapagliflozin ผ่านการรับรองจาก The U.S. Food and Drug Administration (FDA)²⁶ ว่ามีความปลอดภัยในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่มีค่าการกรองของไตไม่น้อยกว่า 60 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร แต่มีการศึกษาในผู้ป่วยที่มีค่าการกรองของไตอยู่ในระหว่าง 30-60 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร²¹ การศึกษานี้จะทำการศึกษาการใช้ยา dapagliflozin ในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน และมีค่าการกรองของไตอยู่ในช่วงระหว่าง 20-59 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร โดยอ้างอิงข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรม Canagliflozin study²² พบว่าสามารถใช้ยาในกลุ่มนี้ได้จนถึงระยะก่อนบำบัดทดแทนไต โดยไม่ได้ทำให้ผู้ป่วยได้รับผลเสีย แต่ยังไม่เคยมีการศึกษาทดลองในกลุ่มประชากรที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน เนื่องจากเป็นยาใหม่ การศึกษายังไม่ครอบคลุมทั้งหมด จึงเป็นที่มาของวัตถุประสงค์ที่สนใจในการศึกษาคั้งนี้

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นแบบ single center, prospective, double-blinded, randomized placebo-controlled study ผู้เข้าร่วมการศึกษาคือผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เข้ารับการรักษาในแผนกผู้ป่วยนอก ที่โรงพยาบาลวชิรพยาบาล ตั้งแต่เดือนกรกฎาคม-ตุลาคม พ.ศ. 2562 และเป็นผู้ที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์ ดังนี้

เกณฑ์การคัดเลือกเข้า

- ผู้ป่วยอายุ 18-80 ปี
- ผู้ป่วยที่ถูกวินิจฉัยโรคไตเรื้อรังระยะ 3-4 ที่มีค่าการกรองของไตอยู่ที่ 20-59 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร
- ผู้ป่วยไม่ได้ถูกวินิจฉัยว่าเป็นเบาหวาน

เกณฑ์การคัดออก

- ผู้ป่วยที่มีการวางแผนการผ่าตัดในอนาคต
- ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน < 30 วัน
- ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวขั้นรุนแรง (NYHA functional class 3-4)
- ผู้ป่วยที่มีกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายบีบตัวลดลง (severe left ventricular dysfunction; left ventricular ejection fraction < 30%)
- ผู้ป่วยที่กำลังเป็นโรคเมเร็ง
- ผู้ป่วยที่มีภาวะหรือโรคที่กำลังมีการอักเสบเรื้อรัง เช่น โรคเอสแอลอี โรคไขข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคลำไส้อักเสบ
- ผู้ป่วยมีภาวะตับอักเสบ ค่าเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติ
- ผู้ป่วยตั้งครรภ์ หรืออยู่ในช่วงกำลังให้นมบุตร
- ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม calcimimetics drug เช่น cinacalcet มาก่อน
- ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้ยาหรือต้องมีการปรับขนาดยาแคลเซียมหรือวิตามินดี เพิ่มเติมในระหว่างที่ทำการรักษา เช่น ภาวะขาดวิตามินดี ภาวะพร่องฮอร์โมนพาราไทรอยด์ เป็นต้น
- ผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ

เกณฑ์การหยุดการวิจัย

- ผู้เข้าร่วมการศึกษาทนผลข้างเคียงของยาทดลองไม่ได้ เช่น
1. มีการแพ้ยา เช่น มีผื่นขึ้น หรือ อาการปากบวม หน้าบวม
 2. ความดันโลหิตต่ำ คือ การมีระดับความดันโลหิตน้อยกว่า 90/60 มม.ปรอท โดยอาการที่สามารถพบได้ เช่น เวียนศีรษะ หน้ามืด หัวใจเต้นเร็ว ใจสั่น ตาเบลอ มองภาพไม่ชัด อ่อนเพลีย เป็นต้น
 3. ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ อาศัยเกณฑ์ 3 ข้อ ตาม Whipple's Triad ได้แก่
 - 3.1 ระดับน้ำตาลในเลือด capillary blood glucose < 55 มก./ดล.
 - 3.2 มีอาการที่เข้าได้กับอาการของน้ำตาลในเลือดต่ำ ได้แก่ มือสั่น ใจสั่น เหงื่อออก หงุดหงิด กระวนกระวาย อ่อนเพลีย ตาลาย เป็นลม สับสน พุดผิปกติ พฤติกรรมเปลี่ยนแปลง การเคลื่อนไหวผิดปกติ ชัก หหมดสติและเสียชีวิตได้
 - 3.3 อาการดังกล่าวหายไปเมื่อได้รับน้ำตาลกลูโคส

ขนาดประชากรที่ต้องการศึกษา

เนื่องจากไม่มีการศึกษามาก่อนหน้าจึงไม่มีค่าสถิติในการอ้างอิงเพื่อใช้ในการคำนวณขนาดตัวอย่างตามวิธีการประมาณค่าขนาดตัวอย่างโดยใช้สูตรคำนวณขนาดตัวอย่าง ดังนั้นการกำหนดขนาดตัวอย่างในการศึกษานี้ใช้การประมาณค่าขนาดตัวอย่างจากโปรแกรม G power version 3.1.9.2 โดยกำหนดระดับนัยสำคัญ $\alpha = 0.05$ อำนาจการทดสอบ 0.8 (ร้อยละ 80) อัตราส่วนขนาดตัวอย่างกลุ่มทดลองต่อกลุ่มควบคุม (allocation ratio) เท่ากับ 1 และผู้วิจัยกำหนดค่า effect size เท่ากับ 0.8 ทั้งนี้ขนาดตัวอย่างที่คำนวณได้จากโปรแกรมได้จำนวนตัวอย่างที่จะต้องให้มีจำนวนไม่น้อยกว่า 26 รายต่อกลุ่ม

ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

ผู้เข้าเกณฑ์การคัดเลือกทุกรายจะได้รับทราบข้อมูลและขั้นตอนการศึกษาโดยละเอียด และลงนามให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมการศึกษา ผู้เข้าร่วมการวิจัยได้รับการซักประวัติตรวจร่างกาย สืบค้นข้อมูลเกี่ยวกับโรคประจำตัว ประวัติการรักษา และประวัติการรับประทานยา หลังจากนั้นแบ่งผู้เข้าร่วมการวิจัย เป็นกลุ่ม dapagliflozin และกลุ่มควบคุม ในอัตราส่วน 1:1 โดยการสุ่มแบบ block of four ทั้งแพทย์ที่ทำการรักษา ผู้วิจัย และผู้เข้าร่วมวิจัยจะไม่ทราบว่ายาที่ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับเป็น dapagliflozin หรือ placebo (double-blinded) ซึ่งข้อมูลของยาจะเปิดเผยเมื่อสิ้นสุดการวิจัย หรือเกิดผลข้างเคียงรุนแรงต่อผู้เข้าร่วมวิจัย ยาวิจัยเป็นยา dapagliflozin tablet ซึ่งนำเข้ามาโดยบริษัท แอสตราเซนเนกา (Forxiga® เลขที่ทะเบียนยา 1C 64/57 (N)) ใน 1 เม็ด ขนาด 10 มก. หรือยาหลอกที่มีลักษณะภายนอกเหมือนกันกับยาวิจัยทุกประการ ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้ dapagliflozin หรือยาหลอกรับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนอาหารเช้า เป็นระยะเวลารวมทั้งสิ้น 4 เดือน ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการเจาะเลือดเพื่อตรวจ complete blood count (CBC), blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Cr), electrolyte, calcium, phosphate, liver function test (LFT), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), serum interleukin-6 (IL-6), fasting blood sugar (FBS), lipid profile, ketone, urinalysis (UA), urine albumin to creatinine ratio (UACR), parathyroid hormone (PTH), vitamin D level, uric acid และได้รับการตรวจประเมินหลอดเลือดแดงส่วนปลาย โดยการใช้เครื่องมาตรฐานเป็นการตรวจแบบไม่รุกรานเข้าไปในร่างกาย ทำการตรวจวัดความยืดหยุ่นหลอดเลือดแดงโดยประเมินจากภาวะหลอดเลือดอุดตัน จะตรวจวัดค่าดัชนีความดันเลือดตัวบนข้อเท้าเทียบกับแขน (ankle-brachial index; ABI) โดยจะวัดความดันหลอดเลือดที่ข้อเท้าและแขนทั้งสองข้างในท่านอนราบ จากนั้นให้นำค่าที่วัดได้ไปคำนวณด้วยสูตร ดัชนีความดันโลหิตของข้อเท้าเทียบกับแขน = ความดันเลือดตัวบนของข้อเท้า หาร ด้วย ความดันเลือดตัวบนของแขน การแปลผลคือถ้าค่า ABI < 0.9 บ่งชี้ว่ามีหลอดเลือดแดงอุดตัน ABI 0.91-0.99 น่าสงสัยจะเป็นโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน ABI 1.0-1.4 ปกติ²⁷ และการตรวจประเมินภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง โดยดูจากค่าดัชนีวัดความแข็งของหลอดเลือดแดงหัวใจ-ข้อเท้า (cardio-Ankle Vascular Index; CAVI) โดยใช้เครื่อง

ของบริษัท Fukada Denshi รุ่น Vasara VS-150N การแปลผลคือ ถ้าค่า CAVI > 9.0 ซึ่งบ่งชี้ว่า มีภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) CAVI 8.0-9.0 มีภาวะเสี่ยงต่อการเกิดหลอดเลือดแดงแข็ง CAVI < 8.0 ปกติ²⁸ สำหรับการตรวจวัด ABI และ CAVI ทั้งหมดจะกระทำโดยผู้ทำการศึกษาวิจัยเองทุกครั้ง

การดูแลของยา dapagliflozin ต่อการเปลี่ยนแปลงของการเกิดการแข็งตัวของหลอดเลือด จำเป็นที่ต้องใช้ค่า ABI และ CAVI ในการแปลผลร่วมกัน เนื่องจากกลไกการเกิดหลอดเลือดแข็งตัวในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเกิดจากปัจจัย 2 ส่วนหลัก คือการที่มี atherosclerosis และ vascular calcification

ที่ 1 เดือนผู้เข้าร่วมจะได้รับการพบแพทย์เพื่อประเมินผลข้างเคียงต่าง ๆ ที่อาจเกิดขึ้น ตรวจร่างกาย บันทึกสัญญาณชีพ และได้รับการเจาะเลือดเพื่อตรวจ CBC, BUN, Cr, electrolyte, FBS, ketone, urinalysis

ที่ 4 เดือนผู้เข้าร่วมจะได้รับการประเมินอาการ ผลข้างเคียง เจาะเลือดและได้รับการตรวจ ABI และ CAVI

อุบัติการณ์การเกิดโรคไตเฉียบพลันนิยามคือ ระดับครีเอตินินในเลือดเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 1.5 เท่าจากค่าตั้งต้น หรือเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 0.3 มก./ดล. ในช่วงระยะเวลา 7-90 วัน²⁹ ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกรายที่มีปัญหาโรคไตเฉียบพลัน จะได้รับการตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุและติดตามรักษาต่อไป

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลที่ได้จะนำมาวิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม SPSS statistics 22 โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา ในส่วนของข้อมูลพื้นฐานทั่วไป ข้อมูลตัวแปรเชิงคุณภาพจะนำเสนอเป็นความถี่และร้อยละ ส่วนตัวแปรเชิงปริมาณใช้การนำเสนอด้วยค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ถ้าข้อมูลมีการแจกแจงปกติ แต่ถ้าข้อมูลไม่มีการแจกแจงปกติจะนำเสนอด้วยค่ามัธยฐานและค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ ใช้สถิติเชิงอนุมาน ใช้การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของข้อมูลเชิงปริมาณระหว่างกลุ่มได้ยา dapagliflozin กับ placebo โดยใช้สถิติแบบ independent t test ถ้าข้อมูลมีการแจกแจงแบบปกติ และใช้ Mann-Whitney U test ถ้าข้อมูลไม่มีการแจกแจงปกติ ถ้าเป็นข้อมูลเชิงคุณภาพจะใช้การเปรียบเทียบ Chi-square หรือ Fisher's exact test ในการหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัย และใช้ค่าความแตกต่างอย่างง่ายสำคัญทางสถิติที่ p value < 0.05 โดยใช้ two-sided significant test

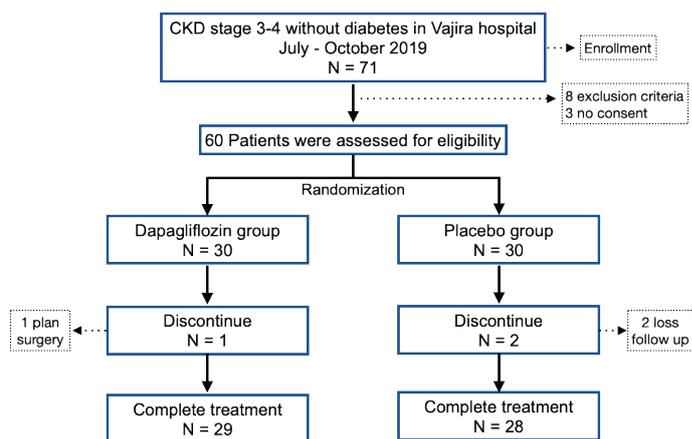
จริยธรรมการวิจัย

งานวิจัยนี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช และผู้เข้าร่วมวิจัยทุกรายได้รับทราบข้อมูล และให้การยินยอมก่อนเข้าร่วมวิจัย

ผลการศึกษา

ศึกษาในช่วงเดือนกรกฎาคม-ตุลาคม พ.ศ. 2562 มีผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 3-4 ที่ได้รับการรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลวชิรพยาบาลทั้งหมด 71 ราย เข้าเกณฑ์การศึกษา 60 ราย และถูกคัดออกจาก

การศึกษา 11 ราย โดย 8 รายเข้าได้กับเกณฑ์คัดออก 3 รายปฏิเสธที่จะเข้าร่วมวิจัย ได้ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 60 ราย แบ่งเป็นกลุ่ม dapagliflozin 30 ราย และกลุ่มยาหลอก 30 ราย มีผู้เข้าร่วมวิจัยที่ถูกคัดออกระหว่างการศึกษ โดยอยู่ในกลุ่ม dapagliflozin 1 ราย ที่จำเป็นต้องเข้ารับการผ่าตัดในแผนกตา และกลุ่มยาหลอก 2 ราย ที่ไม่มาติดตามการรักษา จึงเหลือผู้เข้าร่วมวิจัยที่อยู่จนครบการศึกษาในกลุ่ม dapagliflozin 29 ราย และ กลุ่มยาหลอก 28 ราย ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัย

ลักษณะพื้นฐาน

ผู้เข้าร่วมวิจัยมีอายุเฉลี่ย 67.79 ± 8.57 ปี เป็นเพศชาย 32 ราย (ร้อยละ 56.1) น้ำหนักเฉลี่ย 61.49 ± 14.00 ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 25.71 ± 8.97 กก./ตารางเมตร อัตราการกรองไตเฉลี่ย 38.77 ± 10.88 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร เมื่อแบ่งระยะของโรคไตเรื้อรัง พบว่าผู้เข้าร่วมวิจัยเป็นโรคไตเรื้อรังระยะ 3a 19 ราย (ร้อยละ 33) โรคไตเรื้อรังระยะ 3b 26 ราย (ร้อยละ 45) โรคไตเรื้อรังระยะ 4 12 ราย (ร้อยละ 21) ระยะเวลาการเป็นโรคไตเรื้อรัง 3-4 ปี ส่วนใหญ่มีโรคประจำตัวเป็นโรคความดันโลหิตสูง 51 ราย (ร้อยละ 89) โรคไขมันในเลือดสูง 40 ราย (ร้อยละ 70) โรคแทรกซ้อนชนิดที่เกิดกับหลอดเลือดขนาดใหญ่ 20 ราย (ร้อยละ 35) โดยเมื่อประเมินความยืดหยุ่นจากการวัดการอุดตันหลอดเลือดแดงส่วนปลาย พบค่าเฉลี่ย ABI ด้านขวาและด้านซ้าย คือ 0.99 ± 0.14 และ 1.00 ± 0.10 ตามลำดับ ซึ่งเข้าเกณฑ์น่าสงสัยเป็นโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน และเมื่อประเมินภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง พบค่าเฉลี่ย CAVI ด้านขวาและด้านซ้าย คือ 8.92 ± 2.01 และ 8.70 ± 1.85 ตามลำดับ ซึ่งเข้าเกณฑ์มีภาวะเสี่ยงต่อการเกิดหลอดเลือดแดงแข็งในพื้นที่ก่อนเริ่มให้ยา ส่วนค่าปัจจัยการอักเสบ ESR, CRP, IL-6 ทั้งกลุ่มยา dapagliflozin และกลุ่มยาหลอกไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย

ลักษณะพื้นฐาน	กลุ่ม dapagliflozin (29 ราย)	กลุ่มยาหลอก (28 ราย)	P-value
อายุ (ปี)	66.21±8.02	69.43±8.96	0.158
เพศชาย, จำนวน (ร้อยละ)	17 (58.6)	15 (53.6)	0.701
น้ำหนัก (กก.)	63.58±12.38	59.33±15.43	0.255
ดัชนีมวลกาย (กก./เมตร ²)	25.87±8.61	25.56±9.50	0.897
เส้นรอบเอว (ซม.)	91.02±12.92	87.71±15.08	0.378
อัตราการกรองไต (มล./นาที/1.73 ตารางเมตร)	39.97±10.16	37.54±11.65	0.404
ระยะโรคไตเรื้อรัง			0.252
3a, จำนวน (ร้อยละ)	9 (31.0)	10 (35.7)	
3b, จำนวน (ร้อยละ)	16 (55.2)	10 (35.7)	
4, จำนวน (ร้อยละ)	4 (13.8)	8 (28.6)	
ระยะเวลาของโรคไตเรื้อรัง (ปี)	4 (2-6)	3 (2-5)	0.462
สูบบุหรี่, จำนวน (ร้อยละ)	1 (3.4)	1 (3.6)	1.000
ดื่มสุรา, จำนวน (ร้อยละ)	1 (3.4)	4 (14.3)	0.194
ระดับน้ำตาลในเลือด (มก./ดล.)	99.07±11.92	94.89±10.25	0.166
ความดันโลหิตสูง, จำนวน (ร้อยละ)	27 (93.1)	24 (85.7)	0.423
ไขมันในเลือดสูง, จำนวน (ร้อยละ)	23 (79.3)	17 (60.7)	0.125
โรคแทรกซ้อนชนิดที่เกิดกับเส้นเลือดขนาดใหญ่, จำนวน (ร้อยละ)			
- โรคหลอดเลือดสมอง	5 (17.2)	3 (10.7)	0.706
- โรคหัวใจ	6 (20.7)	3 (10.7)	0.470
- โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน	2 (6.9)	1 (3.6)	1.000
โรคตับ, จำนวน (ร้อยละ)	2 (6.9)	3 (10.7)	0.670
ความดันโลหิตตัวบน (มม.ปรอท)	139.14±14.57	128.97±30.22	0.116
ความดันโลหิตตัวล่าง (มม.ปรอท)	75.48±10.41	71.57±12.95	0.213
Right ankle brachial index (ABI-R)	0.98±0.16	1.01±0.14	0.362
Left ankle brachial index (ABI-L)	1.00±0.12	1.01±0.10	0.995
Right cardio-ankle vascular index (CAVI-R)	8.91±1.64	8.95±2.37	0.952
Left cardio-ankle vascular index (CAVI-L)	8.86±1.82	8.54±1.90	0.510
Erythrocyte sedimentation rate (ESR) (มม./ชม.)	21 (11-42)	20 (10.25-44.5)	0.786
C-reactive protein (CRP) (มก./ลิตร)	2 (2-2.65)	2 (2-2)	0.590
Interleukin-6 (IL-6) (พิโคกรัม/มล.)	2.47 (1.61-4.4)	3.57 (2.40-6.68)	0.073
ฮีโมโกลบิน (กรัม/ดล.)	12.34±1.76	11.94±1.61	0.377
ระดับน้ำตาลในเลือด (มก./ดล.)	99.03±11.92	94.82±10.12	0.157
คอเลสเตอรอล (มก./ดล.)	194.69±51.23	193.50±45.59	0.819

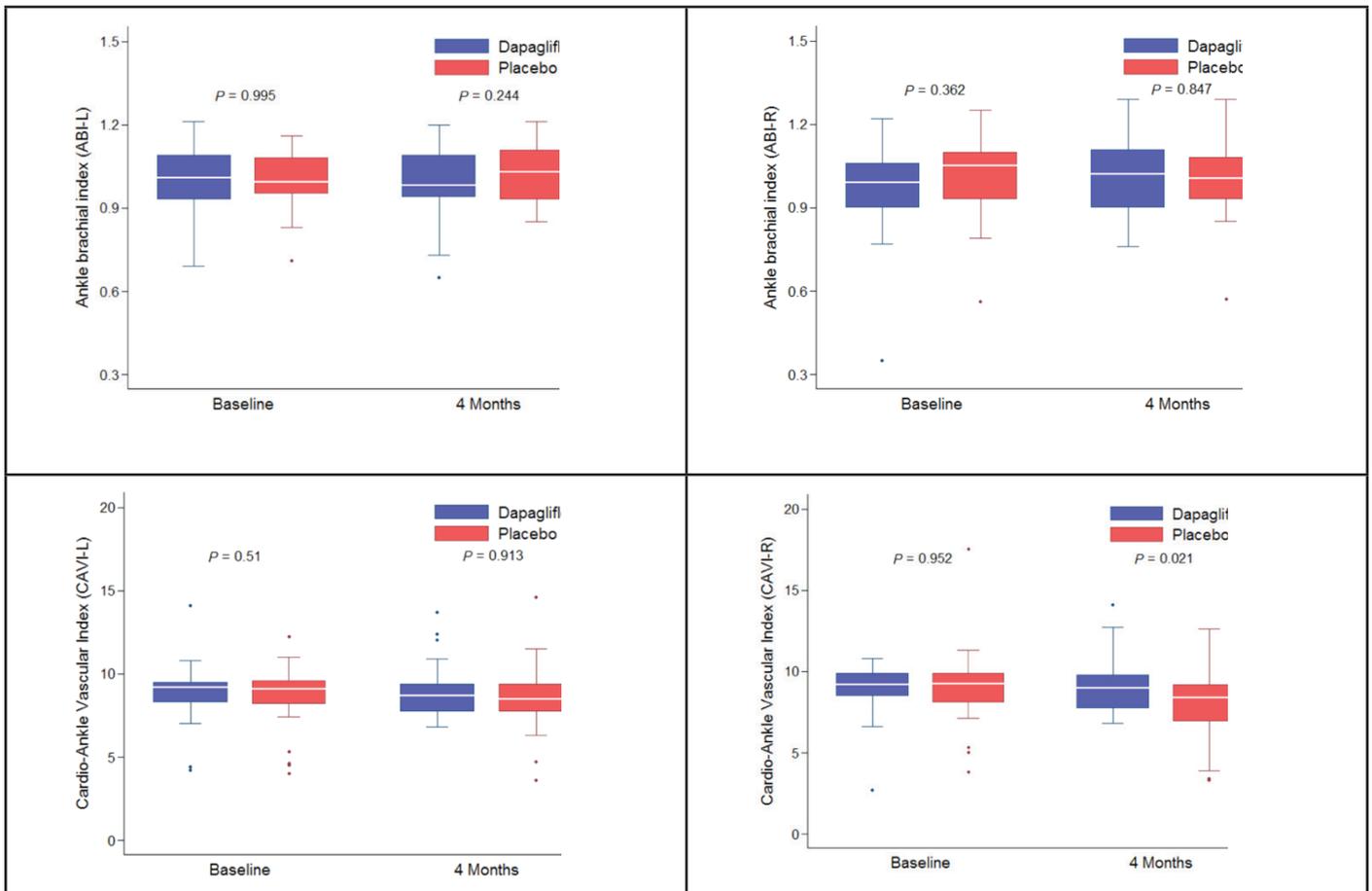
เอชดีแอล (มก./ดล.)	51.72±13.51	59.10±18.25	0.048
แอลดีแอล (มก./ดล.)	105.66±36.69	100.03±31.72	0.503
ไตรกลีเซอไรด์ (มก./ดล.)	125.1±69.06	121.97±91.25	0.237
UACR (มก./กรัม ครีเอตินิน)	379.06±801.37	549.41±812.07	0.340
แคลเซียม (มก./ดล.)	9.34±0.37	9.34±0.51	0.990
ฟอสฟอรัส (มก./ดล.)	3.90±0.64	3.91±0.56	0.999
พาราไทรอยด์ฮอร์โมน (พิโคกรัม/มล.)	67.24±47.47	73.38±45.67	0.472
ระดับวิตามินดี (นาโนกรัม/มล.)	26.02±7.21	27.65±9.87	0.330
กรดยูริก (มก./ดล.)	7.17±1.90	6.60±1.91	0.302

คำย่อ UACR, urine albumin creatinine ratio

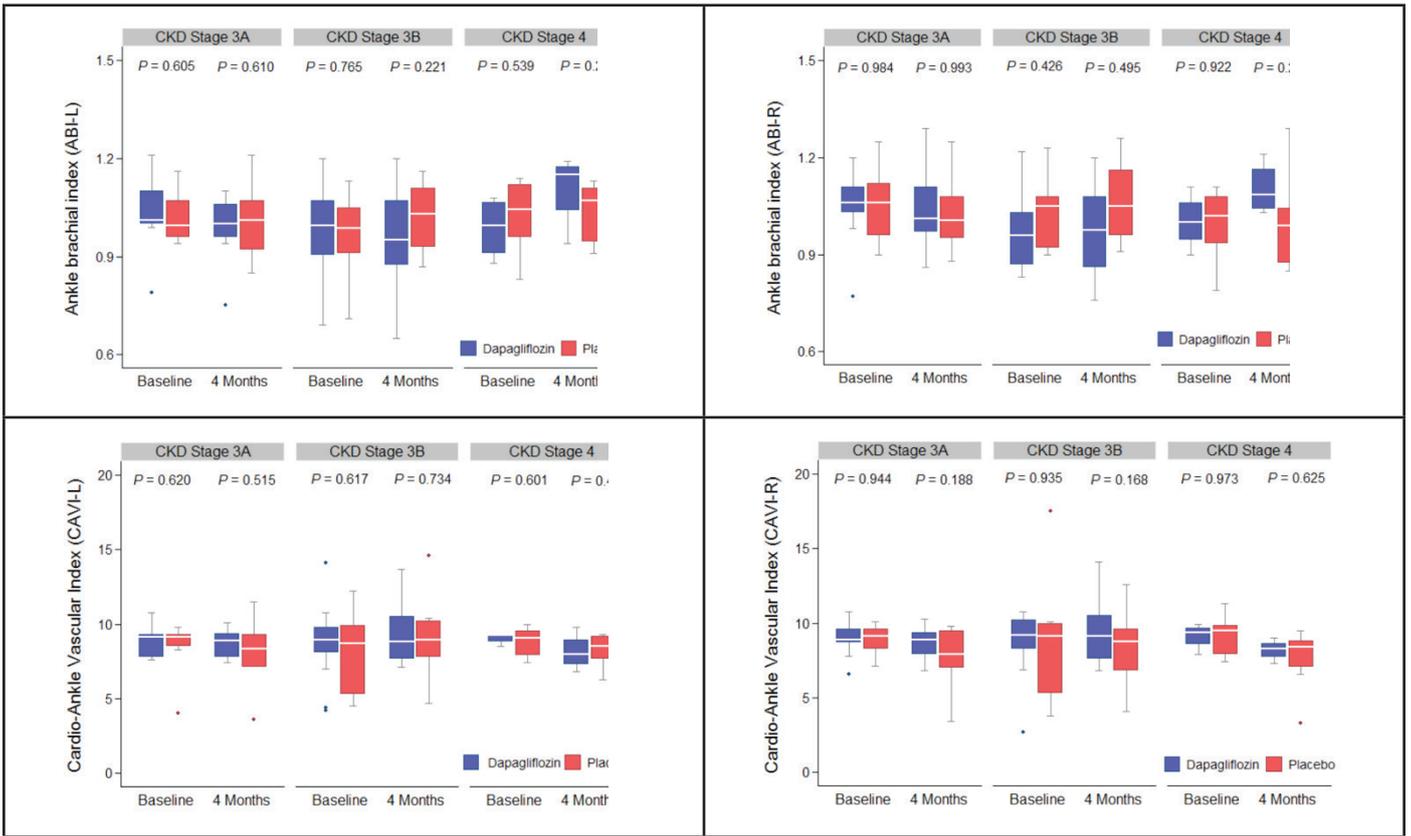
หมายเหตุ: ข้อมูลจากตารางนำเสนอผลเป็น จำนวน (ร้อยละ) ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ากลาง±ค่าพิสัยระหว่างควอไทด์ ผลการตรวจประเมินหลอดเลือดแดงส่วนปลายที่ระยะเวลา 4 เดือนหลังได้รับยา

เมื่อติดตามการศึกษานี้ที่ระยะเวลา 4 เดือน พบว่าผู้เข้าร่วมวิจัยที่ได้รับยา dapagliflozin ไม่มีความแตกต่างของความยืดหยุ่นหลอดเลือด ABI-R; dapagliflozin 1.01±0.13 เทียบกลุ่มยาหลอก 1.02±0.5 (P = 0.847), ABI-L; dapagliflozin 0.99±0.14 เทียบกลุ่มยาหลอก 1.02±0.10 (P = 0.244) การตรวจภาวะหลอดเลือดแดงแข็งพบว่า แขนงโน้มกลุ่มยาหลอก มีค่า CAVI-R ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ

dapagliflozin 9.06±1.77 เทียบกลุ่มยาหลอก 7.81±2.18 (P = 0.021), แต่ไม่พบความแตกต่างของ CAVI-L; dapagliflozin 8.96±1.65 เทียบกลุ่มยาหลอก 9.03±3.40 (P = 0.913) แสดงดังรูปที่ 1 และเมื่อมีการวิเคราะห์หารูปแบบในกลุ่มย่อย (subgroup analysis) ในระยะของไตเรื้อรัง 3a 3b และ 4 ไม่พบการดีขึ้นของความยืดหยุ่นหลอดเลือดและการตรวจภาวะหลอดเลือดแดงแข็งเช่นเดียวกัน แสดงดังรูปที่ 2



รูปที่ 1 การตรวจประเมินหลอดเลือดแดงส่วนปลายเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา dapagliflozin และยาหลอก ที่ค่าตั้งต้น และที่ 4 เดือน



รูปที่ 2 การตรวจประเมินหลอดเลือดแดงส่วนปลาย เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา dapagliflozin และยาหลอก ที่ค่าตั้งต้น และที่ 4 เดือน เมื่อมีการวิเคราะห์หารูปแบบในกลุ่มย่อย (subgroup analysis) ในระยะของไตเรื้อรัง 3a 3b และ 4

การเปลี่ยนแปลงของค่าบ่งชี้การอักเสบ

การเปลี่ยนแปลงค่าบ่งชี้การอักเสบ ได้แก่ ESR, CRP, IL-6 ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทั้งสองกลุ่ม แต่พบว่าในกลุ่มควบคุมมีแนวโน้มที่ค่าบ่งชี้การอักเสบ ESR สูงขึ้น โดยเทียบค่ามัธยฐานตั้ง

ต้น 20 (10.25-44.5) มม./ชม. เทียบกับที่ 4 เดือน เท่ากับ 36 (16.5-50) มม./ชม. (P = 0.025) โดยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงดัง ตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงค่าบ่งชี้การอักเสบ ผลของยา dapagliflozin เทียบกับกลุ่มควบคุม ที่ค่าตั้งต้น และ 4 เดือน

ตัวแปร	กลุ่ม dapagliflozin (29 ราย)			กลุ่มยาหลอก (28 ราย)			p-value ^b
	ค่าตั้งต้น	4 เดือน	p-value ^a	ค่าตั้งต้น	4 เดือน	p-value ^a	
ESR (มม./ชม.)	21 (11-42)	17 (11-37)	0.919	20 (10.25-44.5)	36 (16.5-50)	0.025	0.125
CRP (มก./ลิตร)	2 (2-2.65)	2 (2-2)	0.79	2 (2-2)	2 (2-2)	0.657	0.540
IL-6 (พิโคกรัม/มล.)	2.47 (1.61-4.4)	2.92 (2.46-4.78)	0.316	3.85 (2.06-9.28)	3.57 (2.40-6.68)	0.100	0.406

คำย่อ ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; IL-6, interleukin-6

หมายเหตุ: ข้อมูลจากตารางนำเสนอผลเป็น ค่ากลาง±ค่าพิสัยระหว่างควอไทด์

a การเปรียบเทียบภายในกลุ่มยา dapagliflozin หรือภายในกลุ่มควบคุม เทียบค่าตั้งต้นและค่าที่ 4 เดือน

b การเปรียบเทียบค่าตัวแปรที่ 4 เดือน ระหว่างกลุ่มยา dapagliflozin และกลุ่มควบคุม

ความแตกต่างของสัญญาณชีพ ผลเลือด และผลปัสสาวะ

จากการศึกษาพบว่าความดันโลหิตตัวบนและตัวล่าง รวมถึงอัตราการเต้นของหัวใจ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อัตราการกรองของไตที่ 4 เดือน ในกลุ่มยา dapagliflozin และกลุ่มยาหลอก 37.03 ± 11.84 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร และ 33.86 ± 11.47 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร ตามลำดับ แนวโน้มลดลงในทั้งสองกลุ่ม โดยไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.308$) ระดับน้ำตาลในเลือดพบว่าสามารถรักษาระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติได้ในทั้งสองกลุ่ม ระดับคีโตนบอดีใน กลุ่มยา dapagliflozin ค่าตั้งต้น 0.11 ± 0.05 ไมโคร

โมล/ลิตร ที่ 4 เดือน 0.18 ± 0.12 ไมโครโมล/ลิตร ซึ่งไม่เกินค่าปกติและไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ 4 เดือน ระดับแอลบูมินในปัสสาวะไม่พบการลดลงในทั้งสองกลุ่ม ค่าระดับแคลเซียม พาราไทรอยด์ฮอร์โมน ระดับวิตามินดี เมื่อติดตามที่ 4 เดือน สามารถควบคุมให้อยู่ในเกณฑ์ระดับเดิมเมื่อเทียบกับค่าตั้งต้นได้ ระดับกรดยูริก ในกลุ่มยา dapagliflozin มีแนวโน้มลดลง แต่กลุ่มควบคุมกลับมีแนวโน้มสูงขึ้นเมื่อเทียบจากระดับตั้งต้นกับที่ 4 เดือน แต่อย่างไรก็ตาม ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบค่าระหว่าง 2 กลุ่ม ที่ 4 เดือน ($P=0.166$) แสดงดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 การเปลี่ยนแปลงสัญญาณชีพ ผลเลือด และผลปัสสาวะของยา dapagliflozin เทียบกับกลุ่มควบคุม ที่ 4 เดือน

ตัวแปร	กลุ่ม dapagliflozin (29 ราย)	กลุ่มยาหลอก (28 ราย)	p-value
ความดันโลหิตตัวบน (มม.ปรอท)	141.41±16.75	137.89±20.11	0.475
ความดันโลหิตตัวล่าง (มม.ปรอท)	75±11.03	70.21±15.19	0.111
อัตราการเต้นของหัวใจ (ครั้ง/นาที)	72.55±14.30	79.64±15.06	0.074
ฮีโมโกลบิน (กรัม/ดล.)	12.65±1.88	11.72±1.70	0.055
ฮีมาโตคริต (เปอร์เซ็นต์)	38.11±5.48	35.09±4.84	0.032
อัตราการกรองของไต (มล./นาที/1.73 ตร.ม.)	37.03±11.84	33.86±11.47	0.308
ระดับน้ำตาลในเลือด (มก./ดล.)	100.69±13.1	96.82±12.24	0.255
น้ำหนัก (กก.)	66.12±12.26	58.93±15.12	0.100
คอเลสเตอรอล (มก./ดล.)	191.31±56.11	194.54±45.01	0.812
เอชดีแอล (มก./ดล.)	52.66±15.33	71.36±39.38	0.021
แอลดีแอล (มก./ดล.)	111.97±43.82	103.88±38.38	0.462
ไตรกลีเซอไรด์ (มก./ดล.)	120.14±66.55	110.64±55.96	0.563
คีโตนบอดี (ไมโครโมล/ลิตร)	0.18±0.12	0.20±0.11	0.518
UACR (มก./กรัม/ครีเอตินิน)	518.83±925.67	833.06±1311.78	0.299
แคลเซียม (มก./ดล.)	9.69±3.16	9.33±0.50	0.545
ฟอสฟอรัส (มก./ดล.)	4.18±1.24	3.96±0.73	0.416
พาราไทรอยด์ฮอร์โมน (พิโคกรัม/มล.)	66.54±56.07	87.95±42.59	0.111
ระดับวิตามินดี (นาโนกรัม/มล.)	27.15±9.70	31.40±9.35	0.098
กรดยูริก (มก./ดล.)	6.28±1.72	6.90±1.63	0.166

คำย่อ UACR, urine albumin creatinine ratio

หมายเหตุ: ข้อมูลจากตารางนำเสนอผลเป็น ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

ผลข้างเคียง

กลุ่ม dapagliflozin มี 1 รายที่มีภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำไม่รุนแรง อาการวิงเวียนศีรษะเล็กน้อย อาการเกิดขึ้นตั้งแต่ช่วงสัปดาห์แรกที่รับประทาน สามารถรับประทานยาต่อไปได้หลังจากปรับเปลี่ยนการรับประทานอาหาร มีอุบัติการณ์การเกิดโรคไตเฉียบพลัน (acute kidney disease) ในกลุ่ม dapagliflozin 2 ราย และกลุ่มควบคุม 1 ราย เกิดขึ้นระยะ 1 เดือนแรก หลังจากติดตามการทำงานของไตต่อเนื่องพบว่าค่าการทำงานของไตสามารถกลับสู่ภาวะเดิมได้เอง พบการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ ในกลุ่มควบคุม 1 ราย ไม่พบการติดเชื้อบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ ไม่พบเลือดเป็นกรดจากคีโตน และไม่มีผู้เข้าร่วมที่ได้รับผลข้างเคียงรุนแรงที่จำเป็นต้องหยุดยาที่กำหนด

อภิปรายผลการศึกษา

SGLT2i เป็นยาเบาหวานกลุ่มใหม่ โดยสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดจากการยับยั้งการดูดกลับกลูโคสที่ไต ซึ่งเป็นกลไกที่ไม่ขึ้นกับอินซูลิน ได้รับการรับรองให้ใช้ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมกับยามาตรฐาน การศึกษาจนถึงปัจจุบันพบข้อดีของยาในกลุ่มนี้นอกจากกลไกในการลดระดับน้ำตาลในเลือดคือ มีผลดีต่อหัวใจและหลอดเลือด รวมถึงไต ยาเกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบคือ สามารถลดการสร้างและปล่อยสารก่อการอักเสบ ซึ่งกระบวนการอักเสบมีผลต่อหลอดเลือดทำให้ขาดความยืดหยุ่น เกิดการแข็งตัวกลายเป็นชั้นหินปูนในหลอดเลือด

โดยมีการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Weiling Leng และคณะ²³ และการศึกษาของ Matthias Oelze และคณะ²⁴ นำยาในกลุ่ม SGLT2i มาใช้กับหนูที่ถูกกระตุ้นให้เป็นเบาหวาน โดยให้ยา SGLT2i พบว่ายาสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือด ทำให้เซลล์ endothelium ที่ผนังหลอดเลือดแดงสามารถทำงานได้อย่างเป็นปกติ สามารถลดการเกิดหลอดเลือดแดงแข็งตัว และช่วยลดภาวะเครียดจากการออกซิเดชัน ลดค่าบ่งชี้การอักเสบต่าง ๆ ได้ เช่น interleukin-6, interferon-gamma, tumor necrotic factor-alpha เป็นต้น และมีการศึกษาในคน ของ Agnes Bosch และคณะ²⁵ เป็นการศึกษาแบบควบคุมสุ่มอิสระนำผู้ป่วยเบาหวาน 58 ราย มาให้ยา empagliflozin 25 มก./วัน เทียบกับยาหลอก เป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้ยา empagliflozin สามารถลดการแข็งตัวของหลอดเลือด และลดความดันโลหิตได้ แต่การศึกษาการใช้ยา SGLT2i ในโรคไตเรื้อรัง ที่มีได้เป็นเบาหวาน ยังมีข้อจำกัด ดังเช่นการศึกษาของ Sayak Roy³⁰ รายงานผู้ป่วยที่มีการใช้ยา canagliflozin 300 มก./วัน มาใช้ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงและไขมันในเลือดสูง ที่มีได้เป็นเบาหวาน เพื่อดูการเปลี่ยนแปลงต่าง ๆ คู่ไปกับการออกกำลังกายแบบแอโรบิก ระยะเวลา 13 สัปดาห์ พบว่าสามารถลดน้ำหนัก ลดไขมันในช่องท้อง (visceral fat) ลดกรดยูริก เพิ่มมวลกระดูกได้ โดยไม่มีรายงานถึงผลข้างเคียงของการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำและภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง

การศึกษานี้เป็นการศึกษาที่ผู้เข้าร่วมวิจัยที่เป็นโรคไตเรื้อรังระยะ 3-4 มีความเสี่ยงต่อการเกิดการแข็งตัวของหลอดเลือดและมีแนวโน้มที่ค่าบ่งชี้การอักเสบสูง โดยประมาณร้อยละ 90 ของผู้เข้าร่วมวิจัยมีโรคประจำตัวเป็นความดันโลหิตสูง ร้อยละ 70 มีโรคประจำตัวเป็นไขมันในเลือดสูง ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญของการเกิดการแข็งตัวของหลอดเลือด โดยเมื่อประเมินความยืดหยุ่นจากการวัดหลอดเลือดแดงส่วนปลาย

พบค่าเฉลี่ย ABI เข้าเกณฑ์สงสัยเป็นโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน และเมื่อประเมินภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง พบค่าเฉลี่ย CAVI เข้าเกณฑ์มีภาวะเสี่ยงต่อการเกิดหลอดเลือดแดงแข็ง หลังจากติดตามเป็นระยะเวลา 4 เดือน พบว่ายา dapagliflozin ไม่ทำให้ความยืดหยุ่นหลอดเลือดและภาวะหลอดเลือดแดงแข็งดีขึ้น และไม่พบการเปลี่ยนแปลงถึงแม้จะวิเคราะห์แบบกลุ่มย่อย (subgroup analysis) ในแต่ละระยะของไตเรื้อรัง 3a 3b และ 4

การเปลี่ยนแปลงค่าบ่งชี้การอักเสบ ได้แก่ ESR, CRP, IL-6 ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทั้งสองกลุ่ม ซึ่งแตกต่างกับการศึกษาของ Fumika Shigiyama และคณะ³¹ ที่หลังจากให้ยา dapagliflozin 16 สัปดาห์ สามารถลดระดับ urine 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine ซึ่งเป็นตัวบ่งว่าช่วยลดภาวะเครียดจากการออกซิเดชัน และการอักเสบได้อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้พบว่าในกลุ่มควบคุมมีแนวโน้มที่ค่าบ่งชี้การอักเสบ ESR สูงขึ้น อาจเป็นไปได้ว่าเป็นผลจากการที่ยา dapagliflozin มีส่วนช่วยลดการสร้างและปล่อยสารก่อการอักเสบได้จริง ทั้งนี้ที่ยังไม่พบความแตกต่างในการเปลี่ยนแปลงค่าบ่งชี้การอักเสบในการเทียบสองกลุ่ม อาจเป็นเพราะระยะเวลาที่ศึกษาไม่เพียงพอในการลดการอักเสบ ซึ่งต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

ผลข้างเคียงของยา dapagliflozin ที่พบในการศึกษานี้ ได้แก่ ผู้เข้าร่วม 1 ราย มีภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำไม่รุนแรง ซึ่งในขนาดยา dapagliflozin ที่จะใช้ในการศึกษานี้ คือ ขนาด 10 มก./วัน ไม่มีรายงานของ FDA ว่าทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ หากนำมาใช้เพียงตัวเดียว แต่มีรายงานการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำถ้านำมาใช้ร่วมกับยาลดน้ำตาลตัวอื่น²⁶ ผู้เข้าร่วม 2 ราย เกิดโรคไตเฉียบพลัน ผู้วิจัยได้หาสาเหตุและติดตามค่าการทำงานของไตอย่างต่อเนื่อง พบว่าสามารถกลับสู่ภาวะเดิมได้เอง และไม่พบผลข้างเคียงอื่น ๆ

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ ได้แก่ ระยะเวลาศึกษาค่อนข้างน้อย อาจจะไม่สามารถเห็นผลของการเปลี่ยนแปลงความยืดหยุ่นและการเกิดการแข็งตัวของหลอดเลือดแดง รวมถึงค่าบ่งชี้การอักเสบได้ชัดเจน และเป็น single center อาจต้องมีการศึกษา randomized controlled trials ขนาดใหญ่แบบ multicenter รวมถึงใช้เวลาศึกษาที่นานขึ้นเพื่อพิสูจน์ประสิทธิภาพของยา dapagliflozin ต่อการเปลี่ยนแปลงของการเกิดการแข็งตัวของหลอดเลือดและค่าบ่งชี้การอักเสบต่อไป อย่างไรก็ตามการศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่ศึกษาผลของยา dapagliflozin ต่อการเกิดการแข็งตัวของหลอดเลือดและค่าบ่งชี้การอักเสบ ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน

สรุป

ประโยชน์ของยา dapagliflozin ต่อการเกิดการเปลี่ยนแปลงของการยืดหยุ่นและการแข็งตัวของหลอดเลือด ไม่พบในการศึกษานี้ อย่างไรก็ตามยา dapagliflozin สามารถยับยั้งค่าบ่งชี้การอักเสบ โดยพบค่าบ่งชี้การอักเสบเพิ่มขึ้นในกลุ่มควบคุมอย่างเห็นได้ชัด

กิตติกรรมประกาศ

การทำการศึกษานี้ได้รับการสนับสนุนทุนวิจัยจาก กองทุนวิจัยมหาวิทยาลัยวชิราวุฒิราช

เอกสารอ้างอิง

1. Ingsathit A, Thakkinstian A, Chaiprasert A, Sangthawan P, Gojaseni P, Kiattisunthorn K, et al. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease in the Thai adult population: Thai SEEK study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25(5):1567–75.
2. Pedraza-Chaverri J, Sanchez-Lozada LG, Osorio-Alonso H, Tapia E, Scholze A. New Pathogenic concepts and therapeutic approaches to oxidative stress in chronic kidney disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2016; 2016:6043601.
3. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJL, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013; 382(9889):339–52.
4. Ruiz-Hurtado G, Sarafidis P, Fernandez-Alfonso MS, Waeber B, Ruilope LM. Global cardiovascular protection in chronic kidney disease. *Nat Rev Cardiol*. 2016; 13(10):603–8.
5. Lekawanvijit S, Kompa AR, Krum H. Protein-bound uremic toxins: a long overlooked culprit in cardio renal syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016 01;311(1): F52-62.
6. Stinghen AEM, Massy ZA, Vlassara H, Striker GE, Boullier A. Uremic toxicity of advanced glycation end products in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2016; 27(2):354–70.
7. Giam B, Kaye DM, Rajapakse NW. Role of renal oxidative stress in the pathogenesis of the cardiorenal syndrome. *Heart Lung Circ*. 2016; 25(8):874–80.
8. Zewinger S, Schumann T, Fliser D, Speer T. Innate immunity in CKD-associated vascular diseases. *Nephrol Dial Transplant*. 2016; 31(11):1813–21.
9. Goligorsky MS. Pathogenesis of endothelial cell dysfunction in chronic kidney disease: a retrospective and what the future may hold. *Kidney Res Clin Pract*. 2015; 34(2):76–82.
10. Bidani AK, Polichnowski AJ, Loutzenhiser R, Griffin KA. Renal microvascular dysfunction, hypertension and CKD progression. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013; 22(1):1–9.
11. Benz K, Hilgers KF, Daniel C, Amann K. Vascular calcification in chronic kidney disease: The role of Inflammation. *Int J Nephrol*. 2018; 2018:4310379.
12. Kleemann R, Zadelaar S, Kooistra T. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice. *Cardiovasc Res*. 2008; 79(3):360–76.
13. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018; 61(12):2461–98.
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(12):2344–53.
15. Isaji M. SGLT2 inhibitors: molecular design and potential differences in effect. *Kidney Int Suppl*. 2011; (120):S14-19.
16. Bailey CJ. Renal glucose reabsorption inhibitors to treat diabetes. *Trends Pharmacol Sci*. 2011; 32(2):63–71.
17. 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. *Diabetes Obes Metab*. 2016; 18(8):783–94.
18. Trujillo JM, Nuffer WA. Impact of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on nonglycemic outcomes in patients with type 2 diabetes. *Pharmacotherapy*. 2017; 37(4):481–91.
19. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New Engl J Med*. 2015; 373(22):2117–28.
20. 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. *New Engl J Med*. 2017; 377(7):644–57.
21. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New Engl J Med*. 2019; 380(4):347–57.
22. Jardine MJ, Mahaffey KW, Neal B, Agarwal R, Bakris GL, Brenner BM, et al. The canagliflozin and renal endpoints in diabetes with established nephropathy clinical evaluation (CREDENCE) study rationale, design, and baseline characteristics. *Am J Nephrol*. 2018; 46(6):462–72.

23. Leng W, Ouyang X, Lei X, Wu M, Chen L, Wu Q, et al. The SGLT-2 Inhibitor dapagliflozin has a therapeutic effect on atherosclerosis in diabetic ApoE^{-/-} Mice. *Mediators Inflamm*. 2016; 2016:6305735.
24. Oelze M, Kröllner-Schön S, Welschhof P, Jansen T, Hausding M, Mikhed Y, et al. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin improves diabetes-induced vascular dysfunction in the streptozotocin diabetes rat model by interfering with oxidative stress and glucotoxicity. *PLoS ONE*. 2014;9(11):e112394.
25. Bosch A, Ott C, Jung S, Striepe K, Karg MV, Kannenkeril D, et al. How does empagliflozin improve arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus? Sub analysis of a clinical trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2019; 18(1):44.
26. FDA Approval: Dapagliflozin for Type 2 Diabetes [Internet]. Medscape. [cited 2019 Feb 3]. Available from: <http://www.medscape.org/viewarticle/818575>
27. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss LK, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients With peripheral artery disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(19):2020–45.
28. Sun C-K. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as an indicator of arterial stiffness. *Integr Blood Press Control*. 2013; 6:27–38.
29. Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM, et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(4):241–57.
30. Roy S. Administration of once-daily canagliflozin to a non-diabetic patient in addition to standard aerobic exercise: A Case Report. *Cureus*. 2019; 11(4):e4352.
31. Shigiyama F, Kumashiro N, Miyagi M, Ikehara K, Kanda E, Uchino H, et al. Effectiveness of dapagliflozin on vascular endothelial function and glycemic control in patients with early-stage type 2 diabetes mellitus: DEFENCE study. *Cardiovasc Diabetol*. 2017; 16(1):84.