

Mineralocorticoid Receptor Antagonist in Diabetic Kidney Disease

Nilobon Puntuwun, Kittrawee Kritmetapak

Division of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen

Abstract

Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors have become the standard treatment of diabetic kidney disease (DKD). Despite the efficacy of newer drugs, the risk of progression of kidney disease, and cardiovascular morbidity and mortality remain substantial. Overactivation of mineralocorticoid receptor has been reported to play an important role in the progression of DKD and cardiovascular dysfunction through inflammation and fibrosis. Finerenone, a nonsteroidal selective mineralocorticoid receptor antagonist, may contribute to cardiorenal protection with decreased risk of hyperkalemia. Combining with the standard treatment, mineralocorticoid receptor antagonist has emerged as a promising strategy in slowing the progression of kidney disease and lowering the risk of cardiovascular disease in patients with DKD.

Keywords: CKD; diabetes mellitus; kidney failure; renal failure; hypertension

Corresponding author: Nilobon Puntuwun

Email: obab_31@hotmail.com



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

บทบาทของยาด้านตัวรับมิเนอร์าโลคอร์ติคอยด์ ในโรคไตจากเบาหวาน

นิโบล พันธวรรณ, กิตติวี ฤทธิเมธากาย

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทคัดย่อ

ในปัจจุบันการใช้ยายับยั้งแองจิโอเทนซินคอนเวอร์ติงเอนไซม์ ยาด้านตัวรับแองจิโอเทนซินทู และยายับยั้งเอสจีแอลทีทู เป็นการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวาน อย่างไรก็ตามแม้ว่าจะมียาหลายชนิดที่มีประสิทธิภาพที่ลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดและการเสื่อมของไตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังคงสูงอยู่ มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าการกระตุ้นตัวรับมิเนอร์าโลคอร์ติคอยด์มีส่วนเกี่ยวข้องในพยาธิกำเนิดของโรคไตจากเบาหวานและโรคหัวใจและหลอดเลือดซึ่งผ่านกระบวนการอักเสบและการเกิดพังผืด ยาไฟนิรโรนเป็นยาด้านตัวรับมิเนอร์าโลคอร์ติคอยด์ที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ซึ่งมีผลในการชะลอการเสื่อมของไตและลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยมีความเสี่ยงต่ำต่อการเพิ่มขึ้นของระดับโพแทสเซียมในเลือด การใช้ยาด้านตัวรับมิเนอร์าโลคอร์ติคอยด์ร่วมกับการรักษามาตรฐานอาจเป็นกลยุทธ์ที่ช่วยชะลอการเสื่อมของไตและการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยที่มีโรคไตจากเบาหวานได้

คำสำคัญ: ไตวาย; ไตเรื้อรัง; เบาหวานลงไต; เบาหวาน; ความดันโลหิตสูง

โรคไตจากเบาหวาน (diabetic kidney disease) พบได้ประมาณร้อยละ 40 ของผู้ป่วยโรคเบาหวาน ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease, CKD) และเพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ความชุกของโรคเบาหวานในปัจจุบันมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น โดยผลการสำรวจในปี พ.ศ. 2561 พบความชุกร้อยละ 11.6 และเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับที่ 4¹ จากข้อมูลการบำบัดทดแทนไตในประเทศไทย พ.ศ. 2563 พบว่าโรคเบาหวานเป็นสาเหตุหลักของการบำบัดทดแทนไตถึงร้อยละ 41.50² ในปัจจุบัน angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) และ angiotensin II receptor blocker (ARB) เป็นยาหลักที่ใช้ชะลอการเสื่อมของไตในผู้ป่วยโรคเบาหวาน แต่ยาเหล่านี้มีข้อจำกัดในการใช้เนื่องจากทำให้เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง นอกจากนี้ยากลุ่ม sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor มีข้อมูลว่าสามารถชะลอการเสื่อมของไตจากโรคเบาหวานและลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้โดยไม่ขึ้นกับระดับน้ำตาลในเลือด แม้ว่าจะมีการใช้ยากลุ่ม ACEI หรือ ARB ร่วมกับ SGLT2 inhibitor แล้วผู้ป่วยโรคเบาหวานก็ยังคงมีความเสี่ยงต่อการ

เสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดและการเกิดโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (end-stage kidney disease) เป็นที่ทราบกันดีว่าเมื่อฮอร์โมน aldosterone จับกับ mineralocorticoid receptor (MR) จะกระตุ้นให้เกิดการดูดกลับน้ำและเกลือแร่ที่ไตและลำไส้ นอกจากนี้ยังพบ MR ในเซลล์ชนิดอื่นหลายชนิด ได้แก่ เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ เซลล์กล้ามเนื้อเรียบในผนังหลอดเลือด เซลล์บุผนังหลอดเลือด เซลล์ไขมัน และเซลล์เม็ดเลือดขาว ซึ่งการกระตุ้น MR ในเซลล์เหล่านี้จะทำให้เกิดการอักเสบและพังผืดในเนื้อเยื่อเพิ่มขึ้นซึ่งส่งผลเสียต่อไต หัวใจ และหลอดเลือด ดังนั้นจึงมีการศึกษายากลุ่ม mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) เพื่อใช้ในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวาน โดยยากลุ่ม MRA ชนิดสเตียรอยด์ เช่น spironolactone ถูกใช้มาเป็นเวลานานเพื่อรักษาผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง โรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง และโรคตับแข็ง และปัจจุบันมียากลุ่มใหม่ชนิด MRA ที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ เช่น finerenone ซึ่งมีความจำเพาะต่อ MR มากขึ้น และเมื่อใช้ร่วมกับการรักษามาตรฐานแล้วอาจช่วยชะลอการเสื่อมของไตและลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคเบาหวานได้

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: นิโบล พันธวรรณ

อีเมล: obab_31@hotmail.com



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

คำจำกัดความของโรคไตจากเบาหวาน

จากการศึกษาชื่อ UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study) พบว่าร้อยละ 40 ของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เป็นมานานประมาณ 15 ปีจะพบภาวะอัลบูมินรั่วในปัสสาวะ (albuminuria) และร้อยละ 30 มีอัตราการกรองของไตต่ำกว่า 60 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร ร้อยละ 40 ของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ไม่เคยตรวจพบภาวะอัลบูมินรั่วในปัสสาวะ จากการศึกษานี้ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ติดตามไปนาน 7.8 ปี พบการเปลี่ยนแปลงจากภาวะไมโครอัลบูมินูเรีย (microalbuminuria) กลายเป็นภาวะแมโครอัลบูมินูเรีย (macroalbuminuria) ร้อยละ 31, กลับเป็นปกติ (normoalbuminuria) ร้อยละ 31 และยังคงมีภาวะไมโครอัลบูมินูเรีย ร้อยละ 38³

การวินิจฉัยทางคลินิกของโรคไตจากเบาหวาน มีเกณฑ์ดังต่อไปนี้ ตรวจพบภาวะแมโครอัลบูมินูเรีย (urine albumin/creatinine ratio ≥ 300 มิลลิกรัมต่อกรัมของครีเอตินีน) หรือตรวจพบภาวะไมโครอัลบูมินูเรีย (urine albumin/creatinine ratio ≥ 30 มิลลิกรัมต่อกรัมของครีเอตินีน) ร่วมกับ โรคเบาหวานเข้าจอประสาทตา (diabetic retinopathy) เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 1 มานานอย่างน้อย 10 ปี⁴

ปัจจัยเสี่ยงหลักในการเกิดโรคไตจากเบาหวาน ได้แก่ เชื้อชาติ ประวัติโรคไตจากเบาหวานในครอบครัว โรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง ดัชนีมวลกายสูง และภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) นอกจากนี้มีปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลต่อการดำเนินโรค เช่น ระดับน้ำตาลสะสมสูง ภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะ และการสูบบุหรี่⁵ โดยปัจจัยเสี่ยงที่มีความสำคัญทางคลินิก ได้แก่ ระดับน้ำตาลในเลือดสูงและความดันโลหิตสูง

การตรวจคัดกรองโรคไตจากเบาหวาน แนะนำให้เริ่มตรวจหลังจากวินิจัย 5 ปี ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 และตรวจตั้งแต่เริ่มวินิจัยในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 หลังจากนั้นควรตรวจติดตามทุกปี⁴ หากตรวจพบภาวะอัลบูมินรั่วในปัสสาวะร่วมกับเบาหวานเข้าจอประสาทตาจะช่วยสนับสนุนการวินิจัยโรคไตจากเบาหวาน โดยการตรวจต้องพบความผิดปกติอย่างน้อย 2 ใน 3 ครั้งหลังจากติดตามผู้ป่วยนานอย่างน้อย 3-6 เดือน และควรเก็บปัสสาวะในช่วงเช้าเพื่อประเมินภาวะอัลบูมินรั่วในปัสสาวะ การตรวจทางพยาธิวิทยาของผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานจะพบการหนาตัวของ glomerular basement membrane ตั้งแต่ในระยะแรก ร่วมกับพบ mesangial expansion และ hyaline deposit ในผนังหลอดเลือดและโกลเมอรูลัส³ ควรคำนึงถึงภาวะที่ไม่ใช่โรคไตจากเบาหวานเมื่อพบลักษณะทางคลินิกดังต่อไปนี้ ได้แก่ มีอาการและอาการแสดงของโรคตามระบบชนิดอื่น, ไม่พบเบาหวานเข้าจอประสาทตาในผู้ป่วยโรคเบาหวาน

ชนิดที่ 1, มีอัตราการกรองของไตลดลงเร็วผิดปกติ, มีภาวะอัลบูมินรั่วในปัสสาวะเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว, มีความดันโลหิตสูงที่ต่อการรักษา, มี active urinary sediment หรือมีอัตราการกรองของไตลดลงมากกว่าร้อยละ 30 ภายในเวลา 2-3 เดือนหลังจากเริ่มใช้ยาในกลุ่ม ACEI หรือ ARB⁴

Renin-angiotensin-aldosterone system ในโรคไตจากเบาหวาน

Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) เริ่มต้นจาก angiotensinogen ที่สร้างจากตับถูกเอนไซม์ renin เปลี่ยนเป็น angiotensin I หลังจากนั้นเอนไซม์ angiotensin-converting enzyme จะทำหน้าที่เปลี่ยน angiotensin I เป็น angiotensin II ซึ่งไปจับกับ AT1 receptor ที่เซลล์กล้ามเนื้อเรียบในผนังหลอดเลือดและหลอดเลือดฝอย ทำให้เกิดเส้นเลือดหดตัวและกระตุ้นการดูดกลับโซเดียมที่ไต ส่งผลให้ความดันโลหิตสูงขึ้น นอกจากนี้ angiotensin II ยังไปกระตุ้นการสร้าง aldosterone จากต่อมหมวกไตชั้นนอก และ aldosterone จะไปจับกับ MR ในไตเพื่อเพิ่มการดูดกลับน้ำและโซเดียมในไต แล้วถูกขนส่งเข้าไปภายในนิวเคลียสเพื่อกระตุ้นให้เกิดการแสดงออกของยีนในเซลล์เป้าหมาย (genomic pathway) นอกจากนี้ aldosterone ยังสามารถกระตุ้นการส่งสัญญาณภายในเซลล์โดยอาจไม่จำเป็นต้องอาศัยการกระตุ้น MR ร่วมด้วย (nongenomic pathway)

ในผู้ป่วยโรคเบาหวานพบว่าภาวะน้ำตาลในเลือดสูงจะกระตุ้นให้มีการสร้าง angiotensinogen และ angiotensin II ในไตเพิ่มขึ้น เมื่อ angiotensin II จับกับ AT1 receptor ที่ต่อมหมวกไตชั้นนอกแล้วจะกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ aldosterone synthase (CYP11B2) และกระตุ้นการสร้าง aldosterone ส่งผลให้ aldosterone สูงขึ้นในผู้ป่วยโรคเบาหวาน และการเพิ่มขึ้นของ angiotensin II จะกระตุ้นให้เกิดภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชัน (oxidative stress) การอักเสบ และการสร้าง growth factor บางชนิด (transforming growth factor- β , vascular endothelial growth factor) ซึ่ง AT1 receptor จะทำหน้าที่กระตุ้นการอักเสบ ในขณะที่ AT2 receptor จะทำหน้าที่ป้องกันการบาดเจ็บของไตโดยการยับยั้งภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชัน การอักเสบ และอะพอพโทซิส (apoptosis) การกระตุ้น RAAS และ MR มากผิดปกติเป็นกลไกสำคัญที่ทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรังและพังผืดในไต ซึ่งนำไปสู่การเสื่อมของไตในโรคเบาหวาน⁶

จากการศึกษาจำนวนมากแสดงให้เห็นว่าการใช้ยาในกลุ่ม ACEI หรือ ARB สามารถลดการเกิดภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะและชะลอการเสื่อมของไตได้ทั้งในผู้ป่วยที่เป็นและไม่เป็นโรคเบาหวานในปี พ.ศ. 2524 เริ่มมีการพบปรากฏการณ์ aldosterone

breakthrough⁷ ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่ใช้ยา ACEI โดยยา captopril ขนาดสูงสามารถลดระดับ aldosterone ในพลาสมาจาก 74 พิโคกรัม/มิลลิตร เป็น 21 พิโคกรัม/มิลลิตร ในระยะเวลา 1 เดือน แต่เมื่อติดตามต่อไปอีก 1 ปี พบว่าระดับ aldosterone ในพลาสมากลับเพิ่มขึ้นเป็น 165 พิโคกรัม/มิลลิตร โดยที่ระดับ angiotensin II ไม่ได้เพิ่มขึ้น มีรายงานพบภาวะ aldosterone breakthrough ประมาณร้อยละ 40 ของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 หลังจากได้รับยา trandolapril นาน 40 สัปดาห์ (ระดับ aldosterone 112.0 ± 18.7 และ 53.2 ± 15.1 พิโคกรัม/มิลลิตร ในผู้ป่วยที่มีและไม่มีภาวะ aldosterone breakthrough ตามลำดับ) ทำให้ความสามารถในการลดภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะสูญเสียไปในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ aldosterone breakthrough จึงทำให้เริ่มมีการศึกษาที่ช่วยลดภาวะดังกล่าว มีการทดลองให้ยา spironolactone ขนาด 25 มิลลิกรัมต่อวัน เปรียบเทียบกับการให้ยาหลอกในผู้ป่วยที่ได้รับยา ACEI หรือ ARB อยู่แล้ว เมื่อติดตามไปนาน 1 ปี พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา spironolactone ร่วมด้วยมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและมีการลดลงของอัตราการกรองของไตน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก อย่างไรก็ตามกลุ่มที่ได้รับยา spironolactone ร่วมด้วยมีระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงขึ้นด้วย ในการศึกษาที่พบว่าค่าพื้นฐานของระดับ aldosterone ในผู้ป่วยมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะและสามารถทำนายการลดลงของภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะหลังจากใช้ยา spironolactone ได้⁸

หน้าที่ของ aldosterone และ mineralocorticoid receptor

Aldosterone เป็นสเตียรอยด์ฮอร์โมนชนิดหนึ่งในกลุ่ม mineralocorticoid ซึ่งสร้างจากชั้น zona glomerulosa ของต่อมหมวกไตชั้นนอก และยังสามารถสร้างจากเนื้อเยื่อส่วนปลายได้ด้วย การหลั่ง aldosterone ถูกกระตุ้นโดยภาวะโพแทสเซียมสูงหรือ angiotensin II ผ่านทาง RAAS ในภาวะขาดน้ำ aldosterone ทำหน้าที่กระตุ้นการขับโพแทสเซียมและดูดกลับโซเดียมที่หลอดไตฝอยบริเวณ distal tubule, connecting tubule และ collecting duct (“aldosterone-sensitive distal nephron”) aldosterone จึงทำหน้าที่หลักในการควบคุมความดันโลหิตและสมดุลน้ำนอกเซลล์ เมื่อ aldosterone จับกับ MR ภายในเซลล์ จะเกิด aldosterone-receptor complex และเคลื่อนย้ายเข้าไปในนิวเคลียสไปจับกับดีเอ็นเอส่วนที่เรียกว่า glucocorticoid response element แล้วกระตุ้นกระบวนการ transcription ส่งผลให้มีการแสดงออกของยีนที่ควบคุมการสร้าง transporter หรือ channel ในหลอดไตฝอย โดยที่ principal cell ของ collecting duct โซเดียมจะผ่านเข้าเซลล์ทาง amiloride-sensitive

epithelial sodium channel (ENaC) และโพแทสเซียมจะถูกขนส่งออกนอกเซลล์ทาง renal outer medullary potassium channel (ROMK) ที่ด้าน apical membrane โซเดียมจะถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายโดย Na^+/K^+ -ATPase ที่ด้าน basolateral membrane การทำงานของ ENaC, ROMK และ Na^+/K^+ -ATPase มีความสัมพันธ์ซึ่งกันและกัน และถูกกระตุ้นโดย aldosterone⁹ นอกจากนี้ aldosterone ยังสามารถกระตุ้นการสร้างโซโทไคน์ที่ทำให้เกิดการอักเสบและพังผืดในไต หัวใจ และหลอดเลือดได้ ในผู้ป่วย CKD พบว่า aldosterone สามารถกระตุ้นการขับโพแทสเซียมออกที่ลำไส้ใหญ่ส่วนโคลอนเพื่อช่วยรักษาระดับโพแทสเซียมในเลือดให้คงที่

ระดับ aldosterone ที่สูงมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคหัวใจวายเรื้อรังและโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ในผู้ป่วย CKD ที่มีการทำงานของไตลดลง ร้อยละ 50 พบว่าระดับ aldosterone สูงขึ้นโดยที่ระดับโพแทสเซียมและ renin ในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ ซึ่งกระตุ้นให้เกิดพังผืดในไตจากการศึกษาผลของ aldosterone ต่อการบาดเจ็บของโพโดไซต์ (podocyte) เชื่อว่าอาจเกิดจาก aldosterone กระตุ้นให้เกิดความดันโลหิตที่สูง ส่งผลให้ความดันในโกลเมอรูลัสสูง และเกิดการบาดเจ็บของโกลเมอรูลัส นอกจากนี้ aldosterone สามารถกระตุ้น MR ในโพโดไซต์ได้โดยตรง ส่งผลให้เกิดภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชัน ภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะ และพังผืดในไตเพิ่มขึ้น ดังนั้นการกระตุ้น MR โดย aldosterone จึงเป็นปัจจัยสำคัญที่กระตุ้นให้เกิดภาวะไตเสื่อมเร็วขึ้น⁷

MR มีความสามารถในการจับกับ aldosterone และ cortisol คล้ายคลึงกันแต่เนื่องจากในกระแสเลือดมีปริมาณ cortisol มากกว่า aldosterone 100-1,000 เท่า ทำให้ cortisol จับกับ MR ได้มากกว่า aldosterone อย่างไรก็ตามภายในไตมีเอนไซม์ 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11 β HSD2) ทำหน้าที่เปลี่ยน cortisol ให้กลายเป็น cortisone ซึ่งเป็นเมแทบอลิต์ที่ไม่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ¹⁰ นอกจากหลอดไตฝอยแล้ว MR ยังพบในเซลล์บุผนังหลอดเลือด โพโดไซต์ ไฟโบรบลาสต์ และเซลล์เม็ดเลือดขาว ซึ่งเซลล์เหล่านี้มี MR แต่ไม่มีเอนไซม์ 11 β HSD2 ทำให้เซลล์ไม่สามารถเปลี่ยน cortisol ให้กลายเป็น cortisone ส่งผลให้ cortisol สามารถกระตุ้นการทำงานของ MR ในเซลล์ดังกล่าวได้ ภาวะ aldosterone สูงและการกระตุ้น MR มากผิดปกติจะทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรังและพังผืดในไต ส่งผลให้การดำเนินโรคไตจากเบาหวานมีความรุนแรงเพิ่มขึ้น¹⁰

การแสดงออกของ MR ในไตแบ่งออกเป็น 2 ประเภท คือ classical tissue expression of MR พบใน aldosterone-sensitive distal nephron โดยพบร่วมกับเอนไซม์ 11 β HSD2 และ non-classical tissue expression of MR พบใน mesangial

cell, โฟโตไซด์ และเซลล์บุผิวภายในโกลเมอรูลัส แต่ไม่พบเอนไซม์ 11 β HSD2 ร่วมด้วย⁶

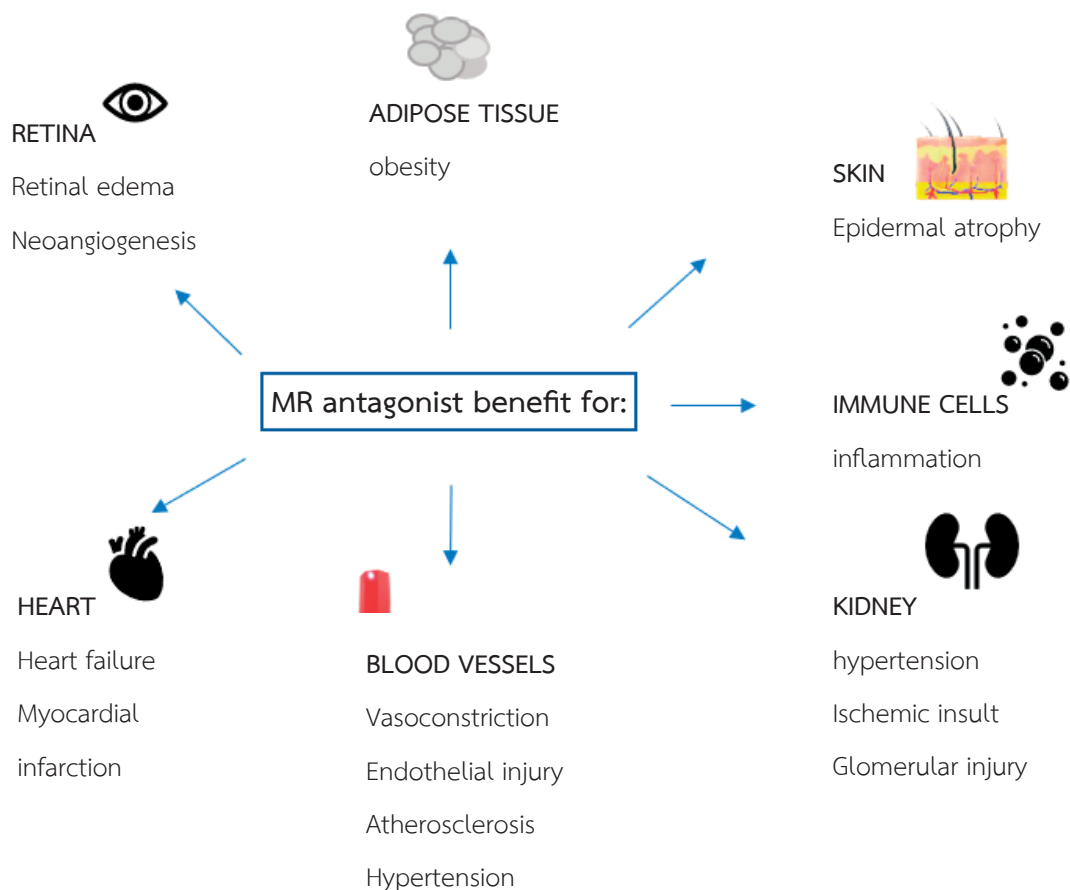
การกระตุ้น mineralocorticoid receptor มากผิดปกติในโรคไตจากเบาหวาน⁶

MR เป็นตัวรับของ aldosterone, cortisol และ progesterone ซึ่งฮอร์โมนเหล่านี้สามารถจับกับ MR ได้ใกล้เคียงกัน และ progesterone ยังสามารถต้านการทำงานของ MR ได้บางส่วนด้วย MR ที่ไม่ได้จับกับฮอร์โมนจะอยู่ภายในไซโทพลาซึมโดยรวมตัวกับ heat shock protein 90 เพื่อเพิ่มความเสถียร ส่วน MR ที่จับกับฮอร์โมนแล้วจะถูกกระตุ้นให้เคลื่อนย้ายจากไซโทพลาซึมเข้าไปในนิวเคลียสเพื่อไปจับกับ glucocorticoid response element แล้วกระตุ้นกระบวนการ transcription ต่อไป (รูปที่ 1 และ 2)

หนูทดลองที่มีภาวะพร่อง MR จะเกิดภาวะสูญเสียเกลือแร่ปริมาณมากออกทางปัสสาวะ ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง ระดับ renin/aldosterone ในพลาสมาเพิ่มขึ้น และเสียชีวิตภายใน 1-2 สัปดาห์หลังคลอด¹¹ ซึ่งการกระตุ้น MR ส่วนใหญ่มีผลต่อ ENaC

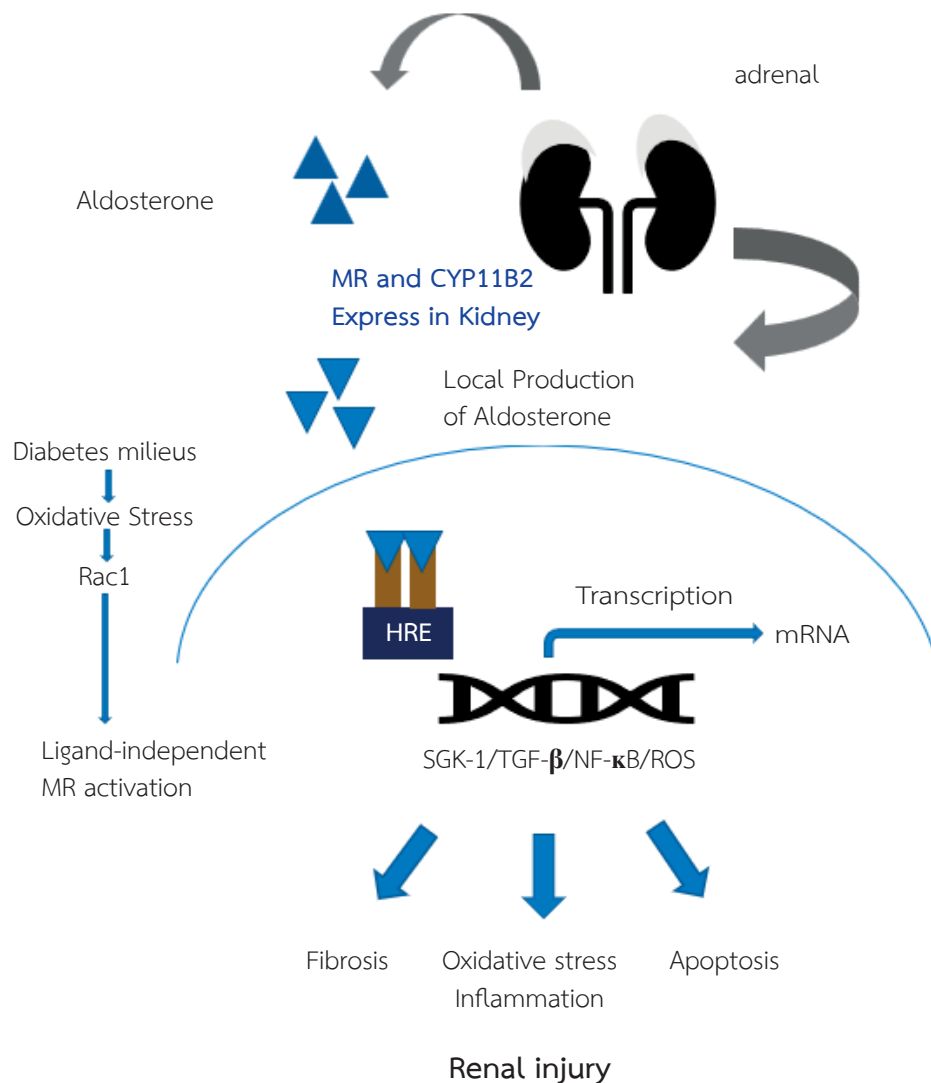
ที่ cortical collecting duct โดยควบคุมผ่านการกระตุ้น serum and glucocorticoid-regulated kinase 1 (SGK1) ซึ่ง TGF- β /SGK1 pathway มีบทบาทสำคัญต่อการเกิดพังผืดในไต

มีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1 (Rac1) และ MR โดย Rac1 เป็นเอนไซม์ในกลุ่ม GTPase ที่สามารถกระตุ้นการทำงานของ MR ได้โดยไม่ต้องอาศัย aldosterone การกระตุ้น Rac1 ผ่านทาง Rac1/PAK1/p38/ β -catenin pathway ในโฟโตไซด์ทำให้เกิดความผิดปกติของ actin cytoskeleton และ slit diaphragm รวมถึงเพิ่มภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะและพังผืดในไต¹² ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงสามารถกระตุ้นการทำงานของ Rac1 ในโฟโตไซด์และ mesangial cell นอกจากนี้การให้สารยับยั้ง Rac1 ในสัตว์ทดลองสามารถลดการเกิดภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะและบรรเทาพยาธิสภาพของโกลเมอรูลัสได้¹³ อย่างไรก็ตามต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมในมนุษย์เพื่อยืนยันบทบาทของการกระตุ้น Rac1 ในเซลล์ไต โดยเชื่อว่าการยับยั้ง Rac1 จะช่วยลดการกระตุ้น MR และชะลอการเกิดโรคไตจากเบาหวานได้



รูปที่ 1 ภาวะที่อาจได้ประโยชน์จากการใช้ mineralocorticoid receptor antagonist

ที่มา: ดัดแปลงจาก Jaisser F, et al. Emerging Roles of the Mineralocorticoid Receptor in Pathology: Toward New Paradigms in Clinical Pharmacology. Pharmacol Rev. 2016;68:49-75.⁹



รูปที่ 2 กลไกการกระตุ้น MR ในโรคไตจากเบาหวาน

เมื่อ aldosterone จับกับ MR ในไซโทพลาซึมแล้วจะถูกขนส่งเข้าไปในนิวเคลียสและรวมตัวกับ HRE ที่ยื่นเป้าหมาย ทำให้เกิดกระบวนการ transcription นอกจากนี้ยังมี CYP11B2 ซึ่งกระตุ้นการสร้าง aldosterone ส่งผลให้ MR ถูกกระตุ้นมากผิดปกติและทำให้เกิดการอักเสบและพังผืดในไต นอกจากนี้ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงจะกระตุ้นการทำงานของ Rac1 ซึ่งสามารถกระตุ้น MR ได้โดยไม่ต้องอาศัย aldosterone คำย่อ HRE, hormone response element; MR, mineralocorticoid receptor; NF- β B, nuclear factor kappa B; Rac1, Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1; ROS, reactive oxygen species; SGK1, serum and glucocorticoid-regulated kinase 1, TGF- β : transforming growth factor-beta

ที่มา: ดัดแปลงจาก Kawanami D, et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Diabetic Kidney Disease. Front Pharmacol. 2021;12:754239.⁶

การใช้ mineralocorticoid receptor antagonist ในโรคไตจากเบาหวาน

มีรายงานในปี พ.ศ. 2544 พบว่าการใช้ยาในกลุ่ม MRA ช่วยป้องกันโรคไตจากเบาหวานในสัตว์ทดลองได้ หลังจากนั้นมีการศึกษาจำนวนมากเกี่ยวกับบทบาทของ MRA ในการลดภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะและชะลอการเสื่อมของไต ในปัจจุบัน

มีการจำแนก MRA ออกเป็น 2 ชนิด (ตารางที่ 1) ได้แก่ MRA ชนิดสเตียรอยด์ (steroidal MRA) ได้แก่ spironolactone และ eplerenone และ MRA ที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (nonsteroidal MRA) ได้แก่ finerenone, esaxerenone และ apatzenone¹⁰

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบข้อแตกต่างของยาในกลุ่ม MRA ชนิดสเตียรอยด์และไม่ใช่สเตียรอยด์

	Spironolactone	Eplerenone	Esaxerenone	Finerenone
กลุ่ม ค่าครึ่งชีวิต	สเตียรอยด์ 14-16 ชั่วโมง	สเตียรอยด์ 4-6 ชั่วโมง	ไม่ใช่สเตียรอยด์ 18-25 ชั่วโมง	ไม่ใช่สเตียรอยด์ 2 ชั่วโมง
การกระจายตัว	ไต > หัวใจ	ไต > หัวใจ	ไต = หัวใจ	ไต = หัวใจ
ผลข้างเคียง	ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง ภาวะไตเสื่อมในเพศชาย ภาวะเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ ภาวะประจำเดือนผิดปกติ	ภาวะโพแทสเซียม ในเลือดสูง	ภาวะโพแทสเซียม ในเลือดสูง*	ภาวะโพแทสเซียม ในเลือดสูง*

*อุบัติการณ์ต่ำกว่ายาในกลุ่ม MRA ชนิดสเตียรอยด์

ที่มา: ดัดแปลงจาก Kawanami D, et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Diabetic Kidney Disease. Front Pharmacol. 2021;12:754239.⁶

Mineralocorticoid receptor antagonist ชนิดสเตียรอยด์

มีการศึกษาพบว่า MRA สามารถป้องกันการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างและการทำงานของไตในหนูทดลองที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 1 และ 2 ได้ แต่ในทางคลินิกมีผลข้างเคียงที่ต้องพึงระวังคือ ภาวะโพแทสเซียมสูงโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไตต่ำกว่า 45 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร และผู้ป่วยโรคเบาหวานเนื่องจากมีภาวะขาดอินซูลินและ hypo-reninemic hypoaldosteronism อยู่แล้ว¹⁴ MRA ชนิดสเตียรอยด์ที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิก ได้แก่ spironolactone และ eplerenone โดย spironolactone ถูกค้นพบเป็นชนิดแรกโดยมีโครงสร้างพื้นฐานมาจาก progesterone ยา spironolactone แย่งจับกับ MR ที่ตำแหน่งเดียวกับ aldosterone และยังสามารถกระตุ้นการทำงานของ progesterone receptor และต้านการทำงานของ androgen receptor ได้ด้วย ทำให้เกิดผลข้างเคียงได้แก่ ภาวะไตเสื่อมในเพศชาย ภาวะเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ และภาวะประจำเดือนผิดปกติ ยา spironolactone ออกฤทธิ์ผ่านกลไกหลายประการ ได้แก่ ลดการตายของ mesangial cell ผ่านทาง Wnt pathway, ลด plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), ป้องกันการบาดเจ็บต่อโพโดไซต์ผ่านการลด SGK1 และ NAPDH oxidase, ลดการแสดงออกของ CYP11B2 mRNA, ลด integrin β 1 และเพิ่ม integrin β 3 เพื่อป้องกันการทำลายโครงสร้างของโพโดไซต์, กระตุ้นกระบวนการ autophagy โดยการยับยั้ง PI3K/AKT/mTOR pathway⁶ รวมถึงป้องกันการกระตุ้นไฟโบรบลาสต์ในไตผ่านทาง platelet-derived growth factor และ connective tissue growth factor¹⁰ มีการศึกษาในหนูที่ถูกกระตุ้นให้เกิดโรคเบาหวานด้วยยา streptozotocin พบว่าการให้ยา spironolactone นาน 4 สัปดาห์ สามารถลดการสะสม

ของคอลลาเจนและไฟโบรเนกติน (fibronectin) ในหัวใจและไต¹⁵ รวมถึงลดปริมาณ macrophage infiltration, PAI-1 และ TGF- β ในเนื้อเยื่อไตได้¹⁶ และมีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของงานวิจัยจำนวน 16 การศึกษา เกี่ยวกับผลของยา spironolactone ในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานที่ได้รับยา ACEI หรือ ARB อยู่แล้ว พบว่ายา spironolactone สามารถลดความดันโลหิตและภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะได้ แต่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง¹⁷

สำหรับยา eplerenone ที่ถูกค้นพบทีหลังมีความจำเพาะต่อ MR มากกว่า spironolactone ซึ่งนำมาใช้กันอย่างแพร่หลายในการรักษาความดันโลหิตสูงและภาวะหัวใจวาย นอกจากนี้ ยา eplerenone ยังสามารถลดอัตราการเสียชีวิตหลังจากที่เกิดภาวะหัวใจขาดเลือดซึ่งอาจเกิดจากฤทธิ์ของยาในการลดพังผืดในกล้ามเนื้อหัวใจ การให้ยา eplerenone ในหนูสามารถลดการเกิดพังผืดในไตผ่านการยับยั้งการทำงานของ TGF- β , ลดการเกิดภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะโดยป้องกันการบาดเจ็บต่อโพโดไซต์,¹⁸ การศึกษาในหนูที่ได้รับการตัดไตไป 1 ข้างแล้วได้รับการฉีด aldosterone หลังจากนั้นให้ยา eplerenone พบว่าสามารถลดภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะโดยลดการทำงานของ SGK1 ในโพโดไซต์,⁶ การศึกษาในหนูพบว่า การให้ยา eplerenone ร่วมกับ ARB สามารถยับยั้งการบาดเจ็บต่อโพโดไซต์ และลดภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะโดยไม่ขึ้นกับการลดความดันโลหิต¹⁹ และมีการศึกษาในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมกับความดันโลหิตสูงจำนวน 75 ราย โดยพบว่าการให้ยา eplerenone ขนาด 50 มิลลิกรัม/วัน ร่วมกับ ramipril ขนาด 10 มิลลิกรัม/วัน สามารถลดภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะและความดันโลหิตได้มากกว่าการให้ยา ramipril หรือ eplerenone อย่างเดียวเมื่อติดตามไปนาน 24 สัปดาห์²⁰

Mineralocorticoid receptor antagonist ที่ไม่ใช่สเตียรอยด์

ยาในกลุ่ม MRA ชนิดสเตียรอยด์มีผลดีต่อไตและหัวใจแต่ยังมีผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย จึงมีการพัฒนายากลุ่ม MRA ที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ซึ่งมีความเฉพาะเจาะจงในการออกฤทธิ์มากขึ้น ได้แก่ Finerenone, Aparanone และ Esaxerenone ที่มีผลข้างเคียงลดลง ช่วยลดการเกิดภาวะโพแทสเซียมสูง โดยยามีการกระจายในเนื้อเยื่อไตและหัวใจใกล้เคียงกัน¹⁴ ในขณะที่ยาในกลุ่ม MRA ชนิดสเตียรอยด์มีการกระจายในเนื้อเยื่อไตมากกว่าหัวใจ (6 เท่าสำหรับยา spironolactone, 3 เท่าสำหรับยา eplerenone) MRA ที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิก คือ Finerenone⁶

Finerenone

ในภาวะปกติ MR จะทำงานร่วมกับโคแฟกเตอร์แล้วมีผลต่อกระบวนการ transcription ในนิวเคลียส โดยยาในกลุ่ม MRA ชนิดสเตียรอยด์สามารถจับกับโคแฟกเตอร์และยังมีการกระตุ้น MR ได้บางส่วน ในขณะที่ยาในกลุ่ม MRA ที่ไม่ใช่สเตียรอยด์จะจับกับ MR และยับยั้งการทำงานของ MR โดยยา finerenone นั้นออกฤทธิ์ได้ดี มีความจำเพาะ และสามารถยับยั้งการจับกันระหว่างโคแฟกเตอร์กับ MR ในภาวะที่ไม่มี aldosterone ด้วย Finerenone ออกฤทธิ์ด้านการเกิดพังผืดได้ดีกว่ายาในกลุ่ม MRA ชนิดสเตียรอยด์โดยอาจเกิดจาก finerenone ควบคุมการทำงานของโคแฟกเตอร์ของ MR และยับยั้งการทำงานของยีนที่ควบคุมการสร้างโปรตีน tenascin-X นอกจากนี้เภสัชจลนศาสตร์ของ finerenone มีความแตกต่างจาก spironolactone และ eplerenone โดยเมแทบอลิซึมของ finerenone ไม่ทำให้เกิดเมแทบอลิต์ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพและมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 2 ชั่วโมง ในขณะที่ spironolactone มีเมแทบอลิต์ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพหลายชนิด เช่น canrenone⁹ โดยมีค่าครึ่งชีวิตนาน 14-16 ชั่วโมง ส่วน eplerenone ไม่มีเมแทบอลิต์ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพและมีค่าครึ่งชีวิต 4-6 ชั่วโมง

ยา finerenone สามารถลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดโดยไม่สัมพันธ์กับการลดความดันโลหิต, ลดการเกิดพังผืดในไต, ลดการทำงานของ TGF- β , ลดภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชัน โดยยับยั้งการทำงานของ Rac1, ลดการกระตุ้น MR ในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของผนังหลอดเลือด และกระตุ้นการทำงานของ macrophage ชนิด M2 ซึ่งเป็นเซลล์ที่ช่วยด้านการอักเสบร่วมกับลดการทำงานของ macrophage ชนิด M1 ซึ่งเป็นเซลล์ที่กระตุ้นการอักเสบ มีการศึกษาชื่อ ARTS-DN (The MinerAlocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study-Diabetic Nephropathy)²¹ ในปี พ.ศ. 2558 เป็นการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยโรคเบาหวานจำนวน 823 รายที่มีอัตราส่วนของค่าอัลบูมินต่อค่าครีเอตินินในปัสสาวะ (urine albumin/

creatinine ratio, UACR) ตั้งแต่ 30 มิลลิกรัม/กรัมของครีเอตินินและอัตราการกรองของไตมากกว่า 30 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร ได้รับการรักษาโดย ACEI หรือ ARB มาก่อนและมีระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำกว่า 4.8 มิลลิโมล/ลิตร แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับยา finerenone (1.25, 2.5, 5, 7.5, 10, 15 และ 20 มิลลิกรัม/วัน) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดยร้อยละ 36.7 ของผู้ป่วยมี UACR มากกว่า 300 มิลลิกรัม/กรัมของครีเอตินิน และร้อยละ 40 มีอัตราการกรองของไตต่ำกว่า 60 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร เมื่อติดตามไปนาน 90 วัน ผลการศึกษาหลักเพื่อประเมินการเปลี่ยนแปลงของ UACR จากค่าพื้นฐานพบว่ายา finerenone สามารถลด UACR ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกและการลดลงของ UACR มีความสัมพันธ์กับปริมาณยาที่ได้รับโดยยา finerenone ขนาด 7.5 มิลลิกรัม ลด UACR ได้ร้อยละ 21 (90% CI: 0.68-0.91; p=0.004), 10 มิลลิกรัม ลด UACR ได้ร้อยละ 24 (90% CI: 0.65-0.88; p=0.001), 15 มิลลิกรัม ลด UACR ได้ร้อยละ 33 (90% CI: 0.58-0.77; p<0.001) และ 20 มิลลิกรัม ลด UACR ได้ร้อยละ 38 (90% CI: 0.54-0.72; p<0.001) โดยที่การลดลงของ UACR ไม่มีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิตและอัตราการกรองของไต

จากการศึกษาชื่อ FIDELIO-DKD (The Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease)²² ซึ่งเปรียบเทียบระหว่างการให้ยา finerenone ขนาด 20 มิลลิกรัม/วัน (ผู้ป่วยมีอัตราการกรองของไตมากกว่า 60 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร) หรือ 10 มิลลิกรัม/วัน (ผู้ป่วยมีอัตราการกรองของไต 25-60 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร) และยาหลอกในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมกับ CKD ระยะ 2-4 จำนวน 5,734 รายซึ่งได้รับยา ACEI หรือ ARB อยู่แล้วและมีระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำกว่า 4.8 มิลลิโมล/ลิตร โดยมีการปรับขนาดยา finerenone ทุก 1 เดือน ผู้ป่วยในการศึกษานี้มีอัตราการกรองของไตโดยเฉลี่ย 44.3 ± 12.6 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร และมี UACR โดยเฉลี่ย 852 มิลลิกรัม/วัน ผู้ป่วยส่วนหนึ่งมีการใช้ยา GLP-1 receptor agonist (ร้อยละ 6.7 ในกลุ่ม finerenone, ร้อยละ 7.2 ในกลุ่มยาหลอก) และ SGLT2 inhibitor ร่วมด้วย (ร้อยละ 4.4 ในกลุ่ม finerenone, ร้อยละ 4.8 ในกลุ่มยาหลอก) เมื่อติดตามผู้ป่วยไปนานโดยเฉลี่ย 2.6 ปี ผลการศึกษาหลักพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา finerenone เกิดผลรวมของการลดลงของอัตราการกรองของไตมากกว่าร้อยละ 40 จากค่าพื้นฐาน ภาวะไตวาย (ได้รับการบำบัดทดแทนไตนานกว่า 90 วัน ได้รับการปลูกถ่ายไต หรือมีอัตราการกรองของไตต่ำกว่า 15 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร) และการเสียชีวิตจากโรคไตต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 17.8

เทียบกับร้อยละ 21.1; HR 0.82; 95% CI 0.73-0.93; $P=0.001$) สอดคล้องกับผลการศึกษารองซึ่งพบว่าผลรวมของการเกิดโรคหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง การเสียชีวิตจากโรคหัวใจขาดเลือด และการนอนโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลวในกลุ่มที่ได้รับยา finerenone เกิดน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 13 เทียบกับร้อยละ 14.8; HR 0.86; 95% CI 0.75-0.99; $P=0.03$) นอกจากนี้กลุ่มที่ได้รับยา finerenone มี UACR ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกประมาณร้อยละ 31 ภายใน 4 เดือนแรก และกลุ่มที่ได้รับยา finerenone มีค่าเฉลี่ยของความดันโลหิตซิสโตลิกที่ 12 เดือน ลดลงจากค่าพื้นฐานประมาณ 2.1 มิลลิเมตรปรอท อย่างไรก็ตามพบภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงในกลุ่มที่ได้รับยา finerenone บ่อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 18.3 เทียบกับร้อยละ 9) แต่พบภาวะโพแทสเซียมสูงรุนแรงจนต้องหยุดยาในกลุ่มที่ได้รับยา finerenone เพียงร้อยละ 2.3 และกลุ่มที่ได้ยาหลอกร้อยละ 0.9 ส่วนภาวะไตวายเฉียบพลันนั้นไม่แตกต่างกันระหว่างทั้ง 2 กลุ่ม

ล่าสุดมีการศึกษาชื่อ FIGARO-DKD (Efficacy and Safety of Finerenone in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and the Clinical Diagnosis of Diabetic Kidney Disease)²³ ซึ่งเปรียบเทียบระหว่างการให้ยา finerenone ขนาด 10 หรือ 20 มิลลิกรัม/วัน และยาหลอกในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมกับ CKD ระยะ 1-4 จำนวน 7,437 รายซึ่งได้รับยา ACEI หรือ ARB อยู่แล้วและมีระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำกว่า 4.8 มิลลิโมล/ลิตร ผู้ป่วยในการศึกษานี้มีอัตราการกรองของไตโดยเฉลี่ย 67.8 ± 21.7 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร และมี UACR โดยเฉลี่ย 308 มิลลิกรัม/วัน เมื่อติดตามผู้ป่วยไปนานโดยเฉลี่ย 3.4 ปี ผลการศึกษาลักษณะพบว่าผลรวมของการเกิดโรคหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง การเสียชีวิตจากโรคหัวใจขาดเลือด และการนอนโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลวในกลุ่มที่ได้รับยา finerenone เกิดน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 12.4 เทียบกับร้อยละ 14.2; HR 0.87; 95% CI 0.76-0.98; $P=0.03$) แต่เมื่อวิเคราะห์แล้วพบว่าเฉพาะการนอนโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 3.2 เทียบกับร้อยละ 4.4; HR 0.71; 95% CI 0.56-0.90) ส่วนผลการศึกษารองพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา finerenone เกิดผลรวมของการลดลงของอัตราการกรองของไตมากกว่าร้อยละ 40 จากค่าพื้นฐานและการเสียชีวิตจากโรคไตไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 9.5 เทียบกับร้อยละ 10.8; HR 0.87; 95% CI 0.76-1.01) อย่างไรก็ตามกลุ่มที่ได้รับยา finerenone มี UACR ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกประมาณร้อยละ 32 ภายใน 4 เดือนแรก อย่างไรก็ตามพบภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงในกลุ่มที่ได้รับยา finerenone บ่อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 10.8 เทียบกับร้อยละ 5.3) ส่วนภาวะไตวายเฉียบพลันนั้น

ไม่แตกต่างกันระหว่างทั้ง 2 กลุ่ม จากผลการศึกษาของงานวิจัย 2 ชิ้นข้างต้น (FIDELIO-DKD และ FIGARO-DKD) แสดงให้เห็นว่ายา finerenone สามารถลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และชะลอการเสื่อมของไตในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมกับ CKD ระยะ 1-4 ที่ใช้ยา ACEI หรือ ARB อยู่แล้ว แต่ควรระมัดระวังผลข้างเคียงโดยเฉพาะภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง

Apararenone

เป็นยาในกลุ่ม MRA ที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ซึ่งออกฤทธิ์จำเพาะและนานขึ้น มีการศึกษาในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 293 รายที่ได้รับยา apararenone ขนาด 2.5, 5 และ 10 มิลลิกรัม/วัน เปรียบเทียบกับยาหลอก โดยผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 60 ได้รับยา ACEI หรือ ARB อยู่แล้ว เมื่อติดตามไปนาน 24 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา apararenone ขนาด 2.5, 5 และ 10 มิลลิกรัม/วัน มี UACR ลดลงเหลือร้อยละ 62.9, ร้อยละ 50.8 และร้อยละ 46.5 ของค่าพื้นฐาน ตามลำดับ โดยที่อัตราการกรองของไตและระดับโพแทสเซียมในเลือดไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ²⁴

Esaxerenone

เป็นยาในกลุ่ม MRA ที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ซึ่งมีประสิทธิภาพและมีความจำเพาะสูง จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่ายา esaxerenone สามารถลดภาวะอัลบูมินรั่วในปัสสาวะ ลดการอักเสบและพังผืดในไตได้ ล่าสุดมีการศึกษาชื่อ ESAX-DN (Esaxerenone in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria)²⁵ ในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 455 รายที่มี UACR 45 ถึง <300 มิลลิกรัม/กรัมของครีเอตินิน โดยแบ่งออกเป็นกลุ่มที่ได้รับยา esaxerenone (เริ่มขนาด 1.25 มิลลิกรัม/วัน แล้วค่อยปรับเป็น 2.5 มิลลิกรัม/วัน) ร่วมกับ ACEI หรือ ARB เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา ACEI หรือ ARB ชนิดเดียว เมื่อติดตามไปนาน 52 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา esaxerenone มีสัดส่วนผู้ป่วยที่ UACR ลดลงจนต่ำกว่า 30 มิลลิกรัม/กรัมของครีเอตินิน สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 22 เทียบกับ ร้อยละ 4) และกลุ่มที่ได้รับยา esaxerenone มี UACR ลดลงโดยเฉลี่ยจากค่าพื้นฐานมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 58 เทียบกับ ร้อยละ 8) โดยมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามพบภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงในกลุ่มที่ได้รับยา esaxerenone บ่อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 9 เทียบกับ ร้อยละ 2) แต่ส่วนใหญ่เป็นแบบไม่มีอาการและดีขึ้นเมื่อลดหรือหยุดยา

จากการวิเคราะห์อภิมานของงานวิจัยทั้งหมด 17 การศึกษา (เป็นงานวิจัยของยา spironolactone, eplerenone และ finerenone จำนวน 13, 2 และ 2 การศึกษา ตามลำดับ) ซึ่งมีผู้ป่วยโรคเบาหวานจำนวน 1,838 ราย²⁶ พบว่าการใช้ยาในกลุ่ม MRA ร่วมกับ ACEI หรือ ARB สามารถลดภาวะโปรตีนหรืออัลบูมินรั่ว

ในปัสสาวะได้มากกว่าการใช้ ACEI หรือ ARB อย่างเดียว [mean difference, -44.17 (95% CI, -61.73 to -26.61; $P < 0.00001$)] แต่ไม่มีความแตกต่างกันในเรื่องอัตราการกรองของไตและความดันโลหิต อย่างไรก็ตามพบภาวะโพแทสเซียมสูงเพิ่มขึ้น 2.22 เท่า, 2.81 เท่า และ 4.58 เท่า ในกลุ่มที่ได้รับยา finerenone, eplerenone และ spironolactone ตามลำดับ

ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงที่เกิดจาก mineralocorticoid receptor antagonist

เนื่องจากการกระตุ้น MR โดย aldosterone ที่ตำแหน่ง aldosterone-sensitive distal nephron ทำให้เกิดการขับโพแทสเซียมออกทางปัสสาวะ และการกระตุ้น MR ที่ลำไส้ใหญ่ส่วนโคลอนทำให้เกิดการขับโพแทสเซียมออกทางอุจจาระ การใช้ MRA จึงทำให้การขับโพแทสเซียมออกจากร่างกายลดลงและเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง โดยปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญคือ ผู้ป่วยมีอัตราการกรองของไตต่ำกว่า 45 มิลลิลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร หรือมีระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงกว่า 4.5 มิลลิโมล/ลิตร และเมื่อให้ร่วมกับยาในกลุ่ม ACEI หรือ ARB จะมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น 3-8 เท่า¹⁰

จากการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 3-4 จำนวน 2,079 ราย เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกพบว่าการใช้ยา spironolactone สามารถลดอัตราการเกิดโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายได้ร้อยละ 34 แต่เพิ่มความเสี่ยงต่อการนอนโรงพยาบาลด้วยภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง 3.17 เท่า²⁹ จากการวิเคราะห์อภิมานของงานวิจัยทั้งหมด 9 การศึกษา (เป็นงานวิจัยของยา spironolactone และ eplerenone จำนวน 8 และ 1 การศึกษาตามลำดับ) ซึ่งมีผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดจำนวน 829 ราย พบว่าการใช้ยา spironolactone สามารถลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ร้อยละ 66 (95% CI, 0.15-0.75) แต่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโพแทสเซียมในเลือดสูง 3.05 เท่า (95% CI, 1.21-7.70)³⁰ ส่วนยา finerenone มีผลต่อระดับโพแทสเซียมน้อยกว่า โดยการศึกษา FIDELIO-DKD พบภาวะโพแทสเซียมสูงในกลุ่มที่ได้รับยา finerenone บ่อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 18.3 เทียบกับ ร้อยละ 9) แต่พบภาวะที่โพแทสเซียมสูงจนต้องหยุดการศึกษาเพียงร้อยละ 2.3 และร้อยละ 0.9 ตามลำดับ สอดคล้องกับผลการศึกษา FIGARO-DKD ที่พบภาวะโพแทสเซียมสูงในกลุ่มที่ได้รับยา finerenone บ่อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 10.8 เทียบกับ ร้อยละ 5.3) และพบภาวะโพแทสเซียมสูงจนต้องหยุดการศึกษาเพียงร้อยละ 1.2 และร้อยละ 0.4 ตามลำดับ

แม้ว่า MRA จะช่วยชะลอการเสื่อมของไตและลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานได้ แต่มีผล

ข้างเคียงที่สำคัญคือภาวะโพแทสเซียมสูง ดังนั้นจึงควรมีแนวทางในการควบคุมระดับโพแทสเซียมในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ ได้แก่ การติดตามระดับโพแทสเซียมในเลือดอย่างสม่ำเสมอ การให้ความรู้และคำแนะนำเรื่องอาหารที่มีโพแทสเซียมสูง หลีกเลี่ยงการใช้ยาร่วมกันหลายชนิดโดยไม่จำเป็น รวมถึงอาจพิจารณาใช้ยาที่ช่วยลดระดับโพแทสเซียมในเลือดร่วมด้วยเพื่อให้การใช้ยา MRA เกิดประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูงสุด จากผลการศึกษาข้างต้นการใช้ยาในกลุ่ม MRA ที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงต่ำกว่ายาในกลุ่ม MRA ชนิดสเตียรอยด์ มีการศึกษาชื่อ AMBER (Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 3b-4 จำนวน 574 รายที่มีความดันโลหิตสูงที่ต้องได้รับการรักษา ผลการศึกษาที่ 12 สัปดาห์พบว่ากลุ่มที่ใช้ยา spironolactone ร่วมกับ patiromer เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงน้อยกว่ากลุ่มที่ใช้ยา spironolactone อย่างเดียว (ร้อยละ 6 เทียบกับ ร้อยละ 23) ส่วนการลดความดันโลหิตไม่แตกต่างกัน³¹

การใช้ mineralocorticoid receptor antagonist ร่วมกับ SGLT2 inhibitor

การศึกษาจำนวนมากแสดงให้เห็นว่ายาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor ส่งผลดีต่อไตโดยไม่ขึ้นกับฤทธิ์ในการลดระดับน้ำตาลในเลือด โดยยาในกลุ่มนี้อาจช่วยชะลอการเสื่อมของไตได้โดยอาศัยกลไกหลายประการ ได้แก่ การกระตุ้นกระบวนการ tubuloglomerular feedback ลดความดันภายในโกลเมอรูลัส ลดอัลบูมินรั่วในปัสสาวะ ด้านการอักเสบ และลดการเกิดพังผืดในไต โดย SGLT2 ส่วนใหญ่พบที่บริเวณส่วนต้น (S1 segment) ของหลอดไตฝอยส่วนต้น แต่ไม่พบที่บริเวณอื่นของไต ในทางกลับกัน MR พบในเซลล์ไตหลายชนิดรวมถึงเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน, myofibroblast และ pericyte ดังนั้นจึงเชื่อว่า MRA ออกฤทธิ์ต่อเซลล์ที่แตกต่างจาก SGLT2 inhibitor

SGLT2 inhibitor ออกฤทธิ์เพิ่มการขับปัสสาวะและส่งผลให้มีการกระตุ้น RAAS ซึ่งอาจป้องกันได้โดยการใช้ยาในกลุ่ม ACEI หรือ ARB ร่วมด้วย แต่ต้องระวังการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง จากการศึกษาย้อนหลังเกี่ยวกับผลของยา tofogliflozin ต่อการทำงานของหัวใจในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีอายุมากกว่า 65 ปี พบว่าการให้ยา tofogliflozin ขนาด 20 มิลลิกรัม/วัน เป็นเวลา 1 เดือน ทำให้ระดับ renin และ aldosterone ในเลือดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ³⁴ สอดคล้องกับผลการศึกษาของยา dapagliflozin และ empagliflozin ที่พบว่าหลังให้ยา 1 เดือนจะพบการขึ้นของ plasma renin activity ประมาณ 2.1 เท่า และกลับคืนสู่ค่าปกติใช้เวลา 3-6 เดือน²⁷

การใช้ยาในกลุ่ม MRA ร่วมกับ SGLT2 inhibitor จึงอาจช่วยส่งเสริมให้เกิดผลดีต่อไตและหัวใจหลายประการ ได้แก่ ลดภาวะอักเสบ การเกิดพังผืด และภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชัน โดย MRA มีผลโดยตรงต่อการเกิดภาวะอักเสบและพังผืด ส่วน SGLT2 inhibitor มีผลทางอ้อมผ่านทางการลดการดูดกลับกลูโคสที่หลอดเลือดส่วนต้น สำหรับการศึกษาล่าสุดที่สำคัญ 2 การศึกษา คือ FIDELIO-DKD และ FIGARO-DKD มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 4.5 และ ร้อยละ 8.3 ตามลำดับ ที่ใช้ยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor ร่วมกับ finerenone ดังนั้นจึงต้องรอการศึกษาทางคลินิกเพิ่มเติมเพื่อตอบคำถามว่าการให้ยาในกลุ่ม MRA ร่วมกับ SGLT2 inhibitor จะช่วยชะลอการเสื่อมของไตและลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้มากกว่าการใช้ MRA หรือ SGLT2 inhibitor อย่างเดียวหรือไม่

MRA เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการลดภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานแต่มีผลข้างเคียงเรื่องภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง ยาในกลุ่ม MRA ที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ช่วยลดการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงได้เมื่อเปรียบเทียบกับยาในกลุ่ม MRA ชนิดสเตียรอยด์ จากการศึกษา FIDELIO-DKD และ FIGARO-DKD พบว่ายา finerenone ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม MRA ที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ช่วยลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดและชะลอการเสื่อมของไตในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานได้ ซึ่งอาจเกิดจากการยับยั้งการกระตุ้น MR ช่วยลดการอักเสบและการเกิดพังผืดในไต หัวใจ และหลอดเลือดได้ นอกจากนี้การใช้ยาในกลุ่ม MRA ร่วมกับ SGLT2 inhibitor อาจช่วยออกฤทธิ์ส่งเสริมให้เกิดผลดีต่อการทำงานของไตและระบบหัวใจและหลอดเลือดได้แต่ต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. อรรถเกียรติ กาญจนพิบูลวงศ์, ภาณุวัฒน์ คำวังสง่า, สุธิดา แก้วทา. รายงานสถานการณ์โรค NCDs พ.ศ. 2562. กรมควบคุมโรค กองโรคไม่ติดต่อ. 2563.
2. คณะอนุกรรมการลงทะเบียนการบำบัดทดแทนไต(TRT) สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย. THAILAND RENAL REPLACEMENT THERAPY : YEAR 2020. ข้อมูลการบำบัดทดแทนไตในประเทศไทย พ.ศ. 2563.
3. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12:2032–45.
4. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis. 2007;49:S42.
5. Sulaiman MK. Diabetic nephropathy: recent advances in pathophysiology and challenges in dietary management. Diabetology & metabolic syndrome. Sulaiman Diabetol Metab Syndr. 2019;11:7.
6. Kawanami D, Takashi Y, Muta Y, Oda N, Nagata D, Takahashi H, et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Diabetic Kidney Disease. Front Pharmacol. 2021;12:754239.
7. Nagase M. Activation of the aldosterone/mineralocorticoid receptor system in chronic kidney disease and metabolic syndrome. Clin Exp Nephrol. 2010;14:303–14.
8. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. Kidney Int. 2006; 70:2116–23.
9. Jaisser F, Farman N. Emerging Roles of the Mineralocorticoid Receptor in Pathology: Toward New Paradigms in Clinical Pharmacology. Pharmacol Rev. 2016;68:49–75.
10. Barrera-Chimal J, Lima-Posada I, Bakris GL, Jaisser F. Mineralocorticoid receptor antagonists in diabetic kidney disease — mechanistic and therapeutic effects. Nat Rev Nephrol. 2022;18:56–70.
11. Berger S, Bleich M, Schmid W, Greger R, Schutz G. Mineralocorticoid receptor knockout mice: lessons on Na⁺ metabolism. Kidney Int. 2000;57:1295–8.
12. Shibata S, Nagase K, Yoshida S, Kawarazaki W, Kurihara H, Tanaka H, et al. Modification of mineralocorticoid receptor function by Rac1 GTPase: implication in proteinuric kidney disease. Nat Med. 2008;14:1370–6.
13. Yoshida S, Ishizawa K, Ayuzawa N, Ueda K, Takeuchi M, Kawarazaki W, et al. Local mineralocorticoid receptor activation and the role of Rac1 in obesity-related diabetic kidney disease. Nephron Exp Nephrol. 2014;126:16–24.
14. Liu L C Y, Schutte E, Gansevoort RT, Meer P V D, Voors AA. Finerenone : third-generation mineralocorticoid receptor antagonist for the treatment of heart failure and diabetic kidney disease. Expert Opin Investig Drugs. 2015;24:1123–35.
15. Miric G, Dallemagne C, Endre Z, Margolin S, Taylor S M, Brown L. Reversal of cardiac and renal fibrosis by pirfenidone and spironolactone in streptozotocin-diabetic rats. Br J Pharmacol. 2001;133:687–94.
16. Fujisawa G, Okada K, Muto S, Fujita N, Itabashi N, Kusano E, et al. Spironolactone prevents early renal injury in streptozotocin-induced diabetic rats. Kidney Int. 2004;66: 1493–502.

17. Hou J. Spironolactone Add-on for Preventing or Slowing the Progression of Diabetic Nephropathy: A Meta-analysis. *Clin Ther.* 2015;37:2086-2103.
18. Lian M, Hewitson T D, Wigg Belinda, Samuel C S, Chow F, Becker G J. Long-term mineralocorticoid receptor blockade ameliorates progression of experimental diabetic renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:906-12.
19. Nishiyama A, Kobori H, Konishi Y, Morikawa T, Maeda I, Okumura M, et al. Mineralocorticoid Receptor Blockade Enhances the Antiproteinuric Effect of an Angiotensin II Blocker through Inhibiting Podocyte Injury in Type 2 Diabetic Rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010;332:1072-1080.
20. Mokadem ME, Hady Y A E, Aziz A. A Prospective Single-Blind Randomized Trial of Ramipril, Eplerenone and Their Combination in Type 2 Diabetic Nephropathy. *Cardiorenal Med.* 2020;10:392-401.
21. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, Cooper ME, Gansevoort RT, Haller H, et al. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314:884-94.
22. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383:2219-29.
23. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021; 385:2252-2263
24. Wada T, Inagaki M, Yoshinari T, Terata R, Totsuka N, Gotou M, et al. Apararenone in patients with diabetic nephropathy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-response study and open-label extension study. *Clin Exp Nephrol.* 2021;25:120-30.
25. Ito S, Kashihara N, Shikata K, Nangaku M, Wada T, Okuda Y, et al. Esaxerenone (CS-3150) in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria (ESAX-DN): Phase 3 Randomized Controlled Clinical Trial. *CJASN.* 2020;15:1715-27.
26. Zuo C, ^{xu G.} Efficacy and safety of mineralocorticoid receptor antagonists with ACEI/ARB treatment for diabetic nephropathy: A meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2019; 29:e13413.
27. Schork A, Saynisch J, Vosseler A, Jaghutriz B A, Heyne N, Peter A, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on body composition, fluid status and renin- angiotensin- aldosterone system in type 2 diabetes: a prospective study using bioimpedance spectroscopy. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18:46.
28. Pitt B, Anker S D, Bohm M, Gheorghiad M, Kober L, Krum H, et al. Rationale and design of Mineralocorticoid Receptor antagonist Tolerability of finerenone vs. eplerenone in patients who have worsening chronic heart failure with diabetes and/ or chronic kidney disease. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:224-32.
29. Yang C-T, Kor C-T, Hsieh Y-P. Long-Term Effects of Spironolactone on Kidney Function and Hyperkalemia- Associated Hospitalization in Patients with Chronic Kidney Disease. *J Clin Med.* 2018;7:459.
30. Quach K, Ltvyn L, Baigent C, Bueti J, Garg A X, Hawley, et al. The Safety and Efficacy of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Patients Who Require Dialysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2016;68:591-598.
31. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, Garza D, Mayo M R, Warren S, et al. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394: 1540-1550.
32. Higashikawa T, Ito T, Mizuno T, Ishigami K, Kohori M, Mae K, et al. Effects of Tofogliflozin on Cardiac Function in Elderly Patients With Diabetes Mellitus. *J Clin Med Res.* 2020;12: 165-171.