
Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Acute Kidney Injury

Anyarin Wannakittirat, Nattachai Srisawat

Division of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

Abstract

Acute kidney injury (AKI) is a common complication in hospitalized patients and is associated with an increase in morbidity and mortality. Moreover, patients with a history of AKI have an increased risk for congestive heart failure, rehospitalization, recurrence of AKI, progression to chronic kidney disease, and end-stage kidney disease. Currently, there is no specific treatment for post-AKI survivors. Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors, a new and promising drug class, have now been widely used to control blood sugar, delay chronic kidney disease progression, and improve cardiovascular outcomes. By blocking the SGLT2 cotransporter at the proximal tubules, SGLT2 inhibitors result in glucosuria and natriuresis. In addition to lowering blood glucose levels, the drugs enhance the diuretic effect, minimize intravascular and interstitial volume overload, and reduce sympathetic activity. In the heart, SGLT2 inhibitors reduce oxidative stress and inflammation, which are protective against cardiac injury. The inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger in cardiomyocytes can also reduce congestive heart failure. In the kidneys, SGLT2 inhibitors can reduce oxygen consumption in the renal cortex. There is currently no direct evidence regarding the protective effect of SGLT2 inhibitors in AKI. However, these promising mechanisms and other indirect evidence suggest that SGLT2 inhibitors may help improve long-term outcomes in patients with AKI.

Keywords: diabetes; acute renal failure; kidney failure; SGLT2i; CKD; ESKD; ESRD

Corresponding author: Anyarin Wannakittirat

Email: ae_107@hotmail.com

Received: 16 December 2023; Revised: 2 January 2024; Accepted: 2 January 2024



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

Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors ในภาวะไตวายเฉียบพลัน

อัญรินทร์ วรรณะกิตติรัตน์, ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

ภาวะไตวายเฉียบพลันพบได้บ่อยในผู้ป่วยที่นอนในโรงพยาบาล และภาวะไตวายเฉียบพลันสามารถเพิ่มความเสี่ยงต่อการเจ็บป่วยและการเสียชีวิต นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีประวัติของภาวะไตวายเฉียบพลันมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด การนอนโรงพยาบาลซ้ำ การกลับมาของภาวะไตวายเฉียบพลัน การเกิดโรคไตเรื้อรัง และการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ณ ปัจจุบันยังไม่มีการรักษาที่จำเพาะสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2 inhibitors) เป็นยากลุ่มใหม่ที่มีการใช้อย่างแพร่หลายในระยะ 5 ปีที่ผ่านมา เพื่อวัตถุประสงค์ในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด ชะลอการเสื่อมของไต และลดการเกิดผลลัพธ์ที่ไม่ดีของหัวใจและหลอดเลือด ยา SGLT2 inhibitors ออกฤทธิ์โดยไปยับยั้งการทำงานของ SGLT2 ที่ proximal tubules ส่งผลให้เกิดการขับน้ำตาลและโซเดียมออกทางปัสสาวะ ซึ่งนอกจากจะช่วยลดระดับน้ำตาลในเลือดแล้วยังช่วยเพิ่มการขับน้ำ ลดการคั่งของน้ำภายในระบบไหลเวียน และภายในช่องระหว่างเซลล์ (interstitium) และลดการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติก ยา SGLT2 inhibitors สามารถลด oxidative stress และภาวะการอักเสบในหัวใจ ซึ่งช่วยในการป้องกันการบาดเจ็บของหัวใจ การยับยั้งการทำงานของ Na^+/H^+ exchanger ในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจยังสามารถช่วยลดการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวได้อีกด้วย สำหรับในต้นปีจากการศึกษาพบว่า SGLT2 inhibitors สามารถลดความต้องการและการใช้ออกซิเจนในบริเวณ renal cortex ถึงแม้ว่าในปัจจุบันจะยังไม่มีการศึกษาโดยตรงถึงประสิทธิภาพของ SGLT2 inhibitors ในการป้องกันภาวะไตวายเฉียบพลัน แต่กลไกการออกฤทธิ์เหล่านี้เป็นหลักฐานทางอ้อมที่น่าจะทำให้เชื่อได้ว่า SGLT2 inhibitors สามารถช่วยในการทำให้เกิดผลลัพธ์ที่ดีในระยะยาวในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน

คำสำคัญ: ไตบาดเจ็บ; ยาเบาหวาน; โรคไตเรื้อรัง; ไตเสื่อม

บทนำ

ภาวะไตวายเฉียบพลัน (Acute Kidney Injury (AKI)) เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในทางเวชปฏิบัติ โดยเฉพาะในผู้ป่วยวิกฤตที่ต้องได้รับการรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต (Intensive Care Unit (ICU)) ซึ่งมีข้อมูลชัดเจนว่ามีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตทั้งในระยะสั้นและระยะยาว ภาวะไตวายเฉียบพลันพบได้ประมาณร้อยละ 15 ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลและอาจพบได้ถึงร้อยละ 50-60 ในผู้ป่วยวิกฤต ผู้ที่มีชีวิตรอดจากภาวะไตวายเฉียบพลันมีความเสี่ยงที่จะเกิดไตวายเฉียบพลันซ้ำถึงร้อยละ 25-30 มีโอกาสต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาลซ้ำร้อยละ 40 เพิ่มความเสี่ยง

ต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาวะไตวายเรื้อรัง ภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย และเพิ่มอัตราการเสียชีวิตในระยะยาว ซึ่งปัจจุบันยังไม่มีการรักษาที่จำเพาะเจาะจง และไม่มียาที่พบว่า มีประโยชน์ในการลดภาวะแทรกซ้อนในระยะยาว การศึกษาโดย Carlos และคณะ เก็บข้อมูลผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน จำนวน 360 รายที่ประเทศสเปนติดตามผู้ป่วยต่อไปจนครบระยะเวลาที่ 4 ปี หลังจากที่เกิดไตวายเฉียบพลันพบว่าผู้ป่วยถึง 25 ราย จาก 360 ราย คิดเป็นร้อยละ 6.7 มีการถดถอยของอัตราการกรองของไตเข้าสู่ภาวะไตวายเรื้อรังที่ 1 ปี และการติดตามที่ 4 ปีหลังจากเกิดเหตุมีผู้ป่วยถึง 40 ราย (ร้อยละ 18.3) ที่มีการทำงานของ

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: อัญรินทร์ วรรณะกิตติรัตน์

อีเมล: ae_107@hotmail.com

รับบทความ: 16 ธันวาคม 2566; **ปรับปรุงแก้ไข:** 2 มกราคม 2567; **รับตีพิมพ์:** 2 มกราคม 2567



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

ไตลดลงจนเข้าสู่ภาวะไตวายเรื้อรัง และยังพบว่าผู้ป่วยที่เคยวินิจฉัยว่าเป็นไตวายเฉียบพลันมีอุบัติการณ์การเกิดโรคทางหลอดเลือดและหัวใจสูงขึ้นโดยเฉพาะในกลุ่มที่พัฒนาไปเป็นไตวายเรื้อรัง (ร้อยละ 62.7 เมื่อเทียบกับร้อยละ 21.7 ในผู้ป่วยที่ไม่เคยมีไตวายเรื้อรังมาก่อน $p < 0.05$) และมีอัตราการตายสูงขึ้นกว่าผู้ป่วยไตวายเรื้อรังทั่วไปอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 25.3, OR 1.12, 95% CI 1.02-1.06, $p < 0.05$)¹

ข้อมูลการใช้ angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) หรือ angiotensin receptor blocker (ARB) ในผู้ป่วยที่เคยมีภาวะไตวายเฉียบพลันมาก่อน พบว่าช่วยลดการเกิดการบาดเจ็บของหัวใจได้ การศึกษาแบบสังเกตการณ์ที่มีการให้ ACEI หรือ ARB ในผู้ป่วย 1,551 รายที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันหลังจากที่ได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตและติดตามไปเป็นระยะเวลา 1 ปี พบว่าช่วยลดอัตราการตายได้ (hazard ratio 0.47, 95% CI, 0.27-0.82)² และมีอีกการศึกษาที่คล้ายคลึงกันติดตามผู้ป่วย 46,253 รายที่เคยมีภาวะไตวายเฉียบพลันมาก่อน พบว่า ACEI และ ARB ช่วยเพิ่มอัตราการรอดของผู้ป่วย (hazard ratio 0.85, 95% CI 0.81-0.89)³ อีกการศึกษาที่มีการติดตามผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลันหลังจากเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยอายุรแพทย์โรคไต พบว่าช่วยลดอัตราการตายได้เช่นกัน (hazard ratio 0.76; 95% CI 0.62-0.93)⁴ และการที่ผู้ป่วยได้รับการติดตามด้วยอายุรแพทย์โรคไตพบว่ามียาการดูแล 3-day dietary records และ การใช้ยาที่ต่อเนื่องมากกว่า มีการควบคุมความดันโลหิตที่ดีกว่า ส่งผลให้เกิด microalbuminuria น้อยกว่าซึ่งมีผลต่อการเกิดไตวายเรื้อรังในระยะยาว⁵

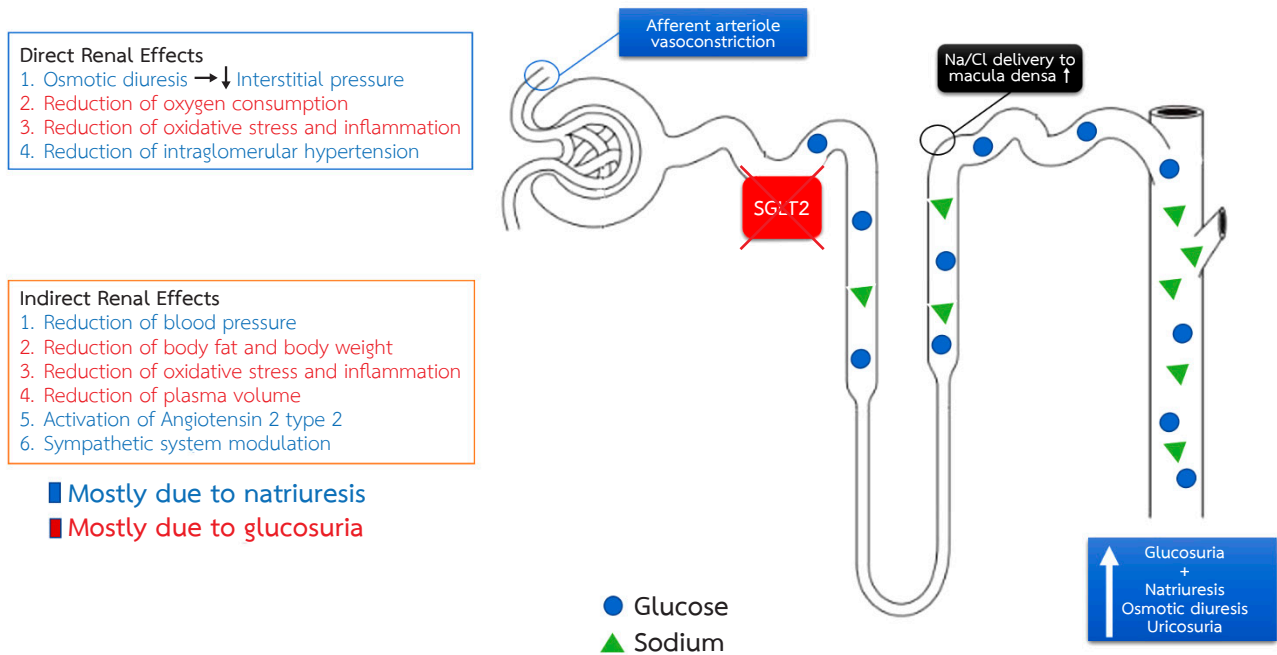
ในปัจจุบัน Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup มีการผลักดันชุดวิธีการปฏิบัติในการดูแลสุขภาพที่ดำเนินการร่วมกัน (healthcare bundle) และแนวทางการติดตามผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันและ acute Kidney Disease ที่มีการบาดเจ็บของไตเป็นเวลามากกว่า 1 สัปดาห์และน้อยกว่า 3 เดือน เพื่อลดผลกระทบต่องานของผู้ป่วยในระยะยาว โดยเน้นให้มีการส่งต่อผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง เช่น ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะที่ 4 ที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันให้อายุรแพทย์โรคไตเป็นผู้ติดตามอย่างใกล้ชิด นอกจากนี้ยังมีการณรงค์ให้แพทย์ทั่วไปที่ติดตามดูแลผู้ป่วยให้ความสำคัญถึงการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยเน้นควบคุมความดันโลหิต รักษาโรคอ้วนและไขมันในเลือดสูง หลีกเลี่ยงภาวะทุพโภชนาการและสมดุลเกลือแร่ที่ผิดปกติ หลีกเลี่ยงการใช้ยาต่างๆ ที่อาจมีผลต่อการทำงานของไต และให้ยาที่ช่วยชะลอการเสื่อมของไต ได้แก่ ACEI, ARB และ Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors เป็นต้น

SGLT2 inhibitors เป็นยาลดน้ำตาลกลุ่มใหม่ที่เพิ่งมีการใช้อย่างแพร่หลายในช่วง 5-10 ปีที่ผ่านมา โดยยาออกฤทธิ์ที่ไตด้วยการยับยั้ง SGLT2 ที่ทำหน้าที่ดูดซึมกลับโซเดียมและกลูโคสเข้าสู่เซลล์ของ proximal tubule บริเวณ S1 segment ซึ่ง cell-membrane symporter ที่บริเวณนี้ทำหน้าที่ดูดกลับกลูโคสถึงร้อยละ 90 และอีกประมาณร้อยละ 10 จะถูกดูดกลับผ่านทาง SGLT1 ที่บริเวณส่วนปลายของ proximal tubule⁷ ในภาวะที่ไตมีอัตราการกรอง (glomerular filtration rate) และมีระดับน้ำตาลในเลือดปกติ กลูโคสทั้งหมดที่ถูกกรองออกมาจะถูกดูดกลับทั้งหมด แต่เมื่อเริ่มมีระดับน้ำตาลสูงเกินกว่า 180-215 มก./ดล. ซึ่งเกินกว่าขีดจำกัดในการดูดกลับของไตจะทำให้มีน้ำตาลรั่วออกมาทางปัสสาวะ⁸ ในผู้ป่วยเบาหวานจะมีการทำงานของ SGLT2 เพิ่มขึ้นเนื่องจากการที่มีน้ำตาลในเลือดสูงอยู่เสมอ ทำให้ไตพยายามดูดกลับน้ำตาลเพิ่มขึ้น จึงเกิดเป็นวงจรอุบาทว์ทำให้เกิดน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นอีก

กลไกการปกป้องไตของยา Sodium-Glucose Cotransporter 2 inhibitors

Glomerular Hemodynamics

เมื่อเกิดการยับยั้งการดูดกลับที่บริเวณ SGLT2 ทำให้มีปริมาณของโซเดียมและกลูโคสไปที่บริเวณ distal tubule เพิ่มขึ้นที่ตำแหน่งของ macula densa ทำให้มีการดูดกลับโซเดียมเข้าเซลล์มากขึ้น จึงมีการเปลี่ยน adenosine triphosphate (ATP) เป็น adenosine มากขึ้น ทำให้มีการหดตัวของ afferent arteriole และเกิดการขยายตัวของหลอดเลือด efferent arteriole ผ่านทางกลไกของ tubulo-glomerular feedback ดังรูปที่ 1 ซึ่งในท้ายสุดทำให้เกิดการลดลงของการกรองของไต กระบวนการนี้มีความสำคัญเพราะช่วยลดการเกิด glomerular hyperfiltration ลด intraglomerular pressure ลดความเสี่ยงต่อการเกิด barotrauma และลดปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะ ซึ่งกลไกนี้เป็นกลไกหลักที่ช่วยชะลอการเสื่อมของไตโดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคเบาหวาน นอกจากนี้ปริมาณโซเดียมที่ผ่านไปยัง distal tubule ที่เพิ่มขึ้นยังช่วยลดการกรองของไตโดยการไปเพิ่ม hydrostatic pressure ใน Bowman's space ยับยั้งการเพิ่มขึ้นของ sodium-hydrogen exchanger (NHE3) ซึ่งมักจะพบว่ามีการทำงานที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยเบาหวานอีกด้วย

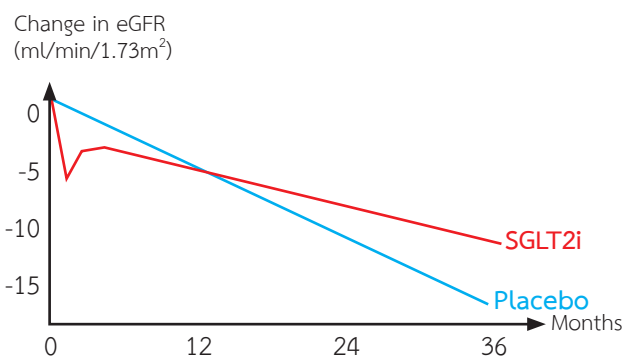


รูปที่ 1 กลไกการทำงานของ Sodium-Glucose Cotransporter 2 inhibitors ในไต

การยับยั้งการทำงานของ SGLT2 ทำให้เกิดภาวะ osmotic diuresis ซึ่งสามารถออกฤทธิ์เสริมการทำงานของยาขับปัสสาวะอื่นๆ ในการช่วยลดภาวะน้ำเกินไม่ว่าจะเป็น intravascular volume overload หรือ interstitial volume overload จากการศึกษาพบว่า SGLT2 inhibitors ช่วยลด interstitial volume และมีผลน้อยมากต่อ intravascular volume เมื่อเทียบกับยาขับปัสสาวะกลุ่มอื่นเช่น loop diuretics ทำให้ SGLT2 inhibitors มีผลกระทบต่อ hemodynamics น้อยกว่า^{9,10} มีการกระตุ้น neurohormonal reflex น้อยกว่า และลดความเสี่ยงต่อภาวะขาดน้ำภายในระบบไหลเวียน (intravascular volume depletion) จึงมีประโยชน์มากในผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำท่วมปอด เนื่องจากสามารถช่วยลดปริมาณการใช้ loop diuretics ลง¹⁰ และลดการกระตุ้นระบบ renin angiotensin aldosterone (RAAS)

อย่างที่กล่าวไปข้างต้นว่า การยับยั้ง SGLT2 มีผลทำให้การกรองของไตลดลง ซึ่งเป็นไปตามหลักฐานที่พบได้ตั้งแต่ในการศึกษาช่วงแรกของยา ไม่ว่าจะเป็น EMPAREG CANVAS หรือ DECLARE เมื่อเริ่มให้ยาในผู้ป่วยจะพบว่าการลดลงของการกรองของไตอย่างรวดเร็วประมาณ 5 มล./นาที /1.73 ตรม. ในช่วง 2-3 สัปดาห์แรก หลังจากนั้นระดับการกรองของไตจะค่อยๆ เพิ่มขึ้นและกลับเข้าสู่ระดับเดิมตั้งแต่อ่อนให้ยา ซึ่งลักษณะเช่นนี้เกิดกับผู้ป่วยทุกรายทั้งที่มีและไม่มีไตวายเรื้อรังและเบาหวาน นอกจากนี้ยังพบว่าการลดลงของการกรองของไตนี้ไม่ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ kidney injury biomarkers ซึ่งเป็นหลักฐานที่สนับสนุนว่าการลดลงของการกรองของไตเป็นผลมาจากการลดลงของภาวะ

hyperfiltration เท่านั้น ไม่ใช่ภาวะไตวายเฉียบพลันอย่างถาวร และอัตราการกรองของไตสามารถกลับมาเป็นปกติได้ภายใน 2 สัปดาห์หลังจากหยุดยา¹¹ และเมื่อติดตามผู้ป่วยไปเป็นระยะเวลานานมากกว่า 1 ปี กราฟของอัตราการกรองที่ลดลงจะมีความชันลดลง จนกระทั่งเกิดการชะลอการเสื่อมของไตเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา SGLT2 inhibitors ดังแสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 2 แสดงการลดลงของอัตราการกรองของไตในผู้ที่ได้รับยา sodium-glucose cotransporter inhibitors เทียบกับยาหลอก ดัดแปลงมาจาก Baily CJ et al. Renal Protection with SGLT2 Inhibitors: Effects in Acute and Chronic Kidney Disease. Curr Diab Rep. 2022;22(1):39-52
eGFR, estimated glomerular filtration rate; SGLT2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor

การปกป้องท่อไต (Renal tubular protection)

ในผู้ป่วยที่มีโรคไตจากเบาหวานพบว่าภาวะอักเสบเล็กน้อยแบบเรื้อรังอยู่ตลอดเวลา ซึ่งเชื่อว่าเกิดจากการเพิ่มขึ้นของ oxidative stress และการกระตุ้นการทำงานของ proinflammatory cytokines ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้มีการเสื่อมของไตเพิ่มขึ้น¹² นอกจากนี้ยังพบว่าภาวะขาดออกซิเจนและน้ำตาลสูงอย่างเรื้อรังและการกระตุ้น RAAS ผ่านทาง TGF- β และ connective tissue growth factor ทำให้เกิดพังผืดในไตเพิ่มขึ้น ซึ่งการเพิ่มของปริมาณโซเดียมที่ผ่านไปยัง distal tubule (distal sodium flow) และ macula densa จากการยับยั้งการทำงานของ SGLT2 ทำให้มีออกซิเจนไปเลี้ยงท่อไตดีขึ้น เนื่องจากการลดลงของการใช้ออกซิเจนและพลังงานในการขนส่งกลูโคส นอกจากนี้ยังช่วยลดการสร้าง hypoxia-inducible factor-1 α ซึ่งในท้ายที่สุดแล้วจะเป็นตัวกระตุ้นให้มีการสร้างอิริโทรพอยตินเพิ่มขึ้นด้วย¹³

การสูญเสียน้ำตาลทางปัสสาวะอาจไปกระตุ้นกลไกการปรับตัวที่เกิดขึ้นในสภาวะขาดอาหาร เช่น การสร้างกลูโคส (gluconeogenesis) การสลายกรดไขมันเป็นพลังงาน (fatty acid oxidation) และการสร้างคีโตน (ketogenesis) มีการกระตุ้นการทำงานของ adenosine-monophosphate-activated protein kinase (AMPK) และ sirtuin-1 (SIRT-1) ลดการอักเสบและความเครียดต่อเซลล์ นอกจากนี้ยังพบว่า SIRT-1 เป็นตัวกระตุ้นการทำงานของ HIF-2 α ซึ่งทำให้มีการสร้าง อิริโทรพอยตินเพิ่มขึ้น ซึ่งกลไกนี้สามารถอธิบายการเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบินในผู้ป่วยที่ได้รับ SGLT2 inhibitors ข้อมูลจากการศึกษา EMPAREG พบว่าการเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบินมีความสัมพันธ์โดยตรงกับการลดลงของภาวะหัวใจล้มเหลวและอัตราการตายในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับการรักษาด้วย empagliflozin¹⁴ ซึ่งการเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบินพบได้ในช่วง 1 เดือนแรกหลังได้รับการรักษาด้วย empagliflozin การศึกษาของ RED-HF trial ซึ่งเป็นการให้ยา darbepoietin เพื่อรักษาภาวะซีดโดยพบว่าการเพิ่มขึ้นของความเข้มข้นของเลือดจากยา darbepoietin ไม่มีผลต่ออัตราการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว¹⁵ จึงมีการคาดเดาว่ากลไกการลดภาวะน้ำท่วมปอดของ SGLT2 inhibitors ไม่เกี่ยวข้องกับความเข้มข้นของเลือดที่เพิ่มขึ้น แต่จะเกี่ยวกับการลดลงของปริมาตรของพลาสมา (plasma volume) มากกว่า อย่างไรก็ตาม ก็จำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในประเด็นนี้ต่อไป

การเพิ่มการขับโซเดียมออกทางไต และการลดภาวะน้ำเกิน

การเสียสูญเสียโซเดียมทางไตทำให้มีสมดุลของโซเดียมที่เป็นลบ ทำให้มีการเคลื่อนที่ของโซเดียมที่อยู่ตาม interstitial tissue เข้ามาสู่หลอดเลือด จึงทำให้ปริมาตรของน้ำภายใน

หลอดเลือดไม่ลดลงมากจนเกินไป และมีการไหลเวียนของเลือดไปสู่ไตเพียงพอ นอกจากนี้การขับโซเดียมทางไตยังทำให้ความดันที่ผนังหลอดเลือดลดลง น้ำหนักตัวลดลง และช่วยลดความดันโลหิตได้ การขับโซเดียมทางไตที่เพิ่มขึ้นทำให้ผู้ป่วยมีปริมาณปัสสาวะเพิ่มขึ้นโดยเฉลี่ยวันละ 300 มล. ซึ่งเกิดขึ้นตั้งแต่ช่วง 2-3 แรกหลังได้รับยา หลังจากที่ได้รับยาต่อเนื่องเป็นเวลา 3 เดือน พบว่ามีการลดลงของปริมาตร

พลาสมาโดยเฉลี่ยอยู่ที่ร้อยละ 7 เมื่อเทียบกับก่อนได้ยา การขับโซเดียมออกทางไตเพิ่มขึ้นและการลดลงของปริมาตร

พลาสมา เชื่อว่าเป็นกลไกที่ช่วยป้องกันการเกิดภาวะน้ำท่วมปอดและน่าเป็นสาเหตุของการลดลงของอัตราการนอนโรงพยาบาลจากภาวะน้ำท่วมปอดตามที่พบในการศึกษา CREDENCE และ DAPA-HF^{16,17} นอกจากนี้หลังจากได้รับยา dapagliflozin พบว่ามีการลดลงของปริมาณโซเดียมในผิวหนังที่ประมาณ 6 สัปดาห์ ซึ่งข้อมูลในอดีตได้แสดงให้เห็นความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณโซเดียมในผิวหนังกับความเสี่ยงต่อการเกิดความดันโลหิตสูงและภาวะหัวใจห้องล่างซ้ายโตในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ดังนั้นการลดลงของปริมาณโซเดียมในผิวหนังอาจช่วยทำให้เกิดผลลัพธ์ที่ดีต่อผู้ป่วยได้

ผลต่อระบบประสาทซิมพาเทติกและ Renin-Angiotensin-Aldosterone

การเพิ่มขึ้นของปริมาณปัสสาวะ การลดลงของความดันโลหิต และน้ำหนักตัว ซึ่งเป็นผลมาจาก SGLT2 inhibitors นั้นพบว่าไม่ส่งผลให้มีการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกเพิ่มขึ้น ซึ่งการเพิ่มขึ้นของการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกมักพบร่วมกับการใช้ยาขับปัสสาวะโดยเฉพาะยาในกลุ่ม loop diuretics ปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกการทำงานของ SGLT2 inhibitors กับระบบประสาทซิมพาเทติก แต่มีข้อมูลในสัตว์ทดลองที่เป็น neurogenic hypertension และได้รับการทำ sympathetic denervation พบว่ามีการลดลงของการแสดงออกของ SGLT2 ที่ไต และการรักษาด้วยยา dapagliflozin ทำให้การทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกและความดันโลหิตลดลงอย่างชัดเจน^{18,19} นอกจากนี้ SGLT2 inhibitors ยังอาจไปกระตุ้น angiotensin-II receptor type 2 แทนที่จะเป็น type 1 จึงช่วยให้มีการขยายตัวของหลอดเลือดและมีฤทธิ์ต้านการอักเสบอีกด้วย

การลดลงของปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะ

ข้อมูลที่ได้จากการวิเคราะห์ห่อหุ้มของการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (meta-analysis of randomized controlled trial) พบว่าการใช้ SGLT2 inhibitors ต่อเนื่องกันนานกว่า 12 สัปดาห์ในผู้ป่วยกว่า 58,000 ราย พบว่ามีการลดลงของ

ปริมาณอัลบูมิน/ครีเอตินินในปัสสาวะ (weighted mean difference -14.6 มก./ก. 95% CI -25.2 to -4.1 มก./ก. $p = 0.006$) โดยพบว่าอัตราการลดลงของปริมาณอัลบูมิน/ครีเอตินินในปัสสาวะจะสูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีปริมาณอัลบูมิน/ครีเอตินินในปัสสาวะสูงตั้งแต่ตอนเริ่มการศึกษา และในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย SGLT2 inhibitors ติดต่อกันมานาน นอกจากนี้ยังสามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิด microalbuminuria (relative risk (RR) 0.69, 95% CI 0.49-0.97, $p = 0.032$), macroalbuminuria (RR 0.49, 95% CI 0.33-0.73), การเสื่อมของไต (RR 0.73, 95% CI 0.58-0.93) และการเกิดไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (RR 0.70, 95% CI 0.57-0.87, $p = 0.001$)

การลดความดันโลหิต

การใช้ SGLT2 inhibitors สามารถช่วยลดความดันโลหิตทั้งตัวบนและตัวล่างได้ 4-5 มิลลิเมตรปรอท และ 1-2 มิลลิเมตรปรอทตามลำดับ โดยพบว่าความดันโลหิตลดลงตั้งแต่ช่วง 2 สัปดาห์แรกหลังจากเริ่มยา และยังมีข้อมูลว่ายา empagliflozin มีผลช่วยลดความดันได้ดีทั้งในกลุ่ม dipper และ non-dipper^{20,21} ซึ่งกลไกการลดความดันโลหิตเชื่อว่าเกิดจากการเพิ่มขึ้นของการขับโซเดียมออกทางไตและ osmotic diuresis ซึ่งจะไปช่วยลดปริมาตรของน้ำใน interstitium และภายในหลอดเลือด อย่างไรก็ตามพบว่าการลดความดันโลหิตของ SGLT2 inhibitors ไม่ได้ขึ้นอยู่กับการทำงานของไตแต่น่าจะมีกลไกอื่นร่วมด้วยการยับยั้งการทำงานของ NHE และการลดลงของแคลเซียมไอออนภายในเซลล์ทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดในระดับ endothelium ซึ่งอาจจะเป็นกลไกหนึ่งที่ทำให้ความดันโลหิตลดลง นอกจากนี้ Cooper และคณะยังพบว่า empagliflozin ช่วยทำให้เกิดความสมดุลของ glycocalyx ในเซลล์เอนโดเธลีย ซึ่งช่วยในการลด oxidative stress และการอักเสบ และป้องกันการการแข็งตัวของเส้นเลือดในระยะยาว¹⁸

การลดลงของ glucotoxicity และ lipotoxicity และสมดุลกลูโคสและแคลอรี

การขับกลูโคสออกทางปัสสาวะเพิ่มมากขึ้น ทำให้เกิดสมดุลกลูโคสและแคลอรีที่เป็นลบ ช่วยบรรเทาภาวะดื้ออินซูลิน ลดไขมันในหลอดเลือดจากการเพิ่ม lipolysis และเมตาบอลิซึมของไขมัน และลดภาวะอักเสบที่เกิดจากโรคอ้วน ช่วยป้องกันพังผืดในไต และทำให้น้ำหนักตัวและ visceral fat ลดลงด้วย ซึ่งการมีดัชนีมวลกายสูงเป็นหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงของการเกิดไตวายเรื้อรัง นอกจากนี้การยับยั้ง SGLT2 ทำให้มีการสูญเสียพลังงานไปกับปัสสาวะโดยเฉลี่ยวันละ 200-250 กิโลแคลอรี มีข้อมูลจากการวิเคราะห์อภิมานพบว่ายา SGLT2 inhibitors ช่วยให้น้ำหนักลดลง

โดยเฉลี่ย 2 กิโลกรัมเมื่อเทียบกับยาหลอก การลดลงของน้ำหนักตัวพบได้ตั้งแต่อาทิตย์แรกหลังได้รับยา และน้ำหนักตัวจะคงที่ที่ 6 เดือน การศึกษาโดยใช้วิธีการวิเคราะห์องค์ประกอบของร่างกายด้วย bioimpedance spectrometry พบว่าน้ำหนักตัวที่ลดลงนั้นเป็นผลมาจากการลดลงของปริมาณไขมันใต้ผิวหนังและ visceral fat ไม่ใช่จากการลดลงของปริมาณของน้ำหรือกล้ามเนื้อ

การลดลงของกรดยูริก

ปัจจุบันเชื่อว่ากรดยูริกมีผลเพิ่ม oxidative stress และปริมาณ reactive oxygen species เพิ่มการทำงานของ inflammatory cytokines กระตุ้นการทำงานของ RAAS และ NLRP3 (NOD-like receptors protein 3) ซึ่งมีผลต่อการการทำงานของระบบหัวใจและหลอดเลือดในระยะยาว การยับยั้งการทำงานของ SGLT2 ทำให้ไตขับกรดยูริกออกทางปัสสาวะเพิ่มขึ้น เนื่องจากกลูโคสจะไปแย่งช่องทางการดูดกลับของกรดยูริกผ่านทาง GLUT9b (glucose transporter 9b) นอกจากนี้ยังมีการเสนอกลไกที่ว่า SGLT2 inhibitors เองอาจจะไปยับยั้งที่ URAT1 (urate transporter 1) โดยผ่านกลไกอื่นๆ เช่นการลดลงของการหลั่งอินซูลินจากการที่มีการเผาผลาญของกลูโคสเพิ่มมากขึ้น ข้อมูลที่ได้จากการวิเคราะห์อภิมานพบว่า การลดลงของกรดยูริกเกิดภายในระยะเวลาไม่กี่วันหลังจากที่เริ่มการรักษาด้วย SGLT2 inhibitors โดยมีค่าลดลงเฉลี่ย 35-45 ไมโครโมลต่อลิตร

การเพิ่มขึ้นของการผลิตคีโตน

SGLT2 inhibitors มีผลเพิ่มการสร้าง ketone bodies ในเลือด โดยการลดลงของระดับกลูโคสในเลือดทำให้ร่างกายปรับไปใช้การสลายไขมันเพื่อสร้างเป็นพลังงานแทน ผลผลิตจากการสลายไขมันคือ acetyl Co-A ซึ่งจะเข้าสู่ Krebs cycle เพื่อถูกสร้างเป็น ATP หรือถูกเปลี่ยนเป็น ketone bodies เช่น acetoacetate หรือ β -hydroxybutyrate ในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานกลไกของ Krebs cycle มักจะทำงานไม่ได้ดี ทำให้มีการสร้าง ketone bodies เพิ่มมากขึ้นแทน กลไกนี้เชื่อว่าเป็นอีกหนึ่งข้อดีของ SGLT2 inhibitors เนื่องจากทำให้กล้ามเนื้อหัวใจใช้ ketone bodies เป็นแหล่งพลังงานแทน ทำให้ intracellular lipid metabolites ลดลง ช่วยให้กล้ามเนื้อมีการตอบสนองต่ออินซูลินดีขึ้น และช่วยเพิ่มการทำงานของ β -cell ในตับอ่อนลด hepatic และ cardiac steatosis อย่างไรก็ตามการสร้าง ketone bodies เพิ่มขึ้นเป็นผลข้างเคียงที่สำคัญของการใช้ SGLT2 inhibitors เนื่องจากพบการเพิ่มขึ้นของ diabetic ketoacidosis ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะขาดอินซูลินร่วมด้วย

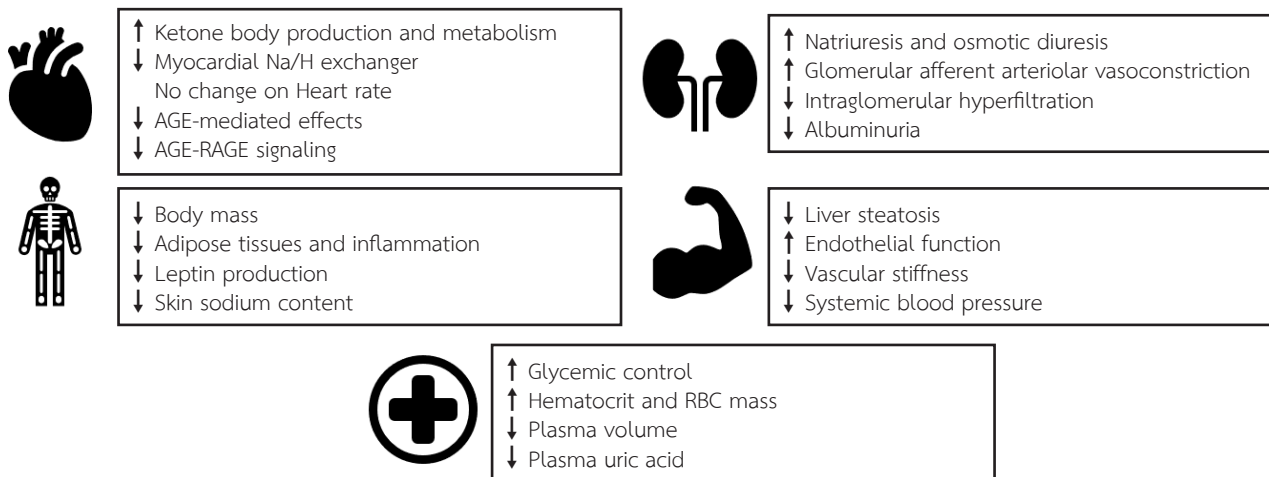
ผลต่อหัวใจ

SGLT2 inhibitors มีผลช่วยลดขนาดของหัวใจห้องล่างซ้าย และเพิ่ม diastolic function ของกล้ามเนื้อหัวใจได้ การทดลองในหนูพบว่า SGLT2 inhibitors ยับยั้งการหลั่งของ superoxide จากกล้ามเนื้อหัวใจ ลด myofibroblasts และ inflammatory macrophages อย่างไรก็ตามในกล้ามเนื้อหัวใจของคนไม่พบการแสดงออกของ SGLT2 ดังนั้นกลไกการเกิด remodeling น่าจะเป็นผลทางอ้อมจาก hemodynamic และเมแทบอลิซึมมากกว่า ปัจจุบันข้อมูลส่วนนี้ยังมีอยู่น้อยคงต้องรอการศึกษาต่อไปในอนาคต การเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวมีความสัมพันธ์กับการทำงานที่เพิ่มขึ้นของ Na^+/H^+ exchanger ในกล้ามเนื้อหัวใจ โดยทำให้ระดับโซเดียมและแคลเซียมในไซโตพลาสซึมของกล้ามเนื้อหัวใจเพิ่มขึ้น ส่งผลให้เกิด oxidative stress เนื่องจาก SGLT2 inhibitors สามารถยับยั้งการทำงานของ Na^+/H^+ exchanger ทำให้ระดับโซเดียมและแคลเซียมในเซลล์ลดลง เพิ่มระดับแคลเซียมใน mitochondria ของกล้ามเนื้อหัวใจ กระตุ้น excitation-contraction coupling และ mitochondrial antioxidant capacity ลดการบาดเจ็บ

ของกล้ามเนื้อหัวใจได้²²⁻²⁴

การยับยั้งการทำงานของ advanced glycation end-products (AGE)

การสะสมของ AGEs เมื่อจับกับ receptors ต่อ AGE (RAGE) ที่พบได้ในส่วนต่างๆ ของร่างกาย เช่น เซลล์ endothelium เซลล์กล้ามเนื้อบริเวณรอบหลอดเลือดแดง และเม็ดเลือดขาวชนิด monocytes สามารถไปกระตุ้นให้เกิด oxidative stress และการบาดเจ็บที่อวัยวะต่างๆ ตามมา การกระตุ้นการทำงานของ AGE-RAGE complex มีผลเพิ่มการแข็งตัวของหลอดเลือดแดง เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และภาวะหัวใจล้มเหลวได้ การรักษาด้วย empagliflozin พบว่าช่วยลดการสร้าง AGEs ลดการทำงานของ AGE-RAGE complex หลังจากได้รับยานาน 4 สัปดาห์^{25,26} การลดลงของ AGE-RAGE complex ช่วยทำให้ oxidative stress ของเซลล์ลดลง ช่วยการทำงานของหัวใจและหลอดเลือดดีขึ้น

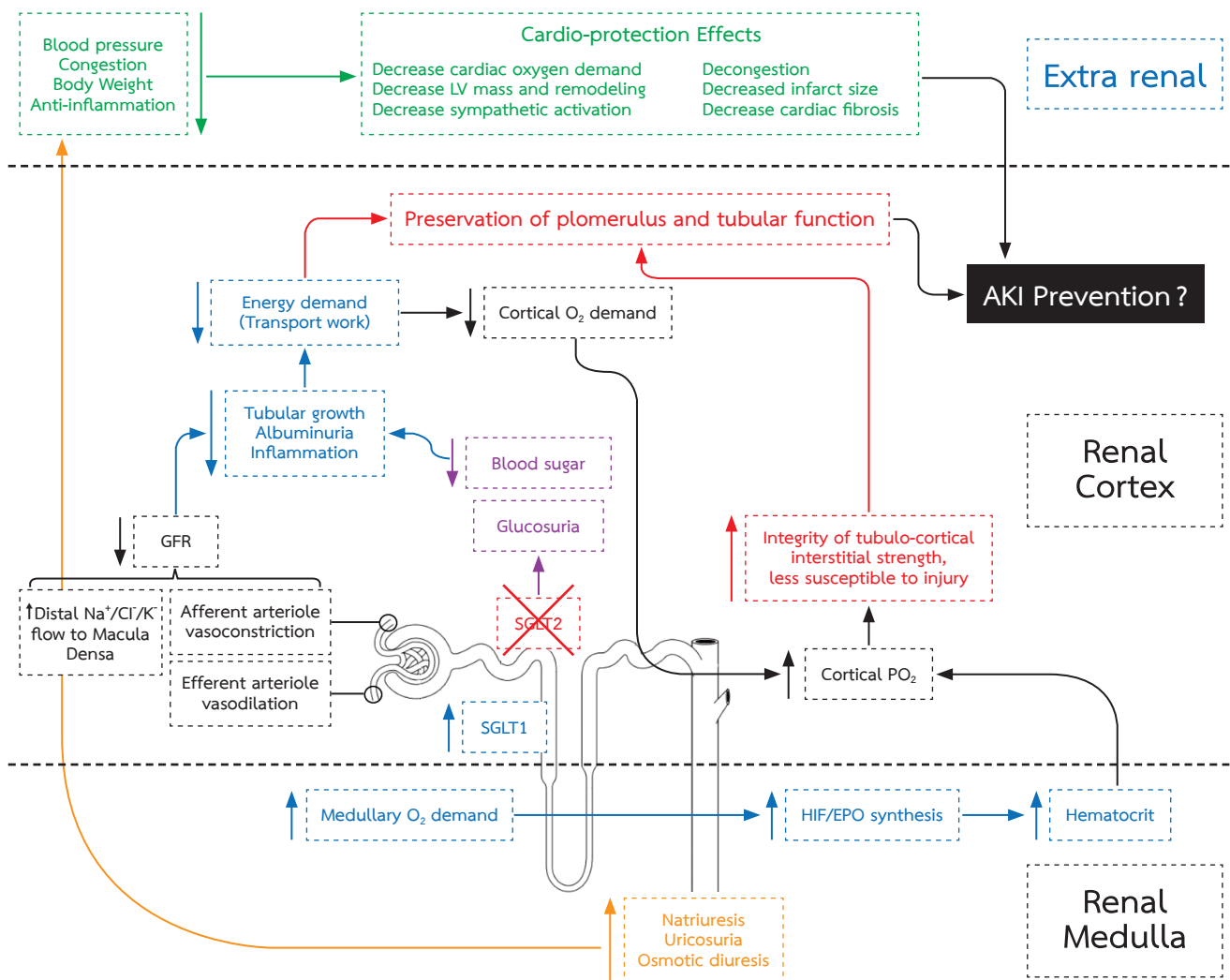


รูปที่ 3 ผลของ sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors ต่อระบบต่างๆ ของร่างกาย

กลไกการออกฤทธิ์ของ SGLT2 inhibitors ในภาวะไตวายเฉียบพลัน

ในช่วง 3-5 ปีที่ผ่านมาเริ่มมีข้อมูลการวิจัยที่สนับสนุนการใช้ SGLT2 inhibitors ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรังทั้งที่เป็นและไม่ได้

เป็นเบาหวานเพิ่มมากขึ้น กลไกในการป้องกันการปกป้องไตจากภาวะไตวายเฉียบพลัน หรือการลดผลกระทบในระยะยาวของภาวะไตวายเฉียบพลันสรุปได้ดังรูปที่ 4

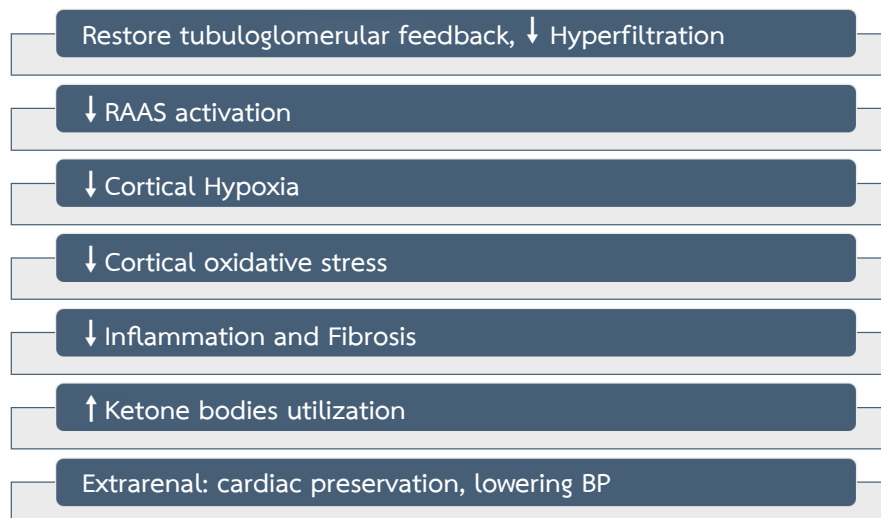


รูปที่ 4 กลไกการป้องกันภาวะไตวายเฉียบพลันจาก sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors

ดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้นว่าการยับยั้งการทำงานของ SGLT2 ทำให้ลดการดูดกลับของกลูโคสส่งผลให้มีการสูญเสียโซเดียม กลูโคส และกรดยูริกออกมาทางปัสสาวะ มีการเพิ่มปริมาณโซเดียม ที่ไปยังบริเวณ macula densa ทำให้เกิดการหดตัวของ afferent arteriole ลดการเกิด hyperfiltration จึงทำให้การกรองของไต ลดลงในช่วงแรก การลดลงของการดูดกลับกลูโคสและโซเดียม ทำให้พลังงานที่ใช้โดยเซลล์ท่อไตลดลง จึงช่วยเพิ่มปริมาณออกซิเจน ในชั้น cortex ของไต ช่วยปกป้องท่อไตและไกลเมอรูลัสจากการ ขาดออกซิเจน นอกจากนี้เมื่อมีการยับยั้งการทำงานของ SGLT2 จะส่งผลให้ SGLT1 ที่บริเวณปลายของ proximal tubule ทำงาน มากขึ้น มีการใช้ออกซิเจนในบริเวณนี้เพิ่มขึ้นในการดูดกลับกลูโคส ส่งผลให้มีการต้องการของออกซิเจนบริเวณ inner cortex ที่ใกล้ กับ medulla เพิ่มขึ้น จึงไปกระตุ้นการทำงานของระบบ HIF

และการสร้างอีริโทรพอยติน ทำให้ความเข้มข้นของเลือดเพิ่มขึ้น โดยรวมจึงยังเพิ่มปริมาณออกซิเจนที่ไปเลี้ยงบริเวณ cortex ด้วยการสูญเสียกลูโคสทางปัสสาวะทำให้มีการสูญเสียพลังงานส่วนหนึ่ง ไป เมื่อรวมกับการสูญเสียโซเดียม จึงช่วยลดความดันโลหิตและ น้ำหนักตัว นอกจากนี้ยังมีกลไกนอกไตอีกมากมาย ไม่ว่าจะเป็นการ ลดการอักเสบ การเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของหัวใจโดยการ กระตุ้นให้เกิดการใช้ ketone bodies ลดการเกิดพังผืดในหัวใจ²⁶ ลดการคั่งของน้ำ และลดการกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก ไม่ว่าจะเป็นกลไกที่มีผลต่อไตโดยตรงหรือกลไกนอกไตจะเห็นว่าเป็นการสนับสนุนให้มีการใช้พลังงานของหน่วยไตลดลง คงไว้ซึ่ง เลือดที่ไปเลี้ยงหน่วยไต และเพิ่มปริมาณออกซิเจนที่บริเวณ renal cortex จึงป้องกันไตจากภาวะขาดเลือด (รูปที่ 5)

Proposed mechanisms for AKI prevention



รูปที่ 5 กลไกการปกป้องไตของ sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors

อย่างที่ทราบกันดีว่าผู้ป่วยที่ประสบภาวะไตวายเฉียบพลัน นั้นมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจ หรือเกิดไตวายเฉียบพลันซ้ำ เพิ่มโอกาสการเกิดโรคไตวายเรื้อรัง หรือทำให้ไตวายเรื้อรัง แย่ลงจนเข้าสู่ระยะสุดท้าย และเพิ่มอัตราเสียชีวิต สาเหตุเชื่อว่าเกิดจากการที่ภาวะไตวายเฉียบพลันไปกระตุ้นให้เกิดการอักเสบ และการทำงานของ RAAS ที่มากเกินไป ส่งผลให้เกิดทั้งการบาดเจ็บต่ออวัยวะต่างๆ โดยเฉพาะไตและหัวใจในระยะยาว ยา SGLT2 inhibitors มีกลไกการทำงานหลายอย่างที่จะช่วยป้องกันการบาดเจ็บของหัวใจและไตดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น จึงทำให้เป็นไปได้ว่าการนำมาใช้ในผู้ป่วยระยะหลังจากที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน (post-AKI setting) อาจสามารถช่วยให้ผลลัพธ์ในระยะยาวดีขึ้นได้ อย่างไร

ก็ตามข้อมูลการใช้ยา SGLT2 inhibitor ในผู้ป่วยระยะหลังจากที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันนั้นยังมีน้อยมาก และผลลัพธ์หลักของงานวิจัยส่วนใหญ่จะเน้นไปทางผลลัพธ์ด้านหัวใจดังแสดงใน ตารางที่ 1 เนื่องจากการศึกษาในช่วงแรกๆ พบว่ายา SGLT2 inhibitors อาจทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ จึงทำให้มีการวิเคราะห์เปรียบเทียบข้อมูลกับยาหลอกหรือยาลดน้ำตาลกลุ่มอื่นๆ ว่ามีอัตราการเกิดไตวายเฉียบพลันแตกต่างกันหรือไม่ ซึ่งการศึกษาส่วนใหญ่กลับพบว่าผู้ป่วยที่ได้ยา SGLT2 inhibitors นั้น มีอัตราการเกิดไตวายเฉียบพลันน้อยกว่าอย่างชัดเจน ตารางที่ 2 ได้รวบรวมการศึกษาแบบการวิเคราะห์ห่อถักของ SGLT2 inhibitors กับการเกิดไตวายเฉียบพลัน

ตารางที่ 1 การศึกษา sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors กับผลลัพธ์ต่างๆ

	EMPORROR-reduced (2020)	EMPULSE (2022)	DAPA-HF (2019)	DEFINE-HF (2019)	DAPA-CKD (2020)	DIAMOND (2020)	EMPA Kidney (2022)
N	3730	530	2373	263	4304	53	6609
SGLT2i	Empagliflozin	Empagliflozin	Dapagliflozin	Dapagliflozin	Dapagliflozin	Dapagliflozin	Empagliflozin
Follow up	1.3 year	90 days	1.5 year	12 weeks	2.4 year	24 weeks	2 years
Primary outcome	Hospitalized HF, Cardiovascular death (19.4 vs. 24.7%)	Composite of death, HF events, time to first HF, and Δ KCCQ-TSS 90 days	Hospitalized HF or CV death, urgent hospital visit for HF (HR 0.74, 95%CI 0.65–0.85)	6, 12-week mean NT-proBNP, a composite of the improvement in health status or decreased NT-proBNP	Composite of decline in eGFR $\geq$ 50%, ESRD, death (HR 0.61, 95% CI 0.51-0.72)	Δ 24-h proteinuria during treatment	Progression of kidney disease or death from cardiovascular causes
Secondary outcome	Change in eGFR Composite renal outcome	CVD or HF, improvement in KCCQ-TSS, Δ NT-proBNP	Worsening renal function, death (any)	Δ KCCQ, NT-proBNP, 6-month change in weight, SBP, HbA1c	Death, HF, Cardiovascular death	Δ mGFR, body weight, SBP/DBP, neurohormonal biomarkers	Death (any cause), hospitalization, ESRD
Conclusion	↓CV death or hospitalized HF, in DM and non-DM	Clinical benefit in 90 days with safety in HF	↓HF and CV death in nondiabetics similar to diabetics	↑improvements in HF-related health status or natriuretic peptides.	↓composite: eGFR $\geq$ 50%, ESRD, or death	No impact on proteinuria	↓progression of kidney disease or CV death
Incidence of AKI	-	20 vs 32 (7.7% vs. 12.1%)	23 vs. 46 (1.0% vs. 1.9%)	1 vs. 1 (0.8% vs. 0.8%)	39 vs. 52 (1.8% vs. 2.4%)	1 vs. 0 (2.0% vs. 0%)	107 vs. 135 (3.2% vs. 4.1%)

SGLT2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; HF, heart failure; CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESRD, end-stage renal disease; CVD, cardiovascular disease; SBP, systolic blood pressure; mGFR, measured glomerular filtration rate; DBP, diastolic blood pressure; AKI, acute kidney injury

ตารางที่ 2 การศึกษาแบบวิเคราะห์ห่อภิณของการเกิดไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับยา sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors

Meta-analysis	SGLT2 inhibitors	No. of trials	No. of AKI events (SGLT2i/ Placebo)	Total N (SGLT2i/ Placebo)	Results
Lancet, 2022 ³¹	Canagliflozin Dapagliflozin Empagliflozin Ertugliflozin	13 randomized controlled trials	Diabetic 776 vs. 856 Non-diabetic 155 vs. 233	Diabetic 40,664/34,087 Non-diabetic 7,789/7,811	SGLT2 inhibitor reduced the risk of acute kidney injury by 23% (RR 0.77, 95% CI 0.70–0.84), with similar reductions observed in patients with diabetes (0.79, 0.72–0.88) and patients without diabetes (0.66, 0.54–0.81; heterogeneity $p = 0.12$)
PLoS Med, 2019 ³²	Canagliflozin Dapagliflozin Empagliflozin Ertugliflozin	33 randomized controlled trials	185/225	33,234/24,947	SGLT2is diminished the odds of an SAE AKI by 36% (OR 0.64 [95% CI 0.53–0.78], $p < 0.001$). The effect size was comparable between dapagliflozin (OR 0.62) and empagliflozin (OR 0.65). The reported events were fewer in the canagliflozin studies, and the treatment effect showed a trend towards a reduction of SAE AKIs (OR 0.72 [95% CI 0.43–1.20], $p = 0.20$).
Diabetes Epidemiology and Management, 2021 ³³	Canagliflozin Dapagliflozin Empagliflozin	9 observational studies	735/977	68,802/67,458	In a meta-analysis of 9 cohorts worldwide (North America, Europe, Asia), the relative risk of AKI was significantly reduced (HR 0.61, 95% CI 0.55–0.67, $p < 0.0001$) in SGLT2i users, compared with nonusers yet with a certain degree of between-study heterogeneity ($I^2 = 70\%$)

SGLT2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; AKI acute kidney injury; RR, relative risk; CI, confidence interval; OR, odds ratio

การศึกษาของ Kosiborod และคณะ พบว่าการให้ยา dapagliflozin เพื่อป้องกันการเสียชีวิตหรือการทำงานของอวัยวะล้มเหลว (organ failure) ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ COVID-19 และต้องนอนรักษาตัวในโรงพยาบาล และมีความเสี่ยงอย่างน้อย 1 อย่าง คือ ความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน น้ำท่วมปอด โรคไตเรื้อรัง หรือโรคหลอดเลือดสมอง พบว่าอัตราการอยู่รอดหรือการเกิดอวัยวะล้มเหลว

ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่มีแนวโน้มที่ต่ำกว่าในกลุ่มของผู้ป่วยที่ได้รับ dapagliflozin (70 รายในกลุ่ม dapagliflozin (11.2%) และ 86 รายในกลุ่มยาหลอก (13.8%) $p = 0.17$) ซึ่งถ้ามองลงไป ในรายละเอียดพบว่า มีการทำงานของไตแย่งน้อยกว่าในกลุ่มที่ได้รับยา dapagliflozin (24 ราย (3.8%) เทียบกับ 35 ราย (5.6%) ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก) และมีอัตราการเกิดไตวายเฉียบพลัน

น้อยกว่าด้วย (21 ราย (3.4%) ในกลุ่ม dapagliflozin เทียบกับ 34 ราย (5.5%) ในกลุ่มยาหลอก)²⁷ นอกจากนี้ยังมีข้อมูลจาก Kumar และคณะ เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังโดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลด้วยเรื่องน้ำตาลท่วมปอดและมีไตวายเฉียบพลันร่วมด้วย โดยได้คัดเอาผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไต ≤ 15 มล./นาที/1.73 ตรม. และผู้ที่ได้รับ SGLT2 inhibitors มากกว่า 10 วันหลังจากที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะไตวายเฉียบพลันออก การศึกษานี้รวบรวมผู้ป่วยได้ทั้งหมด 3,599 ราย พบว่ามีจำนวนผู้ป่วยที่มีอาการทางไตดีขึ้นในวันที่ 14 วัน ในกลุ่มที่ได้รับ SGLT2 inhibitors แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้กลุ่มที่ได้รับยามีอัตราการตายที่ 30 วันที่ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR 0.39, 95% CI 0.19-0.79, $p = 0.009$)²⁸

ถึงแม้ว่าปัจจุบันจะยังไม่มีการศึกษาถึงผลลัพธ์ทางการลดลงของภาวะไตวายเฉียบพลันจากการใช้ยา SGLT2 inhibitors โดยตรง อย่างไรก็ตามจากข้อมูลที่มีอยู่มีความเป็นไปได้ที่ในอนาคตอาจมีการนำยามาใช้ในการรักษาผู้ป่วยทั้งก่อนและหลังจากที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันไปแล้ว เพื่อหวังผลป้องกันการเกิดไตวายเฉียบพลันและลดภาวะแทรกซ้อนในระยะยาวหลังจากการเกิดไตวายเฉียบพลัน เนื่องจากยา SGLT2 inhibitors มีผลที่ดีต่อ hemodynamic โดยรวม ช่วยให้การทำงานของหัวใจดีขึ้น หน่วยไตสามารถนำออกซิเจนไปใช้ได้อย่างทั่วถึง และลดการบาดเจ็บที่เกิดจากการขาดเลือดและออกซิเจนของไต ล่าสุดมีการศึกษาของ Gallagher และคณะ ที่ให้ dapagliflozin ในผู้ป่วยวิกฤตเพื่อป้องกันภาวะไตวายเฉียบพลันโดยดูผลลัพธ์ร่วมของการเพิ่มขึ้นของครีเอตินีนเป็นสองเท่าจากตอนเริ่มการศึกษา การได้รับการบำบัดทดแทนไต และอัตราการเสียชีวิต ซึ่งจะเริ่มเก็บข้อมูลในเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2566 และคาดว่าจะแล้วเสร็จในปีพ.ศ. 2570²⁹ การศึกษานี้คาดว่าจะให้ข้อมูลที่สำคัญของในแง่ของประโยชน์ของยา SGLT2 inhibitors ในการป้องกันภาวะไตวายเฉียบพลัน

เอกสารอ้างอิง

- Carlos AC, Eva R, Sheila B, Adriana S, Carla B, Clara B, et al. Short- and long-term outcomes after non-severe acute kidney injury. *Clin Exp Nephrol*. 2018;22(1):61-7.
- Gayat E, Hollinger A, Cariou A, Deye N, Vieillard-Baron A, Jaber S, et al. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors or receptor blockers in post-ICU discharge outcome in patients with acute kidney injury. *Intensive Care Med*. 2018;44(5):598-605.
- Brar S, Ye F, James MT, Hemmelgarn B, Klarenbach S, Pannu N. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitors or receptor blocker use with outcomes after acute kidney injury. *JAMA Intern Med*. 2018;178(12):1681-90.
- Harel Z, Wald R, Bargman JM, Mamdani M, Etchells E, Garg AX, et al. Nephrologist follow-up improves all-cause mortality of severe acute kidney injury survivors. *Kidney Int*. 2013;83(5):901-8.
- Thanapongsatorn P, Chaikomom K, Lumlertgul N, Yimsangyad K, Leewongwarasingh, Kulvichit W, et al. Comprehensive versus standard care in post-severe acute kidney injury survivors, a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2021; 25(1):322.
- Kashani K, Rosner MH, Haase M, Lewington AJP, O'Donoghue DJ, Wilson FP, et al. Quality Improvement Goals for Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(6):941-53.
- Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycemic control. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(12):761-72.
- Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(2):140-51.
- Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, Fleming J, Mahoney D, Maulion C, et al. Empagliflozin in heart failure: diuretic and cardiorenal effects. *Circulation*. 2020;142(11):1028-39.
- Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJV, Boulton DW. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(3):479-87.
- Hiromi K, Jun S, Kazuki T, Tomoko O, Yu T, Hikaru T, et al. Effects of SGLT2 Inhibition on eGFR and Glomerular and Tubular Damage Markers in Japanese Patients with Type 2 Diabetes. *J Endocrinol Metab*. 2018;8(5):106-12.
- Foresto-Neto O, Albino AH, Arias SCA, Faustino VD, Zambom FFF, Cenedeze MA, et al. NF- κ B system is chronically activated and promotes glomerular injury in experimental type 1 diabetic kidney disease. *Front Physiol*. 2020;11:84.
- Bessho R, Takiyama Y, Takiyama T, Kitsunai H, Takeda Y, Sakagami H, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α is the therapeutic target of the SGLT2 inhibitors for diabetic nephropathy. *Sci Rep*. 2019;9(1):14754.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes and Mortality in Type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373(22):2117-28.

15. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2013;368(13):1210-9.
16. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008.
17. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-306.
18. Cooper S, Teoh H, Campeau MA, Verma S, Leask RL. Empagliflozin restores the integrity of the endothelial glycocalyx in vitro. *Mol Cell Biochem*. 2019;459(1-2):121-30.
19. Herat LY, Magno AL, Rudnicka C, Hricova J, Carnagarin R, Ward NC et al. SGLT2 inhibitor-induced Sympathoinhibition a novel mechanism for cardiorenal protection. *JACC Basic Transl Sci*. 2020;5(2):169-79.
20. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(8):783-94.
21. Chilton R, Tikkanen L, Hehnke U, Woerle HJ, Johansen OE. Impact of empagliflozin on blood pressure in dipper and non-dipper patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(11):1620-4.
22. Matthews V, Elliot R, Rudnicka C, Hricova J, Herat L, Schlaich M. Role of the sympathetic nervous system in regulation of the sodium glucose co-transporter 2. *J Hypertens*. 2017;35(10):2059-68.
23. Baartscheer A, Schumacher CA, Wust RCI, Fiolet JW, Steinen GJM, Coronel R, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia*. 2017;60(3):568-73.
24. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, Schumacher CA, Fiolet JWT, Koeman A, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger, lowering of cytosolic Na⁺ and vasodilation. *Diabetologia*. 2018;61(3):722-6.
25. Kolhaas M, Liu T, Knopp A, Zeller T, Ong MF, Böhm M, et al. Elevated cytosolic Na⁺ increase mitochondrial formation of reactive oxygen species in failing cardiac myocytes. *Circulation*. 2010;121(14):1606-13.
26. Ojima A, Matsui T, Nishino Y, Nakamura N, Yamagishi S. Empagliflozin, an inhibitor of sodium glucose cotransporter 2 exerts anti-inflammatory and antifibrotic effects on experimental diabetic nephropathy partly by suppressing AGEs-receptor axis. *Horm Metab Res*. 2015;47(9):686-92.
27. Kosiborod MN, Esterline RHM, Furtado R, Oscarsson J, Gasparyan SB, Koch GG, et al. Dapagliflozin in patients with cardiometabolic risk factors hospitalized with COVID-19 (DARE-19): a randomized double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(9):586-94.
28. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2023;388(2):117-27.
29. Gallagher M. Prevention with SGLT2 inhibition of acute kidney injury in intensive care (PREVENTS-AKI). (online). 2023. Source: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05468203> (16th January 2023)