

การศึกษาจากสถานการณ์จริงถึงประสิทธิผลของการเพิ่มยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ต่อการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มอื่น

อภิสร่า ประชาโชติกุล¹, ปิยรัตน์ พิมพ์สี², มณัส พงศ์ชัยเดชา²

¹กลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันโรคทรวงอก

²สาขาวิชาบริบาลทางเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาผลการชะลอการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors (sodium glucose cotransporter-2 inhibitors) ได้แก่ dapagliflozin และ empagliflozin ร่วมกับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มอื่นที่ไม่ใช่ SGLT2-inhibitors (non-SGLT-2 inhibitors) **วิธีการ:** งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง โดยเก็บข้อมูลในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ณ สถาบันโรคทรวงอกระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2557 ถึง 31 ตุลาคม พ.ศ. 2562 ผู้ป่วยแบ่งออกเป็น 3 กลุ่มคือ 1) กลุ่มที่ได้ยา dapagliflozin 2) กลุ่มที่ได้ยา empagliflozin และ 3) กลุ่มที่ได้รับ non-SGLT-2 inhibitors การศึกษานี้ติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 1 ปีหลังจากเริ่มใช้ยา SGLT-2 inhibitors การดำเนินไปของโรคไตเรื้อรังตัดสินจากค่าประมาณอัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัส (estimated glomerular filtration rate; eGFR) ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 40 หรือระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้น 2 เท่า หรือการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย **ผลการวิจัย:** ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกจากการศึกษา จำนวน 564 ราย แบ่งเป็นสามกลุ่ม กลุ่มละ 188 ราย ผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin และ empagliflozin ที่มีค่า eGFR ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 มีจำนวน 9 ราย (ร้อยละ 1.6) และ 3 ราย (ร้อยละ 0.5) ตามลำดับ ขณะที่ผู้ป่วยกลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors พบ 14 ราย (ร้อยละ 3.7) ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.025$) ผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors และ non-SGLT-2 inhibitors ที่มีระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้น 2 เท่า เท่ากับ 1 ราย (ร้อยละ 0.2) และ 2 ราย (ร้อยละ 0.4) ตามลำดับ แต่ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.366$) ทั้งนี้ไม่พบผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายรายใหม่ในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย **สรุป:** การได้รับยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors สามารถชะลอการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ได้ดีกว่า non-SGLT-2 inhibitors เมื่อประเมินจากค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40

คำสำคัญ: โรคเบาหวานชนิดที่ 2 ยาในกลุ่มยับยั้งสารเอสจีแอลทีทู โรคไตเรื้อรัง

รับต้นฉบับ: 10 ก.ย. 2565, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 21 ต.ค. 2565, รับลงตีพิมพ์: 28 ต.ค. 2565

ผู้ประสานงานบทความ: ปิยรัตน์ พิมพ์สี ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000

Real-world Study on the Effectiveness of Add-on SGLT-2 Inhibitors on the Progression of Chronic Kidney Disease in Non-SGLT-2 Inhibitors Treated Type 2 Diabetes Mellitus

Apisara Prachachotikul¹, Piyarat Pimsi², Manat Pongchaidecha²

¹Department of Pharmacy, Central Chest Institute of Thailand

²Department of Pharmaceutical Care, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University

Abstract

Objective: To study the effectiveness on delaying the progression of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes receiving add-on SGLT-2 inhibitors (dapagliflozin and empagliflozin) with the use of non-SGLT-2 inhibitors. **Method:** This retrospective analytical study collected data from patients with type 2 diabetes at the Central Chest Institute of Thailand between October 1, 2014, and October 31, 2019. The patients were divided into three groups: 1) those with dapagliflozin, 2) those with empagliflozin, and 3) those with only non-SGLT-2 inhibitors. Follow up duration was one year after starting SGLT-2 inhibitors. The progression of chronic kidney disease was determined by the decline of estimated glomerular filtration rate (eGFR) for at least 40% from baseline or the doubling of serum creatinine or having end-stage renal disease. **Results:** 564 patients with type 2 diabetes in three groups, with 188 patients in each group, qualified the inclusion and exclusion criteria. The numbers of patients with at least 40% decline of eGFR from baseline were nine patients in dapagliflozin group (1.6%), three in empagliflozin group (0.5%) and 14 in non-SGLT-2 inhibitors group (3.7%). The difference reached statistical significance ($P = 0.025$). One patient (0.2%) in the SGLT-2 inhibitors group and two patients (0.4%) in the non-SGLT-2 inhibitors group had a doubling of serum creatinine ($P = 0.366$) with no statistically significant difference. None of the ESRD patients were found in the study. **Conclusion:** SGLT-2 inhibitors could delay the progression of kidney disease, as determined by at least 40% decline of eGFR from baseline, in patients with type 2 diabetes better than non-SGLT-2 inhibitors.

Keywords: Type 2 diabetes, SGLT-2 inhibitors, chronic kidney disease

บทนำ

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 มีพยาธิสภาพจากภาวะดื้ออินซูลิน ร่วมกับตับอ่อนหลังอินซูลินน้อยกว่าปกติ เป็นผลให้เลือดมีน้ำตาลมาก หากผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในช่วงเป้าหมายของการรักษาได้ จะนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญอย่างหนึ่งคือ ภาวะแทรกซ้อนที่ไต ส่งผลให้เกิดโรคไตเรื้อรัง (1) โดยพบผู้ป่วยเบาหวานที่พัฒนาไปสู่การเกิดโรคไตร้อยละ 42.3 และเสียชีวิตจากการเป็นโรคเบาหวานร่วมกับโรคไตร้อยละ 31.1 (2)

ปัจจุบันยาลดระดับน้ำตาลในเลือดที่ถูกพัฒนาขึ้นเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลในเลือด ลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจร่วมหลอดเลือด ชะลอการเสื่อมของไต และลดอาการอันไม่พึงประสงค์จากยา ได้แก่ ยาในกลุ่ม sodium glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT-2 inhibitors) ประกอบด้วย ยา canagliflozin, dapagliflozin และ empagliflozin ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์โดยยับยั้ง SGLT-2 ที่ proximal convoluted tubule ที่ไต ส่งผลให้น้ำตาลถูกดูดกลับน้อยลงและขับออกมาในปัสสาวะมากขึ้นพร้อมกับโซเดียม จึงมีผลลดระดับน้ำตาลในเลือดได้สำหรับฤทธิ์ชะลอการเสื่อมของไตเป็นผลสืบเนื่องจากยา SGLT2-inhibitors ยับยั้งการดูดกลับทั้งน้ำตาลและโซเดียมที่ proximal tubule ส่งผลให้โซเดียมส่วนที่ไม่ถูกดูดกลับไหลไปที่ macular densa เพิ่มขึ้น ทำให้ afferent arteriole หดตัว จึงลดภาวะ glomerular hyperfiltration และลดการเกิดการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะ (3) การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ และการวิเคราะห์ห้กิมาน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา SGLT-2 inhibitors ชะลอการเสื่อมของไตได้ร้อยละ 45 (4) ลดความเสี่ยงของการรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะในปริมาณเล็กน้อย (microalbuminuria) ได้ร้อยละ 31 ลดการรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะในปริมาณมาก (macroalbuminuria) ได้ร้อยละ 51 และลดความเสี่ยงของการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ร้อยละ 30 (5)

ถึงแม้ว่าจากการทบทวนวรรณกรรมจะแสดงถึงประสิทธิภาพของการชะลอการเสื่อมของไตระหว่าง dapagliflozin, empagliflozin และยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มอื่นที่ไม่ใช่ SGLT-2 inhibitors (non-SGLT-2 inhibitors) ในลักษณะการใช้ยาดังกล่าวข้างต้นร่วมกับยา

(RAAS blockade) ถึงอย่างไรก็ตามเมื่อนำยา SGLT-2 inhibitors มาใช้ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มักพบข้อจำกัดของการใช้ยาในด้านต่าง ๆ เช่น อาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา อันตรกิริยาระหว่างยา และความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยเบาหวาน จึงจำเป็นต้องปรับขนาดยาหรือความถี่ในการบริหารยาเพื่อให้สอดคล้องกับผู้ป่วยเฉพาะราย ซึ่งอาจขัดกับคำแนะนำที่ระบุในเอกสารกำกับยาหรือการศึกษาทางคลินิก ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์ เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลในการชะลอการเสื่อมของไตระหว่างยา dapagliflozin, empagliflozin และ non-SGLT-2 inhibitors ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับหรือไม่ได้รับยา SGLT-2 inhibitors ในสถานการณ์จริง เพื่อนำไปประยุกต์ในการเลือกใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 แบบเฉพาะราย

วิธีการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง ซึ่งผ่านการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยเกี่ยวกับมนุษย์ สถาบันโรคทรวงอก และได้รับเอกสารรับรองโครงการวิจัยรหัสโครงการ REC 138/2563 หรือ CRC-63-071

ตัวอย่าง

การศึกษาคัดเลือกผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จากรหัสวินิจฉัยโรค (ICD-10) รหัส E 11 จากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของสถาบันโรคทรวงอก และพิจารณาตามเกณฑ์การคัดเข้า ได้แก่ 1) ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป ซึ่งได้รับยา non-SGLT-2 inhibitors และ/หรือได้รับยา SGLT-2 inhibitors เป็นครั้งแรก ได้แก่ dapagliflozin หรือ empagliflozin และ 2) ผู้ป่วยมีการวัดค่า eGFR และ serum creatinine ก่อนเริ่มการศึกษาน้อยกว่า 1 ครั้ง สำหรับเกณฑ์คัดออก ได้แก่ 1) ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต ได้แก่ การล้างไตช่องท้อง การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม หรือการผ่าตัดปลูกถ่ายไต และ 2) ผู้ป่วยที่มีประวัติการรักษาต่ำกว่า 3 เดือน

การกำหนดขนาดตัวอย่างใช้โปรแกรม power analysis for experimental research (6) เพื่อการวิเคราะห์แบบ logistic regression การศึกษากำหนดให้ความคลาดเคลื่อนชนิดที่ 1 เท่ากับ 0.05 และอำนาจการทดสอบที่ 0.80 จากการศึกษาของ Lin และคณะ ปี พ.ศ. 2562 (7) พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ SGLT-2 inhibitors มีความเสี่ยง

น้อยลงที่จะพบค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 โดยมี odds ratio = 0.51 โดยผู้ที่ใช้ non SGLT-2 inhibitors อย่างเดียวยังมีความเสี่ยงที่จะพบค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 ในอัตรา 2.87 ต่อ 1,000 person-months ขนาดตัวอย่างขั้นต่ำที่คำนวณได้เท่ากับ 516 ราย การศึกษานี้แก้ไขผลกระทบของความเอนเอียงของกลุ่มตัวอย่าง จึงใช้วิธี propensity score ด้วยการ match อายุ เพศ eGFR และ serum creatinine เพื่อปรับสมดุลระหว่างกลุ่ม เนื่องจากปัจจัยดังกล่าวในแต่ละกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ จึงมีขนาดตัวอย่างรวมทั้งสิ้น 564 ราย

ขั้นตอนการวิจัย

การศึกษารวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยและฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของสถาบันโรคทรวงอก ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2557 จนถึงวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2562 เป็นระยะเวลา 5 ปี กลุ่มตัวอย่างแบ่งเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ 1) ผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin ร่วมกับ non-SGLT-2 inhibitors ผู้ป่วยอาจได้รับหรือไม่ได้รับ RAAS blockade ก็ได้ 2) ผู้ป่วยที่ได้รับยา empagliflozin ร่วมกับ non-SGLT-2 inhibitors ผู้ป่วยอาจได้รับหรือไม่ได้รับ RAAS blockade ก็ได้ และ 3) ผู้ป่วยที่ได้รับยา non-SGLT-2 inhibitors ผู้ป่วยอาจได้รับหรือไม่ได้รับ RAAS blockade ก็ได้

การศึกษานี้ติดตามผู้เข้าร่วมการศึกษาดังแต่ได้รับ dapagliflozin หรือ empagliflozin เป็นครั้งแรก และติดตามทุก 3 เดือนต่อเนื่องเป็นเวลาอย่างน้อย 1 ปี การศึกษาเก็บข้อมูล อายุ เพศ โรคประจำตัวของผู้ป่วย ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่น ๆ ยาในกลุ่ม RAAS blockade ที่ผู้ป่วยใช้อยู่ระยะเวลาของการได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือด ค่า eGFR และ serum creatinine นิยามของภาวะไตเสื่อมในการศึกษา คือ อัตราการกรองของไตที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 40 หรือระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้น 2 เท่า หรือการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย

การวิเคราะห์ทางสถิติ

การวิเคราะห์ทางสถิติใช้โปรแกรม IBM SPSS Statistics version 27 การศึกษาใช้ chi – square test และ kruskal-wallis test สำหรับเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม และใช้สถิติ chi – square test เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลการลดการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม การศึกษาใช้สถิติ multiple logistic regression โดยวิธี enter สำหรับศึกษาปัจจัยที่

สัมพันธ์กับการทำงานของไตที่ลดลง ได้แก่ 1) อายุ ≥ 60 ปี 2) ความดันโลหิต $\geq 140/90$ มิลลิเมตรปรอท (mmHg) 3) ค่าระดับน้ำตาลในเลือดเมื่องดอาหารมาแล้วอย่างน้อย 8 ชั่วโมง (fasting plasma glucose: FPG) ≥ 130 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dl) 4) ค่าระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือดช่วง 2-3 เดือนที่ผ่านมา (HbA1C) $>7\%$ 5) การสูบบุหรี่ 6) ค่าดัชนีมวลกาย (BMI) ≥ 30 kg/m² 7) การได้รับยา dapagliflozin หรือ empagliflozin 8) การได้รับยากกลุ่ม angiotensin-converting-enzyme inhibitors (ACEIs) 9) การได้รับยากกลุ่ม angiotensin-receptor blockers (ARBs) 10) ผู้ป่วยที่มีค่าอัตราการกรองของไต (eGFR) ระยะที่ 1 คือ eGFR ≥ 90 ml/min/1.73m² และ ผู้ป่วยที่มีค่าอัตราการกรองของไต (eGFR) ระยะที่ 2 คือ eGFR 60 - 89 ml/min/1.73m²

ผลการวิจัย

ข้อมูลทั่วไป

การศึกษานี้มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษารวมทั้งสิ้น 564 ราย เป็นเพศชาย จำนวน 251 ราย (ร้อยละ 44.50) ค่ามัธยฐานของอายุเท่ากับ 67.00 (interquartile range: IQR 11.00) ปี ค่ามัธยฐานของ eGFR เท่ากับ 79.20 (IQR 31.79) ml/min/1.73m² ค่ามัธยฐานของค่า serum creatinine เท่ากับ 0.89 (IQR 0.40) mg/dl ค่ามัธยฐานของระดับน้ำตาลในเลือดเมื่องดอาหารมาแล้วอย่างน้อย 8 ชั่วโมงเท่ากับ 163.00 (IQR 66.00) mg/dl ค่ามัธยฐานของ hemoglobin A1c เท่ากับร้อยละ 8.20 (IQR 2.10) ระยะเวลาของการได้รับยา dapagliflozin และ empagliflozin มีค่ามัธยฐานของทั้ง 2 กลุ่มเท่ากับ 18 เดือน และ 21 เดือนตามลำดับ โรคร่วมที่พบมากที่สุด คือ โรคความดันโลหิตสูง และโรคไขมันในเลือดสูง 482 ราย (ร้อยละ 85.50) ยา non-SGLT-2 inhibitors ที่ได้รับมากที่สุดคือ metformin 478 ราย (ร้อยละ 84.80) (ตารางที่ 1)

การดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง

การเปรียบเทียบประสิทธิผลแบบสองกลุ่มระหว่างกลุ่มที่ได้รับยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors (dapagliflozin และ empagliflozin) และกลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่มีค่า eGFR ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 ในผู้ป่วยที่ได้รับยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors (12

ตารางที่ 1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เข้าร่วมในงานวิจัย (จำนวน 564 ราย)

ข้อมูลทั่วไป	ผู้ป่วยทั้งหมด (N = 564)	dapagliflozin (N = 188)	empagliflozin (N = 188)	non-SGLT-2 inhibitors (N = 188)	P ¹
อายุ: มัธยฐาน (IQR) (ปี)	67.00 (11.00)	67.00 (10.00)	68.00 (10.00)	65.00 (12.00)	0.054 ^b
เพศชาย: จำนวน (ร้อยละ)	251 (44.50)	76 (40.40)	79 (42.00)	96 (51.10)	0.082 ^a
ระดับน้ำตาลในเลือดเมื่องดอาหาร มาแล้วอย่างน้อย 8 ชั่วโมง : มัธยฐาน (IQR) (mg/dl):	163.00 (66.00)	172.50 (74.80)	170.00 (82.00)	148.00 (42.30)	< 0.001 ^b
Hemoglobin A1c: มัธยฐาน (IQR) (ร้อยละ)	8.20 (2.10)	8.70 (2.20)	8.45 (1.90)	7.40 (1.70)	< 0.001 ^b
ระยะเวลาของการได้รับยา: มัธยฐาน (IQR) (เดือน)	24 (24.00)	18 (27.00)	21 (18.00)	30 (21.00)	0.550 ^c
eGFR: มัธยฐาน (IQR) (ml/min/1.73m ²)	79.20 (31.79)	79.92 (30.29)	77.00 (33.32)	79.60 (31.88)	0.586 ^b
stage 1 (≥ 90)	188 (33.30)	60 (31.90)	62 (33.00)	66 (35.10)	0.800 ^a
stage 2 (60 - 89)	250 (44.30)	89 (47.30)	79 (42.00)	82 (43.60)	0.567 ^a
stage 3a (45 - 59)	87 (15.40)	31 (16.50)	30 (16.00)	26 (13.80)	0.752 ^a
stage 3b (30 - 44)	38 (6.70)	8 (4.30)	17 (9.00)	13 (6.90)	0.179 ^a
stage 4 (15 - 29)	1 (0.20)	0	0	1 (0.50)	0.368 ^a
serum creatinine (mg/dl)	0.89 (0.40)	0.86 (0.40)	0.90 (0.43)	0.90 (0.40)	0.340 ^b
โรคประจำตัว: จำนวน (ร้อยละ)					0.726 ^a
โรคความดันโลหิตสูง	48 (8.50)	14 (7.40)	14 (7.40)	20 (10.60)	
โรคไขมันในเลือดสูง	19 (3.40)	6 (3.20)	6 (3.20)	7 (3.70)	
โรคความดันโลหิตสูง ร่วมกับโรคไขมันในเลือดสูง	482 (85.50)	165 (87.80)	163 (86.70)	154 (81.90)	
ยาลดระดับน้ำตาลที่ได้รับ: จำนวน (ร้อยละ)					
sulfonylurea	324 (57.40)	107 (56.90)	109 (58.00)	108 (57.40)	0.018 ^a
metformin	478 (84.80)	157 (83.50)	154 (81.90)	167 (88.80)	0.149 ^a
pioglitazone	40 (7.10)	16 (8.50)	9 (4.80)	15 (8.00)	0.314 ^a
DPP-4 inhibitors	255 (45.20)	111 (59.00)	95 (50.50)	49 (26.10)	< 0.001 ^a
acarbose	25 (4.40)	12 (6.40)	7 (3.70)	6 (3.20)	0.273 ^a
insulin	63 (11.20)	27 (14.40)	24 (12.80)	12 (6.40)	0.034 ^a
liraglutide	5 (0.90)	1 (0.50)	2 (1.10)	2 (1.10)	0.817 ^a
ยาอื่นที่ใช้ร่วมกัน: จำนวน (ร้อยละ)					
ACEIs	87 (15.40)	28 (14.90)	31 (16.50)	28 (14.90)	0.499 ^a
ARBs	283 (50.20)	95 (50.50)	102 (54.30)	86 (45.70)	0.067 ^a

1: ทดสอบความแตกต่างระหว่างยา dapagliflozin, empagliflozin และ non-SGLT-2 inhibitors

^a Pearson Chi-Square test

^b Kruskal-wallis test

^c Mann Whitney U test ทดสอบความแตกต่างระหว่างยา dapagliflozin กับ empagliflozin

รายหรือร้อยละ 3.2) น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors (14 รายหรือร้อยละ 7.4) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.023$) โดยมี $OR = 0.410$ (95%CI 0.186 – 0.905) ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors มีความเสี่ยงที่จะเกิดค่า eGFR ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors อยู่ร้อยละ 59 โดย number needed to treat (NNT) เท่ากับ 23

การเกิดระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้น 2 เท่า พบในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors น้อยกว่าผู้ที่ได้รับยา non-SGLT-2 inhibitors เท่ากับ 1 ราย (ร้อยละ 0.3) และ 2 ราย (ร้อยละ 1.1) ตามลำดับ แต่ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.219$) โดยมี $OR = 0.248$ (95%CI 0.022 – 2.753) นอกจากนี้ไม่พบการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายในผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้ง 2 กลุ่ม

การเปรียบเทียบแบบสามกลุ่มในผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin, empagliflozin และ non-SGLT-2 inhibitors พบว่า การดำเนินไปของโรคไตเรื้อรังของผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อประเมินจากค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 พบจำนวนผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์นี้ที่ได้รับยา dapagliflozin เท่ากับ 9 ราย (ร้อยละ 4.8) empagliflozin เท่ากับ 3 ราย (ร้อยละ 1.6) และ non-SGLT-2 inhibitors เท่ากับ 14 ราย (ร้อยละ 7.4) ($P = 0.025$) การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม dapagliflozin และกลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors พบว่า $OR = 0.625$ (95%CI 0.264 – 1.481; $P = 0.282$) ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม dapagliflozin มีความเสี่ยงที่จะเกิดค่า eGFR ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors อยู่ร้อยละ 37.5 โดย number needed to treat (NNT) เท่ากับ 38

การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม empagliflozin และกลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา empagliflozin มีการเกิดเหตุการณ์นี้น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors ร้อยละ 79.8 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.006$; $OR = 0.202$; 95%CI 0.057 - 0.713) โดย number needed to treat (NNT) เท่ากับ 17

การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม dapagliflozin และกลุ่ม empagliflozin พบว่าไม่มีความแตกต่างกันของการได้รับยาทั้ง 2 ชนิดนี้ $P = 0.078$ ($OR = 0.323$; 95%CI 0.086 - 1.211)

ทั้งนี้ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติต่อการเกิดระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้น 2 เท่าในผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม โดยพบจำนวนผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์นี้ที่ได้รับยา empagliflozin เท่ากับ 1 ราย (ร้อยละ 0.5) และ non-SGLT-2 inhibitors เท่ากับ 2 ราย (ร้อยละ 1.1) แต่ไม่พบในผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin ($P = 0.366$) นอกจากนี้ก่อนทำการวิจัยได้คัดผู้ป่วยที่เป็นโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายออกจากการวิจัย และเมื่อสิ้นสุดการวิจัยไม่พบผู้ป่วยที่เกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายจากการได้รับยาทั้ง 3 กลุ่ม

การได้รับยา ACEIs หรือ ARBs ร่วมด้วย

ผู้ป่วยบางส่วนในงานวิจัยนี้ได้รับยา ACEIs/ARBs อยู่ก่อนแล้ว จากนั้นจึงได้รับยา SGLT-2 inhibitors เพิ่มเข้าไป ในกลุ่ม dapagliflozin ผู้ป่วยที่ได้รับยา ACEIs หรือ ARBs ร่วมด้วย และผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา ACEIs หรือ ARBs ร่วมด้วย มีค่า eGFR ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 เท่ากับ 7 ราย (ร้อยละ 5.7) และ 2 ราย (ร้อยละ 3.1) ตามลำดับ โดยมี $OR = 1.901$ (95% CI: 0.383 – 9.426) ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.425$) ทั้งนี้ไม่พบจำนวนผู้ป่วยที่มีค่า eGFR ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 ในกลุ่มที่ได้รับยา empagliflozin ร่วมกับยา ACEIs/ARBs แต่พบผู้ป่วยจำนวน 3 ราย (ร้อยละ 5.5) ในกลุ่มที่ได้รับยา empagliflozin และไม่ได้รับยา ACEIs/ARBs ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.007$)

ในกลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors เมื่อเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา ACEIs/ARBs ร่วมด้วย และผู้ป่วยไม่ได้รับยา ACEIs/ARBs ร่วมด้วย พบจำนวนผู้ป่วยที่มีค่า eGFR ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 เท่ากับ 6 ราย (ร้อยละ 5.3) และ 8 ราย (ร้อยละ 10.8) ตามลำดับ โดยมี $OR = 0.458$ (95%CI: 0.152 – 1.380) ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.157$) (ตารางที่ 2)

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการทำงานของไตที่ลดลง

การวิเคราะห์ logistic regression แบบ univariate พบว่า มีปัจจัยเดียวที่สัมพันธ์กับค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 คือ การได้รับยา SGLT-2 inhibitors (dapagliflozin และ empagliflozin) โดยมีความเสี่ยงคิดเป็น 0.410 เท่า ของผู้ที่ได้รับยา non-SGLT-2 inhibitors ซึ่งอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.027$; $OR =$

ตารางที่ 2. การเกิดค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 ในผู้ป่วย 3 กลุ่มที่ได้รับ ACEIs/ARBs รวมด้วย

ยาที่ได้รับ	ค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40					
	dapagliflozin (n = 188)		empagliflozin (n = 188)		non-SGLT-2 inhibitors (n = 188)	
	เกิดผลลัพธ์	ไม่เกิดผลลัพธ์	เกิดผลลัพธ์	ไม่เกิดผลลัพธ์	เกิดผลลัพธ์	ไม่เกิดผลลัพธ์
ACEIs/ARBs	7 (5.7%)	116 (94.3%)	0	133 (100%)	6 (5.3%)	108 (94.7%)
ไม่ได้รับ ACEIs/ARBs	2 (3.1%)	63 (96.9%)	3 (5.5%)	52 (94.5%)	8 (10.8%)	66 (89.2%)
OR (95%CI)	1.901 (0.383 – 9.426)		-		0.458 (0.152 – 1.380)	
P ¹	0.425		0.007		0.157	

1: chi – square test

0.410; 95%CI 0.186 - 0.905) ปัจจัยอื่นไม่มีความสัมพันธ์กับค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลแบบ multivariate โดยวิธี enter พบว่าผู้ที่ได้รับยา SGLT-2 inhibitors มีความเสี่ยงที่ค่า eGFR จะลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 คิดเป็น 0.335 เท่าของผู้ที่ได้รับยาในกลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ (P = 0.011; OR = 0.335; 95%CI 0.144 - 0.777) (ตารางที่ 3) สำหรับการวิเคราะห์ logistic regression แบบ univariate และ multivariate โดยวิธี enter ในผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin กับผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors พบว่าไม่มีปัจจัยที่สัมพันธ์กับการที่ค่า eGFR ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 (ตารางที่ 4)

สำหรับการวิเคราะห์ logistic regression แบบ univariate ในผู้ป่วยที่ได้รับยา empagliflozin กับผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors พบว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการทำงานของไตที่ลดลงคือ การได้รับยา empagliflozin ซึ่งมีความเสี่ยงที่ค่า eGFR จะลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 คิดเป็น 0.202 เท่าของผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P = 0.013; OR = 0.202; 95%CI 0.057 - 0.713) และผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม ARBs จะมีความเสี่ยงที่ค่า eGFR จะลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 คิดเป็น 0.293 เท่าของผู้ป่วยที่ได้รับยา non-SGLT-2 inhibitors อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P = 0.035; OR = 0.293; 95%CI 0.094

ตารางที่ 3. ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการพบค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา SGLT-2 inhibitors (n = 376) และ non-SGLT-2 inhibitors (n = 188)

	univariate analysis		multivariable analysis	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
อายุ ≥ 60 ปี	1.900 (0.804 - 4.491)	0.144	1.586 (0.632 - 3.982)	0.326
ความดันโลหิต $\geq 140/90$ mmHg	1.264 (0.562 - 2.842)	0.571	1.369 (0.593 - 3.163)	0.462
FPG ≥ 130 mg/dl	2.073 (0.875 - 4.907)	0.097	2.481 (0.996 - 6.187)	0.051
HbA1C $> 7\%$	2.096 (0.486 - 9.043)	0.321	4.079 (0.867 - 19.200)	0.075
การสูบบุหรี่	-	0.999	-	0.999
BMI ≥ 30 kg/m ²	1.408 (0.614 - 3.229)	0.419	1.445 (0.600 - 3.483)	0.412
SGLT-2 inhibitors	0.410 (0.186 - 0.905)	0.027	0.335 (0.144 - 0.777)	0.011
Angiotensin-converting-enzyme inhibitors	0.705 (0.207 - 2.401)	0.576	0.521 (0.140 - 1.940)	0.331
Angiotensin-receptor blockers	0.607 (0.270 - 1.361)	0.225	0.577 (0.234 - 1.421)	0.232
eGFR stage 1 และ 2	0.771 (0.317 - 1.878)	0.567	0.754 (0.295 - 1.931)	0.556

- 0.915) และเมื่อทำการวิเคราะห์ข้อมูลแบบ multivariate โดยวิธี enter พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา empagliflozin จะมีความเสี่ยงที่ค่า eGFR จะลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 คิดเป็น 0.164 เท่า ของผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors ซึ่งพบผลที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.007$; OR = 0.164; 95%CI 0.044 - 0.613) (ตารางที่ 4)

เมื่อวิเคราะห์ logistic regression เปรียบเทียบหาความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆ ดังกล่าวข้างต้นเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin และ empagliflozin ผลการวิเคราะห์ไม่พบปัจจัยที่สัมพันธ์กับการพบค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4. ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการพบค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin (n = 188), empagliflozin (n = 188) และ non-SGLT-2 inhibitors (n = 188)

ปัจจัยเสี่ยง	OR (95% CI), P ของ dapagliflozin กับ non-SGLT-2 inhibitors		OR (95% CI) , P ของ empagliflozin กับ non-SGLT-2 inhibitors		OR (95% CI) , P ของ empagliflozin กับ dapagliflozin	
	univariate analysis	multivariable analysis	univariate analysis	multivariable analysis	univariate analysis	multivariable analysis
อายุ ≥ 60 ปี	2.156 (0.879-5.288) 0.093	1.873 (0.719-4.879) 0.199	1.552 (0.530-4.539) 0.423	1.182 (0.361-3.874) 0.783	1.759 (0.462-6.692) 0.408	1.563 (0.394-6.205) 0.526
ความดันโลหิต $\geq 140/90$ mmHg	1.532 (0.652-3.597) 0.327	1.634 (0.677-3.946) 0.275	1.190 (0.410-3.456) 0.749	1.131 (0.363-3.525) 0.832	1.471 (0.457-4.730) 0.518	1.524 (0.451-5.150) 0.498
FPG ≥ 130 mg/dl	2.094 (0.826-5.308) 0.119	2.518 (0.932-6.802) 0.069	1.958 (0.666-5.754) 0.222	2.254 (0.682-7.450) 0.183	2.258 (0.660-7.720) 0.194	2.468 (0.696-8.745) 0.162
HbA1C $> 7\%$	2.460 (0.563-10.747) 0.232	3.832 (0.796-18.436) 0.094	1.817 (0.406-8.128) 0.435	3.576 (0.712-17.969) 0.122	0.000 0.998	0.000 0.998
การสูบบุหรี่	0.000 0.999	0.000 0.999	0.000 0.999	0.000 0.999	0.000 0.999	0.000 0.999
BMI ≥ 30 kg/m ²	1.879 (0.786-4.488) 0.156	1.692 (0.665-4.306) 0.270	1.473 (0.530-4.092) 0.457	1.822 (0.592-5.604) 0.295	1.249 (0.332-4.704) 0.742	1.238 (0.309-4.963) 0.763
dapagliflozin	0.625 (0.264-1.481) 0.286	0.491 (0.195-1.232) 0.130	-	-	-	-
empagliflozin	-	-	0.202 (0.057-0.713) 0.013	0.164 (0.044-0.613) 0.007	0.323 (0.086-1.211) 0.094	0.354 (0.093-1.354) 0.129
angiotensin-converting- enzyme inhibitors	0.849 (0.244-2.958) 0.797	0.750 (0.192-2.939) 0.608	0.706 (0.157-3.173) 0.650	0.494 (0.100-2.426) 0.385	0.480 (0.061-3.787) 0.486	0.362 (0.040-3.281) 0.366
angiotensin-receptor blockers	0.819 (0.350-1.916) 0.645	0.805 (0.301-2.149) 0.665	0.293 (0.094-0.915) 0.035	0.292 (0.084-1.013) 0.052	0.906 (0.287-2.861) 0.866	0.725 (0.204-2.576) 0.619
eGFR stage 1 และ 2	0.685 (0.263-1.783) 0.439	0.691 (0.248-1.926) 0.480	0.401 (0.113-1.422) 0.157	0.550 (0.182-1.661) 0.289	0.686 (0.182-2.582) 0.578	0.744 (0.152-3.650) 0.715

การอภิปรายผล

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกในประเทศไทยที่เก็บข้อมูลจากสถานการณจริง เพื่อศึกษาผลในการชะลอการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors เติมเข้าไปกับยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors การศึกษาใช้ propensity score ด้วยการ match อายุ เพศ eGFR และ serum creatinine เนื่องจากปัจจัยดังกล่าวในแต่ละกลุ่มมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

การชะลอความเสื่อมของไต

เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลการชะลอความเสื่อมของไต โดยพิจารณาจากค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 พบว่า จำนวนผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors มีการลดลงของค่า eGFR อย่างน้อยร้อยละ 40 น้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Lin และคณะ (7) Fadini และคณะ (8) และ Mosenson และคณะ (9) ที่พบผลลัพธ์เช่นเดียวกัน เมื่อพิจารณาการชะลอความเสื่อมของไตด้วยระดับ serum creatinine ที่เพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่า พบผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เกิดผลลัพธ์นี้ทั้งสิ้นรวม 3 ราย โดย 1 ราย เป็นผู้ป่วยที่ได้รับยา empagliflozin และอีก 2 ราย เป็นผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของ Wanner และคณะ (10) ที่พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา empagliflozin มีการเกิด serum creatinine เพิ่มขึ้น 2 เท่า น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ non-SGLT-2 inhibitors อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) ทั้งนี้อาจเป็นผลจากจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษามีจำนวนมากกว่าการศึกษานี้ ประกอบกับเป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้า (prospective study) ในขณะที่การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง จึงไม่สามารถเก็บข้อมูลค่า serum creatinine ได้ครบถ้วน นอกจากนี้การศึกษานี้เป็นการศึกษาในสถานการณจริง จึงมีปัจจัยอื่นที่ไม่สามารถควบคุมได้ เช่น อันตรกิริยาระหว่างยา ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย การใช้สมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารและความร่วมมือในการปฏิบัติตัวเพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด เป็นต้น นอกจากนี้การที่ไม่พบจำนวนผู้ป่วยที่เกิด serum creatinine ที่เพิ่มขึ้น เป็น 2 เท่าในผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin นั้นสอดคล้องกับการศึกษาของ Fadini และคณะ (8) ที่ไม่พบการเกิดค่า serum creatinine เพิ่มขึ้นเป็น

2 เท่าในผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin แต่พบในผู้ป่วยที่ได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มอื่นจำนวน 4 ราย

นอกจากนี้การศึกษาของ Heerspink และคณะ (11) เป็น landmark study เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยา dapagliflozin ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เป็นหรือไม่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยประเมินผลลัพธ์จากค่า eGFR ที่ลดลงอย่างน้อยร้อยละ 50 การเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายหรือการเสียชีวิตจากโรคไตหรือสาเหตุจากโรคหัวใจร่วมหลอดเลือด พบว่า การได้รับยา dapagliflozin ส่งผลให้เกิดผลลัพธ์ข้างต้นน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา dapagliflozin อยู่ร้อยละ 39 ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$; HR = 0.61; 95%CI 0.51-0.72) ซึ่งแตกต่างจากการศึกษานี้ที่ไม่พบความแตกต่างระหว่างการได้รับยากลุ่ม dapagliflozin และยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors โดยอาจสืบเนื่องมาจากจำนวนตัวอย่างของการศึกษานี้ย่อยกว่าการศึกษาของ Heerspink และคณะ (11) สำหรับการได้รับยากลุ่ม ACEIs หรือ ARBs พบว่าการศึกษาของ Heerspink และคณะ (11) ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดได้รับยากลุ่ม ACEIs หรือ ARBs ในขณะที่การศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ACEIs หรือ ARBs เพียงร้อยละ 60-70 ซึ่งจากการศึกษาที่ผ่านมาแสดงให้เห็นชัดว่าการได้รับยากลุ่ม ACEIs หรือ ARBs มีผลชะลอความเสื่อมของไตโดยลดการรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะ (12) นอกจากนี้ในสถาบันโรคทรวงอกไม่สามารถตรวจวัดปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะได้ ซึ่งปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะเป็นค่าทางห้องปฏิบัติการที่สามารถใช้ประเมินการชะลอความเสื่อมของไต

ผลลัพธ์เมื่อได้รับยากลุ่ม ACEIs /ARBs

การศึกษานี้เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง จึงมีผู้ป่วยที่ได้รับและไม่ได้รับยา ACEIs และ ARBs ซึ่งมีฤทธิ์ชะลอความเสื่อมของไต จากการการศึกษาของ Roscioni และคณะ (12) พบว่า การได้รับยา losartan สามารถลดลดอุบัติการณ์ serum creatinine เพิ่มขึ้น 2 เท่า ได้เท่ากับร้อยละ 25 และการศึกษาของ Vejakama และคณะ (13) และ Wang และคณะ (14) ที่พบว่า การได้รับยากลุ่ม ACEIs หรือ ARBs ลดการเกิดระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้น 2 เท่าได้ร้อยละ 34 และร้อยละ 28 ตามลำดับ ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.0001$) โดยลดได้ในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ACEIs และกลุ่ม ARBs เท่ากับร้อยละ 40 และ 25 ตามลำดับ จากงานวิจัยครั้งนี้พบว่า การได้รับ RAAS blockade ร่วมกับ

empagliflozin มีผลเสริมฤทธิ์การชะลอความเสื่อมของไตจากการพิจารณาจากค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 แต่ไม่พบในผู้ป่วยที่ได้รับ RAAS blockade ร่วมกับ dapagliflozin หรือ non-SGLT-2 inhibitors

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการชะลอความเสื่อมของไต

การวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติกพบว่า การได้รับยา กลุ่ม SGLT-2 inhibitors ได้แก่ dapagliflozin หรือ empagliflozin มีผลชะลอความเสื่อมของไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับการศึกษา Naowanit และคณะ (15) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ค่า HbA1C > 7% พบว่า การใช้ยา dapagliflozin หรือ empagliflozin ทำให้ HbA1C น้อยกว่าร้อยละ 7 และชะลอความเสื่อมของไตได้ ดังนั้นหากผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในระดับเป้าหมายได้ ประกอบกับสัดส่วนปริมาณอัลบูมินต่อครีเอตินินในปัสสาวะ (urine albumin to creatinine ratio) ที่สูง หรือมีค่า eGFR ลดลงเร็วกว่าปกติ ซึ่งแสดงถึงความเสื่อมของไต ควรได้รับยา กลุ่ม SGLT-2 inhibitors ร่วมด้วย เพื่อชะลอการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง ช่วยลดการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ลดค่าใช้จ่ายในการฟอกไต และลดการเสียชีวิตจากโรคไตได้

ข้อจำกัดการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังจึงมีข้อจำกัดด้านความครบถ้วนของข้อมูล ประกอบกับการศึกษาที่ศึกษาในสถานการณ์จริง จึงอาจมีปัจจัยอื่นที่ไม่สามารถควบคุมได้ เช่น อันตรกิริยาระหว่างยา ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย การใช้สมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร และความร่วมมือในการปฏิบัติตัวเพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด เมื่อพิจารณาถึงแนวทางการใช้ยา กลุ่มยา กลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ของสถาบันโรคทรวงอก ซึ่งกำหนดให้ใช้ยา กลุ่ม SGLT-2 inhibitors เมื่อผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ด้วยยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มอื่น ๆ แล้ว เนื่องจากยา กลุ่มนี้มีราคาสูง ส่งผลให้ค่า FPG และ HbA1C ของผู้ป่วยที่ได้รับยา กลุ่ม SGLT-2 inhibitors เมื่อเริ่มการศึกษามีค่าสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา กลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors สำหรับการประเมินการชะลอความเสื่อมของไตการศึกษานี้พิจารณาจากค่า eGFR และ serum creatinine โดยไม่ได้ประเมินสัดส่วนปริมาณอัลบูมินต่อครี

เอตินินในปัสสาวะเนื่องจากสถาบันโรคทรวงอกไม่สามารถตรวจวัดปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะได้

สรุป

การเพิ่มยา กลุ่ม SGLT-2 inhibitors ได้แก่ ยา dapagliflozin และ empagliflozin ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 มีประสิทธิผลในการชะลอความเสื่อมของไตได้ดีกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา กลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors โดยพิจารณาจากการเกิดค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 ที่เกิดน้อยกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยา กลุ่ม SGLT-2 inhibitors

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณทุนอุดหนุนการวิจัยจากกองทุนวิจัยและสร้างสรรค์คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร (Research and Creative Fund, Faculty of Pharmacy, Slipakorn University) ที่มอบทุนสนับสนุนในการทำวิจัยเรื่องนี้ ตลอดจนเจ้าหน้าที่ฝ่ายเวชระเบียน เภสัชกร และเจ้าหน้าที่ในกลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันโรคทรวงอกทุกท่านที่ให้ความช่วยเหลือในการทำวิจัยให้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. Clin Diabetes. 2008; 26: 77-82.
2. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himmelfarb J, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. J Am Soc Nephrol. 2013; 24: 302-8.
3. Fioretto P, Zamboni A, Rossato M, Busetto L, Vettor R. SGLT2 inhibitors and the diabetic kidney. Diabetes Care. 2016; 39(Supplement_2): S165-71.
4. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, Mosenzon O, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet. 2019; 393: 31-9.
5. Bae JH, Park EG, Kim S, Kim SG, Hahn S, Kim NH. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors

- on renal outcomes in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*. 2019; 9: 13009. doi: 10.1038/s41598-019-49525-y.
6. Bausell RB, Li YF. Power analysis for experimental research: a practical guide for the biological, medical and social sciences. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2002.
 7. Lin YH, Huang YY, Hsieh SH, Sun JH, Chen ST, Lin CH. Renal and glucose-lowering effects of empagliflozin and dapagliflozin in different chronic kidney disease stages. *Front Endocrinol*. 2019; 10: 820.
 8. Fadini GP, Solini A, Manca ML, Penno G, Gatti A, Anichini R, et al. Effectiveness of dapagliflozin versus comparators on renal endpoints in the real world: a multicentre retrospective study. *Diabetes Obes Metab*. 2019; 21: 252-60.
 9. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7: 606-17.
 10. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375: 323-34.
 11. Heerspink HJ, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020; 383:1436-46.
 12. Roscioni SS, Heerspink HJ, De Zeeuw D. The effect of RAAS blockade on the progression of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol*. 2014; 10: 77-87.
 13. Vejakama P, Thakkestian A, Lertrattananon D, Ingsathit A, Ngarmukos C, Attia J. Reno-protective effects of renin–angiotensin system blockade in type 2 diabetic patients: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetologia*. 2012; 55: 566-78.
 14. Wang K, Hu J, Luo T, Wang Y, Yang S, Qing H, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality and renal outcomes in patients with diabetes and albuminuria: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Blood Press Res*. 2018; 43: 768-79.
 15. Nata N, Rangsin R, Supasyndh O, Satirapoj B. Impaired Glomerular Filtration Rate in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects: A Nationwide Cross-Sectional Study in Thailand. *J Diabetes Res*. 2020; 2020: 6353949.