

ผลของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ต่อระดับกรดยูริกในเลือด และการเกิดโรคเกาต์ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน



หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องสำหรับ
ผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-001-04-2564

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 เมษายน 2564

วันที่หมดอายุ : 31 มีนาคม 2565

ทิพย์วรรณ ตุ่มประชา, ภ.บ.

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ผู้พิมพ์หลัก e-mail address: tippayawan.tum@gmail.com

ชญาณี อีสระไกรศีล, ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชกรรมชุมชน)

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

e-mail: kkwan_n@hotmail.com

บทคัดย่อ

ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงเมื่อเป็นติดต่อกันระยะเวลานานจะทำให้เกิดโรคเกาต์ เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคความดันโลหิตสูงและโรคหัวใจและหลอดเลือด และยังพบภาวะกรดยูริกในเลือดสูงได้บ่อยในผู้ป่วยโรคเบาหวาน ยากลุ่ม sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors เป็นยาชนิดรับประทานที่ใช้รักษาเบาหวานชนิดที่ 2 โดยออกฤทธิ์ยับยั้งโปรตีน SGLT2 ที่ท่อไตส่วนต้น จึงมีผลยับยั้งการดูดกลับของกลูโคสที่ไต ทำให้มีกลูโคสถูกขับออกทางปัสสาวะเพิ่มขึ้น การศึกษาทางคลินิกของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors พบว่า สามารถลดระดับกรดยูริกในเลือดและลดความเสี่ยงการเกิดโรคเกาต์ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ได้ โดยคาดว่าเกิดจากปริมาณกลูโคสในปัสสาวะที่สูงขึ้น ไปกระตุ้นให้เกิดการขับกรดยูริกออกทางปัสสาวะเพิ่มขึ้นผ่านทางตัวขนส่ง glucose transporter 9 (GLUT9) isoform 2 จึงมีผลทำให้ปริมาณกรดยูริกในเลือดลดลง ซึ่งเป็นกลไกที่แตกต่างจากยาลดกรดยูริกในปัจจุบัน ดังนั้น ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors อาจจะเพิ่มประสิทธิภาพในการลดกรดยูริกในเลือดและลดการเกิดโรคเกาต์ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ได้

คำสำคัญ: SGLT2 inhibitors, ภาวะกรดยูริกในเลือดสูง, โรคเกาต์

การอ้างอิงบทความ

ทิพย์วรรณ ตุ่มประชา, ชญาณี อีสระไกรศีล. ผลของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ต่อระดับกรดยูริกในเลือดและการเกิดโรคเกาต์ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2564;31(1):35-47.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากอ่านบทความเสร็จแล้ว ผู้อ่านมีความสามารถดังนี้

1. อธิบายข้อมูลเกี่ยวกับภาวะกรดยูริกในเลือดสูงและยาที่ช่วยลดกรดยูริกในเลือดได้
2. อธิบายข้อมูลเบื้องต้นของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors และกลไกการลดกรดยูริกในเลือดได้
3. อธิบายผลของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ต่อระดับกรดยูริกในเลือดและการเกิดโรคเกาต์ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ได้

บทนำ

กรดยูริก (uric acid) เป็นผลจากการสลายสารพิวรีน (purine) ในร่างกาย ถูกกำจัดออกจากร่างกายทางปัสสาวะและระบบทางเดินอาหาร¹ ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงพบได้บ่อยในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เนื่องจากภาวะกรดยูริกในเลือดสูงเป็นปัจจัยหนึ่งที่สัมพันธ์กับภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistance) และมีระดับอินซูลินในเลือดสูง² การมีภาวะกรดยูริกในเลือดสูงเป็นเวลานานเพิ่มความเสี่ยงการเกิดโรคเกาต์ นิ่วในไต และโรคไตอักเสบได้³ รวมถึงยังเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคความดันโลหิตสูงและโรคหัวใจและหลอดเลือดด้วย¹

ยากลุ่ม sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors เป็นยาชนิดรับประทานที่ใช้รักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 โดยเพิ่มการขับกลูโคสออกทางปัสสาวะ มีผลทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลง และยังช่วยลดความเสี่ยงการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular death) ช่วยทำให้ความดันโลหิตและน้ำหนักตัวลดลงได้ด้วย⁴ นอกจากนี้ ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ยังมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่น่าสนใจคือสามารถลดระดับกรดยูริกในเลือด อันอาจมีผลลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเกาต์ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2⁵

ภาวะกรดยูริกในเลือดสูง (hyperuricemia)

ภาวะกรดยูริกในเลือดสูง คือ ภาวะที่ร่างกายมีความเข้มข้นของกรดยูริกในเลือดมากกว่า 6.8 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร^{6, 7} ซึ่งเป็นระดับความเข้มข้นที่จะเกิดการตกผลึกของเกลือยูเรตในเนื้อเยื่อที่อ่อนนุ่มมี 37 องศาเซลเซียส โดยในเพศชายและหญิงจะมีเกณฑ์กำหนดภาวะกรดยูริกในเลือดสูงที่ต่างกัน กล่าวคือ ความเข้มข้นของกรดยูริกในเลือดมากกว่า 7 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และมากกว่า 6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ในเพศชายและเพศหญิง ตามลำดับ⁷

สาเหตุการเกิดภาวะกรดยูริกในเลือดสูง

1. การสร้างกรดยูริกที่มากเกินไปจากภาวะเมแทบอลิซึมที่ต่ำ สาเหตุนี้เกิดได้จากการรับประทานอาหารที่มีปริมาณพิวรีนสูง การรับประทานน้ำตาลฟรุคโตส

ความผิดปกติที่ทำให้เกิดการหมุนเวียนการสร้างและสลายเซลล์สูงขึ้น (high cellular turnover) การดื่มแอลกอฮอล์ และยังมีสาเหตุจากพันธุกรรม แต่พบได้น้อยมาก เช่น การขาดเอนไซม์ hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HGPRT) และการกลายพันธุ์ของยีน X chromosome ในกระบวนการ phosphoribosyl pyrophosphate (PRPP) synthetase ซึ่งมีผลทำให้การสร้างกรดยูริกมากเกินไป⁸

2. การขับกรดยูริกออกน้อยเกินไป สาเหตุนี้เป็นสาเหตุหลักที่ทำให้เกิดภาวะกรดยูริกในเลือดสูง โดยสองในสามส่วนของกรดยูริกจะถูกขับออกผ่านทางไต ส่วนที่เหลือจะถูกขับออกผ่านระบบทางเดินอาหาร

สำหรับการขับออกกรดยูริกออกทางไตนั้น ที่บริเวณท่อหน่วยไตส่วนต้น (proximal tubule) จะเกิดกระบวนการหลังและการดูดกลับกรดยูริกโดยประมาณร้อยละ 10 ของกรดยูริกที่ถูกกรองจากโกลเมอรูลัส (glomerulus) จะถูกขับออกจากร่างกาย ซึ่งกระบวนการนี้ถูกควบคุมที่บริเวณ apical membrane และ basolateral membrane ของบริเวณท่อหน่วยไตส่วนต้นผ่านทางโปรตีนขนส่งซึ่งทำหน้าที่เป็นโปรตีนขนส่งนอกเซลล์ (secretory transporter) และโปรตีนที่ช่วยในการดูดกลับของสาร (reabsorption transporter)^{6, 9} กรดยูริกที่ถูกกรองผ่านโกลเมอรูลัสเกือบทั้งหมดจะถูกดูดกลับที่บริเวณส่วนแรกของท่อหน่วยไตส่วนต้น¹⁰ ผ่านทางโปรตีนขนส่ง urate anion transporter 1 (URAT1), organic anion transporter 4 (OAT4) และ OAT10 บริเวณ apical membrane ด้วยการแลกเปลี่ยนกรดยูริกกับโอออนลบ (organic anion transporters) โดยกรดยูริกที่ถูกดูดกลับนั้นจะถูกส่งออกไปทาง basolateral membrane เข้าสู่ร่างกายผ่านตัวขนส่ง glucose transporter 9 (GLUT9) ซึ่งเป็นตัวขนส่งกลูโคส ฟรุคโตส และกรดยูริก^{9, 11}

ส่วนกระบวนการหลังกรดยูริกจะเกิดขึ้นที่บริเวณส่วนที่สองของท่อหน่วยไตส่วนต้น¹⁰ (รูปที่ 1) กรดยูริกในร่างกายจะถูกขนส่งผ่านทาง basolateral membrane โดย OAT1 และ OAT3 จากนั้นกรดยูริกจะเคลื่อนไปยังบริเวณ apical membrane และเข้าสู่ lumen ของท่อ

หน่วยไตผ่านตัวขนส่ง multidrug resistance protein 4 (MRP4), ATP-binding cassette transporter G2 (ABCG2), sodium-dependent phosphate cotransporter 1 (NPT1) และ NPT4 โดยตัวขนส่ง OAT1 และ OAT3 นั้นจะทำหน้าที่แลกเปลี่ยนกรดยูริกกับไอออนลบ ส่วนตัวขนส่ง MRP4 และ ABCG2 ซึ่งอยู่ในกลุ่ม multidrug resistance proteins จะทำหน้าที่เป็น efflux pump เพื่อขับกรดยูริกออก และสำหรับโปรตีนขนส่ง NPT1 และ NPT4 จะทำหน้าที่เป็น sodium/phosphate cotransporters^{1, 9, 11}

ส่วนการขับกรดยูริกออกน้อยเกินไปนั้นอาจเกิดได้จากการใช้ยาขับปัสสาวะ โรคไต และสาเหตุจากพันธุกรรม⁸ โดยเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับโปรตีนขนส่งในขบวนการดูดกลับและขบวนการหลั่งกรดยูริก^{8, 9} นอกจากนี้ โปรตีนขนส่งกรดยูริกยังเป็นเป้าหมายการออกฤทธิ์ของยาหลายชนิดที่มีผลต่อระดับกรดยูริกในเลือด เช่น ยา probenecid ที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง URAT1 ทำให้กรดยูริกถูกดูดกลับลดลง⁹ ยา pyrazinoate ซึ่งเป็นเมแทบอลิต์ (metab-

olite) ของยา pyrazinamide มีผลกระตุ้นการทำงานของ URAT1 จึงสามารถเพิ่มการดูดกลับของกรดยูริก และทำให้ระดับกรดยูริกในเลือดสูงขึ้นได้¹ ยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazides มีผลยับยั้งการทำงานของ OAT1, OAT3, NPT4, MRP4 จึงมีผลลดการขับออกของกรดยูริก รวมถึงยังสามารถกระตุ้น OAT4 จึงเพิ่มการดูดกลับของกรดยูริก ส่งผลให้มีระดับกรดยูริกในเลือดเพิ่มขึ้น¹²

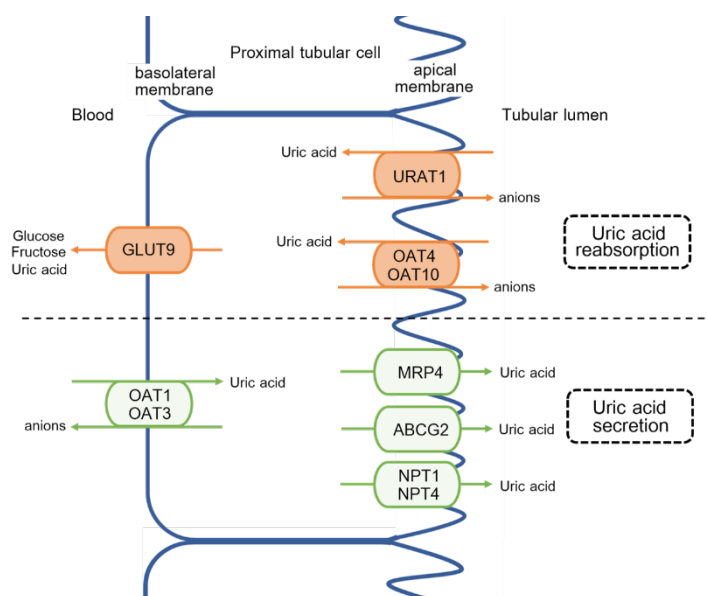
ยาลดระดับกรดยูริกในเลือด

ยาที่ใช้ลดระดับกรดยูริกในเลือดแบ่งได้ 2 ประเภท คือ ยาที่ออกฤทธิ์ลดการสร้างกรดยูริก และยาที่ออกฤทธิ์เพิ่มการขับออกของกรดยูริก¹¹ ดังสรุปในตารางที่ 1

ความเสี่ยงเนื่องจากภาวะกรดยูริกในเลือดสูง

การมีภาวะกรดยูริกในเลือดสูงจะเป็นปัจจัยเสี่ยงหรือสัมพันธ์กับความเจ็บป่วยต่าง ๆ ดังนี้

1. โรคเกาต์ โดยเกิดการสะสมผลึกเกลือโมโนโซเดียมยูเรตในเนื้อเยื่อต่าง ๆ ของร่างกาย และทำให้เกิด



รูปที่ 1 ขบวนการดูดกลับและหลั่งกรดยูริกที่ท่อหน่วยไตส่วนต้น¹¹

(ABCG2: ATP-binding cassette transporter G2; GLUT: glucose transporter; MRP: multidrug resistance protein; NPT: sodium-dependent phosphate cotransporter; OAT: organic anion transporter; URAT: urate anion transporter)

การอักเสบขึ้น⁶ โดยพบว่าร้อยละ 22 ของผู้ที่มีภาวะกรดยูริกในเลือดสูงโดยไม่มีอาการ (asymptomatic hyperuricaemia) จะเกิดอาการของโรคเกาต์ขึ้นในระยะเวลา 5 ปี¹⁸ ดังนั้น โรคเกาต์จึงเป็นส่วนหนึ่งของภาวะกรดยูริกในเลือดสูง⁹ การรักษาโรคเกาต์จึงมีเป้าหมายของการรักษา

โดยมุ่งเน้นที่การควบคุมระดับกรดยูริกในเลือด กล่าวคือ ทำให้มีความเข้มข้นของกรดยูริกในเลือดน้อยกว่า 6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร แต่ในกรณีที่อยู่ในระยะเรื้อรังซึ่งมีก้อนโทฟส์ร่วมด้วยแล้ว อาจตั้งเป้าหมายลดระดับกรดยูริกในเลือดให้เท่ากับหรือต่ำกว่า 5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โดย

ตารางที่ 1 ยาที่ใช้ลดระดับกรดยูริกในเลือด

ยา	กลไกการออกฤทธิ์ ¹¹	ขนาดและวิธีใช้ยา	หมายเหตุ
Allopurinol	ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ xanthine oxidase มีผลลดการสร้างกรดยูริกในเลือด	เริ่มต้น 100 มิลลิกรัมต่อวัน และค่อย ๆ เพิ่มขนาดยาทุก 2-5 สัปดาห์ ¹³ ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4 หรือระยะสุดท้ายควรเริ่มใช้ยาที่ขนาด 50 มิลลิกรัมต่อวัน ¹³ ขนาดยาสูงสุด 800 มิลลิกรัมต่อวัน ¹⁴	ก่อนเริ่มยา ให้พิจารณาตรวจ HLA-B*5801 ในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการแพ้ยา allopurinol เช่น ผู้ป่วยเชื้อชาติเกาหลีที่เป็นโรคไตเรื้อรังตั้งแต่ระยะที่ 3 จนถึงระยะสุดท้าย, ผู้ป่วยเชื้อชาติจีนฮั่นและเชื้อชาติไทย โดยไม่ต้องคำนึงถึงการทำงานของไต ¹³
Febuxostat	ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ xanthine oxidase มีผลลดการสร้างกรดยูริกในเลือด	เริ่มต้น 40 มิลลิกรัม วันละครั้ง หลังจาก 2 สัปดาห์ อาจเพิ่มขึ้นเป็น 80 มิลลิกรัม วันละครั้ง ¹⁴	มีรายงานว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือด และการเสียชีวิตจากสาเหตุต่าง ๆ ¹⁵
Probenecid	ยับยั้ง URAT1, OAT1, OAT 3 และ GLUT9 มีผลเร่งการขับกรดยูริกทางไต	เริ่มต้น 250 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง นาน 1 สัปดาห์ แล้วตามด้วย 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง และค่อย ๆ เพิ่มขนาดยา 500 มิลลิกรัม ทุก 4 สัปดาห์ ขนาดยาสูงสุด 2,000 มิลลิกรัมต่อวัน ¹⁴	ไม่แนะนำให้ใช้เป็นยาเดี่ยวในผู้ป่วยที่มี CrCl < 50 มิลลิตรต่อนาที ¹³
Benzbromarone	ยับยั้ง URAT1, OAT1, OAT 3 และ GLUT9 มีผลเร่งการขับกรดยูริกทางไต	เริ่มต้น 50 มิลลิกรัม วันละครั้ง และค่อย ๆ เพิ่มขนาดยาจนถึง 200 มิลลิกรัม วันละครั้ง ⁹	ใช้ได้กับผู้ที่มี CrCl ≥20 มิลลิตรต่อนาที รวมทั้งผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนไต ⁷ มีรายงานการเกิดพิษต่อตับโดยไม่สามารถคาดการณ์ได้ (Idiosyncratic hepatotoxicity) ⁹
Sulfinpyrazone	ยับยั้ง URAT1 และ OAT4 มีผลเร่งการขับกรดยูริกทางไต	เริ่มต้น 200–400 มิลลิกรัม แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง และค่อย ๆ เพิ่มขนาดยาเป็น 400–800 มิลลิกรัม แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง ¹⁴	หลีกเลี่ยงในผู้ป่วย CrCl <10 มิลลิตรต่อนาที ¹⁴
Losartan	ยับยั้ง URAT1 ¹⁶ มีผลเร่งการขับกรดยูริกทางไต	50 มิลลิกรัม วันละครั้ง ¹⁶	การเพิ่มขนาดยา losartan เป็น 50 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หรือ 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง มีผลลดกรดยูริกในเลือดไม่แตกต่างกับ 50 มิลลิกรัม วันละครั้ง ¹⁶
Fenofibrate	ยับยั้ง URAT1 ¹⁷ มีผลเร่งการขับกรดยูริกทางไต	200 มิลลิกรัมต่อวัน ¹⁷	เมื่อใช้ร่วมกับ losartan สามารถลดระดับกรดยูริกในเลือดได้ดีกว่าการให้ยา losartan เดี่ยวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.04) ¹⁶

ABCG2: ATP-binding cassette transporter G2; CrCl: creatinine clearance; GLUT: glucose transporter; HLA-B: human leukocyte antigen-B; OAT: organic anion transporter; URAT: urate anion transporter

การลดความเข้มข้นของกรดยูริกในเลือดมีวัตถุประสงค์เพื่อให้เกิดการละลายของผลึกเกลือโมโนโซเดียมยูเรต และป้องกันไม่ให้เกิดการตกผลึกเกลือโมโนโซเดียมยูเรตเพิ่มขึ้น^{6, 13}

2. ความดันโลหิตสูง มีหลายการศึกษาที่แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างกรดยูริกในเลือดและความดันโลหิตสูงซึ่งพบว่า ระดับกรดยูริกในเลือดที่เพิ่มขึ้นจะพบผู้ป่วยที่เป็นความดันโลหิตสูงเพิ่มขึ้นด้วย จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) พบว่า อุบัติการณ์การเกิดความดันโลหิตสูงจะเพิ่มขึ้นร้อยละ 13 ต่อระดับกรดยูริกในเลือดที่เพิ่มขึ้น 1 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และจากการศึกษาที่มีการติดตามคนสุขภาพดีที่มีระดับกรดยูริกในเลือดที่มากกว่า 6.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เป็นเวลานาน (longitudinal cohort study) พบว่า เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดความดันโลหิตสูงได้ร้อยละ 25¹⁹ ทั้งนี้ ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงส่งผลทำให้เกิดความดันโลหิตสูง เนื่องจากระดับกรดยูริกที่สูงจะมีฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง nitric oxide จึงทำให้เกิดภาวะเซลล์บุผิวหลอดเลือดทำงานผิดปกติ และเพิ่มการทำงานของ renin-angiotensin system ส่งผลให้เกิดการเพิ่มจำนวนเซลล์ของกล้ามเนื้อหลอดเลือด (proliferation) และหลอดเลือดแดงที่โตมีขนาดใหญ่ขึ้น (hypertrophy)²⁰

3. โรคหัวใจและหลอดเลือด โดยการศึกษาของ Zhao L และคณะ พบว่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยไม่พบภาวะกรดยูริกในเลือดสูง ผู้ป่วยที่มีระดับกรดยูริกในเลือดสูงจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์รุนแรงจากโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้น 1.72 เท่า และมีการเกิดเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์ทั้งหมดจากโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้น 1.35 เท่า โดยกลไกที่ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงทำให้เกิดความเสี่ยงโรคหัวใจและหลอดเลือดนั้น อาจเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของหลอดเลือด²¹

4. โรคไตเรื้อรัง ผู้ป่วยที่มีภาวะกรดยูริกในเลือดสูงเป็นเวลานานจะมีความเสี่ยงเกิดโรคไตเรื้อรัง^{10, 22} เนื่องจากภาวะกรดยูริกในเลือดสูงมีผลกระตุ้นการทำงานของ renin-angiotensin aldosterone system และลดการ

ไหลเวียนเลือดในไต รวมทั้งเพิ่มความต้านทานของหลอดเลือดไต โดยเฉพาะหลอดเลือดแดงที่หน่วยไต (afferent arterioles) นอกจากนี้ ระดับกรดยูริกที่สูงยังทำให้เกิดภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชัน (oxidative stress) และเกิดการทำงานของเซลล์บุผนังหลอดเลือดผิดปกติ รวมทั้งมีผลกระตุ้นการสร้างสารที่ก่อให้เกิดการอักเสบคือ interleukin-1 (IL-1), IL-6 และ C-reactive protein (CRP) ซึ่งมีผลกระตุ้นให้เกิดการอักเสบที่หน่วยไตได้ และอาจเกิดจากการที่ผลึกเกลือยูเรตไปสร้างความเสียหายให้ท่อไตได้โดยตรงด้วย²²

ภาวะกรดยูริกในเลือดสูง และเบาหวานชนิดที่ 2

ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงและเบาหวานชนิดที่ 2 มีความเกี่ยวข้องกัน จากการศึกษาของ Wang J และคณะพบว่า ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะอ้วนลงพุง จะพบภาวะกรดยูริกในเลือดสูงได้ถึงร้อยละ 32.6²³ และจากการศึกษาของ Arersa KK พบผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีภาวะกรดยูริกในเลือดสูงถึงร้อยละ 22 เช่นกัน²⁴

จากข้อมูลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่า ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงนั้นจัดเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดเบาหวานชนิดที่ 2 ได้ ซึ่งจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของ Lv Q และคณะ พบว่า ระดับกรดยูริกในเลือดที่เพิ่มขึ้นทุก 1 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร จะเพิ่มความเสี่ยงของอุบัติการณ์เบาหวานชนิดที่ 2 ได้ร้อยละ 6²⁵

ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors

sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) เป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งกลูโคส ซึ่งพบได้บริเวณท่อหน่วยไตส่วนต้น โดย SGLT2 มีหน้าที่พากลูโคสที่ถูกกรองผ่านโกลเมอรูลัสกลับเข้าสู่กระแสเลือดในร่างกาย ทั้งนี้พบว่า ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จะมีการแสดงออกของ SGLT2 ที่เพิ่มขึ้น ทำให้มีการดูดซึมกลูโคสเข้าสู่ร่างกายมากขึ้นได้ ดังนั้น ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งโปรตีน SGLT2 ที่ท่อหน่วยไตส่วนต้น จึงมีผลยับยั้งการดูดกลับของกลูโคสที่ไต ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors จึงมีผลเพิ่มการขับออกของกลูโคสที่ไตผ่านทางปัสสาวะ

และลดการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงเรื้อรังในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2^{4, 26}

ยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา ได้แก่ canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin และ ertugliflozin (ตารางที่ 2) ซึ่งนอกจากจะมีจำหน่ายในรูปแบบยาเดี่ยวแล้ว ยังมีจำหน่ายในลักษณะที่เป็นยาสูตรผสมกับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่นด้วย เช่น dapagliflozin/metformin (Xigduo XR®), empagliflozin/linagliptin (Glyxambi®)¹⁴ โดยยากลุ่ม SGLT2 inhibitors นอกจากมีผลลดระดับน้ำตาลในเลือดได้แล้ว ยังมีผลทำให้น้ำหนักตัวลดลง และลดความดันโลหิตได้ด้วย ยากลุ่มนี้จึงเป็นทางเลือกที่ดีในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีภาวะอ้วนและความดันโลหิตสูงร่วมด้วย ทั้งนี้ น้ำหนักตัวที่ลดลงเกิดจากการที่กลูโคสซึ่งถูกขับออกไปทางปัสสาวะ ทำให้มีการสูญเสียพลังงานร่วมด้วย²⁷ ส่วนผลลดความดันโลหิตเกิดจากฤทธิ์ในการขับปัสสาวะและการลดลงของของเหลวนอกเซลล์ นอกจากนี้ ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ยังมีประโยชน์เรื่องการลด cardiovascular events ด้วย^{26, 27}

กลไกของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ในการลดกรดยูริกในเลือด

กลไกในการลดกรดยูริกในเลือดของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่มีความเป็นไปได้ว่าอาจเกิดจากการออกฤทธิ์ที่บริเวณตัวขนส่ง GLUT9 ที่ไต^{3, 28} ปัจจุบันพบว่า ตัวขนส่ง GLUT9 มี 2 isoforms โดย GLUT9 isoform 1 พบอยู่บริเวณ basolateral membrane มีความสำคัญในการดูดกลับของกรดยูริกพร้อมกับ URAT1 ส่วน GLUT9 isoform 2 พบอยู่บริเวณ apical membrane และยังไม่ทราบหน้าที่ทางสรีรวิทยาที่แน่ชัด จากการศึกษาของ Chino Y และคณะพบว่า GLUT9 isoform 2 บริเวณท่อหน่วยไตส่วนต้น จะถูกกระตุ้นให้มีการขับออกของกรดยูริกเพิ่มขึ้นเมื่อมีความเข้มข้นกลูโคส 10 มิลลิโมลาร์ และการดูดกลับของกรดยูริกผ่าน GLUT9 isoform 2 ที่บริเวณท่อรวมของหน่วยไต (collecting ducts) จะถูกยับยั้งเมื่อมีความเข้มข้นกลูโคส 100 มิลลิโมลาร์²⁹

ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors จะเพิ่มการขับออกของกลูโคสในปัสสาวะ เป็นการเพิ่มการขับกรดยูริกในปัสสาวะ ส่งผลให้ปริมาณกรดยูริกในเลือดลดลง^{2, 3, 29} ทั้งนี้ การเพิ่มขึ้นของการขับกรดยูริกออกทางปัสสาวะนี้ไม่

ตารางที่ 2 ยากลุ่ม sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors ที่ใช้รักษาเบาหวานชนิดที่ 2¹⁴

ยา	ชื่อการค้า	ขนาดและวิธีใช้ยา	การปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไต
Canagliflozin	Invokana®	100 หรือ 300 มิลลิกรัม วันละครั้ง	eGFR >60 mL/min/1.73 m ² : ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา eGFR 30-59 mL/min/1.73 m ² : 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง eGFR <30 mL/min/1.73 m ² : ไม่แนะนำให้ใช้ยา
Dapagliflozin	Forxiga®	10 มิลลิกรัม วันละครั้ง	eGFR ≥45 mL/min/1.73 m ² : ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา eGFR <45 mL/min/1.73 m ² : ไม่แนะนำให้ใช้ยา
Empagliflozin	Jardiance®	10-25 มิลลิกรัม วันละครั้ง	eGFR ≥45 mL/min/1.73 m ² : ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา eGFR <45 mL/min/1.73 m ² : ไม่แนะนำให้ใช้ยา
Ertugliflozin	Steglatro®	5 มิลลิกรัม วันละครั้ง ขนาดยาสูงสุด 15 มิลลิกรัม วันละครั้ง	ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วย eGFR <60 mL/min/1.73 m ²

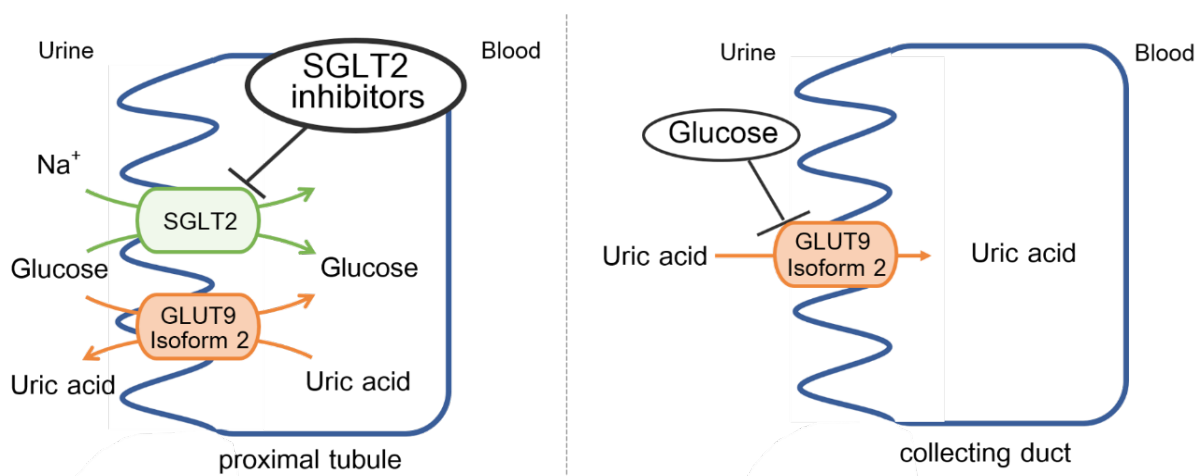
eGFR: estimated glomerular filtration rate; mL/min/m²: milliliter per minute per square meter

ได้เกิดขึ้นเนื่องจากการออกฤทธิ์ของยาซึ่งมีผลต่อการดูดซึมที่หน่วยไตโดยตรง แต่เกิดจากการที่ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors มีผลให้ปัสสาวะมีปริมาณกลูโคสเพิ่มขึ้น จึงกระตุ้นให้ GLUT9 isoform 2 บริเวณท่อหน่วยไตส่วนต้น เกิดการแลกเปลี่ยนกลูโคสกับกรดยูริก ส่งผลให้กรดยูริกถูกขับออกทางปัสสาวะเพิ่มขึ้น และยังเกิดจากฤทธิ์ยับยั้งการดูดกลับของกรดยูริกผ่านทาง GLUT9 isoform 2 ที่บริเวณท่อรวมของหน่วยไตด้วย (รูปที่ 2) ด้วยกลไกการออกฤทธิ์ของยาดังกล่าวข้างต้นนี้ ทำให้ปริมาณกลูโคสในปัสสาวะที่เพิ่มขึ้นนี้ ส่งผลให้ปริมาณกรดยูริกในเลือดลดลงได้^{3, 28, 29}

ผลของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ต่อระดับกรดยูริกในเลือด

การศึกษาของ Ahmadieh H และคณะ³ ซึ่งได้รวบรวมข้อมูลของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ต่อระดับกรดยูริกในเลือดพบว่า ยา canagliflozin และ dapagliflozin มีแนวโน้มลดระดับกรดยูริกในเลือดได้เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ส่วนการศึกษาวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ของ Zhao Y และคณะ² ที่ได้ทำการรวบรวมการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trials) จำนวน 62 การศึกษา เปรียบ

เทียบการเปลี่ยนแปลงของกรดยูริกในเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ทั้งแบบยาเดี่ยวหรือร่วมกับยาลดน้ำตาลอื่น พบว่า ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors สามารถลดกรดยูริกในเลือดได้ 0.63 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (95% confidence interval [CI] 0.59–0.68) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา และเมื่อพิจารณาผลการลดกรดยูริกในเลือดของยาแต่ละตัวจะพบว่า empagliflozin ลดได้ 0.77 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (95%CI 0.65–0.89), canagliflozin ลดได้ 0.69 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (95%CI 0.63–0.76), dapagliflozin ลดได้ 0.62 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (95%CI 0.54–0.70), luseogliflozin ลดได้ 0.47 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (95%CI 0.36–0.58), tofogliflozin ลดได้ 0.36 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (95%CI 0.13–0.59) และ ipragliflozin ลดได้ 0.29 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (95%CI 0.19–0.40) ซึ่งสามารถสรุปได้ว่า ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ทั้งกลุ่มสามารถลดระดับกรดยูริกในเลือดได้ (class effect) ยกเว้นในผู้ป่วยที่มีประวัติโรคไตเรื้อรัง (estimated glomerular filtration rate [eGFR] <60 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร) เพราะการลดลงของกรดยูริกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังไม่แตกต่างกันระหว่างผู้ที่ได้รับยากลุ่ม SGLT2 inhibitors และไม่ได้รับยา เนื่องจากเมื่อการ



รูปที่ 2 ผลของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ต่อการขับกรดยูริกทางปัสสาวะเพิ่มขึ้น โดยกลูโคสในปัสสาวะที่เพิ่มขึ้นนี้เป็นตัวกระตุ้นให้เกิดการหลั่งกรดยูริกที่หน่วยไตส่วนต้น และยับยั้งการดูดกลับของกรดยูริกที่ท่อรวมของหน่วยไต^{28, 29} (GLUT: glucose transporter; SGLT2: sodium glucose co-transporter 2)

ทำงานของไตลดลง จะทำให้การดูดกลับของกรดยูริก
บริเวณ GLUT9 ลดลง

อีกหนึ่งการศึกษาที่เป็นการศึกษาวิเคราะห์อภิ-
มานของ Xin Y และคณะ³⁰ ได้รวบรวมการศึกษาแบบ
สุ่มและมีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลง
ระดับกรดยูริกในเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้
รับยากลุ่ม SGLT2 inhibitors โดยติดตามผู้ป่วยอย่าง
น้อย 12 สัปดาห์ จากการศึกษาจำนวน 31 การศึกษา
พบว่า ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors สามารถลดระดับกรดยูริก
ในเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับ
ยาหลอก โดย canagliflozin ลดได้ 0.62 มิลลิกรัม
ต่อเดซิลิตร (95%CI 0.60–0.65), dapagliflozin ลด
ได้ 0.64 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (95%CI 0.53–0.75) และ
empagliflozin ลดได้ 0.70 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (95%CI
0.64–0.78) นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาของ Hao Z และ
คณะ³¹ ซึ่งศึกษาผลของยา dapagliflozin การศึกษาของ
Li J และคณะ³² ซึ่งศึกษาผลของยา canagliflozin และ
Tanaka M และคณะ³³ ซึ่งศึกษาผลของยา ipragliflozin
โดยผลการศึกษาของทั้ง 3 งานวิจัยข้างต้นพบว่า ให้ผล
การศึกษาไปในทิศทางเดียวกัน คือ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ
ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors จะมีระดับกรดยูริกในเลือด
ลดลงเช่นเดียวกันกับการศึกษาอื่น ๆ (ตารางที่ 3)

ผลของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ต่อการเกิดโรค เกาต์ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน

จากการศึกษาติดตามกลุ่มผู้ป่วย (cohort study)
ของ Fralick M และคณะ⁵ โดยเปรียบเทียบอัตราการ
เกิดโรคเกาต์ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยากลุ่ม
SGLT2 inhibitors และยากลุ่ม glucagon-like pep-
tide-1 (GLP1) receptor agonists และได้รับยาเป็น
ครั้งแรก ด้วยการจับคู่ข้อมูลกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม
แล้ววิเคราะห์คะแนนความโน้มเอียง (propensity score
matching) ในจำนวนผู้ป่วยกลุ่มละ 119,530 คน ผล
การศึกษาพบว่า ในระยะเวลา 1 ปี ผู้ป่วยเบาหวานชนิด
ที่ 2 จำนวน 1,000 คน จะพบผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น
โรคเกาต์จำนวน 4.9 คนในกลุ่มได้รับ SGLT2 inhibitors

(4.9 events per 1,000 person-years) และ 7.8 คนใน
กลุ่มที่ได้รับ GLP1 agonists (7.8 events per 1,000
person-years) โดยพบว่า ผู้ที่ได้รับยากลุ่ม SGLT2
inhibitors มีแนวโน้มการเกิดโรคเกาต์น้อยกว่าผู้ที่ได้
ยากลุ่ม GLP1 agonists ร้อยละ 36 (hazard ratio (HR)
0.64, 95%CI 0.57-0.72) และยังมีการวิเคราะห์ความไว
(sensitivity analysis) การเกิดโรคเกาต์ในผู้ที่ได้รับยา
กลุ่ม SGLT2 inhibitors และยากลุ่ม dipeptidyl pep-
tidase-4 (DPP4) inhibitors โดยจับคู่ข้อมูลกลุ่มทดลอง
และกลุ่มควบคุมแล้ววิเคราะห์คะแนนความโน้มเอียง
เช่นกัน โดยมีจำนวนผู้ป่วยกลุ่มละ 97,442 คน ผลการ
วิเคราะห์พบว่า ผู้ที่ได้ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors มีแนว
โน้มการเกิดโรคเกาต์น้อยกว่าผู้ที่ได้ยากลุ่ม DPP4 inhi-
bitors ร้อยละ 34 (HR 0.66, 95%CI 0.58–0.75) แต่
การศึกษานี้เป็นผู้ป่วยที่มีอายุเฉลี่ย 54 ปี และไม่มีประวัติ
เป็นโรคเกาต์ ดังนั้น หากพิจารณาในผู้ป่วยกลุ่มอื่นที่มี
ความเสี่ยงเป็นโรคเกาต์สูง อาจให้ผลที่แตกต่างไปได้

ผลการศึกษาของ Li J และคณะ³² ก็มีทิศทาง
เดียวกันกับการศึกษาของ Fralick M และคณะ ที่พบ
ว่า อุบัติการณ์การเกิดโรคเกาต์เฉียบพลันหรือผู้ป่วยเริ่ม
ได้รับยารักษาโรคเกาต์ในกลุ่มที่ได้รับยา canagliflozin
มีแนวโน้มน้อยกว่ากลุ่มยาหลอกร้อยละ 47 (HR 0.53,
95%CI 0.40–0.71, p -value < 0.0001)

อย่างไรก็ตาม แม้ว่ายากลุ่ม SGLT2 inhibitors
จะสามารถลดความเข้มข้นกรดยูริกในเลือดได้ แต่ก็ยังมี
ความแรงน้อยกว่ายากลุ่ม xanthine oxidase inhibi-
tors เช่น allopurinol ที่เป็นยาตัวเลือกแรกในการลด
กรดยูริกในเลือด แต่เนื่องจากยาทั้งสองกลุ่มมีการออก
ฤทธิ์ที่ต่างกัน ดังนั้น จึงมีความเป็นไปได้ที่จะใช้ยา
กลุ่ม SGLT2 inhibitors เพื่อเสริมฤทธิ์ลดระดับกรดยูริก
ในเลือดในผู้ป่วยโรคเบาหวาน นอกจากนี้ ยากลุ่ม SGLT2
inhibitors ยังมีฤทธิ์เพิ่มการขับออกของกรดยูริกที่ไต
ด้วยกลไกที่แตกต่างจาก uricosuric agents อื่น ๆ ที่
ไปยับยั้ง URAT1 เช่น probenecid ทำให้การใช้ยากลุ่ม
SGLT2 inhibitors ร่วมด้วย จึงอาจเพิ่มประสิทธิภาพการ
ลดกรดยูริกได้มากขึ้น¹⁰ จึงกล่าวโดยสรุปได้ว่า ยากลุ่ม

SGLT2 inhibitors อาจมีประโยชน์ในการจัดการภาวะกรดยูริกในเลือดสูง และลดความเสี่ยงการเกิดโรคเกาต์ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ได้^{2, 5, 30}

ข้อควรระวังการใช้ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม SGLT2 inhibitors คือ การติดเชื้อราที่อวัยวะเพศ

ตารางที่ 3 การศึกษาวิจัยผลของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ต่อระดับกรดยูริกในเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

ผู้วิจัย (ปีที่ตีพิมพ์)	รูปแบบการศึกษา	จำนวน ตัวอย่าง	ระยะเวลา	ยาและขนาดยา	ผลต่อกรดยูริก
Ahmadieh H และคณะ ³ (2017) รวบรวมบทความปริทัศน์ (review article)	Davies และคณะ [post hoc analysis of pooled data from randomized, phase 3, multinational trials]	2,313 คน (มีภาวะกรดยูริกในเลือดสูง 115 คน)	26 สัปดาห์	Canagliflozin 100 และ 300 มิลลิกรัม เปรียบเทียบกับยาหลอก	- Canagliflozin ทั้งสองขนาดลดระดับกรดยูริกในเลือดได้ประมาณร้อยละ 13 เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก - ผู้ป่วยที่มีภาวะกรดยูริกในเลือดสูงสามารถลดระดับกรดยูริกในเลือดได้น้อยกว่า 6 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ผู้ป่วยร้อยละ 23.5 ได้รับ canagliflozin ขนาด 100 มิลลิกรัม และร้อยละ 32.4 ได้รับ 300 มิลลิกรัม แต่ร้อยละ 3.1 ได้รับยาหลอก
	List และคณะ [prospective, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled study]	389 คน	12 สัปดาห์	- Dapagliflozin (ขนาด 2.5, 5, 10, 20 และ 50 มิลลิกรัม) - Metformin XR (ขนาด 750 มิลลิกรัม และเพิ่มขนาดจนถึง 1,500 มิลลิกรัม ในสัปดาห์ที่ 2) - ยาหลอก	- ผู้ป่วยที่ได้รับ dapagliflozin ขนาด 2.5, 5, 10, 20 และ 50 มิลลิกรัม มีระดับกรดยูริกในเลือดลดลงเฉลี่ย 1.03, 1.12, 0.98, 1.13 และ 1.14 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ตามลำดับ - กลุ่ม metformin XR ระดับกรดยูริกในเลือดเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 0.18 มิลลิกรัม/เดซิลิตร - กลุ่มยาหลอกระดับกรดยูริกในเลือดลดลง 0.16 มิลลิกรัม/เดซิลิตร
	Bailey และคณะ [multicenter, randomized, placebo controlled, double-blind, parallel-group trial]	546 คน	102 สัปดาห์	Dapagliflozin 2.5, 5 และ 10 มิลลิกรัม เปรียบเทียบกับยาหลอก (ผู้ป่วยได้รับ metformin ร่วมด้วย)	- ระดับกรดยูริกในเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่ใช้ dapagliflozin - Dapagliflozin ขนาด 2.5, 5, 10 มิลลิกรัม และยาหลอกมีระดับกรดยูริกลดลง 0.6, 0.5, 0.6 และ 0.02 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ตามลำดับ
	Jabbour และคณะ [Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study]	451 คน	24-48 สัปดาห์	Dapagliflozin 10 มิลลิกรัม เปรียบเทียบกับยาหลอก (ผู้ป่วยได้รับ sitagliptin หรือ sitagliptin/metformin ร่วมด้วย)	- ผู้ป่วยที่ได้รับ dapagliflozin มีระดับกรดยูริกในเลือดลดลง 0.75 และ 0.76 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ในสัปดาห์ที่ 24 และ 48 ตามลำดับ - กลุ่มยาหลอกมีระดับกรดยูริกในเลือดเพิ่มขึ้น 0.03 และ 0.10 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ในสัปดาห์ที่ 24 และ 48 ตามลำดับ

ตารางที่ 3 การศึกษาวิจัยผลของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ต่อระดับกรดยูริกในเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 (ต่อ)

ผู้วิจัย (ปีที่ตีพิมพ์)	รูปแบบการศึกษา	จำนวน ตัวอย่าง	ระยะเวลา	ยาและขนาดยา	ผลต่อกรดยูริก
Ahmadieh H และคณะ ³ (2017) รวบรวมบทความปริทัศน์ (review article) (ต่อ)	Strojek และคณะ [randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, international, multicenter trial]	596 คน	24 สัปดาห์	Dapagliflozin 2.5, 5 และ 10 มิลลิกรัม เปรียบเทียบกับยาหลอก (ผู้ป่วยได้รับ glimepiride 4 มิลลิกรัม ต่อวัน ร่วมด้วย)	- ผู้ป่วยที่ได้รับ dapagliflozin ขนาด 2.5, 5 และ 10 มิลลิกรัม มีระดับกรดยูริกในเลือดลดลง 0.36, 0.44 และ 0.44 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ตามลำดับ - กลุ่มยาหลอกมีระดับกรดยูริกในเลือดเพิ่มขึ้น 0.02 มิลลิกรัม/เดซิลิตร
	Wilding และคณะ [randomized, double-blind, three-arm parallel-group, placebo-controlled, 26-center trial]	71 คน	12 สัปดาห์	Dapagliflozin 2.5, 5 และ 10 มิลลิกรัม เปรียบเทียบกับยาหลอก (ผู้ป่วยได้รับ insulin และยาเบาหวานชนิดรับประทานร่วมด้วย)	- ผู้ป่วยที่ได้รับ dapagliflozin ขนาด 2.5, 5 และ 10 มิลลิกรัม มีระดับกรดยูริกในเลือดลดลง 0.13, 0.14 และ 0.16 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ตามลำดับ - กลุ่มยาหลอกมีระดับกรดยูริกในเลือดเพิ่มขึ้น 0.04 มิลลิกรัม/เดซิลิตร
Zhao Y และคณะ ² (2018)	Meta-analysis	34,941 คน	4-206 สัปดาห์	Empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, ipragliflozin, luseogliflozin และ tofogliflozin	ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors สามารถลดกรดยูริกในเลือดได้ 0.29-0.77 มิลลิกรัม/เดซิลิตร เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยไม่ได้รับยากลุ่ม SGLT2 inhibitors
Hao Z และคณะ ³¹ (2018)	Randomized controlled trial	59 คน	3 วันหลังจากระดับน้ำตาลในเลือดถึงเป้าหมาย	Dapagliflozin 10 มิลลิกรัม	ผู้ป่วยที่ได้รับ dapagliflozin มีระดับกรดยูริกในเลือดลดลง 1.14 มิลลิกรัม/เดซิลิตร แต่ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ dapagliflozin มีระดับกรดยูริกในเลือดลดลง 0.44 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (p-value=0.0406)
Xin Y และคณะ ³⁰ (2019)	Meta-analysis	13,650 คน	มากกว่า 12 สัปดาห์	Canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, tofogliflozin และ ipragliflozin	ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors สามารถลดกรดยูริกในเลือดได้ 0.32-0.71 มิลลิกรัม/เดซิลิตร เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยไม่ได้รับยากลุ่ม SGLT2 inhibitors
Li J และคณะ ³² (2019)	Post-hoc analysis จาก randomised, double-blind, placebo-controlled trials	10,142 คน	3.6 ปี	Canagliflozin (100 หรือ 300 มิลลิกรัม) เปรียบเทียบกับยาหลอก	กลุ่ม canagliflozin มีระดับกรดยูริกในเลือดลดลงมากกว่ากลุ่มยาหลอก 0.39 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (95%CI 0.36-0.43) หรือระดับกรดยูริกในเลือดลดลงร้อยละ 6.7 (95%CI 6.1-7.3)
Tanaka M และคณะ ³³ (2020)	Randomized, open-label, active-controlled trial	30 คน	12 สัปดาห์	Ipragliflozin 50 มิลลิกรัม	กลุ่ม ipragliflozin มีระดับกรดยูริกในเลือดลดลงมากกว่ากลุ่มควบคุม 0.87 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (95%CI 0.32-1.44, p-value=0.003)

CI: confidence interval; SGLT2: sodium glucose cotransporter 2

รองลงมา คือการติดเชื้อที่ระบบทางเดินปัสสาวะ ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์นี้เป็นผลมาจากยาเพิ่มการขับกลูโคสในปัสสาวะเพิ่มขึ้น แต่เป็นการติดเชื้อที่ไม่รุนแรง^{4, 27, 34} นอกจากนี้ องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา ได้ออกประกาศเตือนการเกิด Fournier's gangrene ซึ่งเป็นการติดเชื้อที่อวัยวะเพศอย่างรุนแรงจนทำให้เกิดเนื้อตายและเน่าจากการได้รับยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ด้วย แต่ก็พบได้น้อยมาก³⁵

ผู้ป่วยโรคเบาหวานบางรายที่ได้รับยากลุ่ม SGLT2 inhibitors อาจเกิดภาวะ diabetic ketoacidosis^{4, 27} ซึ่งเป็นภาวะที่สัมพันธ์กับระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงกว่า 13.9 มิลลิโมลต่อลิตร (หรือประมาณ 250 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) และนำไปสู่อันตรายถึงชีวิตได้ โดยส่วนมากจะพบในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 โดยผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มนี้และมีการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง วิงเวียน หรือหายใจลำบาก ควรได้รับการประเมินภาวะ diabetic ketoacidosis ร่วมด้วย⁴

นอกจากนี้ ยังพบว่า ยา canagliflozin จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการถูกตัดขา เท้า และนิ้วเท้า รวมถึงมีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักมากขึ้น^{4, 34} กล่าวคือ จากการศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา canagliflozin มากกว่า 104 สัปดาห์ พบว่า เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากับยาหลอก การได้รับยา canagliflozin ขนาด 100 และ 300 มิลลิกรัม มีความสัมพันธ์กับการลดลงของความหนาแน่นของมวลกระดูก (bone mineral density, BMD) ที่บริเวณข้อสะโพกประมาณร้อยละ 0.9 และร้อยละ 1.2 ตามลำดับ

แต่ยังไม่มีข้อมูลการลดลงของค่า BMD ในตำแหน่งอื่น³⁶

บทสรุป

ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors เป็นยารักษาเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งมีผลทำให้ระดับกรดยูริกในเลือดลดลง และลดความเสี่ยงการเกิดโรคเกาต์ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ได้โดยยากลุ่ม SGLT2 inhibitors จะเพิ่มการขับออกของกลูโคสในปัสสาวะ มีผลทำให้เกิดการขับออกของกรดยูริกทางปัสสาวะบริเวณท่อหน่วยไตส่วนต้นเพิ่มขึ้น และยับยั้งการดูดกลับของกรดยูริกที่บริเวณท่อรวมของหน่วยไต จึงมีผลทำให้ปริมาณกรดยูริกในเลือดลดลง ซึ่งเป็นกลไกการลดระดับกรดยูริกในเลือดที่มีความแตกต่างจากยาลดกรดยูริกในปัจจุบัน ดังนั้น ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors อาจเพิ่มประสิทธิภาพในการลดระดับกรดยูริกในเลือดและป้องกันการเกิดโรคเกาต์ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ได้ แต่เนื่องจากผลการลดความเสี่ยงโรคเกาต์ของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ที่มีในขณะนี้เป็นการศึกษาในผู้ที่ไม่มีประวัติเป็นโรคเกาต์มาก่อน จึงอาจยังไม่สามารถสรุปได้อย่างแน่ชัดถึงผลดังกล่าวในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการของโรคเกาต์สูงกว่าหรือเป็นโรคเกาต์อยู่แล้วได้

กิตติกรรมประกาศ

บทความนี้สำเร็จได้โดยได้รับคำแนะนำและช่วยเหลือจาก เกษัชกรหญิงพลอยลาภ เลิศวิภาภัทร ผู้เขียนบทความขอขอบพระคุณเป็นอย่างสูง

เอกสารอ้างอิง

1. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. J Clin Invest. 2010;120(6):1791-9.
2. Zhao Y, Xu L, Tian D, Xia P, Zheng H, Wang L, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: a meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2018;20(2):458-62.
3. Ahmadieh H, Azar S. Effects of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors on serum uric acid in

- type 2 diabetes mellitus. Diabetes Technol Ther. 2017;19(9):507-12.
4. Tat V, Forest CP. The role of SGLT2 inhibitors in managing type 2 diabetes. JAAPA. 2018;31(6):35-40.
5. Fralick M, Chen SK, Paterno E, Kim SC. Assessing the risk for gout with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a population-based cohort study. Ann Intern Med. 2020;172(3):186-94.
6. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. Lancet.

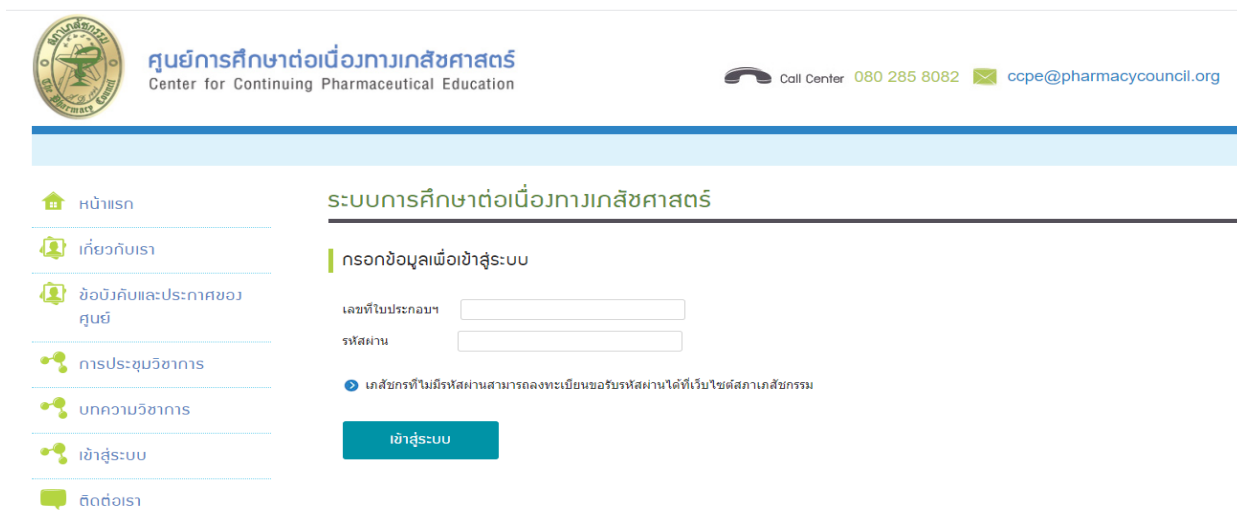
- 2016;388(10055):2039-52.
7. Thai Rheumatism Association. Guideline for management of gout [Internet]: Thai Rheumatism Association; 2012 [cited 2020 Mar 4]. Available from: <https://www.thairheumatology.org/>.
8. Merriman T, Dalbeth N. Genetic and environmental risk factors in hyperuricaemia and common gout. *Curr Rheumatol Rev*. 2011;7:114-22.
9. Benn CL, Dua P, Gurrell R, Loudon P, Pike A, Storer RI, et al. Physiology of hyperuricemia and urate-lowering treatments. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:160.
10. Bailey CJ. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(6):1291-8.
11. Stewart DJ, Langlois V, Noone D. Hyperuricemia and hypertension: links and risks. *Integr Blood Press Control*. 2019;12:43-62.
12. Ben Salem C, Slim R, Fathallah N, Hmouda H. Drug-induced hyperuricaemia and gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(5):679-88.
13. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(10):1431-46.
14. Micromedex® (2020). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. [cited 2020 Mar 8]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/>.
15. U.S. Food and Drug Administration. FDA adds boxed warning for increased risk of death with gout medicine Uloric (febuxostat) [Internet]: U.S. Food and Drug Administration; 2019 [cited 2020 Mar 10]. Available from: <https://www.fda.gov/>.
16. Wolff ML, Cruz JL, Vanderman AJ, Brown JN. The effect of angiotensin II receptor blockers on hyperuricemia. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015;6(6):339-46.
17. Waldman B, Ansquer JC, Sullivan DR, Jenkins AJ, McGill N, Buizen L, et al. Effect of fenofibrate on uric acid and gout in type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the randomised, controlled FIELD study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(4):310-8.
18. Dalbeth N, Stamp L. Hyperuricaemia and gout: time for a new staging system? *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1598-600.
19. Mortada I. Hyperuricemia, type 2 diabetes mellitus, and hypertension: an emerging association. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(9):69.
20. Abeles AM. Hyperuricemia, gout, and cardiovascular disease: an update. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17(3):13.
21. Zhao L, Cao L, Zhao TY, Yang X, Zhu XX, Zou HJ, et al. Cardiovascular events in hyperuricemia population and a cardiovascular benefit-risk assessment of urate-lowering therapies: a systematic review and meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(8):982-93.
22. Wang H, Zhang H, Sun L, Guo W. Roles of hyperuricemia in metabolic syndrome and cardiac-kidney-vascular system diseases. *Am J Transl Res*. 2018;10(9):2749-63.
23. Wang J, Chen RP, Lei L, Song QQ, Zhang RY, Li YB, et al. Prevalence and determinants of hyperuricemia in type 2 diabetes mellitus patients with central obesity in Guangdong Province in China. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2013;22(4):590-8.
24. Arersa KK, Wondimnew T, Welde M, Husen TM. Prevalence and determinants of hyperuricemia in type 2 diabetes mellitus patients attending Jimma Medical Center, Southwestern Ethiopia, 2019. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:2059-67.
25. Lv Q, Meng XF, He FF, Chen S, Su H, Xiong J, et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*. 2013;8(2):e56864.
26. Hsia DS, Grove O, Cefalu WT. An update on sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24(1):73-9.
27. Lupsa BC, Inzucchi SE. Use of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: weighing the risks and benefits.

- Diabetologia. 2018;61(10):2118-25.
28. Lytvyn Y, Škrtić M, Yang GK, Yip PM, Perkins BA, Cherney DZL. Glycosuria-mediated urinary uric acid excretion in patients with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015;308(2):F77-F83.
29. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, Nakai Y, Yamaguchi J-i, Nakanishi T, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos*. 2014;35(7):391-404.
30. Xin Y, Guo Y, Li Y, Ma Y, Li L, Jiang H. Effects of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors on serum uric acid in type 2 diabetes mellitus: a systematic review with an indirect comparison meta-analysis. *Saudi J Biol Sci*. 2019;26(2):421-6.
31. Hao Z, Huang X, Shao H, Tian F. Effects of dapagliflozin on serum uric acid levels in hospitalized type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control: a randomized controlled trial. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:2407-13.
32. Li J, Badve SV, Zhou Z, Rodgers A, Day R, Oh R, et al. The effects of canagliflozin on gout in type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the CANVAS program. *Lancet Rheumatol*. 2019;1(4):e220-e8.
33. Tanaka M, Yamakage H, Inoue T, Odori S, Kusakabe T, Shimatsu A, et al. Beneficial effects of ipragliflozin on the renal function and serum uric acid levels in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, 12-week, open-label, active-controlled trial. *Intern Med*. 2020;59(5):601-9.
34. Filippas-Ntekouan S, Filippatos TD, Elisaf MS. SGLT2 inhibitors: are they safe? *Postgrad Med*. 2018;130(1):72-82.
35. U.S. Food and Drug Administration. FDA warns about rare occurrences of a serious infection of the genital area with SGLT2 inhibitors for diabetes [Internet]: U.S. Food and Drug Administration; 2018 [cited 2020 Mar 12]. Available from: <https://www.fda.gov/>.
36. Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K, Polidori D, Fung A, Sullivan D, et al. Evaluation of bone mineral density and bone biomarkers in patients with type 2 diabetes treated with canagliflozin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(1):44-51.

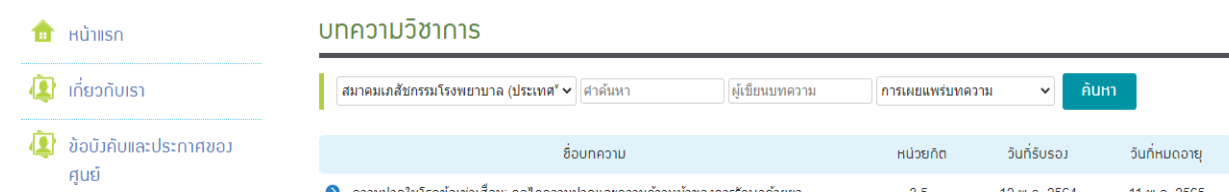
คำชี้แจง

การเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

1. ท่านต้องเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
สามารถสมัครสมาชิกได้ที่: <https://www.thaihp.org>
2. ท่านสามารถเข้าไปทำแบบทดสอบเพื่อเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความวิชาการหัวข้อนี้ได้ที่
เว็บไซต์ของ ศูนย์การศึกษาต่อเนื่อง สภาเภสัชกรรม www.ccpe.pharmacycouncil.org โดยระบุเลขที่ใบ
ประกอบวิชาชีพ และ รหัสผ่านที่ได้รับจากสภาเภสัชกรรม (หากท่านจำรหัสผ่านไม่ได้ ให้ติดต่อเจ้าหน้าที่ของศูนย์
การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม)



จากนั้นให้เข้าไปในหัวข้อ “บทความวิชาการ” และเลือกชื่อสถาบันหลักเป็น “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)” หรือพิมพ์ชื่อเรื่องบทความในช่องค้นหา



เมื่อพบบทความที่ท่านต้องการ ให้เข้าไปในรายละเอียดของบทความ ซึ่งท่านจะพบปุ่ม “เริ่มทำแบบทดสอบ” ที่ส่วนล่างของหน้าเว็บไซต์ ให้กดปุ่มดังกล่าวเพื่อเข้าสู่การทำแบบทดสอบต่อไป



3. ท่านจะต้องตอบคำถามได้ถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป จึงจะได้รับหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความ ซึ่งข้อมูลดังกล่าวนี้จะถูกส่งเข้าสู่ระบบฐานข้อมูลของสภาเภสัชกรรม ท่านสามารถตรวจสอบคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องได้ทันที หากตอบคำถามได้ไม่ครบตามเกณฑ์ ท่านสามารถเข้ามาทำแบบทดสอบของบทความนี้ได้อีกจนกว่าจะผ่านเกณฑ์