

ผลของยาต้านเอสจีแอลทีทูในการป้องกันการเสื่อมของไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

Nephroprotective Effect of SGLT2 Inhibitors in Chronic Kidney Disease Patients

เอื้อการย์ ภราดรปัจจาย, ภ.บ. (การบริบาลทางเภสัชกรรม)
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
e-mail: aerkarn@hotmail.com

สมฤทัย วัชราวิวัฒน์, Pharm.D., อ.ภ.
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ผู้พิมพ์หลัก e-mail: somratai.v@pharm.chula.ac.th

Ueakan Pharadonpadjai, Pharm.D. (Pharm Care)
Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Chulalongkorn University
e-mail: aerkarn@hotmail.com

Somratai Vadcharavivad, Pharm.D., BCP.
Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Chulalongkorn University
Corresponding author
e-mail: somratai.v@pharm.chula.ac.th

บทคัดย่อ

SGLT2 inhibitors เป็นยาลดน้ำตาลในเลือด ออกฤทธิ์โดยยับยั้งโปรตีน sodium-glucose cotransporter type 2 ที่ท่อไตส่วนต้น เพิ่มการขจัดน้ำตาลออกจากปัสสาวะ ทำให้น้ำตาลในเลือดลดลง โดยมีการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะแสดงให้เห็นประโยชน์ของยาคานากลิโฟลซิน ดาพากลิโฟลซิน และ เอ็มพากลิโฟลซิน ที่ทำให้การดำเนินเข้าสู่โรคไตระยะสุดท้าย การเพิ่มขึ้นเป็นสองเท่าของครีเอตินีนในซีรัม การลดลงของค่าประมาณอัตราการกรองของโกลเมอรูลัส และการตายจากสาเหตุทางไตและสาเหตุทางหัวใจและหลอดเลือดได้ในภาพรวมประมาณร้อยละ 30 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทั้งที่มีและไม่มีเบาหวาน ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษาเหล่านี้ยังคงมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะในระดับปานกลางถึงรุนแรงแม้ได้รับยา renin-angiotensin system inhibitor ในขนาดสูงเท่าที่จะทนได้แล้ว และมีข้อควรระวังเกี่ยวกับการติดเชื้อราที่อวัยวะเพศ ภาวะของเหลวในร่างกายพร่อง และภาวะน้ำตาลในเลือดสูงร่วมกับเลือดเป็นกรดซึ่งควรได้รับการติดตามอย่างเหมาะสม

Abstract

SGLT2 inhibitors are blood glucose-lowering agents that inhibit sodium-glucose cotransporter type 2 in the renal proximal tubule. SGLT2 inhibitors increase glycosuria, and therefore blood glucose reduced. Randomized control trials in chronic kidney disease patients with proteinuria demonstrated the benefits of canagliflozin, dapagliflozin, and empagliflozin in approximately 30% reduction of the composite outcomes of end-stage kidney disease, a doubling of serum creatinine or a sustained decline in the estimated glomerular filtration rate, and death from renal or cardiovascular causes among chronic kidney disease patients with or without diabetes mellitus. Most of the study patients had moderate to severe proteinuria despite receiving maximum tolerated renin-angiotensin system inhibitor treatment. Genital fungal infection, volume depletion, and diabetic ketoacidosis are concerns that need to be appropriately monitored.

รับบทความ: 17 กุมภาพันธ์ 2566

แก้ไข: 14 มิถุนายน 2566

ตอบรับ: 25 มิถุนายน 2566

คำสำคัญ: คานากลิโฟลซิน; ดาพากลิโฟลซิน; เอ็มพากลิโฟลซิน; ยาด้านเอสจีแอลทีทู; โรคไตเรื้อรัง

การอ้างอิงบทความ:

เอื้อการย์ ภราดรปัจจัย, สมฤทัย วัชรารวิวัฒน์. ผลของยาด้านเอสจีแอลทีทูในการป้องกันการเสื่อมของไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(2):218-29.

Keyword: canagliflozin; dapagliflozin; empagliflozin; SGLT2 inhibitors; chronic kidney disease

Citation:

Pharadonpadjai U, Vadcharavivad S. Nephroprotective effect of SGLT2 inhibitors in chronic kidney disease patients. Thai J Hosp Pharm. 2023;33(2):218-29.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

เพื่อให้ผู้อ่านมีความรู้ความเข้าใจถึงผลของยา SGLT2 inhibitors ในการป้องกันการเสื่อมของไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

บทนำ

ยาด้านเอสจีแอลทีทู (SGLT2 inhibitors) มีฤทธิ์ยับยั้งโปรตีน sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2) ที่ท่อไต เพิ่มการขจัดน้ำตาลออกจากปัสสาวะ ทำให้น้ำตาลในเลือดลดลง ในปี พ.ศ. 2378 ยา phlorizin ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors ชนิดแรกถูกค้นพบจากเปลือกต้นแอปเปิ้ล¹ โดยพบว่ามีฤทธิ์ลดไข้ และได้ถูกนำไปทดสอบฤทธิ์ต่าง ๆ จนทราบว่าทำให้น้ำหนักลดและมีน้ำตาลในปัสสาวะ จึงเกิดการพัฒนาคอยอดจนได้ SGLT2 inhibitors ชนิดอื่น ๆ สำหรับใช้ในการรักษาเบาหวาน ในเวลาต่อมา อาทิเช่น canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin และ ertugliflozin

คำแนะนำสำหรับการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ก่อนการบำบัดทดแทนไต พ.ศ. 2565 (ฉบับปรับปรุง)² ของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยเป็นไปในแนวทางเดียวกันกับคำแนะนำสำหรับการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในสากล ได้แก่ แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในการรักษาโรคเบาหวาน พ.ศ. 2565 ของ Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)³ ซึ่งให้ข้อควรปฏิบัติในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตเรื้อรังไว้ว่าควรพิจารณาใช้ metformin และ/หรือ ยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors เป็นยาอันดับแรกในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ตามความเหมาะสม และ

ให้ข้อควรปฏิบัติในการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะไว้ว่าให้พิจารณาใช้ SGLT2 inhibitors โดยหวังผลการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะและชะลอความเสื่อมของไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เป็นเบาหวาน ตลอดจนแนะนำให้พิจารณาใช้ SGLT2 inhibitors ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ไม่เป็นเบาหวานตามคำแนะนำการใช้ยา^{2,3} โดยพิจารณาเริ่มยาในผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไตมากกว่าหรือเท่ากับ 20 มล./นาที/1.73 ตร.ม. และให้หยุดยาเมื่อเริ่มการบำบัดทดแทนไต² นอกจากนี้ แนวทางเวชปฏิบัติในการดูแลผู้ป่วยโรคเบาหวานของ American Diabetes Association (ADA) ปี พ.ศ. 2566 แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors หรือยาในกลุ่ม glucagon-like peptide 1 receptor agonists ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคไตเรื้อรังหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม renin-angiotensin system inhibitors ในขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้แล้ว และพิจารณาให้ร่วมกับ metformin ตามความเหมาะสม⁴

การศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial, RCT) ของยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors ในผู้ป่วยเบาหวานและผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว พบว่ายาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors มีประโยชน์อื่นนอกจากการลดระดับน้ำตาลในเลือดด้วย เช่น ลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ลดอัตราการ

เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ ลดอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ลดอัตราการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว และลดอัตราการเสียชีวิตจากสาเหตุทางไต ลดอัตราการดำเนินเข้าสู่โรคไตระยะสุดท้าย ตลอดจนชะลอการดำเนินไปของโรคไต โดยส่งผลต่อทั้งค่าประมาณอัตราการกรองของโกลเมอรูลัส (estimated glomerular filtration rate, eGFR) และภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะ⁵⁻⁹

บทความนี้รวบรวมข้อมูลของการศึกษาในรูปแบบ RCT ที่มีวัตถุประสงค์หลักในการประเมินผลการป้องกันการเสื่อมของไตของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง คือ การศึกษา CREDESCENCE¹⁰, DAPA-CKD¹¹, และ EMPA-KIDNEY¹² โดยมุ่งหมายให้เกิดความเข้าใจใน “place of therapy” ของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors สำหรับใช้ในการชะลอความเสื่อมของไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้ดีขึ้น และมุ่งหวังให้เกิดความสะดวกกับการนำข้อมูลไปใช้ในการปฏิบัติงาน โดยควรพิจารณานำไปใช้ประกอบกับข้อมูลสำคัญเกี่ยวกับการใช้ยาในด้านอื่น ๆ ในการดูแลผู้ป่วยในการปฏิบัติงานทางคลินิก

กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors

ในปัจจุบัน มีโปรตีน sodium-glucose cotransporter (SGLT) ที่ถูกค้นพบแล้วอย่างน้อย 6 ชนิด ในจำนวนนี้มี 2 ชนิดที่เป็นที่รู้จักพอควรคือ SGLT type 1 (SGLT1) ซึ่งทำหน้าที่ขนส่งน้ำตาลกลูโคสที่บริเวณลำไส้เล็กกลับสู่กระแสเลือด และ SGLT2 ซึ่งทำหน้าที่ขนส่งน้ำตาลกลูโคสที่ถูกกรองออกจากโกลเมอรูลัสกลับเข้าสู่กระแสเลือด¹¹ พบ SGLT2 ได้มากที่ renal proximal convoluted tubules โดยปกติ SGLT2 จะขนส่งกลูโคสในปริมาณเกือบทั้งหมดที่ถูกกรองออกมาทางโกลเมอรูลัสกลับสู่กระแสเลือด (มากกว่าร้อยละ 90) ทั้งนี้พบ SGLT1 ที่ไตด้วย แต่ SGLT1 มีบทบาทในการขนส่งน้ำตาลกลูโคสที่ถูกกรองออกจากโกลเมอรูลัสกลับเข้าสู่กระแสเลือดน้อยกว่า SGLT2

ในกระบวนการพัฒนายา ได้มีการมุ่งเน้นพัฒนายาที่จำเพาะต่อ SGLT2 เพื่อให้ได้ยาที่มีประสิทธิภาพดี

ในการลดน้ำตาลในกระแสเลือดและลดโอกาสเกิดผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการยับยั้งการทำงานของ SGLT1 เช่น ความผิดปกติในการดูดซึมน้ำตาลกลูโคสและกาแลคโตส และอาการท้องเสียรุนแรงซึ่งอาจนำไปสู่การขาดน้ำได้^{12,13} โดยมีรายงานว่า empagliflozin มีความจำเพาะในการจับกับ SGLT2 สูงที่สุด รองลงมาคือ ertugliflozin, dapagliflozin, canagliflozin และ sotagliflozin ตามลำดับ¹⁴

ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ออกฤทธิ์ต่อโปรตีน SGLT2 ลดการดูดกลับน้ำตาลกลูโคสที่ท่อไตส่วนต้น ลดระดับกลูโคสที่สูงจนมีการขับออกทางไต และเพิ่มการขับกลูโคสออกทางปัสสาวะ โดยมีสมมติฐานของกลไกที่อาจเกี่ยวข้องกับผลในการป้องกันการเสื่อมของไตของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors นอกเหนือไปจากการลดระดับน้ำตาล ว่าการป้องกันการเสื่อมของไตน่าจะเกิดจากการยับยั้งการดูดกลับของกลูโคสและโซเดียมที่อาศัยตัวรับ SGLT2 ทำให้ปริมาณโซเดียมที่ท่อไตส่วนท้ายเพิ่มขึ้น กระตุ้น tubuloglomerular feedback system ซึ่งเป็นหนึ่งในกลไกควบคุมอัตราการกรองของโกลเมอรูลัส ส่งผลให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือด afferent arteriole ยับยั้ง renin angiotensin aldosterone system ลดความดันภายในหลอดเลือดไต และลด glomerular hyperperfusion นอกจากนี้ มีข้อมูลจากการทดลองต่าง ๆ ที่ทำให้มีข้อสันนิษฐานว่ายากลุ่ม SGLT2 inhibitors อาจส่งผลโดยตรงต่อ podocytes และ mesangial cells ตลอดจนอาจมี anti-inflammatory effect และ anti-fibrotic effect ต่อเซลล์หลอดเลือดและเซลล์ท่อไต นอกจากนี้ยังอาจมี pleiotropic effects อื่น ๆ เช่น ด้านอนุมูลอิสระ ลดความดันโลหิต ลดน้ำหนักตัว และป้องกันภาวะกล้ามเนื้อหัวใจหนาผิดปกติ^{13,15-19}

ผลของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ในการป้องกันการเสื่อมของไต

รายงานผลการศึกษาของ Neal และคณะ ในปี พ.ศ. 2560⁵ และ McMurray และคณะ ในปี พ.ศ. 2562⁷ ที่ว่า canagliflozin และ dapagliflozin ป้องกัน

การเสื่อมของไตได้รับความสนใจอย่างมาก อย่างไรก็ตาม แม้ว่าการศึกษาทั้งสองนี้มีรูปแบบการศึกษาเป็น RCT แต่เนื่องจากผลในการป้องกันการเสื่อมของไตที่รายงานไว้เป็นเพียงผลการศึกษาของวัตถุประสงครองของการศึกษาเหล่านี้^{5,7} จึงนำไปสู่การออกแบบการศึกษาที่มีวัตถุประสงค์หลักเพื่อประเมินผลของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ในการป้องกันการเสื่อมของไตในเวลาต่อมา

บทความนี้รวบรวมข้อมูลจากรายงานผลการศึกษารูปแบบ RCT ที่มีวัตถุประสงค์หลักเพื่อประเมินประโยชน์ของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ในการป้องกันการเสื่อมของไต จำนวน 3 การศึกษา¹⁰⁻¹² คือ การศึกษา CRENDENCE¹⁰ ปี พ.ศ. 2562 ซึ่งศึกษาผลของ canagliflozin ขนาด 100 มก. ต่อวัน ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคไตเรื้อรังและมีภาวะแอลบูมินรั่วในปัสสาวะ จำนวน 4,401 ราย การศึกษา DAPA-CKD¹¹ ในปี พ.ศ. 2563 ซึ่งศึกษาผลของ dapagliflozin ขนาด 10 มก. ต่อวัน ในผู้ป่วย CKD ที่มีภาวะแอลบูมินรั่วในปัสสาวะ จำนวน 4,304 ราย แต่หากผู้ป่วยในการศึกษาไม่สามารถทนต่อยาได้อาจปรับลดขนาด dapagliflozin ลงเป็น 5 มก. ต่อวัน แล้วพยายามปรับขนาดยากลับขึ้นเป็น 10 มก. ต่อวันโดยเร็วที่สุด และการศึกษา EMPA-KIDNEY¹² ปี พ.ศ. 2566 ซึ่งรายงานผลของยา empagliflozin ขนาด 10 มก. ต่อวัน ในผู้ป่วย CKD จำนวน 6,609 ราย เปรียบเทียบกับยาหลอก ทั้งนี้ผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษาทั้งสามฉบับเป็นชาวผิวขาวโดยส่วนใหญ่ (ประมาณร้อยละ 50-60) โดยมีผู้ป่วยชาวเอเชียเข้าร่วมในการศึกษาร้อยละ 20 ถึง 36 ผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษา CRENDENCE¹⁰ เป็นเบาหวาน ในขณะที่มีผู้ป่วยประมาณครึ่งหนึ่งที่เข้าร่วมในการศึกษา DAPA-CKD¹¹ และ EMPA-KIDNEY¹² เป็นเบาหวาน ระยะเวลาที่ติดตามผลลัพธ์ในแต่ละการศึกษาแตกต่างกันไป แต่ทั้งสามการศึกษามีค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ติดตามผลลัพธ์ไม่ต่ำกว่า 2 ปี ได้สรุปข้อมูลลักษณะพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างในการศึกษาเหล่านี้ไว้ใน **ตารางที่ 1**

การศึกษานี้คัดเลือกผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มี eGFR อยู่ในช่วงตั้งแต่ประมาณ 20-30 มล./

นาที/1.73 ตร.ม. ไปจนถึง 75-90 มล./นาที/1.73 ตร.ม. เข้าร่วมในการศึกษา¹⁰⁻¹² โดยผู้ป่วยในการศึกษา CRENDENCE¹⁰ มีค่าเฉลี่ย eGFR สูงที่สุดเมื่อเทียบกับการศึกษา DAPA-CKD¹¹ และ EMPA-KIDNEY¹² คือ 56.2, 43.2 และ 37.4 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ตามลำดับ และผู้ป่วยในการศึกษา CRENDENCE¹⁰ และ DAPA-CKD¹¹ มีค่ามัธยฐานของ urine albumin-creatinine ratio (UACR) ใกล้เคียงกันคือ 927 และ 965 มก./ก. ตามลำดับ ในขณะที่ผู้ป่วยในการศึกษา EMPA-KIDNEY¹² มีค่ามัธยฐานของ UACR ต่ำที่สุด คือ 331 มก./ก.

ผลลัพธ์หลักของทั้งสามการศึกษา¹⁰⁻¹² คือผลลัพธ์รวมของการดำเนินไปของโรคไตรวมถึงการเสียชีวิตจากสาเหตุทางไต และการเสียชีวิตจากสาเหตุทางหัวใจและหลอดเลือด โดยมีการกำหนดนิยามของผลลัพธ์แตกต่างกันไปในรายละเอียดบางส่วน ดังแสดงใน **ตารางที่ 2**

ผลลัพธ์หลักที่ได้จากทั้งสามการศึกษาเป็นไปในทิศทางเดียวกัน กล่าวคือการใช้ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ให้ผลลัพธ์รวมของการชะลอการดำเนินไปของโรคไต รวมถึงการลดการเสียชีวิตจากสาเหตุทางไต และลดการเสียชีวิตจากสาเหตุทางหัวใจและหลอดเลือดในกลุ่มประชากรที่ทำการศึกษาได้เกือบร้อยละ 30 ถึง 40 โดยประมาณ โดยในการศึกษา CRENDENCE¹⁰ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ canagliflozin มีโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดการดำเนินไปของโรคไต หรือเสียชีวิตจากสาเหตุทางไตหรือจากสาเหตุทางหัวใจและหลอดเลือดต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกร้อยละ 30 (hazard ratio (HR): 0.70; ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% CI): 0.59 - 0.82; p -value<0.001) ส่วนการศึกษา DAPA-CKD¹¹ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ dapagliflozin มีโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดการดำเนินไปของโรคไต หรือเสียชีวิตจากสาเหตุทางไตหรือจากสาเหตุทางหัวใจและหลอดเลือดต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกร้อยละ 39 (HR: 0.61; 95% CI: 0.51 - 0.72; p -value<0.001) และการศึกษา EMPA-KIDNEY¹² พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ empagliflozin มีโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดการดำเนินไปของโรคไต หรือเสียชีวิตจากสาเหตุทางไตหรือจากสาเหตุทางหัวใจและหลอดเลือดต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก

ตารางที่ 1 ข้อมูลของผู้ป่วยในขณะเริ่มต้นการศึกษา CREDENCE, DAPA-CKD, และ EMPA-KIDNEY¹⁰⁻¹²

การศึกษา	CREDENCE ¹⁰	DAPA-CKD ¹¹	EMPA-KIDNEY ¹²
จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด (คน)	4,401	4,304	6,609
ผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษา	ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 30 ปีขึ้นไป เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 (HbA1C 6.5–12%) ร่วมกับโรคไตเรื้อรัง (eGFR 30 - <90 มล./นาที/1.73 ตร.ม. และมี UACR >300–5,000 มก./ก.)	ผู้ป่วยผู้ใหญ่โรคไตเรื้อรัง ที่มี eGFR 25 – 75 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ร่วมกับมี UACR 200 – 5,000 มก./ก.	ผู้ป่วยผู้ใหญ่โรคไตเรื้อรัง ที่มี eGFR 20 – <45 มล./นาที/1.73 ตร.ม. หรือมี eGFR 45 – <90 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ร่วมกับ UACR อย่างน้อย 200 มก./ก.
จำนวนผู้ที่ได้รับยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors (คน)	2,202	2,152	3,304
จำนวนสถาบันในการศึกษา	690 แห่ง ใน 34 ประเทศ	386 แห่ง ใน 21 ประเทศ	241 แห่ง ใน 8 ประเทศ
ชนิดและขนาดยา	canagliflozin 100 มก.ต่อวัน	dapagliflozin 10 มก.ต่อวัน ^d	empagliflozin 10 มก.ต่อวัน
คู่เปรียบเทียบ	ยาหลอก	ยาหลอก	ยาหลอก
ยาที่ผู้ป่วยต้องได้รับก่อนเริ่มต้นการศึกษา	ACEI หรือ ARB 1 ชนิด ในขนาดคงที่อย่างน้อย 4 สัปดาห์ ก่อนเข้าร่วมการศึกษา (ขนาดสูงสุดหรือขนาดที่ไม่สัมพันธ์กับการเกิดอาการข้างเคียงที่ทำให้ทนต่อยาไม่ได้)	ACEI หรือ ARB 1 ชนิด ในขนาดคงที่อย่างน้อย 4 สัปดาห์ ก่อนการคัดเลือกเข้าร่วมการศึกษา (ยกเว้นมีประวัติว่าไม่สามารถรับยาได้)	RASi 1 ชนิด ในขนาดที่เหมาะสมทางคลินิก ก่อนเข้าร่วมการศึกษา (ยกเว้นกรณีที่มีผู้ป่วยที่วิจยระบุความเห็นว่าไม่มีข้อบ่งใช้หรืออาจทนต่อยาไม่ได้)
ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ศึกษา (ปี)	2.62 (พิสัย 0.02 - 4.53)	2.4 [พิสัยควอไทล์ 2.0 - 2.7]	2.0 [พิสัยควอไทล์ 1.5 - 2.4]
อายุ (ปี) ^{a,b}	62.9 ± 9.2	61.8 ± 12.1	63.9 ± 13.9
ร้อยละของผู้ป่วยหญิง ^a	34.6	32.9	33.2
ร้อยละของผู้ป่วยชาย ^a	65.4	67.1	66.8
ดัชนีมวลกาย (กก./ตร.ม.) ^{a,b}	31.4 ± 6.2	29.4 ± 6.0	29.7 ± 6.7
เชื้อชาติของผู้ป่วยในการศึกษา ^a			
- ร้อยละของชาวผิวขาว	67.5	52.2	58.7
- ร้อยละของชาวผิวดำ	5.1	4.8	3.9
- ร้อยละของชาวเอเชีย	19.3	34.8	36.1
- ร้อยละของผู้ป่วยในกลุ่มอื่น ๆ	8.1	8.1	1.3
eGFR (มล./นาที/1.73 ตร.ม.) ^{a,b}	56.3 ± 18.2	43.2 ± 12.3	37.4 ± 14.5
UACR (มก./ก.) ^{a,c}	923 [459 – 1,794]	965 [472 – 1,903]	331 [46 – 1,061]
ร้อยละของผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ^a	100	67.6	46.2

ตารางที่ 1 ข้อมูลของผู้ป่วยในขณะเริ่มต้นการศึกษา CREDENCE, DAPA-CKD, และ EMPA-KIDNEY¹⁰⁻¹² (ต่อ)

การศึกษา	CREDENCE ¹⁰	DAPA-CKD ¹¹	EMPA-KIDNEY ¹²
ร้อยละของผู้ป่วยที่ได้รับยาอื่น ๆ ก่อนเข้าร่วมในการศึกษา ^a	Insulin 65.9, Sulfonylurea 27.8, Biguanides 57.9, GLP1-agonist 4.0, DPP4-inhibitor 17.2, RASi 99.9, Beta-blocker 40.1, Statin 69.8, ยาขับปัสสาวะ 46.6, ยาต้านการแข็งตัวของเลือด 60.9	ACEi 31.3, ARB 67.1, Statin 64.8, ยาขับปัสสาวะ 43.1	RASi 85.7, ยาลดไขมัน 66.3, ยาขับปัสสาวะ 41.2

eGFR = ค่าประมาณอัตราการกรองของโกลเมอรูลัส

UACR = สัดส่วนของแอลบูมินต่อครีเอตินินในปัสสาวะ

GLP-1 agonist = ยากลุ่ม glucagon-like peptide-1 agonists

ARB = ยากลุ่ม angiotensin-receptor blockers

N/A = ไม่ระบุข้อมูล

^a แสดงข้อมูลของผู้ป่วยที่ได้รับยา SGLT2 inhibitors^b แสดงข้อมูลเป็น ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน^c แสดงข้อมูลเป็น ค่ามัธยฐาน [พิสัยควอไทล์]^d ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อยาได้ สามารถลดขนาดยา dapagliflozin ลงเป็น 5 มก.ต่อวัน แล้วพยายามปรับกลับเป็น 10 มก.ต่อวันโดยเร็วที่สุด

HbA1C = hemoglobin A1C

DPP-4 inhibitor = ยากลุ่ม dipeptidyl peptidase-4 inhibitors

ACEi = ยากลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitors

RASi = ยากลุ่ม renin-angiotensin system inhibitors

ตารางที่ 2 นิยามผลลัพธ์หลักในการศึกษา CREDENCE, DAPA-CKD, และ EMPA-KIDNEY¹⁰⁻¹²

การศึกษา	CREDENCE ¹⁰	DAPA-CKD ¹¹	EMPA-KIDNEY ¹²
ปีที่รายงาน	พ.ศ. 2562	พ.ศ. 2563	พ.ศ. 2566
ผลลัพธ์หลัก	ผลลัพธ์รวมของ - ESKD (ฟอกเลือดนาน 30 วันขึ้นไป, ปลุกถ่ายไต, หรือ eGFR ต่ำกว่า 15 มล./นาที/1.73 ตร.ม. และคงอยู่อย่างน้อย 30 วัน) - Scr เพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่าและคงอยู่อย่างน้อย 30 วัน - การเสียชีวิตจากสาเหตุทางไต - การเสียชีวิตจากสาเหตุทางหัวใจและหลอดเลือด	ผลลัพธ์รวมของ - eGFR ลดลงร้อยละ 50 ขึ้นไป - ESKD (ฟอกเลือดนาน 28 วันขึ้นไป, ปลุกถ่ายไต, หรือ eGFR ต่ำกว่า 15 มล./นาที/1.73 ตร.ม.และคงอยู่อย่างน้อย 28 วัน) - การเสียชีวิตจากสาเหตุทางไต - การเสียชีวิตจากสาเหตุทางหัวใจและหลอดเลือด	ผลลัพธ์รวมของ - การดำเนินไปของโรคไต (ESKD หมายถึงได้รับการฟอกเลือดแบบถาวรหรือ ปลุกถ่ายไต, eGFR ต่ำกว่า 10 มล./นาที/1.73 ตร.ม. และคงอยู่, eGFR ลดลงอย่างน้อยร้อยละ 40, หรือ เสียชีวิตจากสาเหตุทางไต) - การเสียชีวิตจากสาเหตุทางหัวใจและหลอดเลือด

eGFR = ค่าประมาณอัตราการกรองของโกลเมอรูลัส; ESKD = โรคไตระยะสุดท้าย; Scr = ค่าครีเอตินินในซีรัม

ร้อยละ 28 (HR: 0.72; 95% CI: 0.64 - 0.82; p -value <0.001) ดังแสดงในตารางที่ 3 โดยประโยชน์ดังกล่าว ยังคงอยู่เมื่อแยกวิเคราะห์ subgroup analysis ในผู้ที่มี และไม่มีโรคเบาหวาน^{11,12}

ในการศึกษาทั้งสามฉบับ¹⁰⁻¹²พบว่าในระยะต้นของการศึกษา ผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors ทั้งสามชนิดมีการลดลงของ eGFR มากกว่ากลุ่มยาหลอก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงเดือนแรก ๆ หลังเริ่มใช้ยา แต่เมื่อติดตามผู้ป่วยไปจนถึงสิ้นสุดการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีการลดลงของ eGFR มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors และทั้งสามการศึกษารายงานผล

ของยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors ต่อภาวะ proteinuria ไปในทิศทางเดียวกันโดยพบว่าการลดลงของ UACR ประมาณร้อยละ 20-40¹⁰⁻¹²

นอกเหนือจากการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังแล้ว ยังมีรายงานผลการวิเคราะห์ผลลัพธ์รวมที่มีการกำหนดอย่างจำเพาะมาก่อน (pre-specified exploratory composite outcomes) ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคหัวใจ และหลอดเลือดโดยอาศัยข้อมูลที่ได้มาจากการศึกษา VERTIS CV¹⁹ ซึ่งรายงานประโยชน์ของ ertugliflozin ต่อไตในผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดไม่ว่าจะมีโรคไตเรื้อรังและภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะหรือไม่

ตารางที่ 3 ผลของยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors ในการป้องกันการเสื่อมของไต และการเสียชีวิต¹⁰⁻¹²

ผลลัพธ์ในการศึกษา	CREDESCENCE ¹⁰	DAPA-CKD ¹¹	EMPA-KIDNEY ¹²
ผลลัพธ์รวมหลัก			
ยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors (เหตุการณ์/100 คน-ปี)	4.32	4.6	6.85
ยาหลอก (เหตุการณ์/100 คน-ปี)	6.12	7.5	8.96
Hazard ratio (95% CI)	0.70 (0.59–0.82)	0.61 (0.51–0.72)	0.72 (0.64–0.82)
p -value	0.00001	<0.001	<0.001
ค่า serum creatinine เพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่า			
ยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors (เหตุการณ์/100 คน-ปี)	2.07	N/A	N/A
ยาหลอก (เหตุการณ์/100 คน-ปี)	3.38	N/A	N/A
Hazard ratio (95% CI)	0.60 (0.48–0.76)	N/A	N/A
p -value	<0.001	N/A	N/A
ค่าประมาณอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50			
ยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors (เหตุการณ์/100 คน-ปี)	N/A	2.6	N/A
ยาหลอก (เหตุการณ์/100 คน-ปี)	N/A	4.8	N/A
Hazard ratio (95% CI)	N/A	0.53 (0.42–0.67)	N/A
p -value	N/A	N/A	N/A
ค่าประมาณอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสลดลงและคงอยู่ต่ำกว่า 15 มล./นาที/1.73 ตร.ม.			
ยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors (เหตุการณ์/100 คน-ปี)	1.36	1.9	N/A
ยาหลอก (เหตุการณ์/100 คน-ปี)	2.22	2.8	N/A
Hazard ratio (95% CI)	0.60 (0.45–0.80)	0.67 (0.51–0.88)	0.69 (0.54–0.87) ^a
p -value	N/A	N/A	N/A

ตารางที่ 3 ผลของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ในการป้องกันการเสื่อมของไต และการเสียชีวิต¹⁰⁻¹² (ต่อ)

ผลลัพธ์ในการศึกษา	CREDENCE ¹⁰	DAPA-CKD ¹¹	EMPA-KIDNEY ¹²
ฟอกเลือดหรือปลูกถ่ายไต			
ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors (เหตุการณ์/100 คน-ปี)	1.33	N/A	N/A
ยาหลอก (เหตุการณ์/100 คน-ปี)	1.77	N/A	N/A
Hazard ratio (95% CI)	0.74 (0.55–1.00)	0.66 (0.49-0.90)	N/A
p-value	N/A	N/A	N/A
การดำเนินไปของโรคไต			
ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors (เหตุการณ์/100 คน-ปี)	2.70 ^b	3.3 ^c	6.09 ^d
ยาหลอก (เหตุการณ์/100 คน-ปี)	4.04 ^b	5.8 ^c	8.09 ^d
Hazard ratio (95% CI)	0.66 (0.53–0.81) ^b	0.56 (0.45–0.68) ^c	0.71 (0.62–0.81) ^d
p-value	<0.001 ^b	<0.001 ^c	N/A
การเสียชีวิตจากสาเหตุทางไต			
ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors (เหตุการณ์/100 คน-ปี)	0.03	0.0	N/A
ยาหลอก (เหตุการณ์/100 คน-ปี)	0.09	0.1	N/A
Hazard ratio (95% CI)	N/A	N/A	0.90 (0.22-3.66)
p-value	N/A	N/A	N/A
การเสียชีวิตจากสาเหตุทางหัวใจและหลอดเลือด			
ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors (เหตุการณ์/100 คน-ปี)	1.90	1.4	0.91
ยาหลอก (เหตุการณ์/100 คน-ปี)	2.44	1.7	1.06
Hazard ratio (95% CI)	0.78 (0.61–1.00)	0.81 (0.58–1.12)	0.84 (0.60–1.19)
p-value	0.05	N/A	N/A
การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ			
ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors (เหตุการณ์/100 คน-ปี)	2.90	2.2	2.28
ยาหลอก (เหตุการณ์/100 คน-ปี)	3.50	3.1	2.58
Hazard ratio (95% CI)	0.83 (0.68–1.02)	0.69 (0.53–0.88)	0.87 (0.70–1.08)
p-value	N/A	0.004	0.21

^a Hazard ratio ของเหตุการณ์การมีค่าประมาณอัตราการกรองของโกลเมอรูลัส <10 มล./นาที/1.73 ตร.ม.

^b ฟอกเลือดนาน 30 วันขึ้นไป, ปลูกถ่ายไต, ค่าครีเอตินินในซีรัมเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่า, หรือ มีค่าประมาณอัตราการกรองของโกลเมอรูลัส <15 มล./นาที/1.73 ตร.ม. และคงอยู่อย่างน้อย 30 วัน

^c ฟอกเลือดนาน 28 วันขึ้นไป, ปลูกถ่ายไต, ค่าประมาณอัตราการกรองของโกลเมอรูลัส <15 มล./นาที/1.73 ตร.ม. และคงอยู่อย่างน้อย 28 วัน, ค่าประมาณอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 หรือ เสียชีวิตจากสาเหตุทางไต

^d ฟอกเลือดแบบถาวร, ปลูกถ่ายไต, มีค่าประมาณอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสคงอยู่ <10 มล./นาที/1.73 ตร.ม., มีค่าประมาณอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสลดลงอย่างน้อยร้อยละ 40 หรือ เสียชีวิตจากสาเหตุทางไต

CI = confidence interval

N/A = not available

พบว่ามีการศึกษาสอดคล้องกับการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง¹⁰⁻¹² กล่าวคือพบรายงานผลลัพธ์รวมของค่าประมาณอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 40, ฟอกเลือดและเสียชีวิตจากสาเหตุทางไต 6.0 เหตุการณ์/1,000 คน-ปี ในกลุ่มที่ได้ ertugliflozin เทียบกับ 9.0 เหตุการณ์/1,000 คน-ปี ในกลุ่มยาหลอก คิดเป็นโอกาสเสี่ยงเท่ากับ 0.66 เท่า (95% CI: 0.50-0.88; p -value<0.01) ค่าประมาณอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 40 จำนวน 5.8 เหตุการณ์/1,000 คน-ปี ในกลุ่มที่ได้ ertugliflozin เทียบกับ 8.8 เหตุการณ์/1,000 คน-ปี ในกลุ่มยาหลอก คิดเป็นโอกาสเสี่ยงเท่ากับ 0.65 เท่า (95% CI: 0.49-0.87; p -value<0.01) และการดำเนินไปของภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะ 94.8 เหตุการณ์/1,000 คน-ปี ในกลุ่ม ertugliflozin เทียบกับ 120.7 เหตุการณ์/1,000 คน-ปี ในกลุ่มยาหลอก คิดเป็นโอกาสเสี่ยงเท่ากับ 0.79 เท่า (95% CI: 0.72-0.86; p -value<0.01)¹⁹

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

การศึกษาทั้งสามฉบับ¹⁰⁻¹² วางแผนการติดตามการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ไว้แตกต่างกัน เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รายงานส่วนใหญ่ไม่มีความแตกต่างจากกลุ่มควบคุม (ยาหลอก) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แม้ว่าจะไม่พบการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง (serious adverse events) หรือเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่นำไปสู่การหยุดยาที่แตกต่างไปจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ เช่น การตัดแขนขา การติดเชื้อแบคทีเรียในระบบทางเดินปัสสาวะ ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ภาวะไตวายเฉียบพลัน ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง กระดูกหัก ตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันจากการใช้ยาและโรคมะเร็ง¹⁰⁻¹² มีเพียงอาการไม่พึงประสงค์บางอย่างที่พบว่ามีอุบัติการณ์สูงกว่ายาหลอก เช่น ในการศึกษา CRE-DENCE¹⁰ รายงานว่าผู้ป่วยที่ได้รับ canagliflozin เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงร่วมกับเลือดเป็นกรด (diabetic ketoacidosis, DKA) 2.2 เหตุการณ์/1,000 คน-ปี เทียบกับ 0.2 เหตุการณ์/1,000 คน-ปี ในกลุ่มยาหลอก คิดเป็น

โอกาสเสี่ยงเท่ากับ 10.80 เท่า (95% CI: 1.39-83.65) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก¹⁰ หากเกิดภาวะ DKA ควรหยุดยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors ทันทีและให้การรักษาด้วยการให้สารน้ำทางหลอดเลือดและคาร์โบไฮเดรตทดแทนร่วมกับให้ยาอินซูลินอย่างเหมาะสม²⁰ และเพื่อป้องกันความเสี่ยงในการเกิด ketoacidosis จึงควรหยุดยา SGLT2 inhibitors ชั่วคราวหากผู้ป่วยเจ็บป่วยขึ้นวิกฤติ เข้ารับการผ่าตัด หรือมีภาวะที่รับประทานอาหารและน้ำได้น้อย เช่น มีไข้ คลื่นไส้ อาเจียน³

พบการติดเชื้อราที่อวัยวะเพศในผู้ป่วยชาย 8.4 เหตุการณ์/1,000 คน-ปี เทียบกับ 0.9 เหตุการณ์/1,000 คน-ปี ในกลุ่มยาหลอกคิดเป็นโอกาสเสี่ยง 9.30 เท่า (95% CI: 2.83-30.60) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก และพบการติดเชื้อราที่อวัยวะเพศในผู้ป่วยหญิง 12.6 เหตุการณ์/1,000 คน-ปี เทียบกับ 6.1 เหตุการณ์/1,000 คน-ปี ในกลุ่มยาหลอกคิดเป็นโอกาสเสี่ยง 2.10 เท่า (95% CI: 1.00-4.45) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก¹⁰ และในการศึกษา DAPA-CKD¹¹ รายงานว่าผู้ป่วยที่ใช้ dapagliflozin มีอุบัติการณ์การเกิดภาวะของเหลวในร่างกายพร่อง (volume depletion) ร้อยละ 5.9 เมื่อใช้ dapagliflozin เทียบกับร้อยละ 4.2 ในยาหลอก (p -value=0.01) ดังนั้นจึงควรระมัดระวังการใช้ยาในผู้ป่วยสูงอายุหรือได้รับยาขับปัสสาวะเนื่องจากเป็นกลุ่มเสี่ยงในการเกิดภาวะขาดน้ำ (dehydration) หรืออาจพิจารณาลดขนาดยาขับปัสสาวะก่อนเริ่มยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors^{3,20}

อนึ่ง มีข้อกังวลเกี่ยวกับรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในการศึกษา CANVAS⁵ ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีการบีบตัวของหัวใจลดลงและได้รายงานว่ามีการตัดขา (lower limb amputation) ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ใช้ canagliflozin 6.3 เหตุการณ์/1,000 คน-ปี เปรียบเทียบกับ 3.4 เหตุการณ์/1,000 คน-ปี ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก คิดเป็นโอกาสเสี่ยงเท่ากับ 1.97 เท่า (95% CI: 1.41-2.75) เทียบกับยาหลอก อย่างไรก็ตาม การศึกษาต่อ ๆ มา ได้แก่ DAPA-HF⁷ ซึ่งศึกษาผลของ dapagliflozin และการศึกษา EMPEROR-Preserved⁹ รวมถึงการเปรียบเทียบภายหลังของการศึกษา EMPA-

REG OUTCOME²¹ ซึ่งศึกษาผลของ empagliflozin ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวชนิดต่าง ๆ กลับไม่พบความแตกต่างของอุบัติการณ์การตัดแขนขาเมื่อเทียบกับยาหลอก สำหรับในการศึกษา CREDESCENCE¹⁰, DAPA-CKD¹¹ และ EMPA-KIDNEY¹² รายงานว่ามีอุบัติการณ์ของการตัดขา 12.3 เหตุการณ์/1,000 คน-ปี ในกลุ่มยา canagliflozin เทียบกับ 11.2 เหตุการณ์/1,000 คน-ปี ในกลุ่มยาหลอก คิดเป็นโอกาสเสี่ยงเท่ากับ 1.11 เท่า (95% CI: 0.79-1.56) พบรายงานร้อยละ 1.6 ในกลุ่มยา dapagliflozin เทียบกับร้อยละ 1.8 ในกลุ่มยาหลอก (p -value = 0.73) และพบรายงาน 0.43 เหตุการณ์/100 คน-ปี ในกลุ่มยา empagliflozin เทียบกับ 0.29 เหตุการณ์/100 คน-ปี ในกลุ่มยาหลอก คิดเป็นโอกาสเสี่ยงเท่ากับ 1.43 เท่า (95% CI: 0.80-2.57) ตามลำดับ ในการนำไปใช้ทางคลินิกจึงอาจพิจารณาตรวจหาปัจจัยเสี่ยงการตัดแขนขา เช่น โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน ความผิดปกติของเส้นประสาทและเท้าเบาหวาน ก่อนเริ่ม canagliflozin และติดตามการติดเชื้อหรือการเกิดแผลที่เท้าเป็นระยะ ตามความเหมาะสมในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง²⁰

ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาทั้งสามฉบับสนับสนุนการใช้ยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยแสดงให้เห็นประโยชน์ในการชะลอการดำเนินไปของโรคไตโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะในระดับปานกลางถึงรุนแรงแม้ว่าจะได้รับยาในกลุ่ม renin-angiotensin system inhibitors ในขนาดคงที่และสูงเท่าที่จะทนได้แล้ว ทั้งที่มีเบาหวานหรือไม่มีเบาหวานร่วมด้วย โดยสามารถเริ่มยาได้ในผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไตมากกว่าหรือเท่ากับ 20 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. และให้หยุดยาเมื่อเริ่มการบำบัดทดแทนไต อนึ่ง การให้ยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors ทำให้ค่าอัตราการกรองของไตลดลงได้โดยเฉลี่ยประมาณ 5 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. ในช่วงเดือนแรก ๆ หลังเริ่มยา^{8,9} อัตราการ

กรองที่ลดลงนี้ไม่มีความสัมพันธ์กับการบาดเจ็บของเนื้อไต จึงมีข้อแนะนำว่าไม่จำเป็นต้องหยุดยา³ ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาและอธิบายให้ผู้ป่วยทราบถึงความเสี่ยงต่อทารกในครรภ์โดยเฉพาะอย่างยิ่งในไตรมาสที่ 2 และ 3 ของการตั้งครรภ์ และควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาเหล่านี้ในมารดาที่ให้นมบุตร ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำข้อมูลสำคัญต่าง ๆ เกี่ยวกับการใช้ยา โดยพิจารณาให้ความสำคัญเรื่องความเข้าใจเกี่ยวกับการปฏิบัติตัวในระหว่างได้รับยารวมถึงสิ่งแสดงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สำคัญในทางคลินิก และได้รับการติดตามการใช้ยาอย่างเหมาะสมเพื่อเฝ้าระวังการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง เช่น ผู้ป่วยที่มีภาวะขาดน้ำ ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน เป็นต้น

บทสรุป

ผลการศึกษาในรูปแบบ RCT ที่ประเมินผลลัพธ์ในการป้องกันการเสื่อมของไตจากการใช้ canagliflozin, dapagliflozin และ empagliflozin ซึ่งล้วนเป็นการศึกษาขนาดใหญ่ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในระยะก่อนการบำบัดทดแทนไตที่มีและไม่มีเบาหวาน แต่มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะในระดับต่าง ๆ แสดงให้เห็นผลลัพธ์ของการใช้ยาเหล่านี้ในการป้องกันการเสื่อมของไต โดยเฉพาะอย่างยิ่งหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม renin-angiotensin system inhibitors มาก่อนในขนาดสูงสุดตามความเหมาะสม โดยได้ยาในกลุ่ม renin-angiotensin system inhibitors ในขนาดคงที่แล้วและยังมีภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะอยู่ในระดับปานกลางถึงรุนแรง น่าจะได้ประโยชน์จากการใช้ยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors เหล่านี้ในภาพรวมของการลดความเสี่ยงต่อการดำเนินไปของโรคไตกับการเสียชีวิตจากสาเหตุทางไตและจากสาเหตุทางหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังลงไปได้อีกประมาณ 1 ใน 3

เอกสารอ้างอิง

1. Ehrenkranz JR, Lewis NG, Kahn CR, Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005;21(1):31–8. doi: 10.1002/dmrr.532.
2. สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย. ข้อเสนอแนะแนวปฏิบัติการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ก่อนการบำบัดทดแทนไต พ.ศ. 2565 ฉบับปรับปรุงเพิ่มเติม. กรุงเทพฯ: ศรีเมืองการพิมพ์; 2565.
3. Rossing P, Caramori ML, Chan JC, Heerspink HJ, Hurst C, Khunti K, et al. Executive summary of the KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease: an update based on rapidly emerging new evidence. *Kidney Int.* 2022;102(5):990–9. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.013.
4. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. The American Diabetes Association (ADA) pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Suppl1):S140–57. doi: 10.2337/dc23-S009.
5. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(21):2099. doi: 10.1056/NEJMc1712572.
6. 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. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
7. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber 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. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
8. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2022;387(12):1089–98. doi: 10.1056/NEJMoa2206286.
9. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451–61. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
10. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompaint 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. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.
11. Heerspink HJL, Stefánsson B V., Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436–46. doi: 10.1056/NEJMoa2024816.
12. 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. doi: 10.1056/NEJMoa2204233.
13. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med.* 2010;27(2):136–42. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02894.x.
14. Zeng Q, Zhou Q, Liu W, Wang Y, Xu X, Xu D. Mechanisms and perspectives of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:636152. doi: 10.3389/fcvm.2021.636152.
15. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2015;75(1):33–59. doi: 10.1007/s40265-014-0337-y.
16. Tsai KF, Chen YL, Chiou TTY, Chu TH, Li LC, Ng HY, et al. Emergence of SGLT2 inhibitors as powerful antioxidants in human diseases. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(8):1166. doi: 10.3390/antiox10081166.
17. Miyata KN, Zhang SL, Chan JSD. The rationale and evidence for SGLT2 inhibitors as a treatment for nondiabetic glomerular disease. *Glomerular Dis.* 2021;1(1):21–33. doi: 10.1159/000513659.
18. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZI. Sodium glucose cotransporter-2 inhibition in

- heart failure: potential mechanisms, clinical applications, and summary of clinical trials. *Circulation*. 2017;136(17):1643–58. doi: 10.1161/CIRCULATION-AHA.117.030012.
19. Cherney DZI, Charbonnel B, Cosentino F, Dago-
go-Jack S, McGuire DK, Pratley R, et al. Effects of
ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal
function and albuminuria in patients with type 2
diabetes mellitus: an analysis from the randomised
VERTIS CV trial. *Diabetologia*. 2021;64(6):1256–67.
doi: 10.1007/s00125-021-05407-5.
20. McGill JB, Subramanian S. Safety of sodium-glucose
co-transporter 2 inhibitors. *Am J Cardiol*. 2019;132(10
Suppl):S49-57. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.08.006.
21. Inzucchi SE, Iliev H, Pfarr E, Zinman B. Empagli-
flozin and assessment of lower-limb amputations
in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care*.
2018;41(1):e4-5. doi: 10.2337/dc17-1551.