

ผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ของยาลดระดับ น้ำตาลในเลือดกลุ่มกระตุ้นตัวรับเพปไทด์ตัวเหมือนกลูคากอนชนิดที่ 1 และ กลุ่มยับยั้งโซเดียมกลูโคสโคทรานสปอร์เตอร์ชนิดที่ 2

Effects of Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonists and Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Cardiovascular System in Type 2 Diabetes Mellitus

ธนาพร คุ่มสว่าง, ภ.บ.

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

e-mail: thanapornkhumsawang@gmail.com

Thanaporn Khumsawang, Pharm.D.

Pharmacy Department, Siriraj Hospital

e-mail: thanapornkhumsawang@gmail.com

บทคัดย่อ

โรคเบาหวานเกิดจากความผิดปกติเกี่ยวกับกระบวนการเมแทบอลิซึมในร่างกายที่ส่งผลให้มีระดับน้ำตาลในเลือดสูง โดยสาเหตุหลักของการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคเบาหวานคือโรคหลอดเลือดหัวใจและโรคหลอดเลือดสมอง การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในเป้าหมายจะมีประโยชน์ช่วยลดอุบัติการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือด นอกจากนี้ชนิดของยาเบาหวานเองก็มีผลต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ต่างกัน ในปัจจุบันมีผลการศึกษาทางคลินิกพบว่า ยาเบาหวานชนิดใหม่บางชนิดมีส่วนช่วยลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมถึงลดอัตราการเสียชีวิตได้ ซึ่งเป็นผลมาจากการออกฤทธิ์ที่หัวใจโดยตรงหรือการช่วยลดปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ของโรคหัวใจและหลอดเลือด เช่น น้ำหนักตัว ความดันโลหิต หรือไขมันในเลือด เป็นต้น ดังนั้นในผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจและหลอดเลือดสมองหรือมีความเสี่ยง ควรพิจารณาเลือกใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มที่มีข้อมูลว่าสามารถลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้

Abstract

Diabetes Mellitus is a metabolic disorder that causes hyperglycemia. It is well-known that the main cause of death in diabetics are cardiovascular and cerebrovascular disease. Maintaining blood glucose levels within the target range is beneficial in reducing incidence of cardiovascular disease. In addition, types of glucose-lowering medications have different effects on cardiovascular disease. Recently, clinical trials revealed that some classes of new glucose-lowering medications were able to reduce cardiovascular events, including decreasing death rate. These resulted from direct action on heart or reducing other risk factors of cardiovascular disease, such as body weight, blood pressure, or blood lipids. Therefore, diabetic patients with cardiovascular or cerebrovascular disease or those in risk should take glucose-lowering medications that have evidence of reducing the incidence of cardiovascular disease.

คำสำคัญ: ยาเบาหวาน; ยาลดระดับน้ำตาล; โรคหัวใจและหลอดเลือด; ยากลุ่มกระตุ้นตัวรับเพปไทด์ตัวเหมือนกลูคากอนชนิดที่ 1; ยายับยั้งโซเดียมกลูโคสโคทรานสปอร์เตอร์ ชนิดที่ 2

การอ้างอิงบทความ:

ธนาพร คุ่มสว่าง. ผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ของยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มกระตุ้นตัวรับเพปไทด์ตัวเหมือนกลูคากอนชนิดที่ 1 และ กลุ่มยับยั้งโซเดียมกลูโคสโคทรานสปอร์เตอร์ชนิดที่ 2. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2567;34(2):229-43.

Keyword: antidiabetic agent; glucose-lowering medications; cardiovascular disease; glucagon-like peptide 1 receptor agonist; sodium glucose cotransporter 2 inhibitor

Citation:

Khumsawang T. Effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular system in type 2 diabetes mellitus. Thai J Hosp Pharm. 2024;34(2):229-43.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. สามารถบอกได้ว่ายาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดใดบ้างที่มีผลลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด
2. สามารถนำความรู้ที่ได้จากบทความนี้ไปประยุกต์ใช้ในการดูแลผู้ป่วยอย่างเหมาะสม

บทนำ

โรคเบาหวาน (diabetes mellitus) เป็นโรคเรื้อรังที่เกิดจากความบกพร่องของฮอร์โมนอินซูลิน (insulin) ที่สร้างขึ้นจากตับอ่อน ส่งผลให้เกิดความผิดปกติเกี่ยวกับกระบวนการเมแทบอลิซึม (metabolism) ของคาร์โบไฮเดรต ไขมัน โปรตีน ในร่างกาย จึงทำให้เกิดภาวะที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูง โดยโรคเบาหวานจัดเป็นโรคไม่ติดต่อที่พบบ่อยที่สุดในประเทศไทย และเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญที่คุกคามสุขภาพคนไทยเพิ่มสูงขึ้นทุกปี ข้อมูลจากกระทรวงสาธารณสุขเมื่อปี พ.ศ. 2561 พบว่ามีผู้ป่วยโรคเบาหวานในอัตรา 14,035 คน ต่อประชากร 100,000 คน และเสียชีวิต 21.87 คนต่อประชากร 100,000 คน¹ และข้อมูลจากสหพันธ์โรคเบาหวานนานาชาติ (International Diabetes Federation; IDF) คาดการณ์ความชุกของโรคเบาหวานในประชากรทั่วโลกว่าในปี ค.ศ. 2019 ประชากรทั่วโลกที่เป็นโรคเบาหวานมีจำนวนประมาณ 463 ล้านคน คิดเป็นร้อยละ 9.3 จะเพิ่มขึ้นเป็น 578 ล้านคน คิดเป็นร้อยละ 10.2 ในปี ค.ศ. 2030 และเพิ่มขึ้นเป็น 700 ล้านคน คิดเป็นร้อยละ 10.9 ในปี ค.ศ. 2045²

โรคเบาหวานแบ่งเป็น 4 ชนิด ตามสาเหตุของการเกิดโรค

1. โรคเบาหวานชนิดที่ 1 (type 1 diabetes mellitus; T1DM)
2. โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (type 2 diabetes mellitus; T2DM)
3. โรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (gestational diabetes mellitus; GDM)
4. โรคเบาหวานที่มีสาเหตุจำเพาะ (specific types of diabetes due to other causes)

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 เป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุดในคนไทย คิดเป็นประมาณร้อยละ 95 ของผู้ป่วยเบาหวานทั้งหมด เป็นผลจากการมีภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance)³ ซึ่งโรคเบาหวานหากไม่ได้รับการดูแลรักษาที่ถูกต้องอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนในหลายระบบของร่างกาย ได้แก่ ตา ไต เท้า หัวใจ หลอดเลือด และสมอง ซึ่งโรคหลอดเลือดหัวใจและโรคหลอดเลือดสมองเป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคเบาหวาน จากข้อมูลการศึกษาของ Haffner SM และคณะพบว่าผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่เคยมีโรคหลอดเลือดหัวใจมาก่อน

มีโอกาสเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดใกล้เคียงกับผู้ป่วยที่เคยมีประวัติกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด⁴ ดังนั้นการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ได้ตามเป้าหมาย ถือเป็นสิ่งสำคัญในการดูแลผู้ป่วยโรคเบาหวานเพื่อป้องกันหรือชะลอภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ โดยยาที่ใช้รักษาเบาหวานมีหลายกลุ่มควรมีการพิจารณาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย และควรคำนึงถึงประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลในเลือด กลไกการออกฤทธิ์ ความเสี่ยงในการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ผลต่อน้ำหนักตัว อาการไม่พึงประสงค์อื่น วิธีการบริหารยาและราคายาร่วมด้วย โดยประสิทธิภาพและข้อมูลของยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มต่าง ๆ ตามคำแนะนำของแนวเวชปฏิบัติของสมาคมโรคเบาหวานของสหรัฐอเมริกา ในปี ค.ศ. 2023 และสมาคมโรคเบาหวานของไทย แสดงในตารางที่ 1 และ 2^{3,5}

ในการรักษาเบาหวานแนะนำให้เริ่มด้วยยา metformin เป็นตัวแรก เนื่องจากมีประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ดี ราคาถูก ความเสี่ยงน้อยต่อการเกิดระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ ไม่เปลี่ยนแปลงน้ำหนักตัว³ และเป็นยาเบาหวานตัวแรกที่มีข้อมูลว่าช่วยลดการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction) การตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary death) และการตายจากทุกสาเหตุ (all-cause mortality)⁶ เมื่อได้

รับ metformin ในขนาดยาที่เหมาะสมแล้วแต่ผู้ป่วยยังมีระดับน้ำตาลสะสม (HbA1C) มากกว่าระดับเป้าหมาย ควรเริ่มใช้ยาชนิดที่ 2 เพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ใกล้เคียงค่าปกติมากที่สุด³ แต่มีหลายการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ใกล้เคียงค่าปกติในผู้ป่วยเบาหวานเป็นระยะเวลานานหรือมีโรคหัวใจและหลอดเลือดแล้วอาจจะก่อให้เกิดผลเสียต่อผู้ป่วยมากกว่า เช่น การศึกษาของ Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT) เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาลอย่างเข้มงวด (intensive therapy) (HbA1C น้อยกว่าร้อยละ 6) กับกลุ่มที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐาน (standard therapy) ในกลุ่มผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 พบว่าในกลุ่ม intensive therapy มีค่า HbA1C เมื่อสิ้นสุดการศึกษาอยู่ที่ร้อยละ 7 ส่วนในกลุ่ม standard therapy มีค่า HbA1C เมื่อสิ้นสุดการศึกษาอยู่ที่ร้อยละ 9 และมีการลดลงของการเกิดภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดขนาดเล็ก (microvascular complication) ได้แก่ โรคของเส้นประสาท (neuropathy) โรคจอประสาทตา (retinopathy) และ โรคไต (nephropathy) ลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่ม intensive therapy และเมื่อติดตามในระยะยาวพบว่า ผลดังกล่าวยังคงอยู่แม้ว่าระดับน้ำตาลใน

ตารางที่ 1 ประสิทธิภาพในการลด HbA1C ของยาลดระดับน้ำตาลในเลือดแต่ละชนิด^{3,5}

ชนิดของยารักษา	ประสิทธิภาพในการลด HbA1C (ร้อยละ)
Insulin	1.5-3.5 หรือ มากกว่า
Metformin	1-2
Sulfonylurea	1-2
Thiazolidinedione	0.5-1.4
DPP-4 inhibitor	0.8
SGLT-2 inhibitor	0.8
GLP-1 analog หรือ GLP-1 receptor agonist	1-1.5

DPP = dipeptidyl peptidase; GLP = glucagon-like peptide; SGLT-2 = sodium-glucose co-transporter-2

ตารางที่ 2 คุณสมบัติของยาลดระดับน้ำตาลแต่ละชนิดและปัจจัยที่ควรพิจารณาของผู้ป่วยเกี่ยวกับการเลือกยาในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2⁵

กลุ่มยา	ประสิทธิภาพ	ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ	การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว	ผลต่อหัวใจและหลอดเลือด		รูปแบบการบริหายา	ราคา	ข้อควรพิจารณา
				MACE	HF			
Metformin	สูง	ไม่พบ	ไม่เปลี่ยนแปลง/ลดลง	อาจจะมีประโยชน์	ไม่พบประโยชน์ แต่ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด HF	รับประทาน	ถูก	- เกิด GI side effects (ท้องเสีย, คลื่นไส้) - ขาดวิตามินบี 12 - ห้ามใช้ในผู้ที่มี GFR <30 mL/min/1.73m ²
SGLT2 inhibitor	ปานกลาง-สูง	ไม่พบ	ลดลง	พบประโยชน์ของ canagliflozin, empagliflozin	พบประโยชน์ของ canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin	รับประทาน	แพง	- เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อในระบบสืบพันธุ์ - เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด DKA โดยที่ระดับน้ำตาลในเลือดไม่สูง ควรใช้ด้วยความระมัดระวังหรือควรหยุดยาในบางกรณีที่อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการขาดน้ำหรือการเกิด DKA เช่น การผ่าตัด (ควรหยุดยา 3-4 วัน) การเจ็บป่วยเฉียบพลัน ดื่มน้ำหรือรับประทานอาหารไม่ได้ - ความสามารถในการลดระดับน้ำตาลลดลงเมื่อ eGFR ต่ำลง
GLP-1RA	สูง-สูงมาก	ไม่พบ	ลดลง	พบประโยชน์ของ dulaglutide, liraglutide, semaglutide (SQ)	ไม่พบประโยชน์ แต่ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด HF	ฉีดใต้ผิวหนัง	แพง	- เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งไทรอยด์ชนิด C-cell ในสัตว์ทดลอง (liraglutide, dulaglutide, exenatide extended release, semaglutide) - เกิด GI side effects (คลื่นไส้, อาเจียน, ท้องเสีย) - มีรายงานพบว่าทำให้ตับอ่อนอักเสบ หากพบให้หยุดยา - ตรวจดูน้ำตาล หากสงสัยว่ามีนิ่วในถุงน้ำดี หรือ ถุงน้ำดีอักเสบ - ไม่ต้องปรับขนาดตามการทำงานของไต (dulaglutide, liraglutide, semaglutide) - ติดตามการทำงานของไตหลังเริ่มหรือปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไตที่เคยมีปัญหา GI รุนแรง

ตารางที่ 2 คุณสมบัติของยาลดระดับน้ำตาลแต่ละชนิดและปัจจัยที่ควรพิจารณาของผู้ป่วยเกี่ยวกับการเลือกยาในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2⁵ (ต่อ)

กลุ่มยา	ประสิทธิภาพ	ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ	การเปลี่ยนแปลงของน้ำตาลตัว		ผลต่อหัวใจและหลอดเลือด		รูปแบบการบริหารยา	ราคา	ข้อควรพิจารณา
			น้ำหนักตัว	MACE	อยู่ระหว่างการศึกษา	อยู่ระหว่างการศึกษ			
GIP and GLP-1RA	สูงมาก	ไม่พบ	ลดลงมาก	อยู่ระหว่างการศึกษ	อยู่ระหว่างการศึกษ	อยู่ระหว่างการศึกษ	ฉีดใต้ผิวหนัง	แพง	- เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด medullary thyroid carcinoma ในสัตว์ทดลอง (liraglutide, dulaglutide, exenatide extended release, semaglutide) - เกิด GI side effect (คลื่นไส้, อาเจียน, ท้องเสีย) - มีรายงานว่าทำให้ตับอ่อนอักเสบ หากพบให้หยุดยา - ตรวจน้ำตาลดี หากสงสัยว่ามีนิ่วในถุงน้ำดี หรือ ถุงน้ำดีอักเสบ - ไม่ต้องปรับขนาดยาตามการทำงานของแต่ละตัว - ติดตามการทำงานของแต่ละตัวหลังเริ่มหรือปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไตที่เคยมีปัญหา GI รุนแรง - อาจเกิดภาวะ pancreatitis - อาจทำให้มีอาการปวดข้อ - ปรับขนาดยาตามการทำงานของแต่ละตัว (sitagliptin, saxagliptin, alogliptin) - ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาตามการทำงานของแต่ละตัว (linagliptin)
DPP-4 inhibitors	ปานกลาง	ไม่พบ	ไม่เปลี่ยนแปลง	ไม่พบประโยชน์ แต่ได้เพิ่มความเสี่ยง	ไม่พบประโยชน์ แต่ได้เพิ่มความเสี่ยง	เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด HF ของ saxagliptin	รับประทาน	แพง	- ภาวะบวมหน้า - เสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก - มีรายงานการเกิด bladder cancer - ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาตามการทำงานของแต่ละตัว - ไม่แนะนำให้การใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะบวมหน้า
Thiazolidinediones	สูง	ไม่พบ	เพิ่มขึ้น	อาจจะมีประโยชน์ใน pioglitazone	เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด HF	เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด HF	รับประทาน	ถูก	

ตารางที่ 2 คุณสมบัติของยาลดระดับน้ำตาลแต่ละชนิดและปัจจัยที่ควรพิจารณาของผู้ป่วยเกี่ยวกับการเลือกยาในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2⁵ (ต่อ)

กลุ่มยา	ประสิทธิภาพ	ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ	การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว	ผลต่อหัวใจและหลอดเลือด		รูปแบบการบริยาย	ราคา	ข้อควรพิจารณา
				MACE	HF			
Sulfonylureas (second generation)	สูง	พบ	เพิ่มขึ้น	ไม่พบประโยชน์ แต่ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยง	ไม่พบประโยชน์ แต่ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยง เกิด HF	รับประทาน	ถูก	- glibenclamide ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยโรคไต - glipizide และ glimepiride พิจารณาเริ่มใช้ในขนาดต่ำ ๆ เพื่อหลีกเลี่ยง hypoglycemia - U.S. FDA เตือนว่าพบความเสี่ยงเพิ่มขึ้นจากการเสียชีวิตจาก CV ในผู้สูงอายุที่ใช้ tolbutamide - glimepiride มีความปลอดภัยจาก CV มากกว่า
				ไม่พบประโยชน์ แต่ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยง	ไม่พบประโยชน์ แต่ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยง เกิด HF			- อาจทำให้เจ็บบริเวณที่ฉีดยา - มีความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ - ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาตามการทำงานของไต
Insulin	สูง-สูงมาก	พบ	เพิ่มขึ้น	ไม่พบประโยชน์ แต่ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยง	ไม่พบประโยชน์ แต่ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยง เกิด HF	ฉีดใต้ผิวหนัง	HI: ถูก IA:แพง	

CV = cardiovascular; DKA = diabetic ketoacidosis; DKD = diabetic kidney disease; DPP 4 = dipeptidyl peptidase 4; eGFR = estimated glomerular filtration rate; FDA = Food and Drug Administration; GI = gastrointestinal; GIP = gastric inhibitory polypeptide; GLP-1RA = glucagon-like peptide 1 receptor agonist; HF = heart failure; MACE = major adverse cardiovascular events; SGLT2 = sodium-glucose cotransporter 2; SQ = subcutaneous
HI = human insulin; IA = insulin analogs

เลือดของผู้ป่วยจะสูงขึ้น อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยกลุ่ม intensive therapy อาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ รวมทั้งการลดระดับ HbA1C ลง อาจมีผลช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดขนาดเล็กได้เพียงเล็กน้อยเท่านั้น ดังนั้นการลดระดับน้ำตาลในเลือดให้ต่ำมากเกินไปอาจจะก่อให้เกิดผลเสียต่อผู้ป่วยมากกว่าผลดีที่จะได้รับ⁷ นอกจากการควบคุมระดับน้ำตาลที่มีผลต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดแล้ว ชนิดของยาเบาหวานเองก็มีผลต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ต่างกัน แนวทางการรักษาโรคเบาหวานของสมาคมโรคเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกา (American Diabetes Association; ADA) และของสมาคมโรคหัวใจแห่งทวีปยุโรป (European Society of Cardiology; ESC) ได้ออกแนวทางการรักษาใหม่ที่มีการเปลี่ยนแปลงไปจากเดิม โดยแนะนำว่าในการเลือกยาเพื่อลดระดับน้ำตาลในเลือดควรพิจารณาถึงโรคร่วมต่าง ๆ เช่น atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) ภาวะไตวายเรื้อรัง (chronic kidney disease; CKD) และภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง (chronic heart failure; HF) ของผู้ป่วยร่วม⁵ ซึ่งในบทความนี้จะขอเน้นไปที่กลุ่มยารักษาโรคเบาหวานที่ลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นหลัก เนื่องจากผู้ป่วยเบาหวานมีความเสี่ยงต่อการเกิดหลอดเลือดแดงตีตันสูงกว่าประชากรทั่วไป ซึ่งทำให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและโรคหลอดเลือดสมอง เมื่อผู้ป่วยเบาหวานเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายจะมีความรุนแรงกว่าผู้ที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน มีการศึกษาเกี่ยวกับยาเบาหวานชนิดใหม่ได้แก่ ยากลุ่ม dipeptidyl-peptidase-4 inhibitor (DPP-4i), sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor (SGLT-2i) และ glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA) เพื่อประเมินผลของยาต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดโดยตรง เรียกว่า cardiovascular outcome trial (CVOT) โดยเป็นการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมซึ่งผลลัพธ์ของการศึกษามีทั้งข้อมูลที่เป็นผลดีและผลเสีย โดยข้อมูลจากการศึกษาดังกล่าวทำให้ในปัจจุบันมีหลักฐานสนับสนุนผลของยาเบาหวานที่มีต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่ม

มากขึ้นอย่างชัดเจน⁸ โดย 3 การศึกษาหลักของ DPP-4i ได้แก่ การศึกษา EXAMINE ของ alogliptin รวมถึงการศึกษา SAVOR-TIMI 53 ของ saxagliptin และ TECOS ของ sitagliptin พบว่าการใช้ยาไม่สามารถช่วยลดอัตราการเสียชีวิตรวมถึงอาจเพิ่มอัตราการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวใน saxagliptin⁹⁻¹¹ ในขณะที่ empagliflozin ซึ่งเป็นกลุ่ม SGLT-2i รวมถึง liraglutide และ semaglutide ซึ่งเป็นกลุ่ม GLP-1RA นั้นมีหลักฐานการศึกษาชัดเจนว่าสามารถลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดรวมถึงอัตราการเสียชีวิตได้¹²⁻¹⁴

ดังนั้นจากการศึกษาข้างต้นทำให้ยารักษาเบาหวานรุ่นใหม่ได้แก่ SGLT-2i และ GLP-1RA มีประโยชน์ต่อการลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจ (major adverse cardiac event; MACE) ซึ่งประกอบด้วยอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular death; CV death) กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดแบบไม่ถึงแก่ชีวิต (nonfatal myocardial infarction) หรือโรคหลอดเลือดสมองแบบไม่ถึงแก่ชีวิต (nonfatal stroke) และโรคไตเสื่อมจากเบาหวานโดยไม่ขึ้นกับผลการลดระดับน้ำตาลในเลือด จึงนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงของแนวทางเวชปฏิบัติการรักษาโรคเบาหวานในปัจจุบัน¹⁵

แนวทางเวชปฏิบัติของสมาคมโรคเบาหวานของสหรัฐอเมริกา ในปี ค.ศ. 2023 มีการแนะนำให้ใช้ยากลุ่ม GLP-1RA หรือ SGLT-2i ในผู้ที่เป็นเบาหวานที่มีโรคร่วม โดยสามารถใช้เป็นยาตัวแรกหรือร่วมกับยาตัวอื่น และไม่ต้องคำนึงถึงระดับ HbA1C ก่อนเริ่มยา ดังต่อไปนี้

1. ผู้ที่เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด(ASCVD)และผู้ที่มีความเสี่ยงสูง ได้แก่ อายุตั้งแต่ 55 ปี ร่วมกับการตีบของหลอดเลือดแดง carotid coronary หรือหลอดเลือดส่วนปลายมากกว่าร้อยละ 50 หรือหัวใจห้องล่างซ้ายโต ให้เลือกใช้ยากลุ่ม SGLT-2i หรือ GLP-1RA
2. ผู้ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว ให้เลือกใช้ยากลุ่ม SGLT-2i
3. ผู้ที่มีโรคไตเรื้อรัง
 - 3.1 ถ้าร่วมกับภาวะที่มีโปรตีนแอลบูมินในปัสสาวะ (albuminuria) ตั้งแต่ 200 mg/g ให้เลือกใช้ยา

กลุ่ม SGLT-2i แต่ถ้าไม่สามารถใช้ยาในกลุ่มนี้ได้ให้ใช้ยาในกลุ่ม GLP-1RA

3.2 ถ้าไม่มีโปรตีนแอลบูมินในปัสสาวะ แต่ GFR <60 mL/min/1.73m² ให้เลือกใช้ยาในกลุ่ม SGLT-2i หรือ GLP-1RA⁵

ยา กลุ่ม glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA)

อินครีติน (incretin) เป็นฮอร์โมนที่สร้างขึ้นจาก ลำไส้เล็ก แบ่งออกเป็น 2 ชนิด ได้แก่ glucagon-like peptide-1 (GLP-1) และ glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP) โดยข้อแตกต่างของฮอร์โมน 2 ชนิดนี้ คือ GLP-1 สามารถลดการหลั่งกลูคากอนได้ แต่ GIP ไม่สามารถลดได้ เมื่อร่างกายหลั่ง GLP-1 จะมีฤทธิ์ กระตุ้นการหลั่งอินซูลินและยับยั้งการหลั่งกลูคากอน จากตับอ่อน ในภาวะที่มีน้ำตาลในเลือดสูง GLP-1 ยังมี ฤทธิ์ในการยับยั้งการบีบตัวของกระเพาะอาหาร (gastric emptying) และมีฤทธิ์โดยตรงที่สมองส่วนไฮโปทาลามัส ทำให้รับประทานอาหารได้ลดลงและรู้สึกอิ่มเร็วขึ้น ส่งผล ให้น้ำหนักตัวลดลง โดย GLP-1 มีค่าครึ่งชีวิตสั้น ถูกย่อย สลายได้โดยเอนไซม์ dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) อย่างรวดเร็ว จึงมีการพัฒนายาที่มีฤทธิ์เหมือนกับ hu- man GLP-1 แต่ไม่ถูกทำลายโดยเอนไซม์ DPP-4 ขึ้น หรือยาที่มีคุณสมบัติยับยั้ง DPP-4 ทำให้ระดับน้ำตาลใน เลือดลดลง แต่มีการศึกษาว่าไม่พบประโยชน์ทางหัวใจ และหลอดเลือดของยาในกลุ่ม DPP-4i ในขณะที่ยาในกลุ่ม GLP-1RA มีผลดีด้านหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งการพัฒนา ยาในกลุ่ม GLP-1RA เกิดจากการเปลี่ยนแปลงโมเลกุลหรือ เติมนสารบางอย่างเข้าไปใน human GLP-1 ทำให้ไม่ถูก ทำลายโดยเอนไซม์ DPP-4 ได้แก่ยา liraglutide, dula- glutide และ semaglutide ที่อยู่ในรูปแบบยาฉีดเข้าใต้ ผิวหนัง และในปัจจุบันมี semaglutide ในรูปแบบยา รับประทาน โดยประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลของ ยาในกลุ่มนี้ถือว่าสูง และยังมีคุณสมบัติในการลดน้ำหนักตัว ของผู้ป่วยได้^{3,16}

ผลไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยของยาในกลุ่มนี้ คือ

ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน โดยจะพบในช่วง 2 – 4 สัปดาห์แรกของ การเริ่มใช้ยา ควรเพิ่มขนาดยาอย่างช้า ๆ แนะนำให้ผู้ป่วย งดรับประทานอาหารที่มีไขมันสูง และการรับประทาน อาหารที่ละน้อย ๆ สามารถช่วยลดอาการไม่พึงประสงค์ที่ จะเกิดขึ้นได้ และหลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่มนี้ในผู้ที่มีประวัติ การเกิดตับอ่อนอักเสบ หากมีอาการตับอ่อนอักเสบเกิด ขึ้นให้หยุดยาในกลุ่มนี้ ยาในกลุ่ม GLP-1RA ที่ขึ้นทะเบียนใน ประเทศไทยส่วนใหญ่จะอยู่ในรูปแบบยาฉีด ได้แก่ lira- glutide, dulaglutide, semaglutide, lixisenatide (ไม่มียาเดี่ยว มีเฉพาะที่ผสมกับ insulin glargine) และ semaglutide รูปแบบยารับประทาน^{3,16}

ผลการศึกษาทางคลินิก

จากข้อมูลในตารางที่ 3 ยาที่มีการศึกษาที่แสดงผล ลดความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดอย่างชัดเจน คือ liraglutide จากการศึกษาของ Marso และคณะ ชื่อว่า liraglutide effect and action in diabetes: evalua- tion of cardiovascular outcome results (LEADER) ทำการศึกษาแบบ RCT (randomized controlled trial) โดยคัดเลือกผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคหัวใจ และหลอดเลือดหรือมีความเสี่ยงสูงที่ได้รับ liraglutide เปรียบเทียบกับยาหลอก โดยวัดผลลัพธ์เป็นการเกิดเหตุ- การณ์ไม่พึงประสงค์ทางหัวใจและหลอดเลือดที่สำคัญ 3 ประการ คือ การเสียชีวิตด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือด กล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิต โรคหลอดเลือดสมองที่ ไม่ถึงแก่ชีวิต (3-point major adverse cardiovascular events; 3P-MACE) โดยผลการศึกษาพบว่า liraglutide เกิดผลต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดน้อยกว่ายาหลอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹³

Semaglutide จากการศึกษาของ Steven P และ คณะ ชื่อว่า semaglutide and cardiovascular out- comes in patients with type 2 diabetes (SUS- TAIN-6) ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มี โรคหัวใจและหลอดเลือด ได้รับ semaglutide วัดผลลัพธ์ เป็น 3P-MACE เช่นเดียวกับการศึกษา LEADER ผลการ ศึกษาพบว่าผลต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดเกิดในกลุ่มที่

ได้ semaglutide น้อยกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเป็นผลหลักมาจากโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ถึงแก่ชีวิต¹⁴

Dulaglutide จากการศึกษาของ Hertz C และคณะชื่อว่า dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a double-blind, randomised placebo-controlled trial (REWIND) ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และได้รับ dulaglutide ที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดหรือมีความเสี่ยงสูง วัดผลรวมของ 3P-MACE พบว่ากลุ่มที่ได้ dulaglutide เกิดต่ำกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเป็นผลมาจากโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ถึงแก่ชีวิตลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิต การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ การเสียชีวิตจากหัวใจและหลอดเลือด และการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวไม่ต่างจากยาหลอก¹⁷

Lixisenatide จากการศึกษาของ Marc A และคณะ ชื่อว่า lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome (ELIXA) ศึกษาในผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute coronary syndrome) มาไม่เกิน 180 วัน ที่ได้รับ lixisenatide เปรียบเทียบกับยาหลอก และวัดผลลัพธ์เป็นการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางหัวใจและหลอดเลือดที่สำคัญ 4 ประการ คือ การเสียชีวิตด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือด กล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิต โรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ถึงแก่ชีวิต และการนอนโรงพยาบาลจากอาการเจ็บหน้าอกไม่คงที่ (unstable angina requiring hospitalization) (4-point major adverse cardiovascular events; 4P-MACE) ได้ผลลัพธ์ว่า lixisenatide ไม่ด้อยไปกว่ายาหลอก เมื่อวิเคราะห์ผลแยกพบว่าโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ถึงแก่ชีวิตลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิต การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ การเสียชีวิตจากหัวใจและหลอดเลือด และการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวไม่ต่างจากยาหลอก นั่นคือ ไม่เพิ่มประโยชน์ทางหัวใจและหลอดเลือด¹⁸

Exenatide extended release มีผลการศึกษาจาก rationale and design of the exenatide study of cardiovascular event lowering trial (EXSCEL) โดย Holman และคณะ ได้ศึกษาผลต่อหัวใจและหลอดเลือดของ exenatide extended release เปรียบเทียบกับยาหลอก โดยคัดเลือกในประชากรขนาดใหญ่มากทั้งที่เคยเป็นและไม่เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด ผลการศึกษาพบว่า exenatide extended release ไม่ได้ด้อยกว่ายาหลอกในเรื่องผลต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด ส่วนผลของการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิต โรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ถึงแก่ชีวิต การนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวไม่ต่างจากยาหลอก¹⁹

ส่วนการศึกษาของ semaglutide ในรูปแบบยารับประทานพบว่าไม่ลดอัตราการเกิด MACE อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการศึกษาของ Mansoor H และคณะ ชื่อว่า oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes (PIO-NEER-6) ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงที่ได้รับยา semaglutide ในรูปแบบยารับประทาน เปรียบเทียบกับยาหลอก²⁰

ดังนั้นยาในกลุ่ม GLP-1RA สามารถลด MACE ได้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ liraglutide, dulaglutide, semaglutide โดยมีรายละเอียดแสดงดัง [ตารางที่ 3](#) และในปัจจุบันยาในกลุ่ม GLP-1RA ยังไม่มีข้อมูลที่เป็นประโยชน์ต่อเรื่องภาวะหัวใจล้มเหลวและโรคไตเสื่อมเรื้อรังที่ชัดเจน

ยา กลุ่ม sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor (SGLT-2 inhibitor, SGLT-2i)

ยานี้ออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดกลับของกลูโคสที่ท่อไตส่วน proximal tubule ส่งผลให้มีการขับน้ำตาลออกมาในปัสสาวะและทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลง ในสภาวะร่างกายปกติกลูโคสที่กรองผ่าน glomerulus ของไต จะถูกดูดกลับที่ proximal tubule ซึ่งมีตัวนำส่งสำคัญที่ทำหน้าที่ดูดกลูโคสและโซเดียมกลับ คือ sodium glu-

ตารางที่ 3 Cardiovascular outcome trial ของ GLP-1RA¹³⁻¹⁷

การศึกษา	LEADER	REWIND	SUSTAIN-6
ยาและกลุ่มควบคุม (ยาหลอก)	liraglutide	dulaglutide	semaglutide
MACE, HR (CI)	0.87 (0.78-0.97)	0.88 (0.79-0.99)	0.74 (0.58-0.95)
CV death, HR (CI)	0.78 (0.66-0.93)	0.91 (0.78-1.06)	0.98 (0.65-1.48)
Non-fatal MI, HR (CI)	0.86 (0.73-1.00)	0.96 (0.79-1.15)	0.74 (0.51-1.08)
Non-fatal stroke, HR (CI)	0.86 (0.71-1.06)	0.76 (0.62-0.94)	0.61 (0.38-0.99)

CI = confidence interval; CV = cardiovascular; GLP-1 RA = glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HR = hazard ratio; MACE= major adverse cardiovascular events; MI = myocardial infarction)

cose cotransporter (SGLT) 2 ชนิด ได้แก่ SGLT-1 และ SGLT-2 โดยที่ SGLT-2 จะอยู่ในท่อขดไตส่วนต้น (proximal convoluted tubule) ทำหน้าที่ดูดกลับประมาณร้อยละ 90 และ ผ่านทาง SGLT-1 ร้อยละ 10 ซึ่งอยู่ที่ส่วนปลายของ proximal tubule ในผู้ที่เป็เบาหวานจะมีจำนวน SGLT-2 เพิ่มขึ้น ทำให้การดูดกลับกลูโคสมากขึ้นและมีระดับน้ำตาลในเลือดสูง หากสามารถยับยั้งกระบวนการดูดกลับกลูโคสผ่านทาง SGLT-2 นี้ได้ จะสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ จึงนำไปสู่การพัฒนาที่ยับยั้งตัวนำส่งร่วมนี้ เรียกว่ายา SGLT-2i²¹

ผลข้างเคียงที่พบบ่อยของยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ ปัสสาวะบ่อยและมีปริมาณเพิ่มขึ้น มักพบในช่วง 1 – 3 เดือนแรกของการรักษา อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะขาดน้ำ ภาวะติดเชื้อที่อวัยวะเพศและทางเดินปัสสาวะ น้ำหนักตัวลดลง ความดันโลหิตต่ำ ภาวะเลือดเป็นกรดคีโตนจากเบาหวาน (diabetic ketoacidosis; DKA) ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ของยา SGLT-2i ที่พบได้น้อยแต่มีความรุนแรง องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (U.S. FDA) จึงได้ออกประกาศเตือนให้ระมัดระวัง โดยอาจเกิด DKA ขึ้นได้แม้ระดับน้ำตาลในเลือดไม่สูง และปัจจุบัน U.S. FDA และ Society for Perioperative Assessment and Quality Improvement (SPAQI) แนะนำให้หยุดยาเบาหวานกลุ่ม SGLT-2i อย่างน้อย 3 วันก่อนการผ่าตัด เนื่อง-

จากเสี่ยงต่อการเกิด DKA²² ยากลุ่ม SGLT-2i ที่มีในประเทศไทย ได้แก่ dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin

ผลการศึกษาทางคลินิก

จากข้อมูลในตารางที่ 4 มีการศึกษา CVOT ของยากลุ่ม SGLT-2i จำนวน 4 การศึกษาที่เปรียบเทียบผลของยาที่ให้กับยาหลอก โดยวัดผลลัพธ์เป็นการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางหัวใจและหลอดเลือดที่สำคัญ 3 ประการ (3P-MACE) โดยพบว่า empagliflozin จากการศึกษาศึกษาของ Bernard Z และคณะชื่อว่า empagliflozin cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes (EMPA-REG OUTCOME) เป็นการศึกษาแบบ RCT ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดแล้วและได้รับยา empagliflozin ผลการศึกษพบว่ามีการเสียชีวิตจากหัวใจและหลอดเลือด การนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว รวมถึงการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบว่าปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ของโรคหัวใจและหลอดเลือดดีขึ้น หลังได้รับ empagliflozin ได้แก่ HbA1C น้ำหนักตัว รอบเอว ความดันโลหิต และ ระดับ HDL¹²

Canagliflozin จากการศึกษาศึกษาของ Bruce N และคณะชื่อว่า canagliflozin and cardiovascular and

renal events in type 2 diabetes (CANVAS Program) ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดหรือมีความเสี่ยงสูง (high ASCVD risk) และได้รับ canagliflozin พบว่าผลรวมของ 3P-MACE ต่ำกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อวิเคราะห์เพิ่มเติมพบว่า canagliflozin สามารถลดอัตราการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด กล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิต และโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ถึงแก่ชีวิตในกลุ่มที่ได้รับ canagliflozin ต่ำกว่ายาหลอกอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ²³

การศึกษาของ Stephen D และคณะชื่อว่า dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (DECLARE TIMI-58) ทำการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดหรือมีความเสี่ยงสูงและได้รับ dapagliflozin พบว่ากลุ่มที่ได้ dapagliflozin สามารถลดผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดและการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แม้ผลลัพธ์ 3P-MACE ได้ผลเป็นเพียงไม่ด้อยกว่ายาหลอก (non-inferiority) แต่เมื่อวิเคราะห์แยกรายละเอียดพบว่า กลุ่มที่ได้ dapagliflozin ลดการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวได้มากอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ผลด้านการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด และโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ถึงแก่ชีวิตไม่ต่างจากยาหลอก ส่วนการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุและกล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิตต่ำกว่ายาหลอกอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ²⁴

ส่วน ertugliflozin จากการศึกษาของ Christopher P และคณะ ชื่อว่า cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes (VERTIS-CV) ทำการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็งและได้รับ ertugliflozin ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้ ertugliflozin ไม่ได้ด้อยไปกว่ากลุ่มยาหลอก และไม่มีผลช่วยลด MACE

อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ²⁵ ดังนั้นจากการศึกษา CVOT ของยากลุ่ม SGLT-2i จำนวน 4 การศึกษา พบว่าการศึกษาของ empagliflozin และ canagliflozin ลด MACE ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วน dapagliflozin และ ertugliflozin ไม่ลดอัตราการเกิด MACE อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติดังแสดงในตารางที่ 4 จึงเป็นที่มาในแนวทางการรักษาเบาหวานในเวชปฏิบัติตั้งแต่ช่วงปี ค.ศ. 2019 ว่าผู้ที่เบาหวานที่มีประวัติ ASCVD แนะนำให้ยากลุ่ม SGLT-2i รักษาตั้งแต่แรก²⁶

จากการศึกษา CVOT ของ SGLT-2i พบว่ายาเหล่านี้มีประโยชน์ในการลดอัตราการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวอย่างชัดเจนและได้ผลใกล้เคียงกันทั้งกลุ่ม จึงมีการศึกษาใหม่เฉพาะในกลุ่มผู้ที่มีประวัติหัวใจล้มเหลวทั้งชนิด reduced (HFrEF) และ preserved (HFpEF) ejection fraction (EF) โดยดูผลการศึกษาในด้าน heart failure outcome เป็นหลัก จากการศึกษาของ John J และคณะ ชื่อว่า dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction (DAPA-HF) ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นและไม่ใช่เบาหวานที่มี heart failure ชนิด reduced EF พบว่ากลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin ได้ประโยชน์จากการใช้นี้ แนวทางเวชปฏิบัติการรักษาเบาหวานจึงเริ่มมีการแนะนำให้ผู้ที่ heart failure ชนิด reduced EF ใช้ dapagliflozin รักษาไปด้วย โดยไม่ต้องคำนึงถึงระดับน้ำตาล²⁷ หลังจากนั้นมีการศึกษาของยา SGLT-2i ที่ได้ผลไปในทางเดียวกัน ดังแสดงในตารางที่ 5 ล่าสุดมีการศึกษาของ Stefan D และคณะ ชื่อว่า empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction (EMPOROR-Preserved) ผลการศึกษาพบว่าประโยชน์ในการลดอัตราการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวในกลุ่มที่ได้ empagliflozin ได้ผลดีแม้ EF ยังอยู่ในระดับปกติ ทั้งในผู้ที่เป็นและไม่ใช่เบาหวาน ดังนั้นจึงเป็นที่มาของการแนะนำให้ใช้ยาเหล่านี้ในผู้เป็นเบาหวานที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวทั้งชนิด reduced และ preserved EF รวมถึงผู้ที่ไม่ใช่เบาหวานด้วย²⁸ โดยกลไกของ SGLT-2i ที่ส่งผลลดอัตราการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวและโรคหัวใจและหลอดเลือด เกิดจากการเปลี่ยนแปลง

ทาง hemodynamic ทำให้มีปัสสาวะเพิ่มขึ้น (osmotic diuresis) และเพิ่มการขับออกของโซเดียมไอออน (Na⁺) ในปัสสาวะ (natriuresis) ลด preload และ afterload ในหัวใจ²³⁻²⁶

ตารางที่ 4 Cardiovascular outcome trial ของ SGLT-2i²³⁻²⁶

การศึกษา	EMPA-REG outcome	CANVAS	DECLARE-TIMI-58	VERTIS CV
ยาและกลุ่มควบคุม (ยาหลอก)	empagliflozin	canagliflozin	dapagliflozin	ertugliflozin
MACE, HR (CI)	0.86 (0.74-0.99)	0.86 (0.75-0.97)	0.93 (0.84-1.03)	0.97 (0.85-1.11)
CV death, HR (CI)	0.62 (0.49-0.77)	0.87 (0.72-1.06)	0.98 (0.82-1.17)	0.92 (0.77-1.11)
MI, HR (CI)	0.87 (0.70-1.09)	0.85 (0.69-1.05)	0.89 (0.77-1.01)	1.00 (0.86-1.27)
Stroke, HR (CI)	1.24 (0.92-1.67)	0.90 (0.71-1.15)	1.01 (0.84-1.21)	1.00 (0.76-1.32)
Hospitalized heart failure, HR (CI)	0.65 (0.50-0.85)	0.67 (0.52-0.87)	0.73 (0.60-0.88)	0.70 (0.54-0.90)
Major adverse renal event, HR (CI)	0.54 (0.40-0.75)	0.60 (0.47-0.77)	0.53 (0.43-0.66)	0.81 (0.63-1.04)

CI = confidence interval; CV = cardiovascular; HR = hazard ratio; MACE= major adverse cardiovascular events; MI = myocardial infarction; SGLT-2i = sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor

ตารางที่ 5 Heart failure outcome trial ของ SGLT-2i²⁶⁻³⁰

การศึกษา	DAPA-HF	EMPOROR-Reduced	SOLOIST	EMPOROR-Preserved	VERTIS CV
ยาและกลุ่มควบคุม (ยาหลอก)	dapagliflozin	empagliflozin	sotagliflozin	empagliflozin	ertugliflozin
CV death-hospitalized heart failure, HR (CI)	0.74 (0.65-0.85)	0.75 (0.65-0.86)	0.67 (0.52-0.85)	0.79 (0.69-0.90)	0.83 (0.72-0.96)
Hospitalized heart failure, HR (CI)	0.70 (0.59-0.83)	0.69 (0.59-0.81)	0.64 (0.49-0.83)	0.71 (0.60-0.83)	0.70 (0.56-0.87)
Major adverse renal event, HR (CI)	0.71 (0.44-1.16)	0.50 (0.32-0.77)	N/A	0.95 (0.73-1.24)	N/A

CI = confidence interval; CV = cardiovascular; HR = hazard ratio; N/A = not available; SGLT-2i = sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor

สรุป

ปัจจุบันยาลดระดับน้ำตาลในเลือดนอกจากมีคุณสมบัติในการลดระดับน้ำตาลในเลือดได้แล้ว บางกลุ่ม เช่น GLP-1RA และ SGLT-2i มีผลลดความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดหรือภาวะหัวใจล้มเหลว โดยยาในกลุ่ม GLP-1RA ได้แก่ liraglutide, dulaglutide และ semaglutide มีการศึกษาที่แสดงผลลดความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดอย่างชัดเจน ส่วนยาในกลุ่ม SGLT-2i ที่ลดความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดคือ empagliflo-

zin และ canagliflozin และยาในกลุ่มนี้มีประโยชน์ลดอัตราการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวอย่างชัดเจนและได้ผลใกล้เคียงกันทั้งกลุ่ม จึงเป็นที่มาของแนวทางการรักษาเบาหวานในปัจจุบันที่แนะนำให้เลือกใช้ยาในกลุ่ม GLP-1RA หรือ SGLT-2i เป็นอันดับแรกในผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือภาวะหัวใจล้มเหลวร่วมด้วย แต่เนื่องจากยาทั้ง 2 กลุ่มนี้ยังจัดเป็นยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ ทำให้เป็นข้อจำกัดในการเข้าถึงยาของผู้ป่วยที่ไม่มีสิทธิการรักษาที่เบิกจ่ายยาเหล่านี้ได้

เอกสารอ้างอิง

1. กรมควบคุมโรค กองโรคไม่ติดต่อ. จำนวนอัตราป่วย/ตาย ปี 2559-2562 [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข; 2566 [สืบค้นเมื่อ 15 พ.ค. 2566]. สืบค้นจาก: <https://www.ddc.moph.go.th/dncd/news.php?news=39911>
2. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157: 107843. doi: 10.1016/j.diabetes.2019.107843.
3. ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์, สมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี, สมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย, กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข, สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน 2566 [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: สมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี และ สมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย; 2566 [สืบค้นเมื่อ 29 มิ.ย.2566]. หน้า 23. สืบค้นจาก: <https://www.thaiendocrine.org/th/2023/08/02/แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับ/>
4. Haffner SM, Lehto S, Rönkämaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic sub-
- jects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;339(4):229-34. doi: 10.1056/NEJM199807233390404.
5. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Suppl 1):S140-57. doi: 10.2337/dc23-S009.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998;352(9131):854-65. doi: 10.1016/S0140-6736(98)07037-8
7. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977-86. doi: 10.1056/NEJM199309303291401.
8. Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC, Holman RR, Zinman B, Skyler JS, et al. Cardiovascular outcomes trials in type 2 diabetes: where do we go from here? reflections from a diabetes care editors' expert forum. *Diabetes Care.* 2018;41(1):14-31. doi: 10.2337/dci17-0057.
9. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes.

- N Engl J Med. 2013;369(14):1327-35. doi: 10.1056/NEJMoa1305889.
10. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2013;369(14):1317-26. doi: 10.1056/NEJMoa1307684.
11. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(3):232-42. doi: 10.1056/NEJMoa1501352.
12. 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.
13. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311-22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
14. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375(19):1834-44. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.
15. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022;145(18):e895-1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.
16. Prasad-Reddy L, Isaacs D. A clinical review of GLP-1 receptor agonists: efficacy and safety in diabetes and beyond. Drugs Context. 2015;4:212283. doi: 10.7573/dic.212283.
17. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2019;394(10193):121-30. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
18. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2015;373(23):2247-57. doi: 10.1056/NEJMoa1509225.
19. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017;377(13):1228-39. doi: 10.1056/NEJMoa1612917.
20. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2019;381(9):841-51. doi: 10.1056/NEJMoa1901118.
21. van Baar MJB, van Ruiten CC, Muskiet MHA, van Bloemendaal L, IJzerman RG, van Raalte DH. SGLT2 inhibitors in combination therapy: from mechanisms to clinical considerations in type 2 diabetes management. Diabetes Care. 2018;41(8):1543-56. doi: 10.2337/dc18-0588.
22. U.S Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2020 [cited 2023 Jun 29]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-revises-labels-sglt2-inhibitors-diabetes-include-warnings-about-too-much-acid-blood-and-serious>
23. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017;377(7):644-57. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
24. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2019;380(4):347-57. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.

25. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1425-35. doi: 10.1056/NEJMoa2004967.
26. American Diabetes Association. 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S34-45. doi: 10.2337/dc19-S004.
27. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
28. 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.
29. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med*. 2021;384(2):117-28. doi: 10.1056/NEJMoa2030183.
30. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of empagliflozin on the clinical stability of patients with heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Circulation*. 2021;143(4):326-36. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783.