

ผลการชะลอการเสื่อมของไตในผู้ป่วยไทยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ด้วยยา Empagliflozin

เสกสรรค์ แผ้ววัฒนากุล

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลอุทัยธานี อุทัยธานี ประเทศไทย

บทนำ: โรคไตจากเบาหวานเป็นปัญหาที่สำคัญของสาธารณสุขทั่วโลก รายงานการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ยา Empagliflozin สามารถลดอัตราการเสื่อมของไตได้ แต่ประชากรในการศึกษาส่วนใหญ่เป็นชาวยุโรป

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาผลการชะลอการเสื่อมของไตในผู้ป่วยชาวไทยที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ด้วยยา Empagliflozin

วิธีการศึกษา: กลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 121 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มทดลอง (ได้รับยา Empagliflozin 25 mg จำนวน 61 คน) และกลุ่มควบคุม (ได้รับยารักษาโรคเบาหวานชนิดอื่น จำนวน 60 คน) ติดตามนาน 52 สัปดาห์ โดยวิเคราะห์เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของอัตราการกรองของไต (Estimated glomerular filtration rate, eGFR) และโปรตีนในปัสสาวะ (Urine protein creatinine ratio, UPCR)

ผลการศึกษา: กลุ่มตัวอย่างผู้ป่วย จำนวน 121 คน หลังการติดตามนาน 52 สัปดาห์ พบว่า กลุ่มทดลองมีค่าเฉลี่ยอัตราการกรองของไตเพิ่มขึ้น $3.13 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมลดลง $9.78 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ($P < .05$) และกลุ่มทดลองมีค่าเฉลี่ยโปรตีนในปัสสาวะลดลง 331.6 mg/g เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมเพิ่มขึ้น 147.12 mg/g ($P < .05$) เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ได้แก่ ภาวะไตวายเฉียบพลัน การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ และภาวะน้ำตาลต่ำไม่แตกต่างกัน ($P > .05$)

สรุป: การให้ยา Empagliflozin ในผู้ป่วยชาวไทยที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 สามารถชะลอการเสื่อมของไต ช่วยชะลอการลดลงของอัตราการกรองของไต และลดโปรตีนในปัสสาวะได้

คำสำคัญ: โรคไตจากเบาหวาน อัตราการกรองของไต โปรตีนในปัสสาวะ การเสื่อมของไต

Rama Med J: doi:10.33165/rmj.2022.45.4.258675

Received: June 18, 2022 Revised: November 14, 2022 Accepted: December 16, 2022

Corresponding Author:

เสกสรรค์ แผ้ววัฒนากุล

กลุ่มงานอายุรกรรม

โรงพยาบาลอุทัยธานี

56 ถนนรักการดี

ตำบลอุทัยใหม่ อำเภอเมือง

อุทัยธานี 61000 ประเทศไทย

โทรศัพท์ +66 5651 1081

+668 4506 9327

อีเมล sak698@yahoo.com



บทนำ

โรคไตจากเบาหวานเป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดที่ทำให้เกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย¹ ในปี พ.ศ. 2558 สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยรายงานสาเหตุของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาโรคไตในประเทศไทยพบว่า โรคเบาหวานเป็นสาเหตุอันดับ 1 ที่ทำให้ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาโรคไต โดยมีจำนวนทั้งสิ้น 22,656 คน คิดเป็นร้อยละ 38.47 ของผู้ป่วยทั้งหมด การรักษาโรคไตจากเบาหวานตั้งแต่ระยะแรกๆ จึงมีความสำคัญ หากเพิกเฉยเริ่มรักษาผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะแทรกซ้อนทางไตอย่างชัดเจน เช่น ตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะ (Urine protein creatinine ratio, UPCR) ปริมาณมาก หรือมีอัตราการกรองของไต (Estimated glomerular filtration rate, eGFR) ในระดับต่ำ จะมีการดำเนินโรคสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายได้อย่างรวดเร็ว² อีกทั้งการรักษาโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายต้องใช้ค่ารักษาพยาบาลเป็นจำนวนมากและยังมีอัตราการเสียชีวิตสูงแม้จะได้รับการบำบัดทดแทนไตแล้วก็ตาม^{3,4}

อัตราการกรองของไตที่ลดลงและการตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะ เรียกว่า ภาวะไตเสื่อมหรือการเสื่อมของไต การรักษาที่เหมาะสมสามารถชะลอการเสื่อมของไตในผู้ป่วยโรคเบาหวาน และลดอัตราการบำบัดทดแทนในโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายได้ ซึ่งประกอบด้วยหลายวิธี คือ การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด การควบคุมระดับความดันโลหิต (Blood pressure, BP) รวมถึงการลดระดับโปรตีนในปัสสาวะซึ่งมีความสัมพันธ์กับการชะลอการเสื่อมของไต^{5,6} โดยโปรตีนในปัสสาวะยิ่งมากยิ่งเป็นสัญญาณการเสื่อมของไตมากขึ้น^{7,8} การใช้ยาในกลุ่ม Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) หรือ Angiotensin receptor blockers (ARBs) สามารถช่วยลดโปรตีนในปัสสาวะและชะลอการเสื่อมของไตได้⁹ รวมถึงยารักษาโรคเบาหวานกลุ่มใหม่คือ กลุ่ม Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2 inhibitors) โดยมีการศึกษาขนาดใหญ่คือ Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (EMPA-REG) เป็นการศึกษาแบบ Randomized double-blinded, placebo-

controlled trial เปรียบเทียบระหว่างยา Empagliflozin ขนาด 10 mg และ 25 mg กับยาหลอกในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 7,020 คน โดยร้อยละ 99.4 ของประชากรเป็นผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในระดับสูง พบว่า ยา Empagliflozin สามารถลดอัตราการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน (Acute kidney injury)¹⁰ โดยนับเป็นการศึกษาแรกที่แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ต่อโรคไตในผู้ป่วยเบาหวานที่ใช้ยากลุ่มนี้ และรายงานการศึกษาของ Neuen และคณะ¹¹ จาก The George Institute for Global Health, University of New South Wales ประเทศออสเตรเลีย ได้ศึกษาการวิเคราะห์หกอภิमान (Meta-analysis) จากการศึกษาต่างๆ ของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ได้แก่ EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin) CANVAS และ CREDENCE (Canagliflozin) และ DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin) โดยอาสาสมัครในการศึกษานี้เป็นผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในระดับสูง จำนวน 38,723 คน ผลการวิเคราะห์พบว่า นอกจากยาในกลุ่มนี้จะไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน แต่ช่วยลดความเสี่ยงการเกิดโรคไตด้วย โดยคิดเป็นค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative risk) ของการลดโอกาสในการรักษาด้วยการฟอกเลือด การบำบัดทดแทนไต การเปลี่ยนไต และการเสียชีวิตจากโรคไต คิดเป็นร้อยละ 0.75 ($P < .001$) โดยผู้ป่วยที่มีโรคไตอยู่เดิมคือ มีอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 45 mL/min/1.73 m² ยังคงได้รับประโยชน์จากการรักษาด้วยเช่นเดียวกัน แสดงให้เห็นว่า ยา Empagliflozin สามารถลดระดับโปรตีนในปัสสาวะและสามารถลดอัตราการเสื่อมของไตได้ โดยลดการเกิดไตวายเฉียบพลันร้อยละ 25 และสามารถลดการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายได้ร้อยละ 35¹¹

กลไกที่คาดว่าจะเกี่ยวข้องกับการปกป้องไตของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors คือ ยับยั้งการดูดกลับของโซเดียมและกลูโคสที่บริเวณหลอดไตฝอยส่วนต้นผ่าน Sodium glucose cotransporter ทำให้เพิ่มปริมาณโซเดียมและกลูโคสไปยัง Macula densa จึงเกิด Tubuloglomerular feedback ตอบสนองทำให้หลอดเลือด Afferent arteriole หดตัวส่งผลให้เกิดความดันภายในหลอดเลือดฝอย Glomerulus ลดลง

และออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึมกลับของกลูโคสที่หลอดไตฝอยส่วนต้น เพิ่มการขับกลูโคสออกมาทางปัสสาวะ การลดระดับกรดยูริกในเลือดและลดโปรตีนในปัสสาวะ ทำให้สามารถชะลอการเสื่อมของไตและลดการบำบัดทดแทนไตได้เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ¹² นอกจากนี้ ในปี พ.ศ. 2559 ยา Empagliflozin เป็นยารักษาโรคเบาหวานในกลุ่ม SGLT2 inhibitors ชนิดแรกที่ได้รับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (US Food and Drug Administration) ในข้อบ่งใช้เพิ่มเติมจากเดิมที่เป็นเพียงยารักษาโรคเบาหวานคือ สามารถใช้สำหรับลดการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดอยู่แล้ว¹³

ในปี พ.ศ. 2564 สมาคมโรคเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกา (American Diabetes Association) ระบุคำแนะนำในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เอาไว้ในแนวทางเวชปฏิบัติว่า ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีค่าอัตราการกรองของไตตั้งแต่ 30 mL/min/1.73 m² ขึ้นไป และมีภาวะโปรตีนในปัสสาวะปริมาณมาก (Macroalbuminuria) สามารถพิจารณาใช้ยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors เพื่อป้องกันการเกิดโรคไตเรื้อรัง และโรคหัวใจและหลอดเลือดได้¹⁴

อย่างไรก็ตาม การศึกษางานวิจัยของประเทศไทยถึงประโยชน์ของยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors (Empagliflozin) ในการช่วยชะลอการเสื่อมของไตในผู้ป่วยเบาหวานของประเทศไทยยังไม่เคยมีรายงานมาก่อน รวมถึงการศึกษาในชาวเอเชียยังมีอยู่จำนวนน้อยมาก ซึ่งทางเภสัชพันธุศาสตร์ (Pharmacogenomics) ต้องระมัดระวังในการให้ยาชนิดใหม่ และเนื่องจากข้อมูลที่มีอยู่ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในผู้ป่วยชาวยุโรป ความแปรผันหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนที่กำหนดปัจจัยด้านเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics) จึงแตกต่างกัน เช่น คนไข้เบาหวานชาวเอเชียมีความเสี่ยงในการเกิดโรคไตจากเบาหวานมากกว่าเชื้อชาติอื่นๆ¹⁵⁻¹⁷ หรือยีน KCNQ1 รหัสของโปรตีนที่ทำให้ประชากรชาวเอเชียและประชากรชาวยุโรปมีการตอบสนองต่อยารักษาโรคเบาหวานแตกต่างกัน¹⁸⁻²¹

ดังนั้น การศึกษานี้ผู้วิจัยจึงศึกษาวิจัยหาข้อมูลการใช้ยา Empagliflozin ในผู้ป่วยชาวไทยที่เป็นโรคเบาหวาน

ชนิดที่ 2 เพื่อเป็นแนวทางดูแล ช่วยป้องกันการแย่งของโรคไต หรือชะลอการเสื่อมของไตในผู้ป่วยเบาหวานของประเทศไทยต่อไป

วิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ Prospective randomized single-blinded trial โดยเกณฑ์คัดเข้า (Inclusion criteria) คือ ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 อายุ 18 ปีขึ้นไป มีอัตราการกรองของไตมากกว่า 45 mL/min/1.73 m² เกณฑ์คัดออก (Exclusion criteria) คือ ผู้ป่วยมีการตั้งครรภ์หรือภาวะที่ทำให้มีผลต่อการตรวจปัสสาวะ ได้แก่ มีไข้ สตรีกำลังมีประจำเดือน หรือ ไม่เข้าใจขั้นตอนในการเก็บปัสสาวะ หรือมีโรคหัวใจล้มเหลว (Chronic heart failure NYHA III and IV) ความดันโลหิตที่ระดับสูงมากกว่าหรือเท่ากับ 180/110 mmHg หรือมีการเสื่อมของไตอย่างรวดเร็ว (มีการเพิ่มของระดับครีเอตินิน [Serum creatinine, SCr] มากกว่าร้อยละ 20 ภายใน 3 เดือน ก่อนเข้าร่วมการวิจัย) โดยได้รับการดูแลรักษาในคลินิกอายุรกรรมทั่วไปของแผนกผู้ป่วยนอกในโรงพยาบาลอุทัยธานี ตั้งแต่วันที่ 1 มิถุนายน พ.ศ. 2564 ถึงวันที่ 31 พฤษภาคม พ.ศ. 2565 จำนวน 121 คน

ผู้ป่วยได้รับการชี้แจงลงนามในหนังสือยินยอมเข้าร่วมการศึกษา รับการตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการของโรงพยาบาล โดยใช้คอมพิวเตอร์ Computer-generated random-sequence เพื่อสุ่มผู้ป่วยเป็นกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ตามบริบทที่ใกล้เคียงกัน และได้ขนาดตัวอย่างที่ใกล้เคียงกัน โดยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ ผู้ป่วยในกลุ่มทดลอง จำนวน 61 คน ได้รับยา Empagliflozin ขนาด 25 mg รับประทานทุกวัน และผู้ป่วยในกลุ่มควบคุม จำนวน 60 คน ได้รับยาโรคเบาหวานชนิดอื่นๆ นอกจากยา Empagliflozin ไปจนครบ 52 สัปดาห์ โดยผู้ป่วยจะได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการครั้งแรกคือการตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด น้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือด (HbA_{1c}) อัตราการกรองของไต การตรวจระดับ

อิเล็กทรอนิกส์ในเลือด ได้แก่ โซเดียม โพแทสเซียม กลูโคส ไคโรไลน ไบคาร์บอเนต และการตรวจวัดโปรตีนในปัสสาวะ จากนั้นติดตามอาการและตรวจทางห้องปฏิบัติการเช่นเดิม เป็นครั้งที่ 2 อีก 4 สัปดาห์ และหลังจากนั้นทุก 8 ถึง 12 สัปดาห์ จนครบ 52 สัปดาห์ โดยตลอดการศึกษาจะปรับขนาดยาลดความดัน และปรับขนาดยารักษาโรคเบาหวานในกลุ่มอื่น เพื่อให้ผู้ป่วยมีระดับความดันโลหิตและระดับน้ำตาลให้ได้ตามเป้าหมาย (BP < 130/80 mmHg และ HbA_{1c} < 7 %) ผู้ป่วยจะถือว่าสิ้นสุดการศึกษาเมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาและติดตามนาน 52 สัปดาห์ หรือยุติการรักษาก่อนครบ 52 สัปดาห์ กรณีจำเป็นต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตหรือผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนรุนแรงที่อาจจะเกิดจากการรักษา ผลลัพธ์การรักษาหลัก (Primary outcome) คือ อัตราการกรองของไตและโปรตีนในปัสสาวะ ซึ่งค่าอัตราการกรองของไตใช้สูตร CKD-EPI²² (เพศหญิง: ระดับครีเอตินิน < 0.70 mg/dL อัตราการกรองของไต = $144 [SCr/0.7]^{-0.329} [0.993]^{Age}$, ระดับครีเอตินิน > 0.70 mg/dL อัตราการกรองของไต = $144 [SCr/0.7]^{-1.209} [0.993]^{Age}$; เพศชาย: ระดับครีเอตินิน < 0.90 mg/dL อัตราการกรองของไต = $141 [SCr/0.9]^{-0.411} [0.993]^{Age}$, ระดับครีเอตินิน > 0.90 mg/dL อัตราการกรองของไต = $141 [SCr/0.9]^{-1.209} [0.993]^{Age}$) ผลลัพธ์การรักษารอง (Secondary outcome) คือ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Adverse events) โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เฝ้าระวัง ได้แก่ ผู้ป่วยมีภาวะไตวายเฉียบพลัน ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ และการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ

การพิทักษ์สิทธิของกลุ่มตัวอย่าง

การศึกษาวิจัยครั้งนี้ได้รับการอนุมัติดำเนินการวิจัย โดยผ่านการพิจารณาและรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลอุทัยธานี เลขที่ 5/2564 เมื่อวันที่ 1 มิถุนายน พ.ศ. 2564

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูล ทางสถิติใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูป SPSS รุ่นที่ 16.0 (SPSS for Windows, Version 16.0. Chicago, SPSS Inc; 2007) โดยใช้สถิติ Chi-square test,

Independent *t* test และ Fisher exact test เปรียบเทียบผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม โดยกำหนดให้ผู้ป่วยที่ยุติการรักษาก่อนครบ 52 สัปดาห์ จะได้รับการวิเคราะห์แบบ Intention-to-treat analysis ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์เปรียบเทียบทั้ง 2 กลุ่ม ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงของอัตราการกรองของไต โปรตีนในปัสสาวะ ความดันเลือดแดงเฉลี่ย (Mean arterial pressure) และระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือด นำเสนอผลการวิจัย โดยแสดงออกในรูป จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย (Mean) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard deviation, SD)

ผลการศึกษา

การศึกษานี้ดำเนินการในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เข้ารับการรักษาในแผนกผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลอุทัยธานี จำนวนทั้งสิ้น 121 คน ข้อมูลพื้นฐานก่อนได้รับยา Empagliflozin ของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยเพศหญิงมากกว่าเพศชาย เป็นกลุ่มผู้สูงอายุ อายุเฉลี่ย 60.33 ปี (SD, 11.87 ปี) ผู้ป่วยมีค่าดัชนีมวลกาย (Body mass index, BMI) มากกว่าปกติ (mean [SD], 27.27 [5.37] kg/m²) ความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัว (Systolic blood pressure, SBP) และความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัว (Diastolic blood pressure, DBP) อยู่ในเกณฑ์ดี (mean [SD], 132.59 [10.85] และ 75.50 [9.46] mmHg ตามลำดับ) ปริมาณระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือดไม่สูง (mean [SD], 7.78 [1.57] %) อัตราการกรองของไตอยู่ในระดับดี (mean [SD], 81.92 [23] mL/min/1.73 m²) มีค่าเฉลี่ยโปรตีนในปัสสาวะปานกลาง (mean [SD], 451.36 [955.01] mg/g) แต่ส่วนใหญ่ร้อยละ 52.07 ผู้ป่วยไม่มีโปรตีนในปัสสาวะ (UPCR < 150 mg/g) และมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในระดับต่ำ

เมื่อทำการสุ่มผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มทดลองกับกลุ่มควบคุมพบว่า จำนวนผู้ป่วยในกลุ่มทดลอง เท่ากับ 61 คน คิดเป็นร้อยละ 50.83 และกลุ่มควบคุมเท่ากับ 60 คน คิดเป็นร้อยละ 49.58 พื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม พบว่ามีอาการแสดงและผลทางห้องปฏิบัติการใกล้เคียงกัน (ตารางที่ 1)



ตารางที่ 1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม

ข้อมูล	จำนวน (%)		P Value*
	กลุ่มทดลอง (n = 61)	กลุ่มควบคุม (n = 60)	
อายุ, Mean (SD), ปี	61.77 (10.69)	58.8 (12.88)	> .05
เพศ			
ชาย	26 (42.62)	27 (45.00)	> .05
หญิง	35 (57.38)	33 (55.00)	> .05
ดัชนีมวลกาย, Mean (SD), kg/m ²	26.58 (6.05)	27.98 (4.52)	> .05
ความดันโลหิต, Mean (SD), mmHg			
SBP	131 (10.78)	134.2 (10.77)	> .05
DBP	75.10 (9.50)	75.92 (9.48)	> .05
ความดันเลือดแดงเฉลี่ย, Mean (SD), mmHg	93.80 (8.66)	95.52 (8.43)	> .05
ซีโมโกลบิน, Mean (SD), g/dL	12.14 (1.42)	12.09 (1.62)	> .05
ระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสม, Mean (SD), %	7.81 (1.5)	7.76 (1.64)	> .05
อัตราการกรองของไต, mL/min/1.73 m ²			
< 60	13 (21.31)	15 (25.00)	> .05
60 - 90	24 (39.34)	18 (30.00)	> .05
> 90	24 (39.34)	27 (45.00)	> .05
Mean (SD)	80.54 (22.132)	83.33 (23.97)	
โปรตีนในปัสสาวะ, mg/g			
< 150	29 (47.54)	34 (56.67)	> .05
150 - 500	21 (34.43)	15 (25.00)	> .05
> 500	11 (18.03)	11 (18.33)	> .05
Mean (SD)	451.33 (832.13)	460.29 (1072.12)	
ยาที่ได้รับ**			
ยาลดความดันโลหิตสูง			
ACE/ARBs	45 (73.77)	44 (73.33)	> .05
Beta-blockers	17 (27.87)	15 (25.00)	> .05
CCBs	26 (42.62)	24 (40.00)	> .05
Diuretics	10 (16.39)	6 (10.00)	> .05
ยารักษาโรคเบาหวาน			
Metformin	51 (83.61)	54 (90.00)	> .05
Insulin	14 (22.95)	12 (20.00)	> .05

ตารางที่ 1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม (ต่อ)

ข้อมูล	จำนวน (%)		P Value *
	กลุ่มทดลอง (n = 61)	กลุ่มควบคุม (n = 60)	
ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด			
โรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย	4 (6.56)	5 (8.33)	> .05
โรคหลอดเลือดสมอง	4 (6.56)	4 (6.67)	> .05
โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน	0	1 (1.67)	> .05
ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพลิ้ว	4 (6.56)	3 (5.00)	> .05
สูบบุหรี่	8 (13.11)	6 (10.00)	> .05

ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARBs, angiotensin receptor blockers; CCBs, calcium channel blockers; DBP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure; SD, standard deviation.

* กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติเท่ากับ .05

** ผู้ป่วย 1 คน อาจได้รับยามากกว่า 1 ชนิด

ในกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยทั้งหมด 121 คน มีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาและติดตามครบตาม 52 สัปดาห์ จำนวน 110 คน คิดเป็นร้อยละ 90.9 และมีผู้ป่วยที่ยุติการรักษาก่อนครบ 52 สัปดาห์ เนื่องจากผู้ป่วยต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต พบในกลุ่มควบคุม จำนวน 2 คน คิดเป็นร้อยละ 3.33 แพทย์พบในกลุ่มทดลอง จำนวน 1 คน คิดเป็นร้อยละ 1.6 ขาดการติดตามพบในกลุ่มทดลอง จำนวน 3 คน คิดเป็นร้อยละ 4.9 และในกลุ่มควบคุม จำนวน 2 คน คิดเป็นร้อยละ 3.3 เสียชีวิตจากสาเหตุอื่นๆ พบในกลุ่มทดลอง จำนวน 1 คน คิดเป็นร้อยละ 1.6 และในกลุ่มควบคุม จำนวน 2 คน คิดเป็นร้อยละ 3.33

การเปลี่ยนแปลงของอัตราการกรองของไตในผู้ป่วยกลุ่มทดลองมีอัตราการกรองของไตลดลงอย่างรวดเร็วในช่วงแรกของการได้รับยา Empagliflozin โดยสัปดาห์ที่ 4 มีค่าเฉลี่ยอัตราการกรองของไตลดลง 6.94 mL/min/1.73 m² เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมค่าเฉลี่ยอัตราการกรองของไตลดลง 0.1 mL/min/1.73 m² ($P < .05$) ในกลุ่มทดลองที่มีค่าอัตราการกรองของไตลดลงในช่วงแรกหลังได้รับยา Empagliflozin เมื่อติดตามต่อไปพบว่า ค่าเฉลี่ยอัตราการกรองของไตค่อยๆ เพิ่มขึ้นจนใกล้เคียงหรือมากกว่าค่าเดิมเมื่อใช้ยาถึงสัปดาห์ที่ 48 และเมื่อสิ้นสุดการติดตาม

ที่ 52 สัปดาห์ พบว่า ค่าเฉลี่ยอัตราการกรองของไตเพิ่มขึ้น 3.13 mL/min/1.73 m² เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมค่าเฉลี่ยอัตราการกรองของไตลดลง 9.78 mL/min/1.73 m² ($P < .05$) กลุ่มทดลองที่ได้ยา Empagliflozin มีค่าเฉลี่ยลดลงน้อยกว่ากลุ่มควบคุม 12.91 mL/min/1.73 m² ($P < .05$) (ภาพที่ 1A)

เมื่อศึกษาแยกกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 60 mL/min/1.73 m² กับกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าอัตราการกรองของไตมากกว่าหรือเท่ากับ 60 mL/min/1.73 m² เมื่อสิ้นสุดการติดตามที่ 52 สัปดาห์ พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 60 mL/min/1.73 m² กลุ่มทดลองมีค่าเฉลี่ยอัตราการกรองของไตเพิ่มขึ้น 5.44 mL/min/1.73 m² เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมค่าเฉลี่ยอัตราการกรองของไตลดลง 10.07 mL/min/1.73 m² ($P < .05$) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าอัตราการกรองของไตมากกว่าหรือเท่ากับ 60 mL/min/1.73 m² พบว่า กลุ่มทดลองมีค่าเฉลี่ยอัตราการกรองของไตเพิ่มขึ้น 2.5 mL/min/1.73 m² เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมค่าเฉลี่ยอัตราการกรองของไตลดลง 9.7 mL/min/1.73 m² ($P > .05$) (ภาพที่ 2A)

เมื่อศึกษาแยกกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีโปรตีนในปัสสาวะ (UPCR < 150 mg/g) กับกลุ่มผู้ป่วยที่มีโปรตีนในปัสสาวะ (UPCR ≥ 150 mg/g) เมื่อสิ้นสุดการติดตามที่ 52 สัปดาห์

พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีโปรตีนในปัสสาวะ กลุ่มทดลองมีค่าเฉลี่ยอัตราการกรองของไตเพิ่มขึ้น $1.95 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมค่าเฉลี่ยอัตราการกรองของไตลดลง $8.13 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ($P > .05$) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีโปรตีนในปัสสาวะพบว่า กลุ่มทดลองมีค่าเฉลี่ยอัตราการกรองของไตเพิ่มขึ้น $4.14 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมค่าเฉลี่ยอัตราการกรองของไตลดลง $11.91 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ($P < .05$) (ภาพที่ 3A)

การเปลี่ยนแปลงของโปรตีนในปัสสาวะของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม พบว่า เมื่อสิ้นสุดการติดตามที่ 52 สัปดาห์ กลุ่มทดลองมีค่าเฉลี่ยโปรตีนในปัสสาวะลดลง 331.6 mg/g เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมค่าเฉลี่ยโปรตีนในปัสสาวะเพิ่มขึ้น 147.12 mg/g ($P < .05$) (ภาพที่ 1B)

เมื่อศึกษาแยกกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าอัตราการกรองของไตน้อยกว่า $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ กับกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าอัตราการกรองของไตมากกว่าหรือเท่ากับ $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าอัตราการกรองของไตน้อยกว่า $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ กลุ่มทดลองมีค่าเฉลี่ยโปรตีนในปัสสาวะลดลง 511 mg/g เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมเพิ่มขึ้น 77 mg/g ($P < .05$) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าอัตราการกรองของไตมากกว่าหรือเท่ากับ $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ พบว่า กลุ่มทดลองมีค่าเฉลี่ยโปรตีนในปัสสาวะลดลง 283 mg/g เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมค่าเฉลี่ยโปรตีนในปัสสาวะเพิ่มขึ้น 171 mg/g ($P < .05$) (ภาพที่ 2B)

เมื่อศึกษาแยกกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีโปรตีนในปัสสาวะ (UPCR $< 150 \text{ mg/g}$) กับกลุ่มผู้ป่วยที่มีโปรตีนในปัสสาวะ (UPCR $\geq 150 \text{ mg/g}$) เมื่อสิ้นสุดการติดตามที่ 52 สัปดาห์ พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีโปรตีนในปัสสาวะ กลุ่มทดลองมีค่าเฉลี่ยโปรตีนในปัสสาวะลดลง 30.35 mg/g แตกต่างกับกลุ่มควบคุมค่าเฉลี่ยโปรตีนในปัสสาวะเพิ่มขึ้น 85.87 mg/g ($P < .05$) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีโปรตีนในปัสสาวะพบว่า กลุ่มทดลองค่าเฉลี่ยโปรตีนในปัสสาวะลดลง 587.13 mg/g เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมค่าเฉลี่ยโปรตีนในปัสสาวะเพิ่มขึ้น 227.22 mg/g ($P < .05$) (ภาพที่ 3B)

การเปลี่ยนแปลงของระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือดของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ตั้งแต่เริ่มทดลองจนถึงสัปดาห์ที่ 48

พบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มทดลองมีระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือดไม่แตกต่างกับผู้ป่วยในกลุ่มควบคุม ($P > .05$) และเมื่อสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 52 ผู้ป่วยในกลุ่มทดลองมีระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือดลดลงมากกว่าผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมคิดเป็นร้อยละ 0.62 และร้อยละ 0.03 ($P < .05$) ตามลำดับ (ภาพที่ 1C)

เมื่อศึกษาแยกกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าอัตราการกรองของไตน้อยกว่า $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ กับกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าอัตราการกรองของไตมากกว่าหรือเท่ากับ $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ เมื่อสิ้นสุดการติดตามที่ 52 สัปดาห์ พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าอัตราการกรองของไตมากกว่าหรือเท่ากับ $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ กลุ่มทดลองมีระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือดลดลงร้อยละ 0.67 ต่างจากกลุ่มควบคุมที่เพิ่มขึ้นร้อยละ 0.05 ($P < .05$) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าอัตราการกรองของไตน้อยกว่า $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ กลุ่มทดลองมีระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือดลดลงร้อยละ 0.4 เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมลดลงร้อยละ 0.28 ($P > .05$) (ภาพที่ 2C)

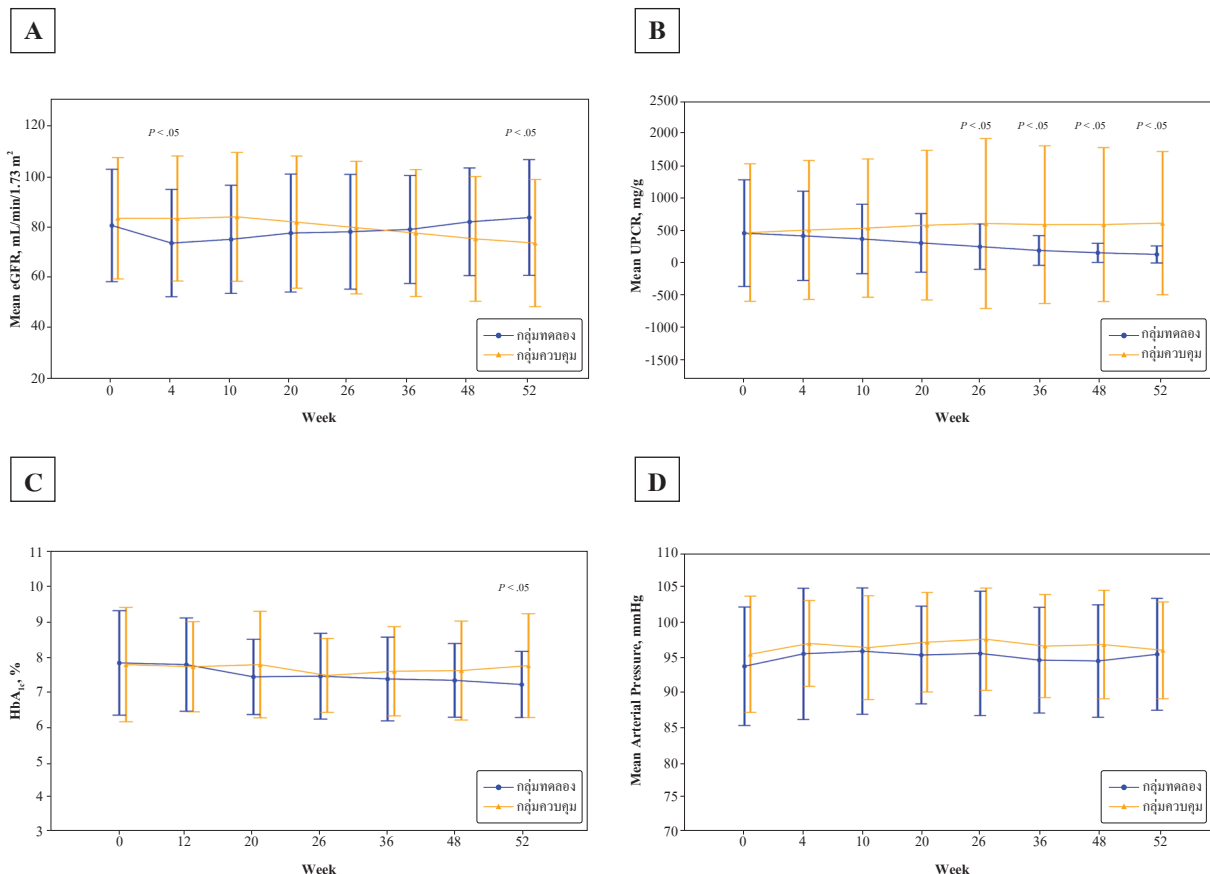
เมื่อศึกษาแยกกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีโปรตีนในปัสสาวะ (UPCR $< 150 \text{ mg/g}$) กับกลุ่มผู้ป่วยที่มีโปรตีนในปัสสาวะ (UPCR $\geq 150 \text{ mg/g}$) เมื่อสิ้นสุดการติดตามที่ 52 สัปดาห์ ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีโปรตีนในปัสสาวะพบว่า กลุ่มทดลองมีระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือดลดลงร้อยละ 0.8 แตกต่างจากกลุ่มควบคุมที่ลดลงร้อยละ 0.76 ($P < .05$) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีโปรตีนในปัสสาวะระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือดกลุ่มทดลองมีระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือดลดลงร้อยละ 0.47 กลุ่มควบคุมที่เพิ่มขึ้นร้อยละ 0.93 ($P > .05$) (ภาพที่ 3C)

การเปลี่ยนแปลงของความดันเลือดแดงเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ตลอดการติดตาม 52 สัปดาห์ พบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมมีความดันเลือดแดงเฉลี่ยไม่แตกต่างกับผู้ป่วยในกลุ่มทดลอง ($P > .05$) (ภาพที่ 1D) เมื่อศึกษาแยกกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าอัตราการกรองของไตน้อยกว่า $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ กับกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าอัตราการกรองของไตมากกว่าหรือเท่ากับ $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ พบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมมีความดันเลือดแดงเฉลี่ยไม่แตกต่างกับผู้ป่วยในกลุ่มทดลองเช่นเดียวกัน ($P > .05$) (ภาพที่ 2D)

แต่เมื่อศึกษาแยกกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีโปรตีนในปัสสาวะ (UPCR < 150 mg/g) กับกลุ่มผู้ป่วยที่มีโปรตีนในปัสสาวะ (UPCR ≥ 150 mg/g) เมื่อสิ้นสุดการติดตามที่ 52 สัปดาห์ พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีโปรตีนในปัสสาวะ กลุ่มทดลอง มีความดันเลือดแดงเฉลี่ยเพิ่มขึ้น 0.78 mmHg แตกต่าง

จากกลุ่มควบคุมความดันเลือดแดงเฉลี่ยลดลง 2.09 mmHg ($P < .05$) แต่ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีโปรตีนในปัสสาวะ ความดันเลือดแดงเฉลี่ยเพิ่มขึ้น 2.55 mmHg และ 4.08 mmHg ในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ตามลำดับ ($P > .05$) (ภาพที่ 3D)

ภาพที่ 1. การเปลี่ยนแปลงของผู้ป่วยในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ตลอดระยะการติดตามที่ 52 สัปดาห์



eGFR, estimated glomerular filtration rate; HbA_{1c}, hemoglobin A_{1c}; UPCR, urine protein creatinine ratio.

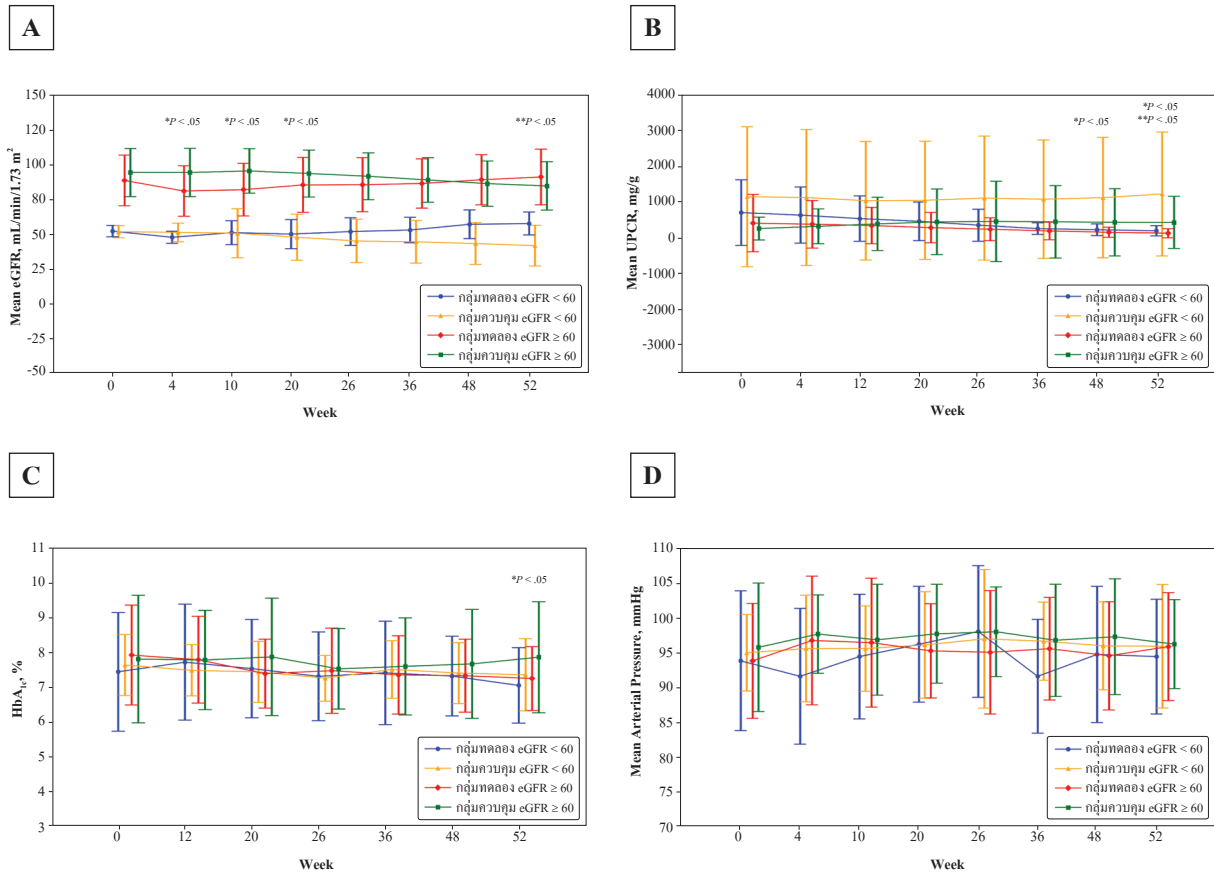
A, การเปลี่ยนแปลงของอัตราการกรองของไต

B, การเปลี่ยนแปลงของโปรตีนในปัสสาวะในปัสสาวะ

C, การเปลี่ยนแปลงของระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือด

D, การเปลี่ยนแปลงของความดันเลือดเฉลี่ย

ภาพที่ 2. การเปลี่ยนแปลงของผู้ป่วยในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ตลอดระยะการติดตามที่ 52 สัปดาห์ โดยแบ่งย่อยศึกษาแยกกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 60 mL/min/1.73 m² กับกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าอัตราการกรองของไตมากกว่าหรือเท่ากับ 60 mL/min/1.73 m²



eGFR, estimated glomerular filtration rate; HbA_{1c}, hemoglobin A_{1c}; UPCR, urine protein creatinine ratio.

* ค่า *P* value ของกลุ่มอัตราการกรองของไตมากกว่าหรือเท่ากับ 60 mL/min/1.73 m²

** ค่า *P* value ของกลุ่มอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 60 mL/min/1.73 m²

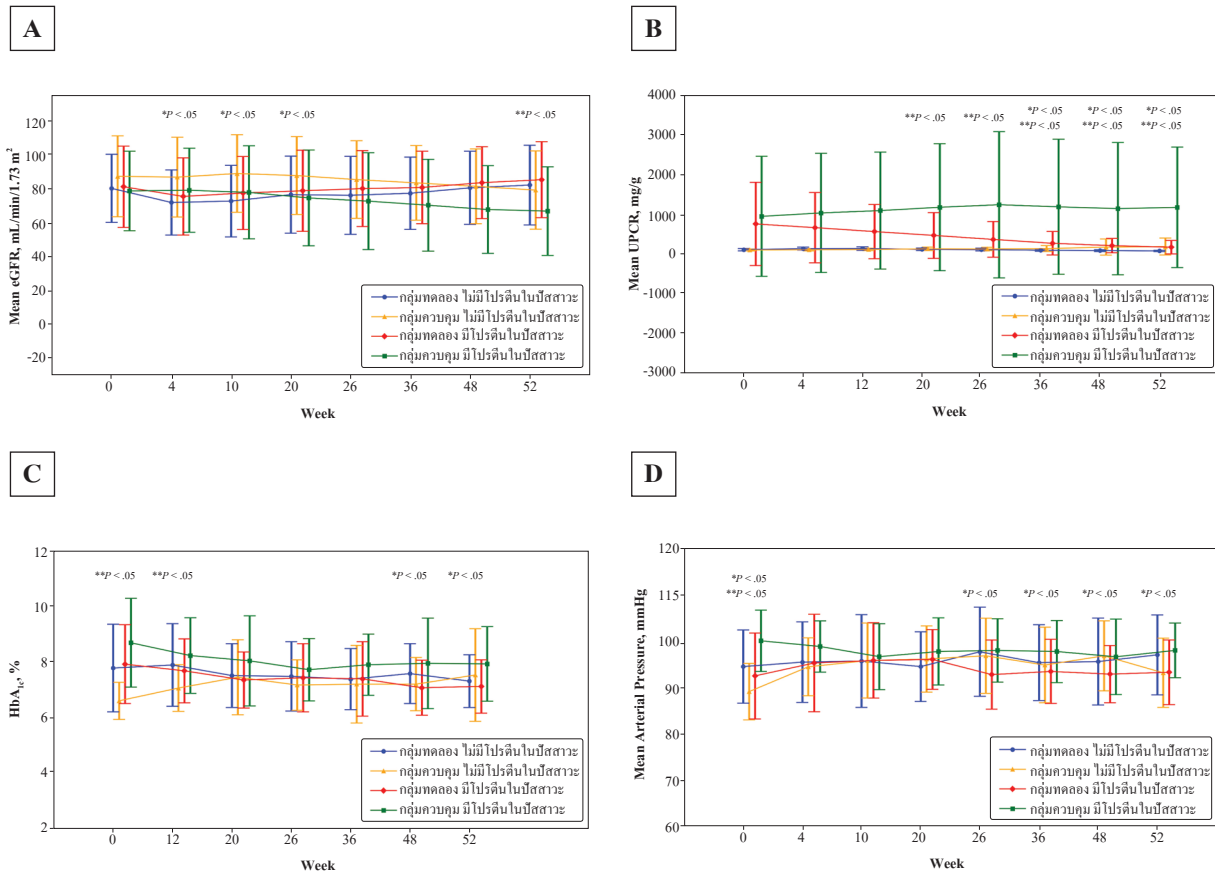
A, การเปลี่ยนแปลงของอัตราการกรองของไต

B, การเปลี่ยนแปลงของโปรตีนในปัสสาวะในปัสสาวะ

C, การเปลี่ยนแปลงของระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือด

D, การเปลี่ยนแปลงของความดันเลือดแดงเฉลี่ย

ภาพที่ 3. การเปลี่ยนแปลงของผู้ป่วยในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ตลอดระยะเวลาการติดตามที่ 52 สัปดาห์ โดยแบ่งย่อยศึกษาแยกกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีโปรตีนในปัสสาวะ (UPCR < 150 mg/g) กับกลุ่มผู้ป่วยที่มีโปรตีนในปัสสาวะ (UPCR ≥ 150 mg/g)



eGFR, estimated glomerular filtration rate; HbA_{1c}, hemoglobin A_{1c}; UPCR, urine protein creatinine ratio.

* ค่า *P* value ของกลุ่มไม่มีโปรตีนในปัสสาวะ (UPCR < 150 mg/g)

** ค่า *P* value ของกลุ่มมีโปรตีนในปัสสาวะ (UPCR ≥ 150 mg/g)

A, การเปลี่ยนแปลงของอัตราการกรองของไต

B, การเปลี่ยนแปลงของโปรตีนในปัสสาวะในปัสสาวะ

C, การเปลี่ยนแปลงของระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือด

D, การเปลี่ยนแปลงของความดันเลือดแดงเฉลี่ย

การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์พบว่า ไม่แตกต่างกัน ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม (*P* > 0.5) ได้แก่ ภาวะไตวายเฉียบพลัน (อัตราการกรองของไตลดลงมากกว่าร้อยละ 50) ในกลุ่มทดลอง จำนวน 2 คน คิดเป็นร้อยละ 3.28 และในกลุ่มควบคุม จำนวน 7 คน คิดเป็นร้อยละ 11.67 การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะในกลุ่มทดลอง จำนวน 6 คน คิดเป็นร้อยละ 9.84

และในกลุ่มควบคุม จำนวน 3 คน คิดเป็นร้อยละ 5 การติดเชื้อที่อวัยวะสืบพันธุ์ในกลุ่มทดลอง จำนวน 6 คน คิดเป็นร้อยละ 9.84 และในกลุ่มควบคุม จำนวน 1 คน คิดเป็นร้อยละ 1.67 ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำในกลุ่มทดลอง จำนวน 3 คน คิดเป็นร้อยละ 4.92 และในกลุ่มควบคุม จำนวน 8 คน คิดเป็นร้อยละ 13.33 (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	จำนวน (%)		P Value*
	กลุ่มทดลอง (n = 61)	กลุ่มควบคุม (n = 60)	
การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน	2 (3.28)	7 (11.67)	> .05
การบำบัดทดแทนไต	0	2 (3.33)	> .05
การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ	6 (9.84)	3 (5.0)	> .05
การติดเชื้อราที่อวัยวะสืบพันธุ์	6 (9.84)	1 (1.67)	> .05
ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ	3 (4.92)	8 (13.33)	> .05

* กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติเท่ากับ .05

อภิปรายผล

ในปัจจุบันยังมีผู้ป่วยเบาหวานจำนวนไม่น้อยแม้จะใช้ยาในกลุ่ม ACEI หรือ ARBs รวมถึงการรักษาด้วยยาอื่นๆ เพื่อควบคุมความดันโลหิตและระดับน้ำตาลในเลือดได้แล้ว แต่ยังไม่สามารถชะลอการลดลงของอัตราการกรองของไตและลดโปรตีนในปัสสาวะได้ดี รายงานการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ยา Empagliflozin สามารถชะลอการลดลงของอัตราการกรองของไตและสามารถลดระดับโปรตีนในปัสสาวะ¹¹ ซึ่งประชากรในการศึกษาส่วนใหญ่เป็นชาวยุโรปและมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในระดับสูง แต่เนื่องจากเป็นยาใหม่และราคาแพง ซึ่งยังไม่มีข้อมูลรายงานการศึกษาของประเทศไทยมาก่อน จึงมีความจำเป็นต่อการศึกษาในผู้ป่วยชาวไทยเพื่อเปรียบเทียบและประเมินผลของยา

ในการศึกษานี้ประชากรทุกคนเป็นชาวไทย ส่วนใหญ่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในระดับต่ำ โดยปัจจัยที่มีผลต่อการชะลอการเสื่อมของไตคือ ความดันเลือดแดงเฉลี่ย ซึ่งตลอดการศึกษาในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนี้พบว่า ไม่มีความแตกต่างกัน ($P > .05$) แต่เฉพาะกลุ่มทดลองในผู้ป่วยที่ค่าอัตราการกรองของไตมากกว่าหรือเท่ากับ $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ที่มีระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือดลดลงมากกว่ากลุ่มควบคุม ($P < .05$) เนื่องจากกลุ่มทดลองได้รับยา Empagliflozin ซึ่งเป็นยารักษาโรคเบาหวานในกลุ่มทดลองช่วงแรกของการได้รับยา Empagliflozin อัตราการกรองของไตลดลงต่ำสุดในสัปดาห์ที่ 4 โดยมี

ค่าเฉลี่ยอัตราการกรองของไตลดลง $6.94 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ซึ่งแตกต่างจากรายงานการศึกษาของ Zinman และคณะ¹⁰ ที่พบว่า ค่าเฉลี่ยอัตราการกรองของไตในสัปดาห์ที่ 4 ลดลงเพียง $3.28 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ หลังจากค่าเฉลี่ยอัตราการกรองของไตที่ลดลงอย่างรวดเร็วในช่วงสัปดาห์ที่ 4 จะค่อยๆ เพิ่มขึ้นจนใกล้เคียงค่าพื้นฐานเดิมเมื่อใช้ยาถึงสัปดาห์ที่ 48 ซึ่งแตกต่างจากรายงานการศึกษาของ Nauck²³ ที่พบว่า ค่าเฉลี่ยอัตราการกรองของไตจะกลับมาสู่ค่าพื้นฐานของผู้ป่วยได้เร็วกว่าในช่วงเวลาที่ 24 ถึง 26 สัปดาห์ โดยอัตราการกรองของไตลดลง พบได้ในระยะแรกของการได้รับยา Empagliflozin เนื่องจากเมื่อร่างกายไม่สามารถดูดกลับกลูโคสและโซเดียม ทำให้โซเดียมไปยังหลอดเลือดส่วนปลายลดลง เกิด Tubuloglomerular feedback ทำให้หลอดเลือดแดงเข้าไตหดตัว แต่ในระยะยาวเมื่อร่างกายกลับเข้าสู่ภาวะสมดุล อัตราการกรองของไตจะดีขึ้นเช่นเดียวกับยาในกลุ่ม ACEI หรือ ARBs²⁴ เมื่อสิ้นสุดการติดตามที่ 52 สัปดาห์ พบว่า กลุ่มทดลองมีค่าเฉลี่ยอัตราการกรองของไตเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่มีค่าเฉลี่ยอัตราการกรองของไตลดลง ($P < .05$) และผู้ป่วยในกลุ่มทดลองซึ่งได้รับยา Empagliflozin สามารถลดโปรตีนในปัสสาวะได้มากกว่าผู้ป่วยในกลุ่มควบคุม ($P < .05$) โดยโปรตีนในปัสสาวะยิ่งมากยิ่งเป็นสัญญาณถึงการเสื่อมของไตมากขึ้น^{7,8} ค่าเฉลี่ยโปรตีนในปัสสาวะลดลงในกลุ่มทดลองซึ่งต่างจากกลุ่มควบคุมที่มีค่าเพิ่มมากขึ้น ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับรายงานการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Wanner และคณะ²⁵ ซึ่งทำการเปรียบเทียบระหว่างยา Empagliflozin

ขนาด 10 mg และ 25 mg กับยาหลอกในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 (HbA_{1c} 7% - 9%) ติดตามนาน 192 สัปดาห์ พบว่าประชากรเกือบทั้งหมดในการศึกษา คิดเป็นร้อยละ 99.4 มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในระดับสูงและการศึกษาของ Neal และคณะ²⁶ ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 (HbA_{1c} 7% - 10%) จำนวน 10,142 คน พบว่า ร้อยละ 64.8 ของประชากรมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในระดับสูง และการศึกษาของ Wiviott และคณะ²⁷ ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 (HbA_{1c} 8.3%) จำนวน 17,160 คน โดยร้อยละ 41 ของประชากรมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในระดับสูง การศึกษาผลลัพธ์ทางไตเป็นผลลัพธ์ทุติยภูมิพบว่า ทั้ง 3 การศึกษาข้างต้นสามารถลดโปรตีนในปัสสาวะและชะลอการลดลงของอัตราการกรองของไต ลดการบำบัดทดแทนไตและการเสียชีวิตจากโรคไตได้ อย่างไรก็ตาม รายงานการศึกษาก่อนหน้านี้ส่วนใหญ่ของประชากรเป็นชาวยุโรปที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในระดับสูง^{10, 25, 26}

เมื่อแบ่งย่อยศึกษาแยกกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 60 mL/min/1.73 m² กับกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าอัตราการกรองของไตมากกว่าหรือเท่ากับ 60 mL/min/1.73 m² ติดตามนาน 52 สัปดาห์ พบว่า เฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 60 mL/min/1.73 m² เท่านั้นที่กลุ่มทดลองมีค่าเฉลี่ยอัตราการกรองของไตเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ลดลง ($P < .05$) โดยในกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าอัตราการกรองของไตมากกว่าหรือเท่ากับ 60 mL/min/1.73 m² ไม่พบความแตกต่างกัน ($P > .05$) ซึ่งยังไม่พบข้อมูลการศึกษาจากต่างประเทศที่ศึกษาแบ่งกลุ่มย่อยลักษณะนี้

เมื่อแบ่งย่อยศึกษาแยกผู้ป่วยที่ไม่มีโปรตีนในปัสสาวะ (UPCR < 150 mg/g) กับผู้ป่วยที่มีโปรตีนในปัสสาวะ (UPCR ≥ 150 mg/g) ติดตามนาน 52 สัปดาห์ พบว่า เฉพาะผู้ป่วยที่มีโปรตีนในปัสสาวะ (UPCR ≥ 150 mg/g) เท่านั้นที่กลุ่มทดลองมีค่าเฉลี่ยอัตราการกรองของไตเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ลดลง ($P < .05$) และทั้งในผู้ป่วยที่ไม่มีโปรตีนในปัสสาวะ (UPCR < 150 mg/g)

และผู้ป่วยที่มีโปรตีนในปัสสาวะ (UPCR ≥ 150 mg/g) ค่าเฉลี่ยของโปรตีนในปัสสาวะ (UPCR) ของกลุ่มทดลองลดลงแตกต่างกับกลุ่มควบคุมที่เพิ่มขึ้น ($P < .05$) ซึ่งยังไม่พบข้อมูลการศึกษาจากต่างประเทศที่ศึกษาแบ่งกลุ่มย่อยลักษณะเช่นเดียวกันนี้

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในการศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยมีอัตราการกรองของไตลดลงเล็กน้อย โดยเกิดในกลุ่มทดลองหลังได้รับยา Empagliflozin ในช่วง 4 สัปดาห์แรก แม้มีผลข้างเคียงไม่รุนแรง แต่ต้องใช้ยาอย่างระมัดระวัง เนื่องจากมีรายงานการศึกษาของ Nauck²³ ในผู้ป่วยที่ได้รับยา Empagliflozin ที่มีปัจจัยเสี่ยง เช่น ผู้ป่วยที่มีสถานะของเหลวในร่างกายน้อย (Hypovolemia) ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ACEIs หรือ ARBs หรือกลุ่มยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันเพิ่มขึ้นได้^{28, 29} ดังนั้น ผู้ป่วยในช่วง 4 สัปดาห์แรกหลังได้รับยา Empagliflozin จึงควรได้รับการเฝ้าระวังการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันอย่างใกล้ชิด เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ได้แก่ การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะหรือการติดเชื้อราที่อวัยวะสืบพันธุ์ไม่ได้เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ($P > .05$) ซึ่งต่างจากรายงานการศึกษาของ Liu และคณะ³⁰ ที่พบการติดเชื้อราที่อวัยวะสืบพันธุ์เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยา Empagliflozin ($P < .05$) แต่การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะไม่แตกต่างกัน ($P > .05$)

ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือ เนื่องจากยา Empagliflozin ราคาสูงมากและเป็นยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ ทำให้จำกัดจำนวนผู้ป่วยที่เข้ามาศึกษาในกลุ่มทดลอง จึงมีจำนวนผู้ป่วยในการศึกษานี้ไม่มาก การศึกษาติดตามผู้ป่วยในเวลารยะเวลานานไม่มากนัก ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งมีโรคร่วมและรับประทานยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ซึ่งอาจมีผลต่ออัตราการกรองของไต ดังนั้น การศึกษาในอนาคตอาจต้องศึกษาในประชากรจำนวนมากขึ้น รยะเวลานานมากขึ้นและคัดประชากรที่ใช้ยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ก่อนการศึกษาหรือระหว่างการศึกษานอกจากการศึกษาวิจัย

สรุปผล

การให้ยา Empagliflozin ในผู้ป่วยไทยที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ช่วยชะลอการเสื่อมของไต ช่วยเพิ่มอัตราการกรองของไต และลดโปรตีนในปัสสาวะได้ แต่ควรระมัดระวังการใช้ยา Empagliflozin ในช่วงแรก เนื่องจากพบการลดลงของอัตราการกรองของไตได้ ผลข้างเคียงจากยาที่สำคัญคือ การติดเชื้อบริเวณระบบสืบพันธุ์ การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ และภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ซึ่งไม่แตกต่างกับกลุ่มควบคุม อย่างไรก็ตาม ควรมีการศึกษาทางคลินิกเพื่อค้นหาประโยชน์และผลข้างเคียงในระยะยาวต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.พชญา เอ็งบริบูรณ์พงศ์ อาจารย์ ดร.วัลลภ ใจดี จากภาควิชาพื้นฐานสาธารณสุข คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา อาจารย์กานดา ทิวพัฒนานนท์ จากคณะเทคโนโลยีสารสนเทศ สถาบันเทคโนโลยีไทย-ญี่ปุ่น และ คุณรัตนา อุณหพันธุ อดีตหัวหน้างานอาชีวเวชกรรม โรงพยาบาลอุทัยธานี ที่กรุณาให้คำปรึกษา แนะนำ และช่วยวิเคราะห์ข้อมูลในการศึกษานี้ รวมทั้งผู้มีส่วนร่วมทุกท่านที่ให้ความช่วยเหลืออนุเคราะห์ และให้คำปรึกษา

References

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S14-S80. doi:10.2337/dc14-S014
2. Buyadaa O, Magliano DJ, Salim A, Koye DN, Shaw JE. Risk of rapid kidney function decline, all-cause mortality, and major cardiovascular events in nonalbuminuric chronic kidney disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43(1):122-129. doi:10.2337/dc19-1438
3. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, et al. US renal data system 2012 annual data report. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(1 Suppl 1):A7. doi:10.1053/j.ajkd.2012.11.031
4. Kerr M, Bray B, Medcalf J, O'Donoghue DJ, Matthews B. Estimating the financial cost of chronic kidney disease to the NHS in England. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27 Suppl 3(Suppl 3):iii73-iii80. doi:10.1093/ndt/gfs269
5. Parving HH, Persson F, Rossing P. Microalbuminuria: a parameter that has changed diabetes care. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;107(1):1-8. doi:10.1016/j.diabres.2014.10.014
6. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int*. 2004;65(6):2309-2320. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00653.x
7. Gorriz JL, Martinez-Castelao A. Proteinuria: detection and role in native renal disease progression. *Transplant Rev*. 2012;26(1):3-13. doi:10.1016/j.trre.2011.10.002
8. Cravedi P, Remuzzi G. Pathophysiology of proteinuria and its value as an outcome measure in chronic kidney disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(4):516-523. doi:10.1111/bcp.12104
9. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):870-878. doi:10.1056/NEJMoa011489
10. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720
11. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(11):845-854. doi:10.1016/S2213-8587(19)30256-6
12. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation*. 2016;134(10):752-772. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887
13. US Food and Drug Administration. FDA News Release: FDA approves



- Jardiance to reduce cardiovascular death in adults with type 2 diabetes. December 02, 2016. Accessed July 22, 2022. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-jardiance-reduce-cardio-vascular-death-adults-type-2-diabetes>
14. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1): S125-S150. doi:10.2337/dc21-S010
15. Ali O, Mohiuddin A, Mathur R, Dreyer G, Hull S, Yaqoob MM. A cohort study on the rate of progression of diabetic chronic kidney disease in different ethnic groups. *BMJ Open*. 2013;3(2): e001855. doi:10.1136/bmjopen-2012-001855
16. Clarke PM, Glasziou P, Patel A, et al. Event rates, hospital utilization, and costs associated with major complications of diabetes: a multicountry comparative analysis. *PLoS Med*. 2010;7(2):e1000236. doi:10.1371/journal.pmed.1000236
17. Parving HH, Lewis JB, Ravid M, Remuzzi G, Hunsicker LG; DEMAND investigators. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. *Kidney Int*. 2006;69(11):2057-2063. doi:10.1038/sj.ki.5000377
18. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(10):566-592. doi:10.1038/nrendo.2016.86
19. Unoki H, Takahashi A, Kawaguchi T, et al. SNPs in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes in East Asian and European populations. *Nat Genet*. 2008;40(9): 1098-1102. doi:10.1038/ng.208
20. Yasuda K, Miyake K, Horikawa Y, et al. Variants in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet*. 2008;40(9): 1092-1097. doi:10.1038/ng.207
21. Kasuga M. KCNQ1, a susceptibility gene for type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2011;2(6):413-414. doi:10.1111/j.2040-1124.2011.00178.x
22. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-612. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
23. Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:1335-1380. doi:10.2147/DDDT.S50773
24. Tang H, Li D, Zhang J, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and risk of adverse renal outcomes among patients with type 2 diabetes: a network and cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(8): 1106-1115. doi:10.1111/dom.12917
25. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323-334. doi:10.1056/NEJMoa1515920
26. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-657. doi:10.1056/NEJMoa1611925
27. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-357. doi:10.1056/NEJMoa1812389
28. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013; 159(4):262-274. doi:10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00007
29. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA strengthens kidney warnings for diabetes medicines canagliflozin (Invokana, Invokamet) and dapagliflozin (Farxiga, Xigduo XR). June 6, 2016. Accessed July 22, 2022. <https://www.fda.gov/media/98683/download>
30. Liu J, Li L, Li S, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on UTIs and genital infections in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):2824. doi:10.1038/s41598-017-02733-w.

Effects of Empagliflozin on Progression of Kidney Disease in Thai Type 2 Diabetes

Saksan Phawattanakul

Department of Medicine, Uthai Thani Hospital, Uthai Thani, Thailand

Background: Diabetic nephropathy is a major public health problem worldwide. Previous trials, empagliflozin improved slowed progression of chronic kidney disease in European patients.

Objective: To evaluate renoprotective effects of empagliflozin treatment compared with the other treatments in type 2 diabetic Thai patients.

Methods: This study included 121 diabetic nephropathy patients, and classified to the treatment group (61 patients, empagliflozin 25 mg) and the control group (60 patients, other diabetes drugs). Estimated glomerular filtration rate (eGFR) and urine protein creatinine ratio (UPCR) were monitored and recorded until complete 52 weeks of treatment.

Results: The outcome of 121 diabetic nephropathy patients after 52 weeks of treatment showed that the eGFR of the treatment group (3.13 mL/min/1.73 m²) was increased and vice versa it was decreased in the control group (9.78 mL/min/1.73 m²) ($P < .05$). The UPCR was decreased in the treatment group (331.6 mg/g) and vice versa it was increased in the control group (147.12 mg/g) ($P < .05$). There were similar rates of adverse events including acute renal failure, urinary tract infection, and hypoglycemia in both groups ($P > .05$).

Conclusions: The treatment of type 2 diabetes with empagliflozin could delay a decreasing of glomerular filtration rate and reducing of proteinuria among type 2 diabetic Thai patients.

Keywords: Diabetic nephropathy, Estimated glomerular filtration rate, Proteinuria, Progression of kidney disease

Rama Med J: doi:10.33165/rmj.2022.45.4.258675

Received: June 18, 2022 **Revised:** November 14, 2022 **Accepted:** December 16, 2022

Corresponding Author:

Saksan Phawattanakul
Department of Medicine,
Uthai Thani Hospital,
56 Rakkandee Road,
Uthai Mai, Mueang,
Uthai Thani 61000, Thailand.
Telephone: +66 5651 1081
+668 4506 9327
E-mail: sak698@yahoo.com

