



การเปรียบเทียบประสิทธิผลของยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors  
กับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มอื่นต่อการดำเนินไป  
ของโรคไตเรื้อรัง ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

โดย

นางสาวอภิสร่า ประชาโชติกุล



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก แผนก ก แบบ ก 1 ระดับปริญญาโทมหาบัณฑิต

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

ปีการศึกษา 2565

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยศิลปากร

การเปรียบเทียบประสิทธิผลของยากุ่ม SGLT-2 inhibitors  
กับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มอื่นต่อการดำเนินไป  
ของโรคไตเรื้อรัง ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก แผนก ก แบบ ก 1 ระดับปริญญาโทมหาบัณฑิต  
บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร  
ปีการศึกษา 2565  
ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยศิลปากร

COMPARISON OF EFFECTIVENESS BETWEEN SGLT-2 INHIBITORS  
AND NON-SGLT-2 INHIBITORS FOR PROGRESSION OF  
CHRONIC KIDNEY DISEASE IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for Master of Pharmacy (CLINICAL PHARMACY)  
Graduate School, Silpakorn University  
Academic Year 2022  
Copyright of Silpakorn University

หัวข้อ การเปรียบเทียบประสิทธิผลของยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors  
กับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มอื่นต่อการดำเนินไป  
ของโรคไตเรื้อรัง ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

โดย นางสาวอภิสร่า ประชาโชติกุล

สาขาวิชา เภสัชกรรมคลินิก แผนก ก แบบ ก 1 ระดับปริญญาโท

อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก เภสัชกร รองศาสตราจารย์ ดร. มนัส พงศ์ชัยเดชา

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม เภสัชกร ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ปิยรัตน์ พิมพ์สี

---

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร ได้รับพิจารณาอนุมัติให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา  
ตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

.....คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย (ผู้รักษาการแทน)  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สาธิต นิรติศัย)

พิจารณาเห็นชอบโดย

.....ประธานกรรมการ  
(เภสัชกร รองศาสตราจารย์ ดร. อรัญญ์ เจษฎาญาณเมธา)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก  
(เภสัชกร รองศาสตราจารย์ ดร. มนัส พงศ์ชัยเดชา)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม  
(เภสัชกร ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ปิยรัตน์ พิมพ์สี)

.....ผู้ทรงคุณวุฒิภายใน  
(เภสัชกรหญิง รองศาสตราจารย์ ดร. พรวัลย์ บุญเมือง)

620820002 : เกสัชกรรมคลินิก แผน ก แบบ ก 1 ระดับปริญญามหาบัณฑิต

คำสำคัญ : โรคเบาหวานชนิดที่ 2, SGLT-2 inhibitors, โรคไตเรื้อรัง, ปัจจัยที่ส่งผลต่อการดำเนินไปของโรคไต

นางสาว อภิสร่า ประชาโชติกุล: การเปรียบเทียบประสิทธิผลของยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors กับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มอื่นต่อการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก : เกสัชกร รองศาสตราจารย์ ดร. มนัส พงศ์ชัยเดชา

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 เป็นโรคไม่ติดต่อเรื้อรังชนิดหนึ่ง ซึ่งเป็นสาเหตุนำไปสู่การเกิดโรคไตเรื้อรัง พบรายงานผลการชะลอการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยากกลุ่ม sodium glucose co-transporter 2 (SGLT-2) inhibitors แต่ยังมีข้อมูลจำกัดในด้านการเปรียบเทียบประสิทธิผล dapagliflozin empagliflozin และยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่นๆ แบบโดยตรง งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์ เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลการชะลอการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรังระหว่างยา dapagliflozin empagliflozin และยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มอื่นที่ไม่ใช่ SGLT2-inhibitors (non-SGLT-2 inhibitors) ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับหรือไม่ได้รับยากกลุ่ม RAAS blockade และศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการทำงานของไตที่ลดลงในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 โดยศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors และยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มอื่นจำนวน 900 ราย เก็บข้อมูลตั้งแต่เดือน ตุลาคม พ.ศ. 2557 ถึงเดือน ตุลาคม พ.ศ. 2562 ณ สถาบันโรคทรวงอก โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มละ 300 ราย ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับยา dapagliflozin กลุ่มที่ได้รับยา empagliflozin และกลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors เปรียบเทียบประสิทธิผลการชะลอการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรังจากการทำงานของไตที่แย่ง โดยเก็บข้อมูลจากค่า อัตราการกรองของไต (estimated glomerular filtration rate; eGFR) ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 40 หรือระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้น 2 เท่า (doubling of serum creatinine) หรือการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย (ESRD)

จากการศึกษาพบว่าจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin และ empagliflozin ที่มีค่า eGFR ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 เท่ากับ 12 ราย (ร้อยละ 4.0) และ 7 ราย (ร้อยละ 2.3) ตามลำดับ ขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มอื่นพบถึง 21 ราย (ร้อยละ 7.0) ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.009$ ) และพบว่าจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ที่มีระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้น 2 เท่า เท่ากับ 1 ราย (ร้อยละ 0.17) ขณะที่ผู้ป่วยได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มอื่นพบ 2 ราย (ร้อยละ 0.7) แต่ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.220$ ) โดยไม่พบผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายรายใหม่ในผู้ป่วยทุกรายที่เข้าร่วม อีกทั้งพบว่าการได้รับยา empagliflozin ร่วมกับยากกลุ่ม RAAS blockade มีผลเสริมฤทธิ์การชะลอความสัมพันธ์ของไตจากการพิจารณาจากค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.021$ ) เมื่อวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการทำงานของไตที่ลดลงแบบ univariate พบว่า 1) ผู้ป่วยที่ได้รับยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors 2) ผู้ป่วยที่ได้รับยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ที่มีค่า FPG  $\geq 130$  mg/dl และมีค่า eGFR ระยะที่ 1 และ 2 จะมีความเสี่ยงที่ค่า eGFR จะลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 คิดเป็น (OR) 0.434 เท่า 0.485 เท่า 0.319 เท่า และ 1.990 เท่าของผู้ป่วยที่ได้รับยากกลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.010$ ,  $p = 0.032$ ,  $p = 0.011$ ,  $p = 0.039$  ตามลำดับ) และเมื่อวิเคราะห์แบบ multivariate พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors และผู้ป่วยที่มีค่า eGFR ระยะที่ 1 ที่ได้รับยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors จะมีความเสี่ยงที่ค่า eGFR จะลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 คิดเป็น (OR) 0.345 เท่า และ 0.347 เท่าของผู้ป่วยที่ได้รับยากกลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.002$ ,  $p = 0.019$  ตามลำดับ)

สรุปผลการวิจัย การได้รับยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors สามารถชะลอการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ได้ดีกว่ายาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มอื่น

620820002 : Major (CLINICAL PHARMACY)

Keyword : Type 2 diabetes, SGLT-2 inhibitors, chronic kidney disease, factors affecting progression of kidney disease

MISS APISARA PRACHACHOTIKUL : COMPARISON OF EFFECTIVENESS BETWEEN SGLT-2 INHIBITORS AND NON-SGLT-2 INHIBITORS FOR PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS THESIS ADVISOR : ASSOCIATE PROFESSOR MANAT PONGCHAIDECHA, Ph.D.

Type 2 diabetes is a non-communicable disease, leading to chronic kidney disease. There is limited existing evidence of delayed progression kidney disease in patients with type 2 diabetes that received sodium glucose co-transporter 2 (SGLT-2) inhibitors. This study aimed to compare the effectiveness of delay progression of kidney disease between dapagliflozin empagliflozin and another antidiabetic drug that were not SGLT2-inhibitors (non-SGLT-2 inhibitors) in patients receiving and not receiving RAAS blockade and to study the factors related to lowering kidney function in patients with type 2 diabetes. This study was a retrospective analytical in 900 patients with type 2 diabetes receiving SGLT-2 inhibitors and non-SGLT-2 inhibitors. Data were collected from October 2014 to October 2019 at Central Chest Institute of Thailand. The patients were divided into 3 groups, each group have 300 patients i.e., dapagliflozin, empagliflozin, and non-SGLT-2 inhibitors. Effectiveness of delay progression kidney disease was estimated renal worsening function defined as decline of eGFR at least 40% from baseline or doubling of serum creatinine or end-stage renal disease (ESRD).

Our findings found eGFR of the patients in the dapagliflozin group (n =12; 4.0%), the empagliflozin group (n =7; 2.3%) and the non-SGLT-2 inhibitors group (n = 21; 7.0%) had significantly lower than the baseline at least 40% ( $p = 0.009$ ). It was also found 1 patient (0.17%) in the SGLT-2 inhibitors group and 2 patients (0.7%) in the non-SGLT-2 inhibitors group had a doubling of serum creatinine ( $p = 0.220$ ). None of the ESRD patients found in the study. The combination of empagliflozin and RAAS blockade have been shown to significantly slow the progression of chronic kidney disease ( $p = 0.021$ ). According to a univariate analysis of the factors related to lower kidney function, it was found as follows. 1) the SGLT-2 inhibitors group and 2) the SGLT-2 inhibitors group with FPG  $\geq 130$  mg/dl and eGFR at stage 1 and 2 were found to be associated with a reduced risk of a decline eGFR at least 40% from baseline, OR 0.434 ( $p = 0.010$ ), 0.485 ( $p = 0.032$ ) and 0.319 ( $p = 0.01$ , respectively, as compared with OR 1.990 ( $p=0.039$ ) of the non-SGLT-2 inhibitors group. In addition, multivariate analysis also revealed that the SGLT-2 inhibitors group and patients with eGFR at stage 1 in the SGLT-2 inhibitors group were found to be associated with a reduced risk of a decline eGFR at least 40% from baseline, OR 0.345 ( $p = 0.002$ ) and 0.347 ( $p = 0.019$ ), respectively. In conclusion, SGLT-2 inhibitors could delay the progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes better than non-SGLT-2 inhibitors.

## กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์เล่มนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี ต้องขอขอบพระคุณอาจารย์ที่ปรึกษาหลัก คือ เกสัชกร รองศาสตราจารย์ ดร.มนัส พงศ์ชัยเดชา ที่คอยให้คำแนะนำ ชี้แนะแนวทางและช่วยปรับปรุงแก้ไขข้อบกพร่องของวิทยานิพนธ์เล่มนี้ และขอบพระคุณ เกสัชกร ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ปิยรัตน์ พิมพ์สี อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ที่สอนผู้วิจัยทุกอย่างตั้งแต่เริ่มต้นจนถึงปัจจุบัน รวมทั้งคอยเชิญชวนเอาใจใส่ และให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยเสมอมา

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณประธานกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ คือ เกสัชกร รองศาสตราจารย์ ดร.อรัญญ์ เจษฎาญาณเมธา และผู้ทรงคุณวุฒิภายใน คือ เกสัชกรหญิง รองศาสตราจารย์ ดร.พรวิไล บุญเมือง ที่ให้คำแนะนำ รวมถึงตรวจแก้ไขวิทยานิพนธ์เล่มนี้ให้ถูกต้องสมบูรณ์ยิ่งขึ้น

นอกจากที่กล่าวมาข้างต้นแล้ว ผู้วิจัยขอขอบพระคุณคณาจารย์ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากรที่ชี้แนะแนวทางในการทำวิทยานิพนธ์เล่มนี้ รวมถึง คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากรและสถาบันโรคทรวงอกที่สนับสนุนทุนการวิจัย และทุนการศึกษา สุดท้ายนี้ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดา พี่สาว ที่ให้กำลังใจเสมอมา และขอบคุณ พี่ๆ เพื่อนๆ และน้องๆ ที่คอยสนับสนุน ช่วยเหลือ ให้คำปรึกษา แนะนำแนวทางและให้กำลังใจผู้วิจัยมา โดยตลอด

นางสาว อภิสรา ประชาโชติกุล

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญรูป.....	ฎ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
วัตถุประสงค์การวิจัย.....	3
สมมติฐานการวิจัย.....	4
นิยามศัพท์เฉพาะ.....	4
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	6
กรอบแนวคิดของการวิจัย.....	6
บทที่ 2 วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	7
1. โรคเบาหวานชนิดที่ 2.....	7
2. ยาที่ใช้รักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2.....	9
3. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2.....	13
4. โรคไตเรื้อรังและปัจจัยที่มีผลต่อการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง.....	19
5. ยากลุ่ม sodium glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT-2 inhibitors) กับการจัดการ ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2.....	24
6. ยากลุ่ม Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors และยากลุ่ม Angiotensin Receptor Blockers ต่อผลลัพธ์ด้านไต.....	35



บทที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย .....	54
รูปแบบการวิจัย.....	54
ขอบเขตการวิจัย .....	54
เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง.....	54
ขนาดตัวอย่างการวิจัย .....	55
ประชากรและกลุ่มตัวอย่างการวิจัย .....	56
ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย .....	58
เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูลการวิจัย.....	59
เครื่องมือที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล.....	59
สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล.....	59
จริยธรรมการวิจัย.....	60
บทที่ 4 ผลการวิจัย .....	61
ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย.....	61
ส่วนที่ 2 ผลลัพธ์ต่อการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง .....	66
ส่วนที่ 3 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการทำงานของไตที่ลดลงในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2.....	72
ส่วนที่ 4 อัตรารอดชีพของการเกิดค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40.....	77
ส่วนที่ 5 ผลลัพธ์ของการลดระดับน้ำตาลในเลือด เมื่องดอาหารมาแล้วอย่างน้อย 8 ชั่วโมง (fasting plasma glucose; FPG) ระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือดช่วง 2-3 เดือนที่ผ่านมา (HbA1C) และ น้ำหนักตัว ในผู้ป่วยที่ได้รับยาากลุ่ม SGLT-2 inhibitors กับยาากลุ่ม non- SGLT-2 inhibitors .....	78
บทที่ 5 อภิปรายและสรุปผลการวิจัย .....	86
ส่วนที่ 1 อภิปรายผลการวิจัย .....	86
ส่วนที่ 2 สรุปผลการวิจัย .....	91
ส่วนที่ 3 ประโยชน์ที่ได้รับจากการวิจัย.....	91
ส่วนที่ 4 ข้อจำกัดการวิจัย .....	91

ส่วนที่ 5 ข้อเสนอแนะ.....	92
รายการอ้างอิง.....	93
ภาคผนวก .....	99
ภาคผนวก ก การคำนวณขนาดตัวอย่างการวิจัย .....	100
ภาคผนวก ข แบบเก็บข้อมูลงานวิจัย.....	101
ภาคผนวก ค เอกสารรับรองโครงการวิจัย .....	103
ประวัติผู้เขียน .....	105



## สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 แสดงระยะของค่า eGFR .....	4
ตารางที่ 2 เกณฑ์ในการวินิจฉัยผู้ป่วยโรคเบาหวาน .....	13
ตารางที่ 3 เป้าหมายการรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวาน.....	13
ตารางที่ 4 แสดงระยะของโรคไตเรื้อรังและระดับความเสี่ยงของการเกิดภาวะแทรกซ้อน พิจารณา จากค่า GFR และ albuminuria .....	20
ตารางที่ 5 แสดงเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ของยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors.....	26
ตารางที่ 6 แสดงเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics) ของยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors.....	27
ตารางที่ 7 ตารางสรุปบททวนวรรณของยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ยากลุ่ม angiotensin- converting enzyme Inhibitors (ACEIs) และยากลุ่ม angiotensin receptor blockers (ARBs) ต่อผลลัพธ์ด้านไต .....	39
ตารางที่ 8 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยในงานวิจัย .....	64
ตารางที่ 9 แสดงการเปรียบเทียบประสิทธิผลการลดการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง ในผู้ป่วยเบาหวาน ชนิดที่ 2 ที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors และ non-SGLT-2 inhibitors.....	67
ตารางที่ 10 แสดงการเปรียบเทียบประสิทธิผลการลดการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง ในผู้ป่วย เบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยา dapagliflozin, empagliflozin และ non-SGLT-2 inhibitors .....	68
ตารางที่ 11 แสดงการเปรียบเทียบค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 ของยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors และ non-SGLT-2 inhibitors.....	70
ตารางที่ 12 แสดงการเปรียบเทียบค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 ของยา Dapagliflozin และ non-SGLT-2 inhibitors .....	70
ตารางที่ 13 แสดงการเปรียบเทียบค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 ของยา Empagliflozin และ non-SGLT-2 inhibitors .....	70
ตารางที่ 14 แสดงการเปรียบเทียบค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 ของยา Empagliflozin และยา dapagliflozin .....	71

ตารางที่ 15 แสดงการเปรียบเทียบการเกิดค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 ในผู้ป่วย 3 กลุ่มที่ได้รับยากลุ่ม ACEIs หรือยากลุ่ม ARBs ร่วมด้วย .....	72
ตารางที่ 16 แสดงปัจจัยที่สัมพันธ์กับการพบค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา SGLT-2 inhibitors และ non-SGLT-2 inhibitors .....	74
ตารางที่ 17 แสดงปัจจัยที่สัมพันธ์กับการพบค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin และ non-SGLT-2 inhibitors.....	75
ตารางที่ 18 แสดงปัจจัยที่สัมพันธ์กับการพบค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา empagliflozin และ non-SGLT-2 inhibitors .....	76
ตารางที่ 19 แสดงปัจจัยที่สัมพันธ์กับการพบค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin และ empagliflozin.....	76
ตารางที่ 20 แสดงประสิทธิผลและการวิเคราะห์ความแตกต่างประสิทธิผลของการลด FPG ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin, empagliflozin และยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors ที่ระยะเวลาต่างๆ.....	80
ตารางที่ 21 แสดงประสิทธิผลและการวิเคราะห์ความแตกต่างประสิทธิผลของการลด HbA1C ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin, empagliflozin และ ยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors ที่ระยะเวลาต่างๆ.....	83
ตารางที่ 22 แสดงประสิทธิผลและการวิเคราะห์ความแตกต่างประสิทธิผลของการลดน้ำหนักตัว ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin, empagliflozin และ ยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors ที่ระยะเวลาต่างๆ.....	85

## สารบัญรูป

หน้า

รูปที่ 1 แสดงหลักการรักษาด้วยยาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ตามแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน พ.ศ. 2560.....	17
รูปที่ 2 แสดงหลักการรักษาด้วยยาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ตามแนวทางของ American Diabetes Association พ.ศ. 2563 (ADA 2020).....	18
รูปที่ 3 แสดงการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม angiotensin-converting enzyme Inhibitors (ACEIs) และ angiotensin receptor blockers (ARBs).....	36
รูปที่ 4 แสดงกลุ่มตัวอย่างในการวิจัย.....	57
รูปที่ 5 แสดงกลุ่มตัวอย่างในการวิจัยตามเกณฑ์การคัดเข้าและคัดออกจากการวิจัย.....	63
รูปที่ 6 แสดงผลของอัตราการรอดชีพของการเกิดค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 เปรียบเทียบระหว่างยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors และ non-SGLT-2 inhibitors .....	77
รูปที่ 7 แสดงผลของอัตราการรอดชีพของการเกิดค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 เปรียบเทียบระหว่างยา dapagliflozin, empagliflozin และ non-SGLT-2 inhibitors .....	78
รูปที่ 8 แสดงประสิทธิผลของการลด FPG ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin, empagliflozin และยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors.....	79
รูปที่ 9 แสดงประสิทธิผลของการลด HbA1C ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin, empagliflozin และยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors.....	82
รูปที่ 10 แสดงประสิทธิผลของการลดน้ำหนักตัว ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin, empagliflozin และยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors.....	84

## บทที่ 1

### บทนำ

#### ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (diabetes mellitus type 2) เป็นโรคไม่ติดต่อเรื้อรังชนิดหนึ่ง ที่พบอุบัติการณ์มากขึ้นในปัจจุบัน ในปี พ.ศ. 2562 มีผู้ป่วยโรคเบาหวานทั่วโลกจำนวน 463 ล้านคน และคาดว่าจะมีผู้ป่วยโรคเบาหวานใหม่เพิ่มขึ้นอีกประมาณร้อยละ 10.2 ในปี พ.ศ. 2573<sup>(1)</sup> สำหรับประเทศไทยนั้น ในปี พ.ศ. 2562 พบผู้ป่วยโรคเบาหวาน 4.2 ล้านคน และคาดว่าจะเพิ่มขึ้นอีก ร้อยละ 17 ในปี พ.ศ. 2573 โดยพบอัตราการเสียชีวิตจากโรคเบาหวานประมาณ 110 คน<sup>(2)</sup>

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (diabetes mellitus type 2) มีพยาธิสภาพจากภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistance) ร่วมกับตับอ่อนหลังอินซูลินน้อยกว่าปกติ เป็นผลให้มีระดับน้ำตาลในเลือดสูง ซึ่งจะนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ ได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery disease) โรคหลอดเลือดสมอง (stroke) โรคหลอดเลือดส่วนปลายอุดตัน (peripheral vascular disease) ภาวะแทรกซ้อนที่จอประสาทตา (retinopathy) ภาวะแทรกซ้อนที่เส้นประสาท (neuropathy) และภาวะแทรกซ้อนที่ไต (nephropathy) นำไปสู่การเกิดโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease; CKD)<sup>(3)</sup> โดยพบผู้ป่วยเบาหวานที่พัฒนาไปสู่การเกิดโรคไตร้อยละ 42.3 และเสียชีวิตจากการเป็นโรคเบาหวานร่วมกับโรคไตร้อยละ 31.1<sup>(4)</sup>

แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการจัดการโรคเบาหวานในปัจจุบัน แนะนำทั้งการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมชีวิต (lifestyle modification) และการรักษาด้วยยาลดระดับน้ำตาลในเลือดประกอบกัน เพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในช่วงเป้าหมายของการรักษา<sup>(5)</sup> หากพิจารณาเฉพาะการรักษาด้วยยา พบว่ายาลดระดับน้ำตาลในเลือด ซึ่งมีหลายกลุ่มแตกต่างกันขึ้นอยู่กับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ได้รับการพัฒนาขึ้น เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลในเลือด เช่น Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 receptor agonists) และ ยาในกลุ่ม Sodium glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT-2 inhibitors) สำหรับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors นอกจากมี ประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลในเลือดทั้ง ระดับน้ำตาลในเลือด เมื่องดอาหารมาแล้วอย่างน้อย 8 ชั่วโมง (fasting plasma glucose; FPG) และ ระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือดช่วง 2-3 เดือนที่ผ่านมา (Hemoglobin A1C; HbA1C) ยังพบว่ามีฤทธิ์ชะลอการเสื่อมของไตอีกด้วย<sup>(6)</sup>

ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ประกอบด้วยยา canagliflozin dapagliflozin และ empagliflozin มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยายับยั้ง Sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) ที่ proximal convoluted tubule ที่ไต ส่งผลให้น้ำตาลถูกดูดกลับ น้อยลงและขับออกมาในปัสสาวะมากขึ้น (glucosuria) พร้อมกับโซเดียม (natriuresis) จึงมี

ผลลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ จากการศึกษานี้ของ Thomas และคณะในปีพ.ศ. 2561 พบว่าสามารถลด fasting plasma glucose (FPG) 1-2 mmol/L และลด hemoglobin A1C (HbA1C) ได้ร้อยละ 0.6-0.9 เมื่อเทียบกับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่น<sup>(7)</sup> สำหรับฤทธิ์ชะลอการเสื่อมของไตเป็นผลสืบเนื่องจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยากลุ่มนี้ กล่าวคือ ยา SGLT2-inhibitors จะไปยับยั้งการดูดกลับ ทั้งน้ำตาล และ Na<sup>+</sup> ที่ proximal tubule ส่งผลให้ Na<sup>+</sup> ส่วนที่ไม่ถูกดูดกลับไหลไปที่ macular densa เพิ่มขึ้น ทำให้ afferent arteriole หดตัว จึงลดภาวะ glomerular hyperfiltration และลดการเกิดการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะ (proteinuria)<sup>(8)</sup> โดยจากการศึกษาทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) และการวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ชะลอการเสื่อมของไตได้ร้อยละ 45<sup>(9)</sup> ลดการรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะ จากค่าของ urine albumin-to-creatinine ratio (UACR) เท่ากับ -14.64 mg/g ลดความเสี่ยงของการรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะเล็กน้อย (microalbuminuria) ได้ร้อยละ 31 ลดการรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะปริมาณมากขึ้น (macroalbuminuria) ได้ร้อยละ 51 และลดความเสี่ยงของการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย (end-stage renal disease; ESRD) เท่ากับร้อยละ 30<sup>(10)</sup>

จากการศึกษาของ Hirai และคณะในปีพ.ศ. 2563 เพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors เพิ่มเข้าไปในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ใช้ยากลุ่ม renin-angiotensin aldosterone system (RAAS) blockade โดยประเมินการเปลี่ยนแปลงค่า eGFR ที่ระยะเวลาก่อนและหลัง 12 เดือนจากค่า eGFR เริ่มต้น พบว่า การได้รับยา SGLT-2 inhibitors มีการเปลี่ยนแปลงค่า eGFR ที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors โดยการเปลี่ยนแปลงค่า eGFR ที่ 12 เดือนก่อนได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ร่วมกับ RAAS blockade เท่ากับ  $-8.6 \pm 12.5$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>/year และเมื่อได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ร่วมกับ RAAS blockade ที่ 12 เดือน มีค่าการเปลี่ยนแปลง eGFR เท่ากับ  $-2.6 \pm 5.0$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>/year ส่วนผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ไม่พบความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงค่า eGFR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.57$ )<sup>(11)</sup> พบรายงานอาการอันไม่พึงประสงค์จากยากลุ่มนี้ ได้แก่ การติดเชื้อที่ทางเดินปัสสาวะ จากยา empagliflozin ร้อยละ 18.2 และ dapagliflozin ร้อยละ 1.5 การติดเชื้อที่อวัยวะสืบพันธุ์ จากยา empagliflozin ร้อยละ 6.5 และ dapagliflozin ร้อยละ 0.9 ภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตนจากยา empagliflozin ร้อยละ 0.1 และ dapagliflozin ร้อยละ 0.3<sup>(12),(13)</sup>

จากการทบทวนวรรณกรรม พบว่าปัจจุบันยังขาดการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลการชะลอการเสื่อมของไตระหว่าง dapagliflozin empagliflozin และยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มอื่นที่ไม่ใช่ SGLT2-inhibitor ทั้งในลักษณะการใช้ยาดังกล่าวข้างต้นร่วมกับยากลุ่ม RAAS

blockade การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์ เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลการชะลอการเสื่อมของไต ระหว่าง dapagliflozin empagliflozin และยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มอื่นที่ไม่ใช่ SGLT2-inhibitors ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากกลุ่ม RAAS blockade และไม่ได้รับยากกลุ่ม RAAS blockade และศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการทำงานของไตที่ลดลงในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เพื่อนำไปประยุกต์ในการเลือกใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 แบบเฉพาะราย และใช้เป็นข้อมูลในการลดปัจจัยที่สัมพันธ์กับการทำงานของไตที่ลดลงในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

### วัตถุประสงค์การวิจัย

- **วัตถุประสงค์หลัก**

1. เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลการลดการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors (dapagliflozin และ empagliflozin) และยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่น (non-SGLT-2 inhibitors)

2. เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของการได้รับยากกลุ่ม ACEIs หรือ ARBs ร่วมด้วยต่อการลดการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors (dapagliflozin และ empagliflozin) และยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่น (non-SGLT-2 inhibitors)

3. เพื่อศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการทำงานของไตที่ลดลงในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

- **วัตถุประสงค์รอง**

1. เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลการลดระดับน้ำตาลในเลือด (fasting plasma glucose; FPG) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors (dapagliflozin และ empagliflozin) และยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่น (non-SGLT-2 inhibitors)

2. เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลการลดระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือด (HbA1C) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors (dapagliflozin และ empagliflozin) และยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่น (non-SGLT-2 inhibitors)

3. เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลการลดน้ำหนักตัวในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors (dapagliflozin และ empagliflozin) และยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่น (non-SGLT-2 inhibitors)



### สมมติฐานการวิจัย

1. ประสิทธิภาพการลดการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยา กลุ่ม SGLT-2 inhibitors (dapagliflozin และ empagliflozin) เทียบกับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่น (non-SGLT-2 inhibitors) มีความแตกต่างกัน

2. ประสิทธิภาพการลดการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยา กลุ่ม SGLT-2 inhibitors (dapagliflozin และ empagliflozin) ร่วมกับ ยา กลุ่ม ACEIs หรือ ARBs มีความแตกต่างกัน

3. ประสิทธิภาพการลดระดับน้ำตาลในเลือด (fasting plasma glucose; FPG) และการลดระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือด (HbA1C) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยา กลุ่ม SGLT-2 inhibitors (dapagliflozin และ empagliflozin) เทียบกับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่น (non-SGLT-2 inhibitors) มีความแตกต่างกัน

4. ประสิทธิภาพการลดน้ำหนักตัวในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยา กลุ่ม SGLT-2 inhibitors (dapagliflozin และ empagliflozin) เทียบกับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่น (non-SGLT-2 inhibitors) มีความแตกต่างกัน

### นิยามศัพท์เฉพาะ

1. โรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease) หมายถึง ความผิดปกติด้านโครงสร้างหรือการทำงานของไต โดยงานวิจัยนี้คือ การมีอัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate; GFR)  $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  ติดต่อกันเกิน 3 เดือน สามารถจำแนกระยะของโรคเป็น 5 ระยะตามค่า GFR **ดังตารางที่ 1** <sup>(14)</sup>

ตารางที่ 1 แสดงระยะของค่า eGFR

ระยะ	ลักษณะ	GFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )
1	Kidney damage with normal or increased GFR	$\geq 90$
2	Mild reduction in GFR	60 - 89
3a	Mild to moderate reduction in GFR	45 - 59
3b	Moderate to severe reduction in GFR	30 - 44
4	Severe reduction in GFR	15 - 29
5	Kidney failure	$< 15$

2. โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย (end-stage renal disease; ESRD) คือ ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy; RRT) ได้แก่ การล้างไตช่องท้อง (peritoneal dialysis) การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) หรือ การผ่าตัดปลูกถ่ายไต (kidney transplantation)<sup>(14)</sup>

3. การรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะเล็กน้อย (microalbuminuria) คือการมีโปรตีนอัลบูมินออกมาในปัสสาวะ (albumin to creatinine ratio; ACR) 30 - 300 มิลลิกรัมต่อกรัม (mg/g)<sup>(14)</sup>

4. การรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะปริมาณมากขึ้น (macroalbuminuria) คือการมีโปรตีนอัลบูมินออกมาในปัสสาวะ (albumin to creatinine ratio; ACR) > 300 มิลลิกรัมต่อกรัม (mg/g)<sup>(14)</sup>

5. การดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง หมายถึง การทำงานของไตที่แย่งลง หรือเสียชีวิตด้วยโรคไต โดยเก็บข้อมูลจากค่า อัตราการกรองของไต (estimated glomerular filtration rate; eGFR) ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 40 หรือระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้น 2 เท่า (doubling of serum creatinine) หรือการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย (ESRD)

6. sodium glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT-2 inhibitors) ในงานวิจัยนี้คือ ยา dapagliflozin และ empagliflozin

7. non-SGLT-2 inhibitors คือ ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่นที่ไม่ใช่ยา dapagliflozin และ empagliflozin

8. ยากลุ่ม Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs) ได้แก่ enalapril, ramipril และ accupril

9. ยากลุ่ม Angiotensin Receptor Blockers (ARBs) ได้แก่ azilsartan, candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan และ valsartan

10. fasting plasma glucose (FPG) คือ ระดับน้ำตาลในเลือด เมื่องดอาหารมาแล้วอย่างน้อย 8 ชั่วโมง<sup>(15)</sup>

11. Hemoglobin A1C (HbA1C) คือ ระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือดช่วง 2-3 เดือนที่ผ่านมา<sup>(15)</sup>

12. บัญชีจำแนกทางสถิติระหว่างประเทศของโรคและปัญหาสุขภาพที่เกี่ยวข้อง ฉบับทบทวนครั้งที่ 10 (International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems 10<sup>th</sup> Revision; ICD-10) หมายถึง รหัสโรคเบาหวาน (E10-E14) โดยในงานวิจัยนี้จะใช้รหัส E 11 หมายถึงผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2<sup>(16)</sup>

### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

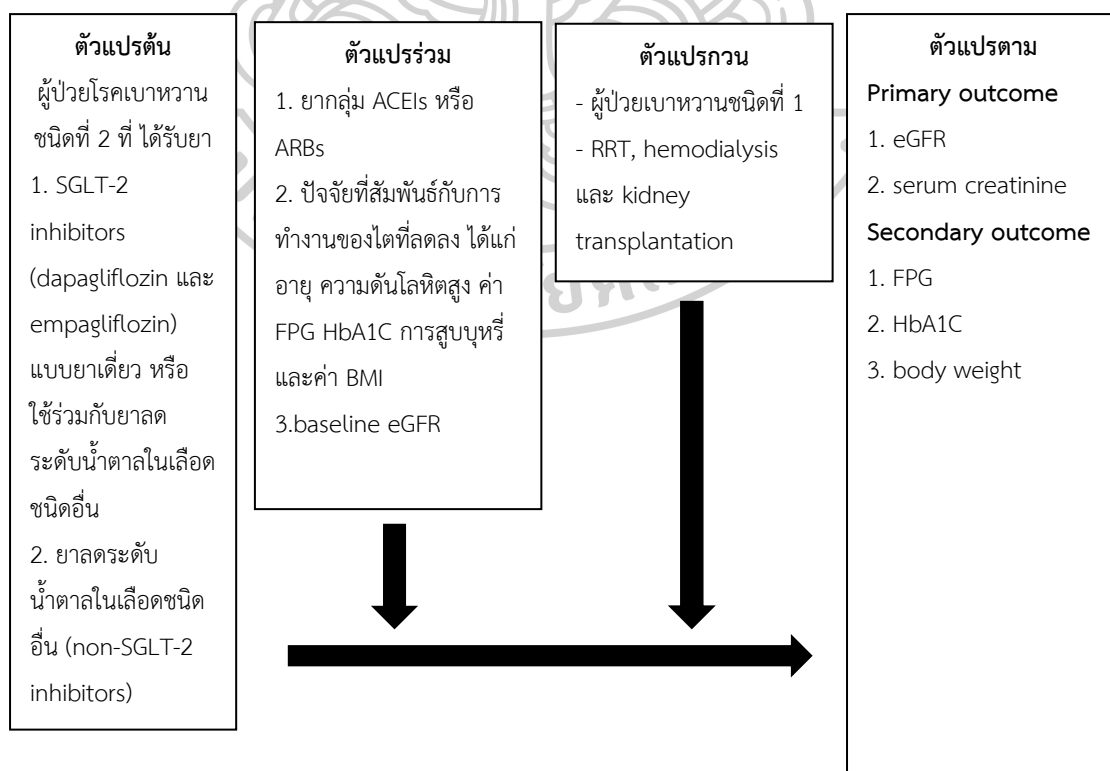
1. เพื่อทราบ ประสิทธิภาพของยาในกลุ่ม SGLT2-inhibitor (dapagliflozin และ empagliflozin) ในการลดการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง เพื่อใช้เป็นข้อมูลในการตัดสินใจเลือกใช้ยา รักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 แบบเฉพาะราย

2. เพื่อใช้เป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจ การใช้ยากลุ่ม ACEIs หรือ ARBs ร่วมกับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors (dapagliflozin และ empagliflozin) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 แบบเฉพาะ ราย

3. เพื่อทราบปัจจัยที่สัมพันธ์กับการทำงานของไตที่ลดลงในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และ นำข้อมูลไปใช้ในการลดปัจจัยที่ส่งผลต่อการทำงานของไต

4. เพื่อทราบประสิทธิภาพการลดระดับน้ำตาลในเลือด เมื่องดอาหารมาแล้วอย่างน้อย 8 ชั่วโมง (fasting plasma glucose; FPG) ระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือดช่วง 2-3 เดือนที่ผ่านมา (HbA1C) และ น้ำหนักตัว เพื่อใช้เป็นข้อมูลในการตัดสินใจเลือกใช้ยารักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 แบบเฉพาะราย

### กรอบแนวคิดของการวิจัย



## บทที่ 2 วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัยนี้ ประกอบด้วย

1. โรคเบาหวานชนิดที่ 2
2. ยาที่ใช้รักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2
3. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2
4. โรคไตเรื้อรังและปัจจัยที่มีผลต่อการดำเนินไปของโรคไต
5. ยากลุ่ม sodium glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT-2 inhibitors) กับการจัดการผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2
6. ยากลุ่ม Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors และ Angiotensin Receptor Blockers ต่อผลลัพธ์ด้านไต

### 1. โรคเบาหวานชนิดที่ 2

เกิดจากภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistant) ส่งผลให้กล้ามเนื้อลดการดูดกลับของน้ำตาล เพิ่มการสลายไขมัน จึงเกิดการสะสมของไขมัน ส่งผลให้ผู้ป่วยอ้วนขึ้น มีการหลั่ง insulin น้อยกว่าปกติ จากการทำงานของเบต้าเซลล์ที่ตับอ่อนถูกทำลาย มีการสร้างน้ำตาลจากตับ (gluconeogenesis) มากกว่าปกติ และมีการเพิ่มของ sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) ที่ไต จึงเพิ่มการดูดกลับของน้ำตาลที่ไต ส่งผลให้น้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) โดยจะแสดงอาการปัสสาวะบ่อย เนื่องจากน้ำตาลที่มีมากในเลือด ไตไม่สามารถดูดกลับได้หมดจึงถูกขับออกมาทางปัสสาวะ พร้อมกับดื่มน้ำในร่างกายออกมา หากผู้ป่วยมีน้ำตาลในเลือดสูงมากจะยิ่งส่งผลให้ปัสสาวะบ่อยขึ้น มีอาการกระหายน้ำมากผิดปกติ จากการที่ร่างกายสูญเสียน้ำตาลตอนปัสสาวะออกไปและมีอาการอ่อนเพลียร่วมด้วย หากผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในช่วงเป้าหมายของการรักษาได้ จะนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery disease) โรคหลอดเลือดสมอง (stroke) โรคหลอดเลือดส่วนปลายอุดตัน (peripheral vascular disease) ภาวะแทรกซ้อนที่จอประสาทตา (retinopathy) ภาวะแทรกซ้อนที่เส้นประสาท (neuropathy) และ ภาวะแทรกซ้อนที่ไต (nephropathy)<sup>(17)</sup>

ภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวานแบ่งออกเป็น<sup>(3)</sup>

1. ภาวะแทรกซ้อนที่หลอดเลือดขนาดเล็ก (microvascular complication) โดยความเสี่ยงของการเกิดขึ้นกับระยะเวลาและความรุนแรงของการมีน้ำตาลในเลือดสูง ได้แก่

1.1 ภาวะแทรกซ้อนที่จอประสาทตา (retinopathy) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคเบาหวาน เกิดจากกระบวนการ polyol pathway กล่าวคือ เมื่อน้ำตาลในเลือดสูง ส่งผลให้ aldose reductase เปลี่ยนน้ำตาลไปเป็น sorbitol เกิด osmotic stress ดึงดูดน้ำเข้าไปในเลนส์ตา เกิดการขยายของตัวเลนส์ที่ตาส่งผลให้เกิดต้อกระจกได้ มีอาการบวมของเรตินาจากเส้นเลือดแตก จะเห็นเงาดำบังเวลามองภาพ หากไม่รักษาจะทำให้ผู้ป่วยตาบอดได้

1.2 ภาวะแทรกซ้อนที่ไต (nephropathy) เป็นสาเหตุนำไปสู่การเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย เกิดจาก glomerular basement membrane มีความหนาเพิ่มมากขึ้น ส่งผลให้เลือดไหลเวียนน้อยลง และลดการกรองของ glomerulus (กลุ่มของหลอดเลือดฝอยที่ไต) เกิดความดันสูงภายในหลอดเลือดไต (intraglomerular hypertension) ส่งผลให้มีโปรตีนอัลบูมินรั่วออกมาจากปัสสาวะ จะพบปัสสาวะเป็นฟอง มีอาการบวม อ่อนเพลีย นอนราบไม่ได้ ดังนั้นการควบคุมความดันโลหิตและระดับน้ำตาลในเลือดจะช่วยป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่ไตได้ โดยยาลดความดันโลหิตที่แนะนำคือยาในกลุ่ม angiotensin converting enzyme Inhibitors และ angiotensin receptor blockers ซึ่งทั้ง 2 กลุ่มนี้จะลดความเสี่ยงของการรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะปริมาณมากขึ้น (macroalbuminuria) และในผู้ป่วยที่มีการรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะเล็กน้อย (microalbuminuria) มากถึงร้อยละ 60 - 70

1.3 ภาวะแทรกซ้อนที่เส้นประสาท (neuropathy) เป็นโรคทางระบบประสาทส่วนปลายที่พบได้บ่อย เกิดจากการสะสมของ polyol ไปทำปฏิกิริยากับโปรตีนและสารชนิดต่าง ๆ ภายในเซลล์ทำให้เกิด oxidative stress จึงเกิดการอักเสบและทำลายเซลล์ขึ้น มีอาการปวด ชา เป็นตะคริวตอนกลางคืน ไม่มีความรู้สึกร้อน-เย็น หากเป็นที่เส้นประสาทส่วนปลาย (peripheral neuropathy) จะมีโอกาสเกิดแผลที่เท้านำไปสู่การตัดขาได้มากกว่าร้อยละ 80

2. ภาวะแทรกซ้อนที่หลอดเลือดขนาดใหญ่ (macrovascular complication) ได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery disease) โรคหลอดเลือดสมอง (stroke) โรคหลอดเลือดส่วนปลายอุดตัน (peripheral vascular disease) เป็นผลจากการมีระดับน้ำตาลในเลือดสูง ส่งผลให้เกิดภาวะหลอดเลือดแข็ง (atherosclerosis) เลือดไปเลี้ยงส่วนต่างๆของร่างกายได้ลดลง มีการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้น และมีการแข็งตัวของเลือดง่ายกว่าปกติในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 (hypercoagulability) ส่งผลให้เกิดเกล็ดเลือดติดที่ผนังหลอดเลือดง่ายขึ้น และมีสารที่ละลายลิ่มเลือด (fibrinolysis) น้อยกว่าคนปกติ มีโอกาสเกิดการแข็งตัวของเลือดมากกว่าคนปกติ จึงเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจร่วมหลอดเลือด อีกทั้งยังพบว่าผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองร้อยละ 150 - 400

## 2. ยาที่ใช้รักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2

ปัจจุบันยาลดระดับน้ำตาลในเลือดมีทั้งรูปแบบฉีดและรูปแบบรับประทาน ซึ่งแบ่งได้ตามกลไกการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาได้ดังต่อไปนี้<sup>(17) (18) (19)</sup>

### 2.1 ยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งอินซูลิน (insulin secretagogue) ได้แก่

2.1.1 Sulfonylurea กลไกการออกฤทธิ์คือ จับกับตัวรับ (receptors) ที่เบต้าเซลล์ของตับอ่อน ทำให้เกิด membrane depolarization และกระตุ้นการหลั่ง insulin โครงสร้างหลักของยากลุ่มนี้เป็น sulfonamide จึงควรใช้อย่างระมัดระวังในผู้ที่มีประวัติแพ้ยาซัลฟา และห้ามใช้ในโรคเบาหวานชนิดที่ 1 เพราะเบต้าเซลล์ถูกทำลายไปแล้ว ยากลุ่มนี้มีประสิทธิภาพในการลด FPG 60 – 70 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dl) และลด HbA1C ร้อยละ 1.5 – 2 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากลุ่มนี้คือ ทำให้เกิดภาวะเลือดมีน้ำตาลน้อย (hypoglycemia) และน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น 1 – 2 กิโลกรัม แบ่งเป็น 2 รุ่นคือ

รุ่นที่ 1 มีค่าครึ่งชีวิตยาวนานกว่ามาก ทำให้เกิดภาวะเลือดมีน้ำตาลน้อยได้มากกว่า ได้แก่ยา chlorpropamide ทานพร้อมกับแอลกอฮอล์ จะทำให้เกิดอาการหน้าแดง ร้อนวูบวาบ (disulfiram-like effects) และเกิดภาวะระดับโซเดียมต่ำ (hyponatremia)

รุ่นที่ 2 มีค่าครึ่งชีวิตสั้นกว่า ทำให้เกิดภาวะเลือดมีน้ำตาลน้อยได้น้อยกว่า ได้แก่ยา glibenclamide (glyburide) อัตราการเกิดภาวะเลือดมีน้ำตาลน้อยสูงมาก gliclazide, glipizide (ทั้งสองตัวไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไต แต่ไม่สามารถใช้ maximum dose ได้) และ glimepiride

2.1.2 Non-sulfonylurea หรือ glinide กลไกการออกฤทธิ์เหมือน sulfonylurea แต่มีค่าครึ่งชีวิตสั้นและออกฤทธิ์ได้เร็วกว่า sulfonylureas จึงเรียกอีกแบบหนึ่งว่า rapid acting insulin secretagogues มีประสิทธิภาพดีในการลดระดับน้ำตาลในเลือดหลังรับประทานอาหาร (postprandial glucose control) 104 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dl) อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากลุ่มนี้คือ ทำให้เกิดภาวะเลือดมีน้ำตาลน้อย และน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น 0.9 – 3 กิโลกรัม แต่พบน้อยกว่ากลุ่ม sulfonylureas ได้แก่ยา nateglinide มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดมีน้ำตาลน้อยต่ำที่สุดและปลอดภัยในผู้ป่วยโรคไต และ repaglinide

### 2.2 ยาที่มีฤทธิ์ลดภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin sensitization) ได้แก่

2.2.1 Biguanide ได้แก่ยา metformin กลไกการออกฤทธิ์คือ ลด hepatic gluconeogenesis เพิ่ม insulin sensitivity และ ลดการดูดซึมกลูโคสที่ลำไส้ได้ และทำให้น้ำหนักลด 2 – 3 กิโลกรัม ยากลุ่มนี้มีประสิทธิภาพลด FPG 50 – 70 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dl) และลด HbA1C ร้อยละ 1.3 – 2 ใช้เป็นยาทางเลือกแรก (first line therapy) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่มีข้อห้ามใช้เกี่ยวกับไต ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง (serum creatinine

(SCr)  $>1.5$  หน่วยในผู้ชาย หรือ  $> 1.4$  หน่วยในผู้หญิง หรือ  $eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ) ข้อดีของ ยากลุ่มนี้คือ เกิดภาวะเลือดมีน้ำตาลน้อยต่ำ โดยเกิด 1.42 เท่าเมื่อเทียบกับยากลุ่ม sulfonylurea 3.73 เท่า<sup>(20)</sup> นอกจากนี้ยังพบว่า metformin มีผลต่อระดับไขมันในเลือด ทำให้ระดับ triglyceride, low-density lipoprotein (LDL) และ total cholesterol ในเลือดลดลง ในขณะที่เพิ่มระดับ high-density lipoprotein (HDL) ได้ สำหรับอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ metformin ได้แก่ คลื่นไส้ ไม่สบายท้อง ท้องเสีย ปวดท้อง พบได้ร้อยละ 30 และการขาด vitamin B12 นอกจากนี้ยังพบภาวะเลือดเป็นกรดแล็กติก (lactic acidosis) โดยมีปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิดภาวะนี้ได้แก่ การทำงานของไตที่ลดลง ผู้ป่วยที่มีภาวะขาดออกซิเจน (เช่น COPD, heart failure) หรือผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ เป็นต้น

2.2.2 Thiazolidinedione ออกฤทธิ์จับกับ peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR- $\gamma$ ) เพิ่ม expression ของ gene ที่ทำให้เกิด glucose metabolism และเพิ่ม insulin sensitivity ไม่ทำให้เกิดภาวะเลือดมีน้ำตาลน้อย เนื่องจากไม่มีผลเพิ่มการหลั่ง insulin มีประสิทธิภาพลด FPG 60 – 70 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dl) และลด HbA1C ร้อยละ 1.0 – 1.5 ยากลุ่ม thiazolidinedione ห้ามใช้ในผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง และ ภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure) เนื่องจากยาจะเพิ่มการคั่งของของเหลวในร่างกาย (fluid retention) และเป็นสาเหตุของการเกิดอาการกำเริบในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวได้ (exacerbation heart failure) ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ ยา pioglitazone ซึ่งไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยภาวะไตบกพร่อง อาการไม่พึงประสงค์ของ pioglitazone คือ พิษต่อตับ น้ำหนักตัวเพิ่ม 2 – 3 กิโลกรัม และเพิ่มความเสี่ยงของการเป็นมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ (bladder cancer)

## 2.3 ยาที่ออกฤทธิ์ผ่านฮอร์โมน incretin (incretin-based drugs) ได้แก่

2.3.1 Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogs หรือ GLP-1 receptor agonists เป็นยารักษาเบาหวานแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous; SC) ออกฤทธิ์กระตุ้น glucagon-like peptide-1 receptor ซึ่งคล้ายกับการออกฤทธิ์ของ incretin ที่เป็นฮอร์โมนหลังจากทางเดินอาหาร เพื่อเสริมหรือเพิ่มฤทธิ์ของกลูโคสในการกระตุ้นการหลั่ง insulin ยากลุ่ม GLP-1 analog ไม่ทำให้เกิดภาวะเลือดมีน้ำตาลน้อย เนื่องจากกระตุ้นการหลั่ง insulin แบบ glucose-dependent กล่าวคือ หากระดับน้ำตาลในเลือดสูงพอ ยากลุ่ม GLP-1 analog จึงจะออกฤทธิ์กระตุ้นการหลั่ง insulin เพื่อลดระดับน้ำตาลและความอยากอาหาร มีประสิทธิภาพลด FPG 15 – 26 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dl) และลด HbA1C ร้อยละ 0.8 – 1.1 นอกจากนี้ยังพบว่าหาก GLP-1 analog จับกับ GLP-1 receptor ในสมอง มีผลในระยะยาวทำให้น้ำหนักตัวลดลง 2.1 – 2.5 กิโลกรัม ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ยา exenatide และยา liraglutide นอกจากเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการควบคุมระดับน้ำตาลในผู้ป่วยเบาหวานแล้ว ยังสามารถลดความเสี่ยงจากการเสียชีวิตด้วยโรคหัวใจร่วมหลอดเลือดได้

(cardiovascular mortality risk) เนื่องจากมีฤทธิ์ cardioprotective effect จึงช่วยลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงของโรคหัวใจร่วมหลอดเลือด พบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยานี้คือ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย เป็นต้น

2.3.2 Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4 inhibitors) ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ dipeptidyl peptidase-4 เป็นเอนไซม์ที่ทำลายสาร GLP-1 ทำให้ระดับของ GLP-1 เพิ่มขึ้น กระตุ้นการหลั่ง insulin และลดการหลั่ง glucagon แบบ glucose-dependent มีประสิทธิภาพลด FPG 12 – 15 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dl) และลด HbA1C ร้อยละ 0.7 – 1.0 ยาในกลุ่มนี้ประกอบด้วย sitagliptin vildagliptin saxagliptin linagliptin และ alogliptin โดยพบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง และ flu-like symptoms

2.4 ยาที่ลดการดูดกลับน้ำตาลที่ท่อไตส่วนต้น (Sodium glucose cotransporter-2 inhibitors; SGLT-2 inhibitors) ยาในกลุ่มนี้ประกอบด้วย canagliflozin dapagliflozin และ empagliflozin ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้ง sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) ที่ไต ซึ่ง SGLT-2 ทำหน้าที่ดูดกลับน้ำตาลในท่อไตกลับเข้าสู่กระแสเลือด หากยับยั้ง SGLT-2 จะทำให้ไม่สามารถดูดกลับน้ำตาลจากท่อไตกลับสู่กระแสเลือดได้ น้ำตาลในท่อไตจึงถูกขับออกทางปัสสาวะมากขึ้น เป็นผลให้พบรายงานการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะและอวัยวะสืบพันธุ์จากการใช้ยาในกลุ่มนี้ จากกลไกทางเภสัชวิทยาของยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors นั้น ไม่เพียงแต่มีประสิทธิภาพในการลด FPG 18 – 36 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dl) ลด HbA1C ร้อยละ 0.6 – 0.9 เกิดภาวะเลือดมีน้ำตาลน้อยน้อย และลดน้ำหนักตัวของผู้ป่วยได้ 1- 5 กิโลกรัม ยังมีฤทธิ์ cardioprotective effect ช่วยลดความเสี่ยงจากการเสียชีวิตด้วยโรคหัวใจร่วมหลอดเลือด และมีฤทธิ์ชะลอความเสื่อมของไตได้อีกด้วย

2.5 ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ในการดูดซึมกลูโคสจากลำไส้ ( $\alpha$ -glucosidase inhibitor) ออกฤทธิ์ยับยั้ง alpha glucosidase enzyme ซึ่งเป็นเอนไซม์สำหรับย่อยคาร์โบไฮเดรตให้เป็นน้ำตาลโมเลกุลเดี่ยว ทำให้ร่างกายชะลอการสลายและการดูดซึมคาร์โบไฮเดรตที่ลำไส้เล็ก จึงลดการดูดซึมน้ำตาลในทางเดินอาหาร และลดน้ำหนักตัวได้ มีประสิทธิภาพลดระดับน้ำตาลหลังมื้ออาหาร (postprandial plasma glucose) 40 – 50 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dl) เป็นหลัก ลด HbA1C ร้อยละ 0.3 – 1.0 ได้แก่ยา acarbose และ voglibose พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากยาในกลุ่มนี้คือ แน่นท้อง ท้องอืด มีลมในท้องมาก และผายลมบ่อย

**ยาฉีดอินซูลิน** (insulin) เกิดจากการสังเคราะห์ให้มีโครงสร้างเช่นเดียวกับ insulin ที่ร่างกายสร้างขึ้น (exogenous hormone) ออกฤทธิ์จับกับ insulin receptor จึงมีผลทางเภสัชวิทยาเช่นเดียวกันกับ insulin ที่หลั่งจากร่างกาย (endogenous hormone) มีประสิทธิภาพลด HbA1C ร้อยละ 1.5 – 3.5 โดยแบ่งตามความเร็วในการออกฤทธิ์ ดังนี้



1. กลุ่มออกฤทธิ์เร็ว (Rapid-acting Insulin) ออกฤทธิ์เร็วและมีค่าครึ่งชีวิตสั้นลง เกิดภาวะเลือดมีน้ำตาลน้อยน้อย สามารถให้ insulin ชนิดนี้ทางหลอดเลือดดำ (intravenous; IV) ได้ได้แก่ยา lispro ออกฤทธิ์ภายใน 15 – 30 นาที ออกฤทธิ์นานมากที่สุด 4 – 6 ชั่วโมง, aspart และ glulisine ออกฤทธิ์ภายใน 15 – 30 นาที ออกฤทธิ์นานมากที่สุด 5 – 6 ชั่วโมง

2. กลุ่มออกฤทธิ์สั้น (Short-acting Insulin) ออกฤทธิ์ภายใน 30 - 60 นาที และออกฤทธิ์นานมากที่สุด 6 - 8 ชั่วโมง แนะนำให้ฉีดก่อนรับประทานอาหารประมาณ 30 นาที ได้แก่ยา regular insulin

3. กลุ่มออกฤทธิ์ปานกลาง (Intermediate-acting insulin) ได้แก่ยา NPH Insulin ออกฤทธิ์ภายใน 2 – 4 ชั่วโมง และออกฤทธิ์นานมากที่สุด 14 - 18 ชั่วโมง

4. กลุ่มออกฤทธิ์เนิ่น (Long-acting Insulin) เนื่องจาก insulin ชนิดนี้ออกฤทธิ์นานจึงใช้เป็น basal insulin บริหารยาเพียงวันละ 1 - 2 ครั้ง และมีความแปรปรวนของระยะเวลาในการออกฤทธิ์น้อยกว่า NPH insulin ได้แก่ยา insulin glargine ออกฤทธิ์ประมาณ 2 - 3 ชั่วโมง และออกฤทธิ์นานมากที่สุด 24 ชั่วโมง และ insulin detemir ออกฤทธิ์ประมาณ 2 ชั่วโมง และออกฤทธิ์นานมากที่สุด 20 - 24 ชั่วโมง

5. กลุ่มสูตรผสม (Premixed หรือ Biphasic Insulin) เป็นการนำ insulin แบบ short-acting ผสมกับ intermediate-acting ทำให้ออกฤทธิ์ได้เร็วและออกฤทธิ์นาน ได้แก่ ยา novomix 30 ออกฤทธิ์ภายใน 15 – 30 นาที mixtard และ humulin 70/30 ออกฤทธิ์ภายใน 30 – 60 นาที โดยทั้ง 3 ชนิดออกฤทธิ์นาน 10 -16 ชั่วโมง

ปัจจุบันยาลดระดับน้ำตาลในเลือดได้รับการพัฒนาสอดคล้องกับพยาธิสรีระวิทยาของการเกิดโรคเบาหวาน เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลน้ำเลือด (FPG) และน้ำตาลสะสมในเลือด (HbA1C) ลดอาการอันไม่พึงประสงค์โดยเฉพาะภาวะเลือดมีน้ำตาลน้อย (hypoglycemia) นอกจากนี้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มใหม่ โดยเฉพาะ SGLT-2 inhibitors ยังพบว่ามียุทธวิธีชะลอความเสื่อมของไตอีกด้วย

### 3. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2

#### 3.1 การวินิจฉัยผู้ป่วยโรคเบาหวาน

เกณฑ์ในการวินิจฉัยผู้ป่วยโรคเบาหวาน ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 เกณฑ์ในการวินิจฉัยผู้ป่วยโรคเบาหวาน

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ	แนวทางเวชปฏิบัติโรคเบาหวาน พ.ศ. 2560 <sup>(5)</sup>	American Diabetes Association พ.ศ. 2563 <sup>(6)</sup> (ADA 2020)
HbA1C	HbA1C $\geq$ 6.5%*	HbA1C $\geq$ 6.5%
Fasting plasma glucose (FPG)	FPG $\geq$ 126 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dl)	FPG $\geq$ 126 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dl)
2-h plasma glucose	พลาสมากลูโคสที่ 2 ชั่วโมงหลังดื่มน้ำตาลกลูโคส 75 กรัม $\geq$ 200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dl)	พลาสมากลูโคสที่ 2 ชั่วโมงหลังดื่มน้ำตาลกลูโคส 75 กรัม $\geq$ 200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dl)

\* ในประเทศไทยยังไม่แนะนำให้ใช้ HbA1C เนื่องจากยังไม่มี standardization และ quality control ของการตรวจที่เหมาะสมเพียงพอ และมีค่าใช้จ่ายสูง

#### 3.2 เป้าหมายการรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวาน

เป้าหมายการรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวาน ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 เป้าหมายการรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวาน

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ	แนวทางเวชปฏิบัติโรคเบาหวาน พ.ศ. 2560 <sup>(5)</sup>	American Diabetes Association พ.ศ. 2563 <sup>(6)</sup> (ADA 2020)
HbA1C	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HbA1C <math>&lt;</math> 7.0% ในผู้ป่วยสุขภาพดีและไม่ใช้หญิงตั้งครรภ์</li> <li>- HbA1C <math>\leq</math> 6.5 % ในผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะเลือดมีน้ำตาลน้อย (hypoglycemia) หรือไม่มีอาการข้างเคียงจากการใช้ยา</li> <li>- HbA1C <math>&lt;</math> 8% ในผู้ป่วยที่มีประวัติใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดและเกิดภาวะเลือดมีน้ำตาลน้อย รุนแรง</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HbA1C <math>&lt;</math> 7.0% ในผู้ใหญ่ทั่วไป</li> <li>- HbA1C <math>&lt;</math> 6.5% ในผู้ใหญ่ที่เป็นโรคเบาหวานไม่นาน</li> <li>- ไม่มีภาวะแทรกซ้อน หรือโรคร่วมอื่นๆ</li> <li>- HbA1C 7.0-7.5 % ในผู้สูงอายุที่มีโรคร่วมและช่วยเหลือตัวเองได้</li> </ul>

ตารางที่ 3 เป้าหมายการรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวาน (ต่อ)

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ	แนวทางเวชปฏิบัติโรคเบาหวาน พ.ศ. 2560 <sup>(5)</sup>	American Diabetes Association พ.ศ. 2563 <sup>(6)</sup> (ADA 2020)
Fasting plasma glucose (FPG)	80 – 130 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dl)	80 – 130 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dl)

### 3.3 แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2

แนวทางการรักษาของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 มีทั้งสากลคือ American Diabetes Association พ.ศ. 2563<sup>(6)</sup>(ADA 2020) และของประเทศไทยคือ แนวทางเวชปฏิบัติโรคเบาหวาน พ.ศ. 2560<sup>(5)</sup> โดยทั้ง 2 แนวทางการรักษานี้ มีความคล้ายคลึงกันที่ เมื่อวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานแล้วจะให้ metformin เป็นยาตัวแรกที่ใช้รักษาร่วมกับการปรับพฤติกรรมการดำเนินชีวิต หากระดับน้ำตาลในเลือดไม่เข้าเป้าหมาย (ของประเทศไทยประเมินจากค่า FPG หรือ A1C ส่วนของ ADA 2020 ประเมินจากค่า A1C) จะเพิ่มยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดที่ 2 เข้าไป ส่วนความแตกต่างของ 2 แนวทางการรักษานี้ได้แก่

#### 1. เมื่อเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2

- แนวทางเวชปฏิบัติโรคเบาหวาน พ.ศ. 2560 ให้ปรับพฤติกรรมการดำเนินชีวิต 1-3 เดือน เมื่อค่า A1C < 8% หรือ FPG < 180 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dl) ถ้ายังคงระดับน้ำตาลไม่ได้ถึงให้เริ่ม metformin เป็นยาตัวแรก
- American Diabetes Association พ.ศ. 2563 ให้เริ่มยา metformin เป็นยาตัวแรกเมื่อผู้ป่วยถูกวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยไม่ได้กำหนดว่าค่า A1C ควรเป็นเท่าไรถึงเริ่มยา

#### 2. การให้ insulin ฉีด

- แนวทางเวชปฏิบัติโรคเบาหวาน พ.ศ. 2560 ให้เมื่อ A1C > 11% หรือ FPG > 300 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dl) ± มีโรคหรือภาวะอื่น
- American Diabetes Association พ.ศ. 2563 ให้เมื่อ A1C > 10% หรือ FPG ≥ 300 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dl)

#### 3. แนวทางเวชปฏิบัติโรคเบาหวาน พ.ศ. 2560 ระบุว่า

- 3.1 A1C > 8% หรือ FPG > 180 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dl) ให้ใช้ metformin หากมีข้อห้ามใช้ ให้ใช้ยาที่เป็นทางเลือกเช่น sulfonylurea หรือ DPP-4 inhibitors

3.2 A1C > 9% หรือ FPG > 220 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dL) เริ่มยาปรับประทาน 2 ชนิดร่วมกัน ตั้งแต่เริ่มการรักษา เพิ่มเสริมจากยา metformin หากไม่ได้ตามเป้าหมายให้ใช้ยาเม็ดลดน้ำตาล 3 ชนิด หรือ ยาเม็ดลดน้ำตาลร่วมกับยาฉีด basal insulin ก่อนนอน หากไม่ได้ตามเป้าหมายให้ใช้ยาเม็ดลดน้ำตาล+ basal insulin+ 1 prandial insulin หรือ ยาเม็ดลดน้ำตาล+ basal insulin+ GLP-1 receptor agonists หรือ ยาเม็ดลดน้ำตาล+ 1-2 premixed insulin หากไม่ได้ตามเป้าหมายให้ใช้ยาฉีด insulin วันละหลายครั้งเลียนแบบร่างกายคนปกติ ร่วมกับ metformin

3.3 A1C > 11% หรือ FPG > 300 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dL) ร่วมกับมีภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ให้ยาฉีด insulin วันละหลายครั้งเลียนแบบร่างกายคนปกติ ร่วมกับ metformin

3.4 หากได้รับการรักษาอยู่ แต่ A1C > 11% หรือ FPG > 300 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dL) ± มีโรคหรือภาวะอื่น ให้ยาเม็ดลดน้ำตาล 3 ชนิดร่วมกับฉีด basal insulin ก่อนนอน หากไม่ได้ตามเป้าหมายให้ใช้ยาเม็ดลดน้ำตาล+ basal insulin+ 1 prandial insulin หรือ ยาเม็ดลดน้ำตาล+ basal insulin+ GLP-1 analog หรือ ยาเม็ดลดน้ำตาล+ 1-2 premixed insulin หากไม่ได้ตามเป้าหมายให้ใช้ยาฉีด insulin วันละหลายครั้งเลียนแบบร่างกายคนปกติ ร่วมกับ metformin

4. American Diabetes Association พ.ศ. 2563 ระบุว่าถ้าผู้ป่วยมี atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) หรือ heart failure (HF) หรือ chronic kidney disease (CKD) ไม่ว่าจะมียา A1C เท่าใดก็ตามควรให้ยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors หรือ GLP-1 receptor agonists ร่วมกับ metformin ด้วยเสมอ

4.1 หากผู้ป่วยเป็น atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) คือ อายุมากกว่าเท่ากับ 55 ปี มีหลอดเลือดแดงส่วนปลายตีบมากกว่าร้อยละ 50 หรือภาวะหัวใจห้องล่างซ้ายโต (left ventricular hypertrophy; LVH) แนะนำให้ใช้ GLP-1 receptor agonists (GLP-1 RA) ก่อน รองลงมาคือยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors (SGLT-2i) หาก A1C ไม่เข้าเป้าหมายให้เพิ่มยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors (กรณีใช้ GLP-1 receptor agonists แล้ว) หรือใช้ DPP-4 inhibitors (DPP-4i) (กรณีไม่ได้ใช้ GLP-1 receptor agonists อยู่) หรือ thiazolidinedione (TZD) หรือ sulfonylurea (SU) เข้าไป

4.2 หากผู้ป่วยเป็น heart failure (HF) คือ ภาวะหัวใจล้มเหลวที่เกิดร่วมกับการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricle) ลดลง (HFrEF) โดยมีค่า left ventricular ejection fraction (LVEF) < 45 % หรือ chronic kidney disease (CKD) คือ ค่า eGFR 30 – 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> หรือมีค่า urine albumin to creatinine ratio > 30 มิลลิกรัมต่อกรัม (mg/g) แนะนำให้ใช้ยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ก่อน รองลงมาคือ GLP-1 receptor agonists หาก A1C ไม่เข้าเป้าหมายให้เพิ่ม GLP-1 receptor agonists (กรณีใช้ยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors แล้ว) หรือ

DPP-4 inhibitors (กรณีไม่ได้ใช้ GLP-1 receptor agonists อยู่ และ ห้ามใช้ saxagliptin ในผู้ป่วย heart failure) หรือ basal insulin หรือ sulfonylurea

5. American Diabetes Association พ.ศ. 2563 ระบุว่าถ้าผู้ป่วยไม่มี atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) หรือ heart failure (HF) หรือ chronic kidney disease (CKD) ให้ metformin ก่อน หาก A1C เกินเป้าหมาย  $\geq 1.5 - 2\%$  ถึงเพิ่มยาลดระดับน้ำตาลในเลือด ชนิดอื่นๆเข้าไป โดยการเลือกยาขึ้นอยู่กับปัจจัยต่างๆ เช่น

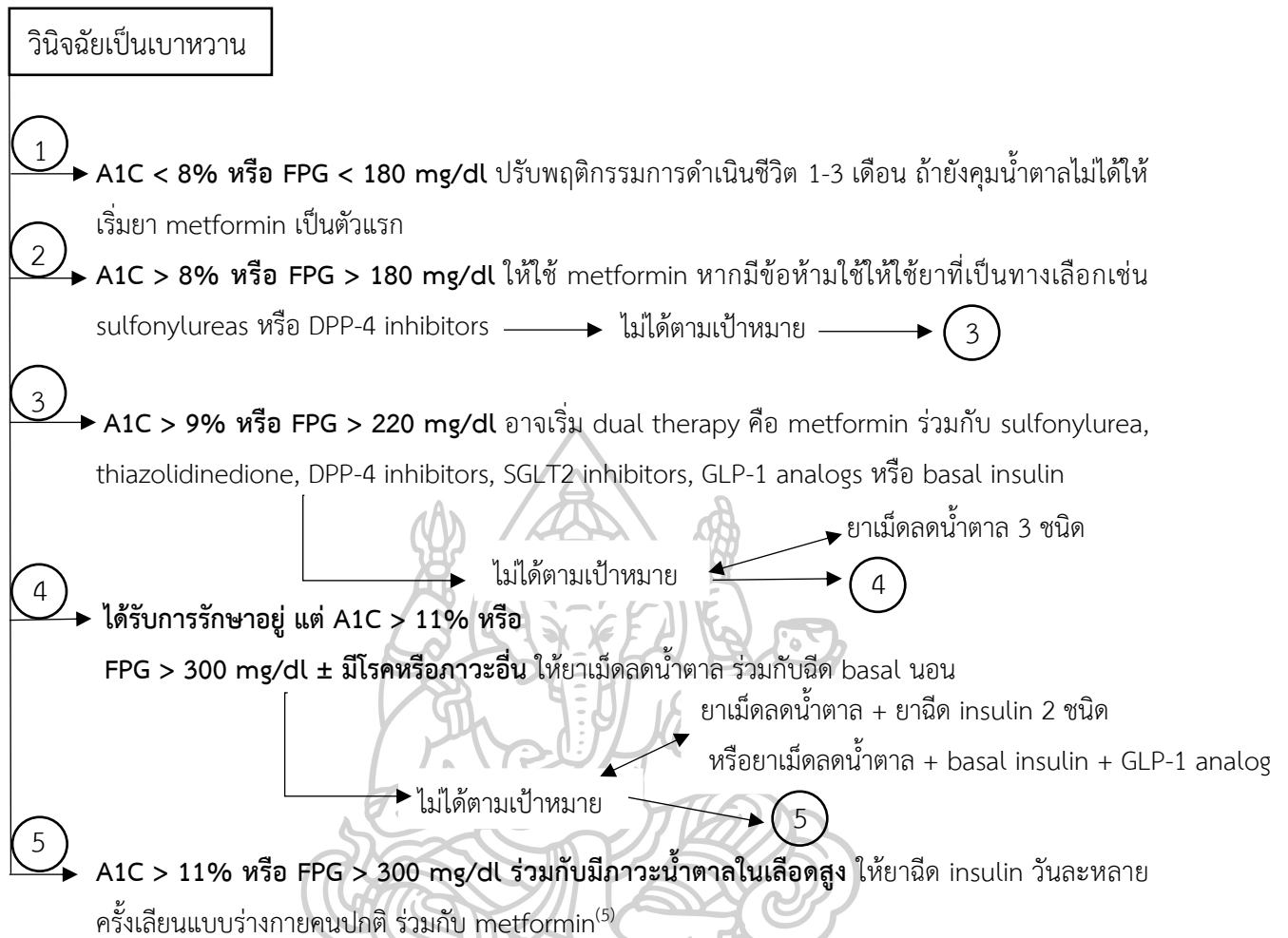
5.1 เกิดภาวะเลือดมีน้ำตาลน้อยน้อย (minimize hypoglycemia) ให้เลือกยา 1 ใน 4 ตัวนี้ก่อน ได้แก่ GLP-1 receptor agonists หรือยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors หรือ DPP-4 inhibitors หรือ thiazolidinedione หาก A1C ไม่เข้าเป้าหมายให้เพิ่มยา 3 ตัวที่เหลือข้างต้นเข้าไป ทีละตัว ห้ามให้ DPP-4 inhibitors ร่วมกับ GLP-1 receptor agonists เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ คล้ายกัน หาก A1C ไม่เข้าเป้าหมายให้เพิ่ม sulfonylurea เช่น glimepiride หรือ basal insulin เข้าไป

5.2 น้ำหนักตัวเพิ่มน้อยหรือลดน้ำหนัก ให้เลือกยา GLP-1 receptor agonists หรือยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ก่อน หาก A1C ไม่เข้าเป้าหมายให้เพิ่มยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors (กรณีใช้ GLP-1 receptor agonists แล้ว) หรือเพิ่ม GLP-1 receptor agonists (กรณีใช้ยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors แล้ว) หาก A1C ไม่เข้าเป้าหมายให้เพิ่ม DPP-4 inhibitors กรณีไม่ได้ใช้ GLP-1 receptor agonists

5.3 ราคาอย่าไม่สูง ให้เลือกยา sulfonylurea หรือ thiazolidinedione ก่อน หาก A1C ไม่เข้าเป้าหมายให้เพิ่ม thiazolidinedione (กรณีใช้ sulfonylurea แล้ว) หรือเพิ่ม sulfonylurea (กรณีใช้ thiazolidinedione แล้ว) หาก A1C ไม่เข้าเป้าหมายให้เพิ่ม basal insulin หรือ DPP-4 inhibitors หรือยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors เข้าไป

ซึ่งแสดงหลักการรักษาด้วยยาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ตามแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับ โรคเบาหวาน พ.ศ. 2560 และตามแนวทางของ American Diabetes Association พ.ศ. 2563

**ตั้งรูปที่ 1 และ 2** ตามลำดับ



รูปที่ 1 แสดงหลักการรักษาด้วยยาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ตามแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน พ.ศ. 2560



#### 4. โรคไตเรื้อรังและปัจจัยที่มีผลต่อการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง

โรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease) เป็นโรคไม่ติดต่อเรื้อรังที่พบมากขึ้นในปัจจุบัน ปัจจัยหลักที่ส่งเสริมให้เกิดโรคไตเรื้อรังคือโรคเบาหวาน โดยพบผู้ป่วยเบาหวานที่พัฒนาไปสู่การเกิดโรคไตร้อยละ 42.3 และเสียชีวิตจากการเป็นโรคเบาหวานร่วมกับโรคไตร้อยละ 31.1 เมื่อติดตามผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เป็นระยะเวลา 10 ปี พบว่าอุบัติการณ์การเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคไตร้อยละ 4.1 การเสียชีวิตในผู้ป่วยที่มีการรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะ (albuminuria คือ urine albumin/creatinine ratio  $\geq 30$  mg/g) ร้อยละ 17.8 การเสียชีวิตในผู้ป่วยที่มีค่า GFR บกพร่อง ( $GFR \leq 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>) ร้อยละ 23.9 และการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่มีการรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะและมีค่า GFR บกพร่องร้อยละ 47<sup>(4)</sup>

ในปีพ.ศ. 2553 Thongchai และคณะ ศึกษาสาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคเบาหวานในประเทศไทย จำนวน 9,370 ราย มีวัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงและสาเหตุของการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคเบาหวานในประเทศไทย พบว่าสาเหตุการเสียชีวิตมากที่สุดคือ โรคหัวใจรวมหลอดเลือด ร้อยละ 28.7 การติดเชื้อร้อยละ 21.4 มะเร็งร้อยละ 19.5 และโรคไตเรื้อรังร้อยละ 9.4<sup>(21)</sup> นอกจากนี้ในปีพ.ศ. 2549 Chardpraorn และคณะ ศึกษาความชุก ปัจจัยเสี่ยงและการรักษาผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะแทรกซ้อนทางไตของประเทศไทย จำนวน 4,875 ราย มีวัตถุประสงค์ เพื่อประเมินความชุก ปัจจัยเสี่ยงและการรักษาผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะแทรกซ้อนทางไต พบผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะแทรกซ้อนทางไต (diabetic nephropathy) ร้อยละ 42.9 โดยพบผู้ป่วยที่มีการรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะเล็กน้อย (microalbuminuria) ร้อยละ 19.7 และผู้ป่วยที่มีการรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะมากขึ้น (macroalbuminuria) ร้อยละ 23.2 อีกทั้งยังพบผู้ป่วยที่เป็นโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายร้อยละ 0.47<sup>(22)</sup>

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง หมายถึง ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติด้านโครงสร้างหรือการทำงานของไต หรือทั้ง 2 อย่างนานติดต่อกันอย่างน้อย 3 เดือน เกณฑ์ในการวินิจฉัยผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้แก่<sup>(23)</sup>

1. ค่า eGFR  $< 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>
2. พบข้อบ่งชี้ว่าไตถูกทำลาย 1 หรือมากกว่านั้นคือ
  - 2.1 มีการรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะ (albuminuria; ACR) คือ albumin-to-creatinine ratio  $\geq 30$  มิลลิกรัมต่อกรัม (mg/g)
  - 2.2 พบความผิดปกติของโครงสร้างไต
  - 2.3 ตรวจพบเม็ดเลือดแดงหรือเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ
  - 2.4 มีความผิดปกติของเกลือแร่จากท่อไตผิดปกติ
  - 2.5 พบความผิดปกติทางรังสีวิทยา
  - 2.6 มีประวัติเคยผ่าตัดปลูกถ่ายไต (kidney transplantation)



### การแบ่งระยะของโรคไตเรื้อรัง<sup>(14)</sup>

การแบ่งระยะของโรคไตเรื้อรังจะแบ่งตามระยะอัตราการกรองของไต (GFR) และการรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะ (albuminuria) โดยประเมินจากค่า ACR ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงระยะของโรคไตเรื้อรังและระดับความเสี่ยงของการเกิดภาวะแทรกซ้อน พิจารณาจากค่า GFR และ albuminuria

การพยากรณ์ของโรคไตเรื้อรังจากค่า GFR และ albuminuria ตาม KDIGO 2012				albuminuria		
				A1	A2	A3
				ปกติถึงเพิ่มขึ้นเล็กน้อย	เพิ่มขึ้นปานกลาง	เพิ่มขึ้นมาก
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
ค่า GFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	ระยะที่ 1	ปกติหรือสูง	≥ 90	ความเสี่ยงต่ำ	ความเสี่ยงปานกลาง	ความเสี่ยงสูง
	ระยะที่ 2	ลดลงเล็กน้อย	60 – 89		ปานกลาง	
	ระยะที่ 3a	ลดลงเล็กน้อยถึงปานกลาง	45 – 59	ความเสี่ยงปานกลาง	ความเสี่ยงสูง	ความเสี่ยงสูงมาก
	ระยะที่ 3b	ลดลงปานกลางถึงลดลงมาก	30 – 44	ความเสี่ยงสูง	ความเสี่ยงสูงมาก	
	ระยะที่ 4	ลดลงมาก	15 – 29	ความเสี่ยงสูง		
	ระยะที่ 5	ภาวะไตวาย	< 15	ความเสี่ยงสูงมาก		

### การประเมินการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรังหรือไตถูกทำลาย

ตัวชี้วัดที่เหมาะสมในการใช้คือ การรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะ (albuminuria) วัดจากค่า albumin-to-creatinine ratio (ACR) แต่ในทางปฏิบัติหากไม่มีค่า ACR สามารถใช้ค่า eGFR จากการนำค่า serum creatinine เข้าสมการ chronic kidney disease epidemiology collaboration equation (CKD-EPI)<sup>(24)</sup> โดยผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังควรได้รับการตรวจอัตราการกรองของไต (eGFR) และการรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะ (ACR) อย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง และควรตรวจอย่างน้อยทุก 3 เดือน ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีค่าอัตราการกรองของไตลดลงร้อยละ 25 หรือมีการเปลี่ยนระยะของอัตราการกรองของไตแย่งภายใน 12 เดือน หรือ อัตราการกรองของไตลดลงต่อเนื่อง 15 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ต่อปี<sup>(24)</sup>

### ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง แบ่งออกเป็น

1. ปัจจัยที่ส่งเสริมความไวต่อการทำลายไตเพิ่มมากขึ้น (susceptibility factors) ได้แก่ อายุที่เพิ่มขึ้น คนในครอบครัวเป็นโรคไตเรื้อรัง เชื้อชาติ ทารกที่มีน้ำหนักตัวแรกเกิดน้อย ผู้ที่มีรายได้น้อย และขาดความรู้ เกิดภาวะการอักเสบ และมีระดับไขมันในเลือดผิดปกติ

2. ปัจจัยที่ส่งเสริมการทำลายไตโดยตรง (initiation factors) ได้แก่ โรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง โรคภูมิคุ้มกันตนเอง การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ นิ่วในทางเดินปัสสาวะ และการเกิดพิษจากยา

3. ปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิดการทำลายไตมากขึ้น และส่งผลให้การทำงานของไตลดลงอย่างรวดเร็ว (progression factors) ได้แก่ การรั่วของโปรตีนในปัสสาวะ ความดันโลหิตสูง ผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ที่กำหนด ภาวะอ้วน และการสูบบุหรี่<sup>(25)</sup>

ดังนั้นหากต้องการชะลอการเกิดโรคไตเรื้อรัง ควรลดปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิดการทำลายไตมากขึ้น และส่งผลให้การทำงานของไตลดลงอย่างรวดเร็ว โดยปีพ.ศ. 2563 Naowanit และคณะ ศึกษาความชุกของการเกิดอัตราการกรองของไตที่บกพร่อง ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ในประเทศไทย จำนวน 30,377 ราย มีวัตถุประสงค์ เพื่อประเมินความชุกของการเกิดโรคไต และปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดอัตราการกรองของไตที่บกพร่องในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่า ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีอัตราการกรองของไตที่บกพร่อง (eGFR < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) พบได้ถึงร้อยละ 40 และปัจจัยที่ส่งผลต่ออัตราการกรองของไตที่บกพร่องได้แก่ อายุที่เพิ่มขึ้น การรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะ ระดับ กรดยูริกที่สูง ค่าความดันช่วงบนสูง (systolic blood pressure) ค่า HbA1C < 6% และค่า HbA1C > 7%<sup>(26)</sup>

ในปี พ.ศ. 2556 Rumezya ศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อโรคไตเรื้อรัง พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่มีผลได้แก่

1) ประวัติครอบครัว พบว่าผู้ป่วยที่มีคนในครอบครัวเป็นโรคไตเรื้อรัง จะพบความชุกของการเกิดโรคไตเรื้อรังได้สูงกว่าคนในครอบครัวที่ไม่ได้เป็นโรคไตเรื้อรัง นอกจากนี้พบอุบัติการณ์ผู้ป่วยที่ต้องฟอกไต (dialysis) เท่ากับร้อยละ 23 โดยมีบุคคลในครอบครัวเป็นโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย (end stage renal disease; ESRD)

2) เพศ พบการเกิดโรคไตเรื้อรังในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย จากการศึกษาในประเทศตุรกี แต่การศึกษาในประเทศญี่ปุ่น พบความถี่ของการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายในผู้ชายมากกว่า

3) อายุ ผู้สูงอายุจะมีการทำงานของไตที่ลดลง โดยพบว่าประชากรครึ่งหนึ่งของผู้สูงอายุจะมีค่าไตอยู่ในระดับ 3-5 (eGFR < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>)

4) โรคอ้วน (obesity) หมายถึง ผู้ที่มีค่าดัชนีมวลกาย (Body Mass Index; BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ส่งผลให้ไตเกิดการอักเสบ เกิดการทำงานของเซลล์บุผนังหลอดเลือดผิดปกติ (endothelial dysfunction) มีผลทำให้ค่า eGFR ลดลง ประสิทธิภาพการไหลเวียนของเลือดที่ไตลดลง

5) การสูบบุหรี่ เพิ่มการเกิดโรคไตเรื้อรังจากการเกิด oxidative stress เกิดการทำงานของเซลล์บุผนังหลอดเลือดผิดปกติ (endothelial dysfunction) โดยพบว่าคนที่สูบบุหรี่มากกว่า 20 มวนต่อวันจะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคไตเรื้อรังได้ อีกทั้งยังมีการศึกษาที่พบว่าการสูบบุหรี่ 5 มวนต่อวัน สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของระดับ serum creatinine > 0.3 mg/dl ร้อยละ 31

6) โรคเบาหวาน นำไปสู่การเกิดโรคไตเรื้อรังและการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายได้ โดยพบว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จะนำไปสู่การเกิดโรคไต และพบร้อยละ 10 ที่การทำงานของไตเสียไป

7) ความดันโลหิตสูง เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคไตเรื้อรังและโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย โดยจะไปเพิ่มความดันใน intraglomerular ที่ไต เพิ่มความดันในการกรองมากขึ้น ส่งผลให้เกิดการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะ (proteinuria) ได้ นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่นอีกเช่น ไขมันในเลือดผิดปกติ (dyslipidemia) อัตราหัวใจเต้น (heart rate) และการเกิดพิษจากการรับประทานยาแก้ปวดมากเกินไป เป็นต้น<sup>(27)</sup>

#### วิธีการชะลอความเสื่อมของไต

ในปีพ.ศ. 2562 Delanaye และคณะ ศึกษาประสิทธิผลของยาต่อการป้องกันและการรักษาโรคไตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 โดยประเมินผลลัพธ์ต่อไตจากการได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือด และการได้รับยายับยั้ง rennin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่าการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดและความดันโลหิต มีส่วนสำคัญในการชะลอการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง การได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors จะช่วยลด intraglomerular pressure จากการหดตัวหลอดเลือดแดงขาเข้าที่ไต (afferent arteriole) ส่วนยาที่ยับยั้ง rennin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) ได้แก่ยากลุ่ม ACEIs หรือยากลุ่ม ARBs จะช่วยลด intraglomerular pressure จากขยายหลอดเลือดแดงขาออกของหน่วยไต (efferent arteriole) ดังนั้นการให้ยา 2 กลุ่มนี้ร่วมกันจะช่วยส่งเสริมการลดความดันโลหิตและการรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะได้ นอกจากนี้ยังพบว่ายากลุ่ม Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 receptor agonists) สามารถลดอัตราการเกิดการรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะมากขึ้น (macroalbuminuria) ได้<sup>(28)</sup>

จาก kidney disease improving global outcomes (KDIGO) 2020 อธิบายวิธีการจัดการปัจจัยเสี่ยงสำหรับผู้ป่วยเบาหวานที่เป็นโรคไตเรื้อรังคือ<sup>(29)</sup>

1. การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด โดยพิจารณาให้ใช้ยา metformin เป็นตัวแรกยกเว้นมีข้อห้ามใช้คือ eGFR < 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> และให้ใช้ขนาดยาสูงสุดของ metformin คือ 2.5 หรือ 2 กรัมต่อวัน ทั้งนี้ถ้าผู้ป่วยมีค่า eGFR 30 – 44 mL/min/1.73m<sup>2</sup> ควรปรับลดขนาดยา metformin เหลือประมาณ 1 กรัมต่อวัน หรือครึ่งหนึ่งของขนาดมาตรฐาน หากผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมระดับ

น้ำตาลในเลือดให้อยู่ในระดับเป้าหมายได้ พิจารณาเพิ่มยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ได้แก่ canagliflozin dapagliflozin และ empagliflozin เข้าไป ห้ามใช้ยากลุ่มนี้ในผู้ป่วยที่มีค่า eGFR < 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> และต้องหยุดยาทันทีเมื่อผู้ป่วยเกิดการฟอกไต (dialysis) ยากลุ่มนี้จะส่งผลให้เกิดค่า eGFR ลดลงประมาณ 4 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ในช่วง 4 สัปดาห์แรกของการได้รับยา หลังจากนั้นค่า eGFR จะกลับขึ้นมาคงที่เท่าเดิมและดีขึ้นตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไป เมื่อเทียบกับ ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่น กรณีที่ผู้ป่วยมีค่า eGFR < 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> พิจารณาให้ ยากลุ่ม GLP-1 receptor agonists เช่นยา liraglutide โดยให้ยาขนาดต่ำก่อนคือฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ครั้งละ 0.6 มิลลิกรัม เพื่อป้องกันอาการข้างเคียงจากยา หรือพิจารณาให้ยากลุ่ม DPP-4 inhibitors, sulfonylurea, thiazolidinedione หรือ insulin แทน

2. การควบคุมความดันโลหิตสูง ควรควบคุมความดันโลหิตให้ได้ < 130/80 mmHg ในผู้ป่วยที่มีการรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะ ≥ 30 mg/day และควบคุมความดันโลหิตให้ได้ < 140/90 mmHg ในผู้ป่วยที่มีการรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะ < 30 mg/day โดยยาที่เหมาะสมสำหรับควบคุมความดันโลหิตคือยากลุ่ม ACEIs หรือ ARBs เนื่องจากยาทั้ง 2 กลุ่มนี้สามารถลดการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะได้ ดังนั้นจึงพิจารณาให้ใช้เมื่อผู้ป่วยเบาหวานที่มีความดันโลหิตสูงและมีการรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะ ≥ 30 mg/day โดยควรเริ่มยากลุ่ม ACEIs หรือ ARBs ขนาดยาต่ำสุดก่อนจากนั้นค่อยๆปรับยาจนถึงขนาดยาสูงสุดต่อวัน ทั้งนี้การใช้ยา 2 กลุ่มนี้ต้องติดตามระดับโพแทสเซียมในเลือด และค่า serum creatinine 2-4 สัปดาห์หลังเริ่มมีการใช้ยาหรือปรับขนาดยา และไม่แนะนำให้ใช้ยา 2 กลุ่มนี้ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีความดันโลหิตปกติและมีการรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะ < 30 mg/day

3. การควบคุมระดับไขมันในเลือด แนะนำให้ยากลุ่ม statin เพื่อลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจร่วมหลอดเลือดมากกว่าชะลอการเสื่อมของไต โดย

3.1 ผู้ป่วยที่มีอายุ ≥ 50 ปีและ eGFR < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> โดยไม่ได้ฟอกไตหรือผ่าตัดปลูกถ่ายไต แนะนำให้ใช้ยากลุ่ม statin หรือยากลุ่ม statin ร่วมกับ ezetimibe

3.2 ผู้ป่วยที่มีอายุ ≥ 50 ปีและ eGFR ≥ 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> แนะนำให้ใช้ยากลุ่ม statin

3.3 ผู้ป่วยอายุ 18 – 49 ปี โดยไม่ได้ฟอกไตหรือผ่าตัดปลูกถ่ายไตและมีข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

3.3.1 โรคหัวใจร่วมหลอดเลือด

3.3.2 โรคเบาหวาน

3.3.3 โรคหลอดเลือดสมอง

3.3.4 ประเมินความเสี่ยงการเสียชีวิตจากโรคหัวใจร่วมหลอดเลือดอีก 10 ปี มีความเสี่ยงมากกว่าร้อยละ 10 แนะนำให้ยาในกลุ่ม statin

3.4 ไม่แนะนำให้ยาในกลุ่ม statin หรือยาในกลุ่ม statin ร่วมกับ ezetimibe ในผู้ป่วยที่พอกไต

4. การออกกำลังกาย แนะนำออกกำลังกายอย่างน้อย 150 นาทีต่อสัปดาห์ เช่น การว่ายน้ำ หรือการเล่นโยคะ

5. การจำกัดอาหาร ควรจำกัดปริมาณโซเดียมให้น้อยกว่า 2 กรัมต่อวัน และควรรับประทานโปรตีน 0.8 กรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ช่วยชะลอการเสื่อมของไตได้

6. การหยุดสูบบุหรี่ ช่วยลดปัจจัยการเกิดโรคไตเรื้อรังได้

## 5. ยาในกลุ่ม sodium glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT-2 inhibitors) กับการจัดการผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2

ยาในกลุ่ม sodium glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT-2 inhibitor) ได้มาจากสารต้นแบบคือ phlorizin ทำหน้าที่ยับยั้ง sodium glucose cotransporter (SGLT) ซึ่งเป็นโปรตีนชนิดหนึ่งที่ขนส่งน้ำตาลเข้ากระแสเลือด จึงมีฤทธิ์ขับน้ำตาลออกจากปัสสาวะ (glucosuria) โดยไม่ขึ้นกับ insulin โปรตีน SGLT มีหลายชนิด แต่ชนิดที่เกี่ยวข้องกับการขนส่งน้ำตาลคือ SGLT-1 และ SGLT-2 พบ SGLT-1 มากที่ลำไส้เล็ก และ distal convoluted tubule ที่ไต ทำหน้าที่ดูดกลับน้ำตาลในท่อไตกลับเข้าสู่กระแสเลือดย่อยละ 10 ส่วน SGLT-2 พบมากที่บริเวณ proximal convoluted tubule ที่ไต ทำหน้าที่ดูดกลับน้ำตาลในท่อไตกลับเข้าสู่กระแสเลือดย่อยละ 90 ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จะมีการเพิ่มขึ้นของ SGLT-2 เนื่องจากน้ำตาลในเลือดสูง ดังนั้นการยับยั้ง SGLT-2 จะทำให้ไม่สามารถดูดกลับน้ำตาลจากท่อไตกลับสู่กระแสเลือดได้ น้ำตาลในท่อไตจึงถูกขับออกทางปัสสาวะมากขึ้น (glucosuria) ส่งผลให้ลดระดับน้ำตาลในเลือดทั้ง FPG และ HbA1C โดยเกิดภาวะเลือดมีน้ำตาลน้อยน้อย (minimize hypoglycemia) ซึ่งยาในกลุ่มนี้ที่มีในประเทศไทยได้แก่ canagliflozin, dapagliflozin และ empagliflozin<sup>(30)</sup>

ยาในกลุ่ม sodium glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT-2 inhibitor) ออกฤทธิ์ยับยั้ง sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) ที่ไต ส่งผลให้ขับน้ำตาลออกจากปัสสาวะ (glucosuria) จึงลดระดับน้ำตาลในเลือด และลดน้ำหนักตัว นอกจากนี้ยังเพิ่มการขับออกของ Na<sup>+</sup> ทางปัสสาวะมากขึ้น (natriuresis) ส่งผลให้มีฤทธิ์ลดความดันโลหิตได้<sup>(31)</sup>

5.1 เภ ศาสตร์ จ ล น ศ า ส ต ร์ (Pharmacokinetics) และ เภ ศาสตร์ พ ล ศ า ส ต ร์ (Pharmacodynamics) ของยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors

ยา dapagliflozin และ empagliflozin ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา ในปีพ.ศ. 2557 ในการรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยยาทั้ง 2 ตัว มีเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) และ เภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics) ดังตารางที่ 5 และ 6 ตามลำดับ<sup>(19)</sup>



ตารางที่ 5 แสดงเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ของยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors

ชื่อยา	Bioavailability (Oral)	T max	Elimination half-life (T <sub>1/2</sub> )	Distribution	Metabolism	Excretion
Dapagliflozin (Forxiga®) FDA Approved พ.ศ. 2557	78%	2 hours	12.9 hours	≈ 91% protein-bound Vd 118 L	Glucuronidation ที่ตับ โดย UGT1A9	Urine 75% Feces 21%
Empagliflozin (Jardiance®) FDA Approved พ.ศ. 2557	>60%	1.5 hours	12.4 hours	≈ 86% protein-bound Vd 74 L	Glucuronidation ที่ตับ โดย UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 และ UGT 1A9	Urine 54.4% Feces 41.2%

ตารางที่ 6 แสดงเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics) ของยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors

ชื่อยา	Dosing	Dose adjustment	Drug Administration	Pregnancy category
Dapagliflozin (Forxiga®)	Initial dose 5 mg PO daily may increase to 10 mg PO daily	- eGFR $\geq$ 45 mL/min/1.73m <sup>2</sup> : 5 – 10 mg/day - eGFR 30 - 45 mL/min/1.73m <sup>2</sup> : Not recommended - eGFR < 30 mL/min/1.73m <sup>2</sup> : Contraindicated	ทานวันละครั้ง ตอนเช้า พร้อม หรือไม่นอน	C
Empagliflozin (Jardiance®)	Initial dose 10 mg PO daily may increase to 25 mg PO daily	- eGFR $\geq$ 45 mL/min/1.73m <sup>2</sup> : 10 – 25 mg/day - eGFR 30 - 45 mL/min/1.73m <sup>2</sup> : Do not initiate - eGFR < 30 mL/min/1.73m <sup>2</sup> : Contraindicated	ทานวันละครั้ง ตอนเช้า พร้อม หรือไม่นอน	C



## 5.2 ประสิทธิภาพการลดน้ำตาลและน้ำหนักตัวของยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors

ยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors มีประสิทธิภาพการลดน้ำตาลจากการขับน้ำตาลออกทางปัสสาวะ (glucosuria) ส่งผลลดระดับน้ำตาลในเลือด เมื่องดอาหารมาแล้วอย่างน้อย 8 ชั่วโมง (FPG) ระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือดช่วง 2-3 เดือนที่ผ่านมา (HbA1C) และน้ำหนักตัว โดยพบว่า

5.2.1 การให้ยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ตัวเดียวในการรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (monotherapy) มีประสิทธิภาพการลด FPG เท่ากับ 18.09 – 36.10 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dl) ลด HbA1C ได้ร้อยละ 0.6 - 0.9 และลดน้ำหนักตัวได้ 2 – 3 กิโลกรัม<sup>(7)</sup>

ในปีพ.ศ. 2561 Yun-Jing Zhang และคณะ รวบรวมผลของการศึกษาของยา empagliflozin ในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยาขนาด 10 มิลลิกรัม และ 25 มิลลิกรัม พบว่า สามารถลด FPG ได้ 24.94 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dl) และ 29.80 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dl) ตามลำดับ ลด HbA1C ได้ ร้อยละ 0.61 และร้อยละ 0.63 ตามลำดับ และลดน้ำหนักตัวได้ 1.86 กิโลกรัม และ 1.95 กิโลกรัม ตามลำดับ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>(32)</sup>

ในปีพ.ศ. 2552 JF และคณะ ศึกษาผลของยา dapagliflozin ในด้านความปลอดภัยและประสิทธิผลต่อการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยา dapagliflozin ขนาด 5, 10 และ 20 มิลลิกรัม พบว่าสามารถลด FPG ได้ 19 mg/dl 21 mg/dl และ 24 mg/dl ตามลำดับ ลด HbA1C ได้ ร้อยละ 0.72 ร้อยละ 0.85 และร้อยละ 0.55 ตามลำดับ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ลดน้ำหนักตัวได้ 2.5 กิโลกรัม 2.7 กิโลกรัม และ 3.4 กิโลกรัม ตามลำดับ<sup>(33)</sup>

5.2.2 การให้ยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ร่วมกับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่นๆในการรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (combination therapy) พบว่าในปีพ.ศ. 2562 Milder และคณะ ทำการศึกษาทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) และการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ในการให้ยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ร่วมกับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่นในการรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่า การได้รับยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ร่วมกับ metformin มีประสิทธิภาพลด HbA1C ได้ร้อยละ 0.55 และลดน้ำหนักตัวได้ 2 กิโลกรัม เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา metformin เดี่ยวๆ และมีประสิทธิภาพลด HbA1C ได้ร้อยละ 0.59 และลดน้ำหนักตัวได้ 0.57 กิโลกรัม เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา SGLT-2 inhibitors<sup>(34)</sup>

ในปีพ.ศ. 2561 Yun-Jing Zhang และคณะ รวบรวมผลการศึกษาของยา empagliflozin ในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่าเมื่อให้ยา empagliflozin ร่วมกับ metformin สามารถลด FPG ได้ 26.74 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dl) ลด HbA1C ได้ร้อยละ 0.58 และลดน้ำหนักตัวได้ 1.81 กิโลกรัม เมื่อให้ร่วมกับ

pioglitazone พบว่าสามารถลด FPG ได้ 26.02 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dl) ลด HbA1C ได้ร้อยละ 0.54 และลดน้ำหนักตัวได้ 1.88 กิโลกรัม และเมื่อให้ร่วมกับ linagliptin พบว่าสามารถลด FPG ได้ 27.46 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dl) ลด HbA1C ได้ร้อยละ 0.73 และลดน้ำหนักตัวได้ 1.50 กิโลกรัม<sup>(32)</sup>

ในปีพ.ศ. 2557 Scheen และคณะ ศึกษาเภสัชพลศาสตร์ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่าการได้รับยา dapagliflozin ร่วมกับ sitagliptin สามารถลด HbA1C ได้ร้อยละ 0.5 และลดน้ำหนักตัวได้ 1.9 กิโลกรัม<sup>(35)</sup> และในปีพ.ศ. 2556 Taylor และคณะ ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin ร่วมกับ metformin สามารถลด FPG ได้ 23.4 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dl) ลด HbA1C ได้ร้อยละ 0.84 และลดน้ำหนักตัวได้ 3 กิโลกรัม เมื่อให้ร่วมกับ glimepiride สามารถลด FPG ได้ 28.4 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dl) ลด HbA1C ได้ร้อยละ 0.82 และลดน้ำหนักตัวได้ 2.26 กิโลกรัม เมื่อให้ร่วมกับ pioglitazone สามารถลด FPG ได้ 33.1 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dl) ลด HbA1C ได้ร้อยละ 0.95 และลดน้ำหนักตัวได้ 1.35 กิโลกรัม และเมื่อให้ร่วมกับ insulin สามารถลด FPG ได้ 16.9 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dl) ลด HbA1C ได้ร้อยละ 1.01 และลดน้ำหนักตัวได้ 1.61 กิโลกรัม<sup>(36)</sup>

จากประสิทธิภาพข้างต้นจึงมีการใช้ยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ตามแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน พ.ศ. 2560<sup>(5)</sup> และ American Diabetes Association พ.ศ. 2563<sup>(6)</sup> เมื่อ FPG > 220 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dl) หรือ A1C > 9% โดยให้ร่วมกับ metformin และพิจารณาให้ยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors เป็นตัวแรกร่วมกับ metformin เมื่อผู้ป่วยมีโรคไตเรื้อรัง ภาวะหัวใจล้มเหลว หรือมีโรคหัวใจร่วมหลอดเลือด ร่วมด้วย

### 5.3 ผลลัพธ์ต่อระบบหัวใจร่วมหลอดเลือดของยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors

กลไกของยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ต่อระบบหัวใจร่วมหลอดเลือดคือ ฤทธิ์การขับปัสสาวะ (diuretic) และการขับ Na<sup>+</sup> ออกทางปัสสาวะ (natriuresis) ส่งผลให้ลดปริมาณน้ำเลือด (plasma volume) ลด cardiac preload ความดันโลหิตลดลง ทำให้ลดปัจจัยเสี่ยงในการเกิดหัวใจร่วมหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวาน นอกจากนี้ยังมีผลลดการเกิดหลอดเลือดแดงตีบแข็ง (arterial stiffness) ทำให้หลอดเลือดทำงานได้ดีขึ้นและเพิ่ม hematocrit ทำให้การขนส่ง oxygen ไปเลี้ยงส่วนต่างๆของร่างกายเพิ่มขึ้น<sup>(37)</sup>

การศึกษาผลต่อระบบหัวใจร่วมหลอดเลือดของยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors จะศึกษาถึงผลลัพธ์ต่อการเกิดการเสียชีวิตจากสาเหตุหัวใจร่วมหลอดเลือด กล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิต หรือ การอุดตันของเส้นโลหิตที่ไปเลี้ยงสมองที่ไม่ถึงแก่ชีวิต (3-point MACE) โดยในปีพ.ศ. 2562 Zelnike และคณะ ทำการศึกษาทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) และ

การวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ต่อผลลัพธ์เรื่องหัวใจร่วมหลอดเลือด (cardiovascular) และไต (renal outcome) จำนวน 34,322 ราย พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มนี้สามารถลดการเกิดการเสียชีวิตจากสาเหตุหัวใจร่วมหลอดเลือด (death from cardiovascular causes) กล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิต (nonfatal myocardial infarction) หรือ การอุดตันของเส้นโลหิตที่ไปเลี้ยงสมองที่ไม่ถึงแก่ชีวิต (nonfatal myocardial infarction) ที่เรียกว่า 3-point MACE ร้อยละ 11 ลดความเสี่ยงการเสียชีวิตจากโรคหัวใจร่วมหลอดเลือด (cardiovascular death) หรือ การให้เข้าโรงพยาบาลด้วยหัวใจล้มเหลว (hospitalization for heart failure) ร้อยละ 23 และลดความเสี่ยงของการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction) ร้อยละ 11<sup>(9)</sup>

ในปีพ.ศ. 2558 Zinman และคณะ ศึกษาผลของยา empagliflozin ต่อผลลัพธ์ระบบหัวใจร่วมหลอดเลือด และการเสียชีวิตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 (EMPA-REG OUTCOME) ในกลุ่มประชากรผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคหัวใจร่วมหลอดเลือดแล้ว จำนวน 7,020 ราย มีวัตถุประสงค์ เพื่อประเมินผลของยาต่อการเกิด major adverse cardiovascular events (MACE) คือ ผลรวมของการเสียชีวิตจากสาเหตุหัวใจร่วมหลอดเลือด (death from cardiovascular causes) กล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิต (nonfatal myocardial infarction) การอุดตันของเส้นโลหิตที่ไปเลี้ยงสมองที่ไม่ถึงแก่ชีวิต (nonfatal stroke) หรือเรียกว่า 3-point MACE โดยเปรียบเทียบระหว่างการรับประทานยา empagliflozin ขนาด 10 และ 25 มิลลิกรัมต่อวัน เทียบกับ การรักษาแบบมาตรฐาน (standard treatment) พบว่า ยาลดการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุได้ร้อยละ 32 (HR 0.68; 95% CI 0.57-0.82) ลดการให้เข้าโรงพยาบาลด้วยหัวใจล้มเหลวได้ร้อยละ 35 (HR 0.65; 95% CI 0.50-0.85) ลดการเสียชีวิตจากสาเหตุหัวใจร่วมหลอดเลือดได้ร้อยละ 38 (HR 0.62; 95% CI 0.49-0.77) และลดการเกิด 3-point MACE ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติร้อยละ 14 (HR 0.86; 95% CI 0.74-0.99)<sup>(12)</sup>

ในปีพ.ศ. 2562 Wiviott และคณะ ศึกษาผลของยา dapagliflozin ต่อผลลัพธ์ระบบหัวใจร่วมหลอดเลือด ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 (DECLARE-TIMI 58) ในกลุ่มประชากรผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคหัวใจร่วมหลอดเลือดแล้ว จำนวน 17,160 ราย มีวัตถุประสงค์ เพื่อประเมินผลของยาต่อการเกิด major adverse cardiovascular events (MACE) คือ ผลรวมของการเสียชีวิตจากสาเหตุหัวใจร่วมหลอดเลือด (death from cardiovascular causes), กล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิต (nonfatal myocardial infarction) หรือการอุดตันของเส้นโลหิตที่ไปเลี้ยงสมองที่ไม่ถึงแก่ชีวิต (nonfatal stroke) หรือเรียกว่า 3-point MACE โดยเปรียบเทียบระหว่างการรับประทานยา dapagliflozin ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวันหรือ การรักษาแบบมาตรฐาน (standard treatment) พบว่า ยาลดผลรวมของการเสียชีวิตจากหัวใจร่วมหลอดเลือด และการให้

เข้าโรงพยาบาลด้วยหัวใจล้มเหลวได้ร้อยละ 17 (HR 0.83; 95% CI 0.73-0.95) โดยเป็นผลมาจากการลดการให้เข้าโรงพยาบาลด้วยหัวใจล้มเหลวร้อยละ 27 (HR 0.73; 95% CI 0.61-0.88) และการเกิดผลรวมของ 3-point MACE ไม่แตกต่างจากการรักษาแบบมาตรฐาน (standard treatment) (HR 0.93; 95% CI 0.84-1.03)<sup>(13)</sup>

#### 5.4 ผลลัพธ์ต่อไตของยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors

กลไกของยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ต่อไตคือ ออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดกลับทั้งน้ำตาล และ Na<sup>+</sup> ที่ proximal tubule ส่งผลให้ Na<sup>+</sup> ส่วนที่ไม่ถูกดูดกลับไหลไปที่ macular densa เพิ่มขึ้น ทำให้ afferent arteriole หดตัว จึงลดภาวะ glomerular hyperfiltration และลดการเกิดการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะ (proteinuria) อีกทั้งยังลดความดันโลหิตและน้ำหนักตัวที่เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคไตเรื้อรัง<sup>(8)</sup> นอกจากนี้ยังลด oxidative stress ที่เป็นสารทำให้เกิดการอักเสบ ลดการเกิด fibrosis และลดการถูกทำลายของหลอดเลือดฝอยที่หน่วยไต (glomerular) อีกด้วย<sup>(38)</sup>

ในปีพ.ศ. 2562 Zelniker และคณะ ศึกษาทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) และ การวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ต่อผลลัพธ์เรื่องหัวใจร่วมหลอดเลือด (cardiovascular) และไต (renal outcome) จำนวน 34,322 ราย มีวัตถุประสงค์ เพื่อประเมินผลลัพธ์ต่อไต จากการทำงานของไตที่แย่ง การเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย และการเสียชีวิตจากโรคไต พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มนี้ลดการทำงานของไตที่แย่ง การเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย และการเสียชีวิตจากโรคไต ร้อยละ 45 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p < 0.001$  (HR 0.55; 95% CI 0.48 – 0.64) โดยเมื่อแบ่งผู้ป่วยตามค่า eGFR พบว่า ผู้ป่วยที่มีค่า eGFR < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ค่า eGFR 60 - 89 ml/min/1.73m<sup>2</sup> และ ค่า eGFR ≥ 90 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ลดการเกิดเหตุการณ์ข้างต้นได้ร้อยละ 33, 44 และ 56 ตามลำดับ<sup>(9)</sup>

ในปีพ.ศ. 2562 Neuen และคณะ ศึกษาทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) และ การวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ต่อการป้องกันไตล้มเหลว (kidney failure) จำนวน 38,723 ราย มีวัตถุประสงค์ เพื่อประเมินผลลัพธ์ต่อไตของการได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors สามารถลดการฟอกไต (dialysis) การปลูกถ่ายไต และการเสียชีวิตจากโรคไตร้อยละ 33 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p = 0.0019$  (HR 0.67; 95% CI 0.52 – 0.86) ลดการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายร้อยละ 35 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p < 0.0001$  (HR 0.65; 95% CI 0.53 – 0.81) ลดการสูญเสียการทำงานของไต (ประเมินจากการเกิด doubling of serum creatinine หรือ ค่า eGFR ลดลงจากค่าเริ่มต้นร้อยละ 40) การเกิดโรค

ไตเรื้อรังระยะสุดท้าย หรือการเสียชีวิตจากโรคไตร้อยละ 42 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p < 0.0001$  (HR 0.58; 95% CI 0.51 – 0.66) และลดการสูญเสียการทำงานของไต การเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย หรือการเสียชีวิตจากโรคหัวใจร่วมหลอดเลือดหรือโรคไตร้อยละ 29 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p < 0.0001$  (HR 0.71; 95% CI 0.63 – 0.82)<sup>(39)</sup>

ในปีพ.ศ. 2562 Hyun Bae และคณะ ศึกษาทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) และ การวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ต่อผลลัพธ์ด้านไต จำนวน 58,165 ราย มีวัตถุประสงค์ เพื่อเปรียบเทียบผลของยาต่อการเกิดการเปลี่ยนแปลงค่า urine albumin-to-creatinine ratio (UACR) หรือค่า eGFR และการเกิดการรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะเล็กน้อย (microalbuminuria) การรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะปริมาณมากขึ้น (macroalbuminuria) และ การเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย (end-stage renal disease) เทียบกับการรักษาแบบมาตรฐาน (standard treatment) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors จะมีการเปลี่ยนแปลงของค่า eGFR ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับการรักษาแบบมาตรฐาน แต่การลดลงของค่า eGFR ช้ากว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา และ ลดความเสี่ยงของการรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะเล็กน้อย (microalbuminuria) การรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะปริมาณมากขึ้น (macroalbuminuria) เท่ากับร้อยละ 31 และ 51 ตามลำดับ และลดความเสี่ยงของการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย เท่ากับร้อยละ 30 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p = 0.001$  (RR 0.70; 95% CI 0.57 – 0.87)<sup>(10)</sup>

ในปีพ.ศ. 2562 Takeuchi และคณะ ศึกษาประสิทธิผลของการได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors เปรียบเทียบกับการได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่น ต่อผลลัพธ์ทางด้านไต ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 4,172 ราย มีวัตถุประสงค์ เพื่อประเมินการดำเนินไปของไตจากการลดลงของค่า eGFR และการแย่งของไต (ประเมินจากค่า eGFR ลดลงมากกว่าร้อยละ 40 และการพัฒนาไปสู่ค่า eGFR น้อยกว่า 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors เปรียบเทียบกับการได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่น พบว่าการได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors มีค่า eGFR ลดลงช้ากว่ากลุ่มที่ได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่น พบเหตุการณ์ที่แย่งของไตในกลุ่มที่ได้รับยา SGLT-2 inhibitors น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่นๆคือร้อยละ 3.2 และ 4.4 ตามลำดับ พบค่า eGFR ลดลงมากกว่าร้อยละ 40 ในกลุ่มที่ได้รับยา SGLT-2 inhibitors และกลุ่มที่ได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่นเท่ากับ 31 และ 80 รายตามลำดับ และพบการพัฒนาไปสู่ค่า eGFR น้อยกว่า 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ในกลุ่มที่ได้รับยา SGLT-2 inhibitors และกลุ่มที่ได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่นเท่ากับ 30 และ 84 รายตามลำดับ แต่ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ<sup>(40)</sup>

#### 5.4.1 ผลลัพธ์ของยา empagliflozin ต่อไต

ในปีพ.ศ. 2559 Wanner และคณะ ศึกษาผลของยา empagliflozin ต่อการดำเนินไปของโรคไตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีค่า eGFR  $\geq 30$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> จำนวน 7,020 ราย มีวัตถุประสงค์ เพื่อประเมินผลของยาต่อการเกิดอุบัติการณ์การแย่งลงของโรคไต การรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะปริมาณมากขึ้น (macroalbuminuria) ระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้น 2 เท่า (doubling of serum creatinine) การเริ่มการบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy) หรือการเสียชีวิตจากโรคไต พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา empagliflozin จะมีอุบัติการณ์การแย่งลงของโรคไต ร้อยละ 12.7 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบมาตรฐาน ร้อยละ 18.8 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p < 0.001$  (HR 0.61; 95% CI 0.53 – 0.70) พบการดำเนินไปของโรคไตถึงระดับที่มีการรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะปริมาณมากขึ้น (macroalbuminuria) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา empagliflozin ร้อยละ 11.2 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบมาตรฐาน ร้อยละ 16.2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p < 0.001$  (HR 0.62; 95% CI 0.54 – 0.72) พบระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้น 2 เท่า (doubling of serum creatinine) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา empagliflozin ร้อยละ 1.5 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบมาตรฐาน ร้อยละ 2.6 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p < 0.001$  (HR 0.56; 95% CI 0.39 – 0.79) พบการเริ่มการบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา empagliflozin ร้อยละ 0.3 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบมาตรฐาน ร้อยละ 0.6 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p = 0.04$  (HR 0.45; 95% CI 0.21 – 0.97) และในช่วง 4 สัปดาห์แรกของการได้รับยา empagliflozin จะมีค่า eGFR ลดลงประมาณ 4 ml/min/1.73m<sup>2</sup> หลังจากนั้นค่า eGFR จะกลับขึ้นมาคงที่ ส่วนกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบมาตรฐาน จะมีค่า eGFR ลดลงเรื่อยๆ สรุปคือ การได้รับยา empagliflozin จะทำให้เกิดการดำเนินไปของโรคไตช้าลงเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบมาตรฐาน<sup>(41)</sup>

#### 5.4.2 ผลลัพธ์ของยา dapagliflozin ต่อไต

ในปีพ.ศ. 2561 Fadini และคณะ ศึกษาผลของยา dapagliflozin เปรียบเทียบกับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่นต่อผลลัพธ์ด้านไต ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เป็นแบบ real world study จำนวน 3,470 ราย มีวัตถุประสงค์ เพื่อวิเคราะห์ผลจากการเปลี่ยนแปลง albumin excretion rate (AER) และ อัตราการกรองของไต (estimated glomerular filtration rate) พบว่าในผู้ป่วยเริ่มต้นที่มีการรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะเล็กน้อยและการรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะปริมาณมากขึ้น ค่า AER จะลดลงร้อยละ 37 ในผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin จาก 19.5 ถึง 13.2 mg/g อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p < 0.0001$  (มีค่าการเปลี่ยนแปลง AER เท่ากับ  $-39.3 \pm 14.8$  mg/g) แต่ไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงค่า AER อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในผู้ป่วยที่ได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่นๆ (มีค่าการเปลี่ยนแปลง AER เท่ากับ  $-5.9 \pm 4.1$  mg/g)

การเปลี่ยนแปลงค่า eGFR จากค่าเริ่มต้นระหว่าง 2 กลุ่มไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบระดับ serum creatinine 2 เท่า (doubling of serum creatinine) จำนวน 4 ราย และการลดลงของค่า eGFR มากกว่าร้อยละ 40 จำนวน 11 ราย ในผู้ป่วยที่ได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่น แต่ไม่พบในผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin<sup>(42)</sup>

ในปีพ.ศ. 2562 Mosenzon และคณะ ศึกษาผลของยา dapagliflozin ต่อการพัฒนาและการดำเนินไปของโรคไต ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 โดยวิเคราะห์จาก DECLARE-TIMI 58 trial จำนวน 17,160 ราย มีวัตถุประสงค์ เพื่อประเมินผลลัพธ์รองของการเกิดโรคหัวใจร่วมกับโรคไต (cardiorenal) จากค่า eGFR ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 ถึงน้อยกว่า 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> การเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย หรือการเสียชีวิตจากโรคหัวใจร่วมหลอดเลือด หรือจากโรคไต พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin จะเกิดค่า eGFR ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 ถึงน้อยกว่า 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ร้อยละ 1.4 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบมาตรฐาน ร้อยละ 2.6 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p < 0.0001$  (HR 0.54; 95% CI 0.43 – 0.67) พบการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายในผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin ร้อยละ 0.1 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบมาตรฐาน ร้อยละ 0.2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p = 0.013$  (HR 0.31; 95% CI 0.13 – 0.79) แต่ไม่พบความแตกต่างของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจร่วมหลอดเลือด หรือจากโรคไต ในผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้ง 2 กลุ่ม<sup>(43)</sup>

ในปีพ.ศ. 2563 Heerspink และคณะ ประเมินผลของยา dapagliflozin ขนาด 10 มิลลิกรัม เปรียบเทียบกับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่น ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 หรือไม่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 4,304 ราย มีวัตถุประสงค์หลัก เพื่อประเมินผลลัพธ์ต่อการเกิดค่า eGFR ที่ลดลงอย่างน้อยร้อยละ 50 การเกิดไตเรื้อรังระยะสุดท้าย หรือการเสียชีวิตจากโรคไต หรือโรคหัวใจร่วมหลอดเลือด และวัตถุประสงค์รอง เพื่อประเมินผลลัพธ์ต่อการเกิดค่า eGFR ที่ลดลงอย่างน้อยร้อยละ 50 การเกิดไตเรื้อรังระยะสุดท้าย หรือการเสียชีวิตจากโรคไต พบว่าการได้รับยา dapagliflozin ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังและเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 สามารถลดการเกิดค่า eGFR ที่ลดลงอย่างน้อยร้อยละ 50 การเกิดไตเรื้อรังระยะสุดท้าย หรือการเสียชีวิตจากโรคไต หรือโรคหัวใจร่วมหลอดเลือดได้ร้อยละ 36 และพบการเกิดเหตุการณ์ดังกล่าวในผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin และ ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่น ร้อยละ 9.2 และ 14.5 ตามลำดับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p < 0.001$  (HR 0.61; 95% CI 0.51 – 0.72) ส่วนวัตถุประสงค์รองพบว่า การเกิดเหตุการณ์ในผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin และ ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่นๆ ร้อยละ 6.6 และ ร้อยละ 11.3 ตามลำดับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p < 0.001$  (HR 0.56; 95% CI 0.45 – 0.68)<sup>(44)</sup>

ในปีพ.ศ. 2562 Lin และคณะ ประเมินผลของยา SGLT-2 inhibitors (empagliflozin ขนาด 10 และ 25 มิลลิกรัม และ dapagliflozin ขนาด 10 มิลลิกรัม) เปรียบเทียบ

กับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่นต่ออัตราการกรองของไต (eGFR) ในแต่ละระยะของโรคไตเรื้อรังร่วมกับการเป็นผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 15,248 ราย โดยมีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors เท่ากับ 7,624 ราย มีวัตถุประสงค์ เพื่อประเมินการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไต รวมถึงค่า eGFR ที่ลดลงมากกว่าร้อยละ 40 ภายในระยะเวลา 1 ปี และการเกิดไตวายเฉียบพลัน (Acute kidney injury) ที่สัมพันธ์กับการเข้าโรงพยาบาล พบว่าการเปลี่ยนแปลงค่า eGFR และระดับ creatinine ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors กับผู้ป่วยที่ได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่น มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p < 0.001$  พบค่า eGFR ที่ลดลงมากกว่าร้อยละ 40 ในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่น เท่ากับ 106 ราย และ 229 ราย ตามลำดับ (HR 0.51 95%CI 0.41- 0.65) และพบได้น้อยสุดในผู้ที่ได้รับยา dapagliflozin (HR 0.36 95%CI 0.25- 0.51) เมื่อแบ่งตามค่า eGFR พบว่า ผู้ป่วยที่มีค่า eGFR  $\geq 90$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> และ eGFR 60 -89 mL/min/1.73m<sup>2</sup> จะมีค่า eGFR ที่ลดลงมากกว่าร้อยละ 40 เท่ากับ 0.38 เท่า (HR 0.38 95%CI 0.26- 0.55) และ 0.64 เท่า (HR 0.64 95%CI 0.42- 0.99) ตามลำดับ การเกิดไตวายเฉียบพลัน (Acute kidney injury) ที่สัมพันธ์กับการเข้าโรงพยาบาลพบได้น้อยกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors<sup>(45)</sup>

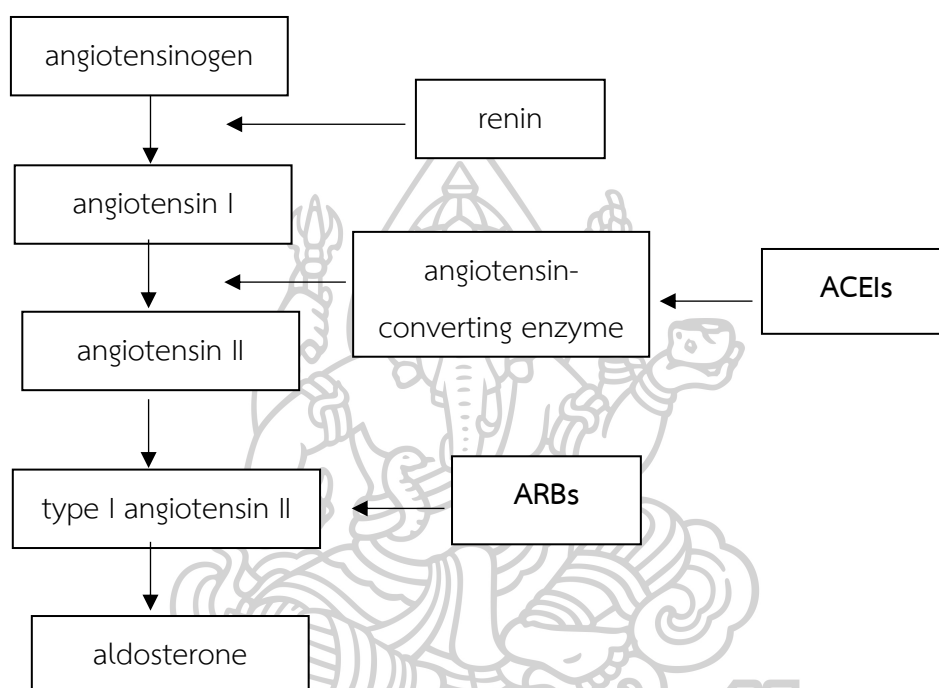
## 6. ยากลุ่ม Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors และ ยากลุ่ม Angiotensin Receptor Blockers ต่อผลลัพธ์ด้านไต

renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) เป็นระบบสำคัญที่ส่งผลต่อการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง โดยเริ่มต้นจาก angiotensinogen เปลี่ยนไปเป็น angiotensin I โดย renin จากนั้นเปลี่ยนไปเป็น angiotensin II โดย angiotensin-converting enzyme และเปลี่ยนจาก angiotensin II ไปเป็น type I angiotensin II receptor และเปลี่ยนไปเป็น aldosterone ดังนั้นเมื่อระบบ RAAS ทำงานมากกว่าปกติ จะเกิดการหดตัวของหลอดเลือดแดงขาออกของหน่วยไต (efferent arteriole) เพิ่มความดันของ glomerular capillary ส่งผลให้เกิดการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะ (proteinuria)<sup>(46)</sup> นอกจากนี้ยังเพิ่มการผลิต aldosterone ส่งผลให้มีการคั่งของเกลือ เพิ่มการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ (myocardial contractility) ทำให้เพิ่ม cardiac output และเพิ่มการทำงานของระบบประสาท sympathetic อีกด้วย<sup>(47)</sup>

ยากลุ่ม angiotensin-converting enzyme Inhibitors (ACEIs) ออกฤทธิ์ยับยั้ง angiotensin-converting enzyme เพื่อไม่ให้เกิดกระบวนการเปลี่ยนจาก angiotensin I ไปเป็น angiotensin II ยากลุ่มนี้ได้แก่ enalapril, ramipril และ accupril เป็นต้น ส่วนยากลุ่ม angiotensin receptor blockers (ARBs) ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ type I angiotensin II



receptor ยากลุ่มนี้ได้แก่ azilsartan, candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan และ valsartan เป็นต้น ดังนั้นยา 2 กลุ่มนี้จึงช่วยลดการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรังจากการขยายหลอดเลือดแดงขาออกของหน่วยไต (efferent arteriole) จึงลดความดันในโกลเมอรูลัส (glomerular pressure) และลดการเกิดการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะ (proteinuria) ได้<sup>(14)</sup> **ผังรูปที่ 3**



รูปที่ 3 แสดงการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม angiotensin-converting enzyme Inhibitors (ACEIs) และ angiotensin receptor blockers (ARBs)

ในปีพ.ศ. 2557 Roscioni และคณะ ศึกษาผลของ renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockade ต่อการดำเนินไปของโรคไตจากเบาหวาน (diabetic nephropathy) จากการรวบรวมงานวิจัยต่างๆ พบว่าการได้ยา RAAS blockade ทั้งกลุ่ม Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs) หรือ กลุ่ม Angiotensin Receptor Blockers (ARBs) ช่วยลดความเสี่ยงในการรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะเล็กน้อย (microalbuminuria) ได้ มีการศึกษาของ RENAAL trial พบว่าการได้รับ losartan มีนัยสำคัญทางสถิติในการลดอุบัติการณ์ serum creatinine เพิ่มขึ้น 2 เท่า (doubling of serum creatinine) และการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายได้เท่ากับร้อยละ 25 และ 28 ตามลำดับ ระดับการเกิดการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะ (proteinuria) ลดลงในผู้ป่วยที่ได้รับ losartan ร้อยละ 35<sup>(45)</sup>

ในปีพ.ศ. 2554 Vejakama และคณะ ทำการวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) เปรียบเทียบผลลัพธ์ต่อไตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยากลุ่ม Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs) หรือยาในกลุ่ม Angiotensin Receptor Blockers (ARBs) ต่อการได้รับยาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่นๆ มีวัตถุประสงค์ เพื่อประเมินผลลัพธ์ในการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย การเกิดระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้น 2 เท่า การเกิดการรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะเล็กน้อย (microalbuminuria) และการรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะปริมาณมากขึ้น (macroalbuminuria) พบว่า การได้รับยากลุ่ม ACEIs หรือ ARBs สามารถลดการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายได้ร้อยละ 18 ลดการเกิดระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้น 2 เท่าได้ร้อยละ 34 ลดการรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะเล็กน้อย (microalbuminuria) และการรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะปริมาณมากขึ้น (macroalbuminuria) ได้ร้อยละ 18 และ 30 ตามลำดับ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นการลดการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย และการลดการรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะเล็กน้อย (microalbuminuria)<sup>(48)</sup>

ในปีพ.ศ. 2561 Wang และคณะ ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) และ การวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) เปรียบเทียบสาเหตุการเสียชีวิตทั้งหมดและผลลัพธ์ต่อไต ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะ ที่ได้รับยากลุ่ม Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs) หรือยาในกลุ่ม Angiotensin Receptor Blockers (ARBs) ต่อการได้รับยาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่นๆ มีวัตถุประสงค์ เพื่อประเมินการเกิดสาเหตุการเสียชีวิตทั้งหมด การเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย การเกิดระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้น 2 เท่า และการเกิดเหตุการณ์โรคหัวใจร่วมหลอดเลือด (cardiovascular event) พบว่า 1) การได้รับยาทั้ง 2 กลุ่ม ไม่พบการเกิดสาเหตุการเสียชีวิตทั้งหมด 2) ยาทั้ง 2 กลุ่มสามารถลดการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายได้ร้อยละ 24 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p=0.003$  โดยผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ARBs ลดการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายได้ร้อยละ 23 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p<0.003$  ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ACEIs สามารถลดการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายได้ร้อยละ 31 แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อทำการวิเคราะห์เพิ่มเติมในกลุ่มที่มีการรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะปริมาณมากขึ้น (macroalbuminuria) พบว่าการได้รับยาทั้ง 2 กลุ่มสามารถลดการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายได้ร้อยละ 24 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p=0.0008$  ส่วนในกลุ่มที่มีการรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะเล็กน้อย (microalbuminuria) ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอ 3) ยาทั้ง 2 กลุ่มสามารถลดความเสี่ยงของการเกิดระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้น 2 เท่าได้ร้อยละ 28 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p<0.0001$  โดยลดได้ในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ACEIs และกลุ่ม ARBs เท่ากับร้อยละ 40 และ 25 ตามลำดับ และเมื่อทำการวิเคราะห์เพิ่มเติมในกลุ่มที่มีการรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะปริมาณมากขึ้น (macroalbuminuria) และ กลุ่มที่มีการรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะเล็กน้อย

(microalbuminuria) พบว่าลดได้เท่ากับร้อยละ 27 และ 79 ตามลำดับ 4) การได้รับยาทั้ง 2 กลุ่ม ไม่พบความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์โรคหัวใจร่วมหลอดเลือด<sup>(49)</sup>

ในปีพ.ศ. 2563 Hirai และคณะ ศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors เพิ่มเข้าไปในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคไตร่วมด้วย และใช้ยาในกลุ่ม renin-angiotensin aldosterone system (RAAS) blockade เป็นพื้นฐาน จำนวน 40 ราย มีวัตถุประสงค์ เพื่อประเมินผลของการได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ร่วมด้วยต่อการเปลี่ยนแปลง ค่า UACR และค่า eGFR พบว่า ค่า UACR เดือนที่ 1, 3, 6, 9 และ 12 ไม่มีการเปลี่ยนแปลง เมื่อเทียบกับ baseline ทั้ง 2 กลุ่ม และการได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors มีการเปลี่ยนแปลง ค่า eGFR ที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p < 0.05$  เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors โดยการเปลี่ยนแปลงค่า eGFR ที่ 12 เดือนก่อนได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ร่วมกับ RAAS blockade เท่ากับ  $-8.6 \pm 12.5$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>/year และเมื่อได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ร่วมกับ RAAS blockade ที่ 12 เดือน มีค่าการเปลี่ยนแปลง eGFR เท่ากับ  $-2.6 \pm 5.0$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>/year ส่วนผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ไม่พบความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงค่า eGFR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p = 0.57$ <sup>(11)</sup>

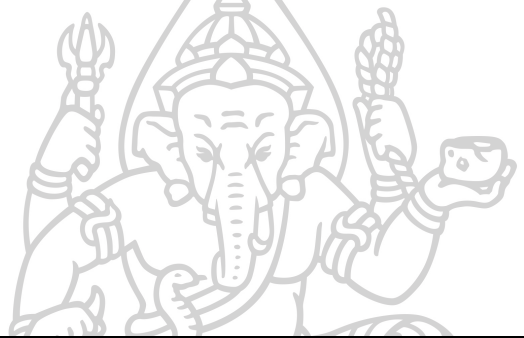
จากข้อมูลข้างต้นจึงสรุปเป็นตารางทบทวนวรรณกรรมของยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ยากลุ่ม angiotensin-converting enzyme Inhibitors (ACEIs) และยากลุ่ม angiotensin receptor blockers (ARBs) ต่อผลลัพธ์ด้านไต ดังตารางที่ 7



ตารางที่ 7 ตารางสรุปบททวนวรรณกรรมของยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ยากกลุ่ม angiotensin-converting enzyme Inhibitors (ACEIs) และยากกลุ่ม angiotensin receptor blockers (ARBs) ต่อผลลัพธ์ด้านไต

การศึกษา	วัตถุประสงค์ต่อไต	ประชากรในงานวิจัย	ผลลัพธ์งานวิจัยด้านไต
Zelniker และ คณะ พ.ศ. 2562 <sup>(9)</sup>	ประเมินผลลัพธ์ต่อไตของการได้รับยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors จากค่า eGFR ที่แยกลง การเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย และการเสียชีวิตจากโรคไต	ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2	ผู้ป่วยที่ได้รับยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ลดการทำงานของไตที่แยกลง การเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย และการเสียชีวิตจากโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย 45 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p < 0.001$ โดยเมื่อแบ่งผู้ป่วยตามค่า eGFR พบว่า - ค่า eGFR $< 60$ mL/min/1.73m <sup>2</sup> ลดได้ร้อยละ 33 - ค่า eGFR 60 - 89 mL/min/1.73m <sup>2</sup> ลดได้ร้อยละ 44 - ค่า eGFR $\geq 90$ mL/min/1.73m <sup>2</sup> ลดได้ร้อยละ 56
Neuen และ คณะ พ.ศ. 2562 <sup>(39)</sup>	ประเมินผลลัพธ์ต่อการป้องกันไตล้มเหลวของการได้รับยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors โดยประเมินจาก - การฟอกไต (dialysis) การปลูกถ่ายไต และการเสียชีวิตจากโรคไต - การเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย	ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2	- ผู้ป่วยที่ได้รับยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors สามารถลดการฟอกไต (dialysis) การปลูกถ่ายไต และการเสียชีวิตจากโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย 33 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p = 0.0019$ (HR 0.67; 95% CI 0.52 - 0.86) - ลดการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายร้อยละ 35

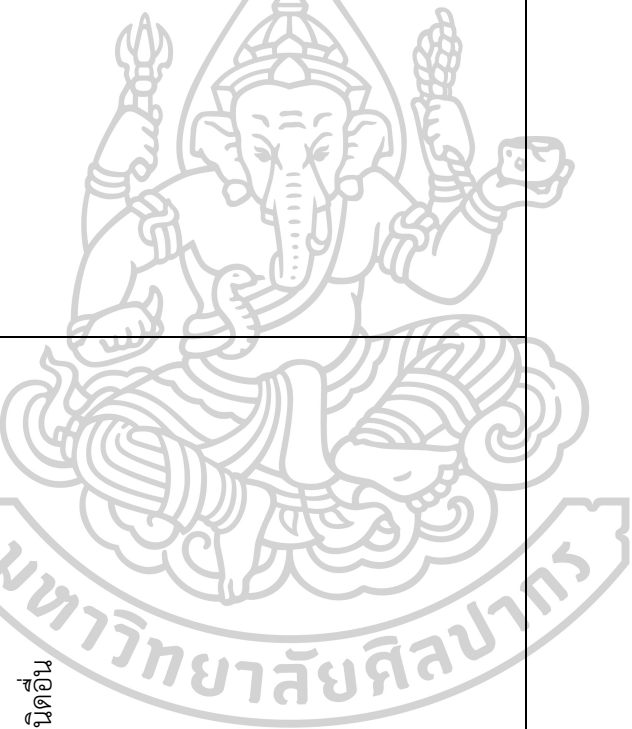
ตารางที่ 7 ตารางสรุปบททวนวรรณกรรมของยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ยากกลุ่ม angiotensin-converting enzyme Inhibitors (ACEIs) และยากกลุ่ม angiotensin receptor blockers (ARBs) ต่อผลลัพธ์ด้านไต (ต่อ)

การศึกษา	วัตถุประสงค์ต่อไต	ประชากรในงานวิจัย	ผลลัพธ์งานวิจัยด้านไต
Hyun Bae และคณะ พ.ศ. 2562 <sup>(10)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- การสูญเสียการทำงานของไต (ประเมินจากการเกิด doubling of serum creatinine หรือ ค่า eGFR ลดลงจากค่าเริ่มต้นร้อยละ 40) การเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย หรือการเสียชีวิตจากโรคไต</li> <li>- การสูญเสียการทำงานของไต การเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย หรือการเสียชีวิตจากโรคหัวใจร่วมหลอดเลือดหรือโรคไต</li> </ul>		<p>อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ <math>p &lt; 0.0001</math> (HR 0.65; 95% CI 0.53 – 0.81)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ลดการสูญเสียการทำงานของไต การเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย หรือการเสียชีวิตจากโรคไตร้อยละ 42</li> </ul> <p>อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ <math>p &lt; 0.0001</math> (HR 0.58; 95% CI 0.51 – 0.66)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ลดการสูญเสียการทำงานของไต การเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย หรือการเสียชีวิตจากโรคหัวใจร่วมหลอดเลือดหรือโรคไตร้อยละ 29 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ <math>p &lt; 0.0001</math> (HR 0.71; 95% CI 0.63 – 0.82)</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- เปรียบเทียบผลของยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ต่อการเกิดการเปลี่ยนแปลงค่า urine albumin-to-creatinine ratio (UACR) หรือค่า eGFR</li> <li>- การเกิดการรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะเล็กน้อย (microalbuminuria) การรั่วของโปรตีน</li> </ul>	ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ผู้ป่วยที่ได้รับยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors จะมีการเปลี่ยนแปลงของค่า eGFR ไม่แตกต่างกันอย่างน้อยมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับการรักษาแบบมาตรฐาน แต่การลดลงของค่า eGFR ช้ากว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา</li> </ul>

ตารางที่ 7 ตารางสรุปทบทวนวรรณกรรมของยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ยากลุ่ม angiotensin-converting enzyme Inhibitors (ACEIs) และยากกลุ่ม angiotensin receptor blockers (ARBs) ต่อผลลัพธ์ด้านไต (ต่อ)

การศึกษา	วัตถุประสงค์ต่อไต	ประชากรในงานวิจัย	ผลลัพธ์งานวิจัยด้านไต
Takeuchi และคณะ พ.ศ. 2562 <sup>(40)</sup>	<p>อัลบูมินในปัสสาวะปริมาณมากขึ้น (macroalbuminuria)</p> <p>- การเกิดไตเรื้อรังระยะสุดท้าย (end-stage renal disease) เทียบกับการรักษาแบบมาตรฐาน (standard treatment)</p> <p>ประเมินการดำเนินไปของไตจากการลดลงของค่า eGFR และการแย่งของไต (ประเมินจากค่า eGFR ลดลงมากกว่าร้อยละ 40 และการพัฒนาไปสู่ค่า eGFR น้อยกว่า 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยากกลุ่ม SGLT-2</p>	ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2	<p>- ลดความเสี่ยงของการรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะเล็กน้อย (microalbuminuria) เท่ากับร้อยละ 31</p> <p>- ลดความเสี่ยงของการรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะปริมาณมากขึ้น (macroalbuminuria) เท่ากับร้อยละ 51</p> <p>- ลดความเสี่ยงของการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย เท่ากับร้อยละ 30 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ p=0.001 (RR 0.70; 95% CI 0.57 – 0.87)</p>
			<p>- การได้รับยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors มีค่า eGFR ลดลงช้ากว่ากลุ่มที่ได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่น</p> <p>- พบเหตุการณ์ที่แย่งของไตในกลุ่มที่ได้รับยา SGLT-2 inhibitors น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาลดระดับน้ำตาล</p>

ตารางที่ 7 ตารางสรุปบททวนวรรณกรรมของยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ยากกลุ่ม angiotensin-converting enzyme Inhibitors (ACEIs) และยากกลุ่ม angiotensin receptor blockers (ARBs) ต่อผลลัพธ์ด้านไต (ต่อ)


การศึกษา	วัตถุประสงค์ต่อไต	ประชากรในงานวิจัย	ผลลัพธ์งานวิจัยด้านไต
	inhibitors เปรียบเทียบกับการได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่น		<p>ในเลือดชนิดอื่นคือร้อยละ 3.2 และ 4.4 ตามลำดับ</p> <p>- พบค่า eGFR ลดลงมากกว่าร้อยละ 40 ในกลุ่มที่ได้รับยา SGLT-2 inhibitors และกลุ่มที่ได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่นเท่ากับ 31 และ 80 รายตามลำดับ</p> <p>- พบการพัฒนาไปสู่ค่า eGFR น้อยกว่า 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> ในกลุ่มที่ได้รับยา SGLT-2 inhibitors และกลุ่มที่ได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่นเท่ากับ 30 และ 84 รายตามลำดับ แต่ไม่พบบัญชีคำเหตุทางสถิติ</p>

ตารางที่ 7 ตารางสรุปบททวนวรรณกรรมของยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ยากกลุ่ม angiotensin-converting enzyme Inhibitors (ACEIs) และยากกลุ่ม angiotensin receptor blockers (ARBs) ต่อผลลัพธ์ด้านไต (ต่อ)

การศึกษา	วัตถุประสงค์ต่อไต	ประชากรในงานวิจัย	ผลลัพธ์งานวิจัยด้านไต
Wanner และคณะ พ.ศ. 2559 <sup>(41)</sup>	ศึกษาผลของยา empagliflozin ต่อการดำเนินไปของโรคไต เพื่อประเมินผลของยาต่อการเกิดอุบัติเหตุการแย่งของโรคไต การรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปีสภาวะปริมาณมากขึ้น (macroalbuminuria) ระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้น 2 เท่า (doubling of serum creatinine) การเริ่มการบำบัดทดแทนไต (renal replacement หรือการเสียชีวิตจากโรคไต)	ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 eGFR $\geq 30$ mL/min/1.73m <sup>2</sup>	<p>- ผู้ป่วยที่ได้รับยา empagliflozin จะมีอุบัติการณ์การแย่งของโรคไต ร้อยละ 12.7 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบมาตรฐาน ร้อยละ 18.8 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ <math>p &lt; 0.001</math> (HR 0.61; 95% CI 0.53 – 0.70)</p> <p>- พบการดำเนินไปของโรคไตถึงระดับที่มีการรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปีสภาวะปริมาณมากขึ้น (macroalbuminuria) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา empagliflozin ร้อยละ 11.2 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบมาตรฐาน ร้อยละ 16.2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ <math>p &lt; 0.001</math> (HR 0.62; 95% CI 0.54 – 0.72)</p>



ตารางที่ 7 ตารางสรุปทบทวนวรรณกรรมของยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ยากกลุ่ม angiotensin-converting enzyme Inhibitors (ACEIs) และยากกลุ่ม angiotensin receptor blockers (ARBs) ต่อผลลัพธ์ด้านไต (ต่อ)

การศึกษา	วัตถุประสงค์ต่อไต	ประชากรในงานวิจัย	ผลลัพธ์งานวิจัยด้านไต
			<ul style="list-style-type: none"> <li>- พบระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้น 2 เท่า (doubling of serum creatinine) ในผู้ป่วยที่ได้รับ empagliflozin ร้อยละ 1.5 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบมาตรฐาน ร้อยละ 2.6 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ <math>p &lt; 0.001</math> (HR 0.56; 95% CI 0.39 – 0.79)</li> <li>- พบการเริ่มการบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา empagliflozin ร้อยละ 0.3 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบมาตรฐาน ร้อยละ 0.6 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ <math>p = 0.04</math> (HR 0.45; 95% CI 0.21 – 0.97)</li> <li>- ในช่วง 4 สัปดาห์แรกของการได้รับยา empagliflozin จะมีค่า eGFR ลดลงประมาณ 4 mL/min/1.73m<sup>2</sup> หลังจากนั้นค่า eGFR จะกลับขึ้นมาจากที่ส่วนกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบมาตรฐาน จะมีค่า eGFR ลดลงเรื่อยๆ</li> </ul>

ตารางที่ 7 ตารางสรุปทบทวนวรรณกรรมของยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ยากกลุ่ม angiotensin-converting enzyme Inhibitors (ACEIs) และยากกลุ่ม angiotensin receptor blockers (ARBs) ต่อผลลัพธ์ด้านไต (ต่อ)

การศึกษา	วัตถุประสงค์ข้อใด	ประชากรในงานวิจัย	ผลลัพธ์งานวิจัยด้านไต
Fadini และคณะ พ.ศ. 2561 <sup>(42)</sup>	ศึกษาผลของยา dapagliflozin เปรียบเทียบกับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่นๆ ต่อผลลัพธ์ด้านไต เพื่อวิเคราะห์ผลจากการเปลี่ยนแปลง albumin excretion rate (AER) และ อัตราการกรองของไต (estimated glomerular filtration rate)	ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2	<p>- พบว่าในผู้ป่วยเริ่มต้นที่มีการร่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะเล็กน้อยและการร่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะปริมาณมากขึ้น ค่า AER จะลดลงร้อยละ 37 ในผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin จาก 19.5 ถึง 13.2 mg/g อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ <math>p &lt; 0.0001</math> (มีการเปลี่ยนแปลง AER เท่ากับ <math>-39.3 \pm 14.8</math> mg/g) แต่ไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงค่า AER อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในผู้ป่วยที่ได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่นๆ (มีการเปลี่ยนแปลง AER เท่ากับ <math>-5.9 \pm 4.1</math> mg/g) การเปลี่ยนแปลงค่า eGFR จากค่าเริ่มต้นระหว่าง 2 กลุ่มไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ</p> <p>- พบระดับ serum creatinine 2 เท่า (doubling of serum creatinine) จำนวน 4 ราย ในผู้ป่วยที่ได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่นๆ แต่ไม่พบในผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin</p> <p>- การลดลงของค่า eGFR มากกว่าร้อยละ 40 จำนวน 11 ราย ในผู้ป่วยที่ได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่นๆ แต่ไม่พบในผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin</p>

ตารางที่ 7 ตารางสรุปทบทวนวรรณกรรมของยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ยาในกลุ่ม angiotensin-converting enzyme Inhibitors (ACEIs) และยาในกลุ่ม angiotensin receptor blockers (ARBs) ต่อผลลัพธ์ด้านไต (ต่อ)

การศึกษา	วัตถุประสงค์ต่อไต	ประชากรในงานวิจัย	ผลลัพธ์งานวิจัยด้านไต
Mosenzon และคณะพ.ศ. 2562 <sup>(43)</sup>	ศึกษาผลของยา dapagliflozin ต่อการพัฒนาและการดำเนินไปของโรคไต ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 โดยวิเคราะห์จาก DECLARE-TIMI 58 trial เพื่อประเมินผลลัพธ์รองของการเกิดโรคหัวใจร่วมกับโรคไต (cardiorenal) จากค่า eGFR ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 ถึงน้อยกว่า 60 ml/min/1.73m <sup>2</sup> การเกิดโรคไตเร็วถึงระยะสุดท้าย หรือการเสียชีวิตจากโรคหัวใจรวมหลอดเลือด หรือจากโรคไต	ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2	<p>- ผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin จะเกิดค่า eGFR ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 ถึงน้อยกว่า 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ร้อยละ 1.4 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบมาตรฐาน ร้อยละ 2.6 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ p&lt;0.0001 (HR 0.54; 95% CI 0.43 – 0.67)</p> <p>- พบการเกิดโรคไตเร็วถึงระยะสุดท้ายในผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin ร้อยละ 0.1 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับรักษาแบบมาตรฐาน ร้อยละ 0.2 อย่งมีนัยสำคัญทางสถิติ p=0.013 (HR 0.31; 95% CI 0.13 – 0.79)</p> <p>- ไม่พบความแตกต่างของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจรวมหลอดเลือด หรือจากโรคไต ในผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้ง 2 กลุ่ม</p>

ตารางที่ 7 ตารางสรุปทบทวนวรรณกรรมของยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ยาในกลุ่ม angiotensin-converting enzyme Inhibitors (ACEIs) และยาในกลุ่ม angiotensin receptor blockers (ARBs) ต่อผลลัพธ์ด้านไต (ต่อ)

การศึกษา	วัตถุประสงค์ต่อไต	ประชากรในงานวิจัย	ผลลัพธ์งานวิจัยด้านไต
Heerspink และคณะ พ.ศ. 2563 <sup>(44)</sup>	<p>- ประเมินผลของยา dapagliflozin ขนาด 10 มิลลิกรัม เปรียบเทียบกับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่นๆ ต่อการเกิดค่า eGFR ที่ลดลงอย่างน้อยร้อยละ 50 การเกิดไตเรื้อรังระยะสุดท้าย หรือการเสียชีวิตจากโรคไต หรือการเสียชีวิตจากโรคไต</p> <p>- วัตถุประสงค์รองเพื่อประเมินผลลัพธ์ต่อการเกิดค่า eGFR ที่ลดลงอย่างน้อยร้อยละ 50 การเกิดไตเรื้อรังระยะสุดท้าย หรือการเสียชีวิตจากโรคไต</p>	<p>ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 หรือไม่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2</p> <p>eGFR 25 - 75 ml/min/1.73m<sup>2</sup> และ UACR 200-5000 mg/g</p>	<p>- การได้รับยา dapagliflozin ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังและเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 สามารถลดการเกิดค่า eGFR ที่ลดลงอย่างน้อยร้อยละ 50 การเกิดไตเรื้อรังระยะสุดท้าย หรือการเสียชีวิตจากโรคไต หรือโรคหัวใจรวมหลอดเลือดได้ร้อยละ 36 และพบการเกิดเหตุการณ์ดังกล่าวในผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin และ ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่นๆ ร้อยละ 9.2 และ 14.5 ตามลำดับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ p&lt;0.001 (HR 0.61; 95% CI 0.51 - 0.72)</p> <p>- วัตถุประสงค์รองพบว่า การเกิดเหตุการณ์ในผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin และ ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่นๆ ร้อยละ 6.6 และ ร้อยละ 11.3 ตามลำดับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ p&lt;0.001 (HR 0.56; 95% CI 0.45 - 0.68)</p>

ตารางที่ 7 ตารางสรุปบททวนวรรณกรรมของยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ยาในกลุ่ม angiotensin-converting enzyme Inhibitors (ACEIs) และยาในกลุ่ม angiotensin receptor blockers (ARBs) ต่อผลลัพธ์ด้านไต (ต่อ)

การศึกษา	วัตถุประสงค์ต่อไต	ประชากรในงานวิจัย	ผลลัพธ์งานวิจัยด้านไต
Lin และ คณะ พ.ศ. 2562 <sup>(45)</sup>	ประเมินประสิทธิผลของยา SGLT-2 inhibitors (empagliflozin ขนาด 10 และ 25 มิลลิกรัม และ dapagliflozin ขนาด 10 มิลลิกรัม) เปรียบเทียบกับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่น ต่ออัตราการการกรองของไต (eGFR) ในแต่ละระยะของโรคไตเรื้อรัง เพื่อ ประเมินการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไต รวมถึงค่า eGFR ที่ลดลงมากกว่าร้อยละ 40 ภายในระยะเวลา 1 ปี และการเกิดไตวายเฉียบพลัน (Acute kidney injury) ที่สัมพันธ์กับการเข้าโรงพยาบาล	ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2	<p>การเปลี่ยนแปลงค่า eGFR และระดับ creatinine ระหว่าง SGLT-2 inhibitors กับ ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่นๆ มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ <math>p &lt; 0.001</math></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- พบค่า eGFR ที่ลดลงมากกว่าร้อยละ 40 ในผู้ป่วยที่ได้รับยา SGLT-2 inhibitors น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่น เท่ากับ 106 ราย และ 229 ราย ตามลำดับ (HR 0.51 95%CI 0.41-0.65) และพบเหตุการณ์นี้ได้น้อยสุดในผู้ที่ได้รับยา dapagliflozin (HR 0.36 95%CI 0.25- 0.51) เมื่อแบ่งตามอัตราการกรองของไตจะพบว่า ผู้ป่วยที่มีค่า eGFR <math>\geq 90</math> mL/min/1.73m<sup>2</sup> และ eGFR 60 -89 mL/min/1.73m<sup>2</sup> จะมีค่า eGFR ที่ลดลงมากกว่าร้อยละ 40 เท่ากับ 0.38 เท่า (HR 0.38 95%CI 0.26-0.55) และ 0.64 เท่า (HR 0.64 95%CI 0.42- 0.99) ตามลำดับ</li> </ul>

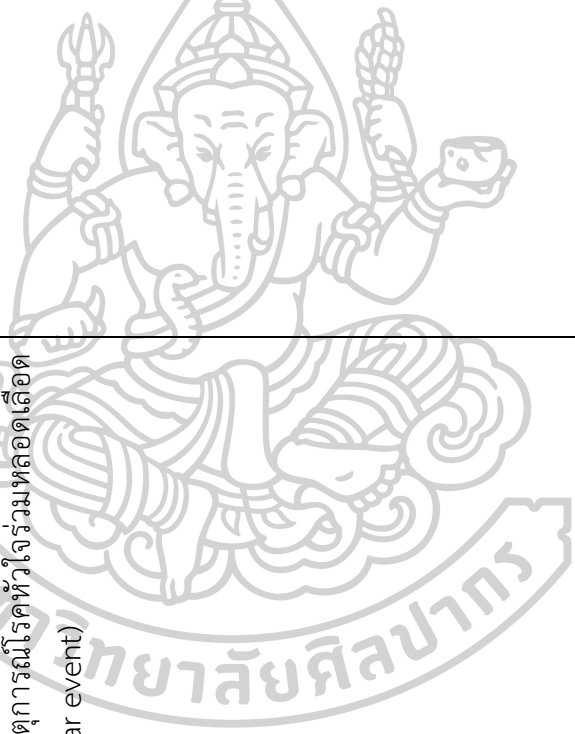
ตารางที่ 7 ตารางสรุปทบทวนวรรณกรรมของยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ยากกลุ่ม angiotensin-converting enzyme Inhibitors (ACEIs) และยากกลุ่ม angiotensin receptor blockers (ARBs) ต่อผลลัพธ์ด้านไต (ต่อ)

การศึกษา	วัตถุประสงค์ต่อไต	ประชากรในงานวิจัย	ผลลัพธ์งานวิจัยด้านไต
Roscioni และคณะ พ.ศ. 2557 <sup>(46)</sup>	ศึกษาผลของ renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockade ต่อการดำเนินโรคไตจากเบาหวาน (diabetic nephropathy)	ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2	<p>- การเกิดไตวายเฉียบพลัน (Acute kidney injury) ที่สัมพันธ์กับการเข้าโรงพยาบาลพบได้น้อยกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors</p> <p>- การได้ยา RAAS blockade ทั้งกลุ่ม Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs) หรือ กลุ่ม Angiotensin Receptor Blockers (ARBs) ช่วยลดความเสี่ยงในการรื้อของโปรตีนอัลบูมินในปีสภาวะเล็กน้อย (microalbuminuria) ได้</p> <p>- การศึกษาของ RENAAL trial พบว่าการได้รับ losartan มีนัยสำคัญทางสถิติในการลดอุบัติการณ์ serum creatinine เพิ่มขึ้น 2 เท่า (doubling of serum creatinine) และการเกิดโรคไตเร็วรั้งระยะสุดท้ายได้เท่ากับร้อยละ 25 และ 28 ตามลำดับ ระดับการเกิดการรื้อของโปรตีนในปีสภาวะ (proteinuria) ลดลงในผู้ป่วยที่ได้รับ losartan ร้อยละ 35</p>

ตารางที่ 7 ตารางสรุปทบทวนวรรณกรรมของยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ยากกลุ่ม angiotensin-converting enzyme Inhibitors (ACEIs) และยากกลุ่ม angiotensin receptor blockers (ARBs) ต่อผลลัพธ์ด้านไต (ต่อ)

การศึกษา	วัตถุประสงค์ต่อไต	ประชากรในงานวิจัย	ผลลัพธ์งานวิจัยด้านไต
Vejakama และคณะ พ.ศ. 2554 <sup>(48)</sup>	เปรียบเทียบผลของการได้รับยา Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs) หรือยาในกลุ่ม Angiotensin Receptor Blockers ต่อการได้รับยาลดความดันโลหิตในกลุ่มอื่นๆ เพื่อประเมินผลลัพธ์ในการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย การเกิดระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้น 2 เท่า การเกิดการรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะเล็กน้อย (microalbuminuria) และการรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะปริมาณมากขึ้น (macroalbuminuria)	ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ยากกลุ่ม ACEIs หรือ ARBs สามารถลดการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายได้ร้อยละ 18</li> <li>- ลดการเกิดระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้น 2 เท่าได้ร้อยละ 34</li> <li>- ลดการรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะเล็กน้อย (microalbuminuria) และการรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะปริมาณมากขึ้น (macroalbuminuria) ได้ร้อยละ 18 และ 30 ตามลำดับ อย่างไรก็ตามมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นการลดการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายและการลดการรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะเล็กน้อย (microalbuminuria)</li> </ul>
Wang และคณะ พ.ศ. 2561 <sup>(49)</sup>	เปรียบเทียบผลของการได้รับยากกลุ่ม Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs) หรือยาในกลุ่ม Angiotensin Receptor Blockers (ARBs) ต่อการได้รับยาลดความดันโลหิตในกลุ่มอื่นๆ เพื่อประเมินการเกิดสาเหตุการ	ผู้ป่วยเบาหวานที่มีโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะ	<ul style="list-style-type: none"> <li>- การได้รับยาทั้ง 2 กลุ่ม ไม่พบการเกิดสาเหตุการเสียชีวิตทั้งหมด</li> <li>- ยาทั้ง 2 กลุ่มสามารถลดการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายได้ร้อยละ 24 อย่างไรก็ตามมีนัยสำคัญทางสถิติ <math>p=0.003</math> โดยผู้ป่วยที่ได้รับยากกลุ่ม ARBs ลดการเกิด</li> </ul>

ตารางที่ 7 ตารางสรุปบททวนวรรณกรรมของยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ยากกลุ่ม angiotensin-converting enzyme Inhibitors (ACEIs) และยากกลุ่ม angiotensin receptor blockers (ARBs) ต่อผลลัพธ์ด้านไต (ต่อ)


การศึกษา	วัตถุประสงค์ต่อไต	ประชากรในงานวิจัย	ผลลัพธ์งานวิจัยด้านไต
	เสียชีวิตทั้งหมด การเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย การเกิดระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้น 2 เท่า และการเกิดเหตุการณ์โรคหัวใจร่วมหลอดเลือด (cardiovascular event)		<p>โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายได้ร้อยละ 23 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ <math>p &lt; 0.003</math> ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยากกลุ่ม ACEIs สามารถลดการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายได้ร้อยละ 31 แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- วิเคราะห์ข้อมูลเพิ่มเติมในกลุ่มที่มีการวินิจฉัยโปรตีนอัลบูมินในปีสภาวะปรมาณมากขึ้น (macroalbuminuria) พบว่าการได้รับยาทั้ง 2 กลุ่มสามารถลดการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายได้ร้อยละ 24 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ <math>p = 0.0008</math></li> <li>- วิเคราะห์เพิ่มเติมในกลุ่มที่มีการวินิจฉัยโปรตีนอัลบูมินในปีสภาวะเล็กน้อย (microalbuminuria) พบว่ายังมีข้อมูลไม่เพียงพอ</li> <li>- ยาทั้ง 2 กลุ่มสามารถลดความเสี่ยงของการเกิดระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้น 2 เท่าได้ร้อยละ 28 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ <math>p &lt; 0.0001</math> โดยลดได้ในผู้ป่วยที่ได้รับยากกลุ่ม ACEIs และกลุ่ม ARBs เท่ากับ</li> </ul>



ตารางที่ 7 ตารางสรุปทบทวนวรรณกรรมของยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ยากกลุ่ม angiotensin-converting enzyme Inhibitors (ACEIs) และยากกลุ่ม angiotensin receptor blockers (ARBs) ต่อผลลัพธ์ด้านไต (ต่อ)

การศึกษา	วัตถุประสงค์ต่อไต	ประชากรในงานวิจัย	ผลลัพธ์งานวิจัยด้านไต
Hirai และ คณะ พ.ศ. 2563 <sup>(11)</sup>	ศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยา SGLT-2 inhibitors เพิ่มเข้าไปในการใช้ยากกลุ่ม renin-angiotensin aldosterone system (RAAS) blockade เป็นพื้นฐาน เพื่อประเมินผลของการได้รับยา SGLT-2 inhibitors ร่วมด้วยต่อการเปลี่ยนแปลงค่า UACR และค่า eGFR	ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคไตร่วมด้วย	<p>ร้อยละ 40 และ 25 ตามลำดับ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- วิเคราะห์ข้อมูลเพิ่มเติมในกลุ่มที่มีการรักษาของโปรตีนอัลบูมินในปีสภาวะปริมาณมากขึ้น (macroalbuminuria) และ กลุ่มที่มีการรักษาของโปรตีนอัลบูมินในปีสภาวะเล็กน้อย (microalbuminuria) พบว่าลดได้เท่ากับร้อยละ 27 และ 79 ตามลำดับ</li> <li>- การได้รับยาทั้ง 2 กลุ่มไม่พบความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์โรคหัวใจรวมหลอดเลือด</li> </ul> <p>- ค่า UACR เดือนที่ 1, 3, 6, 9 และ 12 ไม่มีมีการเปลี่ยนแปลงเมื่อเทียบกับ baseline ทั้ง 2 กลุ่ม</p> <p>- พบว่า การได้รับยา SGLT-2 inhibitors มีการเปลี่ยนแปลงค่า eGFR ที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ <math>p &lt; 0.05</math> เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา SGLT-2 inhibitors โดยการเปลี่ยนแปลงค่า eGFR ที่ 12 เดือนก่อนได้รับยา SGLT-2 inhibitors ร่วมกับ</p>

ตารางที่ 7 ตารางสรุปบทวิจารณ์ของยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ยากกลุ่ม angiotensin-converting enzyme Inhibitors (ACEIs) และยากกลุ่ม angiotensin receptor blockers (ARBs) ต่อผลลัพธ์ด้านไต (ต่อ)

การศึกษา	วัตถุประสงค์ต่อไต	ประชากรในงานวิจัย	ผลลัพธ์งานวิจัยด้านไต
			RAAS blockade เท่ากับ $-8.6 \pm 1.2$ .5 ml/min/1.73m <sup>2</sup> /year และเมื่อได้รับยา SGLT-2 inhibitors ร่วมกับ RAAS blockade ที่ 12 เดือน มีค่าการเปลี่ยนแปลง eGFR เท่ากับ $-2.6 \pm 5.0$ ml/min/1.73m <sup>2</sup> /year ส่วนผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา SGLT-2 inhibitors ไม่พบความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงค่า eGFR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ p=0.57

### บทที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย

#### รูปแบบการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective analytic study) เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors และยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มอื่น ทั้งกรณีการไม่ใช้หรือใช้ยาในกลุ่ม ACEIs หรือ ARBs ในการลดการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง ศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการทำงานของไตที่ลดลง และศึกษาประสิทธิผลการลดระดับน้ำตาลในเลือด เมื่องดอาหารมาแล้วอย่างน้อย 8 ชั่วโมง (fasting plasma glucose; FPG) ลดระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือดช่วง 2-3 เดือนที่ผ่านมา (Hemoglobin A1C; HbA1C) และ ลดน้ำหนักตัว

#### ขอบเขตการวิจัย

การศึกษานี้ศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective analytic study) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors และยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มอื่น เพื่อศึกษาประสิทธิผลของการชะลอการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง ประสิทธิภาพในการควบคุมระดับน้ำตาลและ น้ำหนักตัวของผู้ป่วย และปัจจัยที่มีผลต่อการชะลอการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง ทั้งในกรณีของการได้รับยาหรือไม่ได้รับยา กลุ่ม ACEIs หรือ ARBs ซึ่งรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยและฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของสถาบันโรคทรวงอก ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2557 จนถึงวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2562 เป็นระยะเวลา 5 ปี

#### เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง

- เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย
  1. ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2
  2. ผู้ป่วยที่ได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่ม SGLT-2 inhibitors สำหรับการศึกษานี้ ศึกษาเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับ dapagliflozin หรือ empagliflozin เป็นครั้งแรก
  3. ผู้ป่วยที่ได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่น (non-SGLT-2 inhibitors)
  4. อายุมากกว่า 18 ปี
  5. ผู้ป่วยที่มีการวัดค่า eGFR และ serum creatinine ที่ baseline และอย่างน้อย 1 ครั้ง
  6. ผู้ป่วยที่มีการวัดค่า FPG, HbA1C และ น้ำหนักตัว ที่ baseline และอย่างน้อย 1 ครั้ง

- **เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการวิจัย**

1. ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1
2. ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy; RRT) ได้แก่ การล้างไตช่องท้อง (peritoneal dialysis) การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) หรือ การผ่าตัดปลูกถ่ายไต (kidney transplantation)
3. ผู้ป่วยที่มีประวัติการรักษาต่ำกว่า 3 เดือน

### **ขนาดตัวอย่างการวิจัย**

การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ อ้างอิงจากการศึกษาของ Lin และคณะ ปีพ.ศ. 2562 เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective study) โดยศึกษาประสิทธิภาพของยากุ่ม SGLT-2 inhibitors (empagliflozin ขนาด 10 และ 25 มิลลิกรัม และ dapagliflozin ขนาด 10 มิลลิกรัม) เปรียบเทียบกับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่น ต่ออัตราการกรองของไต (eGFR) ในแต่ละระยะของโรคไตเรื้อรัง เพื่อ ประเมินการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไต รวมถึงค่า eGFR ที่ลดลงมากกว่าร้อยละ 40 ภายในระยะเวลา 1 ปี และการเกิดไตวายเฉียบพลัน (Acute kidney injury) ที่สัมพันธ์กับการเข้าโรงพยาบาล พบความแตกต่างของค่า eGFR ก่อนและหลังได้รับยากุ่ม SGLT-2 inhibitors เท่ากับ  $2.554 \text{ mL/min/1.73m}^2$  และความแตกต่างของค่า eGFR ก่อนและหลังได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่นเท่ากับ  $4.898 \text{ mL/min/1.73m}^2$ <sup>(45)</sup>

จากการศึกษาดังกล่าวข้างต้น เมื่อคำนวณขนาดตัวอย่างด้วยโปรแกรม Power analysis for experimental research<sup>(50)</sup> เพื่อการวิเคราะห์แบบ repeated measures ANOVA โดยกำหนดให้  $p = 0.05$ ,  $SD = 1$  พบว่าจำนวนตัวอย่างที่คำนวณได้เท่ากับ 250 รายต่อกลุ่ม ได้ power = 1 เพื่อการสุ่มหายระหว่างการวิจัยร้อยละ 20 ฉะนั้นจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ในการวิจัยต่อกลุ่มประมาณ 300 ราย สรุปผู้ป่วยที่ต้องใช้ในการวิจัยนี้เท่ากับ 900 ราย (เก็บข้อมูลผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าและออกทั้งหมด ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2557 จนถึงวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2562 เป็นระยะเวลา 5 ปี) (ภาคผนวก ก)

การคำนวณขนาดตัวอย่างสำหรับ logistic regression อ้างอิงจากการศึกษาของ Adam และคณะ ปีพ.ศ. 2561<sup>(51)</sup> พบว่าขนาดตัวอย่างน้อยที่สุดสำหรับ logistic regression ในงานวิจัยนี้เท่ากับ 700 ราย (ภาคผนวก ก)

## ประชากรและกลุ่มตัวอย่างการวิจัย

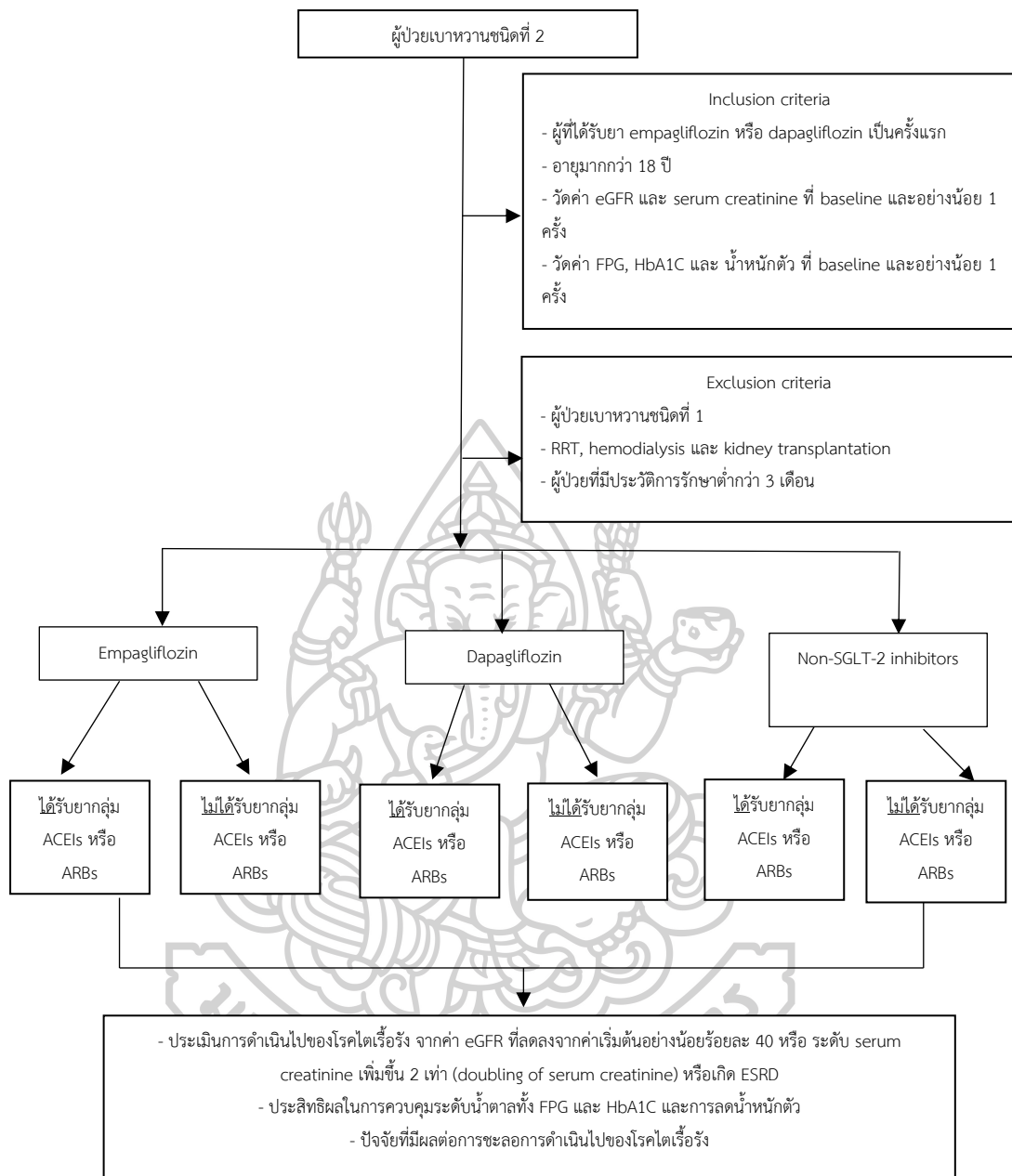
- ประชากร

ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือด ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2557 ถึงวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2562 ณ สถาบันโรคทรวงอก

- กลุ่มตัวอย่าง แบ่งเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่

1. ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยา empagliflozin
2. ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยา dapagliflozin
3. ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ empagliflozin และ dapagliflozin (non-SGLT-2 inhibitors) **ดังรูปที่ 4**





รูปที่ 4 แสดงกลุ่มตัวอย่างในการวิจัย

## ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

1. สร้างและจัดเตรียมเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย
2. เสนอโครงการวิจัย เพื่อขอรับการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ ณ สถาบันโรคทรวงอก
3. ประสานงานกับเจ้าหน้าที่ศูนย์คอมพิวเตอร์ของสถาบันโรคทรวงอก เพื่อสืบค้นข้อมูลผู้ป่วยจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของสถาบันโรคทรวงอก ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2557 ถึงวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2562 โดยใช้รหัสวินิจฉัยโรค (ICD-10) กลุ่มโรคเบาหวาน จากรหัส E10 – E14 และเลือกเฉพาะรหัส E 11 ซึ่งหมายถึงผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2
4. เก็บข้อมูลผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างจากเวชระเบียนผู้ป่วยและฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของสถาบันโรคทรวงอก โดยบันทึกลงในแบบเก็บข้อมูล (ภาคผนวก ข)
5. นำข้อมูลที่ได้จัดแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ คือ 1) กลุ่มที่ได้รับ empagliflozin ± ยากลุ่ม ACEIs หรือ ARBs 2) กลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin ± ยากลุ่ม ACEIs หรือ ARBs และ 3) กลุ่มที่ได้รับ ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่น (non-SGLT-2 inhibitors) ± ยากลุ่ม ACEIs หรือ ARBs
6. รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยแต่ละราย โดยเก็บข้อมูล อายุ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง ความดันโลหิต ค่า FPG ค่า HbA1C ค่า eGFR ค่า SCr ประวัติการสูบบุหรี่ โรคประจำตัวผู้ป่วย ยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ที่ได้รับ ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่นที่ได้รับ ยากลุ่ม ACEIs หรือ ARBs ที่ได้รับ
7. วิเคราะห์ผลการศึกษาจากข้อมูลที่รวบรวมได้ โดยผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาและได้รับการประเมินผลจะต้องมีผลลัพธ์ (outcome) อย่างน้อย 1 ครั้ง โดยติดตามผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 1 ปี แต่ไม่เกิน 5 ปี โดยติดตามตั้งแต่ผู้ป่วยได้รับ dapagliflozin หรือ empagliflozin เป็นครั้งแรก
  - 7.1 ผลลัพธ์หลัก (primary outcome) ได้แก่
    - ประสิทธิภาพการลดการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยที่ใช้ empagliflozin หรือ dapagliflozin
    - ประสิทธิภาพการลดการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยที่ได้รับยาหรือไม่ได้รับ ยากลุ่ม ACEIs หรือ ARBs ร่วมด้วย
    - ศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการทำงานของไตที่ลดลง
  - 7.2 ผลลัพธ์รอง (secondary outcome) ได้แก่
    - ประสิทธิภาพการลดระดับน้ำตาลในเลือด เมื่องดอาหารมาแล้วอย่างน้อย 8 ชั่วโมง (FPG)
    - ประสิทธิภาพการลดระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือดช่วง 2-3 เดือนที่ผ่านมา (HbA1C)
    - ประสิทธิภาพการลดน้ำหนักตัว

### เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูลการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้เก็บข้อมูลผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับ empagliflozin และ dapagliflozin รวมถึงยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่น (non-SGLT-2 inhibitors) โดยเครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล คือ แบบเก็บข้อมูล แบ่งออกเป็น 2 ส่วน ได้แก่

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ประกอบด้วย อายุ เพศ น้ำหนักตัว ส่วนสูง โรคประจำตัว ผู้ป่วย ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่นๆที่ผู้ป่วยใช้อยู่

ส่วนที่ 2 ข้อมูลที่ใช้ประเมินผลลัพธ์งานวิจัย ได้แก่ อายุ ดัชนีมวลกาย ความดันโลหิต ประวัติการสูบบุหรี่ การได้รับยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors หรือ non-SGLT-2 inhibitors ยาในกลุ่ม ACEIs หรือ ARBs ค่า eGFR ค่า SCr ค่า FPG ค่า HbA1C ค่าน้ำหนักตัว

### เครื่องมือที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

โปรแกรม SPSS version 27

### สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

- สถิติเชิงพรรณนา

เพื่ออธิบายคุณลักษณะของประชากร โดยการหาจำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และค่ามัธยฐาน

- สถิติเชิงอนุมาน

1. ใช้สถิติ ANOVA และ chi – square test เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของข้อมูลทั่วไปในผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม กรณีข้อมูลมีการแจกแจงไม่ปกติ จะใช้สถิติ kruskal-wallis test แทน

2. ใช้สถิติ chi – square test เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลการลดการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม

3. ใช้สถิติ repeated measures ANOVA เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ FPG, HbA1C และ น้ำหนักตัว ในผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม หากข้อมูลมีการแจกแจงไม่ปกติจะใช้สถิติ friedman test แทน

4. ใช้สถิติ multiple logistic regression เพื่อศึกษา ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการทำงานของไตที่ลดลง

5. ใช้สถิติ survival analysis เพื่อศึกษาระยะเวลากับการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง โดยให้ระดับนัยสำคัญทางสถิติ p-value น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.05



### จริยธรรมการวิจัย

ดำเนินการขอหนังสือรับรองเอกสารที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ที่คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยเกี่ยวกับมนุษย์ สถาบันโรคทรวงอก โดยบันทึกข้อมูลของผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งในคอมพิวเตอร์และแบบบันทึกข้อมูล โดยใช้รหัสซึ่งไม่สามารถระบุตัวตนของผู้ป่วยและไม่สามารถสืบค้นข้อมูลไปถึงผู้ป่วยได้ และจะเก็บรักษาความลับของอาสาสมัคร ระหว่างการศึกษาจะเก็บข้อมูลของผู้ป่วยอย่างมิดชิดและทำลายข้อมูลเมื่อเสร็จสิ้นการศึกษา ทั้งนี้ทางคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยเกี่ยวกับมนุษย์ สถาบันโรคทรวงอก มีมติอนุมัติให้ผ่านและได้รับเอกสารรับรองโครงการวิจัย รหัสโครงการ REC 138/2563 หรือ CRC-63-071 (ภาคผนวก ค)



## บทที่ 4 ผลการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors กับ ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มอื่นต่อการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลการลดการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง ประสิทธิภาพของการได้รับยากลุ่ม ACEIs หรือ ARBs ร่วมด้วย ต่อการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการทำงานของไตที่ลดลง การลดระดับน้ำตาลในเลือด เมื่องดอาหารมาแล้วอย่างน้อย 8 ชั่วโมง (fasting plasma glucose; FPG) ลดระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือดช่วง 2-3 เดือนที่ผ่านมา (hemoglobin A1C; HbA1C) และ น้ำหนักตัว จากการใช้ยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors (empagliflozin และ dapagliflozin) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 โดยแบ่งข้อมูลออกเป็นส่วนต่างๆ ดังนี้

### ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

### ส่วนที่ 2 ผลลัพธ์ต่อการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง ประกอบด้วย

1. ผลลัพธ์ของการเปรียบเทียบประสิทธิผลของยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors กับ ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มอื่น (non-SGLT-2 inhibitors)

2. ผลลัพธ์ของการได้รับยากลุ่ม ACEIs หรือ ARBs ร่วมด้วย

### ส่วนที่ 3 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการทำงานของไตที่ลดลงในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

### ส่วนที่ 4 อัตรารอดชีพของการเกิดค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40

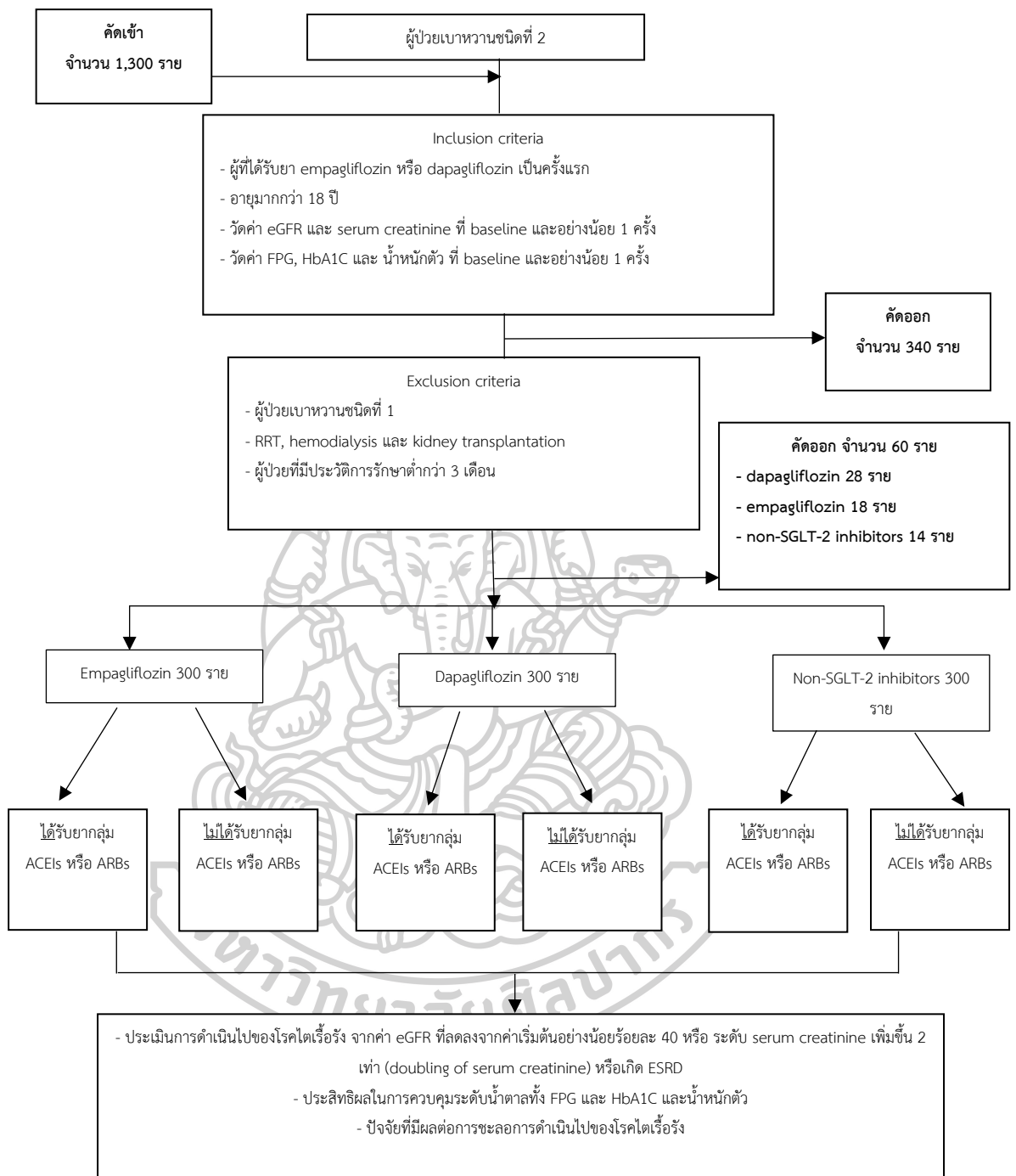
ส่วนที่ 5 ผลลัพธ์ของการลดระดับน้ำตาลในเลือด เมื่องดอาหารมาแล้วอย่างน้อย 8 ชั่วโมง (fasting plasma glucose; FPG) ลดระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือดช่วง 2-3 เดือนที่ผ่านมา (hemoglobin A1C; HbA1C) และ น้ำหนักตัว ในผู้ป่วยที่ได้รับยายากลุ่ม SGLT-2 inhibitors กับ ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มอื่น

### ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

การศึกษานี้เป็นการเก็บข้อมูลผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือด ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2557 ถึงวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2562 ณ สถาบันโรคทรวงอก โดยมีผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 900 คน โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มละ 300 ราย เท่ากันทุกกลุ่ม ดังนี้ 1) กลุ่มที่ได้รับยา dapagliflozin 2) กลุ่มที่ได้รับยา empagliflozin และ 3) non-SGLT-2 inhibitors กลุ่มละ 300 ราย รวมผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัยนี้ทั้งหมด 900 ราย **ดังรูปที่ 5**

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มที่มีลักษณะคล้ายคลึงกัน ได้แก่ อายุ (ค่ามัธยฐานของทั้ง 3 กลุ่มเท่ากับ 65 ปี) เพศ (เพศชาย 514 ราย เพศหญิง 386 ราย) ความดันโลหิต (<140/90 mmHg 608 รายและ  $\geq$ 140/90 mmHg 284 ราย) ค่า serum creatinine (ค่ามัธยฐานของทั้ง 3 กลุ่มเท่ากับ 0.90 mg/dl) โรคร่วมที่ส่งผลต่อไตพบมากที่สุดคือโรคความดันโลหิตสูงร่วมกับโรคไขมันในเลือดสูงจำนวน 768 ราย รองลงมาคือโรคความดันโลหิตสูงและโรคไขมันในเลือดสูงจำนวน 74 และ 32 รายตามลำดับ โรคที่ไม่ส่งผลต่อไตเท่ากับ 295 ราย การสูบบุหรี่ (สูบบุหรี่ 19 ราย ไม่สูบบุหรี่ 881 ราย) การได้รับยากกลุ่ม ACEIs 144 ราย การได้รับยากกลุ่ม ARBs 450 ราย และระยะเวลาของการได้รับยา dapagliflozin และ empagliflozin มีค่ามัธยฐานของทั้ง 2 กลุ่มเท่ากับ 21 เดือน ส่วนค่าน้ำหนักตัว (ค่ามัธยฐานของทั้ง 3 กลุ่มเท่ากับ 72 กิโลกรัม) ค่าดัชนีมวลกาย (ค่ามัธยฐานของทั้ง 3 กลุ่มเท่ากับ 27.05 kg/m<sup>2</sup>) ค่าระดับน้ำตาลในเลือด เมื่องดอาหารมาแล้วอย่างน้อย 8 ชั่วโมง (FPG) มีค่ามัธยฐานของทั้ง 3 กลุ่มเท่ากับ 161 mg/dl ค่าระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือดช่วง 2-3 เดือนที่ผ่านมา (HbA1C) มีค่ามัธยฐานของทั้ง 3 กลุ่มเท่ากับ 8.10 % ระหว่าง 3 กลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่  $p = 0.000$  ค่า eGFR (ค่ามัธยฐานของทั้ง 3 กลุ่มเท่ากับ 80.13 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่  $p = 0.019$  โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า eGFR อยู่ที่มากกว่าเท่ากับ 90 ml/min/1.73m<sup>2</sup> มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่  $p = 0.045$  **ดังตารางที่ 8**





รูปที่ 5 แสดงกลุ่มตัวอย่างในการวิจัยตามเกณฑ์การคัดเข้าและคัดออกจากการวิจัย

ตารางที่ 8 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยในงานวิจัย

หัวข้อ ยา	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)				
	Over all N = 900	Dapagliflozin 10 mg N = 300	Empagliflozin 10 mg N = 300	Non-SGLT-2 inhibitor N = 300	p-value
Age (year) (median) (IQR)	65.00 (13.00)	63.00 (13.00)	65.00 (14.00)	65.00 (12.00)	0.056 <sup>b</sup>
Gender					0.068 <sup>a</sup>
- male	514 (57.1%)	170 (56.7%)	186 (62.0%)	158 (52.7%)	
- female	386 (42.9%)	130 (43.3%)	114 (38.0%)	142 (47.3%)	
Body weight (kg) (median) (IQR)	72.00 (19.00)	73.10 (20.63)	73.35 (17.50)	68.05 (19.00)	0.000 <sup>b</sup>
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> ) (median) (IQR)	27.05 (6.10)	27.44 (6.13)	27.55 (6.15)	25.94 (5.72)	0.000 <sup>b</sup>
Blood pressure (mmHg)					0.747 <sup>a</sup>
<140/90	608 (68.2%)	208 (69.8%)	197 (67.0%)	203 (67.7%)	
≥140/90	284 (31.8%)	90 (30.2%)	97 (33.0%)	97 (32.3%)	
Fasting plasma glucose (mg/dl) (median) (IQR)	161.00 (65.80)	176.00 (61.00)	171.00 (68.50)	131.50 (46.8)	0.000 <sup>b</sup>
Glycated hemoglobin (%) (median) (IQR)	8.10 (2.10)	8.60 (2.10)	8.50 (2.00)	7.10 (1.50)	0.000 <sup>b</sup>
Estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73m <sup>2</sup> ) (median) (IQR)	80.13 (30.44)	85.00 (31.95)	78.15 (30.24)	77.93 (29.25)	0.019 <sup>b</sup>
stage 1 (≥ 90)	312 (34.7%)	119 (39.7%)	103 (34.3%)	90 (30.0%)	0.045 <sup>a</sup>
stage 2 (60 - 89)	417 (46.3%)	128 (42.7%)	141 (47.0%)	148 (49.3%)	0.251 <sup>a</sup>
stage 3a (45 - 59)	119 (13.2%)	41 (13.6%)	36 (12.0%)	42 (14.0%)	0.741 <sup>a</sup>
stage 3b (30 - 44)	51 (5.7%)	12 (4.0%)	20 (6.7%)	19 (6.3%)	0.306 <sup>a</sup>
stage 4 (15 - 29)	1 (0.10%)	0	0	1 (0.4%)	0.367 <sup>a</sup>
Serum creatinine (mg/dl) (median) (IQR)	0.90 (0.38)	0.88 (0.36)	0.95 (0.43)	0.91 (0.36)	0.078 <sup>b</sup>

ตารางที่ 8 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยในงานวิจัย (ต่อ)

หัวข้อ ยา	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)				
	Over all N = 900	Dapagliflozin 10 mg N = 300	Empagliflozin 10 mg N = 300	Non-SGLT-2 inhibitor N = 300	p-value
ระยะเวลาของการได้รับยา (median) (IQR)	27 เดือน (24)	21 เดือน (30)	21 เดือน (18)	33 เดือน (21)	0.740 <sup>c</sup>
Comorbidity disease					0.290 <sup>a</sup>
- hypertension	74 (8.2%)	24 (8.0%)	18 (6.0%)	32 (10.7%)	
- dyslipidemia	32 (3.6%)	9 (3.0%)	12 (4.0%)	11 (3.7%)	
- hypertension+ dyslipidemia	768 (85.3%)	259 (86.3%)	264 (88.0%)	245 (81.6%)	
- other	295 (32.8%)	102 (34.0%)	105 (35.0%)	88 (29.3%)	0.064 <sup>a</sup>
- none	26 (2.9%)	8 (2.7%)	6 (2.0%)	12 (4.0%)	
Social history					0.497 <sup>a</sup>
- smoking	19 (2.1%)	8 (2.7%)	7 (2.3%)	4 (1.3%)	
- non smoking	881 (97.9%)	292 (97.3%)	293 (97.7%)	296 (98.7%)	
Concomitant medication					0.201 <sup>a</sup>
- angiotensin- converting-enzyme inhibitor ประกอบด้วยยา (median)	144 (16.0%)	55 (18.3%)	48 (16.0%)	41 (13.7%)	
1. enalapril	136 (15.1%)	49 (16.3%)	46 (15.3%)	41 (13.7%)	
2. ramipril	7 (0.8%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	0	
3. accupril	1 (0.1%)	1 (0.3%)	0	0	
- angiotensin-receptor blocker ประกอบด้วยยา (median)	450 (50.0%)	149 (49.7%)	158 (52.7%)	143 (47.8%)	0.060 <sup>a</sup>
1. candesartan	38 (4.2%)	14 (4.7%)	16 (5.3%)	8 (2.7%)	
2. irbesartan	25 (2.8%)	8 (2.7%)	11 (3.7%)	6 (2.0%)	
3. losartan	243 (27.0%)	68 (22.7%)	80 (26.7%)	95 (31.7%)	
4. olmesartan	15 (1.7%)	7 (2.3%)	3 (1.0%)	5 (1.7%)	
5. telmisartan	27 (3.0%)	10 (3.3%)	11 (3.7%)	6 (2.0%)	
6. valsartan	80 (8.9%)	36 (12.0%)	30 (10.0%)	14 (4.7%)	
7. azilsartan	22 (2.4%)	6 (2.0%)	7 (2.3%)	9 (3.0%)	

ตารางที่ 8 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยในงานวิจัย (ต่อ)

หัวข้อ ยา	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)				
	Over all N = 900	Dapagliflozin 10 mg N = 300	Empagliflozin 10 mg N = 300	Non-SGLT-2 inhibitor N = 300	p-value
ขนาดของยาในกลุ่ม angiotensin-converting- enzyme inhibitor (mg/day) ประกอบด้วยยา (median)					
1. enalapril	10	10	10	10	
2. ramipril	5	5	3.75	0	
3. accupril	20	20	0	0	
ขนาดของยาในกลุ่ม angiotensin-receptor blocker (mg/day) ประกอบด้วยยา (median)					
1. candesartan	16	16	16	16	
2. irbesartan	150	225	150	225	
3. losartan	50	50	50	50	
4. olmesartan	20	20	20	20	
5. telmisartan	40	60	40	40	
6. valsartan	160	160	160	160	
7. azilsartan	40	40	40	40	

<sup>a</sup> Pearson Chi-Square test

<sup>b</sup> Kruskal-wallis test

<sup>c</sup> Mann Whitney U test ทดสอบความแตกต่างระหว่างยา dapagliflozin กับ empagliflozin

## ส่วนที่ 2 ผลลัพธ์ต่อการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง

2.1 ผลลัพธ์การเปรียบเทียบประสิทธิผลของการได้รับยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors (dapagliflozin และ empagliflozin) และ non-SGLT-2 inhibitors ต่อการลดการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง พบว่า จำนวนผู้ป่วยที่ค่า eGFR ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 ในผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors โดยผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors มีจำนวนผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์นี้เท่ากับ 19 ราย (ร้อยละ 3.2) และผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors เท่ากับ 21 ราย (ร้อยละ 7.0) และการเกิดระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้น 2 เท่า (doubling of serum creatinine) พบในผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม

SGLT-2 inhibitors น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors เท่ากับ 1 ราย (ร้อยละ 0.17) และ 2 ราย (ร้อยละ 0.7) ตามลำดับ นอกจากนี้ไม่พบการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายในผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้ง 2 กลุ่ม

เมื่อทดสอบความแตกต่างของผู้ป่วยที่ค่า eGFR ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors และผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors โดยใช้สถิติ Chi-Square test พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors และผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติต่อการเกิดค่า eGFR ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40  $p = 0.009$

เมื่อทดสอบความแตกต่างของผู้ป่วยที่ระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้น 2 เท่า (doubling of serum creatinine) ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors และผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors โดยใช้สถิติ Chi-Square test พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors และผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติต่อการเกิดระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้น 2 เท่า (doubling of serum creatinine)  $p = 0.220$  ดังตารางที่ 9

ตารางที่ 9 แสดงการเปรียบเทียบประสิทธิผลการลดการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง ในผู้ป่วยเบาหวาน ชนิดที่ 2 ที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors และ non-SGLT-2 inhibitors

หัวข้อ	ยา SGLT-2 inhibitors	Non-SGLT-2 inhibitors	p-value
ค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40	19 ราย (3.2%)	21 ราย (7.0%)	0.009
ระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้น 2 เท่า (doubling of serum creatinine)	1 ราย (0.17%)	2 ราย (0.7%)	0.220
การเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย (ESRD)	ไม่พบ	ไม่พบ	-

เมื่อวิเคราะห์ผลลัพธ์ต่อการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin, empagliflozin และ non-SGLT-2 inhibitors พบว่า การได้รับยาทั้ง 3 กลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติต่อการเกิดค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 โดยใช้สถิติ Chi-Square test พบจำนวนผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์นี้ที่ได้รับยา dapagliflozin เท่ากับ 12 ราย



(ร้อยละ 4) empagliflozin เท่ากับ 7 ราย (ร้อยละ 2.3) และ non-SGLT-2 inhibitors เท่ากับ 21 ราย (ร้อยละ 7) ค่า  $p = 0.019$

การได้รับยาทั้ง 3 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติต่อการเกิด ระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้น 2 เท่า (doubling of serum creatinine) โดยใช้สถิติ Chi-Square test พบจำนวนผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์นี้ที่ได้รับยา empagliflozin เท่ากับ 1 ราย (ร้อยละ 0.3) และ non-SGLT-2 inhibitors เท่ากับ 2 ราย (ร้อยละ 0.7) แต่ไม่พบในผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin ค่า  $p = 0.367$

ก่อนทำการวิจัยจะคัดผู้ป่วยที่เป็นโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายออกจากการศึกษา และเมื่อสิ้นสุดการวิจัยไม่พบผู้ป่วยที่เกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายจากการได้รับยาทั้ง 3 กลุ่ม **ตารางที่ 10**

ตารางที่ 10 แสดงการเปรียบเทียบประสิทธิผลการลดการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยา dapagliflozin, empagliflozin และ non-SGLT-2 inhibitors

หัวข้อ	ยา	Dapagliflozin	Empagliflozin	Non-SGLT-2 inhibitors	p-value
ค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40		12 ราย (4.0%)	7 ราย (2.3%)	21 ราย (7.0%)	0.019
ระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้น 2 เท่า (doubling of serum creatinine)		ไม่พบ	1 ราย (0.3%)	2 ราย (0.7%)	0.367
การเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย (ESRD)		ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	-

เมื่อเปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่ค่า eGFR ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors (dapagliflozin และ empagliflozin) และผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors มีจำนวนผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์นี้เท่ากับ 19 ราย (ร้อยละ 3.2) และผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors เท่ากับ 21 ราย (ร้อยละ 7.0) และเมื่อทดสอบความแตกต่างของผู้ป่วยที่ค่า eGFR ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors และผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors โดยใช้สถิติ Chi-Square test พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors มีการเกิดเหตุการณ์นี้น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors ร้อยละ 56.6 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p = 0.009$  (OR = 0.434; 95%CI 0.230 – 0.821) **ตารางที่ 11**

เมื่อเปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่ค่า eGFR ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin และผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin มีจำนวนผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์นี้เท่ากับ 12 ราย (ร้อยละ 4.0) และผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors เท่ากับ 21 ราย (ร้อยละ 7.0) และเมื่อทดสอบความแตกต่างของผู้ป่วยที่ค่า eGFR ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin และผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors โดยใช้สถิติ Chi-Square test พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin มีการเกิดเหตุการณ์นี้น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors ร้อยละ 44.6 แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ  $p = 0.107$  (OR = 0.554; 95% CI 0.267 – 1.147) **ตารางที่ 12**

เมื่อเปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่ค่า eGFR ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา empagliflozin และผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา empagliflozin มีจำนวนผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์นี้เท่ากับ 7 ราย (ร้อยละ 2.3) และผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors เท่ากับ 21 ราย (ร้อยละ 7.0) และเมื่อทดสอบความแตกต่างของผู้ป่วยที่ค่า eGFR ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา empagliflozin และผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors โดยใช้สถิติ Chi-Square test พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา empagliflozin มีการเกิดเหตุการณ์นี้น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors ร้อยละ 68.3 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p = 0.007$  (OR = 0.317; 95% CI 0.133 – 0.758) **ตารางที่ 13**

เมื่อเปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่ค่า eGFR ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา empagliflozin และผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา empagliflozin มีจำนวนผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์นี้เท่ากับ 7 ราย (ร้อยละ 2.3) และผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin เท่ากับ 12 ราย (ร้อยละ 4.0) และเมื่อทดสอบความแตกต่างของผู้ป่วยที่ค่า eGFR ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา empagliflozin และผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin โดยใช้สถิติ Chi-Square test พบว่าไม่มีความแตกต่างกันของการได้รับยาทั้ง 2 ชนิดนี้  $p = 0.244$  (OR = 0.573; 95%CI 0.223 – 1.477) **ตารางที่ 14**

ตารางที่ 11 แสดงการเปรียบเทียบค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 ของยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors และ non-SGLT-2 inhibitors

ยาที่ได้รับ	ค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40		
	เกิดผลลัพท์	ไม่เกิดผลลัพท์	รวมทั้งหมด
SGLT-2 inhibitors	19 (3.2%)	581 (96.8%)	600 (100%)
Non-SGLT-2 inhibitors	21 (7.0%)	279 (93.0%)	300 (100%)
OR (95%CI)	0.434 (0.230 – 0.821)		
<i>p</i> -value	0.009		

ตารางที่ 12 แสดงการเปรียบเทียบค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 ของยา Dapagliflozin และ non-SGLT-2 inhibitors

ยาที่ได้รับ	ค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40		
	เกิดผลลัพท์	ไม่เกิดผลลัพท์	รวมทั้งหมด
Dapagliflozin	12 (4.0%)	288 (96.0%)	300 (100%)
Non-SGLT-2 inhibitors	21 (7.0%)	279 (93.0%)	300 (100%)
OR (95%CI)	0.554 (0.267 – 1.147)		
<i>p</i> -value	0.107		

ตารางที่ 13 แสดงการเปรียบเทียบค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 ของยา Empagliflozin และ non-SGLT-2 inhibitors

ยาที่ได้รับ	ค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40		
	เกิดผลลัพท์	ไม่เกิดผลลัพท์	รวมทั้งหมด
Empagliflozin	7 (2.3%)	293 (97.7%)	300 (100%)
Non-SGLT-2 inhibitors	21 (7.0%)	279 (93.0%)	300 (100%)
OR (95%CI)	0.317 (0.133 – 0.758)		
<i>p</i> -value	0.007		

ตารางที่ 14 แสดงการเปรียบเทียบค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 ของยา Empagliflozin และยา dapagliflozin

ยาที่ได้รับ	ค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40		
	เกิดผลลัพธ์	ไม่เกิดผลลัพธ์	รวมทั้งหมด
Empagliflozin	7 (2.3%)	293 (97.7%)	300 (100%)
Dapagliflozin	12 (4.0%)	288 (96.0%)	300 (100%)
OR (95%CI)	0.573 (0.223 – 1.477)		
<i>p</i> -value	0.244		

2.2 ผลลัพธ์การเปรียบเทียบประสิทธิผลของการได้รับยากลุ่ม ACEIs หรือ ARBs ร่วมด้วย ต่อการลดการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง ในผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin, empagliflozin และ non-SGLT-2 inhibitors พบว่า

งานวิจัยนี้ผู้ป่วยจะได้รับยากลุ่ม ACEIs หรือยากลุ่ม ARBs อยู่ก่อนแล้ว จากนั้นจึงได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors เพิ่มเข้าไป สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin เมื่อเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ACEIs หรือยากลุ่ม ARBs ร่วมด้วย และผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยากลุ่ม ACEIs หรือยากลุ่ม ARBs ร่วมด้วย พบจำนวนผู้ป่วยที่มีค่า eGFR ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 เท่ากับ 9 คน (ร้อยละ 4.4) และ 3 คน (ร้อยละ 3.1) ตามลำดับ คิดเป็น Odd ratio (OR) เท่ากับ 1.431 (95%CI 0.378 – 5.409) ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p = 0.596$  ในผู้ป่วยที่ได้รับยา empagliflozin เมื่อเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ACEIs หรือยากลุ่ม ARBs ร่วมด้วย และผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยากลุ่ม ACEIs หรือยากลุ่ม ARBs ร่วมด้วย พบจำนวนผู้ป่วยที่มีค่า eGFR ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 เท่ากับ 2 คน (ร้อยละ 1.0) และ 5 คน (ร้อยละ 5.3) ตามลำดับ คิดเป็น Odd ratio (OR) เท่ากับ 0.175 (0.033 – 0.917) ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p = 0.021$  และในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors เมื่อเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ACEIs หรือยากลุ่ม ARBs ร่วมด้วย และผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยากลุ่ม ACEIs หรือยากลุ่ม ARBs ร่วมด้วย พบจำนวนผู้ป่วยที่มีค่า eGFR ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 เท่ากับ 9 คน (ร้อยละ 4.9) และ 12 คน (ร้อยละ 10.3) ตามลำดับ คิดเป็น Odd ratio (OR) เท่ากับ 0.446 (0.182 – 1.094) ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p = 0.071$  ดังตารางที่ 15

ตารางที่ 15 แสดงการเปรียบเทียบการเกิดค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 ในผู้ป่วย 3 กลุ่มที่ได้รับยากลุ่ม ACEIs หรือยากลุ่ม ARBs ร่วมด้วย

ยาที่ได้รับ	ค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40					
	Dapagliflozin		Empagliflozin		Non SGLT-2 inhibitors	
	เกิดผลลัพท์	ไม่เกิดผลลัพท์	เกิดผลลัพท์	ไม่เกิดผลลัพท์	เกิดผลลัพท์	ไม่เกิดผลลัพท์
ACEI/ARB	9 (4.4%)	195 (95.6%)	2 (1.0%)	204 (99.0%)	9 (4.9%)	175 (95.1%)
ไม่ได้ ACEI/ARB	3 (3.1%)	93 (96.9%)	5 (5.3%)	89 (94.7%)	12 (10.3%)	104 (89.7%)
OR (95%CI)	1.431 (0.378 – 5.409)		0.175 (0.033 – 0.917)		0.446 (0.182 – 1.094)	
p-value	0.596		0.021		0.071	

### ส่วนที่ 3 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการทำงานของไตที่ลดลงในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

วิเคราะห์ด้วย logistic regression เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อ ค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 ได้แก่ 1) อายุ  $\geq 60$  ปี 2) ความดันโลหิต  $\geq 140/90$  มิลลิเมตรปรอท (mmHg) 3) ค่าระดับน้ำตาลในเลือด เมื่องดอาหารมาแล้วอย่างน้อย 8 ชั่วโมง (FPG)  $\geq 130$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dl) 4) ค่าระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือดช่วง 2-3 เดือนที่ผ่านมา (HbA1C)  $>7\%$  5) การสูบบุหรี่ 6) ค่าดัชนีมวลกาย (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> 7) การได้รับยา dapagliflozin หรือ empagliflozin 8) การได้รับยากลุ่ม angiotensin-converting-enzyme inhibitor (ACEI) 9) การได้รับยากลุ่ม angiotensin-receptor blocker (ARB) 10) ผู้ป่วยที่มีค่าอัตราการกรองของไต (eGFR) ระยะที่ 1 คือ eGFR  $\geq 90$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> 11) ผู้ป่วยที่มีค่าอัตราการกรองของไต (eGFR) ระยะที่ 2 คือ eGFR 60 - 89 ml/min/1.73m<sup>2</sup> และ 12) ผู้ป่วยที่มีค่าอัตราการกรองของไต (eGFR) ระยะที่ 3a ถึง 4 คือ eGFR 15 - 59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>

สำหรับการวิเคราะห์ logistic regression แบบ univariate ในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors กับผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors พบว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการทำงานของไตที่ลดลงคือ ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ที่มีค่าระดับน้ำตาลในเลือด เมื่องดอาหารมาแล้วอย่างน้อย 8 ชั่วโมง (FPG)  $\geq 130$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dl) จะมีความเสี่ยงที่ค่า eGFR จะลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 คิดเป็น 0.485 เท่า ของผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p = 0.032$  (OR = 0.485; 95%CI 0.251 – 0.939) ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors (dapagliflozin และ empagliflozin) จะมีความเสี่ยงที่ค่า eGFR

จะลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 คิดเป็น 0.434 เท่า ของผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p = 0.010$  (OR = 0.434; 95%CI 0.230 – 0.821) ผู้ป่วยที่มีค่าอัตราการกรองของไตระยะที่ 1 ที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors จะมีความเสี่ยงที่ค่า eGFR จะลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 คิดเป็น 0.319 เท่า ของผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p = 0.011$  (OR = 0.319; 95%CI 0.133 – 0.770) และผู้ป่วยที่มีค่าอัตราการกรองของไตระยะที่ 2 ที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors จะมีความเสี่ยงที่ค่า eGFR จะลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 คิดเป็น 1.990 เท่า ของผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p = 0.039$  (OR = 1.990; 95% CI 1.035 – 3.827) และเมื่อทำการวิเคราะห์แบบ multivariate โดยวิธี backward stepwise พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors จะมีความเสี่ยงที่ค่า eGFR จะลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 คิดเป็น 0.345 เท่า ของผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p = 0.002$  (OR = 0.345; 95%CI 0.173 – 0.687) และผู้ป่วยที่มีค่าอัตราการกรองของไตระยะที่ 1 ที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors จะมีความเสี่ยงที่ค่า eGFR จะลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 คิดเป็น 0.347 เท่า ของผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p = 0.019$  (OR = 0.347; 95%CI 0.143 – 0.840) **ตารางที่ 16**

สำหรับการวิเคราะห์ logistic regression แบบ univariate ในผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin กับผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors พบว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการทำงานของไตที่ลดลงคือ ผู้ป่วยที่มีค่าอัตราการกรองของไต (eGFR) ระยะที่ 1 คือ  $eGFR \geq 90$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> โดยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin ที่มีค่าอัตราการกรองของไตระยะที่ 1 จะมีความเสี่ยงที่ค่า eGFR จะลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 คิดเป็น 0.398 เท่า ของผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p = 0.045$  (OR = 0.398; 95%CI 0.162 – 0.981) และเมื่อทำการวิเคราะห์แบบ multivariate โดยวิธี backward stepwise พบว่า ผู้ป่วยที่มีค่าอัตราการกรองของไตระยะที่ 1 ที่ได้รับยา dapagliflozin จะมีความเสี่ยงที่ค่า eGFR จะลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 คิดเป็น 0.382 เท่า ของผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p = 0.037$  (OR = 0.382; 95%CI 0.155 – 0.944) **ตารางที่ 17**

สำหรับการวิเคราะห์ logistic regression แบบ univariate ในผู้ป่วยที่ได้รับยา empagliflozin กับผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors พบว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการทำงานของไตที่ลดลงคือ การได้รับยา empagliflozin จะมีความเสี่ยงที่ค่า eGFR จะลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 คิดเป็น 0.317 เท่า ของผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p = 0.010$  (OR = 0.317; 95%CI 0.133 – 0.758) และผู้ป่วยที่ได้รับยา

empagliflozin ที่มีค่าอัตราการกรองของไตระยะที่ 1 จะมีความเสี่ยงที่ค่า eGFR จะลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 คิดเป็น 0.241 เท่า ของผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p = 0.021$  (OR = 0.241; 95%CI 0.072 – 0.809) และเมื่อทำการวิเคราะห์แบบ multivariate โดยวิธี backward stepwise พบว่า 1) ผู้ป่วยที่มีค่าดัชนีมวลกาย (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> จะมีความเสี่ยงที่ค่า eGFR จะลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 คิดเป็น 2.451 เท่า ของผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p = 0.038$  (OR = 2.451; 95%CI 1.050 – 5.722) 2) ผู้ป่วยที่ได้รับยา empagliflozin จะมีความเสี่ยงที่ค่า eGFR จะลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 คิดเป็น 0.269 เท่า ของผู้ป่วยที่ได้รับยา non-SGLT-2 inhibitors อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p = 0.006$  (OR = 0.269; 95%CI 0.150 – 0.687) 3) ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม angiotensin-receptor blocker (ARB) จะมีความเสี่ยงที่ค่า eGFR จะลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 คิดเป็น 0.357 เท่า ของผู้ป่วยที่ได้รับยา non-SGLT-2 inhibitors อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p = 0.020$  (OR = 0.357; 95%CI 0.150 – 0.851) และ 4) ผู้ป่วยที่ได้รับยา empagliflozin ที่มีค่าอัตราการกรองของไตระยะที่ 1 จะมีความเสี่ยงที่ค่า eGFR จะลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 คิดเป็น 0.231 เท่า ของผู้ป่วยที่ได้รับยา non-SGLT-2 inhibitors อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p = 0.019$  (OR = 0.231; 95% CI 0.068 – 0.790) **ตารางที่ 18**

เมื่อวิเคราะห์ logistic regression เปรียบเทียบหาความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆ ดังกล่าวข้างต้นเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin และยา empagliflozin ไม่พบปัจจัยที่สัมพันธ์การพบค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 **ตารางที่ 19**

ตารางที่ 16 แสดงปัจจัยที่สัมพันธ์กับการพบค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา SGLT-2 inhibitors และ non-SGLT-2 inhibitors

Risk factor	univariate analysis		multivariable-adjust analysis	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Age $\geq 60$ year	0.875 (0.445 - 1.724)	0.700	-	
BP $\geq 140/90$ mmHg	1.357 (0.701 - 2.628)	0.366	-	
FPG $\geq 130$ mg/dl	0.485 (0.251 - 0.939)	0.032	-	
HbA1C $> 7\%$	1.266 (0.522 - 3.066)	0.602	-	
Smoking	0.000	0.998	-	
BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	1.367 (0.702 - 2.662)	0.358	-	

ตารางที่ 16 แสดงปัจจัยที่สัมพันธ์กับการพบค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา SGLT-2 inhibitors และ non-SGLT-2 inhibitors (ต่อ)

Risk factor	univariate analysis		multivariable-adjust analysis	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
SGLT-2 inhibitors	0.434 (0.230 - 0.821)	0.010	0.345 (0.173 - 0.687)	0.002
Angiotensin-converting-enzyme inhibitor (ACEI)	0.571 (0.200 - 1.631)	0.296	-	
Angiotensin-receptor blocker (ARB)	0.654 (0.343 - 1.249)	0.199	-	
eGFR stage 1	0.319 (0.133 - 0.770)	0.011	0.347 (0.143 - 0.840)	0.019
eGFR stage 2	1.990 (1.035 - 3.827)	0.039	-	
eGFR stage 3a 3b และ 4	1.251 (0.584 - 2.679)	0.565	-	

ตารางที่ 17 แสดงปัจจัยที่สัมพันธ์กับการพบค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin และ non-SGLT-2 inhibitors

Risk factor	univariate analysis		multivariable-adjust analysis	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Age $\geq$ 60 year	0.893 (0.424 - 1.881)	0.766	-	
BP $\geq$ 140/90 mmHg	1.904 (0.938 - 3.866)	0.075	-	
FPG $\geq$ 130 mg/dl	0.520 (0.254 - 1.062)	0.073	-	
HbA1C $>$ 7%	1.420 (0.574 - 3.511)	0.448	-	
Smoking	0.000	0.999	-	
BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup>	1.589 (0.763 - 3.308)	0.216	-	
Dapagliflozin	0.554 (0.267 - 1.147)	0.111	-	
Angiotensin-converting-enzyme inhibitor (ACEI)	0.712 (0.245 - 2.074)	0.534	-	
Angiotensin-receptor blocker (ARB)	0.766 (0.377 - 1.558)	0.462	-	
eGFR stage 1	0.398 (0.162 - 0.981)	0.045	0.382 (0.155 - 0.944)	0.037
eGFR stage 2	1.869 (0.912 - 3.830)	0.088	-	
eGFR stage 3a 3b และ 4	1.144 (0.484 - 2.705)	0.759	-	



ตารางที่ 18 แสดงปัจจัยที่สัมพันธ์กับการพบค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40  
เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา empagliflozin และ non-SGLT-2 inhibitors

Risk factor	univariate analysis		multivariable-adjust analysis	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Age ≥ 60 year	0.913 (0.394 - 2.116)	0.832	-	
BP ≥ 140/90 mmHg	0.862 (0.371 - 2.007)	0.731	-	
FPG ≥ 130 mg/dl	0.527 (0.244 - 1.138)	0.103	-	
HbA1C > 7%	1.211 (0.481 - 3.046)	0.684	-	
Smoking	0.000	0.999	-	
BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	1.495 (0.675 - 3.309)	0.322	2.451 (1.050 - 5.722)	0.038
Empagliflozin	0.317 (0.133 - 0.758)	0.010	0.269 (0.105 - 0.687)	0.006
Angiotensin-converting-enzyme inhibitor (ACEI)	0.429 (0.100 - 1.840)	0.254	-	
Angiotensin-receptor blocker (ARB)	0.454 (0.202 - 1.021)	0.056	0.357 (0.150 - 0.851)	0.020
eGFR stage 1	0.241 (0.072 - 0.809)	0.021	0.231 (0.068 - 0.790)	0.019
eGFR stage 2	1.999 (0.907 - 4.406)	0.086	-	
eGFR stage 3a 3b และ 4	1.384 (0.574 - 3.338)	0.469	-	

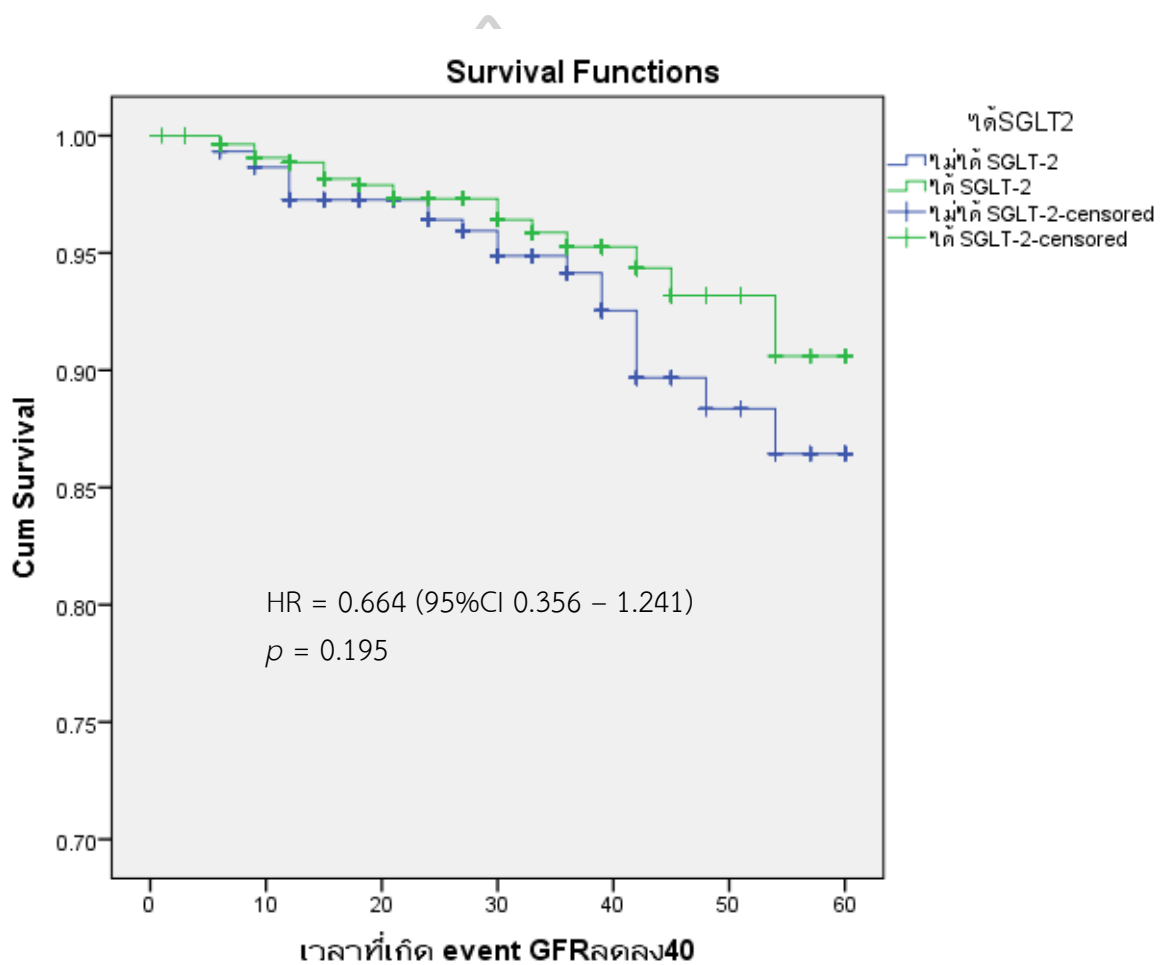
ตารางที่ 19 แสดงปัจจัยที่สัมพันธ์กับการพบค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40  
เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin และ empagliflozin

Risk factor	univariate analysis		multivariable-adjust analysis	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Age ≥ 60 year	0.782 (0.303 - 2.019)	0.611	-	
BP ≥ 140/90 mmHg	1.393 (0.531 - 3.652)	0.500	-	
FPG ≥ 130 mg/dl	0.505 (0.163 - 1.566)	0.237	-	
HbA1C > 7%	0.000	0.998	-	
Smoking	0.000	0.999	-	
BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	1.020 (0.382 - 2.726)	0.969	-	
Empagliflozin	0.573 (0.223 - 1.477)	0.249	-	
Angiotensin-converting-enzyme inhibitor (ACEI)	0.559 (0.127 - 2.458)	0.442	-	
Angiotensin-receptor blocker (ARB)	0.855 (0.342 - 2.134)	0.737	-	
eGFR stage 1	0.310 (0.089 - 1.076)	0.065	-	
eGFR stage 2	2.161 (0.839 - 5.568)	0.110	-	
eGFR stage 3a 3b และ 4	1.209 (0.393 - 3.716)	0.741	-	

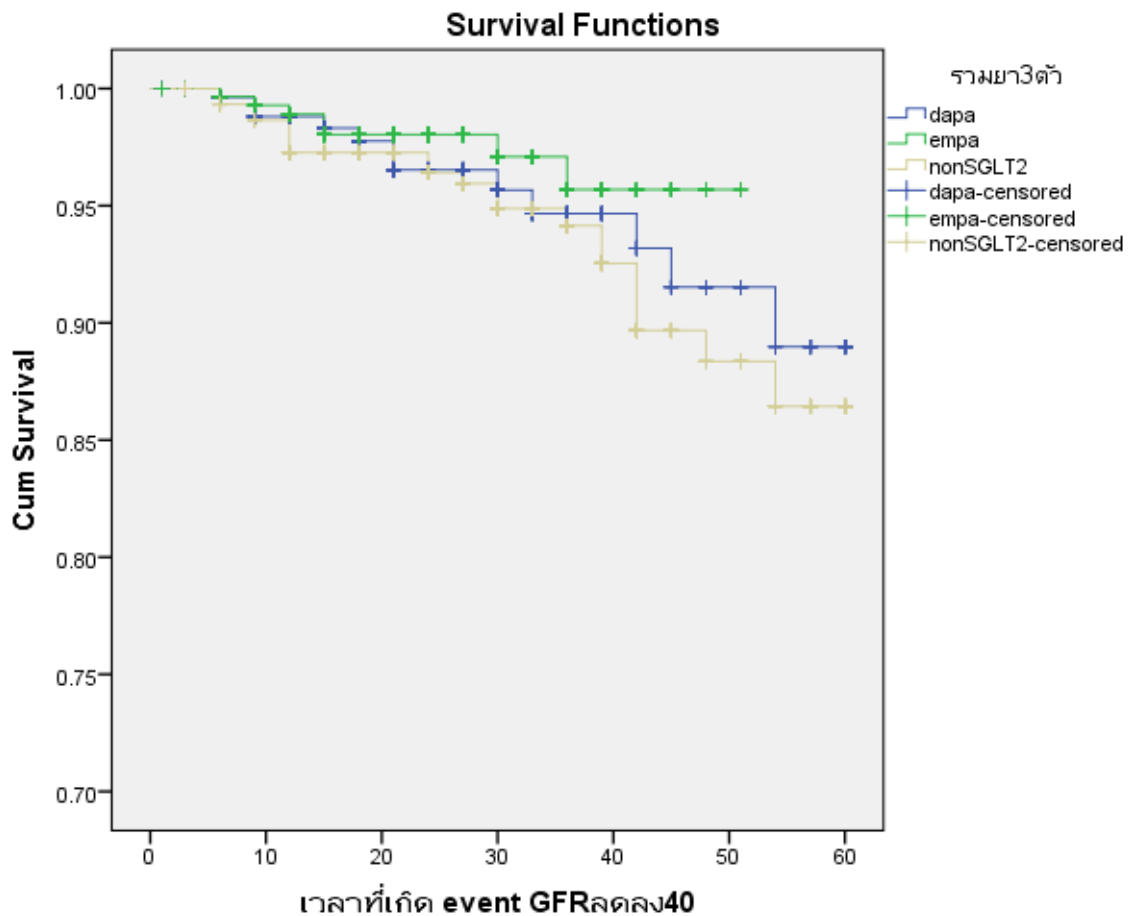
#### ส่วนที่ 4 อัตรารอดชีพของการเกิดค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40

เมื่อวิเคราะห์อัตรารอดชีพ (survival analysis) ของการเกิดค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors และยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors พบว่าการได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ไม่มีผลชะลอความเสื่อมของไต  $p = 0.195$  (HR = 0.664; 95%CI 0.356 – 1.241) แต่อย่างไรก็ตามเมื่อติดตามผู้ป่วยไป 60 เดือน ยังไม่พบมีสัญญาณระยะเวลาที่ค่า eGFR ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม

ดังรูปที่ 6 และ 7



รูปที่ 6 แสดงผลของอัตรารอดชีพของการเกิดค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 เปรียบเทียบระหว่างยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors และ non-SGLT-2 inhibitors



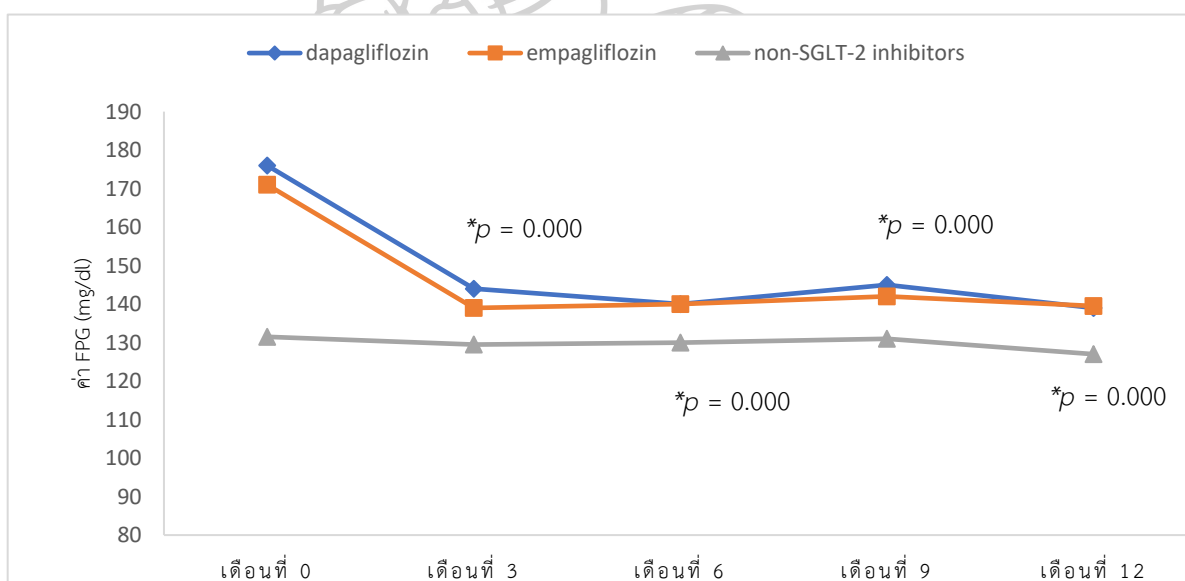
รูปที่ 7 แสดงผลของอัตราการรอดชีพของการเกิดค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 เปรียบเทียบระหว่างยา dapagliflozin, empagliflozin และ non-SGLT-2 inhibitors

ส่วนที่ 5 ผลลัพธ์ของการลดระดับน้ำตาลในเลือด เมื่องดอาหารมาแล้วอย่างน้อย 8 ชั่วโมง (fasting plasma glucose; FPG) ระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือดช่วง 2-3 เดือนที่ผ่านมา (HbA1C) และ น้ำหนักตัว ในผู้ป่วยที่ได้รับยายากลุ่ม SGLT-2 inhibitors กับยายากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors

5.1 เปรียบเทียบประสิทธิผลของการลดระดับน้ำตาลในเลือด เมื่องดอาหารมาแล้วอย่างน้อย 8 ชั่วโมง (fasting plasma glucose; FPG) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยายากลุ่ม SGLT-2 inhibitors (dapagliflozin และ empagliflozin) และยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่น (non-SGLT-2 inhibitors) ณ เวลาเริ่มต้น เดือนที่ 3 เดือนที่ 6 เดือนที่ 9 และเดือนที่ 12 โดยใช้สถิติ Friedman test พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p = 0.000$  และเมื่อใช้สถิติ Mann Whitney U test กำหนดให้ระดับนัยสำคัญทางสถิติเท่ากับ 0.017 (ระดับนัยสำคัญทางสถิติ

0.05 หารด้วย 3 เนื่องจากเปรียบเทียบ 3 กลุ่ม) ทดสอบความแตกต่างของการลดระดับน้ำตาลในเลือด เมื่องดอาหารมาแล้วอย่างน้อย 8 ชั่วโมง พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitor มีระดับน้ำตาลในเลือด เมื่องดอาหารมาแล้วอย่างน้อย 8 ชั่วโมงลดลงมากกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่น (non-SGLT-2 inhibitors) หลังจากเริ่มใช้ยากลุ่ม SGLT-2 inhibitor เป็นเวลา 3 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p = 0.000$  **ดั่งรูปที่ 8**

เมื่อพิจารณาระยะเวลาที่พบประสิทธิผลของการลด FPG ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin empagliflozin เทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา non-SGLT-2 inhibitors ด้วย Mann Whitney U test เท่ากับ 3 เดือน ( $p = 0.000$ ) และ เท่ากับ 3 เดือน ( $p = 0.000$ ) ตามลำดับ โดยสามารถลดระดับ FPG หลังจากใช้ dapagliflozin และ empagliflozin เป็นระยะเวลา 3 เดือน เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นได้ ร้อยละ 18.18 และ ร้อยละ 18.71 ตามลำดับ ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา non-SGLT-2 inhibitors สามารถลดระดับ FPG หลังจากใช้ยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors เป็นระยะเวลา 3 เดือน เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นได้เพียงร้อยละ 1.52 แต่ไม่พบความแตกต่างของระยะเวลาที่พบประสิทธิผลของการลด FPG เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin และยา empagliflozin **ดั่งตารางที่ 20**



\* Friedman test

รูปที่ 8 แสดงประสิทธิผลของการลด FPG ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin, empagliflozin และยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors

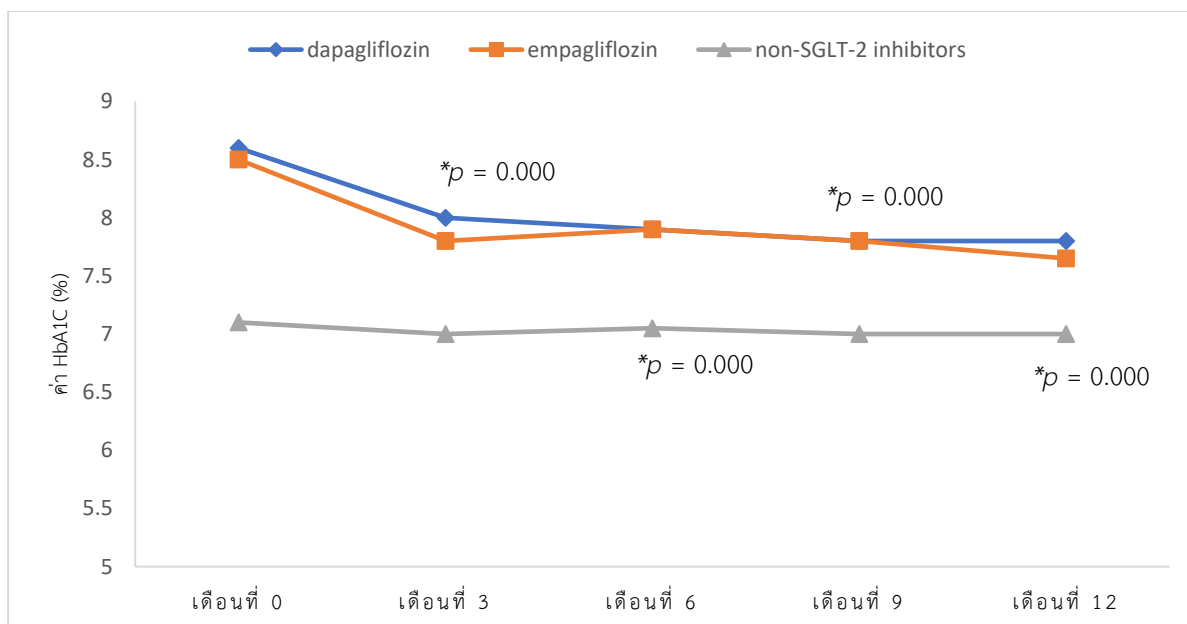
ตารางที่ 20 แสดงประสิทธิภาพและอาการไม่พึงประสงค์ที่ความแตกต่างประสิทธิภาพของสารลด FPG ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin, empagliflozin และยากลับ non-SGLT-2 inhibitors ที่ระยะเวลาต่างๆ

ยา	Dapagliflozin		Empagliflozin		Non-SGLT-2 inhibitors		Dapagliflozin	Empagliflozin	Dapagliflozin
	median (IQR)	ร้อยละของการเปลี่ยนแปลง ค่า FPG	median (IQR)	ร้อยละของการเปลี่ยนแปลง ค่า FPG	median (IQR)	ร้อยละของการเปลี่ยนแปลง ค่า FPG	กับ non-SGLT-2 inhibitors	กับ non-SGLT-2 inhibitors	กับ empagliflozin
ระยะเวลาเริ่มต้น	176.00 (50.5)	-	171.00 (62.0)	-	131.50 (45.0)	-	-	-	-
3 เดือน	144.00 (45.5)	18.18%	139.00 (59.0)	18.71%	129.50 (39.0)	1.52%	0.000	0.000	0.483
6 เดือน	140.00 (42.5)	20.45%	140.00 (50.0)	18.13%	130.00 (37.0)	1.14%	0.016	0.016	0.850
9 เดือน	145.00 (45.5)	17.61%	142.00 (48.0)	16.96%	131.00 (53.0)	0.38%	0.000	0.006	0.456
12 เดือน	139.00 (34.0)	21.02%	139.5(48.0)	18.42%	127.00 (47.5)	3.42%	0.000	0.001	0.594

\* ใช้สถิติ Mann Whitney U test ในการทดสอบ

5.2 เปรียบเทียบประสิทธิผลของการลดระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือดช่วง 2-3 เดือนที่ผ่านมา (HbA1C) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors (dapagliflozin และ empagliflozin) และยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่น (non-SGLT-2 inhibitors) ณ เวลาเริ่มต้น เดือนที่ 3 เดือนที่ 6 เดือนที่ 9 และเดือนที่ 12 โดยใช้สถิติ Friedman test พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p = 0.000$  และเมื่อใช้สถิติ Mann Whitney U test กำหนดให้ระดับนัยสำคัญทางสถิติเท่ากับ 0.017 (ระดับนัยสำคัญทางสถิติ 0.05 ทหารด้วย 3 เนื่องจากเปรียบเทียบ 3 กลุ่ม) ทดสอบความแตกต่างของการลดระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือดช่วง 2-3 เดือนที่ผ่านมา พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitor มีระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือดช่วง 2-3 เดือนที่ผ่านมาลดลงมากกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่น (non-SGLT-2 inhibitors) หลังจากเริ่มใช้ยากลุ่ม SGLT-2 inhibitor เป็นเวลา 3 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p = 0.000$  **ผังรูปที่ 9**

เมื่อพิจารณาระยะเวลาที่พบประสิทธิผลของการลด HbA1C ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin empagliflozin เทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา non-SGLT-2 inhibitors ด้วย Mann Whitney U test เท่ากับ 3 เดือน ( $p = 0.000$ ) และ เท่ากับ 3 เดือน ( $p = 0.000$ ) ตามลำดับ โดยสามารถลดระดับ HbA1C หลังจากใช้ dapagliflozin และ empagliflozin เป็นระยะเวลา 3 เดือน เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นได้ ร้อยละ 6.98 และ ร้อยละ 8.24 ตามลำดับ ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา non-SGLT-2 inhibitors สามารถลดระดับ HbA1C หลังจากใช้ยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors เป็นระยะเวลา 3 เดือน เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นได้เพียงร้อยละ 1.41 แต่ไม่พบความแตกต่างของระยะเวลาที่พบประสิทธิผลของการลด HbA1C เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin และยา empagliflozin **ตั้งตารางที่ 21**



\* Friedman test

รูปที่ 9 แสดงประสิทธิภาพของการลด HbA1C ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin, empagliflozin และยาในกลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors



ตารางที่ 21 แสดงประสิทธิภาพและภาวะแทรกต่างประสิทธิผลของการลด HbA1C ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin, empagliflozin และ ยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors ที่ระยะเวลาต่างๆ

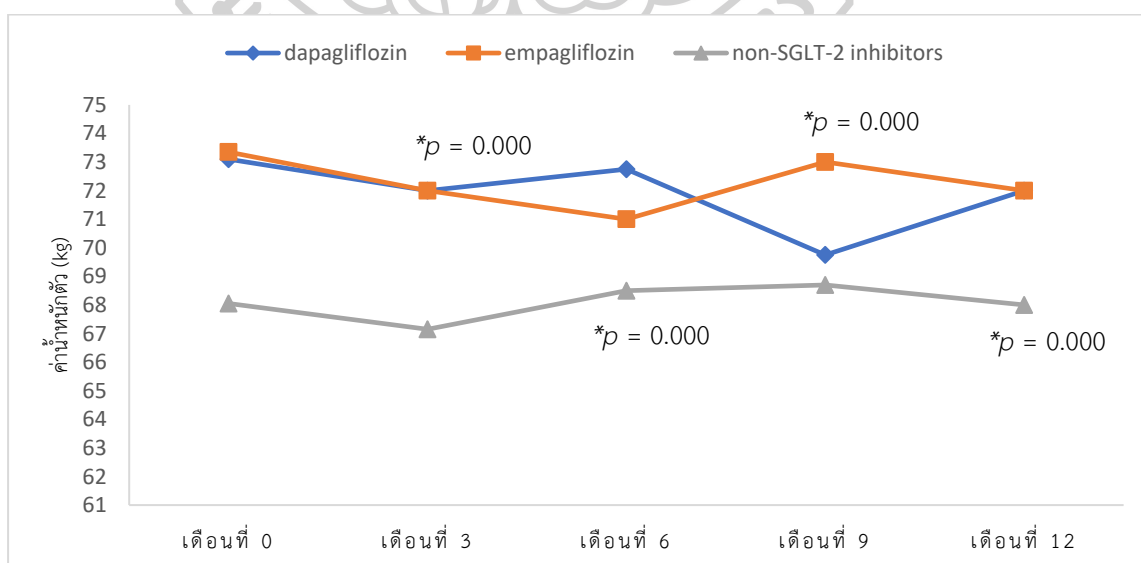
ยา	Dapagliflozin		Empagliflozin		Non-SGLT-2 inhibitors		Dapagliflozin	Empagliflozin	Dapagliflozin
	median (IQR)	ร้อยละของการเปลี่ยนแปลงค่า HbA1C	median (IQR)	ร้อยละของการเปลี่ยนแปลงค่า HbA1C	median (IQR)	ร้อยละของการเปลี่ยนแปลงค่า HbA1C	กับ non-SGLT-2 inhibitors	กับ non-SGLT-2 inhibitors	กับ empagliflozin
ระยะเวลาเริ่มต้น	8.60 (2.4)	-	8.50 (2.7)	-	7.10 (1.6)	-	-	-	-
3 เดือน	8.00 (2.2)	6.98%	7.80 (2.0)	8.24%	7.00 (1.5)	1.41%	0.000	0.000	0.063
6 เดือน	7.90 (2.1)	8.14%	7.90 (1.9)	7.06%	7.05 (1.5)	0.70%	0.000	0.000	0.238
9 เดือน	7.80 (2.0)	9.30%	7.80 (2.2)	8.24%	7.00 (1.4)	1.41%	0.000	0.000	0.240
12 เดือน	7.80 (1.7)	9.30%	7.65 (1.6)	10.0%	7.00 (1.4)	1.41%	0.000	0.000	0.199

\* ใช้สถิติ Mann Whitney U test ในการทดสอบ



5.3 เปรียบเทียบประสิทธิผลของการลดน้ำหนักตัว ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยา กลุ่ม SGLT-2 inhibitors (dapagliflozin และ empagliflozin) และยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่น (non-SGLT-2 inhibitors) ณ เวลาเริ่มต้น เดือนที่ 3 เดือนที่ 6 เดือนที่ 9 และเดือนที่ 12 โดยใช้สถิติ Friedman test พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p = 0.000$  และเมื่อใช้สถิติ Mann Whitney U test กำหนดให้ระดับนัยสำคัญทางสถิติเท่ากับ 0.017 (ระดับนัยสำคัญทางสถิติ 0.05 ทหารด้วย 3 เนื่องจากเปรียบเทียบ 3 กลุ่ม) ทดสอบความแตกต่างของการลดน้ำหนักตัว พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา กลุ่ม SGLT-2 inhibitor มีน้ำหนักตัวลดลงมากกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่น (non-SGLT-2 inhibitors) หลังจากเริ่มใช้ยา กลุ่ม SGLT-2 inhibitor เป็นเวลา 3 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p = 0.000$  **ดังรูปที่ 10**

เมื่อพิจารณาระยะเวลาที่พบประสิทธิผลของการลดน้ำหนักตัว ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin empagliflozin เทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา non-SGLT-2 inhibitors ด้วย Mann Whitney U test เท่ากับ 3 เดือน ( $p = 0.001$ ) และ เท่ากับ 3 เดือน ( $p = 0.001$ ) ตามลำดับ โดยสามารถลดน้ำหนักตัว หลังจากใช้ dapagliflozin และ empagliflozin เป็นระยะเวลา 3 เดือน เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นได้ ร้อยละ 1.5 และ ร้อยละ 1.84 ตามลำดับ ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา non-SGLT-2 inhibitors สามารถลดน้ำหนักตัว หลังจากใช้ยา กลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors เป็นระยะเวลา 3 เดือน เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นได้เพียงร้อยละ 1.32 แต่ไม่พบความแตกต่างของระยะเวลาที่พบประสิทธิผลของการลดน้ำหนักตัว เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin และยา empagliflozin **ดังตารางที่ 22**



\* Friedman test

รูปที่ 10 แสดงประสิทธิผลของการลดน้ำหนักตัว ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin, empagliflozin และยา กลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors

ตารางที่ 22 แสดงประสิทธิภาพและการวิเคราะห์ความแตกต่างประสิทธิภาพของสารลดน้ำตาลในเลือด dapagliflozin, empagliflozin และ ยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors ที่ระยะเวลาต่างๆ

ยา	Dapagliflozin		Empagliflozin		Non-SGLT-2 inhibitors		Dapagliflozin กับ non-SGLT-2 inhibitors	Empagliflozin กับ non-SGLT-2 inhibitors	Dapagliflozin กับ empagliflozin
	median (IQR)	ร้อยละของการเปลี่ยนแปลง ค่าน้ำหนักตัว	median (IQR)	ร้อยละของการเปลี่ยนแปลง ค่าน้ำหนักตัว	median (IQR)	ร้อยละของการเปลี่ยนแปลง ค่าน้ำหนักตัว	*p-value	*p-value	*p-value
ระยะเวลา									
เริ่มต้น	73.10 (19.25)	-	73.35 (19.95)	-	68.05 (19.75)	-	-	-	-
3 เดือน	72.00 (19.88)	1.50%	72.00 (19.10)	1.84%	67.15 (19.55)	1.32%	0.001	0.001	0.756
6 เดือน	72.75 (19.25)	0.48%	71.00 (15.70)	3.20%	68.50 (22.25)	+0.66%	0.001	0.053	0.129
9 เดือน	69.75 (21.13)	4.58%	73.00 (17.42)	0.48%	68.70 (22.25)	+0.96%	0.234	0.093	0.608
12 เดือน	72.00 (19.25)	1.50%	72.00 (16.30)	1.84%	68.00 (20.42)	0.07%	0.004	0.003	0.886

\* ใช้สถิติ Mann Whitney U test ในการทดสอบ

## บทที่ 5

### อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

แบ่งออกเป็นส่วนต่างๆ ดังนี้

1. อภิปรายผลการวิจัย
2. สรุปผลการวิจัย
3. ประโยชน์ที่ได้รับจากการวิจัย
4. ข้อจำกัดการวิจัย
5. ข้อเสนอแนะ

#### ส่วนที่ 1 อภิปรายผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง เพื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin empagliflozin และยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มอื่นที่ไม่ใช่ SGLT-2 inhibitors (non-SGLT-2 inhibitors) เพื่อศึกษาประสิทธิผลในการชะลอความเสื่อมของไต ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 900 ราย โดยถือเป็นการศึกษาแรกในประเทศไทยที่ทำการเปรียบเทียบประสิทธิผลของยา 3 ตัวแบบ real world study เมื่อพิจารณาจากข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin และ empagliflozin มีค่ามัธยฐานของน้ำหนักตัว ดัชนีมวลกาย ค่าระดับน้ำตาลในเลือด เมื่องดอาหารมาแล้วอย่างน้อย 8 ชั่วโมง (fasting plasma glucose) และ ค่าระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือดช่วง 2-3 เดือนที่ผ่านมา (hemoglobin A1C) สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากลับ non-SGLT-2 inhibitors เนื่องจากผู้ป่วยในการศึกษานี้จะได้รับยา dapagliflozin และ empagliflozin เมื่อผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในช่วงเป้าหมายของการรักษาได้ด้วยยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors สอดคล้องกับการศึกษาของ Jeong Ku และคณะ<sup>(52)</sup> ที่พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin และ empagliflozin จะมีค่าเฉลี่ยของน้ำหนักตัว ดัชนีมวลกาย ค่า FPG และ HbA1C ใกล้เคียงกับงานวิจัยนี้

##### 1.1 ผลลัพธ์ต่อการลดการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง

เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลการชะลอความเสื่อมของไต โดยพิจารณาจากค่า eGFR ที่ลดลง จากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 พบว่าจำนวนผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยากลับ SGLT-2 inhibitors มีการลดลงของค่า eGFR อย่างน้อยร้อยละ 40 น้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากลับ non-SGLT-2 inhibitors ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Lin และคณะ<sup>(45)</sup> Fadini และคณะ<sup>(42)</sup> และ Mosenzon และคณะ<sup>(43)</sup> ในปี พ.ศ. 2562 พ.ศ. 2561 และ พ.ศ. 2562 ตามลำดับ ที่แสดงให้เห็นว่า

กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors จะเกิดการลดลงของค่า eGFR อย่างน้อยร้อยละ 40 น้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มอื่นเช่นกัน เมื่อพิจารณาเปรียบเทียบ ประสิทธิภาพการชะลอความเสื่อมของไต ด้วยระดับ serum creatinine ที่เพิ่มขึ้น เป็น 2 เท่า (doubling of serum creatinine) พบผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เกิดผลลัพธ์นี้ทั้งสิ้นรวม 3 ราย โดย 1 ราย เป็นผู้ป่วยที่ได้รับยา empagliflozin และ อีก 2 ราย เป็นผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors แต่ความแตกต่างกันไม่มีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของ Wanner และคณะ<sup>(41)</sup> ที่พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา empagliflozin มีการเกิด serum creatinine เพิ่มขึ้น 2 เท่า น้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) ทั้งนี้อาจจะเป็นผลจากจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษามีจำนวนมากกว่างานวิจัยนี้ อีกทั้งยังเป็น การเก็บข้อมูลไปข้างหน้าแตกต่างจากงานวิจัยนี้ที่เก็บข้อมูลย้อนหลัง ส่งผลให้ไม่สามารถเก็บข้อมูลค่า serum creatinine ได้ครบถ้วน และงานวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบ real world study ซึ่งอาจมีปัจจัย อื่นที่ไม่สามารถควบคุมได้ เช่น คนไข้อาจรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ ทานสมุนไพรหรืออาหารเสริม เป็นต้น

เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพการชะลอความเสื่อมของไต โดยพิจารณาจากค่า eGFR ที่ลดลง จากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 ระหว่างยา dapagliflozin และ empagliflozin พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin มีการลดลงของค่า eGFR อย่างน้อยร้อยละ 40 เท่ากับ 12 ราย (ร้อยละ 4.0) ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยา empagliflozin มีการลดลงของค่า eGFR อย่างน้อยร้อยละ 40 เท่ากับ 7 ราย (ร้อยละ 2.3) แต่ความแตกต่างกันไม่มีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.244$ ) เมื่อพิจารณา เปรียบเทียบประสิทธิภาพการชะลอความเสื่อมของไต ด้วยระดับ serum creatinine ที่เพิ่มขึ้น เป็น 2 เท่า (doubling of serum creatinine) จะพบได้ในผู้ป่วยที่ได้รับยา empagliflozin จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 0.17) แต่ไม่พบในผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin สอดคล้องกับการศึกษาของ Fadini และคณะ<sup>(42)</sup> ที่ไม่พบการเกิดค่า serum creatinine เพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่าในผู้ป่วยที่ได้รับ ยา dapagliflozin แต่พบในผู้ป่วยที่ได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มอื่นจำนวน 4 ราย

1.2 ผลลัพธ์ต่อการลดการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง เมื่อได้รับยากลุ่ม ACEIs หรือ ARBs ร่วมด้วย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง จึงมีผู้ป่วยที่ได้รับและไม่ได้รับยากลุ่ม renin-angiotensin aldosterone system (RAAS) blockade ซึ่งประกอบด้วยยากลุ่ม Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs) และ Angiotensin Receptor Blockers (ARBs) ซึ่งมีฤทธิ์ชะลอความเสื่อมของไต จากการศึกษาของ Roscioni และคณะ<sup>(46)</sup> ที่พบว่า การได้รับ ยา losartan สามารถลดอุบัติการณ์ serum creatinine เพิ่มขึ้น 2 เท่า (doubling of serum creatinine) ได้เท่ากับร้อยละ 25 และ การศึกษาของ Vejakama และคณะ<sup>(48)</sup> ที่พบว่า การได้รับ

ยากลุ่ม ACEIs หรือ ARBs ลดการเกิดระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้น 2 เท่าได้ร้อยละ 34 และการศึกษาของ Wang และคณะ<sup>(49)</sup> ที่พบว่า การได้รับยากลุ่ม ACEIs หรือ ARBs สามารถลดความเสี่ยงของการเกิดระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้น 2 เท่าได้ร้อยละ 28 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.0001$ ) โดยลดได้ในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ACEIs และกลุ่ม ARBs เท่ากับร้อยละ 40 และ 25 ตามลำดับ เมื่อพิจารณาผลการชะลอความเสื่อมของไตในผู้ป่วยที่ได้รับ RAAS blockade ร่วมกับ SGLT-2 inhibitors จากงานวิจัยนี้และเมื่อทดสอบทางสถิติแล้วพบว่า การได้รับ RAAS blockade ร่วมกับ empagliflozin มีผลเสริมฤทธิ์การชะลอความเสื่อมของไตจากการพิจารณาจากค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 แต่ไม่พบในผู้ป่วยที่ได้รับ RAAS blockade ร่วมกับ dapagliflozin หรือ non-SGLT-2 inhibitors ทั้งนี้ความแตกต่างของผลลัพธ์ต่อการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง เมื่อได้รับยากลุ่ม ACEIs หรือ ARBs ร่วมด้วยอาจเกิดจากผลของขนาดยาทั้ง 2 กลุ่ม โดยจาก KDIGO 2020<sup>(29)</sup> พบว่าขนาดยาของกลุ่ม ACEIs หรือ ARBs ที่ชะลอความเสื่อมของไตได้ คือ ควรเริ่มขนาดยาต่ำสุดก่อนจากนั้นค่อยๆปรับยาจนถึงขนาดยาสูงสุดต่อวันที่แนะนำหรือที่ผู้ป่วยสามารถทนได้ ทั้งนี้ผู้ป่วยในงานวิจัยนี้ ยังไม่ได้รับขนาดยาของกลุ่ม ACEIs หรือ ARBs สูงสุดต่อวัน เช่นในงานวิจัยนี้ได้รับ enalapril ขนาดยาต่อวันเท่ากับ 10 มิลลิกรัม (ขนาดยาสูงสุดที่ควรได้รับคือ ช่วง 20-40 มิลลิกรัมต่อวัน) ramipril ขนาดยาต่อวันเท่ากับ 5 มิลลิกรัม (ขนาดยาสูงสุดที่ควรได้รับคือ 10 มิลลิกรัมต่อวัน) irbesartan ขนาดยาต่อวันเท่ากับ 150 มิลลิกรัม (ขนาดยาสูงสุดที่ควรได้รับคือ 300 มิลลิกรัมต่อวัน) losartan ขนาดยาต่อวันเท่ากับ 50 มิลลิกรัม (ขนาดยาสูงสุดที่ควรได้รับคือ 100 มิลลิกรัมต่อวัน) และ valsartan ขนาดยาต่อวันเท่ากับ 160 มิลลิกรัม (ขนาดยาสูงสุดที่ควรได้รับคือ 320 มิลลิกรัมต่อวัน) เป็นต้น นอกจากนี้พบว่ายาทั้ง 3 กลุ่มมีค่ามัธยฐาน (IQR) ของ systolic blood pressure และ diastolic blood pressure ใกล้เคียงกัน คือ 1) ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม dapagliflozin มีค่า systolic blood pressure และ diastolic blood pressure เท่ากับ 132 (18) และ 75 (16) ตามลำดับ 2) ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม empagliflozin มีค่า systolic blood pressure และ diastolic blood pressure เท่ากับ 133 (22) และ 75 (14) ตามลำดับ และ 3) ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors มีค่า systolic blood pressure และ diastolic blood pressure เท่ากับ 134 (20) และ 77 (15) ตามลำดับ จึงไม่น่าส่งผลต่อความแตกต่างของการเกิดค่า eGFR ที่ลดลงอย่างน้อยร้อยละ 40 ในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ACEIs หรือ ARBs ร่วมด้วย

### 1.3 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการชะลอความเสื่อมของไตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

เมื่อศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการชะลอความเสื่อมของไต พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ได้แก่ dapagliflozin หรือ empagliflozin ที่มีค่า eGFR เริ่มต้น มากกว่า 90 ml/min/1.73m<sup>2</sup> เป็นปัจจัยที่ช่วยชะลอความเสื่อมของไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ด้วยการใช้การวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติก (logistic regression) สอดคล้องกับการศึกษา Naowanit และคณะ<sup>(26)</sup> ที่พบว่า

ผู้ป่วยที่มีค่า HbA1C > 7% จะส่งผลต่ออัตราการกรองของไตที่บกพร่อง ดังนั้นการได้รับยา dapagliflozin หรือ empagliflozin เพิ่มเข้ามา จึงช่วยลดค่า HbA1C ให้น้อยกว่าร้อยละ 7 ส่งผลให้ชะลอความเสื่อมของไตได้ นอกจากนี้การได้รับยา dapagliflozin หรือ empagliflozin ในผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไต มากกว่า 90 ml/min/1.73m<sup>2</sup> จะส่งผลดีมากกว่าผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไต น้อยกว่า 90 ml/min/1.73m<sup>2</sup> เนื่องจากยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ออกฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือด โดยลดการดูดกลับน้ำตาลจากท่อไตกลับสู่กระแสเลือด น้ำตาลในท่อไตจึงถูกขับออกทางปัสสาวะ ดังนั้นหากผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไตลดลงประสิทธิภาพการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ก็จะลดลงไปด้วย ดังเช่นการศึกษาของ Zelniker และคณะ<sup>(9)</sup> ที่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors และมีค่า eGFR  $\geq$  90 ml/min/1.73m<sup>2</sup> จะสามารถลดการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย และการเสียชีวิตจากโรคไตได้มากกว่าผู้ป่วยที่มีค่า eGFR < 90 ml/min/1.73m<sup>2</sup>

#### 1.4 อัตรารอดชีพของการเกิดค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40

เมื่อวิเคราะห์ห้อัตรารอดชีพ (survival analysis) ของการเกิดค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors และยาในกลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors พบว่าการได้รับยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ไม่มีผลชะลอความเสื่อมของไต HR = 0.664 (95%CI 0.356 – 1.241)  $p = 0.195$  แต่อาจเริ่มพบความแตกต่างระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ว่ามีอัตราการเกิดเหตุการณ์ค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors ที่ระยะเวลา 40 เดือน ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของ Lin และคณะ<sup>(45)</sup> ที่พบว่า การเกิดอุบัติการณ์ค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นร้อยละ 40 เกิดในผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors HR = 0.51 (95%CI 0.41 – 0.65)  $p < 0.001$  ที่ระยะเวลา 18 เดือน ทั้งนี้ความแตกต่างที่เกิดขึ้น อาจเกิดจาก 1) จำนวนคนไข้งานของ Lin และคณะ มีมากกว่างานวิจัยนี้ (ผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors เท่ากับ 7,624 ราย และ non-SGLT-2 inhibitors เท่ากับ 7,624 ราย และงานวิจัยนี้ เท่ากับ 900 ราย) 2) ค่า HbA1C เริ่มต้นในงานของ Lin และคณะ มีค่ามากกว่างานวิจัยนี้ (ผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors เท่ากับ 8.890  $\pm$  1.620% และ non-SGLT-2 inhibitors เท่ากับ 8.985  $\pm$  2.266% และงานวิจัยนี้ เท่ากับ 8.10 (2.10)) โดยค่า HbA1C ที่สูงจะส่งผลให้ไตทำงานแย่ลง 3) ในงานวิจัยของ Lin และคณะ พบว่าผู้ป่วยมีการรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะจากค่า UACR แต่งานวิจัยนี้ไม่มีค่า UACR โดยเมื่อผู้ป่วยมีค่า UACR เกิดขึ้นแสดงว่าผู้ป่วยมีการทำงานของไตที่แย่ลงแล้ว 4) การได้รับยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors แตกต่างกัน เนื่องจากการศึกษาของ Lin และคณะ จะได้รับยา empagliflozin ขนาด 25 มิลลิกรัมเพิ่มเข้ามา แต่งานวิจัยนี้ไม่มี โดยขนาดยาของ SGLT-2 inhibitors จะส่งผลต่อการดำเนินไปของโรคไต และ 5) การได้รับ

ยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors ของการศึกษา Lin และคณะ กับงานวิจัยนี้อาจไม่เหมือนกัน ส่งผลให้ประสิทธิผลต่อการชะลอความเสื่อมของไตไม่เท่ากัน

#### 1.5 ประสิทธิภาพในการลด FPG HbA1C และน้ำหนักตัว

การวิจัยนี้ได้เปรียบเทียบประสิทธิผลการลดระดับน้ำตาลในเลือด (FPG) การลดระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือด (HbA1C) และการลดน้ำหนักตัว ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยา 3 กลุ่มนี้ พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin และ empagliflozin มีประสิทธิผลการลดระดับ FPG และ HbA1C ได้ดีกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา non-SGLT-2 inhibitors เท่ากับร้อยละ 18 และร้อยละ 8 ตามลำดับ เมื่อพิจารณาการลดระดับ FPG และ HbA1C ที่ระยะเวลาต่างๆ พบว่าการได้รับยา dapagliflozin และ empagliflozin สามารถลดระดับ FPG และ HbA1C ได้ดีที่ระยะเวลา 3 เดือน เป็นต้นไป ซึ่งการลดระดับ HbA1C ให้อยู่ในช่วงเป้าหมายของการรักษา (ร้อยละ 6.5 – 7) จะส่งผลดีต่อการทำงานของไต ดังเช่นการศึกษาของ Stratton และคณะ<sup>(53)</sup> (UKPDS35) ที่พบว่าการลดลงของค่า HbA1C ร้อยละ 1 จะสัมพันธ์กับการลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่หลอดเลือดขนาดเล็ก (microvascular complication) หนึ่งในนั้นคือภาวะแทรกซ้อนที่ไต ได้ถึงร้อยละ 37 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.0001$ ) ส่วนประสิทธิผลการลดน้ำหนักตัว ในผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin และ empagliflozin สามารถลดน้ำหนักตัวได้ประมาณร้อยละ 2 – 3 กิโลกรัม มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา non-SGLT-2 inhibitors ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ JF และคณะ<sup>(33)</sup> ที่พบว่าการได้รับยา dapagliflozin ขนาด 10 มิลลิกรัม สามารถลด FPG ได้ 21 mg/dl ลด HbA1C ได้ร้อยละ 0.85 และลดน้ำหนักตัวได้ 2.7 กิโลกรัม ส่วนการศึกษาของ Yun-Jing Zhang และคณะ<sup>(32)</sup> พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา empagliflozin ขนาด 10 มิลลิกรัม และ 25 มิลลิกรัม สามารถลด FPG ได้ 24.94 mg/dl และ 29.80 mg/dl ตามลำดับ ลด HbA1C ได้ ร้อยละ 0.61 และร้อยละ 0.63 ตามลำดับ และลดน้ำหนักตัวได้ 1.86 กิโลกรัม และ 1.95 กิโลกรัม ตามลำดับ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นจะเห็นได้ว่าเมื่อขนาดยาเพิ่มขึ้น ประสิทธิภาพของการลด FPG HbA1C และน้ำหนักตัวก็จะเพิ่มขึ้น

## ส่วนที่ 2 สรุปผลการวิจัย

จากการวิจัยนี้สรุปได้ว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยา กลุ่ม SGLT-2 inhibitors ได้แก่ ยา dapagliflozin และ empagliflozin มีประสิทธิผลในการชะลอความเสื่อมของไต โดยพิจารณาจากการเกิดค่า eGFR ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 40 เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยา กลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin หรือ empagliflozin ที่มีค่า eGFR เริ่มต้น  $\geq 90$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> อีกทั้งยังพบว่าผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับการรักษาด้วยยา กลุ่ม SGLT-2 inhibitors สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดทั้ง FPG HbA1c และน้ำหนักตัว ได้ดีกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา กลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors

## ส่วนที่ 3 ประโยชน์ที่ได้รับจากการวิจัย

จากการวิจัยนี้จะพบว่า การได้รับยา dapagliflozin และ empagliflozin จะช่วยลดการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีค่าอัตราการกรองของไตระยะที่ 1 ดังนั้นการให้ยา กลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในผู้ป่วยที่มีค่าอัตราการกรองของไตที่ดี จะสามารถชะลอการดำเนินไปของไตได้ดียิ่งขึ้น นอกจากนี้สามารถนำผลลัพธ์ที่ได้มาใช้เพื่อเป็นข้อมูลในการตัดสินใจเลือกให้ยารักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 แบบเฉพาะราย เช่น ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในระดับเป้าหมายได้ มีค่า eGFR อยู่ระหว่าง 30 – 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> และมีค่า UACR ที่สูง หรือผู้ป่วยที่มีค่า eGFR ลดลงเร็วกว่าปกติ ควรได้รับยา กลุ่ม SGLT-2 inhibitors เพื่อชะลอการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง ช่วยลดการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ลดค่าใช้จ่ายในการฟอกไต และลดการเสียชีวิตจากโรคไตได้

## ส่วนที่ 4 ข้อจำกัดการวิจัย

1. การวิจัยนี้ใช้ค่า eGFR สำหรับประเมินการทำงานของไต เนื่องจากทางสถาบันโรคทรวงอกเน้นให้บริการเฉพาะด้านหัวใจและปอดโดยตรง ดังนั้นจึงไม่มีแพทย์เฉพาะทางทางด้านต่อมไร้ท่อ ทำให้การพิจารณาค่าไตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จะพิจารณาจากค่า eGFR เป็นหลัก ซึ่งตามหลักการทางเวชปฏิบัติ ตัวที่บ่งชี้ว่าไตถูกทำลายคือ ปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะ เพื่อหาสัดส่วนปริมาณอัลบูมินต่อครีเอตินินในปัสสาวะ (urine albumin to creatinine ratio; UACR)

2. เนื่องจากฐานข้อมูลของสถาบันโรคทรวงอกไม่มีข้อมูลระยะเวลาการเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ส่งผลให้ขาดข้อมูลระยะเวลาการเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งเป็นปัจจัยหนึ่งที่ส่งผลต่อการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง



3. การวิจัยนี้ทำการเก็บข้อมูลผู้ป่วยตั้งแต่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2557 ซึ่งในขณะนั้นการใช้ยา dapagliflozin และ empagliflozin ยังจำกัดการใช้ในผู้ป่วยที่มีค่า eGFR > 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> ทำให้เกิดความแตกต่างของค่า eGFR ในผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม
4. เนื่องจากสถาบันโรคทรวงอกไม่มีแพทย์เฉพาะทางทางด้านต่อมไร้ท่อ ดังนั้นหากผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีอาการแทรกซ้อน หรือมีอาการคงที่แล้ว ทางโรงพยาบาลจะส่งผู้ป่วยไปรักษาต่อโรงพยาบาลเฉพาะทาง หรือโรงพยาบาลใกล้บ้าน ส่งผลให้การวิจัยนี้ได้ข้อมูลผู้ป่วยไม่ครบ และมีผู้ป่วยส่วนหนึ่งหายไปจากการวิจัย
5. การวิจัยนี้เป็นแบบ real world study ดังนั้นผลการวิจัยที่เกิดขึ้น อาจมีบางส่วนที่ไม่สอดคล้องกับผลการวิจัยของการศึกษาหลักในผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin และ empagliflozin

#### ส่วนที่ 5 ข้อเสนอแนะ

1. การวิจัยนี้เป็นการศึกษาผลลัพธ์ต่อการดำเนินไปของโรคไต ดังนั้นหากที่โรงพยาบาลสามารถวัดปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะได้ ควรใช้ค่า UACR ในการประเมินผลลัพธ์ต่อการดำเนินไปของไต
2. หากจะทำการวิจัยลักษณะแบบนี้ในอนาคต ควรทำข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยไม่ให้เกิดความแตกต่างกัน เพื่อลดอิทธิพลต่อผลการวิจัย โดยการทำให้ propensity score matching
3. การวิจัยนี้เป็นการศึกษาผลลัพธ์ต่อการดำเนินไปของโรคไตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 แบบไม่ได้แบ่งระยะอัตราการกรองของไต (stage eGFR) อย่างละเอียด ดังนั้นหากต้องการทำการวิจัยว่ายาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors จะส่งผลดีต่อการชะลอการเสื่อมของไต ที่อัตราการกรองของไตระยะที่เท่าไร ควรทำการวิเคราะห์แบบ subgroup ของ eGFR ที่ระยะต่างๆ

## รายการอ้างอิง

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K, Shaw JE. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes research and clinical practice*. 2019; 157:107843.
2. International Diabetes Federation: International Diabetes Federation; [Available from: <https://www.diabetesatlas.org/data/en/country/196/th.html>].
3. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clinical diabetes*. 2008; 26(2):77-82.
4. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himmelfarb J, De Boer IH. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2013; 24(2):302-8.
5. สมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน 2560. สมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย. สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ. กรุงเทพฯ: ศรีเมืองการพิมพ์; 2560.
6. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes care*. 2020; 43(Suppl 1):S98-110.
7. Thomas MC, Cherney DZ. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia*. 2018; 61(10):2098-107.
8. Fioretto P, Zambon A, Rossato M, Busetto L, Vettor R. SGLT2 inhibitors and the diabetic kidney. *Diabetes Care*. 2016; 39(Supplement\_2):S165-71.
9. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Furtado RH, Bhatt DL. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet*. 2019; 393(10166):31-9.
10. Bae JH, Park EG, Kim S, Kim SG, Hahn S, Kim NH. Effects of sodium-glucose

cotransporter 2 inhibitors on renal outcomes in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Scientific reports*. 2019; 9(1):1-9.

11. Hirai K, Morino J, Minato S, Kaneko S, Yanai K, Mutsuyoshi Y, Ishii H, Matsuyama M, Kitano T, Shindo M, Aomatsu A. The efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with advanced-stage diabetic kidney disease taking renin-angiotensin system blockers. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2020; 13:215.

12. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015; 373(22):2117-28.

13. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2019; 380(4):347-57.

14. Foundation NK. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. *American Journal of Kidney Diseases*. 2012; 60(5):850-86.

15. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clinical chemistry*. 2002; 48(3):436-72.

16. International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems 10th Revision Thai Modification: สำนักงานกิจการโรงพยาบาล องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึกในพระบรมราชูปถัมภ์.

17. Curtis L. Triplitt, Thomas Repas, Carlos Alvarez. *Pharmacotherapy handbook Tenth edition 2017 Chapter 74 Diabetes Mellitus*; 175 – 188.

18. วีรพงษ์ ศรีศิลป์. Short note pharmacotherapy ฉบับปรับปรุง 2560. ขอนแก่น: โรงพิมพ์คลังนานาวิทยา; 2560. 144 – 148.

19. Caroline S. Zeind, Carvalho, Michael G. *Applied Therapeutics : The Clinical Use of Drugs Eleven edition 2017 Chapter 53 Diabetes Mellitus*; 1111 - 1130.

20. Bodmer M, Meier C, KRahenbuhl ST, Jick SS, Meier CR. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested

case-control analysis. *Diabetes care*. 2008; 31(11):2086-91.

21. Pratipanawatr T, Rawdaree P, Chetthakul T, Bunnag P, Ngarmukos C, Benjasuratwong Y, Leelawatana R, Kosachunhanun N, Plengvidhya N, Deerochanawong C, Suwanwalaikorn S. Thailand Diabetic Registry cohort: predicting death in Thai diabetic patients and causes of death. *J Med Assoc Thai*. 2010; 93(Suppl 3):S12-20.
22. Ngarmukos C, Bunnag P, Kosachunhanun N, Krittiyawong S, Leelawatana R, Prathipanawatr T, Plengvidhya N, Benjasuratwong Y, Suwanwalaikorn S, Deerochanawong C, Chetthakul T. Thailand diabetes registry project: prevalence, characteristics and treatment of patients with diabetic nephropathy. *J Med Assoc Thai*. 2006; 89(Suppl 1):S37-42.
23. Fraser SD, Blakeman T. Chronic kidney disease: identification and management in primary care. *Pragmatic and observational research*. 2016; 7:21.
24. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *The lancet*. 2012; 379(9811):165-80.
25. Stevens LA, Levey AS. Clinical implications of estimating equations for glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*. 2004; 141(12):959-61.
26. Nata N, Rangsin R, Supasyndh O, Satirapoj B. Impaired glomerular filtration rate in type 2 diabetes mellitus subjects: a Nationwide Cross-Sectional Study in Thailand. *Journal of Diabetes Research*. 2020;2020.
27. Kazancıoğlu R. Risk factors for chronic kidney disease: an update. *Kidney international supplements*. 2013; 3(4):368-71.
28. Delanaye P, Scheen AJ. Preventing and treating kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2019; 20(3):277-94.
29. de Boer IH, Caramori ML, Chan JC, Heerspink HJ, Hurst C, Khunti K, Liew A, Michos ED, Navaneethan SD, Olowu WA, Sadosky T. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney international*. 2020; 98(4):S1-15.
30. Hsia DS, Grove O, Cefalu WT. An update on SGLT2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2017; 24(1):73.
31. Chilton RJ. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on the

cardiovascular and renal complications of type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2020; 22(1):16-29.

32. Zhang YJ, Han SL, Sun XF, Wang SX, Wang HY, Liu X, Chen L, Xia L. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*. 2018; 97(43).

33. List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2009; 32(4):650-7.

34. Milder TY, Stocker SL, Abdel Shaheed C, McGrath-Cadell L, Samocha-Bonet D, Greenfield JR, Day RO. Combination therapy with an SGLT2 inhibitor as initial treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical medicine*. 2019; 8(1):45.

35. 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.

36. Riser Taylor S, Harris KB. The clinical efficacy and safety of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors in adults with type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2013; 33(9):984-99.

37. Deerochanawong C, Chan SP, Matawaran BJ, Sheu WH, Chan J, Man NH, Suastika K, Khoo CM, Yoon KH, Luk A, Mithal A. Use of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus and multiple cardiovascular risk factors: An Asian perspective and expert recommendations. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2019; 21(11):2354-67.

38. Vergara A, Jacobs-Cacha C, Soler MJ. Sodium-glucose cotransporter inhibitors: beyond glycaemic control. *Clinical Kidney Journal*. 2019; 12(3):322-5.

39. Neuen BL, Young T, Heerspink HJ, Neal B, Perkovic V, Billot L, Mahaffey KW, Charytan DM, Wheeler DC, Arnott C, Bompont S. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2019; 7(11):845-54.

40. Takeuchi M, Ogura M, Minoura T, Inagaki N, Kawakami K. Comparative effectiveness of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other classes of

glucose-lowering medications on renal outcome in type 2 diabetes. In Mayo Clinic Proceedings 2020 (Vol. 95, No. 2, pp. 265-273). Elsevier.

41. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016; 375(4):323-34.
42. Fadini GP, Solini A, Manca ML, Penno G, Gatti A, Anichini R, Del Prato S, Avogaro A, DARWIN-T2D Network. Effectiveness of dapagliflozin versus comparators on renal endpoints in the real world: a multicentre retrospective study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2019; 21(2):252-60.
43. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, Murphy SA, Heerspink HJ, Zelniker TA, Dwyer JP, Bhatt DL. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2019; 7(8):606-17.
44. Heerspink HJ, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JF, McMurray JJ, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*. 2020; 383(15):1436-46.
45. Lin YH, Huang YY, Hsieh SH, Sun JH, Chen ST, Lin CH. Renal and glucose-lowering effects of empagliflozin and dapagliflozin in different chronic kidney disease stages. *Frontiers in Endocrinology*. 2019; 10:820.
46. Roscioni SS, Heerspink HJ, De Zeeuw D. The effect of RAAS blockade on the progression of diabetic nephropathy. *Nature Reviews Nephrology*. 2014; 10(2):77-87.
47. Ruggenenti P, Cravedi P, Remuzzi G. The RAAS in the pathogenesis and treatment of diabetic nephropathy. *Nature Reviews Nephrology*. 2010; 6(6):319-30.
48. Vejakama P, Thakkinstian A, Lertrattananon D, Ingsathit A, Ngarmukos C, Attia J. Reno-protective effects of renin-angiotensin system blockade in type 2 diabetic patients: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetologia*. 2012; 55(3):566-78.
49. Wang K, Hu J, Luo T, Wang Y, Yang S, Qing H, Cheng Q, Li Q. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-

cause mortality and renal outcomes in patients with diabetes and albuminuria: a systematic review and meta-analysis. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2018; 43(3):768-79.

50. Bausell RB, Li YF. *Power analysis for experimental research: a practical guide for the biological, medical and social sciences*. Cambridge University Press; 2002.

51. Bujang MA, Sa'at N, Bakar TM. Sample size guidelines for logistic regression from observational studies with large population: emphasis on the accuracy between statistics and parameters based on real life clinical data. *The Malaysian journal of medical sciences: MJMS*. 2018; 25(4):122.

52. Ku EJ, Lee DH, Jeon HJ, Oh TK. Empagliflozin versus dapagliflozin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin, glimepiride and dipeptidyl peptide 4 inhibitors: a 52-week prospective observational study. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2019; 151:65-73.

53. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Bmj*. 2000; 321(7258):405-12.





ภาคผนวก



**ภาคผนวก ก**  
**การคำนวณขนาดตัวอย่างการวิจัย**

**1. การคำนวณขนาดตัวอย่างด้วยโปรแกรม Power analysis for experimental research**

อ้างอิงจากการศึกษาของ Lin และคณะ<sup>(45)</sup> ปีพ.ศ. 2562 เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective study) โดยศึกษาประสิทธิภาพของยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors เปรียบเทียบกับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่น ต่ออัตราการกรองของไต (eGFR) ในแต่ละระยะของโรคไตเรื้อรัง เพื่อ ประเมินการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไต รวมถึงค่า eGFR ที่ลดลงมากกว่าร้อยละ 40 ภายในระยะเวลา 1 ปี และการเกิดไตวายเฉียบพลัน (Acute kidney injury) ที่สัมพันธ์กับการเข้าโรงพยาบาล พบความแตกต่างของค่า eGFR ก่อนและหลังได้รับยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors เท่ากับ 2.554 ml/min/1.73m<sup>2</sup> และความแตกต่างของค่า eGFR ก่อนและหลังได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่นเท่ากับ 4.898 ml/min/1.73m<sup>2</sup>

วิเคราะห์แบบ repeated measures ANOVA โดยกำหนดให้  $p = 0.05$ ,  $SD = 1$ , A1 (SGLT-2 inhibitors); B1 = 0, B2 = 2.554 และ A2 (non-SGLT-2 inhibitors); B1 = 0, B2 = 4.898 พบว่าจำนวนตัวอย่างที่คำนวณได้เท่ากับ 250 รายต่อกลุ่ม ได้ power = 1 เพื่อการสูญหายระหว่างการวิจัยร้อยละ 20 ฉะนั้นจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ในการวิจัยต่อกลุ่มประมาณ 300 รายสรุปผู้ป่วยที่ต้องใช้ในการวิจัยนี้เท่ากับ 900 ราย

**2. การคำนวณขนาดตัวอย่างสำหรับ logistic regression**

อ้างอิงจากการศึกษาของ Adam และคณะ<sup>(51)</sup> ปีพ.ศ. 2561 พบว่าการประมาณขนาดตัวอย่างน้อยที่สุดสำหรับ logistic regression จะใช้สูตร  $n = 100 + 50i$  (i คือ จำนวนของตัวแปรอิสระ) ในงานวิจัยนี้เท่ากับ 12 คือ 1) อายุ  $\geq 60$  ปี 2) ความดันโลหิต  $\geq 140/90$  มิลลิเมตรปรอท (mmHg) 3) ค่าระดับน้ำตาลในเลือด เมื่องดอาหารมาแล้วอย่างน้อย 8 ชั่วโมง (FPG)  $\geq 130$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dl) 4) ค่าระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือดช่วง 2-3 เดือนที่ผ่านมา (HbA1C)  $>7\%$  5) การสูบบุหรี่ 6) ค่าดัชนีมวลกาย (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> 7) การได้รับยา dapagliflozin หรือ empagliflozin 8) การได้รับยาในกลุ่ม angiotensin-converting-enzyme inhibitor (ACEI) 9) การได้รับยาในกลุ่ม angiotensin-receptor blocker (ARB) 10) ผู้ป่วยที่มีค่าอัตราการกรองของไต (eGFR) ระยะที่ 1 คือ eGFR  $\geq 90$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> 11) ผู้ป่วยที่มีค่าอัตราการกรองของไต (eGFR) ระยะที่ 2 คือ eGFR 60 - 89 ml/min/1.73m<sup>2</sup> และ 12) ผู้ป่วยที่มีค่าอัตราการกรองของไต (eGFR) ระยะที่ 3a ถึง 4 คือ eGFR 15 - 59 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ดังนั้นจำนวนตัวอย่างที่ใช้ในงานวิจัยนี้คือ  $n = 100 + (50 \times 12)$  เท่ากับ 700 ราย

ภาคผนวก ข  
แบบเก็บข้อมูลงานวิจัย

Case No. ....

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (ครั้งแรกที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors)

เพศ	<input type="radio"/> ชาย	<input type="radio"/> หญิง	อายุ.....ปี		
น้ำหนัก	.....kg.	ส่วนสูง.....cm.	BMI.....kg/m <sup>2</sup>	BP	..... mmHg
FPG	.....mg/dl	HbA1C	.....%		
eGFR	.....ml/min/1.73m <sup>2</sup>	Scr	.....mg/dl		

ส่วนที่ 2 ประวัติการรักษาและปัจจัยเสี่ยง

ประวัติทางสังคม		
สูบบุหรี่	<input type="radio"/> สูบ .....	<input type="radio"/> ไม่สูบ
โรคประจำตัว		
Hypertension:	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Yes
Diabetes Mellitus:	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Yes
Chronic kidney disease	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Yes stage.....
Currently On Dialysis:	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Yes
Other.....		

## Medications :




กลุ่มยา	ชื่อยา	ขนาดยา	วิธีใช้
SGLT-2 inhibitors	Dapagliflozin		
	Empagliflozin		
Antidiabetic			
ACEI / ARBs			

## Outcome




ข้อมูลที่เก็บ	Date.....	Date.....	Date.....	Date.....	Date.....	Date.....	Date.....
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )							
Serum creatinine (mg/dl)							
FPG (mg/dl)							
HbA1C (%)							
Body weight (kg)							
BP (mmHg)							

ผู้บันทึกข้อมูล

ภาคผนวก ค  
เอกสารรับรองโครงการวิจัย

 กรมการแพทย์ สถาบันโรคทรวงอก คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยเกี่ยวกับมนุษย์ สถาบันโรคทรวงอก กระทรวงสาธารณสุข 74 ถนนติวานนท์ อำเภอเมือง จังหวัดนนทบุรี 11000 โทร 02-547-0999 ต่อ 30219	COA No. 115/2563 REC No. 138/2563
<b>เอกสารรับรองโครงการวิจัย</b>	
คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยเกี่ยวกับมนุษย์ สถาบันโรคทรวงอก ดำเนินการให้การรับรองโครงการวิจัยตาม แนวทางหลักจริยธรรมการวิจัยเกี่ยวกับคนที่เป็นมาตรฐานสากลได้แก่ Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guideline และ International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice หรือ ICH-GCP	
<b>ชื่อโครงการ</b>	: "การเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors กับยาอกระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มอื่น ต่อการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2" (Comparison of effectiveness between SGLT-2 inhibitors and non-SGLT-2 inhibitors for progression of chronic kidney disease in type 2 diabetes mellitus)
<b>หัวหน้าโครงการวิจัย</b>	: นางสาวอภิสร่า ประชาโชติกุล
<b>สังกัดหน่วยงาน</b>	: กลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันโรคทรวงอก
<b>วิธีทบทวน</b>	: แบบเร็ว
<b>รายงาน</b>	: ส่งรายงานความก้าวหน้าอย่างน้อย 1 ครั้ง/ปี หรือ ส่งรายงานฉบับสมบูรณ์
<b>ความก้าวหน้า</b>	: หากดำเนินโครงการเสร็จสิ้นก่อน 1 ปี
<b>เอกสารที่ได้รับการรับรอง:</b>	
1. หนังสือบันทึกข้อความ เรื่อง ขอส่งโครงการวิจัยเพื่อพิจารณาจริยธรรมการวิจัย (Initial protocol submission) ที่ สธ 0316 ลงวันที่ 15 กรกฎาคม 2563	
2. แบบยื่นขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย (Submission form for Ethical Review) AF 06-02/01.0	
3. แบบฟอร์มการประเมินโดยผู้วิจัย (Self Assessment for PI) AF 09-01/01.0	
4. แบบฟอร์มขอยกเว้นการขอความยินยอม (Waiver of informed consent)	
5. ประกาศบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร เรื่อง อนุมัติหัวข้อวิทยานิพนธ์และแต่งตั้งอาจารย์ที่ปรึกษา วิทยานิพนธ์ เกษลภร รองศาสตราจารย์ ดร.มนัส พงศ์ชัยเดชา อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก และเกษลภร ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ปิยรัตน์ พิมพ์ลิ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	
6. แบบเสนอหัวข้อเรื่อง และ โครงร่างวิทยานิพนธ์	
7. แบบเก็บข้อมูลงานวิจัย	
8. แบบสรุปโครงการวิจัยโดยย่อเพื่อขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยเกี่ยวกับมนุษย์ สถาบันโรคทรวงอก	
9. เอกสารรับรองการฝึกอบรม GCP Training	
10. อิเล็กทรอนิกส์ไฟล์ข้อมูลการวิจัย	
<b>ลงนาม</b> :  (นายแพทย์ธรรมรัฐ นันทแคนสุวรรณ) ประธานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยเกี่ยวกับมนุษย์ สถาบันโรคทรวงอก	<b>ลงนาม</b> :  (นายแพทย์บุญจง แซ่จิ้ง) เลขาธิการคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยเกี่ยวกับมนุษย์ สถาบันโรคทรวงอก
<b>วันที่ยอมรับ</b> : 31 ก.ค. 2563	<b>วันที่หมดอายุ</b> : 30 ก.ค. 2564
ทั้งนี้ การรับรองนี้มีเงื่อนไขข้อดังที่ระบุไว้ด้านหลังทุกข้อ (ดูด้านหลังของเอกสารรับรองโครงการวิจัย)	

## เอกสารรับรองโครงการวิจัย (ฉบับต่ออายุ)

	COA No. 087/2564 REC No. 138/2563
 <p style="text-align: center;"><b>คณะกรรมการแพทย์ สถาบันโรคทรวงอก</b></p> <p style="text-align: center;"><b>คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยเกี่ยวกับมนุษย์ สถาบันโรคทรวงอก</b></p> <p style="text-align: center;"><b>กระทรวงสาธารณสุข</b></p> <p style="text-align: center;"><b>74 ถนนติวานนท์ อำเภอเมือง จังหวัดนนทบุรี 11000</b></p> <p style="text-align: center;"><b>โทร 02-547-0999 ต่อ 30219</b></p>	
<b>หนังสือรับรองเอกสารที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย</b>	
<p>คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยเกี่ยวกับมนุษย์ สถาบันโรคทรวงอก ดำเนินการให้การรับรองเอกสารที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยตามแนวทางหลักจริยธรรมการวิจัยในคนที่เป็นมาตรฐานสากล ได้แก่ Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guideline และ International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice หรือ ICH-GCP</p>	
<b>ชื่อโครงการ</b>	: *การเปรียบเทียบประสิทธิผลของยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors กับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มอื่นต่อการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2* (Comparison of effectiveness between SGLT-2 inhibitors and non-SGLT-2 inhibitors for progression of chronic kidney disease in type 2 diabetes mellitus)
<b>รหัสโครงการ</b>	: REC 138/2563 หรือ CRC-63-071
<b>หัวหน้าโครงการวิจัย</b>	: นางสาวอภิสร่า ประชาโชติกุล
<b>สังกัดหน่วยงาน</b>	: กลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันโรคทรวงอก
<b>รายงานความก้าวหน้า</b>	: ส่งรายงานความก้าวหน้าอย่างน้อย 1 ครั้ง/ปี หรือ ส่งรายงานฉบับสมบูรณ์หากดำเนินโครงการเสร็จสิ้นก่อน 1 ปี
<b>เอกสารที่ได้รับการรับรอง :</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. บันทึกข้อความ แบบเอกสารที่ CCT REC 02 เรื่อง ขอส่งต่ออายุโครงการวิจัย ที่ สร 0316/PHD 451/2564 ลงวันที่ 22 มิถุนายน 2564</li> <li>2. แบบรายงานความก้าวหน้าโครงการวิจัย (Progress Report Form) AF 13-01/01.0</li> <li>3. สำเนาเอกสารรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยเกี่ยวกับมนุษย์ สถาบันโรคทรวงอก เลขที่ 115/2563 รับรองวันที่ 31 กรกฎาคม 2563 หมดอายุวันที่ 30 กรกฎาคม 2564</li> <li>4. อีเมลทราเชนนิคส์ไฟล์ข้อมูลโครงการวิจัย</li> </ol>	
<b>ลงนาม :</b>	<b>ลงนาม :</b>
 (นายแพทย์จรรยาวัชร จีระแดนสุวรรณ) ประธานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยเกี่ยวกับมนุษย์ สถาบันโรคทรวงอก	 (นายแพทย์บุญจง แซ่จิ่ง) เลขานุการคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยเกี่ยวกับมนุษย์ สถาบันโรคทรวงอก
<b>วันที่รับรอง :</b>	<b>หมดอายุวันที่ :</b>
<b>31 ก.ค. 2564</b>	<b>30 ก.ค. 2565</b>
<p>ทั้งนี้ การรับรองนี้มีเงื่อนไขดังต่อไปนี้ในหนังสือแนบ (ดูด้านหลังของเอกสารรับรองโครงการวิจัย)</p>	

## ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	อภิสร่า ประชาโชติกุล
วัน เดือน ปี เกิด	4 มกราคม 2533
สถานที่เกิด	กรุงเทพมหานคร
วุฒิการศึกษา	เกสัชศาสตรบัณฑิต มหาวิทยาลัยศิลปากร
ที่อยู่ปัจจุบัน	39/78 หมู่บ้านสิริกานต์ ต.บางแม่นาง อ.บางใหญ่ จ.นนทบุรี 11140

