

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยากลุ่มออกฤทธิ์ยับยั้ง Sodium-Glucose Cotransporter 2 ในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวและโรคไตเรื้อรังที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน The Efficacy and Safety of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Non-diabetic Heart Failure and Chronic Kidney Disease

นิพนธ์ปริทัศน์

รศ.มี สิริประไพพงษ์ และ เฉลิมพล ศรีสุวรรณ*

ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล บางกอกน้อย กรุงเทพมหานคร 10700

*Corresponding author: chalermporn_franky@hotmail.com

วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2568;20(3):326-333.

Review Article

Russamee Leephaphaiwong and Chalermpon Srisuwan*

Department of Pharmacy, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkoknoi, Bangkok, 10700, Thailand

*Corresponding author: chalermporn_franky@hotmail.com
Thai Pharmaceutical and Health Science Journal 2025;20(3):326-333.

บทคัดย่อ

ยากลุ่มออกฤทธิ์ยับยั้ง sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2 inhibitors) เป็นยาลดระดับน้ำตาลในเลือดที่ได้รับการรับรองให้ใช้รักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึมกลับของน้ำตาลที่ไตส่วน proximal tubule ทำให้ขับน้ำตาลออกทางปัสสาวะและระดับน้ำตาลในเลือดลดลง ปัจจุบันพบว่ายา SGLT2 inhibitors มีประโยชน์ในผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคเบาหวานด้วย ได้แก่ ผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวและผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ยา SGLT2 inhibitors ลดอัตราการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยโรคหัวใจล้มเหลวและลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวทั้งชนิดที่มีค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายน้อยกว่าร้อยละ 40 และมากกว่าร้อยละ 40 ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก นอกจากนี้ ยังชะลอความเสื่อมของไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอกได้เช่นกัน ผลดีทางด้านหัวใจและหลอดเลือดและทางไตนี้มีมากกว่าความเสี่ยงต่อการเกิดอันตรายจากยา ยา SGLT2 inhibitors ก่อนข้างปลอดภัย ทนต่อยาได้ดี และไม่ก่ออาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง ข้อมูลการใช้ยา SGLT2 inhibitors ในผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคเบาหวานมีอยู่จำกัด บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อรวบรวมข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา SGLT2 inhibitors ในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวและผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน เพื่อการดูแลผู้ป่วยทางคลินิก

คำสำคัญ: ยากลุ่มออกฤทธิ์ยับยั้ง; sodium-glucose cotransporter 2; โรคหัวใจล้มเหลว; โรคไตเรื้อรัง; ผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน

Abstract

Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2 inhibitors) are widely used to treat type 2 diabetes mellitus (T2DM). SGLT2 inhibitors inhibit the reabsorption of glucose at the proximal tubule resulting in increased glucosuria and reduced blood glucose. At present, SGLT2 inhibitors also benefit non-diabetic patients, e.g., heart failure and chronic kidney diseases. SGLT2 inhibitors significantly reduce hospitalization for heart failure and cardiovascular death in heart failure patients both with reduced and preserved reduced ejection fraction compared with placebo. In addition, SGLT2 inhibitors also significantly delay chronic kidney progression in chronic kidney disease patients compared with placebo. These cardiovascular and renal protective benefits of SGLT2 inhibitors outweigh risk. SGLT2 inhibitors are generally safe, well-tolerated and not associated with serious adverse events. Studies on benefits of SGLT2 inhibitors in non-diabetic patients are limited. The objective of this study is to review the efficacy and safety of SGLT2 inhibitors among non-diabetic heart failure and chronic kidney disease patients with the summary for clinical practice.

Keywords: sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors; heart failure; chronic kidney disease; non-diabetic patients

Editorial note

Manuscript received in original form: April 26, 2025;

Revision notified: June 5, 2025;

Revision completed: June 23, 2025;

Accepted in final form: June 23, 2025;

Published online: September 30, 2025.

Journal website: <http://ejournals.swu.ac.th/index.php/pharm/index>

บทนำ

ยากลุ่มออกฤทธิ์ยับยั้ง sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2 inhibitors) หรือ gliflozins เริ่มต้นพัฒนาขึ้นเพื่อใช้เป็นยาลดระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการดูดซึมกลับของน้ำตาลที่ไตส่วน proximal tubule ทำให้น้ำตาลถูกขับออกทางปัสสาวะและระดับน้ำตาลในเลือดลดลง ต่อมาพบผลดีว่ายา SGLT2 inhibitors สามารถลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดที่รุนแรง (major adverse cardiovascular events; MACE) และชะลอการดำเนินไปของโรคไต (major adverse renal events; MARE) ได้ จึงเกิดการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา SGLT2 inhibitors ในกลุ่ม

ผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวและผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในเวลาต่อมา ผลจากการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial; RCT) ขนาดใหญ่หลายการศึกษาพบว่ายา SGLT2 inhibitors ลดอัตราการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยโรคหัวใจล้มเหลว (heart failure hospitalization; HHF) และลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular death; CV death) ในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว¹⁻⁴ และสามารถชะลอการดำเนินไปของโรคไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้^{5,6}

ยา SGLT2 inhibitors มีทั้งหมด 4 ชนิด ได้แก่ canagliflozin dapagliflozin empagliflozin และ ertugliflozin ยาทั้ง 4 ชนิดได้รับ

การรับรองจากองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา (US Food and Drug Administration; US FDA) สำหรับรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ปัจจุบันมีเพียงยา dapagliflozin และยา empagliflozin ที่ได้รับการรับรองเพิ่มเติมสำหรับรักษาโรคหัวใจล้มเหลวและโรคไตเรื้อรังด้วย แนวทางการรักษาโรคหัวใจล้มเหลวตาม American Heart Association/American College of Cardiology/ Heart Failure Society of America (ACC/AHA/HFSA) ปี ค.ศ. 2022⁷ และ European Society of Cardiology (ESC) ปี ค.ศ. 2023⁸ ได้แนะนำให้พิจารณาเริ่มใช้ยา SGLT2 inhibitors ในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวครอบคลุมทุกระดับของค่า ejection fraction (EF) ที่ไม่มีข้อห้ามใช้เพื่อลดอัตราการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยโรคหัวใจล้มเหลวและลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคทางหัวใจและหลอดเลือด โดยใช้เสริมกับยารักษาโรคหัวใจล้มเหลวตามมาตรฐานและสามารถใช้ได้ทั้งในผู้ป่วยที่เป็นและไม่ใช่โรคเบาหวาน และแนวทางการรักษาโรคไตเรื้อรังตาม Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) ปี ค.ศ. 2024⁹ ได้แนะนำให้พิจารณาเริ่มใช้ยา SGLT2 inhibitors ในผู้ป่วยไตเรื้อรังทุกรายที่ไม่มีข้อห้ามใช้ เพื่อชะลอความเสื่อมของไตและลดความเสี่ยงของโรคทางหัวใจและหลอดเลือด สามารถใช้ได้ทั้งในผู้ป่วยที่เป็นและไม่ใช่โรคเบาหวานและทั้งที่มีหรือไม่มีภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะ อย่างไรก็ตาม ข้อมูลยา SGLT2 inhibitors ในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวและผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ไม่ใช่โรคเบาหวานยังมีอยู่จำกัด บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อรวบรวมข้อมูลประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา SGLT2 inhibitors ในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวและผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ไม่ใช่โรคเบาหวานและนำมาสรุปเพื่อใช้ในการดูแลผู้ป่วยทางคลินิก

กลไกการออกฤทธิ์ของยา SGLT2 inhibitors

Sodium-glucose cotransporter (SGLT) เป็นโปรตีนขนส่งน้ำตาล ทำหน้าที่รับผิดชอบการดูดน้ำตาลที่กรองผ่านโกลเมอรูลัสกลับเข้าสู่กระแสเลือด ประกอบด้วย SGLT1 และ SGLT2 โดย SGLT2 พบมากที่ไตบริเวณ proximal tubule ส่วนต้น (S1 และ S2) มีความสามารถในการดูดกลืนน้ำตาลได้ประมาณร้อยละ 90 น้ำตาลส่วนที่เหลืออีกร้อยละ 10 จะถูกดูดกลืนเข้ากระแสเลือดผ่าน SGLT1 ที่ไตบริเวณ proximal tubule ส่วน S3 การดูดกลืนน้ำตาลที่ไตส่วน proximal tubule นี้เป็นการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดตามภาวะปกติของร่างกายจึงไม่พบน้ำตาลในปัสสาวะ เมื่อใดที่ร่างกายมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงเกิน 180 - 200 มก./เดซิลิตรหรือเทียบเท่าระดับน้ำตาลในปัสสาวะสูงมากกว่า 350 มก./นาที่/1.73 ตร.ม ซึ่งเกินกำลังความสามารถในการดูดกลืนน้ำตาลของไต (T_{max}) จะทำให้น้ำตาลถูกขับออกทางปัสสาวะ ในภาวะที่น้ำตาลในเลือดสูงนี้ไตจะมีการปรับตัวด้วยการเพิ่มจำนวน SGLT2 cotransporter เพื่อเพิ่มการดูดกลืนน้ำตาลให้มากขึ้น ขั้นตอนนี้

เป็นการเพิ่มการใช้พลังงานและออกซิเจนของเซลล์ประกอบกลับภาวะน้ำตาลในปัสสาวะที่มากเกินไป (glucotoxicity) จะกระตุ้นกระบวนการอักเสบส่งผลให้เซลล์ไตถูกทำลายซึ่งเร่งการดำเนินไปสู่โรคไตจากเบาหวาน (diabetic kidney disease) ในที่สุด

ยา SGLT2 inhibitors ออกฤทธิ์หลักโดยจับกับโปรตีนขนส่ง SGLT2 ที่ไต มีผลยับยั้งการดูดกลืนของน้ำตาลทำให้น้ำตาลถูกขับออกทางปัสสาวะ (glucosuria) และระดับน้ำตาลในเลือดลดลง การขับน้ำตาลออกทางปัสสาวะนี้จะขึ้นกับระดับน้ำตาลในเลือดแต่ไม่ขึ้นกับภาวะการหลังอินซูลินของร่างกายจึงไม่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ พบว่ายาลดน้ำตาลเฉลี่ยสะสม (hemoglobin A1C; HbA1C) ได้ร้อยละ 0.5 ถึง 1¹⁰

กลไกการออกฤทธิ์ของยา SGLT2 inhibitors ที่เชื่อว่าทำให้ยา มีผลดีทั้งทางด้านหัวใจและหลอดเลือดและทางด้านไตแม้ในผู้ป่วยที่ไม่ใช่โรคเบาหวานคาดว่าน่าจะมาจากหลายกลไกที่นอกเหนือไปจากฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือด¹⁰⁻¹³ โดยหนึ่งในกลไกที่ทำให้ยา มีผลดีทางด้านหัวใจและหลอดเลือดเชื่อว่ามาจากฤทธิ์ขับโซเดียมออกทางปัสสาวะ (natriuresis) กล่าวคือ นอกจากยา SGLT2 inhibitors จะยับยั้งการดูดกลืนน้ำตาลแล้วยังมีผลยับยั้งการดูดกลืนของโซเดียมที่ไตด้วย ทำให้มีปริมาณโซเดียมถูกขับออกทางปัสสาวะมากขึ้น ปัสสาวะจึงมีความเข้มข้นมากขึ้น (osmolality) เป็นผลให้น้ำ osmosis เข้ามาในท่อไตทำให้มีปริมาณปัสสาวะมากขึ้น (osmotic diuresis) ส่งผลให้ปริมาตรสารน้ำในร่างกาย (plasma volume) ลดลง เป็นผลให้ความดันโลหิตลดลง กลไกนี้ยังส่งผลดีต่อการลด preload และ afterload และยังช่วยลด volume overload ต่อการทำงานของหัวใจได้อีกด้วย

กลไกการขับน้ำออกจากร่างกายและการขับน้ำตาลออกทางปัสสาวะของยานี้ทำให้ร่างกายเปลี่ยนแหล่งของพลังงานจากการใช้น้ำตาลไปเป็นการกระตุ้นให้ไขมันเป็นแหล่งพลังงานมากขึ้น ส่งผลให้น้ำหนักตัวลดลงและระดับไขมันในเลือดดีขึ้น ระดับคีโตนในเลือดมากขึ้นทำให้ประสิทธิภาพการทำงานของหัวใจดีขึ้น นอกจากนี้ยา SGLT2 inhibitors ยังมีผลโดยตรงต่อหัวใจด้วยโดยสามารถลดการหลั่งไซโตไคน์ (pro-inflammatory cytokines) ที่ทำให้เกิดกระบวนการอักเสบและลดภาวะเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) ทำให้การทำงานของเซลล์ดีขึ้น (mitochondrial function) ลดการทำลายเซลล์บุผนังหลอดเลือด (endothelial cell) และกล้ามเนื้อหัวใจ (myocardial tissue) เป็นผลให้หลอดเลือดและหัวใจทำงานเป็นปกติ ป้องกันการเปลี่ยนแปลงที่ไม่พึงประสงค์ของโครงสร้างของหัวใจ (cardiac remodeling) ลดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจโต (cardiac hypertrophy) และลดภาวะพังผืดในกล้ามเนื้อหัวใจ (cardiac fibrosis) ยา มีผลยับยั้ง sodium-hydrogen (Na^+/H^+) exchanger 1 (NHE1) ทำให้ลดการสะสมแคลเซียมในกล้ามเนื้อหัวใจ ส่งผลให้หัวใจคลายตัวดีขึ้น ลดการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (arrhythmia) อีกทั้งยายังมีผลเพิ่ม erythropoietin ทำให้ออกซิเจนไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจได้มากขึ้นด้วย การยับยั้งการกระตุ้นการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติ (sympathetic

nervous system; SNS) ช่วยให้การการทำงานของหัวใจทำให้หัวใจไม่ต้องทำงานหนักโดยลดแรงบีบตัวของหัวใจ ลดการเต้นของหัวใจและลดความดันโลหิตเป็นอีกกลไกหนึ่งที่ทำให้ยาามีผลดีทางด้านหัวใจและหลอดเลือด^{10,11} ส่วนกลไกที่ทำให้ยาามีผลดีทางไตเชื่อว่ามาจากหลายกลไก

นอกเหนือจากฤทธิ์ glucosuria แล้ว ฤทธิ์ natriuresis ของยาทำให้มีปริมาณโซเดียมมายังไตส่วน macula densa มากขึ้น เกิดการกระตุ้น tubuloglomerular feedback (TGF) ซึ่งเป็นกลไกย้อนกลับจากท่อไตที่ช่วยควบคุมปริมาณเลือดที่เข้าโกลเมอรูลัสทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดไตขาเข้า (afferent arteriole) ปริมาณเลือดที่ไหลเข้าไต (renal blood flow) จึงลดลง ส่งผลให้ลดภาวะอัตราการกรองของไตสูงกว่าปกติ (glomerular hyperfiltration) และลดความดันในไต (intraglomerular pressure) จึงช่วยชะลอการเสื่อมของไตได้ และเชื่อว่าด้วยกลไกนี้ยังเป็นผลให้ลดภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะ (albuminuria) ได้ด้วย อย่างไรก็ตามสามารถพบการลดลงของอัตราการกรองของไต (estimated Glomerular Filtration Rate; eGFR) ได้โดยเฉพาะในช่วงแรกหลังได้รับยาและสามารถกลับดีขึ้นได้เมื่อหยุดยา^{10,12,13} นอกจากนี้ ยังพบว่ายายังมีผลโดยตรงต่อไตด้วยโดยสามารถลดกระบวนการอักเสบและลดภาวะเครียดออกซิเดชัน ทำให้ลดการบาดเจ็บของเนื้อไตและยายังมีผลเพิ่ม erythropoietin ทำให้ออกซิเจนไปเลี้ยงไตได้มากขึ้นด้วย¹⁰ (ดังรูปที่ 1)

ประสิทธิภาพของยา SGLT2 inhibitors ในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน

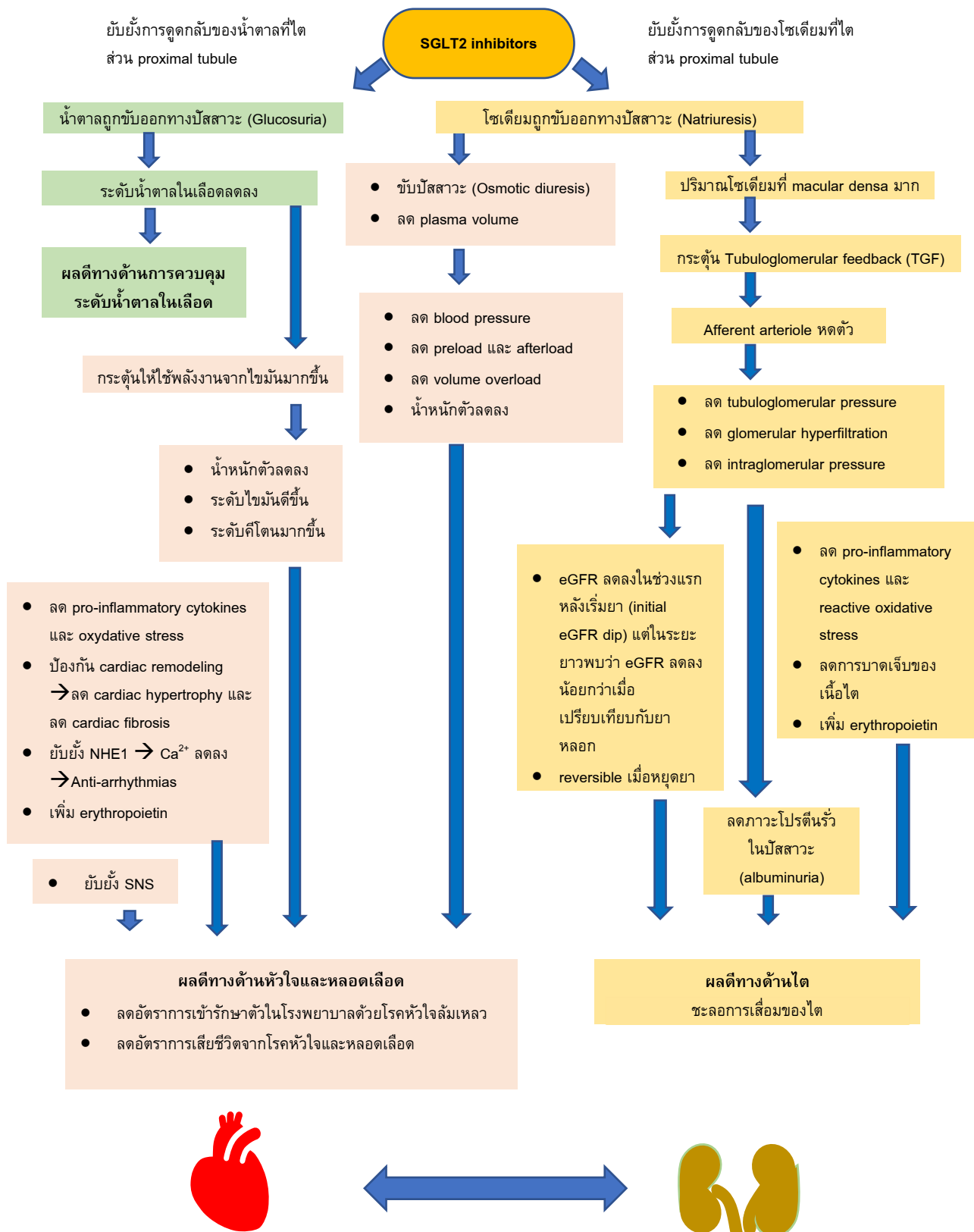
ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา SGLT2 inhibitors ต่อผลทางด้านหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวที่ไม่เป็นเบาหวานเริ่มต้นจากการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวชนิดที่มีค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายน้อยกว่าร้อยละ 40 (heart failure with reduced ejection fraction; HFrEF) โดยจากการศึกษาของ DAPA-HF¹ ซึ่งเป็น RCT ขนาดใหญ่ ศึกษาเปรียบเทียบผลทางด้านหัวใจและหลอดเลือดระหว่างยา dapagliflozin ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวันกับยาหลอก พบว่ายา dapagliflozin ลดผลลัพธ์รวมหลักของการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยโรคหัวใจล้มเหลวและการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือร้อยละ 26 (HR = 0.74, 95% CI = 0.65 - 0.85, P-value < 0.001) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกและเมื่อวิเคราะห์ตามสถานะโรคเบาหวานพบว่ายา dapagliflozin ลดผลลัพธ์รวมหลักนี้ได้เช่นกันทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน (HR = 0.75, 95% CI = 0.63 - 0.90) และผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน (HR = 0.73, 95% CI = 0.60 - 0.88)

ต่อมาจากการศึกษาของ EMPEROR-Reduced² ซึ่งเป็น RCT ขนาดใหญ่ศึกษาเปรียบเทียบผลทางด้านหัวใจและหลอดเลือดระหว่างยา empagliflozin ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวันกับยาหลอก

พบว่ายา empagliflozin ลดผลลัพธ์รวมหลักของการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยโรคหัวใจล้มเหลวและการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือร้อยละ 25 (HR = 0.75, 95% CI = 0.65 - 0.86, P-value < 0.001) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก และเมื่อวิเคราะห์ย่อยพบว่ายา empagliflozin ลดผลลัพธ์รวมหลักนี้ได้ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน (HR = 0.72, 95% CI = 0.60 - 0.87) และผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน (HR = 0.78, 95% CI = 0.64 - 0.97) เช่นเดียวกับ DAPA-HF เมื่อนำข้อมูลจากทั้ง DAPA-HF และ EMPEROR-Reduced มาวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) พบว่ายา dapagliflozin และยา empagliflozin ลดอัตราการเสียชีวิตโดยรวม (HR = 0.87, 95% CI = 0.77 - 0.98, P-value = 0.018) และลดความเสี่ยงของการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยโรคหัวใจล้มเหลวหรือลดการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR = 0.74, 95% CI = 0.68 - 0.82, P-value < 0.0001) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก และที่สำคัญคือพบผลดีด้านการลดการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยโรคหัวใจล้มเหลวหรือลดการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดนี้ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน (HR = 0.74, 95% CI = 0.65 - 0.84, P-value < 0.0001) และผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน (HR = 0.75, 95% CI = 0.65 - 0.87, P-value < 0.0001) ด้วย¹⁴

จากนั้นจึงขยายการศึกษามายังกลุ่มผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวชนิดที่มีค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายมากกว่าร้อยละ 40 (heart failure with preserved ejection fraction; HFpEF) โดยจากการศึกษาของ EMPEROR-Preserved³ ซึ่งเป็น RCT ขนาดใหญ่ เช่นเดียวกับ EMPEROR-Reduced ศึกษาเปรียบเทียบผลทางด้านหัวใจและหลอดเลือดระหว่างยา empagliflozin ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวันกับยาหลอก พบว่านอกจากผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวชนิด HFpEF แล้ว ยา empagliflozin ยังมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวชนิด HFpEF ด้วยเช่นกัน คือ ยา empagliflozin ลดผลลัพธ์รวมหลักของการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยโรคหัวใจล้มเหลวและการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR = 0.79, 95% CI = 0.69 - 0.90, P-value < 0.001) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกและเมื่อวิเคราะห์ย่อยพบว่ายา empagliflozin ลดผลลัพธ์รวมหลักนี้ได้ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน (HR = 0.79, 95% CI = 0.67 - 0.94) และผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน (HR = 0.78, 95% CI = 0.64 - 0.95)

ต่อมาจากการศึกษาของ DELIVER⁴ ซึ่งเป็น RCT ขนาดใหญ่ ศึกษาเปรียบเทียบผลทางด้านหัวใจและหลอดเลือดระหว่างยา dapagliflozin ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวันกับยาหลอก พบว่านอก



รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของยา SGLT2 inhibitors ที่เชื่อว่าทำให้ยาามีผลดีทั้งทางด้านหัวใจและหลอดเลือดและทางด้านไต

จากผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวชนิด HFrEF แล้ว ยา dapagliflozin ยังมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวชนิด HFpEF ด้วยเช่นกัน คือยา dapagliflozin ลดผลลัพธ์รวมหลักของการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยโรคหัวใจล้มเหลวและการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR = 0.82, 95% CI = 0.73 - 0.92, P-value < 0.001) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก และเมื่อวิเคราะห์ย่อยพบว่าสามารถลดผลลัพธ์รวมหลักได้ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน (HR = 0.83, 95% CI = 0.70 - 0.97) และผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน (HR = 0.81, 95% CI = 0.68 - 0.96) เมื่อนำข้อมูลจากทั้ง EMPEROR-Preserved และ DELIVER มาวิเคราะห์ห่อภิมาณพบว่าทั้งยา dapagliflozin และยา empagliflozin สามารถลดการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยโรคหัวใจล้มเหลวหรือลดการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR = 0.80, 95% CI = 0.73 - 0.87, P-value < 0.001) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก¹⁵

ผลลัพธ์จาก 4 การศึกษาขนาดใหญ่ข้างต้น คือ DAPA-HF, EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved และ DELIVER ทำให้ยา dapagliflozin และยา empagliflozin ได้รับการรับรองจาก FDA ให้ใช้ในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวครอบคลุมทุกระดับค่า EF (ทั้ง HFrEF และ HFpEF) และทั้งที่เป็นโรคเบาหวานหรือไม่เป็นโรคเบาหวานรวมด้วย (ตารางที่ 1)

นอกจากนั้นข้อมูลการศึกษาวิเคราะห์ห่อภิมาณที่รวบรวมการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา SGLT2 inhibitors ทั้งในผู้ป่วยที่เป็นและไม่เป็นโรคเบาหวานยังพบว่ายา SGLT2 inhibitors มีผลดีต่อผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวที่ไม่เป็นโรคเบาหวานด้วย จากการศึกษาของ Teo และคณะ¹⁶ พบว่าในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวและไม่เป็นโรคเบาหวาน เมื่อได้รับยา SGLT2 inhibitors จะลดความเสี่ยงของการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยโรคหัวใจล้มเหลวและลดการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา SGLT2 inhibitors ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR = 0.78, P-value < 0.001) และให้ผลดีทางด้านเมตาบอลิกด้วย คือในผู้ป่วยที่ได้รับยา SGLT2 inhibitors พบการลดลงของน้ำหนัก -1.21 กิโลกรัม (P-value < 0.001) ดัชนีมวลกาย -0.47 กิโลกรัมต่อตารางเมตร (P-value < 0.001) ความดันโลหิตช่วงบน -1.90 มิลลิเมตรปรอท (P-value = 0.04) และระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร -0.38 มิลลิโมลต่อลิตร (P-value = 0.05) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา SGLT2 inhibitors

เช่นเดียวกับการศึกษาของ Kommu¹⁷ ที่พบว่าในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวและไม่เป็นโรคเบาหวาน ยา SGLT2 inhibitors สามารถลดผลลัพธ์รวมหลักของการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยโรคหัวใจล้มเหลวและการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR = 0.78, 95% CI = 0.71 -

0.86, P-value < 0.001) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก และยังมีข้อมูลสนับสนุนจากการศึกษาของ Awad และคณะ¹⁸ ที่พบว่ายา SGLT2 inhibitors สามารถลดความเสี่ยงของการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยโรคหัวใจล้มเหลวในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวและไม่เป็นโรคเบาหวานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (RR = 0.75, 95% CI = 0.62 - 0.89, P-value < 0.001) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (ตารางที่ 2) ปัจจุบันมีข้อมูลสนับสนุนแล้วว่ายา SGLT2 inhibitors ลดการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยโรคหัวใจล้มเหลวหรือการเสียชีวิตด้วยโรคทางหัวใจและหลอดเลือดได้ตั้งแต่เดือนแรกหลังเริ่มใช้ยา¹⁹ จึงแนะนำให้พิจารณาเริ่มยา SGLT2 inhibitors ได้ทันทีเมื่อผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้และไม่มีความห้ามใช้ของยา

ประสิทธิภาพของยา SGLT2 inhibitors ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา SGLT2 inhibitors ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ไม่เป็นโรคเบาหวานเริ่มต้นจากการศึกษาของ DAPA-CKD⁵ ซึ่งเป็น RCT ขนาดใหญ่ ศึกษาเปรียบเทียบผลทางด้านไตระหว่างยา dapagliflozin ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวันกับยาหลอก พบว่ายา dapagliflozin ลดผลลัพธ์รวมหลักของการดำเนินไปของโรคไต (การลดลงของค่า eGFR มากกว่าร้อยละ 50 จากเริ่มต้น การเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายและการเสียชีวิตโดยมีสาเหตุจากโรคทางไตหรือโรคทางหัวใจและหลอดเลือด) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR = 0.61, 95% CI = 0.51 - 0.72, P-value < 0.001) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก โดยเมื่อวิเคราะห์ย่อยพบว่ายา dapagliflozin ลดผลลัพธ์รวมหลักของการดำเนินไปของโรคไตได้ทั้งกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน (HR = 0.64, 95% CI = 0.52 - 0.79) และผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน (HR = 0.50, 95% CI = 0.35 - 0.72) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก

ต่อมาจากการศึกษาของ EMPA-Kidney⁶ ซึ่งเป็น RCT ขนาดใหญ่ศึกษาเปรียบเทียบผลทางด้านไตระหว่างยา empagliflozin ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวันกับยาหลอก พบว่ายา empagliflozin ลดผลลัพธ์รวมหลักของการดำเนินไปของโรคทางไต (การลดลงอย่างต่อเนื่องของค่า eGFR น้อยกว่า 10 มล./นาที/1.73 ตร.ม. การลดลงของค่า eGFR มากกว่าร้อยละ 40 จากเริ่มต้น การเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายและการเสียชีวิตโดยมีสาเหตุจากโรคทางไต) หรือการเสียชีวิตโดยมีสาเหตุมาจากโรคทางหัวใจและหลอดเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือร้อยละ 28 (HR = 0.72, 95% CI = 0.64 - 0.82, P-value < 0.001) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก นอกจากนี้ ผลวิเคราะห์ย่อยยังพบว่ายา empagliflozin ลดผลลัพธ์รวมหลักนี้ได้ทั้งกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน (HR = 0.64, 95% CI = 0.54 - 0.77) และผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน (HR = 0.82, 95% CI = 0.68 - 0.99) เช่นเดียวกับการศึกษา DAPA-CKD และยังให้ผลดีทางด้านไตในทุกะดับของค่า eGFR พื้นฐาน รวมถึงผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะก็พบว่าได้ผลดีนี้ด้วย

ตารางที่ 1 แสดงการศึกษาของยา SGLT2 inhibitors ในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวและโรคไตเรื้อรังที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน

	การศึกษาผลทางหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว				การศึกษาผลทางไตในผู้ป่วยไตเรื้อรัง	
	DAPA-HF ¹ (2019)	EMPEROR-Reduced ² (2020)	EMPEROR-Preserved ³ (2021)	DELIVER ⁴ (2022)	DAPA-CKD ⁵ (2020)	EMPA-KIDNEY ⁶ (2022)
ยาที่ทำการศึกษา	Dapagliflozin	Empagliflozin	Empagliflozin	Dapagliflozin	Dapagliflozin	Empagliflozin
ขนาดยาที่ใช้	10 มิลลิกรัมต่อวัน	10 มิลลิกรัมต่อวัน	10 มิลลิกรัมต่อวัน	10 มิลลิกรัมต่อวัน	10 มิลลิกรัมต่อวัน	10 มิลลิกรัมต่อวัน
กลุ่มควบคุม	ยาหลอก	ยาหลอก	ยาหลอก	ยาหลอก	ยาหลอก	ยาหลอก
กลุ่มประชากรการศึกษา	1. โรคหัวใจล้มเหลว (NYHA : II-IV) 2. > 18 ปี 3. LVEF < 40% 4. ได้รับการรักษาโรคหัวใจล้มเหลวตามมาตรฐาน 5. eGFR ≥ 30	1. โรคหัวใจล้มเหลว (NYHA : II-IV) 2. > 18 ปี 3. LVEF < 40% 4. ได้รับการรักษาโรคหัวใจล้มเหลวตามมาตรฐาน 5. eGFR ≥ 20	1. โรคหัวใจล้มเหลว (NYHA : II-IV) 2. > 18 ปี 3. LVEF > 40% 4. ได้รับการรักษาโรคหัวใจล้มเหลวตามมาตรฐาน 5. eGFR ≥ 20	1. โรคหัวใจล้มเหลว (NYHA : II-IV) 2. > 18 ปี 3. LVEF > 40% 4. ได้รับการรักษาโรคหัวใจล้มเหลวตามมาตรฐาน 5. eGFR ≥ 25	1. โรคไตเรื้อรัง 2. eGFR 25-75 3. UACR 200-5000 4. ได้รับยากกลุ่ม RAS inhibitors ในขนาดยาสูงที่มาแล้ว	1. โรคไตเรื้อรัง 2. eGFR 20-45 และ 45-90 3. UACR ≥ 200 4. ได้รับยากกลุ่ม RAS inhibitors ในขนาดยาสูงที่มาแล้ว
จำนวนผู้ป่วย (ราย)	4,744	3,730	5,988	6,263	4,304	6,609
ไม่เป็นโรคเบาหวาน (ร้อยละ)	2,605 (54.91)	1,874 (50.24)	3,050 (50.94)	3,113 (49.70)	1398 (32.48)	3,569 (54.00)
ระยะเวลาศึกษา (ปี)	1.5	1.3	2.2	2.3	2.4	2.0
ผลลัพธ์หลัก HR (95% CI)	1. ผลลัพธ์รวมของการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยโรคหัวใจล้มเหลวและการเสียชีวิตจากโรคทางหัวใจและหลอดเลือด 0.74 (0.65-0.85); p<0.001 เป็นโรคเบาหวาน 0.75 (0.63-0.90) ไม่เป็นโรคเบาหวาน 0.73 (0.60-0.88) 1.1 การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยโรคหัวใจล้มเหลว 0.70 (0.59-0.83) 1.2 การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด 0.82 (0.69-0.98)				ผลลัพธ์รวมของการดำเนินไปของโรคไตหรือการเสียชีวิตจากโรคทางหัวใจและหลอดเลือด 0.61 (0.51-0.72); p<0.001 เป็นโรคเบาหวาน 0.64 (0.52-0.79) ไม่เป็นโรคเบาหวาน 0.50 (0.35-0.72)	
ข้อบ่งชี้	ใช้ในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวหรือกลุ่มทุกระดับ EF (ทั้ง HFpEF และ HFrEF) ทั้งที่เป็นโรคเบาหวานหรือไม่เป็นโรคเบาหวานร่วมด้วย				ใช้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทั้งที่เป็นโรคเบาหวานหรือไม่เป็นโรคเบาหวานร่วมด้วย และทั้งที่มีหรือไม่มีภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะ	

หมายเหตุ:

LVEF = left ventricular ejection fraction, NYHA = New York Heart Association, eGFR = estimated Glomerular Filtration Rate (มล./นาที/1.73 ตร.ม.), UACR = urine albumin creatinine ratio (μg/n.), HR = hazard ratio, CI = confidence interval, RAS inhibitors = renin – angiotensin system inhibitors

ตารางที่ 2 ข้อมูลการศึกษาวิเคราะห์หาค่าของยา SGLT2 inhibitors ต่อผลทางหัวใจและหลอดเลือดและผลทางไตในผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน

การศึกษาวิเคราะห์หาค่า / จำนวนและประชากรการศึกษา	การวัดผลลัพธ์การศึกษา	ผลลัพธ์การศึกษา RR (95% CI)	ผลลัพธ์ในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน RR (95% CI)	ผลลัพธ์ในผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน RR (95% CI)
การศึกษาผลทางหัวใจและหลอดเลือด				
Teo และคณะ ¹⁶ 8 RCT (ไม่เป็นโรคเบาหวาน)	ผลลัพธ์รวมของการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยโรคหัวใจล้มเหลวและการเสียชีวิตจากโรคทางหัวใจและหลอดเลือด	0.78 (0.69-0.89); p<0.001		
	ผลทางเมตาบอลิก ได้แก่	ผลต่างโดยเฉลี่ย #		
	1. น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)	-1.21 (-1.82, -0.61); p < 0.0001		
	2. ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/ตารางเมตร)	-0.47 (-0.73, -0.21); p = 0.0004		
	3. ความดันโลหิตช่วงบน (มิลลิเมตรปรอท)	-1.90 (-3.69, -0.11); p = 0.04		
	4. ความดันโลหิตช่วงล่าง (มิลลิเมตรปรอท)	0.27 (-1.21, 1.76); p = 0.004		
	5. ความยาวรอบเอว (เซนติเมตร)	-1.26 (-3.43, 0.90); p = 0.25		
	6. ระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร (มิลลิโมลต่อลิตร)	-0.38 (-0.77, 0.01); p = 0.05		
	7. น้ำตาลเฉลี่ยสะสม (ร้อยละ)	-0.09 (-0.25, 0.07); p = 0.27		
	8. อัตราการกรองของไต eGFR (มล./นาที/1.73ตร.ม.)	-0.85 (-2.25, 0.56); p = 0.24		
	9. แอลดีแอลโคเลสเตอรอล (มิลลิโมลต่อลิตร)	0.01 (-0.18, 0.20); p = 0.92		
Kommu ¹⁷ 4 RCT (ไม่เป็นโรคเบาหวาน)	ผลลัพธ์รวมของการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยโรคหัวใจล้มเหลวและการเสียชีวิตจากโรคทางหัวใจและหลอดเลือด	0.78 (0.71-0.86); p < 0.0001		
	การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยโรคหัวใจล้มเหลว	0.71 (0.62-0.81); p < 0.0001		
	การเสียชีวิตด้วยโรคทางหัวใจและหลอดเลือดหรือ	0.88 (0.77, 1.00); p = 0.059		
	การเสียชีวิตโดยรวมทั้งหมด	0.95 (0.84, 1.07); p = 0.37		
Awad และคณะ ¹⁸ 12 RCT (เป็นและไม่เป็นโรคเบาหวาน)	การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยโรคหัวใจล้มเหลว		0.68 (0.63, 0.74)	0.75 (0.62, 0.89)
	การเสียชีวิตด้วยโรคทางหัวใจและหลอดเลือด		0.87 (0.77, 0.99)	0.93 (0.70, 1.23)
การศึกษาผลทางไต				
Lancet 2022 ²⁰ 13 RCT (เป็นและไม่เป็นโรคเบาหวาน)	การดำเนินไปของโรคไตโดยรวม	0.63 (0.58, 0.69)	0.62 (0.56, 0.68)	0.69 (0.57, 0.82)
	การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันโดยรวม	0.77 (0.70, 0.84)	0.79 (0.72, 0.88)	0.66 (0.54, 0.81)
	ผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตด้วยโรคทางหัวใจและหลอดเลือดหรือการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยโรคหัวใจล้มเหลว	0.77 (0.74, 0.81)	0.77 (0.73, 0.81)	0.79 (0.72, 0.87)
	การเสียชีวิตด้วยโรคทางหัวใจและหลอดเลือด	0.86 (0.81, 0.92)	0.86 (0.80, 0.92)	0.88 (0.78, 1.01)
	การเสียชีวิตด้วยสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่สาเหตุจากโรคทางหัวใจและหลอดเลือด	0.94 (0.88, 1.02)	0.93 (0.85, 1.01)	1.00 (0.85, 1.17)
	การเสียชีวิตโดยรวมทั้งหมด	0.89 (0.85, 0.94)	0.88 (0.84, 0.93)	0.93 (0.84, 1.03)

หมายเหตุ:

RR = risk ratio; CI = confidence interval; RCT = randomized controlled trial; # = mean difference

ผลลัพธ์จาก 2 การศึกษาขนาดใหญ่ข้างต้นนี้ (DAPA-CKD และ EMPA-Kidney) ทำให้ยา dapagliflozin และยา empagliflozin ได้รับการรับรองจาก FDA ให้ใช้ในผู้ป่วยไตเรื้อรังทั้งที่เป็นหรือที่ไม่เป็นโรคเบาหวานและทั้งที่มีหรือไม่มีภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะ

นอกจากนี้การศึกษาของ SGLT-2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists 'Consortium' (SMART-C)²⁰ ซึ่งเป็นการศึกษาวิเคราะห์หัตถ์รวมรวมการศึกษาที่เป็น RCT ขนาดใหญ่เปรียบเทียบการใช้ยา SGLT2 inhibitors กับยาหลอกเพื่อศึกษาผลทางไตของยา SGLT2 inhibitors ทั้งในผู้ป่วยที่เป็นและไม่เป็นโรคเบาหวานจำนวน 13 การศึกษา รวมจำนวนผู้ป่วย 90,413 ราย พบว่ายา SGLT2 inhibitors ให้ผลดีทางด้านไตในผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคเบาหวานและในทุกระดับของค่า eGFR พื้นฐานคือยา SGLT2 inhibitors สามารถลดความเสี่ยงของการดำเนินไปของโรคไตโดยรวม (การลดลงของค่า eGFR มากกว่าร้อยละ 50 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. จากค่าเริ่มต้น การเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายและการเสียชีวิตโดยมีสาเหตุจากโรคทางไต) ลดการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันโดยรวม ลดผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตจากโรคทางหัวใจและหลอดเลือดหรือการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยโรคหัวใจล้มเหลวได้ (ตารางที่ 2)

ความปลอดภัยของยา SGLT2 inhibitors ในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวและโรคไตเรื้อรังที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน

อาการไม่พึงประสงค์ของยา SGLT2 inhibitors ที่สำคัญซึ่งพบได้บ่อย คือ การติดเชื้อบริเวณทางเดินปัสสาวะ การติดเชื้อบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ ภาวะของเหลวในร่างกายพร่อง ภาวะความดันโลหิตต่ำ และภาวะไตวายเฉียบพลัน²¹ ยา SGLT2 inhibitors ไม่สัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (serious adverse event)²² จากการศึกษาของ Bapir และคณะ พบว่าผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับยา SGLT2 inhibitors สัมพันธ์กับการติดเชื้อบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ 1.36 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวาน (OR = 1.36 ม 95%CI, 1.07 - 1.72) ซึ่งแม้ว่าจะพบได้บ่อยแต่ก็ไม่ใช้สาเหตุของการหยุดยา ทางด้านการติดเชื้อบริเวณทางเดินปัสสาวะนั้นพบว่าไม่แตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่ม²³ ยา SGLT2 inhibitors ไม่สัมพันธ์กับการเกิดการถูกตัดเท้าส่วนล่างที่ต่ำกว่าเข่าลงไป (lower limb amputation) ภาวะเลือดเป็นกรดสูงจากคีโตน (ketoacidosis) และภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ²⁰ กลุ่มที่ได้รับยา SGLT2 inhibitors มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (RR = 0.82, 95% CI = 0.71 - 0.94, P-value = 0.006)²⁴ ทั้งนี้พบอัตราการลดลงของค่า eGFR ได้ร้อยละ 10 ถึง 30 โดยพบได้ตั้งแต่ช่วงแรกหลังเริ่มใช้ยา แต่เมื่อใช้ต่อเนื่องจนจบการศึกษาพบว่าอัตราการลดลงของค่า eGFR ต่อบ้างกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก การลดลงของค่า

eGFR นี้ไม่ได้สัมพันธ์กับการดำเนินไปสู่โรคไตที่แย่งแต่กลับเป็นผลดีต่อไตในระยะยาว²⁵

เมื่อพิจารณาถึงด้านประโยชน์ต่อความเสี่ยงที่จะเกิดอันตรายจากยา (absolute benefits to harms) พบว่ายา SGLT2 inhibitors มีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานและไม่เป็นโรคเบาหวาน²⁰ นอกจากนี้จากการศึกษาวิเคราะห์หัตถ์รวมเปรียบเทียบถึงผลด้านประสิทธิผลระหว่างยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors พบว่ายา dapagliflozin และยา empagliflozin ให้ผลดีทางด้านหัวใจและหลอดเลือดและทางไตไม่แตกต่างกัน เช่นเดียวกับข้อมูลความปลอดภัยที่พบว่ายาทั้ง 2 ชนิดนี้มีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกันทั้งในด้านการถูกตัดเท้าส่วนล่างที่ต่ำกว่าเข่าลงไป กระดูกหัก ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ภาวะเลือดเป็นกรดสูงจากคีโตน การติดเชื้อบริเวณทางเดินปัสสาวะ และการติดเชื้อบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์²⁶

บทสรุป

ยา SGLT2 inhibitors ที่ได้รับคำแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวและโรคไตเรื้อรังที่ไม่เป็นโรคเบาหวานในปัจจุบันมี 2 ชนิด ได้แก่ ยา dapagliflozin และยา empagliflozin โดยใช้เพื่อลดอัตราการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลและลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวและใช้เพื่อชะลอความเสี่ยงของไตและลดภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ขนาดยาที่แนะนำคือยา dapagliflozin ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน โดยสามารถใช้ได้ต่อเนื่องจนกระทั่งค่า eGFR น้อยกว่า 25 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. หรือ ยา empagliflozin ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน โดยสามารถใช้ได้ต่อเนื่องจนกระทั่งค่า eGFR น้อยกว่า 20 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาทั้ง 2 ชนิดพบว่าไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามการใช้ยา ยังคงต้องติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยาโดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง สำหรับข้อมูลการใช้ยาในกลุ่มผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้เข้าสู่ระยะล้างไตหรือได้รับการบำบัดทดแทนไต ยังคงต้องรอการศึกษาระยะยาวต่อไปในอนาคต

References

1. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Eng J Med 2019;381(21):1995-2008.
2. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Eng J Med 2020;383(15):1413-1424.
3. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. N Eng J Med 2021;385(16):1451-1461.
4. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. N Eng J Med 2022; 387(12):1089-1098.

5. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Eng J Med* 2020;383(15):1436-1446.
6. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Eng J Med* 2023;388(2):117-127.
7. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. *Circulation* 2022;145(18):e895-e1032. (doi: 10.1161/cir.0000000000001063)
8. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2023;44(37):3627-3639.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2024;105(4s):S117-S314. (doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018)
10. Fonseca-Correa JI, Correa-Rotter R. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors mechanisms of action: A review. *Front Med* 2021;8:777861. (doi: 10.3389/fmed.2021.777861)
11. Pabel S, Hamdani N, Luedde M, Sossalla S. SGLT2 inhibitors and their mode of action in heart failure-Has the mystery been unravelled? *Curr Heart Fail Rep* 2021;18(5):315-328.
12. Abdelrahman AM, Awad AS, Abdel-Rahman EM. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: Mechanism of action and efficacy in non-diabetic kidney disease from bench to bed-side. *J Clin Med* 2024;13(4):956. (doi: 10.3390/jcm13040956)
13. Miyata KN, Zhang SL, Chan JSD. The rationale and evidence for SGLT2 Inhibitors as a treatment for nondiabetic glomerular disease. *Glomerular Dis* 2021;1(1):21-33.
14. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020;396(10254):819-829.
15. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet* 2022;400(10354):757-767.
16. Teo YH, Teo YN, Syn NL, et al. Effects of Sodium/Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors on cardiovascular and metabolic outcomes in patients without diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2021;10(5):e019463. (doi: 10.1161/jaha.120.019463)
17. Kommu S. The role of SGLT2 Inhibitors on heart failure outcomes in nondiabetic patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol* 2024;83(2):158-166.
18. Awad AK, Hasan MT, Shih M, et al. Safety and efficacy of SGLT2 inhibitors in diabetic and non-diabetic heart failure patients, a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2022;43(suppl 2):ehac544.941. (doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac544.941>)
19. Moon J, Udell JA, Chong A, et al. Time to SGLT2 Inhibitors initiation in patients with heart failure. *J Am Heart Assoc* 2024;13(8):e032296. (doi: 10.1161/JAHA.123.032296)
20. The Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group and the SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 2022;400(10365):1788-1801.
21. Lin DSH, Lee JK, Chen WJ. Clinical adverse events associated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: A meta-analysis involving 10 randomized clinical trials and 71,553 individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(7):2133-2145.
22. Qiu M, Zhao LM, Zhan ZL. Comprehensive analysis of adverse events associated with SGLT2is: a meta-analysis involving nine large randomized trials. *Front Endocrinol* 2021;12:743807. (doi: 10.3389/fendo.2021.743807)
23. Bapir R, Bhatti KH, Eliwa A, et al. Risk of urogenital infections in non-diabetic patients treated with sodium glucose transporter 2 (SGLT2) inhibitors. Systematic review and meta-analysis. *Arch Ital Urol Androl* 2023;95(2):11509. (doi: 10.4081/aiua.2023.11509)
24. Tsai WC, Hsu SP, Chiu YL, et al. Cardiovascular and renal efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients without diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *BMJ Open* 2022;12(10):e060655. (doi: 10.1136/bmjopen-2021-060655)
25. Yau K, Cherney DZI, van Raalte DH, Wever BE. Kidney protective mechanisms of SGLT2 inhibitors: evidence for a hemodynamic effect. *Kidney Int* 2024;105(6):1168-1172.
26. Kani R, Watanabe A, Miyamoto Y, et al. Comparison of effectiveness among different sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors according to underlying conditions: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2024;13(3):e031805. (doi: 10.1161/JAHA.123.031805)