



การศึกษาประสิทธิผลแบบย้อนหลังของการเพิ่มยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ด้วย Non-SGLT-2 inhibitors

อภิสร่า ประชาโชติกุล¹, ปิยรัตน์ พิมพ์สี^{2*}, มนัส พงศ์ชัยเดชา²

¹ กลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันโรคทรวงอก นนทบุรี

² สาขาวิชาบริบาลทางเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ นครปฐม

* ติดต่อผู้พิมพ์: PIMSI_P@su.ac.th

บทคัดย่อ

เบาหวานชนิดที่ 2 เป็นโรคไม่ติดต่อเรื้อรังที่พบเป็น 5 อันดับแรกของประเทศไทย จึงมีการพัฒนายาลดระดับน้ำตาล เพื่อเพิ่มประสิทธิผลในการควบคุมระดับน้ำตาลและลดอาการข้างเคียง งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลการลดระดับน้ำตาลในเลือด (fasting plasma glucose; FPG) ระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสม (hemoglobin A1c; HbA1C) และน้ำหนักตัวที่เวลา 3, 6, 9 และ 12 เดือน ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ที่ได้รับยากลุ่ม sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT-2 inhibitors) ร่วมกับยาลดระดับน้ำตาลชนิดอื่น (non-SGLT-2 inhibitors) และ non-SGLT-2 inhibitors แบบย้อนหลัง ณ สถาบันโรคทรวงอก ระหว่างตุลาคม พ.ศ. 2557 ถึงตุลาคม พ.ศ. 2562 มีผู้เข้าร่วมวิจัย 900 ราย แบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin ร่วมกับ non-SGLT-2 inhibitors, กลุ่ม empagliflozin ร่วมกับ non-SGLT-2 inhibitors และกลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors พบประสิทธิผลในการลด FPG ที่ 3 เดือนของกลุ่ม dapagliflozin, empagliflozin และ non-SGLT-2 inhibitors คือ ร้อยละ 18.18, ร้อยละ 18.71 และ ร้อยละ 1.52 ตามลำดับ ประสิทธิผลในการลด HbA1C ที่ 3 เดือนของ dapagliflozin, empagliflozin และ non-SGLT-2 inhibitors คือ ร้อยละ 6.98, ร้อยละ 8.24 และ ร้อยละ 1.41 ตามลำดับ ประสิทธิผลในการลดน้ำหนักที่ 3 เดือนของกลุ่ม dapagliflozin, empagliflozin และ non-SGLT-2 inhibitors คือ ร้อยละ 1.50, ร้อยละ 1.84 และ ร้อยละ 1.32 ตามลำดับ ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ได้รับ SGLT-2 inhibitors มี FPG HbA1C และน้ำหนักตัวลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ได้รับ non-SGLT-2 inhibitors (p -value < 0.001)

คำสำคัญ: โรคเบาหวานชนิดที่ 2, dapagliflozin, empagliflozin, FPG, HbA1C, ยาลดระดับน้ำตาลในเลือด

รับต้นฉบับ: 22 กรกฎาคม 2565; แก้ไข: 29 กันยายน 2565; ตอบรับตีพิมพ์: 1 ตุลาคม 2565

A RETROSPECTIVE STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF SGLT-2 INHIBITORS IN PATIENTS WITH UNCONTROLLED TYPE 2 DIABETES MELLITUS TREATED WITH NON-SGLT-2 INHIBITORS

Apisara Prachachotikul¹, Piyarat Pimsi²*, Manat Pongchaidecha²

¹ Department of Pharmacy, Central Chest Institute of Thailand, Nonthaburi

² Department of Pharmaceutical Care, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Sanamchandra Palace Campus, Nakhon Pathom

* Corresponding author: PIMSI_P@su.ac.th

ABSTRACT

Type 2 diabetes is the 5th highest chronic non-communicable disease in Thailand. Therefore, antidiabetic drugs were developed to increase the effectiveness in controlling blood sugar and to reduce the side effects. This study aimed to compare the efficacy of dapagliflozin and empagliflozin in reducing fasting plasma glucose (FPG), glycated hemoglobin (hemoglobin A1c; HbA1C), and body weight at 3, 6, 9, and 12 months in patients with type 2 diabetes. This retrospective study enrolled 900 type 2 diabetes patients at the Central Chest Institute of Thailand from October 2014 to October 2019. The patients were divided into three groups. The first group was treated with dapagliflozin. The second group was treated with empagliflozin. The third group was treated with non-SGLT-2 inhibitors. For the efficacy, we found that 18.18%, 18.71%, and 1.52% of the patients who were treated with dapagliflozin, empagliflozin, and non-SGLT-2 inhibitors, respectively, had a reduction in FPG at three months. For the efficacy, we found that 6.98%, 8.24%, and 1.41% of the patients who were treated with dapagliflozin, empagliflozin, and non-SGLT-2 inhibitors, respectively, had a reduction in HbA1C at three months. For the efficacy, we found that 1.50%, 1.84%, and 1.32% of the patients who were treated with dapagliflozin, empagliflozin, and non-SGLT-2 inhibitors, respectively, had a reduction in body weight at three months. We found that a reduction of FPG, HbA1C, and body weight were significantly lower in patients who were treated with SGLT-2 inhibitors than those who were treated with non-SGLT-2 inhibitors (p -value < 0.001).

Keywords: type 2 diabetes mellitus, dapagliflozin, empagliflozin, FPG, HbA1C, antidiabetic drugs

Received: 22 July 2022; Revised: 29 September 2022; Accepted: 1 October 2022

บทนำ

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (diabetes mellitus type 2) มีพยาธิสภาพจากภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistance) ร่วมกับตับอ่อนหลั่งอินซูลินน้อยกว่าปกติ เป็นผลให้เลือดมีน้ำตาลมาก หากผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในช่วงเป้าหมายของการรักษาได้ จะนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อน โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคหัวใจร่วมหลอดเลือด ซึ่งมีอัตราการเสียชีวิตถึงร้อยละ 86¹

ปัจจุบันยาลดระดับน้ำตาลในเลือดจึงถูกพัฒนาขึ้นเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลในเลือด ลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจร่วมหลอดเลือด และลดอาการอันไม่พึงประสงค์จากยา ได้แก่ ยาในกลุ่ม sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT-2 inhibitors) ที่มีฤทธิ์ลด fasting plasma glucose (FPG) ได้ 1-2 mmol/l และลด hemoglobin A1c (HbA1C) ได้ร้อยละ 0.6-0.9 ตามลำดับ² นอกจากนี้ SGLT-2 inhibitors ยังมีฤทธิ์ลดความเสี่ยงการเสียชีวิตจากสาเหตุหัวใจร่วมหลอดเลือด กล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิต หรือ การอุดตันของเส้นโลหิตที่ไปเลี้ยงสมองที่ไม่ถึงแก่ชีวิตได้ร้อยละ 11 ลดการเข้าโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลว (hospitalization for heart failure) ได้ร้อยละ 31 และ ลดการดำเนินไปของโรคไตร้อยละ 45³ เมื่อเทียบกับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่น ๆ จากประสิทธิผลของยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ดังกล่าวข้างต้น แนวทางเวชปฏิบัติของสมาคมโรคเบาหวานสหรัฐอเมริกา (ADA) พ.ศ. 2563⁴ และ แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวานในประเทศไทย พ.ศ. 2560⁵ แนะนำให้ใช้ SGLT-2 inhibitors เมื่อ FPG มากกว่า 220 mg/dl หรือ A1C มากกว่า 9% และใช้ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีประวัติเป็นโรคหัวใจร่วมหลอดเลือด ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว หรือผู้ป่วยที่เป็นโรคไตเรื้อรัง

ในการศึกษาของ Thomas และคณะ² Mazhar และคณะ⁶ และ Yotsapon และคณะ⁷ แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ ของยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ทั้งในด้าน

ประสิทธิผลต่อการลดระดับน้ำตาลในเลือด การชะลอความเสื่อมของไต และประสิทธิผลที่ดีในผู้ป่วยโรคหัวใจร่วมหลอดเลือด แต่อย่างไรก็ตามสำหรับประเทศไทย การศึกษาเกี่ยวกับยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors มีจำกัด และยังไม่พบการศึกษาที่เปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่าง dapagliflozin empagliflozin ร่วมกับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มอื่น และยาลดระดับน้ำตาลกลุ่มอื่นที่ไม่ใช่ SGLT-2 inhibitors (non-SGLT-2 inhibitors) ในการลด FPG HbA1C และน้ำหนักตัวของผู้ป่วย ประกอบกับบริบทการใช้ยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ร่วมกับยากกลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors ของประเทศไทยมีความแตกต่างจากการศึกษาในต่างประเทศ เนื่องจากแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวานในประเทศไทย พ.ศ. 2560⁵ แนะนำให้ใช้ metformin เป็นยาทางเลือกแรกสำหรับรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 หากผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลให้อยู่ในระดับเป้าหมายได้ แนะนำให้เพิ่มยาทางเลือกอื่น ได้แก่ sulfonylureas หรือ glitazones หรือ DPP-4 inhibitors และหากควบคุมระดับน้ำตาลยังไม่ได้ตามเป้าหมายอีก จึงเพิ่มยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในขณะที่แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวานโดยสมาคมโรคเบาหวานสหรัฐอเมริกา (ADA) พ.ศ. 2563⁴ แนะนำให้ใช้ยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors เป็นทางเลือกแรกในผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตเรื้อรัง โรคหัวใจล้มเหลว หรือมีโรคหัวใจร่วมหลอดเลือดร่วมด้วย จึงทำให้ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในประเทศไทยที่ได้รับยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors มีระดับของ FPG และ HbA1C เริ่มต้นก่อนการใช้ยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors สูงกว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในต่างประเทศที่ได้รับยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors อีกทั้งในประเทศไทยยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ยังเป็นยาที่มีมูลค่าสูงและไม่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ จึงทำให้ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในประเทศไทยเข้าถึงยาได้ยาก ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์ เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างกลุ่ม dapagliflozin ร่วมกับ non-SGLT-2 inhibitors กลุ่ม empagliflozin

ร่วมกับ non-SGLT-2 inhibitors และกลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors ต่อการลด FPG HbA1C และน้ำหนักตัวของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เพื่อนำความรู้ที่ได้ไปประยุกต์เลือกใช้อายลดระดับน้ำตาลในเลือดที่มีประสิทธิผลสูงสุดสำหรับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 แบบเฉพาะราย

นิยามศัพท์

Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT-2 inhibitors) ในงานวิจัยนี้คือยา dapagliflozin และ empagliflozin

non-SGLT-2 inhibitors คือ ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่นที่ไม่ใช่ยา dapagliflozin และ empagliflozin

Fasting plasma glucose (FPG) คือ ระดับน้ำตาลในเลือด เมื่ออดอาหารมาแล้วอย่างน้อย 8 ชั่วโมง⁸

Hemoglobin A1c (HbA1C) คือ ระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือดช่วง 2-3 เดือนที่ผ่านมา⁸

ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 คือ ผู้ป่วยที่แพทย์ระบุผลการวินิจฉัยตามบัญชีจำแนกทางสถิติระหว่างประเทศของโรคและปัญหาสุขภาพที่เกี่ยวข้อง ฉบับทบทวนครั้งที่ 10 (International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems 10th Revision; ICD-10) เป็น E 11⁹

วิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษา

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective analytic study) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา กลุ่ม SGLT-2 inhibitors ร่วมกับ non-SGLT-2 inhibitors และ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ non-SGLT-2 inhibitors ซึ่งรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยและฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของสถาบันโรคทรวงอก ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2557 จนถึงวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2562 เป็นระยะเวลา 5 ปี ทั้งนี้งานวิจัยได้ผ่านการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยเกี่ยวกับมนุษย์

สถาบันโรคทรวงอก และได้รับเอกสารรับรองโครงการวิจัยรหัสโครงการ REC 138/2563 หรือ CRC-63-071

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

งานวิจัยนี้ศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือด ณ สถาบันโรคทรวงอก ซึ่งแบ่งกลุ่มตัวอย่างเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ 1) ผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin ร่วมกับ non-SGLT-2 inhibitors 2) ผู้ป่วยที่ได้รับยา empagliflozin ร่วมกับ non-SGLT-2 inhibitors และ 3) ผู้ป่วยที่ได้รับยา non-SGLT-2 inhibitors โดยมีเกณฑ์คัดเข้า (inclusion criteria) ได้แก่ 1) ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 2) ผู้ป่วยที่ได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่ม SGLT-2 inhibitors เป็นครั้งแรก ได้แก่ dapagliflozin หรือ empagliflozin 3) ผู้ป่วยที่ได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่น (non-SGLT-2 inhibitors) 4) ผู้ป่วยที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป 5) ผู้ป่วยที่มีการวัดค่า FPG, HbA1C และ น้ำหนักตัว ก่อนเริ่มการศึกษา (baseline) และอย่างน้อย 1 ครั้ง สำหรับเกณฑ์คัดออก (exclusion criteria) ได้แก่ 1) ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy; RRT) ได้แก่ การล้างไตช่องท้อง (peritoneal dialysis) การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) หรือ การผ่าตัดปลูกถ่ายไต (kidney transplantation) 2) ผู้ป่วยที่มีประวัติการรักษาต่ำกว่า 3 เดือน

จากการคำนวณขนาดตัวอย่างด้วยโปรแกรม power analysis for experimental research¹⁰ โดยอ้างอิงจากการศึกษาของ Lin และคณะ ปี พ.ศ. 2562¹¹ กำหนดให้ $p = 0.05$ ได้ขนาดกลุ่มตัวอย่างทั้งสิ้น 900 ราย โดยแบ่งเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มละ 300 ราย

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา

1. เวชระเบียนผู้ป่วย
2. ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของสถาบันโรคทรวงอก
3. แบบบันทึกข้อมูลซึ่งประกอบด้วย ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนักตัว โรคประจำตัวผู้ป่วย ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยใช้อยู่

ระยะเวลาของการได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือด ค่า FPG ค่า HbA1C และน้ำหนักตัว

ขั้นตอนการศึกษา

1. คัดเลือกผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จากรหัสวินิจฉัยโรค (ICD-10) รหัส E 11 และพิจารณาตามเกณฑ์คัดเข้า และเกณฑ์คัดออก
2. เก็บข้อมูลผู้เข้าร่วมวิจัยจากเวชระเบียนผู้ป่วย และฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของสถาบันโรคทรวงอก โดยบันทึกลงในแบบเก็บข้อมูล
3. แบ่งกลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัยเป็น 3 กลุ่ม โดยติดตามผู้เข้าร่วมวิจัย ตั้งแต่ได้รับ dapagliflozin หรือ empagliflozin เป็นครั้งแรก และติดตามทุก 3 เดือน ต่อเนื่องเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 1 ปี จึงวิเคราะห์ผลการศึกษาจากข้อมูลที่รวบรวมได้

การวิเคราะห์ทางสถิติ

การวิเคราะห์ทางสถิติทำโดยใช้โปรแกรม IBM SPSS Statistics version 27 ใช้สถิติเชิงพรรณนาสำหรับข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย และผลลัพธ์ของการศึกษาได้แก่ การลด FPG HbA1C และน้ำหนักตัว โดยรายงานเป็นจำนวน ร้อยละ ค่ามัธยฐาน ใช้สถิติเชิงอนุมานเพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ FPG, HbA1C และ น้ำหนักตัว ในผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม โดยหากข้อมูลมีการแจกแจงแบบปกติ และมีความแปรปรวนของแต่ละกลุ่มเท่ากัน และข้อมูลเป็นระดับอันดับขึ้นไปจะใช้ repeated ANOVA ในการทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม และใช้ pair t test สำหรับการเปรียบเทียบผลลัพธ์แบบเป็นคู่ หากข้อมูลมีการแจกแจงแบบไม่ปกติ หรือความแปรปรวนของแต่ละกลุ่มแตกต่างกัน หรือข้อมูลเป็นระดับนามบัญญัติหรืออันดับจะใช้ Friedman test ในการทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม และใช้ Mann Whitney U test สำหรับการเปรียบเทียบผลลัพธ์แบบเป็นคู่ ทั้งนี้กำหนดให้ระดับนัยสำคัญทางสถิติเท่ากับ 0.017 (ระดับนัยสำคัญทางสถิติ 0.05 แบ่งเป็น 3 กลุ่ม)

ผลการศึกษา

ข้อมูลทั่วไป

จากการเก็บข้อมูลผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือด ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2557 ถึงวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2562 ณ สถาบันโรคทรวงอก โดยมีผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 900 ราย เป็นเพศชาย จำนวน 514 ราย (ร้อยละ 57.10) ค่ามัธยฐานของอายุเท่ากับ 65.00 (IQR 13.00) ปี ค่ามัธยฐานของน้ำหนักตัว 72.00 (IQR 19.00) กิโลกรัม ค่ามัธยฐานของค่า FPG 161.00 (IQR 65.80) mg/dl ค่ามัธยฐานของค่า HbA1C 8.10 (IQR 2.10) % ระยะเวลาของการได้รับยา dapagliflozin และ empagliflozin มีค่ามัธยฐานของทั้ง 2 กลุ่มเท่ากับ 21 เดือน โรคร่วมที่พบมากที่สุด คือ โรคความดันโลหิตสูงและโรคไขมันในเลือดสูง 768 ราย (ร้อยละ 85.3) non-SGLT-2 inhibitors ที่ได้รับมากที่สุดคือ metformin 784 ราย (ร้อยละ 87.1) (ดังตารางที่ 1)

ผลลัพธ์ของการลดระดับน้ำตาลในเลือด FPG ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors กับยากกลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors

จากการเปรียบเทียบประสิทธิผลของการลด FPG ในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้ง 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่ม dapagliflozin ร่วมกับ non-SGLT-2 inhibitors กลุ่ม empagliflozin ร่วมกับ non-SGLT-2 inhibitors และกลุ่มที่ได้รับ non-SGLT-2 inhibitors ณ เวลาเริ่มต้นเดือนที่ 3 เดือนที่ 6 เดือนที่ 9 และเดือนที่ 12 โดยใช้สถิติ Friedman test พบความแตกต่างของประสิทธิผลของการลด FPG อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001) ตั้งแต่เดือนที่ 3 เป็นต้นไปและในทุกช่วงเวลาดังกล่าวข้างต้น (ดังรูปที่ 1)

เมื่อใช้สถิติ Mann Whitney U test ทดสอบความแตกต่างของการลด FPG เปรียบเทียบผลลัพธ์แบบเป็นคู่ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ dapagliflozin หรือ empagliflozin ร่วมกับ non-SGLT-2 inhibitors มีประสิทธิผลของการลด

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เข้าร่วมในงานวิจัย (จำนวน 900 ราย)

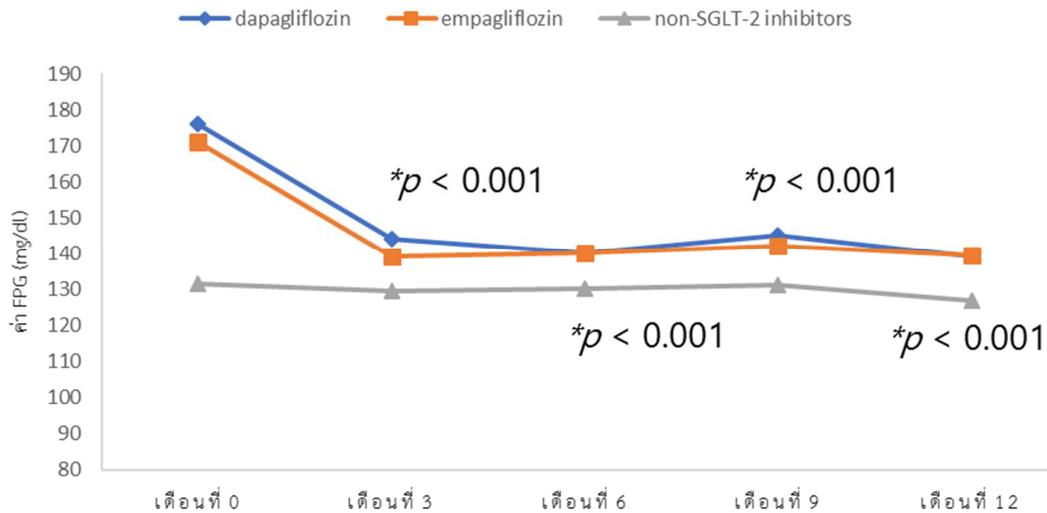
ข้อมูลทั่วไป	ข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้ง 3 กลุ่ม จำนวน (ร้อยละ)	กลุ่มที่ได้รับยา dapagliflozin จำนวน (ร้อยละ)	กลุ่มที่ได้รับยา empagliflozin จำนวน (ร้อยละ)	กลุ่มที่ได้รับยา non-SGLT-2 inhibitors จำนวน (ร้อยละ)	p-value
อายุ (ปี) (Median) (IQR)	65.00 (13.00)	63.00 (13.00)	65.00 (14.00)	65.00 (12.00)	0.056
เพศชาย (ราย)	514 (57.1)	170 (56.7)	186 (62.0)	158 (52.7)	0.068
น้ำหนักตัว (กิโลกรัม) (Median) (IQR)	72.00 (19.00)	73.10 (20.63)	73.35 (17.50)	68.05 (19.00)	< 0.001
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัมต่อตารางเมตร) (Median) (IQR)	27.05 (6.10)	27.44 (6.13)	27.55 (6.15)	25.94 (5.72)	< 0.001
Fasting plasma glucose (mg/dl) (Median) (IQR)	161.00 (65.80)	176.00 (61.00)	171.00 (68.50)	131.50 (46.8)	< 0.001
Hemoglobin A1c (ร้อยละ) (Median) (IQR)	8.10 (2.10)	8.60 (2.10)	8.50 (2.00)	7.10 (1.50)	< 0.001
Estimated glomerular filtration rate (ml/min/1.73m ²) (median) (IQR)	80.13 (30.44)	85.00 (31.95)	78.15 (30.24)	77.93 (29.25)	0.019
ระยะเวลาของการได้รับยา (median) (IQR) (เดือน)	27 (24)	21 (30)	21 (18)	33 (21)	0.740
โรคประจำตัว					0.290
โรคความดันโลหิตสูง	74 (8.2)	24 (8.0)	18 (6.0)	32 (10.7)	
โรคไขมันในเลือดสูง	32 (3.6)	9 (3.0)	12 (4.0)	11 (3.7)	
โรคความดันโลหิตสูงร่วมกับโรคไขมันในเลือดสูง	768 (85.3)	259 (86.3)	264 (88.0)	245 (81.6)	
ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดที่ผู้ป่วยได้รับ (ราย)					
Sulfonylurea	507 (56.3)	183 (20.3)	168 (18.7)	156 (17.3)	0.003
Metformin	784 (87.1)	253 (28.1)	259 (28.8)	272 (30.2)	0.061
Pioglitazone	66 (7.3)	28 (3.1)	13 (1.4)	25 (2.8)	0.045
DPP-4 inhibitors	393 (43.7)	171 (19.0)	145 (16.1)	77 (8.6)	< 0.001
Acarbose	40 (4.4)	20 (2.2)	10 (1.1)	10 (1.1)	0.074
Insulin	83 (9.2)	36 (4.0)	33 (3.7)	14 (1.6)	0.003
Liraglutide	6 (0.7)	2 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)	1.000

คำย่อ: mg/dl = มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

DPP-4 inhibitors = Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors

FPG ต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ non-SGLT-2 inhibitors อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตั้งแต่ 3 เดือนเป็นต้นไป โดยกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ dapagliflozin หรือ empagliflozin ร่วมด้วย และกลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors สามารถลด

ระดับ FPG ที่ระยะเวลา 3 เดือนเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นได้ ร้อยละ 18.18 ร้อยละ 18.71 และร้อยละ 1.52 ตามลำดับ (ดังตารางที่ 2)



รูปที่ 1 ประสิทธิภาพของการลด FPG ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin, empagliflozin และยาในกลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors

หมายเหตุ: วิเคราะห์ด้วยการทดสอบ Friedman test

ตารางที่ 2 ประสิทธิภาพและการวิเคราะห์ความแตกต่างประสิทธิภาพของการลด FPG ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin, empagliflozin และยาในกลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors ที่ระยะเวลาต่าง ๆ

ระยะเวลา	Dapagliflozin		Empagliflozin		Non-SGLT-2 inhibitors	
	Median (IQR)	ร้อยละการเปลี่ยนแปลงค่า FPG	Median (IQR)	ร้อยละการเปลี่ยนแปลงค่า FPG	Median (IQR)	ร้อยละการเปลี่ยนแปลงค่า FPG
เริ่มต้น	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
6 เดือน	140.00 (42.5)	20.45*	140.00 (50.0)	18.13*	130.00 (37.0)	1.14
9 เดือน	145.00 (45.5)	17.61*	142.00 (48.0)	16.96*	131.00 (53.0)	0.38
12 เดือน	139.00 (34.0)	21.02*	139.50 (48.0)	18.42*	127.00 (47.5)	3.42

หมายเหตุ: วิเคราะห์ด้วยการทดสอบ Mann Whitney U test

* คือ p -value < 0.05 เมื่อเปรียบเทียบกับ non-SGLT-2 inhibitors

ผลลัพธ์ของการลดระดับน้ำตาล HbA1C ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors กับยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors

จากการเปรียบเทียบประสิทธิผลของการลด HbA1C ในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้ง 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่ม dapagliflozin ร่วมกับ non-SGLT-2 inhibitors กลุ่ม empagliflozin ร่วมกับ non-SGLT-2 inhibitors และกลุ่มที่ได้รับ non-SGLT-2 inhibitors ณ เวลาเริ่มต้นเดือนที่ 3 เดือนที่ 6 เดือนที่ 9 และเดือนที่ 12 โดยใช้สถิติ Friedman test พบความแตกต่างของประสิทธิผลของการลด HbA1C อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001) ตั้งแต่เดือนที่ 3 เป็นต้นไปและในทุกช่วงเวลาดังกล่าวข้างต้น (ดังรูปที่ 2)

เมื่อใช้สถิติ Mann Whitney U test ทดสอบความแตกต่างของการลด HbA1C เปรียบเทียบผลลัพธ์แบบเป็นคู่ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ dapagliflozin หรือ empagliflozin ร่วมกับ non-SGLT-2 inhibitors มีประสิทธิผลของการลด HbA1C ดีกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ non-SGLT-2 inhibitors อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตั้งแต่ 3 เดือนเป็นต้นไป โดยกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ dapagliflozin หรือ empagliflozin ร่วมกับและกลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors สามารถลดระดับ HbA1C ที่ระยะเวลา 3 เดือนเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นได้ ร้อยละ 6.98 ร้อยละ 8.24 และร้อยละ 1.41 ตามลำดับ (ดังตารางที่ 3)

ผลลัพธ์ของการลดน้ำตาลหนักตัว ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors กับยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors

จากการเปรียบเทียบประสิทธิผลของการลดน้ำหนักตัวในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้ง 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่ม dapagliflozin ร่วมกับ non-SGLT-2 inhibitors กลุ่ม empagliflozin ร่วมกับ non-SGLT-2 inhibitors และกลุ่มที่ได้รับ non-SGLT-2 inhibitors ณ เวลาเริ่มต้นเดือนที่ 3 เดือนที่ 6 เดือนที่ 9 และเดือนที่ 12 โดยใช้สถิติ Friedman test พบความแตกต่างของประสิทธิผลของการ

ลดน้ำหนักตัวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001) ตั้งแต่เดือนที่ 3 เป็นต้นไปและในทุกช่วงเวลาดังกล่าวข้างต้น (ดังรูปที่ 3)

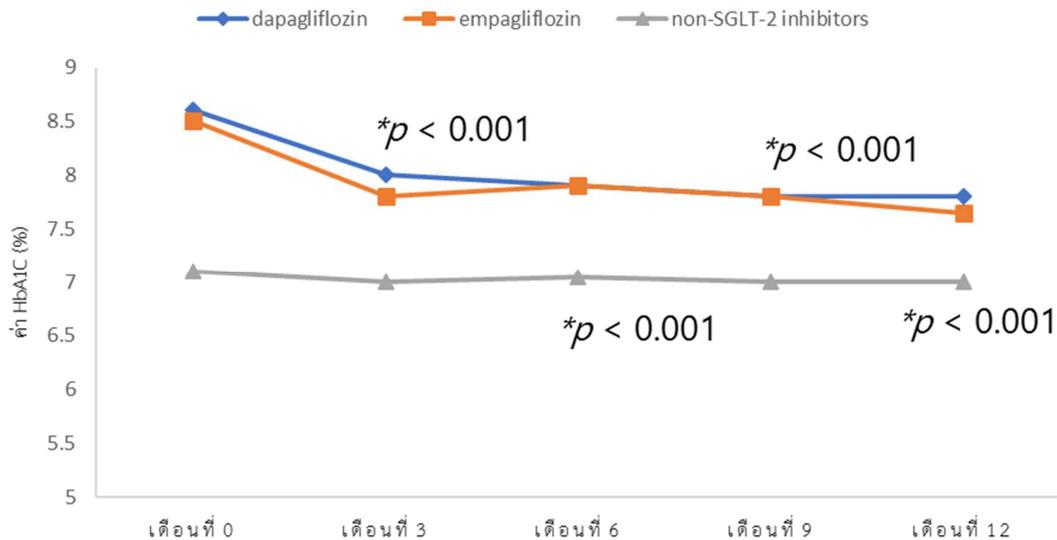
เมื่อใช้สถิติ Mann Whitney U test ทดสอบความแตกต่างของการลดน้ำหนักตัว เปรียบเทียบผลลัพธ์แบบเป็นคู่ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ dapagliflozin หรือ empagliflozin ร่วมกับ non-SGLT-2 inhibitors มีประสิทธิผลของการลดน้ำหนักตัวดีกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ non-SGLT-2 inhibitors อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตั้งแต่ 3 เดือนเป็นต้นไป โดยกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ dapagliflozin หรือ empagliflozin ร่วมกับและกลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors สามารถลดน้ำหนักตัว ที่ระยะเวลา 3 เดือนเมื่อเทียบกับน้ำหนักตัวเริ่มต้นได้ ร้อยละ 1.5 ร้อยละ 1.84 และร้อยละ 1.32 ตามลำดับ (ดังตารางที่ 4)

อภิปรายผลการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลในการลดระดับ FPG HbA1C และการลดน้ำหนักตัวระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors (dapagliflozin หรือ empagliflozin) ร่วมกับ non-SGLT-2 inhibitors และ non-SGLT-2 inhibitors ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 900 ราย โดยถือเป็นการศึกษาแรกในประเทศไทยที่ทำการเปรียบเทียบประสิทธิผลของ dapagliflozin และ empagliflozin เมื่อใช้ร่วมกับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มอื่นที่ไม่ใช่ SGLT-2 inhibitors ตามแนวทางเวชปฏิบัติของการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 แบบ real world study เมื่อพิจารณาจากข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin และ empagliflozin มีค่ามัธยฐานของน้ำหนักตัว ดัชนีมวลกาย ค่า FPG และ ค่า HbA1C สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors เนื่องจากตามแนวทางการใช้ยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ของสถาบันโรคทรวงอกกำหนดให้ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จะได้รับยา dapagliflozin และ empagliflozin เมื่อไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในช่วงเป้าหมาย

ของการรักษาได้ด้วยยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มอื่น แต่อย่างไรก็ตามค่าเฉลี่ยของน้ำหนักตัว ดัชนีมวลกาย ค่า FPG และ HbA1C ของผู้เข้าร่วมวิจัยที่ได้รับ dapagliflozin หรือ empagliflozin มีค่าใกล้เคียงกับ

ผู้เข้าร่วมวิจัยของ Jeong Ku และคณะ¹² ซึ่งศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลในการควบคุมระดับ FPG และ HbA1C ระหว่าง dapagliflozin และ empagliflozin



รูปที่ 2 ประสิทธิภาพของการลด HbA1C ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin, empagliflozin และ ยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors

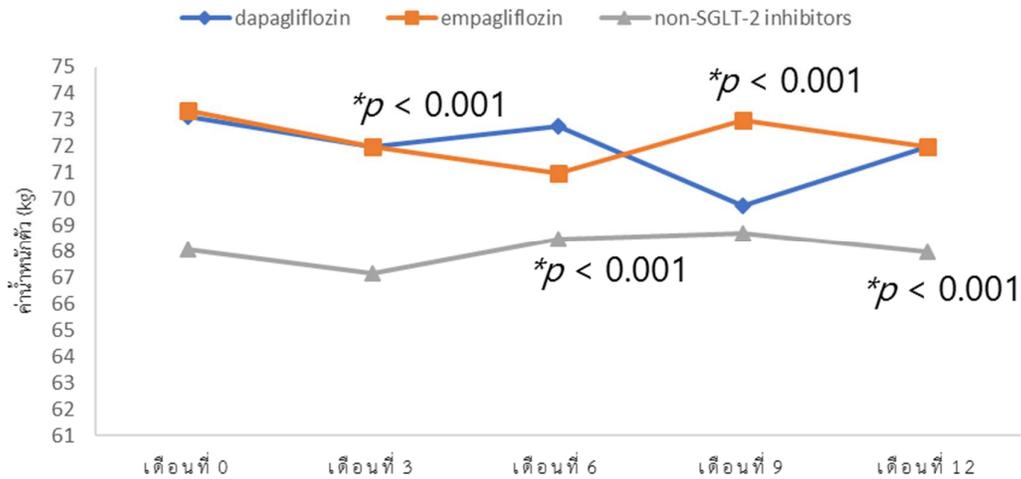
หมายเหตุ: วิเคราะห์ด้วยการทดสอบ Friedman test

ตารางที่ 3 ประสิทธิภาพและการวิเคราะห์ความแตกต่างประสิทธิภาพของการลด HbA1C ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin, empagliflozin และยากลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors ที่ระยะเวลาต่าง ๆ

ระยะเวลา	Dapagliflozin		Empagliflozin		Non-SGLT-2 inhibitors	
	Median (IQR)	ร้อยละการเปลี่ยนแปลงค่า HbA1C	Median (IQR)	ร้อยละการเปลี่ยนแปลงค่า HbA1C	Median (IQR)	ร้อยละการเปลี่ยนแปลงค่า HbA1C
เริ่มต้น	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
6 เดือน	7.90 (2.1)	8.14*	7.90 (1.9)	7.06*	7.05 (1.5)	0.70
9 เดือน	7.80 (2.0)	9.30*	7.80 (2.2)	8.24*	7.00 (1.4)	1.41
12 เดือน	7.80 (1.7)	9.30*	7.65 (1.6)	10.0*	7.00 (1.4)	1.41

หมายเหตุ: วิเคราะห์ด้วยการทดสอบ Mann Whitney U test

* คือ p -value < 0.05 เมื่อเปรียบเทียบกับ non-SGLT-2 inhibitors



รูปที่ 3 ประสิทธิภาพของการลดน้ำหนักตัว ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin, empagliflozin และยากกลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors

หมายเหตุ: วิเคราะห์ด้วยการทดสอบ Friedman test

ตารางที่ 4 ประสิทธิภาพและการวิเคราะห์ความแตกต่างประสิทธิภาพของการลดน้ำหนักตัว ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin, empagliflozin และยากกลุ่ม non-SGLT-2 inhibitors ที่ระยะเวลาต่าง ๆ

ระยะเวลา	Dapagliflozin		Empagliflozin		Non-SGLT-2 inhibitors	
	Median (IQR)	ร้อยละการเปลี่ยนแปลงค่าน้ำหนักตัว	Median (IQR)	ร้อยละการเปลี่ยนแปลงค่าน้ำหนักตัว	Median (IQR)	ร้อยละการเปลี่ยนแปลงค่าน้ำหนักตัว
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
6 เดือน	72.75 (19.25)	0.48*	71.00 (15.70)	3.20	68.50 (22.25)	+0.66
9 เดือน	69.75 (21.13)	4.58	73.00 (17.42)	0.48	68.70 (22.25)	+0.96
12 เดือน	72.00 (19.25)	1.50*	72.00 (16.30)	1.84*	68.00 (20.42)	0.07

หมายเหตุ: วิเคราะห์ด้วยการทดสอบ Mann Whitney U test

* คือ p-value < 0.05 เมื่อเปรียบเทียบกับ non-SGLT-2 inhibitors

การวิจัยนี้เปรียบเทียบประสิทธิภาพการลด FPG HbA1C และการลดน้ำหนักตัว ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่าการเพิ่ม SGLT-2 inhibitors ในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลในเลือดทั้ง FPG และ HbA1C ของกลุ่มผู้ป่วย

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ หลังจากเริ่มใช้ SGLT-2 inhibitors เป็นระยะเวลา 3 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ non-SGLT-2 inhibitors แต่อย่างไรก็ตามเมื่อติดตามผู้ป่วยและประเมินผลผู้ป่วยที่เวลา 12 เดือน

พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ dapagliflozin หรือ empagliflozin ยังคงมีระดับของค่า FPG และ HbA1C ที่สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ non-SGLT-2 inhibitors เนื่องจากกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ dapagliflozin หรือ empagliflozin เป็นผู้ป่วยหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ด้วย non-SGLT-2 inhibitors ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ non-SGLT-2 inhibitors เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่สามารถควบคุมระดับ FPG และ HbA1C ได้ตั้งแต่เริ่มการศึกษา สำหรับประสิทธิผลการลดน้ำหนักตัว ในผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin และ empagliflozin ร่วมด้วยสามารถลดน้ำหนักตัวได้ประมาณร้อยละ 2 – 3 กิโลกรัม มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา non-SGLT-2 inhibitors ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ JF และคณะ¹³ ซึ่งศึกษา dapagliflozin ขนาด 10 มิลลิกรัม พบว่าลดน้ำหนักตัวได้ 2.7 กิโลกรัม และการศึกษาของ Yun-Jing Zhang และคณะ¹⁴ ศึกษา empagliflozin ขนาด 10 มิลลิกรัม และ 25 มิลลิกรัม พบว่าสามารถลดน้ำหนักตัวได้ 1.86 กิโลกรัม และ 1.95 กิโลกรัม ตามลำดับ

การศึกษานี้แสดงให้เห็นชัดว่าการใช้ยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ได้แก่ dapagliflozin หรือ empagliflozin ร่วมกับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มอื่นตามแนวทางเวชปฏิบัติของการรักษาโรคเบาหวาน เพิ่มประสิทธิผลในการลดระดับ FPG ลดระดับ HbA1C และน้ำหนักตัวของผู้ป่วยโรคเบาหวาน เมื่อได้รับยาเป็นระยะเวลาติดต่อกัน 3 เดือน เป็นต้นไป สอดคล้องกับการศึกษาของ Yotsapon และคณะ⁷ ที่สนับสนุนการใช้ SGLT-2 inhibitors ร่วมกับยากกลุ่ม DPP-4 inhibitors เพิ่มประสิทธิผลในการลด HbA1C ลงเท่ากับร้อยละ 1 และลดน้ำหนักตัวเท่ากับ 1.5 กิโลกรัม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ DPP-4 inhibitors และสอดคล้องกับการศึกษาของ Yang และคณะ¹⁵ ที่แสดงให้เห็นถึงการเพิ่มประสิทธิผลในการลด HbA1C และน้ำหนักตัวของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เมื่อใช้ SGLT-2 inhibitors ร่วมกับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มอื่น

เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังจึงมีข้อจำกัดด้านความครบถ้วนของข้อมูล ประกอบกับสถาบันโรคทรวงอกไม่มีแพทย์เฉพาะทางด้านโรคต่อมไร้ท่อ ดังนั้นหากผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 มีอาการคงที่ หรือมีอาการแทรกซ้อน ผู้ป่วยจะได้รับการส่งต่อไปรับการรักษาที่โรงพยาบาลใกล้บ้านหรือโรงพยาบาลที่มีแพทย์เฉพาะทางด้านโรคต่อมไร้ท่อ เป็นสาเหตุให้มีผู้เข้าร่วมการศึกษบางส่วนมีข้อมูลไม่ครบถ้วนเนื่องจากเปลี่ยนสถานพยาบาล อีกทั้งสถาบันโรคทรวงอก จะใช้ยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors เมื่อผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มอื่นแล้วไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ตามเป้าหมายการรักษา เนื่องจากยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors มีราคาสูง จึงส่งผลให้ค่า FPG HbA1C น้ำหนักตัว และค่าดัชนีมวลกาย ของผู้ป่วยที่ได้รับยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors มีค่าสูงกว่า non-SGLT-2 inhibitors นอกจากนี้พฤติกรรมมารับประทานยา และอาหารของผู้ป่วยจะส่งผลต่อการลดค่า FPG HbA1C และน้ำหนักตัว โดยเป็นสิ่งที่ไม่สามารถควบคุมได้ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีลักษณะข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการศึกษแต่ละกลุ่มแตกต่างกัน การศึกษาในอนาคตควรเพิ่มจำนวนกลุ่มตัวอย่างในแต่ละกลุ่ม หรือใช้ propensity score matching โดย match เพศ อายุ ค่า FPG HbA1C เพื่อลดอิทธิพลเรื่องความแตกต่างของข้อมูลพื้นฐานดังกล่าว

สรุปผลการศึกษา

ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ได้แก่ยา dapagliflozin และ empagliflozin เพิ่มจากยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มอื่นตามแนวทางเวชปฏิบัติรักษาโรคเบาหวานจะมีประสิทธิผลต่อการลดระดับน้ำตาลในเลือดทั้ง FPG HbA1c และน้ำหนักตัวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ได้รับ non-SGLT-2 inhibitors หลังจากได้รับยาเป็นระยะเวลา 3 เดือน เป็นต้นไป

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณอาจารย์สาขาวิชาบริบาลทางเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ที่ให้คำแนะนำและชี้แนะแนวทางในการทำงานวิจัย และงานวิจัยนี้ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจากกองทุนวิจัยและสร้างสรรค์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร (Research and Creative Fund, Faculty of Pharmacy, Slipakorn University)

เอกสารอ้างอิง

1. Pratipanawatr T, Rawdaree P, Chetthakul T, Bunnag P, Ngarmukos C, Benjasuratwong Y, et al. Thailand Diabetic Registry cohort: predicting death in Thai diabetic patients and causes of death. *J Med Assoc Thai.* 2010;93(Suppl 3):S12-20.
2. Thomas MC, Cherney DZ. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia.* 2018;61(10):2098-107.
3. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. 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.
4. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020;43(Suppl 1):S98-110.
5. Diabetes Association of Thailand under The Patronage of Her Royal Highness Princess Maha Chakri Sirindhorn. *Clinical Practice Guideline for Diabetes 2017.* Bangkok: Srimuang publishing; 2017. (in Thai)
6. Hussain M, Elahi A, Iqbal J, Ghafoor MB, Rehman H, Akhtar S. Comparison of efficacy and safety profile of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors as add-on therapy in patients with type 2 diabetes. *Cureus.* 2021;13(4).
7. Thewjitcharoen Y, Yenseung N, Malidaeng A, Nakasatien S, Chotwanvirat P, Krittiyawong S, et al. Effectiveness of long-term treatment with SGLT2 inhibitors: real-world evidence from a specialized diabetes center. *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9(1):1-8.
8. 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. *Clin Chem.* 2002;48(3):436-72.
9. World Health Organization. Tenth Revision Thai Modification. ICD- 10- TM: international statistical classification of diseases and related health problems. 10th Revision Thai Modification. Thailand: Ministry of Public Health; 2011. (in Thai)
10. Bausell RB, Li YF. *Power analysis for experimental research: a practical guide for the biological, medical and social sciences.* Cambridge University Press; 2002 Sep 19.
11. 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. *Front Endocrinol.* 2019;10:820.
12. 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 Res Clin Pract.* 2019;151:65-73.
13. 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.
14. Zhang YJ, Han SL, Sun XF, Wang SX, Wang HY, Liu X, et al. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine.* 2018;97(43).
15. Liu XY, Zhang N, Chen R, Zhao JG, Yu P. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials for 1 to 2 years. *J Diabetes Complicat.* 2015;29(8):1295-303.