

Dapagliflozin: ยารักษาโรคเบาหวานชนิดแรกในกลุ่ม sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors

Dapagliflozin: the first available sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of diabetes mellitus

ปวีตรา พูลบุตร¹

Pawitra Pulbutr¹

Received: 5 June 2013; Accepted: 10 September 2013

บทคัดย่อ

Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) เป็นโปรตีนขนส่งชนิดสำคัญที่ทำหน้าที่ดูดซึมน้ำตาลกลูโคสกลับเข้าสู่เซลล์ท่อไตส่วนต้น การยับยั้ง SGLT2 มีผลเพิ่มการขับออกของน้ำตาลกลูโคสทางปัสสาวะ จึงส่งผลให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลงและมีการสูญเสียพลังงานออกจากร่างกาย ยา dapagliflozin เป็นยาชนิดแรกในกลุ่ม SGLT2 inhibitors ที่ได้รับการอนุมัติให้ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จากการศึกษาดังกล่าวพบว่ายามีประสิทธิภาพดีในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ทั้งเมื่อใช้เป็นยาชนิดเดียวในการรักษา หรือใช้ร่วมกับยารักษาโรคเบาหวานชนิดอื่นๆ ข้อดีที่สำคัญของยา คือ ยามีผลลดน้ำหนักตัวของผู้ป่วย และไม่ก่อให้เกิดภาวะระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจากการใช้ยา ได้แก่ การติดเชื้อที่ระบบทางเดินปัสสาวะและอวัยวะสืบพันธุ์ ซึ่งอาจเป็นผลเกี่ยวข้องกับกลไกการออกฤทธิ์ของยาที่เพิ่มการขับน้ำตาลกลูโคสออกทางปัสสาวะ ประสิทธิภาพของยา dapagliflozin ขึ้นกับการทำงานของไต จึงไม่ควรใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับปานกลางถึงรุนแรง จากการที่ยา dapagliflozin มีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างไปจากยาชนิดอื่นที่ใช้ในการรักษาโรคเบาหวาน จึงคาดว่ายาสามารถเสริมฤทธิ์กับยาชนิดอื่นในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด แม้ว่ายา dapagliflozin จะเป็นยาทางเลือกใหม่ที่มีผลดีต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 อย่างไรก็ตามยังจำเป็นต้องมีการศึกษาการใช้ยาทางคลินิกในระยะยาวต่อไป โดยเฉพาะผลของการใช้ยาต่อความเสี่ยงของการเกิดมะเร็ง

คำสำคัญ: โรคเบาหวาน ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2), ยา dapagliflozin

Abstract

Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) is a crucial transporter protein responsible for glucose reabsorption at the renal proximal tubular cells. Inhibition of SGLT2 leads to an increase in urinary glucose excretion, which results in depletion of plasma glucose and loss of calories. Dapagliflozin is the first available SGLT2 inhibitor approved for the treatment of type 2 diabetes mellitus. From the clinical trials, treatment with dapagliflozin, either as monotherapy or combination therapy, effectively improved glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. Induction of body weight loss is the major advantage of dapagliflozin. In addition, it has low propensity to cause hypoglycemia. The common adverse drug reactions of dapagliflozin include genital infections and urinary tract infections. The increased incidences of these infections are possibly related to its mechanism of action, dapagliflozin-induced glucosuria. Since the efficacy of dapagliflozin primarily depends on the renal function, it is recommended not to be used in patients with moderate to severe renal impairment. The unique mechanism of action of dapagliflozin suggests its potential additive or synergistic effects in controlling plasma glucose levels when using in combination with other anti-diabetic agents. Although dapagliflozin provides a new option for the treatment of type 2 diabetes mellitus, further long-term clinical studies are still essentially needed, especially in order to prove whether the use of dapagliflozin is linked to the risk of cancers.

Keywords: diabetes mellitus, sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors dapagliflozin

¹ ผู้ช่วยศาสตราจารย์, คณะเภสัชศาสตร์, มหาวิทยาลัยมหาสารคาม อำเภอกันทรวิชัย จังหวัดมหาสารคาม 44150

¹ Assistant Professor, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University, Kantharawichai district, Maha Sarakham 44150, Thailand.

E-mail: ppawitra@yahoo.com

บทนำ

โรคเบาหวานเป็นโรคเรื้อรังทางเมแทบอลิซึมที่เกิดจากความบกพร่องของการหลั่งและการทำงานของฮอร์โมนอินซูลิน (insulin) ส่งผลให้ผู้ป่วยมีระดับน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) และนำไปสู่การเกิดอาการแทรกซ้อนต่ออวัยวะต่างๆ โดยเฉพาะอาการแทรกซ้อนเรื้อรังต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดซึ่งเป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคเบาหวาน¹ โรคเบาหวานจัดเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญทั่วโลก รวมทั้งในประเทศไทย ปัจจุบันในประเทศไทยมีจำนวนผู้ป่วยโรคเบาหวานและผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานเพิ่มขึ้นเป็นจำนวนมาก จากการสำรวจสุขภาพประชาชนไทยครั้งที่ 4 ในปีพ.ศ. 2551-2552 พบว่าความชุกของการเกิดโรคเบาหวานในประชาชนไทยอายุ 15 ปีขึ้นไปอยู่ที่ร้อยละ 6.9 และพบความชุกของภาวะ impaired fasting glucose ซึ่งเป็นภาวะเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวาน (pre-diabetes) ร้อยละ 10.7² นอกจากนี้จากการสำรวจสุขภาพครั้งที่ 4 ยังพบด้วยว่าประชาชนไทยมีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคเบาหวานที่เพิ่มสูงขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับผลการสำรวจสุขภาพครั้งที่ 3 เมื่อปีพ.ศ. 2546-2547 โดยพบแนวโน้มความชุกของโรคอ้วน (body mass index; BMI \geq 25 kg/m²) และภาวะอ้วนลงพุง (abdominal obesity) เพิ่มสูงขึ้นอย่างชัดเจนโดยเฉพาะในผู้หญิง^{2,3} โรคอ้วนและภาวะอ้วนลงพุงจัดเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งเป็นโรคเบาหวานชนิดที่พบได้ถึง 85-95% ของผู้ป่วยโรคเบาหวาน⁴ ทั้งนี้เนื่องจากการสะสมของเนื้อเยื่อไขมันที่เพิ่มขึ้นจะเหนี่ยวนำให้เกิดการสร้างและการหลั่ง adipokines หลายชนิดที่มีฤทธิ์รบกวนการส่งสัญญาณของอินซูลินภายในเซลล์ และสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน เช่น tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), free fatty acid (FFA), resistin เป็นต้น ขณะเดียวกันเนื้อเยื่อไขมันของผู้ป่วยโรคอ้วนและผู้ที่มีภาวะอ้วนลงพุงยังมีความบกพร่องในการสร้างและการหลั่ง adiponectin ซึ่งเป็น adipokine ที่มีผลส่งเสริมการออกฤทธิ์ของอินซูลินอีกด้วย^{5,6} หลักการสำคัญของการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานคือ การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยให้เป็นไปตามเป้าหมาย ทั้งนี้เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนเรื้อรังได้แก่ microvascular complications (retinopathy, neuropathy, nephropathy) และ macrovascular complications การรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในปัจจุบันทำได้โดยการให้ยารักษาเบาหวาน (anti-diabetic agents) และ/หรือฮอร์โมนอินซูลิน ควบคู่กับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมสุขภาพของผู้ป่วย ส่งเสริมให้ผู้ป่วยออกกำลังกายและรับประทานอาหารที่มีประโยชน์ในสัดส่วนที่เหมาะสมเพื่อ

การควบคุมน้ำหนัก ซึ่งจะส่งผลให้เนื้อเยื่อต่างๆตอบสนองต่ออินซูลินได้ดีขึ้น¹

ยารักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ออกฤทธิ์ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดด้วยกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกันออกไป ได้แก่ กระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินจากตับอ่อน (ยาในกลุ่ม sulfonylureas และ glitinides), ยับยั้งการสังเคราะห์กลูโคสที่ตับ (ยา metformin), ยับยั้งการดูดซึมคาร์โบไฮเดรตจากทางเดินอาหาร (ยาในกลุ่ม α -glucosidase inhibitors), เพิ่มความไวของการตอบสนองต่อฮอร์โมนอินซูลิน (ยาในกลุ่ม thiazolidinediones) และเพิ่มการทำงานของฮอร์โมน incretins จากทางเดินอาหาร (ยาในกลุ่ม glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonists และ dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors)⁷ ยารักษาโรคเบาหวานเกือบทุกชนิดข้างต้น ยกเว้นยาในกลุ่ม GLP-1 agonists และ thiazolidinediones มีข้อเสียคืออาจจะมีความสามารถในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดที่ลดลงเมื่อใช้ยาต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน ทั้งนี้ส่วนหนึ่งเป็นเพราะผู้ป่วยโรคเบาหวานมีการทำงานของเบต้าเซลล์ (β -cells) ที่ลดลง⁸ นอกจากกลไกการออกฤทธิ์ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดดังกล่าวแล้ว ปัจจุบันได้มีการพัฒนายากลุ่มใหม่ในการรักษาโรคเบาหวานที่มีเป้าหมายและกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างไปจากยาในกลุ่มเดิมคือ ยาในกลุ่ม sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors ซึ่งออกฤทธิ์ควบคุมการดูดซึมกลับของน้ำตาลกลูโคสที่บริเวณท่อไต ยา dapagliflozin จัดเป็นยาชนิดแรกในกลุ่ม SGLT2 inhibitors ที่ได้รับการอนุมัติให้มีการใช้รักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในสหภาพยุโรป ออสเตรเลีย นิวซีแลนด์ บราซิล เม็กซิโกและกำลังอยู่ระหว่างการขอขึ้นทะเบียนในประเทศสหรัฐอเมริกา⁹

บทบาทของ sodium-glucose cotransporter ต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด

ระดับน้ำตาลในเลือดถูกควบคุมโดยการทำงานของฮอร์โมนอินซูลินซึ่งหลังจากเบต้าเซลล์ของตับอ่อน ฮอร์โมนอินซูลินออกฤทธิ์ต่ออวัยวะเป้าหมายหลักได้แก่ ตับ กล้ามเนื้อ และเนื้อเยื่อไขมัน⁷ ฤทธิ์ทางสรีรวิทยาที่สำคัญของอินซูลินคือเพิ่มการนำน้ำตาลกลูโคสเข้าสู่เซลล์ (glucose uptake) เพิ่มการใช้น้ำตาลกลูโคสภายในเซลล์ (glucose utilization) และเพิ่มการสะสมคาร์โบไฮเดรต (storage) ภายในเซลล์ ซึ่งผลต่างๆเหล่านี้จะส่งผลให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลง นอกจากเนื้อเยื่อและอวัยวะดังกล่าวข้างต้นแล้ว ใต้จัดเป็นอีกอวัยวะหนึ่งที่มีบทบาทในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด บริเวณไตมีกระบวนการ gluconeogenesis ซึ่งเป็นกระบวนการสร้างน้ำตาลกลูโคสขึ้นใหม่ภายในร่างกาย โดยทั่วไปแล้วกระบวนการนี้เกิดขึ้นที่ตับเป็นหลักและยังสามารถเกิดขึ้นที่บริเวณ

ไตได้ด้วย¹⁰ ไตยังมีบทบาทสำคัญในการควบคุมการดูดซึมกลับของน้ำตาลกลูโคสผ่านการทำงานของ SGLT2 ที่บริเวณ luminal membrane ของ proximal tubule ส่วนต้น ไนสภาวะปกติร่างกายมีการกรองน้ำตาลกลูโคสผ่าน glomeruli ที่บริเวณไตประมาณ 180 g ต่อวัน และน้ำตาลกลูโคสที่ถูกกรองผ่านเข้าสู่ renal tubular lumen นี้จะถูกดูดซึมกลับเข้ามาสู่เซลล์บริเวณท่อไตได้ทั้งหมด ปริมาณของน้ำตาลกลูโคสที่ถูกกรองผ่าน glomeruli ขึ้นกับความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสในกระแสเลือดและอัตราการกรองของ glomeruli (glomerular filtration rate) ดังนั้นเมื่อความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสในกระแสเลือดเพิ่มสูงขึ้นจะมีการกรองของน้ำตาลกลูโคสผ่าน glomeruli ที่เพิ่มขึ้นด้วย การดูดซึมกลับของน้ำตาลกลูโคสผ่านการทำงานของ SGLT2 จะเกิดการอิ่มตัวเมื่อระดับความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสในกระแสเลือดสูงถึงประมาณ 200-250 mg/dL ทำให้มีการขับน้ำตาลกลูโคสออกมากับปัสสาวะ¹¹

Sodium-glucose cotransporters (SGLTs) เป็นโปรตีนที่อยู่บริเวณเซลล์เมมเบรน ทำหน้าที่ในการขนส่งน้ำตาลกลูโคสเข้าสู่เซลล์ โดยมีบทบาทหลัก 2 ประการ ได้แก่ 1) ดูดซึมน้ำตาลกลูโคสจากทางเดินอาหารเข้าสู่เซลล์ enterocytes บริเวณลำไส้เล็ก และ 2) ดูดซึมน้ำตาลกลูโคสกลับเข้าสู่เซลล์ท่อไตส่วนต้น (renal proximal tubules) SGLTs ชนิดหลักที่ทำหน้าที่ดังกล่าวได้แก่ SGLT1 และ SGLT2 ตามลำดับ¹² SGLT1 ทำหน้าที่ในการดูดซึมน้ำตาลกลูโคสผ่านทางเดินอาหารบริเวณลำไส้เล็ก และเกี่ยวข้องกับการดูดซึมกลับน้ำตาลกลูโคสที่บริเวณท่อไตประมาณ 10% ขณะที่ SGLT2 ทำหน้าที่ในการดูดซึมกลับของน้ำตาลกลูโคสที่บริเวณท่อไตถึง 90% ของปริมาณกลูโคสที่ถูกดูดซึมกลับทั้งหมด^{13,14} SGLTs ทั้ง 2 ชนิดมีคุณสมบัติที่แตกต่างกัน โดย SGLT2 เป็น glucose transporter ที่มีความชอบจับกับน้ำตาลกลูโคสต่ำ (low-affinity) แต่สามารถจับกับน้ำตาลกลูโคสได้ในปริมาณมากหรือไม่อิ่มตัวโดยง่าย (high-capacity) ขณะที่ SGLT1 มีความชอบสูงในการจับกับน้ำตาลกลูโคส (high-affinity) แต่สามารถจับกับน้ำตาลกลูโคสได้ในปริมาณต่ำหรืออิ่มตัวได้ง่าย (low-capacity)¹⁴

การขนส่งน้ำตาลกลูโคสจากบริเวณ renal tubular lumen เข้าสู่เซลล์โดยการทำงานของ SGLTs จัดเป็นการขนส่งแบบ active transport สามารถขนส่งน้ำตาลกลูโคสจากบริเวณที่มีความเข้มข้นต่ำไปยังบริเวณที่มีความเข้มข้นสูงได้ (against concentration gradient) การนำน้ำตาลกลูโคสเข้าสู่เซลล์นี้เกิดขึ้นพร้อมกับการนำเอา Na^+ เข้าสู่เซลล์ ซึ่งเกิดขึ้นจากบริเวณที่มีความเข้มข้นของ Na^+ สูง (นอกเซลล์) ไปยังบริเวณที่มีความเข้มข้นของ Na^+ ต่ำ (ภายในเซลล์) ระดับ

ความเข้มข้นของ Na^+ ภายในเซลล์ถูกควบคุมโดยการทำงานของ Na^+/K^+ ATPase เมื่อน้ำตาลกลูโคสเข้ามาสู่ภายในเซลล์แล้วจะถูกนำเข้าสู่กระแสเลือดโดยการทำงานของ glucose transporter 2 (GLUT2) ที่บริเวณ basolateral membrane การขนส่งน้ำตาลกลูโคสโดย GLUT2 เป็นแบบ passive diffusion^{11,12} (Figure 1)

การยับยั้งการทำงานของ SGLT2 ส่งผลให้เกิดการยับยั้งการดูดซึมกลับของน้ำตาลกลูโคสที่บริเวณ renal proximal tubule จึงทำให้มีการขับออกของน้ำตาลกลูโคสทางปัสสาวะเพิ่มมากขึ้น เกิดภาวะมีน้ำตาลในปัสสาวะ (glycosuria หรือ glucosuria) และทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลง การขับออกของน้ำตาลกลูโคสที่เพิ่มขึ้นยังส่งผลให้มีการสูญเสียแหล่งพลังงานออกจากร่างกายและมีผลทำให้น้ำหนักตัวลดลงอีกด้วย ดังนั้นการยับยั้งการดูดซึมกลับของน้ำตาลในเลือดผ่านการดำเนินงานของ SGLT2 จึงเป็นเป้าหมายการออกฤทธิ์ของยารักษาโรคเบาหวานอีกเป้าหมายหนึ่งที่ได้รับ ความสนใจอย่างยิ่ง

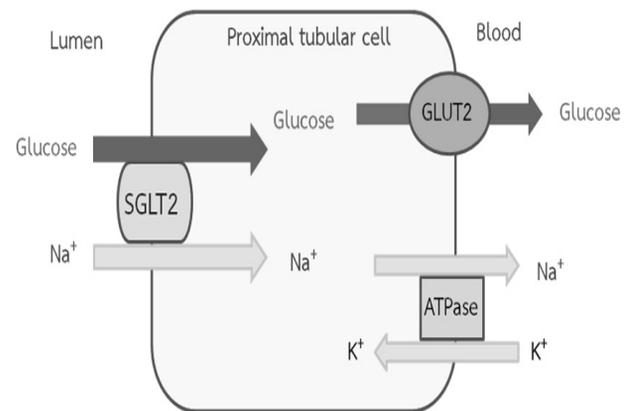


Figure 1 Glucose uptake at the renal proximal tubules. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2), at the luminal membrane, actively transports glucose from the renal tubular lumen into the cell. This glucose uptake is coupled with the influx of Na^+ into the cell. The intracellular Na^+ concentration is maintained by the function of Na^+/K^+ ATPase. The intracellular glucose is subsequently transported into the blood via the action of glucose transporter 2 (GLUT2), at the basolateral membrane.

การพัฒนาที่ยากที่สุดที่ยับยั้งการทำงานของ SGLT2 เริ่มต้นมาจากการศึกษาความผิดปกติทางพันธุกรรมที่มีการผ่าเหล่าของ SLCA2 gene ซึ่งเป็นยีนของ SGLT2 ส่ง

ผลให้มีการทำงานของ SGLT2 บกพร่อง ผู้ที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมนี้จะมีการขับน้ำตาลกลูโคสออกทางปัสสาวะเพิ่มมากขึ้นกว่าคนปกติ (familial renal glucosuria) โดยพบการขับออกของน้ำตาลกลูโคสทางปัสสาวะสูงถึงวันละ 100 g¹⁵ แต่กลับพบว่าคนกลุ่มนี้ส่วนใหญ่ไม่มีอาการแสดงของผิดปกติทางคลินิก ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของปริมาตรของเหลวในหลอดเลือด (intravascular volume) หรือความผิดปกติในการทำงานของไตหรือภาวะปัสสาวะแต่อย่างใด อีกทั้งอุบัติการณ์ของการเกิดโรคไต โรคเบาหวาน หรือโรคติดเชื้อของคนกลุ่มนี้ก็ไม่ได้แตกต่างไปจากคนปกติอีกด้วย¹⁶ อย่างไรก็ตามในผู้ที่มีภาวะ familial renal glucosuria ชั้นรุนแรงอาจพบภาวะขาดน้ำได้

หนูที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานโดยสาร alloxan มีการแสดงออกของระดับ SGLT1 และ SGLT2 mRNA เพิ่มขึ้น 20% และ 36% ตามลำดับ¹⁷ หนูที่เป็นโรคเบาหวานจากความผิดปกติทางพันธุกรรม (diabetic Zucker rats) มีการแสดงออกของ SGLT1 และ SGLT2 mRNA ที่เพิ่มมากขึ้นเป็น 1.6 เท่าและ 4.8 เท่าของหนูปกติตามลำดับ พร้อมกับมีการแสดงออกและการทำงานของ SGLT transporter proteins ที่เพิ่มมากขึ้นด้วย¹⁸ นอกจากนี้การศึกษา renal proximal tubular cells จากผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่าเมื่อเพาะเลี้ยงเซลล์ในภาวะที่มีน้ำตาลกลูโคสสูง มีการแสดงออกของทั้ง SGLT2 และ GLUT2 proteins เพิ่มมากขึ้น และมีการนำน้ำตาลกลูโคสกลับเข้าสู่เซลล์ได้เพิ่มขึ้นถึง 3 เท่าเมื่อเทียบกับเซลล์จากคนปกติ¹⁹ ผลการศึกษาดังกล่าวเหล่านี้แสดงให้เห็นว่าเมื่อร่างกายมีระดับน้ำตาลในเลือดที่เพิ่มสูงขึ้นจะส่งผลให้มีการดูดซึมกลับของน้ำตาลกลูโคสที่มากขึ้นตามไปด้วย ทั้งนี้คาดว่าเป็นการปรับตัวของร่างกายเพื่อลดการสูญเสียน้ำตาลกลูโคสซึ่งเป็นแหล่งพลังงานที่สำคัญออกจากร่างกาย ขณะเดียวกันข้อมูลดังกล่าวนี้ยังเป็นการบ่งชี้ด้วยว่าการควบคุมการดูดซึมกลับของน้ำตาลกลูโคสที่บริเวณไตผ่านการทำงานของ SGLT2 เป็นเป้าหมายการออกฤทธิ์ของยาควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดที่น่าสนใจ เนื่องจาก SGLT2 มีการทำงานเพิ่มมากขึ้นอย่างเด่นชัดในภาวะที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูง ดังนั้นการยับยั้งการทำงานของ SGLT2 จึงน่าจะช่วยปรับให้ระดับการดูดซึมกลับของน้ำตาลกลูโคสและระดับน้ำตาลในเลือดให้เข้าสู่ระดับที่เป็นปกติได้ อีกทั้งการยับยั้งการทำงานของ SGLT2 ยังจัดว่าเป็นกลไกการออกฤทธิ์ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดที่แตกต่างไปจากกลไกการออกฤทธิ์ของยารักษาโรคเบาหวานกลุ่มอื่นๆที่มีการใช้ทางคลินิกอีกด้วย ดังนั้นการใช้ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ SGLT2 ร่วมกับยากลุ่มอื่นๆที่ใช้ในการรักษาโรคเบาหวานจึงน่าจะทำให้เกิด

การเสริมฤทธิ์กันและส่งผลให้การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดมีประสิทธิภาพดียิ่งขึ้น

สารต้นแบบชนิดแรกที่ได้รับการค้นพบว่ามีฤทธิ์ในการยับยั้ง SGLT ได้แก่ phlorizin ซึ่งเป็น glucoside ที่ได้จากการเปลือกของต้นแอปเปิ้ล phlorizin มีฤทธิ์เป็นทั้ง SGLT1 และ SGLT2 inhibitors²⁰ แต่เนื่องจาก phlorizin มี oral bioavailability ที่ต่ำและไม่มีความจำเพาะเจาะจงต่อ SGLT2 ดังนั้นจึงมีการพัฒนาสารที่มีความสามารถในการยับยั้ง SGLT2 อย่างจำเพาะเจาะจงเช่น AVE-2268, remogliflozin, sergliflozin, WAY-12378 เป็นต้น สารเหล่านี้มี glucoside moiety มีเชื่อมต่อด้วย O-linkage กับ distal phenolic ring แต่ O-linkage เป็นบริเวณที่ถูกสลายได้ด้วยเอนไซม์ β -glucosidase ภายในร่างกายจึงทำให้สารเหล่านี้ไม่สามารถออกฤทธิ์ยับยั้ง SGLT2 ได้ ต่อมาได้มีการพัฒนาสารที่ออกฤทธิ์เป็น SGLT2 inhibitors กลุ่มใหม่ที่มีสูตรโครงสร้างทางเคมีที่ประกอบด้วย C-linkage แทนที่ O-linkage ซึ่งสารเหล่านี้สามารถทนต่อเอนไซม์ β -glucosidase และมี oral bioavailability ที่เพิ่มขึ้น ตัวอย่างของสารเหล่านี้เช่น dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin, ipragliflozin, BI 44847, LX 4211 เป็นต้น สารในกลุ่ม selective SGLT2 inhibitors ชนิดรับประทานตัวแรกที่มีการวิจัยและพัฒนาจนได้รับการอนุมัติให้ใช้ในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 คือยา dapagliflozin (Figure 2)

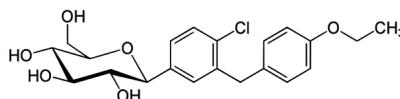


Figure 2 Chemical structure of dapagliflozin.

Dapagliflozin

เภสัชจลนศาสตร์

จากการศึกษาทั้งในอาสาสมัครสุขภาพดีและในผู้ป่วยโรคเบาหวานพบว่า ระดับยา dapagliflozin ในกระแสเลือดจะเพิ่มขึ้นตามขนาดยาที่เพิ่มสูงขึ้นเมื่อให้ยาในขนาด 2.5-500 mg ต่อวัน แสดงให้เห็นว่ายามีลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์เป็นแบบ linear pharmacokinetics อีกทั้งฤทธิ์ในการเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะ glucosuria ของยา dapagliflozin ก็ขึ้นกับขนาดยาเช่นเดียวกัน^{21,22} ยา dapagliflozin มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 17 ชั่วโมง และสามารถออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ SGLT2 ได้ยาวนานถึง 24 ชั่วโมง จึงสามารถให้โดยการรับประทานวันละครั้ง²¹ อาหารไม่มีผลต่อค่า area under the plasma concentration-time curve (AUC) ของยา ดังนั้นจึงสามารถรับประทานยาได้โดยไม่ขึ้นกับมื้ออาหาร²³ ยามีค่า oral bioavailability ประมาณ 78%²⁴

ยา dapagliflozin ถูกกำจัดผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึมประมาณ 75% โดยอาศัยปฏิกิริยา glucuronidation เป็นหลักได้เป็นสาร dapagliflozin 3-O-glucuronide ซึ่งไม่มีฤทธิ์ (inactive metabolite) และขับออกทางปัสสาวะ การขับออกของ dapagliflozin 3-O-glucuronide ขึ้นกับค่า creatinine clearance และยา dapagliflozin ถูกกำจัดออกทางปัสสาวะในรูป parent compound เพียงน้อยกว่า 2% เท่านั้น²⁵ ยา dapagliflozin ไม่มีฤทธิ์เป็น enzyme inhibitor หรือ enzyme inducer ของเอนไซม์ P450²⁶ การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องพบว่า ค่า peak plasma concentration (C_{max}) และ AUC ของยา dapagliflozin ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องมีค่าเพิ่มสูงขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติ โดยเฉพาะในผู้ป่วยไตบกพร่องระดับรุนแรง ค่า C_{max} และ AUC มีระดับเพิ่มสูงขึ้นถึง 40% และ 67% ตามลำดับ ดังนั้นจึงควรใช้ยา dapagliflozin อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยกลุ่มนี้²⁵

การใช้ยาในประชากรกลุ่มพิเศษ

ประสิทธิภาพของยา dapagliflozin ขึ้นกับการทำงานของไต ยา dapagliflozin มีประสิทธิภาพลดลงในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับปานกลางถึงรุนแรง (moderate to severe renal impairment) ดังนั้นจึงไม่ควรใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องดังกล่าว ซึ่งมีค่า creatinine clearance ต่ำกว่า 60 mL/min หรือมีค่า estimated glomerular filtration rate น้อยกว่า 60 mL/min/1.73 m² แต่ไม่จำเป็นต้อง

ปรับขนาดการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องเล็กน้อย (mild renal impairment)^{27,28} จากข้อมูลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าจำเป็นต้องติดตามการทำงานของไตก่อนและระหว่างการใช้ยา dapagliflozin นอกจากนี้ภาวะไตบกพร่องจัดเป็นภาวะแทรกซ้อนเรื้อรังที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคเบาหวาน ดังนั้นการใช้ยา dapagliflozin จึงมีข้อจำกัดในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะดังกล่าว

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องทั้งในขั้นเล็กน้อย ปานกลางและรุนแรงที่ได้รับยา dapagliflozin ขนาด 10 mg สามารถทนต่อยาได้ดี อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องขั้นรุนแรงจะมีระดับยาในเลือดที่สูงกว่าผู้ป่วยอื่นๆ²⁵ ดังนั้นจึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องขั้นเล็กน้อยถึงปานกลาง แต่ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องขั้นรุนแรงควรต้องลดขนาดใช้ยาเริ่มต้นเป็น 5 mg²⁸

เนื่องจากข้อมูลการใช้ยา dapagliflozin ในผู้ป่วยสูงอายุที่มีอายุ 75 ปีขึ้นไปยังมีอยู่อย่างจำกัด ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้²⁸

ผลของยา dapagliflozin ต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดและน้ำหนักตัว

ปัจจุบันการศึกษาทางคลินิกถึงประสิทธิภาพของยา dapagliflozin ในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดและน้ำหนักตัวของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 มีจำนวนหลายการศึกษา ข้อมูลโดยสรุปจากการศึกษาต่างๆ แสดงดัง Table 1

Table 1 Summary of clinical studies on efficacy of dapagliflozin

Study	Duration of treatment (weeks)	Treatment	Placebo-corrected decrease in HbA1C (%)	Placebo-corrected achievement of goal HbA1C (%)	Placebo-corrected decrease in FPG (mg/dL)	Placebo-corrected decrease in PPG (mg/dL)	Placebo-corrected body weight reduction (kg)
List et al.	12	Dapagliflozin 2.5, 5, 10, 20, 50 mg	0.37-0.72	8.00-27.00	10.00-25.00	N/A	1.30-2.20
Wilding et al.	12	Dapagliflozin 10, 20 mg	0.70-0.78	0.00-8.33	15.4-27.4	53.00-60.60	2.40-2.60
Bailey et al.	24	Dapagliflozin 2.5, 5, 10 mg	0.37-0.54	7.10-14.70	17.51-23.10	N/A	1.30-2.00
Nauck et al.*	52	Dapagliflozin 2.5-10 mg	0	4.60	0.20	N/A	4.66
Strojek et al.	24	Dapagliflozin 2.5, 5, 10 mg	0.45-0.69	17.30-18.70	19.67-26.47	26.11-29.00	0.46-1.54
Bolinder et al.	24	Dapagliflozin 10 mg	0.29	N/A	17.17	N/A	2.08
Zhang et al.	12	ES Dapagliflozin 10, 20 mg	0.30-0.50	N/A	N/A	N/A	1.05-1.55
		LS Dapagliflozin 10, 20 mg	0.60-0.80	N/A	N/A	N/A	2.75-3.50
Wilding et al.	48	Dapagliflozin 2.5, 5, 10 mg	0.31-0.53	N/A	N/A	N/A	1.78-2.43
Rosenstock et al. **	48	Dapagliflozin 5, 10 mg	0.41-0.67	N/A	9.70-20.00	35.00-55.50	1.55-2.21

Abbreviation: N/A = data is not available; HbA1C = glycosylated hemoglobin A1C; FPG = fasting plasma glucose; PPG = postprandial plasma glucose; ES = early stage; LS = late stage diabetes mellitus
 *dapagliflozin was compared with glipizide, not placebo; **dapagliflozin was compared with pioglitazone, not placebo

ผลการศึกษาทางคลินิกจากการศึกษาล้วนแสดงให้เห็นว่ายา dapagliflozin มีประสิทธิภาพในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ได้ดี และมีผลทำให้น้ำหนักตัวของผู้ป่วยลดลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งเมื่อใช้ยา dapagliflozin เป็นยาชนิดเดียวกันในการรักษา หรือเป็นยาเสริมร่วมกับการใช้ยาชนิดอื่นในการรักษาโรคเบาหวาน ได้แก่ metformin, glimepiride, insulin หรือ pioglitazone^{22,29-40} ยา dapagliflozin มีประสิทธิภาพในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่ด้อยไปกว่า glipizide และ metformin^{33,38} และมีประสิทธิภาพในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้โดยที่ไม่ขึ้นกับระยะเวลาในการป่วยเป็นโรคเบาหวานอีกด้วย^{36,37}

ผลของยา dapagliflozin ต่อระดับอิเล็กโทรไลต์, การทำงานของไต และค่า hematocrit

ยา dapagliflozin ไม่มีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระดับอิเล็กโทรไลต์ ระดับ serum creatinine หรือ ค่า estimated glomerular filtration rate (eGFR) ที่มีนัยสำคัญทางคลินิกแต่อย่างใด^{30,34,35} ยา dapagliflozin มีผลทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของระดับ blood urea nitrogen (BUN) และ hematocrit แบบ dose-dependent^{29-30,32-35} การเพิ่มขึ้นของค่า hematocrit อยู่ในระดับ 1.5%-2.9% จากค่าเริ่มต้น และจากการศึกษาส่วนใหญ่พบว่าระดับของ hematocrit ที่เพิ่มขึ้นไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน (thromboembolic event) แต่อย่างใด มีเพียงหนึ่งการศึกษาที่ได้รับรายงานถึงการเกิด stroke ร่วมกับ pulmonary embolism ในผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin 10 mg ซึ่งส่งผลให้ผู้ป่วยเสียชีวิต³⁴ ผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin มีปริมาตรของปัสสาวะใน 24 ชั่วโมงที่เพิ่มขึ้นได้เล็กน้อย^{29,30} นอกจากนี้ยังพบด้วยว่ายา dapagliflozin มีผลลดระดับ serum uric acid ได้ด้วย^{29-30,32-35}

ผลของยา dapagliflozin ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด

การศึกษาในอาสาสมัครเพศชายสุขภาพดีพบว่า ยา dapagliflozin ในขนาด 150 mg ซึ่งเป็นขนาดยาที่สูงกว่าขนาดปกติที่ใช้ในการรักษา ไม่มีผลที่มีนัยสำคัญทางคลินิกต่ออัตราการเต้นของหัวใจหรือ QT-interval⁴¹ มีผลการศึกษาที่พบว่า ยา dapagliflozin มีผลดีในการเพิ่มระดับ HDL-C และลดระดับ triglyceride³¹⁻³³ ผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin มีระดับของ systolic blood pressure (sBP) และ diastolic blood pressure (dBp) ที่ลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ placebo^{29-34,39} และไม่พบการเกิด orthostatic symptoms จากการใช้ยาแต่อย่างใด

ผลต่อ bone mineral density (BMD)

ผลการศึกษาพบว่ายาไม่มีผลต่อค่า BMD ระดับ serum 25-hydroxyvitamin D และ 1,25-dihydroxyvitamin

D ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin มีระดับของ parathyroid hormone เพิ่มขึ้นเล็กน้อยเมื่อเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ placebo^{29,39,42} นอกจากนี้ serum marker ของกระบวนการสร้างกระดูก (bone formation) และกระบวนการสลายกระดูก (bone resorption) ไม่ได้มีการเปลี่ยนแปลงไปจากก่อนการได้รับยาและไม่พบการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin⁴²

อันตรกิริยาระหว่างยา

การได้รับยา dapagliflozin ร่วมกับยารักษาโรคเบาหวานชนิดอื่น ได้แก่ pioglitazone, metformin, glimepiride หรือ sitagliptin ไม่มีผลต่อระดับ C_{max} หรือ AUC ของทั้งยา dapagliflozin หรือยารักษาโรคเบาหวานชนิดอื่นเหล่านั้น ดังนั้นยา dapagliflozin จึงไม่มีอันตรกิริยาระหว่างยาทางเภสัชจลนศาสตร์กับยารักษาโรคเบาหวานชนิดอื่นข้างต้น⁴⁴ อย่างไรก็ตามการใช้ยารักษาโรคเบาหวานร่วมกันอาจส่งผลให้เกิดฤทธิ์ในการลดระดับน้ำตาลในเลือดที่เพิ่มมากขึ้น ดังนั้นจึงอาจจำเป็นต้องพิจารณาปรับลดขนาดการใช้ยา เพื่อป้องกันการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำในผู้ป่วยบางราย

ยา dapagliflozin ไม่มีผลต่อระดับยา warfarin และ digoxin แต่มีผลเพิ่มค่า AUC ของยา simvastatin และ valsartan และลดค่า C_{max} ของยา valsartan ได้เล็กน้อยซึ่งผลเหล่านี้ไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก⁴³

จากการที่ยา dapagliflozin มีฤทธิ์ขับปัสสาวะจึงไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่กำลังได้รับยาขับปัสสาวะกลุ่ม loop diuretics และควรหยุดใช้ยาหากพบว่าผู้ป่วยมีภาวะ volume depletion เพื่อป้องกันการเกิดอันตรายต่อไตอย่างเฉียบพลัน²⁸

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Adverse drug reaction)

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา dapagliflozin ที่พบบ่อยคือ การติดเชื้อบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์, การติดเชื้อที่ระบบทางเดินปัสสาวะ และภาวะระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ การติดเชื้อบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ (Genital infection)

ผลการศึกษาทางคลินิกพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin มีอัตราการเกิด genital infection ที่เพิ่มขึ้นในเกือบทุกการศึกษา โดยเฉพาะเมื่อผู้ป่วยได้รับยา dapagliflozin ในขนาดที่สูง^{29-33,35,38-39} รายงานของอุบัติการณ์เกิด genital infection มีความหลากหลายตั้งแต่ 2-20.8% จำนวนครั้งของการเกิด genital infection ในผู้ป่วยแต่ละรายอยู่ที่ 1-3 ครั้ง และการเกิด genital infection ยังคงตอบสนองต่อการรักษาทั่วไปได้ดี มีเพียงผู้ป่วย 1 รายเท่านั้นที่ต้องหยุดใช้ยาเนื่องจากเกิด vulvovaginal pruritus³⁵

การติดเชื้อที่ระบบทางเดินปัสสาวะ (Urinary tract infection, UTI)

ผลการศึกษาล่าสุดพบว่าการติดเชื้อที่ระบบทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง (lower urinary tract infection) เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งได้รับ placebo หรือยาต้านการติดเชื้อในการรักษาโรคเบาหวาน³⁰⁻³³ แต่มีบางการศึกษาที่รายงานว่าอุบัติการณ์ของ UTI ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin กับผู้ป่วยที่ได้รับ placebo^{34,39}

รายงานอุบัติการณ์ของ UTI มีตั้งแต่ 1-12.9% ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin ขณะที่พบอุบัติการณ์นี้ 0-6.2% ในกลุ่มควบคุม ส่วนมากแล้วพบจำนวนการเกิด UTI เพียง 1 ครั้ง มีความรุนแรงระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง และยังคงตอบสนองต่อการรักษาปกติทั่วไปได้ มีผู้ป่วยเพียง 2 รายที่หยุดใช้ยาจากการเกิดภาวะ dysuria และ UTI^{34,35} และจากการศึกษาส่วนใหญ่พบว่า การเกิด UTI ไม่ได้ทำให้ผู้ป่วยต้องหยุดการใช้ยาแต่อย่างใด

ภาวะระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia)

ผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin มีอุบัติการณ์เกิด minor hypoglycemia (6-10%) มากกว่ากลุ่มควบคุม (4-4.8%) แต่ไม่มีผู้ป่วยที่ต้องหยุดการใช้ยาเนื่องจากภาวะ hypoglycemia^{30-31,33-35} และไม่พบการเกิดภาวะ hypoglycemia อย่างรุนแรงในผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin^{29-35,38} มีบางศึกษารายงานว่าอุบัติการณ์ของภาวะ hypoglycemia ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin และผู้ป่วยกลุ่มควบคุม^{22,32} ผู้ป่วยที่ได้รับยา metformin ร่วมกับ dapagliflozin มีอุบัติการณ์เกิด hypoglycemia ที่ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ metformin ร่วมกับ glipizide ถึง 10 เท่า³³ การใช้ยา dapagliflozin ร่วมกับ insulin ส่งผลให้อุบัติการณ์ของภาวะ hypoglycemia เพิ่มขึ้น³⁰

อุบัติการณ์ของมะเร็งในผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin

มีรายงานการเกิดมะเร็งกระเพาะปัสสาวะจำนวน 9 รายในผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin จำนวน 5,478 คน (0.16%) ส่วนในผู้ป่วยที่ได้รับ placebo มีรายงานการเกิดมะเร็งกระเพาะปัสสาวะจำนวน 1 รายจากผู้ป่วยจำนวน 3,156 คน (0.03%) จำนวนดังกล่าวคิดเป็น 207 cases ต่อ 100,000 person-year ในผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin และ 53 cases ต่อ 100,000 person-year ในผู้ป่วยกลุ่มควบคุม^{45,46} ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา dapagliflozin เพศหญิงจำนวน 9 คนจาก 2,223 คนป่วยเป็นมะเร็งเต้านม (0.40%) ขณะที่พบการเกิดมะเร็ง

เต้านมเพียง 1 คนจาก 1,053 คน (0.09%) ในผู้ป่วยกลุ่มควบคุม^{45,46} อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาที่ยืนยันได้ว่าการได้รับยา dapagliflozin เป็นสาเหตุโดยตรงของการเกิดมะเร็งดังกล่าวหรือไม่ หรือการตรวจพบมะเร็งนั้นอาจเกิดเนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin มีการเกิดภาวะ glucosuria และมีอาการแสดงของ UTI เพิ่มขึ้น จึงทำให้มีโอกาสพบแพทย์และได้รับการตรวจวินิจฉัยการเกิดโรคมะเร็งได้มากขึ้น อีกทั้งยังเป็นไปได้ว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin มีน้ำหนักตัวที่ลดลง จึงทำให้การตรวจพบก้อนเนื้อที่ผิดปกติบริเวณเต้านมสามารถตรวจพบได้ง่ายขึ้น

องค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) ได้ประเมินว่าอุบัติการณ์ของมะเร็งเต้านมและมะเร็งกระเพาะปัสสาวะในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา dapagliflozin มีจำนวนเกินกว่าที่คาดการณ์ไว้ในประชากรผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ทั่วไป เมื่อพิจารณาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านมและมะเร็งกระเพาะปัสสาวะพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา dapagliflozin และผู้ป่วยกลุ่มควบคุมมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งก่อนเริ่มการศึกษาที่ไม่แตกต่างกัน ข้อมูลดังกล่าวส่งผลให้ยา dapagliflozin ยังไม่ได้รับการอนุมัติจาก US FDA อย่างไรก็ตามปัจจุบันบริษัทผู้ผลิตและพัฒนาขายได้ยื่นข้อมูลผลการศึกษาทางคลินิกเพิ่มเติมต่อ US FDA อีกครั้งหนึ่งและคาดว่า US FDA จะประกาศผลการพิจารณาในปี.ศ.2014

ผลการศึกษการใช้ยา dapagliflozin ร่วมกับ pioglitazone เป็นระยะเวลา 48 สัปดาห์ไม่พบว่ามีอุบัติการณ์เกิดมะเร็งกระเพาะปัสสาวะที่เพิ่มขึ้น³⁹ อย่างไรก็ตามเนื่องจากยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่า การใช้ยา dapagliflozin เป็นสาเหตุโดยตรงของการเกิดมะเร็งกระเพาะปัสสาวะหรือไม่ อีกทั้งมีข้อมูลทางระบาดวิทยาที่พบว่าการใช้ยา pioglitazone ในระยะยาวมีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งกระเพาะปัสสาวะได้เล็กน้อย⁴⁷ ดังนั้นจึงมีคำแนะนำว่าไม่ควรใช้ยา dapagliflozin ร่วมกับยา pioglitazone^{28,48}

ข้อบ่งใช้ของยา dapagliflozin

คณะกรรมการพิจารณาการใช้ยาสำหรับมนุษย์ของสหภาพยุโรป (The Committee for Medicinal Products for Human Use of the European Medicines Agency, CHMP) ได้อนุมัติการใช้ยา dapagliflozin ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยสามารถใช้ในกรณี 1) ใช้เป็นยาชนิดเดียวในการรักษา (monotherapy) ร่วมกับการปรับพฤติกรรมสุขภาพ โดยการออกกำลังกายและการควบคุมอาหาร เมื่อผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดจากการปรับพฤติกรรมเพียงอย่างเดียวและไม่สามารถทนต่อยา metformin ได้ หรือ 2) ใช้ร่วมกับยารักษาโรคเบาหวานชนิดอื่นๆ รวมทั้งอินซูลิน

(combination therapy) เมื่อผู้ป่วยยังคงไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดจากการรักษาด้วยยาชนิดอื่น ๆ ร่วมกับการปรับพฤติกรรมได้ ในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม sulfonylureas หรือ insulin อยู่แล้ว จำเป็นต้องพิจารณาปรับขนาดการใช้ยาเพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ ยา dapagliflozin มีจำหน่ายในขนาด 5 และ 10 mg ขนาดการใช้ที่แนะนำคือรับประทาน 10 mg วันละครั้ง^{27,28}

ไม่ควรใช้ยา dapagliflozin ร่วมกับยา pioglitazone ด้วยเหตุผลด้านความปลอดภัยดังกล่าวข้างต้น และในปัจจุบันยังไม่มีผลการศึกษาการใช้ยา dapagliflozin ร่วมกับยารักษาโรคเบาหวานในกลุ่ม GLP-1 agonists หรือ DPP-4 inhibitors จึงยังไม่ควรใช้ยา dapagliflozin ร่วมกับยาทั้งสองกลุ่มนี้⁴⁸ จากข้อมูลในปัจจุบันยังไม่เป็นที่แน่ชัดว่ายา dapagliflozin เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งกระเพาะปัสสาวะหรือมะเร็งเต้านมได้โดยตรงหรือไม่ จึงจำเป็นต้องมีการเฝ้าระวังและติดตามการใช้ยาในระยะยาวต่อไป อีกทั้งข้อมูลการใช้ยา dapagliflozin ในผู้ป่วยบางกลุ่มเช่น ผู้ป่วยสูงอายุที่มีอายุมากกว่า 75 ปีขึ้นไป ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ volume depletion, hypotension และ electrolyte imbalance ยังคงมีอยู่จำกัด จึงจำเป็นต้องติดตามการใช้ยาในผู้ป่วยเหล่านี้อย่างใกล้ชิด และไม่ควรใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องขั้นปานกลางถึงรุนแรง²⁷

แนวโน้มการใช้ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ทางคลินิก

ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors เป็นยารักษาโรคเบาหวานที่มีกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างไปจากยากลุ่มเดิมที่มีใช้ในการรักษาโรคเบาหวาน ดังนั้นจึงสามารถใช้ร่วมกับยากลุ่มอื่น ๆ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ การออกฤทธิ์ของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ไม่ขึ้นกับการทำงานของเบต้าเซลล์หรือความไวในการตอบสนองต่ออินซูลิน จึงสามารถใช้ได้โดยไม่ขึ้นกับระยะเวลาการป่วยเป็นโรคเบาหวาน ยายังมีผลดีต่อน้ำหนักตัวของผู้ป่วย ฤทธิ์ในการลดน้ำหนักตัวของยา dapagliflozin คล้ายคลึงกับฤทธิ์ของยากลุ่ม GLP-1 agonists แต่ยา dapagliflozin เป็นยารับประทานจึงสามารถใช้ได้อย่างสะดวกและน่าจะทำให้เกิดความร่วมมือในการใช้ยาที่ดีกว่า การควบคุมน้ำหนักตัวให้อยู่ในเกณฑ์ปกติจัดว่าเป็นปัจจัยสำคัญหนึ่งที่มีผลต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด ทั้งนี้เนื่องจากในภาวะอ้วนหรือภาวะที่มีการสะสมของเนื้อเยื่อไขมันมากกว่าปกติจะส่งผลเหนี่ยวนำให้

เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน ซึ่งเป็นพยาธิสรีรวิทยาที่สำคัญของโรคเบาหวานชนิดที่ 2 การใช้ยา dapagliflozin ร่วมกับยากลุ่ม sulfonylureas หรือ insulin ยังสามารถช่วยลดข้อเสียของยากลุ่ม sulfonylureas หรือ insulin ที่มีผลเพิ่มน้ำหนักตัวของผู้ป่วยโรคเบาหวาน นอกจากนี้ยา dapagliflozin ยังมีฤทธิ์ในการลดระดับความดันโลหิตของผู้ป่วยโรคเบาหวาน ซึ่งการควบคุมระดับความดันโลหิตให้เป็นไปตามเป้าหมาย เป็นปัจจัยสำคัญในการลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนเรื้อรังต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคเบาหวาน¹ จากเหตุผลดังกล่าวทำให้ยา dapagliflozin จัดเป็นอีกทางเลือกหนึ่งของการรักษาโรคเบาหวานที่น่าสนใจ อย่างไรก็ตามมีข้อจำกัดการใช้ยา dapagliflozin ในผู้ป่วยบางกลุ่ม โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง อีกทั้งยังจำเป็นต้องติดตามประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาในระยะยาวเพิ่มเติมต่อไป

สรุป

ยา dapagliflozin เป็นยาชนิดแรกในกลุ่ม SGLT2 inhibitors ที่ออกฤทธิ์ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดโดยการยับยั้งการดูดซึมกลับของน้ำตาลกลูโคสที่บริเวณท่อไต จึงมีฤทธิ์เพิ่มการขับน้ำตาลกลูโคสออกจากร่างกายทางปัสสาวะ จากการศึกษาทางคลินิกพบว่ายามีประสิทธิภาพดีในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด มีผลดีในการช่วยลดน้ำหนักตัวของผู้ป่วย มีอุบัติการณ์เกิดภาวะ hypoglycemia ที่ต่ำ และยังมีผลลดระดับความดันโลหิตได้อีกด้วย ยา dapagliflozin มีประสิทธิภาพในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้โดยไม่ขึ้นกับระยะเวลาในการป่วยเป็นโรคเบาหวาน อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยจากการใช้ยา dapagliflozin คือการติดเชื้อที่ระบบทางเดินปัสสาวะและอวัยวะสืบพันธุ์ ซึ่งผลดังกล่าวคาดว่าจะมีความสัมพันธ์กับกลไกการออกฤทธิ์ของยา ควรระมัดระวังการใช้ยาในผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง รวมทั้งผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็ง แม้ว่ายา dapagliflozin จะเป็นยาทางเลือกใหม่ที่มีผลดีในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 อย่างไรก็ตามยังจำเป็นต้องมีการศึกษาการใช้ยาทางคลินิกในระยะยาว อีกทั้งยังต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงผลของการใช้ยา dapagliflozin ต่อการเกิดอาการแทรกซ้อนเรื้อรังของโรคเบาหวานทั้ง microvascular complications และ macrovascular complications อีกด้วย

เอกสารอ้างอิง

- American Diabetes Association. Standard of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013;36(Supplement 1):s12-s66.
- สำนักงานสำรวจสุขภาพประชาชนไทย. รายงานการสำรวจสุขภาพประชาชนไทยโดยการตรวจร่างกาย ครั้งที่ 4 พ.ศ.2551-2552. นนทบุรี: กระทรวงสาธารณสุข; 2552.
- สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข สำนักนโยบายและยุทธศาสตร์ สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข. การตรวจสอบภาวะสุขภาพอนามัยของประชาชนไทย โดยการตรวจร่างกายครั้งที่ 3 พ.ศ.2546-2547. นนทบุรี: กระทรวงสาธารณสุข;2549.
- Nauck MA. Unraveling the science of incretin biology. *Eur J Intern Med* 2009;20:S303-S308.
- Bahceci M, Gokalp D, Bahceci S, et al. The correlation between adiposity and adiponectin, tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and high sensitivity C-reactive protein levels. Is adipocyte size associated with inflammation in adults? *J Endocrinol Invest* 2007;30(3):210-214.
- Choi SH, Hong ES, Lim S. Clinical implications of adipocytokines and newly emerging metabolic factors with relation to insulin resistance and cardiovascular health. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013 Aug 21;4:97. doi: 10.3389/fendo.2013.00097.
- Nolte Kennedy MS. Chapter 41. Pancreatic Hormones & Antidiabetic Drugs. In: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, eds. *Basic & Clinical Pharmacology*. 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2012. <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=55828662>. Accessed October 10, 2013.
- Liu JJ, Lee T, DeFronzo RA. Why Do SGLT2 inhibitors inhibit only 30-50% of renal glucose reabsorption in humans? *Diabetes* 2012;61(9):2199-204.
- AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb Company. FORXIGA™ (dapagliflozin) now approved in European Union for treatment of type 2 diabetes. Available from: <http://www.astrazeneca.com/Media/Press-releases/Article/20121114--forxiga-eu-approval-type-2-diabetes>. Accessed October 1, 2013.
- Andrianesis V, Doupis J. The role of kidney in glucose homeostasis - SGLT2 inhibitors, a new approach in diabetes treatment. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013;6(5):519-39.
- Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition-a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9(7):551-9.
- Kim Y, Babu AR. Clinical potential of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2012;5:313-27.
- Wright EM. Renal Na⁺-glucose cotransporters. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280(1):F10-F18.
- Santer R, Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a mendelian trait to a therapeutic target. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(1):133-41.
- Santer R, Kinner M, Lassen CL, et al. Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(11):2873-82.
- Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med*. 2007;261(1):32-43.
- Vestri S, Okamoto MM, de Freitas HS, et al.. Changes in sodium or glucose filtration rate modulate expression of glucose transporters in renal proximal tubular cells of rat. *J Membr Biol*. 2001;182(2):105-12.
- Tabatabai NM, Sharma M, Blumenthal SS, Petering DH. Enhanced expressions of sodium-glucose cotransporters in the kidneys of diabetic Zucker rats. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;83(1):e27-30.
- Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, et al.. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 2005;54(12):3427-34.
- Ehrenkranz JR, Lewis NG, Kahn CR, Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2005;21(1):31-8.
- Komoroski B, Vachharajani N, Boulton D, et al. Dapagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85(5):520-6.

22. Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, et al. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85(5):513-9.
23. Kasichayanula S, Liu X, Zhang W, et al. Effect of a high-fat meal on the pharmacokinetics of dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(8):770-3.
24. Boulton DW, Kasichayanula S, Keung CF, et al. Simultaneous oral therapeutic and intravenous ¹⁴C-microdoses to determine the absolute oral bioavailability of saxagliptin and dapagliflozin. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75(3):763-8.
25. Kasichayanula S, Liu X, Zhang W, et al. Influence of hepatic impairment on the pharmacokinetics and safety profile of dapagliflozin: an open-label, parallel-group, single-dose study. *Clin Ther* 2011;33(11):1798-808.
26. Obermeier M, Yao M, Khanna A, et al. In vitro characterization and pharmacokinetics of dapagliflozin (BMS-512148), a potent sodium-glucose cotransporter type II inhibitor, in animals and humans. *Drug Metab Dispos* 2010;38(3):405-14.
27. European Medicines Agency. Summary of opinion on Forxiga. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002322/smops/Positive/human_smop_000351.jsp&mid=WC0b01ac058001d127. Accessed October 10, 2013.
28. Forxiga[®] Summary of product characteristics (SPC). Available from: <http://www.medicines.org.uk>. Accessed October 7, 2013.
29. 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.
30. Wilding JP, Norwood P, T'joen C, et al. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment. *Diabetes Care* 2009;32(9):1656-62.
31. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care* 2010;33(10):2217-24.
32. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9733):2223-33.
33. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care* 2011;34(9):2015-22.
34. Strojek K, Yoon KH, Hruba V, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(10):928-38.
35. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(3):1020-31.
36. Zhang L, Feng Y, List J, Kasichayanula S, Pfister M. Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic control and body weight. *Diabetes Obes Metab* 2010;12(6):510-6.
37. Wilding JP, Woo V, Soler NG, et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;156(6):405-15.
38. Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, et al. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2012;66(5):446-56.
39. Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c),

- body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care* 2012;35(7):1473-8.
40. Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2013 Aug 1. doi: 10.1111/dom.12189. [Epub ahead of print].
 41. Carlson GF, Tou CK, Parikh S, Birmingham BK, Butler K. Evaluation of the effect of dapagliflozin on cardiac repolarization: a thorough QT/QTc study. *Diabetes Ther* 2011;2(3):123-32.
 42. Ljunggren Ö, Bolinder J, Johansson L, et al. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2012;14(11):990-9.
 43. Kasichayanula S, Chang M, Liu X, et al. Lack of pharmacokinetic interactions between dapagliflozin and simvastatin, valsartan, warfarin, or digoxin. *Adv Ther* 2012;29(2):163-77.
 44. Kasichayanula S, Liu X, Shyu WC, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between dapagliflozin, a novel sodium-glucose transporter 2 inhibitor, and metformin, pioglitazone, glimepiride or sitagliptin in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(1):47-54.
 45. Jones D. Diabetes field cautiously upbeat despite possible setback for leading SGLT2 inhibitor. *Nat Rev Drug Discov*. 2011 Aug 31;10(9):645-6.
 46. United States Food and Drug Administration. FDA briefing document: NDA 202293 dapagliflozin tablets, 5 and 10 mg sponsor: Bristol-Myers Squibb. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/ucm262994.pdf>. Accessed October 1, 2013.
 47. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011;34(4):916-22.
 48. Regional drug and therapeutic centre. New drug evaluation: Dapagliflozin. NHS UK. December 2012.