

达格列净治疗慢性心力衰竭的安全性研究进展

李来龙¹ 李淑钰² 纪征²

(1.华北理工大学研究生院 2.唐山工人医院)

摘要:达格列净近年来成为治疗慢性心力衰竭的一线用药。因适应症的范围扩大,其使用频率越来越高,随之而来的是不良反应的报道增加,其使用中的安全性问题更应被关注,现围绕达格列净所可能引发的如泌尿生殖系感染、低血糖、酮症、体重减轻及血容量降低、直立性低血压、肾损伤等安全性问题进行综述,希望为临床更合理、安全的用药提供参考。

关键词:达格列净;钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂;慢性心力衰竭;安全性

综述

引言

心力衰竭(Heart Failure, HF)简称心衰,是指由于心脏器质性和(或)功能性的变化,从而导致收缩和(或)舒张功能障碍,损害心脏泵血功能和(或)充盈能力,引发血液在静脉系统滞留,减少在动脉系统的血液供应,最终导致血液循环系统功能紊乱,表现为肺淤血,体循环淤血。慢性心力衰竭(Chronic heart Failure, CHF)是指心力衰竭这一状态持续存在,可能经历稳定状态、也可突然加重。与此同时,随着我国人口老龄化程度进一步加深,高龄人群心血管疾病(CVD)患病率处于持续上升的阶段。据《中国心血管健康与疾病报告 2022 概要》报告^[1],我国 CVD 患病人数约 3.3 亿,其中心力衰竭患病人数达 960 万。而慢性心力衰竭人数约 400 万左右。心力衰竭发病率高、预后差,年病死率高达 40%,对民众健康造成重大危害,并增加了社会卫生经济负担。目前,众多大型临床研究结果证实,采用“新四联”规范抗心衰药物治疗模式,涵盖了脑啡肽酶抑制剂(ARNI)/血管紧张素转化酶抑制(ACEI)/血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)、 β 受体阻滞剂(BB)、醛固酮受体阻滞剂(MRA)和钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)。这一全面的治疗方案已经证明在慢性心衰患者中带来显著的预后改善效果^[2]。

达格列净是新型 SGLT2i。国内外很多临床试验及真实世界的研究表示 SGLT2i 能够降低 CHF 患者心血管不良事件的发生。SGLT2i 具有渗透利尿、降低循环血容量、改善心室重构及心肌代谢重构、以及影响电解质、抗炎、抗心肌纤维化等作用,但随着达格列净用于慢性心力衰竭的治疗越来越普遍,近年来,国外陆续出现达格列净导致慢性心衰患者不良反应的报道,如增加泌尿系感染,生殖系统的感染的风险、低血糖事件、肾功能不良事件、容量损失、除上述不良反应外,还报道了一些其他相关的不良事件,如酮症、肿瘤的发生。虽然目前的研究表明,达格列净对于 2 型糖尿病的患者用药是相对安全的,但是随着达格列净在心衰适应证的获批,适应证人群将进一步扩大,更多的不良反应临床数据需要被关注和收集,同时更多真实世界的研究支持临床决策,以促进达格列净的安全合理使

用。并且达格列净治疗慢性心力衰竭过程的不良反应研究鲜有报道,同时缺乏大样本的临床数据证实其安全性,因此,对其不良反应的监测及分析尤为重要。本研究旨在对于达格列净治疗慢性心力衰竭的安全性研究进展进行评价。

1.慢性心力衰竭

1.1 流行病学

有关报道^[3],全球成人心衰患病率为 1%~3%,而基于 2017 年我国 6 省 5000 城镇职工数据分析,我国心力衰竭标准化患病率为 1.1%(男性、女性均是 1.1%),心力衰竭患者的平均年龄是 67.9 岁。另外,基于我国一项 2 万余名民居数据分析所示, ≥ 35 岁人群中心力衰竭患病率为 1.3%,而随着年龄的增长,心力衰竭的患病率还在不断增加。在如此的发病率的同时,慢性心衰疾病严重影响了患者的生活质量,计划住院率和非计划住院率都居高不下,甚至有持续上升趋势^[4],其中,住院患者中住院次数 ≥ 3 次的比例为 40.5%,80 岁以上的比例更是达到了 44.2%,这说明我国心力衰竭患者在住院率居高不下^[5],并且平均住院时间达 9.7 天,在住院率偏高的同时,住院天数也是相对较多。在 ECS-HF-LT 研究中,住院患者在 1 年内的全因死亡率为 23.6%,门诊心力衰竭患者为 6.4%,并且在研究中发现,在心衰患者中,尽管心血管病死亡占据主导,但是非心血管死亡的比例因合并症增多及老龄化加剧而逐渐增多,其中,也存在因使用治疗心衰药物而导致的并发症,因此,治疗心力衰竭药物的安全性研究也显得更加重要。

1.2 病理生理特点

当心肌受损时,交感神经系统(SNS)和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)

激活导致心肌重构,是引起心力衰竭发生发展的关键因素,采用神经激素拮抗剂治疗心衰能降低心衰患者的住院率和心血管死亡风险,指南上也验证了这一观点^[6],然而,另外一种代谢炎症机制越来越得以关注^[7],研究发现心外膜脂肪组织(epicardial adipose tissue, EAT)在心脏舒张功能中扮演着重要角色,同时参与心脏重构, EAT 表达 SGLT2-mRNA 及蛋白,促进促炎脂肪细胞因子(TNF α 、IL-6、IL-1 β 等)分泌,同时使生长刺激表达基因 2 蛋白(ST2)/白介素 33(IL33)失衡,

从而使得心肌纤维化,引起炎症和氧化应激,从而使得心脏代谢重构。同时研究发现,心衰患者中钠-葡萄糖协同转运蛋白-1 (SGLT-1) 表达增加,从而使得钠离子跨膜进入心肌细胞的数量增多,超过心肌细胞内的承受力,损伤心肌细胞,同时发现,左室舒张内径增大的患者,同时 SGLT-1 表达也增多,可能提示其参与心室重构。

2. 钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 (SGLT2) 抑制剂

2.1 钠葡萄糖转运蛋白 (SGLT)

钠依赖的葡萄糖运载体 (SGLTs) 是分布在小肠黏膜和肾脏近曲小管的蛋白家族,尤其以 SGLT-2 在肾脏中扮演主要角色,负责葡萄糖的大部分再吸收。相较之下,SGLT-1 主要存在于小肠和肾脏近曲小管,少量分布于心脏和气管,其转运能力较为有限。至于 SGLT-2,主要分布在肾脏近曲小管,具有高效的转运能力,主要在肾小球滤过液中完成 90% 葡萄糖的再吸收^[7]。剩余部分则由 SGLT-1 完成。研究表明,SGLT-1 基因变异可能导致严重的腹泻,甚至危及生命^[8]。与此不同,SGLT-2 基因变异可能导致每天 140 克的肾糖排出,且没有明显的不良反应。

2.2 SGLT2 抑制剂

通过抑制近曲小管对葡萄糖的重吸收,SGLT-2 抑制剂增加尿液中葡萄糖的排出,有效地降低血糖水平。研究显示,对于 2 型糖尿病患者,SGLT-2 抑制剂可使糖化血红蛋白 (HbA1c) 的不同程度下降,空腹血糖 (Fasting Plasma Glucose, FPG) 也呈现显著降低。并且,SGLT2 抑制剂开始跨入心血管领域,Diaz-Rodrigue 等人研究发现^[9],达格列净等钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 (SGLT2) 抑制剂能够抑制 EAT 表达 SGLT2 蛋白,增加 EAT 葡萄糖转运蛋白 4 表达,从而调节 EAT 的代谢,同时抑制促炎粗放细胞因子表达,调节细胞外基质的组成,从而改善心肌代谢重构,达到抗炎、抗心肌纤维化的作用。此外,SGLT2 抑制剂还能通过渗透作用及可能的利尿作用减轻血循环容量,以及影响电解质、血流动力学等机制对心血管系统发挥保护作用。这代表着 SGLT2 抑制剂用于治疗心衰的机制取得显著突破,但是其对于心脏能否发挥直接作用仍然缺乏认识。

2.3 SGLT2 抑制剂正式跨入心血管领域

2020 年 5 月,美国 FDA 批准了 Farxiga (dapagliflozin, 达格列净) 口服片剂的 1 项新适应症—用于患有心力衰竭且射血分数异常的成年人,以减少因心血管事件死亡或住院的风险。2021 年欧洲心脏病学会 (ESC) 提出钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂 (SGLT2i) 能降低 HFrEF 患者的再入院率和病死率,因此在“金三角”方案的基础上添加 SGLT2i 类药物形成的“新四联”方案 (ARNI/ACEI/ARB + BB + MRA + SGLT2i) 能进一步降低慢性 HFrEF 患者的再入院率和死亡率,改善患者的预后。而后,达格列净于 2023 年 2 月在欧盟获批新适应症,用于降低

有症状的慢性心力衰竭成人的心血管死亡、心力衰竭 (HF) 住院或紧急心力衰竭就诊的风险。随着 SGLT2i 类药物在抗心衰药物的地位越来越重要,临床上用于治疗心衰的 SGLT2i 类药物多选用达格列净,其疗效以得到证实,但随着使用过程中,其药物的相关不良反应随之被发现。

2.4 达格列净 (SGLT2 抑制剂) 的疗效

研究人员对 DAPA-HF 和 DELIVER 研究进行汇总分析,2022 年 8 月 27 日来自英国格拉斯哥大学的 Pardeep Jhund 教授公布了关于这两项研究汇总分析的结果。在心力衰竭患者中,达格列净可以显著降低心血管死亡、全因死亡以及 MACE 事件的风险,其效能与左室射血分数 (LVEF) 无关。SGLT2 抑制剂可用于临床诊断为心力衰竭而无禁忌症的患者,且无需关注 LVEF。而且多项研究亦表明,达格列净能够提高慢性心力衰竭患者的生活质量并且降低心力衰竭再住院率。

2.5 达格列净 (SGLT2 抑制剂) 的安全性研究

2.5.1 泌尿生殖系感染

据有关研究表明,使用 SGLT2 抑制剂的药物诱导的葡萄糖尿增加了发生生殖器感染的风险,在相对较小的程度上,也增加了尿路感染的风险^[10]。有研究表明,发生生殖器感染的风险达格列净组为 5.1%,对照组为 0.9%,生殖器感染的风险增加,但感染程度多为轻度和中度,很少出现重度的情况,很少导致停药^[11-12],另外,在一项为期 3-6 个月的随访研究中,服用 10mg 达格列净与对照组发生尿路感染的风险分别为 4.3%、3.7%,尿路感染的风险略有增加,多为轻、中度,临床上可控。并且发生肾盂肾炎的风险很罕见。

这与达格列净 (SGLT2 抑制剂) 的作用机制密不可分,SGLT-2 受体主要分布在肾脏近曲小管,是一种能够重吸收大部分葡萄糖的转运体,达格列净作为 SGLT2 抑制剂,能抑制近曲小管重吸收葡萄糖,从而使大部分葡萄糖随尿液排出,尿路周围环境呈高糖状态,为细菌和真菌生长提供了优越的条件,并且可能导致吞噬细胞的趋化作用、吞噬作用以及杀菌功能受损,故增加了感染风险。生殖系感染多为念珠菌感染,女性多为外阴、阴道感染,男性多为龟头、包皮感染;尿路感染多为下尿路感染。在实际临床应用中,大多数的泌尿生殖感染都可以通过适当的抗感染治疗来减轻、改善感染的症状,所以,当发生生殖泌尿系不良反应一般不必停药。

2.5.2 低血糖

在一项研究中表明,单独服用达格列净仅轻微增加且没有显著增加发生低血糖的风险。达格列净与二甲双胍药物联合应用时,低血糖的发生率无明显增加,但与磺脲类降糖药或胰岛素联合应用,发生低血糖的概率 (11.8%) 比安慰剂组 (7.0%) 更常见。近期更有研究表明,无论是血糖控制良好,还是血糖控制不佳的糖尿病患者,达格列净与二甲双胍、胰岛素联合应

用,与仅使用二甲双胍、胰岛素的对照组相比,能显著减少患者血糖波动,降低低血糖发生的风险,值得一提的是,很少出现有症状的低血糖事件。其原因可能是达格列净独立于胰岛素发挥降糖作用^[13],减少近曲小管葡萄糖的重吸收,减轻胰岛素抵抗,从而维持血糖的长期稳定。

2.5.3 糖尿病酮症酸中毒(DKA)

达格列净(SGLT-2抑制剂)所致的糖尿病酮症酸中毒,血糖水平多不高,多为非高糖血症性酮症酸中毒(eDKA)^[14],是药物罕见副作用,其中患者的血糖<13.9mmol/L,多有尿酮体阳性,恶心、呕吐症状,相对于血糖水平升高明显的酮症酸中毒,更不容易被临床所发现,其可能的原因为,达格列净阻止大部分葡萄糖的重吸收,使血糖水平不会太高,同时,因为排糖增加,可能会导致脂肪分解加速,促使酮体的生成,同时,达格列净能降低酮体的排出,使体内酮体含量进一步增加。达格列净与胰高血糖素样肽-1受体激动剂合用更容易出现eDKA,此外,低糖水化合物的摄入、停用促进胰岛素分泌的降糖药、减少或停用胰岛素,可显著增加诱发eDKA的风险。

2.5.4 体重减轻与血容量下降

有研究表明^[15],应用10mg达格列净相比于5mg达格列净减重效果更好,应用5-10mg达格列净对体重的影响在-2.1KG到-1.63KG之间,由于达格列净的渗透作用和可能的利尿作用,区分由于液体减少和脂肪减少导致的体重减轻是很重要的,应用达格列净前期主要是通过降低循环血容量来达到减重的效果,达格列净的渗透性利尿作用可引起血管内容量减少7.3%,若合并袢利尿剂、降压药物使用,血容量降低的风险会提高,而到了服用药物24周时,主要通过减少脂肪质量、内脏脂肪组织和皮下脂肪组织来减轻体重。值得一提的是,服用达格列净后体重减轻2公斤对HbA1c降低的总贡献率为6%。

2.5.5 直立性低血压

研究发现^[16],达格列净有抑制交感神经的作用,当患者发生体位变化时,尤其是从卧位变为立位,因达格列净可抑制由去甲肾上腺素介导的交感神经系统,导致体位变化时,血管收缩障碍,从而发生直立性低血压,且当停用达格列净时,患者再次从卧位变换成立位姿态,心率代偿性加快。所以达格列净引发的直立性低血压可能与其抑制交感神经兴奋有关。达格列净也会降低循环血容量导致血压降低,平均收缩压降低约为4mmHg,舒张压约为1.6mmHg,降低血压的程度很低,这不足以发生直立性低血压,也不会成为血压波动过大的主要原因。

2.5.6 肾损伤

SGLT2抑制剂对于不同状态的肾脏是一把双刃剑,当肾功能正常时,达格列净对肾脏是保护作用,虽然在使用SGLT2抑制剂治疗的第1-2周中,有报道称血清肌酐小幅升高以及肾小球滤过率(EGFR)略有下降,之后的变化较为缓慢,与基线肾

功能无关。但从长远来看,有益的效果是可以预期的。但是在肾功能减退时,可导致肾功能损伤,在纳入中度肾功能不全的2型糖尿病患者的两项研究中,表明急性血液动力学变化可能在肾功能变化中具有重要作用。达格列净可以减少钠的重吸收,增加钠向远端小管的输送。这可能会降低肾小球内压(可能是由管球反馈增加介导的)。与肾功能正常的2型糖尿病患者相比,伴有肾功能不全患者的2型糖尿病患者的尿糖排泄会减低。

2.5.7 骨折

达格列净是否能够增加骨折发生的风险存在争议,从理论上分析,达格列净促进近曲小管排糖,同时会抑制Na⁺的重吸收,导致Na⁺排泄增加,这可能会增加Na⁺-磷酸盐转运蛋白吸收磷酸盐增加,从而提高血浆磷酸盐浓度,进而引发甲状旁腺继发性功能亢进,体内增加的甲状旁腺激素会促进肾小管重吸收钙离子,还能间接促进肠道吸收钙离子,并且增强破骨细胞活性,促进骨吸收,使骨钙释放入血。另外,成纤维细胞生长因子23(FGF23)是近年来新发现的能调节磷酸盐的激素^[17],由骨细胞分泌,作用于肾脏及甲状腺,它能够减少肾脏Na⁺-磷酸盐转运蛋白的表达,从而使磷酸盐重吸收减少,还能通过抑制抑制1- α 羟化酶的活性降低1,25二羟基维生素D3(1,25(OH)₂D₃)的水平,1,25(OH)₂D₃的作用是增加肠道对钙、磷的吸收,促进肾脏重吸收磷酸盐,增强成骨作用,其含量减少会影响骨代谢,经过以上作用,达格列净可能会对骨骼产生影响,并且在卡格列净心血管事件(CANVAS)研究中,卡格列净会导致骨密度的下降,并且引起骨折发生^[18]。但大部分研究表明,使用达格列净前后,患者的钙磷代谢并未出现明显变化,骨代谢指标及骨密度测定均大致无变化,由于少部分研究表示使用达格列净后患者的骨折风险增加,所以我们还应该对此进行大量且长期的临床随访,以获得更多的真实世界的的支持。

2.5.8 恶性肿瘤

目前进行的临床试验以及真实世界数据的观察,并未发现达格列净会增加恶性肿瘤的风险,但由于数据量有限,对于达格列净是否能增加恶性肿瘤的风险,还需要进一步研究,尤其是长期服用的安全性研究。

3.小结与展望

现有的临床数据表明,达格列净会增加泌尿生殖系感染的风险,尤其是生殖系感染,但是大都可控,且一般无需停用,低血糖事件发生的风险较低,也有研究表明能稳定血糖波动,DKA发生的风险较低,但因其不易被发现,临床上更应被关注,近期研究发现直立性低血压可能与达格列净抑制交感神经兴奋有关,对于肾损伤是一把双刃剑,需根据患者的肾功能来评估是否适用,理论上达格列净会引起骨折风险的增加,但是实际

临床研究中并未发现其对骨骼的显著影响, 现有的研究也不能证实能增加恶性肿瘤的发生风险, 综上所述, 因达格列净现在不仅能用于治疗患有 2 型糖尿病的人群, 而且其增加了慢性心力衰竭患者的适用人群, 而且是治疗慢性心衰的一线用药, 随着用药的人群越来越广泛, 用药的频率越来越高, 其使用中的安全性问题更应该被关注, 尤其是在新的适应症 (慢性心力衰竭) 中得以被关注, 以及在新的适应症中是否还有新的不良反应出现, 还需要更多真实世界的临床数据来进行达格列净的安全性研究。

参考文献:

- [1]中国心血管健康与疾病报告编写组.中国心血管健康与疾病报告 2022 概要.中国循环杂志,2023,38(6):583–612. DOI:10.3969/j.issn.1000–3614.2023.06.001.
- [2]Vaduganathan M, Cunningham JW, Claggett BL, et al. Worsening heart failure episodes outside a hospital setting in heart failure with preserved ejection fraction: the PARAGONHF trial[J]. J Am Coll Cardiol Heart Fail, 2021, 9(5): 374–382.
- [3]Lampros P, Prabhjot G, Andreas PK. Epidemiology of Heart Failure [M]//Kalogeropoulos AP, Skopicki HA, Butler J, et al. Heart Failure: An Essential Clinical Guide. 1st ed. Boca Raton: CRC Press, 2022: 244–253.
- [4]CHEN J, NORMAND SL, WANG Y, et al. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998–2008[J]. JA–MA, 2011, 306(15): 1669–1678.
- [5]Wang H, Chai K, Du M, et al. Prevalence and Incidence of Heart Failure Among Urban Patients in China: A National Population–Based Analysis[J]. Circ Heart Fail, 2021, 14(10): e008406.
- [6]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[J]. Eur Heart J, 2023, 44(37): 3627–3639.
- [7]Norton L, Shannon CE, Fourcaudot M, et al. Sodium–glucose co–transporter (SGLT) and glucose transporter (GLUT) expression in the kidney of type 2 diabetic subjects[J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(9): 1322–1326.
- [8]VAN DEN HEUVEL LP, ASSINK K, MONNENSL, et al. Autosomal recessive renal glucosuria attributable to a mutation in the sodium glucose cotransporter (SGLT2)[J]. Hum Genet, 2002, 111(6): 544–547.
- [9]Diaz–Rodriguez E, Agra RM, Ferndndez AL, et al. Effects of dapagliflozin on human epicardial adipose tissue: modulation of insulin resistance, inflammatory chemokine production, and differentiation ability[J]. Cardiovasc Res, 2018, 114(2): 336–346.
- [10]Geerlings S, Fonseca V, Castro–Diaz D, List J, Parikh S. Genital and urinary tract infections in diabetes: impact of pharmacologically–induced glucosuria. Diabetes Res Clin Pract. 2014 Mar;103(3):373–81.
- [11]Fitchett D. A safety update on sodium glucose co–transporter 2 inhibitors[J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21 (Suppl 2) : 34–42. DOI: 10.1111/dom.13611.
- [12]Dave CV, Schneeweiss S, Paterno E. Comparative risk of genital infections associated with sodium–glucose co–transporter–2 inhibitors [J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21(2) : 434–438. DOI: 10.1111/dom.13531.
- [13]Garcia–ropero A, Badimon JJ, Santos–gallego CG. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus: the latest developments[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2018, 14(12): 1287–1302. DOI: 10.1080 /17425255.2018.1551877.
- [14]Wang Q, Wu K, Luo X, et al. Dapagliflozin–associated euglycemic diabetic ketoacidosis presenting with severe abdominal pain mimicking acute peritonitis[J]. Cureus, 2022, 14(2): e22229.
- [15]Zhang M, Zhang L, Wu B, et al. Dapagliflozin treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta–analysis of randomized controlled trials. Diabetes Metab Res Rev. 2014;30:204–221.
- [16]Matthews VB, Elliot RH, Rudnicka C, et al. Role of the sympathetic nervous system in regulation of the sodium glucose cotransporter 2. J Hypertens, 2017, 35: 2059–2068.
- [17]De Jong MA, Petrykiv SI, Laverman GD, et al. Effects of Dapagliflozin on Circulating Markers of Phosphate Homeostasis[J]. Clin J Am Soc Nephrol. 2019;14(1):66–73.
- [18]Jackson K, Moseley KF. Diabetes and Bone Fragility: SGLT2 Inhibitor Use in the Context of Renal and Cardiovascular Benefits[J]. Curr Osteoporos Rep. 2020;18(5):439–448.

第一作者: 姓名: 李来龙 性别: 男 民族: 汉族 出生年月: 1994 年 8 月 籍贯: 河北唐山 学历: 医学硕士 研究方向: 心血管内科 专业: 内科学

通讯作者: 姓名: 纪征 性别: 男 出生年月: 1971 年 6 月 学历: 医学博士 硕士生导师 职称: 主任医师 主要从事心血管疾病的诊疗研究。

第二作者: 姓名: 李淑钰 性别: 女 出生年月: 1985 年 8 月 学历: 医学博士 主要从事心血管疾病的诊疗研究。