

· 综述 ·

葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂防治心力衰竭的研究进展

范媛媛, 张永珍*

(北京大学第三医院心血管内科, 北京 100191)

【摘要】 心力衰竭是合并动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)和ASCVD高危因素2型糖尿病(T2DM)患者最常见的并发症之一。临床试验显示葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(SGLT2i)可有效预防心力衰竭住院的发生。新的证据表明SGLT2i治疗确诊的合并和不合并T2DM的心力衰竭患者明显获益,更多的循证医学依据正在积累中。虽然SGLT2i耐受性良好,但应对严重不良作用进行监测。本文主要介绍SGLT2i防治心力衰竭的获益、不良作用和可能机制。

【关键词】 心力衰竭; 钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂; 心血管获益

【中图分类号】 R541 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.06.100

Research progress of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in prevention and treatment of heart failure

FAN Yuan-Yuan, ZHANG Yong-Zhen*

(Department of Cardiology, Third Hospital of Peking University, Beijing 100191, China)

【Abstract】 Heart failure is one of the most common complications in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) with, or at risk for, atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). Clinical trials indicated that sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2i) have demonstrated consistent reductions in hospitalization due to heart failure in this population. Emerging evidence also suggested that SGLT2i are beneficial to heart failure patients regardless of the presence of T2DM or not, and more evidence is accumulating. Although the inhibitors are well tolerated, clinical monitoring should be performed for serious adverse effects. This review summarizes the benefits, adverse effects, and proposed mechanisms of SGLT2i in prevention and treatment of heart failure.

【Key words】 heart failure; sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors; cardiovascular benefit

This work was supported by the National Key Research and Development Program of China (2016YFC1301301).

Corresponding author: ZHANG Yong-Zhen, E-mail: zhangy_zhen@163.com

我国现有心力衰竭患者约400万,即使采用指南导向药物治疗,住院病死率亦为4.1%。急性心力衰竭的急诊病死率为9.6%,预后不良^[1]。新的循证医学证据充分显示钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors, SGLT2i)可安全有效地防治心力衰竭^[2,3]。

1 2型糖尿病和心力衰竭多共存

糖尿病前期患者心力衰竭风险增加20%~40%,9%~23%的2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者伴发心力衰竭,较无T2DM患者高2~5倍,新发心力衰竭14.1%。血糖控制不良患者心力衰竭发生风险更大,空腹血糖每升高1 mmol/L,心力衰

竭风险增加1.23倍;糖化血红蛋白每升高1%,心力衰竭风险增加8%~36%。30%~40%心力衰竭患者伴发糖尿病前期或T2DM,较无心力衰竭患者增加2倍,新发T2DM约8%^[4]。

2 预防T2DM患者心力衰竭发生

在合并动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerosis cardiovascular disease, ASCVD)或ASCVD高危因素的T2DM患者,已完成的有心血管结局(cardiovascular outcomes trials, CVOT)的随机对照试验共10项,其中6项(EMPA-REG Outcomes、CANVAS、DECLARE-TIMI 58、CREDESCENCE、VERTIS-CV和SCORED)是代表性的预防心力衰竭发生的研究^[2]。

收稿日期: 2021-05-18; 接受日期: 2021-06-09

基金项目: 国家重点研发计划(2016YFC1301301)

通信作者: 张永珍, E-mail: zhangy_zhen@163.com

结果表明, SGLT2i (恩格列净、卡格列净、达格列净、埃格列净和索格列净) 使主要复合终点 (心血管死亡、非致命性心肌梗死和非致命性脑卒中) 降低 7%~20%, 心力衰竭住院降低 27%~39%, 心血管死亡降低 2%~38%, 肾脏结局降低 30%~47%^[3,5]。根据这些试验结果, 欧洲心脏病学会建议在合并 ASCVD 或 ASCVD 高危因素的 T2DM 患者使用 SGLT2i 恩格列净、卡格列净、达格列净和埃格列净, 以预防或延迟心力衰竭发生^[6]。新近发布的 SCORED 试验结果支持合并 ASCVD 高危因素和慢性肾病的 T2DM 患者使用 SGLT1/2i 索格列净^[5]。

SGLT2i、胰高血糖素样多肽-1 受体激动剂 (glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1 RA) 和二肽基肽酶-4 抑制剂 (dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, DPP-4i) 均为新型降糖药物, 循证医学证据充分显示 SGLT2i 可显著降低合并 ASCVD 或 ASCVD 高危因素 T2DM 患者发生心力衰竭的风险, 而 GLP-1 RA 和 DPP-4i 则无此益处^[7]。

3 治疗射血分数降低心力衰竭

对于纽约心脏病学会 (New York Heart Association, NYHA) 心功能 II~III 级、已接受 GDMT 的射血分数降低心力衰竭 (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) 患者, DAPA-HF 和 EMPEROR-Reduced 试验是具有代表性的 CVOT 研究, 其结果表明恩格列净和达格列净使全因死亡降低 13%, 心血管死亡降低 14%, 心力衰竭住院降低 31%, 次要复合终点 (心血管死亡和心力衰竭住院) 降低 25%, 肾脏结局降低 38%, 合并和不合并 T2DM 患者一致性获益^[3]。据此欧洲心脏病学会建议在慢性症状性 HFrEF 患者使用恩格列净或达格列净, 以改善症状和生活质量, 降低心力衰竭住院和心血管死亡风险^[3,6]。

4 进行中的临床试验领域

4.1 治疗射血分数保留心力衰竭

尽管随机对照试验荟萃分析显示, SGLT2i 降低复合终点 (心血管死亡和心力衰竭住院) 在 HFrEF 和射血分数保留心力衰竭 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) 患者相似^[2], 目前尚无进行 CVOT 的随机对照试验支持 SGLT2i 用于治疗 HFpEF 患者。EMPEROR preserved 和 DELIVER 试验正在进行中^[8], 其在合并和不合并 T2DM 的 HFpEF 患者中评估恩格列净和达格列净对主要复合终点 (心血管死亡和心力衰竭住院) 的影响。

4.2 治疗急性心力衰竭

4.2.1 住院稳定后 SOLOIST-WHF 试验显示, 在合并 T2DM 的急性失代偿性心力衰竭住院患者, 病情稳定后在出院前或出院后 (中位 2 d) 启动并优化 GDMT 的过程中使用索格列净, 使主要复合终点 (心血管死亡、心力衰竭再住院及急诊) 降低 33%, 心力衰竭再住院及急诊降低 36%, 心血管死亡降低 16%, 全因死亡降低 18%, 但不改善肾脏结局^[3]。

4.2.2 住院急性后期 EMPULSE 和 DAPA ACT HF TIMI 68 试验目前正在进行中。研究住院急性心力衰竭患者一旦病情稳定 (住院 24 h~5 d), 在启动 GDMT 的同时使用恩格列净或达格列净, 观察对 60 d 和 90 d 心血管死亡和心力衰竭再住院及急诊复合终点的影响^[8]。

4.2.3 住院急性早期 EMPA-RESPONSE-AHF 试验显示, 在急性心力衰竭患者住院 24 h 内常规治疗的基础上使用恩格列净, 不明显降低主要终点 (视觉模拟评分法呼吸困难计分、利尿剂反应、住院时间和 N 末端 B 型利钠肽原水平), 但显著降低次要复合终点 [住院期间心力衰竭恶化、60 d 心力衰竭再住院和全因死亡 (10% 和 33%)] , 其中住院期间心力衰竭恶化降低最显著。EMPA-RESPONSE-AHF 试验为小样本 (80 例) 探索性研究^[9], DICTATE-AHF 试验正在进行中^[8]。

5 不良反应

SGLT2i 使用安全, 耐受性好, 严重副作用 [糖尿病酮症酸中毒、会阴坏死性筋膜炎 (Fournier 坏疽)、下肢截肢和骨折] 极为少见。

5.1 生殖器真菌感染

增加约 3~5 倍, 多为龟头炎或外阴阴道炎, 有生殖器真菌感染史、女性和未受割礼的男性多见, 常为轻度, 给予抗真菌治疗即可^[10,11]。当生殖器或会阴部出现疼痛、压痛、红斑或肿胀时应疑诊 Fournier 坏疽发生的可能。关于 SGLT2i 是否可增加泌尿系感染 [肾盂肾炎和复杂尿路感染 (如尿源性脓毒症)] 的研究结果尚不一致^[10]。

5.2 容量不足

增加近 3 倍, 可引起低血压、体位性眩晕、直立性低血压或脱水, 老年患者尤易于发生^[11]。SGLT2i 与沙库巴曲缬沙坦和 (或) 利尿剂联用可增强利尿, 增加容量不足的发生, 应做好容量管理。

5.3 低血糖

不与胰岛素或磺脲类 (促胰岛素分泌剂) 联用几乎不增加低血糖风险。

5.4 急性肾损伤

随机对照试验荟萃分析显示,SGLT2i可降低急性肾损伤的发生率,但临床实践中有使用SGLT2i治疗1个月内发生急性肾损伤的病例报道。SGLT2i可诱发入球小动脉收缩,使球内高压降低,启用SGLT2i后可出现估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)暂时性下降,但多不会进展^[10]。

5.5 糖尿病酮症酸中毒

发生率<0.1%,多为血糖正常的糖尿病酮症酸中毒(euglycaemic diabetic ketoacidosis, euDKA)。与经典DKA相比,euDKA的血糖升高幅度不大(<13.9 mmol/L),极易延误诊断^[11]。同时使用胰岛素和C-肽水平低的患者发生风险增加^[12],euDKA患者的症状多不典型,发生恶心、呕吐和不适时除检测血糖外,重要的是应检测血清和尿酮体及阴离子间隙代谢性酸中毒^[11]。大型外科手术前至少48~72 h和急病期间应暂停SGLT2i,使分解代谢降至最低,术后正常进食或急病恢复后可重新启用;存在其他DKA危险因素患者,用胰岛素替代SGLT2i^[11,12]。一旦诊断DKA立即停用SGLT2i,euDKA与经典DKA的处理措施相似,特殊之处是euDKA患者血糖升高幅度不大,补液可直接选择5%右旋糖苷,由于增加复发风险,DKA纠正后不应再启用SGLT2i^[3]。

5.6 下肢截肢和骨折

CANVAS项目显示,卡格列净使下肢截肢风险增加约2倍,71%发生在足趾和跖骨,也增加骨折风险。除CANVAS项目外,其他随机对照试验均未发现SGLT2i增加此副作用^[11]。其他资料的结果不一致,需要进一步研究澄清SGLT2i是否确实增加下肢截肢和骨折风险,若是,应明确是类副作用,还是卡格列净的特有副作用。在无新的证据之前,对有周围神经病变、周围血管病、截肢史或糖尿病足部溃疡患者不应使用SGLT2i,尤其是卡格列净。

6 作用机制

6.1 降糖机制

正常成人生理情况下,肾小球每天滤过约180 g葡萄糖,约90%经位于近曲小管起始部的SGLT2重吸收,约10%经位于近曲小管末端的SGLT1重吸收^[13]。T2DM患者SGLT2表达上调吸收更多的葡萄糖。SGLT2i通过抑制SGLT2增加尿糖排泄和尿钠排泄分数,在降低血糖的同时产生渗透性利尿和利钠;SGLT2i也与位于近曲小管的钠氢交换体3(sodium hydrogen exchanger isoform 3, NHE3)存在交互作用,抑制Na⁺的重吸收,增加尿钠排泄;

SGLT2i亦可降低肾脏酪氨酸羟化酶活性,进一步增加尿糖和尿钠排泄^[13]。SGLT2i降血糖的幅度有赖于基础血糖水平和肾功能,血糖降至正常或eGFR降低时,SGLT2i的降糖作用明显减弱。

6.2 防治心力衰竭的机制

一项荟萃分析显示,SGLT2i和GLP-1 RA均显著改善T2DM患者的心血管和肾脏结局,而SGLT2i使心力衰竭住院降低30%,GLP-1 RA仅降低6%^[14]。由此可见,SGLT2i降低心力衰竭住院并不依赖其降糖效应。

6.2.1 血流动力学效应 (1)降低心脏前负荷。减轻肺淤血和水肿,而不激活神经内分泌系统,主要是尿糖增加引起渗透性利尿。与传统利尿剂不同的是SGLT2i具有纵向差异性调节作用,主要清除无电解质水,更多地减少间质液体,使血管内液体再充盈^[3]。SGLT2i另一优势是降低血尿酸,不引起低钾血症和损害葡萄糖耐量。(2)降低血压。血压降低4~6/1~2 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),此对降低心脏后负荷有益,可能是渗透性利尿降低血容量和对血管功能的直接作用。

6.2.2 直接心脏作用 (1)抑制NHE1介导的心肌细胞Na⁺-H⁺交换,降低胞浆Na⁺和Ca²⁺浓度,恢复线粒体Ca²⁺浓度,改善线粒体呼吸,增加ATP产生,提高心肌细胞活力;(2)降低Ca²⁺/钙调素依赖的蛋白激酶II活性,减少肌浆网Ca²⁺漏,改善心肌收缩力;(3)增加肌丝调节蛋白磷酸化水平和表观遗传修饰的作用需要进一步研究^[3,13]。

6.2.3 其他可能机制 (1)降低交感神经系统过度激活^[13];(2)使心肌的能量代谢从葡萄糖和游离脂肪酸转至效能更高的酮类,提高线粒体和心肌的效能,改善心室重塑;酮体中的 β -羟丁酸通过抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3炎症小体发挥抗炎作用^[13];(3)升高胰高血糖素水平,增加心肌细胞的变力与变时效应^[3];(4)通过刺激一磷酸腺苷激活蛋白激酶发挥抗炎作用;(5)降低组织Na⁺含量,改善左室重塑;(6)降低氧化应激,改善线粒体功能;(7)减少晚期糖基化终末产物产生,发挥抗纤维化作用^[13]。

一项比较分析显示,与血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素II受体阻滞剂和 β 阻滞剂联用相比,沙库巴曲缬沙坦、 β 阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂和SGLT2i联用使心血管死亡降低50%,心力衰竭住院降低68%,全因死亡降低47%^[15],预示着SGLT2i有望进入心力衰竭防治指南导向药物治疗的行列,构成心力衰竭治疗的“金五角”。

SGLT2i 用于急性心力衰竭尚不稳定和 HFpEF 患者, 治疗效果有待新的大样本随机对照试验支持。尽管 SGLT2i 的耐受性良好, 仍有极少的严重并发症发生, 启用 SGLT2i 前应对患者进行充分评估, 个体化。

【参考文献】

[1] 国家心血管病中心. 中国心血管健康与疾病报告 2019[M]. 北京: 科学出版社, 2020; 208-209.
National Center for Cardiovascular Disease. Annual report on cardiovascular health and disease in China (2019)[M]. Beijing: Science Press, 2020; 208-209.

[2] Singh AK, Singh R. Cardiovascular outcomes with SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure with or without type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Diabetes Metab Syndr, 2021, 15(1): 351-359. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.01.006.

[3] 张永珍, 范媛媛, 高炜. 规范化、个体化使用心力衰竭治疗新药[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(4): 294-298. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20210201-00093.
Zhang YZ, Fan YY, Gao W. Standardized and individualized use of newer drugs for treatment of heart failure[J]. Chin J Inter Med, 2021, 60(4): 294-298. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20210201-00093.

[4] Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure; a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America; this statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update [J]. Circulation, 2019, 140(7): e294-e324. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000691.

[5] Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease[J]. N Engl J Med, 2021, 384(2): 129-139. DOI: 10.1056/NEJMoa2030186.

[6] Seferović PM, Fragasso G, Petrie M, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology update on sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2020, 22(11): 1984-1986. DOI: 10.1002/ejhf.2026.

[7] Giugliano D, Ceriello A, De Nicola L, et al. Primary versus

secondary cardiorenal prevention in type 2 diabetes: which newer anti-hyperglycaemic drug matters? [J]. Diabetes Obes Metab, 2020, 22(2): 149-157. DOI: 10.1111/dom.13881.

[8] Cox ZL, Collins SP, Aaron M, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in acute heart failure; rationale and design of the DIC-TATE-AHF trial[J]. Am Heart J, 2021, 232: 116-124. DOI: 10.1016/j.ahj.2020.10.071.

[9] Damman K, Beusekamp JC, Boersma EM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF)[J]. Eur J Heart Fail, 2020, 22(4): 713-722. DOI: 10.1002/ejhf.1713.

[10] Chesterman T, Thynne TR. Harms and benefits of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors[J]. Aust Prescr, 2020, 43(5): 168-171. DOI: 10.18773/austprescr.2020.049.

[11] Vardeny O. The Sweet Spot: heart failure prevention with SGLT2 inhibitors[J]. Am J Med, 2020, 133(2): 182-185. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.08.013.

[12] Sampani E, Sarafidis P, Papagianni A. Euglycaemic diabetic ketoacidosis as a complication of SGLT-2 inhibitors: epidemiology, pathophysiology and treatment[J]. Expert Opin Drug Saf, 2020, 19(6): 673-682. DOI: 10.1080/14740338.2020.1764532.

[13] Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors; JACC state-of-the-art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(4): 422-434. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.11.031.

[14] Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials[J]. BMJ, 2021, 372: m4573. DOI: 10.1136/bmj.m4573.

[15] Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials[J]. Lancet, 2020, 396(10244): 121-128. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30748-0.

(编辑: 徐巍)