

达格列净在心力衰竭治疗中的研究进展

游月婷 汪汉 徐俊波

(西南交通大学医学院 西南交通大学附属医院 成都市第三人民医院心内科, 四川 成都 610031)

【摘要】心力衰竭是一种严重的慢性进展性心脏疾病,具有较高的发病率以及死亡率。同时,心力衰竭也常是 2 型糖尿病的并发症,在治疗 2 型糖尿病的过程中,研究人员发现,降糖药物达格列净具有降低心力衰竭发病率和死亡率的作用。现对达格列净治疗心力衰竭的作用机制、临床研究以及安全性做一综述。

【关键词】心力衰竭;钠-葡萄糖共转运体 2 抑制剂;达格列净

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.08.012

Dapagliflozin in Treatment of Heart Failure

YOU Yueting, WANG Han, XU Junbo

(Department of Cardiology, The Third People's Hospital of Chengdu, Southwest Jiaotong University Medical School, The Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, Sichuan, China)

【Abstract】Heart failure is a serious chronic progressive heart disease with high morbidity and mortality. At the same time, heart failure is often a complication of type 2 diabetes. During the treatment of type 2 diabetes, researchers found that the hypoglycemic drug dapagliflozin can reduce the morbidity and mortality of heart failure. This article will review the mechanism, clinical research and safety of dapagliflozin in the treatment of heart failure.

【Key words】Heart failure; Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; Dapagliflozin

心血管疾病是 35~70 岁人群的主要死因,由心血管病所导致的死亡人数占有死亡人数的 40%^[1]。其中心力衰竭(心衰)是各种心脏疾病的严重和终末阶段,发病率高,是重要的心血管病之一。为了更好地改善衰竭心脏的功能,慢性心衰的治疗现在已转变为了长期的修复性策略,并在强心、利尿、扩血管药物的传统治疗方式上加入了神经内分泌抑制剂,在此治疗基础上积极地采用非药物的器械治疗^[2]。尽管已有了诸多治疗方法,但由心衰引起的住院率和死亡率在全球范围内依然居高不下,因此,迫切需要新的治疗靶点来改善心衰患者的预后^[3],以降低心衰的发病率和住院率。2 型糖尿病常常是心衰的共病,需与心衰一同治疗,在治疗的过程中,研究人员发现一种名为达格列净的降糖药物可能具有治疗心衰的潜在作用,并对其确切疗效展开了一系列研究。

1 达格列净的简介

达格列净是钠-葡萄糖共转运体 2 抑制剂的代表药物之一,具有高度的选择性和较强的抑制作用,是

一种口服降糖药物,中国国家食品药品监督管理总局已于 2017 年正式批准达格列净上市,使达格列净成为第一个在中国上市的钠-葡萄糖共转运体 2 抑制剂药物^[4-5]。钠-葡萄糖共转运蛋白-2 主要分布于肾脏的近曲小管,对经肾小球滤过的葡萄糖的重吸收率超过 90%^[6]。选择性钠-葡萄糖共转运体 2 抑制剂能抑制肾脏近端小管对葡萄糖和钠的重吸收作用,并且具有促使葡萄糖分泌入尿的功能,从而调节糖尿病患者的血糖浓度,起到降低血糖的作用^[7-8]。

2 达格列净治疗心衰的机制

达格列净作为一种降糖药物,已在 2 型糖尿病患者中广泛使用,在使用的过程中,人们发现在用达格列净治疗的 2 型糖尿病患者中,心衰的发病率和住院率都有所下降^[9-10],自此,抗糖尿病药物达格列净因为可能具有除了控制血糖之外的治疗心衰的潜在作用而受到广泛关注^[11]。面对达格列净对心血管有益作用的机制,研究人员展开了激烈的讨论,并进行了许多相关试验,提出了多种相关的假设机制。

基金项目:国家自然科学基金(81300243)

共同第一作者:汪汉, E-mail: 7972348@qq.com

通信作者:徐俊波, E-mail: xujunbo2000@sina.com

Baartscheer 等^[12]证实钠-葡萄糖共转运体 2 抑制剂能抑制兔子和大鼠心肌细胞的 Na^+ - K^+ 交换功能,从而降低心肌细胞胞浆内的 Na^+ 、 Ca^{2+} 浓度,这种机制的改变有助于降低心血管疾病的发生率。Lytvyn 等^[3]认为达格列净的利尿和渗透性利尿功能可使患者的血容量降低,前后负荷也随之降低,从而改善了心衰患者心内膜下血流,也使心脏容量降低,有利于心室重塑^[13]。因为糖尿病对心脏功能的损害主要是由于过高的血糖浓度,对心肌细胞产生了糖脂毒性,从而导致了心脏早期舒张功能不全和心肌细胞内钙循环紊乱。Koutroumpakis 等^[14]发现达格列净可限制心肌细胞葡萄糖的供应,通过恢复代谢稳态来改善心脏功能。Sano 等^[15]观察到在使用钠-葡萄糖共转运体 2 抑制剂之后,患者体内的红细胞生成素水平升高,网织红细胞计数同时升高,随之升高的还有血红蛋白和红细胞压积,这种机制可能在一定程度上增加了心肌细胞的氧供应,改善了心肌的缺血状态。Mudaliar 等^[16]则认为钠-葡萄糖共转运体 2 抑制剂能将心肌细胞所能利用的能量转变为酮体,酮体能比葡萄糖和脂肪酸提供更多的 ATP,从而改变了心肌的燃料代谢,改善了心肌收缩力和心脏效率。除此之外,达格列净可能还具有减少心肌细胞凋亡和纤维化、下调炎症因子释放、减少巨噬细胞浸润稳定斑块以及延缓动脉粥样硬化等心血管有益作用。

3 2 型糖尿病合并心衰

心衰不仅是各种心脏疾病的终末阶段,更是 2 型糖尿病的一种常见并发症,二者之间有着密切的联系,随着 2 型糖尿病的发病率逐年升高,心衰的发病率和死亡率也越来越高。与非 2 型糖尿病患者相比,2 型糖尿病患者的血管死亡或心衰发生率高出 75%。与正常人相比,2 型糖尿病患者患心衰的风险增加 2.5 倍,糖耐量受损或胰岛素抵抗患者发生心衰的风险增加 1.7 倍。对于老年群体,风险将会加倍,比如 65 岁的老年 2 型糖尿病患者,共存心衰则意味着 10 倍的死亡风险^[11]。

2 型糖尿病的患者可能会发展为两种不同类型的心衰,分别是射血分数降低性心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)和射血分数保留性心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)。前者以心肌细胞的丢失和伸展为特点,从而导致了左心室的增大和利钠肽的增加,这类患者对神经内分泌抑制剂(肾素-血管紧张素系统抑制剂、 β 受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂和脑啡肽酶抑制剂)比较敏感,能表现出良好的反应。HFpEF 是一种以系统和脂肪组织炎症为特征的心衰类型,导

致了心肌的微血管功能障碍和纤维化,并不伴有左心室的增大和利钠肽的增加,对神经内分泌抑制剂的反应也十分平淡且不一致^[17]。HFrEF 患者占心衰患者的 40%~50%。

那么达格列净对 HFrEF 和 HFpEF 这两种不同类型的心衰会有不同的疗效吗? DECLARE-TIMI 58 试验在开始试验前收集了所有受试者的射血分数基数,结果发现,与 HFpEF 患者相比,达格列净降低 HFrEF 患者的心衰住院率的效果更加显著($P=0.046$)。该研究还发现,在降低心血管病死亡率方面,达格列净仅对 HFrEF 人群有效,而对 HFpEF 人群无效($P=0.012$)^[18]。因此,达格列净对心血管的作用在 HFrEF 和 HFpEF 这两种不同类型的心衰中可能有所不同,对 HFrEF 的疗效较好。

截至目前,已有一些研究对达格列净在 2 型糖尿病合并心衰的患者中的疗效做了评估。DECLARE-TIMI 58 试验是由 33 个国家的 882 个调查站点共同参与的一项随机、双盲、对照的 III 期临床试验,旨在评估达格列净的心血管安全性和有效性。该研究共纳入了 17 160 例 2 型糖尿病患者,其中 6 974 例(40.6%)已患有心血管疾病,10 186 例(59.4%)未患心血管疾病;所有的受试者以 1:1 的比例被随机分配为两组,一组用达格列净(10 mg,每日一次)进行治疗,另一组用相匹配的安慰剂进行治疗^[19]。试验结果显示:与对照组相比,达格列净组的心血管病死亡率和心衰住院率明显降低(达格列净组为 4.9%,对照组为 5.8%; $HR 0.83, 95\% CI 0.73 \sim 0.95, P=0.005$),差异具有统计学意义^[20]。

斯基的纳维亚队列研究的结果表示,与使用二肽基肽酶 4 抑制剂相比,钠-葡萄糖共转运体 2 抑制剂能将心衰的发病风险降低 34%^[21]。此外,从这些研究也能发现,相较于无心衰病史的患者,达格列净降低有心衰病史患者的心血管病死亡率和心衰住院率的程度更大^[22]。

在这些研究里,大多数受试者都无心衰病史,所以这些研究结果可能更多地反映了达格列净预防心衰的作用,关于达格列净对心衰的疗效还需更多的数据。

4 达格列净治疗心衰的临床研究

最近, DAPA-HF 试验(达格列净与预防心衰不良结果的试验)着重关注了达格列净对心衰患者的影响,并发现无论受试者是否患有 2 型糖尿病,使用达格列净的患者比使用安慰剂的患者发生心衰恶化和死于心血管疾病的风险更小。

该试验是一项由 20 个国家 410 个中心共同参与

的随机、双盲、对照Ⅲ期临床试验,收集了从 2017 年 2 月 15 日—2018 年 8 月 17 日之间的共 4 744 例患者,平均随访时间为 18.2 个月。纳入标准为:年龄 ≥ 18 岁,射血分数 $\leq 40\%$,纽约心脏病协会Ⅱ、Ⅲ或Ⅳ级症状,N-末端脑钠肽前体 ≥ 600 pg/mL。患者被随机地分为达格列净组(剂量 10 mg,每日一次)和对照组,每个试验组有 42% 的受试者有 2 型糖尿病病史,有 3% 的患者被新诊断为 2 型糖尿病。

研究结果:达格列净组发生心衰恶化(住院或急诊静脉治疗)和心血管原因死亡的复合结果为 386 例(16.3%),对照组为 502 例(21.2%)(HR 0.74,95% CI 0.65~0.85, $P<0.001$),差异具有统计学意义。并且该研究还在试验前后分别对受试者进行了堪萨斯城心肌病问卷调查,问卷结果显示达格列净的使用减少了心衰的症状。达格列净对心衰恶化和心血管原因死亡的影响在各个亚组中都是相似的,包括 55% 的非 2 型糖尿病患者,并且 NYHA Ⅲ或Ⅳ级的患者从达格列净使用中的获益要大于Ⅱ级患者^[23]。

DAPA-HF 试验是第一个证明了达格列净能降低心衰的不良心血管事件发生率的试验。这项试验拓展了之前的关于达格列净在治疗 2 型糖尿病合并心衰中的结果,这些研究的结果表明,达格列净的确具有治疗和预防心衰的作用^[17]。同时,DAPA-HF 试验的结果还证明了达格列净治疗心衰并不是通过拮抗糖尿病对心肌细胞的糖脂毒性,因为达格列净对未合并 2 型糖尿病的心衰患者同样具有疗效。

5 达格列净的应用前景

达格列净作为一种治疗 2 型糖尿病的口服药物,除了前文所述的心血管益处之外,可能对糖尿病肾病也有一定的疗效。虽然心血管疾病是 2 型糖尿病死亡的首要原因,但微血管变化在糖尿病肾病中起着重要作用,也是终末期肾病需肾脏替代治疗的主要原因。达格列净被认为能延缓肾脏疾病的进展,减少尿蛋白,使综合肾脏结局(肾小球滤过率持续下降 40%、需肾脏替代治疗或死于肾脏原因)发生率降低^[24]。因此达格列净除了降糖和保护心血管作用之外,还可能治疗糖尿病肾病,具有巨大的临床应用前景。

6 达格列净的安全性

根据目前已有的研究结果,达格列净具有良好的安全性和耐受性,不仅可安全地降低糖化血红蛋白,还可改善 2 型糖尿病患者心衰和肾脏疾病的进展^[22],对未患糖尿病的心衰患者同样具有疗效。就研究中出现的不良事件而言,目前的研究数据表示钠-葡萄糖共转运体 2 抑制剂确实会增加骨折^[25]、下肢截肢^[26]

和糖尿病酮症酸中毒^[27]的风险,但发病率比较低,通过对患者进行适当的健康教育和提醒可在一定程度上避免此类不良事件的发生。根据其他的一些相关研究,使用达格列净的患者可能会发生生殖道的真菌性感染,但这属于个别事件,这些感染通常比较容易控制且不易复发^[28]。

7 小结和展望

达格列净虽然是一种降糖药物,但却有治疗和预防心衰的潜在作用,该发现对于科研和临床都有巨大的意义,不仅给科研人员提供了新的研究方向,还给广大的心衰患者带来了福音。目前,对于心衰患者的治疗,依然是以药物治疗为主,常用的药物包括利尿剂、肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂以及 β 受体阻滞剂等,可尝试将达格列净加入心衰患者的传统治疗中,也许能使心衰患者的预后得到改善。鉴于达格列净的双重作用,2 型糖尿病合并心衰的患者也能从中获益良多,心血管疾病是 2 型糖尿病的严重并发症,如果达格列净能同时控制血糖和改善心血管预后,那便可一举两得减轻合并症患者的负担。关于达格列净治疗心衰的确切机制现在还未明确,而且达格列净也上市不久,需对其进行更加深入的评估与研究。

参考文献

- [1] Dagenais GR, Leong DP, Rangarajan S, et al. Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10226): 785-794.
- [2] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014 [J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(2): 98-122.
- [3] Lytyn J, Bjornstad P, Udell JA, et al. Sodium glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure: potential mechanisms, clinical applications, and summary of clinical trials [J]. *Circulation*, 2017, 136(17): 1643-1658.
- [4] 朱路, 李华荣. 达格列净: 中国的首个 SGLT2 抑制剂 [J]. *实用药物与临床*, 2017, 20(11): 120-123.
- [5] Wilding J, Fernando K, Milne N, et al. SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes management: key evidence and implications for clinical practice [J]. *Diabetes Ther*, 2018, 9(5): 1757-1773.
- [6] 高斯德, 李卫萍. 钠-葡萄糖协同转运蛋白抑制剂与心力衰竭的研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(5): 703-708.
- [7] Meng W, Ellsworth BA, Nirschl AA, et al. Discovery of dapagliflozin: a potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes [J]. *J Med Chem*, 2008, 51(5): 1145-1149.
- [8] 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 [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2009, 85(5): 513-519.
- [9] Zhang N, Feng B, Ma X, et al. Dapagliflozin improves left ventricular remodeling and aorta sympathetic tone in a pig model of heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1): 107.
- [10] Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus [J]. *Circulation*, 2019, 139 (22): 2528-2536.

- [11] Maack C, Lehrke M, Backs J, et al. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions; a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association-European Society of Cardiology[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(48):4243-4254.
- [12] Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RC, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na^+ through inhibition of the cardiac Na^+/H^+ exchanger in rats and rabbits[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(3):568-573.
- [13] Dekkers CCJ, Sjöström CD, Greasley PJ, et al. Effects of the sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor dapagliflozin on estimated plasma volume in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(12):2667-2673.
- [14] Koutroumpakis E, Jozwik B, Aguilar D, et al. Strategies of unloading the failing heart from metabolic stress[J]. *Am J Med*, 2020, 133(3):290-296.
- [15] Sano M, Takei M, Shiraishi Y, et al. Increased hematocrit during sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy indicates recovery of tubulointerstitial function in diabetic kidneys[J]. *J Clin Med Res*, 2016, 8(12):844-847.
- [16] Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(7):1115-1122.
- [17] Packer M. Lessons learned from the DAPA-HF trial concerning the mechanisms of benefit of SGLT2 inhibitors on heart failure events in the context of other large-scale trials nearing completion [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1):129.
- [18] Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus[J]. *Circulation*, 2019, 139(22):2528-2536.
- [19] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. The design and rationale for the dapagliflozin effect on cardiovascular events (DECLARE)-TIMI 58 Trial[J]. *Am Heart J*, 2018, 200:83-89.
- [20] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(4):347-357.
- [21] Pasternak B, Ueda P, Eliasson B, et al. Use of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of major cardiovascular events and heart failure:Scandinavian register based cohort study[J]. *BMJ*, 2019, 366:l4772.
- [22] Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, 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 [J]. *Lancet*, 2019, 393(10166):31-39.
- [23] McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21):1995-2008.
- [24] Salehi T, Coates PT. Class effect: dapagliflozin reduces cardiovascular and kidney events[J]. *Kidney Int*, 2020, 97(2):246-248.
- [25] Alba M, Xie J, Fung A, et al. The effects of canagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, on mineral metabolism and bone in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Curr Med Res*, 2016, 32(8):1375-1385.
- [26] Chang HY, Singh S, Mansour O, et al. Association between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and lower extremity amputation among patients with type 2 diabetes[J]. *JAMA Intern Med*, 2018, 178(9):1190-1198.
- [27] Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion [J]. *Nat Med*, 2015, 21(5):512-517.
- [28] Thong KY, Yadagiri M, Barnes DJ, et al. Clinical risk factors predicting genital fungal infections with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor treatment: the ABCD nationwide dapagliflozin audit[J]. *Prim Care Diabetes*, 2018, 12(1):45-50.

收稿日期:2020-01-07

本刊增加论著栏目的启事

本刊 2019 年起新增论著栏目,论著投稿注意事项如下。

1. 论著文章 5 000 字以内(包括摘要、图表及参考文献);论著采用结构式摘要(含目的、方法、结果和结论),摘要篇幅以 200~400 个汉字符为宜,并有完整的英文摘要(含文题、作者、单位、摘要和关键词);关键词以 3~8 个为宜;论著引用参考文献要求达到 20 条以上。

2. 论文如属国家自然科学基金项目或省、部级以上重点攻关课题、其他科研基金资助的项目,请在文稿首页脚注“【基金项目】×××科研资助项目(编号)”,如获专利请注明专利号。本刊对重大研究成果、国家自然科学基金、卫生部科研基金、省科技厅项目,将优先发表。

3. 本刊已全部实行网上投稿,请通过《心血管病学进展》杂志的稿件远程处理系统投稿(登录 <http://xxgbxzz.paperopen.com> 后,点击“作者投稿”,在“作者投稿管理平台”中投稿)。网上投稿成功后还需报送以下材料:(1)稿件处理费 50 元(可通过手机银行转账)。(2)推荐信(可发电子版):来稿需经作者单位审核,并附单位推荐信。推荐信应注明对稿件的审评意见以及无一稿多投、不涉及保密、署名无争议等项,并加盖公章。如涉及保密问题,需附有关部门审查同意发表的证明。(3)若此项研究为基金项目者,需附基金批文复印件(可发电子版)。

本刊编辑部