

JAMA Cardiology

胰高糖素样肽-1受体激动剂在2型 糖尿病合并心血管疾病患者中的应用： 综述

Use of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Patients With Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease A Review

Michael C. Honigberg, MD, MPP; Lee-Shing Chang, MD; Darren K. McGuire, MD, MHSc; Jorge Plutzky, MD; Vanita R. Aroda, MD; Muthiah Vaduganathan, MD, MPH

JAMA Cardiol. 2020;5(10):1182-1190



A JAMA NETWORK
PUBLICATION

Copyright:

© 2022 American Medical Association. All rights reserved.

No part of this publication may be placed in a storage retrieval system, or transmitted in any form other than stated, by any means, without written permission from American Medical Association. Copyright remains with American Medical Association.

Drug and Material Disclaimer:

All reasonable precautions have been taken by the authors, editors and publishers to verify drug names and doses, the results of experimental work and the clinical findings published in this article. The opinions expressed are those of the authors, and not necessarily those of the editors or publishers. The ultimate responsibility for the use and dosage of drugs mentioned in the article and in the interpretation of published material lies with the medical practitioner and the editors and publishers can accept no liability whatsoever in respect of any claim for damages arising there from. Please inform the editors of any errors.

版权声明:

© American Medical Association, 本刊由 American Medical Association 授权出版。

版权所有, 未经出版商授权同意, 不得以电子、机械、影印、录音或其他形式对本文全部或部分进行复制或传播; 或将此文储存于任何检索库存系统内。

药物及观点声明:

作者、编辑和出版社已采取合理审慎的措施, 审阅本文中提及的药物名称、剂量、试验结果和临床发现。本刊内容及观点仅代表作者本人, 不代表出版商和编辑的观点。任何因文章内提及的药物使用方法或剂量等对个人所造成的伤害, 出版商和编辑均不承担任何责任。

胰高糖素样肽-1受体激动剂在2型糖尿病患者中的应用：综述

Michael C. Honigberg, MD, MPP; Lee-Shing Chang, MD; Darren K. McGuire, MD, MHS; Jorge Plutzky, MD; Vanita R. Aroda, MD; Muthiah Vaduganathan, MD, MPH

重要性 近期的随机临床试验证实，胰高糖素样肽-1受体激动剂（glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1RAs）可减少心血管疾病高风险的2型糖尿病患者的心血管事件。然而，目前GLP-1RAs在具有适应证的患者中并未得到充分利用，尤其在心血管科的应用不足。

观察结果 迄今为止，阿必鲁肽、度拉糖肽、利拉鲁肽和注射用司美格鲁肽的随机临床试验均报告了有利的心血管结局。最近获批用于临床的司美格鲁肽片的安全性良好，目前正在接受监管评估及对心血管结局的进一步研究。专业学会指南目前推荐，对于合并明确动脉粥样硬化性心血管疾病（atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD）或多种ASCVD危险因素（如年龄、吸烟、血脂异常、高血压、糖尿病、慢性肾脏病、家族性心血管疾病）的2型糖尿病患者，无论血糖控制水平或背景降糖治疗（正在接受的其他降糖药物治疗）如何，均应接受GLP-1RA治疗以降低心血管风险。其他适用GLP-1RA治疗的情况包括肥胖和进展期慢性肾脏病（估计肾小球滤过率 $<30\text{ mL/min/1.73 m}^2$ ），对于这些疾病，可降低心血管风险的治疗选择非常有限。自付费用和次要优势（如减重）可以为潜在治疗方案共同决策讨论提供信息。GLP-1RA治疗具有良好的安全性，最常见的不良反应是胃肠道不适，通常在治疗的最初几周内减轻，并且可以通过最低剂量起始并在可耐受的情况下逐步递增的方式减轻胃肠道不良反应。根据基线血糖控制情况，在开始GLP-1RA治疗前可能需要减低磺脲类药物和胰岛素的剂量；如未同时联用胰岛素或磺脲类药物，GLP-1RAs的使用与低血糖无关。多学科随访以及与基层医生和/或内分泌科医生的协作治疗非常重要。

结论和意义 这篇综述的结果提示，GLP-1RAs治疗的安全性和耐受性良好，并可改善心血管结局，对心血管的保护作用在很大程度上与其降糖特性无关，但GLP-1RA在心血管科仍未得到充分使用。这篇综述为心血管科医生对合并明确ASCVD或ASCVD高危因素的2型糖尿病患者启动和管理GLP-1RA治疗方案提供了临床实践资源。

JAMA Cardiol. doi:10.1001/jamacardio.2020.1966
Published online June 17, 2020.

Author Affiliations: Cardiology Division, Massachusetts General Hospital, Boston (Honigberg); Division of Endocrinology, Diabetes, and Hypertension, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts (Chang, Aroda); Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas (McGuire); Division of Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital Heart and Vascular Center, Boston, Massachusetts (Plutzky, Vaduganathan).

Corresponding Author: Muthiah Vaduganathan, MD, MPH, Brigham and Women's Hospital Heart and Vascular Center, 75 Francis St, Boston, MA 02115 (mvaduganathan@bwh.harvard.edu).

近年来美国的2型糖尿病新发病例数量已趋于稳定，但未来预期2型糖尿病及其相关合并症和并发症的总体公共卫生负担仍十分巨大^[1]。心血管疾病是糖尿病患者的主要死亡原因^[2]，且合并明确动脉粥样硬化性心血管疾病（atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD）和糖尿病的患者再次发生主要不良心血管事件（major adverse cardiovascular events, MACE）的风险增高^[3]。在心血管结局试验中，有两类被证实具有降低2型糖尿

病合并明确ASCVD或ASCVD高危患者发生MACE风险的降糖药物脱颖而出，即胰高糖素样肽-1受体激动剂（glucagon-like peptide 1 receptor agonists, GLP-1RAs）和钠-葡萄糖共转运蛋白2（sodium glucose cotransporter 2, SGLT2）抑制剂^[4,5]。

尽管在一项平行讨论中认为心血管科医生处方SGLT2抑制剂是及时并有循证依据的，但在这篇综述中将重点关注心血管科医生在处方GLP-1RAs时的实践考量。

我们在 PubMed 上检索了 2005 年 1 月 1 日至 2019 年 10 月 31 日期间用英文发表的研究。本次检索共确定 7 项 GLP-1RA 心血管结局试验。我们对主要试验的出版物、关键次要分析、汇总荟萃分析、美国食品与药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 产品说明书和专业学会指南进行分析。此次文献检索于 2019 年 8 月 1 日至 2019 年 10 月 31 日期间进行。

观察结果

在商业上市的 GLP-1RAs 中, 每日注射给药一次的利拉鲁肽^[6]和 3 种每周注射一次给药的 GLP-1RAs, 即司美格鲁肽^[7]、阿必鲁肽^[8]和度拉糖肽^[9]被随机临床试验证实可以降低 MACE 风险。艾塞那肽长效缓释剂型^[10]和利司那肽^[11]的研究被证实具有安全性, 但未显示其可减少 MACE 的优效性。FDA 现已批准 3 种 GLP-1RAs 用于降低心血管风险: (1)2017 年利拉鲁肽获批, (2)2020 年 1 月注射用司美格鲁肽获批以及 (3)2020 年 2 月度拉糖肽获批。司美格鲁肽片的心血管安全性已得到证实^[12], FDA 近期批准其作为首个用于治疗 2 型糖尿病的口服 GLP-1RA; 目前正在进行一项专门用于评估司美格鲁肽片心血管结局的随机临床试验^[13]。尽管证实阿必鲁肽具有心血管获益^[8], 但其生产商因商业原因将其从全球市场撤出。目前有研究正在评估注射周制剂艾本那肽的心血管结局^[14]。

已证实标准治疗基础上联合 GLP-1RA 治疗使 MACE、心血管死亡、全因死亡、卒中、心肌梗死和复合肾脏事件的平均相对风险分别降低 12%、12%、12%、16%、9% 和 17% (由白蛋白尿减少所驱动), 且这些结果在很大程度上独立于高血糖结局^[4]。基于上述部分 GLP-1RAs 心血管获益的累积数据, 多学科指南和共识声明迅速对 GLP-1RAs 类药物进行推荐, 建议将其作为 ASCVD 事件高危的 2 型糖尿病患者的优选一线或二线治疗选择^[15-21]。此外, GLP-1RAs 治疗具有良好的安全性, 并且与体重明显减轻相关^[4,6,7,9]。

尽管在糖尿病和心脏病学会出版物中对 GLP-1RAs 有相关推荐及数据支持, 但在临床实践中 GLP-1RAs 的使用仍是滞后状态。虽然, 首个 GLP-1RA (艾塞那肽) 于 2005 年在美国获批使用, 并于 2016 年报告利拉鲁肽的心血管保护优势, 但在两项以美国人群为基础的观察性研究中显示, 仅有不足 8% 的合并 ASCVD 的 2 型糖尿病患者接受了

GLP-1RA 处方^[22,23]。并且, 即使是在三级医疗中心的 GLP-1RAs 处方中, 由心血管科医生开具的 GLP-1RA 处方也不足 5%^[24,25]。心血管科医生对 GLP-1RA 处方率低的可能原因包括: 对药物及其使用不熟悉; 对可能需要调整其他降糖治疗感到不便; 认为药物最初是为糖尿病治疗开发, 不在心血管科医生处方范围之内; 指导注射的负担; 剂量递增的要求; 与其他降低心血管风险策略的竞争优先级; 以及缺乏与基层医生和内分泌科医生的临床合作^[16]。

然而, 对心血管高危患者而言, 在心血管科就诊也是一个启动有循证依据的降低心血管风险治疗的机会^[26]。鉴于此, 这篇综述旨在为特定患者提供起始和管理具有降低心血管风险的 GLP-1RA 治疗方案的实践资源。由于这篇综述的目标对象是心血管科医生, 重点关注已上市的 GLP-1RAs, 如 FDA 批准的适应证为降低心血管风险的 GLP-1RAs (如利拉鲁肽、度拉糖肽和注射用司美格鲁肽)。

GLP-1RA 治疗的备选药物

当前的学会指南建议, 无论基线血糖控制或背景降糖治疗 (已在使用的其他降糖治疗) 如何, 心血管科医生均应在所有 2 型糖尿病合并 ASCVD 或 ASCVD 高危患者的治疗方案中联用一种 GLP-1RA^[15,16,21,27]。在迄今为止完成的 GLP-1RA 心血管结局试验中, REWIND (Dulaglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes) 研究中招募伴有心血管危险因素但无明确 ASCVD 的受试者最多 (REWIND^[9] 中合并心血管危险因素的患者占比为 69%, 而其他试验中占比为 0%~23%^[4,6-8,10-12]), 研究显示在伴有和不伴有明确 ASCVD 的患者中, 3P-MACE 的治疗效应点估计值和 CI 相似 (交互作用 $P=0.97$)。7 项 GLP-1RA 心血管结局试验 (包括 REWIND 研究) 的荟萃分析未发现 ASCVD 一级和二级预防人群结局之间存在具有统计学意义的异质性 (交互作用 $P=0.22$), 但作者也承认在风险较低的一级预防人群中, 预期的绝对风险降低数值较低^[4]。在当代临床实践中, 由于有了更敏感的生物标记物和用于识别冠状动脉与心肌异常的影像学技术, ASCVD 的一级和二级预防之间的边界可能会变得越来越模糊。

回顾历史, 盐酸二甲双胍曾是 2 型糖尿病患者的一线治疗药物, 原因是其能降低糖化血红蛋白 [即血红蛋白 A_{1c} (hemoglobin A_{1c}, HbA_{1c})]、临床实

表 1. 已证实有心血管获益的胰高糖素样肽-1 受体激动剂的处方和剂量

治疗药物 / 给药频率	是否已经 FDA 批准用于降低心血管风险?	初始剂量	剂量调整 / 目标剂量 ^a	药物的供应形式	是否需要单独处方注射笔针头?	肾功能损害者是否需要剂量调整
每日给药一次						
利拉鲁肽	是	0.6 mg 每日一次 (可在任何时间给药)	可每周增加一次剂量, 1 周后增至 1.2 mg 每日一次, 如需进一步控制血糖, 可继续增至 1.8 mg 每日一次。	1 支注射笔有 3 个不同的可程序化调节剂量 (0.6 mg、1.2 mg 和 1.8 mg)。注射笔可多次使用, 针头为一次性。	是	不需要 (在 ESKD 患者中的使用数据有限)
每周给药一次						
司美格鲁肽	是	0.25 mg 每周一次 (可在任何时间给药)	可每 4 周增加一次剂量。4 周后增至 0.5 mg 每周一次。如需进一步控制血糖, 可继续增至 1.0 mg 每周一次。	提供 2 种不同的注射笔, 每支笔有 2 个可程序化调节的剂量: 一支笔允许使用 0.25 mg 和 0.5 mg 的剂量, 另一支笔允许使用 1.0 mg 的剂量。注射笔可多次使用, 针头为一次性。	否 (装注射笔的包装盒内同时配有针头*)	不需要 (在 ESKD 患者中的使用数据有限)
度拉糖肽	是	0.75 mg 每周一次	如需进一步控制血糖, 可将剂量增至 1.5 mg 每周一次。	提供 2 种不同的注射笔, 每支笔用于不同的给药剂量 (0.75 mg 和 1.5 mg), 注射笔为一次性。	否 (针头已置入注射笔)	不需要 (在 ESKD 患者中的使用数据有限)

缩写词: ESKD, 终末期肾病; FDA, 美国食品与药品监督管理局。

^a 如果患者出现胃肠道不良反应, 待症状消失后再增加剂量。如在较高剂量水平, 症状持续不缓解, 可将剂量减至最高可耐受剂量。对于利拉鲁肽和

司美格鲁肽, 最低剂量 (分别为 0.6 mg 和 0.25 mg) 为开始剂量调整时为减少胃肠道症状使用的起始剂量, 而非用于控制血糖的剂量。

* 译者注: 在中国, 司美格鲁肽注射液的包装盒未配备针头, 需单独处方。

践中长期使用性、良好的安全性、口服给药、广泛的可及性和低成本。尽管在已完成的 GLP-1RA 心血管结局试验^[6-12]中报告有 65%~80% 的患者使用二甲双胍, 但任何一项试验均未要求二甲双胍作为背景治疗, 并且在数量较少的未接受二甲双胍治疗的患者 (占比为 20%~35%, 代表数以千计的不同试验受试者) 中, 并无证据显示 GLP-1RAs 的心血管获益因背景二甲双胍治疗状态的差异而有所不同^[6,7,9,28]。基于这些结果, 2020 年欧洲心脏病学会指南推荐将 GLP-1RA (或以 SGLT2 抑制剂替代) 作为 2 型糖尿病合并心血管疾病患者的一线初始治疗药物^[21]。与之不同, 在 2020 年对美国糖尿病学会糖尿病医学诊疗标准的更新中仍维持二甲双胍的一线治疗地位, 但建议有明确 ASCVD 或有 ASCVD 高危指征的患者优先接受一种经证实有独立于血糖控制的心血管获益的 GLP-1RA 治疗^[15]。

特殊考量

超重或肥胖状态

作为一类降糖药物, GLP-1RAs 与随访 1.3~5.4 年间 1.5~4.3 kg 的体重明显降低相关^[6,7,9,29], 这使得此类药物在需要优先解决减重问题时尤为可取。高剂量司美格鲁肽片也与相当大幅度的体重减轻相关^[30]。总之, 观察到体重减轻幅度最大的 GLP-1RA 剂量水平要高于通常用于降糖治疗或降低心血管风险的剂量, 但这些较高的剂量水平尚未接受

专门的心血管安全性评估, 仅有较高剂量的利拉鲁肽 (每日 3.0 mg) 已获批用于治疗肥胖。目前有一项在合并肥胖和 ASCVD 但无 2 型糖尿病患者中进行的注射用司美格鲁肽大型心血管结局试验 (NCT03574597), 该试验中使用的最大剂量为每周 2.4 mg, 这一剂量高于批准用于降低心血管风险或血糖控制的最大剂量 (每周 1.0 mg)^[31]。

慢性肾脏病

尽管 GLP-1RAs 在终末期肾病 [估计肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) <15 mL/min · 1.73 m²] 患者中的使用数据有限, 但与大多数其他非胰岛素降糖治疗不同, 利拉鲁肽、度拉糖肽和注射用司美格鲁肽均可用于任何 eGFR 水平的进展期慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 患者, 且无需剂量调整 (表 1)。具体而言, SGLT2 抑制剂目前禁用于开始治疗前 eGFR 低于 30 mL/min · 1.73 m² 的患者; 如患者有明确 ASCVD 且 eGFR 低于上述阈值, 则可能是 GLP-1RA 治疗的理想人选。

心力衰竭

一项对 2 型糖尿病患者的大型心血管结局试验的荟萃分析中报告, 因心力衰竭 (heart failure, HF) 住院的发生率显著降低 9%^[4]。Harmony Outcomes 研究是唯一一项证实 GLP-1RA 可预防高危 2 型糖尿病患者 HF 事件的试验; 该试验中阿必鲁肽治疗与因

表 2. 胰高糖素样肽-1 受体激动剂和钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂的选择考量

考量	GLP-1RAs 可能是更好的选择 ^a	SGLT2 抑制剂可能是更好的选择 ^a	基本原理
心肾	明确的动脉粥样硬化性心血管和/或脑血管疾病；eGFR <30 mL/min·1.73 m ²	HF 或 CKD 主导	GLP-1RAs 主要减少动脉粥样硬化事件，包括心肌梗死和卒中。SGLT2 抑制剂显示具有预防和管理 HF 的益处。GLP-1RAs（司美格鲁肽、利拉鲁肽和度拉糖肽）可用于 eGFR <30 mL/min·1.73 m ² 的患者；目前尚无一种 SGLT2 抑制剂经 FDA 核准用于 eGFR <30 mL/min·1.73 m ² 的患者。
血糖控制和 DKA	需要更大的 HbA _{1c} 降幅；有 DKA 病史		GLP-1 RAs 相关的 HbA _{1c} 降幅大于 SGLT2 抑制剂。SGLT2 抑制剂 DKA 风险罕见。
合并疾患	肥胖；频发生殖器霉菌感染；骨质疏松或骨折病史；下肢溃疡或截肢	活动性胆囊疾病；胰腺炎；胃轻瘫或胃排空延迟；MTC 或 MEN-2 个人或家族史；增殖性视网膜病变病史	GLP-1RAs 相比于 SGLT2 抑制剂有更大程度的体重减轻获益，SGLT2 抑制剂与生殖器霉菌感染（如龟头炎和外阴阴道念珠菌病）相关。曾报告有发生 Fournier 坏疽的病例。CANVAS 试验报告使用卡格列净的患者骨折和截肢的风险增高，但在 CREDENCE 试验和其他 SGLT2 抑制剂的试验中均未观察到这一现象。GLP-1RAs 与较高的胆囊疾病风险相关。在接受 GLP-1RA 治疗者中曾报告急性和慢性胰腺炎病例，但心血管结局试验或其他大型研究不支持 GLP-1RAs 增加胰腺炎风险。GLP-1RAs 可延缓胃排空，因此可能加重胃轻瘫或胃排空延迟患者的症状。GLP-1RAs 治疗与啮齿类动物甲状腺 C 细胞癌风险增高相关，故 MTC 或 MEN-2 个人或家族史为 GLP-1RA 使用的禁忌证。在注射用司美格鲁肽的研究中发现小幅但有意义的糖尿病视网膜病变恶化风险增加，可能为血糖迅速降低所致。
其他	患者倾向性	患者倾向性	NA

缩写词：CANVAS，卡格列净心血管评估研究；CKD，慢性肾脏病；CREDENCE，卡格列净与糖尿病肾脏事件和肾病的临床评估；DKA，糖尿病酮症酸中毒；eGFR，估计肾小球滤过率；FDA，美国食品与药品监督管理局；GLP-1RAs，胰高糖素样肽-1 受体激动剂；HbA_{1c}，糖化血红蛋白 A_{1c}；HF，心力衰竭；MEN-2，2 型多发性内分泌腺瘤；MTC，甲状腺髓样癌；NA，不适用；SGLT2，钠-葡萄糖共转运蛋白 2。

^a 很多患者可合理选择 GLP-1RAs 或 SGLT2 抑制剂治疗。在无多重用药禁忌或成本问题的情况下，应对符合条件的患者考虑联用两种药物。

HF 住院的发生率显著降低相关（风险比，0.71；95% CI，0.53-0.94； $P<0.001$ ）^[4,8]。少数几项试验在合并 HF 的患者亚组中独立评估了 GLP-1RA 的治疗结局。在利拉鲁肽的 LEADER（Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results）试验中，18% 的受试者入选时合并纽约心脏协会心功能分级为 I-III 级的 HF，其中三分之二纽约心脏协会心功能分级为 II 级，40% 正在使用一种袢利尿剂维持治疗^[32]。与非 HF 亚组患者相比，接受利拉鲁肽治疗的合并 HF 的受试者的 MACE、心血管死亡和全因死亡发生率一致降低，且未显示因 HF 住院的风险增高^[32]。在 EXSCEL（Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering）试验中，仅在未合并 HF 的患者中观察到了死亡和因 HF 住院结局风险降低^[33]。与之相似，在对 SUSTAIN-6（Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes）和 PIONEER-6（Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment）试验进行的一项患者水平的汇总分析显示，除 HF 患者外，司美格鲁肽在所有其他亚组均一致减少 MACE 发生风险^[34]。

由于缺乏关于 HF 亚型 [如射血分数（ejection fraction, EF）保留和 EF 降低的 HF] 的数据，在现患 HF 和新发 HF 患者中的这些研究结果无法得出明确结论^[35]。此外有 2 项关于 EF 降低的 HF 患者使用利拉鲁肽的小型随机临床试验（其中 1 项纳入近期因 HF 住院的患者）提示利拉鲁肽可能存在潜在风险，但无一试验显示有统计学意义的差异^[36,37]。鉴于 GLP-1RA 可使心率增快的药理学特性（对 HF 可能存在风险），其在 EF 降低的 HF 患者中使用的安全性仍未明确。因此，尽管现有数据提示 2 型糖尿病患者使用 GLP-1RAs 总体安全并具有一定的 HF 预防作用，我们建议对伴有晚期 HF 或近期发生失代偿性 HF 且 EF 降低的患者慎用 GLP-1RAs 治疗，如对 EF 降低的 HF 患者起始 GLP-1RA 治疗，需严密监测。下一步需要在 EF 保留和 EF 降低的 HF 患者中进行专门的关于 GLP-1RA 安全性和有效性的研究。

GLP-1RAs、SGLT2 抑制剂或二者联合

由于 GLP-1RAs 和 SGLT2 抑制剂都有改善心血管结局的作用，无论血糖控制如何，心血管科

灰框. 心血管科医生处方胰高糖素样肽-1受体激动剂 (GLP-1RA) 的方法

GLP-1RA 治疗的理想人选

- 2型糖尿病合并明确动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 或 ASCVD 高危患者
- 超重或肥胖状态的患者
- 进展期糖尿病肾病患者

开始 GLP-1RA 治疗前的安全性筛查

禁忌证

- GLP-1RA 过敏
- 甲状腺髓样癌或 2 型多发性内分泌腺瘤综合征的个人或家族史
- 妊娠或哺乳期

其他警戒

- 胃轻瘫或既往接受过胃部手术者
- 胰腺炎病史
- 增殖性糖尿病视网膜病变

患者咨询

不良反应

- 胃肠道 (常见): 恶心和 / 或呕吐、腹泻、腹胀
 - 通常为一次性, 在开始治疗后的最初几周内出现
 - 可通过起始低剂量和逐步递增至目标剂量的方式减轻不良反应
 - 少量多餐有助于缓解不良反应
- 注射部位反应
- 低血糖 (不常见, 除非与胰岛素和 / 或磺脲类药物同时使用)
 - 调整其他药物
- 胆囊疾病
- 胰腺炎 (罕见, <1%)^[4]
 - 报告严重腹痛

启动治疗时调整其他降糖药物治疗

磺脲类

- 如糖化血红蛋白 A1c (HbA_{1c}) ≤7.5% 或出现低血糖, 停用磺脲类药物
- 如 HbA_{1c} 介于 7.6%~8.5% 之间, 则将磺脲类药物剂量减少 50%
- 如 HbA_{1c}>8.5%, 继续使用磺脲类药物, 之后可能需要停用

胰岛素

- 如 HbA_{1c} 达到或低于个体化治疗目标或出现低血糖, 则将基础胰岛素剂量减少 20%~30%
- 强烈鼓励与基层医师和 / 或内分泌科医生合作

二肽基肽酶-4 抑制剂

- 开始 GLP-1RA 治疗后停用

其他药物无需调整

监测和随访

- 监测不良反应和药物依从性
- 无论血糖控制情况如何, 将剂量调整至用以降低心血管风险的循证剂量水平
- 与基层医生和内分泌科医生密切沟通

导的事件减少相关, 而 SGLT2 抑制剂主要与 HF 和 CKD 结局改善相关^[38]。尽管目前缺乏针对心血管结局的头对头疗效比较试验, 当在这些药物种类之间做出选择时, 对禁忌证、患者费用、给药途径和次要益处等方面的关注可能有助于做出决定 (表 2)。

禁忌证和注意事项

一般情况下, GLP-1RAs 禁用于有甲状腺髓样癌或 2 型多发性内分泌腺瘤综合征个人或家族史的患者 (详见灰框内容), 但根据美国的产品说明书所示, 这些担忧仅基于啮齿类动物模型中的观察结果, 尚未明确人类的临床相关性。由于 GLP-1RAs 延迟胃排空, 故应慎用于胃轻瘫、慢性恶心或既往接受过胃部手术的患者。在 SUSTAIN-6 试验^[7]中, 糖尿病视网膜病变的并发症很少见, 但在接受注射用司美格鲁肽治疗组患者中的发生率高于安慰剂组 (分别为 3.0% 和 1.8%)。造成这一结果的可能原因因为视网膜病变并发症风险较高的患者人群血糖快速降低, 这也可能在胰岛素治疗者中观察到, 如当控制不佳的高血糖被迅速纠正时。所有胰岛素用药和注射用司美格鲁肽的产品说明中均对视网膜病变早期加重的现象有所体现。对于伴有增殖性糖尿病视网膜病变或血糖控制不佳 (如 HbA_{1c}>10%) 的患者, 应在开始司美格鲁肽治疗之前考虑这一问题, 并应在开始治疗前进行正规的视网膜检查。目前正在进行一项关于注射用司美格鲁肽对糖尿病视网膜病变的安全性的随机临床试验^[39]。GLP-1RA 不应在妊娠和哺乳期使用。

由于 SGLT2 抑制剂与生殖器霉菌感染风险增加有关, 故有复发性生殖器霉菌感染病史者更愿意选择 GLP-1RA 而非 SGLT2 抑制剂。鉴于在 CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) R 试验中报告卡格列净的使用与截肢风险增高相关, 合并严重外周动脉疾病和 / 或活动性糖尿病足溃疡的患者优先选择 GLP-1RA 而非 SGLT2 抑制剂 (至少不应该选择卡格列净)。然而, 在其他 SGLT2 抑制剂的试验和之后关于卡格列净的 CREDENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes and Nephropathy Clinical Evaluation) 试验中均系统收集了关于截肢不良事件的报告, 结果未发现截肢风险增高^[40]。可见, 外周动脉疾病或糖尿病足患者的截肢风险对处方 GLP-1RAs 或 SGLT2 抑制剂的决策影响并不确定。

医生经常会遇到两类药物的使用均值得考虑的情况。具体而言, GLP-1RAs 主要与动脉粥样硬化介

成本

与传统的降糖药物相比，GLP-1RAs 和 SGLT2 抑制剂的价格都比较高。2020 年美国的 GLP-1RAs 全国药品采购成本中位数介于每月 634~835 美元之间^[27,41]，但由于保险处方集和承保范围的不同，患者自费部分的成本存在较大差异。确定预期的自付费用和患者支付共同承担部分的能力可能有助于为药物选择的共同决策提供信息。需要进行减少下游心血管和肾脏不良结局的成本效益比和价值的比较研究。当患者无法承担这两类药物治疗时，二甲双胍是一种成本较低且可广泛获取的替代治疗，二甲双胍治疗也与心血管代谢结局的改善相关^[42]。

给药途径

除尚未完成心血管评估的司美格鲁肽片外，现有其他所有 GLP-1RAs 均为给药频率不同的皮下注射制剂（表 1），其中包括 3 种每周给药一次的药物（度拉糖肽、司美格鲁肽和艾塞那肽的长效缓释剂型），而 SGLT2 抑制剂均为每日给药一次的口服制剂。GLP-1RAs 使用的注射笔针头通常规格为 32 号，几乎不会引起注射不适感（相对而言，血糖测定中针刺手指法会导致更多的疼痛）。度拉糖肽的注射笔使用的是内置针头，司美格鲁肽的注射笔中附有针头（译者注：在中国，司美格鲁肽注射液的包装盒未配备针头，需单独处方。）而利拉鲁肽的针头必须单独处方（32 号针头）。患者对每日口服药物与每日或每周皮下注射的倾向性可能影响对药物的选择。司美格鲁肽片为每日给药一次，必须在餐前 30 分钟空腹用 4 盎司（120 mL）水服下，这对一些患者而言可能并不容易做到。

次要益处

对于超重或肥胖患者，由于 GLP-1RAs 辅助减重的作用优于 SGLT2 抑制剂，因此可能会更受青睐。GLP-1RAs 相关的体重减轻程度与 SGLT2 抑制剂相似或更大^[29]。

由于具有强大的肾脏保护益处^[40,43]，eGFR ≥ 30 mL/min \cdot 1.73 m² 的 CKD 患者可能更倾向于选择 SGLT2 抑制剂，而非 GLP-1RA 治疗。然而，关于降低进展期 CKD 患者心血管疾病风险的降糖治疗数据有限，且目前不提倡对 eGFR < 30 mL/min \cdot 1.73 m² 的患者使用任何 SGLT2 抑制剂。而利拉鲁肽、度拉糖肽和司美格鲁肽可用于任何 eGFR 水平的进展期 CKD 患者，且无需剂量调整。

对于 EF 降低的 HF 患者，应优先选择 SGLT2 抑制剂而非 GLP-1RAs。DAPA-HF（达格列净和预防心力衰竭不良结局）试验显示，无论 2 型糖尿病状态如何，达格列净治疗组均观察到显著的临床获益，包括死亡率降低^[44]。

GLP-1RAs 与 SGLT2 抑制剂联合使用

尽管经过生活方式调整和药物治疗，为了达到血糖控制目标，很多患者可能仍然需要进一步的优化治疗。学会推荐和指南均支持，当需要更充分的血糖控制时，将 GLP-1RAs 与 SGLT2 抑制剂联合使用，但目前缺乏关于这种联合治疗能否进一步增加心血管获益的数据^[15,16,21]。鉴于这两类药物作用机制互补，不良反应无重叠，且具有独特的心血管靶效应，预期在无多重用药禁忌或成本问题的情况下，联合应用可能提供更多获益。

GLP-1RA 的选择和患者咨询

表 1 详细介绍了现有已证实可改善心血管结局的 GLP-1RAs 的给药频率、起始剂量和剂量调整情况。对某一特定药物的选择可能受到患者保险计划下的首选药物和相关自付费用的影响。如上所述，在利拉鲁肽、度拉糖肽和注射用司美格鲁肽试验中证实了这些药物的心血管获益优势，故目前上述药物为合并明确 ASCVD 或有 ASCVD 高危的糖尿病患者优先选择的 GLP-1RAs。

注射与锐器处置

注射用 GLP-1RAs 的供应形式为一次性注射笔或可多次使用的注射笔和一次性针头（表 1）。通常建议使用前将注射笔存放于冰箱的非冷冻层。

注射指导可在 5~10 分钟内完成，如药物为度拉糖肽（为针头内置笔）或患者对皮下注射药物（如胰岛素）已很熟悉，则可缩短指导时间。皮下注射部位包括腹部、大腿或上臂。利拉鲁肽和司美格鲁肽的注射步骤及技术均与通过胰岛素注射笔注射胰岛素相似。对于需要安装针头的注射笔（如利拉鲁肽和司美格鲁肽），在每次注射时需安装一个新针头。在装入针头和调好注射笔给药剂量后，将针头刺入适当部位的皮肤。长按剂量按钮，直至剂量计数器显示为零，注射完毕暂不拔出针头，应缓慢计数至 6 后，再将针头从皮肤内拔出。

对于度拉糖肽，正确的注射包括 3 个主要步骤：拔掉笔帽、解锁和注射。首先，在注射笔锁定情况下，

拔掉灰色笔帽。第二步，将注射笔的透明底座紧贴注射部位的皮肤，并将锁定环转至解锁位置。第三步，通过长按绿色注射按钮注射药物，此时应听到第一声咔哒声，应将透明底座紧贴皮肤，直至听到第二声咔哒声，通常需要 5~10 秒，指示针头已注入，药物已输入皮下。

如心血管科医生感觉教授注射技术带来不便，零售药房可提供注射指导，此外，在内分泌和心血管代谢临床实践中，已纳入专业糖尿病教育者。GLP-1RAs 的生产商还提供免费获取的在线指导视频，其中包括注射技术指导。

应将附有针头的注射笔和拆卸下的针头丢弃在锐器容器中，然后按照当地的市政法规进行处置；药房可以与患者一起回顾这些信息。锐器容器可以在当地或线上药店以及医疗用品商店购买。

不良反应

总之，GLP-1RAs 安全性好。除非与磺脲类药物或胰岛素同时使用，极少发生低血糖。此类药物最常见的不良反应为胃肠道不适，包括恶心、呕吐、腹泻、早饱、食欲减退和腹胀，15%~40% 的患者在治疗的最初 4 周内出现症状。包装说明书显示有与胃肠道不良反应相关的脱水引起的急性肾损伤的病例报告。但胃肠道症状通常为过一性和轻度反应，可通过以低剂量起始和在可耐受范围内剂量调整的方式减轻不良反应（表 1）。预期指导对提高患者对治疗的短期和长期依从性至关重要，需要让患者了解到预期在启动 GLP-1RA 治疗后很快会发生早饱和一过性胃肠道不适，通常继续使用 4 周内可缓解。此外，少量多餐和避免油炸或油腻食物可能减轻饱胀和腹胀的症状（也可能有助于达到理想的体重控制目标）。

如前所述，基线血糖控制不佳的患者启动 GLP-1RA 治疗可能是糖尿病视网膜病变加重的一个危险因素。这种治疗也可能增加胆囊疾病的风险，包括胆石症和胆囊炎^[45,46]，应与患者一起回顾预示症状（如发热、右上腹痛）。此外，上市后报告已提示有发生与 GLP-1RAs 相关的胰腺炎的可能性，但在前瞻性随机临床试验中未观察到相关风险^[4]。尽管如此，应主动告知患者这种微小的潜在风险，与患者一起回顾预警信号，并鼓励患者报告任何严重或持续性腹痛。与其他 GLP-1RAs 相比，艾塞那肽长效缓释剂型使用过程中的注射部位反应更多见，包括红斑、皮疹和皮下结节，可以通过轮换注射部位来预防。

调整其他降糖药物

由于作用机制重叠，二肽基肽酶 -4 抑制剂与 GLP-1RA 联用无疗效叠加，故在启动 GLP-1RAs 治疗之前应停用二肽基肽酶 -4 抑制剂。除此之外，一般在启动 GLP-1RAs 治疗时需要调整的降糖药物主要为磺脲类药物和胰岛素，如基线时患者血糖控制不超过目标值或出现低血糖，则应对此二类药物进行减量调整（或停用）。正在使用磺脲类药物和 / 或胰岛素的患者应在启动 GLP-1RA 治疗和增量调整后数周内严密监测血糖，以确保安全和辅助药物剂量调整。多学科治疗团队内的协商和沟通非常重要，尤其是在沟通心血管科医生处方的药物治疗的心血管适应证时。通常对降糖药物治疗的进一步管理和 HbA_{1c} 水平的监测由基层医生、内分泌科医生或糖尿病专科医生以及临床药剂师负责。

对于使用磺脲类药物的患者，应考虑在启动 GLP-1RA 治疗时停药，尤其是当基线 HbA_{1c} ≤ 7.5% 或患者在任何 HbA_{1c} 水平出现低血糖时。为了减少低血糖风险，我们建议如 HbA_{1c} 介于 7.6%~8.5% 之间，则先将磺脲类药物剂量减少 50%，如 HbA_{1c} 高于 8.5%，则维持当前剂量的磺脲类药物，之后随着患者 HbA_{1c} 水平接近个体化目标值，有可能停用磺脲类药物。

对于使用胰岛素治疗的患者，我们建议，如在启动 GLP-1RA 治疗前基线 HbA_{1c} 不超过目标值或出现低血糖，应将基础胰岛素剂量减少 20%~30%。对于使用较高剂量胰岛素或每日多次注射胰岛素的患者，心血管科医生的谨慎处理方式可以是推迟启动 GLP-1RAs 治疗，将患者转诊给内分泌科医生或糖尿病专科医生（如尚未确定），由其考虑治疗转换。

患者监测和随访

对于 2 型糖尿病合并心血管疾病的患者，持续的多学科治疗非常重要，包括继续强化糖尿病心血管健康饮食、运动、减重和服药依从性。对于接受 GLP-1RA 治疗的患者，由于启动治疗时胃肠道不良反应发生率较高，需要在期待不良反应缓解的同时直接鼓励患者继续用药，故明确评估不良反应和治疗依从性是关键。当启动治疗或剂量调整时每次给药时最初的胃肠道不良反应减弱时，应将 GLP-1RA 增量调整至证实可改善心血管结局的最大剂量，而不受血糖控制目标的影响（表 1）。

GLP-1RA 处方在心血管科实践中的实施

通过调整生活方式和药物治疗优化心血管代谢健康对于降低合并心血管疾病或心血管疾病高危的2型糖尿病患者的不良结局和提高生活质量至关重要。心血管科医生最初可能会对处方新型及发展中的药物种类（如 GLP-1RAs）表现出犹豫不决，即使其安全性和心血管获益已得到证实。

心血管科医生经常会在住院部接诊心血管手术或心血管事件的 ASCVD 合并 2 型糖尿病患者，故而有机会在出院前对患者进行 GLP-1RA 起始治疗，并进行咨询和注射指导，同时充分利用包括护理、糖尿病教育者、药剂师和糖尿病服务等在内的多学科专业力量。在心血管科实践中（如包括糖尿病教育者和辅助注射指导的临床药剂师）或在跨科室临

床实践中（如与内分泌科医生的会诊或组建专门的心血管代谢中心）创建多学科治疗团队是一种有潜力的策略，有利于推动对显示可获得最大心血管获益的患者处方 GLP-1RAs 和保证这一高危人群获得理想的以患者为中心的心血管代谢治疗。

结论

GLP-1RAs 是一类安全且耐受性良好的治疗药物，其改善心血管结局的作用在很大程度上独立于其降糖特性。这篇综述为心血管科医生辅助启动和管理 GLP-1RA 治疗提供了实践指导，目的是降低合并明确 ASCVD 或 ASCVD 高危 2 型糖尿病患者的心血管疾病风险及减少心血管事件。

ARTICLE INFORMATION

Accepted for Publication: April 17, 2020.

Published Online: June 17, 2020.
doi:10.1001/jamacardio.2020.1966

Author Contributions: Drs Honigberg and Vaduganathan had full access to all of the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. *Concept and design:* Honigberg, Chang, Plutzky, Vaduganathan.

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Honigberg, Chang, McGuire, Aroda, Vaduganathan. *Drafting of the manuscript:* Honigberg, Chang. *Critical revision of the manuscript for important intellectual content:* Chang, McGuire, Plutzky, Aroda, Vaduganathan.

Administrative, technical, or material support: Honigberg.

Supervision: Plutzky, Aroda, Vaduganathan.

Other - Concept development: Plutzky.

Conflict of Interest Disclosures: Dr Chang reported receiving grants from Novo Nordisk and Sanofi during the conduct of the study as well as grants from Fractyl, Applied Therapeutics, and Boehringer Ingelheim outside the submitted work. Dr McGuire reported receiving personal fees from Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis, AstraZeneca, Merck & Co, Pfizer, Novo Nordisk, Esperion, Lilly USA, Lexicon, GlaxoSmithKline, Applied Therapeutics, Metavant, and Afimmune outside the submitted work. Dr Plutzky reported receiving personal fees from Amarin, Amgen, Esperion, Janssen, and Novo Nordisk as well as grants from Boehringer Ingelheim. Dr Aroda reported receiving grants from Applied Therapeutics, Premier/Fractyl, Boehringer Ingelheim, Calibra, Eisai, Janssen, and Theracos outside the submitted work; personal fees from Becton Dickinson, Duke, and Zafgen; and grants and personal fees from AstraZeneca, Novo Nordisk, and Sanofi, as well as reported spouse employment by Janssen. Dr Vaduganathan reported receiving a grant from Harvard Catalyst and personal fees from Amgen, AstraZeneca, Baxter HealthCare, Bayer AG, Boehringer Ingelheim, Cytokinetics, and Relpsa outside the

submitted work, as well as participating on clinical committees for studies sponsored by Novartis and the National Institutes of Health (NIH). No other disclosures were reported.

Funding/Support: Dr Honigberg was supported by grant T32HL094301-07 from the NIH. Dr Vaduganathan was supported by the KL2/ Catalyst Medical Research Investigator Training Award UL1TR002541 from Harvard Catalyst, funded by the NIH National Center for Advancing Translational Sciences.

Role of the Funder/Sponsor: The funders had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

REFERENCES

- Menke A, Casagrande S, Geiss L, Cowie CC. Prevalence of and trends in diabetes among adults in the United States, 1988-2012. *JAMA*. 2015;314(10):1021-1029. doi:10.1001/jama.2015.10029
- Gregg EW, Cheng YJ, Srinivasan M, et al. Trends in cause-specific mortality among adults with and without diagnosed diabetes in the USA: an epidemiological analysis of linked national survey and vital statistics data. *Lancet*. 2018;391(10138):2430-2440. doi:10.1016/S0140-6736(18)30314-3
- Fitchett D, Inzucchi SE, Cannon CP, et al. Empagliflozin reduced mortality and hospitalization for heart failure across the spectrum of cardiovascular risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Circulation*. 2019;139(11):1384-1395. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037778
- Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(10):776-785. doi:10.1016/S2213-8587(19)30249-9
- 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. *Lancet*. 2019;393(10166):31-39. doi:10.1016/S0140-6736(18)32590-X
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-322. doi:10.1056/NEJMoa1603827
- Marso SP, Bain SC, Consoi A, et al; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-1844. doi:10.1056/NEJMoa1607141
- Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al; Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10157):1519-1529. doi:10.1016/S0140-6736(18)32261-X
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121-130. doi:10.1016/S0140-6736(19)31149-3
- Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1228-1239. doi:10.1056/NEJMoa1612917
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2247-2257. doi:10.1056/NEJMoa1509225
- Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al; PIONEER 6 Investigators. Oral semaglutide and

- cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(9):841-851. doi:10.1056/NEJMoa1901118
13. A heart disease study of semaglutide in patients with type 2 diabetes (SOUL). ClinicalTrials.gov identifier: NCT03914326. Accessed May 14, 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03914326>
 14. Effect of efpeglenatide on cardiovascular outcomes (AMPLITUDE-O). ClinicalTrials.gov identifier: NCT03496298. Accessed May 14, 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03496298>
 15. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: *Standards of Medical Care in Diabetes—2020*. *Diabetes Care*. 2020;43(suppl 1):S111-S134. doi:10.2337/dc20-S010
 16. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, et al. 2018 ACC expert consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(24):3200-3223. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.020
 17. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JL, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm—2019 executive summary. *Endocr Pract*. 2019;25(1):69-100. doi:10.4158/CS-2018-0535
 18. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e596-e646. doi:10.1161/CIR.0000000000000678
 19. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and the Heart Failure Society of America. 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. *Circulation*. 2019;140(7):e294-e324. doi:10.1161/CIR.0000000000000691
 20. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(10):1169-1186. doi:10.1002/ehf.1531
 21. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486
 22. Arnold SV, de Lemos JA, Rosenson RS, et al; GOULD Investigators. Use of guideline-recommended risk reduction strategies among patients with diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation*. 2019;140(7):618-620. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041730
 23. Weng W, Tian Y, Kong SX, et al. The prevalence of cardiovascular disease and antidiabetes treatment characteristics among a large type 2 diabetes population in the United States. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2019;2(3):e00076. doi:10.1002/edm2.76
 24. Vaduganathan M, Patel RB, Singh A, et al. Prescription of glucagon-like peptide-1 receptor agonists by cardiologists. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(12):1596-1598. doi:10.1016/j.jacc.2019.01.029
 25. Dave CV, Schneeweiss S, Wexler DJ, Brill G, Paterno E. Trends in clinical characteristics and prescribing preferences for SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists, 2013-2018. *Diabetes Care*. 2020;43(4):921-924. doi:10.2337/dc19-1943
 26. Patel RB, Al Rifai M, McEvoy JW, Vaduganathan M. Implications of specialist density for diabetes care in the United States. *JAMA Cardiol*. 2019;4(11):1174-1175. doi:10.1001/jamacardio.2019.3796
 27. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: *Standards of Medical Care in Diabetes—2020*. *Diabetes Care*. 2020;43(suppl 1):S98-S110. doi:10.2337/dc20-S009
 28. Harrington JL, de Albuquerque Rocha N, Patel KV, Verma S, McGuire DK. Should metformin remain first-line medical therapy for patients with type 2 diabetes mellitus and atherosclerotic cardiovascular disease? an alternative approach. *Curr Diab Rep*. 2018;18(9):64. doi:10.1007/s11892-018-1035-z
 29. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2012;344:d7771. doi:10.1136/bmj.d7771
 30. Davies M, Pieber TR, Hartoft-Nielsen ML, Hansen OKH, Jabbour S, Rosenstock J. Effect of oral semaglutide compared with placebo and subcutaneous semaglutide on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318(15):1460-1470. doi:10.1001/jama.2017.14752
 31. Semaglutide effects on heart disease and stroke in patients with overweight or obesity (SELECT). ClinicalTrials.gov identifier: NCT03574597. Accessed May 14, 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03574597>
 32. Marso SP, Baeres FMM, Bain SC, et al; LEADER Trial Investigators. Effects of liraglutide on cardiovascular outcomes in patients with diabetes with or without heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(10):1128-1141. doi:10.1016/j.jacc.2019.12.063
 33. Fudim M, White J, Pagidipati NJ, et al. Effect of once-weekly exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus with and without heart failure and heart failure-related outcomes: insights from the EXSCeL trial. *Circulation*. 2019;140(20):1613-1622. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041659
 34. Husain M, Bain SC, Jeppesen OK, et al. Semaglutide (SUSTAIN and PIONEER) reduces cardiovascular events in type 2 diabetes across varying cardiovascular risk. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(3):442-451. doi:10.1111/dom.13955
 35. Greene SJ, Vaduganathan M, Khan MS, et al. Prevalent and incident heart failure in cardiovascular outcome trials of patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(12):1379-1390. doi:10.1016/j.jacc.2018.01.047
 36. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, et al; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316(5):500-508. doi:10.1001/jama.2016.10260
 37. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, et al. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)—a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(1):69-77. doi:10.1002/ehf.657
 38. Garg V, Verma S, Connelly K. Mechanistic insights regarding the role of SGLT2 inhibitors and GLP1 agonist drugs on cardiovascular disease in diabetes. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019;62(4):349-357. doi:10.1016/j.pcad.2019.07.005
 39. A research study to look at how semaglutide compared to placebo affects diabetic eye disease in people with type 2 diabetes (FOCUS). ClinicalTrials.gov identifier: NCT03811561. Accessed May 14, 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03811561>
 40. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al; CRENDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-2306. doi:10.1056/NEJMoa1811744
 41. Sumarsono A, Everett BM, McGuire DK, et al. Trends in aggregate use and associated expenditures of antihyperglycemic therapies among US Medicare beneficiaries between 2012 and 2017. *JAMA Intern Med*. 2020;180(1):141-144. doi:10.1001/jamainternmed.2019.3884
 42. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-1589. doi:10.1056/NEJMoa0806470
 43. Heerspink HJL, Stefansson BV, Chertow GM, et al; DAPA-CKD Investigators. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(2):274-282. doi:10.1093/ndt/gfz290
 44. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303
 45. Faillie JL, Yu OH, Yin H, Hillaire-Buys D, Barkun A, Azoulay L. Association of bile duct and gallbladder diseases with the use of incretin-based drugs in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA Intern Med*. 2016;176(10):1474-1481. doi:10.1001/jamainternmed.2016.1531
 46. Nauck MA, Muus Ghorbani ML, Kreiner E, Saevereid HA, Buse JB; LEADER Publication Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Effects of liraglutide compared with placebo on events of acute gallbladder or biliary disease in patients with type 2 diabetes at high risk for cardiovascular events in the LEADER randomized trial. *Diabetes Care*. 2019;42(10):1912-1920. doi:10.2337/dc19-0415



适用对象

- 2型糖尿病合并ASCVD或ASCVD高危因素
- 2型糖尿病合并超重/肥胖
- 2型糖尿病合并进展期糖尿病肾病



起始安全性筛查

禁忌症

- GLP-1RA过敏
- 妊娠或哺乳
- 甲状腺髓样癌或2型多发性内分泌瘤综合征病史或家族史

其他注意事项

- 胃轻瘫或胃部手术病史
- 胰腺炎病史
- 增殖期糖尿病视网膜病变



起始治疗时调整
其他降糖药物

磺脲类

- 若HbA_{1c} ≤ 7.5%或低血糖病史，停用磺脲类
- 若HbA_{1c} 为7.6%-8.5%，减少磺脲类用量50%
- 若HbA_{1c} > 8.5%，继续应用但需监测并考虑未来停用可能

胰岛素

- 若HbA_{1c} 达到个体化目标或低血糖病史，减少基础胰岛素用量20%-30%
- 鼓励与内分泌科医师合作调整药物剂量

DPP-4i

- 停用

其他药物无需调整用量



监测与随访

- 监测药物副反应及依从性
- 独立于血糖控制，滴定至已证实的降低心血管风险剂量
诺和力®说明书用法用量^{2,4}：0.6mg Qd起始，至少一周后增加至1.2mg Qd，一周后增加至已证实获益剂量1.8mg Qd²
诺和泰®的说明书用法用量：司美格鲁肽的起始剂量为0.25mg每周一次。4周后，应增至0.5mg每周一次。在以0.5mg每周一次治疗至少4周后，剂量可增至1mg每周一次。0.5mg与1.0mg剂量均被证实有心血管获益^{3,5}
- 与内分泌科医师进行密切沟通



患者咨询

副反应

- 胃肠道（常见）：恶心和/或呕吐，腹泻，腹胀
 - ✓ 多为一过性，常出现于起始后数周内
 - ✓ 低剂量起始，逐渐加至目标耐受剂量，可减少上述症状发生率
 - ✓ 少量多餐有助于减轻不适
- 注射位置局部反应
- 低血糖（除合并应用胰岛素和/或磺脲类药物情况下，极少发生）
 - ✓ 调整合并应用的其他降糖药物剂量
- 胆囊疾病
- 胰腺炎（少见，<1%）

SUSTAIN-6研究证实³

GLP-1RA周制剂 诺和泰®



降低 3P-MACE风险	降低 非致死性卒中风险	降低 肾脏事件风险
26%	39%	36%

LEADER研究证实²

GLP-1RA日制剂 诺和力®



降低 3P-MACE风险	降低 CV死亡风险	降低 全因死亡风险	降低 肾脏事件风险
13%	22%	15%	22%