

## · 指南与共识 ·

# 心力衰竭 SGLT2 抑制剂临床应用的中国专家共识

中国心力衰竭中心联盟专家委员会

**[摘要]** 钠-葡萄糖协同转运蛋白-2(SGLT2)抑制剂已经被推荐为治疗心力衰竭的新四联药物之一。本专家共识重点介绍 SGLT2 抑制剂治疗心力衰竭的作用机制、药物代谢动力学特征、循证医学证据以及临床实践经验,为中国心力衰竭患者提供临床应用的规范与建议。

**[关键词]** 心力衰竭;钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂;血流动力学;心脏代谢重构

**DOI:** 10.13201/j.issn.1001-1439.2022.08.001

**[中图分类号]** R541.6    **[文献标志码]** A

## Consensus of Chinese experts on the clinical application of SGLT2 inhibitors in heart failure

*Expert Committee of Chinese Heart Failure Center Alliance*

**Summary** Sodium glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors have been recommended as one of the four foundational therapies for heart failure. This expert consensus focuses on the mechanism, pharmacokinetic characteristics, evidence-based medicine, and clinical experience of SGLT2 inhibitors in the treatment of heart failure, and provides clinical standards and suggestions for patients with heart failure in China.

**Key words** heart failure; sodium glucose cotransporter-2 inhibitors; hemodynamics; cardiac metabolic remodeling

### 1 引言

心力衰竭(心衰)是一种临床综合征,其症状和(或)体征由心脏结构和(或)功能异常引起,并由利钠肽水平升高和(或)肺部或全身充血的客观证据所证实<sup>[1]</sup>。基于 0.5 亿中国城镇职工医疗保险数据的调查发现,我国心衰标准化患病率达 1.1%,发病率 275/100 000 人年,据此估算 25 岁及以上心衰患者达 1210 万<sup>[2]</sup>。尽管目前的治疗方案在一定程度上可以降低心衰患者死亡率,但其预后仍然不佳,有待新治疗方案出现。

钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 (sodium-glucose cotransporter-2,SGLT2)抑制剂是一种新型降糖药。鉴于降糖药罗格列酮被发现可能会增加糖尿病患者心血管事件风险<sup>[3]</sup>,美国食品药品监督管理局建议新型降糖药须进行严格的心血管结局研究(cardiovascular outcomes trials,CVOT),证明其心血管安全性。EMPA-REG OUTCOM、CANVAS 和 DECLARE-TIMI58 三项 CVOT 研究均表明 SGLT2 抑制剂对糖尿病患者具有良好的心血管安全性,尤其是降低心衰住院风险<sup>[4-6]</sup>。正基于此,研究者们将 SGLT2 抑制剂的应用转向心衰治疗

领域。

近年来,SGLT2 抑制剂在心衰患者中改善心血管结局的证据日益增加,为心衰的治疗提供了新选择。然而,SGLT2 抑制剂治疗心衰的药理作用和作用机制尚不清楚。为进一步规范和指导 SGLT2 抑制剂在心衰治疗中的合理应用,中国心力衰竭中心联盟专家委员会结合 SGLT2 抑制剂作用机制、药物代谢动力学特征、循证医学证据以及临床实践经验,制订《心力衰竭 SGLT2 抑制剂临床应用的中国专家共识》(以下简称专家共识)。

### 2 SGLT2 抑制剂治疗心衰的潜在机制

SGLT2 抑制剂最初的药理作用主要包括降糖和减重,其治疗心衰的药理学研究相对比较匮乏。目前主要归纳为两大作用:调节血流动力学和心脏代谢重构<sup>[7]</sup>。

#### 2.1 SGLT2 抑制剂调节血流动力学

**2.1.1 利尿** SGLT2 抑制剂通过抑制近端小管  $\text{Na}^+$  和葡萄糖的重吸收,使  $\text{Na}^+$  和葡萄糖的排泄增多,降低远端小管液和间质之间的渗透梯度,经渗透性利尿,每日额外排尿 300~400 mL<sup>[7-8]</sup>。与传统利尿剂相比:SGLT2 抑制剂减少组织间液量大于血管内容量,有助于缓解组织充血,而不会过度减少血管内容量;SGLT2 抑制剂对交感神经和肾素-血

通信作者:廖玉华,E-mail:liaoyh27@163.com,华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科(武汉,430022)

引用本文:中国心力衰竭中心联盟专家委员会.心力衰竭 SGLT2 抑制剂临床应用的中国专家共识[J].临床心血管病杂志,2022,38(8):599-605. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.08.001.

管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 反射性激活作用小<sup>[9-10]</sup>。

**2.1.2 降压** SGLT2 抑制剂可以降低血压, 使收缩压降低 4~6 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)<sup>[3]</sup>。SGLT2 抑制剂降压作用不仅与其利尿效应有关, 而且还通过激活电压门控 K<sup>+</sup>通道和蛋白激酶 G 来改善内皮功能, 降低血管阻力, 诱导血管舒张降低血压<sup>[11-12]</sup>。

**2.1.3 促进红细胞生成** SGLT2 抑制剂增加红细胞压积水平, 改善贫血。虽然最初认为这只是由于利尿引起的容量浓缩, 但越来越多的证据表明, SGLT2 抑制剂可能通过增加促红细胞生成素、抑制铁调素和增加铁的利用率来促进红细胞生成<sup>[13-15]</sup>。

## 2.2 SGLT2 抑制剂调节心脏代谢重构

SGLT2 抑制剂治疗心衰的临床试验取得显著进展, 然而对于 SGLT2 抑制剂改善心功能是否对心脏发挥直接作用仍然缺乏认识。

**2.2.1 改善心肌能量代谢** 心衰发生时, 存在脂肪酸氧化失调、葡萄糖摄取或氧化受损现象, 可引起心肌功能障碍。SGLT2 抑制剂可以改善或进一步优化心肌能量代谢, 通过增加酮体代谢, 部分替代脂肪酸和葡萄糖代谢, 更为高效地合成 ATP<sup>[8,16]</sup>。

**2.2.2 调节心肌离子稳态** 心衰患者心肌钠氢交换蛋白 1 (sodium hydrogen exchange protein 1, Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger 1, NHE-1) 活性升高, 导致心肌细胞胞质中 Na<sup>+</sup> 浓度增加, 进一步激活 Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> 反向转运, 使细胞外 Ca<sup>2+</sup> 大量转移至细胞内, 导致细胞内 Ca<sup>2+</sup> 超载, 这不仅加快心衰进程, 而且增加心律失常风险<sup>[17]</sup>。SGLT2 抑制剂能抑制心肌细胞 NHE1 活性, 并通过这种机制降低细胞质 Na<sup>+</sup> 和 Ca<sup>2+</sup> 水平, 改善室性和房性心律失常的发生<sup>[18-19]</sup>, 这可能是 SGLT2 抑制剂对心肌细胞的间接调节作用。

**2.2.3 抑制心肌细胞 SGLT1 介导的心室重构** 研究发现正常人或心血管病患者的心肌细胞表达 SGLT1, 却未见 SGLT2 表达<sup>[20-22]</sup>。SGLT1 参与心衰的发病机制, 可能是心衰患者 SGLT1 表达上调, 增加心肌细胞 Na<sup>+</sup> 内流, 引起 Na<sup>+</sup> 超载, 介导心肌损伤; SGLT1 表达与左室舒张末内径正相关、与射血分数负相关, 提示心衰患者心肌 SGLT1 上调参与心室重构<sup>[7]</sup>。SGLT1/2 双重抑制剂可发挥拮抗 SGLT1 作用, 保护心肌。

**2.2.4 抑制心外膜脂肪组织-SGLT2 介导的心脏代谢重构** 心外膜脂肪组织 (epicardial adipose tissue, EAT) 与心脏舒张功能有着密切关系, 参与心脏代谢重构<sup>[23]</sup>。Díaz-Rodríguez 等<sup>[24]</sup> 报道心血管病患者 EAT 表达 SGLT2-mRNA 和蛋白, 达格列净抑制 EAT-SGLT2 表达、增加 EAT 葡萄糖转

运蛋白 4 表达和葡萄糖摄取, 调节脂肪组织的代谢与炎症, 减少趋化因子分泌, 促进创伤内皮细胞修复。SGLT2 抑制剂均能够显著降低 EAT 水平, 通过 EAT-SGLT2 途径, 改善心脏代谢重构<sup>[7]</sup>。SGLT2 抑制剂除具有抗炎、抗心肌纤维化作用以外, 还可以通过改善自主神经重构、抑制氧化应激等作用, 保护心脏<sup>[8,25-26]</sup>。

## 3 SGLT2 抑制剂药物代谢动力学特征

SGLT2 抑制剂的研发起源于 1835 年法国化学家从苹果树皮中分离的根皮苷。在过去的十年中, 出现多种 SGLT2 抑制剂, 这些药物包括达格列净 (Dapagliflozin)、卡格列净 (Canagliflozin)、恩格列净 (Empagliflozin)、艾托格列净 (Ertugliflozin)、伊格列净 (Ipragliflozin)、托格列净 (Tofogliflozin)、鲁格列净 (Luseogliflozin)、瑞格列净 (Remoglipi-flozin) 和索格列净 (Sotagliflozin) 等。目前, 在我国上市的主要有达格列净、卡格列净、恩格列净和艾托格列净, 其药物代谢动力学参数见表 1<sup>[27-28]</sup>。

## 4 SGLT2 抑制剂在心衰治疗中的循证证据

### 4.1 慢性心衰 (chronic heart failure, CHF)

**4.1.1 射血分数降低的心衰 (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)** DAPA-HF 研究纳入 4744 例左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) ≤40%、NYHA II ~ IV 级的 CHF 患者。结果显示, 与安慰剂相比, 达格列净将心血管死亡、心衰住院或因心衰紧急就诊的复合终点风险降低 26%, 心衰住院风险降低 30%, 心血管死亡风险降低 18%, 全因死亡风险降低 17%<sup>[29]</sup>。

EMPEROR-Reduced 研究纳入 3730 例 LVEF ≤40%、NYHA II ~ IV 级的 CHF 患者。结果显示, 与安慰剂相比, 恩格列净将心血管死亡或心衰住院的复合终点风险降低 25%, 心衰住院风险降低 31%。尽管恩格列净将心血管死亡风险降低 8%, 但差异无统计学意义<sup>[30]</sup>。

一项纳入 DAPA-HF 和 EMPEROR-Reduced 研究的荟萃分析显示, 两项研究共计 8474 例患者, SGLT2 抑制剂治疗使全因死亡风险下降 13%, 心血管死亡风险下降 14%, 心血管死亡或因心衰首次住院的复合终点风险下降 26%, 心血管死亡或因心衰再次住院的复合终点风险下降 25%。SGLT2 抑制剂治疗获益与患者是否合并糖尿病无关<sup>[31]</sup>。

**4.1.2 射血分数保留的心衰 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)** EMPEROR-Preserved 研究纳入 5988 例 LVEF >40% 的 CHF 患者, HFpEF 患者占比 67%, 结果显示, 与安慰剂相比, 恩格列净使心血管死亡或心衰住院的复合终点降低 21%, 因心衰住院风险降低 27%, 对心血管死亡和全因死亡无显著影响<sup>[32]</sup>。在亚组分析

中,恩格列净使 LVEF<65% 的患者心血管死亡或心衰住院的复合终点风险均明显降低<sup>[33]</sup>。

DELIVER 研究纳入 6263 例年龄≥40岁、NYHA II ~ IV 级的 LVEF>40%的心衰患者, HFrEF 患者占比 66%,研究结果虽尚未发表,但据刚公布的初步结果显示与安慰剂相比,达格列净使心血管死亡、心衰住院或因心衰紧急就诊的复合终点发生风险显著降低。

SOLOIST-WHF 研究纳入 2 型糖尿病合并近期心衰恶化的患者 1222 例,LVEF 中位值 35%,HFrEF 患者占比 21%,结果显示,与安慰剂相比,索格列净使 2 型糖尿病心血管死亡、心衰住院或因心衰紧急就诊的复合终点风险降低 33%,心衰住

院或因心衰紧急就诊的复合终点风险降低 36%,但全因死亡和心血管死亡风险的下降无统计学差异<sup>[34]</sup>。

#### 4.2 急性心衰(acute heart failure,AHF)

EMPULSE 试验纳入 AHF 住院患者 530 例,待患者病情稳定后,按 1:1 随机分配接受恩格列净 10 mg 或安慰剂治疗。主要终点是临床获益,定义为治疗 90 d 后的全因死亡、发生心衰事件数量、首次发生心衰事件的时间和与基线对比堪萨斯城心肌病问卷-总体症状评分有 5 分以上变化的复合终点。结果显示,无论是否合并 2 型糖尿病,且不限基线射血分数水平,恩格列净使临床获益的可能性增加 36%<sup>[35]</sup>。

表 1 常见 SGLT2 抑制剂药物代谢动力学参数

Table 1 Pharmacokinetic parameters of common SGLT2 inhibitors

药物代谢动力学参数	达格列净	恩格列净	卡格列净	艾托格列净	索格列净
绝对口服生物利用度(OBA)/%	78	78	65	100	N/A
达峰时间(Tmax)/h	2	1~2	1~2	0.5~1.5	2
血浆分布体积(Vd)/L	118	73.8	83.5	86	N/A
血浆蛋白结合率(PPB)/%	98	86	99	93	N/A
药物代谢酶	UGT1A9	UGT1A3/UGT1A8/ UGT1A9/UGT2B7	UGT1A9/ UGT2B4/ CYP3A4	UGT1A9/ UGT2B7/ CYP3A4	UGT1A1/UGT1A9/ UGT2B7/UGT3A4
消除半衰期(T1/2)/h	12.9	12.4	10~13	11~17	13.5~20.7
清除部位	肠道、胆汁、肾脏	N/A	N/A	N/A	N/A
尿排泄率/%	75	54	33	51	N/A
粪排泄率/%	21	41	60	41	N/A
抑制浓度(IC50)/nM	1.2	3.1	2.7	0.9	N/A
SGLT2/SGLT1(IC50)*	1:1400	3:8300	3:700	N/A	2:40
心衰研究主要终点	DAPA-HF	EMPEROR-Reduced	—	—	SOLOIST-WHF
HR (95% CI)	0.74(0.65, 0.85)	0.75(0.65, 0.86)	—	—	0.67(0.52, 0.85)

\* 药物对不同 SGLT 受体的选择性。IC50 代表半抑制浓度。

## 5 心衰 SGLT2 抑制剂临床应用的建议

### 5.1 适应证

SGLT2 抑制剂目前不仅用于 2 型糖尿病患者,而且被批准用于独立于糖尿病状态的心衰治疗。对于合并高危心血管风险或心血管疾病的 2 型糖尿病患者推荐使用 SGLT2 抑制剂以预防心衰住院。本专家共识结合 2021 ESC 和 2022 AHA/ACC /HFSA 心衰指南的推荐<sup>[36-37]</sup>,提出 SGLT2 抑制剂治疗中国心衰患者的临床应用建议(表 2)。

### 5.2 禁忌证

- ①有已知过敏反应或其他不良反应;
- ②妊娠和哺乳患者;
- ③估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)<20 mL · min<sup>-1</sup> · (1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup><sup>[37-38]</sup>,eGFR 计算推荐 CKD-EPI 法;
- ④症状性低血压或收缩压<95 mmHg<sup>[36]</sup>。

### 5.3 用法用量

#### 5.3.1 剂量 心衰患者使用 SGLT2 抑制剂的目

标剂量:达格列净 10 mg/d、恩格列净 10 mg/d、卡格列净 100 mg/d、索格列净 200 mg/d、艾托格列净 5 mg/d<sup>[36-37]</sup>。根据心衰患者基线血压、体重、血容量、血糖、肾功能等因素,起始治疗时药物剂量可酌情减半;不推荐超目标剂量 SGLT2 抑制剂治疗心衰。

**5.3.2 给药时机** SGLT2 抑制剂通常安全性和耐受性良好,且具有肾脏保护、利尿和降低高钾血症的作用,有利于 β 受体阻滞剂和 RAAS 抑制剂的起始、耐受和持久使用。建议尽早启动 SGLT2 抑制剂,以迅速改善心衰患者的临床结局和生活质量<sup>[38]</sup>。

对于尚未接受规范心衰治疗的患者,通常可采用三步法启动药物治疗:第一步,同时开始使用 β 受体阻滞剂和 SGLT2 抑制剂,β 受体阻滞剂是治疗 HFrEF 的最有效的药物,尤其是在减少心血管死亡;SGLT2 抑制剂在降低心衰住院风险方面具有显著作用,这种益处可能会降低 β 受体阻滞剂使用后发生心衰恶化的短期风险。第二步,评估患者

对血压和肾功能的耐受性,在第一步的 1~2 周内添加血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor neprilysin inhibitor,ARNI)。第三步,评

估患者血钾和肾功能的耐受性后,在第二步的 1~2 周内添加盐皮质激素拮抗剂(mineralocorticoid receptor antagonist,MRA)<sup>[39]</sup>。

表 2 SGLT2 抑制剂治疗心衰临床应用的建议

Table 2 Recommendations for the clinical application of SGLT2 inhibitors in the treatment of heart failure

共识	建议	推荐级别	证据水平
2022 年《心力衰竭 SGLT2 抑制剂临床应用的中国专家共识》	2 型糖尿病无论是已有心血管疾病还是心血管风险高危的患者,都应该使用 SGLT2 抑制剂预防心衰住院	I	A
	对于有症状的慢性 HF <sub>REF</sub> 患者,无论是否有 2 型糖尿病,建议使用 SGLT2 抑制剂来减少心衰住院率和心血管死亡率	I	A
	对于无糖尿病,体重指数(BMI)>22 kg/m <sup>2</sup> 的中国心衰患者,建议使用 SGLT2 抑制剂治疗心衰,增加临床获益	I	C*
	对于 AHF 或心衰恶化患者,待病情稳定后,建议尽早使用 SGLT2 抑制剂治疗心衰,增加临床获益	II a	B
	对于有症状的慢性 HF <sub>P EF</sub> 患者,SGLT2 抑制剂有助于降低心衰住院率和心血管死亡率	II a	B

\* 本文列举所有的 SGLT2 抑制剂治疗心衰 CVOT 临床试验,纳入 2 型糖尿病或非糖尿病患者的 BMI 基本上为 28 (24~32) kg/m<sup>2</sup>,中国人 BMI 最佳值为 20~22 kg/m<sup>2</sup>,由于 SGLT2 抑制剂具有减重作用,专家建议中国非糖尿病 BMI >22 kg/m<sup>2</sup> 的心衰患者推荐应用 SGLT2 抑制剂。

推荐级别: I 级指已证实和(或)一致公认有益、有用和有效的操作或治疗,推荐使用; II 级指有用和(或)有效的证据尚有矛盾或存在不同观点的操作或治疗; II a 级指有关证据/观点倾向于有用和(或)有效,应用这些操作或治疗是合理的,应当考虑使用; II b 级指有关证据/观点尚不能被充分证明有用和(或)有效,可以考虑使用; III 级指已证实和(或)一致公认无用和(或)无效,并对一些病例可能有害的操作或治疗,不推荐使用。证据水平:A 级资料来源于多项随机对照研究或荟萃分析;B 级资料来源于单项随机对照研究或大型非随机对照研究;C 级资料来源于专家共识和(或)小型研究、回顾性分析、注册研究。

对于已经接受规范心衰治疗的患者,在启动 SGLT2 抑制剂时,需要考虑的主要因素是血压/容量控制。如果血压已经达到或高于所需值(95~100 mmHg),则可以立即启动 SGLT2 抑制剂。然而,如果血压较低,尤其在接受 RAAS 抑制剂和利尿剂的患者中可能会出现这种情况,可考虑降低利尿剂或其他影响血压药物的剂量,以允许启动 SGLT2 抑制剂<sup>[40]</sup>。

对于 AHF 患者,需病情稳定后再启动 SGLT2 抑制剂治疗。AHF 病情稳定需满足:无症状性低血压或收缩压≥100 mmHg、24 h 内未使用正性肌力药、6 h 内静脉利尿剂和血管扩张剂未增加剂量<sup>[41]</sup>。

处于恶液质状态的心衰患者,不建议使用 SGLT2 抑制剂治疗。

#### 5.4 不良反应的识别、预防与处理

**5.4.1 肾功能损伤** 来自随机试验和真实世界研究的数据表明,在开始使用 SGLT2 抑制剂的患者可能出现 eGFR 一过性下降,其定义为 4 周内 eGFR 下降幅度与基线相比>10%,应与急性肾损伤区分开来,通常不需处理<sup>[42]</sup>。如果 eGFR 的下降幅度很大(与基线相比>30%),则需要警惕并调整剂量。因此,在启动 SGLT2 抑制剂治疗后至少在 4 周时需要监测 eGFR。当 eGFR 下降的患者同时服用 RAAS 抑制剂、利尿剂和 SGLT2 抑制剂,则

需谨慎使用这些药物;若已经使用 RAAS 抑制剂,并在至少 2 周后监测患者的 eGFR,如果 eGFR≥20 mL·min<sup>-1</sup>·(1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>,则再启动 SGLT2 抑制剂<sup>[43]</sup>。

**5.4.2 生殖器和泌尿道感染** 由于 SGLT2 抑制剂导致显著的糖尿,尤其是 2 型糖尿病患者,患生殖器感染的风险增加,60 岁以上患者的风险比女性为 4.45,男性为 3.30<sup>[44]</sup>。荟萃分析显示除高剂量达格列净外,SGLT-2 抑制剂不增加泌尿道感染的风险<sup>[45]</sup>。在使用 SGLT2 抑制剂之前,为了规避风险,应准确、有针对性地记录以前可能发生的泌尿生殖器感染和(或)存在的风险因素,半年内反复发生泌尿生殖感染的患者不推荐使用 SGLT-2 抑制剂;患者应接受建议,加强泌尿生殖器卫生,充分冲洗,而不是过度使用抗菌肥皂;此外,应避免过量使用抗生素,尤其是经常发生泌尿生殖器感染的女性<sup>[46]</sup>。在使用 SGLT2 抑制剂过程中,尤其是使用的第 1 个月,需要密切关注患者是否出现感染的症状(尿频、尿急、尿痛、血尿、发热、腰痛、下腹部不适等),及时就医并作相关检查以明确有无感染。如果发生感染,则建议专科治疗并暂停 SGLT2 抑制剂。

**5.4.3 血糖正常的糖尿病酮症酸中毒(euglycemic diabetic ketoacidosis,EDKA)** EDKA 的特点是轻度高血糖(<250 mg/dL)、酮症和代谢性酸中

毒。它是继发于胰岛素缺乏后导致过度的脂肪分解,增加脂肪酸氧化,从而产生酮体。EDKA 与 SGLT2 抑制剂的使用有关<sup>[47]</sup>。在使用 SGLT2 抑制剂期间,如果患者出现和 EDKA 相关的症状如腹痛、恶心、呕吐、乏力、呼吸困难等,需要考虑患者是否出现 EDKA 并及时进行血、尿酮体和动脉血气分析以明确诊断。一旦诊断出 EDKA,停止使用 SGLT2 抑制剂。SGLT2 抑制剂不应用于 1 型糖尿病患者或潜在自身免疫性糖尿病患者。为预防 EDKA,在患者禁食、脱水等情况下暂停 SGLT2 抑制剂;择期手术或计划的剧烈运动前至少 24 h 停止 SGLT2 抑制剂;服用 SGLT2 抑制剂时,避免饮酒、长时间禁食、极低碳水化合物或生酮饮食<sup>[48]</sup>。

**5.4.4 下肢截肢** CANVAS 研究中使用卡格列净治疗会增加下肢截肢的风险,其他研究中尚未证实 SGLT2 抑制剂治疗是否与患者下肢截肢有关。尽管如此,对于有截肢危险因素的患者,特别是既往有截肢史或足溃疡、神经病变或周围血管疾病的患者,建议谨慎使用 SGLT2 抑制剂<sup>[49]</sup>。

**5.4.5 低血糖** 低血糖是降糖药的常见副作用。然而,在 EMPAREG-OUTCOME、DECLARE-TIMI58 和 CANVAS 临床试验中,SGLT2 抑制剂与低血糖事件增加无关。当 SGLT2 抑制剂与磺脲类药物或胰岛素联合使用时,可能会发生低血糖,在

启动 SGLT2 抑制剂时,心衰患者建议避免使用磺脲类药物,减少胰岛素的剂量<sup>[50]</sup>。对于既往发生过低血糖的患者,在启动 SGLT2 抑制剂治疗心衰时,注意调整剂量并定期监测血糖。

**5.4.6 低血压** SGLT2 抑制剂可诱导渗透性利尿,并可导致易感患者低血压。EMPAREG-OUTCOME、DECLARE-TIMI 58 和 VERTIS CV 研究中使用 SGLT2 抑制剂与低血容量相关事件无关<sup>[51]</sup>。在 CANVAS 研究中,卡格列净与低血容量相关事件的发生率较高有关<sup>[5]</sup>。美国处方信息对 SGLT2 抑制剂均给予低血压警告。在开始使用 SGLT2 抑制剂之前,应评估和治疗患者的容量状态。在肾功能下降、老年人和基线收缩压较低的患者开始使用 SGLT2 抑制剂时应谨慎。监测血压,调整同时服用利尿剂和影响血压药物的剂量。

## 6 小结

SGLT2 抑制剂通过改善血流动力学、调节心脏代谢重构等作用,在短时间内完成了从合并糖尿病到不合并糖尿病心衰、从 HFrEF 到 HFpEF、从慢性到急性心衰的临床研究循证之路,实现了从降糖药物跨界到心衰治疗药物的转变,为心衰患者预后改善提供了新利器。为此,本专家共识推荐 SGLT2 抑制剂治疗心衰的临床应用路径(图 1)。



图 1 SGLT2 抑制剂治疗心衰的临床应用路径  
Figure 1 Clinical application of SGLT2 inhibitors in the treatment of heart failure

利益冲突 无

共识制定委员会:中国心力衰竭中心联盟专家委员会

共识制定工作组

组长:杨杰孚、李为民、廖玉华

主要执笔人:廖玉华、余森、袁璟、廖梦阳

中国心力衰竭中心联盟专家委员会:

杨杰孚、李为民、廖玉华、董吁钢、李新立、周京敏、项美香、郭延松、傅向华、李广平、严激、王华、苑海涛、艾力曼·马合木提、金玮、张庆、孙志军、王江、孔洪、黎励文、张瑶、董蔚、白玲、徐东杰、袁璟、刘晨、任景怡、杨萍、陈牧雷、毛威、徐验、孙健、李萍、杨丽霞、华伟、井海云

## 参考文献

- [1] Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure[J]. *J Card Fail*, 2021.
- [2] 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.
- [3] Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial [J]. *Lancet*, 2009, 373(9681):2125-2135.
- [4] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22):2117-2128.
- [5] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(7):644-657.
- [6] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(4):347-357.
- [7] 廖梦阳, 廖玉华, 余森, 等. SGLT2 抑制剂治疗心力衰竭潜在机制的新认识[J]. 临床心血管病杂志, 2022, 38(1):1-6.
- [8] Tang J, Ye L, Yan Q, et al. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Water and Sodium Metabolism[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:800490.
- [9] Barnett AH, Mithal A, Manassie J, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(5):369-384.
- [10] Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(4):323-334.
- [11] Solini A, Giannini L, Seghieri M, et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1):138.
- [12] Li H, Shin SE, Seo MS, et al. The anti-diabetic drug dapagliflozin induces vasodilation via activation of PKG and Kv channels[J]. *Life Sci*, 2018, 197:46-55.
- [13] Maruyama T, Takashima H, Oguma H, et al. Canagliflozin Improves Erythropoiesis in Diabetes Patients with Anemia of Chronic Kidney Disease[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2019, 21(12):713-720.
- [14] Ghanim H, Abuaysheh S, Hejna J, et al. Dapagliflozin Suppresses Hepcidin And Increases Erythropoiesis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(4).
- [15] Mazer CD, Hare G, Connelly PW, et al. Effect of Empagliflozin on Erythropoietin Levels, Iron Stores, and Red Blood Cell Morphology in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease[J]. *Circulation*, 2020, 141(8):704-707.
- [16] Yurista SR, Silljé H, Oberdorf-Maass SU, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin improves cardiac function in non-diabetic rats with left ventricular dysfunction after myocardial infarction[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(7):862-873.
- [17] Kolesnik E, Scherr D, Rohrer U, et al. SGLT2 Inhibitors and Their Antiarrhythmic Properties[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3):1678.
- [18] Curtain JP, Docherty KF, Jhund PS, et al. Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, or sudden death in DAPA-HF[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36):3727-3738.
- [19] Fernandes GC, Fernandes A, Cardoso R, et al. Association of SGLT2 inhibitors with arrhythmias and sudden cardiac death in patients with type 2 diabetes or heart failure: A meta-analysis of 34 randomized controlled trials[J]. *Heart Rhythm*, 2021, 18(7):1098-1105.
- [20] Zhou L, Cryan EV, D'Andrea MR, et al. Human cardiomyocytes express high level of Na<sup>+</sup>/glucose co-transporter 1(SGLT1)[J]. *J Cell Biochem*, 2003, 90(2):339-346.
- [21] Di Franco A, Cantini G, Tani A, et al. Sodium-dependent glucose transporters (SGLT) in human ischemic heart: A new potential pharmacological target[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 243:86-90.
- [22] Banerjee SK, McGaffin KR, Pastor-Soler NM, et al. SGLT1 is a novel cardiac glucose transporter that is perturbed in disease states[J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 84(1):111-118.
- [23] 中国心衰中心联盟. 舒张性心力衰竭早期防治专家建议[J]. 临床心血管病杂志, 2021, 37(1):1-6.
- [24] Díaz-Rodríguez E, Agra RM, Fernández ÁL, 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.
- [25] 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.
- [26] Herat LY, Magno AL, Rudnicka C, et al. SGLT2 Inhibitor-Induced Sympathoinhibition: A Novel Mechanism for Cardiorenal Protection [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2020, 5(2):169-179.

- [27] Kaur P, Behera BS, Singh S, et al. "The pharmacological profile of SGLT2 inhibitors: Focus on mechanistic aspects and pharmacogenomics" [J]. Eur J Pharmacol, 2021, 904:174169.
- [28] Wright EM. SGLT2 Inhibitors: Physiology and Pharmacology [J]. Kidney360, 2021, 2(12):2027-2037.
- [29] McMurray J, 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.
- [30] Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure [J]. N Engl J Med, 2020, 383(15):1413-1424.
- [31] Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials [J]. Lancet, 2020, 396(10254):819-829.
- [32] Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction [J]. N Engl J Med, 2021, 385(16):1451-1461.
- [33] Butler J, Packer M, Filippatos G, et al. Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction [J]. Eur Heart J, 2022, 43(5):416-426.
- [34] Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure [J]. N Engl J Med, 2021, 384(2):117-128.
- [35] Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial [J]. Nat Med, 2022, 28(3):568-574.
- [36] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [J]. Eur Heart J, 2021, 42(36):3599-3726.
- [37] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [J]. Circulation, 2022, 145(18):e876-e894.
- [38] Tomasoni D, Fonarow GC, Adamo M, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors as an early, first-line therapy in patients with heart failure and reduced ejection fraction [J]. Eur J Heart Fail, 2022, 24(3):431-441.
- [39] McMurray J, Packer M. How Should We Sequence the Treatments for Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction?: A Redefinition of Evidence-Based Medicine [J]. Circulation, 2021, 143(9):875-877.
- [40] Giaccari A, Pontremoli R, Perrone Filardi P. SGLT-2 inhibitors for treatment of heart failure in patients with and without type 2 diabetes: A practical approach for routine clinical practice [J]. Int J Cardiol, 2022, 351:66-70.
- [41] Kosiborod MN, Angermann CE, Collins SP, et al. Effects of Empagliflozin on Symptoms, Physical Limitations and Quality of Life in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure-Results From the EMPULSE Trial [J]. Circulation, 2022.
- [42] Xie Y, Bowe B, Gibson AK, et al. Clinical Implications of Estimated Glomerular Filtration Rate Dip Following Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Initiation on Cardiovascular and Kidney Outcomes [J]. J Am Heart Assoc, 2021, 10(11):e020237.
- [43] Writing Committee, Maddox TM, Januzzi JL Jr, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee [J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 77(6):772-810.
- [44] Dave CV, Schneeweiss S, Patorno E. Comparative risk of genital infections associated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors [J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21(2):434-438.
- [45] Alkabbani W, Zongo A, Minhas-Sandhu JK, et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Urinary Tract Infections: A Propensity Score-matched Population-based Cohort Study [J]. Can J Diabetes, 2021.
- [46] Garla VV, Butler J, Lien LF. SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure: Guide for Prescribing and Future Perspectives [J]. Curr Cardiol Rep, 2021, 23(6):59.
- [47] Peters AL, Buschur EO, Buse JB, et al. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition [J]. Diabetes Care, 2015, 38(9):1687-1693.
- [48] Handelsman Y, Henry RR, Bloomgarden ZT, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement on the association of SGLT-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis [J]. Endocr Pract, 2016, 22(6):753-762.
- [49] Matthews DR, Li Q, Perkovic V, et al. Effects of canagliiflozin on amputation risk in type 2 diabetes: the CANVAS Program [J]. Diabetologia, 2019, 62(6):926-938.
- [50] Scheen AJ. An update on the safety of SGLT2 inhibitors [J]. Expert Opin Drug Saf, 2019, 18(4):295-311.
- [51] Garla VV, Butler J, Lien LF. SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure: Guide for Prescribing and Future Perspectives [J]. Curr Cardiol Rep, 2021, 23(6):59.

(收稿日期:2022-06-23)