

急性心力衰竭患者应用钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂的 研究进展

安东^{1,2} 郭爽² 郝潇² 李树仁²

[摘要] 钠-葡萄糖共转运蛋白 2(sodium glucose cotransporter 2, SGLT2) 抑制剂, 最初是作为降糖药而开发的, 是通过降低近段肾小管内葡萄糖的重吸收来降低血糖。在心脏保护方面, 可通过降低心脏前后负荷、改善心脏能量代谢、改善心肌重构等机制, 改善慢性心功能不全患者的预后。无论有无 2 型糖尿病, SGLT2 抑制剂因其优异的心血管保护作用可预防射血分数降低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) 患者发生心力衰竭恶化, 从而使 HFrEF 患者受益。但急性心力衰竭患者使用 SGLT2 抑制剂的有效性、安全性及合适的用药时机的相关研究仍较少, 需进一步的探索。本文就急性心力衰竭患者应用 SGLT2 抑制剂的研究进行综述, 以为急性心力衰竭的诊治提供指导。

[关键词] 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂; 急性; 心力衰竭

DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2023.04.008

[中图分类号] R541.6 **[文献标志码]** A

Research progress of SGLT2 Inhibitors in acute heart failure

AN Dong^{1,2} GUO Shuang² HAO Xiao² LI Shuren²

(¹Graduate School of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, 075000, China; ²Department of Cardiovascular Internal Medicine, Hebei General Hospital)

Corresponding author: LI Shuren, E-mail: lsr64@126.com

Abstract Sodium-glucose-cotransporter-2 inhibitors were originally developed as hypoglycemic agents. It lowers blood glucose by reducing glucose reabsorption in the proximal renal tubules. Chronic cardiac insufficiency can be improved by reducing cardiac load, improving cardiac energy metabolism, improving cardiac remodeling, and other mechanisms. With or without T2DM, SGLT2 inhibitors can prevent HF deterioration in HFrHF patients due to their excellent cardiovascular protection and benefits for the patients. However, there are few studies on the efficacy, safety, and appropriate timing of SGLT2 inhibitors in patients with acute heart failure, and further exploration is needed. This paper reviews the application of SGLT2 inhibitors in the treatment of AHF patients to provide theoretical guidance for further study of AHF patients.

Key words SGLT2 inhibitors; acute; heart failure

心力衰竭严重影响着人们的身体健康, 目前全球心力衰竭患病人数已超过 6 000 万人, 并且正在逐年攀升^[1]。以往对急性心力衰竭的定义是心泵功能代偿机制迅速崩溃, 诱发心室舒张末压升高和主要脏器灌注衰竭, 导致症状体征急性出现或加重的临床状态。相比之下, 慢性心力衰竭被定义为由于慢性心泵失调而导致的肺和(或)全身静脉系统充血和组织低灌注持续并干扰日常生活的临床状态。尽管在治疗心力衰竭方面取得了一定进展, 但心力衰竭患者预后仍很差, 生活质量低下, 5 年生存率仅有 34%。心力衰竭患者基数大, 病情严重程度及预后情况各不相同, 给全球带来了沉重的经

济负担。近年来, 新型降糖药物钠-葡萄糖共转运蛋白 2(sodium glucose cotransporter 2, SGLT2) 抑制剂在慢性心力衰竭患者的治疗方面, 受到许多指南^[2-5]的推荐, 不但降低了用药出现低血糖的风险, 而且在心血管和肾脏疾病方面也带来了不错的临床获益。但 SGLT2 抑制剂在急性心力衰竭方面的研究较少, 包括使用的有效性、安全性及合适的用药时机等。现就急性心力衰竭患者应用 SGLT2 抑制剂的研究进展予以综述。

1 国外指南关于急性心力衰竭的治疗概况

欧洲心脏病协会(ESC)2021 年发布了最新版的急性心力衰竭诊治指南^[2], 根据临床表现将急性心力衰竭划分为 4 个临床表现类型: ①急性失代偿性心力衰竭(acute decompensated heart failure, ADHF); ②急性肺水肿; ③孤立性右心力衰竭;

¹河北北方学院研究生学院(河北张家口, 075000)

²河北省人民医院心内一科

通信作者: 李树仁, E-mail: lsr64@126.com

④心源性休克。不同分型表现不同,诊治上略有差异,但仍都属于急性心力衰竭范畴。指南详细列举了每种心力衰竭临床类型使用药物治疗的详细情况,除心源性休克需保证血容量外,其余类型均使用利尿剂快速缓解患者症状。ESC指南指导急性心力衰竭治疗的具体情况如下:①在ADHF患者中,首先应注意低灌注情况,随后即可使用利尿剂,待患者病情相对稳定后,即开始最佳的心力衰竭药物优化治疗。②在急性肺水肿患者中,应首先注意给予血氧支持治疗,其次关注血压情况,应保证收缩压 ≥ 110 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);随后才应用血管扩张药物治疗,不论血压情况,均推荐使用利尿剂缓解症状。同样,该类型急性心力衰竭在病情稳定后,最终也需要有证据支持的最佳抗心力衰竭药物治疗。③对于孤立性右心力衰竭患者,首先应筛查病因,在排除急性冠状动脉(冠脉)综合征(包括急性右心肌梗死)以及急性肺动脉栓塞的情况下方可进行下一步针对性治疗。该类型患者的用药流程仍包括利尿剂的应用,在症状缓解后进行相对理想化的药物治疗。④而心源性休克患者较为特殊,因血压较低,不推荐使用利尿剂治疗,仅需在必要时继续进行病因治疗和药物治疗优化。⑤针对可疑急性左心力衰竭的患者,应先关注血压,若存在心源性休克、呼吸衰竭等情况,对症使用呼吸机支持治疗或机械辅助支持等治疗。此外,应继续关注病因治疗,如有急性冠脉综合征、高血压急症、心律不齐等,再行下一步特殊治疗。当患者进入稳定期后,再给予后续药物治疗。

ESC指南中推荐的其他治疗急性心力衰竭的药物包括重组利钠肽、脑利钠肽、维列西呱、血管活性药物、正性肌力药物^[6]等。急性心力衰竭患者的急性呼吸困难及体循环淤血等情况平稳后,指南建议加用有证据支持的指南指导下最佳药物治疗(guideline-directed medical therapy, GDMT)。旧版慢性心力衰竭指南^[7]中GDMT药物包括ACEI/ARB/ARNI、 β 受体阻滞剂、MRA,即所谓的金三角方案。目前ESC、AHA、CCS等最新版指南已将“新四联”(即ACEI、 β 受体阻滞剂、MRA、SGLT2抑制剂)取代金三角方案,能够明确改善心力衰竭患者预后。但关于SGLT2抑制剂在急性心力衰竭或慢性失代偿心力衰竭期间使用的有效性、安全性及合适的用药时机,ESC指南中暂未提及。

美国心脏病协会(AHA)刚发布的2022AHA/ACC心力衰竭管理指南中^[3],关于急性心力衰竭的指导仅针对急性失代偿性心力衰竭患者,共分为6个部分。第1部分对伴有失代偿性心力衰竭患者的评估^[8]做出如下建议:①在心力衰竭住院患者中,应评估充血和灌注不足的严重程度,以指导分诊和早期治疗;②在心力衰竭住院患者中,应评估

常见的诱发因素和患者整体轨迹,以指导适当的治疗;③对于入院的心力衰竭患者,治疗应处理可逆因素,建立最佳容量状态,并将GDMT推向门诊治疗的目标。第2部分对住院期间GDMT的维持或优化^[9]细分为以下4点:①对于需要住院治疗的HFrEF患者,应继续现有的GDMT,并优化以改善结果,除非禁忌;②在心力衰竭住院期间出现肾功能轻度下降或无症状血压下降的患者,不应常规停用利尿剂等GDMT;③对于HFrEF患者,应在临床稳定后住院期间启动GDMT;④对于HFrEF患者,如果住院期间需要停用GDMT,应尽快重新启动并进一步优化。第3部分针对利尿剂^[10]给出如下建议:①入院的心力衰竭患者有明显的液体超载的证据,应及时给予静脉循环利尿剂,以改善症状和降低发病率;②对于心力衰竭住院患者,利尿剂和其他指导药物的治疗应以解决充血的临床证据为目标,以减少症状和再次住院;③对于住院期间需要利尿剂治疗的心力衰竭患者,出院治疗方案应包括调整利尿剂以减少再次住院的计划;④在入院的心力衰竭患者中,当利尿不能缓解充血症状和体征时,加强利尿疗法是合理的,包括使用更高剂量的静脉袢利尿剂或添加第2种利尿剂。第4部分^[9]对于失代偿性心力衰竭患者,在没有全身性低血压的情况下,静脉注射硝酸甘油或硝普钠可作为利尿剂治疗的辅助,用以缓解呼吸困难;同时建议预防静脉血栓栓塞性疾病。第5部分^[11]应评估患者发生心源性休克的风险,必要时使用静脉肌力支持以维持全身灌注和保存终末器官功能;当不能通过支持心功能的药物手段维持终末器官功能时,暂时的机器循环支持(mechanical circulatory support, MCS)是合理的。第6部分则是整合护理^[12],用基于团队的方法进行过渡,包括制定多学科心力衰竭疾病管理计划、在患者出院前提供以患者为中心的出院指导并明确过渡性护理计划、以及早期开始随访等。AHA指南也未对SGLT2抑制剂用于急性心力衰竭患者做出讨论。

日本心力衰竭协会(JCS)《2017年急慢性心力衰竭诊断和治疗指南》发布后,有更多的数据支持在HFrEF患者中使用包括伊伐布雷定、ARNI和SGLT2抑制剂在内的新药物。2021版的指南^[4]重点更新了急性和慢性心力衰竭的诊断和治疗,该指南认为急性和慢性心力衰竭的区别与药物治疗的疗效有关,急性和慢性心力衰竭的分类变得不太重要,因为在出现明显症状和体征之前早期干预治疗的有效性已经得到证实。心力衰竭的临床病程多为慢性、进行性,已有心力衰竭的患者经常出现心力衰竭急性加重的反复发作。反复加重导致逐渐由C期(心力衰竭期)进展至D期(难治性心力衰竭期)。在这2个阶段,均进行多学科疾病管理和

运动治疗。这是心力衰竭心脏康复的概念。此外,在C期早期引入姑息治疗,旨在提高整体心力衰竭患者的生活质量,为选择治疗方法提供决策支持。C期疾病的治疗既包括慢性心力衰竭的治疗,也包括急性心力衰竭加重期的治疗。选择与LVEF相对应的慢性C期治疗,推荐使用旧版ESC/AHA指南提到过的三联药物。然而,对于有症状的HFrEF患者和最优的基础治疗,无论是否存在2型糖尿病,也建议使用SGLT2抑制剂,以进一步降低心力衰竭加剧或心血管死亡的风险。此外,2021版的更新指出,SGLT2抑制剂有望成为一种用于心力衰竭一级和二级预防和治疗的新药^[13]。在针对心力衰竭的药物治疗方面,一项亚分析中证实了在日本也可以积极推荐使用SGLT2抑制剂治疗糖尿病合并心力衰竭患者^[14]。临床上重要的一点是心力衰竭发作后开始使用SGLT2抑制剂治疗心力衰竭的时间。在EMPEROR-Reduced研究的亚分析中,心力衰竭入院和加重事件在开始使用恩格列净后的第12天显著减少^[15],这表明使用SGLT2抑制剂治疗可能从更早开始有效。此外,SOLOIST-WHF研究的结果于2020年11月发表,该研究^[16]评估了索格列净在心力衰竭急性期和亚急性期的影响,并评估了根据静脉利尿给药定义的2型糖尿病患者,明确了在心力衰竭加重急性期引入索格列净的有效性。EMPAREG-OUTCOME研究中心心力衰竭的亚分析显示,SGLT2抑制剂在心力衰竭治疗中使用循环利尿剂的频率有望降低^[17]。与目前的治疗标准相比,SGLT2抑制剂有望成为心力衰竭患者的一种新的GDMT,因为其降低了心脏和肾脏事件,提高了生活质量。

加拿大心血管协会(CCS)心力衰竭管理指南2021版^[5]的更新重点是针对HFrEF患者新药治疗的作用,包括血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂(ARNI)、窦房结抑制剂、SGLT2抑制剂、可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)激动剂等,并与传统的HFrEF治疗相结合。在HFrEF诊断后,重点强调了一种统一的治疗方法,即优先药物治疗与非药物治疗和侵入性治疗相结合。虽然新的药物类别如ARNI和SGLT2抑制剂在高背景使用 β 受体阻滞剂、MRA和ACEI或ARB的患者中进行了评估,但目前HFrEF患者的药物处方的固定顺序还没有达成主要专家组的共识。基于TRANSITION研究的试验结果,CCS指南强烈建议因急性失代偿心力衰竭住院治疗的HFrEF患者,当病情稳定且出院前,应将ACEI或ARB改为ARNI^[18]。然而,在新出现的证据不断涌现的基础上,有一些额外的考虑值得注意,进一步的研究可能会为未来的指南提供信息。因此,CCS指南对HFrEF患者在HHF发作期间是否应启动SGLT2抑制剂治疗提出了疑问。

在急性心力衰竭患者入院的早期阶段,经常发生大量的液体和电解质转移以及血流动力学变化。在这个阶段启用SGLT2抑制剂治疗是否安全、是否有效,以及具体获益机制仍不确定。此外,既往的SGLT2抑制剂试验并没有纳入新发心力衰竭的患者。对于尚未接受基础心力衰竭治疗的新发急性心力衰竭住院患者,启动SGLT2抑制剂治疗的有效性和安全性也有待确定。

2 SGLT2抑制剂在急性心力衰竭方面的研究进展

曾有多项随机对照试验评价了急性心力衰竭住院患者药物干预效果,但大多均未改善患者出院后的预后。与传统治疗相比,一项比较分析发现,包括SGLT2抑制剂在内的新四联可以使:①主要复合终点事件相对风险降低62%;②心血管死亡风险降低50%;③心力衰竭住院风险降低68%;④全因死亡风险降低47%^[19]。DAPA-HF试验设计者John McMurray博士推荐将SGLT2抑制剂的排序放在首位,因为它可以减少心血管死亡、降低心力衰竭住院风险。

目前有几项已发布的,将SGLT2抑制剂用于急性心力衰竭住院患者的研究对此进行了探讨,现从有效性、给药时机、安全性、局限性等几个方面展开讨论。

2.1 SGLT2抑制剂的有效性

有效性包括使用SGLT2抑制剂后全因死亡、心血管死亡、心力衰竭住院、或心血管死亡复合等指标具有统计学意义的降低。SOLOIST-WHF试验^[16]中,研究人员比较了服用索格列净或安慰剂在近期发生失代偿性心力衰竭的患者中心血管死亡、住院或因心力衰竭而紧急就诊的总人数,结果显示索格列净组具有更低的发生率(51.0% vs 76.3%);对主要终点进行亚组分析,结果也显示一致。索格列净无论是在出院前还是出院后不久都降低了心血管疾病和住院死亡的总人数,但心力衰竭的治疗和紧急就诊比安慰剂多。证明了索格列净的有效性。EMPULSE试验^[20]则比较了使用SGLT2抑制剂恩格列净或安慰剂在急性心力衰竭住院患者中的治疗效果,结果显示:恩格列净组的患者获得的临床益处的可能性增加了36%,且死亡率比安慰剂组更低(4.2% vs 8.3%);恩格列净组发生心力衰竭事件(HFE)的数量比例更低(10.6% vs 14.7%);KCCQ-TSS评分从基线到第90天的变化在恩格列净组提升更高(36.19分 vs 31.73分);均提示使用恩格列净有效性更好。持续性SGLT2抑制剂对ADHF患者预后的影响^[21],该试验观察了2组患者出院后临床结局的影响,结果显示:继续治疗组非计划性心力衰竭住院率的主要转归低于停药组(24% vs 39%, $P=0.008$),继续治疗组BNP水平低于停药组($P=$

0.048), eGFR 在继续治疗组保持不变,而停药组在第3个月后下降,在整个观察期间2组间有显著差异($P=0.03$),同样表明应用 SGLT2 抑制剂药的有效性。EMPA-RESPONSE-AHF 试验^[22]旨在探讨 SGLT2 抑制剂对急性心力衰竭患者的安全性和临床疗效,结果显示:恩格列净降低了住院恶化心力衰竭、因心力衰竭再住院或 60 d 内全因死亡的联合终点(10% vs 33%, $P=0.014$);恩格列净组患者的心血管事件发生率明显低于安慰剂组($P=0.046$)。同样证实了恩格列净对急性失代偿心力衰竭患者的临床结局的有效性。因此,急性心力衰竭患者使用 SGLT2 抑制剂后临床获益增加,耐受性良好,是相对安全的。

2.2 SGLT2 抑制剂合适的给药时机

2021 ESC 心力衰竭指南(McDonagh, Metra et al. 2021)中暂未推荐在急性心力衰竭患者使用 SGLT2 抑制剂,但 2022 AHA/ACC 心力衰竭管理指南却对不同射血分数的心力衰竭患者做出了使用的推荐。对于处于 C 和 D 阶段的 HFrEF 患者,指南推荐 SGLT2 抑制剂可以按照临床或其他因素指导的顺序开始使用,不需要在开始下一次用药前达到目标剂量;在耐受的情况下,应增加药物剂量以达到目标剂量。在射血分数轻度降低的心力衰竭(heart failure with mildly reduced ejection fraction, HFmrEF)和射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)患者中,使用 SGLT2 抑制剂均可以有效降低心力衰竭住院率和心血管死亡率,因此推荐尽早开始使用。其他临床试验也可看到不同的给药时机:SOLOIST-WHF 试验显示,48.8%的患者在出院前服用索格列净或安慰剂,51.2%的患者中位在出院后 2 d 服用;亚组分析显示索格列净的益处按照第 1 次服药时间分层的预先指定的患者亚组中是一致的,因此给药时机无统计学差异。EMPULSE 试验是在患者临床状况稳定后(1~5 d 不等)开始加用恩格列净治疗,研究结果显示恩格列净对主要疗效结果的影响在预先设定的亚组中基本一致,可能是由于给药相差天数较少,临床获益的差异并不明显。持续性 SGLT2 抑制剂对 ADHF 患者预后的影响分为持续用药组和停药组,2 组在停药后逐渐出现临床结局的差异。开始给药时间均在住院期间,该研究中观察到的 SGLT2 抑制剂对预后的影响与其他研究包括接受 SGLT2 抑制剂的慢性心力衰竭患者的影响是相似的。此外,该研究还发现即使在 ADHF 改善后,持续给药 SGLT2 抑制剂,而不是短暂给药,可能有助于防止心力衰竭复发。EMPA-RESPONSE-AHF 试验在就诊后 1 d 内随机分组,并在基线评估后进行给药,研究结果及亚组分析未对给药时机做出详

细的讨论。从 2022AHA/ACC 心力衰竭管理指南和部分研究结果来看,在急性心力衰竭住院期间、出院前,或是在临床状况稳定再给药,均未能显示出明显的获益差异,这可能是给药时间较短造成的。既往的大型 SGLT2 抑制剂用于慢性稳定型心力衰竭患者的相关研究^[15, 23-24]的用药时间较长,这些临床获益并不是在用药数天后显现出来的,而是通过长期的用药才改善了临床结局。因此,对于急性心力衰竭患者,即刻使用 SGLT2 抑制剂可能在短期内无法体现出明显的获益。因此,在急性心力衰竭患者中,何时开始使用 SGLT2 抑制剂目前尚无定论。

2.3 SGLT2 抑制剂的安全性

药物安全性越好,则发生不良事件(adverse events, AE)越少。SGLT2 抑制剂总体不良反应事件包括渗透性利尿在内的低血容量性相关的不良反应、低血糖、泌尿系感染、生殖道感染、骨折、截肢、高血钾、急性肾损伤等各种 AE 以及因各种原因导致的死亡事件。有以下研究对安全性作出了讨论:SOLOIST-WHF 试验中,虽然记录了 AE 的发生率,但并未对数据进行统计学分析,因此未找到具有统计学意义的 P 值。索格列净对比安慰剂,AE 及发生率如下:停药率(3.0% vs 2.8%)、低血压(6.0% vs 4.6%)、腹泻(6.1% vs 3.4%);肾脏和泌尿系统疾病的详细如下:急性肾损伤(4.1% vs 4.4%)、肾损伤(2.0% vs 2.1%)、肾衰(1.5% vs 2.1%)、慢性肾脏疾病(1.5% vs 2.0%);特殊关注的紧急 AE 则包括:骨折(2.0% vs 1.5%)、糖尿病酮症酸中毒(0.3% vs 0.7%)、尿路感染(8.6% vs 7.2%)、静脉血栓事件(0 vs 1.1%)、截肢(0.7% vs 0.2%)、严重的低血糖(1.5% vs 0.3%)。潜在的安全问题包括容量状况和肾功能良好的患者在接受其他可能影响肾小球滤过率(GFR)的药物时发生低血压和肾功能衰竭的风险。该试验显示索格列净对肾脏具有一定的保护作用,但发生低血压、低血糖、尿路感染等事件率较高,也会增加截肢风险。EMPULSE 试验显示:恩格列净对比安慰剂,AE 及发生率如下:停药率(8.5% vs 12.9%)、死亡率(3.5% vs 6.4%);特殊关注的紧急 AE 则包括:肝功能损害(3.8% vs 4.9%)、急性肾功能衰竭(7.7% vs 12.1%),2 组均无酮症酸中毒;肾脏和泌尿系统 AE:肾损害(3.5% vs 4.2%)、尿路感染(4.2% vs 6.4%)。该试验显示恩格列净可有效降低患者死亡率,保护患者肝肾功能,但会增加患者发生尿路感染的概率。对于 LVEF 减少和保留的患者、急性新生或失代谢性慢性心力衰竭的患者,以及那些有或没有糖尿病的患者,这种获益效果是一致的。恩格列净耐受性良好,无安全问题。EMPULSE 的结果为 SGLT2

抑制剂在心力衰竭中的作用增加了越来越多的证据。总之,结果表明,在急性心力衰竭住院患者中,将恩格列净作为常规护理的一部分,将在90 d内产生有意义的临床获益,且没有安全问题。持续性SGLT2抑制剂对ADHF患者预后的影响显示:心血管死亡发生率(持续组7.1% vs 终止组10.0%),但2组间心血管死亡发生率差异无统计学意义($P=0.652$);该研究中观察到的SGLT2抑制剂对肾功能的影响与之前在CRE-DENCE试验中观察到的SGLT2抑制剂相似,因此未给出详细的试验数据。EMPA-RESPONSE-AHF试验结果显示:恩格列净组与安慰剂组相比,AE总发生率为(20% vs 28.2%, $P=0.54$);安全数据显示,使用安慰剂或恩格列净治疗的受试者AE的发生率相似,表明使用SGLT2抑制剂的安全性不比安慰剂差。该试验表明恩格列净组肾功能得到改善,无明显不良反应,同时可降低发生心力衰竭、心房颤动、心力衰竭恶化的风险。

2.4 SGLT2抑制剂证据的局限性

SOLOIST-WHF试验因为失去了赞助商的资助,导致试验提前终止,对原定研究结论的判定造成了很大的影响。EMPULSE试验纳入患者的时间窗较短,为了保证患者稳定的要求,可能排除了年龄较大、体质较弱和病情较严重的患者,可能会对试验数据有部分影响;该试验中使用SGLT2抑制剂是适度的,类似于常规实践中的当代背景治疗。持续性SGLT2抑制剂对ADHF患者预后的影响样本量小,观察期仅1年。由于事件数较低,多变量分析中潜在混杂因素的数量受到限制。该研究中没有使用类似类型的SGLT2抑制剂。目前还不清楚这些有益的影响是否在每一个SGLT2抑制剂中都是一致的。EMPA-RESPONSE-AHF试验样本量小,被认为是一项试点研究。因此,在解释这项研究的结果时应谨慎。其次,筛选的患者比纳入研究的患者要多。最后,没有标准化协议住院治疗急性心力衰竭,这些患者治疗的个体差异可能会影响试验结果。

3 总结

SGLT2抑制剂通过调节血流动力学、改善心肌代谢重构等作用^[25],在短期内完成了伴/不伴2型糖尿病合并心力衰竭、从HFrEF到HFpEF、从慢性到急性心力衰竭的临床研究循证之路,实现了从降糖药物跨界到心力衰竭药物的转变,为心力衰竭患者预后的改善提供了新利器。但由于SGLT2抑制剂进入临床的时间较短,且缺乏大规模不同类型急性心力衰竭患者用药的疗效性和安全性、耐受性的研究,因此众多指南并未将SGLT2抑制剂作为急性心力衰竭患者的指导用药。从现有的试验证据来看,SGLT2抑制剂作为心力衰竭治疗金三

角基础上的新四联药物之一^[26],在急性心力衰竭稳定后是否可尽早应用,以期更早的改善临床结局还有待检验。因此,还需要进行更多大规模、多中心、长期随访的SGLT2抑制剂用于急性心力衰竭患者的随机临床试验,不仅为其临床应用提供理论依据,并且有助于进一步扩大这些新型心肾保护药物的临床意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Strom JB, Sengupta PP. Predicting Preclinical Heart Failure Progression: The Rise of Machine-Learning for Population Health[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2022,15(2):209-211.
- [2] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, 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.
- [3] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. Circulation, 2022,145(18):e895-e1032.
- [4] Tsutsui H, Ide T, Ito H, et al. JCS/JHFS 2021 Guideline Focused Update on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure[J]. J Card Fail, 2021,27(12):1404-1444.
- [5] McDonald M, Virani S, Chan M, et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction[J]. Can J Cardiol, 2021,37(4):531-546.
- [6] Ziff OJ, Lane DA, Samra M, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data[J]. BMJ, 2015, 351:h4451.
- [7] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. [2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure][J]. Kardiol Pol, 2016, 74(10):1037-1147.
- [8] Hollenberg SM, Warner Stevenson L, Ahmad T, et al. 2019 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Risk Assessment, Management, and Clinical Trajectory of Patients Hospitalized With Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee[J]. J Am Coll Cardiol, 2019,74(15):1966-2011.
- [9] Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, et al. Acute heart failure congestion and perfusion status-impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry[J]. Eur J Heart Fail, 2019,21(11):1338-1352.

- [10] Cleland JG, Chiswell K, Teerlink JR, et al. Predictors of postdischarge outcomes from information acquired shortly after admission for acute heart failure: a report from the Placebo-Controlled Randomized Study of the Selective A1 Adenosine Receptor Antagonist Rolofylline for Patients Hospitalized With Acute Decompensated Heart Failure and Volume Overload to Assess Treatment Effect on Congestion and Renal Function (PROTECT) Study[J]. *Circ Heart Fail*, 2014, 7(1): 76-87.
- [11] Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, et al. Precipitating Clinical Factors, Heart Failure Characterization, and Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure With Reduced, Borderline, and Preserved Ejection Fraction[J]. *JACC Heart Fail*, 2016, 4(6): 464-472.
- [12] Ambrosy AP, Pang PS, Khan S, et al. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(11): 835-843.
- [13] American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management; Standards of Medical Care in Diabetes-2020 [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43 (Suppl. 1): S111-S134.
- [14] Kaku K, Lee J, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Asian Patients With Type 2 Diabetes and Established Cardiovascular Disease-Results From EMPA-REG OUTCOME® [J]. *Circ J*, 2017, 81(2): 227-234.
- [15] Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction; The EMPEROR-Reduced Trial[J]. *Circulation*, 2021, 143 (4): 326-36.
- [16] 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.
- [17] Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(19): 1526-1534.
- [18] Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21 (8): 998-1007.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Nakagaito M, Imamura T, Joho S, et al. Efficacy of Continuing SGLT2 Inhibitors on Outcomes in Patients with Acute Decompensated Heart Failure [J]. *Int Heart J*, 2021, 62(4): 885-890.
- [22] Damman K, Beusekamp JC, Boorsma 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.
- [23] Spertus JA, Birmingham MC, Nassif M, et al. The SGLT2 inhibitor canagliflozin in heart failure: the CHIEF-HF remote, patient-centered randomized trial [J]. *Nat Med*, 2022, 28(4): 809-813.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] 廖玉华, 余森, 袁璟, 等. 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.

(收稿日期:2022-06-18)