



DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2024.240294

达格列净治疗住院HFrEF患者的利尿效果及对肾功能的影响

李珊珊¹, 吴优璇¹, 呼晓雷¹, 毛萧萧², 刘慧君², 李岱¹, 徐平声¹, 夏珂²

(1. 中南大学湘雅医院I期临床试验研究中心, 长沙 410008; 2. 中南大学湘雅医院心血管内科, 长沙 410008)

[摘要] 目的: 射血分数降低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患者在住院期间常需利尿剂治疗以减轻液体潴留并改善预后, 然而达格列净在此类患者中的利尿效果及对肾功能的影响尚不明确。本研究旨在探究HFrEF患者住院期间使用达格列净治疗的利尿效果及对肾功能的影响。方法: 回顾性分析2021年1月至2022年9月期间在中南大学湘雅医院住院治疗的200例HFrEF患者的临床资料。根据患者是否使用达格列净治疗将患者分为基础治疗组($n=120$)和达格列净治疗组($n=80$)。比较2组患者住院期间前5 d的24 h平均出入水量差值、尿量、累计尿量、利尿效率, 估算肾小球滤过率(estimate glomerular filtration rate, eGFR), N末端B型利尿钠肽前体(N-terminal pro B-type natriuretic peptide, NT-proBNP), 住院天数, 住院费用, 药物费用, 成本-效果比(cost-effectiveness ratio, C/E)。结果: 1)主要结局, 达格列净治疗组HFrEF患者前5 d的24 h平均出入水量差值高于基础治疗组($P<0.05$); 2)次要结局, 达格列净治疗组HFrEF患者前5 d的24 h平均尿量、累计尿量、利尿效率均高于基础治疗组, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$); 在肾功能受损[$45 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2) < \text{入院 eGFR} \leq 90 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]的患者中, 达格列净治疗组患者治疗前后的eGFR差值较基础治疗组更小, 差异有统计学意义($P<0.05$); 在肾功能正常[入院eGFR $>90 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]的患者中, 2组间治疗前后eGFR差值的差异无统计学意义($P>0.05$); 住院期间达格列净治疗组的NT-proBNP变化值较基础治疗组更大, 差异有统计学意义($P<0.05$); 3)其他指标: 达格列净治疗组的住院天数较基础治疗组更长, 基础治疗组患者的出院收缩压、药物费用及住院费用均高于达格列净治疗组, 但2组间差异均无统计学意义(均 $P>0.05$); 达格列净治疗组C/E高于基础治疗组(425.36 vs 476.67)。结论: 慢性HFrEF住院患者接受达格列净治疗后其前5天的24h平均出入水量差值增加, 总尿量增加, NT-proBNP降低, 同时在入院肾功能受损患者中eGFR的降幅更小。但患者出院时的收缩压不受影响, 药物费用、住院天数不受影响, 基础治疗的短期临床疗效更好, 更具短期药物经济学优势。

[关键词] 射血分数降低的心力衰竭; 达格列净; 利尿; 肾功能; 成本-效果比

Diuretic effect and renal function impact of dapagliflozin in hospitalized patients with HFrEF

LI Shanshan¹, WU Youxuan¹, HU Xiaolei¹, MAO Xiaoxiao², LIU Huijun², LI Dai¹, XU Pingsheng¹, XIA Ke²

收稿日期(Date of reception): 2024-04-27

第一作者(First author): 李珊珊, Email: 228112398@csu.edu.cn, ORCID: 0009-0009-1371-8533

通信作者(Corresponding author): 夏珂, Email: doctorkexia@csu.edu.cn, ORCID: 0000-0002-5271-4545

基金项目(Foundation item): 湖南省自然科学基金(2023JJ30948)。This work was supported by the Natural Science Foundation of Hunan Province, China (2023JJ30948).

开放获取(Open access): 本文遵循知识共享许可协议, 允许第三方用户按照署名-非商业性使用-禁止演绎4.0(CC BY-NC-ND 4.0)的方式, 在任何媒介以任何形式复制、传播本作品(<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)。

(1. Phase I Clinical Trial Research Center, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008;
2. Department of Cardiovascular Diseases, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

ABSTRACT

Objective: Patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) often require diuretics during hospitalization to alleviate fluid retention and improve prognosis. However, the diuretic efficacy and renal impact of dapagliflozin in this population remain unclear. This study aims to investigate the effects of dapagliflozin on diuresis and renal function in hospitalized patients with HFrEF.

Methods: This retrospective analysis included clinical data from 200 hospitalized HFrEF patients treated at Xiangya Hospital of Central South University between January 2021 and September 2022. Patients were divided into 2 groups based on whether they received dapagliflozin: a standard treatment group ($n=120$) and a dapagliflozin treatment group ($n=80$). The following were compared between the 2 groups during hospitalization: The 24-hour average difference of liquid intake and output during the first 5 days, urine output, cumulative urine output, diuretic efficiency, estimated glomerular filtration rate (eGFR), N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), hospitalization costs, drug costs, and cost-effectiveness ratio (C/E).

Results: 1) Primary outcome: The 24-hour average difference of liquid intake and output during the first 5 days was significantly higher in the dapagliflozin treatment group than in the standard treatment group ($P<0.05$). 2) Secondary outcomes: The 24-hour average urine volume, cumulative urine volume and diuretic efficiency in the first 5 days of dapagliflozin treatment group were higher than those in the standard treatment group, and the differences were statistically significant (all $P<0.05$). Among patients with impaired renal function on admission [eGFR between 45 and 90 mL/(min $\cdot$ 1.73 m 2)], the change in eGFR after treatment was significantly smaller in the dapagliflozin treatment group ($P<0.05$). For patients with normal renal function on admission [eGFR >90 mL/(min $\cdot$ 1.73 m 2)], the difference in eGFR changes between 2 groups was not significant ($P>0.05$). NT-proBNP decreased more in the dapagliflozin treatment group than in the standard treatment group during hospitalization ($P<0.05$). 3) Other indicators: The length of hospital stay was longer in the dapagliflozin treatment group. However, discharge systolic blood pressure, drug costs, and hospitalization costs were all higher in the standard group, though differences were not statistically significant (all $P>0.05$). The C/E was more favorable in the dapagliflozin treatment group (425.36 vs. 476.67).

Conclusion: In hospitalized patients with chronic HFrEF, dapagliflozin treatment increased 24-hour average difference of liquid intake and output and total urine output, reduced NT-proBNP levels, and showed a milder decline in eGFR in those with pre-existing renal impairment. Discharge blood pressure, drug costs, and hospital stay were not significantly affected. While standard therapy may offer better short-term clinical benefits, dapagliflozin demonstrated a superior short-term cost-effectiveness profile.

KEY WORDS

heart failure with reduced ejection fraction; dapagliflozin; diuresis; renal function; cost-effectiveness ratio

心力衰竭(heart failure, HF)是由各种原因导致心肌结构和功能异常,致使心脏收缩和/或舒张功能障

碍,最终导致心输出量和/或心室充盈压力升高的一组临床综合征^[1]。根据 HF 发生的时间和速度可以分

为慢性 HF(chronic HF, CHF)和急性 HF(acute HF, AHF)。根据 2021 年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)颁布的急慢性 HF 诊断和治疗指南,可依据左心室射血分数(left ventricular ejection fractions, LVEF)将 CHF 分为 3 种表型:1)射血分数(ejection fractions, EF)降低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection, HFrEF), EF 值 $\leq 40\%$;2)射血分数中间值的心力衰竭(heart failure with mildly reduced ejection fraction, HFmrEF), $41\% \leq \text{EF}$ 值 $\leq 49\%$;3)射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF), EF 值 $\geq 50\%$ ^[2-4]。HFrEF 患者的发病率、住院率和病死率均很高,其 5 年病死率远远高于 HFmrEF 和 HFpEF 患者^[5]。药物治疗可有效地减少 HFrEF 患者的病死率和再入院率,提高其生活质量,是治疗 HFrEF 的基石。治疗 HFrEF 的药物包括:利尿剂、肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin-system, RAS)抑制剂、 β 受体阻滞剂(Beta blockers, BB)、盐皮质激素受体拮抗剂(mineralocorticoid receptor antagonist, MRA)、钠-葡萄糖耦联转运体 2(sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2)抑制剂、窦房结起搏电流通道抑制剂伊伐布雷定、口服洋地黄类药物地高辛和口服可溶性鸟苷酸环化酶刺激剂维立西呱^[1,6]。

达格列净是一种 SGLT2 抑制剂,最初用于治疗 2 型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM),但近年来在 HF 中疗效显著。达格列净能够显著改善 HF 患者的症状和预后,降低心血管死亡风险:达格列净通过抑制 SGLT2 蛋白,增加尿液中葡萄糖和钠的排泄,发挥利尿作用,从而降低血容量负荷,减少心脏负荷,改善心室重塑和心功能;改善心肌能量代谢,促进酮体利用,提高心肌细胞能量效率和心输出量;减轻心肌纤维化和炎症反应,显著改善内皮功能障碍和炎症,从而改善心脏舒张功能;降低氧化应激水平,保护心肌细胞^[7-10]。对于有症状[纽约心脏协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级 II~IV 级]的 HFrEF 患者,无论是否存在糖尿病,都应该应用有循证医学证据的 SGLT2 抑制剂(达格列净或恩格列净),降低 HF 住院或心血管死亡风险。研究^[11-12]表明达格列净抗 HF 时也在一定程度地保护和改善 CHF 患者的肾功能。本研究回顾性分析使用和未使用达格列净治疗的患者临床资料,比较其利尿效果及对肾功能的改善效果,并比较其降低 N 末端 B 型利尿钠肽前体(N-terminal pro B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)的效果,以及对住院天数、住院费用、药物费用等的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

回顾性分析 2021 年 1 月至 2022 年 9 月在中南大学湘雅医院心内科住院的患者资料,共纳入 200 例。纳入标准:1)年龄 ≥ 18 岁;2)超声心动图结果显示 LVEF $\leq 40\%$;3)NYHA 心功能分级 II~IV 级;4)血浆 NT-proBNP 水平 ≥ 600 pg/mL(若 12 个月曾因 HF 住院,则 NT-proBNP ≥ 400 pg/mL;心房颤动或心房扑动则 NT-proBNP ≥ 900 pg/mL);5)收缩压 >90 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。排除标准:1)1 型糖尿病和妊娠糖尿病及反复低血糖;2)目前正在服用或者服用过达格列净或者其他 SGLT2 抑制剂;3)估算肾小球滤过率(estimate glomerular filtration rate, eGFR) ≤ 45 mL/(min $\cdot 1.73$ m²);4)甲状腺功能亢进症和肺源性心脏病;5)心源性休克;6)经透析治疗。本研究已获得中南大学湘雅医院临床医学伦理委员会批准[审批号:伦审(科)第 202404101 号]

1.2 研究分组

改善 HF 患者临床状况的基础药物包括强心、利尿、扩血管药物,以及血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, ARNI)或血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)/血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin II receptor blockers, ARB)、SGLT2 抑制剂、BB 和 MRA 为基础的“新四联”规范化 HF 药物^[2]。

根据患者住院期间是否使用达格列净作为抗 HF 药物将患者分为基础治疗组($n=120$)和达格列净治疗组($n=80$,患者每日口服 1 次 10 mg 达格列净片(英国阿斯利康))。根据基线肾功能分期将患者分为肾功能受损的患者[45 mL/(min $\cdot 1.73$ m²) $< \text{eGFR} \leq 90$ mL/(min $\cdot 1.73$ m²)]和肾功能正常的患者[$\text{eGFR} > 90$ mL/(min $\cdot 1.73$ m²)]。

1.3 结局指标

主要结局指标:患者住院期间使用达格列净治疗前 5 d 的 24 h 平均出入水量差值,出入水量差值=出水量-入水量。

次要结局指标:患者住院期间治疗前 5 d 的 24 h 平均尿量、累计尿量和利尿效率, eGFR, NT-proBNP 的变化。利尿效率:利尿效率=尿量/呋塞米当量,袢利尿剂计量换算为:静脉给药,1 mg 布美他尼=20 mg 托拉塞米=40 mg 呋塞米;口服给药,1 mg 布美他尼=20 mg 托拉塞米=80 mg 呋塞米。

其他结局指标:住院费用、药物治疗费用及短

期药物经济学评价[药物治疗成本、治疗效果、成本-效果比(cost-effectiveness, C/E)及增量成本-效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)]。成本-效果分析(cost-effectiveness analysis, CEA): 以特定的治疗目的或临床疗效为衡量指标, 计算 C/E 以表示取得单位效果所需的成本, 计算 ICER 以表示单位增量健康结果所需要付出的增量成本。

疗效评价标准: 1)治愈, 患者经过治疗后 eGFR 降低 30% 以上, NT-proBNP 较治疗前降低 30% 以上; 2)好转, 患者经过治疗后 eGFR 降低 10%~29%, NT-proBNP 较治疗前降低 10%~29%; 3)无效, 患者经过治疗后 eGFR、NT-proBNP 未达上述标准或病情无明显改善。总有效率=(治愈人数+好转人数)/总人数×100%

1.4 统计学处理

采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。服从正态分布的计量资料以均数±标准差表示, 采用 *t* 检验进行组间比较; 不服从正态分布的计量资料以中位数(第 1 四分位数, 第 3 四分位数)表示, 采用秩和检验进行组间比较。计数资料以例数(%)表示, 采用 χ^2 检验进行组间比较; 等级资料采用秩和检验比较组间差异

性。检验水准 $\alpha=0.05$, 双侧 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者基线资料比较

2 组患者的基线资料差异均无统计学意义(均 $P>0.05$, 表 1)。

2.2 主要和次要结局指标

与基础治疗组比较, 达格列净治疗组住院前 5 天的 24 h 平均出入水量差值更高(图 1A, 均 $P<0.05$), 尿量和累积尿量均更多, 利尿效率更高(均 $P<0.05$, 图 1B、1C、图 1D)。

在肾功能受损的患者中, 2 组患者出院时 eGFR 均降低, 与基础治疗组比较, 达格列净治疗组患者变化值更小($P=0.006$), 在肾功能正常的患者中, 2 组 eGFR 的变化值差异无统计学意义($P=0.914$); 达格列净治疗组患者在出院时 NT-proBNP 的下降更明显, 变化值远大于基础治疗组($P=0.011$); 达格列净治疗组患者出院时的收缩压低于基础治疗组, 但仍在正常范围内, 且 2 组间差异无统计学意义($P>0.05$, 表 2)。

表 1 2 组患者基线资料比较

Table 1 Baseline characteristics of 2 groups

组别	<i>n</i>	男性/ [例(%)]	年龄/岁	LVEF	收缩压/ mmHg	心率/ (次·min ⁻¹)	NYHA 心功能分级/[例(%)]		
							II	III	IV
基础治疗组	120	89(75.4)	56.80±14.14	28.51±6.22	119.97±23.67	86.01±18.41	25(20.7)	37(30.5)	58(48.8)
达格列净治疗组	80	48(59.3)	60.15±13.80	28.16±8.43	112.08±22.07	87.33±16.19	0	23(29.0)	57(71.0)
<i>t/χ²/Z</i>		1.874*	1.568†	0.694†	3.947†	2.236†		7.183*	
<i>P</i>		0.172	0.283	0.710	0.199	0.757		0.066	

组别	高血压/ [例(%)]	心房颤动/ [例(%)]	高血脂/ [例(%)]	冠心病/ [例(%)]	利尿剂/ [例(%)]	强心药/ [例(%)]	ARNI/ [例(%)]
基础治疗组	41(33.8)	15(12.2)	13(10.8)	61(50.8)	105(87.7)	66(55.4)	49(75.4)
达格列净治疗组	45(55.6)	13(16.1)	12(14.8)	35(43.1)	56(70.4)	63(77.8)	24(88.9)
<i>t/χ²/Z</i>	4.545*	4.063*	0.017*	0.237*	4.202*	7.536*	3.187*
<i>P</i>	0.055	0.105	0.919	0.632	0.080	0.110	0.075

组别	β受体拮抗剂/ [例(%)]	钾/(mmol·L ⁻¹)	钠/(mmol·L ⁻¹)	血红蛋白/ (g·L ⁻¹)	空腹血糖/ (mmol·L ⁻¹)	eGFR/(mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)
基础治疗组	64(98.5)	4.09±0.62	140.62±4.22	132.12±22.49	5.36(4.76, 5.80)	78.90(46.43, 95.43)
达格列净治疗组	26(96.3)	4.25±0.53	140.56±4.24	128.90±23.73	5.66(5.08, 6.69)	59.90(39.70, 80.70)
<i>t/χ²/Z</i>	0.074*	0.068†	0.474†	2.483†	2.029‡	1.721‡
<i>P</i>	0.795	0.213	0.944	0.505	0.249	0.085

表 1(续)

组别	尿素/ ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	肌酐/ ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	尿酸/ ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	总胆红素/ ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	谷丙转氨酶/ ($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)	谷草转氨酶/ ($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)	NT-proBNP/ ($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)
基础治疗组	7.03(5.27, 10.76)	96.70(82.73, 151.38)	473.70(360.18, 603.08)	15.60(8.30, 26.30)	23.15(14.88, 44.63)	28.95(20.85, 52.43)	4 324.83(2 462.12, 9 431.00)
达格列净治 疗组	7.80(6.28, 11.53)	108.9(88.30, 158.70)	472.80(387.70, 613.50)	18.40(13.60, 30.40)	26.20(15.60, 39.50)	26.7(20.00, 49.50)	6 088.29(1 752.92, 10 000)
$t/\chi^2/Z$	1.224‡	0.915‡	0.332‡	1.294‡	0.024‡	0.343‡	0.776‡
P	0.221	0.363	0.745	0.199	0.981	0.731	0.441

计数资料以例(%)表示,服从正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,不服从正态分布的计量资料以中位数(第1四分位数,第3四分位数)表示。 $*$ χ^2 值,‡ t 值,‡ Z 值。1 mmHg=0.133 kPa。LVEF:左心室射血分数;NYHA:纽约心脏病协会;ARNI:血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂;eGFR:估算肾小球滤过率;NT-proBNP:N末端B型利钠肽前体。

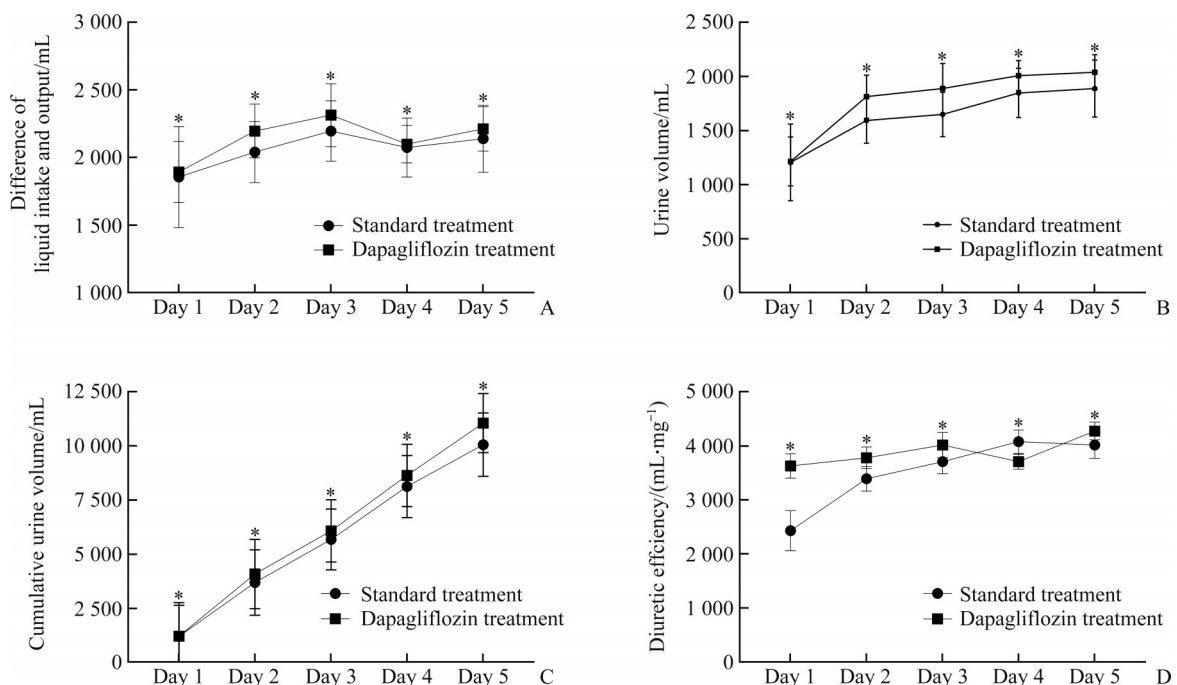


图 1 主要结局和次要结局

Figure 1 Primary and secondary outcomes

A: Difference of liquid intake and output; B: Urine volume; C: Cumulative urine volume; D: Diuretic efficiency. $*P<0.05$.

2.3 其他结局指标

经统计计算,基础治疗组的平均药物费用是 8 202.56 元,占直接医疗成本(平均住院总费用)的 31.70%,达格列净治疗组的平均药物费用是 7 513.09 元,占直接医疗成本的 27.41%,2 组差异无统计学意义($P>0.05$,表 2)。

经过治疗后,基础治疗组治愈 12 例,好转 61 例,无效 47 例,总有效率为 60.83%;达格列净治疗

组治愈 14 例,好转 32 例,无效 34 例,总有效率为 57.50%。2 组患者疗效等级(治愈、好转、无效)差异及总有效率差异均无统计学意义(均 $P>0.05$,表 3)。

CEA 结果显示,基础治疗组患者 C/E 为 425.36,达格列净治疗组患者 C/E 为 476.67。基础治疗组的 C/E 低于达格列净治疗组。增量成本-效果分析显示,以达格列净治疗组作为对照,基础治疗组的 ICER 为 89.23(表 4)。

表2 次要及其他结局指标

Table 2 Secondary outcome and other outcomes

组别	<i>n</i>	NT-proBNP/(pg·mL ⁻¹)	ΔNT-proBNP/(pg·mL ⁻¹)	eGFR/ (mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)	ΔeGFR‡/(mL· min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)
基础治疗组	120	2 550.89(1 176.60, 5 964.51)	-834.20(-2 612.00, 260.00)	67.10(43.50, 89.85)	4.40(-3.50, 5.30)
达格列净治疗组	80	2 682.90(1 074.43, 7 391.18)	-2 714.00(-7 413.00, 942.20)	80.30(51.00, 107.35)	2.40(-0.50, 11.30)
<i>t/Z</i>		23.946*	301.387*	44.462*	39.285*
<i>P</i>		0.281	0.011	0.217	0.006

组别	ΔeGFR§/(mL· min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)	收缩压/ mmHg	住院 天数	住院费用/元	药物费用/元
基础治疗组	1.20(-4.95, 3.95)	125.60±19.94	7(6, 10)	25 874.95(20 264.25, 39 929.56)	8 202.56(5 341.82, 11 657.03)
达格列净治疗组	1.60(-1.10, 3.65)	112.60±15.48	8(6, 10)	27 408.71(19 267.23, 38 826.13)	7 513.09(4 848.86, 10 007.83)
<i>t/Z</i>	391.504*	20.478†	310.476*	0.648*	0.203*
<i>P</i>	0.914	0.083	0.569	0.521	0.841

服从正态分布的计量资料以均数±标准差表示，不服从正态分布的计量资料以中位数(第1四分位数，第3四分位数)表示。
**Z*值，†*t*值。‡肾功能受损的患者，§肾功能正常的患者。1 mmHg=0.133 kPa。NT-proBNP：N末端B型利尿钠肽前体；
ΔNT-proBNP：N末端B型利尿钠肽前体变化值；eGFR：估算肾小球滤过率；ΔeGFR：估算肾小球滤过率变化值。

表3 2组患者临床效果比较

Table 3 Outcomes of clinical effect between 2 groups

组别	<i>n</i>	临床效果/[例(%)]			总有效率/%
		治愈	好转	无效	
基础治疗组	120	12(10.00)	61(50.83)	47(39.17)	60.83
达格列净治疗组	80	14(17.50)	32(40.00)	34(42.50)	57.50
χ^2			2.795		3.420
<i>P</i>			0.181		0.840

表4 CEA结果

Table 4 Results of CEA

组别	成本/元	总有效率/%	C/E	ICER
基础治疗组	25 874.95	60.83	425.36	89.23
达格列净治疗组	27 408.71	57.50	476.67	

CEA：成本-效果分析；C/E：成本-效果比；ICER：增量成本-效果比。

3 讨 论

在达格列净预防 HF 不良结局(dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in HF, DAPA-HF)研究^[11, 13-14]后，逐渐确定了达格列净在 HF 治疗中的地位。DAPA-HF 研究是一项前瞻性、随机双盲、安慰剂对照的临床试验，旨在观察在 HF 标准治疗基础上加用达格列净对于或伴有 T2DM 的 HFrEF 患者临床结局的改善情况。DAPA-HF 试验共纳入了 4 744 例 NYHA II~IV 级、LVEF≤40%、NT-proBNP 水平升高

的 HF 患者，证明 SGLT2 抑制剂能够显著降低 HF 患者主要风险，包括心血管死亡、HF 住院或紧急救治。EMPEROR-Reduced 研究^[15-17]也证实 SGLT2 抑制剂不仅能显著降低心血管事件与 HF 住院率，还能够减缓 eGFR 下降速度并提高患者生活质量。多项大规模临床研究奠定了达格列净在抗 HF 治疗中的重要作用，随着 HF 相关指南的更新，达格列净被推荐用于治疗肾功能尚好的 HFrEF 患者^[2]。然而，基于对患者肾功能 eGFR、血压、药物费用、住院天数等多方面的考量，当前临床实践中，SGLT2 抑制剂在 HFrEF 患者

群体的规范应用仍存在显著不足, 其治疗潜力尚未得到充分挖掘。本研究从上述方面探讨达格列净对 HFrEF 住院患者的影响, 以探究其在临床中的使用效果。

本研究发现: 在传统的抗 HF 治疗药物上联合达格列净能够增加 HFrEF 前 5 d 的 24 h 平均出入水量差值出入水量差值、尿量及累积尿量, 同时提高利尿效率, 降低 NT-proBNP, 延缓 eGFR 的下降, 保护患者的肾功能。

减少容量负荷是治疗 HF 的基石, 出入水量差值的记录对于监测 HF 患者的液体平衡、评估患者的生理状态至关重要, 是临床中最常使用的判断抗 HF 效果及监测患者容量负荷状态的方法。利尿剂是 HFrEF 患者标准治疗中必不可少的部分^[18], 其主要作用是促进肾排出更多的水分, 一定程度上降低血管内的血容量, 从而减轻心脏的负担^[19]。但由于利尿剂导致的电解质紊乱等不良反应, 临床上很多 HF 患者在住院期间很难完全通过利尿剂达到满意的利尿效果和干体重。达格列净能够抑制肾对尿液中葡萄糖和钠的重吸收, 导致尿液生成增多^[20-21], 减轻 HF 患者的水钠潴留。有学者^[8]对 DAPA-HF 研究进一步进行亚组数据分析, 纳入 DAPA-HF 数据的 4 616 例达格列净治疗组患者, 按其是否服用利尿剂及服用剂量分为 4 个亚组: 736 例(15.9%)未使用利尿剂(达格列净治疗组), 1 311 例(28.4%)每天服用相当于呋塞米剂量 < 40 mg 的利尿剂, 1 365 例(29.6%)服用相当于呋塞米剂量 = 40 mg 的利尿剂, 1 204 例(26.1%)服用相当于呋塞米剂量 > 40 mg 的利尿剂。结果发现达格列净对于 HFrEF 的疗效及安全性与利尿剂相当。本研究结果表明, 达格列净治疗组患者的前 5 天的 24 h 平均出入水量差值显著高于基础治疗组。此外, 达格列净治疗组患者的尿量、累计尿量、利尿效率均显著高于基础治疗组。这表明, 即便是在临床研究中 HF 患者的标准药物治疗中加入达格列净, 也能够更好地改善利尿效果, 达到很好地减少容量负荷、减轻心脏负荷的效果。

在对肾功能的影响方面, 达格列净治疗慢性肾脏病(dapagliflozin in patients with chronic kidney disease, DAPA-CKD)研究^[12]证实, SGLT-2i 能够显著降低糖尿病合并慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者的肾复合终点(终末期肾病、血清肌酐倍增及心血管死亡), 改善 CKD 患者的心血管结局, 并且无论是否合并糖尿病, 达格列净均能够显著降低心肾主要终点风险。EMPEROR-Reduced 研究^[17]显示恩格列净可使或伴 CKD 的 HF 患者的 eGFR 下降速率减缓, 此外肾复合终点、慢性透析或肾移植的事件率均有所

降低。虽然 SGLT-2i 对肾的保护作用已在医学界得到一定的共识, 但规定重度肾损害[eGFR < 30 mL/(min·1.73 m²)]患者禁用达格列净。研究^[22-24]表明 HFrEF 患者应用达格列净后早期出现 eGFR 下降, 但 eGFR 大幅度下降并不常见, 多见幅度较小的降低, 且与较好的临床预后有关。本研究特意将使用达格列净的患者根据其 eGFR 细分为不同的 2 种情况, 结果发现达格列净治疗组中的 2 种不同 eGFR 患者在抗 HF 治疗早期均出现了 eGFR 的轻度下降, 其中在肾功能正常的患者中, 2 组间的下降程度差异无统计学意义, 但在肾功能受损的患者中, 2 组间的下降程度差异有统计学意义。这一结果与 EMPA-REG OUTCOME、VERTIS-CV、CREDENCE 研究^[25-26]结果趋势类似。本研究考虑 eGFR 的早期下降可能是通过增强管球反馈机制实现的, 也可能是短时间内容量降低后的血压降低, 导致肾小球灌注和滤过下降所致。在临床实践中, 大部分早期 eGFR 轻度下降的患者并不需要立即停药, 而且达格列净已获批用于 CKD 成人患者, 可降低有进展风险的 CKD 成人患者的 eGFR 持续下降、终末期肾病、心血管死亡和因 HF 而住院的风险^[11, 27]。对于伴有 CKD 的 T2DM, 更应优先选用 SGLT2 抑制剂^[28]。这表明即便达格列净在治疗早期引起 eGFR 轻度下降, 并不影响其长期疗效及远期预后, 为出院后继续长期使用达格列净提供了指导。但也提示患者需经常监测肾功能的变化, 遇问题及时调整药物方案, 尤其是对于肾功能受损的 HFrEF 患者人群, 监测力度和频次应更大。

本研究中, 达格列净治疗组患者的住院天数略多于基础治疗组, 这可能是因为临床中, 使用达格列净治疗组的 HF 患者, 其入院时的症状比基础治疗组的患者更严重。从基线资料来看, 达格列净治疗组 NT-proBNP 值更高, eGFR 值更低, 心功能和肾功能状况相比于基础治疗组差, 这可能是达格列净治疗组患者住院天数稍长于基础治疗组的原因, 但 2 组的住院天数及其他基线资料差异均无统计学差异。此外, 本研究还对药物费用、住院费用等方面做了短期药物经济学评价, 结果发现: 基础治疗组患者的直接医疗成本低于达格列净治疗组, 治疗短期有效率高于达格列净治疗组, 与住院时间呈一致性变化。这说明达格列净治疗组患者症状更重。CEA 结果显示达格列净治疗组 C/E 高于基础治疗组。这提示基础治疗组的治疗方案更具有短期药物经济学优势。且 ICER 结果显示以达格列净治疗组作为对照, 基础治疗组的 ICER 为 89.23, 即每多获取 1 单位的临床效果, 基础治疗组患者需要比达格列净治疗组患者多支付 89.23 元。但 ICER 结果与 CEA 结果是相悖的,

基础治疗组的 C/E 比达格列净治疗组高,更具有短期药物经济学优势,那么基础治疗组的 ICER 应该表明它比达格列净治疗组更具有成本效益,即每单位额外效果所需的额外成本应该低于达格列净治疗组。这可能的原因是 ICER 的计算是基于 2 种不同给药方案的效果差异和成本差异。本研究结果显示基础治疗组的短期效果确实更好,但直接医疗成本差异不大,那么 ICER 可能会显示出基础治疗组需要为额外的效果支付一定的额外成本。在短期内,基础治疗组在药物经济学方面优于达格列净治疗组。然而,需要注意的是,这仅代表短期内的研究结果,长期的药物经济学评价还需考虑其他因素,如患者的生活质量、并发症的发生率等。在实际应用中,医生和患者应根据具体病情和药物经济学数据,综合考虑选择最合适的治疗方案。

综上,本研究发现:HFrEF 住院患者在抗 HF 基础治疗上联合达格列净能够提高患者的利尿效果,降低 NT-proBNP,延缓肾功能受损患者的 eGFR 的降低,且不增加患者经济负担。在临床应用中,医师及药师可尽早为无禁忌证的 HFrEF 住院患者处方达格列净,能增加抗 HF 治疗疗效。然而,本研究存在一定局限性:1)为单中心回顾性研究,可能存在记录偏差,造成数据的偏倚;2)样本量有限;3)患者用药的时间跨度较短,使本部分研究的数据仅能用于短期药物经济学评价中,若要对达格列净进行长期药物经济学评价,则要考虑增加患者的随访时间。

作者贡献声明: 李珊珊 数据收集, 论文撰写; 吴优璇、毛萧萧、刘慧君 数据收集; 呼晓雷 论文审阅及修改; 李岱、徐平声 研究设计; 夏珂 论文选题。所有作者阅读并同意最终的文本。

利益冲突声明: 作者声称无任何利益冲突。

参考文献

- [1] 国家心血管病中心, 国家心血管病专家委员会心力衰竭专业委员会, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 等. 国家心力衰竭指南 2023(精简版)[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(12): 1207-1238. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-3614.2023.12.001>. National Center for Cardiovascular Diseases, China National Heart Failure Society, Chinese Heart Failure Association of Chinese Medical Doctor Association, et al. National heart failure guideline 2023(simplified version) [J]. Chinese Circulation Journal, 2023, 38(12): 1207-1238. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-3614.2023.12.001>.
- [2] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(8): 891-975. <https://doi.org/10.1002/ejhf.592>.
- [3] Bozkurt B, Coats AJS, 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: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association[J]. Eur J Heart Fail, 2021, 23(3): 352-380. [10.1002/ejhf.2115](https://doi.org/10.1002/ejhf.2115).
- [4] Lam CSP, Solomon SD. Classification of heart failure according to ejection fraction JACC review topic of the week [J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 77(25): 3217-3225. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.070>.
- [5] Chen S, Huang Z, Liang Y, et al. Five-year mortality of heart failure with preserved, mildly reduced, and reduced ejection fraction in a 4880 Chinese cohort[J]. ESC Heart Fail, 2022, 9(4): 2336-2347. [10.1002/ehf2.13921](https://doi.org/10.1002/ehf2.13921).
- [6] Authors/Task Force Members: , McDonagh TA, Metra M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. Eur J Heart Fail, 2022, 24(1): 4-131. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2333>.
- [7] Fathi A, Vickneson K, Singh JS. SGLT2-inhibitors; more than just glycosuria and diuresis[J]. Heart Fail Rev, 2021, 26(3): 623-642. <https://doi.org/10.1007/s10741-020-10038-w>.
- [8] 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
- [9] 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/OL]. Circulation, 2022, 145(18): e895-e1032[2024-02-12]. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>.
- [10] Salvatore T, Galiero R, Caturano A, et al. An overview of the cardiorenal protective mechanisms of SGLT2 inhibitors[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(7): 3651. <https://doi.org/10.3390/ijms23073651>.
- [11] 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. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1911303>.
- [12] Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease[J]. N Engl J Med, 2020, 383(15): 1436-1446. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1911303>.

- 1056/NEJMoa2024816.
- [13] 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31824-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31824-9).
- [14] McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, et al. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF)[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(5): 665-675. <https://doi.org/10.1002/ehf.1432>.
- [15] 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. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2022190>.
- [16] 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): 326-336. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.051783>.
- [17] Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Empagliflozin in patients with heart failure, reduced ejection fraction, and volume overload EMPEROR-reduced trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(11): 1381-1392. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.033>.
- [18] Michael Felker G, Ellison DH, Mullens W, et al. Diuretic therapy for patients with heart failure: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(10): 1178-1195. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.059>.
- [19] Mullens W, Damman K, Harjola VP, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(2): 137-155. <https://doi.org/10.1002/ehf.1369>.
- [20] Bletsas E, Filippas-Dekouan S, Kostara C, et al. Effect of dapagliflozin on urine metabolome in patients with type 2 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(5): 1269-1283. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab086>.
- [21] Suijk DLS, van Baar MJB, van Bommel EJM, et al. SGLT2 inhibition and uric acid excretion in patients with type 2 diabetes and normal kidney function[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2022, 17(5): 663-671. <https://doi.org/10.2215/cjn.11480821>.
- [22] Jongs N, Chertow GM, Greene T, et al. Correlates and consequences of an acute change in eGFR in response to the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in patients with CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2022, 33(11): 2094-2107. <https://doi.org/10.1681/ASN.2022030306>.
- [23] Mc Causland FR, Claggett BL, Vaduganathan M, et al. Dapagliflozin and kidney outcomes in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: a prespecified analysis of the DELIVER randomized clinical trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2023, 8(1): 56-65. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.4210>.
- [24] Jongs N, Greene T, Chertow GM, et al. Effect of dapagliflozin on urinary albumin excretion in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(11): 755-766. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(21\)00243-6](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(21)00243-6).
- [25] 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[J]. *Circulation*, 2019, 139(11): 1384-1395. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.037778>.
- [26] Verma A, Patel AB, Upadhyay A, et al. CREDENCE: significant victory for diabetic kidney disease[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2020, 31(6): 391-393. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.04.002>.
- [27] Chertow GM, Vart P, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin in stage 4 chronic kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(9): 2352-2361. <https://doi.org/10.1681/ASN.2021020167>.
- [28] McMurray JJV, Wheeler DC, Stefánsson BV, et al. Effect of dapagliflozin on clinical outcomes in patients with chronic kidney disease, with and without cardiovascular disease[J]. *Circulation*, 2021, 143(5): 438-448. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.051675>.

(责任编辑 宋柳)

本文引用: 李珊珊, 吴优璇, 呼晓雷, 毛萧萧, 刘慧君, 李岱, 徐平声, 夏珂. 达格列净治疗住院HFrEF患者的利尿效果及对肾功能的影响[J]. 中南大学学报(医学版), 2024, 49(11): 1732-1740. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2024.240294

Cite this article as: LI Shanshan, WU Youxuan, HU Xiaolei, MAO Xiaoxiao, LIU Huijun, LI Dai, XU Pingsheng, XIA Ke. Diuretic effect and renal function impact of dapagliflozin in hospitalized patients with HFrEF[J]. *Journal of Central South University. Medical Science*, 2024, 49(11): 1732-1740. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2024.240294