

达格列净临床应用合理性和安全性分析

罗柳金¹, 谢宗泰^{2#}, 曾彩芳^{1*}

1. 广州医科大学附属第二医院 药学部, 广东 广州 510000

2. 广州医科大学 药学院, 广东 广州 510000

摘要: **目的** 调查住院患者接受达格列净治疗的情况, 了解该药的应用现状和不良反应并分析其危险因素, 为规范其临床合理应用提供依据。**方法** 检索 PubMed、中国知网、万方和维普数据库, 汇总国内外达格列净相关指南、文献和专家共识, 形成达格列净临床应用的合理性评价标准。回顾性调查广州医科大学附属第二医院 2021 年 3 月 1 日—2022 年 2 月 28 日住院患者使用达格列净的情况, 按照已制定的评价标准进行合理性和安全性分析, 并提出合理化用药建议。**结果** 共有 201 例患者应用了达格列净, 其中有效病例 198 例, 不合理用药病例共 27 例, 不合理使用率为 13.64%, 以用药时机不适宜、禁忌证用药和特殊人群用药不合理为主要原因。不良反应共 6 例, 发生率为 3.03%, 以泌尿系感染、糖尿病酮症和糖尿病酮症酸中毒等不良反应为主。**结论** 达格列净降低血糖和改善心力衰竭预后的作用越来越受到临床医生重视, 临床用药期间应多关注患者的血 β -羟丁酸和肝肾功能指标, 关注达格列净的用药时机、特殊人群用药和不良反应等方面。针对其不合理应用情况和不良反应, 临床药师应结合达格列净新修订的说明书、临床指南和专家共识等最新信息, 制定合理性评价标准和用药建议, 做到实时点评, 进一步促进钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂 (SGLT2i) 的合理使用。

关键词: 达格列净; 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂; 评价标准; 不良反应; 糖尿病; 心力衰竭

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)09-2109-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.09.037

Rationality and safety evaluation on clinical application of dapagliflozin

LUO Liu-jin¹, XIE Zong-tai², ZENG Cai-fang¹

1. Department of Pharmacy, Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510000, China

2. School of Pharmaceutical Sciences, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510000, China

Abstract: Objective To explore the treatment of dapagliflozin in hospitalized patients to understand the status quo and its adverse reactions and analyze its risk factors, so as to provide a basis for regulating its rational clinical application. **Methods** PubMed, CNKI, Wanfang, and VIP databases were searched, and the relevant guidelines, literatures and expert consensus of dapagliflozin at home and abroad were summarized to form the rationality evaluation standard of dapagliflozin in clinical application. The use of dapagliflozin in inpatients in the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University from March 1, 2021 to February 28, 2022 was retrospectively investigated. The rationality and safety of dapagliflozin were analyzed according to the established evaluation criteria, and rational medication suggestions were put forward. **Results** A total of 201 patients were treated with dapagliflozin, including 198 effective cases, There were 27 cases of irrational drug use, and the rate of irrational drug use was 13.64%. The main reasons were inappropriate medication timing, contraindications, and irrational drug use in special population. There were 6 cases of adverse reactions, the incidence of which was 3.03%. The main adverse reactions were urinary tract infection, diabetic ketosis, and diabetic ketoacidosis. **Conclusion** The role of dapagliflozin in reducing blood glucose and improving the prognosis of heart failure has attracted more and more attention from clinicians. During clinical medication, more attention should be paid to the blood β -hydroxybutyric acid and liver and kidney function indexes of patients, the timing of dapagliflozin administration, special population

收稿日期: 2022-06-23

作者简介: 罗柳金, 女, 主管药师, 硕士, 研究方向为医院临床药学。E-mail: 359515334@qq.com

*通信作者: 曾彩芳, 女, 主任中药师, 本科, 研究方向为医院制剂、药事管理。E-mail: zcfang-001@163.com

#共同第一作者: 谢宗泰 E-mail: 1352323144@qq.com

medication, and adverse reactions. In view of the irrational use and adverse reactions of dapagliflozin, clinical pharmacists should formulate rationality evaluation criteria and medication recommendations based on the latest information such as the newly revised instructions, clinical guidelines and expert consensus, so as to make real-time comments and further promote the rational use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT2i).

Key words: dapagliflozin; SGLT2i; evaluation standard; adverse reactions; diabetes; heart failure

钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂 (SGLT2i) 是一种新型口服降糖药, 通过抑制近端肾小管钠-葡萄糖重吸收, 促进尿糖排泄而降低血糖水平^[1]。该类物质不仅能有效降低糖化血红蛋白, 且低血糖风险低, 还可减轻体质量, 降低血压^[2]。近年来心血管结局研究亦证明, 它能降低心血管事件, 并已纳入为射血分数降低的心力衰竭 (HFrEF) 一线治疗药物, 无论患者是否合并 2 型糖尿病^[3]。因此, 该类物质在国内外广泛应用并备受关注。目前在中国上市的 SGLT2i 主要有达格列净、坎格列净、恩格列净。2021 年 2 月, 达格列净新增心力衰竭的适应症^[4], 并成为首个在中国用于治疗非糖尿病心力衰竭患者的 SGLT2i。鉴于达格列净具有降低血糖和改善心衰预后的显著优势, 该类物质自广州医科大学附属第二医院使用以来, 备受内分泌科和心血管内科医师重视。但由于临床医生对 SGLT2i 应用经验有限, 本研究以达格列净为代表, 制订达格列净在临床应用的合理性评价标准并提出用药建议, 为临床合理使用 SGLT2i 提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

通过广州医科大学附属第二医院医院信息系统 (HIS) 系统调取 2021 年 3 月 1 日—2022 年 2 月 28 日住院患者使用达格列净的电子病历资料。

1.2 方法

1.2.1 信息采集 (1) 基本情况: 姓名、性别、年龄、住院号、临床诊断、临床科室及出入院时间等; (2) 达格列净用药情况: 适应症、禁忌证、用药时机、起始剂量、维持剂量、特殊人群、药物不良反应及其他降血糖药物合并使用情况等; (3) 体征、实验室检查和影像报告: 血糖、血压、血 β -羟丁酸、动脉血 pH 值、B 型利钠肽 (BNP)、心功能分级、肝肾功能、心脏彩超等。

1.2.2 评价标准 以“达格列净”“临床指南”“专家共识”为关键词, 检索 PubMed、中国知网、万方和维普数据库等, 收集达格列净在 2 型糖尿病和心力衰竭的临床应用指南、专家共识及文献, 检索时限均为建库截至 2022 年 2 月。检索结果最终采纳

权威指南 4 份^[5-8], 专家共识 4 篇^[9-12]和高质量文献 4 篇^[3, 13-15]。综合上述资料与达格列净说明书进行横向比较, 最终制订达格列净使用的合理性评价标准, 见表 1。

1.3 统计学处理

应用 Excel 2019 版分析处理数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料以频数和百分比表示。

2 结果

2.1 患者基本情况

201 例使用达格列净的患者中, 有 1 例临床资料不全, 2 例血糖未控制临时出院, 共 3 例被移出本调查范围, 因此有效病例数共 198 例。其中男 118 例 (59.60%), 女 80 例 (40.40%), 年龄 32~87 岁, 平均年龄 (58.33 \pm 7.51) 岁。30~49 岁有 26 例 (13.13%), 50~69 岁有 115 例 (58.08%), 70 岁以上有 57 例 (28.79%), 可见老年患者居多。使用科室主要集中在心血管内科和内分泌科, 共占 86.36%。

2.2 用药适应症

达格列净用于单纯 2 型糖尿病 115 例, 用于 HFrEF (合并或不合并 2 型糖尿病) 共 13 例, 均评价为具有用药适应症, 选用合理; 用于 HFmrEF 及 HFpEF (合并或不合并 2 型糖尿病) 共 69 例, 评价为超说明书适应症合理。用于糖耐量减低 1 例, 评价为超说明书适应症不合理。

2.3 禁忌证用药

有 3 例糖尿病酮症酸中毒, 2 例糖尿病酮症患者用药, 评价其为禁忌证用药。其中 1 位糖尿病酮症患者使用达格列净期间, 餐后 2 h 血糖值波动在 3.3~15.1 mmol/L, 血糖波动很大。

2.4 用药时机

198 例患者中存在 12 例用药时机不合理。具体情况是: 有 9 例急性心衰失代偿期的患者使用达格列净, 其中 4 例因心衰反复住院; 3 例泌尿系感染时用药, 其中 2 例抗感染疗程均延长且泌尿系感染反复发作。其他手术期间停药时机均合理。

2.5 用法用量

共有 3 例用法用量不合理。用于初诊 2 型糖尿

表 1 达格列净临床合理性评价标准

Table 1 Rationality evaluation standard for application of dapagliflozin

评价指标	类型	标准
适应证	2 型糖尿病 心力衰竭	可作为单药治疗，也可以联合其他口服降糖药或胰岛素，在饮食和运动基础上改善血糖 适用于 HFrEF 成人患者纽约心功能分级 (NYHA) II ~ IV 级
禁忌证		对本品活性成分或任何一种辅料有严重超敏反应史者禁用，如过敏反应或血管性水肿 禁用于 1 型糖尿病患者 禁用于糖尿病酮症酸中毒 (DKA) 患者
用药时机	2 型糖尿病 心力衰竭	怀疑 DKA 应立即停止使用，根据患者尿糖、血糖及进食情况调节胰岛素剂量，逐渐恢复平时的治疗 急性心衰失代偿期暂不使用。经利尿剂治疗达到临床等量体液后可以启动，与 β -受体阻滞剂同时使用 ^[13] 射血分数轻度降低的心力衰竭 (HFmrEF) EF 41% ~ 49%。SOLOIST-WHF 和 SCORED 2 项研究支持，SGLT2i 可降低患者心血管死亡、心衰住院和肾衰住院风险 ^[14-15] 射血分数保留的心力衰竭 (HFpEF) EF 50% 以上。EMPEROR-Preserved 试验提示，无论患者是否伴有糖尿病，SGLT2i 均可降低 HFpEF 患者的心血管死亡和心衰恶化风险 ^[3]
	特殊情况	用药过程中，泌尿生殖系感染患者先暂停用药，待感染痊愈后再启动 不能进食或禁食，碳水化合物摄入较少者应避免应用 ^[16] 在择期手术、计划侵入性操作、或预期有严重身体应激事件如马拉松之前至少 24 h 考虑停用 ^[12]
用法用量	2 型糖尿病 心力衰竭	起始剂量为 5 mg/次，1 次/d，最大剂量为 10 mg，1 次/d；晨服，不受进食限制 10 mg/次，1 次/d
特殊人群	肾功能不全 肝功能不全 哺乳期妇女 孕妇 儿童	禁用于重度肾功能不全的患者[肾小球滤过率 (eGFR) 低于 30 mL/(min·m ²)]，禁用于血液透析患者 重度肝功能受损 (Child-Phgh C 级) 患者不推荐使用 禁用 妊娠中期和晚期禁用 尚未确定达格列净在 18 岁以下儿童患者中的安全性与疗效

病，有 2 例起始剂量为 10 mg/d，剂量过大；用于治疗心力衰竭，有 1 例起始剂量为 5 mg/d，剂量过少。

2.6 特殊人群用药

有 6 例重度肾功能不全患者用药被评为不合理。本调查发现，当中 2 例重度肾功能不全患者坚持用药，导致血肌酐升高超过基线 15% 且血糖过高难以控制。

2.7 不良反应

在调查分析的 198 例患者中共发生 6 例不良反应，发生率为 3.03%。分别为泌尿系感染 3 例，糖尿病酮症 1 例，糖尿病酮症酸中毒 1 例，面红 1 例。其中有 1 例真菌性泌尿系感染患者经抗感染治疗后，仍反复发作，泌尿系感染难以治愈。其余不良反应经停药及相应的规范治疗后均好转。

2.8 达格列净使用合理性评价

198 例使用达格列净的患者中，不合理有 27 例，用药不合理率为 13.64%，见表 2。

3 讨论

3.1 使用达格列净患者的分布情况

本次调查发现，在使用达格列净的患者中，年龄在 50 岁以上的占 86.87%，这可能与老年人是患

表 2 达格列净不合理用药汇总

Table 2 Unreasonable use of dapagliflozin

类型	n/例	构成比/%
超适应证用药不合理	1	3.70
禁忌证用药	5	18.52
用药时机不合理	12	44.44
用法用量不合理	3	11.11
特殊人群用药不合理	6	22.22
合计	27	100.00

心力衰竭和 2 型糖尿病的主要人群有关。流行病学调查指出，我国 35 岁以上成人心力衰竭患病率为 1.3%，随着年龄增长心力衰竭患病率升高^[17]。2015—2017 年，18 岁以上人群糖尿病患病率为 11.2%，60 岁以上的老年人群糖尿病患病率均接近 20%，患病率随增龄升高^[18]。因此，针对广大的用药人群，选用达格列净时更应关注其合理性和安全性，谨慎用药。目前这类药物主要使用科室是心血管内科和内分泌科，对这些科室进行重点监控，能更有针对和更有效地形成全院规范化用药指引。

3.2 用药合理性评价

3.2.1 用药适应证 达格列净说明书 (2021 年 2 月 2 日最新修订) 中载明的适应症是适用于 2 型糖尿

病成人患者,可单药和联合治疗,同时适用于 HF_rEF 成人患者 NYHA II~IV 级,无论患者是否伴有 2 型糖尿病。具有上述适应证,无禁忌证为选用合理。

研究表明,在非糖尿病的心力衰竭患者中使用达格列净不会出现严重的低血糖事件,且不降低其糖化血红蛋白,达格列净对非糖尿病心力衰竭患者的益处与其降低血糖无关^[19-20]。相关研究均支持将 SGLT2i 作为 HF_mrEF 和 HF_pEF 治疗的一种新选择,以降低患者心血管死亡和心衰恶化风险^[3,13-15]。因此认为达格列净用于 HF_mrEF 和 HF_pEF 为超说明书适应证合理。

此外,有 1 例糖耐量减低,患者未见高血压、心功能不全或高血脂等危险因素,则启动达格列净。按照中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)说明^[7],糖尿病前期患者应通过饮食控制和运动以降低糖尿病的发生风险,强化生活方式干预 6 个月效果不佳可考虑药物干预。因此,初诊糖耐量减低应先给予生活方式干预,可暂不启动 SGLT2i。

本调查中,糖尿病酮症酸中毒和糖尿病酮症患者未及时停药,其中有 1 位患者用药期间餐后血糖波动很大。根据达格列净说明书,糖尿病酮症酸中毒应禁用。一旦怀疑该诊断,应立即停止使用 SGLT2i。《内科学》(第 9 版)^[21]指出,当血糖降至 13.9 mmol/L,血中 β-羟基丁酸转阴性,酸中毒纠正后,根据患者尿糖、血糖及进食情况调节胰岛素剂量或改为每 4~6 小时皮下注射胰岛素 1 次,然后逐渐恢复平时的治疗,才开始启动口服降糖药。

3.2.2 用药时机 根据 McMurray 等^[13]研究,急性心衰失代偿期,患者经利尿剂治疗达到临床等量体液后可以启动 SGLT2i 治疗方案,启动时机与 β-受体阻滞剂相同。而本调查结果显示,急性心衰失代偿期的患者病情没转稳定即使用达格列净,可能致心衰反复发作,使用时机不合理。急性失代偿性心衰启用 SGLT2i 的疗效与安全性尚不明确,临床医生必须引起重视。

本调查报告中,1 例反复泌尿系感染,2 例存在泌尿系感染的患者,未经抗感染治疗继续用药,均为用药时机不合理。有感染疾病史的患者,泌尿生殖系感染率升高,应先治疗感染,痊愈后再考虑使用 SGLT2i。且半年内反复泌尿生殖感染者不推荐用该药。在临床上,为减少患者在使用 SGLT2i 期间发生 DKA 风险,建议择期手术、不能进食或剧烈体力活动者,避免使用 SGLT2i;对于紧急手术或大

的应激状态,需立即停用 SGLT2i,采用其他合适降糖措施。

3.2.3 用法用量 本调查分析存在达格列净剂量不合理的情况。研究表明,5 mg/d 剂量的达格列净已经可以有效降低初治 2 型糖尿病患者的血糖水平和体质量^[22-23]。从患者的耐受性和安全性考虑,用于 2 型糖尿病患者可按说明书推荐剂量开始。用于心力衰竭患者时,达格列净的起始剂量与目标剂量相同,均为 10 mg,1 次/d,这个用药剂量和频次是经过多项临床试验最终确定的,安全性良好和获益最大,而剂量减少,可能疗效不佳。口服 SGLT2i 时需注意,一般建议晨服,且不受进食限制。为了减少 DKA 风险,服药期间应避免过多饮酒及极低碳水化合物饮食。

3.2.4 特殊人群用药 根据说明书,重度肝功能受损(Child-Phgh C 级)患者不推荐使用,重度肾功能不全、血液透析患者禁用。本报告中重度肾功能不全患者继续用药导致血肌酐升高超过基线的 15%且血糖控制不佳。因此,使用 SGLT2i 时需密切关注患者肝肾功能,减少药源性肝肾功能损害。

3.3 用药安全性评价

本调查报告中,不良反应发生率为 3.03%,主要涉及泌尿系感染、糖尿病酮症、DKA,与说明书报道基本一致。为减少不良反应发生,使用 SGLT2i 治疗期间应告知患者适量饮水,保持小便通畅,保持外阴清洁,若出现尿路和生殖器感染应及时对症治疗。半年内反复泌尿生殖感染者不推荐使用。服药期间应避免过多饮酒、极低碳水化合物饮食。

4 建议与不足

2017 年达格列净作为降血糖药在中国上市,随后在 SGLT2i 心血管结局研究中发现,达格列净对心衰患者具有明显的心血管获益。达格列净除降糖作用外,还具有渗透性利尿、降低血压、改善心肌能量代谢和抑制心肌纤维化等作用,可降低心衰患者心血管死亡及保护肾脏功能^[24]。

本研究存在禁忌证用药、用药时机、特殊人群等不合理用药现象,针对这些不合理用药情况,临床用药期间应多关注患者的血 β-羟基丁酸、B 型脑钠肽及肝肾功能指标。临床药师应制订相应整改措施,以达格列净为例,以点带面引出 SGLT2i 的临床合理性评价标准,对临床用药进行实时点评,并汇总问题定期与临床医生沟通和反馈,公示不合理用药情况;整理常见不合理用药情况,可嵌入医院

信息系统中, 实现 SGLT2i 处方和医嘱开具时的前置审核及用药警示, 使药物临床应用更规范合理。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Gallo L A, Wright E M, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: Basic physiology and consequences [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2015, 12(2): 78-89.
- [2] Davies M J, Trujillo A, Vijapurkar U, et al. Effect of canagliflozin on serum uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(4): 426-429.
- [3] Anker S D, 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.
- [4] 安达唐(R)心衰适应症中国获批 [EB/OL]. (2021-02-04) [2022-06-23]. <https://www.prnasia.com/story/307874-1.shtml>.
- [5] McDonagh T A, 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.
- [6] Cosentino F, Grant P J, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(2): 255-323.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 315-409.
- [8] 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.
- [9] Writing Committee, Maddox T M, Januzzi Jr J L, 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.
- [10] 洪天配, 母义明, 纪立农, 等. 2 型糖尿病合并动脉粥样硬化性心血管疾病患者降糖药物应用专家共识 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2017, 25(7): 361-371.
- [11] 葛均波, 霍勇, 高秀芳, 等. 改善心血管和肾脏结局的新型抗高血糖药物临床应用中国专家建议 [J]. *中国循环杂志*, 2020, 35(3): 231-238.
- [12] 纪立农, 郭立新, 郭晓蕙, 等. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2(SGLT2)抑制剂临床合理应用中国专家建议 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2016, 24(10): 865-870.
- [13] McMurray J J V, 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.
- [14] Bhatt D L, Szarek M, Steg P G, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(2): 117-128.
- [15] Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(2): 129-139.
- [16] 严颐丹, 施芳红. SGLT2 抑制剂引起酮症酸中毒的机制及处理 [J]. *中国医院药学杂志*, 2018, 38(14): 1563-1565.
- [17] Hao G, Wang X, Chen Z, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in China: The China hypertension survey, 2012-2015 [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(11): 1329-1337.
- [18] Li Y, Teng D, Shi X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: National cross sectional study [J]. *BMJ*, 2020, 369: m997.
- [19] Sheng C X, Zhang C J, Li Y M, et al. Effect of β -casomorphin-7 on myocardial hypertrophy in hyperthyroidism-induced cardiomyopathy [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(11): 6380-6389.
- [20] Del Buono M G, Iannaccone G, Scacciavillani R, et al. Heart failure with preserved ejection fraction diagnosis and treatment: An updated review of the evidence [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2020, 63(5): 570-584.
- [21] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学 (第 9 版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 745-747.
- [22] Ji L, Ma J, Li H, et al. Dapagliflozin as monotherapy in drug-naive Asian patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized, blinded, prospective phase III study [J]. *Clin Ther*, 2014, 36(1): 84-100.
- [23] Bailey C J, Iqbal N, T'joen C. Dapagliflozin monotherapy in drug-naive patients with diabetes: A randomized-controlled trial of low-dose range [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14(10): 951-959.
- [24] Joshi S S, Singh T, Newby DE, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy: Mechanisms of action in heart failure [J]. *Heart*, 2021, 107(13): 1032-1038.

[责任编辑 高源]