心衰竭治療與SGLT2抑制劑

江文心 程思偉

一、前言

醫療的進步使我們得以擁有更長的壽命，但隨著人口高齡化，心衰竭（heart failure，HF）的發生率與盛行率增加，不僅造成病人生活品質降低，也造成相當的醫療資源負擔。

心衰竭是一種因心室充血或射血的結構或功能受損而導致的複雜臨床症狀與症候群，根據ACC／AHA的心衰竭分期可分為四期，A期（有心衰竭風險）：如高血壓、動脈粥狀硬化性心血管疾病、糖尿病、代謝症候群和肥胖、使用具心臟毒性的藥物、家族史等；B期（心衰竭前期）：沒有心衰竭的症狀或徵候，但有證據指出有下列一項證據，如：結構性心臟病、填充壓力增加、病人有相關風險且BNPs（B-type natriuretic peptide）增加或cardiac troponin持續升高；C期：有結構性的心臟疾病且目前或以前有心衰竭症狀；D期：有顯著心衰症狀影響日常生活，且儘管嘗試了指引導向藥物治療（guideline-directed medical therapy，GDMT）仍反覆住院。紐約心臟協會（New York Heart Association，NYHA）分類則用於描述有症狀（C期）及晚期心衰竭（D期）病人的症狀與功能能力，用於確定病人是否符合治療策略及作為死亡率的獨立預測指標。另依照左心室射出分率（Left ventricular ejection fraction，LVEF），又可將心衰竭分為HErEF（HF with reduced EF，LVEF ≤40%，這個階段是臨床試驗最常收納的心衰竭對象）、HFmrEF（HF with mildly reduced EF且有左心室填充壓力增加證據）及HFpEF（HF with preserved EF，LVEF ≥50%且有左心室填充壓力增加證據）。

二、HFrEF的指引導向藥物治療

對於HFrEF的治療，建議採用GDMT，並在可耐受的前提下逐漸將劑量調升至臨床試驗的目標劑量，以降低心血管死亡率與心衰竭住院率，推薦藥物包含（1）ARNi（angiotensin receptor-neprilysin inhibitor，如：Valsartan/Sacubitril）建議用於NYHA II-III，不可與ACEI併用且轉換時應至少間隔36小時，若無法耐受ARNi可改使用ACEi或ARB，（2）beta-blockers如：bisoprolol、carvedilol、緩釋劑型metoprolol，（3）MRA（mineralocorticoid receptor antagonists）建議用於eGFR>30mL/min/1.732且血清鉀<5mEq/L的NYHA II-IV及（4）SGLT2抑制劑，合併使用上述四類GDMT藥物相較於未治療可降低73%全因死亡率[1]。除使用上述GDMT外，若病人有體液滯留，可併用loop

利尿劑來緩解症狀及避免心衰竭惡化，若病人對中或高劑量loop反應不佳，應加上thiazide利尿劑（如：metolazone）以減少電解質異常，此外，若病人為有症狀（NYHA II-IV）的慢性HFrEF，在使用GDMT（包含beta-blocker達最高耐受劑量或有禁忌）後，休息狀態下處於竇性節律且心跳每分鐘≥70 bpm，建議加上ivabradine來降低心衰竭住院及心血管死亡率。

上述藥物中，SGLT2抑制劑原為第二型糖尿病治療藥物，在心血管結果試驗中顯示對於有心血管疾病或高風險的第二型糖尿病病人，相較於安慰劑，可顯著降低心衰竭住院。

三、SGLT2抑制劑的作用機轉及特性

葡萄糖屬於可被腎絲球過濾的小分子，在腎絲球過濾率與血糖值正常的成年人，每天約有160-180克葡萄糖會被腎臟過濾至腎小管，但這些被腎絲球過濾到腎小管的葡萄糖，超過99%會在腎小管被再吸收回體內。高容量且低親和性SGLT2位於近曲小管S1段刷狀緣上，會負責約97%葡萄糖的再吸收，低容量但高親和性的SGLT1位於近曲小管S2/S3段，則負責剩餘3%的葡萄糖再吸收，因此尿中幾乎不含葡萄糖。SGLT2與SGLT1對葡萄糖的再吸收能力為3:1到5:1，但當使用SGLT2抑制劑，會抑制被過濾的葡萄糖再吸收，且減低腎葡萄糖閾值，葡萄糖再吸收的工作會轉移到下游的SGLT1，此時SGLT1可再吸收約40%-50%葡萄糖（約每天80克），多餘的葡萄糖則透過尿液排出。

SGLT2抑制劑除了能透過降低血糖，減少腎臟氧化壓力、發炎與糖毒性（glucotoxicity）外，尿中葡萄糖排泄增加可導致相對的葡萄糖缺乏狀態，引發脂肪組織的脂解、脂肪酸氧化及酮體的形成，在腎小管細胞中，酮體是比葡萄糖更有效率的燃料，因此，在輕度酮症的情況下，腎耗氧量會減少，此外，亦有葡萄糖誘導的滲透性利尿、排鈉與尿酸作用，可降低腎絲球與血管內壓力，改善腎絲球高過濾現象、降低血壓、尿酸值及體重，也能減少心臟的前後負荷，以上機轉可能對心血管與腎臟產生保護作用[2]。

四、SGLT2抑制劑心血管結果試驗

EMPA-REG 研究共收納7,020位有心血管疾病（＞99%）的第二型糖尿病病人，結果顯示empagliflozin組（每日10 mg或25mg）相較於安慰劑，降低了14%主要試驗終點（整體心血管疾病）風險、38%心血管相關死亡率、35%心衰竭住院率（HR:0.65; 95% CI: 0.50-0.85）及32%全因死亡率[3]。

CANVAS Program 由 CANVAS 與 CANVAS-R兩個試驗組成，共收納10,142位有心血管病史（65.6%）或是心血管疾病高危險群的第二型糖尿病患者，結果顯示canagliflozin組相較於安慰劑，降低了14%主要試驗終點（整體心血管疾病）風險、13%心血管相關死亡率及33%心衰竭住院率（HR:0.67; 95% CI: 0.52-0.87）[4]。

DECLARE-TIMI 58試驗共收納17,160位有心血管疾病（40.6%）或有多重心血管風險因子（59.4%）的第二型糖尿病人，結

果顯示dapagliflozin組相較於安慰劑，降低了17%心血管死亡或心衰竭住院風險，但值得注意的是若將上述結果分開檢視，在心衰竭住院風險下降更達到27%（HR:0.73; 95% CI: 0.61-0.88），反而在心血管死亡部分的下降並未達統計上顯著差異（HR:0.98; 95% CI: 0.82-1.17）[5]。

從以上三個SGLT2抑制劑心血管結果試驗和VERTIS CV及針對慢性腎臟病的CREDENCE試驗均可看出，這類藥物用於第二型糖尿病人除了降血糖外也能降低心衰竭住院風險，這也進一步催生了SGLT2抑制劑在心衰竭應用的臨床研究進行。

五、SGLT2抑制劑在心衰竭的臨床研究

DAPA-HF是一個隨機、雙盲、安慰劑對照試驗，共收納4,744位NYHA II-IV且左心室射出分率≦40%（平均31%）的EFrHF病人，其中約45%病人有糖尿病（包含先前未診斷出者），除接受建議療法（兩組均約10%使用ARNI）外隨機分派為兩組，經過18.2個月的追蹤，結果顯示無論病人是否有糖尿病，使用dapagliflozin（10mg/day）組相較於安慰劑，可降低26%主要心血管複合結局（包含需住院或緊急處置的心衰竭惡化或者心血管死亡）（HR, 0.74; 95% CI, 0.65-0.85; P<0.001），心衰竭惡化降低30%（HR, 0.70; 95% CI, 0.59-0.83），心血管死亡則降低18%（HR, 0.82; 95% CI, 0.69-0.98），可反應心衰竭症狀對生活品質功能影響的自評問卷KCCQ（Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire）也在治療8個月後顯著增加[6]。

EMPEROR-Reduced是一個隨機、雙盲、安慰劑對照試驗，共收納3,730位NYHA II-IV且左心室射出分率≦40%（平均27%）的EFrHF病人，其中約50%病人有糖尿病，除接受建議療法（使用ARNI介入組18.3%、安慰劑組20.7%）外隨機分派為兩組，經過16個月的追蹤，結果顯示無論病人是否有糖尿病或是否使用ARNI，使用empagliflozin（10mg/day）組相較於安慰劑，可降低25%主要心血管複合結局（包含心血管死亡或心衰竭惡化住院）（HR, 0.75; 95% CI, 0.65-0.86; P<0.001），心衰竭住院降低31%（HR, 0.69; 95% CI, 0.59-0.81)，心血管死亡則降低8%（HR 0.92; 95% CI, 0.75- 1.12）[7]。

EMPEROR-Preserved為一個隨機、雙盲、安慰劑對照試驗，共收納5,988位NYHA II-IV且左心室射出分率＞40%（平均54.3%）的EFpHF病人，其中約49%病人有糖尿病，除接受建議療法外隨機分派為兩組，經過26.2個月的追蹤，結果顯示無論病人是否有糖尿病，使用empagliflozin（10mg/day）組相較於安慰劑，可降低21%主要心血管複合結局（包含心血管死亡或心衰竭惡化住院）（HR, 0.79; 95% CI, 0.69- 0.90; P<0.001），心衰竭住院降低29%（HR, 0.71; 95% CI, 0.60-0.83)，心血管死亡則降低9%（HR 0.91; 95% CI, 0.76-1.09）[8]。（表一）

表一、SGLT2抑制劑的心衰竭結果試驗			
	DAPA-HF (dapagliflozin vs placebo, n=4,744)[6]	**EMPEROR-Reduced (empagliflozin vs placebo, n=3,730)[7]**	**EMPEROR-Preserved (empagliflozin vs placebo, n=5,988)[8]**
追蹤時間	18.2個月	16個月	26.2個月
主要納入條件	NYHA II-IV且左心室射出分率≦40%（EFrHF），45%有Type 2 DM	NYHA II-IV且左心室射出分率≦40%（EFrHF），50%有Type 2 DM	NYHA II-IV且左心室射出分率＞40%（EFpHF），49%有Type 2 DM
心血管複合結局 HR (95% CI)	需住院或緊急處置的心衰竭惡化或者心血管死亡 0.74(0.65-0.85)	心血管死亡或心衰竭惡化住院 0.75(0.65-0.86)	心血管死亡或心衰竭惡化住院 0.79(0.69- 0.90)
心衰竭惡化住院 HR (95% CI)	0.70(0.59-0.83)	0.69(0.59-0.81)	0.71(0.60-0.83)
心血管死亡 HR (95% CI)	0.82(0.69-0.98)	0.92(0.75- 1.12)	0.91(0.76-1.09)

六、結論

SGLT2抑制劑在心衰竭的臨床研究顯示，無論病人是否有糖尿病，使用SGLT2抑制劑對於EFrHF的病人能有效降低主要心血管複合結局（包含心血管死亡或心衰竭惡化住院）及心衰竭住院風險，EMPEROR-Preserved更進一步顯示SGLT2抑制劑對於EFpHF病人也具有同樣的顯著效益，因此，繼FDA於2020年核准dapagliflozin、2021年核准empagliflozin用於心衰竭（NYHA分類第二至四級且心室射出分率降低≤ 40%）的成人，以降低心血管死亡和心衰竭住院的風險後，2022年FDA更核准empagliflozin可用於治療心衰竭病人（無論左心室射出分率為何）。自此，除了治療共病症及使用loop利尿劑緩解充血症狀外，EFpHF病人多了一類能改善預後的藥物選擇。但應注意因為SGLT2抑制劑作用機轉因素，此類藥物使用於嚴重腎功能不全病人並無法達到理想降血糖效果，目前亦無相關臨床研究證實對嚴重腎功能不全者的心血管是否有效益，故不建議使用，此外，因心衰竭病人可能有限水問題，應衛教病人正確的衛生習慣，並提醒注意是否有泌尿生殖器感染等副作用發生，也應提醒病人注意體重與水分控制並測量體重及血壓，避免嚴重脫水或低血壓情況發生。

七、參考資料

1. Paul A. Heidenreich, Biykem Bozkurt, David Aguilar, 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 Am Coll Cardiol. 2022 May, 79 (17) e263–e421.
2. Volker Vallon, Stefan Broer, Sanjay K. Nigam, et al. Renal Handling of Organic Solutes. Brenner and Rector's The Kidney, 8, 218-246.e9.
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373:2117.
4. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017; 377:644.
5. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2019; 380:347.
6. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al; Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med 2019; 381:1995-2008.
7. Milton Packer, Stefan D. Anker, Javed Butler, et al; Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med 2020; 383:1413-1424.
8. Stefan D. Anker, Javed Butler, Gerasimos Filippatos, et al; Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med 2021; 385:1451-1461.