

· 综述 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.19.030

钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂用药安全性研究进展

周 杨

(四川省成都市第五人民医院, 四川 成都 611130)

摘要:目的 了解钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(SGLT-2i)安全性的研究进展,为其合理应用提供参考。方法 查阅近年来国内外相关文献,总结 SGLT-2i 使用中的不良反应。结果 SGLT-2i 的不良反应主要有低血糖、泌尿生殖道感染、低血压等,但发生率不高,且特殊人群用药尚不完全明确。结论 SGLT-2i 上市时间较短,仍需长期的临床实践证实其不良反应的相关性及在特殊人群中应用的安全性。

关键词:钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂;糖尿病;安全性;进展

中图分类号:R965.3;R977.1+5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)19-0096-04

Research Progress on the Safety of Sodium and Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors

Zhou Yang

(Chengdu Fifth People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China 611130)

Abstract: Objective To understand the research progress of the safety of sodium and glucose co-transporter 2 inhibitors(SGLT-2i) and provide a reference for their clinical application. **Methods** The related literatures at home and abroad in recent years were reviewed and the adverse reactions in the use of SGLT-2i were summarized. **Results** The adverse reactions of SGLT-2i were mainly hypoglycemia, genitourinary infection, hypotension, etc., but the incidence rate was low. The use of drugs in special populations was not completely clear. **Conclusion** The market for SGLT-2i is short, and long-term clinical trials are needed to confirm the relevance of adverse reactions and the safety of application in special populations.

Key words: sodium and glucose co-transporter 2 inhibitors; diabetes mellitus; safety; progress

糖尿病是一种因胰岛素分泌缺陷或胰岛素抵抗所致的代谢性疾病,以2型糖尿病(T2DM)为主,目前已成为全球性疾病。目前常用的药物除了胰岛素,还有双胍类、胰岛素促泌剂和增敏剂、 α -糖苷酶抑制剂、肠促胰岛素类胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂和二肽基肽酶-IV(DPP-IV)抑制剂等,但仍不能满足临床需求。随着对疾病研究的深入和医药技术的快速发展,钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(SGLT-2i)的出现为糖尿病的治疗开启了新思路,该药可抑制肾脏对葡萄糖的重吸收,使过量的葡萄糖从尿液中排出,从而降低血糖。研究显示,其还具有降低体质量和血压的作用^[1-2],但同时也存在一些安全性问题^[3]。结合相关文献,现对该药的安全性问题进行总结概述,以期临床安全使用提供参考。

1 不良反应

1.1 低血糖

糖尿病患者血糖值 ≤ 3.9 mmol/L即可诊断为低血糖。低血糖的症状通常有出汗、心慌、眩晕等,严重时还会危及生命^[4],而低血糖的发生更多与使用降糖药物有关。从作用机制来看,由于SGLT-2i不直接刺激胰岛细胞分泌胰岛素,单药使用时相对低血糖风险一般较小,坎格列净单药联合二甲双胍也未增加低血糖发生率^[5]。但有研究发现,此类药物在临床应用中有低血糖发生,Usiskin等^[6]进行了一项2313例患者的荟萃分析,观察

到坎格列净组低血糖发生率较安慰剂组增加,且300 mg组较100 mg组发生率更高。另一项Meta分析也显示,恩格列净与二甲双胍、磺脲类药物三者联用的低血糖发生率会高于安慰剂组,同时恩格列净与胰岛素联用时,低血糖也更容易发生,且存在一定的剂量依赖性^[7]。因此,SGLT-2i与磺脲类胰岛素促泌剂药物或胰岛素联用时,低血糖发生率较单药使用时更高,应考虑药物剂量的调整,并注意监测血糖。

1.2 泌尿系统和生殖道感染

由于该药可以减少葡萄糖在肾脏的重吸收,使其从尿液中排出增加,因此患者尿糖水平会升高,给细菌真菌的生长繁殖提供了有利条件,进而导致泌尿系统和生殖道感染的发生率增加。Del Prato等^[8]将患者随机分为接受达格列净10 mg或格列吡嗪15 mg治疗的两组,观察208周后发现,达格列净组和格列吡嗪组泌尿系感染发生率分别为13.5%和9.3%,生殖道感染的发生率分别为14.3%和2.9%。根据坎格列净美国药物使用说明,对已有泌尿系或生殖道感染的患者应该要慎用或监测感染情况,必要时进行抗感染治疗。另有研究也发现,716例患者接受坎格列净100 mg、300 mg和安慰剂治疗,坎格列净在男性和女性中的生殖道感染发生率和安慰剂相比都较高^[9]。其中,3例男性(坎格列净100 mg组1例,坎格列净300 mg组2例)和3例女性(坎格列净100 mg组1例,坎格列净300 mg组2例)还由于生

殖道感染而暂停试验。近年研究发现,接受 SGLT-2i 的患者中女性较男性生殖道感染发生率稍高^[10]。

2 安全性研究

2.1 酮症酸中毒

当胰岛素缺乏引起在组织水平过度脂肪分解及蛋白分解时,会增加肝脏脂肪酸 β -氧化作用产生酮体^[11],导致酮症酸中毒(DKA)。由于 SGLT-2i 有降低糖酵解、刺激糖异生,同时增加胰高血糖素水平和脂肪分解,并抑制酮体排出的作用,因此可能增加糖尿病 DKA 的风险^[12]。据报道,使用该药发生 DKA 患者部分为 1 型糖尿病(T1DM),部分联合使用胰岛素减量过快,大多数血糖值记录在 13.9 mmol/L 以上^[13-17]。患者有典型的 DKA 体征和代谢性应激因素(如热量摄入大量减少、酒精滥用、心肌梗死、严重感染和手术外伤)^[18-19]。Zinman 等^[20]研究发现,7 020 例使用恩格列净的患者共发生 5 例 DKA,其中 10 mg 组发生 3 例,25 mg 组发生 1 例,安慰剂组 1 例。但最近一项纳入了 10 157 例患者的有关 DKA 的 Meta 分析^[21]结果显示,试验组与对照组差异无统计学意义 [$OR = 1.14, 95\% CI(0.45, 2.88), P = 0.78$],未观察到使用 SGLT-2i 后 DKA 风险增加的信号。但考虑到可能发生的风险,如患者出现恶心、呕吐或呼吸短促等症状,应及时评估风险;如诊断明确,应立即停用并接受治疗^[22]。

2.2 肾脏的安全性

SGLT-2i 对肾功能的影响已有报道。该药能通过管-球反馈,收缩入球小动脉,改善超滤过,并抑制肾素-血管紧张素系统,延缓糖尿病肾脏进展^[22]。在 EMPA-REG OUTCOME 研究中证明了恩格列净对肾脏的保护作用,将有微量尿蛋白的 T2DM 患者随机分成接受恩格列净 10 mg、恩格列净 25 mg 和安慰剂治疗的 3 组,研究显示,对于微量蛋白尿,药物的影响不明显,但与安慰剂组相比,恩格列净 10 mg 组尿蛋白/肌酐比值减少 30%^[23]。但 T2DM 合并肾功能不全者[eGFR < 60 mL/(min · 1.73 m²)]开始使用 SGLT-2i 前和治疗期间应注意监测肾功能,且达格列净与依帕列净并不适用伴有中度肾功能不全的 T2DM 患者。另外,可能易患急性肾损伤的合并症(如心力衰竭、低血容量)患者应谨慎使用该药。与非甾体抗炎药、血管紧张素转化酶抑制剂等联用时,也应考虑肾损害增加的风险^[24]。

2.3 骨折风险

有研究发现,可能由于药物对 SGLT-2i 转运因子的抑制而轻微增加了血清磷酸盐,引起甲状旁腺激素水平升高,导致骨密度降低和破骨细胞活跃^[25]。一项前瞻性研究纳入了 716 例 T2DM 老年患者,使用坎格列净 2 年后,和安慰剂相比,观察到 100 mg 组和 300 mg 组分别有 0.9% 和 1.2% 的患者出现全髋骨密度降低和骨吸

收增强^[26]。但荟萃分析表明,与安慰剂相比,药物组骨折风险增加不显著^[27-28]。Kohan 等^[22]也研究了达格列净使用中的安全性问题,随访 252 例 T2DM 患者 104 周后发现,出现骨折 13 例,其中 7 例有糖尿病性神经病变或曾经发生过直立性低血压,因此药物与骨折发生的因果关系尚不能确定。目前, SGLT-2i 是否能减少骨量和增加骨折风险还不明确,但建议在开始使用前应对患者进行风险评估。

2.4 肿瘤风险

SGLT-2i 与肿瘤之间的潜在关系还在研究中,可能会增加肿瘤发生的风险^[29]。接受达格列净治疗的 T2DM 患者发生癌症的比率为 1.30%,安慰剂为 1.43%,同时治疗组乳腺癌和膀胱癌发生率要大一些,因此,目前不推荐膀胱癌患者使用达格列净^[30]。近期研究显示,与不良反应相关联的恶性肿瘤发生率分别为胃癌和胰腺癌(0.04%),结肠癌和肺癌(0.02%),以及乳腺癌(0.01%)^[31],表明使用药物发生肿瘤的风险极小。另一项纳入 9 项随机对照试验的 Meta 分析也表明,膀胱癌发病率在坎格列净组(6 648 例患者中有 5 例发病)和对照组(3 640 例患者中有 4 例发病)之间无显著差异($P > 0.05$)^[32]。

3 对心血管系统的影响

3.1 对血脂的影响

使用 SGLT-2i 时,有的患者可观察到低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)升高的情况。有研究发现,在 10 mg/d 达格列净组中 HDL-C 平均水平较基线升高 6.3%,LDL-C 升高 0.6%~2.7%^[33]。Stenlof 等^[34]纳入了 584 例患者,随访 26 周后,与安慰剂组比较,低剂量组(100 mg/d 坎格列净)LDL-C 增加 2.9%,而高剂量组(300 mg/d 坎格列净)则可使 LDL-C 增加 7.1%,提示坎格列净有一定剂量依赖性。进一步分析发现,部分患者的载脂蛋白 B, 100 mg 和 300mg 的坎格列净组增加值分别为 1.2% 和 3.5%,安慰剂组则增加 0.9%。可能是由于 HDL-C 和 LDL-C 的平行增加,使得两者的比值并无显著变化^[35-36]。

3.2 对血压的影响

SGLT-2i 降低血压的作用可能与增加尿葡萄糖排泄导致的渗透性利尿有关^[37]。一项纳入 27 项随机对照的 Meta 分析显示,在使用 SGLT-2i 的 12 960 例患者中血压平均可以降低 4.0 mmHg/1.6 mmHg^[38],也有报道坎格列净可发生与给药剂量相关的容量性低血压和体位性头晕^[39]。SGLT-2i 本身具有降低收缩压和舒张压的作用,如伴随使用抗高血压药物,如二氢吡啶类钙通道阻断剂(如氨氯地平、硝苯地平等)可增加直立性低血压的发生风险。因此,患者使用药物后在体位转换时动作应缓慢,同时肾功能不全患者、老年人、收缩压低的

患者应注意监测血压^[40]。

3.3 对心血管系统的影响

有关 SGLT-2i 的心血管效应有越来越多的临床试验研究^[41]。在恩格列净研究中,7 028 例 T2DM 合并心血管疾病(CVD)的患者,每日 1 次随机接受 10 mg 或 25 mg 恩帕列净或安慰剂组的治疗^[23]。随访 3.1 年后的结果显示,复合心血管终点事件(死亡、非致死性休克、非致死性心肌梗死、心绞痛)的 $RR = 0.62$, 95% $CI(0.49, 0.77)$ 。另一项评估坎格列净安全性的研究将 10 142 例患者随机为到坎格列净组或安慰剂组^[42],随访 3.6 年发现坎格列净组主要心血管事件年发生率为 26.9%,安慰剂组为 31.5% [$RR = 0.86$, 95% $CI(0.75, 0.97)$]。另外一项荟萃分析,共纳入 101 183 例患者,73 项随机对照研究,评估各类降糖药在全因死亡率、心血管死亡率、急性冠脉综合征(ACS)和心肌梗死等方面的风险,结果显示,和安慰剂相比,使用 SGLT-2i 的全因死亡率、心血管死亡率和心肌梗死 [$RR = 0.68$, 95% $CI(0.57, 0.8)$, $RR = 0.61$, 95% $CI(0.50, 0.76)$, $RR = 0.77$, 95% $CI(0.63, 0.93)$],与其他口服降糖药(如二甲双胍、磺脲类药物、噻唑烷二酮类药物和 DPP-4 抑制剂)相比 ACS 风险更低^[43]。目前的研究认为,SGLT-2i 在心血管方面对于患者是获益的。

4 结语

SGLT-2i 作为作用于肾脏的葡萄糖转运蛋白,属非胰岛素依赖药物,该药在降低尿酸水平和减少尿蛋白方面也有一定作用^[44],这对于治疗 T2DM 的并发症非常有益。在安全性方面,SGLT-2i 单药使用时并不会增加低血糖的发生概率,只是当联合胰岛素或磺脲类促泌剂时,需要考虑低血糖风险。目前,发生率稍高的不良反应主要是泌尿系和生殖道感染,不过多数为轻度到中度感染。同时,由于其作用机制可能导致的渗透性利尿,多尿和体位性低血压也有发生。此外,SGLT-2i 使用中的安全性问题还有骨折、恶性肿瘤、DKA 等。总之,SGLT-2i 为糖尿病患者提供了新的治疗途径,目前的研究还证实其能降低心血管事件的发生,但上市时间比较短,特别是特殊人群的安全性还需更多长期的临床循证数据来评估。

参考文献:

- [1] 杨洁,周亚南,侯美娇,等.小分子钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂的研究进展[J].中南药学,2017,15(6):705-713.
- [2] Skrtic M, Cherney DZ. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition and the potential for renal protection in diabetic nephropathy[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2015, 24(3):96-103.
- [3] 吕秋菊,钟怡,张晋,等.口服降糖药钠葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂的研究进展[J].华西药学杂志,2017,32(3):326-329.
- [4] Wilding JP, Woo V, Soler NG, et al. Long-term efficacy of da-

pagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial[J]. Ann Intern Med, 2012, 156(6):405-415.

- [5] Bhatia J, Gamad N, Bharti S, et al. Canagliflozin - current status in the treatment of type 2 diabetes mellitus with focus on clinical trial data[J]. World Diabetes, 2014, 5(4):399-406.
- [6] Usiskin K, Kline I, Fung A, et al. Safety and tolerability of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: pooled analysis of phase 3 study results[J]. Postgrad Med, 2014, 126(8):16-34.
- [7] Kohler S, Salsali A, Hantel S, et al. Safety and tolerability of empagliflozin in patients with type 2 diabetes[J]. Clin Ther, 2016, 38(6):1299-1313.
- [8] Del Prato S, Nauck M, Durán-García S, et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data[J]. Diabetes Obes Metab, 2015, 17(2):581-590.
- [9] Bode B, Stenlof K, Harris S, et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin over 104 weeks in patients aged 55-80 years with type 2 diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2015, 17(9):294-303.
- [10] Shubrook JH, Bokaie BB, Adkins SE. Empagliflozin in the treatment of type 2 diabetes: evidence to date[J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9(1):5793-5803.
- [11] Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2(SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. Drugs, 2015, 75(6):33-59.
- [12] Burke KR, Schumacher CA, Harpe SE. SGLT2 inhibitors: a systematic review of diabetic ketoacidosis and related risk factors in the primary literature[J]. Pharmacotherapy, 2017, 37(3):187-194.
- [13] Chen X, Hu P, Vaccaro N, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of single-dose canagliflozin in healthy Chinese subjects [J]. Clin Ther, 2015, 37(8):1483-1492.
- [14] 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(5):1687-1693.
- [15] Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 inhibitors may predispose to ketoacidosis[J]. Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(2):2849-2852.
- [16] Hine J, Paterson H, Abrol E, et al. SGLT inhibition and euglycaemic diabetic ketoacidosis[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2015, 3(8):503-504.
- [17] Ogawa W, Sakaguchi K. Euglycemic diabetic ketoacidosis induced by SGLT2 inhibitors: possible mechanism and contributing factors[J]. Diabetes Invest, 2016, 7(2):135-138.
- [18] Bobart SA, Gleason B, Martinez N, et al. Euglycemic ketoacidosis caused by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: a case report[J]. Ann Intern Med, 2016, 165(7):530-532.
- [19] 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.
- [20] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes[J]. *N Eng Med*, 2015, 373(3):2117-2128.
- [21] Monami M, Nreu B, Zannoni S, et al. Effects of SGLT-2 inhibitors on diabetic ketoacidosis: A meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 130(1):53-60.
- [22] Kohan DE, Fioretto P, Tang W, et al. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control[J]. *Kidney Int*, 2014, 85(5):962-971.
- [23] Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes[J]. *N Engl Med*, 2016, 375(4):323-334.
- [24] Yale JF, Bakris G, Cariou B, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(7):463-473.
- [25] Taylor SI, Blau JE, Rother KI. Possible adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(1):8-10.
- [26] Alba M, Xie J, Fung A, et al. The effects of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, on mineral metabolism and bone in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Curr Med Res Opin*, 2016, 32(4):1375.
- [27] Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, et al. Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(1):157-166.
- [28] Fioretto P, Mansfield TA, Ptaszynska A, et al. Long-term safety of dapagliflozin in older patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of phase iib/iii studies[J]. *Drugs Aging*, 2016, 33(7):511-522.
- [29] Mudaliar S, Polidori D, Zambrowitz B, et al. Sodium-glucose cotransporter inhibitors: effects on renal and intestinal glucose transport. from bench to bedside[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(7):2344-2253.
- [30] Sabale U, Ekman M, Granström O, et al. Cost-effectiveness of dapagliflozin (Forxiga®) added to metformin compared with sulfonylurea added to metformin in type 2 diabetes in the Nordic countries[J]. *Prim Care Diabetes*, 2015, 9(1):39-47.
- [31] Yokote K, Terauchi Y, Nakamura I, et al. Real-world evidence for the safety of ipragliflozin in elderly Japanese patients with type 2 diabetes mellitus (STELLA-ELDER): final results of a postmarketing surveillance study[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2016, 17(15):1995-2003.
- [32] Scherthaner G, Gross JL, Rosenstock J, et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(5):2508-2015.
- [33] Dziuba J, Alperin P, Racketa J, et al. Modeling effects of SGLT-2 inhibitor dapagliflozin treatment versus standard diabetes therapy on cardiovascular and microvascular outcomes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(5):628-635.
- [34] Stenlof K, Cefalu WT, Kimk A, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(4):372-382.
- [35] Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(6):1650-1659.
- [36] Briand F, Mayoux E, Brousseau E, et al. Empagliflozin, via switching metabolism toward lipid utilization, moderately increases LDL cholesterol levels through reduced LDL catabolism[J]. *Diabetes*, 2016, 65(7):2032-2038.
- [37] Lavalley-Gonza'lez FJ, Eliaschewitz FG, Cerdas S, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus from Latin America[J]. *Curr Med Res Opin*, 2016, 32(8):427-439.
- [38] Storgaard DH, Gluud LL, Christensen M, et al. The effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: protocol for a systematic review with meta-analysis of randomised trials[J]. *BMJ Open*, 2014, 4(8):e005378.
- [39] Baker WL, Smyth LR, Riche DM, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: A systematic review and meta-analysis[J]. *Am Soc Hypertens*, 2014, 8(4):262-275.
- [40] Oliva RV, Bakris GL. Blood pressure effects of sodium-glucose co-transport 2 (SGLT-2) inhibitors[J]. *Am Soc Hypertens*, 2014, 8(5):330-339.
- [41] Wu JH, Foote C, Blomster J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(5):411-419.
- [42] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes[J]. *N Engl Med*, 2017, 377(6):644-657.
- [43] Lee G, Oh SW, Hwang SS, et al. Comparative effectiveness of oral antidiabetic drugs in preventing cardiovascular mortality and morbidity: A network meta-analysis[J]. *PloS ONE*, 12(5):e0177646.
- [44] De Nicola L, Gabbai FB, Liberti ME, et al. Sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors and prevention of diabetic nephropathy: targeting the renal tubule in diabetes[J]. *Am Kidney Dis*, 2014, 64(7):16-24.