

(上接第8版)

重磅研究

血液透析患者静脉补铁 低剂量 vs 高剂量哪个更佳？

国王学院医院 Lain C. Macdougall 教授介绍，研究显示高剂量红细胞生成刺激剂(ESAs)与全因死亡率和心血管事件增加相关，静脉补铁是透析患者贫血的标准治疗方法，可减少ESAs的使用剂量，但大剂量使用静脉补铁可能会增加患者感染、氧化应激、增加心血管事件等风险。全球各地在临床应用时具有较大差异。

为进一步明确高剂量静脉铁剂在血液透析患者中的安全性和有效性，Wheeler教授团队开展了一项血液透析中主动的静脉铁剂治疗(PIVOTAL)研究。Wheeler教授指出，高剂量组每月ESAs的中位使用剂量较低剂量组减少19.4%。主要终点事件发生率、任何原因导致的死亡率、非致死性心梗和非致死性卒中在两组受试者中的发生率无显著差异。

异，低剂量组患者心衰住院率高于高剂量组。同时主要终点中各事件的复发率高剂量组较低剂量组降低22%，输血频率降低21%。Wheeler教授强调，血液透析患者使用高剂量静脉铁剂可显著减少ESAs使用剂量，降低输血率。相比低剂量静脉补铁，高剂量静脉补铁的死亡率、感染和非致命性心血管事件发生率无显著差异。

CKD 患者口服降糖又添新利器

马萨诸塞州总医院 Andrew S. Allegretti 教授指出，CKD晚期的患者，应用口服降糖药时，需根据其肾功能情况进行剂量调整，药物使用受限，且大多数降糖治疗未能降低CKD并发症的发生率。钠-葡萄糖协同转运蛋白-2(SGLT-2)抑制剂作为新型降糖药物，可以通过抑制肾小管上皮细胞SGLT-2，导致机体热量消耗增加，减轻液体潴留并增加尿糖排出。研究显示，

SGTL-2抑制剂可改善糖尿病患者的血管及肾脏预后。在CKD3期患者中，SGLT-2抑制剂降低HbA_{1c}效果欠佳，尚无数据证明SGLT-2抑制剂可用于CKD3b期患者的治疗。Allegretti教授表示，该项3期临床试验研究，旨在评估应用高选择性的SGLT-2抑制剂—Bexagliflozin在合并CKD3a/3b期的2型糖尿病患者中的有效性和安全性，尤其强调在估计肾小

球滤过率(eGFR)<45 ml·min⁻¹·1.73 m⁻²患者中的作用。“Bexagliflozin能够有效降低CKD3a/3b期糖尿病患者的HbA_{1c}，起到降低体重、收缩压和尿蛋白水平的效果，且治疗组和对照组中不良事件发生率相当。”Allegretti教授强调，尚需开展大样本临床相关研究，为不良反应事件发生率、Bexagliflozin对肾脏和心血管保护作用提供更多循证学依据。

C.E.R.A. 不增 CKD 患者心血管事件和死亡风险

锡耶纳地区医院 Francesco Locatelli 教授介绍，甲氧基聚乙二醇促红细胞生成素-β(C.E.R.A.)PASS试验的是一项随机对照的国际性研究，旨在探讨C.E.R.A.与ESAs比较，对CKD透析或非透析患者心血管病发病率和全因死亡率的非劣效研究。

Locatelli教授指出，主要终点事件(全因死亡和非致死性心梗或卒中的复合终点)发生率无显著差异，亚组分析显示，在透析患者和非透析患者中，主要终点事件的发生率也无显著差异。



北京大学人民医院肾内科主任左力教授(中)团队在现场

随着ESAs应用剂量的升高，事件发生风险逐渐升高，最高可增加1.52倍。Locatelli教授强调，C.E.R.A.对心血管事件和全因死亡的影响与传统ESAs相当，在透析与非透析患者

的亚组分析中，也得到同样的结论。各组患者血红蛋白和血清铁蛋白水平相当。无论应用何种治疗，血红蛋白水平<10 g/dl和高剂量ESAs应用与主要终点事件风险增加相关。

采取干预措施 延缓透析启动时间

加拿大曼尼托巴大学 Navdeep Tangri 教授介绍，近十年来，开始透析时eGFR>10 ml·min⁻¹·1.73 m⁻²的患者成倍增长。2010年《N Engl J Med》报道了澳大利亚和新西兰合作的IDEAL研究，发现早期透析不能改善患者预后。针对如何延缓透析时机，Tangri教授带领团队，进行了一项全国性整群随机试验，探讨避免过早进入透

析治疗的干预措施。研究纳入来自加拿大55个中心的患者，被随机分为27个积极宣教透析时机的中心和28个不积极早期透析的中心。干预措施多种多样，包括审查反馈、学术详细汇报、视频在线沟通等，通过CORR注册系统记录。结果显示，积极宣教后早期进入透析与正常组在有效性终点未见显著差异，未得到明显获益，紧急透析发

生率同样未见明显差异。Tangri教授强调，多层次知识宣教干预并不影响透析起始时间、紧急透析发生率。加拿大透析时机已发生变化，延缓透析时机的策略已逐步实施。本研究是一个全面的基于集群的干预措施，可适用于加拿大多学科CKD诊所80%以上的患者。该研究为加拿大以及拥有相似数据和卫生系统条件国家的透析患者奠定了试验基础。

SGLT-2 抑制剂改善心血管结局 降糖药添重要砝码 心血管保护作用成评价降糖药新指标

▲复旦大学附属华山医院心脏科 包丽雯 李勇

“糖尿病是动脉粥样硬化及心血管病(ASCVD)最重要的危险因素之一。研究表明，糖化血红蛋白(HbA_{1c})每升高1%，增加18%心血管终点事件，增加12~14%死亡风险，增加37%视网膜病变和肾衰风险；全球超过75%的糖尿病患者最终死于ASCVD；糖尿病患者罹患心梗的风险是非糖尿病患者的4倍，是造成ASCVD及致死、致残负担的主要病因之一，数十年来，临床医生及研究者致力于寻找既能安全降低血糖水平，又能大幅改善糖尿病患者心血管预后的药物和治疗策略。

多个大规模、国际多中心、随机对照试验(RCT)结果表明，降糖药物通过进一步强化血糖控制水平，对糖尿病患者心血管疾病转归的改善相当有限。然而，新型口服降糖药钠-葡萄糖共转运蛋白-2(SGLT-2)抑制剂RCT研究的结论，为临床医生治疗糖尿病带来了极大的信心。2015年发表的EMPA-REG OUTCOMES研究，以及2017年发表的CANVAS研究在糖尿病合并ASCVD的患者中证实，在常规治疗的基础上，SGLT-2抑制剂恩格列净和卡格列净治疗3~4年，能显著降低心血管原因的

死亡+心梗+脑卒中的联合终点，同时心衰导致的住院率及因心血管原因死亡也明显降低。新近发表的DECLARE研究结果表明，即使在大多数尚未合并ASCVD的糖尿病患者中，应用SGLT-2抑制剂达格列净治疗4年，同样获得显著降低心血管终点事件风险的临床获益。在EMPA-REG OUTCOMES、CANVAS研究结果的基础上，DECLARE研究结果无疑为SGLT-2抑制剂在糖尿病治疗领域价值上，再添重要砝码，宣示SGLT-2抑制剂治疗必将成为改善糖尿病患者心血管预后的新模式。

DECLARE 研究：提供心血管保护新证据

DECLARE研究是一项大样本、国际多中心的前瞻性临床试验，采用随机、双盲、安慰剂对照的研究设计，纳入17160例合并ASCVD或至少存在一个心血管危险因素的二型糖尿病患者。与安慰剂组相比，达格列净降低平均HbA_{1c}0.42%。在主要安全性终点事件比较中，与安慰剂组相比，达格列净治疗组MACE事件(因心血管原因死亡，非致死性心梗，非致死性缺血性卒中)发生率的非

劣效检验达到统计学显著性。因此，按照研究方案可进行达格列净与安慰剂的优势比较。结果显示，在主要疗效终点之一的MACE方面，达格列净治疗显著降低了主要疗效终点因心血管原因死亡及因心衰住院的风险达17%，降低MACE事件风险达7%。另一个结果提示，达格列净治疗不仅能显著改善糖尿病合并心衰患者的预后，还能明显延缓糖尿病无心衰病史患者心脏功能恶化。



关联阅读全文
扫一扫

SGLT-2 抑制剂降低心血管风险

纵观EMPA-REG OUTCOMES、CANVAS和DECLARE研究的结果，SGLT-2抑制剂可显著改善已存或ASCVD高危风险的2型糖尿病患者的血管临床转归，提示SGLT-2抑制剂在糖尿病治疗领域具有极其显著临床意义：其一、对于已合并ASCVD的2型糖尿病患者，SGLT-2可显著降低患者因心衰住院及因心血管原因死亡的风险，该类患者应积极选用SGLT-2抑制剂，从而预防心血管事件的发生。其二、SGLT-2抑制剂同样适用于仅存在心血管高危风险的2型糖尿病患者，对于这类患者，在有效控制血糖的基础上，给予SGLT-2抑制剂治疗，同样可达到预防ASCVD

发生的目的，这在达格列净的研究中被充分证明。其三、糖尿病与心衰发生、发展的病理生理机制多重复杂，糖尿病患者极易出现心衰，在3个RCT研究中，无论2型糖尿病患者是否存在心衰病史，SGLT-2抑制剂均能够降低因心衰住院的风险。表明SGLT-2抑制剂改善糖尿病患者心血管事件，主要通过改善心衰事件而获益。其四、在SGLT-2抑制剂的治疗中，必须警惕生殖系统感染发生的风险。此外，CANVAS研究中卡格列净相关的截肢率增加，是巧合还是因果关系尚不明。因此，在临床选择使用不同SGLT-2抑制剂时，应得到临床医师的足够重视，并在新的研究和临床实践中加以明确。