

钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂治疗心力衰竭的临床综合评价体系构建与实践

肖洁^{1*}, 林小凤², 马诗瑜³, 张厚静¹, 方洁³, 陈聪琴^{1#} (1. 厦门大学附属心血管病医院药学部, 福建 厦门 361000; 2. 厦门市药学会秘书处, 福建 厦门 361000; 3. 上海交通大学附属瑞金医院药剂科, 上海 200025)

中图分类号 R977.1⁺5 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)08-0984-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.08.020



摘要 目的: 建立钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂治疗心力衰竭的临床综合评价体系, 并进行实证评价, 旨在为其抗心力衰竭的临床价值提供参考。方法: 通过文献分析、专家访谈、安全信号挖掘等手段, 结合德尔菲法, 根据相关文件及指南, 围绕药理学特性、安全性、有效性、可及性、经济性和其他属性形成 SGLT2 抑制剂治疗心力衰竭的综合评价体系, 并开展多维度的数据整合与分析研判。结果: 构建了一套科学、客观、量化的 SGLT2 抑制剂抗心力衰竭的临床综合评价体系。对各维度评价结果加权综合分析后, 达格列净得分为 83.14 分, 恩格列净为 78.36 分, 艾托格列净为 73.70 分, 卡格列净为 70.18 分。结论: 基于目前的证据, SGLT2 抑制剂各品种在心力衰竭治疗中有不同的优势。该评价体系及实证结果可为 SGLT2 抑制剂用于心力衰竭的临床治疗提供科学、有效、安全、经济的直观证据。

关键词 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂; 心力衰竭; 临床综合评价; 临床实践价值

Construction and Practice of Clinical Comprehensive Evaluation System for Sodium-Glucose Linked Transporter 2 Inhibitors in the Treatment of Heart Failure

XIAO Jie¹, LIN Xiaofeng², MA Shiyu³, ZHANG Houjing¹, FANG Jie³, CHEN Congqin¹ (1. Dept. of Pharmacy, Xiamen Cardiovascular Hospital, Xiamen University, Fujian Xiamen 361000, China; 2. Dept. of Secretary, Xiamen Pharmaceutical Society, Fujian Xiamen 361000, China; 3. Dept. of Pharmacy, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To construct a clinical comprehensive evaluation system for sodium-glucose linked transporter 2 (SGLT2) inhibitors in the treatment of heart failure, and to perform an empirical evaluation, so as to provide reference for clinical value in heart failure treatment. **METHODS:** Through literature analysis, expert interviews, safety signal mining, and the Delphi method, combined with relevant documents and guidelines, a comprehensive evaluation system for the clinical value of SGLT2 inhibitors in heart failure treatment was developed, focusing on pharmaceutical characteristics, effectiveness, safety, cost-effectiveness, other attributes, and accessibility. A qualitative and quantitative data integration analysis and comprehensive judgment of SGLT2 inhibitors were conducted from multiple dimensions. **RESULTS:** A scientific, objective and quantifiable clinical comprehensive evaluation system for SGLT2 inhibitors in the treatment of heart failure was established. After weighting and synthesizing the evaluation results across various dimensions, dapagliflozin obtained a score of 83.14 points, empagliflozin scored 78.36 points, ertugliflozin scored 73.70 points, and canagliflozin scored 70.18 points. **CONCLUSIONS:** Based on the current evidence, different SGLT2 inhibitors exhibit varying advantages in the treatment of heart failure. This evaluation system and empirical results can provide scientific, effective, safe and economical evidence for the clinical use of SGLT2 inhibitors in heart failure.

KEYWORDS Sodium-glucose linked transporter 2 inhibitors; Heart failure; Clinical comprehensive evaluation; Clinical practice value

心力衰竭是各种心血管疾病的终末期临床综合征, 病死

* 副主任药师。研究方向: 医院药学、药物警戒、药物临床综合评价。E-mail: yfxjbz666@163.com

通信作者: 主管药师。研究方向: 临床药学、药物警戒、药物临床综合评价。E-mail: ccq0120@163.com

率高, 预后差。尽管传统的“金三角”药物治疗取得了较好的疗效, 但研究结果显示, 因心力衰竭住院的患者病死率仍高达 4.1%^[1]。钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (sodium-glucose linked transporter 2, SGLT2) 受体抑制剂作为一类新型口服降糖药, 不仅在糖尿病治疗中取得了显著效果, 在心血管疾病领域也

逐渐显示出潜在的治疗效果^[2]。近年来,关于 SGLT2 抑制剂在心力衰竭患者(无论是否合并糖尿病)中改善心血管结局的证据不断增加,为心力衰竭的治疗提供了新的选择^[3]。该类药物品种较多,且各品种对不同亚型心力衰竭的证据及指南推荐不尽相同。现有的临床综合评价研究主要侧重于其在降糖治疗中的价值,而心力衰竭相关的临床应用和实践价值尚待深入研究和探讨。本研究围绕 SGLT2 抑制剂在心力衰竭治疗中的临床价值构建综合评价体系并进行定性、定量数据整合分析,以期为其提供循证证据和专业技术支撑。

1 资料与方法

1.1 文献调查法

本研究根据《药品临床综合评价管理指南(2021年版试行)》^[4]、《心血管病药品临床综合评价技术指南(2021年版)》^[5]及《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南(第二版)》^[6]等文件指南的要求,围绕药理学特性、安全性、有效性、经济性、可及性和其他属性形成 SGLT2 抑制剂在心力衰竭治疗中的临床综合评价体系。评价证据来源包括循证诊疗规范/指南/共识、药品说明书、临床研究数据、真实世界数据研究等。

1.2 德尔菲法

邀请药理学及临床医学专业技术人员组成医药协同专家组。通过电子调查问卷形式咨询专家,对临床综合评价指标体系的核心内容进行赋值后,进行统计、整合、分析,再匿名呈现给各专家,经过多轮征集、反馈,直至得到一致的意见。

1.3 比例失衡法

以美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)为基础,采用基于报告比值比法(ROR)的比例失衡方法对所评价药品的安全性进行评价。 $ROR = ad/b/c$; $95\% CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96(1/a+1/b+1/c+1/d)^{0.5}}$ 。其中,a代表目标药品的目标报告数,b代表目标药品的其他报告数,c代表其他药品的目标报告数,d代表其他药品的其他报告数。

2 结果

本次评价纳入的药品为原研的达格列净、恩格列净、卡格列净和艾托格列净。评价过程中充分融合多学科知识体系,经药理学与临床专家多轮讨论,结合德尔菲法得出各维度评价体系及结果。

2.1 评价体系

SGLT2 抑制剂治疗心力衰竭的临床综合评价体系各维度具体指标及权重系数见表 1。

表 1 SGLT2 抑制剂治疗心力衰竭的临床综合评价体系

指标体系及权重系数	细则(指标信息和数据来源)
一、药理学特性(22分)	
药理作用(5分)	<input type="checkbox"/> 5分 临床疗效确切,作用机制明确 <input type="checkbox"/> 3分 临床疗效尚可,作用机制尚不明确 <input type="checkbox"/> 1分 临床疗效一般,作用机制不明确
体内过程(5分)	<input type="checkbox"/> 5分 体内过程明确,药理学参数完整 <input type="checkbox"/> 3分 体内过程明确,药理学参数不完整 <input type="checkbox"/> 1分 体内过程尚不明确,或无药理学相关研究
药剂学和使用方法(多选)(6分)	<input type="checkbox"/> 1分 主要成分与辅料(均明确为1分;1项明确为0.5分) <input type="checkbox"/> 1分 规格与包装(均适宜临床应用/剂量调整为1分;1项适宜为0.5分) <input type="checkbox"/> 1分 剂型(口服/吸入/外用制剂为1分;皮下/肌肉注射剂为0.5分;静脉滴注/静脉注射剂为0分) <input type="checkbox"/> 1分 给药剂量(固定剂量为1分;使用过程中需调整用药剂量为0.5分;根据体重或体表面积计算用药剂量为0分) <input type="checkbox"/> 1分 给药频次(≤ 1 日1次为1分; ≤ 1 日2次为0.5分; ≥ 1 日3次为0分) <input type="checkbox"/> 1分 使用方便(任意时间服用为1分;晨服,不受进食限制为0.5分;晨服,受进食限制为0分)
贮藏条件(多选)(4分)	<input type="checkbox"/> 3分 常温贮藏 <input type="checkbox"/> 2分 阴凉贮藏 <input type="checkbox"/> 1分 冷藏/冷冻贮藏 <input type="checkbox"/> 1分 无需遮光/避光 <input type="checkbox"/> 2分 ≥ 60 个月 <input type="checkbox"/> 1.5分 ≥ 36 个月, < 60 个月 <input type="checkbox"/> 1分 ≥ 24 个月, < 36 个月 <input type="checkbox"/> 0.5分 ≥ 12 个月, < 24 个月 <input type="checkbox"/> 0.25分 < 12 个月
药品有效期(2分)	
二、有效性(28分)	
适应证(5分)	<input type="checkbox"/> 5分 药品说明书中有心力衰竭、慢性肾脏疾病、2型糖尿病3个适应证 <input type="checkbox"/> 4分 药品说明书中有心力衰竭、2型糖尿病2个适应证 <input type="checkbox"/> 3分 药品说明书中仅有2型糖尿病1个适应证
指南推荐(12分)	<input type="checkbox"/> 3分 射血分数降低的心力衰竭(HFrEF):①权威指南I级推荐(A级证据为3分;B级证据为2分;C级证据及其他为1分);②权威指南II级推荐(A级证据为2分;B级证据为1.5分;C级证据及其他为0.5分) <input type="checkbox"/> 3分 射血分数轻度降低的心力衰竭(HFmrEF):①权威指南I级推荐(A级证据为3分;B级证据为2分;C级证据及其他为1分);②权威指南II级推荐(A级证据为2分;B级证据为1.5分;C级证据及其他为0.5分) <input type="checkbox"/> 3分 射血分数保留的心力衰竭(HFpEF):①权威指南I级推荐(A级证据为3分;B级证据为2分;C级证据及其他为1分);②权威指南II级推荐(A级证据为2分;B级证据为1.5分;C级证据及其他为0.5分) <input type="checkbox"/> 3分 心力衰竭合并症:①权威指南I级推荐(A级证据为3分;B级证据为2分;C级证据及其他为1分);②权威指南II级推荐(A级证据为2分;B级证据为1.5分;C级证据及其他为0.5分)
临床疗效(11分)	<input type="checkbox"/> 7分 以心力衰竭住院风险为疗效终点指标评分 <input type="checkbox"/> 4分 以心血管死亡风险为疗效终点指标评分

续表 1

指标体系及权重系数	细则(指标信息和数据来源)
三、安全性(25分)	
重要不良反应(多选)(8分)	<input type="checkbox"/> 2分 酮酸中毒 <input type="checkbox"/> 1分 生殖器真菌感染 <input type="checkbox"/> 1分 低血压 <input type="checkbox"/> 1分 尿路感染 <input type="checkbox"/> 1分 肾功能损伤 <input type="checkbox"/> 1分 会阴部坏死性筋膜炎(Fournier's 坏疽) <input type="checkbox"/> 1分 骨折、下肢截肢
特殊人群(可多选)(11分)	<input type="checkbox"/> 2分 儿童可用(均可用为2分;3个月以上可用为1.9分;6个月以上可用为1.8分;9个月以上可用为1.7分;1岁以上可用为1.6分;2岁以上可用为1.5分;3岁以上可用为1.4分;4岁以上可用为1.3分;5岁以上可用为1.2分;6岁以上可用为1.1分;7岁以上可用为1.0分;8岁以上可用为0.9分;9岁以上可用为0.8分;10岁以上可用为0.7分;11岁以上可用为0.6分;12岁以上可用为0.5分) <input type="checkbox"/> 1分 老人可用(可用为1分;慎用为0.5分) <input type="checkbox"/> 1分 妊娠期妇女可用(妊娠早期可用为1分;妊娠中期可用为0.8分;妊娠晚期可用为0.5分) <input type="checkbox"/> 1分 哺乳期妇女可用(可用为1分;慎用为0.5分) <input type="checkbox"/> 3分 肝功能异常可用(重度可用为3分;中度可用为2分;轻度可用为1分) <input type="checkbox"/> 3分 肾功能异常可用(重度可用为3分;中度可用为2分;轻度可用为1分)
药物相互作用所致不良反应(3分)	<input type="checkbox"/> 3分 无需调整用药剂量 <input type="checkbox"/> 2分 需要调整用药剂量 <input type="checkbox"/> 1分 禁止在同一时段使用
其他(可多选)(3分)	<input type="checkbox"/> 1分 不良反应均为可逆性 <input type="checkbox"/> 1分 无致畸、致癌 <input type="checkbox"/> 1分 无特别用药警示
四、经济性(10分)	
日均治疗费用(10分)	<input type="checkbox"/> 10分 评价方法:日均治疗费用最低的药品为10分,评价药品评分=最低日均治疗费用/评价药品日均治疗费用×10
五、其他属性(9分)	
国家医保(3分)	<input type="checkbox"/> 3分 国家医保甲类,没有支付限制条件 <input type="checkbox"/> 2.5分 国家医保甲类,有支付限制条件 <input type="checkbox"/> 2分 国家医保乙类,没有支付限制条件 <input type="checkbox"/> 1.5分 国家医保乙类,有支付限制条件
国家基本药物(3分)	<input type="checkbox"/> 1分 不在国家医保目录中 <input type="checkbox"/> 3分 国家基本药物,没有△要求 <input type="checkbox"/> 2分 国家基本药物,有△要求 <input type="checkbox"/> 1分 不在国家基本药物目录
国家集中带量采购药品(1分)	<input type="checkbox"/> 1分 国家集中带量采购中选药品
生产企业状况(1分)	<input type="checkbox"/> 1分 世界销量前50位的制药企业/我国工业和信息化部医药工业百强企业(世界销量前50位的制药企业:1—10名为1分,11—20名为0.8分,21—30名为0.6分,31—40名为0.4分,41—50名为0.2分;我国工业和信息化部医药工业百强企业:1—20名为1分,21—40名为0.8分,41—60名为0.6分,61—80名为0.4分,81—100名为0.2分)
全球使用情况(1分)	<input type="checkbox"/> 1分 中国、美国、欧洲、日本均已上市 <input type="checkbox"/> 0.5分 国内外均有销售
六、可及性(6分)	
医疗机构配备率(3分)	<input type="checkbox"/> 3分 地区医疗机构配备率(三级医疗机构配备率)
药品短缺情况(3分)	<input type="checkbox"/> 3分 地区药品短缺情况(近三年三级医疗机构短缺情况)

注:“△”表示药品应在具备相应处方资质的医师或在专科医师指导下使用,并加强使用监测和评价。

2.2 药学特性评价结果

2.2.1 药理作用:达格列净、恩格列净、卡格列净、艾托格列净抑制 SGLT2 蛋白的半抑制浓度分别为 1.2、3.1、2.7、0.9 nmol/L,作用强度无明显差异^[7-8],均得 5 分。

2.2.2 体内过程:达格列净、恩格列净、卡格列净、艾托格列净的体内过程明确、药动学参数完整^[9],均得 5 分。

2.2.3 药剂学和使用方法:根据药品说明书,达格列净和恩格列净的主要成分和辅料均明确,各得 1 分。卡格列净和艾托格列净仅主要成分明确,各得 0.5 分。4 个评价药品的规格与包装均适宜临床应用,均得 1 分。4 个药品均为口服药品,均得 1 分;给药剂量均固定,均得 1 分;1 日给药 1 次,均得 1 分;均建议晨起后服药,均得 0.5 分。

2.2.4 贮藏条件:达格列净、恩格列净、卡格列净、艾托格列净均常温贮藏,无需遮光/避光,均得 4 分。

2.2.5 有效期:达格列净、恩格列净、艾托格列净的有效期为

36 个月,各得 1.5 分。卡格列净的有效期为 24 个月,得 1 分。

2.3 有效性评价结果

2.3.1 适应证:根据药品说明书,达格列净获批的适应证包括心力衰竭、慢性肾脏疾病、2 型糖尿病,得 5 分。恩格列净的适应证包括心力衰竭和 2 型糖尿病,得 4 分。卡格列净和艾托格列净仅有 2 型糖尿病 1 个适应证,各得 3 分。

2.3.2 指南推荐:本研究梳理了《2023 重点更新-2021 欧洲心脏病协会(ESC)指南:急性和慢性心力衰竭的诊断和治疗》^[10]、《2021 ESC 指南:急性和慢性心力衰竭的诊断和治疗》^[11]、《2022 美国心脏协会(AHA)/美国心脏病学会(ACC)/美国心力衰竭学会(HFSA):心力衰竭管理指南》^[12]中各 SGLT2 抑制剂在不同亚型心力衰竭治疗中的推荐等级和证据级别,见表 2。根据各指南推荐结果,达格列净和恩格列净的指南推荐各得 12 分,卡格列净和艾托格列净各得 9 分。

表2 心力衰竭权威指南中使用 SGLT2 抑制剂推荐意见

指南名称	推荐意见	推荐等级	证据水平
《2023 重点更新-2021 ESC 指南:急性和慢性心力衰竭的诊断和治疗》	推荐 SGLT2 抑制剂(达格列净和恩格列净)用于 HFmrEF 及 HFpEF 患者的治疗,以降低慢性心力衰竭患者的心力衰竭再住院及心血管死亡风险	I 级	A 级
	对于 2 型糖尿病合并慢性肾脏病患者,推荐使用 SGLT2 抑制剂(达格列净或恩格列净),以降低心力衰竭住院或心血管死亡风险	I 级	A 级
《2021 ESC 指南:急性和慢性心力衰竭的诊断和治疗》	推荐对 HFpEF 患者使用达格列净或恩格列净,以降低心力衰竭住院和死亡风险	I 级	A 级
《2022 AHA/ACC/HFSA:心力衰竭管理指南》	对于有症状的慢性 HFpEF 患者,无论是否存在 2 型糖尿病,均推荐使用 SGLT2 抑制剂,以降低心力衰竭住院和心血管死亡率	I 级	A 级
	在 HFmrEF 患者中,SGLT2 抑制剂有助于降低心力衰竭患者住院率和心血管死亡率	II a 级	B-R 级
	在 HFpEF 患者中,SGLT2 抑制剂有助于降低心力衰竭住院率和心血管死亡率	II a 级	B-R 级
	在心力衰竭合并 2 型糖尿病患者中,推荐使用 SGLT2 抑制剂控制高血糖并降低心力衰竭相关的发病率和死亡率	I 级	A 级

2.3.3 临床疗效:EMPA-REG OUTCOME^[13]、CANVAS^[14]、DECLARE^[15]和 VERTIS CV^[16]研究均以心血管死亡和因心力衰竭住院为主要临床终点,评价了 SGLT2 抑制剂在糖尿病患者中的心血管结局获益。研究结果显示,SGLT2 抑制剂的心血管总体获益主要来自心力衰竭住院风险的降低。4 项研究结果分别显示,恩格列净可显著降低心血管死亡风险,卡格列净有降低心血管死亡的趋势,但与安慰剂组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);而达格列净和艾托格列净则不能降低心血管死亡风险。

正由于 SGLT2 抑制剂在上述 4 项研究中表现出的可降低糖尿病患者因心力衰竭住院或心血管死亡风险的效果,研究转向了探讨其在心力衰竭治疗领域中的作用。多项研究考察了达格列净和恩格列净对心力衰竭患者(无论是否合并糖尿病)的影响。DAPA-HF 研究结果显示,与安慰剂相比,达格列净可将心血管死亡风险降低 18%,心力衰竭住院风险降低 30%^[17]。EMPEROR-Reduced 研究发现,恩格列净可将心力衰竭住院风险降低 31%;尽管恩格列净将心血管死亡风险降低 8%,但与安慰剂的差异并无统计学意义($P>0.05$)^[18]。除此之外,多项

研究分别考察了恩格列净和达格列净对射血分数 $>40\%$ 的心力衰竭患者心血管结局的影响。DELIVER 研究结果显示,达格列净在降低心血管死亡或心力衰竭事件的主要复合终点发生率方面优于安慰剂^[19]。EMPEROR-Preserved 研究是一项关于恩格列净对 HFpEF 成人患者心血管死亡或心力衰竭住院影响的临床试验,结果显示,恩格列净较安慰剂显著降低了心血管死亡或心力衰竭住院复合终点事件发生率^[20]。

根据上述结果,经临床及药学专家多轮讨论并采用德尔菲法进行赋分,最终达格列净、恩格列净临床疗效评分为 10 分,卡格列净、艾托格列净则为 8 分。

2.4 安全性

2.4.1 重点关注的不良反应:本研究采用药物警戒研究中的比例失衡方法,通过对美国 FAERS 数据库进行信号挖掘,计算各评价药品与酮症酸中毒、生殖器真菌感染、尿路感染、肾功能损伤、骨折与下肢截肢、低血压、会阴部坏死性筋膜炎相关的 ROR 值,结果见表 3。根据比例失衡研究结果,经各专家讨论及德尔菲法赋分后,最终达格列净、恩格列净、卡格列净及艾托格列净的不良反属性质得分分别为 5.2、4.4、4.2 及 6.2 分。

表3 各评价药品与重点关注的不良反应相关的比例失衡分析结果

不良反应名称	ROR(95%CI)			
	达格列净	恩格列净	卡格列净	艾托格列净
酮症酸中毒	105.34(101.57~109.25)	140.61(136.41~144.94)	131.79(127.58~136.13)	49.89(39.38~63.20)
生殖器真菌感染	39.73(29.85~52.86)	43.94(34.6~55.64)	321.98(276.45~375.02)	228.97(122.21~429.00)
低血压	2.10(1.93~2.28)	1.72(1.60~1.86)	0.92(0.82~1.03)	1.12(0.60~2.09)
尿路感染	3.52(3.32~3.73)	3.13(2.97~3.30)	3.50(3.32~3.70)	4.70(3.53~6.25)
肾功能损伤	2.46(2.31~2.63)	1.80(1.69~1.92)	6.29(6.05~6.54)	1.16(0.70~1.94)
会阴部坏死性筋膜炎	139.35(124.38~156.13)	291.16(264.86~320.07)	89.70(79.38~101.38)	105.40(59.52~186.67)
骨折、下肢截肢	0.94(0.85~1.04)	1.10(1.02~1.19)	10.01(9.70~10.34)	0.65(0.34~1.25)

2.4.2 特殊人群:达格列净、恩格列净、卡格列净、艾托格列净在 18 岁以下儿童中的安全性与疗效均尚未确定,且都不建议用于妊娠及哺乳期妇女,以上 3 项评分均为 0 分。4 个评价药品均可用于老人,均得 1 分。对于轻、中、重度肝功能受损患者,达格列净无需调整剂量,得 3 分;由于在重度肝损伤患者中的治疗经验有限,重度肝损伤患者不推荐使用恩格列净、卡格列净、艾托格列净,上述 3 药各得 2 分。达格列净、恩格列净、卡格列净均不建议用于重度肾损伤患者,各得 2 分;当估算肾小球滤过率持续 $<60\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$ 时,不建议使用艾托格列净,得 1 分。达格列净、恩格列净、艾托格列净不具有临床意义的需要调整剂量的药物相互作用,各得 3 分;而卡格列净与尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶诱导剂(如利福平、苯妥英、苯巴

比妥和利托那韦)联合应用时,可能需要增加给药剂量,得 2 分。4 个评价药品的不良反应均部分可逆,均得 0.5 分。临床上虽无 SGLT2 抑制剂致畸、致癌等相关报道,但药品说明书中的动物实验数据显示大剂量使用时有致畸、致癌的可能,故均得 0.5 分。参考国家药品监督管理局药品不良反应中心发布的药物警戒信息,达格列净、恩格列净、卡格列净和艾托格列净都有黑框警示^[21-22],均得 0 分。

2.5 经济性

按治疗心力衰竭的剂量计算,达格列净 10 mg 的日均治疗费用为 4.36 元,得 7.94 分;恩格列净 10 mg 的日均治疗费用为 4.24 元,得 8.16 分;卡格列净 100 mg 的日均治疗费用为 4.08 元,得 8.48 分;艾托格列净 5 mg 的日均治疗费用为

3.46元,得10分。

2.6 其他属性

2.6.1 国家医保:达格列净、恩格列净、卡格列净为国家医保乙类药品,没有支付限制条件,各得2分。艾托格列净为国家医保谈判药品,限二线用药,得1.5分。

2.6.2 国家基本药物:达格列净为国家基本药物,没有△要求,得3分。恩格列净、卡格列净和艾托格列净不在国家基本药物目录内,各得1分。

2.6.3 国家集中采购药品:4个评价药品均非国家集中采购药品,均得0分。

2.6.4 生产企业状况:达格列净、卡格列净、艾托格列净的生产企业均为世界销量前10位制药企业(美国《制药经理人》杂志,2023年),各得1分。恩格列净的生产企业为世界销量第16位的制药企业(美国《制药经理人》杂志,2023年),得0.8分。

2.6.5 全球使用情况:评价的4个原研SGLT2抑制剂均已在中国、美国、欧洲上市,均得0.5分。

2.7 可及性

达格列净、恩格列净地区三级医院配备率为40%~60%,各得2.5分。卡格列净、艾托格列净的配备率为20%,各得2分。4个评价药品近3年均未出现过短缺现象,均得3分。

2.8 评价结果汇总

综合以上6个维度评分结果,对各维度评价结果加权后的整体得分按分值由高至低排序,依次为达格列净、恩格列净、艾托格列净、卡格列净,见表4、图1。

表4 4个SGLT2抑制剂治疗心力衰竭的临床综合评价结果(分)

评价维度	达格列净	恩格列净	艾托格列净	卡格列净
药学特性	21.00	21.00	20.50	20.00
有效性	27.00	26.00	20.00	20.00
安全性	15.20	13.40	14.20	12.20
经济性	7.94	8.16	10.00	8.48
其他属性	6.50	4.30	4.00	4.50
可及性	5.50	5.50	5.00	5.00
合计	83.14	78.36	73.70	70.18

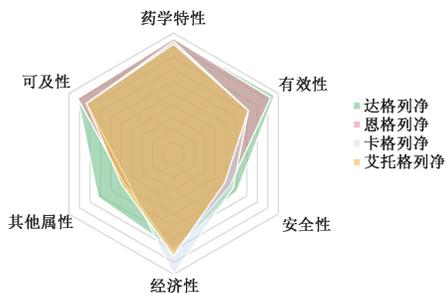


图1 4个SGLT2抑制剂治疗心力衰竭的临床综合评价各维度得分雷达图

3 讨论

心力衰竭是心血管疾病的终末期,由于其病情复杂、预后差,已成为全球重要的公共卫生问题之一。近年来,一系列关于心血管安全性的临床试验发现,SGLT2抑制剂可以减少主要

不良心血管事件,且对于未合并糖尿病的心力衰竭患者同样有保护作用,已成为心力衰竭治疗的主要药物之一^[2]。但不同研究的结果间尚存在一定差异,指南对不同SGLT2抑制剂在不同亚型心力衰竭中的治疗推荐也不尽相同^[10-11,23]。本研究充分融合多种知识体系,构建了系统、客观的SGLT2抑制剂治疗心力衰竭的临床综合评价体系。同时,综合利用各种技术工具,结合德尔菲法,对SGLT2抑制剂治疗心力衰竭的各维度进行评价实践赋分。

研究表明,达格列净、恩格列净、卡格列净、艾托格列净在药学特性上无显著差异。有效性方面,达格列净、恩格列净优于卡格列净和艾托格列净。根据基于真实世界的药物警戒研究结果,安全性方面较有优势的是达格列净和艾托格列净。在4个评价药品中,艾托格列净的日均治疗费用最低,具有显著的经济性优势。此外,达格列净在其他属性与可及性上均较优于其他药物。对各维度的评价结果加权综合分析后可发现,达格列净和恩格列净在心力衰竭的治疗中具有整体优势。在心力衰竭临床实践过程中,可参考本评价体系及结果,根据不同维度及加权后的整体优势,合理选用SGLT2抑制剂。

本研究依然具有一定的局限性。SGLT2抑制剂在心血管方面的有效性近几年才逐渐被发现,有关循证医学的证据还不够全面,本研究仅针对目前的证据进行综合评价,未来随着相关循证医学证据不断发展,该研究结果需要进一步完善。同时,该评价体系也应随着医保政策、药品价格等维度的变动不断更新,动态调整,为SGLT2抑制剂在心力衰竭治疗中的合理应用保驾护航。

(致谢:感谢厦门大学附属心血管病医院的临床专家在有效性和安全性维度评价体系构建和实践方面给予的专业支持)

参考文献

- [1] 《中国心血管健康与疾病报告》编写组.《中国心血管健康与疾病报告2020》要点解读[J].中国心血管杂志,2021,26(3):209-218.
- [2] VADUGANATHAN M, DOCHERTY K F, CLAGGETT B L, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials [J]. Lancet, 2022, 400(10354): 757-767.
- [3] JARCHO J A. More evidence for SGLT2 inhibitors in heart failure [J]. N Engl J Med, 2020, 383(15): 1481-1482.
- [4] 国家卫生健康委员会药物政策与基本药物制度司.国家卫生健康委办公厅关于规范开展药品临床综合评价工作的通知:国卫办药政发[2021]16号[EB/OL].(2021-07-28)[2023-10-25].<http://www.nhc.gov.cn/yaoszs/s2908/202107/532e20800a47415d84adf3797b0f4869.shtml>.
- [5] 国家卫生健康委卫生发展研究中心.关于心血管病、抗肿瘤、儿童药品临床综合评价技术指南公开征求意见的公告[EB/OL].(2021-12-31)[2023-10-25].<http://cnhdrc.cn/nhei/zmf/202112/9e3350a54d2ea4c3ab9a0237ee4eab9f0.shtml>.
- [6] 赵志刚,董占军,刘建平.中国医疗机构药品评价与遴选快速指南(第二版)[J].医药导报,2023,42(4):447-456.

(下转第994页)