

达格列净治疗慢性心力衰竭的快速卫生技术评估

魏安华, 王璐, 曾露, 贡雪芹, 刘东

华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部 (武汉 430033)

【摘要】目的 快速评价达格列净治疗慢性心力衰竭 (CHF) 的有效性、安全性和经济性, 为临床药物选择和决策提供循证依据。**方法** 计算机检索 PubMed、Embase、Web of Science、The Cochrane Library、CNKI 和 WanFang Data 数据库, 同时检索相关卫生技术评估 (HTA) 网站和数据库, 搜集达格列净治疗 CHF 的高质量临床证据、经济学评价文献, 检索时限均为从建库至 2022 年 7 月 24 日。2 名评价者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的质量后, 对结果进行定性描述与分析。**结果** 共纳入文献 17 篇, 其中系统评价 /Meta 分析 6 篇、药物经济学研究 11 篇。有效性分析结果显示, 相比于安慰剂, 达格列净可降低 CHF 患者的全因死亡率、心血管死亡和心力衰竭再入院率等结局指标 ($P < 0.05$), 而对实验室指标 (如左室射血分数和 N-端脑利钠肽前体) 影响的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。安全性分析显示, 达格列净不增加严重不良事件、低血糖、容量衰竭、尿路感染和肾功能损伤的发生风险 ($P > 0.05$), 且能改善代谢性指标, 如收缩压和体重 ($P < 0.05$)。间接比较分析显示, 不同钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂 (SGLT2i) 之间有效性和安全性均未见明显区别。经济性分析结果显示, 虽然不同国家或地区不同支付方的意愿支付阈值不同, 但达格列净普遍具有成本-效果优势。**结论** 达格列净治疗 CHF 具有良好的有效性、安全性和经济性, 但目前尚缺乏 SGLT2i 之间头对头直接比较的临床研究和评价分析。

【关键词】 达格列净; 慢性心力衰竭; 有效性; 安全性; 经济性; 快速卫生技术评估

Dapagliflozin in the treatment of chronic heart failure: a rapid health technology assessment

An-Hua WEI, Lu WANG, Lu ZENG, Xue-Peng GONG, Dong LIU

Department of Pharmacy, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430033, China

Corresponding author: Dong LIU, Email: ld_2069@163.com

【Abstract】Objective To evaluate the effectiveness, safety and economy of dapagliflozin in chronic heart failure (CHF) using rapid health technology assessment to provide an evidence-based basis for clinical drug selection and decision-making. **Methods** PubMed, Embase, Web of Science, The Cochrane Library, CNKI, WanFang Data and the Health Technology Assessment (HTA) websites and databases were systematically searched

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202305010

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (81803841)

通信作者: 刘东, 博士, 主任药师, 博士研究生导师, Email: ld_2069@163.com

to collect high-quality clinical evidence and economic evaluation literature of dapagliflozin in the treatment of CHF, from the inception to July 24, 2021. Two reviewers independently identified studies, extracted data, assessed the quality of included studies, and descriptive analyzed and summarised the results. **Results** A total of 17 literatures were included, involving 6 systematic reviews/Meta-analysis and 11 pharmacoeconomic studies. The analysis results of effectiveness showed that compared with placebo, dapagliflozin could significantly reduce the all-cause mortality, the cardiovascular mortality and the hospitalization for heart failure in patients with CHF ($P < 0.05$), while there was no significant effect on laboratory indicators such as left ventricular ejection fraction and N-telencephalic natriuretic peptide ($P > 0.05$). The analysis results of safety displayed treatment with dapagliflozin could not increase the risk of hypoglycemia, volume depletion, urinary tract infection and renal impairment ($P > 0.05$), and could improve the metabolic indicators, such as systolic blood pressure and body weight ($P < 0.05$). There was no significant difference in efficacy and safety between different sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) by the indirect comparative analysis. Considering the willingness payment threshold was different in different countries or regions and different payers, the analysis results of pharmacoeconomic studies that dapagliflozin had cost-effectiveness advantage, were consistent. **Conclusion** Dapagliflozin is an efficacious, safe and economic choice for CHF, while there is still a lack of clinical studies and evaluation analysis of head-to-head comparison between SGLT2i.

【Keywords】 Dapagliflozin; Chronic heart failure; Effectiveness; Safety; Economy; Rapid health technology assessment

钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂 (sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, SGLT2i) 属于一类新型降糖药物, 可以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, 降低血糖, 同时可改善体重、降低血压、不增加低血糖的风险, 还能降低心血管疾病的死亡率及心力衰竭再住院率、延缓肾功能恶化^[1]。目前, SGLT2i 在我国上市的品种包括达格列净、卡格列净、恩格列净、恒格列净和艾托格列净, 大量研究^[1-2]已证实其对心脏和肾脏疾病患者具有明显保护作用, 各类临床指南的推荐使其广泛用于临床, 其安全性也越来越受关注, 包括泌尿和生殖系统感染、糖尿病酮症酸中毒等。2021 年 2 月, 达格列净治疗慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 的适应证在中国获批, 目前已被国内外指南推荐作为 CHF 患者的一线治疗方案, 可延缓疾病进程和降低入院率^[2-3]。虽然, 达格列净对于 CHF 患者具有极大的应用价值, 但由于该药价格相对昂贵, 且临床适应证逐渐扩大并被广泛应用, 因此急需从有效性、安全性和经济性等方面综合评估药物的实际价值。本文基于快速卫生技术评估 (rapid

health technology assessment, rHTA) 方法, 评价达格列净治疗 CHF 患者的安全性、有效性和经济性, 以期为临床选择治疗药物以及医疗机构遴选新药提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准: ①研究对象为 CHF 患者; ②干预措施: 干预组患者给予达格列净药物治疗; 对照组患者给予安慰剂或其他 SGLT2i 单药或联合其他常规药物治疗; 剂量、疗程和给药途径均不限; ③结局指标至少含下列指标中的一项: 有效性指标包括全因死亡率、复合结局 (心力衰竭再入院率合并心血管死亡) 风险、心血管死亡风险、心力衰竭再入院率、左室射血分数、N-端脑利钠肽前体 (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP); 安全性指标包括严重不良事件 (serious adverse events, SAEs) 发生率、低血糖发生率、容量衰竭发生率、尿路感染发生率、肾功能损伤发生率、收缩压下降水平、体重减轻水平、糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin, HbA1c) 变

化水平；经济性指标包括最小成本、增量成本-效用比 (incremental cost-utility ratio, ICUR) 或增量成本-效果比 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER)；④研究类型包括卫生技术评估 (HTA) 报告、系统评价/Meta 分析和药物经济学研究。药物经济性评价纳入评价达格列净对比安慰剂或其他阳性对照药的经济学研究。

排除标准：①重复发表的文献；②数据缺乏或无法获取全文的文献；③非中文、英文文献；④会议摘要。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Web of Science、The Cochrane Library、CNKI 和 WanFang Data 数据库，同时检索相关 HTA 网站和数据库，搜集公开发表的达格列净治疗 CHF 的 HTA 报告、系统评价/Meta 分析以及药物经济学研究的相关文献。检索时限均为从建库至 2022 年 7 月 24 日。英文检索包括：sodium-glucose linked transporter 2 inhibitors、dapagliflozin、systematic review、meta-analysis、economic、cost 和 SGLT2i；中文检索词包括：达格列净、系统评价、Meta 分析、荟萃分析、成本、费用等。以 PubMed 数据库为例，具体检索策略见框 1。

```
#1 "meta-analysis" [Publication Type] OR "meta analysis"
[Title/Abstract] OR "meta analysis" [MeSH Terms] OR
"review" [Publication Type] OR "search*" [Title/Abstract])
#2 "heart failure" OR "cardiac failure" OR "heart
decompensation" OR "myocardial failure" OR "congestive
heart failure"
#3 "dapagliflozin" [MeSH Term] OR "forxiga" OR
"BMS*512148" OR "2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorop-
henyl)-6-hydroxymethyltetrahyd-ro-2H-pyran-3,4,5-triol"
#4 #1 AND #2 AND #3
```

框1 PubMed检索策略

Box 1. Search strategy of PubMed

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名评价者独立筛选文献、提取资料和数据，并交叉核对。如遇分歧，通过讨论或咨询第 3 位评价者解决。按预先设计的资料提取表提取资料和数据，包括纳入研究人群、样本量、干预措施、对照措施、结局指标和结论等。

1.4 文献质量评价与证据合成

由 2 名研究者独立评价纳入研究的质量。系

统评价/Meta 分析采用 AMSTAR II 量表^[5] 进行评价；药物经济学研究采用 CHEERS 量表^[6] 进行评价。根据纳入研究的类型，采用描述性分析方式对研究结论进行分类汇总和总结。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检后获得 943 篇文献，经逐层筛选后，最终纳入 17 篇文献^[7-23]，其中系统评价/Meta 分析 6 篇^[7-12]、药物经济学研究 11 篇^[13-23]。文献筛选流程见图 1。

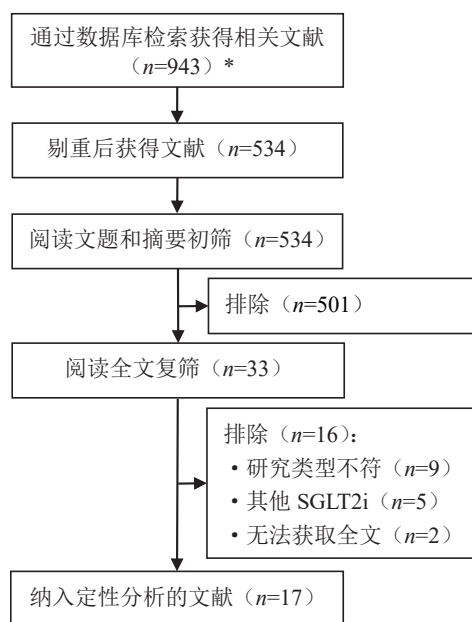


图1 文献筛选流程图

Figure 1. Flow chart of literature screening

注：*所检索的数据库及检出文献数具体如下：PubMed (n=337)、Embase (n=267)、Web of Science (n=267)、The Cochrane Library (n=5)、CNKI (n=29)、WanFang Data (n=38)

2.2 纳入文献的基本特征

共 6 篇系统评价/Meta 分析^[7-12] 比较达格列净与安慰剂或其他 SGLT2i 的有效性和安全性，涉及 3 篇 Meta 和 3 篇网状 Meta 分析；未纳入 SGLT2i 治疗 CHF 患者的 HTA 报告；共 11 篇经济学研究^[13-23] 比较达格列净联合 CHF 标准治疗方案，与标准治疗方案的经济性评估，具体纳入的系统评价/Meta 分析和药物经济学研究的基本特征见表 1、表 2。

2.3 纳入文献的质量评价

Meta 分析的质量评价结果见表 3，纳入的 Meta 分析总体质量较好，部分文献在关键“条目②”存在缺陷，该条目要求作者在陈述系统评价前事

表1 纳入系统评价/Meta分析的基本特征

Table 1. General characteristics of included systematic review/Meta-analysis

纳入研究	纳入研究类型	分析类型	纳入研究数量	研究对象	纳入患者数 (达格列净组)	干预措施 vs. 对照措施	结局指标
Cai 2021 ^[7]	RCT	Meta	9	HFrEF、HFrEF/ HFmrEF合并T2DM	6 278 (3 125)	达格列净 vs. 安慰剂	②③④⑤ ⑥⑧⑨⑩
Egolum 2022 ^[8]	RCT	Meta	2	HFrEF	5 414 (2 691)	达格列净 vs. 安慰剂	①③
Zheng 2021 ^[9]	RCT	Meta	4	合并或不合并 T2DM的CHF	6 738 (3 375)	达格列净 vs. 安慰剂	①③④⑦⑧ ⑨⑪⑫⑬⑭
Teo 2021 ^[10]	RCT	网状 Meta	13	CHF	-	恩格列净 vs. 达格列 净 vs. 安慰剂	①②③④ ⑪⑫⑬
Täger 2022 ^[11]	RCT	网状 Meta	22	CHF	-	达格列净 vs. 安慰剂 vs. 其他SGLT2i	②
武锋超 2022 ^[12]	RCT	网状 Meta	16	CHF	-	达格列净 vs. 安慰剂 vs. 其他SGLT2i	①②③④⑦

注: RCT: 随机对照试验; CHF: 慢性心力衰竭; HFrEF: 左室射血分数降低的心力衰竭; HFmrEF: 左室射血分数中间值的心力衰竭; T2DM: 2型糖尿病; ①全因死亡率; ②复合结局(因心力衰竭再入院合并心血管死亡)风险; ③心血管死亡风险; ④因心力衰竭再入院率; ⑤左室射血分数; ⑥ NT-proBNP; ⑦ SAEs发生率; ⑧低血糖发生率; ⑨容量衰竭发生率; ⑩尿路感染发生率; ⑪肾功能损伤发生率; ⑫收缩压下降水平; ⑬体重减轻水平; ⑭HbA1c变化水平

表2 纳入药物经济学研究的基本特征

Table 2. General characteristics of included pharmacoeconomics research

纳入研究	国家/地区	研究方法	研究视角	货币	年限	循环周期	研究对象	干预措施 vs. 对照措施
Savira 2021 ^[13]	澳大利亚	CEA, CUA	卫生体系	澳元	终身	1年	HFrEF	达格列净联合标准治疗 vs. 标准治疗
Parizo 2021 ^[14]	美国	CEA, CUA	医疗保险支付方	美元	终身	1年	HFrEF	达格列净联合标准治疗 vs. 标准治疗
Mendoza 2021 ^[15]	菲律宾	CUA	医疗机构	菲律宾 比索	终身	1年	HFrEF	达格列净联合标准治疗 vs. 标准治疗
Liao 2021 ^[16]	中国台湾	CEA, CUA	卫生体系	美元	15年	1个月	HFrEF	达格列净联合标准治疗 vs. 标准治疗
	韩国	CUA	卫生体系	美元	15年	1个月	HFrEF	达格列净联合标准治疗 vs. 标准治疗
	澳大利亚	CUA	卫生体系	美元	15年	1个月	HFrEF	达格列净联合标准治疗 vs. 标准治疗
	日本	CUA	卫生体系	美元	15年	1个月	HFrEF	达格列净联合标准治疗 vs. 标准治疗
Yao 2020 ^[19]	新加坡	CUA	卫生体系	美元	15年	1个月	HFrEF	达格列净联合标准治疗 vs. 标准治疗
	泰国	CEA, CUA	卫生体系	泰铢	终身	1年	HFrEF	达格列净联合标准治疗 vs. 标准治疗
Isaza 2021 ^[18]	美国	CEA, CUA	医疗保险支付方	美元	终身	1年	HFrEF	达格列净联合标准治疗 vs. 标准治疗
Yao 2020 ^[19]	中国	CEA, CUA	医疗保险支付方	美元	15年	3个月	HFrEF	达格列净联合标准治疗 vs. 标准治疗

续表2

纳入研究	国家/地区	研究方法	研究视角	货币	年限	循环周期	研究对象	干预措施 vs. 对照措施
McEwan 2020 ^[20]	西班牙	CEA, CUA	医疗保险支付方	欧元	终身	1年	HFrEF	达格列净联合标准治疗 vs. 标准治疗
	德国	CEA, CUA	医疗保险支付方	欧元	终身	1年	HFrEF	达格列净联合标准治疗 vs. 标准治疗
	英国	CEA, CUA	医疗保险支付方	英镑	终身	1年	HFrEF	达格列净联合标准治疗 vs. 标准治疗
Abdelhamid 2022 ^[21]	埃及	CEA, CUA	医疗保险支付方	埃及镑	终身	1个月	HFrEF	达格列净联合标准治疗 vs. 标准治疗
Gil-Rojas 2022 ^[22]	哥伦比亚	CEA, CUA	卫生体系	美元	15年	1个月	HFrEF	达格列净联合标准治疗 vs. 标准治疗
Jiang 2021 ^[23]	中国	CUA	卫生体系	美元	10年	3个月	HFrEF	达格列净联合标准治疗 vs. 标准治疗

注: CEA: 成本-效果分析; CUA: 成本-效用分析; HFrEF: 左室射血分数降低的心力衰竭

表3 纳入系统评价/Meta分析的质量评价结果

Table 3. Quality evaluation results of included systematic review/Meta-analysis

纳入研究	条目																质量等级
	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	⑫	⑬	⑭	⑮	⑯	
Cai 2021 ^[7]	是	是	是	是	是	是	部分是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	高
Egolum 2022 ^[8]	是	部分是	否	否	是	是	否	否	否	否	是	否	是	是	否	是	低
Zheng 2021 ^[9]	是	部分是	否	部分是	是	是	部分是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	中
Teo 2021 ^[10]	是	部分是	是	部分是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	高
Täger 2022 ^[11]	是	是	是	部分是	是	是	部分是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	中
武锋超 2022 ^[12]	是	是	否	是	是	是	部分是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	高

注: ①研究问题和纳入标准是否包括了PICO? ②是否在系统评价实施前确定了系统评价的研究方法? 对于与研究方案不一致处是否进行说明? ③是否说明纳入研究的类型? ④是否采用了全面的检索策略? ⑤是否采用双人重复式文献选择? ⑥是否采用双人重复式数据提取? ⑦是否提供了排除文献清单并说明其原因? ⑧是否详细描述了纳入的研究? ⑨是否采用合适工具评估每个纳入研究的偏倚风险? ⑩报告纳入各个研究的资助来源? ⑪如进行了Meta分析, 是否使用了适当的统计方法进行结果合并分析? ⑫如进行了Meta分析, 是否考虑了纳入研究的偏倚风险对Meta分析或其他证据整合的潜在影响? ⑬讨论每个研究结果时是否考虑纳入研究的偏倚风险? ⑭是否对研究结果的任何异质性进行合理的解释和讨论? ⑮是否考虑并讨论发表偏倚对结果可能的影响? ⑯是否报告了所有潜在利益冲突的来源?

先写好研究计划并注册或发表, 部分文献在关键“条目⑦”存在不足, 仅提供文献纳排标准和理由, 未提供清单; 很多文献在“条目⑩”存在缺陷, 均未说明研究资金来源; 整体而言, 有3篇高质量、2篇中等质量和1篇低质量的Meta分析文献。药物经济学研究的质量评价结果见表4, 结果显示纳入药物经济学研究的总体质量较好。

2.4 有效性评价

2.4.1 全因死亡率

共纳入4篇系统评价/Meta分析^[8-10, 12], 包括2篇Meta和2篇网状Meta分析, 其中Egolum等^[8]和Zheng等^[9]研究结果显示, 与安慰剂相比, 达格列净可降低心力衰竭患者全因死亡率, RR值

分别为0.76[95%CI(0.57, 1), $P=0.05$]和0.83[95%CI(0.74, 0.94), $P=0.004$]。1篇网状Meta分析^[10]显示达格列净与恩格列净[HR=1.10, 95%CI(0.81, 1.49)]或卡格列净[HR=1.07, 95%CI(0.75, 1.51)]相比差异均无统计学意义, 而与安慰剂相比[HR=1.20, 95%CI(0.98, 1.48)]差异虽然也无统计学意义, 但该分析仅纳入4个RCT, 敏感性分析显示结果存在一定改变, 同时另1篇最新的网状Meta分析^[12]显示不一样的结果, 达格列净与安慰剂比较, 差异具有统计学意义[HR=0.84, 95%CI(0.74, 0.95)], 可降低CHF患者全因死亡风险, 间接比较发现, 不同SGLT2i之间的全因死亡风险差异均无统计学意义。

表4 纳入药物经济学研究的质量评价结果

Table 4. Quality evaluation results of included pharmacoeconomics research

纳入研究	条目																							
	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	⑫	⑬	⑭	⑮	⑯	⑰	⑱	⑲	⑳	㉑	㉒	㉓	㉔
Savira 2021 ^[13]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
Parizo 2021 ^[14]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
Mendoza 2021 ^[15]	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	否	是	否	是	是	是	是	是	是
Liao 2021 ^[16]	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是
Krittayaphong 2021 ^[17]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
Isaza 2021 ^[18]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
Yao 2020 ^[19]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	否	是	是	是	是	否	是	是	是	否	是	是	是	是
McEwan 2020 ^[20]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	否	是	是	是	是	是	是
Abdelhamid 2022 ^[21]	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	是	是	否	否	是	否	是	是	是	是
Gil-Rojas 2022 ^[22]	是	是	是	是	是	是	否	否	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是
Jiang 2021 ^[23]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是

注：①题目；②摘要；③背景和目的；④目标人群和亚组；⑤研究背景和地点；⑥研究角度；⑦比较对象；⑧时间范围；⑨贴现率；⑩健康结果的选择；⑪效果的测量；⑫基于偏好的结果测量和评价；⑬资源和成本的估计；⑭货币、价格日期和转换；⑮模型选择；⑯假设；⑰分析方法；⑱研究参数；⑲增量成本和结果；⑳不确定性分析；㉑异质性分析；㉒研究发现、局限性、适用性及现有情况描述；㉓资金来源；㉔利益冲突

2.4.2 复合结局风险

共纳入 4 篇系统评价 /Meta 分析^[7, 10-12]。Cai 等^[7]分析显示达格列净与安慰剂相比能改善心力衰竭患者因心力衰竭再入院合并心血管死亡的复合结局风险 [RR=0.75, 95%CI (0.68, 0.84), $P < 0.00001$]; 3 篇网状 Meta 分析^[10-12]显示相似结果, 与安慰剂相比, 达格列净能降低心力衰竭患者因心力衰竭再入院合并心血管死亡复合结局风险, 间接比较不同 SGLT2i 之间结果差异无统计学意义。武锋超等^[12]分析结果显示, 与安慰剂、艾格列净、索格列净、恩格列净、卡格列净相比, 达格列净能改善心力衰竭患者因心力衰竭再入院合并心血管死亡的复合结局风险的 RR 值分别为 0.91, 1.01, 1.03, 0.92 和 0.78, 累积排序概率图下面积 (SUCRA) 值排序依次为恩格列净 (75.2)、索格列净 (67.7)、达格列净 (66.4)、卡格列净 (44.6)、艾格列净 (40.2)。

2.4.3 心血管死亡风险

共纳入 5 篇系统评价 /Meta 分析^[7-10, 12]。Egolum 等^[8]仅纳入 DAPA-HF 和 DECLARE-TIMI 58 研究, Meta 分析结果显示, 与安慰剂相比, 达格列净未能降低心血管死亡风险 [RR =0.75, 95%CI (0.55, 1.02), $P=0.07$], 但近期 Cai 等^[7] [RR=0.72, 95%CI (0.63, 0.83), $P < 0.00001$] 和 Zheng 等^[9] [RR =0.86, 95%CI (0.74, 0.99), $P=0.03$] 的分析结果相似, 显示达格列净与安慰剂

相比可降低慢性心力衰竭患者心血管死亡风险。通过网状 Meta 分析进一步比较不同 SGLT2i 之间的差异, Yao 等^[10]分析结果显示, 达格列净与安慰剂相比, 差异有统计学意义 [HR=1.22, 95%CI (1.02, 1.45)], 而与恩格列净相比, 差异无统计学意义 [HR=1.08, 95%CI (0.84, 1.40)]。武锋超等^[12]分析结果显示, 达格列净与安慰剂相比可降低心血管死亡风险 [RR=0.86, 95%CI (0.74, 0.99)], 与艾格列净 [RR=0.91, 95%CI (0.66, 1.26)], 索格列净 [RR=0.97, 95%CI (0.66, 1.43)], 恩格列净 [RR=0.94, 95%CI (0.74, 1.19)] 等比较, 差异均无统计学意义。

2.4.4 心力衰竭再入院率

共纳入 4 篇系统评价 /Meta 分析^[7, 9-10, 12]。Cai 等^[7]分析结果显示, 达格列净与安慰剂相比可降低因心力衰竭再入院风险 [RR=0.80, 95%CI (0.63, 0.93), $P=0.004$], 相似结果可见于 Zheng 等^[9]研究 [RR=0.72, 95%CI (0.63, 0.82), $P < 0.00001$]; 2 篇网状 Meta 分析^[10, 12]结果一致, 达格列净与安慰剂相比可降低心力衰竭再住院风险, 但不同 SGLT2i 之间差异无统计学意义。武锋超等^[12]分析结果显示, 达格列净与安慰剂相比可降低因心力衰竭再入院率 [RR=0.73, 95%CI (0.64, 0.83)], 与索格列净 [RR=0.99, 95%CI (0.77, 1.27)] 和恩格列净 [RR=1.03, 95%CI (0.83, 1.26)] 相比, 差异均无统计学意义。

2.4.5 左室射血分数

共纳入1篇系统评价/Meta分析^[7],结果显示达格列净与安慰剂相比,左室射血分数变化值的差异无统计学意义[MD=0.53, 95%CI(-4.04, 5.09), $P=0.82$]。

2.4.6 NT-proBNP

共纳入1篇系统评价/Meta分析^[7],结果显示达格列净与安慰剂比较,CHF患者NT-proBNP数值的变化差异无统计学意义[SMD=-0.66, 95%CI(-1.42, 0.1), $P=0.09$]。

2.5 安全性评价

2.5.1 SAEs发生率

共纳入2篇系统评价/Meta分析^[9,12]。Zheng等^[9]分析结果显示,达格列净与安慰剂相比可以降低SAEs发生风险,差异有统计学意义[RR=0.90, 95%CI(0.84, 0.96), $P=0.002$]。武锋超等^[12]纳入研究涉及的严重不良反应包括感染、骨折、截肢、容量不足、肾脏相关不良事件、酮症酸中毒、高钾血症、低血糖、低血压、各种心脏疾病等,达格列净和安慰剂SAEs发生率为37.7%和41.4%。与安慰剂相比,达格列净SAEs发生率差异无统计学意义,不同SGLT2i之间SAEs发生率差异也无统计学意义。

2.5.2 低血糖发生率

共纳入2篇系统评价/Meta分析^[7,9]。Cai等^[7]分析结果显示,与安慰剂相比,达格列净不增加低血糖发生率[RR=0.69, 95%CI(0.34, 1.4), $P=0.30$]。Zheng等^[9]分析得到同样结果[RR=1.09, 95%CI(0.78, 1.53), $P=0.60$]。

2.5.3 容量衰竭发生率

共纳入2篇系统评价/Meta分析^[7,9]。Cai等^[7]和Zheng等^[9]分析结果均显示,与安慰剂相比,达格列净致容量衰竭发生率无统计学意义,RR值分别为1.17[95%CI(0.97, 1.41), $P=0.11$]和1.10[95%CI(0.91, 1.34), $P=0.33$]。

2.5.4 尿路感染发生率

共纳入1篇系统评价/Meta分析^[7],结果显示,与安慰剂相比,达格列净不增加尿路感染发生率[RR=0.82, 95%CI(0.43, 1.57), $P=0.55$]。

2.5.5 肾功能损伤发生率

共纳入2篇系统评价/Meta分析^[9-10]。Zheng等^[9]分析结果显示,与安慰剂相比,达格列净不增加肾功能损害发生率[RR=1.13, 95%CI(0.3, 4.26),

$P=0.86$]。1篇网状Meta分析^[10]结果显示,达格列净与恩格列净之间肾功能损害发生率差异无统计学意义[HR=0.8, 95%CI(0.44, 1.47)]。

2.5.6 收缩压下降水平

共纳入2篇系统评价/Meta分析^[9-10]。Zheng等^[9]分析结果显示,与安慰剂相比,达格列净会使心力衰竭患者平均收缩压下降,差异有统计学意义[MD=-1.00, 95%CI(-1.86, -0.15), $P=0.02$]。1篇网状Meta分析^[10]结果显示,达格列净与恩格列净相比,收缩压下降水平差异无统计学意义[MD=0.59, 95%CI(-0.78, 1.96)]。

2.5.7 体重减轻水平

共纳入2篇系统评价/Meta分析^[9-10]。Zheng等^[9]显示达格列净会使心力衰竭患者体重有所下降,差异有统计学意义[MD=-1.72, 95%CI(-3.36, -0.08), $P=0.04$]。1篇网状Meta分析^[10]结果显示达格列净与恩格列净相比,体重减轻水平的差异无统计学意义[MD=0.13, 95%CI(-1.82, 2.08)]。

2.5.8 HbA1c变化水平

共纳入1篇系统评价/Meta分析^[9],达格列净与安慰剂相比,HbA1c变化水平的差异无统计学意义[MD=-0.23, 95%CI(-0.52, 0.07), $P=0.13$]。

2.6 经济学评价

共纳入达格列净治疗CHF的经济学研究11篇。评价结果显示,大多数研究基于Markov模型,采用成本-效用分析(CUA)和成本-效果分析(CEA),从健康服务提供者或支付者角度出发进行评价,主要针对左室射血分数降低的心力衰竭患者。与标准治疗方案相比,联用达格列净可以延长质量调整生命年(quality-adjusted life-year, QALY),ICER低于意愿支付阈值,更具有成本-效果。其中2篇来自美国的经济学研究^[14,18],ICER分别83 650美元和68 300美元,如果意愿支付阈值为50 000美元,达格列净对于左室射血分数降低的心力衰竭患者而言,不具有成本-效果优势,但如果达格列净的药品价格从474美元下降到270美元(降幅43%),ICER将低于意愿支付阈值,更具有成本-效果。2021年Jiang等^[23]从公共卫生体系角度出发,评估达格列净对于中国心力衰竭患者的经济学价值,结果显示达格列净可延长患者QALYs,具有成本-效果优势。

3 讨论

达格列净是一种 SGLT2i 类新型降糖药，主要通过抑制肾脏近曲小管的 S1 段的 SGLT 2 受体，从而减少肾脏对葡萄糖的重吸收，增加尿液中葡萄糖的排泄而降低血糖浓度^[21]。达格列净于 2017 年 3 月在中国上市，首批适应证为单用或联合其他降糖药物治疗成人 2 型糖尿病，随后一系列大型临床研究均显示 SGLT2i 能带给糖尿病患者心血管及肾脏获益，如评价恩格列净的 EMPA-REG OUTCOME 研究^[24]、卡格列净的 CREDENCE 研究^[25]、达格列净的 DECLARE-TIMI 58 研究^[26]等。2019 年 DAPA-HF III 期临床试验显示达格列净能给心力衰竭患者带来获益，降低心力衰竭患者的住院和死亡风险^[27]。2021 年 2 月，达格列净成为中国首个获批 CHF 适应证的 SGLT2i，适应证为成人射血分数降低型心力衰竭（HF_rEF，美国纽约心脏病学会心功能分级 II~IV 级），推荐成人起始剂量和目标剂量均为口服 10 mg，每日 1 次。目前达格列净已被国内外指南推荐为 HF_rEF 患者的一线治疗药物^[2-3]。根据本研究结果，达格列净与安慰剂相比可降低患者的全因死亡率、心血管死亡风险和心力衰竭再入院率等结局指标，不增加严重不良事件、低血糖、容量衰竭、尿路感染和肾功能损伤的发生风险，且能改善代谢性指标，如收缩压和体重，但对于部分实验室指标如左室射血分数和 NT-proBNP 的影响，目前尚无差异性。针对 HF_pEF 患者，临床可用药物十分有限，达格列净独特的作用机制及 DECLARE-TIMI 58 研究和 DAPA-CKD 研究结果显示其可能对射血分数保留型心力衰竭（heart failure with preserved ejection fraction, HF_pEF）患者产生有益影响。2022 年 9 月发表的 DELIVER 研究^[28]结果显示达格列净 10 mg·d⁻¹ 可降低 HF_pEF 患者心力衰竭恶化或心血管原因死亡总风险，因此，期待达格列净给 HF_pEF 患者治疗提供新证据。2020 年至今，已有部分国家或地区开展达格列净治疗 CHF 的经济学研究，包括澳大利亚、美国、菲律宾、中国、韩国、日本、新加坡、泰国、西班牙、德国、英国、埃及、哥伦比亚等，虽然不同国家或地区不同支付方的意愿支付阈值不同，但分析结果几乎一致性认为，与 CHF 标准治疗方案相比，联用达格列净更具有成本-效果。2020 年和 2021 年中国学

者发表的研究也得到同样的结果，从中国公共卫生体系和医疗保险支付方角度，构建 15 年和 10 年 Markov 模型，在 8 573.4 美元/QALY 的意愿支付阈值下，每周期 155 美元和 59.1 美元的药品费用被认为非常具有成本-效用。在 2019 年中国医保谈判中，达格列净片从国际价格每片 7~8 元，下降 60.7%，以全球最低价 4.36 元/片进入中国医保目录，在心力衰竭患者年治疗费用低至 1 591.4 元的情况下，其经济性将进一步得到体现。综合而言，达格列净联合标准治疗方案治疗 CHF 具有良好的有效性、安全性和经济性。网状 Meta 分析间接比较显示不同 SGLT2i 之间有效性和安全性未见明显区别，而经济学评估分析均基于安慰剂，尚未开展 SGLT2i 之间的经济学评价，因此有待开展 SGLT2i 之间头对头的直接临床研究和评价。

rHTA 是指在较短时间内对药品等卫生技术的特性、临床有效性、安全性、经济性和社会属性进行全面系统的评价，为相关决策者提供合理选择卫生技术的科学信息和决策依据^[29-30]。目前，国内外卫生行政部门和医疗机构已逐步将 rHTA 应用于药品等卫生技术的准入、支付与引进的决策过程中。本研究基于 rHTA 评估方法，结果明确达格列净在 CHF 患者中具有良好的有效性、安全性和经济性，可为医疗机构新药遴选和临床药物决策提供循证依据。本研究仍存在一定的局限性，包括：①简化的 rHTA 评估方法，仅对纳入研究做定性描述性分析；②检索纳入文献的语言标准仅限于中文和英文；③纳入 1 篇低质量文献，虽然该文献结果与高质量的 Meta 分析结论保持一致。因此，上述结论尚需要更多高质量研究证据予以确证。

参考文献

- 1 Ingelfinger JR, Rosen CJ. Clinical credence-SGLT2 inhibitors, diabetes, and chronic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(24): 2371-2373. DOI: 10.1056/NEJMe1904740.
- 2 《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》工作组. 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]. *中华循环杂志*, 2020, 35(3): 231-238. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2020.03.002.

- 3 ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure[J]. *J Card Fail*, 2022, 28(5): e1–e167. DOI: 10.1016/j.cardfail.2022.02.010.
- 4 Hailey D. Toward transparency in health technology assessment: a checklist for HTA reports[J]. *Int J Technol Assess Health Care*, 2003, 19(1): 1–7. DOI: 10.1017/s0266462303000011.
- 5 Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both[J]. *BMJ*, 2017, 358: j4008. DOI: 10.1136/bmj.j4008.
- 6 Husereau D, Drummond M, Petrou S, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—explanation and elaboration: a report of the ISPOR health economic evaluation publication guidelines good reporting practices task force[J]. *Value Health*, 2013, 16(2): 231–250. DOI:10.1016/j.jval.2013.02.002.
- 7 Cai RP, Xu YL, Su Q. Dapagliflozin in patients with chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cardiol Res Pract*, 2021, 2021: 6657380. DOI: 10.1155/2021/6657380.
- 8 Egolom UO, Cates DW, McGraw-Senat C, et al. Impact of dapagliflozin on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analysis[J]. *Am J Ther*, 2022, 29(5): e578–e579. DOI: 10.1097/MJT.0000000000001354.
- 9 Zheng XD, Qu Q, Jiang XY, et al. Effects of dapagliflozin on cardiovascular events, death, and safety outcomes in patients with heart failure: a meta-analysis[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2021, 21(3): 321–330. DOI:10.1007/s40256-020-00441-x.
- 10 Teo YH, Yoong CSY, Syn NL, et al. Comparing the clinical outcomes across different sodium/glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors in heart failure patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2021, 77(10): 1453–1464. DOI:10.1007/s00228-021-03147-4.
- 11 Täger T, Frankenstein L, Atar D, et al. Influence of receptor selectivity on benefits from SGLT2 inhibitors in patients with heart failure: a systematic review and head-to-head comparative efficacy network meta-analysis[J]. *Clin Res Cardiol*, 2022, 111(4): 428–439. DOI:10.1007/s00392-021-01913-z.
- 12 武锋超, 马兰虎, 蓝庆肃, 等. SGLT2 抑制剂治疗心力衰竭的有效性和安全性的网状 Meta 分析 [J]. *中国循证医学杂志*, 2022, 22(3): 291–298. [Wu FC, Ma LH, Lan QS, et al. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors for heart failure: a network meta-analysis[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*, 2022, 22(3): 291–298.] DOI: 10.7507/1672-2531.202110075.
- 13 Savira F, Wang BH, Kompa AR, et al. Cost-effectiveness of dapagliflozin in chronic heart failure: an analysis from the Australian healthcare perspective[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2021, 28(9): 975–982. DOI: 10.1177/2047487320938272.
- 14 Parizo JT, Goldhaber-Fiebert JD, Salomon JA, et al. Cost-effectiveness of dapagliflozin for treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction[J]. *JAMA Cardiol*, 2021, 6(8): 926–935. DOI:10.1001/jamacardio.2021.1437.
- 15 Mendoza VL, Tumanan-Mendoza BA, Punzalan FER. Cost-utility analysis of add-on dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction in the Philippines[J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(6): 5132–5141. DOI: 10.1002/ehf2.13583.
- 16 Liao CT, Yang CT, Toh HS, et al. Cost-effectiveness evaluation of add-on dapagliflozin for heart failure with reduced ejection fraction from perspective of healthcare systems in Asia-Pacific region[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1): 204. DOI: 10.1186/s12933-021-01387-3.
- 17 Krittayaphong R, Permsuwan U. Cost-utility analysis of add-on dapagliflozin treatment in heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Int J Cardiol*, 2021, 322: 183–190. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.08.017.
- 18 Isaza N, Calvachi P, Raber I, et al. Cost-effectiveness of dapagliflozin for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(7): e2114501. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.14501.
- 19 Yao Y, Zhang R, An T, et al. Cost-effectiveness of adding dapagliflozin to standard treatment for heart failure with reduced ejection fraction patients in China[J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(6): 3582–3592. DOI: 10.1002/ehf2.12844.
- 20 McEwan P, Darlington O, McMurray JJV, et al. Cost-effectiveness of dapagliflozin as a treatment for heart failure with reduced ejection fraction: a multinational health-

- economic analysis of DAPA-HF[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(11): 2147–2156. DOI: 10.1002/ejhf.1978.
- 21 Abdelhamid M, Elsisy GH, Seyam A, et al. Dapagliflozin cost-effectiveness analysis in heart failure patients in Egypt[J]. *J Med Econ*, 2022, 25(1): 450–456. DOI: 10.1080/13696998.2022.2054226.
- 22 Gil-Rojas Y, Lasalvia P, García Á. Cost-utility of dapagliflozin plus standard treatment compared to standard treatment for the management of heart failure with reduced ejection fraction in Colombia[J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2022, 22(4): 655–663. DOI: 10.1080/14737167.2022.1997595.
- 23 Jiang Y, Zheng R, Sang H. Cost-effectiveness of adding SGLT2 inhibitors to standard treatment for heart failure with reduced ejection fraction patients in China[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 733681. DOI: 10.3389/fphar.2021.733681.
- 24 Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(4): 323–334. DOI: 10.1056/NEJMoa1515920.
- 25 Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(24): 2295–2306. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744.
- 26 Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(4): 347–357. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389.
- 27 McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21): 1995–2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303.
- 28 Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund P, et al. Estimated long-term benefit of dapagliflozin in patients with heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 80(19): 1775–1784. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.08.745.
- 29 李苗苗, 吴雪, 徐思敏, 等. 快速卫生技术评估的概况性综述 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(12): 3125–3135. [Li MM, Wu X, Xu SM, et al. Scoping review of rapid health technology assessment[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2022, 47(12): 3125–3135.] DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20220315.503.
- 30 魏安华, 曾露, 桂玲, 等. 马昔腾坦治疗肺动脉高压有效性、安全性和经济性的快速卫生技术评估 [J]. *中国药房*, 2022, 24(12): 2197–2203. [Wei AH, Zeng L, Gui L, et al. Effectiveness, safety and economy of macitentan in the treatment of pulmonary arterial hypertension: a rapid health technology assessment[J]. *China Pharmacist*, 2022, 24(12): 2197–2203.] DOI: 10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2021.12.011.

收稿日期: 2022 年 10 月 17 日 修回日期: 2022 年 12 月 05 日
本文编辑: 杨燕 洗静怡