

# 恩格列净治疗射血分数降低的心力衰竭的药物经济学评价<sup>△</sup>

万一鸣\*,桑海强#,董建增,贾雨晨,马慧慧,江耀辉(郑州大学第一附属医院心内科,郑州 450052)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)01-0074-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.01.13



**摘要** 目的 对恩格列净治疗射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)进行药物经济学评价,为临床合理用药和医疗卫生决策提供循证依据。方法 运用马尔可夫模型对恩格列净治疗HFrEF的方案进行成本-效果分析,评价标准治疗方案联合恩格列净(恩格列净组)与单用标准治疗方案(标准治疗组)的成本和效果。临床参数来自EMPEROR-Reduced研究,成本和健康效用值数据来自已发表的文献。模型的循环周期为1个月,模拟时间为20年。采用单因素敏感性分析和概率敏感性分析对成本-效果分析的结果进行验证。结果 恩格列净组较标准治疗组每增加1个质量调整生命年要多花费37 995.94元,低于1倍2020年中国人均国内生产总值(GDP),即72 447元。单因素敏感性分析结果显示,两组患者的稳定状态住院率是对增量成本-效果比影响最大的因素。概率敏感性分析结果显示,当支付意愿阈值(WTP)取1倍2020年中国人均GDP(72 447元)时,恩格列净组有58.8%的概率具有成本-效果优势;当WTP取3倍2020年中国人均GDP(217 341元)时,恩格列净组有63.8%的概率具有成本-效果优势。结论 采用标准治疗方案联合恩格列净治疗HFrEF较单纯采用标准治疗方案更具有成本-效果优势,但经济性概率不高。

**关键词** 恩格列净;射血分数降低的心力衰竭;成本-效果分析;药物经济学

## Pharmacoeconomic evaluation of empagliflozin in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction

WAN Yiming, SANG Haiqiang, DONG Jianzeng, JIA Yuchen, MA Huihui, JIANG Yaohui (Dept. of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To conduct the pharmacoeconomic evaluation of empagliflozin in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), and to provide evidence-based reference for rational drug use and medical and healthy decision-making. **METHODS** A Markov model was used to perform a cost-effectiveness analysis of the regimen of empagliflozin in the treatment of HFrEF, and to evaluate the cost and effectiveness of standard treatment plan plus empagliflozin (empagliflozin group) vs. standard treatment plan (standard treatment group). Clinical parameters were obtained from the EMPEROR-Reduced study; cost and utility data came from the published literatures. The cycle of the model was 1 month and the simulation time was 20 years. Single-factor sensitivity analysis and probability sensitivity analysis were performed to validate the results of cost-effectiveness analysis. **RESULTS** Compared with the standard treatment group, each additional quality-adjusted life year in the empagliflozin group cost 37 995.94 yuan more, which was less than China's 1 time GDP per capita in 2020 (72 447 yuan). The results of single factor sensitivity analysis showed that steady-state hospitalization rate of 2 groups was the most important factor affecting the incremental cost-effectiveness ratio. The results of probability sensitivity analysis showed that when the willingness-to-pay threshold (WTP) was 1 time GDP per capita in 2020 (72 447 yuan), the probability of empagliflozin group with cost-effectiveness advantage was 58.8%; when the WTP was 3 times GDP per capita in 2020 (217 341 yuan), the probability of empagliflozin group with cost-effectiveness advantage was 63.8%. **CONCLUSIONS** Compared with standard treatment plan alone, standard treatment plan plus empagliflozin is more cost-effective in the treatment of HFrEF. However, the economic probability is not high.

**KEYWORDS** empagliflozin; heart failure with reduced ejection fraction; cost-effectiveness analysis; pharmacoeconomics

心力衰竭(heart failure, HF)是全球公共卫生领域关注的一个重要问题。有调查指出,全球HF的患病率约为1.3%,并且发展中国家的患者数量多于发达国家,其

中我国有超过890万的HF患者<sup>[1-3]</sup>。有研究表明,2014年每名HF患者的年治疗费用约为2.9万元<sup>[4]</sup>,其中住院费用约占HF治疗总费用的66%<sup>[5]</sup>。由此可见,如果能够降低HF住院率,则可以节省大量的HF治疗费用,减轻全球疾病负担。

HF可以分为射血分数降低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)和射血分数保

<sup>△</sup> 基金项目:国家重点研发计划项目(No.2016YFC1301000)

\* 硕士研究生。研究方向:药物经济学、心力衰竭诊疗。E-mail: wanyiming185@163.com

# 通信作者:副教授,副主任医师,硕士生导师,博士。研究方向:药物经济学、心血管疾病诊疗。E-mail: shq669@126.com

留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)。钠-葡萄糖耦联转运体2抑制剂(sodium-glucose linked transporter 2 inhibitors, SGLT2i)本身是一种糖尿病治疗药物,但近年来随着对其研究的深入,多国最新的HF相关指南与共识均已经推荐其用于治疗HFrEF<sup>[6-7]</sup>。SGLT2i包括坎格列净、达格列净、恩格列净等上市药物。我国《慢性心力衰竭基层诊疗指南(2019年)》已推荐达格列净用于治疗HFrEF<sup>[8]</sup>。近年,Packer等<sup>[9-10]</sup>发布了恩格列净在HFrEF患者中的结局研究(EMPEROR-Reduced),结果表明:在接受标准治疗的基础上联合恩格列净,可以改善HFrEF患者的心衰结局(无论是否伴有糖尿病),尤其能显著降低因HF住院的风险。这为SGLT2i在HFrEF患者中的使用增添了新证据。

除治疗有效性外,经济效益也是医疗决策中的重要因素之一。成本-效果分析是通过量化比较不同治疗策略的治疗成本和有效性来评估药物价值的有效方法<sup>[11]</sup>。目前,在我国尚未见到关于恩格列净治疗HFrEF的药物经济学评价研究。马尔可夫(Markov)模型是用于研究系统中状态及状态转移的一种工具,在药物经济学评价中已被广泛用于长期慢性疾病的模拟。本研究运用Markov模型对恩格列净治疗HFrEF的方案进行成本-效果分析,评估恩格列净治疗HFrEF是否具有经济性,从而为临床合理用药和医疗卫生决策提供循证依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床数据

本研究从卫生体系角度,根据EMPEROR-Reduced研究数据进行分析。EMPEROR-Reduced研究共纳入了20个国家的3730例HFrEF患者(含我国患者134例),将其随机分入恩格列净组( $n=1863$ )或标准治疗组( $n=1867$ )。所有患者均接受标准HF治疗方案(包括利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素2受体阻滞剂、 $\beta$ 受体阻滞剂、血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂以及盐皮质激素受体拮抗剂);恩格列净组患者在此基础上加用恩格列净,每次10mg,每日1次;标准治疗组加用安慰剂。该研究得出:与安慰剂相比,恩格列净降低心血管死亡或因HF住院的复合结局风险比(hazard ratio, HR)为0.75,95%置信区间(confidence interval, CI)为0.65~0.86( $P<0.001$ );其中,降低因HF住院结局的HR为0.69,95%CI为0.59~0.81( $P<0.001$ ),但对心血管死亡结局未见明显获益(HR=0.92,95%CI为0.75~1.12, $P<0.001$ )<sup>[9]</sup>。

### 1.2 Markov模型的构建

本研究应用Excel 2019软件构建Markov模型进行

成本-效果分析,比较HFrEF患者的两种治疗方案:标准HF治疗联合恩格列净(恩格列净组)与标准HF治疗(标准治疗组)。笔者基于EMPEROR-Reduced研究,并根据疾病演化及转归过程设立了以下3个相互独立的健康状态:稳定状态(alive)、住院状态(hospitalization)和死亡状态(death)。根据中国HF患者注册登记研究(China-HF),全国132家医院13687例住院HF患者的平均年龄为(65±15)岁,现实中HF患者也以老年人居多;而且,对于病死率较高的疾病,循环周期越短,研究结果的精确度越高。因此,本模型的模拟时限设定为20年,循环周期设置为1个月,总计240个循环。EMPEROR-Reduced研究中入选患者的平均年龄约为67岁,故取预期寿命86岁为模拟终止年龄。同时,本研究假设模型内人群接受固定治疗,且用药依从性为100%,并在整个模型的范围内保持药物的种类和剂量不变;所有患者进入模型的初始状态都是稳定状态,患者在同一个循环周期内只能处于一种状态;发生住院的患者,其住院时间不超过1个月;死亡状态为吸收态,即一旦进入死亡状态就不再向其他状态转移。HFrEF患者状态转移的Markov模型如图1所示。

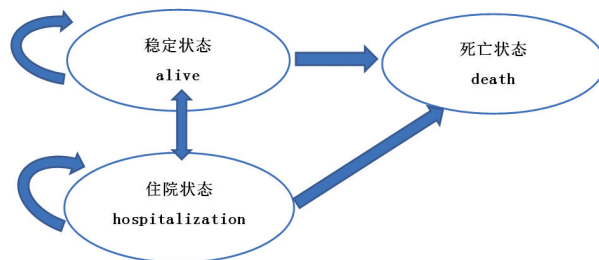


图1 HFrEF患者状态转移的Markov模型

### 1.3 Markov模型参数

1.3.1 转移概率 本研究先根据EMPEROR-Reduced研究中各健康状态下的患者数量,分别计算出患者的心血管事件总死亡率、稳定状态死亡率、住院死亡率、稳定状态住院率以及再住院率;之后参照既往研究<sup>[11]</sup>,通过转换公式获得本模型中的转移概率。转换公式为: $r = -[\ln(1-P)]/T$ ;  $p = 1 - e^{-rt}$ 。式中, $r$ 为瞬时发生率, $P$ 为观察时限内的发生率, $T$ 为观察时限, $p$ 为1个循环周期的转移概率, $t$ 为循环周期。HFrEF患者各健康状态的事件发生率如表1所示、月转移概率如表2所示。此外,在本模型的模拟过程中,笔者加入了非心源性死亡概率,即基础死亡概率,根据《中国卫生健康统计年鉴2020》可知:年龄段为67~69岁人群的月非心源性死亡概率为0.00082,70~74岁人群为0.00103,75~79岁人群为0.00143,80~84岁人群为0.00291,85~86岁人群为0.00822<sup>[12]</sup>。因基础死亡概率对于两组患者来说是一致的,故未在表格中呈现。

表1 HFrEF患者各健康状态的事件发生率

组别	心血管事件总死亡率	稳定状态死亡率	住院死亡率	稳定状态住院率	再住院率
恩格列净组	0.100 4	0.095 3	0.038 6	0.132 0	0.366 0
标准治疗组	0.108 2	0.100 1	0.043 9	0.183 2	0.382 0

表2 HFrEF患者各健康状态的月转移概率

组别	稳定→死亡	住院→死亡	稳定→住院	住院→住院
恩格列净组	0.006 2	0.038 6	0.008 8	0.028 1
标准治疗组	0.006 6	0.043 9	0.012 6	0.029 6

1.3.2 成本、健康效用值和贴现 本模型中的成本来源于患者的直接医疗成本;因直接非医疗成本、隐性成本和间接成本的个体差异较大且测量困难,故本研究不将其纳入考虑范围。患者的直接医疗成本包括每月恩格列净费用、每月标准治疗费用以及因HFrEF恶化住院的单次费用(此费用还包括住院期间发生各种不良事件所产生的费用)。每月标准治疗费用和因HFrEF恶化住院的单次费用来自文献[5, 12],恩格列净的单价来源于药智网公布的最新中标价。本模型中各健康状态的效用值来源于文献[13],以质量调整生命年(quality-adjusted life years, QALYs)为产出指标。同时,本研究还考虑HR,包括死亡HR和住院HR,均来源于EMPEROR-Reduced研究<sup>[9]</sup>。此外,本研究参照文献[14],以5%的贴现率对成本和健康效用值进行贴现。Markov模型参数及其分布如表3所示。

表3 Markov模型参数及其分布

参数	均值	取值范围	参数分布	数据来源
成本/元				
每月标准治疗费用	223.80	179.04~268.56	Gamma	[5]
每月恩格列净费用	127.20	101.76~152.64	Gamma	药智网
因HFrEF恶化住院的单次费用	8 974.00	6 208.60~20 669.00	Gamma	[12]
健康效用值				
稳定状态	0.871	0.783~0.959	Beta	[13]
住院状态	0.215	0.042~0.388	Beta	[13]
死亡状态	0			[13]
HR				
死亡HR	0.92	0.75~1.12	Lognormal	[6]
住院HR	0.69	0.59~0.81	Lognormal	[6]

### 1.4 敏感性分析

本研究采用Excel 2019软件进行敏感性分析(包括单因素敏感性分析和概率敏感性分析),以验证本模型模拟结果的稳健性。在单因素敏感性分析中,通过使用某参数的取值范围来验证其对增量成本-效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)稳健性的影响,同时所有其他变量保持恒定。本研究对模型中的关键参数均进行了单因素敏感性分析,其中每月标准治疗费用、因HFrEF恶化住院的单次费用和健康效用值的取值范围由既往统计资料得出<sup>[5, 12-13]</sup>,如表3所示;其余参数取基线值的上下20%范围;贴现率取1%~8%。概率敏感性分析的优势在于可以同时考虑多个不确定性因素的变化对模型模拟结果的影响。本研究中,通过概率敏

感性分析,可以预测恩格列净组在不同意愿支付阈值(willingness-to-pay, WTP)下具有成本-效果的概率。通过蒙特卡罗模拟法随机抽样模拟1 000次,参照既往研究<sup>[11]</sup>,可确定本模型中的成本符合Gamma分布、健康效用值符合Beta分布、死亡HR和住院HR符合Lognormal分布。

## 2 结果

### 2.1 成本-效果分析

本研究运用Markov模型计算ICER,与WTP比较后判断干预措施的经济性。《中国药物经济学评价指南2020》中建议以1~3倍人均国内生产总值(gross domestic product, GDP)作为ICER阈值,故本研究采用1倍2020年中国人均GDP(72 447元)作为ICER阈值<sup>[15]</sup>。成本-效果分析结果如表4所示。由表4可得,恩格列净组相较于标准治疗组的ICER为37 995.94元/QALY,小于1倍2020年中国人均GDP(72 447元)。可见,采用标准治疗方案联合恩格列净治疗HFrEF较单纯采用标准治疗方案更具有成本-效果优势。

表4 成本-效果分析结果

组别	成本/元	增量成本/元	效果/QALYs	增量效果/QALYs	ICER/(元/QALY)
恩格列净组	34 177.91	8 312.98	5.74	0.22	37 995.94
标准治疗组	25 864.93		5.52		

### 2.2 敏感性分析

2.2.1 单因素敏感性分析 对本研究Markov模型的参数进行单因素敏感性分析,结果显示,以WTP(1倍2020年中国人均GDP,72 447元)为参考,两组患者的稳定状态住院率对ICER的影响最大,因HFrEF恶化住院产生的单次费用、每月恩格列净费用、两组患者的住院死亡率、稳定状态的健康效用值以及贴现率对ICER的影响次之,其他参数对ICER的影响较小;而且,无论各参数在其范围内如何变化,ICER始终维持在1倍2020年中国人均GDP以下。单因素敏感性分析的旋风图如图2所示。

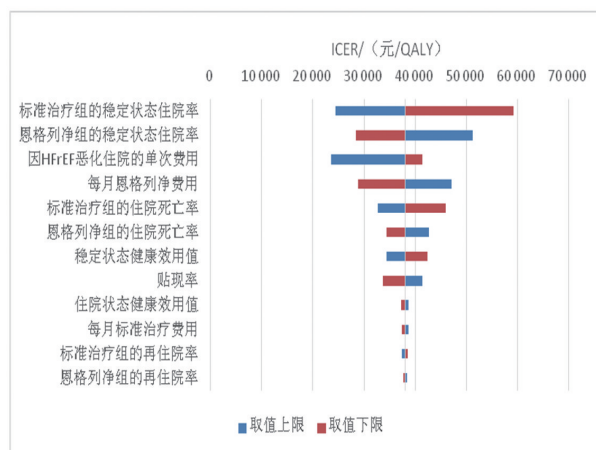


图2 单因素敏感性分析的旋风图

2.2.2 概率敏感性分析 通过蒙特卡洛模拟对 Markov 模型进行概率敏感性分析,得到 ICER 平面散点图(图3)和成本-效果可接受曲线(图4)。由图3、图4可得,当 WTP 取1倍2020年中国人均 GDP(72 447元)时,恩格列净组有 58.8% 的概率具有成本-效果优势;当 WTP 取3倍2020年中国人均 GDP(217 341元)时,恩格列净组有 63.8% 的概率具有成本-效果优势,且恩格列净组具有成本-效果优势的概率随着 WTP 的增加而增加。

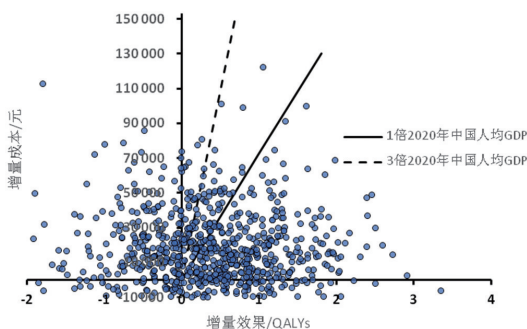


图3 恩格列净组对比标准治疗组的 ICER 平面散点图

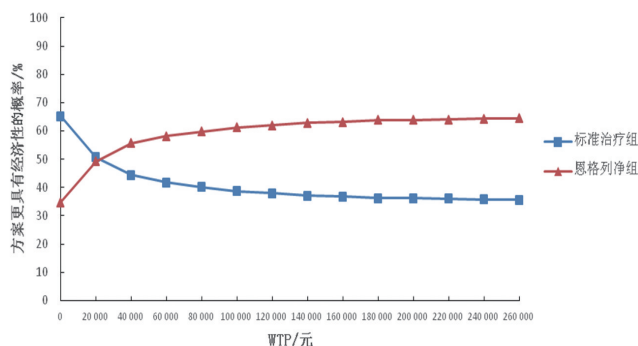


图4 恩格列净组对比标准治疗组在不同 WTP 下的成本-效果可接受曲线

### 3 讨论

近年来,越来越多的研究证明了 SGLT2i 在 HFrEF 治疗中的获益情况。其中,EMPA-REG-OUTCOME 研究证明恩格列净治疗已确诊心血管疾病的 2 型糖尿病患者,可以降低患者的全因死亡率和心血管死亡率<sup>[16]</sup>。DECLARE-TIMI 58 研究和 CANVAS 研究分别证明了达格列净和卡格列净可以改善伴有 2 型糖尿病的心血管病患者的预后<sup>[17-18]</sup>。DAPA-HF 研究结果表明,达格列净降低 HF 患者心血管死亡或因 HF 恶化住院的风险为 26%,其中降低心血管死亡的风险为 18%,且无论患者是否合并糖尿病,其结果都是一致的<sup>[19]</sup>。EMPEROR-Reduced 研究结果表明,恩格列净显著改善了 HFrEF 患者的结局,其对主要复合终点的获益主要通过降低 HFrEF 患者的住院风险来获得<sup>[6-7]</sup>。上述研究提示 SGLT2i 类药物可能均具有改善 HF 预后的作用,即具有类效应。但是,EMPEROR-Reduced 研究并未发现恩格列净对心血管死亡的获益,这也是恩格列净与达格列

净两种 SGLT2i 在治疗 HFrEF 方面的主要不同之处。

鉴于 SGLT2i 将来可能会在 HFrEF 患者中广泛应用,决策者需要确定 SGLT2i 的额外获益是否值得额外花费。Kansal 等<sup>[20]</sup>对恩格列净治疗合并心血管疾病的 2 型糖尿病患者是否具有成本-效果优势进行了研究,其基于 EMPAREG-OUTCOME 研究结果和英国医疗费用情况,通过建立离散事件系统模型得出:恩格列净相较于标准治疗方案的 ICER 为 4 083 英镑/QALY,表明针对合并心血管疾病的 2 型糖尿病患者,标准治疗方案联合恩格列净具有较好的成本-效果。Yao 等<sup>[21]</sup>基于 DAPA-HF 研究结果和我国医疗费用情况对达格列净治疗 HFrEF 的经济性进行了评价,通过 Markov 模型的模拟,得出达格列净相较于标准治疗方案的 ICER 为 3 827.6 美元/QALY; 概率敏感性分析结果得出,在以 8 573.4 美元/QALY 为 WTP 的前提下,达格列净具有成本-效益优势的概率为 53.1%,证明了达格列净是治疗我国 HFrEF 患者的一种经济、有效的方案,但经济性概率不高。

本研究根据 EMPEROR-Reduced 研究结果和已发表的文献数据,评价了恩格列净治疗 HFrEF 的经济性,是我国首个对恩格列净治疗 HFrEF(伴或不伴有糖尿病)的成本-效果分析。本研究结果表明,恩格列净组相较于标准治疗组的 ICER 为 37 995.94 元/QALY,即恩格列净组较标准治疗组每增加 1 个 QALY 要多花费 37 995.94 元,低于 WTP(1 倍 2020 年中国人均 GDP, 72 447 元)。根据世界卫生组织对药物经济学评价的推荐标准,当 ICER 低于 1 倍人均 GDP 时,增加的成本完全值得<sup>[14]</sup>。这说明采用标准治疗方案联合恩格列净治疗 HFrEF 较单纯采用标准治疗方案更具有成本-效果优势。单因素敏感性分析结果显示,两组患者的稳定状态住院率是对 ICER 影响最大的因素;且各参数在其范围内变化时,ICER 始终维持在 1 倍 2020 年中国人均 GDP 以下,说明所选择的参数比较稳定,也验证了本研究结果的稳健性。概率敏感性分析结果显示,当 WTP 为 72 447 元时,恩格列净组有 58.8% 的概率具有成本-效果优势;当 WTP 为 217 341 元时,恩格列净组有 63.8% 的概率具有成本-效果优势,经济性概率均大于 50%,这也验证了标准治疗方案联合恩格列净是更具有成本-效果优势的方案,但经济性概率不高。其原因可能是在 EMPEROR-Reduced 研究中,恩格列净对 HFrEF 导致的心血管死亡并无获益[HR=0.92, 95% CI(0.75, 1.12)],而本研究将心血管死亡的相对 HR 以 Lognormal 分布的形式纳入概率敏感性分析,其 CI 范围对敏感性分析结果会造成一定影响。

综上所述,采用标准治疗方案联合恩格列净治疗 HFrEF 较单纯采用标准治疗方案更具有成本-效果优

势。这可以为指导临床合理用药以及相关卫生决策提供一定的循证依据。但是,本研究还存在局限性:首先,本研究使用的临床数据来自 EMPEROR-Reduced 研究,该研究纳入我国患者的数量较少,总体结果与我国 HFrEF 患者的特征及转归存在一定偏差,未来仍需要基于我国人群进行恩格列净的真实世界研究。其次,本研究只考虑了直接医疗成本,未从全社会的角度纳入直接非医疗成本、间接成本及隐性成本,所得结果可能会存在一定偏倚。第三,本研究结果的经济性概率不高,还需要更多深入的研究来验证恩格列净治疗 HFrEF 的经济性。

## 参考文献

- [ 1 ] HAO G, WANG X, CHEN Z, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in China: the China Hypertension Survey, 2012-2015[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(11):1329-1337.
- [ 2 ] METRA M, LUCIOLI P. Corrigendum to 'Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in China: the China Hypertension Survey, 2012-2015' [*Eur J Heart Fail* 2019; 21: 1329-1337][J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(4): 759.
- [ 3 ] BRAUNWALD E. The war against heart failure: the Lancet lecture[J]. *Lancet*, 2015, 385(9970):812-824.
- [ 4 ] 胡善联. 心衰患者亟须有效药物减轻负担[N]. *健康报*, 2019-08-06(5).
- [ 5 ] HUANG J, YIN H J, ZHANG M L, et al. Understanding the economic burden of heart failure in China: impact on disease management and resource utilization[J]. *J Med Econ*, 2017, 20(5):549-553.
- [ 6 ] 黄峻. EMPEROR-reduced 研究:恩格列净对心力衰竭心血管和肾脏结局影响的研究[J]. *中华心力衰竭和心肌病杂志*, 2020, 4(3):206-208.
- [ 7 ] MCDONAGH T A, METRA M, ADAMO M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36): 3599-3726.
- [ 8 ] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 慢性心力衰竭基层诊疗指南:2019年[J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18(10):936-947.
- [ 9 ] PACKER M, ANKER S D, BUTLER J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(15):1413-1424.
- [ 10 ] PACKER M, BUTLER J, FILIPPATOS G S, et al. Evaluation of the effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Reduced trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(10):1270-1278.
- [ 11 ] AALABAF-SABAGHI M. Decision modelling for health economic evaluation[J]. *J Epidemiol Community Heal*, 2007, 61(9):839.
- [ 12 ] 国家卫生健康委员会. 中国卫生健康统计年鉴:2020[M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2020:115-116, 231-232.
- [ 13 ] PARK S K, HONG S H, KIM H, et al. Cost-utility analysis of sacubitril/valsartan use compared with standard care in chronic heart failure patients with reduced ejection fraction in south Korea[J]. *Clin Ther*, 2019, 41(6):1066-1079.
- [ 14 ] 《中国药物经济学评价指南》课题组, 刘国恩, 胡善联, 等. 中国药物经济学评价指南:2011版[J]. *中国药物经济学*, 2011, 6(3):6-9, 11.
- [ 15 ] 刘国恩, 胡善联, 吴久鸿, 等. 中国药物经济学评价指南 2020[M]. 北京:中国市场出版社, 2020:14.
- [ 16 ] ROSENSTEIN R, HOUGH A. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(11):1093-1094.
- [ 17 ] KATO E T, SILVERMAN M G, MOSENZON O, et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus[J]. *Circulation*, 2019, 139(22):2528-2536.
- [ 18 ] NEAL B, PERKOVIC V, MAHAFFEY K W, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(7):644-657.
- [ 19 ] MCMURRAY J J V, SOLOMON S D, INZUCCHI S E, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21):1995-2008.
- [ 20 ] KANSAL A, REIFSNIDER O S, PROSKOROVSKY I, et al. Cost-effectiveness analysis of empagliflozin treatment in people with type 2 diabetes and established cardiovascular disease in the EMPA-REG OUTCOME trial[J]. *Diabet Med*, 2019, 36(11):1494-1502.
- [ 21 ] 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.

(收稿日期:2021-07-30 修回日期:2021-11-29)

(编辑:胡晓霖)