

中图分类号: R95; R972 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)19-0115-08
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.19.023



沙库巴曲缬沙坦治疗射血分数降低性心力衰竭临床综合评价*

陈潮光¹, 罗青锚¹, 王世玉¹, 林忠秋², 覃燕玲³, 黎晨辉¹, 严汝庆¹, 易文燕^{1Δ}

(1. 广西壮族自治区贺州市人民医院, 广西 贺州 542800; 2. 广西医科大学第一附属医院, 广西 南宁 530021; 3. 广西壮族自治区桂东人民医院, 广西 梧州 543099)

摘要:目的 比较沙库巴曲缬沙坦与血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)治疗射血分数降低性心力衰竭(HFrEF)的临床综合价值。方法 通过德尔菲法构建沙库巴曲缬沙坦治疗 HFrEF 的药品临床综合评价指标体系,并制订评分细则;通过文献分析法获取证据,其中有效性和安全性增设真实世界研究临床观察试验;最后根据综合评价指标体系和评分细则对沙库巴曲缬沙坦与 ACEI/ARB 进行综合评价。结果 构建了包括 6 项一级指标、15 项二级指标、52 条评分细则的药品临床综合评价指标体系。沙库巴曲缬沙坦综合评分为 61.8 分,ACEI/ARB 综合评分为 55.2 分。与 ACEI/ARB 比较,沙库巴曲缬沙坦的有效性、经济性、创新性、适宜性评分均更高,安全性、可及性评分均更低。结论 沙库巴曲缬沙坦治疗 HFrEF 的有效性、经济性、创新性、适宜性均优于 ACEI/ARB,而安全性、可及性相较不足,具有临床推广价值。

关键词:沙库巴曲缬沙坦;血管紧张素转换酶抑制剂;血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂;射血分数降低性心力衰竭;药品临床综合评价;德尔菲法;文献分析法;真实世界研究

Clinical Comprehensive Evaluation of Sacubitril Valsartan in the Treatment of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction

CHEN Chaoguang¹, LUO Qingmao¹, WANG Shiyu¹, LIN Zhongqiu², QIN Yanling³, LI Chenhui¹, YAN Ruqing¹, YI Wenyan¹

(1. Hezhou People's Hospital, Hezhou, Guangxi, China 542800; 2. The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi, China 530021; 3. Guidong People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Wuzhou, Guangxi, China 543099)

Abstract: Objective To compare the clinical comprehensive value of sacubitril valsartan and angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) or angiotensin Ⅱ receptor antagonists (ARBs) in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). **Methods** A comprehensive clinical evaluation index system for sacubitril valsartan in the treatment of HFrEF was constructed by the Delphi method, and scoring criteria were formulated. Literature analysis was used to obtain evidence, with the addition of real - world clinical observation trials for effectiveness and safety. Finally, a comprehensive evaluation was conducted on the sacubitril valsartan regimen and ACEI / ARB regimen based on the comprehensive evaluation index system and scoring criteria. **Results** A comprehensive clinical evaluation system for drugs was constructed, including six primary indexes, fifteen secondary indexes, and fifty - two scoring criteria. The comprehensive score of sacubitril valsartan was 61.8 points, and the comprehensive score of ACEI / ARB was 55.2 points. Compared with the ACEI / ARB, sacubitril valsartan had higher efficacy, cost - effectiveness, innovation, and suitability scores, but lower safety and accessibility scores. **Conclusion** The efficacy, economy, innovation, and suitability of sacubitril valsartan in the treatment of HFrEF are superior to the ACEI / ARB, but its safety and accessibility are relatively insufficient, and it has clinical promotion value.

Key words: sacubitril valsartan; angiotensin converting enzyme inhibitors; angiotensin Ⅱ receptor antagonists; heart failure with reduced ejection fraction; clinical comprehensive evaluation; Delphi method; literature analysis method; real - world study

心力衰竭(HF)特别是射血分数降低性心力衰竭(HFrEF)的发病率和死亡率居高不下^[1]。在传统血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)治疗基础上,新型血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)沙库巴曲缬沙坦(LCZ696)因其独特的作用机制备受关注。药品临床综合评价作为多维度评价技术工具,对药物价值的判断具有重要意义^[2]。国外的药品临床综合评价研究始于2006年,涵盖有效性、耐受

性、创新性、毒性、疾病负担、社会经济影响、效率考虑等多个维度^[3-5],但普遍缺乏量化指标。我国自2021年起相继发布《药品临床综合评价管理指南(2021年版试行)》^[6](以下简称《管理指南》)和《心血管病药品临床综合评价技术指南(2022年版 试行)》^[7](以下简称《技术指南》),提出了有效性、安全性、经济性、创新性、适宜性、可及性的六维评价框架,但仍存在操作性不佳和真实世界数据应用缺失的共性问题。本研究中整合了

*基金项目:广西药学会医院药学科研项目[GXYXH1-202208]。

第一作者:陈潮光,男,硕士,主管中药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)547830593@qq.com。

Δ通信作者:易文燕,女,硕士,副主任药师,研究方向为临床药学与医院药事管理学,(电子信箱)Yiwenyan1768@163.com。

文献分析法、真实世界研究、德尔菲法、问卷调查等方法,构建了包括量化分级指标的药品临床综合评价体系,以沙库巴曲缬沙坦与ACEI/ARB为实证对象,从六维度开展量化评估,以促进临床合理用药,并为医保政策的调整提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 综合评价指标体系构建

基于《管理指南》《技术指南》和文献[8-15],结合HFrEF疾病特点构建含6项一级指标、15项二级指标的预选池。遴选10名心血管临床、药学及管理专家(副高级及以上职称或15年以上经验)参与2轮函询。问卷采用Likert 5级评分法评估指标重要性及专家熟悉度,评分范围分别为1~5分和0~1分,判断依据包括实践经验、理论分析、国内外文献和直觉4个方面。通过SPSS 25.0统计学软件和Excel 2019软件分析专家积极系数、专家权威系数、专家意见的集中程度、专家意见的协调程度(通常用变异系数和肯德尔协调系数表示)^[10],最终基于专家评分均值确定指标权重。其中,专家权威系数>0.7,表明权威性强;变异系数<0.25,肯德尔协调系数>0.2,表明专家意见一致性良好。评分细则参考《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南(第二版)》^[16]、专家共识^[17-18]及实例^[19-20]制订。

1.2 综合评价实践

对沙库巴曲缬沙坦和ACEI/ARB方案进行六维评分,广西壮族自治区贺州市人民医院所用ACEI为依那普利、培哌普利、贝那普利,ARB为坎地沙坦、缬沙坦。由2名研究者独立对照细则打分,若有分歧,则由专家仲裁。

1.3 证据收集

通过检索中国知网(CNKI)、维普(VIP)、万方(WanFang)、PubMed、Embase数据库,查阅药品说明书、相关药品数据网站、真实世界研究数据,问卷调查等方式收集各维度证据信息。中文检索词为“射血分数降低性心力衰竭”“沙库巴曲缬沙坦”“依那普利”“培哌普利”“贝那普利”“坎地沙坦”“缬沙坦”等;英文检索词为“heart failure with reduced ejection fraction”“HFrEF”“Sacubitril/Valsartan”“Enalapril”“Perindopril”“Benazepril”“Candesartan”“Valsartan”等。检索时限为自建库起至2024年9月30日,纳入与本研究6个维度相关的中文、英文文献,剔除重复发表、信息缺失、无法获取全文、会议摘要、学位论文、非核心期刊论文等文献。分别采用系统综述评价工具(AMSTAR II量表)、真实世界观察性研究评估工具(ArRoWS)及2022年卫生经济学评价综合报告标准(CHEERS 2022)评价系统评价/Meta分析、真实世界研究、药物经济学的质量,评分依据符合度赋分分别为完全符合1分、部分符合0.5分、不符

合0分。干预措施分别为沙库巴曲缬沙坦(观察组)和ACEI/ARB(对照组)。结局指标包括有效性[①全因死亡率,②心血管死亡率,③临床有效率,④堪萨斯城心肌病问卷临床总结(KCCQ-CSS)评分,⑤6 min步行试验距离改善程度,⑥降低N末端B型利钠肽前体(NT-proBNP)水平,⑦提高左室射血分数(LVEF),⑧全因住院率],安全性[⑨不良反应发生率(包括低血压、高钾血症、肾功能损伤、血管性水肿、咳嗽等),⑩再住院率]及经济性。

1.4 有效性与安全性的真实世界研究临床观察试验

纳入广西3个医疗中心2022年至2023年收治的慢性HFrEF患者214例,观察组(149例)予沙库巴曲缬沙坦,对照组(65例)予ACEI/ARB,均随访3个月。比较两组治疗2个月、3个月后的LVEF、美国明尼苏达州心功能不全生命质量量表(MLHFQ)评分、美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级、NT-proBNP、红细胞比容(HCT)、血钾(K)、肌酐(Cr)及药品不良反应(ADR)发生率。

2 结果

2.1 药品临床综合评价指标体系

2轮专家问卷应答率均为100%,专家权威系数为0.895;指标重要性均分为4.11分,8项满分比不低于50%,满足研究要求;变异系数为0.14,肯德尔协调系数为0.531, $P<0.001$,表明专家的意见一致性良好。筛选后删除重要性低于3分的“服药间接治疗费用”“服务创新性”2项指标,调整、优化指标表述,将有效性维度“循证医学证据情况”改为“临床疗效观察指标”,安全性维度“不良反应情况”细化为“药品说明书不良反应发生率(CTCAE 3-5级)”(基于上市前数据)及“上市后相对安全性”(基于Meta分析/系统评价)。最终形成6项一级指标、15项二级指标及52条细则的药品临床综合评价体系。详见表1。

2.2 文献筛选结果

共检索到972篇文献,经过筛选,最终纳入7篇文献^[21-27],包括系统评价1篇^[21]、Meta分析3篇^[22-24]、真实世界研究2篇^[25-26]、药物经济学评价1篇^[27]。文献筛选流程见图1。文献基本特征与质量评分见表2至表3。

2.3 真实世界研究结果

与对照组比较,观察组患者治疗2个月后的NYHA心功能分级和MLHFQ评分、NT-proBNP水平均显著降低($P<0.05$);治疗3个月后的LVEF和MLHFQ评分均显著升高($P<0.05$);两组患者的Cr, K, HCT和ADR发生率均无显著差异($P>0.05$)。

2.4 各维度综合评价结果

2.4.1 有效性

临床推荐级别:参考《中国心力衰竭诊断和治疗指

表 1 药品临床综合评价指标体系
Tab. 1 Clinical comprehensive evaluation index system for drugs

一级指标	二级指标	评分细则
A 有效性 (30分)	A1 临床推荐级别(18分)	18分:诊疗规范(国家行政部门)。16分:指南 I 级推荐(A 级证据 16 分, B 级证据 14 分, C 级证据 12 分, 其他 10 分)。10分:指南 II 级及以下推荐(A 级证据 10 分, B 级证据 8 分, C 级证据 6 分, 其他 4 分)。5分:专家共识推荐(由学会基于系统评价发布的共识 5 分, 学会发布的共识 3 分, 其他 2 分)。0分:以上均无推荐
	A2 临床疗效观察指标 (12分)(多选)	3分:全因死亡率或心血管死亡率(基于文献分析死亡率低于其他药物 3 分, 与其他药物相当 2 分, 高于其他药物 1 分)。3分:左室射血分数(LVEF)或美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级(基于文献分析, 该指标改善优于其他药物 1.5 分, 与其他药物相当 1 分, 不如其他药物 0.5 分; 基于真实世界研究*, 该指标改善优于其他药物 1.5 分, 与其他药物相当 1 分, 不如其他药物 0.5 分)。3分:堪萨斯域心肌病临床总结(KCCQ - CSS)评分或美国明尼苏达州心功能不全生命质量量表(MLHFQ)评分(基于文献分析, 该指标改善优于其他药物 1.5 分, 与其他药物相当 1 分, 不如其他药物 0.5 分; 基于真实世界研究*, 该指标改善优于其他药物 1.5 分, 与其他药物相当 1 分, 不如其他药物 0.5 分)。3分:6 min 步行试验距离或 N 末端 B 型利钠肽前体(NT - proBNP)水平(基于文献分析, 该指标改善优于其他药物 1.5 分, 与其他药物相当 1 分, 不如其他药物 0.5 分; 基于真实世界研究*, 该指标改善优于其他药物 1.5 分, 与其他药物相当 1 分, 不如其他药物 0.5 分)
	B1 药品说明书不良反应发生率 (25分) (CTCAE 3 - 5 级)(7分)	7分:药品说明书不良反应发生率 < 5%。4分:5% ≤ 药品说明书不良反应发生率 < 15%。1分:药品说明书不良反应发生率 ≥ 15%
B 安全性 (25分)	B2 上市后相对安全性(7分)	7分:基于文献分析, 不良反应发生率低于其他药物 3.5 分; 基于真实世界研究*, 不良反应发生率低于其他药物 3.5 分。5分:基于文献分析, 不良反应发生率与其他药物相当 2.5 分; 基于真实世界研究*, 不良反应发生率与其他药物相当 2.5 分。4分:基于文献分析, 不良反应发生率高于其他药物 2 分; 基于真实世界研究*, 不良反应发生率高于其他药物 2 分
	B3 特殊人群使用情况(6分) (多选)	1分:儿童可用 1 分, 慎用 0.5 分, 不可用 0 分。1分:老人可用 1 分, 慎用 0.5 分, 不可用 0 分。1分:妊娠期妇女可用 1 分, 慎用 0.5 分, 不可用 0 分。1分:哺乳期妇女可用 1 分, 慎用 0.5 分, 不可用 0 分。1分:肝功能异常无需调整剂量 1 分, 需调整剂量 0.5 分, 不可用 0 分。1分:肾功能异常无需调整剂量 1 分, 需调整剂量 0.5 分, 不可用 0 分
	B4 药物相互作用(5分)	5分:无相互作用, 或症状较轻。3分:有相互作用, 需调整剂量。1分:有禁忌, 禁止在同一时段服用
C 经济性 (12分)	C1 药品日均治疗费用(6分)	6分:日均治疗费用低于 25 分位数。3分:日均治疗费用介于 25 分位数和 75 分位数之间。0分:日均治疗费用高于 75 分位数
	C2 成本 - 效用分析(6分)	6分:增量成本 - 效果比(ICER) ≤ 1 倍人均国内生产总值(GDP)。3分:1 倍人均 GDP < ICER ≤ 3 倍人均 GDP。0分:ICER > 3 倍人均 GDP
D 创新性 (10分)	D1 临床创新性(6分)(多选)	2分:填补心血管疾病临床防治空白。2分:在心血管病防治方面相对于现存药品有显著更高的优越性(如安全性、有效性或实用性)。2分:在心血管病治疗领域属新型作用机制
	D2 产业创新性(4分)	4分:原研药。2分:首个仿制药。0分:国产非首个仿制药
E 适宜性 (10分)	E1 药品技术特点适宜(2分) (多选)	1分:药品包装标签标注(多选)(药品说明书完整 0.4 分, 外标签完整 0.3 分, 内标签完整 0.3 分)。0.5分:药品有效期(有效期 > 2 年 0.5 分, 1 < 有效期 ≤ 2 年 0.3 分, ≤ 1 年 0.1 分)。0.5分:贮藏条件[常温干燥 0.5 分, 有特殊条件(阴凉、密封、遮光等)0.2 分]
	E2 医师处方适宜(4分) (多选)	1分:药品疗效精准针对适应证(支持率 ≥ 90% 1 分, 80% ~ < 90% 0.8 分, 70% ~ < 80% 0.6 分, 60% ~ < 70% 0.4 分, 50% ~ < 60% 0.2 分, < 50% 0 分)。1分:药品用量便于掌握(同上)。1分:用药易准确排除禁忌证(同上)。1分:患者用药不易出现耐受(同上)
	E3 患者服用适宜(4分) (多选)	1分:口味适宜(支持率 ≥ 90% 1 分, 80% ~ < 90% 0.8 分, 70% ~ < 80% 0.6 分, 60% ~ < 70% 0.4 分, 50% ~ < 60% 0.2 分, < 50% 0 分)。1分:剂型、形状大小适宜(同上)。1分:给药频次适宜(同上)。1分:疗程适宜(同上)
F 可及性 (13分)	F1 可获得性(3分)	3分:全省覆盖率 ≥ 80%。2分:60% ≤ 全省覆盖率 < 80%。1分:全省覆盖率 < 60%
	F2 可负担性(10分)	5分:医保支付情况(甲类, 且无支付限制条件 5 分; 甲类, 有支付限制条件 4 分; 乙类 / 国家谈判药品, 且无支付限制条件 3 分; 乙类 / 国家谈判药品, 有支付限制条件 2 分; 不在国家医保目录 1 分)。5分:人均年药物治疗费用占居民年人均可支配收入比重(≤ 40% 5 分, > 40% 0 分)

注: #指本研究中设置的真实世界研究临床观察试验; CTCAE 为常见不良事件评价标准。
Note: # refers to the real - world clinical observational trials set up in this study; CTCAE refers to Common Terminology Criteria for Adverse Events.

南 2024》^[28], 沙库巴曲缬沙坦与 ACEI / ARB 均为 I 级推荐(A 级证据), 故此项沙库巴曲缬沙坦和 ACEI / ARB 评分均为 16 分。
临床疗效观察指标: 1) 文献分析。Meta 分析[纳入 11 项随机对照试验(RCT)]显示, 沙库巴曲缬沙坦较依那普利降低全因死亡率[RR = 0.85, 95%CI (0.78, 0.93), P = 0.000 6], 心血管死亡率[RR = 0.86, 95%CI (0.78, 0.95), P = 0.003]更显著, 且改善 KCCQ - CSS 评分[MD = 1.64, 95%CI (1.62, 1.66), P < 0.000 01],

6 min 步行试验距离[MD = 9.14, 95%CI (3.11, 15.17), P = 0.03]等指标更显著^[22]。国外有综述也支持以上观点^[21]。瑞典^[25]和美国^[26]的真实世界研究证实沙库巴曲缬沙坦较 ACEI / ARB 降低全因死亡率和住院率显著。与 ACEI / ARB 相比, 沙库巴曲缬沙坦还能改善 NT - proBNP [SMD = - 3.63, 95%CI (- 4.73, - 2.53), P = 0.000], LVEF [SMD = 1.23, 95%CI (0.90, 1.56), P = 0.000]等指标^[23]。故沙库巴曲缬沙坦评分 7.5 分, ACEI / ARB 评分 2.5 分。2) 真实世界研究。临床观察试验结果显示, 与

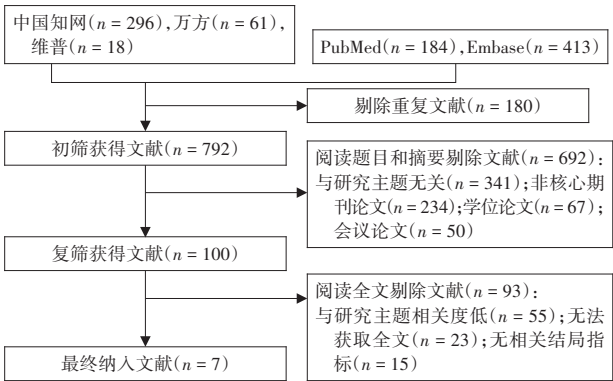


图1 文献筛选流程

Fig.1 Flowchart of literature screening

对照组比较,沙库巴曲缬沙坦可显著改善 NYHA 心功能分级、MLHFQ 评分($P < 0.05$),也可显著降低 NT-proBNP 水平($P < 0.05$)。值得注意的是,观察组治疗3个月后的 MLHFQ 评分较对照组显著升高,原因为临床使用沙库巴曲缬沙坦的患者多为 HF 较严重的患者,随着治疗时间的延长, HF 进展更明显。故沙库巴曲缬沙坦评分 3.5 分, ACEI / ARB 评分 2.5 分。结合 2 项分析结果,沙库巴曲缬沙坦评分为 11 分, ACEI / ARB 评分为 5 分。

可见,在有效性维度,沙库巴曲缬沙坦评分为 27 分, ACEI / ARB 评分为 21 分。

2.4.2 安全性

药品说明书不良反应发生率:参照药品说明书,沙库巴曲缬沙坦钠治疗 HFrEF 时,主要不良反应包括低血压(18%)、高钾血症(12%)、肾功能损害(5%)、血管性水肿等。对照研究显示,其低血压发生率高于依那普利(18% 比 12%),但高钾血症发生率更低(12% 比 14%)。查询药品说明书发现,依那普利眩晕、头痛的发生率为 5%,贝那普利的发生率为 4%,其他药品说明书

中未明确不良反应发生率。按保守评价原则(取最高发生率指标),以依那普利作为 ACEI / ARB 的代表。总的来说,沙库巴曲缬沙坦的不良反应发生率高于依那普利,故沙库巴曲缬沙坦评分为 1 分, ACEI / ARB 评分为 4 分。

上市后相对安全性:1)文献分析。Meta 分析显示,沙库巴曲缬沙坦低血压风险高于依那普利[$RR = 1.56, 95\%CI(1.40, 1.73), P < 0.000 01$],但咳嗽风险更低[$RR = 0.79, 95\%CI(0.71, 0.88, P < 0.000 01)$];两者在肾功能损伤、高钾血症及血管性水肿发生率方面均无显著差异($P > 0.05$)^[22]。另一项研究表明,依那普利可降低总不良反应风险[$RR = 0.64, 95\%CI(0.46, 0.90), P = 0.01$]及再住院率[$RR = 0.41, 95\%CI(0.26, 0.66), P < 0.001$]^[23]。RCT 数据虽未显示沙库巴曲缬沙坦与 ACEI / ARB 存在统计学差异[$OR = 1.23, 95\%CI(0.98, 1.56), P = 0.08$],但真实世界数据提示其不良事件风险更低^[24]。故沙库巴曲缬沙坦和 ACEI / ARB 的不良反应发生率相当,评分均为 2.5 分。2)真实世界研究。临床观察试验结果显示,观察组和对照组的 Cr, K, HCT 和 ADR 发生率均无显著差异($P > 0.05$)。故沙库巴曲缬沙坦和 ACEI / ARB 的不良反应发生率相当,评分均为 2.5 分。结合 2 项分析结果,沙库巴曲缬沙坦和 ACEI / ARB 评分均为 5 分。

特殊人群使用情况:沙库巴曲缬沙坦禁用于儿童及孕哺期人群(同 ACEI / ARB),但依那普利可用于 1 月龄及以上患者。两者均适用于老年患者。肝、肾功能异常时,沙库巴曲缬沙坦需调整剂量,而 ACEI 部分药物(如依那普利、培哚普利)用于肝功能不全患者无需调整剂量。故沙库巴曲缬沙坦评分为 2 分, ACEI / ARB 评分为 3.5 分。

表2 系统评价 / Meta 分析与真实世界研究文献的基本特征与质量评分

Tab.2 Basic characteristics and quality evaluation scores of systematic reviews / Meta - analysis, and real - world research literature								
第一作者及发表年份	纳入 RCT (项)	国家	例数(例)		干预措施		结局指标	文献质量评分(分)
			观察组	对照组	观察组	对照组		
NIELSEN ^[21] 2020	27		6 025	6 286	沙库巴曲缬沙坦	ACEI / ARB	①⑨	13.0
张忍舒 ^[22] 2023	11		5 612	5 640	沙库巴曲缬沙坦	依那普利	①②④⑤⑨	11.0
赵静 ^[23] 2022	17		788	791	沙库巴曲缬沙坦	ACEI / ARB	①③⑤⑥⑦⑨⑩	12.5
KIM ^[24] 2022	4		10 408		沙库巴曲缬沙坦	ACEI / ARB	⑨	13.5
FU ^[25] 2023		瑞典	7 275	24 604	沙库巴曲缬沙坦	ACEI / ARB	①⑧	12.0
GREENE ^[26] 2021		美国	1 551	7 857	沙库巴曲缬沙坦	ACEI / ARB	①⑧	13.0

表3 药物经济学文献的基本特征与质量评分

Tab.3 Basic characteristics and quality evaluation scores of pharmacoeconomic literature										
第一作者及发表年份	研究类型	国家	研究视角	研究模型	干预措施		研究时间(年)	货币单位	折现率(%)	CHEERS 2022 量表评分(分)
					观察组	对照组				
桑海强 ^[27] 2022	成本-效用分析	中国	医疗卫生系统	Markov 模型	沙库巴曲缬沙坦	依那普利	20	人民币	5.0	24

药物相互作用:查阅药品说明书发现,沙库巴曲缬沙坦和 ACEI / ARB 禁止联用,且均不能与阿利吉仑联用;此外,两者均有多种谨慎联用的药物。故沙库巴曲缬沙坦和 ACEI / ARB 评分均为 1 分。

可见,在安全性维度,沙库巴曲缬沙坦评分为 9 分, ACEI / ARB 评分为 13.5 分。

2.4.3 经济性

药品日均治疗费用:沙库巴曲缬沙坦和 ACEI / ARB 的药品价格以在广西联盟集中采购的价格为参照。详见表 4。可见,沙库巴曲缬沙坦的日均治疗费用远高于其他药品。采用 Excel 2019 软件计算得 25 分位数为 0.69 元,75 分位数为 2.47 元, ACEI / ARB 平均日均治疗费用为 1.09 元。故沙库巴曲缬沙坦评分为 0 分, ACEI / ARB 评分为 3 分。

表 4 沙库巴曲缬沙坦与 ACEI / ARB 的药品日均治疗费用
Tab. 4 Daily treatment cost of sacubitril valsartan and ACEI / ARB

药物	规格	用法用量	生产厂家	购入价 (元)	日均治疗费 用(元)
沙库巴曲 缬沙坦	100 mg × 14 片	每日 2 次,每次 200 mg	北京诺华制药有限公司	44.52	12.72
依那普利	10 mg × 16 片	每日 1 次,每次 20 mg	扬子江药业集团有限公司	5.66	0.71
培哚普利	4 mg × 30 片	每日 1 次,每次 4 mg	宁波美诺华天康药业有限公司	21.66	0.72
贝那普利	10 mg × 28 片	每日 1 次,每次 10 mg	上海新亚药业闵行有限公司	18.97	0.68
坎地沙坦	8 mg × 28 片	每日 1 次,每次 8 mg	江苏永宁药业股份有限公司	8.00	0.29
缬沙坦	80 mg × 7 片	每日 1 次,每次 80 mg	北京诺华制药有限公司	21.35	3.05

成本-效用分析:桑海强等^[27]的研究显示,与依那普利比较,沙库巴曲缬沙坦可使中国 HF_{rEF} 患者的质量调整生命年(QALY)提升 0.53 个,但直接医疗总成本增加 23 368 元,对应增量成本-效果比(ICER)为 44 439 元 / QALY。按世界卫生组织(WHO)标准^[29](ICER < 人均 GDP 视为完全值得,1~3 倍区间为可接受,>3 倍则不具备成本-效益),结合 2023 年中国人均国内生产总值(GDP)89 358 元^[30]及广西人均 GDP 54 005 元^[31],沙库巴曲缬沙坦的 ICER 低于广西人均 GDP,表明其在广西治疗 HF_{rEF} 较依那普利更具药物经济学优势。故沙库巴曲缬沙坦评分为 6 分, ACEI / ARB 方案评分为 0 分。

可见,在经济性维度,沙库巴曲缬沙坦评分为 6 分, ACEI / ARB 方案评分为 3 分。

2.4.4 创新性

临床创新性:沙库巴曲缬沙坦为全球首个 ARNI 类药物,其不仅可拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS),还能作用于利钠肽系统,具有促尿钠排泄、降血压、舒张血管、预防和逆转心血管重构等作用,是当前临床治疗 HF 的新型神经内分泌抑制剂^[32]。参考有效

性和安全性的评价结果,沙库巴曲缬沙坦较 ACEI / ARB 具有优越性。故沙库巴曲缬沙坦评分为 4 分, ACEI / ARB 评分为 0 分。

产业创新性:沙库巴曲缬沙坦为原研药, ACEI / ARB 均为国产非首个仿制药。故沙库巴曲缬沙坦评分为 4 分, ACEI / ARB 评分为 0 分。

可见,在创新性维度,沙库巴曲缬沙坦评分为 8 分, ACEI / ARB 评分为 0 分。

2.4.5 适宜性

药品技术特点适宜:1)药品包装标签标注。沙库巴曲缬沙坦与 ACEI / ARB 标签信息均完整,各得 1 分。2)有效期。沙库巴曲缬沙坦有效期为 36 个月,得 0.5 分; ACEI / ARB 有效期多为 24 个月,得 0.3 分。3)贮藏条件。沙库巴曲缬沙坦需在 25℃ 以下干燥保存,得 0.5 分; ACEI / ARB 部分需遮光 / 密封保存,如坎地沙坦、贝那普利,得 0.2 分。故沙库巴曲缬沙坦评分为 2 分, ACEI / ARB 评分为 1.5 分。

医师处方适宜:采用问卷调查法评价医师的处方适宜性,问卷共设置 4 个条目,包括药品疗效精准针对适应证,药品用量便于掌握,用药易准确排除禁忌证,患者用药后不易出现耐受。有研究表明,问卷调查的样本量以条目数的 5~10 倍为宜^[33]。本研究中共回收有效问卷 86 份,来源覆盖广西壮族自治区贺州市人民医院(30 份)、广西其他医院(29 份)及外省医院(27 份),调查对象均为来自心内科、神经内科、全科、内分泌科等科室的医师。针对以上 4 个问题,医师基于临床经验做出评价,赞成打“√”,不赞成打“×”,不确定留空白。医师处方支持率见表 5。故沙库巴曲缬沙坦评分为 2 分, ACEI / ARB 评分为 1.8 分。

表 5 沙库巴曲缬沙坦与 ACEI / ARB 的医师处方与患者服用适宜支持率(%)

Tab. 5 Physician's prescription suitability support rate and patients' suitability support rate for sacubitril valsartan and ACEI / ARB (%)

调查对象	问卷条目	沙库巴曲缬沙坦	ACEI / ARB 方案					$\bar{x}$
		依那普利	培哚普利	贝那普利	坎地沙坦	缬沙坦		
医师	药品疗效精准针对适应证	87.21	77.91	76.74	84.88	73.26	83.72	79.30
	药品用量便于掌握	77.91	73.26	69.77	72.09	67.44	82.56	73.02
	用药易准确排除禁忌证	76.74	73.26	68.60	75.58	70.93	75.58	72.79
	患者用药后不易出现耐受	47.67	46.51	47.67	45.35	47.67	52.33	47.91
患者	口味适宜	83.33	70.00	63.30	60.00	66.70	56.70	63.34
	剂型、形状大小适宜	80.00	66.70	50.00	50.00	43.30	53.30	52.66
	给药频次适宜	73.33	73.30	70.00	76.70	73.30	73.30	73.32
	疗程适宜	76.67	66.70	53.30	50.00	46.70	50.00	53.34

患者服用适宜:患者的服用适宜性同样采用问卷调查法,共设置 4 个条目,包括口味、剂型及形状大小、

给药频次、疗程适宜。以服用过本研究中所用药物的门诊、住院患者为调查对象,每种药品邀请30例患者参与问卷填写。患者以自身服药感受为参考,赞成打“√”,不赞成打“×”,不确定留空白。患者服用适宜支持率见表5。故沙库巴曲缬沙坦评分2.8分,ACEI/ARB评分1.4分。

可见,在适宜性维度,沙库巴曲缬沙坦评分为6.8分,ACEI/ARB评分为4.7分。

2.4.6 可及性

可获得性:从目前获得的情报来看,本研究中所评价的药品在广西14个地级市均有经营。故沙库巴曲缬沙坦和ACEI/ARB评分均为3分。

可负担性:1)医保支付情况。沙库巴曲缬沙坦为乙类限用(HFrEF或原发性高血压患者),得2分;依那普利、贝那普利、缬沙坦为甲类无限制,培哚普利和坎地沙坦为乙类无限制,故ACEI/ARB得5分。2)人均年药物治疗费用占居民年人均可支配收入比重。沙库巴曲缬沙坦年费用14 527元,依那普利仅481.8元^[34]。以2023年广西居民人均可支配收入29 514元^[35]计算,前者费用占比达49.22%,得0分;后者仅占1.63%,得5分。故沙库巴曲缬沙坦评分为2分,ACEI/ARB评分为10分。

可见,在可及性维度,沙库巴曲缬沙坦评分为5分,ACEI/ARB评分为13分。

2.4.7 综合评分

结合2.4.1至2.4.6项下各维度评价结果可知,在治疗HFrEF的药品临床综合评价中,沙库巴曲缬沙坦综合评分为61.8分,ACEI/ARB综合评分为55.2分。从6个评价维度对两种治疗方案的临床综合评价得分绘制雷达图发现,沙库巴曲缬沙坦在有效性(改善临床指标更优)、经济性(药物经济学优势更高)、创新性及适宜性方面均优于ACEI/ARB;而ACEI/ARB在安全性和可及性(价格低且更易获取)方面略有优势。详见图2。

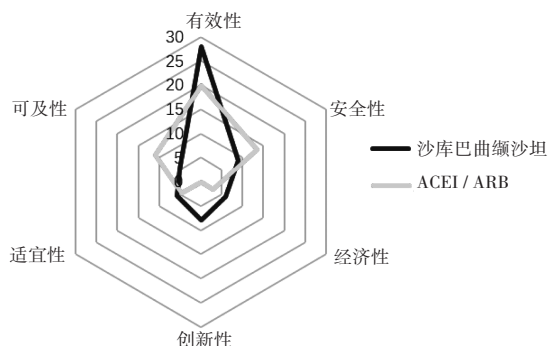


图2 沙库巴曲缬沙坦与ACEI/ARB药品临床综合评价得分雷达图

Fig. 2 Radar chart of clinical comprehensive evaluation scores for sacubitril valsartan and ACEI/ARB

3 讨论

药品临床综合评价是指导国家药物政策制订和临床诊疗规范的重要工具。自《管理指南》发布以来,我国已在心脑血管药品^[36-38]、儿童药品^[39-40]、抗肿瘤药品^[19,41]、中成药^[42-43]等领域积累了大量研究成果,但普遍存在两大局限。一是评价维度多停留于定性描述,缺乏量化评分体系;二是证据来源依赖RCT,缺乏真实世界数据支撑。本研究中构建了六大维度量化评价体系,通过分层赋分实现价值可视化。安全性/有效性维度引入真实世界临床观察试验,增强结果的实践指导性;指标体系设计兼顾普适性(如临床推荐级别)与特异性(如临床疗效观察指标),为不同类别药品评价提供方法学范式。

但本研究存在以下三方面的局限性:1)地域性偏差。经济性/可及性数据(药价/覆盖率/可负担性)均基于广西集中带量采购价格及居民收入指标,结论外推需谨慎。2)证据代表性。有效性/安全性评价以证据最优的依那普利代表ACEI/ARB,存在多药证据整合难题。3)样本覆盖不足。专家函询与问卷样本量偏小,地域覆盖需扩展。需通过扩大样本代表性、构建多药证据整合模型等方法优化。

综上所述,本研究中采用的文献分析+真实世界研究的方法值得在药品临床综合评价中借鉴,结果有较高的参考价值。沙库巴曲缬沙坦在有效性、经济性、创新性、适宜性方面均优于ACEI/ARB,但安全性(儿童患者数据不足)与可及性(医保乙类限制、日均费用高)存在劣势。沙库巴曲缬沙坦治疗HFrEF的综合价值更优,可为医保政策调整及临床用药决策提供循证依据。

参考文献

- [1] ZHANG C, XIE B, WANG X, et al. Burden of heart failure in Asia, 1990 – 2019: findings from the Global Burden of Disease Study 2019[J]. Public Health, 2024, 230: 66 – 72.
- [2] 国家卫生健康委员会办公厅. 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[J]. 中华人民共和国国家卫生健康委员会公报, 2021(7): 21 – 28.
- [3] VAN WIJK BL, KLUNGEL OH, HEERDINK ER, et al. A comparison of two multiple – characteristic decision – making models for the comparison of antihypertensive drug classes: Simple Additive Weighting (SAW) and Technique for Order Preference by Similarity to an Ideal Solution (TOPSIS)[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2006, 6(4): 251 – 258.
- [4] ANGELIS A, LANGE A, KANAVOS P. Using health technology assessment to assess the value of new medicines: results of a systematic review and expert consultation across eight European countries[J]. Eur J Health Econ, 2018, 19(1): 123 – 152.
- [5] SCHNIPPER LE, DAVIDSON NE, WOLLINS DS, et al. Ameri-

- can Society of Clinical Oncology Statement: A Conceptual Framework to Assess the Value of Cancer Treatment Options[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(23):2563 – 2577.
- [6] 国家卫生健康委员会办公厅. 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[A/OL]. (2021 – 07 – 28)[2025 – 05 – 20]. <https://www.nhc.gov.cn/yaozs/c100097/202107/d2a45e6ae041423f950b3865e43f5ef6.shtml>.
- [7] 国家药物和技术卫生综合评估中心, 国家心血管病中心, 首都医科大学附属北京安贞医院, 等. 心血管病药品临床综合评价技术指南(2022 年版 试行)[EB/OL]. (2022 – 06)[2025 – 05 – 20]. <https://hljhospital.org.cn/static/upload/2024/08/14/1723621389524001.pdf>.
- [8] NASA P, JAIN R, JUNEJA D. Delphi methodology in health-care research: How to decide its appropriateness[J]. World J Methodol, 2021, 11(4):116 – 129.
- [9] 陈彤丹, 高奇隆, 任晋文, 等. 基于德尔菲法构建慢性病药物可及性评价指标体系[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(20):2652 – 2657.
- [10] 张 方, 张大为, 孟丽华, 等. 药品临床价值评估指标体系的构建研究[J]. 中国药学杂志, 2017, 52(8):706 – 710.
- [11] 孙湘雨, 李玉乐, 焦 静, 等. 护理硕士专业学位研究生临床培养内容体系的构建[J]. 中华现代护理杂志, 2023, 29(2):203 – 208.
- [12] 薛美琴. 护理硕士专业学位研究生临床培养模式的构建[D]. 上海: 第二军医大学, 2015.
- [13] 江依帆, 陈丽萍, 张若钰, 等. 抑酸药物的临床综合评价指标体系构建[J]. 中国药物评价, 2023, 40(5):416 – 421.
- [14] 肖 熠. 贵州省基本医疗保险药品价值评价体系构建及应用研究[D]. 贵阳: 贵州医科大学, 2022.
- [15] 胡嘉浩, 李 芬, 刘宇晗, 等. 药品临床综合评价中经济性指标设置思考[J]. 中南药学, 2023, 21(8):2120 – 2124.
- [16] 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.
- [17] 杭州市药事管理质控中心药品评价专家组, 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院. 心血管慢病药品临床综合评价杭州专家共识[J]. 中国药房, 2022, 33(9):1025 – 1030.
- [18] 司天梅, 王 振, 李凌江. 抗抑郁药品临床综合评价专家共识[J]. 中国药房, 2023, 34(13):1547 – 1554.
- [19] 林思思, 陈丽萍, 江绮云, 等. 抗肺癌药品临床综合评价指标体系的构建及实证研究[J]. 中国药房, 2023, 34(11):1313 – 1319.
- [20] 赵静怡, 陈丽萍, 宣建伟. 乳腺癌药品评价指标体系的构建[J]. 药物评价研究, 2024, 47(3):588 – 596.
- [21] NIELSEN EE, FEINBERG JB, BU FL, et al. Beneficial and harmful effects of sacubitril / valsartan in patients with heart failure: a systematic review of randomised clinical trials with meta – analysis and trial sequential analysis[J]. Open Heart, 2020, 7(2):e001294.
- [22] 张忍舒, 朱启磊, 孙国龙, 等. 沙库巴曲缬沙坦与依那普利治疗射血分数降低心力衰竭有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2023, 21(8):58 – 64.
- [23] 赵 静, 曾圆圆, 张晶芳, 等. 沙库巴曲缬沙坦治疗急性心肌梗死后心力衰竭的疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2022, 14(6):644 – 649.
- [24] KIM YS, BRAR S, D'ALBO N, et al. Five Years of Sacubitril / Valsartan – a Safety Analysis of Randomized Clinical Trials and Real – World Pharmacovigilance[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2022, 36(5):915 – 924.
- [25] FU M, PIVODIC A, KÄCK O, et al. Real – world comparative effectiveness of ARNI versus ACEi / ARB in HF with reduced or mildly reduced ejection fraction[J]. Clin Res Cardiol, 2023, 112(1):167 – 174.
- [26] GREENE SJ, CHOI S, LIPPMANN SJ, et al. Clinical Effectiveness of Sacubitril / Valsartan Among Patients Hospitalized for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction[J]. J Am Heart Assoc, 2021, 10(16):e021459.
- [27] 桑海强, 马振周, 江耀辉, 等. 沙库巴曲缬沙坦治疗中国射血分数降低心力衰竭患者的药物经济学评价[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(7):722 – 726.
- [28] 中华医学会心血管病学分会, 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 等. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2024[J]. 中华心血管病杂志, 2024, 52(3):235 – 275.
- [29] 刘国恩. 2020(中英双语版)中国药物经济学评价指南[M]. 北京: 中国市场出版社, 2020:46.
- [30] 国家统计局. 中华人民共和国 2023 年国民经济和社会发展统计公报[EB/OL]. (2024 – 02 – 29)[2025 – 05 – 20]. https://www.stats.gov.cn/sj/zxfb/202402/t20240228_1947915.html.
- [31] 广西壮族自治区统计局. 2023 年广西壮族自治区国民经济和社会发展统计公报[EB/OL]. (2024 – 03 – 30)[2025 – 05 – 20]. <http://tjj.gxzf.gov.cn/tjsj/tjgb/qggb/t18207923.shtml>.
- [32] AYALASOMAYAJULA S, LANGENICKEL T, PAL P, et al. Clinical Pharmacokinetics of Sacubitril / Valsartan (LCZ696): A Novel Angiotensin Receptor – Neprilysin Inhibitor[J]. Clin Pharmacokinet, 2017, 12:1461 – 1478.
- [33] 曹 晶, 叶继元, 朱 强. 国家文献信息资源保障平台的用户满意度实证研究[J]. 图书馆学研究, 2023(9):51 – 61.
- [34] 宫 雪. 沙库巴曲缬沙坦和依那普利治疗心力衰竭的药物经济学评价(基于 Markov 模型)[J]. 中国药物经济学, 2022, 17(5):67 – 70.
- [35] 国家统计局. 2023 年居民收入和消费支出情况[EB/OL]. (2024 – 01 – 17)[2025 – 05 – 20]. https://www.stats.gov.cn/sj/zxfb/202401/t20240116_1946622.html.
- [36] 段承阿鑫, 隋宾艳, 艾丹丹, 等. 阿利沙坦酯治疗原发性高血压的临床综合评价[J]. 中国合理用药探索, 2022, 19(3):46 – 55.
- [37] 刘 莹, 王晨飞, 安卓玲. 比索洛尔氨氯地平单片复方制剂治疗高血压的药品临床综合评价[J]. 临床药物治疗杂志, 2023, 21(6):63 – 71.
- [38] 张泽华, 方振威, 王 箫, 等. 复方利血平氨苯蝶啶片治疗高血压的临床综合评价[J]. 临床药物治疗杂志, 2023, 21(11):41 – 46.