“新四联”背景下伊伐布雷定治疗CHF的药物经济学评价Δ

陈琮玲[1,2*]，吴　韩[3]，周　洁[1,2]，张若彬[1,2]，张晋萍[1]，鲍　雪[3]，杨　贤[1#]（1.南京鼓楼医院药学部，南京　210008；2.中国药科大学基础医学与临床药学学院，南京　211198；3.南京鼓楼医院心脏科，南京　210008）

中图分类号　R956；R972　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）01-0063-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.01.11

摘　要　目的　从卫生体系角度出发，评价伊伐布雷定在“新四联”背景下治疗慢性心力衰竭（CHF）的经济性。**方法**　基于真实世界队列研究数据，根据CHF疾病自然发展进程构建Markov模型，循环周期设为3个月，研究时限为20年，贴现率为5%；以质量调整生命年（QALY）和增量成本-效果比（ICER）为产出指标，采用成本-效用分析法评价伊伐布雷定联合“新四联”方案相较于“新四联”方案治疗CHF的经济性，并通过单因素敏感性分析、概率敏感性分析验证基础分析结果的稳健性。**结果**　基础分析结果显示，伊伐布雷定联合“新四联”方案相较于“新四联”方案的ICER为165 065.54元/QALY，低于以3倍我国2022年人均国内生产总值（GDP）作为的意愿支付（WTP）阈值（257 094元/QALY）。单因素敏感性分析结果显示，贴现率对模型的稳健性影响最大。概率敏感性分析结果显示，在本研究的WTP阈值下，伊伐布雷定联合“新四联”方案具有经济性的概率为59.50%。**结论**　当采用3倍我国2022年人均GDP（257 094元/QALY）作为WTP阈值时，伊伐布雷定联合“新四联”方案治疗CHF具有经济性。

关键词　慢性心力衰竭；伊伐布雷定；新四联；Markov模型；药物经济学

Pharmacoeconomics of ivabradine in the treatment of CHF in the context of “Quadruple Therapy”

CHEN Congling[1,2], WU Han[3], ZHOU Jie[1,2], ZHANG Ruobin[1,2], ZHANG Jinping[1], BAO Xue[3], YANG Xian[1]（1. Dept. of Pharmacy, Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing 210008, China; 2. School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 3. Dept. of Cardiology, Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing 210008, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To evaluate the cost-effectiveness of ivabradine in the treatment of chronic heart failure (CHF) in the context of “Quadruple Therapy” from the perspective of the health system. **METHODS** Based on real-world cohort data, the Markov model was constructed according to the natural progression of CHF, with a cycle time of 3 months, a study timeframe of 20 years, and a discount rate of 5%. Using quality-adjusted life year (QALY) and incremental cost-effectiveness ratios (ICER) as the output indexes, the cost-utility analysis was used to evaluate the cost-effectiveness of ivabradine in combination with the “Quadruple Therapy” regimen, compared with the “Quadruple Therapy” regimen for the treatment of CHF, and the robustness of the results of the base analysis was verified by univariate sensitivity analysis and probabilistic sensitivity analysis. **RESULTS** The results of the base analysis showed that the ICER of ivabradine combined with the “Quadruple Therapy” regimen was 165 065.54 yuan/QALY, compared with the “Quadruple Therapy” regimen, which was lower than the willingness-to-pay (WTP) threshold (257 094 yuan/QALY) based on 3 times of China's gross domestic product (GDP) per capita in 2022. The results of the univariate sensitivity analysis showed that the discount rate had the greatest impact on the robustness of the model. The probabilistic sensitivity analysis showed that the probability that the ivabradine combined with the “Quadruple Therapy” regimen was cost-effective under the WTP threshold in this study was 59.50%. **CONCLUSIONS** When using 3 times China's 2022 GDP per capita (257 094 yuan/QALY) as the WTP threshold, the combination of ivabradine and the “Quadruple Therapy” regimen for treating CHF is cost-effective.

KEYWORDS　chronic heart failure; ivabradine; Quadruple Therapy; Markov model; pharmacoeconomics

慢性心力衰竭（chronic heart failure，CHF）是心脏疾病的终末阶段，药物治疗是其主要治疗手段。大型临床研究证实，以血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂（angiotensin receptor-neprilysin inhibitor，ARNI）或血管紧张素转化酶抑制剂（angiotensin converting enzyme inhibitor，ACEI）/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂（angiotensin Ⅱ receptor blocker，ARB）、钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂（sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor，SGLT2i）、β受体阻滞剂和盐皮质激素受体拮抗剂（mineralocorticoid receptor antagonist，MRA）为基础的CHF“新四联”药物

Δ**基金项目**　国家自然科学基金项目（No.81970296）；南京市卫生科技发展专项资金项目（No.JQX20006）

＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向：临床药学。E-mail：1259791348@qq.com

＃**通信作者**　主管药师，硕士。研究方向：心血管药物治疗。E-mail：yangxian-gp4@163.com

治疗模式，能够显著改善CHF患者的预后[1]。自2021年开始，国内外心力衰竭（以下简称“心衰”）指南[2-3]陆续推荐使用“新四联”方案，开启了心衰治疗的新时代。

静息心率增快是CHF患者预后不佳的独立危险因素，既往研究显示超半数的心衰患者在出院时心率无法达到目标值[4]。伊伐布雷定是一种选择性、特异性窦房结If电流抑制剂，具有单纯降低心率的作用。大型SHIFT研究证实了伊伐布雷定能够有效减慢患者心率、改善患者心功能、提高患者生存质量及运动耐量[5]，因而被国内外多个指南推荐为心衰二线治疗药物。我国《慢性心力衰竭“新四联”药物治疗临床决策路径专家共识》特别强调射血分数下降的CHF患者应尽早启动“新四联”方案治疗；对于β受体阻滞剂已达最大耐受剂量但窦性心律仍不低于70次/min者，应给予伊伐布雷定，将其心率控制在60次/min左右[6]。鉴于“新四联”方案的广泛应用，既往治疗背景下的药物经济学评估已经无法真实反映伊伐布雷定对心衰患者健康产出的全部影响，因此有必要在新的治疗模式下重新评估其经济学价值。

真实世界研究力求在最大程度上反映不同治疗方案在实际医疗环境中产生的效果及发生的成本，其设计原则很好地满足了药物经济学评价的需求[7]。因此，本研究从我国卫生体系角度出发，采用真实世界研究数据构建Markov模型，评估“新四联”背景下伊伐布雷定治疗CHF的经济性，旨在为医疗决策提供相关证据支持。

1　资料与方法

1.1　真实世界队列研究

1.1.1　研究对象

本研究方案经南京鼓楼医院医学伦理委员会审核通过（伦理审查同意函编号为2023-346-01）。回顾性收集2020年1月至2022年6月在南京鼓楼医院住院治疗的CHF患者的临床资料，根据是否使用伊伐布雷定分为“新四联”组和伊伐布雷定联合“新四联”组。

本研究的纳入标准为：（1）符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》中CHF的诊断标准[8]；（2）年龄≥18岁；（3）左心射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF）＜40%；（4）窦性心律者；（5）使用“新四联”方案治疗；（6）纽约心脏病协会（New York Heart Association，NYHA）心功能分级Ⅱ～Ⅳ级；（7）使用β受体阻滞剂达耐受剂量后心率仍不低于75次/min。

本研究的排除标准为：（1）并发恶性肿瘤或其他急性危重性疾病者；（2）伴有严重肝/肾功能不全者；（3）有症状的心动过缓或无起搏器的二/三度心脏阻滞者。

1.1.2　资料收集

数据来源于南京鼓楼医院信息系统。收集符合上述纳入标准的患者的人口学特征[年龄、性别、体重指数（body mass index，BMI）、吸烟史]、心脏参数（心率、收缩压、舒张压、LVEF）、NYHA心功能分级、心衰病程、心衰原发性原因（缺血性、非缺血性）、实验室检查指标[脑钠肽（brain natriuretic peptide，BNP）、肾小球滤过率估计值（estimated glomerular filtration rate，eGFR）、血钾、血肌酐、尿酸]、伴发疾病（房颤、高血压、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病、冠心病、心脏瓣膜病）、心衰相关治疗方式[植入式心律转复除颤器（implantable cardioverter defibrillator，ICD）、心脏再同步化治疗（cardiac resynchronization therapy，CRT）]及出院带药情况[利尿剂、地高辛、维立西呱、钙离子通道阻滞剂（calcium channel blocker，CCB）]等资料。

1.1.3　结局指标采集

对出院患者每4个月进行1次门诊或电话随访，采集结局指标并剔除用药依从性不佳的患者（即给药天数占总天数的比例小于80%者），随访时长为出院后1年。主要结局指标为出院后1年内心血管死亡和心衰恶化再住院的复合事件，次要结局指标为心衰恶化再住院、全因再住院、心血管死亡和全因死亡。

1.1.4　统计学方法

使用Excel 2021软件统计患者的临床基线资料，采用SPSS 25.0软件进行统计学分析。正态分布的定量资料以$\bar{x}\pm s$表示，组间比较采用t检验；非正态分布的定量资料以$M(Q_1,Q_3)$表示，组间比较采用Mann-Whitney U检验。计数资料以百分率表示，组间比较采用χ^2检验。采用最邻近匹配法进行倾向性评分匹配（propensity score matching，PSM），卡钳值为0.02，以人口学特征、心脏参数、NYHA心功能分级、实验室检查指标、伴发疾病、出院带药情况等为匹配变量进行匹配，以尽可能减少混杂因素和偏倚的影响。

1.2　药物经济学评价

1.2.1　Markov模型的构建

本研究应用TreeAge Pro 2022软件构建Markov模型，根据CHF的疾病演化和转归过程建立3个相互独立的健康状态：稳定状态、住院状态和死亡状态，详见图1。

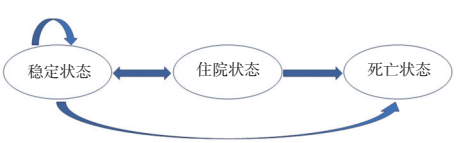


图1　CHF患者状态转移的Markov模型

1.2.2　Markov模型参数

本研究的研究角度为卫生体系角度，成本来源于患者的直接医疗成本、药品成本、常规治疗方案的相关费用、心衰住院费用等。其中伊伐布雷定的价格来自江苏省阳光采购平台，按照真实世界研究中统计的平均剂量计算。目前尚未有“新四联”药品方案的经济学文献，因此，采用本研究中“新四联”背景下标准治疗方案成本并根据真实世界队列研究中患者的平均用药剂量及使用

比例（使用比例＝接受该药物治疗的人数/总人数）折算（表1），各药品的价格也来自江苏省阳光采购平台。心衰住院费用来自《中国卫生健康统计年鉴（2022）》[9]。将本研究中的结局事件发生率通过转换公式$r=-[\ln(1-P)]/T$、$p=1-e^{-rt}$（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）换算得到转移概率。各健康状态的效用值来源于文献[10]。以质量调整生命年（quality-adjusted life year，QALY）和增量成本-效果比（incremental cost-effectiveness ratio，ICER）为产出指标。参照《中国药物经济学评价指南2020》[11]，本研究中的成本和效用值均采用5%的贴现率进行贴现，并将意愿支付（willingness-to-pay，WTP）阈值设定为3倍我国2022年人均国内生产总值（gross domestic product，GDP），即257 094元/QALY。

1.2.3　敏感性分析

本研究应用TreeAge Pro 2022软件进行敏感性分析，以验证本模型模拟结果的稳健性。在单因素敏感性分析中，依据相关文献[11－12]，转移概率的敏感度范围为±10%，效用值和成本的敏感度范围为±20%，贴现率范围为0～8%，结果以旋风图呈现。另外，本研究假设模型中的成本参数均服从Gamma分布，效用值、转移概率均服从Beta分布，通过1 000次蒙特卡洛模拟（Monte Carlo simulation，MCS）对各个参数的分布抽样进行概率敏感性分析，结果以成本-效果平面散点图和成本-效果可接受曲线呈现。

2　结果

2.1　真实世界队列研究结果

根据纳入与排除标准及PSM结果得到两组患者各268例，共计536例，且两组患者各项基线资料的差异均无统计学意义（$P>0.05$），详见表2（表中，1 mmHg＝0.133 kPa）。伊伐布雷定联合“新四联”组患者的各结局指标发生率均显著低于“新四联”组（$P<0.05$），详见表3。

表1　药物使用情况及价格

药物种类	使用比例/%	平均剂量/(mg/d)	药品价格/(元/mg)
“新四联”药物			
ACEI			
依那普利	0.56	8.00	0.06
培哚普利	1.49	4.75	0.38
ARB			
缬沙坦	2.24	85.00	0.02
氯沙坦	0.37	75.00	0.02
厄贝沙坦	1.68	66.65	0.01
替米沙坦	0.19	40.00	0.03
ARNI			
沙库巴曲缬沙坦	93.47	124.01	0.03
β受体阻滞剂			
美托洛尔	96.64	41.96	0.02
比索洛尔	3.36	5.63	0.11
MRA			
螺内酯	100	19.93	0.01
SGLT2i			
达格列净	94.78	8.20	0.42
恩格列净	5.04	8.89	0.25
其他药物			
伊伐布雷定	50.00	7.44	1.36
呋塞米	57.28	24.67	0.01
托拉塞米	7.65	13.17	0.22
地高辛	8.21	0.13	3.17
氢氯地平	5.04	5.19	0.32
非洛地平	1.68	6.39	0.28
硝苯地平	1.31	42.86	0.06
地尔硫䓬	0.37	135.00	0.02
维立西呱	2.61	2.86	5.80

表2　两组患者的基线资料比较

参数	PSM前		P	PSM后		P
	“新四联”组（n=361）	伊伐布雷定联合“新四联”组（n=295）		“新四联”组（n=268）	伊伐布雷定联合“新四联”组（n=268）	
人口学特征						
年龄（$\bar{x}\pm s$）/岁	64.05±13.83	61.86±15.62	0.06	62.83±14.37	62.26±15.88	0.67
男性[例（%）]	271（75.07）	216（73.22）	0.59	198（73.88）	192（71.64）	0.56
BMI（$\bar{x}\pm s$）/（kg/m²）	25.33±3.89	25.48±4.39	0.63	25.43±4.03	25.45±4.46	0.96
当前吸烟[例（%）]	122（33.80）	97（32.88）	0.81	94（35.07）	88（32.84）	0.58
心脏参数						
心率（$\bar{x}\pm s$）/（次/min）	80.65±19.26	84.82±20.93	0.01	83.46±19.95	83.37±18.75	0.96
收缩压（$\bar{x}\pm s$）/mmHg	129.38±23.07	128.58±23.43	0.66	129.28±23.43	129.55±23.60	0.90
舒张压（$\bar{x}\pm s$）/mmHg	79.73±17.06	79.35±16.48	0.77	79.81±17.31	79.86±16.70	0.97
LVEF（$\bar{x}\pm s$）/%	31.97±4.69	32.13±5.56	0.70	32.23±4.46	31.74±5.39	0.25
NYHA心功能分级[例（%）]			0.71			0.69
Ⅱ级	174（48.20）	149（50.51）		131（48.88）	136（50.75）	
Ⅲ级	157（43.49）	126（42.71）		115（42.91）	115（42.91）	
Ⅳ级	30（8.31）	20（6.78）		22（8.21）	17（6.34）	
心衰病程[$M(Q_1,Q_3)$]/月	37.9 0（18.37，56.11）	38.34（17.20，52.79）	0.29	38.53（19.18，56.33）	37.72（17.76，52.80）	0.46
心衰原发性原因[例（%）]			0.06			0.34
缺血性	172（47.65）	162（54.92）		135（50.37）	146（54.48）	
非缺血性	189（52.35）	133（45.08）		133（49.63）	122（45.52）	
实验室检查指标						
BNP[$M(Q_1,Q_3)$]/（pg/mL）	643.00（338.50，1 020.00）	621.00（360.50，1 000.90）	0.97	696.80（351.00，1 020.00）	604.90（327.10，994.00）	0.47

续表2

参数	PSM前		P	PSM后		P
	“新四联”组(n=361)	伊伐布雷定联合“新四联”组(n=295)		“新四联”组(n=268)	伊伐布雷定联合“新四联”组(n=268)	
eGFR[$M(Q_1,Q_3)$]/ [mL/(min·1.73 m^2)]	88.70(67.10,106.70)	89.90(66.00,107.10)	0.96	87.40(65.20,106.30)	90.70(67.40,107.10)	0.39
血钾[$M(Q_1,Q_3)$]/(mmol/L)	3.90(3.67,4.16)	3.91(3.67,4.19)	0.49	3.94(3.69,4.21)	3.90(3.66,4.17)	0.37
血肌酐[$M(Q_1,Q_3)$]/(μmol/L)	78.00(65.00,97.00)	77.00(65.00,98.00)	0.99	80.00(66.30,99.00)	77.00(65.00,96.00)	0.33
尿酸[$M(Q_1,Q_3)$]/(mmol/L)	416.00(329.00,504.00)	414.00(332.50,501.50)	0.71	425.00(330.00,513.50)	405.5(334.80,517.00)	0.54
伴发疾病[例(%)]						
房颤	124(34.35)	82(27.80)	0.07	74(27.61)	81(30.22)	0.51
高血压	221(61.22)	189(64.07)	0.45	170(63.43)	170(63.43)	1.00
糖尿病	148(41.10)	130(44.07)	0.43	112(41.79)	114(42.54)	0.86
慢性阻塞性肺疾病	6(1.66)	5(1.69)	0.97	4(1.49)	5(1.87)	0.74
冠心病	157(43.49)	155(52.54)	0.02	137(51.12)	133(49.63)	0.73
心脏瓣膜病	96(26.59)	72(24.41)	0.52	70(26.12)	66(24.63)	0.69
出院带药[例(%)]						
利尿剂	255(70.64)	186(63.05)	0.04	178(66.42)	175(65.30)	0.79
CCB	30(8.31)	23(7.80)	0.81	23(8.58)	22(8.21)	0.88
地高辛	43(11.91)	23(7.80)	0.08	22(8.21)	22(8.21)	1.00
维立西呱	8(2.22)	12(4.07)	0.17	8(2.99)	7(2.61)	0.79
心衰相关治疗[例(%)]						
CRT	13(3.60)	14(4.75)	0.46	8(2.99)	11(4.10)	0.48
ICD	24(6.65)	12(4.07)	0.15	16(5.97)	12(4.48)	0.44

表3　两组患者结局指标比较[n=268,例(%)]

结局指标	“新四联”组	伊伐布雷定联合“新四联”组	总计
心血管死亡和心衰恶化再住院的复合事件	67(25.00)	48(17.91)	115(21.46)
心衰恶化再住院	59(22.01)	40(14.93)	99(18.47)
全因再住院	75(27.99)	56(20.90)	131(24.44)
心血管死亡	28(10.45)	24(8.96)	52(9.70)
全因死亡	37(13.81)	29(10.82)	66(12.31)

2.2　药物经济学评价结果

2.2.1　Markov模型参数

根据“2.1”项下真实世界队列研究结果，纳入模型研究对象的初始年龄为62岁，因此，本模型的模拟时限设定为20年，循环周期设置为3个月，假设所有患者进入模型的初始状态都为稳定状态。各健康状态之间转移概率、治疗成本、效用值及贴现等模型参数见表4。

2.2.2　成本-效用分析结果

本研究经过对成本和健康效用值进行5%的贴现和半循环校正后，得到Markov模型的成本-效用分析结果，详见表5。由表5可知，伊伐布雷定联合“新四联”方案相对于“新四联”方案的ICER为165 065.54元/QALY，低于本研究的WTP阈值(257 094元/QALY)，表明伊伐布雷定联合“新四联”方案治疗CHF具有经济性。

2.2.3　单因素敏感性分析结果

单因素敏感性分析结果显示，贴现率对模型稳健性的影响最大，随后是“新四联”组住院到死亡状态的转移概率、稳定状态效用值等，而“新四联”治疗费用、两组稳定到死亡状态的转移概率等对模型的影响较小。但无论各参数在其范围内如何变动，ICER始终维持在WTP阈值之下，表明基础分析结果稳健，详见图2。

2.2.4　概率敏感性分析结果

成本-效果可接受曲线显示，当WTP阈值小于174 685元/QALY时，“新四联”方案更具有经济性，而此后随着WTP阈值的升高，伊伐布雷定联合“新四联”方案具有经济性的概率逐渐增大，详见图3。当采用3倍我国2022年人均GDP(257 094元/QALY)作为WTP阈值时，成本-效果平面散点图显示该联合方案具有经济性的概率为59.50%，详见图4。

表4　Markov模型相关参数值及分布情况

参数	数值	范围	参数分布	数据来源
伊伐布雷定联合“新四联”组的月转移概率				
稳定心衰到住院	0.039 6	0.035 7～0.043 6	Beta分布	本研究计算所得
稳定心衰到心血管死亡	0.007 6	0.006 8～0.008 3	Beta分布	本研究计算所得
住院到心血管死亡	0.015 3	0.013 7～0.016 8	Beta分布	本研究计算所得
“新四联”组的月转移概率				
稳定心衰到住院	0.060 3	0.054 2～0.066 3	Beta分布	本研究计算所得
稳定心衰到心血管死亡	0.007 6	0.006 8～0.008 3	Beta分布	本研究计算所得
住院到心血管死亡	0.019 2	0.017 3～0.021 1	Beta分布	本研究计算所得
各年龄段非心血管死亡的转移概率				
60～64岁	0.001 2			文献[13]
65～69岁	0.001 9			文献[13]
70～74岁	0.003 0			文献[13]
75～79岁	0.004 8			文献[13]
≥80岁	0.007 1			文献[13]
健康效用值				
稳定状态	0.871	0.783～0.959	Beta分布	文献[10]
住院状态	0.215	0.042～0.388	Beta分布	文献[10]
死亡状态	0			
成本(单周期)/元				
“新四联”治疗费用	796.28	637.02～955.54	Gamma分布	江苏省阳光采购平台
伊伐布雷定治疗费用	910.13	728.10～1 092.16	Gamma分布	江苏省阳光采购平台
心衰恶化单次住院费用	9 792.30	7 883.84～11 750.76	Gamma分布	文献[9]
贴现率(每年)/%	5	0～8		文献[14]

表5　成本-效用分析结果

方案	成本/元	增量成本/元	效用/QALYs	增量效用/QALYs	ICER/(元/QALY)
“新四联”	51 339.79	27 231.21	11.78	0.17	165 065.54
伊伐布雷定联合“新四联”	78 571.00		11.95		

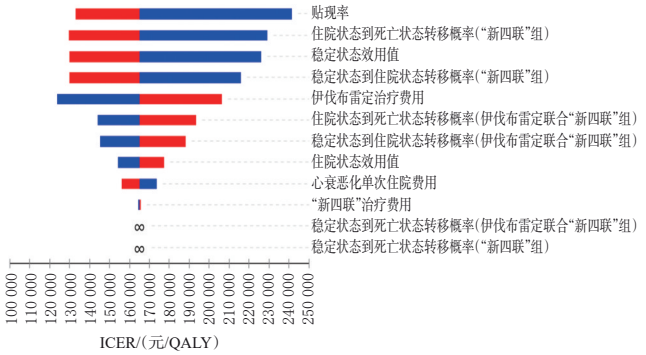


图2　单因素敏感性分析的旋风图

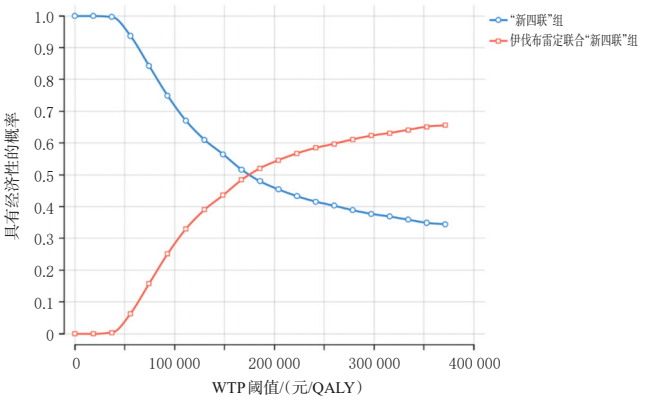


图3　两种方案的成本-效果可接受曲线

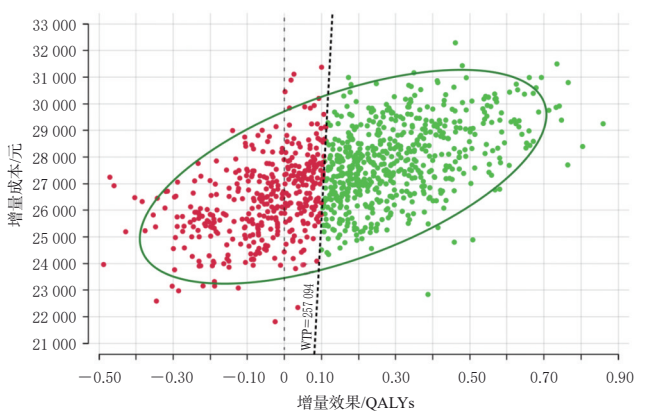


图4　两种方案的成本-效果平面散点图

3　讨论

CHF是常见的心血管疾病之一，我国CHF患者现估计有1 370万[15]。随着人口老龄化进程的加快和高血压、冠心病等发病率的上升，CHF的患病率也在逐步升高，严重威胁着人民的生命健康，给患者家庭及社会带来巨大的经济负担。近年来，随着多种能改善心衰预后新药的不断涌现，心衰治疗已经从既往的"金三角"模式转变为"新四联"模式[3]。伊伐布雷定因独特的降心率作用，成为"新四联"药物治疗下的一种补充治疗方案，其能显著降低与CHF相关的心血管死亡风险和心衰恶化的住院风险，提高患者的生存质量[16]。

早在2017年，付洁等[17]使用Markov模型评估了伊伐布雷定治疗我国CHF患者的经济性，发现伊伐布雷定方案与"金三角"标准方案（ACEI/ARB+β受体阻滞剂+MRA）相比的ICER为67 189.5元/QALY，低于以3倍我国2014年人均GDP（140 000元/QALY）作为的WTP阈值，表明伊伐布雷定具有经济性。然而，随着近年来心衰药物治疗模式的转变及国内医保的快速发展，基于"金三角"治疗背景下的伊伐布雷定经济学研究已经落后于临床实践，因此有必要对伊伐布雷定在"新四联"治疗背景下的经济性进行探讨。本研究开展了真实世界队列研究，评价了伊伐布雷定在CHF"新四联"治疗背景下的经济性。本研究与付洁等的研究在研究角度、经济学分析方法上是一致的，最大的不同之处在于付洁等的研究模型中的转移概率数据是基于"金三角"治疗模式下的SHIFT中国亚组研究[5]，本研究采用的是基于"新四联"治疗模式下的真实世界研究数据，而基于真实世界数据开展的药物经济学评价能更好地反映实际情况；此外，在效用值方面，付洁等采用的是英国人群的效用值，而本研究选择了更贴近我国人群的韩国人群的效用值。

本研究结果表明，伊伐布雷定联合"新四联"方案相对于"新四联"方案的ICER为165 065.54元/QALY，低于以3倍我国2022年人均GDP作为的WTP阈值（257 094元/QALY），表明伊伐布雷定联合"新四联"方案治疗CHF具有经济性。单因素敏感性分析结果显示，贴现率对模型稳健性的影响最大，但波动后的ICER仍在WTP阈值范围内，表明基础分析结果稳健。概率敏感性分析结果显示，当WTP阈值小于174 685元/QALY时，"新四联"方案更具有经济性，且随着WTP阈值的升高，伊伐布雷定联合"新四联"方案具有经济性的概率逐渐增大；当采用3倍我国2022年人均GDP（257 094元/QALY）作为WTP阈值时，该联合方案具有经济性的概率为59.50%。

本研究也存在一定的局限性：首先，本研究仅考虑了直接成本中的药品成本和心衰恶化住院成本，未纳入各项检验检测成本（因有部分患者的检验检测是在院外做的，无法统计完全）、医疗服务成本（原因同前）和不良反应处理成本（因SHIFT中国亚组研究及本次真实世界队列研究均显示两组患者不良事件的发生率相当），可能导致计算成本偏倚。其次，本研究的健康效用值主要参考国外数据，虽然采用的是比较接近中国人群的韩国人群效用值，但是对中国CHF患者人群的代表性尚需进一步探讨。最后，本研究通过Markov模型来预测药物干预措施对治疗成本和患者生命质量的长期影响，在预测过程中为了便于分析和阐述，对疾病的发生进程进行了合理简化和假设，模型中的转移概率固定不变，而实际上这些参数会随着患者年龄的增长或治疗方案的改变而改变，这可能会带来一定的结果偏倚。

综上所述，当采用3倍我国2022年人均GDP（257 094元/QALY）作为WTP阈值时，伊伐布雷定联合"新四联"方案治疗CHF具有经济性。

参考文献

[1] ZANNAD F, FERREIRA J P, POCOCK S J, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials[J]. Lancet, 2020, 396(10254): 819-829.

[2] 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.

[3] 中华医学会老年医学分会心血管疾病学组,《老年慢性心力衰竭诊治中国专家共识》编写组. 老年人慢性心力衰竭诊治中国专家共识:2021[J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(5): 550-561.
The Cardiovascular Disease Group of the Geriatrics Branch of the Chinese Medical Association, the Writing Group of the *Chinese Expert Consensus on the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure in the Elderly*. Chinese experts consensus on the diagnosis and treatment of chronic heart failure in the elderly: 2021[J]. Chin J Geriatr, 2021, 40(5): 550-561.

[4] AGBOR V N, CHEN Y P, CLARKE R, et al. Resting heart rate and risk of left and right heart failure in 0.5 million Chinese adults[J]. Open Heart, 2022, 9(1): e001963.

[5] SWEDBERG K, KOMAJDA M, BÖHM M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study[J]. Lancet, 2010, 376(9744): 875-885.

[6] 葛均波,霍勇,杨杰孚,等. 慢性心力衰竭"新四联"药物治疗临床决策路径专家共识[J]. 中国循环杂志, 2022, 37(8): 769-781.
GE J B, HUO Y, YANG J F, et al. Expert consensus on clinical decision: making pathway for "new quadruple combination" pharmacotherapy management of chronic heart failure[J]. Chin Circ J, 2022, 37(8): 769-781.

[7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局关于发布真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行)的通告:2020年第1号[EB/OL]. (2020-01-07)[2023-05-03]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20200107151901190.html.
The Drug Evaluation Center of the National Medical Products Administration. Notice of the National Medical Products Administration on the guiding principles for releasing real world evidence to support drug research and evaluation (trial): No. 1 of 2020[EB/OL]. (2020-01-07)[2023-05-03]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20200107151901190.html.

[8] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.
Heart Failure Group of the Cardiovascular Branch of the Chinese Medical Association, Heart Failure Professional Committee of the Chinese Medical Association, Editorial Committee of the Chinese Journal of Cardiovascular Disease. China guidelines for diagnosis and treatment of heart failure 2018[J]. Chin J Cardiol, 2018, 46(10): 760-789.

[9] 国家卫生健康委员会. 中国卫生健康统计年鉴:2022[M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2022: 117.
National Health Commission. China health statistics yearbook: 2022[M]. Beijing: China Union Medical College Press, 2022: 117.

[10] HONG S H, LEE J Y, PARK S K, et al. The utility of 5 hypothetical health states in heart failure using time trade-off (TTO) and EQ-5D-5L in Korea[J]. Clin Drug Investig, 2018, 38(8): 727-736.

[11] 刘国恩. 中国药物经济学评价指南2020[M]. 北京:中国市场出版社, 2020: 28, 46.
LIU G E. Guidelines for evaluation of Chinese pharmacoeconomics 2020[M]. Beijing: China Market Press, 2020: 28, 46.

[12] 熊梦雪. 基于Markov模型的三种抗血小板药物的经济学评价[D]. 唐山:华北理工大学, 2022.
XIONG M X. A Markov pattern analysis about three kinds of dual antiplatelet therapy[D]. Tangshan: North China University of Science and Technology, 2021.

[13] 中国疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防控制中心,国家卫生健康委统计信息中心. 中国死因监测数据集2021[M]. 北京:中国科学技术出版社, 2021: 13-14.
The Chronic Non-Communicable Disease Prevention and Control Center of the China Center for Disease Control and Prevention, the Statistical Information Center of the National Health Commission. Chinese cause of death monitoring dataset 2021[M]. Beijing: China Science and Technology Press, 2021: 13-14.

[14] 周颖玉,吴群红. 经济学理论视角下的健康贴现率研究[J]. 中国卫生经济, 2023, 42(1): 1-3.
ZHOU Y Y, WU Q H. Further discussion on health discount rate from the perspective of economic theory[J]. Chin Health Econ, 2023, 42(1): 1-3.

[15] 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概要[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(6): 521-545.
The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China. Report on cardiovascular health and diseases burden in China: an updated summary of 2020[J]. Chin Circ J, 2021, 36(6): 521-545.

[16] HU D Y, HUANG D J, YUAN Z Y, et al. Efficacy and safety analysis of ivabradine hydrochloride treatment of Chinese patients with chronic heart failure: subgroup analysis of Chinese patients in the SHIFT study[J]. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi, 2017, 45(3): 190-197.

[17] 付洁,吴斌,林厚文. 伊伐布雷定治疗我国慢性心力衰竭患者的成本-效用分析[J]. 中国药房, 2017, 28(32): 4470-4474.
FU J, WU B, LIN H W. Cost-utility analysis of ivabradine in the treatment of chronic heart failure in China[J]. China Pharm, 2017, 28(32): 4470-4474.

(收稿日期:2023-09-11 修回日期:2023-12-14)
(编辑:胡晓霖)