

# 我国应用阿司匹林进行心血管疾病一级预防的药物经济学评价

李 轲\*,马爱霞#(中国药科大学国际医药商学院,南京 211198)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)24-3411-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.24.22

**摘要** 目的:评价在我国应用阿司匹林进行心血管疾病(CVD)一级预防的经济性。方法:基于2016年美国预防服务工作组(USPSTF)汇总分析的结果数据以及国内外已发表的相关文献资料数据,利用TreeAge Pro 2011软件进行长期Markov模型假设以及模型构建,对没有确诊或缺乏CVD症状的患者服用或不服用阿司匹林进行CVD一级预防这两种干预措施作10年期成本-效用分析,计算其增量成本-效用比(ICER)。结果:与无阿司匹林组比较,阿司匹林组患者10年期健康产出增加1.68个质量调整生命年(QALY),而成本则增加5 729.221元,ICER为3 401.686元/QALY,远低于我国的人均国内生产总值(约59 660元)。确定性敏感性分析和概率性敏感性分析均显示该经济学评价结果稳定。结论:在我国应用阿司匹林进行CVD一级预防具有10年期药物经济学优势。

**关键词** 药物经济学;阿司匹林;心血管疾病;一级预防;成本-效用分析

## Pharmacoeconomic Evaluation of Aspirin in Primary Prevention of Cardiovascular Diseases in China

LI Ke, MA Aixia (School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To evaluate the economic efficiency of aspirin for primary prevention of cardiovascular diseases (CVD) in China. METHODS: Based on the results of 2016 USPSTF summary analysis and published literatures at home and abroad, TreeAge Pro 2011 software was used for Markov model assumption and establishment. Ten-year cost-utility analysis for primary prevention of CVD by 2 intervention measures as giving aspirin or not giving aspirin was performed for undiagnosed patients or patients without CVD. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was calculated. RESULTS: Compared with non-aspirin group, 1.68 quality adjustment life year (QALY) for 10-year health outcome was increased in aspirin group, while the cost was increased by 5 729.221 yuan and ICER was 3 401.686 yuan/QALY, which was far below GDP per capita (59 660 yuan). Certainty sensitivity analysis and probability sensitivity analysis showed that the evaluation results were stable. CONCLUSIONS: Aspirin is of 10-year pharmacoeconomic advantages in the primary prevention of CVD in China.

**KEYWORDS** Pharmacoeconomics; Aspirin; Cardiovascular disease; Primary prevention; Cost-utility analysis

- [J]. 传染病信息, 2016, 31(5): 257-263.
- [16] 郭彬, 陈玉龙. 中药逆转肿瘤多药耐药机制的研究进展 [J]. 中医研究, 2016, 29(3): 78-80.
- [17] DENG HX, YU YY, ZHOU AQ, et al. Yangzheng Sanjie decoction regulates proliferation and apoptosis of gastric cancer cells by enhancing let-7a expression [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(30): 5538-5548.
- [18] YANG HB, GAO HR, REN YJ, et al. Effects of isoimperatorin on proliferation and apoptosis of human gastric carcinoma cells [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(5): 7993-7998.
- [19] 陈娟, 顾俊菲, 汪春飞, 等. 组分结构中中药与网络药理学: 病理机制网络的系统整体调控 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(4): 758-764.
- [20] 李玲, 伍志伟, 刘永琦, 等. 基于胃癌相关微生态变化探讨“脾胃-肠”轴的交互作用 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 33(4): 1567-1569.
- [21] 谭婉燕, 熊枝繁. 中药抗肿瘤临床应用的相关思考 [J]. 山西医科大学学报, 2017, 48(9): 966-967.
- [22] 郭抗萧, 尹抗抗, 徐斯盛, 等. 中医药微生态调节的研究概况 [J]. 湖南中医杂志, 2015, 31(9): 182-184.
- [23] 张玉, 张军峰, 杨亚平. 近十五年来肠道微生态的中医药研究概况 [J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(11): 2442-2445.
- [24] 蔡女煌. 影响中药质量十大因素的初步探讨 [J]. 海峡药学, 2014, 26(3): 43-44.
- [25] 徐良辉, 江砚, 马月光. 运用八纲辨证理论开展中药用药咨询的实践体会 [J]. 中国药房, 2018, 29(11): 1569-1572.

\* 硕士研究生。研究方向: 药物经济学评价。E-mail: 295114945@qq.com

# 通信作者: 教授, 博士生导师, 博士。研究方向: 药物经济学评价。电话: 025-86185598。E-mail: ma86128@sina.com

(收稿日期: 2018-06-29 修回日期: 2018-10-13)

(编辑: 张元媛)

目前,随着我国居民心血管疾病(Cardiovascular disease, CVD)危险因素的普遍暴露,CVD患者数量不断增加。《中国心血管病报告 2017》指出,从 1990 年至今,CVD 一直位居我国人口死亡原因的首位;2015 年,农村、城市居民因 CVD 死亡人数占全部死亡人数的比例分别为 45.01%、42.61%,这一比例远远高于肿瘤及其他疾病<sup>[1]</sup>。CVD 极高的发病率和病死率也带来了极大的经济负担。2004 年至今,因 CVD 住院总费用的年均增长速度远高于国内生产总值(GDP)的年均增速;2015 年 GDP 增长速度为 6.8%,而患者因 CVD 如急性心肌梗死、颅内出血、脑梗死而住院的费用年均增长速度却分别高达 30.1%、18.1%、23.5%<sup>[1]</sup>。因此,亟需推进 CVD 一级预防工作。CVD 一级预防是指对没有确诊或缺乏 CVD 症状的患者采取的预防措施。目前,我国 CVD 一级预防工作以干预人群的生活方式为主,而在相关药物防治方面还有较多欠缺。

从 1977 年发表在《Stroke》杂志上的一篇文章首次证实阿司匹林具有预防脑梗死的效果起,有多家研究机构开展了有关阿司匹林用于 CVD 一级预防的研究,目前该类研究已多达 10 项以上,涵盖超过 10 万参与者<sup>[2]</sup>。阿司匹林成为国内外指南推荐用于 CVD 一级预防的药物,同时也是极少数被绝大部分指南所公认的防治 CVD 的抗栓类药物。然而,相较于国外采用阿司匹林进行 CVD 一级预防已达 20.8%~50% 的覆盖率<sup>[3]</sup>,我国阿司匹林的使用覆盖率不容乐观。杨兆军等<sup>[4]</sup>在四省市对 9 000 例受试者的调查研究结果显示,符合阿司匹林一级预防指征的人群实际的阿司匹林使用率仅为 14.09%,远低于当前国际水平。糖尿病为 CVD 的高危因素,因此糖尿病患者更应该重视 CVD 的一级预防,然而根据 CCMR-3B 研究结果显示,在受访的 25 454 例中国 2 型糖尿病患者中,按指南推荐应该进行 CVD 一级预防的亚组共计 13 311 例(占 67.37%),但实际服用阿司匹林的患者却仅有 1 846 例(占亚组人群的 13.87%)<sup>[5]</sup>。由上述数据可知,我国目前应用阿司匹林进行 CVD 一级预防的现状亟待改善。

另一方面,尽管已有很多研究结果显示阿司匹林在预防 CVD 方面效果显著,但患者获益与阿司匹林带来的风险及经济成本相比,究竟是利大于弊还是弊大于利,目前尚无统一结论。同时,有部分研究(如 JPAD<sup>[6]</sup>)得出了阴性结果,即阿司匹林对于部分患者的效果极差。不仅如此,近年来不断有大型临床研究表明阿司匹林在 CVD 预防方面效果不佳,例如 2018 年欧洲心脏病学会年会上哈佛大学和牛津大学的研究团队分别报告的 ARRIVE 试验<sup>[7]</sup>与 ASCEND 试验<sup>[8]</sup>的结果均显示,对于 CVD 危险为中等的中老年人以及糖尿病患者,使用阿司匹林预防 CVD 的获益很小。因此,阿司匹林应用于全人群一级预防的合理性和经济性仍存疑。

此外,目前大部分研究仅基于临床疗效对阿司匹林

的获益进行评价,而缺乏对于经济性的考量。基于此,本研究结合临床疗效,从经济性的角度对阿司匹林是否适用于我国全人群 CVD 一级预防进行药物经济学评价,以期对相关临床实践提供参考。

## 1 资料与方法

本模型基于 2016 年美国预防服务工作组(USPSTF) 汇总分析<sup>[9]</sup>以及 PLATO 研究<sup>[10]</sup>获得的数据进行模型假设以及模型构建,利用 TreeAge Pro 2011 软件,采用长期 Markov 模型对没有确诊或缺乏 CVD 症状的患者服用或不服用阿司匹林进行 CVD 一级预防这两种干预措施作 10 年期成本-效用分析。长期 Markov 模型气泡图见图 1 (图中,单向箭头表示只能从该状态转移至另一状态但无法逆向转移;双向箭头表示两个状态间可以相互转移;弧形箭头表示该状态可自身转移)。

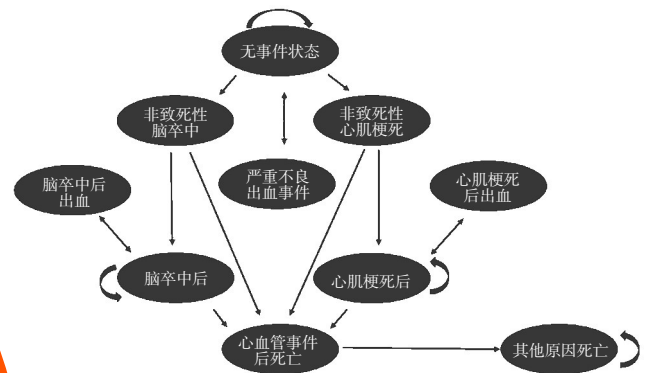


图 1 长期 Markov 模型气泡图

Fig 1 Long-term Markov model bubble diagram

### 1.1 模型假设

2016 年 USPSTF 汇总分析一共纳入了 11 项研究<sup>[6,11-20]</sup>,包含 118 445 例患者。其分析结果指出,阿司匹林能够使非致死性心肌梗死风险显著降低 22% (95% CI: 0.71~0.87,  $P < 0.05$ ),使全因死亡风险显著降低 6% (95% CI: 0.89~0.99,  $P < 0.05$ );而小剂量阿司匹林则能使非致死性脑卒中风险显著降低 14% (95% CI: 0.76~0.98,  $P < 0.05$ ),但同时会使消化道出血风险显著增加 58% (95% CI: 1.29~1.95,  $P < 0.05$ )。该汇总分析结果指出,小剂量阿司匹林未能显著降低患者 CVD 死亡的风险,同时也未显著增加患者出血性脑卒中风险<sup>[9]</sup>。

基于此,本研究采用长期 Markov 模型,分别模拟服用阿司匹林和不服用阿司匹林的患者 10 年期的期望成本以及期望效用。本模型假设:(1)所有患者没有冠心病、脑血管疾病以及外周动脉疾病的病史。(2)采用阿司匹林进行 CVD 一级预防的获益均来源于降低患者发生非致死性心肌梗死、非致死性脑卒中以及全因死亡的风险,风险的降低值参考 USPSTF 汇总分析结果<sup>[9]</sup>。同时,根据 2009 年抗栓试验协作组(ATTC)荟萃分析的结果显示,阿司匹林降低总人群严重心血管事件风险主要归因于降低非致死性心肌梗死风险<sup>[21]</sup>,因此不再将严重心血管事件纳入模型,以避免重复计算。(3)所有患者

在进入长期 Markov 模型前均假设处于无事件状态。(4)所有的成本以及效用值均采用5%的贴现率进行贴现。(5)长期Markov模型中,所有事件均发生在每个循环周期的中点,因此模拟结果采用半周期矫正。(6)模型的循环周期为1年,由于USPSTF汇总分析的结果数据来源于大型临床研究,研究时限一般为5~10年,因此假设患者10年期间发生各事件的概率不变。

## 1.2 数据来源

**1.2.1 转移概率** 本模型属于动态模型,患者在不同的时点会处于不同的状态。因此,本模型参考已有的研究文献,获取患者转移至不同状态的转移概率,并据此计算出患者的期望成本与期望获益。

本模型一共包含10个转移状态:无事件、非致死性心肌梗死、心肌梗死后、非致死性脑卒中、脑卒中后、严重不良出血事件(包括胃肠道出血以及颅内出血)、心肌梗死后出血、脑卒中后出血、心血管事件后死亡、其他原因死亡。模型中各状态之间的转移概率主要来源于2016年USPSTF汇总分析结果以及通过检索Web of Science、CNKI等数据库获取的国内外发表的CVD相关文献。USPSTF汇总分析总共纳入了11项研究,每项研究均报道了阿司匹林组和无阿司匹林组发生非致死性心肌梗死、非致死性脑卒中的例数与样本容量。其中,WHS研究<sup>[11]</sup>仅报道了女性患者,JPAD<sup>[6]</sup>、ETDRS<sup>[12]</sup>、POPADAD<sup>[13]</sup>这3项研究仅报道了糖尿病患者,而JPPP研究<sup>[14]</sup>报道的是高血压或糖尿病或血脂异常人群。由于这5项研究报道的干预对象范围与本研究不符,故予以剔除。分别计算剩余研究中无阿司匹林组发生非致死性心肌梗死、非致死性脑卒中的比率。

根据图1模型可知,无阿司匹林组CVD事件发生率越低,则阿司匹林组相较于无阿司匹林组的效果差距就越小(根据USPSTF汇总分析的结果,阿司匹林使CVD事件发生率下降22%,则阿司匹林组CVD事件发生率=无阿司匹林组CVD事件发生率×0.78),因此导致模型结果就越保守。据此,选取最保守的结果代入模型(见表1),其余的结果将在敏感性分析中进行报道。阿司匹林组的数据则根据无阿司匹林组的数据和USPSTF汇总得到的相对危险比(RR)计算得出。由PLATO研究结果可知,发生于潜在的非致死性脑卒中之前的非致死性心肌梗死不会导致任何后续的严重后果,而发生于潜在的非致死性心肌梗死之前的非致死性脑卒中也不会导致任何后续的严重后果<sup>[10]</sup>。

基于此,将非致死性心肌梗死与非致死性脑卒中这两个转移状态之间的转移概率假设为0,心肌梗死后与脑卒中后这两个转移状态之间的转移概率也假设为0;无事件、心肌梗死后、脑卒中后这三个转移状态转移到自身的转移概率由1减去其他分支的转移概率获得;由心肌梗死后/脑卒中后转移至心肌梗死后出血/脑卒中后出血的转移概率等于无事件状态转移至严重不良出血

表1 USPSTF 汇总分析结果

Tab 1 USPSTF summary analysis result

研究	样本容量 (无阿司匹林组),例	非致死性心肌梗死发生率 (无阿司匹林组)	非致死性脑卒中发生率 (无阿司匹林组)
BDS <sup>[15]</sup>	5 139	0.282 0	0.282 0
PHS <sup>[16]</sup>	22 071	0.386 1	0.166 8
TPT <sup>[17]</sup>	2 540	0.856 6	0.293 3
HOT <sup>[18]</sup>	18 790	0.316 7	0.414 7
PPP <sup>[19]</sup>	4 495	0.262 1	0.214 4
AAA <sup>[20]</sup>	3 350	0.495 1	0.276 7

事件的转移概率;其余状态之间的转移概率则来源于其他已发表的CVD临床试验结果。部分状态转移概率参数见表2;其余状态之间的转移概率由表2中参数推算获得。

表2 部分状态之间的转移概率参数

Tab 2 Transfer probability parameters between some status

事件	阿司匹林组	无阿司匹林组
无事件转移至非致死性心肌梗死	0.21 <sup>[19]</sup>	0.26 <sup>[19]</sup>
无事件转移至非致死性脑卒中	0.15 <sup>[16]</sup>	0.17 <sup>[16]</sup>
非致死性心肌梗死转移至心血管事件后死亡	4.42 <sup>[22]</sup>	4.42 <sup>[22]</sup>
非致死性脑卒中转移至心血管事件后死亡	27.96 <sup>[23]</sup>	27.96 <sup>[23]</sup>
心肌梗死后转移至心血管事件后死亡	2.45 <sup>[22]</sup>	2.45 <sup>[22]</sup>
脑卒中后转移至心血管事件后死亡	4.33 <sup>[23]</sup>	4.33 <sup>[23]</sup>
无事件转移至严重不良出血事件	2.80 <sup>[24]</sup>	1.80 <sup>[24]</sup>
其他原因死亡	0.23 <sup>[25]</sup>	0.24 <sup>[25]</sup>

**1.2.2 成本** 本研究从医疗服务支付者的角度考虑成本的计量,即只计算干预措施的直接成本,包括使用阿司匹林的相关成本,治疗非致死性心肌梗死、非致死性脑卒中、胃肠道出血/颅内出血以及患者死亡的成本(包括死亡前的手术费用以及其他挽救濒死患者的医疗资源的消耗),以及发生心肌梗死、脑卒中后需要持续治疗的成本。阿司匹林的相关成本由患者的就诊费用和阿司匹林的药物费用构成;治疗非致死性心肌梗死、非致死性脑卒中、胃肠道出血/颅内出血以及发生心肌梗死、脑卒中后需要持续治疗的成本则参考国家卫生统计报告以及已发表的相关文献数据(胃肠道出血/颅内出血成本由于缺少中国患者数据而采用欧洲患者数据<sup>[24]</sup>)。假设:患者在进行治疗期间的其他干预措施以及治疗并发症的费用均相同。为确保模型的模拟结果具有较高的信度,所有成本数据均选取已检索到的文献中报道的成本的较高值。各项目成本参数见表3。

表3 各项目成本参数(元)

Tab 3 Cost parameters of each item(yuan)

项目	阿司匹林组	无阿司匹林组
阿司匹林相关成本	740.9 <sup>[26]</sup>	0
患者首次非致死性心肌梗死治疗费用	68 791 <sup>[27]</sup>	68 791 <sup>[27]</sup>
患者首次非致死性脑卒中治疗费用	32 298 <sup>[27]</sup>	32 298 <sup>[27]</sup>
发生心肌梗死后每年治疗费用	9 275 <sup>[27]</sup>	9 275 <sup>[27]</sup>
发生脑卒中后每年治疗费用	6 700 <sup>[27]</sup>	6 700 <sup>[27]</sup>
胃肠道出血/颅内出血治疗费用	1 625 <sup>[24]</sup>	1 625 <sup>[24]</sup>
死亡成本	15 212 <sup>[28]</sup>	15 212 <sup>[28]</sup>

**1.2.3 效用** 本研究采用质量调整生命年(QALY)作为

健康产出的效果指标。QALY是由患者所处的转移状态的健康效用值乘以患者处于该状态的时间计算得出。其中,无事件状态的健康效用值假设为1,死亡状态的健康效用值假设为0;非致死性心肌梗死、非致死性脑卒中、心肌梗死后、脑卒中后状态的健康效用值是基于PLATO研究中对18 000多例患者进行的欧洲多维健康量表问卷调查<sup>[10]</sup>的结果进行确定;其余转移状态的健康效用值则参考其他已发表的文献数据。各种转移状态的健康效用值参数见表4。

表4 各种转移状态的健康效用值参数

Tab 4 Health utility parameters of various transfer states

转移状态	健康效用值
非致死性心肌梗死	0.779 <sup>[29]</sup>
非致死性脑卒中	0.703 <sup>[29]</sup>
心肌梗死后	0.821 <sup>[29]</sup>
脑卒中后	0.703 <sup>[29]</sup>
出血(无事件)	0.94 <sup>[30]</sup>
心肌梗死后出血	0.761 <sup>[29-30]</sup>
脑卒中后出血	0.643 <sup>[29-30]</sup>
无事件(阿司匹林组)	0.999 <sup>[30]</sup>
无事件(无阿司匹林组)	1
死亡	0

## 2 结果

### 2.1 长期Markov模型结果分析

根据长期Markov模型结果得出,与无阿司匹林组比较,阿司匹林组患者10年期的健康产出增加了1.684 QALY,而成本则增加了5 729.221元。根据增量成本-效用分析,阿司匹林方案相较于无阿司匹林方案的增量成本-效用比(ICER)为3 401.686元/QALY,详见表5。根据《2017年国民经济和社会发展统计公报》数据显示,2017年我国人均GDP约为59 660元<sup>[21]</sup>,因此阿司匹林组相较于无阿司匹林组的ICER值远低于人均GDP。按照世界卫生组织(WHO)关于药物评价的推荐意见,ICER小于1倍人均GDP时,可认为增加的成本是完全可以接受的<sup>[32]</sup>。因此,阿司匹林组10年期的增量成本被认为是完全可以接受,采用阿司匹林进行CVD一级预防具有药物经济学优势。

表5 成本-效用分析结果

Tab 5 Cost-utility analysis result

分组	成本,元	增量成本,元	效用,QALY	增量效用,QALY	ICER,元/QALY
无阿司匹林组	602.086		6.124		
阿司匹林组	6 331.307	5 729.221	7.808	1.684	3 401.686

### 2.2 敏感性分析

本研究假设成本服从正态分布、转移概率服从β分布,假设意愿支付价格(WTP)为1倍人均GDP。由于效用值的分布目前尚无统一结论,且尚无CVD效用分布的相关理论,因此本研究对效用值进行确定性敏感性分析,而对成本和转移概率进行概率性敏感性分析。

2.2.1 确定性敏感性分析 本研究对转移状态的效用值进行确定性敏感性分析。其中无事件与死亡状态的

效用值均来源于假设,因此不纳入分析;其余的各转移状态的效用值的上限与下限则来源于已发表的同类文献,相关参数见表6。根据敏感性分析结果绘制旋风图,详见图2。

表6 确定性敏感性分析参数

Tab 6 Certainty sensitivity analysis parameters

转移状态	QALY均值	QALY上限值	QALY下限值
非致死性心肌梗死	0.779 <sup>[29]</sup>	0.95 <sup>[29]</sup>	0.689 <sup>[29]</sup>
非致死性脑卒中	0.703 <sup>[29]</sup>	0.75 <sup>[29]</sup>	0.5 <sup>[29]</sup>
心肌梗死后	0.821 <sup>[29]</sup>	0.95 <sup>[29]</sup>	0.689 <sup>[29]</sup>
脑卒中后	0.703 <sup>[29]</sup>	0.75 <sup>[29]</sup>	0.5 <sup>[29]</sup>
出血(无事件)	0.94 <sup>[30]</sup>	1 <sup>[30]</sup>	0.88 <sup>[30]</sup>
心肌梗死后出血	0.761 <sup>[29-30]</sup>	0.89 <sup>[29-30]</sup>	0.629 <sup>[29-30]</sup>
脑卒中后出血	0.643 <sup>[29-30]</sup>	0.69 <sup>[29-30]</sup>	0.41 <sup>[29-30]</sup>

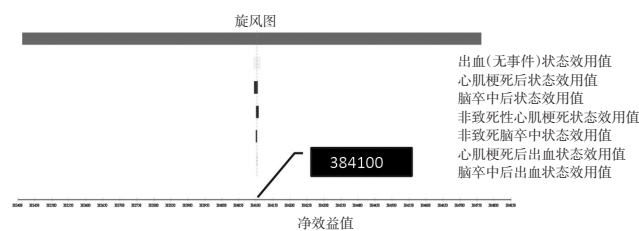


图2 旋风图

Fig 2 Tornado chart

由图2可知,无事件状态下出血的效用值的变化对于结果的影响最大,其他效用值的变化对于结果的影响可以忽略不计。因此,对于无事件状态下出血的效用值进行单因素敏感性分析,结果见表7。

表7 无事件状态下出血的效用值的单因素敏感性分析结果

Tab 7 Single factor sensitivity analysis result of utility value of bleeding under no event state

效用值变化	治疗方案	成本,元	效用,QALY	增量成本,元	增量效用,QALY	ICER,元/QALY
0.88	无阿司匹林组	602.085 62	6.114 49			
	阿司匹林组	6 331.306 60	7.794 90	5 729.220 94	1.680 41	3 409.420 1
0.91	无阿司匹林组	602.085 62	6.119 48			
	阿司匹林组	6 331.306 60	7.801 80	5 729.220 94	1.682 32	3 405.548 5
0.94	无阿司匹林组	602.085 62	6.124 47			
	阿司匹林组	6 331.306 60	7.808 70	5 729.220 94	1.684 23	3 401.685 7
0.97	无阿司匹林组	602.085 62	6.129 45			
	阿司匹林组	6 331.306 60	7.815 59	5 729.220 94	1.686 14	3 397.831 6
1.00	无阿司匹林组	602.085 62	6.134 44			
	阿司匹林组	6 331.306 60	7.822 49	5 729.220 94	1.688 05	3 393.986 3

由表7可知,随着出血状态效用值的降低,ICER值在不断升高;当出血状态效用值达到最小值0.88时,ICER达到最大值3 409.420 1元/QALY,此时阿司匹林用于CVD一级预防仍是具有经济学优势的。因此,对各转移状态的效用值进行确定性敏感性分析的结果证实这一经济学评价结果是稳定的。

2.2.2 概率性敏感性分析 根据前文的假设,成本服从正态分布,转移概率服从β分布。成本数据的状态分布参考相关文献<sup>[17-18, 24, 27]</sup>报道的参数的95%CI值,计算其标准差;转移概率的状态分布则根据其均值和标准差计

算其 $\alpha$ 、 $\beta$ 值。采用TreeAge Pro 2011软件对模型结果进行概率敏感性分析,对模型进行次数为1 000的蒙特卡洛模拟,相关参数见表8。对模拟结果绘制成本-效用可接受曲线,详见图3。

表8 概率敏感性分析参数

Tab 8 Probability sensitivity analysis parameters

项目	分布	均值,元	标准差,元
发生首次非致死性心肌梗死治疗费用	正态分布	68 791 <sup>[27]</sup>	54 356 <sup>[27]</sup>
发生首次非致死性卒中治疗费用	正态分布	32 298 <sup>[27]</sup>	24 876 <sup>[27]</sup>
发生心肌梗死后每年治疗费用	正态分布	9 275 <sup>[27]</sup>	6 110 <sup>[27]</sup>
发生卒中后每年治疗费用	正态分布	6 700 <sup>[27]</sup>	5 868 <sup>[27]</sup>

项目	分布	$\alpha$	$\beta$
发生首次非致死性心肌梗死概率	$\beta$ 分布	306 <sup>[17]</sup>	145 221 <sup>[17]</sup>
发生首次非致死性卒中概率	$\beta$ 分布	267 <sup>[18]</sup>	177 461 <sup>[18]</sup>
发生胃肠道出血/颅内出血概率	$\beta$ 分布	0.66 <sup>[24]</sup>	22.88 <sup>[24]</sup>

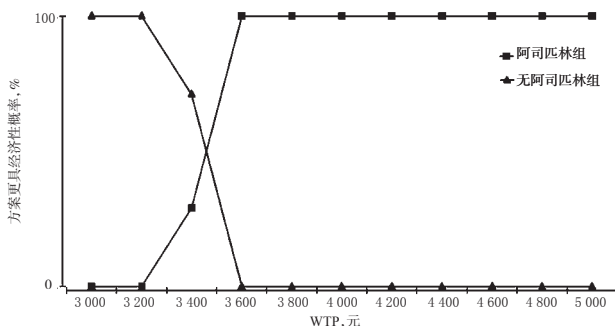


图3 成本-效用可接受曲线图

Fig 3 Cost-utility acceptable curve plot

由图3可知,当WTP小于3 200元时,采用无阿司匹林方案(安慰剂)进行CVD一级预防相较于阿司匹林方案更具经济性的概率约为99%;当WTP约为3 500元时,无阿司匹林方案相较于阿司匹林方案更具经济性的概率约为50%,即两种方案经济性无显著差异;当WTP大于3 600元时,阿司匹林方案更具经济性的概率约为99%。

### 3 讨论

按照WHO关于药物评价的推荐意见,ICER小于1倍人均GDP时,可认为增加的成本是完全可以接受的。根据本研究的结论,采用阿司匹林进行CVD一级预防的ICER仅为3 401.686元/QALY,远低于我国的人均GDP。因此,采用阿司匹林进行CVD一级预防是具有药物经济学优势的。

阿司匹林上市已有百余年的历史,因其显著的疗效和低廉的价格一直是各国CVD治疗指南的首选,也曾是各国指南CVD一级预防的备选药物。但阿司匹林的不良反应也十分明显,加之JPAD、ARRIVE、ASCEND等大型临床试验的阴性结果的发布,使得阿司匹林用于CVD一级预防的效果和必要性不断受到质疑。笔者认为,一方面,JPAD、ARRIVE、ASCEND等研究的受试人群是CVD低危人群,因此不能因为上述研究的阴性结果而否认阿司匹林在CVD高危人群中的获益。另一方面,ARRIVE研究虽然显示阿司匹林增加了出血风险,但主要是轻微出血风险,并未增加致死性出血风险,这

一安全性结果与既往研究结果亦保持一致。而在ASCEND研究中,有75%的患者同时服用他汀类药物,且有35%的患者在入组前已经开始使用阿司匹林,这可能进一步掩盖了阿司匹林的一级预防效果。例如日本一项阿司匹林一级预防项目研究中,患者使用降压药物的比例高达93%,使用调脂药物和降糖药物的比例则分别高达59%和69%<sup>[33]</sup>。如此高的CVD综合干预药物使用率必定会在很大程度上降低CVD发生率,从而使服用阿司匹林的获益有所减少。总体而言,目前还很难断言阿司匹林对CVD一级预防不具获益。

然而本研究也存在一定的局限性。首先,本研究仅对CVD患者进行了10年期数据模拟,而对超过10年期的数据模型模拟则因临床数据的缺失而无法进行。但CVD患者一般情况下都需要终身服药,因此采用阿司匹林进行终身一级预防是否仍具有经济学优势,其结果还不得而知。其次,由于我国患者的转移概率和各转移状态健康效用值部分数据目前尚无相关文献报道,因此采用了国外的试验数据进行模拟,使得模拟结果可能会存在一定种族偏倚。此外,部分成本数据也由于缺乏我国患者信息而采用欧洲患者数据,但鉴于欧洲的治疗费用普遍高于我国,该成本评估水平可能会相较于我国真实值偏高。因此,引用欧洲患者的成本数据不会改变我国采用阿司匹林进行CVD一级预防的经济学优势。

综上所述,本研究采用长期Markov模型进行药物经济学评价的结果表明,在我国应用阿司匹林进行CVD一级预防具有10年期药物经济学优势。

### 参考文献

- [1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告2017》概要[J].中国循环杂志,2018,33(1):1-8.
- [2] 姜绮霞,梁春.阿司匹林一级预防心血管疾病:争议中带来的新思考[J].医学与哲学:B,2015,36(9):28-31.
- [3] SICRAS-MAINAR A, NAVARRO-ARTIEDA R, REJAS-GUTIÉRREZ J, et al. Use of aspirin for primary and secondary prevention of cardiovascular disease in diabetic patients in an ambulatory care setting in Spain[J]. *BMC Fam Pract*, 2007, 8(1):60-68.
- [4] 杨兆军,单忠艳,田浩明,等.中国四省市阿司匹林预防心血管疾病用药现状调查[J].中华糖尿病杂志,2011,3(1):22-26.
- [5] 李亚.中国2型糖尿病患者血脂控制状况及他汀类药物应用现状调查[D].泸州:西南医科大学,2017.
- [6] OGAWA H, NAKAYAMA M, MORIMOTO T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2008, 300(18):2134-2141.
- [7] GAZIANO JM, BROTONS C, COPPOLECCIA R, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2018, 392(10152):1036-1046.

- [ 8 ] The ASCEND Study Collaborative Group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(16):1529-1539.
- [ 9 ] MORA S, MANSON JE. Aspirin for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: advances in diagnosis and treatment[J]. *JAMA Intern Med*, 2016, 176(8):1195-1204.
- [10] JAMES S, AKERBLOM A, CANNON CP, et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y<sub>12</sub> receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: rationale, design, and baseline characteristics of the PLATOlet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial[J]. *Am Heart J*, 2009, 157(4):599-605.
- [11] RIDKER PM, COOK NR, LEE IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(13):1293-1304.
- [12] Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. ETDRS Investigators[J]. *JAMA*, 1992, 268(10):1292-1300.
- [13] BELCH J, MACCUISH A, CAMPBELL I, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease[J]. *BMJ*, 2008, 337(a1840):1030-1044.
- [14] IKEDA Y, SHIMADA K, TERAMOTO T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2014, 312(23):2510-2520.
- [15] PETO R, GRAY R, COLLINS R, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors[J]. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1988, 296(6618):313-316.
- [16] Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study[J]. *N Engl J Med*, 1989, 321(3):129-135.
- [17] Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework[J]. *Lancet*, 1998, 351(9098):233-241.
- [18] HANSSON L, ZANCHETTI A, CARRUTHERS SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomised trial[J]. *Lancet*, 1998, 351(9118):1755-1762.
- [19] SACCO M, PELLEGRINI F, RONCAGLIONI MC, et al. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(12):3264-3272.
- [20] FOWKES FG, PRICE JF, STEWART MC, et al. Price and m.c.w.stewart, aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2010, 303(9):841-848.
- [21] ANTITHROMBOTIC TRIALISTS' (ATT) COLLABORATION, BAIGENT C, BLACKWELL L, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials[J]. *Lancet*, 2009, 373(9678):1849-1860.
- [22] 梁岩, 朱俊, 谭慧琼, 等. 中国地区非ST抬高急性冠脉综合征患者生存时间的影响因素分析[J]. *中华医学杂志*, 2005, 85(13):873-878.
- [23] 武海滨, 龚巍巍, 潘劲, 等. 首次脑卒中患者生存率和死亡影响因素的研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2014, 35(7):812-816.
- [24] LAMOTTE M, ANNEMANS L, EVERS T, et al. A multi-country economic evaluation of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease[J]. *Pharmacoeconomics*, 2006, 24(2):155-169.
- [25] TSUTANI K, IGARASHI A, FUJIKAWA K, et al. A health economic evaluation of aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in Japan[J]. *Intern Med*, 2007, 46(4):157-162.
- [26] 吴艳平. 华法林与阿司匹林预防老年心房颤动患者缺血性卒中的临床比较及成本-效果分析[J]. *中国医师进修杂志*, 2012, 35(34):11-13.
- [27] 胡善联, 蔡迺绳. 氯吡格雷预防不稳定性心绞痛和非ST段抬高心肌梗病人再发心脑血管事件的成本效果分析[J]. *中国药物经济学*, 2007, 2(3):68-72.
- [28] 曹爱霖, 钱皎, 王卓. CYP2C19基因检测指导我国急性冠脉综合征患者抗血小板治疗方案的药物经济学评价[J]. *中国药房*, 2017, 28(23):3183-3187.
- [29] NIKOLIC E, JANZON M, HAUCH O, et al. Cost-effectiveness of treating acute coronary syndrome patients with ticagrelor for 12 months: results from the PLATO study[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(3):220-228.
- [30] GREVING JP, BUSKENS E, KOFFIJBERG H, et al. Cost-effectiveness of aspirin treatment in the primary prevention of cardiovascular disease events in subgroups based on age, gender, and varying cardiovascular risk[J]. *Circulation*, 2008, 117(22):2875-2883.
- [31] 中华人民共和国统计局. 中华人民共和国2017年国民经济和社会发展统计公报[J]. *中国统计*, 2018(3):7-20.
- [32] 刘国恩. 中国药物经济学评价指南及导读: 2015版[M]. 北京: 科学出版社, 2015.
- [33] 李小鹰. 从国内外指南更新看阿司匹林在心血管疾病一级预防中的作用[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2018, 20(1):92-95.

(收稿日期:2018-05-04 修回日期:2018-10-14)  
(编辑:段思怡)