

应用Markov-Monte Carlo模型评价ACS患者应用抗血小板药物致出血不良事件的经济负担^Δ

成彦^{1*}, 汤少梁^{2#}, 李歆³, 邹颖⁴(1.南京中医药大学附属南京中医院药学部, 南京 210012; 2.南京中医药大学卫生经济管理学院, 南京 210023; 3.南京医科大学药学院, 南京 211166; 4.南京医科大学第一附属医院药学部, 南京 210029)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)22-3117-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.22.19

摘要 目的:为急性冠脉综合征(ACS)患者抗血小板治疗提供决策依据。方法:收集PLATO和TREAT研究中的相关数据建立Markov模型,计算ACS患者应用替格瑞洛或氯吡格雷的总出血风险、主要出血风险、次要出血风险及致命出血风险等,依据既往文献收集,计算各状态间的转移概率、各状态的成本及效用值,运用TreeAge Pro 2011软件计算不同方案的医疗费用、质量调整生命年(QALYs)以及增量-成本效果比(ICER),并对模型进行单因素敏感性分析及概率敏感性分析。结果:替格瑞洛组平均总成本是66 449.38元,获得7.34 QALYs;氯吡格雷组平均总成本是53 846.03元,获得6.68 QALYs。替格瑞洛组与氯吡格雷组相比的ICER为19 095.98元/QALYs,即每多获得1个QALYs,替格瑞洛组患者需多花19 095.98元,低于意愿支付阈值(64 644元)。敏感性分析与上述结果一致。结论:相较于氯吡格雷,替格瑞洛对ACS患者尤其是发生出血不良事件的ACS患者具有更小的经济负担。

关键词 Markov模型; Monte Carlo模拟; 抗血小板药物; 氯吡格雷; 替格瑞洛; 出血事件; 经济负担

Economic Burden Evaluation of Adverse Events Caused by Antiplatelet Drugs in ACS Patients Using Markov-Monte Carlo Model

CHENG Yan¹, TANG Shaoliang², LI Xin³, ZOU Ying⁴(1. Dept. of Pharmacy, Nanjing Hospital of TCM Affiliated to Nanjing University of TCM, Nanjing 210012, China; 2. College of Health Economics and Management, Nanjing University of TCM, Nanjing 210023, China; 3. School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China; 4. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide decision basis for antiplatelet therapy in ACS patients. METHODS: Markov model was established by collecting the related data in PLATO and TREAT study. Total bleeding risk, major bleeding risk, secondary bleeding risk and fatal bleeding risk in ACS patients who using ticagrelor or clopidogrel were calculated. Transfer probability, the cost and utility value between each state were collected and calculated according to previous literatures. The medical expenses of different methods were calculated by using TreeAge Pro 2011 software to obtain quality-adjusted life years (QALYs) and increment-cost-effectiveness ratio (ICER). Furthermore, single-factor sensitivity analysis and probability sensitivity analysis were carried out. RESULTS: The average total cost of ticagrelor group was 66 449.38 yuan, obtaining 7.34 QALYs; the average total cost of clopidogrel group was 53 846.03 yuan, obtaining 6.68 QALYs. Compared with the clopidogrel group, the ICER of the ticagrelor group was 19 095.98 yuan/QALYs, that is, for each additional QALYs obtained, the cost of ticagrelor group was 19 095.98 yuan,

et al. A genome-wide association study identifies variants in the HLA-DP locus associated with chronic hepatitis B in Asians[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(5):591-595.

[15] WANG J, XIAO RR, SHEN HB. Relationship between

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.71673148);美国中华医学基金会卫生政策与体系公开竞标项目(No.CMBOC17-277)

* 博士研究生。研究方向:药物经济学、临床药学。E-mail:cyn-jszyy@163.com

通信作者:教授,博士生导师,博士。研究方向:卫生事业管理、药品政策。E-mail:tangshaoliang@126.com

polymorphism of HLA-DP gene and susceptibility hepatitis C infection[J]. *J Int Transl Med*, 2015, 3(2):98-102.

[16] 李剑萍,关玉娟,洪文昕,等.聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎患者疗效及其影响因素分析[J].实用肝脏病杂志,2014,17(2):149-153.

[17] 孙洪清,肖宏,杨菲,等. CD4⁺T淋巴细胞水平对HCV/HIV合并感染自然进程的影响[J].胃肠病学和肝病学杂志,2015,24(12):1497-1499.

(收稿日期:2018-12-14 修回日期:2019-09-08)

(编辑:张元媛)

less than willingness to pay threshold (64 644 yuan). Sensitivity analysis was consistent with above analysis. CONCLUSIONS: Compared with clopidogrel, ticagrelor has less economic burden in ACS patients, especially in the patients with adverse bleeding events.

KEYWORDS Markov model; Monte Carlo simulation; Antiplatelet drugs; Clopidogrel; Ticagrelor; Bleeding event; Economic burden

我国冠心病的发病率和病死率在近十年内呈现快速上升趋势,急性冠脉综合征(ACS)作为冠心病的严重类型,是心血管疾病致死的重要原因。据报道,我国ACS患者院内死亡率为5%~6%^[1-2]。

急性血栓形成是ACS的病理生理基础,因此抗血小板药物对ACS的治疗以及二级预防至关重要^[3-4]。目前,我国已上市的抗血小板药物有阿司匹林、二磷酸腺苷(ADP)P2Y₁₂受体抑制剂等,其中常用的P2Y₁₂受体抑制剂包括氯吡格雷和替格瑞洛。与氯吡格雷相比,替格瑞洛具有更快、更强的抑制血小板活性^[1]。出血是抗血小板药物的主要不良反应,一项纳入359 166例30~79岁脑血管疾病(CVD)风险人群服用抗血小板药物致出血风险的研究发现,在服用抗血小板药物的患者中,每1 000例患者每年约发生胃肠道出血事件1.77例次;致命性胃肠道出血的发生率为4.0%^[5]。现有国内外的药物经济学评价显示,替格瑞洛较氯吡格雷治疗ACS患者具有更好的经济效益,但未见关于其长期安全性方面的经济学评价研究。

Markov模型是药物经济学的常用模型,其可将所研究的疾病划分为多个不同的状态,根据各个状态之间的转移概率模拟疾病的发展过程,并结合每个状态的成本消耗和健康产出,通过一定周期的循环运算,估计该疾病发展的产出和干预成本^[6]。由于Markov模型强调了运行周期的概念,因此适用于糖尿病、冠心病、心房颤动等慢性疾病。由于该模型中多个参数的不确定性,单因素或多因素敏感性分析很难运行,故我国药物经济学评价指南推荐采用概率敏感性分析进行处理,而概率敏感性分析通常通过Monte Carlo模拟来实现^[6]。为此,本研究应用Markov-Monte Carlo模型对ACS患者应用抗血小板药物致出血不良事件所产生的经济负担进行评估,旨在为临床提供更加合理、安全的决策依据。

1 资料与方法

1.1 临床试验数据来源

PLATO研究是一项国际多中心、随机、双盲对照临床试验。该研究共纳入18 624例ACS患者,其主要目的是探讨替格瑞洛相对于氯吡格雷是否能在减少主要终点事件(心血管死亡/心肌梗死/卒中)方面更为有效,并评价替格瑞洛的安全性。本研究的临床试验数据即采用了PLATO临床试验中非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI)亚组分析结果^[7];替格瑞洛组主要终点事件(心血管死亡+心肌梗死+卒中的总发生率)和次要终点

(心血管死亡、全因死亡、心肌梗死)事件的发生率均显著降低($P<0.05$),同时两组患者主要出血事件发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表1。

表1 PLATO研究中NSTEMI亚组分析结果

Tab 1 NSTEMI subgroup analysis results of PLATO study

项目	子项	替格瑞洛	氯吡格雷	危险比[95%置信区间(CI)]	P
主要终点事件发生率, %		10.00	12.30	0.83(0.74, 0.93)	0.001
次要终点事件发生率, %	心血管死亡	3.70	4.90	0.77(0.64, 0.93)	0.007
	全因死亡	4.30	5.80	0.76(0.64, 0.90)	0.002
	心肌梗死	6.60	7.70	0.86(0.74, 0.99)	0.042
主要出血事件发生率, %		13.40	12.60	1.07(0.95, 1.19)	0.260

TREAT研究是一项国际性的多中心、开放标签、盲法评定、非劣性临床试验^[8]。该研究主要评价了接受溶栓治疗的ST段抬高型心肌梗死(STEMI)患者长期使用替格瑞洛和氯吡格雷的安全性。结果显示,两组患者的大出血发生率无明显差异,但替格瑞洛有减少缺血事件发生的趋势。值得注意的是, TREAT研究共随机入选3 799例患者,其中有1 249例患者来自我国,因此对我国人群更有指导意义。

1.2 模型建立

1.2.1 Markov模型各个状态及其转移情况的确定

PLATO和TREAT研究均将ACS患者服用抗血小板药物致出血不良事件分为总出血风险、主要出血风险、次要出血风险及致命性出血风险等,故本课题组结合既往文献^[9-10]及模型中转移概率的可获得性,得到Markov模型中的3个状态,即ACS患者服用抗血小板药物未发生出血不良事件(下文简称为“ACS无出血不良事件”)、ACS患者服用抗血小板药物发生出血不良事件(下文简称为“ACS有出血不良事件”)、死亡,详见图1。

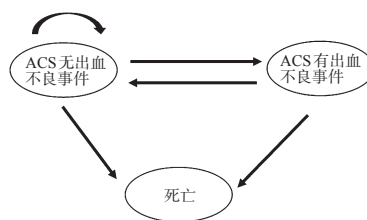


图1 Markov模型气泡图

Fig 1 Markov model bubble diagram

1.2.2 模型假设 为了简化模型,对以下内容进行假设:

①假设模型的生命周期为1年,研究时限为20个生命周期;

②根据 TREAT 研究样本人群的基线特征,假设纳入模型的患者初始年龄为 59 岁;

③假设患者首先进入 ACS 无出血不良事件状态,且同一患者在一个生命周期内只能处于一种状态;

④根据我国药物经济学评价指南^[6],意愿支付阈值(WTP)假设为 1 倍的 2018 年我国人均 GDP(64 644 元);

⑤成本和效用的贴现率均假设为 5%。

1.3 模型参数

1.3.1 转移概率的确定 由于 ACS 包含了 STEMI 和 NSTEMI,且针对 STEMI 和 NSTEMI 的抗血小板治疗方案一致;再加上 PLATO-NSTEMI 亚组研究和 TREAT 研究中两者的主要安全性终点及全因死亡率结果基本一致,故本研究综合考虑了 PLATO-NSTEMI 亚组研究和 TREAT 研究的发生率(见表 2;表中,95%CI 的计算参照文献[11]进行),并根据发生率计算 3 个状态之间的转移概率: $P_t = 1 - e^{-r}$ (式中, P_t 为转移概率, r 为文献中获取的时间 t 内的发生率^[12]),结果见表 3(表中,PNY_TI 指替格瑞洛组无出血不良事件-有出血不良事件的转移概率,PND_TI 指替格瑞洛组无出血不良事件-死亡的转移概率,PYD_TI 指替格瑞洛组有出血不良事件-死亡的转移概率,PNY_CLO 指氯吡格雷组无出血不良事件-有出血不良事件的转移概率,PND_CLO 指氯吡格雷组无出血不良事件-死亡的转移概率,PYD_CLO 指氯吡格雷组有出血不良事件-死亡的转移概率)。

表 2 两组患者各状态的发生率

Tab 2 Incidence of each state of patients in 2 groups

组别	状态	发生率,%	95%CI	文献来源
替格瑞洛组	出血	10.20	8.84,11.56	[8]
	致命出血	6.60	5.95,7.25	[7]
	死亡	4.30	3.78,4.82	[7]
氯吡格雷组	出血	6.20	5.11,7.29	[8]
	致命出血	6.50	5.85,7.15	[7]
	死亡	5.80	5.20,6.40	[7]

表 3 Monte Carlo 模拟中各参数的具体情况

Tab 3 The parameters in Monte Carlo simulation

项目	参数	数值	敏感性分析范围		概率分布	文献/数据来源
			下限	上限		
各状态之间的转移概率	PNY_TI	0.097 0	0.084 6	0.109 1	β	
	PND_TI	0.042 1	0.037 1	0.047 1	β	
	PYD_TI	0.063 9	0.057 8	0.069 9	β	
	PNY_CLO	0.060 1	0.049 8	0.070 3	β	
	PND_CLO	0.056 4	0.050 6	0.062 0	β	
成本,元/年	PYD_CLO	0.062 9	0.056 8	0.069 0	β	
	替格瑞洛	6 168.50			常数	各省招标采购网站(截至 2019 年 4 月 30 日)
	氯吡格雷	5 614.60	4 781.50	6 361.43	常数	各省招标采购网站(截至 2019 年 4 月 30 日)
效用值	出血不良事件	15 025.87	9 723.95	21 463.00	γ	[13]
	无出血不良事件	0.91	0.90	0.95	β	[10]
	有出血不良事件	0.75	0.50	1.00	β	[14]
其他	贴现率	0.05	0.03	0.08	β	
	运行周期	20	10	30	常数	

1.3.2 成本及效用值的确定 本研究从患者视角估计成本,只估计药物成本和出血不良事件的治疗成本。药物成本采用各省药品招标网站上公布的现行有效的各种剂型、规格的药品中位价格;出血不良事件的治疗成本来源于国内相关文献^[10](见表 3)。模型中 ACS 无出血不良事件与 ACS 有出血不良事件的效用值来源于国外相似研究的文献,死亡的效用值为 0^[13-14](见表 3)。

1.4 评价指标

我国药物经济学研究评价指南中对健康的效用的评价通常采用质量调整生命年(QALY)来表示。由于 QALY 是一个同时包含患者在治疗方案的干预下生存质量和生存时间的综合指标,因此其可更加全面地反映干预措施给患者带来的影响^[9]。增量成本-效果比(ICER)是计算干预手段与对照干预手段的相对成本和效果之差的比值,我国药物经济学研究评价指南指出,药物经济学评价必须报告 ICER^[6]。本研究采用 TreeAge Pro 2011 软件来计算、比较替格瑞洛和氯吡格雷的治疗成本、QALYs 和 ICER。

1.5 敏感性分析

1.5.1 单因素敏感性分析 逐一改变模型中某些不确定因素的取值,以考察该因素的变化是否影响结果的稳定性。纳入分析的参数包括:成本、效用值、转移概率、贴现率、研究时限。采用 TreeAge Pro 2011 软件处理,以旋风图来表示分析结果,并通过半循环校正进行分析。

1.5.2 概率敏感性分析 采用二阶 Monte Carlo 模拟(模拟 1 000 次)进行概率敏感性分析,各参数的具体情况见表 3。采用 TreeAge Pro 2011 软件处理,以成本-效果可接受曲线和 ICER 散点图表示概率敏感性分析的结果。

2 结果

2.1 Markov 模型的成本-效果分析结果

替格瑞洛组平均总成本是 66 449.38 元,获得 7.34 QALYs;氯吡格雷组平均总成本是 53 846.03 元,获得 6.68 QALYs。替格瑞洛组与氯吡格雷组相比,ICER 为 19 095.98 元/QALYs,即每多获得 1 个 QALYs,替格瑞洛组患者需多花 19 095.98 元,低于 WTP,故替格瑞洛所造成的经济负担更小,详见表 4。

表 4 Morkov 模型的成本-效果分析结果

Tab 4 Cost-effectiveness analysis of Morkov model

组别	效果,QALYs	Δ 效果,QALYs	成本,元	Δ 成本,元	ICER,元/QALYs
氯吡格雷	6.68		53 846.03		
替格瑞洛	7.34	0.66	66 449.38	12 603.35	19 095.98

2.2 敏感性分析结果

2.2.1 单因素敏感性分析结果 单因素敏感性分析旋风图见图 2(图中,U_NACS 指无出血不良事件 ACS 患者的效用值,YEAR 指研究时限,DIS 指贴现率,COST_YACS 指出血不良事件治疗成本,U_YACS 指有出血不良事件的效用值,COST_CLO 指氯吡格雷年治疗

费用)。由图2可知,对本次评价结果影响最大的3个不确定因素分别是无出血不良事件ACS患者的效用值、研究时限和贴现率。

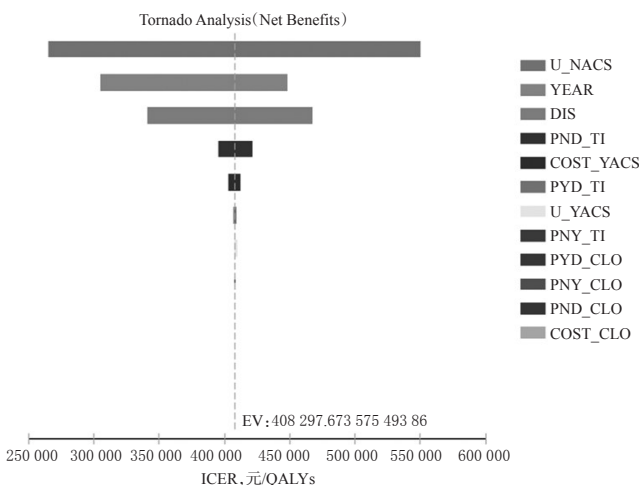


图2 单因素敏感性分析旋风图

Fig 2 Cyclone chart of single factor sensitivity analysis

分别对上述3个因素进行敏感性分析,结果显示:当无出血不良事件ACS患者的效用值从0.50调整到1.00时,其ICER由22 915.18元/QALYs降至15 953.61元/QALYs,均小于WTP,表明替格瑞洛组的经济负担更小。当研究时限从20年调整到30年,其ICER由24 890.44元/QALYs降至17 065.53元/QALYs,亦小于WTP,也表明替格瑞洛组的经济负担更小;且随着研究时限的增加,ICER值逐渐减小,说明长期用药更能体现替格瑞洛的低负担性。当贴现率从0.03调整到0.08时,其ICER由18 245.07元/QALYs上升至20 039.24元/QALYs,均小于WTP,表明替格瑞洛组的经济负担更小。敏感性分析与基线分析结果一致,提示本研究结果稳定,详见表5。

2.2.2 概率敏感性分析 概率敏感性分析所得成本-效果可接受曲线图及替格瑞洛组对比氯吡格雷组的ICER散点图,详见图3、图4。由图3可知,当WTP>38 786.40元时,替格瑞洛组的可接受概率接近100%。由图4可知,模型经Monte Carlo模拟1 000次后,95% CI位于WTP标准线以下,提示替格瑞洛的经济负担更小。

3 讨论

国内上市的抗血小板药物主要有阿司匹林、氯吡格雷及替格瑞洛,国内外指南均推荐对于ACS患者应在阿司匹林的基础上联合使用替格瑞洛或者氯吡格雷^[3-4,15]。目前,国内、外多个药物经济学研究从疗效的角度比较了氯吡格雷和替格瑞洛,但尚缺乏对其安全性评价的药物经济学研究,故本研究从出血不良事件的角度出发,探索出血不良事件在ACS患者用药过程中造成的经济负担。

表5 单因素敏感性分析结果

Tab 5 Sensitivity analysis results of single factor

排名	参数	基线值	上下限	替格瑞洛组		氯吡格雷组		ICER, 元/QALYs
				成本, 元	效果, QALYs	成本, 元	效果, QALYs	
1	U_NACS	0.75	0.50	66 449.38	5.14	53 846.03	4.59	22 915.18
			1.00	66 449.38	9.55	53 846.03	8.76	15 953.61
2	YEAR	20	10	49 523.73	5.49	41 558.79	5.17	24 890.44
			30	73 067.56	8.07	58 049.89	7.19	17 065.53
3	DIS	0.05	0.03	76 227.00	8.41	61 266.04	7.59	18 245.07
			0.08	55 442.46	6.14	45 422.84	5.64	20 039.24
4	PND_TI	0.042 1	0.037 1	68 660.82	7.59	53 846.03	6.68	16 279.99
			0.047 1	64 344.92	7.11	53 846.03	6.68	24 416.02
5	COST_YACS	15 025.87	9 723.95	62 197.93	7.34	51 351.20	6.68	16 434.44
			21 463.00	71 611.11	7.34	56 875.04	6.68	22 327.38
6	PYD_TI	0.063 9	0.057 8	66 681.57	7.37	53 846.03	6.68	18 602.23
			0.069 9	66 222.09	7.32	53 846.03	6.68	19 337.59
7	U_YACS	0.91	0.90	66 449.38	7.34	53 846.03	6.67	18 810.97
			0.95	66 449.38	7.38	53 846.03	6.70	18 534.34
8	PNY_TI	0.097 0	0.084 6	65 705.24	7.34	53 846.03	6.68	17 968.50
			0.109 1	67 158.27	7.35	53 846.03	6.68	19 869.01
9	PYD_CLO	0.062 9	0.056 8	66 449.38	7.34	53 961.22	6.69	19 212.55
			0.069 0	66 449.38	7.34	53 731.20	6.66	18 703.21
10	PNY_CLO	0.060 1	0.049 8	66 449.38	7.34	53 140.79	6.67	19 863.57
			0.070 3	66 449.38	7.34	54 531.32	6.69	18 335.48
11	PND_CLO	0.056 4	0.050 6	66 449.38	7.34	55 899.13	6.93	25 732.32
			0.062 0	66 449.38	7.34	51 973.34	6.44	16 084.49
12	COST_CLO	5 614.60	4 781.50	66 449.38	7.34	46 905.43	6.68	29 612.05
			6 361.43	66 449.38	7.34	60 067.92	6.68	9 668.88

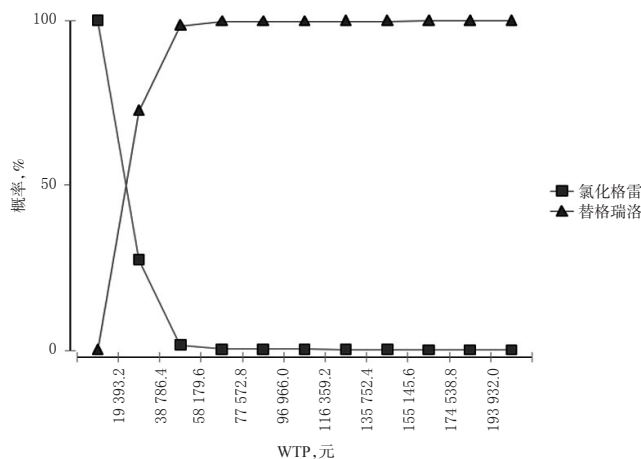


图3 成本-效果可接受曲线图

Fig 3 Cost-effectiveness acceptable curve diagram

本研究通过构建Markov模型,模拟ACS患者20年疾病进展及出血不良事件的发生情况,并考察对其长期经济学的影响。本研究的转移概率来源于PLATO和TREAT两项临床试验,这两项临床试验均考察了ACS患者应用氯吡格雷和替格瑞洛的安全性和有效性。其中,TREAT研究共有10个国家参加,随机入选3 799例患者,我国共有16个省的47家医院参与,共入选1 249例患者,入选例数为各国之首。同时,本研究的药物成本来源于各省招标价格,ACS出血后的治疗成本来源于国内文献,因此本研究对我国ACS患者更具有指导意义。

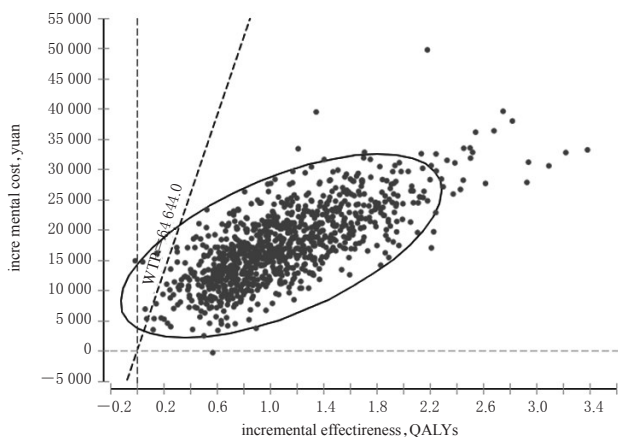


图4 替格瑞洛组对比氯吡格雷组的ICER散点图

Fig 4 ICER scatter plot of ticagrelor group versus clopidogrel group

义。基线分析结果显示,相对于氯吡格雷,每多获得1个QALYs,替格瑞洛组患者需多花19 095.98元,远低于WTP,提示替格瑞洛所造成的经济负担更小。此外,敏感性分析结果与基线结果一致,表明了本研究结果的稳定性。

本研究的局限性主要有以下几个方面:(1)由于缺乏国内ACS患者及其服用抗血小板药物致出血不良事件的效用值,因此本研究采用国外相似研究的效用值;而本研究采用的TREAT研究虽以我国患者为主要对象,但仍可能会导致一定的偏差。(2)模型中将复杂的疾病过程进行了简化,与真实世界疾病进展存在一定的偏倚。虽然在Markov模型中,本研究对多个参数都进行了单因素敏感性分析和概率敏感性分析以检验结果的稳定性,但对于模型本身也就是疾病进展过程中各个状态划分的合理性缺乏相应的检验标准,故这种状态划分也可能会影响到结果的稳定性。

综上所述,相较于氯吡格雷,替格瑞洛对ACS患者尤其是发生出血不良事件的ACS患者具有更小的经济负担,单因素敏感性分析和概率敏感性分析均验证了上述结果的稳定性。

参考文献

[1] 葛均波,戴宇翔.中国非ST段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗现状[J].浙江医学,2017,39(13):1045-1047,1052.

[2] 韩雅玲,颜红兵.中国急性冠状动脉综合征防治现状蓝皮书:2015[M].北京:人民卫生出版社,2016:29.

[3] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J].中华心血管病杂志,2015,43(5):380-393.

[4] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委

员会.非ST段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南:2016[J].中华心血管病杂志,2017,45(5):359-376.

[5] SELAK V, KERR A, POPPE K, et al. Annual risk of major bleeding among persons without cardiovascular disease not receiving antiplatelet therapy[J]. *JAMA*, 2018, 319(24):2507-2520.

[6] 刘国恩.中国药物经济学评价指南及导读[M].北京:科学出版社,2015:145-164.

[7] LINDHOLM D, VARENHORST C, CANNON CP, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(31):2083-2093.

[8] BERWANGER O, NICOLAU JC, CARVALHO AC, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with STEMI: TREAT trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(22):2819-2828.

[9] 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.

[10] ABDEL-QADIR H, ROIFMAN I, WIJEYSUNDERA H C. Cost-effectiveness of clopidogrel, prasugrel and ticagrelor for dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: a decision-analytic model[J]. *CMA J Open*, 2015, 3(4):E438-E446.

[11] 黄悦勤.临床流行病学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2010:192.

[12] BRIGGS A, SCULPHER M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation[J]. *Pharmacoeconomics*, 1998, 13(4):397-409.

[13] 宣建伟,张蕾,林子义,等.氯吡格雷对比替格瑞洛成本分析:基于预防我国急性冠脉综合征患者再发心脑血管事件的分析[J].中国医疗保险,2018(2):60-65.

[14] CRESPIAN DJ, FEDERSPIEL JJ, BIDDLE AK, et al. Ticagrelor versus genotype-driven antiplatelet therapy for secondary prevention after acute coronary syndrome: a cost-effectiveness analysis[J]. *Value Health*, 2011, 14(4):483-491.

[15] AMSTERDAM EA, WENGER NK, BRINDIS RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-st-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(24):e139-e228.

(收稿日期:2019-06-10 修回日期:2019-09-30)

(编辑:孙冰)