氯吡格雷对比阿司匹林用于缺血性脑卒中二级预防的药物经济学评价Δ

郎驿天[1*]，朱春黎[1]，陶文绮[1]，廖雅慧[1]，张　弛[2]，刘晓琰[1#a]，吴　斌[2,3#b]（1.上海交通大学医学院附属第九人民医院黄浦分院药剂科，上海　200011；2.上海交通大学医学院附属仁济医院药剂科，上海　200127；3.上海交通大学医学院附属仁济医院临床研究中心，上海　200127）

中图分类号　R956；R973　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）07-0837-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.07.13

摘　要　目的　评价抗血小板药物氯吡格雷、阿司匹林单药方案用于缺血性脑卒中二级预防的经济性，为临床用药和相关决策提供经济学证据和参考。**方法**　基于CAPRIE试验构建Markov模型，通过查阅相关文献确定风险事件发生概率、健康效用值以及风险事件管理成本等。模型循环周期为6个月，模拟时限为10年，年贴现率为5%。以总成本、质量调整生命年（QALY）和增量-成本效果比（ICER）作为主要计算结果，应用TreeAge Pro软件对上述2种方案进行成本-效用分析，并采用单因素敏感性分析、概率敏感性分析和情境分析来验证基础分析结果的稳健性。**结果**　氯吡格雷方案与CAPRIE试验中325 mg/d剂量阿司匹林方案相比用于脑卒中二级预防在模拟10、20、30年时的ICER值分别为4 284.06、4 201.20、3 986.78元/QALY，均小于以1倍2021年我国人均国内生产总值（GDP）作为的意愿支付（WTP）阈值。而氯吡格雷方案与我国临床常用剂量（100 mg/d）的阿司匹林方案相比用于脑卒中二级预防在模拟10、20、30年时的ICER值分别为58 238.27、42 164.72、36 164.77元/QALY，也均小于WTP阈值。当对比325 mg/d剂量的阿司匹林方案时，单因素敏感性分析结果显示，氯吡格雷周期成本、阿司匹林周期成本、2组治疗方案的脑卒中首次复发概率等为模型敏感因素；概率敏感性分析结果显示，当WTP为1倍2021年我国人均GDP时，氯吡格雷方案具有经济性的概率约为66.5%。情境分析结果显示，无论是10、20、30年3种模拟时限，还是选用不同剂量（50、100、150、200、250 mg/d）阿司匹林方案，均不会使基础分析结果翻转。**结论**　相较于阿司匹林单药方案，氯吡格雷单药方案用于缺血性脑卒中二级预防更具有经济性。

关键词　氯吡格雷；阿司匹林；抗血小板药物；缺血性脑卒中；二级预防；药物经济学评价；成本-效用分析

Pharmacoeconomic evaluation of clopidogrel versus aspirin for secondary prevention of ischemic stroke

LANG Yitian[1], ZHU Chunli[1], TAO Wenqi[1], LIAO Yahui[1], ZHANG Chi[2], LIU Xiaoyan[1], WU Bin[2,3]（1. Dept. of Pharmacy, Huangpu Branch, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200011, China; 2. Dept. of Pharmacy, Renji Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China; 3. Clinical Research Center, Renji Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To evaluate the cost-effectiveness of clopidogrel versus aspirin monotherapy regimens for secondary prevention of ischemic stroke and to provide economic evidence and reference for clinical medication and decision-making. **METHODS** Based on the CAPRIE trial, a Markov model was constructed; the probabilities of risk events, health utility values, and costs of risk event management were obtained from relevant literature. The cycle length was 6 months, and the time horizon was 10 years. A discount rate of 5% per year was applied. The primary outcomes were total costs, quality-adjusted life-years (QALYs), and incremental cost-effectiveness ratio (ICER). Cost-utility analysis was performed for above 2 regimens by using TreeAge Pro software. The one-way sensitivity analysis, probabilistic sensitivity analysis and scenario analysis were conducted to validate the robustness of the analyses. **RESULTS** Compared with the aspirin regimen (325 mg/d of CAPRIE trial dose), the ICER values of clopidogrel regimen for secondary stroke prevention for 10 years, 20 years and 30 years were 4 284.06, 4 201.20 and 3 986.78 yuan/QALY, respectively, which were all less than the willing-to-pay (WTP) threshold of one time China's per capita gross domestic product (GDP) in 2021. Compared with the aspirin regimen (clinically recommended

Δ **基金项目**　上海市"医苑新星"青年医学人才培养资助计划项目（No.沪卫人事〔2020〕87号）

＊**第一作者**　药师，硕士。研究方向：循证药学、药物经济学。E-mail：etonla@163.com

#a **通信作者**　主任药师，硕士生导师，博士。研究方向：临床药学。E-mail：liuxiaoyanrj@sjtu.edu.cn

#b **通信作者**　研究员，硕士生导师，博士。研究方向：药物经济学。E-mail：scilwsjtu-wb@yahoo.com

dose in China, 100 mg/d), the ICER values of clopidogrel regimen for stroke secondary prevention for 10 years, 20 years and 30 years were 58 238.27, 42 164.72 and 36 164.77 yuan/QALY, respectively, which were all less than WTP threshold. When comparing with aspirin regimen of 325 mg/d, results of one-way sensitivity analysis showed that the cost of clopidogrel and aspirin, probability of the first recurrence of ischemic stroke were sensitive factors of model. Results of probabilistic sensitivity analysis showed that when WTP was set at one time GDP per capita in China in 2021, clopidogrel had a probability of being cost-effective of about 66.5%. Results of scenario analysis showed that neither changing the time horizon to 10, 20 or 30 years nor using different doses of aspirin (50, 100, 150, 200 or 250 mg/d) would not alter any conclusions. **CONCLUSIONS** Compared with aspirin monotherapy, clopidogrel monotherapy is more cost-effective for secondary prevention of ischemic stroke.

KEYWORDS clopidogrel; aspirin; antiplatelet agents; ischemic stroke; secondary prevention; pharmacoeconomic evaluation; cost-utility analysis

脑卒中（以下简称“卒中”）是指由多种病因引起的脑血管狭窄、闭塞、畸形或破裂等引发脑功能障碍的一组脑血管疾病[1]，在我国居民死亡和残疾的病因排名中位列第一[2]。目前，我国卒中患病人数高居世界首位，年龄标准化后的卒中发病率也是最高（每年345.1/10万人）[3]。缺血性卒中（ischemic stroke，IS）作为临床最常见的卒中类型，在我国卒中病例中的占比高达80%，具有高发病率、高致残率、高病死率及高复发率等特点[4-5]。对于已发生卒中的患者，为降低其复发风险，应制定卒中二级预防方案，通常包括抗血小板聚集、抗凝、调脂等多种预防措施[6]。美国心脏协会/美国卒中协会（American Heart Association/American Stroke Association，AHA/ASA）发布的卒中与短暂性脑缺血发作（transient ischemic attack，TIA）患者的卒中预防指南（2021年版）提到，在抗栓药物推荐中，对于非心源性卒中或TIA患者，首选抗血小板药物而非抗凝药物，如阿司匹林单药、氯吡格雷单药或阿司匹林联合双嘧达莫等，这样可降低卒中风险及其他心脑血管事件发生率，同时降低出血风险[7]。阿司匹林是预防卒中最常用的抗血小板药物，可将卒中的复发风险降低25%[8]。氯吡格雷同样是预防卒中的一种有效的抗血小板药物，特别适用于使用阿司匹林可能有胃肠道并发症风险的患者[9]。通常采用阿司匹林单药50～325 mg/d或氯吡格雷单药75 mg/d来预防卒中复发[7]。

由于二级预防需要长期坚持用药，因此可能会给患者带来一定的经济负担，故需药物经济学评价提供客观经济的治疗方案。目前已知的相关药物经济学评价文献发表在2015年[10]，但随着药品价格以及相关政策的变更，尤其是氯吡格雷在2018年进入国家组织药品集中带量采购（下文简称“集采”）范围后，药价明显降低，故该研究结论已失去时效性。基于此，本研究从我国卫生体系角度出发，根据CAPRIE试验提供的疗效及安全性数据构建药物经济学评价模型，评价氯吡格雷单药方案对比阿司匹林单药方案用于缺血性卒中二级预防的长期经济性，以期为临床用药和相关决策提供经济学证据和参考。

1 资料与方法

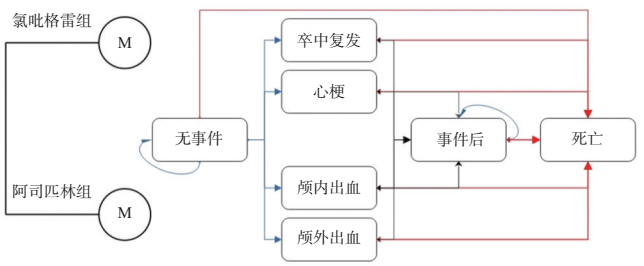
1.1 目标人群与干预措施

CAPRIE试验是目前唯一对氯吡格雷单药与阿司匹林单药治疗缺血性事件进行疗效和安全性比较的一项多中心、随机双盲、对照的Ⅲ期临床研究。该试验共纳入了19 185例患者，其中卒中亚组包含12 033例患者[11]，样本量大，数据充分，且该试验的研究对象与本研究的目标人群一致，即年龄≥21岁，确诊为缺血性卒中，分组前1周至6个月发作过，在分组前停止使用抗凝剂或抗血小板药物，且在入组后接受抗血小板药物前48 h内没有接受过溶栓治疗的患者；排除了有严重脑缺陷或痴呆者、卒中发作后行颈动脉内膜切除术者、有严重合并症导致预期寿命不足3年者、不受控制的高血压患者以及对研究药物有严重禁忌证体征（如严重的肾脏或肝功能不全、全身性出血史或药物诱导的血小板减少等）者。因此，本研究基于该试验的研究对象和用药方案进行研究。按照用药方案分为氯吡格雷组（口服，每次75 mg，每日1次）和阿司匹林组（口服，每次325 mg，每日1次）[11]。

1.2 模型结构

本研究设计的模型为缺血性卒中二级预防模型，其中可能发生的出血风险事件同样参考CAPRIE试验[11]。由于原疾病中患者血液处于高凝状态，可能出现卒中和心肌梗死（以下简称“心梗”）等缺血性事件；同时，预防使用抗血小板药物也可能使患者血液处于低凝状态而发生出血性风险事件，故本研究设计了疾病后可能出现的各种风险事件的Markov模型，包括无事件、卒中复发、心梗、颅内出血、颅外出血、事件后、死亡7种健康状态（图1），每个健康状态都有可能遭遇其他心血管事件导致死亡。各健康状态的转移概率可根据CAPRIE试验公开的数据和风险事件经换算得到。本研究采用TreeAge Pro软件建模，该模型采用了蒙特卡洛微观模拟（Monte Carlo microsimulation，MCMS）法，即通过个体水平模拟疾病发展过程，并插入事件跟踪器（Trackers），从而可以跟踪记录每个个体的发展事件和事件发生次

数。根据模拟的目标人群状况，假设2个治疗组的患者初始健康状态均为无事件，模型循环周期设为6个月，每个周期患者根据事件发生概率或转移概率可以转移到不同的健康状态，且每次只能处于一种健康状态；本模型模拟的基础时限设定为10年，以便于Trackers充分捕捉事件发生次数。



M：Markov模型

图1　2组治疗方案的模型概况

1.3　转移概率

本模型的转移概率均取自CAPRIE试验和相关文献[10－14]。根据率与概率转换公式$p=1-e^{-rt}$，将率（r）参数均转换为周期概率（probability，p），t为周期数。模型中每个健康状态的转移概率在概率敏感性分析中均以Beta分布进行抽样。所有动态概率均转换为周期阶段分层的固定概率，详见表1。

1.4　成本和效用值

本研究从我国卫生体系角度出发，因此仅考虑直接医疗成本，包括药品成本、出血或缺血事件的管理成本、事件后神经系统后遗症的管理成本等。药品成本来自2022年8月上海市各级医疗机构药品采购价格，其中氯吡格雷的价格为14.5元/（75 mg×7），阿司匹林的价格为15.57元/（100 mg×30）。出血或缺血事件的管理成本、事件后神经系统后遗症的管理成本取自相关研究文献[10]，数值根据消费者价格指数进行转换，概率敏感性分析均以Gamma分布进行抽样，详见表2。健康产出以质量调整生命年（quality-adjusted life-year，QALY）表示，模型中各健康状态的效用值参考相关经济学研究，整体以卒中状态效用值为基础，发生风险事件则在卒中状态效用值的基础上叠加负效用（disutility），其中轻度卒中状态效用值为0.75，中至重度卒中状态效用值为0.39，卒中复发状态效用值为0.12[10]。当发生心梗，效用值为－0.063；当发生颅内出血或颅外出血事件，效用值为－0.13[15]。Trackers会记录所有风险事件发生次数，并使每个健康状态的效用值根据风险经历的次数动态分配。所有效用值均采用Beta分布进行抽样。

1.5　基础分析

本研究采用成本-效用分析法进行经济学评价，根据《中国药物经济学评价指南（2020）》，选择5%的贴现率[16]。将增量成本-效果比（incremental cost-effectiveness ratio，ICER）作为主要测算结果，并将该值与意愿支付

表1　模型风险事件发生概率及转移概率

参数	基线值	范围	分布	来源
氯吡格雷组风险事件发生概率				
卒中首次复发（第1周期）	0.036 8	0.027 6～0.046 0	Beta	文献[10－11]
卒中首次复发（第2～4周期）	0.019 5	0.014 6～0.024 4	Beta	文献[10－11]
卒中首次复发（第5周期及以后）	0.010 9	0.081 8～ 0.013 6	Beta	文献[10－11]
卒中再次复发（第1～3周期）	0.059 7	0.044 8～0.074 6	Beta	文献[10－11]
卒中再次复发（第4周期及以后）	0.016 1	0.012 0～0.020 1	Beta	文献[10－11]
心梗首次事件（每周期）	0.003 4	0.002 6～0.004 2	Beta	文献[10－11]
心梗首次复发（第1周期）	0.024 8	0.018 6～0.031 0	Beta	文献[10－11]
心梗首次复发（第2～4周期）	0.009 4	0.007 1～0.011 8	Beta	文献[10－11]
心梗首次复发（第5周期及以后）	0.004 9	0.003 7～0.006 1	Beta	文献[10－11]
心梗再次复发（每周期）	0.035 1	0.026 3～0.043 9	Beta	文献[10－11]
颅内出血事件（每周期）	0.000 799	0.000 599～0.000 999	Beta	文献[10－11]
颅外出血事件（每周期）	0.001 299	0.000 974～0.001 624	Beta	文献[10－11]
阿司匹林组风险事件发生概率				
卒中首次复发（第1周期）	0.041 3	0.031 0～0.051 6	Beta	文献[10－11]
卒中首次复发（第2～4周期）	0.022 5	0.016 9～0.028 1	Beta	文献[10－11]
卒中首次复发（第5周期及以后）	0.008 3	0.006 2～0.103 8	Beta	文献[10－11]
卒中再次复发（第1～3周期）	0.061 4	0.046 1～0.076 8	Beta	文献[10－11]
卒中再次复发（第4周期及以后）	0.034 7	0.026 0～0.043 4	Beta	文献[10－11]
心梗首次事件（每周期）	0.003 8	0.002 9～0.004 8	Beta	文献[10－11]
心梗首次复发（第1周期）	0.025 6	0.019 2～0.032 0	Beta	文献[10－11]
心梗首次复发（第2～4周期）	0.009 7	0.007 3～0.012 1	Beta	文献[10－11]
心梗首次复发（第5周期及以后）	0.006 0	0.004 5～0.007 5	Beta	文献[10－11]
心梗再次复发（每周期）	0.048 3	0.036 2～0.060 4	Beta	文献[10－11]
颅内出血事件（每周期）	0.001 149	0.000 862～0.001 436	Beta	文献[10－11]
颅外出血事件（每周期）	0.001 848	0.001 386～0.002 310	Beta	文献[10－11]
其他风险事件概率				
其他心血管事件致死	0.003 5	0.002 6～0.004 4	Beta	文献[10－11]
2年后卒中首次复发	0.008 3	0.006 2～0.010 4	Beta	文献[10－11]
严重心梗发作致死	0.166 0	0.124 5～0.207 5	Beta	文献[10,12]
卒中神经系统后遗症转移概率				
未遗留神经系统后遗症	0.11	0.08～0.14	Beta	文献[10,13]
遗留轻度神经系统后遗症	0.41	0.31～0.51	Beta	文献[10,13]
遗留中至重度神经系统后遗症	0.30	0.23～0.38	Beta	文献[10,13]
颅内出血神经系统后遗症转移概率				
未遗留神经系统后遗症	0.16	0.12～0.20	Beta	文献[10,14]
遗留轻度神经系统后遗症	0.16	0.12～0.20	Beta	文献[10,14]
遗留中至重度神经系统后遗症	0.42	0.32～0.53	Beta	文献[10,14]

（willingness-to-pay，WTP）阈值进行比较来判断治疗方案的经济性。同时，《中国药物经济学评价指南（2020）》建议使用1～3倍人均国内生产总值（gross domestic product，GDP）作为支付每个QALY的WTP阈值，当ICER值小于1倍人均GDP时，认为治疗方案非常具有经济性；当ICER值处于1～3倍人均GDP之间时，认为治疗方案具有经济性；当ICER值大于3倍人均GDP时，则认为治疗方案不具有经济性[16]。本研究选择1～3倍2021年我国人均GDP作为WTP阈值，即80 976～242 928元/QALY。

1.6　不确定性分析

由于模型中各个参数在实际情况中存在波动，故不确定性分析尤其重要。本研究将进行单因素敏感性分析和概率敏感性分析以评估基础分析结果的不确定性。

1.6.1　敏感性分析　本研究进行了单因素敏感性分析和概率敏感性分析。在单因素敏感性分析中，本研究对成本、转移概率、效用值的分析范围均设定为基线

表2　成本和效用数据

参数	基线值	范围		分布	来源
		低值	高值		
成本/元					
氯吡格雷(每周期)	372.86	279.65	466.08	Gamma	当地医疗机构采购价
阿司匹林(每周期)	303.62	227.72	379.53	Gamma	当地医疗机构采购价
未遗留神经系统后遗症	8 305.60	6 229.20	10 382.00	Gamma	文献[10]
轻度神经系统后遗症	10 162.80	7 622.10	12 703.50	Gamma	文献[10]
中至重度神经系统后遗症	55 357.20	41 517.90	69 196.50	Gamma	文献[10]
轻度神经系统后遗症后续	964.50	723.38	1 205.63	Gamma	文献[10]
中至重度神经系统后遗症后续	2 710.10	2 032.58	3 387.63	Gamma	文献[10]
颅内出血	64 308.50	48 231.38	80 385.63	Gamma	文献[10]
颅内出血后续	2 176.10	1 632.08	2 720.13	Gamma	文献[10]
心梗	51 403.60	38 552.70	64 254.50	Gamma	文献[10]
心梗后续	829.00	621.75	1 036.25	Gamma	文献[10]
颅外出血	16 762.60	12 571.95	20 953.25	Gamma	文献[10]
其他血管死亡	15 319.90	11 489.93	19 149.88	Gamma	文献[10]
效用值					
轻度卒中	0.75	0.56	0.94	Beta	文献[10]
中至重度卒中	0.39	0.29	0.49	Beta	文献[10]
卒中复发	0.12	0.09	0.15	Beta	文献[10]
颅内出血	−0.13	−0.16	−0.10	Beta	文献[15]
颅外出血	−0.13	−0.16	−0.10	Beta	文献[15]
心梗	−0.06	−0.08	−0.05	Beta	文献[15]

值±25%[17]，贴现率的分析范围设定为0～8%[16]，以研究中阿司匹林的2个典型剂量（CAPRIE试验中的剂量325 mg/d和我国常用剂量100 mg/d）进行分析，结果以旋风图形式呈现。概率敏感性分析存在二级模拟，即对模型中每个参数同时抽样，通过1 000次迭代模拟得到概率敏感性分析结果，以成本-效果平面散点图和成本-效果可接受曲线形式呈现。模型中的所有参数均纳入敏感性分析中，模拟年限为10年。由于MCMS法引入了Trackers，使得每次模拟均可能使风险事件发生概率的权重发生变化，故该法不适合用于敏感性分析，本研究中敏感性分析的结果是基于期待值（expected value，EV）法得到的。

1.6.2　情境分析　本研究按照二级预防年限建立了10、20、30年3种情境；同时，由于CAPRIE试验中阿司匹林的剂量采用的是325 mg/d，而AHA/ASA指南推荐的剂量为50～325 mg/d，且我国常用于二级预防的剂量为100 mg/d，为了进一步了解阿司匹林剂量对治疗方案经济性的影响，本研究建立了不同剂量（50、100、150、200、250 mg/d）阿司匹林的情境，使分析结果能够为临床多种情境的决策提供证据支持。

2　结果

2.1　基础分析及情境分析结果

由于本次分析包含跟踪事件发生次数，发生风险事件的概率可能因风险事件发生次数产生变化，故每次产生结果可能会有偏差。为了增加结果的稳定性，本研究进行了10组每次10 000人次的MCMS，取平均值作为分析结果，详见表3。基础分析结果显示，当模拟时限为10年时，氯吡格雷方案相较于阿司匹林方案（325 mg/d剂量）的ICER为4 284.06元/QALY。情境分析结果显示，在同一模拟时限下，随着阿司匹林使用剂量的降低，氯吡格雷方案的经济性也随之降低；在使用同一剂量阿司匹林方案的情况下，模拟时间越长，氯吡格雷方案的经济性越好。但基础分析以及情境分析中所有情况下的ICER值（其中10年模拟时限+阿司匹林剂量为50 mg/d的ICER值最高，为68 831.31元/QALY）均小于80 976元/QALY（以1倍2021年我国人均GDP作为的WTP阈值），说明氯吡格雷用于缺血性卒中二级预防的方案在当前背景下较阿司匹林方案更具有经济性。

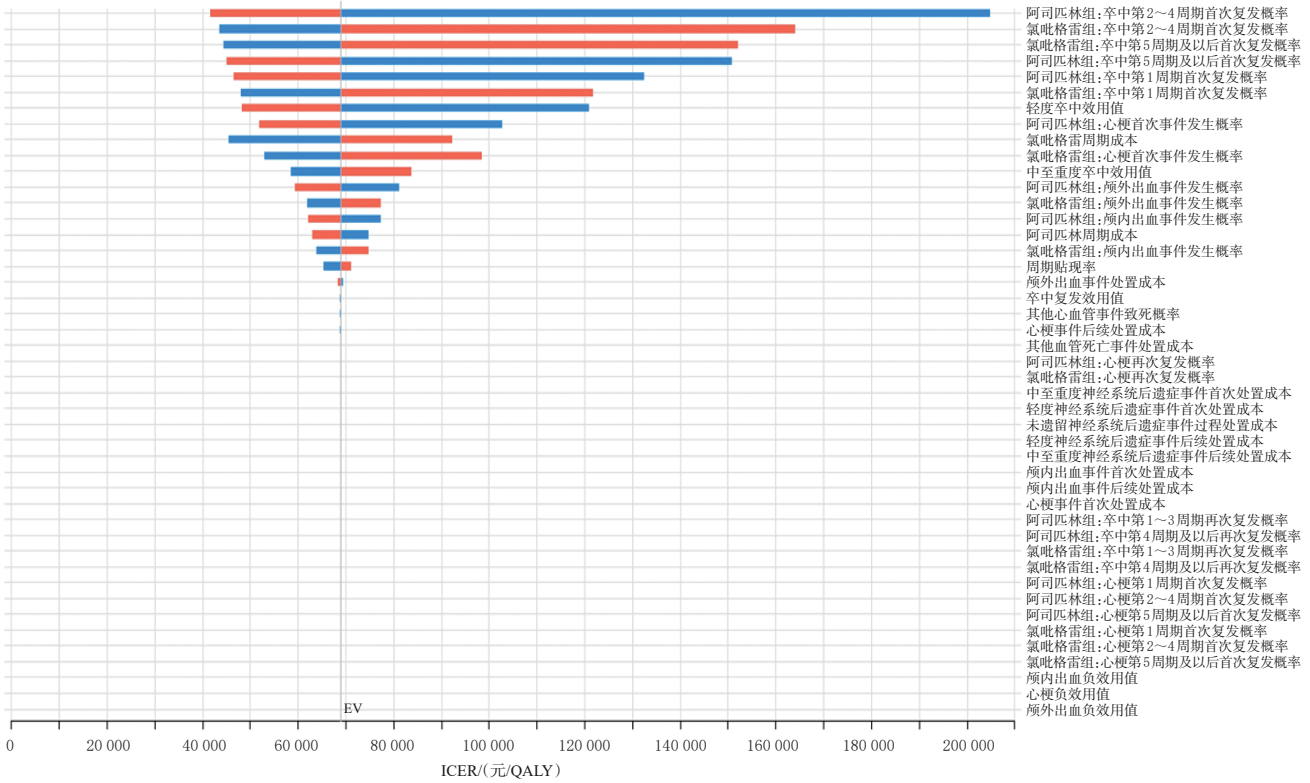
2.2　敏感性分析结果

2.2.1　单因素敏感性分析结果　由于基础分析结果中的ICER值小于1倍2021年我国人均GDP值，故本研究在敏感性分析中也使用1倍2021年我国人均GDP作为WTP阈值。单因素敏感性分析结果的旋风图见图2。在图2中，蓝色为变量低于基线的值域，红色为变量高于基线的值域。当模拟时限设定为10年时，在阿司匹林剂量设定为我国常用剂量（100 mg/d，图2A）时，2组治疗方案的卒中首次复发概率（包括第2～4周期、第5周期及以后和第1周期）为模型中的最敏感变量，其次是轻度卒中效用值、2组治疗方案的心梗首次事件发生概率以及中至重度卒中效用值等。在阿司匹林剂量设定为CAPRIE试验剂量（325 mg/d，图2B）时，氯吡格雷周期成

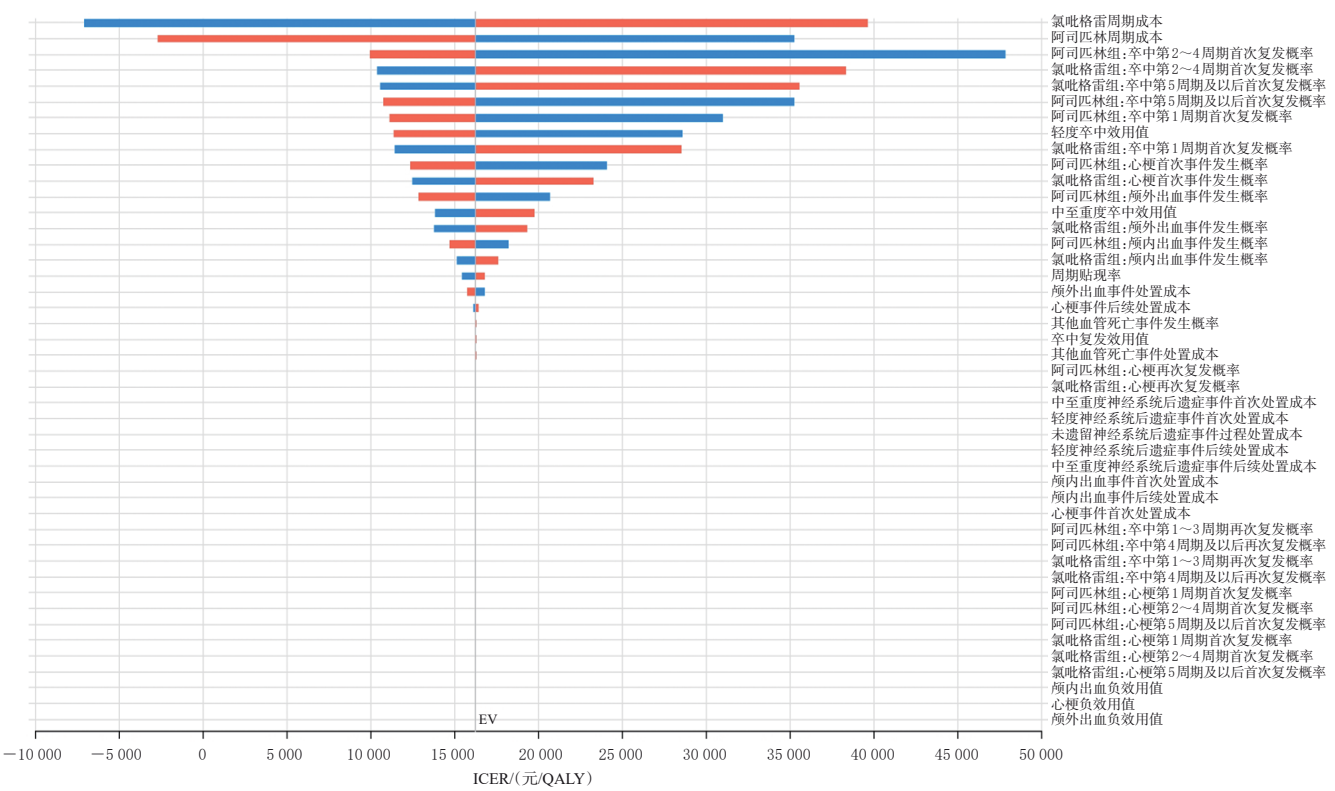
表3　基础分析及情境分析结果

阿司匹林剂量/(mg/d)	组别	模拟时限10年					模拟时限20年					模拟时限30年				
		成本/元	增量成本/元	效果/QALY	增量效果/QALY	ICER/(元/QALY)	成本/元	增量成本/元	效果/QALY	增量效果/QALY	ICER/(元/QALY)	成本/元	增量成本/元	效果/QALY	增量效果/QALY	ICER/(元/QALY)
50	阿司匹林组	9 096.55		5.42			13 239.35		7.89			15 496.77		9.11		
	氯吡格雷组	13 407.74	4 311.19	5.48	0.06	68 831.31	19 811.44	6 572.09	8.02	0.13	50 449.73	23 297.87	7 801.10	9.29	0.19	41 769.46
100	阿司匹林组	9 829.81		5.42			14 497.73		7.89			16 718.74		9.11		
	氯吡格雷组	13 402.13	3 572.32	5.48	0.06	58 238.27	19 938.04	5 440.31	8.02	0.13	42 164.72	23 333.73	6 615.00	9.29	0.18	36 164.77
150	阿司匹林组	10 579.54		5.42			15 540.58		7.90			18 052.23		9.10		
	氯吡格雷组	13 406.55	2 827.01	5.48	0.06	45 001.95	19 912.15	4 371.58	8.03	0.13	34 123.82	23 322.73	5 270.49	9.28	0.18	29 183.19
200	阿司匹林组	11 376.16		5.42			16 537.99		7.89			19 293.30		9.11		
	氯吡格雷组	13 454.38	2 078.21	5.48	0.06	32 842.62	19 840.65	3 302.65	8.02	0.13	25 317.39	23 310.01	4 016.71	9.30	0.19	21 548.85
250	阿司匹林组	12 032.67		5.41			17 773.38		7.88			20 748.11		9.11		
	氯吡格雷组	13 397.72	1 365.05	5.48	0.06	21 619.86	19 984.26	2 210.88	8.01	0.13	17 142.31	23 436.52	2 688.41	9.30	0.19	14 301.61
325	阿司匹林组	13 305.45		5.42			19 329.80		7.90			22 511.64		9.11		
	氯吡格雷组	13 576.82	271.37	5.48	0.06	4 284.06	19 881.54	551.74	8.03	0.13	4 201.20	23 249.79	738.15	9.29	0.19	3 986.78

本成为影响模型结果的最敏感变量，其次是阿司匹林周期成本、2组治疗方案的卒中首次复发概率（包括第2～4周期、第5周期及以后和第1周期）、轻度卒中效用值、2组治疗方案的心梗首次事件发生概率等。但上述剂量下所有参数值的波动均未能使ICER值高于1倍2021年我国人均GDP值（80 976元），说明氯吡格雷较阿司匹林用于缺血性卒中二级预防更具有经济性，基础分析结果是稳健的。



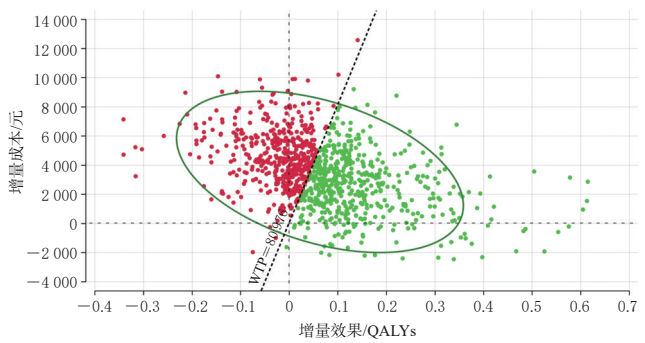
A. 氯吡格雷75 mg/d vs. 阿司匹林100 mg/d



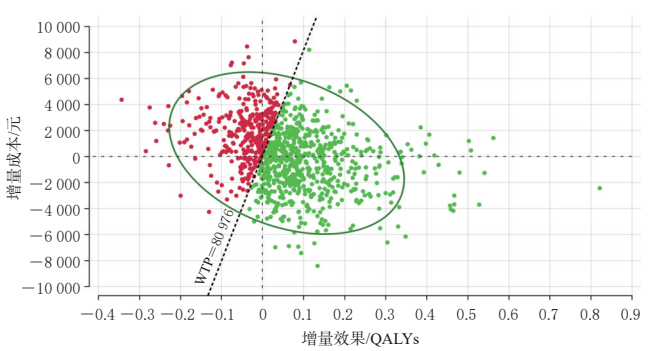
B. 氯吡格雷75 mg/d vs. 阿司匹林325 mg/d

图2　阿司匹林不同剂量下单因素敏感性分析结果的旋风图

2.2.2　概率敏感性分析结果　概率敏感性分析结果的增量成本-效果平面散点图和成本-效果可接受曲线分别见图3、图4。由图3A可知，一半以上绿色的点分布在WTP阈值线以下，表明氯吡格雷方案具有经济性的概率略高于100 mg/d阿司匹林方案；由图3B可知，接近七成的绿色的点分布在WTP阈值线以下，表明氯吡格雷方案具有经济性的概率高于325 mg/d阿司匹林方案。图4A显示，当WTP阈值为1倍2021年我国人均GDP时，氯吡格雷方案具有经济性的概率约为53%，阿司匹林100 mg/d方案具有经济性的概率约为47%；图4B显示，当WTP阈值为1倍2021年我国人均GDP时，氯吡格雷方案具有经济性的概率约为66.5%，阿司匹林325 mg/d方案具有经济性的概率约为33.5%。基于以上结果及设定的WTP阈值可得，相较于阿司匹林方案，氯吡格雷为缺血性卒中二级预防的优选方案，这再一次证明了基础分析结果的稳健性。



A. 氯吡格雷75 mg/d vs. 阿司匹林100 mg/d

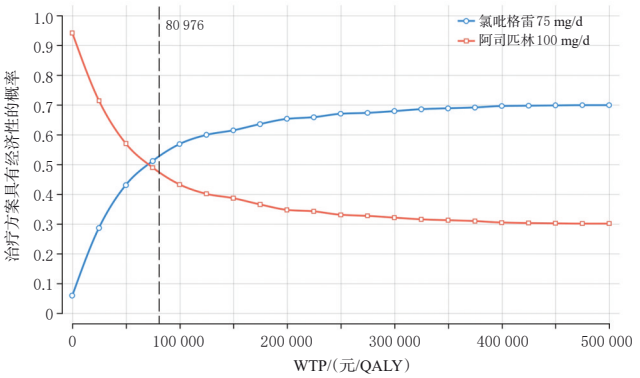


B. 氯吡格雷75 mg/d vs. 阿司匹林325 mg/d

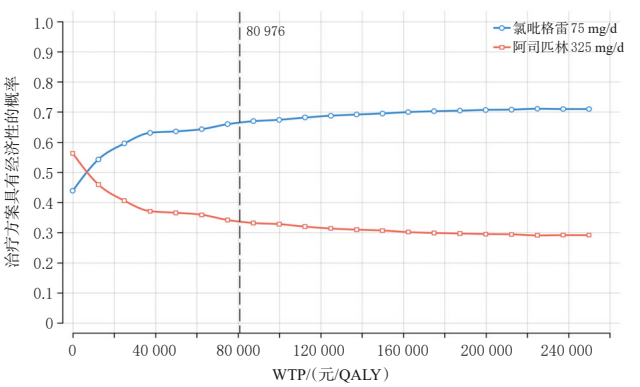
图3　2种治疗方案的成本-效果平面散点图

3　讨论

本研究从我国卫生体系角度分析了氯吡格雷相比阿司匹林方案用于缺血性卒中二级预防的经济性。结果显示，氯吡格雷方案相较于CAPRIE试验中325 mg/d剂量的阿司匹林方案用于缺血性卒中二级预防时，模拟10、20、30年时限的ICER值分别为4 284.06、4 201.20、3 986.78元/QALY，均小于以1倍2021年我国人均GDP作为的WTP阈值。而氯吡格雷方案相较于我国临床常用剂量（100 mg/d）的阿司匹林方案用于缺血性卒中二级预防时，模拟10、20、30年的ICER值分别为58 238.27、



A. 氯吡格雷75 mg/d vs. 阿司匹林100 mg/d



B. 氯吡格雷75 mg/d vs. 阿司匹林325 mg/d

图4　2种治疗方案的成本-效果可接受曲线

42 164.72、36 164.77元/QALY，也均小于以1倍2021年我国人均GDP作为的WTP阈值。可见氯吡格雷方案在当前的经济背景下是优选方案。当对比325 mg/d剂量的阿司匹林方案时，单因素敏感性分析结果显示，氯吡格雷周期成本、阿司匹林周期成本、2组治疗方案的卒中首次复发概率等为模型敏感因素；概率敏感性分析结果显示，当WTP为1倍2021年我国人均GDP时，氯吡格雷方案具有经济性的概率约为66.5%。当对比100 mg/d剂量的阿司匹林方案时，单因素敏感性分析结果显示，2组治疗方案的卒中首次复发概率、轻度卒中效用值、2组治疗方案的心梗首次事件发生概率等为模型敏感因素；概率敏感性分析结果显示，当WTP为1倍2021年我国人均GDP时，氯吡格雷方案具有经济性的概率约为53%。情境分析结果显示，无论是10、20、30年3种模拟时限，还是选用不同剂量（50、100、150、200、250 mg/d）阿司匹林方案，均不会使基础分析结果翻转。

目前，我国开展的仿制药一致性评价工作已初见成效，在与基本药物、医保、集采的联动下，使药物的可负担性和可获得性取得明显提高[18]，极大地降低了患者的经济负担，同时节约了大量的医保基金。氯吡格雷在新政策的推动下，其经济性相比于集采前有很大程度的提高，同时也给合并其他疾病（如哮喘）而不能使用阿司匹林的患者提供了更多可负担的治疗选择。

本研究尚存在以下的局限性：首先，本研究分析时

选用的风险事件概率以及转移概率数据均来自CAPRIE试验，该试验是目前唯一能查到的对氯吡格雷单药和阿司匹林单药在卒中患者中进行疗效比较的临床研究，但该研究发起时间较早，跟目前的临床现状可能会有较大的差异。其次，CAPRIE试验为国际性临床试验，缺少我国人群的亚组相关数据，地域或人种等因素可能会对研究结果产生一定的影响。最后，由于缺少低剂量阿司匹林的临床试验提供风险事件概率数据，故本研究不得不假设模型中低剂量组阿司匹林的风险事件概率与CAPRIE试验中较高剂量阿司匹林的风险事件概率一致，但这一假设是建立在ADAPTABLE研究结果证明81 mg/d与325 mg/d剂量的阿司匹林抗血小板效果的有效性和安全性组间差异无统计学意义的基础之上的[19]。因此，未来若我国开展了阿司匹林常用剂量比较的临床试验，可以结合当时的药品政策以及试验结果进一步更新经济学评价证据，从而不断为相关研究者和决策者提供更为完善的经济学证据和参考。

参考文献

[1] 杨帆，李兴义，满劲进，等. 卒中后认知障碍早期预测因素的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建，2022，17(4)：218-221.

[2] Zhou M，Wang H，Zhu J，et al. Cause-specific mortality for 240 causes in China during 1990-2013：a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. Lancet，2016，387(10015)：251-272.

[3] WANG W Z，JIANG B，SUN H X，et al. Prevalence，incidence，and mortality of stroke in China：results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults[J]. Circulation，2017，135(8)：759-771.

[4] CHEN Y P，WRIGHT N，GUO Y，et al. Mortality and recurrent vascular events after first incident stroke：a 9-year community-based study of 0.5 million Chinese adults[J]. Lancet Glob Health，2020，8(4)：e580-e590.

[5] 王拥军. 缺血性卒中的二级预防[J]. 中华神经科杂志，2021，54(2)：139-148.

[6] 仵佳宁，张潇，江文. 伴有脑微出血的缺血性卒中或短暂性脑缺血发作患者的卒中二级预防研究进展[J]. 中国脑血管病杂志，2022，19(3)：211-216.

[7] KLEINDORFER D O，TOWFIGHI A，CHATURVEDI S，et al. 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack：a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke，2021，52(7)：e364-e467.

[8] SANDERCOCK P A，COUNSELL C，TSENG M C，et al. Oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke[J]. Cochrane Database Syst Rev，2014(3)：CD000029.

[9] ANUTA V，SARBU I，MIRCIOIU I，et al. Development of a new HPLC method for simultaneous determination of clopidogrel and its major metabolite using a chemometric approach[J]. Curr Health Sci J，2015，41(1)：11-21.

[10] LI T，LIU M B，BEN H，et al. Clopidogrel versus aspirin in patients with recent ischemic stroke and established peripheral artery disease：an economic evaluation in a Chinese setting[J]. Clin Drug Investig，2015，35(6)：365-374.

[11] CAPRIE Steering Committee. A randomised，blinded，trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events（CAPRIE）[J]. Lancet，1996，348(9038)：1329-1339.

[12] WU B，KUN L，LIU X Y，et al. Cost-effectiveness of different strategies for stroke prevention in patients with atrial fibrillation in a health resource-limited setting[J]. Cardiovasc Drugs Ther，2014，28(1)：87-98.

[13] SHAH S V，GAGE B F. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation[J]. Circulation，2011，123(22)：2562-2570.

[14] SORENSEN S V，KANSAL A R，CONNOLLY S，et al. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation：a Canadian payer perspective[J]. Thromb Haemost，2011，105(5)：908-919.

[15] STEVANOVIĆ J，DE JONG L A，KAPPELHOFF B S，et al. Dabigatran for the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism；a cost-effectiveness analysis for the Netherlands[J]. PLoS One，2016，11(10)：e0163550.

[16] 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，2020：25-28.

[17] WU B，TOBE R G，LIU Y C，et al. Health economic analysis of antiplatelet therapy for acute coronary syndromes in the context of five Eastern Asian countries[J]. Clin Drug Investig，2018，38(7)：621-630.

[18] 张焕，徐诺，徐敢，等. 药品可及性视角下415种过评仿制药与基药、医保、集采目录的联动情况分析[J]. 中国药房，2022，33(6)：661-665，705.

[19] JONES W S，MULDER H，WRUCK L M，et al. Comparative effectiveness of aspirin dosing in cardiovascular disease[J]. N Engl J Med，2021，384(21)：1981-1990.

（收稿日期：2022-08-16　修回日期：2023-03-20）

（编辑：胡晓霖）