

PCI 术后患者抗血小板治疗方案的药物经济学评价

林璐¹, 刘弋戈¹, 肖洁¹, 陈宜锋^{2*} (1.厦门大学附属心血管病医院药学部, 福建 厦门 361000; 2.福建医科大学附属漳州市医院药学部, 福建 漳州 363000)

摘要: 目的 从医疗保险角度, 对经皮冠脉支架置入(percutaneous coronary intervention, PCI)术后 3 种抗血小板药物治疗方案进行经济学评价。方法 3 种治疗方案为在使用阿司匹林基础上, 经验性给予国产氯吡格雷, 或经验性给予替格瑞洛, 或根据 *CYP2C19* 基因型指导选择国产氯吡格雷或替格瑞洛, 由此建立决策树模型并进行成本效果分析, 预测该 3 种方案避免主要心血管事件的发生率以及成本, 研究时间为 1 年。结果 经验性给予国产氯吡格雷联合阿司匹林治疗方案为成本最低方案, 但直接给予替格瑞洛联合阿司匹林治疗方案的经济性最好。结论 对于 PCI 术后的患者, 最推荐直接采用替格瑞洛联合阿司匹林的治疗方案。

关键词: 冠脉支架置入术(PCI); 氯吡格雷; 替格瑞洛; *CYP2C19*; 成本效果分析

中图分类号: [R956] 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2018)09-1400-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.09.028

引用本文: 林璐, 刘弋戈, 肖洁, 等. PCI 术后患者抗血小板治疗方案的药物经济学评价[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(9): 1400-1404.

Pharmaceconomical Efficacy Analysis of Antiplatelet Therapies in Patients after PCI

LIN Lu¹, LIU Yige¹, XIAO Jie¹, CHEN Yifeng^{2*} (1. Pharmacy Department, Xiamen Cardiovascular Hospital of Xiamen University, Xiamen 361000, China; 2. Pharmacy Department, Zhangzhou Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Zhangzhou 363000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To compare the pharmaceconomical efficacy of three antiplatelet treatments after percutaneous coronary intervention(PCI) from the perspective of health care. **METHODS** Patients were given domestic clopidogrel routinely, ticagrelor routinely, domestic clopidogrel or ticagrelor guided by *CYP2C19* genotype testing, which all were combined with aspirin. A decision-analytic model was established to predict the rate of avoiding the major cardiovascular event and cost and the following time was one year. **RESULTS** Although the treatment of domestic clopidogrel plus aspirin routinely was the lowest cost option, the cost-effectiveness of ticagrelor combined with aspirin routinely was the best. **CONCLUSION** Routine ticagrelor combined with aspirin is recommended for patients after PCI.

KEY WORDS: PCI; clopidogrel; ticagrelor; *CYP2C19*; cost-effectiveness analysis

研究表明目前心血管患者呈现逐年增加的趋势,《中国心血管报告 2016》更指出中国农村居民冠心病的发病率增加略微高于城市居民^[1-3]。急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)指冠脉内不稳定粥样斑块破裂或糜烂引起血栓形成,导致心脏急性缺血的 1 组临床症状,包括心肌梗死(myocardial infarction, MI)和不稳定型心绞痛。经皮冠状动脉支架置入术(percutaneous coronary intervention, PCI)是目前治疗 ACS 最为有效的手段,术后需要进行 1 年的双联抗血小板的治疗,这能够有效减少心血管事件发生^[4],阿司匹林联合氯吡格雷或替格瑞洛为目前国内外常用的抗血小板方案。但由于 *CYP2C19* 在氯吡格雷的代谢起效

过程中起到重要作用,突变的基因型可能影响氯吡格雷抗血小板的疗效,对临床的结局有一定影响^[5-6],因此相关指南^[7]建议 *CYP2C19* 基因突变的患者换用替格瑞洛治疗。本研究从医疗保险系统角度,针对目前 3 种抗血小板治疗方案即氯吡格雷经验治疗、直接给予替格瑞洛治疗和根据 *CYP2C19* 基因型指导给药,进行药物经济学评价,为医疗决策提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 评价类型

本研究采用成本效果分析,在联用阿司匹林的基础上,比较替格瑞洛、氯吡格雷和根据基因型不同调整用药这 3 种药物治疗方案用于 PCI 术

作者简介: 林璐,女,硕士,主管药师 Tel: (0592)2993008
药师 Tel: (0596)2082381 E-mail: brantchan8@163.com

E-mail: 461857634@qq.com *通信作者: 陈宜锋,男,硕士,主管

后患者的经济性。以 1 年观察期内主要心血管事件(MI、卒中、心血管死亡)为产出评价指标。2016 年我国人均 GDP 为 53 980.0 元(来源于国家统计局), 本研究采用 3 倍人均 GDP 即 161 940.0 元作为意愿支付(willingness to pay, WTP)阈值, 增量成本-效果比率(the incremental cost-effectiveness ratio, ICER)小于该数值的最有效方案即为推荐的最具成本-效果的治疗方案。

1.2 目标人群

诊断为 ST 段抬高型 MI 或者非 ST 段抬高型 MI 但有相关危险因素的行 PCI 的患者, 排除有使用氯吡格雷或替格瑞洛禁忌证、24 h 前用纤溶药物治疗过、需要合并使用抗凝药物、有 PCI 相关并发症、并用心动过缓的药物和 CYP3A4 抑制剂的患者^[8]。

1.3 治疗方案

根据治疗指南^[9]的推荐 PCI 术后采用双联抗血小板治疗进行 12 个月, 包括阿司匹林以及 ADP 受体拮抗剂。ADP 受体拮抗剂的选择包括 3 种方案, 经验性给予氯吡格雷 75 mg, qd 治疗 12 个月, 或直接给予替格瑞洛 90 mg, bid 治疗 12 个月, 或根据 CYP2C19 基因型检测结果选择药物, 野生型(*1/*1)给予氯吡格雷 75 mg, qd 治疗 12 个月, 突变型(*1/*2 或者 *2/*2)给予替格瑞洛 90 mg, bid 治疗 12 个月。

1.4 模型结构

参考国外相关研究^[10-11]建立决策树模型的基础上, 结合具体情况进行相关调整, 模型模拟的临床终点事件是非致死性心肌梗死、非致死性卒中、死亡, 采用软件为 TreeAge Pro 2011(TreeAge Software, Inc., MA, USA) 以及 Excel[®] 2010 (Microsoft, WA, USA)。图 1 为具体模型, 表 1 为模型假设。

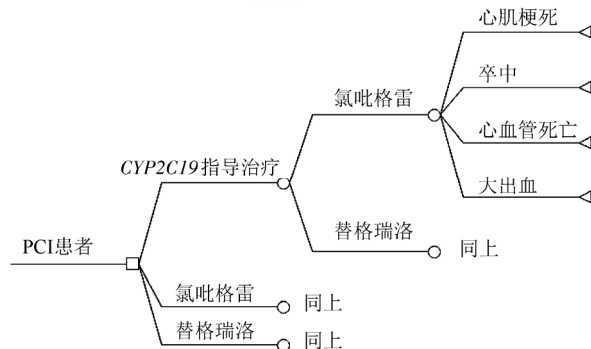


图 1 决策树模型结构图

Fig. 1 Simplified decision-analytic model

表 1 决策树模型假设

Tab. 1 The hypothesis of the decision-analytic model

编号	模型假设
1	PLATO 研究的相关转换概率符合中国人群特点
2	患者在观察 1 年内仅发生心血管相关死亡事件
3	患者在观察 1 年内仅发生 1 种主要终点事件
4	选择 3 种方案的患者其他的药物治疗均遵循指南的标准治疗
5	国产氯吡格雷同进口氯吡格雷疗效具有一致性

1.5 数据来源

转换概率相关数据大来自 PLATO(platelet inhibition and patient outcomes study)研究^[5,12], 该研究为全球多中心的随机双盲研究, 其中也包括中国患者的数据。CYP2C19*2 突变概率来自于中国人群数据^[13]。具体相关数据见表 2。

本研究的成本仅计算直接成本, 包括药品成本(氯吡格雷、替格瑞洛的费用)以及不良事件急性住院的费用。药品价格采用厦门大学附属心血管病医院 2017 年零售价格, 氯吡格雷片价格为每盒 44.25 元(帅泰, 乐普药业股份有限公司, 规格: 每片 25 mg), 替格瑞洛片价格为每盒 118.30 元(倍林达, 阿斯利康制药有限公司, 规格: 每片 90 mg)。服用剂量按照治疗指南^[4], 推荐氯吡格雷片 75 mg, qd, 替格瑞洛片 90 mg, bid。CYP2C19 基因检测费用采用福建医科大学附属第一医院 2017 年基因检测价格, 事件住院费用来源于国内相关研究及报告, 详见表 3。

表 2 该模型中的转换概率

Tab. 2 The transition probabilities in the model

参 数	数值(波动范围)	来源
替格瑞洛组		
MI	4.83%(4.3%~5.4%)	[10]
卒中	0.88%(0.7%~1.1%)	[10]
心血管死亡	3.40%(3.0%~3.8%)	[10]
大出血	11.5%(10.7%~12.3%)	[10]
氯吡格雷组(HR)		
MI	0.80(0.69~0.92)	[10]
卒中	1.08(0.78~1.50)	[10]
心血管死亡	0.82(0.68~0.98)	[10]
大出血	0.99(0.89~1.01)	[10]
CYP2C19 组(HR)		
CYP2C19*2 突变概率	32.1%	[13]
MI	0.90(0.73~1.01)	[10,12]
卒中	0.90(0.73~1.01)	[10,12]
心血管死亡	0.90(0.73~1.01)	[10,12]
大出血	0.96(0.83~1.12)	[12]

注: HR 以替格瑞洛组为对照的相对风险度值。

Note: HR—the hazard ratio compared with ticagrelor group.

表 3 该模型中成本的估算

Tab. 3 The evaluation of the cost in the model

参 数	费用/元	来源
药品/项目费用		
12 个月氯吡格雷(帅泰)	2 230.2	—
12 个月替格瑞洛(倍林达)	5 678.4	—
CYP2C19 基因检测费用	780.0	—
临床事件住院费用		
MI	25 454.0	[3]
卒中	9 174.2	[3]
心血管死亡	31 447.8	[3,14]
大出血	43 332.0	[15]

1.6 敏感性分析

本研究对模型中的成本进行单因素敏感性分析, 分析其改变对分析结果的影响程度。药品费用采用模拟降低 20%、临床事件住院费用采用上下浮动 10%进行分析。

1.7 概率敏感性分析

应用概率敏感性分析对多个不确定因素按照变量的概率分布, 进行模拟分析。本研究纳入概率敏感性分析的因素是转换概率。替格瑞洛治疗组服从正态分布, 同时假设基因治疗组以及氯吡格雷组服从 Beta 分布, 具体参数分布见表 2。

2 结果

2.1 成本-效果分析

在基线分析中, 氯吡格雷组、替格瑞洛组和 CYP2C19 基因型指导组所需总成本分别为 10 173.5, 13 041.5, 11 661.5 元, 提示替格瑞洛组所需费用最高, 而在避免不良事件发生方面, 替格瑞洛组疗效最好。ICER 提示相较于氯吡格雷组的治疗, CYP2C19 基因指导组和替格瑞洛组的 ICER 分别为 71 392.7 和 149 033.4, 但替格瑞洛方案疗效最好, 同时 ICER<WTP (161 940.0 元), 故该方案最具有经济性。结果见表 4。

表 4 成本-效果分析结果

Tab. 4 Results of cost-effectiveness analysis

组 别	1 年的成本(C)/元	避免联合主要终点事件发生率(E)/%	ICER
氯吡格雷组	10173.5	61.67	0
替格瑞洛组	13041.5	64.70	149 033.4
CYP2C19 组	11689.8	63.80	71 392.7

2.2 敏感性分析

敏感性分析的结果显示, 氯吡格雷经验治疗组发生 MI、心血管死亡的概率以及替格瑞洛的价

格最影响结果稳定性, 在所有因素影响作用下, 波动后 ICER 均<WTP, 说明结果较为稳健, 可靠, 见图 2。

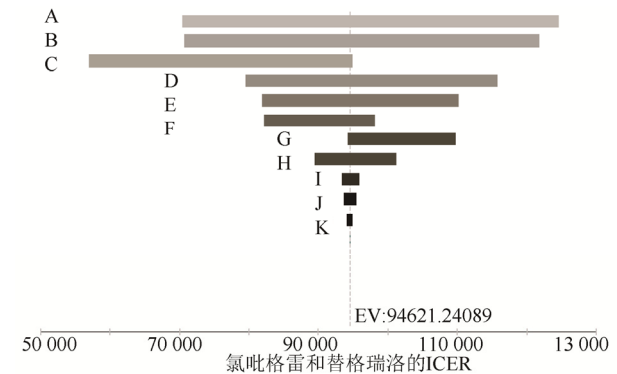


图 2 敏感性分析的龙卷风图

注: A-氯吡格雷组非致死性心肌梗发生率; B-氯吡格雷组心源性死亡发生率; C-替格瑞洛的价格; D-替格瑞洛组非致死性心肌梗发生率; E-替格瑞洛组心源性死亡发生率; F-氯吡格雷组卒中的发生率; G-氯吡格雷的价格; H-非致死性心肌梗死费用; I-心源性死亡的费用; J-主要出血事件费用; K-非致死性卒中费用。

Fig. 2 The tornado diagram of sensitivity analysis

Note: A-The incidence of non-fatal MI in clopidogrel group; B-the incidence of cardiogenic death in clopidogrel group; C-the price of ticagrelor; D-the incidence of non-fatal MI in ticagrelor group; E-the incidence of cardiogenic death in ticagrelor group; F-the incidence of stroke in clopidogrel group; G-the price of clopidogrel; H-the cost of non-fatal MI; I-the cost of cardiac death; J-the cost of major bleeding events; K-the cost of non-fatal stroke.

2.3 概率敏感性分析

通过二阶蒙特卡罗模拟进行概率敏感性分析, 得到成本-效果可接受曲线结果提示, WTP<64 768.0 元, 直接使用氯吡格雷方案最具经济性, WTP>129 537.6 元, 直接给予替格瑞洛的方案是最优方案, 这一结果和基线分析的部分相符合, 结果见图 3。

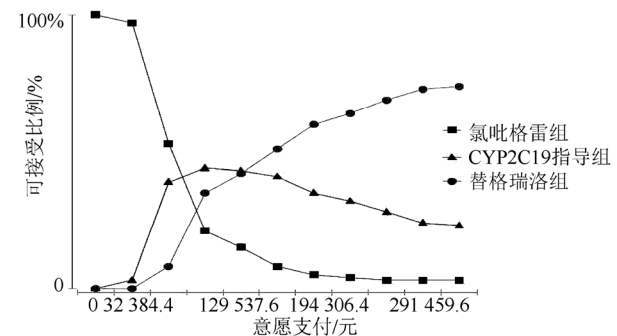


图 3 成本-效果可接受曲线

Fig. 3 The cost-effectiveness acceptable curves

3 讨论

本研究应用决策树模型对 PCI 术后患者在 1 年内经验性服用氯吡格雷、经验性服用替格瑞洛

或采用 *CYP2C19* 基因指导的抗血小板治疗方案,进行了成本-效果分析,结果提示经验性给予替格瑞洛联合阿司匹林最具有成本效果比。该结果与其他国家进行的类似研究^[10]结果相同。另外,敏感性分析也提示该结果较为稳健。

本研究中 *CYP2C19* 指导组的方案中设置的根据基因型进行用药选择是根据相关指南^[7]推荐,*CYP2C19* 基因单位点突变为*2时需要换用替格瑞洛治疗。*CYP2C19* 对替格瑞洛的代谢不影响,所以根据基因型采用替格瑞洛治疗的患者的临床终点事件及出血发生的转换概率参照替格瑞洛治疗组。中国人群 *CYP2C19* 基因*2位点突变发生率的数据来自于对 4 710 例中国人群等位基因调查的结果。国内外相关研究均表明国产氯吡格雷和进口剂型具有生物等效性,同时疗效、安全性也未见明显差异^[16-18]。周明等^[19]共纳入 20 个临床研究,对 PCI 术后应用国产和进口氯吡格雷进行系统评价后,发现 2 组之间的 MACE 发生率无统计学差异($OR=1.00$; 95%CI: 0.75~1.34; $P=0.99$), 2 组间不良反应发生率也无统计学差异($OR=1.14$; 95%CI: 0.82~1.59; $P=0.44$)。张翼等^[20]的 meta 分析结果显示,15 项 PCI 术后临床研究中,使用国产氯吡格雷与进口氯吡格雷相比,在 MACE 发生率方面无统计学差异($RR=0.96$; 95%CI: 0.78~1.19; $P=1.000$); 13 项 PCI 术后临床研究中,2 组的不良反应发生率差异也无统计学意义($RR=1.09$; 95%CI: 0.66~2.44; $P=0.981$)。鉴于诸多类似的研究结论,故本研究国产氯吡格雷的转换概率主要采用了 PLATO 数据。

Mega 等研究^[21]评估了 9 个评价 *CYP2C19* 基因多态性与临床结局的研究,结果显示与 *CYP2C19* 缺失 1 个基因位点或 2 个基因位点患者相比,没有缺失该基因位点,患者的复合终点事件发生风险有显著升高,分别为($HR=1.55$; 95%CI: 1.11~2.17; $P=0.01$)和($HR=1.76$; 95%CI: 1.24~2.50; $P=0.002$),支架内血栓发生率也有显著升高,分别为($HR=1.55$; 95%CI: 1.11~2.17; $P=0.01$)和($HR=1.76$; 95%CI: 1.24~2.50; $P=0.002$),提示氯吡格雷代谢相关的不同 *CYP2C19* 基因型可能导致药物疗效不同,可能是其抗血小板疗效差异所致。但一个多中心研究^[22]结果表明根据血小板抑制率情况进行调整治疗方案对临床终点事件并没有改善($HR=1.003$, 95%CI: 0.78~1.29; $P=0.98$),所以

目前是否常规采用 *CYP2C19* 基因检测结果去调整抗血小板治疗仍存在争议。本研究决策树模型结果提示 *CYP2C19* 基因检测进行血小板药物调整的方案相较于常规氯吡格雷组对临床结局有改善的,在一定 WTP 范围内具有经济性,但由于 3 组治疗方案中直接给予替格瑞洛的方案中避免 MACE 发生率为最高(64.70%),是最佳疗效方案,同时 ICER 在 WTP(即我国 3 倍人均 GDP)范围内,故认为目前经济条件下,直接给予替格瑞洛的治疗方案更具有经济性,建议不存在禁忌证情况下该方案可作为 PCI 术后治疗的首选方案。

本研究的局限在于临床主要事件的成本估算均基于住院费用,而卒中、MI 后长期的费用,患者误工、交通成本、陪护成本等间接成本没有纳入估算可能导致偏差。此前部分研究证明东亚人群缺血事件发生风险相对于欧洲较低^[23-25],本研究采用的 PLATO 研究中包含有国外人群数据,疾病状态的转换概率与中国人群可能存在一定差异。虽然研究表明国产氯吡格雷疗效不劣于进口氯吡格雷的疗效,但采用两者的转换概率差异可能对本研究结果存在偏差。

综上所述,在目前经济条件下,从医疗保险的角度,直接选择替格瑞洛联合阿司匹林进行 PCI 术后双抗治疗,比经验性给予氯吡格雷和依据 *CYP2C19* 基因型来选择药物治疗这 2 种治疗方案更具有经济性。

REFERENCES

- [1] HE J, GU D, WU X, et al. Major causes of death among men and women in China [J]. *New Eng J Med*, 2005, 353(11): 1124-1134.
- [2] MARANHÃO M, TSE T F, POOLE-WILSON P, et al. Global cardiovascular disease prevention [J]. *Lancet*, 2001, 358(9293): 1642.
- [3] 胡盛寿. 中国心血管报告 2016[M]. 北京: 中国大百科全书出版社, 2017.
- [4] IBANEZ B, JAMES S, AGEWALL S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(2): 119-177.
- [5] ZHANG X X, YAN L R, WANG D X, et al. Association between *CYP2C19* polymorphisms and clopidogrel pharmacodynamics in patients with coronary heart disease undergoing PCI [J]. *Chin J New Drugs(中国新药杂志)*, 2014, 23(1): 67-71, 85.
- [6] XIAO F Y, ZHANG W, ZHOU H H, et al. Progress of genetic

- polymorphisms affecting the efficacy of clopidogrel [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2016, 33(3): 375-380.
- [7] SCOTT S A, SANGKUHL K, STEIN C M, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for *CYP2C19* genotype and clopidogrel therapy: 2013 update [J]. Clin Pharmacol Ther, 2013, 94(3): 317-323.
 - [8] CANNON C P, HARRINGTON R A, JAMES S, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study [J]. Lancet, 2010, 375(9711): 283-293.
 - [9] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会. 冠心病合理用药指南[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2016, 8(6): 19-108.
 - [10] SORICH M J, HOROWITZ J D, SORICH W, et al. Cost-effectiveness of using *CYP2C19* genotype to guide selection of clopidogrel or ticagrelor in Australia [J]. Pharmacogenomics, 2013, 14(16): 2013-2021.
 - [11] 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.
 - [12] HULOT J S, COLLET J P, MONTALESCOT G. Genetic substudy of the PLATO trial [J]. Lancet, 2011, 377(9766): 637-638.
 - [13] ZHANG A L, YANG L P, HU X. Allele frequencies of *CYP2C19* gene in healthy asian populations: A synthetic analysis [J]. Chin J Evi Med(中国循证医学杂志), 2013, 13(12): 1431-1439.
 - [14] WANG P, ZHANG B, JIN L, et al. Association of various risk factors with prognosis and hospitalization cost in Chinese patients with acute myocardial infarction: A clinical analysis of 627 cases [J]. Exp Ther Med, 2015, 9(2): 603-611.
 - [15] LIU Y H, HE J M. The correlation factors and cost analysis of hospital major bleeding in perioperative patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. China J Pharm Econ(中国药物经济学), 2015, 10(11): 8-11.
 - [16] JIANG J J, YAN Y, HUANG Y L, et al. Pharmacokinetics and bioequivalence study of domestic made clopidogrel in healthy chinese volunteers [J]. Chin Circul J(中国循环杂志), 2012, 27(1): 45-48.
 - [17] YANG Y H, SUN Z H, MI J, et al. Equivalence comparison between domestic and imported clopidogrel for percutaneous coronary interventions in 1798 cases [J]. J Clin Rehabil Tis Eng Res(中国组织工程研究), 2013, 17(47): 8175-8181.
 - [18] JIANG R L, LI Q, HU X, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of domestic and imported clopidogrel in treatment with st-segment elevation myocardial infarction [J]. Guide China Med(中国医药指南), 2015, 13(36): 18-21.
 - [19] ZHOU M, WANG J F, DANG S Y, et al. Safety of domestic clopidogrel applied to patients after PCI: a systematic review [J]. Chin J Clinicians (Electronic Edition)(中华临床医师杂志 电子版), 2013, 7(14): 6509-6513.
 - [20] ZHANG Y, TU J H, BAO Y J, et al. Drug economic analysis of domestic clopidogrel in the treatment of coronary heart Disease [J]. China J Pharm Econ(中国药物经济学), 2016, 11(6): 14-17.
 - [21] MEGA J L, SIMON T, COLLET J P, et al. Reduced-function *CYP2C19* genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis [J]. JAMA, 2010, 304(16): 1821-1830.
 - [22] CAYLA G, CUISSET T, SILVAIN J, et al. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial [J]. Lancet, 2016, 388(10055): 2015-2022.
 - [23] GOTO S, HUANG C H, PARK S J, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in Japanese, Korean and Taiwanese patients with acute coronary syndrome - randomized, double-blind, phase III PHILO study [J]. Circ J, 2015, 79(11): 2452-2460.
 - [24] PARK K H, JEONG M H, AHN Y, et al. Comparison of short-term clinical outcomes between ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute myocardial infarction undergoing successful revascularization; from Korea Acute Myocardial Infarction Registry-National Institute of Health [J]. Int J Cardiol, 2016(215): 193-200.
 - [25] SAITO S, ISSHIKI T, KIMURA T, et al. Efficacy and safety of adjusted-dose prasugrel compared with clopidogrel in Japanese patients with acute coronary syndrome: the PRASFIT-ACS study [J]. Circ J, 2014, 78(7): 1684-1692.

收稿日期: 2017-12-26
(本文责编: 李艳芳)