

基于 Markov 模型对 2 种治疗高血压联合用药方案的药物经济学评价

陈幸, 王晓莉, 王柯静* (重庆市妇幼保健院药剂科, 重庆 400021)

摘要: 目的 通过建立 Markov 模型, 对血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blockage, ARB)联合二氢吡啶类钙通道阻滞剂(calcium channel blockers, CCB)、ARB 联合噻嗪类利尿剂 2 种治疗高血压方案进行药物经济学评价, 为临床用药提供循证依据。方法 检索 Medline 及 PubMed 英文数据库, 以“hypertension、calcium channel blockers、diuretics、angiotensin II receptor blocker、randomized controlled trial”及其对应的 MeSH 词为关键词进行检索。参考药品价格、治疗成本、健康效用值、状态转移概率建立 Markov 模型, 对 2 种方案的有效性和经济学进行评价, 并进行敏感性分析。结果 ARB+CCB 组治疗高血压累计成本为 32 780.34 元, 获得 6.73 质量调整生命年(quality-adjusted life years, QALYs); ARB+利尿剂组治疗高血压累计成本为 31 781.07 元, 获得 6.81QALYs, 相比于 ARB+CCB 组的增量成本效果比为-12 490.88 元/QALYs。敏感性分析与原结果一致。结论 与 ARB+CCB 组相比, ARB+利尿剂组能获得更长的生存结果, 其付出的增量成本-效果低于 1 倍人均 GDP, 更具有经济学效益。

关键词: 高血压; 血管紧张素受体拮抗剂; 钙通道阻滞剂; 利尿剂; 药物经济学

中图分类号: R956 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2021)07-0856-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.07.015

引用本文: 陈幸, 王晓莉, 王柯静. 基于 Markov 模型对 2 种治疗高血压联合用药方案的药物经济学评价[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(7): 856-861.

Pharmacoeconomic Evaluation of Two Combined Regimens in the Treatment of Hypertension Based on Markov Model

CHEN Xing, WANG Xiaoli, WANG Kejing* (Department of Pharmacy, Chongqing Health Center For Women and Children, Chongqing 400021, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate pharmacoeconomic programme of angiotensin receptor blocker(ARB) combined with dihydropyridine calcium channel blocker(CCB), ARB and thiazide diuretic to treat elderly hypertension by establishing Markov model and to provide evidence for clinical drug use. **METHODS** Search Medline and PubMed English database, the search terms were “hypertension, calcium channel blockers, diuretics, angiotensin II receptor blocker, randomized controlled trial” and their corresponding MeSH words. Established a Markov model with reference to drug prices, treatment costs, health utility values, and state transition probability, evaluated the effectiveness and economics of the two options, and performed sensitivity analysis. **RESULTS** The cumulative cost of treatment for hypertension in ARB+CCB group was 32 780.34 yuan, and 6.73 quality-adjusted life years(QALYs). The cumulative cost of treatment for hypertension in ARB+diuretic group was 31 781.07 yuan, which was 6.81 QALYs, compared with the increase of ARB+CCB group, the cost-effective ratio was -12 490.88 yuan/QALYs. Sensitivity analysis was consistent with the original results. **CONCLUSION** Compared with the ARB+CCB group, the ARB+diuretic group can achieve longer survival results, and the incremental cost-effect is less than 1 times GDP per capita, which is more economical.

KEYWORDS: hypertension; angiotensin receptor blocker; calcium channel blocker; diuretic; pharmacoeconomics

高血压是最常见的慢性病之一, 也是心血管疾病最主要的危险因素, 有冠心病、心力衰竭、脑卒中及慢性肾脏病等主要并发症, 不但致残、致死率高, 且严重消耗医疗和社会资源, 给家庭和社会都造成沉重负担^[1]。据报道, 2005 年全球

高血压患病率约为 26%, 预计 2025 年将增加到 29%^[2]。中国高血压患病率高, 且呈上升趋势, 2010 年中国成人中有 33.6%(男性为 35.3%, 女性为 32%)或 3.358 亿(男性 1.786 亿人, 女性 1.572 亿人)患有高血压, 而由高血压引发的心脑血管疾病是中国

基金项目: 重庆市卫生计生委医学科研项目(2017MSXM110)

作者简介: 陈幸, 男, 硕士生, 主管药师 Tel: (023)60354422
主任药师 Tel: (023)60354422 E-mail: 11777635@qq.com

E-mail: woaihippo313@126.com *通信作者: 王柯静, 女, 硕士, 副

成人死亡的主要原因^[3]。

降压治疗可降低心肌梗死、卒中、心力衰竭等主要心血管事件的发生率，减少肾功能的损害。联合应用降压药物已成为降压治疗的基本方法。CHIEF 研究表明，初始联合治疗对中高危的高血压患者有良好的降压作用，能明显提高血压控制率^[4]。为了达到目标血压水平，大部分高血压患者需要使用 ≥ 2 种降压药物。中国临床主要推荐应用的优化联合治疗方案有血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blockade, ARB)+二氢吡啶类钙通道阻滞剂(calcium channel blockers, CCB)、ARB+噻嗪类利尿剂等。小剂量长效 ARB+CCB 用于初始治疗高血压患者，可明显提高血压控制率，尤其适用于高血压、单纯收缩期高血压、伴稳定性心绞痛、冠状动脉或颈动脉粥样硬化及周围血管病患者。此外，ARB 也可部分阻断 CCB 所致反射性交感神经张力增加和心率加快的不良反应^[5]。利尿剂尤其适用于高血压、单纯收缩期高血压或伴心力衰竭患者，也是难治性高血压的基础药物之一^[6]。ARB 可使血钾水平略有上升，能拮抗噻嗪类利尿剂长期应用所致的低血钾等不良反应。ARB+噻嗪类利尿剂合用有协同作用，有利于改善降压效果^[7]。

一项临床干预措施的全面评价应包括临床效果和卫生经济学 2 个方面。由于 Markov 模型能较好地模拟慢性疾病进程，而被广泛应用于疾病干预的疗效评价、临床试验外推和药物经济学评价。国内现阶段尚无 ARB+CCB 和 ARB+利尿剂 2 种联合治疗方案的药物经济学评价，本研究结合 Markov 模型对 2 种联合方案治疗高血压患者进行比较，明确其收益与风险，使治疗效果和经济学效益达到最优，以期选择优化的联合治疗方案提供依据，为国内高血压病干预的药物经济学评价提供方法学参考。

1 资料与方法

1.1 检索策略

检索 Medline 及 PubMed 英文数据库，检索范围为“Keywords”，检索关键词为“hypertension、calcium channel blockers、diuretics、angiotensin II receptor blocker、randomized controlled trial”及其对应的 MeSH 词，限制条件为“clinical trial”，语言限制为英语，检索时间为建库至 2018 年 12 月。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准：符合《中国高血压防治指南》诊断标准，诊断明确的原发性高血压患者；或正在联合降压治疗的高血压患者；或单药疗效不佳的患者；伴有 ≥ 1 项心血管病危险因素，包括但不限于脑卒中病史、心肌梗死病史、外周血管病、2 型糖尿病、血脂异常等。

排除标准：继发性高血压；动物实验；非随机对照试验；无法提取资料或资料不全及重复发表的文献；有严重的急、慢性全身性疾病；有恶性肿瘤史。

1.3 纳入文献

共检索出英文文献 23 篇。去重后，阅读文献标题和摘要进行初筛，初筛得到 6 篇文献。按照标准^[7]进一步复筛，去除心血管不良事件发生率报道不全的文献，最终选择样本量较大、贴近实际用药情况、较符合中国人体质的 1 篇文献作为本次研究的数据来源^[8]。选取文献是日本的一项奥美沙坦联合 CCB 或利尿剂治疗高血压的随机对照试验。试验于 2008 年 9 月共招募 5 658 名患者，去除不符合标准及开始试验前撤出的患者，共计纳入 5 141 名患者进入分析，其中奥美沙坦+CCB 组 2 568 人，奥美沙坦+利尿剂组 2 573 人。对 2 组患者进行为期 3 年的随访，期间 2 组患者分别使用的抗高血压药物均为 2.1 种，患者最小年龄 65 岁，最大 85 岁。患者基线特征见表 1。

2 Markov 模型建立

2.1 疾病进程及循环周期

Markov 模型在卫生领域被广泛应用，其原理是按照疾病的自然病程将其分为若干状态。参考相关文献研究确定各个状态间的转换率，模拟疾病的进展过程，对结局和医疗费用作出预测。根据高血压的自然转归和国内外的相关文献^[9-10]，参考各状态之间转换率的可获得性，本研究将高血压患者接受治疗后分为高血压无事件、非致死性心肌梗死、非致死性卒中和死亡 4 个状态，其中死亡为吸收态。使用 TrecegePro 2011 建立 Markov 模型，循环周期 1 年，各状态相互转换关系见图 1。

2.2 模型参数的确定

2.2.1 Markov 模型假设 因为高血压病程临床进展复杂，而本研究计算的状态转移率是基于静态 Markov 模型，故本研究做以下假设以简化模型方便计算：①假设试验结束后，奥美沙坦+CCB 组和

奥美沙坦+利尿剂组患者发生各种事件的概率相同；②非致死性心肌梗死转移到非致死性卒中的概率和高血压进展到非致死性卒中的概率相同。③由治疗引发的不良反应成本及效用值降低未计算在内。

表 1 2 组患者基线特征

Tab. 1 Baseline characteristics of patients in 2 groups

特征	奥美沙坦+CCB (n=2 568)	奥美沙坦+利尿剂 (n=2 573)	P
性别			
男性/n(%)	1 323(51.5)	1 330(51.7)	0.91
女性/n(%)	1 245(48.5)	1 243(48.3)	
年龄	73.6±5.3	73.6±5.4	0.74
≥75 岁/n(%)	1 109(43.3)	1 114(43.3)	0.95
<75 岁/n(%)	1 459(56.8)	1 459(56.7)	
标准体重指数(BMI)/kg·m ⁻²	24.3±3.5	24.2±3.4	0.26
肾小球滤过率/ mL·min ⁻¹ ·1.73m ⁻²	67.6±19.0	67.3±18.3	0.62
收缩压/mmHg	158.0±12.7	158.0±12.5	0.96
舒张压/mmHg	87.1±10.8	86.9±10.8	0.58
心率/次·min ⁻¹	73.1±9.9	72.9±9.3	0.49
心血管病史			
卒中/n(%)	369(14.4)	382(14.9)	0.63
缺血性心脏病/n(%)	286(11.1)	277(10.8)	0.68
心血管危险因素			
血脂异常/n(%)	1 165(45.5)	1 172(45.8)	0.84
糖尿病/n(%)	684(26.6)	678(26.4)	0.82
吸烟/n(%)	641(25.1)	648(25.4)	0.84
饮酒/n(%)	1 090(42.8)	1 086(42.5)	0.88
纳入研究前使用药物			
ARB/n(%)	1 262(49.2)	1 254(48.9)	0.84
CCB/n(%)	977(38.1)	916(35.8)	0.08
β受体阻断剂/n(%)	231(9.0)	191(7.5)	0.04
血管紧张素转换酶抑制剂 /n(%)	149(5.8)	154(6.0)	0.76
利尿剂/n(%)	146(5.7)	168(6.6)	0.20
α受体阻断剂/n(%)	71(2.8)	70(2.7)	1.00
同时使用药物			
他汀类/n(%)	704(27.5)	719(28.1)	0.64
抗血小板药/n(%)	555(21.7)	561(21.9)	0.83
抗糖尿病药/n(%)	472(18.4)	497(19.4)	0.37

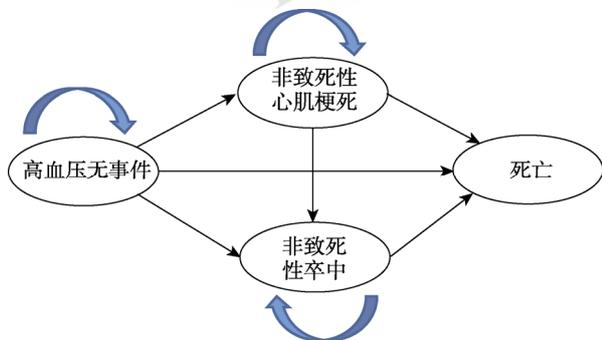


图 1 Markov 模型各状态转换图

Fig. 1 State transition diagram of Markov model

2.2.2 治疗成本 在评价药物经济性时,需考虑各治疗方案产生的直接成本、间接成本和隐性成本,由于本次研究纳入文献中未提及间接和隐性成本,故仅考虑直接成本。文献中奥美沙坦+CCB 组服用药物比率是氨氯地平(44.9%)和阿折地平(49.8%);奥美沙坦+利尿剂组服用药物比率是三氯甲氢氯噻嗪(62.4%),吲达帕胺(22.8%),氢氯噻嗪(2.3%)和其他噻嗪(3.5%)。登陆重庆市药交所查询各药品挂网价格,按照各药品服用比率进行加权计算,根据患者每日服用量确定 2 种方案药品治疗费用。通过查阅文献确定非致死性心肌梗死和非致死性卒中状态下产生的治疗费用^[11-14],结果见表 2。

表 2 2 种方案状态成本费用

Tab. 2 Status cost of 2 programs

项目	赋值/元/年	参考文献
药品		
奥美沙坦+CCB	3 016.18	
奥美沙坦+利尿剂	2 658.67	
治疗成本		
心肌梗死	46 862.47	[11-12]
卒中	11 382.50	[13-14]

2.2.3 健康效用值 健康效用值是人对自身健康状况的满意度,反映个体健康状况的综合指数,取值范围为 0~1,0 代表死亡,1 代表完全健康。效用值乘以健康持续时间就是质量调整生命年(quality-adjusted life year, QALY),QALY 是评价生命质量的重要指标。本研究效用值通过检索国外大规模临床试验的文献获得^[15-18],结果见表 3。

表 3 各状态健康效用值

Tab. 3 Health utility value of each state

健康状态	效用值	参考文献
高血压无事件	0.98	[15]
非致死性心肌梗死	0.87	[16]
非致死性卒中	0.77	[17-18]
死亡	0	

2.2.4 状态转移率 由于目前中国没有与本研究相同治疗方案的大规模临床试验,故状态转移率参考文献[8]。根据公式 $r = -[\ln(1-P_1)]/t_1$ 和 $P_2 = 1 - \exp(-rt_2)$ 得出结果,其中 r 为瞬时发生率, P_1 为一段观察时限下发生某事件的概率, P_2 为一个循环周期下的转移率, t_1 为观察的时限长度, t_2 为单个循环周期的时间^[19]。计算结果见表 4。

表 4 高血压各状态转换率

Tab. 4 Hypertension state transition rate

转移过程	奥美沙坦+ CCB/%	奥美沙坦+ 利尿剂/%	参考文献
高血压			
高血压无事件 P_{HE}	93.47	93.68	[8]
非致死性心肌梗死 P_{HM}	0.62	0.69	[8]
非致死性卒中 P_{HS}	2.28	2.33	[8]
死亡 P_{HD}	3.63	3.30	
非致死性心肌梗死			
非致死性心肌梗死 P_{MM}	94.58	94.88	[8]
非致死性卒中 P_{MS}	2.28	2.33	
死亡 P_{MD}	3.14	2.79	
非致死性卒中			
非致死性卒中 P_{SS}	96.33	96.33	[8]
死亡 P_{SD}	3.67	3.67	

2.3 评价指标

本次研究采用 QALYs 作为评价指标, 采用增量成本-效果比(incremental cost effectiveness ratio, ICER)分析作为 2 种治疗方案的药物经济学评价标准。中国目前尚无此标准, 根据世界卫生组织建议, ICER<1 倍人均 GDP 为极有成本-效果; 1 倍人均 GDP<ICER<3 倍人均 GDP 为有成本-效果; ICER>3 倍人均 GDP 为不具有成本-效果^[20]。本次研究选定 2018 年 1 倍人均 GDP 即 68 397 元为阈值标准, 数据来源于 2019 年中国统计年鉴。

2.4 单因素敏感性分析

为了考察模型的稳定性, 分别对 2 种方案的药品成本、贴现率、各状态成本、各状态效用值、各状态转换率进行单因素敏感性分析。各成本值按基线±25%计算, 效用值按基线±10%计算、转换率按基线±5%计算, 贴现率 5%~8%浮动。

2.5 概率敏感性分析

从相应的参数分布中抽取数值进行概率敏感性分析, 成本服从 Gamma 分布, 效用值及转移概率服从 β 分布, 运用二阶蒙特卡洛模拟迭代 1 000 次得到, 分析结果用增量成本-效果散点图和成本-效果可接受曲线表示。

3 模型分析结果

3.1 队列分析

因研究样本最小年龄为 65 岁, 参考中国统计年鉴, 中国平均预期寿命为 76.34 岁, 因此设置模型循环 10 个周期, 每个周期代表 1 年。到第 10 个周期时, 奥美沙坦+CCB 组非致死性心肌梗死率为 3.56%, 非致死性卒中率为 14.69%, 死亡率为 30.85%; 奥美沙坦+利尿剂组非致死性心肌梗死率为 4.06%, 非致死性卒中率为 15.21%, 死亡率为 28.68%。结果见图 2~3。

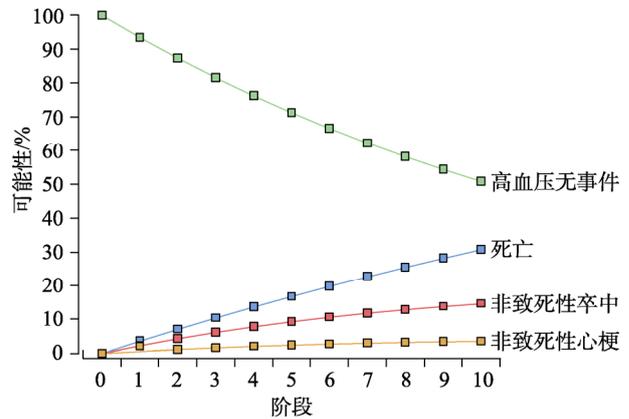


图 2 奥美沙坦+CCB 组队列分析模型图

Fig. 2 Cohort analysis model of olmesartan+CCB group

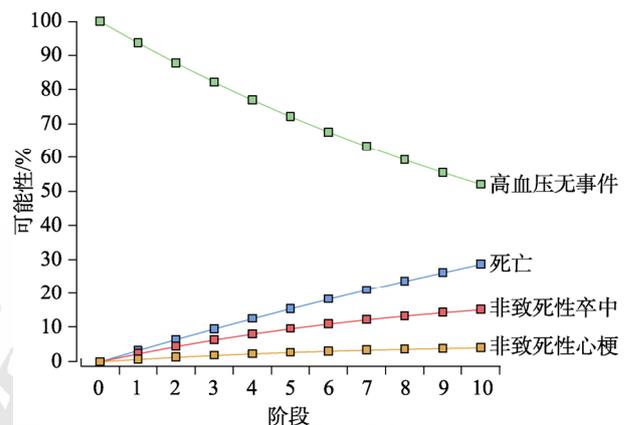


图 3 奥美沙坦+利尿剂组队列分析模型图

Fig. 3 Cohort analysis model of olmesartan+diuretics group

3.2 回乘分析

对奥美沙坦+CCB 组和奥美沙坦+利尿剂组进行回乘分析, 成本-效果分析结果显示, 奥美沙坦+CCB 组成本-效果为 32 780.34 元/6.73QALYs, 奥美沙坦+利尿剂组成本-效果为 31 781.07 元/6.81QALYs, 增量成本-效果比为-12 490.88, 远低于 2018 年人均 GDP(68 397 元), 说明奥美沙坦+利尿剂组更具有经济学效益。结果见表 5。

3.3 单因素敏感性分析

对模型参数按贴现率 5%进行重新计算, 所得结果与原模型一致。以 68 397 元作为阈值进行单因素分析, 并绘制龙卷风图, 图中展示了对 ICER 变化范围影响较大的因素, 结果说明 2 种方案中药品成本对模型影响最大。结果见图 4。

3.4 概率敏感性分析

通过二阶蒙特卡洛模拟进行概率敏感性分析, 模拟 1 000 次, 结果见图 5。结果说明, 奥美沙坦+利尿剂组与奥美沙坦+CCB 组比较的增量成本-效果散点基本在意愿支付阈值(WTP=68 397 元)

表 5 2 种方案成本-效果分析

Tab. 5 Cost-effect analysis of 2 groups

方案	成本(C)/元	增量成本(ΔC)/元	效果(E)/QALYs	增量效果(ΔE)/QALYs	C/E	$\Delta C/\Delta E$
奥美沙坦+CCB 组	32 780.34	-	6.73	-	4 870.78	-
奥美沙坦+利尿剂组	31 781.07	-999.27	6.81	0.08	4 666.82	-12 490.88

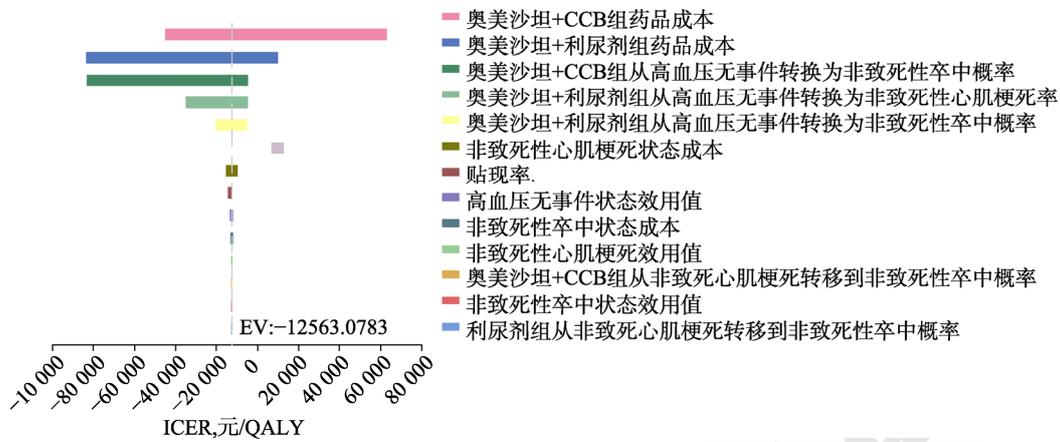


图 4 单因素敏感性分析龙卷风图

Fig. 4 Tornado chart of single factor sensitivity analysis

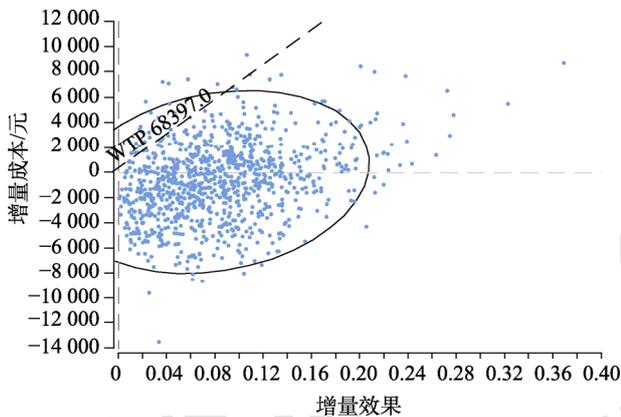


图 5 增量成本-效果散点图

Fig. 5 Scatter plot of incremental cost-effect

线的下方,说明奥美沙坦+利尿剂组具有成本-效果的概率明显高于奥美沙坦+CCB 组。2 种方案成本-效果可接受曲线见图 6, 结果表明奥美沙坦+利尿剂组的成本-效果可接受率始终趋近于 100%。

4 讨论

高血压是一种长期的慢性疾病, 其临床进展可达几十年的时间。其并发症的发生会对患者的健康及经济带来巨大的负担。ARB + CCB 或 ARB + 利尿剂均是各国高血压指南推荐的优化联合方案, 因为双药降压机制不同, 互补性强, ARB 也可抑制二氢吡啶类 CCB 引起的肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活和下肢水肿等不良反应。二者优化联合降压效果增强, 不良反应减少。同样, ARB 可抑制噻嗪类利尿剂所致的肾素-血管紧张素-醛

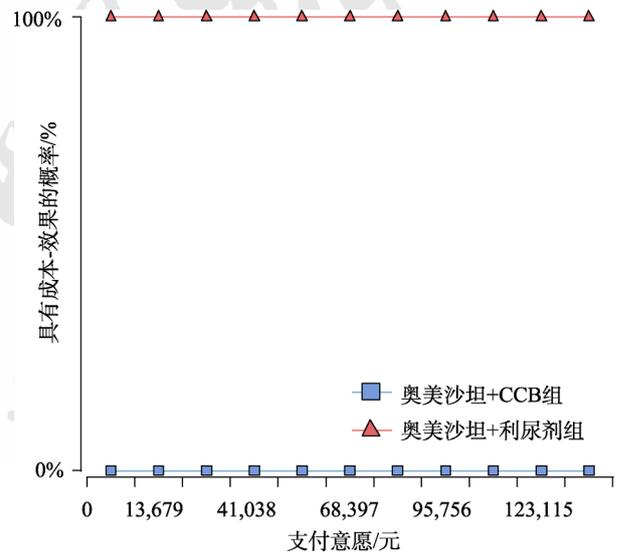


图 6 成本-效果可接受曲线

Fig. 6 Acceptable curve of cost-effectiveness

固酮系统激活和低血钾等不良反应, 利尿剂减少 ARB 扩血管时, 由于肾脏压力利钠机制而引起的水钠潴留, 增强 ARB 疗效^[21]。

为了让医疗资源获得效果最大化, 美国和欧洲高血压治疗指南均对推荐的降压治疗药物或方案从经济学角度进行了阐述^[22-23], 以避免高额的医疗费用给国家和社会造成巨大的经济负担。而国内目前尚无 ARB+CCB 与 ARB+利尿剂 2 种联合用药方案的药物经济学评价, 本研究旨在结合临床效果和经济学为选择联合治疗方案提供依据, 为患者提供方案参考, 也可为抗高血压治疗提供依据。

Markov 模型和临床大型随机对照试验相结合可以更好地模拟高血压的临床进展, 解决临床试验随访时间不足的问题, 更全面地反映药物干预在高血压等慢性疾病治疗中的经济学影响。本研究采用 Markov 模型模拟高血压疾病进程, 结合不同状态的健康效用值及状态之间转移率, 对患者生存过程进行综合评价。研究结果表明奥美沙坦+CCB 组治疗高血压累计支付的成本为 32 780.34 元, 获得 6.73QALYs; 奥美沙坦+利尿剂组治疗高血压累计支付的成本为 31 781.07 元, 获得 6.81QALYs。利尿剂组相比 CCB 组的增量成本-效果为-12 490.88, 低于 1 倍人均 GDP, 说明奥美沙坦+利尿剂组更具有经济学效益, 模拟 10 个周期后, 奥美沙坦+利尿剂组的死亡率也更低。

本研究尚存在以下局限: ①因中国缺乏 ARB+CCB 和 ARB+利尿剂的大型随机对照试验, 本研究采用的是日本高血压患者的研究资料, 实际治疗过程可能存在一定差异。②研究过程对疾病临床进展进行了简化, 实际结果可能会存在一定偏移。

综上所述, ARB+利尿剂组相比 ARB+CCB 组能获得更好的生存结果, 更具有经济学效益。由于存在一定局限性, 故需基于中国的多中心大型随机对照试验进行进一步的改善。

REFERENCES

[1] JI J F. Epidemiological study on the risk factors of cardiovascular disease in chinese adults[D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2011.

[2] BEANEY T, SCHUTTE A E, TOMASZEWSKI M, et al. May measurement month 2017: An analysis of blood pressure screening results worldwide[J]. *Lancet Glob Health*, 2018, 6(7): e736-e743.

[3] BUNDY J D, HE J. Hypertension and related cardiovascular disease burden in China[J]. *Ann Glob Health*, 2016, 82(2): 227-233.

[4] WANG W, MA L Y, LIU M B, et al. Effects of amlodipine plus telmisartan or amlodipine plus amiroride regimen on blood pressure control in hypertensive patients: Preliminary report of Chinese Hypertension Intervention Efficacy(CHIEF) trial[J]. *Chin J Cardiol(中华心血管病杂志)*, 2009, 37(8): 701-707.

[5] ELLIOTT H L, MEREDITH P A. Preferential benefits of nifedipine GITS in systolic hypertension and in combination with RAS blockade: Further analysis of the 'ACTION' database in patients with angina[J]. *J Hum Hypertens*, 2011, 25(1): 63-70.

[6] AL BADARIN F J, ABUANNADI M A, LAVIE C J, et al.

Evidence-based diuretic therapy for improving cardiovascular prognosis in systemic hypertension[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 107(8): 1178-1184.

[7] 《中国高血压防治指南》修订委员会. 中国高血压防治指南 2018 年修订版[J]. *心脑血管病防治*, 2019, 19(1): 1-44.

[8] OGIHARA T, SARUTA T, RAKUGI H, et al. Combinations of olmesartan and a calcium channel blocker or a diuretic in elderly hypertensive patients: A randomized, controlled trial[J]. *J Hypertens*, 2014, 32(10): 2054-2063.

[9] HUANG Y L. The association of cardiovascular and renal risk with prehypertension[D]. Southern Medical University, 2014.

[10] GU D, HE J, COXSON P G, et al. The cost-effectiveness of low-cost essential antihypertensive medicines for hypertension control in China: A modelling study[J]. *PLoS Med*, 2015, 12(8): e1001860. Doi:10.1371/journal.pmed.1001860.

[11] ZHANG H J. Factors affecting the cost of hospitalization in patients with acute myocardial infarction[D]. Qingdao: Qingdao University, 2013.

[12] XIN Y Q, HU Z L. Study on composition and influential factors of hospitalization costs of acute myocardial infarction patients[J]. *Chin Heal Econ(中国卫生经济)*, 2011, 30(8): 66-69.

[13] GAO X F, ZENG Q, LI Y P, et al. Analysis of factors on expense in 1969 cases of stroke inpatients[J]. *Chin J Evid-Based Med(中国循证医学杂志)*, 2005, 5(2): 110-116.

[14] 马勇. 中国城镇居民脑卒中患者医疗费用及影响因素研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.

[15] STEIN J D, BROWN G C, BROWN M M, et al. The quality of life of patients with hypertension[J]. *J Clin Hypertens: Greenwich*, 2002, 4(3): 181-188.

[16] GORE J M, GRANGER C B, SIMOONS M L, et al. Stroke after thrombolysis[J]. *Circulation*, 1995, 92(10): 2811-2818.

[17] RUNDEK T, MAST H, HARTMANN A, et al. Predictors of resource use after acute hospitalization: The Northern Manhattan Stroke Study[J]. *Neurology*, 2000, 55(8): 1180-1187.

[18] TENGS T O, LIN T H. A meta-analysis of quality-of-life estimates for stroke[J]. *PharmacoEconomics*, 2003, 21(3): 191-200.

[19] ZHOU T, MA A X, FU L Y. Discussion on the calculation of Markov model transition probability in pharmacoeconomics evaluation[J]. *Chin Heal Econ(中国卫生经济)*, 2017, 36(12): 40-42.

[20] 《中国药物经济学评价指南》课题组. 中国药物经济学评价指南(2011 版)[J]. *中国药物经济学杂志*, 2011(3): 6-9, 11-48.

[21] 国家卫生计生委合理用药专家委员会. 高血压合理用药指南(第 2 版)[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2017, 9(7): 28-126.

[22] CHOBANIAN A V. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood Pressure. The JNC 7 report[J]. *JAMA*, 2003, 289(19): 2560. Doi:10.1001/jama.289.19.2560.

[23] MANCIA G, LAURENT S, AGABITI-ROSEI E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: A European Society of Hypertension Task Force document[J]. *J Hypertens*, 2009, 27(11): 2121-2158.

收稿日期: 2020-04-30
(本文责编: 蔡珊珊)