

应用 Markov 模型对 3 种血管紧张素 II 受体拮抗剂预防高血压患者卒中和心肌梗死的经济学评价

刘利勤¹, 李青^{2*}, 胡明³, 李美娟¹, 杨涵³ (1. 山西医科大学药学院, 太原 030001; 2. 山西医科大学附属第一医院药学部, 太原 030001; 3. 四川大学华西药学院, 成都 610000)

摘要:目的 本研究采用 Markov 模型对坎地沙坦酯、厄贝沙坦和替米沙坦预防高血压患者卒中和心肌梗死事件进行长期经济学评价,为高血压药物干预提供依据。方法 根据高血压疾病自然史构建 Markov 模型,从全社会角度预测不同治疗方案下患者的医疗费用和获得的质量调整生命年 (quality adjusted life years, QALYs),并计算增量成本效果比 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER)。模型循环周期为 1 年,研究时限为 20 年。医疗费用和 QALYs 均采用 5% 的贴现率。在此基础上分别进行单因素敏感性、二阶 Monte-Carlo 模拟和概率敏感性分析。结果 基线分析中,坎地沙坦酯由于成本最高而效果最低,处于绝对劣势;厄贝沙坦相较于替米沙坦的增量成本效果比 ICER 是 5 799.67 元/QALY。敏感性分析与基线结果一致。结论 与替米沙坦相比,在阈值为 49 992 元/QALY 时,厄贝沙坦具有明显经济学优势;而与这两者相比,坎地沙坦酯均不具有经济性。

关键词: Markov 模型; 药物经济学; 卒中; 心肌梗死; 坎地沙坦酯; 厄贝沙坦; 替米沙坦

doi:10.11669/cpj.2019.02.011 中图分类号:R956 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2019)02-0137-07

The Economic Evaluation of Three Kinds of Angiotensin II Receptor Blockers in Stroke and Myocardial Infarction Prevention among Hypertension Patients Using Markov Model

LIU Li-qin¹, LI Qing^{2*}, HU Ming³, LI Mei-juan¹, YANG Han³ (1. School of Pharmacy, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 2. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 3. School of Pharmacy, Sichuan Huaxi University, Chengdu 610000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the long-term economic consequences of candesartan cilexetil, irbesartan and telmisartan in preventing stroke and myocardial infarction (MI) among hypertension patients using Markov model, to offer the reference for hypertension intervention. **METHODS** A Markov state transition model was built based on the natural history of hypertension from the societal perspective to estimate the expected health care costs and the quality adjusted life years. Meanwhile, the incremental cost-effectiveness ratio was obtained. One year cycle length and 20 years horizon were adopted. The 5% yearly discount rate was applied to both health care costs and QALYs. One-way sensitivity analysis, second-order Monte-Carlo and probabilistic sensitivity analysis were performed. **RESULTS** Candesartan cilexetil was at an absolute disadvantage because of the highest cost and the lowest effect in the baseline analysis. The incremental cost-effectiveness ratio for irbesartan versus telmisartan was 5 799.67 yuan/QALY. The sensitivity analysis was consistent with the baseline results. **CONCLUSION** Irbesartan shows significant economic advantage at the threshold of 49 992 yuan/QALY compared with telmisartan. And candesartan cilexetil is with less economical.

KEY WORDS: Markov model; pharmacoeconomics; stroke; myocardial infarction; candesartan cilexetil; irbesartan; telmisartan

高血压是最常见的心血管疾病,截止 2017 年全世界高血压患者估计有 10 亿^[1]。据专家预测,到 2025 年,高血压预计将影响全球 15 亿多人,每年与高血压有关的死亡人数预计将会增加 49% 到 1 040 万^[2]。我国最近一次大规模的高血压流行病学调查表明,中国 18 岁以上成年人高血压发病率为 18.8%,约为 1.6 亿人^[3]。高血压会引起血流动力学的异常改变,是冠心病、脑卒中最常见的危险因素,不仅导致

死亡率上升,也大大增加了医疗成本^[4]。

卒中和心肌梗死是高血压所致的致命性心血管疾病,高血压患者的心肌梗死发生率明显上升^[5],且卒中患者中 54% 是由高血压引起的^[6]。在东亚和东南亚国家,相较于其他心血管并发症,高血压引起的卒中最终导致死亡率和伤残调整生命年最高^[7]。循证学证据表明,血压的良好控制有利于卒中风险的降低^[8],因此药物治疗进行血压的良好控

作者简介:刘利勤,女,硕士研究生 研究方向:药物经济学 * 通讯作者:李青,男,教授 研究方向:临床药学 Tel:18636680680
E-mail:liqing526@163.com

制对于卒中预防尤为重要。

血管紧张素 II 受体拮抗剂是 WHO/ISH 推荐的五大类一线降压药物之一,如坎地沙坦酯、厄贝沙坦和替米沙坦是国内应用非常广泛且较为安全的药物,由于具备很好的耐受性,ARBs 类药物尤其适用于病人不耐受血管紧张素转换酶抑制剂的情况。目前有循证学证据对厄贝沙坦和替米沙坦降血压作用的疗效和安全性进行了对比^[9],然而这部分证据并没有考虑到长期治疗的成本,没有进行经济性评价。

本研究拟从全社会角度出发,根据世界卫生组织^[10-11]对药物经济学评价的意见,应用 Markov 模型对国内 3 种 ARBs 类药物坎地沙坦酯、厄贝沙坦和替米沙坦预防高血压患者卒中和心肌梗死的长期经济学效果进行评价,为临床决策提供依据。

1 资料与方法

1.1 评价类型

本研究采用成本-效果分析,构建高血压的 Markov 模型,比较坎地沙坦酯、厄贝沙坦和替米沙坦预防高血压患者卒中和心肌梗死的成本和有效性。

1.2 模型结构

根据高血压的疾病自然史,参考已有文献中高血压经济学评价及其他相关文献中的 Markov 模型^[12-15],并结合模型中转移概率的可获得性,得到的 Markov 模型包括 6 个健康状态,见图 1:高血压无事件(无心血管病史)、非致死性卒中、卒中后、非致死性心肌梗死、心肌梗死后和死亡。由于非致死性卒中和非致死性心肌梗死事件发生短暂,它们作为“隧道状态”在进入下一状态前只允许停留一年时间(一个循环)。模型开始时 3 种治疗方案各有 10 000 个患者处于无事件状态,每个循环周期患者都可经历任意一个且仅一个临床事件。模型周期为 1 年,研究时限为 20 年。同时进行如下假设以简化模型:①模拟人群初始年龄为 55 岁;②由于药物不良反应的成本较低,分析中未包含不良反应发生事件,也不包含因不良反应导致的成本和效应值降低。

1.3 数据来源

1.3.1 治疗效果和转移概率 转移概率指患者在一个循环周期内从某一状态转移到各种状态的概率。坎地沙坦酯卒中和心肌梗死的发生率来自于 SCOPE III 期试验^[16],转移概率通过发生率和概率的转换公式^[17-18]计算得来,公式为:

$$P = 1 - \exp(-r)$$

其中 P 为转移概率, r 为时间 t 内的发生率。而

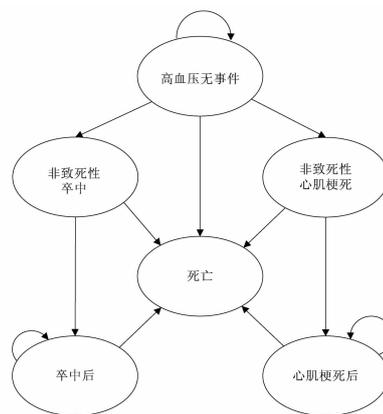


图 1 高血压 Markov 模型状态转移图

厄贝沙坦和替米沙坦的转移概率通过网状 Meta 分析^[19]中对比坎地沙坦酯的 OR 值计算得到。卒中后或者心肌梗死后的死亡率是普通人群的 2.3 倍^[20-21]。不同年龄段普通中国人群的死亡率来自中国第 6 次全国人口普查数据^[22]。

1.3.2 成本 高血压无事件状态成本分别为 3 种治疗措施的年均直接医疗成本。通过统计各省药招网站上公布的现行有效的各种剂型、规格的药物价格,取其日均中位价作为药物每日成本。致命/非致命卒中和心肌梗死成本以及第二年随访成本来自国内专项调查的文献研究^[23-25],并根据中国消费者价格指数(consumer price index, CPI)折算到 2017 年。

1.3.3 健康效用值 健康效用值应来自于相同或相似人群的文献研究。高血压无事件状态效用值来自于国内 2008 年不同年龄段无卒中或心肌梗死的老年人群研究^[26]。由于国内缺乏卒中后或心肌梗死后患者的效用值,本研究采用 Ara 等^[27]的研究。

1.4 评价指标

健康产出评价指标为质量调整生命年(QALYs)。在模型中,成本和健康效用均采用 5% 的贴现率。采用增量成本-效果比(ICER)作为不同治疗方案经济学优劣性的评定标准。根据世界卫生组织对药物经济学评价的推荐意见,采用我国 2015 年 1 倍人均 GDP(49 992 元)作为本研究的成本-效果阈值。

1.5 敏感性分析

1.5.1 单因素敏感性分析 为了分析模型中不同参数的变化对结果的影响程度,本研究对几个参数进行单因素敏感性分析。纳入分析的参数包括:成本、事件率、OR 值及贴现率。状态成本、事件率及 OR 值按 $\pm 10\%$ 计算;药物成本按日均最高价和日

均最低价计算;按《中国药物经济学评价指南及导读(2015年版)》^[28]推荐,贴现率波动范围为0~8%。对分析结果采用旋风图来表示。同时研究还通过半循环校正^[29]进行分析。

1.5.2 概率敏感性分析 通过二阶 Monte Carlo 模拟(模拟1000次)对模型进行概率敏感性分析,其中成本采用正态分布,所有概率和率值采用 β 分

布。分析结果采用成本效果可接受曲线和增量成本-效果比散点图来表示。

2 结果

2.1 建立3种方案治疗高血压病的 Markov 模型

根据以上参数建立坎地沙坦酯、厄贝沙坦和替米沙坦治疗高血压的 Markov 决策模型,见图2。

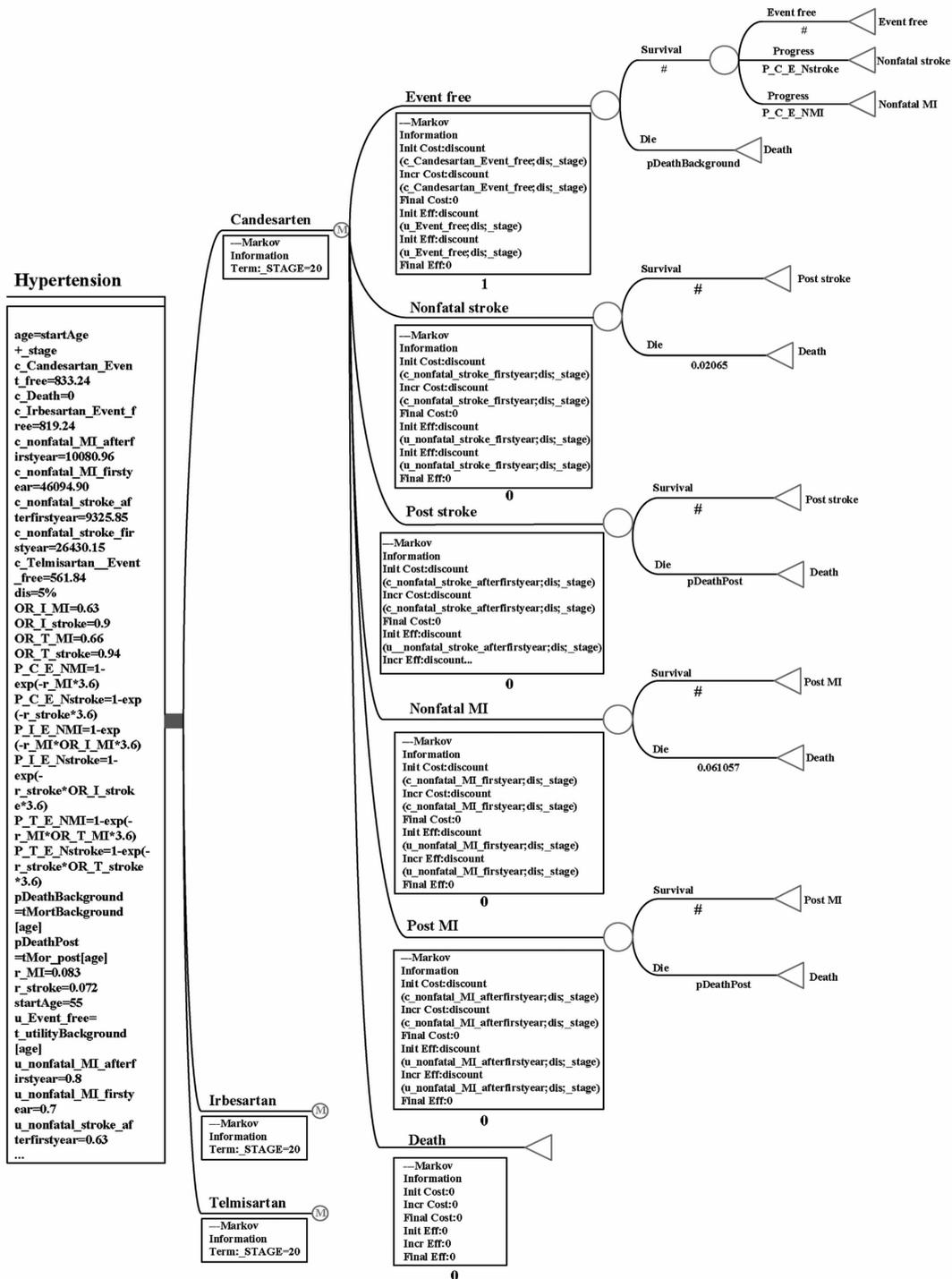


图2 3种方案治疗高血压患者的 Markov 模型图

2.2 成本、效果指标及转移概率测算

根据上述数据来源,测算得到成本、效果指标及转移概率见表1~3,各剂型、规格药物成本见附件。

2.3 成本效果分析

在基线分析中,替米沙坦、厄贝沙坦和坎地沙坦酯降压治疗20年后患者的平均成本分别为64 131.33元、64 305.32元和68 273.29元,分别获得4.57、4.60和4.48个QALYs。坎地沙坦酯由于成本最高而效果最低,处于绝对劣势;厄贝沙坦相

表1 各健康状态下直接医疗成本

参数	成本/元	参考文献
各疾病状态成本(折算后)		
非致死性卒中(第一年)	26 430.15	[23-24]
卒中后(一年后)	9 325.85	[23]
非致死性心肌梗死(第一年)	46 094.90	[24-25]
心肌梗死后(一年后)	10 080.96	[25]
药物成本/年		
坎地沙坦酯	819.24	
厄贝沙坦	833.24	
替米沙坦	561.84	

表2 不同年龄段及状态效用值

健康状态	效用值	参考文献
高血压无事件		
55~59岁	0.77	[26]
60~64岁	0.75	[26]
65~69岁	0.73	[26]
70~74岁	0.70	[26]
非致死性卒中(第一年)	0.5	[27]
卒中后(一年后)	0.63	[27]
非致死性心肌梗死(第一年)	0.70	[27]
心肌梗死后(一年后)	0.80	[27]

表3 3种治疗方案相关事件发生率

参数	参数值	参考文献
坎地沙坦酯卒中发生率		
OR值(厄贝沙坦VS坎地沙坦酯)	0.9	[19]
OR值(替米沙坦VS坎地沙坦酯)	0.94	[19]
坎地沙坦酯心肌梗死发生率		
OR值(厄贝沙坦VS坎地沙坦酯)	0.63	[19]
OR值(替米沙坦VS坎地沙坦酯)	0.66	[19]
死亡率		
卒中事件中	27.2%	[20]
心肌梗死事件中	6.3%	[21]
卒中事件后VS普通人群	2.3	[20]
心肌梗死事件后VS普通人群	2.3	[21]
普通人群死亡率		
55~59岁	0.62%	[22]
60~64岁	1.03%	[22]
65~69岁	1.72%	[22]
70~74岁	3.07%	[22]

较于替米沙坦的ICER是5 799.67元/QALY,即每多获得一个QALY厄贝沙坦需要多花费5 799.67元,与意愿支付的阈值49 992元/QALY相比,说明厄贝沙坦的经济性良好,见表4。

2.4 敏感性分析

2.4.1 单因素敏感性分析 运用TreeAge Pro 2011软件进行单因素敏感性分析,以49 992元作为意愿支付值,分析结果用旋风图表示,见图3。由图3显示,对结果影响最大的两个不确定因素是替米沙坦对比坎地沙坦酯MI发生率的OR值及厄贝沙坦对比坎地沙坦酯MI发生率的OR值;其次是厄贝沙坦药物成本及替米沙坦对比坎地沙坦酯卒中发生率的OR值。

对两个影响最大的因素进行敏感性分析。结果显示,替米沙坦对比坎地沙坦酯MI发生率的OR值+10%及厄贝沙坦对比坎地沙坦酯MI发生率的OR值-10%时,厄贝沙坦组均有绝对经济学优势;替米沙坦对比坎地沙坦酯MI发生率的OR值-10%及厄贝沙坦对比坎地沙坦酯MI发生率的OR值+10%时,ICER分别为107 437和98 941,大于阈值但小于3倍人均GDP值,表明厄贝沙坦仍

表4 替米沙坦,厄贝沙坦和坎地沙坦酯的成本效果分析结果

方案	C/元	ΔC	E(QALYs)	ΔE	C/E	ICER
替米沙坦	64 131.33	-	4.57	-	14 033.11	-
厄贝沙坦	64 305.32	173.99	4.60	0.03	13 979.42	5 799.67
坎地沙坦酯	68 273.29	-	4.48	-	15 239.57	Dominated

注:由于坎地沙坦酯处于绝对劣势,分析结果只研究厄贝沙坦相较于替米沙坦的ICER值。C-成本;E-效果;QALY-质量调整生命年;ΔC-增量成本;ΔE-增量效果;C/E-成本效果比;ICER-增量成本效果比;dominated-绝对劣势

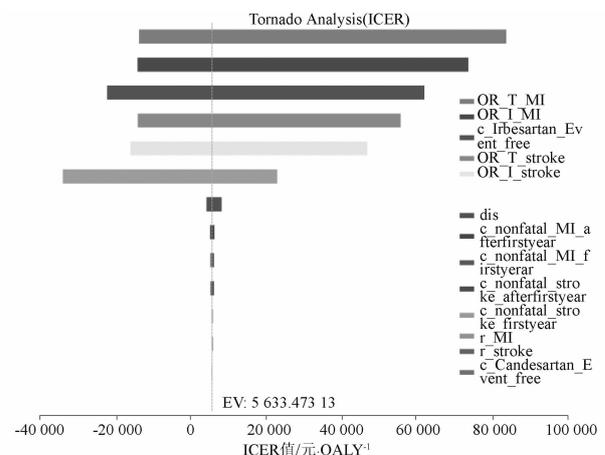


图3 单因素敏感性分析旋风图

具有经济性,与基线分析结果一致。模型假设改变时,5年和10年结果均显示厄贝沙坦占据绝对优势,具有明显经济性,与基线分析结果一致。但随着研究时限的延长,厄贝沙坦由占有绝对优势到 ICER 值小于 1 倍人均 GDP 值,说明厄贝沙坦的经济性在早期更能体现。同时半循环校正的结果也与基线结果一致,见表 5。

2.4.2 概率敏感性分析结果 通过二阶 Monte

Carlo 模拟对模型进行概率敏感性分析,得到成本效果可接受曲线,见图 4。当 WTP 大于 19 996.8 元时,厄贝沙坦的可接受概率接近 100%。由于坎地沙坦酯不具备经济性,因此只比较了厄贝沙坦对比替米沙坦的增量成本-效果散点图,见图 5。由图 5 可见,模拟 1 000 次的 95% 置信区间位于阈值标准线之下,体现出厄贝沙坦的经济性。

表 5 部分单因素敏感性分析及模型假设敏感性分析结果

假设及单因素		厄贝沙坦		替米沙坦		增量成本效果比
		成本/元	效果(QALYs)	成本/元	效果(QALYs)	
OR_T_MI	0.594	64 305.32	4.60	63 230.95	4.59	107 437
	0.726	64 305.32	4.60	64 957.76	4.55	Dominant
OR_I_MI	0.567	63 417.92	4.62	64 131.33	4.57	Dominant
	0.693	65 120.74	4.58	64 131.33	4.57	98 941
研究时限	5年	40 662.72	2.97	40 892.92	2.96	Dominant
	10年	59 069.38	4.23	59 042.81	4.20	885.67
	20年	64 305.32	4.60	64 131.33	4.57	5 799.67
半循环校正		65 264.67	4.24	63 850.41	4.21	47 142

注:由于坎地沙坦酯在敏感性分析时处于绝对劣势,因此表中只显示厄贝沙坦和替米沙坦的结果;Dominant - 绝对优势;OR_T_MI:替米沙坦对比坎地沙坦心肌梗死事件发生率 OR 值;OR_I_MI:厄贝沙坦对比坎地沙坦心肌梗死事件发生率 OR 值

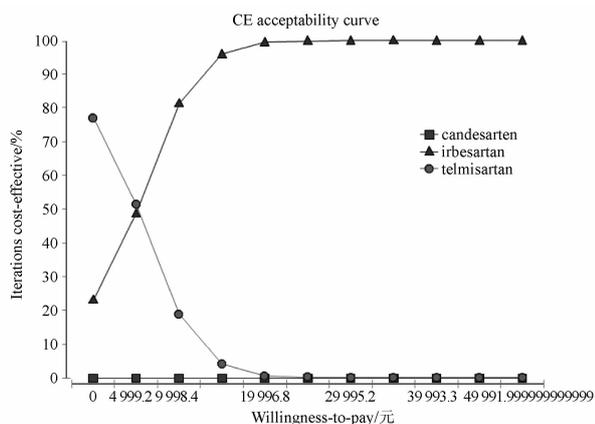


图 4 成本效果可接受曲线

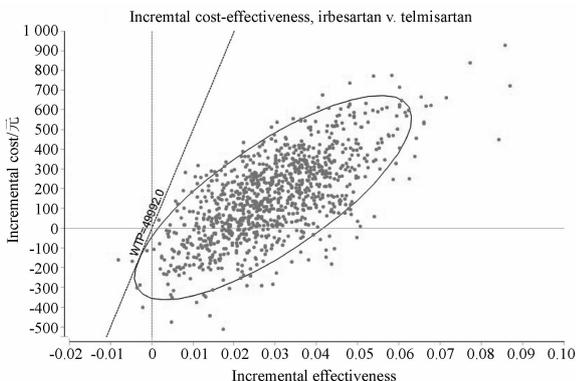


图 5 增量成本效果散点图

3 讨论

高血压是一种长期慢性疾病,往往会在几年甚至十几年的时间内引起严重的并发症,尤其是当疾病发展为卒中或心肌梗死时,给患者带来巨大的健康隐患及高昂的经济负担^[30]。考虑到大多数亚洲国家因心血管疾病导致的发病率和死亡率逐年上升,包括中国在内,因此对高危因素及高血压的评估、控制和修正非常必要。对于大部分人群,抗高血压药物的降压作用处于次要位置,其主要目的是减少心血管事件的发生率,降低死亡率。ARBs 类药物不仅具有良好降压效果,而且几乎无肾功能损害。坎地沙坦酯、厄贝沙坦和替米沙坦是目前国内较常用且有效的 ARBs 类药物。临床试验表明,这 3 种药物具有预防高血压病人卒中、心肌梗死或冠状动脉疾病等作用^[16,31]。本研究首次进行经济学分析以确定具备成本-效果优势的治疗方案。

本研究通过构建 Markov 模型,模拟高血压 20 年疾病进程的临床效果和长期经济学影响,弥补了临床随机对照试验的缺陷。基线分析结果显示,在研究时限内,坎地沙坦酯使患者产生了最高的成本但获得了最少的 QALYs,因此不具有经济性。与替米沙坦相比,厄贝沙坦的成本和效果均更高,ICER 值为 5 799.67 元/QALY,小于 1 倍人

均 GDP,同时厄贝沙坦预防了更多卒中和心肌梗死事件的发生,并且降低了死亡率,提示采用厄贝沙坦进行降压治疗可获得较好的健康状况的改善和生存时间的延长,因此经济性良好,是较优的方案选择。敏感性分析结果与基线结果一致,表明了研究结果的稳健性。

本研究转移概率是以Ⅲ期临床试验^[16]以及网状 Meta 分析^[19]的数据为基础进行计算,证据级别高,偏倚较小。不同年龄段普通人群死亡率、各状态成本、高血压无事件状态的效用值来自于对国内人群的研究^[26],应能适用于 55 岁及以上的高血压人群。

本研究的局限性体现在以下几个方面:①缺乏 3 种药物在国内长期抗高血压治疗的卒中和心肌梗死发生率数据,发生率来自于国外文献,可能会与本国患者的真实情况有异;②模型结构不允许剂量递增之间或联合用药之间的比较,因此分析仅限于初始治疗后首次卒中或心肌梗死;③本研究通过模型来预测药物对治疗成本和生命质量的长期影响。预测过程中为了易于分析问题,将复杂的疾病进程进行了简化,可能会带来一定的偏倚。并且,模型会对治疗措施的长期效果进行合理评估,但并不能取代将来的纵向研究。

综上所述,对比坎地沙坦酯,厄贝沙坦和替米沙坦均能获得显著的健康改善和经济学效果,且厄贝沙坦的经济性更优于替米沙坦。但由于本研究存在一定的局限性,若今后有更多基于中国人群的临床试验,且在随访时间内可以观察到并发症的发展,则可以对本研究作进一步的改善和评估。

REFERENCES

[1] COOPER R S, KAUFMAN J S, BOVET P. Global burden of disease attributable to hypertension[J]. *Am Med Assoc*, 2017, 317(19):2017-2018.

[2] EOIN O'BRIEN M D, FRCP D S C. The lancet commission on hypertension; addressing the global burden of raised blood pressure on current and future generations[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2017, 19(6):564-568.

[3] LIU Y. Hypertension and community health education(review)[J]. *Contin Med Educ*, 2011, 25(9):64-66.

[4] ZOU J M, LI R J. Epidemiological research progress and risk factors analysis of hypertension[J]. *Chin J Conval Med(中国疗养医学)*, 2013, 22(9):796-798.

[5] WANG A, LIU X, SU Z, et al. Two-year changes in proteinuria and risk for myocardial infarction in patients with hypertension; a prospective cohort study[J]. *J Hyper*, 2017, 35(11):2295-2302.

[6] LAWES C M M, HOORN S V, RODGERS A, et al. Global burden of blood-pressure related disease,2001[J]. *Lancet*, 2008, 371(9623):1513-1518.

[7] VENKETASUBRAMANIAN N, YOON B W, PANDIAN J, et al. Stroke epidemiology in south, east, and south-east asia: a review[J]. *J Stroke*, 2017, 19(3):286-294.

[8] THOMOPOULOS C, PARATI G, ZANCHETTI A. Effects of blood-pressure-lowering treatment in hypertension: 9. Discontinuations for adverse events attributed to different classes of antihypertensive drugs: Meta-analyses of randomized trials[J]. *J Hyper*, 2016, 34(10):1921-1932.

[9] ZHANG C X, HAN B G. A Meta analysis of irbesartan and telmisartan in lowering blood pressure[J]. *Strait Pharm J(海峡药理学)*, 2016, 28(9):91-92.

[10] DEVLIN N, PARKIN D. Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis[J]. *Health Econ*, 2004, 13(5):437-452.

[11] World Health Organization; Macroeconomics and health; investing in health for economic development. Report of the commission on macroeconomics and health. In Book WHO commission on macroeconomics and health; macroeconomics and health; investing in health for economic development[EB/OL]. [2018-01-10]. <http://whqlibdoc.who.int/publications/2001/924154550x.pdf>, accessed September 2012.

[12] WU Y, ZHOU Q, XUAN J, et al. A cost-effectiveness analysis between amlodipine and angiotensin II receptor blockers in stroke and myocardial infarction prevention among hypertension patients in China[J]. *Value Health Reg Issues*, 2013, 2(1):75-80.

[13] YOU R X, LIU J Y, ZHANG Y, et al. The long-term pharmacoeconomic evaluation of irbesartan and bisoprolol in hypertension with heart failure using Markov model[J]. *Chin Pharm J(中国药理学杂志)*, 2017, 52(24):2209-2213.

[14] STEVANOVIC J, O'PRINSEN A C, VERHEGGEN B G, et al. Economic evaluation of primary prevention of cardiovascular diseases in mild hypertension: a scenario analysis for the Netherlands[J]. *Clin Ther*, 2014, 36(3):368-84. e5.

[15] 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.

[16] PAPADEMETRIOU V, FARSANG C, ELMFELDT D, et al. Stroke prevention with the angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan cilexetil in elderly patients with isolated systolic hypertension; the study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44(6):1175-1180.

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

[18] DIANA B, PETITTI D. *Meta-Analysis, Decision Analysis, and Cost-effectiveness Analysis*[M]. 2nd Ed. New York: Oxford University Press, 2000.

[19] TSOI B, AKIOYAMEN L E, BONNER A, et al. Comparative efficacy of angiotensin II antagonists in essential hypertension: systematic review and network Meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Heart Lung Circ*, 2018, 27(6):666-682.

- [20] THORVALDSEN P, KUULASMAA K, RAJAKANGAS A M, *et al.* Stroke trends in the WHO MONICA project [J]. *Stroke*, 1997, 28(3):500-506.
- [21] JIANG S L, JI X P, WANG Y, *et al.* Impact of gender on in-hospital death in hospitalized patients with acute myocardial infarction[J]. *Chin J Cardiol*(中华心血管病杂志), 2008, 36(7):590-593.
- [22] The 6th China national population census. Available from: <http://www.stats.gov.cn/tjsj/pcsj/rkpc/6rp/indexch.htm>
- [23] SUN Y, HUANG H B, ZHANG H. Direct medical costs and influencing factors for cerebral infarct[J]. *Proc Clin Med*(临床医药实践), 2013, 22(1):16-18,41.
- [24] The Ministry of health of People's Republic of China. 2016 China Health Statistics Yearbook.
- [25] GU Q, MA J, LI N, *et al.* Analysis of hospital expenditure and influencing factors of patients with acute myocardial infarction [J]. *J Shanghai Jiaotong Univ (Med Sci)* (上海交通大学学报:医学版), 2013, 33(6):746-750.
- [26] SUN S, CHEN J, JOHANNESSON M, *et al.* Population health status in China: EQ-5D results, by age, sex and socio-economic status, from the national health services survey 2008 [J]. *Qual Life Res*, 2011, 20(3):309-320.
- [27] ARA R, TUMUR I, PANDOR A, *et al.* Ezetimibe for the treatment of hypercholesterolaemia: a systematic review and economic evaluation [J]. *Health Technol Assess*, 2008, 12(21):iii, xi-xiii, 1-212.
- [28] LIU G E. *China Guidelines for Pharmacoeconomic Evaluations and Manual:2015 Edition*(中国药物经济学评价指南及导读. 2015年版)[M]. Beijing: Science Press, 2014.
- [29] NAIMARK D M, BOTT M, KRAHN M. The half-cycle correction explained: two alternative pedagogical approaches [J]. *Med Dec Making/SEP*, 2008, 28(5):706-712.
- [30] FOROUZANFAR M H, LIU P, ROTH G A, *et al.* Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015 [J]. *Am Med Assoc*, 2017, 317(2):165-182.
- [31] OGIHARA T, UESHIMA K, NAKAO K, *et al.* Long-term effects of candesartan cilexetil and amlodipine on cardiovascular morbidity and mortality in Japanese high-risk hypertensive patients: the candesartan cilexetil antihypertensive survival evaluation in Japan extension study (CASE-J Ex) [J]. *Hyper Res*, 2011, 34(12):1295-1301.

(收稿日期:2018-04-15)