

培哌普利氨氯地平单片复方制剂治疗高血压的临床综合评价



吴娟^{1,2}, 涂雪艳^{1,3}, 龙萍², 曾露¹, 王璐¹, 魏安华¹

1. 华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部 (武汉 430033)
2. 泰康同济 (武汉) 医院药学部 (武汉 430050)
3. 太和医院武当山院区药学部 (湖北十堰 442714)

【摘要】目的 评价高血压治疗中培哌普利氨氯地平单片复方制剂 (SPC) 的临床综合价值, 为医疗机构药品遴选和合理使用提供循证依据。**方法** 基于文献研究和专家论证法, 构建临床综合评价指标体系, 围绕药品安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性和可及性进行定性和定量分析。**结果** 共纳入 12 篇文献报道培哌普利氨氯地平 SPC 有效性和安全性相关结局指标。培哌普利氨氯地平 SPC 安全性较好, 与单药、单药联合或其他降压 SPC 相比, 治疗期间不良事件发生率差异无统计学意义。有效性方面, 培哌普利氨氯地平 SPC 降压疗效明确, 能显著降低患者收缩压、舒张压、脉压差和心率, 血压控制达标率优于氨氯地平或培哌普利单药组; 与其他降压 SPC 相比, 表现出更优或非劣效果。培哌普利氨氯地平 SPC 作为专利药品, 具有较好创新性, 患者用药依从性高, 且已纳入我国医保目录, 但目前医疗机构配备率偏低, 药品价格和可负担性仍处于相对较高水平。**结论** 培哌普利氨氯地平 SPC 在安全性、有效性、适宜性和创新性上具有显著优势, 但经济性和可及性仍有待提高。

【关键词】 培哌普利氨氯地平; 单片复方制剂; 高血压; 药品临床综合评价

Clinical comprehensive evaluation of single-pill combination of perindopril and amlodipine for treatment of hypertension

WU Juan^{1,2}, TU Xueyan^{1,3}, LONG Ping², ZEGN Lu¹, WANG Lu¹, WEI Anhua¹

1. Department of Pharmacy, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430033, China
2. Department of Pharmacy, Taikang Tongji (Wuhan) Hospital, Wuhan 430050, China
3. Department of Pharmacy, Wudang Mountain Campus of Taihe Hospital, Shiyian 442714, Hubei Province, China

Corresponding author: WEI Anhua, Email: ahwei0716@163.com

【Abstract】Objective To evaluate the clinical value of single-pill combination (SPC) of perindopril and amlodipine for the treatment of hypertension and provide reference for the selection and rational use in medical institutions. **Methods** A comprehensive clinical evaluation index system was established based on literature research and expert demonstration. Therefore, the safety, effectiveness, economy, innovation, suitability and accessibility of

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202405052

通信作者: 魏安华, 博士, 副主任药师, Email: ahwei0716@163.com

<https://ywlxbs.whuzhmedj.com/>

drugs were analyzed qualitatively and quantitatively. **Results** A total of 12 studies reported the outcome of perindopril and amlodipine SPC, including efficacy and safety. Perindopril amlodipine SPC was safe, and there was no significant difference in the incidence of adverse events during treatment compared with monotherapy, monotherapy combination or other antihypertensive SPC. In terms of effectiveness, perindopril and amlodipine SPC had clear antihypertensive effect, which could significantly reduce systolic blood pressure, diastolic blood pressure, pulse pressure difference and heart rate, and the blood pressure compliance rate of perindopril and amlodipine SPC was better than that of amlodipine or perindopril monotherapy group. Compared with other depressurized SPCs, it showed better or non-inferior effect. Perindopril amlodipine SPC, as a patented drug, has good innovation, high patient compliance, and has been included in China's medical insurance catalog, but the current medical institutions have a low supply rate, and drug prices and affordability are still at a relatively high level. **Conclusion** Perindopril amlodipine SPC has significant advantages in safety, effectiveness, suitability and innovation, but its economy and accessibility still need to be improved.

【Keywords】 Perindopril and amlodipine; Single-pill combination; Hypertension; Clinical application evaluation

高血压是我国心血管系统中最为常见的慢性疾病。最新发布的《中国心血管健康与疾病报告 2023 年》概要^[1]显示,我国成人高血压患者的数量已接近 2.45 亿。随着预期寿命的延长和生活方式的变迁,高血压的患病率持续上升。然而,高血压患者的知晓率、治疗率和控制率仍未能达到理想水平,存在显著的改善空间。单片复方制剂(single-pill combination, SPC)因其服用简便、患者依从性高等特点,已成为国内外高血压治疗指南中的首选推荐方式^[2-3]。然而,随着药物种类的增多,虽能满足不同治疗需求,但也给医生和患者选择药物时增加了难度。在 2024 年版《国家医保药品目录》中,用于治疗高血压的 SPC 共有 14 种,但纳入国家基本药品目录的 SPC 品种相对较少。因此,筛选出临床综合价值较高的 SPC 药物,对于更新基本药品目录具有重要的参考价值。

药品临床综合评价是完善国家药物政策、确保临床基本用药的合理遴选、供应与使用的关键工具。培哚普利氨氯地平片(III)是我国目前上市的唯一一款血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)联合钙通道阻滞剂(calcium channel blocker, CCB)的长效降压 SPC。鉴于目前尚缺乏对该药的临床综合价值研究,本研究基于药品临床综合

评价方法,整理当前可得证据,对培哚普利氨氯地平 SPC 治疗高血压的安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性和可及性进行临床综合评价,旨在为医疗机构合理使用该药提供科学依据与循证参考。

1 资料与方法

1.1 药品临床综合评价指标体系构建

基于高血压疾病与药物治疗的特性,参照《药品临床综合评价管理指南(2021 年版试行)》^[4]、《心血管病药品临床综合评价技术指南(2022 年版试行)》^[5],围绕药品的安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性和可及性进行多维度分析。通过文献复习、专家调研,确定关键评价指标。召开专家论证会,邀请临床医学、药学、卫生经济学、药物政策学等方面的专家,基于德尔菲法进行 2 轮问卷调查,论证评价指标体系,最终构建形成多维度的药品临床综合评价指标体系。专家权威程度取决于对问卷做出判断的依据和问题的熟悉程度,以判断系数(Ca)和熟悉程度系数(Cs)表示。权威系数(Cr) = (Ca+Cs)/2,数值越大,专家权威程度越高^[6]。

1.2 药品各维度评价

依据构建的评价体系,对培哚普利氨氯地平 SPC 各维度进行定量、定性综合分析。安全

性、有效性方面,主要采用系统评价/Meta分析方法,对用药前后以及与培哌普利或氨氯地平单药的比较进行定性定量分析,对其他SPC及联合用药的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)结果进行描述性分析。经济性方面,检索培哌普利氨氯地平SPC相关经济学研究文献,同时根据湖北省药品集中采购交易平台中检索到的价格,比较培哌普利氨氯地平SPC与培哌普利和氨氯地平单药使用、联合用药以及其他SPC的日均治疗药费。创新性、适宜性方面,检索药智网、药品专利信息、药品上市情况、药品说明书以及高血压相关治疗指南等,汇总相关信息进行评价分析。可及性包含可获得性和可负担性两个方面。可获得性通过药品配备率反映,数据来源于全国医药经济信息网数据库(截至2024年10月31日);根据世界卫生组织/健康行动国际组织的标准调查法^[7]的定义,可负担性指在一定疗程内,使用标准剂量药品治疗某种疾病的总花费相当于政府部门非技术类工作人员最低日薪的倍数。

1.3 培哌普利氨氯地平SPC研究文献纳排标准

1.3.1 纳入标准

①研究对象:高血压患者;②干预措施:干预组使用培哌普利氨氯地平SPC,对照组使用培哌普利或氨氯地平单药、单药联合或其他降压SPC;③结局指标:有效性指标包括收缩压/舒张压下降值、血压控制率、脉压差、心率等心血管结局指标;安全性指标包括不良事件(adverse drug events, ADEs)发生率、严重ADEs发生率;用药依从性;④研究类型:卫生技术评估(health technology assessment, HTA)报告、系统评价/Meta分析、药物经济学和RCT。

1.3.2 排除标准

①重复发表的文献;②动物实验;③干预措施不符的文献;④无法获取全文或数据结果缺失的文献。

1.4 文献检索策略

通过计算机检索PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、CNKI、WanFang Data数据库和国际卫生技术评估组织协会(International Network of Agencies for Health Technology Assessment, INAHTA)、国际卫生

技术评估协会(Health Technology Assessment International, HTAi)、加拿大药物和卫生技术局(Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH)、英国卫生技术评估协调中心(National Coordinating Centre for Health Technology Assessment, NCCHTA)等HTA机构的官方网站,搜集公开发表的培哌普利氨氯地平SPC治疗高血压的相关文献,包括HTA报告、系统评价/Meta分析、药物经济学评价及RCT,英文检索词包括:perindopril AND amlodipine、hypertension、Meta-analysis、economic、cost;中文检索词包括:培哌普利 AND 氨氯地平、高血压、Meta分析、荟萃分析、经济学、成本等,检索时限均为从建库至2024年7月30日。

1.5 文献筛选、资料提取及质量评价

由2名评价者根据纳入和排除标准独立筛选文献,提取资料和数据,交叉核对后决定纳入文献,如遇分歧则由第3名评价者参与共同讨论后达成一致。按预先设计的资料提取表提取相关信息和数据,包括纳入研究类型、样本量、干预措施、对照措施、结局指标、随访时间等。筛选完成后,由2名评价者独立评价纳入文献的质量,并根据纳入研究的类型,采用描述性方法进行汇总。采用系统评价质量评估工具2(a measure tool to assess systematic reviews 2, AMSTAR 2)对纳入的系统评价/Meta分析进行质量评价^[8],采用RCT偏倚风险评价工具2.0(risk of bias in randomized trial, RoB 2.0)对纳入的RCT进行质量评价^[9],采用卫生经济评价报告标准(consolidated health economic evaluation reporting standards, CHEERS)对药物经济学研究进行质量评价^[10],采用INAHTA制订的HTA报告清单^[8]对HTA报告进行质量评价。

1.6 统计学分析

采用描述性方法对纳入文献的结果进行汇总分析。纳入的结局指标以风险差异(risk difference, RD)、均数差(mean difference, MD)及95%置信区间(confidence interval, CI)表示,统计学检验参照原文标准。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 药品临床综合评价指标体系的构建

共邀请19位专家进行咨询,其中6位临床

医学专家、5位药学专家、5位卫生经济学专家、3位药物政策学专家；高级职称2名，副高级职称15名，中级职称2名；所有专家工作年限均超过10年，具有一定的代表性和权威性。向所有专家发放2轮调查问卷，回收率均为100%，专家积极性较高。经过2轮咨询后，专家意见一致性较高。2轮咨询的Cr分别为0.89和0.86，说明参与研究专家的权威程度较高，研究结果可靠。最终构建培哌普利氨氯地平SPC药品临床综合评价指标体系包括6个一级指标、12个二级指标和17个三级指标，见图1。

2.2 文献筛选流程及结果

初筛后获得1591篇文献，经逐层筛选后，最终纳入12篇文献，其中系统评价/Meta分析2篇，RCT 10篇，未检索到HTA报告及药物经济学研究。文献筛选流程见图2。

2.3 纳入文献的基本特征

1篇Meta分析^[11]以培哌普利氨氯地平SPC

为研究对象，分析用药前后有效性和安全性。另1篇Meta分析^[12]评价比较培哌普利氨氯地平SPC与培哌普利或氨氯地平单药治疗高血压的安全性和有效性。8篇RCT^[13-20]报告了培哌普利氨氯地平SPC与其他SPC对比的结局指标，2篇RCT^[21-22]报告了培哌普利氨氯地平SPC与培哌普利联用氨氯地平的结局比较。文献的基本特征见表1、表2。

2.4 纳入文献的质量评价

对纳入的2篇Meta分析^[11-12]进行质量评价，结果显示均为中等质量。2篇文献在关键条目“解释选择系统评价纳入研究设计类型的原因”存在缺陷；且均未提供关键条目“要求报告纳入各个研究的资助来源”。此外，黄果^[11]的研究未报告所有潜在利益冲突的来源。纳入的10项RCT研究^[13-22]的文献质量评价结果见表3，3篇文献总体偏倚风险较低^[14, 17, 19]，有详尽描述盲法、未偏离既定干预措施、研究结果数据完整、结局测量

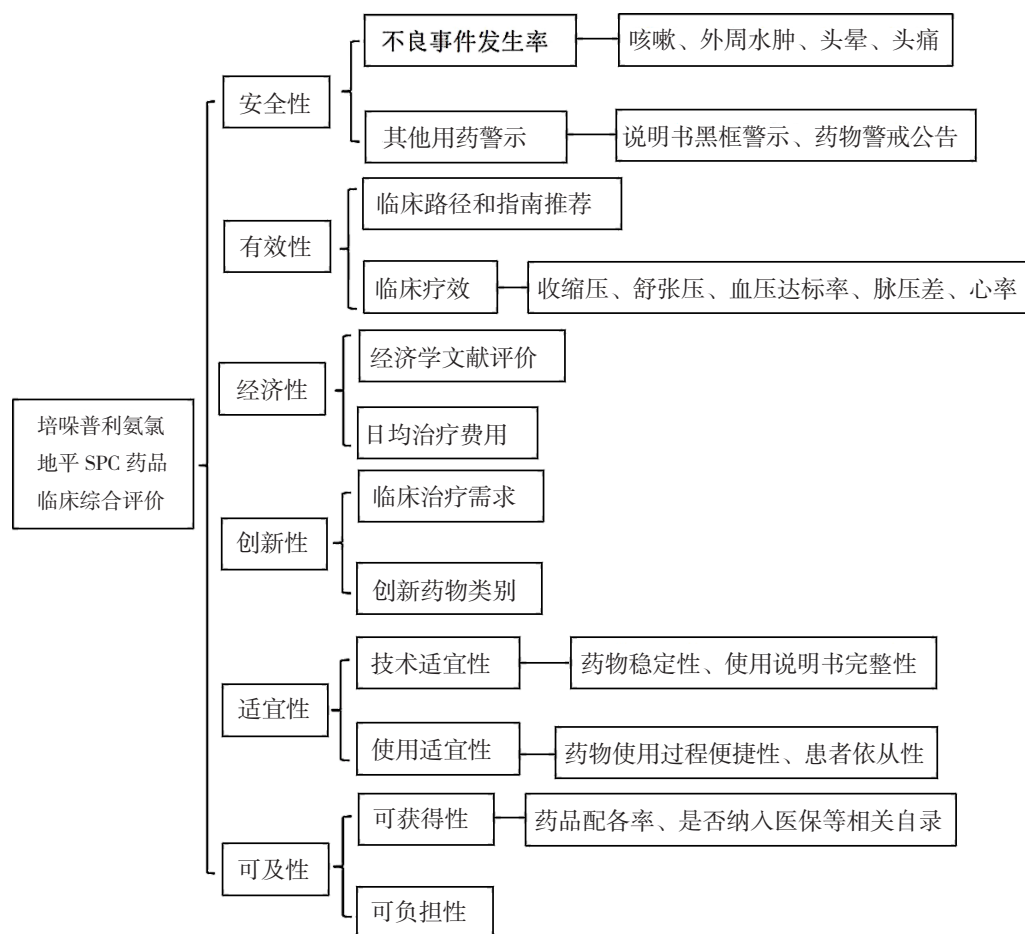


图1 培哌普利氨氯地平SPC药品临床综合评价指标体系

Figure1. Clinical comprehensive evaluation index system of SPC of perindopril and amlodipine

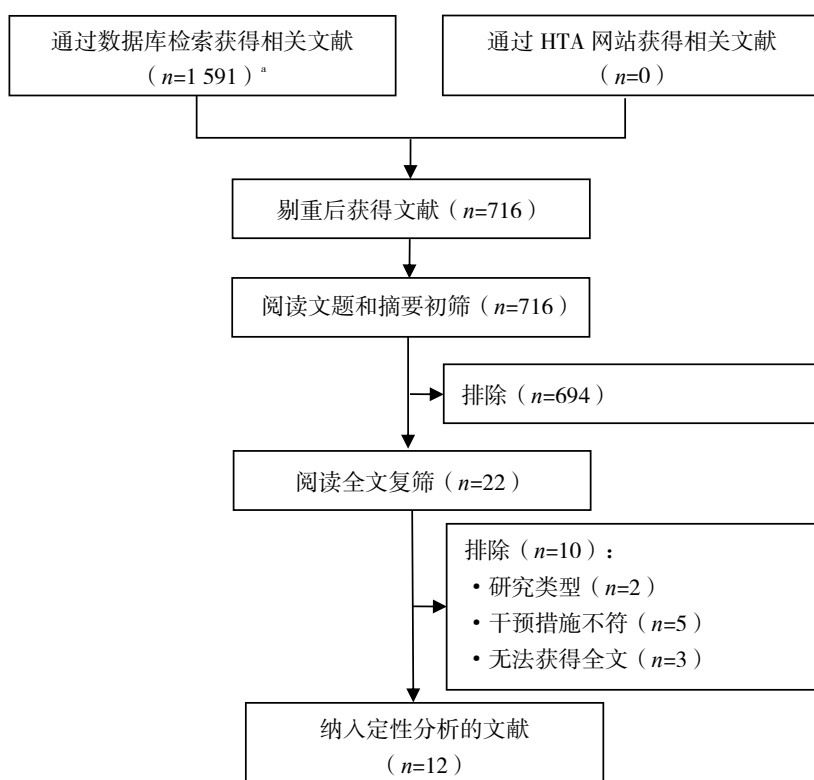


图2 文献筛查流程图

Figure2. Flow chart of literature screening

注：*所检索的数据库及检出文献数具体如下：PubMed (n=292)、Cochrane Library (n=61)、Embase (n=226)、Web of Science (n=594)、CNKI (n=161)、WanFang Data (n=257)。

表1 纳入系统评价/Meta分析的基本特征

Table1. Basic characteristic of included systematic review/Meta-analysis

文献	研究类型	研究数量	患者数 (培哚普利氨氯地平SPC组)	干预措施 vs. 对照措施	结局指标
Mostafa 2022 ^[11]	Meta分析	10	9 287 (3 850)	培哚普利氨氯地平SPC给药前 vs. 给药后	①②③④⑤⑧⑨⑩⑪
黄果 2023 ^[12]	Meta分析	8	8 910 (3 760)	培哚普利氨氯地平SPC vs. 氨氯地平 vs. 培哚普利	①⑥⑦⑧⑨

注：①收缩压；②舒张压；③脉压；④平均血压；⑤心率；⑥血压控制达标率；⑦不良事件发生率；⑧咳嗽发生率；⑨外周水肿发生率；⑩头晕发生率；⑪头痛发生率。

表2 纳入RCT的基本特征

Table 2. Basic characteristic of included RCT

文献	例数 (T/C)	干预措施 vs. 对照措施	随访时间	结局指标
Ruilope 2013 ^[13]	241/244	培哚普利氨氯地平SPC (8 mg/10 mg) vs. 奥美沙坦氨氯地平SPC (40 mg/10 mg)	24周	①④⑤
Mancia 2014 ^[14]	888/886	培哚普利氨氯地平SPC vs. 缬沙坦氨氯地平SPC	6个月	①②④⑤
Redon 2016 ^[15]	47/41	培哚普利氨氯地平SPC vs. 奥美沙坦氨氯地平SPC	24周	⑥⑨⑩
Redon 2016 ^[16]	132/128	培哚普利氨氯地平SPC (8 mg/10 mg) vs. 奥美沙坦氨氯地平SPC (40 mg/10 mg)	24周	①⑤⑦
Sobngwi 2019 ^[17]	15/15	培哚普利氨氯地平SPC (5 mg/5 mg) vs. 培哚普利吡达帕胺SPC (5 mg/1.25 mg)	6周	①②④

续表2

文献	例数 (T/C)	干预措施 vs. 对照措施	随访时间	结局指标
Poulter 2019 ^[18]	1 617/1 653	培哚普利氨氯地平SPC vs. 厄贝沙坦氢氯噻嗪SPC	6个月	④⑤⑥
Ojji 2019 ^[19]	205/216/200	培哚普利氨氯地平SPC vs. 氨氯地平氢氯噻嗪SPC vs. 培哚普利 氢氯噻嗪SPC	4个月	④⑤⑥
魏品兰 2023 ^[20]	55/55	培哚普利氨氯地平SPC (10 mg/5 mg) vs. 培哚普利氢氯噻嗪 SPC (4 mg/12.5 mg)	2个月	④⑤
刘超 2020 ^[21]	50/50	培哚普利氨氯地平SPC (10 mg/5 mg) vs. 培哚普利+氨氯地平	24周	④⑤⑦⑩
Visco 2017 ^[22]	26/13	培哚普利氨氯地平SPC (8 mg/10 mg) vs. 培哚普利 (8 mg) + 氨氯地平 (5 mg)	3个月	①②

注: ①收缩压; ②舒张压; ③脉压; ④血压控制率; ⑤不良事件发生率; ⑥血压变化; ⑦依从性; ⑧滴定升高值; ⑨主动脉中央血压; ⑩反射波增强指数; ⑪经济性。

表3 RCT研究文献质量评价结果

Table 3. Quality evaluation results of included RCT

纳入研究	随机数据偏倚	缺失数据偏倚	既定干预偏倚	结局测量偏倚	选择报告偏倚	总体偏倚
Ruilope 2013 ^[13]	不清楚	低风险	低风险	低风险	低风险	不清楚
Mancia 2015 ^[14]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Redon 2016 ^[15]	不清楚	低风险	低风险	低风险	低风险	不清楚
Redon 2016 ^[16]	不清楚	低风险	低风险	低风险	低风险	不清楚
Sobngwi 2019 ^[17]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Poulter 2019 ^[18]	不清楚	低风险	低风险	低风险	低风险	不清楚
Ojji 2019 ^[19]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
魏品兰 2023 ^[20]	不清楚	低风险	低风险	低风险	低风险	不清楚
刘超 2020 ^[21]	不清楚	低风险	低风险	低风险	低风险	不清楚
Visco 2017 ^[22]	不清楚	低风险	低风险	低风险	低风险	不清楚

明确、无选择性报告风险; 其余 7 篇普遍存在随机化过程的偏倚问题。

2.5 各维度临床综合评价结果

2.5.1 有效性

目前, 国内外高血压治疗指南已将 SPC 作为首选推荐。最新的 2023 年欧洲高血压指南^[2]全面总结了高血压治疗的最新证据, 并推荐首选 SPC 作为治疗方案 (I, B)。Meta 分析^[11]结果显示, 培哚普利氨氯地平 SPC 能显著降低高血压患者的收缩压 [MD=18.96, 95%CI (14.32, 23.60), $P < 0.001$]、舒张压 [MD=11.90, 95%CI (8.45, 15.35), $P < 0.001$]、脉压差 [MD=8.44, 95%CI (6.91, 9.97), $P < 0.001$]、平均血压 [MD=13.07, 95%CI (5.86, 20.29), $P < 0.001$]、和心率 [MD=2.93, 95%CI (0.89, 4.96), $P < 0.01$] 等指标。

1 篇 Meta 分析^[12]比较了培哚普利氨氯地平 SPC 与单独使用培哚普利或氨氯地平, 结果表明

培哚普利氨氯地平 SPC 在降低收缩压方面优于培哚普利单药组 [MD=5.79, 95%CI (3.39, 8.18)], 但与氨氯地平单药组比较, 差异无统计学意义 [MD=2.93, 95%CI (-0.15, 6.01), $P > 0.05$]。此外, 在血压控制达标率方面, 培哚普利氨氯地平 SPC 也优于氨氯地平单药组 [RD=0.11, 95%CI (0.01, 0.21)] 和培哚普利单药组 [RD=0.26, 95%CI (0.20, 0.33)]。

5 篇 RCT 通过与缬沙坦氨氯地平^[14]、培哚普利吲达帕胺^[17]、厄贝沙坦氢氯噻嗪^[18]和培哚普利氢氯噻嗪 (达标率: 92.73% vs. 72.72%)^[19-20]对比, 提示培哚普利氨氯地平 SPC 展现出更优或非劣的降压效果。3 篇 RCT^[13, 15-16]提示与奥美沙坦氨氯地平 SPC 相比, 培哚普利氨氯地平 SPC 降低中心动脉压方面表现更佳。

当培哚普利氨氯地平 SPC 与培哚普利和氨氯地平单药联合使用相比时, 两组在收缩压下降幅

度上相似 (SPC 组: $7.64\% \pm 2.49\%$, 单药联合组: $7.81\% \pm 4.00\%$, $P > 0.05$), 但 SPC 组舒张压降低幅度更大 (SPC 组: $14.22\% \pm 2.03\%$, 单药联合组: $4.92\% \pm 5.00\%$, $P < 0.05$)^[22]。刘超等^[21]的研究发现, 两种方案在治疗初期均能有效降低收缩压和舒张压, 差异不明显, 随着时间的推移, 24 周时 SPC 组的血压达标率明显高于单药联合组 (SPC 组: 90%, 联合组: 72%, $P < 0.05$)。

2.5.2 安全性

基于 Meta 分析结果, 培哌普利氨氯地平 SPC 的 ADEs 发生率相对较低^[11], 常见 ADE 包括咳嗽 [MD=4.8%, 95%CI (2.4%, 7.3%)]、头晕 [MD=8%, 95%CI (0.5%, 1.2%)]、头痛 [MD=1.3%, 95%CI (0.1%, 2.4%)] 和外周水肿 [MD=3.8%, 95%CI (1.6%, 5.9%)]。

另一篇 Meta 分析^[12], 对比了培哌普利氨氯地平 SPC 与单独使用氨氯地平或培哌普利的 ADEs 发生率, 结果显示与单独使用氨氯地平相比, ADEs 发生率 [RD=-0.00, 95%CI (-0.07, 0.06)]、咳嗽发生率 [RD=0.02, 95%CI (-0.01, 0.05)]、外周水肿发生率 [RD=-0.02, 95%CI (-0.07, 0.02)] 差异均无统计学意义; 与单独使用培哌普利相比, ADEs 发生率 [RD=0.03, 95%CI (-0.01, 0.06)]、咳嗽发生率 [RD=0.04, 95%CI (-0.01, 0.08)]、外周水肿发生率 [RD=0.02, 95%CI (-0.03, 0.07)] 差异均无统计学意义。

8 篇 RCT 直接比较了培哌普利氨氯地平 SPC 与其他 SPC 的安全性 (包括所有 ADEs 和严重

ADEs 发生率, 以及因 ADEs 导致的停药率)。结果显示, 培哌普利氨氯地平 SPC 在安全性方面与奥美沙坦氨氯地平^[13, 15]、缬沙坦氨氯地平^[14]和培哌普利氢氯噻嗪^[19]相当。与厄贝沙坦氢氯噻嗪相比^[18], 踝关节水肿和咳嗽的报道较少, 严重 ADEs 发生率相似 (7.7% vs. 7.7%)。与氨氯地平氢氯噻嗪相比^[19], 干咳的发生率明显更高 (5.8% vs. 0)。此外, 与培哌普利和氨氯地平单药联合使用相比^[21], 咳嗽 (12% vs. 14%)、头痛 (10% vs. 8%)、水肿 (6% vs. 8%)、肝肾功能异常 (2% vs. 0)、皮疹 (2% vs. 2%) 等 ADE 发生率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

培哌普利氨氯地平说明书无黑框警示, ADE 较为明确。药品监督管理部门的 ADE 监测报告中, 未见培哌普利氨氯地平的安全性风险警示。

2.5.3 经济性

文献检索未发现培哌普利氨氯地平 SPC 的药物经济学研究。根据药品说明书上的每日推荐剂量和挂网价中标价计算, 培哌普利氨氯地平片 (III) 的日均治疗费用为 6.21 元。其他 SPC 制剂由于组合多样, 生产厂家众多, 价格存在较大差异, 如厄贝沙坦氢氯噻嗪的日均治疗费用区间为 0.59~3.00 元。见表 4。此外, 培哌普利和氨氯地平单药使用价格也存在一定波动。按照标准剂量计算日均治疗费用均值, 8 mg 培哌普利 (3.89 元) 和 5 mg 氨氯地平 (1.10 元) 单药联合治疗的日均费用为 4.99 元。

2.5.4 创新性

表4 SPC降压药标准剂量日均治疗费用

Table 4. Average daily treatment cost of standard dose of SPC antihypertensive drugs

药品	规格	类型	标准剂量日均治疗费用 (元)
培哌普利氨氯地平片 (III)	培哌普利10 mg, 氨氯地平5 mg	ACEI/CCB	6.21
氨氯地平贝那普利	贝那普利10 mg, 氨氯地平5.0 mg		4.88
氨氯地平氯沙坦	氨氯地平5 mg, 氯沙坦钾50 mg	ARB/CCB	10.88
奥美沙坦酯氨氯地平	奥美沙坦酯20 mg, 氨氯地平5 mg		6.25
替米沙坦氨氯地平	替米沙坦40 mg, 氨氯地平5 mg		9.06
缬沙坦氨氯地平	缬沙坦80 mg, 氨氯地平5 mg		3.60
复方卡托普利	卡托普利10 mg, 氢氯噻嗪6 mg	ACEI/U	0.78
贝那普利氢氯噻嗪	贝那普利10 mg, 氢氯噻嗪12.5 mg		2.73
依那普利氢氯噻嗪	依那普利5 mg, 氢氯噻嗪12.5 mg		2.85
赖诺普利氢氯噻嗪	赖诺普利10 mg, 氢氯噻嗪12.5mg		1.50

续表4

药品	规格	类型	标准剂量日均治疗费用(元)
培哚普利吡达帕胺	培哚普利4 mg, 吡达帕胺1.25 mg		3.70
厄贝沙坦氢氯噻嗪	厄贝沙坦150 mg, 氢氯噻嗪12.5 mg	ARB/U	1.05
缬沙坦氢氯噻嗪	缬沙坦80 mg, 氢氯噻嗪12.5 mg		2.32
氯沙坦钾氢氯噻嗪	氯沙坦钾50 mg, 氢氯噻嗪12.5 mg		3.46
奥美沙坦酯氢氯噻嗪	奥美沙坦酯20 mg, 氢氯噻嗪12.5 mg		5.86
替米沙坦氢氯噻嗪	替米沙坦40 mg, 氢氯噻嗪12.5 mg		2.93
比索洛尔氨氯地平	比索洛尔5 mg, 氨氯地平5 mg	β-R/CCB	1.54

注: ACEI. 血管紧张素转化酶抑制剂; CCB. 钙通道阻滞剂; ARB. 血管紧张素受体抑制剂; U. 利尿剂; β-R. β受体阻断剂。

氨氯地平与培哚普利均为长效的降压药, 机制协同互补, 有效降压同时减少 ADE, 满足临床降压首选 SPC 的需求。在 ACEI/CCB 类降压药中, 目前国内上市的培哚普利氨氯地平为唯一专利药品, 尚无国产仿制药上市, 国内竞争尚不充分。根据药智专利通网站的化合物专利查询结果, 培哚普利氨氯地平的专利期已于 2023 年 3 月到期。在技术国产化方面, 根据药智网的药品注册与受理查询, 自 2023 年 10 月起已有多家公司提出了仿制 4 类申请, 表明培哚普利氨氯地平的国产化进程正在逐步推进中。

2.5.5 适宜性

培哚普利氨氯地平 SPC 药品包装和说明书信息完整, 满足临床和患者使用需求, 作用机制明确, 给药途径简单, 便于储存和服用, 无特殊 ADE, 具有药品技术适宜性。刘超等^[21]的研究发现, 与培哚普利和氨氯地平单药联用相比, 培哚普利氨氯地平 SPC 随着用药时间的延长, 其依从性优势变得尤为明显。培哚普利氨氯地平 SPC 为高血压指南推荐品种, 每天一次的给药频次, 依从性好, 具有药品使用适宜性。

2.5.6 可及性

在可获得性方面, 以湖北省为例, 近 5 年来培哚普利氨氯地平 SPC 的药品配备率呈现逐年递增的趋势, 2019—2023 年, 三级医疗机构的药品配备率分别为 9.26%、30.09%、40.45%、43.86% 和 46.43%, 明显高于二级医疗机构的 0%、9.09%、16.25%、18.75% 和 20.00%。2023 年培哚普利氨氯地平 SPC 已被纳入国家医疗保险药品目录, 属于乙类报销范围, 但目前尚未被纳入国家基本药品目录、集采药品目录、国谈药品目录。可负

担性方面, 湖北省 2023 年最低月工资平均值为 1 745 元, 而培哚普利氨氯地平 SPC 30 d 疗程费用为 186.3 元, 超过最低日薪的 1 倍。评价标准为药物 30 d 疗程费用不超过最低日薪的 1 倍, 则认为可负担性较好。因此培哚普利氨氯地平片处于相对较高的经济负担水平。

3 讨论

随着 SPC 在高血压治疗中的地位日益凸显, 药品的遴选和合理使用需要更多的证据支持。本研究针对培哚普利氨氯地平 SPC 治疗高血压进行了多维度证据整合, 以单药治疗、单药联合治疗、其他 SPC 为对照组, 围绕药品的安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性和可及性进行了综合评价。

培哚普利氨氯地平 SPC 与单药治疗相比, 安全性相当, 有效性方面优势明显: 血压控制达标率优于氨氯地平或培哚普利单药组, 且降低收缩压的效果优于培哚普利单药组, 符合目前指南中推荐的联合降压^[3]。培哚普利氨氯地平 SPC 与单药联合治疗相比, 安全性无明显差异, 长期用药依从性更高, 有效性的优势也随之凸显。比索洛尔氨氯地平 SPC 药品的临床综合评价研究中^[9], 与比索洛尔和氨氯地平联合用药对比, SPC 的有效性具有显著优势, 这些证据都支持了单片复方制剂的优选^[23]。目前培哚普利氨氯地平与各降压 SPC 之间直接对比研究, 仅有 RCT 研究(如缬沙坦氨氯地平、培哚普利吡达帕胺、厄贝沙坦氨氯地平和培哚普利氢氯噻嗪等), 汇总当前证据结果显示培哚普利氨氯地平 SPC 的安全性无明显差异, 有效性方面表现出更优或非劣的降压效果。

然而,最新的一篇网状 Meta 分析^[24]结果显示单片复方制剂优于单药治疗,ARB/CCB 联合降压在收缩压、舒张压、血压控制率、舒张压缓解率等方面优于其他 SPC,由于纳入药物研究数量有所差异,研究方式本身存在局限性,各降压 SPC 药物之间有效性和安全性的对比需要更多临床证据支持。

在经济性方面,各种降压策略标准剂量日均治疗费用中,培哌普利氨氯地平 SPC 处于较高位,培哌普利氨氯地平 SPC 作为专利药品,不属于集采、国谈品种,经济性并不具有明显优势。创新性方面,两种不同机制药物协同降压,抵消部分 ADE,提高了药物的安全性、有效性和依从性,虽已过专利期,但目前尚无仿制药上市,依然存在创新性优势。在适宜性方面,培哌普利氨氯地平 SPC 使用便捷,用药依从性数据高达 90%,服药频次少,深受医生和患者信赖。然而,药品的可负担性仍处于相对较高水平,医疗机构配备率虽逐年递增,但仍有较大提升空间,特别是基层医疗机构。基层医疗机构以基本药物配备为主,及时调整和完善目录内容,可进一步保障临床用药需求^[25]。整体而言,培哌普利氨氯地平 SPC 在安全性、有效性、适宜性和创新性上具有显著优势,但经济性和可及性仍有待提高。针对专利药品的可及性,实证研究表明需要从鼓励药品研发、使用中考核指标合理化、扩容医保目录等环节出发,促进药品的合理使用^[26]。

本研究也存在一定局限性,评估数据均来自于文献,纳入研究组间存在药物剂量差异且样本量有限。初步构建的评价指标体系仅用于培哌普利氨氯地平的评价,尚未对依次同类药品各维度进行比较,我们也将进一步采用统一的评价体系对各降压 SPC 进行临床综合评价。同时,经济学评价因缺乏基于模型构建的经济学文献,仅采用日均治疗费用比较,可能影响结果的准确性,后期可继续开展经济学评价来验证结果的可靠性。

综上所述,培哌普利氨氯地平 SPC 在高血压治疗中有较好的有效性、安全性、创新性和适宜性。同时,国内外尚缺乏其经济学研究,仅从日均治疗费用的角度考虑,经济性和可负担性较差,建议可以进一步开展相关研究评价,为临床治疗

决策和基本药物目录更新提供依据。

参考文献

- 1 国家心血管病中心.《中国心血管健康与疾病报告 2023》概要[J].中国循环杂志,2024,39(7):625-660.[National Center for Cardiovascular Diseases. Report on cardiovascular health and diseases in China 2023: an updated summary[J]. Chinese Circulation Journal, 2024, 39(7): 625-660.] DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2024.07.001.
- 2 Mancía G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH guidelines for the management of arterial hypertension. the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension[J]. J Hypertens, 2023, 41(12): 1874-2071. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003480.
- 3 国家心血管病中心.国家基层高血压防治管理指南 2020 版[J].中国循环杂志,2021,36(3):209-220.[National Center for Cardiovascular Diseases. National clinical practice guidelines on the management of hypertension in primary health care in China (2020)[J]. Chinese Circulation Journal, 2021, 36(3): 209-220.] DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2021.03.001.
- 4 国家卫生健康委办公厅.药品临床综合评价管理指南(2021年版试行)[EB/OL].(2021-07-28)[2024-07-31].<http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s2908/202107/532e20800a47415d84adf3797b0f4869.shtml>.
- 5 国家药物和卫生技术综合评估中心.心血管病药品临床综合评价技术指南(2022年版试行)[EB/OL].(2022-06-29)[2024-07-28].<http://www.nhei.cn/nhei/zfnb/202206/c01d87a290664b01bf42a9dad769d69f.shtml>.
- 6 王璐,曾露,郭洁茹,等.基于德尔菲法和层次分析法构建钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂治疗 2 型糖尿病的综合评价体系[J].临床药物治疗杂志,2024,22(3):68-72.[Wang L, Zeng L, Guo JR, et al. Construction of clinical comprehensive evaluation index system for sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor of type 2 diabetes mellitus based on delphi method and analytic hierarchy process[J]. Clinical Medication Journal, 2024, 22(3): 68-72.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2024.03.013.
- 7 管晓东,史录文.基于 WHO/HAI 标准调查法的我国基本药物可及性评价方法研究[J].中国药房,2013,24(24):2212-2215.[Guan XD, Shi LW. Study

- on evaluation method for the accessibility of essential medicine in China based on WHO/HAI standardized approach[J]. *China Pharmacy*, 2013, 24(24): 2212–2215.] DOI: [10.6039/j.issn.1001-0408.2013.24.02](https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2013.24.02).
- 8 魏安华, 曾露, 桂玲, 等. 马昔腾坦治疗肺动脉高压有效性、安全性和经济性的快速卫生技术评估 [J]. *中国药师*, 2021, 24(12): 2197–2203. [Wei AH, Zeng L, Gui L, et al. Effectiveness, safety and economy of macitentan in the treatment of pulmonary arterial hypertension: a rapid health technology assessment[J]. *China Pharmacist*, 2021, 24(12): 2197–2203.] DOI: [10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2021.12.011](https://doi.org/10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2021.12.011).
 - 9 刘莹, 王晨飞, 安卓玲. 比索洛尔氨氯地平单片复方制剂治疗高血压的药品临床综合评价 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2023, 21(6): 63–71. [Liu Y, Wang CF, An ZL. Clinical application evaluation of single-pill combination of bisoprolol and amlodipine for treatment of hypertension[J]. *Clinical Medication Journal*, 2023, 21(6): 63–71.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-3384.2023.06.010](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-3384.2023.06.010).
 - 10 吕鹏, 张京莉, 万元胜, 等. 特立帕肽治疗骨质疏松的快速卫生技术评估 [J]. *药物流行病学杂志*, 2024, 33(1): 75–84. [Lyu P, Zhang JL, Wan YS, et al. Teriparatide treatment for osteoporosis: a rapid health technology assessment[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2024, 33(1): 75–84.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202312071](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202312071).
 - 11 Mostafa S, Shabana H, Khalil F, et al. Evaluation of the safety and efficacy of dual therapy perindopril/amlodipine in the management of hypertension. a systematic review and Meta-analysis[J]. *High Blood Press Car*, 2022, 29(6): 565–576. DOI: [10.1007/s40292-022-00544-3](https://doi.org/10.1007/s40292-022-00544-3).
 - 12 黄果, 汪阳, 周颖玉, 等. 培哌普利氨氯地平片治疗高血压的 Meta 分析 [J]. *中国现代医生*, 2022, 60(24): 40–48. [Huang G, Wang Y, Zhou YY, et al. Efficacy and safety of perindopril and amlodipine fixed-dose combination for hypertension treatment: a Meta-analysis[J]. *China Modern Doctor*, 2022, 60(24): 40–48.] DOI: [1673-9701\(2022\)24-0040-09](https://doi.org/10.1673-9701(2022)24-0040-09).
 - 13 Ruilope L, Schaefer A. The fixed-dose combination of olmesartan/amlodipine was superior in central aortic blood pressure reduction compared with perindopril/amlodipine: a randomized, double-blind trial in patients with hypertension[J]. *Adv Ther*, 2013, 30(12): 1086–1099. DOI: [10.1007/s12325-013-0076-6](https://doi.org/10.1007/s12325-013-0076-6).
 - 14 Mancía G, Asmar R, Amodeo C, et al. Comparison of single-pill strategies first line in hypertension[J]. *J Hypertens*, 2015, 33(2): 401–411. DOI: [10.1097/HJH.0000000000000409](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000409).
 - 15 Redon J, Pichler G, Missed Dose Study Group. Comparative study of the efficacy of olmesartan/amlodipine vs. perindopril/amlodipine in peripheral blood pressure after missed dose in type 2 diabetes[J]. *J Hypertens*, 2016, 34: 359–367. DOI: [10.1097/HJH.0000000000000793](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000793).
 - 16 Redon J, Pichler G, Missed Dose Study Group. Comparative study of the efficacy of olmesartan/amlodipine vs. perindopril/amlodipine in peripheral and central blood pressure parameters after missed dose in Type 2 diabetes[J]. *Am J Hypertens*, 2016, 29(9): 1055–1062. DOI: [10.1093/ajh/hpw033](https://doi.org/10.1093/ajh/hpw033).
 - 17 Sobngwi E, Mfeukeu-Kuate L, Kouam M, et al. Short-term effects of perindopril–amlodipine vs perindopril–indapamide on blood pressure control in sub-Saharan type 2 diabetic individuals newly diagnosed for hypertension: a double-blinded randomized controlled trial[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2019, 21(7): 1002–1008. DOI: [10.1111/jch.13557](https://doi.org/10.1111/jch.13557).
 - 18 Poulter NR, Dolan E, Gupta AK, et al. Efficacy and safety of incremental dosing of a new single-pill formulation of perindopril and amlodipine in the management of hypertension[J]. *Am J Cardiovasc Drug*, 2019, 19(3): 313–323. DOI: [10.1007/s40256-018-00314-4](https://doi.org/10.1007/s40256-018-00314-4).
 - 19 Ojji DB, Mayosi B, Francis V, et al. Comparison of dual therapies for lowering blood pressure in black Africans[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380: 2429–2439. DOI: [10.1056/NEJMoa1901113](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901113).
 - 20 魏品兰. 培哌普利氨氯地平 SPC 治疗老年高血压病对患者血压达标率的影响 [J]. *中国医药指南*, 2023, 21(12): 13–16. [Wei PL. Effect of perindopril amlodipine SPC on blood pressure standard rate in elderly patients with hypertension[J]. *Guide of China Medicine*, 2023, 21(12): 13–16.] DOI: [10.15912/j.cnki.gocm.2023.12.037](https://doi.org/10.15912/j.cnki.gocm.2023.12.037).
 - 21 刘超, 蒋建刚, 卢鹏云. 培哌普利氨氯地平片 (III) 复方制剂治疗原发性高血压的临床效果、依从性及经济性分析 [J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(24): 2565–2569. [Liu C, Jiang JG, Lu PY. Clinical effect, compliance and economic analysis of perindopril arginine

- and amlodipine besylate tablets (III) in the treatment of essential hypertension[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2020, 40(24): 2565–2569.] DOI: [10.13286/j.1001-5213.2020.24.13](https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2020.24.13).
- 22 Visco V, Finelli R, Pascale AV, et al. Larger blood pressure reduction by fixed-dose compared to free dose combination therapy of ACE inhibitor and calcium antagonist in hypertensive patients[J]. Transl Med, 2017, 16: 17–23. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28775965/>.
- 23 刘蔚 . 联合降压治疗选择自由联合还是单片复方制剂 ?[J]. 中华高血压杂志, 2019, 27(11): 1001–1004. [Liu W. Combined antihypertensive treatment should choose free combination or single-pill combination?[J]. Chinese Journal of Hypertension, 2019, 27(11): 1001–1004.] DOI: [10.16439/j.cnki.1673-7245.2019.11.001](https://doi.org/10.16439/j.cnki.1673-7245.2019.11.001).
- 24 Xie M, Tang T, Liang H. Efficacy of single-pill combination in uncontrolled essential hypertension: a systematic review and network Meta-analysis[J]. Clin Cardiol, 2023, 46(8): 886–898. DOI: [10.1002/clc.24082](https://doi.org/10.1002/clc.24082).
- 25 杜雯雯, 徐伟 . 基于药品采购数据库的医疗机构药品配备使用现状研究 : 以江苏省为例 [J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(6): 810–814. [Du WW, Xu W. Research on drug using situation in medical institutions based on drug procurement database in Jiangsu province[J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2022, 39(6): 810–814.] DOI: [10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.06.017](https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.06.017).
- 26 李孟林, 徐伟, 杜雯雯, 等 . 我国上市专利药品可获得性实证研究 [J]. 卫生经济研究, 2019, 36(12): 59–61. [Li ML, Xu W, Du WW, et al. Empirical study on the availability of patented drugs in China[J]. Health Economics Research, 2019, 36(12): 59–61.] DOI: [10.14055/j.cnki.33-1056/f.2019.12.016](https://doi.org/10.14055/j.cnki.33-1056/f.2019.12.016).

收稿日期: 2024 年 05 月 23 日 修回日期: 2024 年 10 月 24 日
 本文编辑: 沈静怡 杨 燕