

# 以硝苯地平为例探讨我国《药品差比价规则》的局限性

张庆红\*(滨州市中心医院,山东滨州 251700)

中图分类号 R95 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)20-1850-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.20.09

**摘要** 目的:探讨我国《药品差比价规则》(以下简称《规则》)存在的局限性。方法:以硝苯地平为例,通过比较硝苯地平片剂与硝苯地平控/缓释制剂疗效、不良反应、日治疗费用、生产工艺,粗略核算硝苯地平控释片生产成本,分析硝苯地平控释片未列入2012年版《国家基本药物目录》的可能原因,进而分析我国《规则》的局限性。结果与结论:改剂型药品虽然在某种程度上提高了治疗效果,减少了不良反应,让患者使用更方便,但价格成本核算不到位,药品差价过高,导致部分药品部分剂型价格“虚高”现象存在,限制和削弱了《规则》的积极作用。建议尽快将未作差比价系数规定的剂型、规格逐步进行补充和完善,尤其是控释剂、靶向制剂等。

**关键词** 硝苯地平;硝苯地平片;缓释片;控释片;药品差比价规则;局限性

## Exploration of the Limitations of Regulation of Medicine Price Difference in China: With Nifedipine as an Example

ZHANG Qing-hong(Binzhou Central Hospital, Shandong Binzhou 251700, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To explore the limitations of Regulation of Drug Price Difference (called Regulation for short) in China. METHODS: Taking nifedipine as an example, the cost of Nifedipine controlled release tablet was calculated roughly by comparing therapeutic efficacy, ADR, DDC and preparation technology between Nifedipine tablet and Nifedipine controlled-release tablets. The reasons that Nifedipine controlled-release tablets had not been included in National Essential Medicine List (2012 edition) were analyzed, and the limitation of regulation were also analyzed. RESULTS & CONCLUSIONS: The change of dosage form improve therapeutic efficacy to some extent, reduce adverse reactions and drugs are more convenient to patient; but the cost accounting is not in place and medicine difference is too high, which lead to false high prices of part of dosage form, inhibit and weaken the active effect of regulation. The dosage form and specification without price difference coefficient should be supplemented and improved regularly as soon as possible, especially controlled release preparation and targeting preparation.

**KEY WORDS** Nifedipine; Nifedipine tablets; Sustained release tablets; Controlled release tablets; Regulation of drug price difference; Limitation

2005年1月7日,国家发改委研究制定了《药品差比价规则(试行)》。其后,国家发改委根据实际情况进行调整和完善,并于2011年11月17日正式发布《药品差比价规则》(以下简称《规则》),并通知各地按照《规则》中的要求制订药品价格。《规则》是对同品种药品不同剂型、规格、包装数量等之间的差异在价格差别上作出的明确规定,并作为政府制定药品价格的重要准则。但《规则》还是存在着一定的局限性,并没有覆盖所有的剂型,如片剂与控/缓释制剂之间的比价关系,从而导致药品价格及日治疗费用存在较大的差异。笔者拟就这一问题,以硝苯地平为例,来探讨《规则》存在的局限性。

### 1 硝苯地平片剂与控/缓释制剂之间的差别与比较

硝苯地平是二氢吡啶类钙离子通道阻滞药,是目前公认的安全、有效的一线降压药物之一,还具有防治冠心病与心绞痛的作用,宜于长期服用。但硝苯地平片剂不足之处在于半衰期短( $t_{1/2}=3.4$  h),患者需每日多次服药,既不方便又易漏服。随着科学技术的发展,控/缓释制剂已成为新的发展方向,

相比普通制剂,其具有延长药物作用时间、方便用药、平稳血药浓度、减小毒副作用、提高疗效等方面的优势,故其在临床受到广泛欢迎。硝苯地平控/缓释制剂包括硝苯地平缓释片I、硝苯地平缓释片II和硝苯地平控释片,它们之间的区别主要在于延长的作用时间和规格等,详见表1。硝苯地平缓释片II与硝苯地平控释片虽药效持续时间相同,但二者仍有区别:缓释片II缓慢释放药物,随时间延长,释药速度减慢;控释片以等速定时定量释放药物,维持稳态血药浓度,保证血压平稳。

表1 硝苯地平不同剂型药效持续时间与规格

Tab 1 Effective duration and specification of different dosage forms of nifedipine

药品名称	药效持续时间,h	每片规格,mg
硝苯地平片	6~8	5,10
硝苯地平缓释片I	12	10,20
硝苯地平缓释片II	24	20
硝苯地平控释片	24	30

### 1.1 硝苯地平片剂与控/缓释制剂治疗高血压疗效的比较

\*主任药师。研究方向:医院药学。E-mail: zhangkmgk@163.com

目前,没有循证医学资料证明硝苯地平控/缓释制剂相比片剂在治疗高血压疗效方面具有显著的优越性。但有研究者<sup>[1]</sup>在2008年2月—2009年5月,针对所在医院收治的18~70岁的原发性高血压门诊患者120例,随机分为两组,一组采用硝苯地平片75~125 mg/d,分3次服用,辅以其他降压药;另一组采用硝苯地平缓释片30~120 mg/d,一次口服。两组患者治疗4周后观察疗效并进行统计学分析,作3年随访记录。两组患者疗效比较见表2。

表2 硝苯地平片组与硝苯地平缓释片组用药后患者疗效比较(例)

Tab 2 Comparison of therapeutic efficacies between Nifedipine tablets group and Nifedipine sustained release tablets group (case)

组别	显效	有效	无效	总有效率, %
硝苯地平片组	25	22	8	85.45
硝苯地平缓释片组	32	25	8	87.69

研究者通过此试验得出,硝苯地平缓释片组总有效率与硝苯地平片组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。可见,硝苯地平缓释片治疗高血压并非不可替代,疗效相比片剂没有显著提高。

另有研究者<sup>[2]</sup>将112例高血压患者随机分为控释片组和缓释片组,各61例。缓释片组服用硝苯地平缓释片10 mg,每日2次;控释片组服用硝苯地平控释片30 mg,每日1次。两组患者均治疗8周,8周后观察两组患者血压变化情况,比较总有效率并进行统计学分析。两组患者疗效比较见表3。

表3 硝苯地平控释片组与硝苯地平缓释片组用药后患者疗效比较(例)

Tab 3 Comparison of therapeutic efficacies between Nifedipine controlled release tablets and Nifedipine sustained release tablets group (case)

组别	显效	有效	无效	总有效率, %
硝苯地平控释片组	38	18	5	91.80
硝苯地平缓释片组	33	16	12	80.33

研究者通过此试验得出,硝苯地平控释片组总有效率与缓释片组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),硝苯地平控释片疗效优于缓释片。可见,硝苯地平控释片治疗高血压效果更佳。

### 1.2 硝苯地平片剂与控/缓释制剂不良反应的比较

硝苯地平片属于短效钙拮抗药,口服或舌下含服很快血浆浓度达到峰值,使全身小动脉迅速扩张而引起血压下降。正因为其有快速扩张血管的作用,因此部分患者会出现头痛、脸红等不良反应。同时,迅速扩张小血管会导致循环中的血容量减少,反射性引起交感神经兴奋,少数患者会出现心动过速、心悸等症状。另有部分患者在服用硝苯地平片后发现踝部有不同程度的水肿及皮肤瘙痒。大部分的心血管专家建议患有冠心病、心绞痛或心肌梗死的高血压患者,如要用钙拮抗药尽可能选择使用长效制剂,能够避免或减少因血药浓度波动引起心动过速、心悸等不良反应,利于长期服用。

### 1.3 硝苯地平片剂与控/缓释制剂日治疗费用的比较

笔者在国家发改委制定的《国家基本药物零售指导价格

表》和《统一定价药品最高零售价格表》中取标注“\*”号的为代表品,检索到硝苯地平片、硝苯地平缓释片和硝苯地平控释片的价格,同时计算出日治疗费用,详见表4。

表4 硝苯地平不同剂型日治疗费用比较

Tab 4 Comparison of DDC among different dosage forms of nifedipine

药品名称	规格	价格,元	日用量	日治疗费用,元
硝苯地平片	10 mg×100片	3.5	20 mg,tid	0.21
硝苯地平缓释片 I	10 mg×24片	8.2	20 mg,bid	1.77
硝苯地平缓释片 II	20 mg×30片	23.5	20 mg,bid	1.57
硝苯地平控释片	30 mg×6片	19.9	30 mg,qd	3.32

由表4可知,硝苯地平不同剂型之间日治疗费用之比为1:8.43:7.48:15.8,可见患者在选择用控/缓释制剂治疗高血压时,治疗费用约为使用普通片剂的7~16倍。基于控/缓释制剂在疗效和不良反应方面的优势,医师普遍建议患者日常使用硝苯地平控/缓释制剂控制血压,这就大大增加了患者的用药费用。

### 1.4 硝苯地平片剂与控/缓释制剂生产工艺的比较

据文献<sup>[3]</sup>报道,硝苯地平片的辅料包括玉米淀粉、糊精、糖粉、硬脂酸镁、羟甲基淀粉钠和吐温80;另据文献<sup>[4]</sup>报道,硝苯地平缓释片多是用羟丙甲基纤维素(HPMC)为骨架材料,用乙基纤维素(EC)、聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)调节药物释放速率,采用湿法制粒压片工艺制备,将主药与辅料分别过100目筛,然后称取处方量并按等量递增法混合均匀,用10% PVPP(乙醇:水=50:50, V:V)溶液作黏合剂制软材,16目筛制粒,60℃下干燥,整粒,加入0.2%的硬脂酸镁混匀,压片即得。而硝苯地平控释片制备中主要是采用渗透泵技术,制备药片时分为含药层和助推层。文献<sup>[5]</sup>中记载,含药层含硝苯地平固体分散体30 mg、聚氧乙烯(PEO)90 mg、PVPP 60 mg、醋酸纤维素30 mg;助推层含PEO 80 mg、氯化钠12 mg、HPMC 5 mg、PVPP 13 mg、硬脂酸镁少量、无水乙醇少量。可见,硝苯地平不同剂型之间,起疗效作用的成分都是硝苯地平,起控/缓释给药作用的主要差异在于使用的辅料不同。而目前,药物经济学在生产技术成本核算方面滞后,没有统一的核算方法。虽然硝苯地平控/缓释制剂在生产工艺和技术上较硝苯地平片剂复杂,但重点的差异还在辅料,辅料的作用才是主导作用。因此,在不考虑生产技术方法成本的情况下,其生产成本的差异主要是辅料成本的价格差异。

### 2 硝苯地平控释片生产成本的粗略核算

硝苯地平控/缓释制剂的制备方法有很多种,由于硝苯地平控释片生产原料用量最多,理论成本也最贵,笔者仅以上述提到的制备方法粗略核算一下硝苯地平控释片的原、辅料成本。笔者在慧聪制药工业网查询到硝苯地平原料药(山东三和源化工有限公司)1.00元/kg;HPMC(任丘市燕兴化工有限公司)32元/kg;EC(上海贝合化工有限公司)55元/kg;PVPP(杭州绿科科技开发有限公司)100元/kg;PEO(上海金锦乐实业有限公司)65元/kg;醋酸纤维素(深圳市万鑫化工有限公司)83元/kg;硬脂酸镁(石家庄星光塑料助剂厂)14元/kg;氯化钠8.5元/kg。经核算,硝苯地平控释片的原料成本价格为0.022 03元/片,而患者每日使用硝苯地平控释片的价格为3.32元/片,可

见销售价格为实际原、辅料生产价格的151倍。并且笔者查询的是小批量购买的价格,药厂大批量生产的实际购买价格还存在着一定的优惠额度。当然,笔者没有核算其他的社会成本。最终,面对如此高额的利润,生产企业自然都转向借新技术、新剂型提高产品定价。

### 3 硝苯地平控释片未列入2012年版《国家基本药物目录》的可能原因

硝苯地平控释片释药缓慢,血药浓度平稳,在延长作用时间、减少毒副反应方面较常释和缓释制剂有较大的优越性,比较适宜高血压患者长期用药。《国家基本药物目录·基层医疗卫生机构配备使用部分》(2009版)收录了硝苯地平片,2012年版《国家基本药物目录》在硝苯地平片的基础上又收录了其缓释片。硝苯地平控释片之所以没有列入基本药物目录,一方面可能是由于其必须整片服用,在临床应用中对剂量调节的灵活性降低,不便于调节个体化给药方案;另一方面可能主要还是由于其价格较片剂及缓释片昂贵。基本药物目录目前很少选用缓释制剂,没有控释制剂,主要是基于价格费用考虑的<sup>[9]</sup>。可见,对控释制剂制订合理的价格,确定合理的比价关系尤为重要。合理制订控释制剂的药品销售价格,有利于国家基本药物制度的推行,促进合理用药。

### 4 《规则》的局限性

#### 4.1 《规则》自身范围的局限性

《规则》对药品不同剂型、规格、包装等之间的合理差价或比价关系,作出明确规定,其主要目的是规范药品定价的行为,提高药品定价科学性和透明度<sup>[7]</sup>。但《规则》针对的对象是实行政府定价和政府指导价的药品,笔者查询2010年3月5日国家发改委发布的由政府定价的药品目录,得知目前实行政府定价和政府指导价的药品共有2452种,占药品品种总数约20%左右,也就是说另外的80%的品种在《规则》的管制之外。

#### 4.2 从硝苯地平看《规则》的局限性

《规则》的差价价附表中,“西药片剂剂型差价系数表”包括普通片(含素片、糖衣片、薄膜衣片、异形片、划痕片等)、咀嚼片、含片、肠溶片、分散片和泡腾片的差价关系,而对于缓释制剂、控释制剂等并未作出相应的规定。近年来,这部分

药品应用越来越广泛,但由于差价政策中没有涉及其与片剂间的比价关系,从而也导致药品不同剂型日治疗费用出现较大的差异。这部分药品的定价显然存在科学性不强、透明度不高的问题。当然,结合前述生产成本的核算,也可以看到硝苯地平控释片虽价格较普通片剂高,但尚不至于出现目前市场上药价高得过于离谱的情况,也未给民众造成较大的用药负担。

### 5 建议

综上所述,建议扩大政府定价的药品范围,同时加快差价系数规定的剂型的调整 and 补充。《规则》是目前我国规范药品定价行为的有效手段,自2005年推行之后对我国药品的价格有一定的约束力,取得部分成绩,但要尽快将未作差价系数规定的剂型、规格逐步进行补充和完善,尤其是控释制剂、靶向制剂等,这些新剂型是当前医疗工作中应用广泛的剂型,如若不加大力度规范其价格,在一定程度上会限制和削弱《规则》的积极作用。合理制定控释制剂的价格,避免药品因价格过高的问题落选基本药物目录,将有利于促进医疗卫生机构合理用药。

### 参考文献

- [1] 王桂兰.硝苯地平缓释片与硝苯地平片治疗高血压的疗效比较[J].亚太传统医药,2010,6(3):92.
- [2] 刘学鹏.硝苯地平缓释片与硝苯地平控释片治疗高血压的疗效比较[J].临床合理用药杂志,2010,3(18):18.
- [3] 孙炜新,朱文军,赵明.硝苯地平片的工艺改进[J].黑龙江医药,2003,16(5):458.
- [4] 唐东霞,陈洪轩,和平.硝苯地平缓释片的研究[J].中国现代药物应用,2007,1(4):21.
- [5] 宁美英,周越,陈国军,等.硝苯地平双层控释片的制备与体外释放[J].中国医院药学杂志,2010,30(23):1963.
- [6] 蒋宇利.国家基本药物目录之药品鉴宝 常释药物 vs 缓释药物[J].家庭医学,2009(12):24.
- [7] 朱明蕾,史录文.我国《药品差价规则(试行)》分析[J].中国药房,2009,20(28):2165.

(收稿日期:2012-05-05 修回日期:2013-03-09)

## “中华健康快车2013光明行”发车仪式在京举行

本刊讯 2013年4月23日,“中华健康快车2013光明行”发车仪式在北京西客站举行。第十届全国人大常委会副委员长、中国关心下一代工作委员会主任顾秀莲、国家卫生和计划生育委员会副主任马晓伟、中国铁路总公司副总经理胡亚东、中华健康快车基金会理事、来自20个国家驻华使领馆的大使和大使夫人以及2013年“上车服务医院”的医护人员和长期支持健康快车工作的捐款企业代表,约200人出席了发车仪式。

国家卫生和计划生育委员会副主任马晓伟在仪式致辞中充分肯定了健康快车工作取得的成绩,称赞健康快车项目是政府支持、民间组织、社会参与开展慈善活动的典范,是香港和内地各界携手支持卫生扶贫的榜样,希望社会各界继续关心贫困地区人民群众的健康,通过各种有效的服务方式支持国家扶贫项目,为基层民众的医疗卫生服务提供支持,提升基

层服务能力,为构建中国特色社会主义和谐社会共同努力。健康快车创会主席方黄吉雯在致辞中感谢医务工作者对健康快车工作的无私奉献,表示将一如既往支持健康快车项目。“大爱无国界”活动主持人乐爱妹女士在致辞中感谢各国驻华使馆和国际组织驻华机构以及各界爱心人士积极参与“大爱无国界”国际义卖活动、支持中国慈善事业,希望“健康快车新乡村行”将是一次爱心之旅、光明之旅,为白内障病人带来福音。原卫生部副部长黄洁夫为北京世纪坛医院上车医生代表授旗,医疗团队现场宣誓。

发车仪式结束后,领导、嘉宾和各国大使及夫人参观了第三列健康快车的手术车、宿营车、病房车,并慰问了医护人员。上午11时整,健康快车缓缓驶出站台,奔赴2013年第一站工作地点河南省新乡市,中华健康快车2013年的扶贫盲行动就此拉开序幕。