

缬沙坦/氨氯地平复方制剂与 ARB+CCB 联用治疗高血压的药物经济学比较

李海燕*, 胡宇千, 于智杰(天津市第四中心医院药剂科, 天津 300140)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)17-2398-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.17.22

摘要 目的:比较缬沙坦/氨氯地平复方制剂与血管紧张素 II 受体阻滞药(ARB)+钙通道阻滞药(CCB)联用治疗高血压的有效性和经济性。方法:检索 Medline、PubMed、Cochrane Library 等 3 个英文期刊数据库,以及中国知网、维普网、万方数据等 3 个中文期刊数据库,检索范围设定为“题目/摘要(Title/Abstract)”,检索词为“缬沙坦/氨氯地平(Valsartan/Amlodipine)”“高血压(Hypertension)”,检索时限均为建库起至 2018 年 5 月。运用 Markov 模型,基于中国 2017 年的药品价格与医疗费用,对纳入文献中缬沙坦/氨氯地平复方制剂组与 ARB+CCB 组患者的有效性和经济性进行对比分析。结果:从医疗卫生系统角度分析,缬沙坦/氨氯地平复方制剂组在 Markov 模型中非致死性心肌梗死和非致死性卒中状态的人均治疗成本低于 ARB+CCB 组。与 ARB+CCB 组比较,缬沙坦/氨氯地平复方制剂组患者治疗的增量效用是质量调整生命年(QALY)每增加 0.067 8 个单位所需的增量成本为 2 916.63 元,其增量成本-效果比为 42 988.44 元/QALY。结论:与 ARB+CCB 联用相比,缬沙坦/氨氯地平复方制剂治疗高血压可显著降低患者非致死性心肌梗死和非致死性卒中等不良事件的发生,且可为患者节省医疗费用,更具经济性。

关键词 缬沙坦/氨氯地平;血管紧张素 II 受体阻滞药;钙通道阻滞药;高血压;经济性

Comparison of Pharmacoeconomics of Valsartan/Amlodipine Compound Preparation and ARB+CCB in the Treatment of Hypertension

LI Haiyan, HU Yuqian, YU Zhijie(Dept. of Pharmacy, Tianjin Forth Central Hospital, Tianjin 300140, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare effectiveness and economical efficiency of valsartan/amlodipine compound preparation versus angiotensin receptor blockers (ARB)+calcium channel blockers (CCB) in the treatment of hypertension. METHODS: Retrieved from English databases as Medline, PubMed, Cochrane Library, and Chinese databases as CNKI, VIP, Wanfang database, retrieval range were “Title/Abstract”; retrieval terms were “Valsartan/Amlodipine” and “Hypertension”; retrieval time limit was from database establishment to May 2018. By Markov model, based on drug price and medical cost in 2017, the effectiveness and economical efficiency of valsartan/amlodipine compound preparation group in the included literatures were compared with that of ARB+CCB group. RESULTS: From the perspective of medical and health system, treatment cost per capita of nonfatal myocardial infarction and nonfatal stroke in Markov model of valsartan/amlodipine compound preparation group were lower than ARB+CCB group. Compared with ARB+CCB group, incremental utility of valsartan/amlodipine compound preparation

serotonin type 2A, 3A and 3B receptor and the serotonin transporter genes on paroxetine and fluvoxamine efficacy and adverse drug reactions in depressed Japanese patients [J]. *Neuropsychobiology*, 2006, 53(4): 186-195.

[12] CHOI MJ, KANG RH, HAM BJ, et al. Serotonin receptor 2A gene polymorphism (1438A/G) and short-term treatment response to citalopram[J]. *Neuropsychobiology*, 2005, 52(3): 155-162.

[13] JUSTINE MG, LEANNE MW, PETE RS, et al. Impact of the HTR3A gene with early life trauma on emotional brain networks and depressed mood[J]. *Depression and Anxiety*, 2010, 27(6): 752-759.

[14] YANG Z, SENEVIRATNE C, WANG S, et al. Serotonin

transporter and receptor genes significantly impact nicotine dependence through genetic interactions in both European American and African American smokers[J]. *Drug Alcohol Depend*, 2013, 129(3): 217-225.

[15] FRANCESCA D, MARY-ANNE E, QIAOPING Y, et al. HTR3B is associated with alcoholism with antisocial behavior and alpha EEG power: an intermediate phenotype for alcoholism and comorbid behaviors[J]. *Alcohol*, 2009, 43(1): 73-84.

[16] LASKY-SU JA, FARAONE SV, GLATT SJ, et al. Meta analysis of the association between two polymorphisms in the serotonin transporter gene and affective disorders[J]. *Genet*, 2005, 133(8): 110-115.

* 主管药师。研究方向:药物经济学。电话:022-26249407。
E-mail:meiwanmeiliao@163.com

(收稿日期:2018-03-19 修回日期:2018-07-22)

(编辑:邹丽娟)

group was the incremental cost was 2 916.63 yuan for quality adjusted life year (QALY) increasing each 0.067 8 units. The incremental cost-effectiveness ratio was 42 988.44 yuan/QALY. CONCLUSIONS: Compared with ARB+CCB, valsartan/amlodipine compound preparation for hypertension can significantly reduce the occurrence of adverse events such as nonfatal myocardial infarction and nonfatal stroke, and save the medical expenses for the patients. It is more economical.

KEYWORDS Valsartan/amlodipine; Angiotensin II receptor blocker; Calcium channel blocker; Hypertension; Economical efficiency

高血压被认为是心血管疾病最重要的危险因素之一,对心血管疾病的患病率和病死率有重大影响^[1]。据报道,2005年全球高血压患病率约为26%,预计到2025年将增加到29%^[2]。血压降低可有效预防心肌梗死、心力衰竭等并发症的发生以及中风和肾功能损伤^[3-5]。然而,尽管抗高血压药物治疗取得了巨大进步,但血压控制率仍然很低。除了血压控制率低之外,低依从性和缺乏持续性也是患者血压控制不理想两个主要原因^[6-7]。治疗方案的复杂性被认为是导致患者低依从性和缺乏持久性的主要原因。大多数高血压患者需要联合用药来达到降压的目标。2015年,中国高血压防治指南亦指出:根据基线血压水平以及有无并发症等因素,高血压患者在起始治疗时就可采用低剂量的单一药物或两种药物联合治疗^[8]。联合用药虽然可以达到降压的目的,但也意味着低效率和潜在的高成本^[9]。而另一种降压手段则是使用抗高血压的复方制剂,即将两种药物合成一种片剂或胶囊。有研究显示,与治疗慢性疾病患者或高血压患者的药物自由联合相比,相同抗高血压药物的复方制剂可明显提高患者的依从性并降低医疗成本^[10]。但是,有关抗高血压药物复方制剂的药物经济学分析数据很少。缬沙坦/氨氯地平片是全球第一个血管紧张素II受体阻滞药(ARB)+钙通道阻滞药(CCB)类的复方制剂,其中缬沙坦和氨氯地平均为临床一线抗高血压药^[11]。缬沙坦是非肽类血管紧张素II受体(AT)拮抗药,对AT1具有高度选择性,可直接作用于AT1发挥抗高血压作用。氨氯地平可直接作用于血管平滑肌,通过扩张血管、增加冠脉血流量来达到降压的目的,此外,氨氯地平的半衰期相对较长,能够有效避免血压快速下降导致的血压大幅波动。研究表明,缬沙坦与氨氯地平联合降压,不仅能有效地控制血压,还可以全面地保护靶器官,从而更有效地预防心脑血管并发症^[12-13]。然而,缬沙坦/氨氯地平复方制剂与抗高血压药联用相比治疗高血压时是否更具有经济优势,则并没有相关报道。

为了更好地指导临床实践,明确其获益与风险,为临床治疗和决策者提供循证依据,本文运用药物经济学研究方法对缬沙坦/氨氯地平复方制剂与抗高血压药联用相比治疗高血压的药物经济性进行分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 检索策略

检索Medline、PubMed、Cochrane Library等3个英文期刊数据库,以及中国知网、维普网、万方数据等3个中

文期刊数据库,检索范围设定为“题目/摘要(Title/Abstract)”,检索词为“缬沙坦/氨氯地平(Valsartan/Amlodipine)”“高血压(Hypertension)”,检索时限均为建库至2018年5月。共检索出中英文文献47篇。去重后,阅读文献标题和摘要进行初筛,初筛得到8篇文献。进一步获取全文进行复筛,去除心血管不良事件发生率报道不全的文献,最终选择涵盖所有年龄段、样本量较大,且最贴近实际用药情况的1篇文献^[14],作为本研究临床效果的数据来源。

1.2 纳入文献

纳入文献的临床数据来源于台湾的一项关于临床效果和医疗费用的回顾性数据分析。研究人群来自台湾国家健康保险研究数据库(NHIRD)中的门、急诊及住院的高血压患者,年龄在18岁及以上,患者随机分为2组,分别为缬沙坦/氨氯地平复方制剂组,该组均为接受缬沙坦/氨氯地平复方制剂治疗的患者;ARB+CCB组,该组均为接受ARB+CCB类药物随机联用治疗的患者。缬沙坦/氨氯地平复方制剂组患者有3 301例,ARB+CCB组患者有13 204例,两组分别服用药物15个月,缬沙坦/氨氯地平复方制剂的给药剂量为80 mg/5 mg,每日1次。在服药6个月对两组患者进行12个月的数据跟踪随访。对该研究患者的基线数据进行统计分析,连续变量使用 t 检验,分类变量使用 χ^2 检验。患者的基线数据分析结果见表1。

1.3 Markov模型构建

Markov模型的基本原理是根据疾病的自然发展,按对健康的影响程度将所研究的疾病划分为不同的状态。模拟时间进程使疾病按照一定的概率相互转换模拟,再结合每个状态的资源成本和健康状态,进而经过多次循环,得出推算的结果。

根据高血压自然病程的转归并参考国外公开发表的相关研究文献结合状态间转移概率的可获得性^[15-16],本研究将高血压患者接受治疗设置了以下5个状态:高血压无事件、非致死性心肌梗死、非致死性卒中、非自然死亡和自然死亡。同一个患者这5个状态不可能在一个时期同时存在,符合Markov模型状态设置原则。在Markov模型状态转换过程中,时间处理单位为固定长度,一个时间处理单位为“一个循环(Cycle)”,因高血压为慢性疾病,相关心血管事件需经历多年才能出现,故本研究设置的Markov循环周期为1年。研究选取的患者进入模型时均处于“高血压无事件”状态,模拟时间为20年,Markov模型见图1。

表1 患者的基线数据分析结果

Tab 1 Baseline data analysis of patients

指标	ARB+CCB组 (n=13 204)	缬沙坦/氨氯地平复方 制剂组(n=3 301)	P
年龄($\bar{x}\pm s$),岁	60.37±13.09	60.30±12.53	0.767
男性,n(占比,%)	6 861(51.96)	1 724(52.23)	0.785
服药时间($\bar{x}\pm s$),个月	15.27±4.11	15.23±3.93	0.627
相关并发症,n(占比,%)			
冠心病	2 280(17.27)	590(17.87)	0.411
周围性血管疾病	132(1.00)	38(1.15)	0.441
充血性心力衰竭	81(0.61)	24(0.73)	0.463
血脂异常	4 478(33.91)	1 097(33.23)	0.459
糖尿病	4 434(33.58)	1 101(33.35)	0.805
肥胖	104(0.79)	24(0.73)	0.723
慢性肾病	428(3.24)	117(3.54)	0.384
就诊前合并用药,n(占比,%)			
血管紧张素转化酶抑制剂单用	3 381(25.61)	550(16.66)	<0.001
血管紧张素转化酶抑制剂联合	285(2.16)	249(7.54)	<0.001
ARB	4 034(30.55)	605(18.33)	<0.001
β 受体阻滞药	5 209(39.45)	1 331(40.32)	0.360
CCB	9 307(70.49)	2 146(65.01)	<0.001
利尿药	2 781(21.06)	580(17.57)	<0.001
其他抗高血压药	1 213(9.19)	321(9.72)	0.341
降糖药	3 985(30.18)	1 037(31.42)	0.168

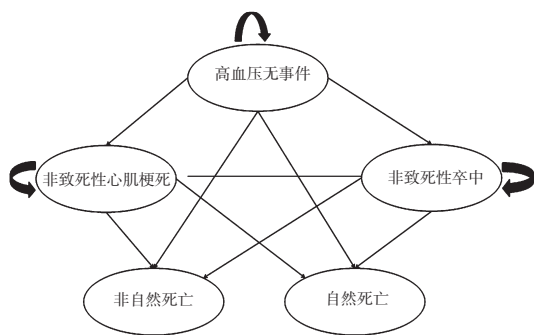


图1 Markov模型
Fig 1 Markov model

1.4 成本数据来源

本研究从医疗卫生角度对成本进行分析。成本包括直接医疗成本、间接医疗成本和隐性成本,因间接成本与隐性成本难以衡量,故本研究主要考虑直接成本,即药品成本和住院治疗成本。

1.4.1 药品成本 选择2017年我国市场常见的几种ARB、CCB类药物和缬沙坦/氨氯地平片作为研究药品,查询北京、天津等市发改委网站公示的2017年药品价格,取价格最高药品的中位数作为药品成本。由此得出,缬沙坦/氨氯地平复方制剂价格为49.77元/盒,ARB+CCB药品价格为34.23元/盒。研究药品的具体信息见表2。

1.4.2 治疗成本 Markov模型费用参数包括:高血压及其并发症稳定期的直接医疗费用(药物治疗费用)、急性期住院费用及随访费用。由于临床上发生急性心肌梗死与急性卒中事件后第1年和1年后的治疗成本有较大差异,故在文献检索中分别检索了急性心肌梗死与急性卒中事件第1年和1年后的治疗成本,并在模型中进行

表2 研究药品的具体信息

Tab 2 Specific information of included drugs in the studies

药品名称	生产企业	规格	价格,元/盒	批准文号
氯沙坦钾片	扬子江药业集团	50 mg×7片	27.02	国药准字H20080371
厄贝沙坦片	江苏恒瑞医药股份有限公司	0.15 g×7片	7	国药准字H20000513
替米沙坦片	江苏万邦生化医药股份有限公司	40 mg×16片	13.6	国药准字H20050715
苯磺酸氨氯地平片	施慧达药业集团	5 mg×14片	41.44	国药准字H20123151
苯磺酸氨氯地平胶囊	丽珠集团丽珠制药厂	5 mg×7粒	7.92	国药准字H20030289
缬沙坦/氨氯地平片	瑞士诺华制药有限公司	缬沙坦80 mg/氨氯地5 mg×7片	49.77	国药准字H20100734

相关设置。高血压无事件的状态成本直接来源于相关临床试验。非自然死亡、非致死性心肌梗死和非致死性卒中的状态成本均来源于文献^[15-17],并根据国内生产总值平减指数(Gross domestic product deflator index, GDPD),以当年国内生产总值(Gross domestic product, GDP)和2017年的GDP为参考,对文献中数据进行价值换算,得到各状态年治疗费用赋值,见表3。

表3 各状态年治疗费用赋值情况(元)

Tab 3 Medical cost information of each state year(yuan)

项目	赋值
稳定期年治疗费用	
非致死性心肌梗死	13 000.00
非致死性卒中	12 340.02
急性期住院费用	
非致死性心肌梗死	46 276.71
非致死性卒中	22 322.96
致死性心肌梗死	6 766.73
致死性卒中	13 935.33
非自然死亡	10 351.03
各状态年费用	
非致死性心肌梗死急性期(非致死性心肌梗死后第1年)	59 276.71
非致死性心肌梗死稳定期(非致死性心肌梗死1年后)	13 000.00
非致死性卒中急性期(非致死性卒中后第1年)	34 662.98
非致死性卒中稳定期(非致死性卒中1年后)	12 340.02
非自然死亡	10 351.03

1.4.3 效用 质量调整生命年(QALYs)是一种将人的生命时值和生命质量结合起来综合评价健康效用的一种方法,其是药物经济学中效用的评价指标。按Markov模型,可通过健康效用值和生存年限计算出QALYs。健康效用值表示个体对不同健康状态的喜好程度,是个体在不确定的情况下作出的优先选择,体现个体某种健康状况的倾向。健康效用值通常用0~1的数值表示,1代表完全健康,0代表死亡。本文中健康效用值参数主要来源于文献^[15-18],死亡、高血压无事件状态、非致死性心肌梗死状态、非致死性卒中状态的健康效用值分别为0、0.98、0.87、0.77。

1.5 敏感性分析

为考察所构建Markov模型的稳定性,结合本研究基线资料特征分别对ARB与CCB类自由联合用药的药

品次均成本、贴现率、高血压无事件、卒中和心肌梗死的状态成本及其健康效用值进行一维敏感性分析。两个事件状态的成本采用基线值同时升高或降低25%作为敏感性分析范围,健康效用值的变化范围采用基线值同时升高或降低10%作为敏感性分析范围,资源消耗和健康效果均采用5%的贴现率,考察单因素对模型构建的影响。

1.6 成本-效用分析

成本-效用分析是药物经济学的评价方法之一。增量成本-效果比(ICER)用于多种治疗方案分析时,与成本最低方案相比,每增加一个单位的效果所增加的成本。ICER越低,表明增加1个单位效果所追加的费用越低。

2 结果

2.1 患者药品成本与不良心血管事件发生率

两组患者药品成本与不良心血管事件发生率见表4。

表4 两组患者药品成本与不良心血管事件发生率

Tab 4 Drug cost and the incidence of adverse cardiovascular events in 2 groups of patients

项目	ARB+CCB组	缬沙坦/氨氯地平复方制剂组
单日费用,元	4.87	7.11
年均费用,元	2 142.55	2 595.15
高血压状态发生率,%	91.70	90.78
心肌梗死转化率,%	0.58	0.92
卒中转化率,%	5.97	6.54
自然死亡转化率,%	1.31	1.31
非自然死亡概率,%	0.45	0.45

2.2 成本分析

缬沙坦/氨氯地平复方制剂组患者在Markov模型中非致死性心肌梗死和非致死性卒中和死亡状态的人均治疗成本均低于ARB+CCB组。与ARB+CCB组比较,缬沙坦/氨氯地平复方制剂组每年患者的人均增量成本为418.52元。两组患者的人均年成本结果见表5。

表5 两组患者的人均年成本结果(元)

Tab 5 Annual cost per capita of patients in 2 groups (yuan)

项目	ARB+CCB组	缬沙坦/氨氯地平复方制剂组
药品成本	1 777.55	2 595.15
非致死性心肌梗死急性期住院成本	425.74	268.40
非致死性卒中稳定期成本	807.03	736.69
非致死性心肌梗死稳定期成本	119.60	75.40
非致死性卒中急性期住院成本	1 459.92	1 332.68
非自然死亡成本	46.57	46.57
总成本	4 636.43	5 054.95
增量成本		418.52

2.3 成本-效用分析

利用Markov模拟,对缬沙坦/氨氯地平复方制剂组和ARB+CCB组进行队列模拟。与ARB+CCB组比较,缬沙坦/氨氯地平复方制剂组患者治疗的增量效用是QALY值每增加0.067 8个单位所需的增量成本是2 916.63元,ICER为42 988.44元/QALY。在增量分析中,国内还没有关于ICER价值的统一标准,根据世界卫生组织

(WHO)宏观经济学和中国药物经济学评价指南(2011版)建议的意愿支付界值进行判断^[19]:ICER<均GDP,增加成本完全值得;人均GDP<ICER<3倍人均GDP,增加的成本可以接受;ICER>3倍人均GDP,增加成本不值得。以2017年我国人均GDP为标准,缬沙坦/氨氯地平复方制剂组的ICER远低于1倍人均GDP,表明其增加的成本完全值得。长期Markov模型的成本-效用分析结果见表6。

表6 长期Markov模型的成本-效用分析结果

Tab 6 Cost-utility analysis of long-term Markov model

组别	成本,元	增量成本,元	效用,QALYs	增量效用,QALYs	ICER,元/QALY
ARB+CCB组	30 985.07		10.307 7		
缬沙坦/氨氯地平复方制剂组	33 901.70	2 916.63	10.375 6	0.067 8	42 988.44

2.4 敏感性分析

敏感性分析的龙卷风图见图2。

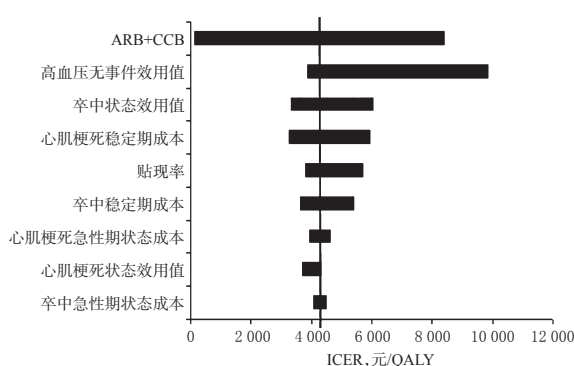


图2 敏感性分析的龙卷风图

Fig 2 Tornado chart of sensitivity analysis

由图2可知,对模型影响最大的变量是ARB与CCB类自由联合用药的药品次均成本,其次是高血压无事件状态的效用值及卒中状态的效用值,而心肌梗死状态的效用值及心肌梗死和卒中状态的成本对模型影响最小。

3 讨论

缬沙坦/氨氯地平复方制剂采用小剂量合并用药作为抗高血压的一线治疗方案,可增强疗效、改善患者依从性,减少器官损伤和不良反应。此两种复方组合是一种合理的配伍,可提高疗效,降低药品不良反应发生率。目前,药物治疗是控制原发性高血压最有效的治疗方法,但我国高血压患者服药率仅为24.8%,血压控制在正常范围者只有5.8%^[20]。而患者服药依从性的好坏直接影响高血压药物治疗的效果^[21]。目前70%~80%的老年人患有心脏病、高血压或糖尿病等慢性病,其中35%的老年人同时患有两种或两种以上的慢性疾病^[22],需要长期治疗,若为中重度高血压,需服用的抗高血压药物可能就有2~3种以上。其用药种类、剂量和次数过于复杂,加之老年人,年龄大,记忆力差,经常出现多服、漏服或误服的现象。固定剂量的缬沙坦/氨氯地平片复方制剂既能减轻患者的经济压力,又能减轻其心理负担,减少每天服药次数,减少漏服概率,增加长期用药可

能性,值得老年高血压患者临床参考应用。

在与ARB+CCB药物自由联合对比的经济性分析中,本文建立了长期Markov模型来反映缬沙坦/氨氯地平复方制剂在降低非致死性心肌梗死和非致死性卒中等不良事件的发生所带来的长期获益,决策分析模型模拟的个体化治疗方案虽然不能直接应用于临床实践,但能够为临床试验研究者筛选较优的、成本-效果好的临床试验设计方案,进而在未来的临床试验中进行检验。本研究结果显示,缬沙坦/氨氯地平复方制剂组可在降低非致死性心肌梗死和非致死性卒中等不良事件方面给患者带来更高的临床获益,并节约患者的医疗费用。而成本-效用分析显示,与ARB+CCB组比较,缬沙坦/氨氯地平复方制剂组的ICER为42 988.44元/QALY,其明显低于传统的成本-效用分析阈值[包括英国国家卫生与临床优化研究所(NICE)应用的20 000~30 000英镑,WHO提出的3倍人均GDP]。因此二者更具成本-效用,增加的成本完全值得。临床试验还显示,治疗时缬沙坦/氨氯地平复方制剂组患者的依从性明显高于ARB+CCB组,因无法直接体现为医疗费用的变化,该获益未能在本分析中体现。如将上述因素纳入分析,缬沙坦/氨氯地平复方制剂的治疗或将进一步节约治疗成本,其经济性优势也将更加显著。另外,目前研究角度是医疗卫生服务,而决策必须考虑社会学影响,笔者后期将从社会视角进行成本-效果分析,并增加考虑直接非医疗的间接成本以及无形成本等。

参考文献

[1] ROTH GA, JOHNSON C, ABAJOBIR A, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(1):1-25.

[2] BEANEY T, SCHUTTE AE, 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] XIE X, ATKINS E, LV J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet*, 2016, 387(10017):435-443.

[4] YING A, ARIMA H, CZERNICHOW S, et al. Effects of blood pressure lowering on cardiovascular risk according to baseline body-mass index: a meta-analysis of randomised trials[J]. *Lancet*, 2015, 385(9971):867-874.

[5] JOSEPH P, LONN E, BOSCH J, et al. Long-term effects of statins, blood pressure-lowering, and both on erectile function in persons at intermediate risk for cardiovascular disease: a substudy of the heart outcomes prevention evaluation-3 (hope-3) randomized controlled trial [J]. *Can J Cardiol*, 2018, 34(1):38-44.

[6] HEDEGAARD U, KJELDSEN LJ, POTTEGÅRD A, et al. Compliance in the treatment of hypertension: a need for

action [J]. *Am J Med*, 2015, 128(12):1351-1361.

[7] MALO S, AGUILAR-PALACIO I, FEJA C, et al. Different approaches to the assessment of adherence and persistence with cardiovascular-disease preventive medications [J]. *Curr Med Res Opin*, 2017, 33(7):1329-1336.

[8] 中国高血压防治指南修订委员会.中国高血压防治指南:2015[J].中国医学前沿杂志(电子版),2015,6(7):22-64.

[9] MOTOZATO K, MIURA S, SHIGA Y, et al. Efficacy and safety of two single-pill fixed-dose combinations of angiotensin II receptor blockers/calcium channel blockers in hypertensive patients (examiner study) [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2016, 38(1):45-50.

[10] SHERRILL B, HALPERN M, KHAN S, et al. Single-pill vs free-equivalent combination therapies for hypertension: a meta-analysis of health care costs and adherence [J]. *J Clin Hypertens(Greenwich)*, 2011, 13(12):898-909.

[11] 王磊,魏新伟,于芳.不同降压药物联合治疗对老年高血压患者血压变异性的影响[J].天津医药,2016,44(1):105-109.

[12] SILVA PM. Efficacy of fixed-dose combination therapy in the treatment of patients with hypertension[J]. *Clin Drug Investig*, 2010, 30(9):625-641.

[13] WEILIANG Z, YONGBIN S, JIANGTAO X. Effectiveness and safety of valsartan/amlodipine in hypertensive patients with stroke[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2017, 96(26):e7172.

[14] TUNG YC, LIN YS, WU LS, et al. Clinical outcomes and healthcare costs in hypertensive patients treated with a fixed-dose combination of amlodipine/valsartan [J]. *J Clin Hypertens(Greenwich)*, 2015, 17(1):51-58.

[15] 桑海强.应用Markov模型对高血压病两种初始联合治疗方案治疗效果的药物经济学评价[D].长沙:中南大学,2010.

[16] 陈涛.高血压前期疾病负担及药物治疗的成本效果分析[D].北京:北京协和医学院,2012.

[17] XIE X, HE T, KANG J, et al. Cost-effectiveness analysis of intensive hypertension control in China[J]. *Prev Med*, 2018.DOI:10.1016/j.ypmed.2018.02.033.

[18] GARCÍA AJ, DIVISÓN JA, GARCÍA-AGUA N, et al. Cost-effectiveness analysis of fixed dose antihypertensive drugs[J]. *Semergen*, 2013, 39(2):77-84.

[19] 刘国恩,胡善联,吴久鸿.中国药物经济学评价指南:2011版[J].中国药物经济学,2011(3):6-48.

[20] 肖惠敏,姜小鹰.高血压病人治疗依从性与社会支持的调查分析[J].中华护理杂志,2003,38(12):969-970.

[21] 童海宁,张竞超.社区高血压患者用药依从性及影响因素研究[J].中国药房,2015,26(11):1571-1573.

[22] GOERES LM, WILLIAMS CD, ECKSTROM E, et al. Pharmacotherapy for hypertension in older adults: a systematic review[J]. *Drugs Aging*, 2014, 31(12):897-910.

(收稿日期:2018-05-24 修回日期:2018-07-24)

(编辑:邹丽娟)