

# 三合一降血壓藥的療效和安全

秀傳紀念醫院藥劑科藥師 黃美榕

秀傳紀念醫院醫師 汪忠炫

## 摘要

高血壓是增加心血管及腦血管疾病發病率和死亡率的危險因素。高血壓致病機轉很多，多數病人需同時服用2-3種不同機轉的降血壓錠劑；但病人常因服用的藥物顆數多又複雜，導致服藥遵囑性低，造成血壓控制不佳。本研究目標主探討新藥『三合一』固定劑量組合劑型 Sevikar HCT (olmesartan 20 mg, amlodipine 5 mg, and hydrochlorothiazide 12.5 mg, fixed-dose combination)，對治療高血壓的療效及安全性評估。以回溯性方法收集2012年7月至2013年2月間，103位已服降壓藥仍控制不佳的病人改用單錠 Sevikar HCT 治療，追蹤第4週、第8週、第12週的血壓變化，將所收集資料以 SPSS 17進行資料分析。103位高血壓病人基本特徵：平均年齡 $65.4 \pm 13.3$ 歲，平均收縮/舒張血壓 $164.1 \pm 20.1/90.6 \pm 16.3$  mmHg。103位病人併有第2型糖尿病有55人 (53.9%) 為最多，併有高血脂有44人 (42.7%) 次之。病人服用 (二藥合一) 單錠複方加單錠單方藥有32人 (31.1%)，(二藥合一)單錠複方藥有26人 (25.2%)，三種單錠單方藥有25人 (24.3%)。病人改 Sevikar HCT 治療後第4週、第8週、第12週平均降收縮壓分別為 ( 16 vs 16 vs 17 mmHg,  $P < 0.005$ )；降舒張壓分別為 ( 8 vs 9 vs 9 mmHg,  $P < 0.005$ )。副作用主要是下肢水腫3人 (2.91%)，胃腸功能障礙3人 (2.91%)。當發現有難控制的血壓及藥物遵醫囑性或服藥順從性不佳的病人，新藥固定劑量組合的『三合一』藥提供另一降血壓藥物選項。

關鍵字：blood pressure、anti-hypertension therapy、fixed-dose combination therapy、single pill combination、triple therapy

## 壹、前言

根據衛生福利部公布台灣地區2012年國人十大死亡主要原因統計資料顯示<sup>1</sup>，心臟疾病 (高血壓性疾病除外)、腦血管疾病、糖尿病、高血壓性疾病及腎臟病變等疾病，分

別是國內第二、第三、第五、第八及第十大死因，這些疾病均與罹患高血壓有關。根據行政院衛生署國民健康局 (2011) 於2007年調查顯示，20歲以上的國人當中，高血壓盛行率達27.7%，並且有上升的趨勢。依健保

局統計，2012年慢性病「三高」用藥在排行榜中佔了6項，其中有3項降血壓藥，2項高血脂，1項高血糖。排行中第4及第13，15名皆為高血壓用藥（分別是 Amlodipine, Valsartan, Amlodipine + Valsartan）<sup>2</sup>。

根據2010台灣高血壓治療指引 (Taiwan HTN guideline) 指出<sup>3</sup>，每個人一生中罹患高血壓的機會為90%。高血壓致病機轉很多，許多高血壓病人需同時服用2-3種不同機轉的降血壓錠劑；但病人常因服用的藥物顆數多又複雜，導致服藥遵囑性低。指引建議使用 single pill combination (固定劑量組合)，因為它們具有成本效益及提高服藥配合度。近期的研究顯示，對於兩種藥合併治療失敗的病人，Aliskiren、Amlodipine 和 Hydrochlorothiazide (HCTZ) 三藥合併及 Olmesartan、Amlodipine、HCTZ 三合一療法可安全<sup>4,5</sup>、有效地降低血壓。根據 JNC7、2007 European Society of Hypertension (ESH) guideline、2010 Taiwan HTN guideline 和 2011NICE guideline 皆建議 angiotensin receptor blocker (ARB) + calcium channel blocker (CCB) + Diuretics 為理想組合<sup>6</sup>，且當病人服用任兩種高血壓藥物仍無法達治療目標時，需要使用 ARB + CCB + Diuretics 合併治療。由國外大型臨床試驗研究指出，Single pill combination 可以增加病人服藥順從性達29%<sup>7</sup>；高血壓藥物服藥順從性增加可以改善心血管疾病危險因子達37%<sup>8</sup>。由2010年台灣高血壓治療指引：只有約30%的高血壓病人可以單一的藥物控制，約40%的病人需要兩種藥物，剩下的30%的病人需要3個或更多的藥物。由2010年台灣健保資料庫統計結果指出，有39.9%高血壓病人使用一種治療藥物，有37.7%高血壓病人使用二種，有22.4%高血壓病人使用三種以上高血壓藥

物治療。

Sevikar HCT 在2010年7月獲得美國食品及藥物管理局 (FDA) 核准治療高血壓之三合一新藥<sup>9</sup>，2012年4月臺灣健保核准通過，適應症為治療高血壓，適用於以 Olmesartan，Amlodipine，HCTZ 其中兩種成分合併治療，仍無法有效控制血壓的高血壓病人。三合一新藥 Sevikar HCT 於2012年7月在本院開始使用，追蹤病人因血壓控制不佳，改服用 Sevikar HCT 治療4週後發現病人血壓與未改藥前有明顯下降趨勢，持續追蹤病人第8週、第12週的血壓值變化，以探討三合一單錠複方藥對高血壓治療的療效。

## 貳、研究對象與方法

本研究目標主探討三合一新藥 Sevikar HCT (成分組成：olmesartan medoxomil (OM)20 mg, amlodipine (AML)5 mg, hydrochlorothiazide (HTCZ) 12.5 mg, fixed-dose combination) 在治療高血壓病人療效及安全。採用回溯性評估方法，並送審醫院人體試驗委員會同意。收集從2012年7月至2013年2月間門診病人有使用降血壓藥，但收縮壓仍大於130 mmHg。排除心臟疾病用藥，改用單錠 Sevikar HCT 治療後無再合併單方或複方藥。高血壓屬於慢性疾病一種，必須長期服藥控制，有多數病人因疾病控制穩定持有慢性處方箋。若病人只回醫院或到社區健保藥局領慢性處方藥，則無病人的血壓紀錄，因此設定這些病人改用 Sevikar HCT 前一定有量血壓，改用 Sevikar HCT 治療後在第4週、第8週、第12週至少有量一次以上的血壓值才納入研究，結果共得103位合適病人。追蹤4週至12週這些病人的血壓值變化及副作用，將所收集資料以 SPSS 17進行資料分析，P 值 < 0.05具有統計上意義。

## 參、結果

病人基本特徵：男性54位 (52.4%)，女性49位 (47.6%)，平均年齡 $65.4 \pm 13.3$ 歲。年齡  $\geq 75$ 歲有34人 (33%)，年齡  $\geq 65$ 歲有32人 (31%)，年齡  $< 65$ 歲有37人 (35.9%)。103位高血壓病人併一種慢性疾病 (高血脂症或心血管疾病或糖尿病或腎病)最多有48人 (46.6%)，併二種慢性疾病39人 (37.8%)。除高血壓外併慢性疾病的種類以第2型糖尿病55人 (53.9%) 為最多，併高血脂症有44人 (42.7%) 次之，併心血管疾病36人 (34.9%)，併腎功能不全有15人 (14.5%)。103位病人改 Sevikar HCT 治療前平均收縮血壓 $164.1 \pm 20.1$  mmHg，平均舒張血壓 $90.6 \pm 16.3$  mmHg，顯示病人族群屬於中 高血壓 (160-179 mmHg)。病人服用一種單錠單方藥有8人，二種單錠單方藥併用有6人，三種單錠單方藥併用有25人 (24.3%)。服用單錠複方 (二藥合一) 藥物有26人 (25.2%)，單錠複方 (二藥合一) 加單錠單方藥有32人 (31.1%)。結果指出這族群病人以服用2-3種不同機轉的降血壓藥錠為主 (表一)。

高血壓屬於慢性疾病一種，必須長期服藥控制，研究中103位高血壓病人併一種以上慢性疾病有87人佔84.4%。新藥 Sevikar HCT 在開始使用4週後發現有47位病人血壓有明顯下降趨勢，平均收縮/舒張血壓的變化分別為 ( $166.8/92.8$  mmHg 降至  $150.9/84.3$  mmHg，下降 $15.9/8.4$  mmHg， $P = 0.001/0.026$ )。追蹤改使用單錠 Sevikar HCT 治療8週後，有73位病人量血壓，收縮血壓的變化 ( $165.8$ 降 $149.4$ ，下降 $16.4$  mmHg， $P = 0.000$ )；舒張血壓的變化 ( $91.0$ 降 $82.3$ ，下降 $8.7$  mmHg， $P = 0.001$ )。治療12週，有60位病人其收縮壓前後分別為 $164.9$  mmHg； $147.7$  mmHg (下降 $17.2$  mmHg， $P = 0.000$ )；

表一 103位高血壓病人基本資料

年齡(歲)	65.4±13.3
Age group	no %
< 65 y	37(35.9)
≥ 65 y	32(31)
≥ 75 y	34(33)
性別	
男	54(52.4)
女	49(47.6)
罹患慢性疾病數	
單一罹患高血壓	16(15.5)
高血壓合併一種	48(46.6)
高血壓合併二種	39(37.8)
高血壓合併慢性疾病的種類	
第2型糖尿病	55(53.9)
高血脂症	44(42.7)
心血管疾病	36(34.9)
腎功能不全	15(14.5)
改 Sevikar HCT 前藥物治療種類	
一種單錠單方藥 <sup>§</sup>	8(7.8)
二種單錠單方藥併用	6(5.8)
三種單錠單方藥併用	25(24.3)
二藥合一 (單錠複方) <sup>§</sup> + 單錠單方	32(31.1)
二藥合一 (單錠複方)	26(25.2)
不知用藥	6(5.8)
改藥前基本血壓 (mmHg)	
收縮血壓	164.1±20.1
舒張血壓	90.6±16.3

單錠單方藥<sup>§</sup>：Calcium channel blocker(CCB)、Angiotensin receptor blocker (ARB)、Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEI)、Diuretic、Beta-blockers (BBs)。

二藥合一單錠複方藥<sup>§</sup>：Co-Diovan (Valsartan 80 mg+Hydrochlorothiazide 12.5 mg)、Micardis (Telmisartan 40 mg+Hydrochlorothiazide 12.5 mg)、Sevikar (Olmesartan 20 mg+Amlodipine besylate 5 mg)、Amtrel (Benazepril HCl 10 mg+Amlodipine besylate 5 mg)、Exforge (Valsartan 80 mg+Amlodipine besylate 5 mg)。

舒張壓前後分別為 $90.8$  mmHg； $82.0$  mmHg (下降 $8.8$  mmHg， $P = 0.001$ )。結果發現治療12週後血壓下降 $17.2$  mmHg/ $8.8$  mmHg 最多 (表二)。Sevikar HCT 用後副作用主要是下肢水腫3人 (2.91%)，胃腸功能障礙3人 (2.91%)，暈眩1人 (0.97%)，頭痛1人

(0.97%)，有4人改成(二藥合一)單錠複方(表三)。

**表二 病人改用單錠 Sevikar HCT 治療後血壓的變化**

收縮/舒張 (mmHg)	Before	After	下降	P value
4週 (n = 47)	166.8 ± 22.2	150.9 ± 21.7	15.9	0.001
	92.8 ± 19.0	84.3 ± 16.7	8.4	0.026
8週 (n = 73)	165.8 ± 20.6	149.4 ± 18.6	16.4	0.000
	91.0 ± 16.7	82.3 ± 14.2	8.7	0.001
12週 (n = 60)	164.9 ± 15.7	147.7 ± 20.7	17.2	0.000
	90.8 ± 13.6	82.0 ± 14.6	8.8	0.001

**表三 藥品產生副作用症狀**

	no. (%)
下肢水腫	3 (2.91%)
胃腸功能障礙	3 (2.91%)
暈眩	1 (0.97%)
頭痛	1 (0.97%)

根據 JNC8<sup>10</sup>建議 ≥ 60歲病人治療高血壓的目標值 SBP/DBP < 150 /90 mmHg。為探討 ≥ 60歲病人改 Sevikar HCT 治療高血壓的療效，從103位高血壓病人分析年齡 ≥ 60歲的74位病人改 Sevikar HCT 治療前平均血壓在160/90 mmHg 以上，改單錠 Sevikar HCT 藥後追蹤4週後有34位病人量血壓，平均血壓150.9/84.3 mmHg；8週後有55位病人其平均血壓149.4/82.3 mmHg；12週後有42位病人其平均血壓147.7/82.0 mmHg。結果治療4週後血壓下降18.3/8.1 mmHg 最多，74位年齡 ≥ 60歲病人經改單錠 Sevikar HCT 治療後均有達到 JNC8建議目標值 SBP/DBP < 150 /90 mmHg (表四)。

為探討同時罹患不同疾病對 Sevikar HCT 治療後血壓的變化，探討55位併第2型

糖尿病之高血壓病人，治療前平均血壓為164.8/89.6 mmHg，治療8週後降至153.0/80.9 mmHg，具統計意義(下降11.8/8.7 mmHg， $P = 0.002/0.002$ )。43位併高血脂之高血壓病人治療前平均血壓為160.8/89.6 mmHg，治療第8週後血壓下降至147.4/82.5 mmHg，具統計意義(下降13.4/7.1 mmHg， $P = 0.002/0.031$ )。36位併心血管疾病之高血壓病人，治療前平均血壓為163.2/92.1 mmHg，治療4週後血壓下降148.3/82.5 mmHg，具統計意義(下降14.9/9.6 mmHg， $P = 0.025/0.045$ ) (表五)。

**表四 ≥ 60歲病人改用 Sevikar HCT 治療後血壓的變化**

收縮/舒張 (mmHg)	Before	After	下降	P value
4週 (n = 34)	165.2 ± 22.6	146.9 ± 21.7	18.3	0.001
	86.1 ± 14.2	78.8 ± 13.3	7.3	0.038
8週 (n = 55)	164.7 ± 20.7	149.0 ± 18.4	15.7	0.000
	86.1 ± 13.0	78.9 ± 12.5	7.2	0.005
12週 (n = 42)	164.9 ± 13.7	147.1 ± 21.8	17.8	0.000
	86.4 ± 10.5	78.3 ± 12.3	8.1	0.002

**表五 分析合併不同疾病治療結果**

	治療前 (收縮/舒張)	治療後 (4,8,12週)	下降	P value
第2型 糖尿病		157.1/85.2 (第4週)	8.3/4.4	0.087/0.290
	164.8/89.6	153.0/80.9 (第8週)	11.8/8.7	0.002*/0.002*
		152.4/83.9 (第12週)	12.4/5.7	0.003*/0.062
高血脂	151.5/87.0		9.3/2.6	0.128/0.598
	160.8/89.6	147.4/82.5	13.4/7.1	0.002*/0.031*
心血管 疾病		141.7/79.3	19.1/10.3	0.000*/0.003*
	148.3/82.5		14.9/9.6	0.025*/0.045*
	163.2/92.1	145.2/83.2	18.0/8.9	0.003*/0.047*
		143.9/86.3	19.3/5.8	0.012*/0.145

\* :  $P$  value < 0.05

## 肆、討論

根據2010台灣高血壓治療指引建議使用 Single pill combination (固定劑量組合)，因為它們具有成本效益及提高服藥配合度。由2010年台灣健保資料庫統計結果指出，有22.4%高血壓病人使用三種以上高血壓藥物治療；在2003 WHO (世界衛生組織) 和2007 ESH guideline 中指出，約有三成高血壓病人需要三種以上高血壓藥物治療。目前通過健保給付的三合一降血壓藥物臨床研究發現，中至重度高血壓患者服用三合一降血壓藥物治療8週後，血壓控制率可達70.8%<sup>11</sup>。另有研究指出，Sevikar HCT 為 OM (ARB) 40 mg + AML (CCB) 10 mg + HTCZ (Thiazide) 25 mg 三合一的高血壓複方藥物 (Single pill combination)，12週治療後收縮壓下降多達37.1 mmHg，舒張壓下降多達21.8 mmHg，可以幫助69.9%病人血壓達治療目標<sup>12</sup>。由本研究發現改 Sevikar HCT 「(OM)20 mg + (AML)5 mg + (HTCZ)12.5 mg」，治療12週後，平均血壓由164.9 /90.8 mmHg 降147.7/82.0 mmHg (-17.2/-8.8 mmHg)。

根據 TRINITY Study 研究的一項次群組分析高血壓合併糖尿病病人使用 Sevikar HCT 指出，大多數高血壓合併糖尿病的病人需要使用兩種或兩種以上的降血壓藥，使血壓達到控制目標 < 130/80 mmHg。根據 JNC8 建議 ≥ 18歲高血壓合併糖尿病病人治療的目標值 SBP/DBP < 150 /90 mmHg，由本研究發現合併糖尿病之高血壓病人治療後血壓值是153/81 mmHg，均未達到建議目標值。顯示藥師須再廣泛的宣導衛教病人，控制高血壓對預防心血管疾病及腦中風的重要性。

國人罹患高血壓比例十分高，卻僅有29%控制在目標範圍內，近七成都沒有正確控制血壓，導致高血壓一直名列國人十大死

因。由國外研究指出，單錠複方藥物可以增加病人服藥順從性達29%<sup>7</sup>。這種具有『三合一』療效之合併藥物，具有以下之特點：提高血壓控制效果；減少藥物副作用；更佳的保護器官，免受高血壓之傷害；使用方便；病人服藥依從性更佳；使劑量調整更精簡；節省費用。目前有口服三合一降血壓藥物通過健保給付，可將降血壓藥從2-3顆減少至1顆，有助提升病人服藥意願，達到較佳的血壓控制效果。本研究以回溯性方式觀察病人由服用2-3顆不同機轉的降血壓錠，改服用1顆三藥合一複方藥錠，結果治療12週後血壓由164.9 /90.8 mmHg 降到147.7/82.0 mmHg，對於血壓控制有明顯改善。

治療血壓目的在於預防心血管疾病發作及降低中風危險因子。研究中主要探討病人原本服用的藥物顆數多且頻次不同又複雜，改服用一天一顆藥錠，對病人服藥是否會更方便且確實服藥而達到降血壓目的。對於會干擾血壓的危險因子如運動、生活形態及行為壓力之改變、藥物順從性等未列入考慮因素是本研究的缺失。期望而後在評估這方面研究時，能夠將相關危險因子列入探討以得到更準確結果。Sevikar HCT 的最大建議劑量為40/10/25 mg，如果病人的肌酸酐清除率大於30 mL/min，尚可接受 Sevikar HCT 的一般療程。但針對腎臟功能嚴重受損的患者，環利尿劑優於 thiazides，此時請避免使用 Sevikar HCT。

## 伍、結論

世界衛生組織及國際高血壓協會之治療準則中，均明白闡述合併療法的療效大於單一藥物之治療。由本研究結果顯示改用三合一複方降血壓藥物可以減少病人服藥顆數，增加病人服藥順從性，進而使血壓控制更穩定。



# Efficacy and Safety of Triple Therapy in Hypertension

Mei-Jung Huang<sup>1</sup>, Chung-Hsuan Wang<sup>2</sup>

Department of Pharmacy<sup>1</sup>, Department of Emergency Medicine<sup>2</sup>

Show Chwan Memorial Hospital

## Abstract

Hypertension is an increasingly prevalent cardiovascular risk factor associated with high rates of morbidity and mortality. Patients with hypertension may require a combination of  $\geq 2$  antihypertensive agents to achieve blood pressure (BP) control. Servikar HCT is a triple combination of olmesartan (OM) 20 mg, amlodipine (AML) 5 mg, and hydrochlorothiazide (HCTZ) 12.5 mg, fixed-dose combination. The aim of this study was to determine a triple combination of Servikar HCT had a clinically significant efficacy and safety in patients with hypertension. We conducted a retrospective study data collected from July 2012 to February 2013. Totally 103 patients who hypertension which were treated with Sevikar HCT, SPSS 17.0 was used for statistical analysis. Results : the 103 patients (52.4% male) had a mean (SD) age of  $65.4 \pm 13.3$  years. At baseline, the mean seated systolic blood pressure (SeSBP)/seated diastolic blood pressure (SeDBP) was  $164.1 \pm 20.1/90.6 \pm 16.3$  mmHg. Diabetes was present in 53.9% of the population, chronic cardiovascular disease 42.7%, and chronic kidney disease 14.5%. The 32 (31.1%) patients with (2 antihypertensive agents) single pill combination plus single agents, 26 (25.2%) with (2 antihypertensive agents) single-pill combination agents, 25 (24.3%) patient take three kinds of single agents. At week 4, 8, 12, triple combination treatment with significant decrease in SeSBP: -16 vs -16 vs -17 mmHg respectively [ $P < 0.005$ ]; SeDBP: -8 vs -9 vs -9 mmHg [ $P < 0.005$ ]. The most common adverse events in the triple combination treatment group were peripheral edema (2.91%), gastrointestinal dysfunction (2.91%). In these adult patients with moderate hypertension, triple combination treatment with OM 20 mg + AML 5 mg + HCTZ 12.5 mg was associated with significant BP reductions. It is recommended when blood pressure were difficult to control, fixed-dose combination of antihypertensive drugs provide another option.

## 參考資料：

1. 衛生福利部：民國101年國人主要死因統計，2012。
2. 李彩蓮：藥師週刊，第1812期 102/4.1~4.7。
3. 2010 Guidelines of the Taiwan Society of Cardiology for the Management of Hypertension. *J Formos Med Assoc* 2010;109 (10):740-773.
4. Judd E, Jaimes EA. Aliskiren, amlodipine and hydrochlorothiazide triple combination for hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2012 Mar;10(3):293-303.
5. Weir MR, Hsueh WA, Nesbitt SD, et al: A titrate-to-goal study of switching patients uncontrolled on antihypertensive monotherapy to fixed-dose combinations of amlodipine and olmesartan medoxomil ± hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011; 13(6): 404-12.
6. CG127 Hypertension: NICE guideline Hypertension: Clinical management of primary hypertension in adults Issue date: August 2011 ([www.nice.org.uk/guidance/CG127](http://www.nice.org.uk/guidance/CG127))
7. AK Gupta, S Arshad, NR Poulter: Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension.*2010 Feb; 55(2):399-407.
8. Corrao G, Parodi A, Nicotra F, et al: Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk *Journal of Hypertension* 2011; 29:610–18.
9. FDA Approves Tribenzor, A New Three-In-One Combination Product for the Treatment of High Blood Pressure. <http://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-tribenzor-new-three-one-combination-product-blood-pressure-2225.html>.
10. James PA, Oparil S, Carter BL, et al: 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* Published online December 18, 2013 E1- E14.
11. Calhoun DA, Lacourcière Y, Chiang YT et al: Triple Antihypertensive Therapy With Amlodipine, Valsartan, and Hydrochlorothiazide: A Randomized Clinical Trial. *Hypertension* 2009;54:32-39.
12. Oparil S, Melino M, Lee J, et al: Triple Therapy With Olmesartan Medoxomil, Amlodipine Besylate, and Hydrochlorothiazide in Adult Patients With Hypertension: The TRINITY Multicenter, Randomized, Double-Blind, 12-Week, Parallel-Group Study. *Clinical Therapeutics.* 2010; 32(7), 1252-1269.

