

依折麦布与海博麦布的药品遴选实践[△]

高媛^{1*}, 王晓倩¹, 张之晗², 李从欣^{1#} (1. 河北医科大学第三医院药剂科, 石家庄 050051; 2. 河北医科大学第四医院临床营养科, 石家庄 050011)



中图分类号 R972+.6 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)01-0075-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.01.017

摘要 目的:对依折麦布和海博麦布进行评价,为医疗机构遴选胆固醇吸收抑制剂提供依据。方法:依据《中国医疗机构药品评价遴选快速指南》,采用量化评分的评估体系,参考药品说明书、诊疗规范、临床指南、专家共识等,对万方数据库、中国知网、维普数据库、Embase 和 PubMed 等数据库进行检索。从药理学特性、有效性、安全性、经济性、国家医保、基本药物、贮藏条件、药品有效期、全球使用和生产企业状况等 10 个方面对依折麦布和海博麦布进行评分,并根据评分对推荐级别进行划分。结果:依折麦布、海博麦布的评分分别为 72.4、67.6 分。两药均为胆固醇吸收抑制剂,在治疗高胆固醇血症方面有独特的优势,依折麦布作为经典药物受到诸多指南的一级推荐;海博麦布作为新药,在长期用药的安全性及经济性方面略优。结论:依折麦布和海博麦布在不同属性中各有优势,本次药品遴选可为医疗机构提供循证依据。

关键词 药品遴选;胆固醇吸收抑制剂;依折麦布;海博麦布;高胆固醇血症

Practice of Drug Selection of Eezetimibe and Hybutimibe[△]

GAO Yuan¹, WANG Xiaoqian¹, ZHANG Zhihan², LI Congxin¹ (1. Dept. of Pharmacy, the Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China; 2. Dept. of Clinical Nutrition, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate eezetimibe and hybutimibe, so as to provide evidence for medical institutions to select cholesterol absorption inhibitors. **METHODS:** According to the Quick Guideline for Drug Evaluation and Selection in Chinese Medical Institutions, quantitative scoring evaluation system was adopted, Wanfang Data, CNKI, VIP, Embase and PubMed databases were searched with reference to drug instructions, diagnosis and treatment specifications, clinical guidelines and expert consensus. Ezetimibe and haberimibe were scored in 10 aspects, including pharmacological properties, efficacy, safety, economy, national health insurance, essential medicines, storage conditions, expiration date of the drug, global use, and status of the manufacture, and the level of recommendation was classified according to the scores. **RESULTS:** Final scores of eezetimibe and hybutimibe were 72.4 and 67.6 points, respectively. Both drugs were cholesterol absorption inhibitors and had unique advantages in the treatment of hypercholesterolemia. Ezetimibe, as a classical drug, was recommended by many guidelines as a first-tier drug. Habermeibe, as a new drug, was slightly better in terms of safety and economy of long-term use. **CONCLUSIONS:** Ezetimibe and haberimibe have their own advantages in different attributes, and this drug selection may provide an evidence-based basis for healthcare organizations.

KEYWORDS Drug selection; Cholesterol absorption inhibitor; Eezetimibe; Hybutimibe; Hypercholesterolemia

动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 患者,特别是有额外风险调节因素的增强风险者、不伴 ASCVD 的家族性高胆固醇血症 (familial

hypercholesterolemia, FH) 患者和 高低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平的患者,即使经过强化他汀类药物单药治疗,也只有少部分患者的 LDL-C 达到目标水平^[1-2]。2021 年欧洲动脉粥样硬化学会 (EAS) 实践指南推荐,对于高危和极高危患者,应尽早使用他汀类药物-胆固醇吸收抑制剂联合治疗^[3]。目前,临床上应用的胆固醇吸收抑制剂主要有依折麦布、海博麦布。作为首个胆固醇吸收抑制剂,依折麦布于 2002 年在美国被批准上市。海博麦布作为我国首个自主研发的胆固醇吸收抑制剂于 2021 年上市,海博麦布的问世打破了进口依折麦布垄断的局面。目前国内已有多个药品遴选工具,根据不同

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目 (No. 82003878);河北省自然科学基金资助项目 (No. H2021206026);河北省高等学校科学研究青年拔尖人才项目 (No. BJ2021053)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学、药品综合评价。E-mail: hellogaoyuan@sina.com

通信作者:副主任药师,博士,硕士生导师。研究方向:心血管药理学、肿瘤心脏病学、药品综合评价。E-mail: licongxin21@126.com

工具的适用范围、院内药品目录结构、考虑药品的多维度特性等^[4],结合河北省及院内目前的药品评估相关要求,为遴选安全、有效、经济、更为优质的胆固醇吸收抑制剂提供更客观直接的依据,本研究以《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南》^[5]为指导,对依折麦布和海博麦布进行评估。

1 资料与方法

1.1 药品评价与遴选评分细则

根据《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南》,对依折麦布和海博麦布进行量化评价。考核内容包括 10 项,总计

100 分。具体指标及分值:药学特征(20 分);有效性(20 分);安全性(20 分);经济性(20 分);医保(5 分);基本药物(3 分);贮藏条件(3 分);药品有效期(3 分);全球使用(3 分);生产企业状况(3 分)。其中,前 4 项共计 80 分,是药物的核心属性,是药物评价的主要部分;其余 6 项共计 20 分,反映了药物稳定性、可获得性和国家支持情况。在 10 项评估内容及权重分布不变的基础上,对部分打分规则进行了细化,包括药剂学和使用方法、特殊人群、生产企业状况。药品评估指标及权重新增细则见表 1^[6]。

表 1 药品评估指标及权重新增细则

一级指标	二级指标	新增评分细则	
		细则	具体细则及分值
一、药学特性(20分)	4. 药剂学和使用方法(6分)(可多选)	主要成分和辅料明确 给药剂量便于掌握	主要成分和辅料均明确(1.0分),主要成分或辅料不明确(0.8分),主要成分和辅料均不明确(0.5分) 疗程中用药剂量无需更改,无需根据体重、体表面积等变换用量(1.0分);疗程中需改变剂量,如需首剂加倍、根据检查结果改变剂量等(0.8分),需按体重或体表面积计算用药剂量(0.5分) 不超过1日1次(1.0分),1日2次(0.8分),1日3次及以上(0.5分)
三、安全性(20分)	2. 特殊人群(7分)(可多选)	给药频次适宜 妊娠期妇女可用 哺乳期妇女可用 肝功能异常可用 肾功能异常可用	可用(1分),慎用(0.5分),不可用(0分) 可用(1分),慎用(0.5分),不可用(0分) 可用(1分),重度异常慎用(0.8分),中轻度异常慎用(0.5分),不可用(0分) 可用(1分),重度异常慎用(0.8分),中轻度异常慎用(0.5分),不可用(0分)
五、其他属性(20分)	6. 生产企业状况(3分)	世界销量前 50 名的制药企业 国家工业和信息化部医药工业百强榜的制药企业 其他企业	1~5名(3.0分),6~10名(2.9分),11~15名(2.8分),16~20名(2.7分),21~25名(2.6分),26~30名(2.5分),31~35名(2.4分),36~40名(2.3分),41~45名(2.2分),46~50名(2.1分) 1~10名(2.0分),11~20名(1.9分),21~30名(1.8分),31~40名(1.7分),41~50名(1.6分),51~60名(1.5分),61~70名(1.4分),71~80名(1.3分),81~90名(1.2分),91~100名(1.1分) 其他企业(1分)

1.2 药品评估资料与药品信息的获取

通过查阅依折麦布和海博麦布相关诊疗规范、临床指南、专家共识等,分析遴选药品的药学特性、有效性。通过阅读药品说明书及检索万方数据库、中国知网、维普数据库、Embase、PubMed 等数据库,获取依折麦布和海博麦布的安全性、贮藏条件、药品效期等基本属性。根据药品外包装是否有一致性评价字样,通过查验中国上市药品目录集和国家药品监督管理局药品审评中心公告,对药品一致性评价进行判定。通过登录药品集中采购平台、国家医疗保障局等政府网站,获取通用名、主要适应证可替代的药物的经济性。通过《国家医保目录》考察药品的国家医保支持相关信息,查阅《国家基本药物目录》判定药品是否为国家基本药物。从《制药经理人》公布的世界销量前 50 名和国家工业和信息化部医药工业百强榜的企业中获取药品生产企业信息。

1.3 评分结果与推荐标准

评分结果可用于划分推荐等级,便于医疗机构引进新品种和调整已有品种。具体推荐等级及实施原则见表 2。

表 2 药品量化评分与应用推荐情况

量化评分/分	应用推荐	
	药品引进推荐	药品调出推荐
>70	强推荐纳入使用目录	强推荐保留使用
60~70	弱推荐纳入使用目录	根据临床实际是否有可替代的治疗药物,推荐暂时保留或调出
<60	不推荐纳入使用目录	调出使用目录

2 结果

2.1 药学特性

2.1.1 适应证:依折麦布和海博麦布均为选择性胆固醇吸收

抑制剂。两者均作为饮食控制以外的辅助治疗,可单独或联合他汀类药物用于降低总胆固醇、LDL-C 和载脂蛋白 B 水平,治疗原发性高胆固醇血症^[7-9]。2022 年一项欧洲共识中指出,对于所有急性冠脉综合征(ACS)患者,应立即启用他汀类药物联合依折麦布双重降脂治疗^[10]。依折麦布为临床必需,适应证评分为 3 分;海博麦布疗效确切,临床需要,适应证评分为 2 分。

2.1.2 药理作用:依折麦布作用部位为小肠的绒毛上皮刷状缘,抑制吸收外源性胆固醇,并减少胆固醇向肝脏组织的转运,从而降低肝脏中药物浓度,增加血液胆固醇的清除^[11]。海博麦布附着在小肠黏膜的刷状缘,与肠黏膜转运蛋白特异性结合,通过选择性地抑制外源性胆固醇的吸收,可以降低小肠胆固醇的转运,减少肝脏中胆固醇的储存,从而增加血液中胆固醇的清除^[12]。两药的药理作用机制明确,疗效确切,此项评分均为 3 分。

2.1.3 体内过程:(1)依折麦布服用后迅速吸收,进而结合成有活性的依折麦布-葡萄糖苷酸结合物,其原型药、结合物的浓度分别占血药浓度的 10%~20%、80%~90%,血浆蛋白结合率分别为 99.7%、88%~92%。依折麦布-葡萄糖苷酸结合物的血药浓度达峰时间为 1~2 h,依折麦布的血药浓度达峰时间为 4~12 h。依折麦布原型药、结合物的半衰期约为 22 h,由胆汁及肾脏排出,给药量的 78% 随粪便排出,11% 随尿液排泄^[13]。(2)海博麦布口服后迅速吸收,主要在小肠广泛转化为具有药理活性的海博麦布-葡萄糖醛酸结合物。海博麦布-葡萄糖醛酸结合物血药浓度达峰时间为 1.5 h,而海博麦布血药浓度达峰时间为 2~5 h。海博麦布及其结合物的血浆蛋白结合率分别为 96.9%、94.5%。海博麦布结

合物的浓度占血药浓度的比例更高,可达 86%~95%,并由胆汁及肾脏排出。海博麦布原型药、结合物的平均消除半衰期分别为 15、14 h。口服¹⁴C-海博麦布后,在给药后 8 d 收集期内,约 77%和 16%的放射性物质可分别从粪便和尿液中回收^[14]。综上,依折麦布和海博麦布总体体内过程一致,海博麦布具有更高的转化率,在体内几乎可完全转化为主要活性代谢产物;两者均主要通过粪便消除,但海博麦布在尿液中的排泄量更多,海博麦布总体清除率高,药物蓄积更少。两药体内过程清晰明确,各项参数完整,此项评分均为 3 分。

2.1.4 药剂学和使用方法:在主要成分及辅料方面,依折麦布和海博麦布的主要成分及结构明确,但均未列出辅料,评分均为 0.8 分。在剂型方面,两药均为口服制剂,剂型适宜,评分均为 2 分。在给药剂量便于掌握度方面,依折麦布推荐给药剂

为 1 次 10 mg,海博麦布 1 次 10 或 20 mg,评分均为 1 分。在给药频次适宜性方面,两药均为 1 日 1 次给药,评分均为 1 分。在使用方便方面,患者服用两药时可自行给药,无需他人协助,评分均为 1 分。综上,药剂学和使用方法中,依折麦布和海博麦布的评分均为 5.8 分。

2.1.5 一致性评价:依折麦布和海博麦布均为原研药,依折麦布由美国默沙东公司研发;海博麦布由浙江海正药业股份有限公司研发,是我国自主研发的产品。两药一致性评分均为 5 分。

2.2 有效性

经查阅,目前国内外已有多个指南及专家共识推荐胆固醇吸收抑制剂用于高胆固醇血症的治疗,多个指南对依折麦布做出了明确的推荐,虽未有指南对海博麦布进行明确描述,但 2022 年 1 项专家共识对海博麦布进行了推荐,见表 3。

表 3 依折麦布与海博麦布治疗指南推荐情况

指南名称	发布机构	推荐药品	推荐内容
《2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk》(以下简称《2019 年 ESC/EAS 血脂异常管理指南》) ^[15]	欧洲心脏病学会、EAS	依折麦布	如他汀类药物最大耐受剂量仍不能使患者的血脂达标,需联合应用依折麦布(I 级推荐,B 类证据);对于 3~5 期慢性肾病,非透析依赖患者,推荐单用他汀类药物或他汀类药物与依折麦布联合应用(I 级推荐,A 类证据);对于外周动脉疾病患者,建议采用的降脂治疗为最大耐受剂量的他汀类药物与依折麦布或前蛋白转换酶枯草菌素 9 抑制剂联合应用,以降低 ASCVD 事件的风险(I 级推荐,A 类证据)
《中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)》 ^[16]	中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会	依折麦布	对于应用中等强度的他汀类药物,调整剂量后,胆固醇水平不达标者,可与依折麦布联合应用(I 级推荐,B 类证据)
《Practical guidance for combination lipid-modifying therapy in high-and very-high-risk patients; A statement from a European Atherosclerosis Society Task Force》(2021)[以下简称《EAS 实用指南》(2021)] ^[17]	EAS	依折麦布	对于服用他汀类药物治疗不太可能达标的 LDL-C 高水平的极高风险患者,首选治疗方案为他汀类药物联合依折麦布;未对推荐内容给出推荐等级和证据强度
《2018AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary》(以下简称《2018 年 AHA/ACC 血脂异常管理指南》) ^[18]	美国心脏病学会、美国心脏协会临床实践指南工作组	依折麦布	对于极高风险 ASCVD 患者,如服用最大耐受剂量的他汀类药物后,LDL-C 水平仍 ≥ 70 mg/dL,建议联合应用依折麦布;未对推荐内容给出推荐等级和证据强度
《国家基层糖尿病防治管理指南(2022)》 ^[19]	中华医学会糖尿病学分会、国家基层糖尿病防治管理办公室	依折麦布	对于 2 型糖尿病患者,除需关注降糖疗效外,还应考察血脂水平,对 LDL-C 水平不能达标者,可联合应用依折麦布
《Acute LDL-C reduction post ACS: strike early and strike strong: from evidence to clinical practice. A clinical consensus statement of the Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), in collaboration with the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy (2022)》[以下简称《ACS 患者降低 LDL-C 欧洲专家共识》(2022)] ^[10]	急性心血管治疗协会、欧洲预防心脏病协会、欧洲心脏病学会心血管药物治疗工作组	依折麦布	对于所有的 ACS 患者,建议立即启用他汀类药物联合依折麦布的降脂治疗
《基层冠心病与缺血性脑卒中共患管理专家共识 2022》 ^[20]	北京高血压防治协会、中国脑卒中高危血压预防与管理分会、中国老年保健协会养老与健康专业委员会、中华预防医学会健康生活方式与社区卫生专业委员会	依折麦布、海博麦布	对于动脉粥样硬化的心脑血管共患患者,经他汀药物治疗后 LDL-C 水平仍难以达标者,可考虑联合胆固醇吸收抑制剂(依折麦布、海博麦布)治疗

者,应联合应用依折麦布,从而获得安全、有效的调脂疗效。

《2018 年 AHA/ACC 血脂异常管理指南》《2019 年 ESC/EAS 血脂异常管理指南》和《EAS 实用指南》(2021)的推荐均表明,LDL-C 高水平的极高风险患者起始治疗,即考虑他汀类药物与胆固醇吸收抑制剂的联合应用,能够产生良好的协同效应。

《2019 年 ESC/EAS 血脂异常管理指南》《中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)》和《国家基层糖尿病防治管理指南(2022)》等推荐,对于应用他汀类药物最大耐受剂量后血脂水平仍不达标者、2 型糖尿病患者中 LDL-C 水平不能达标

者,应联合应用依折麦布,从而获得安全、有效的调脂疗效。

由于海博麦布是近 2 年上市的新药,并未有指南进行明确的推荐。在《基层冠心病与缺血性脑卒中共患管理专家共识 2022》中建议,以动脉粥样硬化为病理基础的心脑血管共患患者,在给予他汀药物治疗后,LDL-C 水平仍难以达标者,可考虑联合应用胆固醇吸收抑制剂(依折麦布、海博麦布)。1 项多中心 III 期单药临床研究结果显示,对于原发性高胆固醇血症患者,海博麦布可明显降低其 LDL-C 水平,而且显示了长期持续的降脂疗效、较低的不良反应发生率和良好的耐受性^[9]。此外,

1 项多中心、随机、双盲Ⅲ期临床研究中,将高胆固醇血症合并 ASCVD 等危症患者分为两组,在阿托伐他汀 10 mg 的基础上,研究组患者 1 日 1 次加服海博麦布 20 mg,对照组患者阿托伐他汀剂量增加 1 倍至 20 mg^[21]。该研究结果显示,高胆固醇血症合并 ASCVD 经阿托伐他汀 10 mg 治疗不达标者,LDL-C 水平在加用海博麦布 20 mg 后进一步降低 16.39%,明显优于其剂量加倍组(降低 6.75%);联合应用海博麦布 10 mg 组和 20 mg 组的患者,12 周后 LDL-C 水平分别降低 38.76% 和 40.11%,远高于阿托伐他汀 10 mg 单用组,组间差异有统计学意义($P<0.05$),但联合应用海博麦布 10 mg 组与 20 mg 组患者之间的差异无统计学意义($P>0.05$)。此外,海博麦布与依折麦布头对头研究结果显示,两药降脂疗效相当,海博麦布的不良反应发生率与安慰剂相近^[22]。

综上,依折麦布和海博麦布在 LDL-C 高水平的极高风险患者的降脂治疗中疗效较优,综合系统评价,依折麦布有效性得分 18 分,海博麦布为 12 分。

2.3 安全性

2.3.1 不良反应分级:(1)在依折麦布的临床研究中,依折麦布单用或与他汀类药物、非诺贝特联合应用,患者对其普遍具有良好的耐受性,不良反应轻微且短暂,总体不良反应发生率、不良反应引起的停药率与安慰剂相当。但常见的($\geq 1/100$ 且 $<1/10$)或不常见的($\geq 1/1000$ 且 $<1/100$)药物相关不良反应报告见于单独应用该药的患者,发生率高于安慰剂组,依折麦布联合他汀类药物组患者的常见不良反应的发生率高于单用他汀类药物组患者。单用依折麦布的常见不良反应有倦怠、腹泻、腹痛、胃肠胀气;依折麦布与他汀类药物联合应用的常见不良反应有丙氨酸转氨酶升高、天冬氨酸转氨酶升高、肌肉痛、头痛;依折麦布与非诺贝特联合应用的常见不良反应表现为腹痛。(2)在单独应用海博麦布 20 mg 治疗高胆固醇血症患者的研究中,常见的不良反应为疲乏无力,不常见的不良反应为腹部不适、胃肠道反应和头痛等^[14]。海博麦布联合阿托伐他汀组与单用阿托伐他汀组的常见不良反应有腹部不适、血肌酸激酶升高,两组导致研究终止的不良事件和不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$)。因此,在不良反应方面,依折麦布和海博麦布症状轻微,无需治疗,评分均为 7 分。

2.3.2 特殊人群:(1)依折麦布,10 岁以上儿童可用,老年人可用,妊娠期妇女慎用,哺乳期妇女不可用,中重度肝功能不全患者不可用,肾功能不全患者不需调整剂量,评分分别为 0.7、1、0.5、0.0 和 1 分。(2)海博麦布,儿童患者不良反应影响尚不明确,老年人可用,妊娠期妇女慎用,哺乳期妇女不可用,评分分别为 0、1、0.5 和 0 分。海博麦布尚未在肝功能不全及肾

功能不全患者中进行临床研究,故暂不推荐用于肝功能异常及肾功能异常的患者,评分为 0 分。综上,特殊人群测评,依折麦布评分为 3.2 分,海博麦布为 1.5 分。

2.3.3 药物相互作用所致不良反应:(1)依折麦布应避免与胆酸螯合剂同时间段服用。依折麦布与考来烯胺、环孢素存在相互作用,联合应用时应进行血药浓度监测。依折麦布与华法林联合应用时,建议监测国际标准化比值(INR)。目前,依折麦布与除非诺贝特外的其他贝特类药物联合应用的研究尚未进行,因此暂不推荐依折麦布与除非诺贝特外的其他贝特类药物联合应用。依折麦布此项评分为 1 分。(2)海博麦布与环孢素存在相互作用,联合应用时无需调整剂量,但应监测环孢素浓度。海博麦布与华法林等其他香豆素类,或与氟茛二酮联合应用时,应适当监控 INR。因尚未建立海博麦布与贝特类药物联合应用的安全性和有效性研究,故暂不建议这两类药物联合应用。海博麦布此项评分为 1 分。

2.3.4 其他安全性:依折麦布与海博麦布均禁用于对其任何成分过敏者,不良反应均可逆,无致畸性,无致癌性。此外,对于肝病活动期患者,或原因不明的血清氨基转移酶持续升高者,不建议其与他汀类药物联合应用。两药此项评分均为 2 分。

2.4 经济性

药品经济性得分即对药品日均治疗费用排序后赋予分值,比较的药品范围包括同通用名及主要适应证可替代的品种。对于 FH 患者,依折麦布和海博麦布的日均治疗费用见表 4。查阅河北省医用药品器械集中采购中心,依折麦布挂网销售的生产企业有 5 家,分别为美国默沙东公司、湖南方盛制药股份有限公司、北京福元医药股份有限公司、重庆圣华曦药业股份有限公司、山德士(中国)制药有限公司,日均治疗费用分别为 6.87、6.62、6.60、6.61 和 1.30 元,可知美国默沙东公司生产的依折麦布日均治疗费用最高,评分为 1 分。海博麦布同通用名药品仅 1 种,日均治疗费用为 6.7 元,日均治疗费用最低,评分为 5 分。胆固醇吸收抑制剂除依折麦布、海博麦布外,无其他主要适应证可替代的药品,依折麦布评分为 7 分,海博麦布评分为 9 分。综上,经济性评分,依折麦布为 8 分,海博麦布为 14 分。

2.5 其他属性

2.5.1 国家医保:依折麦布为国家谈判药品,属于国家医保乙类药品,有支付条件限制,得分为 2 分。海博麦布为国家谈判药品,属于国家医保乙类药品,且没有支付条件限制,评分为 3 分。

2.5.2 基本药物:依折麦布和海博麦布均不在《国家基本药物目录》中,评分均为 1 分。

表 4 FH 患者降脂药品价格评估

药品名称	规格	生产企业	单价/(元/盒)	日均治疗费用/元	日均治疗费用排序
依折麦布	10 mg×10 片	美国默沙东公司	68.70	6.87	6
依折麦布	10 mg×5 片	湖南方盛制药股份有限公司	33.10	6.62	4
依折麦布	10 mg×10 片	北京福元医药股份有限公司	66.00	6.60	2
依折麦布	10 mg×10 片	重庆圣华曦药业股份有限公司	66.10	6.61	3
依折麦布	10 mg×30 片	山德士(中国)制药有限公司	38.89	1.30	1
海博麦布	10 mg×14 片	浙江海正药业股份有限公司	93.80	6.70	5

2.5.3 贮藏条件:依折麦布需遮光,密封保存(30℃以下),此项评分为2.5分。海博麦布需遮光,密封,不超过25℃保存,此项评分为2.5分。

2.5.4 药品有效期:依折麦布的有效期为36个月,评分为2分。海博麦布的有效期为24个月,评分为2分。

2.5.5 全球使用情况:依折麦布在美国、欧洲和日本均已上市,此项评分为3分。海博麦布在美国、欧洲和日本均未上市,此项评分为1分。

2.5.6 生产企业状况:依折麦布由美国默沙东公司生产,该生产企业为世界销量前50名制药企业,排名为第6名,依折麦布此项评分为2.9分。海博麦布由浙江海正药业股份有限公司

生产,该生产企业在国家工业和信息化部医药工业百强榜中,排名为第25名,海博麦布此项评分为1.8分。

2.6 评估总分及应用推荐

经量化评分,依折麦布和海博麦布的最终得分分别为72.4和67.6分,见表5。依折麦布总分>70分,强烈推荐纳入使用目录或保留使用。海博麦布为我国近2年新上市的新药,缺少临床指南的推荐支持,全球使用情况及临床研究量相对较低,使得总体得分略低,但其药学特性稳定,与依折麦布疗效相当,并在经济性方面、国家医保支持、长期用药的安全性方面略优,最终得分并不能完全体现其优势。医疗机构决策者应综合考虑,以更好地满足临床用药需求。

表5 依折麦布与海博麦布的药品遴选量化评分(分)

药品名称	药学特性评分	有效性评分	安全性评分	经济性评分	其他属性评分	合计
依折麦布	19.8	18.0	13.2	8.0	13.4	72.4
海博麦布	18.8	12.0	11.5	14.0	11.3	67.6

3 讨论

国内外多个指南均推荐选用选择性胆固醇吸收抑制剂,用于高危和极高危患者的联合调脂治疗。《EAS实用指南》(2021)指出,LDL-C高水平的极高风险患者的起始治疗即考虑他汀类药物联合胆固醇吸收抑制剂的用药方案。《2019年ESC/EAS血脂异常管理指南》中,对于服用他汀类药物最大耐受剂量,血脂仍不能达标者,推荐联合应用胆固醇吸收抑制剂。此外,《2018年AHA/ACC血胆固醇管理指南》和《中国胆固醇教育计划调脂治疗降低心血管事件专家建议(2019)》明确推荐,对于极高危、超高风险ASCVD患者,可直接启动他汀类药物和依折麦布的联合治疗。2022年欧洲专家共识表明,对于所有ACS患者,可以立即启用他汀类药物联合依折麦布的双重降脂治疗。作为2021年新上市的药品,海博麦布没有相关指南进行推荐,在最新发布的《基层冠心病与缺血性脑卒中共管管理专家共识2022》中对海博麦布降脂治疗给出了指导,对应用他汀类药物治疗后LDL-C依旧难以达标者,可以考虑联合服用胆固醇吸收抑制剂(如依折麦布和海博麦布)。在2项多中心临床随机对照试验中,海博麦布均显示了显著的降脂效果,且安全性及耐受性良好^[9,21]。

海博麦布和依折麦布药学特性稳定,疗效相当。海博麦布总体评分低于依折麦布,主要差异在于指南推荐以及在美国、欧洲、日本上市情况。作为我国自主研发的胆固醇吸收抑制剂,海博麦布在长期用药的安全性及经济性方面有其独特的优势。海博麦布与依折麦布药物结构的差异,提高了海博麦布葡萄糖醛酸化转化率。一项药动学研究结果显示,血浆中海博麦布的主要活性代谢物葡萄糖醛酸结合物占比高达97.2%^[14]。海博麦布与依折麦布均主要通过粪便消除,但海博麦布在尿液中的排除比例(16.39%^[14])明显高于依折麦布(11%^[13])。海博麦布总体清除率高于依折麦布,故海博麦布药物蓄积少,长期用药更安全。海博麦布的Ⅲ期研究^[9]数据全部来源于我国患者,更贴合我国患者的降脂疗效,具有更切实的临床意义。医疗机构遴选药品时,应综合考虑,更好地满足患者的用药需求。

本研究的局限性:(1)为得到药品评价更客观的遴选结果,应实时更新采集信息,获取最新的诊疗指南、药品价格、医保调整政策等,为决策机构提供更为可靠的依据。(2)在单项评分项下还需进一步明确和细化,如有效性方面,对指南和专家共识的等级划分未提出清晰的标准,对新上市的药品,在适应证、指南推荐、特殊人群使用等方面评分较为弱势,有待于在今后的实践中进一步改善。

参考文献

- [1] STOCK J K. DA VINCI study: Change in approach to cholesterol management will be needed to reduce the implementation gap between guidelines and clinical practice in Europe [J]. *Atherosclerosis*, 2020, 314: 74-76.
- [2] JIANG J, ZHOU Y J, LI J J, et al. Uncontrolled hyperlipidemia in Chinese patients who experienced acute coronary syndrome: an observational study [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2018, 14: 2255-2264.
- [3] AVERNA M, BANACH M, BRUCKERT E, et al. Practical guidance for combination lipid-modifying therapy in high-and very-high-risk patients: a statement from a European Atherosclerosis Society Task Force [J]. *Atherosclerosis*, 2021, 325: 99-109.
- [4] 李正翔, 段蓉. 国内医疗机构药品遴选评估方法和工具的研究现状及思考 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2022, 22(3): 257-260, 264.
- [5] 赵志刚, 董占军, 刘建平. 中国医疗机构药品评价与遴选快速指南 [J]. *医药导报*, 2020, 39(11): 1457-1465.
- [6] 连玉菲, 刘洪涛, 邱学佳, 等. 卫生技术评估在布地格福与氟替美维快速遴选中的应用与实践 [J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(1): 74-80, 92.
- [7] KIM C H, AN H, KIM S H, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between ezetimibe and rosuvastatin in healthy male subjects [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11: 3461-3469.
- [8] JAPARIDZE L, SADUNISHVILI M. The short-term effect of atorvastatin plus ezetimibe therapy versus atorvastatin monotherapy on clinical outcome in acute coronary syndrome patients by gender

- [J]. *Kardiol Pol*, 2017, 75(8): 770-778.
- [9] 陈纪言, 张宇辉, 肖文良, 等. 海博麦布治疗原发性高胆固醇血症的有效性和安全性:多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照Ⅲ期临床研究[J]. *中国循环杂志*, 2022, 37(7): 708-714.
- [10] KRYCHTIUK K A, AHRENS I, DREXEL H, et al. Acute LDL-C reduction post ACS: strike early and strike strong: from evidence to clinical practice. A clinical consensus statement of the Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), in collaboration with the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy[J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2022, 11(12): 939-949.
- [11] MIKHAILIDIS D P, WIERZBICKI A S, DASKALOPOULOU S S, et al. The use of ezetimibe in achieving low density lipoprotein lowering goals in clinical practice: position statement of a United Kingdom consensus panel[J]. *Curr Med Res Opin*, 2005, 21(6): 959-969.
- [12] RUAN Z R, JIANG B, CHEN J L, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of hyzetimibe (HS-25) in healthy Chinese subjects[J]. *J Clin Pharmacol*, 2014, 54(10): 1144-1152.
- [13] PATRICK J E, KOSOGLU T, STAUBER K L, et al. Disposition of the selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in healthy male subjects[J]. *Drug Metab Dispos*, 2002, 30(4): 430-437.
- [14] LIAO J W, WANG X, LI Z Y, et al. Pharmacokinetic study of oral ¹⁴C-Radiolabeled hyzetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 665372.
- [15] MACH F, BAIGENT C, CATAPANO A L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(1): 111-188.
- [16] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(10): 937-953.
- [17] AVERNA M, BANACH M, BRUCKERT E, et al. Practical guidance for combination lipid-modifying therapy in high- and very-high-risk patients: A statement from a European Atherosclerosis Society Task Force[J]. *Atherosclerosis*, 2021, 325: 99-109.
- [18] GRUNDY S M, STONE N J, BAILEY A L, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2019, 139(25): e1046-e1081.
- [19] 中华医学会糖尿病学分会, 国家基层糖尿病防治管理办公室. 国家基层糖尿病防治管理指南(2022)[J]. *中华内科杂志*, 2022, 61(3): 249-262.
- [20] 北京高血压防治协会, 中国脑卒中学会高血压预防与管理分会, 中国老年保健协会老年与健康专业委员会, 等. 基层冠心病与缺血性脑卒中共患管理专家共识 2022[J]. *心脑血管病防治*, 2022, 22(4): 1-19.
- [21] QI L, CHEN J, LI X, et al. Efficacy and safety of hybutimibe in combination with atorvastatin for treatment of hypercholesterolemia among patients with atherosclerotic cardiovascular disease risk equivalent: A multicenter, randomized, double-blinded phase III study[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 888604.
- [22] QI L T, ZHAO S P, CHEN J Y, et al. Efficacy and safety of hybutimibe on primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blinded, placebo and positive-controlled, parallel phase II study[J]. *Cardiol Plus*, 2022, 7(2): 77-84.

(收稿日期:2023-04-06 修回日期:2023-08-18)

(上接第74页)

- [4] 邱小原, 林国乐. Ⅲ—Ⅳ度痔手术治疗方法及其进展[J]. *结直肠肛门外科*, 2020, 26(3): 272-275.
- [5] 钟杭燕, 刘海琴, 林久茂. 清解扶正汤治疗湿热下注型混合痔术后的临床疗效及对炎症因子的影响[J]. *中国民间疗法*, 2022, 30(23): 83-87.
- [6] 郭红平. 七叶硝矾洗剂促进混合痔术后创面愈合的临床研究及对相关细胞因子的影响[D]. 昆明: 云南中医学院, 2017.
- [7] 陈莉, 崔春风. 消肿止痛方熏洗坐浴在痔术后患者的应用效果观察[J]. *中国肛肠病杂志*, 2020, 40(4): 30-31.
- [8] 郭海燕. 芳香化湿法对湿热下注型混合痔术后患者痔组织细胞因子 VEGF、CD68、MMP9 及免疫球蛋白的影响[J]. *社区医学杂志*, 2017, 15(5): 59-62.
- [9] 何永年. 痔痛安搽剂对混合痔术后创面愈合及相关因子影响的临床研究[D]. 贵阳: 贵州中医药大学, 2020.
- [10] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 2020年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2020:1-616.
- [11] 沈丕安. 中华本草[M]. 上海: 上海科学普及出版社, 2017:3-273.
- [12] 滕佳林. 中药学[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2020:41-259.
- [13] 严姝霞, 葛永盛, 殷翠云, 等. 痔病术后中药熏洗技术规范研究现状[J]. *护理研究*, 2015, 29(29): 3595-3597.
- [14] 张明发, 沈雅琴. 氧化苦参碱对皮肤疾病的药理作用与临床应用研究进展[J]. *药物评价研究*, 2020, 43(4): 790-796.
- [15] 王玲, 杜潇, 祝华莲, 等. 黄柏有效成分的药理作用研究进展[J]. *江苏中医药*, 2022, 54(4): 77-81.
- [16] 刘飞. 芒硝外用对创面愈合中的作用及机制的研究[D]. 泸州: 西南医科大学, 2018.
- [17] 梁正, 徐强, 张倩, 等. 五倍子化学成分和药理作用的研究进展[J]. *中草药*, 2022, 53(18): 5908-5919.
- [18] 唐甜, 陕光, 张妍. 大黄素对实验性皮肤创伤愈合过程中 TGFβ₁ 表达的影响[J]. *数理医学杂志*, 2005(5): 477-478.
- [19] 梁皓天. 自拟四黄四花汤熏蒸坐浴治疗痔疮术后临床研究[J]. *中国现代药物应用*, 2014, 8(19): 226-227.
- [20] 刘县宝. 加减三黄二地汤治疗湿热下注型混合痔术后并发症的临床研究[D]. 福州: 福建中医药大学, 2021.

(收稿日期:2023-04-18 修回日期:2023-08-07)