

【 审评规范 】

FDA 对抗高血压药品说明书增加降低血压改善心血管预后内容的要求

萧惠来

国家食品药品监督管理总局 药品审评中心, 北京 100038

摘要: 美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2017 年 3 月发布了“高血压适应症: 药品说明书中有关心血管预后描述”的指导原则, 要求抗高血压药品说明书增加有关降低血压可预防严重心血管事件的内容, 详细规定了说明书适应症和临床研究项目的标准描述, 其目的是促进高血压患者合理使用抗高血压药物, 把血压降低到目标水平, 改善预后。介绍该指导原则主要内容并列举实例, 期盼我国抗高血压药生产厂家和药品监管部门能借鉴 FDA 的这种做法, 共同努力尽快修订我国抗高血压说明书, 使患者受益。

关键词: 美国食品药品监督管理局; 抗高血压药; 药品说明书; 血压; 预后; 卒中; 心肌梗死; 指导原则

中图分类号: R954 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2017) 07 - 0885 - 07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.07.001

FDA's requirement for antihypertensive drug labeling increasing content of lowering blood pressure and improving cardiovascular outcomes

XIAO Hui-lai

Center for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100038, China

Abstract: FDA issued *Guidance for Industry Hypertension Indication: Drug Labeling for Cardiovascular Outcome Claims* in March 2017, requires that antihypertensive drug labeling should increase the content that lowering blood pressure can prevent serious cardiovascular events, provide a standard description of the INDICATIONS AND USAGE and CLINICAL STUDIES section in labeling in detail. The aim is to encourage the rational use of antihypertensive drugs in hypertensive patients, to reduce blood pressure to the target level, and to improve the outcomes. This paper introduces the main contents of guidance and enumerates an example, and look forward to that antihypertensive drug manufacturers and drug regulatory authorities can learn from this practice of FDA, and work together to revise antihypertensive drug labeling as soon as possible in our country, so as to benefit patients.

Key words: FDA; antihypertensive drug; labeling; blood pressure; outcome; stroke; myocardial infarction; guidance

美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2017 年 3 月发布了“高血压适应症: 药品说明书中有关心血管预后描述”供企业用的指导原则 (正式版本)^[1], 要求抗高血压药品说明书增加降低血压可预防严重心血管事件的描述, 促进抗高血压药的合理使用。本文介绍该指导原则主要内容, 并且列举实例进行简要说明。以期引起我国抗高血压药生产厂家和药品监管部门的重视, 借鉴 FDA 这种做法修订我国抗高血压药品说明书, 增加相关内容, 提高合理用药水平, 最终改善高血压患者的预后。

1 FDA 对抗高血压药说明书增加降低血压改善心血管预后内容的要求

1.1 背景

该指导原则旨在帮助申请人, 起草药品说明书中有关高血压治疗药物心血管预后的描述。除少数例外, 目前的抗高血压药物说明书只包括这些药物用于降低血压的资料; 而不包括根据这种血压降低预期的与心血管预后相关的临床受益的资料。然而, 目前已公认, 控制血压有益于预防严重的心血管事件, 高血压治疗不足是重大的公共卫生问题。

收稿日期: 2017-04-12

作者简介: 萧惠来, 男, 教授, 主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

FDA 认为在说明书中降低血压和改善心血管预后之间的联系更明确,可促进合理地使用这些药物。该指导原则推荐标准化的抗高血压药物说明书,除非有临床数据支持说明书的不同。FDA 鼓励申请人提交含有新文字描述的说明书补充资料。

2005年6月15日,心血管和肾脏药物顾问委员会(Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee)举行了公开会议,讨论了说明书中高血压治疗药物心血管预后的描述。顾问委员会委员们达成广泛共识,支持修改说明书,使其简短描述预期从任何抗高血压药降低血压获得的与心血管预后相关的临床受益。该指导原则所推荐的说明书与顾问委员会的建议一致。

1.2 说明书增加预后描述的合理性

Framingham 心脏研究(Framingham Heart Study)的精算数据和流行病学研究已表明,血压升高(收缩或舒张压)与心血管事件风险增加相关。这些数据表明这种关系是线性的(绝对风险随着血压的升高而逐步增加)并且大约呈指数级(每毫米汞柱的绝对风险增加随血压升高而增加)。收缩压可能比舒张压更重要,尤其对于老年人。

血压对相对风险的影响在高或低绝对风险人群中似乎是相似的。因此,血压每升高1 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)的绝对风险增加,在除血压之外原因(如糖尿病、慢性肾脏病、卒中病史或心血管疾病)的心血管事件高的患者中要大得多。

许多药理学类别的药品(如利尿药、利舍平、 β -肾上腺素能受体阻滞药、直接血管扩张药和钙通道阻滞药)合用方案,已在成人进行了安慰剂对照的预后试验。一些大型试验一致发现心血管事件风险降低。最大的效果是卒中风险的降低,但也看到心肌梗死和心血管死亡的风险降低。

进行保留一组不治疗高血压的预后试验,不再是符合伦理的。最近开发的抗高血压类别药物(如,血管紧张素转换酶抑制药和血管紧张素受体拮抗药)的阳性对照试验表明,这些药物都有这类心血管临床效益(尽管这些效益在同类药或不同类别药物之间是否完全相同还不太清楚)。作用机制不同的多种类别药物有类似的效应表明,降低血压,而不是药物的任何其他特性是这类益处的主要原因。因为给定的降低血压的相对风险,在绝对心血管风险高、低不同的人中是相同的,因此,通常建议在心血管风险的患者(如糖尿病、血脂异常),血压

目标应为较低的目标血压。

预后试验都涉及为达到目标血压而使用一种以上药物的治疗方案,因此这些数据不容易用于区分各个药物或类别的作用。许多 Meta 分析和一些大型临床试验(如 ALLHAT^[2])没有发现,达到相同血压目标的给药方案对生存、心肌梗死或卒中的影响,有肯定的类别差异,但可能存在一些差异。此外,可能因为除降压之外的药理效应,各个药物或各个药物类别可能对其他重要终点的影响有重要差异。抗高血压药物的这些其他特性(如,对心力衰竭或糖尿病肾病的影响)往往是决定使用哪种药物或首选哪种药物的合理依据。

尚没有把预后描述延伸到一系列药理学上不同的药物类别的管理先例。然而,在这种情况下,许多作用机制不同的药物类别,对预后一直有良好的影响。这种观察结果使我们得出这样的结论:心血管预后受益的一般定性描述,属于所有类别的抗高血压药物。

虽然降低血压似乎一般适用于抗高血压药物,然而对某些药物(或药物类别)具体预后的研究资料也应关注,而且这些数据应该体现在那些药物说明书的临床研究项目中。安慰剂对照试验和阳性对照试验显示的良好预后是可解释的。如果某种药物的效应可以解释为与设立的对照药相似合理,显示主要预后没有差异的阳性对照试验,如 ALLHAT 或其他规模较大的试验,也可包含在说明书中。

血压是心血管疾病危险因素之一,并且疾病处理应涉及所有的危险因素。大多数安慰剂对照高血压预后试验是在现有的降脂治疗或广泛使用阿司匹林之前,因此,还没有这些药物合用的规范做法。然而,很明显,这些其他的治疗对减少心血管事件是有效的,无论患者是否接受抗高血压治疗。

治疗高血压的临床益处儿科人群尚没有被很好地证实。

1.3 对说明书的建议

FDA 规定医疗专业人员用药品说明书由要点(Highlights)、目录(Contents)和全处方资料(Full Prescribing Information, FPI)3部分组成。后者包括17个项目,每个项目有固定编号,如1适应证和应用(相当于我国说明的适应证项目)、14临床研究。要点依照 FPI 分项,只是项目较少^[3]。本节分别介绍 FDA 对要点和 FPI 中有关降低血压改善心血管预后描述的建议。

1.3.1 要点(Highlights) 要点的适应症和应用项,因属于高血压治疗,应像下面这样描述:某药品名称是[药理学类别名称]药物,适用于治疗高血压,降低血压。降低血压可降低致死性和非致死性心血管事件的风险,主要是卒中和心肌梗死。

此外,任何重要的使用限制应列入本节。

1.3.2 全处方资料 - 适应症和应用项 全处方资料的适应症和应用项应仿照下面描述。在大括号中显示可选用的语言和针对一个药品的语言。

某药品名称适用于治疗高血压,降低血压。降低血压可降低致死性和非致死性心血管事件的风险,主要是卒中和心肌梗死。在多种药理学类别的抗高血压药{包括本药|(或本药主要所属类别)}的对照试验中看到这些受益。{没有对照试验证明某药品名称降低风险。}

控制高血压应该是全面心血管风险管理(包括控制血脂、糖尿病管理、抗血栓治疗、戒烟、运动和限制钠的摄入量等)的一部分。许多患者需要一个以上的药物,达到血压目标。对目标和管理的具体建议,请查阅公布的一些指导原则,如国家高血压教育计划的高血压预防、检测、评价和治疗的美国国家联合委员会(JNC)的一些指导原则。

多种药理学类别和作用机制不同的许多抗高血压药,在随机对照试验中都显示可降低心血管疾病的发病率和死亡率,而且可以得出结论:降低血压是这些受益的主要原因,而不是取决于药物的其他药理特性。最大的和最一致的心血管预后的受益是降低卒中的风险,而且也经常看到降低心肌梗死和心血管死亡率。

收缩压或舒张压升高可增加心血管风险,并且在血压较高时,每 mmHg 的绝对风险增加更大,因此,即使严重高血压患者不太大的血压降低也可获得相当大的受益。降低血压的相对风险降低,在不同绝对风险的人群是相似的,所以在与高血压无关的较高风险的患者(如糖尿病患者或高脂血症)绝对受益更大,并且这类患者将受益于达到较低血压目标的更积极的治疗。

一些抗高血压药在黑人患者有较小的血压效应(单药治疗),以及许多抗高血压药品有其他批准的适应症和效应(如心绞痛、心力衰竭或糖尿病肾病)。这些考虑可指导治疗选择。

其他描述,如“某药品名称可单独或合用于…,”可以保留。

1.3.3 全处方资料 - 临床研究项 全处方资料的临床研究项目应该包括显示具体药物降低血压有效性证据的安慰剂或阳性对照试验的摘要。如果试验显示存在心血管预后受益,这些试验也应在该项中概述。FDA 已做出存在这些试验结论的具体药物,请见第 1.4 节表 1。

如果没有引用心血管预后数据,应该出现下面两段之一:没有某药品名称或[药理类别名称]药理学类别成员的试验,证明高血压患者的心血管风险降低;或没有证明降低高血压患者心血管风险的某药品名称的试验,然而至少有一个药理学相似药物已证明有这种受益。在后一种情况,申请人提交的资料一般应该谈到第 1.4 节的表 1。如果申请人认为表 1 不完整,应将追加资料的临床证据,提交给案卷号 FDA-2008-D-0150。提交的说明书资料应提及提交到哪个案卷。而其试验描述不应出现在说明书中。

1.4 抗高血压药的分类

表 1 按照药理学类别列出已批准的可长期治疗高血压的药品。粗体字显示的药品有在作为主要或次要治疗的安慰剂对照或阳性对照试验的具体预后数据。

1.5 心血管预后描述考虑的问题

1.5.1 用户对心血管预后描述补充费用的适应性 FDA 预计很少心血管预后描述补充资料将需要支付用户费,因为他们将不需要批准的临床数据^[4]。

如果申请人按照 1.3.2 节推荐的语言,没有临床数据支持的额外的变化,那么将预料通常不会有用户费用的评估。此外,如果申请人按照 1.3.3 节推荐的语言,描述没有心血管预后数据是可用的,又没有临床数据支持的额外的变化,则预料通常不会有用户费用的评估。然而,如果申请人提供需要批准临床数据的说明书的变更(如,显示具体药物降低血压有效性的对照试验的摘要),那么通常会预计收费。

如第 1.3.3 节所述,申请人可把心血管预后数据的临床证据提交到案卷号 FDA-2008-D-150 并且包括说明书提交资料中的案卷提交资料的参考文献。将修订的该指导原则,包括提交待审的临床数据支持的任何新的说明书变更。通常评估提交待审的证据支持的说明书变更,预计不会对用户收费。

如果有关于具体提交的问题,申请人应与有关的 FDA 项目联系人联系。审评部门将决定批准

表 1 已批准的可长期治疗高血压的药品

Table 1 Approved drugs for chronic treatment of hypertension

药理类别	已批准的药物
醛固酮拮抗剂	依普利酮 (eplerenone)、螺内酯 (spironolactone)
α -肾上腺素受体阻滞药	多沙唑嗪 (doxazosin)、酚苄明 (phenoxybenzamine)、酚妥拉明 (phentolamine)、哌唑嗪 (prazosin)、特拉唑嗪 (terazosin)
血管紧张素转化酶抑制药	贝纳普利 (benazepril)、卡托普利 (captopril)、依纳普利 (enalapril)、福辛普利 (fosinopril)、赖诺普利 (lisinopril)、莫昔普利 (moexipril)、培哚普利 (perindopril)、喹那普利 (quinapril)、雷米普利 (ramipril)、群多普利 (trandolapril)
血管紧张素 II 受体拮抗药	坎地沙坦 (candesartan)、依普罗沙坦 (eprosartan)、厄贝沙坦 (irbesartan)、氯沙坦 (losartan)、奥美沙坦 (olmesartan)、替美沙坦 (telmisartan)、缬沙坦 (valsartan)
小动脉血管扩张药	肼屈嗪 (hydralazine)、米诺地尔 (minoxidil)
自主神经节血管扩张药	美加明 (mecamylamine)
β -肾上腺素受体阻滞药	醋丁洛尔 (acebutolol)、阿替洛尔 (atenolol)、倍他洛尔 (betaxolol)、比索洛尔 (bisoprolol)、卡维地洛 (carvedilol)、carteolol、艾司洛尔 (esmolol)、labetolol、美托洛尔 (metoprolol)、纳多洛尔 (nadolol)、喷布洛尔 (penbuterol)、吲哚洛尔 (pindolol)、普萘洛尔 (propranolol)、噻吗洛尔 (timolol)
儿茶酚胺-耗竭交感神经阻滞药	去甲氧利血平 (deserpidine)、利舍平 (reserpine)
中枢 α_2 肾上腺素受体激动药	可乐定 (clonidine)、胍那苄 (guanabenz)、胍法辛 (guanfacine)、甲基多巴 (methyldopa)
非二氢吡啶类钙通道阻滞药	地尔硫卓 (diltiazem)、维拉帕米 (verapamil)
二氢吡啶类钙通道阻滞药	氨氯地平 (amlodipine)、非洛地平 (felodipine)、伊拉地平 (isradipine)、尼卡地平 (nicardipine)、硝苯地平 (nifedipine)、尼索地平 (nisoldipine)
袢利尿药	布美他尼 (bumetanide)、依他尼酸 (ethacrynic acid)、呋塞米 (furosemide)、托塞米 (torsemide)
肾素抑制药	阿利吉伦 (aliskiren)
噻嗪类利尿药	氯噻嗪 (chlorothiazide)、氢氯噻嗪 (hydrochlorothiazide)、氢氟噻嗪 (hydroflumethiazide)、甲氯噻嗪 (methyclothiazide)、多噻嗪 (polythiazide)
类噻嗪类利尿药	氯噻酮 (chlorthalidone)、吲达胺 (indapamide)、美托拉宗 (metolazone)

具体心血管预后描述的补充是否需要批准的临床数据。

1.5.2 心血管预后描述补充资料的格式 下列资料应按显示的顺序, 包括在事先批准的补充资料中^[5]: (1) 声明是参照本指导原则和相关的案卷号 FDA-2008-D-0150, 提交的心血管预后描述的补充资料; (2) 适用的 FDA 形式 (如, 356 h, 3397); (3) 详细目录; (4) 修订的说明书:

(a) 包括符合 21 CFR 201.56^[6]和 201.57^[7]要求的起草的修订说明书, (b) 包括标注的最新批准的说明书副本, 显示所有的增删和补充资料中支持数据 (如果适用) 的注释。

为了避免费用过多, 其他说明书的变更 (如, 增加不良事件数据) 应尽量减少, 并提供单独的补充资料。然而, 符合 21 CFR 201.56 和 201.57 的说

明书修订, 可能需要大量修改不良反应或其他说明书项目。不能预料这可导致用户费用。

1.5.3 推广资料中心血管预后描述的适用性 鼓励申请人在推广资料中引用预后描述。虽然鼓励整个适应证和应用项目的再现, 推荐的最低描述如下: 某药品名称降低血压。降低血压可降低致死性和非致死性心血管事件的风险, 主要是卒中和心肌梗死。控制高血压应该是全面心血管风险管理 (包括控制血脂、糖尿病管理、抗血栓治疗、戒烟、运动和限制钠的摄入量等) 的一部分。许多患者需要一个以上药物达到血压的目标。

2 高血压药增加降低血压改善心血管预后描述的说明书实例

本节从 FDA 网站说明书数据库选择 ALTACE (KING PHARMS 公司的雷米普利口服胶囊的商品

名)说明书^[8],作为抗高血压药增加降低血压改善心血管预后描述的说明书实例,从中节选相关内容,以便读者具体了解如何描述有关内容,加深对FDA上述要求的认识。

2.1 处方资料要点

适应症和应用

ALTACE是一种血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂,用于治疗高血压,降低血压。降低血压可降低致死性和非致死性心血管事件的风险,主要是中风和心肌梗死。它可以单独使用或与噻嗪类利尿药合用(1.1)(1.1是指全处方资料的项目序号,下同)。

对发生主要心血管事件高风险的55岁及其以上患者,ALTACE可减少心肌梗死、卒中或心血管原因死亡的风险(1.2)。

ALTACE还适用于心肌梗死后充血性心力衰竭临床体征稳定的患者(1.3)。

2.2 全处方资料

2.2.1 适应症和应用(1)

(1) 高血压(1.1)

ALTACE用于治疗高血压,降低血压。降低血压可降低致死性和非致死性心血管事件的风险,主要是卒中和心肌梗死。这些受益已在包括本药在内的多种类别抗高血压药的对照试验中看到。

控制高血压应该是全面心血管风险管理(包括控制血脂、糖尿病管理、抗血栓治疗、戒烟、运动和限制钠的摄入量等)的一部分。许多患者需要一个以上的药物以达到血压目标。对目标和管理的具体建议,请查阅公布的一些指导原则,如国家高血压教育计划的高血压预防、检测、评价和治疗的国家联合委员会(JNC)的一些指导原则。

多种药理学类别和作用机制不同的许多抗高血压药,在随机对照试验中都显示有降低心血管疾病的发病率和死亡率,而且可以得出结论:降低血压是这些受益的主要原因,而不是取决于药物的其他药理特性。最大的和最一致的心血管预后的受益是降低卒中的风险,而且也经常收到降低心肌梗死和心血管死亡率的效果。

收缩压或舒张压升高可增加心血管风险,并且在血压较高时,每mmHg的绝对风险增加更大,因此即使严重高血压患者不太大的降低也可获得相当大的受益。降低血压的相对风险降低,在不同绝对风险的人群是相似的,所以在与高血压无关的较高风险的患者(如糖尿病或高脂血症患者)绝对受

益更大,并且这类患者将受益于达到较低血压目标的更积极的治疗。

一些抗高血压药在黑人患者有较小的血压效应(单药治疗),以及许多抗高血压药物有其他批准的适应症和效应(如心绞痛、心力衰竭或糖尿病肾病)。这些考虑可指导治疗选择。

ALTACE可单独使用或与噻嗪类利尿药合用。

(2) 降低心肌梗死、卒中和心血管原因死亡的风险(1.2)

因为有冠心病、卒中、外周血管疾病或糖尿病史,ALTACE适用于伴有至少一个其他心血管危险因素(高血压、总胆固醇水平升高、高密度脂蛋白胆固醇水平低、吸烟、微蛋白尿)而发生主要心血管事件高风险的55岁或其以上患者,可降低心肌梗死、卒中或心血管原因死亡的风险。除其他必要的治疗(如抗高血压、抗血小板或降脂治疗)外,可使用本品[见临床研究(14.2)]。

2.2.2 临床研究(14)

(1) 高血压(14.1)

作为单药治疗高血压,ALTACE已与其他ACE抑制剂、 β -受体阻滞剂和噻嗪类利尿药作了比较。其疗效与其他ACE抑制剂和阿替洛尔相似。

ALTACE给予轻、中度高血压患者,可导致卧、立位血压下降到大致相同程度,而无代偿性心动过速。症状性体位性低血压是罕见的,尽管它可发生在盐和(或)容量耗尽的患者[见警告和注意事项(5.5)]。ALTACE与噻嗪类利尿药合用的降压作用强于各自单用。

在单剂量研究中,ALTACE 5~20 mg可在给药后1~2 h内使血压降低,给药后3~6 h达到降压峰值。单剂量抗高血压效应持续24 h。在较长期(4~12周)对照研究中,2.5~10 mg,1次/d,给药后24 h,降低卧位和立位收缩压和舒张压的效果相似,降低较安慰剂多约6/4 mmHg。在波峰与波谷效应的比较中,波谷效应为峰值响应的50%~60%。在比较分次(2次/d)与1次/d给药的滴定研究中,分次给药方案是较好的,这表明在一些患者中,1次/d给药的抗高血压效果不能被充分维持。

在大多数试验中,在重复测量的最初几周,ALTACE的降压效果增加。已表明,在至少2年的长期治疗期间,ALTACE的抗高血压效果可以持续。ALTACE突然停用,不导致血压快速上升。ALTACE已经与其他ACE抑制剂、 β -受体阻滞剂和噻嗪类利

尿药做了比较。ALTACE 疗效与其他 ACE 抑制剂和阿替洛尔相似。在白人和黑人, 氢氯噻嗪 (25 或 50 mg) 比雷米普利明显更有效。

ALTACE 对黑人的效果较白人差。ALTACE 的疗效不受年龄、性别或体重影响。

在 10 例轻度原发性高血压患者的基线对照研究中, 血压降低伴有肾血流量增加 15%。在健康志愿者中, 肾小球滤过率没有改变。

(2) 降低心肌梗死、卒中和心血管原因死亡的风险 (14.2)

HOPE 研究是一项大型的、多中心、随机、双盲、安慰剂 - 对照研究, 采用 2×2 析因设计, 纳入 55 岁及其以上的 9 541 例患者 (其中 4 645 人服用 ALTACE), 这些患者因为有冠心病、卒中、外

周血管疾病或糖尿病史, 并伴有至少一项其他心血管危险因素 (高血压、总胆固醇水平高、低高密度脂蛋白胆固醇水平高、吸烟、微量蛋白尿), 而被认为发生主要心血管事件风险高。患者血压正常或用其他抗高血压药物治疗。临床心衰或射血分数低 (<0.40) 的患者被排除。该研究旨在观察 ALTACE (10 mg, 1 次/d) 对心肌梗死、卒中或心血管原因死亡复合终点的长期 (平均 5 年) 影响。HOPE 研究结果表明, ALTACE (10 mg/d) 明显降低心肌梗死、卒中或心血管原因死亡的发生率 (826/4652 和 651/4645, 相对风险 0.78) 以及复合终点 3 个组分各自的发生率。复合预后的相对风险 ALTACE 组与安慰剂组之比为 0.78% (95% 置信区间, 0.70~0.86)。治疗约 1 年后疗效明显。见表 2。

表 2 复合组分和终点摘要—HOPE 研究

Table 2 Summary of combined components and endpoints—HOPE study

预后	表现	组别/例(%)		相对风险降低(95% CI)	P 值
		安慰剂	ALTACE		
复合终点	心肌梗死、卒中或心血管原因的死亡	826 (17.8)	651 (14.0)	0.78 (0.70~0.86)	0.000 1
单一组分终点	心血管原因死亡	377 (8.1)	282 (6.1)	0.74 (0.64~0.87)	0.000 2
	心肌梗死	570 (12.3)	459 (9.9)	0.80 (0.70~0.90)	0.000 3
	卒中	226 (4.9)	156 (3.4)	0.68 (0.56~0.84)	0.000 2
总死亡率	任何原因的死亡	569 (12.2)	482 (10.4)	0.84 (0.75~0.95)	0.005

原文中还列出“图 1 Kaplan Meier 对雷米普利组和安慰剂组心肌梗死、卒中或心血管原因死亡的复合预后估计”。本文从略。

ALTACE 在不同的人口统计学亚群 (即性别、年龄)、基础疾病定义的亚群 (如心血管疾病、高血压) 和合并用药定义的亚群都有效。没有足够的数据确定 ALTACE 是否对种族亚群同样有效。该研

究设计是预先设定的至少有一个其他心血管危险因素的患者亚组研究。ALTACE 对复合终点及其组分的影响, 在糖尿病患者 ($n=3\ 577$) 与总研究人群是相似的 ($n=3\ 577$)。见表 3。

原文中还列出“图 2 ALTACE 治疗对总体和不同亚组的心肌梗死、卒中或心血管死亡的复合终点的有益影响”本文从略。

表 3 糖尿病复合终点和各组分终点摘要—HOPE 研究

Table 3 Summary of combined endpoints and components in diabetics—HOPE study

预后	表现	组别/例(%)		相对风险降低(95% CI)	P 值
		安慰剂	ALTACE		
复合终点	心肌梗死、卒中或心血管原因的死亡	826 (17.8)	651 (14.0)	0.78 (0.70~0.86)	0.000 1
单一组分终点	心血管原因死亡	377 (8.1)	282 (6.1)	0.74 (0.64~0.87)	0.000 2
	心肌梗死	570 (12.3)	459 (9.9)	0.80 (0.70~0.90)	0.000 3
	卒中	226 (4.9)	156 (3.4)	0.68 (0.56~0.84)	0.000 2
总死亡率	任何原因的死亡	569 (12.2)	482 (10.4)	0.84 (0.75~0.95)	0.005

3 结语

目前已公认控制血压有益于预防严重的心血管事件,而高血压治疗不足是重大的公共卫生问题。为此,FDA发布了“高血压适应症:药品说明书中有关心血管预后描述”的指导原则,要求抗高血压药品说明书增加有关降低血压可预防严重心血管事件的内容,详细规定了说明书适应证和临床研究项目的标准化描述。其目的是促进高血压患者坚持合理使用抗高血压药物,把血压降低到目标水平,改善预后,预防卒中、心肌梗死和心血管原因死亡的发生。

期盼我国抗高血压药生产厂家和药品监管部门借鉴FDA的这种做法,共同努力尽快修订我国抗高血压说明书,尽快提高合理用药水平,最终改善高血压患者的预后,使广大患者受益。

参考文献

- [1] FDA. Guidance for Industry Hypertension Indication: Drug Labeling for Cardiovascular Outcome Claims (Final Guidance) [EB/OL]. (2017-03-13) [2017-04-09]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM075072.pdf>.
- [2] The ALLHAT officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive Patients randomized to pravastatin vs usual care. The Antihypertensive and Lipid-lowering Treating to Prevent Heart Attach Trial (ALLHAT-LLT) [J]. JAMA, 2002, 288(23): 2998-3007.
- [3] 萧惠来. FDA 处方药说明书要求三则 [J]. 中国临床药理学杂志, 2012, 28(2): 69-74.
- [4] FDA. Guidance for industry Submitting Separate Marketing Applications and Clinical Data for Purposes of Assessing User Fees [EB/OL]. (2004-12-30) [2017-04-09]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM079320.pdf>.
- [5] Administrative Committee of the Federal Register. 21 CFR 314.50 [EB/OL]. (2016-09-21) [2017-04-09]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=314.50>.
- [6] Administrative Committee of the Federal Register. 21 CFR 201.56 [EB/OL]. (2016-09-21) [2017-04-09]. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=201.56>.
- [7] Administrative Committee of the Federal Register. 21 CFR 201.56 [EB/OL]. (2016-09-21) [2017-04-09]. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=201.57>.
- [8] KING PHARMS. The Prescribing Information for ALTACE [EB/OL]. (2015-09-11) [2017-04-09]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/019901s065lbl.pdf.