

· 临床研究 ·

以强化降压目标评价氨氯地平治疗轻中度高血压患者的临床疗效

李松燃¹, 汪汇², 龙超良^{3,4}, 姜雨鸽⁵, 汪海^{1*}

(¹ 中国人民解放军总医院第五医学中心肝病研究所, 北京 100039; 中国人民解放军总医院:² 第一医学中心神经外科,⁵ 第二医学中心急诊科, 北京 100853;³ 北京赛德维康医药研究院, 北京 100039;⁴ 江苏省内皮细胞靶向性心血管药物创制工程研究中心, 江苏 徐州 221116)

【摘要】目的 研究苯磺酸氨氯地平治疗轻中度原发性高血压患者的降压达标率。**方法** 研究数据来源一项前瞻性自身对照试验, 选取符合纳排标准的轻中度原发性高血压患者进行苯磺酸氨氯地平片单药治疗, 剂量为 5 mg, 疗程共 8 周。分析降压有效性和安全性, 计算分别以 140/90 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 和 130/80 mmHg 为目标值时降压达标率并做年龄亚组分析。采用 SAS 9.3 和 Graphpad Prism 9.5.1 软件进行数据分析。根据数据类型, 组间比较分别采用 *t* 检验、Fisher 精确概率法检验及 χ^2 检验。**结果** 研究共纳入患者 120 例, 治疗前后收缩压和舒张压下降幅度分别为 (16.7±12.9) mmHg 和 (12.9±7.5) mmHg, 降压显效率为 72.5% (87/120), 总有效率为 91.7% (110/120)。苯磺酸氨氯地平片治疗前后血压下降有统计学意义 ($P<0.05$), 与文献报道结果一致。以 140/90 mmHg 和 130/80 mmHg 为降压目标值, 苯磺酸氨氯地平 8 周末达标率分别为 51.6% (49/95) 和 5.0% (6/119), 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。中低龄组和高龄组患者治疗 8 周末强化降压达标率分别为 4.1% (4/98) 和 9.5% (2/21)。治疗周期不良事件发生率为 15.8% (19/120), 不良反应发生率为 3.3% (4/120)。**结论** 苯磺酸氨氯地平治疗轻中度原发性高血压患者安全有效, 强化降压目标值 130/80 mmHg 为标准, 其达标率仅 5%。提示临床常用抗高血压药物单药治疗难以实现强化降压目标。

【关键词】 高血压; 强化降压; 苯磺酸氨氯地平; 达标率

【中图分类号】 R972⁺.4; R544.1

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2024.06.090

Evaluation on clinical efficacy of amlodipine in treatment of mild to moderate hypertension with intensified blood pressure reduction as target

Li Songran¹, Wang Hui², Long Chaoliang^{3,4}, Jiang Yuge⁵, Wang Hai^{1*}

(¹Institute of Hepatology, Fifth Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China; ²Department of Neurosurgery, First Medical Center, ⁵Department of Emergency Medicine, Second Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China; ³Beijing Thadweik Academy of Medicine, Beijing 100039, China; ⁴Jiangsu Provincial Engineering Research Center for Endothelial Cell Targeted Cardiovascular Drug Creation, Xuzhou 221116, Jiangsu Province, China)

【Abstract】Objective To investigate standard-reaching rate of blood pressure reduction in patients with mild to moderate primary hypertension after treatment of amlodipine besylate. **Methods** Based on the data from a prospective self-controlled trial, the patients with mild to moderate primary hypertension who met our inclusion criteria were enrolled and then treated with a single drug therapy of amlodipine besylate tablet with 5 mg dose for 8 weeks. The efficacy and safety of amlodipine besylate tablet were evaluated, and the standard-reaching rate of blood pressure reduction was calculated with 140/90 and 130/80 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) as blood pressure targets, respectively, and for the patients of different ages. SPSS statistics SAS 9.3 and Graphpad Prism 9.5.1 were used for statistical analysis. Intergroup comparison was performed using student's *t* test, Fisher's exact probability test or *Chi*-square test depending on data type. **Results** For the 120 patients included in this study, the decline in systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) was (16.7±12.9) and (12.9±7.5) mmHg, respectively, after treatment, with an effective rate of 72.5% (87/120), and an overall effective rate of 91.7% (110/120). Statistical significance was observed in the decrease in blood pressure before and after treatment of amlodipine besylate tablet ($P<0.05$), which was consistent with literature reports. With 140/90 and 130/80 mmHg as blood pressure targets, the standard-reaching rate was 51.6% (49/95) and 5.0% (6/119), respectively after 8 weeks of treatment ($P<0.05$). Subgroup analysis showed that the rate was 4.1% (4/98) and 9.5% (2/21), respectively in the younger and older age groups. The

收稿日期: 2023-12-12; 接受日期: 2024-01-11

基金项目: 国家重大新药创制科技重大专项 (2010ZX09401-307, 2008ZXJ09004-018, 2009ZX09301-002)

通信作者: 汪海, E-mail: wh9588@sina.com

incidence of adverse events and adverse reactions was 15.8% (19/120) and 3.3% (4/120), respectively during the treatment period.

Conclusion Amlodipine besylate is safe and effective in treatment of mild to moderate primary hypertension. However, when taking the intensified blood pressure reduction target of 130/80 mmHg as the standard, the achievement rate is only 5%. This suggests that monotherapy with commonly used antihypertensive drugs may face challenges in reaching the intensified blood pressure reduction target in clinical practice.

【Key words】 hypertension; intensive blood pressure reduction; amlodipine besylate; standard-reaching rate

This study was supported by the Major Project of National Major New Drug Research and Development (2010ZX09401-307, 2008ZXJ09004-018, 2009ZX09301-002).

Corresponding author: Wang Hai, E-mail: wh9588@sina.com

高血压是引发心脑血管事件和全因死亡的主要风险因素。2020 年中国基层高血压防治管理指南提出降压达标、平稳降压和综合管理是高血压治疗的三大原则,其中降压达标是治疗过程中的首要任务,也是衡量降压药物效用价值的重要标准^[1]。2017 年美国心脏病协会/美国心脏协会(American College of Cardiology/American Heart Association, ACC/AHA)提出 130/80mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 的目标值,结论基于以 SPRINT 研究为代表的多项随机临床试验,伴随大量循证医学数据的有力支持。降压目标值的前移必将给患者降压方案和治疗过程带来改变,也必然会对降压药物的临床效用评价产生影响。苯磺酸氨氯地平作为世界范围应用最广、处方量最大的抗高血压药物之一,其安全性和有效性已经得到很好的证实^[2,3],降压效果优于血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素Ⅱ受体阻断剂等代表药物^[4-6],无明确使用禁忌证,已经成为全球多项高血压防治指南起始降压的一线推荐用药。本研究采用自身对照设计观察 120 例中国轻中度高血压患者使用苯磺酸氨氯地平片治疗的临床疗效,以其作为抗高血压代表药物并对比不同降压目标值单药控制血压达标率差异,为实现强化降压目标提供临床数据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

研究数据来源一项前瞻性自身对照试验(临床研究批件号:2003L03831)。纳入标准:轻、中度原发性高血压患者(轻、中度高血压是指坐位舒张压 95~109 mmHg,坐位收缩压 <180 mmHg);年龄 18~70 岁,性别不限。排除标准:继发性高血压、恶性高血压;6 个月内有脑血管意外、心绞痛、心肌梗塞或心力衰竭病史;有临床意义的心律失常;具有严重的肝、肾、血液系统疾病或恶性肿瘤、糖尿病(空腹血糖>11 mmol/L)等;有临床意义的实验室异常发现,包括血钾<3.5 mmol/L 或>5.5 mmol/L,超过谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)或谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)正常值

上限的 2 倍,血肌酐超过正常值上限,有痛风史者或尿酸>正常值上限的 2 倍;对药物过敏;自身免疫病或任何严重致命性疾病;妊娠或哺乳期及试验期间不能保证避孕的妇女;精神性疾病、失眠患者;过度肥胖,体质量指数(body mass index, BMI)>30 kg/m²;存在其他研究者认为不适合参加临床试验的患者;试验前 3 个月参加过其他临床试验;试验期间需要进行择期手术。

1.2 方法

根据药物临床试验指导原则设计试验方案,并获得中国人民解放军总医院国家药品临床研究基地伦理委员会审查通过。按照赫尔辛基宣言和药物临床试验质量管理规范(good clinical practice, GCP)指导原则,试验前由研究人员向受试者解释研究性质、目的、风险及其权益,受试者自愿签署知情同意书。合格的受试者经 2 周洗脱期后(基线水平)进入临床试验,每天早晨服用苯磺酸氨氯地平片 1 片(江苏亚邦强生药业有限公司,批号:070507,规格:5 mg),2、4、8 周末各随访 1 次,记录血压水平,并在洗脱期及 8 周末进行全面体检。访视时测血压须在上午 8:00~10:00,使用水银血压计测量,血压测量方法参考中国高血压防治指南(2005 年修订版)^[7]。为避免药物相互作用,试验期间未使用其他治疗高血压或者影响疗效判定的药物。采用自身对照设计,比较受试者使用苯磺酸氨氯地平片前后相关临床指标的变化。

1.3 观察指标

1.3.1 一般情况 记录受试者性别、年龄、身高、体质量指数、基线血压、既往抗高血压药物治疗占比、吸烟及用药依从性等情况。

1.3.2 有效性指标 记录试验过程中受试者当日服药后 24 h 的平均坐位血压下降幅度,记录治疗显效例数、有效例数。其中显效为舒张压下降≥10 mmHg 并降至正常或下降 20 mmHg 以上;有效为舒张压下降虽未达 10 mmHg,但降到正常(<90 mmHg)或下降 10~19 mmHg 或坐位收缩压下降≥20 mmHg。降压总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。计

算在 140/90 mmHg 和 130/80 mmHg 两种降压目标值下的达标率(记录值<目标值记为达标),达标率=治疗周期末达标人数/导入期末未达标人数×100%。并按年龄层次分为中低龄组(18~<65 岁,降压目标值为 130/80 mmHg)和高龄组(≥65 岁,降压目标值为 140/90 mmHg),进行达标率亚组分析。

1.3.3 安全性指标 随访时了解并记录不良事件发生,根据不良事件与研究药物关系判断的 5 级分类标准评定药物相关不良事件(不良反应),分别计算发生率。根据不良事件的严重程度及相关性判断是否退出研究并做记录。

1.4 统计学处理

采用 SAS 9.3 和 Graphpad Prism 9.5.1 统计软件进行数据分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;计数资料用例数(百分率)表示,采用 χ^2 或 Fisher 精确概率法检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

研究共纳入符合标准的受试者 120 例,其中男性患者 63 例,女性患者 57 例,年龄(53.7±10.2)岁,体质量(68.5±9.0) kg,身高(165.5±7.3) cm,BMI(25.0±2.7) kg/m²,心率(71.8±9.6)次/min,既往吸烟史患者 29 例(24.2%)。受试者基线血压为(154.6±12.0)/(100.6±4.0) mmHg,既往行抗高血压治疗 95 例(79.2%),治疗依从性分析用药 80%~120%受试者占比为 97.5%(117/120)。

2.2 血压历时性变化及有效率

受试者使用苯磺酸氨氯地平治疗 8 周末,当日口服药物后 24 h 测定舒张压,由(100.6±4.0) mmHg 下降至(87.7±7.8) mmHg,下降幅度为(12.9±7.5) mmHg;收缩压由(154.6±12.0) mmHg,下降至(137.9±11.9) mmHg,下降幅度为(16.7±12.9) mmHg,降压治疗前后差异均有统计学意义(*P*<0.05)。

降压显效率和总有效率随着药物使用时间的延长而增加,治疗 8 周末降压显效率为 72.5%(87/120),总有效率为 91.7%(110/120;表 1)。

表 1 苯磺酸氨氯地平降压综合疗效历时性分析

Table 1 Longitudinal analysis of comprehensive antihypertensive efficacy of amlodipine (n=120)

Time	Significantly effective [n(%)]	Effective [n(%)]	Ineffective [n(%)]	Response rate(%)
Week 2	58(48.3)	24(20.0)	38(31.7)	68.3
Week 4	79(65.8)	23(19.2)	18(15.0)	85.0
Week 8	87(72.5)	23(19.2)	10(8.3)	91.7

2.3 血压达标率

以 140/90 mmHg 为降压目标值,受试者使用苯磺酸氨氯地平治疗 2、4、8 周末舒张压达标率分别为 30%(36/120)、52.5%(63/120)、61.7%(74/120);收缩压达标率分别为 33.6%(37/110)、45.5%(50/110)、54.5%(60/110);血压达标率分别为 22.1%(21/95)、40.0%(38/95)、51.6%(49/95)。以 130/80 mmHg 为目标值,治疗 2、4、8 周末舒张压达标率分别为 5.0%(6/120)、7.5%(9/120)、10.8%(13/120);收缩压达标率分别为 13.4%(16/119)、14.3%(17/119)、19.3%(23/119);血压达标率分别为 3.4%(4/119)、4.2%(5/119)、5.0%(6/119)。两种诊疗标准下药物治疗周期血压达标率,差异有统计学意义(*P*<0.05;图 1)。

年龄亚组分析中,苯磺酸氨氯地平片治疗组年龄 18~<65 岁共 99 例,年龄≥65 岁共 21 例。中低龄组治疗 2、4、8 周末舒张压达标率分别为 3.0%(3/99)、6.1%(6/99)、8.1%(8/99);收缩压达标率分别为 14.3%(14/98)、15.3%(15/98)、19.4%(19/98);血压达标率分别为 3.1%(3/98)、3.1%(3/98)、4.1%(4/98)。高龄组治疗 8 周末血压达标率为 66.7%(14/21),高于整体达标率。基于该研究较为严格的纳排标准,以 130/80 mmHg 为目标值,高龄组治疗 8 周末血压达标率为 9.5%(2/21;表 2)。

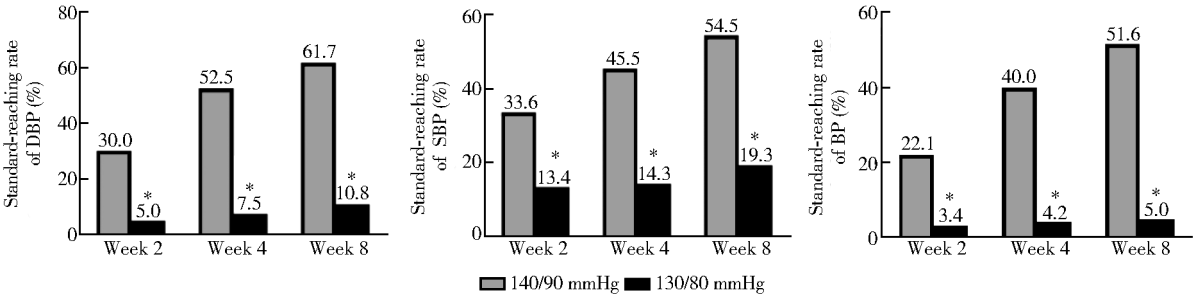


图 1 苯磺酸氨氯地平在两种降压目标值下的达标率

Figure 1 Percentage of patients achieving the treatment goal

DBP: diastolic blood pressure; SBP: systolic blood pressure; BP: blood pressure. 1 mmHg=0.133 kPa. Compared with 140/90 mmHg group, * *P*<0.05.

表 2 高龄组患者使用苯磺酸氨氯地平在两种降压目标值下的达标率

Table 2 Standard-reaching rates of Amlodipine in elderly patients at two blood pressure control target level [n=21, n(%)]

Time	140/90 mmHg			130/80 mmHg		
	SBP	DBP	BP	SBP	DBP	BP
Week 2	10(47.6)	9(42.9)	8(38.1)	2(9.5)	3(14.3)	1(4.8)
Week 4	11(52.4)	15(71.4)	10(47.6)	2(9.5)	3(14.3)	2(9.5)
Week 8	16(76.2)	16(76.2)	14(66.7)	4(19.0)	5(23.8)	2(9.5)

SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; BP: blood pressure. 1 mmHg=0.133 kPa.

2.4 不良事件及不良反应发生情况

本研究发生不良事件共 19 例(24 例次),占比 15.8%(19/120),主要表现为头晕、头痛、外周水肿;发生不良反应 4 例(6 例次),占比 3.3%(4/120);未发生严重不良事件(表 3)。导入期末心率为(71.8±9.6)次/min,治疗 2、4、8 周末分别为(71.9±7.5)、(71.9±8.4)、(72.0±7.8)次/min,用药治疗前后心率差异无统计学意义。

表 3 苯磺酸氨氯地平治疗 8 周不良事件发生情况

Table 3 Adverse events after amlodipine treatment for 8 weeks (n=120)

Item	n(%)
Dizziness*	7(5.8)
Headache*	6(5.0)
Drowsiness*	1(0.8)
Xerostomia*	1(0.8)
Epigastric pain	1(0.8)
Peripheral edema	2(1.7)
Fever*	1(0.8)
Upper respiratory tract infection	1(0.8)
Palpebral oedema	1(0.8)
Menopause	1(0.8)
Decreased libido	1(0.8)
Right bundle branch block	1(0.8)

* Drug-related adverse events.

3 讨论

苯磺酸氨氯地平作为抗高血压一线推荐用药,凭借强效降压作用和良好的安全性已成为单药控制首选药物之一,也是药效评价的常用对照药物。本研究中,使用苯磺酸氨氯地平片 5 mg 治疗 8 周可显著降低患者舒张压和收缩压水平,舒张压下降幅度为(12.9±7.5) mmHg,显效率为 72.5%(87/120),总效率为 91.7%(110/120),降压幅度和有效性评价指标随用药时间增加而增长,药物相关不良事件发生率为 3.3%。三项针对亚洲轻中度高血压人群的多中心药物随机对照研究中提示,在纳排标准

近似的前提下,苯磺酸氨氯地平片 5 mg 治疗 8 周末舒张压下降幅度分别为(14.5±5.5)、(12.9±7.7)、(14.2±7.4) mmHg;总有效率分别为 92.0%(80/87)、92.4%(97/105)、90.2%(83/92);安全性数据和时效关系与本研究基本一致^[8-10],表明本临床研究试验体系的可靠性。

高血压药物治疗的首要目的即控制血压范围达标。学界针对强化降压对药物效用评价带来的实际影响鲜有报道,而现有近 300 余种抗高血压药物中,苯磺酸氨氯地平的降压作用在多项临床研究的荟萃分析中明确优于其他品类^[11,12],故本研究以其为代表探索降压药物强化治疗的达标情况。以 140/90 mmHg 作为目标值,苯磺酸氨氯地平片 5 mg 治疗 8 周末血压达标率为 51.6%,即单剂量应用目前抗高血压治疗领域应用最广、疗效确切的口服药物之一仍有近半数患者尚未控制血压达标。而以 130/80 mmHg 作为目标值,8 周末血压达标率仅为 5.0%,较前下降幅度近 90%,相同人群在两种标准下的达标率差异显著,现有降压药物单独应用难以实现强化降压目标。

2020 年国际高血压学会(International Society of Hypertension, ISH)全球高血压实践指南推荐年龄<65 岁的低风险患者降压目标值为 130/80 mmHg;年龄≥65 岁患者降压目标值虽为 140/90 mmHg,但在可耐受的条件下依然推荐达到 130/80 mmHg^[13]。本研究针对年龄亚组数据再分析发现中低龄组患者治疗 8 周末血压达标率为 4.1%;基于受试者较为严格的纳排标准,推荐以 130/80 mmHg 为降压目标的高龄组患者达标率也仅为 9.5%,表明现有抗高血压药物单药推荐剂量使用难以满足指南建议目标人群强化降压需求。

达标率低始终是困扰药物降压治疗的核心问题,通过增加使用剂量等传统治疗手段存在诸多缺陷。2015 年由 Elliott 等^[14]发表的一项临床试验提示予以高剂量苯磺酸氨氯地平 10 mg 治疗 6 周后患者日平均舒张压下降幅度和血压达标率仅仅略高于

5 mg 观察组,但不良事件发生率达到 38.6%,较低剂量组增幅近一倍,安全性问题是限制通过增加剂量满足达标需求的重要考量。同时也有研究证明联合用药相较单片方案显著降低患者治疗依从性^[15],尽管通过多种作用机制达到协同降压的目的,但对患病人群血压控制率的提升极为有限。而面对强化降压获益理念进一步推广的现况时,极低的治疗达标率始终是难以破局的桎梏所在。因此全新药物靶点的发现和作用机制的探索已成为目前抗高血压治疗领域的突破口,着眼于高血压病因机制和致病特点,创新药物的研究任重道远,疗效突破具备难以估量的社会价值。

本研究的主要局限性包括随访时间较短,未能通过长效观察对药物进行有效性和安全性分析,同时受到样本量的限制,不良事件的总体发生率可能不能反应药物相关不良事件的真实发生率;较为严格的排除标准也限制了将该结果外推向一般人群的能力,特别是患有严重高血压或糖尿病的患者。

综上,在患有轻中度原发性高血压的中国患者中,口服苯磺酸氨氯地平 5 mg 治疗 8 周后可显著降低血压,安全性良好;强化降压目标值 130/80 mmHg 为标准,达标率仅 5%,鉴于苯磺酸氨氯地平为最常用的一线降压药物,单药控制血压达到强化降压目标的可能性不大,为高血压创新药物研发和效用突破提供了临床证据。

【参考文献】

[1] 国家心血管病中心国家基本公共卫生服务项目基层高血压管理办公室,国家基层高血压管理专家委员会. 国家基层高血压防治管理指南 2020 版[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(3): 209–220. DOI: 10.3969/j. issn. 1000-3614. 2021. 03. 001.

[2] Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, *et al.* Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial[J]. *Lancet*, 2004, 363(9426): 2022–2031. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16451-9.

[3] Valcárcel Y, Jiménez R, Hernández V, *et al.* Efficacy and safety of amlodipine: a comparative study of hypertensive patients treated at primary- and specialised-care centres[J]. *Clin Drug Investig*, 2006, 26(3): 125–133. DOI: 10.2165/00044011-200626030-00002.

[4] Iyalomhe GB, Omogbai EK, Isah AO, *et al.* Efficacy of initiating therapy with amlodipine and hydrochlorothiazide or their combination in hypertensive Nigerians [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2013, 35(8): 620–627. DOI: 10.3109/10641963.2013.776570.

[5] Lee JW, Choi E, Son JW, *et al.* Comparison of blood pressure

variability between losartan and amlodipine in essential hypertension (COMPAS-BPV) [J]. *Am J Hypertens*, 2020, 33(8): 748–755. DOI: 10.1093/ajh/hpaa060.

[6] Nwachukwu DC, Eze AA, Nwachukwu NZ, *et al.* Monotherapy with amlodipine or hydrochlorothiazide in patients with mild to moderate hypertension: comparison of their efficacy and effects on electrolytes[J]. *Malawi Med J*, 2017, 29(2): 108–112. DOI: 10.4314/mmj.v29i2.6.

[7] 中国高血压防治指南修订委员会. 2004 年中国高血压防治指南(实用本)[J]. *中华心血管病杂志*, 2004, 32(12): 1060–1064. DOI: 10.3760/j.issn:0253-3758.2004.12.002.

[8] Hong SJ, Ahn TH, Baek SH, *et al.* Comparison of efficacy and tolerability of amlodipine orotate *versus* amlodipine besylate in adult patients with mild to moderate hypertension: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 8-week follow-up, noninferiority trial[J]. *Clin Ther*, 2006, 28(4): 537–551. DOI: 10.1016/j.clinthera.2006.04.008.

[9] Kim SH, Kim YD, Lim DS, *et al.* Results of a phase III, 8-week, multicenter, prospective, randomized, double-blind, parallel-group clinical trial to assess the effects of amlodipine camsylate *versus* amlodipine besylate in Korean adults with mild to moderate hypertension [J]. *Clin Ther*, 2007, 29(9): 1924–1936. DOI: 10.1016/j.clinthera.2007.09.018.

[10] Lee HY, Kang HJ, Koo BK, *et al.* Clinic blood pressure responses to two amlodipine salt formulations, adipate and besylate, in adult Korean patients with mild to moderate hypertension: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, 8-week comparison[J]. *Clin Ther*, 2005, 27(6): 728–739. DOI: 10.1016/j.clinthera.2005.06.011.

[11] Epstein BJ, Vogel K, Palmer BF. Dihydropyridine calcium channel antagonists in the management of hypertension[J]. *Drugs*, 2007, 67(9): 1309–1327. DOI: 10.2165/00003495-200767090-00005.

[12] Zhu J, Chen N, Zhou M, *et al.* Calcium channel blockers *versus* other classes of drugs for hypertension [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 1(1): CD003654. DOI: 10.1002/14651858.CD003654. pub6.

[13] Unger T, Borghi C, Charchar F, *et al.* 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines [J]. *Hypertension*, 2020, 75(6): 1334–1357. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.

[14] Elliott WJ, Whitmore J, Feldstein JD, *et al.* Efficacy and safety of perindopril arginine + amlodipine in hypertension [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2015, 9(4): 266–274. DOI: 10.1016/j.jash.2015.01.012.

[15] Sung J, Ahn KT, Cho BR, *et al.* Adherence to triple-component antihypertensive regimens is higher with single-pill than equivalent two-pill regimens: a randomized controlled trial[J]. *Clin Transl Sci*, 2021, 14(3): 1185–1192. DOI: 10.1111/cts.12979.