

国产与原研阿托伐他汀钙片临床有效性和安全性的回顾性对照研究

张凤*,王蕊,吝战权,陈金萍,李秀荣,张燕娥(首都医科大学石景山教学医院/北京市石景山医院药剂科,北京 100043)

中图分类号 R972+.6 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)11-1358-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.11.018

摘要 目的:比较国产阿托伐他汀钙片与原研阿托伐他汀钙片的临床有效性和安全性,为临床用药提供依据。方法:以2019年3月23日即北京市正式实施“4+7”带量采购政策第1日为时间节点,从北京市石景山医院(以下简称“我院”)医院信息系统中调取该时间节点前后3个月(2018年12月23日至2019年6月23日)我院门诊或住院病房服用阿托伐他汀钙片的患者资料,分为对照组(一直服用原研阿托伐他汀钙片)、观察1组(一直服用国产阿托伐他汀钙片)和观察2组(该时间节点之前服用原研阿托伐他汀钙片,该时间节点之后服用国产阿托伐他汀钙片)。以总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇为有效性指标,以天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶和肌酸激酶为安全性指标,对三组患者上述指标水平进行对比分析。2018年12月23日至2019年6月23日我院服用阿托伐他汀钙片的患者共22 829例,其中门诊18 183例,住院病房4 646例。经过人工筛选,符合有效性研究入组要求的患者共388例,符合安全性研究入组要求的患者共420例。结果:观察1组、观察2组患者的有效性指标水平分别与对照组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);观察1组、观察2组患者的安全性指标水平分别与对照组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:国产与原研阿托伐他汀钙片的有效性、安全性均相似;与原研阿托伐他汀钙片相比,国产阿托伐他汀钙片在价格方面更具优势,在保证疗效的前提下,可以减少患者的经济负担,临床可安全使用。

关键词 阿托伐他汀钙片;原研阿托伐他汀钙片;国产阿托伐他汀钙片;有效性;安全性

Retrospective Controlled Study on Clinical Efficacy and Safety of Domestic and Original Atorvastatin Calcium Tablets

ZHANG Feng, WANG Rui, LIN Zhanquan, CHEN Jinping, LI Xiurong, ZHANG Yan'e (Dept. of Pharmacy, Shijingshan Teaching Hospital of Capital Medical University/Beijing Shijingshan Hospital, Beijing 100043, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To compare the clinical efficacy and safety between domestic atorvastatin calcium tablets and original atorvastatin calcium tablets, so as to provide reference for clinical medication. **METHODS:** Mar. 23rd, 2019, which was the first day of the official implementation of the “4+7” quantity procurement policy in Beijing, was set as the time node, and the data of patients taking atorvastatin calcium tablets in outpatient or inpatient of Beijing Shijingshan Hospital (hereinafter referred to as “our hospital”) for 3 months before and after the time node (from Dec. 23rd, 2018 to Jun. 23rd, 2019) were retrieved from HIS of our hospital. The data were divided into control group (who had been taking original atorvastatin calcium tablets), observation group 1 (who had been taking domestic atorvastatin calcium tablets) and observation group 2 (who had been taking original atorvastatin calcium tablets before the time point and domestic atorvastatin calcium tablets after the time point). The total cholesterol, triglycerides, low density lipoprotein cholesterol and high density lipoprotein cholesterol were used as efficacy-related indicators, and the aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase and creatine kinase were used as safety-related indicators, so that the levels of these indicators were compared and analyzed among three groups. Totally 22 829 patients took atorvastatin calcium tablets in our hospital from Dec. 23rd, 2018 to Jun. 23rd, 2019, including 18 183 cases were outpatients and 4 646 cases were inpatients. After manual screening, a total of 388 patients met the requirements for enrollment in the effectiveness study and 420 patients met the requirements for enrollment in the safety study. **RESULTS:** There were no statistically significant differences in the efficacy-related indicators of between observation group 1/observation group 2 and the control group ($P>0.05$); there was no statistically significant difference in the safety-related indicators between observation group 1/observation group 2 and the control group ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** The domestic atorvastatin

*药师。研究方向:临床药学。E-mail:1005069719@qq.com

calcium tablets have similar efficacy and safety with the original atorvastatin calcium tablets; compared with original atorvastatin calcium tablets, the domestic atorvastatin calcium tablets have more advantages in terms of price, which can reduce the economic burden of patients while ensuring the efficacy and can be used safely in clinical practice.

KEYWORDS Atorvastatin calcium tablets; Original atorvastatin calcium tablets; Domestic atorvastatin calcium tablets; Efficacy; Safety

原研阿托伐他汀钙片由美国辉瑞公司研发,目前在高脂血症^[1]、冠心病^[2]、高血压^[3]和脑卒中^[4]等心脑血管疾病方面得到广泛应用。2011年6月,原研阿托伐他汀钙片的专利到期,随后仿制品进入各国市场。国产阿托伐他汀钙片于1999年9月研制成功并上市;2001年10月进行了生物等效性研究,被证明与原研阿托伐他汀钙片具有相同生物等效性;2018年5月通过我国仿制药质量和疗效一致性评价,被认定与原研药相比治疗等效,可互相替代。从2019年3月23日开始,北京市公立医疗机构全面落实国家组织药品集中采购和使用试点工作,国产阿托伐他汀钙片是集中采购品种之一^[5]。从临床实践看,虽然国产阿托伐他汀钙片通过了我国仿制药质量和疗效一致性评价,但是广大医师和患者对国产阿托伐他汀钙片的疗效及安全性仍存在疑虑,因此,评价国产与原研阿托伐他汀钙片的疗效和安全性势在必行。检索发现,国内虽有少量相关研究,但研究样本量小、质量不高是普遍存在的问题。本研究旨在通过回顾性对照研究,比较国产阿托伐他汀钙片与原研阿托伐他汀钙片的临床有效性和安全性,为临床用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以2019年3月23日即北京市正式实施“4+7”带量采购政策第1日为时间节点,从北京市石景山医院(以下简称“我院”)的医院信息系统(hospital information system, HIS)中调取该时间节点前后3个月(2018年12月23日至2019年6月23日)我院门诊或住院病房服用阿托伐他汀钙片的患者信息,分为对照组、观察1组和观察2组。纳入标准:(1)年龄为18~80岁;(2)连续服用阿托伐他汀钙片时间>6个月;(3)诊断包括高脂血症、冠心病、高血压、2型糖尿病、脑卒中和急性冠脉综合征。排除标准:(1)正在接受其他调节血脂药物治疗者;(2)肝功能损伤者,丙氨酸转氨酶(ALT)和(或)天冬氨酸转氨酶(AST)≥3倍正常范围上限,和(或)总胆红素≥1.5倍正常范围上限;(3)治疗期间更改剂量或加用其他调节血脂药物者;(4)有其他重大疾病或传染病者;(5)存在研究者认为不适合参与研究的其他情况。

从我院HIS系统中调取服用阿托伐他汀钙片的患者共22 829例,其中门诊18 183例,住院病房4 646例。经过人工筛选,符合有效性研究入组要求的患者共388例,符合安全性研究入组要求的患者共420例,见表1。

1.2 方法

1.2.1 研究药品:(1)观察药为国产阿托伐他汀钙片(批准文号为国药准字H20093819,规格为20 mg),口服,1次10、20 mg,1日1次。(2)对照药为原研阿托伐他汀钙片(批准文号为国药准字J20171063,规格为20 mg),口服,1次10、

表1 分组情况统计
Tab 1 Grouping statistics

组别	有效性研究/例	安全性研究/例
对照组	37	36
观察1组	256	277
观察2组	95	107
合计	388	420

20 mg,1日1次。

1.2.2 研究设计:以2019年3月23日为时间节点(0周),筛选此前3个月和此后3个月来我院就诊的服用阿托伐他汀钙片的患者,将其分成3组。对照组患者服用原研阿托伐他汀钙片治疗3个月及以上,且从0周开始延续原研阿托伐他汀钙片治疗3个月;观察1组患者服用国产阿托伐他汀钙片治疗3个月及以上,且从0周开始延续“4+7”带量采购品种的国产阿托伐他汀钙片治疗3个月;观察2组患者服用原研阿托伐他汀钙片治疗3个月及以上,且从0周开始改用“4+7”带量采购品种的国产阿托伐他汀钙片治疗3个月。观察期为3个月(12周)。研究设计图见图1。从门诊工作站筛查患者在0周之前(0周或与0周最接近)、0周之后3个月(12周)的2次实验室检查指标,以总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)为有效性指标,以AST、ALT和肌酸激酶(CK)为安全性指标,记录各项指标水平,评估计划表见图2。本研究为回顾性对照研究,入选患者均经过安全、有效和规范的治疗;本研究开始时患者已离院,无法签署知情同意书;本研究中的药品已上市多年,在临床上被广泛使用,其安全性及有效性得到肯定,因此本研究未经过伦理委员会批准。



图1 研究设计图

Fig 1 Diagram of research design

1.3 统计学方法

本研究采用SPSS 22.0统计学软件进行数据处理。以0周之后3个月(12周)与0周各项指标监测结果的差值作为计量资料,采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。观察组与对照组进行组间比较,先进行正态性检验,符合正态分布采用t检验,不符合正态分布采用秩和检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 有效性研究结果

观察1组、观察2组患者的有效性指标(TC、TG、LDL-C和

