

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。

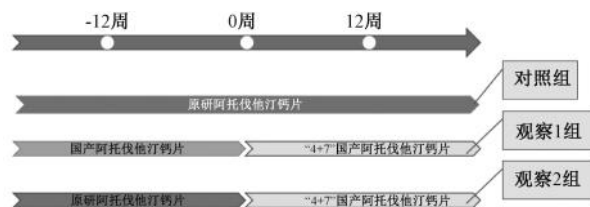


图1 研究设计图

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

姓名	性别	年龄	诊断	血压	体重指数	吸烟	0周						0周之后3个月(12周)									
							有效性指标				安全性指标		监测时间	有效性指标				安全性指标				
							TC	TG	LDL-C	HDL-C	AST	ALT		CK	TC	TG	LDL-C	HDL-C	AST	ALT	CK	

图 2 评估计划表
Fig 2 Evaluation plan

HDL-C)水平分别与对照组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),表明服用国产阿托伐他汀钙片与服用原研阿托伐他汀钙片的有效性相当,见表2。

表 2 三组患者有效性研究相关指标水平比较($\bar{x}\pm s$,mmol/L)
Tab 2 Comparison of efficacy-related indicators among three groups ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)

组别	项目	有效性指标			
		TC	TG	LDL-C	HDL-C
对照组($n=37$)	数值	-0.18±0.69	-0.09±1.48	-0.13±0.65	-0.12±0.30
观察1组($n=256$)	数值	-0.30±0.92	0.05±0.97	-0.17±0.81	-0.14±0.26
	P	0.19	0.63	0.40	0.29
观察2组($n=95$)	数值	-0.25±0.81	-0.13±0.81	-0.18±0.81	-0.05±0.23
	P	0.32	0.43	0.34	0.05*

注:“*”原数值为0.053,保留至小数点后2位为0.05

Note:“*”,the original value is 0.053, and the reserved two-digit number is 0.05

2.2 安全性研究结果

观察1组、观察2组患者的安全性指标(AST、ALT和CK)水平分别与对照组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),表明服用国产阿托伐他汀钙片与服用原研阿托伐他汀钙片的安全性相当,见表3。

表 3 三组患者安全性研究相关指标水平比较($\bar{x}\pm s$,U/L)
Tab 3 Comparison of safety-related indicators among three groups ($\bar{x}\pm s$,U/L)

组别	结果	安全性指标		
		AST	ALT	CK
对照组($n=36$)	数值	-0.29±12.84	0.68±18.85	-8.22±49.99
观察1组($n=277$)	数值	0.43±10.21	-1.01±15.91	8.29±160.21
	P	0.40	0.37	0.40
观察2组($n=107$)	数值	1.57±7.48	2.80±12.45	5.24±70.75
	P	0.98	0.82	0.10

3 结论

他汀类药物是全球广泛使用的治疗心脑血管疾病的药物。阿托伐他汀为全合成的3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶抑制剂,可竞争性抑制肝细胞中TC的合成,同时可以使LDL-C受体的合成增多,这是一种代偿性的增多,从而使LDL-C的降解也增多,因此,其可有效地降低TC和LDL-C水平,并可明显降低TG水平,同时可使血清中HDL-C水平升高。研究结果显示,阿托伐他汀不仅能全面调节血脂,还有稳定动脉粥样硬化斑块^[6-7]、改善血管内皮功能^[8]、抑制炎症^[9]和减少血栓形成^[10]等作用。阿托伐他汀在治疗糖尿病足方面也有一定疗效^[11]。

国产阿托伐他汀钙片的上市是基于其与原研阿托伐他汀具有相同生物等效性。尽管国产与原研阿托伐他汀钙片的活性成分是不同的,但是二者的非活性成分(辅料)是不一样的;而且,国产与原研阿托伐他汀钙片的生物等效性试验是在健康

人群中进行的,而不是有心血管危险因素的目标人群,因此,国产与原研阿托伐他汀钙片仍然存在有效性和安全性方面的不确定性^[12]。通过查阅文献发现,有研究对比了国产与原研阿托伐他汀钙片治疗某一种疾病的疗效^[13-15];也有研究对国产与原研阿托伐他汀钙片的疗效与安全性进行了系统评价,二者疗效和安全性方面的差异无统计学意义($P>0.05$),但受纳入研究质量和数量的限制,结果可能会有偏倚^[16-17]。从临床实践来看,很多医师和患者仍然对国产阿托伐他汀钙片存在疑虑,特别是集中采购执行之后,其价格大幅度降低,患者和医师对其疗效及安全性充满担忧^[18]。

本研究通过回顾性对照研究,直接从医院 HIS 系统中调取数据,未直接与患者接触,没有干扰患者的生活,数据为临床真实数据;没有限制疾病种类,范围更广;样本量较之前发表的文献样本量大。本研究结果表明,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相当,“4+7”带量采购政策实施以后,虽然国产阿托伐他汀钙片的价格降低,但其安全性和有效性与之前一致。

阿托伐他汀钙片的临床使用量较大,2010年原研阿托伐他汀钙片在美国的总收入超过70亿美元^[19];2018年我院阿托伐他汀钙片的销售金额为749.23万元,药占比为3.46%,药占比在全院药品中居第1位。但是,原研阿托伐他汀钙片每盒价格为55.5元,价格较贵,同规格的国产阿托伐他汀钙片的价格为每盒39.5元。为减轻患者及国家医保负担,推进仿制药替代原研药是各国抑制药费增长的一种策略。根据IMS Health Institute的数据,2009—2019年,仿制药为美国医疗保健系统节省了近2.2万亿美元^[20]。我国药品集中采购政策实施之后,国产阿托伐他汀钙片的价格大幅度降低,从每盒39.5元降至每盒6.6元,以国产阿托伐他汀钙片替代原研阿托伐他汀钙片可以很大程度降低药费支出。

综上所述,阿托伐他汀钙片在心脑血管疾病的治疗方面得到了广泛应用,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相当,临床可用国产阿托伐他汀钙片代替原研阿托伐他汀钙片进行治疗,以减轻患者的经济负担,降低医保支出。

参考文献

- [1] 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]. 中华健康管理学杂志,2017,11(1):7-28.
- [2] 国家卫生计生委合理用药专家委员会,中国药师协会. 冠心病合理用药指南(第2版)[J]. 中国医学前沿杂志:电子版,2018,10(6):1-130.

(下转第1365页)