

阿托伐他汀仿制药与原研药 LDL-C 达标率和安全性评价的多中心回顾性队列研究[△]

邢晓璇*, 张晓彤, 王可, 王之舟, 冯英楠, 李晓曦, 花一鸣, 伍超, 董宪喆^{#1}, 张兰^{#2} (首都医科大学宣武医院药学部, 北京 100053)

中图分类号 R972⁺.6 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)09-1058-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.09.007



摘要 目的:评价阿托伐他汀仿制药与原研药的低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)达标率和肝功能异常发生率。方法:收集2020年4月至2022年3月16家三级甲等医疗机构使用集中带量采购中选阿托伐他汀仿制药(仿制药组)或非中选原研药(原研药组)的患者信息,采用倾向性得分匹配消除偏倚,使用LDL-C达标率评估两组患者的疗效,安全性指标为发生肝功能异常[丙氨酸转氨酶(ALT)和(或)天冬氨酸转氨酶(AST)≥3倍正常值上限(ULN)的患者比例]。结果:在LDL-C达标率方面,仿制药组患者的达标率为65.41%(450/688),原研药组患者的达标率为70.20%(483/688),两组患者疗效比较,差异无统计学意义($P=0.057$)。安全性方面,两组ALT≥3倍ULN患者占比($P=0.654$)、AST≥3倍ULN患者占比($P=0.316$)及ALT、AST均≥3倍ULN患者占比($P=0.317$)的差异均无统计学意义。结论:阿托伐他汀仿制药与原研药的疗效和安全性相似。

关键词 阿托伐他汀;仿制药;倾向性得分匹配;真实世界研究

Comparison of LDL-C Attainment Rate and Safety of Original and Generic Atorvastatin: a Multicenter, Retrospective Cohort Study[△]

XING Xiaoxuan, ZHANG Xiaotong, WANG Ke, WANG Zhizhou, FENG Yingnan, LI Xiaoxi, HUA Yiming, WU Chao, DONG Xianzhe, ZHANG Lan (Dept. of Pharmacy, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the low density lipoprotein-cholesterin (LDL-C) attainment rate and incidence of liver function abnormalities of original and generic atorvastatin. **METHODS:** Data of patients using generic atorvastatin (generic group) or original atorvastatin (original group) in 16 grade III class A medical institutions from Apr. 2020 to Mar. 2022 were collected. Propensity score matching was used to eliminate bias. The LDL-C attainment rate was used to assess the therapeutic efficacy between two groups. Safety indicators were the occurrence of liver function abnormalities [the proportion of patients with alanine aminotransferase (ALT) and (or) aspartate aminotransferase (AST) ≥ 3 times the upper limit of normal (ULN)]. **RESULTS:** In terms of the attainment rate of LDL-C, the attainment rate of patients in generic drug group was 65.41% (450/688), and that in original drug group was 70.20% (483/688), there was no significant difference in efficacy ($P=0.057$). In terms of safety, there were no statistically significant differences in the proportion of patients with ALT ≥ 3×ULN ($P=0.654$), AST ≥ 3×ULN ($P=0.316$), and both ALT and AST ≥ 3×ULN ($P=0.317$) between two groups. **CONCLUSIONS:** The efficacy and safety of generic atorvastatin is similar to that of original atorvastatin.

KEYWORDS Atorvastatin; Generic drugs; Propensity score matching; Real world study

为了有效缓解快速增长的医疗卫生支出,我国自2018年12月开始推行国家药品集中带量采购(以下简称“集采”)政

策^[1]。仿制药是指具有与原研药相同的活性成分、剂型、给药途径和治疗作用的药品^[2]。我国认为通过体内生物等效性试验即为生物等效^[3]。但生物等效性试验并不要求仿制药和原研药的药动学参数完全一致,而是允许在一定的范围内存在差异。根据相关指导原则,主要药动学参数的几何均值比值的90%CI在80.00%~125.00%范围内即可;且生物等效性试验的研究对象为健康受试者,而临床患者与健康受试者的病理生理状态差异可能导致药动学参数不同,也可能导致临床不等效^[4-5]。我国大部分中选的集采药品为仿制药,中选药品投入临床使用后的疗效和安全性,仍需真实世界的数据作为

△ 基金项目:国家医疗保障局委托项目(No. JCS-ZCHT-2023-002);首都卫生发展科研专项(No. 首发2024-2-2019);2024年度科技智库青年人才计划(No. XMSB20240711099)

* 主管药师。研究方向:临床药学与药品综合评价。E-mail: xxx1558981010@xwhosp.org

通信作者1;副主任药师。研究方向:临床药学与药品综合评价。E-mail: dongxianzhe@xwhosp.org

通信作者2;主任药师。研究方向:临床药学与药品综合评价。E-mail: zhanglan@xwhosp.org

补充。

他汀类药物可降低低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平, 在心血管疾病的一级、二级预防中占有重要的地位^[6-7]。其中, 阿托伐他汀是目前应用广泛的品种。阿托伐他汀原研药自 1997 年获批上市以来, 迅速成为调节血脂药市场的领军者。随着 2011 年阿托伐他汀原研药专利到期, 低成本的仿制药开始进入市场。阿托伐他汀仿制药于国家第一批集采中选, 降低了患者和医保支付方的医疗成本。国外关于阿托伐他汀原研药与仿制药的疗效和安全性研究较多^[8-13]。但是, 国产仿制药不能等同于国外仿制药, 且我国现有研究存在样本量代表性不足、未完全调整基线的混杂因素等局限性^[14-17]。本研究基于多中心医疗机构门诊数据, 以阿托伐他汀仿制药和原研药为研究对象, 采用倾向性得分匹配的方法, 分析两者的 LDL-C 达标率和肝功能异常的不良反应, 以期为类似的对比评估提供方法学参考, 为国家集采政策的顺利实施提供真实世界证据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集 2020 年 4 月至 2022 年 3 月我国 16 家三级甲等医疗机构(首都医科大学宣武医院、海南省人民医院、福建医科大学附属协和医院、河北省人民医院、华中科技大学同济医学院附属协和医院、吉林大学第一医院乐群院区、南昌市第一医院、青岛大学附属医院、上海交通大学医学院附属仁济医院、上海交通大学医学院附属瑞金医院、山东省立医院、山西医科大学第二医院、武汉市第一医院、武汉市中心医院、西安交通大学第一附属医院、西安市中心医院)处方阿托伐他汀仿制药(国药准字 H20193143)或原研药(国药准字 H20051408)的门诊患者信息, 包括人口学数据、基础疾病、实验室指标[LDL-C、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)]、用药情况等。

将从上述医疗机构电子信息系统调取的电子病历数据上传至数据管理平台。数据上传前需通过平台提供的数据校验工具审查校验, 若存在信息缺失、逻辑矛盾的情况则无法通过校验, 需根据提取要求进行调整并再次校验、上传, 最后进行数据清洗治理。本研究已通过首都医科大学宣武医院伦理委员会批准(伦理批号: 临研审[2023]125号), 且研究已隐去患者姓名等相关信息, 不存在泄露患者隐私的情况。

1.2 方法

本研究为回顾性队列研究, 暴露组患者使用阿托伐他汀仿制药, 非暴露组患者使用阿托伐他汀原研药。识别期为 2020 年 4 月至 2022 年 3 月(2 年); 入组日为首次处方阿托伐他汀原研或仿制药的日期; 基线期为入组日前 6 个月; 疗效指标的随访期为入组后 1 年, 安全性指标随访期为入组后 3 个月。研究时间设计见图 1。

1.3 纳入与排除标准

1.3.1 纳入标准: 识别期内有 ≥ 1 次阿托伐他汀仿制药或原研药处方记录。

1.3.2 排除标准: (1) 共同排除标准, ①入组后无门诊全因就诊记录的患者; ②基线期使用过任何调节血脂药的患者; ③日剂量有异常值(阿托伐他汀日剂量 > 80 mg)的患者; ④随访期内换药的患者(换药定义为阿托伐他汀仿制药与原研药互换、

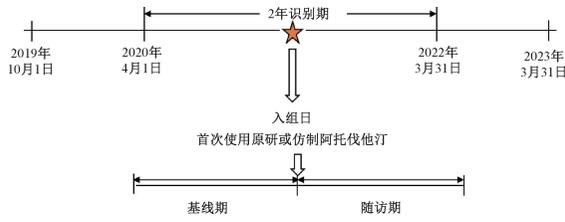


图 1 研究时间示意图

阿托伐他汀换为其他品种他汀类药物的情况); ⑤随访期阿托伐他汀用药依从性差的患者[依从性差的标准参考多项他汀类药物或慢性病依从性研究^[11-13], 如果药物覆盖天数(PDC) < 80%, 则认为用药依从性低]。(2) 结局特异性排除标准, 对于疗效指标, 在上述①—⑤的基础上, 进一步排除随访期无 LDL-C 检验结果的患者; 对于安全性指标, 在上述①—⑤的基础上, 进一步排除基线期和随访期无 ALT、AST 检验结果的患者。

1.4 结局指标

本研究以发生 ALT 和 AST 均 ≥ 3 倍正常值上限(ULN)、ALT ≥ 3 倍 ULN、AST ≥ 3 倍 ULN 的患者占比作为安全性评价指标, 以 LDL-C 达标率作为疗效评价指标, 经咨询心血管临床专家, 并参考《中国血脂管理指南(2023 年)》^[18], 制定 LDL-C 达标判断标准, 见表 1。

表 1 LDL-C 达标判断标准

危险等级	条件	LDL-C 目标/(mmol/L)
动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)患者(二级预防)		
超高危	2 个严重 ASCVD 事件或 1 个合并 ≥ 2 个高危因素。①严重 ASCVD 事件包括近期急性冠脉综合征病史、既往心肌梗死病史、缺血性脑卒中史、有症状的周围血管病变, 既往接受过血运重建或截肢; ②高危因素包括早发冠心病、家族性高胆固醇血症、既往有冠状动脉搭桥术或经皮冠状动脉介入治疗史、糖尿病、高血压、慢性肾脏病(CKD)3—4 期	< 1.4
极高危	不符合超高危标准的其他 ASCVD 二级预防患者	< 1.8
非 ASCVD 患者(一级预防)		
高危	糖尿病患者(年龄 ≥ 40 岁); CKD 3—4 期	< 2.6
低危	无高血压, 或有高血压且年龄 ≥ 45/55 岁(男性/女性)	< 3.4

1.5 统计学方法

应用 SPSS 26.0 及 R 4.3.2 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用两独立样本 t 检验进行组间比较; 不符合正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示, 采用 Mann-Whitney U 检验进行组间比较。计数资料以频数(百分比)[$n(\%)$]表示, 采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验进行组间比较。

采用倾向性评分匹配的方法对仿制药组和原研药组患者的基线情况进行“事后随机化”处理, 使两组患者基线具有可比性, 以减少混杂因素对结果的影响。使用 Logistic 回归估计患者倾向性评分, 对两组患者进行卡钳值为 0.1、匹配比为 1:1 的最邻近匹配。以标准化均数差(SMD)对匹配后的组间均衡性进行检验, SMD < 0.1 时, 认为两组基线达到均衡。疗效指标

匹配协变量包括性别,年龄,基线日剂量,合并疾病及数量,Charlson 合并症指数,心肌梗死,脑梗死,既往使用抗高血压、治疗冠心病、调节血脂或降糖药物,合并用药及数量,基线期联合应用其他调节血脂药,医疗资源使用,医疗保险类型。安全性指标匹配协变量包括性别、年龄、基线期伴各合并症(肾脏病、肿瘤、肝脏疾病、甲状腺疾病)、基线氨基转移酶水平、基线期阿托伐他汀剂量、联合应用增加氨基转移酶异常风险的药物。

2 结果

2.1 疗效评价

2.1.1 患者基本情况:初步纳入 359 159 例使用阿托伐他汀原研药或仿制药的患者,进一步筛选后,最终共纳入 4 276 例,其中仿制药组 3 551 例,原研药组 725 例。研究对象筛选流程见图 2。

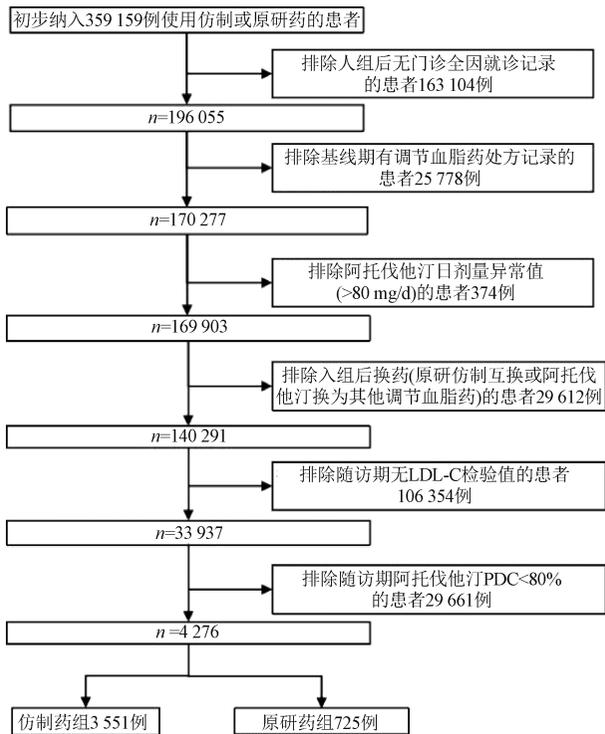


图 2 患者筛选流程(疗效评价)

经基线数据比较,匹配前两组患者的年龄、性别、查尔森合并症(CCI)指数、糖尿病病史、高血压病史、肾脏病病史、冠心病病史、脑梗死病史、预防目的(一级预防、二级预防)、基线期联合用药(抗血小板药、抗高血压药、硝酸酯类药物)、多重用药、医保类型等方面的差异均有统计学意义($P < 0.05$);匹配后,最终纳入样本 668 对,再次比较上述基线情况,两组的差异均无统计学意义($P > 0.05$, $SMD < 0.1$),见表 2。

2.1.2 LDL-C 达标率:匹配后,仿制药组共 450 例(占 65.41%)患者达标,原研药组共 483 例(占 70.20%)患者达标,两组比较,差异无统计学意义($P = 0.057$)。

2.2 安全性评价

2.2.1 患者基本情况:初步纳入 359 159 例使用阿托伐他汀原研或仿制药的患者,进一步筛选后,最终纳入 1 772 例,

其中仿制药组 1 301 例,原研药组 471 例,研究对象筛选流程见图 3。

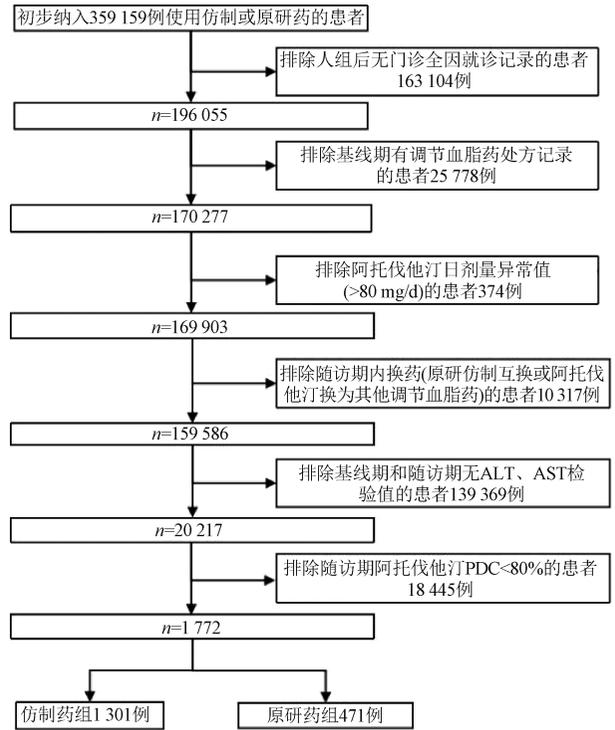


图 3 患者筛选流程(安全性评价)

对符合安全性评价(ALT、AST 升高)纳入标准的两组患者的基线特征进行比较,除合并疾病在统计学上不存在差异外,其余基线特征变量均存在统计学上显著差异。将表 3 中基线特征变量作为协变量,进行卡钳值为 0.1、匹配比为 1:1 的倾向性评分匹配。基线数据匹配后,最后纳入样本 447 对,匹配后两组患者基线变量的差异均无统计学意义($P > 0.05$, $SMD < 0.1$),见表 3。

2.2.2 安全性评价:对仿制药组和原研药组患者 ALT、AST 升高情况进行比较,结果显示,两组发生 $ALT \geq 3$ 倍 ULN、 $AST \geq 3$ 倍 ULN、ALT 和 AST 均 ≥ 3 倍 ULN 的患者占比比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

3 讨论

本研究利用国内 16 家三级甲等医疗机构门诊处方过阿托伐他汀仿制药与原研药的真正世界诊疗数据,先筛选出阿托伐他汀服药依从性较好的患者人群,通过查阅相关指南和已发表的研究并结合临床实际应用情况,纳入可能影响结局的变量作为协变量,采用倾向评分匹配的模拟随机化方法平衡两组患者的基线特征保证可比,系统比较了入组 1 年后两组患者的 LDL-C 达标率和肝功能异常发生率。结果显示,阿托伐他汀仿制药与原研药的疗效和安全性相似。

本研究结果与 Kim 等^[19]的 RCT 研究结果一致,但是 Kim 等的研究存在一定的局限性,包括纳入对象标准严格、样本量少、随访期为 8 周;而本研究纳入对象标准相对宽松,且随访期为 1 年,更贴近真实临床实践中的复杂场景。值得注意的是,西班牙 1 项基于 2010—2012 年医疗数据的回顾性队列研究显示,原研药组患者 LDL-C 达标率(42.0%)显著高于仿制

表 2 倾向性评分匹配前后仿制药组与原研药组患者基线情况比较[例(%)]

基线特征	匹配前				匹配后			
	原研药组(n=725)	仿制药组(n=3 551)	P	SMD	原研药组(n=688)	仿制药组(n=688)	P	SMD
性别								
女性	194 (26.76)	1 430 (40.27)	<0.001	-0.305 2	187 (27.18)	177 (25.73)	0.541	-0.033 3
男性	531 (73.24)	2 121 (59.73)		0.305 2	501 (72.82)	511 (74.27)		0.033 3
年龄/岁								
≤54	138 (19.03)	851 (23.97)	<0.001	-0.125 6	135 (19.62)	140 (20.35)	0.424	0.018 1
55~<65	214 (29.52)	1 148 (32.33)		-0.061 6	203 (29.51)	226 (32.85)		0.071 2
65~<75	196 (27.03)	1 098 (30.92)		-0.087 5	189 (27.47)	167 (24.27)		-0.074 6
≥75	177 (24.41)	454 (12.79)		0.270 7	161 (23.40)	155 (22.53)		-0.020 9
CCI								
<2	685 (94.48)	3 110 (87.58)	<0.001	0.302 3	648 (94.19)	640 (93.02)	0.378	0.045 6
≥2	40 (5.52)	441 (12.42)		-0.302 3	40 (5.81)	48 (6.98)		-0.045 6
基线日剂量/mg								
<40	718 (99.03)	3 509 (98.82)	0.616	0.022 2	681 (98.98)	678 (98.55)	0.464	-0.036 4
≥40	7 (0.97)	42 (1.18)		-0.022 2	7 (1.02)	10 (1.45)		0.036 4
基线期各并发症								
糖尿病	86 (11.86)	807 (22.73)	<0.001	-0.336 0	86 (12.50)	100 (14.53)	0.270	0.057 7
高血压	261 (36.00)	1 724 (48.55)	<0.001	-0.261 5	258 (37.50)	230 (33.43)	0.115	-0.086 3
肾脏病	18 (2.48)	264 (7.43)	<0.001	-0.318 2	18 (2.62)	22 (3.20)	0.521	0.033 0
高同型半胱氨酸血症	5 (0.69)	28 (0.79)	0.782	-0.011 9	5 (0.73)	9 (1.31)	0.283	0.051 2
高脂血症	105 (14.48)	607 (17.09)	0.085	-0.074 2	101 (14.68)	88 (12.79)	0.309	-0.056 6
冠心病	269 (37.10)	868 (24.44)	<0.001	0.262 1	239 (34.74)	262 (38.08)	0.198	0.068 8
脑梗死	49 (6.76)	468 (13.18)	<0.001	-0.255 8	49 (7.12)	55 (7.99)	0.541	0.032 1
预防目的								
一级预防	280 (38.62)	1 615 (45.48)	0.010	-0.140 9	275 (39.97)	248 (36.05)	0.134	-0.081 7
二级预防	445 (61.38)	1 936 (54.52)		0.140 9	413 (60.03)	440 (63.95)		0.081 7
基线期联合用药								
抗凝血药	16 (2.21)	83 (2.34)	0.831	-0.008 9	15 (2.18)	26 (3.78)	0.081	0.083 8
抗血小板药	433 (59.72)	1 348 (37.96)	<0.001	0.443 7	403 (58.58)	434 (63.08)	0.087	0.093 4
抗糖尿病药	108 (14.90)	459 (12.93)	0.154	0.055 3	99 (14.39)	111 (16.13)	0.368	0.047 4
抗高血压药	444 (61.24)	1 515 (42.66)	<0.001	0.381 3	416 (60.47)	430 (62.50)	0.438	0.042 0
硝酸酯类药物	58 (8.00)	168 (4.73)	<0.001	0.120 5	56 (8.14)	67 (9.74)	0.299	0.053 9
多重用药								
≥5种	174 (24.00)	682 (19.21)	0.003	0.112 3	160 (23.26)	170 (24.71)	0.528	-0.033 7
<5种	551 (76.00)	2 869 (80.79)		-0.112 3	528 (76.74)	518 (75.29)		0.033 7
医保类型								
医保	575 (79.31)	2 084 (58.69)	<0.001	0.509 1	540 (78.49)	552 (80.23)	0.424	0.043 8
自费	150 (20.69)	1 467 (41.31)		-0.509 1	148 (21.51)	136 (19.77)		-0.043 8
基线期合并调节血脂药								
胆固醇吸收抑制剂	94 (12.97)	121 (3.41)	<0.001	0.284 5	67 (9.74)	79 (11.48)	0.294	0.054 7
前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂	10 (1.38)	26 (0.73)	0.082	0.055 5	8 (1.16)	12 (1.74)	0.368	0.044 4
中药	5 (0.69)	15 (0.42)	0.337	0.032 3	5 (0.73)	5 (0.73)	1	0
其他药物 ^a	8 (1.10)	63 (1.77)	0.198	-0.064 2	8 (1.16)	6 (0.87)	0.591	-0.031 3

注：“a”，其他药物包括烟酸类药物、普罗布考、胆酸螯合剂(考来烯酸、考来替泊、考来维仑)、非诺贝特、吉非罗齐。

表 3 安全性评价(ALT、AST升高)患者的基线特征

基线特征	匹配前				匹配后			
	原研药组(n=471)	仿制药组(n=1 301)	P	SMD	原研药组(n=447)	仿制药组(n=447)	P	SMD
性别/例(%)								
女性	327 (69.43)	794 (61.03)	0.001	0.182 3	305 (68.23)	309 (69.13)	0.773	-0.019 4
男性	144 (30.57)	507 (38.97)		-0.182 3	142 (31.77)	138 (30.87)		0.019 4
年龄/例(%)								
≤54岁	132 (28.03)	319 (24.52)	0.006	0.078 1	122 (27.29)	123 (27.52)	0.991	-0.005 0
55~<65岁	145 (30.79)	401 (30.82)		-0.000 8	137 (30.65)	136 (30.43)		0.004 8
65~<75岁	116 (24.63)	419 (32.21)		-0.175 9	113 (25.28)	116 (25.95)		-0.015 6
≥75岁	78 (16.56)	162 (12.45)		0.110 5	75 (16.78)	72 (16.11)		0.018 1
基线期各并发症/例(%)								
肾脏病	58 (12.31)	159 (12.22)	0.958	0.002 8	53 (11.86)	58 (12.98)	0.612	-0.034 0
肿瘤	8 (1.70)	24 (1.84)	0.411	-0.050 9	5 (1.12)	2 (0.45)	0.255	0.059 8
肝脏疾病	14 (2.97)	16 (1.23)	0.012	0.102 6	7 (1.57)	12 (2.68)	0.246	-0.065 9
甲状腺疾病	6 (1.27)	18 (1.38)	0.860	-0.009 8	4 (0.89)	7 (1.57)	0.363	-0.059 8
基线氨基转移酶水平[M(Q ₁ ,Q ₃),U/L]								
ALT	22 (15.3,30)	20.6 (14.6,29)	0.035	0.086 8	22 (15,29)	22 (18,27)	0.854	0.017 1
AST	22 (18,27)	22.6 (18,28)	0.102	0.037 4	21.7 (15,30)	22.7 (18,28)	0.139	0.017 9
基线期阿托伐他汀剂量/例(%)								
<40 mg	437 (92.78)	1 282 (98.54)	<0.001	-0.222 5	427 (95.53)	430 (96.20)	0.614	-0.025 9
≥40 mg	34 (7.22)	19 (1.46)		0.222 5	20 (4.47)	17 (3.80)		0.025 9
联合应用增加氨基转移酶异常风险的药物/例(%)	15 (3.18)	12 (0.92)	0.001	0.128 8	9 (2.01)	9 (2.01)	1	0

表4 原研组和仿制药组患者各项结局指标的患者占比

结局指标	比较 [例 (%)]		
	仿制药组 (n=447)	原研药组 (n=447)	P
ALT ≥3 倍 ULN	2(0.45)	3(0.67)	0.654
AST ≥3 倍 ULN	3(0.67)	1(0.22)	0.316
ALT 和 AST 均 ≥3 倍 ULN	1(0.22)	0(0)	0.317

药组 (39.2%), 差异有统计学意义 ($P=0.003$)^[20]; 其达标率低于本研究且结论存在差异, 可能由于本研究仅纳入阿托伐他汀依从性高的患者, 有效控制了因服药不规律导致的疗效偏倚; 此外, 该研究随访期为 5 年, 而本研究更聚焦于短期疗效评价。1 项纳入阿托伐他汀仿制药与原研药的疗效比较 RCT 的 Meta 分析结果显示, 仿制药降低 LDL-C 程度 ($MD=-0.05, 95\%CI=-0.12\sim-0.02, P=0.16$)、升高高密度脂蛋白胆固醇程度 ($MD=-0.00, 95\%CI=-0.02\sim-0.01, P=0.52$) 与原研药比较, 差异无统计学意义^[21]。在观察性研究中, 从远期预后来看, 初始服用他汀类药物仿制药的老年患者依从性更好, 心血管事件发生率更低, 在依从性相似的前提下, 两组患者心血管事件发生率相似^[22]。

依从性是确保患者从药物治疗方案中获得最佳疗效的关键要素, 但依从性水平通常会随着时间推移而逐渐降低。他汀类药物依从性不佳是全球范围内普遍存在的问题, 有研究显示, 50% 或更多的患者在治疗开始后 1 年内停用他汀类药物^[23]。本研究结果显示, 高达 85.47% (25 162/29 438) 的患者阿托伐他汀依从性差。有研究显示, 使用他汀类药物治疗且依从性较差的患者无法达到 LDL-C 降低目标值, 同时会增加心血管事件及全因死亡发生风险, 导致更高的医疗保健支出^[24-25]。因此, 本研究通过严格筛选依从性人群, 为排除混杂因素提供了方法学优势, 但也提示真实世界中需加强患者用药管理。

本研究还分析了处方阿托伐他汀仿制药与原研药患者的安全性。目前, 针对初始使用他汀类药物仿制药或原研药安全性的研究较为有限。他汀类药物引起的氨基转移酶升高 (ALT/AST ≥3 倍 ULN) 发生率通常为 0.5% ~ 3.6%, 不同药物、剂量和人群存在差异, 本研究中的不良反应发生率为 1% ~ 1.5%, 与现有研究基本一致, 证实了阿托伐他汀仿制药短期应用的安全性^[21]。比较阿托伐他汀仿制药与原研药 ALT 发生率的 Meta 分析结果表明, 仿制药组与原研药组患者 ALT 发生率的差异无统计学意义 [$OR=1.02(0.55\sim1.92), P=0.94$], 与本研究结果一致。阿托伐他汀所致肝功能异常多发生于用药初期^[26]。尽管本研究将肝功能异常结局的随访时间限定在起始治疗后 3 个月内, 并针对其他肝毒性药物使用情况进行匹配, 仍无法明确肝功能异常是否直接归因于阿托伐他汀仿制药或原研药。

本研究相较其他研究有以下优势: (1) 本研究为多中心研究, 采用数据校验平台进行数据收集、治理及质控, 保证了数据质量; (2) 数据来自各医疗机构电子病历系统, 反映了真实的临床诊疗情况, 外推性较强, 且样本量较大, 样本代表性较强; (3) 仅纳入依从性好的患者, 保证了疗效评价的准确性; (4) 仅纳入首次用药的患者, 减少了适应证混杂。基于此, 本研究所得结论可在一定程度上反映阿托伐他汀仿制药的真实疗效, 为临床合理用药及国家集采政策的顺利实施提供真实世界证据

支持。但本研究也存在一些不足: (1) 本研究为回顾性研究, 尽管倾向性得分匹配可以均衡两组基线的差异, 但是可能存在无法测量的混杂因素影响疗效; (2) 用于计算依从性指标的患者处方信息来自单个医疗机构, 无法获得同一患者在其他医疗机构或零售药店的药品处方信息, 故可能存在对依从性低估的情况^[27]。因此, 未来的阿托伐他汀仿制药临床评价还需要基于纵向数据的前瞻性研究来进一步验证。

参考文献

- [1] 李娟, 王宗凡. 共同富裕背景下医疗保障制度发展研究[J]. 兰州学刊, 2024(2): 92-105.
- [2] 蒋煜. 化学仿制药新法规对研发及注册管理的影响分析[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(18): 2067-2073.
- [3] 中华人民共和国国务院办公厅. 国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见: 国办发[2016]8号[EB/OL]. (2016-03-05) [2025-09-10]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2016/content_5054719.htm.
- [4] 李新刚, 赵志刚. 从临床疗效角度谈原研药和仿制药的区别[J]. 药品评价, 2013, 10(12): 8-12, 21.
- [5] 苏华, 郭瑞臣. 仿制药一致性评价的背景、实施及结局[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(14): 1502-1505.
- [6] 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.
- [7] 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: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(24): e285-e350.
- [8] LEE J H, KIM S H, CHOI D J, et al. Efficacy and tolerability of two different formulations of atorvastatin in Korean patients with hypercholesterolemia: a multicenter, prospective, randomized clinical trial[J]. Drug Des Devel Ther, 2017, 11: 2277-2285.
- [9] CORRAO G, SORANNA D, ARFÈ A, et al. Are generic and brand-name statins clinically equivalent? Evidence from a real database[J]. Eur J Intern Med, 2014, 25(8): 745-750.
- [10] LOCH A, BEWERSDORF J P, KOFINK D, et al. Generic atorvastatin is as effective as the brand-name drug (LIPITOR®) in lowering cholesterol levels: a cross-sectional retrospective cohort study[J]. BMC Res Notes, 2017, 10(1): 291.
- [11] GAO J W, SEKI T, KAWAKAMI K. Comparison of adherence, persistence, and clinical outcome of generic and brand-name statin users: a retrospective cohort study using the Japanese claims database[J]. J Cardiol, 2021, 77(5): 545-551.
- [12] TIAN Y X, REICARDT B, DUNKLER D, et al. Comparative effectiveness of branded vs. generic versions of antihypertensive, lipid-lowering and hypoglycemic substances: a population-wide cohort study[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 5964.
- [13] JACKEVICIUS C A, TU J V, KRUMHOLZ H M, et al. Comparative effectiveness of generic atorvastatin and Lipitor® in patients hospitalized with an acute coronary syndrome[J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(4): e003350.

(下转第 1069 页)