

急性冠脉综合征患者原研与“带量采购”阿托伐他汀钙片疗效和安全性的回顾性比较

彭倩雯, 徐 斌, 张伟霞

上海交通大学医学院附属瑞金医院药学部 (上海 200025)

【摘要】目的 比较国产带量采购和原研阿托伐他汀钙片治疗急性冠脉综合征患者的疗效和安全性。**方法** 回顾性分析 2020 年 4 月—2021 年 3 月上海交通大学医学院附属瑞金医院心内科使用原研 (辉瑞制药有限公司, 立普妥) 和带量采购中标 (乐普制药科技有限公司, 优力平) 阿托伐他汀钙片的急性冠脉综合征患者资料, 以用药 4~6 周后低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 达标率、血脂水平变化以及不良事件为评价指标。**结果** 纳入 73 例有效患者, 其中立普妥组 37 例, 优力平组 36 例, 立普妥组患者 LDL-C 达标率为 43.2%, 优力平组 LDL-C 达标率为 50.0%, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者治疗后各项血脂水平均较治疗前明显改善 ($P < 0.05$); 且两组间各项指标的变化幅度绝对值和百分比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组药品不良事件也未见明显差异 ($P > 0.05$)。**结论** 我院使用带量采购中标和原研的阿托伐他汀钙片治疗急性冠脉综合征的疗效和安全性具有一致性。

【关键词】 阿托伐他汀钙片; 急性冠脉综合征; 队列研究; 真实世界研究; 带量采购

Retrospective comparison of the efficacy and safety of original and "drug volume-based purchasing" atorvastatin in patients with acute coronary syndrome

Qian-Wen PENG, Bin XU, Wei-Xia ZHANG

Department of Pharmacy, Ruijin Hospital Affiliated To Shanghai JiaoTong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Corresponding author: Wei-Xia ZHANG, Email: wxzhang2001@163.com

【Abstract】Objective To compare the efficacy and safety of original and "drug volume-based purchasing" atorvastatin in patients with acute coronary syndrome. **Methods** The data of patients after acute coronary syndrome treated with original drugs (manufactured by Pfizer Inc. Lipitor group) and "drug volume-based purchasing" drugs (manufactured by Lepu Pharmaceuticals, Youliping group) from April 2020 to March 2021 were analyzed retrospectively. The standard rates of low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), changes of blood fat profile and adverse events after treatment for 4-6 weeks were used as evaluation indexes. **Results** 73 effective patients were included, with 37 patients in Lipitor group and 36 patients in Youliping

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202304001

基金项目: 上海市“医苑新星”青年医学人才培养资助计划临床药师项目 (沪卫计药政 [2017]6 号)

通信作者: 张伟霞, 博士, 副主任药师, Email: wxzhang2001@163.com

<https://ywlbx.whuzhmedj.com/>

group. The standard rate of LDL-C in Lipitor group was 43.2%, that in Youliping group was 50.0%, and there was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). The blood lipid levels of patients in both groups after treatment were significantly improved compared with those before treatment ($P<0.05$), and there was no significant difference between the two groups in the absolute value and percentage of the change of each index ($P>0.05$). There was no significant difference in adverse drug events between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** The efficacy and safety of original and "drug volume-based purchasing" atorvastatin in patients with acute coronary syndrome is consistent.

【Keywords】 Atorvastatin; Acute coronary syndrome; Real-world study; Drug volume-based purchasing

国家组织药品集中采购（下文简称“带量采购”）是我国医改深化发展的重要体现，坚持“带量采购、量价挂钩、招采合一”的方向，其目的是完善药品价格形成机制，助力药品质量提升，降低药品价格，保障群众基本用药、安全用药^[1]。截止2021年7月已公布5批次的全国带量采购药品的中标目录。他汀类药物是目前临床应用最为广泛的调脂药物，入选了第一批全国药品带量采购的目录。某国内药企生产的阿托伐他汀钙片于2019年9月30日入选联盟地区药品集中采购目录^[2]，于2020年3月30日续签入选“4+7”城市药品集中采购目录^[3]。虽然带量采购的药品已经通过了国家一致性评价，但是医生和患者在选择药品时还是心存疑虑。

血脂异常是致动脉粥样硬化高危因素之一^[4]，动脉粥样硬化是急性冠脉综合征（acute coronary syndrome, ACS）发病的重要病理机制，因此调脂治疗成为ACS患者药物治疗的重要组成部分，其首要目标即降低低密度脂蛋白胆固醇（low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C）水平，他汀类药物可有效降低LDL-C水平，是目前ACS患者二级预防的主要策略之一^[5]。由于ACS发病突然的特点，许多患者在发病前并未使用过他汀类药物，因此本研究选择真实世界中服用阿托伐他汀钙片的ACS患者，回顾性比较带量采购中标的阿托伐他汀钙片和原研药的降脂效果和安全性，为临床决策提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究经上海交通大学医学院附属瑞金医院伦理委员会审核批准[批件号：(2022)临伦审第

(262)号]，并豁免受试者知情同意。选取2020年4月—2021年3月上海交通大学医学院附属瑞金医院心内科病区住院治疗的ACS患者为研究对象。入选标准：符合ACS诊断标准^[6]；每天规律服用阿托伐他汀钙片20 mg。排除标准：既往服用过他汀及其他调脂类药物（包括贝特类药物、中成药等）；治疗期间同时服用其他调脂药物者；未在初次服药4~6周内复查血脂水平；重要数据信息不完整者；恶性肿瘤病史患者。

1.2 研究设计

1.2.1 治疗方案

所有患者均行基础治疗，包括给予抗血小板制剂、 β 受体阻断药、血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗药、硝酸酯类药物等。在基础治疗同时，分为两组，优力平组：规律服用带量采购中标的阿托伐他汀钙片（商品名：优力平，乐普制药科技有限公司，规格：20 mg/片，批号：202003215B、202004245B、202010204B） $20\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ，立普妥组：规律服用原研的阿托伐他汀钙片（商品名：立普妥，辉瑞制药有限公司，规格：20 mg/片，批号：CK2256、DW1300、DX3459） $20\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 。通过医院信息系统（HIS）提取患者资料，包括性别、年龄、诊断、吸烟史、体重指数（BMI）、慢性病史、检验指标等。

1.2.2 疗效评价

主要结局指标是治疗4~6周后LDL-C的达标率，根据《中国成人血脂异常防治指南（2016年修订版）》^[7]，LDL-C达标定义为：目标值 $\text{LDL-C} < 1.8\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ；如LDL-C基线值较高难以降至 $1.8\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ，至少降低至原基础值的50%；LDL-C基线值在目标值以内，再降低原基础值的30%。次要结局指标是观察用药前后两

组患者的总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、LDL-C、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、非 HDL-C 水平变化情况。

1.2.3 安全性评价

服药期间药品不良事件发生情况,包括药品不良反应监测系统中记录的药品不良反应,住院期间及门诊随访期间患者丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST) > 3 倍正常参考值上限或 > 正常参考值上限,肌酸激酶 (CK) > 5 倍正常参考值上限或 > 正常参考值上限,以及随访期间记录的关节痛、肌痛、消化系统等不良事件。

1.3 统计学分析

所有数据均采用 SPSS24.0 统计学软件分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验;非正态分布的计量资料采用中位数 (四分位数间距) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,两组间比较采用非参数检验 Mann-Whitney *U* 检验;组内治疗前后比较采用配对样本 *t* 检验或 Wilcoxon 秩和检验。计数资料以 *n* (%) 表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料

根据纳排标准,最终入选 73 例患者,其中立普妥组 37 例,优力平组 36 例。两组患者的年龄、BMI、诊断、吸烟史、高血压病史、糖尿病史、LDL-C、LDL-C 分布区间、TG、TC、HDL-C、非 HDL-C 等方面比较,差异均无统计学意义 (*P* > 0.05),仅在性别方面差异有统计学意义 (*P*=0.019)。见表 1。

2.2 复查间隔天数

立普妥组复查间隔天数为 (33.92 ± 3.79) d,优力平组复查间隔天数为 (34.31 ± 4.47) d,两组比较差异无统计学意义 (*t*=0.399, *P*=0.691)。

2.3 疗效比较

立普妥组 16 例患者 LDL-C 达标,达标率为 43.2%,优力平组 18 例患者 LDL-C 达标,达标率为 50.0%。两组 LDL-C 达标率比较,差异无统计学意义 (*t*=0.335, *P*=0.563)。

两组患者治疗 4~6 周后,LDL-C、TG、TC、非 HDL-C 水平均较治疗前明显降低,而 HDL-C

表 1 两组患者基线资料比较 $[M(P_{25}, P_{75}), \bar{x} \pm s, n(\%)]$
Table 1. Comparison of baseline data $[M(P_{25}, P_{75}), \bar{x} \pm s, n(\%)]$

项目	立普妥组 (n=37)	优力平组 (n=36)	<i>t</i> / χ^2 / <i>Z</i>	<i>P</i>
年龄 (岁)	64.00 (58.50, 69.00)	65.00 (60.00, 68.75)	-0.304	0.761
男性	35 (94.6)	27 (75.0)	5.474	0.019
BMI (kg · m ⁻²)	24.15 ± 2.10	25.07 ± 2.96	-1.530	0.130
临床诊断			4.079	0.130
UA	16 (43.2)	24 (66.7)		
STEMI	13 (35.1)	7 (19.4)		
NSTEMI	8 (21.6)	5 (13.9)		
吸烟	17 (47.2)	21 (56.8)	0.665	0.415
高血压	21 (56.8)	26 (72.2)	1.903	0.168
糖尿病	8 (21.6)	8 (22.2)	0.004	0.951
LDL-C (mmol · L ⁻¹)	2.94 ± 0.97	2.92 ± 0.73	0.128	0.898
LDL-C 分布			0.063	0.801
≤3.6mmol · L ⁻¹	30 (81.1)	30 (83.3)		
>3.6mmol · L ⁻¹	7 (18.9)	6 (16.7)		
TG (mmol · L ⁻¹)	1.45 (1.16, 1.95)	1.68 (1.27, 2.21)	-0.960	0.337
TC (mmol · L ⁻¹)	4.28 (3.92, 5.25)	4.72 (4.23, 5.31)	-0.966	0.334
HDL-C (mmol · L ⁻¹)	0.96 (0.90, 1.12)	1.01 (0.92, 1.28)	-1.247	0.212
非 HDL-C (mmol · L ⁻¹)	3.32 (2.89, 4.20)	3.58 (3.01, 4.25)	-0.601	0.548

注: UA: 不稳定型心绞痛, STEMI: ST 段抬高型心肌梗死, NSTEMI: 非 ST 段抬高型心肌梗死

水平则有明显升高 ($P < 0.05$)。见表2。立普妥组 LDL-C 值下降幅度为 38.84 (24.05, 45.68)%, 优力平组下降幅度为 38.82 (20.87, 46.00)%, 两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 且两组患者的 TC、TG、HDL-C、非 HDL-C 水平变化幅度绝对值和百分比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表3。

2.4 安全性比较

治疗期间, 药品不良反应监测系统未收到相关药品不良反应报告。立普妥组和优力平组分别

有 36 例 (97.30%) 和 35 例 (97.22%) 患者复查了 ALT 和 AST, 均未出现超过 3 倍正常参考值上限的情况。立普妥组和优力平组分别有 25 例 (67.57%) 和 29 例 (80.56%) 患者复查了 CK, 均未出现 CK 超过 5 倍正常参考值上限的情况。随访复查时仅有部分患者 ALT、AST、CK 超过正常参考值上限, 两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表4。随访期间患者未报告因关节痛、肌痛、消化系统等不良反应而停药的严重不良事件。

表2 两组患者治疗前后血脂水平变化的组内比较 [$M(P_{25}, P_{75})$, $\bar{x} \pm s$, $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$]

Table 2. Comparison of blood fat profile before and after treatment [$M(P_{25}, P_{75})$, $\bar{x} \pm s$, $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$]

血脂指标	立普妥组 ($n=37$)		t/Z	P	优力平组 ($n=36$)		t/Z	P
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
LDL-C	2.94 ± 0.97	1.86 ± 0.57	9.519	<0.001	2.92 ± 0.73	1.88 ± 0.53	9.846	<0.001
TG	1.45 (1.16, 1.95)	1.34 (1.01, 1.78)	-2.294	0.022	1.68 (1.27, 2.21)	1.34 (1.09, 1.70)	-2.630	0.009
TC	4.28 (3.92, 5.25)	3.54 (3.02, 3.84)	-5.227	<0.001	4.72 (4.23, 5.31)	3.39 (3.17, 4.01)	-5.185	<0.001
HDL-C	0.96 (0.90, 1.12)	1.08 (0.96, 1.21)	-3.261	0.001	1.01 (0.92, 1.28)	1.14 (0.98, 1.35)	-2.122	0.034
非HDL-C	3.32 (2.89, 4.20)	2.30 (1.81, 2.67)	-5.303	<0.001	3.58 (3.01, 4.25)	2.36 (1.87, 2.78)	-5.216	<0.001

表3 两组治疗前后血脂水平变化幅度的组间比较 [$M(P_{25}, P_{75})$, $\bar{x} \pm s$]

Table 3. Rangeability of blood fat profile between two groups [$M(P_{25}, P_{75})$, $\bar{x} \pm s$]

血脂指标	血脂变化幅度绝对值 ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)		t/Z	P	血脂变化幅度百分比 (%)		t/Z	P
	立普妥组 ($n=37$)	优力平组 ($n=36$)			立普妥组 ($n=37$)	优力平组 ($n=36$)		
LDL-C	0.99 (0.61, 1.37)	1.02 (0.47, 1.41)	-0.099	0.921	38.84 (24.05, 45.68)	38.82 (20.87, 46.00)	-0.276	0.783
TG	0.26 (-0.12, 0.47)	0.13 (-0.06, 0.47)	-0.408	0.683	10.42 (-8.69, 32.17)	10.20 (-3.94, 29.86)	-0.375	0.708
TC	1.13 ± 0.80	1.14 ± 0.72	-0.046	0.964	23.14 ± 13.50	23.55 ± 13.47	-0.130	0.897
HDL-C	0.11 ± 0.18	-0.06 ± 0.18	-1.100	0.275	-11.77 ± 18.45	-8.00 ± 16.19	-0.926	0.358
非HDL-C	1.14 (0.83, 1.62)	1.28 (0.47, 1.80)	-0.138	0.890	34.01 (27.43, 43.53)	37.81 (14.82, 43.53)	-0.022	0.982

表4 治疗后两组患者ALT、AST、CK高于正常值上限分布情况比较 (n)

Table 4. Comparison of the ALT, AST and CK values above the ULN between the two groups (n)

组别	ALT		χ^2	P	AST		χ^2	P	CK		χ^2	P
	≤ULN	>ULN			≤ULN	>ULN			≤ULN	>ULN		
立普妥组	30	6	2.129	0.145	35	1	0.986	0.321	24	1	0.215	0.643
优力平组	33	2			35	0			27	2		

注: ULN: 正常参考值上限

3 讨论

本研究结果显示每天服用 20 mg 阿托伐他汀钙片 4~6 周后, ACS 患者 LDL-C 达标率约为 46.58%, 服用带量采购与原研药品患者的达标率无显著差异。达标率偏低原因可能是部分患者 LDL-C 基线水平偏高, 约有 18% 的患者 LDL-C 基线水平超过 $3.6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 应启用高强度他汀类药物治疗和(或)联用其他调脂药物。

立普妥组和优力平组患者的血脂水平均较用药前明显变化, TC、TG、LDL-C、非 HDL-C 水平均较治疗前明显降低, 而 HDL-C 水平则明显升高。两组下降幅度绝对值和百分比无明显差异, 与其他研究结果^[8]基本一致, 表明带量采购中标的阿托伐他汀钙片与原研药在调脂效果方面没有显著差异。两种用药方案耐受性均好, 所纳入病例未发现严重药品不良反应。原研和带量采购中标的阿托伐他汀钙片均可有效降低 ACS 患者的血脂水平, 提高 LDL-C 达标率。而从药物经济学角度来看, 原研阿托伐他汀钙片的日费用为 6.11 元, 而带量采购中标的阿托伐他汀钙片日费用约为 0.55 元, 费用下降了 91%。但临床实际工作中, 医生在选择他汀类药物时, 更倾向于选择原研药, 分析可能的原因: 一方面是医生更熟悉原研药, 对于使用原研药的经验更加丰富; 另一方面对于价格相对低廉的药品质量没有信心。但带量采购药品质量以通过一致性评价为托底要求, 以量换价, 在中标后药品监管部门强化监督检查和产品抽检, 加强全生命周期质量监管, 确保一致性评价不是“一次性”评价。

本研究病例来自我院 HIS 系统的真实医疗数据, 可以反映“真实世界”中两种药品的治疗效果。以前关于带量采购与原研药物的比较多集中在药物经济学方面^[9-11], 而本研究基于临床实际“头对头”比较两种药物的临床疗效及不良反应, 为临床决策提供更可靠的依据。但本研究也具有一定的局限性: ①真实世界患者依从性受较多外部因素影响, 规律用药且长期随访的患者较少, 导致最终纳入研究的样本量相对较少、研究周期较短; ②为减少混杂因素影响, 本研究排除了联合降脂患者, 导致入选患者的血脂水平相对局限在一定范围内, 缺乏对于超高血脂患者的降脂效果研究; ③本研究基线资料比较显示两组性别存

在差异, 目前尚无研究表明他汀类药物的降脂效果在不同性别间存在差异, 但女性患者药品不良反应的发生率更高^[12]; ④本研究主要考察客观的实验室指标, 没有评价临床结局指标, 如支架内再狭窄等心血管不良事件的发生率。后续将进行大样本量的前瞻性研究为指导临床用药提供更有说服力的参考。

参考文献

- 1 Tang M, He J, Chen M, et al. "4+7" city drug volume-based purchasing and using pilot program in China and its impact[J]. *Drug Discov Ther*, 2019, 13(6): 365-369. DOI: 10.5582/ddt.2019.01093.
- 2 上海市医药集中招标采购事务管理所. 关于公布联盟地区药品集中采购中选结果的通知 [Z]. 2019.
- 3 上海市医药集中招标采购事务管理所. 关于做好本市"4+7"城市药品集中采购中选药品采购协议到期相关工作的通知 [Z]. 2020.
- 4 Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins[J]. *Lancet*, 2005, 366(9493): 1267-1278. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67394-1.
- 5 Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(32): 2459-2472. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144.
- 6 中国医师协会急诊医师分会, 国家卫健委能力建设与继续教育中心急诊学专家委员会, 中国医疗保健国际交流促进会急诊急救分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊治指南 (2019)[J]. *临床急诊杂志*, 2019, 20(4): 253-262. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2019.04.001.
- 7 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]. *中国循环杂志*, 2016, 31(10): 937-953. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.10.001.
- 8 Jones P, Kafonek S, Laurora I, et al. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study)[J]. *Am J Cardiol*, 1998, 81(5): 582-587. DOI: 10.1016/s0002-

- 9149(97)00965-x.
- 9 杨琪, 果伟, 刘珊珊. 药品带量采购对某医院抗精神病药原研药和仿制药使用情况影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(4): 400-403. [Yang Q, Guo W, Liu SS. Effects of procuring with target quantity on using antipsychotics at a hospital[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2021, 41(4): 400-403.] DOI: 10.13286/j.1001-5213.2021.04.13.
 - 10 黎东生, 白雪珊. 带量采购降低药品价格的一般机理及 "4+7 招采模式" 分析 [J]. 卫生经济研究, 2019, 36(8): 10-12. [Li DS, Bai XS. The general mechanism of reducing the price of medicines by quantity purchase and the analysis of "4+7 recruitment mode"[J]. Health Economics Research, 2019, 36(8): 10-12.] <http://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTotat-WSJJ201908003.htm>.
 - 11 张弦, 陈红君. 带量采购政策下他汀类药物在上海某院的应用情况分析 [J]. 中国药房, 2021, 32(2): 247-253. [Zhang X, Chen HJ. Analysis of Statins Use in a Shanghai Hospital under the Policy of Drug Quantity Purchasing[J]. China Pharmacy, 2021, 32(2): 247-253.] DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.02.21.
 - 12 Faubion SS, Kapoor E, Moyer AM, et al. Statin therapy: does sex matter?[J]. Menopause, 2019, 26(12): 1425-1435. DOI: 10.1097/GME.0000000000001412.

收稿日期: 2022 年 11 月 12 日 修回日期: 2023 年 02 月 16 日
本文编辑: 钟巧妮 冼静怡