

# 阿托伐他汀仿制药和原研药疗效与安全性的系统评价

蔡晓容<sup>1,2\*</sup>, 王红梅<sup>1,3</sup>, 周俊文<sup>1,2</sup>, 刘 维<sup>1</sup>, 翟所迪<sup>1#</sup>(1.北京大学第三医院药剂科, 北京 100191; 2.北京大学药学院药事管理与临床药理学系, 北京 100191; 3.北京市延庆县医院, 北京 102100)

中图分类号 R972.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)24-3393-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.24.25

**摘要** 目的:系统评价阿托伐他汀仿制药和原研药的疗效与安全性,为临床选择提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、EMBASE、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、万方数据库、中文科技期刊数据库和中国生物医学文献数据库,纳入比较仿制阿托伐他汀(试验组)和原研阿托伐他汀(对照组)疗效与安全性的随机对照试验(RCT)。由两位研究员根据纳入和排除标准独立进行文献筛选、资料提取并评价质量后,采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果:纳入16项RCT,共2 077例患者。Meta分析结果显示,与对照组比较,试验组在降低总胆固醇(TC)[MD=-0.06,95%CI(-0.14, 0.01),P=0.11]、三酰甘油(TG)[MD=-0.00,95%CI(-0.08, 0.08),P=0.99]、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)[MD=-0.07,95%CI(-0.16, 0.01),P=0.09]、升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)[MD=-0.00,95%CI(-0.03, 0.03),P=0.96]和发生主要心血管事件(MACE)[OR=1.18,95%CI(0.71, 1.97),P=0.52]等方面的差异均无统计学意义;安全性方面,试验组在导致丙氨酸转氨酶(ALT)升高[OR=1.08,95%CI(0.51, 2.30),P=0.83]、肌肉疼痛发生率[OR=2.46,95%CI(0.70, 8.65),P=0.16]和胃肠道不良反应发生率[OR=1.11,95%CI(0.64, 1.95),P=0.71]方面与对照组比较亦无显著性差异。结论:阿托伐他汀的仿制药和原研药均能有效降低血脂水平,且安全性相似。

**关键词** 阿托伐他汀;仿制药;原研药;Meta分析;系统评价

## Efficacy and Safety of the Generic and Original Preparation of Atorvastatin: A Systematic Review

CAI Xiaorong<sup>1,2</sup>, WANG Hongmei<sup>1,3</sup>, ZHOU Junwen<sup>1,2</sup>, LIU Wei<sup>1</sup>, ZHAI Suodi<sup>1</sup>(1.Dept. of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2.Dept. of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, Peking University School of Pharmaceutical Sciences, Beijing 100191, China; 3.Beijing Yanqing County Hospital, Beijing 102100, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To systematically review the efficacy and safety of the generic and original preparation of atorvastatin, and provide evidence-based reference for clinical treatment. **METHODS:** Retrieved from PubMed, EMBASE, Cochrane Library, CJFD, Wanfang Database, VIP and CBM, related randomized controlled trials (RCT) about generic preparation of atorvastatin (test group) versus original preparation of atorvastatin (control group) were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 software after data extract and quality evaluation. **RESULTS:** Totally 16 RCTs were included, involving 2 077 patients. Results of Meta-analysis showed, compared with control group, there were no significant differences in reducing total cholesterol (TC) [MD=-0.06, 95% CI(-0.14, 0.01), P=0.11], triglyceride (TG) [MD=-0.00, 95% CI(-0.08, 0.08), P=0.99], low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) [MD=-0.07, 95% CI(-0.16, 0.01), P=0.09], increasing high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) [MD=-0.00, 95% CI(-0.03, 0.03), P=0.96] and the incidence of major adverse cardiac events (MACE) [OR=1.18, 95% CI(0.71, 1.97), P=0.52] in test group; in terms of safety, compared with control group, there were no significant differences in the resulting in alanine aminotransferase (ALT) increased [OR=1.08, 95% CI(0.51, 2.30), P=0.83], the incidences of myalgia [OR=2.46, 95% CI(0.70, 8.65), P=0.16] and gastrointestinal adverse reactions [OR=1.11, 95% CI(0.64, 1.95), P=0.71]. **CONCLUSIONS:** Both the generic and original preparation of atorvastatin can effectively reduce blood lipid levels, with similar safety.

**KEYWORDS** Atorvastatin; Generic preparation; Original preparation; Meta-analysis; Systematic review

仿制药系指与被仿制药具有同样的活性成分、给药途径、剂型、规格和相同的治疗作用的仿制品<sup>[1]</sup>。中国作为仿制药大国,临床上使用的多数药物均为仿制药,仿制药的质量亦成为各方面关注的重点。2012年《国家药品安全“十二五”规划》中提出对2007年修订的《药品注册管理办法》施行前批准的仿制药,分期分批与被仿制药进行质量一致性评价。根据世界卫生组织(WHO)的定义,药物等效性分为药学等效性、生物等效

性和治疗等效性<sup>[2]</sup>。仿制药质量一致性的理想状态是达到治疗等效性,然而治疗等效性的数据只能从上市后的临床研究中获取。

阿托伐他汀是一种强效降脂药,通过抑制羟甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶,减少肝细胞合成储存胆固醇,加快低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的代谢清除,从而降低血液中总胆固醇(TC)和LDL-C的水平<sup>[3-4]</sup>。阿托伐他汀的仿制药和原研药均已上市多年,但对于两者临床等效性尚无全面、系统的评价。因此,本研究采用系统评价的方法,比较阿托伐他汀仿制药和原研药疗效和安全性的差异,以期为临床选择药品

\* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: xronec@126.com

# 通信作者:主任药师,博士生导师。电话:010-82266686。

E-mail: zhaisuodi@163.com

和探索仿制药质量一致性评价方法提供循证参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的RCT,文种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 纳入使用原研或仿制阿托伐他汀的患者。年龄、性别和原发疾病不限。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予阿托伐他汀仿制药治疗,对照组患者给予阿托伐他汀原研药治疗,给药剂量、疗程不限。

1.1.4 结局指标 有效性指标包括:①TC;②三酰甘油(TG);③LDL-C;④高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C);⑤主要心血管事件(MACE)发生率。安全性指标包括:⑥丙氨酸转氨酶(ALT);⑦肌肉疼痛发生率;⑧胃肠道不良反应发生率。其中,①③⑤⑥⑦为主要指标,②④⑧为次要指标。

1.1.5 排除标准 ①重复发表的文献;②数据不全且联系作者也无法获取数据的文献。

### 1.2 检索策略

计算机检索PubMed、EMBase、Cochrane 图书馆、中国期刊全文数据库、万方数据库、中文科技期刊数据库和中国生物医学文献数据库,检索时限为各数据库建库起至2015年3月。采用主题词和自由词结合的方式进行检索。中文检索词包括“国产阿托伐他汀”“立普妥”“阿乐”等;英文检索词包括“atorvastatin”“Generic”“Brand”“Nonproprietary”“atorvastatina Nostrum”等。以PubMed为例,具体检索策略见图1。

### 1.3 文献筛选、资料提取与质量评价

由两位研究员按照纳入与排除标准独立进行文献筛选、资料提取和质量评价,并交叉核对结果,如遇分歧,讨论解决或由第三方协助裁定。采用预先制作的表格进行资料提取,内容包括作者、发表年份、文献来源、研究类型、患者基线情况、具体干预措施和干预时间、结局指标、结果数据等。

各纳入研究的方法学质量评价根据Cochrane Handbook 5.1.0推荐使用的质量评价标准,对纳入文献的随机方法、分配

#1 generic OR brand OR original OR nonproprietary OR innov\* OR patent OR equivalen\* OR reference OR trade

#2 (Atorvastatina Nostrum) OR (Atorvastatina Parke-Davis) OR (Atorvastatina Pharmacia) OR Cardyl OR Edovin OR Liprimar OR Orbeos OR Prevencor OR Sortis OR Tahor OR Textzor OR Torvast OR Totalip OR Xarator OR Zarator OR Obradon

#3 #1OR#2

#4 atorvastatin

#5 #3AND#4

图1 PubMed检索策略

Fig 1 Retrieval strategy of PubMed

隐藏、盲法实施、报道失访情况等偏倚风险的评估。两位研究者交叉核对纳入研究的质量评价结果,若有分歧而难以确定的则通过讨论或由第三方协助解决。

### 1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。对结果测量的度量衡单位相同的数值变量采用均数差(MD),分类变量采用相对危险度(RR)表示效应量,区间估计采用95%置信区间(CI)。采用 $\chi^2$ 检验对纳入研究进行异质性检验,以 $\alpha=0.1$ 为检验水准。若各研究结果间无统计学异质性( $P>0.10, I^2 \leq 50\%$ ),采用固定效应模型进行Meta分析;反之,采用随机效应模型进行Meta分析。此外,若分析结果异质性仍较大或无法找寻其来源时,则进行描述性分析。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

初检出文献5720篇,剔除重复文献后剩余3907篇,阅读文题、摘要剔除不符合标准的文献,最终纳入16篇(项)研究,共2077例患者<sup>[5-20]</sup>。

### 2.2 纳入研究的基本信息和质量评价

纳入研究基本信息见表1,方法学质量评价结果见图2。

### 2.3 Meta分析结果

2.3.1 TC 14项研究报道了TC<sup>[5-6,8-16,18-20]</sup>,各研究间无统计学异质性( $P=0.42, I^2=2\%$ ),采用固定效应模型进行分析,详见

表1 纳入研究的基本信息

Tab 1 Basic information of included studies

第一作者及发表年份	例数 试验组/对照组	性别(男/女),例		平均年龄,岁 试验组/对照组	干预措施		疗程,周	结局指标	仿制药生产厂家
		试验组	对照组		试验组	对照组			
郝铁来(2008) <sup>[5]</sup>	43/42	43/0	42/0	57±8.4/57±8.4	仿制阿托伐他汀,10 mg/d	原研阿托伐他汀,10 mg/qd	4	①②③④⑤⑥	北京嘉林制药公司
张林(2013) <sup>[6]</sup>	68/65			73.40±5.35/73.40±5.35	仿制阿托伐他汀,10 mg/d	原研阿托伐他汀,10 mg/qd	24	①②	北京嘉林制药公司
于维雅(2012) <sup>[7]</sup>	167/153	112/55	104/49	45±7/45±7	仿制阿托伐他汀,20 mg/d	原研阿托伐他汀,20 mg/qd	24	⑥⑧	北京嘉林制药公司
邢金平(2011) <sup>[8]</sup>	32/28	20/12	17/11	64.38±8.90/64.08±8.56	仿制阿托伐他汀,40 mg/d	原研阿托伐他汀,40 mg/qd	8	①②③④	北京嘉林制药公司
王红卫(2007) <sup>[9]</sup>	48/47	37/11	35/12	56.8±7.6/57.1±7.3	仿制阿托伐他汀,10 mg/d	原研阿托伐他汀,10 mg/qd	8	①②③④⑤⑥⑧	北京嘉林制药公司
李继远(2005) <sup>[10]</sup>	47/47			56.0±9.2/56.0±9.2	仿制阿托伐他汀,10 mg/d	原研阿托伐他汀,10 mg/qd	8	①②③④	北京嘉林制药公司
郑欣(2007) <sup>[11]</sup>	54/55			69/69	仿制阿托伐他汀,10 mg/d	原研阿托伐他汀,10 mg/qd	12	①②③④	北京嘉林制药公司
刘品如(2008) <sup>[12]</sup>	30/28			55.0±8.4/55.0±8.4	仿制阿托伐他汀,10 mg/d	原研阿托伐他汀,10 mg/qd	8	①②③④⑤	北京嘉林制药公司
王琴(2013) <sup>[13]</sup>	45/43	21	22/21	62/63	仿制阿托伐他汀,10 mg/d	原研阿托伐他汀,10 mg/qd	12	①②③④	北京嘉林制药公司
刘志高(2003) <sup>[14]</sup>	38/38	28	27/11	57±9/58±9	仿制阿托伐他汀,10 mg/d	原研阿托伐他汀,10 mg/qd	8	①②③④⑤	北京嘉林制药公司
耿文学(2010) <sup>[15]</sup>	50/50	36	39/11	56±8/58±7	仿制阿托伐他汀,20 mg/d	原研阿托伐他汀,20 mg/qd	12	①②③④⑧	北京嘉林制药公司
张林(2011) <sup>[16]</sup>	57/51	37	31/20	73±5/73±5	仿制阿托伐他汀,10 mg/d	原研阿托伐他汀,10 mg/qd	24	①③	北京嘉林制药公司
Boh M(2011) <sup>[17]</sup>	57/60	37/20	32/28	56.3±6.02/56.7±4.65	仿制阿托伐他汀,10~40 mg/d	原研阿托伐他汀,10~40 mg/qd	12	⑤⑥	Krka.d.d
Kim S(2010) <sup>[18]</sup>	119/116	61/58	58/58	61.0/62.3	仿制阿托伐他汀,20 mg/d	原研阿托伐他汀,20 mg/qd	8	①②③④⑤⑦	Chong Kun Dang Pharmacy Corporation
Kim S(2013) <sup>[19]</sup>	143/146			62.4/60.3	仿制阿托伐他汀,20 mg/d	原研阿托伐他汀,20 mg/qd	8	①②③④⑤⑦	Dong-A Pharmaceutical Co, Ltd
Boonbaichaiyapruk S(2008) <sup>[20]</sup>	56/54			54±10/54±11	仿制阿托伐他汀,20 mg/d	原研阿托伐他汀,20 mg/qd	16	①③	Berlin

图3。Meta分析结果显示,两组在降低患者TC水平方面比较,差异无统计学意义[MD=-0.06,95%CI(-0.14,0.01),P=0.11]。

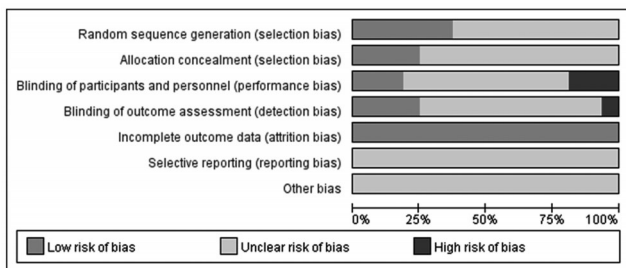


图2 纳入研究的方法学质量评价

Fig 2 Methodological quality evaluation of included studies

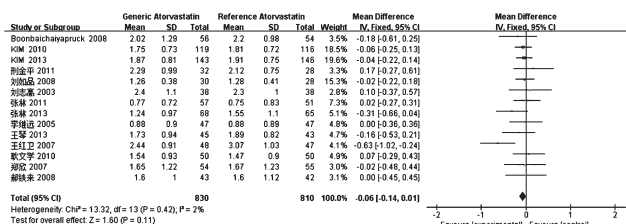


图3 两组患者TC的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of TC

2.3.2 LDL-C 13项RCT报道了LDL-C<sup>[5,8-16,18-20]</sup>,各研究间有统计学异质性( $P=0.05, I^2=43%$ ),采用随机效应模型进行分析,详见图4。Meta分析结果显示,两组在降低患者LDL-C水平方面比较,差异无统计学意义[MD=-0.07,95%CI(-0.16,0.01), $P=0.09$ ]。

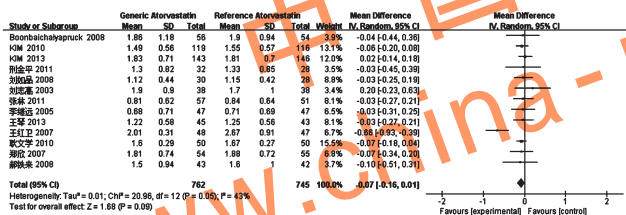


图4 两组患者LDL-C的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of LDL-C

2.3.3 MACE发生率 3项研究报道了MACE发生率<sup>[7,9,15]</sup>,各研究间无统计学异质性( $P=0.96, I^2=0$ ),采用固定效应模型进行分析,详见图5。Meta分析结果显示,两组患者MACE发生率比较,差异无统计学意义[OR=1.18,95%CI(0.71,1.97), $P=0.52$ ]。

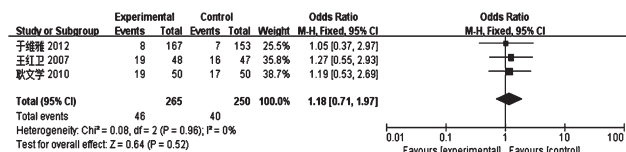


图5 两组患者MACE发生率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the incidences of MACE

2.3.4 ALT 4项研究报道了ALT<sup>[5,7,9,17]</sup>,各研究间无统计学异质性( $P=0.84, I^2=0$ ),采用固定效应模型进行分析,详见图6。Meta分析结果显示,两组在导致患者ALT升高方面比较,差异无统计学意义[OR=1.08,95%CI(0.51,2.30), $P=0.83$ ]。

2.3.5 肌肉疼痛发生率 2项研究报道了肌肉疼痛发生率<sup>[18-19]</sup>,

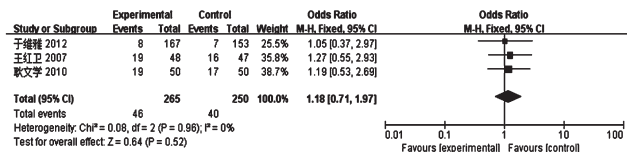


图6 两组患者ALT的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of ALT

各研究间无统计学异质性( $P=0.37, I^2=0$ ),采用固定效应模型进行分析,详见图7。Meta分析结果显示,两组患者肌肉疼痛发生率比较,差异无统计学意义[OR=2.46,95%CI(0.70,8.65), $P=0.16$ ]。

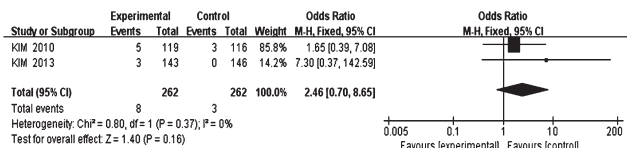


图7 两组患者肌肉疼痛发生率的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of the incidences of myalgia

2.3.6 次要结局指标 TG、HDL-C、胃肠道不良反应发生率的Meta分析结果见表2。

表2 次要结局指标的Meta分析结果

Tab 2 Results of Meta-analysis of secondary outcome measure

结局指标	研究数量	试验组/对照组,例	Meta分析结果	异质性结果
TG	12	717/705	MD=-0.00,95%CI(-0.08,0.08), $P=0.99$	$P=0.83, I^2=0$
HDL-C	11	649/640	MD=-0.00,95%CI(-0.03,0.03), $P=0.96$	$P=0.09, I^2=38%$
胃肠道不良反应发生率	7	478/477	OR=1.11,95%CI(0.64,1.95), $P=0.71$	$P=0.54, I^2=0$

2.4 发表偏倚分析和敏感性分析

2.4.1 发表偏倚分析 以TC为指标进行倒漏斗图分析,详见图8。结果发现,王红卫等<sup>[8]</sup>的研究偏离较远,提示可能存在发表性偏倚。将王红卫等<sup>[8]</sup>的研究剔除后,倒漏斗图在坐标轴上基本对称。

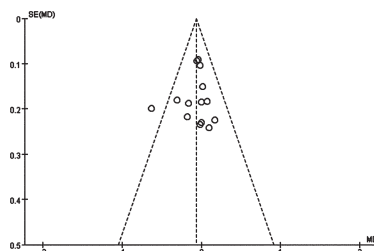


图8 TC的倒漏斗图

Fig 8 Inverted funnel plot of TC

2.4.2 敏感性分析 LDL-C和HDL-C的分析结果显示存在较大异质性,对其进行敏感性分析,详见表3。

表3 敏感性分析

Tab 3 Sensitivity analysis

结局指标	异质性结果	Meta分析结果
LDL-C(未排除王红卫组)	$P=0.05, I^2=43%$	MD=-0.07,95%CI(-0.16,0.01), $P=0.09$
LDL-C(排除王红卫组)	$P=1.00, I^2=0$	MD=-0.04,95%CI(-0.10,0.02), $P=0.20$
HDL-C(未排除王红卫组)	$P=0.09, I^2=38%$	MD=-0.00,95%CI(-0.03,0.03), $P=0.96$
HDL-C(排除王红卫组)	$P=0.92, I^2=0$	MD=-0.02,95%CI(-0.04,0.01), $P=0.22$

### 3 讨论

本研究通过系统评价的方法比较了阿托伐他汀仿制药和原研药在疗效和安全性上的差异。阿托伐他汀是一种

HMG-CoA 还原酶的选择性、竞争性抑制剂,可显著降低 TC、TG 和 LDL-C 水平,升高 HDL-C 水平。由于原研药高价的不可获得性,阿托伐他汀仿制药种类日益增多,但其在临床治疗的等效性尚未进行全面、系统的评估。

2008 年, Kesselheim AS 等<sup>[9]</sup>发表了关于心血管药物仿制药和原研药的系统评价。在 8 种心血管药物 38 项 RCT 中,包括了 2 篇他汀类降脂药的 RCT,均为辛伐他汀。结果显示,仿制和原研辛伐他汀在疗效和安全性方面无显著性差异。2012 年,李锦绣<sup>[4]</sup>发表了关于国产和进口阿托伐他汀治疗高脂血症临床疗效的 Meta 分析,该研究检索了中文数据库,纳入了 4 篇中文文献,分析了阿托伐他汀在降低 TC 和 LDL-C 的疗效,结果显示国产组和进口组无显著性差异。与该研究比较,本研究优势有:(1)检索了中文和英文数据库,且未规定疾病种类,纳入的研究更加全面;(2)不仅分析了仿制药和原研药在疗效上的差异,还分析了安全性的差异,为临床选择药物提供了更好的循证证据。

血脂代谢异常与心血管疾病密切相关,其中 LDL-C 是心血管疾病最重要的危险因素<sup>[21]</sup>。本研究结果显示,阿托伐他汀仿制药和原研药在降低 TC、TG、LDL-C 和升高 HDL-C 方面无显著性差异,两组患者的 MACE 发生率亦无显著性差异。说明阿托伐他汀仿制药和原研药的疗效无显著性差异。

他汀类药物的主要不良反应是胃肠道不良反应、转氨酶升高和肌肉疼痛。本研究结果显示,试验组和对照组在以上不良反应方面的结果均无显著性差异。说明阿托伐他汀仿制药和原研药在安全性方面无显著性差异。

本研究的局限性:(1)纳入的研究质量参差不齐,多数为国内的研究,研究方法的报道不详尽,无法评估偏倚风险等;(2)本研究未统一规定患者基础疾病种类,有些研究纳入单纯高脂血症患者,有些研究纳入高脂血症合并冠心病的患者,研究间的基线水平存在差异;(3)纳入的研究给药剂量、给药持续时间不尽相同,均可能给结果带来偏倚。

综上所述,基于目前的临床证据,阿托伐他汀的仿制药和原研药均能有效降低血脂水平,疗效和安全性方面无显著性差异。受纳入研究质量和数量限制,此结果仅反映了现有纳入研究和品种的质量差异,所得结论尚需开展更多高质量的研究加以验证。

(致谢:闫盈盈、陈恳同学在研究过程中提供了方法学的指导和建议。)

## 参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局.药品注册管理办法[S].2007.
- [2] WHO. TRS937-2006, Annex 4 Supplementary guidelines on good manufacturing practice[S].2015.
- [3] Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA*, 2008, 300(21):2 514.
- [4] 李锦绣.国产与进口阿托伐他汀治疗高脂血症的临床疗效 Meta 分析[J].河北医药, 2012, 34(23):3 613.
- [5] 郝铁来.阿乐对男性高脂血症的疗效及安全性研究[J].医药论坛杂志, 2008, 29(4):69.

- [6] 张林,熊明,阳波,等.阿托伐他汀钙对老年颈动脉斑块面积的影响[J].中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15(3):317.
- [7] 于维雅,周国丽,陈丽.观察国产和进口阿托伐他汀在经皮冠状动脉介入中的疗效[J].中国实用医刊, 2012, 39(15):56.
- [8] 邢金平,来春林,刘晓红.国产阿托伐他汀与立普妥对急性心肌梗死患者血脂和 hsCRP 的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(1):21.
- [9] 王红卫,喻卓,付先平.国产阿托伐他汀治疗冠心病并发高脂血症疗效观察[J].云南医药, 2007, 28(3):29.
- [10] 李继远.国产阿托伐他汀治疗原发性高脂血症的疗效和安全性的随机临床对照研究[J].医学信息, 2005, 18(10):1 382.
- [11] 郑欣,韩洁.国产和进口阿托伐他汀降脂作用临床观察[J].河南大学学报:医学版, 2007, 26(3):53.
- [12] 刘如品,谢秀乐,徐金霞,等.国产和进口阿托伐他汀治疗原发性高脂血症的成本-效果分析[J].中国药业, 2008, 17(5):33.
- [13] 王琴,任谦,林萍,等.国产与合资阿托伐他汀治疗血脂异常的成本效益比较[J].中国乡村医药, 2013, 20(15):20.
- [14] 刘志高,王之驹.国产与进口阿托伐他汀治疗高脂血症的比较[J].中国新药杂志, 2003, 12(12):1 044.
- [15] 耿文学.国产和进口阿托伐他汀治疗冠心病高脂血症患者的疗效和安全性观察[J].疑难病杂志, 2007, 9(7):516.
- [16] 张林,熊明,阳波,等.不同剂量阿托伐他汀对老年人颈动脉内膜中层厚度的影响[J].中国新药与临床杂志, 2011, 30(5):358.
- [17] Boh M, Opolski G, Poredos P, et al. Therapeutic equivalence of the generic and the reference atorvastatin in patients with increased coronary risk[J]. *Int Angiol*. 2011, 30(4):366.
- [18] Kim S, Park K, Hong S, et al. Efficacy and tolerability of a generic and a branded formulation of atorvastatin 20 mg/d in hypercholesterolemic Korean adults at high risk for cardiovascular disease: a multicenter, prospective, randomized, double-blind, double-dummy clinical trial [J]. *Clinical Therapeutics*, 2010, 32(11):1 896.
- [19] Kim S, Seo M, Yoon M, et al. Assessment of the Efficacy and tolerability of 2 formulations of atorvastatin in Korean adults with hypercholesterolemia: a multicenter, prospective, open-label, randomized trial[J]. *Clinical Therapeutics*, 2013, 35(1):77.
- [20] Boonbaichaiyapruk S, Cheepudomwit S, Panjavenin P, et al. Effect of atorvastatin on LDL & hs-CRP in a selected Thai population[J]. *J Med Assoc Thai*, 2008, 91(8):1 189.
- [21] Poulter N. Global risk of cardiovascular disease[J]. *Heart*, 2003, 89(Suppl 2):ii2.

(收稿日期:2015-10-18 修回日期:2016-06-15)

(编辑:申琳琳)