

阿托伐他汀仿制药与原研药的有效性和安全性系统评价^Δ

吕淑贤^{1*}, 梁笑笑², 杨蕊^{1,3}, 李晓^{1,3}, 李妍^{1,3}, 韩毅^{1,3}, 黄欣^{1,3#}[1. 山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)药学部(临床药学), 济南 250014; 2. 山东中医药大学药学院, 济南 250355; 3. 山东省医药卫生临床药学重点实验室, 济南 250014]

中图分类号 R972[·]6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)03-0358-08

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.03.17



摘要 目的 系统评价阿托伐他汀仿制药与原研药的有效性和安全性,为临床用药选择提供最新的循证参考。方法 计算机检索PubMed、Cochrane Library、Embase、中国知网、维普网、万方数据库,收集阿托伐他汀仿制药与原研药的干预性研究和观察性研究,检索时限均为数据库建库起至2021年4月。对符合纳入标准的研究进行资料提取后,采用Cochrane风险偏倚评估工具5.1.0对干预性研究进行质量评价,采用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)对观察性研究进行质量评价;运用RevMan 5.4统计软件进行Meta分析,同时进行描述性分析。结果 共纳入24项研究,其中21项为随机对照试验(RCT)、3项为回顾性队列研究(RCS),合计20 001例患者。RCT的Meta分析结果显示,仿制药降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)程度[MD=-0.05, 95%CI(-0.12, 0.02), P=0.16]、升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)程度[MD=-0.00, 95%CI(-0.02, 0.01), P=0.52]与原研药比较差异无统计学意义,降低总胆固醇(TC)程度[MD=-0.11, 95%CI(-0.17, -0.06), P<0.000 1]、降低三酰甘油(TG)程度[MD=-0.05, 95%CI(-0.09, -0.01), P=0.02]小于原研药,差异有统计学意义;两组总不良反应发生率[OR=1.08, 95%CI(0.85, 1.37), P=0.55]和其他不良反应发生率(P>0.05)方面的差异无统计学意义。亚组分析结果显示,北京嘉林药业生产的仿制药(简称“嘉林仿制药”)降低TC、TG的程度小于原研药,差异有统计学意义,其他指标及其他厂家仿制药组各指标与原研药组比较差异均无统计学意义;与原研药相比,嘉林仿制药20 mg/d组降低TC、TG的程度小于原研药,随访12、24周时降低TC的程度和随访24周时降低TG的程度小于原研药,差异有统计学意义,其余指标差异均无统计学意义。RCS的定性描述结果表明,对于死亡/急性冠状动脉综合征老年患者,仿制药与原研药在心血管事件或严重副作用方面的差异无统计学意义;对于由原研药转换为仿制药的成年患者,仿制药代替原研药的效果不会降低,但升高HDL-C的程度小于原研药。结论 在有效性方面,阿托伐他汀仿制药可代替原研药,长期应用时应关注其对HDL-C、TC、TG的影响程度;在安全性方面,仿制药与原研药相似。

关键词 阿托伐他汀;仿制药;原研药;有效性;安全性;系统评价

Effectiveness and safety of generic and original drugs of atorvastatin: a systematic review

LYU Shuxian¹, LIANG Xiaoxiao², YANG Rui^{1,3}, LI Xiao^{1,3}, LI Yan^{1,3}, Han Yi^{1,3}, HUANG Xin^{1,3#}[1. Dept. of Pharmacy (Clinical Pharmacy), the First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University (Shandong Provincial Qianfoshan Hospital), Jinan 250014, China; 2. School of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 3. Shandong Provincial Medicine and Health Laboratory of Clinical Pharmacy, Jinan 250014, China]

ABSTRACT **OBJECTIVE** To systematically evaluate the effectiveness and safety of generic and original drugs of atorvastatin, and to provide the latest evidence-based reference for drug selection in clinic. **METHODS** Retrieved from PubMed, Cochrane Library, Embase, CNKI, VIP and Wanfang database, intervention trials and observational studies about generic and original drugs of atorvastatin were collected during the inception to Apr. 2021. After data extraction of literatures met inclusion criteria, the Cochrane risk bias evaluation tool 5.1.0 was used to evaluate the quality of intervention trials; Newcastle-Ottawa Scale (NOS) was used to evaluate the quality of observational studies. RevMan 5.4 software was used to conduct meta-analysis, and descriptive analysis was performed at the same time. **RESULTS** A total of 24 studies were included, involving 21 randomized controlled trials (RCTs) and 3 retrospective cohort studies (RCSs), with 20 001 patients involved. Meta-analysis results of RCT showed there was no statistically significant difference between the two groups in reducing low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels [MD=-0.05, 95% CI(-0.12, 0.02), P=0.16] and increasing high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels [MD=-0.00, 95% CI(-0.02, 0.01), P=0.52]; the degree of reducing total cholesterol (TC) level [MD=-0.11, 95% CI(-0.17, -0.06), P<0.000 1] and triglyceride (TG) level [MD=-0.05, 95% CI(-0.09, -0.01), P=0.02] in

^Δ 基金项目:国家重点研发计划项目(No.2017YFC0910004);山东省重点研发计划项目(No.2020RKB14165)

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail:1677032023@qq.com

通信作者:主任药师,硕士生导师。研究方向:临床药学、药事管理。电话:0351-89268349。E-mail:13791120711@126.com

generic drug group was lower than original drug group, with statistical significance difference. There was no statistical significance difference in total incidence of adverse drug reaction (ADR) [OR=1.08, 95% CI(0.85, 1.37), $P=0.55$] and the incidence of other ADR ($P>0.05$). The results of subgroup analysis showed that the reductions of TC and TG of generic drugs produced by Beijing Jialin Pharmaceutical Enterprise (hereinafter refer to Jialin generic drugs) were less than those of the original drug, and the difference was statistically significant; compared with original drugs, there was no significant difference in other indexes or all indexes of the generic drugs from other manufacturers. Compared with original drugs, the reductions of TC and TG in 20 mg/d group of Jialin generic drugs were less than original drug group; the degree of TC reduction at 12 and 24 weeks of follow-up and TG reduction at 24 weeks of follow-up were less than those of the original drugs, the difference was statistically significant; there was no significant difference in other indexes. The qualitative description of RCS showed that for elderly patients with death/acute coronary syndrome, there was no statistical difference between the two groups in terms of cardiovascular events or serious side effects. For the adult patients who switched from original drugs to generic drugs, the effect of generic drugs instead of original drugs would not be reduced, but the increase of HDL-C was less than that of original drug. **CONCLUSIONS** In terms of effectiveness, generic drugs of atorvastatin can replace original drugs and caution should be taken on the levels of HDL-C, TC and TG for long time use; in terms of safety, generic drugs are similar to the original drugs.

KEYWORDS atorvastatin; generic drugs; original drugs; effectiveness; safety; systematic review

阿托伐他汀是一种强效降脂药物,其通过抑制3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A, HMG-CoA)还原酶,使肝细胞内胆固醇合成减少。该药主要降低低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平,同时反馈作用于肝细胞上低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)受体,加速LDL的分解代谢,也能减少极低密度脂蛋白(very-low-density lipoprotein, VLDL)的生成。国内外指南表明他汀类药物能降低患者的主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)发生率和病死率,在血脂异常和心血管疾病的防治中发挥着重要作用^[1-3]。在美国,阿托伐他汀仿制药出现之前,其原研药(商品名:立普妥)处方量占他汀类药物的25%,在2007—2011年是美国最畅销的处方药,年销售额超过70亿美元^[4]。在我国,2018年24个重点城市公立样本医院的阿托伐他汀用药金额为24.11亿元^[5];同年,北京嘉林药业股份有限公司生产的阿托伐他汀首仿药(商品名:阿乐)通过一致性评价,并进入国家药品集中采购与使用。

仿制药是一种含有与原品牌药物相同的药用成分,但可能含有不同非药用成分的药物。药企在生产仿制药时,会在活性成分、给药途径、剂型、规格和治疗作用上模仿原研药进行生产。在仿制药与原研药质量相当的情况下,患者和医务工作者倾向于选择原研药^[6],而患者也对仿制药的安全性、临床有效性等有一定担忧^[7]。为了进一步了解阿托伐他汀仿制药与原研药在临床应用中的有效性和安全性,本系统评价在前期研究基础上,纳入最新的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)和观察性研究,为该药的临床应用提供最新的循证参考。

1 资料与方法

1.1 计划书制定与注册

本课题组在系统综述和Meta分析计划书优先报告项目(preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols, PRISMA-P)^[8]的指导下,制定了

系统综述和Meta分析的计划书,并在PROSPERO注册(注册号CRD42021245861)。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 研究类型

本系统评价纳入干预性研究,包括RCT与非RCT试验;同时纳入观察性研究,包括队列研究、病例对照研究、横断面研究。纳入研究的语种限定为中文和英文。

1.2.2 研究对象

本研究的对象为服用阿托伐他汀的成年人(年龄 ≥ 18 岁)。

1.2.3 干预措施

本研究的干预措施为某一时间段或某一人群服用阿托伐他汀仿制药,对照措施为同一时间段或同一人群服用阿托伐他汀原研药。

1.2.4 结局指标

本研究的结局指标包括:(1)LDL-C水平;(2)高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平;(3)总胆固醇(total cholesterol, TC)水平;(4)三酰甘油(triglyceride, TG)水平;(5)死亡/急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)复发住院率;(6)总不良反应发生率;(7)肌肉疼痛发生率;(8)胃肠道反应发生率;(9)肌酸激酶(creatine kinase, CK)升高发生率;(10)丙氨酸转氨酶(alanine amino transferase, ALT)升高发生率。其中,(1)~(5)为有效性指标,(6)~(10)为安全性指标。根据Cochrane Handbook的指导,计算结局指标治疗前后的变化值;根据《中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)》进行单位换算^[9],各血脂项目数值的单位统一为国家标准(mmol/L),换算系数如下:LDL-C、HDL-C、TC为1 mg/dL=0.025 9 mmol/L;TG为1 mg/dL=0.011 3 mmol/L。

1.2.5 排除标准

本研究的排除标准包括:(1)病例报告、综述;(2)重复发表的文献;(3)药动学试验或生物等效性试验;(4)无全文或数据不全、联系作者也无法获得数据的文献。

1.3 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、中国知网、维普网、万方数据库。检索时限均为数据库建库起至2021年4月。英文数据库以“atorvastatin”“generic drugs”“therapeutic equivalency”“drug substitution”为关键词,采用主题词联合自由词的形式进行检索;中文数据库以“阿托伐他汀”“原研药”“仿制药”“国产”“进口”等关键词进行检索。有关检索的详细策略,可访问 PROSPERO 网站 (https://www.crd.york.ac.uk/prospéro/display_record.php?ID=CRD42021245861) 查阅。

1.4 文献筛选与资料提取

2位研究者根据纳入与排除标准,对文献进行独立评估并交叉核对文献是否合格,如遇分歧与第3位研究者讨论解决。对于任何可能被纳入的研究,都应进行进一步的讨论评估。提取的资料包括第一作者和发表年份、研究类型、患者的基线特征、疗程、干预措施、仿制药厂家、结局指标等。

1.5 文献质量评价

采用 Cochrane 风险偏倚评估工具 5.1.0 对纳入的干预性研究进行质量评价^[9],质量评价共包括6个方面:随机序列生成、分配隐藏、盲法的实施、数据完整性、报告偏倚、其他偏倚。每方面均有3个选项:“低风险”“高风险”“不清楚”。采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle Ottawa Scale, NOS)对纳入的观察性研究进行质量评价^[10],质量评价共包括3个方面:研究人群选择、组间可比性、结果测量,总分为9分。由于目前没有确定的标准,本研究设定7~9分为高质量研究,5~6分为中等质量研究,1~4分为低质量研究。以上过程均由2位研究者独立进行,结果由这2位研究者交叉核对,如遇任何分歧与第3位研究者协商解决。

1.6 统计学方法

当同一结局指标纳入3篇及以上研究时,采用 Rev-Man 5.4 统计软件进行 Meta 分析。连续型变量采用均数差(mean difference, MD)为效应指标,二分类变量采用比值比(odds ratio, OR)、风险比(hazard ratio, HR)为效应指标,各效应量均计算95%置信区间(95%CI)。对纳入的研究进行异质性检验,当研究间无统计学异质性($P>0.10$ 或 $I^2\leq 50\%$)时,采用固定效应模型;当研究间存在统计学异质性($P\leq 0.10$ 或 $I^2> 50\%$)时,采用随机效应模型,并先排除提取数据的错误,再进行敏感性分析或亚组分析寻找异质性来源。采用倒漏斗图评价 LDL-C 水平、总不良反应发生率的发表偏倚。检验水准 $\alpha=0.05$ 。当研究间异质性过大、无法找寻数据来源、无法采用定量分析时,则仅采用描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

按照相应检索式进行检索,共检索出1833篇文献,经过筛除重复文献、阅读标题摘要、阅读全文后,最终符

合纳入与排除标准的研究共24项^[11-34],文献筛选流程见图1。24项研究中,有21项RCT、3项回顾性队列研究(retrospective cohort study, RCS),合计20001例患者。纳入研究的基本信息见表1。

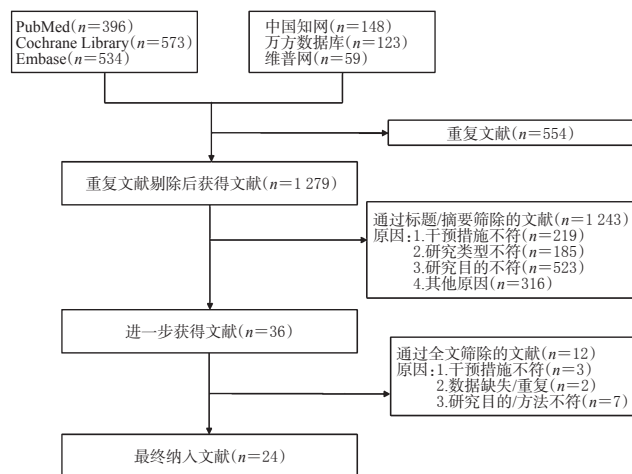


图1 文献筛选流程图

2.2 纳入研究的质量评价结果

2.2.1 RCT的质量评价

9项研究详细报道了随机序列产生方法^[11-13,16,18,27-30];3项研究详细报道了分配隐藏^[18,29,31],1项研究未采用分配隐藏^[27];3项研究采用了双盲^[18,29,31],3项研究盲法不充分^[27-28,30],3项研究对结局评价采用了盲法^[28-30];20项研究结局数据完整^[11-17,19-31];所有研究均不清楚选择性偏倚和其他偏倚。RCT的质量评价结果见图2、图3。

2.2.2 RCS的质量评价

所有的RCS均充分考虑了研究对象的选择;组间可比性和结果测量有差异,结果显示均为高质量研究。RCS的质量评价结果见表2。

2.3 RCT的Meta分析结果

2.3.1 血脂指标水平

(1)LDL-C:17项RCT^[11-13,16,18,28,30-31]报道了LDL-C水平,各研究间有统计学异质性($P=0.0007, I^2=60\%$),采用随机效应模型合并效应量。Meta分析结果显示,两药在降低患者LDL-C程度方面差异无统计学意义[MD=-0.05,95%CI(-0.12,0.02), $P=0.16$],结果见图4。

(2)HDL-C:15项RCT^[11-13,16,19-28,30-31]报道了HDL-C水平,各研究间无统计学异质性($P=0.10, I^2=33\%$),采用固定效应模型合并效应量。Meta分析结果显示,两药在升高患者HDL-C程度方面差异无统计学意义[MD=-0.00,95%CI(-0.02,0.01), $P=0.52$],结果见图5。

(3)TC:18项RCT^[11-13,15-16,18-28,30-31]报道了TC水平,各研究间无统计学异质性($P=0.18, I^2=24\%$),采用固定效应模型合并效应量。Meta分析结果显示,阿托伐他汀仿制药降低患者TC的程度小于原研药,差异有统计学意义[MD=-0.11,95%CI(-0.17,-0.06), $P<0.0001$],结果见图6。

表1 纳入研究的基本信息

第一作者(发表年份)	研究类型	例数		性别(男/女)/例		年龄(̄±s)/岁		疗程/周	干预措施	仿制药厂家(简称)	结局指标
		G	B	G	B	G	B				
谢欠(2021) ^[11]	RCT	75	75	40/35	39/36	55.12±12.78	53.76±10.37	24	G、B均为20 mg/d	北京嘉林药业	①②③④⑥⑦⑧
刘喜霞(2020) ^[12]	RCT	180	180	100/80	98/82	67.25±2.73	67.45±2.94	12	G、B均为20 mg/d	北京嘉林药业	①②③④⑥⑦
臧宇(2018) ^[13]	RCT	89	90	42/47	49/41	53.29±1.43	51.23±1.25	8	G、B均为10 mg/d	北京嘉林药业	①②③④⑥⑧⑨⑩
陈静(2016) ^[14]	RCT	200	200	148/52	144/56	61±13	60±12	48	G、B均为20 mg/d	北京嘉林药业	⑤⑥⑧⑩
张林(2013) ^[15]	RCT	68	65	未报道		73.40±5.35		24	G、B均为10 mg/d	北京嘉林药业	③④
王琴(2013) ^[16]	RCT	45	43	21/24	22/21	62	63	12	G、B均为10 mg/d	北京嘉林药业	①②③④
于维雅(2012) ^[17]	RCT	167	153	112/55	104/49	45±7	45±7	24	G、B均为20 mg/d	北京嘉林药业	⑥⑩
张林(2011) ^[18]	RCT	57	51	37/20	31/20	73±5	73±5	24	G、B均为10 mg/d	北京嘉林药业	①③⑥
邢金平(2011) ^[19]	RCT	32	28	20/12	17/11	64.38±8.90	64.08±8.56	8	G、B均为40 mg/d	北京嘉林药业	①②③④
耿文学(2010) ^[20]	RCT	50	50	39/11	36/14	56±8	58±7	12	G、B均为20 mg/d	北京嘉林药业	①②③④
刘如品(2008) ^[21]	RCT	30	28	30/28		55.0±8.4		8	G、B均为10 mg/d	北京嘉林药业	①②③④⑥⑧
郝铁来(2008) ^[22]	RCT	43	42	43/0	42/0	57±8.4		4	G、B均为10 mg/d	北京嘉林药业	①②③④⑥⑧
郑欣(2007) ^[23]	RCT	54	55	88/21		未报道		12	G、B均为10 mg/d	北京嘉林药业	①②③④⑥
王红卫(2007) ^[24]	RCT	48	47	37/11	35/12	56.8±7.6	57.1±7.3	8	G、B均为10 mg/d	北京嘉林药业	①②③④⑥⑧⑩
李继远(2005) ^[25]	RCT	47	47	55/44		56.0±9.2		8	G、B均为10 mg/d	北京嘉林药业	①②③④
刘志高(2003) ^[26]	RCT	38	38	28/10	27/11	57±9	58±10	8	G、B均为10 mg/d	北京嘉林药业	①②③④⑥⑧
Lee(2017) ^[27]	RCT	176	170	82/94	70/100	62.8±8.8	63.6±8.0	8	G、B均为20 mg/d	Yuhan Corp. Seoul, Korea	①②③④⑥⑦⑧
Kim(2013) ^[28]	RCT	149	149	68/81	73/76	62.4±9.2	60.3±8.9	8	G、B均为20 mg/d	Dong-A Pharmaceutical Co	①②③④⑥⑦⑧⑨
Boh(2011) ^[29]	RCT	57	60	37/20	32/28	56.3±6.02	56.7±4.65	12	G、B均为10~40 mg/d	Krka.d.d.	⑥⑦⑧⑨⑩
Kim(2010) ^[30]	RCT	119	116	61/58	58/58	61.0±9.0	62.3±9.3	8	G、B均为20 mg/d	Pharmacy Chong Kun Dang Pharmacy Corporation	①②③④⑥⑦⑧⑨
Boonbaichaiyapruk(2008) ^[31]	RCT	56	54	未报道		54±10 54±11		16	G、B均为20 mg/d	Berlin	①③
Manasirisuk(2021) ^[32]	RCS	488		236/252		60.97±12.26		24	服用B 3个月,改用G 6个月	Lek Pharmaceuticals, Slovenia	①②③④⑨⑩
Loch(2017) ^[33]	RCS	266		136/130		64.3±9.5		未报道	服用B 3个月,改用G 3个月	Ranbaxy Laboratories, Inc	①②③④
Jackevicius(2016) ^[34]	RCS	15 726		4 429/3 434 4 429/3 434		76.87±7.67 76.88±7.66		48	患者出院后7 d内确定服用G或者B	Apo-Atorvastatin (Apotex Inc); Gd-Atorvastatin (Genmed A Division of Pfizer Canada Ulc); Ran-Atorvastatin (Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc); Mylan-Atorvastatin (Mylan Pharmaceuticals Ulc); Ratio-Atorvastatin (Ratiopharm Inc Division of Teva Canada Limited); PMS-Atorvastatin (Pharmascience Inc); Novo-Atorvastatin (Novopharm Limited); Sandoz-Atorvastatin (Sandoz Canada Incorporated); Co-Atorvastatin(未查到) ^a	⑤

G: 仿制药(组); B: 原研药(组); ①: LDL-C水平; ②: HDL-C水平; ③: TC水平; ④: TG水平; ⑤: 死亡/ACS复发住院率; ⑥: 总不良反应发生率; ⑦: 肌肉疼痛发生率; ⑧: 胃肠道反应发生率; ⑨: CK升高发生率; ⑩: ALT升高发生率; a: 文献[34]中涉及的仿制药厂家信息来自加拿大药品数据库(<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>)

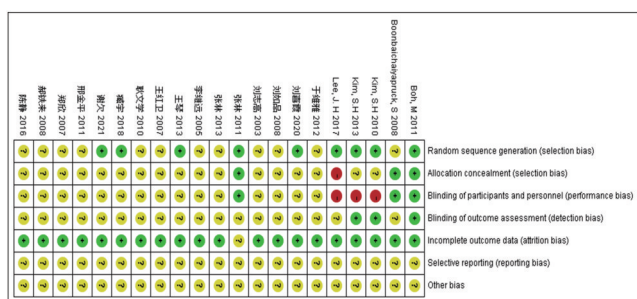


图2 RCT的质量评价结果总图

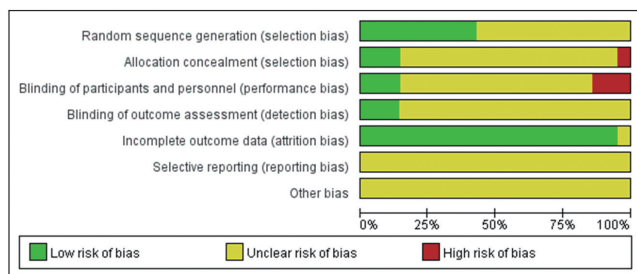


图3 RCT的质量评价结果条图

表2 RCS的质量评价评分(分)

第一作者(发表年份)	研究对象选择				组间可比性		结果测量		
	暴露组代表性	非暴露组代表性	暴露因素确定	研究起始未结局发生	考虑可比性	结果评估	随访时问足够	随访的充分性	评分
Manasirisuk(2021) ^[32]	1	1	1	1	1	1	1	0	7
Loch(2017) ^[33]	1	1	1	1	2	1	1	0	8
Jackevicius(2016) ^[34]	1	1	1	1	1	1	1	1	8

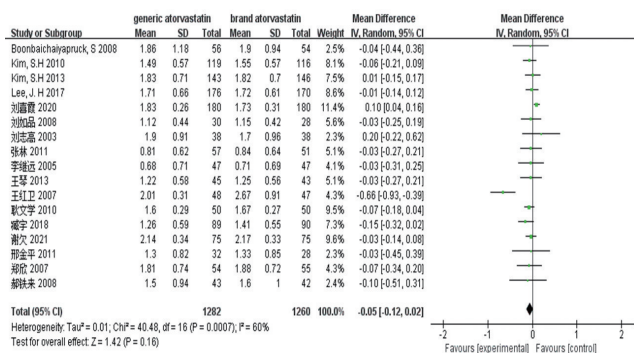


图4 两组患者LDL-C水平的Meta分析森林图

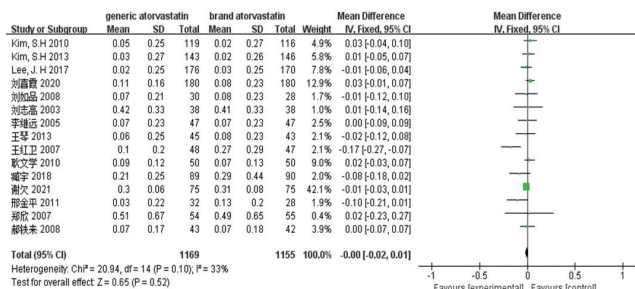


图5 两组患者HDL-C水平的Meta分析森林图

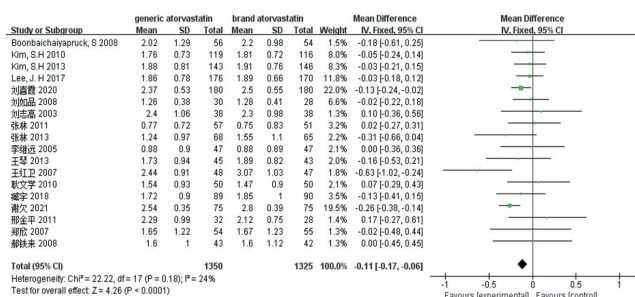


图6 两组患者TC水平的Meta分析森林图

(4)TG:16项RCT^[11-13,15-16,19-28,30]报道了TG水平,各

研究间无统计学异质性($P=0.78, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量。Meta分析结果显示,阿托伐他汀仿制药降低患者TG的程度小于原研药,差异有统计学意义[MD=-0.05, 95% CI(-0.09, -0.01), $P=0.02$],结果见图7。

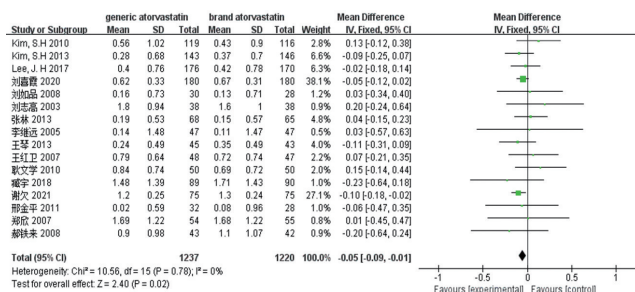


图7 两组患者TG水平的Meta分析森林图

2.3.2 总不良反应发生率

15项RCT^[11-14,17-18,21-24,26-30]报道了总不良反应发生率,各研究间无统计学异质性($P=0.90, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量。Meta分析结果显示,两组患者的总不良反应发生率差异无统计学意义[OR=1.08, 95% CI(0.85, 1.37), $P=0.55$],结果见图8。

2.3.3 其他结局指标

其他指标在各研究间的差异均无统计学异质性,均采用固定效应模型合并效应量。Meta分析结果显示,两组患者肌肉疼痛发生率[OR=1.91, 95% CI(0.90, 4.08), $P=0.09$]、胃肠道反应发生率[OR=1.15, 95% CI(0.75, 1.76), $P=0.53$]、CK升高发生率[OR=0.98, 95% CI(0.46, 2.10), $P=0.96$]、ALT升高发生率[OR=1.02, 95% CI(0.55, 1.92), $P=0.94$]的差异均无统计学意义,结果见表3。

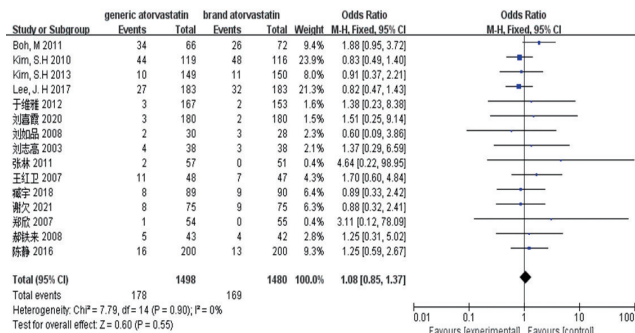


图8 两组患者总不良反应发生率的Meta分析森林图

表3 其他结局指标的Meta分析结果汇总

结局指标	纳入研究数	纳人人组/例		分析结果			模型
		仿制药组	原研药组	P	OR(95%CI)	异质性P(I²%)	
肌肉疼痛发生率	6 ^[11-12,27-30]	772	776	0.09	1.91(0.90,4.08)	0.81(0)	固定效应
胃肠道反应发生率	11 ^[11,13-14,21-22,24,26-30]	1040	1041	0.53	1.15(0.75,1.76)	0.86(0)	固定效应
CK升高发生率	4 ^[3,28-30]	423	428	0.96	0.98(0.46,2.10)	0.58(0)	固定效应
ALT升高发生率	5 ^[3-14,17,24,29]	570	562	0.94	1.02(0.55,1.92)	0.96(0)	固定效应

2.3.4 亚组分析——北京嘉林药业生产的仿制药/其他厂家生产的仿制药对比原研药

按照仿制药生产厂家的不同进行亚组分析。Meta分析结果显示,北京嘉林药业生产的仿制药(简称“嘉林仿制药”)降低TC的程度[MD=-0.14, 95% CI(-0.21, -0.08), $P<0.001$]、降低TG的程度[MD=-0.05, 95% CI(-0.10, -0.01), $P=0.02$]小于原研药,差异均有统计学意义,而对LDL-C和HDL-C作用的差异无统计学意义;其他厂家生产的仿制药(简称“其他厂家仿制药”)与原研药相比差异均无统计学意义,结果见表4。

表4 嘉林仿制药和其他厂家仿制药对比原研药的Meta分析结果

结局指标	仿制药厂家	纳入研究数	合并效应量		异质性	
			MD(95%CI)	P	I²%	P
LDL-C水平	北京嘉林药业	13 ^[11-13,16,18-20]	-0.07(-0.16,0.03)	0.17	70	<0.001
	其他厂家	4 ^[27-28,30-31]	-0.02(-0.10,0.06)	0.60	0	0.93
HDL-C水平	北京嘉林药业	12 ^[11-13,16,19-20]	-0.01(-0.02,0.01)	0.37	44	0.05
	其他厂家	3 ^[27-28,30]	0.01(-0.03,0.04)	0.70	0	0.65
TC水平	北京嘉林药业	14 ^[11-13,15-16,18-20]	-0.14(-0.21,-0.08)	<0.001	31	0.13
	其他厂家	4 ^[27-28,30-31]	-0.04(-0.14,0.05)	0.38	0	0.93
TG水平	北京嘉林药业	13 ^[11-13,15-16,19-20]	-0.05(-0.10,-0.01)	0.02	0	0.78
	其他厂家	3 ^[27-28,30]	-0.02(-0.13,0.08)	0.66	8	0.34

2.3.5 亚组分析——嘉林仿制药的剂量分组

按照嘉林仿制药的剂量进行亚组分析,Meta分析结果显示,与原研药相比,嘉林仿制药20 mg/d组降低TC的程度[MD=-0.18, 95% CI(-0.26, -0.10), $P<0.001$]、降低TG的程度[MD=-0.06, 95% CI(-0.11, -0.01), $P=0.01$]小于原研药,差异均有统计学意义;10 mg/d组各指标的差异无统计学意义;40 mg/d组只有1项研究,无法进行Meta分析;其余指标的差异均无统计学意义,结果见表5。

表5 嘉林仿制药(剂量分组)的Meta分析结果

结局指标	剂量	纳入研究数	合并效应量		异质性	
			MD(95%CI)	P	I ² /%	P
LDL-C水平	10 mg/d	9 ^[13,16,18,21-26]	-0.11(-0.25,0.03)	0.11	59	0.01
	20 mg/d	3 ^[11-12,28]	0.01(-0.11,0.12)	0.90	79	0.009
	40 mg/d	1 ^[9]	-0.03(-0.45,0.39)	0.89		
HDL-C水平	10 mg/d	8 ^[13,16,21-26]	-0.04(-0.07,0.00)	0.06	29	0.20
	20 mg/d	3 ^[11-12,28]	0.00(-0.02,0.02)	0.81	41	0.18
	40 mg/d	1 ^[9]	-0.10(-0.21,0.01)	0.07		
TC水平	10 mg/d	10 ^[13,15-16,18,21-26]	-0.10(-0.20,0.00)	0.06	19	0.27
	20 mg/d	3 ^[11-12,28]	-0.18(-0.26,-0.10)	<0.001	54	0.11
	40 mg/d	1 ^[9]	0.17(-0.27,0.61)	0.45		
TG水平	10 mg/d	9 ^[13,15-16,18,21-26]	-0.02(-0.12,0.09)	0.75	0	0.83
	20 mg/d	3 ^[11-12,28]	-0.06(-0.11,-0.01)	0.01	36	0.21
	40 mg/d	1 ^[9]	-0.06(-0.47,0.35)	0.77		

2.3.6 亚组分析——嘉林仿制药的随访时间分组

按照嘉林仿制药的随访时间进行亚组分析,Meta分析结果显示,与原研药相比,嘉林仿制药在12周[MD=-0.11,95%CI(-0.21,-0.01),P=0.03]、24周降低TC的程度[MD=-0.23,95%CI(-0.33,-0.12),P<0.001],在24周降低TG的程度[MD=-0.08,95%CI(-0.15,-0.01),P=0.03]小于原研药,差异均有统计学意义;随访4周的研究只有1项,无法进行Meta分析;其余随访时间组各指标的差异均无统计学意义,结果见表6。

表6 嘉林仿制药(随访时间分组)的Meta分析结果

结局指标	随访时间	纳入研究数	合并效应量		异质性	
			MD(95%CI)	P	I ² /%	P
LDL-C	4周	1 ^[22]	-0.10(-0.51,0.31)	0.63		
	8周	6 ^[13,19,21,24-26]	-0.14(-0.35,0.08)	0.21	72	0.003
	12周	4 ^[12,16,20,23]	0.00(-0.11,0.12)	0.95	65	0.04
	24周	2 ^[11,18]	-0.03(-0.13,0.07)	0.55	0	1
HDL-C	4周	1 ^[22]	0.00(-0.07,0.07)	1		
	8周	6 ^[13,19,21,24-26]	-0.04(-0.08,0.01)	0.11	0	0.65
	12周	4 ^[12,16,20,23]	0.02(-0.01,0.05)	0.15	0	0.84
	24周	1 ^[11]	-0.01(-0.03,0.01)	0.39		
TC	4周	1 ^[22]	0.00(-0.45,0.45)	1		
	8周	6 ^[13,19,21,24-26]	-0.08(-0.21,0.05)	0.22	50	0.07
	12周	4 ^[12,16,20,23]	-0.11(-0.21,-0.01)	0.03	0	0.73
	24周	3 ^[11,15,18]	-0.23(-0.33,-0.12)	<0.001	38	0.2
TG	4周	1 ^[22]	-0.20(-0.64,0.24)	0.37		
	8周	6 ^[13,19,21,24-26]	0.01(-0.14,0.17)	0.86	0	0.8
	12周	4 ^[12,16,20,23]	-0.05(-0.11,0.02)	0.15	0	0.52
	24周	2 ^[11,15]	-0.08(-0.15,-0.01)	0.03	45	0.18

2.4 RCT的敏感性分析

LDL-C水平的各研究间存在异质性,采取逐一剔除文献的方式,重新计算分析结果,结果发现剔除王红卫等^[24]的研究后,异质性最小、稳定性较好,结果见表7。

表7 LDL-C的敏感性分析

结局指标	纳入研究数	P	MD(95%CI)	异质性P(I ² /%)
LDL-C(未剔除研究[24])	17	0.16	-0.05(-0.12,0.02)	0.000 7(60)
LDL-C(剔除研究[24])	16	0.75	-0.01(-0.05,0.04)	0.27(16)

2.5 RCT的发表偏倚评价

LDL-C水平、总不良反应发生率分别是有效性和安全性的重要指标,对其进行倒漏斗图分析,结果见图9、图10。由图9、图10可知,对于LDL-C水平的倒漏斗图,

王红卫等^[24]的研究(图9中距离漏斗较远的点)可能存在发表偏倚,将这项研究剔除后,无明显的发表偏倚;对于总不良反应发生率的倒漏斗图,各研究点分布均匀,提示存在发表偏倚的可能性较小。

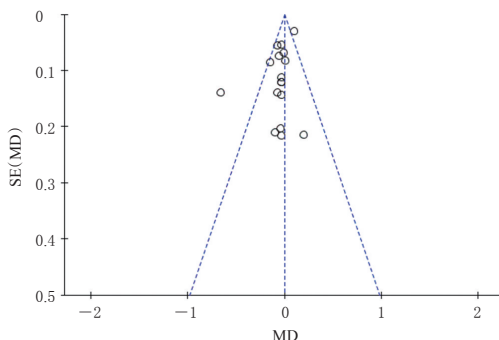


图9 LDL-C水平的倒漏斗图

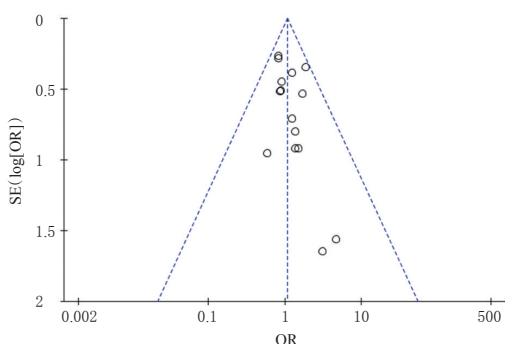


图10 总不良反应发生率的倒漏斗图

2.6 RCS的定性描述

3项RCS的结局指标数据无法整合,且干预方式在细节上有所差别,故采用定性描述进行分析。

Manasirisuk等^[32]的研究为真实世界研究,其纳入了服用阿托伐他汀原研药至少3个月、转换为仿制药6个月的488例患者,在转换后的6个月对血脂水平和安全性进行评估。结果发现与服用原研药时相比(数据为均数,单位为mmol/L),TC(由4.52降至4.30)、HDL-C(由1.34降至1.28)、LDL-C(由2.85降至2.61)水平均降低,且差异均有统计学意义,说明仿制药降低LDL-C的程度大于原研药,但升高HDL-C的程度小于原研药;此外,两组降低TG的程度以及ALT、CK、天冬氨酸转氨酶的升高发生率等差异无统计学意义;对年龄(<60岁和≥60岁)、性别、有无高血压、剂量(10~20 mg/d和40~80 mg/d)和治疗适应证进行亚组分析,结果显示结局指标升高或降低趋势与总分析结果相同。

Loch等^[33]的研究最终纳入了服用阿托伐他汀原研药转换为仿制药的266例患者,对比转换前和转换后3个月的血脂水平,结果表明TC、TG、LDL-C水平的差异无统计学意义,转换后HDL-C水平(均值1.26 mmol/L)低于转换前(均值1.29 mmol/L),差异有统计学意义,但其认为变化程度与临床疗效无关;此外,种族因素对血脂的影响差异亦无统计学意义。综上结果表明,阿托伐

他汀仿制药代替原研药的效果不会降低。

Jackevicius 等^[34]研究了因 ACS 入院、年龄在 65~105 岁且出院后使用阿托伐他汀原研药或仿制药的 15 726 例患者。该研究使用倾向性评分来减少潜在的偏倚,对比服用仿制药和原研药的患者在 1 年内死亡/ACS 复发住院率,结果仿制药组和原研药组的该指标均为 17.7% [HR=1.00, 95% CI(0.93, 1.08), $P=0.94$], 差异无统计学意义;按年龄(65~<75 岁和 ≥ 75 岁)、性别、是否合并糖尿病、给药剂量(<40 mg 和 ≥ 40 mg)和入院诊断的不同进行亚组分析,各亚组间的差异亦没有统计学意义。综上结果表明,服用阿托伐他汀仿制药或原研药 1 年时两组患者在心血管事件或严重副作用方面差异均无统计学意义。

3 讨论

本文共纳入 24 项研究来评估阿托伐他汀仿制药和原研药的有效性和安全性。21 项 RCT 研究的 Meta 分析结果显示,在有效性方面,原研药与仿制药在降低患者 LDL-C 和升高 HDL-C 的程度方面差异无统计学意义,而在降低患者 TC、TG 的程度方面,仿制药小于原研药,差异有统计学意义;在安全性方面,仿制药与原研药差异无统计学意义。不同厂家亚组分析结果显示,与原研药比较,嘉林仿制药在降低患者 TC、TG 的程度方面差异有统计学意义,在降低患者 LDL-C 程度和升高 HDL-C 程度方面差异无统计学意义;其他厂家仿制药各项指标差异均无统计学意义。嘉林仿制药与原研药剂量亚组分析显示,20 mg/d 组降低 TC、TG 的程度小于原研药,其余指标的剂量组差异均无统计学意义;随访时间亚组分析显示,仿制药在 12 周、24 周时降低 TC 的程度以及在 24 周时降低 TG 的程度小于原研药,其余指标的随访时间点差异均无统计学意义。对有统计学异质性的 LDL-C 指标进行敏感性分析,结果王红卫等^[24]的研究是异质性的主要来源,考虑可能为方法学不恰当、不严谨带来的异质性。3 项 RCS 的定性描述显示,仿制药与原研药相比,对 ACS 老年患者在心血管事件或严重的副作用方面差异无统计学意义,对由原研药转换为仿制药的成年患者,仿制药可代替原研药,但仿制药升高 HDL-C 的程度小于原研药。

与 2016 年蔡晓容等^[35]发表的阿托伐他汀仿制药和原研药疗效与安全性的 Meta 分析相比,本文结论略有不同,其中对于 TC、TG 指标,仿制药与原研药差异有统计学意义,可能为本文新纳入了 5 项 RCT^[11-14,27],其中分析 TC 指标的研究增加了 4 项,分析 TG 指标的研究增加了 4 项。另外,本文对嘉林仿制药进行了剂量、随访时间的亚组分析,结果表明嘉林仿制药对 TC、TG 的影响与原研药相比差异有统计学意义,为临床提供了更具体的循证证据。多项权威研究结果表明,TC、TG 与心血管相关疾病、全因死亡率等有密切关系^[36-38],因此在临床实际工作中,对于需要长期使用阿托伐他汀仿制药 20 mg/d

的患者,应考虑其对 TC、TG 的影响。此外,本文增加了 RCS,描述分析了真实世界研究尤其是纳入了原研药与仿制药转换前后的对照研究,弥补了 RCT 的不足。

本研究的局限性在于:(1) 纳入的 RCT 人群多来自中国、韩国,可能会由于国家、地域、种族等特征影响研究结果;(2) 未限制患者的基线特征、干预剂量、随访时间,可能会影响结果的准确性;(3) 较多 RCT 的方法未明确盲法、分配隐藏等,因此高质量的 RCT 较少;(4) 国内研究涉及的仿制药均为北京嘉林药业生产的阿托伐他汀钙,该企业品种在 2018 年通过一致性评价(以下简称“过评”)^[6],本文纳入的国内研究中^[11-12],仅部分患者可能使用了过评药品,未能对过评前后进行亚组分析;(5) RCS 的质量普遍较高但数量较少,不利于进行系统综述。

综上所述,基于当前的研究证据,临床中阿托伐他汀仿制药可替代原研药,长期使用仿制药时应关注其对 HDL-C、TC、TG 的影响程度。此结论还需要更多高质量和大样本的研究进一步验证,尤其是国家药品集中带量采购和使用的品种与原研药对比的真实世界研究,以进一步为临床治疗选择提供更多的证据。

参考文献

- [1] ANDERSON T J, GRÉGOIRE J, PEARSON G J, et al. 2016 Canadian cardiovascular society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult[J]. *Can J Cardiol*, 2016, 32(11):1263-1282.
- [2] 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.
- [3] 诸骏仁,高润霖,赵水平,等.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.
- [4] LUO J, SEEGER J D, DONEYONG M, et al. Effect of generic competition on atorvastatin prescribing and patients' out-of-pocket spending[J]. *JAMA Intern Med*, 2016, 176(9):1317-1323.
- [5] 蔡德山.四大“他汀”谁家过评 “破冰价”引新一轮洗牌[N].*医药经济报*, 2019-06-27(7).
- [6] AIVALLI P K, ELIAS M A, PATI M K, et al. Perceptions of the quality of generic medicines: implications for trust in public services within the local health system in Tumkur, India[J]. *BMJ Glob Health*, 2018, 2(Suppl 3):e000644.
- [7] DUNNE S, SHANNON B, DUNNE C, et al. Patient perceptions of generic medicines: a mixed-methods study[J]. *Patient*, 2014, 7(2):177-185.
- [8] MOHER D, SHAMSEER L, CLARKE M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement[J]. *Syst Rev*, 2015, 4(1):1.
- [9] HIGGINS J P T, ALTMAN D G, GÖTZSCHE P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of

- bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2011, 343: d5928.
- [10] WELLS G A, SHEA B, O'CONNELL D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale(NOS)for assessing the quality of non-randomized studies in meta-analyses[EB/OL].[2021-07-30]. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- [11] 谢欠,李娜,龚敏,等.阿托伐他汀钙片仿制药与原研药治疗高脂血症的疗效与经济学评价[J].*中国医院用药评价与分析*, 2021, 21(1): 34-37.
- [12] 刘喜霞,宋秀玲.仿制药阿托伐他汀治疗老年冠心病并高脂血症对脂代谢及不良反应的影响[J/OL].*现代医学与健康研究电子杂志*, 2020, 4(3): 94-95[2021-07-10]. http://med.wanfangdata.com.cn/Paper/Detail/PeriodicalPaper_xdyxyjkjy202003046.
- [13] 臧宇,米志宁,赵贵石.国产和进口阿托伐他汀钙片治疗原发性高脂血症的疗效观察及成本比较[J].*中国医院用药评价与分析*, 2018, 18(2): 200-201, 204.
- [14] 陈静.国产阿托伐他汀钙治疗脑梗死的近期及远期疗效分析[J].*中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(23): 88-89.
- [15] 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): 317-318.
- [16] 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): 20-22.
- [17] 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): 56-57.
- [18] 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): 358-361.
- [19] 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): 21-23.
- [20] 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*, 2010, 9(7): 516-517.
- [21] 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): 33-34.
- [22] 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, 71.
- [23] 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): 53-54.
- [24] 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): 241-243.
- [25] 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): 1382-1383.
- [26] 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): 1044-1045.
- [27] 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.
- [28] KIM S H, SEO M K, YOON M H, 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]. *Clin Ther*, 2013, 35(1): 77-86.
- [29] 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): 366-374.
- [30] KIM S H, PARK K, HONG S J, 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]. *Clin Ther*, 2010, 32(11): 1896-1905.
- [31] BOONBAICHAITYAPRUCK 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): 1189-1195.
- [32] MANASIRISUK P, CHAINIRUN N, TIAMKAO S, et al. Efficacy of generic atorvastatin in a real-world setting[J]. *Clin Pharmacol*, 2021, 13: 45-51.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] 蔡晓容,王红梅,周俊文,等.阿托伐他汀仿制药和原研药疗效与安全性的系统评价[J].*中国药房*, 2016, 27(24): 3393-3396.
- [36] ARCA M, VERONESI C, D'ERASMO L, et al. Association of hypertriglyceridemia with all-cause mortality and atherosclerotic cardiovascular events in a low-risk Italian population: the TG-REAL retrospective cohort analysis [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(19): e015801.
- [37] Prospective Studies Collaboration, LEWINGTON S, WHITLOCK G, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths[J]. *Lancet*, 2007, 370(9602): 1829-1839.
- [38] JACOBSON T A, MILLER M, SCHAEFER E J. Hypertriglyceridemia and cardiovascular risk reduction[J]. *Clin Ther*, 2007, 29(5): 763-777.

(收稿日期:2021-08-15 修回日期:2021-12-12)
(编辑:刘明伟)