

艾司奥美拉唑集采仿制药与原研药用于急性非静脉曲张性上消化道出血的临床评价[△]

苏 斯^{1,2*}, 韩少伟³, 庄海才^{1,2}, 徐 娜³, 李 颖³, 王 晓¹, 李 宽^{1#}[1. 深圳市人民医院(暨南大学第二临床医学院, 南方科技大学第一附属医院)药学部, 广东深圳 518020; 2. 广东医科大学药学院, 广东东莞 523808; 3. 香港大学深圳医院药学部, 广东深圳 518053]

中图分类号 R975+.2;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)13-1635-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.13.14



摘要 目的 评估艾司奥美拉唑集采仿制药与原研药用于急性非静脉曲张性上消化道出血(ANVUGIB)的有效性、安全性及经济性。方法 回顾性收集2018年1月—2024年3月在深圳市人民医院和香港大学深圳医院就诊的ANVUGIB患者的真实世界临床数据。根据用药类型的不同将患者分为进口原研药组(原研组, 221例)和集采仿制药组(仿制药组, 75例), 按3:1的比例进行倾向性评分匹配(PSM), 比较两组的临床疗效、安全性及经济性。结果 PSM后, 共纳入患者241例, 其中原研组170例、仿制药组71例; 两组患者的进一步出血率、二次内镜治疗率、输血率、住院时间、因消化道出血死亡率、30 d内因出血再次就诊率及累计生存率比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者的不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 且两组患者所在医院上报至国家药品不良反应监测系统的艾司奥美拉唑不良反应发生情况相当。PSM后, 仿制药组患者的中位总药费、大剂量艾司奥美拉唑费用均显著低于原研组, 中位护理费、床位费均显著高于原研组($P<0.05$), 而两组患者的中位总住院费、总治疗费、检验费、检查费、材料费及诊金比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 集采仿制艾司奥美拉唑用于ANVUGIB的临床疗效和安全性与原研药相当, 且经济性更优。

关键词 艾司奥美拉唑; 集采仿制药; 原研药; 急性非静脉曲张性上消化道出血; 质子泵抑制剂; 真实世界研究; 临床疗效; 安全性; 经济性

Clinical evaluation of centrally procured generic and original esomeprazole for the treatment of acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding

SU Si^{1,2}, HAN Shaowei³, ZHUANG Haicai^{1,2}, XU Na³, LI Ying³, WANG Xiao¹, LI Kuan¹[1. Dept. of Pharmacy, Shenzhen People's Hospital (the Second Clinical Medical College, Jinan University; the First Affiliated Hospital, Southern University of Science and Technology), Guangdong Shenzhen 518020, China; 2. School of Pharmacy, Guangdong Medical University, Guangdong Dongguan 523808, China; 3. Dept. of Pharmacy, University of Hong Kong-Shenzhen Hospital, Guangdong Shenzhen 518053, China]

ABSTRACT OBJECTIVE To evaluate the efficacy, safety and economics of the centrally procured generic versus original esomeprazole in the treatment of acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding (ANVUGIB). **METHODS** A retrospective collection of real-world clinical data was conducted for ANVUGIB patients who received treatment at Shenzhen People's Hospital and University of Hong Kong-Shenzhen Hospital from January 2018 to March 2024. Patients were divided into imported original drug group (original drug group, 221 cases) and centrally procured generic drug group (generic drug group, 75 cases) according to the types of drug used. Propensity score matching (PSM) was performed at a ratio of 3:1 to compare the clinical efficacy, safety and economics between the two groups. **RESULTS** Totally 241 patients were included after PSM, with 170 in the original drug

group and 71 in the generic drug group. There were no significant differences between the two groups in terms of rebleeding rate, rate of second endoscopic intervention, blood transfusion rate, length of hospital stay, mortality due to gastrointestinal bleeding, 30-day readmission due to rebleeding, and overall survival rate ($P>0.05$). The incidence of adverse events among all patients in both groups also showed no statistically significant difference ($P>0.05$);

[△]基金项目 国家自然科学基金面上项目(No.82373126); 广东省医院药学研究基金-药品临床综合评价专项基金项目(No.2022-1115-15); 深圳市科技计划项目-基础研究(面上项目)(No.JCYJ20220530-152216036)

*第一作者 硕士研究生。研究方向: 临床药学。E-mail: suzyup@163.com

#通信作者 主管药师, 硕士生导师, 博士。研究方向: 临床药学、药理学。E-mail: li_kuan1989@126.com

furthermore, the adverse events reported by the respective hospitals to the National Center for ADR Monitoring were comparable between the two groups. After PSM, the median total drug cost and high-dose esomeprazole cost in the generic drug group were significantly lower than those in the original drug group, while the median nursing fee and bed fee were significantly higher than those in the original drug group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference between the two groups in terms of median total hospitalization expenses, total treatment costs, laboratory fees, examination fees, material costs, or consultation fees ($P > 0.05$). **CONCLUSIONS** The clinical efficacy and safety of centrally procured generic esomeprazole in the treatment of ANVUGIB are comparable to those of the original drug, and it is more economical.

KEYWORDS esomeprazole; centrally procured generic drug; original drug; acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding; proton pump inhibitor; real-world study; clinic efficacy; safety; economics

急性非静脉曲张性上消化道出血 (acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding, ANVUGIB) 是临床常见的急危重症之一, 占上消化道出血的 80%~90%^[1]。ANVUGIB 是急性上消化道出血的重要类型, 具有较高的发病率和致死率, 给患者和医疗系统造成了沉重的经济负担^[2]。目前, 该病以内镜止血和药物治疗为主, 后者以质子泵抑制剂 (proton pump inhibitor, PPI) 为首选^[3-4]。我国相关指南^[3]、欧洲胃肠道内窥镜学会指南^[4]和美国胃肠病学会指南^[5]均推荐: 内镜止血后需应用大剂量 (≥ 192 mg/d) PPI 进行治疗, 以降低患者再出血风险并改善其预后。艾司奥美拉唑是治疗 ANVUGIB 的常用 PPI, 也是我国目前唯一获准大剂量疗法的 PPI。

艾司奥美拉唑原研药由英国 AstraZeneca 公司研发, 集采仿制药由海南倍特公司生产并于 2021 年进入国家第五批集采目录。集采仿制药虽已通过一致性评价 (即具备生物等效性), 但上述评价研究仅限于健康受试者。患者与健康受试者在生理病理方面存在差异, 这种差异可能影响药物的药动力学参数, 进而导致仿制药的临床效果与原研药有所不同^[6-8]。真实世界研究立足于临床实际环境, 能更好地反映真实的临床实践, 为药品在实际使用条件下的有效性和安全性提供可靠证据, 在药品上市后再评价中具有重要作用^[9]。基于此, 本研究拟基于大剂量疗法对艾司奥美拉唑集采仿制药与原研药的临床疗效、安全性及经济性进行比较分析, 以期为临床决策及集采政策实施提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为真实世界回顾性队列研究, 收集 2018 年 1 月—2024 年 3 月在深圳市人民医院 (研究中心 1)、香港大学深圳医院 (研究中心 2) 住院且诊断为 ANVUGIB 的患者的相关信息进行分析。本研究已通过研究中心 1、2 伦理委员会批准 (批件号分别为 LL-KY-2023087-01、伦 [2024]005), 并在中国临床试验注册中心注册 (注册号为 ChiCTR2400087647)。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准

本研究纳入标准为: (1) 入院时根据《急性非静脉曲

张性上消化道出血诊治指南 (2018 年, 杭州)^[9] 诊断为 ANVUGIB, 具体标准为: 出现呕血、黑便和/或鲜血便等症状, 结合体征+内镜检查未见食管、胃底静脉曲张, 但在上消化道发现出血病灶; (2) 年龄为 18~75 岁; (3) 接受大剂量艾司奥美拉唑治疗 ≥ 2 d。

1.2.2 排除标准

本研究排除标准为: (1) 合并消化道恶性肿瘤的患者; (2) 混合使用大剂量艾司奥美拉唑原研药与集采仿制药的患者; (3) 不配合规范治疗的患者。

1.3 治疗方法

根据患者所用艾司奥美拉唑类型, 将其分为进口原研药组和集采仿制药组 (分别简称原研组、仿制药组)。原研组患者使用原研药注射用艾司奥美拉唑钠 [国药准字 HJ20160673, AstraZeneca UK Limited, 规格 40 mg (按 $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ 计)]; 仿制药组患者使用集采中标的仿制药注射用艾司奥美拉唑钠 [国药准字 H20213517, 海南倍特药业有限公司, 规格 40 mg (按 $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ 计)]。用法用量均为首剂 80 mg 静脉滴注 30 min, 随后以 8 mg/h 维持治疗 ≥ 48 h。

1.4 考察指标

1.4.1 人口学及临床基线资料

收集两组患者的年龄、性别、入院前外院治疗比例、出血至入院时间、入院时改良 Glasgow-Blatchford 出血评分 (modified Glasgow-Blatchford score, mGBS; 具体评分标准见相关文献^[10])、消化道出血危险因素、出血部位、合并疾病、消化道出血史、入院前 24 h 使用 PPI 的比例、内镜治疗方案等基本资料。

1.4.2 有效性指标

本研究的主要结局指标为进一步出血率, 次要结局指标为住院期间因消化道出血死亡率、累计生存率、二次内镜治疗率、住院时间、30 d 内因出血再次就诊率及输血率。其中, 进一步出血包括未能控制出血和/或早期再出血——未能控制出血指入院后 24 h 内出血未能得到有效控制; 早期再出血指入院后 24 h 内出血得到控制, 但在接下来的 4 d 内再次发生出血^[11]。输血包括输注红细胞悬液、血小板、血浆或冷沉淀。

1.4.3 安全性指标

(1)通过查阅入组患者的医疗记录,包括病程记录、实验室检查结果及影像学资料等,收集两组患者不良反应(以注射部位反应、过敏性反应、胃肠道反应为主)的发生情况。(2)为进一步评估艾司奥美拉唑的安全性,本研究扩大了检索范围,收集了研究中心1、2于2019年1月—2024年5月上报至国家药品不良反应监测系统的所有与艾司奥美拉唑相关的不良反应数据。

1.4.4 经济性指标

根据有效性、安全性评价结果,本研究选择最小成本分析法进行经济学评价。本研究只纳入了卫生系统内的直接医疗成本,即总住院费。总住院费可细化为总药费、总治疗费、护理费、检验费、床位费、检查费、材料及诊金,总治疗费包括住院期间的手术费、输氧费、输血费、麻醉费、透析费、高压氧费等治疗费用。同时,本研究着重比较了总药费和大剂量艾司奥美拉唑费用。

1.5 统计学方法

为减少匹配过程中的样本损失并提高统计效能,本研究设定匹配比例为3:1、卡钳值为0.2^[12],使用R 4.3.0软件进行倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)。

使用SPSS 25.0软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用二元Logistics回归模型对两组患者的进一步出血率、二次内镜治疗率、输血率进行单因素及多因素分析;采用广义线性回归(负二项回归)模型对住院时间进行单因素及多因素分析;多因素分析纳入的变量包括在单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量,以及可能影响治疗结局的临床相关混杂因素(具体变量见后文)。采用Kaplan-Meier法比较两组患者的累计生存率,并以Log-rank检验计算 P 值。所有假设检验均为双侧检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者的人口学及临床基线特征

本研究共筛选2018年1月—2024年3月因ANVUGIB入院并使用大剂量艾司奥美拉唑(≥ 2 d)的患者396例;排除上消化道出血合并消化道恶性肿瘤、原研药与仿制药混合使用等情况的患者后,最终共纳入296例患者,其中原研药组221例、仿制药组75例(图1)。PSM前,两组患者的心率、白蛋白水平、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)和尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。经PSM后,共纳入241例患者,原药组170例、仿制药组71例,两组患者除白蛋白水平、INR、PT外,其余指标组间比较的差异

均无统计学意义($P > 0.05$)。结果见表1。

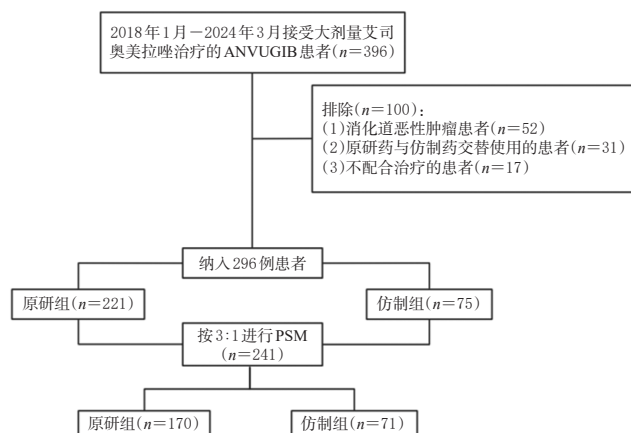


图1 研究设计与患者入组的流程

2.2 有效性评价

2.2.1 主要结局指标

PSM后,共有21例患者发生了进一步出血,其中原研组13例(7.6%)、仿制组8例(11.3%)。二元Logistics单因素分析结果显示,两组患者的进一步出血率比较差异无统计学意义[优势比(odds ratio, OR)=1.534, 95%置信区间(confidence interval, CI)为0.606~3.879, $P = 0.366$]。本研究将合并肾衰竭/肾功能不全、白蛋白、PT共3个混杂因素纳入二元Logistics回归模型进行多因素分析,结果显示,两组患者的进一步出血率比较,差异亦无统计学意义(OR=1.625, 95%CI为0.577~4.574, $P = 0.358$)。结果见表2。

2.2.2 次要结局指标

由于因消化道出血死亡率和30 d内因出血再次就诊率较低,为保证统计效能,仅使用 χ^2 检验进行单因素分析。结果显示,PSM后,两组共2例患者在住院期间因消化道出血死亡,其中原研组1例(0.6%)、仿制组1例(1.4%),组间比较差异无统计学意义($P = 0.503$);两组患者30 d内因出血再次就诊率比较的差异亦无统计学意义($P = 0.323$)。结果见表3。

采用二元Logistic单因素分析比较两组患者的二次内镜治疗率、输血率,结果显示,上述参数组间比较的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。本研究将内镜下活动性出血这一混杂因素纳入二元Logistic回归模型进行多因素分析,再次比较两组患者的二次内镜治疗率,结果显示,差异亦无统计学意义(OR=1.181, 95%CI为0.334~4.170, $P = 0.796$);将休克、心率、血红蛋白、白蛋白、PT、BUN共6个混杂因素纳入二元Logistic回归模型进行多因素分析,再次比较两组患者的输血率,结果显示,差异亦无统计学意义(OR=0.563, 95%CI为0.248~1.278, $P = 0.170$)。结果见表3。

广义线性回归(负二项回归)单因素分析结果显示,两组患者的住院时间比较,差异无统计学意义($P >$

表1 两组患者人口学及临床基线资料

患者基线	PSM前				PSM后			
	原研组(n=221)	仿制组(n=75)	Z/t χ^2	P	原研组(n=170)	仿制组(n=71)	Z/t χ^2	P
年龄[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/岁	50.0(37.5, 62.0)	52.0(38.0, 65.0)	-0.940	0.347	51.0(37.5, 63.0)	51.0(37.0, 65.0)	-0.518	0.604
男性/例(%)	189(85.5)	62(82.7)	0.354	0.552	148(87.1)	59(83.1)	0.648	0.421
入院前外院治疗/例(%)	35(15.8)	15(20.0)	0.691	0.406	30(17.6)	15(21.1)	0.399	0.527
出血至入院时间[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/d	2.0(1.0, 4.0)	2.0(1.0, 4.0)	-0.197	0.844	2.0(1.0, 3.3)	2.0(1.0, 4.0)	-0.254	0.800
入院时mGBS[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/分	7.0(7.0, 10.0)	8.0(7.0, 11.0)	-0.638	0.524	8.0(7.0, 10.0)	7.0(7.0, 11.0)	-0.597	0.551
消化道出血危险因素/例(%)			4.222	0.377			4.483	0.345
幽门螺杆菌感染	64(29.0)	13(17.3)			51(30.0)	13(18.3)		
使用非甾体抗炎药	14(6.3)	6(8.0)			10(5.9)	6(8.5)		
使用抗血栓生成药	40(18.1)	14(18.7)			33(19.4)	13(18.3)		
其他	39(17.6)	15(20.0)			31(18.2)	14(19.7)		
未明确	64(29.0)	27(36.0)			45(26.5)	25(35.2)		
出血部位/例(%)			6.617	0.085			5.615	0.133
胃	61(27.6)	31(41.3)			50(29.4)	30(42.3)		
十二指肠	132(59.7)	36(48.0)			100(58.8)	33(46.5)		
两者均有	18(8.1)	3(4.0)			13(7.6)	3(4.2)		
其他	10(4.5)	5(6.7)			7(4.1)	5(7.0)		
合并疾病/例(%)								
糖尿病	28(12.7)	12(16.0)	0.531	0.466	21(12.4)	8(11.3)	0.056	0.813
肾衰竭/肾功能不全	14(6.3)	5(6.7)	0.010	0.919	13(7.6)	5(7.0)	0.027	0.871
缺血性心脏病	27(12.2)	8(10.7)	0.129	0.719	24(14.1)	8(11.3)	0.353	0.552
消化道以外肿瘤	6(2.7)	0(0)	2.078	0.208	5(2.9)	0(0)	2.132	0.144
消化道出血史/例(%)	50(22.6)	13(17.3)	0.936	0.333	40(23.5)	12(16.9)	1.300	0.254
入院前24 h使用PPI/例(%)	38(17.2)	17(22.7)	1.108	0.292	33(19.4)	17(23.9)	0.626	0.429
休克/例(%)	38(17.2)	11(14.7)	0.259	0.611	32(18.8)	10(14.1)	0.782	0.377
入院至胃镜检查时间[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/h	15.7(5.0, 34.7)	18.4(3.7, 25.0)	-0.196	0.845	13.7(4.5, 29.2)	18.4(3.5, 25.0)	-0.224	0.823
内镜下观察到的出血情况/例(%)			6.734	0.081			4.493	0.213
活动性出血 ^a	47(21.3)	18(24.0)			36(21.2)	16(22.5)		
血管显露	15(6.8)	12(16.0)			12(7.1)	11(15.5)		
血凝块	24(10.9)	8(10.7)			21(12.4)	8(11.3)		
无上述情况	135(61.1)	37(49.3)			101(59.4)	36(50.7)		
内镜治疗方案			7.122	0.058			5.382	0.130
未做治疗	143(64.7)	42(56.0)			109(64.1)	41(57.7)		
单一治疗 ^b	53(24.0)	15(20.0)			42(24.7)	14(19.7)		
双重治疗 ^c	22(10.0)	16(21.3)			16(9.4)	14(19.7)		
三重治疗 ^d	3(1.4)	2(2.7)			3(1.8)	2(2.8)		
收缩压($\bar{x} \pm s$)/mmHg	117.0 ± 19.1	119.8 ± 20.0	-1.103	0.271	117.1 ± 19.6	121.0 ± 18.9	-1.431	0.154
舒张压($\bar{x} \pm s$)/mmHg	71.1 ± 12.8	72.4 ± 13.4	-0.738	0.461	71.3 ± 12.9	72.9 ± 12.7	-0.888	0.375
心率($\bar{x} \pm s$)/(次/min)	85.3 ± 14.2	91.7 ± 17.1	-2.943	0.004	87.5 ± 13.6	90.4 ± 16.5	-1.332	0.186
入院前使用抗血小板药或抗凝药/例(%)			0.478	0.814			0.556	0.797
抗凝药	4(1.8)	2(2.7)			3(1.8)	2(2.8)		
抗血小板药	38(17.2)	12(16.0)			29(17.1)	11(15.5)		
入院后使用抗血小板药或抗凝药/例(%)			3.920	0.254			4.053	0.116
抗凝药	14(6.3)	1(1.3)			12(7.1)	1(1.4)		
抗血小板药	11(5.0)	2(2.7)			10(5.9)	2(2.8)		
抗凝药+抗血小板药	1(0.5)	0(0)			0(0)	0(0)		
实验室检查指标								
血红蛋白[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/(g/L)	80.0(71.0, 94.0)	76.0(68.0, 106.0)	-0.748	0.454	80.0(71.0, 92.3)	76.0(68.0, 99.0)	-1.038	0.299
血小板[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/($\times 10^9 L^{-1}$)	191.0(156.0, 237.0)	205.0(168.0, 250.0)	-1.568	0.117	191.5(155.0, 236.3)	205.0(167.0, 250.0)	-1.392	0.164
白蛋白($\bar{x} \pm s$)/(g/L)	32.8 ± 4.4	34.9 ± 5.6	-2.997	0.003	32.5 ± 4.1	34.5 ± 5.4	-2.832	0.006
总胆红素[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/($\mu mol/L$)	8.7(6.5, 12.8)	9.5(5.8, 11.7)	-0.213	0.831	8.6(6.4, 12.9)	9.5(5.8, 11.8)	-0.295	0.768
INR[M(P ₂₅ , P ₇₅)]	1.1(1.0, 1.1)	1.1(1.1, 1.2)	-4.011	<0.001	1.1(1.0, 1.1)	1.1(1.1, 1.2)	-3.072	0.002
PT[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/s	12.7(11.7, 14.2)	14.1(13.5, 14.8)	-6.047	<0.001	12.8(11.8, 14.3)	14.1(13.4, 14.8)	-5.263	<0.001
肌酐[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/($\mu mol/L$)	85.5(72.8, 98.0)	84.0(66.0, 105.0)	-0.543	0.587	85.3(73.5, 98.0)	84.0(66.0, 110.0)	-0.658	0.511
BUN[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/(mmol/L)	5.6(3.9, 8.9)	7.7(4.3, 12.2)	-2.180	0.029	6.0(4.2, 9.4)	7.5(4.1, 12.2)	-0.949	0.343

a: 活动性出血包括喷射状出血及活动性渗血; b: 肾上腺素/钛夹/组织胶/电凝; c: 钛夹+肾上腺素/尼龙圈/组织胶或电凝+肾上腺素; d: 钛夹+肾上腺素+电凝或钛夹+组织胶+尼龙圈; 1 mmHg=0.133 kPa。

表2 PSM后两组患者主要有效性指标比较

方法	原研组(n=170)	仿制药(n=71)	β	标准误	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
单因素	13(7.6)	8(11.3)	0.428	0.473	0.816	1.534(0.606~3.879)	0.366
多因素	13(7.6)	8(11.3)	0.485	0.528	0.845	1.625(0.577~4.574)	0.358

表3 PSM后两组患者次要有效性指标比较

方法	结局指标	原研组(n=170)	仿制药(n=71)	β	标准误	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
单因素	二次内镜治疗率	8(4.7)	4(5.6)	0.190	0.629	0.091	1.209(0.352~4.151)	0.763
	输血率	106(62.4)	42(59.2)	-0.134	0.289	0.216	0.874(0.497~1.540)	0.642
	住院时间	5.0(4.0,7.0)	6.0(5.0,9.0)	0.288	0.150	3.678	1.334(0.994~1.790)	0.055
	因消化道出血死亡率	1(0.6)	1(1.4)	/	/	/	/	0.503
	30 d内因出血再次就诊率	4(2.4)	0(0)	/	/	/	/	0.323
多因素	二次内镜治疗率	8(4.7)	4(5.6)	0.166	0.644	0.067	1.181(0.334~4.170)	0.796
	输血率	106(62.4)	42(59.2)	-0.574	0.418	1.886	0.563(0.248~1.278)	0.170
	住院时间	5.0(4.0,7.0)	6.0(5.0,9.0)	0.178	0.170	1.095	1.194(0.856~1.666)	0.295

/:仅采用 χ^2 检验进行单因素分析。

0.05)。本研究将年龄、白蛋白、PT、INR、活动性出血共5个混杂因素纳入广义线性回归(负二项回归)模型进行多因素分析,结果显示,两组患者住院时间比较的差异亦无统计学意义(OR=1.194, 95%CI为0.856~1.666, P=0.295)。结果见表3。

PSM前后,两组患者的累计生存率比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。结果见图2。

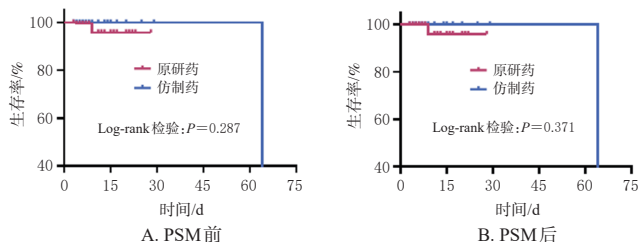


图2 两组患者的Kaplan-Meier曲线

2.3 安全性评价

在纳入真实世界回顾性研究的296例患者中,仿制药中1例患者(1.3%)发生了荨麻疹,而原研组患者未见任何不良反应,两组患者不良反应发生率比较的差异无统计学意义(P=0.295)。

本研究还分析了研究中心1、2于2019年1月—2024年5月上报至国家不良反应监测系统的相关信息,结果显示,两个研究中心共上报14例次与艾司奥美拉唑相关的不良反应报告,仿制药与原研药各7例次。其中,仿制药致严重不良反应包括药物超敏反应综合征、肌酸磷酸激酶升高、血压升高,原研药致严重不良反应包括肝功能异常、皮疹、水肿、发热、皮肤瘀斑等;两药致一般不良反应主要包括皮疹、腹胀等。

2.4 经济性评价

PSM后,仿制药组患者的中位总住院费虽比原研组高(9 284.38元 vs. 8 230.13元),但组间比较差异无统计学意义(P>0.05)。为探究两组总住院费差异不明显的原

因,进一步的比较结果显示,仿制药组患者的中位总药费、大剂量艾司奥美拉唑费用均显著低于原研组(583.80元 vs. 2 164.04元, 41.58元 vs. 1 201.44元; P<0.05),中位护理费和床位费均显著高于原研组(732.00元 vs. 185.00元, 300.00元 vs. 240.00元; P<0.05);而两组其余费用类别(总治疗费、检验费、检查费、材料费及诊金)比较的差异均无统计学意义(P>0.05)。结果见表4。

表4 PSM后两组用药方案的经济性评价结果[M(P₂₅, P₇₅)/元]

项目	原研组(n=170)	仿制药(n=71)	Z	P
总药费	2 164.04(1 771.60, 3 149.15)	583.80(335.98, 1 482.38)	-7.536	<0.001
大剂量艾司奥美拉唑费用	1 201.44(961.20, 1 537.92)	41.58(29.70, 53.46)	-12.240	<0.001
总治疗费	1 277.80(491.45, 2 209.75)	1 433.40(550.00, 3 505.20)	-0.575	0.494
护理费	185.00(148.00, 296.00)	732.00(177.00, 1 530.00)	-4.912	<0.001
检验费	2 488.50(1 627.25, 3 495.25)	2 107.00(1 575.00, 4 078.20)	-0.215	0.830
床位费	240.00(135.00, 360.00)	300.00(215.00, 540.00)	-3.831	<0.001
检查费	1 007.00(686.75, 1 961.03)	1 210.50(723.00, 2 771.00)	-1.531	0.126
材料费	248.22(162.11, 893.68)	271.66(67.34, 1 972.62)	-0.724	0.469
诊金	143.50(85.00, 305.75)	240.00(20.00, 320.00)	-0.712	0.476
总住院费	8 230.13(5 979.85, 12 542.72)	9 284.38(5 371.87, 14 778.06)	-0.107	0.914

3 讨论

艾司奥美拉唑是奥美拉唑的S异构体,与其他PPI相比,其抑制胃酸分泌的效果更为显著^[7]。作为我国目前唯一获批用于大剂量疗法的PPI,艾司奥美拉唑被广泛应用于降低急性上消化道出血患者内镜止血治疗后再出血的风险^[3]。本研究通过回顾性分析真实世界数据,纳入296例ANVUGIB患者,比较大剂量艾司奥美拉唑仿制药与原研药的治疗效果。结果显示,PSM后,两组患者的主要结局指标及次要结局指标比较差异均无统计学意义,提示集采艾司奥美拉唑与原研药的临床有效性一致。此外,PSM前后,两组患者的累计生存率经Log-rank检验比较,差异亦无统计学意义,提示使用集采艾司奥美拉唑和原研药的患者在生存方面的获益相当。

安全性方面,本研究结果显示,使用艾司奥美拉唑仿制药与原研药的患者发生不良反应的概率无明显差异,这与国家指导的仿制药大型真实世界研究结论基本一致^[13-14]。在本真实世界研究中,本课题组仅在仿制药组发现1例一般不良反应(荨麻疹),而未在原研药组观察到不良反应,表明两药在治疗ANVUGIB方面均具有良好的安全性。为进一步评估艾司奥美拉唑的安全性,本研究进一步扩大数据检索范围,分析了两家研究中心近6年上报至国家不良反应监测系统的全部相关不良反应(共14例次)。这些不良反应以皮疹、发热、肝功能异常为主,均与药品说明书所载一致。另外,笔者还查阅了国家药品不良反应监测中心艾司奥美拉唑的相关数据,结果也显示,仿制药与原研药在不良反应数量和类型上较为相似(由于未获得该中心所有上报医院的伦理豁免,故具体数值尚无法公开)。值得注意的是,长期或

高剂量使用PPI可能引发一系列潜在的不良反应,包括骨质疏松、低镁血症、难辨梭状芽孢杆菌感染及肿瘤等^[15-16],但本研究并未发现上述严重不良反应,这可能与研究周期较短有关^[17],未来仍需进一步延长随访时间以全面评估该药的安全性。

在经济性方面,相较于原研药,艾司奥美拉唑仿制药具有明显的经济性优势,其中位大剂量艾司奥美拉唑费用和总药费均显著低于原研药。尽管集采政策实施后,原研艾司奥美拉唑的价格有所下降,但仍处于较高水平,加之剂量较大,患者的经济负担依然较重。值得注意的是,本研究并未发现艾司奥美拉唑仿制药在总住院费方面的明显优势。费用明细分析显示,两药的经济学差异除药费外,还涉及护理费和床位费。笔者分析可能原因如下:(1)仿制组患者的中位住院时间相对较长,导致护理费及床位费增加;(2)仿制组部分患者来自研究中心2,不同机构护理标准的差异可能对护理费的统计造成影响。护理费及床位费的增加,与仿制组较低的药品费用形成了反向抵消效应,这可能是两组患者总体医疗成本的差异无明显统计学意义的主要原因。未来需进一步探索仿制药在降低整体医疗费用方面的潜力,以更好地减轻患者经济负担。

本研究存在一定的局限性。首先,本研究采用PSM控制混杂因素,尽管匹配后两组患者的白蛋白、PT、INR仍存在一定差异,但上述指标的差异可能与抗凝药、抗血小板药的使用无关;与此同时,本研究已将白蛋白、PT、INR作为混杂因素纳入多因素分析中进行校正。因此,上述指标的基线差异不会对研究结果产生明显影响。其次,本研究周期较短,未能对药物的长期安全性进行评估。最后,由于艾司奥美拉唑仿制药进入集采的时间较短,仿制组患者的样本量相对较小,且研究中心2仅能提供仿制药的使用数据,故在一定程度上限制了本研究的统计效能和研究结果的外推性。

综上所述,集采仿制艾司奥美拉唑用于ANVUGIB的临床疗效和安全性与原研药相当,且经济性更优。

参考文献

[1] 《中华消化外科杂志》编辑委员会,《中华消化杂志》编辑委员会. 急性非静脉曲张性上消化道出血多学科防治专家共识:2019版[J]. 中华消化外科杂志,2019,18(12):1094-1100.

[2] KATE V, SURESHKUMAR S, GURUSHANKARI B, et al. Acute upper non-variceal and lower gastrointestinal bleeding[J]. J Gastrointest Surg, 2022, 26(4):932-949.

[3] 《中华内科杂志》编辑委员会,《中华医学杂志》编辑委员会,《中华消化杂志》编辑委员会,等. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南:2018年,杭州[J]. 中华内科杂志,2019,58(3):173-180.

[4] GRALNEK I M, STANLEY A J, MORRIS A J, et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper

gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline: update 2021[J]. Endoscopy, 2021, 53(3):300-332.

[5] LAINE L, BARKUN A N, SALTZMAN J R, et al. ACG clinical guideline: upper gastrointestinal and ulcer bleeding[J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116(5):899-917.

[6] 张兰,董宪喆,王之舟. 真实世界研究在国产仿制药临床疗效与安全性评价中的应用及展望[J]. 药物不良反应杂志,2023,25(3):129-132.

[7] XU Y Y, TIAN X, WANG W, et al. Pharmacokinetics of esomeprazole in critically ill patients[J]. Front Med (Lausanne), 2022, 8:621406.

[8] 查娴,孙鲁宁,陈潮,等. 艾司奥美拉唑在重症患者体内药代/药效学研究[J]. 中国临床药理学与治疗学,2024, 29(10):1152-1160.

[9] 薛雪,金信妍,鲁春丽,等. 真实世界研究设计在上市后药品安全性评价的应用[J]. 中国药物警戒,2021, 18(11):1025-1028.

[10] GUO C L T, WONG S H, LAU L H S, et al. Timing of endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: a territory-wide cohort study[J]. Gut, 2022, 71(8):1544-1550.

[11] ARDEVOL A, IBAÑEZ-SANZ G, PROFITOS J, et al. Survival of patients with cirrhosis and acute peptic ulcer bleeding compared with variceal bleeding using current first-line therapies[J]. Hepatology, 2018, 67(4):1458-1471.

[12] 董艳珍. 基于多中心真实世界数据的集采与非集采注射用头孢曲松钠临床综合评价[D]. 大理:大理大学,2023.

[13] 岳小林,付娜,赵艳玲,等. 国家集中带量采购中选药品疗效与安全性的真实世界研究[J]. 临床药物治疗杂志, 2022, 20(6):43-48.

[14] 国家组织药品集中采购中选仿制药疗效与安全性真实世界研究课题组. 国家集采仿制药疗效与安全性评价真实世界研究报告:以第二、三批集采为例[J]. 中国医疗保险,2023(10):5-11.

[15] SALVO E M, FERKON C, CASH S B, et al. Umbrella review of 42 systematic reviews with meta-analyses: the safety of proton pump inhibitors[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2021, 54(2):129-143.

[16] LEE P A, FIKE D, YANG H, et al. Do the types and routes of proton pump inhibitor treatments affect *Clostridium difficile* in ICU patients? A retrospective cohort study[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2021, 14(3):399-404.

[17] CAROLLO M, CRISAFULLI S, SELLERI M, et al. Agreement of different drug-drug interaction checkers for proton pump inhibitors[J]. JAMA Netw Open, 2024, 7(7):e2419851.

(收稿日期:2025-02-07 修回日期:2025-05-21)

(编辑:张元媛)