

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^Δ

谢欠^{1*}, 李娜¹, 龚敏¹, 易吉秀², 陈正萍^{1#} (1. 重庆市黔江中心医院药学部, 重庆 409000; 2. 重庆市黔江中心医院内分泌科, 重庆 409000)

中图分类号 R972⁺.6 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)01-0034-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.01.009

摘要 目的:比较阿托伐他汀钙片仿制药(阿乐)与原研药(立普妥)治疗高脂血症的临床疗效和经济学评价。方法:选取2017年1月至2019年12月重庆市黔江中心医院收治的高脂血症患者150例,采用随机数字表法将患者分为观察组(75例)和对照组(75例)。对照组患者给予阿托伐他汀钙片原研药(立普妥)20 mg/d;观察组患者给予阿托伐他汀钙片仿制药(阿乐)20 mg/d;两组患者的给药时间均为连续给药24周。检测两组患者的血脂指标[甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]水平,比较两组患者药物治疗的临床疗效和安全性,并进行药物经济学评价。结果:与治疗前相比,两组患者治疗后的血浆TC、TG及LDL-C水平明显降低,血浆HDL-C水平明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后,两组患者组间比较,TG、TC、LDL-C及HDL-C水平的差异均无统计学意义($P>0.05$)。观察组、对照组患者的调脂总有效率分别为92.00%(69/75)、94.67%(71/75);观察组、对照组的不良反应发生率分别为10.67%(8/75)、12.00%(9/75),上述差异均无统计学意义($P>0.05$)。观察组、对照组的总成本分别为92.40、1 026.48元,成本-效果比分别为1.01、10.84;以观察组作为参考,对照组的增量成本-效果比为正数,提示对照组方案(立普妥)成本降低,其药物疗效也随之降低,故观察组方案(阿乐)更具有经济学价值。敏感度分析(药物成本费用减少10%)结果与成本-效果分析的结果具有一致性。结论:阿托伐他汀钙片仿制药(阿乐)与原研药(立普妥)均能有效治疗高脂血症,且安全性较高,但仿制药(阿乐)更具有药物经济学优势。

关键词 阿托伐他汀钙片;阿乐;立普妥;高脂血症;有效性;安全性;经济性

Efficacy and Economic Evaluation of Atorvastatin Calcium Tablets Generics and Original Drugs in the Treatment of Hyperlipidemia^Δ

XIE Qian¹, LI Na¹, GONG Min¹, YI Jixiu², CHEN Zhengping¹ (1. Dept. of Pharmacy, Qianjiang Central Hospital of Chongqing, Chongqing 409000, China; 2. Dept. of Endocrinology, Qianjiang Central Hospital of Chongqing, Chongqing 409000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To compare the clinical efficacy and economic effects of Atorvastatin calcium tablets generics (Ale) and original drugs (Lipitor) in the treatment of hyperlipidemia. **METHODS:** Totally 150 patients with hyperlipidemia admitted into Qianjiang Central Hospital of Chongqing from Jan. 2017 to Dec. 2019 were extracted to be divided into the observation group and the control group via the random number table, with 75 cases in each group. The control group was given Atorvastatin calcium tablets original drugs (Lipitor) 20 mg/d, while the observation group received Atorvastatin calcium tablets generics (Ale) 20 mg/d. Both groups were treated for 24 weeks. Blood lipids [triglycerides (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels] of two groups were detected. The clinical efficacy and safety of drug treatment between two groups were compared, and the drug economy was evaluated. **RESULTS:** Compared with before treatment, the plasma TC, TG and LDL-C levels of two groups decreased significantly after treatment, while the plasma HDL-C levels increased significantly, with statistically significant differences ($P<0.05$). After treatment, there was no significant difference in TG, TC, LDL-C and HDL-C levels between two groups ($P>0.05$). The total effective rates of lipid regulation in the observation group and control group were 92.00% (69/75) and 94.67% (71/75), respectively. The

Δ 基金项目:重庆市黔江区科技计划项目(No. 黔科技 2019012)

* 药师, 硕士。研究方向:临床药学。E-mail:853483668@qq.com

通信作者:副主任药师。研究方向:医院药学。E-mail:chenzhengping1974@163.com

incidence of adverse drug reactions in the observation group and the control group were respectively 10.67% (8/75) and 12.00% (9/75), the difference was not statistically significant ($P>0.05$). The total costs of the observation group and the control group were respectively 92.40 and 1 026.48 *yuan*, and the cost-effectiveness ratios were respectively 1.01 and 10.84. Taking observe group as the reference, the incremental cost-effectiveness ratio was positive number, indicating that the cost of the control group (Lipitor group) decreased, and its drug efficacy also decreased, therefore, the observation group (Ale group) was the most economical. Sensitivity analysis (10% reduction in drug costs) results were consistent with the results of cost-effectiveness analysis. CONCLUSIONS: Both Atorvastatin calcium tablets generics (Ale) and primordia (Lipitor) are effective in the treatment of hyperlipidemia with higher safety, yet generics (Ale) have more pharmacoeconomic advantages.

KEYWORDS Atorvastatin calcium tablets; Ale; Lipitor; Hyperlipidemia; Effectiveness; Safety; Economy

目前,随着我国居民生活水平的日益改善,人们的生活方式和日常饮食结构也随之发生了巨大的变化,导致高脂血症的发病率逐年升高。临床上,高脂血症患者血浆中总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平明显升高,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平明显降低,上述血脂代谢的紊乱是导致动脉粥样硬化、冠心病等疾病的高危因素^[1-3]。因此,如何有效地控制血脂水平,对于预防心脑血管疾病的发生、发展具有非常重要的意义。目前,临床上已广泛使用了多种调节血脂药,其中阿托伐他汀钙片的调脂作用以及治疗高脂血症的疗效显著,目前成为常用的治疗高脂血症的药物^[4-6]。但是,对于如何更好地发挥阿托伐他汀钙片的治疗效果并兼顾治疗成本,仍需要进一步地深入研究。因此,本研究旨在深入探讨阿托伐他汀钙片仿制药(阿乐)与原研药(立普妥)治疗高脂血症的临床效果、安全性和经济学效果,为促进药品资源合理、优化配置和临床安全用药提供依据,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2017年1月至2019年12月重庆市黔江中心医院收治的高脂血症患者150例作为研究对象。纳入标准:符合《中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)》的相关诊断标准^[7],清晨空腹血浆TC ≥ 6.2 mmol/L(240 mg/dl),或TG ≥ 2.3 mmol/L(200 mg/dl),或LDL-C ≥ 4.1 mmol/L(160 mg/dl),或HDL-C <1.0 mmol/L(40 mg/dl)。排除标准:心肝肾功能严重异常者;有高血压、糖尿病等基础性疾病且尚未控制者;继发性高脂血症者;对他汀类药物有既往过敏者;正在接受其他类调节血脂药治疗者;治疗期间不按规定服药或自行停药者。采用随机数字表法将研究对象分为对照组(75例)和观察组(75例)。观察组患者中,男性40例,女性35例;年龄41~80岁,平均(55.12 $\pm$ 12.78)岁。对照组患者中,男性39例,女性36例;年龄42~78岁,平均(53.76 $\pm$ 10.37)岁。两组研究对象一般资料的可比性和均衡性良好,且本研究所涉及的医学伦理已通过医院伦理委员会的审核,患者均签署知情同意书。

1.2 方法

对照组患者给予阿托伐他汀钙片原研药(立普妥,规格:

20 mg),1日20 mg,连续单药治疗24周。观察组患者给予阿托伐他汀钙片仿制药(阿乐,规格:20 mg),1日20 mg,连续单药治疗24周。整个治疗过程中,患者不服用其他影响血脂代谢的药物,并给予患者饮食干预以及配合健康教育指导等。

1.3 观察指标

检测两组患者的血脂指标[TG、TC、LDL-C及HDL-C]水平,比较两组患者药物治疗的临床疗效和安全性,不良反应主要记录肝肾功能异常、皮疹、肌肉疼痛和胃肠道反应等。

1.4 疗效评定标准

根据《中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)》^[7]中相关的治疗标准进行临床治疗效果的评定。显效:相比较于治疗前,患者的血浆TC水平降低 $\geq 20\%$,TG水平降低 $\geq 40\%$,LDL-C水平降低 $\geq 20\%$,HDL-C水平升高 $\geq 20\%$;有效:相比较于治疗前,患者的血浆TC水平降低10%~<20%,TG水平降低20%~<40%,LDL-C水平降低10%~<20%,HDL-C水平升高10%~<20%;无效:相比较于治疗前,患者经过治疗后,血脂水平未能达到上述标准。总有效率=(显效病例数+有效病例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。

1.5 药物经济学评价

1.5.1 成本的确定:药物经济学中的成本是指药物治疗的总成本,由药物的直接成本、间接成本和隐性成本组成^[8-9]。药物的直接成本主要指药品成本(药品价格)、患者住院成本、疾病检查和相关治疗成本等;间接成本多指因疾病从而影响患者工作的工资或收入等费用;隐性成本主要是指因疾病带来的精神方面的压力和痛苦,或因诊断治疗过程中患者所产生的担心和焦虑情绪等。本研究对象均来自门诊患者,仅口服给药,不产生住院成本和治疗成本;且两组患者均只检测血脂水平,故两组患者的检查成本一致;此外,由于间接成本和隐性成本的不确定性,因此,在本研究中所涉及的药物治疗成本均采用药品的单价进行计算。以2019年重庆市药品统一招标采购的价格进行计算,阿托伐他汀钙片仿制药(阿乐)的零售价格为0.55元/片;阿托伐他汀钙片原研药(立普妥)的零售价格为6.11元/片。药物经济学成本=药品单价 $\times$ 剂量 $\times$ 每日给药次数 $\times$ 治疗时间。

1.5.2 成本-效果分析:成本-效果分析是指在达到临床治疗

目的的情况下,计算采用不同治疗方案,达到每单位治疗效果指标后所需要消耗多少成本。由成本-效果比(C/E)表示,C/E 越小,表示该治疗方案的经济性更好。当增加效果时,可由增量成本-效果比($\Delta C/\Delta E$)表示, $\Delta C/\Delta E$ 通常用于评价每增加 1 个治疗效果单位时,可能会减少或者增加多少成本。计算 $\Delta C/\Delta E$ 时,以最低成本方案组作为对照,其他组与之进行比较,当 $\Delta C/\Delta E$ 为负数时,提示该方案成本增加时其效果反而降低;当 $\Delta C/\Delta E$ 为正数时,则提示该方案降低成本时其效果也随之降低。本研究中,以调脂总有效率为效果数据。

1.5.3 敏感性分析:为了减少药物经济学研究中数据的不确定性,增加数据的可信度,需要通过敏感性分析来测算方案中当某些主要参数发生变化时,其对评价指标的影响。敏感性分析是药物经济学评价中重要的组成部分。本研究考虑到随着医疗政策的不断改善,药品费用总体呈降低趋势,因此,将研究中所涉及到的相关药物成本均下调 10%,在其他参数不变的情况下,考察研究结果的准确性和可信度。

1.6 统计学方法

本研究所有数据的处理均采用 SPSS 20.0 统计学软件,均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示计量资料,采用 *t* 检验;率(%)表示计数资料,采用 χ^2 检验;*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血脂水平比较

相对于药物治疗前,经药物治疗后,两组患者的血浆 TG、TC 及 LDL-C 水平均明显降低,血浆 HDL-C 水平则明显升高,差异均有统计学意义(*P*<0.05);同时,两组患者治疗后各血脂指标水平的差异均无统计学意义(*P*>0.05),见表 1。

表 1 两组患者治疗前后血脂水平比较($\bar{x}\pm s$,mmol/L)
Tab 1 Comparison of blood lipid levels between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)

组别	时间	TC	TG	LDL-C	HDL-C
观察组(<i>n</i> =75)	治疗前	6.69 $\pm$ 0.36	2.67 $\pm$ 0.31	4.71 $\pm$ 0.43	0.84 $\pm$ 0.06
	治疗后	4.15 $\pm$ 0.42*	1.47 $\pm$ 0.18*	2.57 $\pm$ 0.26*	1.14 $\pm$ 0.07*
对照组(<i>n</i> =75)	治疗前	6.74 $\pm$ 0.41	2.72 $\pm$ 0.29	4.69 $\pm$ 0.41	0.86 $\pm$ 0.08
	治疗后	3.94 $\pm$ 0.45*	1.42 $\pm$ 0.12*	2.52 $\pm$ 0.23*	1.17 $\pm$ 0.09*

注:与治疗前比较,**P*<0.05
Note: vs. before treatment, **P*<0.05

2.2 两组患者临床疗效比较

观察组、对照组的调脂总有效率分别为 92.00%(69/75)、94.67%(71/75),两组患者的治疗效果均显著且临床疗效接近,总有效率的差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%)]
Tab 2 Comparison of clinical efficacy between two groups [cases (%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组(<i>n</i> =75)	31(41.33)	39(52.00)	6(8.00)	69(92.00)
对照组(<i>n</i> =75)	33(44.00)	38(50.67)	4(5.33)	71(94.67)

2.3 两组患者不良反应发生情况比较

治疗过程中,观察组、对照组的不良反应发生率分别

为 10.67%(8/75)、12.00%(9/75),差异无统计学意义(*P*>0.05),且两组患者的药品不良反应均可得到恢复,不影响临床治疗的进程,见表 3。

表 3 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]
Tab 3 Comparison of incidence of adverse drug reactions between two groups [cases (%)]

组别	肝功能异常	胃肠道反应	肌肉疼痛	皮疹	合计
观察组(<i>n</i> =75)	2(2.67)	3(4.00)	1(1.33)	2(2.67)	8(10.67)
对照组(<i>n</i> =75)	3(4.00)	1(1.33)	2(2.67)	3(4.00)	9(12.00)

2.4 两组方案的成本-效果分析

观察组方案的 C、C/E 均明显低于对照组方案;以观察组方案作为参考,对照组方案的 $\Delta C/\Delta E$ 为正数,表明对照组方案成本降低,其治疗效果也随之降低,上述结果表明,观察组方案更具经济性,见表 4。

表 4 两组方案的成本-效果分析
Tab 4 Cost-effectiveness analysis of two groups

组别	成本/元	效果/%	C/E	$\Delta C/\Delta E$
观察组(<i>n</i> =75)	92.40	92.00	1.01	
对照组(<i>n</i> =75)	1 026.48	94.67	10.84	349.84

2.5 敏感性分析

将两组方案的成本费用均下调 10%,其他参数保持不变,进行敏感性分析。结果显示,观察组方案的 C、C/E 均明显低于对照组方案;以观察组方案为参考,对照组方案的 $\Delta C/\Delta E$ 为正数,表明观察组方案依然具有更高的经济性,可见研究结论准确可靠,见表 5。

表 5 两组方案的敏感性分析
Tab 5 Sensitivity analysis of two groups

组别	成本/元	效果/%	C/E	$\Delta C/\Delta E$
观察组(<i>n</i> =75)	83.16	92.00	0.90	
对照组(<i>n</i> =75)	923.83	94.67	9.76	314.86

3 讨论

高脂血症发病通常比较隐秘,早期症状表现并不明显,但高脂血症是导致冠心病、心肌梗死及动脉粥样硬化等心脑血管疾病的重要危险因素,从而使得该病成为影响我国居民身体健康的主要疾病之一^[10-11]。

目前,高脂血症主要通过调节血脂药进行治疗,并结合调整饮食结构、生活方式等多方面的干预。临床上调节血脂药的种类繁多,其中他汀类药物使用广泛且疗效高。他汀类药物是一类 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,其药物作用机制是通过竞争性抑制内源性胆固醇合成限速酶 HMG-CoA 还原酶,阻断细胞内羟甲戊酸代谢途径,从而抑制细胞内胆固醇合成;他汀类药物能强效降低 TC 和低密度脂蛋白(LDL)水平,并且在一定程度上降低 TG 水平,以及升高高密度脂蛋白(HDL)水平,因此,他汀类药物已经成为目前临床上应用广泛、安全高效的调节血脂药^[12-14]。目前,国内已上市了 3 代他汀类药物,第 1 代:洛伐他汀、普伐他汀和辛伐他汀;第 2 代:氟伐他汀;第 3 代:阿托伐他汀、瑞舒伐他汀和

匹伐他汀。其中,第3代他汀类药物阿托伐他汀是最新合成的、选择性的 HMG-CoA 还原酶抑制剂,也是目前国内使用最广泛、销量最大的他汀类药物^[15-17]。

阿托伐他汀钙片原研药(立普妥)由美国辉瑞公司研发,于1997年获美国食品药品监督管理局批准上市,用于治疗高胆固醇血症、混合型高脂血症以及防治冠心病、脑中风。阿托伐他汀钙片原研药(立普妥)自上市以来即在调节血脂药市场中占有重要的地位。虽然阿托伐他汀钙片原研药(立普妥)具有高效的调脂作用,但作为原研药,其高治疗成本也给患者带来了沉重的经济负担,因此,阿托伐他汀钙片的仿制药日益增多。其中,北京嘉林药业生产的阿托伐他汀钙片仿制药(阿乐)是阿托伐他汀钙片原研药(立普妥)在国内的首个仿制药,于1999年获批上市,2018年通过仿制药一致性评价,但其临床疗效、安全性和药物经济学方面仍需深入研究和系统评价。2019年3月,我国在4个直辖市(北京市、上海市、天津市和重庆市)和7个城市(沈阳市、大连市、厦门市、广州市、深圳市、成都市和西安市)的公立医疗机构试点包括阿托伐他汀钙片仿制药(阿乐)在内的25种通过了一致性评价的仿制药的集中采购(“4+7城市”药品集中采购)。因此,本研究旨在深入探讨阿托伐他汀钙片仿制药(阿乐)与阿托伐他汀钙片原研药(立普妥)治疗高脂血症的有效性、安全性和经济性,为进一步促进药品资源的优化配置、高效利用以及指导临床合理用药提供更好的循证证据。

本研究结果显示,经过药物治疗,两组患者的血浆 TG、TC 及 LDL-C 水平均较治疗前明显降低,血浆 HDL-C 水平明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);但组间比较发现,两组患者治疗后的血脂指标水平差异不明显,无统计学意义($P>0.05$);同时,两组患者总有效率和不良反应发生率的差异均无统计学($P>0.05$)。上述结果提示,在临床疗效和安全性方面,阿托伐他汀钙片仿制药(阿乐)与阿托伐他汀钙片原研药(立普妥)无显著性差异,即仿制药具有与原研药同等良好的临床疗效和安全性。

药物经济学是应用经济学原理和方法,对药物治疗的成本与药物产生的效果进行研究和评价的一门新兴学科。其主要任务是测量、对比分析和评价不同药物治疗方案,以及其产生的相对社会经济效果。药物经济学对于医疗资源的合理配置和高效利用、药品的合理定价和最优选择以及社会卫生保健资源最大限度的合理利用均具有重要指导意义。因此,本研究进一步对阿托伐他汀钙片仿制药(阿乐)与阿托伐他汀钙片原研药(立普妥)进行了药物经济学评价,通用成本-效果分析和敏感性分析发现,阿托伐他汀钙片仿制药(阿乐)方案的 C、C/E 均显著低于阿托伐他汀钙片原研药(立普妥),提示在药物经济学方面,仿制药具有更优的经济性,即仿制药不仅疗效与原研药相当,而且取得同样疗效所花费的医疗成本较原研药明显更低。目前,我国血脂异常的患病率不断升高,高血

压、糖尿病患者中合并血脂异常者所占比例也不断升高,这将进一步导致心血管疾病患病风险的增加,因此,我国血脂异常控制任务艰巨。鉴于目前原研调节血脂药的治疗成本居高不下,给广大血脂异常患者造成了沉重的经济负担,因此,迫切需要性价比高的调节血脂药。阿托伐他汀钙片仿制药(阿乐)调脂疗效明确、安全,且更具有经济学优势,从而降低了我国血脂异常患者的治疗成本。

综上所述,阿托伐他汀钙片仿制药(阿乐)与阿托伐他汀钙片原研药(立普妥)治疗高脂血症的效果均显著,不良反应均较少,提示两种药物的疗效和安全性相当,但在药物经济学方面,仿制药的治疗成本更低,减少了患者的经济负担,具有经济学优势,因此,阿托伐他汀钙片仿制药(阿乐)的使用更符合我国医疗合理用药发展的趋势。

参考文献

[1] 唐彩莲. 老老年患者血脂代谢与降脂药物的选择研究进展[J]. 现代医药卫生, 2020, 36(15): 2391-2394.

[2] 郑权, 欧江琴. 血脂异常人群的干预方法研究进展[J]. 亚太传统医药, 2020, 16(8): 158-162.

[3] 张月霞, 张立营, 赵权. 血脂水平与心脑血管疾病关系的研究进展[J]. 中国当代医药, 2019, 26(33): 28-30.

[4] 万国靖, 吴逢, 车丽萍. 阿托伐他汀的药理作用与控制血脂水平价值探讨[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(84): 180-181.

[5] 黄志成, 黄传斌. 阿托伐他汀的药理作用分析与控制血脂水平的效果分析[J]. 海峡药学, 2019, 31(6): 140-141.

[6] 杨再华. 探讨他汀类药物在老年冠心病患者中的应用效果[J]. 智慧健康, 2019, 5(31): 38-39, 45.

[7] 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.

[8] 卢杉杉, 沈爱宗. 药物经济学在临床药物治疗学中的应用[J]. 中国药物经济学, 2020, 15(5): 15-18.

[9] 杨梅. 药学服务的经济学评价方法[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(9): 184-185.

[10] 蔡东成, 刘红霞, 刘丹媚, 等. 脂质代谢与降脂药物研究进展[J]. 药学进展, 2020, 44(5): 379-386.

[11] 张龚庆, 杨如意. 高脂血症的中西医结合治疗现状[J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(13): 193.

[12] 张健. 他汀类药物药理作用分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(S1): 300.

[13] 张美慧, 梁大伟, 唐虹, 等. 他汀类化合物构效关系研究进展[J]. 中国药物化学杂志, 2014, 24(2): 138-146.

[14] 邱惠, 李虹伟. 家族性高胆固醇血症的诊治进展[J]. 心肺血管病杂志, 2020, 39(8): 1011-1015.

[15] 田浩, 孙鑫, 田野. 他汀类药物临床多效性研究进展[J]. 医学综述, 2017, 23(15): 3056-3061.

[16] 吕水利, 高晓博, 王鹏, 等. 他汀类药物的多效性研究进展[J]. 人民军医, 2020, 63(3): 289-292.

[17] 穆煜, 张芸楠, 石秀锦, 等. 联合调脂治疗的指南、共识及相关研究进展[J]. 临床药物治疗杂志, 2020, 18(8): 10-13.

(收稿日期: 2020-10-16)