

他汀类药物仿制药与原研药的疗效和安全性比较的系统评价[△]

邢晓璇*,王可,张晓彤,王之舟,冯英楠,张兰^{#1},董宪喆^{#2}(首都医科大学宣武医院药剂科,北京 100053)

中图分类号 R972⁺.6 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)05-0588-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.05.017



摘要 目的:系统评价他汀类药物仿制药与原研药在真实世界中的疗效和安全性,为临床用药选择提供循证依据。方法:计算机检索 the Cochrane Library、MEDLINE、Embase、中国知网、中国生物医学文献服务系统、维普数据库和万方数据库,并查阅所获文献所附参考文献,收集他汀类药物仿制药与原研药的观察性研究(暴露组患者使用他汀类药物仿制药或原研药换为仿制药;非暴露组患者使用他汀类药物原研药),检索时限均为数据库建库至2023年7月。对符合纳入标准的研究进行资料提取后,采用纽卡斯尔-渥太华量表进行质量评价;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 14 项研究,其中 3 项为历史对照研究,11 项为队列研究。Meta 分析结果显示,仿制药与原研药总体主要不良心血管事件(MACE)发生率的差异无统计学意义($HR=1.07, 95\%CI=0.98\sim1.18, P=0.14$),但氟伐他汀亚组分析结果提示仿制药的总体 MACE 发生率显著高于原研药;仿制药的总体全因死亡率显著高于原研药,但随访期为 12 个月的亚组分析结果显示差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者卒中住院率、不良反应发生率的差异均无统计学意义($P>0.05$)。“换药”研究设计的定性描述结果表明,2 项回顾性队列研究中,原研药换为仿制药组患者的总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇水平降低程度与未换药组的差异无统计学意义($P>0.05$);3 项历史对照研究中,将原研药转换为仿制药并不会降低患者的疗效,然而原研药升高高密度脂蛋白胆固醇的效果显著优于仿制药。结论:他汀类药物的仿制药与原研药在临床疗效和安全性方面未见明显差异。

关键词 他汀类药物;仿制药;原研药;有效性;安全性;系统评价

Systematic Review on Efficacy and Safety of Generic and Original Statins[△]

XING Xiaoxuan, WANG Ke, ZHANG Xiaotong, WANG Zhizhou, FENG Yingnan, ZHANG Lan, DONG Xianzhe (Dept. of Pharmacy, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the real-world efficacy and safety of generic and original statins, so as to provide evidence-based reference for clinical drug selection. **METHODS:** The Cochrane Library, MEDLINE, Embase, CNKI, SinoMed, VIP, and Wanfang Data were retrieved to collect observational studies on generic and original statins (the exposed group were treated with generic statins or replaced with generic drugs, the non-exposed group received original statins) from the establishment of the database to Jul. 2023. And references attached to the obtained studies were consulted. After data extraction for studies that met the inclusion criteria, quality was evaluated by using the Newcastle-Ottawa scale. RevMan 5.4 statistical software was used for Meta-analysis and descriptive analysis. **RESULTS:** A total of 14 studies were enrolled, including 3 historical control studies and 11 cohort studies. Meta-analysis showed that there was no significant difference in the overall incidence of major adverse cardiovascular events (MACE) between the generic and original drugs ($HR=1.07, 95\%CI=0.98\sim1.18, P=0.14$), yet the fluvastatin subgroup showed that the overall incidence of MACE of generic drugs was significantly higher than that of the original drugs. Overall all-cause mortality was significantly higher in the generic drug group than in the original drug group, yet the difference was not statistically significant in subgroups with a follow-up period of 12 months ($P>0.05$). There were no significant differences in stroke hospitalization rate and incidence of adverse drug reactions between two groups ($P>0.05$). Qualitative description of “drug replacement” study design showed that in two retrospective cohort studies, there was no statistical significance in reduction of total cholesterol, triacylglycerol and low-density lipoprotein cholesterol in the group of patients who changed from original drugs to generic drugs compared with the group who did not change drugs ($P>0.05$). In three historical controlled studies, changing the original drugs

△ 基金项目:首都卫生发展科研专项(No. 首发2024-2-2019);北京市医院管理中心“登峰”计划专项经费资助项目(No. DFL20190803);中国科学技术协会科技智库青年人才计划项目(No. 20220615ZZ07110070)

* 主管药师。研究方向:临床药学与药品综合评价。E-mail:xxx1558981010@163.com

通信作者 1:主任药师。研究方向:临床药学与药事管理。E-mail:lanizhg@126.com

通信作者 2:副主任药师。研究方向:临床药学与药事管理。E-mail:dongxianzhe@xwhosp.org

to generic drugs did not decrease efficacy, yet the original drugs were more effective than the generic drugs in raising HDL cholesterol. CONCLUSIONS: There is no significant difference in clinical efficacy and safety between generic statins and original statins.

KEYWORDS Statins; Generic drugs; Original drugs; Efficacy; Safety; Systematic review

仿制药是指具有与原研药相同的活性成分、剂型、给药途径和治疗作用的药品,一般情况下,当原研药的专利期限到期后,可被仿制药合法替代^[1]。由于仿制药的价格多低于原研药,多个国家相继出台相关政策推进仿制药替代原研药,从而降低药品费用支出并提高药品可及性^[2]。我国认为通过体内生物等效性试验即为生物等效^[3]。但当药物的溶解性差、治疗窗窄或可能诱导/抑制肝药酶时,可能导致其临床不等效;且生物等效性试验的研究对象为健康受试者,然而患者与健康受试者的病理生理状态差异可能导致药动学参数不同,也导致临床不等效^[4-5]。研究表明,当仿制药的质量与原研药相当时,患者和医务人员通常更倾向于选择原研药^[6-7]。因此,仿制药与原研药临床等效性研究对于促进仿制药的临床合理应用、仿制药政策的制订和落实具有重要意义。

他汀类药物一直被常规用于抑制胆固醇合成和避免心血管事件,国内外指南均推荐服用该类药品,以降低动脉粥样硬化心血管疾病(ASCVD)患者的主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)发生率^[8-9]。2016年蔡晓容等^[10]、2022年吕淑贤等^[11]发表的仅针对一种他汀类药物(阿托伐他汀)仿制药与原研药的疗效和安全性的Meta分析分别纳入了16、21项随机对照试验(RCT),但高质量的RCT较少;吕淑贤等^[11]还纳入了3项观察性研究且证据级别高,但总体纳入研究数量较少。由于近2年无新发表的RCT,且对已在临床广泛应用的仿制药进行上市后再评价时,采用RCT的研究人群不能充分代表目标人群,所采用的标准干预与临床实践不完全一致,有限的样本量和较短的随访期导致无法评估长期预后及罕见不良事件等^[12]。因此,本研究仅纳入观察性研究,进一步了解全部他汀类药物仿制药与原研药的有效性和安全性,为临床用药选择提供新的循证依据。

1 资料与方法

1.1 注册系统评价计划书(protocol)

基于系统评价和Meta分析的优先报告条目(PRISMA)清单^[13],制定计划书并在PROSPERO网站中注册(注册号:CRD42023440832)。

1.2 纳入与排除标准

- 1.2.1 纳入标准:(1)年龄≥18岁且服用他汀类药物的患者。(2)暴露组使用他汀类药物仿制药或原研药换为仿制药;非暴露组使用他汀类药物原研药。(3)观察性研究(包括队列、历史对照研究)。(4)已发表的全文,且限制中文和英文文献。(5)结局指标(采用下列至少1项判定指标的研究均被纳入),①低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C);②高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C);③总胆固醇(TC);④三酰甘油(TG);⑤MACE;⑥急性冠脉综合征(ACS)住院率;⑦脑卒中住院率;⑧全因死亡率;⑨肌酸激酶(CK)升高发生率;⑩丙氨酸转氨酶(ALT)/天冬氨酸转氨酶(AST)升高发生率。

- 1.2.2 排除标准:研究类型为病例个案报道、综述;生物等效

性试验;重要资料无法完整获取;有重复发表嫌疑的研究。

1.3 文献检索方法

由2名研究员独立检索 the Cochrane Library、MEDLINE、Embase、中国知网、中国生物医学文献服务系统、维普数据库和万方数据库,检索至2023年7月,语言限定为中文和英文。同时,查阅所获文献的参考文献。详细策略可在PROSPERO网站中查阅(https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=440832)。

1.4 文献筛选及数据提取

由2名研究员通过阅读题目和摘要来排除明显不符合纳入标准的研究;然后,对于可能符合纳入标准的研究,进一步阅读全文,并对纳入的研究进行交叉核对,对于有异议的研究则通过讨论来解决分歧。阅读全文后进行资料提取,内容包括纳入研究的年份、第一作者、研究类型、数据来源、国家及地区、人群、年龄、他汀类药物品种、暴露组、非暴露组、男性(占比)、用药疗程以及结局指标。缺乏的资料通过电话或邮件与作者联系进行补充。

1.5 方法学质量评价

临床研究方法学质量评价由2名研究者独立完成,对于有异议的研究则通过讨论来解决分歧。依据纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)对纳入的文献进行质量评价。将联合用药数、用药种数、疾病或合并症列为可比性判断的主要依据,所有不良健康结局均限定随访时间≥6个月为随访充分。该量表满分为9分,得分>7分为高质量,5~7分为中质量,<5分为低质量。

1.6 统计学方法

当同一结局指标纳入至少3篇研究时,可采用RevMan 5.4统计软件进行Meta分析,否则仅进行定性描述。连续型变量的效应指标为均数差(MD),二分类变量采用比值比(OR)和风险比(HR)作为效应指标,所有效应量都计算95%CI。研究间异质性检验采用 χ^2 检验,若 $P \geq 0.1$ 且 $I^2 \leq 50\%$,说明研究间具有同质性;若 $P < 0.1$ 且 $I^2 > 50\%$,说明研究间存在异质性,应先分析异质性来源,如根据研究设计、不同治疗方案等进行亚组分析,可采用随机效应模型合并效应量,并谨慎解释研究结果。当纳入研究数量≥10篇时,绘制漏斗图分析是否存在发表偏倚。当研究间异质性过大、数据来源难以确定或者无法采用定量分析时,仅采用定性描述。

2 结果

2.1 文献检索结果、研究的主要特征及质量评价

根据检索策略,共检索到相关文献2 048篇,最终纳入14篇。其中,历史对照研究3篇,合计837例患者。队列研究11篇,合计98 604例患者,包括2种研究设计:“换药”研究设计(暴露组:原研药换仿制药;非暴露组:持续用原研药)2篇;“新用药者”研究设计(暴露组:初始用药为仿制药且一直使用;非暴露组:初始用药为原研药且一直使用)9篇。本研究仅对“新用药者”研究设计的9篇文献进行Meta分析,其他文献

则进行定性描述。文献检索流程及结果见图 1;纳入的 14 项研究的主要特征见表 1;纳入的文献的 NOS 量表得分为 5~9 分,均为中高质量文献,见表 1。

2.2 “换药”研究设计的定性描述

共纳入 2 项回顾性队列研究。Rahalkar 等^[15] 纳入了 2009—2011 年阿托伐他汀原研药转为仿制药的 85 例血脂异常患者作为暴露组,将一直服用瑞舒伐他汀原研药未换成仿制药的 143 例患者作为非暴露组,结果表明,两组患者 TC、LDL-C 或 TG 水平相近,换药组患者 HDL-C 水平显著升高。张凤等^[18] 研究了因药品集中带量采购政策换药对患者健康获益的影响,根据服用原研药的患者在集中带量采购后是否转换为仿制药分组,以 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C 为有效性指标,以 AST、ALT 和 CK 为安全性指标,结果显示,换药组患者的有效性、安全性指标与未换药组相比,差异无统计学意

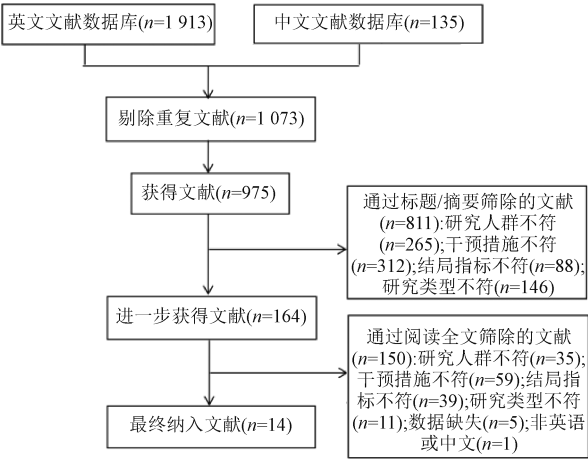


图 1 文献检索流程及结果

表 1 纳入的 14 项研究的主要特征

文献	研究类型	数据来源	国家及地区	他汀类药物品种	暴露组(例)	非暴露组(例)	男性/例(占比)	年龄/岁($\bar{x}\pm s$,范围)	疗程	结局指标	NOS 量表得分/分
Lee 等(2008 年) ^[14]	历史对照研究	医疗机构数据	中国台湾	辛伐他汀	使用原研药 3 个月后,改用仿制药 3 个月(83)		40 (48.2%)	60.5 $\pm$ 12.1	3 个月	①②⑨⑩	6
Rahalkar 等(2013 年) ^[15]	回顾性队列研究	医疗机构数据	英国	阿托伐他汀	阿托伐他汀原研药换仿制药(85)	一直使用瑞舒伐他汀原研药(143)	仿制药:65.8%; 原研药:65.0%	仿制药:59.2 $\pm$ 1.4; 原研药:60.2 $\pm$ 1.0	1~4 个月	①②③④⑨⑩	7
Loch 等(2017 年) ^[16]	历史对照研究	医疗机构数据	马来西亚	阿托伐他汀	服用原研药 3 个月后,改用仿制药 3 个月(266)		136(51.1%)	64.3 $\pm$ 9.5	—	①②③④	6
Manasirisuk 等(2021 年) ^[17]	历史对照研究	医疗机构数据	泰国	阿托伐他汀	使用原研药 3 个月后,改用仿制药 6 个月(488)		236(48.36%)	60.97(12.26)	6 个月	①②③④⑨⑩	6
张凤等(2021 年) ^[18]	回顾性队列研究	医疗机构数据	中国	阿托伐他汀	原研药转仿制药(95)	一直使用原研药(37)	—	—	3 个月	①②③④⑨⑩	5
Corrao 等(2014 年) ^[19]	回顾性队列研究	区域医疗保健数据库	意大利	辛伐他汀	8 840	4 959	仿制药:4 048 (46%); 原研药:2 273(46%)	仿制药:63 $\pm$ 9.8; 原研药:63 $\pm$ 9.7	4 年	⑤	9
Gagne 等(2014 年) ^[20]	回顾性队列研究	医疗数据库	美国	洛伐他汀、普伐他汀或辛伐他汀	6 380	6 380	2 931(45.9%)	75.0 $\pm$ 6.8	12 个月或研究结束	⑤⑥⑦⑧	8
Jackevicius 等(2016 年) ^[21]	回顾性队列研究	医疗数据库	加拿大	阿托伐他汀	7 863	7 863	4 429(56.3%)	仿制药:76.87 $\pm$ 7.67; 原研药:76.88 $\pm$ 7.66	12 个月	⑥⑦⑧	8
Sieras-Mainar 等(2018 年) ^[22]	回顾性队列研究	医疗数据库	西班牙	阿托伐他汀或辛伐他汀	10 237	3 007	—	仿制药:61.2 $\pm$ 11.3; 原研药:61.4 $\pm$ 11.7	240 个月	⑤⑧	9
Gao 等(2021 年) ^[23]	回顾性队列研究	JMDC 医疗索赔数据库	日本	阿托伐他汀、匹伐他汀或普伐他汀	14 313	14 313	仿制药:8 486(59.3%); 原研药:8 414(58.8%)	53(46~59)	12 个月	⑤	9
Tian 等(2020 年) ^[24]	回顾性队列研究	医疗保险数据库	奥地利	辛伐他汀或氟伐他汀	10 079	1 862	—	—	6 周	⑤⑧	8
孙哲等(2022 年) ^[25]	回顾性队列研究	单中心医疗机构数据	中国	阿托伐他汀	309	327	仿制药:173(55.99%); 原研药:183(55.96%)	—	—	⑨⑩	5
何柳等(2020 年) ^[26]	回顾性队列研究	单中心医疗机构数据	中国	阿托伐他汀、瑞舒伐他汀或辛伐他汀	671	323	—	—	12 个月	①③	9
梁美芳等(2022 年) ^[27]	回顾性队列研究	单中心医疗机构数据	中国	阿托伐他汀	259	259	仿制药:91 (35.1%); 原研药:81(31.3%)	仿制药:65.0(57.0~74.0); 原研药:66.0(57.0~74.0)	6 个月	⑥⑦⑩	7

注:①LDL-C;②HDL-C;③TC;④TG;⑤MACE;⑥ACS 住院率;⑦脑卒中住院率;⑧全因死亡率;⑨CK 升高发生率;⑩ALT/AST 升高发生率;“—”表示未报告。

义($P>0.05$)。

共纳入 3 项服用阿托伐他汀原研药后转换为仿制药的历史对照研究。Manasirisuk 等^[17] 的研究结果表明,换药后 TC、HDL-C、LDL-C、HDL-C 水平均较换药前显著降低,ALT、CK 升高发生率与换药前的差异无统计学意义($P>0.05$)。Lee 等^[14] 和 Loch 等^[16] 的研究结果表明,换药后 TC、TG、LDL-C 水平与

换药前的差异无统计学意义($P>0.05$),但 HDL-C 水平显著降低。

2.3 “新用药者”研究设计的 Meta 分析结果

共纳入 9 项研究,其中 8 项研究进行定量分析。1 项研究仅进行定性描述,该研究纳入因缺血性脑卒中/短暂性脑缺血发作入院且规律服用阿托伐他汀原研药或仿制药至少 6 个月

的成年患者,结果表明,两组患者在有效性指标缺血性脑卒中/短暂性脑缺血发作复发率、美国国立卫生研究院卒中量表评分和改良 Rankin 评分量表评分变化、冠心病发生率,以及安全性指标 AST/ALT 升高发生率、复合的不良事件发生率(包括 CK 升高、颅内出血和 AST/ALT 升高)等方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.3.1 MACE 发生率:共纳入 4 项研究,各研究间有统计学异质性($P<0.0001$, $I^2=71\%$),采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示,他汀类药物仿制药组与原研药组患者总体 MACE 发生率的差异无统计学意义($HR=1.07$, $95\%CI=0.98\sim1.18$, $P=0.14$),见图 2。由于异质性较大,根据他汀类药品种进行亚组分析,异质性降低,故异质性来源可能是他汀类药品种不同。结果显示,氟伐他汀亚组、阿托伐他汀或辛伐他汀亚组中,仿制药组患者的 MACE 发生率显著高于原研药组,差异有统计学意义($P<0.05$);辛伐他汀亚组、洛伐他汀亚组、普伐他汀亚组、匹伐他汀亚组和阿托伐他汀亚组中,仿制药组与原研药组患者 MACE 发生率的差异无统计学意义($P>0.05$),见图 2。逐一剔除各项研究进行敏感性分析,各研究间的异质性均无较大改变,Meta 分析结果亦未发生明显改变,表明结果较稳健。

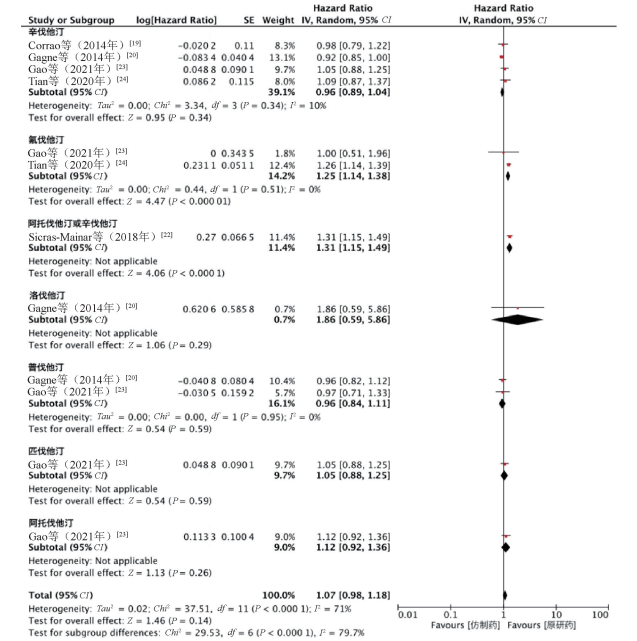


图 2 两组患者 MACE 发生率的 Meta 分析森林图

2.3.2 全因死亡率:共纳入 4 项研究,各研究间有统计学异质性($P=0.007$, $I^2=72\%$),采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示,他汀类药物仿制药组患者的总体全因死亡率显著高于原研药,差异有统计学意义($HR=1.09$, $95\%CI=1.01\sim1.17$, $P=0.03$),见图 3。根据随访时间进行亚组分析,异质性降低,故异质性来源可能是随访时间不同。结果显示,随访期为 6 周亚组或 5 年亚组中,仿制药组患者的全因死亡率均显著高于原研药组,差异均有统计学意义(6 周亚组: $HR=1.21$, $95\%CI=1.01\sim1.44$, $P=0.04$;5 年亚组: $HR=1.36$, $95\%CI=1.15\sim1.61$, $P=0.0003$);而随访期为 12 个月亚组中,仿制药组与

原研药组患者全因死亡率的差异无统计学意义($HR=0.99$, $95\%CI=0.90\sim1.08$, $P=0.77$),见图 3。逐一剔除各项研究进行敏感性分析,各研究间的异质性均无较大改变,Meta 分析结果亦未发生明显改变,表明结果较稳健。

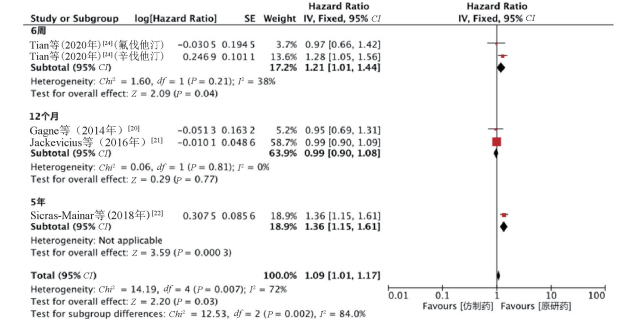


图 3 两组患者全因死亡率的 Meta 分析森林图

2.3.3 ACS 发生率:3 项研究^[20-21,27]报告了 ACS 住院率。梁美芳等^[27] [3 (1.2%) vs. 2 (0.8%)], $P>0.05$] 和 Jackevicius 等^[21] ($HR=1.00$, $95\%CI=0.89\sim1.12$, $P>0.05$) 的研究结果表明,仿制药与原研药组患者 ACS 发生率的差异无统计学意义。Gagne 等^[20] 的研究结果显示,仿制药组患者的 ACS 发生率显著低于原研药组,差异有统计学意义($HR=0.92$, $95\%CI=0.85\sim0.99$, $P<0.05$)。

2.3.4 脑卒中住院率:3 项研究^[20-21,27]报告了脑卒中住院率,结果表明,仿制药与原研药组患者的脑卒中住院率的差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3.5 不良反应发生率:孙哲等^[25] 的研究结果表明,阿托伐他汀原研药组与仿制药组患者 CK 升高发生率(2.45% vs. 2.91%)、ALT/AST 升高发生率(3.67% vs. 5.83%)比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。梁美芳等^[27] 的研究结果表明,在阿托伐他汀导致 ALT/AST 升高的不良反应发生率方面,原研药组与仿制药组的差异无统计学意义($OR=1.30$, $95\%CI=0.48\sim3.53$, $P=0.612$)。

3 讨论

本研究共纳入 14 项观察性研究来评估他汀类药物仿制药与原研药的疗效和安全性,通过对其中 9 项队列研究的 Meta 分析发现,在疗效方面,原研药与仿制药在全因死亡率、MACE 发生率、脑卒中住院率方面的差异均无统计学意义($P>0.05$);在安全性方面,仿制药与原研药在 CK 升高发生率、ALT/AST 升高发生率方面的差异均无统计学意义($P>0.05$)。

不同品种他汀类药物的亚组分析结果表明,氟伐他汀仿制药的 MACE 发生率显著高于原研药,其他品种他汀类药物仿制药与原研药 MACE 发生率的差异均无统计学意义($P>0.05$);不同随访时间的亚组分析结果表明,随访时间为 6 周或 5 年的仿制药组患者的全因死亡率均显著高于原研药组,而随访时间为 12 个月的仿制药组与原研药组患者的全因死亡率的差异无统计学意义($P>0.05$)。但由于纳入文献及样本量较少,结果应谨慎解读。

此外,本研究还对 5 项“换药”研究进行了定性描述。在疗效方面,原研药换为仿制药后,在降低患者 TC、TG、LDL-C 水平方面效果相当。然而,值得注意的是,仿制药升高 HDL-C 的

程度低于原研药,差异有统计学意义($P<0.05$)。非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)是指脂蛋白中除 HDL-C 以外含有的所有胆固醇的总和^[28]。多项大型临床研究证实,与 LDL-C 比较,non-HDL-C 对全因死亡和 ASCVD 死亡有更高的预测价值^[29]。一项 Meta 分析结果显示,non-HDL-C 每降低 1 mmol/L,ASCVD 的风险降低 20%^[30]。目前,已有国际血脂指南将 non-HDL-C 列为 ASCVD 一级和二级预防的首要目标^[31]。

本研究存在一定的局限性:“换药”研究设计多为历史对照研究,故原研药换为仿制药的“换药”行为对患者临床获益的影响仍需大规模队列研究证实。此外,本研究最终检索并纳入的均为已发表的文献,之后的研究可在有条件的情况下手检相关期刊和会议论文,以减少发表偏倚。

综上所述,基于目前的研究证据,在临床实践中,他汀类药物仿制药可以有效替代原研药。需要注意的是,当长期使用仿制药时,应密切关注其对 HDL-C 水平以及心脑血管不良事件的潜在影响。上述结论仍需要更多高质量、大样本的研究来进一步验证,特别是国家药品集中带量采购政策对实际临床诊疗环境中原研药转换为仿制药临床预后的影响。

参考文献

[1] 蒋煜. 化学仿制药新法规对研发及注册管理的影响分析[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(18): 2067-2073.

[2] 陈敬, 桑晓冬, 任桥宇, 等. 发达国家促进仿制药使用的激励政策研究[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(24): 2887-2891.

[3] 国务院办公厅. 国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见: 国办发[2016]8号[EB/OL]. (2016-03-05)[2023-01-02]. https://www.gov.cn/zhengce/content/2016-03/05/content_5049364.htm.

[4] 李新刚, 赵志刚. 从临床疗效角度谈原研药和仿制药的区别[J]. 药品评价, 2013, 10(12): 8-12, 21.

[5] 苏华, 郭瑞臣. 仿制药一致性评价的背景、实施及结局[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(14): 1502-1505.

[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] 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.

[9] 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): 937-950.

[10] 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.

[11] 吕淑贤, 梁笑笑, 杨蕊, 等. 阿托伐他汀仿制药与原研药的有效性和安全性系统评价[J]. 中国药房, 2022, 33(3): 358-365.

[12] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布真实世界证据支持

药物研发与审评的指导原则(试行)的通告(2020年第1号)[EB/OL]. (2020-01-07)[2023-01-02]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20200107151901190.html>.

[13] STROUP D F, BERLIN J A, MORTON S C, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of observational studies in epidemiology (MOOSE) group[J]. JAMA, 2000, 283(15): 2008-2012.

[14] LEE L, HSUAN C F, CHANG H L, et al. Is it cost-effective to change brand-name to generic simvastatin in Taiwan? [J]. Acta Cardiol Sin, 2008, 24(4): 191-197.

[15] RAHALKAR A R, BAN M R, HEGELE R A. Clinical equivalence of proprietary and generic atorvastatin in lipid clinic patients[J]. Can J Cardiol, 2013, 29(4): 418-422.

[16] 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.

[17] MANASIRISUK P, CHAINIRUN N, TIAMKAO S, et al. Efficacy of generic atorvastatin in a real-world setting[J]. Clin Pharmacol, 2021, 13: 45-51.

[18] 张凤, 王蕊, 吝战权, 等. 国产与原研阿托伐他汀钙片临床有效性和安全性的回顾性对照研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(11): 1358-1360, 1365.

[19] CORRAO G, SORANNA D, ARFÈ A, et al. Are generic and brand-name statins clinically equivalent? Evidence from a real database[J]. Eur J Intern Med, 2014, 25(8): 745-750.

[20] GAGNE J J, CHOUDHRY N K, KESSELHEIM A S, et al. Comparative effectiveness of generic and brand-name statins on patient outcomes: a cohort study[J]. Ann Intern Med, 2014, 161(6): 400-407.

[21] 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.

[22] SICRAS-MAINAR A, SÁNCHEZ-ÁLVAREZ L, NAVARRO-ARTIEDA R, et al. Treatment persistence and adherence and their consequences on patient outcomes of generic versus brand-name statins routinely used to treat high cholesterol levels in Spain: a retrospective cost-consequences analysis [J]. Lipids Health Dis, 2018, 17(1): 277.

[23] GAO J W, SEKI T, KAWAKAMI K. Comparison of adherence, persistence, and clinical outcome of generic and brand-name statin users: a retrospective cohort study using the Japanese claims database[J]. J Cardiol, 2021, 77(5): 545-551.

[24] TIAN Y X, REICHARDT B, DUNKLER D, et al. Comparative effectiveness of branded vs. generic versions of antihypertensive, lipid-lowering and hypoglycemic substances: a population-wide cohort study[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 5964.

[25] 孙哲, 杨文娟, 王瑞麟, 等. 基于回顾性队列的阿托伐他汀钙仿制药与原研药安全性和经济性评价及危险因素评估[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(14): 1447-1451.

[26] 何柳, 杜昕, 王文化, 等. 原研他汀药及国产仿制他汀药的依从性及成本效果比较[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(11):

1900-1904.

[27] 梁美芳, 陈庆状, 杨沛群, 等. 基于真实世界的阿托伐他汀仿制药和原研药防治缺血性脑卒中/短暂性脑缺血发作的有效性和安全性比较[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2022, 27(7): 785-792.

[28] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) [J]. JAMA, 2001, 285(19): 2486-2497.

[29] THANASSOULIS G, WILLIAMS K, YE K Y, et al. Relations of change in plasma levels of LDL-C, non-HDL-C and apoB with risk reduction from statin therapy: a meta-analysis of randomized trials [J]. J Am Heart Assoc, 2014, 3(2): e000759.

[30] SILVERMAN M G, FERENC B A, IM K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis [J]. JAMA, 2016, 316(12): 1289-1297.

[31] JACOBSON T A, ITO M K, MAKI K C, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1—full report [J]. J Clin Lipidol, 2015, 9(2): 129-169.

(收稿日期:2023-10-20 修回日期:2023-12-05)

(上接第 587 页)

[12] 罗琳琳. 参苓白术颗粒联合双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊治疗新生儿抗生素相关性腹泻 60 例临床观察 [J]. 河北中医, 2014, 36(6): 860, 861.

[13] 姚娜. 参苓白术颗粒联合双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊治疗新生儿抗生素相关性腹泻临床疗效观察 [J]. 中国疗养医学, 2019, 28(6): 651-652.

[14] 李军婷, 张美琳, 李卓. 参苓白术散联合双歧三联活菌胶囊治疗抗生素相关腹泻疗效分析 [J]. 云南中医学院学报, 2018, 41(2): 41-43.

[15] 木金雪. 参术止泻方治疗小儿抗生素相关性腹泻 (脾胃虚弱证) 的临床观察 [D]. 石家庄: 河北中医学院, 2021: 53.

[16] 曹芳. 儿泻停联合益生菌治疗婴儿抗生素相关性腹泻 100 例 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2016, 14(20): 91-93.

[17] 张胜睿. ICU 抗生素相关性腹泻患者的临床特点及其应用中中西医结合治疗的临床疗效 [J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(36): 25-26.

[18] 齐帅印. 分析 ICU 抗生素相关性腹泻患者的临床特点及其应用中中西医结合治疗的临床疗效 [J]. 临床研究, 2021, 29(3): 118-120.

[19] 马晓鹏, 郝婷婷, 刘世平, 等. 固本益肠片联合布拉氏酵母菌散和维生素 C 治疗小儿抗生素相关性腹泻的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(9): 1412-1416.

[20] 钟琴娟, 叶建樑, 唐宁, 等. 黄芪建中汤肠内灌注对抗生素相关性腹泻患者肠道菌群、黏膜功能及炎症因子表达的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2020, 28(3): 92-97.

[21] 唐翔. 联用双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊和参苓白术颗粒治疗新生儿抗生素性腹泻的效果分析 [J]. 当代医药论丛, 2015, 13(18): 179, 180.

[22] 黄江明, 刘凤鸣. 马齿苋联合益生菌对肠内营养支持患者抗生素相关性腹泻的疗效分析 [J]. 系统医学, 2018, 3(10): 37-39.

[23] 韩非, 陈保忠, 张丽荣, 等. 蒙西医结合治疗抗生素相关性腹泻 90 例临床观察 [J]. 中国民族医药杂志, 2017, 23(8): 32-33.

[24] 邵兴, 朱秀琪, 朱莉, 等. 四逆汤联合四神汤加味辅助治疗 ICU 抗生素相关性腹泻临床研究 [J]. 新中医, 2020, 52(10): 50-52.

[25] 杨丽萍, 马静岩, 郭新宁, 等. 胃肠安丸治疗儿童抗生素相关性腹泻 58 例 [J]. 河南中医, 2016, 36(5): 871-873.

[26] 马静岩, 杨丽萍. 胃肠安丸治疗儿童支气管肺炎发生抗生素相关性腹泻的效果观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(11): 69-70.

[27] 孔凡. 乌梅丸加减方治疗老年抗生素相关性腹泻作用机制的临床研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2019: 45.

[28] 祁会娟. 醒脾养儿颗粒联合益生菌制剂治疗小儿抗生素相关性腹泻 [J]. 实用中西医结合临床, 2020, 20(4): 47-48.

[29] 邓佳澜. 中西医结合治疗 ICU 内抗生素相关性腹泻临床研究 [J]. 内蒙古中医药, 2020, 39(2): 43-44.

[30] 张敏珍. 中西医结合治疗小儿抗生素相关性腹泻 39 例临床观察 [J]. 中国民族民间医药, 2018, 27(15): 106-108.

[31] 阮小东. 中西结合治疗小儿抗生素相关性腹泻 [J]. 吉林中医药, 2019, 39(9): 1202-1204.

[32] KOPACZ K, PHADTARE S. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea [J]. Healthcare (Basel), 2022, 10(8): 1450.

[33] SPIGAGLIA P. Recent advances in the understanding of antibiotic resistance in *Clostridium difficile* infection [J]. Ther Adv Infect Dis, 2016, 3(1): 23-42.

[34] LV W, LIU C, YE C, et al. Structural modulation of gut microbiota during alleviation of antibiotic-associated diarrhea with herbal formula [J]. Int J Biol Macromol, 2017, 105(Pt 3): 1622-1629.

[35] ZMORA N, ZILBERMAN-SCHAPIRA G, SUEZ J, et al. Personalized gut mucosal colonization resistance to empiric probiotics is associated with unique host and microbiome features [J]. Cell, 2018, 174(6): 1388-1405. e21.

[36] SUEZ J, ZMORA N, ZILBERMAN-SCHAPIRA G, et al. Post-antibiotic gut mucosal microbiome reconstitution is impaired by probiotics and improved by autologous FMT [J]. Cell, 2018, 174(6): 1406-1423. e16.

[37] 章从恩, 陈熹, 张学强, 等. 理中汤改善抗生素相关性腹泻及对肠道菌群的干预作用研究 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(5): 513-519, 526.

[38] 罗学娅, 伦永志, 高卫, 等. 嗜酸性乳杆菌培养上清液对抗生素相关性腹泻小鼠肠道菌群的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2006, 14(19): 1870-1873.

[39] 张文嫦, 王志华, 练家乐, 等. 仔猪哺乳期补充参苓白术散改善抗生素诱导的肠道稳态失衡 [J]. 畜牧兽医学报, 2023, 54(2): 825-836.

[40] 屈青松. 益生菌/人参发酵条件的优化及其对抗生素相关性腹泻大鼠的影响 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2020: 112.

[41] 祁玉丽, 李珊珊, 曲迪, 等. 人参中性多糖对小鼠肠道菌群组成及多样性的影响 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(4): 811-818.

(收稿日期:2023-11-22 修回日期:2024-01-10)