

# 原研他汀药及国产仿制他汀药的依从性及成本效果比较

何柳 杜昕 王文化 马长生

首都医科大学附属北京安贞医院心内科, 国家心血管疾病临床医学研究中心, 北京市心血管疾病防治办公室, 北京 100029

通信作者: 杜昕, Email: duxinheart@sina.com

**【摘要】** 目的 探索原研他汀药和国产仿制他汀药在服药依从性、降胆固醇幅度和成本效果的差异。方法 从北京市朝阳区社区卫生服务中心信息系统中提取 2015 年 1 月至 2017 年 12 月首次处方他汀药的  $\geq 18$  岁患者处方记录, 筛选出 41 496 条原研他汀药处方记录和 60 491 条国产仿制他汀药处方记录, 比较首次处方后 1 年内的服药依从性, 对服药依从性较好的患者比较服药 1 年后两组药物降低胆固醇的幅度, 并采用成本-比值法进行成本效果分析。结果 国产仿制他汀药的服药依从性 (28.2%) 较原研药差 (36.2%), 差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ )。在服药依从性较好且 1 年内未更换或调整药物剂量的患者中, 调整个体年龄、性别、高血压、糖尿病病史及社区内相关性的影响后, 199 名一直服用国产仿制阿托伐他汀 (20 mg/d) 的患者 1 年后降低 TC [降低幅度:  $(0.86 \pm 0.07)$  mmol/L vs.  $(0.40 \pm 0.10)$  mmol/L,  $P < 0.001$ ] 和 LDL-C [降低幅度:  $(0.67 \pm 0.07)$  mmol/L vs.  $(0.42 \pm 0.08)$  mmol/L,  $P = 0.003$ ] 的幅度大于服用相同成分和剂量原研药的患者 (232 名), 且降低相同幅度的胆固醇可以节省 50% 以上的医药费。结论 尽管国产仿制他汀药依从性较差, 但有可能在降胆固醇效果上替代原研药并降低患者经济负担, 但本研究证据级别有限且缺乏不良反应数据, 有必要开展高质量的临床研究推动国产仿制药的发展。

**【关键词】** 他汀药; 原研药; 仿制药; 依从性; 成本效果

**基金项目:** 国家重点研发计划 (2016YFC1301002, 2020YFC2004803); 北京市科学技术委员会项目 (D171100006817001)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20191114-00809

## Comparison of compliance and cost effectiveness between brand-name statins and generic statins

He Liu, Du Xin, Wang Wenhua, Ma Changsheng

Department of Cardiology Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, National Clinical Research Center for Cardiovascular Diseases, Office of Beijing Cardiovascular Diseases Prevention, Beijing 100029, China

Corresponding author: Du Xin, Email: duxinheart@sina.com

**【Abstract】 Objective** To explore the differences of adherence, lipid reduction and cost-effectiveness between brand-name and generic statins. **Methods** Statins prescription records of adult patients aged 18 years and above with the first prescription of statins between January 2015 to December 2017, were collected from community health information system of Chaoyang district of Beijing. Medication compliancy after first prescription was compared between group only taking brand-name statins (41 496 records) and group only taking generic statins (60 491 records). Lipid reduction and cost-effectiveness were also compared between two groups. **Results** The medication compliancy of generic statins was worse than brand-name statins (28.2% vs. 36.2%,  $P < 0.001$ ). After excluding the influence of age, sex, history of hypertension and diabetes, and community correlation, generic atorvastatin (20 mg/day) showed better total cholesterol reduction effect [ $(0.86 \pm 0.07)$  mmol/L] and better low density lipid-cholesterol reduction effect [ $(0.67 \pm 0.07)$  mmol/L] one year later in 199 patients who consistently used it compared with brand-name atorvastatin at same dosage in 232 patients [ $(0.40 \pm 0.10)$  mmol/L and  $(0.42 \pm 0.08)$  mmol/L] ( $P < 0.001$ ,  $P = 0.003$ ). From the perspective of cost effectiveness, generic atorvastatin (20 mg/day) can reduce more than 50% of medical expenses at the same cholesterol reduction level. **Conclusions** Generic statins might replace brand-name statins with similar treatment effect but lower medical expenses although its compliancy needs

improvement. However, the data of adverse reactions of generic statins are lacking, it is necessary to carry out high-quality clinical research to improve and promote the development of generic statins.

**【Key words】** Statins; Brand-name drug; Generic drug; Compliancy; Cost effectiveness

**Fund programs:** National Key Research and Development Plan of China (2016YFC1301002, 2020YFC2004803); Grant from Beijing Municipal Commission of Science and Technology (D171100006817001)

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20191114-00809

1976年他汀类药物问世以来,在心脑血管疾病防治中起到重要作用,是心血管疾病一级、二级预防药物方案中的重要处方药,主要药理作用是降低血液中LDL-C的水平,抑制动脉血管壁的炎性反应和粥样斑块的形成,稳定粥样斑块的脂质核心,甚至可以逆转粥样斑块,缩小斑块面积。但是他汀药需要长期坚持服用,而原研药(Brand-name drug)价格较高,给有服药适应症的患者带来了不小经济负担。各类原研他汀药专利到期后,为其仿制药(Generic drug)的研发上市提供了机遇。合格的仿制药具有药效与原研药相似,但药品价格低廉的特点。从国外生产的仿制他汀药研究数据来看,临床随机对照试验的系统综述未发现仿制他汀类药物降胆固醇效果劣于原研药<sup>[1-2]</sup>,观察性研究也报告仿制他汀类药物降胆固醇效果不比原研药差<sup>[3-5]</sup>;美国《医疗开支系列调查》报告显示,尽管有他汀药服药适应症的患者不断增加,2002—2013年>40岁服用他汀药的患者数量从2 180万人增加到3 920万人,由于仿制他汀药的构成比从8.4%上升到81.8%,他汀药总花费反而减少了3亿美元<sup>[6]</sup>。

我国在2019年推进了药品集中采购试点工作,以推动国产仿制药质量和市场竞争力的提高,但是仍需检验国产仿制他汀药与原研药的降胆固醇效果和服药依从性是否有差别;且国产仿制他汀药的上市是否能减轻患者的经济负担。本研究使用2015—2017年北京市朝阳区社区卫生服务中心患者就诊信息,提取并分析这3年各类他汀药物的处方及血脂检查相关记录,对原研药和国产仿制药的服药依从性、降胆固醇幅度、成本效果进行比较。

## 对象与方法

1. 研究对象:从北京市朝阳区社区卫生服务中心信息系统里提取2015年1月至2017年12月的所有门诊就诊的≥18岁患者的他汀药处方记录,数据范围覆盖43个社区卫生服务中心和201个社区卫生服务站,采集患者唯一编码、年龄、性别、高血压及糖尿病病史、他汀药处方信息(剂量、规格、药名、商品名、产品编码)、血脂检查结果。他汀药价格信息,从

北京市医药阳光采购综合管理平台获取(<http://210.73.89.76/#>)。

2. 研究方法:纳入首次处方他汀药(前6个月没有他汀药处方记录),且首次处方后1年内只有原研他汀药处方记录或者只有国产仿制他汀药处方记录的患者信息。首次处方后1年内,每半年至少有3个月有处方记录认为是服药依从性较好。将患者信息分为原研药服药组和国产他汀药服药组,比较两组服药依从性。

从上述服药依从性较好的患者信息中,提取首次处方他汀药时及首次处方后1年内均有血脂检验结果的门诊记录,比较原研他汀药服药组和国产他汀药服药组降TC和LDL-C的效果。此外,对两组的成本效果进行比较。服药1年成本效果分析采用成本-效果比值法,计算下降相同程度胆固醇的购药费用,费用越低代表成本效果越好。

3. 统计学分析:计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 的形式进行统计描述,计数资料以百分比(%)的形式描述。采用广义估计方程(GEE)调整社区内相关性,并进行他汀药服药依从性的单因素分析及多因素分析。计算和比较不同类型的他汀药服药1年后胆固醇指标下降程度(观察起点和终点两次胆固醇水平的差值)时,借助GEE处理社区内相关性并调整年龄、性别、糖尿病病史、高血压病史、吸烟史及基线血脂水平。所有统计学检验采用双侧检验,显著水平 $\alpha=0.05$ ,采用SAS 9.4软件进行统计学分析。

## 结 果

1. 服药依从性比较:本研究纳入首次处方他汀药(前6个月没有他汀药处方记录)后1年内只有原研他汀药处方记录而无国产仿制他汀药处方记录的患者信息41 496条,只有国产仿制他汀药的处方记录而无原研他汀药处方记录的患者信息60 491条。两组患者相比,只服用原研他汀药的患者平均年龄稍大,男性相对更多,有高血压和糖尿病病史的患者比例较高(表1)。

在校正混杂因素前,原研他汀药的服药依从性(36.2%)好于国产仿制他汀药(28.2%),差异有统计

**表 1** 服用原研他汀药及服用国产仿制他汀药患者的基本信息

基本信息	服用原研他汀药 (n=41 496)	服用国产仿制他汀药 (n=60 491)	合计 (n=101 987)	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	63.8 ± 12.1	62.4 ± 11.8	63.0 ± 11.9	<0.001
女性	23 476(56.6)	35 858(59.3)	59 334(58.2)	<0.001
慢性病病史				
高血压	26 211(63.2)	36 370(60.1)	62 581(61.4)	<0.001
糖尿病	12 580(30.3)	15 926(26.3)	28 506(28.0)	<0.001

注: 括号外数据为人数, 括号内数据为百分比(%)

学意义( $P < 0.001$ ); 与 <55 岁组成年人(28.0%)相比, 55 ~ 岁组患者的他汀服药依从性相对更好(33.4%), 差异有统计学意义( $P < 0.001$ ),  $\geq 75$  岁组患者服药依从性相似(29.4%), 差异无统计学意义( $P = 0.737$ ); 男性服药依从性(33.1%)好于女性(30.2%), 差异有统计学意义( $P < 0.001$ ); 有高血压病史者服药依从性(33.7%)好于无高血压病史者(27.9%), 差异有统计学意义( $P < 0.001$ ), 有糖尿病病史者(34.6%)好于无糖尿病病史者(30.2%), 差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。在调整年龄、性别以及糖尿病、高血压患病的前提下, 服用国产仿制他汀药与服药依从性依然呈负相关( $OR = 0.66, 95\% CI: 0.64 \sim 0.68, P < 0.001$ )。见表 2。

2. 降胆固醇幅度比较: 按照常见他汀成分和常规处方剂量, 从上述信息中筛选出首次处方后 1 年内服药依从性良好、服药剂量稳定、未更换药物且有血脂检测结果的患者, 进行原研他汀药和国产仿制他汀药的降胆固醇幅度比较。共筛选出服用阿托伐他汀(20 mg/d)的患者 431 人; 瑞舒伐他汀(10 mg/d)的患者 388 人; 辛伐他汀(20 mg/d)的患者 59 人; 辛

伐他汀(40 mg/d)的患者 116 人。调整年龄、性别、高血压病史、糖尿病病史、基线 TC 或 LDL-C 水平及社区医院内部相关性后, 服用 1 年国产仿制阿托伐他汀(20 mg/d)降低 TC 或 LDL-C 的平均幅度大于原研阿托伐他汀(20 mg/d)[TC 降低幅度:  $(0.86 \pm 0.07)$  mmol/L vs.  $(0.40 \pm 0.10)$  mmol/L,  $P < 0.001$ ; LDL-C 降低幅度:  $(0.67 \pm 0.07)$  mmol/L vs.  $(0.42 \pm 0.08)$  mmol/L,  $P = 0.003$ ]。服用其他种类他汀药的患者平均降胆固醇幅度差异不明显(表 3)。

3. 成本效果分析: 采用成本效果比值法, 比较平均降低 0.5 mmol/L TC 或 LDL-C 的药品花费(元/年)。对于阿托伐他汀(20 mg/d), 平均降低 0.5 mmol/L TC 或 LDL-C 国产仿制他汀药的购药成本远低于原研他汀药。原研和国产仿制瑞舒伐他汀(10 mg/d)及辛伐他汀(20 mg/d, 40 mg/d)降 TC 或 LDL-C 的成本效果差异不明显(表 4)。

## 讨 论

他汀药在心血管疾病的一级、二级预防中占有重要的地位, 它所针对的血清 LDL-C 是防控动脉粥样硬化心血管疾病的首要干预靶点(I 类推荐, A 级证据)。在成分上常见的有阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、辛伐他汀、匹伐他汀等, 结合治疗剂量按照治疗的强度可以分为高强度他汀、中等强度他汀和低强度他汀, 根据研制过程又可以分为原研药和仿制药。由于有服药适应症的患者需要长期连续服药, 价格较低的仿制药在减少家庭、社会经济负担方面会起到重要的作用<sup>[7]</sup>。

国产仿制他汀药的推广仍然面临一些问题, 首先是服药依从性。良好的服药依从性才能使患者在治疗中获益<sup>[8]</sup>, 但是他汀药服药依从性不佳是全球范围内普遍存在的问题<sup>[9-10]</sup>, 本研究表明, 国产仿制他汀药的服药依从性比原研药更差, 调整人群的年龄、性别、高血压、糖尿病病史之后, 两类他汀药服药依从性的差异依然有统计学意义。尽管购买国产仿制他汀药的花费更低, 但是并没有因此促进国产他汀药在患者人群中的广泛使用。在丹麦医生群体中,

**表 2** 他汀药种类对依从性影响的单因素及多因素分析

特 征	依从性好 <sup>a</sup>	单因素分析		多因素分析	
		OR 值(95%CI)	P 值	OR 值(95%CI)	P 值
他汀药分类					
只服用原研他汀药	15 027(36.2)	1.00	-	1.00	-
只服用国产仿制他汀药	17 035(28.2)	0.66(0.64 ~ 0.68)	<0.001	0.66(0.64 ~ 0.68)	<0.001
年龄组(岁)					
<55	6 518(28.0)	1.00	-	1.00	-
55 ~	19 895(33.4)	1.22(1.18 ~ 1.27)	<0.001	1.20(1.16 ~ 1.24)	<0.001
$\geq 75$	5 649(29.4)	0.99(0.95 ~ 1.04)	0.737	0.93(0.89 ~ 0.97)	0.002
性别					
女	17 935(30.2)	1.00	-	1.00	-
男	14 127(33.1)	1.15(1.12 ~ 1.18)	<0.001	1.13(1.10 ~ 1.16)	<0.001
高血压					
无	10 995(27.9)	1.00	-	1.00	-
有	21 067(33.7)	1.35(1.32 ~ 1.39)	<0.001	1.32(1.28 ~ 1.35)	<0.001
糖尿病					
无	22 188(30.2)	1.00	-	1.00	-
有	9 874(34.6)	1.24(1.20 ~ 1.28)	<0.001	1.15(1.12 ~ 1.19)	<0.001

注: <sup>a</sup> 括号外数据为人数, 括号内数据为百分比(%)

表3 服用他汀类药物1年后胆固醇下降程度的分组比较<sup>a</sup>

类别	人数	ΔTC			ΔLDL-C		
		$\bar{x} \pm s$ (mmol/L)	$\beta$ (95%CI)	P值	$\bar{x} \pm s$ (mmol/L)	$\beta$ (95%CI)	P值
阿托伐他汀(20 mg/d)							
原研药	199	0.40 ± 0.10	1.00	-	0.42 ± 0.08	1.00	-
国产仿制药	232	0.86 ± 0.07	0.46(0.25 ~ 0.67)	<0.001	0.67 ± 0.07	0.25(0.08 ~ 0.42)	0.003
瑞舒伐他汀(10 mg/d)							
原研药	55	1.02 ± 0.20	1.00	-	0.88 ± 0.19	1.00	-
国产仿制药	333	0.93 ± 0.04	-0.10(-0.51 ~ 0.31)	0.639	0.71 ± 0.06	-0.17(-0.56 ~ 0.21)	0.378
辛伐他汀(20 mg/d)							
原研药	31	0.52 ± 0.13	1.00	-	0.34 ± 0.12	1.00	-
国产仿制药	28	0.49 ± 0.18	-0.02(-0.47 ~ 0.43)	0.924	0.37 ± 0.17	0.03(-0.41 ~ 0.47)	0.894
辛伐他汀(40 mg/d)							
原研药	38	0.32 ± 0.34	1.00	-	0.31 ± 0.29	1.00	-
国产仿制药	78	0.38 ± 0.06	0.07(-0.63 ~ 0.76)	0.851	0.37 ± 0.17	0.07(-0.53 ~ 0.67)	0.826

注：<sup>a</sup>调整年龄、性别、高血压病史、糖尿病病史、基线血脂水平及社区医院内部相关性

表4 服用他汀类药物1年的成本效果分析

类别	人数	TC下降0.5 mmol/L 的人均花费(元/年)	LDL-C下降0.5 mmol/L 的人均花费(元/年)
阿托伐他汀(20 mg/d)			
原研药	199	2 107.54	2 020.06
国产仿制药	232	653.19	837.13
瑞舒伐他汀(10 mg/d)			
原研药	55	794.40	922.62
国产仿制药	333	603.73	788.36
辛伐他汀(20 mg/d)			
原研药	31	714.64	1 077.61
国产仿制药	28	767.24	1 017.55
辛伐他汀(40 mg/d)			
原研药	38	1 134.31	1 175.97
国产仿制药	78	1 129.04	1 159.96

内科医生自身也首选原研药治疗相关慢性病<sup>[11]</sup>。在美国,在原研他汀药和仿制他汀药存在明显价格差的前提下辅以主动推广仿制他汀药的措施,也未顺利推动仿制药对原研他汀药的替换<sup>[12]</sup>,反而使得他汀药的整体服药依从性一度出现下滑<sup>[13]</sup>。但是,仿制他汀药服药依从性的优势在特定的患者群体和特殊的医疗保险支持环境下是能体现出来的。以美国Medicare医疗保险框架为例,Medicare通过各项措施的综合实施大力推广仿制药<sup>[3,14]</sup>,其所覆盖的>65岁有适应症的老年患者中,有93%初始服用仿制他汀药,只有7%初始服用原研他汀药,初始服用仿制药的老年人服药依从性比初始服用原研药的老年人相对较好,心血管远期获益也相对较好<sup>[3]</sup>,因此,政策环境是影响仿制药服药依从性的重要因素。除此之外,医生、患者对降胆固醇治疗的认知和态度对服药依从性也会产生影响。对调脂治疗、慢性病治疗的认知不足和态度不积极会降低他汀的服药依从性<sup>[15]</sup>,因而加强患者健康教育普及国产仿制他汀药的基本常识也将是一条有效途径。

基于国外临床随机对照试验的系统综述未发现原研他汀药的治疗效果优于仿制药的证据<sup>[1-2]</sup>;在观察性研究中,仿制阿托伐他汀降胆固醇的效果与原研药相似<sup>[5]</sup>,从远期预后来看,初始服用仿制他汀药的老年患者依从性更好,心血管事件发生率更低<sup>[3]</sup>,在依从性相似的前提下,两组患者心血管事件发生率相似<sup>[4]</sup>。但是国产仿制药不能等同于国外仿制药。本研究利用现有的诊疗数据,先筛选出服药依从性较好的患者人群,按照他汀药的主要成分和医嘱剂量分层,比较国产仿制他汀药和原研他汀药的降胆固醇幅度,发现国产仿制阿托伐他汀(20 mg/d)服用1年后降低TC和LDL-C的幅度大于相应成分和剂量的原研他汀药。尽管本研究很可能因为混杂因素的存在及样本量的局限,高估了仿制药的降胆固醇效果,且基于信息系统的观察性研究因果推断的证据级别远低于临床随机对照试验,但依然可为进一步研究提供线索和依据。

推广仿制药最重要的意义就是在不降低治疗效果的前提下尽可能地减轻家庭和社会的经济负担<sup>[16]</sup>。从疾病负担来看,尽管有他汀药适应症的患者不断增加,但是国外数据显示他汀药的花费在显著降低,这一变化离不开仿制药的发展。以阿托伐他汀为例,2012—2014年美国阿托伐他汀总体使用人数从1 250万成年人(占总人口比例5.3%)增加至1 500万成年人(占总人口比例6.2%),总处方数从5 030万增至7 400万,但是原研药的使用人数却从390万成年人降至70万成年人,而阿托伐他汀仿制药的使用人数从860万增至1 430万,阿托伐他汀相关的支出由2012年的70亿美元降至2014年的54亿

美元<sup>[14,17]</sup>。本研究从成本效果的角度,国产仿制阿托伐他汀(20 mg/d)降低相同幅度的胆固醇可以节约>50%的费用,成本效果优于相应的原研他汀药。

本研究除了观察性研究本身的局限性以外,存在一些其他局限性:仅通过处方频次不足以全面评估他汀服药依从性<sup>[18]</sup>;数据来源于对社区卫生服务中心和卫生服务站门诊信息的回顾收集,可能存在信息偏倚;数据分析的过程中,限制入选首次处方的患者,疗效分析的过程中只纳入了有血脂检测结果的患者,可能引入选择偏倚;考虑到数据的准确性和完整性,本研究只收集了年龄、性别两类主要的人口学因素以及高血压、糖尿病这两类最重要的心血管危险因素,将其作为混杂因素进行校正,仍存在未测量的混杂和残余混杂;暂时无法提供药物不良反应的信息。

仿制他汀药对原研他汀药的替代能大幅降低家庭与社会经济负担,前提是两者在临床治疗效果上效果相当且不增加不良反应。尽管本研究从依从性和降胆固醇效果方面做了初步探索,但是国内的研究数据还不足以增强患者和医务人员对国产仿制药的信心,依然有必要开展高质量的临床研究推动国产仿制药的完善和发展。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] 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):2514-2526. DOI:10.1001/jama.2008.758.
- [2] Manzoli L, Flacco ME, Boccia S, et al. Generic versus brand-name drugs used in cardiovascular diseases[J]. *Eur J Epidemiol*, 2016, 31(4):351-368. DOI:10.1007/s10654-015-0104-8.
- [3] Gagne JJ, Choudhry NK, Kesselheim AS, 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. DOI:10.7326/M13-2942.
- [4] Corrao G, Soranna D, Arfe A, et al. Are generic and brand-name statins clinically equivalent? Evidence from a real data-base [J]. *Eur J Intern Med*, 2014, 25 (8) : 745-750. DOI:10.1016/j.ejim.2014.08.002.
- [5] Loch A, Bewersdorf JP, 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: 291. DOI:10.1186/s13104-017-2617-6.
- [6] Salami JA, Warraich H, Valero-Elizondo J, et al. National trends in statin use and expenditures in the US adult population from 2002 to 2013: insights from the medical expenditure panel survey [J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(1):56-65. DOI:10.1001/jamacardio.2016.4700.
- [7] Frank RG. The ongoing regulation of generic drugs [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(20):1993-1996. DOI:10.1056/NEJMp078193.
- [8] Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(5):487-497. DOI:10.1056/NEJMra050100.
- [9] Deshpande S, Quek RGW, Forbes CA, et al. A systematic review to assess adherence and persistence with statins [J]. *Curr Med Res Opin*, 2017, 33 (4) : 769-778. DOI:10.1080/03007995.2017.1281109.
- [10] Colantonio LD, Rosenson RS, Deng LQ, et al. Adherence to statin therapy among US adults between 2007 and 2014 [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8 (1) : e010376. DOI:10.1161/JAHA.118.010376.
- [11] Carrera M, Skipper N. Physicians are more likely than non-physicians to use brand-name drugs to treat their chronic conditions [J]. *J Epidemiol Community Health*, 2017, 71 (9) : 874-881. DOI:10.1136/jech-2016-208837.
- [12] Worthington HC, Cheng L, Majumdar SR, et al. The impact of a physician detailing and sampling program for generic atorvastatin: an interrupted time series analysis [J]. *Implement Sci*, 2017, 12:141. DOI:10.1186/s13012-017-0671-z.
- [13] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines and the heart failure society of America [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(13):1476-1488. DOI:10.1016/j.jacc.2016.05.011.
- [14] Egilman AC, Wallach JD, Ross JS, et al. Medicare spending and potential savings on brand-name drugs with available generic substitutes excluded by 2 large pharmacy benefit managers, 2012 Through 2015 [J]. *JAMA Intern Med*, 2018, 178 (4) : 567-569. DOI:10.1001/jamainternmed.2017.8016.
- [15] 何柳,杜昕,王文化.北京社区血脂异常患者他汀类药物服药依从性及影响因素分析[J].*中华健康管理学杂志*, 2018, 12(4):300-306. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-0815.2018.04.004.
- He L, Du X, Wang WH. Statin adherence and influencing factors in hyperlipidemia patients treated in community health centers in Beijing [J]. *Chin J Health Manag*, 2018, 12(4):300-306. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-0815.2018.04.004.
- [16] Duerden MG, Hughes DA. Generic and therapeutic substitutions in the UK: are they a good thing? [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2010, 70(3):335-341. DOI:10.1111/j.1365-2125.2010.03718.x.
- [17] Warraich HJ, Salami JA, Khera R, et al. Trends in use and expenditures of brand-name atorvastatin after introduction of generic atorvastatin [J]. *JAMA Intern Med*, 2018, 178 (5) : 719-721. DOI:10.1001/jamainternmed.2018.0990.
- [18] Krumme AA, Sanfelix-Gimeno G, Franklin JM, et al. Can purchasing information be used to predict adherence to cardiovascular medications? An analysis of linked retail pharmacy and insurance claims data [J]. *BMJ Open*, 2016, 6 (11):e011015. DOI:10.1136/bmjopen-2015-011015.

(收稿日期:2019-11-14)

(本文编辑:万玉立)