仿制和原研氯吡格雷治疗急性冠脉综合征有效性及安全性的真实世界研究Δ

骆　兵[1,2*]，杨　贤[1]，李依璇[1,2]，陈琮玲[1,2]，严思敏[1]，兰　希[3]，鲍　雪[3]，于　锋[2]，葛卫红[1#]（1.中国药科大学南京鼓楼医院药学部，南京　210009；2.中国药科大学基础医学与临床药学学院，南京　210009；3.中国药科大学南京鼓楼医院心血管内科，南京　210009）

中图分类号　R969.4；R972　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）06-0724-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.06.16

摘　要　目的　评估国产仿制与进口原研氯吡格雷用于急性冠脉综合征（ACS）患者抗血小板治疗的临床有效性及安全性。**方法**　利用电子病历数据系统回顾性收集中国药科大学南京鼓楼医院2020年1月—2021年6月ACS患者的临床数据，根据药物使用情况将患者分为原研药组（321例）和仿制药组（328例）。两组患者均采用氯吡格雷联合阿司匹林双联抗血小板治疗。随访并比较两组患者治疗12个月的有效性和安全性结局指标，同时进行相关影响因素分析。**结果**　原研药组和仿制药组分别有16、22例患者发生主要不良心血管事件（MACE），含非致死性心肌梗死（4、5例）、卒中（2、4例）、血运重建（8、3例）、心血管相关死亡（2、4例）、全因死亡（4、6例）；分别有12、7例患者发生主要出血事件，分别有38、29例患者发生次要出血事件，分别有33、21例患者发生非出血不良事件；各结局事件累计发生率比较差异均无统计学意义（Log-Rank检验的P值均大于0.05）。Cox回归分析结果显示，使用氯吡格雷仿制药不会增加ACS患者MACE和主要出血事件的发生风险[风险比分别为1.305、0.416，95%置信区间分别为（0.678，2.512）、（0.155，1.117），$P>0.05$]，合用质子泵抑制剂（PPI）可降低其主要出血事件的发生风险[风险比为0.196，95%置信区间为（0.063，0.611），$P<0.05$]。**结论**　与进口原研氯吡格雷相比，国产仿制氯吡格雷用于ACS的疗效相当且安全性良好；合用PPI可能是降低患者主要出血事件发生风险的有益因素。

关键词　氯吡格雷；急性冠脉综合征；双联抗血小板治疗；国产仿制药；进口原研药

A real-world study of effectiveness and safety of generic and original clopidogrel in the treatment of acute coronary syndrome

LUO Bing[1,2], YANG Xian[1], LI Yixuan[1,2], CHEN Congling[1,2], YAN Simin[1], LAN Xi[3], BAO Xue[3], YU Feng[2], GE Weihong[1]（1. Dept. of Pharmacy, Nanjing Drum Tower Hospital, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 2. School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 3. Dept. of Cardiology, Nanjing Drum Tower Hospital, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To evaluate the clinical effectiveness and safety of domestic generic and imported original clopidogrel for antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome (ACS). **METHODS** The clinical data of ACS patients in Nanjing Drum Tower Hospital of China Pharmaceutical University from January 2020 to June 2021 were retrospectively collected by using electronic medical record system, and the patients were divided into original drug group (321 cases) and generic drug group (328 cases) according to the drug use. Both groups were given dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin. The effectiveness and safety outcomes of the two groups were followed up for 12 months and compared, the related influential factors were analyzed. **RESULTS** Major adverse cardiovascular events (MACE) occurred in 16 and 22 patients in original drug group and generic drug group respectively, including nonfatal myocardial infarction (4 and 5 cases), stroke (2 and 4 cases), revascularization (8 and 3 cases), cardiovascular related death (2 and 4 cases), and all-cause death (4 and 6 cases). There were 12 and 7 patients with major bleeding events, 38 and 29 patients with minor bleeding events, and 33 and 21 patients with non-bleeding adverse events. There was no statistically significant difference in the cumulative incidence of related events (P values of Log-Rank tests were all greater than 0.05). Cox regression analysis showed that the use of generic clopidogrel did not increase the

Δ **基金项目**　江苏省卫生健康委员会药品临床综合评价项目（No.苏卫办药政〔2022〕1号）

＊ **第一作者**　硕士研究生。研究方向：医院药学。E-mail：luob2382261378@163.com

通信作者　主任药师，博士生导师，硕士。研究方向：医院药学、药事管理。电话：025-68182222。E-mail：glg6221230@163.com

risk of MACE and major bleeding events in ACS patients [hazard ratio of 1.305 and 0.416, 95% confidence interval of (0.678, 2.512) and (0.155, 1.117), respectively, $P>0.05$], and the combination of proton pump inhibitors (PPI) could reduce the risk of major bleeding events [hazard ratio of 0.196, 95% confidence interval of (0.063, 0.611), $P<0.05$]. **CONCLUSIONS** Compared with imported original drug, domestic generic clopidogrel has similar clinical effectiveness and good safety. Combined use of PPI may be a beneficial factor to reduce the occurrence of major bleeding events in patients.

KEYWORDS clopidogrel; acute coronary syndrome; dual antiplatelet therapy; domestic generic drug; imported original drug

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome,ACS)是由冠状动脉内不稳定的粥样斑块破裂或糜烂引起血栓所导致的心脏急性缺血综合征,发病急且病死率高,严重危及患者生命[1-2]。ACS包括ST段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction,STEMI)和非ST段抬高型急性冠脉综合征(non-ST-segment elevation acute coronary syndrome,NSTE-ACS),其中NSTE-ACS还可分为非ST段抬高型心肌梗死(non-ST-segment elevation myocardial infarction,NSTEMI)和不稳定型心绞痛(unstable angina,UA)[3-4]。抗血小板治疗是预防ACS患者血栓形成的关键措施,无论是采取侵入式治疗改善冠脉血流,还是采用非侵入式保守治疗策略,国内外指南均一致推荐ACS患者在阿司匹林的基础上联合P2Y12受体抑制剂(如氯吡格雷)抗血小板治疗至少12个月,以改善其预后[5-6]。

随着人口老龄化进程的加快,我国慢性疾病患者数量逐年攀升,心血管病发病率居高不下,患者医药负担沉重[7]。近年来,国家实行药品集中带量采购(后文简称“集采”)政策,以联盟地区公立医疗机构为集采主体,通过“以量换价”形成药品集采价格,从而控制药品支出费用,确保药品质量和供应[8]。该政策的实施惠及了广大群众,规范了药品流通秩序,同时也减轻了国家医保负担[9]。集采政策推行下的仿制药一致性评价保证了流通药品的质量,但随着氯吡格雷品种日益多样化,各品种晶型差异和患者个体基因多态性所导致的药动学、药效学差异不容忽视[10]。乐普药业股份有限公司的硫酸氢氯吡格雷片是江苏省首批氯吡格雷集采品种,但国内目前基于该品种的上市前临床证据尚不充分,关键的临床疗效和安全性数据有限,其与进口原研氯吡格雷是否存在疗效和安全性差异仍需相关临床证据支持。为评估国产仿制氯吡格雷在抗血小板方面的临床疗效与安全性,本研究以进口原研品种为对照,针对该仿制品种开展临床评价,旨在探究两种氯吡格雷在临床有效性及安全性方面可能存在的差异并分析相关影响因素,以期为氯吡格雷仿制品种的临床应用提供证据支持。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本文基于真实世界数据开展回顾性队列研究,数据来源于中国药科大学南京鼓楼医院电子病历数据系统,以至少有过1次相关医疗记录的人群作为筛选目标。

1.2 研究对象

回顾性收集2020年1月—2021年6月该院住院和门诊诊疗记录中ACS患者的临床数据,将确诊为ACS且使用过抗血小板药物氯吡格雷(仿制药或原研药)的患者作为研究对象。

1.3 纳入与排除标准

纳入标准包括:(1)符合ACS诊断标准[11],诊断类型包括UA、NSTEMI、STEMI;(2)接受阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板治疗;(3)年龄≥18岁。排除标准包括:(1)存在氯吡格雷禁忌证者;(2)同时使用抗凝药(如华法林、达比加群、利伐沙班)者;(3)合并缺血性脑卒中、出血性脑卒中或外周血管病者;(4)伴有严重肝肾功能不全者;(5)合并恶性肿瘤者;(6)妊娠期或哺乳期妇女。

1.4 治疗方法

根据《冠心病合理用药指南(第2版)》[11],ACS患者接受阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板治疗,结合药物使用情况分为原研药组和仿制药组。原研药组患者接受硫酸氢氯吡格雷片[法国Sanofi-aventis groupe,国药准字J20180029,规格75 mg(以$C_{16}H_{16}ClNO_2S$计)]75 mg/d,仿制药组患者接受硫酸氢氯吡格雷片[乐普药业股份有限公司,国药准字H20123115,规格25 mg(以$C_{16}H_{16}ClNO_2S$计)或国药准字H20123116,规格75 mg(以$C_{16}H_{16}ClNO_2S$计)]75 mg/d,两组患者均联合使用阿司匹林肠溶片(意大利Bayer S.p.A.,国药准字HJ20160685,规格100 mg)100 mg/d,疗程均为12个月。两组患者均合并服用常规治疗药物,包括β受体阻滞剂、钙通道阻滞剂(calcium channel blocker,CCB)、硝酸酯类、血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor,ACEI)/血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(angiotensinⅡ receptor blocker,ARB)、他汀类降脂药物、质子泵抑制剂(proton pump inhibitors,PPI)等。

1.5 结局指标

有效性结局指标为主要不良心血管事件（major adverse cardiovascular events，MACE），包括非致死性心肌梗死、卒中、血运重建、心血管相关死亡、全因死亡。安全性结局指标包括出血事件和非出血不良事件，根据欧美出血学术研究会（Bleeding Academic Research Consortium，BARC）ACS患者出血标准判断[12]。主要出血事件定义为BARC 2、3、5型，包括颅内出血、消化道出血、尿血、咯血、眼底出血、需要输血的明显出血，作为本研究的主要安全性结局指标；BARC<2型为次要出血事件，包括牙龈出血、鼻衄、皮肤黏膜出血、痔疮出血，作为本研究的次要安全性结局指标。非出血不良事件包括胃肠道反应、皮肤瘙痒、过敏反应、神经系统异常。

1.6 资料采集

本研究方案经中国药科大学南京鼓楼医院医学伦理委员会审核通过（编号2022-328-02）。根据目标患者情况，按要求将资料录入研究病例报告表。通过电话方式预先获得患者知情同意后进行随访，结合门诊及再入院治疗等相关医疗记录，收集患者双联抗血小板治疗12个月的依从性、合并用药及结局指标等相关信息。

1.7 统计学方法

采用SPSS 26.0软件对数据进行统计分析。计量资料采用$\bar{x}\pm s$表示，组间比较采用t检验；计数资料采用率表示，组间比较采用Pearson's χ^2检验。假设检验统一使用双侧检验（检验水准$\alpha=0.05$）。采用Kaplan-Meier曲线分别呈现不同有效性及安全性事件累计发生率随时间的变化情况，并进行Log-Rank检验。根据单因素分析结果，将相关影响因素纳入多因素Cox回归模型，以评估仿制与原研氯吡格雷的临床结局风险差异。

2 结果

2.1 基线资料

本研究共纳入患者649例，其中原研药组321例、仿制药组328例。两组患者均大于65岁，除年龄、身体质量指数（body mass index，BMI）、冠心病家族史比例比较差异均有统计学意义（$P<0.05$）之外，其余人口统计学和临床基线特征比较差异均无统计学意义（$P>0.05$），详见表1（同一患者可能存在多种合并疾病或联合使用多种药物，故对应项目合计值大于该组患者总例数）。

表1 两组患者基线特征比较

基线特征	原研药组（n=321）	仿制药组（n=328）	t/χ^2	P
年龄（$\bar{x}\pm s$）/岁	65.72±12.13	67.99±12.11	0.098	0.017
男性/例（%）	230（71.65）	231（70.43）	0.118	0.731
汉族/例（%）	316（98.44）	324（98.78）	0.136	0.750
BMI（$\bar{x}\pm s$）/（kg/m^2）	22.85±7.54	20.58±9.36	16.818	0.001
吸烟史/例（%）	113（35.20）	116（35.37）	0.002	0.965
冠心病家族史/例（%）	26（8.10）	12（3.66）	5.805	0.016
诊断类型				
UA/例（%）	270（84.11）	262（79.88）	1.968	0.161
STEMI/例（%）	15（4.67）	24（7.32）	2.008	0.156
NSTEMI/例（%）	36（11.21）	42（12.80）	0.388	0.533
合并疾病				
高血压/例（%）	216（67.29）	223（67.99）	0.036	0.849
糖尿病/例（%）	114（35.51）	111（33.84）	0.200	0.654
高脂血症/例（%）	48（14.95）	37（11.28）	1.923	0.166
既往病史				
既往PCI/例（%）	110（34.27）	108（32.93）	0.131	0.718
既往心力衰竭/例（%）	10（3.12）	13（3.96）	0.341	0.559
既往房颤/例（%）	4（1.25）	11（3.35）	3.192	0.074
既往卒中/例（%）	50（15.58）	44（13.41）	0.612	0.434
联合用药				
β受体阻滞剂/例（%）	165（51.40）	152（46.34）	1.663	0.197
CCB/例（%）	61（19.00）	57（17.38）	0.288	0.592
硝酸酯类/例（%）	102（31.78）	113（34.45）	0.524	0.469
ACEI或ARB/例（%）	131（40.81）	115（35.06）	2.278	0.131
他汀类/例（%）	244（76.01）	230（70.12）	2.858	0.091
PPI/例（%）	224（69.78）	208（63.41）	2.955	0.086

PCI：经皮冠状动脉介入治疗（percutaneous coronary intervention）

2.2 临床结局指标比较及其影响因素分析

2.2.1 有效性结局指标 在接受阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板治疗的12个月内，共有38例患者发生MACE，其中原研药组16例（4.98%）、仿制药组22例（6.71%），两组MACE累计发生率比较，差异无统计学意义（Log-Rank检验的P值为0.352），详见表2、图1A。

表2 两组患者有效性和安全性结局指标比较

临床结局/例（%）	原研药组（n=321）	仿制药组（n=328）	χ^2	P
MACE	16（4.98）	22（6.71）	0.874	0.350
主要出血事件	12（3.74）	7（2.13）	1.469	0.225
次要出血事件	38（11.84）	29（8.84）	1.574	0.210
非出血不良事件	33（10.28）	21（6.40）	3.198	0.074

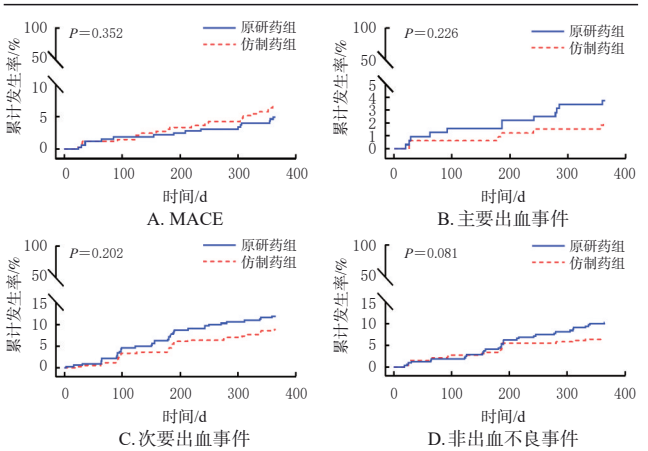


图1 两组患者有效性和安全性结局指标累计发生率的Log-Rank检验

2.2.2 安全性结局指标 在接受阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板治疗的12个月内，有19例患者发生主要出血事件，其中原研药组12例（3.74%）、仿制药组7例（2.13%），两组患者的主要出血事件累计发生率比较，差异无统计学意义（Log-Rank检验的P值为0.226），详见表2、图1B。有67例患者发生次要出血事件，其中原研

药组38例(11.84%)、仿制药组29例(8.84%),两组患者的次要出血事件累计发生率比较,差异无统计学意义(Log-Rank检验的P值为0.202),详见表2、图1C。有54例患者发生非出血不良事件,其中原研药组33例(10.28%)、仿制药组21例(6.40%),两组患者的非出血不良事件累计发生率比较,差异无统计学意义(Log-Rank检验的P值为0.081),详见表2、图1D。

2.2.3 有效性结局独立事件 (1)非致死性心肌梗死:12个月内,有9例患者发生非致死性心肌梗死事件,其中原研药组4例(1.25%)、仿制药组5例(1.52%),两组患者的非致死性心肌梗死累计发生率比较,差异无统计学意义(Log-Rank检验的P值为0.756),详见图2A。(2)卒中:有6例患者发生卒中事件,其中原研药组2例(0.62%)、仿制药组4例(1.22%),两组患者的卒中累计发生率比较,差异无统计学意义(Log-Rank检验的P值为0.429),详见图2B。(3)血运重建:有11例患者发生血运重建事件,其中原研药组8例(2.49%)、仿制药组3例(0.91%),两组患者的血运重建累计发生率比较,差异无统计学意义(Log-Rank检验的P值为0.119),详见图2C。(4)心血管相关死亡:有6例患者发生心血管相关死亡事件,其中原研药组2例(0.62%)、仿制药组4例(1.22%),两组患者的心血管相关死亡累计发生率比较,差异无统计学意义(Log-Rank检验的P值为0.426),详见图2D。(5)全因死亡:有10例患者发生全因死亡事件,其中原研药组4例(1.25%)、仿制药组6例(1.83%),两组患者的全因死亡累计发生率比较,差异无统计学意义(Log-Rank检验的P值为0.545),详见图2E(同一患者可能同时发生多个独立事件,故合计值大于MACE患者例数)。

2.2.4 安全性结局独立事件 在接受阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板治疗的12个月内,在主要出血独立事件方面,两组均无患者发生颅内出血事件。两组患者安全性结局独立事件的发生情况见表3。

2.2.5 有效性结局指标的多因素Cox回归分析 通过对MACE进行多因素Cox回归分析发现,与原研药相比,使用氯吡格雷仿制药不会增加ACS患者MACE的发生风险[风险比(hazard ratio,HR)=1.305,95%置信区间(confidence interval,CI)为(0.678,2.512),P=0.425],且女性、年龄、BMI等其余因素对患者MACE的发生亦无显著影响(P>0.05),详见表4。

2.2.6 安全性结局指标的Cox回归分析 通过对主要安全性结局指标进行多因素Cox回归分析发现,与原研药相比,使用氯吡格雷仿制药不会增加ACS患者主要出血事件的发生风险[HR=0.416,95%CI(0.155,1.117),

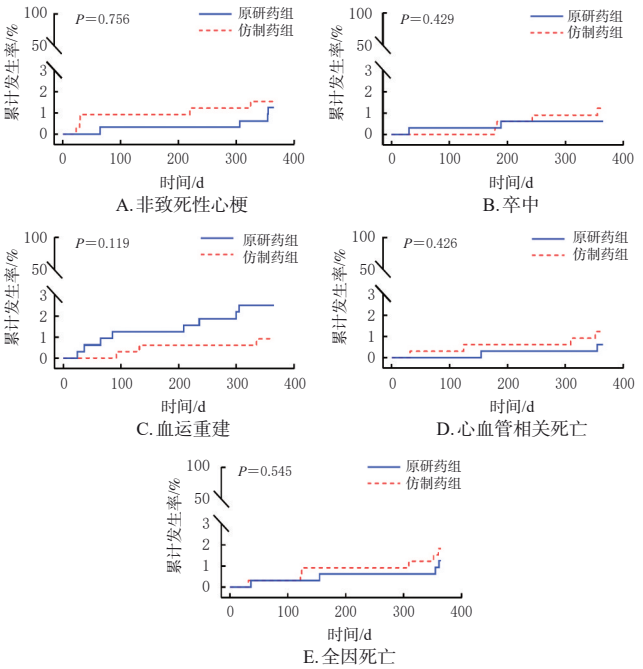


图2 两组患者有效性结局独立事件累计发生率的Log-Rank检验

表3 两组患者安全性结局独立事件的发生情况

结局事件/例(%)	原研药组(n=321)	仿制药组(n=328)
主要出血事件		
颅内出血	0(0)	0(0)
消化道出血	6(1.87)	5(1.52)
尿血	4(1.25)	1(0.30)
咯血	1(0.31)	0(0)
眼底出血	1(0.31)	0(0)
需要明显输血的出血	0(0)	1(0.30)
次要出血事件		
牙龈出血	13(4.05)	5(1.52)
鼻衄	5(1.56)	2(0.61)
皮肤黏膜出血	23(7.17)	22(6.71)
痔疮出血	3(0.93)	2(0.61)
非出血不良事件		
胃肠道反应	17(5.30)	8(2.44)
皮肤瘙痒	20(6.23)	17(5.18)
过敏反应	2(0.62)	0(0)
神经系统异常	5(1.56)	4(1.22)

表4 有效性结局影响因素的Cox回归分析结果

因素	HR	95%CI	P
仿制药	1.305	(0.678,2.512)	0.425
女性	0.893	(0.418,1.909)	0.770
年龄≥65岁	1.042	(0.510,2.130)	0.909
BMI≥24.00 kg/m^2	0.622	(0.308,1.255)	0.185
吸烟史	0.727	(0.340,1.552)	0.410
冠心病家族史	0.466	(0.063,3.445)	0.454
STEMI	0.843	(0.198,3.592)	0.818
合并高血压	0.610	(0.312,1.192)	0.148
合并糖尿病	1.254	(0.642,2.447)	0.508
合并高脂血症	1.217	(0.466,3.178)	0.688
既往PCI	1.290	(0.661,2.517)	0.455
既往卒中	1.430	(0.610,3.349)	0.410

P=0.082]，合用PPI可显著降低其主要出血事件的发生风险[HR=0.196，95%CI（0.063，0.611），P=0.005]，而女性、年龄、合并疾病等其余因素对患者主要出血事件的发生均无显著影响（P>0.05），详见表5。

表5　主要安全性结局影响因素的Cox回归分析结果

因素	HR	95%CI	P
仿制药	0.416	（0.155，1.117）	0.082
女性	1.889	（0.709，5.031）	0.203
年龄≥65岁	1.272	（0.480，3.369）	0.628
合并高血压	0.759	（0.247，2.334）	0.630
合并糖尿病	0.803	（0.293，2.203）	0.670
合并高脂血症	0.331	（0.043，2.530）	0.287
合用β受体阻滞剂	1.414	（0.466，4.293）	0.541
合用CCB	2.784	（0.836，9.272）	0.095
合用硝酸酯类	1.298	（0.450，3.740）	0.629
合用ACEI/ARB	0.385	（0.111，1.330）	0.131
合用他汀类	2.282	（0.520，10.014）	0.274
合用PPI	0.196	（0.063，0.611）	0.005

3　讨论

随着国家集采政策的常态化，药品价格明显下降，愈来愈多的慢性疾病患者因此受益。尽管仿制药在市场上具有价格优势，但一致性评价工作起步不久，新中选集采品种的相关研究有限，不良反应监测仍需加强，故国内仿制药有效性和安全性的真实世界临床评价还有待深入[13]。江苏省积极推进落实国家集采政策，将通过质量和疗效一致性评价的心血管系统用药氯吡格雷口服常释剂型纳入国家试点扩围药品范围，医疗机构集采药品使用初显成效，中选药品在医疗机构的采购量占比显著提升，在药品“质高价低”的趋势下，氯吡格雷品种来源日渐多样化[14]。

硫酸氢氯吡格雷属于噻吩并吡啶类前体药物，主要经细胞色素P450（cytochrome P450，CYP）酶家族的CYP2C19转化为活性硫醇代谢物，直接抑制腺苷二磷酸（adenosine diphosphate，ADP）与血小板P2Y12受体的结合，破坏糖蛋白Ⅱb/Ⅲa复合物的下游活化，从而不可逆地抑制血小板聚集[6]。对于ACS患者，欧洲心脏病学会心肌血运重建相关指南指出，无论是否采取侵入式治疗都必须进行抗血栓治疗[1，15]。阿司匹林和P2Y12受体抑制剂是双联抗血小板治疗的基石，CuRe试验结果表明，在阿司匹林基础上联合P2Y12受体抑制剂氯吡格雷治疗可减少ACS患者主要心血管事件的发生[16]。国内外指南一致建议，在无禁忌证的情况下，ACS患者应尽早启动阿司匹林联合P2Y12受体抑制剂双联抗血小板治疗[5—6]。临床实践显示，P2Y12受体抑制剂氯吡格雷可广泛用于预防心肌梗死、近期卒中或外周动脉疾病患者的血栓形成，并可显著降低其心血管死亡、心肌梗死的发生风险[17—18]。

近年来，部分研究者针对仿制和原研氯吡格雷进行了疗效与安全性的比较研究。彭永平等[19]以原研药为对照，观察了仿制氯吡格雷对ACS患者急诊PCI术后MACE及出血事件发生情况的影响，结果显示，仿制与原研氯吡格雷的疗效及安全性相似。王海林等[20]就PCI术后患者使用仿制和原研硫酸氢氯吡格雷开展了对比研究，结果显示，两组患者1年后心脏不良事件及出血事件的发生率比较，差异均无统计学意义，提示两药临床疗效和安全性相当。本课题组前期通过检索仿制和原研氯吡格雷治疗ACS患者的相关文献，共纳入20项随机对照试验，Meta分析结果提示，两组患者的MACE和出血事件发生率比较，差异均无统计学意义，但仿制药组患者的非出血不良事件发生率显著高于原研药组；亚组分析结果提示，不同厂家仿制氯吡格雷使用者的不良反应发生率比较，差异有统计学意义。鉴于不同厂家在生产工艺等条件上的差异，有必要借助长期临床数据以验证其临床疗效与安全性。

本研究对仿制与原研氯吡格雷在真实世界中的长期临床疗效与安全性进行了评价，单因素和Cox回归分析结果显示，两者的有效性与安全性相当，且使用仿制氯吡格雷不会增加ACS患者MACE和主要出血事件的发生风险，初步证实了仿制与原研氯吡格雷具有临床等效性。Cox回归分析结果还显示，合用PPI可显著降低患者主要出血事件的发生风险。有研究指出，氯吡格雷需要通过CYP2C19代谢转化为活性代谢物来发挥药效，而PPI可不同程度地抑制该酶活性；同时，随机对照研究和观察性研究实践提示，合用PPI对接受双联抗血小板治疗患者心血管事件的影响结果不一[21]。因此，仍需前瞻性随机对照试验比较ACS患者的临床结局和联用特定PPI的药效学参数，以确定PPI对患者胃肠道的影响及其与氯吡格雷反应性的关系。

本研究尚存在以下不足：并未开展经济学评价，拟在后续研究中通过经济学模型进一步完善；基于单中心的研究存在地区和人群局限性；随访结果可能存在表达偏倚和回忆偏倚；考虑到患者的基线特征存在差异，尽管已控制了给药剂量、频次、疗程、合并用药和特定临床特征等混杂因素，但部分基线资料仍有差异，加之不可测量潜在因素（如由于基因多态性所导致的氯吡格雷反应性差异）的存在，可能会使本研究结果的外推性受到影响。因此，在未来仿制药与原研药长期临床疗效及安全性观察研究中，仍需扩大患者样本量，通过多中心、大样本试验进一步验证。

综上所述，与进口原研氯吡格雷相比，国产仿制氯吡格雷用于ACS的疗效相当且安全性良好；合用PPI可能是降低患者主要出血事件发生风险的有益因素。

参考文献

[1] IBANEZ B, JAMES S, AGEWALL S, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2018, 39(2): 119-177.

[2] KNUUTI J, WIJNS W, SARASTE A, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes[J]. Eur Heart J, 2020, 41(3): 407-477.

[3] GREENHALGH J, BAGUST A, BOLAND A, et al. Prasugrel (Efient®) with percutaneous coronary intervention for treating acute coronary syndromes (review of TA182): systematic review and economic analysis[J]. Health Technol Assess, 2015, 19(29): 1-130.

[4] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 非ST段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南: 2016[J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45(5): 359-376.

[5] 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 等. 冠心病双联抗血小板治疗中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2021, 49(5): 432-454.

[6] WESTPHAL E S, ALADEEN T, VANINI D, et al. Generic clopidogrel: has substitution for brand name Plavix® been effective?[J]. J Pharm Pract, 2022, 35(4): 536-540.

[7] GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. Lancet, 2020, 396(10258): 1204-1222.

[8] 国务院办公厅印发《国家组织药品集中采购和使用试点方案》[J]. 招标采购管理, 2019(2): 6.

[9] 谭清立, 郭润镒, 孙慧琳, 等. 药品集中带量采购与医保谈判政策的协同作用[J]. 中国药房, 2021, 32(15): 1793-1799.

[10] NATSUAKI M, SONODA S, YOSHIOKA G, et al. Antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: current status and future perspectives[J]. Cardiovasc Interv Ther, 2022, 37(2): 255-263.

[11] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会. 冠心病合理用药指南: 第2版[J/OL]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2018, 10(6): 1-130[2022-07-08]. https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=3uoqIhG8C44YLTlO-AiTRKibYlV5Vjs7i0-kJR0HYBJ80QN9L51zrP_z2ofU3g-FURrnbEbUtC807rg72TNnzXa89KpwfOY9mU&uniplatform=NZKPT. DOI: 10.12037/YXQY.2018.06-01.

[12] MEHRAN R, RAO S V, BHATT D L, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium[J]. Circulation, 2011, 123(23): 2736-2747.

[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] 江苏省医疗保障局. 省医疗保障局等9部门关于印发江苏省推进落实国家组织药品集中采购和使用试点扩大区域范围工作实施方案的通知: 苏医保发〔2019〕95号[EB/OL]. (2019-11-07)[2022-10-20]. http://ybj.jiangsu.gov.cn/art/2019/11/18/art_74038_8818040.html.

[15] COLLET J P, THIELE H, BARBATO E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation[J]. Eur Heart J, 2021, 42(14): 1289-1367.

[16] MARQUIS-GRAVEL G, ROBERT-HALABI M, BAINEY K R, et al. The evolution of antiplatelet therapy after percutaneous coronary interventions: a 40-year journey[J]. Can J Cardiol, 2022, 38(10 Suppl1): S79-S88.

[17] KHEIRI B, SIMPSON T F, OSMAN M, et al. Safety and efficacy of short-term (1 to 3 months) dual antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary interventions: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Thromb Thrombolysis, 2020, 50(4): 867-873.

[18] BEAVERS C J, NAQVI I A. Clopidogrel[M]. Treasure Island: StatPearls Publishing LLC, 2022.

[19] 彭永平, 王静, 刘挺松, 等. 国产氯吡格雷应用于急性冠脉综合征介入治疗患者中的临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(4): 538-540.

[20] 王海林, 黄庆彬, 涂智毅, 等. 国产和进口硫酸氢氯吡格雷用于冠状动脉支架植入术后患者的效果对比[J]. 海峡药学, 2015, 27(6): 185-187.

[21] MELLONI C, WASHAM J B, JONES W S, et al. Conflicting results between randomized trials and observational studies on the impact of proton pump inhibitors on cardiovascular events when coadministered with dual antiplatelet therapy: systematic review[J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2015, 8(1): 47-55.

（收稿日期：2022-08-08　修回日期：2023-02-04）

（编辑：张元媛）