

# 硫酸氢氯吡格雷片仿制药对比原研药治疗冠心病的疗效、安全性与经济性的系统评价<sup>△</sup>

边妍<sup>1\*</sup>, 潘芸芸<sup>2</sup>, 陈吉生<sup>2#</sup> (1. 广东药科大学药学院, 广州 510000; 2. 广东药科大学附属第一医院药学部, 广州 510000)

中图分类号 R972<sup>·6</sup> 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)21-2980-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.21.23

**摘要** 目的: 系统评价硫酸氢氯吡格雷片仿制药对比原研药治疗冠心病的疗效、安全性与经济性, 为临床治疗提供循证参考。方法: 计算机检索 PubMed、Embase、Medline、Cochrane 图书馆、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、维普网和万方数据, 检索时限均为 2008 年 1 月—2018 年 3 月, 收集硫酸氢氯吡格雷片仿制药(试验组)对比原研药(对照组)治疗冠心病疗效(血小板聚集率、临床有效率)、安全性(主要心血管不良事件发生率、不良反应发生率)和经济性的随机对照试验(RCT), 对符合纳入标准的临床研究进行资料提取和质量评价后, 采用 RevMan 5.3 统计软件进行 Meta 分析。结果: 共纳入 26 项 RCT, 合计 3 058 例患者。Meta 分析结果显示, 两组患者血小板聚集率变化值[WMD=0.58, 95%CI(-0.35, 1.51), P=0.22]、临床疗效[OR=0.83, 95%CI(0.46, 1.50), P=0.54]、主要心血管不良事件发生率[OR=0.97, 95%CI(0.63, 1.47), P=0.87]与不良反应发生率[OR=1.15, 95%CI(0.78, 1.70), P=0.49]比较, 差异均无统计学意义。在成本-效果比上, 试验组较对照组具有明显优势(仿制药 A、B 与原研药临床疗效的成本-效果比分别为 3 014.70、2 417.41、5 692.98; 主要心血管不良事件的成本-效果比分别为 3 006.21、2 410.66、5 760.24)。结论: 硫酸氢氯吡格雷片仿制药与原研药的疗效、安全性均相当, 且仿制药具有明显经济学优势。

**关键词** 氯吡格雷; 仿制药; 波立维; 冠心病; 疗效; 安全性; 经济性; Meta 分析

## Efficacy, Safety and Economy of Generic Clopidogrel Hydrogen Sulphate Tablets versus Original Drug in the Treatment of Coronary Heart Disease: A Systematic Analysis

BIAN Yan<sup>1</sup>, PAN Yunyun<sup>2</sup>, CHEN Jisheng<sup>2</sup> (1. School of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510000, China; 2. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To systematically evaluate the efficacy, safety and economy of generic Clopidogrel hydrogen sulphate tablets versus original drug in the treatment of coronary heart disease (CHD), and to provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from PubMed, Embase, Medline, Cochrane Library, CBM, CJFD, VIP and Wanfang database, randomized controlled trials (RCTs) about the efficacy (platelet aggregation rate, clinical response rate), safety (incidence of main cardiac adverse event, incidence of ADR) and economy of generic Clopidogrel hydrogen sulphate tablets (trial group) versus original drug (control group) in the treatment of CHD were collected from Jan. 2008-Mar. 2018. After quality evaluation and information extraction of clinical studies which met inclusion criteria, RevMan 5.3 statistical software was used for Meta-analysis. RESULTS: Totally 26 RCTs were enrolled, involving 3 058 patients. Results of Meta-analysis showed there were no statistical significance in the change of platelet aggregation rate [WMD=0.58, 95%CI(-0.35, 1.51), P=0.22], clinical response rate [OR=0.83, 95%CI(0.46, 1.50), P=0.54], the incidence of main cardiac adverse event [OR=0.97, 95%CI(0.63, 1.47), P=0.87] or the incidence of ADR [OR=1.15, 95%CI(0.78, 1.70), P=0.49] between 2 groups. The cost-effectiveness ratio of trial group had obvious advantages, compared with control group (cost-effectiveness ratio of generic drug A and B with original drug for clinical efficacy were 3 014.70, 2 417.41, 5 692.98; cost-effectiveness ratio of main cardiac adverse events were 3 006.21, 2 410.66, 5 760.24). CONCLUSIONS: Therapeutic efficacy and safety of generic Clopidogrel hydrogen sulphate tablets are similar to those of original drug, but generic drug has obvious economy advantage.

**KEYWORDS** Clopidogrel; Generic drug; Plavix; Coronary heart disease; Efficacy; Safety; Economy; Meta-analysis

<sup>△</sup> 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81603526); 广州市科技计划项目(No. 201803010096)

\* 硕士研究生。研究方向: 临床药学与应用。电话: 020-61321787。E-mail: bianyangy@163.com

# 通信作者: 主任药师。研究方向: 临床药学与药事管理。电话: 020-87622305。E-mail: cjslym@163.com

冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称“冠心病”)是冠状动脉血管发生粥样硬化性狭窄或阻塞, 形成血栓, 造成冠状动脉供血不足, 心肌缺血、缺氧或坏死的一种心脏病<sup>[1]</sup>。冠心病在发达国家和部分发展中国家都是常见

病、多发病,我国现有心血管疾病患者至少2.9亿人,每年约有350万人死于心血管疾病,死亡例数居各疾病之首<sup>[2]</sup>。

血小板在冠心病的发生与发展中有十分重要的作用。对患者进行抗血小板治疗可明显降低心血管不良事件的发生率。氯吡格雷是噻吩吡啶类衍生物,通过选择性地与血小板表面的腺苷酸环化酶偶联的二磷酸腺苷(ADP)受体结合,从而抑制纤维蛋白原与其血小板受体GP II b/III a结合,抑制血小板聚集与血栓形成,降低冠心病患者心血管事件的发生率<sup>[3]</sup>。冠心病患者需长期服用抗血小板药物,而硫酸氢氯吡格雷片原研药价格昂贵,显著增加了患者的经济负担。多个国家均有本国生产的硫酸氢氯吡格雷片的仿制药,从而减轻国内冠心病患者用药经济负担<sup>[4-5]</sup>。但仿制药的疗效与安全性一直为医师与患者所质疑,2016年2月6日,国务院办公厅印发《关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》,意见明确<sup>[6]</sup>:“化学药品新注册分类实施前批准上市的仿制药,凡未按照与原研药品质量和疗效一致原则审批的,均须开展一致性评价”。本研究对国内外相关仿制药氯吡格雷与原研药进行系统评价,用真实世界的数据来评估其是否真正达到临床一致性,为目前原研药和仿制药的争论提供参考依据,以及为临床治疗提供循证医学证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(RCT),语种限定为中、英文。

1.1.2 研究对象 ①冠心病患者,其诊断标准符合《临床冠病学》<sup>[1]</sup>中冠心病诊断标准的要点;②非ST段抬高性心肌梗死患者;③不稳定型心绞痛患者,冠状动脉狭窄低于50%。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予硫酸氢氯吡格雷片仿制药。对照组患者给予硫酸氢氯吡格雷片原研药(商品名:波立维)。

1.1.4 结局指标 ①血小板聚集率(ARP)变化值;②临床疗效;③主要心血管不良事件(MACE)发生率;④不良反应发生率。

1.1.5 排除标准 ①6个月内有源性休克者;②出现药物禁忌证者。

### 1.2 检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、维普网和万方数据,检索时限均为2008年1月—2018年3月。中文检索词包括“仿制氯吡格雷/国产氯吡格雷”“原研氯吡格雷/波立维”“冠心病/不稳定型心绞痛/心肌梗死/急性冠脉综合征/缺血性心肌病/非ST段抬高性心肌梗死/ST段抬高性心肌梗死”;英文检索词包括“Clopidogrel/plavix”“Generic clopidogrel”“Coronary heart disease/angina/myocardial infarction/acute coronary syndrome/non-ST-segment elevation myocardial infarction/ST-segment

elevation myocardial infarction”。同时,手工检索相关文献的参考文献以获得相关研究。

### 1.3 资料提取和质量评价

对纳入文献的方法学质量评价采用Cochrane系统评价员手册5.1.0偏倚风险评价工具进行<sup>[6]</sup>,具体内容包括:随机方法,分配隐藏,对研究对象、研究结果测量者、治疗方案实施者采用盲法,完整的结果数据(包括干预前基线水平值以及干预后效应参数值、失访与退出等情况),安全性问题是否报道,其他偏倚来源。针对每项纳入研究均作出“是”“否”“不清楚”的评价判断。由两位评价者独立进行方法学质量评价,如有分歧根据第三方意见达成一致。

### 1.4 统计学方法

对纳入的研究进行异质性检验,当结果不存在异质性时( $P>0.1$ 或 $I^2<25%$ ),采用固定效应模型进行Meta分析;反之,则采用随机效应模型进行Meta分析。用RevMan 5.3软件进行Meta分析,连续变量采用加权均数差(WMD)、分类变量采用比值比(OR)及其95%置信区间(CI)表示。

## 2 结果

### 2.1 纳入研究基本信息

按照相应检索式进行检索,共检索到文献135篇,剔除重复发表的文献后,阅读文献题目和摘要排除研究对象不符合的文献,最终纳入26篇文献<sup>[7-32]</sup>,包含26项RCT,3 058例患者,其中21项研究<sup>[7-25, 27-28]</sup>采用仿制药A(深圳信立泰药业股份有限公司),1项研究<sup>[26]</sup>采用仿制药B(乐普药业股份有限公司),1项研究<sup>[29]</sup>采用仿制药C[Egitromb (Egis, Poland)],2项研究<sup>[30-31]</sup>采用仿制药D [Plavitor (Dong-A Pharmaceutical, Seoul, Korea)],1项研究<sup>[32]</sup>采用仿制药E[Osvox (Osveh Pharmaceutical Company, Iran)]。5种仿制药分别来自不同厂家,其中国内厂家2个、国外厂家3个(波兰、韩国、伊朗)。纳入研究基本信息见表1。

### 2.2 方法学质量评价结果

26项研究<sup>[7-32]</sup>均对患者的基线情况进行了报道,均在文中提及了“随机”,但仅有9项研究<sup>[9, 15, 22-23, 25-26, 28-29, 32]</sup>报道了具体的随机方法(随机数字表法),26项研究<sup>[7-32]</sup>均未提及具体的分配隐藏方案;25项研究<sup>[7-31]</sup>未提及是否对资料收集和分析人员实施盲法方案,1项研究<sup>[32]</sup>采用双盲方案;26项研究<sup>[7-32]</sup>均未报到退出或失访情况。

### 2.3 Meta分析结果

2.3.1 ARP 13项研究<sup>[8-11, 14, 21-22, 26-31]</sup>报道了ARP,合计1 220例患者,其中谢文静等<sup>[26]</sup>的研究只报道了用药后的ARP,缺失患者治疗前的ARP,文献[29]和[30]分别报道了用药前与用药后8 d、2 h的ARP,而其他研究均报道了用药后1个月的ARP,故只有10项研究<sup>[8-11, 14, 21-22, 27-28, 31]</sup>,合计974例患者符合Meta分析数据合并标准。各研究间无统计学异质性( $P=0.57, I^2=0$ ),采用固定效应模型

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	n		干预措施		疗程	结局指标
	试验组	对照组	试验组	对照组		
夏志荣(2011) <sup>[7]</sup>	42	42	仿制药A首次300 mg,维持剂量75 mg/d	原研药首次300 mg,维持剂量75 mg/d	1个月	③④
马向鸿(2016) <sup>[8]</sup>	42	38	仿制药A首次300 mg,维持剂量75 mg/d	原研药首次300 mg,维持剂量75 mg/d	1个月	①③
杨玉恒(2011) <sup>[9]</sup>	89	110	仿制药A首次300 mg,维持剂量75 mg/d	原研药首次300 mg,维持剂量75 mg/d	1个月	①
龙小怡(2015) <sup>[10]</sup>	64	64	仿制药A首次300 mg,维持剂量75 mg/d	原研药首次300 mg,维持剂量75 mg/d	1个月	①
熊丽芳(2017) <sup>[11]</sup>	48	48	仿制药A首次300 mg,维持剂量75 mg/d	原研药首次300 mg,维持剂量75 mg/d	1个月	①④
樊孝娟(2015) <sup>[12]</sup>	50	50	仿制药A首次300 mg,维持剂量75 mg/d	原研药首次300 mg,维持剂量75 mg/d	1个月	②
姚涛(2011) <sup>[13]</sup>	24	24	仿制药A首次300 mg,维持剂量75 mg/d	原研药首次300 mg,维持剂量75 mg/d	1个月	②
季保玉(2013) <sup>[14]</sup>	35	35	仿制药A首次300 mg,维持剂量75 mg/d	原研药首次300 mg,维持剂量75 mg/d	1个月	①②③
陈军(2011) <sup>[15]</sup>	61	62	仿制药A首次300 mg,维持剂量75 mg/d	原研药首次300 mg,维持剂量75 mg/d	1个月	②④
王峰雷(2011) <sup>[16]</sup>	60	60	仿制药A首次300 mg,维持剂量75 mg/d	原研药首次300 mg,维持剂量75 mg/d	1个月	②④
张远政(2011) <sup>[17]</sup>	60	60	仿制药A 50 mg/d	原研药75 mg/d	1个月	③
吕留强(2011) <sup>[18]</sup>	40	40	仿制药A首次300 mg,维持剂量75 mg/d	原研药首次300 mg,维持剂量75 mg/d	1个月	③④
李营(2012) <sup>[19]</sup>	60	60	仿制药A首次300 mg,维持剂量75 mg/d	原研药首次300 mg,维持剂量75 mg/d	1个月	②④
夏亚飞(2012) <sup>[20]</sup>	40	40	仿制药A首次300 mg,维持剂量75 mg/d	原研药首次300 mg,维持剂量75 mg/d	1个月	②③④
白子良(2016) <sup>[21]</sup>	70	70	仿制药A首次300 mg,维持剂量75 mg/d	原研药首次300 mg,维持剂量75 mg/d	1个月	①③④
刘玲(2017) <sup>[22]</sup>	29	29	仿制药A首次300 mg,维持剂量75 mg/d	原研药首次300 mg,维持剂量75 mg/d	1个月	①④
卢春山(2009) <sup>[23]</sup>	120	144	仿制药A首次300 mg,维持剂量75 mg/d	原研药首次300 mg,维持剂量75 mg/d	1个月	③
明付刚(2015) <sup>[24]</sup>	50	50	仿制药A首次300 mg,维持剂量75 mg/d	原研药首次300 mg,维持剂量75 mg/d	1个月	③
申文彬(2018) <sup>[25]</sup>	80	77	仿制药A首次300 mg,维持剂量75 mg/d	原研药首次300 mg,维持剂量75 mg/d	1个月	③
谢文静(2018) <sup>[26]</sup>	49	49	仿制药B首次300 mg,维持剂量75 mg/d	原研药首次300 mg,维持剂量75 mg/d	1个月	①④
张胜利(2017) <sup>[27]</sup>	43	42	仿制药A首次300 mg,维持剂量75 mg/d	原研药首次300 mg,维持剂量75 mg/d	1个月	①④
张笑冰(2017) <sup>[28]</sup>	39	39	仿制药A首次300 mg,维持剂量75 mg/d	原研药首次300 mg,维持剂量75 mg/d	1个月	①③④
Komosa A(2015) <sup>[29]</sup>	28	25	仿制药C首次300 mg,维持剂量75 mg/d	原研药首次300 mg,维持剂量75 mg/d	8 d	①④
Seo KW(2014) <sup>[30]</sup>	47	48	仿制药D首次300 mg,维持剂量75 mg/d	原研药首次300 mg,维持剂量75 mg/d	2 h	①
Jeong YH(2010) <sup>[31]</sup>	20	20	仿制药D首次300 mg,维持剂量75 mg/d	原研药首次300 mg,维持剂量75 mg/d	1个月	①
Khosravi AR(2011) <sup>[32]</sup>	221	221	仿制药E首次300 mg,维持剂量75 mg/d	原研药首次300 mg,维持剂量75 mg/d	1个月	③

合并效应量进行分析, Meta分析结果显示, 两组患者ARP变化值比较, 差异无统计学意义[WMD=0.58, 95% CI(-0.35, 1.51), P=0.22], 详见图1(图中Mean Difference即代表WMD)。

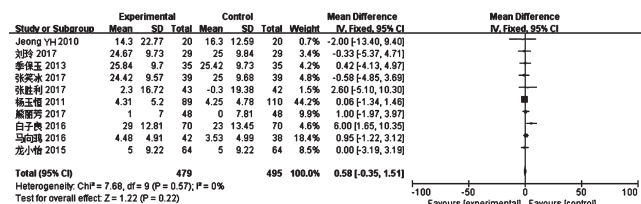


图1 ARP变化值的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plots of Meta-analysis of the change of ARP

2.3.2 临床疗效 7项研究<sup>[12-16, 19-20]</sup>报道了临床疗效, 合计661例患者。各研究间无统计学异质性(P=0.99, I<sup>2</sup>=0), 采用固定效应模型合并效应量进行分析, Meta分析结果显示, 两组患者临床疗效比较, 差异无统计学意义[OR=0.83, 95% CI(0.46, 1.50), P=0.54], 详见图2。

2.3.3 MACE发生率 12项研究<sup>[7-8, 14, 17-18, 20-21, 23-25, 28, 32]</sup>报道了MACE发生率, 合计1695例患者。各研究间无统计学异质性(P=1.00, I<sup>2</sup>=0), 采用固定效应模型合并效应量进行分析, Meta分析结果显示, 两组患者MACE发生率比较, 差异无统计学意义[OR=0.97, 95% CI(0.63, 1.47), P=0.87], 详见图3。

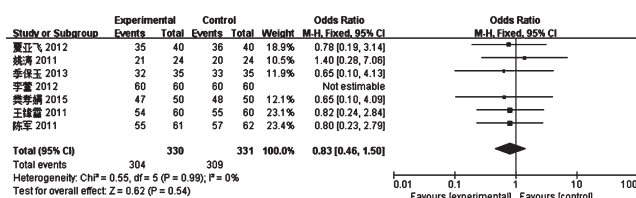


图2 临床疗效的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plots of Meta-analysis of clinical efficacy

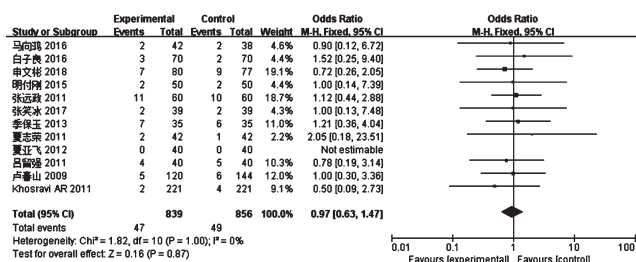


图3 MACE发生率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plots of Meta-analysis of the incidence of MACE

2.3.4 不良反应发生率 13项研究<sup>[7, 11, 15-16, 18-22, 26-29]</sup>报道了不良反应发生率, 合计1215例患者。各研究间无统计学异质性(P=0.94, I<sup>2</sup>=0), 采用固定效应模型合并效应量进行分析, Meta分析结果显示, 两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义[OR=1.15, 95% CI(0.78, 1.70), P=0.49], 详见图4。

2.3.5 亚组分析 纳入的26项研究中有21项是针对仿

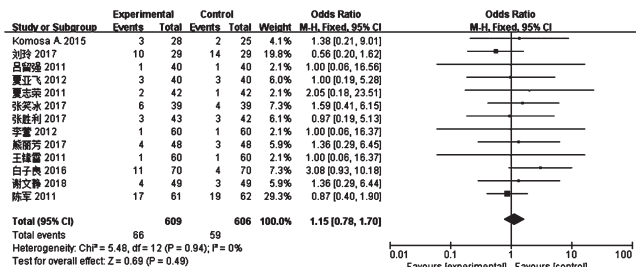


图4 不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plots of Meta-analysis of the incidence of ADR

制药A与原研药对比的研究,仿制药B、仿制药C、仿制药D与仿制药E均仅纳入1~2项研究,无法进行亚组分析,故仅将针对仿制药A的21项研究进行亚组分析。结果显示,两组患者ARP变化值差异无统计学意义[WMD=0.60, 95% CI(-0.34, 1.53), P=0.21];临床疗效差异无统计学意义[OR=0.83, 95% CI(0.46, 1.50), P=0.54];MACE发生率差异无统计学意义[OR=1.01, 95% CI(0.65, 1.57), P=0.96];不良反应发生率差异无统计学意义[OR=1.14, 95% CI(0.76, 1.70), P=0.52]。

#### 2.4 发表偏倚分析与敏感性分析

以ARP变化值为指标绘制倒漏斗图,结果研究平均分布两侧,且基本位于95%CI内,结果显示,无明显发表偏倚存在,详见图5。

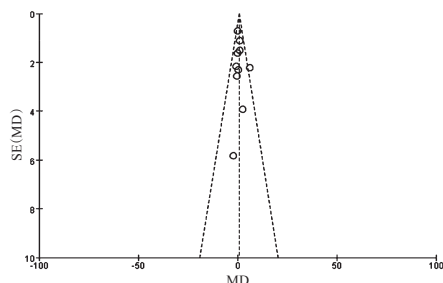


图5 ARP变化值的倒漏斗图

Fig 5 Funnel plot of the change of ARP

采用不同分析模型、统计分析方法对ARP变化值、临床疗效、MACE发生率和不良反应发生率的Meta分析结果进行敏感性分析,应用RevMan 5.3统计软件变换固定效应模型或随机效应模型,得到的结果与Meta分析结果基本一致,未发生反转,表明Meta分析结果稳定。

#### 2.5 成本-效果分析

2.5.1 成本估计 参照Novello S等<sup>[33]</sup>的成本模型,直接治疗成本包括治疗药品成本(Drug)、住院及给药成本(Hospitalization)、伴随用药成本(Concomitant medications)以及处理Ⅲ、Ⅳ级不良反应的成本(Adverse events)。由于硫酸氢氯吡格雷片是口服药物,且无相应的治疗周期,所以无对应的住院及给药成本。本研究假设研究药物的不良反应成本、伴随用药及实验室检查成本均无明显差异,不计入总成本,故只以药品成本作为

成本评价指标。由于仿制药C、D、E均未在国内上市,故本研究以仿制药A、B为例进行分析,药品参考价格详见表2(数据来源自广东省药品交易中心2017年第四季度的中标价格)。

表2 药品参考价格

Tab 3 Drug reference price

药品名称	规格,mg	用法与用量	参考价格,元/片
仿制药A	75	75 mg, po, tid	7.608 6
仿制药B	75	75 mg, po, qd	6.101 3
原研药	75	75 mg, po, qd	14.56

2.5.2 成本-效果分析 因冠心病患者需长期服用抗血小板药物,本研究通过计算两种药品1年的药品总成本进行成本-效果分析。结果,仿制药A、B和原研药的成本分别为2 777.14、2 226.97、5 314.40元/年;仿制药的临床疗效为92.12%,原研药临床疗效为93.35%;仿制药的MACE发生率为7.62%,原研药的MACE发生率为7.74%。结果显示,以临床疗效和MACE发生率作为效果指标结果相同,仿制药组成本-效果比均低于原研药组,成本-效果分析详见表3。

表3 成本-效果分析

Tab 3 Cost-effectiveness analysis

方案	成本,元/年	效果		成本-效果比(C/E)	
		临床疗效,%	MACE发生率,%	临床疗效	MACE发生率
仿制药A	2 777.14			3 014.70	3 006.21
仿制药B	2 226.97	92.12	7.62	2 417.47	2 410.66
原研药	5 314.40	93.35	7.74	5 692.98	5 760.24

#### 3 讨论

本研究全面纳入了近十年国内外对仿制硫酸氢氯吡格雷片与其原研药的研究。目前,国内批准上市的仿制硫酸氢氯吡格雷片仅有本研究纳入的仿制药A(3种剂量)与仿制药B(2种剂量);国外则有较多各国仿制药,检索文献过程中通过纳入排除标准仅筛选出针对仿制药C、仿制药D与仿制药E的4项研究。Meta分析结果显示,仿制药硫酸氢氯吡格雷片在ARP、临床疗效、MACE发生率与不良反应发生率等方面均与原研药相当。成本-效果分析结果显示,无论是以临床疗效还是以MACE发生率作为效果指标,仿制药都具有绝对的成本优势,其长期经济性更好,可作为冠心病患者预防心血管事件发生的长期用药选择。

本次纳入的研究在方法学质量上存在一些不足:大部分研究对随机方法只做简单的描述为“随机”,没有说明随机序列的产生方式,无法判断其随机分配方法是否恰当,容易造成选择性偏倚。但纳入研究均报道了试验组与对照组基线一致,并且各研究的结局指标一致性较高,所以本次研究结论受其影响较小。

综上所述,硫酸氢氯吡格雷片仿制药对比原研药治疗冠心病的疗效和不良反应发生率无明显差异,且相对价格低廉,可作为冠心病患者预防心血管事件发生的长

期用药选择。受纳入研究方法学质量和样本量限制,该结论有待更多设计严格、长期随访的大样本 RCT 加以验证。

## 参考文献

[1] 徐晓辉. 临床冠心病学[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2013: 1-3.

[2] 何晓全, 刘梅林. 中国冠心病防治策略[J]. 中国全科医学, 2015, 18(2): 239-240.

[3] HERBERT JM, SAVI P. P2Y<sub>12</sub>, a new platelet ADP receptor, target of clopidogrel[J]. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, 2003, 3(2): 113-122.

[4] 国家食品药品监督管理总局. 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[EB/OL]. [2016-02-06]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL1035/146200.html>.

[5] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于发布通过仿制药质量和疗效一致性评价药品的公告(第一批)[EB/OL]. [2017-12-18]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL1756/220787.html>.

[6] 马捷, 刘莹, 钟来平, 等. Jadad 量表与 Cochrane 偏倚风险评估工具在随机对照试验质量评价中的应用与比较[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2012, 10(5): 417-422.

[7] 夏志荣, 俞坚武. 波立维和泰嘉在冠心病治疗中的疗效和经济学对比分析[J]. 中国全科医学, 2011, 14(6): 661-663.

[8] 马向鸿. 等剂量国产和进口氯吡格雷在冠心病治疗中的临床疗效观察[J]. 医学理论与实践, 2016, 29(3): 385-386.

[9] 杨玉恒, 孙中华, 熊国均, 等. 等剂量国产与进口氯吡格雷对不稳定型心绞痛患者血小板聚集率及凝血系统影响的等效性研究[J]. 临床荟萃, 2011, 26(9): 748-751.

[10] 龙小怡, 黎惠贞. 国产和进口硫酸氢氯吡格雷治疗冠心病的疗效与成本对比[J]. 临床医药文献电子杂志, 2015, 2(36): 7358.

[11] 熊丽芳. 国产和进口硫酸氢氯吡格雷治疗冠心病的疗效与成本对比[J]. 医药前沿, 2017, 7(3): 187-188.

[12] 樊孝娟. 国产和进口氯吡格雷在急性冠脉综合征治疗中的成本效果分析[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(23): 173-174.

[13] 姚涛. 国产或进口氯吡格雷对高龄不稳定型心绞痛患者疗效[J]. 中国医学工程, 2011, 19(5): 128-129.

[14] 季保玉. 国产氯吡格雷治疗不稳定心绞痛的临床疗效观察[J]. 医药论坛杂志, 2013, 34(11): 312-313.

[15] 陈军. 国产氯吡格雷治疗不稳定型心绞痛的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2011, 4(10): 14-15.

[16] 王锋雷, 郭颖慧. 国产氯吡格雷治疗非 ST 段抬高急性冠脉综合征的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2011, 4(14): 58-59.

[17] 张远政. 国产氯吡格雷治疗非 ST 段抬高型急性冠脉综合征的长期疗效观察[J]. 中国社区医师(医学专业), 2011, 13(17): 111-112.

[18] 吕留强, 李晓波. 国产氯吡格雷治疗非 ST 段抬高型急性冠脉综合征临床疗效观察[J]. 安徽医学, 2011, 32(3): 317-319.

[19] 李营, 梁继存, 吴运虎. 国产氯吡格雷治疗非 ST 段抬高型急性冠脉综合征临床疗效观察[J]. 中国医药科学, 2012, 2(24): 73-74.

[20] 夏亚飞, 阎姝. 国产与进口氯吡格雷治疗急性冠脉综合征的成本-效果分析[J]. 中国药房, 2012, 23(40): 3801-3803.

[21] 白子良, 杨滨, 曹慧丽, 等. 国产和进口硫酸氢氯吡格雷在冠状动脉支架术后的应用比较[J]. 中国药物与临床, 2016, 16(8): 1183-1184.

[22] 刘玲. 国产与进口硫酸氢氯吡格雷片治疗冠心病的临床疗效及经济学成本分析[J]. 北方药学, 2017, 14(7): 161-162.

[23] 卢春山, 周志强, 柳景华, 等. 冠状动脉支架术后进口氯吡格雷(波立维)与国产氯吡格雷(泰嘉)抗血小板治疗的对照研究[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2009, 17(2): 67-70.

[24] 明付刚. 波立维和泰嘉在冠心病治疗中的疗效对比分析[J]. 河南医学研究, 2015, 24(12): 124-125.

[25] 申文彬, 卫世强, 冯宏启, 等. 国产氯吡格雷联合通心络对介入治疗术后不良事件的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(3): 243-246.

[26] 谢文静. 国产与进口氯吡格雷在冠状动脉介入治疗中的效果观察[J]. 中国医药指南, 2018, 16(4): 20-21.

[27] 张胜利, 张令晖. 等剂量国产和进口氯吡格雷在经皮冠状动脉介入治疗患者中的疗效[J]. 医疗装备, 2017, 30(8): 149-150.

[28] 张笑冰. 国产与进口氯吡格雷治疗 78 例冠心病的疗效与药物经济学比较[J]. 中国民康医学, 2017, 29(24): 98-100.

[29] KOMOSA A, SILLER-MATULA JM, KOWAL J, et al. Comparison of the antiplatelet effect of two clopidogrel bisulfate formulations: plavix and generic-egitromb[J]. *Platelets*, 2015, 26(1): 43-47.

[30] SEO KW, TAHK SJ, YANG HM, et al. Point-of-care measurements of platelet inhibition after clopidogrel loading in patients with acute coronary syndrome: comparison of generic and branded clopidogrel bisulfate[J]. *Clinical Therapeutics*, 2014, 36(11): 1588-1594.

[31] JEONG YH, KOH JS, KANG MK, et al. The impact of generic clopidogrel bisulfate on platelet inhibition in patients with coronary artery stents: results of the ACCEL-GENERIC study[J]. *Korean Journal of Internal Medicine*, 2010, 25(2): 154-161.

[32] KHOSRAVI AR, POURMOGHADAS M, OSTOVAN M, et al. The impact of generic form of clopidogrel on cardiovascular events in patients with coronary artery stent: results of the OPCES study[J]. *J Res Med Sci*, 2011, 16(5): 640-650.

[33] NOVELLO S, KIELHORN A, STYNES G, et al. Cost-minimisation analysis comparing gemcitabine/cisplatin, paclitaxel/carboplatin and vinorelbine/cisplatin in the treatment of advanced non-small cell lung cancer in Italy[J]. *Lung Cancer*, 2005, 48(3): 379-387.

(收稿日期: 2018-05-03 修回日期: 2018-08-02)

(编辑: 刘明伟)