

## مقایسه تاثیر درمانی و عوارض تجویز کلویداگرل و تیکلوپیدین پس از آنژیوپلاستی عروق کرونر با استنت (PTCA)

دکتر محمد مسن نمازی<sup>۱</sup>، دکتر مهرداد جعفری فشارکی<sup>۲</sup>، دکتر امید قبادی<sup>۳</sup>، مهندس ناصر ولایی<sup>۳</sup>

### خلاصه

**سابقه و هدف:** شایع‌ترین علت مرگ در دنیا، بیماری عروق کرونر قلبی می‌باشد و یکی از مؤثرترین روش‌های درمانی آن آنژیوپلاستی محسوب می‌گردد. در این مطالعه دوسوکور به بررسی عوارض قلبی و غیر قلبی و همچنین اثر بخشی دو داروی کلویداگرل و تیکلوپیدین در بیماران تحت آنژیوپلاستی پرداخته شد.

**مواد و روش‌ها:** این تحقیق به روش کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور بر روی بیمارانی که از اسفند ماه ۱۳۷۹ لغایت اسفند ماه ۱۳۸۱ در بیمارستان شهید مدرس تهران تحت آنژیوپلاستی با Stent (فنر) و تحت درمان یک ماهه داروهای آنتی‌پلاکتی (تیکلوپیدین و کلویداگرل) همراه با آسپرین قرار گرفتند انجام شد. بیماران به صورت تصادفی در دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند. خصوصیات فردی و زمینه‌ای بیماران در دو گروه شاهد و مورد از لحاظ سن، جنس و عوامل خطر ساز ثبت گردید. به گروه مورد از ۳ روز قبل از آنژیوپلاستی تیکلوپیدین، و به گروه شاهد از ۳ روز قبل از آنژیوپلاستی کلویداگرل به ترتیب با دوزهای ۲۵۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز و ۷۵ میلی‌گرم روزانه و هر دو همراه با آسپرین ۱۰۰ میلی‌گرم در روز تجویز گردید و تا ۳ ماه از نظر عوارض گوارشی، پوستی، وضعیت گلبولهای خونی و درد قفسه سینه بررسی گردیدند. همچنین تست ورزش ۳ ماهه پیگیری و در صورت داشتن اندیکاسیون آنژیوپلاستی مجدد شدند.

**یافته‌ها:** تا پایان اسفند ۱۳۸۱ پیگیری ۱۹۶ مورد از این بیماران تا مرحله نهایی کامل گردید. در گروه مورد (تیکلوپیدین) ۱۰۶ بیمار (۵۷ مرد و ۴۹ زن) و در گروه شاهد ۹۰ بیمار (۶۶ مرد و ۲۴ زن) قرار داشتند. از نظر عوارض قلبی حاد مانند سکته، آنژین ناپایدار، آریتمی، انسداد حاد و مرگ بین دو گروه تفاوت معنی‌داری دیده نشد. از لحاظ عوارض غیر قلبی در این مدت هر چند به نحو باارزی میزان موارد لکونی، ترومبوسیتوپنی، خونریزی و بشورات جلدی و عوارض گوارشی در گروه تیکلوپیدین بیشتر بود ولی از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری مشاهده نگردید. تعداد موارد تنگی مجدد اثبات شده با آنژیوگرافی در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشته و با سایر مطالعات برابر بوده است.

**نتیجه‌گیری و توصیه‌ها:** با توجه به اثرات یکسان دو داروی تیکلوپیدین و کلویداگرل به نظر می‌رسد می‌توان استفاده از تیکلوپیدین را به جای کلویداگرل در بیماران تحت PTCA مورد نظر قرار داد.

**واژگان کلیدی:** تیکلوپیدین، کلویداگرل، آنژیوپلاستی، استنت، کرونر

### مقدمه

(۱). شیوع عود مجدد تنگی عروق کرونر (قلبی) را ۳۰-۱۰ درصد گزارش کرده‌اند(۱). برای پیشگیری از بروز انسداد از داروهای مهار کننده تجمع پلاکتی همراه با آسپرین استفاده می‌شود(۲). در صورتی

یکی از مشکلات بیماران قلبی عروقی آنژیوپلاستی همراه با Stent (فنر) عروق کرونر Percutaneous Transluminal Coronary (PTCA) = Angioplasty عود مجدد تنگی و انسداد حاد است

<sup>۱</sup> استادیار، بخش بیماری‌های قلب و عروق، مرکز تحقیقات بیماری‌های قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

<sup>۲</sup> متخصص بیماری‌های قلب و عروق، مرکز پزشکی، آموزشی و درمانی شهید مدرس، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

<sup>۳</sup> مربی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

که این داروها نتوانند در این خصوص مؤثر واقع شوند، آنژیوپلاستی با عوارض مهمی از جمله دردهای آنژین پایدار، آنژین ناپایدار و سکنه‌های قلبی همراه خواهد بود.

از جمله داروهایی که اخیراً برای پیشگیری از انسداد حاد عروق کرونر مطرح شده‌است، کلویپداگرل می‌باشد که از سال ۱۹۹۰ وارد بازار گردیده و در کتابهای مرجع به عنوان یکی از داروهای مناسب پیشنهاد شده است (۱)، که در بررسی‌های تجربی، در مقایسه با سایر داروهای مهارکننده تجمع پلاکتی از جمله تیکلوپیدین، گزارشات حاکی از اثرات درمانی برابر و عوارض غیر قلبی عروقی کمتر آن است (۳، ۴)، و در یک تحقیق نیز با اثرات درمانی بهتر و عوارض غیر قلبی عروقی کمتر همراه بوده‌است (۶، ۵). از طرفی متابولیسم داروها در بدن می‌تواند متفاوت باشد و در نتیجه عوارض و اثر بخشی آنها نیز در نژادها جوامع مختلف متفاوت خواهد بود. به همین جهت، شرکت‌های مسوؤل تولید دارو و سازمانهای توزیع کننده و نظارت کننده در کشور ما مساله بررسی آثار درمانی و عوارض دارو را مطرح نموده‌اند، به ویژه این که قیمت یک دوره درمانی با کلویپداگرل حدود ۱۰ برابر تیکلوپیدین می‌باشد.

با توجه به مطالب فوق و به منظور مقایسه تاثیر درمانی و عوارض ۲ داروی کلویپداگرل و تیکلوپیدین، این تحقیق از اسفند ماه ۱۳۷۹ لغایت اسفند ماه ۱۳۸۱ بر روی بیمارانی که مورد عمل آنژیوپلاستی همراه با Stent در بیمارستان شهید مدرس تهران قرار گرفته بودند، انجام گرفت.

## مواد و روش‌ها

این تحقیق به صورت Sequential Randomized Double Blind Clinical Trial صورت گرفت و طی آن کلیه بیماران دارای اندیکاسیون PTCA مراجعه کننده به بیمارستان شهید مدرس که با انجام این طرح موافق بودند تحت بررسی قرار گرفتند. بیماران با شرایط ذیل از این تحقیق حذف گردیدند: ۱- بیمارانی که قبلاً تحت درمان با داروهای ضد انعقادی و ضد تجمع پلاکتی به جز آسپیرین قرار گرفته بودند. ۲- بیمارانی که طی ۲ هفته قبل از مطالعه تحت درمان ترومبولیتیک بوده‌اند و ۳- بیمارانی که سابقه حساسیت به آسپیرین یا داروی مورد نظر، تیکلوپیدین و کلویپداگرل را داشته‌اند. بیماران به طور تصادفی به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند. به گروه مورد از سه روز قبل از آنژیوپلاستی تیکلوپیدین با دوز ۲۵۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز همراه با آسپیرین به میزان ۱۰۰

میلی‌گرم و به گروه شاهد نیز از سه روز قبل از آنژیوپلاستی کلویپداگرل با دوز ۷۵ میلی‌گرم روزانه همراه با ۱۰۰ میلی‌گرم آسپیرین در روز تجویز شد. سپس بیماران تحت آنژیوپلاستی قرار گرفته، به مدت ۲ روز بستری و طی این مدت عوارض حاد قلبی و غیرقلبی مورد ارزیابی قرار گرفت. بیماران بعد از ترخیص نیز به مدت ۳ ماه پیگیری شدند و در صورت بروز عوارض قلبی از جمله درد قفسه سینه و عوارض غیر قلبی با مرکز تماس گرفته و در غیر این صورت در فواصل ۲ هفته، ۴ هفته و ۳ ماه معاینه گردیدند.

از بیماران ۲ بار CBC در فواصل پیگیری‌ها انجام شد و ۳ ماه بعد از عمل نیز تحت تست ورزش قرار گرفتند. در صورتی که تست ورزش بیمار شدیداً مختل بود (highly positive) و همچنین در صورت بروز آنژین صدری ناپایدار و یا انفارکتوس میوکارد در طی ۳ ماه آنژیوگرافی مجدد انجام شد.

خصوصیات فردی و زمینه‌ای بیماران شامل سن، جنس و عوامل خطر ساز ثبت گردید. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS و بکارگیری آزمون‌های Chi-square یا Fisher Exact انجام گرفت.  $p < 0/05$  به عنوان سطح اختلاف معنی‌دار در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

تحقیق بر روی ۱۹۶ بیمار، ۱۰۶ نفر در گروه تیکلوپیدین (گروه مورد) و ۹۰ نفر در گروه کلویپداگرل (گروه شاهد) و از اسفند ۱۳۷۹ لغایت اسفند ۱۳۸۱ انجام شد. خصوصیات بیماران به تفکیک گروه‌های درمانی در جدول ۱ نشان داده شده است. به جز جنسیت ( $p < 0/004$ ) و چاقی ( $p < 0/012$ ) گروه‌ها در سایر خصوصیات اختلافی با همدیگر نداشتند.

در طی ۲۴ ساعت بعد از PTCA، ۵ نفر در گروه تیکلوپیدین دچار انفارکتوس حاد میوکارد، آریمی، خونریزی، آنژین صدری ناپایدار و مرگ (در هر مورد یک نفر) شدند. در گروه کلویپداگرل فقط یک مورد آنژین ناپایدار دیده شد (NS).

در هفته دوم و چهارم پیگیری لکوپنی به ترتیب در گروه اول و دوم ۶ و ۱ مورد، اکیموزیس ۸ و ۲ مورد، عوارض گوارشی ۷ و ۲ مورد، خارش در هر گروه یک مورد و بشورات جلدی در دریافت کنندگان تیکلوپیدین ۹ مورد و در گروه دیگر ۲ مورد اتفاق افتاد. ترومبوسیتوپنی فقط در هفته دوم و در یک نفر از گروه کلویپداگرل رخ داد. به جز اختلاف معنی‌دار مختصر در بروز بشورات جلدی ( $p < 0/05$ ) در دیگر موارد اختلاف معنی‌دار نبود.

در طی ۳ ماه ۱۴ نفر (۷ نفر از هر گروه) دچار آنژین صدری پایدار، ۵ نفر (۴ نفر از گروه کلویپیداگرل و یک نفر از گروه دیگر) آنژین صدری ناپایدار و یک نفر از دریافت کنندگان تیکلوپیدین دچار انفارکتوس میوکارد شدند (NS).

جدول ۱- توزیع خصوصیات فردی بیماران آنژیوپلاستی شده به تفکیک گروه‌های درمانی در بیمارستان شهید مدرس تهران از اسفند ۱۳۷۹ لغایت

اسفندماه ۱۳۸۱

گروه درمانی	تیکلوپیدین (n=۱۰۶) تعداد (%)	کلویپیداگرل (n=۹۰) تعداد (%)
جنس		
مرد	۵۷ (۵۴٪)	۶۶ (۷۳٪)
زن	۴۹ (۴۶٪)	۲۴** (۲۷٪)
گروه‌های سنی		
کمتر از ۵۰ سال	۴۷ (۴۳٪)	۳۵ (۳۹٪)
۵۰ تا ۶۰ سال	۳۴ (۳۲٪)	۲۹ (۳۲٪)
بالای ۶۰ سال	۲۵ (۲۵٪)	۲۶ (۲۹٪)
ریسک فاکتورها		
مصرف سیگار	۳۱ (۲۹/۲٪)	۲۵ (۲۷/۸٪)
سابقه دیابت	۱۹ (۱۷/۹٪)	۱۴ (۱۵/۶٪)
سابقه هیپرلیپیدمی	۴۵ (۴۲/۵٪)	۴۰ (۴۴/۴٪)
فشار خون	۴۰ (۳۷/۷٪)	۲۶ (۲۸/۹٪)
چاقی	۶ (۵/۷٪)	۱۵* (۱۶/۷٪)
سابقه خانوادگی	۱۱ (۱۰/۴٪)	۱۰ (۱۱/۱٪)

\*P<۰/۰۱

\*\*P<۰/۰۰۴

دردهای غیر تبییک قلبی در ۱۳ نفر از گروه تیکلوپیدین و یک نفر از گروه کلویپیداگرل دیده شد (p<۰/۰۰۲). در طی این مدت ۴ نفر (۳ نفر از گروه کلویپیداگرل و یک نفر از گروه دیگر) تست ورزش یا اسکن مثبت پیدا کردند و در ۲ نفر (یک نفر از هر گروه) در آنژیوگرافی Restenosis یافت شد (NS).

در پیگیری بعد از ۳ ماه از ۱۹۶ بیمار مورد مطالعه (۸/۲٪) ۱۶ نفر (۹ نفر از گروه تیکلوپیدین و ۷ نفر از کلویپیداگرل) از شرکت در تحقیق خودداری کردند. از ۱۸۰ نفر باقیمانده، تست ورزش در ۱۴۱ نفر (۲۲/۸٪) (۷۹ نفر از گروه تیکلوپیدین و ۶۲ نفر از گروه دیگر) منفی، در ۳۰ نفر (۱۴ نفر از گروه اول و ۱۶ نفر از گروه دوم) مثبت و در ۹ نفر (۴ نفر دریافت کننده تیکلوپیدین و ۵ نفر دریافت کننده

کلویپیداگرل) قویاً مثبت بود (NS). در آنژیوگرافی انجام شده در این زمان در ۱۷ نفر (۹ نفر از گروه تیکلوپیدین و ۸ نفر از گروه کلویپیداگرل) تنگی مجدد تشخیص داده شد (NS). ۶ بیمار از گروه اول و ۳ بیمار از گروه دوم تحت PTCA مجدد قرار گرفته و ۲ بیمار از گروه اول و ۴ بیمار از گروه دوم نامزد CABG شدند.

## بحث

این تحقیق نشان داد که میزان عوارض حاد بعد از آنژیوپلاستی، عوارض عمومی داروهای ماه اول، نتایج تست ورزش یا اسکن و نتیجه آنژیوپلاستی قبل از ۳ ماه و در طی ۳ ماه، در هر دو گروه، (بیماران دریافت کننده تیکلوپیدین یا کلویپیداگرل)، مشابه بوده و اختلاف آنها از لحاظ آماری معنی دار نبود.

در مطالعه‌ای که در ایتالیا در سال ۱۹۹۹ انجام شد، مشاهده گردید که عوارض حاد بین ۲ گروه تفاوت معنی داری نداشت (۷)، به علاوه عوارضی مثل نوتروپنی، راش، اسهال و غیره در گروه تیکلوپیدین به طور معنی داری بالاتر بوده است. البته در این مطالعه مقاطع زمانی که در ۲ گروه مورد مطالعه صورت گرفته است، در یک دوره زمانی نبوده است (مطالعه در گروه تیکلوپیدین در سال ۱۹۹۷ تا ۱۹۹۸ و در گروه کلویپیداگرل در ۱۹۹۸ تا ۱۹۹۹ انجام شده).

در مطالعه کلاسیک (۱)، عوارض خونریزی و ترومبوسیتوپنی در گروه تیکلوپیدین به طور معنی داری بیشتر بوده است، ولی عوارض قلبی مثل مرگ قلبی، سکنه قلبی، نیاز به PTCA مجدد در ۲ گروه قابل مقایسه بوده و از نظر آماری اختلاف معنی داری وجود نداشته است. در مطالعه کالور هم، عوارض در گروه تیکلوپیدین نسبت به کلویپیداگرل به طور معنی داری تفاوت نداشت (۸). محدودیت مهم این تحقیق، از لحاظ اندازه stent بود که حداکثر اندازه آن ۳mm مد نظر قرار گرفت، زیرا که محققین عقیده داشتند در اندازه‌های کوچکتر استنت، اثر مهار پلاکتی بارزتر و مهمتر است.

در مطالعه مولر در آلمان نیز میزان حوادث قلبی در هر ۲ گروه یکسان ولی عوارض غیر قلبی در گروه کلویپیداگرل به طور معنی داری کمتر بود (۵). در مطالعه Cleveland Clinic نتایج حوادث و عوارض داخل بیمارستانی در ۲ گروه یکسان ولی میزان مرگ و میر MI در گروه تیکلوپیدین در ۱ ماه، بیشتر بوده است (۶). در مطالعات مورد بحث محدودیت‌های زیادی وجود داشته است که از جمله در بعضی تحقیقات اندازه استنت محدود شده است. به علاوه تعداد رگهای stent گذاری شده متفاوت بوده است. از نقاط ضعف دیگر این مطالعات، می‌توان به موارد ذیل اشاره کرد: ۱- اختلاف زمانی مطالعه

بین ۲ گروه: یعنی مطالعه روی تیکلوپیدین زمانی صورت گرفته که تکنولوژی و مهارت در سطح پایینتری بوده و بر عکس در مورد کلوپیداگرل در سالهای اخیر که استنتهای بهتر و مهارت پزشکان بیشتر شده، صورت گرفته است. ۲- روش تجویز دارو بوده است که گاه حتی تا ۶ ساعت بعد از PTCA به تأخیر انداخته شده است، تجویز یک دارو به صورت loading و دیگری بصورت غیر loading نیز در مقایسه ۲ گروه مشکل ایجاد می کند.

در مطالعه حاضر، هیچگونه محدودیت خاصی از نظر خواص رگ، اندازه استنت، رگ PTCA شده و غیره وجود نداشت و همه بیماران مراجعه کننده بدون مشابه سازی وارد طرح شدند. با توجه به بروز کم عوارض غیرقلبی (حدود ۲۰٪) و تعداد کم بیماران مورد بررسی (۱۹۶ بیمار) توصیف یا تحلیل میزان اختلاف، منطقی به نظر نمی رسد. به همین لحاظ، این طرح همچنان ادامه دارد تا به تعداد حداقل ۶۰۰ مورد برسد. به نظر می رسد که با افزایش تعداد نمونه و پیگیری دراز مدت، عوارضی که تا کنون اختلاف معنی دار نداشته اند، به تدریج اختلاف معنی داری پیدا کنند.

## REFERENCES

1. Popma JJ, Kuntz RE. Percutaneous Coronary and Valvular Intervention in: Zipes DP, Braunwald E. *Heart Disease: A Text Book of Cardiovascular Medicine*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001: 1364-1405.
2. Schoming A, Neuman FJ, Kastrati A, et al. A Randomized Comparison of Antiplatelet and Anticoagulant Therapy After Placement of Coronary Artery Stent. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084-9.
3. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban PE, et al. Comparative Safety of Ticlopidine and Clopidogrel in Coronary Stent Patients: data from classics. *Circulation* 1999; 100: 1-620.
4. CAPRIE Steering Committee. A Randomized Blinded Trial of Clopidogrel and ASA in Patient at Risk of Ischemic Events. *Lancet* 1999; 348: 1329-39.
5. Muller C, Buttner HJ, Peterson J, et al. A Randomized Comparison Placement. *Circulation* 2000; 101: 590-3.
6. Lallier PL, Aronow HD, Cura FA, et al. Short Term Mortality Lower With Clopidogrel Than Ticlopidine Following Coronary Stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 66A.
7. Steinbubi SR, T Foody JM, et al. For the Epistent Investigators Incidence and Clinical Course of TTP Due to Ticlopidine. *JAMA* 1999; 281: 806-10.
8. Calver AL, Blows LJ, Dawkins KD, et al. The Use of Clopidogrel Instead of Ticlopidine After Stent Insertion Initial Results In Stent of < 3mm in Diameter. *Am Heart J* 2000; 140: 483-91.

## سرصفحه ها

مقایسه کلوپیداگرال و تیکلوپیدین پس از PTCA

۱۸۸ / دوماهنامه پژوهنده

دکتر محمد حسن نمازی، و همکاران / ۱۸۹

شماره ۴۰، مهر و آبان ۸۳

مقایسه کلوپیداگرال و تیکلوپیدین پس از PTCA

۱۹۰ / دوماهنامه پژوهنده