

کارایی و عوارض جانبی برند داخلی کلوییدوگرل به‌عنوان داروی مهارکننده تجمع پلاکت در بیماران CABG

چکیده

دریافت: ۱۳۹۲/۰۷/۲۱ پذیرش: ۱۳۹۳/۰۲/۰۶ آنالین: ۱۳۹۳/۰۳/۱۵

بهزاد ایمنی^{۱*}، رضا صفی‌آریان^۲
بابک منافی^۳، آرزو کریمپوریان^۳
کریم قاضی خانلو ثانی^۴

۱- گروه اتاق عمل پرستاری، دانشکده
پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان،
همدان، ایران.
۲- گروه قلب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم
پزشکی همدان، همدان، ایران.
۳- گروه پرستاری، دانشکده پزشکی، دانشگاه
علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.
۴- گروه فیزیکی پزشکی، دانشکده پیراپزشکی،
دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.

زمینه و هدف: فعال‌سازی پلاکت‌ها و تجمع آنها نقش اساسی را در تشکیل و انتشار ترومبوز عروق کرونری ایفا می‌نماید. امروزه در بازار دارویی ایران داروی کلوییدوگرل به‌عنوان مهارکننده تجمع پلاکتی به شکل خوراکی تجویز می‌شود. به‌دلیل قیمت بالای برند اصلی کلوییدوگرل، یک برند ایرانی تحت عنوان اسویکس (Osvix) تولید شده است. این مطالعه با هدف بررسی کارایی برند ایرانی کلوییدوگرل اجرا گردید.

روش بررسی: در این کارآزمایی بالینی دوسوکور تعداد ۸۰ بیمار تحت عمل جراحی قلب باز در بیمارستان اکباتان همدان در دو گروه مستقل در مهر ماه ۱۳۹۰ لغایت خرداد ماه ۱۳۹۱ مورد مطالعه بودند. یکی از گروه‌ها از برند ایرانی کلوییدوگرل (اسویکس) و گروه دیگر از برند اصلی (پلاویکس) استفاده نمودند. به‌منظور بررسی کارایی این دو رژیم دارویی در مهارکنندگی پلاکت‌ها، نمونه‌های خونی از بیماران مورد مطالعه دریافت شد. تست تجمع پلاکتی از نمونه‌های خونی با استفاده از سیستم آگریگومتر انجام شد.

یافته‌ها: میانگین پلاسمای غنی شده با پلاکت در گروه درمانی اسویکس و پلاویکس به‌ترتیب 123444 ± 236260 و 153290 ± 85204 پلاکت در میکرولیتر بوده است. نتایج بیانگر وجود اختلاف معنادار در پلاسمای غنی شده با پلاکت ($P=0/001$) و میزان آدنوزین دی‌فسفات ($P=0/004$) در گروه مردان و زنان برای گروه درمانی پلاویکس و اسویکس بود. همچنین اختلاف معنادار آماری برای شمارش پلاکت ($P=0/000$) برای گروه درمانی پلاویکس و اسویکس وجود داشت.

نتیجه‌گیری: برند ایرانی کلوییدوگرل (اسویکس) از لحاظ فاکتورهای کارایی در جلوگیری از تجمع پلاکتی کارایی کمتری نسبت به برند اصلی (پلاویکس) نشان می‌دهد.

کلمات کلیدی: کلوییدوگرل، تجمع پلاکتی، بای‌پس عروق کرونر.

* نویسنده مسئول: همدان، روبه‌روی پارک مردم،
دانشگاه علوم پزشکی همدان، دانشکده پیراپزشکی،
گروه اتاق عمل
تلفن: ۰۸۱-۳۸۱۰۱۷
E-mail: b.imani@umsha.ac.ir

مقدمه

می‌شود که اجازه چسبیدن پلاکت‌ها به یکدیگر و تشکیل پلاک در محل ایجاد زخم را می‌دهد.^{۱،۳} از این روی استفاده از داروهای ضدپلاکت (Antiplatelet) در پروسه درمان ایترونشنال عروق کرونری ضروری است. امروزه در اغلب مراکز درمانی در سطح دنیا استفاده از رژیم‌های ضدپلاکت سه گانه شامل آسپرین، تینوپیریدین (Theienopyridine) و یک آنتاگونیست گلیکوپروتئین IIb/IIIa رایج است. استفاده از تینوپیریدین‌ها می‌تواند نتایج کوتاه‌مدت و

فعال‌سازی پلاکت‌ها و تجمع آنها نقش اساسی را در تشکیل و انتشار ترومبوز عروق کرونری ایفا می‌نماید.^{۱،۲} پلاک خونی تشکیل شده در محل آسیب نیز توسط پلاکت‌ها ایجاد می‌شود که در نهایت تشکیل لخته احتمالی به‌دلیل چسبندگی پلاکت‌ها ایجاد می‌شود که پس از چسبیدن تعداد زیادی پلاکت به محل زخم پروسه‌ای ایجاد

استفاده قرار می‌گیرد. از مهم‌ترین استفاده‌های این دارو در بیمارانی است که تحت آنژیوپلاستی عروق کرونر قرار می‌گیرند. از عمده موارد منع مصرف این دارو نیز می‌توان به احتمال وجود خونریزی اینتراکرانیا، زخم گوارشی و آسیب شدید عملکرد کبدی، حساسیت به Clopidogrel را نام برد.

به دلیل قیمت بالای داروی پلاویکس در ایران و وارداتی بودن آن، در سال‌های اخیر دارویی ایرانی مشابه با پلاویکس با عنوان اسویکس (Osvix) توسط یک شرکت داروسازی ایرانی تولید شده است.^۱

بنابراین در این مطالعه بر آن شدیم تا کارایی عوارض جانبی و مقبولیت داروی پلاویکس و اسویکس به‌عنوان داروهای مهارکننده تجمع پلاکت در بیماران تحت عمل جراحی قلب باز را مورد بررسی و مقایسه قرار دهیم.

روش بررسی

در این کارآزمایی بالینی دوسوکور تعداد ۸۰ بیمار تحت عمل جراحی قلب باز (بیماران دارای آنژین پایدار با تست استرس غیرطبیعی که در بازه زمانی مهر ماه ۱۳۹۰ لغایت خرداد ماه ۱۳۹۱ تحت عمل جراحی بای‌پس عروق کرونری قلب قرار گرفتند) مورد مطالعه واقع شدند.

اندیکاسیون استنت‌گذاری عروق کرونری تنگی بیش از ۷۰٪ در این عروق بود. بیماران مراجعه‌کننده (۸۰ نفر) به‌طور تصادفی در دو گروه ۴۰ نفری در یک بازه زمانی یک ماهه از داروی (قرص) پلاویکس و اسویکس روزانه یک عدد بلافاصله پس از عمل جراحی و به‌طور کامل تصادفی بوده است، به‌عنوان مهارکننده پلاکت‌ها استفاده نمودند. شایان ذکر است تمامی بیماران به‌طور روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم آسپرین نیز به‌طریقه خوراکی به همراه داروهای بیان شده دریافت نمودند.

بیماران و مجریان طرح از نوع داروی مصرفی آگاهی نداشته و مطالعه به‌صورت دوسوکور به اجرا درآمد. معیار ورود بیماران به مطالعه: ۱- استنت‌گذاری با استنت‌های مورد مصرف در ایران (دارای مجوز ورود از طرف وزارت بهداشت و درمان) با یک استنت با قطر ۵/۲ mm، ۲- عدم وجود شواهدی از ترومبوز یا دیسکسیون در

طولانی مدت مطلوبی را در پی داشته باشد. همچنین کارایی مناسب این دارو در بیماران تحت اعمال جراحی Percutaneous Coronary Intervention (PCI) به دفعات در مطالعات مختلف به اثبات رسیده است.^{۴،۵}

متعاقب PCI سه گونه از عوارض ناشی از ریسک ایسکمی احتمال بروز دارد که عبارتند از: الف: انفارکتوس قلبی به دلیل فرایند عمل جراحی در اطراف عمل (Periprocedural myocardial infarction) ب: ترومبوز حاصل از استنت تحت حاد (Sub acute stent thrombosis) ج: بازگشت تنگی به دلیل عوارض محل جراحی (Target lesion restenosis).^۶

مشتقات تینوپیریدین‌ها از قبیل Ticlopidine و Clopidogrel از عوامل ضدپلاکت (Anti-platelet) بوده و از تجمع پلاکت‌های مشتق شده از آدنوزین دی فسفات (ADP) Adenosine Diphosphate که موجب خطر ایسکمی خواهد شد جلوگیری می‌کنند.^۶ جلوگیری از فعال شدن پلاکت‌ها و تجمع آنها با استفاده از ترکیبات Clopidogrel از عمومی‌ترین روش‌های درمان بیماری‌های عروق کرونری محسوب می‌شود.^{۱،۷} همچنین چندین کارآزمایی بالینی بر روی داروهای ضدپلاکت بیانگر مفید بودن این داروها پس از اعمال جراحی قلب می‌باشد.^۷ هدف عمده این مطالعات بررسی وسعت کاهش ریسک حمله‌ای ایسکمیک، انفارکتوس میوکارد و مرگ متعاقب بیماری‌های قلبی - عروقی بوده است.^{۸،۹}

Clopidogrel از عوامل ضدتجمع پلاکت است که به‌طور انتخابی از باند شدن ADP به گیرنده‌های پلاکتی و فعال‌سازی واسطه ADP (ADP mediated activation) کمپلکس GPIIb/IIIa و در پی آن تجمع پلاکت‌ها جلوگیری می‌کند. Clopidogrel به طریق تغییر غیرقابل برگشت گیرنده‌های ADP پلاکت‌ها وارد عمل می‌شود که به این ترتیب پلاکت‌های تحت تاثیر Clopidogrel برای باقی عمر خود به همین شکل باقی خواهند ماند.^{۱۰،۱۱}

امروزه در بازار دارویی ایران داروی Clopidogrel با نام تجاری Plavix موجود بوده و به‌عنوان مهارکننده تجمع پلاکتی به شکل خوراکی تجویز می‌شود. این دارو به‌عنوان جایگزین آسپرین به‌صورت پروفیلاکسی در بیماران با خطر حوادث ترومبوآمبولیک همچون سکت قلبی، مغزی و بیماری عروق محیطی استفاده می‌شود. همچنین پلاویکس به همراه آسپرین در درمان آنژین ناپایدار مورد

استفاده شد. به طوری که بیماران در پایان مطالعه پرسشنامه مربوط به Psychological general well being index را تکمیل نمودند.

همچنین پیگیری بیماران پس از ترخیص از بیمارستان نیز انجام شد و بیماران بار دیگر پرسشنامه مربوطه را تکمیل نمودند. این پرسشنامه با عنایت به مطالعات مشابه موجود در این زمینه طراحی شده و روایی و پایایی آن مورد تایید مطالعات پیشین بوده است. آنالیز آماری نتایج مربوط به آزمون احساس خوب بودن (Well being index) با عنایت به آزمون‌های آماری انجام شد.

مجوزهای اخلاقی لازم نیز از کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی همدان دریافت شد و مطالعه مورد نظر در سایت کارآزمایی‌های بالینی ایران ثبت گردید.

یافته‌ها

مقایسه‌ای از کارایی رژیم درمانی اسویکس و پلاویکس در میزان پلاسمای غنی شده با پلاکت (Platelet-Rich Plasma (PRP) و میزان آدنوزین دی‌فسفات (ADP) و همچنین تعداد شمارش پلاکت انجام شد (جدول ۱).

همانگونه که از جدول فوق بر می‌آید میانگین پلاسمای غنی شده با پلاکت در گروه درمانی اسویکس و پلاویکس به ترتیب 123444 ± 236260 و 153290 ± 85204 پلاکت در میکرولیتر بود، همچنین مقدار آدنوزین دی‌فسفات در گروه درمانی اسویکس و پلاویکس به ترتیب $64/9 \pm 9/74477$ و $52/5 \pm 24/58013$ μmol گزارش شد. شمارش پلاکت نیز در گروه درمانی اسویکس و پلاویکس به ترتیب $186190 \pm 75538/72$ و $121480 \pm 57673/74$ عدد در میکرولیتر بود.

آزمون آماری بیانگر وجود اختلاف معنادار در پلاسمای غنی شده با پلاکت ($P=0/001$) و میزان آدنوزین دی‌فسفات ($P=0/004$) در گروه مردان و زنان برای گروه درمانی پلاویکس و اسویکس بود. همچنین اختلاف معنادار آماری برای شمارش پلاکت ($P=0/000$) برای گروه درمانی پلاویکس و اسویکس وجود داشت.

نتایج بررسی آزمون همبستگی مقادیر ADP, PRP و شمارش پلاکت برحسب آزمون همبستگی پیرسون در جدول ۲ داده شد. آزمون همبستگی پیرسون بیانگر ارتباط معنادار آماری بین مقادیر

آنژیوگرافی رگ مربوطه قبل از استنت‌گذاری همکاری لازم جهت پیگیری.

موارد خروج از مطالعه شامل: ۱- مصرف قبلی تیکلوپیدین، پلاویکس، وارفارین یا اسویکس به هر دلیل. ۲- وجود بیماری همراه با طول عمر قابل پیش‌بینی کمتر از شش ماه، ۳- سابقه حساسیت به پلاویکس یا اسویکس و هرگونه کنتراندیکاسیون جهت مصرف پلاویکس یا اسویکس (شرح حالی از ترومبوسیتوپنی، اختلالات کبدی، نوتروپنی و ...). ۴- انسداد کامل رگ به دنبال MI بدون وجود (Infarct vessel viability). ۵- بیمارانی که دچار Cardiogenic shock شدند. ۶- بیمارانی که طی پروسیجر نیاز به حمایت همودینامیک مکانیکی پیدا کردند مثل استفاده از بالون پمپ، کسانی که طی پروسیجر از Rotablator، تجهیزات ترومبکتومی، vascular brachytherapy یا DCA برای آنها استفاده شده است. ۷- بیماران دچار بیماری‌های مزمن غیر از بیماری قلبی - عروقی (شامل بیماری مزمن کلیوی، کبدی، تنفسی، گوارشی، پوستی و غیره) به‌منظور بررسی کارایی این دو رژیم دارویی در مهارکنندگی پلاکت‌ها، نمونه‌های خونی از بیماران از عروق سیاهرگی محیطی (بدون استفاده از تورنیکت به‌وسیله کاتتر سیاهرگی کوتاه)، تا ۲۴ ساعت پس از پایان دوره مصرف دارو از بیماران دریافت شد.

به‌منظور آنالیز برون تنی (Exvivo) خون با سیترات $3/8\%$ مخلوط شده و تست Platelet aggregometry با (Packs-4 turbidometric) (aggregometer, Helena Biosciences Europe, Sunderland, UK) انجام شد. این تست به‌طریقه اگریگومتری اپتیکی در دمای 37°C و توسط سازمان انتقال خون ایران (تهران) صورت گرفت.

پس از جمع‌آوری داده‌ها میزان مهارکنندگی پلاکت‌ها در هر یک از گروه‌ها با استفاده از آمار توصیفی (میانگین و انحراف معیار و غیره) و آزمون آماری Independent t-test مقایسه شد.

بروز عوارض جانبی برای بیماران با بررسی روزانه عوارض پوستی و خونی، میزان بروز حوادث قلبی - عروقی و شرح حال بالینی از بیماران تا قبل از ترخیص از بیمارستان انجام شد. میزان بروز عوارض جانبی در هر یک از گروه‌ها با استفاده از آمار توصیفی ارائه شده و مقایسه بین گروه‌ها نیز با استفاده از آزمون آماری Student's t-test صورت گرفت. به‌منظور بررسی میزان مقبولیت هر یک از رژیم‌های درمانی نیز از آزمون Well being Index برای بیماران

گروه درمانی پلاویکس بالاتر از گروه درمانی اسویکس بود ($P > 0/05$). از آنجایی که برای عوارض ناخواسته، امتیاز صفر برای عارضه ناخواسته شدید، ۱ برای عارضه ناخواسته متوسط، ۲ برای عارضه ناخواسته خفیف و ۳ برای عدم بروز عارضه ناخواسته در نظر گرفته شد، مقایسه کلی امتیاز مربوط به بروز عوارض ناخواسته در هر گروه درمانی انجام شد (جدول ۴) ($P > 0/05$).

پلاسمای غنی شده با پلاکت، آدنوزین دی فسفات و شمارش پلاکت در گروه مورد مطالعه بود، به طوری که با افزایش یکی از عوامل فوق دو عامل دیگر نیز افزایش معناداری داشت. مقایسه کلی امتیازات مربوط به آزمون احساس خوب بودن در دو گروه درمانی اسویکس و پلاویکس در جدول ۳ آورده شد. نتایج حاکی است که میانگین امتیازات آزمون احساس خوب بودن برای

جدول ۱: مقایسه کارایی رژیم درمانی پلاویکس و اسویکس برحسب میزان پلاسمای غنی شده با پلاکت (PRP)، ADP و شمارش پلاکت

متغیر	گروه	تعداد	میانگین	انحراف معیار	میانگین خطای معیار
پلاسمای غنی شده با پلاکت	اسویکس	۴۰	۲۳۶۲۶۰	۱۲۳۴۴۴۴	۱۹۵۱۸/۲۶۰۵۸
	پلاویکس	۴۰	۱۵۳۲۹۰	۸۵۲۰۴	۱۷۴۷۱/۹۷۲۲۳
آدنوزین دی فسفات	اسویکس	۴۰	۶۴/۹۸۰۰	۹/۷۴۴۷۷	۱/۵۴۰۷۸
	پلاویکس	۴۰	۵۲/۵۳۷۵	۲۴/۵۸۰۱۳	۳/۸۸۶۴۶
شمارش پلاکت	اسویکس	۴۰	۱/۸۶۱۹E۵	۷۵۵۳۸/۷۲۲۲۴	۱۱۹۴۳/۷۲۰۶۹
	پلاویکس	۴۰	۱/۲۱۴۸E۵	۵۷۶۷۳/۷۴۰۸۶	۹۱۱۹/۰۱۹۱۱

جدول ۲: نتایج بررسی آزمون همبستگی مقادیر PRP، ADP و شمارش پلاکت برحسب آزمون همبستگی پیرسون

شمارش پلاکت	آدنوزین دی فسفات	پلاسمای غنی شده با پلاکت	مقدار همبستگی	نوع همبستگی
۰/۵۹۰**	۰/۲۸۰*	۱	Pearson Correlation	پلاسمای غنی شده با پلاکت
۰/۰۰۰	۰/۰۱۲		Sig. (2-tailed)	
۸۰	۸۰	۸۰	N	
۰/۴۹۵**	۱	۰/۲۸۰*	Pearson Correlation	آدنوزین دی فسفات
۰/۰۰۰		۰/۰۱۲	Sig. (2-tailed)	
۸۰	۸۰	۸۰	N	
۱	۰/۴۹۵**	۰/۵۹۰**	Pearson Correlation	شمارش پلاکت
	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	Sig. (2-tailed)	
۸۰	۸۰	۸۰	N	

*Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed), **Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)

جدول ۳: امتیازات مربوط به آزمون احساس خوب بودن در دو گروه درمانی اسویکس و پلاویکس

نوع دارو	میانگین امتیاز	انحراف معیار	P*
پلاویکس	۳۳/۸۳	۷/۲۳	۰/۱۲۳
اسویکس	۳۱/۴۴	۸/۹۷	

*آزمون آماری: Student's t-test. مقادیر $P < 0/05$ معنادار می باشد.

جدول ۴: مقایسه کلی امتیاز مربوط به بروز عوارض ناخواسته در گروه درمانی پلاویکس و اسویکس

گروه درمانی	میانگین	انحراف معیار	P*
پلاویکس	۱۶/۴۱	۲/۴۰	۰/۳۹۵
اسویکس	۱۵/۹۶	۳/۳۲	

*آزمون آماری: Student's t-test. مقادیر $P < 0/05$ معنادار می باشد.

بحث

وجود اختلاف معنادار در پلاسمای غنی شده با پلاکت ($P=0/001$) و میزان آدنوزین دی فسفات ($P=0/004$) برای گروه درمانی پلاویکس و اسویکس است. همچنین اختلاف معنادار آماری برای شمارش پلاکت ($P < 0/001$) برای دو گروه درمانی وجود داشته است. این نتایج در تضاد با نتایج مطالعه Daloeه است. او در مطالعه خود بر روی کارایی داروی اسویکس در مقایسه با پلاویکس پس از استنت گذاری عروق کرونری بیان نمود که عوارض این دو دارو بر روی بیمار تفاوت معناداری را نشان نمی دهد، همچنین اثربخشی این داروها تفاوت معناداری با یکدیگر نداشته است.^{۱۱} این در حالی است که طبق یافته های مطالعه حاضر تفاوت معنادار آماری در کارایی دو رژیم دارویی به چشم می خورد. علت این تفاوت را می توان در مطالعات مشابه دیگر به اثبات رساند. به نظر می رسد عوامل مداخله گر نتایج مطالعه حاضر یا مطالعه Daloeه را تحت تاثیر قرار داده اند.

طبق نتایج مطالعه ما امتیازات آزمون احساس خوب بودن برای گروه درمانی پلاویکس بالاتر از گروه درمانی اسویکس می باشد. مقایسه کلی امتیاز مربوط به بروز عوارض ناخواسته در دو گروه درمانی پلاویکس و اسویکس اختلاف معنادار آماری را نشان نداد. Puymirat در مطالعه بر روی آثار جانبی دوزهای متفاوت مشتقات Clopidogrel نشان داد که شدت عوارض جانبی تفاوت معناداری را در دو گروه دارای دوز بالای Clopidogrel و گروه دارای دوزهای پایین نشان نمی دهد، ولی میزان تاثیر مثبت مصرف Clopidogrel در دوزهای بالاتر بارز بوده است که همسو با نتایج مطالعه حاضر برای عوارض جانبی داروی پلاویکس می باشد.^{۲۴}

از محدودیت های عمده این مطالعه می توان به تعداد کم بیماران در هر گروه اشاره نمود و اینکه هر بیمار به عنوان گروه کنترل خود مطرح بوده است و همچنین مدت زمان نمونه گیری تا انتقال نمونه ها به آزمایشگاه انتقال خون در تهران در مواردی مختلف یکسان نبوده

تاکنون مطالعات مربوط به آثار Clopidogrel بر روی بیش از ۸۵۰۰۰ نفر انجام شده است و همگی مطالعات تاثیر مارک های متفاوت تجاری آن از جمله CAPRIه، CUREه، CREDOه، COMMIT/CCS-2^{۱۵} و CLARITY-TIMI28^{۱۶} بر روی بهبود عوارض قلبی عروقی به ویژه انفارکتوس قلبی را نشان داده اند. این مطالعات کمیته بین المللی پزشکی را متقاعد نمودند که Clopidogrel و مشتقات آن می توانند در بهبود بیماری های ترومبوتیک قلبی و انفارکتوس قلبی مفید واقع شوند.^{۱۷} همچنین در مطالعات دیگری از جمله مطالعه Bertrand و همچنین Mehta نشان داده شده است که استفاده از اسپرین به همراه مشتقات Clopidogrel می تواند اثربخشی این مشتقات را بهبود بخشد. گرچه استفاده از اسپرین به تنهایی نیز در کاهش عوارض ترومبوتیک مفید بوده است.^{۱۷و۱۸}

مطالعات فراوانی نیز بر روی آثار کوتاه مدت و بلندمدت TICOPIDINE و اسپرین بر روی عوارض قلبی - عروقی به اثبات رسیده است از جمله این مطالعات نیز می توان به Moussa اشاره نمود.^{۱۹}

در مطالعه Gawaz، مصرف Clopidogrel به نحو بارزی درصد تجمع پلاکت ها را دو ساعت پس از مصرف آن کاهش داده است که همسو با یافته های مطالعه حاضر برای آثار تجمع پلاکتی پلاویکس می باشد.^{۲۰} مطالعه Atmace نیز همسو با نتایج مطالعه حاضر نشان داد که استفاده از Clopidogrel کارایی بهتری را در کاهش ریسک آسیب عضله قلبی نسبت به داروهای مشابه به همراه دارد.^{۲۱} گرچه مطالعه Angiolillo نشان داد که میزان تجمع پلاکت ها در اثر مصرف دارویی مشابه به نام Prasugrel بیشتر از Clopidogrel بوده است.^{۲۲} همچنین طبق یافته های مطالعه حاضر آزمون آماری Student t-test بیانگر

میکرولیتر بود. نتایج بیانگر اختلاف معنادار آماری در میزان پلاسمای غنی شده با پلاکت در گروه درمانی اسویکس و پلاویکس بود. عوارض ناخواسته پلاویکس در مقایسه با اسویکس تفاوت خاصی نداشت. کارایی رژیم درمانی پلاویکس در به‌عنوان داروهای مهارکننده تجمع پلاکت در بیماران تحت عمل بای‌پس عروق کرونری قلب بالاتر از رژیم درمانی اسویکس بود.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل بخشی از طرح تحقیقاتی تحت عنوان "مقایسه کارایی، عوارض جانبی و مقبولیت داروی پلاویکس و اسویکس به‌عنوان داروهای مهارکننده تجمع پلاکت در بیماران تحت عمل جراحی قلب باز" مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی همدان در سال ۱۳۹۰ می‌باشد که با حمایت معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی همدان اجرا شده است.

است و این موضوع می‌توانسته نتایج مطالعه را تا حدودی مختل نماید. یادآور می‌شویم که مطالعه صورت گرفته توسط Cuisset نیز نشان داد که ارزیابی عملکرد Clopidogrel به‌شدت وابسته به نوع آزمون مورد استفاده است.^{۳۳} همچنین کنترل عوامل مداخله‌گری از قبیل رژیم غذایی و مصرف داروهای مختلف توسط بیماران قبل از انجام مطالعه و عمل جراحی می‌توانسته نتایج مطالعه را به شدت مختل نماید. این موارد نیز جزو اشکالاتی بوده است که متأسفانه پس از اجرای طرح، آگاهی کامل بر آنها به عمل آمد. میانگین پلاسمای غنی شده با پلاکت در گروه درمانی اسویکس و پلاویکس به‌ترتیب ۲۳۶۲۶۰ و ۱۵۳۲۹۰ پلاکت در میکرولیتر بوده است همچنین مقدار آدنوزین دی‌فسفات در گروه درمانی اسویکس و پلاویکس به‌ترتیب ۶۴/۹ و ۵۲/۵ μmol گزارش شده است. شمارش پلاکت نیز در گروه درمانی اسویکس و پلاویکس به‌ترتیب ۱۸۶۱۹۰ و ۱۲۱۴۸۰ عدد در

References

- Khan SB, Hameedullah, Noor L, Hafeezullah M, Awan ZA, ud Din S. Comparison of effect of locally available brands of clopidogrel on platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2010;22(1):115-7.
- Sabatine MS, McCabe CH, Gibson CM, Cannon CP. Design and rationale of Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction (CLARITY-TIMI) 28 trial. *Am Heart J* 2005;149(2):227-33.
- Easton JD. Evidence with antiplatelet therapy and ADP-receptor antagonists. *Cerebrovasc Dis* 2003;16 Suppl 1:20-6.
- Saw J, Topol EJ, Steinhubl SR, Brennan D, Berger PB, Moliterno DJ; CREDO Investigators. Comparison of long-term usefulness of clopidogrel therapy after the first percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting versus that after the second or repeat intervention. *Am J Cardiol* 2004;94(5):623-5.
- Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(19):2411-20.
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348(9038):1329-39.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308(6921):81-106.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345(7):494-502.
- Born GVR. Quantitative investigations into the aggregation of blood platelets. *J Physiol Lond* 1962;162:67-8.
- Osvix (Clopidogrel Bisulfate) [Internet] 2014 May 15 [cited 2014 Apr 15]; Available from: <http://www.osvahpharma.net/UserImage/OSVIX.pdf>.
- Hassanzade Daloei M, Khosravi AR. Evaluation of cardiovascular event comparing between osvix and plavix after coronary stenting. Cardiovascular Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, 2009. [Persian]
- Diaz LM, Rodvold KA, Friedenberg WR. Coagulation disorders. In: Dipiro JT, Talbert RT, editors. *Pharmacotherapy: A Pathophysiology Approach*. 4th ed. Stamford, CT: Appleton and Lange; 1999. p. 1549-72.
- Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH; CLASSICS Investigators. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000;102(6):624-9.
- Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(19):2411-20.
- COMMIT/CCS-2 (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial). ACC's 54 Annual Scientific Sessions in Orlando, Florida, 2005.
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352(12):1179-89.
- Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH; CLASSICS Investigators. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting :

- the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000;102(6):624-9.
18. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358(9281):527-33.
 19. Moussa I, Oetgen M, Roubin G, Colombo A, Wang X, Iyer S, et al. Effectiveness of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin in preventing stent thrombosis after coronary stent implantation. *Circulation* 1999;99(18):2364-6.
 20. Gawaz M, Seyfarth M, Müller I, Rüdiger S, Pogatsa-Murray G, Wolf B, et al. Comparison of effects of clopidogrel versus ticlopidine on platelet function in patients undergoing coronary stent placement. *Am J Cardiol* 2001;87(3):332-6, A9.
 21. Atmaca Y, Dandachi R, Gülec S, Dincer I, Oral D. Comparison of clopidogrel versus ticlopidine for prevention of minor myocardial injury after elective coronary stenting. *Int J Cardiol* 2003;87(2-3):143-9.
 22. Angiolillo DJ, Badimon JJ, Saucedo JF, Frelinger AL, Michelson AD, Jakubowski JA, et al. A pharmacodynamic comparison of prasugrel vs. high-dose clopidogrel in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing anti-Platelet Therapy In diabetes MellitUS (OPTIMUS)-3 Trial. *Eur Heart J* 2011;32(7):838-46.
 23. Cuisset T, Frere C, Poyet R, Quilici J, Gaborit B, Bali L, et al. Clopidogrel response: head-to-head comparison of different platelet assays to identify clopidogrel non responder patients after coronary stenting. *Arch Cardiovasc Dis* 2010;103(1):39-45.
 24. Puymirat E, Aïssaoui N, Coste P, Dentan G, Bataille V, Drouet E, et al. Comparison of efficacy and safety of a standard versus a loading dose of clopidogrel for acute myocardial infarction in patients \geq 75 years of age (from the FAST-MI registry). *Am J Cardiol* 2011;108(6):755-9.

The effectiveness, side effects and acceptability of locally available brand of Clopidogrel (Osvix) as antiplatelet tablet in CABG patients

Behzad Imani M.Sc.^{1*}
Reza Safi-Ariyan M.D.²
Babak Manaafi M.D.²
Arezo Karampourian M.Sc.³
Karim Ghazikhanlou Sani M.Sc.⁴

1- Department of Operating Room, Hamedan University of Medical Sciences, Hamedan, Iran.

2- Department of Heart Surgery, Hamedan University of Medical Sciences, Hamedan, Iran.

3- Department of Medical- Surgical, Hamedan University of Medical Sciences, Hamedan, Iran.

4- Department of Radiology, Hamedan University of Medical Sciences, Hamedan, Iran.

* Corresponding author: Department of Operating Room, Faculty of Paramedical, Mahdiah St., Hamadan Medical Sciences University, Hamedan, Iran.
Tel: +98- 81- 38381017
E-mail: b.imani@umsha.ac.ir

Abstract

Received: 13 Oct. 2013 Accepted: 26 Apr. 2014 Available online: 05 Jun. 2014

Background: Platelet activation and aggregation plays an essential role in the formation of coronary artery thrombosis. Nowadays, the Clopidogrel is administered orally as an inhibitor of platelet aggregation. Due to the high price of the original brand of Clopidogrel (Plavix), an Iranian brand of Clopidogrel (Osvix) has been produced. This study was conducted to evaluate the effectiveness, side effects and acceptability of locally available brand of Osvix as anti platelet tablet in coronary artery bypass grafting patients in comparison to the original brand (Plavix) by means of platelet aggregation indexes.

Methods: This clinical study, was conducted at Heart Center of Ekbatan university Hospital in Hamadan in October 2011 to May 2012. In this study 80 patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG) were participated in two independent treatment groups. One group used the Iranian brand of Osvix and other one used the original brand (Plavix) as an inhibitor of platelet aggregation. To evaluate the effectiveness of these two in-inhibiting platelets regimens, blood samples were taken from the patients and platelet aggregation test was performed using Helena Biosciences Europe, PACKS4 aggrigometry system (made in France).

Results: Mean platelet-rich plasma amount for the Osvix and Plavix treatment group was 236.260 and 153.290 plt/ μ l respectively. Results showed a statistically significant difference in the rate of platelet-rich plasma by two above mentioned treatment groups. There was no observed statistical difference in side effects of two studied treatment groups. It must be noted that the effectiveness of Plavix tablet regimen as a platelet aggregation inhibitor in patients undergoing CABG was higher than the Osvix tablet treatment regimen.

Conclusion: This study showed the Iranian brand of Clopidogrel (Osvix) is significantly different from the original brand (Plavix) in terms of performance factors in preventing platelet aggregation in patients undergoing coronary artery bypass grafting.

Keywords: clopidogrel, coronary artery bypass, platelet aggregation.