

# کلویی داگراال

دکتر سایه مجذوب زنجانی

دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر محمد سیاح

گروه فارماکولوژی انستیتو پاستور ایران

## مقدمه

حملات ایسکمیک، بیماری عروق کرونر قلب و شریان‌های محیطی، از جمله عوامل عمده مرگ و ناتوانی در جهان امروز هستند. عامل اصلی ایجاد بیماری‌های بالا، آترواسکلروز و آتروترومیوز است. جهت بیماری‌های فوق می‌توان از داروهای ضد انعقاد خوراکی مثل وارفارین استفاده نمود اما کاربرد آن مستلزم پایش آزمایشگاهی بوده و ضمناً خطر خونریزی مغزی و گوارشی وجود خواهد داشت. به همین دلیل از این داروها برای موارد خاص استفاده می‌شود. داروهای جایگزین مناسب، داروهای ضدپلاکت هستند. در سالهای اخیر داروهای

ضدپلاکت مؤثرتر و با عوارض کمتر طراحی شده‌اند. در این میان نقش ADP و گیرنده ADP بر تجمع پلاکتی بسیار بارز است و اثر آنتاگونیست‌های گیرنده ADP در پیشگیری از آتروترومیوز و عوارض متعاقب آن، بسیار نویدبخش بوده است.

نام دارو: Clopidogrel bisulfate

نام تجاری: PLAVIX, ISCOVER

فارماکولوژی بالینی: مهارکننده تجمع پلاکتی

خصوصیات فارماکودینامی

این دارو حتماً باید در کبد دچار تغییر زیستی شود تا اثر بخشی داشته باشد. پس یک پیش دارو

ساعت پس از خوردن آن شروع می‌شود. تجویز یکبار در روز آن تجمع پلاکتی ناشی از ADP را در همان روز اول بلوک می‌کند و این اثر مهارکنندگی در روز سوم تا هفتم به حالت ثابت (steady state) می‌رسد. در حالت ثابت میزان مهار تجمع پلاکتی ۶۰-۴۰٪ خواهد بود. زمان خون‌ریزی و تجمع پلاکتی به تدریج و عموماً ۵ روز پس از قطع مصرف دارو به حد قبل از درمان برمی‌گردد.

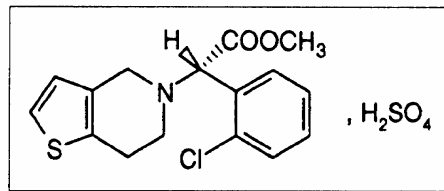
#### فارماکوکینتیک

#### جذب

به‌طور سریع ولی ناقص از دستگاه گوارش جذب می‌شود. جذب آن تحت تأثیر غذا یا آنتی‌اسیدها قرار نمی‌گیرد.

#### توزیع

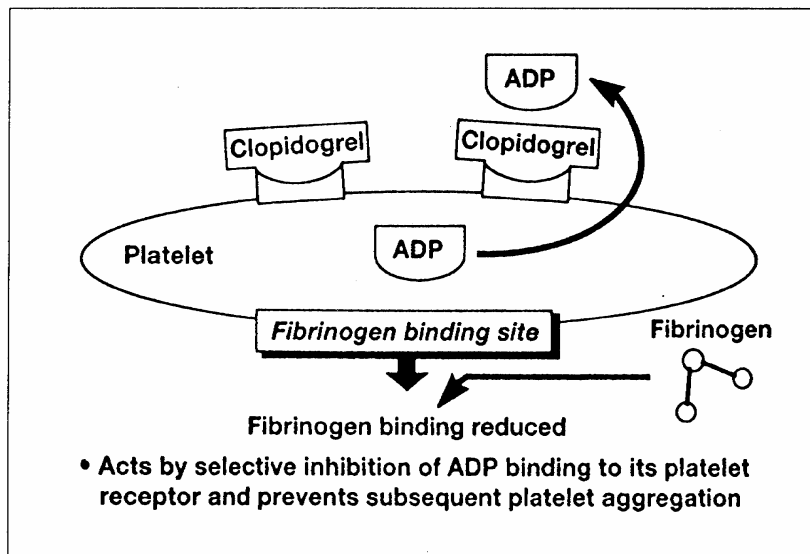
ملکول اصلی دارو خود و متابولیت‌هایش به آلبومین وصل می‌شوند. (به ترتیب ۹۸٪ و ۹۴٪)



#### ساختمان شیمیایی کلوییپیدی داگرل

(prodrug) است.

بر فعالیت آنزیم فسفودی استراز و سیکلواکسیژناز اثری ندارد. با مهار گیرنده ADP (نوع P<sub>2</sub> پورینرژیک) از فعال شدن کمپلکس گلیکوپروتئینی GPII<sub>b</sub>/III<sub>a</sub> جلوگیری می‌کند. در نتیجه پیام‌های داخل سلولی که موجب فعال شدن ناحیه اتصال فیبرینوژن می‌گردند، آغاز نمی‌شوند. نتیجه امر مهار تجمع پلاکتی ناشی از ADP خواهد بود. کلوییپیدی داگرل گیرنده‌های ADP پلاکت را به‌طور برگشت‌ناپذیر و برای تمام طول عمر پلاکت مهار می‌کند. اثر کلوییپیدی داگرل ۲



مکانیسم اثر کلوییپیدی داگرل. این دارو به نحو برگشت‌ناپذیری موجب انسداد گیرنده ADP می‌شود.

تقریباً حدود ۱۰۰۰ گیرنده ADP در هر پلاکت مسدود می‌شود

## متابولیسم

به طور وسیعی در کبد مابولیزه شده و متابولیت اصلی آن مشتق کربوکسیلیک اسید آن است که اثری بر تجمع پلاکتی ندارد. این متابولیت از اکسیداسیون و سپس هیدرولیز داروی مادر به دست می آید.

## دفع

۵۰٪ دوز خوراکی دارو از ادرار و ۴۶٪ آن در مدفوع، در طی ۵ روز پس از مصرف دارو، دفع می شود. نیمه عمر دفع متابولیت دارو ۸ ساعت و نیمه عمر نهایی دارو ۷ روز است که با turn over پلاکتها مطابقت دارد.

## مطالعات بالینی

مطالعات گسترده بالینی نشان داده که کلویی داگرال با دوز ۷۵mg یکبار در روز به اندازه ۲۵۰mg تیکلوپیدین دوبار در روز در مهار تجمع پلاکتی موثر است و ۶ برابر قویتر از تیکلوپیدین می باشد.

## موارد کاربرد

- ۱- پیشگیری از حوادث ناشی از ایسکمی عروق (مثل سکته قلبی و مرگ) در بیماران مبتلا به آترواسکلروز یا بیماری شریان محیطی.
- ۲- پیشگیری از ترومبوز متعاقب قراردادن استنت (stent) داخل رگی

## موارد منع مصرف

- ۱- حساسیت بیش از حد به دارو یا هر جزء فرآورده
- ۲- خونریزی فعال پاتولوژیک مثل اولسر پپتیک یا خونریزی مغزی

## احتیاطات

### ۱- عمومی

مثل سایر داروهای ضدپلاکت، در بیمارانی که درصد افزایش خونریزی ناشی از تروما، جراحی یا سایر موارد پاتولوژیک هستند مصرف کلویی داگرال باید با احتیاط انجام شود. در صورتی که بیمار مصرف کننده این دارو باید تحت عمل جراحی قرار گیرد و اثر ضدپلاکت مورد نیاز نیست، بایستی یک هفته قبل از جراحی، مصرف این دارو قطع شود.

### ۲- خونریزی گوارشی

این دارو زمان خونریزی را طولانی می کند. در کسانی که اولسر پپتیک دارند مصرف کلویی داگرال به تنهایی یا همراه با NSAIDs باید با احتیاط انجام شود.

### ۳- بیماران دچار نارسایی کبدی

در این بیماران باید با احتیاط مصرف شود.

## اطلاعاتی که بیمار باید بداند

بیماران باید هرگونه خونریزی غیرمعمول را به پزشک خود گزارش کنند. قبل از انجام عمل جراحی یا مصرف داروی جدید به پزشک یا دندانپزشک خود اطلاع دهند که کلویی داگرال مصرف می کنند.

## تداخلات دارویی

### ۱- ASA

ASA بر مهار تجمع پلاکتی ناشی از کلویی داگرال تأثیری ندارد اما کلویی داگرال اثر ضدتجمع پلاکتی ASA را تشدید می کند. اثرات و

بی خطری ناشی از تجویز همزمان این دو دارو به طور همزمان، هنوز مشخص نشده است.

## ۲- هپارین

در مصرف همزمان با کلویی داگرل نیازی به تغییر دوز هپارین نیست اما تجویز همزمان این دو باید با احتیاط انجام شود.

## ۳- NSAIDs

در مصرف همزمان کلویی داگرل با ناپروکسن خونریزی از دستگاه گوارش تشدید شده است. مصرف همزمان کلویی داگرل با NSAIDs باید با احتیاط انجام شود.

## ۴- وارفارین

بی خطری مصرف همزمان این دو دارو مشخص نشده و باید با احتیاط مصرف شوند.

## ۵- سایر دارو در مانی های همزمان

در مصرف همزمان با آتنولول، نیفیدین، فنوباریتال، سایمتیدین و استروژن تداخل فارماکودینامیک عمده ای بروز نمی کند. کلویی داگرل بر فارماکوکینتیک دیگوکسین و تئوفیلین تأثیری نمی گذارد. در غلظت های زیاد با مهار آنزیم های cyt p450 کبد، ممکن است با متابولیسم فنی توئین، تاموکسیفن، تولبوتامید، وارفارین، فورزماید، فلوواستاتین و بسیاری از NSAIDs تداخل کند لذا در تجویز همزمان این داروها با کلویی داگرل باید احتیاط نمود.

## تداخل با تست های آزمایشگاهی

نامعلوم.

## اثرات سرطان زایی، موتاژنیسیته و نازایی

مطالعات حیوانی نشان داده است که تجویز

مقادیر زیاد و تا ۷۸ هفته کلویی داگرل هیچگونه اثر سرطان زایی، موتاژنیسیته و نازایی نداشته است.

## بارداری

گروه B. در مطالعات انجام شده بر روی موش صحرایی و خرگوش، تا دوز 500mg/kg در روز کلویی داگرل هیچ گونه اثر سمی بر جنین نداشته است. با این حال مطالعات کافی در خانمهای باردار انجام نشده و فقط در صورت ضرورت باید از دارو استفاده شود.

## شیردهی

مطالعات حیوانی نشان داده که کلویی داگرل و متابولیت آن وارد شیر می شوند و تجویز یا عدم تجویز دارو، به تصمیم پزشک بستگی دارد.

## عوارض ناخواسته

نتایج زیر از مطالعات مقایسه ای بین کلویی داگرل با آسپیرین به دست آمده است:

۱- میزان خونریزی از دستگاه گوارش ۲٪ (با ASA، ۲/۷٪) که از این میزان ۷٪ نیاز به بستری شدن در بیمارستان داشته اند (با ASA، ۱/۱٪). عوارض گوارشی شامل دل درد، سوء هاضمه، گاستریت و یبوست با کلویی داگرل ۲۷/۱٪ و با ASA ۲۹/۸٪ بوده است. میزان اسهال با کلویی داگرل ۴/۵ (با ASA ۲/۴٪) و میزان بیمارانی که به دلیل عوارض گوارشی شدید مجبور به قطع مصرف دارو شده اند ۲/۲٪ (با ASA ۴٪) بوده است.

۲- نوتروپنی / اگرانولوسیتوز

۳- بثورات جلدی و سایر عوارض پوستی

**درمان مقدار مصرف بیش از حد**  
تزریق پلاکت (در صورتی که به برگرداندن سریع اثرات فارماکولوژیک کلوییپیدوگrel نیاز باشد).  
clopidogrel به صورت قرص‌های صورتی رنگ، گرد و film-coated عرضه می‌شود و patent کارخانه sanofi می‌باشد.

### نتیجه‌گیری

امروزه در بسیاری از مراکز استنت گذاری جهان کلوییپیدوگrel بر تیکلوپیدین ارجحیت دارد که علت آن عوارض جدی تیکلوپیدین (هرچند نادر) می‌باشد ولی از نظر اثربخشی، هر دو دارو در پیشگیری از ترومبوز ناشی از استنت گذاری، کارایی یکسانی داشته‌اند.

### منابع:

1. Jervis B. Simpson K.: Clopidogres. Drugs, 2000, 60(2): 347 - 377.
2. Plavix / Iscover. Scientific monograph. Sanofi and Bristol - Myers Squibb. 1998.
3. Atherothrombosis: The global approach for a global disease. Sanofi and Bristol - Myers Squibb. 1998.

میزان عوارض پوستی با کلوییپیدوگrel ۱۵/۸٪ بوده (ASA، ۱۳/۱٪) که از میان آن ۰/۷٪ شدید بوده است (با ASA، ۰/۵٪). ۱/۵٪ از بیماران دریافت کننده کلوییپیدوگrel (۰/۸٪) بیماران دریافت کننده ASA) به دلیل شدت عوارض پوستی مجبور به قطع مصرف دارو شده‌اند.

در مجموع، عوارض گوارشی (به غیر از اسهال) و CNS کلوییپیدوگrel کمتر از آسپیرین اما عوارض پوستی آن بیشتر از آسپیرین بوده است. در گروه کلوییپیدوگrel درصد عمده‌ای از بیماران که مصرف دارو را قطع کرده‌اند به دلیل عوارض پوستی بوده است (به خصوص بثورات جلدی).

### مقدار مصرف

۷۵mg خوراکی یک بار در روز همراه یا بدون غذا. می‌توان یک loading dose (۳۷۵mg) در ابتدا تجویز نمود و سپس به مقدار ۷۵mg یک بار در روز تجویز کرد. این دوز حمله‌ای در استنت گذاری عروق کرونر بسیار حایز اهمیت است.

### مقدار مصرف بیش از حد (overdosage)

مصرف تا ۸ برابر دوز استاندارد عارضه‌ای بدنبال نداشته است و زمان خون‌ریزی را به اندازه دوز استاندارد (۷۵mg در روز) طولانی کرده است. دوز ۲۰۰mg/kg در موش سوری و صحرایی و دوز ۳۰۰mg/kg در میمون کشنده بوده است. علائم مسمومیت حاد در میمون شامل استفراغ، اشکال در تنفس، خون‌ریزی گوارشی و ضعف شدید بوده است.

