اثرات سمی دوز پایین آسپرین به عنوان عامل ضد پلاکتی بر روی معده

ترجمه: محمدرضا جعفرزاده

دانشجوی داروسازی دانشگاه علوم‌پزشکی شهیدبهشتی

خلاصه

دوز پایین آسپرین به طور گسترده به عنوان عامل ضد پلاکتی در اختلالات قلبی ـ عروقی به‌کار می‌رود. آسپیرین با دوز (میلی‌گرم/روز) ۳۲۵ ـ ۷۵ قابلیت ایجاد آسیب در موکوس معده از طریق القا زخم‌ها یا خوردگی‌های مخاط را دارد، بنابراین محافظت‌های فارماکولوژیک ضروری می‌باشد. تحقیقات طولانی مدت اختصاصی بر روی آنتاگونیست‌های گیرنده H_2 هیستامینی یا سوکرالفیت در دسترس نیست، در حالی که اطلاعات حاصل از مطالعه اثر پیشگیری کننده داروهای ضد التهاب غیر استرویدی (NSAIDs) بر روی زخم معده نیز ناامید کننده است. مطالعات مقدماتی اخیر خاطر نشان می‌کند که میزوپروستول، به خاطر قابلیت محافظت از مخاط معده و دوازدهه در درمان طولانی مدت با داروهای NSAIDs در برابر مصرف دراز مدت آسپرین با دوز کم هم موثر باشد.

آسپرین (استیل سالسیلیک اسید) به طور گسترده به عنوان عامل ضد پلاکتی در پیشگیری ثانویه از بیماری انسداد شریانی، و در موارد محدودتر به عنوان عامل پیش‌گیرنده اولیه اختلالات قلبی ـ عروقی به کار می‌رود. دوزی از دارو که به این منظور تجویز می‌شود، روزانه از ۳۲۵ ـ ۷۵ میلی‌گرم متغیر می‌باشد. مصرف آسپرین به علت افزایش وقوع جراحات مخاطی (زخم، خوردگی یا هر دو) و خونریزی معده می‌تواند زیان بخش باشد. اغلب (بیش از ۶۰ درصد موارد) جراحات ناشی از آسپرین بدون علامت هستند، به‌خصوص در افراد مسن که متأسفانه گروه اصلی مصرف کنندگان طولانی مدت آسپرین را تشکیل می‌دهند. عدم ظهور علایم، استفاده مداوم آسپرین را موجب شده و خطر خونریزی شدید و ناگهانی را افزایش می‌دهد آیا درمان طولانی مدت با دوز پایین آسپرین هنوز هم برای مخاط معده و دوازدهه زیان آور است؟

یک تحقیق انجام شده هر گونه اختلاف بین مصرف روزانه ۳۲۵ میلی‌گرم آسپرین را با دارونما در ایجاد علایم سوء هاضمه و زخم معده رد کرد، اما بیمارانی که به طور بالقوه در معرض صدمات معدی ـ روده‌ای بودند از دوره درمان حذف شدند به عبارت دیگر در دو مطالعه گسترده‌ای که در انگلستان انجام شد، خطر نسبی بستری شدن به علت زخم پپتیک در بیماران مصرف کننده دوز ۳۰۰ میلی‌گرم در روز آسپیرین حدود ۳/۶ تا ۳/۹ نشان داده شده است و حتی دوزهای پایین‌تر علی‌رغم کاهش جزیی خطر، (۳/۲ با ۱۵۰ میلی‌گرم در روز و ۲/۳

با ۷۵ میلی‌گرم در روز) بدون توجه به جنس، سن و سابقه قبلی زخم معده و سوء هاضمه باعث ایجاد جراحات معده می‌شوند.

به نظر می‌رسد در انگلستان ۱۷ درصد بیماران بالای ۶۰ سال که مبتلا به زخم‌های خونریزی دهنده هستند، دوز پایین آسپرین را به‌عنوان عامل ضد پلاکتی دریافت می‌کنند. دوز روزانه ۷۵ میلی‌گرم خطر را تا سقف ۴۰ درصد نسبت به دوز ۳۰۰ میلی‌گرم در روز کاهش می‌دهد. با این دوزاژ نسبت به دوز ۱۵۰ میلی‌گرم در روز تا ۳۰ درصد خطر خونریزی کاهش پیدا می‌کند.

این اطلاعات با مشاهدات قبلی مبنی بر این که مصرف کنندگان طولانی مدت آسپرین در معرض خطر نسبی ابتلا به خونریزی معده به میزان ۳/۱ با مقدار مصرف ۲۵۰ میلی‌گرم در روز یا کمتر هستند، سازگاری دارد. این امر خاطر نشان می‌سازد که مقدار مصرف آسپرین بین ۷۵ میلی‌گرم تا ۳۰۰ میلی‌گرم در روز از نظر سمیت معدی بی‌خطر نیست.

در یک تحقیق دو سویه کنترل شده با داروهای، بیماران ۷۰ ساله یا بیشتر دوز ۱۰۰ میلی گرم در روز آسپرین را به مدت ۱۲ ماه مصرف کردند. گزارشات حاکی از آن است که بروز علایم گوارشی با آسپرین اندکی بیشتر بود (۱۳ درصد در مقابل ۱۸ درصد) ولی خونریزی آشکار و خونریزی مزمن که با تعیین سطح متوسط هموگلوبین مشخص می‌شود، در گروه آسپرین به طور چشمگیر بیشتر بود. حتی با میزان مصرف ۳۰ میلی‌گرم در روز آسپرین به نظر می‌رسد خونریزی گوارشی برابر باشد با مصرف ۲۸۳ میلی‌گرم آسپیرین در روز. اخیراً در یک تجزیه و تحلیل جانبی آزمایش‌هایی که در آن مقدار مصرف متغیر آسپیرین از ۷۵ میلی‌گرم تا ۳۲۵ میلی‌گرم در روز به کار رفته، بازنگری شده است. در ۹ تحقیق بررسی شده، بیش از ۱۴۰۰۰ بیمار دوز پایین آسپیرین را مصرف می‌کردند. میزان اولسرپپتیک خونریزی دهنده در مصرف کنندگان آسپرین در مقایسه با داروهای ۱/۵ برابر بیشتر بود ($P < ۰/۰۰۱$). این اعداد و ارقام به میزان قابل توجهی از آنچه در مطالعات کنترل شده بر روی افراد غیر انتخابی گزارش شده بود کمتر است زیرا در آزمایشاتی که پس از آن انجام شد بیمارانی که سابقه قلبی اولسر داشتند به شمار نیامده بودند.

بر طبق تحقیقاتی که بر روی داوطلبان سالم صورت گرفت، مقدار مصرف کمتر از ۳۰ میلی‌گرم در روز آسپیرین توانایی کاهش ترومبوکسان B_2 سرم را داشته و قادر به مهار عملکرد پلاکت‌ها بدون کاهش میزان پروستاگلاندین‌های محافظت کننده سلولی مترشحه از معده می‌باشد. با وجود این، چنین مقدار مصرفی از آسپیرین می‌تواند در بهبود آثار بالینی درمان ضد پلاکتی موثر تلقی شود.

۱ـ اقدامات لازم جهت پیشگیری عمومی: به منظور تعیین راه‌های ممکن جهت کاهش یا پیش‌گیری از اثرات گوارشی ناگوار ناشی از درمان ضد پلاکتی، لازم است مکانیسم‌هایی که از طریق آن آسپیرین باعث آسیب مخاط معده می‌شود را به‌طور مختصر مرور کرد. داروهای ضدالتهاب غیر استروییدی (NSAIDs) از جمله آسپیرین اثر مسمومیت گاستریک خود را از طریق دو مکانیسم اعمال می‌کنند. هنگامی که از راه خوراکی تجویز شوند ـ در اثر تماس مستقیم ـ باعث آسیب مخاط می‌شوند. اثر آسپیرین

وابسته به pH است. در pH پایین معده آسپیرین به شکل غیر یونیزه در آمده و به خاطر خاصیت انحلال در چربی خود قادر به نفوذ در سلول‌های اپیتلیال می‌باشد. در اینجا به علت pH بالاتر، دارو یونیزه می‌شود و در داخل سلول‌ها به دام می‌افتد. بنابراین با تغییر نفوذ پذیری سلولی و تقویت انتشار معکوس یون هیدروژن، آسیب بافتی عارض می‌شود.

مکانیسم تخریبی دیگر سیستمیک است و هنگامی رخ می‌دهد که دارو وارد جریان خون عمومی شود، فارغ از این که از چه راهی دارو تجویز شود. مهار سیکلواکسیژناز به همراه کاهش تولید پروستاگلاندین‌های محافظ معده منجر به ضعف عمومی فاکتورهای دفاعی مخاط (ترشح موکوس و بی‌کربنات، جریان خون مخاطی) و اختلال در مواد درگیر در ترمیم بافتی و بهبود دهنده زخم مثل فاکتور رشد اپیدرم می‌شود. مهار سیکلواکسیژناز توسط آسپیرین ممکن است فعالیت لیپواکسیژناز معده را افزایش دهد، که به همراه آن تولید لوکوترین‌های سایتوتوکسیک و منقبض کننده عروق، انفیلتراسیون نوتروفیل‌های اندوتلیال و آسیب مخاطی ناشی از ایسکمی موضعی و تولید بیش از حد رادیکال‌های آزاد سمی افزایش می‌یابد.

البته انطباق معده با تکرار مصرف آسپیرین واقع خواهد شد، که علت آن افزایش فعالیت میتوزی، کاهش انفیلتراسیون نوتروفیلی و بهبود جریان خون موضعی است. متأسفانه پدیده سازش نسبت به تداوم مصرف آسپیرین که هنوز هم موضوع جنجال برانگیزی به نظر می‌رسد، فقط در تعداد محدودی از بیماران اتفاق می‌افتد و حتی خونریزی‌های مزمن بسیار جزیی هم در طی دوره درمان با دوز پایین آسپیرین کاهش نمی‌یابد.

امکان پیشرفت مسأله سازش معده نسبت به آسپیرین غیر قابل پیش‌گویی است. افراد مسن - که مکانیسم‌های ترمیم بافتی آنها آهسته‌تر است و سیستم مویرگی آنها در مخاطره می‌باشد - احتمال سازش کمتری دارند و متأسفانه این افراد همان کسانی هستند که تحت درمان ضد پلاکتی با آسپیرین می‌باشند. علاوه بر این مطابق یک تحقیق انجام شده، اختلالات قلبی - عروقی یک عامل خطر مستقل جهت عارضه اولسرپپتیک در طی دوره درمان با NSAIDs می‌باشد.

بر طبق مشاهدات آندوسکوپی مصرف آسپیرین «بافره» سمیت گاستریک دارو را کاهش نداد. در صورتی که فرآورده Enteric - coated از طریق ممانعت از تماس مستقیم دارو با مخاط معده اثرات سودمندی در طی دوره کوتاه مدت تجویز آسپیرین ارایه می‌دهد. با توجه به مشاهدات اخیر امکان این که فرآورده‌های مذکور عوارضی جانبی دراز مدت ناشی از مهار سیستمیک سیکلواکسیژناز را منسوخ کنند بسیار ضعیف است بنابراین پیشگیری فارماکولوژیکی ضروری بنظر می‌رسد.

۲ - پیشگیری فارماکولوژیک: داروهایی که به صورت نظری جهت پیشگیری از صدمات گوارشی ناشی از آسپیرین به کار می‌روند، یا مهار کننده اسید معده هستند یا عوامل محافظ مخاط معده می‌باشند. بررسی یافته‌های آندوسکوپی داوطلبان سالم در طول یک دوره چند روزه مصرف آسپیرین نشان می‌دهد که هر دو نوع داروها از دارونما موثرترند اما این اطلاعات به ندرت در مورد مصرف طولانی مدت آسپیرین صادق است.

تحقیقات ویژه‌ای که نشانگر احتمال اثر بخشی آنتاگونیست‌های گیرنده H2 هیستامینی در برابر جراحات معدی ناشی از مصرف طولانی مدت آسپیرین باشد در دسترس نیست.

با وجود این، آزمایش‌های طولانی مدت با سایر NSAIDs نشان داده است که رانیتیدین با اثر بالقوه در پیش‌گیری از اولسرهای دئودنال ناشی از NSAIDs ـ مزتیت بر دارونما در پیش‌گیری از پیشرفت جراحات معده ندارد به‌طوری که بیشتر زخم‌های گوارشی توسط آسپیرین القا می‌شوند. مطالعه گسترده‌ای در مورد داروهای مهارکننده پمپ پروتون نیز در دسترس نیست.

سوکرالفیت علی رغم خصوصیات بارز گاستروپروتکتیو، نتایج متفاوت و ضعیفی از خود نشان داده است.

در این خصوص یک تحقیق کوتاه مدت نسبی با استفاده از میزوپروستول بر روی داوطلبان مصرف کننده آسپیرین نشان داده است که آنالوگ پروستاگلاندین به طور قابل توجهی در پیشگیری از زخم گوارشی ارجحیت دارد. یافته‌ها حاکی از آن است که نتایج آزمایش طولانی مدت ۲ دارو در بیماران مصرف کننده NSAIDs با هم تطابق دارد.

از آنجا که بخش اساسی اثرات حفاظتی سوکرالفیت بر تحریک پروستاگلاندین‌های موضعی تاکید دارد ممکن است توقف سنتز پروستاگلاندین معدنی توسط آسپرین مسؤول فعالیت ضعیف دارو در این زمینه باشد.

میزوپروستول ـ آنالوگ آلپروستادیل (PGE1) در پیشگیری از صدمات گوارشی ناشی از مصرف کوتاه مدت دوز بالای آسپرین بر دارونما و سوکرالفیت ارجح است. در دراز مدت میزوپروستول از رانیتیدین و سوکرالفیت در پیشگیری از زخم‌های گاستریک ناشی از NSAIDs بهتر بوده و هم‌چنین به اندازه رانیتیدین در موارد زخم دیودنوم موثر می‌باشد. در بیشتر مطالعات و به ویژه در آزمایش اخیری که در ایالات متحده انجام شده است، فقط از دوز ۲۰۰ میکروگرم دوبار در روز استفاده شد. نتایج حاکی از کاهش گسترده عوارض جانبی میزوپروستول است. موضوع اثر حفاظتی میزوپروستول در برابر درمان دراز مدت با آسپیرین اخیراً در یک مطالعه دو سویه در انگلستان مطرح شده است. نتایج تحقیق هنوز به صورت یک مقاله کامل چاپ نشده است. دوز منفرد روزانه دارونما با میزوپروستول ۱۰۰ میکروگرمی در داوطلبان سالمی که روزانه ۳۰۰ میلی‌گرم آسپیرین مصرف می‌کردند در طی ۴ هفته مقایسه شده است. ارزیابی اندوسکوپیک از کاهش چشمگیر وقوع زخم‌های خونریزی دهنده و غیر خونریزی دهنده در گروه مصرف کنندگان میزوپروستول خبر می‌دهد. به عنوان مثال در گروه مصرف کنندگان میزوپروستول تعداد افراد مبتلا به زخمهای خونریزی دهنده ۴ برابر کاهش یافت و میانگین جراحات در افراد بیش از ۸ برابر کمتر شد ($P < 0/001$). این آزمایش نشان می دهد که حتی دوز پایینی از میزوپروستول (به اندازه ۱۰۰ میکروگرم در روز) جهت حفاظت از مخاط معده در برابر جراحات ناشی از آسپیرین دست کم طی دوره میان مدت درمان کافی است.

۳ ـ نتیجه‌گیری: اطلاعات حاصل از مطالعات کنترل شده و گسترده خاطر نشان می‌سازد که آسپیرین حتی در دوزهای پایین ـ مانند دوزی که به عنوان درمان ضد پلاکتی بکار می رود. ـ اثرات زیانباری بر روی مخاط معده و دئودنوم اعمال

می‌کند. در مقایسه با مقدار مصرف ۱۵۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم در روز، به نظر می‌رسد که دوز ۷۵ میلی‌گرم در روز کمترین اثرات گاسترودیودنال را دارا می‌باشد و بنابراین بر سایرین ارجحیت دارد، ولی به وضوح ثابت شده است که دوز درمانی بی‌خطر آسپیرین با توجه به عارضه جراحت معده وجود ندارد. فرمولاسیون‌های با روکش روده‌ای نشان داده‌اند که فقط در موارد کوتاه مدت تجویز قادر به کاهش مسمومیت گوارشی آسپیرین می‌باشند. فواید این فرمولاسیون‌ها در دراز مدت به اثبات نرسیده است. پیشگیری فارماکولوژیک از زخم‌های گاستریک ناشی از آسپیرین امکان‌پذیر و ضروری می‌باشد.

مهار کننده‌های اسید معده مثل رانیتیدین قادر به پیشگیری از زخم‌های دیودنال ناشی از NSAIDs می‌باشند ولی در حفاظت از مخاط معده توانایی چندانی ندارند. به عبارت دیگر میزوپروستول در پیشگیری از زخم‌های معده و دیودنال ناشی از NSAIDs مشهور است، به ویژه در دوره‌های ۴ هفته‌ای درمان با دوز پایین آسپیرین محافظ خوبی برای مخاط معده است. به نظر می‌رسد مقدار مصرف بین ۱۰۰ تا ۴۰۰ میکروگرم در روز به منظور محافظت از معده و همچنین اثرات ناگوار روده‌ای کافی باشد.

پزشکانی که ناچار به تجویز آسپیرین جهت درمان ضد پلاکتی هستند و از طرفی به خاطر اثرات ناخواسته دارو بر معده نگران می‌باشند باید هنگام پیشگیری فارماکولوژیک این اطلاعات را به حافظه خود بسپارند.

در اینجا دو سؤال بدون جواب باقی می‌ماند: آیا کلیه بیماران که تحت درمان ضد پلاکتی با آسپیرین هستند باید با میزوپروستول محافظت شوند؟ و برای چه مدت این درمان باید ادامه یابد؟

از جهات نظری کلیه بیماران باید میزوپروستول مصرف کنند. از آنجا که درمان ضد پلاکتی به طور معمول طولانی می‌باشد، پیشگیری باید تا زمان نامحدود ادامه یابد. امکان این امر جهت اهداف عملی به‌خصوص از نظر اقتصادی ضعیف است. به هر حال بیمارانی که عامل‌های خطر اساسی دارند مثل افراد مسن با سابقه قبلی اولسر باید میزوپروستول را به طور هم زمان با داروهای مذکور دریافت نمایند.

خطر مسمومیت گاستریک در طی ۳ ماهه اول مصرف بیشتر است ـ بنابراین پیشگیری نباید کمتر از آن طول بکشد ـ اما فقدان سازش‌پذیری یا انطباق معده بیماران مسن، احتمال حضور خطر را بعد از این مدت به قوت خود باقی نگه می‌دارد.

در حال حاضر دلیلی برای این که درمان بسیار طولانی مدت با میزوپروستول تضمین کننده سلامتی باشد نداریم.

شواهدی که نشان دهد دارو به عنوان عامل پیشگیری کننده در برابر NSAIDs است به ۱۲ ماه محدود می‌شود. (در حال حاضر این مدت به عنوان دوره درمان پیشنهاد می‌شود) اما مطالعات دراز مدت متمرکز بر آسپیرین نیازمند تایید مجدد کارآیی داروی مورد بحث بعد از ۴ هفته اول مصرف می‌باشد.

منبع:

Cuslandi M. Gastric toxicity of antiplatelet therapy with low - dose Aspirin. Drugs. 1997; 53:1 - 5