داروهای ضد پلاکت

دکتر فرشاد روشن‌ضمیر
گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

مقدمه

سطح داخلی عروق انسان را تا ۵۰۰ متر مربع برآورد نموده‌اند. درونی‌ترین لایه عروقی یک لایه سلول اندوتلیال است که تا سالم و دست نخورده باشد پلاکتها ـ اولین عناصر آغازگر انعقاد ـ از آن می‌گریزند اما در ناحیه‌ای از رگ که به هر دلیل اندوتلیال دچار آسیب شده باشد، پلاکت‌ها به آن ناحیه متصل شده با آزاد کردن موادی که درون خود ذخیره نموده‌اند (ترومبوکسان، ADP و ...) امکانِ تجمع سایر پلاکتها را در آن ناحیه فراهم و آنها را بر یکدیگر مجتمع می‌نمایند (Platelet aggregation). در میان مواد آزاد شده، ترومبوکسان (TXA_2) هم مشوق تشکیل لخته است و هم ترغیب کننده اسپاسم عروق ناحیه. داروهای ضدپلاکت داروهائی هستند که از این فعالیتهای پلاکتی (که می‌تواند در جهت توقف خون رسانی به اندامهای حساس باشد) جلوگیری می‌کنند.

داروهای ضدپلاکت

تشکیل پلاکهای آترواسکلروزی در دیواره عروق قلبی و مغزی در دراز مدت می‌تواند زمینه را برای فعال شدن پلاکت‌ها فراهم نماید. پلاکت‌ها معمولاً در این نواحی مجتمع می‌شوند که این امر برای فرآیند «آهسته انجام» انعقاد خون امری مقدماتی و ضروری به شمار می‌آید. تشکیل لخته و انعقاد خون نیز به نوبه خود با آزاد کردن گروهی دیگر از عوامل محرک، تجمع بیشتر پلاکت‌ها و آزاد شدن مواد محتوی آنها را ترغیب می‌نماید.

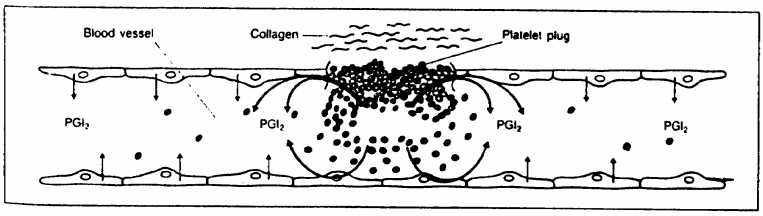
عامل اتصال اولین لایه پلاکتی به نواحی زیر اندوتلیال فاکتور فون ویلبراند (VWF) خواهد بود که به طور طبیعی از سلولهای اندوتلیال آزاد و همانند پُلی میان لایه کلاژن (از بافتهای زیر اندوتلیال) و اولین لایه پلاکت‌ها عمل می‌کند. حاصل چسبیدن (Adhesion) پلاکت‌ها به لایه‌های کلاژن و آزاد سازی مواد ذخیره شده در این پلاکت‌ها است:

آدنوزین دی فسفات (ADP)

ترومبوکسان (TXA_2)

سروتونین (5 - HT) و ...

مواد آزاد شده بالا به گیرنده‌های غشائی سایر پلاکت‌های خون متصل و با تحریک آنها، اجتماع پلاکتها را در ناحیه آسیب دیده موجب می‌شوند و به این ترتیب پلاگ پلاکتی درون رگ شکل می‌گیرد (شکل ۱).



شکل ۱ ـ یک برش طولی از رگ. پلاکت‌ها در ناحیه‌ای مجتمع می‌شوند که لایه اندوتلیال صدمه خورده و کنار رفته باشد.

از میان مواد آزاد شده از پلاکتهای فعال، TXA_2 یک عامل قدرتمند تنگ کننده عروق به شمار می‌آید (۱). از آنجا که وقوع این حوادث در بیمارانی که گرفتار مشکلات عروق قلبی و یا مغزی هستند به زیان بیمار می‌باشد می‌توان با استفاده از داروهای «ضدپلاکت» تا حدودی مانع بروز آن اتفاقهای ناگوار گردید. مهمترین داروهائی که در این زمینه قابلیت استفاده دارند عبارت هستند از:

۱ ـ آسپیرین

۲ ـ دی‌پیریدامول

۳ ـ Ticlopidine

۴ ـ پروستاگلاندین‌ها (PGI_2 , PGE_1 , ...)

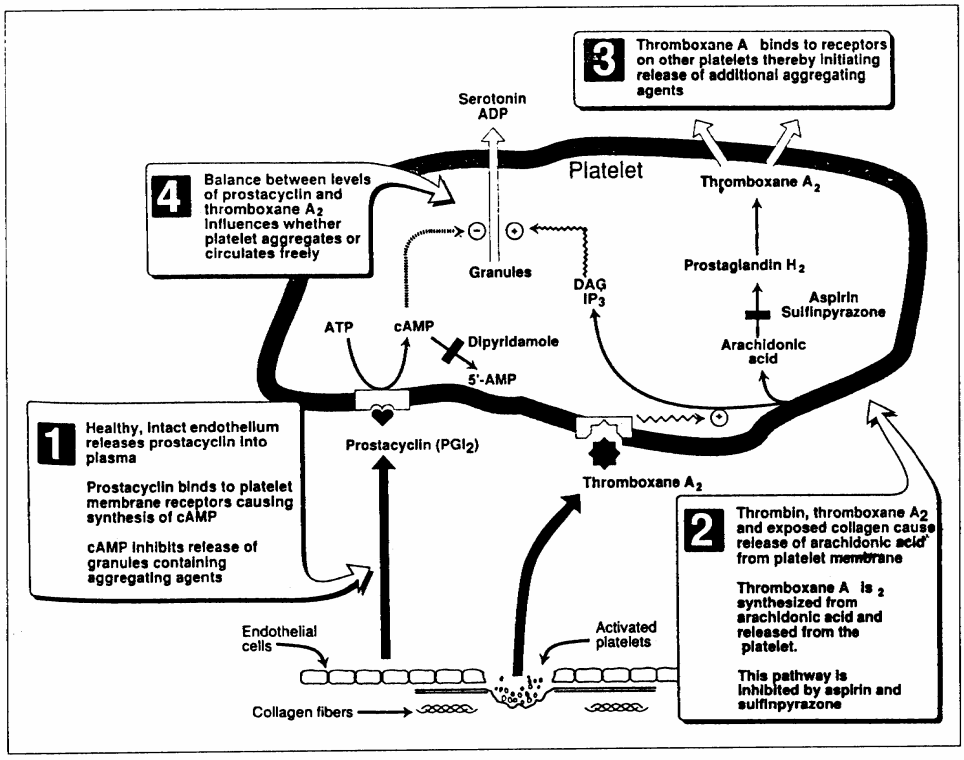
۵ ـ داروهای جدید

در شکل شماره ۲ تصویر فرضی یک پلاکت با گیرنده‌های غشائی و نیز مناطقی را که می‌توان با داروها در آنجا دستکاری‌هائی به نفع بیمار انجام داد مشخص گردیده است. خاطر نشان می‌سازد که عمده‌ترین مسیرها، مسیر سیکلواکسیژناز است که مهار آن توسط آسپیرین می‌تواند واجد مزایائی باشد و نیز بالا بردن میزان cAMP و در مواردی cGMP، داخل پلاکتی با مکانیسم‌های مختلف به دلیل ممانعت از فعال شدن پلاکت و رها شدن ذخائر آن، دارای ارزشهای بالینی قابل توجهی خواهند بود (۲).

آسپیرین

از داروهای قدیمی، با سابقه‌ای نزدیک به یکصدسال که به عنوان ضددرد، ضدتب، ضدالتهاب و بالاخره ضدپلاکت تجویز می‌شود. اخیراً نیز گزارش شده که مصرف منظم آن احتمال بروز سرطان کولو ـ رکتال را کاهش می‌دهد.

بیش از ۲۰ سال است که خاصیت آسپیرین در جلوگیری از تجمع پلاکت‌ها تایید گردیده، این خاصیت را به توانائی آسپیرین در مهار غیرقابل برگشت آنزیم سیکلواکسیژناز یا (COX-1)* پلاکت‌ها (در اثر استیله شدن گروه هیدروکسیلی سرین آنزیم) نسبت داده‌اند فعالیت سیکلواکسیژناز در پلاکت موجب تولید موادی بینابینی از اسید آراشیدونیک (AA) می‌شود. پلاکت در اثر فعال شدن، آزاد سازی (AA) را از



شکل ۲

۱ ـ از اِندوتلیوم سالم PGI_2 آزاد می‌شود که پس از اتصال به گیرنده‌اش در غشاء پلاکت، موجب بالا رفتن cAMP درون پلاکتی می‌شود.

۲ ـ با صدمه دیدن اندوتلیال، پلاکتها در آن ناحیه مجتمع شده TXA_2 آزاد می‌کنند که این ماده نیز با تحریک گیرنده‌اش در غشاء پلاکت موجبات ریلیز محتویات پلاکت را فراهم می‌سازد.

۳ ـ اتصال TXA_2 به گیرنده‌های پلاکتی موجب آزاد شدن بیشتر TXA_2 و سایر مواد مجتمع کننده پلاکتها می‌گردد.

۴ ـ تعادل میان TXA_2 و PGI_2 تعیین کننده فعالیت پلاکت خواهد بود.

فسفولیپیدهای غشایی خواهد افزود این پیش‌ساز با اهمیت تحت تاثیر آنزیم COX در مراحل میانی موجب تولید پروستاگلاندین‌های اندوپراکساید (Edo - Per - Oxide) یا EPO و در نهایت TXA_2 در پلاکت‌های فعال شده خواهد گردید. در شکل (۳) چگونگی ساخت، آزاد شدن و تاثیر گذاری TXA_2 بر سایر پلاکتها و نیز بر عضله صاف عروقی نشان داده است:

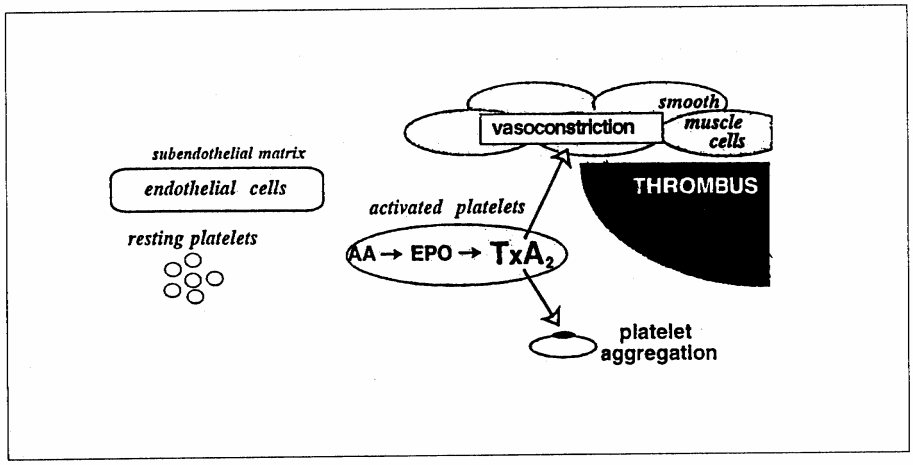
همانگونه که در شکل ۲ مشخص شده در غشاء پلاکت‌ها گیرنده‌های TXA_2 مستقر می‌باشند که با

اتصال ترومبوکسان، آن پلاکت‌ها فعال شده با ایجاد تغییر شکل، آنها را به عرصه فعالیت برای مجتمع شدن بر یکدیگر فرا می‌خواند، اتصال ترومبوکسان به گیرنده مستقر در غشاء عضله صاف عروق آنها را به انقباض وامیدارد. باید خاطر ساخت که فعالیت آنزیم COX در سلولهای آندوتلیال عروق ضمن گذر از مرحله تولید EPO محصول نهائی متفاوتی تولید می‌کند: پروستاسیکلین یا PGI_2، که اثر این ماده بر پلاکت‌ها، تحریک تولید cAMP در آنها خواهد بود این امر مانع فعال شدن پلاکت‌ها و نیز بر هم مجتمع شدن آنها خواهد شد. اثر PGI_2 بر عضلات صاف عروق نیز عکس اثر ترومبوکسان بوده موجب اتساع عضلات صاف عروقی می‌گردد. بنابراین اثر پروستاسیکلین یک اثر ضد ترومبوزی به شمار می‌آید.

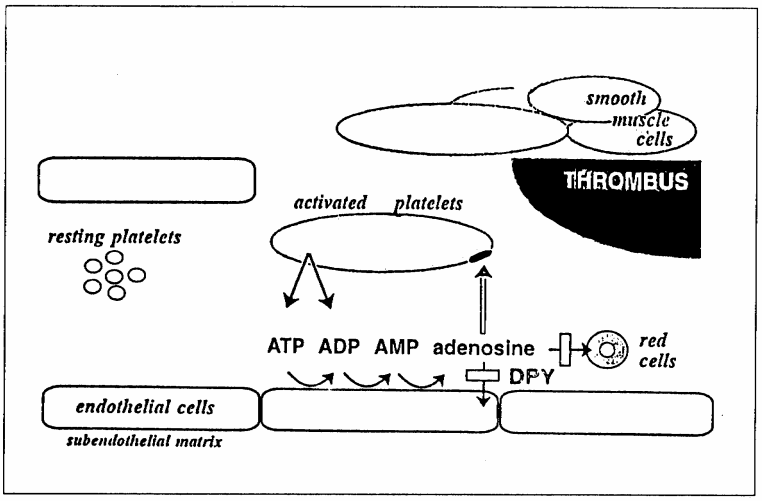
پاسخ اندوتلیال به محرکهائی چون ADP، ترومبین و برادی کینین نیز سنتز پروستاسیکلین خواهد بود (۲).

حال با توجه به مهار COX توسط آسپیرین در پلاکت‌ها و نیز در سلولهای اندوتلیال با دو اثر متضاد روبرو خواهیم شد البته از یک تفاوت عمده میان دو عامل تاثیر پذیر یعنی پلاکت و سلول اندوتلیال نمی‌توان چشم پوشی کرد. پلاکت سلول کامل نیست، هسته ندارد و لذا قادر به سنتز COX تازه نخواهد بود در حالی که اندوتلیال یک سلول کامل بوده بعد از مهار COX، به تولید آنزیمهای تازه و مهار نشده با آسپیرین اقدام خواهد نمود.

از دیگر مکانیسم‌های آنتی‌ترومبوتیک منتسب به آسپیرین که بر اساس معیارهای «زمان خون روی» احتمال آن داده می‌شود، مهار رقابتی آنزیم استیل کولین استراز توسط آسپیرین می‌باشد. این امر موجب افزایش موضعی غلظت استیل کولین خواهد شد که پیامد آن ریلیز فاکتور شل کننده حاصل از اندوتلیوم



شکل ۳: چگونگی سنتز TXA_2 از اسیدآراشیدونیک (AA) در پلاکت فعال شده، ریلیز آن و تاثیرش بر سایر پلاکت ها و عضلات صاف دیوار عروق.



شکل ۴ ـ دی پیریدامول غلظت موضعی آدنوزین را با جلوگیری از برداشت آن توسط گلبولهای قرمز و نیز سلولهای اندوتلیال بالا می‌برد. آدنوزین با اتصال به گیرنده خود در غشاء پلاکت cAMP درون پلاکتی را بالا می‌برد.

(EDRF) خواهد بود که القاگر شل شدن عضلات صاف عروق است. این عامل را یک عنصر قدرتمند رگ گشابه حساب می‌آورند.

علاوه‌براین‌ها متابولیت‌آسپیرین‌سالیسیلات به گونه‌های وابسته به دوز موجب بروز اختلال در کربوکسیلاسیون فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K یعنی، II , VII , IX و X خواهد شد که می‌تواند به ایجاد اختلال در فرآیند انعقاد بیانجامد. البته چنین به نظر می‌سد که آسپیرین تنها با مقادیر بالا قادر به ایجاد این اثر شبه‌وارفارینی می‌باشد.

نقش آسپیرین در فرآیند فیبرینولیز نیز بررسی شده است، حاصل بررسی آنکه فعالیت فیبرینولیتیکی تا ۴ ساعت بعد از خوردن آسپیرین افزایش پیدا می‌کند. این مشاهده می‌تواند صرفاً اثر آسپیرین بر پلاکت‌ها را باز تاب دهد.

در یک کارآزمائی بالینی جدید کارآئی آنتی‌ترومبوتیک دوزهای مختلف آسپیرین در پیشگیری از تکرار حوادث قلبی ـ عروقی (MI) بررسی شد. حاصل بررسی نشان داد که اثر دوز ۳۰ میلیگرمی آسپیرین (در هر روز) با دوز ۲۳۰ میلیگرمی همانندبوده است و موید این فرضیه که مکانیسم مقدماتی اثر آنتی‌ترومبوتیک آسپیرین، مهار فعالیت آنزیم سیکلواکسیژناز است.

البته برای حصول اثر بازدارنده آسپرین از رشد پلاک آترواسکلروتیک صرفاً دوز ۹۰۰ میلی‌گرم در روز آن موثر است و نه دوزهای اندک (روزانه ۵۰ میلی‌گرم).

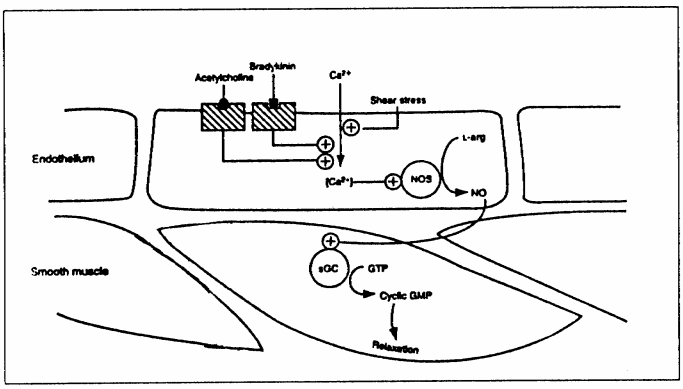
دی‌پیریدامول

این دارو از جهات بسیار شبیه پاپاورین است و یک وازودیلاتور و بازدارنده عملکرد پلاکت‌ها محسوب می‌شود (۳). این دارو با مهار آنزیم فسفودی استراز (PDE) پلاکتی مانع تجزیه cAMP شده دوام آنرا در پلاکت بالا می‌برد و از سوی دیگر با ممانعت از آپ تیک آدنوزین (که از سلولهای ایسکمیک میوکارد آزاد شده دارای اثر وازودیلاتوری است) توسط گلبولهای قرمز و نیز سلولهای اندوتلیال (شکل ۴)، اثر آن را بر عروق نواحی ایسکمیک تقویت می‌نماید. آدنوزینی که در شرایط بالا آزاد می‌شود عامل مهمی در خود تنظیمی عروق به شمار می‌آید. گذشته از این‌ها دی‌پیریدامول در غلظت‌های بالا به صورت in vitro سنتز پروستاسیکلین را تحریک می‌کند (۳).

به طوری که در (شکل ۴) نشان داده شده «اکتو-نوکلئوتیداز» مستقر در سطح سلولهای اندوتلیال سریعاً ATP و ADP آزاد شده از پلاکت‌های فعال را به آدنوزین تبدیل می‌کند. دی‌پیرایدامول موجب کاهش: چسبندگی پلاکت‌ها، تجمع آنها و در دسترس قرار گرفتن فاکتور IV پلاکتی می‌شود (یک عامل خنثی کننده اثرات هپارین). تبدیل ADP آزاد شده از پلاکت‌های فعال شده به آدنوزین که ماهیت ضدانعقادی و رگ گشائی دارد یک مکانیسم پس‌نورد برای تنظیم و تعدیل تشکیل ترومبوز است. دی پیرایدامول به تنهائی در بیمارانی که دریچهٔ قلبشان مصنوعی است. مانع تشکیل لخته می‌شود (۲).

ازمیان مهمترین فعالیت‌های ضد تشکیل لخته، تولید نیتریک اکساید (NO) توسط سلولهای اندوتلیال است که در گذشته آنرا «عامل شل کننده حاصل از اندوتلیال یا EDRF» می‌نامیدند.

موادی مانند استیل‌کولین، برادی کینین و

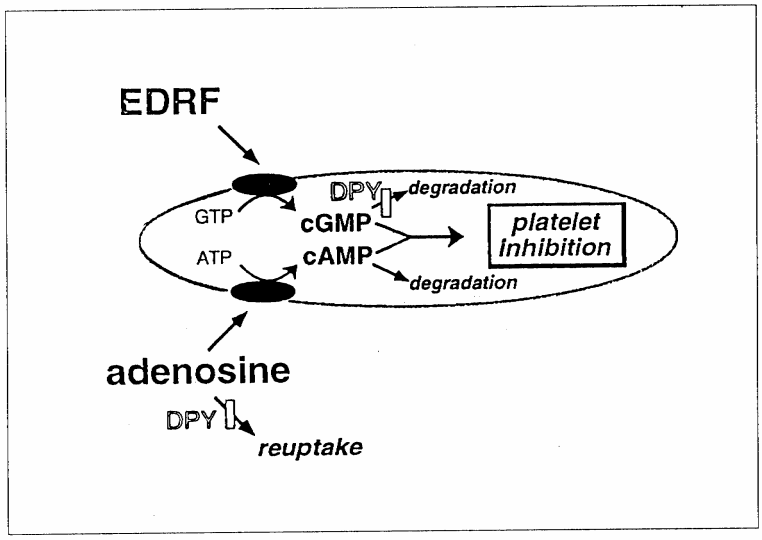


شکل ۵ - چگونگی تولید و ریلیز NO از سلولهای اندوتلیال تحت اثر محرکهای مختلف و تاثیر NO آزاد شده بر عضلات صاف نواحی مجاور.

ATP با مکانیسمی وابسته به اندوتلیوم موجب شل شدن عروق می‌گردند، (شکل ۵). فعال شدن گیرنده‌های غشائی عوامل بالا موجب تولید NO از پیش‌سازان «اِل ـ آرژینین» در یک مسیر وابسته به کلسیم می‌گردد (۴).

شل شدن عضلات صاف مجاور با تحریک گوانیلات سیکلاز توسط NO و تولید cGMP صورت می‌گیرد، (شکل ۵). NO یک بازدارنده قدرتمند تجمع پلاکت‌هاست که این امر نیز مستلزم تحریک گوانیلات سیکلاز در پلاکتها است، بنابراین از طریق اتساع رگها و جلوگیری از تجمع پلاکت‌ها این مهم به انجام می‌رسد (۲).

دی‌پیریدامول نشان داده که همانند NO هم عضلات صاف را شل می‌کند و هم موجب مهار عملکرد پلاکت‌ها می‌شود (شکل ۶). هنگامی که دی‌پیریدامول با NO تجویز شود، تجمع پلاکت‌ها به نحو چشمگیری کاهش پیدا می‌کند. متاسفانه به دلیل نیمه عمر بسیار کوتاه NO (۵ ـ ۳ ثانیه)، نشان دادن مکانیسم فوق با اندازه‌گیری مستقیم NO امکان پذیر نیست. NO بعد از اکسیده شدن به صورت نیتریت یا نیترات در می‌آید و غیرفعال می‌شود، البته وازودیلاتورهای حاوی نیترو ـ و ـ نیتروزو همگی به صورت NO در آمده موجب اتساع عروق می‌شوند بنابراین دی‌پیریدامول با مهار PDE ویژه تجزیه cGMP اثرات وازودیلاتوری و ضدپلاکتی وازودیلاتورهای نیترو ـ و ـ نیتروزو را تقویت می‌کند (۲).



شکل ۶ ـ دی‌پیریدامول مهار پلاکت‌ها توسط EDRF را تقویت می‌کند. سطوح درمانی دی‌پیریدامول به نحو موثری مانع تجزیه cGMP می‌شود. آزاد شدن EDRF از سلولهای اندوتلیال و در پاسخ به تحریکات Prothrombotic صورت می‌گیرد. افزایش همزمان cAMP درون پلاکتی (به علت تولید آدنوزین) با افزایش cGMP به نحو موثری پلاکت‌ها را از تجمع و فعالیت در محل صدمه عروقی باز می‌دارد.

دی‌پیریدامول به خوبی تحمل می‌شود، دوزهای درمانی آن (روزانه ۳۰۰ تا ۶۰۰ میلی‌گرم) تنها موجب تغییراتی جزئی در فشارخون عمومی یا جریان خون محیطی می‌شود. دی‌پیریدامول تا حدودی جریان خون کرونری را (از طریق کاهش مقاومت عروق مذکور) افزایش می‌دهد.

این دارو را همراه با وارفارین برای مهار تشکیل ترومبوز در بیمارانی که دریچه قلبشان مصنوعی است بکار می‌برند.

تلفیق دی‌پیریدامول و آسپیرین برای بیمارانی که تحت عمل جراحی تعویض کرونر (bypass) قرار گرفته‌اند توصیه شده است، این مجموعه خطر انسداد رگ پیوند شده را کاهش می‌دهد (۳).

در مقاله‌ای که اخیراً توسط Diener و همکارانش منتشر شد نتیجه بررسی اثرات آسپیرین و دی‌پیریدامول به تنهایی و به صورت تلفیقی در بیمارانی که سابقه سکتهٔ مغزی یا حملات ایسکمیک گذرا داشتند (تعداد بیماران ۶۶۰۲ نفر بود)، در یک پیگیری دو ساله بعد از وقوع اولین حادثه عروقی، به شرح زیر اعلام شد:

۱ـ مصرف ۲۵ میلی‌گرم آسپیرین، دوبار در روز و یا ۲۰۰ میلی‌گرم دی‌پیریدامول ۲ بار در روز به اندازه هم در جلوگیری از سکته مغزی یا حادثه عروقی مجدد موثر بودند (آسپیرین به تنهائی ۱۸ درصد و دی‌پیریدامول به تنهایی ۱۶ درصد در مقایسه با دارونما، موجب کاهش حوادث فوق شدند).

۲ـ تجویز همزمان دو دارو، اثر فزاینده‌ای نشان داد و مجموعه آنها از تک تک داروها موثرتر بود (۱۸٪ کاهش سکته مجدد با آسپیرین، ۱۶٪ با دی‌پیریدامول و ۳۷ درصد با مجموع آنها در مقایسه با دارونما)

۳ـ مصرف این دوز اندک آسپیرین، تاثیری در حذف تمایل به خونریزی نداشت (۵).

کاربردهای بالینی عمده دی‌پیریدامول، تعدیل عملکرد پلاکتی (در مواردی که جلوگیری نسبی از فعالیت پلاکت‌ها برای بیمار لازم باشد) و نیز به عنوان گشادکننده عروق کرونر در جریان تست ورزش و بالاخره مصرف همزمان با وارفارین برای بیمارانی که در قلبشان دریچه مصنوعی کار گذاشته شده است (۳).

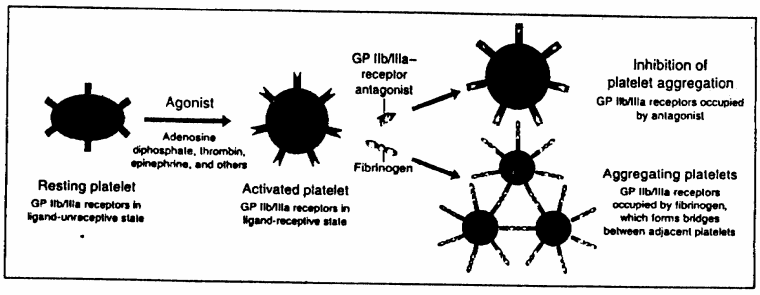
تیکلوپیدین (Ticlopidin)

این دارو با گیرنده‌های گلیکوپروتئین II b / III a پلاکتی برخورد نموده مانع اتصال فیبرینوژن به پلاکت‌های فعال می‌شود، (شکل ۷). احتمال دارد که این دارو مانع تبدیل کمپلکس گلیکوپروتئینی II b / III a به یک رسپتورفیبرینوژنی بشود.

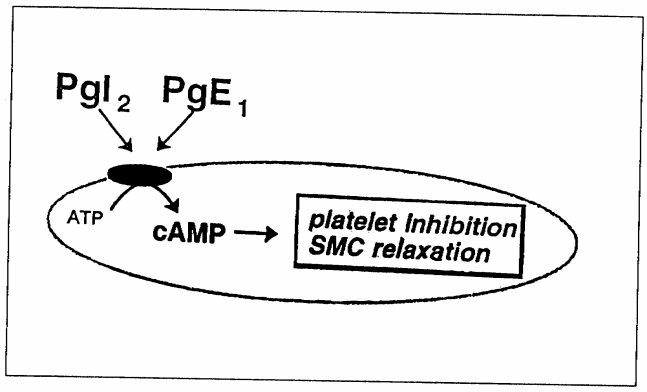
گلیکوپروتئین فوق یک گیرنده فیبرینوژن است که با اتصال به فیبرینوژن، چسبیدن پلاکتها را به یکدیگر (تجمع پلاکتی) تسهیل می‌کند این عمل فشرده شدن لخته را موجب می‌شود.

این دارو اخیراً برای مصرف در بعضی از کشورهای صنعتی غرب مورد تایید قرار گرفت. با توجه به اینکه اثرات دارو چند روز بعد از آغاز درمان ظاهر می‌شود، به نظر می‌رسد که یک یا چند متابولیت دارو، مسؤول بروز آثار فارماکولوژیک مورد نظر باشند. اثرات دارو بر پلاکت‌ها تا چند روز پس از قطع مصرف دارو نیز

ادامه پیدا می‌کند. تیکلوپیدین اثری بر میزان فیبرینوژن پلاسما ندارد (حداقل در پاسخ به ترومای حادی مثل جراحی). عوارض قابل ذکر دارو: خونریزی، تهوع، اسهال (در ۱۰ تا ۲۰ درصد بیماران) و نوتروپنی شدید (در یک درصد بیماران) می‌باشد. مصرف این دارو را برای بیمارانی توصیه می‌کنند که قادر به تحمل آسپیرین نباشند (۶).



شکل ۷ ـ در قسمت چپ تصویر پلاکت در حال استراحت و گیرنده‌های غشائی: GP II b / III a در قسمت میانی تصویر، محرکهائی مثل ADP، ترومبین و اپی‌نفرین موجب فعال شدن پلاکت و تغییر شکل گیرنده‌های غشائی آن گردیده است. اتصال فیبرینوژن به این گیرنده‌ها موجب اتصال پلاکتها به یکدیگر و ایجاد تجمع پلاکتی می‌شود، با استفاده از آنتاگونیستهای گیرنده GP II b / III a می‌توان از این کار جلوگیری کرد.



شکل ۸ ـ PGs از طریق بالا بردن cAMP درون پلاکتی، مانع فعال شدن پلاکت‌ها می‌شوند. تحریک گیرنده‌های خاص این PGs در غشاء عضلات صاف عروق نیز با همان مکانیسم بالا موجب شل شدن سلولهای عضله صاف (SMC) عروق می‌گردند.

پروستاگلاندین‌ها

پروستاسیکلین (PGI_2)، پروستاگلاندین D_2 و E_1 بازدارنده‌های قدرتمند تجمع پلاکت‌ها بوده به نحو موثری گشادکننده رگها می‌باشند. این عوامل به گیرنده‌های غشائی پلاکت‌ها متصل شده با فعال کردن آدنیلیل (آدنیلات) سیکلاز موجب افزایش cAMP درون پلاکتی می‌شوند.

بالا رفتن cAMP مانع آزاد شدن محتویات پلاکتی و نیز اتصال آنها به یکدیگر می‌شود. اشکال استفاده از این ترکیبات در بالین بیمار، هیدرولیز سریع آنان در خون است (نیمه عمر PGI_2 حدود ۳ دقیقه است). برای رفع این اشکال ساخت آنالوگهای پروستاسیکلین مثل Iloprost ، Cisaprost و ... موجب غلبه بر این مشکل شده است. اشکال دیگر ـ اما ـ به غیر حساس شدن گیرنده‌های پلاکتی در اثر مواجه طولانی با این مواد برمی‌گردد، ضمن آنکه در بیماران گرفتار مشکلات کرونری تراکم گیرنده‌های پروستاسیکلین در غشاء پلاکت‌ها کاهش پیدا می‌کند و بالاخره دوزهای حتی اندک این ترکیبات موجب عوارضی چون برافروختگی چهره، سقوط فشارخون و تاکیکاردی جبرانی می‌شوند که مجموعه این عوارض به نحو معنی داری دوزهای قابل تحمل برای بیماران را کاهش می‌دهد.

البته در بیمارانی که گرفتار ایسکمی عروق محیطی بوده اتساع اضافی عروق و کاهش درد ایسکمیک برای آنها سودمند باشد از این ترکیبات استفاده می‌شود ضمناً فعالیت‌های فیبرینولیتیکی PGI_2 و PGE_1 و مهار فعال شدن نوتروفیلها را نیز باید به مزایای درمانی آنها اضافه کرد (۲).

داروهای جدید

استفاده از مهار کننده‌های سنتز ترومبوکسان A_2 (TSIs)* مثل Picotamide و Dazoxiben، آنتاگونیست گیرنده TXA_2 (TRA**) مثل Picotamide، و باز دارنده‌های گیرنده گلیکوپروتئین II b / III a مثل Tirofiban , Lamifiban که در آینده نزدیک به فهرست داروهای ضدپلاکتی افزوده خواهند شده شانس انتخاب داروی مناسبتری را برای بیماران افزایش خواهند داد (۲).

زیرنویسها:

* Vane 1994 Nature

منابع:

1. Vander AJ, Sherman JH & Luciano DS. Human Physiology 5th ed. McGraw - Hill 1990, pp: 689 - 91
2. Muller TH, Binder K, Guth D. Pharmacology of Current or Future Antithrombotic Therapy Cardiology Clinics 1994 12(3): 411 - 421
3. Dollery C. Therapeutics Drugs. Churchill Livingstone first Ed. 1991, pp: 375 - 8
4. Moncada S, Higgs A. Mechanisms of Disease: the L - Arginine - nitric oxide pathway N Engl J Med 1993; 392: 2002 - 5
5. Diener H.C, Cunha L, Forbes C. European stroke prevention study 2. Dipyridamole and ASA in the secondary prevention of stroke, J Neurolog Sci. 1996; 143; 1 - 9
6. Majerus PW, Broze GJ, Miletich JP. Anticoagulant, Thrombolytic & Antiplatelet Drugs. in: Goodman. & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 9th Ed McGraw - Hill 1996, pp: 1354