



دکتر عباس پوستی

گروه فارما کولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران

یک ماده مسؤل تجمع پلاکتی و منقبض کننده عروقی می باشد لازم است. حداکثر مهار تولید TXA<sub>2</sub> پلاکتی در طول مصرف طولانی مدت آسپیرین بدست می آید، در حالیکه در این موقع بیوسنتز پروستاگلین پایه که یک ماده جلوگیری کننده از تجمع پلاکتی و گشاد کننده عروقی می باشد بطور خیلی خفیف پائین می افتد ولی سنتز سیستمیک آن که بتوسط برادی کینین تحریک می شود حفظ می گردد (۱). حدود ۱۰ سال است که از اثر ضد ترمبوتیک مفید آسپیرین در آزمایشات بالینی استفاده شده است و نشان داده اند که این دارو بطور مشخص موجب کاهش وفور مرگ و میر در بیماران مبتلا به اختلالات عروق کورونر می شود (۴). همچنین در مطالعات دیگری گزارش دادند که در بین بیمارانی که مبتلا به آنژین ناپایدار مزمن بودند، مقادیر کم آسپیرین بطور متناوب بعد از ۶۰ ماه توانسته است خطر اولین انفارکتوس میوکارد را بطور مشخص یعنی ۷۸٪ کاهش دهد که احتمالاً این عمل از راه مهار تجمع پلاکتی می باشد (۷). در ابتدا مقادیر ۱۰۰۰ میلی گرم آسپیرین را برای این منظور بکار می بردند ولی وقتی اثر ضد ترمبوتیک آن روشن شد جهت کاهش عوارض گوارشی آن مقادیر کمتر را توصیه کردند. روند نقصان مقادیر آسپیرین موجب افزایش مقبولیت آن بتوسط بیماران و تقلیل اثرات معدی روده ای آن گردید، ولی در این موقع دو مسئله مطرح بود، یکی آنکه در درمان بیماران مبتلا به

تعیین مقدار مناسب آسپیرین

در مورد مصرف

دوزهای پائین آن

حدود ۲۵ سال قبل برای اولین بار نشان داده شد که آسپیرین موجب مهار تجمع پلاکتی و افزایش زمان خونریزی می گردد و بهمین جهت یک خاصیت ضد ترمبوتیک برای آن قائل شدند. اثر آنتی ترمبوتیک آسپیرین را مربوط به مهار آنزیم پروستاگلاندین سنتتاز می دانند که برای تشکیل ترمبوکسان A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) که

انفارکتوس حاد میوکارد به اثر سریع آنتی‌ترمبوتیک آسپیرین نیاز است که اگر در ابتدا مقادیر کمتر از حد لزوم آسپیرین تجویز شود معمولاً توقف فونکسیون پلاکتها برای چند روز به تأخیر می‌افتد، مسئله دوم مربوط به بیمارانی است که آسپیرین را بمدت طولانی دریافت می‌دارند که چنانچه اشتباهاً مصرف یک دوز آسپیرین فراموش شود فعالیت ضد ترمبوتیک آن از دست می‌رود. ایده آل آنست که در چنین بیمارانی حداقل مقدار روزانه آسپیرین طوری باشد که اگر یک دوز واحد آن فراموش شود اثر ضدپلاکتی آن بمدت بیش از ۴۸ ساعت باقی بماند.

هدف از این مقاله، اولاً تعیین حداقل مقدار آسپیرینی است که اثر ضد پلاکتی آن سریعاً شروع شود. ثانیاً کمترین مقدار مورد نیاز روزانه آسپیرین است که چنانچه یک دوز آن فراموش شود اثر آن

است ولی مقدار آن با TXA<sub>2</sub> یک رابطه خطی ندارد (۳).

پیشنهاد شده است برای اینکه آسپیرین بطور مؤثر فونکسیون پلاکتها را مهار کند لازم است TXB<sub>2</sub> بمیزان ۹۵٪ یا بیشتر مهار شود که در اینصورت سایر تست‌های فونکسیون پلاکتی که به آسپیرین حساسند نیز بمیزان حداکثر متوقف می‌شوند (۳). باید توجه داشت که با مصرف زیادتر آسپیرین (۵۰ میلی‌گرم در مقابل ۳۲۴ میلی‌گرم) که بتوان مهار TXB<sub>2</sub> را از ۹۶٪ به ۹۹٪ رساند نهایتاً روی زمان خونریزی یا تجمع پلاکتی اثرات اضافی بیار نخواهد آورد.

### حداقل مقدار آسپیرینی که بطور سریع و مؤثر موجب مهار پلاکتی می‌شود

عده‌ای از محققین نشان دادند که یک مقدار واحد

## ■ مطالعات محدودی نشان داده است که در بیماران مشکوک به انفارکتوس حاد میوکارد، مصرف آسپیرین به مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم در روز اثرش کم بوده و لازم است از مقادیر بیشتر استفاده شود.

حداقل ۴۸ ساعت برقرار باشد. واضح است که اثر ضد ترمبوتیک آسپیرین از راه مهار تشکیل TXA<sub>2</sub> انجام می‌گیرد ولی در یک سری مطالعات دیگر پیدا کردند که آسپیرین موجب مهار شرکت کننده‌های مهم ترمبوژنیک شریانی بغیر از TXA<sub>2</sub> نیز می‌شود (۶).

### میزان ترمبوکسان و فونکسیون پلاکتی

با وجودیکه نیمه عمر کوتاه ترمبوکسان A<sub>2</sub> مانع از اندازه‌گیری آن در پلاسما می‌شود ولی متابولیت پایدار آن ترمبوکسان B<sub>2</sub>(TXB<sub>2</sub>) می‌باشد که به دنبال فعال شدن پلاکتها بتوسط ترمبین و یا سایر آگونیستها بلافاصله تولید می‌شود و قابل اندازه‌گیری

آسپیرین در حدود ۱۰۰ میلی‌گرم جهت توقف سطح TXB<sub>2</sub> سرم بمیزان کمتر از میزان پایه لازم است و در این مطالعات معلوم شد که حداکثر غلظت سرمی آسپیرین و بیشترین میزان توقفی TXB<sub>2</sub> حدود ۱۵-۳۰ دقیقه پس از مصرف استاندارد آسپیرین اتفاق می‌افتد و ضمناً حساسیت ترمبوکسان پلاکتی نسبت به آسپیرین در افراد مختلف فرق می‌کند و چنانچه به اثر سریع آنتی‌ترمبوتیک آسپیرین نیاز باشد حداقل مقدار آسپیرین قابل جذب سریع مورد لزوم حدود ۱۶۰ میلی‌گرم می‌باشد. بنابراین فرآورده‌های روپوش‌دار و آهسته رهش آسپیرین که دارای شروع عمل آهسته می‌باشند احتمالاً عمل توقفی آنها روی TXB<sub>2</sub> نیز

■ یک دوز واحد ۱۶۰ میلی‌گرم آسپیرین قابل جذب سریع، بزودی و خیلی شدید دارای اثر حفاظتی ضد ترمبوتیک بوده و حذف آسپیرین بمقدار ۸۰ الی ۱۶۰ میلی‌گرم در روز برای ۱ تا ۲ روز، شخص مصرف‌کننده را در معرض خطر ترومبوز قرار نمی‌دهد.

### توقف آسپیرین درمانی

مطالعات فارماکولوژیک پیشنهاد می‌کند که آسپیرین با مقادیر کم ۴۰ میلی‌گرم در روز بطور یکباره TXB<sub>2</sub> را مهار می‌کند، ولی برگشت سطح آن بمیزان طبیعی مستقل از مقدار آسپیرینی است که تجویز شده است. ۲-۳ روز پس از مصرف آخرین مقدار آسپیرین، میزان TXB<sub>2</sub> خیلی کم یا هیچگونه تغییری نمی‌کند، ولی بعد از آن بطور خطی بالا آمده تا اینکه تقریباً پس از ۸ روز بمیزان طبیعی می‌رسد. و علت آنرا مربوط به ورود پلاکتهای غیر استیله‌ای می‌دانند که وارد جریان خون شده است و این دوره ۸ روزه مربوط به زمانی است که برای Turnover مخزن کلی پلاکتهای مورد نیاز است. تأخیر اولیه برگشت میزان TXB<sub>2</sub> سرم بحالت طبیعی را به ورود پلاکت‌هایی بداخل جریان خون نسبت می‌دهند که از مگا کاربوسیت‌ها مشتق شده‌اند و در آنها راه سیکلواکسیژناز در مغز استخوان بتوسط آسپیرین مهار شده است (۳).

در مطالعات دیگری پیدا کردند که آسپیرین باعث یک ضایعه اختصاصی دائمی روی راههای آنزیمی در پلاکت‌ها می‌شود و یا احتمالاً در روی غشاء آنها تأثیر می‌گذارد. پیش‌سازهای مگا کاربوسیت نیز ممکن است در این امر دخالت داشته باشند (۵).

این مشاهدات با مکانیسم‌های قابل قبول اثر آسپیرین روی پلاکت‌ها مطابقت دارد. مهار دائمی سیکلواکسیژناز با عدم توانائی پلاکت‌ها در سنتز آنزیمهای جدید همراه می‌باشد. همچنین بررسیهای

کاهش می‌یابد. بدین ترتیب چنانچه قرار باشد این فرآورده‌ها مصرف شوند می‌توان با احتیاط مقدار اولیه دارو را به دو برابر افزایش داد و بهتر است بیمار از قرصهای جویدنی با جذب سریع استفاده کند.

### مطالعات بالینی

شروع سریع اثر ضد ترمبوتیک آسپیرین تنها برای موارد حاد بهمراه ترمبوز تهدیدکننده مثل آنژین ناپایدار، انفارکتوس حاد میوکارد و یا بدنبال پیوند شریان کورونر - آئورت (Bypass) اهمیت پیدا می‌کند. مطالعات محدودی نشان داده است که در بیماران مشکوک به انفارکتوس حاد میوکارد مصرف آسپیرین بمقدار ۱۰۰ میلی‌گرم در روز اثرش کم بوده و لازم است از مقادیر بیشتر استفاده شود. بنا بر شواهد غیرمستقیم و یافته‌های حاصل از مطالعات بیوشیمیک تأیید می‌شود که مقدار کم ۷۵ میلی‌گرم آسپیرین در روز در بیماران مبتلا به آنژین ناپایدار باعث کاهش خطر انفارکتوس و مرگ و میر آنها می‌شود و تجویز ۱۶۰ میلی‌گرم آسپیرین در روز از خطر مرگ و میر بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد می‌کاهد و مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم آسپیرین در روز در بیماران با پیوند شریان کورونر - آئورت موجب بهبود آشکار این عمل می‌شود بشرطی که شروع تجویز دارو در ۲۴ ساعت اول بعد از عمل جراحی باشد (۳).

### برگشت سطح TXB<sub>2</sub> سرم بمیزان طبیعی پس از

انجام شده نشان می‌دهد که علیرغم مقادیر فراموش شده و یا کم آسپیرین، پروفیلاکسی مؤثر آن می‌تواند حفظ شود و چنانچه از حداقل مقدار آسپیرینی که با توقف TXB<sub>2</sub> همراه می‌باشد تجاوز شود این مزیت بحساب نمی‌آید. مطالعات فارماکولوژیک پیشنهاد می‌کند که حداقل دوز مؤثر روزانه آسپیرین تقریباً حدود ۴۰ میلی‌گرم است (۳). دیگران نیز تأیید کرده‌اند که تجویز مقدار ۳۰ میلی‌گرم آسپیرین در روز در جلوگیری از وقایع عروقی در بیماران مبتلا به حمله ایسکمیک موقتی و یا حملات کوچک ناشی از ضایعات عروق مغزی نیز مؤثر است و عوارض کمتری هم دارد (۲). بدنبال تجویز آخرین دوز آسپیرین که موجب ۲-۳ روز تأخیر در برگشت فونکسیون پلاکت‌ها بحالت طبیعی می‌گردد این امکان فراهم می‌شود که بتوان آسپیرین را بطور متناوب برای مدتی طولانی مصرف کرد. معذلتک اگر آسپیرین هر ۲-۳ روز یکبار بکار رود چنانچه مصرف یک دوز آن فراموش شده و یا بتأخیر افتد بدون توجه به اندازه مقادیر آسپیرین مصرف شده فردی، اثر حفاظتی آن از بین می‌رود.

### موارد قابل احتیاط

قبل از اینکه نتیجه‌گیری شود که TXB<sub>2</sub> سرم بمیزان ۹۵٪ یا بیشتر مهار می‌شود که البته این عمل مترادف با اثر دلخواه ضد ترمبوتیک آسپیرین است نکاتی را باید بخاطر داشت. با وجودیکه بیشتر شواهد دال بر اثر ضد ترمبوتیک آسپیرین از راه مهار سیکلواکسیژناز پلاکتی است ولی گزارشاتی حاکی از آنست که آسپیرین ممکن است با مکانیسم‌هائی جدا از مهار سیکلواکسیژناز نیز باعث مهار فونکسیون پلاکتی شود و همچنین ممکن است با مکانیسم‌هائی

بغیر از مهار پلاکتی باعث توقف ترمبوز تجربی گردد. هر دو عمل فوق ممکن است با مقادیر مختلفی از آسپیرین که بحث شد اتفاق افتد. بعلاوه یافته‌های موجود تأیید می‌کند که درست است که مهار TXB<sub>2</sub> بمیزان ۹۵٪ یا بیشتر از نظر بالینی مهم بوده و با مهار پلاکتی تطبیق کند ولی بطور حتم هنوز استقرار نیافته است.

بنابر این می‌توان نتیجه گرفت یک دوز واحد ۱۶۰ میلی‌گرم آسپیرین قابل جذب سریع، بزودی و خیلی شدید دارای اثر حفاظتی ضد ترمبوتیک بوده و حذف آسپیرین بمقدار ۸۰-۱۶۰ میلی‌گرم در روز برای ۱-۲ روز شخص مصرف کننده را در معرض خطر ترمبوز قرار نمی‌دهد.

مآخذ:

- 1- Clarke, RJ; et al. Suppression of thromboxane A<sub>2</sub> but not of systemic prostacyclin by controlled-released aspirin. *New Engl J Med.* 325: 1137-1141 1991.
- 2- Gijn, JV; et al. A comparison of two doses of aspirin in patient after a transient ischemic attack of minor ischemic stroke. *New Engl J Med.* 325:1261-6 1991.
- 3- Kearon, C; et al. Optimal dose for starting and maitaining low-dose aspirin *Arch. Intern. Med* 153:700-702 1993.
- 4- lewis, HD jr. et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. *New Engl J Med* 309: 396-403 1983.
- 5- O'Brien, JR; et al. Effects of salicylate on human platelets. *The Lancet I:779-783* 1968.
- 6- Ranatunga, CP; et al. High-dose aspirin inhibits shear-induced platelet reaction involving thrombin generation. *Circulation* 85:1077-82 1992.
- 7- Ridker, PM; et al. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina. *Ann. Intern. Med.* 114: 835-839 1991.