



داروهای ضد پلاکت از دیروز تا امروز

دکتر فرشاد روشن ضمیر

استاد فارماکولوژی

پلاک‌های آترواسکلروتیکی به حدی تنگ شده که عبور خون از آن به آهستگی و نیز به میزان ناکافی صورت می‌گیرد (شکل ۳).

داروهای ضدپلاکتی با عنایت به طی شدن مراحل فوق، نقش با اهمیتی در جلوگیری از حوادث عروقی ایفا می‌کنند (شکل ۴). داروهای ضدپلاکت موثر عبارتند از:

- ۱ - آسپیرین
- ۲ - مهارکننده‌های فسفودی استراز (دی‌پیریدامول، سیتوستازول)
- ۳ - مشتقات تی‌ان‌پی‌دی‌ان (تیکلوپیدین، کلوپیدوگرل، پراسوگرل)
- ۴ - داروهای جدید: Congrelor و Ticagrelor

بیماری‌های قلبی - عروقی اولین عامل مرگ‌ومیر در دنیا به شمار می‌آید (۱) (شکل ۱). زمینه بروز این اتفاق به‌طور عمده به تشکیل پلاک‌های آترواسکلروتیک در زیرلایه‌های عروقی و طی فرآیندی چندین ساله برمی‌گردد. با انباشت چربی لایه اندوتلیال نهایتاً پاره شده، موجب تحریک و فعال‌سازی پلاکت‌ها می‌گردد (شکل ۲). اولین گروه از پلاکت‌های فعال شده با آزادسازی میانجی‌های ذخیره شده در پلاکت (ADP، TXA_2 ، سروتونین) موجب فعال‌سازی پلاکت‌های بیشتری می‌گردد. سرانجام فرآیند فوق تشکیل پلاک‌های پلاکتی خواهد بود که ماشه چکان فرآیند انعقادی و تشکیل لخته در رگی می‌شود که قبلاً به علت تشکیل

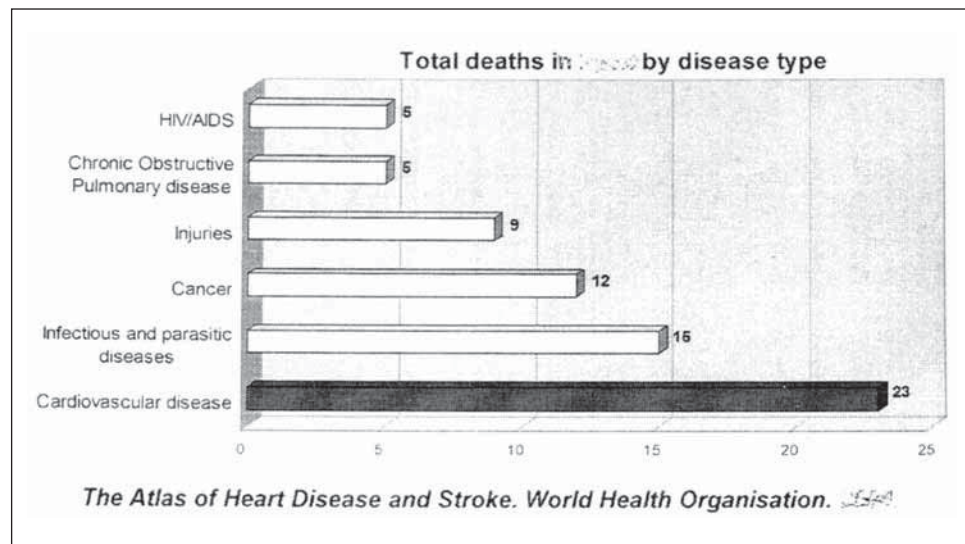
■ داروهای ضدپلاکت

□ ASA (آسپیرین)

ضدپلاکت نیز شناخته شود (مطالعات در این مورد از دهه ۶۰ تا ۸۰ ادامه داشت). حاصل این مطالعات طولانی، پی بردن به اثرات سودمند آسپیرین در پیشگیری از اختلال‌های انعقادی و تشکیل لخته بود. این کاربرد بالینی آسپیرین حضور چشمگیر آن را در هزاره سوم نیز قطعی کرد و گستره مصرف پیشگیرانه آن بر اعتبار این داروی قدیمی افزود. بعد از مصرف خوراکی آسپیرین، این دارو از قسمت فوقانی دستگاه گوارش به سرعت جذب می‌شود و ظرف ۳۰ تا ۴۰ دقیقه به قله پلاسمایی خود می‌رسد. استفاده از فرآورده‌های انتریک کوت (EC) آن موجب تاخیر در رسیدن به پیک پلاسمایی می‌شود.

اثر آسپیرین روی پلاکت‌ها از طریق مهار آنزیم سیکلو اکسیژناز اعمال می‌شود. این اثر

آسپیرین نقش مرکزی در گرفتاری‌های ترومبوآمبولی دارد و داروی اصلی در این مورد به شمار می‌آید. حضور آسپیرین در عرصه درمان به اواخر قرن نوزدهم برمی‌گردد که محققان کارخانه بایر (Felix Hoffman) از سالیسین حاصل شده از درخت بید (Salix alba) موفق به ساخت استیل سالیسیلیک اسید یا آسپیرین گردید (۱۸۹۷)، که اولین داروی شیمیایی ساخته دست بشر بود. البته در بدو امر آسپیرین به‌عنوان ضد درد و نیز ضد التهاب به کار رفت بدون آن که مکانیسم اثر آن روشن باشد باید چند دهه می‌گذشت تا سر جان وین این مهم را روشن می‌گردانید: مهار سنتز پروستاگلاندین‌ها. نیز باید سالی چند می‌گذشت تا آسپیرین به‌عنوان



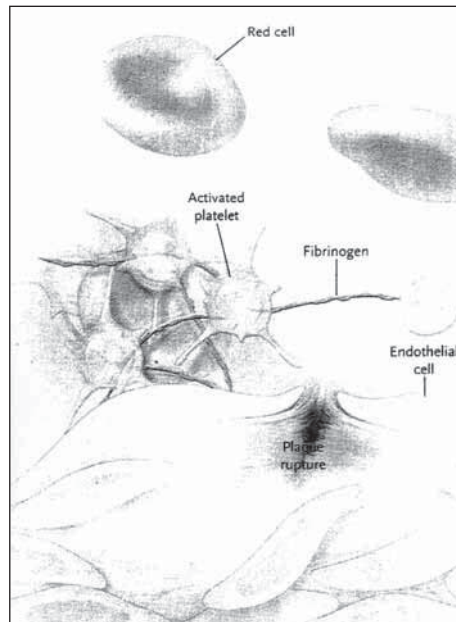
شکل ۱ - روایت WHO از عمده‌ترین دلایل مرگ و میر در جهان

آسپیرین به بقایای آرژینین ۱۲۰ که جایگاه اصلی اتصال تمامی مهارکننده‌های COX به شمار می‌آید وصل شده موجب استیله کردن بقایای سرین ۵۲۹ در COX-1 و سرین ۵۱۶ در COX-2 می‌شود (شکل ۵). این کار موجب جلوگیری از دسترسی اسید آراشیدونیک به جایگاه کاتالیزکننده آنزیم شده و نهایتاً TXA2 در پلاکت تولید نمی‌شود. آسپیرین با مقدار مصرف کم اثر محدودی روی عملکرد عروقی وابسته به پروستاگلین دارد از جمله تنظیم فشارخون، عملکرد کلیه با مداخله در اثرات ضدفشارخونی مدرها و داروی مهارکننده ACE. یک دوز ۳۰ میلی‌گرمی روزانه آسپیرین برای مهار کامل تولید TXA2 در یک هفته کفایت می‌کند.

عارضه جانبی عمده آسپیرین افزایش خطر خونریزی می‌باشد. هرچند نسبت مزیت به خطر آن مطلوب است. اصلی‌ترین محل برای بروز خونریزی، دستگاه گوارش است که با استفاده از داروهای محافظ این دستگاه مثل مهارکننده‌های پمپ پروتون می‌توان آن را اصلاح کرد.

■ مقاومت به آسپیرین

هیچ داروی آنتی‌ترومبوتیکی که به‌طور صددرصد موثر باشد، در دسترس نداریم تا بتوان به کمک آن از بروز حوادث انعقادی پیشگیری نمود. بروز مقاومت به آسپیرین (عدم تاثیر آسپیرین در تولید TXA2) در ۱-۲ درصد افراد دیده می‌شود. حدس زده‌اند که تا ۳۰ درصد افراد تحت درمان پاسخ ناکافی به درمان با آسپیرین داشته باشند (با دوز کمتر از ۳۰۰mg در روز) که این بیماران مستعد شکست درمان هستند: رخداد مرگ، بروز MI،



شکل ۲ - پاره شدن پلاک آترواسکلروتیک و تجمع پلاکت‌ها در ناحیه آسیب دیده

برگشت‌ناپذیر بوده و اجازه می‌دهد که آسپیرین روزی یک‌بار مصرف شود. این که آسپیرین در چه مواردی و با چه دوزی مصرف شود به قرار زیر است:

- آنزین ناپایدار ۷۵mg
- انفارکتوس حاد میوکارد ۱۶۰mg
- حمله‌گذاری ایسکمی در مغز (TIA) و سکنه مغزی (Stroke) ۵۰mg
- فیبریلاسیون دهلیزی ۳۲۵mg
- سکنه مغزی حاد ایسکمی ۱۶۰mg
- مردان در معرض خطر حوادث قلبی - عروقی ۷۵mg

حوادث مغزی - عروقی و

از دلایل بروز مقاومت می توان به عدم پذیرش دارو از سوی بیمار (Noncompliance) کاهش زیست دستیابی دارو (ناشی از تداخل های دارویی) پلی مورفیسم ژنتیکی (تفاوت در گیرنده های پلاکتی و ...) مسیره های جایگزین برای فعال شدن پلاکت ها و بالاخره تاکی فیلاکسی اشاره نمود.

□ **مهارکننده های فسفو دی استراز (PDE)**

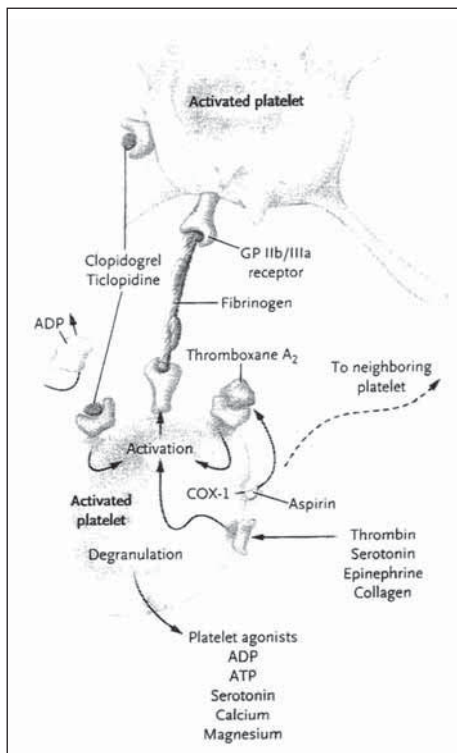
در این گروه داروی قدیمی دی پیریدامول و نیز داروی نسبتاً جدید Cilostazol (۱۹۹۹) قرار دارند. این داروها از طریق مهار فسفو دی استراز موجب افزایش cAMP می شوند. دی پیریدامول علاوه بر این مانع باز جذب (Uptake) آدنوزین و نیز تحریک مستقیم رها سازی پروستاگلین از اندوتلیوم می گردد.

با دوزهای بالا اتساع عروق و تاکی کاردی ناشی از آن می تواند موجب ایسکمی در میوکارد شود که عاملی محدودکننده در به کارگیری دی پیریدامول به شمار می آید. به کارگیری دی پیریدامول با افزایش خطر خونریزی همراه است. شایع ترین عارضه ناشی از این دارو، سردرد است. از دی پیریدامول برای آزمون تشخیص قلب (استرس الکتروکاردیوگرام) نیز استفاده می شود (به صورت دوز منفرد). داروی سیلوستازول با مهار PDE-III اثر وازودیلاتوری و ضدپلاکتی خود را اعمال می کند. این دارو از سوی FDA برای درمان (کاهش علائم و نشانه های) لنگش متناوب مورد تایید قرار گرفته است.

□ **مهارکننده های گیرنده P2Y12 پلاکتی**

اولین داروی این گروه یعنی تیکلوپیدین در

سال ۱۹۹۱ مورد تایید FDA قرار گرفت. داروهای این گروه با اثر روی گیرنده P2Y12 که با اتصال به گیرنده ADP تحریک شده، موجب فعال سازی پلاکت می گردد، اثرات ضدپلاکتی خود را اعمال می کنند. تیکلوپیدین و دو همتای دیگرش «پیش دارو» هستند، یعنی بعد از ورود به بدن به فرم فعال تبدیل شده و اقدام به انسداد گیرنده ADP پلاکت ها می کنند. تیکلوپیدین برای کاهش خطر سکتته مغزی ترومبوتیک و نیز در مواردی که قرار دادن استنت، ماشین انعقادی (مقدمتا پلاکت ها) را



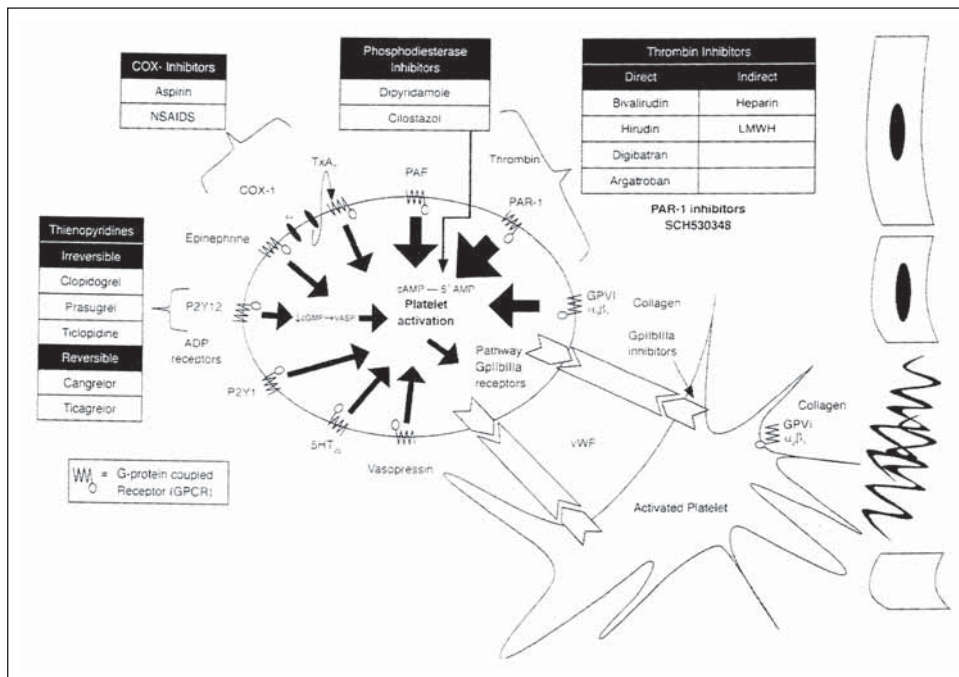
شکل ۳ - فعال شدن پلاکت ها و گیرنده های دخیل در آغاز تشکیل ترومبوز

یا قادر به تحمل آن نباشند، مناسب‌ترین جایگزین به شمار می‌آید. برای بالا بردن میزان حفاظت از بیمار می‌توان آن را همراه با آسپیرین به بیمار توصیه کرد، هرچند در چنین مواردی افزایش خطر خونریزی باید مورد توجه قرار گیرد.

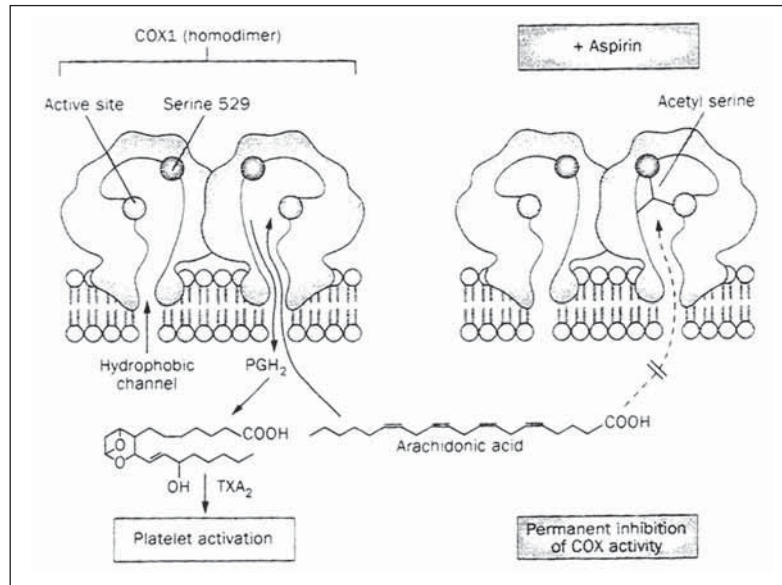
کلوپی‌دوگرل مانند دیگر داروهای هم‌گروهش پیش دارو بوده تا قبل از فعال شدن فاقد اثر ضدپلاکتی است. بعد از تجویز خوراکی با ۵۰ درصد زیست دستیابی جذب می‌شود. بخش عمده کلوپی‌دوگرل جذب گردیده (۸۵ درصد) وسیعاً توسط استراز هیدرولیز می‌شود. در کبد طی دو مرحله توسط *cyp3A4/3A5* به متابولیت‌های فعال

فعال و تحریک می‌کند تجویز می‌شود. تیکلوپیدین علی‌رغم داشتن مکانیسمی تعیین‌کننده در عملکرد پلاکتی به علت بروز عوارض خونی: نوتروپنی، آگرانولوسیتوز و ترومبوسیتوپنی^۱ (TTP) و نیز آنمی آپلاستیک که می‌تواند در یک درصد بیماران بروز کند، باید با احتیاط و انجام آزمایش‌های پیش‌گرانه تجویز شود.

اصلی‌ترین و پرمصرف‌ترین داروی گروه تی‌انوپیریدین‌ها، کلوپی‌دوگرل است که شاید ایمن‌ترین داروی این گروه نیز به شمار آید. این دارو از آسپیرین در پیشگیری از حوادث عروقی موثرتر است. در بیمارانی که به آسپیرین حساسیت داشته



شکل ۴ - پلاکت، گیرنده‌های پلاکتی، داروهای موثر بر هر گیرنده



شکل ۵ - مکانیسم و محل اثر آسپیرین

آسپیرین، عوارض گوارشی کلوییدوگرل محدود اما امکان بروز اسهال و دانه‌های جلدی وجود دارد. بروز موارد نادری از نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی و به صورت بسیار نادرتری ترومبوسیتوپنی پورپورای ترومبوتیک (TTP) ضرورت قطع فوری دارو را ایجاد می‌کند.

آنزیم کبدی 3A4 در حضور داروهایی که سوبسترای این آنزیم به شمار می‌آیند (استاتین‌های لیپوفیل و نیز مهارکننده‌های پمپ پروتون)، قادر به فعال‌سازی کامل کلوییدوگرل نبوده از کارایی ضدپلاکتی آن در چنین شرایطی کاسته می‌شود.

□ پراسوگرل

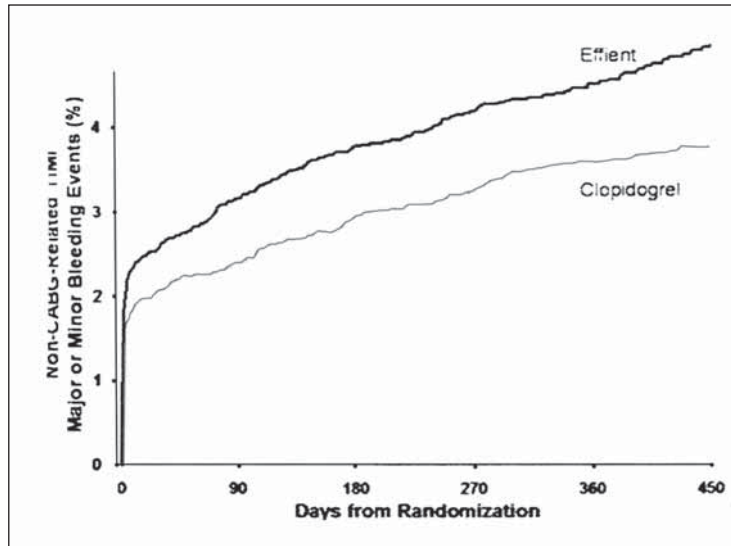
دارو در سال ۲۰۰۹ مورد تایید FDA قرار گرفت.

تبدیل می‌گردد که مسؤول اثر روی تجمع پلاکتی هستند. کلوییدوگرل و متابولیت‌های آن وسیعاً به پروتئین‌های پلازما متصل می‌شوند.

دفع دارو و متابولیت‌های آن به صورت ۵۰/۵۰ از ادرار و مدفوع صورت گرفته در بیماران گرفتار نارسایی کبد یا کلیه نیازی به تعدیل دوز نیست.

متابولیت‌های فعال کلوییدوگرل به گیرنده پلاکتی P2Y₁₂ با اتصال دو گوگردی متصل می‌شوند (بقایای برون سلولی سیستئین 17 و 270) این اتصال غیرقابل برگشت است.

شایع‌ترین عارضه جانبی کلوییدوگرل افزایش احتمال خونریزی است. تجویز این دارو در مرحله قبل از جراحی در موارد جراحی قلب مشکل‌آفرین است (ضرورت تجویز خون به بیمار). در مقایسه با



شکل ۶ - مقایسه خونریزی ناشی از پراسوگرل و کلوییدوگرل (مطالعه TIMI)

CYP3A4 به متابولیت فعال تبدیل می‌شود. جذب گوارشی دارو سریع بوده و ظرف نیم ساعت به قله پلاسمایی دست پیدا می‌کند. ۶۵ درصد متابولیت دارو دفع ادراری داشته و بقیه آن از طریق مدفوع خارج می‌شود. مقدار مصرف آغازین با این دارو ۴۰-۶۰ میلی‌گرم و مقدار مصرف نگهدارنده در محدوده ۱۵ میلی‌گرم خواهد بود. شروع اثر ضدپلاکتی پراسوگرل از کلوییدوگرل سریع‌تر است. در بیماران مبتلا به بیماری پایدار شریان کرونری پراسوگرل سریع‌تر و موثرتر، عملکرد پلاکتی را مهار می‌کند (نسبت به کلوییدوگرل). در تجویزهای مکرر پراسوگرل نشان داده که ظرف ۲ روز به حداکثر اثر ضدپلاکتی خود می‌رسد و ۲ روز بعد از قطع تجویز دارو تدریجاً عملکرد پلاکت بازایی می‌شود.

مهارکننده P2Y12 از دسته تی‌ان‌اُپیریدین‌ها به شمار می‌آید. هرچند کارایی این دارو در بیماران پس از PCI² در فاز سوم کارآزمایی بالینی در مقابل کلوییدوگرل ارزیابی شد. (۶۰ میلی‌گرم لودینگ دوز و ۱۰ میلی‌گرم روزانه پراسوگرل در مقابل ۳۰۰mg لودینگ دوز و ۷۵ میلی‌گرم روزانه کلوییدوگرل و همه این‌ها پس از دریافت دوز آسپیرین صورت گرفت) و نشان داد که مزیت بیشتری نسبت به کلوییدوگرل دارد (از نظر کاهش مرگ‌ومیر ناشی از حوادث قلبی - عروقی / انفارکتوس میوکارد غیرمهلک و نیز سکته مغزی غیرکشنده اما در مقابل این مزیت در بررسی TIMI نشان داده شد که خونریزی گسترده و نیز خفیف ناشی از این دارو نسبت به کلوییدوگرل بیشتر است (شکل ۶). پراسوگرل نیز پیش‌دارو بوده به‌طور عمده توسط

عارضه جانبی شایع پراسوگرل خونریزی است که در بررسی‌های بالینی نشان داده که خونریزی‌های عمده (Major) و نیز جزئی (Minor) ناشی از پراسوگرل بیش از کلوییدوگرل است که در مواردی خونریزی‌های ایجاد شده تهدیدکننده زندگی بوده است.

از آن‌جا که این دارو همانند کلوییدوگرل توسط آنزیم‌های کبدی CYP3A4 فعال می‌شود، به لحاظ نظری امکان ایجاد تداخل میان آن و سایر داروهایی که آن‌ها نیز با این آنزیم متابولیزه می‌شوند، وجود دارد.

□ کانگرلور (Cangrelor)

داروی جدیدی در گروه داروهای ضدپلاکتی که آنتاگونیست گیرنده ADP به شمار می‌آید، شکل دارو تزریقی است و اثر کوتاه دارد. مهار عملکرد پلاکتی توسط آن برگشت‌پذیر است به کارگیری آن در مقطع پیش جراحی در بیماران مبتلا به اختلال‌های آترواسکلروتیک است در مطالعات کوچک صورت گرفته موثر بودن دارو در بیماران با سندروم حاد کرونری ACS آثرین ناپایدار و انفارکتوس میوکارد بدون موج Q ثابت شده است.

در یک بررسی بالینی که در مبتلایان به انفارکتوس حاد میوکاردی صورت گرفت، کانگرلور به تنهایی، آلتپلاز به تنهایی و مخلوط دو دارو به کار رفت. مخلوط از هر یک از داروها به تنهایی بهتر اثر کرد.

با توجه به شکل تزریقی دارو، آغاز اثر آن سریع بوده، نیمه عمر حذفی آن کمتر از ۹ دقیقه است و پلاکت‌ها ظرف ۶۰ دقیقه بعد از قطع تجویز

کانگرلور عملکردشان را باز می‌یابند. متابولیت‌های این دارو فعال نیستند. دارو در پلاسما متابولیزه می‌شود و در واقع متابولیزه شدن آن مستقل از عملکرد کبد و کلیه است.

در کارآزمایی‌های مقدماتی انجام شده دارو به خوبی از سوی بیماران تحمل شده هر چند عوارض شایع آن شامل موارد زیر بوده است: خونریزی افزایش‌گذاری آنزیم‌های کبدی، خونریزی در محل تزریق. در بیمارانی که تحت PCI قرار گرفتند، تجویز کانگرلور افزایش خطر خونریزی در بیمارانی را که همزمان آسپیرین، هپارین و دارونما به مدت ۱۸-۲۴ ساعت گرفتند، در مقایسه با دریافت‌کنندگان Abciximab قبل از PCI گزارش نشد.

□ تیکاگرلور (Ticagrelor)

تیکاگرلور یک آنتاگونیست برگشت‌پذیر گیرنده P2Y₁₂ است که به صورت خوراکی مصرف می‌شود. دارو جذب گوارشی مطلوبی داشته و نیازی به متابولیزه شدن برای اعمال اثر ضدپلاکتی خود ندارد. دارو با دوز ۵۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز مصرف می‌شود. در روز اول تجویز پیک مهار پلاکتی ظرف ۴-۲ ساعت حاصل می‌شود.

دارو یک متابولیت فعال شناخته شده دارد که در جریان خون تا حد یک سوم دوز ملکول اصلی دیده می‌شود. تیکاگرلور دارای کینتیک خطی بوده و بعد از تجویز ۲ بار در روز در بیماران گرفتار آترواسکلروز، یک افزایش خطی وابسته به مقدار مصرف دارو و متابولیت فعال آن مستقل از سن و جنس مشاهده می‌شود. نیمه عمر حذفی دارو حدود ۷ ساعت است. عارضه جانبی شایع این دارو

گردید (در کارآزمایی PLATO). بروز دیسپنه در اولین هفته درمان بود.

خونریزی است. در شمار قابل توجهی از بیماران تحت درمان بروز دیسپنه منجر به قطع درمان

زیرنویس‌ها

1. Thrombotic Thrombocytopenic PurPura
2. Percutaneous Coronary Intervention

منابع

1. The Atlas of Heart Disease and Stroke. World Health Organisation. 2004
2. Jacomella V. Cotri N. Husmann M. Novel anticoagulants in the therapy of peripheral arterial and coronary artery disease. *Curr Opin Pharmacol* 2013; 13:1-7
3. Jauregui ME. Umejei OU. Cruz MP. Prasugrel (Effient), an ADP Receptor Antagonist for the Treatment of Acute Coronary Syndrome. *P&T August* 2009. 34(8), 417-419.
4. Kam PCA. Nethery CM. The thienopyridine derivatives (platelet ADP receptor antagonists), pharmacology and clinical developments. *Anaesthesia* 2003; 58: 28-35.
5. Lazar LDA. Lincoff M. Prasugrel for acute coronary syndromes: Faster, more potent, but higher bleeding risk. *Cleveland Clin J Med* 2009; 76 (12): 707-714.
6. Mohler E. Atherothrombosis - Wave Goodbye to Combined Anticoagulation and Antiplatelet Therapy? *N Engl J Med* 2007; 357: 293-296.
7. Raithe M. Baenkler H W. Nagel A. Significance of Salicylate Intolerance In Diseases of The Lower Gastrointestinal Tract. *J Physiol Pharmacol* 2005; 56 (Supp 5): 89. 102.
8. Serebruany VL. Malinin AI. Ferguson JJ. Bleeding risks of combination vs. single antiplatelet therapy: a meta-analysis of 18 randomized trials comprising 129, 314 patients. *Fundam Clin Pharmacol* 2008; 22(3): 315-321.
9. Schafer AI. Antiplatelet therapy. *Am J Med* 1996; 101(2): 199-209.
10. US Mortality Data 2006, National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention, 2009.
11. Vane JR. Botting RM. The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res* 2003; 110: 255-258.

