



## مقاومت به آسپیرین و رابطه آن با بیماری‌های قلبی - عروقی

دکتر عباس پوستی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

### ■ مقدمه

شکی نیست که مصرف طولانی آسپیرین موجب تخفیف خطرات آنفارکتوس میوکارد، حمله مغزی و مرگ و میرهای وابسته به عروق در بیماران قلبی عروقی می‌شود ولی عده مشخصی از بیماران که آسپیرین را به عنوان یک داروی آنتی‌ترمبوتیک دریافت می‌کنند، هر ساله دچار عوارض مهم عروقی وابسته به این دارو می‌شوند که به همین جهت برخی سایر مواد ضدپلاکت را به همراه با آسپیرین برای چنین بیمارانی تجویز می‌کنند. نشان داده‌اند که بیمارانی که به آسپیرین مقاومت نشان می‌دهند، چهار بار بیشتر در معرض حوادث قلبی - عروقی قرار می‌گیرند. البته، در تمام بیماران قلبی - عروقی که از آسپیرین به مدت طولانی

استفاده می‌کنند، این اتفاق رخ نمی‌دهد. ضمناً این افزایش خطر در بیمارانی دیده می‌شود که مشکلات مختلف قلبی - عروقی داشته و در زمره افرادی می‌باشند که به آسپیرین مقاوم هستند (۱).

### ■ مکانیسم عمل آنتی‌ترمبوتیک آسپیرین

درمان با مقادیر کم آسپیرین (استیل سالیسیلیک اسید ASA) یک سنگ زیربنای جلوگیری از بیماری‌های قلبی - عروقی است که تاثیر آن به ثبت رسیده است. این دارو تشکیل ترمبوکسان (TX) وابسته به پلاکت را مهار می‌کند و این عمل بیشتر توسط مهار غیرقابل برگشت سیکلواکسیژناز ۱ (COX-1) در پلاکت‌های جریان خون ورید باب انجام می‌گیرد که حداقل اثرات سیستمیک را در



کلیرانس کافی کبد دارا می‌باشد (وقتی مقادیر کم آسپیرین مصرف شود). البته، مقدار آسپیرین باید برای مسدود کردن COX-1 کافی باشد تا بتواند روی بیش از ۹۵ درصد تجمع پلاکتی با واسطه ترمبوکسان موثر باشد اگرچه پلاکت‌ها هم‌چنین با سایر سلول‌های خونی هم تداخل عمل دارند و آسپیرین ممکن است دارای اثرات آنتی‌ترمبوتیک غیروابسته به پلاکتی نیز باشد. بنابراین، تاثیر بالینی آسپیرین ممکن است کاملاً مربوط به اثر آن بر روی انسداد COX-1 با واسطه تشکیل ترمبوکسان از اسیدآرآشیدونیک در پلاکت باشد تا یک تعادل دلخواه بین محافظت در مقابل وقایع آتروترمبوتیک و خطرات عوارض زیان بار آسپیرین با مقادیر ۷۵-۱۰۰ میلی‌گرم در روز به دست آید(۲).

#### ■ نتایج بالینی مقاومت به آسپیرین

مهمترین تناقض درباره درمان با آسپیرین آن است که چرا برخی بیماران از چنین درمانی نمی‌توانند سود ببرند و چطور ممکن است آن‌ها را مشخص کرد. پیشنهاد شده عده‌ای از بیماران به دوز بیشتری نسبت به مقدار توصیه شده برای اثر ضدپلاکتی نیاز دارند. معلوم نیست این بیمارانی که مقادیر کم آسپیرین را دریافت می‌کنند، قدرت متفاوتی در جذب آسپیرین یا یک اشکال ژنتیکی «یا این که دارای پلاکت‌های هیپراکتیو باشند که منجر به بی‌اثر شدن آسپیرین می‌شود و به این بیماران برچسب مقاومت به آسپیرین» زده می‌شود. بنابراین، مشکل مذکور باقی می‌ماند که با چه میزان و اندازه‌گیری می‌توان بیماران مقاوم به آسپیرین را شناسایی کرد. در این زمینه در جامعه

پزشکی و داروسازی کار زیادی انجام نگرفته است و بسیاری از متخصصان بالینی عقیده دارند که در کار عملی پزشکی تا زمانی که بهترین آزمون تایید نشود نباید تغییری به وجود آید و آسپیرین هم‌چنان حامی جلوگیری‌کننده ثانوی تمام بیمارانی باشد که دچار بیماری قلبی - عروقی هستند. دقیقاً میلیون‌ها نفر دچار بیماری عروق کرونر، به طور معمول آسپیرین مصرف می‌کنند. بنابراین، باید دید و منتظر ماند چه اتفاقی می‌افتد، در حال حاضر وضع بد نیست ولی سئوال‌ات غیرقابل جوابی باقی مانده است. پزشک وقتی آسپیرین نسخه می‌کند، کار زیان باری برای بیمارانش انجام نداده است. حداقل ۱۸ درصد تمام بیماران دچار بیماری عروق کرونر به آسپیرین مقاوم می‌باشند که بدین ترتیب در معرض خطر عوارض زیان بار آسپیرین هستند که کاری هم نمی‌توان کرد تا این که آزمون مورد تایید و مشخصی برای مقاومت به آسپیرین پیدا شود. عده‌ای بر این باور هستند که این اتفاق در مردان بیشتر از زنان روی می‌دهد یا در بیماران کلیوی این واقعه بارزتر است و یا قومیت را نیز نباید از نظر دور داشت ولی ناگفته نماند ثابت نشده‌اند که هیچ‌کدام از عوامل مذکور به‌طور قطعی در بروز مقاومت به آسپیرین دخالت داشته باشند.

قبلاً نشان داده‌اند که مقاومت به آسپیرین وابسته به راه سیکلواکسیژناز و مهار ترمبوکسان B2 نبوده بلکه بیشتر وابسته به یک اثر آسپیرین بر روی نوعی لیپواکسیژناز، رونویسی انتگرین و چسبیدن پلاکت‌ها به یکدیگر می‌باشد و به سیکلواکسیژناز ۱ و ۲ ربطی ندارد.

اسپیرین مصرف می‌کند، زمان خونریزی باید بیش از ۳۰ درصد طولانی‌تر شود و یا حتی بیش از ۴۰ درصد باشد تا بتوان گفت اسپیرین عملکرد پلاکت را خراب کرده است که در نتیجه توصیه شود که مصرف طولانی‌مدت اسپیرین سالم و بی‌ضرر بوده است ولی اگر این زمان خونریزی کمتر از ۴۰ - ۳۰ درصد باشد، یک مرحله دیگر مطرح می‌شود و آن ارزیابی عملکرد پلاکت‌ها است که آزمایش پلاکت‌های کل خون در دستور کار قرار می‌گیرد و اطلاعاتی را نشان می‌دهد. پیشنهاد دیگر در این مورد، آزمون پلاسمای غنی از پلاکت است که البته این آزمون‌ها ممکن است اشتباه‌های مثبت کاذبی را دربرداشته باشند. به عنوان مثال، سلول‌های التهابی می‌توانند در جواب‌های پلاکت‌های جریان خون در بیماران مقاوم به اسپیرین تاثیرگذار باشند. به همین جهت پیشنهاد شده که به دنبال شروع درمان با اسپیرین، آزمون زمان خونریزی ساده انجام گیرد و سپس بیماری که در معرض بروز عوارض بالینی آن قرار دارد، باید تحت نظر باشد.

#### ■ سفارش‌ها و راهنمایی‌های آینده

با وجودی که مطالعات نشان داده، مقاومت به اسپیرین می‌تواند اثرات زیان بار بالینی به بار آورد ولی باز هم اسپیرین به تنهایی یا توام با یک ماده ضدپلاکت دیگر مصرف دارد و هنوز موضوع تحت بررسی است. زیرا، به پزشکان شدیداً سفارش می‌شود که در نسخه‌های خود از تجویز طولانی‌مدت اسپیرین استفاده کنند تا از حوادث قلبی - عروقی بیماران جلوگیری کنند، چون این عمل موجب کاهش عوارض قلبی - عروقی و در

به هر حال، راه دیگر آن است که در حال حاضر می‌توان به‌طور سالم و احتیاط‌آمیز اسپیرین را مصرف کرد تا این که موافقت عامه دانشمندان در مورد بهترین آزمون برای تشخیص مقاومت به اسپیرین اعلام شود.

اگر فردی به اسپیرین مقاومت نشان دهد این اختلال را ممکن است با افزایش مقدار تجویز شده اسپیرین تصحیح کرد و فواصل بین مقادیر دارو را کوتاه‌تر نمود و به‌طور متناوب آن را مصرف کرد و یا شاید برای بیمار مناسب باشد که او را به یک داروی ضدپلاکت دیگر یا توام کردن دو داروی ضدپلاکت راهنمایی کرد. پیام دانشمندان در این زمینه آن است که باید ابتدا مقاومت بیمار به اسپیرین مشخص شود تا بتوان تصمیمات بعدی را اجرا کرد.

یافته‌ها برای نشان دادن این که بیماران از ابتدا به اسپیرین مقاوم بوده‌اند یا این که ابتدا حساس بوده و سپس نسبت به آن مقاوم شده‌اند کافی نیست. برخی محققان پیشنهاد کرده‌اند که مصرف طولانی‌مدت اسپیرین در طول ۲ سال در بروز مقاومت بی‌اثر بوده است.

موضوع قابل توجه دیگر آن است که اسپیرین با تخریب عمل پلاکت‌ها بیمار را به طرف اختلال عملکرد هموستاتیک برده و در نتیجه، منجر به کاهش خطر وقوع ترمبوتیک وابسته به پلاکت‌ها می‌گردد. بنابراین، بیماران باید از نظر هموستازی مورد آزمایش قرار گیرند مثلاً زمان خونریزی مشخص شود. وقتی بیمار اسپیرین دریافت می‌کند در ۳۰ درصد آن‌ها یک تغییر فردی در آزمایش زمان خونریزی مشاهده می‌گردد، بنابراین در بیماری که

به آسپیرین مقاوم بوده و به آن جواب نمی‌دهند و در طولانی‌مدت این بیماران نسبت به آن‌هایی که به آسپیرین حساس هستند در معرض خطر بیشتر حوادث قلبی عروقی هستند (۳).

نتیجه، مرگ این بیماران می‌شود. همچنین توصیه گردیده است که بیماران را کاملاً درباره حوادث زیان‌بار آسپیرین آگاه سازند، زیرا در عین حالی که این دارو برای بیماران مفید است (۲۵ درصد خطر را کاهش می‌دهد) به نظر می‌رسد که در ۳۰-۱۶ درصد بیماران که به آسپیرین مقاوم هستند خطر را ۴ برابر افزایش می‌دهد. مطالعات زیادتری نیاز است تا مشخص گردد که مفیدترین آزمون برای تشخیص مقاومت به آسپیرین کدام است و درمان جایگزین آن چیست. بالاخره پیشنهاد شده که اصطلاح مقاومت به آسپیرین شاید یک نام اشتباه باشد ولی به هر حال، می‌توان گفت بسیاری از بیماران مبتلا به ضایعات قلبی - عروقی

#### منابع

1. Brister SJ, Buschanan MR. Aspirin Resistance and its impact on cardiocascular morbidity and mortality. Heart 2009; 95: 1223-1224.
2. Hjemdahi P. Aspirin resistance testing not ready for pime time. Heart 2009; 95: 1220-1222.
3. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS. Aspirin resistance and risk of cardiovascular morbidity: systemic review and meta-analysis. Br Med J 2008; 336: 195-198.

