

سنجش پیامد کوتاه مدت تجویز آسپرین دوز بالا و دوز پایین پس از مداخله کرونری جلدی نخست

دکتر ارسلان سالاری (MD)^۱ - دکتر فردین میربلوک (MD)^۱ - دکتر محدثه پورصادقی (MD)^۱ - دکتر جلال خیرخواه (MD)^۱ - دکتر عمار عاشوری (MD)^۱ - دکتر ریحانه شیشه گر (MD)^۱ - دکتر عاطفه قنبری (PhD)^۲ - دکتر طلوع حسندخت (MD)^۱ - دکتر رضا پوربهادر (MD)^۱ - فاطمه مؤدب (MSc)^۳ - سمانه حبیب‌نژاد (BSc)^۴

^۱ نویسنده مسئول: گروه کاردیولوژی، مرکز تحقیقات ایترونشنال قلب و عروق گیلان، بیمارستان حشمت، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

پست الکترونیک: sasan.khojasteh@yahoo.com

تاریخ دریافت مقاله: ۹۴/۰۳/۰۶ تاریخ ارسال: ۹۴/۰۵/۱۴ تاریخ پذیرش: ۹۴/۰۶/۰۱

چکیده

مقدمه: به رغم سودمندی مداخله کرونری جلدی (PCI) نخست در کاهش پیامدهای برجسته قلبی عروقی، خطر پیامدهای ترومبوتیک آن همچنان نگرانی عمده‌ای باقی مانده است. در حالی که کارایی آسپرین در پیشگیری اولیه و ثانویه بیماران بیماری رگ‌های کرونر و نشاتگان حاد کرونری به خوبی ثابت شده است، اما درباره دوز دقیق آسپرین همچنان تردید وجود دارد.

هدف: بررسی کارایی و ایمنی دوز بالای آسپرین در برابر دوز پایین آن در بیماران سکنه قلبی با بالا رفتن قطعه ST (STEMI) تحت مداخله کرونری جلدی نخست **مواد و روش‌ها:** مطالعه به روش کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور بر افراد دچار STEMI مراجعه کننده به بیمارستان حشمت رشت به مدت یک سال انجام شد. پیامد کوتاه مدت بر پایه بررسی وضع فرد تا روز ۳۰ پس از جراحی تعریف شده که متغیرهایی دربردارنده ایسکمی دوباره، خونروی مهم، ترومبوز اسنت، شوک کاردیوژنی، سکنه مغزی، مرگ ناشی از مسایل قلبی و ریواسکولاریزاسیون مجدد (باز کردن مجدد رگ) ارزیابی شد.

نتایج: هیچ اختلاف معنی داری بین گروه دریافت کننده آسپرین با دوز پایین (۸۱ میلی گرم) و گروه دریافت کننده آسپرین با دوز بالا (۳۲۵ میلی گرم) به جز ایجاد شوک کاردیوژنیک دیده نشد.

نتیجه گیری: آسپرین با دوز پایین در برابر دوز بالا، با عوارض کمتر و کارایی بهتر در PCI نخست همراه است

کلید واژه‌ها: آسپرین / آنژیوگرافی / (مداخله کرونری از راه پوست)

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دوره بیست و پنجم شماره ۹۷، صفحات: ۹۷-۱۰۵

مقدمه

آمار وزارت بهداشت و درمان، بیماری‌های قلبی با بیش از ۳۵ درصد فراوانی به عنوان مهم‌ترین و شایع‌ترین علت مرگ پیش از سوانح و بدخیمی‌ها شناخته شده است (۲). مداخله کرونری جلدی نخست در بیماران STEMI کمابیش از دهه آخر سده بیستم به عنوان روش درمانی انتخابی در مراکز بیمارستانی آمریکا و اروپا قرار داده شد (۳ و ۴). هدف PCI باز کردن عروق کرونری و برقراری جریان مجدد در آنهاست. PCI نخست نیز درمان اورژانس برای کاهش آسیب ماهیچه‌های قلبی ناشی از حمله قلبی است (۵). مطالعات نشان

بیماری‌های عروق کرونر (CAD)، مهم‌ترین اختلال قلبی-عروقی و مشکل بهداشتی در سراسر دنیاست. پیش‌بینی می‌شود از سال ۲۰۲۰ هر ساله نزدیک ۲۵ میلیون مرگ ناشی از اختلال قلبی عروقی رخ دهد. بر این پایه، از هر سه مورد مرگ، یک مورد آن به علت اختلال قلبی عروقی خواهد بود (۱). بیماری‌های قلبی عروقی، مهم‌ترین سبب مرگ در ایران شناخته می‌شوند و حتی سیمای مرگ در ۱۸ استان کشور نشان می‌دهد که ۴۶ درصد مرگ‌ها و ۲۷/۲ درصد سال‌های از دست رفته عمر ناشی از این بیماری است (۱). در ایران، برپایه

۱. گروه کاردیولوژی، مرکز تحقیقات ایترونشنال قلب و عروق گیلان، بیمارستان حشمت، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

۲. گروه پرستاری، مرکز تحقیقات علوم اجتماعی موثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

۳. گروه پرستاری، مرکز تحقیقات ایترونشنال قلب و عروق گیلان، بیمارستان حشمت، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران ۹۷

در حالی که کارایی آسپرین در پیشگیری اولیه و ثانویه بیماران بیماری عروق کرونر و نشانگان حاد کرونری به خوبی ثابت شده است، اما راجع به دوز دقیق آسپرین تجویزی همچنان تردید وجود دارد. در حال حاضر، دوز نگهدارنده روزانه بین ۷۵ تا ۳۲۵ میلی گرم متغیر است (۱۴). بیشترین مهارکنندگی فعالیت پلاکتی با ترومبوکسان در دوزهای ۳۰ میلی گرمی حاصل می شود (۱۵)، در حالی که دوزهای بالاتر ممکن است منجر به افزایش خطر خونروی بویژه در لوله گوارش، در ارتباط با مهارکنندگی وابسته به دوز تولید پروستاگلاندین های محافظت کننده گوارش شود (۱۶ و ۱۷). مطالعات در نشانگان حاد کرونری، سودمندی دوزهای بالاتر نگهدارنده آسپرین را نشان نداده است (۱۸ و ۱۹). این در حالی است که مطالعات کمی بر دوز دقیق آسپرین در مصرف های درازمدت در بیمارانی که مداخله جلدی اولیه کرونری شده اند، انجام شده است. در دستورکار جامعه کاردیولوژی اروپا آسپرین با دوز پایین (کمتر از ۱۰۰ میلی گرم روزانه) پس از PCI پیشنهاد شده است (۲۰)، در حالی که دستورکار انجمن کاردیولوژی آمریکا آسپرین با دوز بالا (۱۶۲ تا ۳۲۵ میلی گرم روزانه) را توصیه کرده است (۲۱). این مطلب ناشی از نبود کارآزمایی بالینی است که به طور مستقیم به مقایسه دوزهای آسپرین پرداخته باشند. گرچه به طور غیرمستقیم در کارآزمایی ها دوزهای متفاوت آسپرین در برابر دارونما ارزیابی شده که کاهش مشابهی در حوادث عروقی (۶) و نیز آنالیز مبتنی بر شواهد، افزایش خطر خونروی مرتبط با آسپرین را نشان داده است (۶).

هدف این مطالعه سنجش پیامد کوتاه مدت در تجویز آسپرین دوز بالا و دوز پایین در بیماران STEMI است که PCI نخست در آنها انجام شد.

مواد و روش ها

مطالعه به روش کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور (Double Blind Randomised Controlled Trial) پس از تایید کمیته اخلاق در معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی گیلان و اخذ کد از مرکز IRCT

داده اند که مداخله جلدی کرونری نخست با میزان کمتری از مرگ، انفارکتوس مجدد، حمله مغزی و خونریزی داخل مغزی در سنجش با درمان ترومبوتیک همراه است. آمارها نشان می دهد که تا سال ۲۰۰۶ نزدیک ۲۵ درصد بیمارستان های آمریکا این روش درمانی را انتخاب کرده اند (۳ و ۴).

به رغم سودمندی PCI در کاهش عوارض عمده قلبی-عروقی، خطر عوارض ترومبوتیک آن همچنان نگرانی عمده باقی مانده است (۶). به دلیل نقش اساسی پلاکت ها در پاتوفیزیولوژی آترواسکلروز، درمان های دارویی فراوانی بر اساس عوامل آنتی پلاکتی به وجود آمده اند. شایع ترین مهارکننده کارکرد پلاکت اسیداستیل سالیسیلیک یا آسپرین است (۷-۸). کارآزمایی های بالینی کارایی آسپرین را در پیشگیری اولیه و ثانویه انفارکتوس میوکارد، سکنه مغزی و مرگ قلبی عروقی نشان داده اند (۹). همچنین، مطالعات نشان داده اند که آسپرین در بیماری های عروقی منجر به کاهش ۴۴-۲۵ درصدی حوادث ناخوشایند قلبی-عروقی می شود (۱۰-۱۱) و همچنین در بیماران با خطر بالای حوادث انسداد عروقی، درمان های آنتی پلاکتی از حوادث عروقی عمده، انسداد شریانی و ترومبوآمبولی وریدی پیشگیری می کند (۱۲). به صورت معمول به این بیماران ۳۲۵ میلی گرم آسپرین به مدت یک ماه و سپس ۸۱ میلی گرم تا آخر عمر و همچنین کلوییدوگرل ۱۵۰ میلی گرم به مدت یک هفته و ۷۵ میلی گرم تا یک سال تجویز می شود (۱۳). در یک مطالعه متاآنالیز که در بیماران با خطر بالای حوادث انسداد عروقی انجام شد، درمان با آسپرین با کاهش ۳۴ درصدی انفارکتوس میوکاردی غیرکشنده، کاهش ۲۵ درصدی سکنه مغزی غیرکشنده و کاهش ۱۸ درصدی مرگ و میر کلی همراه بود (۱۰). بنابراین، آسپرین به عنوان آنتی ترومبوتیک موفق و به صرفه در پیشگیری از حوادث حاد بیماری های قلبی-عروقی به شمار می آید. برخلاف فواید آشکار ویژگی های آنتی ترومبوتیکی آسپرین، خطر قطعی حوادث عروقی بازگردنده در بیماران زیر درمان آسپرین پس از ۲ سال کمابیش بالا (۱۸-۸ درصد) باقی مانده است (۹).

بیماری پیشین مانند بیماری قلبی، دیابت، هیپرلیپیدمی، فشارخون بالا، استعمال سیگار و LVEF به همراه پیامدهای کوتاه مدت مداخله جلدی اولیه کرونری در فرم از پیش تهیه شده وارد می‌شد. پس از گردآوری داده‌ها، اطلاعات، سازمان‌دهی و وارد نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۹ شد و با آمار توصیفی و استنباطی (T test و Chi square) تجزیه و تحلیل شد. همه متغیرها در صورتی که $P < 0.05$ باشد معنی‌دار تلقی شده و آزمون‌ها به صورت دوطرفه بررسی شدند.

نتایج

از ۱۷۵ بیمار، ۸۵ نفر در گروه دریافت‌کننده آسپرین با دوز پایین (۸۱ میلی‌گرم) و ۹۰ بیمار در گروه دریافت‌کننده آسپرین با دوز بالا (۳۲۵ میلی‌گرم) قرار گرفتند. همان‌طور که در جدول ۱ نشان داده شده فراوانی جنس و میانگین سنی و شاخص توده‌بدنی در دو گروه درمانی تفاوت معنی‌دار آماری نداشت ($p > 0.05$) همچنین، تفاوت معنی‌داری ما بین تاریخچه پزشکی ثبت شده از بیماران و عوامل خطر بیماری‌های قلبی دیده نشد. سابقه مصرف آسپرین در بیماران گروه دریافت‌کننده آسپرین با دوز بالا از نظر آماری به صورت معنی‌دار بیش از بیماران در گروه درمانی دیگر بود ($p = 0.035$) (جدول ۱).

در مدت آنژیوپلاستی برای بیماران از انواع گوناگون ابزار درون کرونری بکار رفت که بیشترین نوع ابزار به صورت تنها و به همراه دیگر ابزارها در هر دو گروه بالون بوده‌است که در مجموع در گروه درمانی با دوز بالای آسپرین ۶۳/۳ درصد و در گروه درمانی دیگر ۵۷/۶ درصد از ابزار درون کرونری بالون استفاده شد ($p = 0.059$).

بیشترین عوارض ایجاد شده پس از PCI در دو گروه خونروی واسکولار با ۱۵ مورد (۸/۶ درصد) و ایجاد آریتمی با ۱۱ مورد (۶/۳ درصد) بود که به ترتیب در گروه درمانی با دوز بالای آسپرین ۱۱ (۱۲/۲ درصد) و ۷ (۷/۷ درصد) مورد بوده‌است و اختلاف معنی‌داری بین عوارض ایجاد شده پس از PCI به جز شوک کاردیوژنی در بین گروه‌ها دیده نشد (جدول ۲).

(Iranian Registry of Clinical Trial) به شماره IRCT2014122220392N1 در بیماران STEMI مراجعه کننده به بیمارستان حشمت رشت به مدت یک سال از دی ماه ۹۱ تا دی ماه ۹۲ صورت گرفت. به علت محدودیت در انجام PCI، نمونه‌های در دسترس در این مدت انتخاب شدند. بیماران پس از بررسی معیارهای ورود به مطالعه و گرفتن رضایت آگاهانه وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود به مطالعه دربرگیرنده کسانی می‌شد که با تشخیص STEMI مورد مداخله جلدی اولیه کرونری Primary PCI قرار گرفتند و رضایت آگاهانه برای ورود به مطالعه داشتند. همه کسانی که پیشینه خونروی، خونروی دستگاه گوارش، سکتة مغزی هموژیک، مصرف‌کنندگان مواد مخدر یا الکل، کوآگولپاتی‌ها، جراحی عمده در ۶ هفته اخیر، پلاکت کمتر از ۱۰۰۰۰۰، هماتوکریت کمتر از ۲۵ درصد، کراتینین بیش از ۴ یا سابقه‌ای مصرف ضد انعقاد داشتند، از مطالعه خارج شدند.

پیامد کوتاه مدت براساس بررسی وضع فرد در هنگام ترخیص و وضعیت وی در روز ۳۰ پس از عمل تعریف شد که متغیرهایی شامل ایسکمی مجدد، خونروی عمده، ترومبوز استنت، سکتة مغزی، مرگ ناشی از مسایل قلبی و ریواسکولاریزاسیون مجدد (باز کردن مجدد رگ) با استفاده از پرسشنامه ارزیابی شد.

نمونه‌گیری به روش در دسترس انجام شد و افراد مورد مطالعه به روش تصادفی به دو گروه مساوی تقسیم شدند. یک گروه تحت درمان با ۸۱ میلی‌گرم آسپرین روزانه و گروه دیگر تحت درمان ۳۲۵ میلی‌گرم آسپرین روزانه قرار گرفتند. دستیار تخصصی مجری طرح و بیماران از میزان دوز داروی مصرفی آگاهی نداشتند. داروی آسپرین توسط شرکت دارویی سبحان کورسازی و در دو بسته دارویی A و B تهیه شد و تنها یک نفر از همکاران طرح از ماهیت داروها آگاه بود. داروها به صورت تصادفی (یکی در میان با دوز بالا و پایین) بین بیماران پخش شد. برای همه بیماران ۷۵ میلی‌گرم کلوییدوگرل برای یک ماه تا یک سال براساس نوع استنت تجویز شد.

داده‌های دموگرافی شامل سن، جنس و BMI، سابقه‌ی

جدول ۱. بررسی مشخصات اپیدمیولوژیک بیماران در دو گروه درمانی

متغیر	گروه	دوز بالای آسپیرین		دوز پایین آسپیرین		جمع تعداد(درصد)	برآورد آماری
		تعداد(درصد)		تعداد(درصد)			
جنسیت	مرد	۶۴ (۷۱/۱)		۶۵ (۷۶/۵)		۱۲۹ (۷۳/۷)	P=۰/۴۲
	زن	۲۶ (۲۸/۹)		۲۰ (۲۳/۵)		۴۶ (۲۶/۳)	
سن (سال)	کمتر از ۵۰	۲۱ (۲۳/۳)		۲۷ (۳۱/۸)		۴۸ (۲۷/۴)	P=۰/۳۲۲
	۵۱ - ۷۰	۴۹ (۵۴/۴)		۴۵ (۵۲/۹)		۹۴ (۵۳/۷)	
میانگین (سال)	بیشتر از ۷۰	۲۰ (۲۲/۲)		۱۳ (۱۵/۳)		۳۳ (۱۸/۹)	P=۰/۰۵۳
	میانگین	۵۹/۵۶± ۱۲/۲۳		۵۵/۹۲± ۱۲/۴۶		۵۷/۸± ۱۲/۴۴	
BMI	نرمال (< ۲۵)	۱۸ (۳۱/۶)		۱۵ (۲۸/۳)		۳۳ (۳۰)	P=۰/۵۸
	اضافه وزن (۲۵ - ۳۰)	۲۷ (۴۷/۴)		۳۰ (۵۶/۶)		۵۷ (۵۱/۸)	
	چاق (> ۳۰)	۱۲ (۲۱/۱)		۸ (۱۵/۱)		۲۰ (۱۸/۲)	
	میانگین	۲۷/۱۱± ۴/۶		۲۶/۹۲± ۴/۳		۲۷/۰۲± ۴/۴۳	
سابقه بیماری قلبی اثبات شده	+	۶ (۶/۷)		۶ (۷/۱)		۱۲ (۶/۹)	۰/۹۱
	-	۸۴ (۹۳/۳)		۷۹ (۹۲/۹)		۱۶۳ (۹۳/۱)	
سابقه مصرف داروهای قلبی	+	۲۲ (۲۴/۴)		۱۶ (۱۸/۸)		۳۸ (۲۱/۷)	۰/۳۶
	-	۶۸ (۷۵/۶)		۶۹ (۸۱/۲)		۱۳۷ (۷۸/۳)	
سابقه مصرف داروی آسپرین	+	۲۳ (۲۵/۶)		۱۱ (۱۲/۹)		۳۴ (۱۹/۴)	۰/۰۳۵
	-	۷۴/۳۶۴		۷۴ (۸۷/۱)		۱۴۱ (۸۰/۶)	
سابقه مصرف داروی مهارکننده aggregation پلاکتی	+	۴ (۴/۴)		۱ (۱/۲)		۵ (۲/۹)	۰/۱۹
	-	۸۶ (۹۵/۶)		۸۴ (۹۸/۸)		۱۷۰ (۹۷/۱)	
MI قلبی	+	۴ (۴/۴)		۳ (۳/۵)		۷ (۴)	۰/۹۰
	-	۸۶ (۹۵/۶)		۸۲ (۹۶/۵)		۱۶۸ (۹۶)	
دیابت	+	۲۰ (۲۲/۲)		۲۵ (۲۹/۴)		۴۵ (۲۵/۷)	۰/۲۷
	-	۷۰ (۷۷/۸)		۶۰ (۷۰/۶)		۱۳۰ (۷۴/۳)	
دیس لیپیدمی	+	۳۲ (۳۵/۶)		۳۴ (۴۰)		۶۶ (۳۷/۷)	۰/۵۴
	-	۵۸ (۵۴/۴)		۵۱ (۶۰)		۱۰۹ (۶۲/۳)	
پرفشاری خون	+	۳۶ (۴۰)		۳۱ (۳۶/۵)		۶۷ (۳۸/۳)	۰/۶۳
	-	۵۴ (۶۰)		۵۴ (۶۳/۵)		۱۰۸ (۶۱/۷)	
ورزش روزانه	+	۱۷ (۱۸/۹)		۲۶ (۳۰/۶)		۴۳ (۲۴/۶)	۰/۰۷۲
	-	۷۳ (۸۱/۱)		۵۹ (۶۹/۴)		۱۳۲ (۷۵/۴)	
مصرف سیگار	+	۳۰ (۳۳/۳)		۴۰ (۴۷/۱)		۷۰ (۴۰)	۰/۰۶۴
	-	۶۰ (۶۶/۷)		۴۵ (۵۲/۹)		۱۰۵ (۶۰)	
سابقه خانوادگی بیماری قلبی	+	۱۴ (۱۵/۶)		۱۵ (۱۷/۶)		۲۹ (۱۶/۶)	۰/۷۱
	-	۷۶ (۸۴/۴)		۷۰ (۸۲/۴)		۱۴۶ (۸۳/۴)	
سابقه PCI	+	۱ (۱/۱)		۳ (۳/۵)		۴ (۲/۳)	۰/۳۵
	-	۸۹ (۹۸/۹)		۸۲ (۹۶/۵)		۱۷۱ (۹۷/۷)	
سابقه CABG قلبی	+	۱ (۱/۱)		۴ (۴/۷)		۵ (۲/۹)	۰/۲۰
	-	۸۹ (۹۸/۹)		۸۱ (۹۵/۳)		۱۷۰ (۹۷/۱)	
Ejection Fraction	< ۳۰	۹ (۱۰)		۷ (۸/۲)		۱۶ (۹/۱)	۰/۷
	۳۰ - ۴۵	۴۱ (۴۵/۶)		۴۴ (۵۱/۸)		۸۵ (۴۸/۶)	
	> ۴۵	۴۰ (۴۴/۴)		۳۴ (۴۰)		۷۴ (۴۲/۳)	
میانگین		۴۴/۰۵±۸/۲		۴۳/۷۶±۷/۵		۴۳/۹۱±۷/۹	۰/۸۱

۶ (۶۷ درصد) بیمار در گروه درمانی با دوز بالای آسپرین دچار شوک کاردیوژنی شدند ولی در هیچ یک از بیماران گروه درمانی با دوز پایین آسپرین شوک ایجاد نشد و از نظر آماری اختلاف معنی داری بین دو گروه دیده شد (p=۰/۰۲۹).

جدول ۲. عوارض قلبی - عروقی پس از PCI در دو گروه بیماران دریافت کننده دوزهای پایین و بالای آسپرین

متغیر	گروه	دوز بالای آسپرین تعداد(درصد)	دوز پایین آسپرین تعداد(درصد)	جمع تعداد(درصد)	برآورد آماری
ایسکمی مجدد	+	(۵/۶)۵	(۰)۰	(۲/۹)۵	۰/۰۵۹
	-	(۹۴/۴)۸۵	(۱۰۰)۸۵	(۹۷/۱)۱۷۰	
شوگ کاردیوژنیک	+	(۶/۷)۶	(۰)۰	(۳/۴)۶	۰/۰۲۹
	-	(۹۳/۳)۸۴	(۱۰۰)۸۵	(۹۶/۶)۱۶۹	
احتیاج به تزریق خون	+	(۱/۱)۱	(۱/۲)۱	(۱/۱)۲	۰/۰۹۶
	-	(۹۸/۹)۸۹	(۹۸/۸)۸۴	(۹۸/۸)۱۷۳	
آرتمی	+	(۷/۸)۷	(۴/۷)۴	(۶/۳)۱۱	۰/۴۰
	-	(۹۲/۲)۸۳	(۹۵/۳)۸۱	(۹۳/۷)۱۶۴	
CVA-TIA	+	(۰)۰	(۰)۰	(۰)۰	۰/۴۹
	-	(۱۰۰)۹۰	(۱۰۰)۸۵	(۱۰۰)۱۷۵	
ترومبوسیتونی	+	(۰)۰	(۰)۰	(۰)۰	۰/۰۵۹
	-	(۱۰۰)۹۰	(۱۰۰)۸۵	(۱۰۰)۱۷۵	
حساسیت کنتراست	+	(۰)۰	(۰)۰	(۰)۰	۰/۰۷۹
	-	(۱۰۰)۹۰	(۱۰۰)۸۵	(۱۰۰)۱۷۵	
نارسایی کلیه	+	(۳/۳)۳	(۲/۴)۲	(۲/۹)۵	۰/۶۹
	-	(۹۶/۷)۸۷	(۹۷/۶)۸۳	(۹۷/۱)۱۷۰	
عوارض خونروی واسکولار	+	(۱۲/۲)۱۱	(۴/۷)۴	(۸/۶)۱۵	۰/۰۷۶
	-	(۸۷/۸)۷۹	(۹۵/۳)۸۱	(۹۱/۴)۱۶۰	
خونروی پوستی	+	(۰)۰	(۱/۲)۱	(۰/۶)۱	۰/۴۸
	-	(۱۰۰)۹۰	(۹۸/۸)۸۴	(۹۹/۴)۱۷۴	
خونروی رتروپریتون	+	(۰)۰	(۰)۰	(۰)۰	۰/۰۶۷
	-	(۱۰۰)۹۰	(۱۰۰)۸۵	(۱۰۰)۱۷۵	
خونروی دستگاه گوارش	+	(۳/۳)۳	(۲/۴)۲	(۲/۹)۵	۰/۰۹۶
	-	(۹۶/۷)۸۷	(۹۷/۶)۸۳	(۹۷/۱)۱۷۰	
خونروی دستگاه ادراری	+	(۲/۲)۲	(۰)۰	(۱/۱)۲	۰/۴۹
	-	(۹۷/۸)۸۸	(۱۰۰)۸۵	(۹۸/۹)۱۷۳	
هماتوم با قطر بیشتر از ۱۰ سانتی متر	+	(۷/۸)۷	(۱/۲)۱	(۴/۶)۸	۰/۰۶۵
	-	(۹۲/۲)۸۳	(۹۸/۸)۸۴	(۹۵/۴)۱۶۷	

بحث و نتیجه گیری

دریافت کننده دوزهای پایین و بالای آسپرین، ارتباط آماری معنی داری بین میزان ایسکمی دوباره در دو گروه دریافت کننده دوزهای پایین و بالای آسپرین دیده نشد. در مطالعات پژوهشگران مختلف نیز درمان ضدپلاکتی به عنوان درمان کمکی مهم در کاهش عوارض ایسکمی در بیماران PCI بوده است (۲۲ و ۲۳). در مطالعه ما در بررسی توزیع فراوانی انواع عوارض قلبی پس از PCI و پیش از ترخیص

در مطالعه ما نشان داده شد که هیچ اختلاف آماری معنی دار بین مشکلات بالینی در هنگام ورود بیمار (آرتمی، CHF، شوک کاردیوژنی، پشتیبانی تنفس مکانیکی، بکارگیری دفیبریلاتور، کم فشاری خون) در دو گروه بیماران دریافت کننده دوزهای پایین و بالای آسپرین دیده نشد. در بررسی پراکنش فراوانی میزان ایسکمی دوباره در دو گروه بیماران

بالینی ناخوشایند (NACE) شامل خونروی ترومبولیز در MI در مدت یک سال بررسی شد. میزان NACE و MACE در دوز پایین و بالا به ترتیب (۸/۶ و ۹/۲ درصد) و (۱۱ و ۱۰ درصد) بود که تفاوت معنی‌دار نداشت. آنالیز چند متغیره نشان داد که دوز پایین آسپرین با نتایج ناخوایسته همراهی ندارد (۲۸). حوادث ایسکمی بعد از PCI بطور برجسته ناشی از فرآیندهای وابسته به پلاکت است که منجر به تشکیل ترومبوز در محل اختلال پلاک مکانیکی و آمبولیزاسیون دیستال ترومبوز پلاکتی به جریان خون کرونری می‌شود (۲۹ و ۳۰). هرچند درمان با آسپرین پیش از PCI ریسک حوادث قلبی را کاهش می‌دهد اما همچنان خطر چشمگیری وجود دارد. علاوه بر پیشگیری، تجویز خوراکی درازمدت داروهای ضدپلاکتی پس از PCI می‌تواند سودمند باشد چون ترومبوز عروقی بیماری رگی عمومی است که نه تنها بر ضایعه‌ی کرونری هدف موثر است که افزون بر آن می‌تواند بر نواحی عروقی دیگر نیز موثر باشد (۳۱ و ۳۲). با توجه به این‌که آسپرین به طور برگشت ناپذیری از تولید استیل‌سیکلو‌اکسیژنازا و پروستاگلاندین و همچنین ترومبوکسان جلوگیری می‌کند، کمینه دوز ۵۰ mg آسپرین نشان داده که از تولید ترومبوکسان به مقدار کافی جلوگیری می‌کند (۳۳). جلوگیری از تولید سیکلو‌اکسیژنازا در سلول‌های موکوس معده توسط آسپرین، تولید پروستاگلاندین‌های محافظتی را کاهش داده و همین مساله باعث افزایش خطر خونروی دستگاه گوارش می‌شود (۳۴). بنابراین مطالعات پیشنهاد می‌کنند که دوز آسپرین با توجه به سمی بودن و حساس بودن معده در بیماران مختلف و بر اساس وضعیت بیماری وی تجویز شود (۳۵). گرچه در مطالعه ما تفاوت آماری معنی‌دار از نظر خونروی بین آسپرین دوز بالا و دوز پایین وجود نداشت ولی روند تغییر طوری بود که نشان می‌دهد دوزهای پایین آسپرین می‌تواند خطر خونریزی‌های با خطر بالا را پس از مداخله کرونری جلدی اولیه کاهش دهد، بنابراین، برای این‌که بتوان با برش بیشتری در این مورد بیان نمود پیشنهاد می‌شود که در این راستا مطالعات دیگری با حجم نمونه بیشتر انجام شود.

این‌که مطالعه ما به دلیل افزایش معنی‌دار شوک کاردیوژنی در

در دو گروه بیماران دریافت‌کننده دوزهای پایین و بالای آسپرین، تنها ارتباط آماری معنی‌داری بین بروز شوک کاردیوژنی پیش از ترخیص در دو گروه بیماران دریافت‌کننده دوزهای پایین و بالای آسپرین دیده شد به طوری که ۶/۷ درصد کسانی که آسپرین با دوز بالا مصرف می‌کردند دچار شوک کاردیوژنی شدند در حالی که این درصد در کسانی که دوز پایین آسپرین مصرف می‌کردند صفر بود. در صورتی که در مطالعه Hess و همکاران (۲۰۱۴)، خونروی پس از PCI در درمان‌شدگان با دوز پایین آسپرین ۲/۶ درصد و در درمان‌شدگان با دوزهای بالاتر آسپرین ۲/۸ درصد بود که با $p=0/88$ از نظر آماری اختلاف معنی‌دار نداشت (۲۴). تفاوت در این یافته با دیگر مطالعات، را شاید بتوان با توجه به حجم نمونه کمتر این مطالعه، شرایط بومی و منطقه‌ای متفاوت و متغیرهای متفاوت توجیه کرد. در مطالعه ما عوارض دیگر ایجاد شده در پی PCI در دو گروه درمانی با دوزهای پایین و بالای آسپرین از نظر آماری بود که با مطالعات Morris و همکاران (۲۰۰۹) و Rathore و همکاران (۲۰۰۹) سازگاری دارد (۲۵ و ۲۶). مطالعه ما نشان داد که در بررسی توزیع فراوانی انواع عوارض خونروی واسکولار در دو گروه بیماران دریافت‌کننده دوزهای پایین و بالای آسپرین ارتباط آماری معنی‌دار بین هیچ‌یک از خونروی‌های واسکولار (خونروی پوستی، خونروی رتروپریتونن، خونروی دستگاه گوارش، خونروی دستگاه ادراری، هماتوم با قطر بیشتر از ۱۰ سانتی‌متر) پیش از ترخیص در دو گروه بیماران دریافت‌کننده دوزهای پایین و بالای آسپرین دیده نمی‌شود که مشابه یافته‌های سایر مطالعات است. حوادث ایسکمی پس از PCI به‌طور برجسته ناشی از فرآیندهای وابسته به پلاکت است که منجر به تشکیل ترومبوز در محل اختلال پلاک مکانیکی و آمبولی دیستال ترومبوز پلاکتی به جریان خون کرونری می‌شود در نتیجه آسپرین به‌عنوان یک داروی ضدپلاکتی، عاملی مهم در پیشگیری از خونروی واسکولار شمرده می‌شود (۲۵ و ۲۷). در مطالعه Harjai و همکاران (۲۰۱۱) در آمریکا، دوز پایین و بالای آسپرین پس از PCI برای بررسی حوادث قلبی- عروقی عمده (MACE) شامل مرگ، MI، ترومبوز استنت، ری‌واسکولاریزاسیون ایسکمی رگ هدف و حوادث

آسپرین‌های با دوز پایین به‌تنهایی یا در ترکیب با دیگر آنتی‌پلاکت‌ها استفاده شود که باعث ارزیابی و پایش بیشتر بیماران پس از مداخله کرونر جلدی اولیه خواهد شد. این یافته‌ها را می‌توان برای افزایش کارایی مداخلات کرونری جلدی اولیه و بهبود بقا و وضعیت بیماران با مداخله کرونری جلدی اولیه بکار برد. همچنین، این پژوهش می‌تواند در گسترش و بهبود کیفیت و کمیت مطالعات مرتبط آینده نیز سودمند واقع شود.

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافی ندارند.

مصرف‌کنندگان آسپرین با دوز بالا بتواند دوزهای پایین‌تر آسپرین را در ترکیب با کلوییدوگریل پیشنهاد کند نیازمند به مطالعه بزرگ‌تر با تعداد بیماران بیشتری دارد. با توجه به عوارض کمتر احتمالی آسپرین با دوز پایین نسبت به دوز بالا می‌توان آسپرین با دوز پایین را در مداخله کرونری جلدی اولیه برتر شمرد. یافته‌های این مطالعه در بیمارانی که از مداخله‌های کرونری جلدی اولیه استفاده نکرده‌اند قابل استفاده نبوده و تنها در بیماران پس از PCI ارزشمند است.

پیشنهاد می‌شود به جای مصرف آسپرین‌های با دوز بالا، از

منابع

- Sabzmakan L, Hazavehei SMM, Rabiee K, Jahani Hashemi H, Mir Mohammad Sadeghy M. Effect of a PRECEDE-based Educational Intervention on Depression and Quality of Life in Patients with Coronary Artery Bypass Grafting. *Payesh* 2009; 29(1):84-75. [Text in Persian]
- Nehrir B, Rahamni R, Mokhtari Noori J, Ebadi A, Babatabar Darzi H, Sadeghi M, Feyzi F. Comparing the Life Quality of Coronary Artery Disease Patients After Treatment with Coronary Bypass Artery Disease and Percutaneous Coronary Intervention. *Kowsar Medical Journal* 2009; 14(3):175-8.
- Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty Versus Intravenous Thrombolytic therapy for Acute Myocardial Infarction: A quantitative Review of 23 Randomised Trials. *Lancet* 2003; 361:13-20.
- Jacobs AK, Antman EM, Ellrodt G, Faxon DP, Gregory T, Mensah GA, Moyer P, Ornato J, Peterson ED, Sadwin L, Smith SC. Recommendation to Develop Strategies To increase the Number of ST-Segment-Elevation myocardial Infarction Patients with Timely access to Primary Percutaneous Coronary intervention. *Circulation* 2006; 113(17):2152-63.
- Torpy JM, Lynn C, Glass Rm. Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA*. 2004; 291(6):778.
- Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, Faxon DP, Rupprecht HJ, Budaj A, Avezum A, Widimsky P, Steg PG, Bassand JP, Montalescot G, Macaya C, Di Pasquale G, Niemela K, Ajani AE, White HD, Chrolavicius S, Gao P, Fox KA, Yusuf S; CURRENT-OASIS 7 Trial Investigators. Double-dose Versus Standard-dose Clopidogrel and High-dose Versus Low-dose Aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): A Randomised Factorial Trial. *Lancet* 2010; 376 (9748): 1233- 43.
- Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000; 101:1206-18.
- Craven L. Experiences with Aspirin (acetylsalicylic acid) In the Non-Specific Prophylaxis of Coronary Thrombosis. *Miss Val Med J* 1953; 75:38-44.
- Mason PJ, Jacobs AK, Freedman JE. Aspirin Resistance and Atherothrombotic Disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:986-93.
- Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: The Relationships Among Dose, Effectiveness, and Side Effects: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126:234S-264S.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-Analysis of Randomized Trials of Antiplatelet Therapy for Prevention of Death, Myocardial Infarction, and Stroke in High-Risk Patients. *BMJ*. 2002; 324:71-86.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of Randomized Trials of Antiplatelet Therapy. I. Prevention of Death Myocardial Infarction, and Stroke by Prolonged Antiplatelet Therapy in Various Categories of Patients. *BMJ*. 1994; 308:81-106
- Braunwald E, Zipes, DP, Libby P, Bonow R. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Vol 2. 7th. Philadelphia: Saunders. 2004.
- Yu J, Mehran R, Dangas GD, Claessen BE, Baber U, Xu K, Parise H, Fahy M, Lansky AJ, Witzensbichler B, Grines CL, Guagliumi G, Kornowski R, Wöhrle J, Dudek D, Weisz G, Stone GW. Safety and Efficacy of High- Versus Low-Dose Aspirin After Primary Percutaneous Coronary Intervention in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5(12):1231-8.
- The Dutch TIA Trial Study Group. A Comparison of Two Doses of Aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in Patients After a Transient Ischemic Attack or Minor Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 1991; 325:1261-6.

16. Derry S, Loke YK. Risk of Gastrointestinal Haemorrhage with Longterm use of Aspirin: Meta-Analysis. *BMJ*. 2000;321:1183-7.
17. Weisman SM, Graham DY. Evaluation of the Benefits and Risks of Low-Dose Aspirin in the Secondary Prevention of Cardiovascular and Cerebrovascular Events. *Arch Intern Med* 2002;162:2197-202.
18. Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, Becker RC, Storey RF, Angiolillo DJ, Held C, Cannon CP, James S, Pieper KS, Horrow J, Harrington RA, Wallentin L. Ticagrelor Compared with Clopidogrel by Geographic Region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2011;124:544-54.
19. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA, Granger CB, Jolly S, Joyner CD, Rupprecht HJ, Widimsky P, Afzal R, Pogue J, Yusuf S. Dose Comparisons of Clopidogrel and Aspirin Inacute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2010;363(10):930-42.
20. Silber S, Albertsson P, Avilés FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jørgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W. Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions. *Eur Heart J* 2005;26:804-47.
21. King SB 3rd, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO, Feldman TE, Kern MJ, O'Neill WW, Schaff HV, Whitlow PL; ACC/AHA/SCAI, Adams CD, Anderson JL, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW. 2007 Focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous coronary Intervention: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2008;51 (2): 172- 209.
22. Kong DF, Califf RM, Miller DP, Moliterno DJ, White HD, Harrington RA, et al. Clinical Outcomes of Therapeutic Agents that Block the Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Integrin in Ischemic Heart Disease. *Circulation* 1998;98(25):2829-35.
23. Ruifrok W, Jessurun G, Tio R, Zijlstra F. Angioplasty of the Left Main Coronary Artery: Mid-term Follow-up at University Medical Centre Groningen. *Netherlands Heart Journal* 2005; 13 (10) :34-8.
24. Hess CN, Rao SV, McCoy LA, Neely ML, Singh M, Spertus JA, et al. Identification of Hospital Outliers in Bleeding Complications After Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2014.
25. Morris T, Stables M, Hobbs A, de Souza P, Colville-Nash P, Warner T, et al. Effects of Low-Dose Aspirin on Acute Inflammatory Responses in Humans. *The Journal of Immunology* 2009;183(3):2089-96.
26. Rathore S, Matsuo H, Terashima M, Kinoshita Y, Kimura M, Tsuchikane E, et al. Procedural and In-Hospital Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention for Chronic Total Occlusions of Coronary Arteries 2002 to 2008 Impact of Novel Guidewire Techniques. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2009;2(6):489-97.
27. Julian D, Chamberlain D, Pocock S. A Comparison of Aspirin and Anticoagulation Following Thrombolysis for Myocardial Infarction (the AFTER study): A Multicentre Unblinded Randomised Clinical Trial *BMJ* 1996;313(7070):1429-31.
28. Harjai KJ, Shenoy C, Orshaw P, Usmani S, Singh M, Boura J, et al. Low-Dose Versus High-Dose Aspirin after Percutaneous Coronary Intervention: Analysis from the Guthrie Health Off-Label Stent (GHOST) Registry. *Journal of Interventional Cardiology* 2011;24(4):307-14.
29. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al. The Pathogenesis of Coronaryartery Disease and the Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:242-50.
30. Webb JG, Carere RG, Virmani R, et al. Retrieval and Analysis of Particulate Debris after Saphenous Vein Graft Intervention. *J Am CollCardiol* 1999; 34:468-75.
31. Hannan EL, Racz MJ, Arani DT, McCallister BD, Walford G, Ryan TJ. A Comparison of Short-and Long-Term Outcomes for Balloon Angioplasty and Coronary Stent Placement. *Journal of the American College of Cardiology* 2000;36(2):395-403.
32. Savage MP, Goldberg S, Bove AA, Deutsch E, Vetrovec G, Macdonald RG, et al. Effect of Thromboxane A2 Blockade on Clinical Outcome and Restenosis After Successful Coronary Angioplasty Multi-Hospital Eastern Atlantic Restenosis Trial (M-HEART II). *Circulation* 1995;92(11):3194-200.
33. Yang T-H, Jin H-Y, Choi K-N, Do U, Kim HJ, Chung S-R, et al. Randomized Comparison of New Dual-Antiplatelet Therapy (Aspirin, Prasugrel) and Triple-Antiplatelet Therapy (Aspirin, Clopidogrel, Cilostazol) using P2Y12 Point-of-Care Assay in Patients with STEMI Undergoing Primary PCI. *International Journal of cardiology* 2013;168(1):207-11.
34. Montalescot G, Drobinski G, Maclouf J, Maillet F, Salloum J, Ankri A, et al. Evaluation of Thromboxane Production and Complement Activation During Myocardial Ischemia in Patients with Angina Pectoris. *Circulation* 1991; 84(5):2054-62.
35. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhilb SR. Aspirin Dose for the Prevention of Cardiovascular Disease: A Systematic Review. *Jama* 2007; 297 (18): 2018 -24.

Comparison of Short Term Outcomes Between Low-Dose and High-Dose Aspirin After Percutaneous Coronary Intervention

Salari A (MD)¹-Mirbolouk F (MD)¹-*Poursadeghi M (MD)¹- Kheirkhah G (MD)¹- Ashouri A (MD)¹- Shishehgar R (MD)¹-Ghanbari A (PhD)² - Hasandokht T (MD)¹- Pourbahador R (MD)¹- Moadab F (MSc)³- Habibnejad S (BSc)⁴

*Corresponding Address: Cardiology Department, Guilan Interventional Cardiology Research Center, Heshmat Hospital, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

Email: Sasan.khojasteh@yahoo.com

Received: 27/May/2015 Revised: 05/Aug/2015 Accepted: 23/Aug/2015

Abstract

Introduction: Despite the benefits of Percutaneous Coronary Intervention (PCI) in reducing major cardiovascular complications, the risk of thrombotic complications still remains a major concern. While the efficacy of aspirin in primary and secondary prevention in patients with coronary artery disease and acute coronary syndrome is well documented, the precise dose of aspirin is still questionable.

Objective: Evaluation of efficacy and safety of high doses of low dose aspirin in patients with ST-Elevation Myocardial Infarction (STEMI) who were under the Primary PCI.

Materials and Methods: In this study, the method of randomized clinical trial double blind controlled on patients with STEMI, referred to the Rasht hospital for a year was performed. Short-term outcome based on the individual situation until 30 days after the operation defined that variables including the re ischemia, major bleeding, stent thrombosis, stroke, death from heart problems and revascularizations were re-evaluated.

Results: Among 175 patients enrolled, there were 85 patients in the group receiving low-dose aspirin (81 mg) and 90 patients in the group receiving high-dose aspirin (325 mg). Significant differences between complications after PCI except for cardiogenic shock were not observed between the groups.

Conclusion: The use of low-dose aspirin instead of high-dose aspirin, is associated with fewer side effects and better performance.

Conflict of interest: none declared

Key words: Angiography\ Aspirin\ Percutaneous Coronary Intervention

Journal of Guilan University of Medical Sciences, No: 97, Pages: 97-105

Please cite this article as: Salari A, Mirbolouk F, Poursadeghi M, Kheirkhah G, Ashouri A, Shishehgar R, Ghanbari A, Hasandokht T, Pourbahador R, Moadab F, Habibnejad S. Comparison of Short Term Outcomes Between Low-Dose and High-Dose Aspirin After Percutaneous Coronary Intervention. J of Guilan Univ of Med Sci 2016; 25(97):97-105. [Text in Persian]

1. Cardiology Department, Guilan Interventional Cardiology Research Center, Heshmat Hospital, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

2. Nursing Department, Social Determinant of Health Research Center, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

3. Nursing Department, Guilan Interventional Cardiovascular Research Center, Heshmat Hospital, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran