

บทความพิเศษ

Acquired Disorders of Platelet Function (PART II)

วีระศักดิ์ นาวารวงศ์

หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ยาที่มีผลต่อการทำงานของเกล็ดเลือด

มียามากมายหลายชนิดที่มีผลต่อการทำงานของเกล็ดเลือด ส่วนใหญ่แล้วยาเหล่านี้มักจะมีผลต่อเกล็ดเลือด in vitro และผลของยาหลายชนิดต่อกลไกการห้ามเลือด ซึ่งจะส่งผลถึงอาการเลือดออกผิดปกติ ทางคลินิกยังไม่ชัดเจน ยาบางตัวทำให้ bleeding time นานกว่าปกติ และทำให้เลือดเกิดปัญหาเลือดออกผิดปกติทั้งชนิดที่รุนแรงและไม่รุนแรง ยาบางชนิดทำให้ bleeding time นานกว่าปกติ แต่ไม่ทำให้เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ ยาบางชนิดมีผลต่อการทำงานของเกล็ดเลือด ex vivo หรือเมื่อเติมยาเข้าไปในเกล็ดเลือด in vitro

Aspirin

เนื่องจากการใช้ยา aspirin อย่างแพร่หลาย เพื่อต้านการทำงานของเกล็ดเลือดป้องกันหลอดเลือดอุดตัน ดังนั้น aspirin จึงถือเป็นยาที่มีความสำคัญ ที่ทำให้เกิดปัญหาอันเนื่องมาจากการทำงานของเกล็ดเลือดผิดปกติ เกิดปัญหาเลือดออกง่าย โดยยาจะยับยั้งกลไกการห้ามเลือดจากการ acetylate เอ็นไซม์ cyclooxygenase (COX) 1 ซึ่งเป็นเอ็นไซม์ที่มีความสำคัญในการเปลี่ยนสาร arachidonic acid ไปเป็น cyclic endoperoxides (PGG₂ และ PGH₂) ทำให้ไม่สามารถสังเคราะห์ thromboxane A₂ (TXA₂) ได้ เป็นการถาวร¹⁸³ ซึ่ง TXA₂ เป็นสารที่มี

ความสำคัญในการกระตุ้นเกล็ดเลือด ต่อจากสารกระตุ้นจำพวกที่เรียกว่า “weak agonist” เช่น ADP epinephrine, arachidonic acid เป็นต้น ดังนั้นหลังจากได้รับยา aspirin การตอบสนองของเกล็ดเลือดต่อสาร agonist ชนิด ADP epinephrine arachidonic acid และสาร collagen หรือ thrombin ในขนาดต่างๆ จะลดลงแต่ยาจะไม่ไม่มีผลเมื่อใช้ collagen และ thrombin ในขนาดสูงๆ^{184,185} ผลของยาจะเกิดขึ้นภายในเวลา 15 ถึง 30 นาที หลังจากรับประทานในขนาดตั้งแต่ 40 ถึง 80 มก. ขึ้นไป¹⁸⁶⁻¹⁸⁸ การสังเคราะห์ prostaglandin ในเกล็ดเลือดจะถูกยับยั้งเป็นการถาวร เมื่อได้รับยา aspirin ขนาด 100 มก. ครั้งเดียว หรือได้รับยา 30 มก. ต่อวันนาน 7 วัน¹⁸⁹ ทั้งนี้เนื่องจากเกล็ดเลือดไม่มี nucleus จึงไม่สามารถจะสังเคราะห์โปรตีนขึ้นมาใหม่ได้ ดังนั้นหน้าที่ของเกล็ดเลือดจะเสียไปตลอดอายุของเกล็ดเลือด 10 วัน ในแต่ละวันเกล็ดเลือดจะถูกสร้างมาทดแทนร้อยละ 10 ต่อวัน จึงทำให้กลไกการห้ามเลือดกลับมาปกติภายในเวลา 5 วันหลังหยุดยา แม้ว่ายา aspirin ในขนาดต่างๆ จะยับยั้ง cyclooxygenase ทั้งในเกล็ดเลือดและที่ endothelial cell อย่างถาวร¹⁹⁰ แต่ไม่มีผลยับยั้งการสร้าง prostaglandin ของ endothelial cell เป็นการถาวร¹⁹¹ ทั้งนี้เนื่องจาก endothelial cell สามารถจะสังเคราะห์ cyclooxygenase ขึ้นมาใหม่ได้¹⁹² ดังนั้นการสังเคราะห์ prostacyclin ซึ่งเป็นตัวยับยั้งการทำหน้าที่ของเกล็ดเลือด จะไม่ถูกยับยั้งอย่างสมบูรณ์และตลอดไปเหมือนการสังเคราะห์ thromboxane A₂ และ prostaglandin E₂ จึงทำให้ผลลัพธ์โดยรวมของยา

ได้รับต้นฉบับ 14 พฤศจิกายน 2548 ให้ลงตีพิมพ์ 31 มกราคม 2549
ต้องการสำเนาต้นฉบับ กรุณาติดต่อ นพ.วีระศักดิ์ นาวารวงศ์ หน่วย
โลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัย
เชียงใหม่ อ.เมือง จ.เชียงใหม่ 50002

aspirin ในขนาดที่ใช้ๆ กันตามปกติมีผลทางด้าน anti-thrombotic อีกเหตุผลหนึ่งที่ยา aspirin มีผลต่อเกร็ดเลือดมากกว่า endothelial cell ได้จากการศึกษา aspirin metabolism พบว่า สามในสี่ของยา aspirin จะถูก deacetylate เมื่อผ่านตับทำให้ไม่สามารถที่จะ acetylate COX enzyme ได้อีกต่อไป จึงมียา aspirin ที่ผ่านตับในสภาพที่ไม่เปลี่ยนแปลงเลยน้อยมาก ไม่เพียงพอที่จะ acetylate COX enzyme ได้อีก ดังนั้นผลของยา aspirin ต่อเกร็ดเลือดจึงเป็นผลที่เกิดขึ้นเฉพาะบริเวณของ portal vein เกือบทั้งหมด¹⁹³ ถ้าเราให้ยา aspirin ในขนาดต่ำๆ ก็จะมีทำให้ยาที่ active หลังผ่านตับมีน้อยลงไปอีก ส่งผลต่อ COX ใน endothelial cell ลดลงมากขึ้น

ในคนปกติยา aspirin จะทำให้ค่า bleeding time ยาวกว่าปกติ ทั้งนี้เป็นผลจากการยับยั้ง platelet aggregation มากกว่าการยับยั้ง adhesion ของเกร็ดเลือด ความไวของ bleeding time ต่อยา aspirin นั้น จะขึ้นกับปัจจัยทางเทคนิคต่างๆ เช่น แนวที่กรีดของรอยแผล บริเวณแขน ระดับความดันที่รีดบริเวณแขนขณะตรวจวัด¹⁹⁴ การให้ยา aspirin ในขนาด 150 ถึง 160 มก. ครั้งเดียว ซึ่งทำให้เกิดความผิดปกติใน platelet aggregation แต่จะไม่ทำให้ bleeding time ยาวกว่าปกติ แต่ถ้าให้ยาในขนาด 30 มก. วันละครั้งติดต่อกัน จะทำให้ bleeding time ยาวขึ้น¹⁹⁵ ดังนั้น bleeding time จึงถือได้ว่าเป็นการตรวจสอบการทำงานของเกร็ดเลือดจริงๆ เนื่องจากเราตรวจโดยตรงจากตัวผู้ป่วย และค่าของมันจะสัมพันธ์กับระดับของเกร็ดเลือดในตัวผู้ป่วย¹⁹⁶ แต่ถึงกระนั้น bleeding time ก็ยังไม่สามารถจะทำนายภาวะเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วย rheumatic disease ที่รับประทานยา aspirin และได้รับการทำ gastric endoscopic biopsy ได้¹⁹⁷ หรือผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำ renal biopsy ได้¹⁹⁸ เน้นให้เห็นว่าการทดสอบ bleeding time นั้นไม่สามารถใช้แทนการทดสอบ กลไกการห้ามเลือดทั้งระบบได้ ยา aspirin ยังทำให้ bleeding

time นานขึ้น ในผู้ป่วยที่มีความบกพร่องในกลไกการห้ามเลือดอยู่แล้ว เช่น ผู้ป่วย hemophilia^{198,199} ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง²⁰⁰ และผู้ป่วยที่มี minor platelet dysfunction²⁰¹

ขนาดของยา aspirin ที่มีผลต่อการทำงานของเกร็ดเลือดและที่มีต่อเยื่อบุกระเพาะจะมีความแตกต่างกัน โดยพบว่าผลต้าน antithrombotic ของยา aspirin จะไม่สัมพันธ์กับขนาดของยาที่เกิน threshold dose ส่วนผลของยาต่อเยื่อบุกระเพาะอาหารและลำไส้จะมีความสัมพันธ์กับขนาดของยา aspirin²⁰² สำหรับยา aspirin นั้นจะมีผลต่อกลไกการห้ามเลือดในคนปกติน้อย แต่ถ้าผู้ป่วยรับประทานยา aspirin เป็นเวลานานๆ จะพบว่าการเกิดอาการจ้ำเลือดเกิดขึ้นบ่อย มีเลือดกำเดาไหล และมีการเสียเลือดในทางเดินอาหารจากผลโดยตรงของยาต่อเยื่อบุกระเพาะอาหาร²⁰³ ส่วนความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกหลังผ่าตัดในผู้ป่วยที่รับประทานยา aspirin เป็นประจำพบว่าจะมีการเสียเลือดเพิ่มขึ้นหลังการผ่าตัด cardiopulmonary surgery^{204,205} elective total hip replacement²⁰⁶ gynecologic surgery²⁰⁷ และหลังการผ่าตัดหัวใจ²⁰⁷ แต่ก็มีรายงานว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin ภายใน 4 ชั่วโมงของการผ่าตัด cardiopulmonary bypass พบว่าผลลัพธ์ของการผ่าตัดดี อุบัติการณ์การเสียเลือดลดลง ทั้งนี้เป็นผลเนื่องจากยาที่มีความสามารถในการปรับคุณสมบัติทาง ด้าน proinflammatory^{5,208} อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่รับประทานยา aspirin อยู่ประจำ และมีความจำเป็นต้องรับการผ่าตัดควรหยุดยา aspirin เป็นเวลานาน 7 ถึง 10 วัน แต่เนื่องจากมีการใช้ยา aspirin เป็น antithrombotic agents กันอย่างแพร่หลาย ซึ่งผู้ป่วยบางรายมีความจำเป็นต้องทานยาตลอด ไม่สามารถหยุดยาได้ อาจรักษาโดยการเติมเกร็ดเลือดเมื่อมีปัญหาเลือดออกมากหลังผ่าตัด สำหรับการให้ยา DDAVP จะทำให้ bleeding time ที่ยาวกว่าปกติในผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin สั้นลงได้²⁰⁹ สำหรับการทำให้ spinal หรือ epidural anesthesia นั้น พบว่าความเสี่ยง

ต่อภาวะเลือดผิดปกติไม่ได้เพิ่มขึ้น^{210,211} ดังนั้น โดยสรุปแล้วข้อมูลของยา aspirin ถือเป็นตัวอย่างอย่างที่ดีสำหรับ acquired disorders of platelet function คือพบได้บ่อย ความบกพร่องของเกร็ดเลือดไม่รุนแรงมาก ผู้ป่วยแต่ละรายจะมีความไวต่อยา aspirin แตกต่างกัน การตรวจ platelet aggregation และ bleeding time อาจได้ผลแตกต่างกันขึ้นกับเทคนิคของการทำ สำหรับความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกผิดปกติในผู้มีสุขภาพสมบูรณ์ที่ได้รับยา aspirin แต่ละรายจะมีเล็กน้อย และไม่สามารถคาดเดาได้ แต่ความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกผิดปกติจะเพิ่มขึ้นหลังจากได้รับยา aspirin เมื่อเราวิเคราะห์ในคนกลุ่มใหญ่ หรือเมื่อวิเคราะห์ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางด้านปัจจัยการแข็งตัวของเลือดร่วมด้วย เช่นในผู้ป่วย hemophilia เป็นต้น⁵

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

ยา NSAIDs หลายชนิด เช่น indomethacin ibuprofen naproxen phenylbutazone และ sulfipyrazone สามารถจะยับยั้ง platelet cyclooxygenase ได้²¹² แต่ยาเหล่านี้จะยับยั้ง COX-1 ต่างจาก aspirin คือสามารถจะยับยั้ง COX-1 ชั่วคราว แบบ reversible ในระยะเวลาอันสั้นน้อยกว่า 4 ชั่วโมง ขณะที่ยาที่อยู่ในกระแสเลือดในรูป active form ยกเว้นยา piroxicam ที่จะมี half-life เกิน 2 วัน²¹³ ยาเหล่านี้จะทำให้ bleeding time ยาวขึ้นชั่วคราวเมื่อให้ในขนาดที่ใช้รักษาทั่วไป แต่มักจะไม่ปรากฏผลทางคลินิก²¹⁴ แม้ว่ายา NSAID เหล่านี้จะทำให้ bleeding time นานขึ้น แต่ก็ยังเป็นที่ยกเถียงกันว่ายาเหล่านี้จะทำให้เลือดออกเพิ่มขึ้นหรือไม่เมื่อทำหัตถการต่างๆ²¹⁵ จากการศึกษาระยะเลือดออกที่เป็นผลจากการใช้ยา NSAID ที่มีต่อการทำหน้าที่ของเกร็ดเลือด พบว่าความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกผิดปกติที่รุนแรง พบน้อยกว่ายา aspirin⁵ แม้ว่ายาเหล่านี้จะทำให้ bleeding time ยาวขึ้นเช่นเดียวกับผลของยา

aspirin ในผู้ป่วย severe hemophilia แต่ก็มีผู้ศึกษาพบว่ายา ibuprofen ใน therapeutic dose จะไม่มีผลต่อ bleeding time ในผู้ป่วย hemophilia²¹⁶ แต่มีรายงานว่ายา ibuprofen ที่ให้แก่ผู้ป่วย hemophilia ที่ติดเชื้อ HIV และได้รับยา zidovudine จะมีเลือดออกผิดปกติเพิ่มขึ้น²¹⁷ ดังนั้น ในการดูแลผู้ป่วยที่รับประทานยาที่ยับยั้ง COX-1 ควรจะคล้ายกัน แม้ว่ายา NSAID ที่ไม่ใช่ aspirin จะยับยั้ง COX-1 ชั่วคราว ทำให้มีความปลอดภัยมากกว่าก็ตาม จาก meta-analysis พบว่า ความเสี่ยงสัมพัทธ์ต่อเลือดออกในกระเพาะอาหาร จะต่ำสุดในกลุ่มยา ibuprofen และ diclofenac, ความเสี่ยงระดับกลางในกลุ่มยา aspirin indomethacin naproxen และ sulindac และสูงมากในกลุ่มยา azapropazone, ketoprofen และ piroxicam²¹⁸ ข้อมูลต่างเหล่านี้ อาจช่วยในการเลือกยาให้กับผู้ป่วยที่มีความบกพร่องในกลไกการห้ามเลือด สำหรับความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกผิดปกติจากการทำผ่าตัด แม้ว่าจะพบน้อยแต่ก็ควรจะหยุดยาเหล่านี้ก่อนการผ่าตัด⁵

Thienopyridines

ยา ticlopidine และ clopidogrel ซึ่งเป็น analogue ของ ticlopidine เกิดจากการเติม carboxymethyl side chain เข้าไป ยา 2 ตัวนี้เป็น antithrombotic agents ที่ใช้ในโรคของเส้นเลือดแดง สามารถป้องกันการเกิด cerebrovascular และ cardiovascular events แบบทุติยภูมิ²¹⁹⁻²²³ และยาตัวนี้จะเสริมฤทธิ์กับยา aspirin ในการป้องกันการเกิด thrombosis หลังทำ coronary artery stent^{222,224} ยาทั้งสองนี้เป็น prodrugs ส่วนที่ออกฤทธิ์เป็น metabolites²¹⁹ ยา ticlopidine และ clopidogrel จะยับยั้ง platelet activation และ aggregation ที่ผ่านมาจาก ADP⁵ ตามปกติ ADP จะกระตุ้นเกร็ดเลือดโดยจับกับ ADP receptor ทำให้เกิดการยับยั้งเอนไซม์ adenylyl cyclase เป็นผลให้ระดับ cyclic adenosine monophosphate (cAMP) ภายใน

เซลล์ลดลง ส่งผลให้มีการเพิ่มของ Ca^{2+} อิสระใน cytoplasm เพิ่มขึ้น ทำให้เกิด platelet aggregation ขึ้น⁵ ยาในกลุ่ม thienopyridine derivatives จะจับและทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงใน ADP receptor เกิดการกีดกัน การยับยั้ง adenylyl cyclase ทำให้เกิดความบกพร่องในปฏิกิริยาการตอบสนอง ซึ่งรับจาก ADP receptor ส่งต่อไปยัง GPIIb/IIIa ซึ่งเป็น fibrinogen receptor ทำให้เกิดการยับยั้ง platelet aggregation ในที่สุด^{5,44} โดยสรุปผลของยาที่สำคัญคือทำให้เกิดความบกพร่องของการเชื่อมโยงกันระหว่างการกระตุ้นและการตอบสนอง (stimulus-response coupling) ระหว่าง ADP receptor กับ fibrinogen receptor เนื่องจากยาในกลุ่มนี้ไม่มีผลต่อ arachidonic acid metabolism จึงออกฤทธิ์เสริมกับยา aspirin ในการยับยั้งหน้าที่ของเกล็ดเลือด⁵ ยานี้จะออกฤทธิ์ยับยั้ง platelet aggregation และทำให้ bleeding time นานกว่าปกติหลังได้รับยา 24 ถึง 48 ชั่วโมง⁴⁴ จะได้ผล pharmacologic effects เต็มที่ใน 3 ถึง 5 วันสำหรับ ticlopidine และ 4 ถึง 7 วันสำหรับ clopidogrel⁵ ยานี้จะ inhibit ADP-induced platelet aggregation นาน 10 วัน หลังจากหยุดยา⁵

Platelet GPIIb/IIIa receptor agonists

ตามปกติเมื่อเกล็ดเลือดถูกกระตุ้น จะเกิด conformational change ใน GPIIb/IIIa complex ของเกล็ดเลือด ทำให้สามารถจับกับ fibrinogen และเกิด platelet aggregation ในที่สุด จากการที่พบโรคทางพันธุกรรมที่ผู้ป่วยมีปัญหาเลือดออกผิดปกติ เกิดจากความบกพร่องของ GPIIb/IIIa ที่เรียกว่า Glanzmann thrombasthenia² จึงมีผู้คิดค้นยาต้าน GPIIb/IIIa receptor ขึ้น ทำให้ GPIIb/IIIa ไม่สามารถจับกับ fibrinogen จึงไม่เกิด platelet aggregation²²⁵⁻²²⁷ ยาในกลุ่มนี้ที่มีใช้ในท้องตลาดมี 3 ตัว คือ

1. *Abciximab (Reopro)* เป็น human-murine chimeric Fab fragment ของ monoclonal antibody

ต่อ IIIa subunit ของ GPIIb/IIIa หลังจากฉีด abciximab เข้าเส้นแล้วยาจะจับ GPIIb/IIIa ได้ในระดับนี้ถึงร้อยละ 80 และยับยั้ง platelet aggregation ได้ระดับหนึ่ง แต่ระดับการยับยั้งจะแตกต่างกันไม่แน่นอน²²⁸ หลังจาก GPIIb/IIIa ถูกยับยั้ง bleeding time จะยาวขึ้น²²⁵ แต่ bleeding time จะยาวมากขึ้นเมื่อมีการยับยั้ง receptor เกินกว่าร้อยละ 90⁵ หลังฉีดยาระดับยาในเลือดจะลดลงอย่างรวดเร็ว โดยมี half-life 30 นาที ยาจะเกาะกับเกล็ดเลือดเป็นส่วนใหญ่ จึงสามารถอธิบายได้ว่าทำไมผู้ป่วยที่มีระดับเกล็ดเลือดสูงจึงต้องใช้ยามากกว่าปกติเพื่อที่จะให้ได้ผลในการยับยั้งหน้าที่ของเกล็ดเลือด²²⁹ และในทำนองเดียวกัน ผลการยับยั้งหน้าที่ของเกล็ดเลือดจะเพิ่มอย่างมากในผู้ป่วยที่มีระดับเกล็ดเลือดต่ำ⁵ ยา abciximab จะถูก metabolize ผ่าน reticuloendothelial system แม้ว่าเกล็ดเลือดจะมี turnover rate ร้อยละ 10 แสดงว่ายา abciximab ควรจะหายไปจากกระแสเลือดใน 10 วัน แต่ในทางปฏิบัติ ยา abciximab ยังพบเกาะบนเกล็ดเลือดนานถึง 3 สัปดาห์ แสดงว่าอาจมี redistribution ของยาจากเกล็ดเลือดไปสู่เกล็ดเลือด หรือเกิดจากการปล่อยเกล็ดเลือดใหม่จาก megakaryocyte ที่มียาเกาะอยู่⁵

2. *Eptifibatide (Integrilin)* พบใน barbourin ซึ่งเป็น disintegrin สะกัดจากพิษงู Sisturus m. barbourin (186) ที่สามารถยับยั้งเกล็ดเลือดได้ Barbourin ต่างจาก protein ที่ยึด integrin อื่นๆ คือ การแทนที่ arg ด้วย lys ทำให้เป็น protein ที่จำเพาะในการยับยั้ง GPIIb/IIIa²³⁰ eptifibatide เป็น cyclic heptapeptide มีส่วนประกอบของ KGD (Lys-Gly-Asp) sequence ยาดังนี้ต่างจาก abciximab คือ หลังฉีดยาแล้วยาจะอยู่ในรูปอิสระในระดับที่สูงมาก จึงทำให้ไม่สามารถแก้ฤทธิ์การต้านเกล็ดเลือดด้วยการเติมเกล็ดเลือดได้ เนื่องจาก unbound platelet ที่เติมเข้าไปใหม่จะถูกยับยั้งหน้าที่ทันที แต่เนื่องจากยามี half life ประมาณ 2.5 ชั่วโมง platelet aggregation จะกลับมา

ปกติ ใน 4 ชั่วโมง และ bleeding time จะกลับปกติ ใน 1 ชั่วโมง²²⁸

3. *Tirofiban (Aggrastat)* เป็น peptomimetic agent มีส่วนประกอบของ RGD sequence มี pharmacokinetic profile คล้ายกับ eptifibatid²²⁸ ในขณะที่ความเข้มข้นของยาในรูปอิสระในพลาสมาสูง จะมีฤทธิ์ในการต้านหน้าที่ของเกร็ดเลือดอย่างมาก²²⁸ ดังนั้น การเติมเกร็ดเลือดไม่สามารถจะแก้ฤทธิ์ของยาที่มีต่อการทำหน้าที่ของเกร็ดเลือดได้ แต่ half life จะสั้นเพียง 2 ชั่วโมงและฤทธิ์ต่อเกร็ดเลือดจะหายไปหลังหยุดยา

Antimicrobial agents

ยา penicillin ที่มี β -lactam ring จะทำให้โอกาสสมัครมี bleeding time ยาวกว่าปกติ สัมพันธ์กับขนาดของยาที่ได้รับ²³¹ และยาบางตัวสามารถทำให้เกิดอาการเลือดออกผิดปกติได้ ถ้าให้ยาเหล่านี้ในขนาดที่สูง เช่น กรณีนี carbencillin, penicillin G, ticarcillin, ampicillin, cloxacillin, mezlocillin, oxacillin และ piperacillin²³¹⁻²⁴¹ เนื่องจากยาเหล่านี้สามารถลด aggregation และ secretion ของเกร็ดเลือดได้ รวมทั้งลด ristocetin-induced platelet aggregation, platelet adhesion และ platelet activation จากการศึกษาหน้าที่ของเกร็ดเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับยา carbencillin, penicillin G, ticarcillin, ampicillin, nafcillin และ cloxacillin ในขนาดสูง เช่น หลายๆ กรัมต่อวันพบว่า platelet aggregation มีความผิดปกติถึงร้อยละ 50 ถึง 75 และใน ผู้ป่วยที่ได้รับยา piperacillin, azlocillin, apalcillin หรือ mezlocillin พบถึงร้อยละ 25 ถึง 50^{231, 237, 239} ความแตกต่างกันของผลการต้านเกร็ดเลือดของยาปฏิชีวนะแต่ละตัวนั้นขึ้นกับระดับยาในกระแสเลือดที่แตกต่างกัน ตลอดจนความแรง (potency) ของยาตัวนั้นๆ⁴⁴ ผลของยาจะสัมพันธ์กับขนาดของยา ซึ่งจะเป็นแบบ irreversible โดยจะเริ่มมีผลต่อหน้าที่ของเกร็ดเลือดหลังจากได้รับยาประมาณ 2 ถึง 3 วัน และผล

ต่างๆ จะหายไปหลังจากหยุดยาไปนาน 3 ถึง 10 วัน^{231, 232, 237, 238, 241} ยา penicillin ที่ไม่มี α -carboxy group เช่น mezlocillin, piperacillin, apalcillin จะมีผลต่อหน้าที่ของเกร็ดเลือดน้อยกว่ายาในกลุ่ม carboxypenicillin หรือ moxalactam²³¹ มีรายงานว่า moxalactam ทำให้หน้าที่ของเกร็ดเลือดบกพร่องร่วมกับการตรวจพบ bleeding time ยาวกว่าปกติ และพบอาการเลือดออกผิดปกติทางคลินิก^{231, 242} ส่วนยา third generation cephalosporin ตัวอื่นๆ จะมีผลต่อการทำงานของเกร็ดเลือดน้อย²³¹

กลไกของยากลุ่ม β -lactam ที่ยับยั้งหน้าที่ของเกร็ดเลือดยังไม่ทราบชัดเจน แต่เชื่อว่ามีหลายกลไก โดยยาปฏิชีวนะเหล่านี้จะยับยั้ง platelet aggregation และ secretion รวมทั้งการ adhesion ของเกร็ดเลือดกับชั้น subendothelium และ collagen ที่เคลือบบนพื้นผิว²³⁶ สิ่งที่ต้องตระหนักคือ การศึกษาต่างๆ นี้ประเมินผลของยาปฏิชีวนะต่อ เกร็ดเลือด in vitro โดยมีระดับยาที่มีขนาดสูงกว่าที่เกิดขึ้นจริงใน in vivo เกร็ดเลือดที่สัมผัสกับยา penicillin ในระยะสั้น in vitro จะมีการ aggregation ลดลงและการ interact ระหว่าง vWF และ agonist ต่างๆ เช่น ADP epinephrine กับ receptors บนผิวของเกร็ดเลือดลดลง^{243, 244} ผลของยา penicillin ต่อการ binding ของ agonists ต่างๆ กับ receptor บน เกร็ดเลือดจะกลับคืนสู่ปกติอย่างรวดเร็ว^{243, 244} แต่อย่างไรก็ตาม ผลการยับยั้งการทำหน้าที่ของเกร็ดเลือดของ β -lactam จะยังคงอยู่หลายๆ วันหลังหยุดยา แสดงว่าอาจมีกลไกอื่นๆ ที่ทำให้ผลของยาคงอยู่ สำหรับผลของยาที่มีต่อกลไกต่างๆ ในเกร็ดเลือดอื่นๆ ที่มีรายงานคือ การยับยั้ง intracellular signaling, calcium mobilization²⁴⁵ การยับยั้งการสังเคราะห์ thromboxane A₂^{244, 245} และความเปลี่ยนแปลงของ GPIIb-IIIa และ GPIb-IX บนผิวของเกร็ดเลือดภายหลังถูกกระตุ้นไม่เป็นไปตามปกติ²⁴⁶

ความแรงต้านฤทธิ์ antiplatelet ของยา penicillin

in vitro จะสัมพันธ์กับความสามารถในการละลายในไขมันของยา และความแรงของฤทธิ์การยับยั้งหน้าที่ของเกร็ดเลือดของ side chain ของยานั้นๆ^{247,248} หลังจากฉีดยา penicillin, oxacillin หรือ mezlocillin แก่ผู้ป่วยหรืออาสาสมัคร 3 ถึง 17 วัน แล้วศึกษา platelet function จะพบว่า agonist-induced aggregation ของเกร็ดเลือด จะถูกยับยั้งแบบ irreversible และ low affinity thromboxane A₂ receptor จะลดลงร้อยละ 40²⁴⁴ แสดงว่า ยา penicillin ยับยั้งหน้าที่ของเกร็ดเลือดโดยเกาะกับส่วนประกอบของผนังเกร็ดเลือดที่มีความจำเป็นต่อการ adhesion หรือ stimulus-response-coupling⁴⁴

เนื่องจากผลของยาต่อ bleeding time จะพบในผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดสูงดังนั้นปัญหาเหล่านี้จึงพบแต่ผู้ป่วยที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลเท่านั้น⁵ ตัวอย่างเช่นผู้ป่วยที่ได้รับยา penicillin 15 ล้านยูนิตต่อวัน และ ampicillin 6 ถึง 8 กรัมต่อวันเป็นต้น²⁴⁹ คุณสมบัติทางโครงสร้างของยา penicillin และ cephalosporins มีผลต่อหน้าที่ของเกร็ดเลือดยังไม่ทราบแน่ชัด แต่ส่วน side chain ของยา ซึ่งมีผลต่อคุณสมบัติด้านเภสัชกรรมของยาและฤทธิ์ การฆ่าเชื้อของยา อาจเป็นตัวกำหนดผลของยาต่อการทำหน้าที่ของเกร็ดเลือดก็ได้ เชื่อว่ายาปฏิชีวนะที่สามารถเกาะกับผนังของเกร็ดเลือด โดยผลด้าน lipophilic จะเป็นสิ่งกีดกัน การปฏิสัมพันธ์ระหว่าง receptor กับ agonist หรือ stimulus-response-coupling²⁴⁴

ภาวะเลือดออกผิดปกติทางคลินิกในผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะชนิด β -lactam จะมีอุบัติการณ์ต่ำ และไม่สามารถจะทำนายได้ว่าเกิดหรือไม่จากผลการตรวจต่างๆ เช่นการพบว่า bleeding time นานกว่าปกติ นอกจากนี้ความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับยาปฏิชีวนะกับภาวะเลือดออกผิดปกติ ก็ยังไม่สามารถพิสูจน์ได้ชัดเจน²⁵⁰ แต่เนื่องจากผู้ป่วยที่ต้องรับยาปฏิชีวนะในขนาดสูง มักจะมีปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกผิดปกติต่างๆ เช่น ระดับเกร็ด

เลือดต่ำ มีภาวะ DIC มีโรคเมเร็ง และมีภาวะไตวาย นอกจากนี้ ผู้ป่วยเหล่านี้ยังได้รับยาอื่นๆ ที่มีอาจผลต่อการทำหน้าที่ของเกร็ดเลือดร่วมด้วย⁵ รายงานที่เกี่ยวกับการใช้ยาปฏิชีวนะเช่นยา carbenicillin, nafcillin และเกิดปัญหาเลือดออกผิดปกติ มักจะมีรายงานในผู้ป่วยที่มีปัญหาต่างๆเหล่านี้ร่วมด้วย^{233,240} ในรายเหล่านี้เชื่อว่ายาปฏิชีวนะเป็นสาเหตุเนื่องจากตรวจพบ bleeding time นานกว่าปกติอย่างมากและไม่พบยาอื่นที่เป็นสาเหตุในแต่ละรายงานที่พบว่า ยาปฏิชีวนะเป็นสาเหตุทำให้เลือดออกผิดปกติ ก็มีผู้ป่วยหลายรายที่ได้รับยาปฏิชีวนะชนิดเดียวกันในขนาดสูง ก็ไม่พบว่าจะมีภาวะเลือดออกผิดปกติ²⁵⁰ ดังนั้นพอจะสรุปได้ว่าภาวะเกร็ดเลือดที่หน้าที่ผิดปกติอันเนื่องมาจากยาปฏิชีวนะ จะมีผลทางด้านคลินิกน้อยจึงไม่ควรจะเป็นเหตุที่จะเลือกใช้หรือไม่ใช้ยาปฏิชีวนะชนิดนั้นๆ ยกเว้นยา moxalactam ซึ่งพบอุบัติการณ์ของ เลือดออกผิดปกติที่มีความสำคัญทางคลินิกได้บ่อยกว่ายาปฏิชีวนะตัวอื่นๆ²⁵⁰ ยาตัวนี้จะยับยั้ง ADP และ collagen-induced platelet aggregation โดยขึ้นกับขนาดของยา²⁵¹ ทำให้เกิดความบกพร่องในการสังเคราะห์ TXA₂²⁵² แสดงว่ายาตัวนี้ยับยั้งหน้าที่ของเกร็ดเลือดโดยผ่านทางสารสังเคราะห์ thromboxane เช่นเดียวกับผลของยา aspirin นอกจากนี้ยา moxalactam ยังแตกต่างจากยาปฏิชีวนะ β -lactam ชนิดอื่นคือ มีส่วนของ methylthiotetrazole อยู่จึงมีส่วนพัวพัน ในการยับยั้งการสังเคราะห์ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่พิงวิตามินเค²⁵³ ดังนั้นยา moxalactam จึงทำให้เกิดปัญหาเลือดออกผิดปกติ ทั้งจากการขาด factor II, VII, IX, X และการบกพร่องในการทำหน้าที่ของเกร็ดเลือด

โดยสรุปแล้ว ผลของยาปฏิชีวนะชนิด β -lactam ต่อกลไกการห้ามเลือด และการทำงานของเกร็ดเลือดมีดังนี้คือ 1) ผลของยาต่อการทำหน้าที่ของเกร็ดเลือด และกลไกการห้ามเลือดจะขึ้นกับขนาดของยาที่ใช้และขึ้นกับระยะเวลาที่ได้รับยาและความผิดปกติที่จะตรวจพบต่อไป

อีกหลายวัน^{231,232,237,238,241} 2) ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกผิดปกติ มักจะเป็นผู้ป่วยที่มีโรคหรือภาวะโรคต่างๆ ร่วมด้วยเช่น ภาวะเลือดเป็นพิษ ภาวะทุโภชนาการ ระดับเกร็ดเลือดต่ำ โรคมะเร็ง เป็นต้น นอกจากนี้ ผลการยับยั้งการทำหน้าที่ของเกร็ดเลือดจะเพิ่มขึ้นเมื่อระดับ albumin ในเลือดต่ำลง²⁵⁴ 3) ภาวะความบกพร่องในกลไกการห้ามเลือดของยาปฏิชีวนะชนิด β -lactam จะสัมพันธ์กับการยับยั้งการสังเคราะห์ vitamin K-dependent coagulation factors^{231,242,255}

Cardiovascular drugs²⁵⁶

ยารักษาโรคหัวใจหลายชนิด เช่น ยาต้านอาการเจ็บหน้าอก ยาขยายหลอดเลือดหัวใจ สามารถยับยั้งหน้าที่ของเกร็ดเลือดได้ ยาต้านอาการเจ็บหน้าอก ในกลุ่ม nitrate และ calcium channel blocker และ beta blocker ยับยั้งหน้าที่ของเกร็ดเลือดโดยการปล่อยสาร nitric oxide การปรับเปลี่ยน (modification) การเข้าและออกของ calcium (calcium flux) ภายในของเกร็ดเลือด และการเปลี่ยนแปลงสมดุลของสาร catecholamine ตามลำดับ ยาเหล่านี้ จะยับยั้ง platelet aggregation in vitro ในระดับความเข้มข้นของยาที่สูง ส่วนผลของยาในระดับความเข้มข้นของยาที่ใช้รักษาโรคหัวใจต่อการต้านหน้าที่ของเกร็ดเลือด in vivo นั้น ทดลองให้เห็นได้ค่อนข้างยาก ทั้งนี้เนื่องจากผลการตรวจในแต่ละวิธีได้ผลขัดแย้งกัน อย่างไรก็ตาม ภาวะที่เกิดความบกพร่องในหน้าที่ของเกร็ดเลือด ก็ถือได้ว่าเป็นประโยชน์ด้านการรักษาของยาต้านอาการเจ็บหน้าอก ที่ใช้ในการรักษาโรคเส้นเลือดหัวใจตีบ นอกจากนี้ยา anti-thrombotic drugs อาจจะมีผลต่อการทำหน้าที่ของเกร็ดเลือดโดยเปลี่ยนแปลงการ interaction ระหว่างระบบการแข็งตัวของเลือด กับเกร็ดเลือด²⁵⁶

Nitrate

สาร nitrate และสารที่ให้ nitric oxide จะมีผลต้านการทำงานของเกร็ดเลือดโดยผ่านทาง nitric oxide²⁵⁷

โดย nitric oxide จะยับยั้งการกระตุ้นเกร็ดเลือดและ aggregation ของเกร็ดเลือด โดยการเพิ่มระดับของ cGMP และยับยั้งการตอบสนองต่างๆ ที่ผ่านทาง calcium รวมทั้งยังลด expression ของ P-selectin และทำให้ fibrinogen เกาะกับ glycoprotein IIb/IIIa receptor ลดลง²⁵⁸

Nitroglycerin (NTG) จะทำให้ nitric oxide เกิดมากขึ้น กระตุ้นให้มีการสะสมของสาร cGMP มากขึ้น และยับยั้งการเคลื่อนเข้าออก (mobilization) ของ calcium เมื่อถูกกระตุ้นด้วยสาร agonists²⁵⁷ นอกจากนี้ สาร nitrate ยังยับยั้งการ aggregation ของเกร็ดเลือดใน platelet rich plasma เมื่อถูกกระตุ้นด้วย agonists ตามขนาดของยาที่ใช้ศึกษา²⁵⁹ แต่ขนาดของยาที่ใช้ศึกษาใน in vitro นั้นสูงมากกว่าที่ใช้ในการรักษาทั่วไป แต่ในทางคลินิก NTG ไม่สามารถสนับสนุนยืนยันผลการยับยั้งของยา NTG เมื่อใช้ยาในขนาด therapeutic ต่อการ aggregation ของเกร็ดเลือด ใน platelet-rich plasma ที่ถูกกระตุ้นด้วยสาร agonists^{260,261} แต่ก็มีผู้ศึกษาโดยใช้วิธีการที่ไวมากขึ้นในการประเมินหน้าที่ของเกร็ดเลือดใน whole blood พบว่า NTG สามารถยับยั้งการ aggregation ของเกร็ดเลือด²⁶²⁻²⁶⁴ อาจเป็นไปได้ว่า เกร็ดเลือดตอบสนองต่อ NTG แตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มประชากร มีรายงานผู้ป่วย stable angina 40 ราย ที่ได้รับยา isosorbide dinitrate ขนาด 100 มก. ต่อวัน พบว่าเกร็ดเลือดจะตอบสนองต่อ ADP ลดลง การสร้าง TxB_2 ลดลง และการจับกลุ่มของเกร็ดเลือดที่ไหลเวียนในกระแสเลือดลดลงอย่างมาก²⁶⁵ ส่วนยา isosorbite dinitrate ในขนาด 20 มก. วันละ 2 ครั้ง จะไม่สามารถยับยั้งการทำหน้าที่ของเกร็ดเลือดได้²⁶⁶ ส่วนผลของ transdermal NTG ก็สามารถลดการ aggregation ของเกร็ดเลือดเมื่อถูกกระตุ้นด้วยสาร agonist²⁶⁷ ส่วนการให้ sodium nitroprusside จะทำให้ platelet aggregation และ secretion ลดลง และ bleeding time นานขึ้น สองเท่า²⁶⁸

ในปัจจุบันมีหลักฐานเพิ่มขึ้น จากการศึกษาด้วย

เทคนิคต่างๆ สันนิษฐานว่า nitrates และสารที่ให้ nitric oxide สามารถต้านการทำหน้าที่ของเกร็ดเลือดได้ และยา NTG ที่ใช้ในขนาดรักษาทั่วไป จะทำให้เกร็ดเลือด ทำหน้าที่ต้าน adhesion, activation และ aggregation บกพร่อง แต่ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเหล่านี้จะส่งผลทางด้านคลินิกมากน้อยแค่ไหนยังไม่เป็นที่ทราบแน่นอน

การให้ยา nitroglycerin, isosorbide dinitrate หรือ nitroprusside สามารถลดการจับกลุ่มของเกร็ดเลือด และการ secretion ได้ in vitro แม้ว่าผลใน in vivo มีน้อย และมักจะพบไม่แน่นอน⁸⁰ กลไกของการยับยั้งเกร็ดเลือด เกิดเนื่องจากยาเปลี่ยนไปเป็น nitric oxide ร่วมกับการเพิ่มขึ้นของระดับ cAMP และ cGMP อย่างมากในเกร็ดเลือด²⁶⁹

Calcium channel blocker

ยา calcium channel blocker ประกอบด้วย diltiazem verapamil และ nifedipine สามารถยับยั้งการ aggregation ของเกร็ดเลือด เมื่อกระตุ้นด้วย agonist²⁷⁰ เนื่องจากเกร็ดเลือดขาด voltage-dependent calcium channel ชนิด L ที่จะถูกยับยั้งได้ด้วย calcium agonists ที่ใช้ทั่วไปตามปกติ ดังนั้นผลการยับยั้งเกร็ดเลือดจึงต้องอาศัยผ่านกลไกอื่นๆ calcium channel blocker สามารถจะมีผลต่อการกระจายภายในใหม่(internal redistribution) ของ calcium ในเกร็ดเลือด แต่การศึกษาในครั้งนี้ของ calcium channel blocker จะต้องใช้ระดับความเข้มข้นของยาที่สูงกว่าเป็น 10 ถึง 100 เท่าของระดับยาที่ใช้ในการรักษา²⁷⁰ แต่จากการศึกษาทางคลินิก ด้านผลของยา calcium antagonist ต่อการยับยั้งหน้าที่ของเกร็ดเลือดนั้นพบที่เกิดขึ้นได้ และพบด้วยว่าผลต้าน in vivo อาจจะไม่อาศัยกลไกที่เกิดจากผลทางอ้อม เช่น ผ่าน neurohumoral activity หน้าที่ของ endothelium และผลอื่นๆ ที่มีต่อกลไกระดับเซลล์²⁷¹

มีรายงานการใช้ verapamil ซึ่งเป็น calcium channel blocker ที่มีผลต้านเกร็ดเลือด ในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงและหลังจาก acute myocardial infarction พบว่ายาไม่สามารถเปลี่ยนแปลงการ aggregation ของเกร็ดเลือด หรือยับยั้งการ aggregation ใน platelet rich plasma เมื่อถูกกระตุ้นด้วย agonist หรือไม่สามารถทำให้ bleeding time ยาวขึ้น^{272,273} แต่การศึกษานี้ในผู้ป่วย stable angina ที่ได้รับยา verapamil ขนาด 240 มก. วันละ 2 เวลา พบว่าความสามารถในการ aggregation ของเกร็ดเลือดลดลงทั้งขณะพักและออกกำลังกาย แต่ไม่มีผลต่อการ aggregation ของเกร็ดเลือดที่ถูกกระตุ้น in vitro²⁷⁴ มีรายงานผู้ป่วย stable coronary artery disease ที่ได้รับยา verapamil ขนาด 240 มก.ต่อวัน นาน 7 วัน สามารถลดการเกิด platelet thrombus ในหลอดเลือด aorta ของหมู ex vivo และยับยั้งการ aggregation ของเกร็ดเลือดที่กระตุ้นด้วย thrombin ในเลือดครบ ex vivo²⁷⁵ โดยสรุปการศึกษผลของ verapamil ต่อหน้าที่ของเกร็ดเลือด โดยเทคนิคที่ใช้เลือดครบ พบว่ายาสามารถต้านการทำงานของเกร็ดเลือดโดยยับยั้งการ aggregation และ adhesion ของเกร็ดเลือด

มีรายงานหลายชิ้นที่กล่าวถึงยา calcium channel blocker ชนิดต่างๆ เช่นยา nifedipine verapamil และ diltiazem ว่ามีผลต้านการต้านเกร็ดเลือด⁸⁰ รายงานเหล่านี้กล่าวถึง การยับยั้งการ aggregation ของเกร็ดเลือดว่าจะเกิดขึ้นเมื่อระดับความเข้มข้นของยาที่สูงใน washed platelet in vitro²⁷⁶ ผลของยาจะเห็นชัดเมื่อกระตุ้นด้วย epinephrine และไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการยับยั้ง calcium ion flux กลไกอาจเกิดเนื่องจากการยับยั้งการ binding ของ epinephrine กับ α_2 -adrenergic receptor การยับยั้งการตอบสนองของเกร็ดเลือดต่อ TXA₂ การยับยั้งการ aggregation ของเกร็ดเลือด ที่ถูกกระตุ้นด้วย serotonin แต่อย่างไรก็ตาม calcium channel blocker ในขนาดยาที่ใช้รักษาจะไม่ทำให้ bleeding time นานกว่าปกติ⁵

Beta blocker

Propranolol เป็นยาที่ยับยั้งการทำหน้าที่ของเกล็ดเลือดแบบอ่อนๆ และไม่มีผลต่อ bleeding time ยาี้สามารถยับยั้งการ aggregation ของเกล็ดเลือดปกติ in vitro เมื่อกระตุ้นด้วย ADP และ epinephrine ในระดับความเข้มข้นของยาสูง²⁷⁷ ส่วนยาในระดับความเข้มข้นต่ำๆ จะยับยั้ง secondary aggregation และ secretion ในผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือดไวต่อ ตัวกระตุ้นในขนาดต่างๆ แต่ไม่พบในผู้ป่วยทุกราย^{277,278} ยาในขนาดปกติจะยับยั้งและลดความไวของเกล็ดเลือดที่มีต่อตัวกระตุ้นที่เพิ่มขึ้นให้กลับสู่สภาพปกติในผู้ป่วย angina pectoris²⁷⁹ กลไกของยา propranolol ที่จะมีผลต่อเกล็ดเลือดจะไม่สัมพันธ์กับผลด้านการยับยั้ง β -receptor แต่อาจเกี่ยวข้องกับผลต่อผนังของเกล็ดเลือด^{277,278} ยาจะยับยั้งการปล่อย arachidonic acid อิสระจาก phospholipid และยับยั้งการสังเคราะห์ TxA_2 ขณะที่เกล็ดเลือดถูกกระตุ้น^{280,281} ส่วนยา β -blocker ตัวอื่นๆ เช่น pindolol, atenolol และ metoprolol ก็มีรายงานว่าสามารถยับยั้งการตอบสนองของเกล็ดเลือด in vivo²⁸² ยา beta blocker หลายชนิด เช่น propranolol, metoprolol, nebivolol pindolol จะยับยั้ง การ aggregation ของเกล็ดเลือดโดยผ่านกลไกที่ขึ้นกับ beta-adrenoreceptor blockade^{283,284} และยาหลายตัวในกลุ่มนี้จะยับยั้งการตอบสนองต่อ ADP และ collagen ด้วย²⁸³

จากผลการศึกษาที่พบว่ายา beta blocker ไม่มีผลยับยั้งการทำหน้าที่ของเกล็ดเลือดในอาสาสมัครนั้น อาจไม่สามารถนำมาใช้อ้างอิงในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจได้ เนื่องจากผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจเหล่านี้จะมี adrenergic tone สูง แต่อย่างไรก็ตามจากการศึกษา in vitro และ in vivo พบว่าผลของยาต่อการทำหน้าที่ของเกล็ดเลือดหลังจากได้ยา beta blocker ในผู้ป่วยแต่ละรายไม่แน่นอน บางรายพบว่าการทำหน้าที่ของเกล็ดเลือดบกพร่อง²⁸⁵⁻²⁸⁸ บางรายงานไม่มีผลต่อการทำหน้าที่ของเกล็ดเลือด^{289,290} แต่อาจมีผลในการส่งเสริมการ

กระตุ้นเกล็ดเลือด²⁹¹⁻²⁹³

โดยสรุปคือ beta blocker มีประโยชน์มากในการรักษาโรคเส้นเลือดหัวใจตีบ แต่ผลของยาที่มีต่อเกล็ดเลือดจะช่วยเสริมผลของยาหรือไม่ยังไม่ทราบแน่ชัด

ยาที่เพิ่ม platelet cyclic adenosine monophosphate (cAMP)

Prostaglandin ถือเป็นสารยับยั้ง เกล็ดเลือดที่แรงที่สุดที่พบในร่างกายคนเรา prostacyclin และ analogue สามารถกระตุ้น adenylyl cyclase ในเกล็ดเลือด ทำให้ระดับ cAMP ในเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้น ทำให้เกล็ดเลือดตอบสนองต่อตัวกระตุ้นลดลง^{294,295} ยาี้จะทำให้ bleeding time ยาวขึ้นชั่วคราว และยับยั้งการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเกล็ดเลือด⁴⁴ การ aggregation และ secretion ของเกล็ดเลือด ยาี้มีผู้ศึกษาเพื่อมาใช้แทน heparin ในการทำผ่าตัด cardiopulmonary bypass และการทำ hemodialysis⁵ และใช้ในการรักษาภาวะ pulmonary artery hypertension²⁹⁶ แม้ว่ายาตัวนี้จะสามารถยับยั้ง platelet aggregation in vitro แต่ผลต่อ bleeding time มีน้อยหรือไม่แน่นอน²⁹⁷

Dipyridamole สามารถยับยั้งหน้าที่ของเกล็ดเลือดได้^{298,299} ยาตัวนี้จะยับยั้ง cyclic nucleotide phosphodiesterase เป็นผลให้ระดับ cAMP เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ dipyridamole ยังยับยั้งการกำจัด cGMP เป็นผลให้เสริมฤทธิ์ต้านการยับยั้งเกล็ดเลือดของ nitric oxide³⁰⁰ ยาตัวนี้ถูกใช้เป็น antithrombotic อย่างแพร่หลายแม้ยังขาดข้อมูลที่ชัดเจน³⁰¹ และไม่มีข้อมูลที่บ่งชี้ว่า dipyridamole ทำให้ภาวะเลือดออกผิดปกติเพิ่มขึ้น⁵

ยาเพิ่ม platelet cyclic guanosine monophosphate (cGMP)

ยาที่ยับยั้ง phosphodiesterase เป็นผลให้ระดับ cGMP ในเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้น ผลของยาจะคล้ายกับ nitric oxide ที่สามารถยับยั้งการทำหน้าที่ของเกล็ด

เลือด³⁰² จากการศึกษาเพื่อดูการตอบสนองต่อตัวกระตุ้น ADP และ thrombin receptor ของเกร็ดเลือดผู้ป่วยที่ได้รับยา sildenafil (viagra) ใช้วิธีการตรวจหาว่ามี active conformation ของ GPIIb-IIIa หรือไม่ โดยศึกษาว่ามีการ binding ของ PAC-1 monoclonal antibody หรือไม่ ซึ่งถือว่าการ binding ของ PAC-1 เป็น marker ของ platelet activation³⁰³ เกร็ดเลือดผู้ป่วยที่ได้รับยา sildenafil พบว่าการ binding ของ PAC-1 ลดลงเมื่อเทียบกับคนปกติที่ไม่ได้รับยา แสดงว่ายาจะมีผลทำให้เกิดความบกพร่องใน pathway ของ platelet function in vivo มีรายงานที่พบว่ามีการเลือดออกผิดปกติหลังจากได้รับยา sildenafil เช่น เลือดกำเดาไหล^{304,305} เสียเลือดจากริดสีดวงทวาร³⁰⁶ มีเลือดออกในสมอง เป็นต้น⁵

Anticoagulants

Heparin นอกจากจะทำให้เกิด thrombocytopenia ในบางรายแล้วยังทำให้หน้าที่ของเกร็ดเลือดบกพร่อง โดยพบว่า heparin สามารถเกาะบนผิวของเกร็ดเลือด³⁰⁷ ทำให้เกิด platelet aggregation และ secretion³⁰⁸ การฉีด heparin ในคนปกติและผู้ป่วยก่อนผ่าตัดทำ cardiopulmonary bypass ทำให้ bleeding time นานกว่าปกติ แสดงว่า heparin อาจทำให้หน้าที่ของเกร็ดเลือดบกพร่อง^{309,310} นอกจากนี้ heparin ยังยับยั้งหน้าที่ของเกร็ดเลือดที่ต้องอาศัย VWF โดยเกาะกับ heparin binding domain ของ VWF³¹¹ heparin ยังสามารถทำให้ bleeding time ยาวขึ้น³¹² โดยอาจเกิดจากการที่ heparin ยับยั้งการเกิด thrombin ทำนองเดียวกับที่ bleeding time ยาวกว่าปกติในผู้ป่วย hemophilia¹⁹⁸ แต่ในทางตรงกันข้าม heparin ก็มีรายงานว่าสามารถชักนำให้ von Willebrand factor จับกับ GPIIb complex ได้³¹³ Heparin สามารถทำให้การ aggregation ของเกร็ดเลือดบกพร่องเนื่องจากการลดระดับของ thrombin ที่ไหลเวียนในกระแสเลือด ในการศึกษาต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับผลของยาต่อการทำหน้าที่ของเกร็ดเลือดมี

ความขัดแย้งกันโดยพบรายงานทั้งที่ลดลง เพิ่มขึ้น หรือ ไม่มีผลต่อ การ aggregation ของ เกร็ดเลือด^{308,314} นอกจากนี้ความขัดแย้งในเรื่องผลการตรวจ platelet aggregation และการ activation ยังเกิดขึ้นในตัวผู้ป่วยเองด้วย³¹⁵⁻³¹⁷ โดยมีหนึ่งรายงานไม่พบการเปลี่ยนแปลงใดของ platelet aggregation ex vivo ต่อ agonist ชนิดต่างๆ เช่น ADP collagen epinephrine³¹⁵ ส่วนอีก รายงานหนึ่งพบว่าจะมี expression ของ P-selectin และ activated GPIIb/IIIa receptor เพิ่มขึ้น ทำให้ aggregation ของเกร็ดเลือดที่กระตุ้นด้วย ADP และ thrombin-receptor agonist peptide เพิ่มขึ้น³¹⁶ มีผู้พบว่าการหยุด heparin ทันทีทำให้ thrombin เกิดขึ้นมาก ส่งผลให้ เกิด reactivation ของ unstable coronary artery syndrome ซึ่งสามารถแก้ไขได้ด้วย ยา aspirin แสดงว่าเกร็ดเลือดน่าจะมียาบพาทในกรณีนี้³¹⁸ ส่วนผลด้านการยับยั้งของ heparin ที่มีต่อ platelet adhesion ค่อนข้างแน่นอนโดยพบว่า heparin จะยับยั้งการ adhesion ของเกร็ดเลือดที่หลุดเลือดแดง aorta ของกระต่ายที่เยื่อหลุดเลือดภายในหลอดลอกออก (denuded) และเกร็ดเลือดเกาะตัวลดลง บริเวณที่หลุดเลือดฉีกขาด หลังการทำ angioplasty ที่เส้นเลือด carotid ของหมู^{319,320} แต่ผลของยา heparin ที่รบกวนการทำหน้าที่ของเกร็ดเลือดจะส่งผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติมากขึ้นหรือไม่ยังไม่ทราบแน่ชัด

Low molecular weight heparin (LMWH) เช่นเดียวกับ unfractionated heparin (UFH) คือ LMWH และ heparinoids จะมีผลต่อการทำหน้าที่ของเกร็ดเลือดแตกต่างกัน แต่จะมี proaggregatory activity น้อยกว่า³⁰⁸ มีหนึ่งรายงานที่พบว่า LMWH สามารถป้องกันการเกิด platelet adhesion และการเกิด aggregation ของเกร็ดเลือดได้ดีกว่า standard heparin³¹⁹ และ enoxaparin ซึ่งเป็น LMWH ตัวหนึ่งสามารถยับยั้งการ aggregation ของเกร็ดเลือดได้ดีกว่า UFH ในผู้ป่วย unstable angina³²¹

Thrombolytic agents

ภาวะความบกพร่องทางกลไกการห้ามเลือดซึ่งเป็นปัญหาแทรกซ้อนจากการรักษาด้วย thrombolytic agents อาจเป็นผลจากการต้านการทำหน้าที่ของเกร็ดเลือด³²² พบว่ายา streptokinase จะลดการ aggregation ของเกร็ดเลือดมากที่สุด รองลงมาคือ reteplase (mutant recombinant tissue plasminogen activator) และที่น้อยที่สุดคือ alteplase (wild type recombinant tissue plasminogen activator)³²³ สำหรับ proaggregatory activity เกิดจาก plasmin ในขนาดที่ใช้รักษา กระตุ้นเกร็ดเลือดทั้งทางตรงจากการที่มี expression ของ P-selectin และ GPIIb/IIIa receptor และ platelet/endothelial cell adhesion molecule-1^{324,325} และกระตุ้นเกร็ดเลือดทางอ้อมโดยผ่านระบบการแข็งตัวของเลือดได้ prothrombinase ซึ่งจะเปลี่ยน prothrombin ให้เป็น thrombin ซึ่งสามารถกระตุ้นเกร็ดเลือดได้ สำหรับปัจจัยเหล่านี้มีส่วนต้านการละลายลิ่มเลือดและเกิดตีบของหลอดเลือดซ้ำอีกหลังจากที่ทำการละลายลิ่มเลือดสำเร็จ³²⁶ จากการที่ให้ยาต้านเกร็ดเลือดแล้วทำให้ผลการรักษาต้าน thrombolytic therapy ดีขึ้นมาก แสดงให้เห็นถึงความสำคัญในบทบาทของยา thrombolytic ที่มีผลต่อการกระตุ้นการทำหน้าที่ของเกร็ดเลือดในทางคลินิก ซึ่งข้อสนับสนุนได้จากการประเมิน platelet activation และ aggregation ก่อนและหลังการรักษา acute myocardial infarction ด้วยยา alteplase หรือ reteplase ร่วมกับยา abciximab³²⁷ พบว่า platelet activation และ aggregation เพิ่มขึ้นนานมากกว่าหรือเท่ากับ 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา thrombolytic therapy และ abciximab จะสามารถยับยั้งการ aggregation ของเกร็ดเลือดและยับยั้งอยู่นานกว่า 24 ชั่วโมง

ภาวะเลือดออกผิดปกติขณะผู้ป่วยได้รับยา plasminogen activators เกิดจากภาวะ hypofibrinogenemia การเพิ่มขึ้นของ fibrin (ogen) degradation products

รวมทั้งรอยโรคที่เกิดที่ผิวของหลอดเลือด นอกจากนี้แล้วยา streptokinase, urokinase, tissue plasminogen activator ยังทำให้หน้าที่ของเกร็ดเลือดบกพร่องไปโดยผ่านกลไกต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับการสร้าง plasmin³²⁸ โดยพบว่า 1) ระดับ fibrin (ogen) degradation product ที่เพิ่มขึ้นอย่างมาก ร่วมกับระดับ fibrinogen ที่ต่ำมากๆ จะทำให้การ aggregation ของเกร็ดเลือดบกพร่อง 2) plasminogen ที่เกาะบนผิวของเกร็ดเลือดจะถูก tissue plasminogen activator เปลี่ยนไปเป็น plasmin ได้เร็วขึ้น³²⁹ และ plasmin บนผิวของเกร็ดเลือดจะย่อยสลาย GPIIb บนผิวเกร็ดเลือด ทำให้เกร็ดเลือดไม่สามารถเกาะกับ VWF ได้อีก³³⁰ 3) plasmin สามารถยับยั้ง platelet aggregation โดยการยับยั้งการปล่อย arachidonic acid จากผนังของเกร็ดเลือด ทำให้เกิดการจำกัดการสร้าง thromboxane³³¹ 4) t-PA ช่วยส่งเสริมให้เกิดการ disaggregation ของเกร็ดเลือดที่จับกลุ่มกัน โดยการสลาย fibrinogen ที่ช่วยการจับกลุ่มของเกร็ดเลือด³³² 5) หลังจากเกร็ดเลือดถูกกระตุ้นในระยะแรกจะไม่สามารถถูกกระตุ้นด้วย agonists อื่นๆ ได้อีก เมื่อ incubate กับ plasmin และ recombinant tissue plasminogen activator³³³ จากปรากฏการณ์ทั้ง in vitro และ in vivo จะสามารถจะประยุกต์เข้ากับสถานการณ์ใน vivo แต่จะมีความสำคัญทางคลินิกจะมีมากน้อยแค่ไหนยังไม่ทราบแน่ชัด³³⁴

Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor

ยา ACE inhibitor captopril^{335,336}, perindopril³³⁷ fosinopril³³⁸ captopril^{336,339} และ fosinopril³³⁹ สามารถยับยั้ง aggregation ของเกร็ดเลือด โดยการลดการสังเคราะห์ TXA₂ จากการศึกษาผู้ป่วย 25 รายที่เป็น myocardial infarction พบว่ายา captopril จะลด expression ของ GPIIb/IIIa receptor และการ

เกิด thrombus³⁴⁰ นอกจากนี้ผลด้านการต้าน aggregation จะเกี่ยวข้องกับสารสังเคราะห์ nitric oxide เนื่องจากการยับยั้งที่ nitric oxide synthase ทำให้การสังเคราะห์ nitric oxide ลดลงส่งผลต่อการทำงานของเกร็ดเลือดลดลง³⁴¹

HMG CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A) reductase inhibitors

ยาในกลุ่ม statins สามารถยับยั้ง HMG CoA reductase ทำให้การสังเคราะห์ cholesterol ลดลง³⁴² ตามปกติภาวะ hypercholesterolemia จะเพิ่ม reactivity ของเกร็ดเลือด และการปฏิสัมพันธ์ ระหว่างเกร็ดเลือดกับผนังหลอดเลือด³⁴³ ยา statin ซึ่งลดระดับไขมันในเลือดจะลดการ aggregation ของเกร็ดเลือดโดยเฉพาะบริเวณผนังหลอดเลือดที่ลึกร่อนผิวไม่เรียบ³⁴⁴ รวมทั้งสามารถลดการสังเคราะห์ thromboxane³⁴⁵⁻³⁴⁷ จากการศึกษาพบว่าปริมาณ cholesterol บริเวณผนังหลอดเลือด ซึ่งสามารถจะลดได้โดยยา statin จะสัมพันธ์กับ reactivity ของเกร็ดเลือด^{348,349} และมีหลักฐานที่แสดงให้เห็นว่าปริมาณ cholesterol บริเวณผนังเกร็ดเลือดจะสัมพันธ์กับการรวมตัวกัน (localization) ของ receptor เพื่อการ adhesion ของเกร็ดเลือดและสำหรับตัว agonist ภายใน microdomain ของผนังเกร็ดเลือดเรียกว่า raft³⁵⁰ ยาลดไขมันเหล่านี้ประกอบด้วย lovastatin, pravastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin และ cerivastatin ซึ่งลดความเสี่ยงจากการตายอันเนื่องมาจากโรคหัวใจและภาวะแทรกซ้อนต่างๆ โดยผ่านกลไกต่างๆ รวมทั้งการลดการเกิด thrombosis กลไกเหล่านี้ประกอบด้วยทำให้ reactivity ของเกร็ดเลือดลดลงจากผลของยาต่อ vascular thrombogenicity โดยมีการผลิต endothelial nitric oxide และ prostacyclin เพิ่มขึ้น และผลการลด reactivity ของเกร็ดเลือดโดยตรง³⁵¹ ยา statin นอกจากจะลด cholesterol ในเลือดและผนังของหลอดเลือดแล้ว

ยังลดกิจกรรมของทางเดินของสัญญาณกระตุ้น (stimulatory signaling pathway) ซึ่งต้องอาศัยโมเลกุลที่ส่งสัญญาณ (signaling molecules) เช่น GTP binding protein เช่น Ras, Rho และ Rac ซึ่งต้องอาศัยกระบวนการ prenylation เพื่อให้ไปสู่ผนังของเซลล์ได้ ซึ่ง statin จะยับยั้งกระบวนการ prenylation นี้³⁵² การใช้ยา statin ไม่พบว่ามีปัญหาแทรกซ้อนจากเลือดออกผิดปกติ แต่จากการศึกษาของ Platelet Receptor in Ischemic Syndrome Management (PRISM) พบว่าการหยุดยา statin ทันทีในผู้ป่วยที่ได้รับยา statin ประจำในกรณีโรคเส้นเลือดหัวใจตีบอย่างเฉียบพลัน จะทำให้ความเสี่ยงต่อโรคหัวใจเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับผู้ที่รับยา statin ต่อไปหรือไม่เคยได้รับยา statin เลย³⁵³ ความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นเป็นผลเนื่องจาก reactivity เพิ่มขึ้นจากกลไกทั้งทางตรงและทางอ้อม

Clofibrate เป็นยาลดไขมันชนิดหนึ่ง พบว่าสามารถจะลดการตอบสนองของเกร็ดเลือดต่อ ADP collagen และ epinephrine เมื่อให้กับผู้ป่วย type II hyperlipoproteinemia และสามารถลดการตอบสนองของเกร็ดเลือดที่ปกติกับ ADP และ epinephrine in vitro⁸⁰

Psychotropic agents

เกร็ดเลือดของผู้ป่วยที่ทานยา tricyclic antidepressant (imipramine, amitriptyline nortriptyline) หรือยา phenothiazine (chlorpromazine, promethazine, trifluoperazine) จะพบว่ามี aggregation และ secretion ของเกร็ดเลือดลดลง หลังจากกระตุ้นด้วย ADP epinephrine และ collagen แต่จะไม่มีผลให้เกิดความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกผิดปกติเพิ่มขึ้น^{80,354,355} ผลของยาต่อการ aggregation เกิดจากการยับยั้งโมเลกุล ซึ่งเป็นสัญญาณภายในเซลล์ เช่น protein kinase C (PKC)³⁵⁶ สำหรับยา nontricyclic antidepressant เช่นยา fluoxetine (Prozac) นั้น มีผลต้าน

เกร็ดเลือดโดยการยับยั้งการผ่านกลับเข้าไปของ serotonin (presynaptic reuptake of serotonin) ยังdense granule ของเกร็ดเลือด ทำให้ serotonin ในเกร็ดเลือดลดลง^{367,368} พบมีรายงานความบกพร่องด้าน aggregation ของเกร็ดเลือดในผู้ป่วยที่ทานยา fluoxetine คล้ายๆ กับ storage pool abnormalities³⁶⁹, bleeding time นานกว่าปกติ³⁶⁰ และเกิดจ้ำเลือดขึ้น³⁶¹

ยาอื่นๆ

Cocaine มีรายงานอุบัติการณ์การเกิด myocardial infarction ในผู้ใช้ cocaine เชื่อว่ายาสามารถกระตุ้นให้เกิดการ aggregation ของเกร็ดเลือด³⁶² นอกจากนี้ cocaine ยังสามารถจะยับยั้งการ aggregate ของเกร็ดเลือดต่อตัว agonist ต่างๆ และยังสามารถสลาย (dissociate) การ aggregation ของเกร็ดเลือดที่เกิดขึ้น³⁶³

Mithramycin ขนาด 6 ถึง 21 มก. จะสามารถลดการ aggregation ของเกร็ดเลือด bleeding time นานกว่าปกติมีเลือดออกตามผิวหนังและเยื่อต่างๆ⁵

Daunorubicin และ BCNU สามารถยับยั้งการ aggregation และ secretion ของเกร็ดเลือดเมื่อเติมลงไป platelet-rich plasma แต่ความบกพร่องในหน้าที่ของเกร็ดเลือดไม่มีผลทางคลินิก^{364,365}

Losartan เป็นยาลดความดันโลหิตออกฤทธิ์โดยเป็น angiotensin II receptor antagonists สามารถ interact กับ TXA₂ receptor และยับยั้ง platelet adhesion และ aggregation ที่ต้องอาศัย thromboxane³⁶⁶

Volume expanders

Dextran เป็น neutral polysaccharide ที่มีน้ำหนักโมเลกุลที่แตกต่างกัน มีขนาดน้ำหนักโมเลกุล 40,000 และ 70,000 Dextran ทั้งสองขนาดมีผลต่อการทำหน้าที่ของเกร็ดเลือด แต่ dextran ที่มีน้ำหนักโมเลกุลมาก จะมีผลต่อกลไกการห้ามเลือดมาก³⁶⁷ แม้ว่าการฉีด dextran จะทำให้ bleeding time ในผู้ป่วย von

Willebrand disease และ คนปกติ นานขึ้น³⁶⁸ แต่ก็ไม่พบในคนปกติเสมอไปทุกราย^{369,370} dextran ที่ฉีดเข้าไปจะเกาะบนผิวของเกร็ดเลือด และทำให้เกิดความบกพร่องใน platelet aggregation, platelet secretion และ procoagulant activity⁴⁴ จากการศึกษาที่ dextran จะได้ผลเต็มที่ในการต่อต้านการทำงานของเกร็ดเลือดต้องใช้เวลามากกว่าชั่วโมง แสดงว่า dextran ที่มีน้ำหนักโมเลกุลขนาดใหญ่ที่ขับออกจากร่างกายช้าจะมีผลต่อกลไกการห้ามเลือดมากกว่า dextran ที่มีน้ำหนักโมเลกุลขนาดเล็กกว่า³⁶⁹ แต่ dextran ไม่มีผลต่อเกร็ดเลือด เมื่อเติมลงใน platelet-rich plasma โดยตรง³⁶⁹ dextran ยังทำให้ plasma VWF antigen และ ristocetin cofactor activity ลดลง³⁶⁸ แม้ว่า dextran จะมีผลต่อ primary hemostasis แต่การใช้ dextran เพื่อเป็น volume expander ในระหว่างการผ่าตัด หรือใช้ป้องกันการเกิด thrombosis ไม่พบว่าทำให้เลือดออกเพิ่มขึ้น หลังผ่าตัด ยกเว้นกรณีที่ได้รับร่วมกับ low-dose heparin^{371,372}

Hydroxyethyl starch เป็น volume expander อีกตัวหนึ่ง ที่สามารถทำให้ bleeding time นานกว่าปกติได้ และทำให้เกิดปัญหาเลือดออกผิดปกติได้ โดยเฉพาะถ้าให้ 6% solution ในขนาดมากกว่า 20 มล./กก และเมื่อใช้ในขนาดที่ต่ำกว่าก็อาจทำให้เกิดปัญหาเลือดออกผิดปกติได้เช่นกันเมื่อให้ร่วมกับ low dose heparin หรือในผู้ป่วยที่มีความบกพร่องในกลไกการห้ามเลือดอยู่ก่อนหรือหลังผ่าตัด cardiothoracic surgery³⁷³⁻³⁷⁵ hydroxyethyl starch แต่ละชนิดจะมีจำนวน hydroxymethyl group โดยเฉลี่ย ต่อยูนิต ของกลูโคสต่างกัน ซึ่งจะส่งผลต่อกลไกการห้ามเลือดต่างกัน³⁷⁶

Food and Food additives

Ω₃ fatty acid

ชาวเอสกีโมที่ทานอาหารอุดมด้วยน้ำมันปลาที่มี Ω₃ fatty acid (eicosapentaenoic acid และ docosahexaenoic acid) จะพบว่า bleeding time ยาวกว่า

ปกติซึ่งสัมพันธ์กับ secondary wave ของ platelet aggregation ต่อ ADP collagen ที่ลดลง และ ระดับ ω_3 fatty acid ในพลาสมาที่เพิ่มขึ้น³⁷⁷ กลไกเชื่อว่า ω_3 fatty acid จะขัดขวางการทำหน้าที่ของเอร์ดีเลียด โดยแย่งที่กับ arachidonic acid เพื่อเกาะบน phospholipid ของผนังเอร์ดีเลียด ทำให้ arachidonic acid บนผนังเอร์ดีเลียดลดลง และแย่งกันทำปฏิกิริยากับ COX-1³⁷⁸⁻³⁸¹ ส่งผลให้ cyclo-oxygenase ทำปฏิกิริยากับ arachidonic acid ลดลง ทำให้การสังเคราะห์ TXA₂ ลดลงเมื่อถูกกระตุ้นด้วย platelet agonist ส่วนการที่ cyclo-oxygenase ทำปฏิกิริยากับ ω_3 fatty acid จะได้ตัวยับยั้งการ aggregation ของเอร์ดีเลียดคือ eicosanoids แทน นอกจากนี้ ω_3 fatty acid ยังเพิ่มการสร้าง anti-aggregatory prostaglandin จากเซลล์ของผนังหลอดเลือด³⁷⁷ ซึ่งกลไกหลังนี้สนับสนุนโดยการที่ bleeding time สั้นลง แม้จะไม่เข้าสู่ภาวะปกติ หลังจากทานยา aspirin เพราะลดการสร้าง eicosanoid³⁷⁷ ประโยชน์ของอาหารที่อุดมด้วยน้ำมันปลา จะช่วยลดอัตราการตายจากโรคหัวใจนั้นได้จากรายงานการศึกษาขนาดใหญ่คือ DART³⁸² และ GISSI Prevenzione trial³⁸³ แม้ว่าจะมีรายงานที่พบว่ามีปัญหาเลือดออกง่ายผิดปกติในชาวเอสกีโมที่ทานอาหารที่อุดมด้วย marine oil³⁷⁷ แต่ผู้ที่ได้รับ ω_3 fatty acid เข้าไปมากๆ จะมีความเสี่ยงต่อปัญหาเลือดออกผิดปกติยังไม่ทราบแน่ชัด

Vitamin E (α -tocopherol)

Vitamin E ใช้กันอย่างมากเพื่อหวังผลด้าน anti-oxidant และมีการศึกษาถึงผลประโยชน์ต่อโรคหัวใจ จากการศึกษาพบว่า tocopherols สามารถยับยั้งไม่ให้เอร์ดีเลียดตอบสนองต่อ arachidonic acid โดยยับยั้ง protein kinase C³⁸⁴ ผลการศึกษา ex vivo ของ tocopherol ต่อการตอบสนองของเอร์ดีเลียดยังไม่แน่นอน มีบางรายงานที่พบว่า การ aggregation ของเอร์ดีเลียดลดลงเมื่อกระตุ้นด้วย ADP และ collagen³⁷⁹

Ethanol

พบว่า ethanol โดยตัวของยาเองไม่ทำให้ bleeding time ยาวขึ้น แต่จะเสริมฤทธิ์กับ aspirin ทำให้ bleeding time นานขึ้น³⁸⁵ และมีรายงานว่า ethanol สามารถจะยับยั้ง aggregation และ secretion ของเอร์ดีเลียดเมื่อกระตุ้นด้วย collagen ตลอดจน arachidonate mobilization และการเกิด TXA₂ แต่ไม่สามารถยับยั้ง platelet adhesion กับ de-endothelialized aorta ของกระต่าย³⁸⁶ มีรายงานที่พบว่า ethanol ยับยั้งการทำหน้าที่ของเอร์ดีเลียด³⁸⁷ แต่ความสำคัญทางคลินิกมีมากหรือน้อยแค่ไหนยังไม่ทราบ เนื่องจากมีหลายปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วย alcoholic มีเลือดออกง่ายขึ้น เช่น ความผิดปกติทางกายวิภาคของหลอดเลือด ภาวะเอร์ดีเลียดต่ำ ขาดปัจจัยการแข็งตัวของเลือด เป็นต้น กลไกของ ethanol-induced platelet dysfunction ไม่ชัดเจน แต่มีหลักฐานว่า ethanol ยับยั้ง phospholipase A₂-mediated arachidonic acid release และขัดขวาง การทำหน้าที่ของเอร์ดีเลียดในการปล่อยสารต่างๆ จากเอร์ดีเลียด³⁸⁸

เอกสารอ้างอิง (ต่อ)

183. Roth GJ, Majerus PW. The mechanism of the effect of aspirin on human platelets. I. Acetylation of a particulate fraction protein. *J Clin Invest* 1975;56: 624-32.
184. Weiss HJ, Aledort LM. Impaired platelet/connective tissue reaction in man after aspirin ingestion. *Lancet* 1967;2:495.
185. O'Brien JR. Effect of salicylates on human platelets. *Lancet* 1968;1:779.
186. Hirsch J, Dalen JE, Fuster V, et al. Aspirin and other platelet-active drugs. The relationship among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 1995; 108(Suppl):247S-257S.
187. Dabaghi SF, Kamat SG, Payne J. Effects of low dose aspirin on in vitro platelet aggregation in the early minutes after ingestion in normal subjects.

- Am J Cardiol 1994;74:720-3.
188. Jimenez AH, Stubbs ME, Tofler GH, et al. Rapidity and duration of platelet suppression by enteric-coated aspirin in healthy young men. *Am J Cardiol* 1992; 258-62.
 189. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med* 1994;330:1287.
 190. Kyrle PA, Eichler HG, Jager U, Lechner K. Inhibition of prostacyclin and thromboxane A₂ generation by low-dose aspirin at the site of plug formation in man in vivo. *Circulation* 1987;75:1025.
 191. Clarke RJ, Mayo G, Price P, FitzGerald GA. Suppression of thromboxane A₂ but not systemic prostacyclin by controlled-release aspirin. *N Engl J Med* 1991;325: 1137.
 192. Jaffe EO, Weksler BB. Recovery of endothelial cell prostacyclin production after inhibition by low doses of aspirin. *J Clin Invest* 1979;63:532.
 193. Pedersen AK, FitzGerald GA. Dose-related kinetics of aspirin: Presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase. *N Engl J Med* 1984;311:1206-11.
 194. Mielke CH Jr. Aspirin prolongation of the template bleeding time: Influence of venostasis and direction of incision. *Blood* 1982;60:1139.
 195. Kallmann R, Nieuwenhuis HK, de Groot PG, et al. Effects of low doses of aspirin, 10 mg and 30 mg daily, on bleeding time, thromboxane production and 6-keto-PGF₁-α excretion in healthy subjects. *Thromb Res* 1987;45:355-61.
 196. Harker LA, Slichter SJ. The bleeding time as a screening test for evaluation of platelet function. *N Engl J Med* 1972;287:155-9.
 197. O'Laughlin JC, Hoftiezer JW, Mahoney JP, Ivey KJ. Does aspirin prolong bleeding from gastric biopsies in man? *Gastrointest Endosc* 1981;27:1-5.
 198. Eyster ME, Gordon RA, Ballard JO. The bleeding time is longer than normal in hemophilia. *Blood* 1981;58:719-23.
 199. Kaneshiro MM, Mielke CH Jr, Kasper CK, Rapaport SI. Bleeding time after aspirin in disorders of intrinsic clotting. *N Engl J Med* 1969;281:1039-42.
 200. Despotis GJ, Filos KS, Zoys TN, et al. Factors associated with excessive postoperative blood loss and hemostatic transfusion requirements: A multivariate analysis in cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 1996;82:13-21.
 201. Czapek EE, Deykin D, Salzman E, et al. Intermediate syndrome of platelet dysfunction. *Blood* 1978;52: 103-13.
 202. Roderick PJ, Wilkes HC, Meade TW. The gastrointestinal toxicity of aspirin. An overview of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol* 1993;35:219-26.
 203. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group: Final report on the aspirin component of the ongoing Physician' Health Study. *N Engl J Med* 1989;321:129.
 204. Ferraris VA, Ferraris S, Lough FC, Berry WR. Preoperative aspirin ingestion increases operative blood loss after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1988;45:71.
 205. Sethi GK, Copeland JG, Goldman S, et al. Implications of preoperative administration of aspirin in patients undergoing coronary artery bypass grafting: Department of Veterans Affairs cooperative study of antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:15.
 206. Amrein PC, Ellman L, Harris WH. Aspirin-induced prolongation of bleeding time and perioperative blood loss. *JAMA* 1981;245:1825-8.
 207. Kitchen L, Erichson RB, Sideropoulos H. Effect of drug-induced platelet dysfunction on surgical bleeding. *Am J Surg* 1982;143:215-7.
 208. Mangano DT. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 2002;347:1309-17
 209. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood*. 1997;90:2515-21.
 210. Sibai BM, Caritis SN, Thom E, et al. Low-dose aspirin in nulliparous women: Safety of continuous epidural block and correlation between bleeding time and maternal-neonatal bleeding complications. National Institute of Child Health and Human Developmental Maternal-Fetal Medicine Network. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1553-7.
 211. Horlocker TT, Wedel DJ, Schroeder DR, et al.

- Preoperative antiplatelet therapy does not increase the risk of spinal hematoma associated with regional anesthesia.* *Anesth Analg* 1995;80:303-9.
212. Simon SL, Mills JA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1980;302:1119.
213. McQueen EG, Facoory B, Faed JM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and platelet function. *N Z Med J* 1986;99:358-60.
214. Buchanan GR, Martin V, Levine PH, Scoon K, Handin RI. The effects of "anti-platelet" drugs on bleeding time and platelet aggregation in normal human subjects. *Am J Clin Pathol* 1977;68:355-9.
215. Kenny GN. Potential renal, haematological and allergic adverse effects associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs* 1992;44(Suppl 5):31-7.
216. Thomas P, Hepburn B, Kim HC, Saidi P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of hemophilic arthropathy. *Am J Hematol* 1982;12:131-7.
217. Ragni MV, Miller BJ, Whalen R, Ptachcinski R. Bleeding tendency, platelet function, and pharmacokinetics of ibuprofen and zidovudine in HIV(+) hemophilic men. *Am J Hematol* 1992;40:176.
218. Garcia podriguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. *Arch Intern Med* 1998;158:33.
219. McTavish D, Faulds D, Goa KL. Ticlopidine: An updated review of its pharmacology and therapeutic use in platelet-dependent disorders. *Drugs* 1992;40:238.
220. CAPRIE Steering Committee: A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;48:1329.
221. Rupprecht HJ, Darius H, Borkowski U, et al. Comparison of antiplatelet effects of aspirin, ticlopidine, or their combination after stent implantation. *Circulation* 1998;97:1046.
222. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting: Stent Anti-coagulation Restenosis Study investigators [comments]. *N Engl J Med* 1998;339:1665.
223. Sharis PJ, Cannon CP, Loscalzo J. The antiplatelet effects of ticlopidine and clopidogrel. *Ann Intern Med* 1998;129:394.
224. Bossavy JP, Thalamas C, Sagnard L, et al. A double-blind randomized comparison of combined aspirin and ticlopidine therapy versus aspirin or ticlopidine alone on experimental arterial thrombogenesis in humans. *Blood* 1998;92:1518.
225. Patrono C, Collier B, Dalen JE, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 1998;114:470S.
226. Collier BS. Platelet GPIIb/IIIa antagonists: the first anti-integrin receptor therapeutics. *J Clin Invest* 1997;100:S57.
227. Topol EJ, Byzova TV, Plow EF. Platelet GPIIb-IIIa blockers. *Lancet* 1999;353:227.
228. Collier BS. Anti-GPIIb/IIIa drugs: Current strategies and future directions. *Thromb Haemost* 2001;86:427-43.
229. Kohl DW, Slavik KJ, Kamath G, et al. High-dose abciximab during coronary angioplasty in a patient with essential thrombocytosis. *J Inva Cardiol* 1998;10:173-6.
230. Scarborough RM, Rose JW, Hsu MA, et al. Barbourin: A GPIIb-IIIa-specific integrin antagonist from the venom of *Sistrurus m. barbouri*. *J Biol Chem* 1991;266:9359-62.
231. Sattler FR, Weitekamp MR, Ballard JO. Potential for bleeding with the new beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med* 1986;105:924.
232. Brown CH III, Natelson EA, Bradshaw MW, Williams TW Jr, Alfrey CP Jr. The hemostatic defect produced by carbenicillin. *N Engl J Med* 1974;291:265.
233. Haburchak DR, Head DR, Everett ED. Postoperative hemorrhage associated with carbenicillin administration-report of two cases and review of the literature. *Am J Surg* 1977;134:630.
234. Brown CH III, Bradshaw MW, Natelson EA, Alfrey CP Jr, Williams TW Jr. Defective platelet function

- following the administration of penicillin compounds. *Blood* 1976;47:949.
235. Andrassy K, Ritz E, Hasper B, et al. Penicillin-induced coagulation disorder. *Lancet* 1976;2:1039.
236. Cazenave JP, Guccione MA, packham MA, Mustard JF. Effects of cephalothin and penicillin G on platelet function in vitro. *Br J Haematol* 1977;35:135.
237. Fass RJ, Copelan EA, Brandt JT, Moeschberger ML, Ashton JJ. Platelet mediated bleeding caused by broad spectrum penicillins. *J Infect Dis* 1987;155:1242.
238. Brown CH III, Natelson EA, Bradshaw MW. A study of the effects of ticarcillin on blood coagulation and platelet function. *Antimicrob Agents Chemother* 1975;7:652.
239. Pillgram-Larsen I, Wisloff F, Jorgensen II, et al. Effect of high-dose ampicillin and cloxacillin on bleeding time and bleeding in open heart surgery. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;19:45.
240. Alexander DP, Russo ME, Fohrman DE, Rothstein G. Nafcillin induced platelet dysfunction and bleeding. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;23:59.
241. Johnson GJ. Platelets, penicillins, and purpura: what does it all mean? *J Lab Clin Med* 1993;121:531.
242. Weitekamp MR, Aber RC. Prolonged bleeding times and bleeding diathesis associated with moxalactam administration. *JAMA* 1983;1:249.
243. Shattil SI, Bennett IS, McDonough M, Turnbull I. Carbenicillin and penicillin G inhibit platelet function in vitro by impairing the interaction of agonists with the platelet surface. *J Clin Invest* 1980;65:329.
244. Burroughs SF, Johnson GJ. β -Lactam antibiotic-induced platelet dysfunction: evidence for irreversible inhibition of platelet activation in vitro and in vivo after prolonged exposure to penicillin. *Blood* 1990;75:1473.
245. Burroughs SF, Johnson GJ. Beta-lactam antibiotics inhibit agonist stimulated platelet calcium influx. *Thromb Haemost* 1993;69:503.
246. Pastakia KB, Terle D, Prodouz KN. Penicillin-induced dysfunction of platelet membrane glycoproteins. *J Lab Clin Med* 1993;121:546.
247. Henry D, Audet P, Shattil SJ. Relationships between the structure of penicillins and their anti-platelet activity. *Blood* 1979;54(suppl 1):243a.
248. Fletcher C, Pearson C, Choi SC, et al. In vitro comparison of antiplatelet effects. Of β -lactam penicillins. *J Lab Clin Med* 1986;108:217.
249. Wisloff F, Godal HC. Prolonged bleeding time with adequate platelet count in hospital patients. *Scand J Haematol* 1981;27:45-50.
250. Brown RB, Klar J, Lemeshow S, et al. Enhanced bleeding with cefoxitin or moxalactam: Statistical analysis within a defined population of 1493 patients. *Arch Intern Med* 1986;146:2159-64.
251. Uchida K, Kakushi H, Shike T. Effect of latamoxef (moxalactam) and its related compounds on platelet aggregation in vitro. Structure activity relationships. *Thromb Res* 1987;47:215-22.
252. Mihara S, Kakushi H, Shike T, et al. Effects of latamoxef on in vitro and ex vivo thromboxane A_2 generation in human platelets. *Thromb Res* 1988;49:215-24.
253. Lipsky JJ. Antibiotic-associated hypoprothrombinaemia. *J Antimicrob Chemother* 1988;21:281-300.
254. Sloand EM, Klein HG, Pastakia KB, Pierce P, Prodouz KN. Effect of albumin on the inhibition of platelet aggregation by betalactam antibiotics. *Blood* 1992;79:2022.
255. Natelson EA, Brown CH III, Bradshaw MW, Alfrey CP Jr, Williams TW Jr. Influence of cephalosporin antibiotics on blood coagulation and platelet function. *Antimicrob Agents Chemother* 1976;9:91.
256. Eberhardt RT, Loscalzo J. Effects of cardiac drugs on platelet function Uptodate version 12.2 September,22, 2003.
257. Stamler JS, Loscalzo J. The antiplatelet effects of organic nitrates and related nitroso compounds in vitro and in vivo and their relevance to cardiovascular disorders. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1529.
258. Gries A, Bode C, Peter K, et al. Inhaled nitric oxide inhibits platelet aggregation, P-selectin expression, and fibrinogen binding in vitro and in vivo. *Circulation* 1998;97:1481.

259. Schafer AI, Alexander RW, Handin RI. Inhibition of platelet function by organic nitrate vasodilators. *Blood* 1980;55:649.
260. Fitzgerald DJ, Roy L, Robertson RM, Fitzgerald GA. The effect of organic nitrates on prostacyclin biosynthesis and platelet function in humans. *Circulation* 1984;70:297.
261. Mehta J, Mehta P. Comparative effects of nitroprusside and nitroglycerin on platelet aggregation in patients with heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1980;2:25.
262. Diodati J, Theroux P, Latour JG, et al. Effects of nitroglycerin at therapeutic doses on platelet aggregation in unstable angina pectoris and acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;66:683.
263. Diodati JG, Cannon RO 3rd, Hussain N, Quyyumi AA. Inhibitory effects of nitroglycerin and sodium nitroprusside on platelet activation across the coronary circulation in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995;75:443.
264. Chirkov YY, Holmes AS, Chirkova LP, Horowitz JD. Nitrate resistance in platelets from patients with stable angina pectoris. *Circulation* 1999;100:129.
265. Sinzinger H, Virgolini I, O'Grady J, et al. Modification of platelet function by isosorbide dinitrate in patients with coronary artery disease. *Thromb Res* 1992; 65: 323.
266. Wallen NH, Andersson A, Hjemdahl P. Effects of treatment with oral isosorbide dinitrate on platelet function in vivo: A double-blind placebo-controlled study in patients with stable angina pectoris. *Br J Clin Pharmacol* 1994;38:63.
267. Lacoste LL, Theroux P, Lidon RM, et al. Antithrombotic properties of transdermal nitroglycerin in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1994;73:1058.
268. Hines R, Barash PG. Infusion of sodium nitroprusside induces platelet dysfunction in vitro. *Anesthesiology*. 1989;70:611-5.
269. Torfgard KE, Ahlner J. Mechanisms of action of nitrates. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994;8:701-17.
270. Ware JA, Johnson PC, Smith M, Salzman EW. Inhibition of human platelet aggregation and cytoplasmic calcium response by calcium antagonists: Studies with aequorin and quin2. *Circ Res* 1986;59:39.
271. Hjemdahl P, Wallen NH. Calcium antagonist treatment, sympathetic activity and platelet function. *Eur Heart J* 1997;18(Suppl A):A36.
272. Ding YA, Chou TC, Lin KC. Effects of long-acting propranolol and verapamil on blood pressure, platelet function, metabolic and rheological properties in hypertension. *J Hum Hypertens* 1994;8:273.
273. Kristensen SD, Schmidt ED, Dyerberg J. Verapamil does not alter platelet function in patients with recent myocardial infarction. *Thromb Res* 1983;32:437.
274. Wallen NH, Held C, Rehnqvist N, Hjemdahl P. Platelet aggregability in vivo is attenuated by verapamil but not by metoprolol in patients with stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995;75:1.
275. L-Lacoste L, Lam JY, Hung J, Waters D. Oral verapamil inhibits platelet thrombus formation in humans. *Circulation* 1994;89:630.
276. Ring ME, Corrigan JJ Jr, Fenster PE. Effects of oral diltiazem on platelet function: alone and in combination with "low dose" aspirin. *Thromb Res* 1986;44:391-400.
277. Weksler BB, Gillik M, Pink I. Effect of propranolol on platelet function. *Blood* 1977;49:185.
278. Leon R, Tiarks CY, Pechet L. Some observations on the in vivo effect of propranolol on platelet aggregation and release. *Am J Hematol* 1978;5:117.
279. Frishman WH, Weksler B, Christodoulo JB, Smithen C, Killip T. Reversal of abnormal platelet aggregability and change in exercise tolerance in patients with angina pectoris. *Circulation* 1974;50:887.
280. Vanderhoek JY, Feinstein MB. Local anesthetics, chlorpromazine and propranolol inhibit stimulus-activation of phospholipase A₂ in human platelets. *Mol Pharmacol* 1979;16:171.
281. Mehta I, Mehta P. Effects of propranolol therapy on platelet release and prostaglandin generation in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1982;66:1294.
282. Srivastava KC. Influence of some beta blockers

- (pindolol, atenolol, timolol and metoprolol) on aggregation and arachidonic acid metabolism in human platelets. *Prostaglandins Leukot med* 1987;29:79.
283. Petrikova M, Jancinova V, Nosal R, et al. Antiplatelet activity of carvedilol in comparison to propranolol. *Platelets* 2002;13:479-85.
284. Dash D, Rao K. Effect of propranolol on platelet signal transduction. *Biochem J* 1995;309:99-104.
285. Frishman WH, Christodoulou J, Weksler B, et al. Abrupt propranolol withdrawal in angina pectoris: effects on platelet aggregation and exercise tolerance. *Am Heart J* 1978;95:169.
286. Jurgensen HJ, Dalsgaard-Nielsen J, Kjoller E, Gormsen J. Effect of long-term beta-blockade with alprenolol on platelet function and fibrinolytic activity in patients with coronary heart disease. *Eur J Clin Pharmacol* 1981;20:245.
287. Winther K, Rein E. Exercise-induced platelet aggregation in angina and its possible prevention by beta-1-selective blockade. *Eur Heart J* 1990;11:819.
288. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA* 1982;247:1707.
289. Wallen NH, Held C, Rehnqvist N, Hjemdahl P. Platelet aggregability in vivo is attenuated by verapamil but not by metoprolol in patients with stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995;75:1.
290. Thaulow E, Kjekshus J, Erikssen J. Effect of timolol on platelet aggregation in coronary heart disease. *Acta Med Scand Suppl* 1981;651:101.
291. Hjemdahl P, Larsson PT, Wallen NH. Effects of stress and beta-blockade on platelet function. *Circulation* 1991;84(Suppl VI):VI-44.
292. Gleeerup G, Winther K. Differential effects of non-specific beta-blockade and calcium antagonism on blood-clotting mechanisms. *Am J Med* 1989;86:127.
293. Winther K, Knudsen JB, Gormsen J, Jensen J. Effect of metoprolol and propranolol on platelet aggregation and cAMP level in hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;29:561.
294. Walker ID, Davidson JF, Faichney A, et al. A double-blind Study of prostacyclin in cardiopulmonary bypass surgery. *Br J Haematol* 1981;41:5.
295. Fisher CA, Kappa JR, Sinha AK, et al. Comparison of equimolar concentrations of lioprost, prostacyclin, and prostaglandin E, on human platelet function. *J Lab Clin Med* 1987;109:184.
296. Galie N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med* 2003;2:123-37.
297. Malpass TW, Amory DW, Harker LA, et al. The effect of prostacyclin infusion on platelet hemostatic function in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;87:550-5.
298. Gresele P, Arnout J, Deckmyn H, Vermynen J. Mechanism of the antiplatelet action of dipyridamole in whole blood: Modulation of adenosine concentration and activity. *Thromb Haemost* 1986;55:12.
299. FitzGerald GA. Dipyridamole. *N Engl J Med* 1987;316:1247.
300. Ivy DD, Kinsella JP, Ziegler JW, Abman SH. Dipyridamole attenuates rebound pulmonary hypertension after inhaled nitric oxide withdrawal in postoperative congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:875.
301. Schafer AI. Antiplatelet therapy. *Am J Med* 1996;101:199-209.
302. Rosen RC, Kostis JB. Overview of phosphodiesterase 5 inhibition in erectile dysfunction. *Am J Cardiol* 2003;92:9M-18M
303. Halcox JP, Nour KR, Zalos G, et al. The effect of sildenafil on human vascular function, platelet activation, and myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1232-40.
304. Bott SR, Shergill I, Arya M. Epistaxis after sildenafil. *J R Soc Med* 2002;95:528.
305. Hicklin LA, Ryan C, Wong DK, Hinton AE. Nosebleeds after sildenafil (Viagra). *J R Soc Med* 2002;95:402-3.
306. Sheikh RA, Yasmeen S, Prindiville TP. Hemorrhoidal bleeding associated with sildenafil. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2518-9.
307. Horne MK III, Chao ES. Heparin binding to resting and activated platelets. *Blood* 1989;74:238-43.

308. Salzman EW, Rosenberg RD, Smith MH, et al. Effect of heparin and heparin fractions on platelet aggregation. *J Clin Invest* 1980;65:64-73.
309. Khuri SF, Valeri CR, Loscalzo J, et al. Heparin causes platelet dysfunction and induces fibrinolysis before cardiopulmonary bypass [comments]. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1008.
310. Heiden D, Mielke CH Jr, Rodvien R. Impairment by heparin of primary haemostasis and platelet [¹⁴C] 5-hydroxytryptamine release. *Br J Haematol* 1977; 36:427.
311. Sobel M, McNeill PM, Carlson PL, et al. Heparin inhibition of von Willebrand factor-dependent platelet function in vitro and in vivo. *J Clin Invest* 1991;87: 1787-93.
312. Fernandez F, N'guyen P, Van Ryn J, et al. Hemorrhagic doses of heparin and other glycosaminoglycans induce a platelet defect. *Thromb Res* 1986;43:491-5.
313. Perrault C, Ajzenberg N, Legendre P, et al. Modulation by heparin of the interaction of the A₁ domain of von Willebrand factor with glycoprotein Ib. *Blood* 1999; 94:4186-94.
314. Burgess JK, Chong BH. The platelet proaggregating and potentiating effects of unfractionated heparin, low molecular weight heparin and heparinoid in intensive care patients and healthy controls. *Eur J Haematol* 1997;58:279.
315. Boldt J, Muller M, Rothe A, et al. Does continuous heparinization influence platelet function in the intensive care patient? *Intensive Care Med* 1997; 23:567.
316. Xiao Z, Theroux P. Platelet activation with unfractionated heparin at therapeutic concentrations and comparison with a low-molecular-weight heparin and with a direct thrombin inhibitor. *Circulation* 1998;97:251.
317. Klein B, Faridi A, von Tempelhoff GF, et al. A whole blood flow cytometric determination of platelet activation by unfractionated and low molecular weight heparin in vitro. *Thromb Res* 2002;108:291.
318. Theroux P, Waters D, Lam J, Juneau M, et al. Reactivation of unstable angina after the discontinuation of heparin. *N Engl J Med* 1992;327:141.
319. Serra A, Esteve J, Reverter JC, et al. Differential effect of a low-molecular-weight heparin (dalteparin) and unfractionated heparin on platelet interaction with the subendothelium under flow conditions. *Thromb Res* 1997;87:405.
320. Heras M, Chessbro JH, Penny WJ, et al. Effects of thrombin inhibition on the development of acute platelet-thrombus deposition during angioplasty in pigs: Heparin versus recombinant hirudin, a specific thrombin inhibitor. *Circulation* 1989;79:657.
321. Malhotra S, Bhargava VK, Grover A, et al. A randomized trial to compare the efficacy, safety, cost and platelet aggregation effects of enoxaparin and unfractionated heparin (the ESCAPEU trial). *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001;39:110.
322. Kamat SG, Schafer AI. Antiplatelet effects of fibrinolytic agents: A potential contributor to the hemostatic defect after thrombolysis. *Coron Artery Dis* 1995;6:930.
323. Moser M, Nordt T, Peter K, et al. Platelet function during and after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction with reteplase, alteplase, or streptokinase. *Circulation* 1999;100:1858.
324. Kawano K, Aoki I, Aoki N, et al. Human platelet activation by thrombolytic agents: Effects of tissue-type plasminogen activator and urokinase on platelet surface P-selectin expression. *Am Heart J* 1998; 135:268.
325. Gurbel PA, Serebruany VL, Shustov AR, et al, for the GUSTO-III Investigators. Effects of reteplase and alteplase on platelet aggregation and major receptor expression during the first 24 hours of acute myocardial infarction treatment. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1466.
326. Leopold JA, Loscalzo J. Platelet activation by fibrinolytic agents: A potential mechanism for resistance to thrombolysis and reocclusion after successful thrombolysis. *Coron Artery Dis* 1995; 6:923.
327. Coulter SA, Cannon CP, Ault KA, et al. High levels of platelet inhibition with abciximab despite

- heightened platelet activation and aggregation during thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. Results from TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) 14. *Circulation* 2000;101:2690.
328. Collier BS. Platelets and thrombolytic therapy. *N Engl J Med* 1990;322:33-42.
329. Miles LA, Ginsberg MH, White JG, Plow EF. Plasminogen interacts with human platelets through two distinct mechanisms. *J Clin Invest* 1986;77:2001-9.
330. Adelman B, Michelson AD, Loscalzo J, et al. Plasmin effect on platelet glycoprotein Ib-von Willebrand factor interactions. *Blood* 1985;65:32-40.
331. Schafer AI, Adelman B. Plasmin inhibition of platelet function and of arachidonic acid metabolism. *J Clin Invest* 1985;75:456-61.
332. Loscalzo J, Vaughn DE. Tissue plasminogen activator promotes platelet disaggregation in plasma. *J Clin Invest* 1987;79:1749.
333. Penny WF, Ware JA. Platelet activation and subsequent inhibition by plasmin and recombinant tissue-type plasminogen activator. *Blood* 1992;79:91.
334. Winters KJ, Eisenberg PR, Jaffe AS, Santoro SA. Dependence of plasmin-mediated degradation of platelet adhesive receptors on temperature and Ca^{2+} . *Blood*. 1990;76:1546-57.
335. Ambrosioni E, Borghi C. Potential use of ACE inhibitors after acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1989;14(Suppl 9):S92-4.
336. James IM, Dickenson EJ, Burgoyne W, et al. Treatment of hypertension with captopril: preservation of regional blood flow and reduced platelet aggregation. *J Hum Hypertens* 1988;2:221.
337. Okrucka A, Pechan I, Kratochvilova H. Effects of the angiotensin converted enzyme inhibitor perindopril on endothelial and platelet function in essential hypertension. *Platelets* 1998;9:395.
338. Keidar S, Oiknine I, Leiba A, Shapira C, Leiba M, Aviram M. Fosinopril reduces ADP-induced platelet aggregation in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996;27:183.
339. Moser L, Callahan KS, Cheung AK, Stoddard GJ, Munger MA. ACE inhibitor effects on platelet function in stages I-II hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;30:461.
340. Zurbano MJ, Anguera I, Heras M, et al. Captopril administration reduces thrombus formation and surface expression of platelet glycoprotein IIb/IIIa in early postmyocardial infarction stage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1791.
341. Skowasch D, Lentini S, Andrie R, et al. [Decreased platelet aggregation during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. Results of a pilot study]. *Dtsch Med Wochenschr* 2001;126:707.
342. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000;101:207-13.
343. Badimon JJ, Badimon L, Turitto VT, et al. Platelet deposition at high shear rates is enhanced by high plasma cholesterol levels: In vivo study in the rabbit model. *Arterioscler Thromb* 1991;11:395.
344. Alfon J, Palazon CP, Royo T, et al. Effects of statins in thrombosis and aortic lesion development in a dyslipemic rabbit model. *Thromb Haemost* 1999; 81:822.
345. Lacoste L, Lam JY, Hung J, et al. Hyperlipidemia and coronary disease. Correction of the increased thrombogenic potential with cholesterol reduction. *Circulation* 1995;92:3172.
346. Mayer J, Eller T, Brauer P, et al. Effects of long-term treatment with lovastatin on the clotting system and blood platelets. *Ann Hematol* 1992;64:196.
347. Notarbartolo A, Davi G, Averna M, et al. Inhibition of thromboxane biosynthesis and platelet function by simvastatin in type IIa hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:247.
348. Shattil SJ, Anaya-Galindo R, Bennett J, et al. Platelet hypersensitivity induced by cholesterol incorporation. *J Clin Invest* 1975;55:636-43.
349. Tandon N, Harmon JT, Rodbard D, Jamieson GA. Thrombin receptors define responsiveness of cholesterol-modified platelets. *J Biol Chem* 1983;258: 11840-5.
350. Shrimpton CN, Borthakur G, Larrucea S, et al. Localization of the adhesion receptor glycoprotein IIb-

- IX-V complex to lipid rafts is required for platelet adhesion and activation. *J Exp Med* 2002;196:1057-66.
351. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1712-9.
352. Liao JK. Isoprenoids as mediators of the biological effects of statins. *J Clin Invest* 2002;110:285-8.
353. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, et al. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;105:1446-52.
354. Rysanek R, Svelha S, Spankova H, Mlejnkova M. The effect of tricyclic antidepressive drugs on adrenaline and adenosine diphosphate induced platelet aggregation. *J Pharmacol* 1966;18:616.
355. Warlow C, Ogston D, Douglas AS. Platelet function after administration of chlorpromazine to human subjects. *Haemostasis* 1976;5:21
356. Morishita S, Aoki S, Watanabe S. Different effect of desipramine on protein kinase C in platelets between bipolar and major depressive disorders. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999;53:11.
357. Bardi P, De Lalla A, Leo A, et al. Serotonin and fluoxetine levels in plasma and platelets after fluoxetine treatment in depressive patients. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:131-6.
358. Menys VC, Smith CC, Lewins P, et al. Platelet 5-hydroxytryptamine is decreased in a preliminary group of depressed patients receiving the 5-hydroxytryptamine re-uptake inhibiting drug fluoxetine. *Clin Sci (Lond)* 1996;91:87-92.
359. Alderman CP, Moritz CK, Ben Tovim DI. Abnormal platelet aggregation associated with fluoxetine therapy. *Ann Pharmacother* 1992;26:1517-9.
360. Humphries JE, Wheby MS, VandenBerg SR. Fluoxetine and the bleeding time. *Arch Pathol Lab Med* 1990;114:727-8.
361. Pai VB, Kelly MW. Bruising associated with the use of fluoxetine. *Ann Pharmacother* 1996;30:786-8.
362. Callahan KP, Malinin AI, Atar D, Serebruany VL. Platelet activation as a universal trigger in the pathogenesis of acute coronary events after cocaine abuse. *Swiss Med Wkly* 2001;131:487-9.
363. Jennings LK, White MM, Sauer CM, et al. Cocaine-induced platelet defects. *Stroke* 1993;24:1352-9.
364. Pogliani EM, Fantasia R, Lambertenghi-Deliliers G, Cofrancesco E. Daunorubicin and platelet function. *Thromb Haemost* 1981;45:38.
365. McKenna R, Ahmad T, Ts'ao C-H, Frischer H. Glutathione reductase deficiency and platelet dysfunction induced by 1, 3-bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea. *J Lab Clin Med* 1983;102:102.
366. Chlopicki S, Koda M, Chabielska E, et al. Antiplatelet action of losartan involves TXA₂ receptor antagonism but not TXA₂ synthase inhibition. *J Physiol Pharmacol* 2000;51:715-22.
367. Langdell RD, Adelson E, Furth FW, Crosby WH. Dextran and prolonged bleeding time: Results of a sixty-gram, one-liter infusion given to one hundred sixty-three normal human subjects. *JAMA* 1958;166:346-51.
368. Aberg M, Hedner U, Bergentz S-E. Effect of dextran 70 on factor VIII and platelet function in von Willebrand's disease. *Thromb Res* 1978;12:629.
369. Weiss HJ. The effect of clinical dextran on platelet aggregation, adhesion, and ADP release in man: In vivo and in vitro studies. *J Lab Clin Med* 1967;69:37-46.
370. Mishler JM. Synthetic plasma volume expanders: Their pharmacology, safety and clinical efficacy. *Clin Haematol* 1984;13:75-92.
371. Kelton JG, Hirsh J. Bleeding associated with antithrombotic therapy. *Semin Hematol* 1980;17:259.
372. Korttila K, Lauritsalo K, Särnöö A. Suitability of plasma expanders in patients receiving low-dose heparin for prevention of venous thrombosis after surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1983;27:104.
373. Cope JT, Banks D, Mauney MC, et al. Intraoperative hetastarch infusion impairs hemostasis after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1997;63:78.
374. Ruttman TG, James MF, Aronson I. In vivo investigation into the effects of haemodilution with hydroxyethyl starch (200/0.5) and normal saline on

- coagulation. *Br J Anaesth* 1998;80:612.
375. Roberts JS, Bratton SL. Colloid volume expanders: Problems, pitfalls and possibilities. *Drugs* 1998; 55:621.
376. Treib J, Haass A, Pindur G. Coagulation disorders caused by hydroxyethyl starch. *Thromb Haemost* 1997;78:974.
377. Dyerberg J, Bang HO. Haemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in Eskimos. *Lancet* 1979;2:433-5.
378. Kim DN, Eastman A, Baker JE, et al. Fish oil, atherogenesis, and thrombogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 1995;748:474-80.
379. Schoene NW. Vitamin E and omega-3 fatty acids: Effectors of platelet responsiveness. *Nutrition* 2001; 17:793-6.
380. Moncada S, Higgs EA. Arachidonate metabolism in blood cells and the vessel wall. *Clin Haematol* 1986; 15:273.
381. Leaf A, Weber PC. Cardiovascular effects of ω 3 fatty acids. *N Engl J Med* 1988;318:549.
382. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989;2:757-61.
383. Dietary supplementation with ω -3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: Results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999;354:447-55.
384. Freedman JE, Farhat JH, Loscalzo J, Keaney JF Jr. α -Tocopherol inhibits aggregation of human platelets by a protein kinase C-dependent mechanism. *Circulation* 1996;94:2434-40.
385. Deykin D, Janson P, McMahan L. Ethanol potentiation of aspirin-induced prolongation of the bleeding time. *N Engl J Med* 1982;306:852-4.
386. Hammerschmidt DE. Szechwan purpura. *N Engl J Med* 1980;302:1191-3.
387. Rubin R. Effects of ethanol on platelets. *Lab Invest*. 1990;63:729-32.
388. Benistant C, Rubin R. Ethanol inhibits thrombin-induced secretion by human platelets at a site distinct from phospholipase C or protein kinase C. *Biochem J* 1990;269:489-97.

