総 説

高齢者における抗血小板療法

松田 保

〈要 約〉 抗血小板療法は、薬剤により血小板の機能を低下させることにより、血栓症の発現を阻止しようとする治療法である。当然、このときには出血性素因を呈することが予想されるが、ヒトの止血機序には大きな余裕があるので、著明な出血症状をきたすことはない。これが抗血小板療法の根拠である。動脈血栓中には静脈血栓に比べ多量の血小板が含まれ、このため、血栓の発現には血小板が比較的大きな役割を演ずることが予想される。したがって動脈の血栓の予防には抗血小板療法が理論的には有効である可能性が大きい。したがって、冠動脈疾患、虚血性脳血管障害など動脈硬化を基盤とする疾患が主として抗血小板療法の対象となる。ただし、高齢者で動脈硬化の強い例では、血栓予防にはより強力な抗血小板薬が必要であることが予想され、このときには出血性素因が強くなる可能性がある点が問題である。理想的には血栓を生じ易い例を血液検査である程度選り出すことができ、また抗血小板薬の投与によりそのような傾向を改善できたことを証明できればよいが、現状では不可能である。この点で、抗血小板薬の効果判定には、条件の比較的一致した2群を選び、一方には効果を調べたい抗血小板薬を、一方には偽薬または効果がある程度知られている薬剤を投与し、両群の予後を比較する方法がとられる。ただし、この方法は膨大な症例数と時間が必要であり、費用のかかる点が欠点である。現在、わが国で用いられている抗血小板薬は、抗凝固薬とは異なり、その効果に個人差が少なく、また経口投与が可能である上に比較的效果の持続時間も長く、また副作用としての出血も少ない点で理想に近い。ただし、最近、欧米では、血小板の凝集に関与する血小板膜の glycoprotein IIb/IIIa 複合体の受容体を阻止する新しい薬剤（経口投与可能な薬剤も開発された）が登場し、新しい発展がみられつつある。

Key words: 抗血小板薬、動脈硬化、アスピリン、チクロピジン、glycoprotein IIb/IIIa

(日老医誌 1998; 35: 703—712)

I. 止血と血栓

動脈は外傷を受けて血管が断裂し、出血を生ずることがある。血液は血管の中を循環しており、このため血管内で凝固しない性質をもっているが、いったん血管が断裂した場合には、速やかに血液の凝固を生じて、血管の破綻部を閉塞する必要がある。いわゆる止血機序である。ただし、止血機序が行き過ぎて、本来、正常な血管の中では凝固しない血液が血管内で凝固して、血管を閉塞していわゆる血栓症を生ずることがある。つまり、血栓はあくまで病的な現象であるが、生理的な止血の機序と本質的には同一であり、病理組織学的にも両者は区別し難い。

II. 抗血小板療法とは

人類が下等な生物から進化してきた道筋に平行して、

Antiplatelet Therapy in Elderly

Tamotsu Matsuda: 金沢大学医学部第三内科

止血機序も進化・発展してきたが、同時に血栓の発現を防止する機序も進化・発展を重ねてきた。この機序は一般に止血の機序が優先しているので、その分、薬剤を用いて止血の機序を多少とも低下させてやっても、出血性素因に関しては比較的安全であり、一方、血栓の発現頻度を著しく低下させることができるのではないかと考えられる。これが抗血栓療法の理論である。

止血または血栓の発現は、まず血管の障害部位に流血中の血小板が粘着・凝集するところからはじまる。ついで血小板の凝集塊の表面のリン脂質に流血中の凝固因子が結合して濃縮され、さらに凝固因子が活性化（ある種の凝固因子が別の活性型凝固因子によって分解され、それ自体活性型凝固因子になること、つまり凝固反応は蛋白分解の繰り返しによって進行する。この意味では血小板凝集塊の表面は、凝固反応の一種の解媒と言える）され、最終段階ではフィブリンが形成され、血液が凝固する。ただし、この凝固塊は止血を生ずると、徐々に溶解され、循環が障害されなくなっている。このフィ

プリンの溶解は一般に線溶とよばれる。

なお、血栓は、血流の上流側、つまり血栓の頭部と、血栓の下流側、つまり血栓の尾部に分けられる。血栓の頭部は主として血小板と少量の白色のフィブリンより成り、血栓の尾部は赤血球を巻き込んだ暗赤色のフィブリン塊より成っている。動脈に血栓を生じた場合には、静脈の血栓の場合に比べ、血栓中に含まれる血小板の割合が多いのに、フィブリンの割合は少ない。この点から、血栓の発現には血流速度の速い動脈では血小板の演ずる役割が大きく、また血流速度の比較的遅い静脈ではフィブリンの形成に関与する凝固機序の演ずる役割が大きいと考えられる。

したがって、理論的には、動脈血栓の予防には抗血小板療法が、また静脈血栓の予防には抗凝固療法がより適していると考えられるが、結局、血栓の発現には血小板、凝固機序両者が関連しているわけであり、両者を阻止するのが理想的かもしれない。

III. 抗血小板薬の種類

ことに動脈硬化の著明な老年者では、血栓の発現を防ぐためには、より止血機能を低下させる必要があり、この場合には出血の副作用の危険も高くなる。現在市販されている抗血小板薬はアスピリンやチクロピジンなど多くのものが内服可能であり、しかも1日1～3回の投薬によって比較的安定した効果を得ることができる。ただし、その他の抗血小板薬は、ジピリダモール、ペントキシフィリン、シロタゾールがphosphodiesteraseの作用を阻止し、またベラプロストはprostacyclin (PGI₂)様の作用を有し、サルボグレラートはセロトニンに拮抗し、エイコサペンタエン酸はアラキドン酸に拮抗し、ジラゼプはアデノシンの作用を増強し、トラピジルはthromboxane A₂ (TXA₂)を阻止し、オザグレルはTXA₂合成酵素を阻止し、このほかprostaglandin E₂またはその誘導体があるなど、かなりその作用機序が異なる。どのような作用機序をもつ薬剤が最も理想的かは問題であるが、白血病を含む悪性腫瘍や、感染症に対して、多剤併用が一般化しつつあるように、何種類もの抗血小板薬や抗血小板と抗凝固薬の併用がより優れた効果を挙げることもある。

現在、わが国で最も広く用いられているのはアスピリン¹⁾とチクロピジンである。アスピリンは、消炎・鎮痛薬としての長い歴史を持ち、その副作用についてはよく知られている。当初、ワーファリンのような抗凝固薬は、出血を生じない範囲のぎりぎりの大量まで使用され、そのほうが血栓予防効果も大きいと考えられたが、アスピ

リンを大量に投与すると、アスピリンによる血小板 cyclooxygenase 阻止と同時に血管内皮の cyclooxygenase も阻止されることも明らかになった。前者は血管を収縮させ血小板を凝集させる TXA₂の産生を阻止するが、後者は TXA₂とは逆の血管を拡張させ血小板の凝集を抑制する PGI₂の血管内皮における産生を阻止するので、かえって血栓の発現を促進する。これは、アスピリン・ジレンマと呼ばれ、大きな問題となった。しかし、血管内皮に比べ、核のない血小板のほうがはるかにアスピリンに敏感であることが判明し、1日40mg から320mg 程度の少量のアスピリンにより、かなり血栓を予防できることが明らかになった。このことは、アスピリンの副作用である胃腸障害をかなり軽減させると言う利点もあり、現在このような少量のアスピリンが使用されている。なお、アスピリン・ジレンマに関しては非ステロイド性消炎鎮痛薬でアスピリン類似の作用機序により血小板機能を阻止する indobufen 200mg の単回投与の場合が、アスピリン500ng の単回投与に比し、TXA₂産生の抑制度には差がないが PGI₂の産生抑制度は低いとの報告²⁾もあり、非ステロイド性消炎鎮痛剤の使用についても完全に否定的なものではない。

なお、チクロピジンは専用の抗血小板薬としてはじめて開発された薬剤で、血小板膜において血小板の凝集と関連する glycoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) の複合体形成を阻止することや、adenylate cyclase の作用を強化することが、血小板機能抑制の機序として考えられている。その誘導体であるクロピドグレルも近年開発されたが、いずれもその肝における代謝産物が血小板機能を阻止する。ただし、チクロピジンの場合、欧米では1日500mg が投与されているのに、わが国では1日100mg から300mg という欧米に比し1/5から3/5の少量が使用されている。この理由に関する納得しうる議論はないが、もし1日100mg から300mg のチクロピジンの内服で有効であるとするならば、日本人は白人に比し血栓を生じ難いと言えるのかも知れない。たとえば血栓溶解薬の t-PA (tissue-type plasminogen activator) を急性心筋梗塞の例に投与した場合、t-PA の投与量を増加させるとともに血栓の溶解率も増加するが、ある程度になると、それ以上投与量を増加させても血栓の溶解率は増加せずにプラトーになる。この量が t-PA の標準的な投与量となるのであるが、日本人の場合、この量は体重1kg あたりにしても、白人の半分から70%程度であり、そのような比較的少量の投与量でも、出血の副作用の頻度は白人と変わらない。このことも日本人が血栓を生じ難い反面、出血を生じ易い人種と言うことが出来るかも知れない。

なお、チクロピジンの量を1日100mg程度にすると、この薬剤の最も恐れられる副作用である血球減少や肝障害の頻度が低下する。

さまざまな抗血小板薬のうち、現在最も注目されているのは、血小板血栓の最終段階である血小板と血小板の凝集に際して、血小板と血小板とを結合する接着剤に相当するフィブリノゲンに対し、血小板膜の「糊しろ」に相当する部分である血小板膜の GPIIb/IIIa 複合体に対する拮抗薬であろう。当初これに対する抗体が開発され、PTCA 実施後わずか6時間の点滴で6カ月後の冠動脈の再閉塞の予防効果があることから一躍有名となった。次いでより低分子量で同様に GPIIb/IIIa 受容体に対する拮抗作用のある経口投与可能な薬剤³⁾とその prodrug すら開発されている⁴⁾。ただし、これらの薬剤は長期投与が可能であるにもかかわらず、当初に開発された高分子量の抗体ほどの効果はないとの報告⁵⁾もある。この点については、当初開発された抗体が抗血小板作用のほか、にビトロネクチンに対する阻止作用をも有することと関連するのではないとも言われる⁶⁾が、なお、決定的ではない。これらの薬剤では、副作用としての出血が問題となるが、この点も今後の問題である。

IV. 抗血小板薬の適応

前述のように、抗血小板薬は動脈疾患に対して適応があると考えられるものが多い。具体的には、急性冠症候群(急性心筋梗塞, 不安定狭心症), 冠動脈疾患に対する PTCA, PTCR, スtent 装着などの後の再閉塞の予防, 陳旧性心筋梗塞, 一過性脳虚血発作 (TIA), 脳梗塞急性期 (抗血栓療法を脳梗塞発現直後に実施しないのは倫理的ではないと言う議論すらある), 陳旧性脳血栓症, 閉塞性動脈硬化症などである。動脈とは異なり, 血流速度の遅い静脈に生ずる深部静脈血栓症やこれに続発する肺梗塞, また非弁膜症心房細動に続発する脳塞栓症の予防には, 抗血小板薬はワーファリンのような経口抗凝固薬の効果には及ばないとする成績が多いが, 全く効果がないのではないようである。本稿では, 抗血小板薬についての最近の論文を引用しながら, 私見を述べたい。

V. 高齢者の抗血小板療法

75歳以上の高齢者の場合, 腎機能の低下により薬剤の排出に問題を生ずることがあり, 若年者より比較的少量の投与で充分なことが多い。このことは最近開発された経口の GPIIb/IIIa 複合体拮抗薬でも問題となっている⁷⁾。また, 腎不全例では血小板機能を低下させるフェノール, グアニジノサクシン酸, PGI₂などの血中濃度が

増加し, そのことも抗血小板薬の効果に重なる可能性もある。ただし少なくともアスピリンの場合には, 内服しても血中にアスピリンが出現する期間は極めて短時間である。しかし, この間にアスピリンは流血中の血小板ならびに骨髓中の巨核球の cyclooxygenase をアセチル化し, このことにより不可逆的に血小板の機能を低下させる。このためアスピリンの抗血小板効果は血小板が新しく生成された場合には, その寿命の9日に近い。ただし, 高齢者が若年者に比し血管の変化が著明であるとすれば, その分, 抗血小板薬は効き難いことになる。したがって血栓の予防にはより強力な抗血小板薬 (またはその組み合わせ) が必要と言うことになり, このことは出血の副作用の頻度を高めることになる可能性がある。のみならず, 症例によっては, 抗血小板薬を使用しても出血の副作用が増加するのみで, 血栓予防効果は期待できなくなる可能性もある。

VI. 抗血小板療法の効果

この点では, 血栓傾向にあつて抗血小板療法が適応となる症例をあらかじめ選択できること, また抗血小板薬の投与による血小板機能の変化から, 抗血栓効果を類推できるようになることが必要であるが, 現在, そのような方法は未だ確立していない。以上に関しては, 静注または経口投与可能なさまざまな強力な GPIIb/IIIa 受容体拮抗薬が出現し, 副作用としての出血が危惧されるとともに, さらに大きな問題となっている。したがって, 実際に抗血小板薬を一定期間使用し, この間の血栓症の発現頻度, 副作用, ことに出血の頻度を, 別の抗血小板薬 (いわゆる active placebo) または偽薬と比較して何れの薬剤が有利であるか判定する方法が用いられる。この場合, 医師, 患者とも使用している薬剤が真の抗血小板薬であるのか, または偽薬や active placebo であるのかを知らない, 二重盲検試験のスタイルが取られる。最近, 最も広く使われるアスピリンを両群いずれにも使用し, これに新しい抗血小板薬を併用した群と併用しなかった群を比較する方法が用いられることが多い。

ただし, 血栓の発現の頻度の高い疾患では, 新しい薬剤を試みることは, もし無効であるとするならば, 倫理的問題を生ずる。逆に血栓の発現の頻度が低い疾患の場合には, 副作用が危惧されるほかに実薬群, 対照群ともに膨大な患者数, 時間が必要であり, また要する費用も莫大である。このため, 新しい抗血小板薬の開発にはわが国では困難が少なくないが, 欧米では, 抗血小板薬の効果の判定にこれまでのさまざまな試験の結果を総合して判定するいわゆる meta-analysis が用いられる

ことも少なくない。この点からも、将来、血液検査により上述のような抗血小板薬の必要な例、抗血小板薬が有効に機能していることを判定できるようになることが強く期待される。

抗血小板薬の有効性についての meta-analysis としては、Antiplatelet Trialists' Collaboration の3つの報告^{8)~10)}がある。これらの報告は、既往の動脈血栓がある例に対しては、新しい血栓の危険を約3/4に低下させることができること、また、既往の動脈血栓の無い例に対する血栓予防を目的とする投与（いわゆる血栓症の一次予防）では効果が劣ること、静脈血栓や静脈血栓より生ずると思われる肺梗塞の予防には抗凝固薬の効果が劣るにしても、ある程度の効果が期待しうることを示している。何れも従来の予測とさして矛盾するものではない。このほか最近の総説でも抗血小板薬の急性冠症候群への有効性が論じられている¹¹⁾。

近年は、アスピリンが禁忌ではない65歳以上の心筋梗塞10,018例について検討し、アスピリンが有効であることを認める報告¹²⁾、急性心筋梗塞のためCCU入院患者531例を対象としてアスピリンの有効性を認める報告¹³⁾、65歳以上の心筋梗塞患者5,490例を対象として、6カ月後の死亡率が、アスピリン投与により有意に改善されたとの報告¹⁴⁾もある。

アスピリンの女性に対する抗血栓作用については、以前より疑問を呈する向きがあったが、わが国では、男女間の差はあまり問題になっていない。冠動脈疾患を有する女性2,418例を対象とする試験では、アスピリン投与群に有利で、女性でも特に胃腸障害、アスピリン喘息などの特別な禁忌がない限り、アスピリンを投与すべきとの結論¹⁵⁾が得られている。

また、安定慢性狭心症については、2,035例を対象とし、1日75mgのアスピリンの使用例と偽薬群とを比較し、アスピリン投与群に心筋梗塞の発現の低下をみた報告¹⁶⁾が見られる。

糖尿病を有する例については、糖尿病患者3,711例を対象に、1日650mgのアスピリンまたは偽薬を投与し、5年間の観察によって、アスピリンが優れているとの報告¹⁷⁾も見られる。

経口抗凝固薬の効果と抗血小板薬の効果の比較では、45歳から69歳の虚血性心疾患の危険性の高い男性5,499例においてINR 1.47と言うマイルドなコントロールを行った群と、アスピリン1日75mg投与を行った群を比較し、アスピリンが非致死性の冠疾患の発現率を低下させること、ワーファリンは致死率を低下させること、アスピリンとワーファリンの併用はさらに有効であるとの

結果¹⁸⁾が得られている。ただし、両者の併用については、8,803例についてワーファリンを1日1mgまたは3mgとアスピリン1日80mgを併用した最近の報告¹⁹⁾では、アスピリン単独160mg投与に比べ、心筋梗塞後の血管事故の再発や死亡率を改善しなかったとの結果が得られている。なお、アスピリンとヘパリンの併用効果についての meta-analysis では、アスピリンにヘパリンを併用しても致死率の改善はわずかで、急性心筋梗塞の治療にアスピリンとヘパリンを併用することは適切ではないとの結果²⁰⁾が得られている。

不安定狭心症214例に対してアスピリン単独で1日162.5mg投与した群と、これにヘパリンを使用して活性化部分トロンボプラスチン時間を対照の2倍に延長させ、次いでワーファリンを併用してINRを2から3にコントロールした群とを比較した成績では、抗凝固薬との併用により有意に予後の改善がみられたとの報告²¹⁾が見られる。また57例の不安定狭心症に対してアスピリン1日150mgを投与すると共に、一方はワーファリンを投与してINRを2.0から2.5に保ち、一方は偽薬を投与した場合には、アスピリンとワーファリンの併用が良い結果が報告²²⁾されている。このほか不安定狭心症の例に対し、経静脈的に投与されたGPIIb/IIIa受容体拮抗薬は、アスピリンに比し良好な成績²³⁾が得られている。

PTCA後の再閉塞の予防手段としては、アスピリン（1日325mg）6カ月投与の有効性²⁴⁾が示されている。最近のGPIIb/IIIa受容体拮抗薬^{5)25)~33)}についても優れた成績が得られている。ただし、この種の薬剤が、急性冠症候群に対するintervention後の再閉塞予防に有効ではあっても、出血事故の多いことも指摘³⁴⁾されている。

冠動脈内へのステント移植後は血小板が活性化される³⁵⁾ので抗血小板療法が実施される。ステントの閉塞予防の目的ではアスピリン1日100mgの投与に良好な成績³⁶⁾が報告されており、517例に経口抗凝固薬(INRを3.5~4.5にコントロール)または抗血小板薬(チクロピジン1日500mg、両群ともアスピリン1日200mgとヘパリンを5~10日使用)を投与した成績では、チクロピジンのほうが良い成績³⁷⁾が得られている。また、263例を対象に6カ月間観察した報告でも、チクロピジン単独1日500mgの投与により好成績³⁸⁾が得られている。356例を対象とする報告³⁹⁾でもアスピリン1日200mg、これにチクロピジン1日500mgを併用した群、ワーファリン投与の3群に分け、アスピリン単独投与ではステント内での血栓の発現率が高いことが報告されている。ただし、801例を対象にアスピリンとチクロピジン併用群とアスピリン単独群のステント装着後の合併症予防を比較した

場合には1カ月後両群間に差が見られなかったとする報告⁴⁰⁾⁴¹⁾もみられる。アスピリン1日200mgを投与した432例について、一方はチクロピジン1日500mgを、一方は経口抗凝固薬を投与し、INRを3.5から4.5と嚴重にコントロールした群と比較した最近の報告でも、6カ月後、チクロピジン群が有利との結果は得られていない⁴²⁾。しかし、チクロピジンとアスピリンを併用する方法^{43)~47)}がステント装着後の標準の再閉塞予防手段となりつつあるようであり、2,900例を対象とした報告⁴⁸⁾でも、チクロピジンとアスピリンの併用がワーファリンまたは低分子ヘパリン使用の成績に優っている。なお、最近開発された静注必要な GPIIb/IIIa 受容体拮抗薬についても、2,099例に対しての検討で、まず受容体拮抗薬(c7E3)を bolus injection した後12時間点滴静注することによる再閉塞を防止し得るとの成績⁴⁹⁾、また2,792例について低用量のヘパリンと併用しながら単独の高用量ヘパリン投与の場合と比較し有効との成績⁵⁰⁾が得られている。冠疾患における PTCA またはステント後の再閉塞の防止についての、これらの GPIIb/IIIa 受容体拮抗薬の効果については、最近の総説⁵¹⁾もあるが、有効とする報告⁵²⁾が多い。また経口可能な GPIIb/IIIa 受容体拮抗薬についても、これを上記の方法のチクロピジンと比較する試験⁵³⁾が実施される傾向にある。なお、PTCA 後の凝固亢進状態に対し、アスピリンとヘパリンの併用群とこれに Na pentosan polysulphate を併用した群の比較では、患者のほうが凝固のバランスが良好であったが、出血事故も多いと言う結果⁵⁴⁾が得られている。

なお、冠動脈バイパス手術後のアスピリン使用により生存率については、2,395例を対象にした検討によってその改善をみたとの報告⁵⁵⁾があり、チクロピジンについては、243例を対象として1日500mgを24カ月継続し、優れた効果を認めた報告⁵⁶⁾がある。GPIIb/IIIa 受容体拮抗薬についても、20,099例を対象とし、有効との報告⁵⁷⁾がみられる。

急性心筋梗塞後の t-PA による血栓溶解療法後の血管の再閉塞の予防手段としてのアスピリン(1日150mg)と抗凝固薬の効果の比較では、両群間に差がないが、出血、脳卒中の頻度からアスピリン群が優れているとの結果⁵⁸⁾が得られている。また、急性心筋梗塞162例に対する血栓溶解療法後のアスピリンの投与量についての検討では1日325mgと81mgの両群を比較し、アスピリンを少量にしたからといって、副作用が少ないわけでも出血事故の頻度が低下するわけでもないという結果⁵⁹⁾の報告もみられる。血栓溶解療法後に血小板が活性化されることについても報告があるが、これに対しては従来の少量

のアスピリン投与(1日160mg)では無効で1日660mgが必要との論文⁶⁰⁾も見られる。

冠動脈疾患による心不全後の突然死に対しても、抗凝固薬または抗血小板薬の投与により、その危険が低下するとの報告⁶¹⁾がある。

心臓弁膜置換術後の塞栓症の予防については、416例を対象に、ワーファリンによって INR を2.0から3.0にコントロールできていれば、アスピリン1日100mg 併用の効果は1日650mgの投与と同等の結果が得られており、とくにアスピリンを大量に用いる必要はないとする報告がある⁶²⁾。なお、100例に対してワーファリンを用いて INR を1.6から3.0にコントロールし、一方にはチクロピジン1日300mgを、一方にはアスピリン81mgをそれぞれ平均約50カ月観察した報告⁶³⁾では両群間に有意の差は認められていない。

1,306例を対象として一過性脳虚血発作または脳梗塞の予防に抗血小板薬が有効かどうかを検討した大規模な研究では患者が80歳以上でも抗血小板薬が有効との結果⁶⁴⁾が得られている。脳梗塞の二次予防を目的とし、476例を対象とし、アスピリン1日100mg 投与の効果を検討した成績⁶⁵⁾では、アスピリンに有効との結果が得られている。また急性脳梗塞に対するアスピリン1日160mg 投与(発作後48時間以内に開始し、4週間)の効果については、21,106例の偽薬との比較対照試験があるが、わずかではあるが、アスピリン投与群が有意に有利な結果⁶⁶⁾が得られている。また、19,435例の急性脳梗塞発作例に対して、後出来るだけ早期に、低分子量ヘパリンを1日2回、1回5,000単位または12,500単位皮下注射する群とアスピリン1日300mg 経口投与群の2週間ならびに6カ月後の生存率、血管事故を比較した成績でも、わずかではあるがアスピリンがヘパリンに比し有利な結果⁶⁷⁾が得られている。ただし、このような少量のアスピリン投与は無効だとし、脳梗塞の発生予防には1日500mg以上の大量が必要と主張するもの⁶⁸⁾もある。

脳血管障害に対するチクロピジンの効果については CATS、TASS などの治験が有名であるが、脳梗塞927例を対象としてアスピリン1日1,300mgとチクロピジン1日500mgの効果を比較した1992年の報告⁶⁹⁾では、TASS 同様、チクロピジンが優れているとの結果が得られている。一方、頸動脈内膜剥離術後の163例を対象に1日325mgのアスピリン投与に比し、アスピリン同様血小板機能低下が報告されている75mgのジピリダモールとの併用が無効であったとの報告⁷⁰⁾もある。

このほか、一過性脳虚血発作または脳梗塞後にアスピリンとジピリダモールを投与し、糖尿病患者に比べ非糖

尿病患者がより有効であったとの報告⁷¹⁾もある。

ただし、脳梗塞に対して抗血小板薬を使用した場合、患者が完全に薬剤を服用しているかどうかが問題となることがしばしばであり、このためには血小板凝集能をチェックすることが最適との指摘⁷¹⁾もされている。

心房細動に合併する脳梗塞に対するアスピリンの予防効果についても、わずかではあるが予防効果が見られるとする報告⁷²⁾があるが、70歳以上の1,100例について、ワーファリンを用いてINRを2.0から4.5にコントロールした群とアスピリン1日325mgを投与した群との比較では、76歳以上のワーファリン投与に出血の危険が高いことから、超高齢者やより強い抗凝固療法に否定的な報告⁷³⁾も見られる。75歳以上の女性の心房細動例を対象に、ワーファリンをINR1.2から1.5と極めてマイルドにコントロールしアスピリン1日325mgを併用した群と、ワーファリンのみを用いINRを2.0から3.0になるように調節した群とを比較した成績⁷⁴⁾では、後者に良好な結果が得られている。また、ワーファリンにより凝固能を嚴重にコントロールした場合に比べ、心房細動の例ではワーファリン1日1mgまたはアスピリン1日300mgの投与では、血管内の血小板の活性化の指標である β -thromboglobulinやフィブリン形成の指標であるD-dimerは変化せず、これらの例でも微量のワーファリン療法やアスピリン療法は有効ではないことが示唆⁷⁵⁾されている。

216例について、大腿膝窩動脈のpercutaneous transluminal angioplasty後の1日100mgのアスピリンの効果と1,000mgのそれとを比較し、効果に差がないので、副作用を考えると少量のアスピリンで充分ではないかとする報告⁷⁶⁾もみられる。

また、アスピリンは単に血小板機能を低下させるのみではなく、かえって線溶能を阻止し、脳塞栓症におけるt-PAの血栓溶解能を減弱させるとの報告⁷⁷⁾もみられる。

なお、前述のようにアスピリンの効果を高めるために抗凝固薬であるワーファリンとの併用例が徐々に増加しているが、このとき問題になるのは、アスピリンによる出血の副作用の増加である。ただし、ワーファリンによりINRを1.5程度と極めてマイルドな凝固能コントロールを行った場合、1日75mgと言う少量のアスピリンを併用しても出血は増加しないとの報告⁷⁸⁾もある。

チクロピジン冠動脈疾患や虚血性脳血管障害の予防に有効であるが、結局アスピリンが何らかの理由により使用できない例に使用すべきであり、とくに欧米のように1日500mgも使用する場合、ことに最初の3カ月は2週ごとに好中球低下の有無をチェックすべき⁷⁹⁾であろう。

切れ味と言う点では比較的鈍いが、食品中にも多量に含まれると言う点で、副作用の点では安心できるエチルイコサペント酸(EPA)の投与後、血管内のトロンビン産生の指標であるトロンビン・アンチトロンビン複合体(TAT)濃度が低下したとの報告⁸⁰⁾もある。

最近の強力なGPIIb/IIIa受容体拮抗薬については、その血小板機能阻止効果について早急に知る必要があるとしてさまざまな方法⁸¹⁾⁸²⁾が提案されている。

また、長期間アスピリンを使用すると、血小板のアスピリンに対する不応性を生ずる可能性についても論じられている⁸³⁾。また、不安定狭心症の例において、おそらくアスピリンに不応性のTXA₂生成が非ステロイド性消炎鎮痛薬であるindobufenによって阻止される可能性のあることから、今後新しいプロスタグランジンH₂阻止薬の開発の可能性を議論する向き⁸⁴⁾もある。また、高脂血症ではアスピリンのトロンビン生成阻止作用が減弱するとの報告⁸⁵⁾もみられる。

このほかアスピリンには、脳血栓多発による動脈硬化性痴呆を阻止する可能性があり、動脈硬化症に合併した血管内膜病変自体を改善させ得るとする報告⁸⁶⁾がある。あるいは、そのことはアスピリンの消炎作用と関連するのかも知れない⁸⁷⁾。またアルツハイマー性痴呆にも有効である可能性⁸⁸⁾、大腸癌に対する予防効果⁸⁹⁾⁹⁰⁾も指摘されている。なお、アスピリンは血栓予防に使用されているような少量でも消化管の潰瘍を生じうる⁹¹⁾が、ことにアスピリンの腸溶錠または緩衝剤処理アスピリンの使用は純製剤に比し重大な上部消化管出血の合併が少ないとされているが、逆にこのような剤型はかえって出血の頻度が増加するとの報告⁹²⁾もみられる。

まとめ

抗血小板療法は、ことに動脈硬化を基盤とする血栓症の予防に有力であり、現在、さらに強力な新しい薬剤が開発され、ますます発展している。

文 献

- 1) Roth GJ, Caverley DC: Aspirin, platelets, and thrombosis: theory and practice. *Blood* 1994; 83: 885—898.
- 2) De Caterina R, Giannessi D, Bernini W, Lazzerini G, Lavezzari M, Straglitto E: A prostacycline-sparing effect of indobufen vs. aspirin. *Thromb Haemostas* 1996; 75: 510—514.
- 3) Vorchheimer DA, Fuster V: Oral platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists: the present challenge is safety. *Circulation* 1998; 97: 312—314.
- 4) Müller TH, Weisenberger H, Brickl R, Narjes H, Him-

- melsbach F, Krause J: Profound and sustained inhibition of platelet aggregation by fradafiban, a nonpeptide platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist, and its orally active prodrug, lefradafiban, in men. *Circulation* 1997; 96: 1130—1138.
- 5) RESTORE Investigators: Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1997; 96: 1445—1453.
 - 6) Gawaz M, Neumann F-J, Dickfeld T, Reininger A, Adelsberger H, Gebhardt A, et al.: Vitronectin receptor ($\alpha_2\beta_3$) mediates platelet adhesion to the luminal aspect of endothelial cells. *Circulation* 1997; 96: 1809—1818.
 - 7) Lehne G, Nordal KP, Midtvedt K: Increased potency and decreased elimination of lamifiban, a GPIIb/IIIa antagonist, in patients with severe renal dysfunction. *Thromb Haemostas* 1998; 79: 1119—1125.
 - 8) Antiplatelet Trialists' Collaboration: Collaborative overview of randomised trial of antiplatelet therapy-I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994; 308: 81—106.
 - 9) Antiplatelet Trialists' Collaboration: Collaborative overview of randomised trial of antiplatelet therapy-II: maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. *Br Med J* 1994; 308: 159—171.
 - 10) Antiplatelet Trialists' Collaboration: Collaborative overview of randomised trial of antiplatelet therapy-III: reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *Br Med J* 1994; 308: 235—246.
 - 11) Patrono C, Renda G: Platelet activation and inhibition in unstable coronary syndrome. *Am J Cardiol* 1997; 80 (5 A): 17E—20E.
 - 12) Krumholz HM, Ranford MJ, Ellerbeck EF, Hennen J, Meehan TP, Petrillo M, et al.: Aspirin in the treatment of acute myocardial infarction in elderly medicare beneficiaries: patterns of use and outcomes. *Circulation* 1995; 92: 2841—2847.
 - 13) Garcia-Dorado D, Throux P, Tornos P, Sambola A, Oliveras J, Santos M, et al.: Previous aspirin use may attenuate the severity of the manifestation of acute ischemic syndromes. *Circulation* 1995; 92: 1743—1748.
 - 14) Krumholz HC, Radford MJ, Ellerbeck EF, Hennen J, Meehan TP, Petrillo M, et al.: Aspirin for secondary prevention after acute myocardial infarction in the elderly: prescribed use and outcomes. *Ann Intern Med* 1996; 124: 292—298.
 - 15) Harpaz D, Benderly M, Goldbourt U, Kishon Y, Behar S: Effect of aspirin on mortality in women with symptomatic or silent myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1215—1219.
 - 16) Juul-Mller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosn A, Srensen S, smbus R: Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet* 1992; 340: 1421—1425.
 - 17) EDRS Investigators: Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. *JAMA* 1992; 268: 1292—1300.
 - 18) Medical Research Council's General Practice Research Framework: Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998; 351: 233—241.
 - 19) Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) Investigators: Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. *Lancet* 1997; 350: 389—396.
 - 20) Collins R, MacMahon S, Flather LM, Baigent C, Remvig L, Mortensen S, et al.: Clinical effects of anticoagulant therapy in suspected acute myocardial infarction: systematic overview of randomised trials. *Br Med J* 1996; 313: 652—659.
 - 21) Cohen M, Adams PC, Parry G, Xiong J, Chamberlain D, Wiecek I, et al.: Combination antithrombotic therapy in unstable angina and non-Q-wave infarction in nonprior aspirin users. *Circulation* 1994; 89: 81—88.
 - 22) Williams M, Morison IM, Parker JH, Stewart PAH: Progression of the culprit lesion in unstable coronary artery disease with warfarin and aspirin versus aspirin alone: preliminary study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 364—369.
 - 23) Schulman SP, Goldschmidt-Clemons PJ, Topol EJ, Califf RM, Navetta FI, Willerson JT, et al.: Effects of integrin, a platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist, in unstable angina: a randomised multicenter trial. *Circulation* 1996; 94: 2083—2089.
 - 24) Savage MP, Goldberg S, Bove AA, Deutsch E, Vetrovec G, MacDonald RG, et al.: Effect of thromboxane A_2 blockade on clinical outcome and restenosis after successful coronary angioplasty: Multi-hospital Eastern Atlantic Restenosis Trial (M-HEART II). *Circulation* 1995; 92: 3194—3200.
 - 25) The EPIC Investigators: Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330: 956—961.
 - 26) Harrington RA, Kleiman NS, Kottke-Marchant K, Lincoff AM, Tcheng JE, Sigmon KN, et al.: Immediate and reversible platelet inhibition after intravenous administration of a peptide glycoprotein IIb/IIIa inhibitor during percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*

- 1995; 76: 1222—1227.
- 27) Lefkowitz J, Ivanhoe RJ, Califf RM, Bergelson BA, Anderson KM, Stoner GL, et al.: Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade by a chimeric monoclonal antibody (abciximab) on acute and six-month outcomes after percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1045—1051.
 - 28) Lincoff AM: Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997; 336: 1689—1696.
 - 29) The CAPTURE Investigators: Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet* 1997; 349: 1429—1435.
 - 30) Lincoff AM, Tchen JE, Califf RM, Bass T, Popma JJ, Teirstein PS, et al.: Standard versus low-dose weight adjusted heparin in patients treated with the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antibody fragment abciximab (c7E3 Fab) during percutaneous coronary revascularization. *Am J Cardiol* 1997; 79: 286—291.
 - 31) Topol EJ, Ferguson JJ, Weisman HF, Tcheng JE, Ellis SG, Kleiman KS, et al.: Long-term protection from myocardial ischemic events in a randomized trial of brief integrin β_3 blockade with percutaneous coronary intervention. *JAMA* 1997; 278: 479—484.
 - 32) Blankenship JC, Hellkamp A, Aguirre FV, Demko L, Topol EJ, Califf RM: Vascular access site complications after percutaneous coronary intervention with abciximab in the evaluation of c7E3 for the prevention of ischemic complications (EPIC) trial. *Am J Cardiol* 1998; 81: 36—40.
 - 33) Cannon CP, McCabe CH, Borzak S, Henry TD, Tischler MD, Mueller HS, et al.: Randomized trial of an oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist, sibrifiban, in patients after an acute coronary syndrome. *Circulation* 1998; 97: 340—349.
 - 34) Simpfendorfer C, Kottke-Marchant K, Lowrie M, Anders RJ, Burns DM, Miller DP, et al.: First chronic platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade. *Circulation* 1997; 96: 76—81.
 - 35) Gawaz IM, Neumann F-J, Ott I, May A, Schömig A: Platelet activation and coronary stent implantation. *Circulation* 1996; 94: 279—283.
 - 36) Tresukosol D, Schali J MJ, Savalle LH, Jukema JW, Buis B, Reiber JHC, et al.: Micro stent, quantitative coronary angiography and procedural results. *Catheter Cardiovasc Diag* 1996; 38: 135—143.
 - 37) Schühlen H, Hadamitzky M, Walter H, Ulm K, Schömig A: Major benefit from antiplatelet therapy for patients at high risk for adverse cardiac events after coronary Palmaz-Schatz stent placement. *Circulation* 1997; 95: 2015—2021.
 - 38) Elsner M, Peifer A, Drexler M, Wenzel C, Hebbeker C, Kasper W: Clinical outcome at six months of coronary stenting followed by ticlopidine monotherapy. *Am J Cardiol* 1998; 81: 147—151.
 - 39) Park S-W, Park S-J, Hong M-K, Kim J-J, Cho S-Y, Jang Y-S, et al.: Coronary stenting (Cordis) without anticoagulation. *Am J Cardiol* 1997; 79: 901—904.
 - 40) Hall P, Nakamura S, Matello L, Itoh A, Blengini S, Martini G, et al.: A randomized comparison of combined ticlopidine and aspirin therapy versus aspirin therapy alone after successful intravascular ultrasound-guided stent implantation. *Circulation* 1996; 93: 215—222.
 - 41) Albiero R, Hall P, Ito A, Blengino S, Nakamura S, Martini G, et al.: Results of a consecutive series of patients receiving only antiplatelet therapy after optimized stent implantation: combination of aspirin alone versus combined ticlopidine and aspirin therapy. *Circulation* 1997; 95: 1145—1156.
 - 42) Kastarati A, Schühlen H, Hausleiter J, Walter H, Zitzmann-Roth E, Hadamitzky M, et al.: Restenosis after coronary stent placement and randomization to a 4-week combined antiplatelet or anticoagulant therapy. *Circulation* 1997; 96: 462—467.
 - 43) Serruys PW, Emanuelsson H, van der Giesen W, Lunn AC, Kiemeny F, Macaya C, et al.: Heparin-coated Palmaz-Schatz stents in human coronary arteries: early outcome of the Benestent-II pilot study. *Circulation* 1996; 93: 412—422.
 - 44) Goods CM, Al-Shaibi KF, Yadav SS, Liu MW, Negus BH, Iyer SS, et al.: Utilization of the coronary balloon-expandable coil stent without anticoagulation or intravascular ultrasound. *Circulation* 1996; 93: 1803—1808.
 - 45) Garcia-Cantu E, Spaulding C, Corcos T, Hamda KB, Roussel L, Favereau X, et al.: Stent implantation in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 451—454.
 - 46) Schömig A, Neumann F-J, Kastrati A, Schülen H, Blasini R, Richardt G, et al.: A randomized comparison of antiplatelet and anticoagular therapy after the placement of coronary-artery stent. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084—1089.
 - 47) Rupprecht HJ, Darius H, Borkowski U, Voigtländer T, Nowak B, Genth S, et al.: Comparison of antiplatelet effects of aspirin, ticlopidine, or their combination after stent implantation. *Circulation* 1998; 97: 1046—1052.
 - 48) Karrison GJ, Morice MC, Benveniste E, Bunouf P, Aubry P, Cattani S, et al.: Intracoronary stent implantation without ultrasound guidance and with replacement of conventional anticoagulation by antiplatelet therapy: 30-

- days clinical outcome of the French multicenter registry. *Circulation* 1996; 94: 1519—1527.
- 49) Topol E, Califf RM, Weisman HF, Ellis SG, Tcheng JE, Worley S, et al.: Randomised trial of coronary intervention with antibody against platelet IIb/IIIa integrin for reduction of clinical restenosis: results at six month. *Lancet* 1994; 343: 881—886.
- 50) Kereiakes DJ, Lincoff M, Miller DP, Tcheng JE, Cabor CF, Anderson KM, et al.: Abciximab therapy and unplanned coronary stent deployment. *Circulation* 1998; 97: 857—864.
- 51) Kereiakes DJ: Preferential benefit of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade: specific considerations by device and disease state. *Am J Cardiol* 1998; 81 (7 A): 49E—54E.
- 52) Tcheng JE, Harrington RA, Kottke-Marchant K, Kleiman NS, Ellis SG, Kereiakes DJ, et al.: Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the platelet integrin glycoprotein IIb/IIIa blocker integrelin in elective coronary intervention. *Circulation* 1995; 91: 2151—2157.
- 53) Kereiakes DJ, Kleiman N, Ferguson JJ, Runyon JP, Broderisck TM, Higby N, et al.: Sustained platelet GPIIb/IIIb blockade with oral xemilofiban in 170 patients after coronary stent deployment. *Circulation* 1997; 96: 1117—1121.
- 54) Várnai K, Gürtler F, Szatmáry L: The effect of percutaneous transluminal coronary angioplasty on haemostasis. *Fibrinolysis* 1996; 10 (suppl 2): 37—40.
- 55) Johnson WD, Kayser KL, Hartz AJ, Saedi SF: Aspirin use and survival after coronary bypass surgery. *Am Haert J* 1992; 123: 603—608.
- 56) Becoumin J-P: Effect of ticlopidine on the long-term patency of saphenous vein bypass grafts in the legs. *N Engl J Med* 1997; 337: 1726—1731.
- 57) Mak K-H, Challapalli R, Eisenberg MJ, Andersen KM, Califf RM, Topol E, et al.: Effect of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition on distal embolization during percutaneous revascularization of aortocoronary saphenous vein grafts. *Am J Cardiol* 1997; 80: 985—988.
- 58) Julian DG, Chamberlain DA, Pocock SJ: A comparison of aspirin and anticoagulation following thrombolysis for myocardial infarction (the AFTER Study): a multicentre unblinded randomised clinical trial. *Br Med J* 1996; 313: 1429—1431.
- 59) O'Connor CM, Messe RB, McNulty S, Lucas KD, Carney RJ, Le Boeuf RM, et al.: A randomized factorial trial of reperfusion strategies and aspirin dosing in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 791—797.
- 60) Kawano K, Aoki I, Aoki N, Homori M, Maki A, Hioki Y, 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—271.
- 61) Dries DL, Domanski MJ, Waclawiw MA, Gersh BJ: Effect of antithrombotic therapy on risk of sudden coronary death in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 79: 909—913.
- 62) Altman R, Rouvier J, Gurfinkel E, Scazziotto A, Turpie AGG: Comparison of high-dose with low-dose aspirin in patients with mechanical heart valve replacement treated with oral anticoagulant. *Circulation* 1996; 94: 2113—2116.
- 63) Kudo T, Osada T, Chou M, Fukushima H, Furukawa K, Konagai N: Antiplatelet therapy following cardiac valve replacement—a comparative study of aspirin and ticlopidine. *Platelet* 1994; 4: 332—335.
- 64) Sivenius J, Riekkinen PJ Sr, Laakso M: Antiplatelet treatment in elderly people with transient ischaemic attacks or ischaemic strokes. *Br Med J* 1995; 310: 25—26.
- 65) Lee T-K, Chan K-W, Haung Z-S, NG S-K, Lin T-W, Po H-L, et al.: Effectiveness of low-dose ASA in prevention of secondary ischemic stroke, the ASA Study Group in Taiwan. *Thromb Rs* 1997; 82: 215—224.
- 66) CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group: CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1641—1649.
- 67) International Stroke Trial Collaborative Group: The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1569—1581.
- 68) Bornstein N, Karepov VG, Aronovich BD, Gorbulev AY, Treves TA, Korczyn AD: Failure of aspirin treatment after stroke. *Stroke* 1994; 25: 275—277.
- 69) Harbison JW: Ticlopidine versus aspirin for the prevention of recurrent stroke. *Stroke* 1992; 23: 1723—1727.
- 70) Harker LA, Bernstein EF, Dilley RB, Scaka TE, Sise MJ, Hye RJ, et al.: Failure of aspirin plus dipyridamole to prevent restenosis after carotid endarterectomy. *Ann Intern Med* 1992; 116: 731—736.
- 71) Sivenius J, Laakso M, Riekkinen Sr P, Smets P, Lowenthal A: European stroke prevention study: effectiveness of antiplatelet therapy in diabetic patients in secondary prevention stroke. *Stroke* 1992; 23: 851—854.
- 71) Komiya T, Kudo M, Urabe T, Mizuno Y: Compliance with antiplatelet therapy in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* 1994; 25: 2337—2342.
- 72) The Atrial Fibrillation Investigators: The efficacy of aspirin in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1237—1240.
- 73) The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Bleeding during antithrombotic therapy in patients

- with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1996; 156: 409—416.
- 74) Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high risk patients with atrial fibrillation. *Lancet* 1996; 348: 633—638.
- 75) Lip GYH, Lip PL, Zarifis J, Watson RDS, Bareford D, Lowe GDO: Fibrin D-dimer and β -thromboglobulin as markers of thrombogenesis and platelet activation: effects of introducing ultra-low-dose warfarin and aspirin. *Circulation* 1996; 94: 425—431.
- 76) Minar E, Ahmadi A, Koppensteiner R, Maca Th, Stümpflen A, Ugurluoglu A, et al.: Comparison of effects of high-dose and low-dose aspirin on restenosis after femoropopliteal percutaneous transluminal angioplasty. *Circulation* 1995; 91: 2167—2173.
- 77) Thomas GR, Thibodeaux H, Errett CJ, Bednar MM, Gross CE, Bennett WF: Intravenous aspirin causes a paradoxical attenuation of cerebrovascular thrombolysis. *Stroke* 1995; 26: 1039—1046.
- 78) Meade TW, Roderick PJ, Brennan PJ, Wilkes HC, Kelleher CC: Extra-cranial bleeding and other symptoms due to low dose aspirin and low intensity oral anticoagulation. *Thromb Haemostas* 1992; 68: 1—6.
- 79) Haynes B, Sandler RS, Larson EB, Pater JL, Yatsu FM: A critical appraisal of ticlopidine, a new antiplatelet agent. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1376—1380.
- 80) Shimizu H, Ohtani K, Tanaka Y, Fukatsu A, Uehara Y, Sato N, et al.: Increased plasma thrombin-antithrombin III complex levels in non-insulin dependent diabetic patients with albuminuria are reduced by ethyl icosapentatenoate. *Thromb Haemostas* 1995; 74: 1231—1234.
- 81) Collier BS, Lang D, Scudder LE: Rapid and simple platelet function assay to assess glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade. *Circulation* 1997; 95: 860—867.
- 82) Mascelli MA, Worley S, Veriabo NJ, Lance ET, Mack S, Schaible T, et al.: Rapid assessment of platelet function with a modified whole-blood aggregometer in percutaneous transluminal coronary angioplasty patients receiving anti-GPIIb/IIIa therapy. *Circulation* 1997; 96: 3860—3866.
- 83) Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA, Winkler SR, Mangat A, Tortorice KL, et al.: Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke* 1994; 25: 2331—2336.
- 84) Cipollone F, Patrignani P, Greco A, Panara MR, Piovano R, Cuccurullo F, et al.: Differential suppression of thromboxane biosynthesis by indobufen and aspirin in patients with unstable angina. *Circulation* 1997; 96: 1109—1116.
- 85) Szczeklik A, Musial J, Undas A, Swadzba J, Gora PF, Piwowarska W, et al.: Inhibition of thrombin generation by aspirin is blunted in hypercholesterolemia. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 948—954.
- 86) Husain S, Andrews NP, Mulcahy D, Panza JA, Quyyumi AA: Aspirin improves endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 1998; 97: 716—720.
- 87) Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparent healthy man. *N Engl J Med* 1997; 336: 973—979.
- 88) Jenkinson ML, Bliss MR, Brain AT, Scott DL: Rheumatoid arthritis and senile dementia of the Alzheimer type. *Br J Rheumatol* 1989; 28: 86—88.
- 89) Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CW: Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med* 1991; 325: 1593—1596.
- 90) Logan RFA, Little J, Hawtin PG, Hardcastle JD: Effect of aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs on colorectal adenomas: case-control study of subjects participating in the Nottingham faecal occult blood screening programme. *Br Med J* 1993; 307: 285—289.
- 91) Weil J, Colin-Jones D, Langman M, Lawson D, Logan R, Murphy M, et al.: prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *Br Med J* 1995; 310: 827—830.
- 92) Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM, Sheehan J, Koff RS, Shapiro S: Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet* 1996; 348: 1413—1416.