

# Znaczenie fibrynogenu i właściwości reologicznych krwi w miażdżycy i chorobie wieńcowej

## Importance of fibrinogen and the rheological properties of blood in atherosclerosis and coronary artery disease

Jarosław Wasilewski, Lech Poloński

III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

### STRESZCZENIE

Wzrost stężenia fibrynogenu oraz lepkości krwi i osocza towarzyszy wielu czynnikom ryzyka miażdżycy, takim jak: cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, otyłość, płeć męska, wiek, palenie tytoniu czy niewydolność nerek. Wyniki badań dokumentujących te obserwacje wskazują, że wymienione czynniki ryzyka można sprowadzić do ich wpływu na właściwości reologiczne krwi. Mimo że czynniki ryzyka oddziałują na cały układ naczyniowy, to lokalizacja zmian miażdżycowych nie jest przypadkowa. Należy zauważyć, że złogi miażdżycowe charakteryzują się ściśle określoną lokalizacją, jaką są okolice odejścia gałęzi bocznych, ściany boczne bifurkacji czy krzywizny wewnętrzne tętnic. Miejsca te określa się jako punkty ryzyka, w których dochodzi do formowania się przepływów wtórnych powodujących, że na ścianę naczynia działają małe naprężenia ścinające. Na profil przepływu ma wpływ nie tylko geometria naczyń, ale również reologiczne właściwości krwi zależne w dużej mierze od stężenia fibrynogenu. Wzrost stężenia fibrynogenu, lepkości krwi pełnej i osocza powodują, że w miejscach zaburzonych przepływów dochodzi do dłuższego zalegania krwi, a tym samym zachodzą warunki sprzyjające retencji i przenikaniu krwiopochodnych

cząstek aterogennych (monocytów, leukocytów, płytek krwi, lipidów) do błony wewnętrznej tętnic. Zjawisko to odgrywa ważną rolę w biologii naczyń i stanowi istotny mechanizm w procesie powstawania blaszek miażdżycowych. Dlatego oznaczenie stężenia fibrynogenu, wartości hematokrytu i lepkości osocza niezależnie od profilu lipidowego powinno być uwzględnione w panelu badań służących ocenie ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego.

*Choroby Serca i Naczyń 2010, 7 (2), 62–71*

**Słowa kluczowe:** fibrynogen, hemoreologia, miażdżycy, choroba wieńcowa

### ABSTRACT

There is a high correlation between fibrinogen concentration, blood and plasma viscosity and the traditional risk factors for atherosclerosis including: diabetes, hypertension, male sex, obesity, advanced age, smoking or renal insufficiency. Those association makes blood rheology, as a unifying factor linking different cardiovascular risk factors. Although the entire vasculature is exposed to the atherogenic effects of the systemic risk factors, distribution of plaques are not at random. Important feature is the local nature of lesions such as the vicinity of branch points, the outer wall of bifurcations and the inner curvatures, where disturbed flow occurs. Blood flow are not only governed by the geometry of the vessel but also, by the rheological properties of blood. Particular low wall shear stress

### Adres do korespondencji:

dr n. med. Jarosław Wasilewski  
III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii  
Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
ul. Szpitalna 2, 41–800 Zabrze  
tel.: 32 37 33 600  
e-mail: jaroslaw-wasilewski@wp.pl

play a major role in the atherosclerosis. High fibrinogen concentration and severity of hemoreological disturbances prolongs the residence time of blood in the near-wall region. Prolong residence time favor deposition, retention and penetration of monocytes, platelets, leukocytes and lipids to the intima, therefore fibrinogen and blood rheology may have an important role in the pathogenesis of atherosclerosis. These data indicate that fibrinogen, hematocrit and plasma viscosity should be included to the screening panel, irrespective of lipid profile.

*Choroby Serca i Naczyń 2010, 7 (2), 62–71*

**Key words: fibrinogen, hemoreology, atherosclerosis, coronary artery disease**

Mimo coraz doskonalszych metod pomiarowych osiągnięcia hemoreologii nie są powszechnie znane i dostatecznie, czyli tak, jak na to zasługują, wykorzystywane w praktyce klinicznej. Jedną z przyczyn jest brak niepodważalnych dowodów wskazujących na bezpośredni związek przyczynowo-skutkowy między nimi a miażdżycą. Należy się zatem zastanowić nad odpowiedzią na pytanie, czy pogorszenie parametrów hemoreologicznych towarzyszy jedynie czynnikom ryzyka, czy też w jakiś sposób przyczynia się do powstawania zmian, zważywszy na to, że u osób młodych, a nawet u dzieci, blaszki miażdżycowe mogą się pojawiać pod nieobecność klasycznych czynników obciążających (w 1/4 przypadków przedwczesnej miażdżycy nie stwierdza się klasycznych czynników ryzyka miażdżycy [1]).

Występujący w równaniu Poiseuille'a współczynnik lepkości zależy zarówno od parametrów makro-, jak i mikroreologicznych krwi. Do czynników makroreologicznych zalicza się hematokryt i lepkość osocza, natomiast do mikroreologicznych — agregację krwinek czerwonych oraz ich odkształcalność.

Złożone właściwości hemoreologiczne determinuje w dużej mierze fibrynogen. Jest on podłużnym, asymetrycznym białkiem o dużej masie cząsteczkowej (340 tys. daltonów). Jego synteza przez hepatocyty i fibroblasty odbywa się w odpowiedzi na czynniki zapalne, w tym interleukinę 6 oraz interleukinę 1 wytwarzane przez monocyty i makrofagi, a także komórki śródbłonna. U człowieka prawie cały fibrynogen znajduje się w osoczu, a jego śred-

nie stężenie wynosi 2,0–4,5 g/l, przy okresie półtrwania 3–4 dni. Stężenie fibrynogenu w dużym stopniu zależy od czynników genetycznych.

W przypadku hiperfibrynogenemii nasila się agregacja erytrocytów, a także wzrastają lepkość osocza oraz opór w mikrokrążeniu [2–5]. Nasiloną agregację krwinek czerwonych, pozostającą w ścisłym związku ze stężeniem fibrynogenu, wykazano między innymi u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, stabilną i niestabilną chorobą wieńcową, zawałem serca oraz w doświadczalnych modelach niedokrwienie–reperfuzja [6–9].

Już w latach 50. ubiegłego wieku fibrynogen kojarzono z chorobami układu sercowo-naczyniowego [10]. W 1980 roku Meade i wsp. [11] wykazali, że jest on czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej, natomiast w 1993 roku Ernst i Resch [12] dowiedli, że stanowi czynnik predykcyjny zdarzeń sercowo-naczyniowych. Przeprowadzona w 1999 roku metaanaliza Maresca i wsp. [13] potwierdziła te obserwacje. Uważa się, że ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych jest większe u osób z górnego tercyla stężeń fibrynogenu niż u osób z tercyla pierwszego [14]. Montalescot i wsp. [15] na podstawie bogatego przeglądu literatury wykazali, że fibrynogen jest silniejszym niż cholesterol czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej. W badaniu *European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study (ETAT)*, do którego włączono ponad 3000 pacjentów z angiograficznie udokumentowaną chorobą wieńcową, nie stwierdzono, aby cholesterol stanowił niezależny czynnik ryzyka incydentów wieńcowych [16]. Jego średnie stężenie wyniosło 257 mg/dl w grupie, w której wystąpiły zdarzenia niepożądane, w porównaniu z 246 mg/dl w grupie osób bez powikłań. Silny związek wykazano natomiast w odniesieniu do fibrynogenu [16]. Ryzyko zdarzeń wieńcowych, w tym nagłego zgonu sercowego, wzrastało wraz ze stężeniem fibrynogenu, przy czym pozostawało niskie w przypadku wysokiego stężenia cholesterolu, jeżeli tylko stężenie fibrynogenu pozostawało niskie.

W przeciwieństwie do cholesterolu stężenie fibrynogenu pozostaje w związku z nasileniem zwapnień (*calcium score*) i stopniem zaawansowania zmian w tętnicach wieńcowych [17–22]. W niestabilnej chorobie wieńcowej wysokie stężenie fibrynogenu zwiększa ryzyko zawału i zgonu, a utrzymywanie się jego podwyższonych wartości po zawałe jest złym wskaźnikiem prognostycznym — zarówno w obserwacji wczesnej, jak i odległej [23–27]. Po skutecznej interwencji wieńcowej wyjściowo wysokie stężenie

fibrynogenu jest czynnikiem ryzyka braku powrotu przepływu mięśniowego (*no-reperfusion*) i dodatnio koreluje z rozległością obszaru objętego uszkodzeniem i martwicą [28, 29].

Lepkość krwi i osocza dodatnio koreluje ze stężeniem fibrynogenu, a także stężeniami cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*), VLDL (*very low-density lipoprotein*), triglicerydów, interleukiny 6, czynnika von Willebranda, kwasu moczowego, białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), białka całkowitego,  $\alpha_2$ -makroglobuliny i apolipoproteiny B, natomiast ujemnie — ze stężeniem cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*) i podażą tlenu na poziomie tkankowym [30–41].

Lepkość osocza zwiększa się w przypadku białkomoczu, co u chorych z niewydolnością nerek może być zarówno reologicznym czynnikiem ryzyka miażdżycy, jak i rozwoju samej nefropatii [42–45]. Utracie białek krwi z moczem towarzyszy wzrost stężenia fibrynogenu.

Zwiększenie lepkości osocza i agregacji erytrocytów oraz zmniejszenie ich odkształcalności nie towarzyszy wyłącznie stabilnej i niestabilnej chorobie wieńcowej, zawałowi serca, miażdżycy kończyn dolnych [46–52] oraz neurologicznym powikłaniom miażdżycy [53–55], ale także stanom patologicznym sprzyjającym aterosogenezie, jakimi są: cukrzyca, otyłość wisceralna, nadciśnienie tętnicze, zespół polimetaboliczny, hipercholesterolemia i niewydolność nerek [56–67]. Wskaźnik masy ciała dodatnio koreluje z agregacją erytrocytów, szybkością opadania krwinek czerwonych, leukocytozą oraz stężeniami CRP i fibrynogenu [68]. Wzrost lepkości osocza i stężenia fibrynogenu wykazano w ciężkiej niewydolności krążenia [69].

Lepkość krwi i osocza jest większa u mężczyzn niż u kobiet przed menopauzą [70]. U kobiet zwiększa się po menopauzie [71] oraz podczas stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych [72, 73]. Lepkość osocza u osób palących tytoń jest większa niż u osób niepalących i zmniejsza się po zaprzestaniu palenia [74, 75]. W populacji ogólnej narasta z wiekiem, co sugeruje pogarszanie się mechanizmów autoregulacji parametrów reologicznych krwi w procesie starzenia [76].

Zaburzenia hemoreologiczne dodatnio korelują nie tylko z nasileniem zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, lecz również w tętnicach szyjnych oraz kończyn dolnych [77–85]. W niestabilnej chorobie wieńcowej zaburzenia reologiczne stanowią o zagrożeniu zawałem serca [86], natomiast po zawale — zgonem [87]. U osób, które przeżyły zawał, pozostają nieprawidłowe przez wie-

le lat, a lepkość osocza ujemnie koreluje z frakcją wyrzutową lewej komory [88]. Wstrząs kardiogeny, niewydolność krążenia oraz inne powikłania zawału serca częściej występują u osób z wysokimi stężeniami fibrynogenu i CRP [89, 90]. Wzrost stężenia fibrynogenu po angioplastyce wieńcowej, zwłaszcza jeżeli towarzyszą mu inne zaburzenia hemoreologiczne, jest czynnikiem prognostycznym nawrotu zwężenia i innych zdarzeń niepożądanych [91–94].

Zaburzenia hemoreologiczne uczestniczą w patofizjologii nadciśnienia tętniczego [95]. Przerost lewej komory w nadciśnieniu samoistnym dodatnio koreluje z lepkością krwi i osocza oraz stężeniem fibrynogenu [96–98].

W cukrzycy duża lepkość osocza wiąże się z ryzykiem rozwoju mikroangiopatii, retinopatii i nefropatii cukrzycowej [99–103]. Lepkość osocza, agregacja krwinek czerwonych oraz stężenie fibrynogenu są większe u chorych na cukrzycę lub z niewydolnością nerek, jeżeli schorzeniom tym towarzyszą powikłania miażdżycowe niż u osób z tymi chorobami, ale bez miażdżycy [104, 105].

Hiperlipoproteinemii towarzyszy, wtórnie do zwiększenia lepkości krwi, zmniejszenie rezerwy wieńcowej [106–108]. W zespole polimetabolicznym, dla którego typowe są zaburzenia hemoreologiczne, przepływ określony za pomocą skali *Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TIMI) *frame count* jest gorszy niż w odpowiednio dobranej grupie kontrolnej [109].

Chociaż uważa się, że organizm jest wyposażony w mechanizmy utrzymania hemostazy parametrów reologicznych krwi, to nie są one dokładnie znane i — jak wynika z przytoczonych wyżej faktów — często zawodzą. Istnieją jednak pewne możliwości ich korekcji (tab. 1).

Leczenie statynami i fibratami obniża stężenie cholesterolu, a także triglicerydów i CRP. Towarzyszy temu poprawa parametrów hemoreologicznych wynikająca z obniżenia stężenia fibrynogenu przez niektóre z nich [118–123]. W efekcie poprawia się płynność krwi i zmniejsza opór w mikrokrążeniu, co skutkuje rzadszym występowaniem stenokardii i wydłużeniem dystansu chromania wieńcowego.

W wyniku aferezy obniżają się stężenia fibrynogenu, cholesterolu, CRP i  $\alpha_2$ -makroglobuliny, co przekłada się na zmniejszenie lepkości osocza i agregacji krwinek czerwonych [124–130]. Równoległe z poprawą parametrów reologicznych obserwuje się złagodzenie dolegliwości dławicowych i wydłużenie czasu trwania testu wysiłkowego do wystąpienia niedokrwienia [131–133]. Zjawisko to przypisuje się poprawie płynności krwi, a tym samym lepszej per-

Tabela 1. Czynniki wpływające na stężenie fibrynogenu i właściwości reologiczne krwi

Czynniki związane ze wzrostem stężenia fibrynogenu i/lub zaburzeniami reologicznymi krwi	Czynniki powodujące obniżenie stężenia fibrynogenu lub poprawę właściwości reologicznych krwi
Płeć męska	Wysiłek fizyczny
Wiek	Fibraty/statyny
Cukrzyca	Kwas acetylosalicylowy/tienopirydyny
Palenie tytoniu	Heparyna
Nadciśnienie tętnicze	Streptokinaza/urokinaza
Otyłość	Batroxobin (defibraza) [110, 111]
Zaburzenia lipidowe	Ancrod [112–114]
Zespół polimetaboliczny	Allopurinol [115]
Menopauza	Pentoksyfilina [116, 117]
Doustne leki antykoncepcyjne	Kwasy tłuszczowe n-3
Mikroalbuminuria	Afereza/hemodylucja

fuzji na poziomie mikrokrążenia [134, 135]. Uważa się, że afereza, wykonana przed angioplastyką wieńcową i powtórzana po interwencji, może zapobiegać nawrotowi zwężenia [136], natomiast po operacji pomostowania tętnic wieńcowych obniża ryzyko wczesnych okluzji, zwłaszcza jeżeli wyjściowe stężenie fibrynogenu jest duże [137].

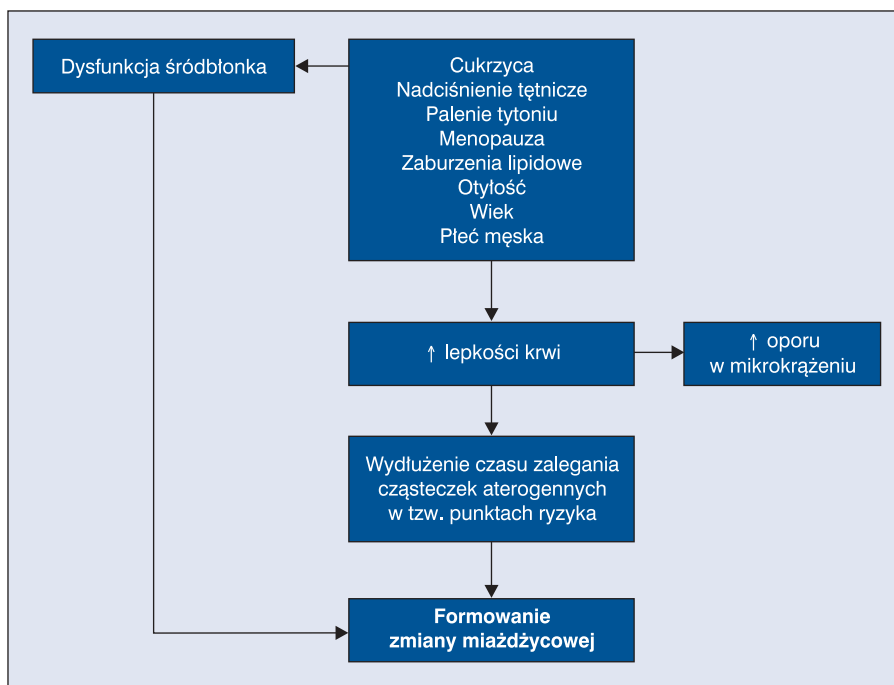
Streptokinaza, powodując uogólnioną fibrynolizę, zmniejsza lepkość osocza i agregację krwinek czerwonych, a — według niektórych autorów — poprawia również ich odkształcalność [138]. W zawałe serca w przypadku skutecznej reperfuzji farmakologicznej korzystny wpływ streptokinazy na parametry reologiczne może być dodatkowym mechanizmem ochronnym w stosunku do powrotu przepływu tkankowego [138–143].

Zmniejszenie stężenia fibrynogenu, a zatem agregacji krwinek czerwonych, obserwuje się po kilku tygodniach stosowania tiklopidyny i kwasu acetylosalicylowego [144, 145]. Również klopidogrel wpływa na parametry reologiczne — zmniejsza lepkość krwi, poprawia odkształcalność erytrocytów oraz ogranicza ich agregację [146]. Lepkość osocza zmniejsza się po jednorazowym podaniu heparyny, a w przypadku długotrwałego stosowania obniża się również stężenie fibrynogenu [147]. Można postawić tezę, że korzystne działanie leków przeciwplatek jest spowodowane jedynie hamowaniem agregacji płytek, lecz dodatkowo może wynikać z ich właściwości polegających na modyfikacji parametrów reologicznych krwi.

Wysokie stężenie fibrynogenu i nasilenie agregacji erytrocytów towarzyszą oporności płytek na kwas acetylosalicylowy, lecz znaczenie tego zjawiska nie jest do końca po-

znane [148, 149]. Klopidogrel hamuje aktywację płytek zależną od adenylozynodifosforanu (ADP, *adenosine diphosphate*). Oporności płytek na klopidogrel towarzyszy zmniejszenie odkształcalności erytrocytów. Sztywne krwinki łatwiej i w większej ilości uwalniają ADP, co zmniejsza skuteczność hamowania agregacji płytek podczas leczenia klopidogrelem [150, 151]. Mechanizm ten, odwołujący się do reologii erytrocytów, może być jedną z przyczyn tłumaczącą występowanie oporności płytek na klopidogrel obserwowany u niektórych pacjentów, zwłaszcza u osób obciążonych licznymi czynnikami ryzyka.

Pośrednio na rolę właściwości reologicznych krwi w patogenezie *no-reperfusion* wskazują wyniki nielicznych badań doświadczalnych polegających na zamknięciu, a następnie otwarciu tętnicy oraz niektóre obserwacje kliniczne. Hipercholesterolemia zwiększa, a leczenie hipolipemizujące zmniejsza stopień poreperfuzyjnego uszkodzenia serca [152–157]. U chorych bez normalizacji odcinka ST po mechanicznym udrożnieniu tętnicy dozawałowej stężenia cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL są wyższe niż u osób z elektrokardiograficznymi cechami reperfuzji [158]. Stosowanie przed zawałem statyn skutkuje większą częstością reperfuzji tkankowej [159]. W jednej z obserwacji u chorych, u których ból zawałowy trwał ponad 4 godziny, a zatem duże było prawdopodobieństwo rozwoju istotnych zmian strukturalnych w mikrokrążeniu, zastosowanie streptokinazy przed mechanicznym udrożnieniem tętnicy odpowiedzialnej za zawał poprawiło przeżycie odległe [160]. Efekt ten można wiązać z poprawą płynności krwi w momencie mechanicznego otwarcia tętnicy dozawałowej, co sprzyja powrotowi przepływu tkan-



**Rycina 1.** Udział czynników ryzyka w procesie miażdżycowym. Klasycznym czynnikiem ryzyka nie tylko towarzyszy uogólniona dysfunkcja śródbłonna, przez co staje się on mniej odporny na „uraz” pochodzący od przepływu (małe wartości naprężeń ścinających), ale ponadto towarzyszące im zwiększenie lepkości krwi powoduje, że w miejscach formowania się przepływów wtórnych (punkty ryzyka) dochodzi do wydłużenia czasu zalegania krwi, co sprzyja osadzeniu cząstek aterosgennych i umożliwia ich przenikanie do błony wewnętrznej. Można przypuszczać, że choć oba mechanizmy są od siebie niezależne, to ich niekorzystne działanie na ścianę tętnic jest synergistyczne

kowego i zmniejsza obszar potencjalnej martwicy serca w rejonie dotkniętym ostrym niedokrwieniem [161–166]. Mechanizm ten może wyjaśniać lepsze rokowanie u chorych z zawałem serca, którzy przed mechanicznym udrożnieniem tętnicy dozwalowej otrzymali streptokinazę. Z kolei u osób z hiperlipidemią, hiperglikemią, wysokim stężeniem fibrynogenu lub zespołem polimetabolicznym, czyli stanami, którym towarzyszą nasilone zaburzenia hemoreologiczne, częściej niż u pozostałych pacjentów obserwuje się brak reperfuzji tkankowej [167–169].

Podsumowując, licznym czynnikiem ryzyka oraz powikłaniami zakrzepowym miażdżycy towarzyszy pogorszenie parametrów makro- i mikroreologicznych, polegających na zwiększeniu lepkości krwi i osocza oraz agregacji erytrocytów z równoczesnym zmniejszeniem ich odkształcalności. Zaburzenia te w dużej mierze można przypisać wysokiemu stężeniu fibrynogenu; w mniejszym stopniu sprzyjają im dyslipidemia i wysokie stężenia innych białek ostrej fazy.

Właściwości reologiczne krwi stanowią zatem wspólną „platformę”, na której można umieścić wiele niezależnych, klasycznych czynników ryzyka, w tym między innymi

podwyższony hematokryt [170]. Stopień zaburzeń reologicznych wyznacza wagę hemoreologicznego parametru ryzyka miażdżycy. Dlatego oznaczenie wartości fibrynogenu, hematokrytu i lepkości osocza powinno należeć do rutynowego panelu badań przesiewowych wykorzystywanych w ocenie ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego — przynajmniej w takim samym stopniu, jak określenie profilu lipidowego.

Odpowiedź na zadane na wstępie pytanie, czy zaburzenia hemoreologiczne są „świadkiem” miażdżycy i tylko towarzyszą licznym czynnikiem ryzyka, czy też w jakiś sposób są powiązane z patogenezą choroby, jest następująca: im bardziej krew przejawia właściwości nienewtonowskie, przez które należy rozumieć dużą lepkość przy małych prędkościach ścinania (lepkość krwi przy małych prędkościach ścinania jest funkcją stężenia fibrynogenu, wartości hematokrytu, lepkości osocza oraz właściwości reologicznych krwinek czerwonych), tym bardziej wydłuża się czas zalegania cząstek aterosgennych w miejscach formowania się przepływów wtórnych (bifurkacje naczyniowe, odejścia gałęzi bocznych, krzywizny wewnętrzne naczyń), w których dochodzi do znacznego zwolnienia



przepływu krwi (ryc. 1). Mechanizm ten przyspiesza proces miażdżycowy, stając się jego swoistym katalizatorem. Zaburzenia hemoreologiczne wydają się ważnym ogniwem w procesie aterogenezy.

Dodatkową przyczyną, której klasyczne czynniki ryzyka mogą „torować drogę” do uszkodzenia tętnic, jest towarzysząca im uogólniona dysfunkcja endotelium. Powoduje ona, że w miejscach narażenia ściana naczynia staje się bardziej wrażliwa na czynniki uszkadzające pochodzące od przepływu (zjawisko mechanotransdukcji zachodzące w miejscach występowania małych i oscylacyjnych naprężeń ścinających).

Dieta bogata w naturalne przeciwutleniacze (witamina E z oliwy,  $\beta$ -karoten z warzyw, witamina C z owoców, kwasy omega 3 z ryb, flawonoidy z wina), a uboga w utleniacze ( $Fe^{+3}$  z czerwonego mięsa) — w mechanizmie wzrostu odporności śródbłonna na „uraz” związany z formowaniem się przepływów wtórnych — może przeciwdziałać procesowi miażdżycowemu (efekt diety śródziemnomorskiej) [171–174].

Odrębnym zagadnieniem jest wpływ czynników hemoreologicznych na opór w mikrokrążeniu, zwłaszcza w aspekcie reperfuzji tkankowej, w zawale serca i udarze mózgu, lub podczas pomostowania tętnic wieńcowych oraz innych zabiegów wykonywanych w krążeniu pozastrojowym [175–178].

## PIŚMIENICTWO

- Hoeg J.M. Evaluating coronary heart disease risk: tiles in the mosaic. *JAMA* 1997; 277: 1387–1390.
- Maeda N., Cicha I., Tateishi N., Suzuki Y. Triglyceride in plasma: prospective effects on microcirculatory functions. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2006; 34: 341–346.
- Folsom A.R., Wu K.K., Davis C.E., Conlan M.G., Sorlie P.D., Szklo M. Population correlates of plasma fibrinogen and factor VII, putative cardiovascular risk factors. *Arteriosclerosis* 1991; 91: 191–205.
- Ernst E., Resch K.L. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann. Intern. Med.* 1993; 118: 956–963.
- Robinson D.M., Schwahn C., Alte D., John U., Felix S.B., Volzke H. Plasma fibrinogen levels are associated with a strong family history of myocardial infarction. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2004; 15: 497–502.
- Razavian S.M., Del Pino M., Simon A., Levenson J. Increased in erythrocyte di-saggregation shear stress in hypertension. *Hypertension* 1992; 20: 247–252.
- Ami R.B., Barshtein G., Zeltser D. i wsp. Parameters of red blood cell aggregation as correlates of the inflammatory state. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001; 280: 1982–1988.
- Berliner S., Rotstein R., Fusman R. i wsp. Increased erythrocyte adhesiveness/ aggregation in the peripheral venous blood of patients with ischaemic heart disease and an eventful course. *Acta Cardiol.* 2001; 56: 121–126.
- Shapira I., Rotstein R., Fusman R. i wsp. Combined leukocyte and erythrocyte aggregation in patients with acute myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 2001; 78: 299–305.
- McDonald L., Edgill M. Coagulability of the blood in ischaemic heart disease. *Lancet* 1957; 2: 457–460.
- Meade T.W., North W.R., Chakrabarti R. i wsp. Haemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study. *Lancet* 1980; 1: 1050–1054.
- Ernst E., Resch K.L. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann. Intern. Med.* 1993; 118: 956–963.
- Maresca G., Di Blasio A., Marchioli R., Di Minno G. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction: an update. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 1368–1377.
- Danesh J., Collins R., Appleby P., Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1477–1482.
- Montalescot G., Collet J.P., Choussat R., Thomas D. Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease. *Eur. Heart J.* 1998; 19 (supl. H): H11–H17.
- Thompson S.G., Kienast J., Pyke S.D., Haverkate F., van de Loo J.C. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 635–641.
- Bielak L.F., Klee G.G., Sheedy P.F. 2<sup>nd</sup>, Turner S.T., Schwartz R.S., Peyser P.A. Association of fibrinogen with quantity of coronary artery calcification measured by electron beam computed tomography. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 2167–2171.
- Jenny N.S., Brown E.R., Detrano R. i wsp. Associations of inflammatory markers with coronary artery calcification: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010; 209: 226–229.
- Tataru M.C., Schulte H., von Eckardstein A., Heinrich J., Assmann G., Koehler E. Plasma fibrinogen in relation to the severity of arteriosclerosis in patients with stable angina pectoris after myocardial infarction. *Coron. Artery Dis.* 2001; 12: 157–165.
- ECAT angina pectoris study: baseline associations of haemostatic factors with extent of coronary arteriosclerosis and other coronary risk factors in 3000 patients with angina pectoris undergoing coronary angiography. *Eur. Heart J.* 1993; 14: 8–17.
- Broadhurst P., Kelleher C., Hughes L., Imeson J.D., Rafferty E.B. Fibrinogen, factor VII clotting activity and coronary artery severity. *Atherosclerosis* 1990; 85: 169–173.
- Handa K., Kono S., Saku K. i wsp. Plasma fibrinogen levels as an independent indicator of severity of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1989; 77: 209–213.
- Sanchis J., Bodi V., Navarro A. i wsp. Prognostic factors in unstable angina with dynamic electrocardiographic changes. Value of fibrinogen. *Rev. Esp. Cardiol.* 2002; 55: 921–927.
- Coppola G., Rizzo M., Abrignani M.G. i wsp. Fibrinogen as a predictor of mortality after acute myocardial infarction: a forty-two-month follow-up study. *Ital. Heart J.* 2005; 6: 315–322.
- Retterstol L., Kierulf P., Pedersen J.C. i wsp. Plasma fibrinogen level and long-term prognosis in Norwegian middle-aged patients with previous myocardial infarction. A 10 year follow-up study. *J. Intern. Med.* 2001; 249: 511–518.
- Thompson S.G., Fechtrop C., Squire E. i wsp. Antithrombin III and fibrinogen as predictors of cardiac events in patients with angina pectoris. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1996; 16: 357–362.
- Sargento L., Do Rosario H.S., Perdigo C., Monteiro J., Saldanha C., Martins e Silva J. Long-term prognostic value of the hemorheological profile in transmural myocardial infarction survivors: 60-month clinical follow-up. *Rev. Port. Cardiol.* 2002; 21: 1263–1275.
- Wasilewski J., Osadnik T., Poloński L. High baseline fibrinogen concentration as a risk factor of no tissue reperfusion in ST-segment elevation acute myocardial infarction treated with successful primary percutaneous coronary intervention. *Kardiol. Pol.* 2006; 64: 967–972.
- De Sutter J., De Buyzere M., Gheeraert P. i wsp. Fibrinogen and C-reactive protein on admission as markers of final infarct size after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2001; 157: 189–196.
- Sloop G.D., Garber D.W. The effects of low-density lipoprotein and high-density lipoprotein on blood viscosity correlate with their association with risk of atherosclerosis in humans. *Clin. Sci. (Lond.)* 1997; 92: 473–479.

31. Woodward M., Rumley A., Tunstall-Pedoe H., Lowe G.D. C-reactive protein: association of blood rheology and interleukin-6 with cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease. *Br. J. Haematol.* 1999; 104: 246–256.
32. Blann A., Bignell A., McCollum C. von Willebrand factor, fibrinogen and other plasma proteins as determinants of plasma viscosity. *Atherosclerosis* 1998; 139: 317–322.
33. Muggeo M., Calabro A., Businaro V., Moghetti P., Padovan D., Crepaldi G. Correlation of metabolic and hemorrheological parameters in diabetes and hyperlipidemia. *Ric. Clin. Lab.* 1983; 13 (supl. 3): 165–179.
34. Hoffmann J.J. Blood viscosity and platelet function in thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 1990; 11 (supl. F): 29–35.
35. Stamos T.D., Rosenson R.S. Low high density lipoprotein levels are associated with an elevated blood viscosity. *Atherosclerosis* 1999; 146: 161–165.
36. Ercan M., Koksal C., Konukoglu D., Bozkurt A.K., Onen S. Impaired plasma viscosity via increased cholesterol levels in peripheral occlusive arterial disease. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2003; 29: 3–9.
37. Contreras T., Vaya A., Palanca S., Sola E., Corella D., Aznar J. Influence of plasma lipids on the hemorrheological profile in healthy adults. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2004; 30: 423–425.
38. Rosenson R.S., Shott S., Tangney C.C. Hypertriglyceridemia is associated with an elevated blood viscosity. *Atherosclerosis* 2002; 161: 433–439.
39. Rosenson R.S., McCormick A., Uretz E.F. Distribution of blood viscosity values and biochemical correlates in healthy adults. *Clin. Chem.* 1996; 42: 1189–1195.
40. Bonithon-Kopp C., Levenson J., Scarabin P.Y. i wsp. Longitudinal associations between plasma viscosity and cardiovascular risk factors in a middle-aged French population. *Atherosclerosis* 1993; 104: 173–182.
41. Koenig W., Sund M., Ernst E., Mraz W., Hombach V., Keil U. Association between rheology and components of lipoproteins in human blood. Results from the MONICA project. *Circulation* 1992; 85: 2197–2204.
42. Ercan M., Konukoglu D., Onen S. Plasma viscosity as a cardiovascular risk marker in patients with proteinuria. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2003; 29: 111–116.
43. Gordge M.P., Patel A., Faint R.W., Rylance P.B., Neild G.H. Blood hyperviscosity and its relationship to progressive renal failure in patients with diabetic nephropathy. *Diabet. Med.* 1990; 7: 880–886.
44. Gordge M.P., Faint R.W., Rylance P.B., Neild G.H. Abnormal blood rheology in progressive renal failure: a factor in non-immune glomerular injury? *Nephrol. Dial. Transplant.* 1988; 3: 257–262.
45. Solerte S.B., Fioravanti M., Pezza N. i wsp. Hyperviscosity and microproteinuria in central obesity: relevance to cardiovascular risk. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1997; 21: 417–423.
46. Turczyński B., Słowińska L., Szczyński S. i wsp. Zmiany lepkości krwi i osocza w przebiegu ostrego zawału serca. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2002; 108: 971–978.
47. Fuchs J., Weinberger I., Rotenberg Z. i wsp. Plasma viscosity in ischemic heart disease. *Am. Heart J.* 1984; 108: 435–439.
48. Ruhlenstroth-Bauer G., Porz P., Boss N., Lehman W., Stamm D. The erythrocyte aggregation value as a measure of the risk of myocardial infarction and arteriosclerosis of peripheral arteries. *Clin. Cardiol.* 1985; 8: 529–534.
49. Lowe G.D., Lee A.J., Rumley A., Price J.F., Fowkes F.G. Blood viscosity and risk of cardiovascular events: the Edinburgh Artery Study. *Br. J. Haematol.* 1997; 96: 168–173.
50. Pfafferoth C., Moesmer G., Ehry A.M., Bauersachs R.M. Involvement of erythrocyte aggregation and erythrocyte resistance to flow in acute coronary syndromes. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 1999; 21: 35–43.
51. Mares M., Bertolo C., Terribile V., Girolami A. Hemorrheological study in patients with coronary artery disease. *Cardiology* 1991; 78: 111–116.
52. Saldanha C., Sargento L., Monteiro J., Perdigao C., Ribeiro C., Martins-Silva J. Impairment of the erythrocyte membrane fluidity in survivors of acute myocardial infarction. A prospective study. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 1999; 20: 111–116.
53. Di Perri T., Guerrini M., Pasini F.L. i wsp. Hemorrheological factors in the pathophysiology of acute and chronic cerebrovascular disease. *Cephalalgia* 1985; (supl. 2): 71–77.
54. Turczyński B., Pierzchała K., Słowińska L., Becelowski J. Dynamika zmian właściwości reologicznych krwi i osocza w niedokrwinnym udarze mózgu. *Wiad. Lek.* 2002; 55: 189–196.
55. Szapary L., Horvath B., Marton Z. i wsp. Hemorrheological disturbances in patients with chronic cerebrovascular diseases. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2004; 31: 1–9.
56. Turczyński B., Michalska-Malecka K., Słowińska L., Szczyński S., Romaniuk W. Correlations between the severity of retinopathy in diabetic patients and whole blood and plasma viscosity. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2003; 29: 129–137.
57. Fowkes F.G., Lowe G.D., Rumley A., Lennie S.E., Smith F.B., Donnan P.T. The relationship between blood viscosity and blood pressure in a random sample of the population aged 55 to 74 years. *Eur. Heart J.* 1993; 14: 597–601.
58. Lip G.Y., Blann A.D., Jones A.F., Lip P.L., Beevers D.G. Relation of endothelium, thrombogenesis, and hemorrheology in systemic hypertension to ethnicity and left ventricular hypertrophy. *Am. J. Cardiol.* 1997; 80: 1566–1571.
59. Lo Presti R., Sinagra D., Montana M., Scarpitta A.M., Catania A., Caimi G. Hemorrheological profile in metabolic syndrome. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2002; 26: 241–247.
60. de Simone G., Devereux R.B., Chien S., Alderman M.H., Atlas S.A., Laragh J.H. Relation of blood viscosity to demographic and physiologic variables and to cardiovascular risk factors in apparently normal adults. *Circulation* 1990; 81: 107–117.
61. Letcher R.L., Chien S., Pickering T.G., Laragh J.H. Elevated blood viscosity in patients with borderline essential hypertension. *Hypertension* 1983; 5: 757–762.
62. Messerli F.H. Cardiovascular effects of obesity and hypertension. *Lancet* 1982; 1: 1165–1168.
63. Avellone G., Di Garbo V., Cordova R., Raneli G., De Simone R., Bompiani G. Coagulation, fibrinolysis and haemorrheology in premenopausal obese women with different body fat distribution. *Thromb. Res.* 1994; 75: 223–231.
64. Van-Gaal L. Body fat mass distribution. Influence on metabolic and atherosclerotic parameters in non-insulin dependent diabetics and obese subjects with and without impaired glucose tolerance. Influence of weight reduction. *Verh. K. Acad. Geneesk. Belg.* 1989; 51: 47–80.
65. Martinez M., Vaya A., Server R., Gilsanz A., Aznar J. Alterations in erythrocyte aggregability in diabetics: the influence of plasmatic fibrinogen and phospholipids of the red blood cell membrane. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 1998; 18: 253–258.
66. Wiewióra M., Słowińska L., Wyleźół M., Pardela M., Kobielska A. Rheological properties of erythrocytes in patients suffering from morbid obesity. Examination with LORCA device. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2006; 34: 499–506.
67. Toker S., Rogowski O., Melamed S. i wsp. Association of components of the metabolic syndrome with the appearance of aggregated red blood cells in the peripheral blood. An unfavorable hemorrheological finding. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2005; 21: 197–2002.
68. Samocha-Bonet D., Lichtenberg D., Tomer A. i wsp. Enhanced erythrocyte adhesiveness/aggregation in obesity corresponds to low-grade inflammation. *Obes. Res.* 2003; 11: 403–407.
69. Gibbs C.R., Blann A.D., Watson R.D., Lip G.Y. Abnormalities of hemorrheological, endothelial, and platelet function in patients with chronic heart failure in sinus rhythm: effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor and beta-blocker therapy. *Circulation* 2001; 103: 1746–1751.
70. Price J.F., Lee A.J., Fowkes F.G., Housley E., Riemersma R.A., Lowe G.D. Influence of high-density lipoprotein cholesterol and rheological factors on the sex difference in cardiovascular disease. *J. Cardiovasc. Risk* 2000; 7: 49–56.
71. Bodis J., Koppan M., Garai J., Zambo K., Torok A. Issues to debate on the Women's Health Initiative: estrogen: an instrument or the conductor of the orchestra? *Hum. Reprod.* 2003; 18: 1561–1563.
72. Doring A., Frohlich M., Lowel H., Koenig W. Third generation oral contraceptive use and cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2004; 172: 281–286.
73. Coata G., Ventura F., Lombardini R., Ciuffetti G., Cosmi E.V., Di Renzo G.C. Effect of low-dose oral triphasic contraceptives on blood viscosity, coagulation and lipid metabolism. *Contraception* 1995; 52: 151–157.
74. Frohlich M., Sund M., Lowel H., Imhof A., Hoffmeister A., Koenig W. Independent association of various smoking characteristics with markers of systemic inflammation in men. Results from a representative sample of the general population (MONICA Augsburg Survey 1994/95). *Eur. Heart J.* 2003; 24: 1365–1372.

75. Feher M.D., Rampling M.W., Brown J. i wsp. Acute changes in atherogenic and thrombogenic factors with cessation of smoking. *JR Soc. Med.* 1990; 83: 146–148.
76. Koenig W., Ernst E., Mairai A. Blood rheology associated with cardiovascular risk factors and chronic cardiovascular diseases: results of an epidemiologic cross-sectional study. *Angiology* 1988; 39: 986–995.
77. Kesmarky G., Toth K., Habon L., Vajda G., Juricskay I. Hemorheological parameters in coronary artery disease. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 1998; 18: 245–251.
78. Turczyński B., Słowińska L., Szygula J. i wsp. Lepkość krwi i osocza u chorych z jedno- i wielonaczyniową chorobą wieńcową. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2000; 104: 475–481.
79. Junker R., Heinrich J., Ulbrich H. i wsp. Relationship between plasma viscosity and the severity of coronary heart disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998; 18: 870–875.
80. Lowe G.D., Fowkes F.G., Dawes J., Donnan P.T., Lennie S.E., Housley E. Blood viscosity, fibrinogen, and activation of coagulation and leukocytes in peripheral arterial disease and the normal population in the Edinburgh Artery Study. *Circulation* 1993; 87: 1915–1920.
81. Lee A.J., Mowbray P.I., Lowe G.D., Rumley A., Fowkes F.G., Allan P.L. Blood viscosity and elevated carotid intima-media thickness in men and women: the Edinburgh Artery Study. *Circulation* 1998; 97: 1467–1473.
82. Zairis M.N., Lyras A.G., Bibis G.P. i wsp. Association of inflammatory biomarkers and cardiac troponin I with multifocal activation of coronary artery tree in the setting of non-ST-elevation acute myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2005; 182: 161–167.
83. Hahn R., Muller-Seydlitz P.M., Jockel K.H., Hubert H., Heimburg P. Viscoelasticity and red blood cell aggregation in patients with coronary heart disease. *Angiology* 1989; 40: 914–920.
84. Low J., Dodds A.J., McGrath M., Biggs J.C. Red cell deformability and other haemorheological variables in stable coronary artery disease. *Thromb. Res.* 1985; 38: 269–276.
85. Lowe G.D., Drummond M.M., Lorimer A.R. i wsp. Relation between extent of coronary artery disease and blood viscosity. *Br. Med. J.* 1980; 280: 673–674.
86. Neumann F.J., Katus H.A., Hoberg E. i wsp. Increased plasma viscosity and erythrocyte aggregation: indicators of an unfavourable clinical outcome in patients with unstable angina pectoris. *Br. Heart J.* 1991; 66: 425–430.
87. Burr M.L., Holliday R.M., Fehily A.M., Whitehead P.J. Haematological prognostic indices after myocardial infarction: evidence from the diet and reinfarction trial (DART). *Eur. Heart J.* 1992; 13: 166–170.
88. Ernst E., Krauth U., Resch K.L., Paulsen H.F. Does blood rheology revert to normal after myocardial infarction? *Br. Heart J.* 1990; 64: 248–250.
89. Sargento L., Saldanha C., Monteiro J., Perdigo C., Martins e Silva J. Evidence of prolonged disturbances in the haemostatic, hemorheologic and inflammatory profiles in transmural myocardial infarction survivors. *Thromb. Haemost.* 2003; 89: 892–903.
90. Ziakas A., Gavrilidis S., Giannoglou G. i wsp. In-hospital and long-term prognostic value of fibrinogen, CRP, and IL-6 levels in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *Angiology* 2006; 57: 283–293.
91. Kesmarky G., Toth K., Vajda G., Habon L., Halmosi R., Roth E. Hemorheological and oxygen free radical associated alterations during and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2001; 24: 33–41.
92. Rahel B.M., Visseren F.L., Suttrop M.J. i wsp. Preprocedural serum levels of acute-phase reactants and prognosis after percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc. Res.* 2003; 60: 136–140.
93. Otsuka M., Hayashi Y., Ueda H., Imazu M., Kohno N. Predictive value of preprocedural fibrinogen concerning coronary stenting. *Atherosclerosis* 2002; 164: 371–378.
94. Montalescot G., Ankr A., Vicaut E., Drobinski G., Grosgeat Y., Thomas D. Fibrinogen after coronary angioplasty as a risk factor for restenosis. *Circulation* 1995; 92: 31–38.
95. Bor-Kucukatay M., Yalcin O., Gokalp O. i wsp. Red blood cell rheological alterations in hypertension induced by chronic inhibition of nitric oxide synthesis in rats. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2000; 22: 267–275.
96. de Simone G., Devereux R.B., Roman M.J. i wsp. Gender differences in left ventricular anatomy, blood viscosity and volume regulatory hormones in normal adults. *Am. J. Cardiol.* 1991; 68: 1704–1708.
97. Devereux R.B., Drayer J.I., Chien S. i wsp. Whole blood viscosity as a determinant of cardiac hypertrophy in systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1984; 54: 592–595.
98. Ciuffetti G., Schillaci G., Lombardini R., Pirro M., Vaudo G., Mannarino E. Plasma viscosity in isolated systolic hypertension: the role of pulse pressure. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18: 1005–1008.
99. McMillan D.E. Further observations on serum viscosity changes in diabetes mellitus. *Metabolism* 1982; 31: 274–278.
100. McMillan D.E. Increased levels of acute-phase serum proteins in diabetes. *Metabolism* 1998; 38: 1042–1046.
101. Solerte S.B., Fioravanti M. Hemodynamic alterations in long-term insulin-dependent diabetic patients with overt nephropathy: role of blood hyperviscosity and plasma protein changes. *Clin. Nephrol.* 1987; 28: 138–143.
102. Peduzzi M., Melli M., Fonda S., Codeluppi L., Guerrieri F. Comparative evaluation of blood viscosity in diabetic retinopathy. *Int. Ophthalmol.* 1984; 7: 15–19.
103. Negrean V., Suci I., Sampelean D., Cozma A. Rheological changes in diabetic microangiopathy. *Rom. J. Intern. Med.* 2004; 42: 407–413.
104. Dintenfass L., Ibel L.S. Blood viscosity factors and occlusive arterial disease in renal transplant recipients. *Nephron* 1975; 15: 456–465.
105. Kozek E., Klupa T., Witek P., Malecki M., Sieradzki J. Fibrynogen jako czynnik ryzyka choroby wieńcowej u chorych na cukrzycę typu 2. *Diabetol. Prakt.* 2003; 4: 265–271.
106. Ptkänen O.P., Raitakari O.T., Niinikoski H. i wsp. Coronary flow reserve is impaired in young men with familial hypercholesterolemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 28: 1705–1711.
107. Rim S.J., Leong-Poi H., Lindner J.R., Wei K., Fisher N.G., Kaul S. Decrease in coronary blood flow reserve during hyperlipidemia is secondary to an increase in blood viscosity. *Circulation* 2001; 104: 207–209.
108. Yokoyama I., Ohtake T., Momomura S., Nishikawa J., Sasaki Y., Omata M. Reduced coronary flow reserve in hypercholesterolemic patients without overt coronary stenosis. *Circulation* 1996; 94: 3232–3238.
109. Turhan H., Erbay A.R., Yasar A.S., Bicer A., Sasmaz H., Yetkin E. Impaired coronary blood flow in patients with metabolic syndrome: documented by Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) frame count method. *Am. Heart J.* 2004; 148: 789–794.
110. Guo Y., Zuo Y.F., Wang Q.Z., Tang B.S., Li F.K., Sun Y. Meta-analysis of defibrase in treatment of acute cerebral infarction. *Chin. Med. J.* 2006; 119: 662–668.
111. Huang D.X., Gai L.Y., Wang S.R. i wsp. Defibrase, a purified fibrinolytic protease from snake venom in acute myocardial infarction. *Acta Cardiol.* 1992; 47: 445–458.
112. Sherman D.G., Atkinson R.P., Chippendale T. i wsp. Intravenous ancrod for treatment of acute ischemic stroke: the STAT study: a randomized controlled trial. Stroke Treatment with Ancoad Trial. *JAMA* 2000; 283: 2395–2403.
113. Izumi Y., Tsuda Y., Ichihara S., Takahashi T., Matsuo H. Effects of defibrination on hemorheology, cerebral blood flow velocity, and CO<sub>2</sub> reactivity during hypocapnia in normal subjects. *Stroke* 1996; 27: 1328–1332.
114. Levy D.E., Trammel J., Wasiewski W.W.; Ancoad Stroke Program (ASP) Study Team. Ancoad for acute ischemic stroke: a new dosing regimen derived from analysis of prior ancoad stroke studies. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2009; 18: 23–27.
115. Peto K., Nemeth N., Brath E. i wsp. The effects of renal ischemia-reperfusion on hemorheological factors: preventive role of allopurinol. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2007; 37: 347–358.
116. Nemeth N., Lesznyak T., Szokoly M., Furka I., Miko I. Allopurinol prevents erythrocyte deformability impairing but not the hematological alterations after limb ischemia-reperfusion in rats. *J. Invest. Surg.* 2006; 19: 47–56.
117. Ward A., Clissold S.P. Pentoxifylline. *Drugs* 1987; 34: 50–97.
118. Frost R.J., Otto C., Geiss H.C., Schwandt P., Parhofer K.G. Effects of atorvastatin versus fenofibrate on lipoprotein profiles, low-density lipoprotein subfraction distribution, and hemorheologic parameters in type 2 diabetes mellitus with mixed hyperlipoproteinemia. *Am. J. Cardiol.* 2001; 87: 44–48.



119. Muravyov A.V., Yakusevich V.V., Surovaya L., Petrochenko A. The effect of simvastatin therapy on hemorheological profile in coronary heart disease (CHD) patients. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2004; 31: 251–256.
120. Sotiriou C.G., Cheng J.W. Beneficial effects of statins in coronary artery disease—beyond lowering cholesterol. *Ann. Pharmacother.* 2000; 34: 1432–1439.
121. Empen K., Geiss H.C., Lehrke M., Otto C., Schwandt P., Parhofer K.G. Effect of atorvastatin on lipid parameters, LDL subtype distribution, hemorheological parameters and adhesion molecule concentrations in patients with hypertriglyceridemia. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2003; 13: 87–92.
122. Davignon J. Advances in lipid-lowering therapy in atherosclerosis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2001; 498: 49–58.
123. Stein J.H., Rosenson R.S. Treatment of severe hypertriglyceridemia lowers plasma viscosity. *Atherosclerosis* 1998; 137: 401–405.
124. Mellwig K.P., Baller D., Schmidt H.K. i wsp. Myocardial perfusion under H.E.L.P. apheresis. Objectification by PET. *Z. Kardiol.* 2003; 93 (supl. 3): III30–III37.
125. Thiery J., Armstrong V., Bosch T., Eisenhauer T., Schuff-Werner P., Seidel D. Maximal therapy of hypercholesterolemia in coronary heart disease. *Ther. Umsch.* 1990; 47: 520–529.
126. Seidel D. The HELP system: an efficient and safe method of plasma therapy in the treatment of severe hypercholesterolemia. *Ther. Umsch.* 1990; 47: 514–519.
127. Jaeger B.R. Evidence for maximal treatment of atherosclerosis: drastic reduction of cholesterol and fibrinogen restores vascular homeostasis. *Ther. Apher.* 2001; 5: 207–211.
128. Jaeger B.R., Bengel F.M., Okada K. i wsp. Changes in myocardial vasoreactivity after drastic reduction of plasma fibrinogen and cholesterol: a clinical study in long-term heart transplant survivors using positron emission tomography. *J. Heart Lung Transplant.* 2005; 24: 2022–2030.
129. Schechner V., Schapira I., Berliner S. i wsp. Significant dominance of fibrinogen over immunoglobulins, C-reactive protein, cholesterol and triglycerides in maintaining increased red blood cell adhesiveness/aggregation in the peripheral venous blood: a model in hypercholesterolaemic patients. *Eur. J. Clin. Invest.* 2004; 4: 378–379.
130. Berrouschot J., Barthel H., Scheel C., Koster J., Schneider D. Extracorporeal membrane differential filtration—a new and safe method to optimize hemorheology in acute ischemic stroke. *Acta Neurol. Scand.* 1998; 97: 126–130.
131. Cicco G., Stingi G.D., Vicenti P., Tarallo M.S., Pirrelli A. Hemorheology and tissue oxygenation in hypertensives with lipoproteinosis and peripheral occlusive arterial disease (POAD) treated with sulodexide and pravastatin and evaluated with laser assisted optical rotational red cell analyzer (LORCA) and transcutaneous oxymetry. *Minerva Cardioangiol.* 1999; 47: 351–359.
132. Mohler E.R. 3<sup>rd</sup>, Hiatt W.R., Creager M.A. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation* 2003; 108: 1481–1486.
133. Bosch T., Wendler T., Jaeger B.R., Samtleben W. Improvement of hemorheology by DALI apheresis: acute effects on plasma viscosity and erythrocyte aggregation in hypercholesterolemic patients. *Ther. Apher.* 2001; 5: 372–376.
134. Mostaza J.M., Gomez M.V., Gallardo F. i wsp. Cholesterol reduction improves myocardial perfusion abnormalities in patients with coronary artery disease and average cholesterol levels. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 76–82.
135. Hosokawa R., Nohara R., Linxue L. i wsp. Effect of long-term cholesterol-lowering treatment with HMG-CoA reductase inhibitor (simvastatin) on myocardial perfusion evaluated by thallium-201 single photon emission computed tomography. *Jap. Circ. J.* 2000; 64: 177–182.
136. Miyamoto T., Niwa A., Sinoda T. State of percutaneous transluminal coronary artery angioplasty and effectiveness of low-density lipoprotein apheresis. *Ther. Apher.* 2001; 5: 226–231.
137. Blessing F., Jaeger B.R., Oberhoffer M., Reichart B., Seidel D. Prevention of early graft occlusion after coronary bypass grafting by post-operative reduction of plasma fibrinogen by H.E.L.P. apheresis. First evaluation of 12 patients treated during our study (44 bypasses). *Z. Kardiol.* 2003; 92 (supl. 3): III42–III47.
138. Arntz H.R., Perchalla G., Roll D., Heitz J., Schafer J.H., Schroder R. Blood rheology in acute myocardial infarction: effects of high-dose i.v. streptokinase compared to placebo. *Eur. Heart J.* 1992; 13: 257–280.
139. Ben-Ami R., Sheinman G., Yedgar S. i wsp. Thrombolytic therapy reduces red blood cell aggregation in plasma without affecting intrinsic aggregability. *Thromb. Res.* 2002; 105: 487–492.
140. Woo K.S., Armiger L.C., White H.D., Norris R.M. Can streptokinase produce beneficial effects additional to coronary recanalization? Quantitative microvascular analysis of critically injured reperfusion myocardium. *Microvasc. Res.* 2000; 60: 8–20.
141. Penco M., Romano S., Dagianti A. Jr, Tozzi-Ciancarelli M.G., Dagianti A. Modifications of whole blood filterability during acute myocardial infarction. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2000; 22: 153–159.
142. Moriarty A.J., Hughes R., Nelson S.D., Balnave K. Streptokinase and reduced plasma viscosity: a second benefit. *Eur. J. Haematol.* 1988; 41: 25–36.
143. Stringer K.A. Beyond thrombolysis: other effects of thrombolytic drugs. *Ann. Pharmacother.* 1994; 28: 752–756.
144. Tanahashi N., Fukuuchi Y., Tomita M., Matsuoka S., Takeda H. Ticlopidine improves the enhanced erythrocyte aggregability in patients with cerebral infarction. *Stroke* 1993; 24: 1083–1086.
145. Tanahashi N., Tomita M., Kobari M., Takeda H., Yokoyama M., Fukuuchi Y. Aspirin improves the enhanced erythrocyte aggregability in patients with cerebral infarction. *J. Neurol. Sci.* 1996; 139: 137–140.
146. Ciuffetti G., Lombardini R., Pirro M., Lupattelli G., Mannarino E. Clopidogrel: hemorheological effects in subjects with subclinical atherosclerosis. 2001; 25: 31–39.
147. Ruggiero H.A., Castellanos H., Caprissi L.F., Caprissi E.S. Heparin effect on blood viscosity. *Clin. Cardiol.* 1982; 5: 215–218.
148. Feher G., Koltai K., Papp E. i wsp. Aspirin resistance: possible roles of cardiovascular risk factors, previous disease history, concomitant medications and hemorheological variables. *Drug Angin.* 2006; 23: 559–567.
149. Kesmarky G., Feher G., Koltai K., Horvath B., Toth K. Viscosity, hemostasis and inflammation in atherosclerotic heart disease. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2006; 35: 67–73.
150. Cecchi E., Marcucci R., Panizza R. i wsp. Effect of blood hematocrit and erythrocyte deformability on adenosine 5'-diphosphate platelet reactivity in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy. *Am. J. Cardiol.* 2009; 104: 764–768.
151. Kobayashi S., Hamazaki T., Sawazaki S., Nakamura H. Reduction in the ADP release from shear-stressed red blood cells by fish oil administration. *Thromb. Res.* 1992; 65: 353–364.
152. Golino P., Maroko P.R., Carew T.E. The effect of acute hypercholesterolemia on myocardial infarct size and the no-reflow phenomenon during coronary occlusion-reperfusion. *Circulation* 1987; 75: 292–298.
153. Lazar H.L., Bao Y., Zhang Y., Bernard S.A. Pretreatment with statins enhances myocardial protection during coronary revascularization. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 125: 1037–1042.
154. Jung O., Jung W., Malinski T., Wiemer G., Schoelkens B.A., Linz W. Ischemic preconditioning and infarct mass: the effect of hypercholesterolemia and endothelial dysfunction. *Clin. Exp. Hypertens.* 2000; 22: 165–179.
155. Golino P., Maroko P.R., Carew T.E. Efficacy of platelet depletion in counteracting the detrimental effect of acute hypercholesterolemia on infarct size and the no-reflow phenomenon in rabbits undergoing coronary artery occlusion-reperfusion. *Circulation* 1987; 76: 173–180.
156. Sakamoto S., Kashiki M., Imai N., Liang C.S., Hood W.B. Jr. Effects of short-term, diet-induced hypercholesterolemia on systemic hemodynamics, myocardial blood flow, and infarct size in awake dogs with acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 84: 378–386.
157. Pasceri V., Patti G., Di Sciacio G. Prevention of myocardial damage during coronary intervention. *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Target.* 2006; 6: 77–83.
158. Dobrzycki S., Kozuch M., Kamiński K. i wsp. High cholesterol in patients with ECG signs of no-reflow after myocardial infarction. *Rocz. Akad. Med. Białymst.* 2003; 8: 118–122.
159. Iwakura K., Ito H., Kawano S. i wsp. Chronic pre-treatment of statins is associated with the reduction of the no-reflow phenomenon in the patients with reperfused acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 534–539.

160. Gąsior M., Gierlotka T., Lekston A. i wsp. Relation between time of pain and long-term outcome in patients with acute myocardial infarction transferred to primary angioplasty or angioplasty facilitated with thrombolysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43 (supl. A): 264A.
161. Mardi T., Aviv F., Rotstein R. i wsp. Detection of a thrombolysis-related reduction in red blood cell adhesiveness/aggregation using a simple slide test. *Cardiology* 2002; 97: 226–229.
162. Jan K.M., Powers E., Reinhart W. i wsp. Altered rheological properties of blood following administrations of tissue plasminogen activator and streptokinase in patients with acute myocardial infarction. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1990; 281: 409–417.
163. Pindur G., Sen C., Wenzel E. i wsp. Modern strategies for treatment of acute myocardial infarction: significance of haemostaseological and rheological findings. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1990; 281: 389–394.
164. Bell W. Objectives of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Am. J. Med.* 1987; 83: 11–14.
165. Smith E.F. 3<sup>rd</sup>, Nichols A.J., Sellers T.S. i wsp. Reduction in myocardial ischemic/reperfusion injury and neutrophil accumulation after therapeutic administration of streptokinase. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1991; 18: 729–738.
166. Hoffmann J.J., Bonnier J.J., Melman P.G., Bartholomeus I. Blood viscosity during thrombolytic therapy with anistreplase in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1993; 71: 14–18.
167. Ishihara M., Kojima S., Sakamoto T. i wsp.; Japanese Acute Coronary Syndrome Study Investigators. Acute hyperglycemia is associated with adverse outcome after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. *Am. Heart J.* 2005; 150: 814–820.
168. Shen X.H., Jia S.Q., Li H.W. The influence of admission glucose on epicardial and microvascular flow after primary angioplasty. *Chin. Med. J.* 2006; 119: 95–102.
169. Prasad A., Stone G.W., Stuckey T.D. i wsp. Impact of diabetes mellitus on myocardial perfusion after primary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 508–514.
170. Danesh J., Collins R., Peto R., Lowe G.D. Haematocrit, viscosity, erythrocyte sedimentation rate: meta-analyses of prospective studies of coronary heart disease. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 515–520.
171. Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 168–175.
172. Widlansky M.E., Gokce N., Keaney J.F. Jr, Vita J.A. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 1149–1160.
173. Prado C.M., Ramos S.G., Elias J. Jr, Rossi M.A. Turbulent blood flow plays an essential localizing role in the development of atherosclerotic lesions in experimentally induced hypercholesterolaemia in rats. *Int. J. Exp. Pathol.* 2008; 89: 72–80.
174. Podolecki T., Wasilewski J., Poloński L. Potencjalna rola żelaza w etiopatogenezie choroby wieńcowej. *Choroby Serca i Naczyń* 2009; 6: 180–183.
175. Wasilewski J., Szyguta B., Glowacki J. No-reflow i no-reperfusion — dwie przyczyny braku reperuzji mięśniowej po przezskórnej interwencji wieńcowej. *Postępy w Kardiologii Interwencyjnej* 2006; 2: 290–293.
176. Wasilewski J., Turczyński B., Słowińska L., Kowalik V., Osadnik T., Poloński L. Haemorheological factors and myocardial reperfusion in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Kardiol. Pol.* 2007; 65: 778–785.
177. Chia S., Senatore F., Raffel O.C., Lee H., Wackers F.J., Jang I.K. Utility of cardiac biomarkers in predicting infarct size, left ventricular function, and clinical outcome after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2008; 1: 415–423.
178. Wasilewski J. Hemorheological abnormalities in stable angina and acute coronary syndromes. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2009; 41: 81–82.