

Zmienność dobowa w układzie hemostazy

Agata Marciniak¹, Grzegorz Grzešek^{1,2}, Marek Koziński¹,
Elżbieta Grzešek³ i Jacek Kubica¹

¹Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Katedra i Zakład Farmakologii i Terapii *Collegium Medicum* w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

³Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii *Collegium Medicum* w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Streszczenie

Rytmy biologiczne to uniwersalne zjawisko występujące u żywych organizmów. Biorą one udział w adaptacji organizmu do otoczenia i polegają na synchronizacji własnych procesów życiowych z regularnymi zjawiskami występującymi w otaczającym środowisku.

Reaktywność naczyń krwionośnych w dużej mierze zależy od prawidłowej funkcji śródbłonna naczyniowego, na którą istotnie wpływają rytmy biologiczne. Podobną wyraźną zależność między rytмами biologicznymi i hemostazą obserwuje się nie tylko w badaniach doświadczalnych, lecz także klinicznych. Okołotygodniowy rytm w układzie hemostazy, łącznie z 7-dniowymi zmianami w otaczającym środowisku (aktywność, stres, dieta), prowadzą do zwiększonego ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, zwłaszcza na początku tygodnia. Zjawiska te są ściśle skorelowane z rytмами okołodobowymi w układzie hemostazy. Poranny wzrost lepkości krwi, napięcia mięśniówki naczyń, odpowiedzi na działanie norepinefryny, ciśnienia krwi, aktywności płytek i krzepliwości krwi wraz ze zmniejszoną aktywnością fibrynolityczną prowadzą do zwiększonego ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w tym czasie. Zmiany te ułatwiają zrozumienie epidemiologicznych obserwacji wzmożonego występowania incydentów zakrzepowych w godzinach porannych i na początku tygodnia. (Folia Cardiologica Excerpta 2010; 5, 1: 1–7)

Słowa kluczowe: rytmy biologiczne, hemostaza, płytki krwi

Rytmy biologiczne to uniwersalne zjawisko występujące u żywych organizmów. Są to regularne, odtwarzalne i zależne od czasu zmiany procesów fizjologicznych. Biorą one udział w adaptacji organizmu do otoczenia i polegają na synchronizacji własnych procesów życiowych z regularnymi zjawiskami występującymi w otaczającym środowisku [1].

Rytmy biologiczne można podzielić ze względu na czas trwania na 3 typy: ultradobowe, okołodobowe, infradobowe.

Rytmy ultradobowe, inaczej ultradialne, charakteryzują się czasem trwania krótszym niż 20 godzin. Przykładami takich rytmów są: akcja serca (1 cykl przypada na 1 min) i rytm oddychania (1 cykl przypada na 4 s).

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Grzegorz Grzešek, I Klinika Kardiologii, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85–094 Bydgoszcz, tel. (52) 585 40 23, faks (52) 585 40 24, e-mail: ggrzesek@cm.umk.pl

Rytmu okołodobowe cechują się czasem trwania około 20–28 godzin. Termin ten został wprowadzony w 1956 roku przez chronobiologa Franza Halberga.

Podstawową cechą rytmów okołodobowych jest fakt ich powtarzalności w ściśle 24-godzinnym rytmie. Rytmu te są wrażliwe na oświetloną część doby, czyli *fotoperiod*, oraz nie podlegają zmianom w dość dużym zakresie wahań temperatury. Zegar biologiczny zawiadujący tymi rytmami jest dziedziczony z pokolenia na pokolenie.

Rytmu infradobowe, inaczej infradialne, charakteryzują się czasem trwania dłuższym niż 28 godzin [2]. Podział jest ściśle związany ze zjawiskami astronomicznymi. Cykl okołoroczny, trwający około 50 tygodni, wiąże się z obrotem Ziemi wokół Słońca. Z miesiącem księżycowym wiąże się rytm miesięczny. Jedyną jednostką czasu niepowiązaną z żadnym wydarzeniem we wszechświecie, natomiast uwarunkowaną społecznie, są rytmu okołotygodniowe. Dlatego też traktuje się je jako społecznie uwarunkowane oscylacje, dotyczące organizacji życia społecznego, zawodowego, rodzinnego i towarzyskiego, co znajduje odzwierciedlenie w zmianach samopoczucia ludzi w trakcie tygodnia [2, 3].

Najstarszym z rytmów wrodzonych jest rytm okołodobowy — wytworzył on wiele stałych mechanizmów fizjologicznych. Jego głównym synchronizatorem, a jednocześnie bodźcem, jest cykl „dzień–noc” oraz wynikająca z tego faza aktywności i spoczynku (czuwanie–sen).

U ssaków zegarem biologicznym i generatorem rytmów okołodobowych jest położone w przedniej części podwzgórza parzyste jądro skrzyżowania — *nucleus suprachiasmaticus*, które jest oscylatorem dominującym. Zegar biologiczny jest regulowany przez rytmiczne czynniki środowiskowe (synchronizatory), które noszą tradycyjną nazwę *Zeitgeber* (niem. „dawca czasu”) [1].

Rytmu okołodobowe układu autonomicznego są dobrze znane, z przewagą układu sympatycznego w ciągu dnia i nerwu błędnego w ciągu nocy [4, 5].

Zarówno stężenie norepinefryny, jak i epinefryny w surowicy krwi jest najwyższe w godzinach porannych, kiedy rozpoczyna się aktywność, a osiąga najmniejsze wartości podczas snu [4, 6, 7]. Uważa się, że okołodobowy charakter aktywności autonomicznego układu nerwowego, który jest obecny nawet w razie braku aktywności fizycznej, determinuje okołodobowy rytm większości parametrów sercowo-naczyniowych [8–10]. Z obserwacji wielu badaczy, między innymi Furlan i wsp. [8] oraz Yamasaki i wsp. [9], wynika, że napięcie układu sympatycznego wzrasta znacząco w ciągu dnia

i zmniejsza się w nocy, natomiast odwrotnie zachowuje się układ parasympatyczny. Na podstawie badań między innymi Veernam i wsp. [11] czy Kapiotis i wsp. [12] zaobserwowano, że takie parametry (zależne od aktywności układu współczulnego), jak częstość rytmu serca i ciśnienie tętnicze, zwiększają się w ciągu dnia i maleją w nocy. Fakt ten jest następstwem redukcji stężenia amin katecholowych w godzinach nocnych. Zmiany te umożliwiają żywemu organizmowi zaadaptowanie się do wzmożonej aktywności po przebudzeniu się [10].

Reaktywność naczyń krwionośnych w dużej mierze zależy od prawidłowej funkcji śródbłonka naczyniowego. Stanowi on warstwę pojedynczych komórek oddzielających warstwę mięśni gładkich od światła naczyń krwionośnych, ale nie jest prostą barierą mechaniczną, lecz jest bardzo aktywny wydzielniczo. Produkuje on substancje rozszerzające naczynia, z których do najważniejszych należą: tlenek azotu (NO, *nitric oxide*), prostacyklina, śródbłonkowy czynnik rozszerzający (EDRF, *endothelium-derived relaxing factor*), śródbłonkowy czynnik hiperpolaryzujący (EDHF, *endothelium-derived hyperpolarising factor*) i zwężające je: endotelina 1 (ET-1), tromboksan A2, prostaglandyna H2. W zdrowych tętnicach zależny od śródbłonka rozkurcz naczyń przeważa nad bezpośrednim skurczem mięśniówki gładkiej; EDRF pośredniczy w rozkurczu naczyń wywołanym przez acetylocholinę [13]. Aktywność wydzielnicza śródbłonka naczyniowego również jest uwarunkowana rytmami dobowymi.

El-Tamimi i wsp. [14] stwierdzili, że segmenty naczyń wieńcowych z dysfunkcją śródbłonka wykazywały dobową zmienność aktywności wazomotorycznej, podczas gdy prawidłowe segmenty naczyń wieńcowych z dobrze funkcjonującym śródbłonkiem nie przejawiały takiej cechy. Uzyskane wyniki sugerują, że u pacjentów z chorobą wieńcową segmenty naczyń wieńcowych z dysfunkcją śródbłonka wykazują w godzinach porannych zwiększone napięcie. Ponadto kurczliwość naczyń i odpowiedź na działanie acetylocholinę były większe w godzinach porannych niż w popołudniowych. Segmenty naczyń wieńcowych z prawidłowo funkcjonującym śródbłonkiem nie wykazywały znaczącej zmienności okołodobowej lub odpowiedzi na acetylocholinę bądź nitroglicerynę. Wyniki tych badań wskazują na istotną rolę śródbłonka w regulacji dobowej zmienności napięcia mięśniówki.

Dysfunkcja śródbłonka wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych [14, 15].

Otto i wsp. [15] analizowali hipotezę mówiącą, że funkcja śródbłonka jest zmniejszona w godzinach porannych, w zestawieniu z pomiarami w ciągu dnia

i przed snem. Ocenie poddano 30 zdrowych osób (19 mężczyzn i 11 kobiet) w wieku średnio 41,6 roku. U wszystkich wykonano polisomnografię, aby wykluczyć obturacyjny bezdech senny lub inne choroby związane ze snem. Zdolność rozkurczową ściany naczyń (FMD, *flow mediated dilatation*) oraz zdolność rozkurczową ściany naczyń po podaniu nitrogliceryny (NFMD, *nitroglycerin flow mediated dilatation*) mierzono o godzinach: 21:00, 6:00, 11:00. Stwierdzono, że wartość FMD była najniższa o godzinie 6:00 i wzrastała w godzinach późnowieczornych (21:00 — $7,5 \pm 1\%$; 6:00 — $4,4 \pm 0,7\%$; 11:00 — $7,7 \pm 1\%$; $p = 0,02$). Natomiast wartości NFMD były zbliżone (21:00 — $17,3\%$; 6:00 — $17,2\%$; 11:00 — $18,5 \pm 1,7\%$). Wskazano, że zmniejszona wartość FMD w godzinach wczesnoporannych wiąże się z obniżoną funkcją śródbłonna w tym czasie, a tym samym koreluje z porannym szczytem występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych [15].

Bau i wsp. [16] wykazali zależność między zwiększoną liczbą zdarzeń sercowo-naczyniowych w godzinach porannych a wzmożonym napięciem mięśniówki naczyń krwionośnych.

Oceniano dobową zmienność średnicy tętnicy ramiennej (BAD, *brachial artery diameter*), FMD, NFMD w jednorodnej grupie 50 niepalących mężczyzn w wieku 18–25 lat ($20,8 \pm 0,3$). Parametry te mierzono o godzinach 7:00, 17:00 i 22:00. Wartość BAD była najmniejsza o godzinie 7:00 ($3,8 \pm 0,1$ mm) w porównaniu z godzinami 17:00 ($3,9 \pm 0,1$) i 22:00 ($4,0 \pm 0,1$ mm; $p < 0,001$). Wartości FMD nie zmieniały się znacząco w ciągu dnia, podczas gdy wartość NFMD istotnie wzrosła o godzinie 7:00 ($18,5 \pm 1,1\%$) w porównaniu z godzinami 22:00 ($15,5 \pm 0,9\%$) i 17:00 ($15,5 \pm 0,9\%$; $p = 0,04$). Stwierdzono, że stan fizjologicznej kurczliwości mięśniówki naczyń krwionośnych ze zdolnością do rozkurczu w godzinach porannych należy uwzględnić jako część adaptacji prawidłowych naczyń przed czynnikami ryzyka i dysfunkcją śródbłonna [16].

Podobne wnioski zaproponowali Etsuda i wsp. [17], którzy wykazali dobową zmienność funkcji śródbłonna. Na podstawie uzyskanych wyników badacze potwierdzili, że funkcja śródbłonna znacząco się zmniejsza w godzinach porannych, co stanowi przyczynę zwiększonej częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych w tym czasie.

Badaniem pozwalającym na ocenę funkcji układu wegetatywnego jest 24-godzinne monitorowanie elektrokardiograficzne z oceną zmienności rytmu serca (HRV, *heart rate variability*).

De Scalzi i wsp. [18] zbadali okołodobową HRV i wykazali, że wzrost częstości akcji serca występuje po wstaniu i rozpoczęciu aktywności. Częstość

akcji serca osiąga wartości maksymalne — akrofaza między 10:00 a 12:00. Po tym czasie akcja serca stopniowo się zmniejsza i utrzymuje niższy poziom przez całą noc [10].

Ocena HRV w badaniu holterowskim stanowi nieinwazyjną metodę oceny układu autonomicznego. Pozwala na pomiar zmienności odstępu RR rytmu zatokowego i jest jednym z wyznaczników nowych nieinwazyjnych markerów ryzyka wystąpienia nagłej śmierci. Zmienność rytmu serca zależy od takich czynników, jak: wiek, płeć, obecność chorób, przyjmowanie leków (np. beta-adrenolityki mogą zwiększyć HRV, co podkreślało ich potencjalny mechanizm kardioprotekcyjny) [10, 19]. W badaniach oceniających ten parametr odnaleziono okołodobową rytmiczność.

Okołodobowa HRV obrazuje zmienność dobową w układzie autonomicznym [9, 10, 20]. Należy podkreślić, że rytm może wpłynąć na równowagę układów sympatycznego i parasympatycznego [8–10]. Zmiana napięcia układu autonomicznego powoduje przede wszystkim przyspieszenie częstości akcji serca przy zwiększeniu aktywności współczulnej i/lub zmniejszeniu aktywności przywspółczulnej bądź zwolnienie akcji serca w zakresie przewagi napięcia układu parasympatycznego [8–10].

Wskaźniki HRV zmniejszają się znacząco w ciągu dnia i wzrastają nocą. Współczynnik LF/HF (*ratio of low frequency to high frequency spectral power*) charakteryzuje się odwróconym rytmem — wyższy poziom w ciągu dnia, a niższy w nocy.

W niektórych stanach patologicznych (choroby serca, cukrzyca, udar mózgu) amplituda okołodobowej HRV może być zmieniona lub nawet nieobecna ze zmianą fazy lub bez niej [10, 20]. Również wszystkie fizjologiczne rytmy mogą wpływać na rytmy okołodobowe akcji serca (HR, *heart rhythm*) oraz HRV.

U dzieci poniżej 1. roku życia HR i HRV często nie wykazują dobowego rytmu, co wynika z niedojrzałości autonomicznego układu nerwowego — zwiększonego czasu snu w ciągu doby, w porównaniu ze starszymi dziećmi [10, 21].

Płeć również może wpływać na rytm okołodobowy częstości akcji serca. Yamasaki i wsp. [9] stwierdzili, że LF, komponenta HRV, wykazuje najwyższe wartości w godzinach 20:00–24:00 u mężczyzn i 24:00–12:00 u kobiet.

Na podstawie badań Korpelainem i wsp. [20] oraz Lombardii i wsp. [22] stwierdzono, że w warunkach patologicznych, w wyniku upośledzenia funkcji układu autonomicznego parametry rytmu okołodobowego, takie jak oscylacje (mesor), akrofaza czy amplituda, mogą być znacząco zmienione [10, 19, 22].

Lombardii i wsp [22], analizując grupę pacjentów z zawałem serca, stwierdzili, że w porównaniu z osobami zdrowymi rytm okołodobowy HRV zmienił się istotnie z niższą wartością mediany i amplitudy, wcześniejszą lub późniejszą akrofazą [10].

Natomiast Korpelainen i wsp. [20] donoszą, że u pacjentów z ostrym udarem mózgu okołodobowa HRV jest odwracalnie utracona [10].

Między występowaniem incydentów sercowo-naczyniowych i rozpoczęciem aktywności dziennej obserwuje się wyraźną zależność.

Stwierdzono zwiększoną liczbę incydentów sercowo-naczyniowych, takich jak niestabilna dławica piersiowa czy zawały serca, w czasie pierwszych kilku godzin po wstaniu i rozpoczęciu aktywności. Ryzyko tych zdarzeń jest relatywnie mniejsze podczas reszty dnia, zwłaszcza w trakcie snu [10, 23].

Największą częstość tych zdarzeń notuje się między godziną 10:00 a 12:00, natomiast najmniejszą między 3:00 a 6:00. Jest to zgodne z czasem, gdy wzrasta wiele parametrów, takich jak: akcja serca, ciśnienie tętnicze, stężenie epinefryny, norepinefryny, angiotensyny II, agregacja płytek krwi. W tym czasie wzrasta zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen, podczas gdy podaż maleje — z powodu wzrostu napięcia mięśniówki naczyń wieńcowych. Ponadto obserwuje się zmiany w kolejnych elementach prowadzących do wystąpienia ostrych zespołów wieńcowych — aktywność układu krzepnięcia wzrasta, a układu fibrynolitycznego maleje. Reasumując, opisane zjawiska tłumaczą występowanie zwiększonego ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych w godzinach porannych [10].

Hemostaza to zespół procesów fizjologicznych zapewniających sprawne hamowanie krwawienia po przerwaniu ciągłości ściany naczyń krwionośnych, szczelność łożyska naczyniowego i płynność krążącej krwi [24]. Wśród różnych mechanizmów wpływających na procesy hemostazy znajduje się regulacja wegetatywna. Można zatem się spodziewać dobowej zmienności aktywności hemostazy.

Procesy hemostazy obejmują wiele elementów, wśród których znajdują się:

- hemostaza pierwotna — czyli tworzenie się czopu płytkowego powstającego w miejscu uszkodzenia ściany naczynia, w wyniku adhezji i agregacji płytek oraz skurczu naczynia;
- hemostaza wtórna — definiowana jako aktywacja krzepnięcia pod wpływem czynnika tkankowego, prowadzącego do umocnienia czopu płytkowego przez sieć fibrynogenu; natomiast
- układ fibrynolityczny — odpowiada za rozpuszczenie śródnaczyniowych złożeń fibryny i utrzymywanie drożności łoża naczyniowego.

W warunkach prawidłowych oba układy (krzepnięcia i fibrynolizy) znajdują się w równowadze, sprawiając, że sprawny czynnościowo układ hemostazy chroni organizm zarówno przed krwawieniem, jak i powstaniem zakrzepów [25].

Zmiany rytmów okołodobowych w układzie hemostazy mogą prowadzić do zaburzeń objawiających się albo nadmiernym krzepnięciem, albo skłonnością do krwawień.

Znajomość współzależności między otaczającym środowiskiem a ośrodkowymi i obwodowymi oscylatorami rytmu okołodobowego jest niezbędna, aby zrozumieć ich wpływ zarówno na prawidłową, jak i patologiczną hemostazę [25].

Kapiotis i wsp. [12] zaobserwowali zmienność dobową w układzie krzepnięcia i układzie fibrynolitycznym, badając czynnik VIIa oraz inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor type 1*) w grupie młodych, zdrowych osób. Odkryli nocny wzrost aktywności czynnika VII oraz spadek w ciągu dnia, podczas gdy poziom aktywności PAI-1 zachowywał się odwrotnie. Sugerowało to, że obserwowane zmiany mogą być pierwotną przyczyną porannego zjawiska nadkrzepliwości i hipofibrynolizy [10, 12].

W zwykłych warunkach i ekspozycji na typowe warunki środowiskowe utrzymanie homeostazy w układzie sercowo-naczyniowym jest osiągnięte dzięki równowadze między mechanizmami chroniącymi przed odpływem krwi z łożyska naczyniowego a mechanizmami chroniącymi przed okluzją naczyń krwionośnych. Te reaktywne zjawiska są nakładane na endogenne rytmy biologiczne oraz okołodobowe i mogą być modyfikowane poprzez ich wpływ przez okresowo zmieniający się układ hemostazy [25].

Epidemiologia zjawisk zakrzepowych i krzepnięcia rozpatrywana w kontekście 24-godzinnym wykazuje największy szczyt w godzinach porannych i w wielu przypadkach mniejszy w godzinach późnopółdniowych [25, 26].

Herold i wsp. [27] oraz Jaff [28] zaobserwowali, że śródbłonek naczyniowy, produkując czynniki wazoaktywne i przeciwzakrzepowe, uczestniczy w hemostazie, która podlega wpływom rytmów okołodobowych. Komórki śródbłonek uwalniają do krwioobiegu czynniki o charakterze naczynioruchowym, wpływające na adhezję, agregację i aktywację płytek (prostacyklina, NO), antykoagulacyjnym (trombomodulina, siarczan heparanu) i fibrynolitycznym (tканkowy aktywator plazminogenu, PAI-1) [25, 28].

Śródbłonek, obok megakariocytów, jest głównym miejscem produkcji czynnika von Willebranda, jednak dane z badań Bridges i wsp. [29] doty-

czących zmienności dobowej tego czynnika są sprzeczne [25, 29].

Na hemostazę oddziałują również czynniki podlegające zmienności okołodobowej, mianowicie: opór obwodowy, przepływ krwi, ciśnienie krwi i częstość akcji serca [25, 30].

Liczba płytek krwi u osób zdrowych wynosi 140–440 G/l, natomiast czas życia w krwiobiegu 8–12 dni. W puli śledzionowej znajduje się około 30% płytek, które są usuwane z krwi przez układ siateczkowo-śródbłonkowy [24].

Haus [25] zaobserwował, że liczba krążących płytek krwi podlega rytmom okołodobowym ze szczytem w godzinach popołudniowych.

Aktywację i agregację płytek krwi wywołuje wiele endogennych czynników, przede wszystkim: kolagen, trombina, czynnik aktywujący płytki, adenylozynodifosforan (ADP, *adenosine diphosphate*). Do dalszej agregacji i aktywacji przyczyniają się substancje uwalniane z samych płytek: ADP, serotonina, tromboksan A₂. Undar i wsp. [31, 32] zaobserwowali różnicę w rytmie okołodobowym dotyczącym liczby i aktywności płytek krwi. Pomiar *ex vivo* agregacji płytek krwi za pomocą przeciwciał monoklonalnych wskazuje, że aktywność płytek krwi jest największa między godziną 6:00 a 9:00 [25, 31, 32]. Podobnie, *in vitro* adhezja płytek krwi wykazuje największe wartości w godzinach porannych [33].

In vitro agregacja płytek krwi, będąca odpowiedzią na powyższe czynniki endogenne, jest największa w godzinach późnonocnych oraz wkrótce po obudzeniu i przyjęciu pozycji pionowej — ma to również związek z występującym w tym czasie zwiększonym stężeniem katecholamin [25].

Rytmy okołodobowe zbadano w zakresie kilku czynników krzepnięcia zarówno w układzie zewnątrz-, jak i wewnątrzpochodnym. Według Kapiotis i wsp. [12] aktywność czynnika VII wykazuje zmienność okołodobową z najwyższymi wartościami między godzinami 8:00 a 12:00, jednak w przypadku stężenia antygeny czynnika VII takiej korelacji nie stwierdzono [12, 25]. Największa aktywność czynników VIII i IX przypada na godzinę 9:00.

Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji, który stanowi miarę aktywności osoczowych czynników krzepnięcia XII, XI, IX i VIII, tworzących wewnątrzpochodną drogę aktywacji układu krzepnięcia, oraz czas protrombinowy, będący miarą zależnych od witaminy K osoczowych czynników VII, X i II, a także czynniki V i fibrynogenu, służące do oceny zewnątrzpochodnej drogi aktywności trombiny, wykazują najniższą wartość w godzinach porannych [25].

Soulban i wsp. [34] donoszą o zmienności okołodobowej czynnika II (trombiny) i czynnika VII.

Odkryli wcześniejszą fazę rytmu okołodobowego czynnika II i VII u osób starszych w porównaniu z osobami młodymi, ze szczytem w godzinach rannych lub dopołudniowych, co koreluje z dobowym szczytem występowania zakrzepów.

Powyższe wyniki potwierdzają, że oznaczenie stężenia D-dimeru, czyli produktu degradacji fibryny i fibrynogenu, wykazuje zmienność okołodobową ze szczytem w godzinach porannych [12, 25].

Do endogennych inhibitorów krzepnięcia zalicza się między innymi antytrombinę III — białko hamujące proteazy serynowe, układ antykoagulacyjny białka C, w skład którego wchodzi białko C, trombomodulina, śródbłonkowy receptor dla białka C oraz białko S.

Undar i wsp. [25, 32] zaobserwowali, że największe stężenie białek C i S występuje około godziny 9:00, natomiast najmniejsze wartości stwierdzono między południem a północą [32]. Najwyższe stężenie antytrombiny III stwierdzono około godziny 18:00, a najniższe — około południa. Z obserwacji tych wynika, że najniższe stężenia powyższych endogennych czynników krzepnięcia występują w godzinach południowych.

Inhibitor zewnątrzpochodnego szlaku krzepnięcia — białko, które w osoczu krąży w postaci związanej z lipoproteinami, inaktywuje kompleks czynnik tkankowy–czynnik VIIa w obecności czynnika Xa, wykazuje zmienność okołodobową ze szczytem w godzinach porannych i jest równoważne z rytmem okołodobowym czynnika VII [25].

Zasadniczą rolą układu fibrynolitycznego w hemostazie jest rozpuszczanie śródnacyniowych złożeń fibryny, a tym samym — utrzymanie płynności krążącej krwi. Na układ ten składają się: plazminogen, czyli nieczynny zymogen, który pod wpływem aktywatorów (tkankowego aktywatora plazminogenu i aktywatora plazminogenu typu urokinazy), zostaje przekształcony do plazminy, proteazy serynowej trawiącej wiele endogennych białek, które biorą udział w hemostazie, czyli: fibrynę, fibrynogen, czynniki XII, V, VIII, vWF oraz glikoproteiny znajdujące się na powierzchni płytek.

Główne inhibitory aktywatorów plazminogenu to PAI-1 i PAI-2. Inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1 jest białkiem wytwarzanym w komórkach mięśni gładkich, wątroby, śródbłonka i megakariocytów, wiąże i inaktywuje tkankowy aktywator plazminogenu lub urokinazę, nie tworzy natomiast kompleksu z pro-urokinazą. Inhibitor aktywatora plazminogenu typu 2 inaktywuje szybciej aktywator plazminogenu typu urokinazy niż tkankowy aktywator plazminogenu.

Wytwarzana w wątrobie α 2-antyplazmina jest głównym osoczowym inhibitorem plazminy, tworzącym z nią kompleks stechiometryczny.

Układ fibrynolityczny uzupełnia efekt działania endogennych inhibitorów krzepnięcia, czyli białka C i S, antytrombiny III oraz przeciwzakrzepowych mechanizmów, którymi dysponuje śródbłonek naczyniowy (NO, prostacyklina).

Największą aktywność układu fibrynolitycznego obserwuje się w godzinach popołudniowych. Stwierdzono również związek między aktywnością fizyczną a wzrostem aktywności układu fibrynolitycznego, a wzrost ten jest największy właśnie w godzinach popołudniowych [25].

Duża amplituda rytmu okołodobowego, zaobserwowana w układzie fibrynolitycznym wczesnym wieczorem, prowadzi do zmniejszenia krzepliwości krwi, a tym samym do możliwości wystąpienia krwawień, natomiast relatywną nadkrzepliwość, czyli zmniejszenie aktywności układu fibrynolitycznego, stwierdza się w godzinach porannych [25].

Andreotti i Klufft [35] zanotowali, że krążący w osoczu antygen PAI-1 oraz równoważnie jego aktywność wykazują zmienność okołodobową, ze szczytem w godzinach popołudniowych. Natomiast największą aktywność tkankowego aktywatora plazminogenu obserwuje się w godzinach porannych (ok. godz. 9:00) [25, 35].

Podsumowanie

Incydenty nagłego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawałów serca, zatorowości płucnej, udarów niedokrwiennych mózgu czy zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych występują głównie w godzinach porannych, z drugim szczytem w godzinach popołudniowych. Około tygodniowy rytm w układzie hemostazy, łącznie z 7-dniowymi zmianami w otaczającym środowisku (aktywność, stres, dieta), prowadzą do zwiększonego ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, zwłaszcza na początku tygodnia.

Zjawiska te są ściśle skorelowane z rytmem okołodobowym w układzie hemostazy. Poranny wzrost lepkości krwi, napięcia mięśniówki naczyń, odpowiedzi na działanie norepinefryny, ciśnienia krwi, aktywności płytek i krzepliwości krwi w zestawieniu ze zmniejszoną aktywnością fibrynolityczną prowadzą do zwiększonego ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w tym czasie.

Piśmiennictwo

1. Traczyk W.Z. Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej. PZWL, Warszawa 2003: 262–263.
2. Kwarecki K., Zużewicz K. Rytm biologiczny człowieka. W: Maśliński S., Ryżewski J. red. Patofizjologia. PZWZ, Warszawa 1998: 916–936.

3. Andrys-Wawrzyniak I., Jablecka A. Chronobiologia, chronofarmakologia i ich miejsce w medycynie. Farm. Wspól. 2008; 1: 156–168.
4. Portaluppi F., Hermida R.C. Circadian rhythms in cardiac arrhythmias and opportunities for their chronotherapy. Adv. Drug Deliv. Rev. 2007; 59: 940–951.
5. Bexton R.S., Vallin H.O., Camm A.J. Diurnal variation of the QT interval-influence of the autonomic nervous system. Br. Heart J. 1986; 55: 253–258.
6. Kawano Y., Kawasaki T., Kawazoe N. i wsp. Circadian variations of urinary dopamine, norepinephrine, epinephrine and sodium in normotensive and hypertensive subjects. Nephron 1990; 55: 277–282.
7. Kawano Y., Tochikubo O., Minamisawa K., Miyajima E., Ishii M. Circadian variation of hemodynamics in patients with essential hypertension: comparison between early morning and evening. J. Hypertens. 1994; 12: 1405–1412.
8. Furlan R., Guzzetti S., Crivellaro W. i wsp. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. Circulation 1990; 81: 537–547.
9. Yamasaki Y., Kodama M., Matsuhisa M. i wsp. Diurnal heart rate variability in healthy subjects: effect of aging and sex difference. Am. J. Physiol. 1996; 271: H303–H310.
10. Guo Y.-F., Stein P.K. Circadian rhythm in the cardiovascular system: chronocardiology. Am. Heart J. 2003; 145: 779–786.
11. Veerman D.P., Imholz B.P.M., Wieling W. i wsp. Circadian profile of systemic hemodynamics. Hypertension 1995; 26: 55–59.
12. Kapiotis S., Jilma B., Quehenberger P. i wsp. Morning hypercoagulability and hyperfibrinolysis: diurnal variations in circulating activated factor VII, prothrombin fragment F1+2, and plasmin-plasmin inhibitor complex. Circulation 1997; 96: 19–21.
13. Kern M.J. Przepływ wieńcowy i niedokrwienie mięśnia sercowego. W: Braunwald E. red. Choroby serca. Urban and Partner, Wrocław 2007: 1075–1099.
14. El-Tamimi H., Mansour M., Pepine C.J. i wsp. Circadian variation in coronary tone in patients with stable angina. Circulation 1995; 92: 3201–3205.
15. Otto M.E., Svatikova A., Barreto R.B. i wsp. Early morning attenuation of endothelial function in healthy human. Circulation 2004; 109: 2507–2510.
16. Bau P.F., Bau C.H., Naujorks A.A., Rosito G.A., Fuchs F.D. Diurnal variation of vascular diameter and reactivity in healthy young men. Braz. J. Med. Biol. Res. 2008; 41: 500–503.
17. Etsuda H., Takase B., Uchata A. i wsp. Morning attenuation of endothelium dependent flow mediated dilation in healthy young men; possible connection to morning peak of cardiac events? Clin. Car. 1999; 22: 417–421.
18. De Scalzi M., De Leonardi V., Calzolari F. i wsp. Heart rate and premature beats: a chronobiologic study. Giornale Italiano di Cardiologia 1984; 14: 465–470.
19. Haseroth K., Loffler P., Janson C.P. i wsp. Acute effects of a single oral dose of carvedilol on cardiac sympathovagal balance in man. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2001; 39: 315–321.
20. Korpelainen J.T., Sotaniemi K.A., Huiluri H.V. i wsp. Circadian rhythm of heart rate variability is reversibly abolished in ischemic stroke. Stroke 1997; 28: 2150–2154.
21. Massin M.M., Maens K., Withofs N. i wsp. Circadian rhythm of heart rate and heart rate variability. Arch. Dis. Child. 2000; 83: 179–182.
22. Lombardii F., Sandrone G., Mortara A. i wsp. Circadian variation of spectral indices of heart rate variability after myocardial infarction. Am. Heart J. 1992; 123: 1521–1529.

23. Saioth H. Biorythms in ischemic heart disease, cardiac sudden death, and arrhythmia. *Asia Med. J.* 2000; 43: 199–206.
24. Dmoszyńska A., Robak T. red. Podstawy hematologii. Fizjologia hemostazy. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2008: 95–112.
25. Haus E. Chronobiology of hemostasis and inferences for the chronotherapy of coagulation disorders and thrombosis prevention. *Adv. Drug Delivery Rev.* 2007; 59: 966–984.
26. Manfredini R., Boari B., Smolensky M.H. i wsp. Circadian variation in stroke onset: identical temporal pattern in ischemic and hemorrhagic events. *Chronobiol. Int.* 2005; 22: 417–453.
27. Herold M., Cornellsen G., Loeckinger A., Koeberle D., Koenig P., Halberg F. About 8 hour variation of circulating human endothelin-1. *Peptides* 1998; 19: 821–825.
28. Jaff E.A. Cell biology of endothelial cells. *Human Pathol.* 1987; 18: 234–239.
29. Bridges A.B., McLaren M., Scott N.A., Pringle T.H., McNeill G.P., Belch J.J.F. Circadian variation of tissue-plasminogen activator and its inhibitor, von Willebrand factor antigen, and prostacyclin stimulating factor in men with ischemic heart disease. *Br. Heart J.* 1993; 69: 121–124.
30. Ehrly A.M., Jung G. Circadian rhythm of human blood viscosity. *Biorheology* 1973; 10: 577–583.
31. Undar L., Turkyay C., Korkmaz L. Circadian variation in circulating platelet aggregates. *Ann. Med.* 1989; 21: 429–433.
32. Undar L., Ertugru C., Altunbas H., Akca S. Circadian variations in natural coagulation inhibitors protein C, protein S, and anti-thrombin in healthy men: a possible association with interleukin-6. *Thromb. Hemost.* 1999; 81: 571–575.
33. Haus E., Cusulus M., Sackett-Lundeen L., Swoyer J. Circadian variations in blood coagulation parameters, alpha-antitrypsin antigen and platelet aggregation and retention in clinically healthy subjects. *Chronobiol. Int.* 1990; 7: 203–216.
34. Soulban G., Labrecque G., Barbeau G. Time-dependent variations in the coagulation factors II, VII, IX, and X in young and elderly volunteers. *Chronobiol. Int.* 1995; 12: 206–213.
35. Andreotti F., Kluff C. Circadian variation of fibrinolytic activity in blood. *Chronobiol. Int.* 1991; 8: 336–351.