

# Wpływ niewydolności serca na skuteczność blokowania receptorów P2Y<sub>12</sub> u chorych z ostrym zespołem wieńcowym leczonych klopido-grelem

Influence of heart failure on P2Y<sub>12</sub> receptor blockade in patients with acute coronary syndrome treated with clopidogrel

Małgorzata Molska<sup>1</sup>, Magdalena Kieszowska<sup>1</sup>, Stanisław Szczerbiński<sup>2</sup>,  
Zofia Grąbczewska<sup>1</sup>, Aldona Kubica<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy,  
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>2</sup>Opolskie Centrum Ratownictwa Medycznego

<sup>3</sup>Katedra i Zakład Promocji Zdrowia *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy,  
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

## Streszczenie

Jednym z leków przeciwplatek stosowanych u chorych po przebytych ostrym zespole wieńcowym jest klopido-grel. Lek ten, poprzez zablokowanie receptora P2Y<sub>12</sub>, zmniejsza zdolności płytek krwi do agregacji. Czynniki ograniczające dostępność aktywnej postaci leku zwiększają ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, zwłaszcza u pacjentów poddanych angioplastyce wieńcowej. W pracy przedstawiono wpływ niewydolności serca na skuteczność terapii klopido-grelem.

Słowa kluczowe: klopido-grel, receptor P2Y<sub>12</sub>, płytki krwi, niewydolność serca

(Folia Cardiologica 2014; 9, 4: 358–363)

## Wstęp

Podwójna terapia antyagregacyjna jest jednym z podstawowych elementów leczenia chorych po zawale serca. W wytycznych *European Society of Cardiology* z 2012 roku, obok kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*), zalecanymi lekami przeciwplatekowymi są przede wszystkim inhibitory P2Y<sub>12</sub> nowej generacji – tikagrelor lub prasugrel. Jedynie w przypadku, w którym dwa wymienione wcześniej leki są niedostępne lub przeciwwskazane, zaleca się stosowanie klopido-grelu. Jednak, ze względu na wysoki koszt terapii tikagrelorem czy prasugrelem, najczęściej stosowanym w Polsce lekiem z tej grupy pozostaje klopido-

grel. Celami podawania klopido-grelu pacjentom po zawale serca (zwłaszcza chorym leczonym inwazyjnie za pomocą implantacji stentu do tętnicy wieńcowej) są zahamowanie aktywacji płytek krwi i w konsekwencji ich agregacji oraz zapobieganie zakrzepicy w stencie. Skuteczność działania klopido-grelu jest determinowana wieloma czynnikami. Zależy od uwarunkowań genetycznych i tak zwanych pozagenetycznych. W celu oceny ryzyka klinicznej nieskuteczności leczenia klopido-grelem opracowano specjalną skalę ryzyka – PREDICT-score – uwzględniającą czynniki niegenetyczne, takie jak: wiek ponad 65 lat, cukrzyca typu 2, obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory, ostry zespół wieńcowy i choroba nerek. Uzyskanie ponad 4 punktów (1 pkt przy-

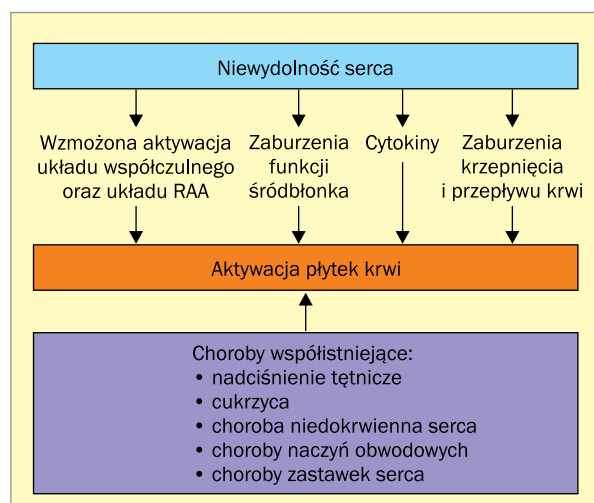
znaje się za obecny 1 czynnik ryzyka) w tej skali pozwala z dużym prawdopodobieństwem przewidywać oporność na leczenie kłopidogrelem [1]. Efektywność stosowanej terapii zależy również od wchłaniania leku z przewodu pokarmowego, jego metabolizmu, aktywności układu krzepnięcia, wyjściowej aktywności płytek krwi oraz od występowania interakcji między stosowanymi lekami [2–7].

## Farmakokinetyka kłopidogrelu

Kłopidogrel jest pochodną tienopirydynową II generacji, działającą poprzez swoiste i nieodwracalne zahamowanie purynergicznego, zależnego od adenylozodifosforanu (ADP, *adenosine diphosphate*) płytkowego receptora P2Y12 [8, 9]. Lek podawany w postaci nieaktywnej w wątrobie ulega konwersji do aktywnego metabolitu. Przekształcenie do postaci czynnej jest procesem dwuetapowym, w którym kluczową rolę odgrywa cytochrom P450 i związane z nim enzymy [2]. Wszystkie czynniki hamujące aktywność kłopidogrelu zwiększają ryzyko wykrzepienia w stencie i wystąpienia kolejnych incydentów sercowo-naczyniowych.

## Czynniki wpływające na skuteczność leczenia kłopidogrelem

Konsekwencją choroby wieńcowej jest uszkodzenie mięśnia sercowego prowadzące do upośledzenia jego kurczliwości i skutkujące rozwojem objawów niewydolności serca (HF, *heart failure*). Zmniejszenie rzutu serca wpływa na funkcjonowanie całego organizmu, zaburzając między innymi równowagę między układem krzepnięcia a układem fibrynolizy. W związku z tym HF może się stać kolejnym czynnikiem ograniczającym skuteczność przeciwplatekowego działania kłopidogrelu (ryc. 1).



Rycina 1. Mechanizmy aktywacji płytek krwi; RAA – renina-angiotensyna-aldosteron

Niewydolność serca jest chorobą zwiększającą ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych nie tylko u pacjentów z migotaniem czy trzepotaniem przedsionków – wyższe ryzyko udaru mózgu i zatorowości płucnej dotyczy również chorych z rytmem zatokowym [10]. Patogenezę tego zjawiska tłumaczy, opisany już w 1856 roku przez Rudolfa Virchofa, zespół trzech czynników nazywanych triadą Virchofa:

- 1) dysfunkcja ściany naczyń krwionośnych;
- 2) zaburzenia krzepliwości krwi;
- 3) zaburzenia przepływu krwi.

W zapewnieniu równowagi reologicznej uczestniczy wiele mediatorów. Działanie przeciwkrzepliwie wykazują między innymi: tlenek azotu (NO, *nitric oxide*), prostacyklina, trombomodulina, tkankowy aktywator plazminogenu (t-PA, *tissue plasminogen activator*). Działaniem prokoagulacyjnym cechują się: inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor type 1*), czynnik tkankowy, czynniki wiążące dla czynników IX, X. Substancjami rozszerzającymi łożysko naczyniowe są: endotelina (poprzez śródbłonkowy receptor endoteliny typu A [ETA, *endothelin A receptor*]), prostacyklina oraz NO. Do substancji wazokonstrykcyjnych należą endotelina (poprzez mięśniowy receptor endoteliny typu B [ETB, *endothelin B receptor*]), tromboksan A<sub>2</sub> oraz prostaglandyna H<sub>2</sub> [11]. W HF dochodzi do upośledzenia funkcjonowania śródbłonka naczyniowego będącego ważnym regulatorem homeostazy naczyniowej [12]. Komórki śródbłonka naczyniowego, wytwarzając substancje wazoaktywne, biorą czynny udział w procesach krzepnięcia, fibrynolizy, wpływają na powstawanie stanu zapalnego i rozwój miażdżycy [13]. Jednym z ważniejszych mediatorów wytwarzanych przez śródbłonek naczyniowy jest NO – substancja o działaniu wazodylatacyjnym, przeciwzapalnym, zmniejszającym adhezję i agregację płytek krwi [14, 15]. W HF – w konsekwencji nieprawidłowego, zwolnionego przepływu krwi (związanego z niskim rzutem serca) – dochodzi do zmniejszenia siły ścierającej. Siła ta jest głównym czynnikiem aktywującym syntezę NO i zwiększenie jego uwalniania do światła naczyń krwionośnych. Zmniejszenie ilości NO sprzyja zatem między innymi aktywacji płytek krwi, zwiększeniu ich zdolności agregacyjnej, a przez to wtórnie podwyższa ryzyko tworzenia się skrzepin [12].

Kolejnym istotnym mediatorem uszkodzenia śródbłonka naczyniowego, wpływającym na zwiększoną aktywność agregacyjną i adhezyjną płytek, jest czynnik von Willenbranda [16]. Stwierdzono istnienie zależności między zaawansowaniem HF a ilością krążącego we krwi aktywnego czynnika. Jego stężenie jest tym większe, im bardziej HF jest zaawansowana; czynnik von Willenbranda to niezależny predyktor wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków [17, 18].

Następstwem uszkodzenia śródbłonka naczyniowego jest również zwiększenie uwalniania innych, działających proagregacyjnie substancji, takich jak endotelina 1, trom-

bomodulina. Zwiększa się ilość krążących cząsteczek adhezyjnych, takich jak cząsteczki adhezji komórkowej naczyń 1 (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule 1*), cząsteczki adhezji międzykomórkowej 1 (ICAM-1, *intercellular cell adhesion molecule 1*) czy selektyna E [19, 20].

W HF, w następstwie zaburzeń funkcjonowania śródbłonna, zwiększa się ilość wytwarzanych szkodliwych wolnych rodników tlenowych (ROS, *reactive oxygen species*) [21–23]. Ich ilość koreluje ze stopniem dysfunkcji lewej komory oraz ze stopniem zaawansowania HF [24]. Poprzez modulowanie i regulowanie wielu procesów wewnątrzkomórkowych działanie ROS prowadzi głównie do martwicy i apoptozy komórek. Wolne rodniki tlenowe wchodzi w interakcje z uwalnianym ze śródbłonna NO i przekształcają go do szkodliwych peroksynitratów pozbawionych jednocześnie jego pozytywnych działań [25].

Ważnym proteoglikanem o działaniu antyagregacyjnym, zlokalizowanym w śródbłonku naczyniowym, jest trombomodulina. Wyłapując krążącą trombinę, hamuje ona aktywację płytek, tworzenie fibryny oraz inaktywację białek S i C [26]. Poza formą trombomoduliny związanej ze śródbłonkiem istnieje sześć rozpuszczalnych izoform trombomoduliny krążących we krwi. W przebiegu chorób prowadzących do dysfunkcji śródbłonna liczba obu typów trombomoduliny istotnie się zmniejsza [11].

Molekułami pojawiającymi się we krwi chorego z HF o działaniu pro agregacyjnym w stosunku do płytek krwi są także selektyna E oraz selektyna P [19, 26–28]. Co ciekawe, zaobserwowano normalizację stężenia selektyny E u pacjentów poddanych transplantacji serca [20].

Kolejną substancją zwiększającą aktywność płytek krwi u pacjentów z HF jest endotelina. Zaburzenia równowagi między działającymi antagonistycznie ETA (śródbłonkowym, o działaniu antyagregacyjnym) oraz ETB (mięśniowym, o działaniu wazokonstrykcyjnym) prowadzą do wielu niekorzystnych zmian, a w efekcie – do zwiększenia gotowości prozakrzepowej [26].

Wydaje się, że przyczyna HF (niedokrwienna lub niedokrwienna HF) bezpośrednio nie wpływa na stopień aktywacji płytek [29]. Natomiast przedstawione wyżej następstwa dysfunkcji śródbłonna, pojawiające się u chorych z HF i skutkujące zwiększeniem zdolności płytek krwi do adhezji i agregacji, mogą być jednym z mechanizmów prowadzących do zmniejszonej skuteczności terapii klopidogrelem w tej grupie chorych.

Następstwem HF są również zaburzenia krzepnięcia związane ze zwiększoną lepkością osocza, agregacją erytrocytów i zwiększeniem stężenia fibrynogenu [29]. Opisane patologie występują nie tylko w HF – zwiększenie lepkości krwi oraz ilości krążącego we krwi fibrynogenu obserwuje się również u pacjentów z chorobą wieńcową, cukrzycą, hipercholesterolemią czy z nadciśnieniem tętniczym [30]. Wysokiemu stężeniu fibrynogenu i nasileniu agregacji

krwinek czerwonych towarzyszy niekiedy oporność płytek na ASA [31, 32]. Ponadto zmniejszenie odkształcalności erytrocytów, występujące u pacjentów z HF i prowadzące do zwiększonego uwalniania przez nie ADP, powoduje zmniejszenie skuteczności hamowania agregacji płytek podczas leczenia klopidogrelem [33, 34]. To właśnie zwiększona sztywność erytrocytów pośrednio może być jedynym z czynników prowadzących do obserwowanej u pacjentów z HF zwiększonej oporności płytek krwi na stosowany klopidogrel.

U pacjentów z HF obserwuje się wiele odchyłeń zarówno w zakresie budowy, jak i funkcjonowania płytek krwi [35]. We krwi krążącej takiego chorego znacząco zwiększa się ilość molekuł adhezyjnych uwalnianych przez płytki krwi [36]; również wielkość płytek krwi pacjenta z HF jest większa niż u zdrowej osoby [37]. W HF, niezależnie od jej przyczyny, zwiększa się także ilość uwalnianej z płytek krwi selektyny P [38, 39]. Selektyna P występuje w dwóch postaciach – związanej z płytkami krwi oraz w postaci rozpuszczalnej, występującej w osoczu. U pacjentów z HF zwiększa się stężenie obu rodzajów selektyny P. Jej stężenie jest niezależnym predykatorem zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Wzmocniona aktywność płytek krwi u chorego z HF jest wynikiem wielu zjawisk. Po pierwsze aktywacja płytek zachodzi pod wpływem omówionych wyżej następstw zaburzeń czynności śródbłonna. Kolejnym aktywatorem płytek krwi są uwalniane w przebiegu HF cytokiny prozapalne (interleukina 2 [IL-2], interleukina 6 [IL-6], interleukina beta [IL-beta], czynnik martwicy nowotworów alfa [TNF-alfa, *tumor necrosis factor alpha*]). Czynnikiem martwicy nowotworów alfa jest cytokina zmniejszająca zarówno systemowe, jak i lokalne uwalnianie NO [40]. W HF zwiększa się również uwalnianie przez płytki krwi chemokin CC. Ich ilość jest skorelowana z frakcją wyrzutową lewej komory, ze wskaźnikiem sercowym oraz z klasą czynnościową według *New York Heart Association* [35]. Aktywowane płytki krwi (m.in. przez selektynę P) stymulują produkcję makrofagi białka chemotaktycznego monocytów 1 (MCP-1, *monocyte chemotactic protein 1*) oraz białka zapalnego monocytów 1 alfa (MIP-1 alfa, *monocyte inflammatory protein-1 alpha*), które z kolei przyciągają i aktywują kolejne monocyty, leukocyty, indukując proces zapalny, a wtórnie tworząc podłoże prozakrzepowe.

Do zwiększonej aktywacji płytek krwi w HF dochodzi również skutek nadmiernego pobudzenia układu współczulnego [41–43]. U pacjentów z ciężką HF (niska frakcja wyrzutowa) i wysokim stężeniem noradrenaliny obserwuje się wysokie wartości osoczonego płytkowego czynnika 4 oraz tromboglobuliny B [44], dodatkowo zwiększają się również stężenia kompleksu antytrombiny, fibrynopeptydu A oraz D-dimerów. Zwiększona ekspresja płytkowych adrenoreceptorów alpha2 jest także wynikiem podwyższonego stężenia noradrenaliny [45]. Zmniejszenie

rzutu serca w przebiegu HF, w drodze aktywacji układu współczulnego, prowadzi też do wazokonstrykcji naczyń układu trawiennego. Może to skutkować upośledzeniem wchłaniania klopidogrelu ze śluzówki jelit i zmniejszeniem ilości leku krążącego we krwi.

Aktywacja układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) (wskutek aktywacji układu adrenergicznego oraz hipoperfuzji nerek) to kolejny czynnik prowadzący do aktywacji płytek krwi [44]. Aktywacja układu RAA wpływa niekorzystnie na śródbłonek naczyniowy, prowadząc do zaburzeń jego funkcjonowania wyrażających się zmniejszeniem produkcji NO [46].

Farmakoterapia inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) stosowana u pacjentów z HF poprzez protekcję śródbłonka, zmniejszając aktywację płytek krwi (wzrost produkcji NO, zmniejszenie lepkości osocza, fibrynogenu, selektyny P, czynnika von Willebranda), wykazuje również działanie obniżające ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, natomiast terapia beta-adrenolitykiem, choć poprawia przeżycie u chorych z HF, to nie wpływa na aktywność płytek [29].

U chorych z HF w płytkach krwi zwiększa się zawartość fosfolipidów. Skutkuje to nasileniem aktywności proagregacyjnej płytek, uwolnieniem z ich ziarnistości PAI-1 i, wtórnie, zahamowaniem procesu wewnątrznaczyniowej fibrylizacji [47].

Markerami świadczącymi o aktywacji płytek krwi, których stężenia wzrastają w HF, są między innymi cząsteczki adhezji komórkowej płytek i śródbłonka 1 (PECAM-1, *platelet endothelial cell adhesion molecule 1*) czy osteonektyna; PECAM-1 to glikoproteina zlokalizowana na powierzchni płytek krwi, leukocytów i komórek śródbłonka. Lokalizacja tych molekuł jest podobna do rozmieszczenia glikoproteinowego receptora IIb/IIIa. Z kolei osteonektyna jest błonową glikofosfoproteiną o rozmieszczeniu zbliżo-

nym do selektyny P. Zarówno stężenie osteonektyny, jak i PECAM-1 jest istotnie wyższe u chorych z HF. Etiologia niewydolności (niedokrwienna czy nieniedokrwienna) nie wpływa na stężenie żadnego z obu markerów. Również leczenie ASA lub jego brak nie wpływa na wartości PECAM-1 i osteonektyny [36].

Doniesienia na temat wpływu HF na wielkość płytek krwi są sprzeczne. W niektórych badaniach obserwowano zdecydowanie większy ich rozmiar u chorych z HF [48, 49], w innych nie stwierdzono wpływu HF na wielkość płytek krwi [37]. Zaobserwowano większą ekspresję płytkowego CD40L oraz CD62P u pacjentów z zastoinową HF niż u pacjentów z chorobą wieńcową, skutkującą wzmożoną aktywnością płytek [50].

## Podsumowanie

Zwiększenia aktywności płytek krwi u osób z HF dowiedziono w wielu badaniach klinicznych. Niestety, brakuje badań, które pozwoliłyby znaleźć jednoznaczną odpowiedź na pytanie, czy i w jakim stopniu zwiększona aktywność płytek krwi przekłada się na ograniczenie skuteczności leczenia pacjentów po zawale serca lekiem przeciwplateletowym, jakim jest klopidogrel. Być może, spodziewając się zwiększonej oporności na klopidogrel w grupie osób po zawale serca z towarzyszącą HF, należałoby zwiększać dawkę leku (np. do 150 mg) lub zastosować silniejszy inhibitor receptora P2Y12. W tym miejscu pojawia się jednak pytanie o to, jakie parametry kliniczne lub echokardiograficzne należałoby przyjąć, definiując grupę chorych cechujących się podwyższonym ryzykiem.

Przeprowadzenie badań klinicznych, dotyczących wpływu HF na skuteczność leczenia, pozwoliłoby na optymalizację leczenia antyagregacyjnego, poprzez obniżenie ryzyka powikłań zakrzepowych i krwotocznych.

## Abstract

Clopidogrel belongs to medicines used in the treatment of patients with acute coronary syndrome. This medicine prevents platelet aggregation by blocking P2Y12 receptor. Factors that reduce the availability of active clopidogrel metabolite increase the risk of thrombo-embolic complications, especially in patient who undergo coronary angioplasty. This paper presents the impact of heart failure on effectiveness of clopidogrel therapy.

Key words: clopidogrel, P2Y12 inhibitors, platelets, heart failure

(Folia Cardiologica 2014; 9, 4: 358–363)

## Piśmiennictwo

1. Geisler T., Grass T., Bigalke B. i wsp. The Residual Platelet Aggregation after Deployment of Intracoronary Stent (PREDICT) score. *J. Thromb. Haemost.* 2008; 6: 54–61.
2. Sangkuhla K., Kleina T.E., Russ B. Clopidogrel pathway. *Pharmacogenet. Genomics* 2010; 20: 463–465.
3. Barylski M. Czy stosowanie inhibitorów pompy protonowej z kłopidogrelem jest bezpieczne i co robić w praktyce? *Farm. Współ.* 2010; 3: 50–52.
4. Lau W.C., Waskell L.A., Watkins P.B. i wsp. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug and drug interaction. *Circulation* 2003; 107: 32–37.
5. Karaźniewicz-Łada M., Danielak D., Głowska F. Czynniki genetyczne wpływające na terapię kłopidogrelem. *Genetic factors influencing efficacy of clopidogrel treatment* *Heart* 2005; 91: 759–763.
6. Gurbel P.A., Bliden K.P., Hiatt B.L. i wsp. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003; 107: 2908–2913.
7. Komosa A., Siniawski A., Lesiak M., Grajek S. Problemy współczesnej terapii przeciwplatekowej. *Post. Kardiol. Interw.* 2010; 6: 21–29.
8. Savi P., Pereillo J.M., Uzabiaga M.F. i wsp. Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel. *Thromb. Haemost.* 2000; 84: 891–896.
9. Michalak M., Ścibisz A., Filipiak K.J. Nowa grupa leków przeciwplatekowych – antagoniści receptora aktywowanego proteinazą 1. *Chor. Ser. Nacz.* 2010; 7: 33–39.
10. Gibbs C., Blann A., Watson R., Lip G. Abnormalities of hemorheological, endothelial, and platelet function in patients with chronic heart failure in sinus rhythm: effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor and  $\beta$ -blocker. *Circulation* 2001; 103: 1746–1751.
11. Chong A.Y., Blann A.D., Lip G.Y.H. Assessment of endothelial damage and dysfunction: observations in relation to heart failure. *QJM* 2003; 96: 253–267.
12. Bauerschas J., Schafer A. Heart failure, platelet activation and inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Arch. Mal. Coeur Vaiss.* 2004; 97: 889–893.
13. Obońska K., Grąbczewska Z., Fisz J. Ocena czynności śródbłonnka naczyniowego – gdzie jesteśmy, dokąd zmierzamy? *Folia Cardiol. Excerpta* 2010; 5: 292–297.
14. Sugamori T., Ishibashi Y., Shimada T. i wsp. Increased nitric oxide in proportion to the severity of heart failure in patients with dilated cardiomyopathy: close correlation of tumour necrosis factor- $\alpha$  with systemic and local production of nitric oxide. *Circ. J.* 2002; 66: 627–632.
15. Mehta J., Mehta P. Platelet function studies in heart disease. VI. Enhanced platelet aggregate formation activity in congestive heart failure: inhibition by sodium nitroprusside. *Circulation.* 1979; 60: 497–503.
16. Lip G.Y., Blann A. Von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? *Cardiovasc. Res.* 1997; 34: 255–265.
17. Lip G.Y., Pearce L.A., Chin B.S. i wsp. Effects of congestive heart failure on plasma von Willebrand factor and soluble P-selectin concentrations in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Heart* 2005; 91: 759–763.
18. Roldan V., Marin F., Muina B. i wsp. Plasma von Willebrand factor levels are an independent risk factor for adverse events including mortality and major bleeding in anticoagulated atrial fibrillation patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57: 2496–2504.
19. Blann A.D., Amiral J., McCollum C.N. Prognostic value of increased soluble thrombomodulin and increased soluble E-selectin in ischemic heart disease. *Eur. J. Haematol.* 1997; 59: 115–120.
20. Andreassen A.K., Nordoy I., Simonsen S. i wsp. Levels of circulating adhesion molecules in congestive heart failure and after heart transplantation. *Am. J. Cardiol.* 1998; 81: 604–608.
21. Arimura K., Egashira K., Nakamura R. i wsp. Increased inactivation of nitric oxide is involved in coronary endothelial dysfunction in heart failure. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001; 280: H68–H75.
22. Bauersachs J., Bouloumie A., Fraccarollo D. i wsp. Endothelial dysfunction in chronic myocardial infarction despite increased vascular endothelial nitric oxide synthase and soluble guanylate cyclase expression: role of enhanced vascular superoxide production. *Circulation* 1999; 100: 292–298.
23. Bauersachs J., Fleming I., Fraccarollo D. i wsp. Prevention of endothelial dysfunction in heart failure by vitamin E: attenuation of vascular superoxide anion formation and increase in soluble guanylyl cyclase expression. *Cardiovasc. Res.* 2001; 51: 344–350.
24. Dworakowski R. Rola wolnych rodników w patogenezie dysfunkcji śródbłonnka oraz regulacji funkcji lewej komory u chorych z niewydolnością serca. *Rozprawa habilitacyjna. Ann. Acad. Med. Gedan.* 2008; 38 (supl. 12).
25. Grieve D.J., Shah A.M. Oxidative stress and heart failure. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 2161–2163.
26. Esmon N.L., Carroll R.C., Esmon C.T. Thrombomodulin blocks the ability of thrombin to activate platelets. *J. Biol. Chem.* 1983; 258: 12 238–12 242.
27. Polek A., Sobiczewski W., Matowicka-Karna J. P-selektyna i jej rola w niektórych chorobach. *Post. Hig. Med. Dośw. (online)* 2009; 63: 465–470.
28. Chin B.S.P., Chun N.A.Y., Gibbs C.R. i wsp. Vascular endothelial growth factor and soluble P-selectin in acute and chronic congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2002; 90: 1258–1260.
29. Gurbel P., Gattis W.A., Fuzayloy S.F. i wsp. Evaluation of platelets in heart failure: Is platelet activity related to etiology, functional class, or clinical outcomes. *Am. Heart J.* 2002; 143: 1068–1075.
30. 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.
31. Feher G., Koltai K., Papp E. i wsp. Aspirin resistance: possible roles of cardiovascular risk factors, previous disease history, concomitant medications and haemorrhological variables. *Drug Angin.* 2006; 23: 559–567.
32. Kesmarky G., Feher G., Koltai K. i wsp. Viscosity, hemostasis and inflammation in atherosclerotic heart disease. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2006; 35: 67–73.
33. Cecchi E., Marcucci R., Paniccio 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.
34. 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.
35. Chung I., Lip G.Y.H. Platelets and heart failure. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2623–2631.

36. Serebruany V.L., Murugesan S.R., Pothula A. i wsp. Increased soluble platelet/endothelial cellular adhesion molecule-1 and osteonectin levels in patients with severe congestive heart failure. Independence of disease etiology, and antecedent aspirin therapy. *Eur. J. Heart Fail.* 1999; 1: 243–249.
37. Erne P., Wradle J., Sanders K. i wsp. Mean platelet volume and size distribution and their sensitivity to agonists in patients with coronary artery disease and congestive heart failure. *Thromb. Haemost.* 1988; 59: 259–263.
38. Chung I., Choudhury A., Patel J., Lip G.Y. Soluble, platelet-bound, and total P-selectin as indices of platelet activation in congestive heart failure. *Ann. Med.* 2009; 41: 45–51.
39. O'Connor C.M., Gurbel P.A., Serebruany V.L. Usefulness of soluble and surface-bound P-selectin in detecting heightened platelet activity in patients with congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1999; 83: 1345–1349.
40. Lisman K.A., Stetson S.J., Koerner M.M. i wsp. The role of tumor necrosis factor alpha blockade in the treatment of congestive heart failure. *Congest. Heart Fail.* 2002; 8: 275–279.
41. Pfeifer M.A., Ward K., Malpass T. i wsp. Variations in circulating catecholamines fail to alter human platelet alpha-2-adrenergic receptor number or affinity for [3H]yohimbine or [3H]dihydroergocryptine. *J. Clin. Invest.* 1984; 74: 1063–1072.
42. Anfossi G., Trovati M. Role of catecholamines in platelet function: pathophysiological and clinical significance. *Eur. J. Clin. Invest.* 1996; 26: 353–370.
43. Haft J.I., Kranz P.D., Albert F.J., Fani K. Intravascular platelet aggregation in the heart induced by norepinephrine microscopic studies. *Circulation* 1972; 46: 698–708.
44. Gębalska J. Nadreaktywność osocznego układu krzepnięcia i płytek krwi w niewydolności serca. Jak zapobiegać i leczyć? *Post. Nauk Med.* 2010; 12: 938–941.
45. Weiss R.J., Tobes M., Wertz C.E., Smith C.B. Platelet alpha 2 adrenoceptors in chronic congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1983; 52: 101–105.
46. Aszo A., Pfeifer A., Ahmand M. i wsp. The vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP) is involved in cGMP- and cAMP-mediated inhibition of agonist-induced platelet aggregation, but is dispensable for smooth muscle function. *The EMBO J.* 1999; 18: 37–48.
47. Lip G.Y.H., Lowe G.D.O., Metcalfe M.J. i wsp. Effects of warfarin therapy on plasma fibrinogen, von Willebrand factor, and fibrin D-dimer in left ventricular dysfunction secondary to coronary artery disease with and without aneurysms. *Am. J. Cardiol.* 1995; 76: 453–458.
48. Kandis H., Ozhan H., Ordu S. i wsp. The prognostic value of mean platelet volume in decompensated heart failure. *Emerg. Med. J.* 2011; 28: 575–578.
49. Hendra T.J., Oswald G.A., Yudkin J.S. Increased mean platelet volume after acute myocardial infarction relates to diabetes and to cardiac failure. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1988; 59: 259–263.
50. Stumpf C., Lehner C., Eskafi S. i wsp. Enhanced levels of CD154 (CD40 ligand) on platelets in patients with chronic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2003; 5: 629–637.