



Agregacija trombocita, disfunkcija endotela i akutni infarkt miokarda

Thrombocyte aggregation, endothelial dysfunction and acute myocardial infarction

Predrag Pavlović, Dragan Tavčioski, Emina Stamenković

Vojnomedicinska akademija, Klinika za kardiologiju, Beograd, Srbija

Ključne reči:

trombociti; agregacija; krv, koagulacija; endotel; arterioskleroza; faktori rizika; infarkt miokarda; motorna aktivnost.

Key words:

platelet aggregation; blood coagulation; endothelial cells; atherosclerosis; risk factors; myocardial infarction; motor activity.

Trombociti – funkcija i aktivacija

Trombociti su ovalne ili okrugle pločice prečnika oko 2 μm koji nastaju fragmentacijom megakariocita u koštanoj srži, jetri, slezini i plućima, odakle se otpuštaju u krvotok. Najznačajnija fiziološka funkcija trombocita jeste aktivno učestvovanje u svim fazama hemostaze i to kako fizičko-hemijskim procesima, tako i oslobađanjem i aktivnošću posebnih trombocitnih činilaca. Pored toga, oni imaju ulogu i u procesima održavanja integriteta endotela, fagocitoze, detoksikacije organizma i transportu materija¹⁻³. Endotelne ćelije u normalnim okolnostima poseduju mehanizme kojima se sprečava adhezija, aktivacija i agregacija trombocita¹⁻⁴. To su dejstvo elektrostatskih sila, ali i sinteza medijatora od strane intaktnog endotela kao što su azot oksid (NO) – endotelni relaksirajući faktor (*endothelial derived relaxing factor*), prostaciklin I₂ (PGI₂) i enzim ADP-aza^{3,4}. U endotelnim ćelijama sintetiše se i trombocitni aktivirajući faktor – (*platelet activated factor* – PAF), koji ostaje vezan za membranu endotela i stimuliše aktivaciju trombocita⁵. Adheziju trombocita za neoštećen endotel sprečava i delovanje aktivnog mehanizma, čije funkcionisanje zahteva stalnu sintezu dovoljne količine PGI₂. Delovanjem ciklooksigenaze iz arahidonske kiseline nastaje labilni ciklični endoperoksid - prostaglandin G₂ (PG₂), a iz njega posredstvom prostaglandin-hidroperoksidaze, prostaglandin H₂ (PGH₂). Antiagregacioni efekat PGI₂ ispoljava se delovanjem na metabolizam trombocita. On stimuliše sintezu cikličnog adenozin monofosfata (cAMP) iz adenozin trifosfata (ATP) i redukuje intracelularnu koncentraciju jona Ca²⁺ (1, 3, 4). Sintaza NO takođe inhibira funkciju trombocita. S obzirom na to da se i NO i PGI₂ brzo inaktiviraju, sinteza enzima ADP-aze verovatno je najvažnija zaštita endotela od aktiviranih trombocita⁵. Zahva-

ljajući navedenim mehanizmima, trombociti ne adheriraju za zidove zdravog krvnog suda, niti ih aktivira vaskularni endotel. U uslovima disfunkcije endotela, npr. kod pušača, dijabetičara, hipertoničara, ili kod osoba sa hiperholesterolemijom, dolazi do smanjene sinteze inhibitora agregacije trombocita, što sa oštećenjem endotela (mehaničkim, hemijskim, imunološkim mehanizmima) dovodi do interakcije trombocita sa endotelom i subendotelnim strukturama i posleđne aktivacije, adherencije i agregacije trombocita⁵⁻⁸.

Snažni induktori agregacije trombocita (kolagen, trombin) stvaraju signalne molekule u količini koja je dovoljna za podsticanje kompletnog odgovora trombocita. Slabi induktori (ADP, adrenalni, tromboksan A₂ – TXA₂) izazivaju promenu oblika ćelije i/ili ekspresiju fibrinskih receptora, te delimično aktiviraju trombocite⁹. Ova promena oblika trombocita povećava kontaktnu površinu između trombocita i zida krvnog suda sprečavajući izmeštanje trombocita sa površine krvnog suda.

Tokom promene oblika trombocita dolazi i do ekspresije i strukturnih promena specifičnih trombocitnih receptora među kojima je jedan od najvažnijih integrin GP IIB-IIIa koji na jednom trombocitu ima oko 50 000 kopija. Promena ovih receptora od ligand-nereagujućih (nevezujućih) u ligand reagujuće, omogućuje vezivanje molekula fibrinogena sa stvaranjem mostova između trombocita, što podstiče njihovu dalju agregaciju^{9,10}. Nakon aktivacije trombocita sledi sekretorni odgovor, odnosno dolazi do degranulacije trombocita i oslobađanja supstanci iz organela. U gustim granulama nalaze se (ADP, TXA₂) aktivatori trombocita, ATP, guanozin difosfat (GDP), guanozin trifosfat (GTP), serotonin (izaziva snažnu vazokonstrikciju), joni Ca²⁺ i Mg²⁺¹¹. Trombociti iz svojih granula oslobađaju i hemokine, interleukin-8 (IL-8) i RANTES (*regulated on activation normal T cell expressed*

and secreted) koji dovode do hemotakse monocita, neutrofila i T-limfocita¹². Anjonski fosfolipidi, koji su na neaktivnim trombocitima smešteni na unutrašnjoj strani membrane, u toku aktivacije prelaze na spoljašnju stranu i predstavljaju odličnu podlogu za aktivaciju sistema koagulacije, jer se za njih vezuju kofaktori koagulacije Va i VIIIa koji su vrlo značajni u aktivaciji tenaza i protrombinaza kompleksa. Aktivacijom trombocita na mestu oštećenja intime postiže se velika koncentracija pomenutih faktora koji učestvuju u koagulaciji i inhibiciji antikoagulantnog i fibrinolitičkog sistema. Tako nastaje jedno hiperkoagulabilno stanje koje pogoduje nastanku tromba.

Važno je napomenuti da se proces aktivacije, adhezije i agregacije trombocita odigrava paralelno sa aktivacijom sistema koagulacije, s tim što u arterijskoj cirkulaciji dominira proces aktivacije trombocita, a u venskoj, proces koagulacije. Aktivirani trombociti, takođe, deluju na endotel, ali i na leukocite i glatke mišićne ćelije što objašnjava njihovu ulogu kako u procesu tromboze, tako i procesu ateroskleroze¹³.

Endotel – funkcija i disfunkcija

Endotel je jednoslojni ćelijski pokrov, koji funkcioniše kao metabolički veoma aktivna i visokoselektivna, propustljiva membrana. Normalna funkcija endotela omogućena je mnogobrojnim aktivnim principima koji zajedno doprinose vazodilatacijskoj, antriagregacijskoj, antikoagulantnoj, profibrinolitičkoj, antiproliferativnoj i antioksidativnoj ulozi endotelne ćelije. Mnogobrojni faktori rizika od razvoja ateroskleroze, zajedno sa oštećenjem endotela, dovode do aktivacije i disfunkcije endotelne ćelije koja vodi ka aterosklerozi i aterotrombozi¹⁴. Normalne endotelne ćelije sintetišu s jedne strane NO i PGI₂ koji su snažni vazodilatatori, a sa druge strane endotelin-I, PAF, angiotenzin II (AT II) i serotonin koji su snažni vazokonstriktori. Pored vazodilatorne uloge, NO ima antiinflamatornu (sprečava ekspresiju adhezionih molekula na membrani endotelne ćelije i interakciju sa leukocitima, sprečava sintezu proinflammatoryh citokina od strane endotelne i glatkomišićne ćelije GMC), antiproliferativnu ulogu (sprečava sintezu nekih faktora rasta) i sprečava agregaciju trombocita.

Vezivanjem za angiotenzin receptore tip 1 (AT-1), AT II reguliše tonus krvnih sudova (stimuliše stvaranje AT-1 receptora, oslobađa endotelin, smanjuje dejstvo NO), deluje prokoagulantno (pojačava aktivaciju, adheziju i agregaciju trombocita, stimuliše produkciju inhibitora aktivacije plazminogena-1 – PAI-1), proinflammatoryh (indukuje ekspresiju adhezionih molekula i citokina u endotelne ćelijama, GMC i makrofagima), a stimulacijom sinteze faktora rasta i matriksnih metaloproteinaza dovodi do migracije i proliferacije GMC i remodeliranja tkiva. Aktivacijom AT-1 receptora dolazi i do aktivacije protein kinaze C, kao i aktivacije enzima nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (NADPH) oksidaze i stvaranja reaktivnih kiseoničnih radikala (ROS)¹⁵⁻¹⁹. Stimulacijom AT-2 receptora, koji se uglavnom nalaze na fibroblastima, AT II ispoljava potencijalno korisne efekte, odnosno dovodi do vazodilatacije, podsticanja apoptoze i inhibicije proliferacije ćelija²⁰. Oštećenjem endotela, umesto vazodilatacije krvnog suda dolazi do vazokonstrukcije posredovane endotelinom-1, AT II i

PAF. Međutim, oštećenjem endotela i dejstvom mnogobrojnih faktora rizika, dolazi do ekspresije adhezionih molekula na membrani endotelne ćelije i sinteze proinflammatoryh citokina i hemokina, što zajedno pokreće inflamatornu reakciju koja je u osnovi ateroskleroze i aterotromboze^{21,22}. Endotelne ćelije u aktiviranom stanju sintetišu proinflammatoryh citokine, IL-1 i IL-6, koji su glavni pokretači sinteze angiotenzinogena, C reaktivnog proteina (CRP) i fibrinogena u jetri, dovode do ekspresije adhezionih molekula – *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1), E-selektina, i sinteze hemokina u endotelne ćelijama, dovode do sinteze faktora rasta, proteina ekstracelularnog matriksa kao i enzima koji učestvuju u remodeliranju ekstracelularnog matriksa²³⁻²⁶. Zbog ekspresije adhezionih molekula i sinteze proinflammatoryh citokina i hemokina, endotelne ćelije imaju značajnu ulogu u pokretanju i održavanju inflamatorne reakcije u procesima ateroskleroze^{27,28}. Destrukcijom endotelne ćelije dolazi do oslobađanja tzv. tkivnog faktora (TF) koji zajedno sa drugim faktorima koagulacije (VII, IX, X) i fosfolipidima ćelijskih membrana, pokreće proces koagulacije²⁹. Glavni fiziološki inhibitor TF i koagulacionog puta TF je inhibitor puta tkivnog faktora – *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI), koji se, osim u endotelne, sintetiše i u trombocitima, GMC, fibroblastima. Inhibitor puta tkivnog faktora je protein vezan za membranu endotela, koji stvara kompleks sa TF, aktiviranim VII i X faktorom koagulacije, dovodeći do njihove ireverzibilne inaktivacije i na taj način ispoljava antikoagulantno dejstvo³⁰. Membrana endotelne ćelije je i mesto vezivanja receptora za protein C i trombomodulin koji vezivanjem trombina za sebe, dovodi do njegovog pretvaranja u aktivator proteina C. Protein C, inače, sintetiše se u jetri (u prisustvu vitamina K), bubrezima, muškim reproduktivnim organima, a uz pomoć receptora za protein C i trombin trombomodulin kompleksa aktivira se i ispoljava svoja antikoagulantna, ali i profibrinolitička svojstva. Delujući na Va i VIIIa faktor koagulacije, koji su značajni u tenazi i protrombinaza kompleksu stvaranja trombina, protein C ispoljava antikoagulantna, a inhibicijom PAI-1 i trombinom aktiviranog inhibitora fibrinolize (TAFI) ispoljava i svoje profibrinolitičko dejstvo³¹.

Patofiziologija ateroskleroze

Ateroskleroza je dugotrajan i progresivan patološki proces lokalizovan u intimi arterijskih krvnih sudova i predstavlja osnovu patofizioloških zbivanja karakterističnih za mnoga kardiovaskularna, cerebrovaskularna i periferna vaskularna oboljenja. Aterosklerotske lezije, čije formiranje počinje još tokom prvih godina života, posledica su dinamičkog uzajamnog dejstva poligeneske osnove, imunoloških, metaboličkih i hemostaznih procesa koji su potencirani mnogobrojnim faktorima rizika. Faktore rizika od nastanka ateroskleroze možemo podeliti na one koji su pod snažnim genetskim uticajem (poremećaj metabolizma lipida, ugljenih hidrata, arterijska hipertenzija, sistemske inflamatorne bolesti, povećan nivo i aktivnost faktora hemostaze) i na faktore spoljašnje sredine (način ishrane, pušenje, nedovoljno unošenje antioksidanata, sedentarni način života, upotreba antikontraceptiva, hronične infekcije, hroničan stres)³². Faktori rizika

za nastanak ateroskleroze, na manje ili više sličan način, dovode do disfunkcije endotela, narušavaju vaskularnu homeostazu i iniciraju inflamatorne procese. Na taj način inflamatorni i hemostazni poremećaji dovode do inicijacije i progresije ateroskleroze. U osnovi inflamatornih procesa je aktivacija protein kinaze C i redoks senzitivnih transkripcionih faktora koji povećavaju ekspresiju gena za enzime oksidativnog stresa, sa stvaranjem ROS, gena za angiotenzin-konvertujući enzim kao i gena koji ekspimiraju adhezione molekule na membrani endotelne ćelije³³. Treba reći da, pored hiperholesterolemije, i arterijska hipertenzija i hiperglikemija dovode do povećane ekspresije glavnog endotelijalnog receptora za oksidirane lipoproteine niske gustine (oxLDL) – LOX-1 receptora³⁴. Dolazi do prevage vazokonstriktornih, proinflamatornih, proagregatornih, prokoagulantnih, proliferativnih i prooksidativnih mehanizama koji udruženo iniciraju promene u zidu arterijskog krvnog suda. Diferenciranjem monocita u makrofage, koji na svojoj membrani takođe imaju LOX-1 receptor, dolazi do preuzimanja i degradacije oxLDL-a, čime se makrofagi pretvaraju u tzv. penaste ćelije. Na ovaj način nastaju inicijalne aterosklerotske lezije, masne pruge³⁴. Endotelne ćelije i makrofagi ponašaju se kao antigen prezentujuće ćelije, dovode do aktivacije T-limfocita koji produkuju IL-1 i faktor tumorske nekroze α (TNF α). Interakcija CD40 na aktiviranim T-limfocitima, endotelu, GMC i CD40L na makrofagima, dovodi do dalje aktivacije endotelne ćelije (sinteza citokina IL-1, IL-6, hemo-kina IL-8, monocitnog hemoatraktantnog proteina – MCP-1, RANTES, TF, faktora rasta – *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *fibroblast growth factor* (FGF), *platelet derived growth factor* (PDGF), endotelne metaloproteinaze), monocita i makrofaga (IL-6, TNF α , MCP-1, PAI-I, matriksnih metaloproteinaza – MMP), i GMC (IL-6, MCP-1, PAI-I, TF). Na ovaj način dolazi do progresije stadijuma masne pruge ka kompleksim lezijama³⁵.

Pod uticajem IL-1, TNF α , IL-18, IL-1 β , oxLDL, ROX, dolazi s jedne strane do aktivacije MMP₉, a s druge do aktivacije receptora za trombin PAR-1 i 4 (na membrani trombocita sa produkcijom faktora rasta iz trombocita – PDGF), i PAR-2 na membrani GMC.

Na ovaj način, pod uticajem MMP, dolazi do razgradnje bazalne membrane GMC i njihove migracije u intimu, a PDGF dovodi do njihove proliferacije, stvaranja kolagena i fibrozne kape. Krvarenjem iz neovaskularnih struktura, stvaraju se uslovi za dalji rast plaka i pokretanja procesa aktivacije trombocita unutar plaka. Njihovom degranulacijom, oslobađaju se citokini, TF, PAI-1, PAI-3, XIII faktori koagulacije, fibrinogen, PDGF, TXA₂, serotonin, što dalje stvara uslove za inflamaciju, trombozu *in situ* i proliferaciju GMC s posledičnom destabilizacijom plaka, erozijom i/ili rupturom, a potom i intrakoronarnom trombozom³⁵.

Akutni infarkt miokarda kao posledica ateroskleroze

Akutni infarkt miokarda (AIM) zajedno sa anginom pektoris nestabilnog tipa i iznenadnom srčanom smrću spada u grupu akutnih manifestacija ishemijske bolesti srca - „akutni

koronarni sindromi“, čija je patofiziološka osnova akutna ishemija dela srčanog mišića uzrokovana insuficijentnom arterijskom cirkulacijom³⁶. Najčešći uzrok AIM je ruptura i/ili fisura plaka na terenu ateroskleroze. Pored ovog, AIM može biti uzrokovan traumom koronarnih arterija, koronarnim spazmom, embolijom koronarnih arterija, arteritisom, disekcijom aorte i koronarne arterije, hematološkim poremećajima, kongenitalnim anomalijama koronarnih arterija, usled disproporcije između potrebe za kiseonikom i dopremanja kiseonika ili, pak, bez promena na koronarnim krvnim sudovima. Plakovi podložni rupturi nazivaju se „nestabilnim plakovima“. Oni imaju veliko lipidno nekrotično jezgro bogato tkivnim faktorom, tanku fibroznu kapu i nerazvijenu potku ekstracelularnog matriksa.

Disrupcija (ruptura, erozija ili fisura) nestabilnog aterosklerotskog plaka, dovodi, paralelno, do aktivacije trombocita i koagulacionog sistema, spazma arterijskog krvnog suda sa posledičnom trombozom u epikardnoj koronarnoj arteriji i razvoju akutnog koronarnog sindroma³⁷. Nakon rupture ili erozije plaka dolazi do kontakta između TF koji se nalazi u intimi i VIIa faktora koagulacije koji se nalazi u cirkulaciji. Tkivni faktor je inicijator procesa koagulacije, a sintetišu ga endotelne ćelije i monociti pod uticajem proinflamatornih citokina (IL-6, TNF- α), oxLDL, faktora rasta (FGF, PDGF, EGF), infekcije, i imunih kompleksa. Kompleksu TF VIIa faktor, pridružuju se Xa i Va faktori koji zajedno sa fosfolipidima na ćelijskim membranama i jonima kalcijuma, čine protrombinazu kompleks koji pretvara protrombin u trombin (inicijalna faza). Trombin, potom, dovodi do aktivacije ostalih faktora koagulacije (faza aktivacije faktora koagulacije trombinom). On je kofaktor u tenazi i protrombinazu kompleksu, čiji je krajnji efekat stvaranje velike količine trombina, koji delujući na fibrinogen odvaja fibrinopeptide A i B, pri čemu nastaju fibrinski monomeri (završna faza)³⁸.

Rupturom ili erozijom plaka dolazi do kontakta između trombocita i njihovih agonista (ADP, vWF, kolagen, trombin, trombospondin, laminin itd), adhezije, aktivacije i agregacije trombocita, degranulacije i oslobađanja sadržaja trombocitnih granula. Stvara se hiperkoagulabilno stanje sa dominacijom vazokonstriktorskih, proinflamatornih, prokoagulantnih, proagregatornih, antifibrinolitikih i proliferativnih mehanizama, što zajedno vodi aterosklerozi. Pri eroziji plaka dominantnu ulogu imaju aktivirani trombociti sa stvaranjem neokluzivnih trombocitnih tromba, dok se rupturom plaka pokreću koagulacioni mehanizmi sa stvaranjem okluzivnih fibrinskih tromba³⁸.

Fizičko opterećenje kao uzrok ponovnih ishemijskih događaja

Jedan od važnih faktora rizika koji, posredno, može biti uzrok AIM je i fizička aktivnost. Efekat fizičke aktivnosti zavisi od vrste opterećenja (akutno ili hronično), intenziteta, trajanja, pola i fizičke utreniranosti³⁹. Zdrave osobe, ili osobe sa koronarnom bolešću koje upražnjavaju neki oblik fizičke aktivnosti kroz duži vremenski period, izložene su manjem riziku od akutnih koronarnih događaja. Mnoge studije pokazale su da dozirana fizička aktivnost tokom dužeg vre-

menskog perioda smanjuje disfunkciju endotela, broj i aktivnost trombocita, oksidativni stres na nivou endotela, nivo fibrinogena, vWF, VIII i IX faktora koagulacije, a pojačava aktivnost fibrinolitičkog sistema, što zajedno smanjuje učestalost arterijskih i venskih tromboza^{35,37}. Iako se nagađalo da je to tačno, pre svega na osnovu iskustava kliničara, postoji samo jedno značajno kliničko istraživanje na 1 228 bolesnika sa AIM, koje pokazuje da povećana fizička aktivnost može neposredno prethoditi infarktu, tj. da predstavlja njegov uzrok. To naročito važi za bolesnike koji su prethodno vodili sedentaran način života³⁹. Kod bolesnika sa koronarnom arterijskom bolešću postoji disfunkcija endotela, ali i poremećaj cirkulacije, kako na nivou epikardnih arterija, tako i na nivou mikrocirkulacije. Tokom fizičkog napora dolazi do povećane aktivnosti kateholamina, povećane potrošnje i potrebe miokarda za kiseonikom, što u uslovima smanjenog koronarnog protoka dovodi do hipoksije, anaerobnih metaboličkih uslova i acidoze na nivou miokarda. Sve to zajedno potencira hiperkoagulabilno stanje. Osim toga, akutno fizičko opterećenje dovodi do izraženih promena u hemostazi koje mogu na odgovarajućem terenu koronarne bolesti prouzrokovati i akutni koronarni sidrom. Tokom izražene fizičke aktivnosti dolazi do povećanja broja trombocita, i njihove povećane agregabilnosti, a mogu se detektovati i brojne promene u funkciji trombocitnih receptora čiji se broj i aktivnost značajno povećavaju^{38,39}. Osim promena u trombocitnoj funkciji, izražen fizički stres povećava i aktivnost trombina, tkivnog faktora, kao i VII i VIII faktora koagulacije, a registruje se i povećanje koncentracije i aktivnost markera aktivirane fibrinolize. Odgovor hemostaznog sistema na fizički ili neki drugi oblik stresa veoma je varijabilan, pa se kao što postoji vulnerabilan plak, može govoriti i o „vulnerabilnoj hemostazi“, u kojoj je narušena ravnoteža između proagregatornih i antriagregatornih mehanizama, koagulationog i fibrinolitičkog sistema, kao i brojnih regulatornih mehanizama. Ovaj poremećaj ravnoteže je najizraženiji kod bolesnika sa preležanim AIM, manje kod onih koji nisu imali infarkt, a najmanje kod zdravih osoba³⁹.

Mnogi među faktorima rizika od koronarne arterijske bolesti modifikuju funkciju hemostaznog sistema deluju sinergistički, i zajedno sa fizičkim stresom mogu biti uzrok ponovnih koronarnih događaja. Različiti autori prikazuju različiti stepen uticaja fizičkog stresa na trombocitnu funkciju.

Tako, Ahmadizad i sar.³⁸ zaključili su da tokom fizičke aktivnosti ne dolazi do povećane agregabilnosti trombocita, bez obzira na intenzitet opterećenja, ali da je agregabilnost nakon opterećenja značajno povećana. Ovim nalazima suprotstavljaju se rezultati drugih autora koji navode da u toku umerene fizičke aktivnosti, ali i daljim povećanjem intenziteta, dolazi do pojačane aktivacije trombocita³⁶.

I pored opsežnih istraživanja iz ove oblasti, nema radovala o kliničkom značaju aktivacije trombocita i ostalih hemostaznih sistema kod bolesnika sa koronarnom bolešću, u uslovima različitih oblika stresa, pa se očekuju nova istraživanja u ovoj oblasti.

Zaključak

Akutni infarkt miokarda u razvijenim i srednje razvijenim zemljama jedan je od najčešćih uzroka mortaliteta i morbiditeta, pa poznavanje patofiziologije ateroskleroze i aterotromboze predstavlja najveći izazov savremenoj medicini.

Najčešći uzrok AIM je ateroskleroza epikardnih koronarnih arterija sa posledičnom rupturom i/ili erozijom aterosklerotskog plaka, nastajanjem intrakoronarne tromboze i prekida cirkulacije arterijske krvi u predelu irigacije infarktne arterije. Sklonost ka aterosklerozi ne znači po pravilu i sklonost ka trombozi, i obrnuto. Mnogobrojni faktori rizika od ishemijske bolesti srca modifikuju funkciju hemostaznog sistema, remete ravnotežu između proagregatornih i antiagregatornih, prokoagulantnih i antikoagulantnih, profibrinolitičkih i antifibrinolitičkih mehanizama. Na taj način genetski uslovljena sklonost ka trombozi potencira se faktorima rizika, što zajedno vodi ka aterotrombozi i akutnom koronarnom sindromu. Fizičko opterećenje je jedan od faktora rizika od ishemijske bolesti srca. Efekat zavisi od vrste opterećenja, dužine trajanja i stepena utreniranosti bolesnika. Umerena fizička aktivnost kroz duži vremenski period ima protektivni značaj kod bolesnika sa ishemijskom bolešću srca, jer poboljšava funkciju endotela, smanjuje oksidativni stres na nivou endotela, smanjuje broj i aktivnost trombocita kao i aktivnost mnogih faktora koagulacije i na taj način smanjuje učestalost ponovnih koronarnih događaja. Nasuprot tome, akutna fizička aktivnost dovodi do izraženog prokoagulantnog stanja što na terenu disfunkcije endotela i specifičnosti hemostaznog sistema može provocirati ponovnu koronarnu trombozu.

L I T E R A T U R A

1. Anderson KC, Ness PM. Scientific Basis of Transfusion Medicine: Implications for Clinical Practice. 2nd. ed. Philadelphia: PA, W.B. Saunders; 1999.
2. Walker RH. Technical Manual. 11th ed. Arlington: American Association of Blood Banks; 1993.
3. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. Blood Transfusion in Clinical Medicine. 9 th ed. Oxford: Blackwell Sci Publ; 1993.
4. Rossi E, Simon T, Moss G. Principles of transfusion medicine. London: Williams; 1991.
5. Marcus A, Broekman M, Drosopoulos J, Pinsky D, Islam N, Gayle R 3rd, et al. Thromboregulation by endothelial cells: significance for occlusive vascular diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(2): 178–82.
6. Su Y, Kondrikov D, Block ER. Beta-actin: a regulator of NOS-3. *Sci STKE* 2007; (404): pe52.
7. Balint B, Radović M, Ciko Z, Milenković L, Durić D, Duricković V. Hemotherapy of hemorrhagic syndromes. *Vojnosanit Pregl* 1985; 42(1): 39–43. (Serbian)
8. Perle J. Minoritry of CHD patients do recommended exercise. *Am J Cardiol* 2008; 101: 557–61.
9. Lefkowitz J, Plow EF, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *N Engl J Med* 1995; 332(23):1553–9.
10. Kaufman RJ, Pipe SW. Regulation of factor VIII expression and activity by von Willebrand factor. *Thromb Haemost* 1999; 82(2): 201–8.

11. *Bliden KP, DiChiara J, Tantry US, Bassi AK, Chaganti SK, Gurbel PA.* Increased risk in patients with high platelet aggregation receiving chronic clopidogrel therapy undergoing percutaneous coronary intervention: is the current antiplatelet therapy adequate? *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(6): 657–66.
12. *Schober A, Manka D, von Hundelsbausen P, Huo Y, Hanrath P, Sarembock IJ, et al.* Deposition of platelet RANTES triggering monocyte recruitment requires P-selectin and is involved in neointima formation after arterial injury. *Circulation* 2002; 106(12): 1523–9.
13. *Ganvaz M, Neumann FJ, Dickfeld T, Koch W, Laugwitz KL, Adelsberger H, et al.* Activated platelets induce monocyte chemotactic protein-1 secretion and surface expression of intercellular adhesion molecule-1 on endothelial cells. *Circulation* 1998; 98(12):1164–71.
14. *Bruno O, Brullo C, Bondavalli F, Ranise A, Schenone S, Tognolini M, et al.* 2-Amino/azido/hydrazino-5-alkoxy-5H-[1] benzopyrano [4,3-d] pyrimidines: synthesis and pharmacological evaluation. *Med Chem* 2007; 3(2): 127–34.
15. *Collins P, Ford I, Ball D, Macanlay E, Greaves M, Brittenden J.* A preliminary study on the effects of exercising to maximum walking distance on platelet and endothelial function in patients with intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 31(3): 266–73.
16. *Moser M, Nieswandt B, Ussar S, Pozgajova M, Fässler R.* Kindlin-3 is essential for integrin activation and platelet aggregation. *Nat Med* 2008; 14(3): 325–30.
17. *Harrison D, Griendling KK, Landmesser U, Hornig B, Drexler H.* Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2003; 91(3A): 7A–11A.
18. *McEver RP.* Adhesive interactions of leukocytes, platelets, and the vessel wall during hemostasis and inflammation. *Thromb Haemost* 2001; 86(3): 746–56.
19. *Montrucchio G, Alloati G, Camussi G.* Role of platelet-activating factor in cardiovascular pathophysiology. *Physiol Rev* 2000; 80(4): 1669–99.
20. *Rollins BJ.* Chemokines. *Blood* 1997; 90(3): 909–28.
21. *Ruggeri ZM.* Structure and function of von Willebrand factor. *Thromb Haemost* 1999; 82(2): 576–84.
22. *May AE, Kälsch T, Massberg S, Herouy Y, Schmidt R, Ganvaz M.* Engagement of glycoprotein IIb/IIIa (alpha(IIb)beta3) on platelets upregulates CD40L and triggers CD40L-dependent matrix degradation by endothelial cells. *Circulation* 2002; 106(16): 2111–7.
23. *Mann KG.* Biochemistry and physiology of blood coagulation. *Thromb Haemost* 1999; 82(2): 165–74.
24. *Kato H.* Regulation of functions of vascular wall cells by tissue factor pathway inhibitor: basic and clinical aspects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22(4): 539–48.
25. *Yamamoto K, Loskutoff DJ.* Extrahepatic expression and regulation of protein C in the mouse. *Am J Pathol* 1998; 153(2): 547–55.
26. *Obradović S.* Soluble fibrin, D-dimer and factor XIII in acute myocardial infarction [Master thesis]. Belgrade: Military Medical Academy; 2002. (Serbian)
27. *Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, et al.* Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999; 100(15): 1593–601.
28. *Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates E R, Kuschner FG, Lamas GA.* A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in Collaboration With the Canadian Cardiovascular Society Endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee *Circulation* 2004; 117: 296-329.
29. *Furie B, Furie BC.* The molecular basis of blood coagulation. *Cell* 1988; 53(4): 505–18.
30. *Cadroy Y, Pillard F, Sakariassen KS, Thalamos C, Boneu B, Riviere D.* Strenuous but not moderate exercise increases the thrombotic tendency in healthy sedentary male volunteers. *J Appl Physiol* 2002; 93(3): 829–33.
31. *Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al.* American College of Cardiology; American Heart Association. Committee on the Management of Patients With Unstable Angina. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(7): 1366–74.
32. *Choi NK, Park BJ, Jeong SW, Yu KH, Yoon BW.* Nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hemorrhagic stroke risk: the Acute Brain Bleeding Analysis study. *Stroke* 2008; 39(3): 845–9.
33. *Perneby C, Wallén NH, Hu H, Li N, Hjerdahl P.* Prothrombotic responses to exercise are little influenced by clopidogrel treatment. *Thromb Res* 2004; 114(4): 235–43.
34. *Ficiilar H, Zergeroglu AM, Tekin D, Ersoz G.* The effects of acute exercise on plasma antioxidant status and platelet response. *Thromb Res* 2003; 111(4–5): 267–71.
35. *El-Sayed MS, Sale C, Jones PG, Chester M.* Blood hemostasis in exercise and training. *Med Sci Sport Exerc* 2000; 32(5): 918–25.
36. *Kauramaa R, Li G, Väisänen SB.* Dose-response and coagulation and hemostatic factors. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33(6 Suppl): S516–20.
37. *Wannamethee SG, Lowe GD, Whincup PH, Rumley A, Walker M, Lennon L.* Physical activity and hemostatic and inflammatory variables in elderly men. *Circulation* 2002; 105(15): 1785–90.
38. *Ahmadizad S, El-Sayed MS.* The effects of graded resistance exercise on platelet aggregation and activation. *Med Sci Sport Exerc* 2003; 35(6): 1026–32.
39. *Peterson PN, Magid DJ, Ross C, Ho PM, Rumsfeld JS, Lauer MS, et al.* Association of exercise capacity on treadmill with future cardiac events inpatients referred for exercise testing. *Arch Intern Med* 2008; 168(2): 174–9.

Rad primljen 08. IV 2008.