

β -adrenoblokatorių, AKF slopiklių, kalcio antagonistų, diuretikų, antikoagulantų, antiagregantų, širdį veikiančių glikozidų ir fizinio krūvio poveikis krešėjimo sistemos rodmenims sergant lėtiniu širdies nepakankamumu

Aušra Mongirdienė

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Kardiologijos institutas

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Biochemijos katedra

Raktažodžiai: lėtinis širdies nepakankamumas, krešėjimo sistema, selektinai, trombocitai.

Santrauka. Moksliniais tyrimais įrodyta, jog sergančiųjų lėtiniu širdies nepakankamumu (LŠN) krešėjimo sistema yra aktyvesnė nei sveikų žmonių. Todėl šio tyrimo tikslas buvo peržvelgti literatūros duomenis apie krešėjimo sistemos rodmenų pokyčius gydant LŠN sergančius ligonius β -adrenoblokatoriais, AKF slopikliais, kalcio antagonistais, diuretikais, antikoagulantais, antiagregantais, širdį veikiančiais glikozidais ir fizinio krūviu.

Nustatyta, kad atskirai vartojami β -adrenoblokatoriai mažina trombocitų agregaciją, o AKF slopikliai – ir P-selektino ekspresiją; MMMH mažina protrombino fragmentų, D-dimerų, o geriamieji antikoagulantai – interleukin-6, von Willebrando faktoriaus, tarpląstelinių adhezijos molekulių, fibrinogeno fragmentų 1+2, didina plazminogeno aktyvintojo slopiklio koncentracijas; taip pat antikoagulantai mažina VII:C faktoriaus ir trombino-antitrombino komplekso koncentraciją. Vartojant aspiriną kartu su klopidoireliu, sumažėja tarpląstelinių bei trombocitų-endotelio adhezijos molekulių koncentracija ir P-selektino ekspresija, nors, vartojant tik aspiriną, šių žymenų koncentracijos nekinta. Gydant AKF inhibitoriais, kalcio antagonistais ir β -adrenoblokatoriais, mažėja DATL, D-dimerų, plazminogeno aktyvintojo slopiklio, kraujagyslių adhezijos molekulių, trombocitų tankiųjų granulijų baltymo koncentracijos, L- ir P-selektinų ekspresija.

Nauginant minėtų gydymo priemonių įtaką konkreitiems krešėjimo sistemos rodmenims, būtina pastebėti, kad skirtingų autorių duomenys ne visada sutampa. Todėl konkrečių vaistų poveikis konkreitiems hemostazės rodmenims dar nepakankamai iširtas.

Įvadas

Lėtinis širdies nepakankamumas yra dažna liga Europos šalyse, ribojanti darbingo amžiaus žmonių galimybę dirbti (1). Gydant lėtinį širdies nepakankamumą (LŠN), siekiama ne tik palengvinti ligos simptomus ir pagerinti gyvenimo kokybę, bet pagal galimybes ir koreguoti sutrikusių sistemų veiklą. Todėl sergantiesiems LŠN skiriama kelių grupių vaistų (2–4). Sergantiesiems LŠN sutrinka normali krešėjimo sistemos veikla (5, 6). Manoma, kad tai yra tromboembolinių komplikacijų, įvykstančių apie 2 proc. sergančiųjų, priežastis (6, 7). Todėl, siekiant išvengti tromboembolinių komplikacijų sergantiesiems šia liga, daug dėmesio skiriama krešėjimo sistemos korekcijai (5, 8, 9). Šio tyrimo tikslas – peržvelgti literatūros duomenis apie krešėjimo sistemos rodmenų pokyčius gydant sergančiuosius lėtiniu širdies nepakankamumu.

Krešėjimo sistemos pokyčiai sergant LŠN

Moksliniais tyrimais įrodyta, kad sergančiųjų LŠN kraujyje yra patikimai daugiau plazmos krešėjimo faktorių (VII, VIII ir fibrinogeno, fibrinopeptido A, trombino-antitrombino III komplekso (TAT)), trombocitų aktyvumo žymenų (trombocitų 4-ojo faktoriaus, P-selektino, trombomodulino, β -tromboglobulino, von Willebrando faktoriaus (vWF), viduląstelinių adhezijos molekulių (ICAM)), fibrinolizės (D-dimerų), plazminogeno aktyvintojo iš audinių (t-PA)) (4, 10–15), endotelio pažeidimo žymenų (interleukino-1, kraujagyslių adhezijos molekulių), augimo faktoriaus (16), o mažiau E-selektino (10). Jau įrodyta, kad padidėjusios PAI-1, vWF koncentracijos susijusios su didesne širdies ir kraujagyslių sistemos ligų (tarp jų ir tromboembolinių) komplikacijų rizika (2). Gydant LŠN sergančius ligonius įvairiais būdais ir vaistais, minėtų junginių koncentracijos kraujyje kinta.

Correspondence to A. Mongirdienė, Department of Biochemistry, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, Eivenių 4, 50161 Kaunas, Lithuania
E-mail: ausra.mongirdiene@mail.com

Adresas susirašinėti: A. Mongirdienė, LSMU MA Biochemijos katedra, Eivenių 4, 50161 Kaunas
El. paštas: ausra.mongirdiene@mail.com

β -adrenoblokatorių, AKF slopiklių, kalcio antagonistų, diuretikų, antikoagulantų, antiagregantų, širdį veikiančių glikozidų ir fizinio krūvio poveikis krešėjimo sistemos rodmenims sergant LŠN

Pagrindiniai vaistai, kurių poveikį sergančiųjų LŠN krešėjimo sistemai tyrinėjo mokslininkai, yra β -adrenoblokatoriai (karvedilolis, bisoprololis, metoprololis, propranololis), antikoagulantai (mažos molekulinės masės heparinas, varfarinas), angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) slopikliai (trandalaprilis, ramiprilis, fosinoprilis, enalaprilis, kaptoprilis, valsartanas, losartanas, irbesartanas), kalcio antagonistai (amlodipinas), antiagregantai (aspirinas, tromboksano (Tx) A2 slopikliai, tienopiridinas klopidoogrelis), širdį veikiančios glikozidai (digoksinas), diuretikai (hidrochlortiazidas, furozemidas, spironolaktonas, indapamidas). Tyrinėtas ir atskirų tos pačios vaistų grupės atstovų poveikio skirtumas krešėjimo sistemos rodmenims. Kaip kin-

ta krešėjimo sistemos aktyvumas, buvo vertinama pagal endotelio žymenų (L-citrulino/L-arginino santykį, kraujagyslių-ląstelių adhezijos molekulių (VCAM-1)), plazmos krešėjimo rodmenų (fibrinogeno, VII:C, XIIa, dalinio aktyvinto tromboplastino laiko (DATL), protrombino fragmentų 1+2 (F1+2), trombino-antitrombino komplekso (TAT), trombocitų (P-selektino, vWF), fibrinolizės (D-dimerų, plazminogeno aktyvintojo slopiklio (PAI-1), plazminogeno aktyvintojo iš audinių (t-PA), plazminogeno, fibrinogeno fragmentų (Fg1+2)) koncentracijos pokyčius po tam tikro gydymo.

Minėtų vaistų poveikis sergančiųjų LŠN sveikatai ir laboratoriniams rodmenims buvo tyrinėjamas įvairiais aspektais. Vieni autoriai tyrė konkrečios vaistų grupės poveikį, kiti – atskirų jos atstovų poveikio skirtumus, treči – įprastinio kompleksinio gydymo, dar kiti – fizinio krūvio poveikį. Skirtingų autorių duomenys skiriasi (lentelė).

β -adrenoblokatoriai. Kadangi oksidacinis stresas

Lentelė. Skirtingų autorių duomenys apie krešėjimo sistemos rodmenų pokyčius gydant II–IV NŠA funkcinės klasės LŠN

Kraujo hemostazės rodmenys	Autoriai ir gydymas							
	AKF inhibitoriai (17)	AKF inhibit., Ca antag., β -blokat.		MMMH (9)	Geriamieji antikoagulantai (8–10, 16–18, 20)	β -blokat. (11, 21)	Aspirinas (4, 17, 21, 22)	Aspirinas+klopidoogrelis (23)
	(18)	(19)	(8)					
Fibrinogenas	Be pokyčių		Be pokyčių		Be pokyčių			
DATL			↓					
VII:C								
XIIa								
TAT								
D-dimerai		↓						
E-selektinas								
Trombomodulinas								
F1+2								
Fg1+2								
PAI-1			↓					
VCAM			↓					
vWF		↓		Be pokyčių				
ICAM					Be pokyčių	↓		
Tr. agreg.	↓			↓				
PCAM					Be pokyčių	↓		
GPIIb-IIIa					Be pokyčių	↓		
CD151						↓		
CD63			↓					
L-selektinas			↓					
CD51, tromboksanas β_2 , 6-ketoPGF _{1α}					Be pokyčių			
P-selektinas	↓	↓	↓	Be pokyčių	Be pokyčių	↓		

Santrumpos: DATL – dalinis aktyvintas tromboplastino laikas, Fg – fibrinogenas, t-PA – plazminogeno aktyviklis iš audinių, PAI-1 – plazminogeno aktyviklio slopiklis, TAT – trombino-antitrombino III kompleksas, TNF- α – naviko nekrozės faktorius α , IL-6 – interleukinas-6, VCAM – kraujagyslių-ląstelių, ICAM – tarpląstelinės, PCAM – trombocitų-endotelio adhezijos molekulė, vWF – von Willebrando faktorius, 4PF – 4-asis trombocitų faktorius, GPIIb-IIIa – receptoriaus fibrinogenui, CD51 – receptoriaus vitronektinui, tromboksanas β_2 , 6-ketoPGF_{1 α} – prostaglandinai, CD151 – integrinų šeimos baltymas, esantis trombocitų citoplazminės membranos paviršiuje ir dalyvaujantis adhezijoje, CD63 – trombocitų tankiųjų granulių baltymas, F1+2 – protrombino fragmentai, Tr. agreg. – trombocitų agregacija.

sergantiesiems LŠN susijęs su endotelio pažeidimu ir trombocitų aktyvinimu, karvedilolis (vazodilatatorius) turėtų būti naudingesnis nei kardioselektyvus bisoprololis. Bet, ištyrus oksidacinio streso (lipidų hidroperoksidų kiekį plazmoje), endotelio pažeidimo (vWF), trombocitų aktyvumo (P-selektinas), krešėjimo (fibrinogeną) žymenis, tyrėjai patikimų skirtumų tarp sergančiųjų LŠN II-III NŠA funkcinėje klase, vartojusiųjų vieną ir kitą vaistą, nerasta (24). Karvedilolio ir metaprololio poveikio skirtumų endotelio funkcijai (buvo tiriama PAI-1, t-PA, vWF koncentracija kraujyje) sergantiems LŠN ir patikimo skirtumo tarp šių rodmenų, vienerius metus gydžius minėtais vaistais, nerasta (2).

Nustatyta, kad β -blokatoriai propranololis ir karvedilolis sumažina trombocitų agregaciją, bet neveikia kitų trombocitų aktyvumo žymenų (P-selektino, vWF) sergantiesiems LŠN (12). Įrodyta, kad trombocitų aktyvumą β -blokatoriai mažina todėl, kad mažina viduląstelinio Ca^{2+} koncentraciją ne tik kardiomiocituose, bet ir trombocituose (25). Trečios kartos β -blokatoriai (celiprololis, karvedilolis, nebivololis) dėl antioksidacinių savybių gerina endotelio funkciją (26).

AKF slopikliai. Sergančias LŠN žiurkes 10 savaičių gydant AKF slopikliu trandolaprilium, selektyviu aldosterono receptorių antagonistu eplerenonu arba jais abiem, P-selektino ekspresija patikimai sumažėjo, o fibrinogeno koncentracija nepakito (17). Pažymėtina, kad, gydant abiem vaistais kartu, trombocitų aktyvumo žymens P-selektino labiau sumažėja. Šiuo atveju padidėja NO koncentracija. Žinoma, kad NO slopina trombocitus, todėl mažėja iš jų P-selektino sekrecija. Tai paaiškina, kodėl juos vartojant sumažėja P-selektino. Pažymėtina, kad AKF slopikliai ir nitratai papildo klopidoogrelolio ir aspirino veikimą, nes šiek tiek slopina trombocitų aktyvumą (22).

AKF slopikliai taip pat slopina trombocitų agregaciją, nes angiotenzinas II dalyvauja krešėjimo kaskadoje: daugėja TAT komplekso, protrombino fragmentų F1+2-trombino gamybos žymenų. Be to, angiotenzinas II per jam specifinius receptorius aktyvina su G baltymais susijusius viduląstelinio signalo perdavimo kelius, taip aktyvindamas trombocitų agregaciją (23). Kaptoprilis ir fasinoprilis sumažina Tx B2 koncentraciją. Skirtingi AKF slopikliai vienodai veikia trombocitų agregaciją. Didelės dozės enalaprilio mažina trombocitų agregaciją. AKF slopikliai mažina arterinį kraujospūdį (AKS), didindami bradikinino (ir prostaglandinų) koncentraciją. O aspirinas slopina prostaglandinų gamybą. Tad abu vaistai veikia tarsi priešingai. Tačiau paaiškėjo, kad didesnis mirtingumas yra vartojančiųjų abu vaistus. Jo priežastys kol kas neaiškios.

Standartinis LŠN gydymas. 1 mėn. įprastai gydžius C stadijos II-III NŠA funkcinės klasės LŠN sergančiuosius patikimai sumažėjo P-selektino,

vWF ir D-dimerų (18).

Trombocitų aktyvumo žymenų (MPV, MPC, CD40L, P-selektino, CD63P) koncentracija, 3 mėn. įprastai gydant ūminį širdies nepakankamumą III-IV NŠA funkcinės klasės ligonius, po 3 mėn. patikimai sumažėjo, nors antiagregantais šie ligoniai nebuvo gydyti (19).

Tiriant kiekvieno atskirai AKF slopiklio (ramiprilio 5 mg/parai), Ca antagonistų (amlodipino 10 mg/parai) ir β -blokatorių (karvedilolio 15 mg/parai) poveikį sergantiesiems II-III NŠA funkcinės klasės LŠN, buvo vertinama: endotelio funkcija pagal L-arginino ir L-citrulino (NO metabolizmo metu susidariusios amino rūgštys) koncentracija, jų santykis ir endotelio disfunkcijos rodmuo – VCAM-1, tiriama kraujo klampa, fibrinogeno koncentracija plazmoje, krešėjimo ir fibrinolizės rodmenys (aPTT, PAI-1). Gydant kiekvienu minėtu vaistu atskirai tris savaites, patikimai padaugėjo L-citrulino ir L-arginino bei jų santykis, o VCAM-1, PAI-1 ir kraujo klampa sumažėjo (8). Tai rodo, jog kiekvienas iš tirtų vaistų sergantiesiems II-III NŠA funkcinės klasės LŠN gerina endotelio funkciją.

Atrodytų, kad skirtingų β -blokatorių ir AKF slopiklių poveikis krešėjimo sistemos rodmenims panašus: jie mažina trombocitų ir kraujo plazmoje esančių krešėjimo sistemos komponentų aktyvumą, o AKF slopikliai dar gerina ir endotelio funkciją. Pažymėtina, kad šių pokyčių pastebėta ligoniams, nevartojusiems nei antikoagulantų, nei antiagregantų.

Antikoagulantai. Daugelyje literatūros šaltinių minima, kad, sergant LŠN, būdinga hiperkoaguliacinė būklė (8, 17, 18, 24). Jai sunormalinti vartojami įvairūs vaistai. Vienas iš jų – mažos molekulinės masės heparinas (MMM). Gydant sergančius LŠN II-IV NŠA funkcinės klasės ligonius profilaktinėmis dozėmis (35 00 IU/p p/c), jau po vienos paros patikimai sumažėja D-dimerų ir protrombino fragmentų 1 ir 2. Po keturių parų patikimai sumažėja VII:C faktoriaus ir trombino-antitrombino kompleksų. Kitą tokių pačių ligonių grupę gydant placebo krešėjimo sistemos rodmenys nepakito. Autoriai rekomenduoja LŠN sergantiems ligoniams, esant indikacijų ir per dideliu krešėjimo sistemos aktyvumui, skirti profilaktines MMMH dozes (9).

Gydytų geriamaisiais antikoagulantais, sergančiųjų grupėje TAT, fibrinogeno 1+2, FVII buvo mažiau, o PAI aktyvumas didesnis nei negydytų (8-10, 16-18, 20). Tačiau, skiriant antikoagulantus, kiekvienas ligonis vertintinas individualiai dėl didelės kraujavimo rizikos (2,3-6,8 proc.) (10). Nors yra tyrimų, įrodžiusių, kad, gydant antikoagulantais, mažėja sergančiųjų LŠN mirtingumas (4).

Gydant geriamaisiais antikoagulantais (varfarinu) sergančiuosius LŠN, rasta mažiau VCAM nei negydytiems (20).

Antiagregantai. Daugelis mokslininkų pažymi, kad LŠN susijęs su trombocitų aktyvumo padidėjimu (3, 27, 28), o su tuo susijusios tromboembolinės komplikacijos, pasitaikančios daugiau nei 2 proc. tokių ligonių per metus (1). Todėl atskirą tyrimų grupę sudaro tie tyrimai, kurie skirti trombocitų aktyvumui ir jo pokyčiams įvertinti gydant sergančiuosius LŠN trombocitų funkciją veikiančiais vaistais.

Gydant sergančiuosius II–IV NŠA funkcinės klasės LŠN aspirinu, trombocitų aktyvumo žymenys (CD41, 31, 62p, 51, tromboksanas β_2 , $6\text{-ketopGF1}\alpha$) patikimai nepakito lyginant su negydytais ligoniais. Kartu gydant sergančiuosius LŠN ir AKF slopikliais, pastebėtas nepalankus aspirino poveikis, sukeltas vaistų sąveikos. Gydant AKF slopikliais, prailgėja bradikinino gyvavimo pusperiodis – tai sukelia prostaciklinų išsilaisvinimą. O aspirinas mažina prostaciklinų išsilaisvinimą, nes slopina COX-1, todėl autoriai mano, kad gydant kartu abiem vaistais, vystosi vazokonstrikcija ir trombozinė būklė (27).

Vartojant klopidogrelį su (arba be) aspirinu, patikimai sumažėja trombocitų aktyvumo žymenų: P-selektino, CD63, GPIIb-IIIa ekspresija. Šie pokyčiai priklauso nuo klopidogrelio dozės ir vartojimo trukmės. Klopidogrelis blokuoja vieną iš trijų ADP receptorių tipų – receptorių P_{2Y12} . Tai slopina tromboformavimąsi (12). Poveikio pradžia pastebima jau po 12–24 val., o didžiausias poveikis pasireiškia vaistą vartojant 3–4 dieną (75 mg per parą). Taip pat 2–5 kartus prailgėja ir kraujavimo laikas (12, 21). Kadangi tienopiridinai trombocitų ADP receptorių nuslopina negrįžtamai, nustojus vartoti vaistą, trombocitų funkcija sunormalėja maždaug po 10 dienų, kai pakinta trombocitų populiacija (21).

Širdį veikiančios glikozidai. Įrodyta, kad digoksinas aktyvina trombocitus ir endoteliocitus (12, 21, 29, 30). Tyrimais įrodyta, kad endotelio paviršiuje yra receptorių, besijungiančių su širdį veikiančiais glikozidais. Prisijungę glikozidai, slopina Na^+/K^+ ATP-azes, todėl padaugėja viduląstelinio Ca^{2+} , kuris ir aktyvuoja šias ląsteles (30). Nustatyta, kad ligoniams, sergantiems prieširdžių virpėjimu (PV), vartojusiems digoksiną, endotelio mikrodalelių (EMD) plazmoje buvo patikimai daugiau nei nevartojančiams šio vaisto. EMD gali išskirti tik aktyvūs endoteliocitai (31). Šios dalelės yra audinių faktoriaus šaltinis ir katalitinis paviršius protrombinazės kompleksui susidaryti. Todėl, padaugėjus EMD, gali išsivystyti trombozės. Be to, PV sergantiesiems ir vartojantiems digoksiną rasta patikimai daugiau P-selektino (29). Tai rodo, kad digoksinas aktyvina ir trombocitus. Ištyrus sveikų savanorių, vartojusių digoksiną ir placebo, fibrinogeno bei vWF receptorių ekspresiją ant trombocitų, P-selektiną, trombocitų su trombocitais ir trombocitų su leukocitais agregata-

tus, patikimo skirtumo tarp vartojusiųjų digoksiną ir placebo nerasta (30). Mokslinių tyrimų apie digoksiną poveikį krešėjimo sistemai sergantiesiems LŠN rasti nepavyko. Aukščiau minėtuose straipsniuose daroma prielaida, kad sergantiesiems LŠN PV pasitaiko dažnai, tai sergantiesiems LŠN digoksinas turėtų veikti panašiai kaip sergantiesiems PV (29).

Diuretikai. Įrodyta, kad indapamidas, furosemidas, spironolaktonas slopina trombocitų aktyvumą, nes slopina TxA_2 sekreciją. Indapamidas dar papildomai mažina Ca^{2+} koncentraciją trombocitų citoplazmoje (padidėjusi Ca^{2+} koncentracija per tarpines grandis aktyvina trombocitų receptorių). Dichlortiazidas trombocitų agregacijos neveikia (12).

Fizinis krūvis. Literatūroje pateikiami 23 mokslinių tyrimų rezultatai apie fizinio krūvio poveikį neurohumoralinei sistemai sergant LŠN (32), bet tyrimų apie jo poveikį krešėjimo sistemos rodmenims, sergant LŠN, tik keli. Tyrėjai pastebi, kad fizinis krūvis nekeičia endotelino (32), E-selektino, ICAM (14) koncentracijų, bet sumažina Ca^{2+} koncentraciją ląstelėse, o kaip šio proceso pasekmė patikimai sumažėja ir trombocitų agregacijos intensyvumas. Pažymėtina, kad, nustojus mankštintis, po kelių savaičių pokyčiai grįžta į prieš tai buvusį lygį (33).

Apibendrinimas

Peržvelgus mokslinius tyrimus apie įvairių vaistų grupių ir fizinio krūvio poveikį sergančiųjų LŠN krešėjimo sistemos rodmenims, galima išskirti šias bendrąsias tendencijas:

1. Tiek β -blokatoriai, tiek AKF slopikliai ir diuretikai (išskyrus dichlortiazidą) mažina kraujo krešėjimo sistemos aktyvumą.

2. Fizinis krūvis pagerina neurohumoralinės sistemos veiklą, o tai turi įtakos ir trombocitų aktyvumo mažėjimui.

3. Pažymėtina, kad širdį veikiančios glikozidai aktyvina ir trombocitus, ir endoteliocitus.

4. Nors, vartojant antikoagulantus ir antiagregantus, neabejotinai koreguojama krešėjimo sistema bei mažėja sergančiųjų mirtingumas, dėl didelės kraujavimo rizikos (2,3–6,8 proc.) apie šių vaistų skyrimą reiktų spręsti kiekvienam ligoniui individualiai.

Nagrinėjant minėtų gydymo priemonių įtaką konkreitiems krešėjimo sistemos rodmenims, būtina pastebėti, kad skirtingų autorių duomenys ne visada sutampa. Todėl konkrečių vaistų poveikis konkreitiems hemostazės rodmenims dar nepakankamai iširtas. Taigi, rekomendacijų pateikti šiuo metu negalima.

Dėl interesų konflikto

Autoriai patvirtina neturintys interesų konflikto.

Changes in Parameters of Coagulation System After Treatment of Chronic Heart Failure with β -Adrenoblockers, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, Calcium Antagonists, Diuretics, Anticoagulants, Antiagregants, Cardiac Glycosides, and Physical Exercise

Aušra Mongirdienė

*Institute of Cardiology, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences;
Department of Biochemistry, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, Lithuania*

Key words: chronic heart failure; coagulation system; selectins; platelets.

Summary. Scientific research has proved that coagulation system is more active in patients with chronic heart failure than in healthy people. Therefore, the aim of this article was to review the data in literature about changes in coagulation system after treatment of chronic heart failure with β -adrenoblockers, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, calcium antagonists, cardiac glycosides, diuretics, anticoagulants, and antiagregants.

It is known that β -adrenoblockers used separately decrease platelet aggregation and angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce P-selectin expression as well. Low-molecular-weight heparin decreases the concentrations of prothrombin fragments, D-dimers; orally administered anticoagulants reduce the concentrations of interleukin 6, von Willebrand factor, intercellular adhesion molecules, fibrinogen 1+2 and increases the concentration of plasminogen activator inhibitor-1. Both anticoagulants reduce the levels of VII:C factors and thrombin-antithrombin III complex. The use of aspirin together with clopidogrel reduces the concentration of intercellular adhesion and platelet-endothelial cell adhesion molecules and expression of P-selectins; however, these concentrations do not vary while using aspirin alone. The treatment with ACE inhibitors together with calcium antagonists and β -adrenoblockers decreases activated partial thromboplastin time, concentrations of D-dimers, plasminogen activator inhibitor-1, vascular cell adhesion molecules, CD63 and expression of L- and P-selectins.

While analyzing the effect of abovementioned agents, it is necessary to mention that data reported by different authors are not consistent. Therefore, the effect of particular drugs on the particular parameters of coagulation system has not been completely elucidated.

Literatūra

- Vasiliauskas D, Kavoliūnienė A, Jasiukevičienė L, Giržadas V, Kviesulaitis V. Penkių metų išgyvenamumas sergant širdies nepakankamumu ir jo ryšys su rizikos veiksniais bei klinikiniais požymiais. (Five-year survival while having heart failure and its relation with risk factors and clinical symptoms.) Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas 2006;10(2):14-9.
- Boman K, Jansson J, Nilsson T, Swedberg K, Cleland J, Poole-Wilson P. Effect of carvedilol or metoprolol on PAI-1, t-PA-mass concentration or Von Willebrand factor in chronic heart failure – a COMET substudy. Thromb Res 2010;125(2):e46-50.
- Shlyakhto E, Khmel'nitskaya K, Sitnikova N, Sitnikova M, Ivanov S. Endothelium-dependent prothrombotic and fibrinolytic factors in patients with ischaemic heart disease and chronic heart failure. Eur J Heart Fail Suppl 2005;4(Suppl):31-2.
- Andreou I, Tousoulis D, Miliou A, Tentolauris C, Zisimos K, Gounari P, et al. Effects of rosuvastatin on myeloperoxidase levels in patients with chronic heart failure. Atherosclerosis 2010;210(1):194-8.
- Mongirdienė A, Kuršvietienė L, Kašauskas A. The coagulation system changes in patients with chronic heart failure. Medicina (Kaunas) 2010;46(9):642-7.
- Caldwell JC, Mamas AM, Neyses L, Garratt JC. What are the thromboembolic risk of heart failure combined with chronic paroxysmal AF? J Card Fail 2010;16(4):340-7.
- Stevenson W, Tedrow U. Management of atrial fibrillation in patients with heart failure. Heart Rhythm 2007;4(3):S28-30.
- Turchetti V, Bellini M, Boschi L, Pastorino G, Pallassini A, Richichi MG, et al. Haemorheological and endothelial-dependent alterations in heart failure after ACE inhibitor, calcium antagonist and β -blocker. Clin Hemorheol Microcirc 2002;27(3-4):209-18.
- De Lorenzo F, Newberry D, Scully M, Kadziola Z, Dawson G, Ranlall N, et al. Low molecular weight heparin and the coagulation profile of patients with heart failure. Am Heart J 2002;143(4):689-93.
- Cugno M, Mari D, Meroni PL, Gronda E, Vicari F, Frigerio M, et al. Haemostatic and inflammatory biomarkers in advanced chronic heart failure: role of oral anticoagulants and successful heart transplantation. Br J Haematol 2004;126:85-92.
- Alehagen U, Dahlstrom U, Lindahl T. Elevated D-dimer level is an independent risk factor for cardiovascular death in out-patients with symptoms compatible with heart failure. Thromb Haemost 2004;92(6):1250-8.
- Malinin AI, O'Connor ChM, Dzhanashvili AI, Sane DC, Serebruany VL. Platelet activation in patients with congestive heart failure: do we have enough evidence to consider clopidogrel? Am Heart J 2003;145:397-403.
- Vila V, Martinez-Sales V, Almenar L, Lazaro I, Villa P, Villa P, et al. Inflammation, endothelial dysfunction and angiogenesis markers in chronic heart failure patients. Int J Cardiol 2008;130:276-7.
- Niebauer J, Clark A, Web-Beplol K, Coats A. Exercise training in chronic heart failure: effects on pro-inflammatory markers. Eur J Heart Fail 2005;7:189-93.
- Okelio E, Jiany X, Mohamed S, Zhao Q, Wang T. Combined statin/coenzyme Q as adjunctive treatment of chro-

- nic heart failure. *Med Hypotheses* 2009;73:306-8.
16. Chin BS, Blann AD, Gibbs CR, Chung NA, Conway DG, Lip GY. Prognostic value of interleukin-6, plasma viscosity, fibrinogen, von Willebrand factor, tissue factor and vascular endothelial growth factor levels in congestive heart failure. *Eur J Clin Invest* 2003;33:941-8.
 17. Chin BS, Gibb CR, Blann AD, Lip GY. Neither carvedilol nor bisoprolol in maximally tolerated doses has any specific advantage in lowering chronic heart failure oxidant stress: implications for betablocker selection. *Clin Sci (Lond)* 2003;105:507-12.
 18. Bartholomeu JB, Vanzelli AS, Rolim NP, Ferreira JC, Bechara LR, Tanaka LY, et al. Intracellular mechanisms of specific β -adrenoreceptor antagonists involved in improved cardiac function and survival in a genetic model of heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 2008;45:240-9.
 19. Thuillez C. Endothelial dysfunction: role of vasodilating betablockers in hypertension and chronic heart failure. *Ann Cardiol Angiol (Paris)* 2010;59:86-92.
 20. Schafer A, Fraccarollo D, Hildemann S, Christ M, Eigenthaler M, Kobsar A, et al. Inhibition of platelet activation in congestive heart failure by aldosterone receptor antagonism and ACE inhibition. *Thromb Haemost* 2003;86(6):1024-30.
 21. Serebruany VL. Effects of clopidogrel and aspirin combination versus aspirin. *Am Heart J* 2003;146(4):713-20.
 22. Brown NJ, Vaughan DE. Prothrombotic effects of angiotensin. *Intern Med* 2000;45:419-29.
 23. Ma L, Yang L, Chen TD. Influence of large amount of shengmai injection on blood coagulation in patients with chronic heart failure. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2003;23:275-7.
 24. Chung I, Choudhury A, Lip GY. Platelet adhesion in congestive heart failure. *Thromb Res* 2008;121:885-8.
 25. Chong AY, Freestone B, Lim HS, Kistorp K, Gustafsson F, Hildebrandt P, et al. Plasma von Willebrand factor and soluble E-selectin levels in stable outpatients with systolic heart failure: the Frederiksberg heart failure study. *Int J Cardiol* 2007;119:80-2.
 26. Garcia S, Chirinas J, Jimenez J, Del Caprio Munoz F, Canoniero M, Jy W, et al. Phenotypic assessment of endothelial microparticles in patients with heart failure and after heart transplantation: switch from cell activation to apoptosis. *J Heart Lung Transplant* 2005;24(12):2184-9.
 27. Witte K, Ford S, Preston T, Parker J, Clark A. Fibrinogen synthesis is increased in cachectic patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2008;129:363-7.
 28. Chung I, Lip GYH. Platelets and heart failure. *Heart J* 2006;27(22):2623-31.
 29. Chirinas IA, Castellon A, Zambrana JP, Jimenez JJ, Jy W, Horstman LL, et al. Digoxin use is associated with increased platelet and endothelial cell activation in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2005;2(5):525-9.
 30. Pettersen E, Hagberg IA, Lyberg T, Gjedal K. Do cardiac glycosides affect platelet function? A flow cytometric study in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58(3):181-6.
 31. Horstman LL, Jy W, Jimenez JJ, Ahn YS. Endothelial microparticles as markers of endothelial dysfunction. *Front Biosci* 2004;9:1118-35.
 32. Gademan MG, Swenne CA, Verwey HF, Laarse A, Maan AC, van de Vooren H, et al. Effect of exercise training on autonomic derangement and neurohumoral activation in chronic heart failure. *J Card Fail* 2007;13(4):294-303.
 33. Wang JS, Chow SE. Effects of exercise training and detraining on oxidized low-density lipoprotein-potentiated platelet function in men. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85(9):1531-7.

Straipsnis gautas 2010 09 08, priimtas 2011 04 14
Received 8 September 2010, accepted 14 April 2011

Gydytojų dėmesiui

Pranešimai VVKT faksu apie pastebėtas nepageidaujamas reakcijas į vaistą nemokami.

Nemokamas fakso numeris: 8 800 20131

Pranešimo formą galima rasti internete VVKT puslapyje adresu

<http://www.vvkt.lt/IKTK/default.htm>