

Received: 2006.06.07
Accepted: 2006.11.06
Published: 2006.11.20

Czynnik VIII a ryzyko zakrzepicy tętniczej

Factor VIII and the risk of arterial thrombosis

Rafał Małecki, Rajmund Adamiec

Klinika Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Streszczenie

Patomechanizm ostrych powikłań miażdżycy, czyli incydentów zakrzepicy tętniczej, ciągle pozostaje niewyjaśniony. Tradycyjne czynniki ryzyka wyjaśniają prawie 50% przypadków zakrzepicy tętniczej. Ważnym mechanizmem pozostaje aktywacja krzepnięcia na uszkodzonej blaszce miażdżycowej – zarówno układu zewnątrzpo pochodnego, jak i wewnątrzpo pochodnego. Coraz więcej uwagi poświęca się roli czynników krzepnięcia w powstawaniu incydentów zakrzepicy tętniczej. Spośród kilku czynników krzepnięcia (V, VII, XIII) duże zainteresowanie budzi czynnik VIII, co wynika z dobrze znanej obserwacji zmniejszonej śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych na hemofilię. Dowiedziono roli podwyższonego czynnika VIII w powstawaniu zakrzepicy żyłnej, ciągle mało jednak wiadomo o jego znaczeniu w występowaniu zakrzepicy tętniczej. W badaniach klinicznych w krótkim okresie obserwacji duże stężenie czynnika VIII wiąże się z występowaniem udarów mózgowych, zawałów serca i ostrego niedokrwienia kończyn dolnych. Sugeruje się, że podwyższone stężenie tego czynnika krzepnięcia może odpowiadać za około 4% incydentów zakrzepicy tętniczej.

Niepewne pozostają przyczyny podwyższonego stężenia czynnika VIII u części osób. Dużą rolę odgrywa dziedziczenie, chociaż opisano wpływ innych czynników, np. aktywacji układu współczulnego. Również patomechanizm tego zjawiska pozostaje przedmiotem badań.

Możliwość wyjaśnienia występowania ciężkich powikłań zakrzepicy tętniczej u osób bez istotnych czynników ryzyka być może w przyszłości wpłynie na rozwinięcie metod wykrywania takiego zagrożenia i zapobiegania niebezpiecznym powikłaniom.

Słowa kluczowe:

czynnik VIII • zakrzepica tętnicza • czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych

Summary

The pathomechanism of acute complications of atheromatosis, i.e. arterial thrombosis, still remains unclear. Conventional cardiovascular risk factors can explain only about 50% of cases of arterial thrombosis. The activation of intrinsic and extrinsic pathways of the coagulation system on damaged atherosclerotic plaque is one of the most important mechanisms. The role of clotting factors in the development of arterial thrombosis is also considered. From among a few clotting factors (V, VIII, XIII), factor VIII arouses interest due to the well-known observation that the morbidity for cardiovascular reasons is less among hemophiliacs than in the general population. A high factor VIII level predicts the occurrence of episodes of venous thromboses, but its role in the pathogenesis of arterial thromboses is still unclear. In clinical studies, a high factor VIII level predicts episodes of stroke, myocardial infarct, and acute lower-limb ischemia over a short period of observation. A high factor VIII level may be the cause of about 5% of all episodes of arterial thrombosis.

The reasons for elevated factor VIII levels in some persons remain unclear. Although heritability can play an important role, the influence of other factors (e.g. activation of the sympathetic nervous system) has been reported. The pathomechanism is the subject of investigation as well. An

explanation for the occurrence of severe complications of arterial thrombosis in patients without significant risk factors may result in the development of methods of detection and prevention.

Key words: factor VIII • arterial thrombosis • cardiovascular risk factors

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_60/9872.pdf

Word count: 2630

Tables: 1

Figures: –

References: 60

Adres autora: lek. Rafał Malecki, Klinika Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii AM, ul. Poniatowskiego 2, 50-326 Wrocław; e-mail: rmalecki@gazeta.pl

WSTĘP

Występowanie klasycznych czynników ryzyka (m.in. hipercholesterolemii, palenia tytoniu, nadciśnienia tętniczego) nie wyjaśnia do końca zapadalności na choroby układu sercowo-naczyniowego. Co więcej, nie poznano w pełni przyczyn powstawania najpoważniejszego powikłania miażdżycy, jakim jest tworzenie zakrzepu w miejscu zmian miażdżycowych, prowadzące do klinicznych objawów udaru mózgu, zawału mięśnia sercowego czy zakrzepicy tętnic obwodowych. Szacuje się, że w prawie 50% przypadków czynnik etiologiczny epizodów zakrzepicy tętniczej pozostaje nieznany [29], mimo odkrywania kolejnych czynników sprawczych, np. podwyższonego stężenia fibrynogenu, czynnika von Willebranda czy tkankowego aktywatora plazminogenu [53].

Coraz więcej uwagi poświęca się roli czynników krzepnięcia w powstawaniu ostrych powikłań miażdżycy. Dotyczą one fibrynogenu, czynników VII, XIII oraz V [59]. Pojawiają się również doniesienia o związku stężenia czynnika XI z chorobą wieńcową [4].

Czynnik VIII jest uznanym czynnikiem ryzyka zakrzepicy żył głębokich. Jego stężenie większe niż 150 IU/dl wiąże się z 6-krotnym wzrostem ryzyka zakrzepicy żyłnej [28]. Duże stężenie czynnika VIII ma również wpływ na ryzyko nawrotu zakrzepicy. Ryzyko względne nawrotu w jednym z badań [31] wynosiło 1,08 dla każdego wzrostu stężenia czynnika VIII o 10 IU/dl. W ciągu 24-miesięcznej obserwacji ryzyko nawrotu wynosiło 37% u osób ze stężeniem powyżej 90 percentyla w porównaniu z 5% u osób ze stężeniem poniżej 90 percentyla. Mniej wiadomo na temat roli czynnika VIII w powstawaniu zakrzepicy tętniczej.

BUDOWA I FUNKCJA CZYNNIKA VIII

Czynnik VIII jest β_2 -globuliną o masie cząsteczkowej 260 kDa, kodowaną przez gen znajdujący się na długim ramieniu chromosomu X (Xq28) [16]. Składa się z 6 podjednostek, oznaczonych symbolami A1-A2-B-A3-C1-C2 i dwóch łańcuchów: lekkiego (od strony C-końca, 80 kDa, A1-A2-B) i ciężkiego (200 kDa, A3-C1-C2) [24]. Jest syntetyzowany głównie przez wątrobę, w mniejszym stopniu przez komórki śledziony i węzłów chłonnych. Hollestelle i wsp. [17] oceniali ilościowo ekspresję mRNA czynni-

ka VIII. Ekspresja zachodziła w wielu tkankach, ale przeważała w wątrobie (zwłaszcza w komórkach sinusoidów i Browicza-Kupffera) i w nerkach (w obrębie kłębuszków i komórek nabłonka cewek).

Wysoki odsetek, bo aż 95% cząsteczek czynnika VIII krąży w kompleksie z czynnikiem von Willebranda [39]. Czynnik von Willebranda ochrania czynnik VIII z jednej strony przed aktywacją przez czynnik Xa, z drugiej – przed inaktywacją przez białko C [44]. Dlatego związany czynnik VIII ma kilka razy dłuższy okres półtrwania niż krążący samodzielnie [7] (dzieje się tak w chorobie von Willebranda). Fizjologicznie okres półtrwania czynnika VIII wynosi 9–18 godzin.

Aktywacja czynnika VIII odbywa się pod wpływem trombiny i w mniejszym stopniu przez czynnik Xa w wyniku przecięcia wiązań Arg-740 (odszczerpienie podjednostki B) oraz Arg-372 (oddzielenie podjednostek A1 i A2 [11]). Dochodzi również do przecięcia wiązania Arg-1689. Powstaje w ten sposób aktywny heterodimer złożony z jednostek A1, A2, A3, C1 i C2. Oddziela się on od czynnika von Willebranda i wchodzi w skład kompleksu tenazy, w którym – razem z czynnikiem IXa, fosfolipidami i jonami wapniowymi – następuje aktywacja czynnika X [34].

Inaktywacja czynnika VIII odbywa się przez samoistną dysozację oraz proteolizę. Przecięciu ulegają przede wszystkim dwa wiązania – Arg-336 i Arg-562. Proteoliza pierwszego odbywa się z udziałem trombiny, czynników IXa, Xa i aktywnego białka C [32]. Za rozcięcie wiązania Arg-562 odpowiada wyłącznie aktywne białko C. Zastąpienie powyższych aminokwasów w warunkach eksperymentalnych prowadzi do 2–9-krotnego wydłużenia czasu inaktywacji czynnika VIII [58].

Usuwanie czynnika VIII z krążenia pozostaje wciąż przedmiotem badań. Wydaje się, że w procesie tym uczestniczą co najmniej dwa receptory – LRP (low density lipoprotein receptor-related protein, receptor α_2 -makroglobuliny) i LDLR (low-density lipoprotein receptor, receptor dla lipoprotein LDL).

LRP odpowiada za usuwanie z krążenia wielu substratów, m.in. lipoprotein, wirusów i toksyn. Jego brak w warunkach eksperymentalnych jest śmiertelny [52]. Lentig i wsp.

[33] dowiedli, że za pośrednictwem receptora LRP zachodzi endocytoza czynnika VIII. Przed internalizacją czynnik VIII jest chroniony przez czynnik von Willebrand. W wiązaniu z receptorem uczestniczy podjednostka C2 łańcucha lekkiego czynnika VIII. Identyfikowane są polimorfizmy genu receptora LRP, zmieniające powinowactwo do czynnika VIII, a przez to podwyższające jego stężenie [9]. Donoszono również o nasileniu dysocjacji czynnika VIIIA pod wpływem związania z receptorem LRP.

LDLR odpowiada za wychwyt lipoprotein LDL. Defekt genu receptora LDLR prowadzi do rozwoju hipercholesterolemii. Bovenschen i wsp. [6] wykazali, że bierze również udział w wychwytywaniu czynnika VIII. W modelu doświadczalnym stwierdzili, że defekt dotyczący obu receptorów (LDLR i LRP) powoduje 4,8-krotne zwiększenie stężenia czynnika VIII. Defekt każdego receptora z osobna prowadzi do niewielkiego, 1,6-krotnego wzrostu stężenia czynnika VIII. Oba receptory zatem wzajemnie kompensują swoją funkcję w usuwaniu czynnika VIII.

Czynnik VIII jest konieczny do prawidłowego krzepnięcia krwi; jego niedobór powoduje wystąpienie objawów hemofilii A.

ŚMIERTELNOŚĆ Z PRZYZYN SERCOWO-NACZYNIOWYCH A HEMOFILIA

Zmniejszona częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych od dawna była obserwowana u osób z genetycznie uwarunkowanym niedoborem czynnika VIII. W badaniu Rosendaala i wsp. [45] wykazano statystycznie znaczącą redukcję śmiertelności z powodu choroby niedokrwiennej serca w porównaniu z populacją ogólną. Wykazano również, że populacja hemofilików nie różni się pod względem klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, z wyjątkiem nadciśnienia tętniczego (które występowało częściej u chorych na hemofilię) oraz nieznacznie podwyższonym stężeniem cholesterolu u tych chorych w porównaniu z populacją ogólną.

W dużym badaniu populacyjnym, obejmującym 1012 matek mężczyzn chorych na hemofilię, które są nosicielkami mutacji genu czynnika VIII, a przez to aktywność tego czynnika krzepnięcia jest obniżona, wykazano spadek śmiertelności ogólnej o 22%, ale z powodu choroby niedokrwiennej serca – aż o 36%. Zdaniem autorów badania żaden z pośrednich czynników związanych ze skazą krwotoczną (m.in. ewentualne niepowodzenia położnicze, „bardziej higieniczny” styl życia nosicieli) nie odpowiada za tę redukcję. Chociaż u badanych osób częściej występowały powikłania krwotoczne, nie powodowało to „wyrównania” zmniejszonej śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych [49].

CZYNNIKI WARUNKUJĄCE STĘŻENIE CZYNNIKA VIII W ORGANIZMIE CZŁOWIEKA

Stężenie czynnika VIII w dużym stopniu zależy od uwarunkowań genetycznych. W badaniach bliźniąt jedno- i dwujajowych wpływ czynników genetycznych na stężenie czynnika VIII oszacowano na 57% [42]. Znaczącą rolę odgrywa również grupa krwi – ma ona bezpośredni wpływ na stężenie czynnika VIII oraz wpływ pośredni, zależny od stężenia czynnika von Willebrand.

W badaniu Souto i wsp. [48] aktywność czynnika VIII u osób z grupą krwi 0 była najniższa i wynosiła $131,8 \pm 47,1\%$, u osób z grupą krwi AB była najwyższa – $170,9 \pm 60,1\%$. Aktywność czynnika VIII zależała również od stężenia czynnika von Willebrand, na które także wpływ ma grupa krwi. Na podstawie tego badania i wielu wcześniejszych (np. [20]) można przyjąć, że:

- Stężenie czynnika VIII jest najniższe u osób z grupą krwi 0, najwyższe – z grupą krwi AB; osoby z genotypami AA, AO, BB, BO mają pośrednie stężenie czynnika VIII.
- Czynnik von Willebrand ma znaczący wpływ na stężenie czynnika VIII, ale grupa krwi również bezpośrednio decyduje o stężeniu czynnika VIII.

Czynnik VIII wykazuje właściwości białka ostrej fazy. Noe i wsp. [40] w doświadczeniach na królikach wykazali wzrost stężenia czynnika VIII m.in. pod wpływem lipopolisacharydu bakteryjnego i interleukiny 1. Udało się również dowiedzieć, że w obrębie promotora genu czynnika VIII znajduje się element wrażliwy na lipopolisacharydy bakteryjne [3]. Stirling i wsp. [51] dowiedli nasilenia ekspresji mRNA czynnika VIII w hodowli ludzkich komórek wątrobowych pod wpływem interleukiny 6. Denis i wsp. [10] donoszą o 2,9-krotnym wzroście stężenia czynnika VIII u myszy w 7 dni pod podaniem interleukiny 11.

Odkrycie, że czynnik VIII jest białkiem ostrej fazy prowadziło do postawienia podstawowego pytania: czy jego podwyższone stężenie u niektórych pacjentów z zakrzepicą żył głębokich nie jest spowodowane wtórną aktywacją odpowiedzi zapalnej. Odpowiedź może stanowić praca Kamphuisena i wsp. [23], w której analizowano stężenie czynnika VIII u pacjentów z zakrzepicą żył głębokich w kontekście aktywacji białek ostrej fazy (CRP). Autorzy dowiedli, że obserwowane w niektórych przypadkach podwyższone stężenie czynnika VIII nie wynika z wtórnej aktywacji odpowiedzi zapalnej. Potwierdza to również praca O'Donnella i wsp. [41] – w okresie średnio 8-miesięcznej obserwacji po epizodzie zakrzepicy żył głębokich 94% pacjentów z wykrytym podwyższonym stężeniem czynnika VIII ciągle wykazywało tę nieprawidłowość. W badaniu Bombeli i wsp. [5] stężenie czynnika VIII nie korelowało ze stężeniem trombomoduliny, inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1) ani tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA) u pacjentów z zakrzepicą żył głębokich.

Stężenie czynnika VIII wzrasta w marskości wątroby (w przeciwieństwie do innych czynników krzepnięcia, m.in. zespołu protrombiny, których stężenie w tej chorobie ulega redukcji). W badaniu Fimognari i wsp. [12] średnia aktywność czynnika VIII w klasie C niewydolności wątroby wg Childa i Puga wynosiła 128,6% w porównaniu z 85,5% w klasie A. Aktywność czynnika VIII zmniejsza się natomiast w przypadkach marskości powłokowej zakrzepicą żyły wrotnej. Pojawiły się doniesienia o wzroście stężenia czynnika VIII u pacjentów z ostrym wirusowym zapaleniem wątroby typu B [14] oraz toksycznym uszkodzeniem wątroby wskutek przedawkowania paracetamolu [25]. Podwyższone stężenie czynnika VIII występuje w reumatoidalnym zapaleniu stawów i niektórych chorobach zakaźnych [27].

Spożywanie alkoholu prawdopodobnie obniża stężenie czynnika VIII [38]. Na jego aktywność nie ma wpływu

Tabela 1. Potencjalne czynniki wywierające wpływ na stężenie czynnika VIII*

Wzrost	Zmniejszenie	Bez wpływu
Grupa krwi		Statyny
Stężenie czynnika von Willebranda		doustne środki antykoncepcyjne
Choroby wątroby (marskość, ostre wirusowe zapalenie, uszkodzenie toksyczne)	zakrzepica żyły wrotnej	steroidy anaboliczne
Reakcja ostrej fazy (infekcje, choroby reumatoidalne)	propranolol	
Adrenalina (efekt zależny prawdopodobnie od recepto-rów β -adrenergicznych)	systematyczna aktywność fizyczna	
Desmopresyna		
Folikulotropina		

* Część przedstawionych danych opiera się na pojedynczych doniesieniach piśmiennictwa lub opisach serii przypadków, cytowanych w tekście.

przyjmowanie statyn [57] ani doustnych środków antykoncepcyjnych [50]. Potwierdzono, że podawanie desmopresyny i wysiłek fizyczny u psów zwiększa aktywność czynnika VIII, ale jednocześnie ze wzrostem stężenia czynnika von Willebranda [36]. W badaniu obejmującym ponad 5000 osób w wieku co najmniej 65 lat stwierdzono, że aktywność fizyczna zmniejsza stężenie czynnika VIII o 3% [15].

Wydaje się, że na stężenie czynnika VIII wpływa również autonomiczny układ nerwowy. Ingram i wsp. [19] wykazali, że wlew dożylny adrenaliny powoduje wzrost aktywności czynnika VIII. Jednoczesne podawanie antagonisty α -adrenergicznego (fentolaminy) nie zmienia tego, natomiast infuzja β -bloker (propranololu i propranololu) istotnie ogranicza indukowany adrenaliną wzrost aktywności czynnika VIII. Badanie Hoppenera i wsp. [18] dotyczyło osób z zakrzepicą żył głębokich i podwyższonym stężeniem czynnika VIII, którym podawano doustnie propranolol. Po 14 dniach leczenia w grupie badanej stężenie czynnika VIII zmniejszyło się o 23% w porównaniu z grupą kontrolną. Powracało ono do wartości wyjściowych dopiero 2 miesiące po zakończeniu podawania β -bloker. Nie obserwowano przy tym istotnych zmian stężenia czynnika von Willebranda.

Stężenie czynnika VIII nie wzrasta pod wpływem steroidów anabolicznych [21], natomiast wzrastało u kobiet w fazie lutealnej po indukcji owulacji rekombinowaną folikulotropiną [43].

Prowadzone są badania nad wpływem polimorfizmów genetycznych na stężenie czynnika VIII, ale jak dotychczas – z wyjątkiem polimorfizmu genu receptora LRP – nie udało się ich zidentyfikować. Prawdopodobne czynniki wpływające na stężenie czynnika VIII przedstawiono w tabeli 1.

WZROST STĘŻENIA CZYNNIKA VIII A ROZWÓJ ZAKRZEPICY TĘTNICZEJ

Jedną z pierwszych analiz dotyczących hemostatycznych czynników ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych było badanie Progetto Lombardo Atero-Trombosi Study (PLAT), opublikowane w 1992 r. [8], obejmujące 953 osób z rozpo-

znaną chorobą układu sercowo-naczyniowego w 2-letnim okresie obserwacji. Wzrost stężenia czynnika VIII o jedno odchylenie standardowe (SD) wiązało się z 70% wzrostem ryzyka incydentu zakrzepicy tętniczej w grupie pacjentów z przebyłym zawałem serca (SRE 1,76). Mniejsze, choć statystycznie znamienne, były zależności między stężeniem czynnika VIII a występowaniem incydentów naczyniowych u pacjentów z miażdżycą tętnic obwodowych (SRE 1,33) i po przebyłym incydencie TIA (SRE 1,49). Badaniu temu zarzucano jednak określone uchybienia metodologiczne – krótki okres obserwacji oraz niewielka liczba osiągniętych punktów końcowych.

W Northwick Park Heart Study (NPHS) w okresie średnio 16,1-letniej obserwacji 1393 mężczyzn zaobserwowano związek między stężeniem czynnika VIII a występowaniem incydentów wieńcowych. Wzrost stężenia czynnika VIII o jedno odchylenie standardowe wiązał się z 28% wzrostem ryzyka incydentu wieńcowego zakończonego zgonem [35].

Wyniki badania Caerphilly Heart Study, opublikowane w 1999 r., sugerowały wpływ czynnika VIII na występowanie epizodów zakrzepicy tętniczej w okresie średnio 61-miesięcznej obserwacji. Spośród 2223 osób iloraz szans (OR) wystąpienia choroby niedokrwiennej serca po uwzględnieniu czynników ryzyka wynosił 1,31 dla podwyższonego stężenia czynnika VIII ($p=0,009$). Przy stężeniach czynnika VIII ≥ 152 IU/dl OR wynosił 1,95 [46]. Jednak w dalszej, 13-letniej (mediana) obserwacji [47] okazało się, że stężenie czynnika VIII nie wiązało się z występowaniem punktów końcowych (incydent wieńcowy i udar). OR dla wysokiego stężenia czynnika VIII (>107 IU/dl) wynosił 1,11 (odpowiednio dla udaru niedokrwiennego i zawału serca 1,10 i 1,12).

W badaniu Cardiovascular Health Study (CHS) [56], obejmującym 5888 osób w wieku ≥ 65 lat w okresie 6,3-letniej obserwacji, wykazano wpływ stężenia czynnika VIII na występowanie udarów i TIA u kobiet ($p \leq 0,001$), a u mężczyzn – incydenty wieńcowe ($p \leq 0,05$). Ryzyko względne (RR) dla incydentów wieńcowych wynosiło 1,13 u mężczyzn, dla udarów lub TIA u kobiet – 1,16.

Badanie Atherosclerotic Risk in Communities (ARIC) obejmowało 15 792 osoby i dotyczyło czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. W okresie 6–9-letniej obserwacji wykazano wzrost ryzyka udaru niedokrwiennego (RR 1,93 najwyższe vs najniższe stężenie) zależne od czynnika VIII [13]. W późniejszej analizie tego badania [60], dotyczącej nawrotów incydentów wieńcowych w średnim okresie obserwacji 8,7 lat, aktywność czynnika VIII nie korelowała – po uwzględnieniu znanych czynników – z ryzykiem sercowo-naczyniowym (dla aktywności $\geq 160\%$ vs $<115\%$ RR 1,09).

Hiszpańskie badanie Genetic Analyses of Idiopathic Thrombophilia (GAIT) obejmowało 12 rodzin z „idiopatyczną” trombofilią (definiowaną głównie w oparciu o czas wystąpienia zakrzepicy <45 r.ż. oraz wykluczenie znanych czynników etiologicznych trombofilii, czyli niedoboru antytrombiny, białka C, białka S, mutacji czynnika V Leiden, obecności przeciwciał antykardiolipinowych oraz antykoagulantu toczeniowego). Analiza statystyczna doprowadziła do wniosku, że za występowanie zakrzepicy (tętniczej i żyłnej) w 66% odpowiadają czynniki genetyczne – po uwzględnieniu wieku i płci badanych. Spośród innych zmiennych, stężenie czynnika VIII silnie korelowało z występowaniem zakrzepicy [48].

W badaniu Banka i wsp. [2] analizowano częstość występowania zakrzepicy żyłnej i tętniczej u krewnych pierwszego stopnia osób z wykazaniem podwyższonym stężeniem czynnika VIII. Duże stężenie czynnika VIII występowało u 40% spośród 584 krewnych włączonych do badania, sugerując znaczący udział uwarunkowań genetycznych. Po uwzględnieniu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego okazało się, że w grupie z podwyższonym czynnikiem VIII ryzyko „pierwszego incydentu tętniczego” było wyższe niż w grupie kontrolnej (OR 3,1). Większe zagrożenie utrzymywało się w odniesieniu do zawału serca (OR 4,3, $p=0,046$) i zakrzepicy tętnic obwodowych (OR 8,6), ale nie dotyczyło ono udaru niedokrwiennego i TIA.

Różne kryteria włączenia do badań i punkty końcowe utrudniają łączną interpretację przeprowadzonych analiz. Zwraca jednak uwagę silna korelacja między dużym stężeniem czynnika VIII a występowaniem zakrzepic w krótkim okresie obserwacji. Ponadto wpływ czynnika VIII wydaje się szczególnie istotny w rodzinach „trombofilowych”, w których zakrzepice (tętnicze i żyłne) występują w młodym wieku, są samoistne i nawracają. Kamphuisen i wsp. [22] sugerują, że stężenie czynnika VIII >123 UI/dl może odpowiadać za 4% wszystkich incydentów zakrzepicy tętniczej.

SUGEROWANY MECHANIZM AKTYWACJI UKŁADU KRZEPNIĘCIA

Powstawanie i progresja zmian miażdżycowych w początkowym etapie obejmuje uszkodzenie funkcjonalne i strukturalne śródbłonna naczyniowego, które doprowadza do aktywacji układu immunologicznego, wydzielania cytokin, gromadzenia komórek odpornościowych (początkowo neu-

trofilów, później głównie monocytów/makrofagów) i lipidów. W rezultacie powstaje blaszka miażdżycowa, zwięzająca światło naczynia i wywołująca objawy przewlekłego niedokrwienia zaopatrywanego narządu. Wiadomo jednak, że za ostre powikłania miażdżycy (zawał mięśnia sercowego, ostre niedokrwienie kończyny) odpowiada aktywacja układu krzepnięcia i zamknięcie światła naczynia przez skrzeplinę powstającą na powierzchni uszkodzonej blaszki miażdżycowej [55]. Zwiększona dostępność substratów dla zakrzepicy mogłaby zatem – teoretycznie – wyjaśniać częstsze występowanie i mniej pomyślny przebieg ostrych incydentów naczyniowych u pacjentów z podwyższonym stężeniem czynników krzepnięcia lub defektami genetycznymi sprzyjającymi zakrzepicy. Jak dotychczas hipoteza ta nie doczekała się jednak potwierdzenia w odniesieniu do naczyń tętniczych, a poznane, klasyczne przyczyny trombofilii (np. mutacja czynnika V Leiden) słabo korelują z powikłaniami tętniczymi zakrzepicy [26].

Sugestie, że podwyższone stężenie czynnika VIII (i/lub von Willebranda) w zaawansowanym procesie miażdżycowym ma charakter wtórny do aktywacji ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej wydaje się mało przekonująca. Na przykład w badaniu obejmującym 565 osób z 154 rodzin wykazano, że stężenie czynnika VIII nie wiązało się ani z grubością kompleksu błona wewnętrzna–błona śródkowa, ani stopniem zwężenia tętnicy [37]. Przeciw wtórnemu charakterowi tego zjawiska przemawiają również obserwacje dotyczące występowania chorób układu sercowo-naczyniowego u osób z różnymi grupami krwi oraz – omówionego powyżej – zjawiska zmniejszonej śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych u hemofilików, a nawet nosicieli genu hemofilii [22].

Do niedawna sądzono, że decydującą rolę w aktywacji krzepnięcia na blaszce miażdżycowej odgrywa zewnątrzpochozny szlak krzepnięcia, aktywowany czynnikiem tkankowym [54]. Ananyeva i wsp. [1] analizowali wpływ utlenionych lipoprotein małej gęstości (ox-LDL) na zdolność aktywacji wewnątrzpochoznego szlaku krzepnięcia w hodowlach makrofagów, komórek mięśni gładkich naczyń i śródbłonna. Pod wpływem utlenionych cząstek LDL w makrofagach i w mniejszym stopniu komórkach mięśni gładkich naczyń odbywała się translokacja fosfatydyloseryny na zewnętrzną powierzchnię błony komórkowej, co powodowało zwiększone wiązanie czynnika VIII. Tworzenie trombiny wzrosło 20-krotnie w odniesieniu do makrofagów i 10-krotnie w odniesieniu do komórek mięśni gładkich naczyń.

Kumagai i wsp. [30] stwierdzili wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) pod wpływem utlenionych lipoprotein małej gęstości (ox-LDL). Wydłużenie aPTT było zależne od dawki oxLDL i czasu inkubacji. Okazało się również, że oxLDL tworzy kompleksy z czynnikiem VIII. Znaczenie tej obserwacji w wyjaśnieniu udziału czynnika VIII w patomechanizmie zakrzepicy tętniczej wymaga jednak dalszych badań.

PIŚMIENNICTWO

[1] Ananyeva N.M., Kouliavskaja D.V., Shima M., Saenko E.L.: Intrinsic pathway of blood coagulation contributes to thrombogenicity of atherosclerotic plaque. *Blood*, 2002; 99: 4475–4485

[2] Bank I., Libourel E.J., Middeldorp S., Hamulyak K., van Pampus E.C., Koopman M.M., Prins M.H., van der Meer J., Buller H.R.: Elevated levels of FVIII:C within families are associated with an increased risk for venous and arterial thrombosis. *J. Thromb. Haemost.*, 2005; 3: 79–84

- [3] Begbie M., Notley C., Tinlin S., Sawyer L., Lillicrap D.: The Factor VIII acute phase response requires the participation of NFkappaB and C/EBP. *Thromb. Haemost.*, 2000; 84: 216–222
- [4] Berliner J.I., Rybicki A.C., Kaplan R.C., Monrad E.S., Freeman R., Billett H.H.: Elevated levels of Factor XI are associated with cardiovascular disease in women. *Thromb. Res.*, 2002; 107: 55–60
- [5] Bombeli T., Jutzi M., De Conno E., Seifert B., Fehr J.: In patients with deep-vein thrombosis elevated levels of factor VIII correlate only with von Willebrand factor but not other endothelial cell-derived coagulation and fibrinolysis proteins. *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 2002; 13: 577–581
- [6] Bovenschen N., Mertens K., Hu L., Havekes L.M., van Vlijmen B.J.: LDL receptor cooperates with LDL receptor-related protein in regulating plasma levels of coagulation factor VIII *in vivo*. *Blood*, 2005; 106: 906–912
- [7] Brinkhous K.M., Sandberg H., Garriss J.B., Mattsson C., Palm M., Griggs T., Read M.S.: Purified human factor VIII procoagulant protein: comparative hemostatic response after infusions into hemophilic and von Willebrand disease dogs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1985; 82: 8752–8756
- [8] Cortellaro M., Boschetti C., Cofrancesco E., Zanussi C., Catalano M., de Gaetano G., Gabrielli L., Lombardi B., Specchia G., Tavazzi L. i wsp.: The PLAT Study: hemostatic function in relation to atherothrombotic ischemic events in vascular disease patients. Principal results. PLAT Study Group. Progetto Lombardo Atero-Trombosi (PLAT) Study Group. *Arterioscler. Thromb.*, 1992; 12: 1063–1070
- [9] Cunningham N., Laffan M.A., Manning R.A., O'Donnell J.S.: Low-density lipoprotein receptor-related protein polymorphisms in patients with elevated factor VIII coagulant activity and venous thrombosis. *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 2005; 16: 465–468
- [10] Denis C.V., Kwack K., Saffaripour S., Maganti S., Andre P., Schaub R.G., Wagner D.D.: Interleukin 11 significantly increases plasma von Willebrand factor and factor VIII in wild type and von Willebrand disease mouse models. *Blood*, 2001; 97: 465–472
- [11] Eaton D., Rodriguez H., Vehar G.A.: Proteolytic processing of human factor VIII. Correlation of specific cleavages by thrombin, factor Xa, and activated protein C with activation and inactivation of factor VIII coagulant activity. *Biochemistry*, 1986; 25: 505–512
- [12] Fimognari F.L., De Santis A., Piccheri C., Moscatelli R., Gigliotti F., Vestri A., Attili A., Violi F.: Evaluation of D-dimer and factor VIII in cirrhotic patients with asymptomatic portal venous thrombosis. *J. Lab. Clin. Med.*, 2005; 146: 238–243
- [13] Folsom A.R., Rosamond W.D., Shahar E., Cooper L.S., Aleksic N., Nieto F.J., Rasmussen M.L., Wu K.K.: Prospective study of markers of hemostatic function with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Circulation*, 1999; 100: 736–742
- [14] Gazzard B.G., Clark R., Flute P.T., Williams R.: Factor VIII levels during the course of acute hepatitis in a haemophilic. *J. Clin. Pathol.*, 1975; 28: 972–974
- [15] Geffken D.F., Cushman M., Burke G.L., Polak J.F., Sakkinen P.A., Tracy R.P.: Association between physical activity and markers of inflammation in a healthy elderly population. *Am. J. Epidemiol.*, 2001; 153: 242–250
- [16] Gitschier J., Wood W.I., Tuddenham E.G., Shuman M.A., Goralka T.M., Chen E.Y., Lawn R.M.: Detection and sequence of mutations in the factor VIII gene of haemophiliacs. *Nature*, 1985; 315: 427–430
- [17] Hollestelle M.J., Thinnest T., Crain K., Stiko A., Kruijt J.K., van Berkel T.J., Loskutoff D.J., van Mourik J.A.: Tissue distribution of factor VIII gene expression *in vivo* – a closer look. *Thromb. Haemost.*, 2001; 86: 855–861
- [18] Hoppener M.R., Kraaijenhagen R.A., Hutten B.A., Buller H.R., Peters R.J., Levi M.: Beta-receptor blockade decreases elevated plasma levels of factor VIII:C in patients with deep vein thrombosis. *J. Thromb. Haemost.*, 2004; 2: 1316–1320
- [19] Ingram G.I., Jones R.V.: The rise in clotting factor 8 induced in man by adrenaline: effect of alpha- and beta-blockers. *J. Physiol.*, 1966; 187: 447–454
- [20] Jeremic M., Weisert O., Gedde-Dahl T.W.: Factor VIII (AHG) levels in 1016 regular blood donors. The effects of age, sex, and ABO blood groups. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1976; 36: 461–466
- [21] Kahn N.N., Sinha A.K., Spungen A.M., Bauman W.A.: Effects of oxandrolone, an anabolic steroid, on hemostasis. *Am. J. Hematol.*, 2006; 81: 95–100
- [22] Kamphuisen P.W., Eikenboom J.C., Bertina R.M.: Elevated factor VIII levels and the risk of thrombosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2001; 21: 731–738
- [23] Kamphuisen P.W., Eikenboom J.C., Vos H.L., Pablo R., Sturk A., Bertina R.M., Rosendaal F.R.: Increased levels of factor VIII and fibrinogen in patients with venous thrombosis are not caused by acute phase reactions. *Thromb. Haemost.*, 1999; 81: 680–683
- [24] Kaufman R.J., Dorner A.J., Fass D.N.: von Willebrand factor elevates plasma factor VIII without induction of factor VIII messenger RNA in the liver. *Blood*, 1999; 93: 193–197
- [25] Kerr R.: New insights into haemostasis in liver failure. *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 2003; 14(Suppl.1): S43–S45
- [26] Kim R.J., Becker R.C.: Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies. *Am. Heart J.*, 2003; 146: 948–957
- [27] Korkmaz C., Ozdogan H., Kasapcopur O., Yazici H.: Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann. Rheum. Dis.*, 2002; 61: 79–81
- [28] Koster T., Blann A.D., Briet E., Vandenbroucke J.P., Rosendaal F.R.: Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet*, 1995; 345: 152–155
- [29] Kullo I.J., Gau G.T., Tajik A.J.: Novel risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clin. Proc.*, 2000; 75: 369–380
- [30] Kumagai T., Hoshi Y., Tsutsumi H., Ebina K., Yokota K.: Inhibition of plasma coagulation through interaction between oxidized low-density lipoprotein and blood coagulation factor VIII. *Biol. Pharm. Bull.*, 2005; 28: 952–956
- [31] Kyrle P.A., Minar E., Hirschl M., Bialonczyk C., Stain M., Schneider B., Weltermann A., Speiser W., Lechner K., Eichinger S.: High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*, 2000; 343: 457–462
- [32] Lamphear B.J., Fay P.J.: Proteolytic interactions of factor IXa with human factor VIII and factor VIIIa. *Blood*, 1992; 80: 3120–3126
- [33] Lenting P.J., Neels J.G., van den Berg B.M., Clijsters P.P., Meijerman D.W., Pannekoek H., van Mourik J.A., Mertens K., van Zonneveld A.J.: The light chain of factor VIII comprises a binding site for low density lipoprotein receptor-related protein. *J. Biol. Chem.*, 1999; 274: 23734–23739
- [34] Lollar P., Hill-Eubanks D.C., Parker C.G.: Association of the factor VIII light chain with von Willebrand factor. *J. Biol. Chem.*, 1988; 263: 10451–10455
- [35] Meade T.W., Cooper J.A., Stirling Y., Howarth D.J., Ruddock V., Miller G.J.: Factor VIII, ABO blood group and the incidence of ischaemic heart disease. *Br. J. Haematol.*, 1994; 88: 601–607
- [36] Meyers K.M., Wardrop K.J., Dodds W.J., Brassard J.: Effect of exercise, DDAVP, and epinephrine on the factor VIII:C/von Willebrand factor complex in normal dogs and von Willebrand factor deficient Doberman pinscher dogs. *Thromb. Res.*, 1990; 57: 97–108
- [37] Moskau S., Golla A., Grothe C., Boes M., Pohl C., Klockgether T.: Heritability of carotid artery atherosclerotic lesions: an ultrasound study in 154 families. *Stroke*, 2005; 36: 5–8
- [38] Mukamal K.J., Cushman M., Mittleman M.A., Tracy R.P., Siscovick D.S.: Alcohol consumption and inflammatory markers in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis*, 2004; 173: 79–87
- [39] Noe D.A.: A mathematical model of coagulation factor VIII kinetics. *Haemostasis*, 1996; 26: 289–303
- [40] Noe D.A., Murphy P.A., Bell W.R., Siegel J.N.: Acute-phase behavior of factor VIII procoagulant and other acute-phase reactants in rabbits. *Am. J. Physiol.*, 1989; 257: R49–R56
- [41] O'Donnell J., Mumford A.D., Manning R.A., Laffan M.: Elevation of FVIII: C in venous thromboembolism is persistent and independent of the acute phase response. *Thromb. Haemost.*, 2000; 83: 10–13
- [42] Orstavik K.H., Magnus P., Reisner H., Berg K., Graham J.B., Nance W.: Factor VIII and factor IX in a twin population. Evidence for a major effect of ABO locus on factor VIII level. *Am. J. Hum. Genet.*, 1985; 37: 89–101
- [43] Ricci G., Cerneca F., Simeone R., Pozzobon C., Guarnieri S., Sartore A., Pregazzi R., Guaschino S.: Impact of highly purified urinary FSH and recombinant FSH on haemostasis: an open-label, randomized, controlled trial. *Hum. Reprod.*, 2004; 19: 838–848
- [44] Rick M.E., Esmon N.L., Krizek D.M.: Factor IXa and von Willebrand factor modify the inactivation of factor VIII by activated protein C. *J. Lab. Clin. Med.*, 1990; 115: 415–421
- [45] Rosendaal F.R., Briet E., Stibbe J., van Herpen G., Leuven J.A., Hofman A., Vandenbroucke J.P.: Haemophilia protects against ischaemic heart disease: a study of risk factors. *Br. J. Haematol.*, 1990; 75: 525–530

- [46] Rumley A., Lowe G.D., Sweetnam P.M., Yarnell J.W., Ford R.P.: Factor VIII, von Willebrand factor and the risk of major ischaemic heart disease in the Caerphilly Heart Study. *Br. J. Haematol.*, 1999; 105: 110–116
- [47] Smith A., Patterson C., Yarnell J., Rumley A., Ben-Shlomo Y., Lowe G.: Which hemostatic markers add to the predictive value of conventional risk factors for coronary heart disease and ischemic stroke? The Caerphilly Study. *Circulation*, 2005; 112: 3080–3087
- [48] Souto J.C., Almasy L., Borrell M., Blanco-Vaca F., Mateo J., Soria J.M., Coll I., Felices R., Stone W., Fontcuberta J., Blangero J.: Genetic susceptibility to thrombosis and its relationship to physiological risk factors: the GAIT study. *Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophilia. Am. J. Hum. Genet.*, 2000; 67: 1452–1459
- [49] Sramek A., Kriek M., Rosendaal F.R.: Decreased mortality of ischaemic heart disease among carriers of haemophilia. *Lancet*, 2003; 362: 351–354
- [50] Stableforth P., Montgomery D.C., Wilson E., Churchill W.G., Dormandy K.M., Hardisty R.M.: Effect of oral contraceptives on factor VIII clotting activity and factor VIII related antigen in normal women. *J. Clin. Pathol.*, 1975; 28: 498–501
- [51] Stirling D., Hannant W.A., Ludlam C.A.: Transcriptional activation of the factor VIII gene in liver cell lines by interleukin-6. *Thromb. Haemost.*, 1998; 79: 74–78
- [52] Strickland D.K., Ranganathan S.: Diverse role of LDL receptor-related protein in the clearance of proteases and in signaling. *J. Thromb. Haemost.*, 2003; 1: 1663–1670
- [53] Thompson S.G., Kienast J., Pyke S.D., Haverkate F., van de Loo J.C.: Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 1995; 332: 635–641
- [54] Toschi V., Gallo R., Lettino M., Fallon J.T., Gertz S.D., Fernandez-Ortiz A., Chesebro J.H., Badimon L., Nemerson Y., Fuster V., Badimon J.J.: Tissue factor modulates the thrombogenicity of human atherosclerotic plaques. *Circulation*, 1997; 95: 594–599
- [55] Tousoulis D., Davies G., Stefanadis C., Toutouzas P., Ambrose J.A.: Inflammatory and thrombotic mechanisms in coronary atherosclerosis. *Heart*, 2003; 89: 993–997
- [56] Tracy R.P., Arnold A.M., Ettinger W., Fried L., Meilahn E., Savage P.: The relationship of fibrinogen and factors VII and VIII to incident cardiovascular disease and death in the elderly: results from the cardiovascular health study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1999; 19: 1776–1783
- [57] Ural A.U., Yilmaz M.I., Avcu F., Yalcin A.: Treatment with cerivastatin in primary mixed hyperlipidemia induces changes in platelet aggregation and coagulation system components. *Int. J. Hematol.*, 2002; 76: 279–283
- [58] Varfaj F., Neuberger J., Jenkins P.V., Wakabayashi H., Fay P.J.: Role of P1 residues Arg336 and Arg562 in the activated-Protein-C-catalysed inactivation of Factor VIIIa. *Biochem. J.*, 2006; 396: 355–362
- [59] Voetsch B., Loscalzo J.: Genetic determinants of arterial thrombosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004; 24: 216–229
- [60] Wattanakit K., Folsom A.R., Chambless L.E., Nieto F.J.: Risk factors for cardiovascular event recurrence in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am. Heart. J.*, 2005; 149: 606–612