

Eliza Pleban

Hemostaza – temat zawsze aktualny

Haemostasis – issue always up to date

Klinika Chirurgii Naczyniowej, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa, Polska. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Piotr Szopiński
Adres do korespondencji: Klinika Chirurgii Naczyniowej, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, 02-776 Warszawa, tel.: +48 22 34 96 479

Department of Vascular Surgery, Institute of Haematology and Transfusion, Warsaw, Poland. Head of the Department: Professor Piotr Szopiński, MD, PhD
Correspondence: Department of Vascular Surgery, Institute of Haematology and Transfusion, Indiry Gandhi 14, 02-776 Warsaw, Poland, tel.: +48 22 34 96 479

Streszczenie

Hemostaza to zespół procesów mających na celu utrzymanie krwi w stanie płynnym w łożysku naczyniowym, a w przypadku uszkodzenia naczynia – zapobieganie wynaczynieniu poprzez utworzenie skrzepu (początkowo płytkowego, następnie fibrynowego). Spośród głównych elementów hemostazy należy wymienić płytki krwi, ścianę naczyń krwionośnych, osoczkowy układ krzepnięcia, endogenne inhibitory krzepnięcia i układ fibrynolizy. Istotnym czynnikiem jest także strumień przepływającej krwi. Najczęściej hemostazę dzieli się na dwa główne etapy: krzepnięcie i fibrynolizę. Oba te procesy zachodzą jednocześnie i pozostają w równowadze. Dominacja któregoś z nich to rezultat przewagi aktywności kompleksu enzymatycznego nad aktywnością kompleksu drugiego procesu. W codziennej praktyce każdy lekarz spotyka się z lekami wpływającymi na hemostazę – na końcu artykułu omówiono więc najpowszechniej stosowane leki przeciwkrzepliwe i przeciwplateletowe dostępne w Polsce oraz mechanizmy ich działania. Działanie doustnych leków przeciwkrzepliwych wynika z hamowania przemiany witaminy K₁, niezbędnej do wytwarzania w organizmie człowieka czynników krzepnięcia: II, VII, IX i X. Obecnie dostępne są acenokumarol i warfaryna. W grupie nowych doustnych antykoagulantów znalazły się bezpośrednie inhibitory aktywnego czynnika X: rivaroksaban, apiksaban i dabigatran, który jest silnym, kompetycyjnym, odwracalnym, bezpośrednim inhibitorem trombiny. Antykoagulanty stosowane parenteralnie to heparyna niefrakcjonowana, heparyny drobnocząsteczkowe i fondaparinux. Ze względu na mechanizm działania leki przeciwplatetowe można podzielić na dwie grupy: leki działające przez metabolizm kwasu arachidonowego (kwas acetylosalicylowy) i działające na receptory błonowe płytek krwi (tiklopidyna, klopidogrel, prasugrel).

Słowa kluczowe: hemostaza, skrzep, układ krzepnięcia, fibrynoliza, płytki krwi

Abstract

Haemostasis is a set of processes with the aim to maintain blood in the liquid state in the vascular bed, and in the case of damage to the vessel – to prevent extravasation by clot formation (initially a platelet clot and then a fibrin clot). The main components of haemostasis include: platelets, vessel wall, plasma coagulation system, endogenous inhibitors of coagulation and fibrinolytic system. The stream of blood is also an important factor. Haemostasis is divided into two main phases: coagulation and fibrinolysis. These two phases take place simultaneously and remain in equilibrium. The prevalence of any of these processes is the result of the advantage of enzyme complex activity over the complex of the other process. In everyday practice, every physician encounters drugs that affect haemostasis. At the end of the article, the most commonly used anticoagulants and antiplatelet agents available in Poland are described with the mechanisms of their action. The effect of oral anticoagulants results from the inhibition of the transformation of vitamin K₁ which is essential for the production of coagulation factors II, VII, IX and X. Acenocoumarol and warfarin are currently available in Poland. The group of new oral anticoagulants includes direct inhibitors of activated factor X: rivaroxaban, apixaban and dabigatran – a potent, competitive and reversible direct thrombin inhibitor. Anticoagulants which are used parenterally include unfractionated heparin, low molecular weight heparins and fondaparinux. Antiplatelet drugs can be divided into two groups based on the mechanism of action – drugs acting through the metabolism of arachidonic acid (aspirin) and acting on the platelet membrane receptors (ticlopidine, clopidogrel and prasugrel).

Key words: haemostasis, clot, coagulation system, fibrinolysis, platelets

WSTĘP

Pod pojęciem hemostazy kryje się zespół procesów mających na celu utrzymanie krwi w stanie płynnym w łożysku naczyniowym oraz zapobieganie wynaczynieniu w przypadku uszkodzenia naczynia przez utworzenie skrzepu płytkowego, a następnie fibrynowego. Główne elementy hemostazy to płytki krwi, ściana naczyń krwionośnych, osoczowy układ krzepnięcia, endogenne inhibitory krzepnięcia i układ fibrynolizy. Istotnym czynnikiem jest także strumień przepływającej krwi.

Hemostazę najczęściej dzieli się na dwa główne etapy: krzepnięcie i fibrynolizę. Oba procesy zachodzą jednocześnie i pozostają w równowadze. Dominacja któregoś z nich jest rezultatem przewagi aktywności kompleksu enzymatycznego nad aktywnością kompleksu drugiego procesu.

PLYTKI KRWI

Płytki krwi są bardzo małymi bezjądrzastymi komórkami o dyskoidalnym kształcie, powstającymi z megakariocytów szpiku kostnego. U ludzi zdrowych liczba płytek we krwi obwodowej wynosi przeciętnie $250 \times 10^9/l$ (zakres $150\text{--}400 \times 10^9/l$), a ich czas przeżycia to 7–10 dni. Płytkę oddziela od otoczenia błona komórkowa, zbudowana z lipidów i białek^(1,2).

Błonę tworzą dwie warstwy lipidów (wewnętrzna i zewnętrzna), w których rozmieszczone są białka. Wśród lipidów dominują fosfolipidy: fosfatydyloseryna, fosfatydyloetanolamina, fosfatydylocholina i inne. Część białek przechodzi przez obie warstwy błony komórkowej. Ich końce zewnętrzne wiążą się z oligosacharydami – w ten sposób powstają glikoproteiny. Są one receptorami dla licznych czynników aktywujących lub hamujących czynność płytek. Błona komórkowa tworzy układ kanalików skierowanych ku cytoplazmie, przez które uwalniane są na zewnątrz składniki ziarnistości wewnątrzpłytkowych. Wyróżnia się kilka rodzajów ziarnistości: α , ziarnistości gęste, lizosomy, peroksisomy. Najliczniejsze ziarnistości α zawierają czynnik płytkowy (*platelet factor 4*, PF4), płytkopochodny czynnik wzrostu (*platelet-derived growth factor*, PDGF), β -tromboglobulinę, fibrynogen, czynnik von Willebranda, czynnik krzepnięcia V, wielkocząsteczkowy kininogen, fibronektynę, α_1 -antytropepsynę. W ziarnistościach gęstych magazynowane są ADP, ATP, serotonina, katecholaminy, jony wapnia i magnezu^(3–5).

Zaktywowane płytki ekspozują na swojej powierzchni selektynę P i ujemnie naładowane fosfolipidy, z którymi wiążą się czynniki krzepnięcia⁽³⁾.

W cytoplazmie, bezpośrednio pod błoną komórkową, znajdują się białka włóknikowe o właściwościach kurczliwych (miozyna, aktyna, tubulina α i β), tworzące cytoszkielet płytki. Jego zadaniem jest utrzymywanie dyskoidalnego kształtu płytki w spoczynku i jego zmiany podczas aktywacji⁽³⁾.

Receptorowe glikoproteiny płytkowe są zakotwiczone zarówno w błonie komórkowej zewnętrznej, jak i w obrębie

INTRODUCTION

The term “haemostasis” denotes a set of processes, the aim of which is maintaining blood in the liquid state in the vascular bed, and preventing extravasation by clot formation (initially a platelet clot and then a fibrin clot) in the case of damage to the vessel. The main components of haemostasis include: platelets, vessel wall, plasma coagulation system, endogenous inhibitors of coagulation and fibrinolytic system. The stream of blood is also an important factor.

Haemostasis is usually divided into two main phases: coagulation and fibrinolysis. These two phases take place simultaneously and remain in equilibrium. The prevalence of any of these processes is the result of the advantage of enzyme complex activity over the complex of the other process.

PLATELETS

Platelets are very small cells of discoid shape with no nuclei. They are derived from megakaryocytes of the bone marrow. In healthy individuals, the platelet count in peripheral blood is usually $250 \times 10^9/L$ (range $150\text{--}400 \times 10^9/L$), and their life span is 7–10 days. A platelet is separated from the surroundings by a plasma membrane built of lipids and proteins^(1,2).

The membrane consists of two lipid layers (outer and inner) in which proteins are distributed. Among lipids, phospholipids prevail: phosphatidylserine, phosphatidylethanolamine, phosphatidylcholine and others. Some proteins cross both layers of the cell membrane. Their outer ends bind with oligosaccharides thus creating glycoproteins. They are receptors for numerous factors that activate or inhibit platelet action. The cell membrane creates a canalicular system to the cytoplasm, through which the constituents of platelet granules are released. There are several types of granules: α granules, dense granules, lysosomes and peroxisomes. The most numerous α granules contain: platelet factor 4 (PF4), platelet-derived growth factor (PDGF), β -thromboglobulin, fibrinogen, von Willebrand factor, factor V, high-molecular-weight kininogen, fibronectin and α_1 -antitrypsin. Dense granules store ADP, ATP, serotonin, catecholamines as well as calcium and magnesium ions^(3–5). On their surface, activated platelets expose P-selectin and negatively charged phospholipids which are bonded to coagulation factors⁽³⁾.

Directly under the plasma membrane, in the cytoplasm, there are fibrous proteins of contractile properties (myosin, actin and tubulin α and β) which form the platelet cytoskeleton. It is responsible for maintaining a discoid shape in a non-activated platelet and for changing its shape during activation⁽³⁾.

Platelet receptor glycoproteins are anchored in both the outer and inner cell membrane as well as within the canalicular system and α granules. Platelet activation leads

Czynnik <i>Factors</i>	Synonimy <i>Synonyms</i>	Rola w krzepnięciu <i>Role in coagulation</i>
I	Fibrynogen <i>Fibrinogen</i>	Prekursor fibryny <i>Fibrin precursor</i>
II	Protrombina <i>Prothrombin</i>	Proenzym <i>Proenzyme</i>
III	Czynnik tkankowy <i>Tissue factor</i>	Kofaktor <i>Cofactor</i>
IV	Jony Ca^{2+} <i>Ca²⁺ ions</i>	Kofaktor <i>Cofactor</i>
V	Proakceleryna, czynnik chwiejny <i>Proaccelerin, labile factor</i>	Proenzym <i>Proenzyme</i>
VII	Prokonwertyna, czynnik stały <i>Proconvertin, stable factor</i>	Kofaktor <i>Cofactor</i>
VIII	Czynnik przeciwhemofilowy A, globulina antyhemofilowa <i>Antihæmophilic factor A, antihæmophilic globulin</i>	Proenzym <i>Proenzyme</i>
IX	Czynnik przeciwhemofilowy B <i>Antihæmophilic factor B</i>	Proenzym <i>Proenzyme</i>
X	Czynnik Stuarta <i>Stuart factor</i>	Proenzym <i>Proenzyme</i>
XI	Czynnik przeciwhemofilowy C <i>Antihæmophilic factor C</i>	Proenzym <i>Proenzyme</i>
XII	Czynnik Hagemana <i>Hageman factor</i>	Proenzym <i>Proenzyme</i>
XIII	Czynnik stabilizujący fibrynę <i>Fibrin stabilising factor</i>	Proenzym <i>Proenzyme</i>
Prekalikreina <i>Prekallikrein</i>	Czynnik Fletchera <i>Fletcher factor</i>	Proenzym <i>Proenzyme</i>
Wielkocząsteczkowy kininogen <i>High-molecular-weight kininogen</i>	Czynnik Fitzgeralda <i>Fitzgerald factor</i>	Kofaktor <i>Cofactor</i>

Tab. 1. Czynniki krzepnięcia krwi
Tab. 1. Coagulation factors

układu kanalików oraz ziarnistości α . Aktywacja płytki prowadzi do przemieszczenia się niektórych glikoprotein z błony wewnętrznej do zewnętrznej i odwrotnie. Dwa najważniejsze kompleksy glikoprotein to GP IIb/IIIa oraz GP Ib/IX/V. GP IIb/IIIa jest receptorem dla fibrynogenu – najważniejszego mediatora agregacji płytek. Ma małe powinowactwo do fibrynogenu na płytce spoczynkowej, jednak po jej aktywacji pod wpływem jonów wapnia zmienia konformację, dzięki czemu zwiększa się zdolność do wiązania fibrynogenu. Utworzenie mostków fibrynogenowych między płytkami jest warunkiem powstania agregatu płytkowego. Farmakologiczne blokowanie funkcji GP IIb/IIIa to jeden ze skutecznych sposobów hamowania agregacji płytek krwi w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych oraz profilaktyce zawału mięśnia sercowego i udarów mózgu^(1,2). **W miejscu uszkodzenia ściany naczynia niektóre glikoproteiny płytkowe wiążą się z kolagenem macierzy podściółkowej. GP Ib/IX/V i IIb/IIIa wiążą się pośrednio, za pomocą czynnika von Willebranda. Zjawisko to, nazywane adhezją, stanowi pierwszy etap pierwotnej hemostazy.** Związanie z kolagenem aktywuje wewnątrzkomórkowe szlaki przesyłania sygnałów aktywujących, dochodzi do zmian architektury i metabolizmu płytek. Dwa główne szlaki metaboliczne inicjowane przez hydrolizę fosfolipidów błonowych to rozkład 4,5-difosforanu fosfatyloinozytolu (PIP₂) i kaskada kwasu arachidonowego.

to the movement of certain glycoproteins from the inner to outer and outer to inner layers. The two most important complexes of glycoproteins are GP IIb/IIIa and GP Ib/IX/V. GP IIb/IIIa is a receptor for fibrinogen – the most important platelet aggregation mediator. It shows low affinity for fibrinogen on a non-activated platelet but changes the conformation upon platelet activation (affected by calcium ions), thus increasing the ability to bind fibrinogen. The creation of fibrinogen bridges between platelets is a condition for the formation of platelet aggregate. The pharmacological inhibition of the GP IIb/IIIa complex is one of the effective ways to stop platelet aggregation in the treatment of acute coronary syndromes and prevention of myocardial infarction and stroke^(1,2).

Some platelet glycoproteins bind with collagen of the sub-endothelial matrix at the site of damage to the vessel wall. GP Ib/IX/V and IIb/IIIa are attached indirectly with the help of von Willebrand factor. This phenomenon, called “adhesion,” is the first stage of primary haemostasis. The attachment to collagen activates intracellular signalling pathways; the architecture and metabolism of platelets change. Two main metabolic pathways initiated by the hydrolysis of membrane phospholipids are: the breakdown of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP₂) and the cascade of arachidonic acid. Platelet granules release biologically active substances called agonists.

Z ziarnistości płytkowych zostają uwolnione aktywne biologicznie substancje zwane agonistami. Rekrutują one kolejne płytki oraz nasilają ich aktywację i agregację. Przykłady agonistów to ADP, tromboksan A₂ i serotonina. Silnymi agonistami aktywującymi płytki nieznanymi się w ziarnistościach są trombina i kolagen^(4,5).

Tromboksan A₂ jest syntetyzowany przez zaktywowane płytki w szlaku przemian kwasu arachidonowego. Jego rola sprowadza się do wzmacniania bodźca zapoczątkowującego aktywację płytek i wspomagania rekrutacji kolejnych płytek^(1,2).

Trombina to najsilniejszy fizjologiczny aktywator płytek.

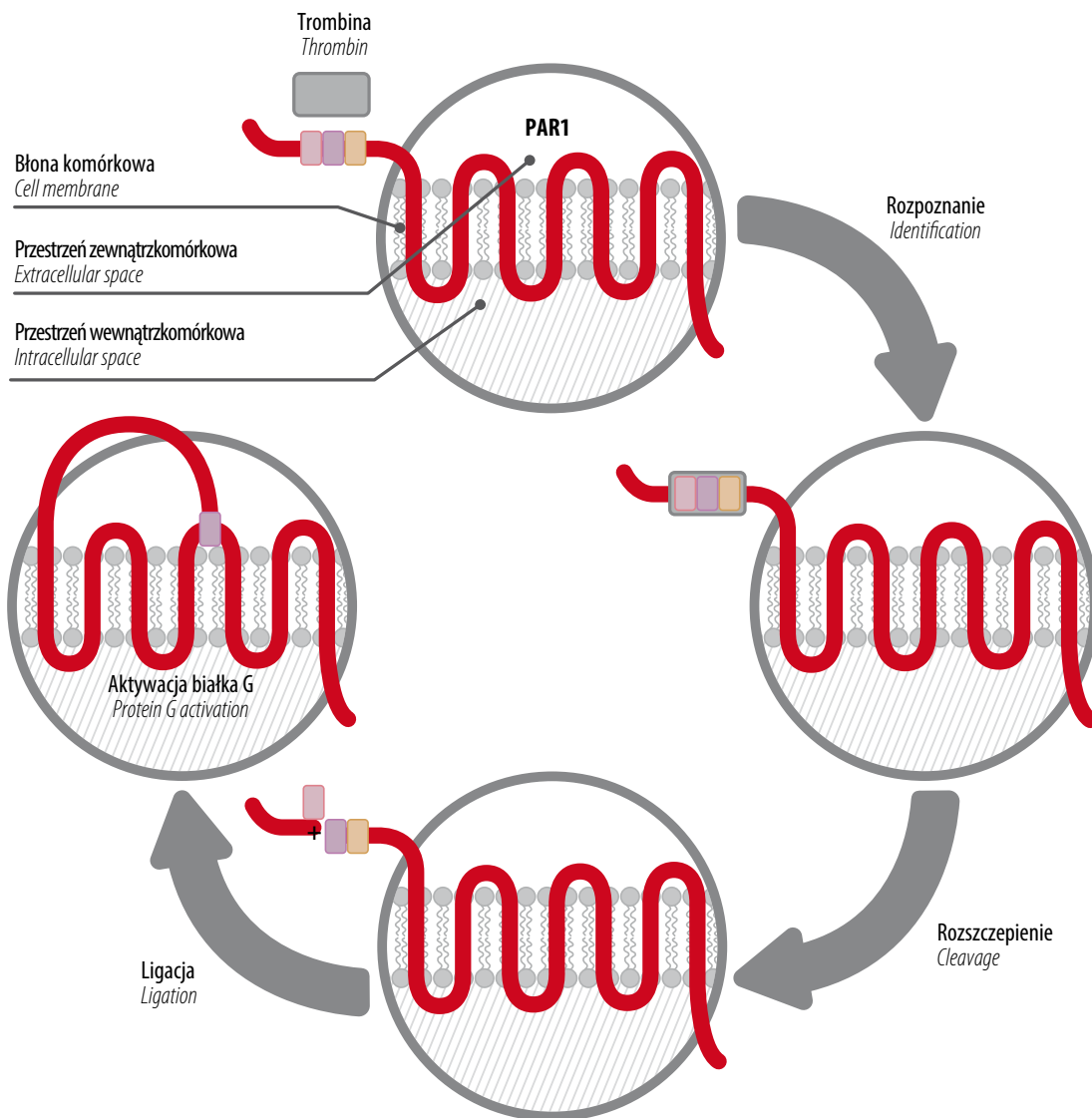
Łączy się z receptorami grupy PAR na ich N-końcu i powoduje jego odczepienie. Koniec ten łączy się następnie w sposób stały z drugą pętlą receptora, dzięki czemu przekazywanie sygnału jest długotrwałe i bardzo efektywne (ryc. 1).

They recruit other platelets and promote their activation and aggregation. Examples of agonists are: ADP, thromboxane A₂ and serotonin. Thrombin and collagen are also potent platelet activating agonists which are not contained in granules^(4,5).

Thromboxane A₂ is synthesised by activated platelets in the pathway of arachidonic acid transformations. It is responsible for reinforcing the stimulus that initiates platelet activation and promoting recruitment of other platelets^(1,2).

Thrombin is the most potent physiological platelet activator.

It attaches with PAR receptors to their N-terminus and causes its cleavage. Subsequently, this terminus attaches permanently to a long loop of the receptor, thanks to which signal transduction is long-term and highly effective (Fig. 1).



Ryc. 1. Aktywacja receptora PAR1 przez trombinę. Na podstawie: Windyga J, Undas A: Hemostaza fizjologiczna. W: Windyga J, Pasiński T, Torbicki A (red.): Zakrzepy i zatory. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2014: 1–36

Fig. 1. Activation of PAR1 receptor by thrombin. Based on: Windyga J, Undas A: Hemostaza fizjologiczna. In: Windyga J, Pasiński T, Torbicki A (eds): Zakrzepy i zatory. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warsaw 2014: 1–36

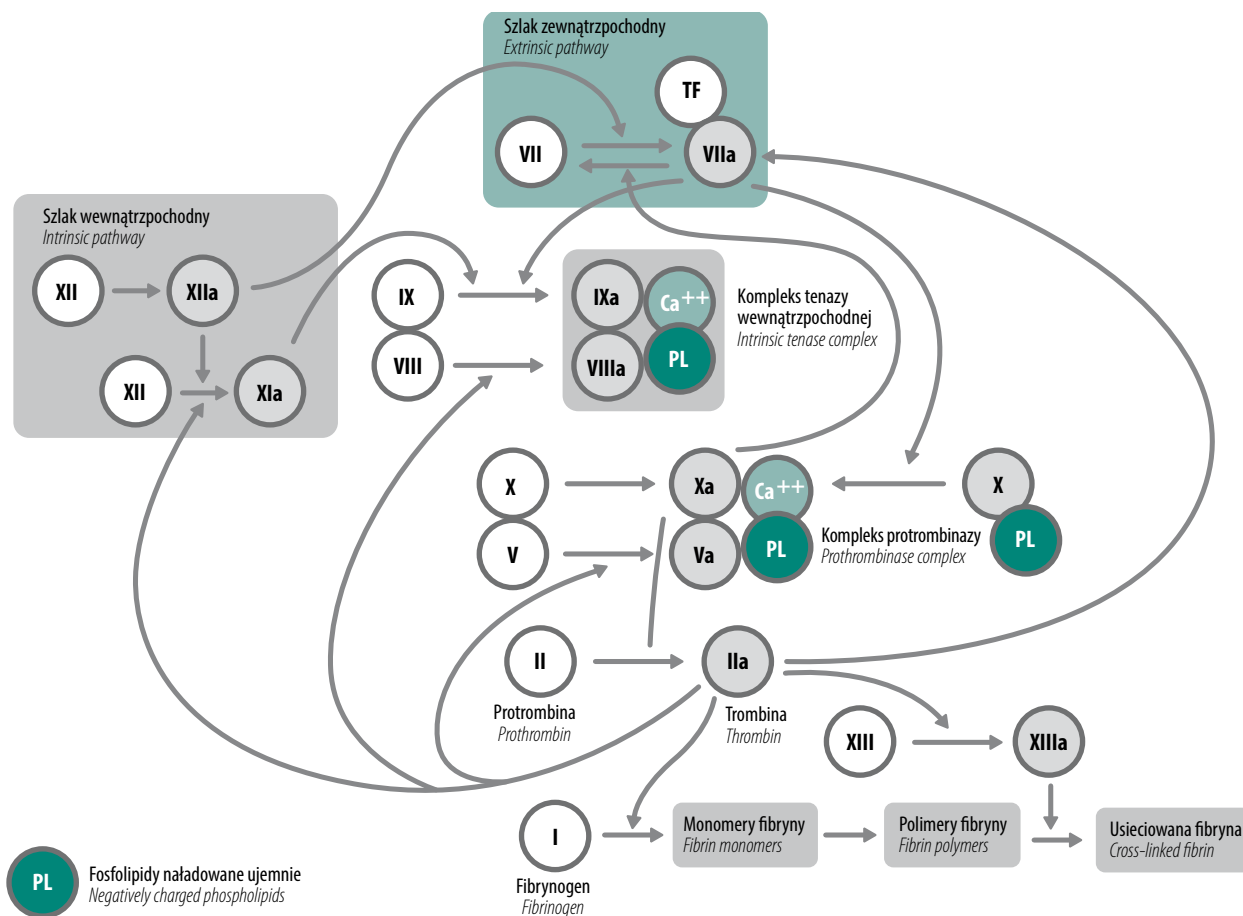
ŚCIANA NACZYŃ KRWIONOŚNYCH

Ściana naczyń krwionośnych składa się z trzech warstw: błony wewnętrznej (intymy), błony środkowej i błony zewnętrznej (przydanki). W hemostazie najważniejszą rolę odgrywa błona wewnętrzna. Oprócz bariery fizycznej śródbłonek stanowi barierę elektrostatyczną dla ujemnie naładowanych błon komórkowych erytrocytów. Podśródbłonkowa tkanka łączna składa się z białek produkowanych przez śródbłonek, mających silne właściwości adhezyjne. Wspomniane białka to kolagen, fibronektyna, laminina, witronektyna i czynnik von Willebranda. Są one naładowane dodatnio. W momencie uszkodzenia naczynia włókna kolagenu zmieniają ładunek naczynia, co prowadzi do przyciągania nie tylko erytrocytów, lecz także płytek krwi. Ponadto w warstwie podśródbłonkowej znajduje się czynnik tkankowy (*tissue factor*, TF), nazywany inaczej tromboplastyną tkankową. Białko to występuje ponadto w błonach komórek mięśni gładkich, fibroblastów i makrofagów, inicjuje proces krzepnięcia krwi⁽⁶⁻⁸⁾. Przez hemostazę naczyniową rozumie się też produkcję przez śródbłonek czynników hipotensyjnych, antyagregacyjnych, czynników krzepnięcia V i VIII,

VASCULAR WALL

Vessel walls consist of three layers (tunicae): internal (intima), middle (media) and outer (adventitia). The most important layer in haemostasis is the tunica intima. Apart from a physical barrier, the endothelium is also an electrostatic barrier for negatively charged cell membranes of erythrocytes. The subendothelial connective tissue consists of proteins which are produced by the endothelium and exhibit potent adhesive properties. These proteins are: collagen, fibronectin, laminin, vitronectin and von Willebrand factor. They are positively charged. When the vessel is damaged, collagen fibres change the charge of the vessel leading to attraction of not only erythrocytes, but also platelets. Moreover, the subendothelial layer contains tissue factor (TF), also called tissue thromboplastin. This protein can also be found in cell membranes of smooth muscles, fibroblasts and macrophages, and it initiates the blood clotting process⁽⁶⁻⁸⁾.

Vascular haemostasis is also understood as producing hypotensive factors, anti-aggregation factors, coagulation factors V and VIII, antithrombin III and factor XII



Ryc. 2. Schemat aktywacji układu krzepnięcia po uszkodzeniu naczynia. Na podstawie: Undas A: Hemostaza, krwawienia i leczenie krwi. W: Szmidt J, Kuźdżał J (red.): Podstawy chirurgii. Medycyna Praktyczna, Kraków 2009: 175–180

Fig. 2. Activation of the coagulation system after a vessel is damaged. Based on: Undas A: Hemostaza, krwawienia i leczenie krwi. In: Szmidt J, Kuźdżał J (eds): Podstawy chirurgii. Medycyna Praktyczna, Krakow 2009: 175–180

antytrombiny III i aktywatora czynnika XII. Zaburzenia czynności śródbłonna i innych warstw naczynia są powodem skaz naczyńowych⁽⁹⁾.

W wyniku uszkodzenia naczynia krwionośnego następuje jego lokalne obkurczenie. Szczególnie dobrze widać to w tętnicach – ich światło może zostać całkowicie zamknięte. Żyły mają mniejszą zdolność obkurczenia, maksymalnie 50% światła. Zwężenie światła przepływu ułatwia aktywację trombocytów i pomaga zredukować utratę krwi^(7,8).

OSOCZOWY UKŁAD KRZEPNIĘCIA

Istotą krzepnięcia krwi jest zamiana rozpuszczalnego białka osocza – fibrynogenu w sieć przestrzenną fibryny, wzmacniającą płytkowy czop hemostatyczny. W procesie tym bierze udział kilkanaście czynników, w tym 12 białek osocza, czynnik tkankowy, fosfolipidy błon komórkowych i jony wapniowe. **Kaskada krzepnięcia oznacza sekwencję reakcji enzymatycznych, w których aktywacja nieaktywnego prekursora enzymu i jego kofaktora prowadzi do powstania następnego kompleksu enzymatycznego. Kompleksy te tworzą się na ujemnie naładowanej powierzchni fosfolipidów, dostarczonych głównie przez aktywowane płytki krwi. Współczesny model krzepnięcia zakłada, że krzepnięcie zachodzi na powierzchni komórek^(9,10).**

Do powstania protrombinazy prowadzą dwie drogi (ryc. 2):

- wewnątrzpochodna – aktywacja czynnika XII przy udziale prekalikreiny i wielkocząsteczkowego kininogenu wynika z kontaktu z ujemnie naładowanymi powierzchniami;
- zewnątrzpochodna – krzepnięcie jest inicjowane przez czynnik tkankowy.

W tab. 1 przedstawiono czynniki krzepnięcia z uwzględnieniem ich roli w układzie krzepnięcia.

Zwiększone ryzyko krwawienia obserwuje się u osób z niedoborem czynników: II, V, VII, VIII, IX, X i XIII⁽¹⁾.

Niezbędnymi elementami sprawnego układu hemostazy są dwa kofaktory: czynniki V (proakceleryna) i VIII (czynnik przeciwhemofilowy A, globulina antyhemofilowa A). Czynnik V powstaje w wątrobie i śródbłoku. Jest magazynowany w ziarnistościach α płytek krwi i uwalniany po ich aktywacji. Za inaktywację czynnika V odpowiada aktywowane białko C (APC). Czynnik VIII jest syntetyzowany w wątrobie i śledzionie, a następnie krąży we krwi w połączeniu z czynnikiem von Willebranda. Podlega podobnym przemianom jak czynnik V^(9,10).

Trombina nie tylko zmienia fibrynogen w fibrynę, lecz także aktywuje czynnik XIII, stabilizujący skrzep. Dzięki temu – przez tworzenie krzyżowych wiązań amidowych między sąsiadującymi łańcuchami – rozpuszczalna fibryna przyjmuje postać fibryny stabilizowanej, która wzmacnia hemostatyczny czop płytkowy. W ten sposób formuje się skrzep. Konwersja czynnika XIII do XIIIa zależy od szybkości powstawania fibryny. Powstanie skrzepu odbywa się za sprawą współdziałania płytek i obu dróg krzepnięcia. Inhibitor fibrynolizy (*thrombin activatable fibrinolysis inhibitor*, TAFI), aktywowany przez trombinę, w swojej aktywnej postaci chroni już uformowany skrzep przed działaniem plazminy^(1,2,9,11).

activator in the endothelium. Disorders in the function of the endothelium and other vascular layers are a cause of vascular diatheses⁽⁹⁾.

As a result of damage to a vessel, it undergoes local constriction. It is particularly well-visible in arteries – their lumen may be completely closed. Veins are less capable of constriction – at most to 50% of the lumen. The constriction of the lumen facilitates platelet activation and helps reduce blood loss^(7,8).

PLASMA COAGULATION SYSTEM

The essence of coagulation is the transformation of a soluble plasma protein – fibrinogen – to a spatial network of fibrin that strengthens a haemostatic platelet plug. This process engages a dozen or so factors, including 12 plasma proteins, tissue factor, cell membrane phospholipids and calcium ions. **The coagulation cascade denotes a sequence of enzymatic reactions in which activation of non-active enzyme precursor and its cofactor leads to the formation of subsequent enzymatic complexes. These complexes are formed on the negatively charged surface of phospholipids that are delivered mainly by activated platelets. The contemporary model of coagulation assumes that clotting takes place on the surface of cells^(9,10).**

There are two pathways of prothrombinase formation (Fig. 2):

- intrinsic pathway – the activation of factor XII by prekalikrein and high-molecular-weight kininogen results from the contact with negatively charged surfaces;
- extrinsic pathway – coagulation is initiated by tissue factor.

Tab. 1 presents coagulation factors and their role in the coagulation system.

An increased risk of bleeding is observed in individuals with the deficiency of factors II, V, VII, VIII, IX, X and XIII⁽¹⁾.

Factor V (proaccelerin) and VIII (antihaemophilic factor A, antihaemophilic globulin A) are cofactors essential for the efficient system of haemostasis. Factor V is produced in the liver and endothelium. It is stored in platelet granules α and released upon platelet activation. Factor V is inactivated by activated protein C (APC). Factor VIII is synthesised in the liver and spleen, and then circulates in blood together with von Willebrand factor. It undergoes similar transformations to factor V^(9,10).

Not only does thrombin convert fibrinogen to fibrin, but it also activates factor XIII which stabilises a clot. Therefore, by forming amide crosslinks between neighbouring chains, soluble fibrin assumes the form of stabilised fibrin and strengthens a haemostatic platelet plug. This way, a clot is formed. The conversion of factor XIII to XIIIa depends on the velocity in which fibrin is formed. The creation of a clot takes place by means of the cooperation of platelets and two paths of coagulation. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) in its active form protects a readily formed clot from the effects of plasmin^(1,2,9,11).

ENDOGENNE INHIBITORY KRZEPNIĘCIA

Płynność krwi w łożysku naczyniowym zapewniają m.in. naturalne inhibitory krzepnięcia krwi. Najważniejsze z nich to: antytrombina (AT), układ antykoagulacyjny białka C (należą do niego: białko C, białko S, trombomodulina, śródnabłonkowy receptor białka C) oraz inhibitor drogi zależnej od czynnika tkankowego (*tissue factor pathway inhibitor*, TFPI)^(1,2).

Antytrombina odpowiada za 75% aktywności antykoagulacyjnej osocza. Jest głównym inhibitorem trombiny (czynnika IIa) i czynnika Xa, ale unieczynnia też czynniki XIIa, XIa, plazminę i kalikreinę, składową C1 komplementu. AT to glikoproteina syntetyzowana w wątrobie, komórkach śródbłonka naczyń i prawdopodobnie w megakariocytach. Aktywność antykoagulacyjna wzrasta 1000-krotnie w obecności heparyny. W warunkach fizjologii funkcję heparyny pełni siarczan heparanu, zlokalizowany na powierzchni komórek śródbłonka naczyń.

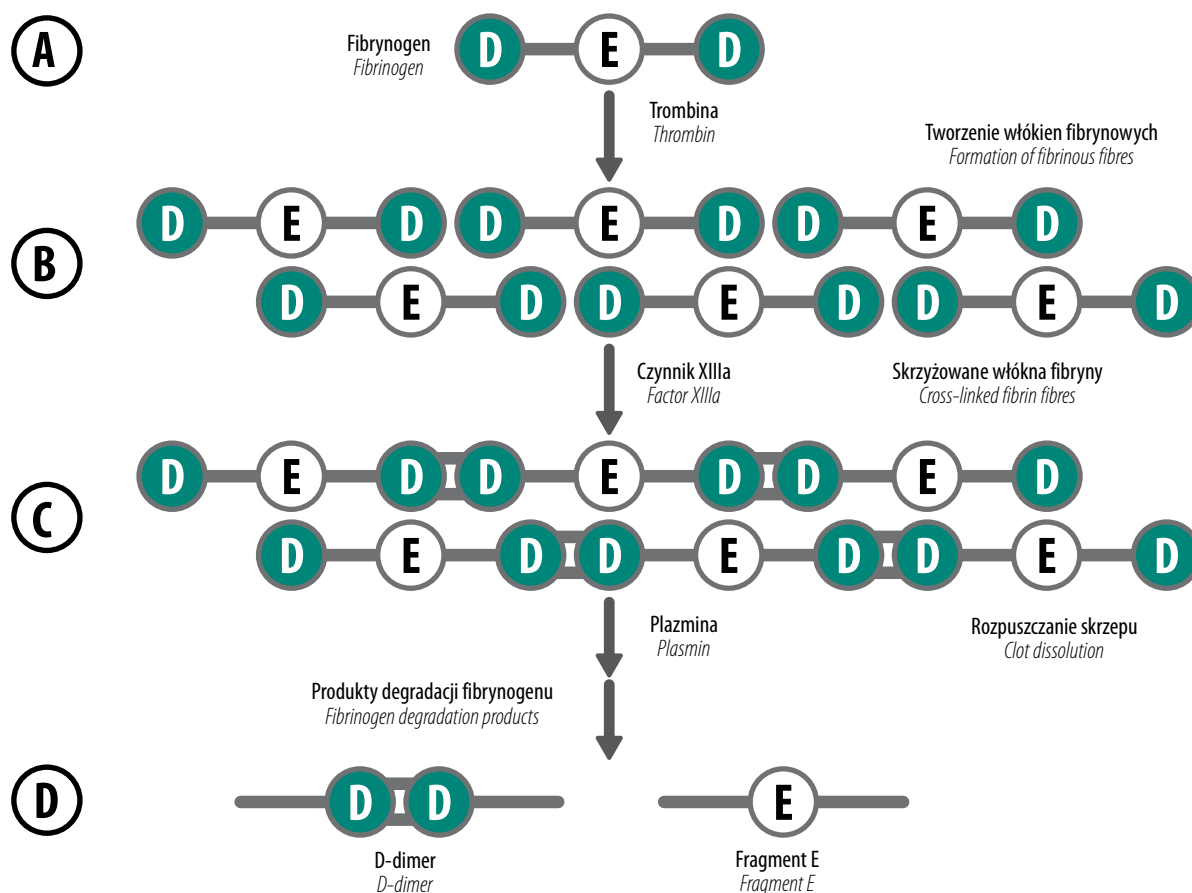
Białko C to glikoproteina zależna od witaminy K, produkowana w wątrobie⁽²⁾. Najważniejszym fizjologicznym aktywatorem białka C jest trombina, a kofaktorem tej reakcji – trombomodulina na powierzchni śródbłonka. Aktywowane białko C w obecności białka S powoduje wybiórczą proteolizę czynników Va, VIIIa i PAI⁽¹⁾.

ENDOGENOUS INHIBITORS OF COAGULATION

The liquidity of blood in the vascular bed is determined by, among others, natural coagulation inhibitors. The most important inhibitors include: antithrombin (AT), protein C anticoagulant system (which contains: protein C, protein S, thrombomodulin and endothelial protein C receptor) as well as tissue factor pathway inhibitor (TFPI)^(1,2).

Antithrombin is responsible for 75% of plasma anticoagulant activity. It is the main inhibitor of thrombin (factor IIa) and factor Xa, but it also inactivates factors XIIa, XIa, plasmin and kallikrein, complement component C1. AT is a glycoprotein synthesised in the liver, cells of the vascular endothelium and probably in megakaryocytes. The anticoagulant activity increases a 1,000-fold when heparin is present. Physiologically, the function of heparin belongs to heparan sulphate which is located on the surface of vascular endothelial cells.

Protein C is a glycoprotein produced in the liver and dependent on vitamin K⁽²⁾. The most important physiological protein C activator is thrombin, and thrombomodulin on the surface of the endothelium is a cofactor in this reaction. In the presence of protein S, activated protein C induces selective proteolysis of factors Va, VIIIa and PAI⁽¹⁾.



Ryc. 3. Schemat powstawania produktów degradacji fibrynogenu
Fig. 3. Formation of fibrinogen degradation products

UKŁAD FIBRYNOLIZY

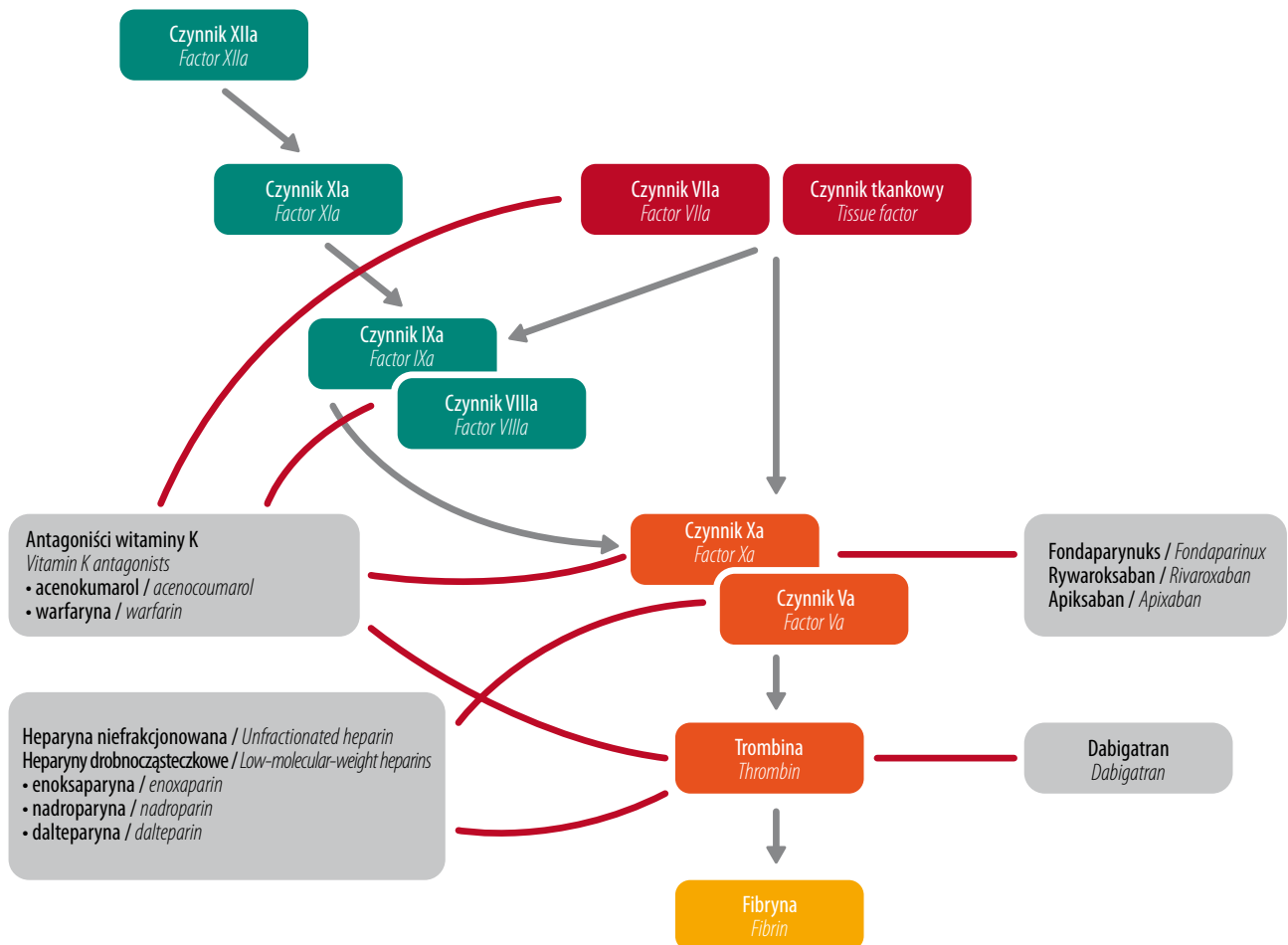
Rolą fibrynolizy jest utrzymanie płynności krwi w łożysku naczyniowym poprzez rozpuszczanie śródnaczywnych złągów fibryny. Podstawowy mechanizm fibrynolizy polega na stopniowej proteolizie fibryny przez plazminę powstającą z plazminogenu. Bardzo ważnymi cechami układu fibrynolizy są jego szybka aktywacja i jednocześnie ograniczenie aktywności do miejsca powstania fibryny, co zabezpiecza organizm przed ciężkimi powikłaniami krwotocznymi^(1,2).

Plazminogen jest produkowany przede wszystkim w wątrobie. Istnieją dwa szlaki aktywacji. Pierwszy uruchamia się podobnie jak wewnątrzpochnodny układ krzepnięcia, czyli przez aktywację czynnika XII, prekalkreiny i wielko-cząsteczkowego kininogenu. W drugim szlaku do aktywacji fibrynolizy dochodzi pod wpływem t-PA i aktywatora plazminogenu typu urokinazy (u-PA). Ten szlak w warunkach fizjologicznych ma największe znaczenie. Powstawanie plazminy z plazminogenu dokonuje się na fibrynie oraz na powierzchni komórek śródbłnka i leukocytów. Plazmina trawi fibrynę. Wolna plazmina w krwiobiegu jest natychmiast inaktywowana przez α_2 -antypłazminę, będącą głównym osoczymym inhibitorem układu fibrynolizy. Pozostałe

FIBRINOLYTIC SYSTEM

The role of fibrinolysis is to maintain blood liquidity in the vascular bed by the dissolution of intravascular fibrin collections. The basic mechanism of fibrinolysis consists in gradual fibrin proteolysis by plasmin which is formed from plasminogen. A rapid activation and, at the same time, the restriction of the activity to the site where fibrin forms (thus protecting the organism from severe haemorrhagic complications) are very important features of the fibrinolytic system^(1,2).

Plasminogen is produced mainly in the liver. There are two activation pathways. The first one is activated in a similar fashion to the intrinsic coagulation pathway, i.e. by the activation of factor XII, prekallikrein and high-molecular-weight kininogen. The second pathway of fibrinolysis activation occurs under the influence of t-PA and u-PA (urokinase plasminogen activator). In physiological conditions, the latter pathway is of prime importance. The formation of plasmin from plasminogen takes place on fibrin and on the surface of endothelial cells and leukocytes. Plasmin digests fibrin. Free circulating plasmin is instantly inactivated by α_2 -antiplasmin, which is the main plasma inhibitor of the fibrinolytic system. The remaining inhibitors that



Ryc. 4. Schemat działania leków przeciwkrzepliwych
Fig. 4. Action of anticoagulants

inhibitory kontrolujące aktywację fibrynolizy to przede wszystkim inhibitory aktywatorów plazminogenu PAI-1 i PAI-2. Między fibrynolizą a krzepnięciem zachodzi istotny związek dzięki TAFI, który hamuje fibrynolizę. Podczas trawienia przez plazminę usieciowanej fibryny i fibrynogenu powstaje podwójny fragment D (D-dimer, D-D), utworzony przez kowalencyjne wiązanie krzyżowe między sąsiadującymi monomerami fibryny i fragmenty E. Oba fragmenty są odporne na dalsze działanie plazminy; to końcowe produkty degradacji fibrynogenu (*fibrinogen/fibrin degradation products*, FDP) (ryc. 3). Oznaczanie FDP, a zwłaszcza D-D, znajduje zastosowanie m.in. w diagnostyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej i rozсіяnego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego^(1,2,9,12,13).

STRUMIEŃ KRWI

Strumień przepływającej krwi prowadzi do szybkiego rozcieńczenia aktywnych czynników krzepnięcia w miejscu uszkodzenia ściany naczynia. Aktywne czynniki krzepnięcia są następnie degradowane przez komórki mięszu wątroby oraz usuwane przez komórki Kupffera i inne składowe układu siateczkowo-śródbłonkowego⁽¹⁾.

NAJCZĘŚCIEJ STOSOWANE LEKI WPŁYWAJĄCE NA HEMOSTAZĘ

W codziennej praktyce najczęściej stosuje się leki przeciwkrzepliwe i przeciwpłytkowe, warto zatem znać mechanizmy ich działania (ryc. 4).

Doustne leki przeciwkrzepliwe

Działanie doustnych leków przeciwkrzepliwych wynika z hamowania przemiany witaminy K₁, niezbędnej do wytwarzania w organizmie człowieka czynników krzepnięcia: II, VII, IX i X. W Polsce dostępne są acenokumarol i warfaryna. Do oceny działania przeciwkrzepliwego wykorzystuje się czas protrombinowy. Jego wartość może się zmieniać, dlatego przyjęto znormalizowany międzynarodowy wskaźnik czułości tromboplastyny – INR (*international normalized ratio*). Z praktycznego punktu widzenia ważny jest fakt, że odpowiedni efekt przeciwkrzepliwý osiąga się w różnym czasie po włączeniu pochodnych kumaryny (2–7 dni). Nie wolno zapominać, iż leki te wykazują również działanie przeciwne – prozakrzepowe, wynikające z upośledzenia wytwarzania białek C i S hamujących proces krzepnięcia. Może to być powodem przewagi niekorzystnego działania prokoagulacyjnego nad oczekiwanym antykoagulacyjnym w pierwszych kilku dniach stosowania leków⁽¹⁴⁾.

Nowe doustne antykoagulanty

W tej grupie znalazły się bezpośrednio inhibitory aktywnego czynnika X: rywaroksaban, apiksaban i dabigatran, będący silnym, kompetycyjnym, odwracalnym, bezpośrednim

control fibrinolysis activation are mainly plasminogen activator inhibitors (PAI-1 and PAI-2). There is a significant relationship between fibrinolysis and coagulation. This is due to TAFI which inhibits fibrinolysis.

During the digestion of cross-linked fibrin and fibrinogen by plasmin, fragments E and double fragment D (D-dimer, D-D) are produced. The latter is formed by covalent cross-links between neighbouring monomers of fibrin. Both fragments are resistant to further activity of plasmin. They are terminal fibrinogen/fibrin degradation products (FDP) (Fig. 3). The FDP assay (particularly D-D testing) can be used in the diagnosis of venous thromboembolism and disseminated intravascular coagulation^(1,2,9,12,13).

STREAM OF BLOOD

The stream of flowing blood leads to the rapid dilution of active coagulation factors at a site of damage to the vascular wall. Active coagulation factors are then degraded by cells in the liver parenchyma and removed by Kupffer cells and other components of the reticuloendothelial system⁽¹⁾.

THE MOST COMMON DRUGS AFFECTING HAEMOSTASIS

The most common drugs used in daily practice are anticoagulants and antiplatelet agents, and therefore one should be familiar with their mechanisms of action (Fig. 4).

Oral anticoagulants

The action of oral anticoagulants results from inhibiting the transformation of vitamin K₁ which is essential for producing coagulation factors II, VII, IX and X in the human body. Acenocoumarol and warfarin are currently available in Poland. In order to assess anticoagulant activity, the parameter of prothrombin time is used. Its value is changeable, and therefore the international normalized ratio (INR) has been assumed. From the practical point of view, the important fact is that an appropriate anticoagulant effect is obtained in various times following the introduction of coumarin derivatives (2–7 days). One must not forget that these drugs also exhibit opposite effects – they have prothrombotic action resulting from the impairment of protein C and S production (which inhibit the coagulation process). This might be a reason for the prevalence of the unfavourable procoagulant action over anticoagulant action in the first few days of using these drugs⁽¹⁴⁾.

New oral anticoagulants

The group of new oral anticoagulants includes direct inhibitors of activated factor X: rivaroxaban, apixaban and dabigatran – a potent, competitive and reversible direct thrombin inhibitor. When new oral anticoagulants are used, there is no need for INR monitoring⁽¹⁵⁾.

inhibitorem trombiny. W przypadku stosowania nowych dostępnych antykoagulantów nie ma konieczności kontrolowania INR⁽¹⁵⁾.

Antykoagulanty stosowane parenteralnie

Obecnie stosuje się następujące leki z tej grupy: heparynę niefrakcjonowaną, heparyny drobnocząsteczkowe i fondaparynuks. Heparyna niefrakcjonowana jest mieszaniną rozgałęzionych glikozaminoglikanów, które różnią się masą cząsteczkową, aktywnością antykoagulacyjną i właściwościami farmakokinetycznymi. Heparyna wiąże się z antytrombiną za pośrednictwem pentasacharydu o dużym powinowactwie i wywołuje zmianę konformacji, prowadzącą do przemiany wolno działającej antytrombiny w bardzo szybki inhibitor. Antytrombina łączy się kowalencyjnie z czynnikami krzepnięcia, a heparyna odłącza się od tego kompleksu i może być ponownie wykorzystana. Kompleks heparyna–antytrombina inaktywuje szereg enzymów układu krzepnięcia, w tym trombinę (IIa) i czynniki IXa, Xa, XIa, XIIa. Spośród nich najsilniej hamowane są trombina i czynnik Xa, przy czym trombina wykazuje blisko 10-krotnie większą wrażliwość na hamujące działanie tego kompleksu niż czynnik Xa. Aby zablokować trombinę, heparyna musi się związać zarówno z enzymem, jak i z antytrombiną, natomiast do unieczynnienia czynnika Xa wystarcza przyłączenie do antytrombiny. Stosowanie heparyny niefrakcjonowanej we wlewie ciągłym wymaga stałego monitorowania czasów krzepnięcia, w związku z czym jest możliwe jedynie w leczeniu zamkniętym.

Heparyny drobnocząsteczkowe o masie cząsteczkowej w granicach 1000–10 000 daltonów otrzymuje się z heparyny niefrakcjonowanej. W Polsce stosowane są: dalteparyna, enoksaparyna i nadroparyna. Mechanizm działania heparyn drobnocząsteczkowych polega na zwiększeniu aktywności antytrombiny we krwi. Jedną z podstawowych cech odróżniających je od heparyny niefrakcjonowanej jest o 70–90% mniejsze wiązanie z białkami osocza. Dzięki temu charakteryzują się lepszą dostępnością biologiczną i bardziej przewidywalnym profilem działania, a co się z tym wiąże – mniejszym ryzykiem krwawienia. Zwykle nie wymagają monitorowania układu krzepnięcia. Wskazaniami do monitorowania aktywności anti-Xa są otyłość i niewydolność nerek⁽¹⁶⁾.

Fondaparynuks to inhibitor czynnika Xa, syntetyczny analog pentasacharydu występującego w cząsteczkach heparyny niefrakcjonowanej i heparyn drobnocząsteczkowych, odpowiedzialnego za wiązanie antytrombiny. Jego cząsteczka została zmodyfikowana w taki sposób, że jej powinowactwo do antytrombiny jest większe, a czas biologicznego półtrwania – dłuższy. Fondaparynuks około 300-krotnie przyspiesza tempo neutralizacji Xa przez antytrombinę⁽¹⁶⁾.

Leki przeciwplateletowe

W tej grupie znajdują się leki zmniejszające zdolność płytek krwi do zlepiania się i tworzenia czopów płytkowych. Ze względu na mechanizm działania można je podzielić na

Parenteral anticoagulants

Parenteral anticoagulants used currently in practice include unfractionated heparin, low-molecular-weight heparins and fondaparinux.

Unfractionated heparin is a mixture of branched glycosaminoglycans with various molecular mass values, anticoagulant effects and pharmacokinetic parameters. Heparin binds with antithrombin by pentasaccharide with a high affinity causing a conformational change that results in the conversion of slow-acting antithrombin into a very fast inhibitor. Antithrombin attaches to coagulation factors by covalent bonds, and heparin detaches from this complex and can be used again. The heparin–antithrombin complex inactivates a range of enzymes of the coagulation system, including thrombin (IIa) and factors IXa, Xa, XIa and XIIa. Thrombin and factor Xa undergo the strongest inhibition. Thrombin is nearly 10 times more sensitive to the inhibitory action of the complex than factor Xa. In order to block thrombin, heparin must attach both to the enzyme and antithrombin whereas its attachment to antithrombin alone is sufficient to inactivate factor Xa. The application of unfractionated heparin in a continuous infusion requires constant monitoring of coagulation time. Such treatment is therefore possible only on the in-patient basis.

Low-molecular-weight heparins with molecular mass ranging from 1,000–10,000 daltons are isolated from unfractionated heparin. Dalteparin, enoxaparin and nadroparin are used in Poland. Their mechanism of action consists in promoting antithrombin activity in blood. One of the basic features that distinguish low-molecular-weight heparins from unfractionated heparin is 70–90% slower attachment to plasma proteins. Thanks to this, they are characterised by superior bioavailability and more predictable profile of action, and thus lower risk of bleeding. Usually, it is not necessary to monitor the coagulation system. The indications for anti-Xa monitoring are obesity and renal failure⁽¹⁶⁾.

Fondaparinux is an inhibitor of factor Xa. It is a synthetic analogue of pentasaccharide found in unfractionated heparin and low-molecular-weight heparins. Fondaparinux is responsible for binding antithrombin. Its molecule has been modified in order to increase its affinity to antithrombin and lengthen its biologic half-life. Fondaparinux accelerates the neutralisation of factor Xa by antithrombin by 300-fold⁽¹⁶⁾.

Antiplatelet drugs

This group includes drugs that decrease platelet aggregation and creation of platelet plugs. Based on the mechanism of action, antiplatelet drugs can be divided into two groups: drugs acting through the metabolism of arachidonic acid and acting on the platelet membrane receptors.

Acetylsalicylic acid (ASA) decreases platelet activation by inhibiting cyclooxygenase (COX) thus disturbing arachidonic acid transformation. The most important effect of ASA is the restriction of thromboxane A₂ synthesis

dwie grupy: leki działające przez metabolizm kwasu arachidonowego i działające na receptory błonowe płytek krwi. Kwas acetylosalicylowy (ASA) zmniejsza aktywację płytek za sprawą hamowania cyklooksygenazy (COX) – zaburza w ten sposób przemianę kwasu arachidonowego. Najważniejszym skutkiem działania ASA jest ograniczenie syntezy tromboksanu A_2 w płytkach; tromboksan A_2 to słaby agonista błonowych receptorów płytkowych. Co ważne, ASA nie blokuje agregacji płytek w odpowiedzi na silnych agonistów (jak kolagen lub trombina), co ma znaczenie w przypadku uszkodzenia ściany naczynia. Dodatkowo ASA osłabia odpowiedź zapalną organizmu⁽¹⁷⁾.

Płytkowy receptor błonowy P_2Y_{12} odgrywa kluczową rolę w zależnym od ADP procesie aktywacji płytek krwi. W Polsce są obecnie dostępne trzy leki działające na ten proces: tiklopidyna, klopidogrel i prasugrel (proleki aktywowane w wątrobie). Wiążą się one z receptorem w sposób nieodwracalny^(18,19).

Receptory GP II/IIIa są receptorami dla fibrynogenu, czynnika von Willebranda innych cząsteczek adhezyjnych. Obecnie dostępny jest w Polsce tylko jeden lek hamujący aktywność tego receptora: abcixymab, przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi. Znajduje zastosowanie w kardiologii – w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych^(18,19).

Konflikt interesów

Autorka nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo / References

1. Windyga J, Undas A: Hemostaza fizjologiczna. In: Windyga J, Pasierski T, Torbicki A (eds.): *Zakrzepy i zatory*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2014: 1–36.
2. Undas A: Hemostaza, krwawienia i leczenie krwią. In: Szmidt J, Kuźdżał J (eds.): *Podstawy chirurgii. Medycyna Praktyczna*, Kraków 2009: 175–180.
3. George JN: Platelets. *Lancet* 2000; 355: 1531–1539.
4. Varga-Szabo D, Pleines I, Nieswandt B: Cell adhesion mechanisms in platelets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 403–412.
5. Wei AH, Schoenwaelder SM, Andrews RK *et al.*: New insights into the haemostatic function of platelets. *Br J Haematol* 2009; 147: 415–430.
6. Wagner DD, Frenette PS: The vessel wall and its interactions. *Blood* 2008; 111: 5271–5281.
7. Michiels C: Endothelial cell functions. *J Cell Physiol* 2003; 196: 430–443.
8. Furie B, Furie BC: Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med* 2008; 359: 938–949.
9. Colman RW, Clowes AW, George JN *et al.*: Overview of haemostasis. In: Colman RW, Marder VJ, Clowes AW *et al.* (eds.): *Haemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2006: 3–16.

in platelets. Thromboxane A_2 is a weak agonist of platelet membrane receptors. It is important to note that ASA does not block platelet aggregation in response to potent agonists (such as collagen or thrombin), which is significant in the case of damage to the vessel wall. Moreover, ASA weakens the inflammatory reaction of the organism⁽¹⁷⁾.

Platelet membrane receptor P_2Y_{12} plays a crucial role in ADP-dependent process of platelet activation. Currently, there are three drugs acting on this process: ticlopidine, clopidogrel and prasugrel (prodrugs activated in the liver). They attach with the receptor in an irreversible way^(18,19).

GP II/IIIa receptors are receptors for fibrinogen, von Willebrand factor and other adhesive molecules. In Poland, there is currently only one drug that inhibits the activity of this receptor: abciximab, a monoclonal antibody directed against the receptor. It is used in cardiology in the treatment of acute coronary syndromes^(18,19).

Conflict of interest

The author does not report any financial or personal affiliations to persons or organisations that could negatively affect the content of this publication or claim to have rights to this publication.

10. Mann KG, Brummel-Ziedins K, Orfeo T *et al.*: Models of blood coagulation. *Blood Cells Mol Dis* 2006; 36: 108–117.
11. Mann KG: Thrombin generation in hemorrhage control and vascular occlusion. *Circulation* 2011; 124: 225–235.
12. Muszbek L, Bagoly Z, Bereczky Z *et al.*: The involvement of blood coagulation factor XIII in fibrinolysis and thrombolysis. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2008; 6: 190–205.
13. Zorio E, Gilabert-Estellés J, España F *et al.*: Fibrinolysis: the key to new pathogenetic mechanisms. *Curr Med Chem* 2008; 15: 923–929.
14. Pasierski T, Windyga J: Antagoniści witaminy K. In: Windyga J, Pasierski T, Torbicki A (eds.): *Zakrzepy i zatory*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2014: 107–129.
15. Tomkowski W: Nowe leki przeciwzakrzepowe. In: Windyga J, Pasierski T, Torbicki A (eds.): *Zakrzepy i zatory*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2014: 166–180.
16. Windyga J, Pasierski T: Antagoniści do stosowania parenteralnego: heparyna niefrakcjonowana, heparyny drobnocząsteczkowe, danaparoid sodu, fondaparinyku i bezpośrednie inhibitory trombin. In: Windyga J, Pasierski T, Torbicki A (eds.): *Zakrzepy i zatory*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2014: 131–161.
17. Undas A: Leki przeciwplatetkowe działające poprzez metabolizm kwasu arachidonowego. In: Windyga J, Pasierski T, Torbicki A (eds.): *Zakrzepy i zatory*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2014: 166–180.
18. Kuliczowski W: Klopidogrel i nowe leki przeciwplatetkowe. In: Windyga J, Pasierski T, Torbicki A (eds.): *Zakrzepy i zatory*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2014: 209–232.
19. Kubica J, Koziński M, Grześk G *et al.*: Inhibitory receptora płytkowego P_2Y_{12} . *Fol Card Exc* 2009; 4: 146–155.