

### [Akceptuje](#)

W ramach naszej witryny stosujemy pliki cookies w celu świadczenia państwu usług na najwyższym poziomie, w tym w sposób dostosowany do indywidualnych potrzeb. Korzystanie z witryny bez zmiany ustawień dotyczących cookies oznacza, że będą one zamieszczone w Państwa urządzeniu końcowym. Możecie Państwo dokonać w każdym czasie zmiany ustawień dotyczących cookies. Więcej szczegółów w naszej [Polityce Prywatności](#)

[Portal](#) [Informacje](#) [Katalog firm](#) [Praca](#) [Szkolenia](#) [Wydarzenia](#) [Porównania międzylaboratoryjne](#)  
[Kontakt](#)



[Laboratoria](#)  
[.net](#)  
[Innowacje](#)  
[Nauka](#)  
[Technologie](#)

[Logowanie](#) [Rejestracja](#) [pl](#)

Newsletter

[zapisz się](#)



[Strona główna](#) > [Start](#)

## Palenie tytoniu a krzepnięcie krwi



### Wprowadzenie

Palenie papierosów uważa się od dawna za czynnik nie tylko sprzyjający rozwojowi miażdżycy, ale także czynnik prozakrzepowy<sup>1</sup>. Zakrzepica jest główną przyczyną zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób palących tytoń. Typową bowiem manifestacją tego oddziaływania palenia na układ sercowo-naczyniowy jest zwiększone ryzyko wystąpienia zakrzepowo-zatorowych powikłań miażdżycy, tj. zawału serca i niedokrwiennego udaru mózgu u osób palących papierosy. Jednak opisano także tzw. paradoks palaczy, polegający na mniejszej śmiertelności chorych na zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI), którzy deklarowali nałóg palenia papierosów, wiążący się z lepszym przepływem po leczeniu fibrynolitycznym<sup>2</sup>.

Ponadto palenie tytoniu wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia zakrzepicy żyłnej, co najlepiej udokumentowała analiza duńskiego rejestru ponad 50 tysięcy osób w średnim wieku opublikowana

w 2009 roku<sup>3</sup>. Wykazano, że aktualne palenie tytoniu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zatoru tętnicy płucnej i/lub zakrzepicy żył głębokich - o 52% u kobiet (OR 1,52, 95%CI 1,15-2,00) i o 32% u mężczyzn (OR 1,32, 95%CI 1,00-1,74)<sup>3</sup>. Co ciekawe, ryzyko zakrzepowe jest takie samo u osób, które zaprzestały palenia i u osób nigdy niepalących papierosów<sup>3</sup>.

Ponieważ palenie tytoniu jest głównym czynnikiem ryzyka przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, warto pamiętać, że te same nieprawidłowości prozakrzepowe wiążą się również z upośledzeniem wentylacji płuc oraz zwiększonym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych w tej chorobie, ściśle korelując z nasileniem stanu zapalnego w ustroju.

Mechanizmy leżące u podłoża incydentów zakrzepowych u osób palących tytoń nie są w pełni poznane. Najczęściej niekorzystne działanie dymu tytoniowego łączy się ze zwiększoną stymulacją adrenergiczną i wyrzutem katecholamin, a w mniejszym stopniu z nikotyną i innymi toksycznymi składnikami. Oddziaływanie palenia tytoniu dotyczy przede wszystkim osocznego układu krzepnięcia na kilku etapach serii reakcji prowadzącej do powstania fibryny z fibrynogenu pod wpływem trombiny. Należy zaznaczyć, że dostępne dane z badań eksperymentalnych na temat wpływu palenia tytoniu na krzepnięcie krwi są jednoznaczne, wskazując na szkodliwość tego nałogu<sup>4</sup>.

Podstawowe mechanizmy stanu prozakrzepowego u osób palących tytoń, które zostały udokumentowane w co najmniej kilku doniesieniach, obejmują:

- zwiększone stężenie fibrynogenu w osoczu, przede wszystkim wskutek nadmiernej produkcji interleukiny-6, stymulującej powstawanie fibrynogenu w wątrobie<sup>5</sup>,
- zwiększoną aktywację i agregację płytek krwi<sup>6</sup>,
- wzmożoną ekspresję czynnika tkankowego (TF), czynnika zapoczątkowującego krzepnięcie in vivo, na komórkach śródbłonna i monocytach oraz w obrębie blaszek miażdżycowych,
- osłabienie układów antykoagulacyjnych, głównie poprzez zmniejszone stężenie białka C i S<sup>4,7</sup>, prowadzące do zwiększenia produkcji trombiny,
- upośledzenie fibrynolizy głównie poprzez zmniejszone uwalnianie tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA) ze śródbłonna<sup>8</sup> oraz zwiększone jego inhibitora, PAI-1<sup>9</sup>.

## **Fibrynogen/fibryna**

Palenie papierosów uchodzi za najsilniejszy znany czynnik stymulujący syntezę fibrynogenu, prowadząc przeciętnie do zwiększenia stężenia tego białka w osoczu o 10-20% w porównaniu z osobami niepalącymi, mimo że u większości palaczy stężenie fibrynogenu mieści się w granicach wartości referencyjnych<sup>10</sup>. Im większa liczba papierosów wypalanych każdego dnia, tym większy wzrost stężenia fibrynogenu, a zjawisko jest tym wyraźniejsze, im starsza jest osoba paląca<sup>10</sup>. Niekorzystne konsekwencje hiperfibrynogenemii u osób palących mogą prowadzić do nasilenia agregacji płytek krwi, zwiększonej jej lepkości, a także zmiany czynności i struktury fibryny powstającej z fibrynogenu w reakcji katalizowanej przez trombinę<sup>11</sup>.

Dopiero na początku 2010 roku Barua i wsp. wykazali, że krótka ekspozycja na dym tytoniowy w ostrym eksperymencie niekorzystnie zmienia strukturę sieci fibrynowej i dynamikę jej powstawania, nawet gdy osoby poddane jego działaniu mają takie same stężenia fibrynogenu jak osoby niepalące<sup>12</sup>. Obserwacje te dotyczą jednak osób, które palą zwykle mniej niż jedną paczkę papierosów dziennie przez maksymalnie kilka lat i są młode. Wieloletni palacze najpewniej mają zmiany jeszcze bardziej nasilone, ale dotąd nie opublikowano danych potwierdzających tę hipotezę.

W 2009 roku Undas i wsp. opublikowali pierwsze kliniczno-kontrolne badanie wykazujące, że palenie

papierosów przez co najmniej 5 lat (średnio ponad 20 paczolat i prawie 30 papierosów wypalanych dziennie w ciągu ostatniego miesiąca), mimo nieobecności objawów chorobowych (zwłaszcza cech przewlekłej obturacyjnej choroby płuc), wiąże się z mniejszą (o ok. 20%) przepuszczalnością sieci fibrynowej i wolniejszą jej degradacją (ok. 35%) w porównaniu z wynikami u osób w podobnym wieku, które nigdy nie paliły tytoniu i nie podają palenia biernego w wywiadzie<sup>13</sup>. Oznacza to, że palenie tytoniu prowadzi do tendencji do tworzenia się bardziej zbitych fibrynowych zakrzepów cechujących się małymi porami w sieci, co utrudnia transport białek układu fibrynolizy wewnątrz zakrzepu i upośledza ich trawienie przez wolniej powstającą plazminę. Co ciekawe, nie obserwuje się różnic w efekcie narażenia definiowanego jako paczolata w porównaniu z efektem związanym z liczbą wypalanych papierosów w ostatnim miesiącu<sup>13</sup>. Warto podkreślić, że ten prozakrzepowy mechanizm działania palenia tytoniu występuje u osób, u których wykluczono inne stany, o których wiadomo, że mogą podobnie szkodliwie wpływać na właściwości sieci fibrynowej, tj. cukrzycę, jawną klinicznie chorobę wieńcową, niewydolność nerek, a także leki ze statynami oraz kwasem acetylosalicylowym na czele<sup>11,14</sup>. Modyfikujące działanie zwłaszcza przewlekłego stanu zapalnego typowego dla chorób układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy sprawia, że u chorych z rozpoznaną zaawansowaną chorobą wieńcową po 50. roku życia, kwalifikujących się do operacji pomostowania aortalno-wieńcowego, nie udaje się zidentyfikować mniej korzystnych parametrów sieci fibryny w przypadku aktywnego palenia tytoniu<sup>15</sup>. Poza zwiększonym stężeniem fibrynogenu u palaczy, przyczyn zmian w strukturze i właściwościach fibryny należy też przynajmniej częściowo upatrywać w nasilonym u nich stresie oksydacyjnym. Jego wyrazem są np. podwyższone stężenia 8-izoprostanów, produktów nieenzymatycznej peroksydacji kwasu arachidonowego, będącego stabilnym wskaźnikiem nasilenia stresu oksydacyjnego. Wiadomo bowiem, że utlenianie fibrynogenu i fibryny zmienia właściwości sieci w powstającym zakrzepie, choć wyniki badań eksperymentalnych nie dają jednoznacznych wyników<sup>16</sup>. Dotąd nie jest jasne, kiedy po zaprzestaniu palenia papierosów można spodziewać się normalizacji parametrów fibryny, w tym szczególnie jej podatności na fibrynolizę.

Analiza tromboelastograficzna skrzepu pełnej krwi pobranej od młodych mężczyzn palących papierosy i porównanych z tymi niepalącymi pokazała, że ostra i przewlekła ekspozycja na dym tytoniowy zmienia właściwości dynamiczne skrzepu, a modyfikacja fibrynogenu, jak sugerują dane po zablokowaniu czynności płytek krwi przez abcysymab, przyczynia się do tego zjawiska<sup>17</sup>. Modyfikację zakrzepu pod wpływem dymu tytoniowego potwierdziła analiza skrzepów za pomocą elektronowego mikroskopu skaningowego<sup>17</sup>. Upośledzenie trombolizy skrzepu pełnej krwi u osób palących papierosy udokumentowano już 20 lat temu<sup>18</sup>.

Podsumowując, palenie tytoniu poprzez zwiększone stężenie fibrynogenu i nasilony stres oksydacyjny prowadzi do powstawania fibryny o zmienionych właściwościach, która ma zbitą strukturę.

### **Płytki krwi**

Od lat 70. XX wieku publikowano doniesienia o wzmożonej aktywacji płytek krwi u osób narażonych na działanie dymu tytoniowego. Palenie tytoni zwiększa też obrót płytkami poprzez ich zwiększoną produkcję w szpiku kostnym i szybszą eliminację<sup>19</sup>. Jednak taką zmianę obserwuje się u pacjentów palących z chorobą wieńcową, a nie u osób zdrowych<sup>19</sup>. Co ciekawe, palenie tytoniu nasila nieznacznie, ale istotnie, aktywację płytek krwi u osób z nadciśnieniem tętniczym, ale nie u tych z prawidłowym ciśnieniem<sup>20</sup>. Palenie tytoniu nasila także produkcję tromboksanu A<sub>2</sub> w organizmie, na co wskazuje zwiększone stężenie jego metabolitów w moczu<sup>19</sup>.

W modelu powstawania zakrzepu płytkowego na błonie środkowej świni, mającej naśladować głębokie uszkodzenie tętnicy, wypalenie 2 papierosów przez pacjentów ze stabilną chorobą

wieńcową otrzymujących przewlekłe kwas acetylosalicylowy prowadziło do takich zmian we krwi, że zarówno przy średnich, jak i wysokich wartościach sił ścinania w modelu wielkość zakrzepu płytkowego na powierzchni naczynia była o 50-60% większa niż 5 minut wcześniej, zanim badani zapalili pierwszego papierosa<sup>21</sup>. Jednocześnie palenie tytoniu wiązało się ze znamienym nasileniem agregacji płytek stymulowanej przez silnego agonistę płytkowego, jakim jest trombina<sup>21</sup>. Zmianie takiej towarzyszył dwukrotny wzrost stężenia adrenaliny w osoczu bez zmian poziomu tromboksanu A<sub>2</sub><sup>21</sup>.

Tworzenie zakrzepu płytkowego wzmożone przez palenie tytoniu towarzyszyło nadmiernej generacji trombiny, bowiem aktywowane płytki stanowią powierzchnię katalityczną, na której w kompleksie protrombiny powstaje z protrombiny trombina. U osób palących tytoń po 12-godzinnej przerwie w paleniu tytoniu generacja trombiny w modelu zależnym od płytek jest wzmożona, a wypalenie 2 papierosów przez takie osoby prowadzi do 3-krotnego zwiększenia nasilenia tej reakcji<sup>22</sup>. Szukając substancji odpowiedzialnych za ten efekt, wykazano, że nikotyna egzogenna pobudza produkcję trombiny w osoczu bogatopłytkowym uzyskanym od osób niepalących<sup>22</sup>, co sugeruje, że to bezpośrednie efekty toksyczne składników dymu, a nie inne działania, np. stymulacja układu współczulnego, są prozakrzepowym bodźcem. Przypuszcza się także, że działanie ostrego dymu tytoniowego różni się od tego obserwowanego u przewlekłych palaczy, ponieważ mogą występować mechanizmy tłumiące gwałtowny krótkotrwały wzrost aktywacji płytek i powstawanie trombiny na ich powierzchni<sup>19</sup>.

Palenie tytoniu może zmienić siłę działania leków przeciwplatek, takich jak kwas acetylosalicylowy (ASA) i kłopidogrel. Dostępne dane wskazują, że palenie tytoniu wiąże się z osłabioną odpowiedzią płytek na ASA lub ma neutralny wpływ<sup>23</sup>. Kłopidogrel przewlekłe stosowany u osób z chorobą wieńcową palących tytoń wywiera silniejszy wpływ hamujący na zależną od ADP agregację płytek oraz ekspresję glikoproteiny płytkowej (GP) IIb/IIIa<sup>24</sup>. Także podanie 600 mg kłopidogrelu u osób palących tytoń prowadzi do takiej nasilonej reakcji<sup>24</sup>. Uważa się, że składniki dymu tytoniowego stymulują aktywność cytochromu P-450 CYP1A2, jednego z cytochromów biorących udział w metabolizmie m.in. kłopidogrelu, i w konsekwencji palenie papierosów może nasilić konwersję kłopidogrelu do jego aktywnego metabolitu<sup>24</sup>. Słabsza agregacja płytek pod wpływem ADP występuje nie tylko u pacjentów z objawową miażdżycą tętnic aktualnie palących papierosy, ale także taką tendencję obserwuje się u tych, którzy zaprzestali palenia<sup>23</sup>. Badania zgodnie pokazują, że palenie tytoniu jest niezależnym predyktorem zależnej od ADP agregacji płytek krwi u osób przyjmujących kłopidogrel<sup>23,24</sup>.

### **Czynnik tkankowy**

Badania w hodowlach komórek śródbłonna i mięśni gładkich ściany naczyniowej wykazały zwiększoną ekspresję czynnika tkankowego (TF) na poziomie transkrypcji pod wpływem nikotyny oraz jej głównego metabolitu, kotyniny, a wzrost ten jest zależny od ich dawki<sup>25</sup>. W modelu zwierzęcym miażdżycy ekspozycja na dym tytoniowy wiązała się z ponad 2-krotnym zwiększeniem ekspresji TF w blaszkach miażdżycowych aorty<sup>26</sup>. Również immunoreaktywność TF oceniana w blaszkach uzyskanych w czasie endarterektomii szyjnej u ludzi jest 4 razy większa u chorych palących papierosy<sup>26</sup>. Stosowanie kwasu acetylosalicylowego istotnie osłabia te niekorzystne oddziaływania dymu tytoniowego na ekspresję TF<sup>26</sup>. Zatem przekonujące dane udowadniają, że palenie tytoniu zwiększa trombogenność blaszek miażdżycowych, sprzyjając jej niestabilności poprzez wzmożoną ekspresję TF.

### **Czynniki modyfikujące prozakrzepowy wpływ palenia tytoniu**

Grupą szczególnie narażoną na wystąpienie niekorzystnych zmian w układzie hemostazy

predysponujących do zakrzepicy w tętnicach wieńcowych i mózgowych są kobiety palące papierosy i stosujące doustne środki antykoncepcyjne<sup>27</sup>. Sugeruje się, że genetycznie uwarunkowane stany nadkrzepliwości potęgują działanie prozakrzepowe palenia tytoniu. Z punktu widzenia terapii antynikotynowej warto podkreślić, że stosowanie nikotyny w plastrach w porównaniu z paleniem tytoniu wiąże się z mniejszym nasileniem prozakrzepowych nieprawidłowości w układzie krzepnięcia<sup>28,29</sup>.

## Podsumowanie

Palenie tytoniu proporcjonalnie do nasilenia tego nałogu zwiększa potencjał trombogenny krwi, działając za pośrednictwem fibrynogenu i fibryny oraz płytek krwi. W rezultacie palenie, nasilając generację trombiny i aktywację płytek krwi, sprzyja powstawaniu zakrzepów zarówno w układzie tętniczym, jak i żylnym, co w wymiarze klinicznym prowadzi do zwiększenia ryzyka zawału serca i zakrzepicy żyłnej.

## Piśmiennictwo

1. Ambrose J.A., Barua R.S.: The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 1743-1747.
2. Kirtane A.J., Martinez C.P., Rahman A.M. i wsp.: Association of smoking with improved myocardial perfusion and the angiographic characterization of myocardial tissue perfusion after fibrinolytic therapy for ST-segment elevation myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 321-323.
3. Severinsen M.T., Kristensen S.R., Johnson S.P. i wsp.: Smoking and venous thromboembolism: a Danish follow-up registry. *J. Thromb. Haemost.* 2009; 7: 1297-1303.
4. MacCallum P.K.: Markers of hemostasis and systemic inflammation in heart disease and atherosclerosis in smokers. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2004; 2: 34-43.
5. Koenig W.: Fibrin(ogen) in cardiovascular disease: an update. *Thromb. Haemost.* 2003; 89: 601-609.
6. Hung J., Lam J.Y.T., Lacoste L., Letchacovski G.: Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. *Circulation* 1995; 92: 2432-2436.
7. Fernandez J.A., Gruber A., Heeb M.J., Griffin J.H.: Protein C pathway impairment in nonsymptomatic cigarette smokers. *Blood Cells Mol. Dis.* 2002; 29: 73-82.
8. Newby D.E., Wright R.A., Labinjoh C. i wsp.: Endothelial dysfunction, impaired endogenous fibrinolysis, and cigarette smoking. A mechanism for arterial thrombosis and myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99: 1411-1415.
9. Simpson A.J., Gray R.S., Moore N.R., Booth N.A.: The effects of chronic smoking on the fibrinolytic potential of plasma and platelets. *Br. J. Haematol.* 1997; 97: 208-213.
10. Tapson V.F.: The role of smoking in coagulation and thromboembolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: 71-77.
11. Scott E.M., Ariens R.A., Grant P.J.: Genetic and environmental determinants of fibrin structure and function: relevance to clinical disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24: 1558-1566.
12. Barua R.S., Sy F., Srikanth S. i wsp.: Effects of cigarette smoke exposure on clot dynamics and fibrin structure. An ex-vivo investigation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30: 75-79.
13. Undas A., Topór-Mądry R., Tracz W., Pasowicz M.: Effect of cigarette smoking on plasma fibrin clot permeability and susceptibility to lysis. *Thromb. Haemost.* 2009; 102: 1289-1289.
14. Undas A., Celinska-Lowenhoff M., Lowenhoff T., Szczeklik A.: Statins, fenofibrate, and quinapril increase clot permeability and enhance fibrinolysis in patients with coronary artery disease. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 1029-1036.
15. Undas A., Plicner D., Stępień E. i wsp.: Altered fibrin clot structure in patients with advanced coronary artery disease: a role of C-reactive protein, lipoprotein(a) and homocysteine. *J. Thromb.*

Haemost. 2007; 5: 1988-1990.

16. Undas A., Szuldrzynski K., Stepien E. i wsp.: Reduced clot permeability and susceptibility to lysis in patients with acute coronary syndrome: effects of inflammation and oxidative stress. *Atherosclerosis* 2007; 196: 551-558.

17. Barua R.S., Sy F., Srikanth S. i wsp.: Effects of cigarette smoke exposure on clot dynamics and fibrin structure: an ex vivo investigation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30: 75-79.

18. Ikarugi H., Yamashita T., Aoki R. i wsp.: Impaired spontaneous thrombolytic activity in elderly and habitual smokers, as measured by a new global thrombosis test. *Blood Coagulat. Fibrinol.* 2003; 14: 74-78.

19. Hjemdahl P.: Smoking, nicotine and thrombotic risk - a role for platelet dependent thrombin generation? *Eur. Heart J.* 2001; 22: 16-18.

20. Mundal H.H., Hjemdahl P., Gjesdal K.: Acute effects of cigarette smoking on platelet function and plasma catecholamines in hypertensive and normotensive men. *Am. J. Hyertens.* 1998; 11: 677-681.

21. Huang J., Lam J.Y., Lacoste L., Letchacovski G.: Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. *Circulation* 1995; 92: 2432-2436.

22. Hioki Y., Aoki N., Kawano K. i wsp.: Acute effects of smoking on platelet-dependent thrombin generation. *Eur. Heart J.* 2001; 21: 54-59.

23. Gremmel T., Steiner S., Seidinger D. i wsp.: Smoking promotes clopidogrel-mediated platelet inhibition in patients receiving dual antiplatelet therapy. *Thromb. Res.* 2009; 124: 588-591.

24. Bliden K.P., Dichiara J., Lawal L. i wsp.: The association of cigarette smoking with enhanced platelet inhibition by clopidogrel. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 531-533.

25. Cirillo P., De Rosa S., Pacileo M. i wsp.: Nicotine induces tissue factor expression in cultured endothelial and smooth muscle cells. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 453-458.

26. Matetzky S., Tani S., Kangavari S. i wsp.: Smoking increases tissue factor expression in atherosclerotic plaques: implications for plaque thrombogenicity. *Circulation* 2000; 102: 602-604.

27. Leone A.: Smoking, haemostatic factors, and cardiovascular risk. *Curr. Pharm. Des.* 2007; 13: 1661-1667.

28. Benowitz N.L., Fitzgerald G.A., Wilson M., Zhang Q.: Nicotine effects on eicosanoid formation and hemostatic function: comparison of transdermal nicotine and cigarette smoking. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 22: 1159-1167.

Źródło: <http://uzaleznienia.mp.pl/>

<http://laboratoria.net/home/13617.html>

**Informacje dnia:** [Biologia przystosowała człowieka do przeżywania sytuacji stresowych](#) [Wiadomo, jak niektóre bakterie rozkładają plastik](#) [Sztuczna inteligencja badając oczy, oceni ryzyko chorób serca](#) [Szczepionka przeciwko wirusowi HPV](#) [Całe "okablowanie" mózgu muszki opisane](#) [Dzięki pracy noblistów AI stała się jedną z najważniejszych technologii](#) [Biologia przystosowała człowieka do przeżywania sytuacji stresowych](#) [Wiadomo, jak niektóre bakterie rozkładają plastik](#) [Sztuczna inteligencja badając oczy, oceni ryzyko chorób serca](#) [Szczepionka przeciwko wirusowi HPV](#) [Całe "okablowanie" mózgu muszki opisane](#) [Dzięki pracy noblistów AI stała się jedną z najważniejszych technologii](#)

## **Partnerzy**