

**Potencjał
prozakrzepowy
pacjentów
z zaostrzeniem
przewlekłej HF bez
współistniejącego AF.
Aktualny stan
wiedzy i potencjalne
implikacje kliniczne**

**A prothrombotic potential
in patients with
exacerbation of chronic
HF without AF.
The current state of
knowledge and potential
clinical implications**

Karol Nowak, Adam Stępień,
Konrad Stępień, Jarosław Zalewski
Oddział Kliniczny Choroby Wieńcowej i Niewydolności
Serca, Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego

STRESZCZENIE

Wraz ze zwiększającą się liczbą pacjentów cierpiących na przewlekłą niewydolność serca (HF), coraz istotniejszym zagadnieniem staje się zapobieganie jej niekorzystnym następstwom. W ostatnich latach wykazano zwiększone ryzyko zakrzepowo-zatorowe, w tym ryzyko udaru niedokrwienego mózgu również u pacjentów z HF bez migotania przedsionków. Jak udowodniono w przebiegu przewlekłej HF dochodzi do zaburzenia każdej składowej triady Virchowa. W niniejszym opracowaniu przedstawiono patofizjologiczne mechanizmy nadkrzepliwości w HF, dostępne badania dotyczące ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych oraz ich możliwą profilaktykę. Rozważono też potencjalne nowe modele oceny ryzyka wśród tych pacjentów.

Słowa kluczowe: niewydolność serca, rytm zatokowy, udar niedokrwienego mózgu, leczenie przeciwzakrzepowe, profilaktyka
Kardiol. Inwazyjna 2020, 15 (1), 28–32

ABSTRACT

With an increasing number of patients who suffer from chronic heart failure (HF), the prevention of unfavorable outcomes of HF becomes a growingly significant issue. An increased risk of thrombotic events including the risk of ischemic stroke in patients with HF without atrial fibrillation has been receiving growing attention. Studies show that in the course of chronic HF each element of the Virchow's triad is disrupted. The current paper deals with the pathophysiological mechanisms underlying the prothrombotic risk in HF, available studies concerning the risk of thrombotic events and their prevention. We also discuss potential new models of thrombosis risk assessment in HF population

Key words: heart failure, sinus rhythm, ischemic stroke, anticoagulation, prevention.

Kardiol. Inwazyjna 2020, 15 (1), 28–32

Wstęp

Współcześnie niewydolność serca (HF, *heart failure*) urasta do rangi epidemii XXI wieku. Szacuje się, że dotyczy 1–2% populacji w krajach wysoko rozwiniętych [1, 2], a w samych Stanach Zjednoczonych rocznie diagnozuje się ponad 550 tysięcy jej nowych przypadków [3]. Wraz ze starzeniem się społeczeństw, HF będzie coraz większym problemem dla systemu opieki zdrowotnej, ponieważ ostatnie obserwacje pokazują, że dotyka ponad 10% osób powyżej 70. roku życia [4]. Co szczególnie istotne, pacjenci z rozpoznaną HF wykazują istotnie wyższe ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Klasycznie zwiększone ryzyko zatorowości tętniczej wiąże się z napadowym lub przetrwałym migotaniem przedsionków (AF, *atrial fibrillation*). Problem ten dotyczy również częstszego występowania udaru niedokrwienego u pacjentów z HF bez AF [5, 6], zwłaszcza w okresie po hospitalizacji z powodu dekompenсации zarówno HF, jak i żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, u pacjentów hospitalizowanych [7] oraz leczonych ambulatoryjnie [8]. Na to ryzyko

w sposób szczególny narażeni są pacjenci leczeni z powodu HF z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF, *heart failure with reduced ejection fraction*) [9], co do których istnieje coraz więcej dowodów, że wykazują istotne nieprawidłowości w każdej składowej klasycznej triady Virchowa, a więc zastoju krążącej krwi, dysfunkcji strukturalnej i/lub funkcjonalnej śródbłonna naczyniowego oraz zaburzonej równowadze pomiędzy pro- i przeciwzakrzepowymi właściwościami krwi [10]. W związku z licznymi wątpliwościami dotyczącymi celowości prowadzenia terapii przeciwzakrzepowej oraz narastającą lawinowo liczbą pacjentów z przewlekłą HF kluczowe wydaje się wyodrębnienie tej grupy chorych, która odniosłaby z niej największe korzyści. Niewątpliwie znaczną część z powyższych założeń spełniają pacjenci hospitalizowani z powodu zaostżenia przewlekłej HF.

Dysfunkcja śródbłonna i jej wpływ na równowagę pro- i przeciwzakrzepową u pacjentów z przewlekłą HF

Dysfunkcja śródbłonna u pacjentów z HF może dotyczyć zarówno krążenia wieńcowego, co jest obserwowane u pacjentów z dysfunkcją skurczową lewej komory oraz kardiomiopatią rozstrzeniową, jak i tętnic obwodowych [11]. W literaturze istnieje wiele opracowań dotyczących zaburzeń funkcji śródbłonna u pacjentów z niedokrwienią oraz pozaniedokrwienią HF wykrywanych za pomocą uznanej metody FMD (*flow-mediated dilatation*) [12]. Patofizjologiczne mechanizmy łączą dysfunkcję śródbłonna ze zmniejszeniem syntezy tlenu azotu (NO, *nitric oxide*) z powodu zmniejszonego fizycznego oddziaływania krążącej krwi na ściany tętnic w przebiegu skurczowej dysfunkcji mięśnia sercowego, co wiąże się również z obniżeniem ekspresji śródbłonkowej syntazy NO [13]. Drugim niezwykle ważnym szlakiem upośledzającym syntezę NO jest zwiększona produkcja wolnych rodników tlenowych spowodowana zmianami neurohormonalnymi, u podłoża których leżą fizjologiczne mechanizmy kompensacyjne HF zwłaszcza wzrost stężenia angiotensyny II i aldosteronu oraz pobudzenie oksydazy ksantynowej [14]. Zmniejszona biodostępność NO jest jednym z czynników zwiększających prozakrzepową gotowość płytek krwi [14]. Poza dowodami dotyczącymi wpływu NO liczne publikacje podkreślają rolę przewlekłego procesu zapalnego oraz zaburzeń syntezy białek, w tym tych związanych z układem krzepnięcia, takich jak czynnika von Willebranda, czynnika tkankowego, białka C-reaktywnego i upośledzenia funkcjonowania trombomoduliny [15].

Ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z przewlekłą HF bez współistniejącego AF

Wyniki opublikowanych ostatnio dużych badań populacyjnych wykazały istotne zwiększenie ryzyka epizodów zatorowych, a w szczególności udaru mózgu wśród pacjentów z HF bez AF. Berger i wsp. [16] wykazali istotne zwiększenie ryzyka udaru wśród pacjentów z przewlekłą HF (RR [*risk ratio*] 1,91, 95% CI [*confidence interval*] 1,75–2,0, $p < 0,001$), u których podwyższone ryzyko udaru utrzymywało się w obserwacji odległej ($p < 0,001$ dla odpowiednio 12-, 24- i 36-miesięcznej obserwacji) [16]. Podobne wyniki otrzymano, analizując duński rejestr medyczny [6]. Do analizy włączono 289 353 pacjentów hospitalizowanych w latach 1980–2012 z powodu HF oraz 1 446 765 osób z populacji ogólnej. Autorzy zaobserwowali wzrost ryzyka niedokrwiennego udaru mózgu w każdym z trzech analizowanych okresów od momentu hospitalizacji: 0–30 dni (RR 5,49, 95%CI 4,95–6,10), 31–365 dni (RR 2,18, 95%CI 2,09–2,28) oraz 1 rok–30 lat (RR 1,52, 95%CI 1,49–1,55). Warto podkreślić wyraźny spadek ryzyka udaru wraz z czasem upływającym od hospitalizacji z powodu HF. Ważnych danych dostarcza też badanie wykonane przez Kang i wsp. [17], w którym wykazano wyższe ryzyko udaru niedokrwiennego w grupie pacjentów z HF bez AF w porównaniu z grupą kontrolną (RR 2,00, 95%CI 1,79–2,21). Wyniki omówionych powyżej badań zaprezentowano w skróconej formie w tabeli 1.

Profilaktyka epizodów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z HF bez AF w świetle dostępnych badań klinicznych

Obecnie szeroko stosowana profilaktyczna antykoagulacja ma uznaną rolę w zapobieganiu incydentom zakrzepowo-zatorowym, a szczególnie zatorom tętniczym w grupie pacjentów z AF, w tym ze współistniejącą HF [18]. Do tej pory w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego nie przedstawiono ostatecznego konsensusu dotyczącego leczenia przeciwkrzepliwego u wszystkich pacjentów ze zdiagnozowaną HF ze zredukowaną frakcją wyrzutową bez udokumentowanego epizodu AF [4]. Rolę antagonistów witaminy K (VKA, *vitamin K antagonist*) u chorych z HF analizowano kilkakrotnie w badaniach klinicznych z randomizacją: *The Warfarin/Aspirin Study in Heart Failure* (WASH), *The Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure* (WATCH), *The Warfarin versus Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction* (WARCEF), *The Heart Failure Long-term Antithrombotic Study* (HELAS). Ostatnie metaanalizy badań dotyczących leczenia przeciwzakrzepowego w tej szczególnej grupie pacjentów pokazują, że zmniejszenie ryzyka udaru niedokrwiennego (RR 0,63, 95%CI 0,49–0,81,

Tabela 1. Ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu u pacjentów z niewydolnością serca (HF) bez migotania przedsionków w dotychczas opublikowanych badaniach

Piśmiennictwo	n	HR (95% CI)	
Adelborg i wsp. [5]	289 353	0–30 dni	5,49 (4,95–6,10)
		31–365 dni	2,18 (2,09–2,28)
		1 rok–30 lat	1,52 (1,49–1,55)
Berger i wsp. [15]	52 005	1,91 (1,75–2,09)	
Kang i wsp. [16]	4533	2,00 (1,79–2,21)	

HR — ryzyko udaru mózgu w grupie z HF w porównaniu z grupą kontrolną; CI (*confidence interval*) — przedział ufności dla HR

$p = 0,001$) odbywa się kosztem zwiększonego ryzyka dużych krwawień (RR 1,88, 95%CI 1,49–2,38, $p = 0,001$) [19]. Niestety, jakość danych w pracach poddanych metaanalizie jest niewystarczająca, aby na ich podstawie wyciągać mające przełożenie praktyczne wnioski kliniczne. Badania te zostały przedwcześnie zakończone z powodu trudności z włączeniem odpowiedniej liczby pacjentów lub porównywały skuteczność leczenia VKA z aspiryną bez wyodrębnionej grupy placebo. Ponadto, zgodnie z aktualnymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego poświęconymi zagadnieniu AF pierwszoplanową rolę w antykoagulacji odgrywają doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K (NOAC, *non vitamin K antagonist oral anticoagulants*) [4, 20–22]. Aktualnie w literaturze dostępne jest jedno badanie z randomizacją dotyczące zastosowania małych dawek rivaroxabanu w populacji pacjentów z HF z zachowanym rytmem zatokowym i chorobą wieńcową — COMMANDER-HF [23], w którym nie wykazano poprawy przeżycia pacjentów leczonych rivaroxabanem (HR [*hazard ratio*] 0,98, 95%CI 0,87–1,10), jednak w subanalizie tego badania dotyczącej wszystkich zrandomizowanych chorych wykazano istotną redukcję ryzyka epizodów zakrzepowo-zatorowych (HR 0,83, 95%CI 0,72–0,96, $p = 0,01$) [24]. Wyniki dostępnych badań dotyczących roli antykoagulacji u pacjentów z HF i rytmem zatokowym zestawiono w tabeli 2.

Kto może odnieść korzyść ze stosowania leczenia przeciwkrzepliwego? Poszukiwanie nowych metod oceny ryzyka w grupie pacjentów z HF

W związku z brakiem wystarczających dowodów przemawiających za rutynowym stosowaniem leczenia przeciwzakrzepowego w omawianej grupie pacjentów, pomimo wykazanego istotnego ryzyka incydentów zatorowych, uzasadnione wydaje się poszukiwanie predyktorów tych zdarzeń u pacjentów z HF i rytmem zatokowym. Zastosowanie skali CHA_2DS_2 -VASc dedykowanej dla chorych z AF w grupie pacjentów z rytmem zatokowym pokazało istotną, ale słabą korelację z ryzykiem zdarzeń zakrzepowych [25]. Z tego powodu wśród pacjentów z HF i rytmem zatokowym wciąż poszukuje się innych modeli pozwalających w sposób pełniejszy ocenić tendencję prozakrzepową u poszczególnych pacjentów [5].

Po analizie opisanych trudności w prawidłowym określeniu docelowej grupy pacjentów, która może odnieść największe korzyści z leczenia przeciwzakrzepowego, nasuwa się wniosek, że istotne klinicznie może być poszukiwanie wiarygodnych testów laboratoryjnych opisujących potencjał prozakrzepowy pacjentów z HF i rytmem zatokowym. Interesującym sposobem opisu tej gotowości może być ocena właściwości skrzepu fibrynowego oraz generacji trombinu u pacjentów hospitalizowanych z powodu za-

Tabela 2. Wpływ terapii przeciwkrzepliwej na ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu u pacjentów z HF w aktualnie dostępnych wynikach badań klinicznych [18, 23]

Badanie	Interwencja	N	HR (95% CI)
WASH	Warfaryna v. aspiryna v. brak leku przeciwplytkowego	279	0,3 (0,02–5,81)
HELAS	Warfaryna v. aspiryna v. placebo	197	0,76 (0,13–4,46)
WATCH	Warfaryna v. aspiryna v. kłopidogrel	1587	0,57 (0,30–1,31)
WARCEF	Warfaryna v. aspiryna	2305	0,61 (0,33–0,83)
COMMANDER-HF	Rivaroxaban v. placebo	5022	0,83 (0,72–0,96)

N — liczba uczestników badania; HR (*hazard ratio*) — ryzyko udaru w grupie poddanej antykoagulacji w porównaniu z grupą kontrolną; CI (*confidence interval*) — przedział ufności dla HR; akronimy badań objaśnione w tekście

ostrzenia przewlekłej HF. Jak wspomniano, w dużych badaniach populacyjnych wskazuje się na znacznie większe ryzyko zdarzeń zakrzepowych w bezpośrednim okresie po hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF aniżeli w okresie stabilizacji choroby [6], a w zaleceniach ekspertów podkreśla się, że właśnie ta grupa może odnieść największą korzyść z leczenia przeciwzakrzepowego wśród wszystkich chorych z HF [26]. Wspomniane parametry diagnostyczne w sposób całościowy odzwierciedlają aktywność osoczonego procesu krzepnięcia. Funkcja i struktura skrzepu fibrynowego oceniane *ex-vivo* naśladują zachodzący *in vivo* końcowy etap kaskady krzepnięcia, którym jest polimeryzacja fibryny [27]. Potencjalną możliwość zastosowania tej metody w HF uzasadniają także wyniki wcześniejszych badań wskazujące, że pacjenci, którzy przebyli udar niedokrwienności, mają zaburzone właściwości skrzepu fibrynowego [28]. Dodatkowo analiza krzywych generowanych w metodzie kalibrowanego automatycznego trombogramu pozwala ocenić całościowo efektywność działania osoczowych czynników krzepnięcia. Z kolei zmiany parametrów w tej metodzie odzwierciedlają zarówno właściwości prozakrzepowe, jak i obniżone mechanizmy przeciwzakrzepowe układu krzepnięcia spowodowane, między innymi wrodzonymi zespołami takimi jak hemofilia A i B czy choroba von Willebranda oraz mutacja czynnika V Leiden [29]. Wykazano również, że niekorzystne zmiany parametrów generacji trombiny są związane ze zwiększonym ryzykiem udaru niedokrwienności [30]. Dotychczas właściwości skrzepu fibrynowego u pacjentów z HF i rytmem zatokowym oznaczono jedynie u pacjentów ze stabilną postacią HF z rytmem zatokowym. W tej grupie znaleziono mniejszą przepuszczalność i większe zagęszczenie skrzepu fibrynowego oraz szybszą polimeryzację fibryny w stosunku do grupy kontrolnej [31]. Wciąż brak danych dotyczących zaburzenia parametrów krzepnięcia u osób zdekompensowanych oraz ewentualnej ich normalizacji po ustabilizowaniu stanu pacjenta, czyli w okresie zmniejszenia ryzyka udaru mózgu [6]. Wykazano także, że parametry kalibrowanego automatycznego trombogramu u pacjentów hospitalizowanych z powodu zaostrzenia HF ulegają obniżeniu w zakresie szczytowej syntezy trombiny po 6 tygodniach od momentu dekompensacji [32]. Powyższa obserwacja nie miała jednak swojego dalszego ciągu w postaci powiązania jej z odległymi niekorzystnymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi. Określenie wartości diagnostycznej i prognostycznej nowych parametrów opisujących aktywność układu krzepnięcia w celu wyłonienia chorych z HF i rytmem zatokowym o największym ryzyku zakrzepowo-zatorowym może być warunkiem koniecznym dla prowadzenia skutecznej i bezpiecznej terapii przeciwzakrzepowej.

Wnioski

Pacjenci z HF i rytmem zatokowym stanowią grupę ryzyka epizodów zatorowych, szczególnie w okresie bezpośrednio po hospitalizacji z powodu dekompensacji układu krążenia. Na podstawie dostępnej literatury profilaktyczne stosowanie leków przeciwkrzepliwych, zarówno VKA, jak i NOAC, u wszystkich pacjentów z HF bez AF nie powinno być zalecane. Poszukiwanie nowych metod oceny ryzyka zakrzepowo-zatorowego w grupie pacjentów hospitalizowanych z powodu dekompensacji HF z rytmem zatokowym może być konieczne do prowadzenia skutecznej profilaktyki farmakologicznej.

Piśmiennictwo:

1. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res.* 2013; 113(6): 646–659, doi: [10.1161/CIRCRESAHA.113.300268](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.300268), indexed in Pubmed: [23989710](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23989710/).
2. Nowak K, Stępień K, Furczyńska P, et al. The awareness and knowledge about heart failure in Poland — lessons from the Heart Failure Awareness Day and internet surveys. *Folia Med Cracov.* 2019; 59(2): 93–109, indexed in Pubmed: [31659353](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31659353/).
3. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation.* 2009; 119(14): e391–e479, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192065](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192065), indexed in Pubmed: [19324966](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19324966/).
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016; 37(27): 2129–2200, doi: [10.1093/eurheartj/ehw128](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128), indexed in Pubmed: [27206819](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27206819/).
5. Abdul-Rahim AH, Perez AC, Fulton RL, et al. Investigators of the Controlled Rosuvastatin Multinational Study in Heart Failure (CORONA), GISSI-Heart Failure (GISSI-HF) Committees and Investigators. Risk of Stroke in Chronic Heart Failure Patients Without Atrial Fibrillation: Analysis of the Controlled Rosuvastatin in Multinational Trial Heart Failure (CORONA) and the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca-Heart Failure (GISSI-HF) Trials. *Circulation.* 2015; 131(17): 1486–1494, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013760](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013760), indexed in Pubmed: [25810334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25810334/).
6. Adelborg K, Szépligeti S, Sundbøll J, et al. Risk of stroke in patients with heart failure: a population-based 30-year cohort study. *Stroke.* 2017; 48(5): 1161–1168, doi: [10.1161/STROKEAHA.116.016022](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.016022), indexed in Pubmed: [28377383](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28377383/).
7. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, et al. MEDENOX Study. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med.* 2004; 164(9): 963–968, doi: [10.1001/archinte.164.9.963](https://doi.org/10.1001/archinte.164.9.963), indexed in Pubmed: [15136304](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15136304/).
8. Howell MD, Geraci JM, Knowlton AA. Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism: a retrospective, case-control study. *J Clin Epidemiol.* 2001; 54(8): 810–816, doi: [10.1016/s0895-4356\(00\)00373-5](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(00)00373-5), indexed in Pubmed: [11470390](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11470390/).

9. Pullicino PM, Halperin JL, Thompson JL. Stroke in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *Neurology*. 2000; 54(2): 288–294, doi: [10.1212/wnl.54.2.288](https://doi.org/10.1212/wnl.54.2.288), indexed in Pubmed: [10668685](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10668685/).
10. Lip GY, Gibbs CR. Does heart failure confer a hypercoagulable state? Virchow's triad revisited. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33(5): 1424–1426, doi: [10.1016/s0735-1097\(99\)00033-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00033-9), indexed in Pubmed: [10193748](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10193748/).
11. Shantsila E, Wrigley BJ, Blann AD, et al. A contemporary view on endothelial function in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2012; 14(8): 873–881, doi: [10.1093/eurjhf/hfs066](https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs066), indexed in Pubmed: [22677484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22677484/).
12. Klosinska M, Rudzinski T, Grzelak P, et al. Endothelium-dependent and -independent vasodilation is more attenuated in ischaemic than in non-ischaemic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009; 11(8): 765–770, doi: [10.1093/eurjhf/hfp091](https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfp091), indexed in Pubmed: [19578078](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19578078/).
13. Comini L, Bachetti T, Gaia G, et al. Aorta and skeletal muscle NO synthase expression in experimental heart failure. *J Mol Cell Cardiol*. 1996; 28(11): 2241–2248, doi: [10.1006/jmcc.1996.0216](https://doi.org/10.1006/jmcc.1996.0216), indexed in Pubmed: [8938577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8938577/).
14. Bauersachs J, Widder JD. Endothelial dysfunction in heart failure. *Pharmacol Rep*. 2008; 60(1): 119–126, indexed in Pubmed: [18276993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18276993/).
15. Chong AY, Lip GYH. Viewpoint: the prothrombotic state in heart failure: a maladaptive inflammatory response? *Eur J Heart Fail*. 2007; 9(2): 124–128, doi: [10.1016/j.ejhe-art.2006.05.009](https://doi.org/10.1016/j.ejhe-art.2006.05.009), indexed in Pubmed: [16859990](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16859990/).
16. Berger JS, Peterson E, Laliberté F, et al. Risk of Ischemic Stroke in Patients Newly Diagnosed With Heart Failure: Focus on Patients Without Atrial Fibrillation. *J Card Fail*. 2019; 25(6): 436–447, doi: [10.1016/j.cardfail.2018.03.012](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2018.03.012), indexed in Pubmed: [29597052](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29597052/).
17. Kang SH, Kim J, Park JJ, et al. Risk of stroke in congestive heart failure with and without atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2017; 248: 182–187, doi: [10.1016/j.ijcard.2017.07.056](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.07.056), indexed in Pubmed: [28826798](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28826798/).
18. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016; 37(38): 2893–2962, doi: [10.1093/eurheartj/ehw210](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210), indexed in Pubmed: [27567408](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27567408/).
19. Beggs SAS, Rørth R, Gardner RS, et al. Anticoagulation therapy in heart failure and sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2019; 105(17): 1325–1334, doi: [10.1136/heartjnl-2018-314381](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314381), indexed in Pubmed: [30962190](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30962190/).
20. Coulis AA, Mackey WC. A Review of the Efficacy and Safety Profiles of the Novel Oral Anticoagulants in the Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism. *Clin Ther*. 2018; 40(12): 2140–2167, doi: [10.1016/j.clin-thera.2018.10.009](https://doi.org/10.1016/j.clin-thera.2018.10.009), indexed in Pubmed: [30409498](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30409498/).
21. Stepien K, Nowak K, Zalewski J, et al. Extended treatment with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus low-molecular-weight heparins in cancer patients following venous thromboembolism. A pilot study. *Vascul Pharmacol*. 2019; 120: 106567, doi: [10.1016/j.vph.2019.106567](https://doi.org/10.1016/j.vph.2019.106567), indexed in Pubmed: [31158568](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31158568/).
22. Stepien K, Nowak K, Zalewski J, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and colorectal cancer: a single-center experience. *Kardiol Pol*. 2019; 77(12): 1186–1189, doi: [10.33963/KP.15042](https://doi.org/10.33963/KP.15042), indexed in Pubmed: [31663515](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31663515/).
23. Zannad F, Anker SD, Byra WM. Rivaroxaban in Patients with Heart Failure, Sinus Rhythm, and Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2018; 379(14): 1332–1342, doi: [10.1056/NEJMoa1808848](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1808848), indexed in Pubmed: [30146935](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30146935/).
24. Greenberg B, Neaton JD, Anker SD, et al. Association of Rivaroxaban With Thromboembolic Events in Patients With Heart Failure, Coronary Disease, and Sinus Rhythm: A Post Hoc Analysis of the COMMANDER HF Trial. *JAMA Cardiol*. 2019; 4(6): 515–523, doi: [10.1001/jamacardio.2019.1049](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.1049), indexed in Pubmed: [31017637](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31017637/).
25. Melgaard L, Gorst-Rasmussen A, Lane DA, et al. Assessment of the CHA2DS2-VASc Score in Predicting Ischemic Stroke, Thromboembolism, and Death in Patients With Heart Failure With and Without Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2015; 314(10): 1030–1038, doi: [10.1001/jama.2015.10725](https://doi.org/10.1001/jama.2015.10725), indexed in Pubmed: [26318604](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26318604/).
26. Lip GYH, Ponikowski P, Andreotti F, et al. Heart Failure Association (EHFA) of the European Society of Cardiology (ESC) and the ESC Working Group on Thrombosis. Thromboembolism and antithrombotic therapy for heart failure in sinus rhythm: an executive summary of a joint consensus document from the ESC Heart Failure Association and the ESC Working Group on Thrombosis. *Thromb Haemost*. 2012; 108(6): 1009–1022, doi: [10.1160/TH12-08-0578](https://doi.org/10.1160/TH12-08-0578), indexed in Pubmed: [23093044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23093044/).
27. Undas A. Fibrin clot properties and their modulation in thrombotic disorders. *Thromb Haemost*. 2014; 112(1): 32–42, doi: [10.1160/TH14-01-0032](https://doi.org/10.1160/TH14-01-0032), indexed in Pubmed: [24671700](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24671700/).
28. Undas A, Slowik A, Wolkow P, et al. Fibrin clot properties in acute ischemic stroke: relation to neurological deficit. *Thromb Res*. 2010; 125(4): 357–361, doi: [10.1016/j.throm-res.2009.11.013](https://doi.org/10.1016/j.throm-res.2009.11.013), indexed in Pubmed: [19942259](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19942259/).
29. Kremers RMW, Peters TC, Wagenvoort RJ, et al. The balance of pro- and anticoagulant processes underlying thrombin generation. *J Thromb Haemost*. 2015; 13(3): 437–447, doi: [10.1111/jth.12798](https://doi.org/10.1111/jth.12798), indexed in Pubmed: [25421744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25421744/).
30. Carcaillon L, Alhenc-Gelas M, Bejot Y, et al. Increased thrombin generation is associated with acute ischemic stroke but not with coronary heart disease in the elderly: the Three-City cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011; 31(6): 1445–1451, doi: [10.1161/ATVBAHA.111.223453](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.223453), indexed in Pubmed: [21454811](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21454811/).
31. Palka I, Nessler J, Nessler B, et al. Altered fibrin clot properties in patients with chronic heart failure and sinus rhythm: a novel prothrombotic mechanism. *Heart*. 2010; 96(14): 1114–1118, doi: [10.1136/hrt.2010.192740](https://doi.org/10.1136/hrt.2010.192740), indexed in Pubmed: [20610458](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20610458/).
32. Popovic B, Zannad F, Louis H, et al. Endothelial-driven increase in plasma thrombin generation characterising a new hypercoagulable phenotype in acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2019; 274: 195–201, doi: [10.1016/j.ijcard.2018.07.130](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.07.130), indexed in Pubmed: [30089551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30089551/).

Adres do korespondencji:

Karol Nowak
 Oddział Kliniczny
 Choroby Wierćcowej
 i Niewydolności Serca CMUJ
 Krakowski Szpital Specjalistyczny
 im. Jana Pawła II
 ul. Prądnicka 80, 31–202 Kraków
 e-mail: k.nowak.uj@gmail.com