

## Αιμοπεταλιακή ενεργοποίηση στην ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση

Ε. Γκαλιαγκούση  
Σ. Δούμα  
Χ. Ζαμπούλης

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ιδιοπαθής αρτηριακή υπέρταση εμφανίζει αυξημένη τάση για θρομβωτικά επεισόδια. Σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στη θρομβωτική διάθεση είναι η αυξημένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Μεταξύ άλλων, η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του ενδοθηλιακού και αιμοπεταλιακού μονοξειδίου του αζώτου (NO), η αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης συμβάλλουν σε αυτό το φαινόμενο. Η αντιυπερτασική αγωγή και η μείωση της αρτηριακής πίεσης έχει γενικά ευνοϊκά αποτελέσματα, όμως οι πιθανές διαφορές μεταξύ των διαφορετικών αντιυπερτασικών φαρμάκων δεν έχουν διευκρινισθεί πλήρως.

### ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η ιδιοπαθής αρτηριακή υπέρταση χαρακτηρίζεται από αυξημένη συχνότητα θρομβωτικών επεισοδίων, κυρίως έμφραγμα μυοκαρδίου και ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, η εμφάνιση των οποίων σχετίζεται απευθείας με τα αυξημένα επίπεδα αρτηριακής πίεσης<sup>1,2</sup>. Η μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης μειώνει τον κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων<sup>2</sup> και συγκεκριμένα περίπου κατά 40% τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και κατά 25% τη στεφανιαία νόσο<sup>3</sup>. Πολλοί παράγοντες συμβάλλουν στην αυξημένη τάση για θρομβωτικά επεισόδια που παρατηρούνται στην ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση.

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία ορίζεται κυρίως ως απώλεια των αγγειοδιασταλτικών, αντιφλεγμονωδών και αντιπηκτικών ιδιοτήτων του ενδοθηλίου και έχει ως επακόλουθο τη μειωμένη παραγωγή και βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου (NO)<sup>4,5</sup>. Θεωρείται ως το πρώιμο στάδιο της κλινικά ανιχνεύσιμης αθηροσκλήρωσης<sup>6</sup> και μπορεί να είναι παρούσα σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση<sup>4,5</sup>, ιδιαίτερα όταν αυτή συνδυάζεται με άλλους παράγοντες κινδύνου όπως για παράδειγμα η υπερχοληστερολαιμία<sup>7</sup>. Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου λοιπόν και/ή κλινικά ανιχνεύσιμη αθηροσκλήρωση οδηγούν σε έναν παθολογικό ενδοθηλιακό φαινότυπο με την έκφραση του ιστικού παράγοντα, του παράγοντα vWF, της P-σελεκτίνης και του υπενδοθηλιακού κολλαγόνου<sup>8</sup>. Η έκφραση των παραπάνω παραγόντων προδιαθέτει σε θρομβωτικά επεισόδια είτε ενεργοποιώντας την οδό της πήξης, είτε διευκολύνοντας την προσκόλληση και ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων στις βε-

βλαμμένες περιοχές, μέσω σύνδεσης της ενδοθηλιακής P-σελεκτίνης με τον αιμοπεταλιακό υποδοχέα PSGL-1<sup>9</sup>. Η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του ενδοθηλιακού NO έχει επίσης σαν αποτέλεσμα την απώλεια των σημαντικών αντιαιμοπεταλιακών δράσεών του, καθώς είναι γνωστό ότι αποτρέπει την πρωτογενή και δευτερογενή συγκόλληση των αιμοπεταλίων, την προσκόλλησή τους στο ενδοθήλιο<sup>10,11</sup> και το σχηματισμό συγκολλημάτων μεταξύ αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων<sup>12,13</sup>.

Διαταραχές στη ροή του αίματος λόγω αθηροσκληρωτικών βλαβών ή/και αυξημένης γλοιότητας του αίματος<sup>14-16</sup>, η οποία έχει αναφερθεί στην ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση και ευνοεί τη στάση του αίματος, μπορούν επίσης να συνεισφέρουν στην αυξημένη θρομβωτική διάθεση.

Επιπλέον η αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος<sup>17,18</sup> σε συνδυασμό με την υπερ-ρύθμιση (upregulation) των  $\alpha_2$ -αδρενεργικών αιμοπεταλιακών υποδοχέων, η οποία καθιστά τα αιμοπετάλια πιο ευαίσθητα στη δράση των κατεχολαμινών<sup>19</sup>, συμβάλλουν σημαντικά στην ενεργοποίησή τους.

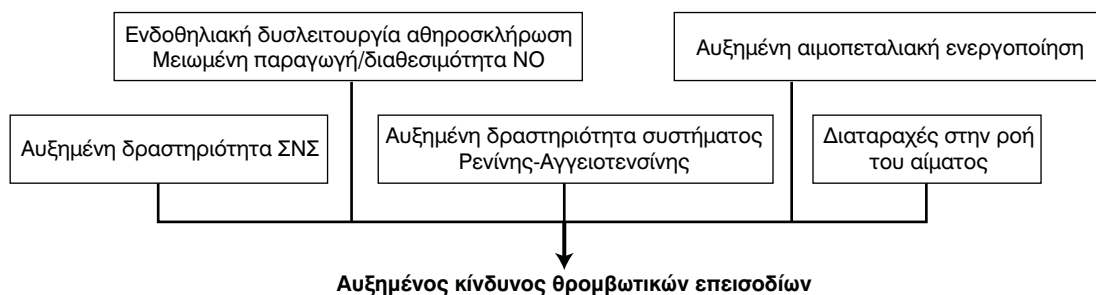
Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης παίζει επίσης σημαντικό ρόλο. Η αγγειοτενσίνη II (ΑΙΙ) αυξάνει το ενδοκυττάριο ασβέστιο των αιμοπεταλίων και προάγει την ενεργοποίηση και συγκολλητικότητα των αιμοπεταλίων<sup>20,21</sup>. Επίσης, ενδοφλέβια έγχυση ΑΙΙ σε ανθρώπους αυξάνει τα επίπεδα της διαλυτής P-σελεκτίνης και της βήτα-θρομβοσφαιρίνης<sup>22</sup>, οι οποίοι είναι δείκτες αιμοπεταλιακής ενεργοποίησης.

Τα αιμοπετάλια, όπως και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, παράγουν NO σε συνθήκες ηρεμίας και μετά από διέγερση με κολλαγόνο, θρομβίνη, ADP<sup>23,24</sup>,  $\beta_2$ -αδρενεργικούς αγωνιστές<sup>25</sup> και άλλους παράγοντες.

Το αιμοπεταλιακό NO παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη και αναστολή της αιμοπεταλιακής ενεργοποίησης<sup>25-27</sup>, αναστέλλοντας την πρωτογενή και δευτερογενή συγκόλληση των αιμοπεταλίων, το σχηματισμό των συγκολλημάτων αιμοπεταλίων και μονοκυττάρων<sup>12</sup> και την προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο ενδοθήλιο<sup>25</sup>. Μειωμένη παραγωγή έχει αναφερθεί σε νοσήματα όπως ο σακχαρώδης διαβήτης<sup>28,29</sup> και η στεφανιαία νόσος<sup>30</sup>. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η παραγωγή του αιμοπεταλιακού NO επηρεάζεται στην ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση. Για παράδειγμα, η μεταφορά της L-αργινίνης, από την οποία παράγεται το NO με τη δράση της συνθετάσης του NO και την παράλληλη παραγωγή της L-κιτρουλίνης<sup>31</sup>, μέσα στα αιμοπετάλια είναι μειωμένη στους ασθενείς με ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση λόγω υπορύθμισης (down-regulation) των υποδοχέων μεταφοράς της<sup>32</sup>. Επίσης έχει βρεθεί μειωμένη ενεργότητα της συνθετάσης του NO, μετά από διέγερση με κολλαγόνο και σαλβουταμόλη, σε υπέρτασικούς ασθενείς σε σχέση με τους νορμοτασικούς<sup>33</sup>, η οποία οδηγεί σε μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του αιμοπεταλιακού NO. Τέλος, έχουν αναφερθεί αυξημένα επίπεδα της ασύμμετρης διμεθυλαργινίνης (ADMA), η οποία είναι ενδογενής αναστολέας της συνθετάσης του NO, αλλά παράλληλα αναστέλλει και τη μεταφορά της L-αργινίνης ενδοκυττάρια<sup>34</sup>. Περιληπτικά, οι μηχανισμοί που συμβάλλουν στην αυξημένη θρομβωτική τάση στην ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση φαίνονται στην εικόνα 1.

## ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗΝ ΟΔΟ ΤΗΣ ΠΗΞΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΙΝΩΔΟΥΣΗΣ

Αυξημένα κυκλοφορούντα επίπεδα του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου I, της



ΣΝΣ: Συμπαθητικό νευρικό σύστημα  
NO: Μονοξείδιο του αζώτου

**Εικ. 1.** Συνοπτικά οι μηχανισμοί που οδηγούν στην αυξημένη θρομβωτική τάση που παρατηρείται στην ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση. ΣΝΣ: Συμπαθητικό νευρικό σύστημα, NO: Μονοξείδιο του αζώτου.

αντιθρομβίνης III και της πρωτεΐνης C, έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση<sup>15,35</sup>. Επίσης έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου και παράγοντα vWF, ο οποίος είναι ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης για βλάβη στα όργανα-στόχους<sup>14,36</sup>. Και οι δύο αυτοί παράγοντες σχετίζονται με τη βαρύτητα και τη διάρκεια της αρτηριακής υπέρτασης καθώς ο παράγοντας vWF είναι αυξημένος σε αρτηριακή υπέρταση σταδίου III όχι όμως σε ήπια αρτηριακή υπέρταση<sup>15,35</sup> και τα επίπεδα ινωδογόνου σχετίζονται απευθείας με την εμφάνιση υπερωτροφίας της αριστερής κοιλίας<sup>14,37</sup>. Επίσης ασθενείς με καλά ρυθμισμένη αρτηριακή υπέρταση έχουν χαμηλότερα επίπεδα vWF σε σύγκριση με ασθενείς με 'φτωχή' ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης<sup>21</sup>.

## ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ

Εκτός από τις διαταραχές στην οδό της πήξης και ινωδόλυσης, η αυξημένη αιμοπεταλιακή ενεργοποίηση συμβάλλει στη θρομβωτική διάθεση που παρατηρείται στην ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση. Αρκετές πρώιμες μελέτες<sup>20,38-42</sup>, όχι όμως όλες<sup>43</sup>, κατέδειξαν αυξημένη συγκολλητικότητα των αιμοπεταλίων σε ασθενείς με ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση. Επίσης έχουν αναφερθεί αυξημένος όγκος και μάζα αιμοπεταλίων, ενδεικτικά αιμοπεταλιακής ενεργοποίησης<sup>44-46</sup>, καθώς είναι γνωστό ότι από τις πρώτες αλλαγές που συμβαίνουν μετά από διέγερση των αιμοπεταλίων είναι οι αλλαγές στο σχήμα τους<sup>47</sup>. Άλλοι δείκτες αιμοπεταλιακής ενεργοποίησης, όπως η 11-δευδροθρομβοξάνη B<sub>2</sub> στα ούρα και η β-θρομβογλοβουλίνη στον ορό, είναι επίσης αυξημένοι στην ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση<sup>44,48-50</sup>. Επιπρόσθετα έχει βρεθεί αυξημένη έκφραση καθώς και αυξημένα κυκλοφορούντα επίπεδα της αιμοπεταλιακής P-σελεκτίνης<sup>14,37,44,46</sup>. Το ενδοκυττάριο αιμοπεταλιακό ασβεστόιο είναι αυξημένο στα αιμοπετάλια των ασθενών με ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση και η ευαισθησία των αιμοπεταλίων στην εξωγενή επίδραση του NO στους υπερωτροφικούς είναι μειωμένη σε σύγκριση με τους νορμοτασικούς<sup>20,51</sup>.

Τα συγκολλημένα αιμοπεταλίων-μονοκυττάρων σχηματίζονται μετά από ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και έκφραση στην επιφάνειά τους της P-σελεκτίνης<sup>52</sup>, η οποία συνδέεται με τον υποδοχέα της, ο οποίος εκφράζεται μόνιμα στην επιφάνεια των μονοκυττάρων του αίματος, (P-Selectin Ligand-1) PSLG-1<sup>53</sup>. Καθώς η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων είναι απαραίτητη για το σχηματισμό

**Πίνακας 1.** Δείκτες αυξημένης αιμοπεταλιακής ενεργοποίησης στην ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση.

1. Αυξημένη συγκολλητικότητα αιμοπεταλίων
2. Αυξημένα επίπεδα συγκολλημάτων αιμοπεταλίων-μονοκυττάρων
3. Αυξημένα επίπεδα ενδοκυττάρου ασβεστίου
4. Αυξημένος όγκος και μάζα αιμοπεταλίων
5. Αυξημένα επίπεδα 11-δευδροθρομβοξάνης B<sub>2</sub> στα ούρα
6. Αυξημένα επίπεδα β-θρομβογλοβουλίνης στον ορό
7. Αυξημένη έκφραση P-σελεκτίνης στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων
8. Αυξημένα επίπεδα P-σελεκτίνης στον ορό

των συγκολλημάτων αιμοπεταλίων-μονοκυττάρων, θεωρούνται ως ένας πρώιμος και πολύ ακριβής δείκτης αιμοπεταλιακής διέγερσης<sup>54</sup> και αυξημένα κυκλοφορούντα επίπεδα έχουν βρεθεί στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα<sup>55</sup> σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη<sup>56</sup> και στο σακχαρώδη διαβήτη<sup>57</sup>. Πιο πρόσφατα έχουν περιγραφεί αυξημένα επίπεδα σε ασθενείς με ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση και μάλιστα τα επίπεδα τους αυξάνονται παράλληλα με την αύξηση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης<sup>58</sup>. Στον πίνακα 1 συνοψίζονται οι δείκτες αιμοπεταλιακής ενεργοποίησης που ανευρίσκονται στην ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση.

## ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΤΗΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ

Πλειάδα μελετών έχουν διερευνήσει την επίδραση της αντιυπερτασικής θεραπευτικής αγωγής στην αιμοπεταλιακή λειτουργία. Στις περισσότερες από αυτές έχει ελεγχθεί η βελτίωση ή μη της συγκολλητικότητας των αιμοπεταλίων ως διαγνωστική μέθοδος αιμοπεταλιακής ενεργοποίησης. Τα αποτελέσματα ποικίλλουν ανάλογα με την κατηγορία φαρμάκων. Για παράδειγμα οι ανταγωνιστές ασβεστίου, όπως αναμένεται, μειώνουν τη συγκολλητικότητα των αιμοπεταλίων στις περισσότερες μελέτες<sup>59-62</sup>. Αντιθέτως τα αποτελέσματα με τους ανταγωνιστές του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης II και τους ανταγωνιστές του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II δεν είναι τόσο ξεκάθαρα. Σε μερικές μελέτες δεν έχουν καμία μετρήσιμη επίδραση<sup>63,64</sup>, ενώ σε άλλες αναφέρεται μείωση της αιμοπεταλιακής συγκολλητικότητας<sup>65-67</sup>. Το ίδιο συμβαίνει και με τους α- και β- αποκλειστές<sup>68-70</sup>. Πιθανές διαφορές στο σχεδιασμό των μελετών, οι οποίες συμπεριλαμβάνουν υπερωτροφικούς μεν

ασθενείς αλλά διαφορετικού σταδίου, με ή χωρίς επιπλοκές, μπορεί να ευθύνονται για τα διαφορετικά αποτελέσματα που αναφέρονται στη βιβλιογραφία. Επίσης η μέθοδος που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της αιμοπεταλιακής ενεργοποίησης παίζει σημαντικό ρόλο. Για παράδειγμα η μέτρηση της συγκολλητικότητας των αιμοπεταλίων με την οπτική μέθοδο, που συνήθως εφαρμόζεται, δεν θεωρείται τόσο ευαίσθητη για την ανίχνευση της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων<sup>71</sup>.

Αντιθέτως, ιδιαίτερα ευαίσθητη για να εντοπίσει πρώιμη αιμοπεταλιακή ενεργοποίηση θεωρείται η μέτρηση των συγκολλημάτων αιμοπεταλίων-μονοκυττάρων<sup>54</sup>. Έτσι λοιπόν δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως αν και κατά πόσο αυτή καθ' αυτή η καλή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης μειώνει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και συνεπώς βελτιώνει τη θρομβωτική διάθεση ανεξαρτήτως κατηγορίας θεραπευτικού σκευάσματος, ή υπάρχουν διαφορές που εξαρτώνται από τις επιμέρους δράσεις των διαφορετικών αντιυπερτασικών φαρμάκων.

Η μελλοντική έρευνα θα μπορούσε να αφορά την διαλεύκανση των παθογενετικών μηχανισμών που οδηγούν σε αυξημένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων στην ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση, καθώς και την επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής σε μερικούς από αυτούς. Για παράδειγμα δεν είναι γνωστό κατά πόσο η καλή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης αυξάνει την παραγωγή του αιμοπεταλιακού NO, ούτε αν μειώνει τα επίπεδα των συγκολλημάτων των αιμοπεταλίων-μονοκυττάρων.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Υπάρχει αυξημένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων στην ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση η οποία συμβάλλει στη θρομβωτική διάθεση που παρατηρείται συχνά σε αυτήν την πάθηση. Οι υπεύθυνοι παθογενετικοί μηχανισμοί είναι πολλοί και πρωταρχικό ρόλο φαίνεται να παίζει η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του ενδοθηλιακού και αιμοπεταλιακού NO. Η επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής στη μείωση της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως και αποτελεί αντικείμενο μελλοντικής έρευνας.

## ABSTRACT

**Gkaliagkousi E, Douma S, Zamboulis Ch. Enhanced platelet activation in essential hypertension. Arterial Hypertension 2008; 17: 9-14.**

Essential hypertension is characterised by increased incidence of thrombotic complications. It is currently believed that one of the main factors contributing to the increased thrombotic tendency is the enhanced platelet activation. Diminished bioavailability of the endothelial and platelet nitric oxide (NO), increased activation of the sympathetic nervous system, and of the renin-angiotensin system, may contribute to this phenomenon. Reduction of blood pressure and the antihypertensive treatment diminishes the thrombotic risk. However, possible differences between different antihypertensive therapies have not been fully clarified.

## Ευχαριστίες

Η Ευγενία Γκαλιαγκούση χρηματοδοτήθηκε κατά τη διάρκεια του διδακτορικού της από το Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών με υποτροφία εξωτερικού.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335(8692): 765-74.
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360(9349): 1903-13.
3. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, et al. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. *J Hum Hypertens* 2004; 18(3): 139-85.
4. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323(1): 22-7.
5. Linder L, Kiowski W, Buhler FR, Luscher TF. Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo. Blunted response in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81(6): 1762-7.
6. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362(6423): 801-9.
7. Chwienczyk PJ, Watts GF, Cockcroft JR, Ritter JM. Impaired endothelium-dependent vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolaemia. *Lancet* 1992; 340(8833): 1430-2.
8. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest* 2005; 115(12): 3378-84.
9. Frenette PS, Denis CV, Weiss L, et al. P-Selectin glycoprotein ligand 1 (PSGL-1) is expressed on platelets and can mediate platelet-endothelial interactions in vivo. *J Exp Med* 2000; 191(8): 1413-22.

10. Radomski MD, Palmer MJR, Moncada S. Endogenous Nitric Oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. *The Lancet* 1987; 1057-1058.
11. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. The anti-aggregating properties of vascular endothelium: interactions between prostacyclin and nitric oxide. *Br J Pharmacol* 1987; 92(3): 639-46.
12. Goubareva I I, Gkaliagkousi E I, Shah A I, Queen L, Ritter J, A. F. Age decreases nitric oxide synthesis and responsiveness in human platelets and increases formation of monocyte-platelet aggregates. *Cardiovascular Research* 2007; 75: 793-802.
13. Chung AW, Radomski A, Alonso-Escolano D, et al. Platelet-leukocyte aggregation induced by PAR agonists: regulation by nitric oxide and matrix metalloproteinases. *Br J Pharmacol* 2004; 143(7): 845-855.
14. Lip GY, Blann AD, Jones AF, Lip PL, Beevers DG. Relation of endothelium, thrombogenesis, and hemorheology in systemic hypertension to ethnicity and left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1997; 80(12): 1566-71.
15. Poli KA, Tofler GH, Larson MG, et al. Association of blood pressure with fibrinolytic potential in the Framingham offspring population. *Circulation* 2000; 101(3): 264-9.
16. Spencer CG, Martin SC, Felmeden DC, Blann AD, Beevers GD, Lip GY. Relationship of homocysteine to markers of platelet and endothelial activation in hypertensives: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Int J Cardiol* 2004; 94(2-3): 293-300.
17. Matsukawa T, Gotoh E, Uneda S, et al. Augmented sympathetic nerve activity in response to stressors in young borderline hypertensive men. *Acta Physiol Scand* 1991; 141(2): 157-65.
18. Ferrier C, Cox H, Esler M. Elevated total body noradrenaline spillover in normotensive members of hypertensive families. *Clin Sci (Lond)* 1993; 84(2): 225-30.
19. Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in human hypertension. *J Hypertens* 1998; 16(12 Pt 2): 1979-87.
20. Touyz RM, Schiffrin EL. Effects of angiotensin II and endothelin-1 on platelet aggregation and cytosolic pH and free Ca<sup>2+</sup> concentrations in essential hypertension. *Hypertension* 1993; 22(6): 853-62.
21. Weir MR, Dzau VJ. The renin-angiotensin-aldosterone system: a specific target for hypertension management. *Am J Hypertens* 1999; 12(12 Pt 3): 205S-213S.
22. Larsson PT, Schwieler JH, Wallen NH. Platelet activation during angiotensin II infusion in healthy volunteers. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11(1): 61-9.
23. Radomski MD, Palmer MJR, Moncada S. An L-arginine/nitric oxide pathway present in human platelets regulates aggregation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 5193-5197.
24. Radomski MD, Palmer MJR, Moncada S. Characterization of the L-arginine: nitric oxide pathway in human platelets. *British Journal of Pharmacology* 1990; 101: 325-328.
25. Queen LR, Xu B, Horinouchi K, Fisher I, Ferro A. beta(2)-adrenoceptors activate nitric oxide synthase in human platelets. *Circ Res* 2000; 87(1): 39-44.
26. Freedman JE, Loscalzo J, Barnard MR, et al. Nitric Oxide Released from Activated Platelets inhibits Platelet Recruitment. *J Clin Invest* 1997; 100(2): 350-356.
27. Gkaliagkousi E, Ritter J, Ferro A. Platelet-Derived Nitric Oxide Signalling and Regulation. *Circulation Research* 2007; 101.
28. Queen LR, Ji Y, Goubareva I, Ferro A. Nitric oxide generation mediated by beta-adrenoceptors is impaired in platelets from patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2003; 46(11): 1474-82.
29. Martina V, Bruno GA, Trucco F, Zumpano E, Tagliabue M, Di Bisceglie C, et al. Platelet cNOS activity is reduced in patients with IDDM and NIDDM. *Thromb Haemost* 1998; 79(3): 520-2.
30. Freedman JE, Ting B, Hankin B, Loscalzo J, Keaney JF, Vita JA. Impaired platelet production of nitric oxide predicts presence of acute coronary syndromes. *Circulation* 1998; 98(15): 1481-6.
31. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988; 333(6174): 664-6.
32. Moss MB, Brunini TM, Soares De Moura R, et al. Diminished L-arginine bioavailability in hypertension. *Clin Sci (Lond)* 2004; 107(4): 391-7.
33. Gkaliagkousi E, Queen LR, Ritter J, Ferro A. Nitric oxide synthase activation is impaired in platelets from patients with essential hypertension. *Circulation Supplement* 2005; 112: II-73, 439 (abst).
34. Perticone F, Sciacqua A, Maio R, et al. Asymmetric dimethylarginine, L-arginine, and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(3): 518-23.
35. Junker R, Heinrich J, Schulte H, Erren M, Assmann G. Hemostasis in normotensive and hypertensive men: results of the PROCAM study. The prospective cardiovascular Munster study. *J Hypertens* 1998; 16(7): 917-23.
36. Spencer CG, Gurney D, Blann AD, Beevers DG, Lip GY. Von Willebrand factor, soluble P-selectin, and target organ damage in hypertension: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *Hypertension* 2002; 40(1): 61-6.
37. Lip GY, Edmunds E, Hee FL, Blann AD, Beevers DG. A cross-sectional, diurnal, and follow-up study of platelet activation and endothelial dysfunction in malignant phase hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14(8 Pt 1): 823-8.
38. Vlachakis ND, Aledort L. Hypertension and propranolol therapy: effect on blood pressure, plasma catecholamines and platelet aggregation. *Am J Cardiol* 1980; 45(2): 321-5.
39. Craveri A, Lanfredini M, Casati R, Citella C. Platelet aggregation in whole blood with the impedance method in subjects with non-complicated essential arterial hypertension. *Minerva Med* 1988; 79(6): 441-6.
40. Lechi C, Arosio E, Minuz P, et al. Increased platelet aggregation and intracellular calcium in hypertensive patients: effects of cyclo-oxygenase blockade. *J Hyper-*

- tens 1989; 7(6): S160-1.
41. Nityanand S, Pande I, Bajpai VK, Singh L, Chandra M, Singh BN. Platelets in essential hypertension. *Thromb Res* 1993; 72(5): 447-54.
  42. Mehta JL, Lopez LM, Chen L, Cox OE. Alterations in nitric oxide synthase activity, superoxide anion generation, and platelet aggregation in systemic hypertension, and effects of celiprolol. *Am J Cardiol* 1994; 74(9): 901-5.
  43. Cadwgan TM, Benjamin N. Evidence for altered platelet nitric oxide synthesis in essential hypertension. *J Hypertens* 1993; 11(4): 417-20.
  44. Andrioli G, Ortolani R, Fontana L, et al. Study of platelet adhesion in patients with uncomplicated hypertension. *J Hypertens* 1996; 14(10): 1215-21.
  45. Nadar SK, Blann AD, Kamath S, Beevers DG, Lip GY. Platelet indexes in relation to target organ damage in high-risk hypertensive patients: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(2): 415-22.
  46. Nadar S, Blann AD, Lip GY. Platelet morphology and plasma indices of platelet activation in essential hypertension: effects of amlodipine-based antihypertensive therapy. *Ann Med* 2004; 36(7): 552-7.
  47. Siess W. Molecular mechanisms of platelet activation. *Physiol Rev* 1989; 69(1): 58-178.
  48. Mehta J, Mehta P. Platelet function in hypertension and effect of therapy. *Am J Cardiol* 1981; 47(2): 331-4.
  49. Rossi E, Casali B, Regolisti G, et al. Increased plasma levels of platelet-derived growth factor (PDGF-BB + PDGF-AB) in patients with never-treated mild essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11(10): 1239-43.
  50. Minuz P, Patrignani P, Gaino S, et al. Determinants of platelet activation in human essential hypertension. *Hypertension* 2004; 43(1): 64-70.
  51. Woods JD, Edwards JS, Ritter JM. Inhibition by nitroprusside of platelet calcium mobilization: evidence for reduced sensitivity to nitric oxide in essential hypertension. *J Hypertens* 1993; 11(12): 1369-73.
  52. Berman CL, Yeo EL, Wencel-Drake JD, Furie BC, Ginsberg MH, Furie B. A platelet alpha granule membrane protein that is associated with the plasma membrane after activation. Characterization and subcellular localization of platelet activation-dependent granule-external membrane protein. *J Clin Invest* 1986; 78(1): 130-7.
  53. Larsen E, Celi A, Gilbert GE, et al. PADGEM protein: a receptor that mediates the interaction of activated platelets with neutrophils and monocytes. *Cell* 1989; 59(2): 305-12.
  54. Michelson AD, Barnard MR, Krueger LA, Valeri CR, Furman MI. Circulating monocyte-platelet aggregates are a more sensitive marker of in vivo platelet activation than platelet surface P-selectin: studies in baboons, human coronary intervention, and human acute myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104(13): 1533-7.
  55. Furman MI, Barnard MR, Krueger LA, et al. Circulating monocyte-platelet aggregates are an early marker of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(4): 1002-6.
  56. Furman MI, Benoit SE, Barnard MR, et al. Increased platelet reactivity and circulating monocyte-platelet aggregates in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(2): 352-8.
  57. Harding SA, Sommerfield AJ, Sarma J, et al. Increased CD40 ligand and platelet-monocyte aggregates in patients with type 1 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2004; 176(2): 321-5.
  58. Gkaliagkousi E, Corrigan V, Zamboulis C, Ritter J, Ferro A. Circulating monocyte-platelet aggregates increase with increasing levels of blood pressure. *European Heart Journal* 2006; 27 (Abstract Suppl): 754.
  59. Glerup G, Winther K. Decreased fibrinolytic activity and increased platelet function in hypertension. Possible influence of calcium antagonism. *Am J Hypertens* 1991; 4(2 Pt 2): 168S-171S.
  60. Winther K, Glerup G, Hedner T. Platelet function and fibrinolytic activity in hypertension: differential effects of calcium antagonists and beta-adrenergic receptor blockers. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18 Suppl 9: S41.
  61. Pechan J, Okrucka A. Diltiazem inhibits the spontaneous platelet aggregation in essential hypertension. *Cardiology* 1991; 79(2): 116-9.
  62. Addonizio V, Fisher C, 3rd SJ, Edmunds LJ. Inhibition of human platelet function by verapamil. *Thromb Res* 1982; 28(4): 545-56.
  63. Gupta R, Kjeldsen S, Motley E, Weder A, Julius S. Platelet function during antihypertensive treatment with quinapril, a novel angiotensin converting enzyme inhibitor. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17(1): 13-9.
  64. Birkebaek N, Jakobsen P, Winther K. The effect of nifedipine and captopril on platelet activation and prostanoïd production in essential hypertension. *J Hypertens Suppl* 1988; 6(4): 378-80.
  65. Someya N, Morotomi Y, Kodama K, et al. Suppressive effect of captopril on platelet aggregation in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 6(5): 840-3.
  66. Kalinowski L, Matys T, Chabiłska E, Buczek W, Malinski T. Angiotensin II AT1 receptor antagonists inhibit platelet adhesion and aggregation by nitric oxide release. *Hypertension* 2002; 40(4): 521-7.
  67. Levy P, Yunis C, Owen J, Brosnihan K, Smith R, Ferrario C. Inhibition of platelet aggregability by losartan in essential hypertension. *Am J Cardiol* 2000; 86(11): 1188-92.
  68. Okrucka A, Pechan J, Mikulecky M. The effect of prazosin therapy on platelet activation in essential hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1990; 17(12): 813-9.
  69. Hansen K, Klynsner R, Geisler A, Glazer S, Gormsen J. Platelet aggregation and beta-blockers. *Lancet* 1982; 1(8265): 224-5.
  70. Ding Y, Chou T, Lin K. Effects of long-acting propranolol and verapamil on blood pressure, platelet function, metabolic and rheological properties in hypertension. *J Hum Hypertens* 1994; 8(4): 273-8.
  71. Thompson NT, Scrutton MC, Wallis RB. Particle volume changes associated with light transmittance changes in the platelet aggregometer: dependence upon aggregating agent and effectiveness of stimulus. *Thromb Res* 1986; 41(5): 615-26.