

Фактор фон Виллебранда и сердечно-сосудистая патология

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0002

© С.Д. Охота¹, С.Г. Козлов¹, Ю.Н. Автаева¹, И.С. Мельников^{1,2}, З.А. Габбасов¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. г. Москва

² ФГБУ Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва

Для цитирования: Охота Сергей Денисович – ORCID 0000-0002-0744-8188, Козлов Сергей Геннадьевич – ORCID 0000-0001-8800-1670, Автаева Юлия Николаевна – ORCID 0000-0002-3701-9747, Мельников Иван Сергеевич – ORCID 0000-0001-5241-3091, Габбасов Зуфар Ахнафович – ORCID0000-0003-3878-2573. Фактор фон Виллебранда и сердечно-сосудистая патология. Атеросклероз и дислипидемии. 2022;4(49):10–24. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0002

Абстракт

Фактор фон Виллебранда (ФФВ) – большой мультимерный гликопротеин, являющийся одним из компонентов системы гемостаза. При высоких скоростях сдвига, например, в артериях малого диаметра и в местах их выраженного стенозирования, ФФВ играет ключевую роль в адгезии тромбоцитов к субэндотелию при нарушении целостности эндотелиального слоя. ФФВ так же связывается с фактором свертывания крови VIII, являясь его переносчиком в кровотоке и защищая от протеолиза. Дефицит или дисфункция ФФВ предрасполагают к кровотечениям. В то же время, повышенный уровень в крови высокомолекулярных (ВММ) ФФВ тесно ассоциирован с тромботической тромбоцитопенической пурпурой. Наличие тяжелого стеноза устья аорты или гипертрофической кардиомиопатии с обструкцией выносящего тракта левого желудочка может обуславливать возникновение дефицита ВММ ФФВ и, как следствие этому, приводить к криптогенным желудочно-кишечным кровотечениям. Возникновению ишемической болезни сердца (ИБС) и развитию ее осложнений способствует повышенная склонность к тромбообразованию. С учетом участия ФФВ в гемостазе, можно предположить, что нарушение функции этого фактора будет влиять на возникновение и течение ИБС.

Ключевые слова: фактор фон Виллебранда; атеросклероз; атеротромбоз; ишемическая болезнь сердца

Von Willebrand factor and cardiovascular pathology

S.D. Okhota¹, S.G. Kozlov¹, Y.N. Avtaeva¹, I.S. Melnikov^{1,2}, Z.A. Gabbasov¹

¹ FSBI "National Medical Research Center of Cardiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, Russia.

² FSBI "State Scientific Center of the Russian Federation – Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russia.

Abstract

Von Willebrand factor (VWF) is a large multimeric glycoprotein, which is one of the components of the hemostasis system. At high shear rates, for example, in small-diameter arteries and in places of their pronounced stenosis, VWF plays a main role in platelet adhesion to the subendothelium in violation of the integrity of the endothelial layer. VWF also binds to blood clotting factor VIII, being its carrier in the bloodstream and protecting against proteolysis. VWF deficiency or dysfunction predisposes to bleeding. At the same time, elevated levels of high molecular weight (HMF) FFV in the blood is closely related to thrombotic thrombocytopenic purpura. The presence of severe aortic stenosis or hypertrophic cardiomy-

opathy with obstruction of the excretory tract of the left ventricle can cause HMF VWF deficiency and, as a consequence, lead to cryptogenic gastrointestinal bleeding. The occurrence of coronary heart disease and the development of its complications is facilitated by an increased tendency to thrombosis. Taking into account the participation of VWF in hemostasis, it can be assumed that a violation of the function of this factor will affect the occurrence and course of coronary heart disease.

Keywords: Willebrand factor; atherosclerosis; atherothrombosis; coronary heart disease

Фактор фон Виллебранда (ФФВ) - один из компонентов системы гемостаза. При высоких скоростях сдвига, таких как в артериях малого диаметра и в местах их выраженного стенозирования, ФФВ играет ключевую роль в адгезии тромбоцитов к субэндотелию при нарушении целостности эндотелиального слоя. Наряду с участием в адгезии тромбоцитов, ФФВ связывается с фактором свертывания крови VIII (фактор VIII), тем самым защищая его от протеолиза и транспортируя в крови. Вне связи с ФФВ фактор VIII нестабилен и быстро разрушается.

Структура и функция фактора фон Виллебранда

ФФВ является крупным, сложным, мультимерным белком, состоящим из различного количества димеров, которые полимеризуются в высокомолекулярные мультимеры (ВММ). Чем больше димеров находится в молекуле ФФВ, тем более гемостатически он активен. Менее крупные мультимеры являются в основном переносчиками фактора VIII, в то время как ВММ участвуют в адгезии. Образующие димеры мономеры содержат домены - участки белка, выполняющих какую-либо его функцию (рис. 1, 2). Каждый из доменов имеет участки (или сайты связывания), которые

специфично связываются с другой молекулой. В том числе, в доменах А1 в основном содержатся сайты связывания с гликопротеиновым комплексом Ib/IX/V (ГП Ib) тромбоцитов - единственным рецептором на неактивированном тромбоците со значительным сродством к ФФВ, а также сайты связывания с коллагенами типов I, IV, VI и гепарином. Домены А2 имеют сайты связывания с металлопротеазой ADAMTS-13. Основные сайты связывания с коллагеном типов I и III находятся в доменах А3. Домены С4 имеют сайты, которые связываются с рецепторами гликопротеин IIb/IIIa активированных тромбоцитов. Домены С обеспечивают гибкость молекулы ФФВ. Домены D'D3 имеют сайты связывания с фактором VIII. С-концевой цистеиновый узел участвует в образовании димеров. Все D домены участвуют в образовании дисульфидных связей между димерами [1].

ФФВ в основном продуцируется в эндотелиальных клетках и хранится, наряду с Р-селектином, в виде плотно упакованных мультимеров в эндотелиальных органеллах - тельцах Вейбеля-Паладе. Некоторое количество ФФВ продуцируется в мегакариocyтах. В процессе отшнуровки зрелых тромбоцитов от мегакариocyтов ФФВ остается внутри тромбоцитов, где хранится в альфа-гранулах [2]. ФФВ постоянно выделяется в кровоток из тельц Вейбеля-Паладе неактивированных эндотелиаль-

Рисунок 1. Схематическое изображение мономерной структуры фактора фон Виллебранда и сайты связывания в различных доменах

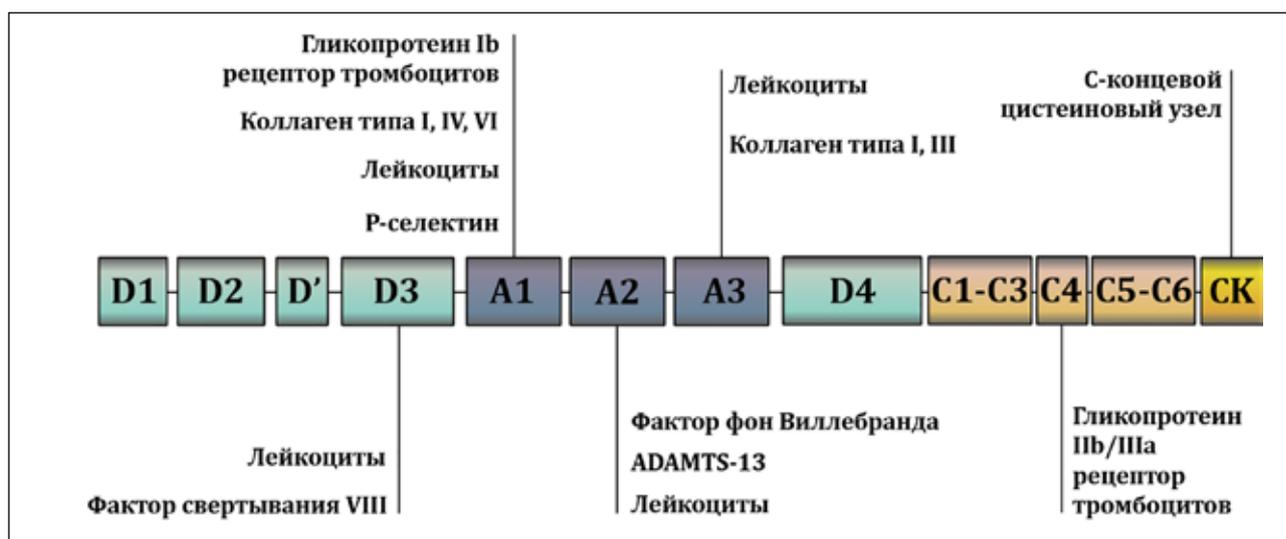
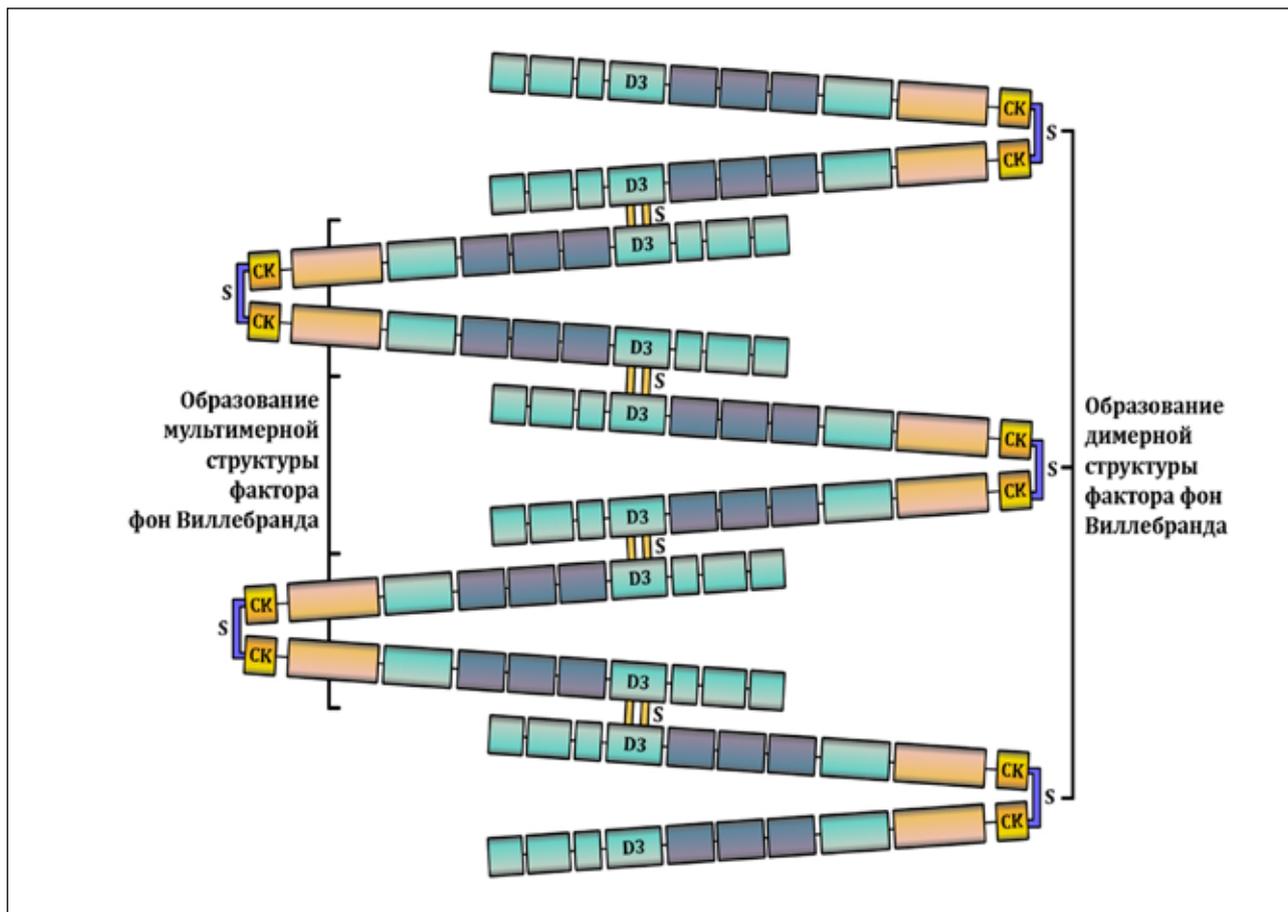


Рисунок 2. Схематическое изображение мультимерной структуры фактора фон Виллебранда

ных клеток (базальная секреция). При активации эндотелия происходит регулируемая секреция ФФВ. До 20% ФФВ выделяется альфа-гранулами активированных тромбоцитов [3]. Роль тромбоцитарного ФФВ в гемостазе до конца не установлена, а исследования, касающиеся данного вопроса, немногочисленны.

В кровотоке ФФВ находится в одной из двух конформаций – глобулярной (неактивной) и развернутой (активной). Конформация ФФВ зависит от скорости сдвига кровотока в сосудах. Кровь является неоднородной жидкостью, для которой характерно возникновение сил внутреннего трения при ее течении. Наличие подобных сил приводит к тому, что различные слои крови движутся с различными скоростями. Скорость потока в центре сосуда выше, чем у его стенок. Величина различий в скоростях движения соседних слоев жидкости количественно характеризуется скоростью сдвига, которая измеряется в обратных секундах (с⁻¹). При низкой скорости сдвига, такой как в венах или крупных артериях, ФФВ остается в глобулярной форме, скрывающий свои домены и, как следствие этому, не взаимодействует с циркулирующим тромбоцитами. При высокой скорости сдвига, такой как в неповрежденных мелких артериях и артериолах, а также в местах стенозирования артерий, ФФВ разворачивается и открывает свои домены для

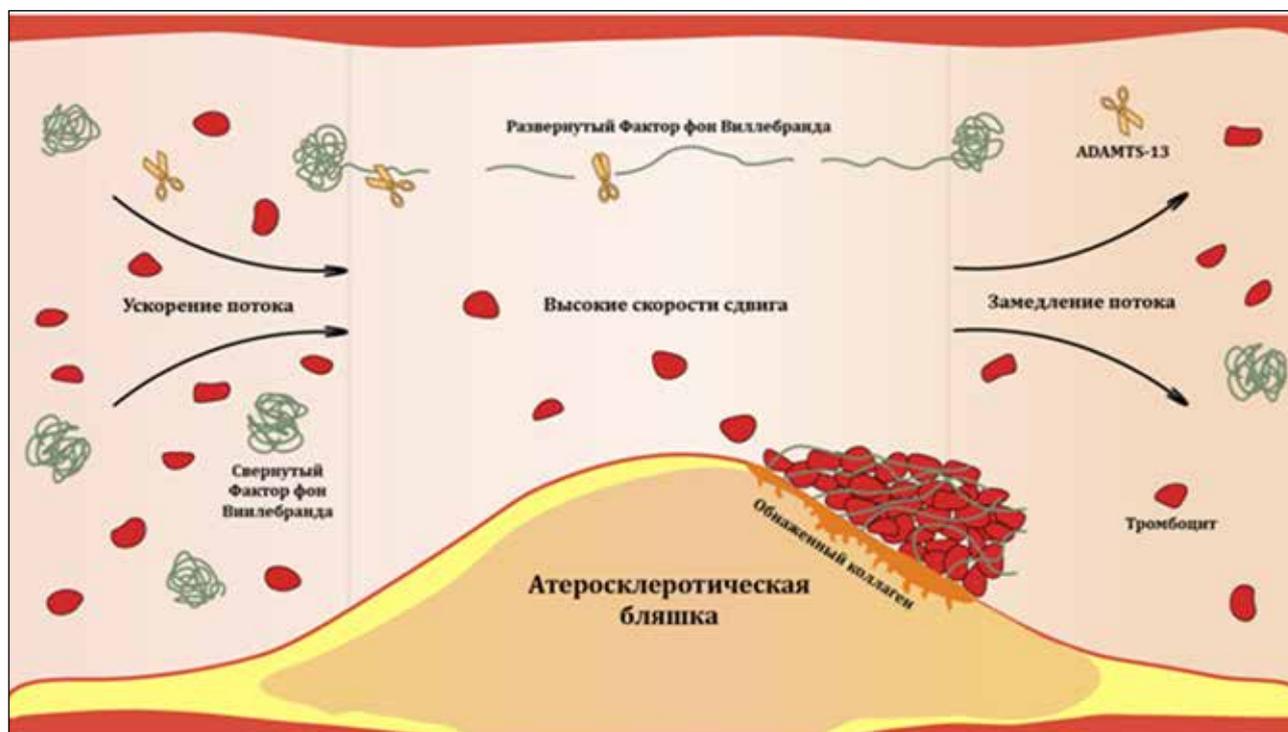
связывания, в частности, с ГП Ib тромбоцитов [4] (рис. 3).

Образующиеся при высокой скорости сдвига нити ФФВ могут формировать сложные сетчатые структуры, которые осуществляют захват и увеличивают количество тромбоцитов, участвующих в адгезии. Способность развернутого ФФВ к образованию сложных структур при высокой скорости сдвига изучалась *in vitro* в работе Zheng Y. и соавт. [5]. О формировании при высокой скорости сдвига сети, подобной паутине, из образующихся при разворачивании ФФВ нитей сообщают Schneider S.W. и соавт. [6].

Разворачиваясь, ФФВ открывает сайты связывания с ADAMTS-13 в домене A2. Взаимодействие с ADAMTS-13 приводит к протеолитическому расщеплению BMM ФФВ, снижая его гемостатическую активность. Синтезируется ADAMTS-13 исключительно в звездчатых клетках печени. Плазменный уровень ADAMTS-13 имеет отрицательную корреляцию с уровнем ФФВ [7].

Наряду с участием в адгезии тромбоцитов, ФФВ является переносчиком в кровотоке VIII фактора, участвующего во внутреннем пути свертывания крови, взаимодействуя с фактором IXa в качестве кофактора с образованием внутренней теназы (ферментный комплекс, который превращает неактивный фактор свертывания X в активный Xa).

Рисунок 3. Зависимая от скорости сдвига активация фактора фон Виллебранда в месте атеросклеротического сужения сосуда



В отсутствие связи с ФФВ VIII фактор нестабилен и быстро разрушается. ФФВ, находясь в глобулярной форме, продлевает период полураспада VIII фактора, защищая его от протеолиза и, в конечном итоге, доставляет его к участкам сосудистых повреждений [8].

Заболевания, ассоциированные с фактором фон Виллебранда и ADAMTS-13

Дефицит или дисфункция ФФВ предрасполагают к кровотечениям. Врожденное состояние, обусловленное количественным дефицитом ФФВ и/или качественными изменениями его структуры, называют болезнью ФВ. Болезнь ФВ – одно из самых распространенных заболеваний гемостаза с частотой встречаемости 1:10000 населения [8]. Клиническая картина болезни ФВ подобна той, которая отмечается при гемофилии, и включает носовые и десневые кровотечения, гематомы в подкожно-жировой и мышечной ткани, длительные кровотечения при травме кожных покровов, метроррагии. Приобретенный синдром Виллебранда – редкое заболевание, связанное с приобретенным количественным и качественным дефицитом ФФВ при сердечно-сосудистых (стеноз устья аорты), иммунологических (гипотиреоз) и других заболеваниях [9].

Повышенный уровень ВММ ФФВ, который возникает из-за дефицита ADAMTS-13, приводит к возникновению тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), для которой характерно

тромбообразование в микроциркуляторном русле [10]. Это может сопровождаться острым повреждением почек, неврологическими и психическими нарушениями, лихорадкой, гемолитической анемией, тромбоцитопенией в сочетании с пурпурой.

Диагностические тесты для выявления количественных изменений и дисфункции фактора фон Виллебранда

В диагностике болезни ФВ и ее типов используется комплекс различных лабораторных методов исследований [11]. В научных исследованиях измерение уровня ФФВ в плазме крови (определение антигена ФФВ) в основном проводится с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), в основе которого лежит высокоспецифическая реакция антиген-антитело. ИФА показывает содержание в плазме крови всех мультимеров ФФВ, от ВММ до мультимеров, состоящих из нескольких димеров. Нормальный уровень ФФВ равен 50-150 МЕ/дл. Уровень ФФВ может меняться у одного и того же человека в разные периоды времени в широком диапазоне (от 20 МЕ/дл до 120 МЕ/дл) [12]. Расщепление ВММ ФФВ на более мелкие составляющие существенно влияет на его гемостатическую функцию. При этом общее содержание ФФВ в крови не будет изменяться. Таким образом, измерение уровня ФФВ в плазме крови с помощью ИФА показывает общее количество этого белка, но не его функциональное состояние.

Уровень ФФВ в крови зависит от группы крови, что может затруднить дифференциальную диагностику между здоровыми людьми с низким уровнем ФФВ и пациентами с легким течением болезни ФВ [12]. Пациенты с группой крови О имеют более низкую концентрацию ФФВ, чем пациенты с другой группой крови. В исследовании Franchini M. и соавт., в которое вошли 1117 доноров крови, было показано, что средний уровень ФФВ в плазме доноров с группой крови О равнялся 74,8 МЕ/дл. Уровень ФФВ был выше у доноров с группой крови А (105,9 МЕ/дл) и группой крови В (116,9 МЕ/дл). Самый высокий уровень ФФВ обнаруживали у доноров с группой крови АВ (123,3 МЕ/дл) [13]. У пациентов с разной группой крови период полувыведения ФФВ может отличаться [3].

«Золотым» стандартом оценки активности ФФВ является анализ активности кофактора ристоцетина. При выполнении анализа используют антибиотик – ристоцетин, который выступает в качестве агента способного развернуть молекулу ФФВ, тем самым индуцируя связывание рецепторов ГП Ib тромбоцитов с доменом А1 ФФВ. Плазму пациента, содержащую ФФВ, добавляют к нормальным тромбоцитам в присутствии ристоцетина. Это приводит к ФФВ-зависимой спонтанной агглютинации тромбоцитов. Агглютинацию тромбоцитов измеряют с помощью агрегометра. Анализ проводится, когда мультимеры ФФВ активируются не физиологичным химическим агентом. Анализ может быть использован для диагностики болезни ФВ, особенно в случае тяжелой недостаточности ФФВ (например, при болезни ФВ 3 типа, при котором ФФВ практически или полностью отсутствует в крови). В исследованиях выявлены различия нормальных значений ристоцетин кофакторной активности между пациентами с первой и второй группами крови (50-130%), а также пациентами с третьей и четвертой группами крови (65–165%) [14].

Анализ структуры мультимерных форм ФФВ с помощью электрофореза ФФВ на агарозных гелях остается основным способом оценки дефицита ВММ ФФВ. Мультимерный анализ ФФВ крайне важен для выделения подтипов болезни ФВ 2 типа, а также имеет диагностическую ценность при дефиците ВММ ФФВ у пациентов с приобретенным синдромом Виллебранда, обусловленный клапанной патологией сердца. Для обнаружения ВММ ФФВ так же может быть использована оценка коллаген-связывающей способности ФФВ [12].

Для оценки первичного гемостаза было разработано специальное устройство, получившее название «анализатор функции тромбоцитов-100» (PFA-100), которое ранее часто использовали для скрининга пациентов с болезнью ФВ. Образцы цельной крови в PFA-100 прокачиваются через небольшое отверстие в мембране покрытой коллагеном и активатором тромбоцитов, таким как аденозиндифосфат (АДФ) или эпинефрин, или АДФ и простагландин Е1. Скорость сдвига,

создаваемая при прокачивании крови может достигать 6000 с⁻¹, что достаточно для активации ФФВ. При проведении анализа определяют время от момента начала прокачивания крови до момента окклюзии отверстия (время закрытия). Адгезия тромбоцитов, а потом и последующая агрегация, опосредована главным образом взаимодействием ФФВ с рецепторами ГП Ib и IIb/IIIa тромбоцитов. На время закрытия могут влиять нестероидные противовоспалительные препараты, группа крови, время забора крови [15]. В настоящее время PFA-100 продолжают часто использовать в научных работах.

Фактор фон Виллебранда и сердечно-сосудистые заболевания

Стеноз устья аорты

Возникновение криптогенных желудочно-кишечных кровотечений у пациентов со стенозом устья аорты (УА) впервые было описано Heyde E.C. в 1958 г. [16]. В 1992 г. Warkentin T.E. и соавт. предположили, что желудочно-кишечные кровотечения обусловлены ангиодисплазией (аномалией кровеносных сосудов в желудочно-кишечном тракте) и низким уровнем ВММ ФФВ из-за наличия стеноза УА или гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) [17]. В 2002 г. Warkentin T.E. и соавт. сообщили о двух случаях стеноза УА тяжелой степени с сопутствующим желудочно-кишечным кровотечением, которое прекратилось после замены аортального клапана. До операции количество тромбоцитов, активированное частичное тромбопластиновое время, плазменный уровень фактора VIII и ФФВ, а также активность кофактора ристоцетина были нормальными. Одновременно с этим наблюдалось значительное снижение ВММ ФФВ. После замены аортального клапана уровень ВММ ФФВ восстанавливался и оставался нормальным в течение десятилетнего периода наблюдения [18].

При стенозе УА тяжелой степени в устье аорты происходит резкое увеличение скорости сдвига. ВММ ФФВ активируются, проходя через стенозированный участок, и подвергаются протеолизу под действием ADAMTS-13. При стенозе УА тяжелой степени уровень ВММ ФФВ может снижаться на 50% от нормального значения [19]. Количественный дефицит ВММ ФФВ приводит к возникновению приобретенного синдрома фон Виллебранда 2А типа, а его клиническое проявление у пациентов с клапанной болезнью сердца называется синдромом Хейде. Этот синдром характеризуется желудочно-кишечными кровотечениями из подслизистых артериальных мальформаций. Тяжесть кровотечений усугубляется вместе с прогрессированием стеноза УА [20]. Пациенты со стенозом УА тяжелой степени так же сообщают о подкожных кровотечениях и кровотечениях в слизистых оболочках. При стенозе УА через суженный участок проходит весь объем циркулирующей крови, что

является решающим фактором в развитии синдрома Хейде. У пациентов с тяжелым коронарным или периферическим атеросклерозом дефицит ФФВ не возникает, потому что через суженные участки проходит малая доля от общего объема крови. Замена клапана приводит к быстрому прекращению кровотечений. Нормализация скорости сдвига в устье аорты приводит к увеличению уровня ВММ ФФВ в течение нескольких часов [21].

Возникновение дефицита ВММ ФФВ при тяжелом стенозе УА и восстановление их нормального уровня после протезирования аортального клапана было продемонстрировано в ряде исследований. В исследовании Panzer S. и соавт. вошли 47 пациентов с тяжелым стенозом УА, которым была проведена замена аортального клапана. У всех пациентов исходно отмечалось снижение уровня ВММ ФФВ. После замены клапана у большинства пациентов наблюдалось восстановление нормальных значений ВММ ФФВ. Время закрытия при оценке функциональной активности тромбоцитов на анализаторе PFA-100 было увеличено перед операцией и нормализовалось после оперативного лечения. Авторы показали, что снижение количества ВММ ФФВ влияет на адгезию тромбоцитов и, в большей степени, на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов [22]. В исследовании Vincentelli A. и соавт., в которое вошли 50 пациентов с тяжелым стенозом УА, о подкожных кровоизлияниях и кровоизлияниях в слизистые оболочки сообщили 21% участников. Уровень в крови ФФВ был нормальным у всех пациентов. Время закрытия при оценке функциональной активности тромбоцитов на анализаторе PFA-100 было увеличено, а количество ВММ и коллаген-связывающая активность ФФВ были снижены. Через день после хирургического лечения порока сердца время закрытия и уровень ВММ ФФВ нормализовались [23]. В двух других исследованиях у пациентов с тяжелым стенозом УА, перенесших протезирование аортального клапана, наблюдалась такая же картина. Перед операцией время закрытия при оценке функциональной активности тромбоцитов на анализаторе PFA-100 было увеличено, а уровень ВММ ФФВ был снижен. Оба параметра нормализовались после успешной замены клапана [19, 23]. Проспективное исследование продолжительностью 18 месяцев, в которое вошли пациенты после протезирования аортального клапана, а также несколько других исследований с периодом наблюдения от 2 недель до 6 месяцев показали, что после протезирования аортального клапана уровень ВММ ФФВ в плазме крови больше не снижался [19]. Уровень ВММ ФФВ может не восстановиться, если после замены аортального клапана возникает выраженная аортальная регургитация [23]. Исследования по изучению приобретенного синдрома ФВ у пациентов со стенозом УА показали, что, несмотря на наличие кровотечений, уровень ФФВ и активность кофактора ристоцетина в плазме крови оставались нор-

мальными [19]. В ряде исследований сообщается о развитии приобретенного синдрома ФВ не только при стенозе УА, но и у пациентов с аортальной и митральной регургитацией [21, 24–26].

Гипертрофическая кардиомиопатия

При ГКМП обструкция выходного тракта левого желудочка предрасполагает к протеолизу ВММ ФФВ аналогично тому, как это происходит при стенозе УА. Blackshear J.L. и соавт. провели исследование, в которое вошли 5 пациентов с симптоматической обструктивной ГКМП. Спонтанные желудочно-кишечные кровотечения, кровотечения из слизистых оболочек или чрезмерное послеоперационное кровотечение наблюдалось у всех пациентов. Уровень ФФВ и активность кофактора ристоцетина в плазме были в пределах нормы, тогда как электрофорез ФФВ показал снижение ВММ и избыток низкомолекулярных мультимеров ФФВ. После септальной миэктомии кровотечения прекратились, а уровень ВММ восстановился до нормальных значений у всех пациентов [27]. В другом исследовании, в которое вошли 28 пациентов с обструктивной ГКМП, уровень ФФВ в плазме был нормальным у всех больных. Время закрытия при оценке функциональной активности тромбоцитов на анализаторе PFA-100 было увеличено у всех, кроме одного пациента. У всех больных наблюдалось снижение уровня ВММ ФФВ. Авторы исследования выявили сильную положительную корреляцию между процентом ВММ среди всех мультимеров ФФВ и пиковым градиентом давления в выносящем тракте левого желудочка. Пиковый градиент давления в покое в выносящем тракте левого желудочка, достаточный для снижения процента ВММ среди всех мультимеров ФФВ, равнялся 15 мм рт. ст. [28].

Вспомогательное устройство левого желудочка

Одними из наиболее частых осложнений, отмечаемых при применении левожелудочковых вспомогательных устройств, являются желудочно-кишечные кровотечения. Среди причин, приводящих к ним, отмечают возникновение приобретенного синдрома ФВ, обусловленного протеолизом ВММ ФВ при прохождении потока крови через насос, если оно в силу каких-либо обстоятельств, связанных с устройством или работой насоса, сопровождается выраженным увеличением скорости сдвига. Устранение дефицита ВММ ФМ происходит в течение нескольких часов после эксплантации вспомогательного устройства [29].

Ишемическая болезнь сердца

Возникновению ишемической болезни сердца (ИБС) и развитию ее осложнений способствует повышенная склонность к тромбообразованию. С учетом участия ФФВ в гемостазе, можно предположить, что нарушение функции этого фактора

будет влиять на возникновение и течение ИБС. В возникновении и прогрессировании атеросклероза, а также в развитии его осложнений ключевую роль играет воспаление. Влияние ФФВ на возникновение и течение ИБС может быть связано с участием этого фактора в локальном воспалительном ответе в участках коронарных артерий пораженных атеросклерозом.

Более редкое возникновение ИБС отмечено у пациентов с болезнью ФВ в сравнении с пациентами без этого заболевания. В одном из исследований, в которое вошли 82 809 пациентов с болезнью ФВ и 224 392 634 пациентов без нее, оценена вероятность возникновения ИБС у пациентов без болезни ФВ. В исследовании было показано, что ИБС у пациентов с болезнью ФВ встречается реже. Согласно многофакторному, логистическому, регрессионному анализу с поправкой на основные факторы риска ИБС, пациенты с болезнью ФВ имеют меньшую вероятность возникновения ИБС (ОШ 0,65; 95% ДИ 0,63–0,67) [30].

В ряде исследований было обнаружено различие в уровне ФФВ в крови здоровых людей и пациентов с ИБС, а также у пациентов с различными формами ИБС. В том числе, в исследовании Хи А.Г. и соавт. у пациентов с ИБС уровень ФФВ был равен $141,78 \pm 20,53$ МЕ/дл, среди здоровых добровольцев – $111,95 \pm 17,15$ МЕ/дл [31]. В исследовании, включившем 143 пациента со стабильной ИБС и 91 пациента из группы контроля, уровень ФФВ был выше у пациентов с ИБС, чем у пациентов из контрольной группы (111 ± 27 МЕ/дл и 89 ± 18 МЕ/дл) [32]. По данным Kaikita K. и соавт. уровень ФФВ у пациентов, госпитализированных в течение 72 часов от момента возникновения инфаркта миокарда (ИМ) (2151 ± 97 мЕд/мл), был выше, чем у пациентов со стабильной ИБС (1445 ± 93 мЕд/мл) или у пациентов с болевым синдромом в грудной клетке, не имевших гемодинамически значимого стенозирования коронарных артерий (1425 ± 76 мЕд/мл). С другой стороны, уровень ADAMTS-13 был значительно ниже у пациентов с ИМ (799 ± 29 мЕд/мл), чем у пациентов со стабильной стенокардией (996 ± 31 мЕд/мл) или у пациентов без гемодинамически значимого стенозирования коронарных артерий (967 ± 31 мЕд/мл) [33]. В исследовании, в которое вошли 1026 пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) и 652 пациента контрольной группы, уровень ФФВ в крови был почти в 1,5 раза выше у пациентов с ИМпST, чем в группе контроля ($378,2$ и $264,4$ нг/мл, соответственно), а активность ADAMTS-13 была ниже у пациентов с ИМпST, чем у здоровых людей (90% и 97%, соответственно) [34]. При исследовании уровней ФФВ у пациентов с ИМ и здоровых добровольцев в исследовании Yan B. и соавт., значения ФФВ у пациентов с ИМ были почти в 3 раза выше, чем у здоровых добровольцев ($219,87 \pm 1,32\%$ и $78,9 \pm 0,38\%$) [35]. В исследование Raugan F. и соавт. было включено

39 пациентов с нестабильной стенокардией, 30 – со стабильной ИБС и 39 пациентов контрольной группы. По сравнению с пациентами со стабильной ИБС и контрольной группой, пациенты с нестабильной стенокардией имели более высокие уровни ФФВ [36]. Исследование SMILE, в которое было включено 560 мужчин в возрасте 18–70 лет со стабильной ИБС, перенесших ИМ по крайней мере за 6 месяцев до исследования, и 646 здоровых мужчин, не выявило связи между уровнем в крови ADAMTS-13 и ФФВ. В исследовании не было обнаружено различий в уровне ADAMTS-13 у мужчин со стабильной ИБС и у пациентов контрольной группы (101% и 100%, соответственно), а также в уровне ФФВ в обеих группах (138% и 135%, соответственно) [37].

Время восстановления уровня ФФВ после ИМпST было изучено в исследовании на крысах. В него было включено 57 самцов крыс, у которых была легирована передняя нисходящая артерия на расстоянии 2 мм от устья. Крысы были разделены на 4 группы. В первой группе брали кровь из коронарного синуса и нижней полой вены исходно и через 1 час после возникновения ИМ, во второй – через 24 часа после возникновения ИМ, в третьей – через 7 дней после возникновения ИМ. Четвертая группа была группой контроля. Уровень ФФВ в крови, взятой из коронарного синуса, увеличивался через 1 час после ИМ в 1,31 раза, через 24 часа – в 0,88 раза. Через 7 дней после ИМ уровень ФФВ снижался до нормальных значений. В крови из нижней полой вены уровень ФФВ через 1 час после ИМ был в 0,37 раза выше, через 24 часа – в 0,18 раза выше исходного уровня. Уровень ФФВ снижался до нормальных значений на седьмой день после возникновения ИМ [38].

В ряде исследований был изучен риск возникновения ИБС в зависимости от уровня ФФВ у пациентов исходно не имевших этого заболевания. В проспективном исследовании 1411 мужчин, не имевших ИБС, были разделены по тертилям в зависимости от уровня ФФВ. По истечении наблюдения, максимальный срок которого был равен 16 годам, у пациентов верхнего тертиля риск возникновения ИБС после поправки на общепринятые факторы риска ИБС был в 1,53 раза выше, чем у пациентов нижнего тертиля [39]. В проспективном исследовании, в которое вошли около 10000 здоровых мужчин, у 296 из них в течение пятилетнего наблюдения возникла ИБС (у 158 мужчин – ИМ и у 142 мужчин – стабильная и нестабильная стенокардия). Исходный уровень ФФВ в крови был выше у мужчин, у которых развился ИМ ($129,2 \pm 53,1$ МЕ/дл), по сравнению со здоровыми пациентами ($115,9 \pm 41,8$ МЕ/дл). Риск развития ИМ был в 3,34 выше у пациентов с уровнем ФФВ в 4-м квартиле по сравнению с пациентами с уровнем ФФВ в 1-м квартиле [40]. В проспективное исследование Reykjavik вошли 1925 пациентов, не имевших ИБС, но у которых

за время наблюдения (в среднем 19,4 года) возник инфаркт миокарда или смерть от ИБС, а также 3616 человек контрольной группы. Исходный уровень ФФВ был выше у пациентов с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями в сравнении с контрольной группой. Согласно многофакторному, логистическому, регрессионному анализу с поправкой на основные факторы риска ИБС, увеличение исходного уровня ФФВ на одно стандартное отклонение увеличивало риск возникновения инфаркта миокарда или смерти от ИБС на 8% (ОШ 1,08; 95% ДИ 1,02–1,15) [41]. Тем не менее, согласно крупному исследованию ARIC, в которое вошли 14477 участников в возрасте 45–64 лет, повышенный уровень ФФВ может рассматриваться в качестве фактора риска ИБС, однако, учет повышенного уровня ФФВ в дополнении к традиционным факторам риска мало влияет на предсказание возникновения заболевания [42]. Об отсутствии целесообразности учета уровня ФФВ для предсказания риска возникновения ИБС свидетельствуют результаты еще нескольких исследований [43–45].

В отличие от пациентов без ИБС, во многих исследованиях была обнаружена прямая связь между уровнем ФФВ и возникновением неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с этим заболеванием. В том числе, в проспективное исследование ESCAT вошли 3043 пациента со стенокардией. Продолжительность исследования равнялась 2 годам. Согласно полученным результатам, пациенты, у которых возник ИМ или внезапная сердечная смерть, исходно имели более высокое содержание в крови ФФВ. В зависимости от уровня ФФВ пациенты были разделены по квантилям. У пациентов верхнего квантиля риск возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий был в 1,85 раза выше, чем у пациентов нижнего квантиля [46].

В исследованиях так же было показано наличие прямой связи между уровнем в крови ФФВ и возникновением неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших ИМ, а также между выраженностью повышения ФФВ и возникновением неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИМпST. Исследование ENTIRE-TIMI 23, включавшее 314 пациентов с ИМпST, у которых уровень ФФВ измеряли до и через 48–72 часа после фибринолиза, показало, что уровень ФФВ в верхнем квантиле, был связан с более высокой частотой возникновения в последующие 30 дней смертельного исхода и повторного ИМ по сравнению с уровнем ФФВ в нижнем квантиле (11,2% и 4,1%, соответственно) [47]. У 123 пациентов с перенесенным ИМ в возрасте до 70 лет уровень ФФВ был измерен через 3 месяца после ИМ. Наблюдение за больными в течение 4,9 лет показало, что более высокий уровень ФФВ был независимо связан с рецидивом ИМ и возникновением смерти [48]. В проспективном исследовании с 8-летним периодом наблюдения оценивали веро-

ятность развития осложнений (смертности от всех причин, ИМ и ишемического инсульта) у пациентов с ОКС (347 пациентов) и стабильной ИБС (354 пациента) перенесших чрескожное коронарное вмешательство. У пациентов с ОКС после поправки на основные факторы риска ИБС повышенный уровень ФФВ приводил к увеличению относительного риска осложнений (ОР 1,402; 95% ДИ 1,003–1,959) [49]. Схожие результаты были продемонстрированы в другом исследовании [50].

Повышение уровня ФФВ могут обуславливать факторы, способствующие возникновению ИБС и развитию ее осложнений. Уровень ФФВ увеличивается с возрастом [51, 52]. В ряде исследований более высокий уровень ФФВ в крови был связан курением [51, 53]. Пациенты с сахарным диабетом (СД) и сердечно-сосудистыми заболеваниями имели более высокий уровень ФФВ в сравнении с пациентами только с СД и только с сердечно-сосудистыми заболеваниями в исследовании Blann A.D. [54]. По данным Stehouwer C.D. и соавт., увеличение уровня ФФВ у пациентов с СД 2 типа происходит в ответ на возникновение микроальбуминурии [55]. В ряде исследований была изучена связь между наличием артериальной гипертонии и уровнем ФФВ. В исследовании Lip G.Y. и соавт. уровень ФФВ был выше среди пациентов с артериальной гипертонией, чем у здоровых людей контрольной группы (113 и 98 МЕ/дл, соответственно) [56]. В исследовании Lee K.W. и соавт., в которое вошли 73 пациента со стабильной ИБС и артериальной гипертонией, а также 35 здоровых добровольцев, всем пациентам было проведено суточное мониторирование артериального давления (АД). Пациенты были разделены на 4 группы. В 1-ю группу вошли пациенты с высоким пульсовым давлением, во 2-ю группу – с низким пульсовым давлением, в 3-ю группу – с нормальной степенью снижения АД в ночное время, в 4-ю группу – с недостаточной степенью снижения АД в ночное время. Пациенты всех 4-х групп имели более высокий уровень ФФВ в крови по сравнению с пациентами контрольной группы (197 ± 58 и 120 ± 18 МЕ/дл, соответственно). Наивысший уровень ФФВ был обнаружен у пациентов с высоким пульсовым давлением (219 ± 58 МЕ/дл) и недостаточной степенью снижения АД в ночное время (222 ± 55 МЕ/дл) [59]. То, что уровень ФФВ является слабым независимым предиктором возникновения ИБС у лиц, не имеющих этого заболевания, отчасти объясняют связью между повышенным уровнем ФФВ в крови и наличием у пациента определенных факторов риска ИБС [57].

Уровень ФФВ повышается в ответ на стресс. Вазопрессин, который повышается в ответ на стрессовые стимулы, индуцирует высвобождение ФФВ из эндотелиальных телец Вейбеля–Паладе и существенно увеличивает уровень ФФВ. Аналог вазопрессина – десмопрессин используется при лечении болезни ФВ для поддержания уровня

ФФВ в плазме [58]. Ятрогенное повышение уровня ФФВ в крови может происходить из-за приема диуретиков, дигоксина, нефракционированного гепарина и пероральных антикоагулянтов [31]. В отличие от гепарина, введение эноксапарина снижает уровень ФФВ в плазме [47, 59].

Повышение уровня ФФВ может не только влиять на возникновение и течение ИБС, но и быть обусловлено ее наличием. Эндотелиальная дисфункция играет важную роль в патогенезе атеросклероза, увеличивая риск возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Принимая во внимание тот факт, что ФФВ преимущественно секретируется эндотелием, его повышенный уровень в крови пациентов с ИБС может быть связан с эндотелиальной дисфункцией и повреждением эндотелия, характерных для этого заболевания. Повышение уровня ФФВ может вызывать хроническое локальное воспаление в пораженных атеросклерозом стенках артерий. Повышение уровня ФФВ в ответ на воспаление было обнаружено у пациентов с системными воспалительными заболеваниями. В исследовании, в которое вошли 113 пациентов с ревматоидным артритом, склеродермией и системным васкулитом, уровень ФФВ в плазме больных с этими заболеваниями был выше, чем у здоровых людей контрольной группы [60]. У пациентов с системной красной волчанкой (в первую очередь у пациентов с серозитом), уровень ФФВ и активность кофактора ристоцетина были выше по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы. Однако более высокий уровень ФФВ не был связан с клиническими проявлениями заболевания, включая тромботические осложнения [61]. При остром воспалении уровень ФФВ повышается и понижается одновременно с уровнем С-реактивного белка [62]. Различные медиаторы воспаления влияют на высвобождение ФФВ из эндотелиальных клеток. Интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 и фактор некроза опухоли значительно стимулирует высвобождение ФФВ из эндотелиальных телец Вейбеля–Паладе. ИЛ-6 препятствует расщеплению ФФВ ADAMTS-13 [63].

В большинстве исследований, в которых изучалось участие ФФВ в возникновении и течении ИБС, проводилось измерение его уровня в плазме крови с помощью ИФА, который не дает представления о том, каково соотношение функционально активных и неактивных форм ФФВ, и использовали анализ активности кофактора ристоцетина, при осуществлении которого мультимеры ФФВ активируются не физиологическим химическим агентом. Основным недостатком лабораторных методов является их неспособность воспроизвести физиологическую гемодинамику адгезии и агрегации тромбоцитов. В последние годы для избирательной оценки различных этапов гемостаза в условиях, максимально приближенных к естественным, в научных исследованиях

используют специально разработанные экспериментальные устройства, например, микрофлюидные устройства, способные имитировать различные особенности кровотока: различные скорости сдвига, характерные для артериального или венозного русла, турбулентность потока, создание моделей со сложной анатомией сосудов, например би- или трифуркации, имитация потока крови в области стенотической бляшки и другое. Преимуществом этих микроустройств является то, что они используют небольшой объем крови для получения ряда воспроизводимых результатов, а также могут изучать отдельные звенья гемостаза, например адгезию изолированно от агрегации тромбоцитов. В дальнейшем такие устройства могут быть использованы для диагностики различных заболеваний систем гемостаза, скрининга эффективности и дальнейшего подбора индивидуальных доз антитромбоцитарных препаратов. Однако такие микрофлюидные системы не стандартизированы и не распространены в клинической практике [5, 64–67].

Перспективы лечения, направленного на фактор фон Виллебранда и ADAMTS-13 у пациентов с сердечно-сосудистой патологией

С учетом участия ФФВ в возникновении атеротромбоза, перспективным представляется разработка препаратов, блокирующих его взаимодействие с сосудистой стенкой и/или тромбоцитами, с последующим использованием этих препаратов в профилактике ИБС. Большинство препаратов, препятствующих возникновению атеротромбоза и используемых в первичной и вторичной профилактике ИБС, не влияют на ФФВ и ADAMTS-13. С доменом A1 ФФВ связываются только гепарины, нарушая Ib-рецепторно-опосредованную адгезию тромбоцитов [68].

На рубеже 20-го и 21-го века проводились исследования по изучению антител к сайтам связывания с ГП Ib в домене A1 ФФВ, таких, как AJvW-2 и AJW200. Исследование с AJW200 проводилось на собаках с искусственно вызванными окклюзирующим тромбозом левой коронарной артерии. Сравнивали эффективность ингибирования тромбоза AJW200 и антагонистом ГП IIb/IIIa абциксимабом. AJW200 ингибировал образование тромбов в коронарных артериях без увеличения времени кровотечения, демонстрируя лучший профиль безопасности чем абциксимаб [69]. Схожие результаты были получены с AJvW-2 в другом исследовании на собаках [70]. В исследовании Eto K. и соавт. AJvW-2 применяли у больных с нестабильной стенокардией и ИМ, а также у лиц контрольной группы. Была оценена связь между взаимодействием ФФВ с ГП Ib и агрегацией тромбоцитов, индуцированной высокими скоростями сдвига. У пациентов с ИМ и нестабильной

стенокардией агрегация тромбоцитов была выше в 2 и 1,3 раза, соответственно, чем в контрольной группе. Агрегация тромбоцитов полностью ингибировалась во всех группах при добавлении A₁vW-2 [71].

В последующем появились исследования, касающиеся аптамеров (небольших одноцепочечных молекул РНК или ДНК, способных с высокой аффинностью и специфичностью связываться с молекулой-мишенью), блокирующих взаимодействие сайтов связывания с рецепторами тромбоцитов в доменах А1 ФФВ. Введение аптамера первого поколения ARC1779 здоровым добровольцам приводило к дозозависимому ингибированию активности ФФВ [72]. Антитромботический эффект ARC1779 изучался на 36 пациентах, перенесших каротидную эндартерэктомию. Было показано, что ARC1779 подавляет активность ФФВ и снижает частоту тромбоэмболий, но, в то же время, вызывает кровотечения [73]. Дальнейшие исследования ARC1779 были остановлены из-за недостатка финансирования. TAGX-0004 - аптамер второго поколения, который, блокируя сайты связывания в домене А1, в 10 раз сильнее, чем ARC1779 ингибирует функцию ФФВ. TAGX-0004 так же в 20 раз сильнее, чем ARC1779 ингибирует в проточной камере образование тромбов [74, 75]. При введении аптамера третьего поколения BT200 здоровым добровольцам, он дозозависимо снижал активность ФФВ, а время закрытия при проведении исследования на анализаторе PFA-100 с коллагеновым картриджем и АДФ увеличивал более чем на 300 секунд [76]. В исследование по изучению аптамера BT200 у 320 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) так же дозозависимо снижал активность ФФВ [77]. Исследование по изучению аптамера DTRI-031 с использованием микрофлюидной системы продемонстрировало дозозависимое снижение адгезии тромбоцитов (вплоть до полного ингибирования адгезии) при высоких скоростях сдвига. DTRI-031 продемонстрировал способность предотвращать артериальный тромбоз и, даже, реканализировать окклюзированный участок сосуда при повреждении сонной артерии у мышей и собак [78].

Анфибатид является обратимым антагонистом рецепторов ГП IIb/IIIa тромбоцитов и, тем самым, ингибирует взаимодействие ФФВ с рецепторами. Изучение анфибатид проводилось на мышах с ишемическим инсультом в исследовании Li T.T. и соавт. Мышам перевязывали среднюю мозговую артерию, затем вводили анфибатид и через 90 мин. производили реперфузию. Объем инфаркта головного мозга, количество ФФВ и фибриногена в ишемизированном участке у мышей получавших анфибатид был меньше, чем у мышей контрольной группы и сопоставим с мышами получавшими блокатор рецепторов ГП IIb/IIIa. Анфибатид реже вызвал внутримозговые кровоизлияния и имел

более короткое время кровотечения, чем блокатор рецепторов ГП IIb/IIIa [79]. Схожие результаты были продемонстрированы в исследовании Chu W. и соавт. [80]. В одноцентровом, рандомизированном, открытом исследовании анфибатид вводили 94 здоровым добровольцам. Препарат дозозависимо ингибировал агрегацию тромбоцитов, вызванную ристоцетином, без значительного изменения времени кровотечения [81]. Определение безопасности и эффективности анфибатид изучалось у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST. 90 пациентов были разделены на 3 группы в зависимости от полученной дозы (низкой, средней и высокой) анфибатид. 30 человек вошли в контрольную группу. Анфибатид вводили вместе со стандартной двойной антиагрегантной терапией. Более высокое ингибирование агрегации тромбоцитов, индуцированной ристоцетином, наблюдалось во всех группах пациентов, получавших анфибатид, по сравнению с группой контроля, которым вводили плацебо (47% снижение агрегации тромбоцитов в группе высокой дозы, 16% – в группе со средней дозой, 21% – с низкой дозой, 0% – в группе контроля). Смертельный исход, ИМ и массивное кровотечение в течение тридцатидневного наблюдения были редки и сопоставимы между пациентами, получавшими анфибатид и плацебо [82].

ALX-0081 (каплацизумаб) – единственный препарат, направленный на взаимодействие ФФВ с тромбоцитами, который одобрен для клинического использования. Каплацизумаб представляет собой гуманизированную двухвалентную наночастицу, которая специфически связывается с сайтом связывания с рецепторами ГП IIb тромбоцитов в домене А1 ФФВ. После получения результатов исследования HERCULES, в котором применение каплацизумаба привело к снижению частоты смертельных исходов, связанных с ТТП, тромбоэмболий и рецидивов ТТП, препарат был одобрен к применению в Европейском Союзе и США для лечения взрослых пациентов с ТТП [83].

Исследования эффективности и безопасности каплацизумаба у пациентов с ИБС немногочисленны. Эффективность каплацизумаба была изучена в исследовании с участием 9 пациентов с ИБС, которым планировалась плановое чрескожное коронарное вмешательство, и 11 здоровых людей контрольной группы. Каплацизумаб полностью подавлял адгезию тромбоцитов к коллагену при высокой скорости сдвига, как у пациентов с ИБС, так и у здоровых добровольцев. Однако для полного ингибирования адгезии у пациентов с ИБС требовались большие дозы каплацизумаба. На эффективность каплацизумаба не влияли антитромботические препараты, в том числе, ацетилсалициловая кислота, клопидогрель и гепарин [84]. В рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании с участием 46 пациентов со стабильной ИБС, перенесших плановое чрескожное

коронарное вмешательство, введение каплацизумаба было безопасным и привело к полному ингибированию агрегации тромбоцитов [85]. В 2009 г. было начато рандомизированное, открытое исследование с участием 380 пациентов с ОКС высокого риска, перенесших плановое чрескожное коронарное вмешательство. Целью исследования являлось сравнение антитромботической эффективности и риска возникновения кровотечений при введении каплацизумаба и блокатора рецепторов ЕП IIb/IIIa тромбоцитов – абциксимаба. Результаты исследования не показали преимуществ каплацизумаба в уменьшении риска возникновения кровотечений, а антитромботические эффекты были сопоставимы [86].

В исследовании на мышах было показано, что введение рекомбинантного человеческого ADAMTS-13 уменьшает эндотелиальную дисфункцию и улучшает ремоделирование сердца после перегрузки давлением левого желудочка [87]. Другое исследование на мышах показало, что введение рекомбинантного человеческого ADAMTS-13 привело к уменьшению размера инфаркта, вызванного перевязкой передней нисходящей артерии, инфильтрации нейтрофилами ишемизированного миокарда и к снижению высвобождения тропонина-I [88].

Ревасепт, препарат, который конкурентно связывается с коллагеном и предотвращает активацию тромбоцитов через рецепторы тромбоцитов к коллагену (гликопротеины Ib, VI, Ia/IIa). Авторы одного из исследований предположили, что ревасепт, конкурентно связываясь с коллагеном, способен ингибировать адгезию тромбоцитов, опосредованную ФФВ [89]. В исследовании ISAR-PLASTER изучалось влияние ревасепта на такие конечные точки, как смертельный исход, повреждение миокарда, определяемое как пятикратное повышение тропонина Т, и возникновение кровотечения у пациентов со стабильной ИБС, перенесших плановое чрескожное коронарное вмешательство. В исследование вошли 334 пациента, средний возраст которых равнялся 67 годам. Пациенты перед чрескожным коронарным вмешательством одновременно со стандартной антитромботической терапией получали ревасепт в дозе 160 мг, либо ревасепт в дозе 80 мг, либо плацебо. Результаты исследования не выявили различий в частоте возникновения смертельных исходов, выраженности повреждения миокарда, а также в частоте возникновения кровотечений

среди пациентов всех трех групп [90]. Применение ревасепта непосредственно перед реперфузией у мышей с ишемическим инсультом, вызванного перевязкой общей сонной артерии, уменьшало его размер, выраженность отека и очага воспаления в ткани головного мозга, не увеличивая риск внутричерепного кровотечения. Однако различий в восстановлении неврологических функций через 24 часа от момента возникновения инсульта у мышей, получавших ревасепт, и у мышей контрольной группы выявлено не было [89]. В настоящий момент проводятся клинические исследования по применению ревасепта у пациентов, перенесших транзиторную ишемическую атаку или инсульт, с нестабильными или разорвавшимися атеросклеротическими бляшками в сонных артериях [91].

Заключение

Наличие тяжелого стеноза устья аорты или ГКМП с обструкцией выносящего тракта левого желудочка может сопровождаться возникновением дефицита ВММ ФФВ и, как следствие этому, приводить к криптогенным желудочно-кишечным кровотечениям, подкожным кровоизлияниям и кровоизлияниям в слизистые оболочки. С учетом участия ФФВ в гемостазе и в локальном воспалительном ответе в участках коронарных артерий пораженных атеросклерозом, можно предположить, что нарушение функции этого фактора будет влиять на возникновение и течение ИБС. Тем не менее детальную оценку подобной связи ограничивают возможности общедоступных методов диагностики заболеваний, обусловленных количественными изменениями и дисфункцией ФФВ. С учетом участия ФФВ в возникновении атеротромбоза, перспективным представляется разработка препаратов, блокирующих его взаимодействие с сосудистой стенкой и/или тромбоцитами, с последующим использованием этих препаратов в профилактике ИБС.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interests

There is no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Lancellotti, S., M. Sacco, M. Basso, and R. De Cristofaro, *Mechanochemistry of von Willebrand factor*. *Biomol Concepts*, 2019. 10(1): p. 194-208 DOI: 10.1515/bmc-2019-0022.
2. Chen, J. and D.W. Chung, *Inflammation, von Willebrand factor, and ADAMTS13*. *Blood*, 2018. 132(2): p. 141-147 DOI: 10.1182/blood-2018-02-769000.
3. Lenting, P.J., O.D. Christophe, and C.V. Denis, *von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance: connecting the far ends*. *Blood*, 2015. 125(13): p. 2019-28 DOI: 10.1182/blood-2014-06-528406.
4. Rana, A., E. Westein, B. Niego, and C.E. Hagemeyer, *Shear-Dependent Platelet Aggregation: Mechanisms and Therapeutic Opportunities*. *Front Cardiovasc Med*, 2019. 6: p. 141 DOI: 10.3389/fcvm.2019.00141.
5. Zheng, Y., J. Chen, and J.A. Lypez, *Flow-driven assembly of VWF fibres and webs in in vitro microvessels*. *Nat Commun*, 2015. 6: p. 7858 DOI: 10.1038/ncomms8858.
6. Schneider, S.W., S. Nuschele, A. Wixforth, C. Gorzelanny, A. Alexander-Katz, R.R. Netz, and M.F. Schneider, *Shear-induced unfolding triggers adhesion of von Willebrand factor fibers*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007. 104(19): p. 7899-903 DOI: 10.1073/pnas.0608422104.
7. Mannucci, P.M., C. Capoferri, and M.T. Canciani, *Plasma levels of von Willebrand factor regulate ADAMTS-13, its major cleaving protease*. *Br J Haematol*, 2004. 126(2): p. 213-8 DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.05009.x.
8. Smith, L.J., *Laboratory diagnosis of von Willebrand disease*. *American Society for Clinical Laboratory Science*, 2017. 30(2): p. 65-74.
9. Horiuchi, H., T. Doman, K. Kokame, Y. Saiki, and M. Matsumoto, *Acquired von Willebrand Syndrome Associated with Cardiovascular Diseases*. *J Atheroscler Thromb*, 2019. 26(4): p. 303-314 DOI: 10.5551/jat.RV17031.
10. Sukumar, S., B. Lommel, and S.R. Cataland, *Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. *J Clin Med*, 2021. 10(3) DOI: 10.3390/jcm10030536.
11. James, P.D., N.T. Connell, B. Ameer, J. Di Paola, J. Eikenboom, N. Giraud, S. Haberichter, V. Jacobs-Pratt, B. Konkle, and C. McIntock, *ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease*. *Blood advances*, 2021. 5(1): p. 280-300.
12. Roberts, J. and V. Flood, *Laboratory diagnosis of von Willebrand disease*. *International journal of laboratory hematology*, 2015. 37: p. 11-17.
13. Franchini, M., F. Capra, G. Targher, M. Montagnana, and G. Lippi, *Relationship between ABO blood group and von Willebrand factor levels: from biology to clinical implications*. *Thromb J*, 2007. 5: p. 14 DOI: 10.1186/1477-9560-5-14.
14. Durner, K., *Klinische Chemie und Hämatologie: 69 Tabellen; [Taschenlebrbuch]*. 2009: Georg Thieme Verlag.
15. Dovlatova, N. and S. Heptinstall, *Platelet aggregation measured by single-platelet counting and using PFA-100 devices*. *Platelets*, 2018. 29(7): p. 656-661 DOI: 10.1080/09537104.2018.1492109.
16. Heyde, E., *Gastrointestinal bleeding in aortic stenosis*. *N Engl J Med*, 1958. 259: p. 196.
17. Warkentin, T.E., J.C. Moore, and D.G. Morgan, *Aortic stenosis and bleeding gastrointestinal angiodysplasia: is acquired von Willebrand's disease the link?* *Lancet*, 1992. 340(8810): p. 35-7 DOI: 10.1016/0140-6736(92)92434-h.
18. Warkentin, T.E., J.C. Moore, and D.G. Morgan, *Gastrointestinal angiodysplasia and aortic stenosis*. *N Engl J Med*, 2002. 347(11): p. 858-9 DOI: 10.1056/nejm200209123471122.
19. Frank, R.D., R. Lanzmich, P.K. Haager, and U. Budde, *Severe Aortic Valve Stenosis: sustained cure of acquired von Willebrand syndrome after surgical valve replacement*. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2017. 23(3): p. 229-234.
20. Yasar, S.J., O. Abdullah, W. Fay, and S. Balla, *Von Willebrand factor revisited*. *J Interv Cardiol*, 2018. 31(3): p. 360-367 DOI: 10.1111/joic.12478.
21. Van Belle, E., F. Vincent, A. Rauch, C. Casari, E. Jeanpierre, V. Loobuyck, M. Rosa, C. Delbaye, H. Spillemaeker, C. Paris, N. Debry, B. Verdier, A. Vincentelli, A. Dupont, P.J. Lenting, and S. Susen, *von Willebrand Factor and Management of Heart Valve Disease: JACC Review Topic of the Week*. *J Am Coll Cardiol*, 2019. 73(9): p. 1078-1088 DOI: 10.1016/j.jacc.2018.12.045.
22. Panzer, S., R. Badr Eslam, A. Schneller, A. Kaider, D. Koren, B. Eichelberger, R. Rosenbek, U. Budde, and I.M. Lang, *Loss of high-molecular-weight von Willebrand factor multimers mainly affects platelet aggregation in patients with aortic stenosis*. *Thromb Haemost*, 2010. 103(2): p. 408-14 DOI: 10.1160/th09-06-0391.
23. Vincentelli, A., S. Susen, T. Le Tourneau, I. Six, O. Fabre, F. Jutbier, A. Bauters, C. Decoene, J. Goudemand, A. Prat, and B. Jude, *Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis*. *N Engl J Med*, 2003. 349(4): p. 343-9 DOI: 10.1056/NEJMoa022831.
24. Blackshear, J.L., *Heyde Syndrome: Aortic Stenosis and Beyond*. *Clin Geriatr Med*, 2019. 35(3): p. 369-379 DOI: 10.1016/j.cger.2019.03.007.
25. Kasai, M., M. Osako, Y. Inaba, K. Yamabe, and M. Aoki, *Acquired von Willebrand syndrome secondary to mitral and aortic regurgitation*. *J Card Surg*, 2020. 35(9): p. 2396-2398 DOI: 10.1111/jocs.14796.
26. Meindl, C., M. Paulus, T. Koller, D. Rogalski, M. Hamerle, C. Schach, S. Buchner, F. Zeman, L.S. Maier, K. Debl, B. Unsöld, and C. Birner, *Acquired von Willebrand syndrome and factor VIII in patients with moderate to severe mitral regurgitation undergoing transcatheter mitral valve repair*. *Clin Cardiol*, 2021. 44(2): p. 261-266 DOI: 10.1002/clc.23538.
27. Blackshear, J.L., H.V. Schaff, S.R. Ommen, D. Chen, and W.L. Nichols, *Hypertrophic obstructive cardiomyopathy, bleeding history, and acquired von Willebrand syndrome: response to septal myectomy*. *Mayo Clin Proc*, 2011. 86(3): p. 219-24 DOI: 10.4065/mcp.2010.0309.

28. Le Tourneau, T., S. Susen, C. Caron, A. Millaire, S. Marüchbaux, A.S. Polge, A. Vincentelli, F. Mouquet, P.V. Ennezat, N. Lamblin, P. de Groot, E. Van Belle, G. Deklunder, J. Goudemand, C. Bauters, and B. Jude, Functional impairment of von Willebrand factor in hypertrophic cardiomyopathy: relation to rest and exercise obstruction. *Circulation*, 2008. 118(15): p. 1550-7 DOI: 10.1161/circulationaha.108.786681.
29. Rauch, A., S. Susen, and B. Zieger, Acquired von Willebrand Syndrome in Patients With Ventricular Assist Device. *Front Med (Lausanne)*, 2019. 6: p. 7 DOI: 10.3389/fmed.2019.00007.
30. Mibiyawi, N., M. Ajmal, A.R. Fath, B. Bhattarai, and B. Yeneneb, The Cardioprotective Potential of von Willebrand Disease in Ischemic Heart Disease. *Texas Heart Institute Journal*, 2022. 49(4): p. e207402.
31. Xu, A.G., R.M. Xu, C.Q. Lu, M.Y. Yao, W. Zhao, X. Fu, J. Guo, Q.F. Xu, and D.D. Li, Correlation of von Willebrand factor gene polymorphism and coronary heart disease. *Mol Med Rep*, 2012. 6(5): p. 1107-10 DOI: 10.3892/mmr.2012.1037.
32. Jin, H., Y. Chen, B. Wang, Y. Zhu, L. Chen, X. Han, G. Ma, and N. Liu, Association between brain-derived neurotrophic factor and von Willebrand factor levels in patients with stable coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord*, 2018. 18(1): p. 23 DOI: 10.1186/s12872-018-0762-z.
33. Kaikita, K., K. Soejima, M. Matsukawa, T. Nakagaki, and H. Ogawa, Reduced von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) activity in acute myocardial infarction. *J Thromb Haemost*, 2006. 4(11): p. 2490-3 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.02161.x.
34. Rutten, B., A. Maseri, D. Cianflone, A. Laricchia, N.A. Cristell, A. Durante, M. Spartera, F. Ancona, L. Limite, D. Hu, H. Li, N.G. Uren, P.G. de Groot, P.M. Mannucci, and M. Roest, Plasma levels of active Von Willebrand factor are increased in patients with first ST-segment elevation myocardial infarction: a multicenter and multiethnic study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2015. 4(1): p. 64-74 DOI: 10.1177/2048872614534388.
35. Yan, B., Q. Wang, W. Du, S. Zhai, C. Gou, T. Hu, L. Xia, C. Ruan, and Y. Zhao, Elevated Plasma von Willebrand Factor Antigen and Activity Levels Are Associated With the Severity of Coronary Stenosis. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2020. 26: p. 1076029619900552 DOI: 10.1177/1076029619900552.
36. Raygan, F., H. Mohammadi, A. Etminan, M. Sebat, and H. Nikouejad, Evaluating Serum Levels of Pentraxin-3, von Willebrand Factor and C-X-C Motif Chemokine Ligand 13 as Inflammatory Markers of Unstable Angina Pectoris. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2019. 18(2): p. 200-208.
37. Chion, C.K., C.J. Doggen, J.T. Crawley, D.A. Lane, and F.R. Rosendaal, ADAMTS13 and von Willebrand factor and the risk of myocardial infarction in men. *Blood*, 2007. 109(5): p. 1998-2000 DOI: 10.1182/blood-2006-07-038166.
38. Li, Y., L. Li, F. Dong, L. Guo, Y. Hou, H. Hu, S. Yan, X. Zhou, L. Liao, T.D. Allen, and J.U. Liu, Plasma von Willebrand factor level is transiently elevated in a rat model of acute myocardial infarction. *Exp Ther Med*, 2015. 10(5): p. 1743-1749 DOI: 10.3892/etm.2015.2721.
39. Whincup, P.H., J. Danesh, M. Walker, L. Lennon, A. Thomson, P. Appleby, A. Rumley, and G.D. Lowe, von Willebrand factor and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis. *Eur Heart J*, 2002. 23(22): p. 1764-70 DOI: 10.1053/euhj.2001.3237.
40. Morange, P.E., C. Simon, M.C. Alessi, G. Luc, D. Arveiler, J. Ferrieres, P. Amouyel, A. Evans, P. Ducimetiere, and I. Juban-Vague, Endothelial cell markers and the risk of coronary heart disease: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) study. *Circulation*, 2004. 109(11): p. 1343-8 DOI: 10.1161/01.cir.0000120705.55512.ec.
41. Willeit, P., A. Thompson, T. Aspelund, A. Rumley, G. Eiriksdottir, G. Lowe, V. Gudnason, and E. Di Angelantonio, Hemostatic factors and risk of coronary heart disease in general populations: new prospective study and updated meta-analyses. *PLoS One*, 2013. 8(2): p. e55175 DOI: 10.1371/journal.pone.0055175.
42. Folsom, A.R., K.K. Wu, W.D. Rosamond, A.R. Sharrett, and L.E. Chambless, Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*, 1997. 96(4): p. 1102-8 DOI: 10.1161/01.cir.96.4.1102.
43. Rumley, A., G.D. Lowe, P.M. Sweetnam, J.W. Yarnell, and R.P. Ford, Factor VIII, von Willebrand factor and the risk of major ischaemic heart disease in the Caerphilly Heart Study. *Br J Haematol*, 1999. 105(1): p. 110-6.
44. Thügersen, A.M., J.H. Jansson, K. Boman, T.K. Nilsson, L. Weinbeall, F. Hubtasaari, and G. Hallmans, High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation*, 1998. 98(21): p. 2241-7 DOI: 10.1161/01.cir.98.21.2241.
45. Smith, F.B., A.J. Lee, F.G. Fowkes, J.F. Price, A. Rumley, and G.D. Lowe, Hemostatic factors as predictors of ischemic heart disease and stroke in the Edinburgh Artery Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997. 17(11): p. 3321-5 DOI: 10.1161/01.atv.17.11.3321.
46. Thompson, S.G., J. Kienast, S.D. Pyke, F. Haverkate, and J.C. van de Loo, Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med*, 1995. 332(10): p. 635-41 DOI: 10.1056/nejm199503093321003.
47. Ray, K.K., D.A. Morrow, C.M. Gibson, S. Murphy, E.M. Antman, and E. Braunwald, Predictors of the rise in vWF after ST elevation myocardial infarction: implications for treatment strategies and clinical outcome: An ENTIRE-TIMI 23 substudy. *Eur Heart J*, 2005. 26(5): p. 440-6 DOI: 10.1093/eurheartj/ehi104.
48. Jansson, J.H., T.K. Nilsson, and O. Johnson, von Willebrand factor in plasma: a novel risk factor for recurrent myocardial infarction and death. *Br Heart J*, 1991. 66(5): p. 351-5 DOI: 10.1136/bht.66.5.351.
49. Tscharrre, M., I. Tentzeris, B. Vogel, M.K. Freynhofer, F. Egger, M. Robla, T.W. Weiss, J. Wojta, K. Huber, S. Farhan, and C. Ay, Von Willebrand Factor and ADAMTS13 and long-term outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Thromb Res*, 2020. 196: p. 31-37 DOI: 10.1016/j.thromres.2020.08.018.

50. Fan, M., X. Wang, X. Peng, S. Feng, J. Zhao, L. Liao, Y. Zhang, Y. Hou, and J. Liu, Prognostic value of plasma von Willebrand factor levels in major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020. 20(1): p. 72 DOI: 10.1186/s12872-020-01375-7.
51. Danesh, J., J.G. Wheeler, G.M. Hirschfield, S. Eda, G. Eiriksdottir, A. Rumley, G.D. Lowe, M.B. Pepys, and V. Gudnason, C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*, 2004. 350(14): p. 1387-97 DOI: 10.1056/NEJMoa032804.
52. Warlo, E.M.K., A.R. Pettersen, H. Arnesen, and I. Seljeflot, vWF/ADAMTS13 is associated with on-aspirin residual platelet reactivity and clinical outcome in patients with stable coronary artery disease. *Thromb J*, 2017. 15: p. 28 DOI: 10.1186/s12959-017-0151-3.
53. Price, J.F., P.I. Mowbray, A.J. Lee, A. Rumley, G.D. Lowe, and F.G. Fowkes, Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J*, 1999. 20(5): p. 344-53 DOI: 10.1053/euhj.1998.1194.
54. Blann, A.D., J.E. Brown, and R. Heitmar, Angiogenesis, Metabolism, Endothelial and Platelet Markers in Diabetes and Cardiovascular Disease. *Br J Biomed Sci*. 2022 Mar 22;79:10313. doi: 10.3389/bjbs.2022.10313. eCollection 2022.
55. Stehouwer, C.D., J.J. Nauta, G.C. Zeldenrust, W.H. Hackeng, A.J. Donker, and G.J. den Ottolander, Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*, 1992. 340(8815): p. 319-23 DOI: 10.1016/0140-6736(92)91401-s.
56. Lip, G.Y., A.D. Blann, A.F. Jones, P.L. Lip, and D.G. Beevers, Relation of endothelium, thrombogenesis, and hemorheology in systemic hypertension to ethnicity and left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol*, 1997. 80(12): p. 1566-71 DOI: 10.1016/s0002-9149(97)00749-2.
57. Vischer, U.M., von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease. *J Thromb Haemost*, 2006. 4(6): p. 1186-93 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01949.x.
58. Kaufmann, J.E., A. Oksche, C.B. Wollheim, G. Gønter, W. Rosenthal, and U.M. Vischer, Vasopressin-induced von Willebrand factor secretion from endothelial cells involves V2 receptors and cAMP. *J Clin Invest*, 2000. 106(1): p. 107-16 DOI: 10.1172/jci9516.
59. Montalescot, G., F. Philippe, A. Ankri, E. Vicaut, E. Bearez, J.E. Poulard, D. Carrie, D. Flammang, A. Dutoit, A. Carayon, C. Jardel, M. Chevrot, J.P. Bastard, F. Bigonzi, and D. Thomas, Early increase of von Willebrand factor predicts adverse outcome in unstable coronary artery disease: beneficial effects of enoxaparin. French Investigators of the ESSENCE Trial. *Circulation*, 1998. 98(4): p. 294-9 DOI: 10.1161/01.cir.98.4.294.
60. Blann, A.D., A. Herrick, and M.I. Jayson, Altered levels of soluble adhesion molecules in rheumatoid arthritis, vasculitis and systemic sclerosis. *Br J Rheumatol*, 1995. 34(9): p. 814-9 DOI: 10.1093/rheumatology/34.9.814.
61. Nossent, J.C., W.D. Raymond, and G. Eilertsen, Increased von Willebrand factor levels in patients with systemic lupus erythematosus reflect inflammation rather than increased propensity for platelet activation. *Lupus Sci Med*, 2016. 3(1): p. e000162 DOI: 10.1136/lupus-2016-000162.
62. Kefer, J.M., L.M. Galanti, S. Desmet, V. Deneys, and C.E. Hanet, Time course of release of inflammatory markers after coronary stenting: comparison between bare metal stent and sirolimus-eluting stent. *Coron Artery Dis*, 2005. 16(8): p. 505-9 DOI: 10.1097/00019501-200512000-00009.
63. Pottinger, B.E., R.C. Read, E.M. Paleolog, P.G. Higgins, and J.D. Pearson, von Willebrand factor is an acute phase reactant in man. *Thromb Res*, 1989. 53(4): p. 387-94 DOI: 10.1016/0049-3848(89)90317-4.
64. Brazilek, R.J., F.J. Tovar-Lopez, A.K.T. Wong, H. Tran, A.S. Davis, J.D. McFadyen, Z. Kaplan, S. Chhunilal, S.P. Jackson, H. Nandurkar, A. Mitchell, and W.S. Nesbitt, Application of a strain rate gradient microfluidic device to von Willebrand's disease screening. *Lab Chip*, 2017. 17(15): p. 2595-2608 DOI: 10.1039/c7lc00498b.
65. Kim, D.A., K.J. Ashworth, J. Di Paola, and D.N. Ku, Platelet -granules are required for occlusive high-shear-rate thrombosis. *Blood Adv*, 2020. 4(14): p. 3258-3267 DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002117.
66. Hosokawa, K., T. Ohnishi, T. Kondo, M. Fukasawa, T. Koide, I. Maruyama, and K.A. Tanaka, A novel automated microchip flow-chamber system to quantitatively evaluate thrombus formation and antithrombotic agents under blood flow conditions. *J Thromb Haemost*, 2011. 9(10): p. 2029-37 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04464.x.
67. Schoeman, R.M., M. Lebmann, and K.B. Neeves, Flow chamber and microfluidic approaches for measuring thrombus formation in genetic bleeding disorders. *Platelets*, 2017. 28(5): p. 463-471 DOI: 10.1080/09537104.2017.1306042.
68. Sobel, M., P.M. McNeill, P.L. Carlson, J.C. Kermode, B. Adelman, R. Conroy, and D. Marques, Heparin inhibition of von Willebrand factor-dependent platelet function in vitro and in vivo. *J Clin Invest*, 1991. 87(5): p. 1787-93 DOI: 10.1172/jci115198.
69. Kageyama, S., J. Matsushita, and H. Yamamoto, Effect of a humanized monoclonal antibody to von Willebrand factor in a canine model of coronary arterial thrombosis. *Eur J Pharmacol*, 2002. 443(1-3): p. 143-9 DOI: 10.1016/s0014-2999(02)01590-x.
70. Kageyama, S., H. Yamamoto, H. Nakazawa, and R. Yoshimoto, Anti-human vWF monoclonal antibody, AjuW-2 Fab, inhibits repetitive coronary artery thrombosis without bleeding time prolongation in dogs. *Thromb Res*, 2001. 101(5): p. 395-404 DOI: 10.1016/s0049-3848(00)00430-8.
71. Eto, K., T. Isshiki, H. Yamamoto, S. Takeshita, M. Ochiai, N. Yokoyama, R. Yoshimoto, Y. Ikeda, and T. Sato, AjuW-2, an anti-vWF monoclonal antibody, inhibits enhanced platelet aggregation induced by high shear stress in platelet-rich plasma from patients with acute coronary syndromes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999. 19(4): p. 877-82 DOI: 10.1161/01.atv.19.4.877.
72. Gilbert, J.C., T. DeFeo-Fraulini, R.M. Hutabarat, C.J. Horvath, P.G. Merlino, H.N. Marsh, J.M. Healy, S. Boufakhreddine, T.V. Holohan, and R.G. Schaub, First-in-human evaluation of anti von Willebrand factor therapeutic aptamer ARC1779 in healthy volunteers. *Circulation*, 2007. 116(23): p. 2678-86 DOI: 10.1161/circulationaha.107.724864.

73. Markus, H.S., C. McCollum, C. Imray, M.A. Goulder, J. Gilbert, and A. King, *The von Willebrand inhibitor ARC1779 reduces cerebral embolization after carotid endarterectomy: a randomized trial.* *Stroke*, 2011. 42(8): p. 2149-53 DOI: 10.1161/strokeaha.111.616649.
74. Matsumoto, M. and K. Harada, [Development of a novel aptamer blocking the interaction between the VWF A1 domain and platelet GP Ib for the treatment of arterial thrombosis]. *Rinsbo Ketsueki*, 2022. 63(5): p. 393-402 DOI: 10.11406/rinketsu.63.393.
75. Sakai, K., T. Someya, K. Harada, H. Yagi, T. Matsui, and M. Matsumoto, *Novel aptamer to von Willebrand factor A1 domain (TAGX-0004) shows total inhibition of thrombus formation superior to ARC1779 and comparable to caplacizumab.* *Haematologica*, 2020. 105(11): p. 2631-2638 DOI: 10.3324/haematol.2019.235549.
76. Kovacevic, K.D., N. Buchtele, C. Schoergenhofer, U. Derhasehcnig, G. Gelbenegger, C. Brostjan, S. Zhu, J.C. Gilbert, and B. Jilma, *The aptamer BT200 effectively inhibits von Willebrand factor (VWF) dependent platelet function after stimulated VWF release by desmopressin or endotoxin.* *Sci Rep*, 2020. 10(1): p. 11180 DOI: 10.1038/s41598-020-68125-9.
77. Kovacevic, K.D., B. Jilma, S. Zhu, J.C. Gilbert, M.P. Winter, A. Toma, C. Hengstenberg, I. Lang, J. Kubica, and J.M. Siller-Matula, *von Willebrand Factor Predicts Mortality in ACS Patients Treated with Potent P2Y12 Antagonists and is Inhibited by Aptamer BT200 Ex Vivo.* *Thromb Haemost*, 2020. 120(9): p. 1282-1290 DOI: 10.1055/s-0040-1713888.
78. Nimjee, S.M., D. Dornbos, 3rd, G.A. Pitoc, D.G. Wheeler, J.M. Layzer, N. Venetos, A. Huttinger, S.E. Talentino, N.J. Musgrave, H. Moody, R.E. Rempel, C. Jones, K. Carlisle, J. Wilson, C. Bratton, M.E. Joseph, S. Khan, M.R. Hoffman, L. Sommerville, R.C. Becker, J.L. Zweier, and B.A. Sullenger, *Preclinical Development of a vWF Aptamer to Limit Thrombosis and Engender Arterial Recanalization of Occluded Vessels.* *Mol Ther*, 2019. 27(7): p. 1228-1241 DOI: 10.1016/j.jymtbe.2019.03.016.
79. Li, T.T., M.L. Fan, S.X. Hou, X.Y. Li, D.M. Barry, H. Jin, S.Y. Luo, F. Kong, L.F. Lau, X.R. Dai, G.H. Zhang, and L.L. Zhou, *A novel snake venom-derived GPIb antagonist, anfibatide, protects mice from acute experimental ischaemic stroke and reperfusion injury.* *Br J Pharmacol*, 2015. 172(15): p. 3904-16 DOI: 10.1111/bph.13178.
80. Chu, W., X. Sun, X. Zhu, Y.C. Zhao, J. Zhang, Q. Kong, and L. Zhou, *Blockade of platelet glycoprotein receptor Ib ameliorates blood-brain barrier disruption following ischemic stroke via Epac pathway.* *Biomed Pharmacother*, 2021. 140: p. 111698 DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111698.
81. Li, B.X., X. Dai, X.R. Xu, R. Adili, M.A.D. Neves, X. Lei, C. Shen, G. Zhu, Y. Wang, H. Zhou, Y. Hou, T. Ni, Y. Pasman, Z. Yang, F. Qian, Y. Zhao, Y. Gao, J. Liu, M. Teng, A.H. Marshall, E.G. Cerenzia, M.L. Li, and H. Ni, *In vitro assessment and phase I randomized clinical trial of anfibatide a snake venom derived anti-thrombotic agent targeting human platelet GPIb.* *Sci Rep*, 2021. 11(1): p. 11663 DOI: 10.1038/s41598-021-91165-8.
82. Zheng, B., J. Li, J. Jiang, D. Xiang, Y. Chen, Z. Yu, H. Zeng, J. Ge, X. Dai, J. Liu, B. Li, and Y. Huo, *Safety and efficacy of a platelet glycoprotein Ib inhibitor for patients with non-ST segment elevation myocardial infarction: A phase Ib/IIa study.* *Pharmacotherapy*, 2021. 41(10): p. 828-836 DOI: 10.1002/pbar.2620.
83. Scully, M., S.R. Cataland, F. Peyvandi, P. Coppo, P. Knübl, J.A. Kremer Hovinga, A. Metjian, J. de la Rubia, K. Pavenski, F. Callewaert, D. Biswas, H. De Winter, and R.K. Zeldin, *Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.* *N Engl J Med*, 2019. 380(4): p. 335-346 DOI: 10.1056/NEJMoa1806311.
84. van Loon, J.E., P.P. de Jaegere, H. Ulrichs, H.H. van Vliet, M.P. de Maat, P.G. de Groot, M.L. Simoons, and F.W. Leebeek, *The in vitro effect of the new antithrombotic drug candidate ALX-0081 on blood samples of patients undergoing percutaneous coronary intervention.* *Thromb Haemost*, 2011. 106(1): p. 165-71 DOI: 10.1160/th10-12-0804.
85. Bartunek, J., E. Barbato, K. Vercauteren, C. DUBY, W. Wijns, G. Heyndrickx, and J.-B. Holz, *Safety and efficacy of anti-von Willebrand Factor Nanobody® ALX-0081 in stable angina patients undergoing percutaneous coronary intervention.* 2010, Am Heart Assoc.
86. Bartunek, J., E. Barbato, G. Heyndrickx, M. Vanderbeyden, W. Wijns, and J.B. Holz, *Novel antiplatelet agents: ALX-0081, a Nanobody directed towards von Willebrand factor.* *J Cardiovasc Transl Res*, 2013. 6(3): p. 355-63 DOI: 10.1007/s12265-012-9435-y.
87. Witsch, T., K. Martinod, N. Sorvillo, I. Portier, S.F. De Meyer, and D.D. Wagner, *Recombinant Human ADAMTS13 Treatment Improves Myocardial Remodeling and Functionality After Pressure Overload Injury in Mice.* *J Am Heart Assoc*, 2018. 7(3) DOI: 10.1161/jaha.117.007004.
88. De Meyer, S.F., A.S. Savchenko, M.S. Haas, D. Schatzberg, M.C. Carroll, A. Schiviz, B. Dietrich, H. Rottensteiner, F. Scheiflinger, and D.D. Wagner, *Protective anti-inflammatory effect of ADAMTS13 on myocardial ischemia/reperfusion injury in mice.* *Blood*, 2012. 120(26): p. 5217-23 DOI: 10.1182/blood-2012-06-439935.
89. Goebel, S., Z. Li, J. Vogelmann, H.P. Holtboff, H. Degen, D.M. Hermann, M. Gawaz, M. Ungerer, and G. Münch, *The GPVI-Fc fusion protein Revacept improves cerebral infarct volume and functional outcome in stroke.* *PLoS One*, 2013. 8(7): p. e66960 DOI: 10.1371/journal.pone.0066960.
90. Mayer, K., R. Heim-Rothweiler, S. Schöpke, M. Janisch, I. Bernlochner, G. Ndrepepa, D. Sibbing, T. Gori, O. Borst, S. Holdenrieder, D. Kupka, T. Petzold, C. Bradaric, R. Okrojek, D.M. Leistner, T.D. Trippel, T. Münzel, U. Landmesser, B. Pieske, A.M. Zeiber, M.P. Gawaz, A. Hapfelmeier, K.L. Laugwitz, H. Schunkert, A. Kastrati, and S. Massberg, *Efficacy and Safety of Revacept, a Novel Lesion-Directed Competitive Antagonist to Platelet Glycoprotein VI, in Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention for Stable Ischemic Heart Disease: The Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled ISAR-PLASTER Phase 2 Trial.* *JAMA Cardiol*, 2021. 6(7): p. 753-761 DOI: 10.1001/jamacardio.2021.0475.
91. Gröschel, K., T. Uphaus, I. Loftus, H. Poppert, H.C. Diener, J. Zobel, and G. Münch, *Revacept, an Inhibitor of Platelet Adhesion in Symptomatic Carotid Artery Stenosis: Design and Rationale of a Randomized Phase II Clinical Trial.* *TH Open*, 2020. 4(4): p. e393-e399 DOI: 10.1055/s-0040-1721078.