

# Dynamika aktywności inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 w fazie ostrej zawału serca u chorych leczonych streptokinazą a ocena koronarograficzna tętnicy dozawałowej

Joanna Wilczyńska<sup>1</sup>, Elżbieta Kazulak<sup>2</sup>, Janusz Kochman<sup>1</sup>, Grzegorz J. Horszczaruk<sup>1</sup>, Krzysztof J. Filipiak<sup>1</sup>, Dagna Bobilewicz<sup>2</sup> i Grzegorz Opolski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Akademii Medycznej w Warszawie

<sup>2</sup>Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

**Dynamics of plasminogen activator inhibitor type 1 activity during the acute phase of myocardial infarction in patients treated with streptokinase. Influence on coronary angiography of infarct related artery**

**Background:** *The most often cause of acute myocardial infarction (AMI) is occlusion of coronary artery by thrombus forming on the surface of ruptured atherosclerotic plaque. Plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) is one of the factors inhibiting spontaneous thrombolysis and limiting efficacy of thrombolytic drugs. The aim of the study was to evaluate the influence of dynamic of PAI-1 activity on angiographic presentation of infarct related artery (IRA).*

**Material and methods:** *36 patients with AMI, treated with streptokinase, were enrolled. PAI-1 activity was measured on admission and every 8 hours during the first three days of hospitalization. Coronary angiography was performed between 7<sup>th</sup> and 14<sup>th</sup> day. Patency and degree of stenosis of IRA were assessed.*

**Results:** *Significantly higher baseline PAI-1 activity was found in patients without detectable stenosis as compared with patients with stenosed IRA ( $p = 0.002$ ). On the second day patients with IRA stenosis had higher PAI-1 activity than patients without visible lesion ( $p = 0.02$ ). On the third day patients with occlusion of IRA presented higher PAI-1 activity than patients without stenosis ( $p = 0.02$ ).*

**Conclusions:** *Patients without visible IRA stenosis have the highest baseline PAI-1 activity. During acute phase of myocardial infarction, after treatment with streptokinase, higher PAI-1 activity is observed in patients with significant IRA stenosis. The highest PAI-1 activity on the third day of AMI is presented in patients with IRA occlusion. (Folia Cardiol. 2003; 10: 37–43)*

**myocardial infarction, plasminogen activator inhibitor, coronary angiography**

## Wstęp

Najczęstszą przyczyną ostrego zawału serca (AMI, *acute myocardial infarction*) jest tworzący się na pękniętej blaszce miażdżycowej zakrzep, który całkowicie zamyka światło tętnicy wieńcowej [1, 2]. Reakcją jest uruchomienie układu endogennej fibrynolizy, reprezentowanego przede wszystkim przez tkankowy aktywator plazminogenu. Podanie

Adres do korespondencji: Lek. Joanna Wilczyńska  
 Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych  
 i Kardiologii AM, SP CSK  
 ul. Banacha 1A, 02–097 Warszawa

Nadesłano: 2.07.2002 r. Przyjęto do druku: 23.01.2003 r.

leku fibrynolitycznego jest główną interwencją terapeutyczną, która poprzez działanie synergistyczne z układem endogennej fibrynolizy ma zwiększyć szansę na rekanalizację tętnicy dozawałowej. Równolegle dochodzi jednak do aktywacji układu antyfibrynolitycznego, utrudniającego rozpuszczenie skrzepliny lub powodującego reokluzyję. Jednym z najważniejszych czynników antyfibrynolitycznych jest inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor type 1*) [3, 4].

Z dotychczasowych badań wynika, że podwyższona aktywność PAI-1 może być niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, zarówno u chorych, którzy już przebyli zawał serca [5, 6], jak i u pacjentów z pierwszym zawałem serca [2, 7]. W modelach doświadczalnych, wykazano niewątpliwy wpływ PAI-1 na proces lizy zakrzepu [8, 9]. Również w nielicznych badaniach klinicznych, oceniających tętnicę dozawałową (IRA, *infarct related artery*) i aktywność PAI-1, stwierdzono związek między podwyższoną aktywnością PAI-1 a niedrożnością IRA u chorych leczonych fibrynolitycznie [10].

Celem pracy jest ocena zależności aktywności PAI-1 podczas pierwszych 3 dób zawału serca oraz obrazu angiograficznego IRA w 7–14 dobie u pacjentów leczonych streptokinazą.

## Material i metody

Badaniem objęto 36 chorych, przyjętych na Oddział Intensywnej Opieki Kardiologicznej (OIOK) z powodu ostrego zawału serca.

Kryteriami włączenia były:

— zawał serca charakteryzujący się:

- typowym bólem o czasie trwania  $\leq 12$  godzin;
- uniesieniem odcinka ST w co najmniej 2 sąsiadujących odprowadzeniach (kończynowych o co najmniej 0,1 mV, przedsercowych — o co najmniej 0,2 mV) lub świeżym blokiem lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB, *left bundle branch block*);

— wiek  $\leq 70$  lat;

— brak przeciwwskazań do podania streptokinazy;

— brak przebytego w przeszłości zawału serca.

Wykluczono chorych po zabiegu operacyjnym w ciągu ostatniego miesiąca oraz osoby ze współistniejącymi chorobami, mogącymi wpływać na stan układu krzepnięcia i fibrynolizy (zapalenie zakrzepowe żył głębokich, zatorowość płucna, rozpoznany nowotwór, przewlekły stan zapalny, przewlekłe leczenie doustnym antykoagulantem).

Charakterystykę kliniczną badanej grupy przedstawiono w tabeli 1.

Chorem pobierano krew z żyły w okolicy zgięcia łokciowego po przyjęciu na OIOK oraz w odstę-

**Tabela 1.** Charakterystyka badanej grupy (n = 36)

**Table 1.** Characteristic of study group (n = 36)

Płeć męska	29 (80%)
Wiek [lata]	55,7 $\pm$ 10
Nadciśnienie tętnicze	16 (44%)
Cukrzyca	4 (11%)
Wskaźnik masy ciała [kg/m <sup>2</sup> ]	26,3 $\pm$ 3,1
Cholesterol całkowity [mg/dl]	201 $\pm$ 39
Cholesterol frakcji LDL [mg/dl]	124 $\pm$ 36
Cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	47 $\pm$ 12
Triglicerydy [mg/dl]	151 $\pm$ 88
Czas trwania bólu zawałowego [min]	227 $\pm$ 236
Lokalizacja zawału serca:	
ściana przednia	17 (47%)
ściana dolna	17 (47%)
ściana boczna	1 (3%)
LBBB	1 (3%)
Tętnica dozawałowa:	
gałąź międzykomorowa przednia	18 (50%)
prawa tętnica wieńcowa	16 (44%)
gałąź okalająca	2 (6%)
Cechy reperfuzji w EKG	22 (61%)
Cechy enzymatyczne reperfuzji	30 (83%)

pach 8-godzinnych w ciągu pierwszych 3 dób hospitalizacji. Krew pobierano do próbek zawierających cytrynian. Następnie wirowano ją w temperaturze 4°C przez 10 minut z prędkością 4500 obr./min, oddzielano osocze i zamrażano je w temperaturze -20°C. Oznaczeń aktywności PAI-1 dokonywano fotometrycznie, po zebraniu większej partii materiału, za pomocą zestawu PAI Chromogen (firmy Roche). Za wartość prawidłową uznano aktywność poniżej 10 U/ml (sugerowaną przez producenta).

Równocześnie pobierano krew w celu oznaczenia lipidogramu (stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji HDL oraz triglicerydów; stężenie cholesterolu frakcji LDL wyliczano ze wzoru Friedewalda).

Koronarografię wykonywano między 7 a 14 dobą hospitalizacji z dostępu od tętnicy udowej. Rutynowo stosowano 2–3 projekcje w celu oceny prawej tętnicy wieńcowej oraz 3–6 projekcji w celu oceny lewej tętnicy wieńcowej. Analizę ilościową zwężenia przeprowadzano metodą cyfrowej angiografii ilościowej (QCA, *quantitative coronary angiography*) na podstawie projekcji najlepiej obrazującej interesujący segment IRA. Stopień zwężenia wyrażono jako odsetek ubytku wymiaru poprzecznego naczynia w odniesieniu do wymiarów referencyjnych.

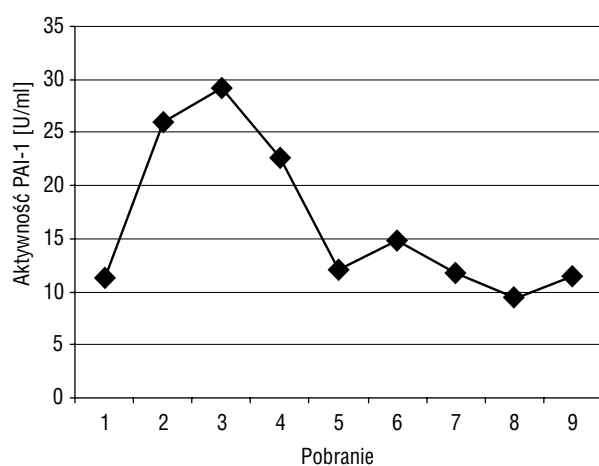
Wyniki przedstawiono w postaci: średnia arytmetyczna  $\pm$  odchylenie standardowe. Analizę sta-

tystyczną przeprowadzono za pomocą testu *t*-Studenta oraz testu  $\chi^2$ .

Badanie zostało zatwierdzone przez regionalną Komisję Etyczną.

## Wyniki

Dynamikę aktywności PAI-1 w całej grupie obrazuje rycina 1. Widoczny jest znaczny wzrost aktywności w pierwszych godzinach zawału serca oraz stopniowy (początkowo dość gwałtowny) spadek do wartości zbliżonych do prawidłowych.



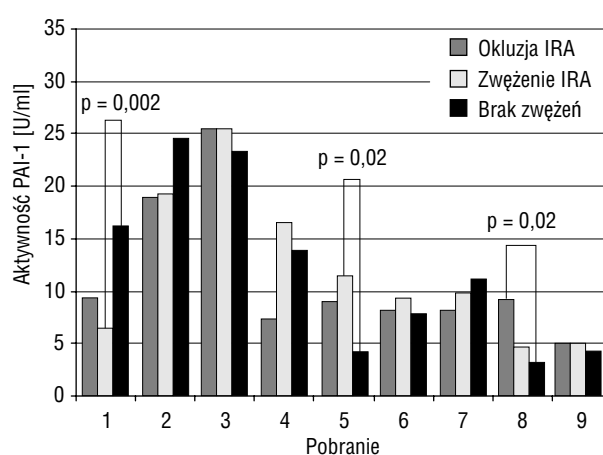
**Rycina 1.** Dynamika aktywności PAI-1 w badanej grupie  
**Figure 1.** Dynamic of PAI-1 activity in entire study group

W zależności od wyniku koronarografii chorych podzielono na 3 grupy:

- grupę A — z niedrożną IRA (n = 8);
- grupę B — z drożną, zwężoną IRA (n = 19);
- grupę C — bez widocznych angiograficznie zwężeń (n = 4).

Charakterystykę grup przedstawiono w tabeli 2.

Mimo analogicznego do całej populacji badanej rozkładu aktywności PAI-1 w każdej z grup, stwierdzono pewne istotne różnice między grupami (ryc. 2). W grupie C (bez zwężeń) początkowa aktywność PAI-1 była znacznie wyższa niż w grupie B (zwężenie IRA):  $18,5 \pm 3,0$  U/ml vs.  $9,8 \pm 9,6$  U/ml



**Rycina 2.** Aktywność PAI-1 w zależności od oceny koronarograficznej tętnicy dozawałowej (IRA)

**Figure 2.** PAI-1 activity depending on angiography of IRA

**Tabela 2.** Charakterystyka podgrup A, B i C

**Table 2.** Characteristic of subgroups A, B and C

	Grupa A (n = 8)	Grupa B (n = 24)	Grupa C (n = 4)
Wiek* [lata]	62 ± 6	56 ± 9	44 ± 18
Czas trwania bólu [min]	130 ± 46	251 ± 270	200 ± 124,9
Wskaźnik masy ciała* [kg/m <sup>2</sup> ]	27,9 ± 4,2	25,4 ± 2,4	28,2 ± 1,8
Nadciśnienie tętnicze	4 (50%)	9 (38%)	3 (75%)
Cukrzyca*	0	4 (17%)	0
Cholesterol całkowity [mg/dl]	189 ± 44	208 ± 39	178 ± 18
Cholesterol frakcji LDL* [mg/dl]	105 ± 30	136 ± 36	94 ± 8
Cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	49 ± 9	47 ± 13	48 ± 9
Triglicerydy [mg/dl]	138 ± 66	158 ± 100	130 ± 28
Tętnica dozawałowa:			
gałąź międzykomorowa przednia	1 (12%)	14 (58%)	3 (75%)
prawa tętnica wieńcowa	7 (88%)	9 (38%)	0
gałąź okalająca	0	1 (4%)	1 (25%)

\*Znamiennie różnice między grupami (significant differences between subgroups)

**Tabela 3.** Aktywność PAI-1 a ocena koronarograficzna tętnic dozawałowych**Table 3.** PAI-1 activity and angiography of IRA

[U/ml]	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Grupa A	12,1 ± 10,2	26,9 ± 15,0	31,0 ± 14,2	17,6 ± 9,8	11,6 ± 6,9	14,8 ± 8,1	12,1 ± 9,8	13,3 ± 7,2	12,9 ± 10,4
Grupa B	9,8 ± 9,6	25,6 ± 13,4	29,5 ± 17,6	24,7 ± 14,5	13,4 ± 13,1	15,7 ± 13,0	11,2 ± 11,5	8,9 ± 10,8	11,3 ± 10,5
Grupa C	18,5 ± 3,0	26,7 ± 20,1	24,7 ± 17,9	21,1 ± 0,7	5,8 ± 4,7	10,1 ± 3,8	13,8 ± 5,8	4,8 ± 3,0	7,8 ± 2,4
A vs. B	NS	NS	NS	p = 0,07	NS	NS	NS	NS	NS
A vs. C	NS	NS	NS	NS	p = 0,07	NS	NS	p = 0,02	NS
B vs. C	p = 0,002	NS	NS	NS	p = 0,02	p = 0,054	NS	NS	NS

(p = 0,002). W 2 dobie (pobranie 5) stwierdzono sytuację odwrotną — w grupie B odnotowano istotnie wyższą aktywność PAI-1 niż w grupie C (13,4 ± 13,1 U/ml vs. 5,8 ± 4,7 U/ml; p = 0,02). Natomiast w 3 dobie (pobranie 8) obserwowano istotną różnicę (p = 0,02) między grupą A a grupą C: podczas gdy u chorych bez zwężeń aktywność PAI-1 zmniejsza się do wartości prawidłowych (4,8 ± 3,0 U/ml), chorzy z okluzją IRA wciąż charakteryzują się wysoką aktywnością (13,3 ± 7,2 U/ml). Kompletnie wyniki przedstawiono w tabeli 3.

Oceniano także różnice stopnia zwężenia IRA w zależności od początkowej aktywności PAI-1. Grupę I stanowili chorzy z prawidłową początkową aktywnością PAI-1 (< 10 U/ml), grupę II — chorzy z podwyższoną początkową aktywnością (zakres 12,4–42,8 U/ml; średnio 19,2 ± 8,2 U/ml). Charakterystykę grup przedstawiono w tabeli 4.

Poza różnicą w wyjściowej aktywności nie odnotowano istotnych odrębności w dalszej dynamice między grupami (ryc. 3). Nie znaleziono różnic w występowaniu niedrożnej IRA w zależności od początkowej aktywności PAI-1. Natomiast wszyscy chorzy bez angiograficznie widocznych zwężeń należeli do grupy II. Istotne różnice między grupami stwierdzono w odniesieniu do stopnia zwężenia IRA (ryc. 4) — w grupie I był on znacząco wyższy niż w grupie II (79% ± 15% vs. 52% ± 42%; p = 0,02).

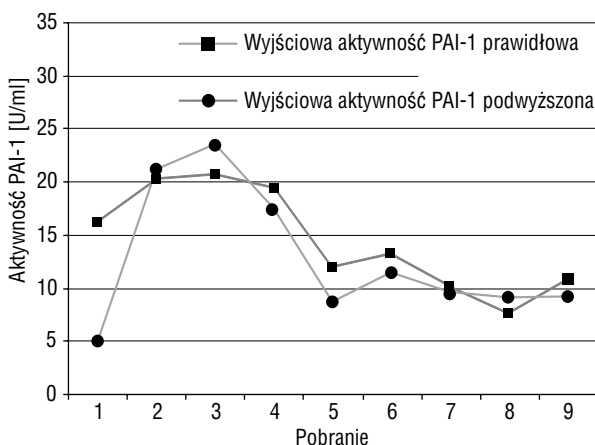
## Dyskusja

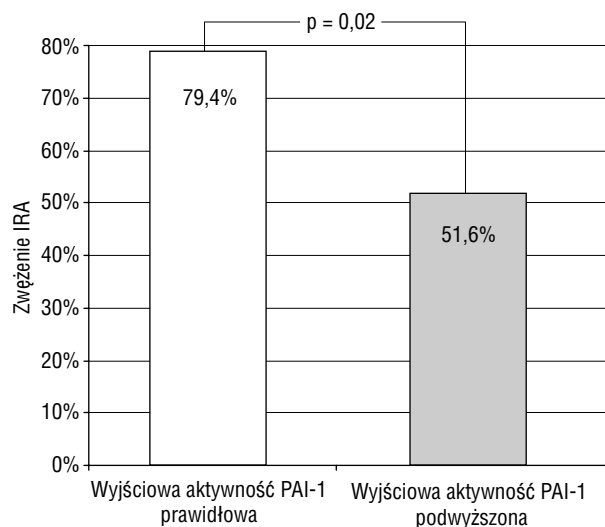
Już około 25 lat temu zwrócono uwagę na potencjalny czynnik antyfibrynolityczny, neutralizujący działanie tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA, *tissue plasminogen activator*). Porównanie aktywności t-PA u młodych mężczyzn 3 lata po zawale serca z grupą kontrolną wykazało niższą aktywność u tych pierwszych [5]. Wy tłumaczeniem tego zjawiska był zidentyfikowany wówczas czynnik, który wkrótce nazwano inhibitorem aktywato-

**Tabela 4.** Charakterystyka podgrup I i II**Table 4.** Characteristic of subgroups I and II

	Grupa I (n = 16)	Grupa II (n = 13)
Wiek [lata]	57 ± 9	52 ± 12
Czas trwania bólu [min]	166 ± 89	313 ± 341
Wskaźnik masy ciała* [kg/m <sup>2</sup> ]	25 ± 3,3	27,1 ± 2,6
Nadciśnienie tętnicze	5 (31%)	7 (54%)
Cukrzyca	0	1 (8%)
Cholesterol całkowity [mg/dl]	201 ± 33	210 ± 37
Cholesterol frakcji LDL [mg/dl]	137 ± 25	118 ± 38
Cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	44 ± 9	48 ± 14
Triglicerydy* [mg/dl]	119 ± 42	181 ± 50
Tętnica dozawałowa:		
gałąź międzykomorowa przednia	7 (44%)	8 (61%)
prawa tętnica wieńcowa gałąź okalająca	8 (50%)	4 (31%)
	1 (6%)	1 (8%)

\*Znamiennie różnice między grupami (significant differences between subgroups)

**Rycina 3.** Dynamika aktywności PAI-1 w zależności od jej wartości początkowej**Figure 3.** Dynamic of PAI-1 activity depending on the its baseline values



**Rycina 4.** Stopień zwężenia tętnicy dozawałowej w zależności od początkowej aktywności PAI-1

**Figure 4.** Stenosis degree of IRA depending on baseline PAI-1 activity

ra plazminogenu. Stwierdzono, że jego obecność po przebyłym zawale serca usposabia do wystąpienia tzw. dużych zdarzeń sercowych (MACE, *major adverse cardiac events*), takich jak powtórny zawał serca lub nagły zgon sercowy [6]. W badaniu ECAT (*European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities*) prospektywnej obserwacji poddano ponad 3000 chorych po przebyłym ostrym zespole wieńcowym. Podczas 2-letniej obserwacji wystąpienie MACE wiązało się między innymi z podwyższoną aktywnością PAI-1, zwłaszcza przy współistniejącej insulinooporności [11]. Na podstawie badań fragmentów blaszek miażdżycowych, pobranych podczas aterektomii kierunkowej, stwierdzono, że PAI-1 zawarty jest także w blaszce miażdżycowej i prawdopodobnie w ścianie naczyniowej. Istotnie wyższe stężenie obserwowano u chorych na cukrzycę, co powiązano ze stanem insulinooporności [12].

Nieliczne badania angiograficzne sugerują wpływ PAI-1 na powstawanie zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. W 5-letniej obserwacji grupy około 100 mężczyzn stwierdzono, że aktywność PAI-1, obok podwyższonego stężenia cholesterolu frakcji LDL i triglicerydów, jest czynnikiem odpowiedzialnym za powstawanie zmian *de novo* w tętnicach wieńcowych [13]. Koronarografia wykonana w 5 dobie ostrego zawału serca wykazuje częstsze występowanie niedrożności IRA, jeśli zastosowano streptokinazę, a nie t-PA. Równocześnie u chorych leczonych streptokinazą stwierdzono podwyższoną aktywność PAI-1 w fazie ostrej AMI. Obserwacja ta sugeruje wpływ streptokinazy na stężenie PAI-1

i wynikającą z tego częstszą niedrożność IRA, czego nie stwierdzono po zastosowaniu t-PA [10].

Dotychczas nie oceniano aktywności PAI-1 w grupie chorych z ostrym zawałem serca, u których po leczeniu fibrynolitycznym nie stwierdzono angiograficznie widocznych zwężeń. W badaniu autorów, mimo małej liczebności grupy, zwraca uwagę istotnie wyższa początkowa aktywność PAI-1 w porównaniu z grupą chorych ze zwężeniem IRA. Nie można tłumaczyć tego zastosowaniem streptokinazy, ponieważ próbki pobierano przed rozpoczęciem leczenia. Być może odzwierciedla to obecność dużej skrzepliny w IRA podczas fazy ostrej AMI. Po rozpuszczeniu skrzepliny pozostała niewielka blaszka, która może nie być widoczna w koronarografii.

Inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1 produkowany jest głównie przez komórki śródbłonna i komórki mięśni gładkich ściany naczyniowej. Najważniejszym źródłem PAI-1 są jednak aktywowane płytki krwi. W ziarnistościach  $\alpha$  płytek znajdują się depozyty PAI-1, które po aktywacji są uwalniane na powierzchnię płytek [2, 9, 14]. W badaniu autorów w kolejnych dobach AMI różnice w aktywności PAI-1 zmieniały się — od drugiej doby zaczynała przeważać wysoka aktywność w grupie chorych z istniejącym zwężeniem w porównaniu z chorymi bez zwężeń. Zjawisko to można tłumaczyć swobodnym rozpuszczeniem skrzepliny przy braku istotnej blaszki, podczas gdy u chorych z dużym zwężeniem, turbulentny przepływ krwi nie pozwala na kompletną lizę i proces zakrzepowy (a właściwie antyfibrynolityczny) toczy się dalej. Potwierdzają to także badania wskazujące na typową budowę skrzepin — „białą główkę”, składającą się głównie z agregatów płytkowych oraz „czerwony ogon”, zawierający przede wszystkim erytrocyty w fibrynowej siatce. O ile „czerwony ogon” jest łatwy do rozpuszczenia, „biała główka” wykazuje dużą oporność na trombolizę. Może to wynikać z dużej zawartości PAI-1 zdeponowanego w płytkach, uwalnianego po ich aktywacji. Na taki proces wskazują również badania *in vitro*, w których oporność zakrzepu płytkowego na trombolizę jest znoszona przez dodanie przeciwciała monoklonalnego przeciw PAI-1 [8, 9, 15, 16]. Badania na genetycznie zmodyfikowanych myszach, pozbawionych genu dla PAI-1, także potwierdzają to przypuszczenie. W modelowym uszkodzeniu tętnicy szyjnej, u myszy pozbawionych genu dla PAI-1 w większym odsetku doszło do rozpuszczenia zakrzepu (samoistna tromboliza) niż u myszy z grupy kontrolnej [17].

Głównymi ograniczeniami pracy są: mała liczebność badanej grupy, wyjściowe różnice między stworzonymi w celu analizy obrazu koronarograficz-

nego podgrupami oraz stosunkowo późno wykonywana koronarografia (u części chorych mogło dojść do spontanicznego opóźnionego udrożnienia IRA).

### Wnioski

1. Chorzy bez angiograficznie widocznego zwężenia tętnicy dozawałowej charakteryzują się naj-

wyższą wyjściową aktywnością PAI-1.

2. Podczas fazy ostrej zawału serca, po zastosowaniu streptokinazy, wyższą aktywność PAI-1 stwierdza się u chorych z angiograficznie istotnym zwężeniem tętnicy dozawałowej.
3. Najwyższą aktywność PAI-1 w 3 dobie ostrego zawału serca stwierdza się u chorych z niedrozną tętnicą dozawałową.

### Streszczenie

#### PAI-1 a koronarografia w zawale serca

**Wstęp:** Najczęstszą przyczyną zawału serca jest zamknięcie tętnicy wieńcowej przez tworzący się na pękniętej blaszce miażdżycowej zakrzep. Jednym z czynników utrudniających rozpuszczenie zakrzepu oraz ograniczających skuteczność leków fibrynolitycznych jest inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1). Celem pracy była ocena wpływu dynamiki aktywności PAI-1 u chorych z ostrym zawałem serca na obraz angiograficzny tętnicy dozawałowej.

**Materiał i metody:** Badaniem objęto 36 chorych z ostrym zawałem serca, których leczono streptokinazą. Aktywność PAI-1 oznaczano przy przyjęciu do badania oraz co 8 godzin w ciągu 3 pierwszych dob hospitalizacji. Między 7 a 14 dobą wykonano koronarografię, oceniając drożność i stopień zwężenia tętnicy dozawałowej.

**Wyniki:** Stwierdzono istotnie wyższą wyjściową aktywność PAI-1 u chorych bez widocznych angiograficznie zwężeń w porównaniu z chorymi ze zwężeniem tętnicy dozawałowej ( $p = 0,002$ ). W 2 dobie wyższą aktywność PAI-1 wykazywali pacjenci ze zwężeniem w porównaniu z grupą bez zwężeń ( $p = 0,02$ ). W 3 dobie znamienne wyższą aktywność obserwowano u chorych z niedrozną tętnicą dozawałową w porównaniu z osobami bez zwężeń ( $p = 0,02$ ).

**Wnioski:** Chorzy bez angiograficznie widocznego zwężenia tętnicy dozawałowej wykazują najwyższą wyjściową aktywność PAI-1. Podczas fazy ostrej zawału serca, po zastosowaniu streptokinazy, wyższą aktywność PAI-1 stwierdzono u pacjentów z angiograficznie istotnym zwężeniem tętnicy dozawałowej. Najwyższą aktywność PAI-1 w 3 dobie zawału serca stwierdzono u osób z niedrozną tętnicą dozawałową. (Folia Cardiol. 2003; 10: 37–43)

**zawał serca, inhibitor aktywatora plazminogenu, koronarografia**

### Piśmiennictwo

1. Davies M. The pathophysiology of acute coronary syndromes. Heart 2000; 83: 361–366.
2. Sinkovic A. Pretreatment plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) levels and the outcome of thrombolysis with streptokinase in patients with acute myocardial infarction. Am. Heart J. 1998; 136: 406–411.
3. Bujak R., Sinkiewicz W. Defekt fibrynolizy osoczowej w chorobie niedokrwiennej serca. Wskaźnik ryzyka, czy niezależny czynnik ryzyka? Czynniki Ryzyka 1999; 1: 23–28.
4. Jastrzębska M. Nowe wyznaczniki zakrzepicy: od genetyki do terapii. Czynniki Ryzyka 1999; 1 (supl. 6): 27–33.
5. Hamsten A., Wiman B., de Faire U., Blomback M. Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. N. Eng. J. Med. 1985; 313: 1557–1563.
6. Hamsten A., de Faire U., Walldius G. i wsp. Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. Lancet 1987; 2: 3–9.
7. Sinkovic A. Prognostic role of plasminogen activator inhibitor-1 levels in treatment with streptokinase of patients with acute myocardial infarction. Clin. Cardiol. 2000; 23: 486–489.
8. Fujii S., Hopkins W., Sobel B. Mechanisms contributing to increased synthesis of plasminogen activator inhibitor type 1 in endothelial cells by constituents of platelets and their implications for thrombolysis. Circulation 1991; 83: 64–651.

9. Levi M., Biemond B., van Zonneveld A., ten Cate J., Pannekoek H. Inhibition of plasminogen activator inhibitor-1 activity results in promotion of endogenous thrombolysis and inhibition of thrombus extension in models of experimental thrombosis. *Circulation* 1992; 85: 305–312.
10. Paganelli F., Alessi M., Morange P., Maixent J., Levy S., Juhan-Vague I. Relationship of plasminogen activator inhibitor-1 levels following thrombolytic therapy with rt-PA as compared to streptokinase and patency of infarct related coronary artery. *Thromb. Haemost.* 1999; 82: 104–108.
11. Juhan-Vague I., Pyke S., Alessi M., Jespersen J., Haverkate F., Thompson S. Myocardial ischemia/coronary artery vasoconstriction/thrombosis/myocardial infarction: fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *Circulation* 1996; 94: 2057–2063.
12. Sobel B., Woodcock-Mitchell J., Schneider D., Holt R., Marutsuka K., Gold H. Increased plasminogen activator inhibitor type 1 in coronary artery atherectomy specimens from type 2 diabetic compared with nondiabetic patients: a potential factor predisposing to thrombosis and its persistence. *Circulation* 1998; 97: 2213–2221.
13. Bavenholm P., de Faire U., Landou C. i wsp. Progression of coronary artery disease in young male post-infarction patients is linked to disturbances of carbohydrate and lipoprotein metabolism and to impaired fibrinolytic function. *Eur. Heart J.* 1998; 19: 402–410.
14. Kohler H., Grant P. Mechanisms of disease: plasminogen activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N. Eng. J. Med.* 2000; 342: 1792–1801.
15. Stringer H., van Swieten P., Heijnen H., Sixma J., Pannekoek H. Plasminogen activator inhibitor-1 released from activated platelets plays a key role in thrombolysis resistance. Studies with thrombi generated in the Chandler loop. *Arterioscler. Thromb.* 1994; 14: 1452–1458.
16. Friederich P., Levi M., Biemond B. i wsp. Novel low-molecular-weight inhibitor of PAI-1 (XR5118) promotes endogenous fibrinolysis and reduces postthrombolysis thrombus growth in rabbits. *Circulation* 1997; 96: 916–921.
17. Farrechi P., Ozaki K., Carmeliet P., Fay W. Regulation of arterial thrombolysis by plasminogen activator inhibitor-1 in mice. *Circulation* 1998; 97: 1002–1008.