

Tkankowy aktywator plazminogenu (t-PA) i jego inhibitor typu 1 (PAI-1) u chorych z ostrym zawałem serca

Robert Bujak¹, Władysław Sinkiewicz¹, Jan Błazejewski¹,
Jacek Budzyński² i Ewa Żekanowska³

¹Oddział Kardiologii Szpitala Wojewódzkiego im. dr. J. Bizuela w Bydgoszczy

²Katedra i Klinika Gastroenterologii,

Angiologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Bydgoszczy

³Katedra i Zakład Patofizjologii Akademii Medycznej w Bydgoszczy

Tissue plasminogen activator (t-PA) and its inhibitor type 1 (PAI-1) in recent myocardial infarction

Introduction: *Acute myocardial infarction is caused by sudden coronary artery closure by destabilized thrombus on atheromatous plaque. The clot creation may be facilitated by plasma fibrinolysis disorders, where the crucial role is played by tissue plasminogen activator (t-PA) and its type I inhibitor (PAI-1).*

The aim of the study: *Evaluation of t-PA and PAI-1 antigens serum concentrations in patients with acute myocardial infarction before fibrinolytic and antithrombotic treatment.*

Material and methods: *Concentrations of t-PA and PAI-1 antigens were determined with the use of ELISA method. 70 patients (56 men, 14 women) with acute myocardial infarction underwent examination. Mean age was 54.2 ± 7.7 years. The control group consisted of 25 healthy individuals chosen according to sex and age.*

Results: *Patients with acute myocardial infarction were determined to have significantly higher ($p < 0.02$) antigen PAI-1 concentration and considerably higher concentration ($p < 0.0002$) of t-PA antigen. By means of logistic regression the concentration of t-PA antigen was determined to be an essential predictive factor in myocardial infarction diagnosis (OR = 2.84). Positive correlation was found between PAI-1:Ag and t-PA:Ag ($r = 0.35$; $p < 0.005$), PAI-1:Ag and body mass index ($r = 0.47$; $p < 0.0001$), PAI-1:Ag and triglycerides concentration ($r = 0.29$; $p < 0.02$).*

Conclusions: *Increased PAI-1:Ag concentration may support its participation in myocardial infarction pathogenesis. Significantly higher t-PA:Ag concentration showing positive correlation with PAI-1:Ag may be essential predictive factor of myocardial infarct diagnosis. Positive correlations between PAI-1:Ag concentration and triglycerides concentration and as well body*

Adres do korespondencji:

Dr med. Robert Bujak, dr med. Władysław Sinkiewicz
Oddział Kardiologii, Szpital Wojewódzki im. dr. J. Bizuela
ul. Ujejskiego 75, 85–791 Bydgoszcz

Nadesłano: 4.04.2002 r. Przyjęto do druku: 12.04.2002 r.

Praca finansowana ze środków Akademii Medycznej
w Bydgoszczy i Fundacji na Rzecz Rozwoju Kardiologii Szpitala
Wojewódzkiego w Bydgoszczy.

mass index, indicate on relationship between PAI-1:Ag level and insulin resistance syndrome.
(Folia Cardiol. 2002; 9: 311–318)

tissue plasminogen activator (t-PA), tissue plasminogen activator inhibitor (PAI-1), myocardial infarction

Wstęp

Układ hemostazy stanowi zespół procesów odpowiedzialnych za utrzymanie stanu płynności krwi oraz szczelności i drożności naczyń krwionośnych. Tworzą go: ściana naczyniowa z przyległymi tkankami, płytki krwi oraz będące w stanie dynamicznej równowagi procesy krzepnięcia i fibrynolizy. Głównym enzymem układu fibrynolizy trawiącym włóknik jest plazmina, która powstaje z nieczynnego proenzymu — plazminogenu, pod wpływem aktywatorów endogennych i egzogennych. Tkankowy aktywator plazminogenu (t-PA) jest najważniejszym endogennym aktywatorem plazminogenu, a inhibitor tkankowego aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1) jest głównym inhibitorem t-PA. Stężenie antygeny t-PA w osoczu odpowiada stężeniu zarówno jego wolnej, jak i związanej z inhibitorami nieaktywnej postaci (kompleksy t-PA/PAI-1). Jedynie część krążącego antygeny t-PA wykazuje aktywność, co wyraża się słabą korelacją między aktywnością t-PA, a jego poziomem antygenowym (t-PA:Ag). Wysokie stężenia t-PA:Ag (zwykle związane z niską wartością aktywności t-PA) i PAI-1:Ag występują u osób z niskim potencjałem fibrynolitycznym osocza. PAI-1 jest głównym inhibitorem aktywacji fibrynolizy. Stężenie PAI-1:Ag ściśle koreluje z jego aktywnością i parametry te są traktowane równorzędnie. Ze względu na stałe, wysokie stężenia plazminogenu i α_2 -antypłazminy, uważa się, że plazminogeneza *in vivo* zależy głównie od stężeń t-PA:Ag i PAI-1:Ag oraz aktywności tych substancji. Powyższe dane uzasadniają wybór oznaczeń stężeń antygenów t-PA i PAI-1 jako parametrów mających decydujący wpływ na układ fibrynolizy osoczowej u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi [1–4].

Ostry zawał serca prawie we wszystkich przypadkach jest spowodowany nagłym zamknięciem światła tętnicy wieńcowej przez skrzeplinę, tworzącą się na blaszce miażdżycowej, która uległa destabilizacji. Powstawaniu skrzepliny w naczyniu wieńcowym sprzyjają zaburzenia układu fibrynolizy osoczowej, w którym zasadniczą rolę odgrywają t-PA i PAI-1 [5–6].

Uważa się, że wysokie stężenie PAI-1:Ag jest niezależnym czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca, a niektórzy autorzy sugerują, że

wysokie stężenie t-PA:Ag sprzyja również rozwojowi tej choroby. Wyniki ostatnich badań wskazują, że analiza tych składowych układu fibrynolizy osoczowej umożliwi przewidywanie wystąpienia choroby wieńcowej w przyszłości, a także prognozowanie jej przebiegu [4, 7–13]. Thøgersen i wsp. [7] jako jedni z pierwszych wykazali, że wysokie stężenie PAI-1:Ag może być czynnikiem ryzyka wystąpienia zawału serca. W badaniu *Edinburgh Artery Study* [11] wykazano, że wysokie stężenie t-PA:Ag jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia ostrych incydentów wieńcowych. Podobną zależność stwierdzili autorzy badania *Rotterdam Study* [4], w którym udowodniono wzrost ryzyka wystąpienia zawału serca wraz ze wzrostem stężenia t-PA:Ag. W badaniach ECAT [8–10] dotyczących pacjentów z udokumentowaną koronarograficznie chorobą niedokrwinną serca zaobserwowano, że zwiększone ryzyko wystąpienia ostrych incydentów wieńcowych było związane z obecnością wyższych stężeń t-PA:Ag i PAI-1:Ag. Po uwzględnieniu wpływu innych czynników, jedynie wysokie stężenie t-PA:Ag uznano za niezależny czynnik ryzyka wystąpienia tych incydentów. Natomiast z 5-letniej obserwacji 22 000 lekarzy płci męskiej bez objawów chorobowych ze strony układu krążenia, prowadzonej w badaniu *Physicians' Health Study* przez Ridkera i wsp. [12], wynika, że wysokie stężenie t-PA:Ag jest raczej konsekwencją, a nie przyczyną istotnej, lecz niemej klinicznie miażdżycy tętnic wieńcowych. Autorzy badania stwierdzili, że wysokie stężenie t-PA:Ag może być uznane za pośredni wskaźnik ryzyka wystąpienia zawału serca.

We wcześniejszych obserwacjach oceniających wartości stężeń t-PA:Ag i PAI-1:Ag oraz zależności między tymi parametrami a innymi czynnikami ryzyka w ostrym zawale serca, tylko nieliczni autorzy badali te parametry przed zastosowaniem leczenia fibrynolitycznego i przeciwzakrzepowego [14, 15], co było celem niniejszej pracy.

Materiał i metody

Badaniami objęto 70 pacjentów, w tym 56 mężczyzn i 14 kobiet, w wieku 37–67 lat (średnio 54,2 ± ± 7,7 lat) hospitalizowanych z powodu ostrego za-

wału serca. Rozpoznanie ostrego zawału serca ustalono na podstawie typowego wywiadu oraz zmian elektrokardiograficznych i potwierdzono badaniami enzymów wskaźnikowych martwicy mięśnia sercowego (frakcja MB fosfokinazy kreatynowej — CK-MB) i troponiny I.

Czas, który upłynął od początku objawów zawału serca do momentu pobrania od pacjenta krwi, wynosił średnio 6 godzin. Z badań wyłączono pacjentów powyżej 70 roku życia, przyjętych do szpitala we wstrząsie kardiogennym lub po reanimacji, z cukrzycą, chorobą nowotworową, hiperlipidemią leczoną farmakologicznie, leczonych doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi i pacjentów z przewlekłymi schorzeniami mogącymi wpływać na hemostazę ustrojową.

Grupę kontrolną stanowiło 25 zdrowych osób dobranych pod względem płci i wieku: kobiet z ujemnym wywiadem w kierunku choroby niedokrwiennej serca i mężczyzn z ujemnym wywiadem oraz ujemną elektrokardiograficzną próbą wysiłkową wykonaną na bieżni ruchomej według protokołu Bruce'a.

Krew do badań układu fibrynolizy pobierano po wcześniejszym uzyskaniu pisemnej zgody chorych, natychmiast po przyjęciu do szpitala i rozpoznaniu ostrego zawału serca, a przed włączeniem leczenia trombolitycznego lub przeciwzakrzepowego. Nakłucia dokonywano w okolicy zgięcia łokciowego, przy minimalnym zastoju żylnym; krew wprowadzano do plastikowej probówki zawierającej 3,2-procentowy cytrynian sodowy w proporcji krew:cytrynian — 9:1, a następnie umieszczano w wirówce i wirowano w temperaturze 4°C przez 20 min, przy 3000 obr./min. Uzyskane ubogopłytkowe osocze porcjowano i zamrażano w temperaturze -70°C do momentu wykonania badań. Od osób zdrowych krew pobierano w godzinach rannych (między godz. 7:00 a 9:00), po 30-minutowym odpoczynku.

W osoczu krwi wykonano następujące badania układu hemostazy: stężenie antygeny tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA:Ag) za pomocą testu Imulyse® t-PA firmy Biopool (norma: 3–10 ng/ml); stężenie inhibitora tkankowego aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1:Ag) za pomocą testu Imulyse® PAI-1 firmy Biopool (norma: 4–43 ng/ml).

Do wykonania oznaczeń stężeń t-PA:Ag i PAI-1:Ag posłużono się metodą immunoenzymatyczną ELISA (*enzym linked immunosorbent assay*).

U każdego pacjenta wykonano również oznaczenie stężeń: cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i HDL, triglicerydów, fosfokinazy kreatynowej (CPK), jej frakcji sercowej (CK-MB), a także obliczania wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*).

W ocenie statystycznej dla różnych prób wyznaczano wartości podstawowych statystyk, takich jak wartość średnia, odchylenie standardowe, parametryczny współczynnik zmienności, wartość minimalna w próbie, wartość maksymalna w próbie. Ponieważ w niektórych próbach stwierdzono wyraźną asymetrię rozkładu wartości, określano dodatkowo medianę, kwartył dolny i kwartył górny. Zgodność z rozkładem normalnym analizowanych prób statystycznych weryfikowano za pomocą testu Shapiro-Wilka oraz testu χ^2 -Pearsona. W celu porównania prób o rozkładzie wartości nie różniącym się istotnie od rozkładu normalnego zastosowano testy parametryczne; użyto testu t-Studenta, natomiast w przypadku istotnych różnic wariancji prób stosowano parametryczny test porównania dwóch średnich metodą Welcha. Do porównania prób o rozkładzie wartości różniących się od rozkładu normalnego zastosowano test U Manna-Whitneya. W analizie zależności posługiwano się metodą regresji logistycznej, stosując metodę estymacji quasi-Newtona. Ze stosunku iloczynów wartości przewidywanych i obserwowanych wyliczono ilorazy szans (OR, *odds ratio*). Dla oceny zależności określano także współczynnik korelacji rang Spearmana. We wszystkich analizach za poziom istotności przyjęto 0,05. Wyniki opracowano, używając programów: Microsoft® Access 2.0 for Windows 95 oraz Statistica 5.0 for Windows 95 firmy StatSoft®.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Terenowej Komisji Etyki Badań Naukowych przy Akademii Medycznej im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy.

Wyniki

W grupie chorych z zawałem serca stwierdzono znamienne wyższe stężenia t-PA:Ag ($p < 0,0002$) i PAI-1:Ag ($p < 0,02$) (tab. 1) w porównaniu z grupą kontrolną.

Porównując parametry układu fibrynolizy między kobietami i mężczyznami, w grupie mężczyzn stwierdzono znamienne wyższe stężenia t-PA:Ag ($p < 0,05$) i PAI-1:Ag ($p < 0,05$) (tab. 2).

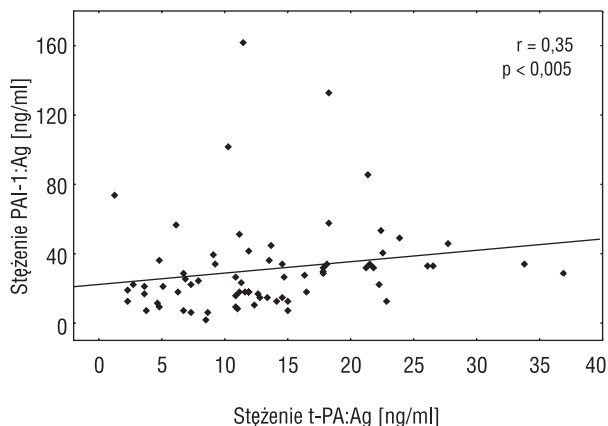
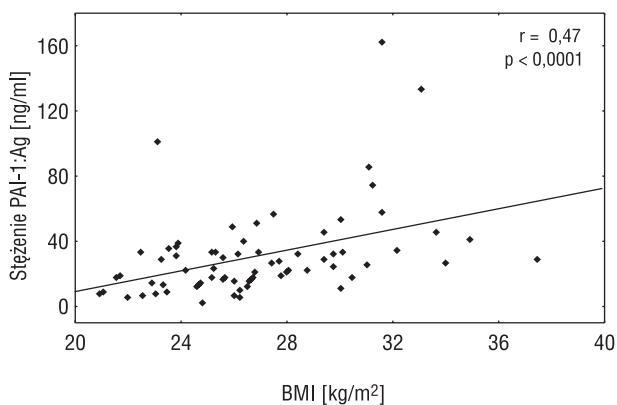
U wszystkich chorych zanotowano istotną dodatnią korelację między stężeniami antygenów t-PA i PAI-1 — $r = 0,35$, $p < 0,005$ (ryc. 1), a także znamienne dodatnią korelację między stężeniem antygeny PAI-1 i BMI — $r = 0,47$, $p < 0,0001$ (ryc. 2). Ponadto stwierdzono istotną dodatnią korelację między stężeniem antygeny PAI-1 i stężeniem triglicerydów — $r = 0,29$, $p < 0,02$ (ryc. 3).

Tabela 1. Porównanie parametrów układu fibrynolizy między grupą chorych z zawałem serca i grupą kontrolną**Table 1.** Comparison fibrinolysis markers between patients with myocardial infarction and control group

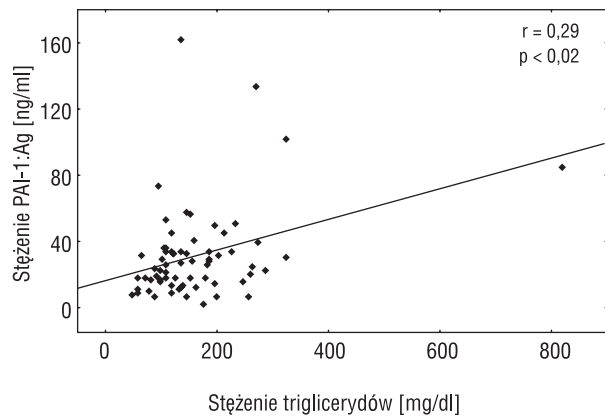
Parametr	Chorzy z zawałem serca (n = 70)					Grupa kontrolna (n = 25)				
	Średnia ± SD	Kwartył dolny	Mediana	Kwartył górny	Średnia ± SD	Kwartył dolny	Mediana	Kwartył górny	p	
PAI-1:Ag [ng/ml]	31,0 ± 27,2	15,2	25,2	34,2	17,9 ± 8,1	11,4	19,7	24,5	0,02	
t-PA:Ag [ng/ml]	13,3 ± 7,6	7,4	11,9	17,9	7,1 ± 2,9	5,0	6,3	9,8	0,0002	

Tabela 2. Porównanie parametrów fibrynolizy wśród mężczyzn i kobiet z zawałem serca**Table 2.** Comparison fibrinolysis markers between men and women with myocardial infarction

Parametr	Kobiety (n = 16)					Mężczyźni (n = 54)				
	Średnia ± SD	Kwartył dolny	Mediana	Kwartył górny	Średnia ± SD	Kwartył dolny	Mediana	Kwartył górny	p	
PAI-1:Ag [ng/ml]	25,2 ± 31,2	10,3	16,8	22,7	32,7 ± 26,0	17,5	28,8	35,9	0,05	
t-PA:Ag [ng/ml]	10,0 ± 5,4	5,6	9,6	13,0	14,3 ± 7,9	9,0	13,1	18,2	0,05	

**Rycina 1.** Korelacja między stężeniami antygenów t-PA i PAI-1 w grupie chorych z zawałem serca**Figure 1.** Correlation between t-PA antigen concentration and PAI-1 antigen concentration in patients with myocardial infarction**Rycina 2.** Korelacja między stężeniem antygeny PAI-1 i BMI u chorych z zawałem serca**Figure 2.** Correlation between PAI-1 antigen concentration and BMI in patients with myocardial infarction

Analizując parametry układu fibrynolizy metodą regresji logistycznej, jedynie stężenie antygeny t-PA okazało się istotnym czynnikiem powiązonym z wystąpieniem zawału serca. Posługując się tą metodą, wykazano, że w całej badanej grupie (chorzy z zawałem serca i grupa kontrolna) stężenie t-PA:Ag przekraczające średnią wartość dla całej grupy było istotnym czynnikiem predykcyjnym rozpoznania zawału serca. Osoby ze stężeniem t-PA:Ag > 11,69 ng/ml charakteryzowały się 2,84 razy większym ryzykiem zawału serca niż pozostali. Dla porównania, wykazano, że stężenie cholesterolu frakcji LDL powyżej wartości średniej wyliczo-



Rycina 3. Korelacja między stężeniem antygenu PAI-1 i stężeniem triglicerydów w grupie chorych z zawałem serca

Figure 3. Correlation between PAI-1 antigen concentration and triglycerides concentration in patients with myocardial infarction

nej dla obydwu grup (> 153 mg/dl) zwiększało ryzyko zaliczenia do grupy zawału serca 5,65 razy.

Dyskusja

W badaniach własnych stwierdzono znamienne wyższe stężenia t-PA:Ag i PAI-1:Ag w grupie chorych z zawałem serca w porównaniu z grupą kontrolną, a także wykazano istotną dodatnią korelację między tymi parametrami. Wysokie stężenie t-PA:Ag najprawdopodobniej należy wiązać z jego niską aktywnością, a w związku z tym z niższą wydajnością układu fibrynolizy. Uwolniony z uszkodzonego śródbłonna t-PA jest bowiem szybko inaktywowany przez PAI-1 do nieaktywnych kompleksów t-PA/PAI-1, a jedynie jego pozostała aktywna część bierze udział w aktywacji plazminogenu. Wydaje się więc, że obecność podwyższonych stężeń t-PA:Ag i PAI-1:Ag może pełnić istotną rolę w patogenezie zawału serca, co potwierdzają również wyniki badań innych autorów. Metodą regresji logistycznej wykazano, że u wszystkich badanych (chorzy z zawałem i grupa kontrolna) stężenie t-PA:Ag przekraczające średnią wartość dla całej grupy było istotnym czynnikiem predykcyjnym rozpoznania zawału serca. Pacjenci z takimi wartościami t-PA:Ag charakteryzowali się 2,84 razy większym ryzykiem zawału serca niż pozostali.

Podobnie Almer i wsp. [16] stwierdzali istotnie wyższe stężenie PAI-1:Ag u chorych z ostrym zawałem serca w chwili przyjęcia do szpitala, w porównaniu z osobami zdrowymi. Paganelli i wsp. [15] oraz

Ferlito i wsp. [17] wykazali wysokie wyjściowe stężenie i aktywność PAI-1, które — według autorów — są odpowiedzialne za obniżoną aktywność fibrynolityczną osocza i mogą odgrywać istotną rolę w powstawaniu zakrzepu w tętnicy wieńcowej. Według Paganelli i wsp. [15] wysoka aktywność i stężenie antygenu PAI-1 mogą być związane z nieskutecznością leczenia fibrynolitycznego zawału serca. Podobny wniosek wysunął Sinkowič [18], który badając pacjentów z zawałem serca leczonych fibrynolitycznie, uznał, że PAI-1 jest w dużym stopniu odpowiedzialny za ich antyfibrynolityczny efekt działania i niepowodzenie terapii, gdyż hamuje spontaniczną i farmakologicznie wywołaną fibrynolizę oraz często predysponuje do powtórnego zamknięcia tętnicy wieńcowej. Znamienne wyższe stężenie t-PA:Ag u pacjentów z ostrym zawałem serca w porównaniu z osobami zdrowymi stwierdzali Vaziri i wsp. [14], którzy podobnie jak autorzy niniejszego opracowania pobierali krew przed włączeniem leczenia.

Dodatnią korelację między stężeniami t-PA:Ag i PAI-1:Ag, wykazaną w badaniach autorów, potwierdziły także próby ECAT [8–10], ARIC [19] oraz PLAT [20].

W grupie mężczyzn z zawałem serca autorzy obserwowali znamienne wyższe stężenie t-PA:Ag i PAI-1:Ag niż w grupie kobiet. Jest to zgodne z danymi niektórych badaczy [21–23], którzy podają, że u mężczyzn występuje niższa aktywność fibrynolityczna osocza charakteryzująca się wyższą aktywnością i stężeniem PAI-1:Ag oraz wyższym stężeniem t-PA:Ag, odzwierciedlającym głównie stężenie nieaktywnych kompleksów t-PA/PAI-1. U kobiet powyżej 60 rż. aktywność fibrynolityczna osocza obniża się i staje się podobna jak u mężczyzn. Cytowani badacze tłumaczą to kardioprotekcyjnym wpływem estrogenów u kobiet w okresie przedmenopauzalnym [7]. W grupie osób, u których wystąpił pierwszy zawał serca (średnia wieku 55 lat) Thögersen i wsp. obserwowali u kobiet wyższe stężenia PAI-1:Ag i t-PA:Ag niż u mężczyzn.

W badanej przez autorów grupie chorych stwierdzono istotne dodatnie korelacje między stężeniami PAI-1:Ag i triglicerydów oraz pomiędzy stężeniem PAI:Ag i BMI, co jest zgodne z wynikami badań ECAT [8–10], ARIC [19] i RIVAGE [24] a także obserwacjami Greya i wsp. [25] oraz Byberga i wsp. [26].

Racciah i wsp. [27] obserwowali ponadto dodatkowe korelacje między aktywnością PAI-1 a stężeniem insuliny. U osób otyłych wysoka aktywność PAI-1 wiązała się z wysokim stężeniem insuliny, insulinoopornością i wysokim stężeniem triglicerydów. W badaniach Hamstena i wsp. [28] stwierdza-

no również dodatnią korelację między aktywnością PAI-1 a masą ciała pacjentów. Zanotowano także, że większa aktywność PAI-1 występowała u chorych z upośledzoną tolerancją glukozy.

Wnioski

1. Podwyższone stężenia PAI-1:Ag, t-PA:Ag oraz wysoka dodatnia korelacja między t-PA:Ag i PAI-1:Ag wskazują na udział tych czynników w patogenezie zawału serca.
2. Podwyższone stężenie t-PA:Ag może być istot-

nym czynnikiem predykcyjnym rozpoznania ostrego zawału serca.

3. Dodatnie korelacje między stężeniem PAI-1:Ag a stężeniem triglicerydów i wskaźnikiem BMI wskazują na ścisły związek antygenu PAI-1 z zespołem insulinooporności. PAI-1 może okazać się ogniwem łączącym otyłość, zespół insulinooporności i chorobę wieńcową.
4. Mężczyźni z ostrym zawałem serca charakteryzują się gorszymi parametrami układu fibrynolizy w porównaniu z kobietami.

Streszczenie

t-PA i PAI-1 w ostrym zawałe serca

Wstęp: *Ostry zawał serca zwykle jest spowodowany nagłym zamknięciem światła tętnicy wieńcowej przez skrzepinę tworzącą się na blaszce miażdżycowej, która uległa destabilizacji. Powstawaniu skrzepiny mogą sprzyjać zaburzenia układu fibrynolizy osoczowej, w którym zasadniczą rolę pełni tkankowy aktywator plazminogenu (t-PA) i jego inhibitor typu 1 (PAI-1).*

Cel pracy: *Ocena stężenia antygenów t-PA (t-PA:Ag) i PAI-1 (PAI-1:Ag) w surowicy pacjentów z ostrym zawałem serca przed zastosowaniem leczenia fibrynolitycznego i przeciwkrzepliwego.*

Materiał i metody: *Badaniom poddano 70 chorych (56 mężczyzn, 14 kobiet, średnia wieku $54,2 \pm 7,7$ lat) z ostrym zawałem serca. Grupę kontrolną stanowiło 25 osób zdrowych, dobranych pod względem płci i wieku. Stężenie t-PA:Ag i PAI-1:Ag oceniano za pomocą immunoenzymatycznej metody ELISA.*

Wyniki: *W grupie chorych z ostrym zawałem serca stwierdzono znamienne wyższe ($p < 0,02$) stężenie PAI-1:Ag oraz znamienne wyższe ($p < 0,0002$) stężenie t-PA:Ag. Metodą regresji logistycznej wykazano, że stężenie t-PA:Ag było istotnym czynnikiem predykcyjnym rozpoznania zawału serca (OR = 2,84). Stwierdzono też następujące dodatnie korelacje między stężeniami: PAI-1:Ag i t-PA:Ag ($r = 0,35$; $p < 0,005$), PAI-1:Ag i triglicerydów ($r = 0,29$; $p < 0,02$) oraz stężeniem PAI-1:Ag i wskaźnikiem masy ciała ($r = 0,47$; $p < 0,0001$).*

Wnioski: *Podwyższone stężenia PAI-1:Ag, t-PA:Ag oraz wysoka dodatnia korelacja między t-PA:Ag i PAI-1:Ag wskazują na udział tych wskaźników w patogenezie zawału serca. Podwyższone stężenie t-PA:Ag może być istotnym czynnikiem predykcyjnym rozpoznania ostrego zawału serca. Dodatnie korelacje między stężeniem PAI-1:Ag a stężeniem triglicerydów i wskaźnikiem masy ciała wskazują na ścisły związek antygeny PAI-1 z zespołem insulinooporności. PAI-1 może okazać się ogniwem łączącym otyłość, zespół insulinooporności i chorobę wieńcową. (Folia Cardiol. 2002; 9: 311–318)*

tkankowy aktywator plazminogenu (t-PA), inhibitor tkankowego aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1), zawał serca

Piśmiennictwo

1. Cierniewski C.S., Pawłowska Z. Czynniki regulujące proces fibrylizacji. *Acta Haemat. Pol.* 1997; 28: (supl. 1): 47–57.
2. Zawilska K. Postępy w diagnostyce wewnątrz-naczyniowej aktywacji fibrylizacji. *Acta Haemat. Pol.* 1995; 26: 33–38.
3. Kopeć M. Sprzężenia pomiędzy układami krzepnięcia i fibrylizacji. *Acta Haemat. Pol.* 1997; 28 (supl. 2): 33–39.
4. Van der Bom J.G., de Knijff P., Haverkate F. i wsp. Tissue plasminogen activator and risk of myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 95: 2623–2627.
5. De Wood M. A., Spores J., Notske R. i wsp. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1980; 303: 897–902.
6. Prinz M.H., Hirsch J. A critical review of the relationship between impaired fibrinolysis and myocardial infarction. *Am. Heart J.* 1991; 122: 545–551.
7. Thögersen A.M., Jansson J.-H., Boman K. i wsp. 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: 2241–2247.
8. Juhan-Vague I., Pyke S., Alessi M.C. i wsp. Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *Circulation* 1996; 94: 2057–2063.
9. Haverkate F., Thompson S.G. i Duckert F. Haemostasis factors in angina pectoris; relation to gender, age and acute-phase reaction. Results of the ECAT Angina Pectoris Study Group. *Thromb. Haemost.* 1995; 73: 561–567.
10. Thompson S.G., Kienast J., Pyke S.D.M. i wsp. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 635–641.
11. Smith F.B., Lee A.J., Fowkes F.G.R. i wsp. Hemostatic factors as predictors of ischemic heart disease and stroke in the Edinburgh Artery Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17: 3321–3325.
12. Ridker P.M., Vaughan D.E., Stampfer M.J. i wsp. Endogenous tissue-type plasminogen activator and risk of myocardial infarction. *Lancet* 1993; 341: 1165–1168.
13. Lowe G.D.O., Yarnell J.W.G., Sweetnam P.M. i wsp. Fibrin D-dimer, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor and the risk of major ischaemic heart disease in the Caerphilly Study. *Thromb. Haemost.* 1998; 79: 129–133.
14. Vaziri N.D., Kennedy S.C., Kennedy D. i Gonzales E. Coagulation, fibrinolytic, and inhibitory proteins in acute myocardial infarction and angina pectoris. *Am. J. Med.* 1992; 93: 651–657.
15. Paganelli F., Alessi M.C., Morange P. i wsp. 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.
16. Almer L.O., Ohlin H. Elevated levels of the rapid inhibitor of plasminogen activator (t-PAI) in acute myocardial infarction. *Thromb. Res.* 1987; 47: 335–339.
17. Ferlito S., Gallina M., Mangiamelli S., Chiaranda G. Thrombotic markers during myocardial infarction. *Panminerva Med.* 1995; 37: 133–136.
18. Sinkowicz A. Preatreatment 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.
19. Salomaa V., Stinson V., Kark J.D. i wsp. Association of fibrinolytic parameters with early atherosclerosis. The ARIC Study. *Circulation* 1995; 91: 284–290.
20. Cortellaro M., Confrancesco E., Boschetti C. i wsp. for PLAT group. Increased fibrin turnover and high PAI-1 activity as predictors of ischemic events in atherosclerotic patients — a case control study. *Arterioscler. Thromb.* 1993; 13: 1412–1417.
21. Koh S.C., Yuen R., Viegas O.A. i wsp. Plasminogen activators t-PA, u-PA and its inhibitor (PAI) in normal males and females. *Thromb. Haemost.* 1991; 66: 581–585.
22. Takada Y., Takada A. Plasma levels of t-PA free PAI-1 and complex of t-PA with PAI-1 in human males and females at various ages. *Thromb. Res.* 1989; 55: 601–609.
23. Urano T., Sumiyoshi K., Nakamura M. i wsp. Fluctuation of t-PA and PAI-1 antigen levels in plasma: Difference of their fluctuation patterns between male and female. *Thromb. Res.* 1990; 60: 133–139.
24. Mazoyer E., Drouet L., Soria C. i wsp. Risk factors and outcomes for atherothrombotic disease in french patients: The RIVAGE Study. *Thromb. Res.* 1999; 95: 163–176.
25. Grey R.P., Mohamed-Ali V., Patterson D.L.H., Yudkin J.S. Determinants of plasminogen activator inhibitor-1 activity in survivors of myocardial infarction. *Thromb. Haemost.* 1995; 73: 261–267.
26. Byberg L., Siegbahn A., Berglund L. i wsp. Plasminogen activator inhibitor-1 activity is independently

- related to both insulin sensitivity and serum triglycerides in 70-year old men. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 18: 258–264.
27. Raccach D., Alessi M.C., Scelles V. i wsp. Plasminogen activator inhibitor activity in various types of endogenous hypertriglyceridemia. *Fibrinolysis* 1993; 7: 171–176.
28. Hamsten A., de Faire U., Wallius G. i wsp. Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987; 2: 3–9.