

Ocena stężenia kompleksów trombina– –antytrombina III i aktywności antytrombiny III u pacjentów z ostrym zawałem serca

Władysław Sinkiewicz^{1,2}, Jan Błażejowski², Robert Bujak², Ewa Żekanowska³,
Jacek Kubica⁴, Jacek Budzyński⁵ i Joanna Dudziak^{1,2}

¹Zakład Klinicznych Podstaw Fizjoterapii *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, UMK w Toruniu

²Oddział Kardiologii z Zakładem Diagnostyki Kardiologicznej
Szpitala Wojewódzkiego im. dr. J. Bizuela w Bydgoszczy

³Katedra i Zakład Patofizjologii *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, UMK w Toruniu

⁴Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, UMK w Toruniu

⁵Katedra i Klinika Gastroenterologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
Collegium Medicum w Bydgoszczy, UMK w Toruniu

Przedrukowano za zgodą z: *Folia Cardiologica* 2006; 13: 465–472

Streszczenie

Wstęp: *Procesy zakrzepowe odgrywają istotną rolę w progresji miażdżycy oraz w patogenezie ostrych zespołów wieńcowych. Udział czynników hemostatycznych w rozwoju chorób układu krążenia, zwłaszcza choroby niedokrwiennej serca, stanowi przedmiot znacznego zainteresowania badawczego. Celem poszukiwania jest ustalenie roli czynników hemostatycznych w patogenezie miażdżycy i choroby niedokrwiennej serca, a także wykorzystanie ich w diagnostyce oraz prognozowaniu przebiegu tego schorzenia. Celem niniejszej pracy była ocena generacji trombiny in vivo oraz określenie roli głównego inhibitora krzepnięcia krwi u chorych z ostrym zawałem serca.*

Metody: *Badanie przeprowadzono w grupie 70 chorych z ostrym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST. Grupę kontrolną stanowiło 25 zdrowych osób dobranych pod względem płci i wieku. Wykonano pomiary stężenia kompleksów trombina–antytrombina III (kompleksów TAT) oraz aktywności antytrombiny III (AT III); materiał pobierano przed zastosowaniem leczenia zasadniczego.*

Wyniki: *W grupie chorych z zawałem serca stwierdzono istotnie wyższe średnie wartości stężenia kompleksów TAT ($p < 0,0001$) oraz aktywności AT III ($p < 0,001$). Wykazano ujemną korelację między aktywnością AT III i stężeniem kinazy fosfokreatynowej ($p < 0,02$) oraz dodatnią korelację pomiędzy aktywnością AT III i czasem od wystąpienia pierwszych objawów zawału ($p < 0,05$). Wzrost stężenia kompleksów TAT i aktywności AT III nie zależał od płci, wieku, czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca, a także nie pozwalał prognozować wystąpienia późniejszych powikłań.*

Adres do korespondencji: Dr med. Władysław Sinkiewicz
ul. Ujejskiego 75, 85–183 Bydgoszcz
tel. (0 52) 371 92 48, faks (0 52) 371 92 48
e-mail: bizkard@by.onet.pl

Praca sponsorowana przez Fundację Rozwoju Kardiologii.

Nadesłano: 2.01.2006 r. Przyjęto do druku: 31.07.2006 r.

Wnioski: Uzyskane wyniki wykazują na nasilenie procesów trombinogenezy u pacjentów z ostrym zawałem serca. Zwiększona aktywność AT III może być wyrazem mechanizmów kompensacyjnych układu hemostazy w stosunku do wzmożonej trombinogenezy. (Folia Cardiologica Excerpta 2006; 1: 203–210)

Słowa kluczowe: zawał serca, antytrombina III (AT III), kompleksy trombina–antytrombina III (kompleksy TAT)

Wstęp

Powstawanie zakrzepu w naczyniu wieńcowym stanowi najczęstszą przyczynę ostrych zespołów wieńcowych. Rola czynników układu hemostazy w patogenezie choroby niedokrwiennej serca, zwłaszcza ostrych zespołów wieńcowych, stanowi przedmiot znacznego zainteresowania badawczego. W diagnostyce wewnątrznacyniowej aktywacji krzepnięcia wykorzystuje się m.in. testy monitorujące tworzenie trombiny lub skutki jej działania.

Najsilniejszym naturalnym antykoagulantem jest antytrombina III (AT III) — 1-łańcuchowa glikoproteina zbudowana z 432 aminokwasów, wytwarzana w wątrobie, komórkach śródbłonna naczyń krwionośnych i prawdopodobnie w megakariocytach. Laboratoryjnie można ocenić stężenie antygenu AT III w osoczu lub aktywność, bardziej przydatną do celów klinicznych. Antytrombina III inaktywuje trombinę, wiążąc ją w stabilny, nieaktywny kompleks trombina–antytrombina III (TAT, *thrombin-antithrombin*). Endogennym kofaktorem, znacznie przyspieszającym tę reakcję poprzez zmianę struktury przestrzennej AT III, jest siarczan heparanu.

Kompleksy trombina–antytrombina III należą do najczulszych i najbardziej specyficznych markerów zakrzepicy; wzrost ich stężenia odzwierciedla intensywność zachodzącej *in vivo* trombinogenezy [1–3]. Czynnikiem hemostatycznym mniej znanymi pod względem ich roli w rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego są naturalne antykoagulanty, w tym antytrombina III.

Wykazywano zależności między ryzykiem wystąpienia a nasileniem objawów choroby wieńcowej i aktywnością AT III, jednak rezultaty tych badań są niejednoznaczne. Początkowo uznawano, że istotne znaczenie mają tylko obniżone wartości stężeń czy aktywności AT III usposabiające do wystąpienia ostrych epizodów zakrzepowych. Jednak w kolejnych pracach wykazano związki podwyższonej aktywności AT III ze wzrostem ryzyka zakrzepowego, zwłaszcza przy współistnieniu hiperfibrinogenemii i zwiększonej aktywności tromboplastycznej [4, 5].

Celem niniejszej pracy była ocena nasilenia trombinogenezy *in vivo*, oparta na badaniu stężenia kompleksów TAT, oraz określenie roli głównego inhibitora krzepnięcia krwi — antytrombiny III u chorych z ostrym zawałem serca we wczesnej fazie schorzenia przed zastosowaniem leczenia, które w założeniu modyfikuje parametry hemostazy.

Metody

Badaniem objęto 70 pacjentów (54 M, 16 K; śr. wiek: $54,1 \pm 7,7$ roku) z ostrym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST. Rozpoznanie zawału ustalono na podstawie wywiadu, obrazu elektrokardiograficznego oraz badań laboratoryjnych potwierdzających martwicę komórek mięśnia sercowego, tj. troponiny I, kinazy fosfokreatynowej (CPK, *kinase phosphocreatine*) i jej frakcji MB. Czas mierzony od pojawienia się bólu zawałowego do chwili hospitalizacji wynosił w badanej grupie średnio 6 godz.

Kryteria wyłączenia z badania były następujące: wiek powyżej 70 lat, stan po reanimacji lub wstrząs kardiogeny w chwili przyjęcia, zaburzenia lipidowe leczone farmakologicznie, cukrzyca, choroby nowotworowe, inne przewlekłe schorzenia (niewydolność nerek, wątroby), stosowanie antykoagulantów. Grupę kontrolną stanowiło 25 zdrowych osób dobranych pod względem płci i wieku.

U wszystkich badanych oraz u osób tworzących grupę kontrolną oznaczano stężenie kompleksów TAT oraz aktywność antytrombiny III. Pomiaru stężeń kompleksów TAT dokonano metodą immunoenzymatyczną ELISA, stosując zestaw Enzygnost TAT firmy Behring-Marburg (norma: 1,0–4,1 $\mu\text{g/l}$). Aktywność biologiczną antytrombiny III w osoczu oznaczano z zastosowaniem substratu chromogenego i spektrofotometrii z użyciem testu Berichrom Antithrombin III firmy Boehringer Mannheim (wartości prawidłowe: 80–120%). Krew do powyższych badań pobierano łącznie z materiałem do rutynowych badań diagnostycznych bezpośrednio po przyjęciu pacjentów do szpitala i uzyskaniu ich zgody, przed włączeniem leczenia zasadniczego.

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej. Dla różnych prób wyznaczano wartości podstawowych statystyk (wartość średnia — \bar{x} , odchylenie standardowe — SD). Ze względu na występowanie wyraźnej asymetrii w niektórych próbach oznaczono dodatkowo medianę, kwartył dolny i górny. Za istotną statystycznie uznano wartość współczynnika istotności p mniejszą lub równą 0,05. Jeśli parametry miały rozkład normalny, w porównaniu grup stosowano klasyczny test t -Studenta, natomiast w przypadkach, gdy dany parametr nie pochodził z populacji o rozkładzie normalnym, stosowano test sumy rang Manna-Whitneya. W celu zbadania zależności poszczególnych cech wyznaczono macierz korelacji ze współczynnikiem korelacji Pearsona. W przypadku odstępstw od rozkładu normalnego dla danej pary parametrów wyznaczano współczynnik korelacji rang Spearmana.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Terenowej Komisji Etyki Badań Naukowych.

Wyniki

Rezultaty badań uzyskane u pacjentów z zawałem serca ($n = 70$) porównywano z wynikami zdrowych osób z grupy kontrolnej ($n = 25$). Obie grupy nie różniły się statystycznie pod względem wieku, płci, masy ciała i wzrostu oraz innych podstawowych parametrów biochemicznych (tab. 1). Istotne różnice w badaniach dodatkowych wynikają z definicji grupy badanej i dotyczą parametrów wiążących się bezpośrednio z zawałem serca (czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca, markery biochemiczne zawału).

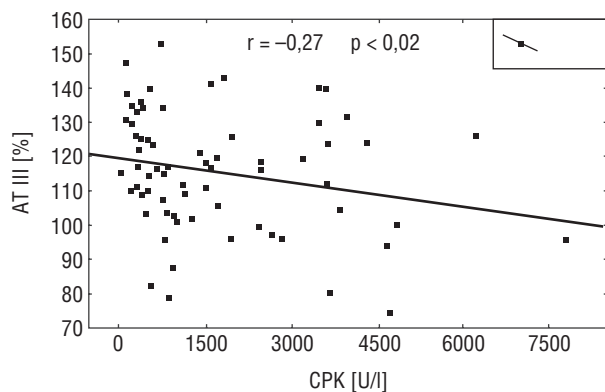
W grupie pacjentów z zawałem serca stężenie kompleksów TAT było podwyższone w stosunku do normy oraz istotnie większe niż w grupie kontrolnej ($p < 0,0001$). Średnia aktywność AT III w grupie chorych z zawałem serca była statystycznie istotnie wyższa w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,001$) (tab. 2).

Tabela 1. Ogólna charakterystyka oraz podstawowe badania laboratoryjne u pacjentów z zawałem serca i u osób z grupy kontrolnej

	Pacjenci z zawałem	Grupa kontrolna	p
Wiek (lata)	54,1 ± 7,7	50,8 ± 7,2	NS
Wskaźnik masy ciała	26,7 ± 3,5	27,6 ± 4,3	NS
Hemoglobina [g/dl]	14,5 ± 1,1	15,0 ± 1,0	NS
Hematokryt (%)	44 ± 3,8	44 ± 2,7	NS
Kreatynina [mg/dl]	0,91 ± 0,19	0,89 ± 0,13	NS
Azot mocznika [mg/dl]	15,3 ± 4,7	14,6 ± 3,8	NS
Transaminaza alaninowa [j./l]	35,5 ± 19,7	28,6 ± 17,5	NS
Glukoza [mg/dl]	123 ± 32	105 ± 18	0,02
Cholesterol całkowity [mg/dl]	238 ± 46	209 ± 43	0,01
Cholesterol LDL [mg/dl]	159 ± 40	137 ± 36	0,05
Cholesterol HDL [mg/dl]	49 ± 14	52 ± 11	NS
Triglicerydy [mg/dl]	159 ± 105	107 ± 46	0,01
Kinaza fosfokreatynowa [U/l]	1681 ± 1630	118 ± 47	0,0001
Kinaza fosfokreatynowa, izoenzym MB [j./l]	212 ± 374	11 ± 5	0,0001

Tabela 2. Porównanie stężenia kompleksów trombina–antytrombina (TAT) i aktywności antytrombiny III (AT III) u pacjentów z zawałem serca i u osób z grupy kontrolnej

	Pacjenci z zawałem				Grupa kontrolna				p
	$\bar{X} \pm SD$	Mediana	Kwartył dolny	Kwartył górny	$\bar{X} \pm SD$	Mediana	Kwartył dolny	Kwartył górny	
TAT [$\mu\text{g/l}$]	26,3 ± 36,7	6,8	3,9	33,9	2,9 ± 1,2	2,9	1,9	3,7	0,0001
AT III (%)	115,5 ± 17,2	116,1	103,4	126,0	102,5 ± 13,7	100,1	95,3	110,2	0,001

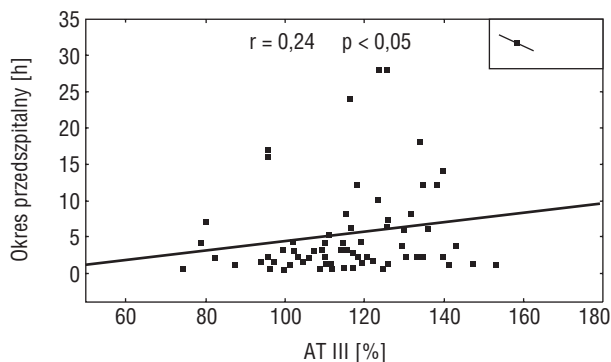


Rycina 1. Korelacja aktywności antytrombiny III (AT III) i maksymalnego stężenia kinazy fosfokreatynowej (CPK) u chorych z zawałem serca

Wykazano ujemną korelację między aktywnością AT III i maksymalnym stężeniem CPK u badanych pacjentów — współczynnik korelacji (r) wynosił $-0,27$, a p poniżej $0,02$ (ryc. 1). Stwierdzono dodatnią korelację ($r = 0,24$; $p < 0,05$) między aktywnością AT III a czasem, jaki upłynął od pierwszych objawów zawału serca do momentu hospitalizacji (okres przedszpitalny) (ryc. 2).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic stężeń kompleksów TAT oraz aktywności AT III w zależności od płci.

Wybrane parametry hemostazy porównywano również u chorych w grupach wiekowych (≤ 55 lat *vs.* > 55 lat). W podgrupie starszych pacjentów średnie wartości stężeń kompleksów TAT były wyższe, jednak nieistotne statystycznie. Nie wykazano też znamienych różnic stężeń kompleksów TAT i aktywności AT III między grupą pacjentów z wcześniej rozpoznawaną chorobą wieńcową a chorymi, u których zawał był pierwszym objawem choroby niedokrwiennej serca.



Rycina 2. Korelacja aktywności antytrombiny III (AT III) i długości okresu przedszpitalnego u chorych z zawałem serca

Analizując wpływ otyłości na wartość badanych parametrów układu hemostazy, wyodrębniono grupę chorych z wartością wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) powyżej 30. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic stężeń kompleksów TAT oraz aktywności AT III w grupie pacjentów z otyłością w stosunku do pozostałych chorych ($BMI \leq 30$), choć średnie stężenie kompleksów TAT było mniejsze, a aktywność AT III większa w grupie osób z BMI powyżej 30.

Oceniono i porównano stężenia kompleksów TAT i aktywność AT III uzyskane w grupie osób z istotnymi powikłaniami w przebiegu zawału serca (powtórny zawał podczas hospitalizacji oraz zgon) z grupą chorych bez tych powikłań. Nie stwierdzono istotnych różnic dotyczących badanych parametrów między tymi grupami pacjentów. Nie wykazano zależności między stężeniem kompleksów TAT i aktywnością AT III a wartościami stężeń cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i HDL czy triglicerydów. Nie zanotowano też istotnych statystycznie różnic stężeń kompleksów TAT oraz aktywności AT III w zależności od wcześniejszego palenia tytoniu, jak również w zależności od nadciśnienia tętniczego w wywiadzie.

Dyskusja

Założeniem niniejszej pracy była ocena wybranych parametrów krzepnięcia w ostrym zawałe serca, dokonana możliwie najwcześniej. Zastosowana metodyka pozwoliła wyeliminować istotny wpływ stosowanej w ostrym zawałe serca farmakoterapii na parametry hemostazy, co znacznie podnosi wartość pracy, uwzględniając tylko pojedyncze doniesienia w piśmiennictwie z oceną markerów trombinogenezy przed zastosowaniem leczenia. Również dobór materiału miał na celu zminimalizowanie wpływu wszelkich czynników mogących działać modulująco na uzyskane wyniki, innych niż sam zawał serca.

Kompleksy trombina–antytrombina III

Wyraźny wzrost stężeń kompleksów TAT w 1. dobie zawału serca w badaniu własnym okazał się zgodny z wynikami wielu badań i publikacji oraz wskazuje wyraźnie na aktywację kaskady układu krzepnięcia w czasie ostrego zawału serca [6–9].

W badaniu TIMI 5 (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) wyjściowe wartości stężeń kompleksów TAT, oznaczone przed zastosowaniem leczenia, były podwyższone, podobnie jak stężenia fibrynopeptydu A i fragmentów protrombiny F1+2 [10]. Lopez i wsp. [11] wykazali znamieny wzrost stężeń kompleksów TAT w ostrym zawałe serca

w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,0001$), jak również istotne zwiększenie stężenia fragmentów protrombiny F1+2, fibrynopeptydu A, kompleksów PAP i D-dimerów oraz dodatnie korelacje stężeń kompleksów TAT i D-dimerów, kompleksów TAT i PAP i kompleksów PAP i D-dimerów. Stwierdzone zmiany mogą być dowodem aktywacji zarówno procesu krzepnięcia, jak i fibrynolizy w ostrej fazie choroby. Szczeklik i wsp. [12] obserwowali w grupie 100 pacjentów z ostrym zawałem serca bezpośrednio po przyjęciu do szpitala istotnie większe wartości stężeń kompleksów TAT w porównaniu z grupą kontrolną ($35,7 \pm 4,7 \mu\text{g/l}$ vs. $2,1 \pm 0,8 \mu\text{g/l}$).

Próbie ustalenia czasowych związków między epizodami niedokrwienia a aktywacją układu krzepnięcia w niestabilnej dławicy piersiowej podjęli włoscy badacze [13]. Wyniki potwierdziły zwiększoną produkcję trombiny w tym schorzeniu, ale wykazały również, że aktywacja ta nie zawsze wiąże się czasowo z wykrywalnymi incydentami klinicznymi choroby wieńcowej. W około 25% epizodów niedokrwienia nie wykazano aktywacji układu krzepnięcia, a ponad 50% okresów wzmożonej krzepliwości nie powodowało klinicznych objawów niedokrwienia. Wyniki te, wg autorów, nie są zaskakujące i można je tłumaczyć krótkim okresem półtrwania kompleksów TAT w osoczu bądź udziałem skurczu naczynia w patogenezie incydentu wieńcowego. Także ewentualne współistnienie zwiększonej produkcji trombiny poza naczyniami wieńcowymi może wyjaśniać wyniki fałszywie dodatnie. Uzyskane rezultaty dowodzą, że niestabilność wieńcowa wynika z wielu procesów. Być może również istnieje pewna „masa krytyczna” lokalnego zakrzepu, niezbędna do wykrycia zwiększonego stężenia TAT w krążeniu obwodowym [14, 15].

W materiale własnym przekroczenie górnej granicy normy stężenia kompleksów TAT stwierdzono u 47 (71%) pacjentów. Analogiczny wskaźnik podany przez Seitz i wsp. [14] wynosił 50%, natomiast w grupie chorych z zawałem serca opisywanej przez Szczeklika i wsp. [12] odsetek „dodatnich” wyników był najwyższy (do 90%).

W materiale własnym nie stwierdzono istotnych różnic stężenia kompleksów TAT w grupie kobiet i mężczyzn. Porównując grupy wiekowe (≤ 55 lat vs. > 55 lat), wykazano wyższe średnie wartości tego parametru u pacjentów starszych ($6,2 \mu\text{g/l}$ vs. $7,7 \mu\text{g/l}$; $p > 0,05$), ale nieistotne statystycznie.

Powyższe wyniki są zbieżne z doniesieniem Giansante i wsp. [2], którzy nie zaobserwowali zależności stężenia kompleksów TAT od wieku, natomiast stężenie u kobiet było znamienne wyższe ($p < 0,05$) w porównaniu z mężczyznami w badanej

grupie. W materiale Musiała i wsp. [16] średnie stężenie kompleksów TAT u osób z chorobą wieńcową było wyższe u kobiet niż u mężczyzn. Wykazali oni także dodatnią korelację stężenia kompleksów TAT z wiekiem u kobiet, nie stwierdzając takiego związku w grupie mężczyzn. Brak różnic w stężeniu kompleksów TAT między kobietami i mężczyznami w materiale własnym może wynikać ze stosunkowo małej ich liczebności (16 kobiet, 23% całej grupy), natomiast w cytowanej pracy liczebność badanej grupy wynosiła 417 osób, w tym 222 kobiety (53%). Można również przypuszczać, że ewentualne różnice zależne od płci dostrzegane w okresie klinicznej stabilności mogą w czasie wzmożonej trombinogenezy ulegać zatarciu lub zmianie spowodowanej różnym osobniczo stopniem wzrostu stężenia tego markera.

W materiale własnym nie stwierdzono zależności między wzrostem wyjściowego stężenia kompleksów TAT a późniejszymi powikłaniami zawału w czasie obserwacji szpitalnej. Oznaczone przed rozpoczęciem leczenia wartości stężeń kompleksów TAT u chorych badanych przez Szczeklika i wsp. [12] również nie pozwalały prognozować wystąpienia powikłań zawału, natomiast obserwacja dynamiki zmian tego parametru wskazywała na jego późniejszy wyraźny wzrost towarzyszący powikłaniom (niewydolność serca, powtórny zawał, zgon) [17]. W badaniu TIMI 5 większa śmiertelność wiązała się ze zwiększonym stężeniem kompleksów TAT oznaczonych po upływie godziny od rozpoczęcia hospitalizacji [10].

Podsumowując, u chorych z ostrym zawałem serca stwierdzono wysoce znamienne wzrost stężenia kompleksów TAT, niezależny od wszystkich uwzględnianych w analizie cech, co jest zgodne ze spostrzeżeniami innych autorów. Zanotowany w niektórych pracach wzrost stężenia kompleksów TAT towarzyszący powikłaniom zawału obserwowano dopiero w momencie ich wystąpienia, podobnie jak w materiale własnym, natomiast wcześniejsze wartości nie miały znaczenia prognostycznego [12].

Antytrombina III

Wiadomo, że niedobór inhibitorów krzepnięcia, w tym AT III, zwiększa ryzyko zakrzepicy żylniej. Natomiast rezultaty badań związków tej proteiny z zakrzepicą tętniczną nie są tak jednoznaczne. Podwyższoną aktywność antytrombiny III we wczesnej fazie zawału serca, stwierdzoną w badanej grupie pacjentów, potwierdzono w pracach innych autorów. Jednak próba interpretacji uzyskanych wyników wymaga analizy wartości aktywności AT III u zdrowych osób oraz u pacjentów w różnych okresach klinicznych choroby niedokrwiennej serca.

Pierwszą znaczącą próbą oceniającą rolę układu krzepnięcia w chorobie niedokrwiennej serca było prospektywne badanie NPHS (*Northwick Park Heart Study*), do którego włączono 1511 osób bez choroby niedokrwiennej serca [18]. W późniejszym podsumowaniu wyjściowych wyników badania NPHS, wzbogaconym prowadzoną do końca 1990 r. obserwacją badanej grupy przeprowadzoną przez Meade i wsp. [19], wykazano, że największa liczba zgonów z powodu chorób układu krążenia (i choroby niedokrwiennej serca) dotyczyła osób, u których wcześniej stwierdzono aktywność antytrombiny mieszczącą się w skrajnych przedziałach (niskich lub wysokich). Te spostrzeżenia pozwoliły sformułować wniosek, że ryzyko zgonu z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego wiąże się z niskimi i wysokimi wartościami aktywności antytrombiny III.

W badaniach ARIC i PLAT potwierdzono tezę, że niskie wartości aktywności AT III korelują ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy i incydentów niedokrwienych [20, 21]. Wśród pacjentów uczestniczących w badaniu ECAT u osób z przebyłym zawałem serca wykazano znamienne niższe stężenie antygeny AT III ($p = 0,008$) niż u pozostałych chorych [22, 23].

W latach 1990–1993 przeprowadzono kolejne znaczące badanie populacyjne — *Rotterdam Study* ($n = 7983$), w którym analizowano aktywność AT III i stopień nasilenia miażdżycy. U mężczyzn aktywność AT III była największa w grupie badanych z umiarkowaną miażdżycą. Większe nasilenie miażdżycy nie wiązało się ze wzrostem badanego parametru, lecz z jego redukcją do poziomów zbliżonych jak w grupie bez cech miażdżycy [5]. Łączne wyniki NPHS, PLAT i *Rotterdam Study* pozwalają przypuszczać, że u pacjentów z aktywnym procesem miażdżycowym zwiększony poziom aktywności AT III może wynikać z uruchomienia mechanizmów obronnych przeciwko wpływom prozakrzepowym. Wydolność mechanizmów obronnych jest ograniczona i w przypadkach zaawansowanej miażdżycy nie obserwuje się dalszego wzrostu aktywności antytrombiny. Zwiększenie zużycia AT III w subklinicznych procesach zakrzepowych znacząco wpływa na obniżenie jej stężenia mimo zwiększonej produkcji. W rezultacie zarówno wzrost, jak i spadek aktywności AT III może być sygnałem uszkodzenia naczynia i narastającego ryzyka [5]. Wyniki badania *Rotterdam* wskazują, że wzrost ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego wiąże się ze zwiększeniem aktywności AT III, a jej spadek w sytuacji współlistnienia zakrzepowych incydentów naczyniowych odzwierciedla wzmoczone jej zużycie.

Celem badania TIMI II (*Thrombolysis in Myocardial Infarction Phase II Trial*) była m.in. weryfikacja hipotezy, że z zawałem serca wiąże się deficyt inhibitorów krzepnięcia, tj. AT III, białek C i S. Okazało się jednak, że tylko stężenie białka S jest obniżone, natomiast stężenia białka C i AT III są znamienne większe u chorych z zawałem serca w porównaniu z grupą kontrolną [24]. Obserwacje te są zbieżne z wynikami uzyskanymi przez autorów niniejszej pracy, bo u pacjentów we wczesnej fazie zawału serca stwierdzono istotnie większe wartości aktywności antytrombiny III.

Niedobór inhibitorów krzepnięcia, a w szczególności AT III — zarówno wrodzony, jak i nabyty — może być przyczyną trombofilii. W prospektywnych obserwacjach obejmujących duży materiał wykazano związek małej aktywności AT III ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby niedokrwiennej serca lub zaostrzenia przebiegu istniejącego już schorzenia [5, 19, 20, 25]. Trudniejsze jednak było wyjaśnienie wzrostu tego ryzyka u osób z wyższą aktywnością AT III, co zauważono w badaniach NPHS, ARIC czy *Rotterdam*. Ta zwiększona aktywność może być spowodowana reakcją kompensacyjną, zależną od nasilenia procesów zakrzepowych w tętnicach zmienionych miażdżycowo [19, 26]. Wydaje się, że większa aktywność AT III, stwierdzana w badaniu własnym oraz w innych doniesieniach [19, 24], jest odpowiedzią na nasilenie trombinogenezy i zwiększone zużycie antytrombiny w ostrym zawałe serca.

W materiale własnym nie stwierdzono zależności aktywności AT III od płci, wieku, BMI, lipidów, nadciśnienia tętniczego w wywiadzie i palenia tytoniu u chorych we wczesnej fazie zawału serca. W pracach określających aktywność AT III u pacjentów z zaostrzeniem choroby niedokrwiennej serca lub z zawałem również nie wykazano związków między wartością tego parametru a poszczególnymi cechami różnicującymi ocenianą grupę [24, 27].

W badanej grupie zanotowano ujemną korelację między aktywnością AT III a maksymalnym stężeniem CPK oraz dodatnią korelację aktywności AT III i czasu mierzonego od początku objawów zawału do hospitalizacji. W dostępnym piśmiennictwie nie stwierdzono prac przedstawiających takie zależności. Uznając, że obserwowana zwiększona aktywność AT III jest wynikiem reakcji obronnej kompensującej aktywację krzepnięcia, wykazane korelacje mogą być uzasadnione. Fakt, że dłuższemu okresowi przedszpitalnemu odpowiada większa aktywność AT III może świadczyć o stopniowym uruchamianiu mechanizmów kompensacyjnych, których

efekt narasta wraz z upływem czasu. Ujemną korelację aktywności AT III z maksymalnym stężeniem CPK można próbować wytłumaczyć następująco: bardziej nasiloną reakcją kompensującą aktywację krzepnięcia, czyli większą aktywność AT III, wiąże się z mniejszym stężeniem markera uszkodzenia komórki mięśnia sercowego.

W rozpatrywanych zależnościach między AT III a chorobą niedokrwienną serca możliwe są 2 jakościowo różne sytuacje. Obniżony poziom aktywności AT III stwierdzany w okresie klinicznej stabilności choroby wieńcowej jest przyczyną zwiększenia zagrożenia zakrzepowego i predysponuje do występowania incydentów zakrzepowych. Potwierdzili to Thompson i wsp. [28], wskazując na małą aktywność AT III, przy jednoczesnym niestwierdzeniu aktywacji krzepnięcia, co może być niepomysłne prognostycznie w chorobie niedokrwiennej serca. Jednocześnie podwyższona aktywność AT III może wynikać z nadkrzepliwości, gdyż aktywacja krzepnięcia jest bodźcem stymulującym uruchomienie mechanizmów kompensacyjnych przejawiających się mobilizacją głównego inhibitora krzepnięcia, czyli wzrostem aktywności antytrombiny III [24].

Wnioski

1. W badanej grupie pacjentów z ostrym zawałem serca stwierdzono wyższe stężenie kompleksów trombina–antytrombina III oraz zwiększoną aktywność antytrombiny III w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych osób.
2. Podwyższone stężenie kompleksów trombina–antytrombina III wskazuje na nasilenie procesów trombinogenezy u pacjentów z ostrym zawałem serca, a zwiększona aktywność AT III może być wyrazem mechanizmu kompensacyjnego w stosunku do stwierdzanej w tym okresie wzmożonej trombinogenezy.
3. Wzrost stężenia kompleksów TAT i aktywności AT III prawdopodobnie nie zależy od wieku i płci chorych, a także obecności i nasilenia czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca.
4. Większe stężenia kompleksów trombina–antytrombina III i aktywności AT III prawdopodobnie nie mają znaczenia prognostycznego w obserwowanych powikłaniach zawału serca.
5. Ujemna korelacja między aktywnością AT III i maksymalnym stężeniem CPK może wskazywać na ewentualną ochronną rolę tego antykoagulantu w procesie uszkodzenia kardiomiocytów w ostrym zawałe serca.

Piśmiennictwo

1. Ehlers R., Buttcher E., Eltzsching H.K., Kazmaier S. i wsp. Correlation between ST-T-segment changes with markers of hemostasis in patients with acute coronary syndromes. *Cardiology* 2002; 98: 40–45.
2. Giansante C., Fiotti N., Cattin L. i wsp. Fibrinogen, D-dimer and thrombin-antithrombin complexes in a random population sample: relationships with other cardiovascular risk factors. *Thromb. Haemost.* 1994; 71: 581–586.
3. Bauer K.A. New markers for in vivo coagulation. *Curr. Opin. Haematol.* 1994; 1: 341–346.
4. Cavusoglu Y., Gorenok B., Alpsy S. i wsp. Evaluation of C-reactive protein, fibrinogen and antithrombin-III as risk factors for coronary artery disease. *Isr. Med. Assoc. J.* 2001; 3: 36–38.
5. van der Bom J.G., Bots M.L., van Vliet H.H. i wsp. Antithrombin and atherosclerosis in the Rotterdam Study. *Thromb. Vasc. Biol.* 1996; 16: 864–867.
6. Figureas J., Monasterio Y., Lidon M.R., Nieto E. i wsp. Thrombin formation and fibrinolytic activity in patients with acute myocardial infarction or unstable angina: in hospital course and relationship with recurrent angina at rest. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 2044–2046.
7. Zeymer U., Mateblowski M., Neuhaus K.L. Thrombin generation in patients with acute myocardial infarction treated with front-loaded rt-PA and recombinant hirudin (HBW 023). *J. Thromb. Thrombolysis* 1998; 5: 203–207.
8. Hoffmeister H.M., Szabo S., Kastner C. i wsp. Thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: comparison of procoagulant effects of streptokinase and alteplase regimens with focus on the kallikrein system and plasmin. *Circulation* 1998; 98/23: 2527–2533.
9. Fujino T., Katou J., Fujita M. i wsp. Relationship between serum lipoprotein(a) level and thrombin generation to the circadian variation in onset of acute myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2001; 155: 171–178.
10. Scharfstein J.S., Abendschein D.R., Eisenberg P.R. i wsp. Usefulness of fibrinogenolytic and procoagulant markers during thrombolytic therapy in predicting clinical outcomes in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1996; 78: 503–510.
11. Lopez Y., Paloma M.J., Rifon J. i wsp. Measurement of prethrombotic markers in the assessment of acquired hypercoagulable states. *Thromb. Res.* 1999; 93: 71–78.
12. Szczeklik A., Dropiński J., Radwan J. i wsp. Persistent generation of thrombin after acute myocardial infarction. *Arterioscl. Thromb.* 1992; 12: 548–553.

13. Biasucci L.M., Liuzzo G., Caligiuri G. i wsp. Temporal relation between ischaemic episodes and activation of the coagulation system in unstable angina. *Circulation* 1996; 93: 2121–2127.
14. Seitz R., Egbring R., Wagner C., Dati F. Thrombin-antithrombin III Komplex (TAT): Ein Marker für intravasale Gerinnungsaktivierung. *Internist.* 1990; 31: 69–74.
15. Błażejowski J., Sinkiewicz W. Znaczenie antytrombiny III i kompleksów trombina-antytrombiny III w prognozowaniu przebiegu choroby niedokrwiennej serca. *Czynniki Ryzyka* 1999; 2–3: 24–28.
16. Musiał J., Pająk A., Undas A. i wsp. Thrombin generation markers and coronary heart disease risk factors in a Polish population sample. *Thromb. Haemost.* 1997; 77: 697–700.
17. Szczeklik A. Thrombin generation in myocardial infarction and hypercholesterolemia: effects of aspirin. *Thromb. Haemost.* 1995; 74: 77–80.
18. Meade T.W., Brozovic M., Chakrabarti R. i wsp. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Nortwick Park Heart Study. *Lancet* 1986; ii: 533–537.
19. Meade T.W., Cooper J., Miller G.J. i wsp. Anti-thrombin III and arterial disease. *Lancet* 1991; 338: 850–851.
20. Folsom A.R., Wu K.K., Rosamond W.D. i wsp. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 1997; 96: 1102–1108.
21. Cortellaro M., Boschetti C., Cofrancesco E. i wsp. The PLAT Study: a multidisciplinary study of hemostatic function and conventional risk factors in vascular disease patients. *Atherosclerosis* 1991; 90: 109–118.
22. Haverkate F., Thompson S.G., Duckert F. Haemostasis factors in angina pectoris. Relation to gender, age and acute-phase reaction. *Thromb. Haemost.* 1995; 73: 561–567.
23. ECAT Angina Pectoris Study Group: ECAT angina pectoris study: baseline associations hemostatic factors with extent of coronary arteriosclerosis and other coronary risk factors in 3000 patients with angina pectoris undergoing coronary angiography. *Eur. Heart J.* 1993; 14: 8–17.
24. Callas P.W., Tracy R.P., Bovill E.G. i wsp. The association of anticoagulant protein concentration with acute myocardial infarction in the Thrombolysis in Myocardial Infarction Phase II (TIMI II) Trial. *J. Thromb. Thrombolysis* 1998; 5/1: 53–60.
25. Olgren J., Siegbahn A., Grip L., Linder R. i wsp. Myocardial damage, coagulation activity and the response to thrombin inhibition in unstable coronary artery disease. *Thromb. Haemost.* 2004; 91: 381–387.
26. Conlan M.G., Folsom A.R., Finch A. i wsp. Anti-thrombin III: association with age, race, sex and cardiovascular disease risk factors. *Thromb. Haemost.* 1994; 72: 551–556.
27. Hoffmeister H.M., Jur M., Ruf M. i wsp. Inhibitors of the hemostasis and related systems in patients with acute myocardial infarction or unstable angina pectoris. *Fibrinolysis* 1995; 9 (supl. 1): 104–108.
28. Thompson S.G., Fechrup C., Squire E. i wsp. Anti-thrombin III and fibrinogen as predictors of cardiac events in patients with angina pectoris. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1996; 16: 357–362.