

Kompleksy trombina-antytrombina III (TAT) podczas pomostowania aortalno-wieńcowego z użyciem i bez zastosowania krążenia pozaustrojowego

Thrombin-antithrombin III (TAT) complexes during coronary artery bypass grafting with and without extracorporeal circulation

Ewa Żekanowska¹, Maria Kotschy¹, Danuta Rość¹, Maurycy Missima²,
Wojciech Ogorzeja² i Daniel Kotschy¹

¹Katedra i Zakład Patofizjologii Akademii Medycznej w Bydgoszczy

²Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej w Bydgoszczy

Abstract

Background: *Bleeding and thromboembolic complications have been reported after coronary artery bypass graft (CABG). The exposure of blood to foreign surface during extracorporeal circulation (ECC) leads to an activation of the coagulation system. Thrombin — antithrombin III complexes (TAT) are the biological markers of thrombin generation in vivo. The aim of the work was to study the influence of ECC on thrombin generation in patients with coronary heart disease (CHD) undergoing CABG.*

Material and methods: *Thirty patients (22 men, 8 women at mean age 58.0 ± 8.0 years) undergoing CABG (group I — 19 patients operated with ECC; group II — 11 patients operated without ECC) were included in the study. Blood was obtained before, during and on the 1st and 3rd day after operation. Plasma concentration of thrombin-antithrombin III complexes (TAT) was determined by ELISA method.*

Results: *Preoperative concentration of TAT complexes in patients with CHD was significantly higher in comparison to the control group ($p < 0.0001$). During CABG the plasma level of TAT complexes increased only in the group I (operated with ECC). Concentration of TAT complexes was elevated significantly at the end of ECC and after administration of protamine.*

Conclusions: *The enhanced thrombin generation was observed in CHD patients before operation. During CABG with ECC, despite administration of high dose of heparin, the activation of coagulation and thrombin formation were noticed. (Folia Cardiol. 2004; 11: 839–845)*

thrombin–antithrombin III complexes, coronary artery bypass graft (CABG), extracorporeal circulation (ECC)

Adres do korespondencji: Dr med. Ewa Żekanowska

Katedra i Zakład Patofizjologii AM

ul. M. Curie-Skłodowskiej 9, 85–094 Bydgoszcz

tel. (0 52) 585 35 91, faks (0 52) 585 35 95

Nadesłano: 2.02.2004 r.

Przyjęto do druku: 16.08.2004 r.

Grant BW Nr 42/2001 AM w Bydgoszczy.

Wstęp

Krażenie pozaustrojowe (ECC, *extracorporeal circulation*) stosowane podczas zabiegów kardiologicznych może zwiększać u operowanych chorych ryzyko zaburzeń procesu hemostazy. Dzieje się tak m.in. z powodu aktywacji wielu układów proteolitycznych (procesu krzepnięcia krwi, fibrynolizy, kininogenezy, układu komplementu) uszkodzenia śródbłonna naczyniowego, aktywacji cytokin oraz morfotycznych elementów krwi, takich jak płytki, granulocyty i monocyty [1–9]. Objawami zaburzeń układu hemostazy związanych z zabiegami kardiologicznymi prowadzonymi przy użyciu krążenia pozaustrojowego są głównie krwawienia lub powikłania zakrzepowo-zatorowe [10–12]. Kluczowym enzymem procesu krzepnięcia krwi jest trombina. Powstaje ona z nieczynnego zymogenu, protrombiny syntetyzowanej w wątrobie przy udziale witaminy K. Trombina jest białkiem o złożonej, wielokierunkowej aktywności biologicznej. Poza główną rolę, jaką odgrywa w procesie krzepnięcia krwi, udowodniono w ostatnich latach jej udział w takich zjawiskach, jak angiogeneza, rozwój mózgowia, reakcja zapalna i metaplasja nowotworów [13]. Najlepiej poznany jest udział trombiny w kaskadzie krzepnięcia krwi, gdzie odpowiada przede wszystkim za konwersję fibrynogenu do fibryny, reguluje też własne wytwarzanie poprzez aktywację płytek krwi i czynników krzepnięcia: V, VIII, XI, XIII [14]. W razie krwawień tworzenie zakrzepu jest procesem korzystnym, hamującym utratę krwi, ale w wypadku zamknięcia zakrzepem światła naczyń jest zjawiskiem niekorzystnym o poważnych następstwach. Aktywność trombiny jest regulowana przez kilka wewnątrzpochoodnych inhibitorów, głównie przez antytrombinę III (zwaną obecnie antytrombiną). Antytrombina inaktywuje trombinę poprzez utworzenie z nią nieaktywnych biologicznie kompleksów o masie około 88 kD, okresie półtrwania w krążeniu około 15 min. Dzięki opracowaniu nowych, czułych metod oznaczania tak zwanych markerów trombinogenezy, takich jak kompleksy trombina–antytrombina III (TAT) i fragmenty F1+2 protrombiny, możliwa stała się ocena intensywności procesu wytwarzania trombiny w warunkach *in vivo* [15–17].

W związku z ważną rolą trombiny w patomechanizmie pooperacyjnych zaburzeń hemostazy celem pracy było zbadanie stężenia kompleksów TAT we krwi chorych poddanych zabiegowi rewaskularyzacji naczyń wieńcowych metodą pomostowania z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego i bez jego użycia.

Materiał i metody

Badaniem objęto 30 chorych (22 mężczyzn i 8 kobiet w średnim wieku 58 ± 8 lat — zakres: 43–73 lat) z rozpoznaniem choroby wieńcowej, zakwalifikowanych do zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego w Klinice Kardiologii Akademii Medycznej w Bydgoszczy. Rozpoznanie ustalano na podstawie wywiadu, badania fizykalnego, testu wysiłkowego, badania EKG, echokardiografii, scyntygrafii i koronarografii. U pacjentów przeprowadzono rewaskularyzację mięśnia sercowego, polegającą na pomostowaniu aortalno-wieńcowym, używając żyły odpiszczelowej wielkiej i lewej tętnicy piersiowej wewnętrznej z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego u 19 chorych (grupa I) lub bez użycia krążenia pozaustrojowego u 11 osób (grupa II). U operowanych stosowano rutynową premedykację i znieczulenie ogólne. Standardowo w czasie zabiegu przy użyciu krążenia pozaustrojowego wykonywano jedno zespolenie tętnicze (lewa tętnica piersiowa wewnętrzna do tętnicy przedniej zstępującej) oraz średnio dwa zespolenia żyłne (żyła odpiszczelowa wielka od aorty do tętnicy okalającej i tętnicy wieńcowej prawej). Chorym operowanym bez użycia krążenia pozaustrojowego wszczepiano lewą tętnicę piersiową wewnętrzną do tętnicy przedniej zstępującej. Wszystkim operowanym podawano śródoperacyjnie niefrakcjonowaną heparynę w dawce 3 mg/kg mc., kontrolując czas krzepnięcia krwi, który podczas zabiegu był dłuższy niż 400 s. Po odłączeniu aparatu do krążenia pozaustrojowego (grupa I) heparynę neutralizowano, podając siarczan protaminy w dawce 3 mg/kg mc., lub po zakończeniu zabiegu na bijącym sercu (grupa II). Podczas zabiegów kontrolowano parametry hemodynamiczne: ośrodkowe ciśnienie żyłne, ciśnienie w tętnicy płucnej, ciśnienie tętnicze mierzone metodą bezpośrednią krwawą, ciągły zapis EKG, gazometrię, jonogram i morfologię krwi. Czas perfuzji wynosił średnio 55 ± 15 min, czas zakleszczenia aorty 35 ± 10 min, hipotermię utrzymywano w granicach 28–32°C.

U operowanych chorych krew do badań pobierano do 3,2-procentowego cytrynianu sodu w proporcji 9:1: I — przed zabiegiem, II — po podaniu heparyny, III — po zakończeniu krążenia pozaustrojowego, IV — po podaniu siarczanu protaminy, V — w 1. dobie po zabiegu, VI — w 3. dobie po zabiegu. U chorych operowanych bez krążenia pozaustrojowego nie pobierano III próbki krwi. Grupę kontrolną stanowiło 30 zdrowych ochotników w podobnym przedziale płci i wieku jak i osoby z grupy chorych.

W osoczu krwi oznaczano metodą immunoenzymatyczną (ELISA) stężenie kompleksów trombi-

na-antytrombina III (TAT) za pomocą zestawu Enzygnost TAT firmy DADE.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Akademii Medycznej im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy.

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu testów Shapiro-Wilka, U-Manna-Whitneya oraz Friedmana. Za istotne przyjęto wartości $p < 0,05$.

Wyniki

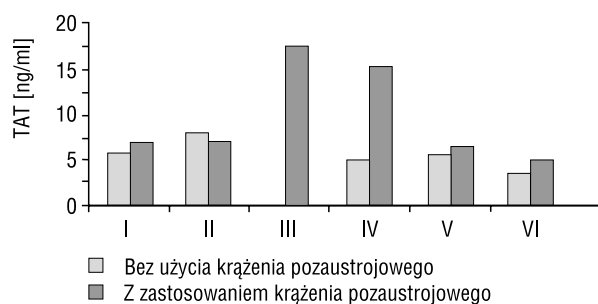
W badaniach przedoperacyjnych przeprowadzonych u osób z chorobą wieńcową zakwalifikowanych do zabiegu rewaskularyzacji naczyń wieńcowych metodą pomostowania stężenie kompleksów TAT wyniosło: wartość mediany (Me) — 7,19 ng/ml; górny kwartyl (Q1) — 5,84 ng/ml; dolny kwartyl (Q2) — 19,46 ng/ml. W grupie kontrolnej wartości te były równe odpowiednio: Me — 2,4 ng/ml, Q1 — 1,2 ng/ml; Q2 — 4,4 ng/ml.

Stwierdzono prawie trzykrotnie, znamienne statystycznie wyższe stężenie kompleksów TAT u osób z chorobą wieńcową w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych ($p < 0,0001$). Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu na stężenie kompleksów TAT takich czynników, jak płeć i wiek badanych chorych, palenie tytoniu oraz współistnienie nadciśnienia tętniczego.

W tabeli 1 przedstawiono wpływ pomostowania aortalno-wieńcowego na wytwarzanie kompleksów TAT w grupie operowanej w krążeniu pozaustrojowym (grupa I) w porównaniu z chorymi operowanymi bez jego zastosowania (grupa II). Z wyników zawartych w tej tabeli można wywnio-

skować, że użycie krążenia pozaustrojowego (pobrania III i IV) powoduje istotny statystycznie wzrost stężenia kompleksów TAT zarówno w porównaniu z badaniami wyjściowymi w tej grupie, jak i z wartościami TAT odnotowanymi w grupie chorych operowanych bez użycia krążenia pozaustrojowego. Monitorowanie stężenia kompleksów TAT u chorych operowanych na bijącym sercu, bez krążenia pozaustrojowego (grupa II), nie wykazało znamienych różnic pomiędzy kolejnymi pobraniami, co wskazuje na brak istotnego wpływu tak przeprowadzonego zabiegu na proces wytwarzania trombiny.

Na rycinie 1 zilustrowano wpływ pomostowania aortalno-wieńcowego na stężenie kompleksów TAT w obu analizowanych grupach chorych.



Rycina 1. Stężenie kompleksów TAT podczas pomostowania aortalno-wieńcowego z użyciem i bez zastosowania krążenia pozaustrojowego

Figure 1. Concentration of TAT complexes following coronary artery bypass grafting in patients operated with and without extracorporeal circulation

Tabela 1. Stężenie kompleksów TAT podczas pomostowania aortalno-wieńcowego w grupie chorych operowanych z użyciem krążenia pozaustrojowego (grupa I) w porównaniu z grupą chorych operowanych bez jego zastosowania (grupa II). Wartość mediany (Me) oraz dolny (Q1) i górny (Q2) kwartyl

Table 1. Concentration of TAT complexes following coronary artery bypass graft in patients operated with (group I) and without (group II) extracorporeal circulation

Pobrania krwi		I	II	III	IV	V	VI
Grupa I (n = 19)	Me	7,25	7,53	17,81	15,94	8,22	7,39
	Q1	5,84	5,96	13,11	13,00	6,22	5,53
	Q2	9,73	11,65	23,73	21,62	10,30	9,40
p		II/I 0,3981	III/II 0,0019	IV/I 0,0002	IV/II 0,01	V/IV 0,0004	VI/I 0,7782
Grupa II* (n = 11)	Me	6,06	8,66	—	6,60	7,17	6,13
	Q1	5,61	6,61	—	3,76	4,87	4,44
	Q2	19,46	41,69	—	14,05	11,84	9,02
p (gr. I/gr. II)		0,9878	0,3610	—	0,0007	0,3548	0,3772

*W grupie II nie stwierdzono istotnych różnic między stężeniami kompleksów TAT w kolejnych pobraniach

Dyskusja

Rewaskularyzacja naczyń wieńcowych metodą pomostowania należy do najczęściej stosowanych chirurgicznych sposobów leczenia choroby wieńcowej. Postęp w zakresie kardiochirurgii i możliwość wykonania takiej operacji bez zatrzymania krążenia, na tak zwanym „bijącym sercu”, umożliwiły autorom niniejszej pracy przeprowadzenie porównawczej analizy procesu trombinogenezy *in vivo* w dwóch grupach chorych: operowanych z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego (grupa I) i bez użycia krążenia pozaustrojowego (grupa II). Do oceny dynamiki wytwarzania trombiny w czasie pomostowania aortalno-wieńcowego zastosowano pomiar stężenia kompleksów trombina-antytrombina III (TAT). W niniejszych badaniach wykazano, że stężenie kompleksów TAT w grupie osób z chorobą wieńcową, zakwalifikowanych do operacji było wyjściowo (w oznaczeniach wykonanych przed zabiegiem — pobranie I) znacznie statystycznie wyższe niż wartości kompleksów TAT stwierdzane u osób zdrowych. Badanych chorych wcześniej leczono kwasem acetylosalicylowym, heparynami drobnocząsteczkowymi i kłopidyną, leki te odstawił 7 dni przed planowaną operacją i pobraniem krwi do badań. Obecność wzmożonej trombinogenezy wskazuje zatem na aktywację procesu krzepnięcia już przed zabiegiem i potencjalnie zwiększone ryzyko wystąpienia u tych chorych powikłań zakrzepowych w okresie pooperacyjnym. Podwyższone stężenie kompleksów TAT w różnych postaciach choroby wieńcowej i zawale serca obserwowano wielu badaczy, w tym również autorzy niniejszej pracy [17–19]. W niniejszym badaniu stężenie kompleksów TAT w próbach przedoperacyjnych nie zależało od płci i wieku badanych chorych, a także nadciśnienia tętniczego czy palenia tytoniu. Odnotowany brak wpływu wymienionych czynników na stężenie kompleksów TAT w badanej grupie osób z chorobą wieńcową może jednak wynikać z jej stosunkowo małej liczebności. Badania wielośrodkowe wskazują natomiast, że czynniki, takie jak płeć żeńska i starszy wiek oraz palenie tytoniu, wykazują dodatnią korelację ze wzrostem stężenia kompleksów TAT we krwi osób z chorobą niedokrwienną serca [19, 20]. Zasadniczym celem pracy było porównanie wartości kompleksów TAT w czasie operacji u chorych z zastosowaniem (grupa I) i bez użycia krążenia pozaustrojowego (grupa II). Krew do badań pobierano w czasie trwania zabiegu 3-krotnie (pobranie II, III, IV) oraz 2-krotnie po operacji (pobranie V, VI). W grupie chorych operowanych bez użycia krążenia pozaustrojowego za-

równy w badaniach śródoperacyjnych, jak i w 1. i 3. dobie po zabiegu nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w stężeniu kompleksów TAT. Uzyskane wyniki wskazują zatem, że zabieg wykonany tą metodą nie wpływa istotnie na aktywację procesu trombinogenezy. Natomiast w grupie chorych operowanych w krążeniu pozaustrojowym stężenie kompleksów TAT podwyższyło się w istotny sposób po wyłączeniu krążenia pozaustrojowego (pobranie III) i podaniu siarczanu protaminy (pobranie IV). Z przedstawionych badań wynika, że kontakt krwi z obcą powierzchnią, pomimo głębokiej heparynizacji, bardzo silnie aktywuje proces wytwarzania trombiny. Yilmaz i wsp. [21] zaobserwowali, że u chorych operowanych z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego następuje wzrost stężenia fragmentów protrombiny F1+2, zaś stężenie kompleksów TAT nie ulega w czasie zabiegu istotnym zmianom. Golański i wsp. [22] opisali ponad 2-krotnie wyższe stężenie fragmentów F1+2 protrombiny we krwi chorych w dniu operacji podczas standardowej rewaskularyzacji mięśnia sercowego. Mirow i wsp. [23], podobnie jak w prezentowanych badaniach własnych, zaobserwowali wzrost stężenia kompleksów TAT po odłączeniu krążenia pozaustrojowego i po podaniu siarczanu protaminy.

Wyniki wstępnych obserwacji zaprezentowane w niniejszej pracy sugerują, że sam zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego nie wiąże się z aktywacją trombinogenezy, ale przede wszystkim wpływa na to zastosowanie krążenia pozaustrojowego. Hipoteza ta wymaga jednak potwierdzenia w badaniach przeprowadzonych w liczniejszej grupie operowanych.

Inni autorzy u pacjentów poddanych zabiegom pomostowania aortalno-wieńcowego stwierdzali, oprócz aktywacji krzepnięcia krwi, także nasiloną fibrynoлизę [8, 24]. Z badań własnych wynika ciekawe spostrzeżenie — wysokie wartości kompleksów TAT występują we krwi chorych pomimo stosowania w czasie zabiegu intensywnej heparynizacji. Heparyna nie eliminuje całkowicie procesu wytwarzania trombiny *in vivo*, ale znacznie przyspiesza (prawdopodobnie ok. 1000 razy) hamowanie trombiny przez antytrombinę. W badaniach własnych u operowanych pacjentów z najwyższymi wartościami kompleksów TAT nie stwierdzono w okresie okołoperacyjnym powikłań zakrzepowo-zatorowych. Zatem można stwierdzić, że dopóki zostaje zachowana równowaga w układzie trombina-antytrombina, ryzyko powikłań zakrzepowych pozostaje niewielkie, natomiast wraz z wyczerpywaniem się inhibitorowej aktywności antytrombiny i dominacją trombinogenezy ryzyko zakrzepicy istotnie wzra-

sta. Slaughter i wsp. [25] wykazali, że podawanie chorym w czasie zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego koncentratów antytrombiny III nie wpływało na proces wytwarzania kompleksów TAT w porównaniu z chorymi, którym ich nie podawano. Natomiast Rossi i wsp. [26] stwierdzili znacznie bardziej nasilony proces wytwarzania TAT oraz fragmentów protrombiny F1+2 w grupie pacjentów, którym w czasie zabiegu nie podawano koncentratów antytrombiny III, w porównaniu z grupą operowanych chorych, u których śródoperacyjnie stosowano antytrombinę III. Antytrombina jest tylko jednym z głównych inhibitorów krzepnięcia, oprócz niej istotne znaczenie w zapobieganiu nadkrzepliwości krwi ma układ białka C. Z najnowszych badań wynika, że to właśnie trombina odgrywa bardzo znaczącą rolę w aktywacji białka C. Wprowadzono nawet określenie „paradoksu trombiny”, ponieważ z jednej strony trombina jest głównym enzymem krzepnięcia, ale z drugiej wykazuje właściwości hamowania krzepnięcia. Przeciwwzkrzepowe działanie trombiny polega na tym, że po utworzeniu kompleksu z białkiem receptorowym śródbłonna naczyń krwionośnych — trombomodulina — traci właściwości prokoagulacyjne, a powstały kompleks trombina–trombomodulina aktywuje białko C, a także stymuluje uwalnianie z komórek śródbłonna naczyń aktywatora fibrynolizy typu tkankowego t-PA (*tissue plasminogen activator*) jego inhibitora typu PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor*)

oraz nowo odkrytego inhibitora fibrynolizy TAFI (*thrombin activatable fibrinolysis inhibitor*) [14, 27–29]. Uwzględniając wielokierunkową aktywność biologiczną trombiny, można stwierdzić, że proces jej wytwarzania u chorych poddanych rewaskularyzacji naczyń wieńcowych metodą pomostowania odgrywa kluczową rolę w patomechanizmie zaburzeń hemostazy dotyczących zarówno krzepnięcia krwi, jak i fibrynolizy.

Badania własne oraz wyniki przeanalizowanego piśmiennictwa świadczą o tym, że zabiegi pomostowania aortalno-wieńcowego bez użycia krążenia pozaustrojowego są bezpieczniejsze niż operacje przeprowadzane z jego zastosowaniem.

Wnioski

1. W badaniach przedoperacyjnych u pacjentów z chorobą wieńcową, w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych, stwierdzono podwyższone stężenia kompleksów TAT, świadczące o wzmożonym wytwarzaniu trombiny *in vivo*.
2. Wyniki wstępnych obserwacji zaprezentowane w niniejszej pracy sugerują, że sam zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego nie wiąże się z aktywacją trombinogenezy, ale przede wszystkim wpływa na to zastosowanie krążenia pozaustrojowego, hipoteza ta wymaga jednak potwierdzenia w badaniach przeprowadzonych w liczniejszej grupie operowanych.

Streszczenie

Wstęp: Objawami zaburzeń układu hemostazy związanych z zabiegami kardiochirurgicznymi prowadzonymi przy użyciu krążenia pozaustrojowego są głównie krwawienia lub powikłania zakrzepowo-zatorowe. Kluczowym enzymem procesu krzepnięcia krwi jest trombina, która wykazuje oprócz właściwości prozakrzepowych działanie antykoagulacyjne i modulujące aktywność układu fibrynolitycznego. W związku z ważną rolą trombiny w patomechanizmie pooperacyjnych zaburzeń hemostazy celem pracy było zbadanie stężenia kompleksów TAT we krwi chorych poddanych zabiegowi rewaskularyzacji naczyń wieńcowych metodą pomostowania z zastosowaniem i bez użycia krążenia pozaustrojowego.

Materiał i metody: Badaniem objęto 30 osób z chorobą wieńcową (22 mężczyzn, 8 kobiet) w wieku $58,0 \pm 8,0$ lat, u których przeprowadzono pomostowanie aortalno-wieńcowe z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego (grupa I, $n = 19$) oraz bez użycia krążenia pozaustrojowego (grupa II, $n = 11$). Grupę kontrolną stanowiło 30 zdrowych ochotników w podobnym przedziale płci i wieku. W osoczu krwi pobieranej przed zabiegiem, podczas zabiegu oraz w 1. i 3. dobie pooperacyjnej (ogółem 6-krotnie), a także w grupie kontrolnej osób zdrowych oznaczono metodą immunoenzymatyczną stężenie kompleksów TAT.

Wyniki: W badaniach przedoperacyjnych u osób z chorobą wieńcową stwierdzono znacznie wyższe stężenie kompleksów TAT niż u osób zdrowych ($p < 0,0001$). W grupie chorych

operowanych z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego stężenia kompleksów TAT po wyłączeniu krążenia pozaustrojowego oraz podaniu siarczanu protaminy były istotnie podwyższone. W grupie chorych operowanych bez krążenia pozaustrojowego nie zaobserwowano istotnych zmian w stężeniu kompleksów TAT, zarówno w czasie operacji, jak i w 1. oraz 3. dobie po zabiegu.

Wnioski: W badaniach przedoperacyjnych u pacjentów z chorobą wieńcową, w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych, stwierdzono podwyższone stężenia kompleksów TAT, świadczące o wzmożonym wytwarzaniu trombiny *in vivo*. Wstępnie przeprowadzona analiza, która wymaga potwierdzenia w liczniejszej grupie operowanych, wskazuje, że zabiegi pomostowania aortalno-wieńcowego z użyciem krążenia pozaustrojowego w porównaniu z operacją bez jego zastosowania powodowały, pomimo intensywnej heparynizacji, znaczne zwiększenie wytwarzania trombiny i powstawanie kompleksów TAT we krwi badanych. (Folia Cardiol. 2004; 11: 839–845)

pomostowanie aortalno-wieńcowe, krążenie pozaustrojowe, kompleksy trombina–antytrrombina III (TAT)

Piśmiennictwo

1. Rixley R., Cassello A., Kaufman N. Alteration in coagulation and fibrinolysis associated with cardiopulmonary bypass during open heart surgery. *J. Cardiothorac. Anaesth.* 1989; 3: 181–187.
2. Paramo J.A., Rifon J., Llorens R. i wsp. Intra and postoperative fibrinolysis in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery. *Haemostasis* 1991; 21: 58–61.
3. Hunt B., Parratt R., Segal H. Activation of coagulation and fibrinolysis during cardiothoracic operation. *Am. Thorac. Surg.* 1998; 65: 712–715.
4. Płaskowska B., Adamik B., Bereznowicz P.S. i wsp. Endothelium response to prolonged extracorporeal circulation. *Med. Sci. Mon.* 1999; 5: 452–455.
5. Colman R.W. Platelets and neutrofiles activation in cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* 1990; 49: 32–34.
6. Cugno M., Nussberger J., Biglioli P., Giovagnoni M.G., Gardinali M., Agostini A. Cardiopulmonary bypass increases plasma bradykinin concentration. *Immunopharmacology* 1999; 43: 145–147.
7. Asimakopoulos G., Taylor K.M. Effects of cardiopulmonary bypass on leukocyte and endothelial adhesion molecules. *Ann. Thorac. Surg.* 1998; 66: 2135–2139.
8. Philippou H., Davidson S.J., Mole M.T. i wsp. Two-chain factor VIIa generated in the pericardium during surgery with cardiopulmonary bypass: relationship to increase thrombin generation and heparin concentration. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 248–254.
9. Walter T., Helber U., Bail D., Heller W., Hoffmeister H.M. Influence of ACE inhibition on myocardial damage, the kallikrein-kinin system and hemostasis during cardiopulmonary bypass surgery. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2002; 50: 150–154.
10. Wondman R.C., Barker L.A. Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. *Blood* 1999; 76: 1680–1685.
11. Bagge L., Likinberg G. Coagulation and fibrinolysis and bleeding after open-heart surgery. *J. Thor. Cardiovasc. Surg.* 1986; 20: 151–160.
12. Chan A.K., Leaker M., Burrows F.A. i wsp. Coagulation and fibrinolytic profile of paediatric patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Thromb. Haemost.* 1997; 77: 270–277.
13. Narayanan S. Multifunctional roles of trombin. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 1999; 24: 275–280.
14. Hoffman M., Monroe D., Roberts H. Cellular interaction in hemostasis. *Haemostasis* 1996; 1: 12–16.
15. Żekanowska E., Rośc D., Kotschy M., Wiśniewska E. Komplekst trombina–antytrrombina III (TAT) jako marker procesu trombinogenezy *in vivo* w stanach fizjologicznych i wybranych chorobach. *Diag. Lab.* 1996; 32: 665–671.
16. Hamsten A. The hemostatic system and coronary heart disease. *Thromb. Res.* 1993; 70: 1–38.
17. Wiśniewska E., Wodyńska T., Kulwas A. i wsp. Thrombomodulin — endothelial thrombin receptor in blood of patients with unstable angina pectoris. *Med. Sci. Mon.* 2001; 7: 256–259.
18. Giansante C., Fiotti N., Cattin L. i wsp. Fibrinogen, D-dimers and thrombin — antithrombin complexes in random population sample relationships with other cardiovascular risk factors. *Thromb. Haemost.* 1994; 71: 581–586.

20. Bjessmo S., Ivert T., Egberg N. Coagulation system activity before coronary artery bypass surgery for anstable angina. *Scand. Cardiovasc. J.* 2001; 35: 280–284.
21. 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.
22. Yilmaz M., Haznedaroglu I.C., Kirazli S., Pasaoglu I. Effects of extracorporeal circulation on thrombin-antithrombin III and prothrombin fragment 1+2 levels. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2002; 8: 61–63.
23. Golański J., Golański R., Pietrucha T. i wsp. Aktywacja układów krzepnięcia i fibrynolizy oraz wzrost stężenia białek ostrej fazy po zabiegach kardiologicznych. *Diag. Lab.* 2000; 36: 175–181.
24. Mirow N., Brinkmann T., Minami K., Tenderich G., Kleesiek K., Korfer R. Heparin-coated extracorporeal circulation with full and low dose heparinization: comparison of thrombin related coagulatory effects. *Artif. Organs.* 2001; 25: 480–485.
25. Grossmann R., Babin-Ebell J., Misoph M. i wsp. Changes in coagulation and fibrinolytic parameters caused by extracorporeal circulation. *Heart Vessels.* 1996; 11: 310–317.
26. Slaughter T.F., Mark J.B., El-Moalem H. i wsp. Hemostatic effects of antithrombin III supplementation during cardiac surgery; results of a prospective randomized investigation. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2001; 12: 25–31.
27. Rossi M., Martinelli L., Storti S. i wsp. The role of antithrombin III in the perioperative management of the patient with unstable angina. *Ann. Thorac. Surg.* 1999; 68: 2231–2236.
28. Welters I., Menges T., Ballesteros M. i wsp. Thrombin generation and activation of the thrombomodulin protein C system in open heart surgery depend on the underlying cardiac disease. *Thromb. Res.* 1998; 92: 1–9.
29. Wang W., Boffa B.P., Bajzar L., Walker J.B., Nesheim M.E. A study of the mechanism of inhibition of fibrinolysis by activated thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *J. Biol. Chem.* 1998; 273: 27176–27181.

