

# Wpływ koronarografii na zmiany potencjału koagulacyjnego osocza u chorych ze stabilną dławicą piersiową

## Coagulation potential before and after coronary angiography in patients with stable angina

Grażyna Dymek<sup>1</sup>, Marek Radomski<sup>2</sup>, Małgorzata Sadkowska<sup>1</sup>, Jacek Kubica<sup>2</sup>  
i Grażyna Odrowąż-Sypniewska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej Akademii Medycznej w Bydgoszczy

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Bydgoszczy

### Abstract

**Background:** Alterations of blood coagulation after coronary angiography are still under investigation. The coagulation system is activated in the acute coronary syndromes but very few data are available concerning a similar reaction in stable angina. The aim of our study was to assess thrombin generation level as a marker of prothrombotic state in patients with stable angina and to determine if additional activation of coagulation is observed after coronary angiography

**Material and methods:** Thrombin-antithrombin III complexes (TAT), prothrombin activation fragment 1 + 2 (F1 + 2) and fibrinogen were measured in blood samples prior and after procedure in 80 consecutive patients with stable angina undergoing elective coronary angiography. Severity of angina symptoms (according to Canadian Cardiovascular Society classification), type and volume of contrast agent injected, number of arteries with significant stenosis were taken to analysis.

**Results:** As compared to normal range of TAT (1.0–4.1 µg/l) and F1 + 2 (0.4–1.1 nmol/l) at baseline 51% and 31% of patients respectively had exceeding values. After coronary angiography percentages of patients with elevated TAT and F1 + 2 were 78% and 60%. Thrombin-antithrombin III complexes, F1 + 2 and fibrinogen levels were higher in patients after angiography (6.08 ± 3.14 µg/l; 1.50 ± 0.98 nmol/l; 413 ± 62 mg/dl respectively) than before invasive procedure (4.19 ± 1.67 µg/l; 1.05 ± 0.29 nmol/l; 404 ± 59 mg/dl); for all  $p < 0.001$ . Injected contrast volume was not correlated with the increase of TAT, F1 + 2 and fibrinogen plasma levels. Type of contrast was not found significant factor determining TAT, F1 + 2 and fibrinogen changes probably due to relatively small ionic ( $n = 7$ ) and isoosmolar ( $n = 8$ ) subgroups. There was no association of the extent of coronary atherosclerosis and severity of angina symptoms with the level and changes in the activation of the coagulation system.

---

Adres do korespondencji: Dr med. Marek Radomski  
Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych AMB  
ul. Marii Skłodowskiej Curie 9, 85–094 Bydgoszcz  
tel. (0 52) 585 40 23, faks (0 58) 585 40 24  
e-mail: marekradomski@amb.bydgoszcz.pl

Nadesłano: 11.12.2003 r.      Przyjęto do druku: 13.02.2004 r.

Badanie finansowano ze środków przyznanych przez Akademię Medyczną w Bydgoszczy.

**Conclusions:** *Stable angina in 50% of cases is associated with procoagulant state as measured by TAT and F1 + 2. Coronary angiography leads to further activation of coagulation in stable angina patients.* (Folia Cardiol. 2004; 11: 213–220)

### **stable angina, coronary angiography, thrombin generation**

#### **Wstęp**

Zmiany zachodzące w układzie krzepnięcia u pacjentów z chorobą wieńcową mają istotny wpływ na jej przebieg i manifestację kliniczną. Zakrzepica w naczyniach wieńcowych przyczynia się do progresji blaszki miażdżycowej i w większości przypadków jest przyczyną gwałtownej redukcji lub zamknięcia światła tętnicy, co jest przyczyną ostrych zespołów wieńcowych [1, 2]. Końcowym rezultatem aktywacji krzepnięcia zarówno w układzie wewnątrzpocho-dnym (kolagen), jak i zewnątrzpocho-dnym (czynnik tkankowy) jest obecność we krwi trombi-ny i fibryny. Trombina tworzy kompleksy z jednym z najważniejszych inhibitorów krzepnięcia — anty-trombiną III, co powoduje, że we krwi pojawiają się kompleksy trombina-antytrombina III (TAT, *thrombin-antithrombin III complexes*) [3]. Wynikiem nasilonej trombinogenezy i degradacji protrombiny jest pojawienie się we krwi fragmentów protrombiny F1+2 (F1 + 2) [4]. Zarówno TAT, jak i F1 + 2 są bardzo czułymi i specyficznymi wskaźnikami aktywacji układu krzepnięcia [4]. Przyczyną nasilenia się procesu trombinogenezy i pojawienia się we krwi wskaźników nadkrzepliwości jest też podwyższone stężenie fibrynogenu, co u chorych zwiększa ryzyko powikłań zakrzepowych i rozwoju choroby niedokrwiennej serca [5, 6]. Badania z ostatnich lat wskazują na nowe niezależne czyn-niki odgrywające znaczącą rolę w patofizjologii cho-roby niedokrwiennej serca, do których oprócz me-diatorów reakcji zapalnej, zalicza się również nie-które składniki układu krzepnięcia [4]. W ostrych zespołach wieńcowych dochodzi do podwyższenia stężeń TAT i F1 + 2 we krwi [7–11], co wskazuje na aktywację układu krzepnięcia. Podobne znacze-nie ma wzrost stężenia fibrynogenu i stężenia czyn-nika tkankowego [12].

Ponieważ aktywacja krzepnięcia może być przyczyną wystąpienia powikłań i ostrych zespołów wieńcowych, wielu badaczy interesuje się oddzia-ływaniem środków kontrastowych oraz wpływem procedury badania koronarograficznego na mecha-nizmy hemostazy [13, 14].

Celem niniejszej pracy jest próba stwierdzenia, u jak wielu chorych ze stabilną dławicą piersiową

występują cechy podwyższonej aktywności układu krzepnięcia oraz czy zabieg koronarografii wpływa na poziomy wskaźników nadkrzepliwości (framen-tu protrombiny F1 + 2, kompleksu trombina-anty-trombina TAT, fibrynogenu) u tych pacjentów. Pró-bowano również określić, w jakim stopniu zmiany stopnia aktywacji układu krzepnięcia zależą od za-awansowania zmian w tętnicach wieńcowych oraz nasilenia objawów dławicy piersiowej, a w jakim od użytego kontrastu i samej procedury badania inwa-zyjnego.

#### **Materiał i metody**

Grupę badaną stanowiło 80 kolejnych chorych z objawami stabilnej dławicy piersiowej zaliczonymi do I–III klasy według klasyfikacji Kanadyjskie-go Towarzystwa Chorób Serca i Naczyń (CCS, *Canadian Cardiovascular Society*) z dodatnim wyni-kiem próby wysiłkowej lub echokardiograficznej próby obciążeniowej z dobutaminą. Pacjenci zgła-szali się w trybie planowym na badanie koronar-ograficzne do Kliniki Kardiologii i Chorób Wewnętrz-nych Akademii Medycznej w Bydgoszczy. W dniu przyjęcia, przed badaniem, przeprowadzano szczegó-łowy wywiad dotyczący przebytych ostrych epizodów wieńcowych i czynników ryzyka choroby niedo-krwiennej serca oraz analizowano pod tym kątem do-starczoną dokumentację medyczną. Przeprowadzono również badanie przedmiotowe. Z badania wyłączo-no osoby, u których stwierdzano w wywiadzie, do-kumentacji lub badaniu podmiotowym schorzenia na tle zakrzepowo-zatorowym lub predysponujące do takich zmian, inne niż choroba niedokrwien-na serca (udar mózgu, nowotwory, miażdżycy tętnic ob-wodowych, żyłne zmiany zakrzepowe, migotanie przedsionków itp.). Następnie, przed zabiegiem koronarografii pobierano atraumatycznie krew z żyły łokciowej do próbek zawierających 3,2-procent-owy cytrynian sodu, wykorzystując system próż-niowy Becton-Dickinson [15]. Kolejną próbkę krwi pobierano w ten sam sposób po godzinie od zakoń-czenia zabiegu. Pobrany materiał odwirowywano w standardowych warunkach, określonych dla badań koagulologicznych, a osocze przechowywano w tem-peraturze  $-75^{\circ}\text{C}$ . U wszystkich pacjentów przed za-

biegiem koronarografii oraz po nim wykonano następujące badania:

- określenie stężenia kompleksów trombina-antytrombina III;
- określenie stężenia fragmentów protrombiny F1 + 2;
- pomiar czasu protrombinowego (PT, *prothrombin time*) wyrażonego jako INR (*international normalized ratio*);
- pomiar czasu częściowej aktywacji tromboplastyny (APTT, *activated partial thromboplastin time*).

Kompleksy TAT oraz fragmenty protrombiny F1 + 2 oznaczono za pomocą testu immunoenzymatycznego Enzymognost firmy Behring-Marburg. Zakresy wartości prawidłowych dla kompleksów TAT wynosiły 1,0–4,1  $\mu\text{g/l}$ , natomiast dla fragmentów protrombiny F1+2 — 0,4–1,1 nmol/l. Pomiar APTT i PT oraz oznaczenie stężenia fibrynogenu wykonano za pomocą analizatora koagulologicznego firmy DADE-BEHRING. Zakresy wartości prawidłowych APTT i fibrynogenu wynosiły odpowiednio 28–36 s i 200–400 mg/dl. Wszystkie badania przeprowadzono w jednej serii, zgodnie z zaleceniami producenta zestawów odczynnikowych. Do wykonania koronarografii używano następujących typów kontrastu: jonowy (sól megluminowa kwasu amidotrizesowego: Urografin 76% firmy Schering), niejonowy hiperosmolalny (iomeprol; Iomeron 400 firmy Bracco-Byk Gulden i iopromid: Ultravist 370 firmy Schering) i niejonowy izosmolalny (iodixanol: Visipaque 320 firmy Amersham Health). Wynik koronarografii opisali doświadczeni operatorzy, którzy nie znali wyników badań krzepnięcia. Analizując badanie koronarograficzne, wyodrębniono z badanej grupy 4 podgrupy pacjentów:

- chorzy bez zmian w tętnicach;
- chorzy z istotnymi angiograficznie zmianami (> 50% zwężenia średnicy światła) w 1 tętnicy;
- chorzy z istotnymi zmianami w 2 tętnicach;
- chorzy z istotnymi zmianami w 3 tętnicach.

Porównano wartości parametrów krzepnięcia u pacjentów przed koronarografią i po niej. Oceniono także zmiany oznaczanych parametrów po zabiegu w zależności od objętości i rodzaju użytego kontrastu oraz wartości przed koronarografią i zmiany wartości po zabiegu w zależności od liczby istotnie zwężonych tętnic wieńcowych i stopnia nasilenia objawów dławicy. Analizę statystyczną przeprowadzono, wykorzystując program STASISTICA PL firmy StatSoft. Uzyskane wartości w poszczególnych grupach przedstawiono jako średnią arytmetyczną ( $\bar{X}$ ) i dwukrotność odchylenia standardowego ( $2SD$ , *2 standard deviation*). W celu porównania

parametrów, których rozkład nie był normalny przed koronarografią i po niej zastosowano nieparametryczny test kolejności par Wilcozona. Do porównywania grup zmiennych niepowiązanych użyto testu Kruskala-Wallisa. Jako test korelacyjny zastosowano test Spearmana. Za istotny statystycznie przyjęto poziom  $p < 0,05$ .

Na badanie uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Akademii Medycznej w Bydgoszczy.

## Wyniki

Badana grupa obejmowała 55 mężczyzn i 25 kobiet w wieku 35–75 lat. Ze względu na błędy laboratoryjne 2 pacjentów wyłączono z badania. Z powodu wykrycia (po włączeniu do badania) patologii innych niż choroba wieńcowa, mogących wpływać w istotny sposób na uzyskane wyniki [16–18] wykluczono kolejnych 5 pacjentów (1 — choroba nowotworowa, 2 — przebyte udary mózgu, 2 — zaważowana miażdżycza tętnic kończyn dolnych). Z powodu skrajnie różnych wyników oznaczeń parametrów krzepnięcia (powyżej 4-krotnej wartości SD) do badania nie włączono 1 chorego. Ostatecznie analizie statystycznej poddano wyniki badań krzepnięcia zanotowano u 72 chorych — 49 mężczyzn i 23 kobiet w średnim wieku  $56 \pm 10$  lat. W badanej grupie 51 osób miało nadciśnienie tętnicze, również 51 chorych — hipercholesterolemię, 33 osoby przeżyły zaważ serca, a 17 pacjentów chorowało na cukrzycę. Średnia wartość wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) w grupie badanej wynosiła  $27,72 \pm 3,56$ . Prawidłową masę ciała (BMI = 20–25) stwierdzono u 17 chorych, nadwagę (BMI = 25–30) u 34 osób, a otyłość (BMI = 30–40) u 21 pacjentów. U 17 chorych występowały objawy dławicy piersiowej I klasy według klasyfikacji CCS; u 46 osób — II klasy, a u 9 pacjentów — III klasy. Za pomocą angiografii u 15 chorych stwierdzono istotne zwężenie 1 tętnicy, u 23 — zwężenie 2 tętnic, a u 13 — chorobę trójnaczyńową. U 21 pacjentów nie wykazano istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych.

U 37 pacjentów (51%) już przed koronarografią wartości TAT przekraczały normę (4,1  $\mu\text{g/l}$ ). W badanej grupie u 22 osób (31%) wyjściowo stwierdzono podwyższone wartości F1 + 2 (> 1,1 nmol/l). Stężenia kompleksów TAT, fragmentów F1 + 2 protrombiny oraz fibrynogenu wzrosły istotnie u osób po zabiegu w stosunku do wartości przed zabiegiem. Również APTT i PT wyrażone jako INR, pomimo minimalnych różnic średnich wartości przed zabiegiem i po nim, zmieniły się w sposób statystycznie istotny, co wykazano w teście kolejno-

**Tabela 1.** Oznaczane parametry krzepnięcia przed koronarografią i po niej**Table 1.** Coagulation parameters before and after coronary angiography

Oznaczany parametr	Przed koronarografią (X ± 2SD)	Po koronarografii (X ± 2SD)	p
TAT [μg/l]	4,19 ± 3,34	6,08 ± 6,28	< 0,001
F1 + 2 [nmol/l]	1,05 ± 0,59	1,50 ± 1,96	< 0,001
FIBR [mg/dl]	404 ± 118	413 ± 124	< 0,001
APTT [s]	32,9 ± 8,1	31,9 ± 8	< 0,001
INR	0,96 ± 0,13	0,95 ± 0,14	< 0,001

TAT (*thrombin-antithrombin III complexes*) — kompleksy trombina-antytrombina III, F1 + 2 (*prothrombin activation fragment 1+2*) — fragmenty protrombiny 1+2, FIBR (*fibrynogen*) — fibrynogen, APTT (*activated partial thromboplastin time*) — czas częściowej aktywacji tromboplastyny, INR (*international normalized ratio*)

ści par Wilcozona. Tak niewielkie zmiany nie mają jednak znaczenia klinicznego (tab. 1). Po zabiegu koronarografii wartości TAT i F1 + 2 przekraczały normę odpowiednio u 56 (78%) i 43 chorych (60%).

Nie stwierdzono istotnych korelacji między objętością użytego kontrastu a zmianami stężeń TAT, F1+2, fibrynogenu (współczynniki korelacji Spearmana odpowiednio 0,19; 0,18; -0,13 przy poziomach istotności odpowiednio 0,12; 0,14; 0,28).

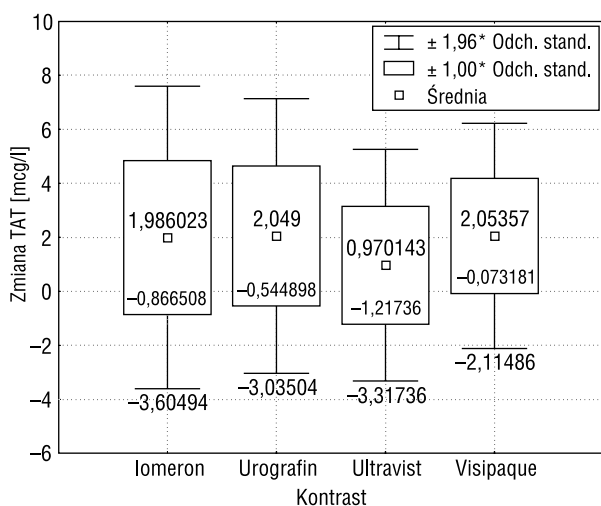
Posługując się testem ANOVA dla rang Kruśka-Wallisa, nie wykazano różnic w zmianach TAT pomiędzy grupami, w których zastosowano różny kontrast angiograficzny (p = 0,68) (ryc. 1), jak również w zmianach stężeń F1 + 2 (p = 0,12) i fibry-

nogenu (p = 0,77). Porównując grupę chorych, u których nie odnotowano zmian w tętnicach, z osobami z chorobą 1-, 2- i 3-naczyniową, nie stwierdzono różnic zarówno w wyjściowych wartościach stężeń TAT, F1 + 2 i fibrynogenu (odpowiednio p = 0,60; p = 0,95 i p = 0,34), jak i w zmianach stężeń tych parametrów po koronarografii (odpowiednio p = 0,45; p = 0,58 i p = 0,41).

W analizie parametrów krzepnięcia w zależności od stopnia nasilenia objawów dławicy piersiowej wykazano istotne statystycznie różnice tylko w zakresie wartości F1+2 po koronarografii. Chorzy zaliczeni do III klasy według klasyfikacji CCS charakteryzowali się istotnie niższymi wartościami F1 + 2 w porównaniu z pacjentami zaliczonymi do II i I klasy (odpowiednio 0,93 ± 0,15 nmol/l vs. 1,63 ± 0,36 nmol/l i 1,45 ± 0,24 nmol/l; p < 0,03). Wartości pozostałych parametrów oraz F1 + 2 przed koronarografią i zmiana F1 + 2 w czasie zabiegu nie różniły się między chorymi należącymi do różnych klas według klasyfikacji CCS. Średnie wartości parametrów krzepnięcia w zależności od stopnia nasilenia objawów dławicy piersiowej przedstawiono w tabeli 2.

## Dyskusja

Badania ostatnich lat dostarczają wielu informacji o hemostatycznych czynnikach ryzyka choroby niedokrwiennej serca [4, 19]. Zmiany potencjału koagulacyjnego związane z inwazyjną diagnostyką i leczeniem choroby wieńcowej od dawna wzbudzają zainteresowanie badaczy. Publikowane prace skupiają się na pro- i antykoagulacyjnym wpływie stosowanych kontrastów [13, 14, 20] oraz zależnościach między zaburzeniami krzepnięcia a stopniem zaawansowania zmian w tętnicach wieńcowych i manifestacją kliniczną choroby niedokrwiennej serca [7–11]. Autorzy niektórych prac stwierdzają



**Rycina 1.** Zmiany poziomu kompleksów trombina-antytrombina III (TAT) po koronarografii w porównaniu z wartościami sprzed zabiegu w zależności od zastosowanego kontrastu

**Figure 1.** Thrombin-antithrombin III complex (TAT) levels changes after coronary angiography according to type of angiographic contrast used

**Tabela 2.** Średnie wartości parametrów krzepnięcia w zależności od stopnia nasilenia objawów dławicy piersiowej według klasyfikacji Kanadyjskiego Towarzystwa Chorób Serca i Naczyń (CCS, *Canadian Cardiovascular Society*)**Table 2.** Mean values of coagulation parameters in *Canadian Cardiovascular Society* class I–III

Oznaczany parametr		Klasa I wg CCS (n = 17) (X ± 2SD)	Klasa II wg CCS (n = 46) (X ± 2SD)	Klasa III wg CCS (n = 9) (X ± 2SD)
Przed koronarografią	TAT	4,84 ± 5,02	5,05 ± 6,73	4,22 ± 3,86
	F1 + 2	1,08 ± 0,50	1,21 ± 1,92	0,90 ± 0,43
	FIBR	401 ± 122	408 ± 127	398 ± 116
Po koronarografii	TAT	6,52 ± 6,26	8,13 ± 17,04	8,37 ± 13,16
	F1 + 2	<b>1,45 ± 0,24</b>	<b>1,63 ± 0,36</b>	<b>0,93 ± 0,15</b>
	FIBR	411 ± 115	417 ± 136	409 ± 127
Zmiana parametru	TAT	1,69 ± 3,94	3,08 ± 15,44	4,16 ± 13,29
	F1 + 2	0,37 ± 0,97	0,86 ± 5,03	0,54 ± 0,53
	FIBR	9,7 ± 35,6	8,6 ± 37,8	11,2 ± 18,2

TAT (*thrombin-antithrombin III complexes*) — kompleksy trombina-antytrombina III, F1 + 2 (*prothrombin activation fragment 1+2*) — fragmenty protrombiny 1+2, FIBR (*fibrinogen*) — fibrynogen

wyższą aktywność prokoagulacyjną u pacjentów z chorobą 2- lub 3-naczyniową w porównaniu z osobami bez zmian w tętnicach wieńcowych lub chorymi, u których zwężone jest tylko jedno naczynie [21]. Wyniki niniejszej pracy oraz wielu innych publikacji [22–24] tego stanu nie potwierdzają. Na podstawie niniejszego artykułu można stwierdzić, że u istotnego odsetka (> 50%) pacjentów ze stabilną dławicą piersiową obserwuje się podwyższoną gotowość prozakrzepową i odsetek ten zwiększa się istotnie po zabiegu koronarografii (do ok. 80%). Wcześniej opublikowane prace zawierały zarówno wyniki potwierdzające niniejsze spostrzeżenia [23], jak i wyniki potwierdzające brak wpływu koronarografii na stężenia TAT i F1 + 2 [13]. Zagadnieniem bardziej skomplikowanym jest ustalenie mechanizmu, w jakim następuje powstanie stanu podwyższonej aktywności układu krzepnięcia. Zdaniem autorów nie tylko podanie kontrastu, ale także sama procedura koronarografii, związany z nią stres, nakłucie tętnicy oraz mechaniczne manipulacje cewnikami w tętnicach decydują o prokoagulacyjnym wpływie zabiegu. Świadczy o tym brak zależności między objętością podanego kontrastu a zmianami parametrów krzepnięcia. Podobne opinie wyrażają także autorzy innych prac [13]. Ostateczne potwierdzenie wpływu poszczególnych czynników i procedur związanych z koronarografią na krzepnięcie może być niezwykle trudne, ponieważ wiąże się ze skomplikowaną metodyką przeprowadzenia badania, co przedłużyłoby zabieg i w związku z tym kolidowałoby z zachowaniem optymalnego profilu bezpieczeństwa. W piśmiennictwie można znaleźć pojedyncze doniesienia sugerujące, że to nakłucie tętnicy, a nie poda-

nie kontrastu, aktywuje krzepnięcie [25]. Istnieją przypuszczenia, że mechanizm nasilonej aktywacji procesu krzepnięcia również wiąże się z odpowiedzią na stres wywołany przez sam zabieg i może zależeć od przysadkowego uwalniania wazopresyny [26].

W grupie badanej przez autorów niniejszej pracy wartości TAT i ich wzrosty po koronarografii u pacjentów zaliczonych do różnych klas według klasyfikacji CCS nie różniły się istotnie. Stwierdzone różnice w wartościach F1 + 2 po koronarografii w grupie chorych z najbardziej nasilonymi objawami dławicy piersiowej, wobec braku zmian pozostałych parametrów i niewielkiej liczby pacjentów zaliczonych do III klasy według klasyfikacji CCS wydają się przypadkowe. Tym bardziej, że nie zaobserwowano zależności między nasileniem objawów u chorych z I–III klasy CCS a wzrostem stężenia F1 + 2.

Trudno jednoznacznie ocenić wpływ rodzaju podanego kontrastu na zmiany poziomów wskaźników krzepnięcia na podstawie wyników naszej pracy ze względu na mało liczne podgrupy. Większości badanych chorych (48 osób) podawano do tętnic wieńcowych Imeron. Grupy chorych, u których zastosowano Ultravist, Uropolinę i Visipaque liczyły 7–9 osób. Oprócz badań specjalistycznych u wszystkich badanych pacjentów wykonano pomiar APTT i PT wyrażonego jako INR oraz pomiar stężenia fibrynogenu. Po koronarografii stwierdzono skrócenie APTT i PT, co również wskazuje na aktywację krzepnięcia. Tym niemniej praktyczne znaczenie obserwowanych zmian wydaje się znikome, ponieważ były one niewielkie w porównaniu z możliwymi błędami wynikającymi z metody oznaczeń.

Fibrynogen uznawany jest jako niezależny, hemostaticzny czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca [27]. Średnie stężenie fibrynogenu u badanych pacjentów nieznacznie przekraczało normę przed zabiegiem i znamienne wzrosło po zabiegu koronarografii (tab. 1). Sugeruje to, że zabieg koronarografii może inicjować wzrost syntezy fibrynogenu, jednak bezwzględna wartość wzrostu ( $8,59 \pm 17,68$  mg/dl) była niewielka.

Mimo że w ostrych zespołach wieńcowych stwierdza się podwyższone poziomy wskaźników prozakrzepowych, związek przyczynowo-skutkowy niestabilności wieńcowej z podwyższonym stężeniem TAT i F1 + 2 i zależności czasowe między wzrostem krzepliwości a niestabilnością wieńcową nie są do końca jednoznaczne [8]. Z klinicznego punktu widzenia istotne wydaje się stwierdzenie, czy stan nadkrzepliwości jest przyczyną, czy skutkiem ostrych zespołów wieńcowych. U pacjentów w stabilnej fazie choroby wieńcowej, nawet do 6 miesięcy po przebytych ostrym zespole wieńcowym, obserwuje się podwyższone poziomy wskaźników krzepliwości w surowicy [9]. Prospektywne badania poświęcone zmienności stopnia aktywacji krzepnięcia u chorych ze stabilną dławicą piersiową należą jednak do rzadkości [28].

Nadal nie ma pewności, czy oznaczanie TAT i F1 + 2 — czułych wskaźników nasilonej trombinogenezy, u pacjentów ze stabilną dławicą piersiową ułatwia wyselekcjonowanie chorych o podwyższonym ryzyku ostrych epizodów wieńcowych. Można przypuszczać, że udokumentowanie podwyższonego ryzyka u osób z wysokimi wartościami TAT i F1 + 2 będzie miało wpływ na wdrożenie profilaktyki u tych pacjentów. Skutecznym postępowaniem jest zastosowanie heparyny, co sprawdzilo się u chorych poddawanych interwencjom wieńcowym [29].

### Ograniczenia badania

Istotnym ograniczeniem utrudniającym interpretację wyników niniejszej pracy jest zbyt mała

grupa badana i zbyt małe podgrupy pacjentów, u których w koronarografii wykorzystano kontrast jonowy i kontrast izoosmolarny. Podstawowym ograniczeniem była wielkość środków przyznaných na realizację projektu. Z tego samego powodu pomiarów wskaźników trombinogenezy dokonano tylko w jednym punkcie czasowym po zabiegu. A zatem uzyskane wyniki nie umożliwiają określenia czasu trwania pobudzenia układu krzepnięcia przez koronarografię oraz określenia okresu najwyższego ryzyka ewentualnych powikłań zakrzepowych. Bardzo interesujące wydają się wyniki prospektywnej oceny wpływu obserwowanej aktywacji na wystąpienie zdarzeń niepożądanych w długoterminowej obserwacji. Obecnie trwa 3-letnia obserwacja pacjentów uczestniczących w niniejszym badaniu, a jej rezultaty autorzy planują opublikować po skompletowaniu wyników.

### Wnioski

1. U około 50% chorych ze stabilną dławicą stwierdza się stan wzmożonej aktywacji układu krzepnięcia uwidaczniający się w podwyższonych stężeniach TAT i F1 + 2.
2. Koronarografia prowadzi do dalszej aktywacji krzepnięcia u chorych ze stabilną dławicą piersiową.
3. Aktywność prokoagulacyjna przed zabiegiem i jej zmiana po koronarografii nie zależą od stopnia zaawansowania choroby wieńcowej, mierzonego liczbą istotnie zwężonych tętnic wieńcowych ani od nasilenia objawów stabilnej dławicy piersiowej.
4. Objętość podawanego kontrastu nie wpływa istotnie na aktywację krzepnięcia.
5. Uzyskane wyniki wskazują na potrzebę prowadzenia dalszych prospektywnych badań w celu wykazania ryzyka płynącego z obserwowanych wzrostów poziomów wskaźników prozakrzepowych (TAT, F1+2 i fibrynogenu) u części chorych ze stabilną dławicą piersiową.

### Streszczenie

**Wstęp:** Obecnie zmiany potencjału koagulacyjnego w wyniku koronarografii są przedmiotem badań. W ostrych zespołach wieńcowych następuje aktywacja układu krzepnięcia, dane dotyczące podobnej reakcji u chorych ze stabilną dławicą piersiową są bardzo nieliczne. Celem niniejszej pracy była ocena poziomu wytwarzania trombiny jako wskaźnika aktywności prozakrzepowej u chorych ze stabilną dławicą piersiową oraz stwierdzenie, czy koronarografia powoduje dodatkową aktywację krzepnięcia poprzez oszacowanie wzrostu wskaźników trombinogenezy.

**Materiał i metody:** W próbkach krwi pobranych przed planową koronarografią i po niej u 80 kolejnych pacjentów badano stężenie kompleksów trombina-antytrombina III (TAT),

fragmentów protrombiny 1 + 2 (F1 + 2) oraz fibrynogenu. Analizowano stężenia badanych czynników przed koronarografią oraz ich wzrost po zabiegu w grupach różniących się nasileniem objawów dławicy, rodzajem i objętością podanego kontrastu oraz liczbą istotnie zwężonych tętnic wieńcowych.

**Wyniki:** Przed zabiegiem stwierdzono podwyższone wartości TAT i F1 + 2 odpowiednio u 51% i 31% pacjentów (zakres normy TAT: 1,0–4,1  $\mu\text{g/l}$ ; F1 + 2: 0,4–1,1  $\text{nmol/l}$ ). Po koronarografii odsetki chorych z wartościami TAT i F1 + 2 przekraczającymi normę wynosiły odpowiednio 78% i 60%. Stężenia TAT, F1 + 2 i fibrynogenu były istotnie wyższe u osób po koronarografii (odpowiednio  $6,08 \pm 3,14 \mu\text{g/l}$ ;  $1,50 \pm 0,98 \text{ nmol/l}$ ;  $413 \pm 62 \text{ mg/dl}$ ) w porównaniu z wartościami stężeń odnotowanymi przed badaniem (odpowiednio  $4,19 \pm 1,67 \mu\text{g/l}$ ;  $1,05 \pm 0,29 \text{ nmol/l}$ ;  $404 \pm 59 \text{ mg/dl}$ ); dla wszystkich  $p < 0,001$ . Nie wykazano korelacji pomiędzy objętością wstrzykniętego kontrastu a wzrostem badanych parametrów krzepnięcia. Również rodzaj użytego kontrastu nie wpływał istotnie na zmiany parametrów krzepnięcia, co mogło wiązać się z małą liczebnością podgrup, w których zastosowano kontrast jonowy ( $n = 7$ ) i kontrast izoosmolarny ( $n = 8$ ). Nie stwierdzono związku między liczbą zwężonych tętnic wieńcowych i nasileniem objawów dławicy piersiowej a poziomem aktywacji układu krzepnięcia.

**Wnioski:** U około 50% chorych ze stabilną dławicą piersiową stwierdza się stan wzmożonej aktywacji układu krzepnięcia, objawiający się podwyższonymi stężeniami TAT i F1 + 2. Koronarografia prowadzi do dalszej aktywacji krzepnięcia u chorych ze stabilną dławicą piersiową. (Folia Cardiol. 2004; 11: 213–220)

### stabilna dławica piersiowa, koronarografia, wytwarzanie trombiny

#### Piśmiennictwo

- Opolski G., Filipiak K.J., Poloński L. red. Ostre zespoly wieńcowe. Urban & Partner, Wrocław 2002; 14–25, 66–71.
- Fuster V., Badimon L., Chesebro J.R. The pathogenesis of coronary artery disease and acute coronary syndromes. N. Engl. J. Med. 1992; 2: 242–250.
- Pelzer H., Schwarz A., Heimburger N. Determination of human thrombin-antithrombin III complex in plasma with an enzyme-linked immunosorbent assay. Thromb. Haemost. 1998; 59: 101–106.
- Jastrzębska M. Hemostatyczne czynniki ryzyka: rola w patogenezie i diagnostyce chorób sercowo-naczyniowych. Terapia 2001; 9: 25–35.
- Rasi V., Saloma V., Pekananen J. Haemostasis factors and prevalent coronary heart disease. Eur. Heart J. 1994; 15: 1293–1299.
- Haverkate F., Thompson S.G., 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.
- Manten A., de Winter R.J., Minnema M.C. i wsp. Procoagulant and proinflammatory activity in acute coronary syndromes. Cardiovasc. Res. 1998; 40: 389–395.
- Biasucci L.M., Liuzzo G., Caligiuri G. i wsp. Temporal relation between ischemic episodes and activation of the coagulation system in unstable angina. Circulation 1996; 93: 2121–2127.
- Merlini P.A., Bauer K.A., Oltrona L. i wsp. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. Circulation 1994; 90: 61–68.
- Becker R.C., Bovill E.G., Corrao J.M. i wsp. Dynamic nature of thrombin generation, fibrin formation, and platelet activation in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Thromb. Thrombolysis 1995; 2: 57–64.
- Figueras J., Monasterio Y., Lidon R.M., Nieto E., Soler-Soler J. 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: 2036–2043.
- Falciani M., Gori A.M., Fedi S. i wsp. Elevated tissue factor and tissue factor pathway inhibitor circulating levels in ischaemic heart disease patients. Thromb. Haemost. 1998; 79: 495–499.
- Biancardi M., Cimminiello C., Toschi V. i wsp. TAT, F1 + 2, and D-dimer levels in patients after coronary

- angiography with nonionic or ionic contrast media or after cardiac catheterization. *Semin. Thromb. Hemost.* 1996; 22 (supl. 1): 61–65.
14. Hoffmann J.J., Tielbeek A.V., Krause W. Haemostatic effects of low osmolar non-ionic and ionic contrast media: a double blind comparative study. *Br. J. Radiol.* 2000; 73: 248–255.
  15. Leroy-Matheron C., Gouault-Heilmann M. Influence of conditions of blood sampling on coagulation activation markers (prothrombin fragment 1 + 2, thrombin-antithrombin complexes and D-dimers) measurements. *Thromb. Res.* 1994; 74: 399–407.
  16. Uchiyama T., Matsumoto M., Kobayashi N. Studies on the pathogenesis of coagulopathy in patients with arterial thromboembolism and malignancy. *Thromb. Res.* 1990; 59: 955–965.
  17. Soncini M., Gasparini P., Lorena M., Motta A., Cimminiello C. Prognostic significance of markers of thrombin generation in the acute and chronic phases of non cardioembolic ischemic stroke. *Minerva Cardioangiol.* 2000; 48: 349–356.
  18. Hering J., Amann B., Angelkort B., Rottmann M. Thrombin-antithrombin complex and the prothrombin fragment in arterial and venous blood of patients with peripheral arterial disease. *Vasa* 2003; 32: 193–197.
  19. Juhan-Vague I., Pyke S.D., Alessi M.C., Jespersen J., Haverkate F., Thompson S.G. Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. ECAT Study Group. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities. *Circulation* 1996; 94: 2057–2063.
  20. Manotti C., Quintavalla R., Ugolotti U., Del Favero C., Dettori A.G. Variation in hemostatic parameters after intra-arterial and intravenous administration of iodinated contrast media. *Invest. Radiol.* 1992; 27: 1025–1030.
  21. Giannitsis E., Siemens H.J., Mitusch R. i wsp. Prothrombin fragments F1+2, thrombin-antithrombin complexes, fibrin monomers and fibrinogen in patients with coronary atherosclerosis. *Int. J. Cardiol.* 1999; 68: 269–274.
  22. Schmitz-Huebner U., Thompson S.G., Balleisen L. i wsp. Lack of association between haemostatic variables and the presence or the extent of coronary atherosclerosis. *Br. Heart J.* 1988; 59: 287–291.
  23. Kienast J., Thompson S.G., Raskino C. i wsp. Prothrombin activation fragment 1 + 2 and thrombin antithrombin III complexes in patients with angina pectoris: relation to the presence and severity of coronary atherosclerosis. *Thromb. Haemost.* 1993; 70: 550–553.
  24. ECAT angina pectoris study: baseline associations of haemostatic 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.
  25. Cousins C., Dutka D.P., Bradshaw A., Dawson P. Effect of arterial cannulation and contrast agents on blood coagulation. *Acad. Radiol.* 1995; 2: 663–666.
  26. Lethagen S. Desmopressin — a haemostatic drug: state-of-the-art review. *Eur. J. Anaesthesiol. Suppl.* 1997; 14: 1–9.
  27. Bolibar I., Kienast J., Thompson S.G., Matthias R., Niessner H., Fehtrup C. Relation of fibrinogen to presence and severity of coronary artery disease is independent of other coexisting heart disease. The ECAT Angina Pectoris Study Group. *Am. Heart J.* 1993; 125: 1601–1605.
  28. Pyke S.D., Thompson S.G., Buchwalsky R., Kienast J. Variability over time of haemostatic and other cardiovascular risk factors in patients suffering from angina pectoris. ECAT Angina Pectoris Study Group. *Thromb. Haemost.* 1993; 70: 743–746.
  29. Ragosta M., Karve M., Brezynski D. i wsp. Effectiveness of heparin in preventing thrombin generation and thrombin activity in patients undergoing coronary intervention. *Am. Heart J.* 1999; 137: 250–257.