

HEMOSTAZNI POREMEĆAJI U AKUTNOM INFARKTU MIOKARDA

Slobodan Obradović¹, Slavka Mandić-Radić², Dragan Dinčić¹, Vesna Subota², Branko Gligić¹

¹Klinika za urgentnu internu medicinu,

²Institut za medicinsku biohemiju

Vojnomedicinska akademija, 11 000 Beograd, Jugoslavija

Kratak sadržaj: Akutni infarkt miokarda uzrokovan je lokalizovanom arterijskom trombozom koja dovodi do ishemijske i nekroze mišićnog tkiva. Ovaj događaj ima za posledicu reakciju samog srčanog mišića (akinezija i diskinezija ishemičnih delova srca, poremećaji srčanog ritma i hemodinamike), ali i vrlo izraženu sistemsku reakciju (aktivacija neuroendokrinog sistema i pokretanje inflamatornog odgovora). Iz pomenutog je jasno da su poremećaji hemostaze koji se mogu naći u akutnom infarktu miokarda delimično posledica lokalne aktivacije hemostaze u tromboziranoj epikardnoj arteriji, delimično ih uzrokuje aktivacija hemostaznih procesa zbog poremećenog toka krvi kroz srčane šupljine (aritmije i diskinezija) i zbog poremećene hemodinamike, a delimično su odraz sistemske reakcije organizma (fibrinogen i von-Willebrand-ov faktor su proteini akutne faze). Brojni terapijski postupci takođe značajno utiču na hemostazu, od postavljanja poveske za vađenje krvi, venepunkcija, pa do primene lekova od kojih su u akutnom infarktu miokarda ključni baš oni koji deluju na procese hemostaze. Na koagulacione parametre u trenutku akutnog infarkta utiču značajno i premorbidna stanja (pušenje, hipertenzija, dijabetes, hiperlipoproteinemije, hronični inflamatorni procesi) kao i pridružene bolesti.

Cljučne reči: akutni infarkt miokarda, koagulacija, fibrinoliza, markeri aktivirane hemostaze

Koagulacioni put u akutnom infarktu miokarda

U akutnom infarktu miokarda (AIM) uključeni su svi hemostazni sistemi. Kako je tromboza uzrok akutnog infarkta miokarda, to znači da je dinamička fiziološka ravnoteža pomerena i da su aktivacija koagulacije i trombocita nadvladali antikoagulacioni i fibrinolitički sistem.

Spoljašnji put koagulacije aktivira se rupturom ili erozijom plaka kada se oslobodaju velike količine tkivnog faktora (TF) i fosfolipida koji započinju proces koagulacije. Kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom nađena je povećana koncentracija tkivnog faktora i VIIa faktora u plazmi (1–4), kao i povećana prokoagulantna aktivnost monocita usled sinteze TF (5). Apoptotične glatkomišićne, endotelne ćelije i monociti odvajaju delove membrana koji se mogu naći u krvi i koji imaju jaka prokoagulantna svojstva (6). Blokodom tkivnog faktora, VIIa faktora i Xa faktora može se sprečiti stvaranje tromba na eksperimentalno izazvanoj leziji intime (7). Hipoksemija vrlo brzo izaziva lokalno hipekoagulabilno stanje indukujući povećanu

sintezu TF i PAI-1 od strane endotela i monocita (8). Pokazano je i da su bolesnici koji nisu postigli reperfuziju nakon primene fibrinolitičke terapije imali viši nivo faktora VII:Ag od bolesnika koji su postigli reperfuziju (9), što ukazuje da povećana aktivnost spoljašnjeg puta koagulacije može biti uzrok rezistencije tromba na fibrinolitičku terapiju.

Spoljašnji put koagulacije relativno neefikasno aktivira trombin. Međutim u uslovima opstrukcije toka krvi na mestu oštećenja intime gde se aktiviraju i trombociti koji sekrecijom svojih granula znatno povećavaju koncentracije većeg broja koagulacionih faktora, dolazi do nesuprimirane aktivacije trombina koji zatim u pozitivnoj povratnoj sprezi aktivira druge efikasnije koagulacione procese kojima pojačava sopstvenu aktivaciju. Bolesnici s akutnim koronarnim sindromom imaju povećanu trombinsku aktivnost koja se može indirektno meriti preko određivanja protrombin fragmenta 1+2 i TAT kompleksa. Trombin unutar tromba je vrlo aktivan i relativno nedostupan inhibitorima. On aktivira trombocite ali i endotelne ćelije vezujući se za GPIIb i za svoje posebne receptore. Aktivirani endotel ispoljava prokoagulantni fenotip (10–13). Trombin aktivira XI faktor koagulacije, a

kompleks TF-VIIa aktivira IX faktor koagulacije čime se značajno pojačava pozitivna povratna sprega koagulacije jer se uključuje unutrašnji put koagulacije kojim se mnogo brže od spoljašnjeg puta, preko tenaza kompleksa (IXa, VIIIa, fosfolipidi, Ca) stvara protrombinazni kompleks (Xa, Va, fosfolipidi, Ca). U akutnom infarktu miokarda nalazi se povećana aktivnost i XI i IX faktora koagulacije (14, 15).

Neki metabolički poremećaji koji često prate bolesnike s akutnim koronarnim sindromima mogu značajno modifikovati hemostaznu aktivnost. Tako recimo, lipoproteini bogati trigliceridima za sebe vezuju faktore VII, X i XII, koji se mogu lako aktivirati nakon hidrolize masti u mikrocirkulaciji. Homocistein takođe promovira aktivaciju koagulacije inhibicijom antikoagulantnih i profibrinolitičkih osobina endotela i u pozitivnoj je korelaciji s aktivacijom trombina kod bolesnika s akutnim infarktom miokarda (16). Dijabetes je takođe vrlo prokoagulantno stanje. Hiperglikemija deluje izrazito proagregatorno na trombocite, a hiperinsulinemija povećava sintezu i sekreciju pojedinih faktora koagulacije i PAI-1 od strane jetre i endotela. Pušači imaju veće koncentracije više faktora koagulacije u krvi a naročito fibrinogena i imaju povišene pokazatelje aktivacije trombina. Uz to endotelna funkcija kod pušača je poremećena u pravcu prokoagulantnog fenotipa. Ova premorbidna stanja mogu potpuno da odrede sudbinu aktivacije hemostaznog sistema i ona su i razlog da nekad bolesnici sa veoma malim ateromatoznim lezijama dobiju masivnu koronarnu trombozu i akutni koronarni sindrom.

Za ravnotežu između koagulacionih i antikoagulacionih procesa kritična je aktivnost trombina, ako je ona prevelika onda dominiraju koagulacioni procesi, a ukoliko je manja i vezana za endotel onda trombin ispoljava svoje antikoagulantno dejstvo aktivacijom proteina C na transmembranskom glikoproteinu, tromboomodulinu.

Aktivacija trombocita u akutnom infarktu miokarda

Oštećenjem endotela trombociti dolaze u kontakt sa kolagenom i von Willebrand-ovim faktorom što dovodi do adhezije trombocita na mestu oštećenja intime. Trombociti sadrže veliku količinu prokoagulantnih faktora koje sekretuju tokom aktivacije. Vezivanjem fibrina za trombocitni glikoprotein IIb/IIIa oni se ireverzibilno aktiviraju, menjaju oblik i arhitekturu tromba, tako da on postaje čvrst i otporan na fibrinolizu (17). Pokazano je da tromba s velikim sadržajem trombocita sadrži veliku količinu aktiviranog faktora XIII i PAI-1 i da je vrlo otporan na fibrinolizu (18, 20). Na aktivaciju trombocita tokom akutnog infarkta ukazuje i povećanje srednjeg volumena trombocita što je vezano i za lošiji ishod lečenja (21). Naime veći trombociti su funkcionalno aktivniji i ukazuju na hiperkoagulabilno stanje (22).

Tokom AIM na više načina se može detektovati povećana aktivnost trombocita. U krvi se mogu naći povećane koncentracije trombocitnog faktora 4, beta-tromboglobulina (23, 24), tromboksana, metabolita trombocitnog aktivirajućeg faktora (25, 26) i solubilnog P selektina (27). Funkcionalni testovi pokazuju povećanu agregabilnost trombocita bolesnika s AIM prema brojnim agonistima. Povećana agregabilnost trombocita je bila važniji prediktor reokluzije od TAT kompleksa i PAI-1 u jednoj novijoj kliničkoj studiji (28). Aktivnost trombocita utiče negativno i na kolateralnu cirkulaciju dovodeći do vazospazma i agregacije trombocita u ishemičnoj zoni mikrocirkulacije (32). Reperfuzionom oštećenju nakon otvaranja infarktne arterije značajno doprinose i leukociti i trombociti, stvarajući agregate koji vrše obstrukciju mikrocirkulacije. Leukociti i trombociti u međusobnom kontaktu se aktiviraju što dovodi do oslobađanja brojnih medijatora inflamacije i proteaza koji mogu veoma oštetiti ishemično tkivo miokarda (30, 32).

Treba imati u vidu da većina trombocita koji se nalazi u trombu ima bar nekoliko sati gotovo netaknut adhezioni, agregatorni i sekretorni potencijal i da su samo delimično i reverzibilno aktivirani (33). Fibrinolitička terapija i PTCA mogu razbiti tromba i osloboditi ove delimično aktivirane trombocite koji se zatim lako aktiviraju u ishemičnoj mikrocirkulaciji.

Fluocitometrijom se mogu detektovati aktivirani trombociti koji na svojim membranama ekspimiraju aktivirane receptore GPIIb-V-IX kompleks, GP IIb-IIIa, P selektin, PECAM-1 (CD-31 antigen) (34), lizosomalne proteine i aktivirane faktore koagulacije Va i VIII (35). Ovom metodom se u akutnom infarktu miokarda mogu registrovati i trombocitno-leukocitni agregati, kao i stepen vezivanja fibrinogena za trombocite (36).

Trombociti i endotel sintetiziraju NO, koji inhibira njihovu agregaciju. Bolesnici s akutnim koronarnim sindromom imaju značajno manju produkciju NO i od strane trombocita i od strane endotela (37).

Na povećanu agregabilnost trombocita u akutnom infarktu pored koagulacionog i fibrinolitičkog sistema utiču i drugi faktori. Tako povećana koncentracija kateholamina, hiperglikemija, stvaranje velikog broja oksidacionih jedinjenja i povećan nivo LDL u krvi dovode do hiperagregabilnosti trombocita i drugih štetnih efekata. Kao posledica toga ulaže se poseban napor da se smanji uticaj ovih metaboličkih faktora u akutnom infarktu blokadom adrenergičnih receptora (beta blokatori), dobrom regulacijom glikemije (kristalni insulin), smanjenjem oksidativnog potencijala (antioksidansi) i smanjenjem koncentracije holesterola (statini) (23, 38, 39).

Fibrinoliza u akutnom infarktu miokarda

Kod bolesnika s aterosklerozom, a naročito kod bolesnika sa AKS postoji izrazita insuficijencija fibrinolize koja je pretežno indukovana povećanom aktivnošću inhibitora.

Iz ekstracelularnog matriksa, oštećenih endotel-nih ćelija i trombocita oslobađa se velika količina PAI-1 (40) i vitronektina, glikoproteina koji olakšava i stabilizuje aktivaciju PAI-1 (41). Fosfolipidne membrane aktiviranih trombocita, endotela i monocita su i idealna podloga za aktivaciju koagulacionih faktora i XIII faktora (42). Pored trombocita i aktivirani monociti sekretuju XIIIa faktor (43). Izražena aktivacija trombocita, koagulacionih faktora i povećana aktivnost XIII faktora, PAI-1 i trombinom aktiviranog inhibitora fibrinolize, deluju veoma inhibitorno na fibrinolitički sistem na mestu ruptur plaka tokom AIM.

Glavni inhibitor plazmina u krvi (u tečnoj fazi) je alfa₂-antiplazmin i on ne pokazuje značajnija odstupanja kod bolesnika s AIM, sem što može doći do kratkotrajnog pada njegove koncentracije tokom primene fibrin nespecifičnih fibrinolitika, što se može registrovati i porastom plazminogen-antiplazmin kompleksa. Naime izrazita aktivacija plazmina dovodi do kratkotrajne potrošnje alfa₂-antiplazmina.

Glavni inhibitori plazmina u trombu su inhibitor aktivatora plazminogena PAI-1 i na površini ćelija trombinom aktivirani fibrinolitički inhibitor-karboksipeptidaza B (TAFI). *In vitro* studije su pokazale da nivo vezanog PAI-1 za fibrin direktno utiče na rezistenciju tromba na fibrinolizu (44). *In vivo* studije su pokazale da genetski izmenjene životinje bez PAI-1 gena su znatno osetljivije na fibrinolizu veštački izazvane arterijske tromboze od životinja koje imaju normalnu ekspresiju gena za PAI-1 (45). Pored pomenutih u novije vreme se naročito ističe važnost trombinom aktiviranog inhibitora fibrinolize koji je u stvari karboksipeptidaza koja otkida C-terminalne lizinske i argininske ostatke od fibrina, a time i mesta za vezivanje i aktivaciju plazminogena i t-PA (46). Aktivaciju TAFI vrši trombin i to u kompleksu sa trombomodulinom na površini ćelija. Pokazano je da od koncentracije TAFI najviše zavisi brzina liziranja tromba u *in vitro* uslovima (57).

Kod bolesnika s AIM koncentracija i aktivnost PAI-1 prvo se neposredno nakon primene fibrinolitičke terapije snižava, a zatim raste tokom prvog dana, da bi dostigla maksimum u drugom danu od početka bolesti (48, 49). Ukoliko nije postignuta reperfuzija, povišene vrednosti PAI-1, von Willebrand-ovog faktora i PAI-1-tPA kompleksa održavaju se više dana (50, 51).

Važnost endogenog fibrinolitičkog sistema ogleda se i u predviđanju negativnog razvoja događaja kod bolesnika s nestabilnom anginom koji će razviti AIM, a koji imaju manju aktivnost t-PA uprkos njegove više antigene koncentracije od bolesnika koji neće razviti infarkt (52).

Jedan od mogućih faktora rezistencije tromba na fibrinolizu je i nivo lipoproteina (a) [Lp(a)]. Naime apolipoprotein (a) koji ulazi u sastav Lp(a) ima sličnu građu plazminogenu i kompetitivno ometa njegovo vezivanje za fibrin, kao i aktivaciju t-PA, a opšte je prihvaćen i

kao značajan faktor rizika za razvoj koronarne bolesti (53). U jednoj koronarografskoj studiji nađeno je da su bolesnici koji nisu postigli reperfuziju imali značajno više vrednosti Lp(a) u krvi od bolesnika koji su postigli reperfuziju, što ukazuje na njegovu moguću ulogu u rezistenciji na fibrinolizu (54).

Fibrinogen i fibrinogenoliza u akutnom infarktu miokarda

Bolesnici s AIM imaju povišene vrednosti fibrinogena na početku bolesti a njegov nivo još raste sledećih nekoliko dana. Pored brojnih patofizioloških uloga fibrinogena u procesu ateroskleroze, pokazano je da i veličina tromba zavisi od koncentracije fibrinogena u krvi (55).

Fibrinolitička terapija dovodi i do fibrinogenolize, i često do sniženja koncentracije fibrinogena za oko 40% neposredno nakon primene. Izrazito sniženje fibrinogena je u pozitivnoj korelaciji s prohodnošću infarktne arterije. Malo sniženje koncentracije fibrinogena je češće kod bolesnika s okluzijom infarktne arterije, dok je njegovo veoma izraženo sniženje vezano za pojavu krvarenja (56, 57). Dakle potrebna je titracija koncentracije fibrinogena, tokom akutnih arterijskih tromboza, najbolje u nivou između 1-2 g/L. To se danas može postići direktnim fibrinogenoliticima, među kojima je ankrod najviše korišten.

Russell P i sar. (59) su našli da su bolesnici koji su postigli bolju reperfuziju na nivou infarktne arterije imali inicijalno više koncentracije fibrinogena od bolesnika koji nisu postigli adekvatnu reperfuziju. Autori su ovaj nalaz tumačili većim stvaranjem fibrinogen-degradacionih produkata kod veće koncentracije fibrinogena koji deluju antiagregaciono i antikoagulantno. Moguće je i drugačije objašnjenje, povećana koncentracija fibrinogena je već marker ishemijske, što ukazuje na aktivaciju kompletne hemostaze, tj. i na aktivaciju endogenog antikoagulacionog i profibrinolitičkog sistema. Pomenuti nalaz je u skladu s činjenicom da pušači imaju značajno više koncentracije fibrinogena u krvi od nepušača i izgleda bolje reaguju na fibrinolitičku terapiju (58, 59).

Jedan od razloga hiperkoagulabilnog stanja i reokluzije infarktne arterije nakon uspešne fibrinolize je i postepeno povećanje koncentracije fibrinogena u prvim danima nakon infarkta, s maksimumom oko petog dana (60). Novostvoreni fibrinogen je većinom takozvani visokomolekularni fibrinogen, koji ima veći sadržaj fosfora i ugljenohidratnih sekvenci i koji je sposoban za brzo stvaranje tromba čvrste, rigidne strukture, s manjim porama, koji je otporan na fibrinolizu (61, 64). Glavni podsticaj za sintezu i sekreciju visokomolekularnog fibrinogena u krvi je aktivacija proinflammatoryh citokina i direktno dejstvo fibrin(ogen) degradacionih produkata na sintezu fibrinogena u jetri (63).

Von Willebrandov faktor i akutni infarkt miokarda

Von Willebrandov faktor je glikoprotein kojeg sintetizira endotelne ćelije i megakariociti. Ima važnu ulogu u hemostazi kao trombocitni adhezioni molekul i kao nosač i modulator aktivnosti VIII faktora koagulacije. U uslovima arterijskog toka krvi von Willebrandov faktor je glavni adhezioni molekul čiji multimeri vezuju trombocite za otkrivena kolagena vlakna subendotelno. U uslovima terapijske fibrinolize, von Willebrandov faktor je jedan od najvažnijih molekula koji održavaju agregaciju trombocita. Dejstvom plazmina na von Willebrandov faktor dobijaju se još uvek funkcionalni polimeri, dok se fibrin, fibronektin i trombospondin razlažu tako da ne mogu da učestvuju u stvaranju čvrste trombnice mreže (64).

Von Willebrandov faktor je povišen kod bolesnika s AIM, raste tokom prvih 24 h i dostiže maksimum tokom prvih tri dana, a nakon toga postepeno opada njegova koncentracija u krvi, da bi najčešće nakon 2 nedelje dostigla normalne vrednosti (65). Povećanje von Willebrandovog faktora je najvećim delom posledica oštećenja endotela i njegovog oslobađanja iz Weibel-Paladovih granula u kojima je skladišten u ovim ćelijama, a manjim delom je za to odgovorna aktivacija trombocita, iz čijih se alfa granula takođe oslobađa određena količina von Willebrand-ovog faktora (66). Tokom AIM u plazmi bolesnika se mogu naći vrlo funkcionalni visokomolekularni multimeri vWF, koji veoma efikasno aktiviraju trombocite i svojom specifičnom građom doprinose prokoagulantnom stanju (65).

Antikoagulantni sistem u akutnom infarktu miokarda

Kod bolesnika s AIM dolazi do aktivacije sistema trombin-tromboglobulin-protein C/S. Aktivnost proteina C se naročito povećava nakon primene fibrinolitičke terapije iako postoji i značajna rezistencija na njegovo dejstvo. Jedan od razloga za ovu povećanu rezistenciju na aktivirani protein C (APC) je sigurno i oslobađanje veće količine proteina C inhibitora (PAI-3) iz aktiviranih trombocita, što se događa kod bolesnika s AIM (67). Dokaz za to je i povećana koncentracija kompleksa protein C-protein C inhibitora kod bolesnika sa akutnim infarktom (68). Oštećenje endotela dovodi i do porasta solubilnog proteina C receptora, koji u krvi vezuje protein C i inhibira ga (69). Tokom AIM nađena je povećana koncentracija aktiviranog proteina C u plazmi bolesnika (70) što dodatno ukazuje na aktivaciju ovog sistema. Bolesnici kod kojih nije postignuta reperfuzija nakon fibrinolitičke terapije su imali veće koncentracije aktiviranog proteina C i TAT kompleksa od bolesnika koji su napravili reperfuziju (71). Međutim, sama aktivnost proteina C kod bolesnika koji nisu postigli reperfuziju može biti smanjena, verovatno zbog značajne aktivacije inhibitora ovog sistema (71). Fibrinolitička terapija dovodi do izrazite aktivacije proteina C tokom i

neposredno nakon primene (72, 73). Moguće je da je ovaj efekat fibrinolitičke terapije vrlo bitan za održanje prolaznosti infarktne arterije. Nije poznato da li postoje razlike među fibrinolitikima u aktivaciji proteina C.

Koliko je bitna aktivnost proteina C pokazuje i eksperimentalni model, gde infuzija aktiviranog proteina C, kod eksperimentalno izazvanog akutnog infarkta na životinjama, pospešuje fibrinolizu i funkciju leve komore nakon infarkta (74). Razlog za ovo je, pored antikoagulantnog dejstva proteina C (inaktivacija Va i VIII faktora) i njegovo profibrinolitičko dejstvo, jer je aktivirani protein C snažan inhibitor PAI-1 (75, 76). Aktivirani protein C smanjuje i reperfuziono oštećenje miokarda delujući inhibitorom na monocite i neutrofile (77, 78). Sličan inhibitory efekat na leukocite, najverovatnije posredstvom povećanja sekrecije prostaciklina od strane endotela ima i antitrombin III čija aktivnost nije naročito promenjena tokom akutnog infarkta ali može doći do njegovog pada nakon nekoliko sati i dana, kao i do smanjenja odnosa aktivnosti i koncentracije (78).

Na životinjskim modelima se pokazalo da infuzija proteina C može da spreči reokluziju infarktne arterije (79), a da je rezistencija na aktivirani protein C u pozitivnoj korelaciji s koncentracijama TAT kompleksa i protrombin fragmenta 1+2 (80) i sa nastankom tromba u levjoj komori (81).

Protein S, kako slobodni, tako i ukupni, je blago snižen u AIM (85) što zajedno sa porastom VIII faktora i PAI-3 doprinosi stečenoj rezistenciji prema APC kod bolesnika s AIM. Tokom post-infarktne faze dolazi do porasta C4-vezujućeg proteina u krvi, i to pretežno beta lanca, što povećava procenat vezanog proteina S, međutim ovaj porast ne prati povećanje alfa subjednice C4-BP, tako da je povećanje vezanog proteina S znatno manje od očekivanog prema porastu beta lanca C4-BP (83).

Jedan od pokazatelja oštećenja endotela i aktivacije koagulationog sistema je i porast inhibitora puta tkivnog faktora i aneksina (inhibira vezivanje koagulationih faktora za fosfolipidne površine i ima važnu ulogu kao receptor i koaktivator plazmina) tokom akutnog infarkta miokarda (84, 85).

Kontaktni sistem u akutnom infarktu miokarda

Poslednjih godina smo svedoci potpuno novog poimanja uloge i puta aktivacije kontaktnog sistema, koga čine kalikrein, faktor XII i kininogen kao i njihovi inhibitori (86, 87). Prekalikrein i visokomolekularni kininogen čine neaktivni kompleks u krvi. Aktivacija i oštećenje endotela ili leukocita dovodi *in vivo* do aktivacije prekalikreina u kalikrein uz pomoć endotelnih membranskih cistein proteaza (88). Visoko-molekularni kininogen je podloga za brzu i efikasnu aktivaciju kalikreina i vezuje ga za brojne receptore na ćelijama. Aktivirani kalikrein izdvaja molekul bradikina iz kininogena i aktivira XII faktor koagulacije. Bradikinin je vazodilatator, ali je i snažan induktor sekrecije prostaciklina, NO

i t-PA od strane endotela (86, 87). Kalikrein se takođe vezuje i za membranski receptor za urokinazu pri čemu pretvara jednolančani, skoro neaktivan oblik prourokinaze u dvolančani aktivan oblik, urokinazu (87, 88). Kininogen omogućava vezivanje kalikreina, ali ne inhibitora fibrinolize vitronektina-PAI-1 kompleksa za urokinazni receptor na ćelijama i tako doprinosi profibrinolitičkom efektu kontaktnog sistema (87). Kalikrein, faktor XIIa i XIa mogu direktno da aktiviraju plazminogen, ali mnogo manje efikasno od njegovih aktivatora t-PA i u-PA (86, 87, 90). Kininogen se vezuje za površine brojnih ćelija. Tako, jedna endotelna ćelija ima oko 10 miliona mesta za vezivanje kininogena, dok trombocit ima oko 1000, a neutrofil oko 50 hiljada mesta (86). Kininogen inhibira trombocitne proagregatorne funkcije blokadom kalpaina, enzima koji ima važnu ulogu u aktivaciji trombocitnih receptora. Kininogen se vezuje i za trombin i blokira njegove funkcije, a naročito njegovo vezivanje za endotel i trombocite; on takođe sprečava i plazminom indukovanu agregaciju trombocita (91). Kininogen deluje i antiadhezivno sprečavajući adheziju aktiviranih leukocita za endotel (86).

Kalikrein je aktivator neutrofila, a faktor XIIa može da aktivira klasični put sistema komplementa (92), zatim monocite (93) i neutrofile (94). Uloga faktora XIIa u aktivaciji XI (95) i VII faktora (96) *in vivo* je verovatno zanemarljiva, tako da elementi ovog sistema vrlo malo učestvuju u procesu koagulacije. Jedanaesti faktor koagulacije je uglavnom supstrat trombina i na taj način se uključuje u koagulaciju.

Iz svega navedenog se vidi da kontaktni sistem ima profibrinolitičko, antikoagulantno i imunomodulatorno dejstvo dok je njegovo prokoagulantno dejstvo u *in vivo* uslovima vrlo malo značajno, za šta je i potvrda da su osobe sa nedostatkom nekog od faktora kontaktnog sistema sklone trombozi a ne krvarenju. Sva ova dejstva mogu biti od velike važnosti u patofiziološkim procesima koja prate akutni infarkt miokarda. Zapaženo je da tokom akutnog infarkta miokarda dolazi do izražene aktivacije kontaktnog sistema. Snižava se aktivnosti XIIa faktora i koncentracija HMWK, a raste aktivnost kalikreina. Takođe je nađeno da bolesnici s akutnim infarktom miokarda lečeni fibrinolitičkom terapijom imaju smanjenu, od faktora XII zavisnu fibrinolitičku aktivnost nekoliko dana nakon infarkta (97). Pojedini autori su skloni da »krive« aktivaciju kontaktnog puta tokom fibrinolitičke terapije, za izazivanje prokoagulantnog stanja iako je to malo verovatno u svetlu novootkrivenih funkcija ovog sistema (98, 99).

Faktor XIII u akutnom infarktu miokarda

Faktor XIII stvara unakrsne veze unutar fibrinskih vlakana i stabilizuje tromb. Aktivirani trombociti uz pomoć enzima kalpaina aktiviraju XIII faktor i sekretuju ga nakon sopstvene aktivacije. Aktivirani trombin unutar ugruška vrši aktivaciju XIII faktora iz krvi. Površina aktiviranih trombocita je idealan katalizator za aktivnost XIII faktora (42).

Faktor XIII stvara unakrsne veze između fibrina i brojnih drugih proteina. Među tim proteinima su inhibitori fibrinolize PAI-1, PAI-2 (100), alfa₂-antiplazmin (101), TAFI (102) i apoprotein (a) (103), zatim strukturni molekuli koji imaju ulogu u građi tromba, kao što su trombospondin (104), fibronektin (105) i vitronektin, i na kraju faktor XIII pojačava vezu između tromba i subendotelnog prostora stvarajući veze između fibrina i kolagena (106), i fibrina i von-Willebrandovog faktora (107). Dakle, aktivirani XIII faktor znatno utiče na strukturu i stabilnost tromba jer inhibira njegovu fibrinolizu i ojačava njegovu strukturu.

Veliki problem je verovatno i način određivanja nivoa XIII faktora u krvi bolesnika s AIM. Fibrinolitička terapija, heparin i antiagregaciona terapija sigurno mnogo utiču na nivo XIII faktora, ali i na sam postupak merenja XIII faktora u krvi bolesnika s AIM. Osim toga, vrlo je slaba i korelacija između nivoa antigena i aktivnosti XIII faktora, što je posledica izraženog polimorfizma gena za alfa lanac i različite aktivnosti različitih genotipova. Eksperimentalni modeli pokazuju da inhibicija XIII faktora olakšava fibrinolizu, međutim, ovaj potencijalni vid terapije još nije ispitan kad je u pitanju primena inhibitora XIII faktora kod ljudi. Možda bi određivanje aktivnosti XIII faktora u koronarnom sinus, slično ispitivanjima drugih hemostaznih parametara, dalo približniji odgovor na njegov značaj u procesu rezistencije na fibrinolizu.

Ne treba smetnuti s uma ni činjenicu da faktor XIII ima važnu ulogu u reparaciji tkiva i stabilizaciji bazalnih membrana krvnih sudova, te da bi njegova inhibicija mogla imati i sasvim neočekivan, neželjeni efekat. U prilog poslednjoj tvrdnji je i diskrepanca između genetskog polimorfizma alfa lanca XIII faktora koji indukuje njegovu povećanu aktivnost, ali značajno smanjuje incidencu akutnog infarkta kod nosioca, naročito ako su prisutni dodatni faktori rizika.

U eksperimentalnim modelima na životinjama pokazalo se da inhibicija XIII faktora olakšava fibrinolizu intravaskularno nastalog tromba (108-111). Aspirin modulira aktivnost XIII faktora tako što vrši acetilaciju lizinskih ostataka na fibrinu, što onemogućava vezivanje XIII faktora za fibrin i čini tromb poroznijim i podložnijim fibrinolizi (112-114).

U literaturi se može naći veoma malo radova o aktivnosti XIII faktora u AIM. Tako su Alkjaersig i sar. (115) objavili da bolesnici s AIM imaju znatno niže koncentracije faktora XIII u krvi, da bi 16 godina kasnije Vaziri i sar. (15) objavio da nije našao razliku između aktivnosti XIII faktora između bolesnika sa AIM i zdravih kontrola, iako su i ovde bolesnici imali nešto niže vrednosti. Međutim, ista grupa autora je našla da bolesnici sa nestabilnom anginom imaju značajno višu aktivnost XIII faktora u krvi nego bolesnici s akutnim infarktom miokarda (15). Pored uloge u koagulaciji faktor XIII ima i antiinflamatorna svojstva (116), važan je za reparaciju tkiva i stabilnost krvno-endotelne barijere (117).

HAEMOSTASIS IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Slobodan Obradović¹, Slavka Mandić-Radić², Dragan Dinčić¹, Vesna Subota², Branko Gligić¹

¹Clinical of Emergency Medicine

²Institute of Biochemistry, Military Medical Academy, Belgrade, Yugoslavia

Summary: Acute myocardial infarction (AMI) is caused by a localized arterial thrombosis which resulted with myocardial ischemia and necrosis. This event causes the reaction of heart muscle (akinesis and dyskinesis of the ischemic parts of myocardial wall, arrhythmias, and haemodynamic disturbances) and severe systemic reaction (activation of neuroendocrine axis and inflammatory response). Haemostasis disturbances which can be detected during the AMI and partly caused by the local coronary thrombosis, and partly by the mentioned heart and systemic reaction. A number of therapeutic procedures, like venepuncture and almost all drugs commonly used, also influence the measurement of haemostatic parameters. Premorbid state, like smoking, diabetes, hypercholesterolemia, hypertension and obesity and also strong modulators of haemostasis disturbances in AMI and to light on the main factors which modulate that complicated process.

Key words: acute myocardial infarction, haemostasis, fibrinolysis, activated haemostasis markers

Literatura

1. Suefujii H, Ogawa H, Yasue H, Kaikita K, Soejima H, Motoyama T et al. Increased plasma tissue factor levels in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1997; 134: 253-9.
2. Soejima H, Ogawa H, Yasue H, Kaikita K, Nishiyama K, Misumi K et al. Heightened tissue factor associated with tissue factor pathway inhibitor and prognosis in patients with unstable angina. *Circulation* 1999; 99: 2908-13.
3. Giesen PL, Rauch U, Bohrmann B, Kling D, Roque M, Fallon JT, et al. Blood-borne tissue factor: another view of thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 2311-5.
4. Philippou H, Lane DA. Laboratory diagnosis of hypercoagulable states: use of early coagulation activation marker assays in mechanistic investigations. *Meet the Expert Sessions of second European Hematology Association* 1996; 5: 11.
5. Freeburn JC, Wallace JM, Strain JJ, Sinnamon DG, Craig BM, Johnson D et al. Monocyte tissue factor-like activity in post myocardial infarction patients. *Br J Haematol* 1998; 102: 605-8.
6. Rauch U, Osende JI, Fuster V, Badimon JJ, Fayad Z, Chesebro JH. Thrombus formation on atherosclerotic plaques: pathogenesis and clinical consequences. *Ann Intern Med* 2001; 134: 224-38.
7. Speidel CM, Thornton JD, Meng YY, Eisenberg PR, Edgington TS, Abendschein DR. Procoagulant activity on injured arteries and associated thrombi is mediated primarily by the complex of tissue factor and factor VIIa. *Coron Artery Dis* 1996 Jan; 7 (1): 57-62.
8. Yan S-F, Mackman N, Kisiel W, Stern DM, Pinsky Dj. Hypoxia/hypoxemia-induced activation of the procoagulant pathways and pathogenesis of ischemia-associated thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2029-35.
9. Holm J, Tödt T, Berntorp E, Erhardt L. Failure of thrombolytic therapy in patients with myocardial infarction is associated with high plasma levels of factor VII antigen. *Thromb Haemost* 1998; 79: 928-31.
10. Colotta F, Sciacca FL, Sironi M, Luini W, Rabiet MJ, Mantovani A. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 by monocytes and endothelial cells exposed to thrombin. *Am J Pathol* 1994; 144 (5): 975-85.
11. Kaplanski G, Marin V, Fabrigoule M, Boulay V, Benoliel AM, Bongrand P, Kaplanski S, Farnarier C. Thrombin-activated human endothelial cells support monocyte adhesion *in vitro* following expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1; CD54) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1; CD106). *Blood* 1998; 92 (4): 1259-67.
12. Alm AK, Norström E, Sundelin J, Nystedt S. Stimulation of proteinase activated receptor-2 causes endothelial cells to promote blood coagulation *in vitro*. *Thromb Haemost* 1999; 81 (6): 984-8.
13. Langer F, Morys-Wortmann C, Küsters B, Storck J. Endothelial protease-activated receptor-2 induces tissue factor expression and von Willebrand factor release. *Br J Haematol* 1999; 105 (2): 542-50.
14. Minnema MC, Peters RJG, de Winter R, Lubbers YPT, Barzegar S, Bauer KA et al. Activation of clotting factors XI and IX in patients with acute myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2489.
15. Vaziri ND, Kennedy SC, Kennedy D, Gonzales E. Coagulation, fibrinolytic and inhibitory proteins in acute myocardial infarction and angina pectoris. *Am J Med* 1992; 93: 651-7.
16. Al-Obaidi MK, Philippou H, Stubbs PJ, Adami A, Amersey R, Noble MM et al. Relationship between homocysteine, factor VIIa, and thrombin generation in acute coronary syndromes. *Circulation* 2000; 101: 372-7.
17. Kunitada S, Fitzgerald GA, Fitzgerald DJ. Inhibition of clot lysis and decreased binding of tissue-type plas-

- minogen activator as a consequence of clot retraction. *Blood* 1992; 79 (6): 1420 7.
18. Francis CW, Marder VJ. Rapid formation of large molecular weight alpha-polymers in cross-linked fibrin induced by high factor XIII concentrations. Role of platelet factor XIII. *J Clin Invest* 1987; 80: 1459 65.
 19. Fay WP, Eitzman DT, Shapiro AD, Madison EL and Ginsburg D Platelets inhibit fibrinolysis *in vitro* by both plasminogen activator inhibitor-1 dependent and independent mechanisms. *Blood* 1994, 83: 351 6.
 20. Jang I-K, Gold HK and Ziskind AA et al. Differential sensitivity of erythrocyte-rich and platelet-rich arterial thrombi to lysis with recombinant tissue-type plasminogen activator *Circulation* 1989, 79: 920 8.
 21. Osuna PP, Ballestros NF, Munoz MJL, Fernandez SPL, Jimenez AA, Dominguez M et al. The effect of the mean platelet volume on the short-term prognosis of acute myocardial infarct. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 816 22.
 22. Van der Loo, Martin JF. A role for changes in platelet production in the cause of acute coronary syndromes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 672 9.
 23. Seitz R, Leising H, Liebermann A, Rohner I, Gerdes H, Egbring R. Possible interaction of platelets and adrenaline in the early phase of myocardial infarction. *Res Exp Med* 1987; 187: 385 93.
 24. Frandsen NJ, Winther K, Pedersen F, Christiansen I, McNair P. Time and course of platelet alpha granule release in acute myocardial infarction treated with streptokinase. *Heart* 1996; 75: 141 4.
 25. Mueller HS, Rao PS, Greenberg MA, Buttrick PM, Sussman II, Levite HA et al. Systemic and transcardiac platelet activity in acute myocardial infarction in man: resistance to prostacyclin. *Circulation* 1985; 72: 1336 45.
 26. Nidorf SM, Sturm M, Strophair J, Kendrew PJ, Taylor RR. Whole blood aggregation, thromboxane release and the lyso derivate of platelet activating factor in myocardial infarction and unstable angina. *Cardiovasc Res* 1989; 23: 273 8.
 27. Tomoda H, Aoki N. Plasma soluble P-selectin in acute myocardial infarction: effects of coronary recanalization therapy. *Angiology* 1998; 49 (10): 807 13.
 28. Nordt TK, Moser M, Kohler B, Ruef J, Peter K, Kubler W et al. Augmented platelet aggregation as predictor of reocclusion after thrombolysis in acute myocardial infarction. *Thromb Haemost* 1998; 80: 881 6.
 29. Kinn JW, Bache RJ. Effect of platelet activation on coronary collateral blood flow. *Circulation* 1998; 98: 1431 7.
 30. Lefer AM, Campbell B, Scalia R, Lefer Dj. Synergism between platelets and neutrophils in provoking cardiac dysfunction after ischemia and reperfusion: role of selectins. *Circulation* 1998 Sep 29; 98 (13): 1322 8.
 31. Neumann FJ, Marx N, Gawaz M, Brand K, Ott I, Rokitta C et al. Induction of cytokine expression in leukocytes by binding of thrombin-stimulated platelets. *Circulation* 1997; 95 (10): 2387 94.
 32. Massberg S, Enders G, de Melo Matos FC, Domschke-Tomic L, Leiderer R, Eisenmenger S et al. Fibrinogen deposition at the postischemic vessel wall promotes platelet adhesion during ischemia-reperfusion *in vivo*. *Blood* 1999; 94 (11): 3829 38.
 33. McBane RDII, Ford MAP, Karnicki K, Stewart M, Owen WG. Fibrinogen, fibrin and crosslinking in aging arterial thrombi. *Thromb Haemost* 2000; 84: 83 7.
 34. Serebruany VL, Gurbel PA. Effect of thrombolytic therapy on platelet expression and plasma concentration of PECAM-1 (CD31) in patients with acute myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19 (1): 153 8.
 35. Michelson A.D. Flow cytometry: A clinical test of platelet function. *Blood* 1996, 87: 4925 36.
 36. Moser M, Nordt T, Peter K, Ruef J, Kohler B, Schmittner M, Smalling R, Kubler W, Bode C. Platelet function during and after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction with reteplase, alteplase, or streptokinase. *Circulation* 1999; 100 (18): 1858 64.
 37. Freedman JE, Ting B, Hankin B, Loscazlo J, Keany JF Jr, Vita JA. Impaired platelet production of nitric oxide predicts presence of acute coronary syndromes. *Circulation* 1998; 98: 1481 6.
 38. Sakamoto T, Ogawa H, Kawano H, Hirai N, Miyamoto S, Takazoe K et al. Rapid change of plasma aggregability in acute hyperglycemia. *Thromb Haemost* 2000; 83: 475 9.
 39. Hackeng CM, Relou IAM, Pladet MW, Gorter G, van Rijn HJM, Akkerman J-WN. Early platelet activation by low density lipoprotein via p38MAP kinase. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1749 56.
 40. Hantgon RR, Jerome WG, Handt S. Platelet and endothelial cells act in concert to delay thrombolysis evidence from an *in vitro* model of human occlusive thrombus. *Thromb Haemost* 1998; 79: 602 8.
 41. Naski MC, Lawrence DA, Mosher DF, Podor TJ, Ginsburg D. Kinetics of inactivation of alfa-thrombin by plasminogen activator inhibitor-1: comparison of the effects of native and urea-treated forms of vitronectin. *J Biol Chem* 1993; 268: 12367 72.
 42. Francis CW, Marder VJ. Rapid formation of large molecular weight alpha-polymers in cross-linked fibrin induced by high factor XIII concentrations. Role of platelet factor XIII. *J Clin Invest* 1987; 80: 1459 65.
 43. Muszbek L, Adany R, Szegedi G, Polgar J, Kawai M. Factor XIII of blood coagulation in human monocytes. *Thromb Res* 1985; 37: 401 10.
 44. Stringer HA, Pannekoek H. The significance of fibrin binding by plasminogen inhibitor 1 for the mechanism of tissue-type plasminogen activator-mediated fibrinolysis. *J Biol Chem* 1995; 270: 11205 8.
 45. Yanhong Zhu, Carmeliet P, Fay WP. Plasminogen activator inhibitor-1 is a major determinant of arterial thrombolysis resistance. *Circulation* 1999; 99: 3050 5.
 46. Wang W, Boffa MB, Bajzar L, Walker JB, Nesheim ME,. A study of the mechanism of inhibition of fibrinolysis

- by activated thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 1998; 42: 27176-81.
47. Mosnier LO, van dem Borne RAK, Meijers JCM, Bouma BN. Plasma TAFI levels influence the clot lysis time in healthy individuals in the presence of an intact intrinsic pathway of coagulation. *Thromb Haemost* 1998; 80: 829-35.
 48. Rapold HJ, Grimaudo V, Declerck PJ, Kruithof EK, Bachmann F. Plasma levels of plasminogen activator inhibitor type 1, beta-thromboglobulin, and fibrinogen peptide A before, during, and after treatment of acute myocardial infarction with alteplase. *Blood* 1991; 78: 1490-5.
 49. Genser N, Lechleitner P, Maier J, Dienstl F, Artner-Dworzak E, Puschendorf B et al. Rebound increase of plasminogen activator inhibitor type I after cessation of thrombolytic treatment for acute myocardial infarction is independent of type of plasminogen activator used. *Clin Chem* 1998; 44 (2): 209-14.
 50. Andreotti F, Roncagliani MC, Hackett DR, Khan MI, Regan T, Haider AW et al. Early coronary reperfusion blunts the procoagulant response of plasminogen activator inhibitor and von Willebrand factor. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16 (7): 1553-60.
 51. Soeki T, Tamura Y, Fukuda N, Ito S. Plasma and platelet plasminogen activator inhibitor in patients with acute myocardial infarction. *Jpn Circ J* 2000; 64 (8): 547-53.
 52. Munkvad S, Gram J, Jespersen J. A depression of active tissue plasminogen activator in plasma patients with unstable angina who develop myocardial infarction. *Eur Heart J* 1990; 11(6): 535-8.
 53. Dinčić D. Povezanost težine ishemijske bolesti srca sa genetskim polimorfizmom i koncentracijom Lp(a). Doktorska disertacija. Vojnomedicinska akademija, 2001.
 54. Moliterno DJ, Lange RA, Meidel RS, Willard JE, Leffert CC, Gerard RD et al. Relation of plasma lipoprotein (a) to infarct artery patency in survivors of myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 935-40.
 55. Chooi CC, Gallus AS. Acute phase reaction, fibrinogen level and thrombus size. *Thromb Res* 1989; 53 (5): 492-501.
 56. Russell PT, Bovill EG, Mann KG, Kleiman NS, Thompson B, Cannon CP et al. Relation of coagulation parameters to patency and recurrent ischemia in the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II trial. *Am Heart J* 1998; 135: 29-37.
 57. Ostermann H, Schmitz-Heubner U, Windeler J, Bar F, Meyer J, van de Loo J. Rate of fibrinogen breakdown related to coronary patency and bleeding complications in patients with thrombolysis in acute myocardial infarction results from the PRIMI trial. *Eur Heart J* 1992; 13: 1225-32.
 58. Barbash GI, Reiner J, White HD, Wilcox RG, Armstrong PW, Sadowski Z et al. Evaluation of paradoxical beneficial effects of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: mechanism of the »smoker's paradox« from the GUSTO-I trial, with angiographic insights. *Global Utilization of Streptokinase and Tissue-Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol* 1995; 26 (5): 1222-9.
 59. Gomez MA, Karagounis LA, Allen A, Anderson JL. Effect of cigarette smoking on coronary patency after thrombolytic therapy for myocardial infarction. *TEAM-2 Investigators. Second Multicenter Thrombolytic Trials of Eminase in Acute Myocardial Infarction. Am J Cardiol* 1993; 72 (5): 373-8.
 60. Vila V, Reganon E, Aznar J, Lacueva V, Rauno M, Laiz B. Hypercoagulable state after thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction (AMI) treated with streptokinase. *Thromb Res* 1990; 57 (5): 783-94.
 61. Reganon E, Vila V, Ferrando F, Martinez-Sales V, Fayos L, Ruano M et al. Elevated high molecular weight fibrinogen in plasma is predictive of coronary ischemic events after acute myocardial infarction. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1403-5.
 62. Reganon E, Vila V, Aznar J, Lacueva V, Martinez V, Ruano M. Studies on the functionality of newly synthesized fibrinogen after treatment of acute myocardial infarction with streptokinase, increase in the rate of fibrinopeptide release. *Thromb Haemost* 1993; 70: 978-83.
 63. Princen HM, Moshage HJ, Emeis JJ, de Haard HJ, Nieuwenhuizen W, Yap SH. Fibrinogen fragments X, Y, D and E increase levels of fibrinogen and liver mRNAs coding fibrinogen peptides in rats. *Thromb Haemost* 1985; 53: 212-5.
 64. Rabhi-Sabile S, de Romeuf C, Pidard D. On the mechanism of plasmin-induced aggregation of human platelets implication of secreted von-Willebrand factor. *Thromb Haemost* 1998; 79: 1191-8.
 65. Shinya G, Jae-Young K, Naoto A, Abe S, Ichikawa N, Minoko J et al. Plasma concentration of von Willebrand factor in acute myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2000; 84: 204-9.
 66. Lip GYH, Blann A. Von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? *Cardiovascular Res* 1997; 34 (2): 255-65.
 67. Carroll VA, Griffiths MR, Geiger M, Merlo C, Furlan M, Lammle B et al. Plasma protein C inhibitor is elevated in survivors of myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 114-8.
 68. Watanabe R, Wada H, Sakakura M, Mori Y, Nakasaki T, Okugawa Y et al. Plasma levels of activated protein C-protein C inhibitor complex in patients with hypercoagulable states. *Am J Hematol* 2000; 65 (1): 35-40.
 69. Liaw PC, Neuenschwander PF, Smirnov MD, Esmon CT. Mechanism by which soluble endothelial cell protein C receptor modulates protein C and activated protein C function. *J Biol Chem* 2000; 275: 5447-52.
 70. Takazoe K, Ogawa H, Yasue H, Sakamoto T, Oshima S, Arai H et al. Association of plasma levels of activated protein C with recanalization of the infarct-related coronary artery after thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Thromb Res* 1999; 95: 37-47.

71. Holm J, Tödt T, Berntorp E, Erhardt L. Failure of thrombolytic therapy in patients with myocardial infarction is associated with high plasma levels of factor VII antigen. *Thromb Haemost* 1998; 79: 928-31.
72. Goto S, Handa S, Kawai Y, Watanabe K, Abe S, Takahashi E et al. Augmented plasma protein C activity after coronary thrombolysis with urokinase in patients with acute myocardial infarction. *Cardiology* 1992; 80: 252-6.
73. Gruber A, Pal A, Kiss RG, Sas G, Griffin JH. Generation of activated protein C during thrombolysis. *Lancet* 1993; 342 (8882): 1275-6.
74. Snow TR, Deal Mt, Dickey DT, Esmon CT. Protein C activation following coronary artery occlusion in the in situ porcine heart. *Circulation* 1991; 84: 293-9.
75. Sakata Y, Loskutoff Dj, Gladson CL, Hekman CM, Griffin JH. Mechanism of protein C-dependent clot lysis: role of plasminogen activator inhibitor. *Blood* 1986; 68 (6):1218-23.
76. Grey ST, Hancock WW. A physiologic anti-inflammatory pathway based on thrombomodulin expression and generation of activated protein C by human mononuclear phagocytes. *J Immunol* 1996; 156 (6): 2256-63.
77. Grey ST, Tsuchida A, Hau H, Orthner CL, Salem HH, Hancock WW. Selective inhibitory effects of the anticoagulant activated protein C on the responses of human mononuclear phagocytes to LPS, IFN-gamma, or phorbol ester. *J Immunol* 1994; 153 (8): 3664-72.
78. Okajima K, Uchiba M. The anti-inflammatory properties of antithrombin III: new therapeutic implications. *Semin Thromb Hemost* 1998; 24 (1): 27-32.
79. Sakamoto T, Ogawa H, Yasue H, Oda Y, Kitajima S, Tsamoto K, Mizokami H. Prevention of arterial reocclusion after thrombolysis with activated protein C. Comparison with heparin in canine model of coronary thrombosis. *Circulation* 1994; 90: 427-32.
80. Pedersen OD, Gram J, Jespersen J. Plasma resistance to activated protein C regulates the activation of coagulation induced by thrombolysis in patients with ischemic heart disease. *Heart* 1997; 77 (2): 122-7.
81. Yetkin E, Erbay AR, Ayaz S, Ileri M, Yanik A, Yetkin G et al. Predictors of left thrombus formation in patients with anterior myocardial infarction: role of activated protein C resistance. *Coron Artery Dis* 2000; 11: 269-72.
82. Callas PW, Tracy RP, Bovill EG, Cannon C, Thompson B, Mann KG. The association of anticoagulant protein concentrations with acute myocardial infarction in the thrombolysis in myocardial infarction Phase II (TIMI II) Trial. *J Thromb Thrombolysis* 1998; 5: 53-60.
83. De Frutos G, Alim RI, Hardig Y, Zoller B, Dahlback B. Differential regulation of alpha and beta chains of C4b-binding protein during acute-phase response resulting in stable plasma levels of anticoagulant protein S. *Blood* 1994; 84: 815-22.
84. Kamikura Y, Wada H, Yamada A, Shimura M, Hiroyama K, Shiku H et al. Increased tissue factor pathway inhibitor in patients with acute myocardial infarction. *Am J Hematol* 1997; 55 (4): 183-7.
85. Kaneko N, Matsuda R, Hosoda S, Kajita T, Ohta Y. Measurement of plasma annexin V by ELISA in the early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chim Acta* 1996; 251(1): 65-80.
86. Colman R, Schmaier AH. Contact system: a vascular biology modulator with anticoagulant, profibrinolytic, antiadhesive and proinflammatory attributes. *Blood* 1997; 90: 3819-43.
87. Colman RW. Biologic activities of contact factors *in vivo*. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1568-11.
88. Motta Rojckjaer R, Hasan AAK, Cines DB, Schmaier AH. High molecular weight kininogen regulates prekallikrein assembly and activation on endothelial cells: a novel mechanism for contact activation. *Blood* 1998; 91: 516-28.
89. Smith D, Gilbert M, Owen WG. Tissue plasminogen activator release in vivo response to vasoactive agents. *Blood* 1983; 66: 835-9.
90. Goldsmith G, Saito H, Ratnoff OD. The activation of plasminogen by Hageman FXII (factor XII) and Hageman factor fragments. *J Clin Invest* 1978; 62: 54.
91. Selim TE, Ghoneim HR, Uknis AB, Colman RW, DeLa Cadena RA. High-molecular-mass and low-molecular-mass kininogens block plasmin-induced platelet aggregation by forming a complex with kringle 5 of plasminogen/plasmin. *Eur J Biochem* 1997; 250 (2): 532-8.
92. Ghebrehiwet B, Randazzo BP, Dunn JT, Silverberg M, Kaplan AP. Mechanisms of activation of the classical pathway of complement by Hageman factor fragment. *J Clin Invest* 1983; 71: 1450-6.
93. Toossi Z, Sedor JR, Mettler MA, Everson B, Young T, Ratnoff OD. Induction of expression of monocyte interleukin 1 by Hageman factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 11969-72.
94. Wachtfogel YT, Pixley RA, Kucich U, Abrams W, Weinbaum G, Schapira M et al. Purified plasma factor XIIIa aggregates human neutrophils and causes degranulation. *Blood* 1986; 67: 1731-7.
95. Kurachi K, Fujikawa K, Davie EW. Mechanism of activation of bovine factor XI by factor XII and factor XIIIa. *Biochemistry* 1980; 19: 1330-8.
96. Radcliffe R, Bagdasarian A, Colman R, Nemerson Y. Activation of bovine factor VII by Hageman factor fragments. *Blood* 1977; 50: 611-7.
97. Munkvad S, Jespersen J, Gram J, Kluft C. Long-lasting depression of the factor XII-dependent fibrinolytic system in patients with myocardial infarction undergoing thrombolytic therapy with recombinant tissue-type plasminogen activator: a randomized placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 957-62.
98. Hoffmeister HM, Kastner C, Szabo S, Beyer ME, Helber U, Kazmaier S et al. Fibrin specificity and procoagulant effect related to the kallikrein-contact phase system and to plasmin generation with double reteplase and front-loaded alteplase thrombolysis in

- acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000; 86: 263 8.
99. Hoffmeister HM, Szabo S, Kastner C, Beyer ME, Helber U, Kazmaier S et al. Thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: comparison of procoagulant effects of streptokinase and alteplase regimens with focus on the kalikrein system and plasmin. *Circulation* 1998; 98: 2527 33.
100. Jensen PH, Lorand L, Ebbesen P, Gliemann J. Type-2 plasminogen-activator inhibitor is a substrate for trophoblast transglutaminase and factor XIIIa. Transglutaminase-catalyzed cross-linking to cellular and extracellular structures. *Eur J Biochem* 1993; 214 (1): 141 6.
101. van Giezen JJ, Minkema J, Bouma BN, Jansen JW. Cross-linking of alpha 2-antiplasmin to fibrin is a key factor in regulating blood clot lysis: species differences. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993; 4 (6): 869 75.
102. Valnickova Z, Enghild JJ. Human procarboxypeptidase U, or thrombin-activable fibrinolysis inhibitor, is a substrate for transglutaminases. Evidence for transglutaminase-catalyzed cross-linking to fibrin. *J Biol Chem* 1998; 273 (42): 27220 4.
103. Borth W, Chang V, Bishop P, Harpel PC. Lipoprotein (a) is substrate for factor XIIIa and tissue transglutaminase. *J Biol Chem* 1991; 266: 18149 53.
104. Lynch GW, Slayter HS, Miller BE, McDonagh J. Characterization of thrombospondin as a substrate for factor XIII transglutaminase. *J Biol Chem* 1987; 262 (4): 1772 8.
105. Barry EL, Mosher DF. Factor XIIIa-mediated cross-linking of fibronectin in fibroblast cell layers. Cross-linking of cellular and plasma fibronectin and amino-terminal fibronectin fragments. *J Biol Chem* 1989; 264: 4179 85.
106. Duckert F, Nyman D. Factor XIII, fibrin and collagen. *Suppl Thromb Haemost* 1978; 63: 391 6.
107. Hada M, Kaminski M, Bockenstedt P, McDonagh J. Covalent crosslinking of von Willebrand factor to fibrin. *Blood* 1986; 68 (1): 95 101.
108. Leidy EM, Stern AM, Friedman PA, Bush LR. Enhanced thrombolysis by a factor XIIIa inhibitor in a rabbit model of femoral artery thrombosis. *Thromb Res* 1990; 59 (1): 15 26.
109. Reed GL, Houg AK. The contribution of activated factor XIII to fibrinolytic resistance in experimental pulmonary embolism. *Circulation* 1999; 99 (2): 299 304.
110. Shebuski RJ, Sitko GR, Claremon DA, Baldwin JJ, Remy DC, Stern AM. Inhibition of factor XIIIa in a canine model of coronary thrombosis: effect on reperfusion and acute reocclusion after recombinant tissue-type plasminogen activator. *Blood* 1990; 75 (7): 1455 9.
111. Seale L, Finney S, Sawyer RT, Wallis RB. Tridegin, a novel peptidic inhibitor of factor XIIIa from the leech, *Haementeria ghilianii*, enhances fibrinolysis in vitro. *Thromb Haemost* 1997; 77 (5): 959 63.
112. Princkarda RN, Hawkins D, Farr RS. In vitro acetylation of plasma proteins, enzymes and DNA by aspirin. *Nature* 1968; 219: 68 9.
113. Fatah K, Beving H, Albage A, Ivert T, Blombäck M. Acetylsalicylic acid may protect the patient by increasing fibrin gel porosity. Is withdrawing of treatment harmful to the patient? *Eur Heart J* 1996; 17.
114. Williams S, Fatah K, Ivert T, Blombäck M. The effect of acetylsalicylic acid on fibrin gel lysis by tissue plasminogen activator. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1995; 6 (8): 718 25.
115. Alkjaersig N, Fletcher AP, Lewis M, Ittyerah R. Reduction of coagulation factor XIII concentration in patients with myocardial infarction, cerebral infarction, and other thromboembolic disorders. *Thromb Haemost* 1977; 38: 863 73.
116. Stief TW, Kurz J, Doss MO, Fareed J. Singlet oxygen inactivates fibrinogen, factor V, factor VIII, factor X and platelet aggregation of human blood. *Thromb Res* 2000; 97 (6): 473 80.
117. Noll T, Wozniak G, McCarron K, Hajimohammad A, Metzner HJ, Inverte J et al. Effects of factor XIII on endothelial barrier function. *J Exp Med* 1999; 189: 1373 82.

Rad primljen: 25. 11. 2002

Prihvaćen za štampu: 20. 01. 2003