

Lek. med. Sławomir A.P. Graff

**“WYBRANE WSKAŹNIKI FIBRYNOLIZY U CHORYCH
Z UDAREM NIEDOKRWIENNYM MÓZGU”**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor :

Prof. nzw. ŚAM dr hab. n. med. Zofia Kazibutowska - Zarańska

Z Kliniki Neurologii Górnośląskiego Centrum Medycznego
Śląskiej Akademii Medycznej

KATOWICE 2001

*Wyrażam serdeczne podziękowanie
Pani Profesor dr hab. n. med.
Zofii Kazibutowskiej-Zarańskiej
za trud opieki promotorskiej
nad niniejszą pracą.* **autor**

SPIS TREŚCI:	nr strony:
Objaśnienia skrótów użytych w tekście	2
1. Wstęp	
1.1. Mechanizmy krzepnięcia i fibrynolizy	4
1.2. Zaburzenia koagulologiczne w zakrzepowym udarze niedokrwiennym	12
1.3. Leczenie fibrynolityczne w udarze niedokrwiennym	15
2. Cel pracy	19
3. Materiał	20
4. Metodyka	23
5. Wyniki	
5.1. Inhibitory fibrynolizy	26
5.2. Inne wybrane wskaźniki koagulologiczne	33
5.3. Badania morfologiczne i biochemiczne krwi	37
5.4. Wpływ leczenia	43
6. Omówienie	
6.1. Aktywność PAI w surowicy w ostrym okresie zakrzepowego udaru niedokrwiennego	45
6.2. Zawartość A2APL w surowicy w ostrym okresie zakrzepowego udaru niedokrwiennego	47
6.3. Wybrane wskaźniki koagulologiczne, biochemiczne i morfologiczne w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu	48
7. Wnioski	50
8. Piśmiennictwo	51
9. Abstract	57
10. Streszczenie	59
11. Aneks :	
- 50-cio punktowa skala ubytków neurologicznych	62
- Ryciny	64
- Tabele	68
12. Recenzje i odpowiedzi autora na uwagi recenzentów	75

Objaśnienia skrótów użytych wielokrotnie w tekście :

A2APL – *α_2 -antyplazmina*

aCL - *anticardiolipin antibody (przeciwciało antykardiolipinowe)*

AHF – *antihemofilic factor (czynnik przeciwhemofilowy)*

APC – *active protein C (aktywne białko C)*

apo(a) – *apolipoproteina a*

APSAC – *human plasminogen-streptokinase acylated complex (acylowane kompleksy streptokinazy z ludzkim lys-plazminogenem)*

AT III – *antytrombina III*

Bat-PA – *bat's plasminogen activator (DSPA alfa₁ otrzymywana metodą inżynierii genetycznej)*

BMI - *body mass index (wskaźnik masy ciała)*

CS – *completed stroke (udar dokonany)*

CTS – *Chromo Time System /skomputeryzowany system fotometryczny Behring/*

D-D – *D-dimery, fragmenty włókniaka nierozpuszczalne podczas fibrynolizy*

DSPA alfa₁ – *Desmodus rotundus plasminogen activator alfa₁ (subst. wyizolowana ze śliny nietoperza Desmodus rotundus)*

FbDP – *fibrin degradation products (produkty degradacji fibryny)*

FgDP – *fibrinogen degradation products (produkty degradacji fibrynogenu)*

FM – *monomer fibryny*

FSF – *fibrin stabilising factor (czynnik stabilizujący włóknik)*

HDL – *high density lipids (lipoproteiny o wysokiej gęstości)*

i.i.c.p.t.a. – *insultus ischaemicus cerebri propter thrombosim arteriae (udar niedokrwienny mózgu z powodu zakrzepu tętnicy)*

LACI – *lacunar circulation infarct*

LAs – *lupus anticoagulants (antykoagulanty tocznia)*

Lp(a) – *lipoproteina (a)*

PAI (PAI-1) – *plasminogen activator inhibitor (inhibitor aktywatora plazminogenu)*

PACI – *partial anterior circulation infarct*

PAP – *kompleks plazmina-alfa₂-antyplazmina*

PCCs – *prothrombin complex concentrates*

POCI – *posterior circulation infarct*

PRIND – *partial reversible ischemic neurological deficit (częściowo odwracalny nie dokrwienny ubytek neurologiczny)*

PS – *progressive stroke (udar postępujący)*

PTA – *plasma thromboplastin antecedent (czynnik tromboplastyna osoczowa)*

RIND – *reversible ischemic neurological deficit (odwracalny niedokrwienny ubytek neurologiczny)*

r-PA – *recombinant plasminogen activator (rekombinowany aktywator plazminogenu)*

rt-PA – *recombinant tissue plasminogen activator (rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu)*

rt-PA-NTK – *recombinant tissue plasminogen activator NTK (rodzaj zmutowanej w 3 miejscach cząsteczki tkankowego aktywatora plazminogenu)*

scu-PA – *single chain urokinase plasminogen activator (jednołańcuchowa urokinaza /prourokinaza/)*

SLE – *systemic lupus erythematoses (toczeń rumieniowaty układowy)*

TACI – *total anterior circulation infarct*

tcu-PA – *twice chain urokinase plasminogen activator (dwułańcuchowa urokinaza)*

tFDP (FDP) – *total fibrinogen degradation products (całkowite produkty degradacji fi nogenu i fibryny)*

TFPI – *tissue factor pathway inhibitor*

TIA – *transient ischemic attack (przejściowy napad niedokrwienny)*

t-PA – *tissue plasminogen activator (tkankowy aktywator plazminogenu)*

u-PA – *urokinase plasminogen activator (urokinaza)*

VLDL – *very low density lipids (lipoproteiny o bardzo małej gęstości)*

WHR - *waist to heep ratio (stosunek obwodu talii do bioder)*

1. WSTEP

1.1. Mechanizmy krzepnięcia i fibrynolizy :

Krzepnięcie krwi wraz z fibrynolizą stanowi wspólny proces koagulologiczny. Naturalnym następstwem hemostazy jest fibrynoliza. Fizjologicznie aktywacja układu krzepnięcia i fibrynolizy jest zapoczątkowana na jednym z dwóch torów: wewnątrzpochodnym, przy odsłonięciu kolagenu w uszkodzonej ścianie naczynia lub zewnątrzpochodnym przy uwalnianiu tromboplastyny tkankowej z uszkodzonej tkanki [72].

Układ krzepnięcia i fibrynolizy reprezentują składniki biochemiczne zawarte w rozproszonych strukturach, głównie w obrębie naczyń /osocze, trombocyty, śródbłonek/. Składniki te występują często jako nieaktywne w formie prekursorów, np: jako zymogeny /nieczynne enzymy/ oraz w formie zaktywowanych czynników. Obok składników uważanych za niezbędne w tym procesie, np: czynników krzepnięcia i plazminogenu, istnieje bogata grupa modulatorów krzepnięcia i fibrynolizy. Modulatory działają jako aktywatory lub inhibitory procesu, a niektóre z nich w szczególnych warunkach pełnią obie te funkcje [26,41,72,76].

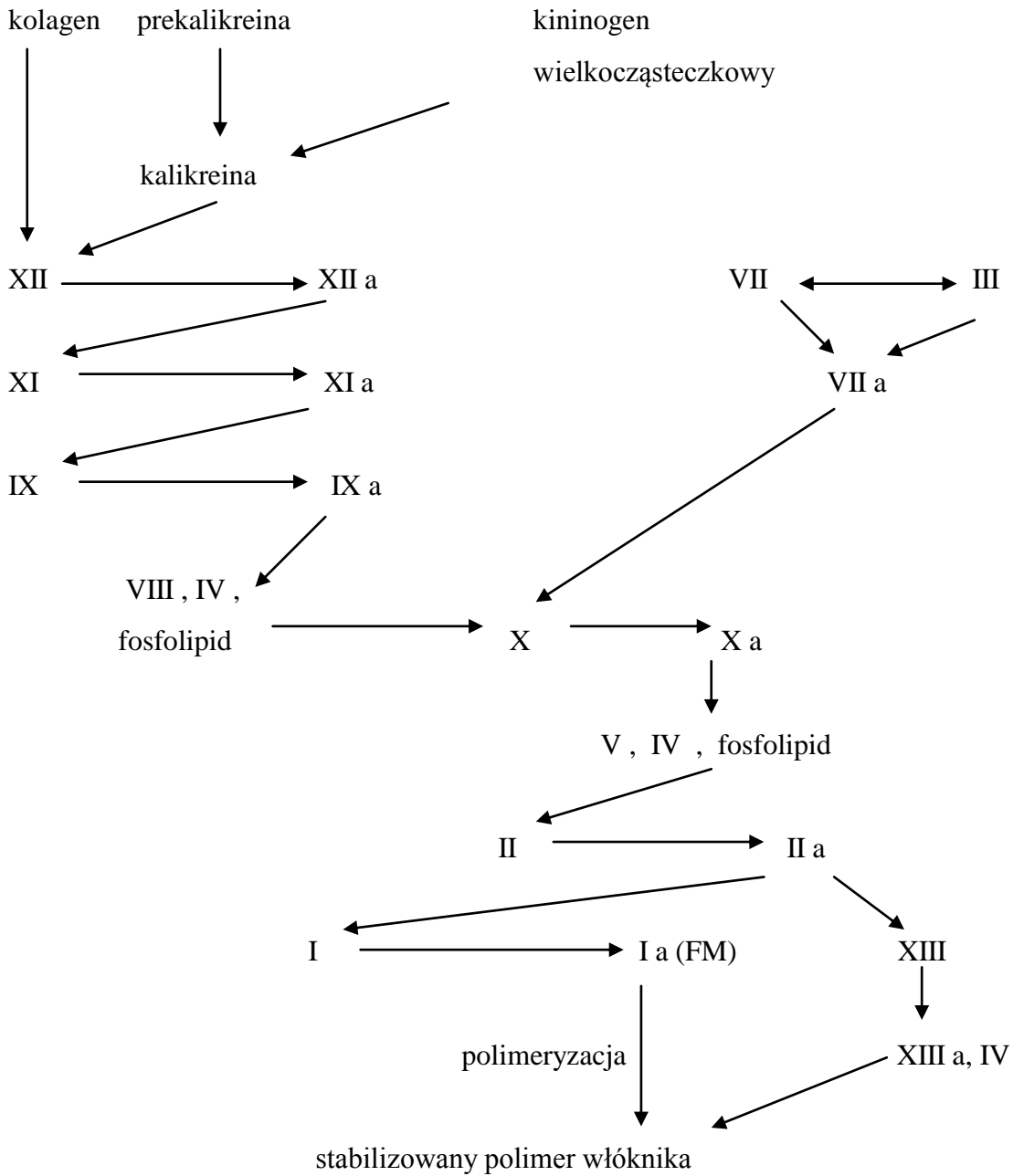
Pierwotnie HEMOSTAZA jest skutkiem oddziaływania ściany naczyń, płytek krwi i osoczowych czynników krzepnięcia. Adhezja i agregacja morfotycznych elementów krwi poprzez aktywację adenozynodwufosforanu /ADP/ lub tromboksanu /TXA₂/ w trombocytach uaktywnia ich sekrecję drogą pobudzenia płytkowego receptora Gp IIb/IIIa. Płytki wydzielają liczne mediatory krzepnięcia, m. in.: serotoninę, adrenalinę, β-tromboglobulinę, płytkowy czynnik 3, antyheparynowy płytkowy czynnik 4. Agregacja płytek jest odwracalna do czasu aktywacji trombiny [4] .

Szlak wewnątrzpochodny krzepnięcia (Ryc.1) przebiega według etapów aktywacji czynników:

- prekalikreina /czynnik Fletchera/ z kininogenem wielkocząsteczkowym prowadzą do powstania kalikreiny,
- czynnik XII /Hagemana/, XI /PTA - plasma thromboplastin antecedent/, IX /Christmasa/ uzyskują kolejno formy aktywne,
- czynnik VIII /AHF - antihemofilic factor/ z jonami wapnia i fosfolipidem oddziałują na czynnik X /Stuarta-Prowera/,

Tor wewnątrzpochodny

Tor zewnątrzpochodny



Ryc.1 Schemat kaskady krzepnięcia

I – XIII – czynniki krzepnięcia ;
IV – Ca^{2+} ;
a – aktywna postać czynnika
FM – **m**onomer **f**ibryny

- aktywny czynnik X wraz z czynnikiem V /proakceleryną/, fosfolipidem i jonami wapnia działają na czynnik II /protrombinę/ z wytworzeniem trombiny,
- aktywna trombina działa wielokierunkowo: na czynnik I /fibrinogen/ odszczepiający później fibrynopeptydy A i B; na czynnik XIII /transglutaminaza /, aktywując go; na czynniki V i VIII oraz na trombocyty pobudzając ich agregację i sekrecję.

W końcu następuje przekształcenie fibrynogenu w rozpuszczalne monomery fibryny /FM/, a następnie ich polimeryzacja i stabilizacja nierozpuszczalnego skrzepu włókniaka pod wpływem FSF i jonów wapnia; ostatecznie zachodzi retrakcja skrzepu w obecności trombocytów [2,4].

Aktywacja czynnika X jest momentem zbieżnym dla zewnątrz- i wewnątrzpochodnego szlaku krzepnięcia. Szlak zewnątrzpochodny zapoczątkowany jest przez czynnik tkankowy /tromboplastynę tkankową/ i czynnik VII /prokonwertynę/. Aktywny czynnik VII /konwertyna/ działa na czynnik X. Wytwarzanie protrombinazy jest już wspólnym dla obu szlaków aktywacji etapem hemostazy.

Liczna grupa czynników modulujących, z których część pełni jednocześnie funkcje inhibitorów fibrynolizy, osoczowych inhibitorów proteaz, a niektóre białek ostrej fazy - hamuje proces krzepnięcia. Należą do nich:

- antytrombina III /AT III/ będąca ważnym kofaktorem efektu przeciwwkrzepliwego heparyny, bowiem AT III przyspiesza jej efekt 3-krotnie. AT III tworzy nieodwracalne kompleksy z trombiną, czynnikiem Xa, a także działa na aktywne czynniki: VII, IX, X, XI, XII. AT III jest syntetyzowaną w wątrobie alfa₂globuliną [2,76].
- białko C, które jest wątrobowym enzymem osoczowym zależnym od witaminy K, aktywowanym przez trombinę w obecności trombomoduliny i jonów wapnia. Inaktywuje ono aktywne czynniki V i VIII w obecności fosfolipidu.
- białko S, które pełni rolę kofaktora aktywnego białka C /APC/. Jego udział jest niezbędny w funkcji przeciwwkrzepliwym APC. Działanie przeciwwkrzepliwym kompleksu białka C i białka S, nie zachodzi gdy czynny jest inhibitor białka C lub obecny jest mutant czynnika V /V Leiden/ [2,4,70,81].
- kofaktor II heparyny jest glikoproteiną powstającą w wątrobie i działa szybciej w obecności heparyny i siarczanu dermatanu, katalizując trombinę do formy nieaktywnej [4].

- inhibitor C₁ esterazy hamuje funkcje aktywnych czynników XI i XII.
- TFPI /tissue factor pathway inhibitor/ hamuje powstawanie kompleksu czynnika tkankowego z aktywnym czynnikiem VII.

Inhibitory osoczowych proteaz stanowią liczną grupę modulatorów krzepnięcia i fibrynolizy. Należą do nich m.in. inhibitory krzepnięcia: α_2 makroglobulina hamująca protrombinę i α_1 antytrypsyna hamująca protrombinę i aktywny czynnik XI. Inhibitory te oraz α_1 antyplazmina w przypadku ich wysokich aktywności mogą powodować nadkrzepliwość, gdyż stają się wówczas inhibitorami fibrynolizy. α_2 makroglobulina jest glikoproteiną syntetyzowaną w wątrobie. Inhibitor ten hamuje proteazy serynowe, cysteinowe, asparginianowe, kolagenazy, aktywatory plazminogenu. Jest białkiem ostrej fazy. Kompleksy, które α_2 makroglobulina tworzy z enzymami, są eliminowane z krążenia poprzez receptory powierzchniowe hepatocytów [1,47,61,70,76].

Dla fibrynolizy (Ryc.2) kluczowym nieaktywnym czynnikiem jest plazminogen. Zymogen ten jest glikoproteinową β globuliną syntetyzowaną w wątrobie i prawdopodobnie w granulocytach kwasochłonnych szpiku. Znaczna część puli ogólnoustrojowej plazminogenu leży w obszarze pozanaczyniowym, a jego forma aktywna - plazmina wymaga proteolizy plazminogenu [41,62].

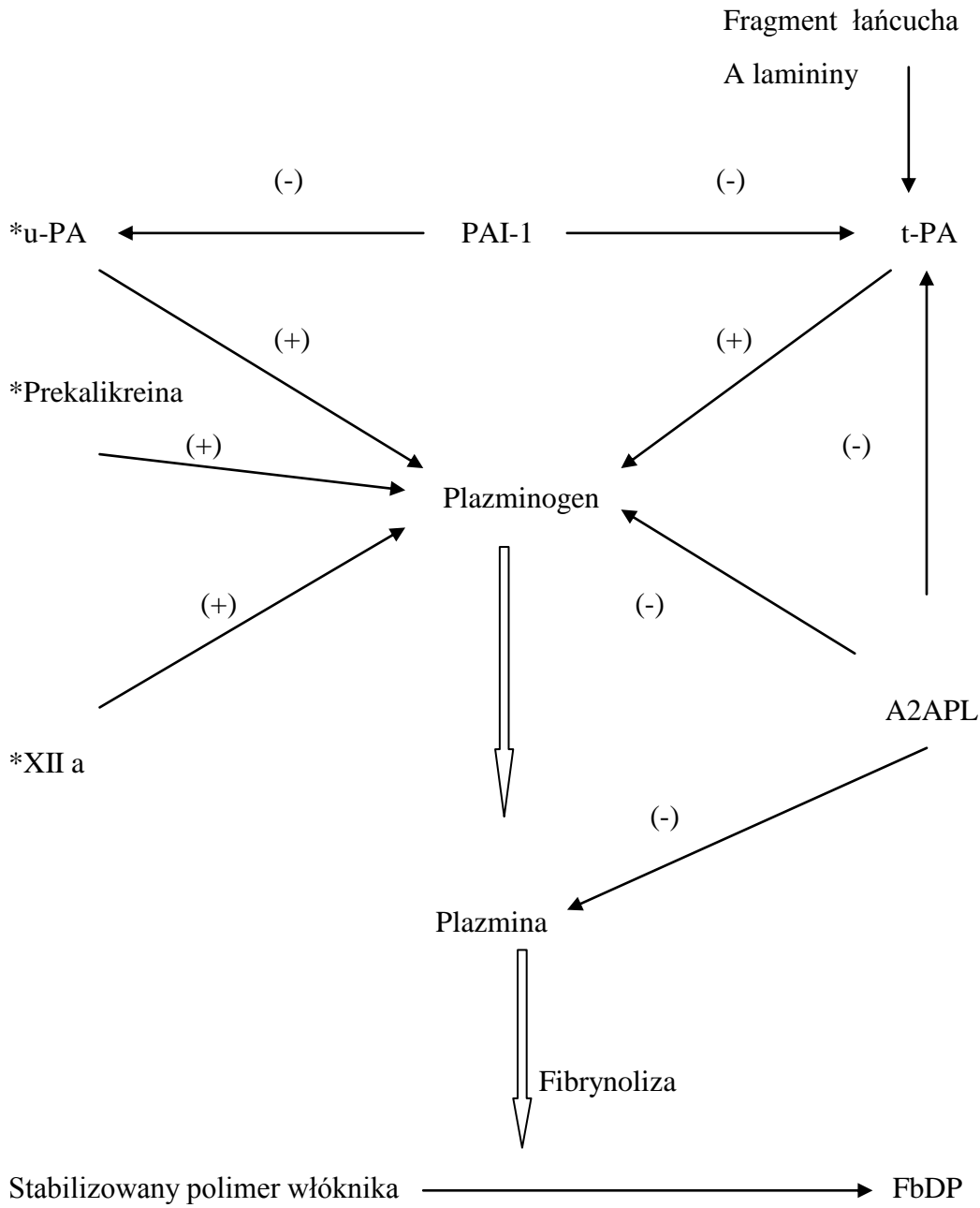
Plazmina jest niespecyficznym enzymem proteolitycznym trawiącym liczne białka, m.in. fibrynę i fibrynogen. Plazmina trawi również np. kazeinę, β laktoglobulinę, składniki dopełniacza, ACTH, glukagon, somatotropinę, angiotensynę, mukoproteidy, czynniki krzepnięcia II, V, VIII, IX, XII.

Aktywatorami plazminogenu w torze wewnątrzpochodnym są: kalikreina, aktywny czynnik XII i aktywator osoczowy - urokinaza (urokinase plasminogen activator) /u - PA/. Aktywatorem plazminogenu w torze zewnątrzpochodnym jest tkankowy aktywator plazminogenu (tissue type plasminogen activator) /t - PA/ [4].

U - PA jest zawarta w moczu i osoczu jako zymogen. Jest syntetyzowana w formie jednołańcuchowej glikoproteiny /scu - PA - single chain urokinase plasminogen activator/, która przekształca się w osoczu w aktywną formę 2-łańcuchową pod wpływem plazminy.

Tor wewnątrzpochodny

Tor zewnątrzpochodny



Ryc.2. Schemat fibrynolizy

*A2APL hamuje także prekalikreinę i XII a oraz t-PA

Tylko forma t - PA /twice chain urokinase plasminogen activator/ tworzy kompleksy z PAI – 1 [84].

T - PA jest proteazą serynową zawartą w osoczu w stężeniu około 70 pM. Jest uwalniany ze śródbłonna naczyń pod wpływem różnych bodźców, np. wysiłku, niedotlenienia, niektórych leków. Jest obecny w formie 1- i 2- łańcuchowej. Obie formy zachowują zdolność tworzenia kompleksów z inhibitorami. Wykazuje znaczne dobowe wahania poziomu, a także zależności od płci i wieku [84]. Są doświadczalnie uzyskane dowody, że proaktywatorem t - PA może być fragment łańcucha lamininy /Lam A^{2091 - 2108} /. Laminina jest dużą glikoproteinową składową niekolagenową błony podstawnej. Prawdopodobnie jest ona zawarta we włóknach elastycznych jak wykazali w badaniach na owcach Kittelberger R. i wsp., 1989. Ma ona miejsca wiążące dla różnych składowych macierzy pozakomórkowej i liczne funkcje biologiczne. Stwierdzono, że jej 19 - aminokwasowy fragment otrzymywany z obszaru E8 odcinka karboksylowego łańcucha A o sekwencji: Cys - Ser - Arg - Ala - Arg - Lys - Glu - Ala - Ala - Ser - Ile - Lys - Val - Ala - Val - Ser - Ala - Asp - Arg - NH₂ oznaczany jako peptyd Lam A^{2091 - 2108} /PA22 - 2/ jest potencjalnym aktywatorem plazminogenu poprzez t - PA.

Efekt profibrynolityczny wywołują także związane z kaskadą krzepnięcia cząsteczki monomerów fibryny FM, będące stymulatorami t – PA [2] . Zbliżony skutek wywołują produkty degradacji fibrynogenu i fibryny /tFDP/, które hamują hemostatyczne funkcje trombocytów. Egzogennymi aktywatorami fibrynolizy pochodzenia bakteryjnego są strepto - i stafilokinaza. Fibrynolizę nasilają: katecholaminy /wysiłek, emocja/, gorączka, elektrowstrząsy, hipoksja, acetylocholina, histamina, kwas nikotynowy.

Fizjologiczna fibrynoliza jest fibrynolizą wtórną, która prowadzi do rozpadu nierozpuszczalnej fibryny (stabilizowanego polimeru włókniaka) pod wpływem plazminy. W odróżnieniu od fibrynolizy wtórnej fibrynoliza pierwotna stanowi patologię, która może być związana z niektórymi krwotokami. Fibrynoliza wtórna trwa 48 – 72 godzin i prowadzi do powrotu normy przepływu po przejściowej hemostazie i uszkodzeniu naczynia. W wyniku wtórnej fibrynolizy powstają produkty degradacji fibryny wczesne (350 – 2000 kD), a następnie późne, z których najmniejsze (240 kD) to D-dimery / D - D /. D-dimery to naj-

mniejsze fragmenty fibryny połączone wiązaniami $\gamma - \gamma$ między fragmentami D, opornymi na działanie plazminy. W fibrynolizie pierwotnej działanie lityczne plazminy ujawnia się wobec fibrynogenu lub form włóknika rozpuszczalnego – przed uformowaniem czopa hemostatycznego

Wtórna fibrynoliza pozostaje pod modulującym wpływem inhibitorów, z których 2 biologicznie najważniejsze u ludzi ze względu na siłę działania to: α_2 antyplazmina /A2APL/ i inhibitor aktywatora plazminogenu typ 1 /PAI – 1/. Nadmierne oddziaływanie inhibitorów fibrynolizy może powodować nadkrzepliwość.

α_2 -antyplazmina to glikoproteina o masie cząsteczkowej 68 kD syntetyzowana w wątrobie. Została wykryta w 1975 r. i opisana w 1982 r. przez Miles i wsp. i w 1983 przez Stormorkena i wsp. [31]. Jest inhibitorem plazminy, plazminogenu, kalikreiny, α -chymotrypsyny, trypsyny, trombiny, aktywnych czynników X i XI oraz XII, t-PA i urokinazy. W osoczu występuje w postaci aktywnej, zmodyfikowanej proteolitycznie oraz w postaci stabilnych ekwimolarnych kompleksów przede wszystkim z plazminą /PAP/. Kompleksy, w których zawarta jest A2APL usuwane są z krążenia za pomocą receptora powierzchniowego SR2 błony komórkowej hepatocytów. Uszkodzenie wątroby, np. jej marskość, może powodować obniżenie poziomu A2APL. A2APL inaktywuje natychmiast powstającą w osoczu wolną plazminę, z którą tworzy kompleks stechiometryczny w stosunku 1 : 1. Początkowo reakcja jest odwracalna. Warunkiem niezbędnym szybkiej interakcji A2APL z plazminą jest wolne centrum aktywne i miejsca wiążące lizynę w plazminie.

Aktywny czynnik XIII w obecności jonów wapnia przyłącza za pośrednictwem wiązań krzyżowych A2APL do fibryny. Mniejsze powinowactwo do A2APL ma plazminogen, który reaguje z nią także z udziałem miejsc wiążących lizynę. Stężenie A2APL w osoczu - około 1 μ mol jest mniejsze niż przeciętne stężenie plazminogenu - 1.5 - 2.0 μ mol. Dlatego w przypadku intensywnej aktywacji fibrynolizy i przekształcenia całego plazminogenu w plazminę A2APL stanowi pierwszą linię obrony, lecz nie wystarczającą dla zapobieżenia plazminemii grożącej strawieniem fibrynogenu i innych białek osocza. Rola fizjologiczna A2APL sprowadza się do unieczynniania w osoczu wolnej plazminy i plazminogenu, które nie są związane z zakrzepem. Ciężkie krwawienia towarzyszące wrodzonemu niedoborowi

A2APL u homozygotów z tym defektem dowodzą znaczenia tego inhibitora dla hemostazy [31,77] .

W odróżnieniu od A2APL, która w warunkach fizjologicznych chroni przed stanem litycznym związanym z plazminemią, inny inhibitor fibrynolizy – PAI, uznawany jest za silny czynnik prozakrzepowy. Obecnie wyróżnia się 3 typy PAI.

- PAI - 1 o masie cząsteczkowej 54 kD ma budowę jednołańcuchową, a stężenie w osoczu około 1/10 nM (aktywność 0-3.5 U/ml). Nośnikiem PAI - 1 w osoczu jest witronektyna. Oprócz osoczowego PAI - 1 istnieje około 5-krotnie większa jego pula w płytkach krwi. PAI - 1 należy do białek ostrej fazy (Zawilska K., 1995). Działa on hamująco na t - PA i na u - PA tworząc z nimi stabilne kompleksy.
- PAI - 2 o masie cząsteczkowej 60 kD obecny jest w badalnych stężeniach tylko podczas ciąży. Zgromadzony w łożysku, powstaje w śródbłonku, megakariocytach, hodowlach komórek mięśni gładkich i komórek hepatoma.
- Inhibitor białka C uznawany jest za PAI - 3. PAI - 3 jest wiązany przez APC [2,41] .

Funkcje modulujące w układzie fibrynolizy wykazują także: inhibitor C₁esterazy, który jest inhibitorem t - PA, kalikreiny i czynnika XII. Poza tym kalikreina i czynnik XII są hamowane przez A2APL i AT III, a kalikreina dodatkowo przez α_2 -makroglobulinę i α_1 -antytrypsynę.

Do najistotniejszych wskaźników aktywacji fibrynolizy należą:

- produkty degradacji fibrynogenu /FgDP/ zawierające fibrynopeptyd A oraz wynik badanie stężenia peptydów N - terminalnego końca B β . Wzrost B β 1 - 42 świadczy o fibrynogenolizie. Obecność tego peptydu wraz z B β 1 - 118 są objawami pierwotnej fibrynolizy.
- produkty degradacji fibryny /FbDP/ oraz peptyd B β 15 - 42 świadczą o aktywacji wtórnej fibrynolizy.

Podobną do FbDP rolę diagnostyczną ma oznaczenie D – dimerów [27,84] .

- produkty degradacji fibrynogenu i fibryny /tFDP/ oznaczane łącznie mają mniej specyficzne znaczenie, choć jednocześnie są metodą dostępną. tFDP hamują działanie trombiny na fibrynogen, generację tromboplastyny osoczowej, polimeryzację FM oraz adhezję, agregację i lepłą przemianę płytek krwi [64,65,76,84] .

1.2.Zaburzenia koagulologiczne w zakrzepowym udarze niedokrwiennym :

Etiologia UDARU NIEDOKRWIENNEGO na tle zakrzepu jest współwynikiem zwolnienia przepływu krwi, zaburzeń jej składu oraz uszkodzenia śródbłonka w miejscu powstania zakrzepu. Zakrzep tętniczy powstaje pierwotnie z płytek krwi, włókniaka i erytrocytów i jest on substratem dla fibrynolizy. W patomechanizmie zakrzepu obserwuje się osłabioną aktywność naczynioruchową, stosunkowo często na podłożu *arteriosclerosis* oraz dominację czynników trombogenetycznych krwi nad fibrynolitycznymi [13,33,71]. Zjawiska te stanowią pochodną wahań zlepności płytek krwi, poziomu t - PA, wydzielania kortyzolu i impulsacji współczulnej. Rytm tych wahań wykazuje periodykę okołodobową i sprzyja występowaniu udarów zakrzepowych podczas snu i w godzinach przedpołudniowych. Jovicic B. i wsp.w 1991 r.badając okołodobową dynamikę zlepności płytek i aktywność fibrynolityczną u pacjentów z udarem niedokrwiennym (21 mężczyzn w wieku 51 - 65 lat) stwierdzili, że okołodobowe zmiany zlepności płytek i aktywności fibrynolitycznej mają charakter stały lecz stopień ich oscylacji i jej fazy różnią się w porównaniu z tymi parametrami u osób zdrowych [34] . Obserwacje Mullera J. E. i wsp.w 1989 r. wskazują na częstość dokonywania się udarów mózgowych większą w godzinach dopołudniowych, lecz przy tym na bardziej znaczącą zależność od cyklu okołodobowej aktywności, niż na bezpośredni związek z porą doby.

Etiologia zakrzepowa udaru jest wynikiem zaburzenia równowagi koagulologicznej ustroju, objawiającym się dominacją procesu krzepnięcia nad fibrynolizą. W warunkach fizjologii oba te procesy pozostają w dynamicznej równowadze. Trombogeneza w zakrzepicy jest hemostazą zachodzącą w niewłaściwym miejscu i podlegającą nieprawidłowej regulacji. Zakrzep ulega niekontrolowanemu narastaniu i upośledzonemu rozpuszczaniu [41] . Przyczyną zakrzepicy są zjawiska prozakrzepowe: trombofilia i nadkrzepliwość zachodzące w śródbłonku, płytkach krwi i obejmujące czynniki krzepnięcia i fibrynolizy wraz z ich regulatorami. Trombofilia oznacza wrodzone zaburzenia krzepnięcia i fibrynolizy sprzyjające wystąpieniu epizodów zakrzepowo - zatorowych, a nadkrzepliwość obejmuje również nabyte predyspozycje do zakrzepicy.

Najczęściej mamy do czynienia z nadkrzepliwością w przebiegu miażdżycy [53,74]. Wysoce trombogenny efekt w etiopatogenezie miażdżycy wywiera podwyższony poziom apolipoproteiny (a) / apo(a) / zawartej w lipoproteinie (a) / Lp(a) /.Podobieństwo strukturalne apo(a) do składników fibrynolizy /zwłaszcza do plazminogenu/ stanowi o jej konkurencyjności w procesie fibrynolizy. Poza tym apo (a) wiążąc się z komórkami śródbłonna nasila sekrecję PAI - 1. Glueck C. J. i wsp.w 1995 r. wykazali u 87 pacjentów, po średnio 1 roku od udaru, obecność czynników ryzyka udaru: hipofibrynolizę, podwyższony poziom Lp (a), dyslipidemię. Zmianom tym towarzyszy istotnie często podwyższona aktywność PAI i podwyższony poziom antygenowy t – PA [4,16,17,18,38,42,82] . Typ dziedziczenia autosomalnodominujący dla apo(a) warunkuje genetyczną skłonność osób z podwyższonym poziomem apo(a) do osłabionych funkcji fibrynolitycznych.

Nadkrzepliwość wiąże się z podwyższonym poziomem czynników krzepnięcia, czemu może sprzyjać trombogenna dieta . Cipolli P. L. i wsp.w 1991 r. na materiale zwierzęcym wykazali przy diecie trombogennej statystycznie znamiennej wzrost aktywności niektórych czynników krzepnięcia /V, X/ i parametrów prozakrzepowych tromboelastogramu.

Efekt prozakrzepowy poza miażdżycą wywierają liczne choroby o innej etiologii lecz mające z nią częściowo zbieżną patogenezę. W cukrzycy jedną z przyczyn upośledzonej fibrynolizy jest nieprawidłowe oddziaływanie plazminogenu z jego aktywatorami i fibryną z powodu nieenzymatycznej glikozylacji tych białek [41] .

Hiperfibrynogenemia znalazła swoje potwierdzenie jako czynnik ryzyka chorób naczyniowych - w tym udaru niedokrwinnego, o czym donoszą Catto A. J. i Grant P.J.w 1995 r. wskazując również na rolę innych czynników /VII, VIII von Willebranda/, których rola w etiologii zakrzepowego udaru jest dyskutowana obok znaczenia podwyższonego poziomu czynnika II i PCCs /prothrombin complex concentrates/ .

Poziom wolnego białka S spada u kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne. Badania białek C i S, a także APC zmodyfikowanego dodatkiem niedoborowego czynnika V umożliwiają określenie niektórych patologii czynnika V /np. mutację V Leiden/, VIII i uchwycenie przyczyny niedoczynności fibrynolitycznej spowodowanej niedoczynnością tych białek.

Z nabytym spadkiem poziomu białka C należy liczyć się w niektórych zaburzeniach czynności wątroby, zespole nerczycowym, DIC (*disseminated intravascular coagulopathy*),

leczeniu doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, ostrej białacze, cukrzycy. Wrodzone niedobory białka C u dzieci często prowadzą do zakrzepicy, a niedobory wszystkich inhibitorów krzepnięcia łącznie wraz z kofaktorem II heparyny u osób przed 45 rokiem życia są odpowiedzialne za kilkanaście % przyczyn zakrzepicy [2,26,53,74] .

Wpływ unieczynnający na działanie białek C, S i AT III mają składowe zespołu antyfosfolipidowego /aCL - anticardiolipin antibody, LAs - lupus anticoagulants/, stąd wskazanie do ich oznaczania. Poza tym aCL i LAs mogą towarzyszyć toczeniowi rumieniowatemu układowemu /SLE/ i są uznawane za czynniki ryzyka udaru niedokrwinnego u osób przed 50 rokiem życia. ACL może podnosić aktywność PAI u chorych z udarem. Hart R. G. i Kanter M. C. w 1991 r. stwierdzili, że w świeżym udarze notuje się do 7% zawałów mózgu związanych z koagulopatią [15,26,43,74,78] .

Z trombofilią łączy się również część ZABURZEŃ FIBRYNOLIZY. Są za nią odpowiedzialne ilościowe i jakościowe zaburzenia plazminogenu dziedziczone autosomalnie dominująco, występujące np. u 2% Japończyków.

Trombofilia dotyczy także zaburzeń niektórych aktywatorów i inhibitorów fibrynolizy, np. t - PA, prekalikreiny , dysfibrynogenemii lub zaburzeń czynnika XII.

Ostatnio częściej zwraca się uwagę na badanie stężenia t - PA w udarze mózgu. Istnieją sprzeczne doniesienia co do korelacji jego poziomu ze współistnieniem udaru niedokrwinnego. Niektórzy stwierdzają wzrost jego poziomu na początku udaru, a potem obniżania się. Kempter B. i wsp.w 1995 r. u 2 pacjentów w 3 - 6 miesięcy po przebyłym udarze stosując prowokację zaburzeń hemostazy ograniczeniem przepływu żylnego przez 5 min., w porównaniu z grupą kontrolną , wykazali słabszy wzrost t - PA i FbDP u chorych [24,25,26]. Inni obserwują stałą tendencję wzrostu poziomu t - PA w udarze niedokrwinnym, np. Margaglione M. i wsp.w 1994 r. w ponad 100 - osobowej grupie chorych po udarze wykazali podwyższenie poziomu t - PA i PAI - 1 w porównaniu z grupą kontrolną [8,52] . Wielu autorów donosi również o obniżonym poziomie t - PA jako czynnika ryzyka zakrzepu i dodatniej korelacji spadku jego poziomu ze wzrostem stężeń trójglicerydów, VLDL, insuliny i wartości BMI (body mass index) oraz ciśnienia tętniczego [6,22,44,59,66,83,86] .

Zwrócono uwagę na rolę inhibitorów fibrynolizy, a zwłaszcza PAI - 1 w mechanizmie zakrzepowym udaru .Han X.M. i wsp., 1990, Han X.M., 1991, Guan K.J. i wsp., 1993 wykazali m.in. metodami odczynników chromogennych podwyższony poziom PAI u pacjen-

tów po fazie ostrej dokonanego udaru niedokrwiennego, prowadzący do osłabienia fibrynolizy i wzrostu ryzyka zakrzepicy.

Przydatność oznaczeń PAI - 1 w diagnostyce uwarunkowań zakrzepowych udarów mózgu potwierdzają badania doświadczalne. Jak wynika z doświadczalnej pracy Sawy H. i wsp., 1994, uszkodzenie tętnic szyjnych podnosi poziom PAI - 1, a w efekcie obniża czynność fibrynolityczną i może inicjować lub zaostrzyć zakrzepicę.

Przy oznaczaniu PAI - 1 zwraca się uwagę na jego znaczne wahania dobowe, różnice zależne od płci i wieku, wysiłku oraz fakt, że należy on do białek ostrej fazy. Wykazano, że przy prawidłowym i podwyższonym RR angiotensyna II podnosi poziom PAI - 1 w osoczu [32]. Podwyższenie aktywności PAI stwierdzono w posocznicy i wstrząsie septycznym, w nowotworach złośliwych, po operacjach, w ciąży w stanie przedrzucawkowym, w zawale i powtórny zawale serca i w zakrzepicy żył głębokich [2,51,55,82]. W ocenie zagrożenia chorobą wieńcową wskazuje się na większą wartość oznaczania poziomu antygenowego PAI - 1 niż jego aktywności.

Stwierdza się dodatnią korelację wzrostu PAI - 1 ze wskaźnikiem BMI, nadciśnieniem tętniczym, otyłością androidalną wg wskaźnika WHR, stężeniem insuliny, trójglicerydów, VLDL oraz ujemną z poziomem HDL [4,11].

W badaniach fotometrycznych stosunku aktywności PAI do t - PA stwierdzono wzajemny wzrost w okresie po fazie ostrej udaru oraz wzrost t - PA na początku udaru [24,25].

Nie wykonano dotąd badań równoczesnego oznaczania zawartości A2APL i aktywności PAI - 1, będących głównymi inhibitorami fibrynolizy, w ostrej fazie udaru. Badania takie stwarzają możliwość pogłębienia analizy procesu zakrzepowego.

1.3. Leczenie fibrynolityczne w udarze niedokrwiennym :

W oparciu o dane diagnostyczne próbuje się wyciągnąć WNIOSKI TERAPEUTYCZNE, które owocują badaniami doświadczalnymi i klinicznymi nad zastosowaniem leków fibrynolitycznych w udarze niedokrwiennym. Dąży się do neutralizacji inhibitorów fibrynolizy i bezpośredniego związania leku z zakrzepem oraz aktywacji endogennego plazminogenu. Jednocześnie wydłuża się czas trombinowy i podnosi poziom FDP.

Wśród leków fibrynolitycznych I - szej generacji: streptokinazy, urokinazy i APSAC /acylowanego kompleksu streptokinazy z ludzkim lys-plazminogenem/ brak jest preparatu nie zagrażającego po zastosowaniu leczniczym powikłaniem w postaci stanu litycznego (Ryc.3). Leki fibrynolityczne I - szej generacji przy stosunkowo małym powinowactwie do fibryny działają również na fibrynogen zawarty w osoczu. Dlatego w porównaniu z lekami fibrynolitycznymi II - giej generacji /t - PA, scu - PA/ wykazują one mniejszą przydatność w leczeniu udaru niedokrwiennego [68,80,85] .

Urokinaza w przeciwieństwie do streptokinazy nie ma właściwości antygenowych co skłania do miejscowego jej stosowania dotętniczo w udarze niedokrwiennym, jednak ograniczone wskazania i nieprzekonywujące wyniki nie czynią tej metody powszechną, ani w zastosowaniu i. v. ,ani i.a. [8,14,35,85] .

Liczne są natomiast prace dotyczące leczniczego zastosowania t - PA w udarze niedokrwiennym. Wykazuje on duże powinowactwo do fibryny. Ten naturalny aktywator fibryny jest w organizmie hamowany przez PAI. Poprzez domenę typu kringle - 2 t - PA wchodzi w kompleks z PAI, który jest następnie wychwytywany przez hepatocyty. Stosuje się również uzyskiwany metodą inżynierii genetycznej rt - PA /rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu/ z genu 8 chromosomu odpowiedzialnego za syntezę ludzkiego t - PA. Nie powoduje on powstawania przeciwciał. T - PA i rt - PA mają istotne znaczenie przy zastosowaniu bezpośrednio po wystąpieniu udaru - najlepiej do 1,5 godziny. Później wzrasta znacznie ryzyko powikłań krwotocznych. Zalecane dawki to 0.35 - 1.08 mg/kg [5,7] , 0.6 - 0.95 mg/kg [21] lub 20 - 30 MIU rt - PA [75] . T - PA wydaje się być przy stosowaniu dożylnym bardzo cennym lekiem, jednak jego zastosowanie wymaga dużego wysiłku organizacyjnego i kosztów [6,12,21,23,29,36,44,50,63,66,83,85,86,87,88,89].

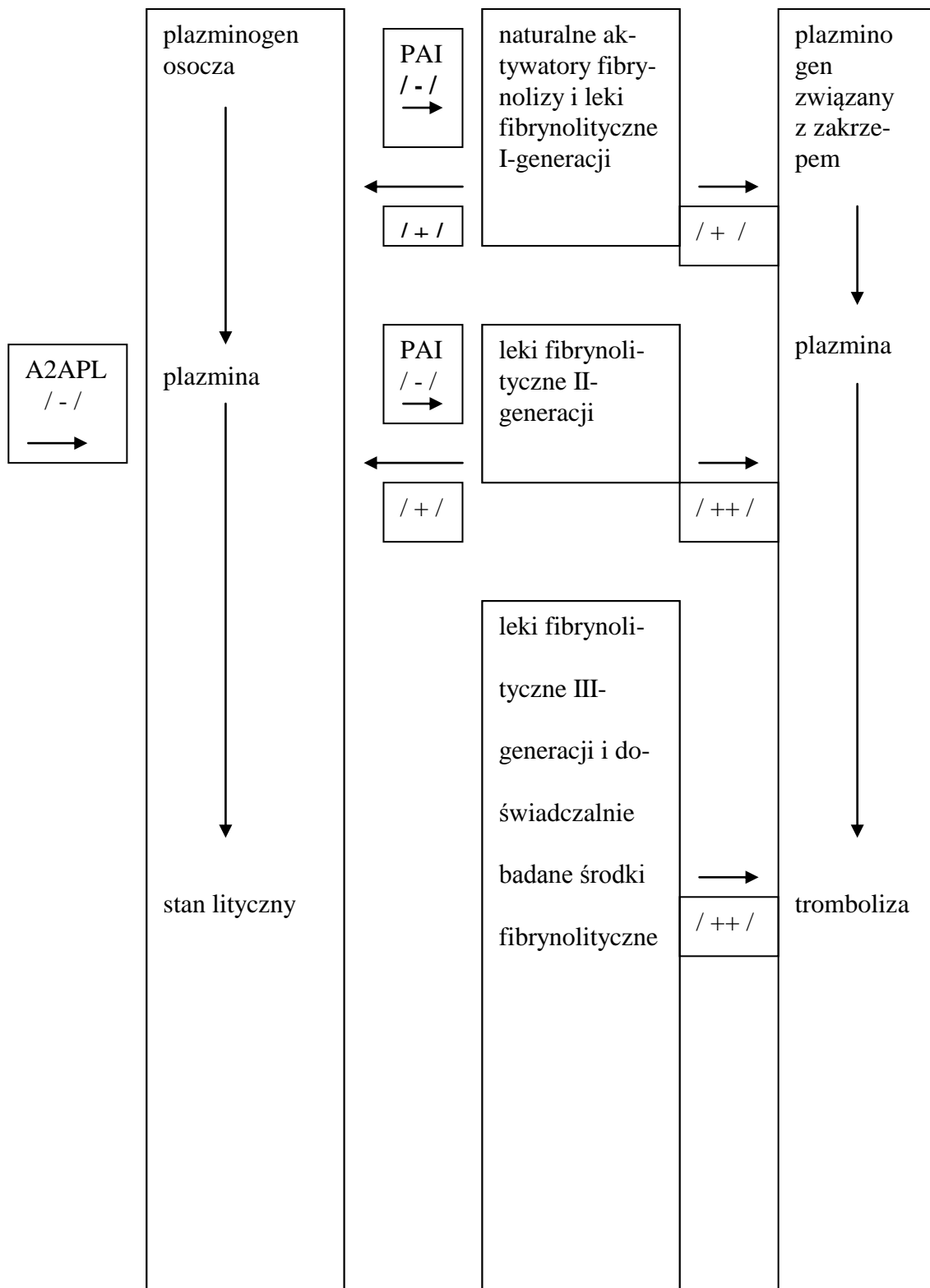
Wprowadzone do badań doświadczalnych leki fibrynolityczne III - ciej generacji charakteryzuje zwiększone powinowactwo do fibryny, przedłużony czas działania i oporność na działanie inhibitorów, co w efekcie stwarza ich większą skuteczność i mniej powikłań krwotocznych . Należą do nich m. in.:

- r - PA - rekombinowany aktywator plazminogenu, mutant o masie cząsteczkowej 39 kD nie rozpoznawany przez receptory komórek śródbłónka wątroby,

- rt - PA - NTK - zmutowany w 3 miejscach t - PA, 80 krotnie odporniejszy na inaktywację przez PAI,
- bat-PA (DSPA- α) – wyciąg ze śliny nietoperza, 200-krotnie bardziej selektywny w stosunku do plazminogenu niż t-PA,
- r - Stafylokoagulaza /rekombinowana stafylokinaza / tworząca stechiometryczne kompleksy 1 : 1 z plazminogenem generujące plazminę. Przy nieobecności fibryny jest hamowana w osoczu przez α_2 antyplazminę, co zapobiega stanowi litycznemu. Jest skuteczniejsza od streptokinazy,

W trakcie badań istnieje wiele leków o działaniu fibrynolitycznym, np.: białka stanowiące chimery t - PA i innych białek, leki fibrynolityczne sprzężone z monoklonalnymi przeciwciałami ukierunkowanymi przeciw składnikom zakrzepu, hirudyna - inhibitor trombiny i inne wyizolowane ze śliny pijawek enzymy jak hemetyna, destabilaza oraz ankrod uzyskiwany z jadu żmiji. Zwrócono również uwagę na profibrynolityczne działanie metforminy [45,67,70,85] .

Również tradycyjne metody leczenia udaru stosowane przed wprowadzeniem leczenia fibrynolitycznego wykazują wpływ na fibrynolizę [18,20,77]. Tohgi H. i wsp., /1993/, wykazali u pacjentów po udarze redukcję poziomu PAI - 1 stosowanym leczeniem przeciwplatekowym /tiklopidyna 0.2/d lub kwas acetylosalicylowy 40 mg/d /. Skuteczność stosowania tych leków podkreśla także Członkowska /1995/.



Ryc. 3 Właściwości leków fibrynolitycznych

2. CEL PRACY:

Mając na względzie :

- niepełną znajomość zaburzeń fibrylizacji zachodzących w udarze niedokrwiennym na tle zakrzepowym ,
- znamiennej rolę inhibitorów fibrylizacji w procesach zakrzepowych ,

postanowiono:

- ocenić wartości 2 inhibitorów fibrylizacji : alfa₂-antyplazminy i PAI-1 oraz wybranych kilku tradycyjnych wskaźników związanych z fibrylizacją u chorych w ostrym okresie udaru niedokrwiennego mózgu na tle zakrzepowym ,
- prześledzić wzajemne zależności wartości alfa₂-antyplazminy, PAI-1 i wybranych wskaźników laboratoryjnych oraz stanu neurologicznego w udarze niedokrwiennym na tle zakrzepowym .

3. MATERIAŁ:

Analizowany materiał objął grupę 40 osób przyjętych do Oddziału Neurologii Górnośląskiego Centrum Medycznego w Katowicach z powodu objawów ostrego ogniskowego niedokrwienia mózgu, pomiędzy marcem 1993 a marcem 1996 roku. Wśród chorych było 12 kobiet i 28 mężczyzn. Średni wiek pacjentów wynosił 66,6 lat (47-88 lat). Średnia wieku chorych kobiet wynosiła 73 lata, a mężczyzn 63,8 lat.

Kryteria włączenia:

1. Kliniczne objawy ostrego ogniskowego niedokrwienia mózgu ,
2. Czas wystąpienia niedokrwienia mózgu przed przyjęciem do szpitala nie przekraczający 48 godzin ,
3. TK głowy wykluczające krwotok śródczaszkowy,
4. Wiek chorych nie niższy niż 45 lat i nie wyższy niż 89 lat ,
5. Przepuszczalny mechanizm zakrzepowy udaru. Za udar zakrzepowy uznawano wystąpienie ostrego ogniskowego niedokrwienia mózgu u osoby bez zaburzeń rytmu serca, bez wady nabytej serca, bez zmian krwotocznych mózgowia w badaniu TK głowy. Koniecznym warunkiem diagnostycznym było wystąpienie udaru w godzinach nocnych podczas snu lub bezpośrednio po przebudzeniu lub w ciągu dnia w sposób narastający, gdy objawy rozwijały się stopniowo.

Kryteria wyłączenia:

1. Czas wystąpienia ogniskowego niedokrwienia mózgu przed przyjęciem do szpitala dłuższy niż 48 godzin ,
2. Wiek chorych ponad 89 lat lub poniżej 45 lat ,
3. Obecność zmian krwotocznych mózgowia w TK głowy przy przyjęciu ,
4. Obecność wad serca, utrwalonego migotania przedsionków, bądź niewydolność krążenia
5. Choroba nowotworowa w wywiadzie,
6. Niewydolność nerek lub wątroby.

Wśród badanych było 37 pacjentów z niedokrwieniem w zakresie obszaru unaczynienia tętnicy szyjnej wewnętrznej i 3 w zakresie unaczynienia układu kręgowo-podstawnego. Ze względu na obraz TK (według The Oxfordshire Community Stroke Project) wyróżniono:

- TACI – 7 przypadków
 - POCI – 3 przypadki
 - PACI – 6 przypadków
 - LACI – 9 przypadków
- bez zmian w TK – 15 przypadków

Ze względu na przebieg wyróżniono następujące postaci ogniskowego niedokrwienia mózgu:

- TIA - przemijające ogniskowe niedokrwienie mózgu (transient ischemic attack) – 5 przypadków,
- RIND – odwracalny niedokrwienno-ubytkowy neurologiczny (reversible ischemic neurological deficit) lub PRIND – częściowo odwracalny niedokrwienno-ubytkowy neurologiczny (partial RIND) – 13 przypadków
- CS – udar dokonany (completed stroke) – 15 przypadków
- PS – udar postępujący (progressive stroke) – 7 przypadków

Fakt włączenia chorych z TIA do grupy pacjentów z udarami wynikał m.in. z uznania stanowiska H.Jędrzejowskiej, 1995 [33] dotyczącego krytyki *differentia specifica* definicji udaru WHO w oparciu o kryterium czasowe. Autorka zwróciła m.in. uwagę, że ani kryteria etiopatogenetyczne, objawy kliniczne, ani zazwyczaj obraz neuroradiologiczny i przesłanki terapeutyczne nie różnicują TIA od udaru niedokrwienno-ubytkowego.

Ze względu na nasilenie objawów ogniskowych wyróżniono, w oparciu o stosowaną w oddziale skalę oceny stanu neurologicznego [75], następujące grupy:

- A – lekki niedowład lub zespół mózdkowy z zachowaniem zdolności chodzenia oraz częściowa afazja; do 10 punktów – 19 przypadków
- B – średni niedowład z zachowaną zdolnością chodzenia, znacznego stopnia afazja lub inne naczyniopochodne objawy uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego bez zaburzeń świadomości; 11-20 punktów – 16 osób
- C – porażenia, brak zdolności chodzenia, zaburzenia świadomości i funkcji wegetatywnych; powyżej 20 punktów – 5 chorych (skala punktowa w aneksie).

Wśród osób z udarem lub z TIA stwierdzono współwystępowanie nadciśnienia tętniczego u 19 osób, choroby niedokrwiennej serca łącznie ze stanem po przebytym zawale mięśnia

sercowego lub z miażdżycą u 15 osób, cukrzycę u 10 osób, stany zapalne u 5 osób i chorobę wrzodową u 2 osób.

Stosowane leczenie obejmowało u 18 chorych jednoczesne podawanie heparyny i kw.acetylosalicylowego, u 19 - samej heparyny, u 2 - samego kw.acetylosalicylowego, a u 1 ani heparyny, ani kw.acetylosalicylowego.

W trakcie hospitalizacji w okresie 2-tygodniowej obserwacji 3 osoby z grupy badanej zmarły.

Grupę kontrolną stanowiło 25 zdrowych ochotników w większości z pośród personelu szpitala, o średnim wieku 62,2 lat (45-85 lat), w tym 12 kobiet i 13 mężczyzn, których poinformowano o celu i przebiegu badań i wyrazili oni na nie zgodę. Różnica między średnim wiekiem chorych z ogniskowym udarem mózgu, a średnim wiekiem osób z grupy kontrolnej była statystycznie nieznamienna ($p = 0.087$). Z grupy kontrolnej wyłączono osoby, które przebyły choroby naczyniowe mózgu, choroby nowotworowe (1 przebył udaną operację nowotworu przewodu pokarmowego przed ponad 20 laty) oraz osoby z objawami infekcji, cukrzycy, koagulopatii, z chorobami wątroby, nerek lub z niestabilną chorobą wieńcową.

4. METODA:

U wszystkich chorych wykonano:

1. Rutynowe badanie neurologiczne w pierwszej, trzeciej dobie i po 2 tygodniach udaru. W ocenie neurologicznej zastosowano 50-punktową skalę ubytków neurologicznych (vide – aneks) stosowaną od lat w ośrodku. Punktacja dotyczy oceny przytomności, mowy, stanu emocjonalnego, orientacji, zaburzeń ruchowych i czucia, funkcji nerwów czaszkowych i zwieraczy. Większy stopień ubytku neurologicznego oceniany jest większą ilością punktów, których maksymalna suma wynosi 50. Brak ubytku neurologicznego oznacza 0 punktów. Ocenę w skali punktowej wykonywano przy przyjęciu chorego oraz w III i XIV dobie udaru. Za wynik leczenia w XIV dobie dobry uznawano poprawę w skali punktowej o ≥ 10 punktów, za wynik średni poprawę o 5-9 punktów, a za wynik zły – poprawę o mniej niż 5 punktów, brak poprawy lub pogorszenie stanu neurologicznego.
2. Rutynowe badanie internistyczne z pomiarem RR w pierwszej, trzeciej dobie i po 2 tygodniach udaru oraz badanie EKG w pierwszej dobie.
3. Badanie TK głowy w pierwszym dniu hospitalizacji i między 10-14 dniem choroby.
4. Badania krwi w pierwszej, trzeciej dobie udaru i po 2 tygodniach trwania choroby:
 - koagulologiczne :
 - a) aktywność i zawartość inhibitorów fibrynolizy (PAI, A2APL) sprawdzono fotometrycznie metodą kinetyczną CTS (Chromo Time System firmy Behring). W celu oznaczenia poziomu inhibitorów fibrynolizy pobierano zawsze o tej samej porze doby około 8.00 rano, do plastikowych probówek 4,5 ml krwi żyłnej uzyskiwanej ze środkowej próbki krwi otrzymywanej bez zastosowania zacisku stażą. Krew mieszano z 0,5 ml 3,8% cytrynianu sodu. Następnie przy 3000 obrotów/min. w czasie 10 min. odwirowywano osocze, które przechowywano w temp. -20°C nie dłużej niż 1 miesiąc bez rozmrażania. Bezpośrednio przed badaniem próbki osocza inkubowano w łaźni wodnej w temp. 37°C przez 10-120 min. Oznaczanie stężenia A2APL i aktywności PAI metodą kinetyczną CTS opierano na zestawach oryginalnych odczynników chromogennych (Behring Diagnostika). CTS wykorzystuje 4-kanałowy skomputeryzowany fotometr Behring Chromotimer z lampą rtęciową. Przedział pomiarowy zawierał się w zakresie

365-578 nm długości fali światła. Dla inhibitorów fibrynolizy PAI i A2APL wartość referencyjna pomiaru była mierzona przy 405 nm w zakresie temp. 36,8-37,2^oC.

W oznaczaniu stężenia A2APL ma zastosowanie fakt inaktywacji plazminy przez A2APL zawartą w badanej próbce osocza. Nadmiar plazminy stanowiącej katalizator jest wykrywany fotometrycznie wzrostem ekstynkcji przy długości fali 405 nm z reakcji barwnikowej substratu D-norwalilo-cykloheksyloalanilo-lizylo-p-nitroanilidu COHD-Nva-CHA-Lys-OH z wytworzeniem wolnej p-nitroaniliny. Norma stężenia A2APL w tej metodzie wynosi 80-120%.

Oznaczanie aktywności PAI opiera się na fakcie inaktywacji urokinazy przez PAI zawarty w badanej próbce osocza. Nadmiar urokinazy powoduje przekształcenie plazminogenu w plazminę. Obecność A2APL inaktywuje się dodatkiem utleniacza – chloraminy T 1,8 g/l. Ostatecznie następuje automatyczny pomiar fotometrem wzrostu ekstynkcji przy długości fali 405 nm z reakcji barwnej identycznej jak przy oznaczaniu A2APL. Norma aktywności PAI w tej metodzie wynosi 0-3,5 U/ml [2]. Każdą pojedynczą próbkę osocza z inhibitorem fibrynolizy rozdzielano do 2 kuwet, aby po niezależnych pomiarach uzyskane wartości uśrednić.

- b) stężenie fibrynogenu na koagulometrze Fibrintimer 2 firmy Behring metodą turbidymetryczną (norma :1.8-3.5 g/l);
- c) pomiar czasu lizy skrzepu frakcji euglobulinowej osocza (norma 2-4 godziny);
- d) tFDP metodą lateksowa firmy Boehringer Ingelheim(norma do 10µg/ml);
- e) zawartość (norma: 80-120%) i czas protrombinowy (norma :12-18 s);
- f) czas trombinowy (norma :14-21 s);
- g) czas koalinowo-kefalinowy (norma :22-35 s);
- biochemiczne: stężenia glukozy, białka, bilirubiny, kreatyniny w surowicy reakcjami kinetycznymi w automatycznym mierniku “Monarch” firmy IL oraz reakcją punktu końcowego w automatycznym mierniku “SMA” firmy Technicon.
- morfologiczne: hematokryt, hemoglobina, erytrocyty, leukocyty, trombocyty w automatycznym mierniku “Celltrag 11” firmy Nova.

Dla oceny różnic w wartościach średnich zmiennych parametrycznych o rozkładzie normalnym stosowano test t Studenta (sprawdzając wcześniej jednorodność wariancji testem Fishera). W przypadku stwierdzenia niejednorodności wariancji stosowano test Satterthwaite'a. W ocenie danych o charakterze skokowym stosowano test U Manna-Whitneya i test Wilcoxon. W ocenie danych nieparametrycznych wykorzystywano test χ^2 . Wykonano analizę regresji i korelacji. Za znamienne statystycznie wartości uznawano te, które w testach istotności przyjmowały wartości p nie większe niż 0,05 [52,56].

5. WYNIKI :

5.1. Inhibitory fibrynolizy :

Przeprowadzone badania ujawniły u chorych w ostrej fazie i.i.c.p.t.a. nieprawidłowości dotyczące inhibitorów fibrynolizy. Znamienne zaburzenia fibrynolizy wykazano w oparciu o wartości średnie u chorych w I, III i XIV dobie udaru. Pojawiły się one sumarycznie w zakresie inhibitorów fibrynolizy w I i III dobie u 27 (67.5%) chorych, a w XIV dobie u 14 (44%) pacjentów .

Tab. 1 Liczebność chorych w I, III i XIV dobie udaru i w grupie kontrolnej, z podwyższonymi i obniżonymi wartościami inhibitorów fibrynolizy.

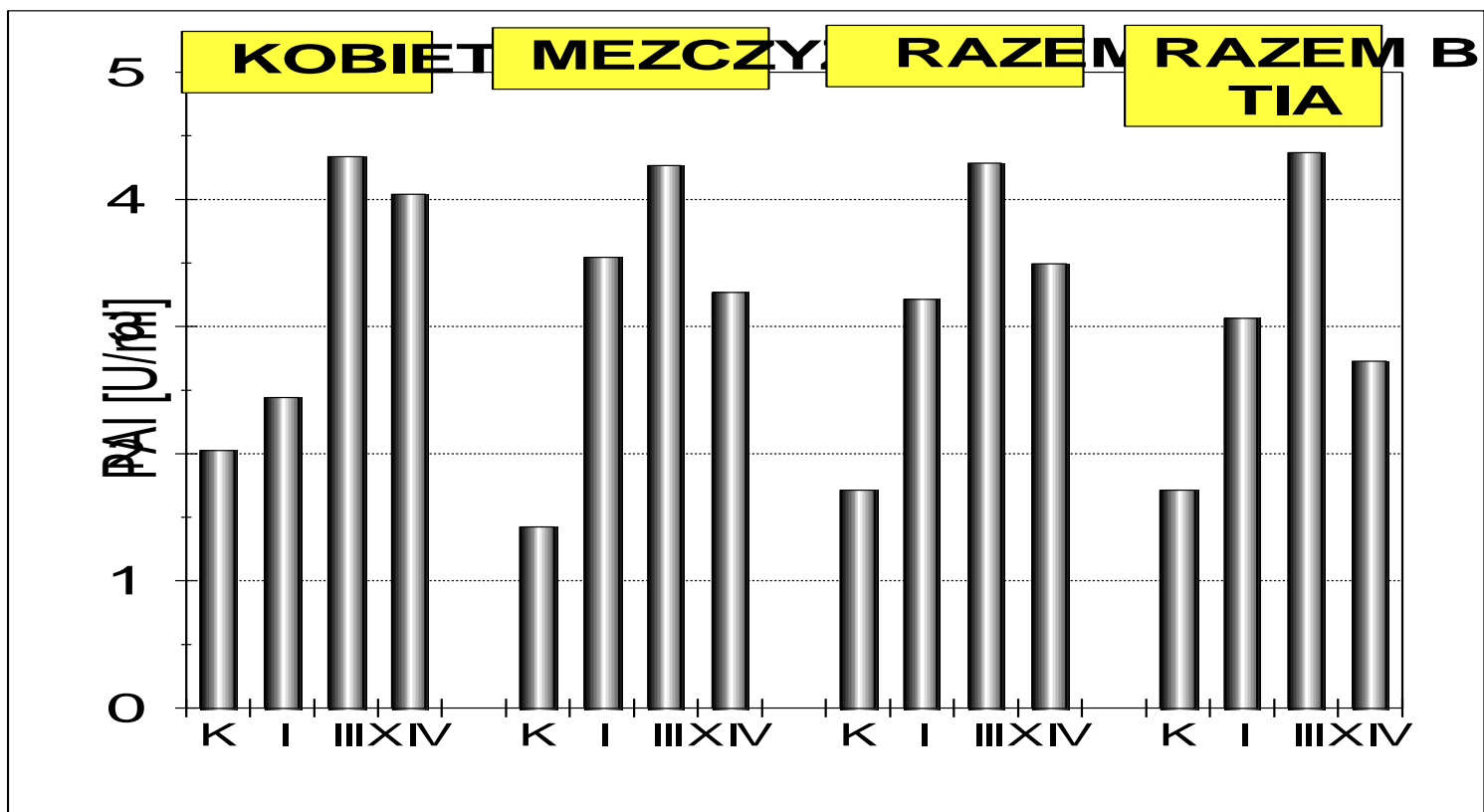
PAI						
Doba	Aktywność podwyższona					
	N	%	p			
I	14	35	< 0.02			
III	22	55	< 0.001			
XIV	13	33	<0.04			
Gr.kontr.	2	8				

A 2APL						
Doba	Zawartość podwyższona			Zawartość obniżona		
	N	%	P	N	%	p
I	19	48	<0.04	11	28	> 0.05
III	12	30	>0.05	10	25	> 0.05
XIV	6	15	>0.05	8	20	>0.05
Gr.kontrol.	5	20		2	8	

PAI:

W pierwszym dniu udaru zanotowano podwyższoną aktywność PAI (Tab.1) u 35% chorych z udarem niedokrwiennym. W 3-ciej dobie odsetek ten wzrósł do 55 %, by spaść ponownie do 33% w XIV dobie. Częstość nieprawidłowych wyników PAI była wśród chorych z udarem niedokrwiennym w każdym dniu badania znamienne wyższa niż w grupie kontrolnej (odpowiednio w kolejnych dobach : $p < 0.02$, $p < 0.001$ i $p < 0.04$) oraz (Tab. 4 – aneks). Także średnia aktywność PAI w III dobie choroby była znamienne podwyższona w

stosunku do wartości w grupie kontrolnej. Różnica ta utrzymywała się także po wyłączeniu chorych z TIA ($p < 0.001$). W XIV dobie choroby średnia aktywność PAI spadała, ale była nadal znamienne podwyższona ($p < 0.03$) w stosunku do grupy kontrolnej (Ryc.4). Wzrost średniej aktywności PAI u mężczyzn był znamienne już w I dobie ($p < 0.05$).



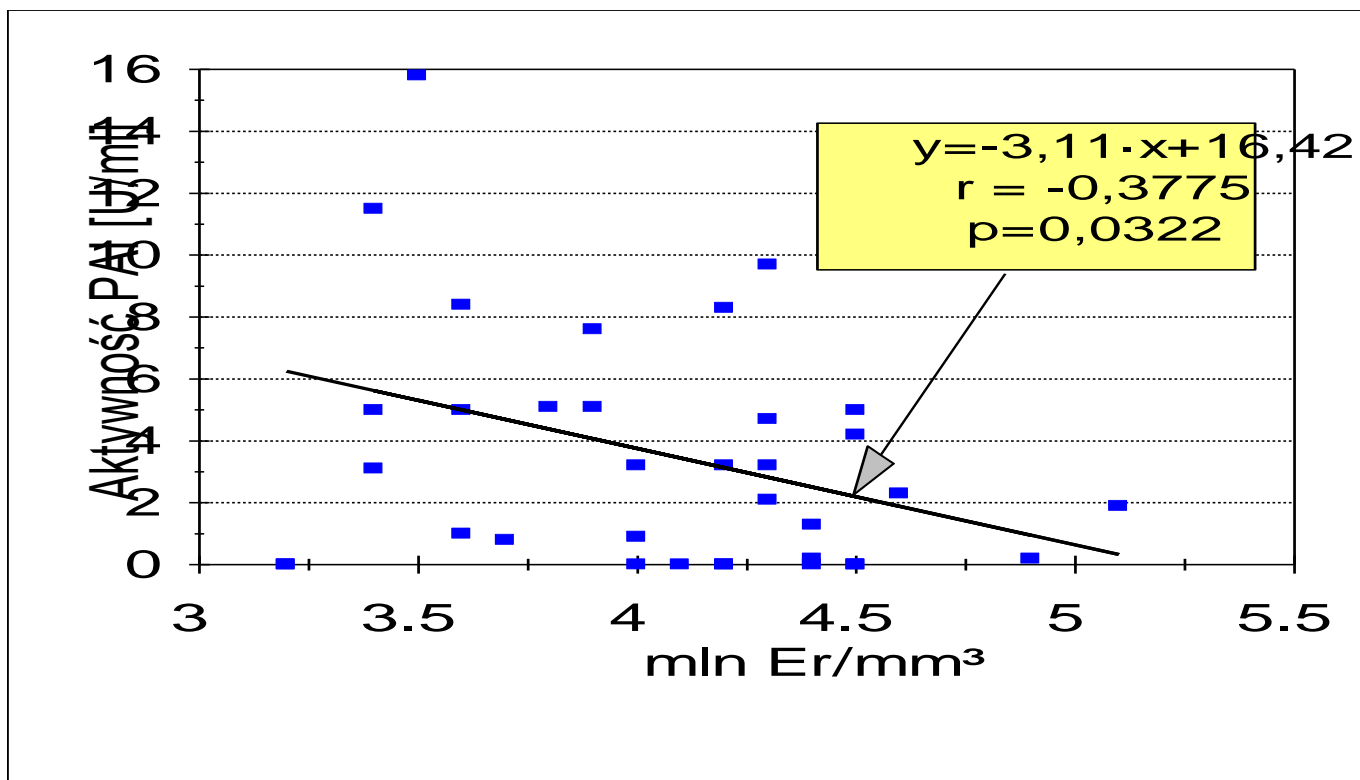
Ryc. 4

Średnia aktywność PAI odnotowana u chorych w I, III i XIV dobie udaru w porównaniu z grupą kontrolną.

W XIV dobie stwierdzono znamienne powiązanie wzrostu aktywności PAI ze spadkiem liczby erytrocytów ($p < 0.04$) (Ryc.5).

Ryc. 5

Średnia aktywność PAI, a liczba erytrocytów w XIV dobie udaru.



Nie wykazano znamiennej zależności między stopniem ubytku neurologicznego w I dobie a aktywnością PAI (Ryc.23-aneks). Nie wykazano znamiennej zależności pomiędzy stopniem progresji ubytku neurologicznego w III-ciej dobie, a aktywnością PAI w I-szej i III-ciej dobie (Ryc.25,26-aneks).

Wynik leczenia	PAI w III dobie podwyższony		PAI w III dobie prawidłowy		Razem n
	N	%	N	%	
Dobry	3	7.5	2	5	5
Średni	7	17.5	7	17.5	14
Zły	12	30	9	22.5	21
Ogółem	22	55	18	45	40

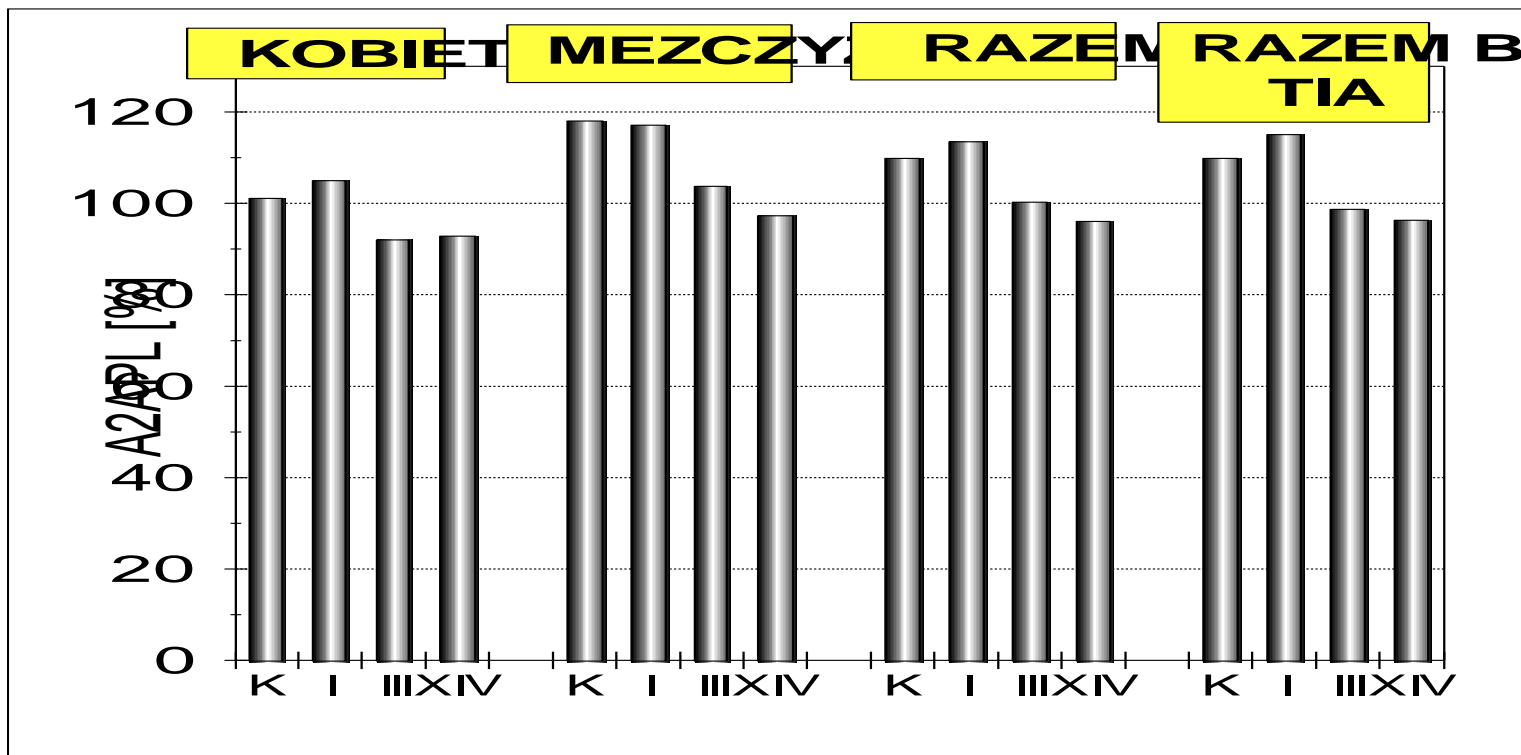
Tab.2 Wynik leczenia chorych, a podwyższenie aktywności PAI w III dobie

Nie było istotnych różnic między wynikiem leczenia, a aktywnością PAI w I-szej ani w III-ciej dobie (Tab.2), (Tab.18 –aneks).

α_2 -antyplazmina:

Zawartość A2APL była podwyższona w pierwszym dniu udaru u 48% chorych, znacznie częściej niż w grupie kontrolnej ($p < 0.04$). W 3-ciej i 14-tej dobie choroby częstość nieprawidłowych wartości A2APL nie różniła się znacząco w porównaniu z grupą kontrolną (Tab.1).

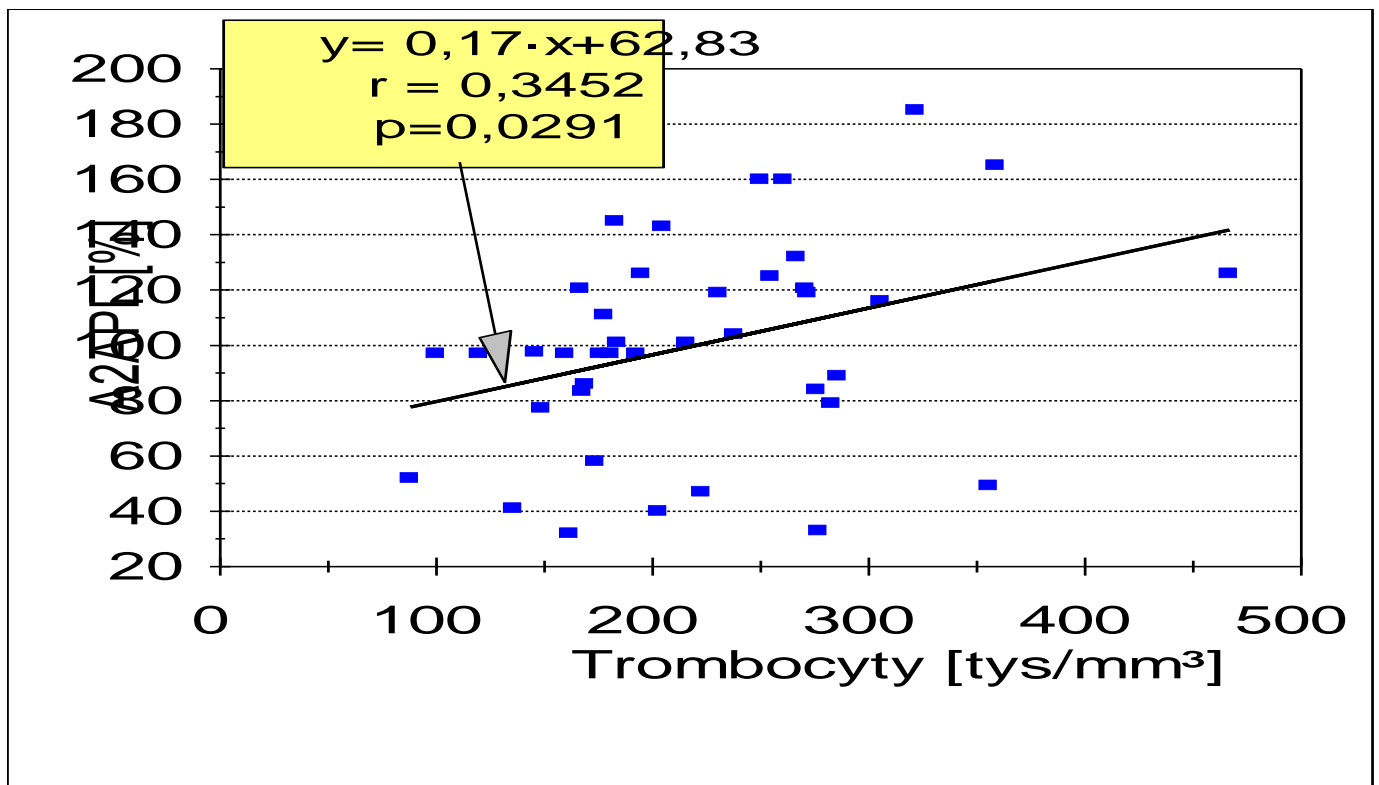
Średnia zawartość α_2 -antyplazminy (A2APL) w I dobie choroby wykazywała wartość odpowiadającą wynikom uzyskanym w grupie kontrolnej. W XIV dobie choroby doszło do jej znaczącego spadku w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0.04$), obecnego także po wyłączeniu chorych z TIA ($p < 0.05$). Obniżenie średniej zawartości A2APL w XIV dobie było większe u mężczyzn ($p < 0.002$) (Ryc.6) i (Tab.6-aneks).



Ryc. 6

Średnia zawartość A2APL stwierdzona u chorych w I, III i XIV dobie udaru w porównaniu z grupą kontrolną.

Pomimo stwierdzanego systematycznego obniżania się średniej zawartości A2APL w całej grupie, część pacjentów wykazywała wzrost zawartości A2APL. U tych chorych w III dobie stwierdzono znamienne powiązania wzrostu zawartości A2APL ze wzrostem liczby trombocytów ($p < 0.03$) i wydłużeniem czasu kaolinowo-kefalinowego ($p < 0.05$) (Ryc. 7 i 8). W XIV dobie podwyższona zawartość A2APL była znamienne powiązana ze wzrostem stężenia fibrynogenu ($p < 0.02$) (Ryc. 9).

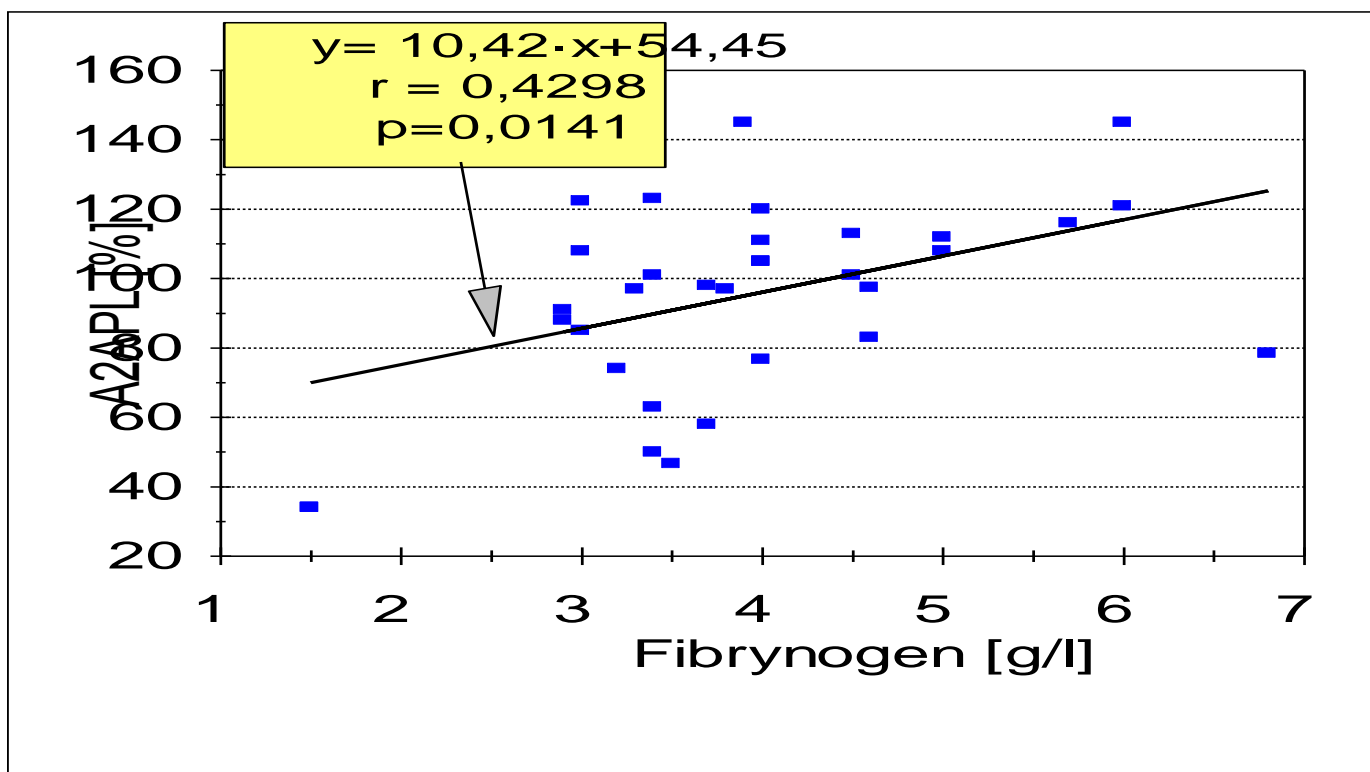
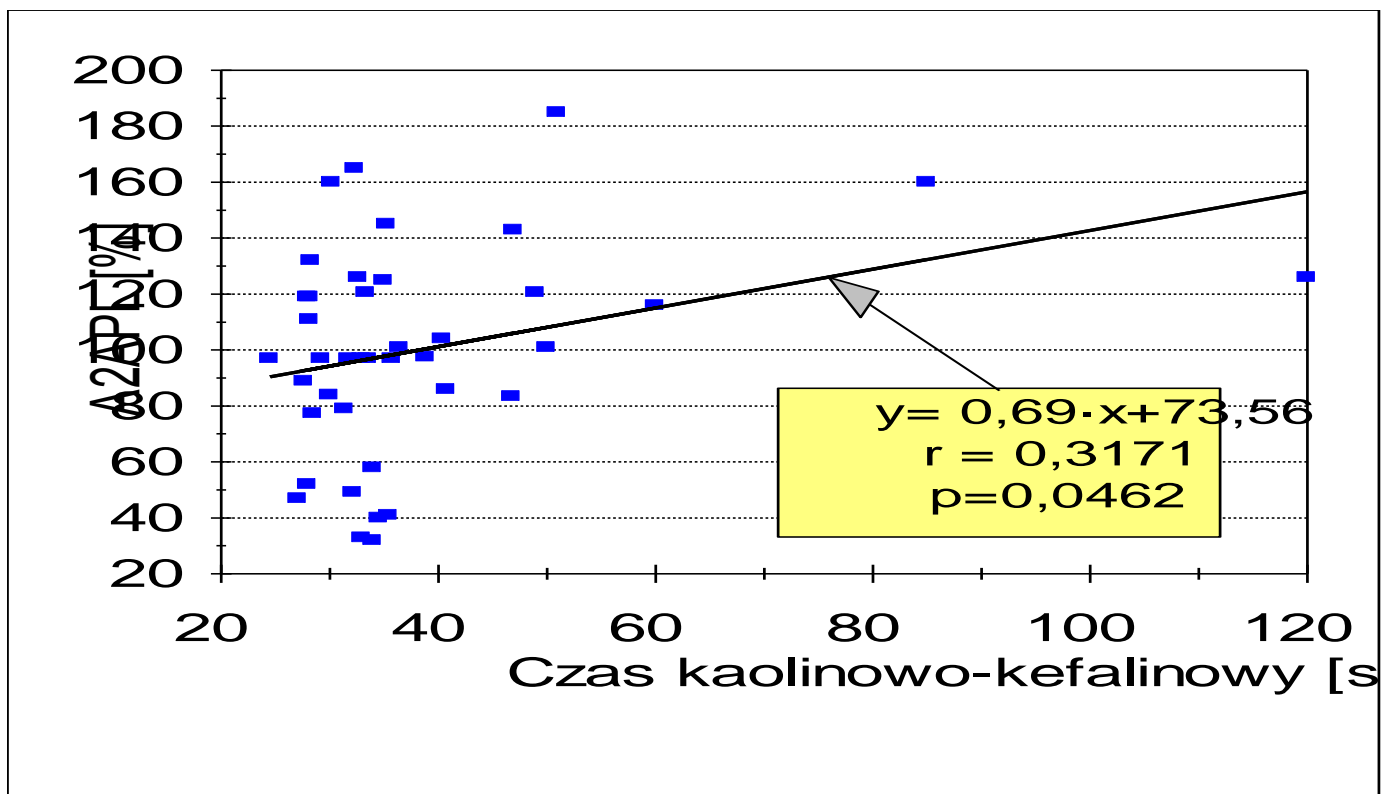


Ryc.7

Podwyższenie liczby trombocytów, a zawartość A2APL w III dobie udaru.

Ryc.8

Wydłużenie czasu kaolinowo-kefalinowego, a zawartość A2APL w III dobie udaru.

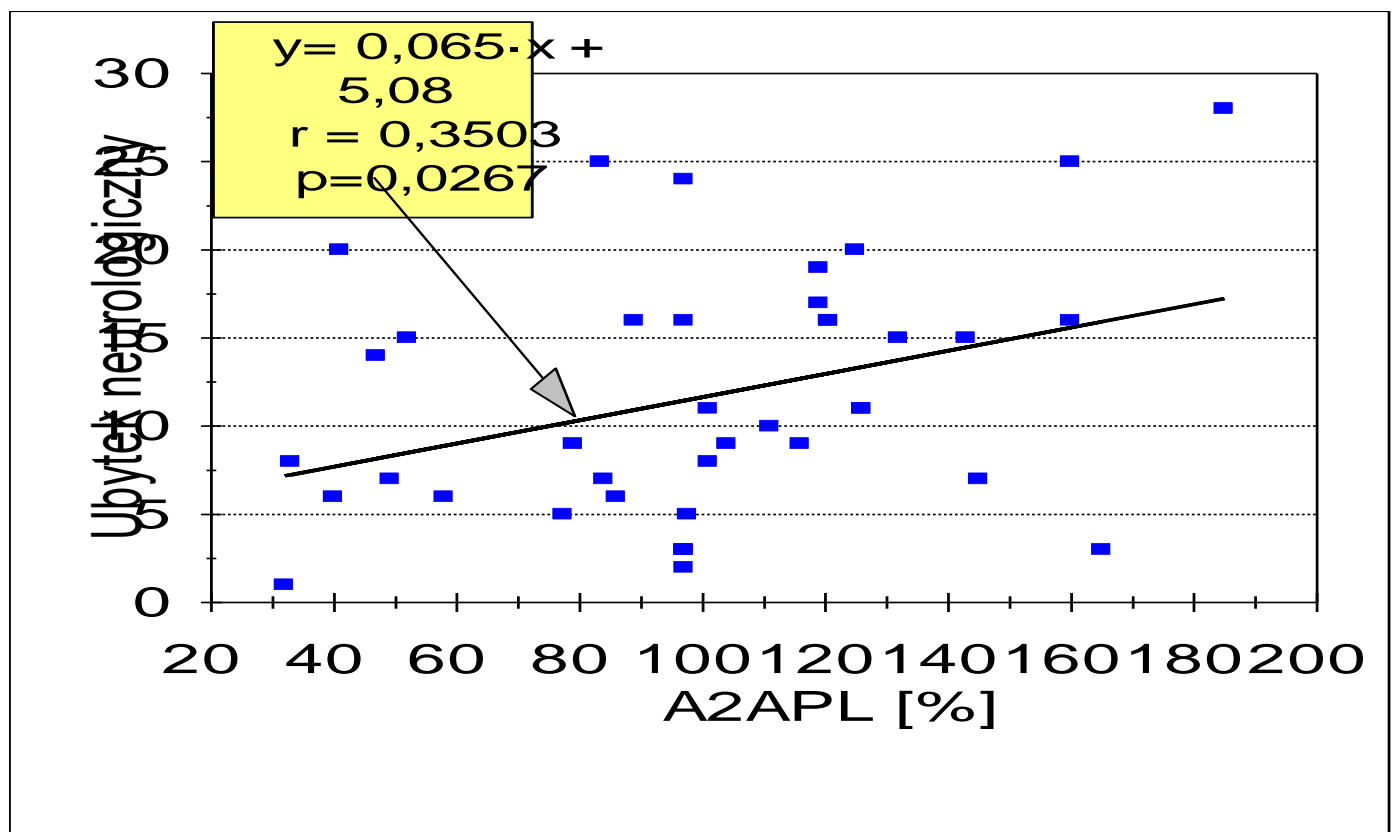


Ryc.9

Podwyższenie stężenia fibrynogenu, a zawartość A2APL w XIV dobie udaru.

Nie wykazano znamiennej zależności między stopniem ubytku neurologicznego w I-wszej dobie, a zawartością A2APL w I-wszej dobie udaru (Ryc.24 – aneks). Nie stwierdzono znamiennej zależności między progresją ubytku neurologicznego w III-ciej dobie, a zawartością A2APL w I-szej, ani w III-ciej dobie (Ryc.27,28 –aneks).

Stwierdzono natomiast znamiennej korelację ($p < 0.03$) pomiędzy stopniem ubytku neurologicznego w I dobie udaru, a zawartością A2APL w III dobie choroby. Wraz z wyższego stopnia ubytkiem neurologicznym przy przyjęciu, obserwowano większą zawartość A2APL w III dobie udaru. (Ryc.21). Zależność zawartości A2APL od wyniku leczenia można prześledzić także w Tab. 19 i 20 (aneks).



Ryc.21

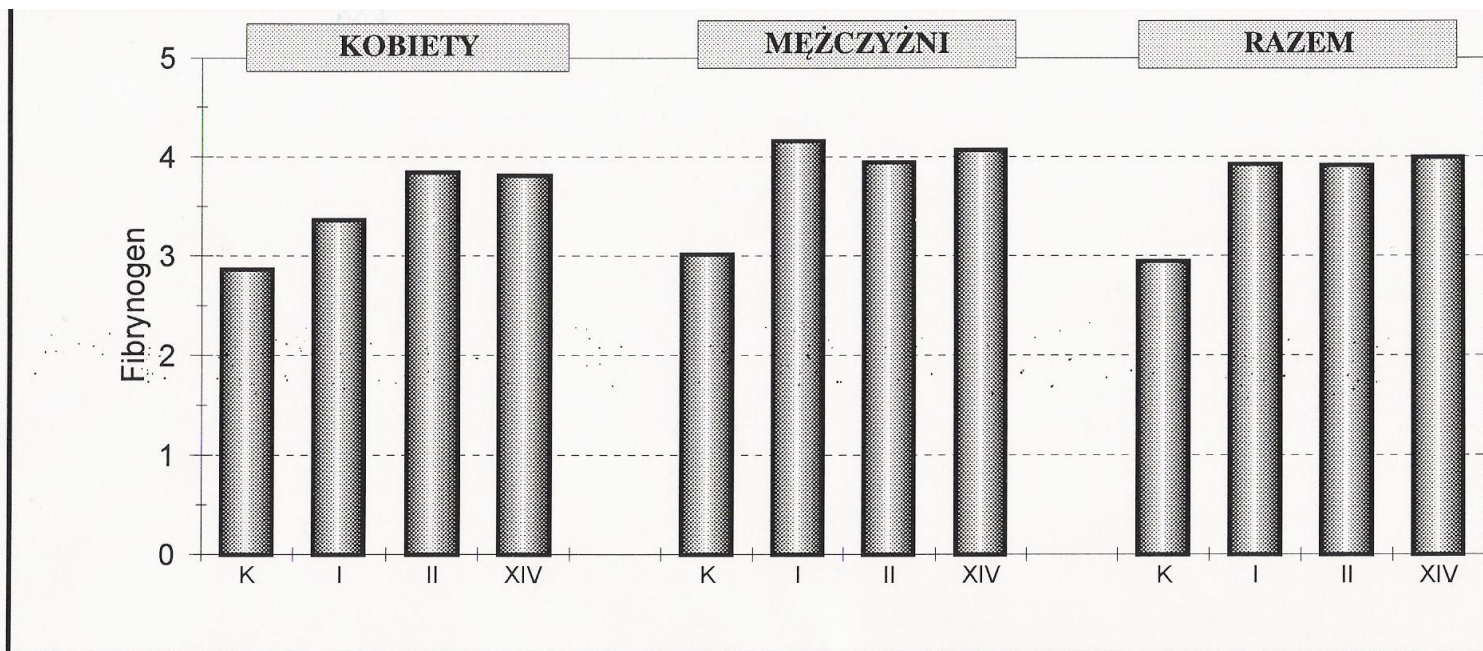
Ubytek neurologiczny w skali 50-cio punktowej stwierdzany przy przyjęciu pacjentów z udarem, a średnia zawartość A2APL w III dobie choroby ($p < 0.03$).

Obecna była tendencja podwyższonej zawartości A2APL w XIV dobie udaru u chorych w wieku powyżej średniej w badanej grupie (66.6 lat).

5.2 Inne wybrane wskaźniki koagulologiczne:

Fibrynogen:

Stężenie fibrynogenu było podwyższone w I dobie u 25 (63%) chorych, w III dobie u 22 (55%) pacjentów, a w XIV dobie od początku udaru u 19 (58%) chorych. Średnie stężenie fibrynogenu (Ryc.10) i (Tab.7 – aneks) było znamienne wyższe ($p<0.001$) u ogółu chorych w I,III i XIV dobie w porównaniu z grupą kontrolną, także po wyłączeniu TIA ($p<0.001$). U kobiet wzrost był znamienny w III dobie choroby ($p<0.04$), a u mężczyzn jego stężenie było stale podwyższone w I,III i XIV dobie ($p<0.001$) w porównaniu z grupą kontrolną.

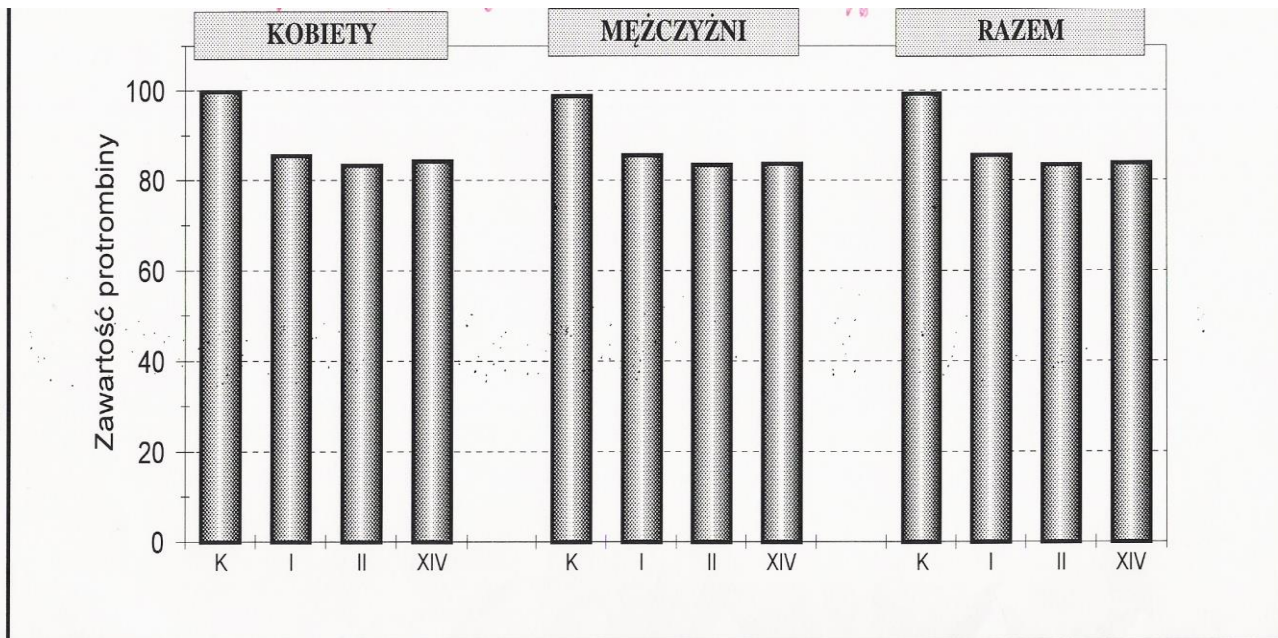


Ryc.10

Średnie stężenie fibrynogenu stwierdzone u chorych w I,III i XIV dobie udaru w porównaniu z grupą kontrolną.

Zawartość protrombiny:

Średnia zawartość protrombiny była znamienne ($p < 0.001$) obniżona w I,III i XIV dobie choroby u ogółu chorych, jak i u każdej płci z osobna w porównaniu z grupą kontrolną (Ryc.11)(i Tab.8-aneks). U kobiet w I,III i XIV dobie różnica w porównaniu z kontrolą kształtowała się kolejno przy: $p < 0.02$, $p < 0.003$, $p < 0.02$, a dla mężczyzn w poszczególnych dobach przy: $p < 0.01$, $p < 0.004$, $p < 0.01$. Po wyłączeniu chorych z TIA w całej grupie odnotowano obniżenia zawartości w I,III i XIV dobie odpowiednio przy: $p < 0.001$, $p = 0.002$, $p < 0.02$. Czas protrombinowy wykazywał ścisłe powiązania z zawartością protrombiny (przy jej obniżeniu ulegał adekwatnemu wydłużaniu).



Ryc.11

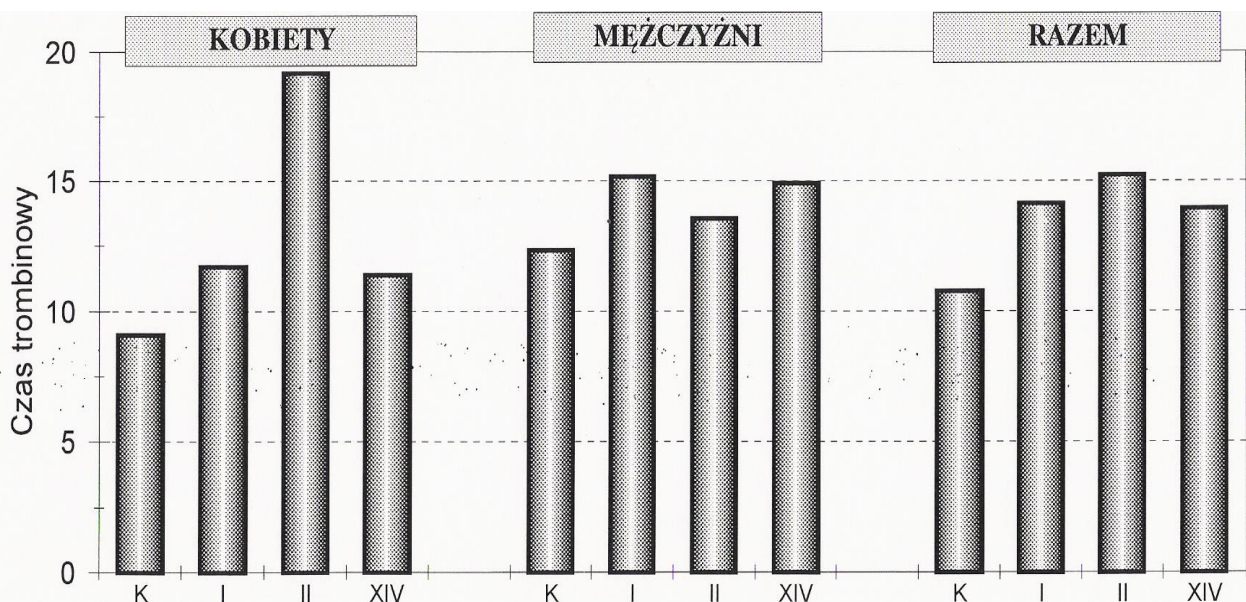
Średnia zawartość protrombiny stwierdzona u chorych w I,III i XIV dobie udaru w porównaniu z grupą kontrolną.

Czas trombinowy:

W I dobie stwierdzono u kobiet znamienne przedłużenie jego wartości w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0.02$) (Ryc.12) (i Tab.9-aneks). Zależność tę obserwowano w mniejszym stopniu także w XIV dobie ($p < 0.04$).

Ryc.12

Średni czas trombinowy stwierdzony u chorych w I,III i XIV dobie udaru w porównaniu z



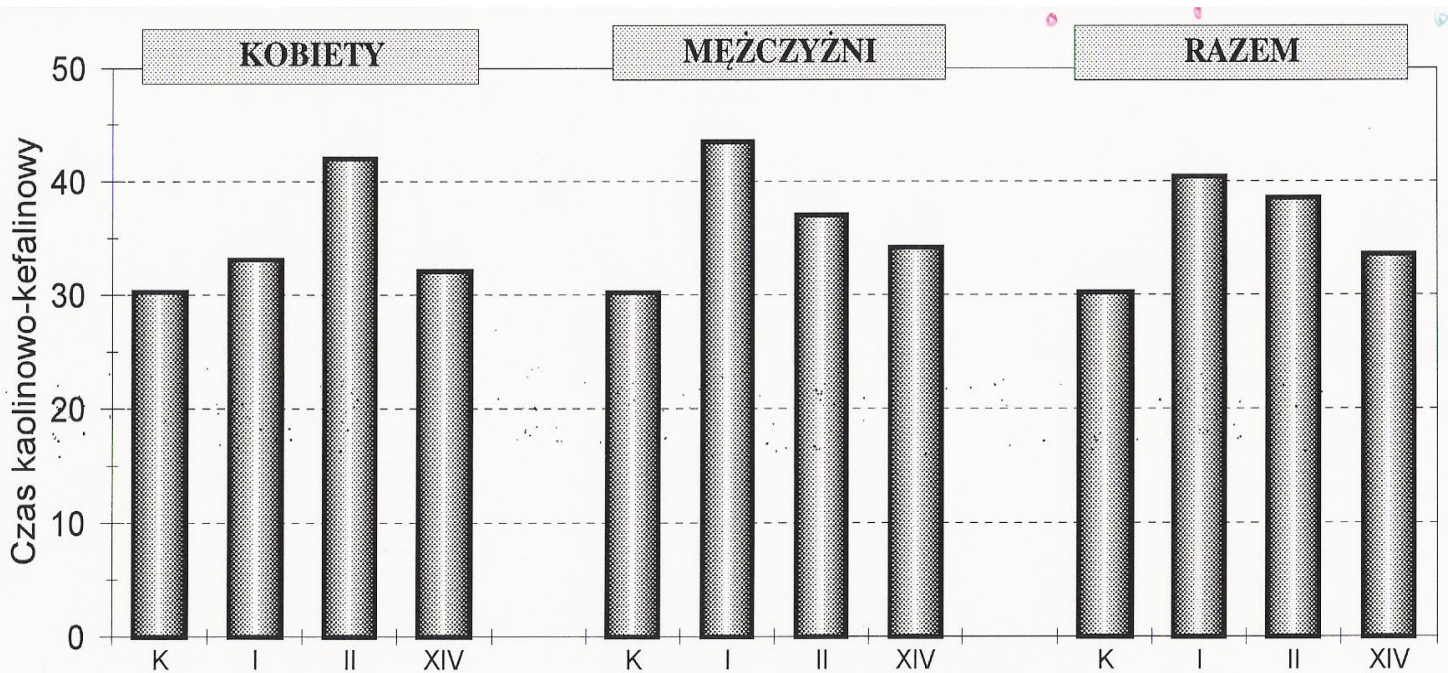
grupą kontrolną.

Czas kaolinowo-kefalinowy:

U ogółu chorych stwierdzono znamienne wydłużenie jego średniej wartości (Ryc.13) (i Tab.10 - aneks) w I dobie ($p<0.04$), w III dobie ($p<0.005$) i w XIV dobie choroby ($p<0.02$), a po wyłączeniu chorych z TIA - wydłużenie w III dobie ($p<0.008$) oraz w I i XIV dobie na granicy znamienności ($p=0.05$) w porównaniu z grupą kontrolną. U kobiet przedłużenie odnotowano w III dobie choroby ($p<0.04$), a u mężczyzn w XIV dobie ($p<0.03$) w porównaniu z grupą kontrolną.

Ryc.13

Średni czas kaolinowo-kefalinowy stwierdzony u chorych w I, III i XIV dobie udaru w porównaniu z grupą kontrolną.



Badanie tFDP i czasy lizy skrzepu frakcji euglobulin osocza wykazały małą czułość i brak znamienności statystycznej u badanych chorych.

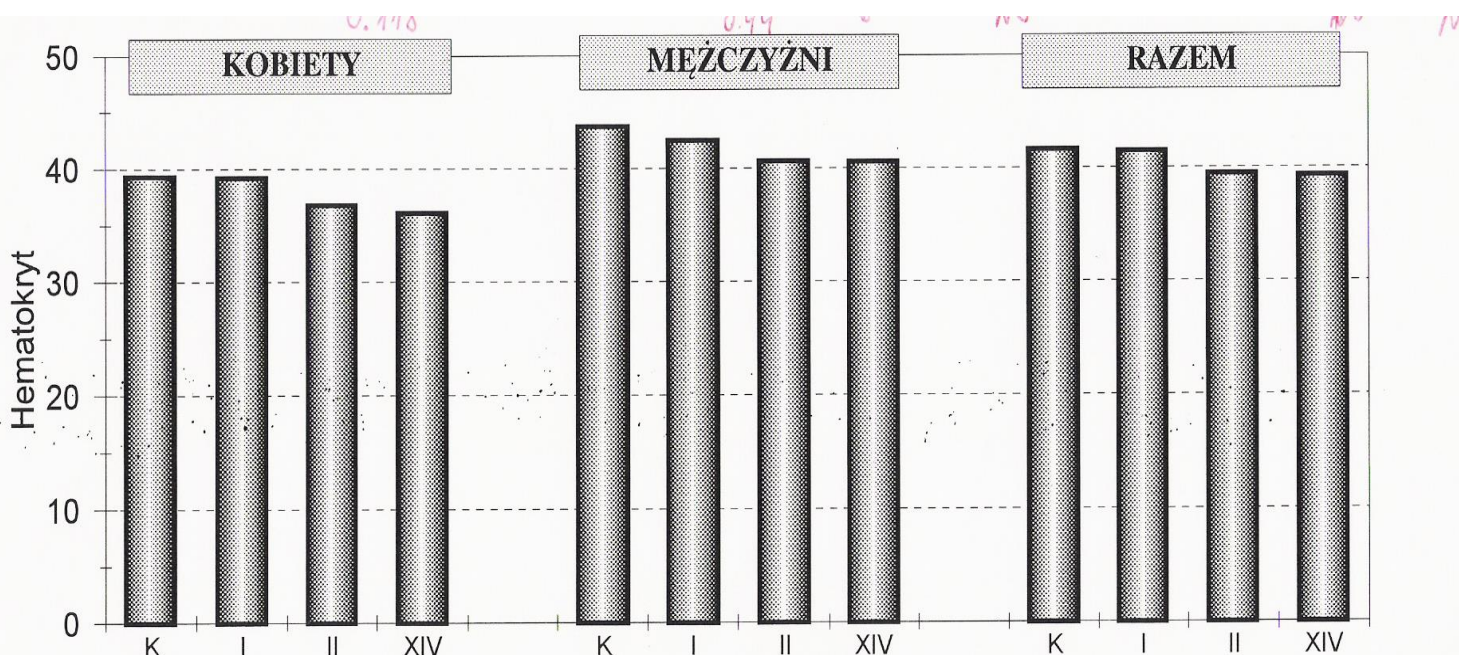
5.3 Badania morfologiczne i biochemiczne krwi:

Hematokryt:

Średni hematokryt w I dobie nie różnił się u chorych w porównaniu z grupą kontrolną. W III dobie u mężczyzn wykazywał obniżenie ($p=0.03$), a w XIV dobie u kobiet jego obniżenie było na granicy znamienności ($p=0.05$) w porównaniu z grupą kontrolną (Ryc.14) (i Tab.11 –aneks).

Ryc.14

Średnia wartość hematokrytu stwierdzona u chorych w I,III i XIV dobie udaru w porównaniu z grupą kontrolną.

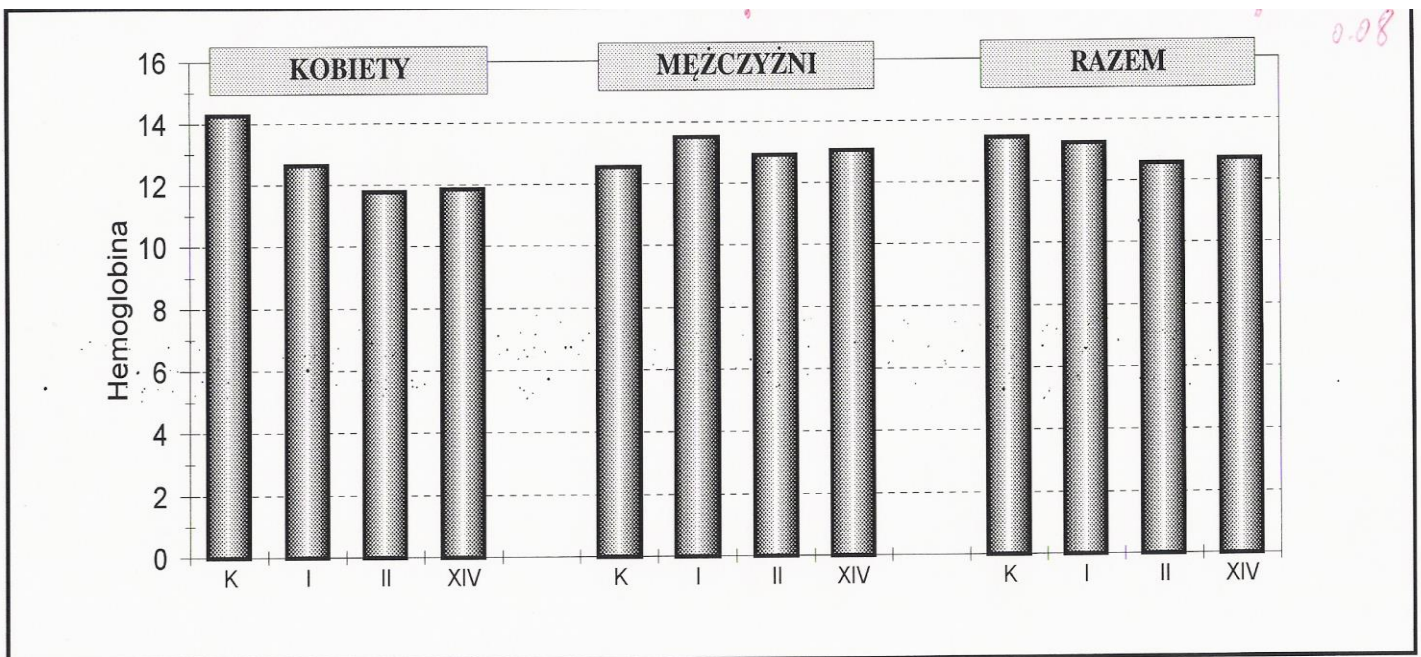


Hemoglobina:

U ogółu chorych stwierdzono obniżenie jej średniej zawartości w III dobie ($p < 0.03$), u kobiet obniżenie w I dobie ($p < 0.004$) oraz w III i XIV dobie ($p < 0.001$) (Ryc.15) (i Tab.12-aneks).

Ryc.15

Średnia zawartość hemoglobiny stwierdzona u chorych w I, III i XIV dobie udaru w porównaniu z grupą kontrolną.

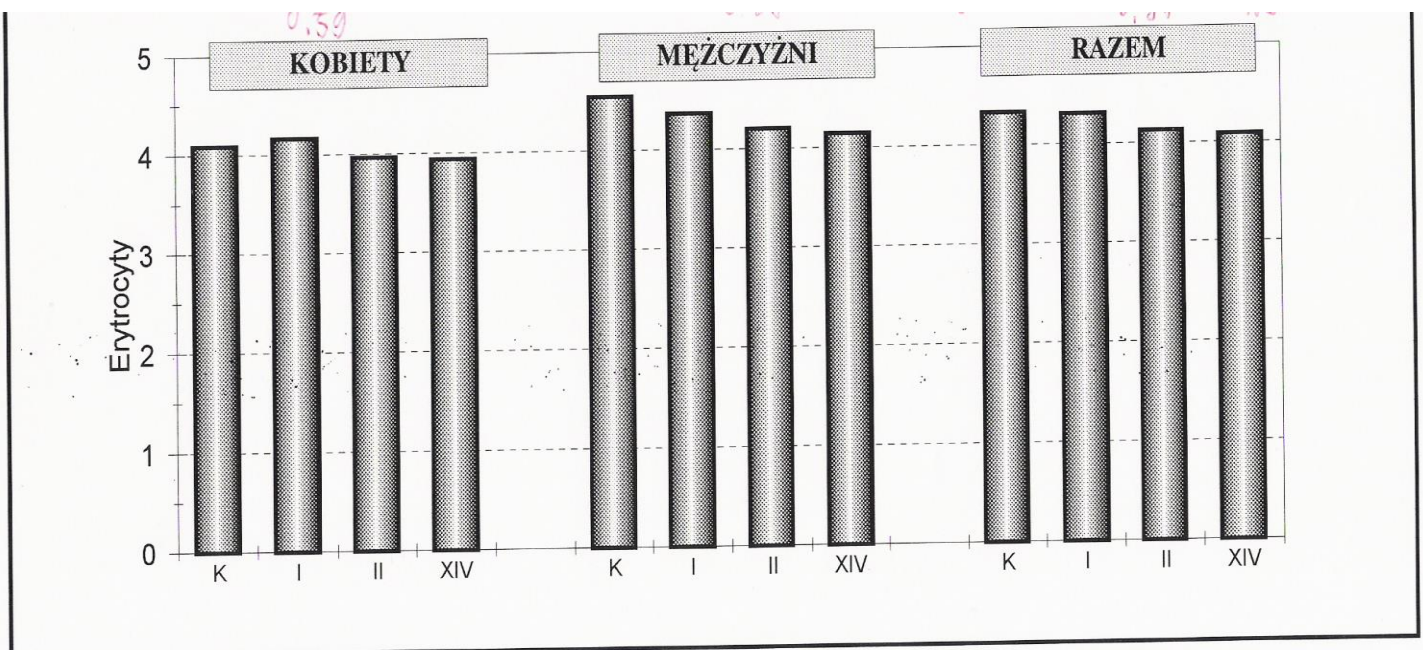


Erytrocyty:

W I dobie ich wartości średnie wykazywały prawidłowy poziom. Natomiast w XIV dobie stwierdzono spadek ich liczby u ogółu chorych ($p < 0.04$), obecny również po wyłączeniu chorych z TIA ($p < 0.05$), a u mężczyzn także w III dobie ($p < 0.02$) i w XIV dobie ($p < 0.008$) w porównaniu z grupą kontrolną (Ryc.16) (i Tab.13-aneks).

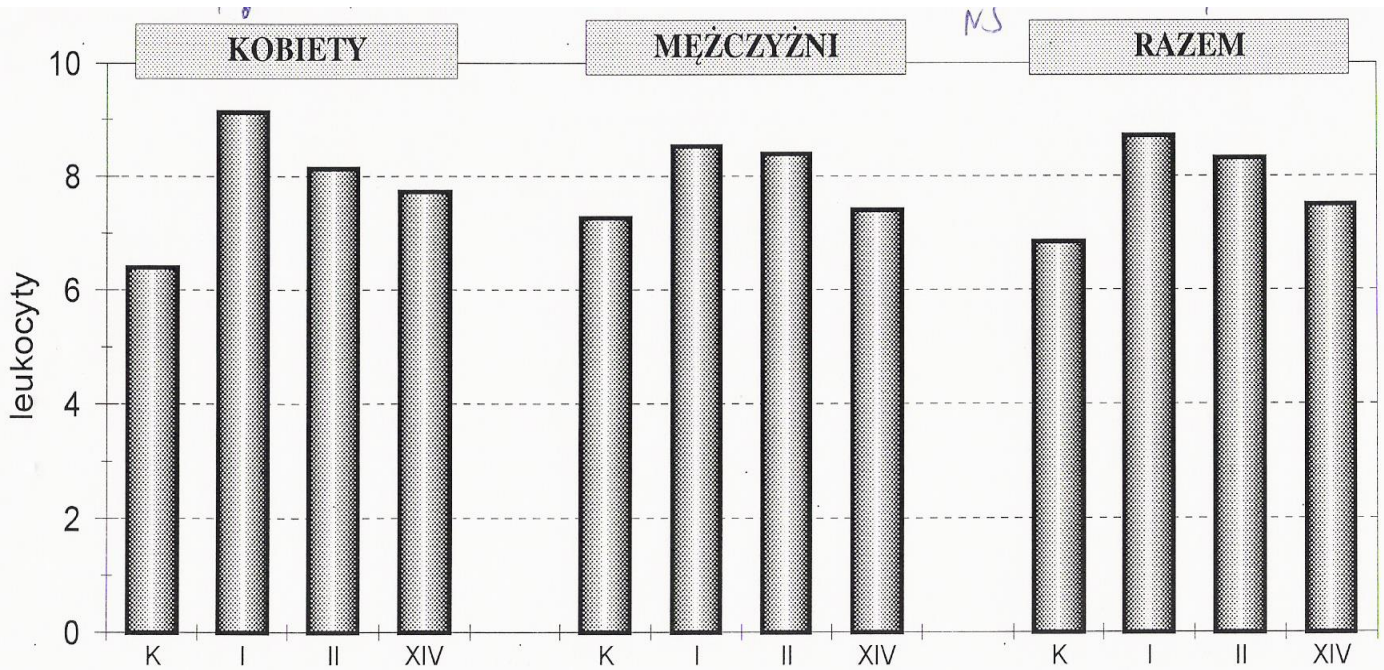
Ryc.16

Średnia ilość erytrocytów stwierdzona u chorych w I, III i XIV dobie udaru w porównaniu z grupą kontrolną.



Leukocyty:

U ogółu chorych stwierdzono wzrost ich liczby w I dobie ($p < 0.005$) i w III dobie choroby ($p < 0.02$), u kobiet wzrost w I dobie ($p < 0.02$) i w XIV dobie ($p < 0.03$) w porównaniu z grupą kontrolną (Ryc.17)(i Tab.14-aneks).



Ryc.17

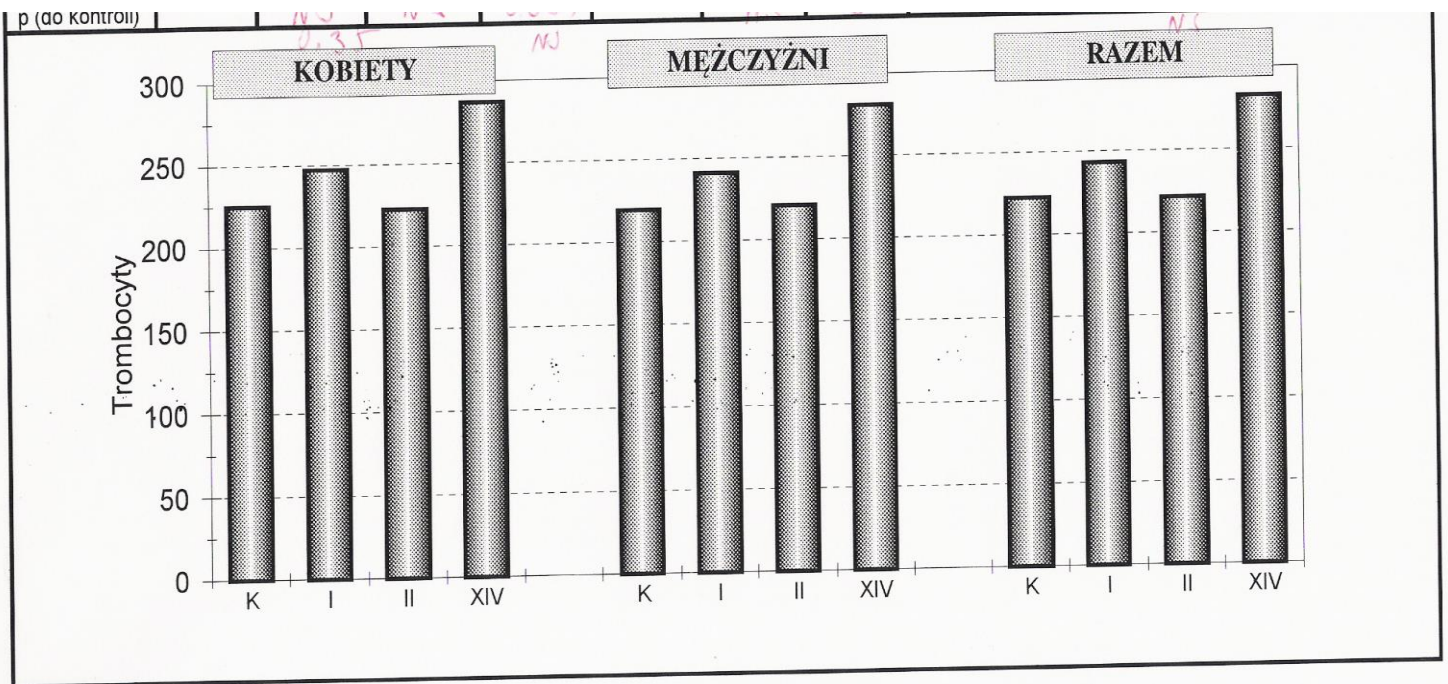
Średnia ilość leukocytów stwierdzona u chorych w I, III i XIV dobie udaru w porównaniu z grupą kontrolną.

Trombocyty:

W XIV dobie choroby zaznaczył się wzrost ich liczby u ogółu ($p < 0.001$), również po wyłączeniu chorych z TIA ($p < 0.01$) i u mężczyzn ($p < 0.01$) w porównaniu z grupą kontrolną.(Ryc.18)(i Tab.15-aneks).

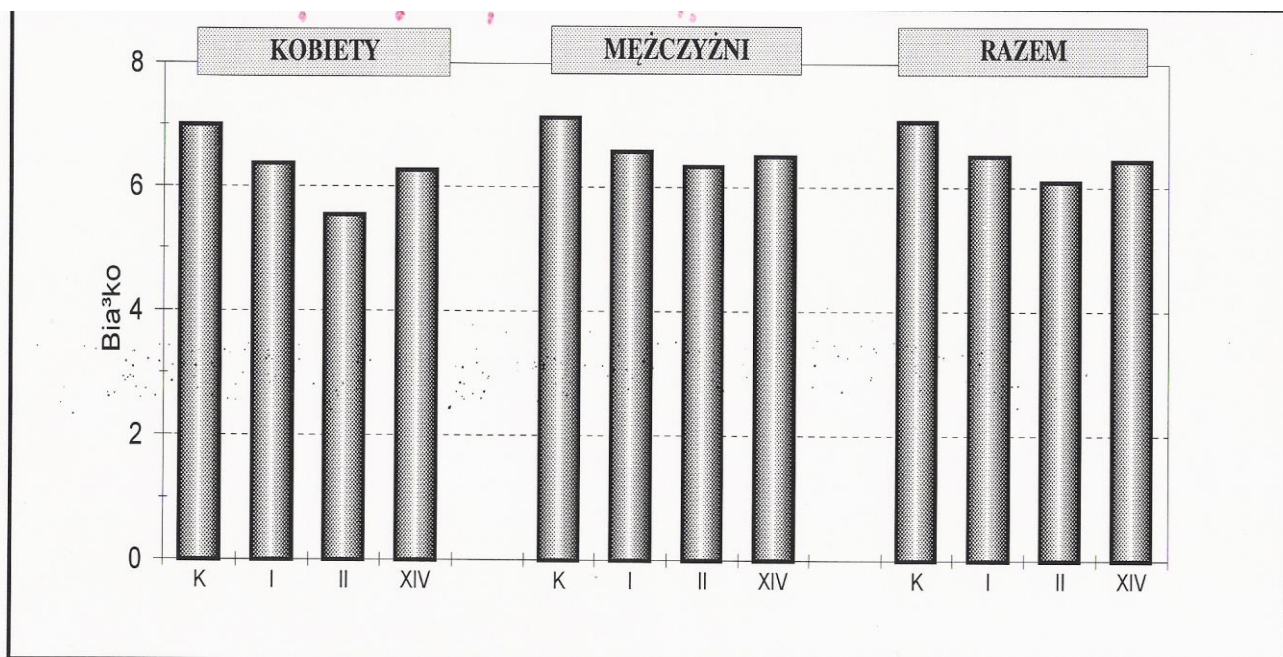
Ryc.18

Średnia ilość trombocytów stwierdzona u chorych w I,III i XIV dobie udaru w porównaniu z grupą kontrolną.



Białko:

W I,III i XIV dobie odnotowano spadek jego średniego stężenia we krwi u ogółu chorych ($p<0.001$),a po wyłączeniu chorych z TIA - obniżenie jego stężenia w poszczególnych dobach odpowiednio przy: $p<0.002$, $p<0.001$, $P<0.001$. Natomiast w rozdzieleniu na płeć - u kobiet jednakowego stopnia spadek w kolejnych dobach przy $p<0.02$,a u mężczyzn odpowiednio przy: $p<0.009$, $p<0.001$, $P<0.002$ w porównaniu z grupą kontrolną(Ryc.19)(i Tab.16-aneks).



Ryc.19

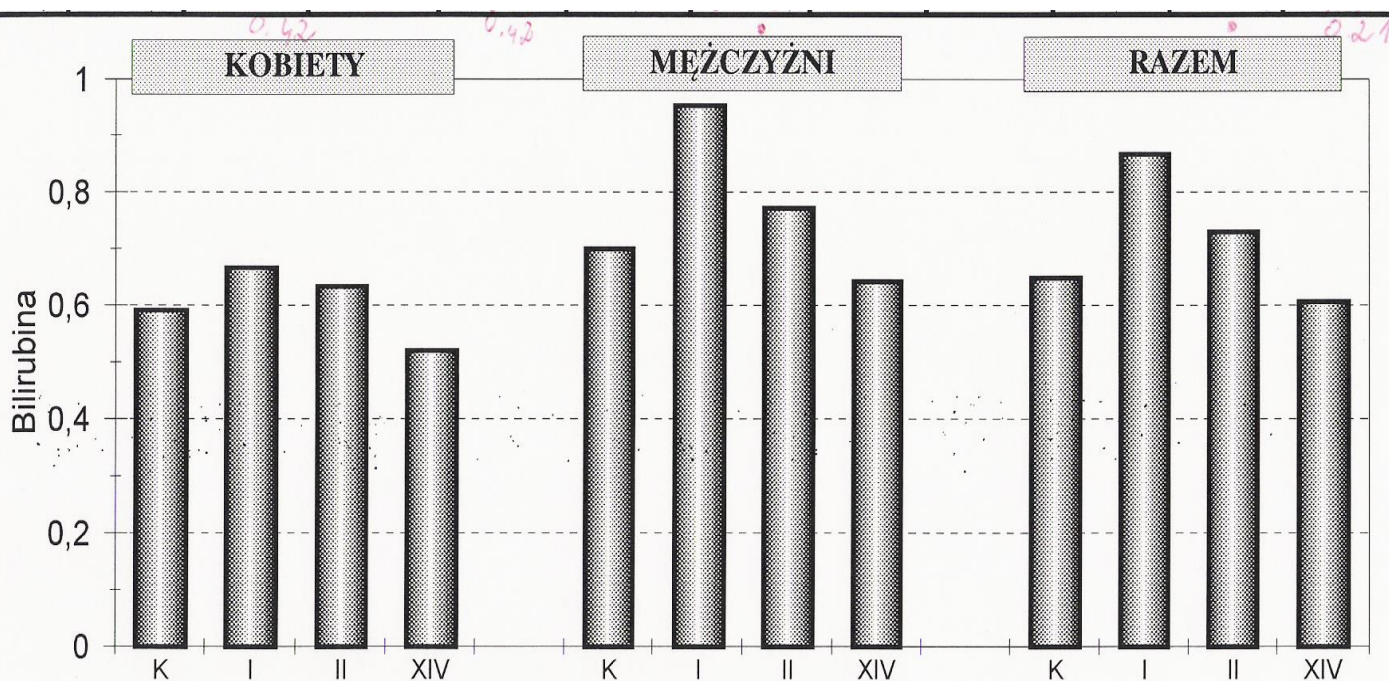
Średnie stężenie białka stwierdzone u chorych w I,III i XIV dobie udaru w porównaniu z grupą kontrolną.

Bilirubina:

Stwierdzono wzrost jej średniego stężenia we krwi w I dobie u ogółu chorych ($p<0.007$),także po wyłączeniu chorych z TIA ($p<0.005$) oraz wzrost u mężczyzn ($p<0.02$) w porównaniu z grupą kontrolną(Ryc.20)(i Tab.17-aneks).

Ryc.20

Średnie stężenie bilirubiny stwierdzone u chorych w I,III i XIV dobie udaru w porównaniu z grupą kontrolną.

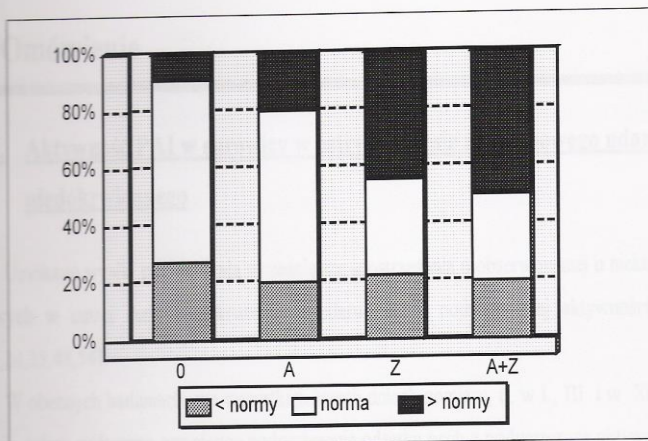


Nie stwierdzono statystycznie znamiennej zmiany glikemii i kreatyninemia w grupie badanej.

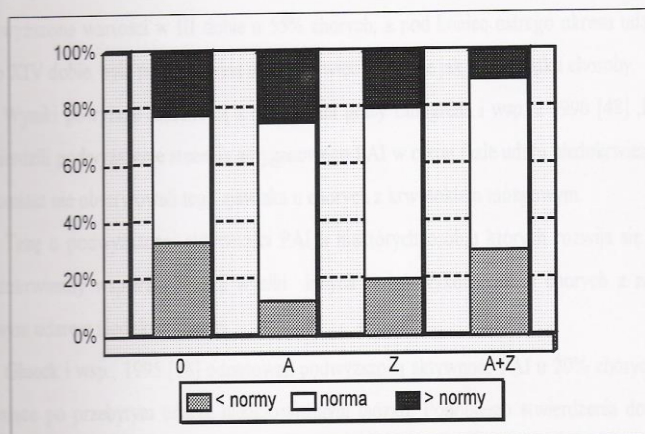
5.4 Wpływ leczenia:

Wyróżniwszy 4 kombinacje farmakoterapeutyczne z zastosowanych w badanej grupie stwierdzono brak wpływu zastosowanych leków na poziom PAI (Ryc.30 - aneks).

Natomiast zawartość A2APL w XIV dobie wykazywała tendencję obniżenia większą przy współzastosowaniu leczenia przeciwzakrzepowego heparyną wraz z leczeniem antyagregacyjnym kwasem acetylosalicylowym (Ryc.31,32).



Ryc.31. Stosowane leczenie A-antyagregacyjne, Z - przeciwzakrzepowe heparyna, A+Z oraz 0 (ani A, ani Z), a zawartość A2AP w III dobie udaru



Ryc.32. Stosowane leczenie A-antyagregacyjne, Z - przeciwzakrzepowe heparyna, A+Z oraz 0 (ani A, ani Z), a zawartość A2AP w XIV dobie udaru

6. OMÓWIENIE:

6.1. Aktywność PAI w surowicy w ostrym okresie zakrzepowego udaru niedokrwiennego:

Uzyskane wyniki potwierdzają wcześniejsze spostrzeżenia o obserwowanej u niektórych chorych w ostrej fazie niedokrwiennego udaru mózgu podwyższonej aktywności PAI [15,24,25,48,54].

W obecnych badaniach we wszystkich trzech dniach pomiaru, tj. w I, III i w XIV-tej dobie udaru wykazano znamienne podwyższenie odsetka osób z podwyższoną aktywnością PAI w porównaniu z grupą kontrolną.

Aktywność PAI podwyższona w I dobie u 35% badanych wykazywała nieprawidłowo podwyższone wartości w III dobie u 55% chorych, a pod koniec ostrego okresu udaru, w jego XIV dobie, była podwyższona u 33%, a więc podobnie jak na początku choroby.

Wyniki powyższe zbieżne są z rezultatami pracy Lindgrena i wsp. z 1996 [48], którzy stwierdzili podwyższenie stężenia antygenowego PAI w ostrej fazie udaru niedokrwiennego, natomiast nie obserwowali tego zjawiska u chorych z krwotokiem mózgowym.

Też o podwyższonej aktywności PAI u niektórych osób, u których rozwija się udar niedokrwienno-wspierają także wyniki innych badań wykonanych u chorych z zakrzepowym udarem niedokrwienno-wym.

Glueck i wsp., 1995 [18] odnotowali podwyższoną aktywność PAI u 20% chorych w 2 miesiące po przebytych udarach niedokrwienno-wym mózgu. Podobnego stwierdzenia dokonali Han i wsp., 1990 [24] i Han, 1991 [25] w oparciu o badanie aktywności PAI po ustąpieniu fazy ostrej, identyczną z niniejszą metodą - chromogenną. Średnia aktywność PAI była, w opisywanym przez nich materiale chorych po przebytych udarach niedokrwienno-wym, znamienne podwyższona w porównaniu z grupą kontrolną w okresie przewlekłych następstw po przebytych udarach mózgu.

W obecnie badanym materiale 10% chorych miało podwyższoną aktywność PAI przez cały okres badania, tj. na początku choroby i po ustąpieniu ostrego okresu udaru. Wydaje się więc, że wśród chorych z udarem niedokrwienno-wym mózgu można wyodrębnić podgrupę chorych, u których występuje długotrwałe podwyższenie aktywności PAI, obecne

zarówno w okresie ostrym udaru jak i w fazie późnych następstw, a być może również w okresie poprzedzającym wystąpienie udaru. Podgrupa ta może mieć podwyższone ryzyko wystąpienia udaru zakrzepowego i podwyższone ryzyko ponownego pojawienia się udaru.

Tak więc, stwierdzany u niektórych chorych wzrost aktywności PAI być może jest odrębnym czynnikiem ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu.

U mężczyzn zanotowano znamienne podwyższenie średniej aktywności PAI w porównaniu z grupą kontrolną już w pierwszej dobie. Hernandez-Nunez i wsp.(1995), a wcześniej także inni autorzy również zaobserwowali częstsze występowanie podwyższonej aktywności PAI u mężczyzn z przebytym udarem niedokrwiennym. Ta obserwacja potwierdzona w obecnej pracy przemawia za tym, że podwyższenie aktywności PAI, jako czynnik ryzyka może mieć większe znaczenie u mężczyzn.

Największą częstość podwyższonej aktywności PAI, jak również najwyższą średnią aktywność PAI zanotowano w III dobie od wystąpienia udaru. Zaobserwowane w III dobie udaru maksimum wzrostu aktywności PAI jest trudne do interpretacji w świetle uzyskanych wyników. Być może PAI jako białko ostrej fazy (Zawilska,1995), może wykazywać wzrost aktywności w przebiegu udaru niedokrwiennego w wyniku dołączenia się miejscowego lub uogólnionego procesu zapalnego.

W XIV dobie udaru - pod koniec ostrego okresu, odnotowano znamiennej zależność wzrostu aktywności PAI od obniżenia ilości erytrocytów. Być może zależność ta wynikała z niedoboru erytrocytarnego ATP, który upośledza uwalnianie prostacykliny i tlenu azotu. Zaś niedobór tych 2 czynników prowadzi do wzrostu aktywności PAI (Skotnicki i Sacha,1997;Gryglewski 1999).

Nie uzyskano danych potwierdzających wpływ wzrostu aktywności PAI na przebieg udaru niedokrwiennego. Ta obserwacja wymaga potwierdzenia na większym materiale.

Nie stwierdzono różnic w wysokości średniej aktywności PAI w III dobie choroby między grupą chorych stosujących tylko heparynę w porównaniu z chorymi otrzymującymi kwas acetylosalicylowy i heparynę jednocześnie. Tohgi i wsp.(1993) zaobserwowali obniżenie poziomu PAI, u chorych otrzymujących kw. acetylosalicylowy w dawce 40 mg/dobę. Wyniki obecnej pracy nie potwierdzają tego spostrzeżenia. Różnica w wynikach być może wynika z tego, że badania cytowanych autorów dotyczyły chorych po udarze przebytym przed 6 miesiącami, a nie jak w przypadku obecnej pracy - w fazie ostrej.

6.2. Zawartość A2APL w surowicy w ostrym okresie udaru niedokrwiennego

Badania stężenia A2APL w udarze u innych autorów często opierały się na analizie kompleksów plazminy z A2APL (PAP). Wykazywały one znamienne wzrost stężenia kompleksów PAP w udarze u chorych m.in. po 75 r.życia [64] oraz u cukrzyków [65]. Przestrzeżeniem jest jednak (Mammen, 1993) przed interpretacją możliwych fałszywie dodatnich wyników przy oznaczaniu PAP. Stąd w obecnym badaniu, podobnie jak później w pracy Misz i wsp. (1998), oceniano zawartość A2APL niezwiązanej pierwotnie w kompleksy z plazminą.

Zawartość A2APL w udarze niedokrwiennym zachowywała się odmiennie niż aktywność PAI. W I dobie niemal u połowy chorych odnotowano podwyższenie jej wartości, znamienne częściej niż w grupie kontrolnej. Ono i wsp. (1991, 1992) wykazali wzrost poziomu kompleksu PAP w ostrej fazie udaru niedokrwiennego, przy czym ich praca z 1992 r. dotyczyła udarów na tle zatorowym. Autorzy ci wykazali podwyższenie stężenia kompleksu PAP w 5-tej dobie udaru niedokrwiennego. Jest to niezgodne z własnymi obserwacjami, w których stwierdzono wzrost częstości podwyższenia zawartości A2APL jedynie w I dobie udaru. Być może te różnice między własnymi obserwacjami, a wynikami prac Ono i wsp. wynikają z odmienności zastosowanych metod. W obecnej pracy badano zawartość A2APL, zaś Ono i wsp. badali kompleksy PAP, która to metoda, jak wiadomo, obarczona jest ryzykiem fałszywie dodatnich wyników.

U chorych ze wzrostem zawartości A2APL w XIV dobie stwierdzono znamienne jej powiązanie ze wzrostem stężenia fibrynogenu. U innych autorów [26,53,64,65,77,84] wraz ze wzrostem poziomu inhibitorów fibrynolizy obserwowano także wzrost stężenia fibrynogenu.

Godnym uwagi jest fakt wykazania znamiennej korelacji między klinicznym nasileniem udaru w I dobie, a podwyższeniem średniej zawartości A2APL w III dobie. Być może oznaczanie A2APL w tym czasie mogłoby być markerem niewydolności fibrynolitycznej ustroju w udarze zakrzepowym.

W XIV dobie udaru odnotowano znamienne obniżenie zawartości A2APL, być może jako wyraz wyczerpania się puli ustrojowej zasobów tego inhibitora fibrynolizy.

Nie stwierdzono znamiennego powiązania między zastosowanym leczeniem, a zawartością A2APL. W XIV dobie udaru częstość podwyższonej zawartości A2APL była wśród chorych, otrzymujących kwas acetylosalicylowy i heparynę jednocześnie, dwukrotnie niższa w porównaniu z grupą chorych otrzymujących jedynie heparynę (odpowiednio: 10% i 20%). Lecz różnice między grupami były statystycznie nieznamienne.

Niejasna jest przyczyna i znaczenie podwyższenia zawartości A2APL u prawie 50% chorych w I dniu udaru. Jednakże znamienne powiązanie wzrostu A2APL w III dniu udaru z cięższym stanem neurologicznym w I dniu wydaje się wskazywać na niekorzystny wpływ podwyższenia zawartości A2APL na przebieg udaru. Aczkolwiek wzajemne zależności tych dwóch zjawisk nie są jasne.

6.3. Wybrane wskaźniki koagulologiczne, biochemiczne i morfologiczne w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu

Potwierdzona sprawdzonymi badaniami rola hiperfibrynogenemii jako czynnika ryzyka udaru mózgu [9,27,28,40,74,76] znalazła swoje odbicie w uzyskanych wynikach. W grupie chorych z udarem stwierdzono, że hiperfibrynogenemia była częstsza u mężczyzn niż u kobiet.

Wykazano podobnie jak w pracy Ono i wsp. (1992), że poziom produktów degradacji fibrynogenu jest nieistotny w badaniu udaru niedokrwiennego. Podobnie praktycznie nieużyteczne okazało się u chorych z udarem niedokrwiennym oznaczanie czasu lizy frakcji euglobulin osocza. Parametr ten niemal u wszystkich chorych okazał się być prawidłowy. Natomiast stwierdzenie wydłużenia się średniego czasu kaolinowo-kefalinowego było oczywistym następstwem leczenia przeciwzakrzepowego heparyną. Odnotowane w stosunku do grupy kontrolnej wydłużenie się średniego czasu protrombinowego z adekwatnym spadkiem zawartości protrombiny oraz wydłużenie czasu trombinowego stanowiły najprawdopodobniej dowód również na pośrednie oddziaływanie heparyny poprzez AT III i czynnik Xa u tych chorych.

Ze względu na zastosowaną u wielu chorych (37) hemodilucję Dekstranem 40000 ujawniły się obniżone wartości hematokrytu.

Zwiększony u pacjentów z udarem katabolizm i niedobory proteinowe podstawowej diety szpitalnej, mogły mieć wpływ na odnotowany spadek poziomu białka i hemoglobiny oraz liczby erytrocytów. Tym bardziej, że anemizacja chorych wykazywała na ogół tendencję wzrostową w miarę upływu czasu od dokonania się udaru. O podobnych obserwacjach o niekorzystnym wpływie podstawowej diety szpitalnej na stan zdrowia hospitalizowanych donoszono na początku lat 90-tych z Wielkiej Brytanii.

Stwierdzony w obecnej pracy wzrost liczby leukocytów u chorych z udarem może przemawiać za etiologiczną rolą infekcji w części udarów niedokrwiennych, jak również za zwiększoną podatnością na infekcje osób obłożnie chorych na udar. Podobnych obserwacji dokonali w udarze Belch i wsp.(1998).

Podwyższona trombocytoza, którą odnotowano w obecnej pracy pod koniec fazy ostrej udaru, została również stwierdzona i była przedmiotem dyskusji pracy Lane i wsp.(1983), jak również Jovivica i wsp. (1991) i Mammena (1993). Autorzy ci wskazywali na znaczącą rolę płytkopochodnych czynników w udarze niedokrwiennym.

Wykazana na początku fazy ostrej udaru znamienna hiperbilirubinemia jest trudna do interpretacji w świetle uzyskanych wyników i wymaga sprawdzenia na większym materiale.

7. WNIOSKI:

- Wzrost aktywności PAI wydaje się być odrębnym czynnikiem ryzyka zakrzepowego udaru niedokrwiennego, występującym częściej u mężczyzn i prawdopodobnie nie mającym wpływu na przebieg kliniczny udaru niedokrwiennego;
- Znamienna zależność między wzrostem aktywności PAI, a obniżeniem ilości erytrocytów, nakazuje bardzo ostrożne stosowanie hemodilucji u chorych z zakrzepowym udarem niedokrwiennym;
- Stwierdzone u niektórych chorych podwyższenie zawartości A2APL w I dobie udaru niedokrwiennego na tle zakrzepowym jest u nich być może wskaźnikiem niewydolności fibrynolitycznej w ostrej fazie udaru.

8. PIŚMIENNICTWO:

- 1.**Barthels M.,Poliwoda H.:Gerinnungsanalysen.Georg Thieme Verlag,Stuttgart 1990,19.
- 2.**Behringwerke AG Informator,Marburg 1990-1996.
- 3.**Belch.J et al.:The white blood cell and plasma fibrinogen in thrombotic stroke.A significant correlation.Int Angiol. 1998 Jun,17(2):120-4.
- 4.**Bio Merieux sa Informator,Marcy-l'Etoile 1990-1996.
- 5.**Boehringer Ingelheim Vademecum,Poznań 1993,3-8.
- 6.**Boysen G.et al.:Alteplase therapy in acute ischemic stroke.A Danish pilot study.Z.Kardiol.1993,82 suppl.2,105-8.
- 7.**Brott T.G.et al.:Urgent therapy for stroke.Part I pilot study of tissue plasminogen activator administered within 90 minutes.Stroke 1992,23(5),632-40.
- 8.**Casto L.et al.:Local intraarterial thrombolysis for acute stroke in the carotid artery territories.Acta Neurol.Scand.1992,86(3),308-11.
- 9.**Catto A.J.,Grant P.J.:Risk factors for cerebrovascular disease and the role of coagulation and fibrinolysis.Blood Coagul.Fibrinolysis 1995,6(6),497-510.
- 10.**Cipolli P.L.et al.:Blood hypercoagulability secondary to experimental cerebral ischemia in the rabbit.Influence of a hyperdyslipidemia induced by an atherogenic diet.Ital.J.Neurol.Sci.1991,12(3),289-93.
- 11.**Cybulska B.,Szostak W.B.:Otyłość wisceralna jako czynnik zagrożenia chorobą niedokrwienną serca. Pol.Tyg.Lek.1995,50 suppl.1,43-47.
- 12.**Członkowska A.:Postępowanie w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu-leki specyficzne wpływające na ognisko udarowe.Ter.Leki 1995,XXII/XLIV,1-2,15-21.
- 13.**Członkowska A.:Leki przeciwplatekcyjne we wtórnej profilaktyce udaru mózgowego.Post.Psych.Neurol.1995,4,69-74.
- 14.**Ezura M.,Kagawa S.:Selective and supraselective infusion of urokinase for embolic stroke.Surg.Neurol. 1992,38(5),353-8.
- 15.**Ferro D.et al.:Lupus anticoagulant and the fibrinolytic system in young patients with stroke.Stroke 1993, 24(3),368-70.
- 16.**Franceschini G.et al.:Association of lipoprotein(a) with atherothrombotic events and fibrinolytic variables.Thromb.Res.1995,1,78(3),227-38.

- 17.** de Garba T.J., La Roy P.: Problemy genetyczne udarów mózgu. *Akt. Neurol.* 1996, 1, 1, 22-27.
- 18.** Glueck C.J. et al.: Hypofibrinolytic and atherogenic risk factors for stroke. *J. Lab. Clin. Med.* 1995, 125(3), 319-25.
- 19.** Gryglewski R.: Leki przeciwplatekcyjne, II Interdyscyplinarne Forum Udaru Mózgu, Katowice 14.V 1999.
- 20.** Guan K.J.: Changes in the fibrinolytic activity in hypertension and acute cerebral infarction. *Chung Hua Hsin Hsueh Kuan Ping Tsa Chih* 1993, 21(3), 150-2, 186-7.
- 21.** Gwynn M.: t-PA in acute stroke - risk or reprove. *J. Neurosci. Nurs.* 1993, 25(3), 180-6.
- 22.** Haley E.C. Jr et al.: Urgent therapy for stroke. Part I pilot study of tissue plasminogen activator administration 91-180 min. from onset. *Stroke* 1992, 23(5), 641-5.
- 23.** Haley E.C. Jr et al.: Pilot randomized trial of tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. The t-PA Bridging Study Group. *Stroke* 1993, 24(7), 1000-4.
- 24.** Han X.M. et al.: Determination of plasma tissue type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor activity in patients with ischemic stroke. *Chung Hua Nei Ko Tsa Chih* 1990, 29(9), 544-6, 575-6.
- 25.** Han X.M.: Plasma tissue type plasminogen activator inhibitor activities and their ratio in patients with ischemic stroke associated with stagnation of blood during various stages. *Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih* 1991, 11(1), 17-9, 3-4.
- 26.** Hart R.G., Kanter M.C.: Hematologic disorders and ischemic stroke. A selective review. *Stroke* 1990, 21(8), 1111-21.
- 27.** Heinrich J. et al.: Association of variables of coagulation, fibrinolysis and acute phase with atherosclerosis in coronary and peripheral arteries and those arteries supplying the brain. *Thromb. Haemost.* 1995, 73(3), 374-9.
- 28.** Hernandez-Nunez A. et al.: Alterations of fibrinolysis in stroke. *An. Med. Interna* 1996, 13(3), 107-10.
- 29.** Herderschee D. et al.: Thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. Evaluation with rCBF-SPECT. *Acta Neurol. Scand.* 1991, 83(5), 317-22.
- 30.** Imamura T. et al.: Congenital antithrombin III abnormality and cerebral arterial thrombosis. *Stroke* 1991, 22(8), 1090.

- 31.** Janicki K.: Inhibitory krzepnięcia i fibrynolizy. W: Janicki K. red.: Hematologia kliniczna. PZWL, Warszawa 1991, 1, 198-203.
- 32.** Januszewicz W.: Współczesny stan wiedzy na temat inhibitorów konwertazy angiotensyny i ich roli w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Kardiol. Pol. 1995, XLIV suppl. I, 5-9.
- 33.** Jędrzejowska H.: Niedokrwienny udar mózgu - podział i przyczyny. Post. Psych. Neurol. 1995, 4(1), 41-6.
- 34.** Jovicić A. et al.: Circadian variations of platelet aggregability and fibrinolytic activity in patients with ischemic stroke. Thromb. Res. 1991, 15, 64(4), 487-91.
- 35.** Kawakami K. et al.: An experimental study of local fibrinolysis using tissue plasminogen activator and urokinase in a canine common carotid artery thrombosis model. No To Shinkei 1990, 42(2), 193-201.
- 36.** Kazibutowska Z.: Zaburzenia krążenia mózgowego. W: Giec L., Herman Z. S. red.: Farmakoterapia chorób układu sercowo-naczyniowego. PZWL, Warszawa 1995, 3, 319-335.
- 37.** Kempter B. et al.: Decreased fibrinolytic stimulation by a short-term venous occlusion test in patients with cerebrovascular diseases. Thromb. Res. 1995, 15, 79(4), 363-8.
- 38.** Kinalska J.: Zaburzenia gospodarki lipidowej w cukrzycy. Servier Polska, Diabetografia 1996 wyd. spec., 2-3.
- 39.** Kittelberger R. et al.: An improved immunofluorescence technique for the histological examination of blood vessel tissue. Acta Histochem. Jena 1989, 86(2), 137-42.
- 40.** Koenig W.: Haemostatic risk factors for cardiovascular diseases. Eur. Heart J. 1998, 4, 19 suppl. C, 39-43.
- 41.** Kopeć M.: Fibrynoliza oraz patofizjologia i klinika zakrzepu. W: Janicki K. red.: Hematologia kliniczna, PZWL, Warszawa 1991, 1-2, 191-216, 615-650.
- 42.** Kopieczna-Grzebieniak E., Wesołowski W.: Lipoproteina(a) i kontrowersyjne poglądy z nią związane. Czynniki ryzyka, PTBNM, Szczecin 1995, 3/4(9/10), 33-34.
- 43.** Kuczyńska-Zardzewiały A.: Udary mózgu w przebiegu toczenia rumieniowatego układu i zespołu antyfosfolipidowego. Post. Psych. Neurol. 1995, 4(1), 47-52.
- 44.** von Kummer R., Hacke W.: Safety and efficiency of intravenous tissue plasminogen activator and heparin in acute middle cerebral artery stroke. Stroke 1992, 23(5), 646-52.
- 45.** Landin-Wilhelmsen K.: Metformin and blood pressure. J. Clin. Pharm. Ter. 1992, 17(2), 75-9.

- 46.** Lane D.A. et al.: Activation of coagulation and fibrinolytic systems following stroke. *Br J Haematol.* 1983 Apr, 53(4):655-8.
- 47.** Lindahl A.K.: Tissue factor pathway inhibitor. *Biomed. Progress* 1994, 3, 7, 43-6.
- 48.** Lindgren A. et al.: Tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in stroke patients. *Stroke* 1996, 27(6), 1066-71.
- 49.** Lottermoser K. et al.: Antihypertensive drug treatment and fibrinolytic function. *Am. J. Hypertens.* 1998, 11(3Pt1), 378-84.
- 50.** Maggioni A.P. et al.: The risk of stroke in patients with acute myocardial infarctions after thrombolytic and antithrombotic treatment. *N. Engl. J. Med.* 1992, 2, 327(1), 1-6.
- 51.** Majkowska L.: Otyłość i nadciśnienie tętnicze a zespół insulinooporności. *Servier Polska, Diabetografia* 1996 wyd. spec., 7-8.
- 52.** Maliński M., Szymuszal J.: Współczesna statystyka matematyczna w medycynie w arkuszach kalkulacyjnych. *Śląska Akademia Medyczna, Katowice*, 1999.
- 53.** Mammen E.F.: Thrombophilia and hypercoagulability. *Biomed. Progress* 1993, 6, 1-2.
- 54.** Mansfield M.W. et al.: Fibrinolytic measurements in type 2 diabetic patients with acute cerebral infarction. *Diab. Med.* 1998, 15(11), 953-7.
- 55.** Margaglione M. et al.: Abnormal high circulation levels of tissue plasminogen activator and PAI-1 in patients with a history of ischemic stroke. *Arterioscl. Thromb.* 1994, 14(11), 1741-5.
- 56.** Miller T. red.: *Elementy statystyki medycznej.* PZWL, Warszawa 1976, 1.
- 57.** Misz M. et al.: Hemostatic abnormalities in ischemic stroke. *Orv Hetil* 1998, 18, 139(42), 2503-7.
- 58.** Monnier L.: Typ otyłości a choroby żył. *Servier Polska, Choroby żył a otyłość*, 1996, 5, 4-5.
- 59.** Mori. E. et al.: Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid artery territory stroke. *Neurology* 1992, 42(5), 976-8.
- 60.** Muller J.E. et al.: Circadian variations and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989, 79, 4, 733-43.
- 61.** Nitschkoff S.: *Patophysiologie des Herz- Kreislaufsystems.* Akademie Verlag, Berlin 1989, 82-4.
- 62.** Nowak A.: *Udział fibrynolizy w patogenezie śródnaczyniowego odkładania fibryny.* Praca habilitacyjna. ŚIAM, Katowice 1975.

- 63.** O'Connor C.M. et al.: Stroke and acute myocardial infarction in the thrombolytic era. Clinical correlates and long-term prognosis. *J. Am. Coll. Card.* 1990, 16(3), 533-40.
- 64.** Ono N. et al.: Clinical significance of new coagulation and fibrinolysis markers in ischemic stroke patients. *Stroke* 1991, 22(11), 1369-73.
- 65.** Ono N. et al.: Influence of atrial fibrillation on coagulo-fibrinolytic markers in patients with cerebral infarction. *Int. Angiol.* 1992, 11(4), 298-303.
- 66.** Overgaard K. et al.: Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. A Danish pilot study. *Stroke* 1993, 24(10), 1439-46.
- 67.** Pollak V.E. et al.: Ancrod causes rapid thrombolysis in patients with acute stroke. *Am. J. Med. Sci.* 1990, 299(5), 319-325.
- 68.** Price T.R.: Stroke in patients treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The thrombolysis in myocardial infarction clinical trial and a review of placebo controlled trials. *Stroke* 1990, 21 suppl., 3, 8-9.
- 69.** Rangemark C. et al.: Platelet function and fibrinolytic activity in hypertensive and normotensive sleep apnea patients. *Sleep* 1995, 18(3), 188-94.
- 70.** Reivich M., Hurtig H.J.: *Cerebrovascular diseases*. Raven Press, New York 1983.
- 71.** Ryglewicz D., Członkowska A.: *Choroby naczyń mózgowych. Symposium szkol. Studium Kształcenia Podyplomowego, CM UJ, Kraków 25.XI 1995.*
- 72.** Skotnicki A.B., Sacha T.: *Zaburzenia krzepnięcia krwi. Medycyna Praktyczna, Kraków 1997.*
- 73.** Stack S. et al.: Modulation of plasminogen activation and type IV collagenase activity by a synthetic peptide derived from the laminin A chain. *Biochemistry* 1991, 30, 2073-77.
- 74.** Stenzinger W., Kienast J.: Thrombophilia: how to handle the risk. *Biomed. Progress* 1993, 6, 3-6.
- 75.** Stolarzewicz K. i wsp.: Stopniowana neurologiczna i internistyczna skala do stosowania w udarze niedokrwiennym, XIV Zjazd PTN, Streszczenia, 102, Warszawa, 1990.
- 76.** Szczepański M.: Monitorowanie zaburzeń hemostazy u chorych chirurgicznie. *Medycyna* 2000, 1992, 3, 25-26, 36-40.
- 77.** Tohgi H. et al.: Coagulation-fibrinolysis system in post-stroke patients receiving antiplatelet medication. *Stroke* 1993, 24(6), 801-4.

- 78.** Tohgi H. et al.: The anticardiolipin antibody in elderly stroke patients: its effects on stroke types, recurrence and the coagulation-fibrinolysis system. *Acta Neurol. Scand.* 1994, 90(2), 86-90.
- 79.** Ueda T. et al.: Changes in coagulation and fibrinolysis system after local intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *Neurol. Med. Chir. Tokyo* 1995, 3(3), 136-43.
- 80.** Vaitkus P.T. et al.: Stroke complicating acute myocardial infarction. A meta-analysis of risk modification by anticoagulation and thrombolytic therapy. *Arch. Intern. Med.* 1992, 152(10), 2020-4.
- 81.** Wechsler B.B.: Zaburzenia hematologiczne a udar niedokrwienny. *Aktualności Neurolog.* 1996, 1, 1, 35-41.
- 82.** Wierusz-Wysocka B., Wysocki H.: Podobienstwa i różnice pomiędzy metabolicznym i kardiologicznym zespołem X. *Servier Polska, Diabetografia* 1996, wyd. spec., 4-6.
- 83.** Wolpert S.M. et al.: Neuroradiologic evaluation of patients with acute stroke treated with recombinant t-PA. The rt-PA Acute Stroke Study Group. *Am. J. Neuroradiol.* 1993, 14(1), 3-13.
- 84.** Zawilska K.: Postępy w diagnostyce wewnątrznaczyniowej aktywacji fibrynolizy. *Acta Haematol. Polonica* 1995, 26, 1, 33-38.
- 85.** Zawilska K.: Leki fibrynolityczne - praktyczne zastosowanie osiągnięć biologii molekularnej. *Terapia* 1996, 2, 3-7.
- 86.** Zeumer H. et al.: Local intra-arterial fibrinolytic therapy in patients with stroke. Urokinase versus recombinant tissue plasminogen activator rt-PA. *Neuroradiology* 1993, 35 (2), 159-62.
- 87.** del Zoppo G.J.: An open multicenter trial of recombinant tissue plasminogen activator in acute stroke. *Stroke* 1990, 21(12 suppl.), 4, 174-5.
- 88.** del Zoppo G.J. et al.: Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann. Neurol.* 1992, 32(1), 78-86.
- 89.** del Zoppo G.J., Pessin M.S., Mori E.: Thrombotic intervention in acute thrombotic and embolic stroke. *Z. Kardiol.* 1993, 82 suppl. 2, 89-104.

9. ABSTRACT : Title: “The selected fibrinolysis markers in ischemic stroke patients “

Background: In physiology the fibrinolysis and hemostasis remains in dynamical balance. Some hemostatic factors establish a bridge to fibrinolysis activation. In the pathophysiology of thrombotic diseases, among the numerous group of activators, inhibitors and modulators of coagulological processes, a special attention will be paid to fibrinolysis inhibitors: α -2-antiplasmin (A2APL) and plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1). Their hyperactivity can play significant role in pathogenesis of ischemic thrombotic stroke (i.i.c.p.t.a.).

Purpose: Evaluation of PAI activity and A2APL contents in i.i.c.p.t.a. patients plasma; research of value dependence PAI and A2APL of selected laboratory markers and drugs administration in acute i.i.c.p.t.a.

Material: 40 patients in acute i.i.c.p.t.a. (including 5 TIA), 12 female, 28 male; age average 66.6 years (+/-20 years). Time period from stroke onset under 48 h before neurological dept. admission; head CT stroke verification. Mortality in examined group during 2 weeks from stroke onset: 7.5%. Control group of 25 healthy subjects, within age matched.

Method: Physical and neurological examination. Evaluation of blood samples : coagulological (i.a. PAI and A2APL chromoaffinity method measurements by computerised photometer and Behring Diagnostika reagents), biochemical and morphological. Statistical analysis (Fisher, t-Student, χ^2 , Satterthwaite tests).

Results: Elevated PAI activity in over half of patients group in the third day of stroke and in 1/3 patients group in the first and the 14th day of disease ($p < 0.05$). Significant elevated mean activity of PAI in third day of stroke ($p < 0.001$), however in some lower grade ($p < 0.03$) in 14th day, and in men group elevated mean PAI activity in just first day of stroke ($p < 0.05$). The mean PAI activity elevation according to descent number of erythrocytes ($p < 0.04$).

Increase of A2APL contents in about half of patients group ($n = 19$) in first day stroke onset. Decrease of mean A2APL contents in 14th stroke day ($p < 0.04$), particularly in men ($p < 0.002$). Elevated A2APL contents according to increased fibrinogen contents. Dependence of higher grade of neurological deficit at admission on more level of A2APL contents in third stroke day.

Increase of fibrinogen contents in over a half of patients group in the first, third and 14th day of stroke, in the greater grade in men group ($p < 0.001$).

Discussion: There is convergance between present observations with elevated PAI activity in ischemic stroke and results some other author's studies. Separating a subgroup with long-term PAI activity elevation, there is suggested the increased risk of thrombotic stroke onset, however repeat of stroke in these patients. We can presumpt that this risk factor is greater in men. Maximum PAI activity increase in third day of stroke onset will be explain, that PAI perform as a protein of acute phase. Decrease of erythrocytes number in connection to an increase of PAI activity can indicate on insufficiency of erythrocytogenic ATP pathogenesis and in effect – prostacycline and NO deficite, which are responsible for origin of increased PAI activity.

There are methodological differences and being their effects the results differences in A2APL contents. That follows often PAP measuring in other authors study. The hyperfibrinogenemia in connection to increase of fibrinolysis inhibitors level was similar to results of some other authors study. In present study the increased A2APL contents in stroke acute phase, could be explained as the marker of fibrinolytic insufficiency. It prompts the fact greater significance neurological disorders in first stroke day and following increase A2APL contents in third stroke day. However decrease of A2APL contents in 14th day could be effect of exhaust of organism store during thrombotic stroke, this fibrinolysis inhibitor.

The confirmed role of hyperfibrinogenemia as a stroke risk factor has found own place in present study. The influence of anticoagulant treatment on prolonged kaolin-kefalin, prothrombin and thrombin times were noted, as a result of, so as hematocrit decrease following use of hemodilution. Besides morphological changes of plasma the biochemical abnormalities were noted too. Their interpretation supplied earlier in similar clinical circumstances some other authors.

Conclusions:

- increase PAI activity shows to be a separate risk factor for thrombotic stroke, which is offer in men and probably hasn't influence on ischemic stroke clinical course;
- real significantly dependence between increase PAI activity and decrease of erythrocytes number orders very careful indication of hemodilution in thrombotic stroke patients;
- confirmed in some patients increase of A2APL contents in first thrombotic stroke day could be a marker of fibrinolytic insufficiency in stroke acute phase.

10. STRESZCZENIE :

Wstęp: Fibrynoliza z hemostazą w fizjologii pozostają między sobą w dynamicznej równowadze. Niektóre czynniki krzepnięcia stanowią pomost do aktywacji fibrynolizy. Spośród licznej grupy aktywatorów, inhibitorów i modulatorów procesów koagulologicznych, w patofizjologii chorób zakrzepowych, szczególną uwagę zwraca się na inhibitory fibrynolizy: A2APL i PAI-1. Ich nadmierne oddziaływanie może odgrywać znaczącą rolę w patogenezie udaru niedokrwiennego mózgu na tle zakrzepu (i.i.c.p.t.a.).

Cel : Ocena aktywności PAI i zawartości A2APL w i.i.c.p.t.a.; poszukiwanie zależności wartości PAI i A2APL od wybranych wskaźników laboratoryjnych i stosowanego leczenia w ostrej fazie i.c.p.t.a.

Material : 40 pacjentów w ostrym okresie i.c.p.t.a. (w tym 5 z TIA), 12 kobiet, 28 mężczyzn w wieku śr.66.6 lat (+/- 20 lat). Czas wystąpienia epizodu ostrego ogniskowego niedokrwienia mózgu do 48 godz.przed przyjęciem do Oddziału Neurologii, weryfikacja udaru w TK głowy. Śmiertelność w badanej grupie do 2 tygodni = 7.5%. Grupa kontrolna 25 osób, dobranych do badania wiekowo i pod względem stanu zdrowia.

Metoda : Ocena kliniczna neurologiczna i internistyczna. Próby laboratoryjne krwi: koagulologiczne (w tym badanie PAI i A2APL metodą chromogenną w oparciu o skomputeryzowany fotometr i odczynniki Behring Diagnostika), biochemiczne i morfologiczne. Analiza statystyczna (test Fishera, t-Studenta, χ^2 , Satterthwaitea).

Wyniki :

Podwyższona aktywność PAI u ponad połowy chorych w III dobie udaru oraz u 1/3 chorych w I i XIV dobie choroby ($p<0.05$). Znamienne podwyższona średnia aktywność PAI w III dobie udaru ($p<0.001$), jak również, w nieco mniejszym stopniu ($p<0.03$) w XIV dobie, a wśród mężczyzn podwyższenie średniej aktywności PAI także już w I dobie udaru ($p<0.05$). Powiązanie wzrostu średniej aktywności PAI w XIV dobie ze spadkiem liczby erytrocytów ($p< 0.04$).

Podwyższenie zawartości A2APL u niemal połowy chorych ($n=19$) w I dobie udaru. Obniżenie średniej zawartości A2APL w XIV dobie choroby ($p<0.04$), zwłaszcza wśród mężczyzn ($p<0.002$). Powiązanie podwyższenia zawartości A2APL ze wzrostem stężenia fibrynogenu. Współzależność wyższego stopnia ubytku neurologicznego przy przyjęciu z

większą zawartością A2APL w III dobie udaru. Podwyższenie stężenia fibrynogenu u ponad połowy chorych w I,III i XIV dobie udaru, w większym stopniu u mężczyzn ($p < 0.001$).

Dyskusja:

Podkreśla się zbieżność obserwacji o podwyższonej aktywności PAI w udarze niedokrwinnym z wynikami prac innych autorów. Wyodrębniając podgrupę o długotrwałym podwyższeniu aktywności PAI sugeruje się zwiększone ryzyko wystąpienia udaru zakrzepowego, jak również powtórnego udaru u tych chorych. Zakłada się większe znaczenie podwyższonej aktywności PAI jako czynnika ryzyka u mężczyzn. Maksimum wzrostu aktywności PAI w III dobie udaru tłumaczy się faktem oddziaływania PAI jako białka ostrej fazy. Spadek liczby erytrocytów w powiązaniu ze wzrostem aktywności PAI wskazywać może na patogenezę niedoboru erytrocytarnego ATP, a co za tym idzie – deficyt prostacykliny i tlenu azotu, odpowiedzialny za przyczynę zwiększonej aktywności PAI.

Podkreśla się różnice metodologiczne i będące ich pochodną różnice w wynikach prac innych autorów oznaczających kompleksy PAP. Zbieżne z wynikami prac innych badaczy było wykazanie współzależnej ze wzrostem poziomu inhibitorów fibrylizy – hiperfibrynogenemii. Zaobserwowany w obecnej pracy wzrost zawartości A2APL w ostrej fazie udaru tłumaczy się rolą A2APL jako markera niewydolności fibrynolitycznej ustroju w udarze zakrzepowym. Przemawia za tą tezę stwierdzany fakt większego nasilenia zaburzeń neurologicznych w I dobie, pociągający za sobą wzrost zawartości A2APL w III dobie udaru. Natomiast obniżenie zawartości A2APL w XIV dobie może być efektem wyczerpania się puli ustrojowej tego inhibitora fibrylizy w przebiegu udaru zakrzepowego.

Oczywista rola hiperfibrynogenemii jako czynnika ryzyka udaru niedokrwinnego znalazła swoje potwierdzenie w obecnej pracy. Odnotowano wpływ stosowanego leczenia p/zakrzepowego na wydłużenie się czasów :kaolinowo-kefalinowego, protrombinowego i trombinowego oraz wpływ hemodilucji na obniżenie się hematokrytu. Poza tym wykazano odchylenia morfologiczne i biochemiczne krwi, których interpretację, w podobnych warunkach klinicznych, podawali już inni autorzy.

Wnioski :

- wzrost aktywności PAI wydaje się być odrębnym czynnikiem ryzyka zakrzepowego udaru niedokrwinnego, występującym częściej u mężczyzn i prawdopodobnie nie mającym wpływu na przebieg kliniczny udaru niedokrwinnego ;

- znamiennej zależność między wzrostem aktywności PAI, a obniżeniem ilości erytrocytów, nakazuje bardzo ostrożne stosowanie hemodilucji u chorych z zakrzepowym udarem niedokrwiennym ;
- stwierdzane u niektórych chorych podwyższenie zawartości A2APL w I dobie udaru niedokrwiennego na tle zakrzepu, jest u nich być może wskaźnikiem niewydolności fibrynolitycznej w ostrej fazie udaru.

11. ANEKS

50-cio punktowa skala ubytków neurologicznych

Punkty	Skala oceny stanu neurologicznego
1. Przytomność	
0	- pełna przytomność
3	- senność: po przebudzeniu reaktywność prawidłowa
5	- senność z osłabioną lecz celową reakcją na bodźce bólowe
10	- półśpiączka: chory bez kontaktu słownego z ukierunkowaną reakcją na bodźce bólowe
20	- śpiączka: chory bez kontaktu słownego i bez reakcji na bodźce bólowe
2	- napady padaczkowe pojedyncze
4	- liczne napady padaczkowe
2. Funkcje percepcyjno-konstrukcyjne prawej półkuli	
0	- prawidłowe
2	- zespół pomijania
3. Mowa	
0	- niezaburzona
1	- ślad zaburzeń mowy
3	- afazja ruchowa częściowa lub afazja amnestyczna: zubożenie słownictwa, mowa prostymi zdaniami, parafazje głoskowe
5	- znaczna afazja ruchowa - pojedyncze słowa
6	- afazja ruchowa pełna: brak mowy ekspresyjnej
3	- afazja czuciowa częściowa: chory spełnia proste polecenia, nie rozumie złożonych
5	- znaczna afazja czuciowa - chory spełnia kilka poleceń
6	- afazja czuciowa pełna: zniesione rozumienie mowy
4. Stan emocjonalny	
0	- prawidłowy lub lekkie wahania nastroju
2	- znaczna depresja lub wesołkowatość, lub objawy psychopatyczne
5. Zaburzenia orientacji	
0	- nie występują
2	- występują
6. Zaburzenia ruchowe	
0	- nie występują
1	- ślad niedowładu i/lub ataksji i/lub ruchów mimowolnych
3	- lekki niedowład i/lub ataksja i/lub ruchy mimowolne kończyny nieznacznie upośledzające sprawność ruchową
6	- średni niedowład i/lub ataksja i/lub ruchy mimowolne. Kończyny uniemożliwiające wykonywanie ruchów w pełnym zakresie i samodzielne poruszanie się
9	- znaczny niedowład i/lub ataksja i/lub ruchy mimowolne
12	- porażenie kończyny

Skala oceny stanu neurologicznego c.d.

7. Układ czuciowy

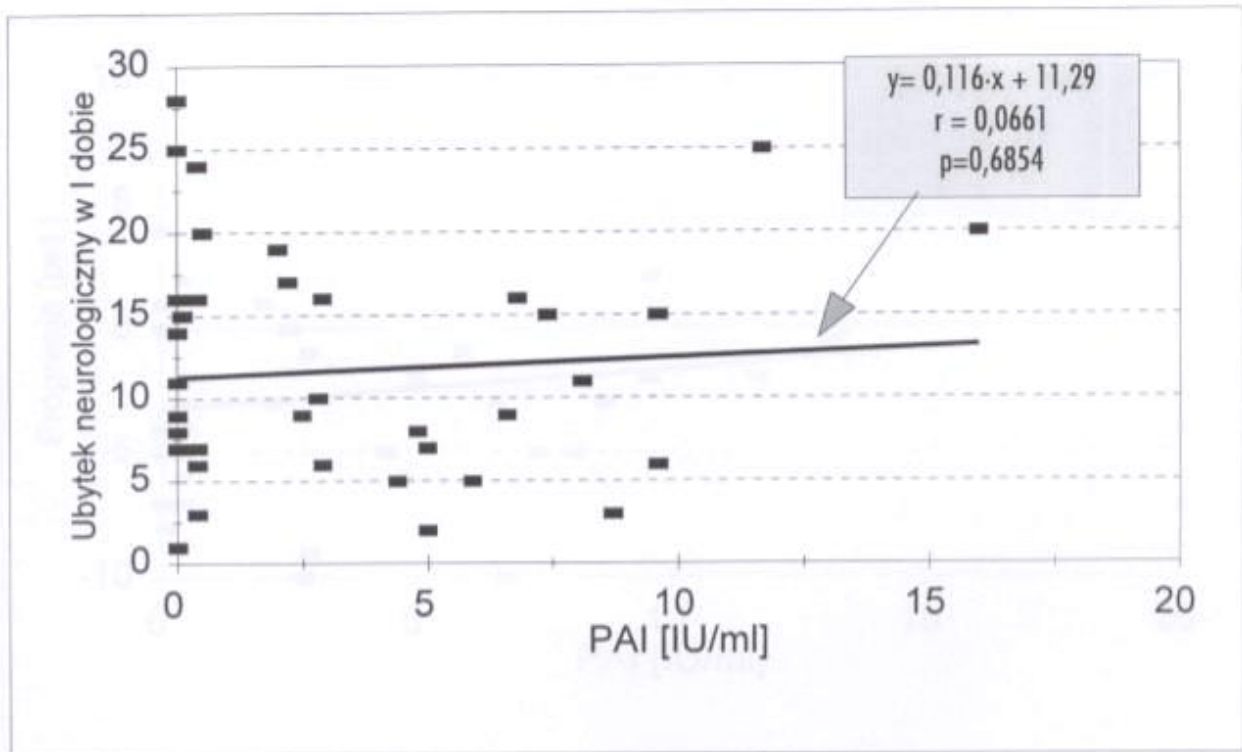
- 0 - niezaburzony
 - 1 - silne bóle
 - 1 - zaburzenie czucia powierzchniowego
 - 1 - zaburzenie czucia głębokiego
-

8. Funkcja nn. czaszkowych

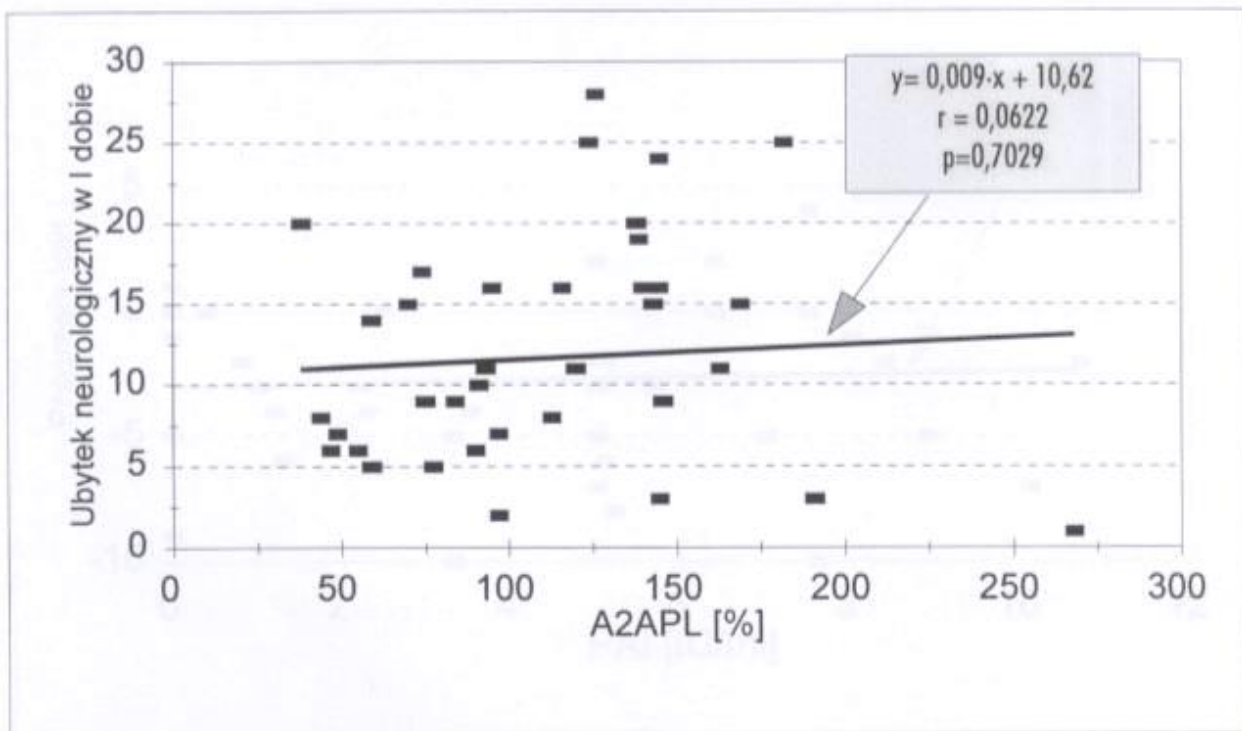
- 3 - uszkodzenie drogi wzrokowej
 - 3 - uszkodzenie nn. gałkoruchowych lub porażenie spojrzenia
 - 1 - znaczny niedowład lub porażenie twarzy
 - 1 - objawy uszkodzenia n. VIII
 - 3 - dysartia lub dysfagia
-

9. Zaburzenia zwieraczy

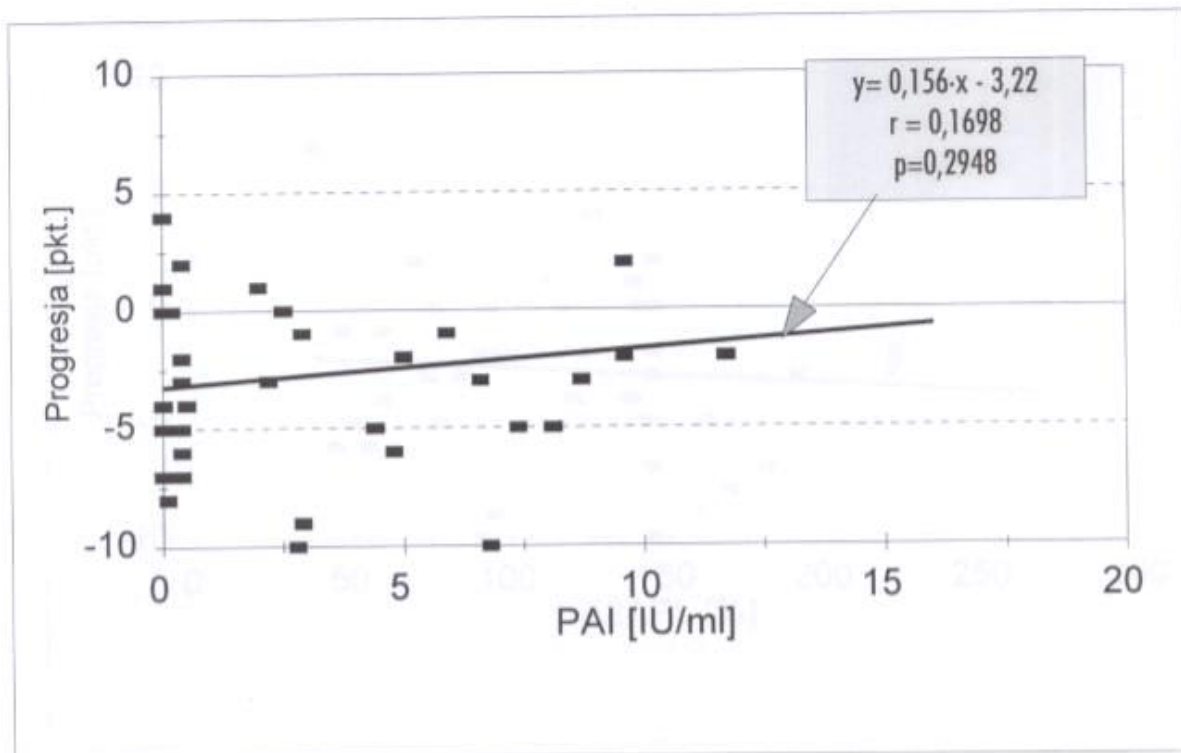
- 0 - funkcja prawidłowa
 - 2 - czynność upośledzona
-



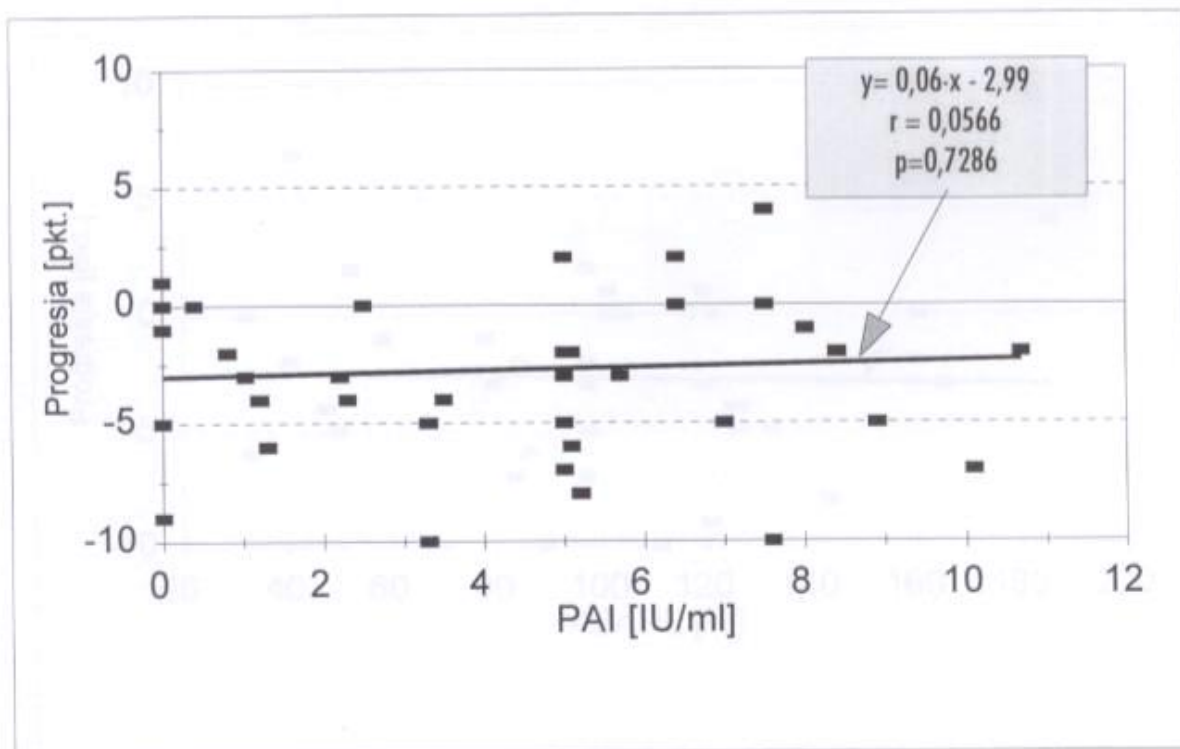
Ryc.23. Stopień ubytku neurologicznego w I-szej dobie, a aktywność PAI w I-szej dobie



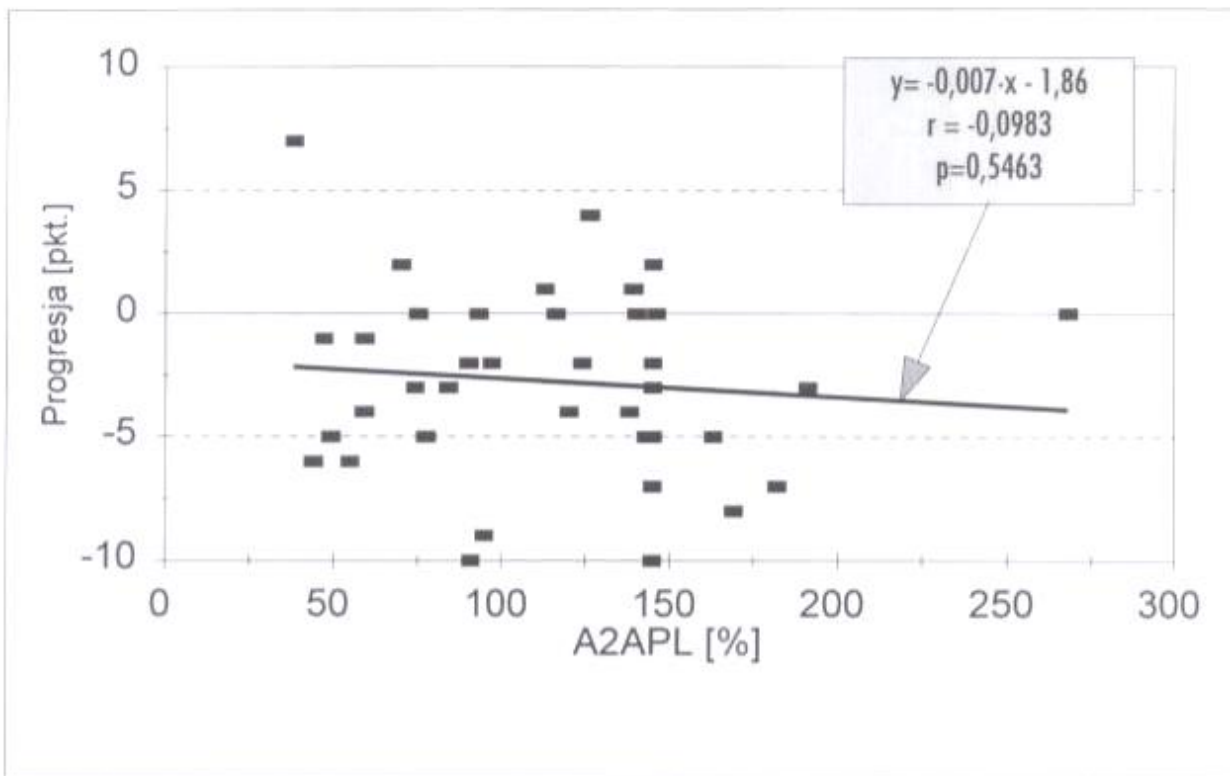
Ryc.24. Stopień ubytku neurologicznego w I-szej dobie, a zawartość A2APL w I-szej dobie



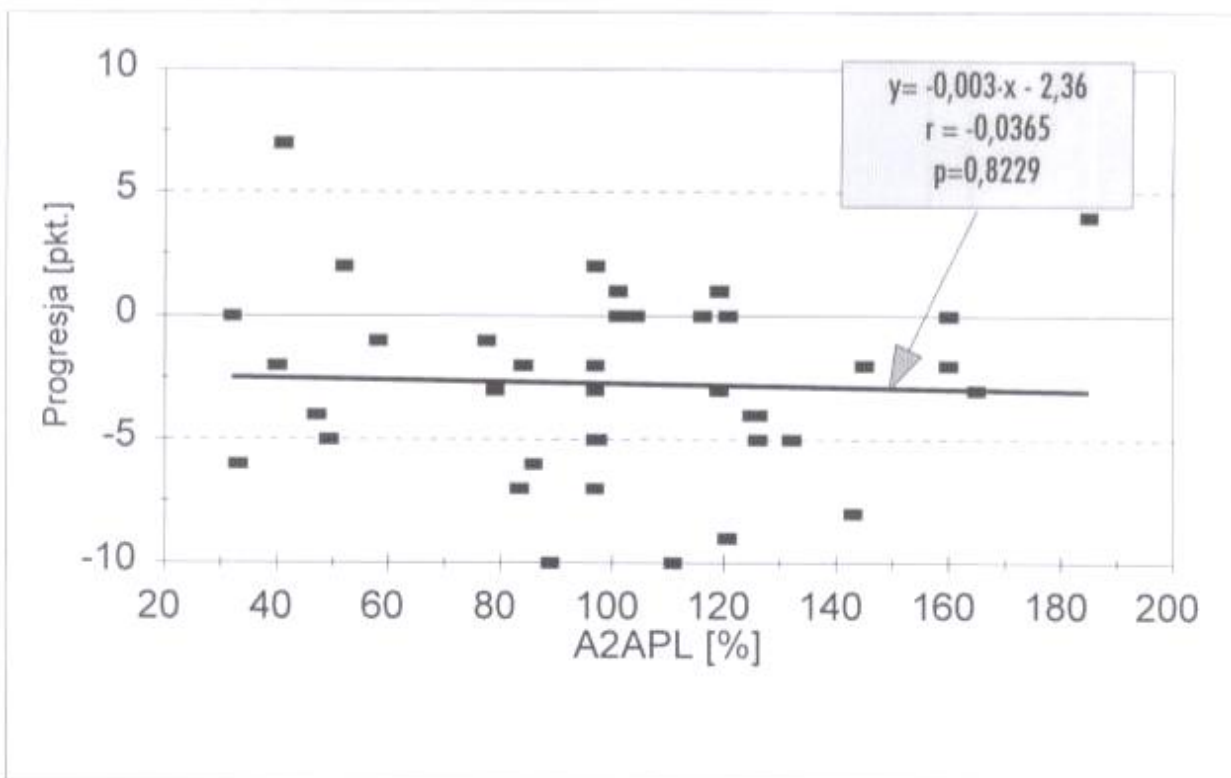
Ryc.25. Progresa ubytku neurologicznego w III-ciej dobie, a aktywność PAI w I-szej dobie



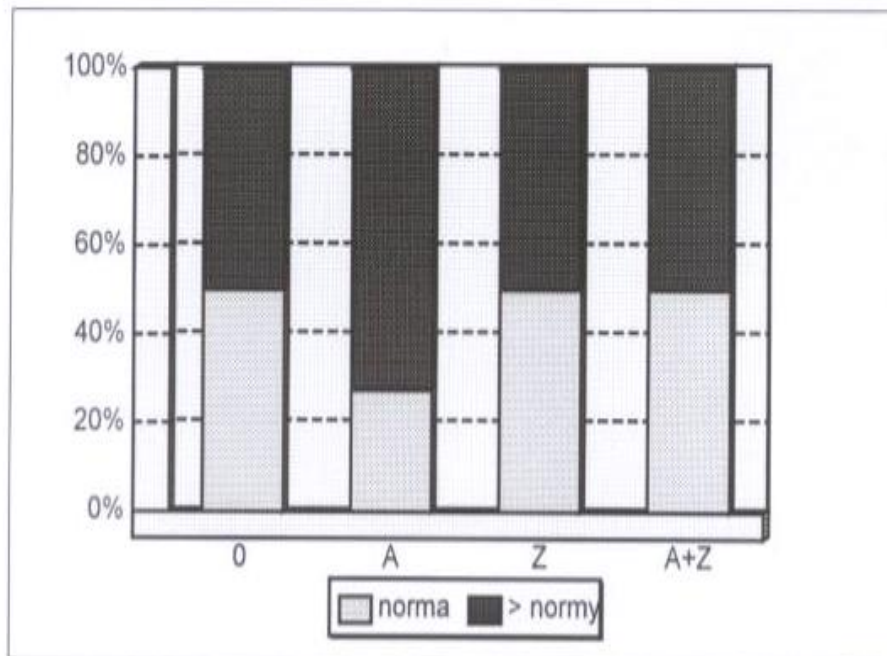
Ryc.26. Progresa ubytku neurologicznego w III-ciej dobie, a aktywność PAI w III-szej dobie



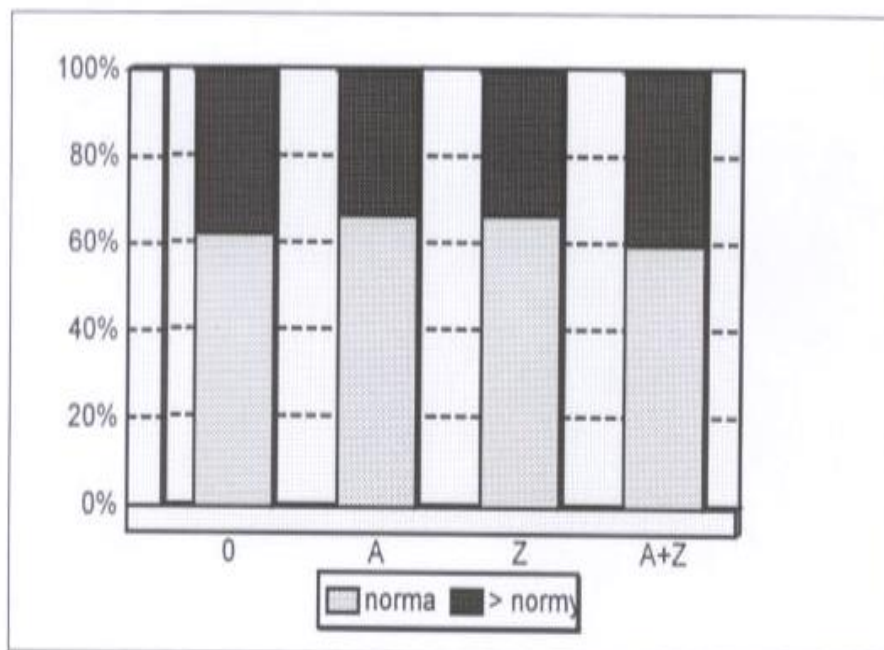
Ryc.27. Progresja stanu neurologicznego w III-ciej dobie, a zawartość A2APL w I-szej dobie



Ryc.28. Progresja stanu neurologicznego w III-ciej dobie, a zawartość A2APL w III-szej dobie



Ryc.30. Stosowane leczenie A-antyagregacyjne, Z - przeciwZakrzepowe heparyną, A+Z oraz 0 (ani A, ani Z), a aktywność PAI w III dobie udaru



Ryc.30. Stosowane leczenie A-antyagregacyjne, Z - przeciwZakrzepowe heparyną, A+Z oraz 0 (ani A, ani Z), a aktywność PAI w XIV dobie udaru

Tabele

Tabela 18. Wynik leczenia chorych, a ich liczebność w stosunku do normy PAI w I-szej dobie udaru

Wynik leczenia	PAI w I dobie podwyższony		PAI w I dobie prawidłowy		Razem n
	n	%	n	%	
Dobry	2	5	3	7,5	5
Średni	6	15	8	20	14
Zły	6	15	15	37,5	21
Ogółem	14	35	26	65	40

Tabela 19. Wynik leczenia chorych, a ich liczebność w stosunku do normy A2APL w I-szej dobie udaru

Wynik leczenia	A2APL w I dobie poniżej normy		A2APL w I dobie powyżej normy		Razem n
	n	%	n	%	
Dobry	0	0	3	7,5	5
Średni	6	15	4	10	14
Zły	5	12,5	12	12,5	21
Ogółem	11	27,5	19	30	40

Tabela 20. Wynik leczenia chorych, a ich liczebność w stosunku do normy A2APL w III-ciej dobie udaru

Wynik leczenia	A2APL w III dobie poniżej normy		A2APL w III dobie powyżej normy		Razem n
	n	%	n	%	
Dobry	0	0	3	7,5	5
Średni	6	15	4	10	14
Zły	4	10	5	12,5	21
Ogółem	10	25	12	12	40

Tabela 4. Średnia aktywność PAI stwierdzona u chorych w I, III i XIV dobie udaru w porównaniu z grupą kontrolną

Aktywność PAI [U/ml]	KOBIECY				MĘŻCZYŹNI				RAZEM				RAZEM BEZ TIA			
	Kontrolna	Badana			Kontrolna	Badana			Kontrolna	Badana			Kontrolna	Badana		
		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach
Średnia	2,025	2,442	4,336	4,039	1,423	3,543	4,264	3,267	1,712	3,213	4,286	3,494	1,712	3,063	4,367	2,726
SD	2,269	3,232	3,028	5,227	2,210	4,276	3,404	3,180	2,213	3,983	3,257	3,825	2,213	4,113	3,430	2,911
SEM	0,655	0,933	0,874	1,653	0,613	0,808	0,643	0,649	0,443	0,630	0,515	0,656	0,443	0,695	0,580	0,532
n	12	12	12	10	13	28	28	24	25	40	40	34	25	35	35	30
p (do kontroli)		NS	0,046	NS		0,043	0,009	NS		0,056	<0,001	0,0284		NS	<0,001	NS

Tabela 6. Średnia aktywność A2APL stwierdzona u chorych w I, III i XIV dobie udaru w porównaniu z grupą kontrolną

Aktywność A2APL [%]	KOBIECY				MĘŻCZYŹNI				RAZEM				RAZEM BEZ TIA			
	Kontrolna	Badana			Kontrolna	Badana			Kontrolna	Badana			Kontrolna	Badana		
		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach
Średnia	101,08	104,94	92,02	92,84	118,00	117,15	103,77	97,30	109,88	113,49	100,25	96,05	109,88	115,09	98,66	96,28
SD	24,39	43,85	35,60	30,59	10,46	49,46	38,44	25,18	20,05	47,62	37,55	26,38	20,05	47,54	38,49	27,52
SEM	7,04	12,66	10,28	10,20	2,90	9,35	7,26	5,25	4,01	7,53	5,94	4,66	4,01	8,04	6,51	5,20
n	12	12	12	9	13	28	28	23	25	40	40	32	25	35	35	28
p (do kontroli)		NS	NS	NS		NS	NS	0,002		NS	NS	0,003		NS	NS	0,047

Tabela 7. Średnie stężenie fibrynogenu stwierdzone u chorych w I, III i XIV dobie udaru w porównaniu z grupą kontrolną

Stężenie fibrynogenu [g/l]	KOBIEТЫ				MĘZCZYŹNI				RAZEM				RAZEM BEZ TIA			
	Kontrolna	Badana			Kontrolna	Badana			Kontrolna	Badana			Kontrolna	Badana		
		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach
Średnia	2,867	3,367	3,842	3,811	3,015	4,161	3,943	4,067	2,944	3,923	3,913	3,997	2,944	3,954	3,849	3,986
SD	0,629	0,906	1,280	1,257	0,558	1,461	1,021	1,014	0,585	1,358	1,089	1,071	0,585	1,424	1,126	1,138
SEM	0,181	0,262	0,369	0,419	0,155	0,276	0,193	0,207	0,117	0,215	0,172	0,186	0,117	0,241	0,190	0,211
n	12	12	12	9	13	28	28	24	25	40	40	33	25	35	35	29
p (do kontroli)		NS	0,031	NS		<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001

Tabela 8. Średnia zawartość protrombiny stwierdzona u chorych w I, III i XIV dobie udaru w porównaniu z grupą kontrolną

Zawartość protrombiny [%]	KOBIEТЫ				MĘZCZYŹNI				RAZEM				RAZEM BEZ TIA			
	Kontrolna	Badana			Kontrolna	Badana			Kontrolna	Badana			Kontrolna	Badana		
		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach
Średnia	99,833	85,475	83,367	84,278	98,846	85,657	83,507	83,692	99,320	85,603	83,465	83,852	99,320	86,737	84,060	85,014
SD	13,483	11,807	10,188	12,162	11,224	19,462	20,457	22,173	12,106	17,365	17,860	19,759	12,106	14,449	16,888	19,638
SEM	3,892	3,408	2,941	4,054	3,113	3,678	3,866	4,526	2,421	2,746	2,824	3,440	2,421	2,442	2,855	3,647
n	12	12	12	9	13	28	28	24	25	40	40	33	25	35	35	29
p (do kontroli)		0,011	0,003	0,013		0,009	0,004	0,009		<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	0,002

Tabela 9. Średni czas trombinowy stwierdzony u chorych w I, III i XIV dobie udaru w porównaniu z grupą kontrolną

Czas trombinowy [s]	KOBIECY				MĘCZYŻNI				RAZEM			
	Kontrolna	Badana			Kontrolna	Badana			Kontrolna	Badana		
		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach
Średnia	9,100	11,717	19,158	11,389	12,338	15,186	13,561	14,913	10,784	14,145	15,240	13,952
SD	0,905	2,965	25,616	2,571	3,687	20,774	15,245	18,355	3,146	17,431	18,781	15,695
SEM	0,261	0,856	7,395	0,857	1,022	3,926	2,881	3,747	0,629	2,756	2,970	2,732
n	12	12	12	9	13	28	28	24	25	40	40	33
p (do kontroli)		0,012	NS	0,031		NS	NS	NS		NS	NS	NS

Tabela 10. Średni czas kaolinowo-kefalinowy stwierdzony u chorych w I, III i XIV dobie udaru w porównaniu z grupą kontrolną

Czas kaolin.-kefalin. [s]	KOBIECY				MĘCZYŻNI				RAZEM				RAZEM BEZ TIA			
	Kontrolna	Badana			Kontrolna	Badana			Kontrolna	Badana			Kontrolna	Badana		
		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach
Średnia	30,250	33,083	42,025	32,078	30,223	43,543	37,029	34,158	30,236	40,405	38,528	33,591	30,236	41,177	39,080	33,034
SD	3,166	6,690	16,605	5,740	2,681	35,304	17,526	7,610	2,862	29,984	17,198	7,124	2,862	31,895	18,267	6,957
SEM	0,914	1,931	4,793	1,913	0,744	6,672	3,312	1,553	0,572	4,741	2,719	1,240	0,572	5,391	3,088	1,292
n	12	12	12	9	13	28	28	24	25	40	40	33	25	35	35	29
p (do kontroli)		NS	0,034	NS		NS	NS	0,029		0,039	0,005	0,018		0,051	0,008	0,055

Tabela 11. Średni hematokryt stwierdzony u chorych w I, III i XIV dobie udaru w porównaniu z grupą kontrolną

Hematokryt [%]	KOBIECY				MEZCZYŻNI				RAZEM			
	Kontrolna	Badana			Kontrolna	Badana			Kontrolna	Badana		
		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach
Średnia	39,375	39,225	36,808	36,130	43,715	42,475	40,600	40,558	41,632	41,500	39,463	39,256
SD	2,947	3,771	4,619	4,326	3,678	5,247	4,372	5,221	3,955	5,034	4,727	5,319
SEM	0,851	1,089	1,333	1,368	1,020	0,992	0,826	1,066	0,791	0,796	0,747	0,912
n	12	12	12	10	13	28	28	24	25	40	40	34
p (do kontroli)		NS	NS	0,05		NS	0,031	NS		NS	NS	NS

Tabela 12. Średnia zawartość hemoglobiny stwierdzona u chorych w I, III i XIV dobie udaru w porównaniu z grupą kontrolną

Hemoglobina [g%]	KOBIECY				MEZCZYŻNI				RAZEM			
	Kontrolna	Badana			Kontrolna	Badana			Kontrolna	Badana		
		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach
Średnia	14,277	12,633	11,775	11,860	12,550	13,511	12,914	13,054	13,448	13,248	12,573	12,703
SD	1,114	1,403	1,618	1,615	0,942	1,652	1,423	1,739	1,343	1,615	1,555	1,767
SEM	0,309	0,405	0,467	0,511	0,272	0,312	0,269	0,355	0,269	0,255	0,246	0,303
n	13	12	12	10	12	28	28	24	25	40	40	34
p (do kontroli)		0,003	<0,001	<0,001		0,026	NS	NS		NS	0,022	NS

Tabela 13. Średnia ilość erytrocytów stwierdzona u chorych w I, III i XIV dobie udaru w porównaniu z grupą kontrolną

Erytrocyty [mln/mm ³]	KOBIEТЫ				MĘZCZYŹNI				RAZEM				RAZEM BEZ TIA			
	Kontrolna	Badana			Kontrolna	Badana			Kontrolna	Badana			Kontrolna	Badana		
		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach
Średnia	4,092	4,167	3,967	3,940	4,546	4,371	4,200	4,146	4,328	4,310	4,130	4,085	4,328	4,366	4,189	4,137
SD	0,323	0,363	0,528	0,453	0,318	0,497	0,429	0,447	0,390	0,466	0,467	0,452	0,390	0,457	0,439	0,438
SEM	0,093	0,105	0,152	0,143	0,088	0,094	0,081	0,091	0,078	0,074	0,074	0,078	0,078	0,077	0,074	0,080
n	12	12	12	10	13	28	28	24	25	40	40	34	25	35	35	30
p (do kontroli)		NS	NS	NS		NS	0,013	0,007		NS	NS	0,035		NS	NS	0,048

Tabela 14. Średnia ilość leukocytów stwierdzona u chorych w I, III i XIV dobie udaru w porównaniu z grupą kontrolną

Leukocyty [tys/mm ³]	KOBIEТЫ				MĘZCZYŹNI				RAZEM			
	Kontrolna	Badana			Kontrolna	Badana			Kontrolna	Badana		
		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach
Średnia	6,400	9,133	8,142	7,730	7,269	8,532	8,389	7,404	6,852	8,713	8,315	7,500
SD	1,409	3,105	2,615	1,189	2,099	3,342	2,967	1,972	1,819	3,245	2,835	1,766
SEM	0,407	0,896	0,755	0,376	0,582	0,632	0,561	0,403	0,364	0,513	0,448	0,303
n	12	12	12	10	13	28	28	24	25	40	40	34
p (do kontroli)		0,014	NS	0,028		NS	NS	NS		0,004	0,014	NS

Tabela 15. Średnia ilość trombocytów stwierdzona u chorych w I, III i XIV dobie udaru w porównaniu z grupą kontrolną

Trombocyty (tys/mm ³)	KOBIECY				MĘCZYŻNI				RAZEM			RAZEM BEZ TIA				
	Kontrolna	Badana			Kontrolna	Badana			Kontrolna	Badana			Kontrolna	Badana		
		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach
Średnia	225,4	247,5	222,7	287,0	219,7	241,1	220,8	280,8	222,4	243,1	221,3	282,6	222,4	248,0	225,2	289,7
SD	32,3	72,6	77,1	88,0	56,2	82,9	77,9	68,1	45,5	79,1	76,7	73,2	45,5	81,4	74,6	72,5
SEM	9,3	21,0	22,2	27,8	15,6	15,7	14,7	13,9	9,1	12,5	12,1	12,5	9,1	13,8	12,6	13,2
n	12	12	12	10	13	28	28	24	25	40	40	34	25	35	35	30
p (do kontroli)		NS	NS	0,051		NS	NS	0,009		NS	NS	<0,001		NS	NS	<0,001

Tabela 16. Średnie stężenie białka stwierdzone u chorych w I, III i XIV dobie udaru w porównaniu z grupą kontrolną

Białko (g%)	KOBIECY				MĘCZYŻNI				RAZEM			RAZEM BEZ TIA				
	Kontrolna	Badana			Kontrolna	Badana			Kontrolna	Badana			Kontrolna	Badana		
		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach
Średnia	7,000	6,367	5,550	6,270	7,131	6,579	6,336	6,496	7,068	6,515	6,100	6,429	7,068	6,523	6,077	6,470
SD	0,418	0,730	1,713	0,724	0,427	0,845	0,950	0,584	0,419	0,809	1,259	0,626	0,419	0,818	1,315	0,640
SEM	0,121	0,211	0,494	0,229	0,118	0,160	0,180	0,119	0,084	0,128	0,199	0,107	0,084	0,138	0,222	0,117
n	12	12	12	10	13	28	28	24	25	40	40	34	25	35	35	30
p (do kontroli)		0,018	0,015	0,014		0,008	<0,001	0,001		<0,001	<0,001	<0,001		0,001	<0,001	<0,001

Tabela 17. Średnie stężenie bilirubiny stwierdzone u chorych w I, III i XIV dobie udaru w porównaniu z grupą kontrolną

Bilirubina (mg%)	KOBIECY				MĘCZYŻNI				RAZEM			RAZEM BEZ TIA				
	Kontrolna	Badana			Kontrolna	Badana			Kontrolna	Badana			Kontrolna	Badana		
		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach		po I dobie	po III dobach	po XIV dobach
Średnia	0,592	0,667	0,633	0,520	0,700	0,954	0,771	0,642	0,648	0,868	0,730	0,606	0,648	0,897	0,760	0,627
SD	0,211	0,242	0,328	0,204	0,212	0,451	0,292	0,247	0,214	0,418	0,306	0,239	0,214	0,425	0,307	0,243
SEM	0,061	0,070	0,095	0,065	0,059	0,085	0,055	0,050	0,043	0,066	0,048	0,041	0,043	0,072	0,052	0,044
n	12	12	12	10	13	28	28	24	25	40	40	34	25	35	35	30
p (do kontroli)		NS	NS	NS		0,019	NS	NS		0,007	NS	NS		0,004	NS	NS

12. RECENZJE

jesień 2000 r.

Ocena rozprawy doktorskiej lek. med. Sławomira Graffa

Rozprawa dotyczy wybranych wskaźników fibrynolizy u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu.

Udary mózgowe, w tym udary niedokrwienne, są bardzo częstą przyczyną chorób układu nerwowego, mogących wystąpić w każdym wieku. Udar niedokrwienny może być spowodowany wieloma czynnikami, wśród których dużą rolę odgrywa zakrzep w świetle naczynia. Zmiany w śródbłonku naczyń w przebiegu miażdżycy stanowią jedną z przyczyn powstania zakrzepu. Jednakże częste w populacji skojarzenia miażdżycy z nadciśnieniem i/lub cukrzycą powodują zarówno nasilenie zmian w ścianach naczyń jak też uczynnienie szeregu innych czynników prozakrzepowych, zwiększając ryzyko udaru niedokrwiennego, związanego z zakrzepem w naczyniu. Dlatego też u osób przede wszystkim w wieku podeszłym, ale również w wieku średnim, ten typ udaru mózgowego oraz udar pochodzenia zatorowo-zakrzepowego doprowadza do ciężkiej inwalidyzacji chorego. Od wielu więc lat prowadzone są badania, mające na celu udrożnienie naczynia lekami fibrynolitycznymi, wraz z oceną czynników krzepnięcia i fibrynolizy. Mniej uwagi poświęcono dotąd czynnikom (-) hamującym fibrynolizę. Zwrócenie przez Autora szczególnej uwagi na te właśnie czynniki uważam za ważne i interesujące. Autor postawił sobie za cel ocenę:

- 1) 2 inhibitorów fibrynolizy - α_2 – **antyplazminy i inhibitora aktywatora plazminogenu** oraz kilku zwykle badanych wskaźników fibrynolizy (**fibrynogenu, produktów degradacji fibrynogenu i fibryny, czasu lizy skrzepu frakcji euglobulinowej osocza, czasu trombinowego** oraz **czasu kaolinowo-kefalinowego**),
- 2) ustalenie zależności uzyskanych wyników z ocenianymi zwykle u chorych wynikami biochemicznymi badań laboratoryjnych oraz morfologicznych badań krwi.

Tekst pracy zawiera 42 strony, 2 tabele oraz 23 ryciny, w tym 2 schematy ułatwiające zrozumienie złożonego procesu krzepnięcia i fibrynolizy. Jest to zaledwie (-) część bogatej dokumentacji – reszta zawarta jest w aneksie. Piśmiennictwo obejmuje 89 pozycji, 22 z nich

– to pozycje polskie. Stosunkowo niewielka liczba pozycji piśmiennictwa pochodzi z okresu 1998 - 2000.

Tekst pracy podzielony jest na 7 części.

Wstęp składa się z 3 podrozdziałów. Autor opisuje dokładnie czynniki (-) biorące udział w kaskadzie krzepnięcia oraz w procesie fibrynolizy, podaje dane dotyczące ich syntezy, budowy cząsteczkowej, czynności oraz ich współdziałania. Ocenia również, jaką wartość dla klinicysty mają wyniki badań tych czynników.

W kolejnym podrozdziale – zaburzenia koagulologiczne w zakrzepowym udarze niedokrwiennym – opisuje patomechanizm zakrzepu i czynniki na tę patogenezę wpływające. Uwzględnia przy tym różnorodne nabyte i **genetycznie** uwarunkowane choroby ogólnoustrojowe oraz leki, podkreślając ich znaczenie jako czynników ryzyka udaru związanego z zakrzepem w naczyniu. Mimo licznych przeprowadzonych dotąd badań w udarze pochodzenia zakrzepowego, mało uwagi poświęcono głównym inhibitorom fibrynolizy, dane na ten temat są więc fragmentaryczne i niekiedy sprzeczne.

Ten właśnie podrozdział wstępu uzasadnia dobór tematu rozprawy doktorskiej Autora. Opis oraz ocena przydatności stosowanych leków fibrynolitycznych stanowi zakończenie wstępu rozprawy.

Analizowany przez Autora materiał stanowi 40 chorych, przyjętych z powodu ostrego ogniskowego niedokrwienia mózgu do Oddziału Neurologii Górnośląskiego Centrum Medycznego w Katowicach. Średni wiek 12 kobiet i 28 mężczyzn wynosił 66.6 lat (47 – 88 lat). Grupa kontrolna obejmowała 25 zdrowych ochotników o średnim wieku 62.2 lata (45 – 85 lat).

Autor przyjął słuszne kryteria, pozwalające przypuszczać mechanizm zakrzepowy udaru oraz nieprzekraczający 48 godzin czas jego wystąpienia. W zależności od nasilenia symptomatologii klinicznej materiał podzielony został na 3 grupy: objawów ogniskowych lekkich, średnich i ciężkich. Część obserwowanych chorych była leczona heparyną i kwasem acetylosalicylowym, a część – samą heparyną. Badanie neurologiczne (-) przeprowadzono w pierwszej i trzeciej dobie oraz po 2 tygodniach udaru, z zastosowaniem 50-cio punktowej skali ubytków (najwyższy stopień ubytku – 50 punktów). Oprócz rutynowych badań internistycznych i dwukrotnej tomografii komputerowej głowy, w wybranych terminach badano czynniki koagulologiczne (inhibitory fibrynolizy, fibrynogen, całkowite produkty degradacji

fibrynogenu i fibryny (-) oraz czasy protrombinowy, trombinowy i kaolinowo-kefalinowy), jak również badania biochemiczne i morfologiczne krwi. Autor opisuje dokładnie zastosowane do powyższych badań metody. Opis metod wskazuje na rzetelność i wiedzę Autora. Do oceny wyników Autor stosuje liczne, prawidłowo dobrane badania statystyczne.

Zgodnie z przyjętymi zadaniami badawczymi Autor przeprowadził olbrzymią liczbę badań, najistotniejsze wyniki których wprowadził do tekstu pracy. Załączył jednak aneks, zawierający w licznych tabelach dane kliniczne i laboratoryjne oraz bazę danych pacjentów w I, III i XIV dobie obserwacji. Dołączył też zastosowaną w Swych badaniach skalę ubytków neurologicznych oraz średnie wartości wyników wszystkich przeprowadzonych badań. Cała więc dokumentacja pracy wskazuje na godną naśladownictwa rzetelność Autora.

Najistotniejsze i najciekawsze wyniki uzyskał Autor z badań inhibitorów fibrynolizy. Wykazał On wzrost aktywności inhibitora aktywatora plazminogenu u części chorych (10%) we wszystkich badanych okresach choroby. To nowe znalezisko może wskazywać na istnienie u niektórych osobników odrębnego, dodatkowego czynnika udaru niedokrwienego. Autor wykazał również zwiększenie wartości α_2 – antyplazminy w prawie połowie badanych w I-szej dobie przypadków. Stwierdził też, że zarówno najwyższa średnia aktywność inhibitora aktywatora plazminogenu jak też średnia zawartość α_2 – antyplazminy ma miejsce w III-ciej dobie udaru. Autor nie tłumaczy tego bardzo interesującego – z punktu widzenia patogenezy udaru niedokrwienego – zjawiska. Nie jest łatwo to wytłumaczenie **znaleźć**. Nasuwa się jedynie hipoteza, że osiągnięcie maksimum syntezy inhibitorów fibrynolizy odbywa się już po wystąpieniu udaru niedokrwienego. Dzięki szerokiemu spektrum wykonanych badań laboratoryjnych Autor spostrzegł hyperbilirubinemię w I-szej dobie udaru. Może więc istnieje jakiś związek pomiędzy wzrostem poziomu bilirubiny w osoczu, a syntetyzowaną w wątrobie α_2 – antyplazminą ? Zwarta i krótka dyskusja jest logiczną interpretacją uzyskanych wyników oraz wskazującą na wiedzę Autora, polemiką z danymi innych badaczy. Wysunięte przez Autora skromne wnioski wynikają z przeprowadzonych badań. Nasuwają się jednak następujące uwagi:

- 1) . Bardzo duża jest rozpiętość wieku badanych pacjentów – 48-88 lat. W miarę starzenia się, a zwłaszcza u osobników w wieku starszym, parametry czynników krzepnięcia i

fibrylizy mogą się zmieniać. Jeśli Autor kontynuuje badania, może warto rozbić materiał na poszczególne grupy wiekowe ?

- 2) . W omówieniu na str. 40 Autor pisze o korelacji wzrostu α_2 – antyplazminy w III dniu udaru z cięższym stanem neurologicznym przy przyjęciu chorego co „, wydaje się wskazywać na niekorzystny wpływ podwyższenia zawartości α_2 – antyplazminy w przebiegu udaru „. Wydaje się, że kojarzenie zawartości inhibitora fibrylizy z przebiegiem klinicznym udaru jest zbyt bezpośrednie.

Przebieg kliniczny zależny jest od bardzo wielu czynników. Może warto zanalizować – na podstawie tomografii komputerowej (wykazanej w 2 lub 3 dniu) te przypadki pod kątem

obszaru zawału. Ciężki stan chorego należy przede wszystkim wiązać z wielkością zawału i towarzyszącym mu obrzękiem mózgu, a nie zawartością inhibitora fibrylizy.

- 3) . To samo dotyczy 2-giej części (....) wniosku. Może więc z niej zrezygnować ?
- 4) . Czy zgony związane były z zastosowanym leczeniem ?
- 5) . Warto też, jak się wydaje, dodać, jakie zastosowane zostały kryteria doboru leczenia jednym lub dwoma lekami.

Uwagi redakcyjne:

- 6) . Przy przygotowaniu pracy do druku, zwłaszcza jej wstępu, wskazane jest używanie pełnych nazw, a nie skrótów, aby czytający nie musiał korzystać z bardzo rozbudowanego słownika.
- 7) . Do podpisów pod tabelami i rycinami należy dodać legendę, wyjaśniającą skróty.
- 8) . Może do druku należy podzielić pracę na części. W aneksie, bowiem, zawarta jest również interesująca dokumentacja.

Powyższe uwagi nie umniejszają wartości rozprawy doktorskiej, która jest pracą dobrą, wykraczającą znacznie poza zawarty w tytule cel badań. Oparta na nowoczesnych metodach badawczych, oceniająca dynamikę zmian badanych parametrów, wniosła bardzo interesujące wartości poznawcze do patogenezy udaru mózgu zakrzepowego pochodzenia. Ocena zaś tych parametrów w przebiegu leczenia różnymi metodami umożliwiła wysunięcie istotnych wniosków praktycznych. Rozprawa wskazuje na rzetelną wiedzę Autora. Jego umiejętności posługiwania się piśmiennictwem oraz samodzielnego myślenia.

Rozprawa doktorska lekarza medycyny Sławomira Graffa całkowicie odpowiada-
wymaganiom, stawianym rozprawom doktorskim.

Pozwalam sobie, więc, przedstawić Wysokiej Radzie (Wydziału Górnośląskiego
Centrum Medycznego) Śląskiej Akademii Medycznej wnioski o dopuszczenie lek. med.
Sławomira Graffa do dalszych etapów przewodu.

KIEROWNIK ZAKŁADU NEUROLOGII
INSTYTUTU CENTRUM MEDYCyny
DOŚWIADCZALNEJ I KLINICZNEJ
POLSKIEJ AKADEMII NAUK

Prof. dr hab. med. Janina Rafałowska

ul. Pawińskiego 5

WARSZAWA

Odpowiedzi na uwagi zawarte w recenzji **Prof. dr hab.n.med. Janiny Rafałowskiej**

Ad. Uwaga o niewielkiej liczbie piśmiennictwa z lat 1998-2000 :

Publikacje z lat 1998-2000 nawiązujące do prezentowanej pracy były poszukiwane i śledzone. Nie natrafiono w nich na dane nie opisywane w pracach z przed 1998 r., które wnosilyby nową jakość do znaczenia inhibitorów fibrynolizy w zakrzepowym udarze niedokrwiennym. Oprócz 7 prac z okresu 1998-2000 uwzględnionych w wykazie piśmiennictwa, na uwagę zasługuje, nie zamieszczona w tym wykazie praca Zunke-
ra P. i wsp. z XII 1999. Autorzy ci zaobserwowali znamienny wzrost aktywności PAI w ostrym okresie niedokrwiennego udaru mózgu, któremu towarzyszył porównywalny, również znamienny wzrost poziomu antygenowego PAI w tym samym okresie.

Ad.1

W analizowanym materiale znalazło się 11 pacjentów (27.5%) młodszych, w wieku 48 – 60 lat oraz jedynie 6 (15%) starszych, w wieku 75 – 88 lat. Zebrana grupa wiekowa chorych (48 – 88 lat), stanowi szczyt krzywej Gaussa dla zachorowalności na udar. Analiza wartości inhibitorów fibrynolizy z uwzględnieniem grup wiekowych : < 60, 60 – 75, > 75 lat wykazała podwyższenie aktywności PAI i zawartości A2APL znamienne statystycznie jedynie w podgrupie wiekowej 60 – 75 lat w sekwencjach czasowych odpowiadających wynikom uzyskanym w całej 40-osobowej grupie badanej. Natomiast wartości inhibitorów fibrynolizy w grupach wiekowych < 60 oraz > 75 lat nie wykazały znamiennych statystycznie odchyżeń od normy.

Ad.2

Dodatnia korelacja wzrostu zawartości A2APL w III dobie udaru z cięższym stanem neurologicznym przy przyjęciu jest faktem zobiektywizowanym przez analizę statystyczną, która wykazała w tym przypadku znamienność $p=0.0267$.

Zwracając uwagę na podwyższenie u niektórych chorych zawartości A2APL w pierwszym dniu udaru wysnuto przypuszczenie, że może to być, z uwagi na wzrost krzepliwości, jeden z wielu niekorzystnych czynników wpływających na przebieg udaru, ale oczywiście nie decydującym o ostatecznej rozległości udaru.

Ad.4

Analiza zgonów wśród chorych stanowiących materiał obecnej pracy wykazała, że każdy z trzech zmarłych w okresie ostrym, do XIV doby, pobierał heparynę. Natomiast żaden z nich nie otrzymywał jednocześnie kw. acetylosalicylowego. Jeden zgon był skutkiem PS/TACI z obrzękiem półkuli i wgłobieniem mózgu w 7-jej dobie. Drugi odnotowany zgon nastąpił w 6-tej dobie w przebiegu PS/POCI z niewydolnością ośrodka krążeniowo-oddechowego w pniu mózgu. W przypadku kolejnego zgonu (w 5-tej dobie udaru) na skutek krwotoku z przewodu pokarmowego można było stwierdzić związek ze stosowanym leczeniem przeciwzakrzepowym.

Ad.5

Kryteria doboru leczenia jednym lub dwoma lekami wynikały z zasad przeprowadzania IST (International Stroke Trial) koordynowanego przez Ośrodek w Glasgow. Podczas zbierania materiału do obecnej pracy ówczesny Oddział Neurologii Górnośląskiego Centrum Medycznego w Katowicach uczestniczył we wspomnianej wielośrodkowej pracy i podlegał podwójnie ślepej próbie w doborze leków u chorych z udarami niedokrwiennymi.

-

Odpowiedzi na kolejne uwagi - redakcyjne:

Ad.6

Zgadzam się, że zbyt częste używanie licznych skrótów utrudnia odbiór pracy lecz troska o zachowanie ram objętościowych pracy, skłoniła mnie do zamieszczenia podręcznego słownika skrótów.

Ad.7

Założenie o celowości wyodrębnionego ” Słownika skrótów użytych w tekście „ przyjęto także w odniesieniu do tabel i rycin. Zamierzono zachować przejrzystość i czytelność form graficznych, opatrzonych krótkimi legendami. Dlatego również w schematach, tabelach i rycinach posługiwano się skrótami wyjaśnionymi we wspomnianym słowniku skrótów.

Ad.8

Jak już wspomniano w odpowiedziach na uwagi nr 1 i nr 2, zgromadzony materiał umożliwia dokonanie większej ilości analiz niż wymieniono je w celach obecnej pracy. Szereg przeprowadzonych na tym materiale badań statystycznych, ze względu na brak znamienności statystycznej, w wynikach i omówieniu dysertacji – pominięto. Zebrane przy okazji oceny inhibitorów fibrynolizy w udarze dodatkowe informacje, stanowią zaplecze danych, które będą wykorzystywane w odrębnej publikacji. Praca ta jest w toku przygotowań do ogłoszenia na łamach specjalistycznego czasopisma.

autor

OCENA

rozprawy doktorskiej pt.:

„ Wybrane wskaźniki fibrynolizy (...) z udarem niedokrwiennym mózgu „

przedstawionej przez lek. med. Sławomira Graff

z Kliniki Neurologii Górnośląskiego Centrum Medycznego

Śląskiej Akademii Medycznej

Przedstawiona przez lek. med. Sławomira Graff rozprawa na stopień doktora nauk medycznych liczy 52 strony i dodatkowo część tabelaryczną pomieszczoną na 24 stronach Aneksu. Jest dobrze przygotowana i podzielona w sposób prawidłowy i logiczny na rozdziały i podrozdziały. Zwraca uwagę wzorowe opracowanie edytorskie i wyróżniająca, bardzo komunikatywna, zwięzła, logiczna i precyzyjna forma przekazu.

Wstęp pomieszczony na 14 stronach jest treściowym opracowaniem kompendialnym teoretycznych podstaw hemostazy i fibrynolizy z uwzględnieniem roli czynników hamujących – inhibitorów fibrynolizy / alfa₂ – antyplazminy i PAI (plasminogen activator inhibitor)/.

Wstęp zawiera również omówienie perspektyw leczenia fibrynolitycznego udarów niedokrwiennych.

Mając na względzie istotną rolę inhibicji fibrynolizy w procesach zakrzepowych i niedostateczne rozpoznanie zaburzeń procesu fibrynolizy w udarze niedokrwiennym na tle zakrzepowym autor formułuje precyzyjnie cele pracy w dwu punktach:

- ocena wartości 2 inhibitorów fibrynolizy : alfa₂ – antyplazminy i PAI-1 oraz wybranych kilku tradycyjnych wskaźników związanych z fibrynoлизą u chorych w ostrym okresie udaru niedokrwiennego na tle zakrzepowym
- ocena wzajemnych zależności oznaczeń alfa₂ – antyplazminy oraz PAI-1 i wybranych wskaźników laboratoryjnych oraz stanu neurologicznego w udarze niedokrwiennym.

Materiał badany został przedstawiony na trzech stronach pracy. Jest to materiał nieduży / 40 chorych z udarem, 25 osobowa grupa kontrolna / i dlatego praca ma aspekt pracy pilotażowej, zwłaszcza dla prób oceny ryzyka udaru mózgu. Kryteria włączenia i wyłączenia są opracowane poprawnie, jednak szeroki przedział wieku / 47 – 88 lat / jest kolejnym mankamentem pracy, zważywszy niedużą liczebność grupy badanej. Autor przyjmuje rutynową charakterystykę udarów w aspekcie lokalizacji i dynamiki. Włączenie przypadków TIA jest w pełni uzasadnione. Wysoko oceniam zastosowaną przez autora skalę nasilenia objawów ogniskowych, opracowaną i stosowaną w Klinice Neurologii G C M. Zwraca uwagę rutynowe stosowanie heparyny w ostrym okresie udaru niedokrwienne / u 37 spośród 40 chorych /.

Metody laboratoryjne i zakres wykonanych badań autor pomieścił na 2 stronach pracy. Bardzo dokładnie przedstawił metody pomiaru aktywności i stężenia alfa₂ – antyplazminy i PAI-1.

Wymienił zakres innych wykonanych oznaczeń koagulologicznych / stężenie fibrynogenu, pomiar czasu lizy skrzepu frakcji euglobulinowej osocza, tFDP – produkty degradacji fibrynogenu, zawartość i czas protrombinowy, czas trombinowy, czas kaolinowo-kefalinowy / oraz zakres rutynowych oznaczeń biochemicznych i morfologicznych.

Wybór metod statystycznych nie budzi zastrzeżeń.

Wyniki zostały przedstawione na 13-tu stronach pracy i uzupełnione dwoma tabelami i 29-cioma dobrze opracowanymi rycinami zawartymi w tym samym rozdziale.

Pozostałe wyniki, także jednostkowe uzyskane w poszczególnych przypadkach, zostały przedstawione w Aneksie w 26-ciu tabelach i 8 – miu rycinach.

Autor stwierdził podwyższoną aktywność PAI u ponad połowy chorych w III dobie udaru oraz u 1/3 chorych w I i XIV dobie choroby.

Prześledził powiązanie wzrostu aktywności średniej PAI w XIV dobie z obniżeniem liczby erytrocytów / $p < 0.04$ /.

Stawia hipotezę, że niedobór erytrocytarnego ATP, który upośledza uwolnienie prostacykliny i tlenu azotu, może prowadzić do wzrostu aktywności PAI pod koniec okresu ostrego udaru.

Zawartość alfa₂ – antyplazminy była podwyższona w I dobie u 48 % chorych / $p < 0.04$ /. Stwierdzono systematyczne obniżanie średniej zawartości alfa₂ – antyplazminy w dalszej części obserwacji.

Część chorych wykazywała jednak wzrost zawartości alfa₂ – antyplazminy. W trzeciej dobie stwierdzono u nich znamienne powiązanie wzrostu zawartości alfa₂ – antyplazminy ze wzrostem liczby trombocytów i czasu kaolinowo-kefalinowego, a w XIV dobie ze wzrostem stężenia fibrynogenu.

Obserwowano ponadto większą zawartość alfa₂ – antyplazminy w III dobie w przypadkach z większym ubytkiem neurologicznym przy przyjęciu.

Omówienie pomieszczone na 5 – ciu stronach pracy jest opracowane ciekawie, kompletnie do wstępu i założeń pracy.

Autor bardzo umiejętnie przedstawia wyniki badań własnych na tle danych literaturowych, uwypukla oryginalność badań własnych, przedstawia interesujące interpretacje i hipotezy. Obie części pracy, tzn. Wyniki i Omówienie oceniam bardzo dobrze.

Wnioski w liczbie trzech są opracowane dobrze, adekwatne do celu pracy.

Wniosek 1 i 3 mają wartość hipotetyczną i tak zostały zredagowane / „wydaje się „, „prawdopodobnie”, „, być może „ / . Wniosek drugi ma wartość użyteczną i jest odważnie sformułowany. Podzielim przekonanie autora o potrzebie ostrożności w próbach z leczeniem hemodilucją. Nawiązując do wniosku pierwszego rozumiem, że przedstawiona praca jest wstępem do dalszych badań procesów fibrynolizy przez autora / w większych grupach /, także w aspekcie czynników ryzyka.

Pracę oceniam pozytywnie. Wnosi ona oryginalne wartości i spełnia wymagania ustawowe na stopień doktora nauk medycznych. Wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach o dopuszczenie lek. med. Sławomira Graff do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. zw. dr hab. n. med. Andrzej Wajgt

Katedra i Klinika Neurologii

Śląskiej Akademii Medycznej

ul. Medyków 14, Katowice-Ligota

Odpowiedzi na uwagi zawarte w recenzji

Prof. dr hab.n.med. Andrzeja Wajgta

Ad. Uwagi o niedużym materiale pracy

3-letni okres gromadzenia materiału (III 1993 – III 1996) nie umożliwił zebrania liczniejszej grupy, ze względu na przyjęte kryteria włączenia i wyłączenia. Zwłaszcza konieczność uzyskania danych potwierdzających tło zakrzepowe udaru – zredukowała liczbę analizowanych przypadków. Przedział 48 godzin od wystąpienia udaru, w trakcie których pobierano I-szą próbkę krwi do badania inhibitorów fibrynolizy – również okazał się być czynnikiem limitującym grupę badanych chorych z udarem.

Jednocześnie wiadomo, że już nawet 30-osobowa grupa badanych umożliwia przeprowadzenie standardowej analizy statystycznej.

Ad. *Uwagi o szerokim przedziale wieku*

Fakt analizowania grupy o znacznej rozpiętości wieku wymaga uświadomienia, że w pierwotnie dostępnym materiale przedział wieku badanych, którzy zachorowali na udar niedokrwienny był jeszcze większy. Wykreśliwszy dla wieku chorych z udarem krzywą Gaussa, okazało się, że przyjęte limity, tj.: ponad 47 i poniżej 88 lat obejmują jej stromą część, są zatem często powtarzającymi się przypadkami.

W analizowanym materiale znalazło się 11 pacjentów (27.5%) młodszych, w wieku 48 – 60 lat oraz jedynie 6 (15%) starszych, w wieku 75 – 88 lat. Analiza wartości inhibitorów fibrynolizy z uwzględnieniem grup wiekowych : < 60, 60 – 75, > 75 lat wykazała podwyższenie aktywności PAI i zawartości A2APL znamienne statystycznie jedynie w podgrupie wiekowej 60 – 75 lat w sekwencjach czasowych odpowiadających wynikom uzyskanym w całej 40-osobowej grupie badanej. Natomiast wartości inhibitorów fibrynolizy w grupach wiekowych < 60 oraz > 75 lat nie wykazały znamiennych statystycznie odchyleń od normy.

autor