

KAUNO MEDICINOS UNIVERSITETAS

Vilma Kozlovaitė

**Trombocitų funkcijos ir krešėjimo sistemos
aktyvumo pokyčiai gydant širdies ritmo sutrikimus
radijo dažnine abliacija**

Daktaro disertacija

Biomedicinos mokslai, medicina (07B)

Kaunas, 2006

Disertacija parengta 2001–2005 metais Kauno medicinos universiteto Kardiologijos institute.

Mokslinis vadovas:

prof. habil. dr. Pranas Grybauskas (Kauno medicinos universiteto Kardiologijos institutas, biomedicinos mokslai, medicina – 07 B)

Konsultantė:

dr. Jūratė Cimbolaitytė (Kauno medicinos universiteto Kardiologijos institutas, biomedicinos mokslai, medicina – 07 B)

TURINYS

SANTRUMPOS.....	5
1. ĮVADAS.....	7
1.1 Temos aktualumas.....	7
1.2 Darbo tikslas.....	8
1.3 Darbo uždaviniai.....	8
1.4 Darbo naujumas ir originalumas.....	9
1.5 Praktinė reikšmė.....	10
2. LITERATŪROS APŽVALGA.....	11
2.1 Kraujo krešėjimo sistema: pagrindiniai veikimo principai.....	11
2.2 Trombocitų reikšmė krešėjimui ir aterotrombozei.....	13
2.3 Šiuolaikiniai trombocitų funkcijos tyrimai ir jų reikšmė patologiniams krešėjimo sutrikimams nustatyti.....	20
2.4 Pagrindiniai antitrombocitinių vaistų veikimo mechanizmai.....	25
2.5 Širdies aritmijos ir jų nulemtos tromboembolinės komplikacijos.....	27
2.6 Širdies aritmijų gydymas radijo dažnine abliacija: privalumai ir trūkumai.....	31
2.7 Tromboembolijų po RDA vystymosi priežastys ir profilaktikos galimybės.....	32
2.8 Mokslinio tiriamojo darbo hipotezė.....	35
3. TIRIAMŪJŲ KONTINGENTAS IR METODAI.....	36
3.1 Ligonių kontingentas ir jo bendra charakteristika.....	36
3.2 Tyrimų schema.....	40
3.3 Radijo dažninės abliacijos procedūra.....	40
3.4 Kraujo paėmimas.....	42
3.5 TA tyrimo metodas veniniame kraujyje.....	42
3.6 TA tyrimo metodas trombocitų turtingoje plazmoje.....	42
3.7 Neindukuotos trombocitų agregacijos tyrimo metodas.....	43
3.8 Fibrinogeno koncentracijos nustatymo metodas.....	43
3.6 D-dimerų koncentracijos nustatymo metodas.....	43
3.10 Statistinė analizė.....	44

4.	REZULTATAI.....	45
4.1	Radijo dažninės abliacijos įtaka trombocitų agregacijos intensyvumui.....	45
4.2	Radijo dažninės abliacijos suminės energijos įtaka trombocitų agregacijai.....	46
4.3	Struktūrinės širdies ligos įtaka trombocitų agregacijai radijo dažninės abliacijos metu.....	48
4.4	Antitrombinių vaistų vartojimo įtaka trombocitų agregacijai radijo dažninės abliacijos metu.....	53
4.5	Lyties ir amžiaus įtaka trombocitų agregacijos pokyčiams radijo dažninės abliacijos metu.....	56
4.6	Trombocitų agregacijos pokyčiai dėl radijo dažninės abliacijos poveikio vėlesniu (po 72 val.) pooperaciniu periodu.....	67
4.7	D-dimerų ir fibrinogeno koncentracijų pokyčiai po radijo dažninės abliacijos vėlyvąjuoju periodu.....	69
4.8	Trombocitų agregacijos, indukuotos įvairiais agonistais, pokyčių skirtumų ryšys.....	70
4.9	Veninio kraujo ir trombocitų turtingos plazmos trombocitų agregacijos metodų palyginimas.....	74
5.	REZULTATŲ	76
	APTARIMAS.....	82
6.	IŠVADOS.....	84
7.	LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	94
8.	SPAUSDINTŲ DARBŲ SĄRAŠAS.....	

SANTRUMPOS

ADP – adenzino difosfatas
AH – arterinė hipertenzija
AKL – aktyvuotas krešėjimo laikas
AV – atrioventrikulinis
cAMP – ciklinis adenzino monofosfatas
CD – cukrinis diabetas
CD40L – ligandas CD40L
COX-1(2) – ciklooksigenazė1(2)
DATL – dalinis aktyvuotas tromboplastino laikas
EKG - elektrokardiograma
Ex – ekstrasistolija
FDP – fibrinogeno degradacijos produktas
GP (Ia, Ib, Ic, IIb, IIIa, IV, V) – glikoproteinai (Ia, Ib, Ic, IIb, IIIa, IV, V)
GTFI – greitas trombocitų funkcijos ištyrimas
iEFT – intrakardinis elektrofiziologinis tyrimas
IŠL – išeminė širdies liga
MMMh – mažos molekulinės masės heparinas
NO – azoto oksidas, endotelio relaksacijos faktorius
PAI-1 – plazminogeno aktyvatoriaus inhibitorius 1
PG (I₂, D₂, G₂, H₂) – prostaglandinas (I₂, D₂, G₂, H₂)
PL – protrombino laikas
PP – prieširdžių plazdėjimas
PTKA – perkutaninė transluminalinė koronarų angiografija
PV – prieširdžių virpėjimas
RDA – radijo dažninė abliacija
RGD – argininas-glicinas-aspartinė rūgštis
SE – suminė energija
SP – spontaninė agregacija
SPA – protrombino komplekso aktyvumo rodiklis
SVT – supraventrikulinė tachikardija
ŠN – širdies nepakankamumas
ŠVL – širdies vožtuvų liga

TA – trombocitų agregacija
TAT – trombino-antitrombino kompleksas
TF4 – trombocitų faktorius 4
 β -TG - β tromboglobulinas
TNS – tarptautinis normalizuotas santykis
t-PA – audinių plazminogeno aktyvatorius
TxA₂ – tromboksanas A₂
ŪMI – ūminis miokardo infarktas
VPV – Volfo-Parkinsono-Vaito sindromas
vWF – von Willebrand'o faktorius

1. ĮVADAS

1.1. Temos aktualumas

Radijo dažninė abliacija (RDA) sparčiai besivystantis, mažai traumuojantis širdies aritmijų gydymo metodas. Neurochirurgas Harvey Gushing 1920 m. pirmą kartą panaudojo radijo dažninę srovę nervinio audinio elektrokoaguliacijai. 1960 m. šis pradėtas taikyti chirurgijoje, onkologijoje, dermatologijoje ir kardiologijoje [62]. Po dešimties metų (1969 m.), kai buvo užrašytas Hiso pluošto potencialas, prasidėjo širdies elektrofiziologijos raida. 1980 m. Shoei Huang RDA panaudojo širdies ritmo sutrikimams gydyti [25, 62]. Toks širdies aritmijų gydymas 1991 m. buvo pradėtas ir Kauno medicinos universiteto klinikose.

RDA metodu plačiai ir veiksmingai gydomi tokie ritmo sutrikimai, kaip prieširdžių plazdėjimas, supraventrikulinė ir skilvelinė tachikardijos, ekstrasistolijos. Paskutiniaisiais metais pasaulyje labai aktyviai gydomas ir prieširdžių virpėjimas. Kol šio gydymo metodo nebuvo, ritmo sutrikimai esant papildomų pluoštų buvo gydomi atliekant atviras kardiochirurgines operacijas.

Nors RDA mažai traumuojanti operacija, bet taikyti šio gydymo metodo taikymą riboja komplikacijos, tarp jų ir tromboembolinės. S.A. Chen su bendraautoriais nustatė, kad atliekant RDA ar intrakardinę elektrofiziologinę tyrimą (iEFT), didesnis komplikacijų dažnis pasitaiko atliekant RDA nei iEFT atitinkamai 3,1 proc. ir 1,1 proc. Atliekant iEFT daugiau komplikacijų nustatyta vyresnio amžiaus žmonėms negu jauniems, atitinkamai 2,2 proc. ir 0,5 proc., o atliekant RDA atitinkamai 6,1 proc. ir 2,0 proc. [27].

Žinoma, kad tromboembolinių komplikacijų dažniau pasitaiko atliekant RDA kairiosiose širdies dalyse. Nurodoma, kad po RDA vaikams tromboembolinių komplikacijų pasitaiko mažiau kaip 0,2 proc. [40], suaugusiesiems 0,6–1,3 proc. [93, 117], atliekant kairiosiose širdies pusėse - 1,8–2 proc., skilvelinės tachikardijos atveju - iki 2,8 proc. [135], o gydant prieširdžių virpėjimą – 5-10,3 proc. [70, 112, 113]. Eksperimentuojant su šunimis [96] makroskopiškai ir mikroskopiškai po RDA abliacijos vietose aptikta 20 proc. trombozės atvejų. Literatūroje duomenų apie kraujo krešėjimo ir trombocitų funkcijos kitimų tyrimus atliekant šias operacijas yra palyginti nedaug.

Nustatyta, kad trombogeniškumą lemia kateterių įvedimas į širdį [5, 37, 87, 129] ir kad juos ištraukus šis fenomenas tuojau išnyksta [37, 88]. Tačiau 48 val. po RDA išlikęs D-dimerų koncentracijos padidėjimas, o eksperimentais histologiškai aptiktas trombo formavimasis pirmą savaitę po RDA [122] leido teigti, kad trombogenezei RDA metu įtakos turi trys veiksniai: kateterio įvedimo nulemta hemostazė, tiesioginis karščio poveikis trombocitams ir krešėjimo sistemai bei endotelio pažeidimas, sukeltas RDA srovės. Tolimesni tyrimai parodė, kad dėl endotelio pažeidimo

antikoaguliacinė sistema nefunkcionuoja keletą dienų [69]. Todėl yra manoma, kad endotelio pažeidimo nulemta trombogenezė egzistuoja tik tam tikrą laiką, kuris vadinamas trombogeniškumo faze. Tačiau nėra aišku, kaip ilgai egzistuoja tromboembolijų rizika po RDA gydant įvairius ritmo sutrikimus. Pavyzdžiui, gydant prieširdžių virpėjimą (PV), yra nustatyta, kad prieširdžių sistolinė funkcija atsinaujina tik po 3 savaičių, o tai lemia tromboembolinių komplikacijų riziką.

Analizuojant didžiausių duomenų bazių rezultatus matyti, kad šioms komplikacijoms po RDA skiriama per mažai dėmesio, nors minėtas gydymo metodas vis plačiau taikomas kardiologijoje, paskutiniu metu ypač gydant PV. Tromboembolijų vystymosi mechanizmas per RDA procedūras nėra visiškai aiškus. Iki šiol diskutuojama ir dar nėra nuspręsta, ar reikia šios komplikacijos profilaktikai skirti antiagregantų ar antikoagulantų.

Kauno medicinos universiteto Kardiologijos institute atliktas mokslinis tiriamasis darbas, kurio metu buvo analizuojami krešėjimo sistemos (įskaitant trombocitų funkciją) pokyčiai gydant ritmo sutrikimus RDA metodu, įvertintas trombocitų agregacijos pokytis laiko atžvilgiu – prieš RDA, po RDA ir vėliau - praėjus 24 ir 72 val., nustatytos fibrinogeno ir D-dimerų koncentracijos plazmoje.

1.2. Darbo tikslas

Šio darbo tikslas:

- nustatyti RDA įtaką krešėjimo sistemos ir trombocitų aktyvumo pokyčiams, gydant širdies ritmo sutrikimus;
- nustatyti kokį poveikį trombocitų agregacijai turi RDA suminės energijos dydis, struktūrinė širdies liga, vartojamieji antitrombiniai vaistai;
- įdiegti naują trombocitų agregacijos eigos matavimą veniniame kraujyje ir jį palyginti su trombocitų agregacija trombocitų turtingoje plazmoje.

1.3. Darbo uždaviniai

1. Įvertinti sergančiųjų širdies ritmo sutrikimais trombocitų agregacijos pokyčius veniniame kraujyje ir trombocitų turtingoje plazmoje prieš RDA, tuojau po jos ir praėjus 24 bei 72 val., naudojant įvairius agregacijos agonistus, taip pat ištirti spontaniinę agregaciją dėl RDA poveikio.

2. Nustatyti RDA suminės energijos įtaką trombocitų agregacijai, indukuotai įvairiais agonistais, ir spontaniinės agregacijos pokyčiams prieš RDA, tuojau po jos ir praėjus 24 val. po RDA.

3. Nustatyti trombocitų agregacijos, indukuotos įvairiais agonistais, ir spontaninės agregacijos intensyvumą prieš RDA, tuojau po jos ir praėjus 24 val. po RDA atsižvelgiant į širdies struktūrinę ligą.
4. Įvertinti antitrombinių vaistų vartojimo įtaką trombocitų agregacijai, indukuotai įvairiais agonistais, ir spontaninei agregacijai prieš RDA, tuojau po jos ir praėjus 24 val. po RDA.
5. Palyginti du skirtingus trombocitų agregacijos matavimo metodus: veniniame kraujyje ir trombocitų turtingoje plazmoje.
6. Įvertinti fibrinogeno ir D-dimerų koncentracijų pokyčius prieš RDA, tuojau po jos, praėjus 24 ir 72 val. po RDA.
7. Aptarti antitrombinės profilaktikos antiagregantais ar antikoaguliantais tikslumą prieš ir po RDA.

1.4. Darbo naujumas

Prasidėjus invazinės kardiologijos erai intensyviai domimasi vainikinių arterijų angiografijos, perkutaninės transluminalinės koronarinės angioplastikos (PTKA) poveikiu sergančiųjų išemine širdies liga krešėjimo sistemai. Atlikta daug tyrimų ir įrodytas antitrombinės tromboembolinių komplikacijų profilaktikos reikalingumas. Atvirkščiai, sergančiųjų širdies ritmo sutrikimais gydymo RDA metodu paskelbtų tyrimų rezultatų apie galimas tromboembolines komplikacijas yra labai mažai. Tik keliuose straipsniuose nurodomi tromboembolinių komplikacijų po RDA procentai [40, 70, 93, 112, 113, 117, 135]. Tyrimuose su gyvūnais mikroskopiškai ir makroskopiškai nustatyta, kad šunims per pirmą savaitę įvyksta net 20 proc. trombozių po RDA procedūros [96], o arkliams, panaudojus 30 J lazerinės abliacijos energiją, trombozių aptinkama per 50 proc. [99].

Stebėtos smegenų tromboembolinės komplikacijos 6 proc. ligonių, kuriems buvo atliekama RDA kairiojoje širdies pusėje, taikant transseptalinius pravediklius [24]. Nustatyta, kad skiriant antitrombinių vaistų ligoniams prieš ar RDA metu, krešėjimo sistemos aktyvumas buvo gerokai mažesnis, negu negydytų antitrombiniais vaistais [4, 5, 19, 88]. Tačiau iki šiol tik diskutuojama ir nėra nuspręsta, ar taikyti antitrombinę profilaktiką prieš ar po RDA. Paskelbtuose darbuose nurodomi nevienareikšmiški įvairių krešėjimo sistemos rodiklių pokyčiai dėl RDA poveikio, tačiau mums nepavyko rasti darbų, kuriuose šių rodiklių pokyčiais būtų įrodytas patvirtinantis ar paneigiantis RDA tromboembolinis poveikis.

Šio tiriamojo darbo metu nustatyti krešėjimo sistemos ir trombocitų aktyvumo pokyčiai po RDA leidžia teigti, kad tikimybė išsivystyti tromboembolinėms komplikacijoms po RDA yra didelė. Pateikta tromboembolijų gydomoji ir profilaktinė situacija gydant širdies ritmo sutrikimus RDA metodu, sukaupia klinikinių laboratorinių tyrimų medžiaga gali būti panaudota tobulinant

širdies aritmijų gydymo taktiką stengiantis išvengti nepageidaujamo krešėjimo sistemos, ypač jos trombocitinės grandies, aktyvinimo atliekant RDA ir atokiuoju periodu po jos.

1.5. Praktinė reikšmė

Turint omenyje, kad širdies aritmijų gydymas RDA metodu akivaizdžiai plinta ir duoda gerų klinikinių rezultatų, ligonių po RDA apsauga nuo galimų tromboembolinių komplikacijų tampa ir teoriškai, ir praktiškai prasminga. Manome, kad antritrombocitinių vaistų, labai tiksliai modifikuojančių trombocitų aktyvumą po operacijos, ar trumpalaikis antikoagulantų skirimas prieš ir po operacijos turėtų būti svarstomas ir taikomas kasdienėje klinikinėje praktikoje.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1. Kraujo krešėjimo sistema: pagrindiniai veikimo principai

Krešėjimo arba hemostazės sistema plačiaja prasme – tai žmogaus organizmo apsauginės sistemos dalis. Jos normalaus veikimo esmė yra dvejopa: kraujagyslėse ji turi palaikyti skystą kraują, o jam patekus į išorę, t.y. ant „svetimo“ („šlampančio“, neendotelinio) paviršiaus – sukrešinti [46]. Krešėjimo sistemos struktūra yra gana sudėtinga, o jos potencinės galimybės sveikame organizme labai didelės. Kraujagyslėse kraujas lieka skystas net įvykus dideliems audinių pažeidimams arba vystantis vietinei trombozei. Kita vertus, veikiant antikoaguliantais, negalima garantuoti, kad trombozinis procesas toliau neprogresuos, o tai rodo, kad esant patologijai krešėjimo sistemos apsauginės ir kompensacinės galimybės yra ribotos [6, 13, 80].

Krešėjimo sistemą sudaro trys pagrindiniai komponentai: audiniai (kraujagyslių ir audinių krešėjimo faktoriai), trombocitai (trombocitai ir juose esantys faktoriai) ir humoraliniai faktoriai (plazmos krešėjimo faktoriai, koaguliacijos ir fibrinolizės aktyvatoriai ir inhibitoriai) [85]. Žinoma, kad esant normaliai organizmo būsenai ar tik nedideliame audinių pažeidime, trunkanti fiziologinė hemostazės funkcija kliniškai nepasireiškia, ir išsilaiko dinaminė pusiausvyra tarp aktyvinamųjų ir slopinamųjų hemostazės mechanizmų. Greita hemostazės suaktyvėjimo, aktyvinasi ir fibrinolizė. Laiko atžvilgiu po pažeidimo anksčiausiai aktyvuojasi pirminė hemostazė, kuriai priklauso ūminė vazokonstrikcija, trombocitų adhezija, trunkanti keletą sekundžių, ir trombocitų agregacija, trunkanti keletą minučių. Atsižvelgiant į pažeidimo dydį, kartu pradeda veikti ir antrinė hemostazė, kuri trunka keletą minučių ir kurios metu aktyvinami koaguliacijos faktoriai, formuojasi fibrinas. Per keletą minučių taip pat aktyvinasi ir fibrinolizė, paskui ir trombolizė, trunkanti valandas [71].

Tromboembolijos skirstomos į venines ir arterines. Veninė tromboembolija pasireiškia kaip giliųjų venų trombozė arba kaip plaučių arterijos embolizacija, ir yra dažna klinikinė problema. Ji gali atsirasti spontaniškai, dėl lėtesnės veninės kraujotakos, kaip kitų ligų (kraujo, sisteminių) komplikacija ar dėl operacinių intervencijų [21] (centrinės venos kateterizacijos ir transveninės širdies stimuliacijos), chirurginių operacijų (neurochirurginių, ortopedinių, pilvo, onkologinių, kardiochirurginių, inkstų transplantacijos) bei heparino sukeltos trombocitopenijos. Įtakos turi ir vyresnis amžius, o moterims - nėštumas, peroralinė kontracepcija, nevaisingo amžiaus periodas [57]. Arterinė trombozė yra endotelio pažeidimo, trombocitų adhezijos, aktyvacijos ir dėl to vykstančios jų agregacijos pasekmė. Tai sukelia kraujagyslės okliuziją [109]. Smegenų insultas yra viena iš svarbiausių mirties priežasčių pasaulyje. Jį lemia aterotromboembolija ir kardiogeninė embolija. Smegenų insultas dėl okliuzijos pasitaiko 80 proc. atvejų, iš jų 20 proc. – embolizacija įvyksta iš širdies [52].

Aterotrombozės atsiradimą lemia endotelio pažeidimas. Endotelis – pagrindinė kraujagyslių sienelės dalis, vidinis intimos paviršius, kuris sudaro svarbiausią anatomicinį vienetą ir skiria kraują nuo organizmo intersticiumo. Todėl jis nuolat yra veikiamas hemodinaminio streso - kraujo tėkmės, kraujo spaudimo ir sienelės ištempimo. Dėl šių mechaninių stimulų, endotelis gauna įvairių cheminių signalų tiek iš kraujo, tiek iš pažeistų audinių, kurie turi įtakos endotelio atsakomajai reakcijai, kaip paties savęs aktyvinimui. Kai kurie signalai vaidina svarbų vaidmenį keičiant pirminę endotelio funkciją, t.y. atlieka tikslią medžiagų, makromolekulių ir kraujo dalelių, esančių aplink sienelę, praleidimo kontrolę. Endotelis turi gebėjimą prisitaikyti prie hemodinaminių pokyčių ir iki tam tikro laipsnio būti atsparus įvairioms nepageidaujamoms būklėms, tokioms kaip išemija, hipoksija, oksidantų poveikis. Dar daugiau, endotelis sugeba atsakyti į pažeidimą specialiais užgijimo mechanizmais, įskaitant angiogenezę ar endotelio atsinaujinimą apnuogintos intimos vietose [15]. Reikšmingiausia endotelio funkcija yra trombocitų „elgesio“ kontrolė. Esant normaliai fiziologinei būsenai trombocitai ir sveikos endotelio ląstelės nesąveikauja. Aktyvūs trombocitai taip lengvai neprilimpa prie endotelio ląstelių. Fiziologinėmis sąlygomis hemostazės metu endotelis, išskirdamas ant savo išorinės membranos heparano sulfatą ir trombomoduliną, sudaro antikoaguliacinį paviršių prokoagulantiniams kraujo komponentams [46]. Be to, endotelis kaip ir sveiki trombocitai dėl glikokalikso, kuriame yra proteoglikanų (heparano sulfatas) turi neigiamą elektrinį krūvį.

Tačiau, kai tik trombocitai yra pastimuluoti išskirti aktyvias medžiagas ir kai endotelio ląstelės taip pat yra suaktyvintos, kad būtų išlaikyta kraujagyslės homeostazė, pasireiškia stipriai veikianti tarpusavio sąveika. Todėl endotelio ląstelės gali būti greitai ir trumpai pastimuluotos išskirti du stiprius trombocitų funkcijos inhibitorius: prostacikliną (PGI_2) ir azoto oksidą (NO) bei jų adhezijai svarbiausią kofaktorių - von Willebrand'o faktorių (vWF). Jo veikiami trombocitai prilimpa prie pažeistos ekstraląstelinės matricos. PGI_2 - labilus kraujagyslių sienelių išskiriamas prostanoidas, kuris labai išplečia kraujagysles ir slopina trombocitų agregaciją. NO – stiprus kraujagyslių endotelio išskiriamas vazodilatatorius, kuris veikia ir trombocitus ir neleidžia jiems prilipti prie sienelės matricos. Endotelio ląstelės taip pat riboja protrombinių mediatorių veiklą. Endotelio ląstelių paviršius suriša antitrombiną ir sulaiiko trombomoduliną: neveiklūs trombinas ir trombino – antitrombino (TAT) kompleksas yra vėliau išskiriami ir greitai pašalinami iš kraujotakos, tačiau jei endotelis pažeistas, šie komponentai surišami, o trombinas specifiškai yra nukreipiamas taip, kad proteolitiškai aktyvintų proteiną C (antikoagulantą) greičiau negu fibrinogeną. Endotelio ląstelės išskiria aktyvią ektonukleotidazę, kuri greitina adenosino trifosfato (ATP) ir adenosino difosfato (ADP) katabolizmą. ADP ir ATP labai prisideda prie antitrombinės endotelio veiklos. Intraląstelinio Ca^{2+} koncentracijos padidėjimas svarbus endotelio pažeidimui

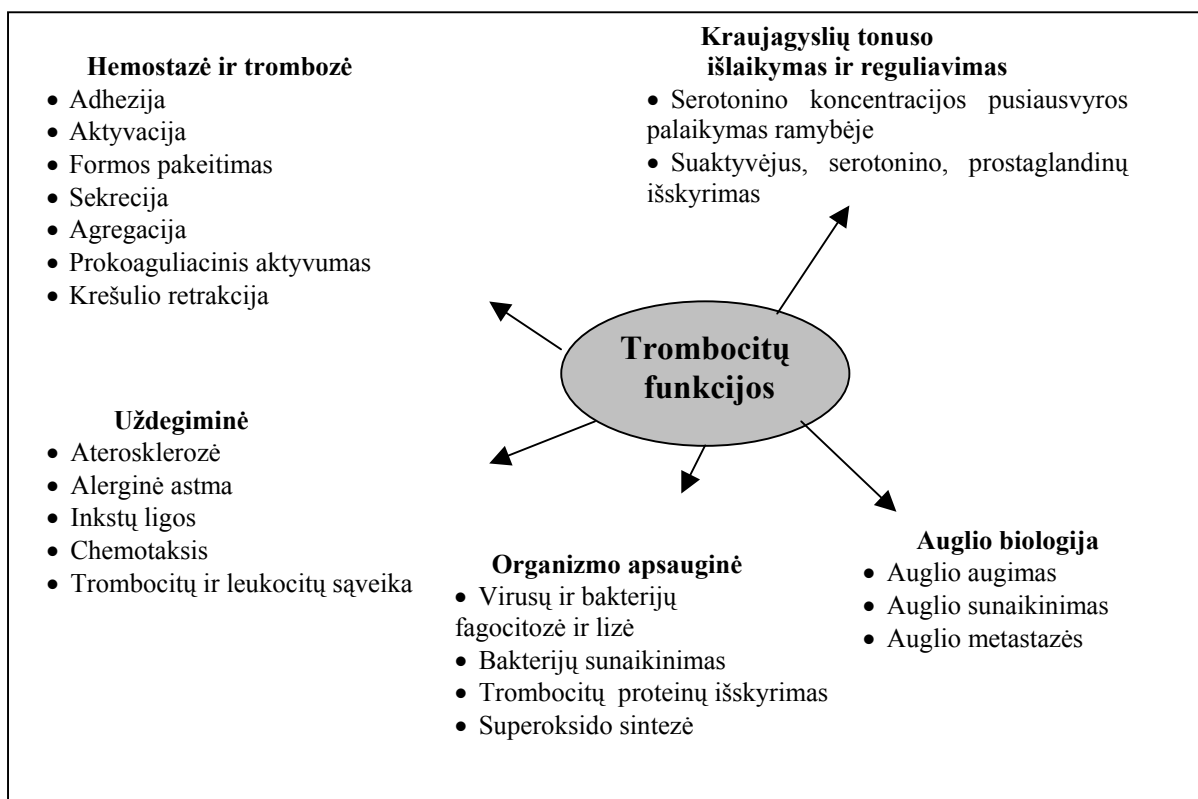
atsirasti, o ekstraląstelinio Ca^{2+} - NO, vWF išskirti. Esant pažeidimui daugelis vWF agonistų sužadina PGI_2 ir NO sintezę bei sekreciją, o vWF sekrecija yra gerokai mažesnė [16].

Susidarant krešuliui veikia plazmos krešėjimo faktoriai ir fosfolipidai. Nesvarbu koku krešėjimo sistemos keliu (endogeniniu ar egzogeniniu) vyksta procesas, abiem atvejais susidaro protrombinazė (X, V faktorių ir kalcio kompleksas), kuri paverčia protrombiną (II faktorius) trombinu (IIa), veikiančiu fibrinogeną (I faktorius). Fibrinogeno virtimas netirpiu baltymu fibrinu užbaigia hemostazės procesą. Išoriniu keliu vykstantį krešėjimą pradeda iš audinių išsilaisvinęs audinių faktorius, sudarantis kompleksą su VII faktoriumi. Šis kelias yra greitesnis. Vidinis kelias yra lėtesnis ir prasideda XII faktoriaus aktyvinimu. Tačiau XIIa faktorius ne tik paleidžia krešėjimo sistemą, bet ir stimuliuojamai veikia kalikreino-kinino, fibrinolizės ir komplemento sistemas.

Fibrinolizė - paskutinė hemostazės grandis, kurios metu suardomas iš fibrino ir kraujo forminių elementų susidaręs krešulys ir atnaujinamas kraujagyslės vientisumas bei kraujotaka. Ji taip pat vyksta dviem skirtingais keliais, vidiniu - kai aktyvinimas prasideda kartu su krešėjimo sistemos aktyvinimu ir išoriniu – kai pažeidus audinius, procesą pradeda audinių plazminogeno aktyvatorius (t-PA). Plazminogenas, paveiktas t-PA, virsta plazminu, kuris suskaido fibrinogeną ir fibriną į nevienodų molekulių masių fragmentus – fibrino ir fibrinogeno degradacijos produktus. Anskčiausiai atsiranda ankstyvųjų stambiamolekulinių, turinčių imunologinių determinančių, vadinamųjų fibrinogeno degradacijos produktų (FDP), kurie yra laipsniško fibrinogeno molekulės suardymo fragmentai, o iš jų atsiranda galutiniai produktai – smulkiamolekuliniai, neturintys imunologinių determinančių – D-dimerai. FDP susijungus su fibrino monomeru susidaro tirpus fibrino monomero kompleksas, pasireiškiantis kaip antitrombinas VI. Jis parodo ir fibrinolizės, ir krešėjimo sistemų suaktyvėjimą tuo pačiu metu. D-dimeras yra tipiškas produktas, atsirandantis skaidant fibriną. Jis sudarytas iš dviejų fibrinogeno molekulės D fragmentų, sujungtų XIIIa faktoriaus suformuotų γ grandinių likučių. D-dimerai su krešuliu gali jungtis kovalentiškai [47].

2.2. Trombocitų reikšmė krešėjimui ir aterotrombozei

Trombocitai - krešėjimo sistemos komponentų reakcijos į bet kokį pažeidimą pradininkai. Tai mažos ovalios formos, be branduolio, 1 - 4 μm skersmens ląstelės, susidaranti iš kaulų čiulpų megakariocitų citoplazmos fragmentų, egzistuojančios apie 9–10 dienų [9] ir atliekančios visas ląstelės funkcijas, išskyrus DNR sintezę ir dalijimąsi. Trombocitai yra veiklūs įvairiuose organizmo procesuose (1 pav.) [53], tačiau dvi funkcijos yra svarbesnės: veikti plazmos krešėjimo mechanizmą ir kraujagyslių funkciją.



1 pav. Pagrindinės trombocitų funkcijos.

Pažeistas endotelis, išskirdamas aktyvias medžiagas, aktyvina trombocitus, sukelia du skirtingus trombocitų reakcijos tipus: morfologinės struktūros pokyčius, skatinančius trombocitus formuoti trombą, ir biocheminius, dėl kurių ant endotelio paviršiaus ekspresuojamos antitrombinės medžiagos. Endotelio pažeidimo vietoje atsiranda daug trombocitų funkcijos aktyvinamųjų arba slopinamųjų faktorių: stiprių agonistų – kolageno (išskiriamas pažeidus endoteliocitus), trombino (susidaro veikiant tromboplastinui ar audinių faktoriui), silpnų agonistų – adenozino difosfato (ADP) (yra kiekvienoje ląstelėje), adrenalino (pažeidus endoteliocitus) ir kitų [46] bei antagonistų – prostaciklino PGI_2 , NO (endotelio relaksacijos faktorius) [81]. Neseniai paskelbta, kad lipidas fosfatidilserinas ant trombocitų paviršiaus reguliuoja koaguliacinę sistemą. Šis lipidas aktyvina galutinį koaguliacijos procesą (protrombino vartimą trombinu) ir gali būti laikomas antriniu kraujo krešėjimo reguliatoriumi [74].

Fiziologiškai sveikame organizme trombocitų adheziją prie nepažeistų kraujagyslių sienelių be NO ir prostaciklino (PGI_2) slopina ir stipri kraujo tėkmė. Taigi pažeidus endotelį ir nustojus veikti slopinamiesiems veiksniams, sužadinti trombocitai pereina kelias aktyvumo stadijas:

- formos kitimo, kai išskiriamos medžiagos veikia kraujagyslių endotelį (serotoninas, adrenalinas, noradrenalinas), agregaciją (ADP, β -TG), plazmos koaguliacijos procesą (trečias trombocitų faktorius, ketvirtas trombocitų faktorius – antiheparinas, trombocitų išskirti ir absorbuoti plazmos proteinai, tarp jų ir plazmos koaguliacijos faktorius, vWF, plazminogeno aktyvatoriaus

inhibitorius – PAI-1), atkūrimo procesus (trombocitų išskiriamas augimo faktorius), prostaglandinų sintezę (tromboksanas A_2), krešulio refrakciją;

- adhezijos,
- agregacijos,
- galutinės sekrecijos.

Kiekvienos šių stadijų pagrindą sudaro serijos specifinių biocheminių reakcijų. Trombocitų plazminė membrana tampa daugelio ekstraląstelinų aktyvių medžiagų ir intraląstelinio turinio sąveikos vieta [47]. Trombocitų aktyvinimas yra dinamiškas procesas, modeliuojamas sužadinaujamųjų ir slopinamųjų signalų, gaunamų iš pažeisto endotelio ar kitokio paviršiaus.

Ekstraląstelinį signalą (transmembraninį potencialą) trombocitams sužadinti gali formuoti [47]:

- 1) Stiprūs agonistai: trombinas, kolagenas, prostaglandinų endoperoksidai, tromboksanas A_2 , PAF-aceteris;
- 2) Silpni agonistai: ADP, adrenalinas, vazopresinas, serotoninas;
- 3) Antagonistai: prostaciklinai PGI_2 , PGD_2 , NO.

Trombocitai gali reaguoti į daugiau nei 100 skirtingų agonistų, tačiau stipriausiai veikiančiais ir svarbiausiais laikomi tie, kurie lemia trombocitų degranuliaciją, veikia GPIIb/IIIa receptorius ir atpalaiduoja fibrinogeną iš kaupiamųjų alfa granulių [97]. Trombinas yra svarbiausias koaguliacijos fermentas ir potencialiausias agonistas trombocitų agregacijai stimuliuoti, nes jis veikia fibrino susidarymą iš fibrinogeno, antrinės hemostazės galutinį rezultatą, o veikdamas GPIIb/IIIa kompleksą, paverčia jį fibrinogeno receptoriumi.

Trombocito receptoriai priklauso membraniniams baltymams, vadinamiesiems integrinams. Tai yra pagrindinės trombocitų membranos sudėtinės dalys, kurios sudarydamos tarpusavyje kompleksus - receptorius, leidžia trombocitams įvairiais keliais agreguoti. Svarbiausi integrinai yra glikoproteinai GP1a, GP1b, GPIIb, GPIIIa, GPIV, GPV [47].

Kompleksas GP1a/GPIIa veikia kaip kolageno receptorius, kai kraujotaka lėta, GP1b prijungia vWF prie trombocito paviršiaus ir tai lemia ląstelės adheziją ant pažeistos endotelio sienelės vietos, kai kraujotaka greita [53]. Šio baltymo alfa grandinėje yra sritis, prie kurios prisijungia vWF ir alfa trombinas. Toks mechanizmas lemia trombocitinio trombo susidarymą pažeistoje vietoje [47]. GP1c/GPIIa lemia trombocitų adheziją su fibronektinu.

GPIIb/IIIa kompleksas yra heterodimeras, sudarytas iš dviejų transmembraninių proteinų. Kad šis kompleksas susidarytų, reikia kalcio. Vienas neaktyvus trombocitas turi apytikriai 50 000-80 000 atsitiktinai pasiskirsčiusių GPIIb/IIIa receptorių [63, 78]. 70 proc. receptorių yra ant išorinio trombocitų paviršiaus, 30 proc. yra kaupiami trombocitų viduje esančiose alfa granulėse, o aktyvinant yra išskiriami trombocitų paviršiuje [44]. Suaktyvėjus trombocitams šie receptoriai

pasidaro imlūs ligandams - fibrinogenui, vitronektinui, fibronektinui, vWF, turintiems tokią peptidų seką: argininas–glicinas–asparto rūgštis (RGD) [116]. RGD seka yra gausi proteinų, kurie dalyvauja trombocitų adhezijoje, aktyvina GPIIb/IIIa. Nors yra daug kelių aktyvinti trombocitų agregaciją, bet galutinis bendras trombocitų agregacijos kelias priklauso GPIIb/IIIa receptorių aktyvinimui. GPIIb/IIIa dalyvauja trombocitų agregacijoje ir skatina trombo susidarymą bei retrombozę. Trombinui ir kitiems trombocitų agonistams prisijungus prie specialiųjų komplekso GPIIb/IIIa vietų, kompleksas GPIIb/IIIa pakeičia savo struktūrą ir virsta fibrinogeno receptoriumi. Tada, kai prie komplekso prisijungia ligandas, kad galėtų prasidėti agregacija, susidaręs junginys konformuojasi ir reorganizuojasi. GPIIb/IIIa dalyvauja trombocitų agregacijoje ir skatina trombo susidarymą bei retrombozę.

GPIV nustatytas kaip trombospondino ir kolageno receptorius, o GPV – kaip trombino receptorius [46]. Trombocitų aktyvinimas ir kraujo koaguliacija papildo vienas kitą ir yra priklausomi vienas nuo kito procesai vykstant hemostazei ir trombozei. Trombocitai sąveikauja su keliais koaguliacijos faktoriais, o koaguliacijos produktas trombinas yra stipriausias trombocitų aktyvinimo agonistas. Johan W.M. Heemskerk su bendraautorais [56] nustatė, kad kai po citozolinio poveikio (Ca^{2+}) trombocitai tampa aktyvūs, prilipę prie kolageno per glikoproteiną VI, savo išoriniame paviršiuje atidengia fosfatidilseriną ir sudaro membranos pūsleles ir mikrovezikules. Išskirtas fosfatidilserinas labai skatina koaguliacijos procesą ir palengvina tenazės (IXa+VIIIa+Ca+Fl) ir protrombinazės (Xa+V+Ca+Fl) kompleksų aktyvinimą. IXa faktorius ir su trombocitais susijęs Va faktorius palaiko šiuos aktyvinimo procesus. Taip pat trombocitai gali palaikyti koaguliacijos fazę, nes duoda rišamųjų vietų protrombinui ir XI faktoriui. Taip jie perima pagrindinį audinių ir VIIa faktoriaus vaidmenį aktyvinant koaguliaciją [56].

Plazmos FVIIa kompleksas su ekstravaskuliniu audinių faktoriumi lemia ir lokalizuoja trombino produkciją ant trombocitų ir ekstravaskulinių ląstelių. Trombino sintezė padidina trombocitų aktyvumą ir dėl to vykstantį trombo formavimąsi, kuris stabdo kraujavimą. Trombino sintezė ir trombocitų aktyvinimas skatina nuo trombino priklausomų ląstelių aktyvinimą ir naujų kraujagyslių formavimąsi (angiogenezę) ir taip inicijuoja žaizdos gijimą. Kad būtų veiksminga hemostazė ir žaizdos gijimas, aktyvuoti trombocitai išskiria iš granulių keletą proteinų ir kitų faktorių, reguliuojančių vietinį trombino susidarymą ir kraujagyslių ląstelių atsakus į pažeidimą. Nepakankamas lokalizavimas ir adekvataus trombino susidarymo reguliavimas ir/ar trombocitų aktyvinimas gali turėti patologinę išeitį, įskaitant aterosklerozės vystymąsi ir progresavimą ar net padidėjusią auglio tikimybę. Tai įvyksta dėl to, kad trombinas aktyvina keletą ląstelių tipų ir sukelia jų mitogenezę. Aktyvūs trombocitai išskiria daug aktyvių medžiagų, kurios veikia kelių tipų ląsteles tokiu mastu, kad neadekvati trombocitų aktyvacijos reguliacija (besaikė trombino sintezė) gali prisidėti prie ūminės ar lėtinės arterijų trombozės ar naviko vystymosi.

Trombocitų adhezija ant kraujagyslės sienelės ar jų sukibimas vyksta dalyvaujant adhezinėms molekulėms ir trombocitų receptoriams. Du adheziniai baltymai, kurie yra specifiški trombocitams ir endoteliui, yra fibrinogenas ir vWF. vWF, besijungiantis prie specifinių trombocitų membranoje esančių receptorių – Ib/IX ir endotelio, kartu pernešdamas VIII faktorių į pažeidimo vietą. Šią pradinę adheziją sustiprina trombocitų receptorių GPIIb/IIIa sąveika su ligandais, vWF, fibrinogenu, fibronektinu, trombospondinu ir vitronektinu [104]. Trombocitų adheziją skatina nauji trombocitai, išlaisvinantys papildomą kiekį ADP ir išskiriantys mediatorių iš pažeistų ląstelių (serotonino, adrenalino, trombocitų 3 ir 4 faktorių, β -TG ir kt.).

Tarp aktyvių trombocitų ir kraujagyslės sienelės nustatyti keli svarbūs faktai ir sąveikos, kurie apibrėžia hemostatinio krešulio formavimąsi pažeistoje kraujagyslės vietoje:

1. Pažeidus kraujagyslės sienelę pradinis kontaktas tarp GPIb ir vWF sulėtina trombocitų tėkmę ir sudaro sąlygas jiems aktyvintis. Ši sąveika tarp trombocitų GPIb ir vWF lemia hemostatinio krešulio formavimąsi. Vėliau į procesą įtraukiami adheziniai baltymai - fibronektinas, trombospondinai, lamininas, kolagenas ir proteoglikanai.

2. Trombocitų aktyvinimas subendotelyje yra antras svarbus įvykis krešulio formavimesi. Pirmiausia trombocitų paviršiuje kolagenas susijungia su receptoriais (integrinu $\alpha 2\beta 1$ arba GPIa/IIa). Paskui su receptoriais (būtent preteazės aktyvintais receptoriais–1, PAR-1) susijungia trombocitų susintetintas trombinas. Sąveikaujant trombinui su PAR-1 trombocituose yra inicijuojamos kaskados, kurios lemia trombocitų pokyčius ir agregaciją bei aktyvių medžiagų iš trombocitų granulių išskyrimą. Šios medžiagos aktyvina kitus trombocitus [104]. Būtina aktyvinti trombocitų GPIIb/IIIa, nes jie keisdami formą, susiriša su keliais ligandais, reikalingais trombocitų adhezijai.

Kraujo koaguliacinė sistema yra inicijuojama serino proteazės, kai VIIa faktorius kraujyje susijungia su audinių faktoriaus transmembraniniais VII/VIIa receptoriais. Audinių faktorių išskiria ne tik subendotelio ląstelės, bet ir aktyvinti monocitų bei kitų uždegiminių ląstelių paviršiai [104]. Fibrinogeno virtimas fibrinu yra viena iš svarbiausių hemostazės trombino katalizuojamų reakcijų. Todėl trombinas (susidaręs krešant kraujui) ir trombocitai (tada, kai yra trombino aktyvinti) dalyvauja išlaikant hemostazę ir formuojant trombą. Trombinas aktyvina epitelio, endotelio, subendotelio, lygiųjų raumenų, nervines ir hemopoetines ląsteles. Be to aktyvūs trombocitai sąveikauja su endotelio, subendotelio ir hemopoetinėmis ląstelėmis taip, kad esant normaliai reguliacijai, sunormalėja hemostazė, sugyja žaizda, ribojamas uždegiminis procesas ir kiti svarbūs morfogeniniai pokyčiai [104].

Kraujagyslės sienelės pažeidimas aktyvina didelį skaičių trombocitų, kurie atsiranda subendotelyje, kur jie yra veikiami audinių faktoriaus ir adhezinių molekulių. Susilietę su pažeistu endoteliu, trombocitai prilimpa, suplokštėja, prisiploja prie fibronektino ir kolageno, pakeičia formą

į sferinę ir sudaro plonas ilgas filopodijas. Jei stimulus silpnas, trombocitų aktyvinimas tuo ir baigiasi. Jei stimulus stiprus, toliau po aktyvinimo prasideda įcentrinis yrančių organelių judėjimas, vėliau įvyksta visos ląstelės kontrakcija. Ištirpus organelių membranos išsiskiria ląstelės turinys, kuris per kanalėlių sistemą patenka ant trombocito paviršiaus [46]. Dėl traumos pašalintos endotelio ląstelės atidengia subendotelio kolageną („šlampanti“ paviršiu), kuris yra reikalingas adhezijai prasidėti. Tuo pat metu XIIa faktorius veikiamas kofaktoriaus - didelės molekulinės masės kininogeno - aktyvina XI faktorių. Dalyvaujant Ca jonams XIa faktorius aktyvina IX faktorių, kuris susijungdamas su VIIIa faktoriumi ant membranos paviršiaus, aktyvina X faktorių, o šis paverčia protrombiną trombinu ir dalyvaujant Ca jonams bei Va faktoriui, prisijungia prie trombocitų membranos paviršiaus GPIIb/IIIa receptorių. Nors yra daug kelių aktyvinti trombocitų agregacijai, bet galutinis bendras trombocitų agregacijos kelias vyksta aktyvinant GPIIb/IIIa receptorių. Trombinui ir kitiems trombocitų agonistams prisijungus prie specialiųjų komplekso GPIIb/IIIa vietų, kompleksas GPIIb/IIIa pakeičia savo struktūrą ir virsta fibrinogeno receptoriumi. Tada, kai prie komplekso prisijungia ligandas, susidaręs junginys konformuojasi ir reorganizuojasi. Kad galėtų prasidėti agregacija, formuotis trombas, trombinas paverčia fibrinogeną fibrinu.

Fibrino krešulio retrakcija yra vienas svarbiausių baigtinių hemostazės mechanizmų. Tai vyksta dėl trombocitų kontraktilinių baltymų, mikrotubulių (tubulino) ir kitų susijungusių baltymų poveikio.

Yra žinoma, kad katecholaminai vaidina svarbų vaidmenį aktyvinant ir agreguojant trombocitus, o adrenalinas yra svarbiausias iš jų. Katecholaminų padaugėja streso, fizinio krūvio metu, rūkant ir gali sukelti kliniškai svarbų trombocitų suaktyvėjimą, jei tik jų koncentracija nėra reguliuojama. Evangelou A.M. ir kt. nustatė, kad adrenalinu ir ADP indukuota žmogaus trombocitų agregacija, pridėjus adrenalino degradacijos produktų, buvo užslopinama. Padaryta išvada, kad katecholaminų degradacijos produktai, turintys metoksi grupę (-OCH₃), gali greitai užslopinti *in vitro* ir *in vivo* adrenalinu indukuotą trombocitų agregaciją. Staigus vidinis adrenalino indukuotos trombocitų agregacijos autoreguliacija adrenalino metaboliniais degradacijos produktais vyksta ir organizme [41].

Yamashita T. ir kt. eksperimentais nustatė, kad oksidacinis stresas smarkiai sumažina kraujagyslių endotelio funkciją ir lemia sumažėjusį NO bioaktyvumą: esant lėtiniam endotelio pažeidimui, sumažėja NO bioaktyvumas, o staiga lazeriu pažeidus pelių ir žiurkių šlauninės arteriolės endotelį, iš endotelio ląstelių ir trombocitinio trombo išsiskiria NO. Padaryta išvada, kad ūminis periferinių mikrokraujagyslių endotelio pažeidimas lemia NO išsiskyrimą ir kad laisvieji radikalai didina NO sintezę. Dėl to slopinamas trombocitinio trombo formavimasis [131].

Stafford N.P. ir kt. nustatė, kad adenosino trifosfatas (ATP) indukuoja trombocitų agregaciją veniniame ar arteriniame kraujyje per ATP virtimą į ADP dalyvaujant ekto-ATP-azei, esančiai tik

ant leukocitų. Sumažėjusi agregacija, kai ATP koncentracija didelė ($>100 \mu\text{mol/l}$), gali būti kaip adenozino difosfato sąveikavimo su ADP receptoriais užslopinimas, nulemtas ATP [120]. Nustatyta, kad ATP indukuoja trombocitų agregaciją kraujyje, bet ne trombocitų turtingoje plazmoje.

Yoshimoto H. ir kiti tyrė NO poveikį trombocitų agregacijai kraujyje ir trombocitų, sužadintų kolagenu, aktyvumui. Išskiriant ekstraląstelinį ir intraląstelinį NO gauta, kad intraląstelinis NO slopina agregaciją kraujyje ir kad šis mechanizmas tekančiame kraujyje gali būti svarbus savo antitrombiniu poveikiu tekančiame kraujyje [132].

Eksperimente su kiaulėmis buvo įvertinta endokardo endotelio ląstelių (EEL) ir koronarinės arterijos endotelio ląstelių (KEL) antitrombocitinės ypatybės. Nustatyta, kad endokardo endotelis turi stipresnį antiagregacinį poveikį nei koronarinių arterijų endotelis. EEL slopina trombocitų agregaciją labiau per PGI_2 , o ne per endotelio NO. Kadangi ši antiagregacinė ypatybė buvo reikšmingai didesnė EEL nei KEL, buvo sukurta prielaida, kad endokardo endotelio PGI_2 gali slopinti tiek intrakardinio, tiek intrakoronarinio trombo formavimąsi [102]. Kita vertus, yra atrastas naujas endotelio reguliatorius, identifikuotas kaip *Kruppel-like* faktorius (KLF), kurio subtipas KLF2 palaiko endotelio antitrombines ypatybes, sužadindamas trombomodulino ir endotelio NO sintazės išskyrimą ir mažindamas plazminogeno aktyvatoriaus inhibitoriaus-1 (PAI-1) išskyrimą [82].

Atliekant transezofaginę echokardioskopiją abliacijos procedūros metu stebėtas spontaninis echogeniškumas po RDA [48, 50, 130], tačiau trombų abliacijos vietoje neaptikta galbūt dėl mažų RDA pažeidimų ir didelės kraujo srovės, tekančios pro tą vietą [102]. Tačiau intrakardinė echokardiografija atliekant RDA kairiajame prieširdyje dėl prieširdžių virpėjimo (PV) ar dėl kairiojo prieširdžio *macro re-entry* tachikardijos, parodė, kad 10,3 proc. visų ligonių ant transseptalinio pravediklio susidaro trombų nepaisant gydymo antikoaguliantais [113]. Palaikant nuolatinę perfuziją pro transseptalinį pravediklį 3 ml/val., smegenų trombembolinių komplikacijų įvyko 6 proc. ligonių, o taikant didesnę srovės tėkmę – 180 ml/val., komplikacijų nenustatyta [24]. Eksperimentinės abliacijos metu, palaikant karaujotakoje skirtingą heparino koncentraciją ir kontroliuojant RDA temperatūrą $< 100 \text{ }^\circ\text{C}$, nustatyta, kad apie abliacinį elektrodą, nesvarbu, kokia heparino koncentracija, susidaro švelnių masių-depositų [36]. Šie depositai susidaro iš karščio sukeltų proteinų denaturacijos ir jų agregacijos produktų, bet ne iš klasikinio trombo.

2.3. Šiuolaikiniai trombocitų funkcijos tyrimai ir jų reikšmė patologiniams krešėjimo sutrikimams nustatyti

Pirmą kartą trombocitai buvo aprašyti 1880 m. Giulio Bizzozero [44, 53], kuris pro mikroskopą stebėjo, kaip trombocitai formuoja trombą. Nuo 1980 m., kai buvo paskelbtos [44] trombocitų funkcijos tyrimų gairės, sukurta nemažai naujų tyrimų metodų, tarp jų ir *in vitro*. 1 lentelėje išvardyti tradiciniai trombocitų funkcijos tyrimai [44]. Tačiau dauguma iš paminėtų tyrimų nėra taikomi sveikatos priežiūros įstaigų laboratorijose, nes nėra visiškai aiški jų praktinė nauda.

Koaguliacijos defektams nustatyti atliekami atrankos mėginiai, dažniausiai dalinio aktyvuoto tromboplastino laikas (DATL) ir protrombino laikas (PL). Jie yra informatyvūs, nebrangūs ir visiškai automatizuoti. Trombocitų funkcijos defektus nustatyti yra daug sudėtingiau, nes iki šiol nėra susitarta dėl galutinių atrankos mėginių. Iš šiuo metu atliekamų tyrimų nė vieno jautrumas nėra 100 proc. Morfologiniai ir funkciniai trombocitų sutrikimai labai įvairūs. Kai pažeidžiama kraujagyslės sienelė, prasideda sudėtingai reguliuojamų trombocitų funkcijų seka: adhezija, formos kitimas, sekrecija, agregacija, prokoaguliacinio paviršiaus atidengimas, mikrodalelių formavimas ir krešulio retrakcija. Atsiradus defektui vienoje iš šių funkcijų ar dėl mažo trombocitų skaičiaus susilpnėjus hemostazei, padidėja kraujavimo rizika. Atvirkščiai, padidėjus trombocitų skaičiui ar jų reaktyvumui, gali pradėti formotis trombas [53].

Vis dėlto pagrindiniams trombocitų funkcijos tyrimams priklauso trombocitų agregacija [10, 97, 101] ir/ar trombocitų granulių žymenų išskyrimo matavimas [53], tėkmės nustatymas citometrijos metodu [51], kraujavimo laikas [10, 44], (1 lent.).

1 lentelė. Diagnostiniai metodai trombocitų funkcijai tirti.

Kraujo tepinėlis
Trombocitų skaičius
Kraujavimo laikas <i>in vivo</i> pagal Ivy ir Mielke
Rumpel–Leed testas
Vidutinė trombocitų masė
Turbidimetrinė agregacija pagal Borną
Trombocitų agregacijos tyrimas veniniame kraujyje
Greitas trombocitų funkcijos ištyrimas (GTFI)
Kraujavimo laiko nustatymas <i>in vitro</i> pagal Kratzer ir Borną
Luminometrinis atpalaidavimo reakcijos nustatymas
Sekrecijos žymenys (β -TG, TF4)
Trombocitams specifinių eikozanoidų metabolitų nustatymas
Tėkmės citometrijos testas
Krešulio retrakcija
Tromboelastografija
Momentinis verifikavimas

Kraujavimo laiko *in vivo* nustatymas pagal Ivy ir Mielke atspindi pirminės hemostazės mechanizmą - trombocitų adheziją, išskyrimo fazę, agregaciją ir pirminį krešulio formavimąsi.

Rumpel–Leed testu nustatomas sistolinio ir diastolinio arterinio kraujo spaudimo reikšmių vidurkis ir 5 min. tokiu spaudimu laikoma manžetė. Paskui įvertinamos petechijos žemiau manžetės suspaudimo vietos. Gausybė petechijų rodo pirminę hemostazės disfunkciją, trombocitopatijos ar vaskuliopatijos galimybę.

Kraujavimo laiko *in vitro* nustatymas pagal Kratzer ir Borną rodo pirminės hemostazės funkciją. Tiriama trombocitų funkcijos analizatoriumi PFA–100, naudojant ADP, kolageną, adrenaliną. Kraujas paimamas kapiliaru, paskui stebimas trombocitų sulipimas ir agregacija tol, kol užkreša angą. Normaliai procesas trunka 1-2 min.

Vidutinė trombocitų masė apskaičiuojama atliekant trombocitų histogramas. Normali - nuo 1,7 iki 25,5 μm^3 , vidutinė – 6 μm^3 [44].

Luminometrinis atpalaidavimo reakcijos nustatymas. ATP kiekis nustatomas liuminescenciniu metodu, ATP sąveikos su reagentu liuciferin-liuciferaze metu, stimuliuojant ADP. Sekretijos žymenims nustatyti naudojamas ir imunologinis metodas. Nustatomi specifiniai trombocitų proteinai, išskiriami iš α granulių: P selektinas, β -TG, TF4. Jie gali būti tiriami ir ELISA metodu. Šiais tyrimais nustatomas trombocitų aktyvumas.

Greitas trombocitų funkcijos ištyrimas (GTFI) – turbidimetris metodas optiniu principu leidžia nustatyti trombocitų agregaciją, monitoriuoti vaistų antitrombinio poveikio GPIIb/IIIa receptoriams efektyvumą [53].

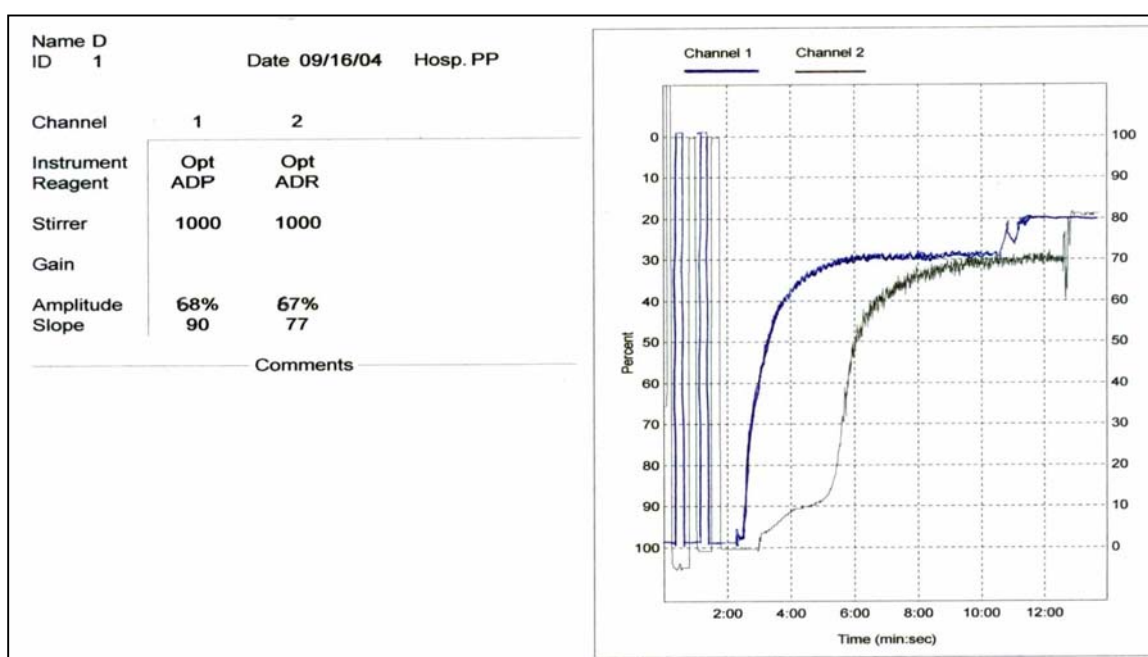
Trombocitams specifinių eikozanoidų metabolitų nustatymas aktyvavus trombocitus jiems specifiniu eikozanoidu tromboksano A_2 , vykstant atpalaiduotos arachidoninės rūgšties metabolizmui. Trombocitų ciklooksigenazė-1 (COX-1) oksigenuoja arachidoninę rūgštį, kuri prisijungia PGG₂ ir PGH₂. Paskui suformuojamas TxA₂ veikiant tromboksano sintetazei, tačiau jis turi labai trumpą gyvavimo pusperiodį ir suyra į stabilesnį TxB₂, kuris gali būti ištirtas ELISA metodu, nustatant nuo ciklooksigenazės priklausomą trombocitų aktyvumą [44].

Tėkmės citometrijos metodas naudojamas įvairiems aktyvinimui priklausomiems žymenims ant trombocitų paviršiaus nustatyti. Labiausiai informatyvūs yra P-selektinas, CD40L ir aktyvus kompleksas GPIIb/IIIa, taip pat tromboksano metabolitai, trombocitų 4 faktorius, beta tromboglobulinas. Manoma, kad trombocitų funkcijai įvertinti šis metodas yra jautriausias [51].

Ligoniams, vartojantiems klopidoirelį, kuris slopina P2Y₁₂ receptorių [2] ar fibrinogeno receptorių inhibitorius, naudojamas momentinis verifikavimas trombocitų P2Y₁₂ ir GPIIb/IIIa receptorių funkcijos pokyčiams tirti. Be to, galima nustatyti ir aspirino poveikį trombocitų agregacijai.

Paskutiniu metu trombocitų funkcijai nustatyti didžiausio dėmesio susilaukė ir yra dažniausiai naudojamas trombocitų agregacijos metodas, aprašytas 1960 m. ir greitai pripažintas kaip „auksinis standartas“ [44].

Žinomi keli metodai agregacijai tirti: trombocitų turtingoje plazmoje ir veniniame (visame) kraujyje. Trombocitų turtingoje plazmoje trombocitų agregacija nustatoma turbidimetriniu metodu pagal Borną [17]. Tiriant šiuo metodu agregacijos tyrimas pagrįstas trombocitinės plazmos optinio tankio pokyčiu vykstant agregacijai, išreikštai santykiniais vienetais (proc.). Agregacijai sužadinti naudojami ADP, adrenalinas, kolagenas, trombinas, ristocetinas ir kt., taip pat užrašoma spontaniinė agregacija nenaudojant jokio induktoriaus. Klasikinė trombocitų atsakomoji reakcija (uždelsimo fazė, formos kitimas, pirminė ir antrinė agregacija) į skirtingus agonistus gali būti monitoriuojama. Agregacija pradedama tirti tik tada, kai trombocitai juda, t.y. veikiami maišymo sistemos, nustatytos tam tikru dažniu. Agregacijos progresavimą atspindi susiformuojantys didesni trombocitų agregatai ir padidėjęs šviesos signalo perdavimas. Fotometriškai monitoriuojant yra brėžiama kreivė (2 pav.).



2 pav. Trombocitų agregacijos kreivės vartojant skirtingus agonistus (šiuo atveju ADP ir adrenalina).

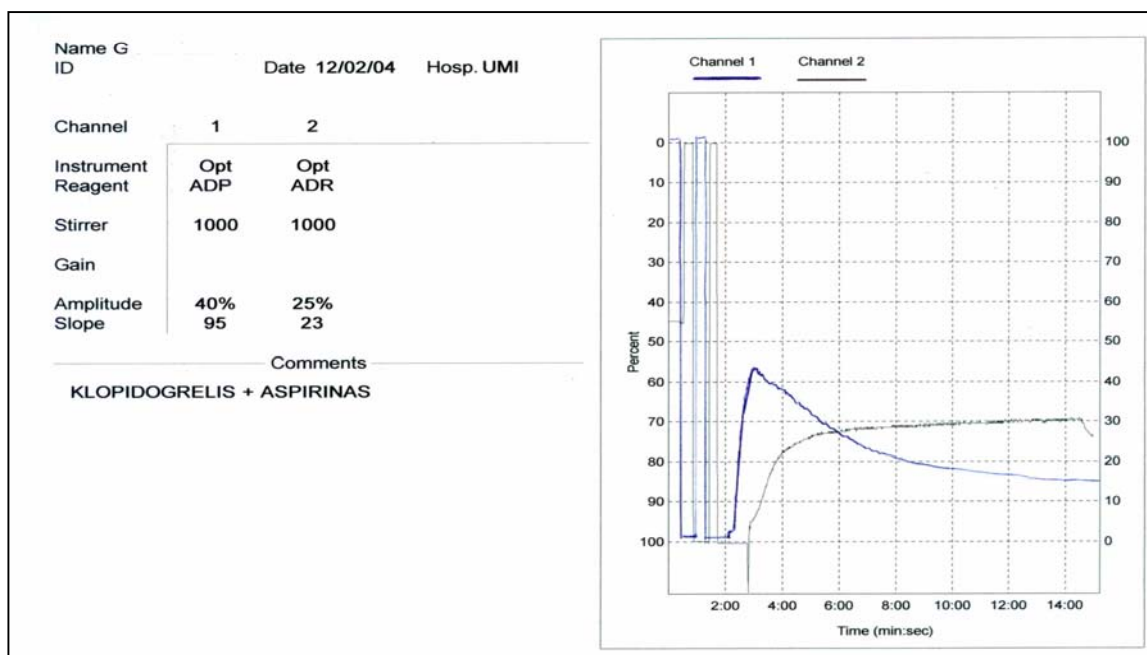
Trombocitų agregacija veniniame kraujyje nustatoma impedanso metodu, agregacijos proceso metu matuojant kraujo elektrinės varžos pokytį, išreikštą varžos vienetais (omais). Kitaip negu tiriant turbidimetriniu metodu, šiuo metodu trombocitų agregacija matuojama beveik fiziologinėje aplinkoje (eritrocitai, leukocitai, plazma), todėl yra didesnė galimybė trombocitams formuoti

agregatus tarpusavyje ir su kitomis ląstelėmis – leukocitais, monocitais ir kt. [51]. Nustatyta, kad centrifuguojant periferinį veninį kraują trombocitai sulimpa su monocitais [92]. ATP, virsdama į ADP, skatina trombocitų agregaciją visame kraujyje per P2X1 receptorius, dalyvaujant ant leukocitų paviršiaus esančiai ekto-ATPazei [120]. Kiti autoriai nurodo trombocitų sąveiką ir su eritrocitais, kurių yra 20 kartų daugiau [100]. Nustatyta, kad eritrocitai sustiprina trombocitų agregaciją išskirdami ADP ir pašalindami NO, išskirtą iš endotelio ląstelių. O leukocitai gali modifikuoti ir trombocitų funkciją [100]. Nors šis metodas nereikalauja jokių papildomų veiksmų rengiantis tirti (pvz., nereikia centrifuguoti), tačiau pripažintas kaip neįtrauktas [53]. Trombocitų agregacijai sužadinti naudojamas adenozino difosfatas (ADP), kolagenas, ristocetinas, arachidoninė rūgštis. Ant platininio elektrodo uždedamas vienas trombocitų sluoksnis padidina varžą ir atstoja pagrindinį impedanso matuoklį. Viso kraujo agregacija neretai yra tiriama kartu atliekant liuminometrinių tyrimų, kai tuo pačiu metu nustatomas trombocitų granulių ADP išskyrimas.

Trombocitų agregacijai tirti naudojami skirtingi agonistai, nes jie veikia į nevienodas trombocitų receptorių grupes. Trombocitų aktyvumo pokyčiai siejami su dauguma dažnai pasitaikančių klinikinių būsenų – nestabilia krūtinės angina, miokardo infarktu, angioplastika, širdies aorto-koronarinio nuosruvio suformavimo operacija, trumpalaikiu smegenų priepuoliu, cukriniu diabetu, rūkymu, hiperproteinemija, emociniu stresu, trombocitų kaupimu transfuzijai [10, 51], lėtiniu širdies nepakankamumu, periferinių kraujagyslių ligomis [51].

Vis daugiau tyrimų atliekama norint ne tik atskirti pirminės hemostazės sutrikimo sukeltą kraujavimą, bet ir po intervencinių procedūrų (PTKA, stentavimo), po didelės apimties operacijų (kardiochirurginių, kt.) dėl galimų tromboembolinių komplikacijų ar joms kartojančių. Todėl šis tyrimas yra svarbus gydant ligonius antiagregantais gydymo efektyvumui įvertinti.

Adrenaliną ir kolageną naudojami patikrinti bendrą trombocitų gebėjimą agreguotis. Žinoma, kad natrio citrate esanti maža Ca^{2+} koncentracija, lemia mažesnę trombocitų agregaciją veniniame kraujyje negu yra iš tikrųjų. Todėl adrenaliną nėra rekomenduojamas veninio kraujo trombocitų agregacijai tirti [100]. Atvirkščiai, trombocitų turtingoje plazmoje tokia Ca^{2+} koncentracija gali skatinti trombocitų agregaciją [100]. Vartojantiems aspiriną, agregacijos, indukuotos kolagenu, uždelsimo fazėje jis agregaciją sumažina. Arachidoninė rūgštis yra paverčiama į TxA_2 dalyvaujant ciklooksigenazei. Aspirinas slopina ciklooksigenazę, o sąveikaujant su šiuo agonistu nustatomas didelis agregacijos sumažėjimas. ADP atspindi fibrinogeno surišimo su GPIIb/IIIa membranų vietas, į kurias veikia tiklopidinas, klopidoirelis (3 pav.). Ristocetinas – naudojamas von Willebrand, Bernard-Soulier sindromams nustatyti.



3 pav. Trombocitų agregacija, indukuota ADP ir adrenalinu, ligoniui, kuris vartojo du antiagregantus – klopidoarelį ir aspiriną.

Neseniai atrastas naujas trombocitų agregacijos nustatymo metodas, pagrįstas spaudimo matavimu ląstelių filtracijos metu, t.y. pro mikrofiltrą matuoja kraujo tėkmės pasipriešinimą, kuris spaudimo dydį paverčia trombocitų agregacijos indeksu. Yasushi Ozeki su bendraautoriais nustatė, kad geriamasis aspirinas slopina ADP ir kolagenu indukuotą trombocitų agregaciją veniniame kraujyje [106]. Kitų mokslininkų nuomone, dalelių skaičiuotuvas, kuris gali aptikti mažus agregatus, yra jautresnis nei impedanso matavimas agregacijos metu veniniame kraujyje [121]. Kadangi aterotrombozė siejama su mažo laipsnio vidiniu kraujagyslės sienelės uždegimu, Shlomo Berliner su bendraautoriais nustatė, kad eritrocitų adhezija ir agregacija gali būti naudojama sergantiesiems aterotromboze kaip vidinės uždegiminės reakcijos žymuo [11].

Trombocitų ir kraujagyslės sienelės sąveika bei trombozės formavimasis yra nuolat vykstantis dinaminis procesas. Šiuolaikiniai trombo susidarymo nustatymo metodai klinikinėje praktikoje yra intrakraujagyslinis ultragarsinis tyrimas, angiografija, angioskopija. Visi tyrimo metodai - invaziniai, kokybiniai, ir rezultatai yra ribojami dėl vienkartinio tyrimo šiame dinamiame procese. Bandymais su kiaulėmis yra atrastas naujas metodas, kai trombo augimas yra nustatomas radioizotopiniu detektoriumi monitoriuojant trombo augimą nuo 2 min. iki 2 val. radioaktyvumo pokyčio toje pačioje vietoje principu [133].

2.4. Antitrombocitinių vaistų (antiagregantų) veikimo mechanizmai

Trombocitų receptorių ir aktyvinimosi metu iš trombocitų išskiriamų aktyvių medžiagų specifiskumas lemia šių medžiagų slopinamųjų vaistų ir preparatų, vartojamų klinikoje, gausą. Suklasifikuotos pagal jų farmakologinį antitrombocitinį poveikį medžiagos pateiktos 2 lentelėje [44].

Dauguma iš dabar vartojamų cheminių junginių veikia intraląsteliniu aktyvinimo principu (ciklinių nukleotidų koncentracijos didėjimas, ciklooksigenazės slopinimas) ir sukelia slopinamąjį trombocitų funkcijos poveikį. Kitos medžiagos tiesiogiai sąveikauja su ekspresuojamais ant trombocitų paviršiaus junginiais užblokuodamos skirtingus aktyvinimo kelius (ADP aktyvinimas) ar agregaciją (fibrinogeno receptorių antagonistai).

2 lentelė. Trombocitų antiagregantai ir jų taikiniai

Agregacijos slopinimo mechanizmas ir taikiny	Farmakologiškai aktyvi medžiaga
1. Ciklinių nukleotidų padidėjimas - Adenilatciklazės aktyvinimas - Fosfodiesterazės slopinimas - Guanilciklazės aktyvavimas	PGE1 (alprostadilis) PGI2 (epoprostenolis) Prostaglandino analogai (iloprostas) Teofilinas, dipiridamolis NO, nitrato derivatas, izosorbido dinitratas, molsidominas
2. Sąveika su arachidoninės rūgšties metabolizmu - Ciklooksigenazės slopinimas - Tromboksano sintezės slopinimas - TxA ₂ sintezės slopinimas	Acetilsalicilo rūgštis, sulfipirazonas, indometacinas, ω3- riebalų rūgštys Dazoksibenas, ozargelis, Ridogrelis, nidrogrelis
3. Sąveika su receptoriais - ADP receptorių blokada (P2X ₁ , P2X ₁₂) - Trombino receptorių blokada - Serotonino receptorių blokada	Tiklopidinas, klopidogrelis, prasugrelis Peptido antagonistai Ketanserinas
4. Agregacijos slopinimas - Fibrinogeno receptorių blokada (GP IIb/IIIa)	Abciximabas (ReoPro), integrilinas (eptifibatidas), tirofibanas (agratatas), lamifibanas, ksemilofibanas, orbofibanas, gantofibanas, roksifibanas
5. Adhezijos slopinimas - von Willebrando faktoriaus receptorių blokavimas - Kolageno receptorių (α ₂ β ₁) blokada	vWF fragmento rekombinatorius Antikūnai, peptidai

Dažniausiai klinikinėje praktikoje skiriami antitrombocitiniai vaistai yra acetilsalicilo rūgštis, dipiridamolis, tiklopidinas, klopidogrelis, GPIIb/IIIa receptorių inhibitoriai.

Acetilsalicilo rūgštis (aspirinas) sintezuota 1887 m. (Bayer kompanijoje) vokiečių chemiko Felikso Hoffmanno. 1971 m. atrastas aspirino slopinamasis tromboksano A₂ (TxA₂) sintezės poveikis [44]. Aspirinas selektyviai ir galutinai slopina ciklooksigenazę-1 (COX-1), kuri dalyvauja susidarant tromboksanui TxA₂ trombocituose, katalizuojant prostaglandinų ir kitų eikosanoidų

biosintezę [108]. COX–1 yra sudedamoji fermento dalis, kurios yra visose ląstelėse. COX–2 izoformos yra leukocituose. Ji dalyvaudama uždegimo ir skausmo procesuose skatina prostaglandinų sintezę. Išskiriama tik veikiant citokinams, imunologinių stimulų ir augimo faktoriams.

COX–1 dalyvauja TxA₂ katalizavimo procese. Pirmiausia yra oksigenuojamas, o paskui aktyvuojamas prostaglandino hidroendoperoksidas PGG₂. Ši ciklooksigenazės reakcija vyksta po peroksidazės reakcijos, kai peroksidazė paverčia PGG₂ į PGH₂. Trombocituose prostaglandinų peroksidai paverčiami į TxA₂, kuris turi vazokonstriktinį poveikį ir skatina trombocitų agregaciją. Aspirinas galutinai blokuoja pradinę grandį – COX–1, acetilindamas seriną ciklooksigenazės N-gale, o kartu ir tromboksano sintezę, tačiau neblokuoja peroksidazės reakcijos. Aspirinas taip pat slopina, tik gerokai silpniau, ir prostacikliną - PGI₂, kuris yra sintetinamas endotelėje ir turi vazodilatacinį poveikį, bei slopina trombocitų agregaciją. Aspirinas slopina antrą trombocitų agregacijos fazę, stabdydamas ADP išskyrimą iš trombocitų ir megakariocitų. Trombocitai, neturėdami branduolio, negali sintetinti proteinų, taigi negali atblokuoti COX–1 ir sintetinti TxA₂ visą savo gyvavimo periodą (7-10 d.). Tik naujai susidarę trombocitai gerai funkcionuoja.

Dipiridamolis - pirimidopirimidino darinys, turintis antitrombocitinį ir vazodilatacinį poveikį. Tai vaistas, kuris potencijuoja antitrombocitinį aspirino veikimą.

Tienopiridinai – yra kita antiagregantų grupė, kuriai priklauso tiklopidinas, klopidogrelis. Kadangi jie yra provaistai, tampa aktyvūs tik patekę į kepenis, kur yra metabolizuojami. Nors abu vaistai savo struktūra yra labai panašūs, tačiau jų farmakologinis veikimas skiriasi. Tiklopidinas - tienopiridino darinys, patikimai slopina ADP indukuotą trombocitų agregaciją dėl fibrinogeno receptorių blokavimo trombocitų membranoje: slopinamas ADP išsiskyrimas iš α granulių [44]. Be to, jis užblokuoja ADP receptorius taip slopindamas adenilatciklazės aktyvumą, mažindamas trombocitų cAMP koncentraciją. Nors ir yra mažesnio aktyvumo negu aspirinas, tiklopidinas turi slopinamąjį poveikį trombocitų membranų GPIIb/IIIa receptoriams, trombocitų prilipimui prie ateromatozinės plokštelės, fibrinogeno sintezei. Poveikis trombocitams, kaip ir aspirino, yra nebepataisomas.

Klopidogrelis - metil(+)-(S)-a-(2-chlorfenil)-6,7-dihidrotien[3,2-c]piridin-5(4H)-acetato sulfatas, neturintis poveikio trombocitams produktas. Aktyvus metabolitas SR26334 susidaro paveikus CYP 3A4 citochromo izofermentui. Veikia panašiai kaip ir tiklopidinas, tačiau svarbiausias yra galutinis tiesioginis poveikis ADP receptoriams (P2Y₁, P2Y₁₂) [91]. Kaip antagonistas, blokuoja išorinės ADP sukeltą fibrinogeno prisijungimą prie GPIIb/IIIa receptorių komplekso. Tačiau GPIIb/IIIa receptorių tiesiogiai neveikia. Slopina trombocitų adheziją prie subendotelio ir intimos proliferaciją. Taip pat žinoma, kad klopidogrelis skatina ir fibrinolizę.

Paskutiniu metu skiriamas dėmesys vaistams, kurie slopina trombocitų membranos glikoproteinų funkciją. Taip buvo sukurta nauja antiagregantų grupė. Fibrinogeno receptorių antagonistai sukurti 1980 m., kai Collier pirmas aptiko, kad plazmos fibrinogeną jungia GPIIb/IIIa kompleksas ir nustatė, kad trombocitų agregaciją efektyviai slopina fibrinogeno antikūnai [44]. Fibrinogeno receptorių antagonistai veiksmingai slopina fibrinogeno susijungimą su trombocitų membranos receptoriais GPIIb/IIIa. Šie vaistai veikia molekulių adheziją ir taip specifiskai slopina agregaciją. Tyrimais yra nustatyta, kad nesivystytų trombas, antagonistais turi būti užblokuota ne mažiau kaip 80 ir ne daugiau kaip 90 proc. GPIIb/IIIa receptorių, nes tada didėja kraujavimo rizika [28].

Panaudojus pelės antikūnus (7E3), blokuojančius GPIIb/IIIa receptorius, buvo sukurtas pirmasis fibrinogeno receptorių antagonistas – abciximabas [34]. Vėliau buvo sintetinama daug kitų disintegrinų.

Eptifibatidas (integrillinas) - ciklinis peptidas iš 7 amino rūgščių, gaunamas iš gyvatės barškuolės nuodų, pakeitus vieną amino rūgštį, slopina ir ADP indukuotą agregaciją.

Tirofibanas (aggrastatas) - maža nepeptidinė molekulė panašios į tiroziną struktūros. Tai selektyvus GPIIb/IIIa inhibitorius.

Lamifibanas - nepeptidinis, mažos molekulinės masės, selektyvus GPIIb/IIIa antagonistas.

Visi šie vaistai veikia tuo pačiu principu, skiriasi tik veikimo trukme, dozavimu.

2.5. Širdies aritmijos ir jų sukeltos tromboembolinės komplikacijos

Širdies aritmijos – tai pakitęs širdies ritmas. Jos - viena pagrindinių ligonių guldymo į kardiologijos skyrius priežasčių. Dalis ritmo sutrikimų išsivysto kaip širdies organinės (struktūrinės) patologijos komplikacija (išeminės širdies ligos, miokardito, vožtuvų ligų, arterinės hipertenzijos). Tarp tokių ritmo sutrikimų dažniausiai pasitaiko ekstrasistolija, skilvelinės tachikardijos, prieširdžių plazdėjimas ir prieširdžių virpėjimas. Kitą dalį šių sutrikimų sukelia papildomas laidumo pluoštas. Iš jų dažniausiai pasitaiko supraventrikulinės tachikardijos. Mažai daliai ligonių diagnozuojami idiopatiniai ritmo sutrikimai, kurių atsiradimo priežastis nėra nustatyta.

Toliau išvardytiems ritmo sutrikimams taikomas efektyvus gydymo metodas - RDA.

Ekstrasistolija – priešlaikiniai nesinusinių impulsų sukelti širdies susitraukimai. Ekstrasistoliją gali sukelti visos struktūrinės priežastys, ypač išeminė širdies liga, elektrolitų disbalansas, acidozė, alkalozė, hipoksija, kitos vidaus organų ligos (ypač stemplės, skrandžio, tulžies pūslės), skausmas, vaistai (katecholaminai, širdį veikiantys glikozidai, antiaritmieniai vaistai), emocijos, psichikos būsenos (depresija, panikos sindromas).

Atsižvelgiant į impulsų atsiradimo vietą, ekstrasistolija gali būti prieširdinė, atrioventrikulinės jungties arba skilvelinė. Jei ekstrasistolės periodiškai kartojasi kas antrą, trečią susitraukimą, atitinkamai vadinamos bigeminija, trigeminija. Taip pat jos gali būti pavienės ir grupinės. Diagnozuojamos auskultuojant, užrašius EKG, o jų dažnis ir kiekis per parą registruojamas monitoriuojant Holterio monitoriumi. Kai ekstrasistolijos nepavyksta išgydyti vaistais ar pašalinus ją sukeliančias priežastis ir kai per parą ekstrasistolijų yra ne mažiau kaip 10 000, taikoma RDA, ypač ligoniams, sergantiems išemine širdies liga ir širdies nepakankamumu, bei esant skilvelinei ekstrasistolijai, kai yra didesnė staigios mirties dėl skilvelių virpėjimo rizika [7].

Paroksizminės tachikardijos – tai staiga labai padažnėję širdies susitraukimai (140-240 k./min.). Skiriamos supraventrikulinės ir ventrikulinės. Tachikardijos priepuolius dažniausiai sukelia grįžtamasis (reciprokinis) dirginimas, vadinamasis *macro-reentry*, sklindantis atrioventrikuliniame mazge. Taip pat priepuoliai kyla ir sergantiesiems Volfo-Parkinsono-Vaito (VPV) sindromu, kai yra papildomų laidumo pluoštų, ar Hiso pluošto kojų šakelių (intrafascikulinė skilvelinė tachikardija). Retai pasitaiko ir polimorfinių skilvelinių tachikardijų, kurias sukelia vingiuotos grįžtamojo ryšio bangos skilveliuose.

Supraventrikulinės tachikardijos skirstomos į sinusinio mazgo (reciprokinės), prieširdines, atrioventrikulinės jungties, atrioventrikulines, kai yra papildoma atrioventrikulinė jungtis (ortodrominės, antidrominės). Sinusinio mazgo reciprokinę tachikardiją reikia skirti nuo dažnos neparoksizminės sinusinės tachikardijos, kuri nėra priepuolinė. Reciprokinės tachikardijos priepuoliui nutraukti vartojami beta adrenoblokatoriai, verapamilis ar diltiazemas. Tačiau veiksmingiausias gydymo metodas yra RDA, kurios metu atliekama aktyvaus židinio destrukcija.

Prieširdinės tachikardijos skirstomos į prieširdines (paroksizmines ir neparoksizmines) ir daugiažidininės prieširdines. Jeigu prieširdinės tachikardijos būna vaikams ir suaugusiesiems, nesant aiškaus organinio pažeidimo, tai daugiažidininės prieširdinės tachikardijos pasitaiko sergantiesiems lėtinėmis plaučių ligomis [8]. Neparoksizminę prieširdinę tachikardiją dažniausiai sukelia ektopinis prieširdžio automatizmo židynys. Ilgai užtrukus neparoksizminei tachikardijai, pradeda vystytis aritmogeninė dilatacinė kardiomiopatija. Paroksizminė tachikardija sukeliamą *re-entry* ar ektopiniu automatizmo principu. Šių tachikardijų alternatyvus gydymas yra RDA.

Atrioventrikulinės jungties tachikardijoms priklauso tipinės ir netipinės atrioventrikulinės mazginės reciprokinės tachikardijos formos. Šių tachikardijų mechanizmas yra grįžtamasis sudirginimas (*re-entry*). Atrioventrikuliniame mazge yra du takai: lėtasis (α), kurio refrakterinis periodas yra trumpesnis, o impulsų sklidimo greitis mažesnis, ir greitis (β), kurio refrakterinis periodas ilgesnis, o impulsų sklidimo greitis didesnis. Dažniausiai sinusiniai impulsai į Hiso pluoštą patenka greituoju taku. Atsiradus prieširdinei ar AV mazgo ekstrasistolei, impulsas plinta trumpesnio refrakterinio periodo lėtuoju taku. Pasibaigus greitojo tako refrakteriniam periodui,

impulsas kyla retrogradiškai – greituoju taku ir vėl leidžiasi anterogradiškai lėtuoju taku. Tokia tachikardija yra laikoma tipiška. Per kiekvieną tokį ciklą yra sujaušinami prieširdžiai ir skilveliai. Netipinė mazginės atrioventrikulinės tachikardijos forma yra labai reta, sudaro 1 proc. mazginių atrioventrikulinių tachikardijų [8]. Jų metu sujaušinimo impulsas iš prieširdžio skilvelių link sklinda greituoju taku – anterogradiškai, o grįžta retrogradiškai – lėtuoju. Šioms tachikardijoms gydyti, t.y. priepuoliams nutraukti skiriami intraveniniai vaistai (verapamilis arba adenozinas), tačiau verapamilis yra kontraindikuotinas, jei yra arterinė hipertenzija, širdies nepakankamumas ar ligonis vartoja beta adrenoblokatorius. Adenozino skyrimas kontraindikuotinas, jei ligonis serga bronchine astma. Todėl veiksmingiausias šios tachikardijos gydymas yra atrioventrikulinio mazgo lėtojo tako RDA.

Esant papildomai atrioventrikulinei jungčiai paroksizminės tachikardijos skirstomos į ortodromines ir antidromines. Jų priežastis yra papildoma atrioventrikulinė jungtis - Kento pluoštas, sukeliantis skilvelių preeksitacijos sindromą – VPV [7]. Šio sindromo metu sinusinis impulsas iš prieširdžio (dešiniojo ar kairiojo) anksčiausiai patenka į periferinę skilvelio (dešiniojo ar kairiojo) sritį, t.y. ne priepuolio metu impulsai sklinda tiek per papildomą pluoštą, tiek per atrioventrikulinę mazgą, tačiau per papildomą pluoštą impulsas patenka greičiau į skilvelio periferiją. Taip sukeliamas paroksizminės tachikardijos priepuolis, rečiau prieširdžių virpėjimas ar plazdėjimas [8]. Esant ortodrominei (reciprokinei) paroksizminei tachikardijai prieširdžiai aktyvuojami retrogradiškai, anksčiausiai - prieširdžio apatinė dalis, vėliausiai - viršutinė. Impulsas plinta per papildomą pluoštą į prieširdžius ir grįžta atrioventrikuline jungtimi. Širdis susitraukinėja 150-250 k/min. Antidrominė reciprokinė paroksizminė tachikardija pasitaiko 6 proc. ligonių, kuriems yra VPV [8]. Jos metu impulsas plinta per papildomą pluoštą į skilvelius ir atrioventrikuline jungtimi į prieširdžius. Šios tachikardijos metu pasitaiko ne tik atrioventrikulinė reciprokinė tachikardija, bet ir prieširdžių virpėjimas ar prieširdžių plazdėjimas. Priepuoliams nutraukti skiriamas verapamilis ar adenozinas, o jų profilaktikai - propafenonas ar amiodaronas. Veiksmingiausias ir tiksliausias gydymas yra papildomo pluošto destrukcija RDA.

Išskiriama atrioventrikulinės jungties permanentinė reciprokinė tachikardija, kuri yra ortodrominės tachikardijos variantas, esant papildomai jungčiai tarpkilvelinės pertvaros užpakalinėje dalyje. Serga vaikai ir jaunuoliai. Kadangi ši tachikardija yra permanentinė, ilgainiui vystosi aritmogeninė kardiomiopatija ir širdies nepakankamumas.

Skilvelinės paroksizminės tachikardijos dažniausios priežastys – ūminis ar persirgtas miokardo infarktas, kai tachikardija atsiranda ektopinio automatizmo principu, po infarktinės kardiosklerozės, kardiomiopatijos, kurių mechanizmas yra *re-entry*, vaistų ir toksinių medžiagų poveikis (širdį veikiantys glikozidai, antiaritminiai vaistai, etanolis), ilgo QT intervalo sindromas, kurio metu atsiranda trigerinis aktyvumas kartu su *re-entry*, aritmogeninė dešiniojo skilvelio

displazija. Šis ritmo sutrikimas yra grėsmingas komplikacijomis, nes jo metu gali sumažėti minutinis širdies tūris ir arterinis kraujo spaudimas, vystytis plaučių edema, kilti skilvelių virpėjimas. Tokių skilvelinių tachikardijų paroksizmsams gydyti taikomas elektrinis impulsas, lidokaino, amiodarono infuzijos, implantuojamieji intrakardiniai kardioverteriai-defibriliatoriai, kardiochirurginės operacijos (miokardo revaskuliarizacija, aneurizmektomija) [7]. Tačiau nesant struktūrinės širdies ligos retai pasitaiko skilvelinės tachikardijos, kurios vadinamos idiopatinėmis silvelinėmis tachikardijomis, kurių metu dažnis siekia 100-120 k/min. ir apibūdinamos kaip pagreitėjusio idioventrikulinio ritmo didesnio dažnio variantas ir dažniausiai yra gerybės [7]. Šiai grupei priklauso ir Mahaimo reciprokinė tachikardija, kylanti dėl ilgos papildomos jungties tarp prieširdžio ir skilvelio. Ji praleidžia impulsus tik anterogradine kryptimi. Šios idiopatinės tachikardijos sėkmingai gydomos RDA.

Nėra duomenų, kad dėl artimųjų, tokių kaip atrioventrikulinės, skilvelinės tachikardijos taip pat ir ekstrasistolija, kiltų tromboembolinių komplikacijų.

Prieširdžių plazdėjimas (PP) – reguliari, bet labai dažna prieširdžių veikla - 220-400 k./min. Dažniausios priežastys – lėtinė išeminė širdies liga, širdies dviburio vožtuvo ydos, kardiomiopatijos, tirotoksikozė, lėtinės plaučių ligos, hipokalemija, alkoholio poveikis. PP sukelia grįžtamoji dešiniojo prieširdžio ar apie plaučių venas dirginimo bangų cirkuliacija (macro-reentry). Lėčiausias dirginimo bangų tarpsnis – sąsmauka dešiniajame prieširdyje (tarp triburio vožtuvo pertvarinės burės, koronarinio ančio angos ir apatinės tuščiosios venos). Šioje vietoje atliekama RDA [7]. Skiriami I tipo PP (klasikinis), kai F bangų dažnis 240-340 k./min. ir II tipo PP, kai dažnis siekia 350-420 k./min. PP nutraukti ir gydyti yra skiriami antiaritminiai vaistai (amiodaronas, propafenonas, kt.), elektroimpulsinė terapija, dažna prieširdžių stimuliacija. Pastaroji naudojama tik esant I tipo PP. Efektyvus RDA gydymo metodas, tačiau tik I tipo PP. Jei PP gydymas neefektyvus ir priepuoliai dažnai kartojasi, atliekama Hiso pluošto RDA, sukeliant visišką atrioventrikulinę blokadą ir implantuojamas skilvelių stimuliuojamasis kardiostimulatorius. PP kitaip nei prieširdžių virpėjimas (PV) daug rečiau komplikuojasi tromboembolinėmis komplikacijomis. Tačiau yra nuspręsta taikyti medikamentinę tromboembolijų profilaktiką taip pat kaip ir PV atveju.

Prieširdžių virpėjimas (PV) – chaotiška, labai dažna prieširdžių veikla - 400-600 k./min., kai nėra normalios prieširdžių sistolės. Tai viena iš dažniausiai pasitaikančių ritmo sutrikimo formų ypač tarp vyresnio amžiaus žmonių. Pagrindinės priežastys – išeminė širdies liga, arterinė hipertenzija, vožtuvų ydos, kardiomiopatijos, tirotoksikozė, rečiau – miokarditai, plaučių arterijos tromboembolija, širdies operacijos, hipokalemija, alkoholio vartojimas, psichologinis stresas, fizinis pervargimas. Kartais PV būna nesant jokios širdies ligos ar rizikos veiksnių, vadinamasis idiopatinis PV. PV sukelia dauginės chaotiškos prieširdžių *micro-reentry* bangelės. Jauniems ir nesergantiems struktūrine liga PV gali sukelti automatizmo ir trigerinio aktyvumo židiniai apie

plaučių ir tuščiąsias venas [43]. PV užsitęsęs, išnyksta prieširdžių kontrakcija, o tai gali sukelti trombų formavimąsi ir tromboembolines komplikacijas. Kai trombas atitrūksta kairiajame prieširdyje, galimos sunkios arterinės tromboembolinės komplikacijos – smegenų insultas, sisteminė embolizacija. Gydoma elektriniu impulsu, vaistais (amiodaronu, propafenonu, kt.), paskutiniu metu didžiausias dėmesys skiriamas RDA gydymo metodui.

2.6. Širdies aritmijų gydymas radijo dažnine abliacija: privalumai ir trūkumai

Pritaikius šiuolaikinius elektrofiziologinius aritmijos priežasties ištyrimo metodus ir nustačius aktyvaus židinio topografiją, įvairių ritmo sutrikimų gydymas RDA yra efektyvus ir saugus. Iki 1987 m. visame pasaulyje labiausiai plėtojama kardiochirurgijos šaka buvo aritmijų chirurgija. Radikalus reciprokinių tachikardijų ir PV gydymas buvo atliekamas atveriant krūtinės ląstą, naudojant dirbtinę kraujotaką. Operacijos rizika buvo didelė tiek komplikacijų [7], tiek ir letalios išeities atžvilgiu [112].

RDA yra pagrįsta tuo, kad atliekant procedūrą, sunaikinamas aritmiją sukeliantis židinyms minimaliai traumuojuojant žmogų. Atsinaujina širdies elektrinė sistema, o širdies ritmas išlieka sinusinis. PV gydymas RDA metodu tapo trumpesnis, saugesnis ir paprastesnis [64]. Jei atvira operacija (Cox-Maze) naudojant dirbtinę kraujotaką [49] užtrukdavo ~ 45 min., tai ši procedūra atliekama plakant širdžiai ir užtrunka 5-10 min. [112].

RDA metu ligoniams taikoma tik vietinė nejautra punkcijos vietoje. Nereikia papildomų pjūvių, išskyrus dar vieną tos pačios ar kitos kraujagyslės punktavimą. Dėl to po procedūros toje vietoje gali kraujuoti ar susidaryti hematoma. Įvedant kateterius gali patekti infekcija ar susidaryti trombas [23]. Sudėtingesnės procedūros būna tada, kai per ovaliąją angą iš dešinėsios širdies pusės elektrodu-kateteriu patenkama į kairiąją, arba tada, kai naudojama tarpširdinės pertvaros punkcijos metodika [7], nes didėja trombo formavimosi ant pravediklio rizika [24].

Abliacija atliekama sąmoningam ligoniui, tačiau nemažai klinikų prieš procedūrą skiria sedacinio poveikio vaistų (diazepamo, nitrozepamo) [5, 117]. Destrukcinio elektrodo-kateterio kontakto su endokardu vietoje atliekama 1-2 mm³ dydžio koaguliacija. Visos procedūros metu pažeidžiama tik apie 3-5 mm gylio ir 5-7 mm diametro širdies audinio [25]. Tačiau labai retais atvejais pasitaiko komplikacija, kai yra pažeidžiama normali širdies elektrinė sistema ir būtina implantuoti kardiostimulatorių. Norint sunaikinti aritmogeninį židinį, elektrodą reikia nustatyti 1-2 mm tikslumu, kontroliuojant rentgenu. Radiacijos rizika yra maža, nes fluoroskopija operacijos metu dažniausiai naudojama trumpiau nei 60 min., o visa procedūra trunka 2-4 val.

Sunkių komplikacijų pasitaiko apie 3 proc. ligonių, gydytų RDA. Mirties atvejų - 0,1-0,2 proc., širdies komplikacijų (visiška AV blokada, širdies tamponada pasitaiko net 11 proc. ligonių

gydytų dėl PV [118], koronarinių arterijų spazmas, perikarditas), kraujagyslių komplikacijų (retroperitoninis kraujavimas, hematoma, kraujagyslių pažeidimas, tromboembolija, hipotenzija, trumpalaikė smegenų išemija arba insultas) - apie 2-4 proc., retai pasitaiko plaučių komplikacijų (plaučių hipertenzija, pneumotoraksas), diafragminio nervo pažeidimų, infekcijų atliekant procedūrą, proaritmijų [1, 25, 30, 118].

Supraventrikulinės tachikardijos (atrioventrikulinė mazginė reciprokinė tachikardija, supraventrikulinė tachikardija, sukelta VPV sindromo) yra dažniausiai pagydomos per vieną procedūrą, kuri yra sėkminga 90-95 proc. atvejų. Sėkmingas prieširdinės židininės tachikardijos ir dažnai pasitaikančio dešiniojo prieširdžio plazdėjimo gydymas siekia 86 proc. [14]. Tachiaritmijos paprastai pasikartoja per pirmus du mėnesius po RDA procedūros. Tada dažnai taikomas pakartotinis gydymas RDA.

Kai nėra struktūrinės širdies patologijos, idiopatinio paroksizminio prieširdžių virpėjimo, didžiausia gydymo sėkmė siekia 70-80 proc. [83, 124], o persistuojančio PV, kai yra struktūrinė širdies patologija, pvz., kairiųjų širdies dalių padidėjimas, gydymo sėkmė siekia 50 proc. [25, 73]. Tokiais atvejais reikia pakartotinos procedūros daugiau kaip 25 proc. ligonių, kitų autorių duomenimis, net iki 40 proc. [118]. PP gydymo veiksmingumas siekia 85 proc., tačiau 20,4 proc. ligonių reikia pakartotinos RDA [73, 118].

Idiopatinių skilvelinių tachikardijų sėkmingai pavyksta išgyti 80 proc. atvejų [25]. Skilvelinės tachikardijos, sukeltos struktūrinės širdies ligos, gali būti gydomos RDA, tačiau efektyvumas siekia 50 proc. [1]. Dažniausiai pasitaiko dešiniojo skilvelio ištekamojo trakto tachikardija, bet didesnė jų dalis nesukeliama elektrofiziologinio tyrimo metu. Kai kurių tachikardijų negalima gydyti RDA, nes aritmijos židynys lokalizuojasi giliai pertvaroje, epikarde arba pasitaiko kairiojo skilvelio tachikardijų, kylančių netoli vainikinių arterijų susikirtimo taško. Dėl to gydymas būna ribojamas.

2.7. Tromboembolijų po RDA vystymosi priežastys ir profilaktikos galimybės

Žinoma, kad taikant RDA yra mechaniškai ir termiškai pažeidžiamas sąlygiškai nemažas audinių (endokardo) plotas. Dėl to gali susidaryti krešulių.

Analizuojant tromboembolijų ir RDA tarpusavio priežastinius ryšius buvo nustatyta, kad tikslinga elektrofiziologinės procedūros ir pačios RDA poveikius krešėjimo sistemai bei trombų susidarymui atskirti [117]. Nustatyta, kad atliekant RDA ar intrakardinę elektrofiziologinę tyrimą (iEFT), didesnis komplikacijų dažnis pasitaiko atliekant RDA nei iEFT - atitinkamai 3,1 ir 1,1 proc., vyresnio amžiaus ligoniams – daugiau negu jauniems [27]. Kitais duomenimis, rizikos veiksniams priklauso ne tik vyresnis amžius, bet ir moteriška lytis [60]. Iš daugiacentrio Europos šalių atlikto tyrimo paaiškėjo, kad komplikacijos, susijusios su RDA, sudaro 5,1 proc., iš jų

daugiausia pasitaikė gydant skilvelines tachikardijas - 7,5 proc., atroventrikulines mazgines reciprokinės tachikardijas - 8 proc. [59] ir PV – 6 proc. [22]. Ištyrus sergančiuosius PP 1 mėnesį, nustatyta, kad 5 proc. ligonių, nevartojančių antikoagulantų, pasireiškė embolizacija [58]. Melvin Scheinman su bendraautorias nurodo, kad daugiau komplikacijų, įskaitant ir embolizaciją į plaučius, pasitaiko ligoniams, gydytiems dėl pertvaros papildomo pluošto tachikardijos, negu gydytiems dėl laisvos sienelės papildomo pluošto tachikardijos. Prieširdžių plazdėjimo atveju po taikytos RDA ilgiau stebint 436 ligonius 1,2 proc. pasitaikė komplikacijų, sunkesnių kateterizuojant dešiniąją širdies pusę. Tarp jų: 0,7 proc. - kraujavimas ir hematoma, 0,2 proc. - giliųjų venų trombozė, 0,2 proc. – širdies tamponada. 3 ligoniai mirė, iš jų vienas nuo ūminio širdies nepakankamumo, kitų – mirties priežastys nežinomos. Gydant PV sunkių komplikacijų nustatyta gerokai daugiau negu gydant PP, o smegenų išemijos įvykių pasitaikė 8 proc. ligonių [118].

Tromboembolinės komplikacijos po RDA skirstomos į ankstyvasias ir vėlyvasias. Ankstyvosios sukeltos kateterio poveikio zonoje dėl vietinio hemostazės sutrikimo, o vėlyvosios – dėl endotelio pažeidimų [117]. Ištyrus šias komplikacijas paaiškėjo, kad vyksta krešėjimo sistemos ir trombocitų aktyvacija tiek ankstyvuojant, tiek atokiuojant po RDA perioduose. Kraujo trombotiškumo padidėjimas buvo įvertintas pagal neabejotinus žymenis. Tačiau tromboembolijų vystymosi mechanizmas tokių procedūrų metu nėra visiškai aiškus.

Svarbu yra ir tai, kokia individuali kiekvieno ligonio, kuriam numatoma atlikti RDA, galimų TE komplikacijų rizika. Viena iš sunkiausių TE komplikacijų yra smegenų insultas. Nustatyta, kad susirgusiųjų mirštamumas nuo PV nulemtu insulto yra 1,5-3 kartus didesnis negu nuo insulto esant sinusiniam ritmui. Taip pat PV sukelti insultai yra daug sunkesnės eigos, pasireiškia didesne negalia [45]. Nustatyta, kad po PV gydymo kardioversija, išlieka padidėjusi tromboembolijų rizika apie 6 dienas, nors kitų autorių yra nurodoma, kad prieširdžio sistolinė funkcija po kardioversijos atsinaujina per 3 savaites ir kad visas šis periodas yra didelės rizikos TE komplikacijoms išsivystyti, pavyzdžiui, formuoti intrakardiniam trombu [54].

Yra nurodoma, kad po PV gydymo RDA didelė embolizacijos į smegenis rizika metus laiko išlieka 8-12 proc. tų ligonių, kuriems yra buvę trumpalaikių smegenų išemijos epizodų, insultas, sisteminė embolizacija, kurie vyresni negu 75 metų, serga išemine širdies liga, diabetu arba arterine hipertenzija, vožtuvų ligomis, širdies nepakankamumu, skydliaukės ligomis ir/arba jiems yra echoskopiskai nustatytas kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas. Vidutinė rizika yra 4 proc. jaunesnio amžiaus (iki 65 metų) ligonių, kuriems nustatyta rizikos veiksnių – serga diabetu, arterine hipertenzija, koronarine širdies liga, ir vyresnių kaip 65 metų amžiaus ligonių, nepatenkančių į didelės rizikos grupę. PV, kaip ritmo sutrikimas, pats skatina protrombinę ar hiperkoaguliacinę būseną su sutrikusia hemostaze – endotelio pažeidimu-disfunkcija ir trombocitų aktyvacija [32, 45]. Nurodoma, kad nustačius protrombinės būsenos indeksą, susijusį su didele kairiojo prieširdžio

tromboembolijos rizika, galima netgi numatyti insultą ir kardiovaskulines ligas arba mirtį nuo PV [32]. Nustatyta, kad TE rizika nėra vienoda visiems sergantiems PV. Kaip yra žinoma, dėl PV sutrinka efektyvi prieširdžio kontrakcija, padidėja ertmės, dėl to sumažėja širdies funkcija ir didėja tromboembolijų rizika [123]. TE rizika dar priklauso ir nuo širdies būklės. Jei PV atsiranda dėl nereumatinės vožtuvų patologijos, TE rizika yra 5,6 karto didesė, jei dėl reumatinės kilmės vožtuvų patologijos - 17,6 kartų didesnė negu sveikų žmonių. Cerebrovaskuliniai įvykiai, susiję su PV 50-59 metų ligoniams sudaro 6,7 proc. visų įvykių ir net 36,2 proc. - vyresniems nei 80 metų [127]. Kitų šaltinių nurodoma, kad 20-25 proc. išeminių insultų yra kardiogeninės kilmės [18]. Vėliausiai paskelbtais duomenimis, insultas, esant PV, pasitaiko 1,5 proc. 50-59 m. amžiaus ligonių ir 23,5 proc. - 80-89 m. amžiaus ligonių. Nevožtuvinės kilmės PV nulemti insultai siekia 7 proc. per metus. Reumatinės kilmės PV insulto riziką didina 17 kartų, o nereumatinės kilmės - 5 kartus [43].

Reiktų atsižvelgti į daugiakomponentį RDA poveikį: hemokoaguliacijos pokyčius įvedant kateterius, tiesioginį temperatūros poveikį aplinkiniam audiniams ir endotelio pažeidimą, vykstantį visuose procedūros etapuose. Endokardo pažeidimo dydis priklauso nuo RDA galingumo, elektrodo ilgio ir lankstumo, kraujo tėkmės ir elektrodo kontaktavimo su audiniu [38]. Pastebėta, kad tromboembolinių komplikacijų įvyksta mažiau, kai temperatūrą kontroliuojama taikant uždara kilpą ir kai procedūros metu skiriama antikoagulantų [118]. Atlikus bandymus su arkliais taikant įvairios energijos lazerinę abliaciją, nustatyta, kad šlauninėje arterijoje trombai nesiformavo panaudojus 16-20 J energiją, 25 proc. formavosi maži trombai, panaudojus 24 J, o 50 proc. - 30 J energiją [99]. Eksperimentuose su kiaulėmis taikant 6 W RDA energiją 30 min. šlauninėje ar miego arterijose, trombai susiformavo 100 proc. [39]. Kiaulėms, kurioms procedūros metu buvo skirta vienkartinė dozė heparino, o vėliau aspirinas, atlikus torakotomiją praėjus 5-7 d. po RDA, trombozių nustatyta 40 proc., o negavusioms antitrombinių vaistų - 90 proc. [72]. Bandymais su šunimis nustatyta, kad trombai susiformavo atliekant RDA, kai temperatūra mažesnė negu 73 °C, kai kraujas neteka ir 80 °C - kai kraujas teka. Kraujui tekant, kateterio sąveikos su endoteliumo vietoje temperatūra daug didesnė už elektrodo temperatūrą. Temperatūra buvo didesnė ir naudojant 8 mm skersmens elektrodą. Kraujui netekant, trombai susiformavo nepakilus varžai, esant elektrodo temperatūrai mažiau kaip 65 °C naudojant tiek 4 mm, tiek 8 mm skersmens elektodus, nes sąveikos su endoteliumo vietoje temperatūra tokia pati kaip elektrodo [90]. Kitų autorių nustatyta, kad atliekant RDA lokali temperatūra atsižvelgiant į jos dydį sukelia krešulio formavimąsi ant abliacinio elektrodo dėl varžos padidėjimo. Per eksperimentą aplink elektrodą susiformavo švelnus trombas-depositas skirtingų dozių heparino serumuose, esant 80 °C temperatūrai, mažesnis depositas susiformavo serume po abliacijos. Tačiau mikroskopiškai nustatyta, kad šie depositai susidaro iš denatūruotų ir agreguotų proteinų, bet ne iš klasikinio trombo [36]. Atlikus po 38 RDA aplikacijas šunims, trombozės siekė 50 proc. [29].

Lygintas RDA ir krioabliacijos metodų trombogeniškumas atliekant procedūras šunims dešiniajame prieširdyje, dešiniajame skilvelyje ir kairiajame skilvelyje bei skiriant aspiriną prieš procedūrą, o jos metu - intraveninį nefrakcionuotą hepariną. 7 parą po RDA procedūros trombu formavimasis buvo didesnis nei po krioabliacijos, atitinkamai 75,8 ir 30,1 proc., o trombai susiformavo didesni RDA nei krioabliacijos grupėje [68]. Van Oeveren su bendraautoriais nustatė, kad atliekant RDA yra suardoma daugiau kraujo ląstelių. Tai suaktyvina trombocitus ir krešėjimo sistemą, ir kraujyje cirkuliuoja daug makrodalelių. O atliekant krioabliaciją dėl sušalusių kraujo gumulėlių aplink kateterį kraujo ląstelių suardoma daug mažiau [126].

Todėl RDA atliekant kairiojoje širdies pusėje yra rekomenduojama skirti įprastines antikoagulantų dozes ir palaikyti aktyvuotą krešėjimo laiką (AKL) 250-300 s. Dideles antikoagulantų dozes reikia skirti tada, kai yra didelė tromboembolijos rizika, ypač kai gydant PV reikia atlikti žiedinį ar linijinį plaučių venų izoliavimą, taikant vielinį kateterį. AKL reikia palaikyti didesnę kaip 300 s. Taip pat atliekant RDA dešinėje širdies pusėje, kai yra pertvaros defektas, kuris gali sukelti paradoksinę embolizaciją, ar naudojant abliacijos prietaisus, didinančius trombu formavimosi riziką. Ligoniai, sergantys PP ar PV, prieš atliekant RDA turi būti gydomi antikoaguliantais pagal ritmo sutrikimų gydymo kardioversija nuorodas. Procedūros metu antikoaguliantus siūloma skirti individualiai, ypač užsitęsus procedūrai [118] ir po jos [33]. Tačiau nėra nuorodų apie tolimesnę gydymo antikoaguliantais ar antiagregantais taktiką tiek RDA taikant PP, PV, tiek ir kitoms aritmijoms gydyti. Yra užsimenama, kad galima sumažinti trombo formavimosi riziką abliacijos vietoje po RDA 2-4 sav. skiriant aspiriną [94]. Kito šaltinio rekomenduojama TE profilaktikai po RDA [25] empiriškai aspirino skirti 4-12 sav.

2.8. Mokslinio tiriamojo darbo hipotezė

- gydant širdies ritmo sutrikimus RDA metodu, aktyvaus poveikio vietoje suaktyvėja kraujo krešėjimo sistema, jos pirminė (trombocitinė) ir antrinė koaguliacinė fazės. Esant didesniam poveikiui vietinis sutrikimas gali iradijuoti į kraujagyslių sistemą ir didinti tromboembolinių komplikacijų riziką, ypač rizikos veiksnių tromboembolijai vystytis turintiems ligoniams;

- nustačius tokį krešėjimo sistemos atsaką į atliekamą procedūrą, būtina įvertinti tromboembolinių komplikacijų profilaktikos antikoaguliantais ar antiagregantais tikslingumą, jos intensyvumą bei trukmę.

3. TIRIAMŪJŲ KONTINGENTAS IR METODAI

3.1. Ligonių kontingentas ir jo bendra charakteristika

Prospektyvinis, atsitiktinių imčių klinikinis tyrimas buvo atliktas Kauno medicinos universiteto klinikų Kardiologijos klinikos Širdies aritmijų sektoriuje, o laboratoriniai krešėjimo sistemos tyrimai - KMU Kardiologijos instituto Hemostazės ir miokardo pažeidimo žymenų tyrimo grupėje. Tyrimai atlikti laikantis Helsinkio Deklaracijos nuorodų. Tyrimo protokolą įvertino ir patvirtino Kauno medicinos universiteto Regioninė bioetikos komisija (2004 12 21 Nr. 150/2004). Atsitiktinės imtys buvo sudarytos pagal parinkimo ir išbraukimo kriterijus.

Tiriamųjų kontingentą sudarė ligoniai, sergantys širdies ritmo sutrikimais, 2003 - 2005 m. gydyti KMUK Kardiologijos klinikoje. Buvo ištirti 134 ligoniai: 65 vyrai (18-81 m. amžiaus) ir 69 moterys (22-76 m. amžiaus), tarp kurių:

- 66 ligoniams diagnozuotos supraventrikulinės tachikardijos,
- 47 - prieširdžių plazdėjimas,
- 21 - ekstrasistolija (20 – skilvelinė ekstrasistolija, 1 supraventrikulinė ekstrasistolija).

16 ligonių vartojo antiagregantus (aspiriną), 27 – vitamino K antagonistą - varfariną. Vartojantys aspiriną (vidutinė dozė 150 mg/d.), iki procedūros jo nevartojo 3-4 d., o vartojusiems varfariną (TNS - 2-3) procedūra buvo atliekama [42], kai $TNS \leq 1,5$, varfariną pakeitus į mažos molekulinės masės heparinus (MMM 7500 vv * 2 kartus per d.). Jokių antitrombinių vaistų nevartojo 91 ligonis.

Į tyrimą buvo įtraukti ligoniai, atitinkantys šiuos kriterijus:

- diagnozuotas prieširdžių plazdėjimas, supraventrikulinė tachikardija, ekstrasistolija;
- širdies ritmo sutrikimams gydyti indikuotina radijo dažninė abliacija;
- sutinkantys būti tiriami.

Į tyrimą nebuvo įtraukiami ligoniai, kuriems nustatyta:

- sunkios somatinės ir neurologinės ligos:

I ir II tipo CD, kai vartojamas insulinas, vėžinės ligos, lėtinės inkstų ir kepenų ligos, tirotoksikozė, uždegiminiai ir infekciniai procesai, ūminiai kardiovaskuliniai ar cerebravaskuliniai sindromai (ŪMI, ŠN, insultas), jei nepraėjo 5 mėn. po vožtuvų keitimo operacijos, jungiamojo audinio ligos, būklės po skubios operacijos ir traumos, PV.

- pacientai po RDA, atsisakantys toliau būti tiriami.

Pagrindinės ligos diagnozė buvo nustatyta I-II lygio gydymo įstaigose ar Kauno medicinos universiteto Kardiologijos klinikos Širdies aritmijų sektoriuje, kur, remiantis klinikinio ištyrimo duomenimis (anamneze, objektyviu ligonio ištyrimu, EKG, biocheminiais kraujo tyrimais, esant

reikalui širdies echokardioskopija) bei elektrofiziologiniais tyrimo duomenimis, buvo patvirtinta širdies aritmijos klinikinė diagnozė.

Apibendrinta ligonių klinikinė charakteristika pateikta 3.1. lentelėje.

3.1. lentelė. Ligonų klinikinė charakteristika

<u>Ligonų skaičius:</u>	134
<u>Lytis:</u>	
Moterys	69
Vyrai	65
<u>Amžius (m):</u>	
Moterys	49 ± 14
Vyrai	50 ± 15
<u>Antitrombinius vaistus vartojo:</u>	
Aspiriną	16
MMMH	27
Nevartojo	91
<u>Struktūrinė širdies patologija:</u>	
Yra	67
Nėra	67
<u>Širdies ritmo sutrikimai:</u>	
supraventrikulinė tachikardija:	67
lytis (moterys / vyrai)	(40 / 27)
amžius (moterys/vyrai)	(44±13 / 43±15)
prieširdžių plazdėjimas:	46
lytis (moterys / vyrai)	(15 / 31)
amžius (moterys/vyrai)	(64±10 / 57±12)
skilvelinė ekstrasistolija:	21
lytis (moterys / vyrai)	(14 / 7)
amžius (moterys/vyrai)	(47±8 / 45±15)

Ligoniai buvo suskirstyti į grupes pagal panaudotos RDA suminės energijos (SE) dydį, antitrombinį gydymą, nustatytą struktūrinę širdies patologiją.

Pagal panaudotą SE dydį buvo išskirtos 3 grupės: A < 4000 J, B – 4000–15 000 J, C >15 000 J. Išsamesnė charakteristika pateikta 3.2. lentelėje.

Vienos abliacijos SE gaunama: abliacijos vidutinį galingumą (W) padauginus iš abliacijos trukmės (s). Bendra ligonio gydymui panaudota SE gaunama sudėjus visų abliacijų energijas.

RDA aparato parametrai yra ribojami atsižvelgiant į firmų rekomendacijas, kurios nustatytos eksperimentais *in vitro* ir *in vivo*. Parametrai yra ribojami dėl to, kad nesusidarytų oro burbulas ar krešulys. Dažniausiai supraventrikulinėms tachikardijoms (SVT), skilvelinei tachikardijai (ST) ir ekstrasistolijai (Ex) gydyti naudojamas kateteris, kurio galvutės skersmuo 4 mm, o parametrai - 30 W galingumas ir 55° C temperatūra. Kadangi kraujo srovė mažesnė, o kateterio kontaktas su endokardu geras, tai galingumas naudojamas mažesnis. PP gydyti naudojamas 8 mm skersmens galvutės kateteris. Dėl didelės kraujo srovės kontaktas su endokardu būna silpnesnis, todėl norint pasiekti reikiamą temperatūrą naudojamas didesnis galingumas. Dažniausi parametrai – galingumas 60 W, temperatūra 55° C.

Panaudojamos SE dydis dar priklauso ir nuo šių veiksnių:

- Anatominių ypatybių (po kardiochirurginės operacijos, esant ryškiai dilatacijai);
- Nuo gydančiojo gydytojo sugebėjimo ir patirties;
- Visiško efektyvumo gavimo;
- PP/PV gydyti reikia didesnio izoliacijos ploto.

3.2. lentelė. Ligonių klinikinė charakteristika atsižvelgiant į panaudotą RDA suminę energiją.

RDA suminė energija (J)	Tirtųjų skaičius	Amžiaus vidurkis (m)	Aritmijos			Struktūrinė širdies patologija		
			SVT	PP	Ex	Nėra	Yra	
A	< 4000	38	45 ± 13	32	1	5	28	10
B	4000-15 000	47	50 ± 16	24	14	9	24	23
C	> 15 000	49	53 ± 13	11	31	7	15	34

Santrumpos: SVT – supraventrikulinė tachikardija, PP – prieširdžių plazdėjimas, Ex - ekstrasistolija

Pagal struktūrinę (organinę) širdies patologiją (t.y. morfologinius širdies struktūrų pakyčius) ligoniai buvo suskirti į 2 grupes (3.3. lentelė):

1 – neturintys struktūrinės širdies patologijos:

papildomas laidumo pluoštas,

ritmo sutrikimas, kai nediagnozuojama struktūrinė širdies patologija;

2 – turintys struktūrinę širdies patologiją:

serga išemine širdies liga, IŠL – stabilia, nestabilia krūtinės angina, persirgę MI;

arterine hipertenzija, AH, kai AKS > 140/90 mm Hg;

širdies vožtuvų liga – reumatinės kilmės, degeneracinių pakitimų sukelta, esant reliatyviam vožtuvų nesandarumui dėl idiopatinės širdies ertmių dilatacijos, įgimtos ydos.

Nemažai ligonių sirgo keliomis širdies ligomis (IŠL ir AH ar reumatinės kilmės vožtuvų patologija ir IŠL), todėl nebuvo galima jų suskirstyti į grupes pagal širdies struktūrinę patologiją, nes nebuvo duomenų, kuri patologija sukėlė ritmo sutrikimą.

3.3. lentelė. Klinikinė charakteristika atsižvelgiant į struktūrinės širdies patologijos būvimą.

Požymiai	Nėra struktūrinės patologijos	Yra struktūrinė patologija
<u>Tirtųjų skaičius</u>	67	67
<u>Amžiaus vidurkis (m)</u>	40 ± 12	59 ± 10
<u>Lytis:</u>		
Moterys	40	29
Vyrai	27	38
<u>Aritmijos:</u>		
SVT	53	14
PP	4	42
Ex	10	11
<u>Vidutinė RDA SE (J)</u>	9904 ± 13815	15055 ± 12389

Atsižvelgus į tai, ar ligoniai vartojo antitrombinius vaistus, jie buvo suskirstyti į 3 grupes:

I – ligoniai, nevartojantys jokių antitrombinių medikamentų,

II – ligoniai, vartojantys antiagregantus (aspiriną),

III – ligoniai, vartojantys antikoaguliantus (MMMH).

Šios klasifikacijos duomenys pateikti 3.4. lentelėje.

3.4. lentelė. Ligonių klinikinė charakteristika atsižvelgiant į antitrombinių vaistų vartojimą.

Požymiai	Nevartojantys antitrombinių vaistų	Vartojantys aspiriną (150 mg)	Vartojantys MMMH
<u>Ligonių skaičius</u>	91	16	27
<u>Amžiaus vidurkis (m)</u>	44 ± 13	59 ± 11	62 ± 9
<u>Lytis:</u>			
Moterys	55	7	7
Vyrai	36	9	20
<u>Struktūrinė patologija:</u>			
Nėra	65	2	-
Yra	26	14	27
<u>Aritmijos:</u>			
SVT	61	4	2
(moterys/vyrai)	(38 / 23)	(1 / 3)	(1 / 1)
PP	10	11	25
(moterys/vyrai)	(3 / 7)	(6 / 5)	(6 / 25)
Ex	20	1	-
(moterys/vyrai)	(14 / 6)	(- / 1)	(-)
<u>Vidutinė RDA SE (J)</u>	11247 ± 1109	19747 ± 18043	22921 ± 14327

3.2. Tyrimų schema

Buvo tiriami šie trombocitų būseną apibūdinantys žymenys: trombocitų agregacija veniniame (visame) kraujyje nauju metodu (aprašytas vėliau) ir trombocitų turtingoje plazmoje (tyrimus atliko doktorantė). Agregacijai sužadinti panaudoti trys agonistai (ADP, kolagenas ir adrenalinas). Krešėjimo sistemos būseną nustatyta integruotu, atspindinčiu koaguliacijos ir fibrinolizės aktyvinimą kraujotakoje, D-dimerų mėginiu ir nustatant vieno iš svarbiausių trombinio substratų - fibrinogeno koncentraciją.

Šių žymenų tyrimai buvo atliekami prieš RDA, per vieną val. po RDA, praėjus 24 ir 72 val. po RDA. Buvo griežtai prisilaikoma tyrimų sąlygų vienodumo.

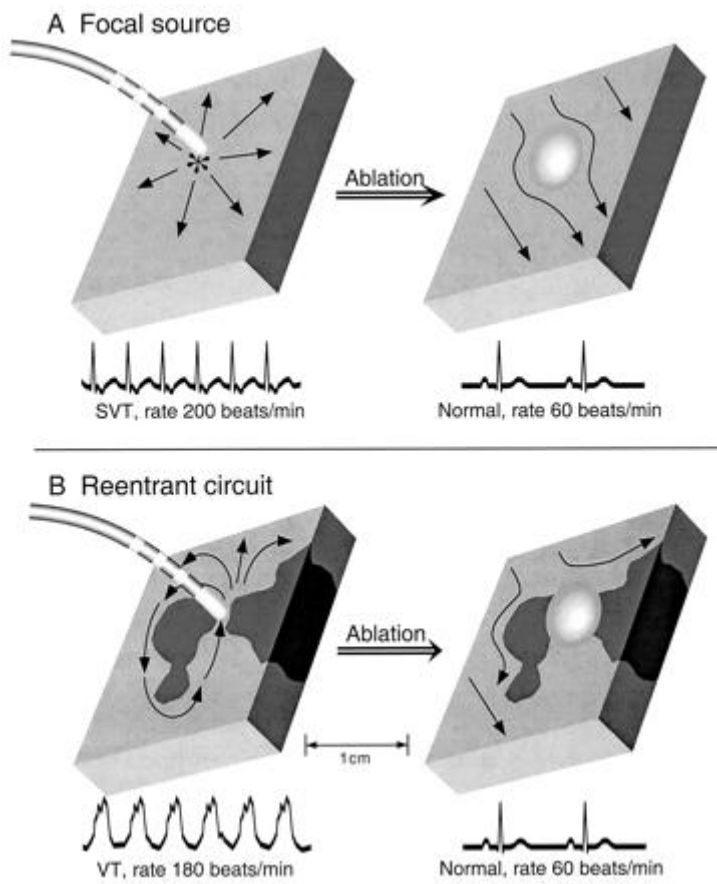
12-16 val. iki RDA ligoniai nevalgė ir nerūkė. Vartojantys aspiriną (vidutinė dozė 150 mg/d.), iki procedūros vaisto nevartojo 3-4 d., o vartojusiems varfariną (TNS - 2-3) procedūra buvo atliekama, kai TNS $\leq 1,5$, varfariną pakeitus mažos molekulinės masės hepariniais (MMMH).

3.3. Radijo dažninės abliacijos procedūra

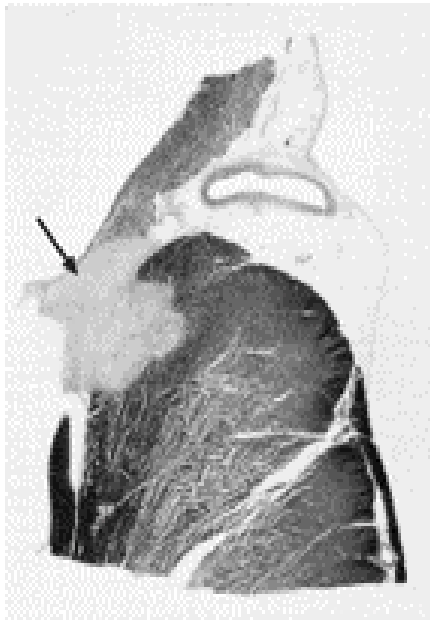
Panaudota standartinė RDA metodika. Ligoniams taikyta vietinė nejautra (1 proc. prokaino tirpalu). Pagal standartinę Seldingerio metodiką per punktuotą dešiniąją šlauninę veną ar arteriją, į širdį vedami daugiakontaktiniai elektrodai kontroliuojant fluoroskopija (rentgenu) ir nukreipiami 1–2 mm tikslumu į tam tikras širdies sritis. Ieškant tiklios aritmijos židinio vietos, kateteriai yra judinami taškas po taško, kol nustatoma židinio vieta. Jų elektrinio aktyvumo ir impulso sklidimo seka užrašoma intrakardinėse elektrogramose kompiuterine sistema (*PRUCKA Engineering, inc. Cardiolab 4.0; General Electrics; USA*). Aritmogeniniam židiniui sunaikinti naudojama radijo dažninė 500 kHz 30–60 W energija, kuri specialaus destruktinio elektrodo-kateterio kontakto su endokardu vietoje sukuria 50-70°C temperatūrą, visiškai koaguliuojančią 2-4 mm³ audinio sritį.

Strėle parodyta RDA pažeidimo vieta (3.1. ir 3.2. pav.), kuri yra homogeniška ir ryškiai atsiribojusi nuo aplinkinio audinio. Pažeidimas yra 3 mm skersmens ir 3-3,5 mm gylio.

Procedūra trunka 2-4 val. Paskui ligoniai 4 val. guli išsitiesę, nelanksto kojos, kur buvo punktuota kraujagyslė. Punkcijos vieta užspausdžiama smėlio maišeliu.



3.1. pav. RDA atlikimo principas [94].



3.2. pav. Šuns širdies mitralinio vožtuvo žiedo fotomikrografija 4 sav. po RDA [95].

3.4. Kraujo paėmimas

Kraujas trombocitų agregacijai (TA) tirti, fibrinogeno ir D-dimerų koncentracijai nustatyti buvo imamas iš dilbio venos naudojant 4,5 ml vakuuminių mėgintuvėlių sistemas (*Na₃ citr.buffered 9NC Venoject VT-050SBCS, Italy*) su 3,8 proc. natrio citratu. Trombocitų turtinga plazma (PRP) gauta centrifuguojant kraują 1000 aps./min. (111 g) [17] (*Labofuge 200 Heraeus Sepatech; Germany*) 15 min. kambario temperatūroje. Betrombocitinė plazma (PPP) gauta centrifuguojant trombocitų turtingą plazmą 3000 aps./min. (1006 g) 30 min. Laikas nuo kraujo paėmimo iki agregacijos analizės nebuvo ilgesnis nei 60 min. Betrombocitinė plazma taip pat naudota fibrinogeno ir D-dimerų koncentracijoms nustatyti.

3.5. TA tyrimo metodas veniniame kraujyje

TA veniniame kraujyje buvo tiriama nauju metodu veninio (viso) kraujo agregometru (*WBA, Chrono-Log, USA*), matuojančiu kraujo elektrinės varžos pokytį, išreikštą varžos vienetais (Ω , omais) vykstant trombocitų agregacijai. Pipete į kiekvieną kiuvetę su maišyklėmis įpilama 0,5 ml tiriamojo kraujo ir 0,5 ml fiziologinio tirpalo. Inkubuojama 5 min. 37°C temperatūroje. Įdėjus kiuvetę į mėginio kanalą į ją įvedami elektrodai. Kai mėginio temperatūra stabilizuojasi, įpilama pasirinkto agonisto – agregacijos induktoriaus. TA skatinti buvo naudojami adenozino difosfatas (ADP, 10 μ mol/l) (*Chrono-log P/N 384*) ir kolagenas (2 μ g/ml) (*Chrono-log P/N 385*). Trombocitų agregacijos intensyvumas matuojamas 6 min.

3.6. TA tyrimo metodas trombocitų turtingoje plazmoje

TA trombocitų turtingoje plazmoje tirta klasikiniu Borno [17] metodu naudojant specialų prietaisą - agregometrą (*Chrono-Log, USA*), kurio veikimas pagrįstas trombocitinės plazmos optinio tankio pokyčio, išreikšto santykiniais procentais, matavimu vykstant trombocitų agregacijai. 450 μ l trombocitinės ir betrombocitinės plazmos kiuvetės su maišyklėmis inkubuojamos 37° C, paskui 1,5 min. tikrinus padalų skalę, pipete įpilama 10 μ l agonisto. Agregacijai sužadinti panaudotas ADP (ADP - 3,8 μ mol/l) (*Chrono-log P/N 384*), adrenalinas (4,5 μ mol/l) ir kolagenas (2 μ g/ml) (*Chrono-log P/N 385*). Agregacijos tyrimo trukmė neilgesnė kaip 15 min.

3.7. Neindukuotos TA tyrimo metodas

Be induktorių (spontaninė) trombocitų agregacija buvo fiksuojama trombocitų turtingoje plazmoje, nenaudojant agregacijos induktorių, tik įjungus maišyklę.

3.8. Fibrinogeno koncentracijos nustatymo metodas

Fibrinogeno koncentraciją kraujo plazmoje be trombocitų buvo tiriama Clauss'o metodu [31] pusiau automatiniumi analizatoriumi (*ST ART 4, Diagnostica Stago, France*). Metodas pagrįstas plazmos fibrinogeno kiekio nustatymu krešant plazmai, naudojant reagentą *Fibri-Prest Automate 2* ir *Owren-Koller* buferinį tirpalą (*Diagnostica Stago, France*). 50 µl tiriamos be trombocitų plazmos skiedžiama 950 µl buferiniu tirpalu. 100 µl šio mišinio supilama į pašildytas kiuvetes su maišyklėmis ir inkubuojama 60 s 37° C temperatūroje. Automatiniumi dozatoriumi į kiuvetes išpilstoma po 50 µl fibrinogeno reagento. Prietaisas matuoja, per kiek laiko sukreša tiriamoji plazma ir pagal kalibracinę kreivę apskaičiuoja, kokia fibrinogeno koncentracija yra tiriamojoje plazmoje. Fibrinogeno koncentracija išreiškiama g/l.

Norma - 2-4 g/l.

Laboratorijos vidinė tyrimų kokybės kontrolė atliekama naudojant *Diagnostica Stago (France)* kontrolines plazmas (*Scandinorm ir Scandipath*). Tarptautinė kontrolė - vykdamas Pasaulio Sveikatos Organizacijos tarptautinio išorinės kokybės vertinimo centro (*World Health Organisation International External Quality Assessment Scheme for Blood Coagulation, UK*) programą.

3.9. D-dimerų koncentracijos nustatymo metodas

D-dimerų kiekis tirtas imuno-turbidimetriniu metodu [105] automatiniumi krešėjimo sistemos analizatoriumi (*STA COMPACT Diagnostica Stago, France*), naudojant reagentą *STA-Liatest D-Di, Latex* tirpalą, teigiamą ir neigiamą kontroles bei buferinį tirpalą (*Diagnostica Stago, France*). Tiriamoji plazma paruošiama taip pat kaip ir trombocitų agregacijai tirti. Naudojamas reagentas yra kalibruojamas, kokybės kontrolė atliekama naudojant teigiamą ir neigiamą kontrolines plazmas. Tiriamoji plazma tiriama neskiesta automatiniumi metodu. Tyrimo principas - D-dimerų monokloniniais antikūnais padengtų latekso dalelių agliutinacija su plazmos D-dimerais. Rezultatas išreiškiamas pagal plazmos gebėjimą agliutinuoti monokloninius antikūnus. Tyrimas atliktas Kauno medicinos universiteto Klinikinės chemijos ir hematologijos laboratorijoje.

Norma - < 0,5 mg/l.

3.10. Statistinė analizė

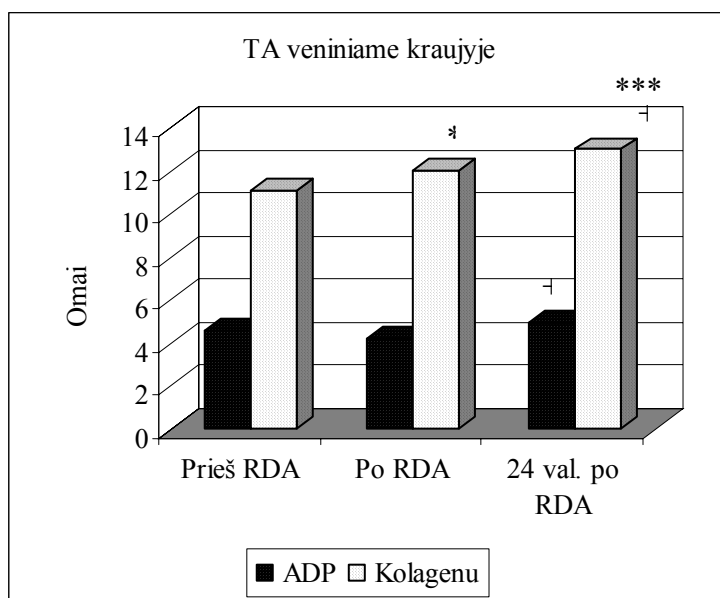
Duomenų analizė atlikta naudojantis programų paketu *SPSS/w 12.0 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., USA)* bei standartinės *Windows* aplinkos *Excel* programomis. Duomenys pateikti kintamųjų vidurkiais, jų standartiniais nuokrypiais. Kiekybiniai dydžiai lyginti naudojant vidurkių lyginimo hipotezę, pritaikant Stjudento kriterijų. Vertinant kiekybinių kintamųjų tarpusavio ryšį buvo apskaičiuotas Pearson'o koreliacijos koeficientas. Norint įvertinti įvairių požymių įtaką binominių įvykių pasirodymo tikimybėms, buvo atrinktas požymių kompleksas, kuris leido patikimai prognozuoti tiriamųjų įvykių pasirodymo tikimybes. Tam buvo naudojama logistinės regresijos analizė. Logistinės lygties koeficientams skaičiuoti tikrinome nuliškumo hipotezes. Atskirų požymių įtaką ir reikšmingumą nustatėme pagal šansų santykio dydį $exp(B)$, patikimumo lygmenį (p) ir regresijos koeficientą B .

Patikimumo lygiai: $p > 0,05$ – statistiškai nepatikima, $p < 0,05$ – patikima (*), $p < 0,01$ – labai patikima (**), $p < 0,001$ – itin patikimi statistiniai ryšiai (***)

4. REZULTATAI

4.1. RDA įtaka trombocitų agregacijos intensyvumui

Visos imties ligonių TA pokyčiai veniniame kraujyje veikiant RDA pateikti 4.1. pav. Du agonistai buvo panaudoti tiriant TA veniniame kraujyje. TA, indukuota ADP, tuoj po RDA sumažėjo 7,9 proc., o po paros padidėjo 18,7 proc. ($p < 0,05$) ir statistiškai patikimai viršijo pradinį lygį. Kolagenu indukuota TA taip pat patikimai padidėjo 9,4 proc. ($p < 0,05$) po RDA, po paros ji tebedidėjo dar 8,1 proc. ($p < 0,001$).



4.1. pav. RDA įtaka TA veniniame kraujyje.

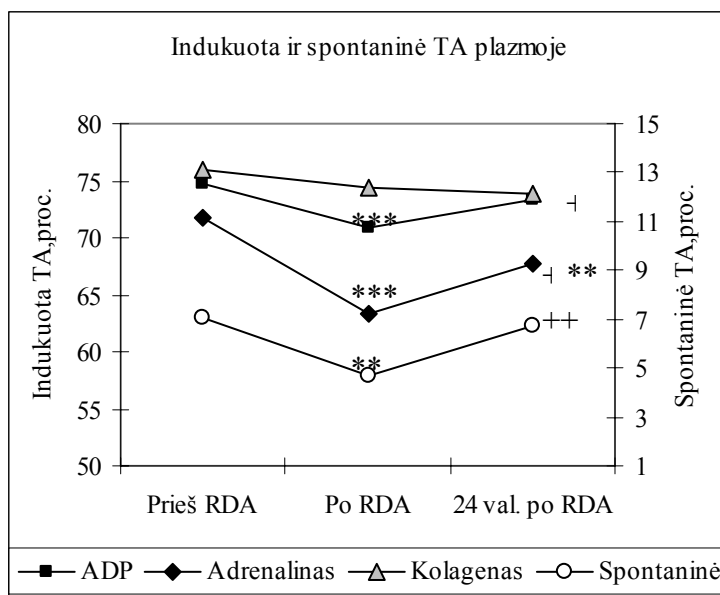
* - $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ - palyginti su TA rezultatais prieš RDA; + - $p < 0,05$; - palyginti su rezultatais po RDA (t-testas priklausomiems dydžiams).

Trombocitų agregacija trombocitų turtingoje plazmoje tirta naudojant 3 skirtingus agonistus (ADP, adrenaliną, kolageną) taip pat užrašyta ir spontaninė agregacija. Rezultatai pateikti 4.2. pav.

TA, indukuota ADP, po RDA vidutiniškai sumažėjo visoje grupėje 5,2 proc. ($p < 0,001$), o po paros padidėjo 3,5 proc.

Labiau kito adrenalinu sužadinta TA: patikimai sumažėjo 11,4 proc. ($p < 0,001$) po RDA, o po paros nuo pasiektos reikšmės padidėjo dar 6,6 proc. ($p < 0,05$).

Kolagenu indukuotos agregacijos kinetika laiko atžvilgiu skyrėsi nuo kitų agonistų poveikio. TA plazmoje po RDA turėjo tendenciją mažėti (2,1 proc.). Šis procesas tęsėsi ir po paros (4.2. pav.).



4.2. pav. RDA įtaka spontaninei ir indukuotai įvairiais agonistais TA trombocitų turtingoje plazmoje.

** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ palyginti su TA rezultatais iki RDA; + - $p < 0,05$; ++ - $p < 0,01$ - palyginti su rezultatais po RDA (t-testas priklausomiems dydžiams).

Spontaninė TA atspindi trombocitų funkcinę būklę kraujotakoje, kai veikia tik endogeniniai agregacijos agonistai. Neindukuota TA patikimai sumažėjo 33 proc. ($p < 0,01$) po RDA, o po paros padidėjo 42,5 proc. ($p < 0,01$), t.y. grįžo iki pradinės reikšmės (4.2. pav.).

Gauti duomenys rodo, kad TA pokyčiai po RDA priklausė nuo to, kur vyksta TA (kraujyje arba plazmoje), ir nuo agregacijai sužadinti naudojamo agonisto. Ryškiausi TA pokyčiai gauti plazmoje, ypač adrenalinu indukuotos TA. Rezultatai rodo, kad TA slopinama tuoj po RDA ir padidėja tik po paros.

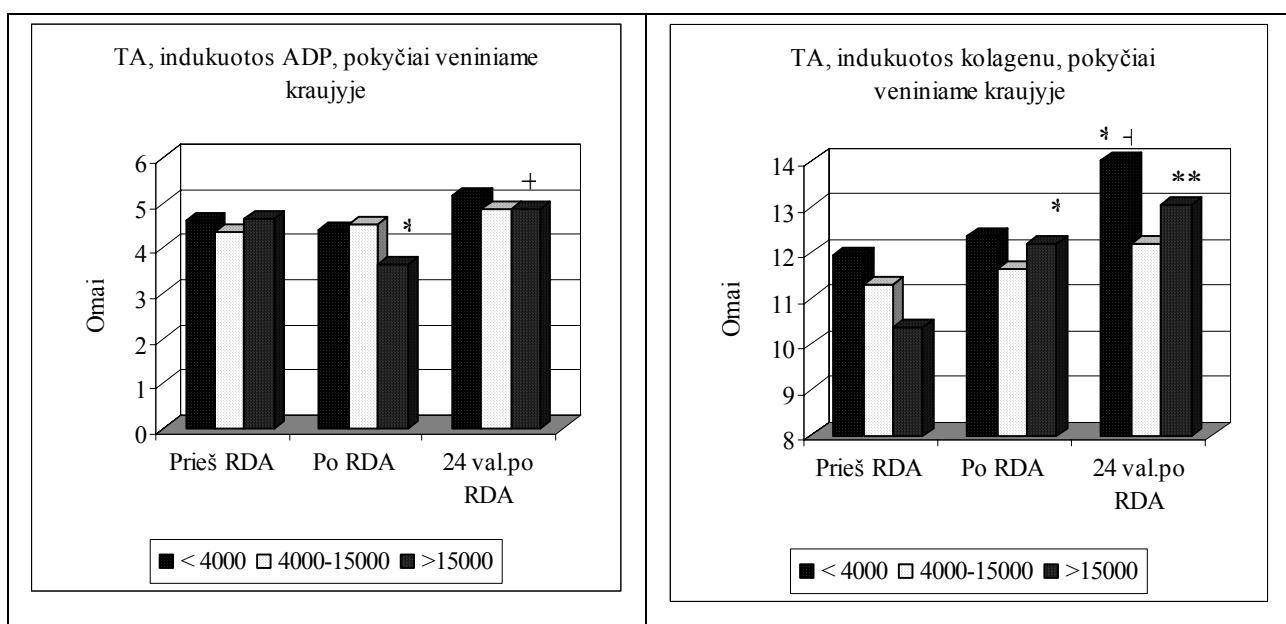
4.2. RDA suminės energijos įtaka trombocitų agregacijai

Aritmijoms gydyti buvo panaudotos RDA SE nuo 806 iki 96 682 J. Toks, beveik šimtą kartų besiskiriantis SE dydis, priklausė nuo operacijos sudėtingumo, anatominių paciento savybių. Todėl ištirta, ar panaudotas SE dydis turi įtakos TA. Visi ligoniai buvo suskirstyti į tris grupes pagal panaudotą suminę energiją: A grupė – $SE < 4000$ J, B grupė – $4000-15\ 000$ J, C grupė – $> 15\ 000$ J.

Veninio (viso) kraujo rezultatai, atsižvelgiant į panaudotą SE, pateikti 4.3. pav.

Kraujyje tirtos TA, indukuotos tiek ADP, tiek kolagenu, kitimas B grupėje buvo mažiausias. ADP indukuota TA padidėjo 3,9 proc., po paros padidėjo 7,5 proc., o kolagenu indukuota TA nežymiai padidėjo 3 proc., po paros dar padidėjo 4,9 proc. Šiek tiek ryškiau kito TA, panaudojus mažiausią SE: indukuota ADP TA sumažėjo 4,7 proc., po paros padidėjo 17,5 proc. Kolagenu indukuota TA A grupėje padidėjusi 3,6 proc., po paros reikšmingai padidėjo 14,9 proc. ($p < 0,05$).

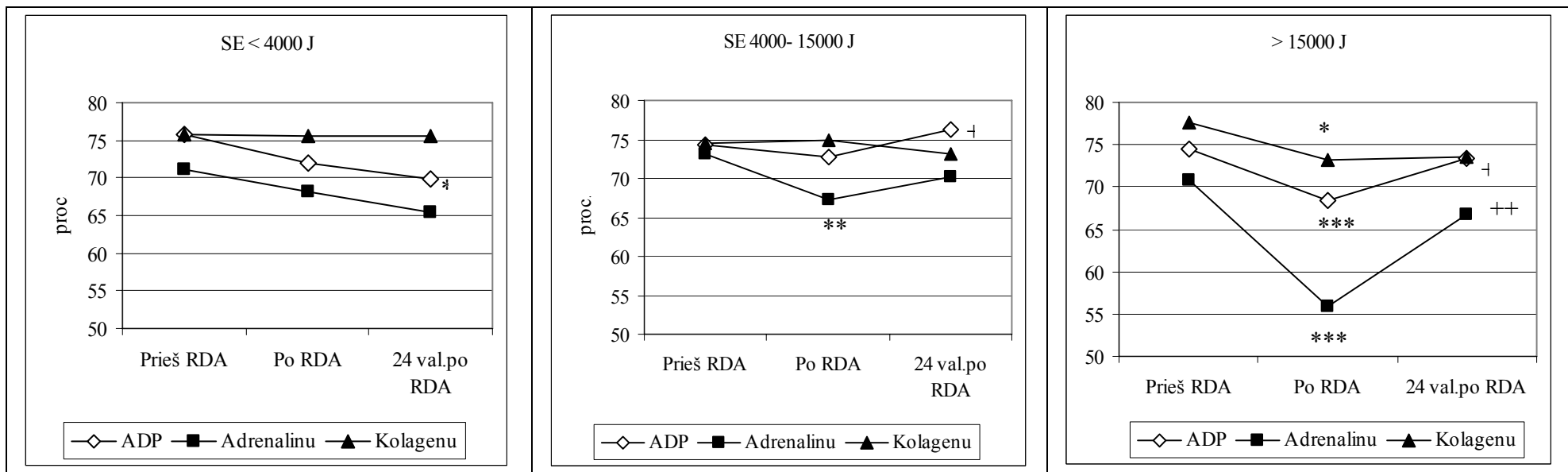
Ryškiausia TA pokyčių dinamika kraujyje stebėta C grupėje, panaudojus didžiausią SE (4.3 pav.). TA, indukuota ADP, po RDA C grupėje sumažėjo 21 proc. ($p < 0,05$), o po paros padidėjo 32,8 proc. ($p < 0,05$). Kolagenu indukuota TA po RDA patikimai padidėjo C grupėje - 17,7 proc. ($p < 0,05$). Po paros TA nuo pasiekto lygio padidėjo dar 6,7 proc. (iš viso 24,4 proc. $p < 0,01$).



4.3. pav. Suminės energijos įtaka trombocitų agregacijai kraujyje RDA metu.

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ - palyginti su TA rezultatais iki RDA; + - $p < 0,05$ - palyginti su rezultatais po RDA (t-testas priklausomiems dydžiams).

Plazmoje tirtos TA, indukuotos ADP ir kolagenu, pokyčiai iš karto po RDA beveik nepriklausė nuo SE, nors didžiausi pokyčiai nustatyti C grupėje (4.4 pav). ADP indukuota TA plazmoje A grupėje (mažiausios SE) laiko atžvilgiu po RDA sumažėjo 4,8 proc., o po paros, iš viso sumažėjo 7,7 proc. ($p < 0,05$). C grupėje TA, indukuota ADP, po RDA silpniau sumažėjo palyginti su adrenalinu indukuota TA, tačiau šios grupės dinamika buvo ryškiausia. TA po RDA, sumažėjusi 8,1 proc. ($p < 0,001$), praėjus 24 val. grįžo iki pradinių reikšmių, didėdama 6,5 proc. ($p < 0,05$). TA pokyčių intensyvumas B grupėje (vidutinės SE) buvo mažesnis plazmoje taip pat kaip ir kraujyje. B grupės TA dinamika buvo panaši į C grupės.



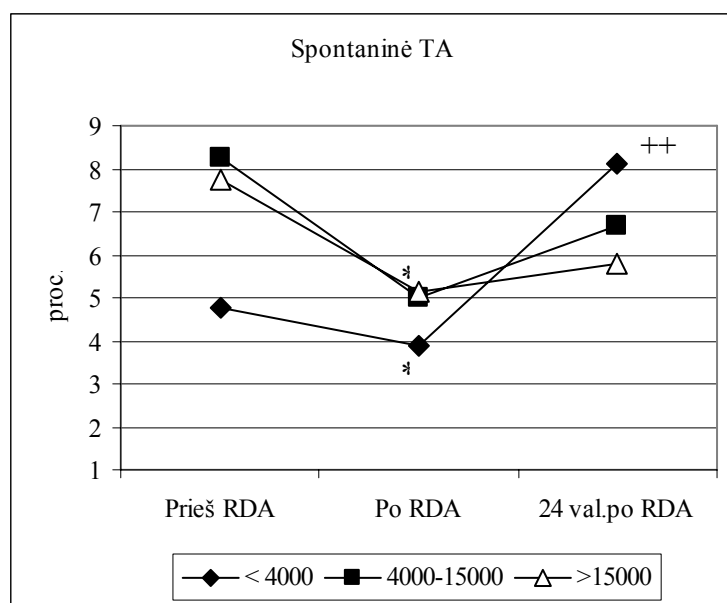
4.4. pav. TA, indukuotos skirtingais agonistais, pokyčiai plazmoje atsižvelgiant į panaudotos RDA suminės energijos (SE) dydį.

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ palyginti su TA rezultatais prieš RDA; + - $p < 0,05$; ++ - $p < 0,01$ palyginti su TA rezultatais po RDA (t-testas priklausomiems dydžiams).

Tačiau adrenalinu indukuota TA po RDA A grupėje (mažiausia SE) nereikšmingai sumažėjo 4 proc., B ir C grupėse reikšmingai sumažėjo, atitinkamai 8 proc. ($p < 0.01$) ir 21 proc. ($p < 0.001$) palyginti su reikšmėmis, buvusiomis prieš RDA. TA skirtumas (po ir prieš RDA) C grupėje (14,8 proc.) gautas patikimai ($p < 0.001$) didesnis negu A grupės atitinkamas TA pokytis (2,9 proc.) Po 24 val. adrenalinu indukuota TA A grupėje sumažėjo 3,9 proc., o B ir C grupėse padidėjo, atitinkamai 13,4 ir 19,2 proc. ($p < 0.01$). O TA skirtumas (24 val. po ir po RDA) C grupėje (10,8 proc.) gautas patikimai ($p < 0.01$) didesnis negu atitinkamas A grupės TA pokytis (2,4 proc.). Nustatyta reikšminga koreliacija ($r = 0.4$, $n = 133$, $p < 0.0001$) tarp adrenalinu indukuotos TA skirtumo prieš ir po RDA ir abliacijai panaudotos SE dydžio.

Kolagenu indukuota TA A ir B grupėse mažai kito, o ryškiausia dinamika po RDA buvo C grupėje – sumažėjo 5,6 proc. ($p < 0.05$), tačiau praėjus parai TA beveik nekito.

Spontanine TA pokyčiai, atsižvelgiant į RDA SE, pateikti 4.5. pav. Spontanine TA plazmoje A grupėje sumažėjo 19,2 proc. ($p < 0.05$), o B ir C grupėse po RDA sumažėjo atitinkamai ir 38 ($p < 0.05$) ir 33 proc. Tačiau po 24 val. A grupėje, kur buvo panaudota mažiausia abliacijos energija, spontanine TA padidėjo du kartus, o B ir C grupės ligoniams, spontanine TA didėjo mažiau – atitinkamai 32,1 ($p < 0.01$) ir 12,2 proc.



4.5. pav. Panaudotos SE įtaka spontaninei TA.

* - $p < 0.05$ palyginti su TA rezultatais iki RDA; ** - $p < 0.01$ - palyginti su rezultatais po RDA (t-testas priklausomiems dydžiams).

Rezultatai rodo, kad panaudojus didesnę RDA SE, t.y. esant didesniai endotelio pažeidimui, stipriau slopinama TA, ypač indukuota adrenalinu, o taip pat atitinkamai gautas didesnis TA atsistatymas po 24 val.

4.3. Struktūrinės širdies patologijos įtaka trombocitų agregacijai RDA metu

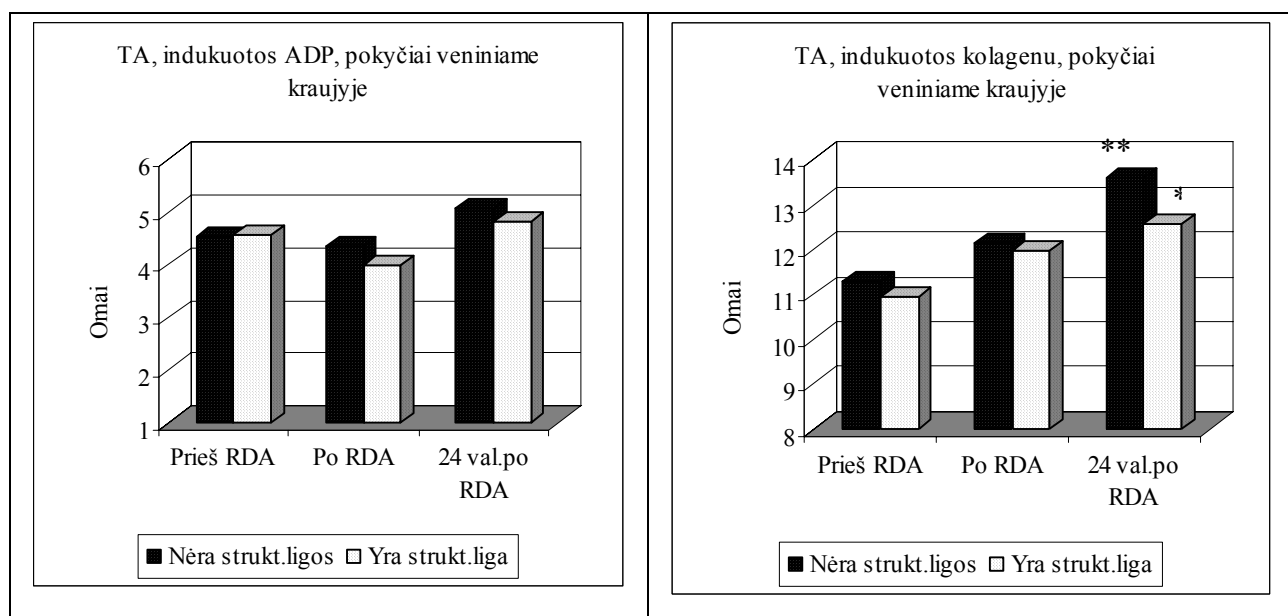
Širdies ritmo sutrikimus lemia struktūrinės širdies ligos (IŠL, ŠVL, AH), papildomi laidumo pluoštai, pasitaiko ir idiopatinį ritmo sutrikimų (be struktūrinės širdies ligos). Turint tai omenyje, įvertinta struktūrinės širdies ligos įtaka TA pokyčiams RDA metu. Pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes:

1. be struktūrinės širdies ligos,
2. su struktūrine širdies liga.

Pacientų, sergančių struktūrine širdies liga, neišskirstėme į atskiras grupes pagal ligą, nes daugeliu atvejų, tas pats pacientas sirgo keliomis širdies ligomis, dėl to nuspręsti, kuri liga lėmė ritmo sutrikimą, buvo neįmanoma.

TA pokyčiai veniniame kraujyje, atsižvelgiant į struktūrinę širdies ligą, pateikti 4.6. pav.

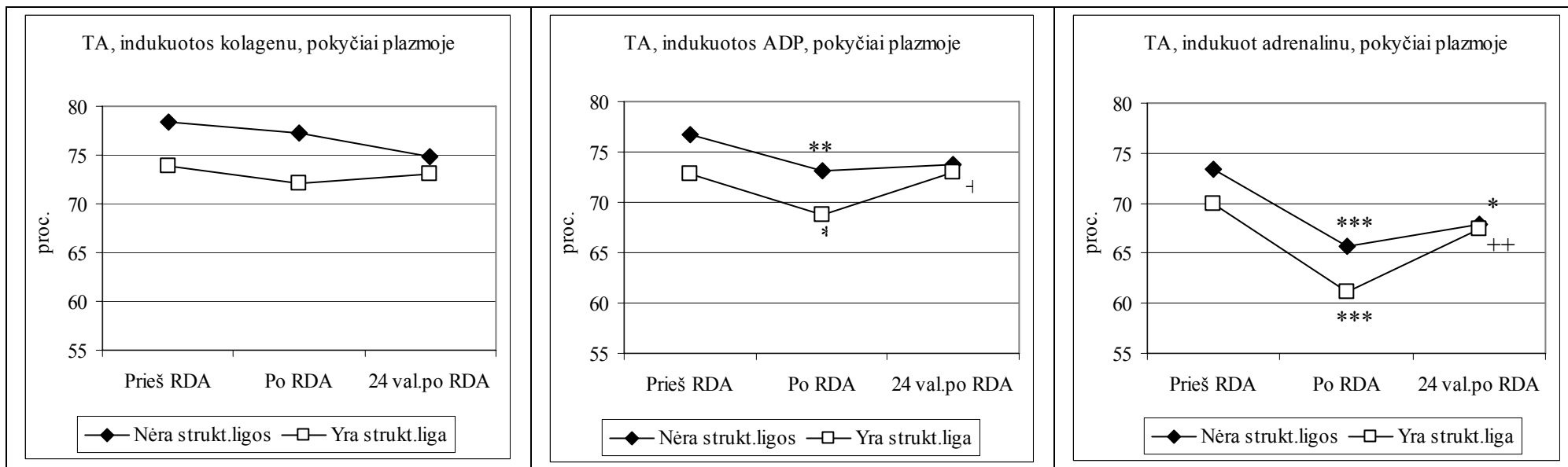
Abiejose grupėse ADP ir kolagenu indukuotos TA pokyčių tendencijos buvo panašaus pobūdžio, nors didesnės reikšmės gautos nesergančiųjų struktūrinėmis širdies ligomis grupėje. Kolagenu indukuota TA praėjus 24 val. po RDA abiejose grupėse patikimai padidėjo palyginti su TA, buvusia prieš RDA.



4.6. pav. Struktūrinės širdies ligos įtaka TA pokyčiams kraujyje RDA metu.

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ – palyginti su TA rezultatais prieš RDA (t-testas priklausomiems dydžiams).

Plazmoje tiriant TA, indukuotą ADP ir adrenalinu, abiejose grupėse pokyčiai buvo panašios krypties (4.7. pav.). Didesnės TA reikšmės gautos nesergantiems širdies struktūrine liga (1 grupė).

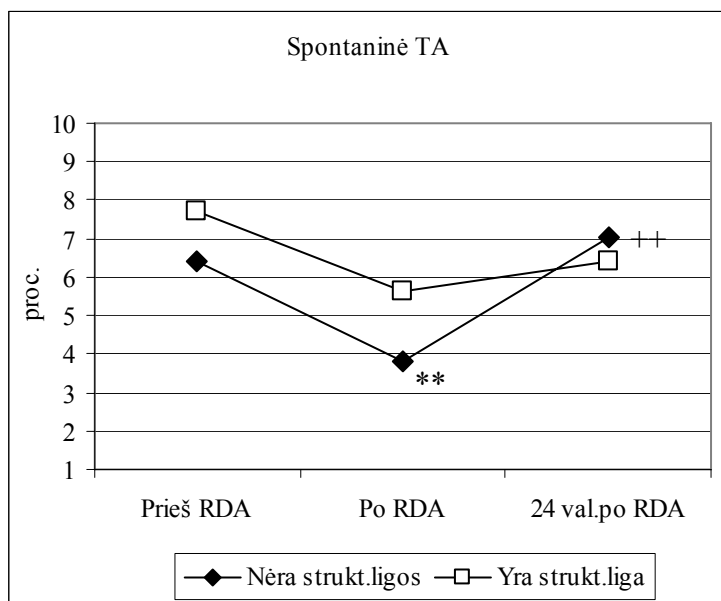


4.7. pav. Struktūrinės širdies ligos įtaka TA pokyčiui RDA metu.

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ palyginti su TA rezultatais prieš RDA; + - $p < 0,05$; ++ - $p < 0,01$ palyginti su TA rezultatais po RDA (t-testas priklausomiems dydžiams).

Ryškių skirtingos dinamikos pokyčių tarp šių grupių nenustatyta. Labiausiai besiskiriantys rezultatai gauti adrenalinu indukuotos TA 1 ir 2 grupėse. TA, indukuota tiek ADP, tiek adrenalinu iš karto po RDA sumažėjo 1 grupėje, atitinkamai 4,8 (p<0,01) ir 10,4 proc. (p<0,001), 2 grupėje - 5,5 (p<0,05) ir 12,6 proc. (p<0,001). Po 24 val. ADP indukuota TA 1 grupėje beveik nekito, o 2 grupėje viršijo pradinę reikšmę - padidėjo 6,1 proc. (p<0,05). Adrenalinu indukuota TA 1 grupėje po paros padidėjo 3,3 proc. nuo pradinės reikšmės, o 2 grupėje grįžo išeitinių reikšmių link - 10,1 proc. (p<0,01). Kolagenu indukuota TA abiejose grupėse po RDA sumažėjo, atitinkamai 1,4 ir 2,3 proc., o po paros 1 grupėje dar sumažėjo 2,9 proc. Struktūriniu liga sergantiesiems TA grįžo pradinės reikšmės link, t.y. padidėjo 1,2 proc.

Spontaninės TA, priešingai negu TA, indukuotoms agonistais, didesnės reikšmės buvo sergantiesiems struktūriniu širdies liga, tačiau ryškesnė dinamika stebėta 1 grupėje. TA po RDA patikimai sumažėjo 1 grupėje - 40 proc. (p<0,01), 2 grupėje - 27 proc., o po paros atitinkamai padidėjo ir viršijo pradinę reikšmę 1 grupėje 83,5 proc. (p<0,01), o 2 grupėje TA grįžo į pradinę reikšmę, padidėjusi 14,2 proc. (4.8. pav.).



4.8. pav. Struktūrinės širdies ligos įtaka spontaninei TA RDA metu.

** - p<0,01 palyginti su pradine reikšme; +++ - p<0,01 palyginti su rezultatais po RDA (t-testas priklausomiems dydžiams).

Rezultatai rodo, kad struktūrinės širdies ligos įtaka TA pokyčiams negauta: abiejose grupėse TA yra vienodos tendencijos tiek kraujyje, tiek plazmoje. Nors didesnės TA reikšmės nustatytos ligonių grupėje be struktūrinės širdies ligos tiek kraujyje, tiek plazmoje, tačiau TA skirtumai tarp grupių nėra statistiškai reikšmingi.

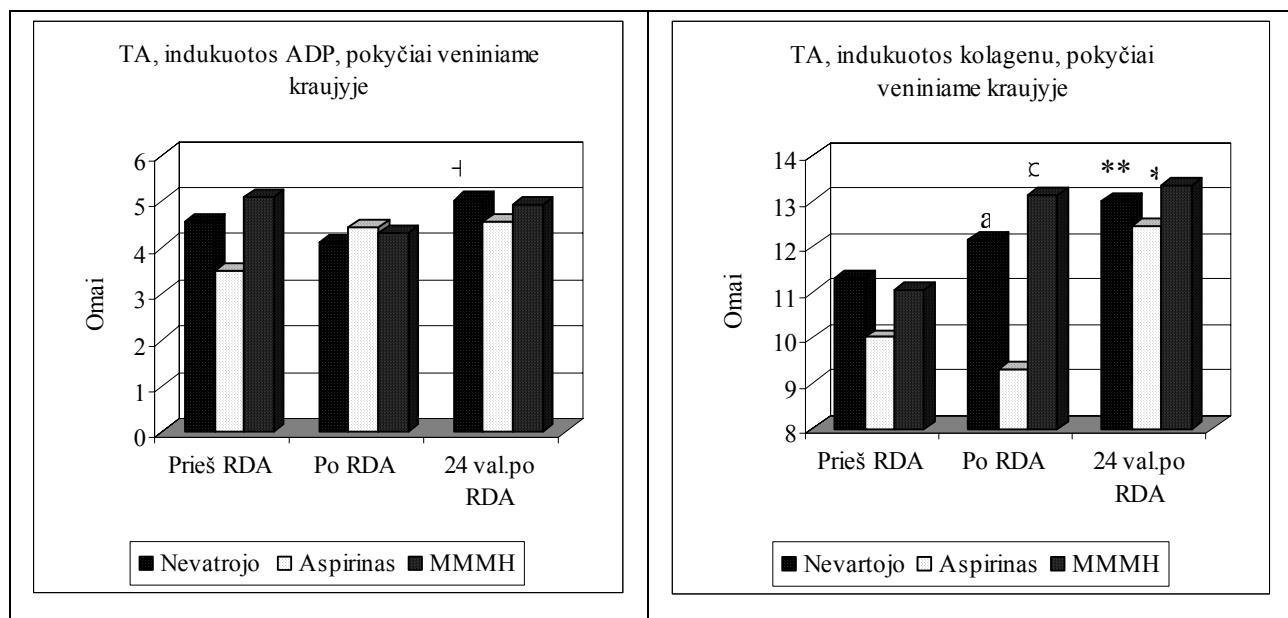
4.4. Antitrombinių vaistų vartojimo įtaka TA RDA metu

Kadangi tarp tirtų ligonių buvo vartojusių antiagregantus ar antikoaguliantus, įvertinta jų įtaka TA pokyčiams RDA metu. Ligoniai suskirstyti į tris grupes:

- I – nieko nevartojančius,
- II – vartojančius antiagregantus (aspiriną),
- III – vartojančius antikoaguliantus (MMMH).

4.9. pav. pateikta antitrombinių vaistų įtaka TA pokyčiams veniniame kraujyje. Veniniame kraujyje kolagenu indukuotos TA pokyčiai po RDA aspiriną vartojusių grupėje (II grupė) skyrėsi nuo nevartojusių antitrombinių vaistų (I grupės) ir vartojusių MMMH (III grupės) ligonių. II grupės rezultatai buvo mažesni negu kitų grupių ir skyrėsi TA dinamika po RDA. TA, indukuota kolagenu, II grupėje sumažėjo 6,9 proc. tuoj po RDA ir padidėjo 33,8 proc. ($p < 0,05$ palyginti su TA prieš RDA) po 24 val. O I ir III grupių TA po RDA padidėjo 7,4 (I grupė) ir 18,8 proc. (III grupė) ir po paros abiejose grupėse toliau didėjo, atitinkamai 6,9 ($p < 0,01$ palyginti su TA prieš RDA) ir 1,8 proc.

Rezultatai rodo, kad aspiriną vartojusių ligonių kolagenu sužadinta TA tuoj po RDA buvo slopinama labiau, nei nevartojusių antitrombinių vaistų ar vartojusių MMMH ($p < 0,05$ palyginti TA rezultatus tarp grupių I ir II, III ir II tame taške), nors TA prieš RDA šiose grupėse beveik nesiskyrė.

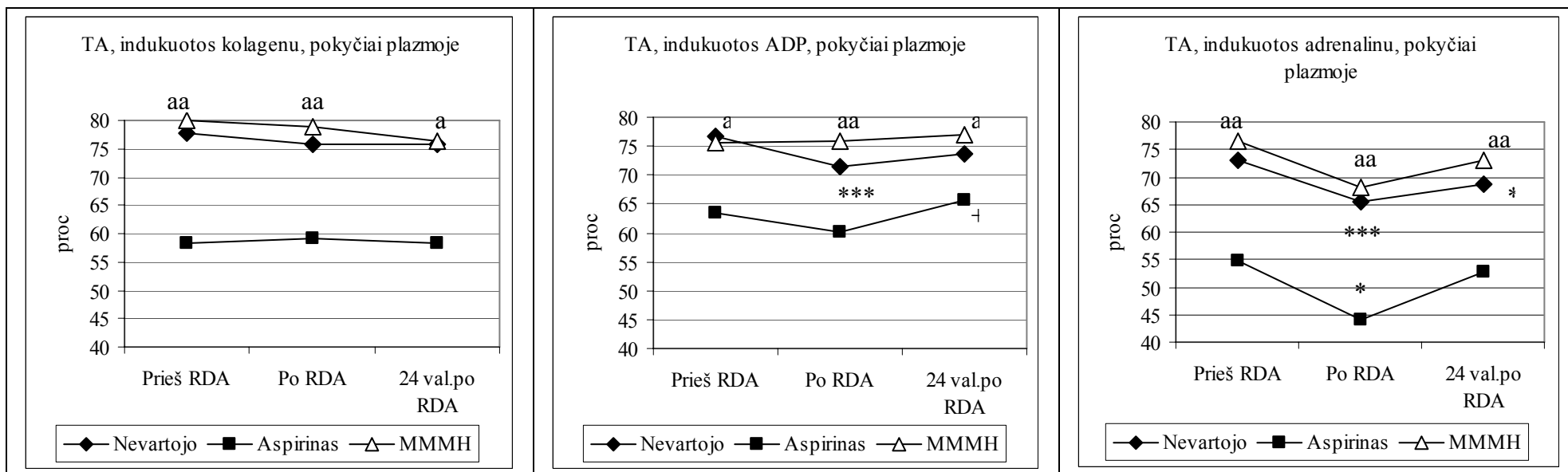


4.9. pav. Antitrombinių vaistų vartojimo įtaka TA pokyčiams RDA metu.

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ palyginti su TA rezultatais prieš RDA; + - $p < 0,05$ palyginti su rezultatais po RDA (t-testas priklausomiems dydžiams).

a – $p < 0,05$ palyginti TA reikšmes tarp aspiriną vartojusių ir nevartojusių antitrombinių vaistų.

z - $p < 0,05$ palyginus TA reikšmes tarp aspiriną vartojusių ir MMMH vartojusių.



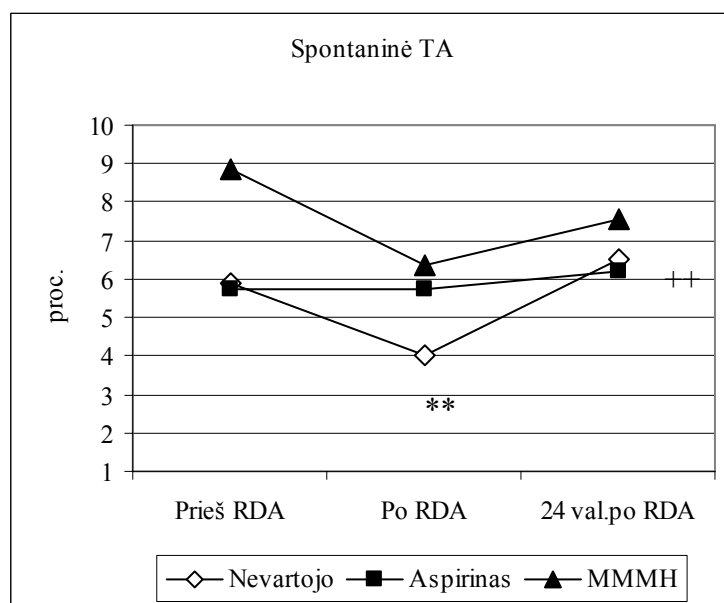
4.10. pav. RDA įtaka TA, indukuotai skirtingais agonistais, plazmoje atsižvelgiant į antitrombinių vaistų vartojimą.

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ palyginti TA rezultatus su prieš RDA; + - $p < 0,05$ palyginti su rezultatais po RDA (t-testas priklausomiems dydžiams).

a – $p < 0,05$; aa – $p < 0,01$; aaa – $p < 0,001$ palyginti TA reikšmes tarp vartojusiųjų aspiriną ir MMMH grupių.

Plazmos TA tyrimo rezultatai (4.10. pav.) rodo, kad prieš RDA procedūrą aspiriną vartojusių ligonių (II grupė) TA patikimai ($p < 0,01$) mažesnė, negu vartojusių MMMH (III grupė) ar nevartojusių jokių antitrombinių vaistų (I grupė). Tačiau TA pokyčių tendencija po RDA visose trijose grupėse praktiškai nesiskyrė - mažai kito ar sumažėjo po RDA, o praėjus parai didėjo, ir priklausė tik nuo panaudoto agregacijai sužadinti agonisto. Didžiausi TA pokyčiai stebėti indukuojant TA adrenalinu. I ir II grupės TA, indukuota ADP, sumažėjo po RDA atitinkamai 6,8 ($p < 0,001$) ir 5 proc. Po paros TA grįžo pradinių reikšmių link ir padidėjo, atitinkamai 3,2 ir 9,3 proc. ($p < 0,05$), o vartojusių MMMH ligonių TA beveik nekito. I ir II grupių adrenalinu indukuota TA po RDA patikimai sumažėjo 10,5 ($p < 0,001$) ir 20 proc. ($p < 0,05$), o po 24 val. grįžo į pradines reikšmes, padidėjusios 4,8 ir 20 proc. III grupės TA pokyčiai buvo tokie pat kaip I ir II grupių ir sumažėjo 11 proc., o po paros padidėjo 7,1 proc., tačiau nereikšmingai. Kolagenu indukuota TA kito labai nedaug. Mažiausios reikšmės stebėtos II grupėje, kurioje po RDA TA padidėjo 1,4 proc., o po 24 val. sumažėjo 1,2 proc. III grupėje TA turėjo tendenciją mažėti laiko atžvilgiu, iš viso sumažėjo 4,8 proc. Tuo tarpu I grupės TA sumažėjusi po RDA 2,7 proc., po paros nekito.

Didžiausia spontantinė TA po RDA patikimai sumažėjo negydytų ligonių grupėje (I grupė) - 31,4 ($p < 0,01$), o III grupėje - 28,2 proc. (4.11. pav.). Po paros III grupės ligonių plazmoje TA padidėjo 16,2 proc., o I grupėje TA labai patikimai padidėjo 62 proc. ($p < 0,01$). Aspiriną vartojusių grupės ligoniams, spontantinė TA beveik nekito iškart po RDA, o po paros padidėjo - 10,5 proc.



4.11. pav. Antitrombinių vaistų įtaka TA RDA metu.

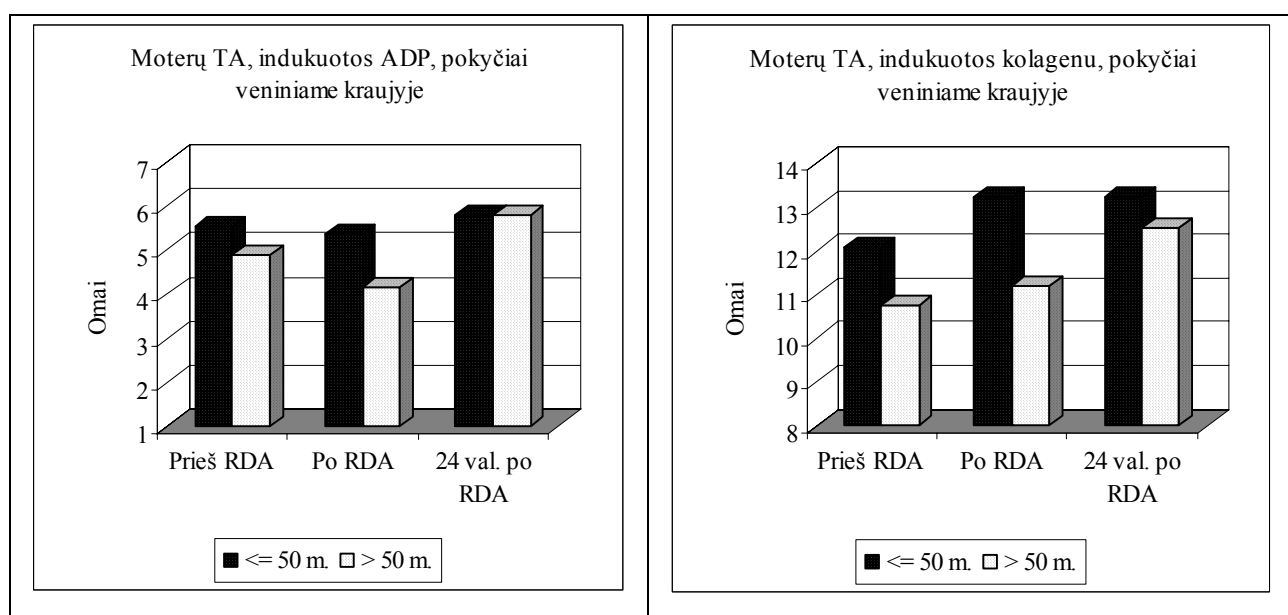
** - $p < 0,01$ palyginti su TA rezultatais prieš RDA; ++ - $p < 0,01$ palyginti su rezultatais po RDA (t-testas priklausomiems dydžiams).

Kaip ir reikėjo tikėtis, gauti rezultatai leidžia teigti, kad aspiriną vartojusių grupės TA reikšmės buvo mažiausios. Nevartojusių antitrombinių vaistų ir vartojusių MMMH TA buvo panaši. Kolagenu indukuotos TA pokyčiai plazmoje buvo mažiausi visose grupėse, o adrenalinu indukuota TA buvo ryškios dinamikos – sumažėjo po RDA ir padidėjo praėjus 24 val.

4.5. Lyties ir amžiaus įtaka TA pokyčiams RDA metu

Analizuojant TA rezultatus ir pacientus suskirsčius pagal lytį (69 moterys, 65 vyrai), nustatyta, kad dėl RDA poveikio TA plazmoje ir kraujyje kito vienodai - be patikimų skirtumų. Tačiau suskirsčius vyrus ir moteris, nevartojančius antitrombinių vaistų, pagal amžių ≤ 50 m. ir > 50 m., gauti skirtingi TA rezultatai.

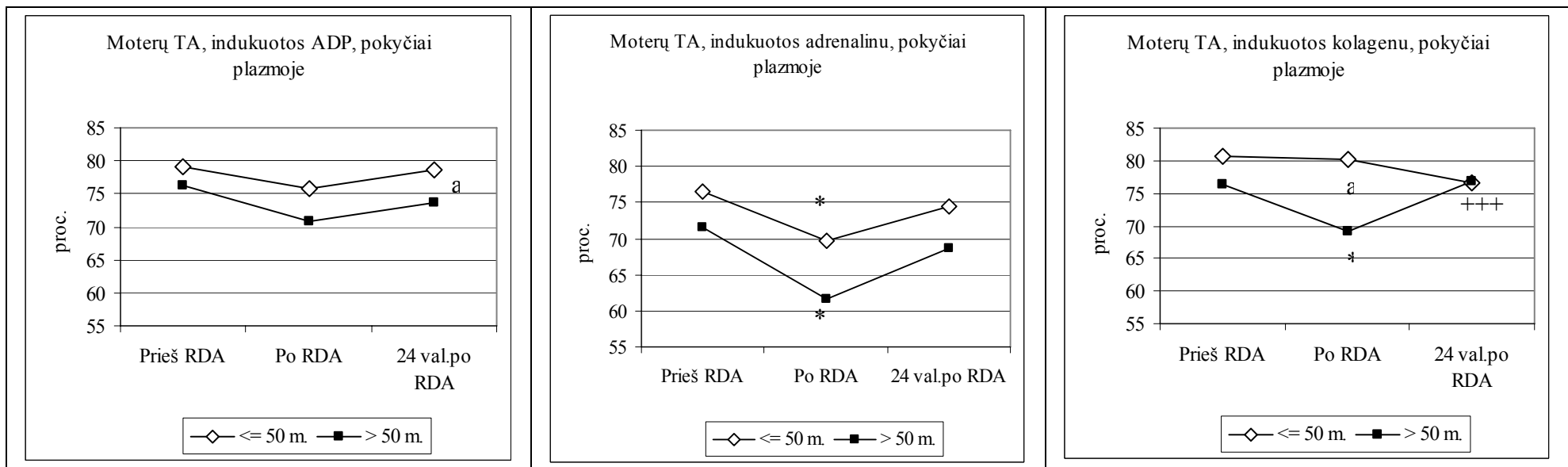
Tirti moterų grupių TA pokyčiai kraujyje buvo panašios tendencijos, reikšmingų pokyčių tarp grupių negauta (4.12. pav.). Moterų iki 50 m. (n=35) amžiaus grupėje TA reikšmės kraujyje ir plazmoje nustatytos didesnės nei vyresniųjų (n=20). TA abiejų grupių veniniame kraujyje buvo panaši.



4.12. pav. RDA įtaka moterų TA pokyčiams veniniame kraujyje.

+ - $p < 0,01$ palyginti su rezultatais po RDA (t-testas priklausomiems dydžiams).

Plazmoje (4.13. pav.) ADP ir adrenalinu indukuotos TA patikimai skyrėsi tarp grupių praėjus 24 val. po RDA, o kolagenu indukuotos TA – iš karto po RDA. Ryškiausia dinamika stebėta adrenalinu indukuotos TA. Abiejose grupėse (≤ 50 m. ir > 50 m.) po RDA patikimai sumažėjusi, atitinkamai 8,8 ($p < 0,05$) ir 13,7 proc. ($p < 0,05$), praėjus 24 val. grįžo į pradines reikšmes, t.y. padidėjo 6,7 ir 11,2 proc. ADP indukuota TA sumažėjo 4,3 proc. ≤ 50 m grupėje ir 7,2 proc. > 50 m. moterų grupėje. Praėjus parai TA grįžo į pradines reikšmes, atitinkamai 3,7 ir 3,8 proc. Kolagenu



4.13. pav. Moterų, nevartojusių antitrombinių vaistų, RDA įtaka TA, indukuotos skirtingais agonistais, pokyčiams plazmoje.

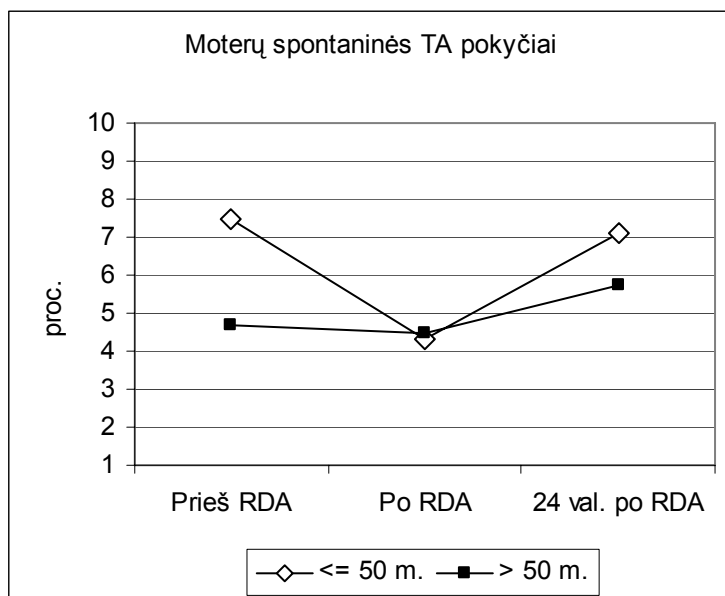
*- $p < 0,05$ palyginti TA rezultatus su prieš RDA; + - $p < 0,05$ palyginti su rezultatais po RDA (t-testas priklausomiems dydžiams).

a – $p < 0,05$ patikimas skirtumas tarp moterų grupių.

indukuota TA ≤ 50 m. moterims po RDA nekito, o > 50 m. - patikimai sumažėjo 9,4 proc. ($p < 0,05$), praėjus parai patikimai padidėjo, atitinkamai 4,4 ir 10 proc. ($p < 0,05$).

Spontantinės TA duomenys pateikti 4.14. pav.

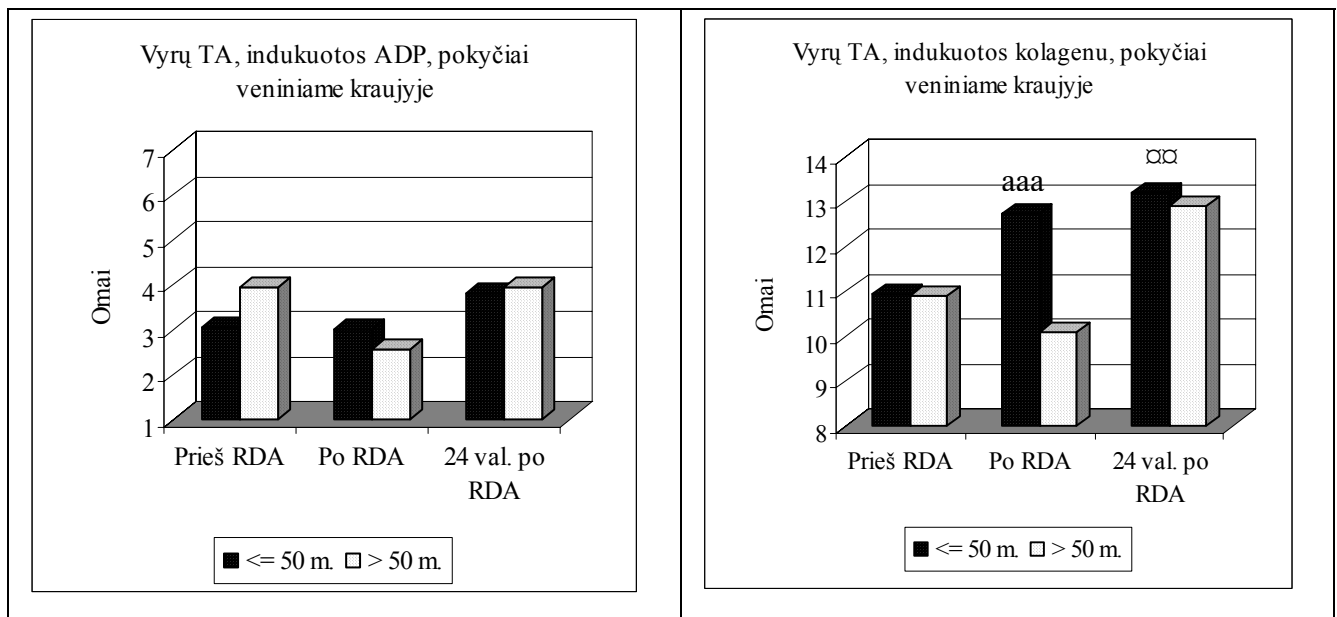
Atvirkščiai negu indukuotos bet koku agonistu TA plazmoje, spontantinės agregacijos pokyčiai gauti didesni ≤ 50 m. moterims. Jei > 50 m. moterims TA po RDA beveik nekito, o praėjus parai padidėjo 29,2 proc., tai jaunesnėms - iš karto po RDA sumažėjo 42 proc., o praėjus parai grįžo į pradinę reikšmę, t.y. padidėjo 64,8 proc.



4.14. pav. RDA įtaka moterų spontantinės TA pokyčiams.

Vyrus, nevartojusius antitrombinių vaistų, suskirsčius pagal amžių ≤ 50 m. ($n=22$) ir > 50 m. ($n=14$) TA pokyčiai buvo skirtingi. Kraujyje tirtos TA pokyčiai pateikti 4.15. pav.

Vyrų grupėse TA dinamika skyrėsi indukuojant abiem agonistais (4.15. pav.). Jaunesnių vyrų (≤ 50 m) TA beveik nekito (indukuojant ADP) ar didėjo (indukuojant kolagenu) 16,5 proc. po RDA ir tebedidėjo praėjus parai indukuojant abiem agonistais, atitinkamai 27,3 ir 3,4 proc. O vyresnių vyrų (> 50 m.) TA, indukuota tiek ADP, tiek kolagenu, sumažėjusi atitinkamai 34,6 ir 7,5 proc. po RDA, po paros grįžo ir viršijo pradinę reikšmę, t.y. padidėjo 52,9 ir 27,9 proc. Nustatyta patikimai ($p < 0,001$) mažesnė vyresnių vyrų TA, indukuota kolagenu, po RDA palyginti su jaunesnių ligonių TA ir patikimas ($p < 0,01$) TA, indukuotos kolagenu, skirtumas (24 val. po – po RDA) tarp grupių.



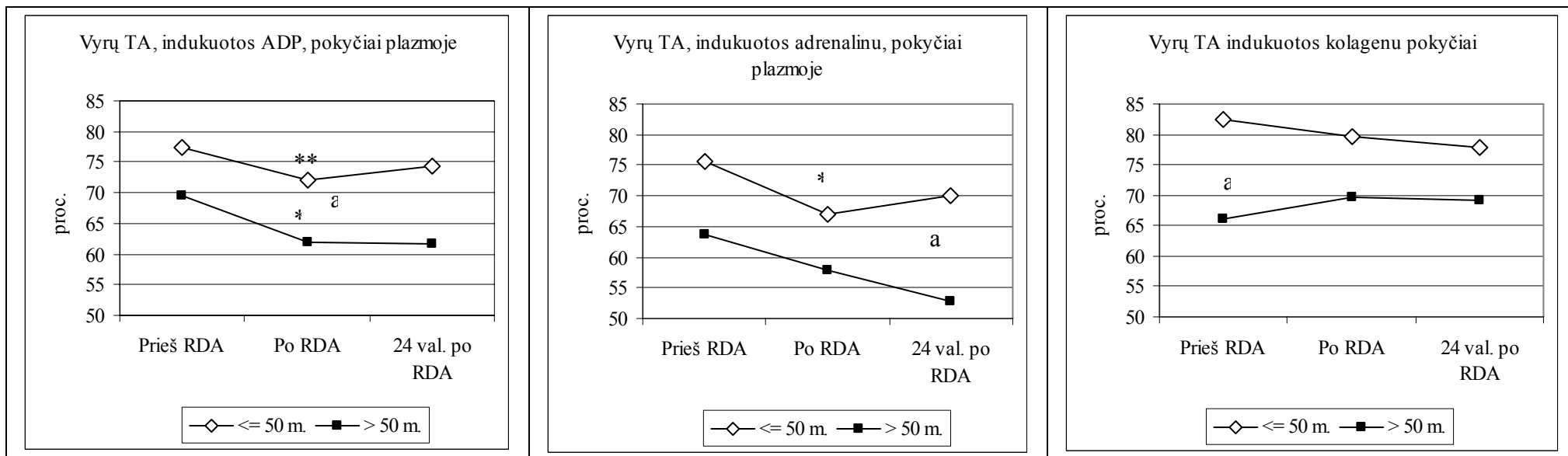
4.15. pav. RDA įtaka vyrų TA pokyčiams kraujyje

+ - $p < 0,01$ palyginti su rezultatais po RDA (t-testas priklausomiems dydžiams).

a – $p < 0,05$; aaa – $p < 0,001$ palyginus TA tarp amžiaus grupių.

□□ - $p < 0,01$ palyginus TA pokyčius (24 val. po – po RDA) tarp amžiaus grupių

Didesnės TA reikšmės plazmoje nustatytos ≤ 50 m. amžiaus vyrams. TA pokyčių ryškiausia dinamika ir skirtumas tarp vyrų grupių aptiktas adrenalinu indukuotos TA (4.16. pav.). Nustatytas patikimas skirtumas tarp grupių praėjus 24 val. Jaunesnių vyrų grupės TA, indukuota adrenalinu, po RDA patikimai sumažėjusi 6,9 proc. ($p < 0,05$), praėjus parai padidėjo 3,1 proc., o vyresnių vyrų grupėje po RDA sumažėjusi 8,8 proc., praėjus parai sumažėjo dar tiek pat (8,8 proc.). ADP indukuota TA abiejose grupėse kito panašiai. Patikimai sumažėjusi po RDA 4,3 proc. ($p < 0,01$) jaunesnių negu 50 m. vyrų grupėje ir 7,2 proc. ($p < 0,05$) vyresniųjų grupėje, praėjus parai grįžo į pradinę reikšmę, t.y padidėjo atitinkamai 3,7 proc. ir 3,8 proc. Patikimas skirtumas ($p < 0,05$) tarp grupių nustatytas iš karto po RDA. Kolagenu indukuota TA patikimai skyrėsi tarp grupių prieš RDA, tačiau jų pokyčiai laiko atžvilgiu buvo nevienodi. Iš karto po RDA jaunesnių vyrų grupėje TA sumažėjusi 3,3 proc., praėjus parai dar sumažėjo 2,3 proc., o vyresnių vyrų grupėje iš karto po RDA padidėjusi 5,2 proc., o praėjus 24 val. beveik nekito.

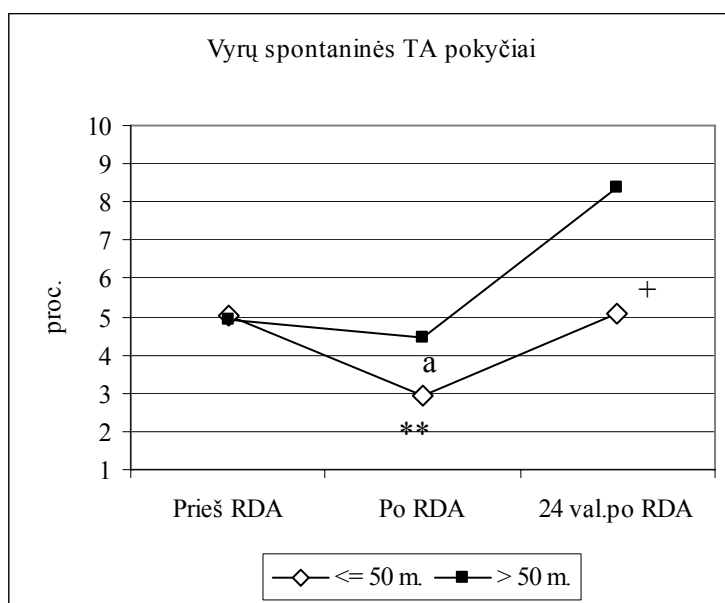


4.16. pav. Vyrų, nevartojusių antitrombinių vaistų, RDA įtaka TA, indukuotos skirtingais agonistais, pokyčiams, plazmoje.

*- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$ palyginti TA rezultatus su prieš RDA; + - $p < 0,05$ palyginti su rezultatais po RDA (t-testas priklausomiems dydžiams).

a – $p < 0,05$ patikimas skirtumas tarp grupių.

Spontaninė TA kito abiejose grupėse panašia kryptimi (4.17. pav.). Patikimas skirtumas tarp grupių gautas iš karto po RDA. Kaip ir vyresnių moterų grupės, taip ir vyresnių vyrų grupės spontaninės TA reikšmės plazmoje buvo didesnės už indukuotos TA. Jaunesnių vyrų grupėje TA patikimai sumažėjusi po RDA 41,5 proc. ($p < 0,01$), patikimai padidėjo 72,9 proc. ($p < 0,05$) praėjus 24 val. Vyresnių vyrų TA nedaug sumažėjusi po RDA, po 24 val. padidėjo 88,7 proc., bet padidėjimas statistiškai nepatikimas.



4.17. pav. Amžiaus įtaka vyrų spontaninės agregacijos pokyčiams RDA metu

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ palyginti TA rezultatus su prieš RDA (t-testas priklausomiems dydžiams); a – $p < 0,05$ patikimas skirtumas tarp grupių.

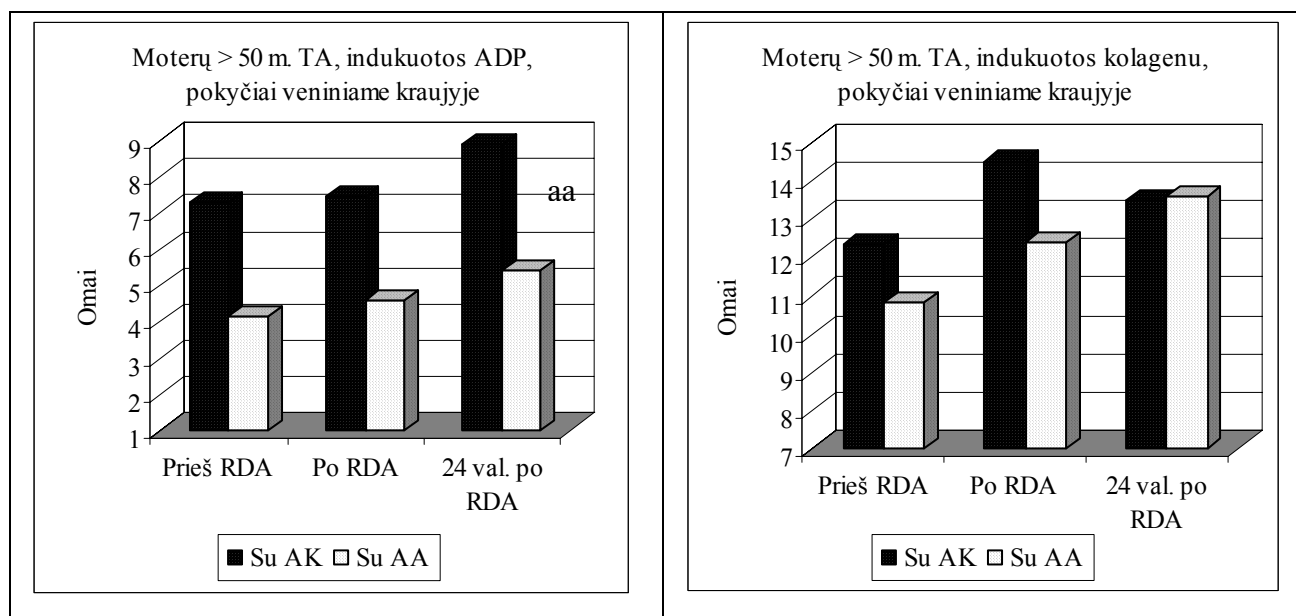
Įvertinus gautus duomenis, nustatyta, kad jaunesnių (≤ 50 m.) moterų ir vyrų grupių vidutinės TA reikšmės gautos didesnės palyginti su vyresnių (> 50 m.) moterų ir vyrų grupėmis. Tačiau TA tendencija gauta vienoda moterų grupėse, indukuojant TA visais agonistais, bet nereikšminga. Jaunesnių vyrų TA pokyčiai plazmoje atkartoją moterų grupių TA tendenciją. O vyresnių vyrų TA kito skirtingai. Nors ir gauta ryški skirtinga TA dinamika, tačiau patikimo skirtumo tarp grupių negauta.

Detaliau panagrinėjus vyresnių nei 50 m. amžiaus vyrų ir moterų rezultatus nustatyta, kad TA pokyčiai skyrėsi atsižvelgiant į antitrombinių vaistų vartojimą.

> 50 m. amžiaus moterys buvo suskirstytos pagal antitrombinių vaistų vartojimą. Iš viso aspiriną vartojančių buvo 7, MMMH taip pat 7. Nevartojančių antitrombinių vaistų buvo 20. Kadangi šių moterų grupės TA pokyčiai buvo panašūs į MMMH moterų grupės, palyginti TA pokyčiai tarp aspiriną ir MMMH vartojančių moterų.

Vyresnių kaip 50 m. moterų, vartojusių aspiriną ir MMMH, TA pokyčiai veniniame kraujyje pateikti 4.18. pav.

Kaip ir tikėtasi, aspiriną vartojusių moterų TA reikšmės buvo gerokai mažesnės. Tačiau šios grupės TA, indukuota abiem agonistais, laiko atžvilgiu didėjo. MMMH vartojusių moterų TA pokyčių dinamika skyrėsi: ADP indukuota TA, nepakitusi po RDA, praėjus parai padidėjo 19,2 proc., o indukuota kolagenu, padidėjusi 17,6 proc. po RDA, praėjus parai sumažėjo 6,9 proc. Moterų, vartojusių aspiriną, TA, indukuotos abiem agonistais, tendencija buvo vienoda – didėjo laiko atžvilgiu.

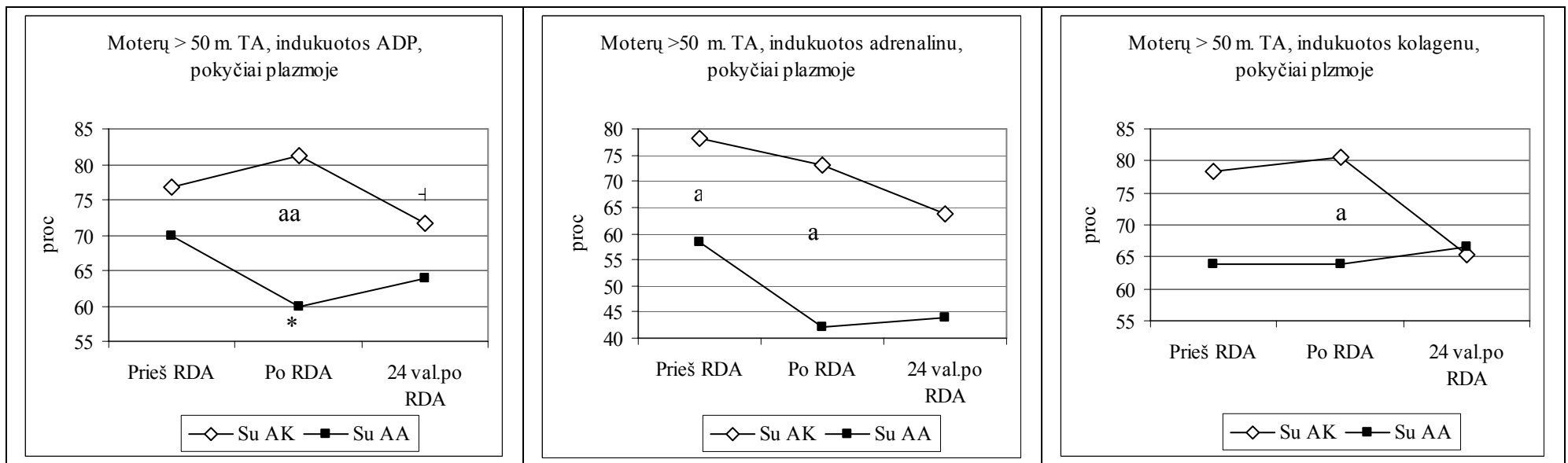


4.18. pav. Vyresnių kaip 50 m. amžiaus moterų, vartojusių antikoaguliantus (MMMH) ir antiagregantus (aspiriną), TA pokyčiai veniniame kraujyje.

aa – $p < 0,01$ patikimas skirtumas tarp grupių (t-testas priklausomiems dydžiams).

TA, indukuotos skirtingais agonistais, tyrimo rezultatai plazmoje, pateikti 4.19. pav.

Vartojusių MMMH TA, indukuotos visais agonistais, reikšmės buvo didesnės už vartojusių aspiriną. Nustatytas patikimas skirtumas tarp ADP, adrenalinu ($p < 0,01$) ir kolagenu ($p < 0,05$) indukuotos TA iš karto po RDA. ADP indukuotos TA abiejų grupių pokyčių dinamika buvo priešinga. Vartojusių MMMH iš karto padidėjusi 5,5 proc., praėjus parai patikimai sumažėjo 11,8 proc. ($p < 0,05$). O aspiriną vartojusių moterų TA po RDA patikimai sumažėjusi 14,3 proc. ($p < 0,05$), praėjus 24 val. grįžo į pradinę reikšmę, t.y. padidėjo 6,3 proc. Mažiausi pokyčiai abiejose grupėse nustatyti kolagenu indukuotoje TA iš karto po RDA. Aspiriną vartojusių moterų grupės TA praėjus parai nedaug padidėjo, o MMMH vartojusių - gerokai sumažėjo (19 proc.).

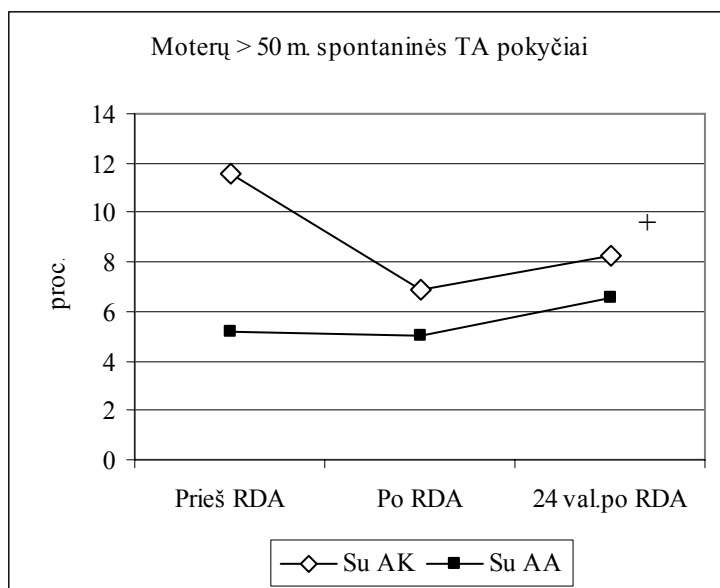


4.19. pav. Vyresnių kaip 50 m. amžiaus moterų, vartojusių AK (MMMH) ir AA (aspiriną), TA, indukuotos sirtingais agonistais, pokyčiai plazmoje.

* - $p < 0,05$ palyginti TA rezultatus su prieš RDA, + - $p < 0,05$ palyginti su rezultatais po RDA (t-testas priklausomiems dydžiams).

a – $p < 0,05$, aa – $p < 0,01$ patikimas skirtumas tarp grupių.

Spontantinės TA dinamika abiejose grupėse buvo panaši, tik vartojusių MMMH buvo ryškesnė (4.20. pav.).



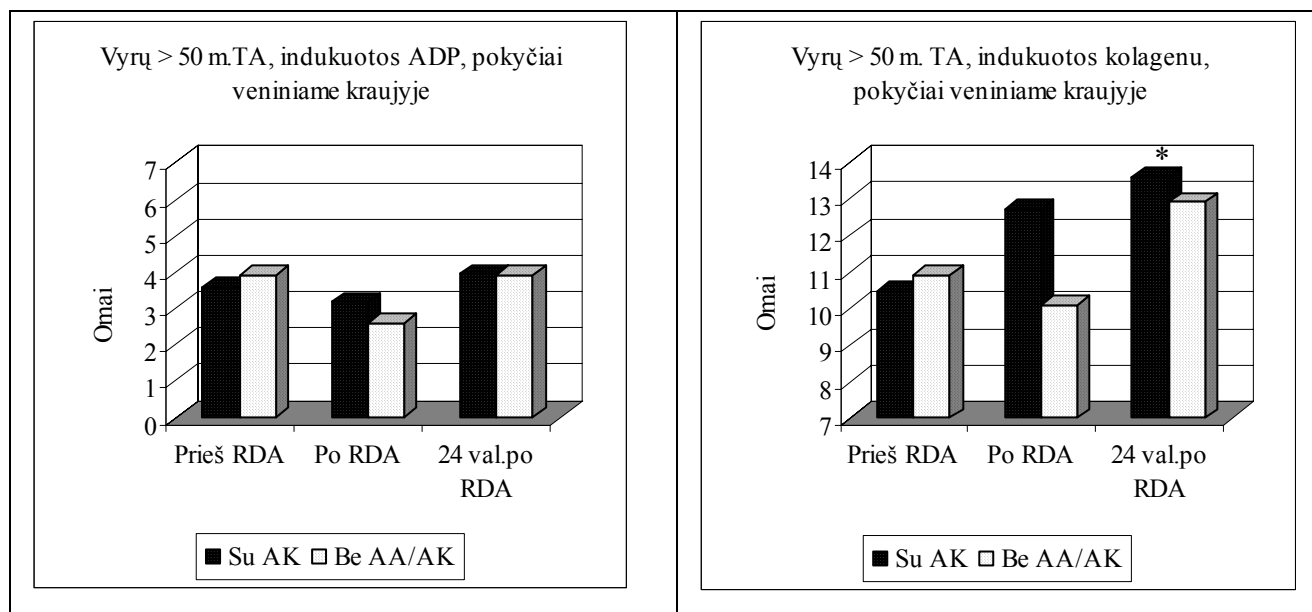
4.20. pav. Vyresnių kaip 50 m. amžiaus moterų, vartojusių antikoaguliantus (MMMH) ir antiagregantus (aspiriną), spontaninės TA pokyčiai plazmoje.

+ - $p < 0,05$ palyginti TA rezultatus su po RDA (t-testas priklausomiems dydžiams).

Vyresni negu 50 m. amžiaus vyrai taip pat buvo suskirstyti į grupes pagal antitrombinių vaistų vartojimą. Nevartojusių šių vaistų buvo 14, vartojusių aspiriną - 5, o vartojusių MMMH - 17. Palyginti abiejų grupių rezultati: nevartojusių vaistų ir vartojusių MMMH.

Vyrų veninio kraujo TA, indukuotos ADP ir kolagenu, dinamika pateikta 4.21. pav.

ADP indukuotos TA pokyčiai abiejose grupėse buvo panašūs. Tačiau kolagenu indukuotos TA dinamika skyrėsi. Vartojusiųjų MMMH TA didėjo laiko atžvilgiu ir nuo pradinės reikšmės patikimai padidėjo iš viso 28,3 proc. Nevartojusių antitrombinių vaistų vyrų grupėje TA dinamika atkartojė ADP indukuotos TA dinamiką - sumažėjusi po RDA 7,5 proc., praėjus parai padidėjo 27,9 proc.

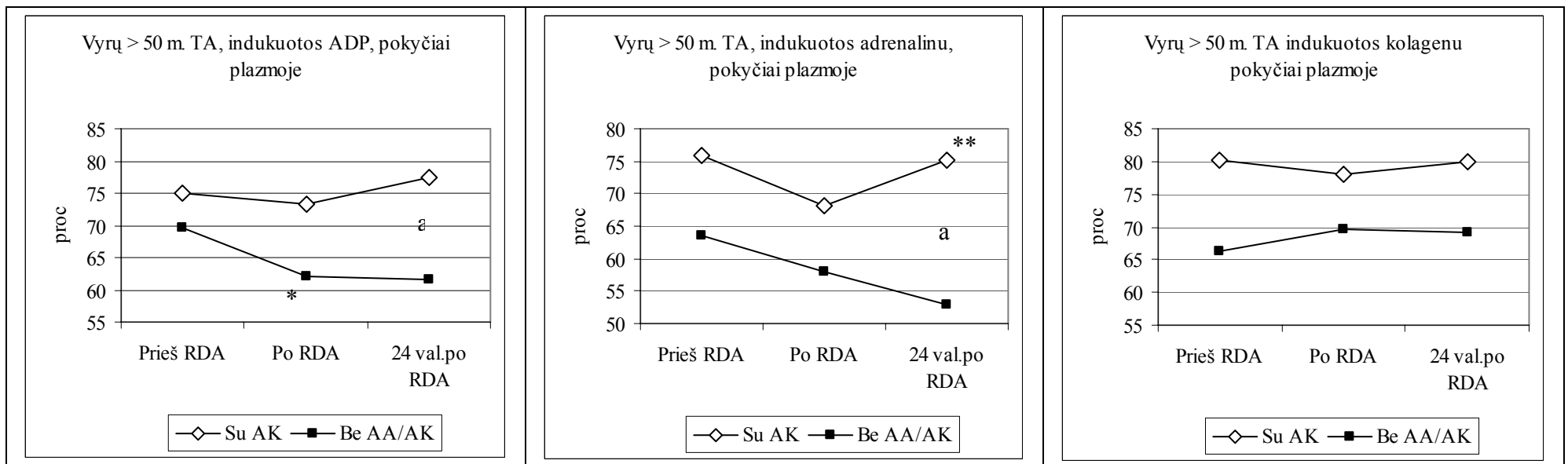


4.21. pav. Vyresnių kaip 50 m. amžiaus vyrų, vartojusių antikoaguliantus (MMMH) ir nevartojusių AA/AK (aspirino ir MMMH), TA pokyčiai veniniame kraujyje.

* - $p < 0,05$ palyginus TA rezultatus su prieš RDA (t-testas priklausomiems dydžiams).

TA rezultatai plazmoje pateikti 4.22. pav.

Vyrų, vartojusių MMMH, indukuotos visais agonistais, TA reikšmės nustatytos didesnės už nevartojusių šių vaistų. ADP ir adrenalinu indukuotos TA pokyčiai po RDA buvo panašaus pobūdžio. TA, indukuota ADP ir adrenalinu, sumažėjo: vartojusiųjų MMMH atitinkamai 2,3 ir 7,8 proc., nevartojusiųjų – 7,2 ($p < 0,05$) ir 8,8 proc. Praėjus 24 val. vartojusiųjų MMMH TA padidėjo atitinkamai 5,5 ir 10,4 proc. ($p < 0,01$). Nevartojusiųjų – TA, indukuota ADP, praėjus 24 val. beveik nekito, o adrenalinu indukuota sumažėjo dar 8,8 proc. Labiau skyrėsi adrenalinu indukuotos TA dinamika tarp grupių po 24 val. Tarp grupių gautas patikimas skirtumas ($p < 0,05$) ADP indukuotos TA tuojau po RDA ir praėjus 24 val. po RDA bei adrenalinu indukuotos TA praėjus 24 val. po RDA. Kolagenu indukuotos TA pokyčiai nebuvo patikimi nei laiko dinamikos atžvilgiu, nei tarp grupių.

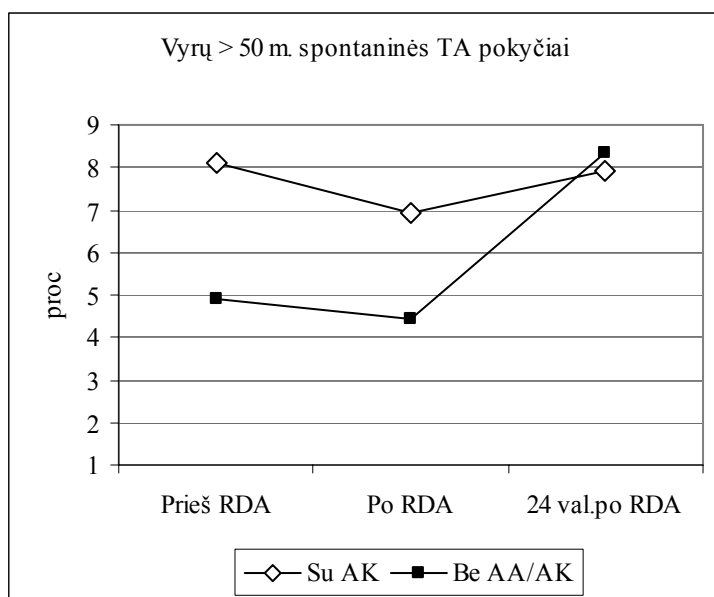


4.22.pav. Vyresnių kaip 50 m. amžiaus vyrų, vartojusių AK (MMMH) ir nevartojusių AA/AK (aspirino ir MMMH), TA, indukuotos skirtingais agonistais, pokyčiai plazmoje.

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ palyginti TA rezultatus su prieš RDA; + - $p < 0,05$ palyginti su rezultatais po RDA (t-testas priklausomiems dydžiams).

a – $p < 0,05$ patikimas skirtumas tarp grupių.

Spontantinės TA pokyčiai abiejose grupėse buvo vienos krypties – sumažėjo po RDA, po paros grįžo arba viršijo pradines reikšmes (4.23.pav.). Nevartojusiųjų vaistų grupės TA po paros smarkiai padidėjo – 88,7 proc., bet statistiškai nepatikimai.

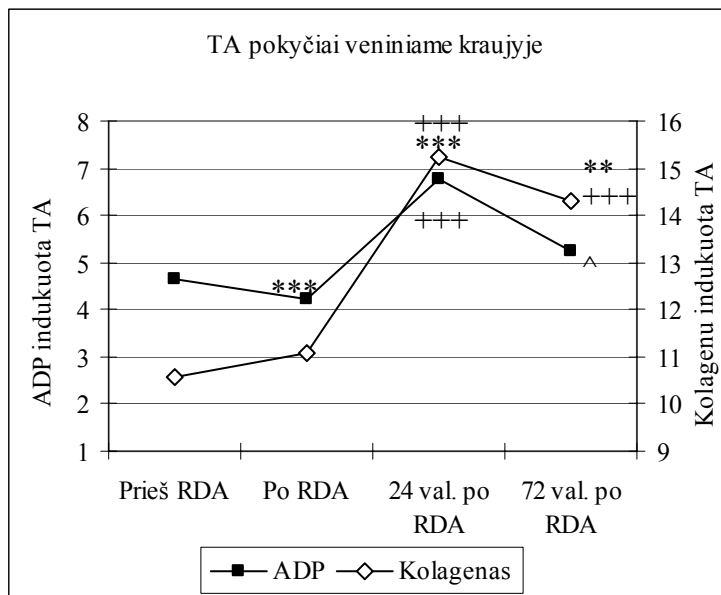


4.23. pav. Vyresnių kaip 50 m. amžiaus vyrų, vartojusių antikoagulantus (MMMH) ir nevartojusių nei aspirino, nei MMMH, spontantinės TA pokyčiai plazmoje.

4.6. Trombocitų agregacijos pokyčiai dėl RDA poveikio vėlesniu metu (po 72 val.) pooperaciniu periodu

Vertinant ankstyvuosius po RDA trombocitų agregacijos pokyčius pastebėta, kad TA intensyvumas praėjus parai po RDA neretai grįžta į pradines reikšmes, o dažnai jas ir viršija. Tokia pokyčių dinamika paskatino ištirti atokesnius pooperacinius TA rezultatus (po 72 val.) ir įvertinti pokyčių kryptis bei galimas tokio trombocitų „elgesio“ pasekmes. Papildomai ištirtos krešėjimo sistemos aktyvacijos integruoto žymens - D-dimerų ir krešulio susidarymo substrato – fibrinogeno koncentracijos. Šią imtį pagal atsitiktinį parinkimo principą sudarė 35 ligoniai.

Veninio kraujo TA, sužadinta ADP, sumažėjo 9,8 proc. ($p < 0,001$), o indukuota kolagenu - padidėjo 4,7 proc. tuoj po RDA, o po paros padidėjo, atitinkamai 45 ($p < 0,001$) ir 43 proc. ($p < 0,001$) (4.24. pav.). Po 3 parų stebėtas TA mažėjimas, tačiau jos intensyvumas dar išliko didesnis, atitinkamai 11 ir 35 proc. ($p < 0,01$), palyginti su pradinėmis reikšmėmis, buvusiomis prieš RDA.

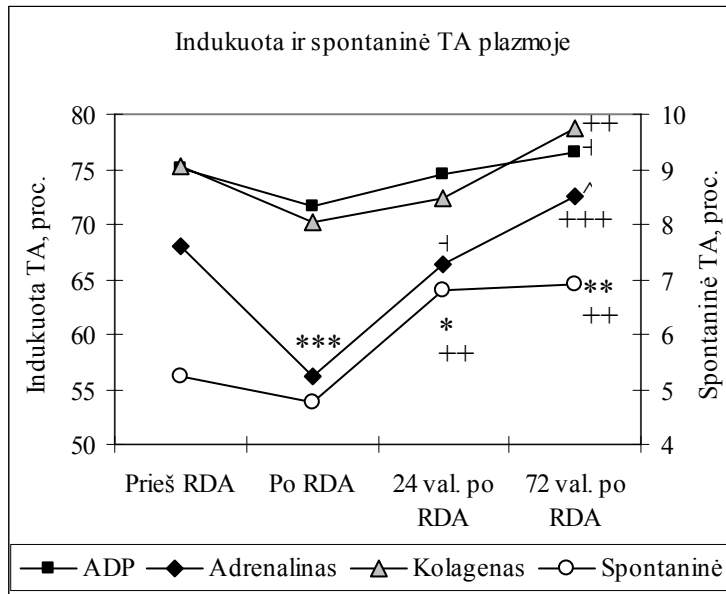


4.24. pav. Veninio kraujo TA, indukuota ADP ir kolagenu.

** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ palyginti su TA rezultatais prieš RDA; +++ - $p < 0,001$ palyginti su TA rezultatais po RDA; ^ - $p < 0,05$ palyginti su TA rezultatais po 24 val (t-testas priklausomiems dydžiams).

Trombocitų turtingoje plazmoje spontaninė ir indukuota skirtingais agonistais TA po RDA kito panašiai (4.25.pav). Tuoj po RDA TA, indukuota ADP, adrenalinu ir kolagenu, sumažėjo, atitinkamai 4,6 proc., 17,4 proc. ($p < 0,001$), ir 6,7 proc. Po paros TA intensyvumas beveik grįžo iki pradinių reikšmių. Tačiau po 3 parų, kitaip negu veniniame kraujyje, TA dar padidėjo, atitinkamai 2 proc., 9,4 proc. ir 8,7 proc. ir viršijo pradines TA reikšmes, buvusias iki RDA. Spontaninė agregacija po RDA nežymiai sumažėjo, tačiau po paros ir 3 parų po RDA ji padidėjo, atitinkamai 29,5 ($p < 0,01$) ir 31,6 proc. ($p < 0,01$).

Gauti rezultatai rodo, kad TA, nors ir sumažėjusi tuoj po RDA procedūros, vėliau didėja, o po 3 parų, viršija pradines TA reikšmes, buvusias iki RDA.

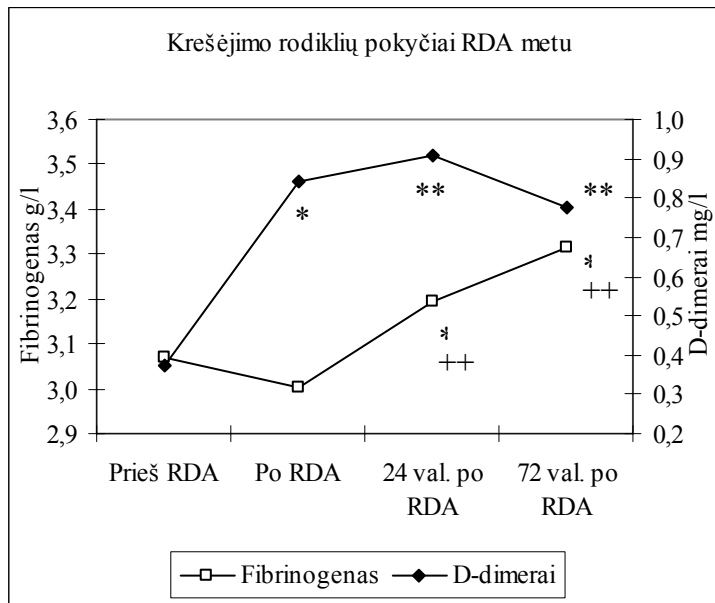


4.25. pav. TA, indukuota ADP, adrenalinu, kolagenu, ir spontaninės TA pokyčiai po 72 val. plazmoje.

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ palyginti su TA rezultatais prieš RDA; + - $p < 0,05$, ++ - $p < 0,01$, +++ - $p < 0,001$ palyginti su TA rezultatais po RDA; ^ - $p < 0,05$ palyginti su TA rezultatais po 24 val. (t-testas priklausomiems dydžiams).

4.7. D-dimerų ir fibrinogeno koncentracijų pokyčiai vėlyvuojų po RDA periodu

Plazmos fibrinogeno koncentracija po RDA kito panašiai kaip ir TA. Po RDA fibrinogeno koncentracija nedaug sumažėjo (2,3 proc.), o praėjus parai ir 3 paroms – padidėjo, atitinkamai 6,6 ($p < 0,01$) ir 10 proc. ($p < 0,01$) nuo rezultato, buvusio po RDA (7,8 proc. ($p < 0,05$) viršijo pradines reikšmes) (4.26.pav.). Tuo tarpu D-dimerų koncentracija, padidėjusi net 2,2 kartus ($p < 0,05$) tuoj po RDA, toliau nežymiai didėjo po paros dar 8,3 proc. ($p < 0,01$). Tačiau po 3 parų D-dimerų kiekis pradėjo mažėti, bet buvo dar 108 proc. didesnis ($p < 0,01$) nei prieš RDA.



4.26. pav. Fibrinogeno ir D-dimerų koncentracijos pokyčiai vėlyvuju po RDA periodu.

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ palyginti su TA rezultatais prieš RDA; ++ - $p < 0,01$ palyginti su TA rezultatais po RDA (t-testas priklausomiems dydžiams).

Įvertinus visų tirtų krešėjimo sistemos žymenų dinamiką, nustatyta, kad nors iš karto po RDA dėl suaktyvėjusios fibrinolizės sistemos (D-dimerų padidėjimas) sumažėjo TA ir fibrinogeno koncentracija, jau po paros TA grįžta į pradines reikšmes, didėja fibrinogeno koncentracija, o po kelių parų silpstant fibrinolizei (D-dimerų koncentracija sumažėja), krešėjimo sistema suaktyvėja (padidėja TA ir fibrinogeno koncentracija).

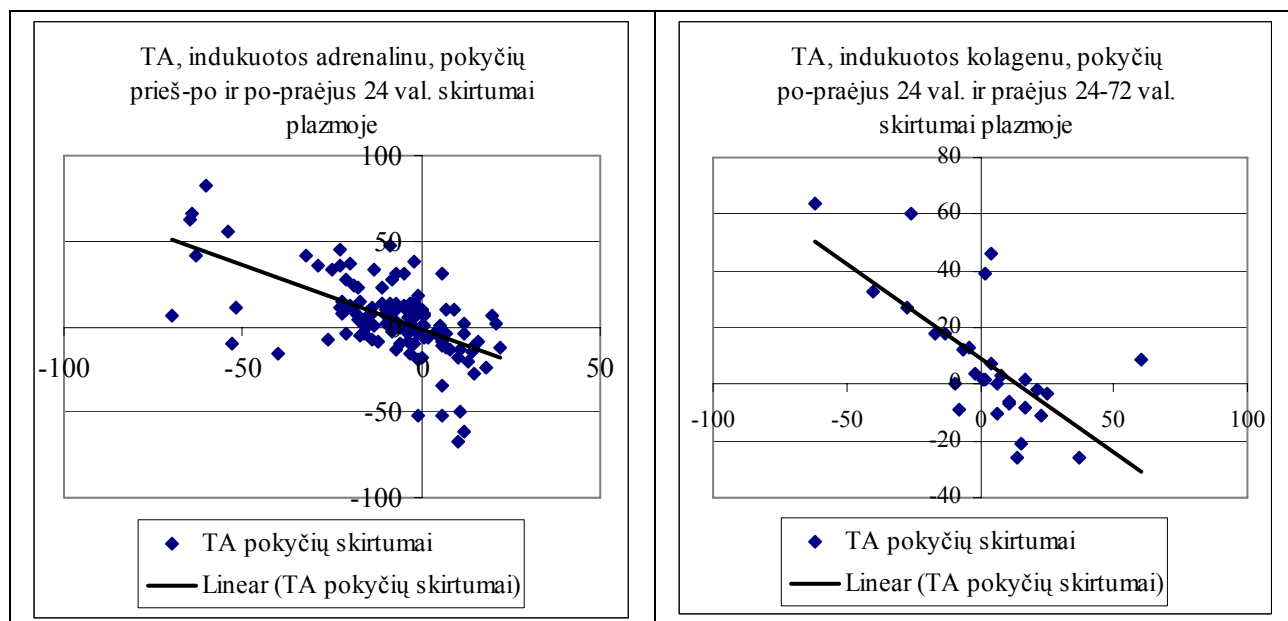
4.8. TA, indukuotos įvairiais agonistais, pokyčių skirtumų ryšys

Kad būtų lengviau įvertinti TA pokyčių koreliaciją, buvo apskaičiuoti pokyčių skirtumai: po RDA – prieš RDA, 24 val. po RDA – po RDA, 72 val. po RDA – 24 val. po RDA. Gautos patikimos neigiamos koreliacijos tarp TA pokyčių skirtumų (4.1. lentelė).

4.1. lentelė. TA, indukuotos skirtingais agonistais, pokyčių skirtumų koreliacija.

TA pokyčių skirtumai		r	p	Atvejų skaičius
Agonistas	TA pokyčių skirtumų laiko periodai			
Kraujo ADP	Po - prieš RDA / 24 val. po - po RDA	-0,435**	0,0001	134
	24 val. po - po RDA / 72 val. po - 24 val. po RDA	-0,483**	0,007	30
Kraujo kolagenas	Po - prieš RDA / 24 val. po - po RDA	-0,331**	0,0001	112
	24 val po - po RDA / 72 val. po - 24 val. po RDA	-0,465**	0,01	30
Plazmos ADP	Po - prieš RDA / 24 val. po - po RDA	-0,523**	0,0001	133
	24 val. po - po RDA / 72 val. po - 24 val. po RDA	-0,504**	0,005	30
Plazmos adrenalinas	Po - prieš RDA / 24 val. po - po RDA	-0,591**	0,0001	131
	24 val. po - po RDA / 72 val. po - 24 val. po RDA	-0,574**	0,001	30
Plazmos kolagenas	Po - prieš RDA / 24 val. po - po RDA	-0,404**	0,0001	109
	24 val. po - po RDA / 72 val. po - 24 val. po RDA	-0,678**	0,0001	30
Spontaninė TA	Po - prieš RDA / 24 val. po - po RDA	-0,423**	0,0001	130
Fibrinogenas	Po - prieš RDA / 24 val. po - po RDA	-0,344*	0,043	35
D-dimerai	Po - prieš RDA / 24 val. po - po RDA	-0,902**	0,0001	32
	24 val. po - po RDA / 72 val. po - 24 val. po RDA	-0,444*	0,014	30

Nustatyta, kad kuo labiau sumažėjo TA, indukuota adrenalinu, po RDA, tuo daugiau padidėjo praėjus 24 val. po RDA (4.27.pav.). Kuo daugiau padidėjo TA, indukuota kolagenu, praėjus 24 val. po RDA, tuo mažiau didėjo praėjus 72 val. po RDA (4.27.pav.).



4.27.pav. TA, indukuotos skirtingais agonistais, pokyčių skirtumų patikima neigiama koreliacija.

Veiksnių įtakai TA pokyčiams įvertinti, panaudotas logistinės regresijos metodas. Nustatytas veiksmų kompleksas, kuris leidžia patikimai prognozuoti tyrimų rezultatų tikimybes. Pagal šiuos derinius sudaryti logistinės regresijos modeliai.

Iš 4.2. lentelėje pateiktų duomenų matyti, kad didžiausią įtaką TA pokyčiams daro amžius, diagnozė ir didžiausia SE.

4.2. lentelė. Veiksnių įtaka TA.

TA	Agonistas	Laikas RDA atžvilgiu	Amžius	Lytis	Diagnozė	AA/AK vartojimas	SE < 4000 J	SE 4000-15 000 J	SE > 15 000 J
Veninio kraujo	ADP	72val.po – prieš							+
	Kolagenas	Po - prieš						+	+
		24val.po – po	+	+			+	+	+
		72val.po – 24val.po			+	+			
		72val.po – prieš	+			+	+		
Plazmos	ADP	Po - prieš	+	+			+	+	+
		24val.po – po	+						
		72val.po – 24val.po	+				+		
	Adrenalinas	24val.po – po	+						
		72val.po – prieš	+	+			+		
	Kolagenas	Po - prieš			+	+	+		
	Spontaninė	Po - prieš	+		+				
		24val.po – po	+			+			
		72val.po – po						+	+

Įvairių kintamųjų įtakos TA pokyčiams po RDA įvertinimui panaudojome logistinės regresijos metodą, kad nustatyti veiksmų kompleksą, kuris leidžia patikimai prognozuoti tyrimų rezultatų tikimybes. Iš logistinė regresine analize atrinktų požymių ir sudaryto bendro modelio nustatyta, kad TA, indukuotos kolagenu, pokyčiams kraujyje ($\Delta_2 = TA_{24\text{ val. po RDA}} - TA_{\text{po RDA}}$) ir TA, indukuotos ADP, pokyčiams plazmoje ($\Delta_1 = TA_{\text{po RDA}} - TA_{\text{prieš RDA}}$),

statistiškai reikšmingai įtakos turėjo šie veiksniai: ligo amžius, lytis ir panaudotos RDA SE dydis.

Logistinės regresijos metodu apskaičiuota, kad TA, indukuotos kolagenu, Δ_2 padidėjimas po 24 val. po RDA veniniame kraujyje, buvo susijęs su amžiumi. TA Δ_2 patikimai silpnėsi ryšys buvo moterims negu vyrams, taip pat panaudojus vidutinę ar didžiausią SE, negu panaudojus mažiausią SE (4.3. lent.). TA Δ_2 didėti, vartojusiems antiagregantus ar antikoaguliantus (AA/AK), nustatyta silpnėsi, bet statistiškai nereikšminga įtaka, palyginanti su nevartojusiais antitrombinių vaistų.

4.3. lentelė. Įvairių veiksnių įtaka veninio kraujo TA, indukuotos kolagenu, pokyčiui ($\Delta_2 = \text{TA 24 val. po RDA} - \text{TA po RDA}$)

Požymis	Regresijos koeficientas B	p	ŠS (95 proc. PI)	Atvejų skaičius
<u>Amžius:</u>	0,03	0,005	1,03 (1,009; 1,052)	112
<u>Lytis:</u>				
Vyrai				54
Moterys	-0,972	0,031	0,378 (0,157;0,913)	58
<u>Struktūrinė širdies liga:</u>				
Nėra	0,306	0,47	1,358 (0,592;3,114)	51
Yra				61
<u>AA/AK:</u>				
Vartoja	-0,707	0,232	0,493 (0,155; 1,571)	38
Nevartoja				74
<u>Panaudota SE:</u>				
<4000 J				38
4000-15000 J	-1,666	0,002	0,189 (0,065;0,553)	41
> 15000 J	-1,24	0,02	0,289 (0,102; 0,824)	43

Regresijos koeficiento B reikšmė: teigiama – didina, neigiama – mažina; p – reikšmingumo lygmuo; ŠS – šansų santykis ir 95 proc. pasikliautinis intervalas.

TA, indukuotos ADP, po RDA plazmoje didesnių pokyčių ($\Delta_1 = \text{po RDA} - \text{prieš RDA}$) tikimybei turi įtakos SE dydis (4.4 lentelė). AA/AK vartojimas tris kartus didina tikimybę, kad TA Δ_1 sumažės, tačiau statistiškai nereikšmingai. TA Δ_1 padidėjimo tikimybę mažino moteriška lytis ir amžius.

4.4. lentelė. Įvairių veiksnių įtaka plazmos TA, indukuotos ADP, pokyčiui ($\Delta_2 = \text{TA po RDA} - \text{TA prieš RDA}$)

Požymis	Regresijos koeficientas B	p	ŠS (95 proc. PI)	Atvejų skaičius
<u>Amžius:</u>	-0,043	0,000	0,958 (0,936;0,981)	134
<u>Lytis:</u>				
Vyrai				65
Moterys	-1,22	0,021	0,295 (0,105; 0,833)	69
<u>Struktūrinė širdies liga:</u>				
Nėra				67
Yra	-0,909	0,107	0,403 (0,133;1,216)	67
<u>AA/AK:</u>				
Vartoja				43
Nevartoja	1,019	0,183	2,771 (0,619; 12,404)	91
<u>Panaudota SE:</u>				
> 15000 J				38
<4000 J	1,61	0,027	5,005 (1,202; 20,831)	47
4000-15000 J	1,526	0,018	4,6 (1,298; 16,303)	49

Regresijos koeficiento B reikšmė: teigiama – didina, neigiama – mažina; p – reikšmingumo lygmuo; ŠS – šansų santykis ir 95 proc. pasikliautinis intervalas.

4.9. Veninio kraujo ir trombocitų turtingos plazmos TA metodų palyginimas

Abiems metodams palyginti buvo įvertinta ADP ir kolagenu indukuota TA, tirta veniniame kraujyje ir trombocitų turtingoje plazmoje (4.5.lent.). Buvo vertinama TA koreliacija prieš, po ir praėjus parai po RDA visų tirtų ligonių grupėje (n=134). Gauta silpna, statistiškai nepatikima (p=0,076) koreliacija tarp kraujyje ir plazmoje nustatytos kolagenu indukuotos TA prieš RDA (r=0,17). Patikima koreliacija nustatyta tik tarp kraujo ir plazmos kolagenu indukuotos TA iš karto po RDA (r=0,31, p=0,001). Likusios TA reikšmės (tarp jų ir indukuotos ADP), nustatytos abiem metodais, nekoreliavo (r=0,02 – 0.11, rezultatai nepatikimi).

4.5. lentelė. TA dviejų metodų koreliacijos duomenys

Rodiklis		r	p vertė
Veninio kraujo agregacija	Trombocitų turtingoje plazmoje agregacija		
ADP indukuota TA prieš RDA	ADP indukuota TA prieš RDA	0,089	0,304
ADP indukuota TA po RDA	ADP indukuota TA po RDA	0,058	0,507
ADP indukuota TA 24 val. po RDA	ADP indukuota TA 24 val. po RDA	0,105	0,22
Kolagenu indukuota TA prieš RDA	Kolagenu indukuota TA prieš RDA	0,17	0,076
Kolagenu indukuota TA po RDA	Kolagenu indukuota TA po RDA	0,315	0,001
Kolagenu indukuota TA 24 val. po RDA	Kolagenu indukuota TA 24 val. po RDA	0,022	0,82

Iš gautų rezultatų matyti, kad šie metodai tarpusavyje nekoreliuoja. Tačiau įvertinant tai, kad tiriant TA veniniame kraujyje, be trombocitų jame ir kitų kraujo dalelių – eritrocitų, leukocitų, kurios pažeidus endotelį taip pat aktyvuojasi ir išskiria aktyvių medžiagų į kraują. Todėl ryšio tarp šių metodų nebuvimas rodo, kad kitos kraujyje esančios ląstelės ir aktyvios medžiagos turi įtakos TA. Vadinasi, informacija, gauta abiem metodais, gali būti skirtingai interpretuojama, atsižvelgiant į terpę (kraujas ar plazma), kurioje vyksta TA.

V. REZULTATŲ APITARIMAS

Tai pirmas atsitiktinės imties klinikinis tyrimas Lietuvoje, kai buvo tirti krešėjimo rodikliai ligoniams, sergantiems širdies ritmo sutrikimais ir gydytiems radijo dažnine abliacija.

Trombocitų agregacijos tyrimų RDA metu literatūroje aptinkama mažai. Daugiau dėmesio skiriama antrinei hemostazei ir fibrinolizės žymenims įvertinti. Pastarųjų metų darbai daugiausiai skirti trombų formavimuisi nustatyti taikant intrakardinę echokardiografiją, atliekant morfologinius ir eksperimentinius tyrimus. Transezofaginė echokardioskopija abliacijos procedūros metu parodė spontanišią echogeniškumą po RDA [48, 50, 130], tačiau trombų abliacijos vietoje neaptinkama galbūt dėl mažų RDA pažeidimų ir didelės kraujo srovės, tekančios pro tą vietą [102]. Tačiau atliekant intrakardinę echokardiografiją RDA kairiajame prieširdyje metu, kai gydomas prieširdžių virpėjimas (PV) ar kairiojo prieširdžio *macro re-entry* tachikardija, ant transseptalinio pravediklio stebėtas trombų susiformavimas 10,3 proc. visų ligonių, nepaisant to, kad buvo taikyta antikoagulantų terapija [113].

Visiems ligoniams RDA atlikta be komplikacijų. Gulint ligoninėje komplikacijų taip pat nestebėta.

Suminės energijos > 4000 J panaudotos RDA metu nustatytas patikimas tiek spontaniškos, tiek indukuotos ADP ir adrenalinu, TA intensyvumo plazmoje ir kraujyje sumažėjimas, kuris po paros grįžo iki pradinių reikšmių ar viršijo jas. Tai rodo, kad trombocitų agregacija iš karto po RDA yra slopinama, tačiau paros eigoje hemostazės aktyvinamieji faktoriai viršija slopinamuosius faktorius. Gauta reikšminga koreliacija tarp adrenalinu indukuotos TA skirtumo prieš ir po RDA ir abliacijai panaudotos SE dydžio. Kitų autorių nurodoma, kad koreliacijos tarp antrinės hemostazės žymenų (D-dimerų, PF 1+2, TAT), panaudotos suminės energijos ir atliktų aplikacijų skaičiaus, nėra [37, 135]. Taip pat nurodoma teigiama koreliacija tik tarp procedūros trukmės ir D-dimerų, TAT [37], PF1+2 [5], o vWF koreliavo su procedūros trukme ir SE [20]. Tačiau kiti autoriai negavo koreliacijos ir tarp D-dimerų ir procedūros trukmės [87, 135]. Nerasta koreliacijos tarp trombų formavimosi ir suminės RDA energijos atliekant eksperimentus su šunimis [96], nors makroskopiškai ir mikroskopiškai po RDA aptikta 20 proc. trombozės atvejų abliacijos vietose. Tačiau atliekant bandymus su arkliais, taikant skirtingas lazerinės abliacijos energijas, gauta, kad panaudojus aplikacijas iki 20 J energijos, trombai nesusiformavo, o panaudojus didesnę energiją negu 24 J, trombo formavimasis dažnėjo tiesiai proporcingai didėjančiai energijai [99]. Kaip matyti iš pateiktų rezultatų, panaudojus < 4000 J SE, TA indukuota ADP, adrenalinu ir kolagenu mažėjo ne tik po RDA, bet išliko mažėjanti ir praėjus parai. Tai galima paaiškinti mažu endokardo pažeidimu, lemiančiu gausių natūralių antikrešuminių faktorių išsiskyrimą, kurie slopina trombocitų agregacijos funkciją per įvairius receptorius, nes spontaniškos TA šioje grupėje, ir kraujyje tirta TA

kito priešingai. Patikimai sumažėjusi spontaninė ir beveik nepakitusi TA kraujyje, praėjus parai po RDA padidėjo. Vadinasi, trombocitai šioje grupėje taip pat yra suaktyvėję. Vidutinės ir didelės SE panaudojimo grupėse TA po RDA yra veikiamas krešėjimo sistemos slopinamųjų veiksnių, tačiau po paros ji aktyvuojasi – padidėja iki pradinių reikšmių. Taikant didesnę SE yra didesnė rizika trombocitų agregacijos aktyvumui sukelti, nes pažeidžiamas didesnis audinio plotas. Kartu pažeistas endokardas išskiria daugiau krešėjimo sistemos stimuliuojamųjų ir slopinamųjų veiksnių. Kraujyje tirta TA, indukuota kolagenu, nesvarbu, kokia buvo panaudota SE, padidėjo po RDA ir toliau didėjo praėjus parai. Kadangi kolagenas yra trombocitų agonistas, išskiriamas iš pažeisto endotelio ir apsprendžiantis trombocitų adheziją [44], tai padidėjusi, kolagenu indukuota agregacija rodo, kad trombocitai labai suaktyvėja.

Tiek sergantiems struktūrine širdies liga, tiek ja nesergantiems, TA, indukuota ADP, adrenalinu ir kolagenu (tik plazmoje, kai yra struktūrinė širdies liga) ir spontaninė agregacija kito vienodai – po RDA sumažėjo, o per parą grįžo į pradines reikšmes ar jas viršijo. Tik kraujyje indukuota TA abiejose grupėse didėjo iš karto po RDA ir praėjus 24 val. Įvertinant, ar struktūrinė širdies liga turi įtakos TA, negauta TA intensyvumo pokyčių skirtumo tarp abiejų grupių. Literatūroje nepavyko aptikti duomenų, kad gydytiems RDA metodu, būtų lyginami sergančiųjų struktūrine širdies liga krešumo rodiklių pokyčiai. Seidl K. su bendraautoriais stebėję sergančius PP ir gydytus RDA ligonius 26 ± 18 mėn., nustatė, kad TE komplikacijos siekė 7 proc. ir rizikos veiksniai buvo: struktūrinė širdies liga, CD, AH [119]. Tačiau kito autoriaus duomenimis, PV, amžius, kardiomiopatija, persirgtas insultas ar praeinantys išemijos priepuoliai buvo nepriklausomi TE rizikos veiksniai [103]. Manome, kad TA pokyčių skirtumai tarp grupių būtų buvę gauti, jei būtų specifiškiau suskirstytos struktūrinės širdies patologijos (IŠL, AH, VŠL). Tačiau, to padaryti nebuvo galima dėl to, kad dauguma ligonių sirgo keliomis ligomis, o nustatyti, kuri iš jų sukėlė širdies aritmiją, buvo neįmanoma.

Ligonių grupei, vartojančiai aspiriną, spontaninė TA po RDA beveik nepakito, o indukuota ADP veniniame kraujyje ir kolagenu indukuota plazmoje - padidėjo ir tebedidėjo praėjus 24 val., išskyrus kolagenu indukuotą TA plazmoje. Tai rodo, kad vartojusiems antiagregantą ir nutraukus jį vartoti prieš kelias dienas iki operacijos, nors vaisto poveikis dar tęsiasi, tačiau dėl struktūrinės širdies ligos ir RDA sukulto pažeidimo trombocitai po RDA yra aktyvuoti, ir jų agregacija didėjo ir praėjus 24 val. po RDA. Veikiant agonistams, šios grupės TA po RDA sumažėjo, tačiau po paros grįžo ar viršijo pradines reikšmes. Eksperimentuose su šunimis nustatyta, kad skiriant nesteroidinį vaistą nuo uždegimo (ketoprofeną), TA sumažėjo iš karto po operacijos ir tebedidėjo ir 24 val po RDA [79]. Tačiau skiriant aspiriną kartu su tiklopidinu 3 dienas prieš procedūrą, D-dimerų koncentracija po RDA buvo reikšmingai mažesnė palyginti su grupėmis ligonių, kurie vartojo tik vieną iš antiagregantų [88]. Nevartojantiems jokio antitrombinio vaisto, TA indukuota visais

agonistais (išskyrus kolagenu kraujyje) ir spontaninė agregacija kito vienodai – sumažėjo po RDA, o po paros grįžo iki pradinių reikšmių. Kolagenu indukuota TA kraujyje didėjo laiko atžvilgiu. Didėjantis TA intensyvumas laiko atžvilgiu nustatytas kolagenu indukuotame kraujyje ir ADP indukuotoje plazmoje MMMH vartojusiems ligoniams. Šioje grupėje buvo daugiausia ligonių sergančių širdies vožtuvų liga, todėl didėjimo tendencija buvo tikėtina. Eleni Hatzinikolaou-Kotsakou su bendraautoriais nustatė, kad ligonių nevartojusių antikoagulantų D-dimerų koncentracija buvo daug mažesnė negu vartojusiųjų [54]. Tačiau yra duomenų, kad heparinas turi ir antitrombocitinį poveikį, mažina trombocitų funkciją. Spontaninė, adrenalinu indukuota plazmoje, o ADP indukuota kraujyje TA, sumažėjusi po RDA, praėjus parai grįžo iki pradinių reikšmių. Kitose grupėse su visais reagentais indukuotos TA tendencija mažėjo, o po paros grįžo iki pradinių reikšmių ar kiek padidėjo. Užsienyje priimta prieš RDA skirti heparino. Mūsų ligoniams heparino operacijos metu nebuvo skiriama, nes tai nėra patvirtinta nuorodose.

Visos imties ligonių trombocitų agregacija, tirta plazmoje ir veniniame kraujyje, indukuota skirtingais agonistais (išskyrus kolageną), ir spontaninė agregacija kito vienoda kryptimi. Iš karto po RDA sumažėjo, jau po paros grįžo iki pradinių reikšmių. 35 ligoniams TA buvo tirta po 72 val. TA intensyvumas ne tik atkartojosi likusių ligonių TA pradinius tris taškus, t.y. TA sumažėjo po RDA, o praėjus 24 val. - padidėjo, bet tebedidėjo ir praėjus 72 val. po RDA. Tai rodo, kad trombocitų agregacija po RDA didėja vėliau, kai nustoja veikti slopinamiesiems faktoriams, įsigali krešėjimo sistemos aktyvatoriai, ir dėl endotelio pažeidimo didėja rizika trombai susidaryti vėliau, o ne iš karto po procedūros. Daug mokslininkų tyrimais pagrindė, kad po RDA būna ankstyvųjų ir vėlyvųjų komplikacijų, kurias sukelia skirtingi faktoriai. Ankstyvas lemia kateterio įvedimas, tiesioginis karščio poveikis į kraujo elementus, o vėlyvasias - endotelio pažeidimas [117]. Stebėti 2 pikai TAT: pirmas pikas tuoj po RDA [37], kai reikšmės grįžta į pradines praėjus 24 val., ir antras – praėjus 3 d. po RDA [117]. Yra ir priešingų pranešimų, kad TAT padidėja iEIT procedūros metu, bet nedidėja atliekant RDA, o po 24 val. sumažėja [77]. Žinoma, kad didžiausia trombocitų depozicija ir trombo susidarymas pastebimas praėjus 10-20 min. nuo endotelio pažeidimo pradžios [115]. Wang T.L. su bendraautoriais tyrė kylančiosios aortos dalies ir plautinės arterijos kraujo krešumo rodiklius RDA metu, praėjus 10 ir 30 min. po RDA ir nustatė, kad TA, indukuota ADP ir kolagenu, sumažėjo RDA metu ir tebemažėjo praėjus 10 min. po RDA, tačiau grįžo į pradines reikšmes praėjus 30 min. po procedūros. Tokią pačią tendenciją turėjo ir TxB₂ [129]. Mūsų rezultatai parodė sumažėjusią trombocitų agregaciją praėjus 1 val. po RDA. Toks pokytis galėtų būti aiškinamas antikrešuminės sistemos faktorių intensyviu mobilizavimu, nes ir Wang T.L. su bendraautoriais nustatė TA ir TxB₂ padidėjimą praėjus 10 min. po RDA, tačiau jau po 30 min. jų koncentracijos sumažėjo. Stebėta spontaninė trombocitų agregacija kraujyje, kuri po RDA reikšmingai padidėjo, o po 24 val. sugrįžo į pradinį lygį [93]. Hayashi M. su bendraautoriais atliktas

tyrimas parodė, kad TA, indukuota ADP ir kolagenu, periferiniame kraujyje (tirta po abdominalinės histerektomijos prieš, po, praėjus 24 val. ir 2 sav. po operacijos) mažėjo po operacijos ir praėjus 24 val. po operacijos, o po 2 sav. TA, indukuota ADP, aptikta gerokai padidėjusi. Buvo tirta taip pat ir adenozino trifosfato (ATP) sekrecija. Mikroskopiškai nustatyta, kad praėjus 24 val. po operacijos granulių koncentracija trombocituose smarkiai sumažėjo. Cirkuliuojantys trombocitai operacijos metu išsikvojami ir prarandami kraujuojuant, o likę susideda iš trombocitų subpopuliacijos, kuri yra kitokia negu buvo prieš operaciją - turi mažesnę ATP granulių koncentraciją [55]. Stafford N.P. ir kt. nustatė, kad ATP indukuoja trombocitų agregaciją veniniame ar arteriniame kraujyje per ATP virtimą į ADP dalyvaujant ekto-ATP-azei, esančiai tik ant leukocitų. Sumažėjusi agregacija, kai ATP koncentracija didelė ($>100 \mu\text{mol/l}$), gali būti kaip adenozino difosfato sąveikavimo su ADP receptoriais užslopinimas, nulemtas ATP [120]. Nustatyta, kad ATP indukuoja trombocitų agregaciją kraujyje, bet ne trombocitų turtingoje plazmoje. Dėl to galima paaiškinti gautą skirtingą ADP indukuotos TA kraujyje ir plazmoje dinamiką.

Yra žinoma, kad katecholaminai vaidina svarbų vaidmenį aktyvinant ir agreguojant trombocitus, o adrenalinas yra svarbiausias iš jų. Katecholaminų padaugėja streso metu, dėl to suaktyvėja trombocitai. Ligonių, suskirstytų į grupes pagal SE dydį, struktūrinę ligą, antitrombinių vaistų vartojimą ir pagal amžių ir lytį, adrenalinu indukuota TA buvo tokia pati ir turėjo ryškiausią dinamiką: mažėjo po RDA ir didėjo praėjus parai. Tokį adrenalinu indukuotos TA sumažėjimą po RDA galbūt galėtų paaiškinti Evangelou A.M. ir kt. tyrimai, kuriais jie nustatė, kad katecholaminų degradacijos produktai, turintys metoksi grupę ($-\text{OCH}_3$), gali greitai užslopinti adrenalinu ir ADP indukuotą trombocitų agregaciją. Staigus vidinis adrenalinu indukuotos trombocitų agregacijos autoregulavimas adrenalino metaboliniais degradacijos produktais vyksta ir organizme [41].

Nustatytas vienodas krešuminės sistemos ir trombocitų aktyvinimas atliekant RDA tiek kairiojoje, tiek dešiniojoje širdies pusėse. Trombocitų aktyvumo padidėjimas po RDA išliko 48 val., tačiau buvo nepatikimas [26]. Tirti trombocitų lizosomų membranos išskirti gliukoproteino CD 63 (GP CD63), trombocitų α granulių membranų gliukoproteino 62P (GP62P) [134], gliukoproteino 140 (GP140) ir tromboksano β_2 (TX β_2) [66] pokyčiai po RDA. Nustatyta, kad visi žymenys po RDA padidėjo, o GP CD63 ir GP62P praėjus 47-115 val. sumažėjo iki pradinio lygio [66].

Endotelio pažeidimas abliacijos metu skatina ne tik trombocitų aktyvaciją, bet ir kitas krešėjimo sistemos grandis, ypač fibrinolizę. Literatūroje neaptikta duomenų apie fibrinogeno koncentracijos kitimą dėl RDA įtakos. Lip G.Y.H. su bendraautoriais nustatė, kad po, praėjus 3, 7, 14 d. po PV kardioversijos, fibrinogeno koncentracija nekito gaunantiems hepariną arba orfariną, o D-dimerų koncentracija abiejose grupėse sumažėjo [84]. Eleni Hatzinikolaou-Kotsakou ir kt. nustatė, kad D-dimerų koncentracija negaunantiems antikoagulantų buvo daug mažesnė negu gaunantiems orfariną ar hepariną, o besitęsiant PV ilgiau negu 72 val., D-dimerų koncentracija buvo

didesnė [54]. Mūsų rezultatai parodė, kad fibrinogeno koncentracija kraujo plazmoje po RDA kito panašiai kaip ir trombocitų agregacija: nereikšmingai sumažėjusi po RDA, ji patikimai padidėjo po paros ir toliau didėjo po 3 parų. Po RDA smarkiai padidėjęs D-dimerų kiekis kraujo plazmoje byloja apie fibrinolizės proceso aktyvaciją, kuri tęsiasi ir po paros ir tik po 3 parų nusilpsta. Padidėjęs D-dimerų kiekis rodo, kad fibrinogeno koncentracija po RDA padidėja ir tik dėl fibrinolizės aktyvacijos nespėja padidėti labiau. Išsenkant fibrinolitiniam potencialui ir nustatomas fibrinogeno koncentracijos padidėjimas po paros ir po 3 parų. Tokią procesų eigą patvirtina ir kiti autoriai. Nustatyta, kad tuoj po iEFT labai padidėja endotelio pažeidimo žymens von Willebrand'o faktoriaus (vWf), kuris didėjo atlikus RDA [19] ir praėjus 24 val. po RDA [20]. Nustatyti krešėjimo žymenų - protrombino fragmentų F_{1+2} , D-dimerų bei trombino-antitrombino komplekso (TAT) pokyčių skirtumai [93] skiriant hepariną: tik įvedus šlauninės venos pravediklius ir po iEFT prieš atliekant RDA. Kai vėliau skiriama heparino kateterizuojant ir atliekant iEFT, nustatyta hemostazės aktyvacija. Skiriant hepariną tuoj pat įvedus veninius pravediklius, hemostazės aktyvumas būna gerokai sumažėjęs [4, 5]. Kitą dieną visi žymenys grįžta iki pradinių reikšmių. Yra nustatyta, kad audinių plazminogeno aktyvatorius (t-PA) ir D-dimerų kiekis padidėjo tiek po RDA [20, 93, 107], tiek praėjus 24 val. po RDA. Tada D-dimerų koncentracija buvo didžiausia [20, 77, 93]. Net skiriant aspiriną kartu su tiklopidinu 3 d. prieš procedūrą, nustatyta padidėjusi D-dimerų koncentracija, tik gavusiems abu antriagregantus ji buvo daug mažesnė [89, 88].

Endotelino-1 (ET-1) aptinkama endokardo ir miokardo ląstelėse. Davlouros P.A. ir bendraautoriai palygino jo kitimus atliekant perkutaninę transluminalinę koronarinę angioplastiką (PTCA) ir RDA. ET-1 padidėjo iš karto po PTCA ir grįžo į pradinį lygį po 2 val., o atlikus RDA ET-1 padidėjo po 2 val. ir grįžo į pradinį lygį po 6 val. [35].

Endotelio ląstelės yra labai jautrios pažeidimui, todėl pasirinktas audinio plotelis atliekant RDA yra arba pažeidžiamas, arba prarandamas ir tai lemia trombocitų adheziją, aktyvaciją, agregaciją ir fibrino sintezę. Dėl to pažeidimo vietoje formuojasi trombas. Kadangi endotelis mažiau keičiasi, todėl po didesnio pažeidimo jam reikia ilgesnio atsinaujinimo periodo. Yra keletas straipsnių, kuriuose nagrinėjama ši problema. Neseniai nustatyta, kad reendotelizavimasis pasibaigia praėjus 21 dienai po fotocheminio endotelio pažeidimo [117]. Atliktas bandymas su šunimis parodė, kad po RDA priekinėje koronarinėje arterijoje, elektroniniu mikroskopu aptikti pažeidimai buvo panašūs į endotelio ultrastruktūrinius pažeidimus. Nustatyta, kad kraujo tėkmę sumažina ne tik RDA, bet ir ūminis pažeidimas, ir kad ji sumažėja ne tik pažeidimo vietoje, bet ir už jos [100]. Todėl galima manyti, kad TEE metodu aptikti sieniniai trombai, esantys toliau, o ne RDA vietoje, greičiausiai susiformuoja dėl ilgo kateterio buvimo laiko ir sulėtėjusios kraujo tėkmės, o pažeistoje vietoje trombų neaptinkama galbūt dėl mažų pažeidimų ir didelės kraujo tėkmės [48].

Yra atlikta nemažai tyrimų, leidžiančių įvertinti krešėjimo sistemos pokyčius esant stresinei ligonio būklei. Net 1946 m. MacFarlane ir Biggs [86] pirmieji nustatė padidėjusį fibrinolizės aktyvumą susijusį su emociniu jauduliu dėl artėjančios operacijos. Tyrimais įrodyta, kad emocinės būklės, kaip antai: nerimas, baimė, nesaugumo jausmas, įtampa sveikiems asmenims suaktyvina tiek koaguliacinę (fibrinogeną ar vWF), tiek fibrinolizės sistemą (audinių plazminogeno aktyvatorius) [86, 125] nesant fiziologinės grandies [128], t.y nepažeidus nei išorinio, nei vidinio krešėjimo kelio. Taip suaktyvinami fibrinogenas, vWF antigenas; koaguliacijos faktoriai VII, VIIa ir VIII; audinių PA [65] ir mažinama laisvo ir bendro PAI-1 koncentracija [125]. Ūminio streso metu trombocitus aktyvina dėl hemostazės pokyčių susidariusi fiziologiškai reikšminga adrenalino ir noradrenalino koncentracija [61, 75]. Skiriant adrenalino injekcijas ir atliekant streso testą, atlikti trombocitų agregacijos tyrimai, kuriais nustatyta, kad trombocitų agregacija padidėjo tiek skiriant adrenalina (p<0,05), tiek atliekant streso testą (p<0,001) [76]. Nustatyta, kad TA padidėja rytą ne dėl trombocitų paviršiaus receptorių aktyvinimo ekspresijai, bet dėl katecholaminų koncentracijos, trombocitų skaičiaus ir hemo koncentracijos padidėjimo [3]. Nustatyta, kad MI, insultas ir staigi mirtis dažniausiai ištinka rytą 6.00-12.00 val., kad PAI-1 didžiausia koncentracija – gauta 18.00 val., mažiausia - 03.00 val., o didžiausios INR ir FVII/FVIIa reikšmės 12.00-18.00 val., mažiausios - 23.00-08.00 val. Tyrimais įrodyta, kad leukocitų aktyvumo ir endotelio funkcija keičiasi atsižvelgiant į laiką ir kad tai gali turėti lemiamą vaidmenį trombozei ir kitoms uždegiminėms ligoms vystytis [45]. Trombocitų agregacijos padidėjimas siejamas su po stresiniu vazoaktyvių trombocitų komponentų išskyrimu [98]. Manoma, kad adrenerginis mechanizmas esant ūminiam stresui lemia ląstelinių adhezijos molekulių ekspresiją ant leukocitų, endotelio, trombocitų ir perduoda impulsus vykti adhezijai uždegiminiuose ir hemostatiniuose aterogenezės procesuose [12, 114]. Veikiant ūminiam stresui prokoaguliacinis poveikis aktyvina trombiną, fibriną ir fibrino degradacijos produktus, skatina leukocitų prikibimą prie endotelio per jo išskirtas adhezijos molekules [67, 111]. Tačiau stresui užsitęsus ilgiau, pvz. 5 dienas, nebuvo nustatyta fibrinolizės stimuliacijos [128]. Todėl manome, kad mūsų gauti TA ir fibrinogeno rezultatai prieš operaciją gali būti padidėję dėl psichologinio streso prieš operaciją ir kad šie rezultatai greičiausiai būtų buvę mažesni už rezultatus, gautus po RDA. Nes yra atliktas tyrimas, kai ištyrus kraują prieš 24 val. iki RDA ir prieš pat RDA, nustatytas patikimas tiek D-dimerų, tiek trombino-antitrombino III kiekio padidėjimas prieš pat procedūrą [107] bei didesnė trombocitų agregacija prieš pat RDA negu po RDA. Todėl daugumoje klinikų prieš atliekant RDA, o esant reikalui ir RDA metu, skiriama raminamųjų vaistų (diazepamo, nitrozepamo, midazolamo). Mūsų tyrimo metu tokių vaistų prieš operaciją nebuvo skirta.

Taigi literatūroje pateikiami rezultatai tiriant RDA poveikį hemostazės žymenims nėra vienareikšmiai. Mūsų duomenys parodė sąlygiškai sumažėjusią trombocitų agregaciją ir fibrinogeno

koncentracijā. Galima manyti, kad vyksta intensyvus antitrešūminės sistemos faktorių mobilizavimasis dėl akivaizdaus audinių pažeidimo tuojau pat po RDA procedūros. Bet 3 paras po RDA nustatytas jų aktyvacijos padidėjimas. D-dimerų, fibrino degradacijos produkto, atspindinčių fibrinolizės sistemos būklę, didėjanti koncentracija iškart po RDA, rodo neabejotiną koaguliacinės sistemos suaktyvėjimą.

VI. IŠVADOS

1. TA pokyčiai po RDA priklausė nuo to, kur vyksta trombocitų agregacija (kraujyje arba plazmoje), ir agregacijai sužadinti naudojamo agonisto. Rezultatai rodo, kad trombocitų agregacija slopinama tuoj po RDA, bet padidėja po paros. Ryškiausi visos tirtos imties trombocitų agregacijos pokyčiai gauti plazmoje, ypač adrenalinu indukuotos trombocitų agregacijos.

2. Trombocitų agregacijos pokyčiams po RDA įtakos turėjo panaudotos suminės energijos dydis. Taikant didžiausią suminę energiją, gauta ryškiausia trombocitų agregacijos, indukuotos įvairiais agonistais, pokyčių dinamika tiek kraujyje, tiek plazmoje. Adrenalinu indukuotos trombocitų agregacijos sumažėjimas po RDA ir tolimesnis jos padidėjimas po paros tiesiogiai priklausė nuo panaudotos suminės energijos dydžio.

3. Ligonių, sergančių ir nesergančių struktūrine širdies liga, trombocitų agregacijos, indukuotos įvairiais agonistais, dinamika gauta panaši: mažai pakitusi ar sumažėjusi po RDA, didėja po paros. Didesnės trombocitų agregacijos reikšmės nustatytos ligonių, nesergančių struktūrine širdies liga grupėje ir kraujyje, ir plazmoje, tačiau trombocitų agregacijos skirtumai tarp grupių nėra reikšmingi.

4. Prieš RDA procedūrą aspiriną vartojusių ligonių trombocitų agregacija mažesnė kraujyje ir ypač plazmoje, palyginti su ligoniais, vartojusiais mažos molekulinės masės hepariną ar nevartojusiais jokių antitrombotinių vaistų. Patikimai skyrėsi aspiriną vartojusių ligonių trombocitų agregacijos, indukuotos kolagenu, dinamika po RDA veniniame kraujyje. Aspiriną vartojusių ligonių kolagenu sužadinta trombocitų agregacija veniniame kraujyje tuoj po RDA buvo slopinama labiau, nei nevartojusių antitrombinių vaistų ar vartojusių hepariną.

5. Trombocitų agregacijos intensyvumas, nustatytas veniniame kraujyje impedanso metodu, nekoreliavo su trombocitų agregacija trombocitų turtingoje plazmoje. Gauti rezultatai atitinka pasaulyje paskelbtus rezultatus: trombocitų agregacija tiksliau nustatoma trombocitų turtingoje plazmoje.

6. Nepaisant to, kad iškart po RDA mažėja trombocitų agregacijos intensyvumas, fibrinogeno koncentracija ir smarkiai padidėja D-dimerų kiekis, trombozės rizika padidėja vėlesniu metu po RDA laikotarpiu (po 72 val.), kada išauga trombocitų agregacijos intensyvumas, fibrinogeno kiekis ir mažėja fibrinolizės aktyvumas.

7. Veniniame kraujyje ir trombocitų turtingoje plazmoje esantys trombocitai nevienodai reaguoja į atskirus agonistus po RDA procedūros. Todėl aktualiai svarstant tromboembolijų profilaktikos po RDA klausimą, svarbu ne tik ją pradėti, bet ir parinkti vieną ar kelis tinkamus antitrombotinius preparatus, atitinkančius trombocitų jautrumą, turint omenyje, kad trombocitų

paviršiuje gali suaktyvėti įvairūs receptoriai. Todėl vienos rūšies receptorių slopinimas negali garantuoti laukiamo gydomojo efektyvumo.

VII. BIBLIOGRAFIJOS SĄRAŠAS

1. Ablation therapy for arrhythmias 2005. Available at: <http://www.patient.co.uk/showdoc/40024579>
2. Accumetrics. Available at: http://www.accumetrics.com/products/ultegra_p2y12.html
3. Andrews NP, Gralnick HR, Merryman P, Vail M, Quyyumi AA. Mechanisms underlying the morning increase in platelet aggregation: a flow cytometry study. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1789-95.
4. Anfinsen OG, Gjesdal K, Aass H, Brosstad F, Orning OM, Amlie JP. When should heparin preferably be administered during radiofrequency catheter ablation? *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:1-4.
5. Anfinsen OG, Gjesdal K, Aass H, Brosstad F, Orning OM, Kongsgaard E, et al. The activation of platelet function, coagulation, and fibrinolysis during radiofrequency catheter ablation in heparinized patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:503-512.
6. Ashby B, Daniel JL, Smith JB. Mechanisms of platelet activation and inhibition. *Haematol Oncol Clin N Amer* 1990;4:1-25.
7. Babarskienė R, Bandzaitienė RD, Benetis R, Braždžionytė J, Eviltis A, Giedraitis S, ir kt. Širdies ligos. Kaunas: KMU spaustuvė: 2001. p. 168-205.
8. Bagdonas A, Bakšys J, Brėdikis A, Dumčius A, Eviltis A, Goštautas A, ir kt. Vidaus ligos. Vilnius: Mokslo ir enciklopedijų leidykla: 1996.p. 253-305.
9. Baltrušaitis K, Lubyte J, Slavėnienė LI, Vitkus A, Vitkus A. Jungiamasis audinys. Kraujas ir limfa. *Histologija*. Vilnius: Mokslas; 1990. p. 127-8.
10. Berkowitz SD, Frelinger III AL, Hillman RS. Progress in point-of-care laboratory testing for assessing platelet function. *Am Heart J* 1998;136:S51-S65.
11. Berliner S, Rogowski O, Aharov S, Mardi T, Tolshinsky T, Rozenblat M, et al. Erythrocyte adhesiveness/aggregation: a novel biomarker for the detection of low-grade internal inflammation in individuals with atherothrombotic risk factors and proven vascular disease. *Am Heart J* 2005;149:260-7.
12. Bevilacqua MP. Endothelial-leukocyte adhesion molecules. *Annu Rev Immunol* 1993;11:767–804.
13. Binder BR. Physiology and pathophysiology of the fibrinolytic system. *Fibrinolysis* 1995;9;Suppl.1:3-8.
14. Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, Alpert JS, Calkins H, Camm AJ, et al. ACC/AHA/ASC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias – executive summary. *Eur Heart J* 2003;24:1856-1897.

15. Born GVR, Schwartz CJ. The endothelial contractile cytoskeleton. *Vascular endothelium. Physiology, pathology, and therapeutic opportunities*. Stuttgart: Schattauer;1997. p. 1-8.
16. Born GVR, Schwartz CJ. Platelet-endothelial cell interactions: regulation of prostacyclin and von Willebrand secretion. *Vascular endothelium. Physiology, pathology, and therapeutic opportunities*. Stuttgart: Schattauer; 1997. p. 157-164.
17. Born GVR. Quantitative investigations into the aggregation of blood platelets. *J Physiol Lond* 1962;160:162-67.
18. Braunwald E. *Heart disease. Part II*. Saunders: W.B Saunders Company – 1998.
19. Bulava A, Slavik L, Fiala M, Heinc P, Lubena L, Lukl J, et al. Endothelial injury and activation of the coagulation cascade during radiofrequency catheter ablation. *Vnitr Lek* 2004;50:305-11.
20. Bulava A, Slavik L, Fiala M, Heinc P, Skvarilova M, Lukl J, et al. Endothelial damage and activation of hemostatic system during radiofrequency catheter isolation of pulmonary veins. *J Interv Card Electrophysiol* 2004;10:271-9.
21. Buller HR, Sohnr M, Middeldorp S. Treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2005;3:1554-60.
22. Calcins H. New ACC/AHA/ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: highlighting stroke prevention and catheter ablation. 2006;10. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/543645>
23. Catheter ablation. Available at: <http://www.sjm.com/procedures/procedure.aspx?name=Catheter+Ablation§ion=Complication>
24. Cauchemez B, Extramiana F, Cauchemez S, Cosson S, Zouzou F, Meddane M, et al. High-flow perfusion of sheaths for prevention of thromboembolic complications during complex catheter ablation in the left atrium. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:284-5.
25. Chandrakantan A, Greenberg M. Radiofrequency catheter ablation. 2004. Available from: <http://www.emedicine.com/med/topic2957.htm>
26. Chang MJ, Lin YJ, Chiu TY, Cheng CM, Ding PY. Comparison of hemostatic activation created by right- and left- heart radiofrequency catheter ablation. *Clin Cardiol* 2004;27:91-6.
27. Chen SA, Chiang CE, Tai CT, Cheng CC, Chiou CW, Lee SH, et al. Complications of diagnostic electrophysiologic studies and radiofrequency catheter ablation in patients with tachyarrhythmias: an eight-year survey of 3,966 consecutive procedures in a tertiary referral center. *Am J Cardiol* 1996;77:41-46.
28. Chong PH. Glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists in the management of cardiovascular disease. *Am J Health Syst Pharm* 1998;55:2363-2386
29. Chu E, Fitzpatrick AP, Chin MC, Sudhir K, Yock PG, Lesh MD. Radiofrequency catheter ablation guided by intracardiac echocardiography. *Circulation* 1994;89:1301-5.

30. Chung-Wah S, Hung-Fat T. New advances in nonpharmacologic therapy for atrial fibrillation. *Therapy* 2005;2:311-319.
31. Clauss A. Gerinnungsphysiologische schnellmethode zur bestimmung des fibrinogens. *Acta Haematol* 1957;17:237-246.
32. Conway DSG, Buggins P, Hughes E, Lip GYH. Relationship of interleukin-6 and C-reactive protein to the prothrombotic state in chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2075-2082.
33. Da Costa A, Romeyer C, Mourot S, Messier M, Cerisier A, Faure E, et al. Factors associated with early atrial fibrillation after ablation of common atrial flutter. *Eur Heart J* 2002;23:498-506.
34. Dangas G, Fuster V. The role of platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists in percutaneous coronary revascularization procedures. *Rev Port Cardiol* 1999;18:49-53.
35. Davlouros PA, Simeonidou E, Tsakas S, Vlachojannis I, Alexopoulos D, Manolis AS. Release of endothelin-1 from human endocardium after radiofrequency catheter ablation and coronary angioplasty: comparative results. *Int J Cardiol* 2005;102:187-93.
36. Demolin JM, Eick OJ, Munch K, Koullick, Nakagawa H, Wittkamp FH. Soft thrombus formation in radiofrequency catheter ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:1219-22.
37. Dorbala S, Cohen AJ, Hutchinson LA, Menchavez-Tan E, Steinberg JS. Does radiofrequency ablation induce a prethrombotic state? Analysis of coagulation system activation and comparison to electrophysiologic study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:1152-60.
38. Eick OJ. Factor influencing lesion formation during radiofrequency catheter ablation. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2003;3:117
39. Ekstrand V, Berglund H, Wiksell H. Provocation of heart generated arterial thrombi in pigs. 2001. Available from: http://www.physicamedica.com/volXVII_3/3.htm
40. Epstein MR, Knapp LD, Martindill M, Lulu JA, Triedman JK, Calkins H, et al. Embolic complications associated with radiofrequency catheter ablation. *Am J Cardiol* 1996;77:655-658.
41. Evangelou AM, Malamas MP, Vezyraki P, Karkabounas SC. Is epinephrine-induced platelet aggregation autoregulated by its metabolic degradation products in vivo? *In Vivo* 1998;12:321-5.
42. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(4):1231-1258.
43. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the managements of patients with atrial fibrillation – executive summary. *Eur Heart J* 2006;27:1979-2030.

44. Gawaz M. Blood platelets. Stuttgart-New York: Thieme; 2001.
45. Gonzalez-Conejero R, Marin F, Corral J, Roldan V. Fluctuations in coagulation activity among patients with atrial fibrillation who are stably anticoagulated. *Future Cardiol* 2006;2:197-203.
46. Grybauskas P. Kraujo krešėjimo sistemos struktūra ir krešulio susidarymo biologinė esmė. Ultragarsinė koaguliometrija. Kaunas: KMA Kardiologijos institutas; 1998. p. 155-63.
47. Grybauskas P. Kraujo krešėjimo sistemos funkcionavimo ir laboratorinio tyrimo pagrindai. Kaunas: KMA leidykla; 1995.
48. Goli VD, Prasad R, Hamilton K, Moulton KP, Tyler M, Logan P, et al. Transesophageal echocardiographic evaluation for mural thrombus following radiofrequency catheter ablation of accessory pathways. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991;14:1992-7.
49. Groh MA. Surgical ablation of atrial fibrillation: where do we stand? *Medscape Cardiol* 2006;10. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/537533>
50. Gronefeld GC, Wegener F, Israel CW, Teupe C, Hohnloser SH. Tromboembolic risk of patients referred for radiofrequency catheter ablation of typical atrial flutter without prior appropriate anticoagulation therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:323-7.
51. Gurbel PA, Blinden KP, Hayes KM, Tantry U. Platelet activation in myocardial ischemic syndromes. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004;2:535-545.
52. Hankey GJ. Preventable stroke and stroke prevention. *J Thromb Haemost* 2005;3:1638-45.
53. Harrison P. Platelet function analysis. Elsevier 2004. Available from: <http://www.elsevierhealth.com/journals/blre>
54. Hatzinikolaou-Kotsakou E, Hatseras D. The potential of D-dimer levels as a useful clinical marker of clotting state after the return of sinus rhythm. *Future Cardiol* 2006; 2:55-61.
55. Hayashi M, Kiumi F, Hoshimoto K, Ohkura T. Platelet aggregation response and adenosine triphosphate secretion after abdominal total hysterectomy. *Int J Clin Pract* 2003;57:461-6.
56. Heemskerk JWM, Bevers EM, Lindhout T. Platelet activation and blood coagulation. *Thromb Haemost* 2002;88:186-93.
57. Heit JA. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. *J Thromb Haemost* 2005;3:1611-1617.
58. Hernandez Madrid A, Pena Perez G, Gonzalez Rebollo JM, Gomez Bueno M, Marin Marin I, Bernal Morell E, et al. Systemic embolism after reversion to sinus rhythm of persistent atrial flutter. *Rev Clin Esp* 2003;203:230-5.
59. Hindricks G. The multicentre European Radiofrequency Survey (MERFS): complications of radiofrequency catheter of arrhythmias. The multicentre European Radiofrequency survey (MERFS) investigators of the working group on arrhythmias of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 1993;14:1644-53.

60. Hindricks G, Kottkamp H. Complications and risk of high frequency catheter ablation of tachycardiac arrhythmias. *Z Kardiol* 2000;89 Suppl 3:186-93.
61. Hjemdahl P, Chronos NAF, Wilson DJ, Bouloux P, Goodall AH. Epinephrine sensitizes human platelets in vivo and in vitro as studied by fibrinogen binding and P-selectin expression. *Arterioscler Thromb* 1994;14:77-84.
62. Huang SKS, Wilber DJ, editors. Radiofrequency catheter ablation of cardiac arrhythmias: basic concepts and clinical applications. 2nd ed. Armonk: Futura Publishing Company, Inc; 2000. 1-13.
63. Hynes RO. Integrins: versatility, modulation and signaling in cell adhesion. *Cell* 1992;69:11-25.
64. Jais P, Shah DC, Hocini M, Macle L, Choi KJ, Haissaguerre M, et al. Radiofrequency ablation for atrial fibrillation. *Eur Heart J Suppl* 2003;5:H34-H39.
65. Jern C, Eriksson E, Tengborn L, Risberg B, Wadenvik H, Jern S. Changes of plasma coagulation and fibrinolysis in response to mental stress. *Thromb Haemost* 1989;62:767-771.
66. Jin ZM, Chen Y, Zheng LR, Tao QM, Hu SJ. Effect of radiofrequency ablation on endothelial function and platelet activation. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2003;42:400-2.
67. Kaplanski G, Marin V, Fabrigoule M, Boulay V, Benoliel AM, Bongrand P, et al. Thrombin-activated human endothelial cells support monocyte adhesion in vitro following expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1; CD54) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1; CD106). *Blood* 1998;92:1259-67.
68. Khairy P, Chauvet P, Lehmann J, Lambert J, Macle L, Tanguay JF, et al. Lower incidence of thrombus formation with cryoenergy versus radiofrequency catheter ablation. *Circulation* 2003;107:2045-50.
69. Kikuchi S, Umemura K, Kondo K, Saniabadi AR, Nakashima M. Photochemically induced endothelial injury in the mouse as a screening model for inhibitors of vascular intimal thickening. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1069-1078.
70. Kok LC, Mangrum J.M, Haines DE, Mounsey JP. Cerebrovascular complication associated with pulmonary vein ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:764-767.
71. Kolde HJ. Haemostasis. Basel/Switzerland: Pentapharm Ltd.; 2001. p. 1-12.
72. Kongsgaard E, Foerster A, Aass H, Madsen S, Amlie JP. Power and temperature guided radiofrequency catheter ablation of the right atrium in pigs. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17:1610-20.
73. Kosinski D, Grubb BP, Wolfe DA, Mayhew H. Catheter ablation for atrial flutter and fibrillation. *Postgraduate Medicine* 1998. Available from : http://www.postgradmed.com/issues/1998/01_98/kosinski.htm
74. Lang LH. Platelet molecule regulates blood coagulation, study finds. *News* 2002;401.

75. Larsson PT, Wallen NH, Hjemdahl P. Norepinephrine-induced human platelet activation in vivo is only partly counteracted by aspirin. *Circulation* 1994;89:1951-1957.
76. Larsson PT, Hjemdahl P, Olsson G, Angelin B, Hornstra G. Platelet aggregability in humans: contrasting in vivo and in vitro findings during sympatho-adrenal activation and relationship to serum lipids. *Eur J Clin Invest* 1990;20:398-405.
77. Lee DS, Dorian P, Downar E, Burns M, Yeo EL, Gold WL, et al. Thrombogenicity of radiofrequency ablation procedures: what factors influence thrombin generation? *Europace* 2001;3:195-200.
78. Lefkovits J, Plow EF, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *N Engl J Med* 1995;332:1553-9.
79. Lemke KA, Rulyon CL, Journey BS. Effects of preoperative administration of ketoprofen on whole blood platelet aggregation, buccal mucosal bleeding time, and hematologic indices in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *J Am Vet Med Assoc* 2002;220:1818-1822.
80. Lenich C, Pannell R, Gurewich V. Assembly and activation of the intrinsic fibrinolytic pathway on the surface of human endothelial cells in culture. *Thromb Haemost* 1995;74:698-703.
81. Lethagen S. Hemostasis and bleeding disorders. Uddevalla: Det Mangkulturella Forlaget;2002.
82. Lin Z, Kumar A, Senbanerjee S, Staniszewski K, Parmar K, Vaughan D, et al. Kruppel-Like factor 2 (KLF2) regulates endothelial thrombotic function. *Circ Res*. 2005;97:e48-57.
83. Lip GYH, Li Saw Hee FL. Paroxysmal atrial fibrillation. *Q J Med* 2001;94:665-678.
84. Lip GYH, Rumley A, Dunn F, Lowe G. Plasma fibrinogen and fibrin D-dimer levels in paroxysmal atrial fibrillation: effects of cardioversion to sinus rhythm. *Int J Cardiol* 1995;51:245-251.
85. Lutze G. Useful facts about coagulation questions and answers. London: Strand;1996.
86. MacFarlane RG, Biggs R. Observations on fibrinolysis: spontaneous activity associated with surgical operations, trauma etc. *Lancet* 1946;2:862-4.
87. Manolis AS, Melita-Manolis H, Vassilikos V, Maounis T, Chiladakis J, Chritopoulou-Cokkinou V, et al. Thrombogenicity of radiofrequency lesions: results with serial D-dimer determinations. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1257-61.
88. Manolis AS, Maounis T, Vassilikos V, Melita-Manolis H, Psarros L, Terzoglou G, et al. Pretreatment with antithrombotic agents during radiofrequency catheter ablation: a randomized comparison of aspirin versus ticlopidine. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:1144-51.
89. Manolis AS, Vassilikos V, Maounis TN, Psarros L, Melita-Mnolis H, Papatheou D, et al. Pretreatment with aspirin and ticlopidine confers lower thrombogenic potential of radiofrequency catheter ablation. *Am J Cardiol* 1997;79:494-7.

90. Matsudaira K, Nakagawa H, Wittkamp FH, Yamanashi WS, Imai S, Pitha JV, et al. High incidence of thrombus formation without impedance rise during radiofrequency ablation using electrode temperature control. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:1227-37.
91. McLean DS, Cannon ChP. A point-of-care assay to measure platelet aggregation in patients taking clopidogrel. *Future Cardiol* 2006;2:255-267.
92. Meisel SR, Shechter M, Edgington TS, Cercek B, Shah PK. Platelet-induced expression of tissue factor procoagulant activity in freshly isolated human mononuclear cells: implications for experimental use. *Clinic Laboratory Haematology* 2003;25:321-5.
93. Michelucci A, Antonuci E, Conti AA, Liotta AA, Fedi S, Padeletti L, et al. Electrophysiologic procedures and activation of the hemostatic system. *Am Heart J* 1999;138:128-132.
94. Miller JM, Zipes DP. Catheter ablation of arrhythmias. *Circulation* 2002;106:e203-e205.
95. Morady F. Radiofrequency ablation as treatment for cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 1999;340:534-544.
96. Moro C, Aragoncillo P, Jorge P. Thrombus apposition on catheter ablation injuries. *Eur Heart J* 1989;10:833-7.
97. Mukherjee D, Moliterno DJ. Applications of anti-platelet monitoring in catheterization laboratory. *J of Thrombosis and Thrombolysis* 2000;9:293-301.
98. Naesh O, Haedersdal C, Hindberg I, Trap-Jensen J. Platelet activation in mental stress. *Clin Physiol* 1993;13:299-307.
99. Nakagiri K, Okada M, Tsuji Y, Yoshida M, Yamashita T. Evaluation of local platelet deposition during laser thermal angioplasty. *Kobe J Med Sci* 1999; 45:137-48.
100. Nath S, Whayne JG, Kaul S, Goodman NC, Jayaweera AR, Haines DE. Effects of radiofrequency catheter ablation on region myocardial blood flow. Possible mechanism for late electrophysiological outcome. *Circulation* 1994;89:2667-72.
101. Nicholson NS, Panzer-Knodle SG, Haas NF, Taite BB, Szalony JA, Page JD, et al. Assessment of platelet function assays. *American Heart Journal* 1998;135:S170-S178.
102. Nosaka S, Hashimoto M, Sasaki T, Ku K, Saitoh Y, Hanada T, et al. Antithrombotic effects of endocardial endothelial cells - comparison with coronary artery endothelial cells. *Prostagalndins*. 1997;53:305-19.
103. Nozawa T, Inoue H, Hirai T, Iwasa A, Okumura K, Lee JD, et al. D-dimer level influences thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2006;109:59-65.
104. Ofosu F.A. Review: the blood platelet as a model for regulating blood coagulation on cell surfaces and its consequences. Available from: <http://www.bio.msu.ru/biokhimiya/contents/v67/full/67010056.htm>

105. Oger E, Leroyer C, Bressollette L, Nonent M, Le Moigne E, Bizais Y, et al. Evaluation of a new, rapid and quantitative D-dimer test in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Resp Crit Care Med* 1998;158:1-6.
106. Ozeki Y, Sudo T, Toga K, Nagamura Y, Ito H, Ogawa T, et al. Characterization of whole blood aggregation with a new type of aggregometer by a screen filtration pressure method. *Thrombosis Research* 2001;101:65-72.
107. Parizek P, Haman L, Maly J, Pecka M, Hodac M, Bukac J, et al. The activation of haemostasis during radiofrequency catheter ablation. *Vnitr Lek* 2004;50:887-93.
108. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode Ch, De Caterina R, Charbonnier B, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:166-181.
109. Phillips DR, Conley PB, Sinha U, Andre P. Therapeutic approaches in arterial thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005;3:1577-89.
110. Qi R, Yatomi Y, Ozaki Y. Effects of incubation time, temperature, and anticoagulants on platelet aggregation in whole blood. *Thrombosis Research* 2001;101:139-144.
111. Qi J, Kreutzer DL, Piela-Smith TH. Fibrin induction of ICAM-1 expression in human vascular endothelial cells. *J Immunol* 1997;158:1880-6.
112. Reddy V. The clinical implications of current treatment approaches, including ablation, for atrial fibrillation. *Medscape Cardiology* 2005, 9. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/497332>
113. Ren JF, Marchlinski FE, Callans DJ. Left atrial thrombus associated with ablation for atrial fibrillation: identification with intracardiac echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1861-1867.
114. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-9.
115. Rugienius J. Klinikinės kardiologijos aspektai. Vilnius: BĮ "Baltijos kopija"; 1996. p.166-220.
116. Ruoslahti E, Piersbacher MD. New perspectives in cell adhesion: RGD and integrins. *Science* 1987;238:491-7.
117. Sasano T, Hirao K, Yano K, Kawabata M, Okishige K, Isobe M. Delayed thrombogenesis following radiofrequency catheter ablation. *Circ J* 2002;66:671-676.
118. Scheinman M, Calkins H, Gillette P, Richard K, Lerman BB, Morady F, et al. NASPE policy statement on catheter ablation: personnel, policy, procedures and therapeutic recommendations. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:789-99.

119. Seidl K, Hauer B, Schwick NG, Zellner D, Zahn R, Senges J. Risk of thromboembolic events in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol* 1998;82:580-3.
120. Stafford NP, Pink AE, White AE, Glenn JR, Heptinstall S. Mechanisms involved in adenosine triphosphate-induced platelet aggregation in whole blood. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1928-1933.
121. Sweeney JD, Labuzzetta JW, Michielson CE, Fitzpatrick JE. Whole blood aggregation using impedance and particle counter methods. *Am J Clin Pathol* 1989;92:794-7.
122. Tanno K, Kobayashi Y, Kurano K, Kikushima S, Yazawa T, Baba T, et al. Histopathology of canine hearts subjected to catheter ablation using radiofrequency energy. *Jpn Circ J* 1994;58:123-135.
123. Thomas L, Boyd A, Thomas SP, Schiller NB, Ross DL. Atrial structural remodelling and restoration of atrial contraction after linear ablation for atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2003;24:1942-1951.
124. Tracy CM. What's new in catheter ablation for atrial fibrillation? Lessons learned from the American college of cardiology 52nd annual scientific session. Available from: http://www.medscape.com/viewprogram/2338_pnt
125. Urano T, Cho M, Takahashi S, Sumiyoshi K, Nakamura M, Mori T, et al. Changes of parameters in fibrinolytic system caused by mental stress. *Thromb Res* 1990;60:501-7.
126. van Oevere W, Crijns HJ, Korteling BJ, Wegereef EW, Haan J, Tigchelaar I, et al. Blood damage, platelet and clotting activation during application of radiofrequency or cryoablation catheters: a comparative in vitro study. *J Med Technol* 1999;23:20-5.
127. Villani GQ, Piepoli M, Villani PE, Capuci A. Anticoagulation in atrial fibrillation: what is certain and what is to come. *Eur Heart J Suppl* 2003;5:H45-H50.
128. von Kanel R, Mills PJ, Fainman C, Dimsdale JE. Effects of psychological stress and psychiatric disorders on blood coagulation and fibrinolysis: a biobehavioral pathway to coronary artery disease? *Psychosom Med* 2001;63:531-44.
129. Wang TL, Lin JL, Hwang JJ, Tseng CD, Lo HM, Lien WP, et al. The evolution of platelet aggregability in patients undergoing catheter ablation for supraventricular tachycardia with radiofrequency energy: the role of antiplatelet therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995;18:1980-1990.
130. Welch PJ, Afridi I, Joglar JA, Sheehan CJ, Zagrodzky JD, Abraham TP, et al. Effect of radiofrequency ablation on atrial mechanical function in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol*. 1999;84:420-5.

131. Yamashita T, Shoge M, Oda E, Yamamoto Y, Giddings JC, Kashiwagi S, et al. The free-radical scavenger, edaravone, augments NO release from vascular cells and platelets after laser-induced, acute endothelial injury in vivo. 2006;17:201-206.
132. Yoshimoto H, Suehiro A, Kakishita E. Exogenous nitric oxide inhibits platelet activation in whole blood. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;33:109-15.
133. Zaman AG, Osende JI, Chesebro JH, Fuster V, Padurean A, Gallo R, et al. In vivo dynamic real-time monitoring and quantification of platelet-thrombus formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:860-865.
134. Zhou L, Keane D, Reed G, Ruskin J. Thromboembolic complications of cardiac radiofrequency catheter ablation: a review of the reported incidence, pathogenesis and current research directions. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:611-620.
135. Zeng Q, Qin R, Zhang G, Qin C, Cao L, Chen Z. Effects of radiofrequency catheter ablation in coagulation system. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2001;40:442-4.

SKELBTŲ MOKSLINIŲ DARBŲ SĄRAŠAS

1. Kozlovaitė V. Aterosklerozė ir trombocitų disfunkcija. *Biomedicina* 2002;2:81-84.
2. Kozlovaitė V, Grybauskas P, Cimbolaitytė J, Mongirdienė A, Puodžiukynas A, Šileikis V, Kazakevičius T, Zabiela V. Trombocitų agregacijos pokyčiai gydant širdies aritmijas radiodažnine abliacija. *Medicina* 2004; 40:850-855.
3. Kozlovaite V, Grybauskas P, Cimbolaityte J, Mongirdiene A, Puodziukynas A, Kazakevicius T, Ptasekas J. The influence of radiofrequency catheter ablation on platelet aggregation. (Priimtas spausdinimui: „Clinical and applied thrombosis/hemostasis“ 2006)
4. Kozlovaitė V, Grybauskas P. Intrakardinis intervencinis aritmijų gydymas ir tromboembolijos. *Kardiologijos praktika* 2006;4:25-27.
5. Tezės: Grybauskas P, Mongirdiene A, Kozlovaite V, Cimbolaityte J, Kazaniene J. Thrombogenicity of radiofrequency ablation procedures. (*Platelets* 2006 May, Israel)

Kiti straipsniai:

1. Bakšytė G, Zabiela V, Gustienė O, Auškalnienė R, Kozlovaitė V, Stoškutė N, ir kt. Trumpi retų ligų (sindromų) aprašymai. Retos ir kazuistinės širdies ir kraujagyslių ligos: Kauno krašto kardiologų 2002 m. spalio 29 d. konferencijos pranešimų tezės. 2002;5:21-37.
2. Kavoliūnienė A, Jonkaitienė R, Benetis R, Kozlovaitė V. Sėkmingas kritinės degeneracinės aortos stenozės gydymas vožtuvinės kardiomiopatijos išsivystymo stadijoje. *Medicina* 2006;42:492-498.