

KLINIKINIAI TYRIMAI

Trombocitų agregacijos pokyčiai gydant širdies aritmijas radiodažnine abliacija

Vilma Kozlovaitė, Pranas Grybauskas, Jūratė Cimbolaitytė, Aušra Mongirdienė, Aras Puodžiukynas¹, Vytautas Šileikis¹, Tomas Kazakevičius¹, Vytautas Zabiela¹

Kauno medicinos universiteto Kardiologijos institutas

¹Kauno medicinos universiteto klinikų Kardiologijos klinika

Raktažodžiai: trombocitų agregacija, radiodažninė abliacija.

Santrauka. Darbo tikslas. Ištirti, ar aritmijų gydymui taikoma radiodažninė abliacija turi įtakos trombocitų agregacijai, ar šio proceso intensyvumas priklauso nuo radiodažninės abliacijos epizodų skaičiaus.

Medžiaga ir metodai. Ištyrėme 39 ligonių, sergančių širdies ritmo sutrikimais, trombocitų agregaciją prieš radiodažninę abliaciją ir praėjus 24 val. po jos kraujyje ir plazmoje, indukuotą adenozino difosfatu ir adrenalinu. Ligonius suskirstėme į tris grupes pagal radiodažninės abliacijos epizodų skaičių: A – <10, B – 10–20, C – >20 epizodų ligoniui.

Rezultatai. Iškart po radiodažninės abliacijos pastebėta sumažėjusi spontaninė, indukuota adenozino difosfato ir adrenalino sužadinta trombocitų agregacija plazmoje. Tokią pačią tendenciją nustatėme sužadinę agregaciją kraujyje adenozino difosfatu. Kitą parą po radiodažninės abliacijos trombocitų agregacija turėjo normalizuotis iki reikšmių, buvusių iki radiodažninės abliacijos. Priklausomai nuo radiodažninės abliacijos epizodų skaičiaus, reikšmingai pakito spontaninė ir adrenalino indukuota trombocitų agregacija plazmoje. A grupėje adrenalino indukuota agregacija po radiodažninės abliacijos padidėjo 0,4 proc.; B grupėje sumažėjo 15,7 proc.; C grupėje sumažėjo 19,4 proc. nuo pradinės agregacijos reikšmės iki radiodažninės abliacijos ($p < 0,05$ tarp grupių A ir C). Spontaninė trombocitų agregacija sumažėjo A grupėje 41,9 proc., B grupėje – 20,8 proc. ir C grupėje – 18,4 proc. nuo pradinės reikšmės iki radiodažninės abliacijos ($p < 0,05$ tarp grupių A ir C). Adenozino difosfato indukuota trombocitų agregacija plazmoje ir kraujyje po radiodažninės abliacijos taip pat mažėjo daugiau, kai radiodažninės abliacijos epizodų skaičius didesnis.

Išvada. Tyrimas parodė, kad trombocitų agregacija kraujyje ir plazmoje po radiodažninės abliacijos sumažėjo ir kad šis pokytis buvo statistiškai reikšmingas tiriant B ir C grupių ligonius, kai radiodažninės abliacijos epizodų skaičius daugiau nei 10. Po 24 val. trombocitų agregacija vėl padidėjo iki pradinės reikšmės.

Įvadas

Širdies ritmo sutrikimai (prieširdžių virpėjimas ir kt.), kylantys dėl susidarančių širdies ertmėse trombu, yra viena svarbiausių trombembolinių komplikacijų bei smegenų insulto priežasčių. Embolizacijos prevencija prieštrombotiniais vaistais tokiais atvejais tapo visuotinai pripažinta.

Pritaikius šiuolaikiškus aritmijos priežasties ištyrimo būdus elektrofiziologiniu metodu ir nustatčius aktyvaus židinio topografiją, radiodažninė abliacija (RDA) tapo efektyviu ir saugiu įvairių ritmo sutrikimų

radikaliu gydymo būdu. Tačiau žinant, kad, taikant RDA, yra mechanškai ir termiškai pažeidžiamas sąlyginai nemažas audinių (endokardas, endotelis ir kt.) plotas, kuris gali sąlygoti krešulių susidarymą, iki šiol diskutuojama ir nenuspręsta, ar tikslinga skirti prieš ir po procedūrų krešėjimo sistemą moduluojančių (dažniausiai slopinančių) vaistų (antiagregantų ir (ar) antikoagulantų) apsaugai nuo galimos embolizacijos. Tiriant tromboembolijų ir RDA tarpusavio priežastinius ryšius, nustatyta, kad tikslinga atskirti elektrofiziologinės procedūros ir pačios RDA poveikius krešė-

jimo sistemai bei trombų susidarymui (1).

Tromboembolinės komplikacijos po RDA skirstomos į ankstyvasias ir vėlyvasias. Ankstyvosios sukeliamos kateterio poveikio zonoje dėl hemostazės lokalaus sutrikimo, o vėlyvosios – dėl endotelio pažeidimų (2). Aprašyta iki 1–2 proc. abiejų rūšių komplikacijų po RDA (3–7) net vieną mėnesį vartojant antiagregantus (8). Dažniau jų atsiranda, kai procedūra atliekama kairėje širdies dalyje (2).

Susidarant krešuliui, dalyvauja plazmos krešėjimo faktoriai, o krešulio formavimąsi užbaigia trombocitai. Nors plazmos ir trombocitų krešėjimo sistemos ir skiriasi, bet galutinis rezultatas yra trombas/krešulys (9, 10). Šio straipsnio tikslas – nustatyti, ar RDA turi įtakos trombocitų funkcijai, pasireiškiančiai per jų agregaciją, ar šio proceso intensyvumas priklauso nuo RDA epizodų skaičiaus ligoniui nepriklausomai nuo vartojamų medikamentų ir ligos.

Tirtųjų kontingentas ir tyrimo metodai

Ištyrėme 39 ligonius, sergančius širdies ritmo sutrikimais (prieširdžių plazdėjimas, supraventrikulinė tachikardija ar ekstrasistolija), gydytus Kauno medicinos universiteto klinikų Kardiologijos klinikoje. Pagrindinės ligos ir aritmijos diagnozė nustatyta remiantis klinikinio bei elektrofiziologinio tyrimų duomenimis. Ligoniai 12–16 val. iki RDA nevalgė, nerūkė ir nevartojo antiaritminių vaistų.

Ligoniams RDA buvo atliekama taip. Per išpunktuotą dešinę šlaunies veną arba arteriją, naudojant standartinę Seldingerio metodiką, įkišami į širdį daugiakontaktiniai elektrodai, nukreipti 1–2 mm tikslumu į tam tikrą širdies sritį. Jų elektrinis aktyvumas ir impulso sklaidimo seka užrašoma intrakardinėse elektrogramose kompiuterine sistema (PRUCKA). Aritmogeniniam substratui sunaikinti naudojama radiodažninė 500 kHz 30–60 W energija, kuri specialaus destrukcinio elektrodo-kateterio kontakto su endokardu vietoje sukuria 50–70°C temperatūrą, negrįžtamai koaguluojančią 2–4 mm³ srities audinį (11).

Kraujo trombocitų agregacijai tirti buvo imama iš dilbio venos į 5 ml vakuuminius mėgintuvėlius su 3,8 proc. natrio citratu prieš RDA, netrukus po RDA ir po vienos paros. Turtinę trombocitais plazmą nuo eritrocitų atskyrėme kraujo centrifugavimu 1000 aps/min. (100 g), 15 min. kambario temperatūroje. Betrombocitinė plazma buvo gaunama toliau centrifuguojant likusį kraują 3000 aps/min. (1000 g), 30 min.

Ištyrėme trombocitų agregaciją kraujyje ir turtinę trombocitais plazmoje. Trombocitų agregaciją kraujyje tyrėme specialiu pilno kraujo agregometru

(WBA, Chrono-Log, JAV), matuojančiu trombocitų agregaciją kraujo elektrinės varžos pokyčio principu ir matuojamą varžos vienetais (omais). Trombocitų agregacijos sužadinimui naudojome adenosino difosfatą (ADP, 10 mmol/l). Trombocitų agregaciją plazmoje tyrėme agregometru (Chrono-Log, JAV) standartiniu Borno metodu (12), pagrįstu trombocitinės plazmos optinio tankio pokyčiu agregacijos eigoje, apskaičiuotu santykiniais procentais. Agregacijai sužadinti naudojome dvi ADP koncentracijas (ADP₁ – 3,8 μmol/l ir ADP₂ – 0,45 μmol/l) ir adrenalinę (ADR, 4,5 μmol/l). Spontantinė agregacija (SP) registruota nenaudojant induktoriaus.

Statistiniai skaičiavimai atlikti naudojant „Excel“ ir „Statistica“ statistinius paketus.

Rezultatai

RDA įtakos trombocitų agregacijai vertinti pacientus suskirstėme į tris grupes: A – ligoniai, kuriems taikytas RDA epizodų skaičius neviršijo 9; B – RDA skaičius 10–20; C – RDA skaičius per 20 epizodų (1 lentelė). Trombocitų agregacijos duomenys, gauti prieš, po ir viena para po gydymo RDA pateikiami paveiksle.

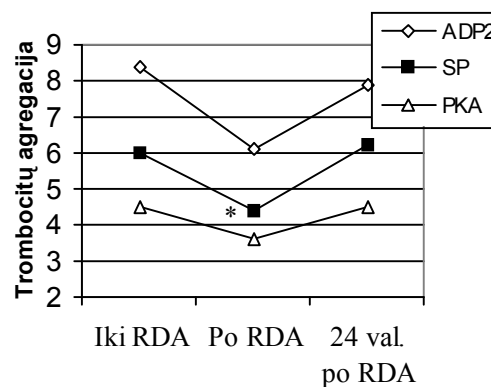
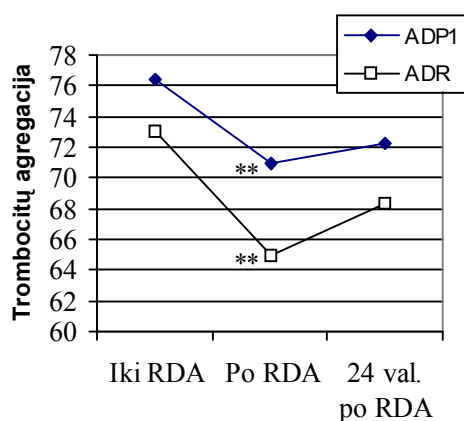
Remiantis gautais duomenimis, tuoj po aritmijų gydymui taikytos RDA pastebėta reikšmingai sumažėjusi spontantinė, ADP₁ ir adrenalino sužadinta trombocitų agregacija plazmoje. Tokia pat tendencija nustatyta sužadinus agregaciją mažesne ADP koncentracija (ADP₂) bei pilname kraujyje (PKA). Kitą parą po RDA trombocitų agregacija turėjo polinkį normalizuotis iki reikšmių, buvusių iki RDA.

Antroje lentelėje pateikti trombocitų agregacijos duomenys priklausomai nuo aritmijoms gydyti taikyto RDA epizodų skaičiaus.

Pateikti duomenys rodo, kad, priklausomai nuo RDA epizodų skaičiaus, reikšmingai pakito spontantinė ir adrenalino indukuota trombocitų agregacija plazmoje. Jei A grupėje (RDA epizodų skaičius 1–9) adrenalino indukuota trombocitų agregacija po RDA beveik nepakito (padidėjo 0,4 proc.), tai B grupėje (10–20 epizodų) ji sumažėjo 15,7 proc., C grupėje (>20 epizodų) sumažėjo 19,4 proc. nuo pradinės agregacijos reikšmės, buvusios iki RDA ($p < 0,05$, tarp grupių A ir C). Spontaninės trombocitų agregacijos sumažėjimas po RDA priklausomai nuo epizodų skaičiaus turėjo priešingą tendenciją: A grupėje sumažėjo daugiausia – 41,9 proc.; B grupėje – 20,8 proc.; C grupėje sumažėjo 18,4 proc. nuo pradinės reikšmės, buvusios iki RDA ($p < 0,05$ tarp A ir C grupių). ADP indukuota trombocitų agregacija plazmoje ir pilname kraujyje taip pat turi tendenciją po RDA sumažėti

1 lentelė. Tirtųjų klinikinė charakteristika

Tirtųjų grupės	Tirtųjų skaičius	Amžiaus vidurkis (m)	Vidutinis RDA epizodų skaičius	RDA suminė energija (J)	RDA bendra koaguliacijos trukmė (min.)
A	14	49±11	4,4±2,7	2365±2248	1,6±0,7
B	12	55±9,5	14±2,6	11295±6064	5,7±2,07
C	13	44±11	37±11	26898±15236	14±4,0



Pav. RDA įtaka trombocitų agregacijai

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ palyginus su trombocitų agregacijos intensyvumu iki RDA (t-testas priklausomiems dydžiams)

2 lentelė. Trombocitų agregacijos intensyvumo priklausomumas nuo RDA epizodų skaičiaus

Agregacijos induktoriai	RDA epizodų skaičius	Trombocitų agregacija ($X \pm SD$)		
		iki RDA	po RDA	24 val. po RDA
PKA ADP (omai)	<10	4,3±2,2	3,5±3,0	4,1±2,7
	10–20	4,3±3,3	3,6±3,3	4,3±2,7
	>20	4,8±3,5	3,6±2,8	5,2±2,9
Spontaninė (proc.)	<10	6,2±4,4	3,6±2,5 **	7,7±9,4
	10–20	5,3±4,0	4,2±2,8	6,2±4,1
	>20	7,6±6,4	6,2±3,4	5,2±3,0
ADP ₂ (proc.)	<10	8,0±6,5	7,2±8,5	6,9±6,6
	10–20	11,9±21,1	7,0±8,4	12,1±18,9
	>20	7,0±5,7	4,9±3,3 *	6,5±5,8
ADP ₁ (proc.)	<10	77,9±10,5	75,5±11,0	69,8±15,2
	10–20	77,6±8,1	70,2±8,4 **	79,6±13,6
	>20	73,5±14,8	67,8±15,4 *	68,7±17,8
ADR (proc.)	<10	72,0±17,4	72,3±15,4	66,7±18,8
	10–20	81,3±6,3	68,5±16,2 *	74,3±20,4
	>20	67,1±17,9	54,1±24,5 ***	64,5±23,9

* $p < 0,005$; ** $p < 0,001$; *** $p < 0,0001$ palyginus su trombocitų agregacija iki RDA (t-testas priklausomiems dydžiams).

daugiau, kai RDA epizodų skaičius didesnis. Nors abu šie rodikliai kinta panašiai, koreliacija tarp pilno kraujotrombocitų ir plazmos trombocitų agregacijos tirtųjų kontingento atžvilgiu yra labai maža ($r=0,004-0,28$) ir nereikšminga.

Rezultatų aptarimas

Visiems 39 ligoniams RDA buvo sėkminga. Atliekant trombocitų aktyvumo tyrimus, nebuvo išskirti ligoniai, vartojantys antiagregantus ar antikoagulantus. Šio tyrimo metu bandyta įvertinti, ar RDA turi įtakos trombocitų agregacijai, ar RDA epizodų skaičius gali paveikti agregacijos intensyvumą.

Aptariant šias problemas, reiktų atsižvelgti į daugiaakomponentį RDA poveikį: hemokoaguliacijos pokyčius, įkišant kateterius, tiesioginį termopoveikį aplinkiniams audiniams ir endotelio pažeidimą, įvykstantį visais procedūros etapais. Tyrę tuos momentus autoriai daugeliu atvejų pabrėžia krešėjimo sistemos ir trombocitų aktyvaciją ankstyvuoją po RDA ir vėlyvuoją laikotarpiu. Kraujo trombogeniškumo padidėjimas buvo vertintas pagal neabejotinus žymenis. Rastas protrombino fragmentų F_{1+2} , D-dimerų bei trombino-antitrombino komplekso (TAT) koncentracijų padidėjimas (13–16). A. G. Anfinsen (17), radęs intraląstelinio trombocitų komponento beta tromboglobulino koncentracijos padidėjimą plazmoje, tai susiejo su trombocitų degranuliacija ir jų aktyvumu padidėjimu.

Šio tyrimo duomenimis, trombocitų agregacija kraujyje ir plazmoje po atliktos RDA sumažėjo ir šis pokytis buvo statistiškai reikšmingas tiriant B ir C grupių ligonius, kai taikytas RDA epizodų skaičius daugiau kaip 10. Po 24 val. trombocitų agregacija vėl padidėjo iki pradinių reikšmių.

Trombembolijų mechanizmas po RDA išlieka neišaiškintas. Nustatyta (18) padidėjusi trombocitų agregacija ir tromboksano B_2 koncentracija 10 min. po RDA. Šie rodikliai, praėjus 30 min. po RDA procedūros, normalizuojasi iki pradinių dydžių. Vidutinės beta tromboglobulino reikšmės (17) buvo šiek tiek padidėjusios RDA procedūros pabaigoje ir normalizavosi po paros. Nebuvo beta tromboglobulino koncentracijos pokyčių 10 min. po RDA. Taip pat nekoreliavo beta tromboglobulino koncentracija ir RDA epizodų skaičius bei trukmė.

Fibrinolizės aktyvumas, taikant RDA aritmijų gydymui, įvertintas D-dimerų koncentracija, po RDA (19) buvo didesnis kraujyje ligonių, nevartojusių antiagregantų. Po 24 val. D-dimerų kiekis sumažėjo, tačiau jų koncentracija buvo padidėjusi iki 48 val. ir ji nekoreliavo su RDA epizodų skaičiumi ar jos trukme.

A. Michelucci ir kt. (3) tyrė spontanine trombocitų agregaciją kraujyje, krešėjimo aktyvacijos žymenų (protrombino 1+2 fragmentas, trombino-antitrombino kompleksas) padidėjimą ir fibrinolizės sistemos aktyvaciją (plazminogeno aktyvatoriaus inhibitorius ir D-dimerai). Po RDA reikšmingai padidėjusi spontanine trombocitų agregacija kraujyje, po 24 val. normalizavosi iki pradinio dydžio. Žymi hiperkoaguliacija (protrombino 1+2 fragmentai) rasta ligoniams, kuriems RDA aplikacijos bendra trukmė viršijo 23,5 sek.

Nerasta koreliacijos tarp tromboformavimosi ir suminės RDA energijos eksperimentuose su šunimis (20), kai makroskopiniu ir mikroskopiniu būdu po RDA rasta 20 proc. trombozės atvejų abliacijos vietose.

Žinoma, kad, esant normaliai organizmo būsenai ar tik nedideliu audinių pažeidimui, trinkanti hemostazės fiziologinė funkcija kliniškai nepasireiškia ir išsilaiko dinaminė pusiausvyra tarp hemostazę aktyvinančių ir slopinančių mechanizmų. Trombocitų prilipimą prie nepažeistų kraujagyslių sienelių slopina jos antitrombogeninės savybės (išskiriami iš endotelio faktoriai, padidėjusi kraujo tėkmė ir kt.).

Stipriau pažeistas endotelis sukelia du skirtingus trombocitų atsako reakcijos tipus: a) morfologinės struktūros pokyčius, skatinančius trombocitus formuoti trombus; b) biocheminius, dėl kurių ant endotelio paviršiaus ekspresuojamos prieštrombotinės medžiagos. Endotelio pažeidimo vietoje atsiranda daug trombocitų funkciją aktyvinančių arba slopinančių faktorių: stiprūs agonistai – kolagenas (atsiveria pažeidus endotelioцитus), trombinas (susidaro veikiant tromboplastinui ar audinių faktoriui); silpni agonistai – ADP (yra kiekvienoje ląstelėje), adrenalinas (pažeidus endotelioцитus) ir kiti; antagonistai – prostaciklinas PGI_2 , NO (endotelio relaksacijos faktoriai). Suaktyvėję trombocitai išskiria aktyvias medžiagas (serotoninas, adrenalinas, trombocitų faktoriai 3 ir 4, beta tromboglobulinas ir kt.) (9,10). Jei stimulus silpnas, trombocitų aktyvinimas baigiasi tik jų formos pasikeitimo stadijoje. Jei stimulus stiprus, toliau vyksta adhezija, agregacija, galutinės sekrecijos stadijos. Tačiau greta hemostazės suaktyvėjimo vystosi ir fibrinolizės aktyvinimas.

Atliekant tyrimus su kiaulėmis nustatyta, kad endokardo endotelis turi stipresnę antiagregantinę poveikį negu vainikinių arterijų endotelis. Endokardo endotelio ląstelės inhibuoja trombocitų agregaciją daugiau per PGI_2 negu per endotelio relaksacijos faktorių (EDRF) (21).

Transezofaginės echokardioskopijos ir abliacijos procedūros metu pastebėtas spontaninis echoge-

niškumas po RDA (22–24), tačiau tai, kad abliacijos vietoje nerasta trombu, gali būti dėl mažų RDA pažeidimų ir didelės kraujo srovės, tekančios per tą vietą (21). Taigi gal ir trombocitai neilgai išlieka suaktyvę, nes didžiausia trombocitų depozicija ir trombo formavimasis užfiksuotas praėjus 10 min. po pažeidimo.

Literatūroje nurodomi duomenys tiriant RDA poveikį hemostazės žymenims nėra vienareikšmiai. Šio tyrimo duomenys parodė sumažėjusią trombocitų agregaciją iškart po RDA procedūros. Esant aiškiam audinių pažeidimui, tokių pokyčių galima būti paaiškinti krešėjimą stabdančios sistemos faktorių intensyviu mobilizavimu. Nors ir nedidelis tromboembolijų skaičius po RDA, manytume, neatmeta galimybės daliai

ligonių ją rekomenduoti, todėl klausimas dėl prevencinių priemonių panaudojimo nėra atmestinas.

Išvados

1. Spontaninė ir dviem natūriniais agregantais indukuota (adenozino difosfatas ir adrenalinas) trombocitų agregacija, nustatyta *in vitro* pilname kraujyje ir trombocitų pilnoje plazmoje sumažėjo ligoniams, kuriems ritmo sutrikimai buvo gydyti radiodažnine abliacija, iškart procedūros ir normalizavosi beveik iki pradinio dydžio po paros.

2. Trombocitų agregacijos intensyvumas po radiodažninės abliacijos mažėjo priklausomai nuo gydymui taikytų epizodų skaičiaus.

Alterations of platelet aggregation while treating cardiac arrhythmias with radiofrequency ablation*

Vilma Kozlovaite, Pranas Grybauskas, Jūratė Cimbolaitytė, Aušra Mongirdienė, Aras Puodžiukynas¹, Vytautas Šileikis¹, Tomas Kazakevičius¹, Vytautas Zabiela¹

Institute of Cardiology, Kaunas University of Medicine

¹*Clinic of Cardiology, Kaunas University of Medicine Hospital, Lithuania*

Key words: platelet aggregation, radiofrequency catheter ablation.

Summary. Objective. To find out if radiofrequency ablation as method of treatment of cardiac arrhythmia influences platelet aggregation and if intensity of this process depends on the number of radiofrequency ablation episodes for one patient.

Material and methods. We analyzed platelet aggregation before, right after and in 24 hours after radiofrequency ablation in whole blood and platelet rich plasma in 39 cases with cardiac arrhythmias. Adenosine diphosphate and adrenaline were used for aggregation induction. Three groups of patients were formed based on the number of radiofrequency ablation episodes: A – <10, B – 10–20, C – >20 for one patient.

Results. We detected a decrease in spontaneous, adenosine diphosphate and adrenaline induced platelet aggregation in plasma right after radiofrequency ablation, and also the same tendency was noted in adenosine diphosphate induced aggregation in whole blood. In 24 hours after radiofrequency ablation platelet aggregation tended to return to pre-radiofrequency ablation levels. Based on the number of radiofrequency ablation episodes we detected significant changes in spontaneous and adrenaline-induced aggregation in plasma. In group A adrenaline induced aggregation after radiofrequency ablation increased by 0.4%, in group B it decreased by 15.7% and in group C it decreased by 19.4% from pre-radiofrequency ablation level ($p < 0.05$, between groups A and C). Spontaneous platelet aggregation after radiofrequency ablation decreased in group A 41.9%, in group B – 20.8% and in group C – 18.4% from pre-radiofrequency ablation level ($p < 0.05$ between groups A and C). The greater decrease in adenosine diphosphate induced aggregation in plasma and in whole blood was detected in the group with larger number of radiofrequency ablation episodes.

Conclusions. This study found that platelet aggregation decreased in plasma and in whole blood after radiofrequency ablation. And this alteration was significant in groups B and C, when the number of radiofrequency ablation episodes were >10. In 24 hours platelet aggregation increased again to pre-radiofrequency ablation level.

Correspondence to V. Kozlovaite, Institute of Cardiology, Kaunas University of Medicine, Sukilėlių 17, 50157 Kaunas, Lithuania. E-mail: vkozlovaite@yahoo.com

Literatūra

1. 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(1):41-6.
2. Sasano T, Hirao K, Yano K, Kawabata M, Okishige K, Isobe M. Delayed thrombogenesis following radiofrequency catheter ablation. *Circ J* 2002;66(7):671-6.
3. Michelucci A, Antonucci E, Conti AA, Alessandrello Liotta A, Fedi S, Padeletti L, Porciani MC, et al. Electrophysiologic procedure and activation of the hemostatic system, *Am Heart J* 1999;138 (1 Pt 1):128-32.
4. Hindricks G. The Multicentre European Radiofrequency Survey (MERFS): Complications of radiofrequency catheter ablation 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.
5. Scheinman Mm. NASPE Survey on Catheter Ablation. *PACE* 1995;18:1474-8.
6. Greene TO, Huang SK, Wagshal Ab, et al. Cardiovascular complications after radiofrequency catheter ablation of supraventricular tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1994; 74:615-7.
7. Kugler JD, Danford DA, Deal BJ, et al. Radiofrequency catheter ablation for tachyarrhythmias in children and adolescents. The Pediatric Electrophysiology Society. *N Engl J Med* 1994;330:1481-7.
8. Epstein MR, Knapp LD, Martindill M, Lulu JA, Friedman JK, Calkins H, et al. Embolic complications associated with radiofrequency catheter ablation. Investigator Group. *Am J Cardiol* 1996;77(8):655-8.
9. Grybauskas P. Kraujo krešėjimo sistemos struktūra ir krešulio susidarymo biologinė esmė. Ultragarsinė koagulometrija. (Blood coagulation system's structure and biological essence of clot formation. Ultrasonic coagulometry.) Kaunas; 1998. p. 155-63.
10. Grybauskas P. Kraujo krešėjimo sistemos funkcionavimo pagrindai. Kraujo krešėjimo sistemos funkcionavimo ir laboratorinio tyrimo pagrindai. (Function basics of blood coagulation system. Basics of blood coagulation system's function and laboratory testing.) Kaunas; 1995. p. 4-7.
11. Babarskienė R, Bandzaitienė RD, Benetis R, Brazdžionytė J, Eviltis A, Giedraitis S, et al. Širdies ligos. (Heart diseases.) Kaunas; 2001. p. 275-89.
12. Born GVR. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature* 1962;194:927-9.
13. 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(11):1152-60.
14. 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(3):195-200.
15. Manolis AS, Melita-Manolis H, Vassilikos V, Maounis T, Chiladakis J, Christopoulou-Cokkinou V, et al. Thrombogenicity of radiofrequency lesions: results with serial D-dimer determinations. *J Am Coll Cardiol* 1996;28(5):1257-61.
16. 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):5-12.
17. 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(4):503-12.
18. Wang TL, Lin JL, Hwang JJ, et al. The evolution of platelet aggregability in patients undergoing catheter ablation for supraventricular tachycardia with radiofrequency energy: The role of antiplatelet therapy. *PACE* 1995;18:1980-90.
19. 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(11):1144-51.
20. Moro C, Aragoncillo P, Jorge P. Thrombus apposition on catheter ablation injuries. *Eur Heart J* 1989;10(9):833-7.
21. 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. *Prostaglandins* 1997;53(5):305-19.
22. 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(4):420-5.
23. 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 (11 Pt 2):1992-7.
24. Gronefeld GC, Wegener F, Israel CW, Teupe C, Hohnloser SH. Thromboembolic risk of patients referred for radiofrequency catheter ablation of typical atrial flutter without prior appropriate anticoagulation therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26 (1 Pt 2):323-7.

Straipsnis gautas 2004 05 19, priimtas 2004 06 28

Received 19 May 2004, accepted 28 June 2004