

Προϊόντα διάσπασης του ινώδους (D-διμερή) στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

ΣΚΟΠΟΣ Να ελέγξουμε αν η ανίχνευση D-διμερών (DD) στο πλάσμα ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ) αποτελεί προγνωστικό δείκτη αυξημένης νοσηρότητας και ενδονοσοκομειακής θνητότητας. **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ** Ουδόντα επτά αλληεπάλληλοι ασθενείς (Α/Γ=54/33, μέσης ηλικίας 67±12 ετών). Ασθενείς με συνοδά νοσήματα που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ηκτικότητα του αίματος, αποκλείστηκαν. Τα DD ελέγχθηκαν κατά την εισαγωγή και πριν από τη χορήγηση οποιασδήποτε δραστικής θεραπείας, με ημιποσοτική μέθοδο (FDP-Slidex bioMerieux). Τριάντα οκτώ ασθενείς με θετικά DD εισόδου αποτέλεσαν την ομάδα Α, ενώ στην ομάδα Β κατατάχθηκαν 49 ασθενείς με αρνητικά DD. Όλοι οι ασθενείς πήραν ασπιρίνη και χαμηλού μοριακού βάρους (ΧΜΒ) ηπαρίνη, ενώ 30 που θρομβολύθηκαν πήραν ενδοφλέβια ηπαρίνη για 5 μέρες και στη συνέχεια ΧΜΒ μορφή. Για κάθε άτομο καταγράφηκαν τα δημογραφικά στοιχεία, η μέγιστη τιμή τροπονίνης Ι, η κατά Killip ταξινόμηση της καρδιακής ανεπάρκειας του πρώτου 24ώρου, η εκδήλωση αρρυθμιών και τέλος η θνητότητα. Οι παραπάνω παράμετροι συγκρίθηκαν μεταξύ των δύο ομάδων με το t-test και το χ². Τιμές P<0,05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ** Τα δημογραφικά στοιχεία, οι μέγιστες τιμές τροπονίνης Ι και το κατά Killip στάδιο, ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων. Παρά ταύτα, η ομάδα Α εμφάνισε τετραπλάσια επεισόδια παροξυσμικής κοιλιακής μαρμαρυγής (ΚΜ) και τετραπλάσια θνητότητα από όψιμη καρδιακή ανεπάρκεια. Η θρομβόλυση και η επακολουθήσασα ηπαρινοθεραπεία, δεν μετέβαλαν τα DD των ασθενών. Ομοίως, η φαρμακευτική ή ηλεκτρική ανάταξη της ΚΜ δεν άλλαξε την αρχική ταξινόμηση των ασθενών. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ** Η ανίχνευση DD στο πλάσμα ασθενών που εισάγονται με ΟΕΜ, υποδηλώνει μια υπερηκτικότητα, που μπορεί να εκδηλωθεί αργότερα με ΚΜ και καρδιακή ανεπάρκεια. Η χορήγηση θρομβόλυσης, ηπαρίνης και η ανάταξη της ΚΜ, δεν μεταβάλλουν την έκλυση DD. Η όψιμη καρδιακή ανεπάρκεια συνοδεύεται από αυξημένη θνητότητα και δεν μπορεί να προβλεφθεί με τους κλασικούς προγνωστικούς δείκτες. Ασθενείς με ΟΕΜ και θετικά DD, αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου και δικαιολογούν αυξημένη επαγρύπνηση.

Τα D-διμερή (DD) είναι προϊόντα αποδομής του δυσδιάλυτου σταυρωτά συνδεδεμένου (X-linked) ινώδους και η ανίχνευσή τους κατέστη δυνατή μόλις το 1973.¹ Η κυκλοφορία DD στο πλάσμα υποδηλώνει ότι υπάρχει μια κατάσταση υπερηκτικότητας και ένας διαρκής ανταγωνισμός μεταξύ δύο εγγενών ουσιών: της θρομβίνης, που τείνει να δημιουργήσει το ινώδες και της πλασμίνης, που τείνει να το αποδομήσει.² Όσο τα DD κυκλοφορούν, ο

σχηματισμός του θρόμβου δεν ολοκληρώνεται, γιατί τα ίδια τα DD έχουν ισχυρή αντιθρομβινική δράση.³

Διάφορες καταστάσεις συνοδεύονται από αυξημένη έκλυση DD.^{4,8} Οι συνθετέστερες είναι οι φλεβοθρομβώσεις, η πνευμονική εμβολή, τα κακοήθη νοσήματα, οι φλεγμονώδεις εξεργασίες, η νεφρική και η ηπατική ανεπάρκεια, η κοιλιακή μαρμαρυγή (ΚΜ), τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, η ασταθής στηθάγχη και το οξύ

Ε. Σινιοράκης,
Κ. Πατρής,
Χ. Μπρίνιας,
Π. Τσώνου,
Σ. Αρβανιτάκης,
Π. Μπονώρης

Καρδιολογική Κλινική ΓΝΝΑ «Η Ελπίς»

Fibrin degradation products (D-dimers)
in acute myocardial infarction

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Διάσπαση ινώδους
Έμφραγμα μυοκαρδίου
Θνητότητα
Κοιλιακή μαρμαρυγή

έμφραγμα μυοκαρδίου (OEM). Επίσης, DD μπορούν να προκαλέσουν το κάπνισμα, η αρτηριακή υπέρταση, η παχυσαρκία και το γήρας.

Όσον αφορά το OEM, η κυκλοφορία DD έχει τύχει διαφόρων ερμηνειών. Μερικοί ερευνητές θεώρησαν ότι τα DD υποδηλώνουν κάποια αυτόματη επαναδιάνοιξη του υπεύθυνου για το OEM αγγείου.⁹ Άλλοι πάλι, συσχέτισαν τα DD με το βαθμό επιτυχίας της ενδοφλέβιας θρομβόλυσης που συνήθως χορηγείται στα OEM και άλλοι, τέλος, συνέδεσαν τα DD με το μέγεθος του υπεύθυνου για το OEM ενδοστεφανιαίου θρόμβου. Δυστυχώς, όλες αυτές οι θεωρίες καταρρίφθηκαν από στεφανιογραφικά ευρήματα και έτσι η ανεύρεση DD επί OEM εξακολουθεί να αποτελεί ένα γρίφο.^{11,12} Στην παρούσα προοπτική ερευνητική εργασία, επιχειρήθηκε να συσχετιστεί η πρώτη παρουσία DD επί OEM, με τα κλινικά χαρακτηριστικά και την ενδοοσοκομειακή πρόγνωση των ασθενών αυτών.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Ογδόντα επτά επάλληλοι ασθενείς με OEM (Α/Γ=54/33, μέσης ηλικίας 67±12 ετών), εντάχθηκαν στη μελέτη αυτή. Η διάγνωση του OEM βασίστηκε σε κλασικά κλινικά, ηλεκτροκαρδιογραφικά και εργαστηριακά κριτήρια. Η ανεύρεση τιμών τροπονίνης I >4 ng/mL θεωρήθηκε επίσης απαραίτητη για τη διάγνωση.

Ασθενείς με συνυπάρχοντα κακοήθη νοσήματα, φλεγμονές, πρόσφατα χειρουργεία, χρόνια νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, φλεβική ανεπάρκεια, οξεία αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, χρόνια ΚΜ και υπό χρήση αντιπηκτικών, αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Για κάθε ασθενή καταγράφηκαν τα βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά (ηλικία, φύλο, δείκτης μάζας σώματος, κάπνισμα, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, προϋπαρξή εμφράγματος, χρήση φαρμάκων, εντόπιση του OEM).

Τα DD ελέγχθηκαν εντός των πρώτων 10 ωρών από την εισβολή του πόνου, πριν από τη χορήγηση οποιασδήποτε δραστηρικής θεραπείας με ημιποσοτική μέθοδο (μονοκλωνικά αντισώματα Latex, FDP-Slides bioMerieux). Με βάση την ύπαρξη ή μη DD στο πλάσμα, οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: η ομάδα Α περιέλαβε 38 ασθενείς με θετικά DD και η ομάδα Β 49 ασθενείς με αρνητικά DD εισόδου.

Όλοι οι ασθενείς πήραν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους ασπιρίνη και χαμηλού μοριακού βάρους (ΧΜΒ) ηπαρίνη. Τριάντα ασθενείς θρομβολύθηκαν με t-PA (ανθρώπινο ισοτικού τύπου ενεργοποιητή του πλασμινογόνου) και μετά το πέρας της θρομβόλυσης πήραν ενδοφλέβια ηπαρίνη επί 5 ημερες και εν συνεχεία ΧΜΒ μορφή. Η λοιπή αγωγή (νιτρώδη, β-αποκλειστές κ.λπ.), διαμορφώθηκε με βάση τις διεθνείς σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες. Για κάθε ασθενή καταγράφηκαν η έκταση του OEM, η μηχανική επάρκεια της πάσχουσας αριστερής κοιλίας, η ηλεκτρική αστάθεια και η έκβαση. Η έκταση του OEM υπολογίστηκε με βάση τη μέγιστη τιμή τροπονίνης I κατά το πρώτο 24ωρο. Η αντλητική κατά-

σταση του μυοκαρδίου στο ίδιο χρονικό διάστημα, υπολογίστηκε με την κατά Killip ταξινόμηση^{13,14} (Killip I=καμιά εκδήλωση καρδιακής ανεπάρκειας, Killip II=καλπασμός ή υγροί ρόγχοι πνευμονικών βάσεων, Killip III=οξύ πνευμονικό οίδημα και Killip IV=καρδιογενές shock). Η ηλεκτρική αστάθεια του μυοκαρδίου εκτιμήθηκε με βάση την εκδήλωση αρρυθμιών και κυρίως ΚΜ, κολλοκοιλιακών αποκλεισμών και κοιλιακής μαρμαρυγής.

Τα δημογραφικά και τα προαναφερθέντα κλινικά στοιχεία μεταξύ των ομάδων Α και Β, συγκρίθηκαν με το t-test και το χ^2 . Τιμές P<0,05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι ομάδες Α και Β ήταν παρόμοιες ως προς τα δημογραφικά στοιχεία. Οι υπόλοιπες συγκρίσεις φαίνονται στον πίνακα 1. Η εκδήλωση ΚΜ και η θνητότητα στην ομάδα Α ήταν περίπου τετραπλάσιες εκείνων της ομάδας Β. Η ΚΜ εκδηλώθηκε μεταξύ 2ης και 5ης ημέρας και η μέση διάρκειά της ήταν 14±9 ώρες. Σε όλες τις περιπτώσεις εφαρμόστηκε φαρμακευτική ή και ηλεκτρική ανάταξη. Σε κανέναν ασθενή η ανάταξη της ΚΜ δεν επέφερε αλλαγή στα DD. Έτσι, όλοι οι ασθενείς της ομάδας Α που εκδήλωσαν ΚΜ διατήρησαν θετικά τα DD και μετά την ανάταξη της αρρυθμίας μέχρι του τέλους της νοσηλείας.

Εμβολικά επεισόδια κατά ή μετά την ανάταξη, δεν παρατηρήθηκαν.

Οι θάνατοι σε όλες τις περιπτώσεις ήταν καρδιακής αιτιολογίας και σχετιζόταν με όψιμες εκδηλώσεις καρδιακής ανεπάρκειας (καρδιογενές shock με ή χωρίς πνευμονικό οίδημα).

Η θρομβόλυση και η μετέπειτα ηπαρινοθεραπεία, δεν μετέβαλαν την αρχική ταξινόμηση των ασθενών σε ομάδες Α και Β.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ασθενείς με OEM και θετικά DD αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου και χρειάζονται επαγρύπνηση για πιθανή εκδήλωση ΚΜ και καρδιακής ανεπάρκειας που αυξάνει την θνητότητα. Είναι ήδη γνωστό ότι η ΚΜ συνοδεύεται από υπερπηκτικότητα, η οποία μπορεί να εκδη-

Πίνακας 1. Κλινικά χαρακτηριστικά και έκβαση ασθενών ομάδων Α και Β.

Παράμετροι	Ομάδα Α	Ομάδα Β	P
Τροπονίνη (ng/mL)	171	187	NS
Killip	2,3	1,5	NS
ΚΜ (%)	40	9	<0,01
ΚΚΑ (%)	7	5	NS
Θνητότητα (%)	29	7	<0,05

ΚΜ: Κοιλιακή μαρμαρυγή, ΚΚΑ: Κολλοκοιλιακός αποκλεισμός

λωθεί κατά τη διάρκεια της αρρυθμίας, αλλά και για αρκετές εβδομάδες μετά την ανάταξη.^{7,15}

Η εργασία αυτή δημιουργεί την εντύπωση ότι οι διαταραχές της ηκκικότητας, όπως αυτές εκφράζονται από την έκλυση DD, μπορούν να προϋπάρχουν της ΚΜ, προμηνύοντας, κατά κάποιον τρόπο, την επέλευση της αρρυθμίας. Πιθανολογείται ότι η θρομβογόνοσ αυτή τάση σχετίζεται με στροβιλώδη ροή του αίματος μέσα στους κόλπους, λόγω αιμοδυναμικών διαταραχών που δεν είναι ακόμη ικανές να προκαλέσουν κλινικό αντίκτυπο. Η υπερηκτικότητα που συνοδεύει την ΚΜ δεν βρέθηκε ως τώρα να σχετίζεται με τη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, ούτε με τις διαστάσεις των καρδιακών κοιλοτήτων.¹⁶

Με τις παρατηρήσεις αυτές συμφωνούν και τα ευρήματά μας, δεδομένου ότι η έκταση του OEM και ο αρχικός βαθμός καρδιακής ανεπάρκειας ήταν ίδια μεταξύ των δύο ομάδων Α και Β. Η ΚΜ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου επί OEM, σχετιζόμενο με αυξημένη ενδονοσοκομειακή θνητότητα.¹⁷ Πιθανώς αυτή είναι και η αιτία της υψηλής θνητότητας που παρατηρήθηκε

στην ομάδα Α. Πάντως, το γεγονός ότι τα άτομα αυτά κατέληξαν εν μέσω όψιμων εκδηλώσεων καρδιακής ανεπάρκειας, που δεν ήταν εμφανείς κατά το πρώτο 24ωρο, δημιουργεί την ανάγκη αναζήτησης κάποιας σχέσης μεταξύ DD και καρδιακής ανεπάρκειας. Είναι πράγματι γνωστό από άλλες εργασίες ότι η ΚΑ συνοδεύεται από υπερηκτικότητα και αυξημένη έκλυση DD.

Συμπερασματικά, η ανεύρεση DD στο πλάσμα ασθενών με OEM, αποτελεί προγνωστικό δείκτη αυξημένης εκδήλωσης αρρυθμιών και ενδονοσοκομειακής θνητότητας. Η ανίχνευση DD πριν από την εκδήλωση ΚΜ και καρδιακής ανεπάρκειας, πιθανώς υποδηλώνει ότι οι δύο αυτές καταστάσεις κυοφορούνται ήδη από τη στιγμή εισόδου των ασθενών στο νοσοκομείο. Η χορήγηση θρομβόλυσης, ασπιρίνης και ηπαρίνης δεν φαίνεται να επηρεάζει την έκλυση DD. Δεν είναι γνωστό αν υπάρχει κάποια φαρμακευτική προσέγγιση για την τροποποίηση του μηχανισμού έκλυσης DD επί OEM κι αν η παρέμβαση αυτή μπορεί να επηρεάσει την κλινική πορεία της νόσου. Τα ερωτήματα αυτά, αποτελούν ερεθίσματα για περαιτέρω έρευνα επί του θέματος.

ABSTRACT

Fibrin degradation products (D-dimers) in acute myocardial infarction

E. SINIORAKIS, K. PATRIS, C. BRINIAS, P. TSONOU, S. ARVANITAKIS, P. BONORIS
Department of Cardiology, "Elpis" General Municipal Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2000, 17(Supplement A):133-136

OBJECTIVE To check if the detection of D-dimers (DD) in patients (pts) with acute myocardial infarction (AMI) is a prognostic marker of increased morbidity and in-hospital mortality. **METHOD** Eighty-seven consecutive pts (M/F=54/33, mean age=67±12 years) were enrolled. Pts with commorbidities which could affect blood coagulation, were excluded. Plasma DD were evaluated on admission, before administration of any drastic therapy, by semiquantitative method (FDP-Slidex bioMerieux), and daily ever since. Thirty-eight pts with positive DD were included in group A, while group B consisted of 49 pts with negative DD. All pts received aspirin and low molecular weight (LMW) heparin, while 30 pts who were thrombolysed received intravenous heparin for 5 days and LMW form subsequently. For every subject, demographics, peak troponin I, Killip Class of heart failure in the first day, major arrhythmias, and mortality were recorded. The above parameters were compared between the two groups by the t-test and chi-square, and P<0.05 was considered as statistically significant. **RESULTS** Demographics, peak troponin I and Killip stage were similar in the two groups. Despite that, group A presented a fourfold increase in episodes of paroxysmal atrial fibrillation (AF) between days 2-5, and a fourfold increase in mortality due to heart failure. Thrombolysis and heparin administration did not modify DD. Similarly, pharmacological and/or electrical conversion of AF did not change the original classification of pts. **CONCLUSIONS** Detection of DD in pts with AMI, suggests a hypercoagulability which can be expressed later under form of AF and heart failure. Thrombolysis, heparin, and cardioversion do not affect DD production. Late heart failure causes a high mortality, and cannot be predicted by classic prognostic markers. Pts with AMI and positive DD constitute a high risk group and warrant increased vigilance.

Key words: Atrial fibrillation, Fibrin degradation, Mortality, Myocardial infarction

Βιβλιογραφία

1. GAFFNEY PJ, BRASHER M. Subunit structure of the plasmin induced degradation on products of cross-linked fibrin. *Biochim Biophys Acta* 1973, 295:308–313
2. GERSHLICK A. Blood markers of cardiovascular disease. *Eur Heart J* 1999, 20:1443–444
3. SHAFER KE, SANTORO SA, SOBEL BE, JAFFE AS. Monitoring activity of fibrinolytic therapy: a therapeutic challenge. *Am J Med* 1984, 75:879–886
4. HUNT FA, RYLATT DB, HART RA, BUNDESEN PG. Serum cross linked fibrin (XDP) and fibrinogen/fibrin degradation products (FDP) in disorders associated with activation of the coagulation of fibrinolytic systems. *Br J Haematol* 1985, 60:715–722
5. BOUNAMEMAUX H, CIRAFICI P, DE MOERLOOSE P, SCHNEIDER PA, SLOSSMAN D, REBER G ET AL. Measurement of D-dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism. *Lancet* 1991, 337: 196–200
6. HARRISON KA, HARRE WD, PAPPAS AA, PURNELE CL, PALMER S, HOLDEMAN KP ET AL. Plasma D-dimer. A useful tool for evaluating suspected pulmonary embolism. *J Nucl Med* 1993, 34:896–898
7. MITUSH R, SIEMENS H, GARBE M, WAGNER T, SHEIKHZADEH A ET AL. Detection of a hypercoagulable state in nonvalvular atrial fibrillation and the effect of anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1996, 75:219–223
8. MERLINI PA, BAKER K, OLTRONA L, ARDISSINO D, CATTANEO M, BELLI C ET AL. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation* 1994, 90:61–68
9. GALVANI M, ABENDSCHEIN D, FERRINI D, OTTANI F, RUSTICALI F, ESSENBERG P. Conjunctive administration of intravenous heparin attenuates cross-linked fibrin degradation in patients treated with streptokinase. *Thromb Haemost* 1996, 76:339–343
10. SALVIONI A, PEREGO G, MARENZI G, LAURI G, GIRALDI F, GRAZI S ET AL. Late activation of the fibrinolytic system in myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *Eur Heart J* 1996, 17:230–236
11. EISENBERG P, SHERMAN L, PEREZ J, JAFFE A. Relationship between elevated plasma levels of crosslinked fibrin degradation products and the clinical presentation of patients with myocardial infarction. *Thromb Res* 1987, 46:109–120
12. EISENBERG P, SHERMAN L, TIEFENBRUNN A, LUDBROOK P, SOBEL B, JAFFE A. Sustained fibrinolysis after administration of t-PA despite its short half-life in the circulation. *Thromb Haemost* 1987, 57:35–40
13. KILLIP T, KIMBALL J. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: a two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967, 20:457–465
14. SINIORAKIS E, ARVANITAKIS S, VOYATZOPOULOS G, HATZIANDREOU P, PLATARIS G, ALEXANDRIS A ET AL. Hemodynamic classification in acute myocardial infarction. *Chest* 2000, 117:1286–1290
15. LIP G, LOWE G, RUMLEY A, DUNN F. Increased markers of thrombogenesis in chronic atrial fibrillation: effects of warfarin treatment. *Br Heart J* 1995, 73:527–533
16. LIP G, RUMLEY A, DUNN F, LOWE G. Plasma fibrinogen and D-dimer in patients with atrial fibrillation: effects of cardioversion to sinus rhythm. *Intern J Cardiol* 1995, 51:245–251
17. GOLDBERG RJ, SEELEY D, BECKER RC. Impact of atrial fibrillation on the in-hospital and long-term survival of patients with acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *Am Heart J* 1990, 119:996–1001
18. JAFRI S, MAMMEN E, MASURA J, GOLDSTEIN S. Effects of warfarin on markers of hypercoagulability in patients with heart failure. *Am Heart J* 1997, 134:27–36

Corresponding author:

E. Siniorakis, Pallini Post Office, P.O. Box 67491, GR-153 02 Pallini, Athens, Greece