

INFARCTUL MIOCARDIC ACUT COMPLICAT CU FIBRILAȚIE ATRIALĂ

Nadejda CHIRILIUC – student-doctorand an. II

IMSP Institutul de Cardiologie, Departamentul „Urgențe cardiace și tulburări de ritm”
e-mail: nadeachiriliuc@gmail.com

Rezumat

Fibrilația atrială (FA) dezvoltată în faza acută a infarctului miocardic (IMA) are un impact negativ asupra prognosticului pe termen scurt și lung. Printre factorii predispozanți cunoscuți sunt vârsta, simptomele insuficienței cardiace (IC) și disfuncția ventriculului stâng (VS). Indiferent de formă, silențioasă sau simptomatică, FA la pacienții cu IMA se poate complica cu IC, evenimente tromboembolice, deces inclusiv moarte subită. În pofida realizărilor din ultimele decenii în managementul pacienților cu IMA complicat cu FA de novo, prognosticul pe termen lung rămâne rezervat, uneori imprevizibil, complicat cu evenimente cardiovasculare majore (MACE) și mortalitate sporită.

Cuvinte-cheie: fibrilația atrială, infarct miocardic acut, factori de risc.

Summary. Atrial Fibrillation during Acute Myocardial Infarction

Atrial fibrillation (AF) developed in the acute phase of myocardial infarction (AMI) has a negative impact on both short and long-term prognosis. Among known predictors are age, symptoms of heart failure and left ventricular dysfunction. Regardless of the form, silent or symptomatic, AF in patients with AMI can be complicated by heart failure, thromboembolic events, death, including sudden death. In spite of the achievements in the past few decades in the management of patients with AMI complicated by new-onset AF, long-term prognosis remains reserved, sometimes unpredictable, complicated by major cardiovascular events and increased mortality.

Key-words: atrial fibrillation, acute myocardial infarction, risk factors.

Резюме. Острый инфаркт миокарда осложнённый мерцательной аритмией

Мерцательная аритмия, развившаяся в острой фазе инфаркта миокарда, оказывает негативное влияние на краткосрочный и долгосрочный прогноз. Среди известных предрасполагающих факторов: возраст, симптомы сердечной недостаточности и дисфункция левого желудочка. Независимо от формы, симптоматическая или асимптоматическая, мерцательная аритмия у пациентов с острым инфарктом миокарда может быть осложнена с сердечной недостаточностью, тромбоэмболическими проявлениями, летальным исходом, включая внезапную сердечную смерть. Несмотря на достижения за последние несколько десятилетий, в лечении пациентов с острым инфарктом миокарда, осложненным мерцательной аритмией, долгосрочный прогноз остается непредсказуемым, сопряжённый сердечно-сосудистыми событиями и повышенной смертностью.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, мерцательная аритмия, факторы риска.

Introducere

FA este cea mai frecventă aritmie cardiacă susținută afectând aproximativ 3% din populația cu vârstă de peste 20 ani [1], dintre care <0,5% dintre subiecți au vârstă de 40-50 ani, iar 18% le revine celor cu vârstă de 85 de ani. Fiind declanșată în faza acută a IM afectează negativ morbi- mortalitatea cardiovasculară [2]. Deși incidența FA în cursul IMA a rămas stabilă în ultimii 20 ani, fiind raportată de la 5% la 23%, rezultatele variază, fiind strict dependente de metoda și durata de screening. Stabilirea diagnosticului de FA, conform ghidului ESC FA 2016, impune înregistrarea pe electrocardiogramă (ECG): intervale R-R neregulate, absența undelor P, ritm atrial cu frecvența > 300 b/min, sau durata între două contracții atriale < 200 ms.; un episod cu durata de cel puțin 30 sec. va fi interpretat ca paroxism de FA. În prezent pacienții cu IMA sunt monitorizați ECG continuu pentru primele 48-72 ore de aflare în unitatea de Terapie Intensivă, ulterior pot fi monitorizați prin Holter ECG sau cu dispozitive implantabile de înregistrare și monitorizare îndelungată a ritmului cardiac. Studiile care au comparat metodele de monitorizare ECG neinvazive (ECG de suprafață, Holter ECG cu durata 3 și 7 zile) față de dispozitivele implantabile de monitorizare au stabilit că gradul de detecție a FA este dependent de durata de monitorizare, iar înregistrarea Holter ECG de 7 zile este superioară. Indiferent de tipul FA – paroxistică, persistentă, permanentă; simptomatică sau silențioasă, fiind dezvoltată în cursul IMA poate afecta negativ funcția VS și agrava ischemia miocardului în curs de desfășurare, progresia IC, apariția aritmiilor ventriculare severe sau chiar moartea subită [3], fiind, uneori, hemodinamic bine tolerată, cea mai importantă complicație revine evenimentelor tromboembolice, inclusiv accidentului vascular cerebral (AVC), ceea ce reprezintă un prognostic negativ și deseori asociat cu sechele neurologice severe.

Deși numeroase studii au investigat condițiile în care se dezvoltă FA, mecanismele fiziopatologice responsabile pentru debutul FA în faza acută a IM sunt încă neclare; fiind cercetate ischemia atrială, creșterea presiunii telediastolice a VS și efectul său asupra atri-

lui stâng (AS), stresul oxidativ, fenomenele neurohormonale și legătura lor cu hiperexcitabilitatea atrială. Cauza dezvoltării FA de novo la pacienții cu IMA este multifactorială, cei mai frecvenți factori identificați au fost vârsta înaintată, disfuncția de VS, clasa Killip IV, precum și frecvența contracțiilor cardiace (FCC) crescute, mai mult de 100 b/min la internare [4]. FA preexistentă și alți factori de risc cardiovascular așa ca diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, hipertrofia de VS și-au demonstrat importanța în unele studii [5], pe când localizarea infarctului miocardic, tipul de reperfuzie și supradenivelarea de segment ST nu par a fi predictorii ai dezvoltării FA în IMA [6] [7].

Perioada acută a infarctului miocardic este asociată cu un răspuns inflamator atât sistemic, cât și miocardial, ceea ce duce la creșterea diferitor markeri intraplasmatici, contribuind astfel la apariția focarelor de fibroză atrială, devenind substratul dezvoltării ulterioare a FA. În tot mai multe studii se utilizează markerii injuriei cardiace și a insuficienței cardiace în scopul determinării riscului pentru FA la pacienții cu IMA. Există insuficiente date referitor la aplicațiile clinice ale biomarkerilor în prevenirea FA Ghidul ESC2016 pentru managementul FA recomandă utilizarea troponinei înalt sensitive și peptidei natriuretice, dar sunt necesare studii suplimentare pentru a demonstra importanța clinică a acestora în prezicerea FA.

Proteina C reactivă înalt senzitivă (CPRhs) reprezintă o proteină serică produsă de ficat în faza acută a inflamației. CPRhs și **IL-6** sunt cei mai studiați markeri inflamatori până în prezent în bolile cardiovasculare. Deși există unele contradicții, în majoritatea studiilor au fost raportați ca factori independenți în prezicerea FA la pacienții cu IMA [8].

ST2 este un receptor din familia receptorului IL-1, cu două izoforme: una transmembranară legată și o formă solubilă, intraplasmatică. Cuplarea de receptor a izoformei solubile, contribuie la secreția IL-33, ceea ce promovează procesul de remodelare patologică și fibroză cardiacă. Niveluri ST2 crescute sunt detectate la pacienții cu IMA și cei cu insuficiența ventriculară stângă acută, fiind un predictor independent de morta-

litate cu o semnificație clinică și de prognostic superioară față de NT-proBNP [9]. Fiind asociat cu răspunsul inflamator și fibroza cardiacă post IMA, tot mai multe studii sunt orientate spre cercetarea rolului acestui biomarker în prezicerea dezvoltării FA la pacienții cu IMA [10] [11].

Factorul de diferențiere a creșterii 15 (GDF-15) este un marker de inflamație, stres oxidativ și injurie celulară, ce aparține familiei citokinelor. Efectele sale antiapoptotice, antihipertrofice și antiinflamatorii sugerează rolul GDF-15 drept un marker puternic de risc cardiometabolic la pacienții cu boală coronariană stabilă și instabilă, de asemenea acesta a fost evidențiat ca un marker de prognostic negativ pentru pacienții cu NSTEMI și STEMI și asociat cu MACE în studiile populaționale mari (GUSTO-IV, ICTUS și FRISC II).

Galectina-3 este o lectină implicată în numeroase procese patologice ca: inflamația, creșterea tumorală și fibroza. Valorile crescute de galectină-3 exprimă proliferarea fibroblastilor din cord, ceea ce duce la fibroza cardiacă și remodelare patologică. Prin urmare, nivelurile de galectină-3 pot anticipa dezvoltarea FA și MACE la pacienții cu IMA.

Remodelarea structurală se caracterizează prin creșterea volumului AS și a fibrozei atriale astfel creând substratul dezvoltării FA. FA de novo se dezvoltă mai frecvent la pacienții cu disfuncție VS, iar volumul AS reflectă presiunea de umplere a VS, ceea ce denotă cronicitatea disfuncției diastolice, iar un indice de volum AS ≥ 34 ml/m² reprezintă un predictor independent pentru dezvoltarea FA [12]. Unele studii au demonstrat că indicele de expansiune a AS reflectă cu acuratețe presiunea de umplere a VS chiar în faza acută a IM (corelație logaritmică), fiind util în prezicerea FA în IMA sau după by-passul aorto-coronarian [13] [14] [15]. Date recente au constatat că FE a AS și indicele de expansiune a AS sunt predictori independenți ai FA la pacienții cu IMA [16].

Deoarece în ischemia atrială se poate dezvolta substrat pentru apariția FA [17], unele studii au cercetat rolul vasului afectat în dezvoltarea FA la pacienții cu IMA, comparând incidența FA de novo în afectarea arterei descendente anterioare, arterei coronariene drepte și arterei circumflexe au constatat că vasul „vinovat” în dezvoltarea IMA nu este predictor pentru dezvoltarea FA [18] [19].

În ultimele trei decenii, modalitățile de tratament pentru pacienții cu IMA au fost revoluționate de aplicarea pe scară largă a terapiei de reperfuzie: prin angioplastie coronariană (PCI), cu agenți fibrinolitici, terapia concomitentă cu medicamente (β -blocante, IECA, BRA, antagoniști ai receptorilor de aldosteron). Reperfuzia coronariană timpurie și tratamentul anticoagulant

reprezintă piatra de temelie în tratamentul pacienților cu IMA, fiind susceptibile de a reduce cu peste 50% riscul de a dezvolta FA și de a proteja împotriva complicațiilor tromboembolice. Este demonstrat că IECA și BRA reduc riscul de deces, reinfarct și spitalizare repetată pentru insuficiență cardiacă congestivă, de asemenea unele studii au constatat efectele lor de remodelare structurală și electrică asociate cu FA [20] [21]. Date recente sugerează că IECA și BRA reduc morbi-mortalitatea cardiovasculară postinfarct dar nu și incidența FA de novo [22]. Studiul CAPRICORN a constatat că la asocierea IECA și a unui preparat beta-blocant crește efectul antiaritmie și scade riscul MACE. Inițierea cât mai timpurie a tratamentului beta-blocant, la pacienții cu IMA, are un efect pozitiv asupra remodelării miocardului, scăderea incidenței FA și reducerea complicațiilor de durată cu peste 50% [23] [24]. Efecte de remodelare cardiacă, a reducerii procesului inflamator, de fibrozare și a stresului oxidativ, la pacienții cu FEVS $< 40\%$, au și antagoniștii receptorilor de aldosteron fiind susceptibili de a reduce MACE cu peste 30% [25] și de a dezvolta FA [26].

Pacienții cu FA care suferă o intervenție coronariană percutană (PCI) sunt eligibili atât pentru terapia anticoagulantă, cât și pentru terapia antiplachetară. Este necesar de găsit un echilibru optim între a reduce riscul tromboembolic și pentru a minimiza riscul crescut de sângerare în cazul utilizării concomitente a unui anticoagulant și antiplachetar. Astfel pentru estimarea riscului tromboembolic, conform recomandărilor ESC, se va calcula scorul CHA₂DS₂-VASc, care include insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială (HTA), vârsta 65-74 ani, diabetul zaharat, boli vasculare (IM, boală coronariană sau arterială periferică), sex, feminin – câte un punct pentru fiecare și câte două puncte pentru vârsta > 75 ani, AVC sau tromboembolia arterei pulmonare în anamneză. Un scor ≥ 2 puncte impune inițierea tratamentului anticoagulant în vederea prevenirii complicațiilor tromboembolice, iar durata terapiei antitrombotice depinde de riscul hemoragic calculat prin scorul HAS-BLED. În conformitate cu recomandările actuale ale ESC, pacienții cu IMA și FA coexistentă, supuși PCI sunt eligibili pentru terapia combinată, antiagregantă, antiplachetară și anticoagulantă. Aspirina și preparatele antiplachetare (clopidogrel, prasugrel și ticagrelor) joacă un rol predominant în prevenirea trombozei intrastent și MACE, iar terapia antiplachetară în monoterapie este inferioară anticoagulării orale pentru reducerea riscului evenimentelor tromboembolice la pacienții cu FA [27]. Totodată, o asociere de warfarină cu antiplachetar triplează riscul pentru hemoragie non-fatală și fatală în comparație cu warfarină în monoterapie. Dovezile actuale indică fap-

tul că combinația unui anticoagulant oral non-vitamină K și a clopidogrelului este mai sigur decât antagoniștii orali de vitamina K plus antiplachetar pe motiv că ar crește riscul de sângerare [28]. În ceea ce privește dacă anticoagulantul oral non-vitamină K trebuie combinat cu un singur antiplachetar sau plus și aspirină, rezultatele studiilor WOEST, PIONEER AF-PCI și REDUAL PCI par să favorizeze o combinație numai cu clopidogrel, excluzând aspirina. Ghidul ESC din 2016 privind tratamentul SCA la pacienții cu FA și cel din 2017 focalizat pe dubla terapie anticoagulantă la pacienții cu boală coronariană ischemică recomandă terapie triplă anticoagulantă pentru o lună (anticoagulant oral + aspirină + clopidogrel), urmată de terapie dublă (anticoagulant oral + antiplachetar) până la 12 luni pentru pacienții cu risc scăzut de hemoragie și până la 6 luni pentru cei cu risc înalt, ulterior continuarea tratamentului anticoagulant în monoterapie.

În pofida realizărilor din ultimele decenii în domeniul tratamentului bolii coronariene, atât prin strategii de revascularizare, cât și terapiei farmacologice, prognosticul pe termen lung în IMA asociat cu FA rămâne rezervat, uneori imprevizibil, complicat cu evenimente cardiovasculare majore și mortalitate sporită.

Bibliografie

1. Haim M., Hoshen M., Reges O., Rabi Y. et al., M. *Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation*. J Am Heart Assoc. 2015, 4, p. 001486.
2. González-Pacheco H., Márquez M.F., Arias-Mendoza A. et al. *Clinical features and in-hospital mortality associated with different types of atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome with and without ST elevation*. J Cardiol. 2015, 66(2), p. 148-154.
3. Sankaranarayanan R., James M.A., Nuta B., Townsend M. et al. *Does atrial fibrillation beget ventricular fibrillation in patients with acute myocardial infarction?* Pacing Clin Electrophysiol. 2008, p. 1612-9.
4. Kundu A. O'Day K. Shaikh A. et. al. *Relation of Atrial Fibrillation in Acute Myocardial Infarction to In-Hospital Complications and Early Hospital Readmission*. The American Journal of Cardiology. 2016, 117, p. 1213-1218.
5. Schmitt J., Duray G., Gersh B.J., Hohnloser S.H. *Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications*. European Heart Journal. 2009, 30(9), p. 1035-1037.
6. Laurent G., Dentan G., Moreau D., Zeller M. et. al. *Atrial fibrillation during myocardial infarction with and without ST segment elevation*. Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux. 2005, 98(6), p. 608-614.
7. Siu, C.-W., Jim, M.-H., Ho, H.-H., Miu, R., Lee, S.W.L. et al. *Transient atrial fibrillation complicating acute inferior myocardial infarction: Implications for future risk of ischemic stroke*. Chest. 2012, 132(1), p. 44-49.
8. Susmita Parashar, MD, MPH, MS, Danesh Kella et al. *New-Onset Atrial Fibrillation After Acute Myocardial Infarction and Its Relation to Admission Biomarkers (from the TRIUMPH Registry)*. Am J Cardiol. 2013, 112, p. 1390-1395.
9. O'Meara E., de Denus S., Rouleau J.L., Desai A. *Circulating Biomarkers in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction*. Curr Heart Fail Rep. 2013, 10, p. 350-358.
10. Kohli P., Bonaca M.P., Kakkar R., Kudinova A.Y. et al. *Role of ST2 in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome in the MERLIN-TIMI 36 Trial*. Clin Chem. 2012, 58(1), p. 257-266.
11. Kay-Won Chang, MD, Jonathan C. Hsu et al. *Clinical Applications of Biomarkers in Atrial Fibrillation*. The American Journal of Medicine. 2017, 130, p. 1351-1357.
12. S.F. Nagueh, C.P. Appleton, T.C. Gillebert, P.N. Marino et al. *Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography*. J Am Soc Echocardiogr. 2009, 22, p. 107-133.
13. Hsiao S.H., Chiou K.R., Porter T.R., Huang W.C. et al. *Left atrial parameters in the estimation of left ventricular filling pressure and prognosis in patients with acute coronary syndrome*. Am J Cardiol. 2011, 107, p. 1117-1124.
14. Wang W.H., Hsiao S.H., Lin K.L., Wu C.J., Kang P.L., Chiou K.R. *Left atrial expansion index for predicting atrial fibrillation and in-hospital mortality after coronary artery bypass graft surgery*. Ann Thorac Surg. 2012, 93, p. 796-803.
15. Stamboul K., Zeller M., Fauchier L., Gudjoncik A. et al. *Incidence and prognostic significance of silent atrial fibrillation in acute myocardial infarction*. Int J Cardiol. 2014, 174(3), p. 611-617.
16. Daniel Modin, Flemming Javier Olsen, Sune Pedersen, Jan Skov Jensen, Tor Biering-Sørensen. *Measures of left atrial function predict incident atrial fibrillation in STEMI patients treated with primary percutaneous coronary intervention*. Int. J. Cardiol. 2018, 263, p. 1-6.
17. Álvarez-García J., Vives-Borrás M., Gomis P., Ordoñez-Llanos J. et al. *Electrophysiological Effects of Selective Atrial Coronary Artery Occlusion in Humans*. Circulation. 2016, 133(23), p. 2235-2242.
18. Alasady M., Shipp N.J., Brooks A.G., Lim H.S. et al. *Myocardial infarction and atrial fibrillation: importance of atrial ischemia*. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2013, 6(4), p. 738-745.
19. Rhyou H.I., Park T.H., Cho Y.R., Park K. et. al. *Clinical factors associated with the development of atrial fibrillation in the year following STEMI treated by primary PCI*. J Cardiol. 2018, 71(2), p. 125-128.

20. Huang G., Xu J.B., Liu J.X., He Y., Nie X.L. et al. *Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers decrease the incidence of atrial fibrillation: a meta-analysis*. Eur J Clin Invest. 2011, 41(7), p. 1365-2362.
21. Khatib R., Joseph P., Briel M., Yusuf S., Healey J. *Blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) for primary prevention of non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta analysis of randomized controlled trials*. Int J Cardiol. 2013, 165, p. 17-24.
22. Gorav Batra, MD; Lars Lindhagen, PhD; Pontus Andell et al. *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers Are Associated With Improved Outcome but Do Not Prevent New-Onset Atrial Fibrillation After Acute Myocardial Infarction*. J Am Heart Assoc. 2017, 6(3), p. 005165.
23. S.L., Kopecky. *Effect of beta blockers, particularly carvedilol, on reducing the risk of events after acute myocardial infarction*. Am J Cardiol. 2006, 98(8), p. 1115-1119.
24. Pesaro A.E., de Matos Soeiro A., Serrano C.V. et al. *Effect of beta-blockers on the risk of atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction*. Clinics (Sao Paulo). 2010, 65(3), p. 265-270.
25. Galuppo P., Bauersachs J. *Mineralocorticoid receptor activation in myocardial infarction and failure: recent advances*. Eur J Clin Invest. 2012, 42(10), p. 1112-1120.
26. Gravez B., Tarjus A., Jaisser F. *Mineralocorticoid receptor and cardiac arrhythmia*. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2013, 40(12), p. 910-915.
27. Connolly S., Pogue J., Hart R., Pfeffer M. et al. *Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial*. Lancet. 2006, 367(9526), p. 1903-1912.
28. Crowther M.A., Eikelboom J.W. *Dual and triple antithrombotic therapies: current patterns of practice and controversies*. Kardiologia Pol. 2018, 76(6), p. 937-944.