

Streszczenie pracy doktorskiej lek. Aleksandry Lenart-Migdalskiej

Promotor: prof. dr hab. Maria Olszowska

Temat pracy doktorskiej: „*The analysis of the anticoagulant effect in patients with non-valvular atrial fibrillation during oral anticoagulation*”

(„*Analiza efektu przeciwkrzepliwego u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków w trakcie doustnej antykoagulacji*”) – cykl publikacji

Wstęp: Migotanie przedsionków (AF) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem udaru mózgu i zatorowości systemowej. Stan prozakrzepowy u pacjentów z AF jest związany z uszkodzeniem śródbłonka, aktywacją płytek krwi i kaskadą krzepnięcia. Skuteczne leczenie przeciwkrzepliwie jest niezbędne w celu poprawy rokowania pacjentów z AF. Kilka dotychczasowych badań wykazało wzrost stężenia krążących mikrocząstek u pacjentów z AF, które mogą być związane ze stanem nadkrzepliwości, skrzepliną w przedsionku i chorobą zakrzepowo-zatorową. AF ma charakter progresywny, prowadzący do zmian strukturalnych, czynnościowych i elektrycznych w lewym przedsionku (LA). Dzięki znajomości struktury LA i lepszemu zrozumieniu jego funkcji można uzyskać zwiększoną odpowiedź na leczenie u pacjentów z tym rodzajem zaburzeń rytmu.

Cel: Celem tego badania była ocena poziomu mikrocząstek pochodzenia płytkowego (PMP) i pochodzenia śródbłonkowego (EMP) u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków leczonych przeciwkrzepliwie doustnymi antykoagulantami niebędącymi antagonistami witaminy K (dabigatranem oraz rywaroksabanem), a także ocena echokardiograficzna odkształcenia podłużnego lewego przedsionka (LALS) i jego determinantów u pacjentów z różnymi typami migotania przedsionków: napadowym (PAF), przetrwałym (PsAF) i utrwalonym (PmAF).

Metodyka: Do badania włączono trzydziestu dziewięciu pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków w trakcie terapii przeciwkrzepliwie dabigatranem oraz trzydziestu czterech pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków w trakcie antykoagulacji rywaroksabanem. Poziomy mikrocząstek pochodzenia płytkowego (PMP, CD42b) i śródbłonkowego (EMP, CD144) oznaczono w osoczu za pomocą cytometru przepływowego w czasie oczekiwanych minimalnych i maksymalnych stężeń antykoagulantu w osoczu. Następnie określono stężenie dabigatranu oraz rywaroksabanu w osoczu w czasie przewidywanego jego szczytowego stężenia (c_{peak}).

Pięćdziesięciu ośmiu pacjentów z zarejestrowanym niezastawkowym migotaniem przedsionków podzielono na trzy grupy w zależności od typu arytmii. U wszystkich wykonano przezklatkową echokardiografię w celu oceny anatomii, funkcji przedsionków i komór serca. LALS mierzono w projekcji czterojamowej koniuszkowej przy użyciu techniki śledzenia markerów akustycznych.

Wyniki: Poziom PMP wzrósł po przyjęciu dabigatranu (mediana [IQR] 36,7 [29,4-53,3] vs. 45,6 [32,3-59,5] komórek/ μ l; $p=0,025$). Stężenie dabigatranu w osoczu korelowało ujemnie ze zmianą ilości PMP (po podaniu dabigatranu (Δ PMP, $r= -0,47$, $p=0,021$). W modelu wieloczynnikowym niezależnymi

predyktorami Δ PMP były: szczytowe stężenie dabigatranu w osoczu (HR -0,55; z 95% przedziałem ufności, CI [-0,93, -0,16]; p=0,007), choroba wieńcowa (CAD)(HR -0,41; 95% CI [-0,79, -0,02]; p=0,037) oraz choroba tętnic obwodowych (PAD)(HR 0,42; 95% CI [0,07, 0,74]; p=0,019). Ilość EMP nie zwiększyła się (17,1 [12,6-19,5] vs. 19,2 [12,5-25,1], p=0,745) po podaniu dabigatranu.

Po podaniu rywaroksabanu wzrosły zarówno poziomy PMP (mediana [IQR] 35,7 [28,8-47,3] vs. 48,4 [30,9-82,8] komórek/ml; P = 0,012) jak i EMP (14,6 [10,0-18,6] vs. z 18,3 [12,9-37,1] komórek/ml, P < 0,001). W analizie wieloczynnikowej regresji terapia statyną była niezależnym czynnikiem zmiany po zażyciu rywaroksabanu ilości PMP (współczynnik ryzyka [HR] -0,43; 95% przedział ufności [CI] -0,75,-0,10, p=0,011) jak również ilości EMP (HR -0,34; 95% CI -0,69, -0,01, p=0,046).

Pacjenci z PAF mieli wyższe wartości LALS (15,7±12,0) w porównaniu do pacjentów z PsAF (4,3±7,9) i PmAF (5,8±7,8, p=0,003). Analiza wielokrotnej regresji liniowej wykazała, że niezależnymi predyktorami LALS były rozkurczowe ciśnienie krwi ($\beta=0,95$, $R^2=0,88$) w grupie z PAF; powierzchnia LA ($\beta=-0,56$) i kreatyniny ($\beta=-0,63$, $R^2=0,58$) w grupie z PsAF; czas trwania AF ($\beta=0,89$) w grupie z PmAF ($R^2=0,72$).

Wnioski:

1. Dane te sugerują, że niskie stężenia dabigatranu mogą być związane z aktywacją płytek krwi. Mechanizm ten może potencjalnie prowadzić do paradoksalnej zakrzepicy u pacjentów z AF leczonych dabigatranem. PAD i CAD mają wyraźny wpływ na poziomy PMP podczas leczenia dabigatranem.
2. U pacjentów z AF podawanie rywaroksabanu wiąże się ze wzrostem zarówno PMP jak i EMP przy szczytowym stężeniu antykoagulantu w osoczu. Statyny mają obiecujący potencjał w zapobieganiu uwalniania PMP i EMP związanego z rywaroksabanem. Mechanizm ten może wzmocnić terapię przeciwzakrzepową u pacjentów z AF i zmniejszyć ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej.
3. LALS odzwierciedla różne poziomy dysfunkcji LA u pacjentów z AF. Wielkość LA, czynność nerek, czas trwania AF i nadciśnienie tętnicze determinują LALS. Pomiar LALS jest prostą i dokładną techniką oceny dysfunkcji LA u pacjentów z długotrwałym AF.

Summary

Introduction: Atrial fibrillation (AF) is associated with an increased risk of stroke and systemic embolism. The prothrombotic state in patients with AF is related to endothelial injury, the activation of platelets and the coagulation cascade. Effective anticoagulation is essential to improve the prognosis of patients with AF. Several studies have reported an increase of circulating microparticles in AF, which may be linked to a hypercoagulable state, atrial thrombosis and thromboembolism. AF has a progressive nature, leading to structural, functional, and electrical changes in the left atrium (LA). Enhanced response to treatment in patients with AF can be achieved through improved knowledge of atrial structure and a better understanding of its function.

Aim: The aim of this study was to evaluate the levels of platelet-(PMP) and endothelial-derived (EMP) microparticles in the plasma patients with non-valvular atrial fibrillation treated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (dabigatran and rivaroxaban), as well as echocardiographic assessment of the left atrial longitudinal strain (LALS) and its determinants in patients with paroxysmal (PAF), persistent (PsAF) and permanent (PmAF) AF.

Materials and methods: Thirty-nine patients with non-valvular atrial fibrillation during anticoagulation with dabigatran and thirty-four patients with non-valvular atrial fibrillation during anticoagulation with rivaroxaban were enrolled in the study. The levels of platelet- (PMP, CD42b) and endothelial-derived (EMP, CD144) microparticles were determined in plasma with a flow cytometer at the time of expected minimum and maximum drug plasma concentrations. Subsequently, the plasma concentrations of dabigatran and rivaroxaban were determined at the time of its predictable peak concentration (c_{peak}).

Fifty-eight patients with registered non-valvular AF were divided into three groups depending on the type of AF. The participants underwent transthoracic echocardiography to assess the anatomy and function of heart chambers. Left atrial longitudinal strain (LALS) was measured in four-chamber projections using two-dimensional speckle tracking echocardiography.

Results: PMP increased after taking dabigatran (median [IQR] 36.7 [29.4-53.3] vs. 45.6 [32.3-59.5] cells/ μ L; $p=0.025$). The concentration of dabigatran correlated negatively with the post-dabigatran change in PMP (Δ PMP, $r= -0.47$, $p=0.021$). *In the multivariate model*, the independent predictors of Δ PMP were: c_{peak} (HR -0.55; with a 95% confidence interval, CI [-0.93, -0.16]; $p=0.007$), coronary artery disease (CAD) (HR -0.41; 95% CI [-0.79, -0.02]; $p=0.037$) and peripheral artery disease (PAD) (HR 0.42; 95% CI [0.07, 0.74]; $p=0.019$). EMP did not increase after dabigatran administration.

After administration of rivaroxaban, PMP levels were increased (median, [IQR] 35.7 [28.8-47.3] vs. 48.4 [30.9-82.8] cells/ μ L; $p=0.012$), along with an increase in EMP levels (14.6 [10.0-18.6] vs. 18.3 [12.9-

37.1] cells/ μ L, $p < 0.001$). In the multivariable regression analysis, statin therapy was the independent predictor of post-dose change in PMP levels (HR -0.43; 95% CI -0.75,-0.10, $p = 0.011$) as also in EMP levels (HR -0.34; 95% CI -0.69, -0.01, $p = 0.046$).

Patients with PAF had higher LALS (15.7 ± 12.0) when compared to those with PsAF (4.3 ± 7.9) and PmAF (5.8 ± 7.8 , all $P = 0.003$). Multiple linear regression showed that the independent predictors of LALS were diastolic blood pressure ($\beta = 0.95$, $R^2 = 0.88$) in the PAF group; left atrial area ($\beta = -0.56$) and creatinine ($\beta = -0.63$, $R^2 = 0.58$) in the PsAF group; AF duration ($\beta = 0.89$) in the PmAF group ($R^2 = 0.72$).

Conclusions:

1. These data suggest that low concentrations of dabigatran may be associated with platelet activation. This mechanism may potentially lead to paradoxical thrombosis in AF patients treated with dabigatran. PAD and CAD have distinct effects on PMP levels during dabigatran treatment.
2. In patients with AF, administration of rivaroxaban is associated with an increase in PMP as well as EMP at the peak plasma concentration. Statins have promising potential in the prevention of rivaroxaban-related PMP and EMP release. This mechanism may enhance anticoagulation therapy in patients with AF and reduce the risk of thromboembolism.
3. LALS reflects different levels of LA dysfunction in patients with AF. LA size, renal function, and AF duration determine LALS in long-lasting AF. LALS is a simple and accurate technique to estimate LA dysfunction in patients with long-lasting AF.