

ΠΕΡΙΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΣΕ ΜΗ ΚΑΡΔΙΑΚΕΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΝΕΩΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΑΘΑΝΑΣΟΠΟΥΛΟΣ

Καρδιολόγος, Διευθυντής Σύνταξης

Η ικανότητα μέτρησης της καρδιακής τροπονίνης, είτε της T (cTnT) είτε της I (cTnI) σηματοδότησε μια κρίσιμη μεταβολή της χρήσης των καρδιακών βιοδεικτών για τη διάγνωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Η χρήση της τροπονίνης ως βιοχημικού «πρότυπου αναφοράς» είχε άμεσο αποτέλεσμα την μεταβολή του αριθμού των ασθενών που είχαν τελική διάγνωση εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Χρόνια σταθερή αύξηση τόσο του cTnT όσο και του cTnI είχε παρατηρηθεί σε νεφρική ανεπάρκεια ήδη από το πρώιμο στάδιο της εισαγωγής της τροπονίνης.¹

Η σύσταση για χρήση του 99ου εκατοστημορίου κατανομής της τροπονίνης ως διαγνωστικού διακριτικού ορίου μυοκαρδιακής νεκρώσεως καθώς και των προοδευτικών βελτιώσεων στην ευαισθησία της ανάλυσης, αύξησαν περαιτέρω το εύρος των κλινικών καταστάσεων με συνυπάρχουσα αύξηση της καρδιακής τροπονίνης.

Οι καταστάσεις αυτές περιλαμβάνονται στην πιο πρόσφατη επαναδιατύπωση του ορισμού του εμφράγματος του μυοκαρδίου.²

Επιπλέον, νέες κλινικές οντότητες που προσομοιάζουν με το έμφραγμα του μυοκαρδίου, όπως η αυτόματος διαχωρισμός της στεφανιαίας αρτηρίας και η καρδιομυοπάθεια Takotsubo (stress μυοκαρδιοπάθεια) έχουν αναγνωρισθεί με ανάλογες μεταβολές τροπονίνης.

Συνεπακόλουθα, σε μια προσπάθεια να αντιμετωπιστεί το πρόβλημα της αυξήσεως της τροπονίνης πέραν του παραδοσιακού εμφράγματος του μυοκαρδίου, η έννοια του τύπου 2 εμφράγματος του μυοκαρδίου εισήχθη στον τρέχοντα ορισμό του.³

Ο τύπος 2 εμφράγματος του μυοκαρδίου ορίζεται ως έμφραγμα του μυοκαρδίου συνεπακολούθου σε ισχαιμία εξ' αιτίας «είτε αυξημένης ζήτησης οξυγόνου ή μειωμένης παροχής, όπως επί σπασμού στεφανιαίας αρτηρίας, στεφανιαίας εμβολής, αναιμίας,

αρρυθμιών, υπέρτασης ή υπότασης».

Ο ορισμός του τύπου 2 εμφράγματος του μυοκαρδίου δεν είναι ικανοποιητικός καθότι έχει αντιφατικά χαρακτηριστικά.⁴

Η απόκριση του χειρουργικού stress είναι μηχανισμός που μπορεί να προκαλέσει αναντιστοιχία μεταξύ της προσφοράς και της ζήτησης οξυγόνου του μυοκαρδίου, που δυνητικά οδηγεί σε έμφραγμα του μυοκαρδίου τύπου 2.^{5,6}

Το σχετιζόμενο με μη καρδιακή χειρουργική επέμβαση έμφραγμα του μυοκαρδίου (MINS) συνιστά κλινικό και παθοφυσιολογικό σενάριο τύπου 2 εμφράγματος του μυοκαρδίου και περιλαμβάνει έμφραγμα είτε μεμονωμένη ισχαιμική αύξηση τροπονίνης που εμφανίζεται μέσα στις πρώτες 30 ημέρες μετά τη χειρουργική επέμβαση.

Το MINS δεν περιλαμβάνει εξ' ορισμού τη μη ισχαιμική βλάβη του μυοκαρδίου, όπως αυτή συμβαίνει επί σπασμίας, ταχείας κολπικής μαρμαρυγής, πνευμονικής εμβολής και συνθηκών χρόνια αυξημένης τροπονίνης.

Το MINS εκτιμάται ότι έχει σημαντική ετήσια επίπτωση, ήτοι τουλάχιστον περί τα 8 εκατομμύρια ενήλικες παγκοσμίως.

Η βλάβη του μυοκαρδίου είναι η πιο κοινή κύρια αγγειακή επιπλοκή μετά από μη καρδιακή χειρουργική επέμβαση.

Το περιεγχειρητικό έμφραγμα του μυοκαρδίου αντιπροσωπεύει το 15-20% όλων των περιπτώσεων εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Το έμφραγμα του μυοκαρδίου μετά από μη καρδιοχειρουργική επέμβαση επιφέρει δυσμενή καρδιαγγειακή πρόγνωση και είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας τόσο 30 ημερών όσο και 1-2 ετών.

Οι ασθενείς με MINS διατρέχουν παράλληλα κίνδυνο θρομβωτικών επιπλοκών.

Το έμφραγμα του μυοκαρδίου μετά από μη καρδιοχειρουργική επέμβαση διαφέρει από το συμβατικό

έμφραγμα του μυοκαρδίου κατά το ότι αφ' ενός επάγει δυσμενέστερη από αυτό πρόγνωση (διπλάσια θνητότητα 30 ημερών κατά την μετεγχειρητική περίοδο σε σχέση με την θνητότητα του συμβατικού εμφράγματος κατά την νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας) και αφ' ετέρου παράδοξα η θεραπεία του είναι λιγότερο εντατική και συστηματική.

Αυτή η διαφορά στην ένταση της θεραπείας είναι πιθανόν να επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες που περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

1) η πλειοψηφία των ασθενών που πάσχουν από MINS δεν εμφανίζουν ισχαιμικά συμπτώματα, ενδεχομένως επηρεάζοντας την αντίληψη των ιατρών για τη σοβαρότητα του συμβάντος.

2) υπάρχει συζήτηση σχετικά με την παθοφυσιολογία του MINS (αν και τα νέα δεδομένα δείχνουν ότι η στεφανιαία αρτηριακή θρόμβωση είναι ένας σημαντικός μηχανισμός του MINS).

3) καμία τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή δεν αξιολόγησε παρέμβαση για τη διαχείριση του MINS και συνεπώς υπάρχει αβεβαιότητα σχετικά με το λόγο κινδύνου-οφέλους των πιθανών παρεμβάσεων.

Είναι ατυχές ασθενείς που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση για σημαντικούς λόγους (διαχείριση νεοπλασιών ή ορθοπαιδική αποκατάσταση) να αποτυγχάνουν να διασφαλίσουν μεσοπρόθεσμα τα αναμενόμενα οφέλη, επειδή προοπτικά υφίστανται MINS και την επαγόμενη καρδιακή νοσηρότητα και θνητότητα.

Κατά συνέπεια υπάρχει ανάγκη για κλινικές δοκιμές προκειμένου να προσδιορισθούν θεραπείες για τη βελτίωση της έκβασης των ασθενών που υφίστανται MINS.

Παρεμβάσεις στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα

Προταθείσες προσεγγίσεις για τον μετριασμό των δυσμενών συνεπειών της χειρουργικής αντίδρασης στο stress περιλαμβάνουν θεραπεία παρεμβάσεως στη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος με βήτα-αναστολέα είτε με α-αδρενεργικό αγωνιστή.

Σε μελέτη που αξιολόγησε την περιεγχειρητική χρήση βήτα-αναστολέα (POISE),⁷ στην οποία συμμετείχαν 8.351 ασθενείς, διαπιστώθηκε ότι η μετοπρολόλη (σε δόση 100 mg που χορηγήθηκε λίγο

πριν από τη μη καρδιακή εγχείρηση και 200 mg ημερησίως στη συνέχεια για 30 ημέρες), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, μείωσε κατ' αρχην τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου (176 συμβάντα έναντι 239 συμβάντων, λόγος κινδύνου 0,73).

Ωστόσο, υπήρξαν περισσότεροι θάνατοι στη διάρκεια της παρακολουθήσεως (30 ημέρες) στην ομάδα της μετοπρολόλης απ' ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (129 [3,1%] έναντι 97 [2,3%] ασθενών, 1,33, $p = 0,03$).

Επίσης περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα της μετοπρολόλης απ' ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν εγκεφαλικό επεισόδιο (41 [1,0%] έναντι 19 [0,5%] ασθενείς, 2,17, $p = 0,005$).

Πρέπει να επισημανθεί, παράλληλα με τα αναλυτικά δεδομένα της μελέτης POISE, ότι σε μετα-αναλύσεις, τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές έχουν δώσει αντικρουόμενα αποτελέσματα όσον αφορά την ικανότητα των β-αναστολέων να επηρεάζουν την περιεγχειρητική καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα.⁸

Έτσι, η συστηματική συνταγογράφηση β-αναστολέων σε μη επιλεγμένους ασθενείς παραμένει ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα.

Η περιεγχειρητική εφαρμογή των β-αποκλειστών εξακολουθεί να διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην καρδιακή χειρουργική, καθώς μπορεί να μειώσει σημαντικά το υψηλό βάρος των υπερκοιλιακών και κοιλιακών αρρυθμιών μετά την επέμβαση.

Σε μη καρδιακή χειρουργική επέμβαση ωστόσο τα στοιχεία δείχνουν μια συσχέτιση βήτα-αναστολέων με αυξημένη θνησιμότητα όλων των αιτιών.

Δεδομένα από μεταanalύσεις υποδηλώνουν περαιτέρω αύξηση του ρυθμού εγκεφαλικού επεισοδίου με τη χρήση β-αναστολέων. Δεδομένου ότι η ποιότητα των αποδεικτικών στοιχείων εξακολουθεί να είναι χαμηλή έως μέτρια, απαιτούνται περισσότερα αποδεικτικά στοιχεία προτού καταστεί οριστικό το συμπέρασμα.

Η σημαντική μείωση των υπερκοιλιακών αρρυθμιών και του εμφράγματος μυοκαρδίου υπό β-αναστολείς περιεπεμβατικά φαίνεται να αντισταθμίζεται αρνητικά από τη δυναμική αύξηση της ολικής θνησιμότητας και του εγκεφαλικού επεισοδίου.

Σε αντίστοιχης δομής και διάρκειας παρακολουθήσεως μελέτη με την POISE, ελέγχθηκε η υπόθεση ότι η περιεγχειρητική χορήγηση κλονιδίνης χαμηλής δόσης, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, μειώνει τον κίνδυνο 30 ημερών για σύνθετο θάνατο ή μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου σε ασθε-

νείς σε κίνδυνο που υποβάλλονται σε μη καρδιακή χειρουργική επέμβαση (POISE2).⁹

Η μελέτη POISE-2 έδειξε ότι η κλονιδίνη, η οποία εξασθενεί την απόκριση του stress μέσω ενός διαφορετικού μηχανισμού, δεν μείωσε τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου (λόγος κινδύνου, 1,11).

Η κλονιδίνη, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, συσχετίστηκε με αυξημένο ποσοστό μη καρδιακής ανακοπής (0,3% [16 ασθενείς] έναντι 0,1% [5 ασθενείς], λόγος κινδύνου 3,20, $p = 0,02$).

Συμπερασματικά, η χορήγηση κλονιδίνης χαμηλής δόσης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μη καρδιακή χειρουργική επέμβαση δεν μείωσε τον ρυθμό σύνθετης έκβασης του θανάτου ή του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου. εντούτοις, αύξησε τον κίνδυνο κλινικά σημαντικής υπότασης και καρδιακής ανακοπής χωρίς θάνατο.

Συγκριτική αξιολόγηση της δράσεως μετοπρολόλης και κλονιδίνης

Ο κίνδυνος κλινικά σημαντικής υπότασης αυξήθηκε ισότιμα μεταξύ των ασθενών που έλαβαν μετοπρολόλη στη δοκιμή POISE και μεταξύ αυτών που έλαβαν κλονιδίνη στη δοκιμή POISE-2 (λόγος κινδύνου μετοπρολόλης /κλονιδίνης, 1,55 έναντι 1,32).

Ο κίνδυνος κλινικά σημαντικής βραδυκαρδίας αυξήθηκε επίσης με τη χρήση μετοπρολόλης όσο και με κλονιδίνη.

Ωστόσο, η μετοπρολόλη είχε σημαντικά μεγαλύτερο σχετικό αποτέλεσμα από ότι η κλονιδίνη (λόγος κινδύνου 2,74/ 1,49 αντιστοίχως).

Είναι επομένως πιθανό ότι η σχετική ισορροπία μεταξύ ελέγχου της καρδιακής συχνότητας και της επαγόμενης υπότασης παρήγαγε τα ασυμβίβαστα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν μεταξύ της μετοπρολόλης και της κλονιδίνης όσον αφορά την συχνότητα περιεπεμβατικού εμφράγματος.

Μια δεύτερη πιθανή εξήγηση για τη διαφορά μεταξύ των μελετών POISE και POISE-2 σε σχέση με τις επιδράσεις στο περιεπεμβατικό έμφραγμα του μυοκαρδίου, είναι το ενδεχόμενο η επίδραση σε παραμέτρους της ισχαιμίας του μυοκαρδίου να διαφέρει μεταξύ του συμπαθητικού αποκλεισμού που παράγεται από κεντρικούς α-αδρενεργικούς αγωνιστές και αυτού που επάγεται από περιφερικά δρώντες β-αποκλειστές.

Σε συνάφεια με την παρατεθείσα αναλυτικά μελέτη POISE 2, μεταανάλυση που συνέκρινε α-2 αδρενεργικούς αγωνιστές (δηλ. κλονιδίνη, δεξαμετομιδίνη ή μιβαζερόλη) έναντι εικονικού ή μη-α-2 αδρενεργικών αγωνιστών περιεπεμβατικά, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι α-2 αδρενεργικοί αγωνιστές για μη καρδιακή χειρουργική επέμβαση, δεν εμποδίζουν το θάνατο, το έμφραγμα του μυοκαρδίου ή το εγκεφαλικό επεισόδιο.

Αντιστρόφως, υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία ότι οι παράγοντες αυτοί έχουν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες, ήτοι αυξημένους κινδύνους υπότασης και βραδυκαρδίας.¹⁰

Παρεμβάσεις με αντιπηκτική αγωγή

Υπάρχουν υποσχόμενα δεδομένα που υποδηλώνουν ότι οι ασθενείς που πάσχουν από MINS θα ωφεληθούν από αντιπηκτική θεραπεία.

Η πρόσφατα ανακοινωθείσα μελέτη MANAGE (Αμερικανικό Κολλέγιο Καρδιολογίας Μάρτιος 2018) περιελάμβανε 1.754 ασθενείς σε 84 κέντρα σε 19 χώρες μεταξύ Ιανουαρίου 2013 και Ιουλίου 2017 οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση και το MINS διαγνώστηκε εντός των προηγούμενων 35 ημερών (μέσος χρόνος 5 ημέρες μετεπεμβατικά).¹¹

Το πρωτόκολλο περιελάμβανε αξιολόγηση τροπονίνης μεταξύ 6 και 12 ωρών μετά την επέμβαση και ανα ημέρα έως και την τρίτη μετεγχειρητική.

Αποκλείστησαν οι ασθενείς που είχαν τις αιτίες προκλήσεως τυπου 2 εμφραγμάτων.

Η συνοδός φαρμακευτική αγωγή των ασθενών περιελάμβανε ασπιρίνη είτε αναστολέα αιμοπεταλίων P2Y12 κατά 75%, 70% στατίνη και περίπου 50% β αναστολέα.

Χορηγήθηκαν 110 mg dabigatran δύο φορές την ημέρα ή εικονικό φάρμακο. Μεταξύ των ασθενών με ισχαιμική βλάβη του μυοκαρδίου μετά από μη καρδιακή χειρουργική (MINS), εκείνοι που έλαβαν ημερησίως dabigatran παρουσίασαν σημαντική μείωση κατά 28% του κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα σε διάστημα 16 μηνών.

Το κύριο αποτέλεσμα αποτελεσματικότητας εμφανίστηκε στο 11% της ομάδας dabigatran έναντι του 15% των μαρτύρων. (καταληκτικό κύριο σύμβαμα: αγγειακός θάνατος, έμφραγμα μυοκαρδίου, μη

αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερική αρτηριακή θρόμβωση, ακρωτηριασμό ή συμπτωματική φλεβική θρομβοεμβολή).

Η μείωση του κινδύνου επιτεύχθηκε χωρίς περισσότερες μεγάλες αιμορραγίες στην ομάδα της dabigatran. Ωστόσο, οι ασθενείς που έλαβαν dabigatran έδειξαν σχετικά αυξημένο κίνδυνο για ελάσσονα αιμορραγία. Η πρωταρχική έκβαση της ασφάλειας παρατηρήθηκε στο 3% των ασθενών που έλαβαν dabigatran έναντι του 4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Το MINS, το οποίο ορίζεται ως ισχαιμικό στην προέλευση, ανεξάρτητα από το αν υπάρχουν ή όχι συμπτώματα, διαγνώστηκε με βάση το απομονωμένες αυξήσεις της τροπονίνης στο 80% των ασθενών. Το υπόλοιπο 20% βρέθηκε ότι είχε έμφραγμα του μυοκαρδίου σύμφωνα με τους τυπικούς ορισμούς. Οι περισσότεροι ασθενείς (91%) δεν είχαν τυπικά συμπτώματα ισχαιμίας.

Σε αντίθεση με τις μελέτες POISE και POISE2 που αξιολόγησαν το βραχυπρόθεσμο αποτέλεσμα παρεμβάσεων στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα περιεχειρητικά (έως 30 ημέρες), τα θετικά ευρήματα της MANAGE με τη χρήση της αντιπηκτικής αγωγής αξιολογήθηκαν σε ικανό μεσοπρόθεσμο χρονικό ορίζοντα 16 μηνών.

Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης MANAGE, ενδεχομένως διερεύνηση της τροπονίνης για ασθενείς που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση θα ήταν κατ'αρχήν σκόπιμη σε όσους έχουν γνωστή αγγειακή νόσο ή είναι ηλικίας 65 ετών και άνω, με απώτερο σκεπτικό την εκλεκτική επιλογή αυτών που θα ωφελείτο ουσιαστικά από κατάλληλη αντιπηκτική αγωγή.

Επιπλέον για τους ασθενείς με το διαπιστούμενο MINS, θα ενθαρρύνετο η συστηματική δευτερογενής πρόληψη με ασπιρίνη και στατίνη.

Τα παραπάνω δεδομένα επισημαίνουν αφ' ενός την κλινική σημασία των περιεπεμβατικών καρδιακών συμβαμάτων σε μη καρδιακές επεμβάσεις με την αξιολόγηση της τροπονίνης και αφ'ετέρου την ενδεχόμενη πρακτική αξιολόγηση στρατηγικών που θα περιλαμβάνουν εκλεκτική αντιπηκτική αγωγή.

Βιβλιογραφία

- Collinson PO, Garrison L, Christenson RH. Cardiac biomarkers - A short biography. *Clin Biochem* 2015;48:197-200.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal

- definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012 ;33:2551-67.
- Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007;116:2634-53.
- Collinson P, Lindahl B. Type 2 myocardial infarction: the chimaera of cardiology? *Heart* 2015;101:1697-703.
- Udelman R, Norton JA, Jelenich SE, et al. Responses of the hypothalamic-pituitary-adrenal and renin-angiotensin axes and the sympathetic system during controlled surgical and anesthetic stress. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:986-994
- Landesberg G, Beattie WS, Mosseri M, Jaffe AS, Alpert JS. Perioperative myocardial infarction. *Circulation* 2009;119:2936-2944
- POISE Study Group1, Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, Xavier D, Chrolavicius S, Greenspan L, Pogue J, Pais P, Liu L, Xu S, Málaga G, Avezum A, Chan M, Montori VM, Jacka M, Choi P Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 May 31;371(9627):1839-47. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60601-7.
- Blessberger H1, Kammler J, Domanovits H, Schlager O, Wildner B, Azar D, Schillinger M, Wiesbauer F, Steinwender C. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep 18;(9):CD004476. doi: 10.1002/14651858.CD004476.pub2.
- Devereaux PJ1, Sessler DI, Leslie K, Kurz A, Mrkobrada M, Alonso-Coello P, Villar JC, Sigamani A, Biccadd BM, Meyhoff CS, Parlow JL, Guyatt G, Robinson A, Garg AX, Rodseth RN, Botto F, Lurati Buse G, Xavier D, Chan MT, Tiboni M, Cook D, Kumar PA, Forget P, Malaga G, Fleischmann E, Amir M, Eikelboom J, Mizera R, Torres D, Wang CY, Vanhelder T, Paniagua P, Berwanger O, Srinathan S, Graham M, Pasin L, Le Manach Y, Gao P, Pogue J, Whitlock R, Lamy A, Kearon C, Chow C, Pettit S, Chrolavicius S, Yusuf S; POISE-2 Investigators. Clonidine in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 2014 Apr 17;370(16):1504-13. doi: 10.1056/NEJMoa1401106.
- Duncan D1, Sankar A, Beattie WS, Wijeyesundera DN. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of cardiac complications among adults undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Mar 6;3:CD004126. doi: 10.1002/14651858.CD004126.pub3.
- Duceppe E1, Yusuf S2, Tandon V3, Rodseth R4, Biccadd BM5, Xavier D6, Szczeklik W7, Meyhoff CS8, Franzosi MG9, Vincent J10, Srinathan SK11, Parlow J12, Magloire P3, Neary J3, Rao M6, Chaudhry NK13, Mayosi B14, de Nadal M15, Popova E16, Villar JC17, Botto F18, Berwanger O19, Guyatt G20, Eikelboom JW3, Sessler DI21, Kearon C3, Pettit S10, Connolly SJ2, Sharma M2, Bangdiwala SI22, Devereaux PJ23. Design of a Randomized Placebo-Controlled Trial to Assess Dabigatran and Omeprazole in Patients with Myocardial Injury after Noncardiac Surgery (MANAGE). *Can J Cardiol*. 2018 Mar;34(3):295-302. doi: 10.1016/j.cjca.2018.01.020. Epub 2018 Feb 2.