



UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET



Vladimir M. Stojiljković

**Uticaj preoperativne disfunkcije trombocita na
vrednosti markera miokardne nekroze u
perioperativnom i ranom postoperativnom periodu
nakon hirurške revaskularizacije miokarda**

- Doktorska disertacija -

Niš, 2023. godine



UNIVERSITY OF NIS
MEDICAL FACULTY



Vladimir M. Stojiljković

**The effect of preoperative platelet dysfunction on
myocardial necrosis markers in perioperative and
early postoperative period after surgical myocardial
revascularization**

- Doctoral dissertation -

Niš, 2023.

Podaci o doktorskoj disertaciji

Mentor:

Prof. dr Dragan Milić, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

Naslov:

Uticaj preoperativne disfunkcije trombocita na vrednosti markera miokardne nekroze u perioperativnom i ranom postoperativnom periodu nakon hirurške revaskularizacije miokarda

Rezime:

Uvod / Cilj. Hirurška revaskularizacija miokarda (CABG) je osnovni vid lečenja ishemijske bolesti srca. Primena antiagregacione terapije je udružena sa određenim benefitima ali i sa potencijalnim komplikacijama. Cilj studije bio je da se uporede vrednosti markera miokardne nekroze kao i neposredni ishodi CABG kod pacijenata sa očuvanom funkcijom trombocita i pacijenata kod kojih je funkcija trombocita narušena rezidualnim efektom antiagregacionih lekova. **Metode.** U ovoj prospektivnoj, opsrevacionoj studiji učestvovao je 181 pacijent sa izolovanim CABG. Ispitanici su podeljeni u 4 grupe: Kontrolna (ASPI \geq 790 AU/min, ADP \geq 406 AU/min), Blag ASA efekat (ASPI 410-789 AU/min), Izražen ASA efekat (ASPI \leq 409 AU/min) i DAPT grupa (ASPI \leq 789 AU/min; ADP \leq 405 AU/min). Preoperativni podaci, intraoperativne karakteristike i postoperativni ishodi su poređeni među grupama. **Rezultati.** Kod pacijenata bez LM stenozе vrednosti CK-MB nakon 24h su značajno veće u Kontrolnoj grupi u odnosu na Izražen ASA efekat (p=0,007) i DAPT grupu (p=0,003). Vrednosti CK-MB nakon 48h su značajno manje u Izražen ASA efekat grupi u odnosu na Kontrolnu (p=0,015) i Blag ASA efekat grupu (p=0,018). Vrednosti CK-MB 6. dana su značajno manje u Izražen ASA efekat grupi u odnosu na Kontrolnu (p=0,001), Blag ASA efekat (p=0,047) i DAPT grupu (p=0,022). Kod pacijenata sa prethodnom PCI, vrednosti CK-MB nakon 24h značajno su manje u Izražen ASA efekat grupi u odnosu na

Kontrolnu ($p=0,026$) i Blag ASA efekat grupu ($p=0,012$). DAPT grupa je imala značajno veću drenažu u poređenju sa Kontrolnom ($p=0.004$), Blag ASA ($p=0.001$) i Izražen ASA efekat grupom ($p=0.006$). Izražen ASA efekat grupa je imala značajno veću učestalost reeksplozacije grudnog koša u poređenju sa grupom gde je efekat ASA bio blag ($p=0.032$). DAPT grupa je dobila značajno više RBC u poređenju sa Kontrolnom ($p<0.001$) i Blag ASA efekat grupom ($p=0.009$). Pacijenti sa izraženim ASA efektom su primili značajno više RBC u poređenju sa Kontrolnom ($p<0.001$) i Blag ASA efekat grupom ($p=0.019$). DAPT grupa je primila značajno više PLT u poređenju sa Kontrolnom ($p<0.001$), Blag ASA efekat ($p=0.002$) i Izražen ASA efekat grupom ($p<0.001$). Transfuzije krioprecipitata bile su značajno češće u DAPT grupi u poređenju sa Kontrolnom ($p=0.002$), Blag ASA efekat ($p=0.009$) i Izražen ASA efekat grupom ($p<0.016$). **Zaključak.** Preoperativna primena antiagregacione terapije bi mogla da redukuje traumu miokarda usled ishemije, uz povećan rizik od nastanka hemoragijskih komplikacija i povećane potrebe za transfuzijama krvnih derivata.

Naučna oblast:	Medicinske nauke
Naučna disciplina:	Hirurgija, kardiohirurgija
Ključne reči:	CABG, trombociti, disfunkcija, troponin, CK-MB
UDK:	616.127-089:611.018.52(043.3)
CERIF klasifikacija:	B 530
Tip licence kreativne zajednice:	CC BY-NC-ND

Data on Doctoral Dissertation

Doctoral
Supervisor:

Profesor Dragan Milić, MD, University in Niš, Faculty of medicine

Title:

The effect of preoperative platelet dysfunction on myocardial necrosis markers in perioperative and early postoperative period after surgical myocardial revascularization

Abstract:

Background / Aim. Surgical myocardial revascularisation (CABG) is the treatment of choice for significant number of the patients with ischemic heart disease. The use of antiplatelet therapy is associated with certain benefits but also with potential complications. The aim of this study was to compare cardiac enzymes values and early clinical outcomes of CABG in patients with preserved platelet function and patients with platelet function impaired by the residual therapeutic effect of antiaggregation drugs. **Methods.** A total of 181 patients with isolated CABG were enrolled in this prospective, observational study. Subjects were divided in four groups: Control (ASPI \geq 790 AU/min, ADP \geq 406 AU/min), Mild ASA (ASPI 410-789 AU/min), Pronounced ASA (ASPI \leq 409 AU/min) and DAPT (ASPI \leq 789 AU/min; ADP \leq 405 AU/min). Preoperative data, intraoperative characteristics and postoperative outcomes were obtained and compared between groups. **Results.** In patients without LM stenosis, CK-MB values after 24h were significantly higher in the Control group compared to Pronounced ASA effect group (p=0.007) and DAPT group (p=0.003). CK-MB values after 48h were significantly lower in the Pronounced ASA effect group compared to Control group (p=0.015) and the Mild ASA effect group (p=0.018). CK-MB values on day 6 were significantly lower in the Pronounced ASA effect group compared to Control group (p=0.001), Mild ASA effect group (p=0.047) and the DAPT group (p=0.022). In patients with previous PCI, CK-MB values after 24h were significantly lower in the Pronounced ASA effect group compared to Control group (p=0.026) and Mild ASA effect group (p=0.012). DAPT group had significantly higher drainage compared to Control group (p=0.004),

Mild ASA group ($p=0.001$) and compared to Pronounced ASA group ($p=0.006$). Pronounced ASA group had significantly higher rate of chest reexploration compared to Mild ASA group ($p=0.032$). DAPT group required significantly more PRBC compared to Control group ($p<0.001$) and Mild ASA group ($p=0.009$). Pronounced ASA group received significantly more PRBC compared to Control group ($p<0.001$), and Mild ASA group ($p=0.019$). DAPT group required higher amounts of PLT compared to Control group ($p<0.001$), Mild ASA group ($p=0.002$) and Pronounced ASA group ($p<0.001$). DAPT group received higher amounts of Cryoprecipitate compared to Control group ($p=0.002$), Mild ASA group ($p=0.009$) and Pronounced ASA group ($p=0.016$). **Conclusion.** Preoperative antiplatelet therapy could reduce ischemia related myocardial trauma with increased risk of hemorrhagic complications and increased transfusions demands.

Scientific

Medical sciences

Field:

Scientific

Surgery, cardiac surgery

Discipline:

Key Words:

CABG, platelets, dysfunction, troponin, CK-MB

UDC:

616.127-089:611.018.52(043.3)

CERIF

Classification:

B 530

Creative

Commons

License Type:

CC BY-NC-ND



Zahvaljujem se:

*Svojim roditeljima, jer su mi pokazali kojim pravcem život treba ići,
supruzi Mariji na bezrezervnoj podršci i razumevanju,
ćerkama Lenki, Djurdji i Ljupki zbog kojih svaki dan ima smisao*

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1 Epidemiologija ishemijske bolesti srca.....	1
1.2 Vaskularizacija miokarda i patofiziologija ishemije miokarda.....	3
1.2.1 Ishemijsko-reperfuziona trauma miokarda.....	6
1.2.2 Markeri miokardne nekroze.....	8
1.3 Hirurška revaskularizacija miokarda.....	10
1.3.1 Komplikacije hirurške revaskularizacije miokarda.....	13
1.4. Antiagregaciona terapija u ishemijskoj bolesti srca.....	19
1.4.1 Acetilsalicilna kiselina.....	20
1.4.2 Klopido­grel.....	22
1.4.3 Tikagrelor.....	23
1.4.4 Antiin­flamatorni efekat inhibitora P2Y ₁₂ receptora.....	25
1.4.5 Antiagregaciona terapija i stabilna koronarna bolest	26
1.4.6 Antiagregaciona terapija i perkutane koronar­ne intervencije.....	26
1.4.7 Antiagregaciona terapija nakon akutnog koronarnog sindroma.....	27
1.4.8 Antiagregaciona terapija pre hirurške revaskularizacije miokarda.....	29
1.5 Testovi za ispitivanje funkcije trombocita.....	33
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	40
3. ISPITANICI I METODE.....	41
3.1 Tip studije, vreme i mesto ispitivanja, pravni i etički preduslovi.....	41
3.2 Selekcija ispitanika.....	41
3.3 Klinička metodologija.....	42
3.4 Laboratorijske analize.....	43
3.5 Ispitivani parametri.....	43
3.6 Statistička obrada podataka.....	44
4. REZULTATI.....	47
4.1 Preoperativni podaci.....	47
4.1.1 Pol.....	47
4.1.2 Starost.....	48
4.1.3 Diabetes mellitus.....	50

4.1.4 Srčana insuficijencija (EF<40%).....	50
4.1.5 Gojaznost (BMI>30kg/m ²).....	50
4.1.6 LM stenoza.....	51
4.1.7 Prethodna PCI.....	51
4.1.8 Antiagregaciona terapija.....	52
4.2 Operativne karakteristike.....	54
4.2.1 Broj graftova.....	54
4.2.2 Iskorišćenost LIMA.....	54
4.2.3 Aortna klema, ekstrakorporalna cirkulacija.....	55
4.2.4 Intraoperativno spašavanje krvi.....	55
4.2.5 Intraoperativne vrednosti kardiospecifičnih enzima.....	56
4.3 Postoperativno praćenje bolesnika.....	57
4.3.1 Rezultati kardiospecifičnih enzima (hsTnI/CK-MB) u ponovljenim merenjima.....	57
4.3.2 Praćenje kardiospecifičnih enzima u posebnim grupama bolesnika.....	61
4.3.3 Postoperativna drenaža i revizija hemostaze.....	70
4.3.4 Nadoknada krvnih derivata.....	71
4.3.5 Peri/postoperativni infarkt miokarda.....	72
4.3.6 Primena inotropne terapije, postoperativni poremećaji srčanog ritma.....	72
4.3.7 Respiratorne komplikacije.....	73
4.3.8 Cerebrovaskularni insult/TIA, akutna bubrežna insuficijencija.....	74
4.3.9 Dužina ukupne hospitalizacije, dužina boravka u intenzivnoj nezi.....	74
5. DISKUSIJA.....	75
6. ZAKLJUČCI.....	84
7. LITERATURA.....	85
BIOGRAFIJA.....	106

LISTA SKRAĆENICA

ACC (American College of Cardiology) – Američki koledž za kardiologiju

ACC (Aortic cross clamp) – aortna klema

ADP – adenzindifosfat

AHA (American Heart Association) – Američko udruženje za srce

ARDS (Acute respiratory distress syndrome) – akutni respiratorni distres sindrom

ASA (Acetylsalicylic acid) – acetilsalicilna kiselina

BMI (Body mass index) – indeks telesne težine

CABG (Coronary artery bypass grafting) – hirurška revaskularizacija miokarda

cGMP – ciklični guanozin monofosfat

COX – ciklooksigenaza

CRP – C reaktivni protein

DAPT (Dual antiplatelet therapy) – dvojna antiagregaciona terapija

DNK – dezoksiribonukleinska kiselina

ECC (Extracorporeal circulation) – vantelesni krvotok

EF – ejekciona frakcija srca

ESC (European Society of Cardiology) – Evropsko udruženje kardiologa

HOBP – hronična opstruktivna bolest pluća

IABP (Intraaortic balloon pump) – intraaortna balon pumpa

ICAM (Intercellular adhesion molecule) – interceularni adhezioni molekul

IL – interleukin

LAD (Left anterior descending artery) – prednja leva descedentna koronarna arterija

LDL (Low-density lipoprotein) – lipoprotein niske gustine

LIMA (Left internal mammary artery) – leva unutrašnja torakalna arterija

NO – azot monoksid

PLT (Platelets) - trombociti

RBC (Red blood cells) - eritrociti

SCAI (Society for Cardiovascular Angiography & Interventions) – Udruženje za kardiovaskularnu angiografiju i intervencije

TNF (Tumor necrosis factor) – faktor nekroze tumora

TXA₂ - tromboksan A₂

VCAM (Vascular cell adhesion molecule) – adhezioni molekul vaskularnih ćelija

1. UVOD

Najznačajniji zdravstveni problem u razvijenim zemljama sveta, kao i u zemljama u razvoju, jesu kardiovaskularne bolesti. Kardiovaskularne bolesti, decenijama unazad, predstavljaju osnovni uzrok oboljevanja, radne nesposobnosti, izostajanja sa posla i prevremene smrtnosti (pre 65. godine) [1].

Ishemijska bolest srca (koronarna bolest srca), kao vodeće kardiovaskularno oboljenje, predstavlja skup kliničkih sindroma koji nastaju kao posledica ishemije miokarda, odnosno nesklada između potreba i snabdevanja miokarda kiseonikom [2].

Do ishemije miokarda najčešće dolazi zbog neadekvatnog dotoka krvi kroz okludiranu ili suženu koronarnu arteriju, što je obično posledica ateroskleroze, ali može nastati i usled embolizacije, tromboze ili spazma koronarne arterije. U manjem broju slučajeva, ishemija je posledica globalne hipoperfuzije, u uslovima šoka i sistemske hipotenzije. Ishemija miokarda može nastati i u uslovima povećanih potreba miokarda za kiseonikom, kao što su: fizički napor, tahikardija, hipertireoza, hipertrofija ili dilatacija leve komore. Faktori koji dodatno doprinose ishemiji miokarda su: anemija, hipoksija i srčana insuficijencija [3].

1.1 Epidemiologija ishemijske bolesti srca

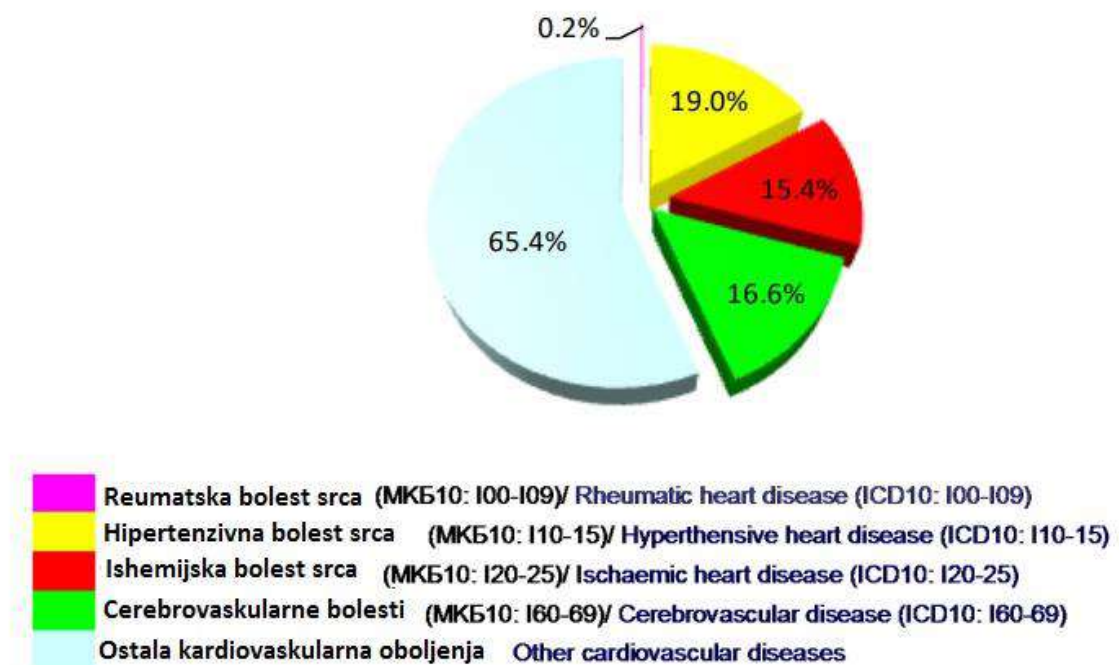
Početak XX veka, od kardiovaskularnih bolesti umirao je tek svaki deseti stanovnik, da bi se na početku XXI veka, taj broj povećao na 30%. Smatra se da godišnje od kardiovaskularnih bolesti umre oko 18 miliona stanovnika, dok samo od akutnog infarkta miokarda oboli oko 6 miliona ljudi, pri čemu do smrtnog ishoda dolazi kod oko 25 % obolelih. Procenjuje se da će do 2030. godine, broj umrlih od kardiovaskularnih bolesti porasti na 23 miliona stanovnika godišnje [4].

Danas, u svetu, u strukturi umiranja od kardiovaskularnih bolesti, prednjači smrtnost od ishemijske bolesti srca (43%), na drugom mestu su cerebrovaskularne bolesti (33%), dok na ostale kardiovaskularne bolesti odlazi oko 24% svih smrtnih ishoda od kardiovaskularnih oboljenja [5].

Mortalitet od kardiovaskularnih oboljenja u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) iznosi 329 na 100.000 stanovnika, od čega polovinu čini ishemijska bolest srca. Tokom 2016. godine, u SAD je od kardiovaskularnih bolesti umrlo skoro 900.000 ljudi, pri čemu je na svakih 40 sekundi jedan Amerikanac doživeo akutni infarkt miokarda [6]. Prevalenca angine

pektoris među osobama ženskog pola, starosti 40-45 godina iznosi 0,1-1%, a kod žena starosti između 65. i 74. godine 10-15%. Kod muškaraca starosti 45-54 godine, prevalenca ishemijske bolesti srca je 2-5%, a u uzrastu od 65-74 godine, 10-20% [7].

Prema podacima Populacionog registra za akutni koronarni sindrom, kardiovaskularne bolesti predstavljaju vodeći uzrok umiranja u Srbiji sa 51,8%, pri čemu godišnje od kardiovaskularnih bolesti u našoj zemlji umre oko 57.000 ljudi. Tokom 2021. godine, u Srbiji je registrovano 22.763 pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom, od koga su umrle 4299 osobe. Incidenca akutnog koronarnog sindroma je 220 na 100.000 stanovnika, a stopa smrtnosti 37,4 na 100.000 stanovnika.



Grafikon 1. Struktura umiranja od kardiovaskularnih bolesti, Srbija, 2021. godina

(www.batut.org.rs)

U Srbiji je struktura umiranja od kardiovaskularnih bolesti nešto drugačija nego u svetu, pri čemu od ishemijske bolesti srca umire oko 15,4%, od cerebrovaskularnih bolesti 16,6%, dok ostalim kardiovaskularnim bolestima pripada oko 65,4% svih smrtnih ishoda od kardiovaskularnih oboljenja. Uzrok ovakvog odstupanja, u poređenju sa podacima dobijenim

u svetu, najverovatnije leži u neadekvatnom šifriranju bolesti kod nas, čime se veliki broj preminulih od ishemijske bolesti srca, svrsta u grupu ostalih kardiovaskularnih oboljenja [8].



Grafikon 2. Struktura umiranja od ishemijske bolesti srca, Srbija, 2021. godina

(www.batut.org.rs)

1.2 Vaskularizacija miokarda i patofiziologija ishemije miokarda

Miokard je aerobno tkivo koje zahteva konstantnu perfuziju oksigenisanom krvlju, kako bi se obezbedilo snabdevanje dovoljnom količinom energije, koja je neophodna za njegovu kontrakciju. U bazalnim uslovima, ekstrakcija kiseonika iz arterijske krvi koja perfunduje miokard je gotovo maksimalna i iznosi 60-70%. Iz tog razloga, porast potreba miokarda za kiseonikom može jedino biti zadovoljen adekvatnim povećanjem protoka krvi kroz koronarne arterije [9]. Sposobnost miokarda da u uslovima povećanih potreba za kiseonikom, ostvari povećanje dotoka oksigenisane krvi, naziva se rezerva koronarnog protoka i ona se definiše kao odnos maksimalnog koronarnog protoka i koronarnog protoka u bazalnim uslovima. U normalnim okolnostima, protok krvi kroz miokard se može povećati 4-6 puta [10].

Sistem koronarnih arterija se može podeliti na tri odeljka, koji se ne mogu jasno anatomski definisati i koji imaju različitu funkciju.

Proksimalni odeljak čine epikardne arterije, koje imaju funkciju rezervoara krvi i koje u maloj meri doprinose otporu koronarnog protoka. Radi se o krvnim sudovima dijametra 0,5-5 mm, koji se nalaze na površini srca. Epikardne koronarne arterije imaju debeo zid koga sačinjavaju tri jasno definisana sloja:

1. Adventicija, u kojoj se nalaze vasa vasorum i nervi;
2. Medija, sačinjena od glatkomišićnog tkiva, koje reguliše dijametar krvnog suda;
3. Intima, koja je predstavljena vaskularnim endotelom.

Tokom sistole, epikardne koronarne arterije akumuliraju potencijalnu energiju i količina krvi u njima se povećava za oko 25%. Na početku diastole, potencijalna energija se pretvara u kinetičku, dolazi do otvaranja intramiokardnih segmenata koronarnih arterija, koji su tokom sistole bili komprimovani okolnim miokardnim tkivom i ostvaruje se perfuzija miokarda. Oko 90% perfuzije miokarda leve komore se ostvaruje tokom diastole.

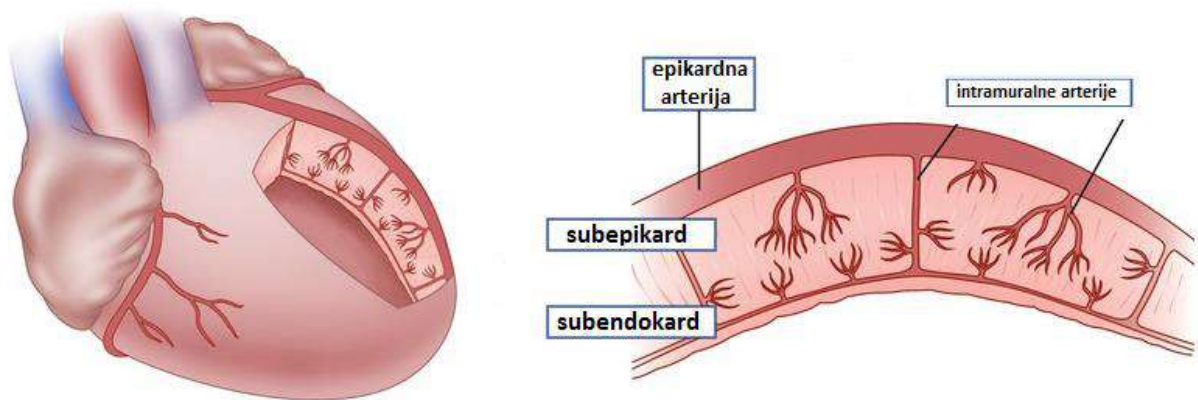
Središnji odeljak čine prearteriolarni krvni sudovi, dijametra 100-500 mikrometara, koji značajnije doprinose otporu koronarnog protoka i koji se karakterišu postepenim opadanjem intravaskularnog pritiska duž njihovog toka. Specifična funkcija ovog odeljka je, da u uslovima promene koronarnog perfuzionog pritiska, održava konstantnim intravaskularni pritisak na ishodištu sistema arteriola. Proksimalniji krvni sudovi, dijametra 150-500 mikrometara su osetljiviji na promene protoka, a distalniji, dijametra 100-150 mikrometara, na promene pritiska. Vazomotorna aktivnost ovog odeljka nije pod direktnom kontrolom aktivnih metabolita miokardnog tkiva.

Distalni odeljak je predstavljen arteriolama dijametra ispod 100 mikrometara. Ovaj odeljak se karakteriše značajnim padom intravaskularnog pritiska duž toka arteriola i u velikoj meri doprinosi otporu koronarnog protoka. Na tonus zida arteriola, značajno utiču produkti metabolizma okolnog miokardnog tkiva, te se može smatrati da u ovom odeljku postoji izražena metabolička regulacija koronarnog protoka [11].

Koronarnu mikrocirkulaciju čine: prearteriole, arteriole i kapilari. U uslovima mirovanja, tonus koronarne mikrocirkulacije je visok, ali u slučaju povećanja potreba miokarda za kiseonikom, brzo dolazi do povećanja dijametra arteriola, sa trenutnim povećanjem protoka krvi kroz miokard (funkcionalna hiperemija). Ovaj inicijalni odgovor arteriola, podstaknut unakrsnom komunikacijom između krvnih sudova i kardiomiocita, predstavlja osnovu metaboličke vazodilatacije [12].

Do ishemije miokarda može doći zbog anatomskih ili funkcionalnih abnormalnosti bilo koje komponente sistema koronarne cirkulacije. Osim toga, ekstravaskularni činioci, kao

što su smanjeno vreme dijastole ili povećanje ekstravaskularnog pritiska, takođe mogu dovesti do miokardne ishemije [13].



Slika 1. Šematski prikaz vaskularizacije miokarda

(Coronary artery disease, James T. Willerson, David R. Holmes, Springer, 2015.)

Dugo vremena se smatralo da je ruptura aterosklerotskog plaka sa trombozom glavni patofiziološki mehanizam nastanka akutne ishemije miokarda i infarkta miokarda. Skorašnja istraživanja pokazuju da fokus na rupturu plaka, predstavlja pojednostavljivanje kompleksnog kliničkog sindroma. Kod oko trećine pacijenata, akutni koronarni sindrom nastaje u odsustvu stenoze ili tromboze epikardnih koronarnih arterija. Studija Crea i saradnika ukazuje na potrebu složenijeg pristupa mehanizmu nastanka akutnog koronarnog sindroma koji uključuje interakciju erozije plaka, tromboze, spazma koronarnih arterija, inflamaciju i mikrovaskularne poremećaje [14].

Reperfuzija miokarda u akutnom koronarnom sindromu može dovesti do narušavanja funkcije koronarne mikrocirkulacije usled otoka endotelnog tkiva, mikrovaskularnog spazma, ekstravaskularne kompresije i distalne embolizacije aterosklerotskog debrisa i trombocitno-leukocitnih agregata, što za posledicu ima opstrukciju mikrovaskularnog korita [15]. To sprečava efikasnu reperfuziju ishemičnog regiona, uprkos uspešnoj rekanalizaciji suženog krvnog suda (“*no reflow*” fenomen). Ovaj fenomen se može dijagnostifikovati koronarografijom, upotrebom TIMI klasifikacije [16].

Posledice ishemije miokarda, pre svega zavise od težine i trajanja ishemije, ali u značajnoj meri utiče i prethodni nutritivni/metabolički status tkiva. Intracelularne promene

koje nastaju tokom ishemije tkiva su postepene i kompleksne. Unutar nekoliko sekundi, ishemija dovodi do anaerobne glikolize u kardiomiocitima, što uzrokuje neadekvatnu produkciju visokoenergetskih fosfatnih jedinjenja i akumulaciju produkata metabolizma, kao što je laktatna kiselina, a što za posledicu ima intraceularnu acidozu. Aktivnost miokarda je u velikoj meri uslovljena ovim biohemijskim promenama, usled čega, već nakon nekoliko sekundi dolazi do poremećaja kontraktilne funkcije, sve do potpunog prestanka kontrakcija, unutar 2 minuta od nastanka ishemije. Ishemijske promene u ćelijama su subletalne i potencijalno reverzibilne, ukoliko je trajanje ishemije kratko i do reperfuzije dođe pre nastanka ireverzibilnih promena (15-20 minuta). Do ireverzibilnih (letalnih) promena kardiomiocita, dolazi posle 20-40 minuta i one se pre svega manifestuju strukturalnim oštećenjima ćelijske membrane. Nisu sve ćelije unutar ishemične zone podjednako oštećene. Delovi miokarda koji su najizloženi ishemiji su subendokardni sloj i papilarni mišići, u centru perfuzionog defekta. Važno je naglasiti da kardiomiociti koji se nalaze neposredno uz endokard, mogu biti adekvatno perfundovani oksigenisanom krvlju iz lumena leve komore. Glavni mehanizam ćelijske smrti u infarktu miokarda je koagulaciona nekroza, mada, veliki značaj ima i apoptoza [17,18]. U humanom miokardu, oko 50% ishemijom zahvaćenog tkiva biva nekrotično unutar 3-4h. Do konačnog, transmuralnog širenja ishemije dolazi posle 6-12 časova. Posle nekoliko minuta od početka ishemije dolazi do ultrastrukturnih promena, vidljivih elektronskim mikroskopom, uključujući depleciju glikogena, edem ćelija i mitohondrija, relaksaciju miofibrila i marginaciju nuklearnog hromatina. To dovodi do disrupcije sarkoleme, kao dokaz nekroze [19]. Inflammatorna eksudacija sa infiltracijom polimorfonuklearnim leukocitima, postaje vidljiva posle 6-12h, a pik dostiže između prvog i trećeg dana. Inflammatorna reakcija se nastavlja uklanjanjem nekrotičnog tkiva od strane makrofaga (3-5 dana), uz fibroblastni odgovor, praćen neovaskularizacijom na ivicama očuvanog tkiva, između 7. i 10. dana. Zamena oštećenog tkiva ožiljkom traje 6-8 nedelja. Proces oporavka srčanog mišića može biti usporen: reperfuzijom, mehaničkim stresom, neurohumoralnim faktorima, antiinflammatornom ili imunosupresivnom terapijom [20]. Iako postoji ustaljeno mišljenje da kardiomiociti nemaju sposobnost regeneracije, sve je više dokaza koji pokazuju vidljivu regeneraciju kardiomiocita, po obodima ishemične regije [21].

1.2.3 Ishemijsko-reperfuziona trauma miokarda

Ishemija miokarda je progresivan ali potencijalno reverzibilan proces koji se može zaustaviti ponovnim uspostavljanjem protoka - reperfuzijom, u regiji ishemijom zahvaćenog

miokarda [22]. Kasnija reperfuzija, 6-12h nakon nastanka ishemije, može sačuvati kardiomiocite koji su reverzibilno oštećeni i koji su lokalizovani po obodima infarktne regije. Sposbnost delimično oštećenih kardiomiocita da se oporave ponovnim uspostavljanjem protoka nakon ovog perioda, predmet je debate [23]. Iako je ponovno uspostavljanje protoka u regiji ishemičnog miokarda osnovni cilj lečenja ishemijske bolesti srca, važno je napomenuti da reperfuzija može dovesti do značajnih strukturnih i funkcionalnih promena unutar kardiomiocita, koje paradoksalno, dodatno doprinose oštećenju miokarda. Destrukcija ćelijske membrane, edem ćelije, degradacija DNK, citoliza i pokretanje inflamatornog odgovora, nakon ponovnog uspostavljanja protoka, jednim imenom se označavaju kao ishemijsko-reperfuziona trauma [24]. Istraživanja su pokazala da postoje dva osnovna mehanizma reverzibilne i ireverzibilne ishemijsko-reperfuzione traume: masivni influx kalcijumovih jona u ćeliju i oksidativni stres, pokrenut oslobađanjem slobodnih radikala, nakon ponovnog uspostavljanja protoka [25]. Tokom ishemije, zbog anaerobnog metabolizma, postoji smanjen potencijal ćelije za fosforilizaciju i produkciju visokoenergetskih fosfatnih jedinjenja. To dovodi do neadekvatnog funkcionisanja energetski zavisnih jonskih pumpi i otežanog održavanja ćelijske homeostaze Ca^{2+} jona. Uspostavljanjem protoka dolazi do normalizacije intraceularnog pH, putem razmene Na^+ i H^+ jona. Visoke vrednosti Na^+ jona intraceularno, pokreću reverznu Na^+ - Ca^{2+} razmenu, sa influsom velike količine Ca^{2+} jona u ćeliju [26]. Visoka koncentracija Ca^{2+} jona u ćeliji dovodi do intenzivne kontrakcije sarkomera. U pojedinim slučajevima, može doći do masivne tetaničke kontrakcije miokarda leve komore što se klinički manifestuje kao “*stone heart*” sindrom [27].

Metaboličke promene tokom ishemije slabe antioksidativni odbrambeni sistem kardiomiocita. Ishemija dovodi do smanjene produkcije visokoenergetskih molekula NADPH^+ , to za posledicu ima smanjenu sintezu glutaciona i smanjenu aktivnost enzima glutation-reduktaze. Smanjena produkcija antioksidativnih enzima, u kombinaciji sa iznenadnim prilivom velike količine kiseonika, nakon uspostavljanja protoka, dovodi do izražene sinteze i aktivnosti reaktivnih slobodnih radikala [28]. Tokom perioda ishemije dolazi do oštećenja mikrovaskularnog korita zahvaćene regije. Trauma i aktivacija endotela krvnih sudova dovodi do povećane permeabilnosti mikrovaskulature ali i aktivacije i privlačenja inflamatornih ćelija. To je posledica povećane ekspresije adhezionih molekula (ICAM-1, VCAM-1, E-selectin) na površini oštećenog endotela. Ovo dovodi do invazije inflamatornih ćelija, pre svega neutrofila, koji dodatno oštećuju miokard produkcijom ceularnih proteaza i slobodnih radikala. I ostale komponente urođenog imunog sistema, kao

što su: Toll-like receptori, manoza-vezujući lecitin i sistem komplemenata, takođe doprinose nastanku ishemijsko-reperfuzione traume [29].

Osnovne promene u vaskularnom koritu, vidljive i mikroskopski i makroskopski, u sklopu ishemijsko-reperfuzione traume su: hemoragija i mikrovaskularna okluzija. Mikrovaskularna okluzija nastaje kao posledica endotelnog i intersticijalnog edema, hiperkontraktilnosti kardiomiocita i intravaskularne akumulacije trombocita i neutrofila. Ova opstrukcija mikrovaskularnog korita onemogućava protok krvi, uprkos uspostavljanju cirkulacije kroz krvne sudove većeg dijametara. To se označava kao “*no-reflow*” fenomen [30]. Reperfuzija može prouzrokovati oštećenje ishemičnog ali vijabilnog miokarda, koji još uvek nije ireverzibilno oštećen. Važno je napomenuti da je masa miokarda koji se spašava pravovremenom reperfuzijom, uvek veća od mase miokarda koji potencijano može biti oštećen [31].

Reperfuziona trauma tokom hirurške revaskularizacije miokarda se klinički može manifestovati kao: poremećaji srčanog ritma, “*stunning*” miokarda, sindrom malog minutnog volumena i perioperativni infarkt miokarda. Analize obdukcioni nalaza pacijenata koji su umrli neposredno nakon hirurške revaskularizacije miokarda, pokazale su prisustvo histoloških promena, specifičnih za ishemijsko-reperfuzionu traumu, kod 25-45% pacijenata [32].

1.2.4 Markeri miokardne nekroze

Kreatin kinaza (CK) je marker srčane nekroze koji je najduže u upotrebi, još od 1979. godine. Kreatin kinaza je enzim koji se prevashodno nalazi u skeletnom i srčanom mišićnom tkivu. Ovaj enzim ima tri izoenzima: MM, MB i BB. CK-MM je frakcija poreklom iz skeletnog mišićnog tkiva, CK-MB se prevashodno nalazi u srčanom mišiću, dok je CK-BB moždana frakcija kreatin kinaze [33].

CK-MB je senzitivniji marker, ali na specifičnost utiče prisustvo ovog izoenzima i u skeletnoj muskulaturi. Do porasta vrednosti CK-MB mogu dovesti i trauma, rabdomioliza, miopatije, bubrežna insuficijencija. U cilju poboljšanja specifičnosti, predlaže se primena relativnog indeksa CK-MB (CK-MB/ukupni CK). Odnos preko 2,5% se smatra značajnim pokazateljem miokardnog oštećenja [34]. Merenje aktivnosti CK-MB je limitirano nemogućnošću detektovanja ovog markera u slučaju niskih koncentracija. Sa druge strane, u određenim populacijama, dolazi do pojave imunog odgovora na ovu formu izoenzima, što može biti udruženo sa lažno pozitivnim rezultatima. Senzitivnost CK-MB, u akutnom

infarktu miokarda je samo 50%, ukoliko se uzorak uzme prerano, u trenutku prezentacije bola u grudima [35].

Do porasta CK-MB izoenzima, dolazi 4-9 sati od nastanka ishemije miokarda, maksimalne koncentracije se dostižu nakon 24 sati, a povišene vrednosti se održavaju 48-72h, od početka ishemije. Jedna od prednosti CK-MB nad troponinom, je brži klirens i mogućnost lakše detekcije reinfarkta miokarda [36].

Srčani troponini su senzitivniji i specifičniji marker miokardne nekroze od CK-MB i predstavljaju biomarkere izbora za postavljanje dijagnoze akutnog infarkta miokarda [37]. Kompleks srčanih troponina je sastavni deo kardiomiocita, koji omogućava adekvatnu interakciju između aktinskih i miozinskih filamenata, čime se ostvaruje srčana kontrakcija. Ovaj kompleks se sastoji iz tri izoforme: TnC za koji se vezuju joni kalcijuma, TnI koji se vezuje za aktinske filamente, održavajući kompleks troponin-tropomiozin i TnT koji se vezuje za tropomiozin. TnT i TnI su izoforme specifične samo za srčani mišić, dok se TnC može naći i u skeletnim mišićima [38]. Danas se u kliničkoj praksi preporučuje upotreba visoko senzitivnog troponina (hsTn) umesto tradicionalnog troponina, jer omogućava preciznu kvantifikaciju vrednosti troponina kod zdravih ljudi, a osim toga predstavlja i bolji prognostički parametar kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom, bez elevacije ST segmenta [39,40].

Do porasta hsTn obično dolazi nakon 3-12h od nastanka ishemije miokarda, maksimalne vrednosti su prisutne u periodu 12-48h od pojave ishemije, a visoke koncentracije se održavaju 5-14 dana, od pojave simptoma [41]. Studija Gimenez-a i saradnika je pokazala da, iako hsTnI i hsTnT imaju podjednak značaj u dijagnozi ishemije miokarda, hsTnI ima veću preciznost u ranoj dijagnostici miokardne nekroze [42]. Osim toga, hsTnT pokazuje cirkardijalni ritam, sa postepenim padom koncentracije tokom dana, porastom koncentracije tokom večernjih časova i pikom u jutarnjim časovima. Smatra se da ove oscilacije nemaju uticaja na preciznost otkrivanja akutnog infarkta miokarda [43]. Sem dijagnostičkog, vrednosti srčanih troponina imaju i veliki prognostički značaj kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom. Metaanaliza Heidenreich-a i saradnika je pokazala značajno lošije kratkoročno preživljavanje kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom, bez elevacije ST segmenta kod kojih su pronađene povišene vrednosti hsTn [44]. Takođe, postoji povezanost između težine infarkta i vremenskog perioda tokom koga vrednosti troponina ostaju povišene [45]. Postoje dokazi da oko 30% pacijenata sa nestabilnom anginom pektoris, ima stalno povišene vrednosti troponina u cirkulaciji, što ukazuje na prisustvo permanentnog oštećenja kardiomiocita [46].

Iako su srčani troponini specifični za leziju miokarda, oni se ipak ne mogu razmatrati kao definitivni markeri ishemijske traume miokarda. Lažno pozitivni rezultati se mogu javiti kod: mioperikarditisa, disekcije aorte, bolesti aortnog zalistka, kongestivne srčane insuficijencije, hipertrofične kardiomiopatije, poremećaja srčanog ritma, kontuzije srca, šloga, subarahnoidalnog krvarenja, opekotina itd. Vrednosti TnT mogu biti povišene kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom, bez znakova za leziju miokarda [47].

Intraoperativno oslobađanje kardiospecifičnih enzima

Studija Berkan-a i saradnika pokazala je visoke koncentracije cTnT, CK-MB i mioglobina u krvi koronarnog sinusa, u prvih 10 minuta nakon oslobađanja aortne klemme, tokom perioda reperfuzije. Takođe, ova studija je pokazala da su vrednosti navedenih enzima u krvi koronarnog sinusa, višestruko veće u poređenju sa vrednostima koje su dobijene iz periferne krvi [48]. Istraživanje Onorati-a i saradnika je pokazalo da intraoperativne vrednosti troponina I i laktata u krvi koronarnog sinusa, imaju prediktivni značaj za nastanak srčanih komplikacija, nakon hiruške revaskularizacije miokarda [49]. Studija Chowdhury-a i saradnika je pokazala da su povišene vrednosti troponina I, CK-MB, piruvata i odnosa laktati/piruvati, dobijene iz krvi koronarnog sinusa, odličan pokazatelj intraoperativne traume srčanog mišića, kao i da ukazuju na lošiju kratkoročnu prognozu kod operisanih pacijenata, posebno u slučaju narušene funkcije leve komore [50].

1.3 Hirurška revaskularizacija miokarda

Hiruška revaskularizacija miokarda (CABG) predstavlja osnovni vid lečenja ishemijske bolesti srca, kod pacijenata kod kojih nije moguć adekvatan tretman perkutanom koronarnim procedurama [51]. To je najizvođenija kardiohirurška procedura u svetu, sa oko 800.000 slučajeva na godišnjem nivou. U SAD se izvodi oko 200.000 ovih operacija godišnje. Incidenca u zemljama Zapadne Evrope je 62 na 100.000 stanovnika, a na globalnom nivou - 44 na 100.000 stanovnika [52].

Istorijat hirurške revaskularizacije miokarda započinje 1946. godine, kada je Arthur Vineberg izveo prvu proceduru indirektno revaskularizacije miokarda, implantacijom pedikla leve unutrašnje torakalne arterije u prethodno kreiran tunel miokarda leve komore [53].

Longmir i saradnici su 1958. godine objavili seriju od četiri uspešne endarterektomije koronarnih arterija, kao način lečenja angine pectoris [54].

Prvu uspešnu hirušku revaskularizaciju miokarda izveo je 1960. godine Robert Goetz, kada je metalnim prstenom povezo desnu unutrašnju torakalnu arteriju sa desnom koronarnom arterijom [55].

Sabiston je 1962. godine prvi uradio aortokoronarni bajpas upotrebom grafta velike safenske vene, dok je Kolesov 1964. godine, prvi kreirao anastomozu između leve unutrašnje torakalne arterije i prednje descendente koronarne arterije [56,57].

Hiruška revaskularizacija miokarda ima za cilj popravljjanje kvaliteta života (oslobađanje od anginoznih tegoba), uz odlaganje neželjnih događaja, kao što su: smrt, infarkt miokarda i ponovno javljanje anginoznih tegoba, kod bolesnika sa ishemijskom bolešću srca. Rezultati nedvosmisleno pokazuju da aortokoronarni bajpas značajno poboljšava prognozu kod najtežih bolesnika: kod pacijenata sa stenozom glavnog stabla leve koronarne arterije, kod bolesnika sa trosudovnom i višesudovnom koronarnom bolešću i kod pacijenata sa narušenom funkcijom leve komore, kod kojih je ejekciona frakcija (EF)<35% [58].

Studija Sergaenta i saradnika, pokazala je odusustvo angine pectoris kod 95% pacijenata, godinu dana nakon hirurške revaskularizacije miokarda, kod 82% posle 5 godina, 62% nakon 10 godina, 38% nakon 15 godina i kod 21% pacijenata - 20 godina nakon hirurške revaskularizacije miokarda [59].

Odsustvo ponovnog infarkta miokarda nakon aortokoronarnog bajpasa, zabeleženo je kod 97% pacijenata posle 30 dana od operacije, kod 94% pacijenata posle 5 godina, 86% nakon 10 godina, 73% nakon 15 godina i kod 56% pacijenata - 20 godina nakon operacije [60].

Izostanak ponovne procedure na koronarnim arterijama - perkutane koronarne intevencije (PCI) ili CABG, prisutan je kod 99,7% pacijenata u prvih 30 dana nakon operacije, kod 97% pacijenata nakon 5 godina, 89% nakon 10 godina, 72% nakon 15 godina i kod 48% pacijenata - 20 godina nakon aortokoronarnog bajpasa.

Preživljavanje nakon hirurške revaskularizacije miokarda je zabeleženo kod 98% pacijenata u prvih mesec dana nakon operacije, kod 92% pacijenata posle 5 godina, 81% nakon 10 godina, 66% nakon 15 godina i kod 51% pacijenata - 20 godina nakon aortokoronarnog bajpasa [61].

Tri velike randomizirane studije (Coronary Artery Surgery Study, Veteran Administration Cooperative Study Group, European Coronary Surgery Study), kao i više manjih studija, u kojima se poredi ishod hirurškog i medikamentoznog lečenja ishemijske bolesti srca, pokazuju da je najveći benefit od hirurške revaskularizacije miokarda prisutan

kod pacijenata sa najvećim rizikom, a koji je definisan: težinom angine/ishemije, brojem obolelih krvnih sudova i disfunkcijom leve komore [62-64]. Meta-analiza sedam randomiziranih studija pokazuje statistički značajno bolje preživljavanje nakon 5, 7 i 10 godina, kod operisanih pacijenata sa visokim i umerenim rizikom, u poređenju sa pacijentima koji su tretirani konzervativno. U grupi pacijenata sa niskim rizikom, ova razlika nije pronađena [65]. Generalno, kod pacijenata sa hroničnom anginom pectoris, bolje preživljavanje nakon hirurške revaskularizacije miokarda, u poređenju sa medikamentoznim lečenjem, prisutno je u slučaju: stenoze glavnog stabla leve koronarne arterije (LM stenoza), trosudovne i višesudovne bolesti, dvosudovne bolesti sa zahvatanjem proksimalnog segmenta prednje leve descendente arterije (LAD) i kod narušene funkcije leve komore. Ova prednost nije dokazana kod pacijenata sa jednosudovnom koronarnom bolešću [66].

Odnos dva osnovna vida lečenja ishemijske bolesti srca, hirurške revaskularizacije i perkutanih koronarnih intervencija, se kroz istoriju značajno menjao, sa konstantnim porastom broja perkutanih intervencija na račun hirurške revaskularizacije. Podaci iz SAD pokazuju da je početkom XXI veka, 69% pacijenata bilo podvrgnuto perkutanim koronarnim procedurama, a svega 31% hirurškoj revaskularizaciji miokarda. Samo 15 godina ranije, taj odnos je bio obrnut. Veliki broj randomiziranih studija (BARI, EAST, FREEDOM, SYNTAX, BEST), u kojima se porede efekti hirurške revaskularizacije miokarda i perkutanih koronarnih intervencija, daje gotovo identične zaključke. Mortalitet u prvih 5 godina je sličan kod obe grupe pacijenata i kreće se od 3%, posle prve godine do 13% u petoj godini, s tim da je mortalitet u prvih 30 dana nešto veći kod pacijenata sa CABG [67]. Incidenca cerebrovaskularnog insulta je veća u grupi pacijenta sa CABG. Incidenca ponovne revaskularizacije je značajno veća kod pacijenata sa PCI i kreće se od 19-32% posle prve godine pa do 60% posle treće godine. Svega 3% pacijenata sa hirurškom revaskularizacijom ima potrebu za ponovnom intervencijom u prvih 5 godina od operacije [68].

Učestalost ponovnog nefatalnog infarkta miokarda i ponovne pojave angine pectoris je niža u grupi pacijenata sa CABG. Ove razlike su posebno izražene kod pacijenata sa insulin zavisnim dijabetesom [69]. Navedene prednosti hirurške revaskularizacije miokarda se odnose na pacijente sa trosudovnom i višesudovnom bolešću i pacijente kod kojih postoji dvosudovna bolest i/ili bolest proksimalnog segmenta LAD [70].

1.3.1 Komplikacije hirurške revaskularizacije miokarda

Uprkos činjenici da hirurška revaskularizacija miokarda, decenijama unazad, predstavlja jednu od najizvođenijih hirurških procedura, operativni mortalitet je i dalje visok i kreće se od 2,6-3,4% [71]. Prema rezultatima prospektivne multicentrične studije (Northern New England Cardiovascular Disease Study Group) koja je analizirala 384 smrtna ishoda, najčešći uzroci smrti kod pacijenata nakon hirurške revaskularizacije miokarda su [72]:

- srčana insuficijencija (65%)
- neželjeni neurološki događaji (7,3%)
- krvarenje (7%)
- respiratorna insuficijencija (5,5%)
- poremećaji srčanog ritma (5,5%)

1.3.1.1 Peri/postoperativni infarkt miokarda

Iako hirurška revaskularizacija miokarda ima za cilj poboljšanje perfuzije srčanog mišića, brojni faktori mogu dovesti do narušavanja koronarnog protoka, sa sledstvenom perioperativnom ishemijom miokarda, poremećajem srčane funkcije i nastankom iznenadne srčane smrti [73].

Perioperativni infarkt miokarda (PIM) predstavlja jednu od najozbiljnijih komplikacija hirurške revaskularizacije miokarda. Incidenca perioperativnog infarkta se kreće od 2-12%, u zavisnosti od definicije i metodologije koja se primenjuje u detekciji. Uzroci perioperativnog infarkta se mogu podeliti u dve grupe. U prvoj grupi su faktori koji su vezani za disfunkciju graftova i nativnih koronarnih arterija: rana okluzija grafta, tromboza koronarne arterije i spazam koronarne arterije. U drugoj grupi su faktori koji nisu vezani za graftove i nativne koronarne arterije: nekompletna revaskularizacija, neadekvatna protekcija miokarda i preoperativna ishemija [74].

Rana okluzija grafta se može detektovati kod oko 12% graftova. Najčešće se radi o okluziji grafta safenske vene (3-12%), zatim grafta radijalne arterije (3-4%) i grafta unutrašnje torakalne arterije (1-2,5%). Rana okluzija grafta je retko klinički manifestna, pa je postavljanje dijagnoze veliki izazov, imajući u vidu veliku učestalost porasta kardiospecifičnih enzima nakon revaskularizacije miokarda, kao i činjenicu da promene u EKG-u i ehokardiografski znaci ispada kinetike miokarda nisu specifični [75,76].

Prema Evropskom Udruženju Kardiologa, perioperativni infarkt miokarda se označava kao Tip 5. infarkta i definiše se kao porast vrednosti srčanih troponina $>10 \times 99^{\text{og}}$ percentila gornje granice referentnih vrednosti, u prvih 48h nakon hirurške revaskularizacije miokarda, kod pacijenata sa normalnim preoperativnim vrednostima troponina, u kombinaciji sa barem jednim od sledećih parametara:

- novonastali patološki Q talas i/ili blok leve grane
- angiografski potvrđena okluzija grafta i/ili native koronarne arterije
- ehokardiografski verifikovan novonastali gubitak vijabilnog miokarda ili novonastali regionalni ispadi kinetike miokarda.

Prema preporukama, porast TnT preko 7 puta i TnI preko 20 puta iznad gornje granice referentnih vrednosti, u prvih 48h nakon hirurške intervencije, bez novonastalih EKG i/ili ehokardiografskih promena, se može smatrati prognostički značajnom perioperativnom ishemijom miokarda i zahteva dalje kliničko praćenje i evaluaciju [77].

Uprkos postojanju ove definicije, dijagnoza perioperativnog infarkta miokarda je još uvek predmet debate, imajući u vidu da perioperativna trauma srčanog mišića, reperfuzija, srčani zastoj i defibrilacija, kao sastavni deo operativnog zahvata, dovode do porasta kardiospecifičnih enzima, a da pritom ne dovode do ishemije. Prema dostupnim podacima, incidenca porasta kardiospecifičnih enzima nakon revaskularizacije miokarda, se kreće od 8-35% [78].

Rezultati studije u kojoj je perioperativni infarkt definisan kao prisustvo novonastalog Q talasa u kombinaciji sa vrednostima CK-MB preko $50 \mu\text{g/l}$ ili samo kao porast vrednosti CK-MB preko $100 \mu\text{g/l}$, pokazuju da je srednja vrednost TnI, u grupi koja ne ispunjava kriterijume IM $20,97 \mu\text{g/l}$, a u grupi koja ispunjava kriterijume $46,85 \mu\text{g/l}$ [79].

Postoji nekoliko mogućih mehanizama kojima se objašnjava porast kardiospecifičnih enzima tokom i nakon hirurške revaskularizacije miokarda. To su: perzistiranje visokih preoperativnih vrednosti markera miokardne nekroze, perioperativna trauma srčanog mišića izazvana manipulacijom, neadekvatna protekcija miokarda, defibrilacija, hemodinamska nestabilnost nakon odvajanja od vantelesnog krvotoka (ECC), rana disfunkcija grafta [80].

Faktori koji su udruženi sa pojavom povišenih vrednosti troponina i kreatin kinaze tokom revaskularizacije miokarda su: starost, bubrežna disfunkcija, IM u prethodnih 7 dana, ukupan broj distalnih anastomoza, vreme ECC, broj defibrilacija i primena intraaortne balon pumpe (IABP) [81].

Studija koja je ispitivala povezanost vrednosti kardiospecifičnih enzima i prohodnost graftova u ranom postoperativnom periodu je pokazala da vrednosti TnI preko 10 ng/ml ukazuju na PIM, dok vrednosti preko 35,5ng/ml ukazuju na okluziju grafta. Vrednosti CK-MB nisu bile od značaja [82].

Studija Wang-a i saradnika je pokazala da je PIM dijagnostikovao dualnim kriterijumom, prediktor povišenog mortaliteta u prvih 30 dana i prvih 6 meseci nakon operacije [83].

Biohemijski markeri su takođe, značajni prediktori postoperativne disfunkcije leve komore i mortaliteta. Studija koja je pratila 800 pacijenata u prvih 30 dana nakon operacije je pokazala da su vrednosti CK-MB preko 100 ng/ml u ranom postoperativnom periodu, značajan prediktor disfunkcije leve komore i mortaliteta. Rizik nestaje tek nakon prve godine [84].

Velika studija Ghal-a i saradnika, sa 1722 bolesnika, pokazala je veliki prediktivni potencijal ranih postoperativnih vrednosti troponina, za nastanak značajnih neželjenih događaja kao što su: smrtni ishod, infarkt miokarda, cerebrovaskularni insult, produžen boravak u jedinici intenzivne nege (preko 48h), ponovni prijem u jedinicu intenzivne nege, potreba za inotropnom potporom cirkulacije preko 24h i novonastala bubrežna insuficijencija [85]. Rezultati studije Januzzi-a i saradnika, koja je poredila prediktivni potencijal TnT i CK-MB za nastanak značajnih neželjenih događaja u ranom postoperativnom periodu, pokazuju nizak prediktivni potencijal postoperativnih vrednosti CK-MB u poređenju sa vrednostima TnT [86].

1.3.1.2 Postoperativna atrijska fibrilacija

Incidenca postoperativne atrijske fibrilacije nakon hirurške revaskularizacije miokarda se kreće između 20% i 30%. Atrijska fibrilacija predstavlja jedan od najčešćih razloga (7,7%) ponovnog prijema u bolnicu. Do pojave poremećaja ritma dolazi između 0 i 21. dana od hirurške intervencije, a prosečno vreme javljanja je 2,9 dana. Najznačajniji faktori rizika za nastanak atrijske fibrilacije su: istorija intermitentne atrijske fibrilacije preoperativno, starost (preko 65 godina), pridružena valvularna hirurgija, plućna hipertenzija, hronična opstruktivna bolest pluća, preoperativna obustava beta blokatora i ACE inhibitora. Faktori koji smanjuju rizik od nastanka atrijske fibrilacije su: postoperativna primena beta blokatora, ACE inhibitora i nesteroidnih antiinflamatornih lekova [87]. Kod pacijenata sa ovom komplikacijom postoji duže vreme boravka u jedinici intenzivne nege, veća učestalost

postoperativnog infarkta miokarda, veća učestalost cerebrovaskularnih događaja, srčane insuficijencije i reintubacije. Hospitalni mortalitet kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom je 5,95%, u poređenju sa 2,95% kod pacijenata koji nisu imali ovu komplikaciju. Mortalitet u prvih šest meseci, kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom je 9,36%, a kod pacijenata bez ove komplikacije 4,17%. Dugoročno preživljavanje je takođe kraće kod ove grupe bolesnika, što se može dovesti u vezu sa upotrebom antikoagulantne i antiaritmijske terapije [88].

1.3.1.3 Respiratorne komplikacije

Rana ekstubacija, u prvih 8h od operacije, je jedan od najznačajnijih benefita nakon kardiohirurških procedura [89]. Prolongirana mehanička ventilacija se javlja kod i do 50% pacijenata. Najčešći razlozi za prolongiranu intubaciju su: nezadovoljavajući nivo budnosti (34,7%), hipoksemija (25,1%) i povećana drenaža (10,1%). Ređi uzroci su ARDS i kardiogeni edem pluća [90].

Faktori rizika za nastanak respiratornih komplikacija su: starost, gojaznost, HOBP, primena IABP, prolongirano vreme vantelesnog krvotoka, sepsa, bubrežna insuficijencija, cerebrovaskularni insult, medijastinitis i reeksploracija grudnog koša [91]. Respiratorna insuficijencija je najčešći razlog (47%) ponovnog prijema u jedinicu intenzivne nege, nakon revaskularizacije miokarda. Dva najznačajnija faktora rizika za readmisiju u jedinicu intenzivne nege su preoperativna bubrežna insuficijencija i postoperativna mehanička ventilacija duža od 24h. Mortalitet kod ove grupe pacijenata iznosi i do 17% [92].

1.3.1.4 Cerebrovaskularni događaji

Incidenca neuroloških komplikacija nakon hirurške revaskularizacije miokarda je oko 6,1%, pri čemu se cerebrovaskularni insult javlja kod oko 3,1% pacijenata, dok su poremećaji neurokognitivnih funkcija prisutni kod oko 3% pacijenata. Incidencija cerebrovaskularnog insulta se povećava sa starošću bolesnika, pa u populaciji preko 70 godina ide i do 8%. Mortalitet kod ove grupe pacijenata je visok (do 21%), a prosečno vreme boravka u bolnici se produžava na 25 dana, u poređenju sa 10 dana prosečne hospitalizacije, kod pacijenata bez ove komplikacije. Jednogodišnje preživljavanje, kod ove grupe pacijenata, iznosi 64%, u poređenju sa 94% kod bolesnika bez cerebrovaskularnog insulta [93].

Postoji nekoliko mogućih patofizioloških mehanizama kojima se objašnjava nastanak cerebrovaskularnog insulta. Rezultati studije Likoskog i saradnika, koja je obuhvatila 388 pacijenata, pokazuju da je najčešći uzrok cerebrovaskularnog insulta embolijski događaj

(62,1%); potom slede: cerebralna hipoperfuzija (8,8%), lakunarni infarkti (3,1%), tromboza (1%) i intrakranijalna hemoragija (1%). Kod 13,9% pacijenata, etiološki faktor nije definisan, dok kod 10,1% pacijenata postoji multifaktorijalna etiologija. U najvećem broju slučajeva, insult je nastao prvog postoperativnog dana [94].

Faktori rizika za nastanak cerebrovaskularnog insulta se mogu podeliti na preoperativne, perioperativne i postoperativne. Najznačajniji preoperativni faktori rizika su: starost, ženski pol, gojaznost, hipertenzija, dijabetes mellitus, prethodni cerebrovaskularni događaj, ateroskleroza karotidnih arterija, hronična opstruktivna bolest pluća i prekomerna upotreba alkohola. Najznačajniji intraoperativni i postoperativni faktori rizika su: primena IABP, prolongirano vreme ECC, potreba za ponovnim uspostavljanjem ECC, sindrom malog minutnog volumena, prolongirana upotreba inotropa i pojava atrijske fibrilacije [95].

Neurokognitivna disfunkcija predstavlja umanjenu sposobnost pacijenta da reši standardizovane testove kognitivne funkcije. U zavisnosti od vrste testiranja, ovaj poremećaj je prisutan kod oko 22% pacijenata, u prvih dva meseca nakon hirurške revaskularizacije miokarda, a u određenoj meri može da traje i do 5 godina [96]. Etiologija ovog poremećaja nije sasvim razjašnjena, a smatra se da najznačajniju ulogu ima cerebralna mikroembolizacija prouzrokovana sistemom za ekstrakorporalnu cirkulaciju. U prilog ovoj tezi ide činjenica da je incidenca kognitivnih poremećaja značajno manja kod pacijenata kod kojih je operacija urađena na kucajućem srcu [97].

1.3.1.5 Renalne komplikacije

Akutna bubrežna insuficijencija kao komplikacija hirurške revaskularizacije miokarda, se definiše kao potreba za hemodijalizom u prvih 30 dana od operacije. Incidenca akutne bubrežne insuficijencije nakon hirurške revaskularizacije miokarda iznosi 1,1%, a mortalitet kod ove grupe pacijenata je izuzetno visok i iznosi 63,7% [98].

Kod pacijenata sa akutnom bubrežnom insuficijencijom postoji veća učestalost nastanka komplikacija u ranom i kasnom postoperativnom periodu. Boravak u jedinici intenzivne nege je duži, a mortalitet nakon 30 dana i posle godinu dana je značajno veći nego u grupi bez ove komplikacije [99]. Najznačajniji faktori rizika za nastanak bubrežne insuficijencije su: starost, ženski pol, gojaznost, dijabetes, preoperativno narušena funkcija bubrega, niska EF, prolongirana ECC. Mehanizam nastanka akutne bubrežne insuficijencije nije potpuno razjašnjen, a smatra se da tome doprinosi veći broj faktora, od kojih su

najznačajniji: odsustvo pulsatilnog protoka i hemodilucija tokom ekstrakorporalne cirkulacije, mikoroembolizacije i aktivacija inflamatornog odgovora [100].

1.3.1.6 Gastrointestinalne komplikacije

Prema podacima Udruženja Torakalnih Hirurga, incidenca gastrointestinalnih komplikacija kod kardiohirurških pacijenata je 2,1 %. Značaj ovih komplikacija se ogleda u visokoj stopi smrtnosti, koja iznosi i do 40%. Gastrointestinalne komplikacije se mogu podeliti u dve osnovne grupe: mezenterijalna ishemija i sve ostale. Mezenterijalna ishemija je najčešća gastrointestinalna komplikacija sa učestalošću od 67%. Smrtnost kod ove grupe pacijenata prelazi 75%. Najveći problem kod ove komplikacije je postavljanje dijagnoze, za šta je neophodna laparatomija. Kod svih preživelih pacijenata, ishemijom je bio zahvaćen samo jedan segment creva. Najznačajniji faktori rizika za nastanak mezenterijalne ishemije su: prethodni cerebrovaskularni događaj, hronična opstruktivna bolest pluća, heparinom indukovana trombocitopenija, atrijska fibrilacija, bubrežna insuficijencija i upotreba IABP. Ostale ređe komplikacije sa znatno nižom stopom smrtnosti su: divertikulitis, pankreatitis, krvareći ulkus i holecistitis [101].

1.3.1.7 Reeksploracija grudnog koša

Prema podacima Udruženja Torakalnih Hirurga, incidenca reeksploracije grudnog koša je oko 3,6%. Postoperativno krvarenje je najčešći razlog ponovnog otvaranja grudnog koša i javlja se kod 2,2% pacijenata. Ređi uzroci su tamponada srca (0,2%) i okluzija grafta (0,2%) [102]. Prema rezultatima studije Karthika i saradnika, intrahospitalni mortalitet kod pacijenata sa ovom komplikacijom je bio 9,5%, a kod kontrolne grupe 3,3%, boravak u jedinici intenzivne nege je gotovo dvostruko duži, a veća je i učestalost potrebe za inotropnom potporom cirkulacije. Najznačajniji faktori rizika za reeksploraciju grudnog koša su: produženo vreme ECC, primena IABP, starost, gojaznost, mala telesna površina, veći broj distalnih anastomoza (više od 5), urgentna hirurgija, preoperativna primena antiagregacione terapije i heparina. Učestalost komplikacija je veća ukoliko je reeksploracija urađena posle više od 12 sati nakon operacije [103]. Reeksploracija usled tamponade se javlja kod 0,2% pacijenata i može se podeliti na ranu i kasnu tamponadu. Rana tamponada se javlja u prvih 72h od operacije, izlivi su obično mali i lokalizovani pa se dijagnoza teže postavlja transtorakalnom ehokardiografijom. Kasna tamponada se javlja nakon 72h od operacije, izlivi su veći, globalni, sa uobičajenom ehokardiografskom slikom [104].

1.3.1.8 Infekcija operativne rane

Incidenca infekcije operativne rane presteralne regije se kreće od 0,5 do 5%. Infekcije se dele na površinske, kada je zahvaćena koža i potkožno tkivo i duboke, kada je zahvaćena grudna kost i retrosternalno tkivo. Mikrobiološke analize pokazuju da su u 70-80% slučajeva, uzročnici infekcije *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus epidermidis*. Infekcije operativne rane značajno produžavaju hospitalizaciju, povećavaju troškove lečenja i doprinose povećanju mortaliteta. Rani mortalitet je isti kod obe grupe pacijenata, dok je petogodišnje preživljavanje kod bolesnika sa ovom komplikacijom 51%, u poređenju sa 73% u grupi pacijenata bez infekcije [105]. Najznačajniji preoperativni faktori rizika za nastanak infekcije operativne rane su: diabetes mellitus, gojaznost (BMI preko 30kg/m²), hronična bubrežna insuficijencija, primena imunosupresivne terapije, urgentna procedura. Najznačajniji intraoperativni i postoperativni faktori rizika su: upotreba grafta obe unutrašnje torakalne arterije, prolongirano vreme ECC, hemodinamska nestabilnost tokom operativnog zahvata i kardiogeni šok [106].

1.4. Antiagregaciona terapija u ishemijskoj bolesti srca

Antiagregaciona terapija predstavlja osnovu medikamentoznog lečenja i sekundarne prevencije ishemijske bolesti srca. U poređenju sa placebo, antiagregaciona terapija značajno umanjuje verovatnoću nastanka neželjenih kardiovaskularnih događaja, kod pacijenata sa stabilnom koronarnom bolešću i kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom [107]. Dvojna antiagregaciona terapija obezbeđuje intenzivniju inhibiciju funkcije trombocita (PLT) u poređenju sa monoterapijom, a samim tim, doprinosi redukciji neželjenih ishemijskih događaja nakon perkutanih koronarnih intervencija i nakon akutnog koronarnog sindroma. Sa druge strane, zbog snažnog antiagregacionog efekta, kod ove grupe pacijenata, postoji povećen rizik od nastanka hemoragijskih komplikacija [108].

Odabir lekova i dužina trajanja dvojne antiagregacione terapije, jeste predmet debate i mora se određivati za svakog bolesnika individualno, pri čemu se u obzir uzimaju klinička slika, profil rizika za nastanak ishemičnih i hemoragičnih događaja i plan lečenja ishemijske bolesti srca [109].

Inhibicija funkcije trombocita igra centralnu ulogu u lečenju i prevenciji kratkoročnih i dugoročnih aterotrombotičnih događaja kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca. Najznačajniji predstavnici oralne antiagregacione terapije, koja se primenjuje u lečenju ishemijske bolesti srca su:

- acetilsalicilna kiselina (ASA)
- inhibitori adenzindifosfatnih (ADP) P2Y₁₂ receptora trombocita - derivati tienopiridina: klopidogrel, tikagrelor i prasugrel.

ASA i klopidogrel su široko upotrebljavani antitrombocitni lekovi, koji se primenjuju u svim oblicima ishemijske bolesti srca, dok se noviji i potentniji lekovi - tikagrelor i prasugrel, uglavnom primenjuju kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom. Iako postoji nekoliko mogućih kombinacija primene antiagregacionih lekova, u kliničkoj praksi se obično kombinuje ASA sa još jednim lekom iz grupe inhibitora ADP receptora trombocita [110].

1.4.1 Acetilsalicilna kiselina

Acetilsalicilnu kiselinu je otkrio Felix Hoffman, hemičar u laboratoriji fabrike Friedrich Bayer & Co., Elberfeld, Nemačka. Hoffman je acetilsalicilnu kiselinu izolovao 1897. godine, a na tržištu se, pod nazivom Aspirin, nalazi od 1899. godine [111].

Nakon oralne administracije, ASA se vrlo brzo apsorbuje iz želuca i gornjih partija tankog creva, bioraspoloživost aspirina je 40-50%, bez obzira na dozu. Maksimalni nivo leka u plazmi se dostiže nakon 30-40 minuta, kod običnih tableta, odnosno 3-4 sata nakon unošenja obloženih tableta. Apsorpcija aspirina je dozno zavisna i nakon unošenja velikih doza, koncentracija leka u plazmi može da raste i do 24h od primene. Poluživot ASA u cirkulaciji iznosi svega 15-20 minuta, usled brze presistemske hidrolize [112]. Oko 50-80% salicilata u krvi je vezano za albumine, a ostatak se nalazi u aktivnom, jonizovanom stanju. Vezivanje za proteine je dozno zavisno. Oko 80% terapijskih doza ASA se metaboliše u jetri. Većina supstance, u konjugaciji sa glicinom, formira saliciluričnu kiselinu, a manji deo se hidroksiluje u gentizičnu kiselinu. Saliciliati se dominantno izlučuju putem bubrega, i to kao salicilurična kiselina (75%), slobodna salicilna kiselina (10%), salicilfenol (10%) i acil glukouronidi (5%). Kod unošenja malih doza (do 250mg/dan) poluvreme eliminacije je 2-4,5h, dok je kod unošenja većih doza leka, poluvreme eliminacije znatno duže (15-30h) [113,114].

Osnovni efekti primene ASA su: redukcija inflamacije, analgezija, antipiretsko dejstvo i antiagregacioni efekat. Smatra se da ASA svoje dejstvo ostvaruje redukcijom sinteze prostaglandina i tromboksana A₂ (TXA₂). To dejstvo ASA se postiže ireverzibilnom inhibicijom enzima ciklooksigenaze (COX). COX je enzimski katalizator u procesu

oksidacije arahidonske kiseline, koja je prekursor prostanoida. Arahidonska kiselina se kroz procese oksidacije i peroksidacije, a uz prisustvo COX i prostaglandin H-sintaze, transformiše u prostaglandin G₂ i prostaglandin H₂ (PGH₂). PGH₂, se dalje uz pomoć specifičnih sintaza, transformiše u PGD₂, PGE₂, PGF₂-alfa, PGI₂ (prostaciklin) i TXA₂. Aspirin deluje kao acetilirajući agens, pri čemu se acetil grupa kovalentno vezuje za serin rezidue na aktivnim mestima ciklooksigenaze. Po ovome se ASA razlikuje od ostalih nesteroidnih antiinflamatornih lekova, koji deluju kao reverzibilni inhibitori. Neki od navedenih prostaglandina, pre svega PGI₂, imaju antiagregacioni efekat. PGI₂ se najvećim delom sintetiše u ćelijama vaskularnog endotela i bitan je za kontrolu efekta TXA₂. Inhibicija sinteze TXA₂, uz očuvanje produkcije PGI₂, se ostvaruje primenom malih doza ASA, u cilju postizanja antiagregacionog efekta. Inhibicija trombocita se u velikoj meri ostvaruje na nivou portne cirkulacije, pre nego što ASA prođe metabolizam u jetri. Na taj način je endotel sistemske cirkulacije, kao glavni izvor antiagregacionog PGI₂, zaštićen od inhibitornog efekta ASA [115]. Razlikujemo najmanje dve izoforme enzima ciklooksigenaze, COX-1 i COX-2. Aspirin je neselektivan i ireverzibilno inhibira obe forme, uz nešto veći afinitet prema COX-1. Kako trombociti nemaju DNK, sinteza novih količina COX nije moguća, te je ovaj enzim ireverzibilno inhibiran do kraja životnog veka trombocita (8-10 dana) [116]. Inhibicijom enzima COX-1, suprimira se sinteza prostaglandina H₂, koji je prekursor TXA₂. Efekat aspirina na trombocite je primarno vezan za "down" regulaciju oslobađanja sadržaja gustih granula [117].

Istraživanja pokazuju da aspirin inhibira aktivaciju trombocita, koja je vezana za interakciju sa neutrofilima. Ovaj proces je NO/cGMP posredovan. Inhibicijom sinteze prostaciklina, povećava se sinteza NO u endotelnim ćelijama, čime se redukuje interakcija trombocita i neutrofila [118].

Ovde je važno napomenuti i da ASA usporava proces ateroskleroze, štiteći LDL od oksidativne modifikacije, kao i popravljanjem funkcije aterosklerozom izmenjenog endotela [119]. Ovaj efekat se objašnjava antioksidativnim dejstvom acetilsalicilne kiseline. Naime, ASA inhibira citokin-zavisnu indukciju ekspresije NOS II gena, uklanja hidroksilne radikale iz dihidroksibenzoata i acetilše epsilon-amino grupu lizinskih rezidua u proteinima, što sve skupa, značajno umanjuje oksidativni stres [120].

Proces stvaranja tromba započinje adhezijom trombocita, potom slede agregacija, aktivacija trombocita i oslobađanje sadržaja granula. Izuzev adhezije, ASA inhibira sve ostale korake u procesu stvaranja trombocitnog čepa [121].

Antiinflamatorni efekat ASA se ostvaruje istim mehanizmom kao i antitrombocitni. Inhibicijom COX, redukuje se sinteza proinflamatornih eikosanoida, gde spadaju i prostaglandini i tromboksan. ASA takođe inhibira sintezu proinflamatornog leukotrijena 12-HETE, koji deluje hemotaktično. Redukciji inflamacije doprinosi i inhibicija migracije i aktivnosti proinflamatornih ćelija, kao što su neutrofili i monociti [122]. ASA ima veliki značaj u produkciji lipoksina. Lipoksini su antiinflamatorni eikosanoidi, najvećim delom prisutni u neutrofilima i makrofagima. Njihova uloga se ogleda u regulaciji i kontroli jačine inflamatornog odgovora [123].

Obustava terapije ASA nakon dugotrajne primene, udružena je sa povećanim rizikom od nastanka neželjenih kardiovaskularnih događaja (cerebrovaskularni insult, infarkt miokarda, ishemija donjih ekstremiteta) [124]. Do nastanka neželjenih događaja obično dolazi između 7. i 30. dana od obustave terapije, sa pikom između 7. i 10. dana. Mehanizam nastanka ovakvog “*rebound*” efekta nije u potpunosti razjašnjen, a neke hipoteze ukazuju na postojanje hiperreaktivnosti trombocita i povećanu sklonost ka aktivaciji i agregaciji nakon obustave ASA, koja je posledica povećane ekspresije receptora na površini trombocita [125]. Rezultati studije Đukanovića i saradnika ukazuju na mogućnost nastanka rebound efekta ASA, nakon obustave terapije klopidogrelom [126].

1.4.2 Klopidogrel

Klopidogrel je tienopiridin druge generacije, koji je u velikoj meri zamenio tiklopidin, tienopiridin prve generacije, zahvaljući boljoj toleranciji, manjoj incidenci neželjenih hematoloških događaja i bržem postizanju efekta. Nakon oralne administracije, oko 50% doze leka se apsorbuje iz digestivnog trakta. Nakon apsorpcije, 94-98% leka i njegovih metabolita je reverzibilno vezano za proteine plazme. Maksimalna koncentracija metabolita se dostiže nakon 60 minuta od administracije, a aktivni metabolit ima poluvreme eliminacije 30-60 minuta. Oko 50% leka se eliminiše preko urina, a 46% preko digestivnog trakta, unutar od 5 dana. Vreme postizanja maksimalnog učinka je dozno zavisno i kod unošenja većih doza leka (300-600mg) se ostvaruje 2h nakon administracije [127].

Klopidogrel je inaktivan pro-lek, koji zahteva enzimsku konverziju u svoj aktivni metabolit, pomoću serije citohrom P450 (CYP) enzima. Stvaranje aktivnog metabolita klopidogrela u jetri se dešava u dva koraka. CYP enzimi neophodni za ovaj proces su: CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4. Najpre se sintetiše 2-oxo-clopidogrel, farmakološki inaktivan metabolit, od koga kasnije nastaje aktivna supstanca R-130964 (clop-AM) [128].

Istovremeno, 85-90% apsorbovanog klopidogrela podleže metabolizmu prvog prolaska u jetri, gde se preko karboksilesteraze 1, hidrolizuje u inaktivni metabolit karboksilične kiseline (SR26334). Kao posledica toga, svega 2% unesnog leka se konvertuje u clop-AM i dospe u sistemsku cirkulaciju [129].

Nakon aktivacije, klopidogrel ostvaruje svoj efekat specifičnim, ireverzibilnim vezivanjem za P2Y₁₂, podtip adenezindifosfatnih receptora, na površini trombocita. P2Y₁₂ receptor pripada grupi G protein-udruženih receptora. Njegovom aktivacijom pokreće se kompleksna kaskada intraceularnih događaja, što dovodi do redukcije fosforilacije vazodilatator-stimulisanog fosfoproteina, inaktivacije GPIIa/IIIb receptora i smanjenog oslobađanja sadržaja granula. To kao krajnji rezultat ima inhibiranje amplifikacije agregacije trombocita i destabilizaciju već formiranih agregata trombocita [130].

Kao i u slučaju ASA, postoje podeljenja mišljenja oko nastanka “*rebound*” efekta nakon obustave primene klopidogrela. Rezultati studija koje su objavili Pfisterer i saradnici i Ho i saradnici, pokazuju povećanu incidencu neželjenih kardiovaskularnih događaja u prvih 90 dana nakon obustave terapije klopidogrelom, kod pacijenata sa ranijim akutnim koronarnim sindromom [131].

Smatra se da je osnovni mehanizam nastanka rebound efekta, biološka adaptacija trombocita ili megakariocita, u vidu povećane senzitivnosti na ADP izazvane stimuluse, do koje dolazi tokom perioda supresije inhibitorima ADP receptora [132]. Sa druge strane, rezultati većeg broja studija, čija se metodologija zasniva na merenju aktivnosti trombocita i merenju markera aktivacije trombocita, pre, tokom i nakon obustave primene klopidogrela, su pokazali odsutvo bilo kakve povećane aktivnosti trombocita nakon prestanka terapije klopidogrelom. Zabeleženo je vraćanje parametara, koji pokazuju aktivnost trombocita, na vrednosti pre započinjanja terapije, već posle 7 dana od obustave primene leka. Povećana incidenca neželjenih kardiovaskularnih događaja se objašnjava prevremenom obustavom antiagregacione terapije, kao i uznapredovalim aterosklerotskim promenama [133].

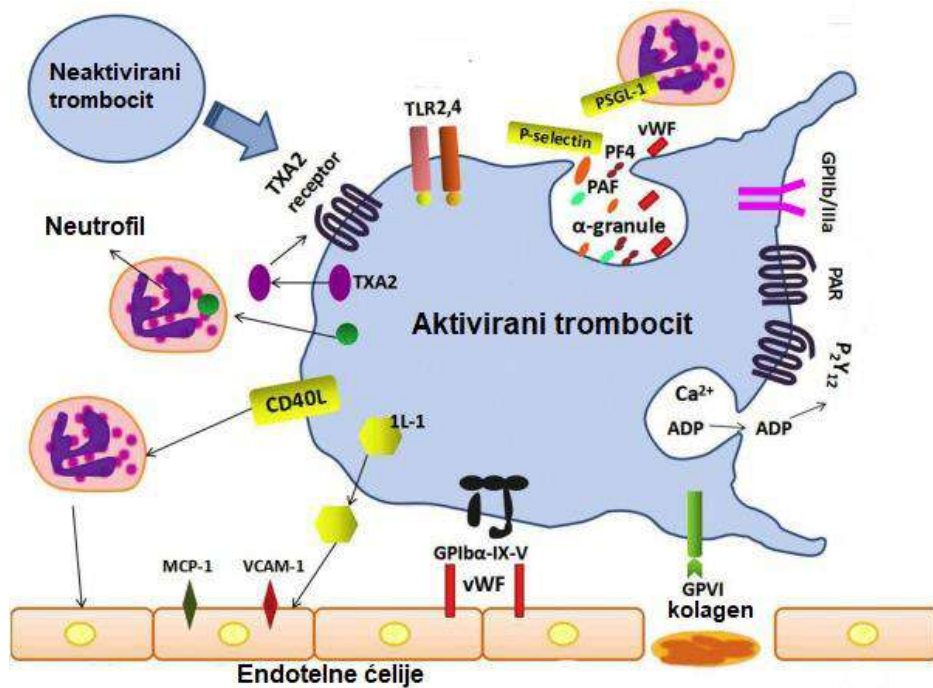
1.4.3 Tikagrelor

Tikagrelor je noviji antitrombocitni lek koji pripada grupi inhibitora P2Y₁₂ receptora. Po hemijskom sastavu, tikagrelor pripada derivatima ciklopentiltriazolopirimidina i poseduje farmakološka svojstva koja se značajno razlikuju od antitrombocitnih lekova iz grupe tienopiridina. Nakon oralne administracije, tikagrelor se brzo apsorbuje iz digestivnog trakta. Bioraspoloživost leka iznosi oko 36%. Nakon apsorpcije, oko 99.8% supstance se nalazi

vezano za proteine plazme. Za razliku od klopidogrela, tikagrelor nije inaktivni prolek i ne zahteva metaboličku aktivaciju za postizanje antiagregacionog efekta [134]. I pored toga, tikagrelor je veoma podložan metaboličkim procesima, pri čemu nastaje njegov aktivan, ekvipotentan metabolit, sa oznakom AR-C124910XX. Maksimalna koncentracija leka i njegovog metabolita se postiže za 1,5-4h, a maksimalni antitrombocitni učinak se ostvaruje 2h nakon unošenja. Poluvreme eliminacije iznosi 6,7-12,4h. Tikagrelor se skoro u potpunosti eliminiše preko digestivnog trakta [135].

Tikagrelor deluje kao direktini inhibitor P2Y₁₂ receptora trombocita. Mesto vezivanja tikagrelora za receptore se razlikuje od mesta vezivanja endogenog ADP. Ova osobina, tikagrelor čini nekompetativnim, reverzibilnim inhibitorom P2Y₁₂ receptora, za razliku od klopidogrela, koji je kompetativni, ireverzibilni inhibitor [136].

Osim osnovnog, antiagregacionog dejstva, neke studije sa animalnim modelima su pokazale da tikagrelor ima i protektivno dejstvo na ishemični miokard, u vidu redukcije infarktnog područja. Naime, tikagrelor deluje i kao inhibitor ekvibratornog transportera nukleozida (ENT-1), koji je neophodan za ćelijsko preuzimanje adenzina. Poznato je da se adenzin nakuplja u ishemičnom tkivu, gde ima protektivno dejstvo, sa obzirom da deluje vazodilatatorno, inhibira agregaciju trombocita kao i adheziju leukocita za zid krvnih sudova. Stoga se može zaključiti, da se primenom tikagrelora povećava nivo protektivnog adenzina u ishemičnom tkivu [137]. Iako je tikagrelor reverzibilni inhibitor trombocita sa kratkim vremenom eliminacije, potpun oporavak funkcije trombocita se ostvaruje tek 3-5 dana po obustavi terapije [138].



Slika 2. Šematski prikaz aktivacije trombocita
(Wang Y et al. *Thrombosis Research*. 2018;166:28-36.)

1.4.4 Antiinflamatorni efekat inhibitora P2Y₁₂ receptora

Rezultati studija pokazuju da, osim osnovnog antiagregacionog, inhibitori P2Y₁₂ receptora, ispoljavaju i antinflatatorno dejstvo. Naime, velika studija Tsai-a i saradnika, sa 683.421 pacijenatom je pokazala da je primena antiagregacionih lekova nezavisni prediktor niže stope mortaliteta kod pacijenata sa sepsom [139]. Mehanizam kojim bi se objasnio ovakav efekat antiagregacione terapije nije još uvek potpuno razjašnjen. Poznato je da u patogenezi inflamatornog procesa značajnu ulogu ima interakcija između trombocita i leukocita. Ova interakcija stimuliše produkciju i oslobađane proinflatatornih citokina od strane leukocita. Inhibicijom ADP receptora se, između ostalog, smanjuje i ekspresija molekula P-selektina na površini trombocita. P-selektin ima veoma važnu ulogu u interakciji trombocita i leukocita i u formiranju trombocitno-leukocitarnih agregata [140]. Sudija Tomasa i saradnika pokazala je da primena klopidogrela i tikagrelora značajno inhibira sistemsku inflamaciju kod zdravih volontera koji su bili izloženi endotoksinu E.coli. Kod pacijenata kod kojih je primenjivana antiagregaciona terapija, zabeležen je značajno niži nivo proinflatatornih citokina: TNF alfa, IL-6, IL-8, hemokin (C-C motif) ligand 2 (CCL2) i

faktora stimulacije rasta kolonija (G-SCF), uz povećanje nivoa antinflatornog IL-1 i redukovanu migraciju leukocita [141].

1.4.5 Antiagregaciona terapija i stabilna koronarna bolest

Terapija ASA i dalje predstavlja osnovu sekundarne prevencije stabilne ishemijske bolesti srca, bez obzira na strategiju lečenja. Meta-analiza koja je obuhvatila 17.000 visokorizičnih pacijenata, je pokazala da primena malih doza ASA (75-150mg/dan), redukuje rizik od infarkta miokarda za 31% i rizik od ishemičnog šloga za 22%, uz povećan rizik od nastanka hemoragičnog insulta i ekstrakranijalnog krvarenja, sa sve ukupnom redukcijom mortaliteta od bilo kog uzroka od 10% [142]. CAPRIE studija, u kojoj je poreden efekat ASA (325mg/dan) i efekat klopidozola (75mg/dan), je pokazala da je dugotrajna primena klopidozola udružena sa smanjenim rizikom od nastanka infarkta miokarda, ishemičnog šloga i smrtnog ishoda od kardiovaskularnih bolesti, u poređenju sa dugotrajnom primenom ASA, bez značajno povišenog rizika od nastanka neželjenih hemoragičnih događaja [143].

Prema važećim preporukama, dugotrajna primena niskih doza ASA je indikovana kod svih bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću, dok je primena klopidozola indikovana u slučaju intolerancije ASA [144]. Rutinska primena dvojne antiagregacione terapije kod bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću, bez prethodnog infarkta, perkutane koronarne intervencije ili hirurške revaskularizacije miokarda nije indikovana. Rezultati CHARISMA studije ukazuju na moguće benefite dvojne antiagregacione terapije (DAPT), u poređenju sa monoterapijom ASA, kod pacijenata sa stabilnom koronarnom bolešću, kod kojih postoji visok rizik od neželjenih ishemičnih događaja. Pri čemu je važno naglastiti, da je u grupi sa DAPT, prisutan značajno veći rizik od nastanka umerenih hemoragičnih komplikacija [145].

1.4.6 Antiagregaciona terapija i perkutane koronarne intervencije

Kombinacija ASA i inhibitora ADP receptora trombocita predstavlja osnovu farmakološkog lečenja bolesnika nakon implantacije koronarnog stenta. Primena DAPT tokom 4-6 nedelja, značajno redukuje rizik od nastanka neželjenih kardiovaskularnih događaja u poređenju sa monoterapijom ASA ili kombinovanom primenom ASA i oralne antikoagulantne terapije (OAT). Incidenca neželjenih hemoragijskih događaja je niža u grupi koja je tretirana DAPT, u poređenju sa grupom kod koje je primenjivana kombinacija ASA i OAT. Sa druge strane, primena DAPT značajno povećava rizik od nastanka ozbiljnih

hemoragičnih događaja, sa povišenom stopom kratkoročnog i dugoročnog mortaliteta, u poređenju sa monoterapijom ASA [146].

CREDO studija, u kojoj je poređen efekat primene klopidogrela u trajanju od godinu dana sa efektom jednomesečne terapije, u kombinaciji sa ASA, pokazala je redukciju incidence neželjenih kardiovaskularnih događaja za 27%, u grupi sa prolongiranom primenom DAPT [147].

Dok za primenu DAPT u trajanju od mesec dana, nakon implantacije BM stenta, postoji opšti koncenzus, trajanje DAPT nakon implantacije DE stenta je predmet debate. Razlog za to su kontradiktorni rezultati većeg broja randomiziranih studija koje se bave ovim problemom. Većina ovih studija poredi rezultate uobičajene jednogodišnje primene DAPT, sa primenom ovih lekova u kraćem (3-6 meseci) ili dužem (18-48 meseci) periodu. Opšti zaključak je da trajanje DAPT nakon implantacije DE stenta mora biti individualno i zasnovano na proceni rizika od nastanka neželjenih ishemičnih i hemoragičnih komplikacija [148,149].

Prema važećim preporukama ESC i AHA, primena ASA i klopidogrela je indikovana kod svih pacijenata mesec dana nakon implantacije BM stenta i najmanje 6 meseci nakon implantacije DE stenta. Primena potentnijih inhibitora ADP receptora (prasugrel, tikagrelor) se može razmotriti kod pacijenata kod kojih postoji povišen rizik od nastanka neželjenih ishemičnih događaja [150].

1.4.7 Antiagregaciona terapija nakon akutnog koronarnog sindroma

Primena ASA predstavlja osnovu medikamentoznog lečenja kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom (ACS), bez obzira na kliničku manifestaciju i dalju strategiju lečenja (medikamentozno, PCI, CABG) [108]. Međutim, odabir optimalne doze ASA, za sekundarnu prevenciju, kod pacijenata sa ACS je predmet debate. CURRENT-OASSIS 7 studija je pokazala da nema značajne razlike u nastanku neželjenih kardiovaskularnih događaja, kod pacijenata sa ACS koji su tretirani visokim dozama aspirina (300-325mg/dan) i kod pacijenata koji su tretirani nižim dozama (75-100mg/dan), uz nižu incidencu gastrointestinalnog krvarenja kod bolesnika koji su tretirani nižim dozama [151]. PLATO studija je pokazala bolju efikasnost klopidogrela nad tikagrelorom kod pacijenata koji su tretirani većim dozama ASA, dok je u grupi koja je tretirana nižim dozama ASA, tikagrelor bio efikasniji u odnosu na klopidogrel. Mehanizam interakcije tikagrelora i visokih doza ASA nije u potpunosti razjašnjen, a smatra se da značajnu ulogu ima nivo inhibicije P2Y₁₂

receptora, kao i moguće protrombotsko dejstvo visokih doza ASA, usled supresije prostaciklina [152].

CURE studija je pokazala značajnu redukciju rizika od nastanka neželjenih kardiovaskularnih događaja, kod pacijenata sa ACS, kod kojih je primenjivana DAPT klopidogetrelom i ASA, u trajanju od 3-12 meseci, u poređenju sa monoterapijom ASA. U grupi sa DAPT postoji povišen rizik od nastanka hemoragičnih komplikacija, pri čemu je učestalost životno ugrožavajućih hemoragičnih komplikacija slična kod obe grupe pacijenata [153].

Prema važećim preporukama, kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom, indikovana je primena niskih doza ASA (75-100mg/dan) u kombinaciji sa klopidogetrelom ili tikagrelorom, u trajanju od 12 meseci. Prolongirana DAPT se može razmotriti kod pacijenata kod kojih u prvih godinu dana nije bilo neželjenih efekata terapije. Upotreba prasugrela u ovoj grupi pacijenata nije indikovana. DAPT u trajanju od 12 meseci, preporučuje se kod pacijenata sa ACS kod kojih je indikovana PCI, bez obzira na vrstu stenta. Iste preporuke postoje i za bolesnike koji su imali ACS, a kod kojih je urađena hirurška revaskularizacija miokarda [108].

Poseban problem predstavljaju bolesnici sa ACS, kod kojih je indikovana hirurška revaskularizacija miokarda u istoj hospitalizaciji. Mali broj studija se bavi analizom benefita i rizika od primene DAPT neposredno pre hirurške revaskularizacije, naročito imajući u vidu povećan rizik od krvarenja tokom i nakon operacije, kod ove grupe pacijenata. U CURE studiji, rizik od nastanka neželjenih kardiovaskularnih događaja (IM, šlog, smrtni ishod) bio je za 11% niži u grupi pacijenata koji su dobijali ASA i klopidogetrel, u poređenju sa placebo, uz nešto viši rizik od nastanka hemoragičnih komplikacija, tokom jednogodišnjeg praćenja [154]. Studija Sadeghi i saradnika, na 224 pacijenata, je pokazala da nema značajne razlike u nastanku postoperativnih komplikacija, kao ni razlike u nastanku neželjenih događaja u prvih 6 meseci nakon operacije, između pacijenata kod kojih je DAPT primenjivana do samog operativnog zahvata, u poređenju sa grupom pacijenata kod kojih je primenjivana samo monoterapija ASA [155]. TRITON-TIMI 38 studija je pokazala da je 30-dnevni mortalitet bio značajno niži kod bolesnika sa ACS koji su preoperativno dobijali prasugrel u poređenju sa bolesnicima koji su tretirani klopidogetrelom. U grupi koja je tretirana prasugrelom je bila veća postoperativna drenaža, veća potreba za transfuzijama derivata krvi i veća učestalost reintervencija [156]. PLATO studija je pokazala manji opšti mortalitet i manji mortalitet od kardiovaskularnih bolesti, kod pacijenata sa ACS koji su do 7 dana preoperativno tretirani tikagrelorom, u poređenju sa klopidogetrelom [157].

1.4.8 Antiagregaciona terapija pre hirurške revaskularizacije miokarda

Primena dvojne antiagregacione terapije je široko rasprostranjena među kardiovaskularnim bolesnicima, pre svega kod pacijenata nakon perkutanih koronarnih intervencija, ali i u cilju sekundarne prevencije neželjenih kardiovaskularnih događaja [158].

Kada se postavi indikacija za hiruršku revaskularizaciju miokarda, u neposrednom preoperativnom periodu, potrebno je doneti odluku o obustavi antiagregacione terapije, uzimajući u obzir sve rizike i koristi koje ovaj vid lečenja nosi sa sobom. Prema tradicionalnim preporukama, antiagregacionu terapiju je potrebno obustaviti 7-10 dana pre hirurškog zahvata [159]. Međutim, rezultati novijih meta-analiza, sve više naglašavaju prednosti primene antiagregacionih lekova do same hirurške intervencije.

1.4.8.1 Preoperativna primena ASA

Pre oko deset godina, rezultati dostupnih studija su ukazivali na povišen rizik od postoperativnog krvarenja, povećanu potrebu za transfuzijama krvnih derivata, kao i veću učestalost reeksploracije grudnog koša, kod pacijenata kod kojih je ASA primenjivana do same hirurške intervencije. Stoga je obustava ASA, 3-5 dana pre operativnog zahvata, bila uobičajena u kliničkoj praksi.

To pravilo je i danas široko rasprostranjeno u kliničkoj praksi i još uvek postoje pojedine preporuke, na osnovu kojih primenu ASA treba obustaviti nekoliko dana pre operativnog zahvata, posebno kod bolesnika sa povišenim rizikom od krvarenja i kod pacijenata sa nižim rizikom od nastanka neželjenih trombotskih događaja [160].

Studije rađene na pacijentima sa akutnim koronarnim sindromom su pokazale da je obustava ASA nezavisan prediktor smrtnog ishoda. Ubrzo, slični rezultati sa dobijaju i kod kardiohirurških bolesnika.

Meta-analiza, sa ukupno 1437 bolesnika je pokazala manju učestalost perioperativnog infarkta miokarda, kod pacijenata kod kojih je ASA primenjivana do operativnog zahvata. Incidenca infarkta kod ove grupe je bila 2,8% nasuprot 5,6%, u grupi u kojoj je ASA obustavljena preoperativno [161-163].

Tri studije, sa ukupno 1005 pacijenata, su poredile mortalitet kod pacijenata kod kojih je ASA primenjivana do operativnog zahvata i kod kontrolne grupe, pri čemu nije pronađena značajna razlika u većini ispitivanih parametara između ove dve grupe pacijenata. Studija

Deja i saradnika je pokazala bolje trogodišnje preživljavanje kod pacijenata koji su preoperativno uzimali ASA [162-164].

U većem broju studija, sa ukupno 2279 pacijenata, analizirano je postoperativno krvarenje kod dve grupe pacijenata, rezultati su pokazali značajno veću postoperativnu drenažu u grupi koja je preoperativno dobijala ASA. Statistička razlika je bila značajna kod pacijenata koji su uzimali ASA u dozi većoj od 160mg/dan, kao i u studijama koje su rađene pre 2000. godine. Kod ostalih pacijenata ta razlika nije bila statistički značajna [164-167].

Studija Myles-a i saradnika pokazuje da preoperativna primena ASA nije udružena sa povećanim rizikom od krvarenja i drugih neželjenih hemoragijskih događaja [168]. Ispitivanja su pokazala da nije bilo značajne razlike u potrebi za transfuzijama krvnih derivata kod dve grupe pacijenata. Kod pacijenata koji su preoperativno uzimali visoke doze ASA postojala je veća potreba za transfuzijom eritrocita (RBC), ali ta razlika nije dostigla statističku značajnost. Postoperativna reeksploracija grudnog koša je bila učestalija kod bolesnika koji su preoperativno uzimali ASA, u poređenju sa placebo (5,6% vs 3,0%). Pri čemu, ova razlika nije bila statistički značajna kod pacijenata koji su uzimali manje doze ASA (ispod 160mg/dan) [161,164].

Ispitivanja su pokazala da primena ASA do samog operativnog zahvata poboljšava oskigenaciju miokarda u perioperativnom i ranom postoperativnom toku, kao i da doprinosi prevenciji akutne okluzije grafta u ranom postoperativnom periodu [169].

Rezultati Cao-a i saradnika pokazuju da je kontinuirana terapija ASA u preoperativnom periodu, udružena sa značajnim smanjenjem incidence neželjenih cerebrovaskularnih događaja (8,7% vs 10,8%), nižom stopom postoperativne bubrežne insuficijencije (3,7% vs 7,1%), manjom potrebom za hemodijalizom (1,9% vs 3,6%), kao i kraćim boravkom u jedinici intenzivne nege (107h vs 136h), u poređenju sa placebo. Učestalost ponovne hospitalizacije se nije razlikovala kod dve grupe pacijenata [170].

Ovakvi rezultati se mogu dovesti u vezu sa teorijom antinflatarnog efekta ASA, po kojoj ona redukuje oksidativni stres i sisitemski inflamatorni odgovor u postoperativnom periodu, na šta ukazuju niže vrednosti CRP-a kod ovih pacijenata [171].

Na osnovu ovakvih rezultata, koji uglavnom naglašavaju pozitivne efektne primene ASA, bez značajne razlike u učestalosti neželjenih hemoragijskih događaja, većina novijih preporuka podrazumeva kontinuiranu terapiju acetilsalicilnom kiselinom do samog operativnog zahvata, kao i primenu ASA u prvih 6h nakon operacije.

Prema aktuelnim preporukama AHA/ACC/SCAI, kod pacijenata koji su prethodno uzimali dnevnu dozu ASA, indikovano je nastavak terapije do samog operativnog zahvata, u cilju redukcije neželjenih ishemijskih događaja [172].

1.4.8.2. Preoperativna primena klopidogrela

Klopidogrel je potentni antiagregacioni lek koji se dobro toleriše, ima brzo delovanje i nisku incidencu ozbiljnih neželjenih efekata. Kao takav, u kombinaciji sa ASA, je neizostavni deo terapije velikog broja kardiovaskularnih bolesnika.

Sa druge strane, potentna i ireverzibilna inhibicija funkcije trombocita, koju izaziva primena ovog leka, može dovesti do značajnih problema u perioperativnom i postoperativnom toku, kod pacijenata kod kojih je indikovana hirurška revaskularizacija miokarda [173].

Rezultati studije Kapentakis-a i saradnika pokazuju veću učestalost reeksplozacije grudnog koša usled krvarenja kod pacijenata koji su preoperativno bili tretirani klopidogrelom, u poređenju sa kontrolnom grupom (5,8% vs 1,3%). Postoperativna drenaža je bila za oko 400 ml veća u grupi pacijenata koji su uzimali klopidogrel. Primena klopidogrela je bila udružena sa većom potrebom za perioperativnim transfuzijama krvnih derivata u poređenju sa kontrolnom grupom (RBC- 30,4% vs 22,1%; PLT - 5,1% vs 1,8%; sveža smrznuta plazma (SSP) – 3,9% vs 1,6%). Stopa postoperativnih transfuzija je takođe bila značajno veća u grupi sa klopidogrelom (RBC - 54,5% vs 37,7%; PLT - 19% vs 8,7%; SSP – 13% vs 7,7%). Interesantno, u grupi pacijenata koji su operisani na kucajućem srcu (“*off pump*” tehnikom), potrebe za transfuzijama su bile manje u grupi koja je dobijala klopidogrel. Stopa operativnog mortaliteta, između ove dve grupe, se nije značajno razlikovala (1,7% vs 1,4%). Takođe, potreba za primenom mehaničke potpore cirkulacije, dužina mehaničke ventilacije, boravak u jedinici intenzivne nege, incidenca postoperativnog cerebrovaskularnog insulta, incidenca postoperativne bubrežne insuficijencije i potrebe za hemodijalizom, nisu se značajno razlikovale u ove dve grupe bolesnika [174].

Meta-analiza Cao-a i saradnika sa 6385 pacijenata, je pokazala da kod bolesnika kod kojih je klopidogrel obustavljen 5 ili više dana pre operativnog zahvata, postoji niža stopa operativnog mortaliteta i perioperativnog infarkta miokarda, u poređenju sa pacijentima koji uopšte nisu uzimali klopidogrel. Statistički značajna razlika u učestalosti reeksplozacije grudnog koša, postoperativnog krvarenja i tridesetodnevno mortaliteta, nije pronađena. Kada se poredi ishodi kod pacijenata kod kojih je klopidogrel obustavljen 5 ili više dana pre

operacije, sa grupom pacijenata kod kojih je klopidogrel obustavljen unutar 5 dana do operacije, rezultati pokazuju značajno veću stopu postoperativnog krvarenja, dva puta veću učestalost reeksploracije grudnog koša, kao i veću stopu operativnog mortaliteta, postoperativnog infarkta miokarda i cerebrovaskularnog insulta, kod pacijenata kod kojih je klopidogrel obustavljen kasnije. U ovoj grupi pacijenata duže je vreme provedeno na mehaničkoj ventilaciji, kao i u jedinici intenzivne nege uopšte [175].

Rezultati istraživanja Petričevića i sar. su pokazali značajno veći rizik od postoperativnog krvarenja, kao i veću potrebu za postoperativnom primenom transfuzija krvi i krvnih derivata u grupi pacijenata kod kojih je klopidogrel ukinut tri ili manje dana pre revaskularizacije miokarda, u poređenju sa pacijentima kod kojih je ovaj lek ukinut ranije. Ovo istraživanje je pokazalo jasnu korelaciju između disfunkcije trombocita i povećanog postoperativnog krvarenja [176].

Veliki problem predstavljaju bolesnici kod koji je indikovana hitna hirurška intervencija, a koji su na terapiji klopidogrelom. Tu se vodiči dosta razlikuju, od onih po kojima operativni zahvat treba odložiti što je duže moguće, do onih po kojima se ne preporučuje odlaganje hirurške intervencije, bez obzira na terapiju klopidogrelom.

Prema aktuelnim preporukama ACC/AHA/SCAI, kod elektivne hirurške revaskularizacije miokarda, klopidogrel je potrebno obustaviti 5 dana pre planiranog operativnog zahvata, kako bi se smanjio rizik od postoperativnog krvarenja i potreba za transfuzijama krvnih derivata [172].

1.4.8.3 Preoperativna primena tikagrelora

Tikagrelor je noviji antiagregacioni lek koji značajno redukuje rizik od nastanka neželjenih kardiovaskularnih događaja i sastavni je deo terapije u ranoj fazi akutnog koronarnog sindroma. Oko 10% pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom zahteva hiruršku revaskularizaciju miokarda u istoj hospitalizaciji. Uzimajući u obzir ovakav scenario, pacijenti kod kojih je indikovana hirurška revaskularizacija miokarda, u ranoj fazi akutnog koronarnog sindroma, predstavljaju poseban izazov, jer je neophodno izbalansirati rizike od hemoragijskih i trombotskih komplikacija, sa adekvatnim tajmingom operativnog zahvata.

Rezultati pojedinih istraživanja, naglašavaju opasnost od prerane obustave terapije tikagrelorom, u smislu povećanog rizika od nastanka neželjenih ishemičnih događaja, tokom perioda pripreme za operaciju [177,178].

Prema podacima PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) studije, preporučuje se primena tikagrelora 24-72h pre operativnog zahvata. Ova studija je pokazala nižu stopu smrtnosti kod bolesnika, kod kojih je tikagrelor obustavljen 24-72h pre operacije, bez povišenog rizika od nastanka ozbiljnih hemoragijskih komplikacija [179]. Takođe, Udruženje Torakalnih Hirurga, preporučuje kasniju obustavu tikagrelora, pozivajući se na činjenicu da kod 80% trombocita, 72h, po obustavi primene ovog leka, sa reverzibilnim dejstvom, dolazi do oporavka funkcije [180].

U studiji Gherli-a i saradnika, poređeni su ishodi kod pacijenata koji su preoperativno dobijali samo tikagrelor ili tikagrelor i ASA, sa ishodima kod pacijenata koji su bili samo na terapiji ASA. Rezultati dobijeni u ovoj studiji pokazuju da nema značajne razlike u mortalitetu, učestalosti neželjenih kardiovaskularnih događaja, reekspolracije grudnog koša, masivnog krvarenja, transfuzija RBC i SSP između ove dve grupe pacijenata. Učestalost transfuzija PLT je bila značajno veća u grupi sa tikagrelorom (13,1% vs 5,6%). Kada su upoređivani ishodi u odnosu na vreme obustave tikagrelora, rezultati su pokazali da je obustava leka unutar 2 dana do operacije bila udružena sa većom stopom masivnog krvarenja i učestalijom reekspolracijom grudnog koša, u poređenju sa grupom kod koje je tikagrelor obustavljen 2-3 ili 4-14 dana pre operacije [181].

Prema aktuelnim preporukama ACC/AHA/SCAI, kod elektivne hirurške revaskularizacije miokarda, tikagrelor je potrebno obustaviti 3 dana, a prasugrel 7 dana pre planiranog operativnog zahvata kako bi se smanjio rizik od postoperativnog krvarenja i potrebama za transfuzijama krvnih derivata. Kod pacijenata kod kojih je indikovana urgentna hirurška revaskularizacija miokarda, klopidogrel i tikagrelor bi trebalo obustaviti barem 24h pre operativnog zahvata [172].

1.5 Testovi za ispitivanje funkcije trombocita

U poslednjih nekoliko godina, interesovanje za procenu funkcije trombocita je u stalnom porastu. Klinička primena testova za ispitivanje funkcije trombocita ima veliki značaj u monitoringu odgovora trombocita na antiagregacionu terapiju, otkrivanju poremećaja koagulacije, kao i za evaluaciju funkcije trombocita pre, tokom i nakon hirurške intervencije.

1.5.1 Vreme krvarenja

Ovaj test se primenjuje još od 1901. godine i njime se *in vivo* procenjuje funkcija PLT, kao i sposobnost organizma da formira krvni ugrušak. Ovaj test podrazumeva punkciju površinske regije kože, nakon čega se meri vreme koje je potrebno da bi se krvarenje zaustavilo. Nažalost, nijedna studija nije pokazala korelaciju između vremena krvarenja i rizika od nastanka krvarenja ili tromboze. Vreme krvarenja je neprecizan, slabo reproducibilan test, koji zavisi od brojnih promenljivih faktora, kao što su temperatura i debljina kože [182].

1.5.2 Optička agregometrija trombocita

Optička agregometrija ("*Light transmission platelet aggregometry*" - LTA) je metod ispitivanja funkcije trombocita koji je razvijen šezdesetih godina dvadesetog veka i još uvek se smatra zlatnim standardom, koji se i danas koristi za validaciju savremenijih testova. Za izvođenje ovog testa, koristi se krvna plazma bogata trombocitima, pri čemu se prate promene u transmisiji svetlosti nakon agregacije trombocita, kao odgovor na primenu agonista (ADP, arahidonska kiselina, kolagen, epinefrin, ristocetin, itd.) [183]. LTA se može koristiti za praćenje efekta terapije ASA, inhibitorima P2Y₁₂ receptora, kao inhibitorima GPIIIa/IIb receptora. Uprkos širokoj upotrebi, ovaj test ima dosta limitirajućih faktora koji ograničavaju njegovu primenu: slaba reproducibilnost, niska senzitivnost, otežana standardizacija, visoki troškovi, potreba za velikim uzorcima i njihova kompleksna priprema, dugotrajan proces izvođenja [184].

1.5.3 Protočna citometrija

Tehnika protočne citometrije ("*Flow cytometry*") se zasniva na upotrebi monoklonalnih antitela i na ovaj način se mogu dobiti informacije o funkcionalnom statusu trombocita. Ispitivane ćelije se markiraju antitelima obeleženim fluorescentnim agensom, nakon čega prolaze kroz komoru, u kojoj su izložene snopu laserske svetlosti. Pomoću posebnih detektora registruje se stepen fluorescencije i određuje se veličina, kompleksnost i granuliranost markiranih partikula. Za ispitivanje se može koristiti puna krv, plazma bogata trombocitima ili oprani trombociti. Ovaj brzi test omogućava procenu funkcije trombocita za vreme kardiopulmonalnog bajpasa, ispitivanje aktivnosti trombocita *in vitro*, praćenje efekta antiagregacione terapije, otkrivanje urođenih ili stečenih disfunkcija trombocita. Protočnom

citometrijom se mogu ispitivati i glikoproteinski receptori na površini trombocita; P2Y₁₂ receptori, P-selektin, trombocitno-leukocitni agregati [185]. Kompleksna priprema uzorka i veliki troškovi su glavni nedostaci ovog testa, dok su velika preciznost, dobra korelacija sa LTA, brzo izvođenje i mali uzorak, njegove prednosti [186].

1.5.4 VerifyNow test

VerifyNow test (Accumetrics, CA, USA) meri agregaciju trombocita u citriranoj punoj krvi, pomoću sistema koji sadrži fibrinogenom obložene komplekse i agonist. Uređaj detektuje promene u intenzitetu optičkog signala i meri nivo agregacije. Sistem sadrži tri eseja:

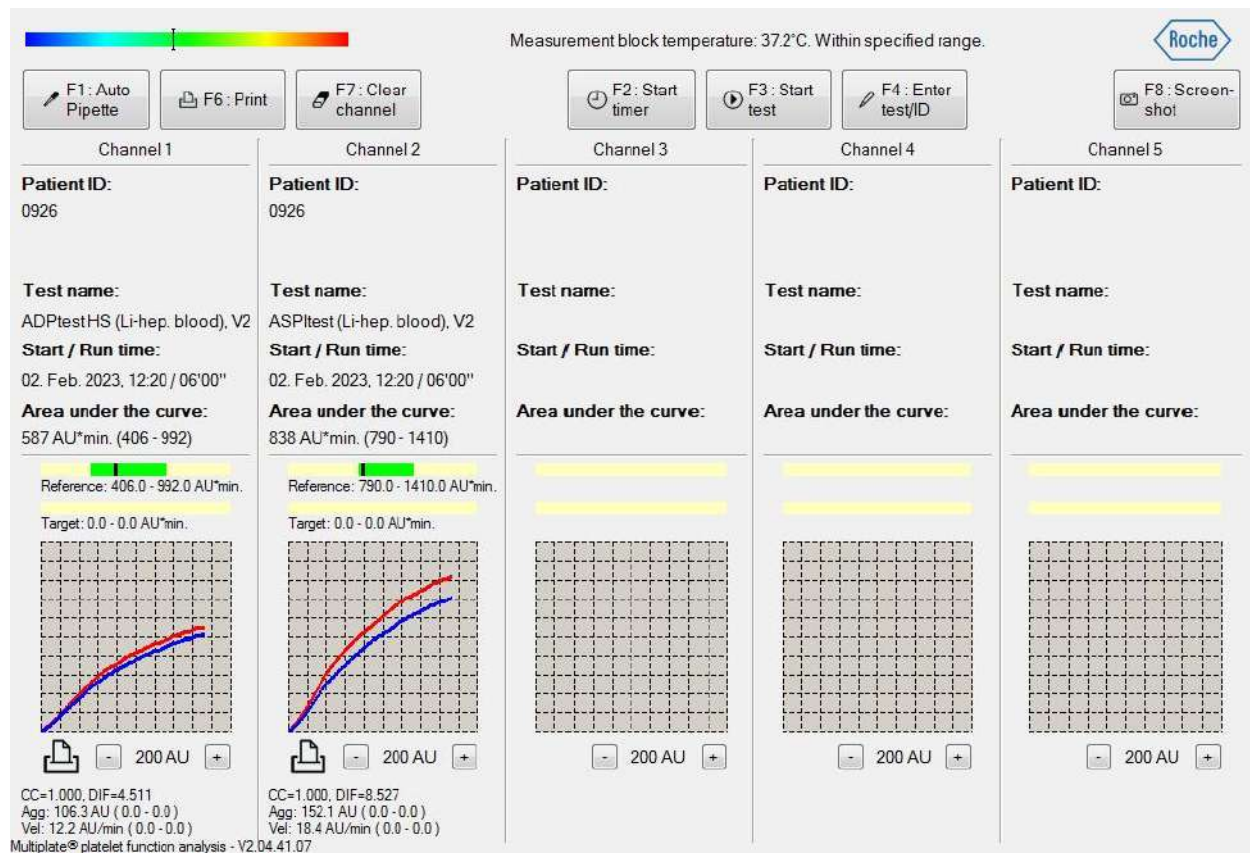
1. GPIIb/IIIa esej, koji kao agonist sadrži iso-trombin-receptor aktivirajući peptid i senzitivan je na inhibitore GP IIb/IIIa receptora.
2. P2Y₁₂ esej, senzitivan na tienopiridine, sa ADP kao agonistom.
3. ASA esej, senzitivan na ASA, sa arahidonskom kiselinom kao agonistom [187].

Koncept rada ovog sistema je isti kao i LTA, stoga oni dobro koreliraju. Osim toga, prednosti VerifyNow sistema su: jednostavna primena, nema potrebe za obradom uzorka, dobra reproducibilnost. Sa druge strane: mogućnost praćenja samo efekta antiagregacione terapije, visoki troškovi, limitiranost hematokritom i brojem trombocita, glavni su nedostaci [188].

1.5.5 Impedantna agregometrija

Impedantna agregometrija se bazira na činjenici da aktivirani trombociti izlažu receptore na svojoj površini, što im omogućava vezivanje za veštačke površine. Ovim testom se mere promene impedance između dve elektrode u uzorku pune krvi [189]. Multiple Platelet Function Analyser (Multiplate, Dynabyte, Roche Diagnostic, Germany) je automatizovana verzija impedantne agregometrije. Nakon dodavanja specifičnog agoniste, trombociti se vezuju za metalne elektrode, čime se povećava impedanca, odnosno električni otpor. Svaka test kiveta sadrži dva para senzornih elektroda, gde svaka meri promenu impedance. Dupli senzori imaju za cilj kontrolu kvaliteta merenja i analiza se prihvata samo ako je koeficijent korelacije merenja preko 0,98. Razlika svake krive, u odnosu na srednju krivu, se takođe uzima u obzir. Prihvatljiva je razlika manja od 20%. Rast električnog otpora

koji nastaje sa agregacijom trombocita se transformiše u agregacione jedinice (AU) i prikazuje se u korelaciji sa vremenom na ekranu [184].

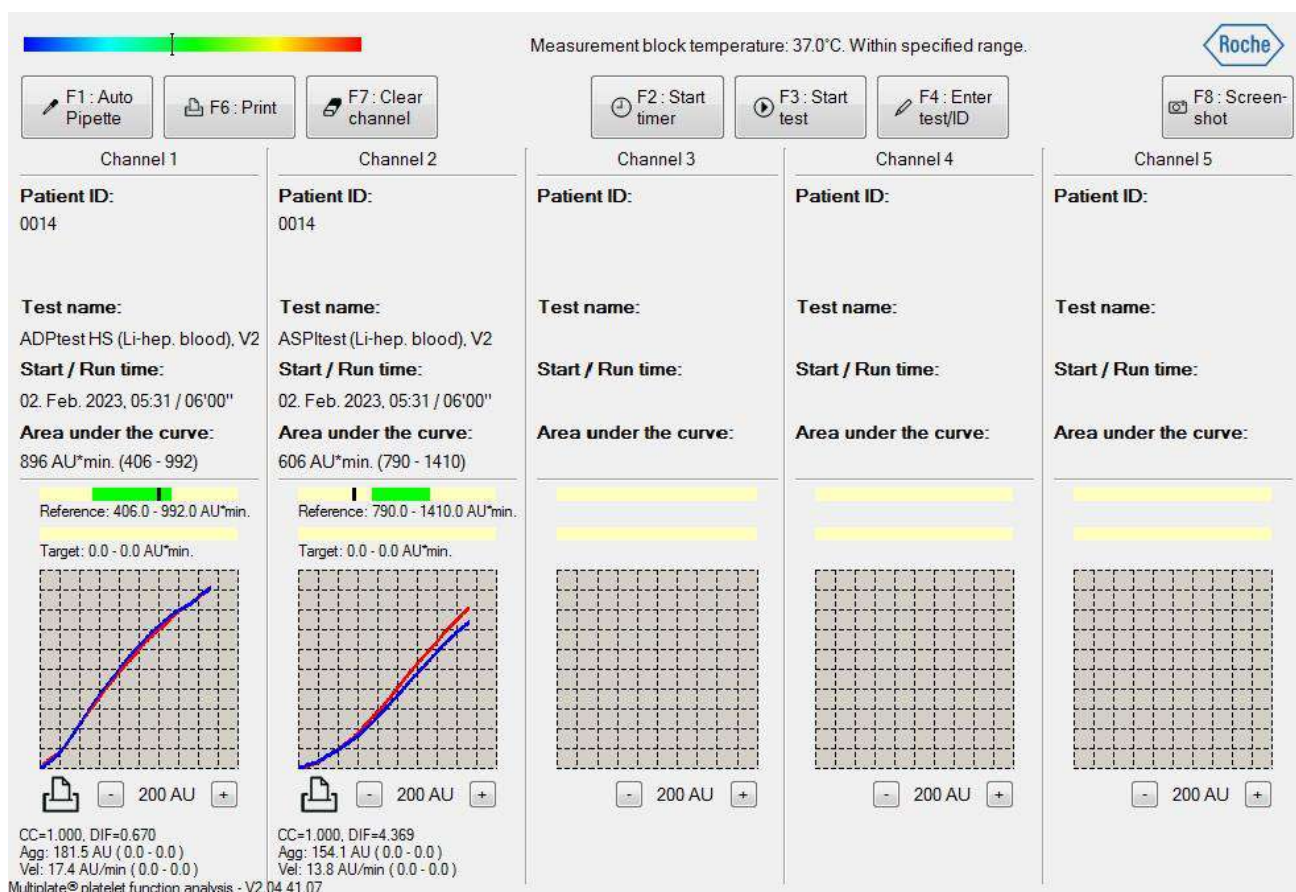


Slika 3. Impedantna agregometrija – fiziološka funkcija trombocita

Kao antikoagulant se koriste hirudin ili heparin. Za izvođenje analize potrebno je 300 mikrolitara krvi, koja se diluira sa istom količinom rastvora. Nakon pipetiranja, uzorak se inkubira 3 minuta pre nego što se doda antikoagulant. Test se startuje i agregacija trombocita se registruje tokom 6 minuta, u vremenskim intervalima od oko 0,5 sekunde. Izračunavaju se tri parametra: agregacija, brzina (velocity) i area ispod krive. Agregacija se izražava u agregacionim jedinicama (AU) i predstavlja maksimalnu visinu agregacione krive. Brzina se izražava kao agregaciona jedinica po minuti (AU/min) i predstavlja maksimalni nagib krive. Površina ispod krive (AUC) je najvažniji parametar i izražava se u jedinicama (U). Na nju utiču i visina i nagib krive i predstavlja najbolji pokazatelj trombocitne aktivnosti uopšte [189]. Testovi impedantne agregometrije su:

- ADPtest

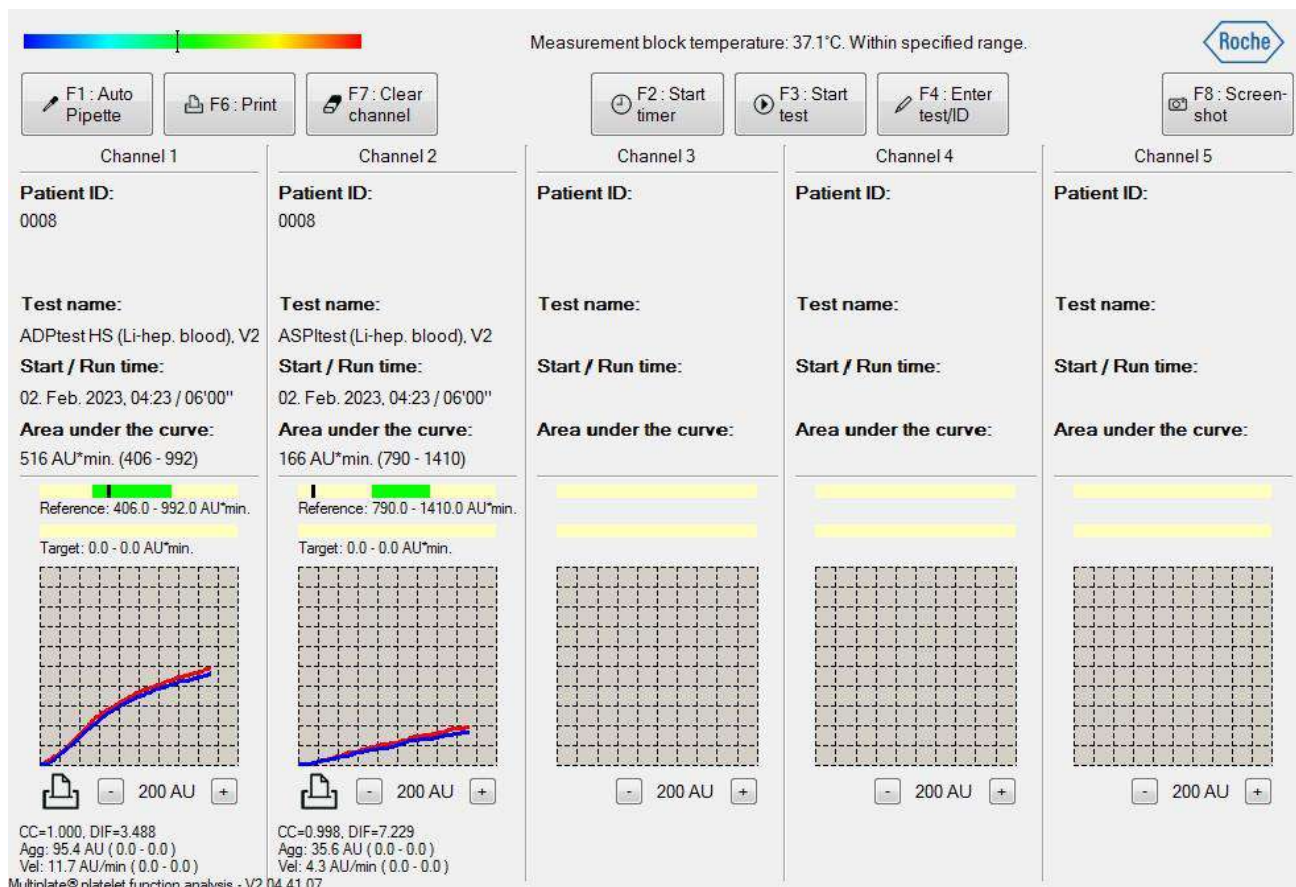
Adenozindifosfat je agonist trombocita. Kada se doda kao reagens u kivetu, stimuliše ADP receptore trombocita, što dovodi do njihove aktivacije. Aktivacijom, dolazi do promene oblika trombocita i degranulacije. Takođe, aktivacija dovodi do konformacijske promene GP IIb/IIIa receptora, povećavajući afinitet za fibrinogen. Vezivanjem fibrinogena za GP IIb/IIIa receptore, nastaju trombocitno-trombocitni mostovi, što kako krajnji rezultat ima agregaciju trombocita. Antiagregacioni lekovi iz grupe inhibitora ADP receptora trombocita, ireverzibilno ili reverzibilno inhibiraju P2Y₁₂ receptore, što za posledicu ima inhibiciju ADP indukovane agregacije trombocita. Na isti način agregaciju inhibiraju lekovi iz grupe inhibitora GPIIb/IIIa receptora [190].



Slika 4. Impedantna agregometrija – blag rezidualni efekat acetilsalicilne kiseline

- *ASPItest*

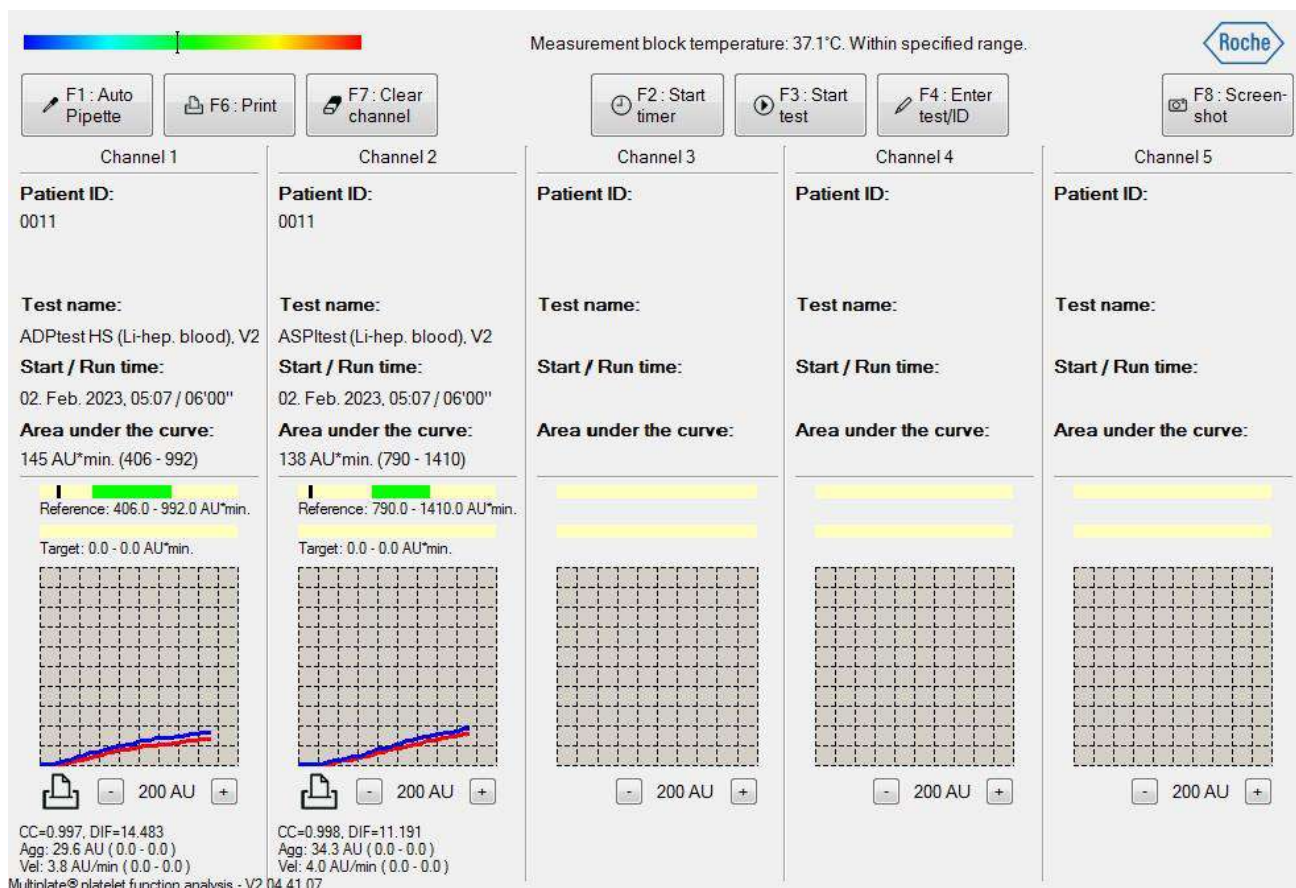
Kod ASPI testa, arahidonska kiselina se koristi kao agens koji se dodaje uzorku krvi. Arahidonska kiselina se pod dejstvom COX-1 konvertuje u prostaglandin H₂, koji se potom pod dejstvom tromboksan sintaze konvertuje u TXA₂. TXA₂ stimuliše aktivaciju i agregaciju trombocita. Primena ASA, koja inhibira COX-1, redukuje agregaciju trombocita indukovanu arahidonskom kiselinom [190].



Slika 5. Impedantna agregometrija – izražen rezidualni efekat acetilsalicilne kiseline

- *COLtest*

COLtest se zasniva na dodavanju kolagena kao reagensa. Kolagen se vezuje za receptore na površini trombocita, što dovodi do oslobađanja arahidonske kiseline, koja se potom pretvara u TXA₂. Primena inhibitora COX-1 enzima i inhibitora GPIIb/IIIa receptora redukuje agregaciju trombocita indukovanu kolagenom [190].



Slika 6. Impedantna agregometrija – rezidualni efekat dvojne antiagregacione terapije

- TRAPtest

TRAP test koristi trombin receptor aktivirajući peptid-6 (TRAP-6) kao reagens. Vezivanjem TRAP-6 agensa za PAR-1 receptor, nastaju konformacijske promene GPIIb/IIIa receptora, povećavajući njihov afinitet za fibrinogen. Vezivanjem fibrinogena za receptore, ubrzava se process agregacije trombocita. Primena inhibitora GPIIb/IIIa receptora redukuje, na ovaj način indukovano, agregaciju trombocita [190].

Prednosti impedantne agregometrije su: ne zahteva posebnu pripremu uzorka, odlična senzitivnost na antitrombocitnu terapiju, može se koristiti širok diapazon dostupnih agonista, mogu se otkriti urođene anomalije receptora trombocita (Glanzmanova trombastenija).

Osnovni nedostatak je što broj trombocita mora biti preko 100.000/ μ l, kako bi rezultat bio validan [189].

Prema preporukama ESC iz 2014. godine, testovi koje bi trebalo koristiti za praćenje efekta antiagregacione terapije su VerifyNow test i test impedantne agregometrije [191].

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

U ovom istraživanju ciljevi su bili:

1. Ispitati da li preoperativna funkcija trombocita utiče na vrednosti markera miokardne nekroze u perioperativnom i ranom postoperativnom periodu nakon hirurške revaskularizacije miokarda.

2. Utvrditi da li preoperativna primena antiagregacione terapije ima uticaja na učestalost javljanja peri/post operativnog infarkta miokarda kod kardiohirurških pacijenata.

3. Analizirati efekat preoperativne funkcije trombocita na učestalost nastanka hemoragijskih komplikacija nakon hirurške revaskularizacije miokarda.

4. Istražiti da li rezidualni efekat antiagregacione terapije korelira sa nastankom neželjenih događaja i komplikacija u neposrednom postoperativnom toku nakon hirurške revaskularizacije miokarda.

5. Ispitati značaj preoperativne primene impedantne agregometrije, u cilju procene funkcije trombocita, kod kardiohirurških bolesnika.

3. ISPITANICI I METODE

3.1 Tip studije, vreme i mesto ispitivanja, pravni i etički preduslovi

Ovo prospektivo istraživanje je rađeno u periodu od juna 2021. godine do oktobra 2022. godine. Istraživanje je sprovedeno na Klinici za kardiohirurgiju, Univerzitetskog Kliničkog centra u Nišu i obuhvatilo je ukupno 181 ispitanika, 39 osoba ženskog pola i 142 osobe muškog pola, prosečne starosti $63,25 \pm 7,97$ godina.

Studija je rađena u skladu sa principima Helsinške deklaracije i u skladu sa pravilima Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Nišu, kao i Etičkog komiteta Kliničkog centra Niš. Studija je odobrena od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Nišu (broj odluke 12-15637-2/9, od 24.12.2019. godine) i od strane Etičkog komiteta Kliničkog centra Niš (broj odluke 3830/6, od 04.02.2020. godine). Sve osobe, čiji lični podaci su korišćeni u studiji i od kojih je uzet biološki materijal, potpisale su pristanak za učešće u studiji i obaveštene su o ciljevima i očekivanim ishodima studije.

3.2 Selekcija ispitanika

Kriterijumi za uključivanje u studiju:

Studija je obuhvatila pacijente starije od 18 godina, kod kojih je u navedenom periodu urađena izolovana hirurška revaskularizacija miokarda, u uslovima vantelesnog krvotoka i kardioplegičnog aresta.

Kriterijumi za neuključivanje u studiju:

1. Pacijenti kod kojih su preoperativne vrednosti kardiospecifičnih enzima (hsTnI i CK-MB) bile iznad referentnih graničnih vrednosti.
2. Pacijenti kod kojih je hirurška revaskularizacija miokarda rađena na kucajućem srcu, bez primene sistema za vantelesni krvotok, kao i pacijenti kod kojih je planirana revaskularizacija miokarda na kucajućem srcu, a koji su zbog hemodinamske nestabilnosti intraoperativno prevedeni na vantelesni krvotok.
3. Pacijenti kod kojih je rađena kombinovana revaskularizacija miokarda i hirurgija srčanih zalistka, kao i kombinovana revaskularizacija miokarda i hirurgija aorte.
4. Urgentni pacijenti, operisani u stanju kardiogenog šoka.
5. Pacijenti kod kojih je biološki materijal neadekvatno uzorkovan.

Na osnovu preoperativne funkcije trombocita, koja je određena testovima impedantne agregometrije, pacijenti su podeljeni u četiri grupe:

1. Kontrolna grupa, sa očuvanom funkcijom trombocita (57 pacijenata)
2. Blag ASA efekat grupa (37 pacijenata)
3. Izražen ASA efekta grupa (47 pacijenata)
4. DAPT grupa, sa rezidualnim efektom dvojne antiagregacione terapije (40 pacijenata)

3.3 Klinička metodologija

Svim pacijentima je po prijemu na odeljenje uzeta anamneza, urađen fizikalni pregled sa merenjem antropometrijskih parametara, urađen 12 – kanalni EKG i ehokardiografski pregled, sa aspektom na ejectionu frakciju (Teicholz) i kinetiku zidova leve komore.

Bolesnicima je rađena standardna hirurška revaskularizacija miokarda, u uslovima opšte endotrahealne anestezije, uz pomoć vantelesnog krvotoka i kardioplegičnog aresta. Za zaustavljanje srca, korišćena je hladna kristaloidna kardioplegija, a operativni zahvati su izvođeni u uslovima blage hipotermije 32-35⁰C. Za uvođenje srca u sinusni ritam, nakon puštanja aortne kleme korišćen je defibrilator sa intratorakalnim lopaticama. Leva unutrašnja torakalna arterija (LIMA) i velika safenska vena (VSM) su upotrebljavani kao graftovi. Za intraoperativno spašavanje krvi korišćen je uređaj Cell Saver model Xtra (LivaNova, United Kingdom). Nakon administracije heparina, bolesnici su dobijali bolus dozu traneksamične kiseline (30mg/kg). Reverzija efekata heparina postizana je primenom protamin-sulfata u odnosu 1:1. Efektivnom reverzijom smatrana je izlazna vrednost aktivisanog vremena koagulacije u opsegu unutar 10% u odnosu na ulaznu vrednost.

Svakog postoperativnog dana bolesnicima je rađen 12 – kanalni EKG. Drugog postoperativnog dana, a po potrebi i češće, rađena je ehokardiografija.

Intraoperativna primena RBC je indikovana ukoliko je hematokrit tokom vantelesnog krvotoka bio ispod 22%. Postoperativna nadoknada krvnih derivata, vršena je po ustaljenom protokolu klinike, na osnovu krvne slike, rezultata impedantne agregometrije i rotacione trombelastometrije (ROTEM, Delta Roche, Germany). Za rotacionu trombelastometriju, uzorkovano je 4ml pune krvi, u epruveti sa natrijum-citratom kao antikoagulansom.

Odluka o reeksploraciji grudnog koša je donošena na osnovu konvencionalnih preporuka: a) Količina izdrenirane krvi prema Kirklin i Barratt-Boyes kriterijumima: 1. drenaža preko 500ml u prvom satu nakon operacije, drenaža preko 400ml tokom i prvog i drugog sata, drenaža preko 300ml tokom svakog od prva tri postoperativna sata, drenaža preko 1000ml za prvih četiri sata, odnosno preko 1200ml u prvih pet sati nakon operacije; 2. ponovno opsežno krvarenje; 3. iznenadno masivno krvarenje; b) hemodinamski status pacijenta; c) laboratorijski parametri.

3.4 Laboratorijske analize

Vrednosti kardiospecifičnih enzima (hsTnI i CK-MB) određivane su: 24h pre operativnog zahvata, uzorkovanjem krvi iz periferne vene; intraoperativno - 10 minuta nakon puštanja aortne klemme, uzorkovanjem krvi iz arterijske linije; postoperativno - 6h, 24h, 72h i šesti dan nakon operativnog zahvata, uzorkovanjem krvi iz arterijske linije. Za analizu je uzorkovano 4ml pune krvi, u epruveti sa EDTA antikoagulansom. Referentne normalne vrednost za hsTnI iznose 0-0.040 ng/ml, a za CK-MB 0-24U/L.

Za ispitivanje funkcije trombocita, korišćen je test impedantne agregometrije (*MULTIPLATE, Roch, Germany*). Krv za analize je uzorkovana 2h pre početka operacije, u 4 mL epruvete sa antikoagulansom Litijum-heparinom. Sve analize su sprovedene u roku od 30 minuta od trenutka uzorkovanja. Vrednosti parametara *Multiplate* testa koji ukazuju na poremećaj trombocitne funkcije su definisane na osnovu preporuka i vodiča: ADP test-referentna vrednost: 406-1130, (AU/min), ASPI test - referentna vrednost 790-1490 AU/min. Pacijenti kod kojih su ADP i ASPI test bili u granicama referentnih vrednosti, su imali očuvanu funkciju trombocita i svrstani su u *Kontrolnu grupu*. Pacijenti kod kojih je ASPI test bio u opsegu 410-790 AU/min, su imali blag rezidualni efekat acetilsalicilne kiseline i svrstani su u *Blag ASA efekat grupu*. Pacijenti sa ASPI testom ≤ 409 AU/min, imali su izražen rezidualni efekat acetilsalicilne kiseline i svrstani su u *Izražen ASA efekat grupu*. Pacijenti kod kojih je ASPI test ≤ 789 AU/min i ADP test ≤ 405 AU/min, svrstani su u *DAPT grupu*, sa obzirom da je kod njih bio prisutan rezidualni efekat i acetilsalicilne kiseline i inhibitora ADP receptora trombocita.

3.5 Ispitivani parametri

Prvu grupu ispitivanih parametara su činili: osnovni demografski podaci (pol, starost); prisutni komorbiditeti: diabetes mellitus, srčana insuficijencija (definisana kao EF<40%) i

gojaznost (definisana kao Indeks telesne mase (BMI) preko 30kg/m^2); karakteristike koronarne bolesti: stenoza glavnog stabla leve koronarne arterije preko 50%, prethodne perkutane koronarne intervencije; podaci vezani za uzimanje antiagregacione terapije (vrsta leka, broj dana obustave terapije). Informacije o ovim varijablama dobijene su na osnovu anamneze, kliničkog pregleda i dostupne medicinske dokumentacije.

Drugu grupu parametara su činile intraoperativne karakteristike pacijenata: ukupan broj graftova, iskorišćenost LIMA, vreme trajanja aortne kleme (ACC), vreme trajanja ekstrakorporalne cirkulacije, količina intraoperativno spašene krvi i perioperativne vrednost hsTnI i CK-MB. Podaci o ovim varijablama dobijeni su iz prateće medicinske dokumentacije.

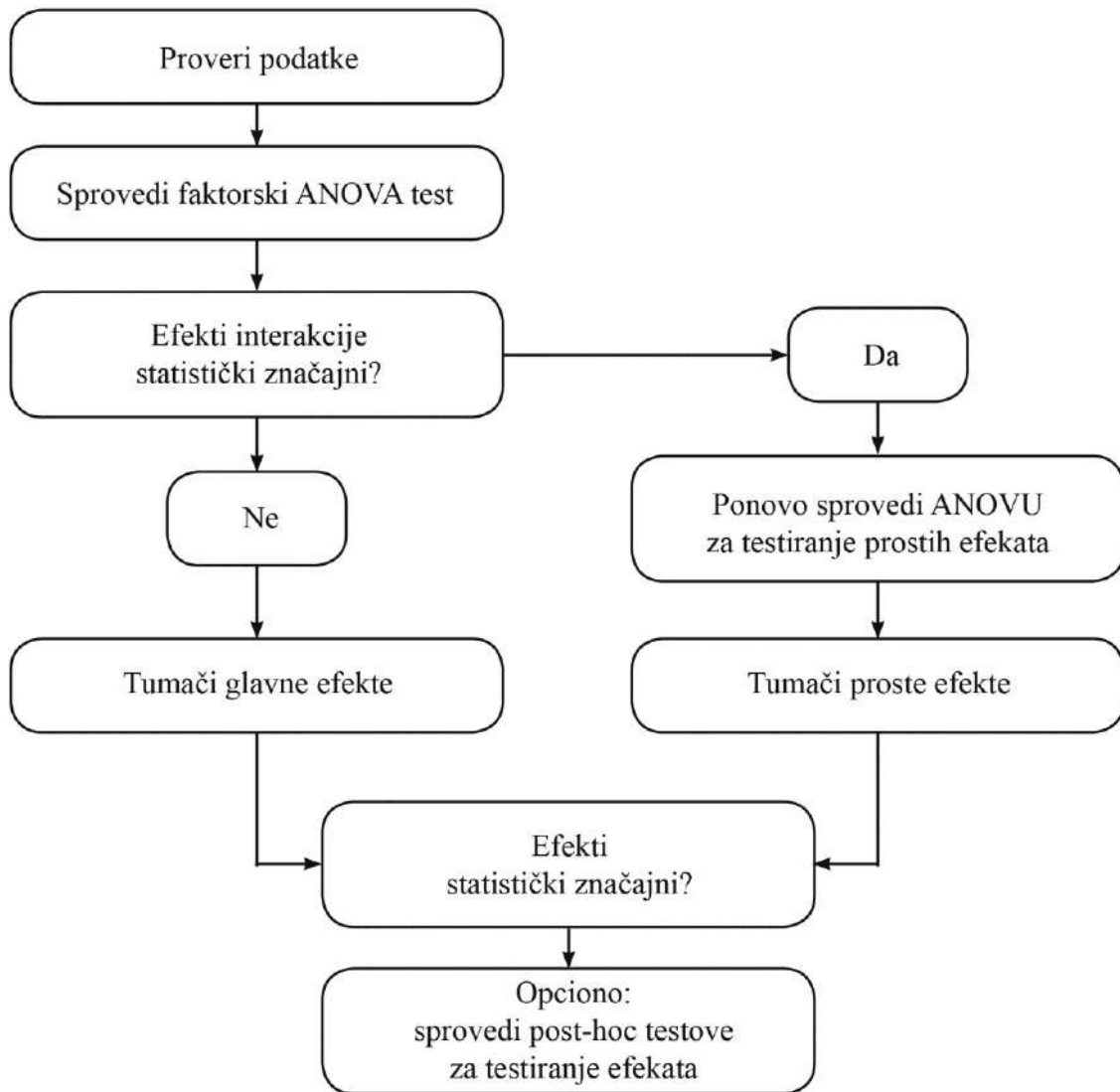
U trećoj grupi su se nalazile postoperativne karakteristike pacijenata i komplikacije: vrednosti hsTnI i CK-MB, postoperativna drenaža, količina nadoknade krvnih derivata, reoperacija usled krvarenja, peri/postoperativni infarkt miokarda (definisana po preporukama Evropskog udruženja kardiologa), potreba za postoperativnom primenom inotropne terapije, poremećaji srčanog ritma koji su zahtevali medikamentoznu terapiju, prolongirana intubacija (preko 24h), pneumonija, pneumotoraks, pleuralni izliv koji zahteva punkciju ili torakodrenažu, cerebrovaskularni insult, tranzitorni ishemični atak, akutna bubrežna insuficijencija (koja zahteva hemodijalizu), infekcija operativne rane presternalne regije, broj dana u intenzivnoj nezi, ukupan broj dana hospitalizacije (nakon operacije), smrtni ishod. Podaci o ovim parametrima, dobijeni su iz prateće medicinske dokumentacije.

3.6 Statistička obrada podataka

Podaci su prikazani u vidu aritmetičke sredine i standardne devijacije ili u vidu apsolutnih i relativnih brojeva. Normalnost raspodele podataka je testirana Kolmogorov-Smirnov testom. Poređenja kontinuiranih varijabli su vršena t-testom ukoliko je raspodela podataka normalna. Ukoliko raspodela podataka nije normalna poređenje vrednosti između dve grupe vršeno je Mann-Whitney testom. Poređenje kategorijskih obeležja vršeno je Hi-kvadrat testom i Fisherovim testom. Ukoliko raspodela podataka nije normalna poređenje vrednosti između četiri grupe vršeno je Kruskal-Wallis testom.

Poređenje ispitivanih parametara u ponovljenim merenjima je testirano korišćenjem ANOVA za ponovljena merenja, odnosno rađena je dvofaktorska analiza varijanse sa jednim ponovljenim faktorom (vreme – pet merenja u periodu 6h, 24h, 48h, 72h, 6. dan) i neponovljeni faktor – 4 grupe sa različitim tretmanima. Poređenje vrednosti u ponovljenim merenjima je vršeno prema standardnoj šemi (Slika 9.). Ako postoji statistički značajna

interakcija, u tom slučaju je ponovno rađena ANOVA za ponovljena merenja gde je ispitivan prost efekat. Ako nema statistički značajne interakcije interpretiran je glavni efekat faktora. U analizi ponovljenih merenja tumačeni su sledeći efekti: ukupan efekat vremena, ukupan efekat grupa i efekat interakcije vreme i grupa. Efekta vremena pokazuje da li ima statistički značajne razlike u vrednostima zavisne promenljive tokom vremena. Efekta grupa pokazuje da li u proseku ima statistički značajne razlike u prosečnim vrednostima zavisne promenljive između grupa. Efekta interakcije vreme i grupa ukazuje da li se tokom vremena zavisna promenljiva statistički značajno menjala između grupa. Za procenu sferičnosti podataka korišćen je Mauchly-jev test. Ukoliko nije zadovoljena sferičnost podataka u ANOVA za ponovljena merenja korišćena je Greenhouse-Geisser ili Huynh-Feldt korekcija. Greenhouse-Geisser korekcija je korišćena kada je $\epsilon < 0,75$, u suprotnom primenjuje se Huynh-Feldt korekcija. Hipoteza je testirana sa pragom značajnosti $p < 0,05$. Analiza podataka je vršena u programskom paketu SPSS 16.0. (Chicago, Illinois).

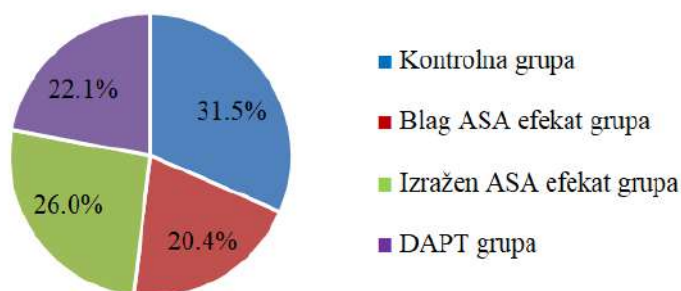


Slika 7. Koraci u ANOVA za ponovljena merenja

4. REZULTATI

Studija je obuhvatila ukupno 181 pacijenta, kod kojih je urađena izolovana hirurška revaskularizacija miokarda. Pacijenti su prema preoperativnoj funkciji trombocita podeljeni u četiri grupe.

U Kontrolnu grupu je uključeno 57 (31,5%) pacijenata sa fiziološkom funkcijom trombocita preoperativno. U Blag ASA efekat grupu uključeno je 37 (20,4%) pacijenata, kod kojih je preoperativno zabeležena blago narušena funkcija trombocita usled rezidualnog efekta acetilsalicilne kiseline. Izražen ASA efekat grupa je obuhvatila 47 (26%) pacijenata, kod kojih je preoperativno zabeležen snažan rezidualni efekat acetilsalicilne kiseline. U DAPT grupu je ušlo 40 (22,1%) pacijenta, sa preoperativno narušenom funkcijom trombocita, usled rezidualnog terapijskog efekta dvojne antiagregacione terapije (Grafikon 3.).

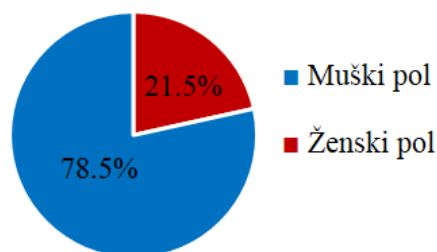


Grafikon 3. Struktura pacijenata prema ispitivanim grupama

4.1 Preoperativni podaci

4.1.1 Pol

Od ukupnog broja ispitanika, 39 bolesnika (21,5%) je bilo ženskog pola, a 142 (78,5%) muškog pola (Grafikon 4.).



Grafikon 4. Struktura ispitanika prema polu

Iz Tabele 1. se vidi da su grupe ujednačene prema polu, odnosno Hi-kvadrat testom je utvrđeno da nema statistički značajne razlike između grupa prema polu ($p=0,179$).

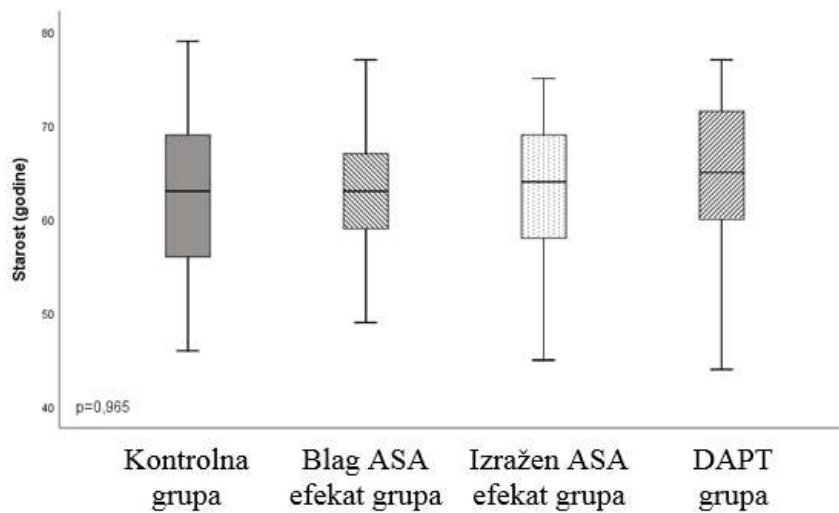
Tabela 1. Struktura prema polu u odnosu na ispitivane grupe

	Kontrolna grupa	Blag ASA efekat grupa	Izražen ASA efekat grupa	DAPT grupa
Ženski pol, n (%)	14 (24,6%)	6 (16,2%)	14 (29,8%)	5 (12,5%)
Muški pol, n (%)	43 (75,4%)	31 (83,8%)	33 (70,2%)	35 (87,5%)

Hi-kvadrat test: $p=0,179$

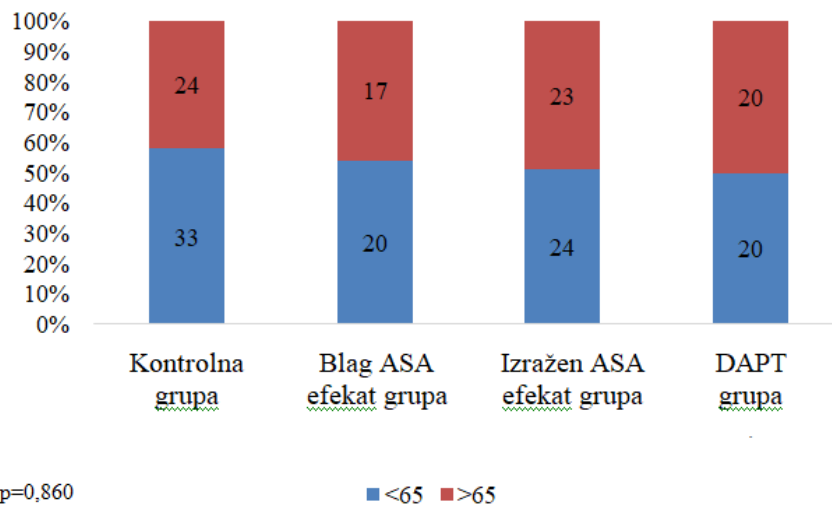
4.1.2 Starost

Prosečna starost svih ispitanika iznosi $63,25 \pm 7,97$ godina (Min - 41 godina, Max - 79 godina), što odgovara kriterijumima za uključenje u studiju. Utvrđeno je da se prosečna starost ne razlikuje značajno u odnosu na ispitivane grupe ($p=0,965$) (Grafikon 5.).



Grafikon 5. Struktura prema starosti u odnosu na ispitivane grupe

Od ukupnog broja ispitanika, 84 pacijenta (46,4%) su starija od 65 godina. Testirajući ove podatke Hi-kvadrat testom, utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti pacijenata starijih od 65 godina u odnosu na ispitivane grupe ($p=0,860$) (Grafikon 6.).



Grafikon 6. Distribucija starosti > 65 godina u odnosu na ispitivane grupe

4.1.3 Diabetes mellitus

Na osnovu dostupne medicinske dokumentacije i anamnestičkih podataka, izdvojeni su bolesnici kod kojih je prethodno postavljena dijagnoza šećerne bolesti.

Od ukupnog broja ispitanika, 67 pacijenata (37%) boluje od diabetesa. Primenom Hi-kvadrat testa, utvrđeno je da nema statistički značajne razlike u učestalosti diabetesa u odnosu na ispitivane grupe ($p=0,318$) (Tabela 2.).

Tabela 2. Distribucija šećerne bolesti u odnosu na ispitivane grupe

	Kontrolna grupa	Blag ASA efekat grupa	Izražen ASA efekat grupa	DAPT grupa	p
DM (da), n (%)	22 (38,6%)	16 (43,2%)	19 (40,4%)	10 (25,0%)	0,318

Hi-kvadrat test: $p=0,318$

4.1.4 Srčana insuficijencija (EF<40%)

Svim bolesnicima je preoperativno urađena transtorakalna ehokardiografija sa procenom ejekcione frakcije, ispitivanjem kinetike zidova leve komore i procenom funkcije srčanih zalistaka. Prisustvo srčane insuficijencije je definisano kao EF<40%.

Kod 30 ispitanika (16,6%) EF je bila ispod 40%. Primenom Hi-kvadrat testa utvrđeno je da nema značajne razlike u učestalosti srčane insuficijencije u odnosu na ispitivane grupe ($p=0,797$) (Tabela 3.). Iz Tabele 3. se takođe vidi, da su grupe ujednačene prema prosečnoj EF ($p=0,555$).

Tabela 3. Distribucija srčane insuficijencije u odnosu na ispitivane grupe

	Kontrolna grupa	Blag ASA efekat grupa	Izražen ASA efekat grupa	DAPT grupa	p
EF (%), mean±SD	51,53±8,88	49,32±7,73	51,83±7,91	51,30±9,56	0,555
EF<40% (da), n (%)	9 (15,8%)	7 (18,9%)	6 (12,8%)	8 (20,0%)	0,797

Hi-kvadrat test

4.1.5 Gojaznost (BMI>30kg/m²)

Po prijemu na odeljenje, svim ispitanicima su rađena antropometrijska merenja i izračunavan je indeks telesne mase. Gojaznost je definisana kao BMI>30kg/m².

Prosečna vrednost indeksa telesne mase među ispitanicima je $28,44 \pm 3,88$ kg/m². Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima BMI među ispitivanim grupama. Učestalost gojaznosti se ne razlikuje statistički značajno u odnosu na ispitivane grupe ($p=0,257$) (Tabela 4.).

Tabela 4. Distribucija gojaznosti u odnosu na ispitivane grupe

	Kontrolna grupa	Blag ASA efekat grupa	Izražen ASA efekat grupa	DAPT grupa	p
BMI (kg/m ²), mean±SD	28,74±3,82	28,46±4,17	28,74±3,85	27,65±3,76	0,520 ¹
BMI>30kg/m ² , n (%)	14 (24,6%)	10 (27,0%)	17 (36,2%)	7 (17,5%)	0,257 ²

¹ ANOVA, ² Hi-kvadrat test

4.1.6 LM stenoza

U sklopu preoperativne pripreme, svim ispitanicima je rađena koronarografija, na osnovu koje je postavljena indikacija za hiruršku revaskularizaciju miokarda. Stenoza glavnog stabla leve koronarne arterije preko 50% je definisana kao značajna left main stenoza.

Ukupan broj pacijenata sa signifikantnom stenozom glavnog stabla leve koronarne arterije je bio 60 (33,1%). Primenom Hi-kvadrat testa, utvrđeno je da nema statistički značajne razlike u učestalosti LM stenozе u odnosu na ispitivane grupe ($p=0,107$) (Tabela 5.).

Tabela 5. Distribucija LM stenozе u odnosu na ispitivane grupe

	Kontrolna grupa	Blag ASA efekat grupa	Izražen ASA efekat grupa	DAPT grupa	p
LM>50% (da), n (%)	13 (22,8%)	11 (29,7%)	18 (38,3%)	18 (45,0%)	0,107

Hi-kvadrat test: $p=0,107$

4.1.7 Prethodna PCI

Uvidom u nalaz koronarografije, izdvojeni su bolesnici kod kojih je u prethodnom periodu, urađen neki oblik perkutane koronarne intervencije.

Od ukupnog broja ispitanika, 22 pacijenta (12,2%) je imalo prethodnu perkutanu koronarnu proceduru. Statistička analiza Hi-kvadrat testom je pokazala da nema značajne razlike u učestalosti prethodne PCI u odnosu na ispitivane grupe ($p=0,905$) (Tabela 6.).

Tabela 6. Distribucija prethodne PCI procedure u odnosu na ispitivane grupe

	Kontrolna grupa	Blag ASA efekat grupa	Izražen ASA efekat grupa	DAPT grupa	p
PCI (da), n (%)	7 (12,3%)	4 (10,8%)	7 (14,9%)	4 (10,0%)	0,905

Hi-kvadrat test: $p=0,905$

4.1.8 Antiagregaciona terapija

Anamnestičkim ispitivanjem bolesnika, dobijeni su podaci o vrsti antiagregacione terapije koja je primenjivana, kao i o vremenu obustave antiagregacionih lekova. Krv za analizu je uzorkovana po prijemu na odeljenje, kao i 2h pre početka operacije. Funkcija trombocita je ispitivana testovima impedantne agregometrije.

Na Tabeli 7. prikazan je prosečan broj dana obustave antiagregacione terapije preoperativno. U grupi sa fiziološkom funkcijom trombocita, svi pacijenti (100%) su preoperativno uzimali preparate ASA, a 15 pacijenata (26,3%) je bilo na dvojnjoj antiagregacionoj terapiji. Kod 14 pacijenata (24,6%) sa preoperativno fiziološkom funkcijom trombocita, preparati acetilsalicilne kiseline su obustavljeni unutar 72h od ispitivanja funkcije trombocita. Kruskal-Wallis-ovim testom utvrđeno je prisustvo značajne razlike u prosečnom vremenu obustave antiagregacione terapije među ispitivanim grupama ($p<0,001$) (Tabela 7.).

Pacijenti iz Blag ASA efekat grupe su imali značajno kraće prosečno vreme obustave ASA u poređenju sa Kontrolnom grupom ($p<0,001$). Pacijenti iz Izražen ASA efekat grupe imali su značajno kraće prosečno vreme obustave ASA u poređenju sa Kontrolnom grupom i Blag ASA efekat grupom ($p<0,001$). Kod pacijenata iz DAPT grupe, pronađeno je statistički značajno kraće vreme obustave ASA u poređenju sa pacijentima iz Kontrolne i Blag ASA efekat grupe ($p=0,011$). Pacijenti iz DAPT grupe su imali značajno kraće prosečno vreme obustave P2Y₁₂ antagonista u poređenju sa Kontrolnom grupom, Blag ASA efekat grupom i Izražen ASA efekat grupom ($p<0,001$ za sve).

Tabela 7. Vreme obustave antiagregacione terapije po grupama

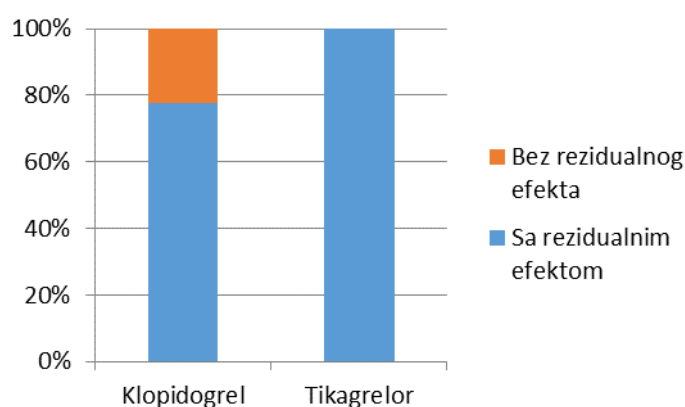
	Kontrolna grupa	Blag ASA efekat grupa	Izražen ASA efekat grupa	DAPT grupa	p
ASA (dan), mean±SD	5,92±1,8 ^{a,b,c}	2,56±1,7 ^{a,b}	1,23±0,7	1,88±1,6	<0,001
ADP inh, (dan), mean±SD	6,06±1,33 ^a	6±1,26 ^a	5,63±1,70 ^a	3,58±1,4	<0,001

Kruskal-Wallis test: ^ap<0,05 vs DAPT grupa, ^bp<0,05 vs Izražen ASA efekat grupa, ^cp<0,05 vs Blag ASA efekat grupa

Od ukupnog broja ispitanika, 85 pacijenata (46,9%) je bilo na terapiji inhibitorima ADP receptora trombocita, i to 70 pacijenata (82,4%) na terapiji klopidogrelom i 15 pacijenata (17,6%) na terapiji tikagrelorom. Kod 16 pacijenata (22,3%), kod kojih je klopidogrel obustavljen unutar 72h od testiranja funkcije trombocita, zabeleženo je odsustvo rezidualnog efekta leka. Odsustvo rezidualnog efekta leka nije zabeleženo ni kod jednog pacijenta kome je tikagrelor obustavljen unutar 72h od inicijalne procene funkcije trombocita (Tabela 8, Grafikon 7.).

Tabela 8. Rezidualni efekat inhibitora ADP receptora trombocita

Lek	Sa rezidualnim efektom	Bez rezidualnog efekta	Ukupno
Klopidogrel	54 (77,7%)	16 (22,3%)	70
Tikagrelor	15 (100%)	0 (0%)	15



Grafikon 7. Rezidualni efekat inhibitora ADP receptora trombocita

4.2 Operativne karakteristike

4.2.1 Broj graftova

Nakon operativnog zahvata, ispitanici su klasifikovani prema broju graftova kojima je urađena revaskularizacija miokarda.

Kod najvećeg broja ispitanika, revaskularizacija miokarda je urađena trostrukim aortokoronarnim bajpasom, a kod najmanjeg broja jednostrukim aortokoronarnim bajpasom (Tabela 9.).

Tabela 9. Distribucija broja graftova u odnosu na ispitivane grupe

Broj graftova	Kontrolna grupa	Blag ASA efekat grupa	Izražen ASA efekat grupa	DAPT grupa	Ukupno
1	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,1%)	1 (2,5%)	2 (1,1%)
2	20 (35,1%)	13 (35,1%)	14 (29,8%)	14 (35%)	61 (33,7%)
3	34 (59,7%)	22 (59,5%)	27 (57,4%)	22 (55%)	105 (58%)
4	3 (5,3%)	2 (5,4%)	5 (10,6%)	3 (7,5%)	13 (7,2%)

Prosečan broj upotrebljenih graftova u našem ispitivanju je 2,71. ANOVA testom je pokazano da nema statistički značajne u prosečnom broju graftova u odnosu na ispitivane grupe ($p=0,912$) (Tabela 10.).

Tabela 10. Prosečan broj graftova po grupama

	Kontrolna grupa	Blag ASA efekat grupa	Izražen ASA efekat grupa	DAPT grupa	p
Prosečan broj graftova	2,7	2,7	2,77	2,66	0,912

ANOVA: $p=0,912$

4.2.2 Iskorišćenost LIMA

Posebno je praćena upotreba leve unutrašnje torakalne arterije kao najvažnijeg grafta pri revaskularizaciji miokarda.

Od ukupnog broja ispitanika, LIMA je upotrebljena kod 161 pacijenta (89%). Na Tabeli 11, prikazana je iskorišćenost leve unutrašnje torakalne arterije po grupama.

Statistička analiza Hi-kvadrat testom je pokazala da nema značajne razlike u iskorišćenosti LIMA po grupama ($p=0,205$), iako je kod pacijenata u Izražen ASA efekat i DAPT grupi, očigledan manji procenat upotrebljenih mamarija.

Tabela 11. Distribucija iskorišćenosti LIMA u odnosu na ispitivane grupe

	Kontrolna grupa	Blag ASA efekat grupa	Izražen ASA efekat grupa	DAPT grupa	p
LIMA (da), n (%)	53 (93,0%)	35 (94,6%)	39 (83,0%)	34 (85,0%)	0,205

Hi-kvadrat test: $p=0,205$

4.2.3 Aortna klema, ekstrakorporalna cirkulacija

Svi operativni zahvati su izvođeni u uslovima kardioplegičnog aresta i ekstrakorporalne cirkulacije, tako da su posebno praćeni dužina trajanja aortne kleme i dužina trajanja ekstrakorporalne cirkulacije.

Najduže prosečno trajanje aortne kleme je bilo u Izražen ASA efekat grupi ($52,96\pm 21,51$ min), a najkraće kod pacijenata sa očuvanom funkcijom trombocita ($50,19\pm 16,34$ min). Statistička analiza je pokazala da nema značajne razlike u prosečnom trajanju aortne kleme među ispitivanim grupama ($p=0,907$).

Najduže trajanje ekstrakorporalne cirkulacije je zabeleženo kod pacijenta iz DAPT grupe ($105,73\pm 35,5$ min), a najkraće kod ispitanika sa fiziološkom funkcijom trombocita ($96,63\pm 22$ min). Statistička analiza je pokazala da nema značajne razlike u prosečnom trajanju ekstrakorporalne cirkulacije među ispitivanim grupama ($p=0,467$) (Tabela 12.).

Tabela 12. Prosečno trajanje ACC/ECC prema ispitivanim grupama

	Kontrolna grupa	Blag ASA efekat grupa	Izražen ASA efekat grupa	DAPT grupa	p
ACC (min), mean \pm SD	50,19 \pm 16,34	50,81 \pm 22,05	52,96 \pm 21,51	51,18 \pm 18,09	0,907
ECC (min), mean \pm SD	96,63 \pm 22	98,76 \pm 29,9	99,87 \pm 26,01	105,73 \pm 35,5	0,467

ANOVA

4.2.4 Intraoperativno spašavanje krvi

Kod svih ispitanika, tokom operacije korišćen je uređaj za intraoperativno spašavanje krvi (Cell saver). Najveća prosečna količina intraoperativno spašene krvi, zabeležena je u

DAPT grupi ($1152,5 \pm 483,57$ ml). Intraoperativno je spašeno najmanje krvi kod pacijenata iz kontrolne grupe ($926,32 \pm 264,09$ ml). Primenom Kruskal-Wallis-ovog testa, nije dobijena značajna razlika u prosečnoj količini intraoperativno spašene krvi među ispitivanim grupama ($p=0,123$) (Tabela 13.).

Tabela 13. Distribucija intraoperativno spašene krvi prema ispitivanim grupama

	Kontrolna grupa	Blag ASA efekat grupa	Izražen ASA efekat grupa	DAPT grupa	p
Cell saver (ml), mean \pm SD	$926,32 \pm 264,09$	$956,76 \pm 315,6$	$1025,53 \pm 315,69$	$1152,5 \pm 483,57$	0,123

Kruskal-Wallis test: $p=0,123$

4.2.5 Intraoperativne vrednosti kardiospecifičnih enzima

Kod svih ispitanika su praćene intraoperativne vrednosti kardiospecifičnih enzima (hsTnI i CK-MB). Krv za analizu je uzimana iz arterijske linije, 10 minuta nakon puštanja aortne klemme.

Najniža prosečna vrednost perioperativnog hsTnI je zabeležena u grupi sa fiziološkom funkcijom trombocita ($0,82 \pm 0,78$ ng/ml), dok su u grupama sa blagim i izraženim efektom ASA, zabeležene gotovo identične, najviše vrednosti ($0,9 \pm 1,13$ ng/ml odnosno $0,91 \pm 1,38$ ng/ml). Kruskal-Wallis testom je pokazano je da nema značajne razlike u vrednostima perioperativnih troponina ($p=0,964$).

Najniža prosečna vrednost CK-MB je bila kod pacijenata sa blago narušenom funkcijom trombocita usled rezidualnog efekta ASA ($31,81 \pm 8,73$ U/L), a najviša kod pacijenata sa izraženo narušenom funkcijom trombocita usled efekta ASA ($35,59 \pm 16,19$ U/L). Statistički značajna razlika u perioperativnim vrednostima CK-MB nije pronađena ($p=0,548$) (Tabela 14.).

Tabela 14. Distribucija intraoperativnih vrednosti kardiospecifičnih enzima prema ispitivanim grupama

	Kontrolna grupa	Blag ASA efekat grupa	Izražen ASA efekat grupa	DAPT grupa	p
hsTnI (ng/ml), mean±SD	0,82±0,78	0,84±0,89	0,9±1,13	0,91±1,38	0,964 ¹
CK-MB (U/L), mean±SD	33,48±11,17	31,81±8,73	35,59±16,19	34,03±9,52	0,548 ²

¹Kruskal-Wallis test: $p=0,964$, ²ANOVA: $p=0,548$

4.3 Postoperativno praćenje bolesnika

4.3.1 Rezultati kardiospecifičnih enzima (hsTnI/CK-MB) u ponovljenim merenjima

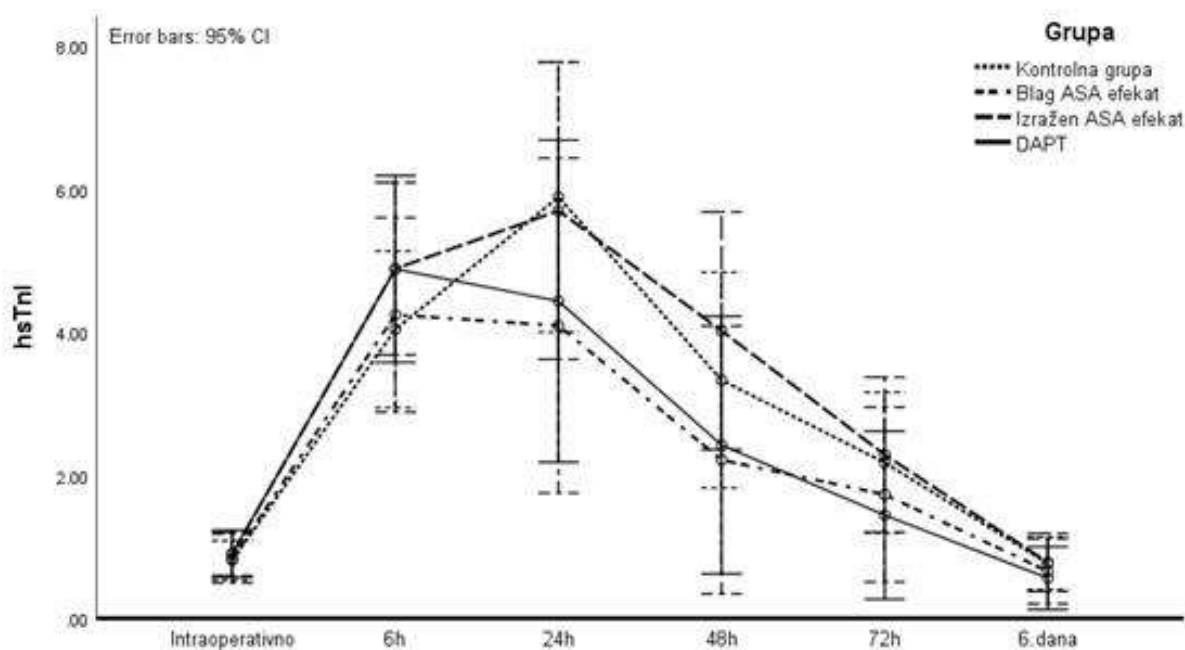
Vrednosti hsTnI u ponovljenim merenjima

Kod svih ispitanika, vrednosti hsTnI su praćene intraoperativno, 6h, 24h, 48h, 72h i 6 dana nakon operacije. U svim ispitivanim vremenskim intervalima, vrednosti hsTnI su bile iznad normalnih referentnih vrednosti. Vrednosti troponina se u periodu praćenja statistički značajno menjaju. Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u vrednostima troponina u odnosu na vreme ($p<0,001$). Post hoc analiza je pokazala da se vrednosti hsTnI statistički značajno razlikuju: 6h vs 48 h ($p=0,004$), 6h vs 72 h ($p<0,001$), 6h vs 6.dan ($p<0,001$), zatim 24h vs 48 h/72h/6. dan ($p<0,001$ za sve), zatim 48 h vs 72h/6. dan ($p<0,001$ za sve) i 48h vs 6. dan ($p<0,001$). Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima troponina u odnosu na ispitivane grupe ($p=0,653$) i ne postoji statistički značajna interakcija vreme-grupa ($p=0,765$). Rezultati su prikazani na Tabeli 15. i Grafikonu 8.

Tabela 15. Vrednosti hsTnI u periodu praćenja u odnosu na ispitivane grupe

	hsTnI (ng/ml), mean±SD					p
	6h	24h	48h	72h	6.dan	
Kontrola	4,05±3,03	5,89±8,87	3,34±6,15	2,18±4,38	0,77±1,63	<0,001 ¹
Blag ASA efekat	4,25±3,53	4,1±3,4	2,22±2,32	1,74±2,11	0,66±1,17	0,765 ²
Izražen ASA efekat	4,89±5,96	5,71±9,03	4,03±8,45	2,29±5,11	0,79±1,68	0,653 ³
DAPT	4,89±3,62	4,44±4,07	2,43±2,78	1,45±1,41	0,57±0,74	

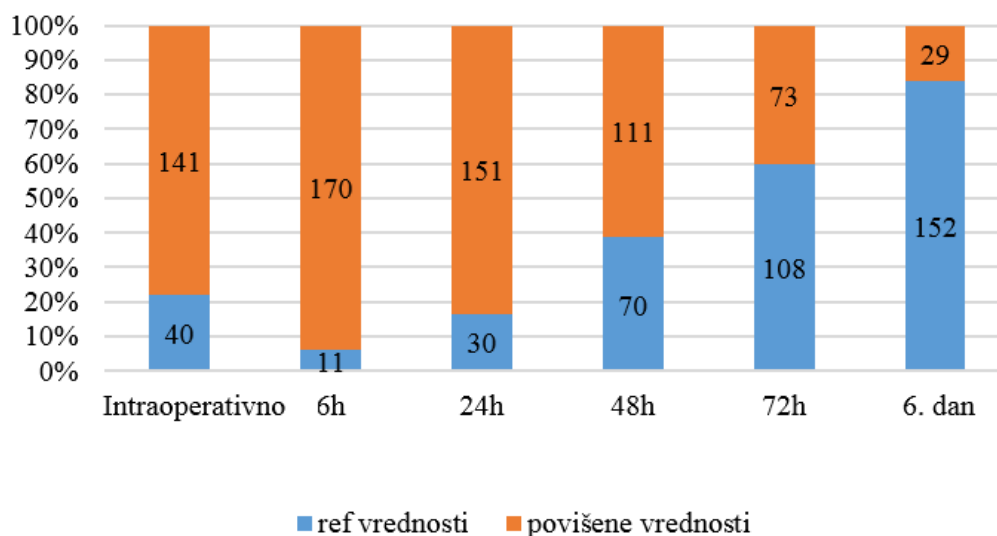
ANOVA za ponovljena merenja, ¹ efekat vremena, ² interakcija, ³ efekat grupa



Grafikon 8. Vrednosti hsTnI u periodu praćenja u odnosu na ispitivane grupe

Vrednosti CK-MB u ponovljenim merenjima

Vrednosti CK-MB su analizirane intraoperativno, 6h, 24h, 48h, 72h i 6 dana nakon operacije, kod svih ispitanika u studiji. Intraoperativno povišene vrednosti CK-MB imao je 141 pacijent (77,9%). Povišene vrednosti CK-MB, 6h nakon operacije, pronađene su kod 170 (93,9%) pacijenata, kod 151 (83,4%) pacijenta 24h nakon operacije, 111(61,3%) pacijenta 48h nakon operacije, 73 (40,3%) pacijenta 72h nakon operacije i kod 29 (16,0%) pacijenata 6 dana nakon operacije (Grafikon 9.).



Grafikon 9. Distribucija povišenih vrednosti CK-MB u periodu praćenja

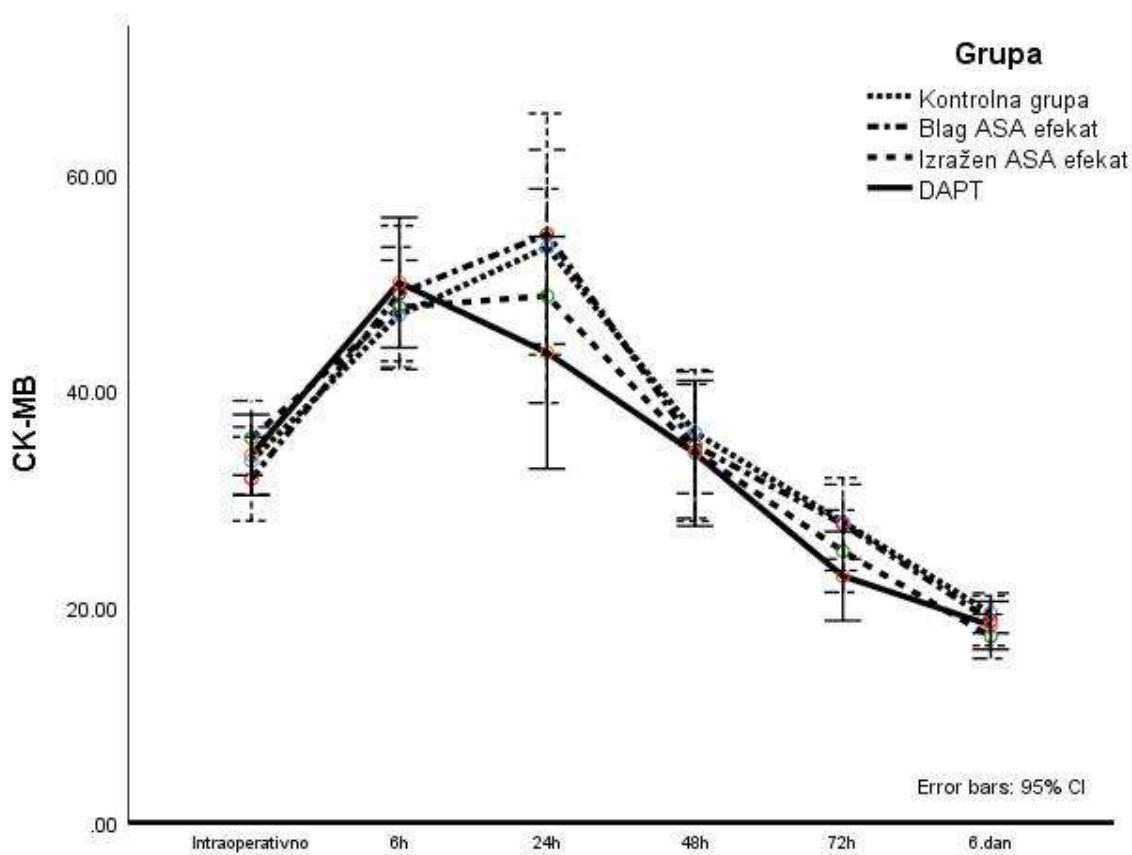
Učestalost povišenih vrednosti CK-MB je statistički značajno veća 6h nakon operacije u odnosu na intraoperativne vrednosti ($p < 0,001$). Zatim, između 6h-24h statistički značajno pada učestalost povišenih vrednosti CK-MB ($p < 0,001$), odnosno između 24-48h ($p < 0,001$), 48h-72h ($p < 0,001$), 72h-6. dan ($p < 0,001$). Učestalost povišenih vrednosti CK-MB je statistički značajno manja 6. dana nakon operacije u odnosu na intraoperativni period ($p < 0,001$).

Vrednosti CK-MB se statistički značajno menjaju u periodu praćenja ($p < 0,001$). Intraoperativne vrednosti se statistički značajno razlikuju u odnosu na vrednosti nakon 6h i 24 h ($p < 0,001$ za oba), zatim vrednosti nakon 72 h i 6 dana ($p < 0,001$ za oba). Post hoc analiza je pokazala da se vrednosti CK-MB statistički značajno razlikuju: 6h vs 48 h/72h/6. dan ($p < 0,001$ za sve), zatim 24h vs 48 h/72h/6. dan ($p < 0,001$ za sve), zatim 48 h vs 72h/6. dan ($p < 0,001$ za sve) i 48h vs 6. dan ($p < 0,001$). Za vrednosti CK-MB ne postoji statistički značajna interakcija vreme-grupe ($p = 0,456$) i ne postoji statistički značajna razlika između grupa ($p = 0,828$) (Tabela 16, Grafikon 10.).

Tabela 16. Vrednosti CK-MB u periodu praćenja u odnosu na ispitivane grupe

	CK-MB (U/L), mean±SD					p
	6h	24h	48h	72h	6.dan	
Kontrola	46,96±16,32	53,25±31,95	36,09±25	27,84±16,05	19,4±7,13	<0,001 ¹
Blag ASA efekat	48,95±22,16	54,43±39,44	34,89±16,11	27,62±13,28	18,7±6,57	0,456 ²
Izražen ASA efekat	47,68±23,49	48,72±39,4	34,36±25,07	25,13±12,55	17,26±7,16	0,828 ³
DAPT	49,95±14,28	43,48±25	34,18±15,07	22,83±8,45	18,28±7,37	

ANOVA za ponovljena merenja, ¹ efekat vremena, ² interakcija, ³ efekat grupa



Grafikon 10. Vrednosti CK-MB u periodu praćenja u odnosu na ispitivane grupe

4.3.2 Praćenje kardiospecifičnih enzima u posebnim grupama bolesnika

Bolesnici sa narušenom funkcijom leve komore (EF<40%)

Vrednosti troponina se statistički značajno smanjuju u periodu praćenja i u grupi sa EF<40% i u grupi sa EF>40% ($p<0,001$ za oba). Ne postoji statistički značajna interakcija vreme i grupa ($p=0,77$ odnosno $p=0,616$) u obe kategorije i ne postoji statistički značajna razlika između grupa ($p=0,367$ odnosno $p=0,640$) u obe kategorije bolesnika (Tabela 17.).

Tabela 17. Vrednosti troponina u odnosu na grupe prema ejekcionoj frakciji

	hsTnI (ng/ml), mean±SD						p
	Intraoper.	6h	24h	48h	72h	6.dan	
EF<40%							
Kontrola	0,68±0,51	3,43±3,05	2,47±1,41	0,9±0,49	0,51±0,3	0,31±0,4	<0,001 ¹
Blag ASA efekat	1,07±0,97	3,79±2,91	3,07±2,99	1,14±1,03	1,11±1,6	0,5±0,8	0,773 ²
Izražen ASA efekat	0,7±0,83	4,89±2,36	3,02±2,12	1,78±1,66	1,86±2,44	0,68±0,93	0,367 ³
DAPT	2,07±2,7	5,28±4,2	3,93±2,48	1,91±1,26	1,34±0,96	0,43±0,33	
EF>40%							
Kontrola	0,84±0,82	4,16±3,04	6,54±9,53	3,79±6,61	2,5±4,71	0,86±1,76	<0,001 ¹
Blag ASA efekat	0,79±0,88	4,36±3,69	4,34±3,49	2,47±2,48	1,88±2,21	0,7±1,25	0,616 ²
Izražen ASA efekat	0,93±1,18	4,89±6,33	6,1±9,59	4,35±8,99	2,36±5,41	0,8±1,77	0,640 ³
DAPT	0,62±0,57	4,79±3,53	4,57±4,41	2,56±3,05	1,48±1,51	0,6±0,81	

ANOVA za ponovljena merenja, ¹ efekat vremena, ² interakcija, ³ efekat grupa

Vrednosti CK-MB se statistički značajno smanjuju u periodu praćenja i u grupi sa EF<40% i u grupi sa EF>40% ($p<0,001$ za oba). Ne postoji statistički značajna interakcija vreme i grupa ($p=0,234$ odnosno $p=0,063$) u obe kategorije i ne postoji statistički značajna razlika između grupa ($p=0,517$ odnosno $p=0,832$) u obe kategorije pacijenata (Tabela 18.).

Tabela 18. Vrednosti CK-MB u odnosu na grupe prema e젝cionoj frakciji

	CK-MB (U/L), mean±SD						p
	Intraoper.	6h	24h	48h	72h	6.dan	
EF <40%							
Kontrola	34,56±16,05	49,78±23,38	51,00±28,56	34,33±29,66	23,78±13,03	20,11±7,87	<0,001
Blag ASA efekat	33,14±5,01	39,14±11,02	37,00±15,63	38,29±16,65	32,86±17,83	20,71±7,32	0,234
Izražen ASA efekat	28,75±6,85	36,83±16,24	24,83±7,83	30,67±24,16	19,5±11,71	16,5±4,04	0,517
DAPT	30,75±9,33	44,75±13,84	38,25±12,73	40,50±16,49	28,88±9,72	21,13±7,28	
	Intraoper.	6h	24h	48h	72h	6.dan	p
EF > 40%							
Kontrola	33,28±10,23	46,44±14,92	53,67±32,81	36,42±24,37	28,6±16,57	19,27±7,06	<0,001
Blag ASA efekat	31,5±9,43	51,23±23,58	58,5±42,31	34,1±16,17	26,4±12,04	18,23±6,43	0,063
Izražen ASA efekat	36,59±16,96	49,27±24,11	52,22±40,98	34,9±25,45	25,95±12,59	17,37±7,54	0,832
DAPT	34,84±9,53	51,25±14,3	44,78±27,21	32,59±14,54	21,31±7,53	17,56±7,33	

ANOVA za ponovljena merenja, ¹ efekat vremena, ² interakcija, ³ efekat grupa

Bolesnici stariji od 65 godina

Vrednosti troponina se statistički značajno smanjuju u periodu praćenja i kod pacijenata mlađih od 65 godina i kod pacijenata starijih od 65 godina ($p < 0,001$ za oba). Ne postoji statistički značajna interakcija vreme i grupa ($p = 0,850$ odnosno $p = 0,263$) u obe kategorije i ne postoji statistički značajna razlika između grupa ($p = 0,466$ odnosno $p = 0,423$) u obe kategorije bolesnika (Tabela 19.).

Tabela 19. Vrednosti troponina u odnosu na grupe prema starosti

	hsTnI (ng/ml), mean±SD						p
	Intraoper.	6h	24h	48h	72h	6.dan	
<65 godina							
Kontrola	1,03±0,93	4,59±3,51	5,54±7,26	3,66±6,59	2,43±4,94	0,84±1,72	<0,001
Blag ASA efekat	0,82±0,77	3,89±3,09	3,72±3,45	1,88±1,88	1,47±2,01	0,47±0,58	0,850
Izražen ASA efekat	0,99±1,36	4,57±3,76	3,76±3,18	2,3±4,13	1,57±2,23	0,5±0,76	0,466
DAPT	1,11±1,66	4,67±4,14	5,4±5,19	3,35±3,64	1,87±1,78	0,76±0,94	

	Intraoper.	6h	24h	48h	72h	6.dan	p
>65 godina							
Kontrola	0,53±0,36	3,3±2,04	6,39±10,85	2,89±5,59	1,84±3,53	0,67±1,54	<0,001
Blag ASA efekat	0,88±1,03	4,68±4,04	4,55±3,39	2,62±2,76	2,04±2,24	0,89±1,61	0,263
Izražen ASA efekat	0,82±0,85	5,24±7,69	7,74±12,31	5,83±11,17	3,05±6,95	1,09±2,26	0,423
DAPT	0,71±1,03	5,11±3,1	3,49±2,29	1,51±0,91	1,02±0,71	0,37±0,39	

ANOVA za ponovljena merenja, ¹ efekat vremena, ² interakcija, ³ efekat grupa

Vrednosti CK-MB se statistički značajno smanjuju u periodu praćenja i kod pacijenata mlađih od 65 godina i kod pacijenata starijih od 65 godina ($p < 0,001$ za oba). Ne postoji statistički značajna interakcija vreme i grupa ($p = 0,850$ odnosno $p = 0,263$) u obe kategorije i ne postoji statistički značajna razlika između grupa ($p = 0,466$ odnosno $p = 0,423$) u obe kategorije bolesnika (Tabela 20.).

Tabela 20. Vrednosti CK-MB u odnosu na grupe prema starosti

	CK-MB (U/L), mean±SD						
	Intraoper.	6h	24h	48h	72h	6.dan	p
<65 godina							
Kontrola	35,37±12,62	47,76±17,42	54,79±37,85	37,97±29,8	27,45±13,62	19,61±8,02	<0,001
Blag ASA efekat	31,85±6,67	48,75±25,92	61,8±49,43	38,2±19,11	27,8±14,93	17,95±7,63	0,696
Izražen ASA efekat	37,9±20,42	49,54±25,34	47,83±39,02	32,54±25,15	24,88±13,57	17,42±8,27	0,876
DAPT	35,05±9,74	46,8±14,56	49,65±30,9	35,95±18,89	21,8±8,75	17,95±5,19	
>65 godina							
Kontrola	30,88±8,37	45,88±14,97	51,13±22,01	33,5±16,56	28,38±19,21	19,13±5,83	<0,001
Blag ASA efekat	31,76±10,89	49,18±17,53	45,76±21,24	31±10,98	27,41±11,49	19,59±5,15	0,175
Izražen ASA efekat	33,17±10,01	45,74±21,78	49,65±40,65	36,26±25,41	25,39±11,69	17,09±5,98	0,963
DAPT	33±9,43	53,1±13,63	37,3±15,72	32,4±10,12	23,85±8,24	18,6±9,18	

ANOVA za ponovljena merenja, ¹ efekat vremena, ² interakcija, ³ efekat grupa

Bolesnici sa BMI>30kg/m²

Vrednosti troponina se statistički značajno smanjuju u periodu praćenja i kod pacijenata sa BMI<30kg/m² i kod pacijenata sa BMI>30kg/m² (p<0,001 za oba). Ne postoji statistički značajna interakcija vreme i grupa (p=0,457 odnosno p=0,362) u obe kategorije i ne postoji statistički značajna razlika između grupa (p=0,441 odnosno p=0,385) u obe kategorije bolesnika (Tabela 21).

Tabela 21. Vrednosti troponina u odnosu na grupe prema indeksu telesne mase

	hsTnI (ng/ml), mean±SD						
	Intraoper.	6h	24h	48h	72h	6.dan	p
BMI<30kg/m²							
Kontrola	0,77±0,61	4,05±3,2	4,2±5,05	2,53±5,12	1,77±4,11	0,5±1,06	<0,001
Blag ASA efekat	0,81±0,79	4,06±2,86	4,27±3,7	2,22±2,51	1,86±2,37	0,7±1,34	0,457
Izražen ASA efekat	0,8±0,86	5,56±7,06	5,49±7,76	4,75±9,8	2,76±6,12	1,02±2,02	0,441
DAPT	0,98±1,5	4,85±3,73	4,28±4,18	2,39±2,95	1,37±1,45	0,53±0,77	
BMI>30 kg/m²							
Kontrola	0,95±1,17	4,02±2,56	11,09±14,76	5,8±8,34	3,44±5,07	1,59±2,62	<0,001
Blag ASA efekat	0,93±1,15	4,77±5,07	3,65±2,52	2,21±1,84	1,41±1,21	0,57±0,54	0,362
Izražen ASA efekat	1,1±1,51	3,71±3,06	6,09±11,18	2,75±5,31	1,48±2,46	0,37±0,67	0,385
DAPT	0,6±0,47	5,1±3,29	5,19±3,74	2,63±1,98	1,81±1,22	0,76±0,54	

ANOVA za ponovljena merenja, ¹ efekat vremena, ² interakcija, ³ efekat grupa

Vrednosti CK MB se statistički značajno smanjuju u periodu praćenja i kod pacijenata sa BMI<30kg/m² i kod pacijenata sa BMI>30kg/m² (p<0,001 za oba). Ne postoji statistički značajna interakcija vreme i grupa (p=0,647 odnosno p=0,274) u obe kategorije i ne postoji statistički značajna razlika između grupa (p=0,968 odnosno p=0,310) u obe kategorije pacijenata (Tabela 22.).

Tabela 22. Vrednosti CK-MB u odnosu na grupe prema indeksu telesne mase

	CK-MB (U/L), mean±SD						p
	Intraoper.	6h	24h	48h	72h	6.dan	
BMI<30kg/m²							
Kontrola	32,57±9,45	44,91±14,15	46,88±26,45	30,07±19,45	25,21±12,31	18,26±6,7	<0,001
Blag ASA efekat	30,78±7,76	49,81±24,26	48,74±38,11	32,37±14,98	26±12,59	18,81±7,18	0,647
Izražen ASA efekat	31,68±10,82	45,17±20,43	45,73±45,53	33,97±29,14	24,9±14,08	16,17±6,08	0,968
DAPT	34,73±9,4	50,52±15,08	41,64±25,79	34,09±15,52	22,39±8,56	18,33±7,72	
BMI>30kg/m²							
Kontrola	36,29±15,42	53,29±21,06	72,79±39,9	54,57±31,34	35,93±22,96	22,93±7,48	<0,001
Blag ASA efekat	34,6±10,92	46,6±16,02	69,8±40,84	41,7±17,86	32±14,76	18,4±4,86	0,274
Izražen ASA efekat	42,47±21,5	52,12±28,23	54±25,7	35,06±16,36	25,53±9,66	19,18±8,62	0,310
DAPT	30,71±10,11	47,29±10,13	52,14±20,19	34,57±13,82	24,86±8,19	18±5,94	

ANOVA za ponovljena merenja, ¹ efekat vremena, ² interakcija, ³ efekat grupa

Bolesnici sa LM stenozom

Vrednosti troponina se statistički značajno smanjuju u periodu praćenja i kod pacijenata sa LM stenozom i kod pacijenata bez LM stenozе (p<0,001 za oba). Ne postoji statistički značajna interakcija vreme i grupa (p=0,143 odnosno p=0,239) u obe kategorije i ne postoji statistički značajna razlika između grupa (p=0,161 odnosno p=0,142) u obe kategorije bolesnika (Tabela 23.).

Tabela 23. Vrednosti troponina u odnosu na grupe prema prisustvu LM stenozе

	hsTnI (ng/ml), mean±SD						p
	Intraoper.	6h	24h	48h	72h	6.dan	
LM (ne)							
Kontrola	0,81±0,86	3,77±2,57	6,56±9,89	3,88±6,9	2,59±4,9	0,91±1,83	<0,001
Blag ASA efekat	0,78±0,81	3,75±2,83	3,85±3,53	1,95±2	1,3±1,46	0,68±1,37	0,143
Izražen ASA efekat	0,73±0,83	3,96±3,44	3,31±3,45	1,82±2,98	0,75±1,12	0,27±0,36	0,161
DAPT	0,76±1,12	4,05±3,64	3,73±4,29	1,89±1,93	1,24±1,31	0,43±0,44	
	Intraoper.	6h	24h	48h	72h	6.dan	p
LM (da)							
Kontrola	0,86±0,43	4,98±4,22	3,65±3,13	1,49±1,1	0,8±0,71	0,32±0,27	<0,001
Blag ASA efekat	1±1,08	5,43±4,75	4,68±3,16	2,86±2,96	2,77±3	0,62±0,49	0,239
Izražen ASA efekat	1,18±1,49	6,4±8,52	9,57±13,25	7,58±12,52	4,78±7,62	1,62±2,49	0,142
DAPT	1,09±1,66	5,92±3,41	5,31±3,73	3,08±3,51	1,7±1,52	0,74±0,97	

ANOVA za ponovljena merenja, ¹ efekat vremena, ² interakcija, ³ efekat grupa

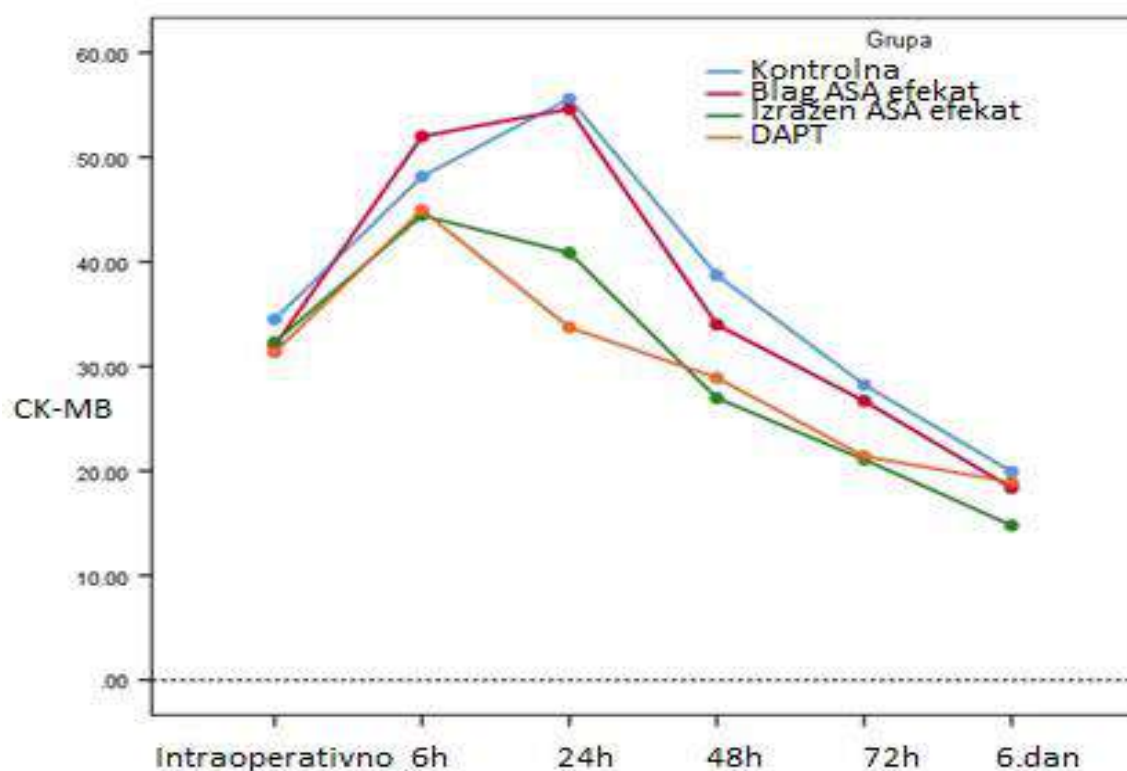
Vrednosti CK-MB se statistički značajno smanjuju u periodu praćenja i kod pacijenata sa LM stenozom i kod pacijenata bez LM stenozе (p<0,001 za oba). Ne postoji statistički značajna interakcija vreme i grupa (p=0,409 odnosno p=0,671) u obe kategorije i ne postoji statistički značajna razlika između grupa (p=0,170) kod pacijenata sa LM stenozom (Tabela 24.).

Kod pacijenata bez LM stenozе postoji statistički značajna razlika između grupa (p=0,041). Daljom analizom je utvrđeno da se vrednosti CK-MB statistički značajno razlikuju između grupa nakon 24h (p=0,008), nakon 48 h (p=0,045) i nakon 6 dana (p=0,007). Vrednosti CK-MB nakon 24h su statistički značajno veće u Kontrolnoj grupi u odnosu na Izražen ASA efekat grupu (p=0,007) i u odnosu na DAPT grupu (p=0,003). Vrednosti CK-MB nakon 48h su statistički značajno manje u Izražen ASA efekat grupi u odnosu na Kontrolnu grupu (p=0,015) i u odnosu na vrednosti u Blag ASA efekat grupi (p=0,018). Vrednosti CK-MB 6. dana su statistički značajno manje u Izražen ASA efekat grupi u odnosu na Kontrolnu grupu (p=0,001), u odnosu na vrednosti u Blag ASA efekat grupi (p=0,047) i u odnosu na vrednosti u DAPT grupi (p=0,022) (Grafikon 11.).

Tabela 24. Vrednosti CK-MB u odnosu na grupe prema prisustvu stenozе glavnog stabla

	CK MB (U/L), mean±SD						p
	Intraoper.	6h	24h	48h	72h	6.dan	
LM (ne)							
Kontrola	34,51±12,13	48,16±17,28	55,59±34,75 ^{a,b}	38,73±26,43 ^a	28,25±14,66	19,93±7,15 ^a	<0,001
Blag ASA efekat	31,96±6,5	52±24,74	54,62±42,10	34,00±14,84 ^a	26,69±11,52	18,38±6,78 ^a	0,409
Izražen ASA efekat	32,31±12,84	44,45±23,4	40,86±32,41	26,97±14,95	21,1±8,68	14,79±4,81	0,041
DAPT	31,36±8,99	44,95±12,34	33,73±8,95	28,91±10,56	21,41±9,38	18,91±7,03 ^a	
LM (da)							
Kontrola	30±6,19	42,92±12,25	45,31±18,68	27,15±17,34	26,46±20,72	17,62±7,03	<0,001
Blag ASA efekat	31,45±12,98	41,73±12,55	54,00±34,20	37,00±19,42	29,82±17,19	19,45±6,3	0,671
Izražen ASA efekat	40,86±19,75	52,89±23,33	61,39±46,85	46,28±33	31,61±15,17	21,22±8,58	0,170
DAPT	37,28±9,35	56,06±14,42	55,39±32,58	40,61±17,41	24,56±7,02	17,50±7,90	

ANOVA za ponovljena merenja, ¹ efekat vremena, ² interakcija, ³ efekat grupa ^ap<0,05 vs Izražen ASA efekat, ^bp<0,05 vs DAPT



Grafikon 11. Vrednosti CK-MB kod pacijenata bez stenozе glavnog stabla

Bolesnici sa prethodnom PCI

Vrednosti troponina se statistički značajno smanjuju u periodu praćenja i kod pacijenata bez prethodne PCI i kod pacijenata sa prethodnom PCI ($p < 0,001$ za oba). Ne postoji statistički značajna interakcija vreme i grupa ($p = 0,412$ odnosno $p = 0,388$) u obe kategorije i ne postoji statistički značajna razlika između grupa ($p = 0,466$ odnosno $p = 0,201$) u obe kategorije pacijenata (Tabela 25.).

Tabela 25. Vrednosti troponina u odnosu na grupe prema prisustvu prethodne PCI

	hsTnI (ng/ml), mean±SD						p
	Intraoper.	6h	24h	48h	72h	6.dan	
PCI (ne)							
Kontrola	0,84±0,82	4,31±3,13	6,39±9,36	3,54±6,49	2,31±4,63	0,83±1,73	<0,001
Blag ASA efekat	0,77±0,75	3,95±2,96	4,09±3,48	2,06±2,06	1,67±2,06	0,67±1,22	0.412
Izražen ASA efekat	1,01±1,2	4,80±6,29	6,18±9,7	4,43±9,09	2,59±5,49	0,88±1,81	0.466
DAPT	0,92±1,45	5,05±3,68	4,32±4,09	2,42±2,87	1,4±1,45	0,56±0,76	
	Intraoper.	6h	24h	48h	72h	6.dan	p
PCI (da)							
Kontrola	0,66±0,38	2,2±0,94	2,36±1,63	1,9±2,39	1,28±1,64	0,34±0,36	<0,001
Blag ASA efekat	1,41±1,73	6,69±6,84	4,13±3,12	3,53±4,1	2,31±2,78	0,59±0,73	0.388
Izražen ASA efekat	0,29±0,17	5,45±3,8	2,97±1,89	1,69±1,45	0,58±0,33	0,25±0,11	0.201
DAPT	0,83±0,51	3,49±2,99	5,52±4,38	2,47±2,16	1,9±1,04	0,65±0,60	

ANOVA za ponovljena merenja, ¹ efekat vremena, ² interakcija, ³ efekat grupa

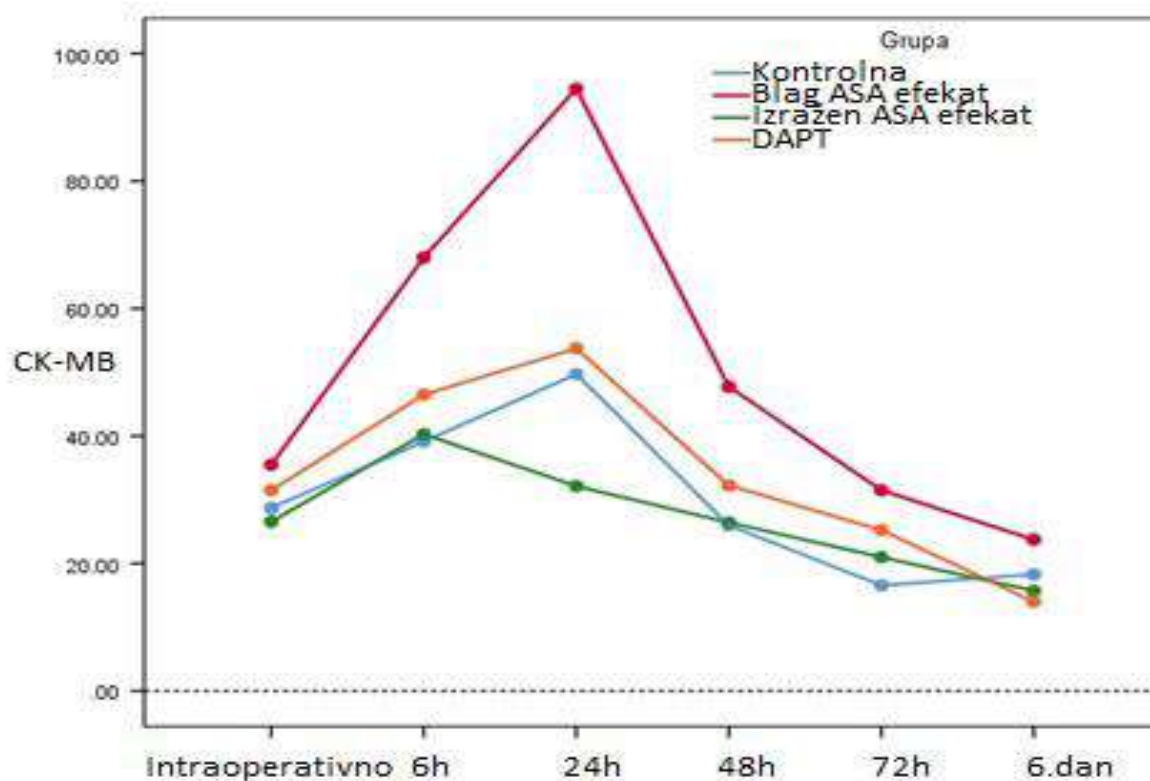
Vrednosti CK-MB se statistički značajno smanjuju u periodu praćenja i kod pacijenata bez prethodne PCI i kod pacijenata sa prethodnom PCI ($p < 0,001$ za oba). Ne postoji statistički značajna interakcija vreme i grupa ($p = 0,471$ odnosno $p = 0,107$) u obe kategorije i ne postoji statistički značajna razlika između grupa ($p = 0,681$) kod pacijenata bez prethodne PCI (Tabela 26.).

Kod pacijenata sa prethodnom PCI postoji statistički značajna razlika između grupa ($p = 0,019$). Daljom analizom je utvrđeno da se vrednosti CK-MB statistički značajno razlikuju između grupa nakon 24h ($p = 0,030$). Vrednosti CK-MB nakon 24h statistički značajno su manje u Izražen ASA efekat grupi u odnosu na Kontrolnu grupu ($p = 0,026$) i u odnosu na vrednosti u Blag ASA efekat grupi ($p = 0,012$) (Tabela 26, Grafikon 12.).

Tabela 26. Vrednosti CK-MB u odnosu na grupe prema prisustvu prethodne PCI

	CK MB (U/L), mean±SD						p
	Intraoper.	6h	24h	48h	72h	6.dan	
PCI (ne)							
Kontrola	34,15±11,52	48,06±16,77	53,74±33,86	37,5±26,11	29,42±16,47	19,56±7,25	<0,001
Blag ASA efekat	31,36±7,4	46,64±20,6	49,58±32,5	33,33±15	27,15±13,78	18,09±6,41	0,471
Izražen ASA efekat	37,16±16,57	48,98±24,87	51,63±41,87	35,75±26,43	25,85±13,22	17,53±7,22	0,681
DAPT	34,31±9,16	50,33±14,84	42,33±24,72	34,39±15,37	22,56±8,35	18,75±7,61	
PCI (da)							
Kontrola	28,71±7,16	39,14±10,4	49,71±12,11 ^a	26±11,31	16,57±4,69	18,29±6,55	<0,001
Blag ASA efekat	35,5±17,6	68±28,73	94,5±70,71 ^a	47,75±21,59	31,5±8,19	23,75±6,5	0,107
Izražen ASA efekat	26,57±10,66	40,29±11,48	32,14±11,45	26,43±13,81	21,00±6,93	15,71±7,16	0,019
DAPT	31,5±13,7	46,5±7,85	53,75±28,92	32,25±13,74	25,25±10,28	14,00±1,83	

ANOVA za ponovljena merenja, ¹ efekat vremena, ² interakcija, ³ efekat grupa; ^ap<0,05 vs Izražen ASA efekat



Grafikon 12. Vrednosti CK-MB u kod pacijenata sa prethodnom PCI

4.3.3 Postoperativna drenaža i revizija hemostaze

Kod svih bolesnika je praćena ukupna kolićina izdrenirane krvi, od izlaska iz operacione sale do deplasiranja drenova.

Najmanja prosećna drenaža je zabeleženana u grupi sa oćuvanom funkcijom trombocita (1080,96±387,02 ml), a najveća u DAPT grupi (1451,5±700,5 ml). Primenom ANOVA testa utvrđeno je da meću ispitivanim grupama postoji statistićki znaćajna razlika u postoperativnoj drenaži (p=0,002). Pacijenti iz DAPT grupe imali su znaćajno veću drenažu u odnosu na pacijente iz Kontrolne grupe (p=0,004), u odnosu na pacijente iz Blag ASA efekat grupe (p=0,001), kao i u odnosu na pacijente iz Izražen ASA efekat grupe (p=0,006) (Tabela 27.).

Tabela 27. Distribucija postoperativne drenaže prema ispitivanim grupama

	Kontrolna grupa	Blag ASA efekat grupa	Izražen ASA efekat grupa	DAPT grupa	p
Drenaža (ml)	1080,96±387,02 ^a	1017,84±520,11 ^a	1186,6±669,54 ^a	1451,5±700,5	0,002

ANOVA: ^ap<0,05 vs DAPT grupa

Reeksploracija grudnog koša u ranom postoperativnom periodu mođe biti urađena na osnovu više razlićitih indikacija. Najćešći, i tokom naše studije jedini razlog reeksploracije grudnog koša nakon revaskularizacije miokarda, je bila revizija hemostaze usled povećene postoperativne drenaže.

Izražen ASA efekat i DAPT grupa su imale gotovo identićnu stopu revizije hemostaze (12,8% odnosno 12,5%). Analizom Fisher-ovim testom, dobijena je statistićki znaćajna razlika u ućestalosti revizije hemostaze izmeću ispitivanih grupa (p=0,017). Pacijenti iz Izražen ASA efekat grupe imali su znaćajno veću ućestalost reeksploracije grudnog koša usled krvarenja, u poređenju sa pacijentima iz Blag ASA efekat grupe, kod koje nije zabeležen ni jedan slućaj revizije hemostaze (p=0,032) (Tabela 28.)

Tabela 28. Distribucija revizije hemostaze prema ispitivanim grupama

	Kontrolna grupa	Blag ASA efekat grupa	Izražen ASA efekat grupa	DAPT grupa	p
Reeksploracija (da), n (%)	2 (3,5%)	0 (0,0%) ^a	6 (12,8%)	5 (12,5%)	0,017

Fisherov test: ^a $p < 0,05$ vs Izražen ASA efekat grupa

4.3.4 Nadoknada krvnih derivata

Nadoknada krvnih derivata u postoperativnom periodu je uobičajena kod kardiohirurških bolesnika. U našem istraživanju je praćena količina krvnih derivata koji su nadoknađivani u postoperativnom periodu.

Ukupna količina nadoknađenih opranih eritrocita je izražena u mililitrima. Najmanju prosečnu nadoknadu opranih eritrocita su imali ispitanici u Kontrolnoj grupi ($417,54 \pm 420,62$ ml), a najveću u DAPT grupi ($988,75 \pm 834,63$ ml), Primenom Hi-kvadrat testa dobijena je statistički značajna razlika u količini primenjenih eritrocita ($p < 0,001$). Naime, ispitanici iz DAPT grupe su dobili značajno više opranih eritrocita u odnosu na ispitanike iz Kontrolne grupe ($p < 0,001$) i u odnosu na ispitanike iz Blag ASA efekat grupe ($p = 0,009$), Ispitanici iz Izražen ASA efekat grupe su primili značajno više eritrocita u odnosu na pacijente iz Kontrolne grupe ($p < 0,001$), kao i u odnosu na ispitanike iz Blag ASA efekat grupe ($p = 0,019$).

Ukupna količina nadoknađenih trombocita je izražena u jedinicama. Najmanju prosečnu nadoknadu trombocita su imali ispitanici u Kontrolnoj grupi ($1,49 \pm 3,53j$), a najveću u DAPT grupi ($6,05 \pm 5,34j$), Statistička analiza je pokazala značajnu razliku u količini primljenih trombocita ($p < 0,001$). Pacijenti iz DAPT grupe su dobili značajno više trombocita u odnosu na ispitanike iz Kontrolne grupe ($p < 0,001$), u odnosu na ispitanike iz Blag ASA efekat grupe ($p = 0,002$) i u odnosu na ispitanike iz Izražen ASA efekat grupe ($p < 0,001$).

Ukupna količina primenjenog krioprecipitata je izražena u jedinicama. Najmanju prosečnu nadoknadu krioprecipitata su imali ispitanici u Kontrolnoj grupi ($1,40 \pm 3,50j$), a najveću u DAPT grupi ($4,50 \pm 5,52j$). Statistička analiza je pokazala značajnu razliku u količini primenjenog krioprecipitata ($p = 0,004$). Naime, pacijenti iz DAPT grupe su dobili značajno više krioprecipitata u odnosu na ispitanike iz Kontrolne grupe ($p = 0,002$), u odnosu na ispitanike iz Blag ASA efekat grupe ($p = 0,009$) i u odnosu na ispitanike iz Izražen ASA efekat grupe ($p < 0,016$).

Količina postoperativno ordinirane sveže smrznute plazme je izražavana u mililitrima. Statističkim ispitivanjem, pokazano je da nema značajne razlike u prosečnoj količini

postoperativno ordinirane sveže smrznute plazme između ispitivanih grupa ($p=0,872$). Rezultati vezani za postoperativnu nadoknadu krvnih derivata prikazani su na Tabeli 29.

Tabela 29. Postoperativna nadoknada krvnih derivata prema ispitivanim grupama

	Kontrolna grupa	Blag ASA efekat grupa	Izražen ASA efekat grupa	DAPT grupa	p
RBC (ml), mean±SD	417,54±420,62 ^{ab}	510,81±525,61 ^{ab}	872,34±774,16	988,75±834,63	<0,001
PLT (j), mean±SD	1,49±3,53 ^a	2,43±4,95 ^a	2,81±7,02 ^a	6,05±5,34	<0,001
KrP (j), mean±SD	1,40±3,50 ^a	1,57±3,62 ^a	1,91±3,98 ^a	4,50±5,52	0,004
SSP (ml), mean±SD	505,61±284,92	508,65±293,47	580,43±433,80	599,50±395,40	0,872

Hi-kvadrat test: ^a $p<0,05$ vs DAPT grupa, ^b $p<0,05$ vs Izražen ASA efekat grupa

4.3.5 Peri/postoperativni infarkt miokarda

Perioperativni i postoperativni infarkt miokarda predstavljaju jednu od najznačajnijih komplikacija hirurške revaskularizacije miokarda. Dijagnoza peri/postoperativnog infarkta miokarda postavljena je na osnovu kriterijuma Evropskog udruženja kardiologa.

Ova komplikacija je zabeležena kod 12 ispitanika (6,6%). Najveća učestalost infarkta je zabeležena u grupi sa očuvanom funkcijom trombocita (8,8%), a najniža u grupi sa rezidualnim terapijskim efektom i ASA i inhibitora ADP receptora trombocita (2,5%). Primenom Hi-kvadrat testa, pokazano je da nema statistički značajne razlike u učestalosti peri/postoperativnog infarkta među ispitivanim grupama ($p=0,541$) (Tabela 30.).

Tabela 30. Distribucija peri/postoperativnog IM prema ispitivanim grupama

	Kontrolna grupa	Blag ASA efekat grupa	Izražen ASA efekat grupa	DAPT grupa	p
Infarkt miokarda, n (%)	5 (8,8%)	2 (5,4%)	4 (8,5%)	1 (2,5%)	0,541

Hi-kvadrat test: $p=0,541$

4.3.6 Primena inotropne terapije, postoperativni poremećaji srčanog ritma

U svim ispitivanim grupama, u postoperativnom periodu, bila je neophodna primena inotropnih lekova u cilju održavanja hemodinamske stabilnosti. Statistička analiza Hi-kvadrat testom, pokazala je da nema značajne razlike u primeni inotropnih lekova među ispitivanim grupama ($p=0,294$) (Tabela 31.).

Postoperativni poremećaji srčanog ritma javljali su se u svim ispitivanim grupama. Aritmije su detektovane elektrokardiografskim monitoringom, a beležene su one kod kojih je bio neophodan medikamentozni tretman. Analizom Hi-kvadrat testom, pokazano je da nema statistički značajne razlike u učestalosti javljanja aritmija između ispitivanih grupa ($p=0,761$) (Tabela 31.).

Tabela 31. Distribucija primene inotropa i javljanja aritmija prema ispitivanim grupama

	Kontrolna grupa	Blag ASA efekat grupa	Izražen ASA efekat grupa	DAPT grupa	p
Inotropi, n (%)	16 (28,1%)	11 (29,7%)	20 (42,6%)	10 (25,0%)	0,294
Aritmije, n (%)	16 (28,1%)	9 (24,3%)	16 (34,0%)	13 (32,5%)	0,761

Hi-kvadrat test

4.3.7 Respiratorne komplikacije

Neophodnost primene mehaničke respiratorne podrške duže od 24h je definisana je kao prolongirana intubacija. Ova komplikacija je zabeležena kod 14 pacijenata (7,7%). Hi-kvadrat testom utvrđeno je da nema statistički značajne razlike u učestalosti prolongirane intubacije među ispitivanim grupama ($p=0,365$).

Postoperativna pneumonija je retka komplikacija nakon hirurške revaskularizacije miokarda. U našem ispitivanju javila se kod 3 pacijenta (1,6%). Statističkom analizom pokazano je da nema značajne razlike u javljanju postoperativne pneumonije među ispitivanim grupama ($p=0,658$).

Svim ispitanicima je u postoperativnom periodu svakodnevno rađena kontrolna grafija grudnog koša. Pneumotoraks u postoperativnom periodu je detektovan kod 9 pacijenta (4,9%). Najveća učestalost je bila u DAPT grupi (10%), a najniža kod pacijenata sa očuvanom funkcijom trombocita (0%). Primenom Hi-kvadrat testa pokazano je da nema statistički značajne razlike u učestalosti pneumotoraksa među ispitivanim grupama ($p=0,053$).

Pleuralni izliv je učestala pojava nakon revaskularizacije miokarda. Kod najvećeg broja bolesnika nema kliničkog značaja. U našem ispitivanju beleženi su pacijenti sa značajnim pleuralnim izlivom koji je zahtevao pleuralnu punkciju ili torakodrenažu. Rezultati Hi-kvadrat testa su pokazali da nema statistički značajne razlike u javljanju pleuralnog izliva među ispitivanim grupama ($p=0,280$). Učestalost postoperativnih respiratornih komplikacija prikazana je na Tabeli 32.

Tabela 32. Distribucija respiratornih komplikacija prema ispitivanim grupama

	Kontrolna grupa	Blag ASA efekat grupa	Izražen ASA efekat grupa	DAPT grupa	p
Prolongirana intub, n (%)	4 (7,0%)	1 (2,7%)	6 (12,8%)	3 (7,5%)	0,365
Pneumonija, n (%)	1 (1,8%)	1 (2,7%)	1 (2,1%)	0 (0,0%)	0,658
Pneumotoraks, n (%)	0 (0,0%)	2 (5,4%)	3 (6,4%)	4 (10,0%)	0,053
Pleuralni izliv, n (%)	2 (3,5%)	1 (2,7%)	5 (10,6%)	1 (2,5%)	0,280

Hi-kvadrat test

4.3.8 Cerebrovaskularni insult/TIA, akutna bubrežna insuficijencija

Postoperativni CVI/TIA, kao i postoperativna akutna bubrežna insuficijencija predstavljaju ozbiljne komplikacije nakon revaskularizacije miokarda. U našoj studiji nije zabeležen ni jedan slučaj CVI/TIA, kao ni akutne bubrežne insuficijencije koja je zahtevala hemodijalizu.

4.3.9 Dužina ukupne hospitalizacije, dužina boravka u intenzivnoj nezi

Kod svih ispitanika beležena je dužina ukupne hospitalizacije nakon operacije, kao i dužina boravka u jedinici intenzivne nege. Izračunavanje Kruskal-Wallis-ovim testom je pokazalo da nema statistički značajne razlike u dužini ukupne hospitalizacije ($p=0,165$), kao i u dužini boravka u intenzivnoj nezi među ispitivanim grupama ($p=0,268$). Najduži boravak u bolnici, kao i najduži boravak u jedinici intenzivnog lečenja je zabeležen u Izražen ASA efekat grupi ($8,66\pm 6,22$ dana odnosno $4,64\pm 6,39$ dana) (Tabela 33.).

Tabela 33. Dužina hospitalizacije i boravka u intenzivnoj nezi prema ispitivanim grupama

	Kontrolna grupa	Blag ASA efekat grupa	Izražen ASA efekat grupa	DAPT grupa	p
Hospitaliz. (d), mean \pm SD	7,12 \pm 2,10	6,97 \pm 1,17	8,66 \pm 6,22	7,43 \pm 1,65	0,165
JIN (d), mean \pm SD	3,00 \pm 1,87	2,78 \pm 1,25	4,64 \pm 6,39	3,45 \pm 1,81	0,268

Kruskal-Wallis test

5. DISKUSIJA

Primena dvojne antiagregacione terapije je široko rasprostranjenja među kardiovaskularnim bolesnicima. Brojne studije su potvrdile benefit antiagregacione terapije kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca, bez obzira na to da li se radi o stabilnoj koronarnoj bolesti, pacijentima sa akutnim koronarnim sindromom ili o bolesnicima sa prethodnom perkutanom ili hirurškom revaskularizacijom miokarda. U poređenju sa placebo, bolesnici koji su bili na antiagregacionoj terapiji imaju značajno manji rizik od nastanka infarkta miokarda, ishemičnog šloga, kao i od smrtnog ishoda kardiovaskularne etiologije [107,109].

Prema aktuelnim vodičima, dvojna antiagregaciona terapija se preporučuje kod svih bolesnika nakon akutnog koronarnog sindroma, kao i nakon perkutane revaskularizacije miokarda. Kod pacijenata sa stabilnom koronarnom bolešću, rutinska primena dvojne antiagregacione terapije nije indikovana, iako rezultati CHARISMA studije ukazuju na moguće benefite dvojne antiagregacione terapije kod ove grupe bolesnika [145].

Osnovni problem sa dvojnou antiagregacionom terapijom jeste uspostavljanje balansa između nastanka neželjenih ateroishemijskih događaja i neželjenih hemoragijskih komplikacija, koje su učestale kod bolesnika na antitrombocitnim lekovima. Ovo je posebno izraženo kod pacijenata kod kojih je istovremeno indikovana i hirurška revaskularizacija miokarda i primena dvojne antiagregacione terapije. Među ovim bolesnicima, posebno se izdvajaju pacijenti kod kojih je neophodna hitnija hirurška revaskularizacija miokarda, u ranom periodu nakon akutnog koronarnog sindroma, a koji čine 5-10% svih pacijenata sa AKS [192].

Kada se govori o preoperativnoj obustavi ASA, rezultati do sada sprovedenih studija su u velikoj meri oprečni, te su se i preporuke vezane za primenu ASA kod kardiohirurških bolesnika učestalo menjale. Ghaffarinejad i saradnici su pokazali manju stopu perioperativnog infarkta miokarda kod pacijenata koji su dobijali ASA do operativnog zahvata (2,8% vs 5,6%). Cao i saradnici su potvrdili manju učestalost postoperativnog cerebrovaskularnog insulta, akutne bubrežne insuficijencije i kraći boravak u jedinici intenzivne nege kod bolesnika na kontinuiranoj terapiji acetilsalicilnom kiselinom [170,193].

Rezultati vezani za postoperativne hemoragijske komplikacije i nadoknadu krvnih derivata su takođe oprečni [161,168].

Kontinuirana primena inhibitora ADP receptora (klopidogrel, tikagrelor) do operativnog zahvata je udružena sa značajno povišenim rizikom od nastanka postoperativnih neželjenih hemoragijskih događaja, što je potvrđeno u velikom broju studija. Pojedine studije su pokazale i veći operativni mortalitet, kao i veću učestalost perioperativnog infarkta miokarda u grupi pacijenata koji su bili na terapiji inhibitorima ADP receptora trombocita [174-176].

U sprovedenom ispitivanju postavljen je cilj da se utvrdi da li postoji uticaj preoperativne funkcije trombocita na vrednosti kardiospecifičnih enzima (kao osnovnog pokazatelja peri/postoperativnog infarkta miokarda), nakon hirurške revaskularizacije miokarda, kao i da se ispita na koji način preoperativna funkcija trombocita utiče na neposredne ishode hirurške revaskularizacije miokarda.

Studija je obuhvatila ukupno 181 bolesnika kod kojih je urađena izolovana, elektivna hirurška revaskularizacija miokarda i koji su praćeni u ranom postoperativnom periodu. Bolesnici su podeljeni u četiri grupe na osnovu preoperativne funkcije trombocita. U Kontrolnoj grupi su se nalazili pacijenti sa očuvanom funkcijom trombocita. Pacijenti kod kojih je postojala narušena funkcija trombocita, usled rezidualnog efekta ASA, podeljeni su u dve grupe, prema jačini rezidualnog efekta: Blag ASA efekat grupa i Izražen ASA efekat grupa. U DAPT grupi su se našli ispitanici sa narušenom funkcijom trombocita usled rezidualnog efekta i acetilsalicilne kiseline i inhibitora P2Y₁₂ receptora trombocita.

Vrednosti markera miokardne nekroze su praćene na osnovu analiza periferne krvi koje su uzimane perioperativno, 6h, 24h, 48h, 72h i 6. dana nakon operacije. Uz to, praćeni su i kratkoročni ishodi operativnog lečenja.

U ukupnom broju bolesnika, dominirao je muški pol (78,5% vs 21,5%), a prosečna starost ispitanika je bila 63,25±7,97 godina, dok je 46,4% pacijenata bilo starije od 65 godina. Na osnovu Tabele 1, Grafikona 3, Grafikona 4, Grafikona 5. i Grafikona 6. vidi se da među ispitivanim grupama nije bilo značajne razlike u osnovnim demografskim karakteristikama.

Od ukupnog broja ispitanika, 67 pacijenata (37%) ima diabetes mellitus. Ovi podaci odgovaraju većini do sada sprovedenih ispitivanja, gde se incidenca dijabetesa kod hirurške revaskularizacije miokarda kreće od 12-38% [194]. Statistički značajne razlike u distribuciji šećerne bolesti prema ispitivanim grupama nije bilo (Tabela 2.)

Srčana insuficijencija (EF<40%) kao jedan od osnovnih prediktora nepovoljnog ishoda revaskularizacije miokarda, bila je prisutna kod 16,6% ispitanika, što je u skladu sa većinom studija [195]. Učestalost srčane insuficijencije se nije značajno razlikovala među grupama (Tabela 3.).

Udeo gojaznih ispitanika ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), iznosio je 37% ukupnog broja ispitanika. Procenat gojaznih korelira sa rezultatima u većini do sada objavljenih studija [196] i značajno se ne razlikuje prema ispitivanim grupama (Tabela 4.).

Preoperativnim koronarografskim ispitivanjem, utvrđeno je prisustvo signifikantne stenozе glavnog stabla leve koronarne arterije kod 60 pacijenata (33,1%). U našem ispitivanju zabeležen je nešto veći procenat pacijenata sa signifikantnom stenozom glavnog stabla, u poređenju sa dosadašnjim studijama, gde taj udeo ide do 26% [197]. Ovo bi se moglo objasniti postkovid režimom rada tokom trajanja studije, kada su zbog urgentnosti, prevashodno pozivani bolesnici sa značajnim suženjem glavnog stable leve koronarne arterije. Značajne razlike u zastupljenosti signifikantne LM stenozе prema ispitivanim grupama nije bilo (Tabela 5.).

Posebno su izdvojeni bolesnici sa prethodnom perkutanom koronarnom procedurom; njih je bilo 12,2% od ukupnog broja ispitanika. Ovo je gotovo identično rezultatima studije Mehta i saradnika, gde je zabeleženo 12,7% pacijenata sa prethodnom PCI [198]. Među ispitivanim grupama nije bilo značajne razlike u distribuciji prethodne PCI (Tabela 6.).

Svi bolesnici su preoperativno uzimali preparate acetilsalicilne kiseline (100mg/dan), dok je 46,9% ispitanika bilo na dvojnjoj antiagregacionoj terapiji. Klopidoḡrel je primenjan u dozi 75mg/dan, a tikagrelor 2x90mg/dan. Za razliku od većine do sada sprovedenih studija, gde je efekat antiagregacione terapije procenjivan na osnovu broja dana obustave leka, u našem istraživanju funkcija trombocita je procenjena na osnovu testa impedantne agregometrije. I pored toga, odredili smo prosečan broj dana obustave antiagregacione terapije po ispitivanim grupama (Tabela 7.). Statističkom analizom utvrđena je značajna razlika u prosečnom vremenu obustave antiagregacione terapije između ispitivanih grupa. Pacijenti iz Kontrolne grupe su imali značajno duže prosečno vreme obustave primene ASA u odnosu na ostale tri grupe, dok su pacijenti iz DAPT grupe imali značajno kraće prosečno vreme obustave inhibitora ADP receptora trombocita, u odnosu na ostale tri grupe. Dobijeni rezultati su u skladu sa očekivanim vrednostima.

Analizom funkcije trombocita i broja dana obustave leka, zaključili smo da terapijski efekat ASA izostaje kod 24,6% pacijenata koji su uzimali ovaj lek. Terapijski efekat klopidoḡrela nije detektovan kod 22,3% ispitanika koji su uzimali ovaj lek, dok je terapijski efekat tikagrelora bio prisutan kod svih pacijenata. Dobijeni rezultati su u skladu sa studijama koje su se bavile ispitivanjem rezistencije na antiagregacionu terapiju [199].

Prosečan broj graftova upotrebljenih za revaskularizaciju miokarda je bio 2,71 i nije se značajno razlikovao među ispitivanim grupama, a takođe i korelira sa rezultatima većine

objavljenih studija (2,4-3,6 graftova) [200]. Najveći prosečan broj upotrebljenih graftova, kao i najveći broj četvorostrukih bajpaseva zabeležen je u Izražen ASA efekat grupi (Tabela 9.).

Iskorišćenost LIMA u našem istraživanju je 89%. Dobijeni rezultati u velikoj meri odstupaju od uobičajenih podataka iz dostupne literature, gde je iskorišćenost LIMA oko 94-95% [201]. Na osnovu Tabele 11, može se zaključiti da manja iskorišćenost LIMA postoji u grupama sa povišenim rizikom od intraoperativnog i postoperativnog krvarenja (Izražen ASA efekat grupa i DAPT grupa). U Kontrolnoj grupi i Blag ASA efekat grupi, iskorišćenost LIMA odgovara podacima iz dostupne literature. Manja iskorišćenost LIMA, bez statistički značajne razlike, kod pacijenata na DAPT u poređenju sa pacijentima na monoterapiji ASA zabeležena je u studiji Qu-a i saradnika (94,9% vs 92,7%) [202]. Na osnovu ovih rezultata, može se zaključiti da kod bolesnika sa značajno narušenom funkcijom trombocita postoji otežana preparacija LIMA, sa povećanim rizikom od nastanka jatrogene traume, a što je verovatno posledica otežane hemostaze tokom preparacije. Od posebnog značaja je činjenica da je kod bolesnika sa izraženim rezidualnim efektom ASA iskorišćenost LIMA za 11,4% manja u odnosu na ispitanike sa blagim rezidualnim efektom ASA. Manja iskorišćenost arterijskog grafta u ovoj grupi, mogla bi se dovesti u vezu sa većom učestalošću peri/postoperativnog infarkta miokarda i zahteva dodatno ispitivanje.

Pacijenti iz Izražen ASA efekat grupe su imali najduže trajanje aortne kleme, za oko 2 minuta duže u odnosu na pacijente iz Kontrolne grupe, gde je trajanje ACC bilo najkraće. Statistički značajne razlike nije bilo. Ovo se može objasniti najvećim prosečnim brojem graftova i najvećim brojem distalnih anastomoza u Izražen ASA efekat grupi.

Pacijenti iz DAPT grupe su imali najduže prosečno trajanje ekstrakorporalne cirkulacije. Ono je za oko 9 minuta bilo duže u odnosu na Kontrolnu grupu, gde je zabeleženo najkraće trajanje ECC. Iako dobijena razlika nije statistički značajna, duže trajanje ECC kod pacijenata sa rezidualnim efektom dvojne antiagregacione terapije je očekivano jer je jedan od preduslova za odvajanje od ECC, postizanje zadovoljavajuće hemostaze operativnog polja. Dobijeni rezultati su u korelaciji sa studijom Charif-a i saradnika [203].

Odsustvo statistički značajne razlike u dužini rajanja ACC i ECC među grupama, isključuje uticaj negativnog efekta produženog trajanja ACC i ECC na postoperativnu denažu i učestalost reeksploracije grudnog koša.

Nije bilo statistički značajne razlike u količini intraoperativno spašene krvi među ispitivanim grupama. Ovo je u korelaciji sa rezultatima studija Kapetanakis-a i saradnika i Cao-a i saradnika [174,175]. I pored toga, u grupi sa rezidualnim efektom dvojne

antiagregacione terapije, intraoperativno je spašeno oko 200 ml više krvi nego u grupi sa očuvanom funkcijom trombocita (Tabela 13.).

Iz Tabele 14. se može videti da nema značajne razlike u intraoperativnim vrednostima markera miokardne nekroze (hsTnI/CK-MB) prema ispitivanim grupama. U dostupnoj literaturi nema podataka o uticaju preoperativne funkcije trombocita na intraoperativne vrednosti markera miokardne nekroze. Nešto više vrednost kardiospecifičnih enzima su zabeležene u Izražen ASA efekat grupi i DAPT grupi. Ovo se može dovesti u vezu sa dužim trajanjem aortne kleme kod ispitanika iz ovih grupa. Veza između trajanja aortne kleme i intraoperativnog oslobađanja kardiospecifičnih enzima je potvrđena u studiji Januzzi-a i sar [81].

Tokom postoperativnog perioda pratili smo vrednosti markera miokardne nekroze (hs-TnI i CK-MB) u određenim vremenskim intervalima (6h, 24h, 48h, 72h i 6. dana nakon operacije). Kardiospecifične enzime smo pratili sa ciljem da utvrdimo da li antiagregacioni lekovi deluju protektivno na miokard koji je izložen ishemijsko-reperfuzionoj traumi tokom operativnog zahvata, a sa obzirom da u dostupnoj literaturi postoje podaci o antinflatomnom i antioksidativnom efektu ASA i inhibitora P2Y₁₂ receptora trombocita. Statistički značajna razlika među ispitivanim grupama nije dobijena.

Kod većine ispitanika, maksimalne prosečne vrednosti hsTnI zabeležene su 24h nakon operacije, posle čega je usledio pad. Kod svih ispitanika, povišene vrednosti hsTnI su se održavale i 6. postoperativnog dana. Ovo je u skladu sa metabolizmom troponina. Pacijenti iz Kontrolne grupe i Izražen ASA efekat grupe imali su približno iste prosečne vrednosti hsTnI (24h) i one su bile više u odnosu na vrednosti hsTnI kod ispitanika iz Blag ASA efekat grupe i DAPT grupe, ali bez statistički značajne rezlike. Ovakvi rezultati koreliraju sa učestalošću per/postoperativnog infarkta miokarda (Tabela 30.) i potvrđuju činjenicu da su vrednosti hsTnI dobar pokazatelj nastanka ove komplikacije. Na osnovu rezultata do sada objavljenih studija, očekivali smo niže prosečne vrednosti hsTnI u Izražen ASA efekat grupi usled protektivnog efekta ASA. Međutim, ispitanici iz ove grupe su imali najveći broj distalnih anastomoza, a istraživanje Januzzi-a i saradnika [81] je pokazalo da je broj distalnih anastomoza u korelaciji sa oslobađanjem troponina. Takođe, postoje podaci iz literature koji navode negativan uticaj antiinflamatornih lekova na regeneraciju miokarda nakon ishemije. Na osnovu ovih rezultata ne može se sa sigurnošću utvrditi da li antiagregacioni lekovi deluju protektivno na miokard kod kardiohirurških pacijenata, pa su dodatna istraživanja na ovom polju neophodna.

U najvećem broju slučajeva, maksimalne prosečne vrednosti CK-MB zabeležene su 24h nakon operacije. Za razliku od hsTnI, distribucija maksimalnih vrednosti CK-MB prema ispitivanim grupama, nije u korelaciji sa distribucijom učestalosti infarkta miokarda. Thielmann i saradnici su takođe potvrdili da CK-MB nije pouzdan pokazatelj perioperativnog IM kao što je to hsTnI [77].

Kod pacijenata bez LM stenozе, vrednosti CK-MB nakon 24h su statistički značajno veće u Kontrolnoj grupi u odnosu na Izražen ASA efekat grupu i u odnosu na DAPT grupu. Vrednosti CK-MB nakon 48h su statistički značajno manje u Izražen ASA efekat grupi u odnosu na Kontrolnu grupu i u odnosu na vrednosti u Blag ASA efekat grupi. Vrednosti CK-MB 6. dana su statistički značajno manje u Izražen ASA efekat grupi u odnosu na Kontrolnu grupu, u odnosu na vrednosti u Blag ASA efekat grupi i u odnosu na vrednosti u DAPT grupi. Na osnovu ovakvih rezultata, moglo bi se pretpostaviti da izraženiji efekat monoterapije, kao i prisutan efekat dvojne antiagregacione terapije, redukuje traumu srčanog mišića kod pacijenata bez LM stenozе. Ovakva razlika nije pronađena kod pacijenata sa LM stenozom. Ovo bi se moglo objasniti ishemijskim prekondicioniranjem miokarda kod pacijenata sa LM stenozom, što srčani mišić čini otpornijim na ishemijsko-reperfuzionu traumu.

Pacijenti sa prethodnom PCI imaju značajno manje vrednosti CK-MB 24h nakon operacije, ukoliko kod njih postoji izražen rezidualni efekat ASA, u poređenju sa pacijentima kod kojih nema rezidualnog efekta antiagregacione terapije ili je rezidualni efekat ASA blag. Na osnovu ovih rezultata, moglo bi se zaključiti da snažniji rezidualni efekat ASA deluje protektivno na miokard kod pacijenata sa prethodnom PCI. Nedostatak našeg istraživanja je u tome što nismo pratili da li su kod pacijenata sa prethodnom PCI prohodni ranije implantirani stentovi, odnosno što ne možemo zaključiti da li prohodnost stentova utiče na protektivni efekat antiagregacione terapije. Takođe, na osnovu naših rezultata, smatramo da bi trebalo ispitati u kojoj meri intenzitet efekta antiagregacione terapije za vreme operacije utiče na kratkoročno i dugoročno očuvanje prohodnosti ranije implantiranih stentova, nakon operativnog zahvata.

Najveću postoperativnu drenažu imali su pacijenti sa rezidualnim terapijskim efektom dvojne antiagregacione terapije. Kod njih je drenaža bila značajno veća u odnosu na grupu sa fiziloškom funkcijom trombocita, kao i u odnosu na obe grupe gde je funkcija trombocita bila narušena usled rezidualnog efekta ASA. Studija Petričevića i saradnika je takođe potvrdila veći rizik od postoperativnog krvarenja kod pacijenata kod kojih je postajao rezidualni terapijski efekat inhibitora P2Y₁₂ receptora trombocita [176]. Razlika u količini izdrenirane

krvi između pacijenata sa očuvanom funkcijom trombocita i pacijenata sa rezidualnim terapijskim efektom ASA nije bila značajna. Ovo je u korelaciji sa studijom Myles-a i saradnika [168]. Sa druge strane, većina starijih studija, koje su rađene pre 2000. godine, pokazala je značajno veću drenažu kod bolesnika sa rezidualnim terapijskim efektom ASA, u poređenju sa kontrolnom grupom.

Pacijenti iz Izražen ASA efekat grupe imali su značajno veću učestalost reeksploracije grudnog koša usled revizije hemostaze, u poređenju sa pacijentima iz Blag ASA efekat grupe. Između ostalih grupa značajna razlika nije pronađena. Rezultati do sada sprovedenih studija su oprečni. Morawski i saradnici u svojoj studiji ukazuju na povećanu učestalost reeksploracije grudnog koša kod pacijenata koji su preoperativno uzimali ASA u poređenju sa kontrolnom grupom, dok u studiji Myles-a i saradnika ovakva razlika nije pronađena [164,168]. Rezultati Kapetanakis-a i saradnika ukazuju na značajno veći rizik od reeksploracije grudnog koša u grupi pacijenata sa preoperativnim efektom klopidogetrela. Slični rezultati dobijeni su i u meta-analizi koji su sproveli Cao i saradnici [174,175].

Statistička analiza je pokazala značajno veću drenažu u DAPT grupi u odnosu na ostale tri grupe. To nije u potpunosti u saglasnosti sa rezultatima vezanim za učestalost reeksploracije grudnog koša, koji su pokazali značajnu razliku jedino između Izražen ASA efekat grupe (gde je ta učestalost bila najveća – 12.8%) i Blag ASA efekat grupe (gde nismo imali ni jedan slučaj reeksploracije grudnog koša). Ovo se može objasniti činjenicom da količina izdrenirane krvi nije bila jedini kriterijum za reeksploraciju grudnog koša (kao što je navedeno u poglavlju “Metode”), kao i činjenicom da je kod pacijenata iz DAPT grupe povećana drenaža u postoperativnom periodu bila očekivana, te smo kod tih pacijenata imali veći prag tolerancije na povećanu drenažu (u odnosu na ostale grupe). Samim tim smo odlagali indikovanje reeksploracije grudnog koša i farmakološkim pristupom smo pokušavali da utičemo na smanjenje drenaže.

Na Tabeli 29. prikazana je postoperativna nadoknada krvnih derivata prema ispitivanim grupama. Količina ordinirane SSP se nije značajno razlikovala među ispitivanim grupama. Pacijenti iz DAPT grupe su dobili značajno veću količinu RBC u odnosu na pacijente iz Kontrolne grupe i Blag ASA efekat grupe. Takođe, ispitanicima iz Izražen ASA efekat grupe je nadoknađena značajno veća količina eritrocita u odnosu na ispitanike iz Kontrolne grupe i Blag ASA efekat grupe. Ispitanici sa rezidualnim terapijskim efektom dvojne antiagregacione terapije (DAPT grupa) su u postoperativnom periodu primili značajno više trombocita i krioprecipitata u odnosu na ostale tri grupe. Većina do sada sprovedenih studija ukazuje na učestaliju primenu krvnih derivata kod bolesnika koji su preoperativno

dobijali inhibitore P2Y₁₂ receptora trombocita, dok su rezultati vezani za uticaj ASA oprečni [164,168,175,176,181]. U do sada sprovedenim studijama nisu poređeni ispitanici prema jačini rezidualnog terapijskog efekta ASA, koji je određivan na osnovu vrednosti ASPI testa.

Peri/postoperativni infarkt miokarda je zabeležen kod 6,6% ispitanika. Ovo je u korelaciji sa rezultatima dosadašnjih studija, gde se incidenca kreće od 2-12%. Iako se PIM javljao 3,5 puta češće kod pacijenata sa fiziološkom funkcijom trombocita u odnosu na grupu sa rezidualnim efektom dvojne antiagregacione terapije (8,8% vs 2,5%), statistički značajna razlika nije pronađena. Interesantna je gotovo identična učestalost ove komplikacije kod pacijenata sa fiziološkom funkcijom trombocita i kod pacijenata iz Izražen ASA efekat grupe. Neočekivano visoka učestalost infarkta u Izražen ASA efekat grupi bi se mogla objasniti najvećim prosečnim brojem upotrebljenih graftova, kao i najdužim trajanjem aortne kleme u ovoj grupi. Januzzi i saradnici su u svojoj studiji potvrdili vezu između broja distalnih anastomoza i oslobađanja kardiospecifičnih enzima. Osim toga, ova grupa je imala manju iskorišćenost arterijskog grafta, uz najveći prosečan broj upotrebljenih graftova. To ukazuje na veliki udeo venskih graftova u revaskularizaciji miokarda. Rana disfunkcija venskog grafta je čest uzrok PIM kod kardiohirurških bolesnika.

Rezultati do sada sprovedenih studija su oprečni. Rezultati studije Myles-a i saradnika [168] koreliraju sa našim rezultatima. Sa druge strane, niža učestalost perioperativnog infarkta miokarda kod pacijenata koji su preoperativno bili na ASA je potvrđena u većem broju istraživanja [161,204].

U studijama Cao i saradnika i Kapetanakis i saradnika, učestalost neženjenih ishemijskih događaja se nije značajno razlikovala kod bolesnika koji su preoperativno dobijali inhibitore P2Y₁₂ receptora trombocita u poređenju sa kontrolnom grupom [174,175]. Odsustvo značajne razlike u učestalosti ove komplikacije u našoj studiji, moglo bi se objasniti i različitim definicijama i kriterijumima koji se koriste za dijagnozu peri/postoperativnog infarkta miokarda.

Učestalost postoperativnih poremećaja srčanog ritma, kao i potreba za inotropnom terapijom, nisu se značajno razlikovali prema ispitivanim grupama. Dobijeni rezultati su u korelaciji sa studijom Sadgehi-a i saradnika, kao i sa rezultatima ispitivanja koje su sproveli Qu i saradnici [155,202].

Prolongirana intubacija, pneumonija, pleuralni izliv i pneumotoraks su bile respiratorne komplikacije čija učestalost je praćena u postoperativnom periodu. Nije pronađena značajna razlika u učestalosti respiratornih komplikacija prema ispitivanim grupama. Ovo je u korelaciji sa studijom Kapetanakis-a i saradnika [174], ali se dobijeni

rezultati razlikuju od studije Cao-a i saradnika, gde su bolesnici sa rezidualnim efektom klopidogrela proveli značajno više vremena na mehaničkoj ventilaciji [175]. Rezultati našeg istraživanja pokazuju gotovo 4 puta veću učestalost prolongirane intubacije i pleuralnog izliva koji je zahtevao punkciju ili drenažu, kod pacijenata iz Izražen ASA efekat grupe u poređenju sa bolesnicima iz Blag ASA efekat grupe. Iako nije bilo statistički značajne razlike, ovako velika razlika u učestalosti respiratornih komplikacija među ispitanicima sa blagim i izraženim rezidualnim efektom ASA zahteva dodatna ispitivanja. Visoka učestalost prolongirane intubacije u Izražen ASA efekat grupi, mogla bi se objasniti većom zastupljenošću perioperativnog infarkta kod ovih pacijenata. Veliki broj postoperativno detektovanih pneumotoraksa u DAPT grupi bi mogao biti posledica učestalijih, jatrogenih povreda plućnog parenhima usled otežane hemostaze operativnog polja.

Dužina boravka u intenzivnoj nezi i ukupno trajanje hospitalizacije se nisu značajno razlikovali među ispitivanim grupama (Tabela 33.). Rezultati do sada sprovedenih istraživanja su oprečni. Studija Cao-a i saradnika, kao i studija Sadeghi-a i saradnika, pokazuju značajno duži boravak u intenzivnoj nezi kod bolesnika sa kontinuiranom primenom klopidogrela u poređenju sa ispitanicima koji su bili na monoterapiji ASA [155,175]. Rezultati Kapetanakis-a i saradnika su u korelaciji sa rezultatima koji su dobijeni u našem istraživanju. Rezultati meta-analize Hastings-a i saradnika na 2399 pacijenata su pokazali da nema značajne razlike u dužini hospitalizacije, kao i u dužini boravka u intenzivnoj nezi između ispitanika koji su preoperativno bili na ASA u poređenju sa kontrolnom grupom [205].

U našem istraživanju nije zabeležen nijedan smrtni ishod, nije bilo neželjenih cerebrovaskularnih događaja, akutne bubrežne insuficijencije koja je zahtevala hemodijalizu, kao ni infekcije operativne rane presternalne regije koja se manifestovala u ranom postoperativnom periodu.

6. ZAKLJUČCI

Na osnovu dobijenih rezultata izvedeni su sledeći zaključci:

1. Hirurška revaskularizacija miokarda je efikasan način lečenja ishemijske bolesti srca kod bolesnika koji nisu kandidati za perkutanu koronarnu intervenciju.
2. Impedantna agregometrija je precizan pokazatelj funkcije trombocita kod bolesnika na antiagregacionoj terapiji i treba joj dati prednost nad anamnestičkim podacima vezanim za primenu antiagregacionih lekova.
3. Kod pacijenata bez LM stenozе, postoperativne vrednosti CK-MB su značajno veće u grupi sa očuvanom funkcijom trombocita, u poređenju sa bolesnicima kod kojih postoji rezidualni efekat antiagregacione terapije.
4. Kod bolesnika sa prethodnom PCI, prisutne su značajno niže postoperativne vrednosti CK-MB u grupi bolesnika sa izraženim rezidualnim efektom ASA, u poređenju sa bolesnicima kod kojih efekat antiagregacione terapije izostaje ili je slab.
5. Učestalost hemoragijskih komplikacija je statistički značajno veća kod bolesnika sa intenzivnijim rezidualnim efektom antiagregacione terapije.
6. Ispitanici sa intenzivnijim rezidualnim efektom antiagregacionih lekova imaju značajno veću potrebu za postoperativnom primenom krvnih derivata.
7. Peri/post operativni infarkt miokarda je 3,5 puta češći kod pacijenata sa preoperativno očuvanom funkcijom trombocita u poređenju sa ispitanicima kod kojih postoji rezidualni efekat dvojne antiagregacione terapije, ali bez statistički značajne razlike.
8. Učestalost ostalih postoperativnih komplikacija ne razlikuje se značajno među ispitanicima sa različitom funkcijom trombocita.

7. LITERATURA

1. Mackay J, Mensah GA, Greenlund K. The atlas of heart disease and stroke. World Health Organization. 2004.
2. Braunwald E. Myocardial oxygen consumption: The quest for its determinants and some clinical fallout. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(5): 45-8.
3. Buja LM. Myocardial ischemia and reperfusion injury. *Cardiovascular pathology*. 2005;14(4):170- 5.
4. Burke GL, Bell RA. Trends in cardiovascular disease: incidence and risk factors. *Preventive cardiology*. New York, NY, USA: McGraw-Hill 200; 21-46.
5. Vita-Finzi L. Preventing chronic diseases: a vital investment. World Health Organization. 2005.
6. Ambrosio G, Mugelli A, Lopez-Sendón J, Tamargo J, Camm J. Management of stable angina: a commentary on the European Society of Cardiology guidelines. *European journal of preventive cardiology*. 2016;23(13):1401-12.
7. Kavousi M, Leening MJ, Nanchen D, Greenland P, Graham IM, Steyerberg EW, et al. Comparison of application of the ACC/AHA guidelines, Adult Treatment Panel III guidelines, and European Society of Cardiology guidelines for cardiovascular disease prevention in a European cohort. *Jama*. 2014;311(14):1416-23.
8. Incidencija i mortalitet od akutnog koronarnog sindroma u 2021, Srbija. Institut za javno zdravlje republike Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”, <http://www.batut.org.rs>.
9. Tomanek RJ, Tomanek RJ. Structure–Function of the Coronary Hierarchy. *Coronary Vasculature: Development, Structure-Function, and Adaptations*. 2013;59-81.
10. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis: instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *The American journal of cardiology*. 1974;33(1):87-94.
11. Camici PG, d'Amati G, Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment. *Nature Reviews Cardiology*. 2015;12(1):48-62.
12. Westerhof N, Boer C, Lamberts RR, Sipkema P. Cross-talk between cardiac muscle and coronary vasculature. *Physiol Rev*. 2006;86:1263-1308.

13. Pries AR, Badimon L, Bugiardini R, Camici PG, Dorobantu M, Duncker DJ. Coronary vascular regulation, remodelling, and collateralization: mechanisms and clinical implications on behalf of the working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *European heart journal*. 2015;36(45):3134-46.
14. Crea F, Libby P. Acute coronary syndromes: the way forward from mechanisms to precision treatment. *Circulation*. 2017;136(12):1155-66.
15. Basso C, Rizzo S, Thiene G. The metamorphosis of myocardial infarction following coronary recanalization. *Cardiovascular Pathology*. 2010;19(1): 22-28.
16. TIMI Study Group*. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial: phase I findings. *New England Journal of Medicine*. 1985;312(14): 932-6.
17. Jugdutt BI, Idikio HA: Apoptosis and oncosis in acute coronary syndromes: Assessment and implications. *Mol Cell Biochem*. 2005;270:177.
18. Scarabelli TM, Knight R, Stephanou A, Townsend P, Chen-Scarabelli C, Lawrence K et al. Clinical implications of apoptosis in ischemic myocardium. *Current problems in cardiology*. 2006;31(3):181-264.
19. Vargas SO, Sampson BA, Schoen FJ. Pathologic detection of early myocardial infarction: a critical review of the evolution and usefulness of modern techniques. *Modern Pathology: an Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology*. Inc 1999;12(6):635-45.
20. Fyfe B, Loh E, Winters GL, Couper GS, Kartashov AI, Schoen FJ. Heart Transplantation–Associated Perioperative Ischemic Myocardial Injury: Morphological Features and Clinical Significance. *Circulation*. 1996;93(6):1133-40.
21. Beltrami AP, Urbanek K, Kajstura J, Yan SM, Finato N, Bussani R, et al. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(23):1750-7.
22. Kloner RA, Jennings RB. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: part 1. *Circulation*. 2001;104(24):2981-9.
23. Faxon DP. Early reperfusion strategies after acute ST-segment elevation myocardial infarction: the importance of timing. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. 2005;2(1):22-8.
24. Verma S, Fedak PW, Weisel RD, Butany J, Rao V, Maitland A. Fundamentals of reperfusion injury for the clinical cardiologist. *Circulation*. 2002;105(20):2332-6.
25. Park JL, Lucchesi BR. Mechanisms of myocardial reperfusion injury. *The Annals of thoracic surgery*. 1999;68(5):1905-12.

26. Eigel BN, Hadley RW. Antisense inhibition of Na⁺/Ca²⁺ exchange during anoxia/reoxygenation in ventricular myocytes. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2001;281(5):H2184-90.
27. Hutchins GM, Silverman KJ. Pathology of the stone heart syndrome. Massive myocardial contraction band necrosis and widely patent coronary arteries. *The American journal of pathology*. 1979;95(3):745.
28. Palace V, Kumar D, Hill MF, Khaper N, Singal PK. Regional differences in non-enzymatic antioxidants in the heart under control and oxidative stress conditions. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 1999;31(1):193-202.
29. Chao W. Toll-like receptor signaling: a critical modulator of cell survival and ischemic injury in the heart. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2009;296(1):H1-2.
30. Alfayoumi F, Srinivasan V, Geller M, Gradman A. The no-reflow phenomenon: epidemiology, pathophysiology, and therapeutic approach. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2005;6(2):72-83.
31. Cannon III RO. Mechanisms, management and future directions for reperfusion injury after acute myocardial infarction. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. 2005;2(2):88-94.
32. Weman SM, Karhunen PJ, Penttilä A, Järvinen AA, Salminen US. Reperfusion injury associated with one-fourth of deaths after coronary artery bypass grafting. *The Annals of thoracic surgery*. 2000;70(3):807-12.
33. Blomberg DJ, Kimber WD, Burke MD. Creatine kinase isoenzymes: Predictive value in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *The American journal of medicine*. 1975;59(4):464-9.
34. Pearson JR, Carrea F. Evaluation of the clinical usefulness of a chemiluminometric method for measuring creatine kinase MB. *Clinical chemistry*. 1990;36(10):1809-11.
35. Bertrand M, Simoons M, Fox K, Wallentin L, Hamm C, de Feyter P, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European heart journal*. 2002.
36. Gerhardt W, Katus HA, Ravkilde J, Hamm C, Jørgensen PJ, Peheim E, et al. S-troponin T in suspected ischemic myocardial injury compared with mass and catalytic concentrations of S-creatine kinase isoenzyme MB. *Clinical chemistry*. 1991;37(8):1405-11.

37. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, Naslund U, Apple FS, Galvani M, et al. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation*. 2000;102(11):1216-20.
38. Katrukha IA. Human cardiac troponin complex. Structure and functions. *Biochemistry (Moscow)*. 2013;78:1447-65.
39. Shah AS, Anand A, Sandoval Y, Lee KK, Smith SW, Adamson PD, et al. High-sensitivity cardiac troponin I at presentation in patients with suspected acute coronary syndrome: a cohort study. *The Lancet* 2015;386(10012):2481-8.
40. Magnoni M, Gallone G, Ceriotti F, Vergani V, Giorgio D, Angeloni G, et al. Prognostic implications of high-sensitivity cardiac troponin T assay in a real-world population with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *IJC heart & vasculature*. 2018;20:14-9.
41. Tiwari RP, Jain A, Khan Z, Kohli V, Bharmal RN, Kartikeyan S, et al. Cardiac troponins I and T: molecular markers for early diagnosis, prognosis, and accurate triaging of patients with acute myocardial infarction. *Molecular diagnosis & therapy*. 2012;16:371-81.
42. Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Reichlin T, Wildi K, Haaf P, Schaefer M, et al. Direct comparison of high-sensitivity-cardiac troponin I vs. T for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *European heart journal*. 2014;35(34):2303-11.
43. Klinkenberg LJ, Wildi K, Van Der Linden N, Kouw IW, Niens M, Twerenbold R, et al. Diurnal rhythm of cardiac troponin: consequences for the diagnosis of acute myocardial infarction. *Clinical Chemistry*. 2016;62(12):1602-11.
44. Heidenreich PA, Alloggiamento T, McDonald KM, Go AS, Hlatky MA, Melsop K. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(2):478-85.
45. Panteghini M, Cuccia C, Pagani F, Turla C, Bonetti G, Bonini E. Coronary angiographic findings in patients with clinical unstable angina according to cardiac troponin I and T concentrations in serum: A comparative analysis. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2002;126(4):448-51.
46. Collinson P, Gerhardt W, Katus H, Müller-Bardorff M, Braun S, Schricke U, et al. Multicentre evaluation of an immunological rapid test for the detection of troponin T in whole blood samples. *Ren. Fail*. 1996;34:591-8.

47. Thygesen K. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007;116:2634-53.
48. Berkan Ö, Sagban M. Sialic acid or troponin T to detect perioperative myocardial damage in patients undergoing elective coronary artery bypass grafting. *Circulation journal*. 2002;66(11):1019-23.
49. Onorati F, Cristodoro L, Caroleo S, Esposito A, Amantea B, Santangelo E, et al. Troponin I and lactate from coronary sinus predict cardiac complications after myocardial revascularization. *The Annals of thoracic surgery*. 2007;83(3):1016-23.
50. Chowdhury UK, Sheil A, Kapoor PM, Narang R, Gharde P, Malik V, et al. Short-term prognostic value of perioperative coronary sinus-derived-serum cardiac troponin-I, creatine kinase-MB, lactate, pyruvate, and lactate-pyruvate ratio in adult patients undergoing open heart surgery. *Annals of Cardiac Anaesthesia*. 2016;19(3):439.
51. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stähle E, Colombo A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *The Lancet*. 2013;381(9867):629-38.
52. Head SJ, Milojevic M, Taggart DP, Puskas JD. Current practice of state-of-the-art surgical coronary revascularization. *Circulation*. 2017;136(14):1331-45.
53. Vineberg AM. Development of an anastomosis between the coronary vessels and transplanted internal mammary artery. *Can Med Assoc J*. 1946;55:117-9.
54. Longmire Jr WP, Cannon JA, Kattus AA. Direct-vision coronary endarterectomy for angina pectoris. *New England Journal of Medicine*. 1958;259(21):993-9.
55. Goetz RH, Rohman M, Haller JD, Dee R, Rosenak SS. Internal mammary-coronary artery anastomosis: A nonsuture method employing tantalum rings. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1961;41(3):378-86.
56. Sabiston Jr DC. Direct surgical management of congenital and acquired lesions of the coronary circulation. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 1963;6(3):299-316.
57. Kolesov VI. Coronary-thoracic anastomosis as a means of treating coronary heart disease. *Klinicheskaia Meditsina*. 1966;44(7):7-12.
58. Hlatky MA, Boothroyd DB, Melsop KA, Brooks MM, Mark DB, Pitt B, et al. Medical costs and quality of life 10 to 12 years after randomization to angioplasty or

- bypass surgery for multivessel coronary artery disease. *Circulation*. 2004;110(14):1960-6.
59. Sergeant P, Blackstone E, Meyns B. Is return of angina after coronary artery bypass grafting immutable, can it be delayed, and is it important?. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1998;116(3):440-53.
 60. Sergeant PT, Blackstone EH, Meyns BP. Does arterial revascularization decrease the risk of infarction after coronary artery bypass grafting?. *The Annals of thoracic surgery*. 1998; 66(1):1-1.
 61. Sergeant P, Blackstone E, Meyns B, Stockman B, Jashari R. First cardiological or cardiosurgical reintervention for ischemic heart disease after primary coronary artery bypass grafting. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 1998;14(5):480-7.
 62. Passamani E, Davis KB, Gillespie MJ, Killip T, CASS Principal Investigators and Their Associates*. A randomized trial of coronary artery bypass surgery: survival of patients with a low ejection fraction. *New England Journal of Medicine*. 1985;312(26):1665-71.
 63. Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. *New England Journal of Medicine*. 1984;311(21):1333-9.
 64. Varnauskas E, European Coronary Surgery Study Group*. Twelve-year follow-up of survival in the randomized European Coronary Surgery Study. *New England Journal of Medicine*. 1988;319(6):332-7.
 65. Yusuf S, Zucker D, Passamani E, Peduzzi P, Takaro T, Fisher LD, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *The Lancet*. 1994;344(8922):563-70.
 66. Peduzzi P, Hultgren HN. Effect of medical vs surgical treatment on symptoms in stable angina pectoris. *The Veterans Administration Cooperative Study of surgery for coronary arterial occlusive disease*. *Circulation*. 1979;60(4):888-900.
 67. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *The bypass angioplasty revascularization investigation (BARI) investigators*. *N Engl J Med*. 1996;335(4):217-25.
 68. Head SJ, Davierwala PM, Serruys PW, Redwood SR, Colombo A, Mack MJ, et al. Coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients

- with three-vessel disease: final five-year follow-up of the SYNTAX trial. *European heart journal*. 2014;35(40):2821-30.
69. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al. Investigators FT. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367:2375-84.
 70. Benedetto U, Gaudino M, Ng C, Biondi-Zoccai G, D'Ascenzo F, Frati G, et al. Coronary surgery is superior to drug eluting stents in multivessel disease. Systematic review and meta-analysis of contemporary randomized controlled trials. *International journal of cardiology*. 2016;210:19-24.
 71. Ferguson Jr TB, Hammill BG, Peterson ED, DeLong ER, Grover FL. Committee STSnD. A decade of change—risk profiles and outcomes for isolated coronary artery bypass grafting procedures. 1990; 1999.
 72. O'Connor GT, Birkmeyer JD, Dacey LJ, Quinton HB, Marrin CA, Birkmeyer NJ, et al. Results of a regional study of modes of death associated with coronary artery bypass grafting. *The Annals of thoracic surgery*. 1998;66(4):1323-8.
 73. Anthi A, Tzelepis GE, Alivizatos P, Michails A, Palatianos GM, Geroulanos S. Unexpected cardiac arrest after cardiac surgery: incidence, predisposing causes, and outcome of open chest cardiopulmonary resuscitation. *Chest*. 1998;113(1):15-9.
 74. Davierwala PM, Verevkin A, Leontyev S, Misfeld M, Borger MA, Mohr FW. Impact of expeditious management of perioperative myocardial ischemia in patients undergoing isolated coronary artery bypass surgery. *Circulation*. 2013;128(11_suppl_1):S226-34.
 75. Zhao DX, Leacche M, Balaguer JM, Boudoulas KD, Damp JA, Greelish JP, et al. Writing Group on behalf of the Cardiac Surgery, Cardiac Anesthesiology, and Interventional Cardiology Groups at the Vanderbilt Heart and Vascular Institute. Routine intraoperative completion angiography after coronary artery bypass grafting and 1-stop hybrid revascularization: results from a fully integrated hybrid catheterization laboratory/operating room. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009; 53(3):232-41.
 76. Narayan P, Bandyopadhyay M, Khan MW, Sarkar K. Angiography for management of perioperative myocardial ischemia: does it have any role?. *Innovations*. 2014;9(5):375-8.
 77. Thielmann M, Sharma V, Al-Attar N, Bulluck H, Bisleri G, Bunge JJ, et al. ESC Joint Working Groups on Cardiovascular Surgery and the Cellular Biology of the Heart

- Position Paper: peri-operative myocardial injury and infarction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *European heart journal*. 2017;38(31):2392-411.
78. Noora J, Ricci C, Hastings D, Hill S, Cybulsky I. Determination of troponin I release after CABG surgery. *Journal of cardiac surgery*. 2005;20(2):129-35.
79. Onorati F, De Feo M, Mastroberto P, Cristodoro L, Pezzo F, Renzulli A, et al. Determinants and prognosis of myocardial damage after coronary artery bypass grafting. *The Annals of thoracic surgery*. 2005;79(3):837-45.
80. Mohammed AA, Agnihotri AK, van Kimmenade RR, Martinez-Rumayor A, Green SM, Quiroz R, et al. Prospective, comprehensive assessment of cardiac troponin T testing after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 2009;120(10):843-50.
81. Januzzi Jr JL. Troponin testing after cardiac surgery. *HSR Proceedings in Intensive Care & Cardiovascular Anesthesia*. 2009;1(3):22.
82. Thielmann M, Massoudy P, Schmermund A, Neuhäuser M, Marggraf G, Kamler M, et al. Diagnostic discrimination between graft-related and non-graft-related perioperative myocardial infarction with cardiac troponin I after coronary artery bypass surgery. *European heart journal*. 2005;26(22):2440-7.
83. Wang TK, Stewart RA, Ramanathan T, Kang N, Gamble G, White HD. Diagnosis of MI after CABG with high-sensitivity troponin T and new ECG or echocardiogram changes: relationship with mortality and validation of the universal definition of MI. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2013;2(4):323-33.
84. Engoren MC, Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, et al. The association of elevated creatine kinase-myocardial band on mortality after coronary artery bypass grafting surgery is time and magnitude limited. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2005;28(1):114-9.
85. Gahl B, Göber V, Odutayo A, Tevaearai Stahel HT, da Costa BR, Jakob SM, et al. Prognostic value of early postoperative troponin T in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(5):e007743.
86. Januzzi JL, Lewandrowski K, MacGillivray TE, Newell JB, Kathiresan S, Servoss SJ, et al. A comparison of cardiac troponin T and creatine kinase-MB for patient evaluation after cardiac surgery. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(9):1518-23.

87. Fleisher LA, Bass EB, McKeown P. Methodological approach: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest*. 2005;128(2):17S-23S.
88. Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, Kar B, Lee VV, Elayda M, et al. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(5):742-8.
89. Bando K, Sun K, Binford RS, Sharp TG. Determinants of longer duration of endotracheal intubation after adult cardiac operations. *The Annals of thoracic surgery*. 1997; 63(4):1026-33.
90. Yende S, Wunderink R. Causes of prolonged mechanical ventilation after coronary artery bypass surgery. *Chest*. 2002;122(1):245-52.
91. Canver CC, Chanda J. Intraoperative and postoperative risk factors for respiratory failure after coronary bypass. *The Annals of thoracic surgery*. 2003;75(3):853-7.
92. Bardell T, Legare JF, Buth KJ, Hirsch GM, Ali IS. ICU readmission after cardiac surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2003;23(3):354-9.
93. Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, Newman M, Nussmeier N, Wolman R, et al. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. *New England Journal of Medicine*. 1996;335(25):1857-64.
94. Likosky DS, Marrin CA, Caplan LR, Baribeau YR, Morton JR, Weintraub RM, et al. Determination of etiologic mechanisms of strokes secondary to coronary artery bypass graft surgery. *Stroke*. 2003;34(12):2830-4.
95. Likosky DS, Leavitt BJ, Marrin CA, Malenka DJ, Reeves AG, Weintraub RM, et al. Intra- and postoperative predictors of stroke after coronary artery bypass grafting. *The Annals of thoracic surgery*. 2003;76(2):428-34.
96. van Dijk D, Keizer AM, Diephuis JC, Durand C, Vos LJ, Hijman R. Neurocognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery: a systematic review. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2000;120(4):632-9.
97. Abu-Omar Y, Balacumaraswami L, Pigott DW, Matthews PM, Taggart DP. Solid and gaseous cerebral microembolization during off-pump, on-pump, and open cardiac surgery procedures. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2004;127(6):1759-65.
98. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *The American journal of medicine*. 1998;104(4):343-8.

99. Lok CE, Austin PC, Wang H, Tu JV. Impact of renal insufficiency on short-and long-term outcomes after cardiac surgery. *American heart journal*. 2004;148(3):430-8.
100. Boldt J, Brenner T, Lehmann A, Suttner SW, Kumle B, Isgro F. Is kidney function altered by the duration of cardiopulmonary bypass?. *The Annals of thoracic surgery*. 2001;75(3):906-12.
101. Mangi AA, Christison-Lagay ER, Torchiana DF, Warshaw AL, Berger DL. Gastrointestinal complications in patients undergoing heart operation: an analysis of 8709 consecutive cardiac surgical patients. *Annals of surgery*. 2005;241(6):895-904.
102. Dacey LJ, Munoz JJ, Baribeau YR, Johnson ER, Lahey SJ, Leavitt BJ, et al. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Reexploration for hemorrhage following coronary artery bypass grafting: incidence and risk factors. *Archives of surgery*. 1998;133(4):442-7.
103. Karthik S, Grayson AD, McCarron EE, Pullan DM, Desmond MJ. Reexploration for bleeding after coronary artery bypass surgery: risk factors, outcomes, and the effect of time delay. *The Annals of thoracic surgery*. 2004;78(2):527-34.
104. Price S, Prout J, Jaggar SI, Gibson DG, Pepper JR. 'Tamponade' following cardiac surgery: terminology and echocardiography may both mislead. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2004;26(6):1156-60.
105. Toumpoulis IK, Anagnostopoulos CE, DeRose Jr JJ, Swistel DG. The impact of deep sternal wound infection on long-term survival after coronary artery bypass grafting. *Chest*. 2005;127(2):464-71.
106. Olsen MA, Lock-Buckley P, Hopkins D, Polish LB, Sundt TM, Fraser VJ. The risk factors for deep and superficial chest surgical-site infections after coronary artery bypass graft surgery are different. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2002; 124(1):136-45.
107. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849-60.
108. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*. 2015;73(12):1207-94.

109. Degrauwe S, Pilgrim T, Aminian A, Noble S, Meier P, Iglesias JF. Dual antiplatelet therapy for secondary prevention of coronary artery disease. *Open heart*. 2017; 4(2):e000651.
110. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2013;34(38):2949-3003.
111. Sneader W. The discovery of aspirin: a reappraisal. *Bmj*. 2000;321(7276):1591-4.
112. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3):234S-64S.
113. Chyka PA, Erdman AR, Christianson G, Wax PM, Booze LL, Manoguerra AS, et al. Salicylate poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clinical toxicology*. 2007;45(2):95-131.
114. Levy G, Tsuchiya T. Salicylate accumulation kinetics in man. *New England Journal of Medicine*. 1972;287(9):430-2.
115. Tóth L, Muszbek L, Komáromi I. Mechanism of the irreversible inhibition of human cyclooxygenase-1 by aspirin as predicted by QM/MM calculations. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*. 2013;40:99-109.
116. Kerola M, Vuolteenaho K, Kosonen O, Kankaanranta H, Sarna S, Moilanen E. Effects of nimesulide, acetylsalicylic acid, ibuprofen and nabumetone on cyclooxygenase-1-and cyclooxygenase-2-mediated prostanoid production in healthy volunteers ex vivo. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2009;104(1):17-21.
117. Rinder CS, Student LA, Bonan JL, Rinder HM, Smith BR. Aspirin does not inhibit adenosine diphosphate-induced platelet alpha-granule release. 1993:505-512.
118. Lopez-Farre A, Caramelo C, Esteban A, Alberola ML, Millas I, Monton M, et al. Effects of aspirin on platelet-neutrophil interactions: role of nitric oxide and endothelin-1. *Circulation*. 1995;91(7):2080-8.
119. Husain S, Andrews NP, Mulcahy D, Panza JA, Quyyumi AA. Aspirin improves endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 1998;97(8):716-20.

120. Ghiselli A, Laurenti O, De Mattia G, Maiani G, Ferro-Luzzi A. Salicylate hydroxylation as an early marker of in vivo oxidative stress in diabetic patients. *Free Radical Biology and Medicine*. 1992;13(6):621-6.
121. Ho LL, Brighton T. Warfarin, antiplatelet drugs and their interactions. *Australian Prescriber*. 2002;25(4):81.
122. Kimberly RP, Plotz PH. Salicylates including aspirin and sulfasalazine. In *Textbook of rheumatology 1989* (pp. 739-759). Philadelphia: Saunders.
123. Fierro IM, Serhan CN. Mechanisms in anti-inflammation and resolution: the role of lipoxins and aspirin-triggered lipoxins. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2001;34:555-66.
124. Rodríguez LA, Cea-Soriano L, Martín-Merino E, Johansson S. Discontinuation of low dose aspirin and risk of myocardial infarction: case-control study in UK primary care. *Bmj*. 2011;343.
125. Alcock RF, Reddel CJ, Pennings GJ, Hillis GS, Curnow JL, Brieger DB. The rebound phenomenon after aspirin cessation: the biochemical evidence. *International journal of cardiology*. 2014;174(2):376-8.
126. Djukanovic N, Todorovic Z, Obradovic S, Njegomirovic S, Zamaklar-Trifunovic D, Protić D, Ostojic M. Clopidogrel cessation triggers aspirin rebound in patients with coronary stent. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2014;39(1):69-72.
127. Frelinger AL, Bhatt DL, Lee RD, Mulford DJ, Wu J, Nudurupati S, et al. Clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics vary widely despite exclusion or control of polymorphisms (CYP2C19, ABCB1, PON1), noncompliance, diet, smoking, co-medications (including proton pump inhibitors), and pre-existent variability in platelet function. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(8):872-9.
128. Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T, Hagihara K, Farid NA, Okazaki O, Ikeda T, Kurihara A. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metabolism and Disposition*. 2010;38(1):92-9.
129. Zhu HJ, Wang X, Gawronski BE, Brinda BJ, Angiolillo DJ, Markowitz JS. Carboxylesterase 1 as a determinant of clopidogrel metabolism and activation. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2013;344(3):665-72.
130. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Alfonso F, Macaya C, Bass TA, et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications,

- management, and future perspectives. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(14):1505-16.
131. Ho PM, Tsai TT, Wang TY, Shetterly SM, Clarke CL, Go AS, et al. Adverse events after stopping clopidogrel in post–acute coronary syndrome patients: Insights from a large integrated healthcare delivery system. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2010;3(3):303-8.
132. Sambu N, Dent H, Englyst N, Warner TD, Leadbeater P, Roderick P, et al. Effect of clopidogrel withdrawal on platelet reactivity and vascular inflammatory biomarkers 1 year after drug-eluting stent implantation: results of the prospective, single-centre CESSATION study. *Heart*. 2011;97(20):1661-7.
133. Ford I, Scott NW, Herd V, Mitchell LR, Williams DJ, Brittenden J. A randomized controlled trial of platelet activity before and after cessation of clopidogrel therapy in patients with stable cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(3):233-9.
134. Giorgi MA, Cohen Arazi H, Gonzalez CD, Di Girolamo G. Beyond efficacy: pharmacokinetic differences between clopidogrel, prasugrel and ticagrelor. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2011;12(8):1285-95.
135. Teng R, Oliver S, Hayes MA, Butler K. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of ticagrelor in healthy subjects. *Drug Metabolism and Disposition*. 2010;38(9):1514-21.
136. Van Giezen JJ, Nilsson L, Berntsson P, Wissing BM, Giordanetto F, Tomlinson W, et al. Ticagrelor binds to human P2Y₁₂ independently from ADP but antagonizes ADP-induced receptor signaling and platelet aggregation. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2009;7(9):1556-65.
137. Ye Y, Birnbaum GD, Perez-Polo JR, Nanhwan MK, Nylander S, Birnbaum Y. Ticagrelor protects the heart against reperfusion injury and improves remodeling after myocardial infarction. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2015;35(8):1805-14.
138. Malm CJ, Hansson EC, Åkesson J, Andersson M, Hesse C, Shams Hakimi C, et al. Preoperative platelet function predicts perioperative bleeding complications in ticagrelor-treated cardiac surgery patients: a prospective observational study. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2016;117(3):309-15.

139. Tsai MJ, Ou SM, Shih CJ, Chao PW, Wang LF, Shih YN, et al. Association of prior antiplatelet agents with mortality in sepsis patients: a nationwide population-based cohort study. *Intensive care medicine*. 2015;41:806-13.
140. Mr T. Storey rF. The role of platelets in inflammation. *Thromb haemost*. 2015;114(3):449-58.
141. Thomas MR, Outteridge SN, Ajjan RA, Phoenix F, Sangha GK, Faulkner RE, et al. Platelet P2Y12 inhibitors reduce systemic inflammation and its prothrombotic effects in an experimental human model. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2015;35(12):2562-70.
142. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849-60.
143. Harker LA, Boissel JP, Pilgrim AJ, Gent M. Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin: results from CAPRIE. *Drug Safety*. 1999;21:325-35.
144. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention, 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart . *Circulation*. 2016;134(10):e123-55.
145. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(19):1982-8.
146. Ndrepepa G, Schuster T, Hadamitzky M, Byrne RA, Mehilli J, Neumann FJ, et al. Validation of the Bleeding Academic Research Consortium definition of bleeding in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2012;125(11):1424-31.
147. Steinhubl SR, Berger PB, Mann III JT, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Credo Investigators, CREDO investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet

- therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *Jama*. 2002;288(19):2411-20.
148. Lee CW, Ahn JM, Park DW, Kang SJ, Lee SW, Kim YH, et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a randomized, controlled trial. *Circulation*. 2014;129(3):304-12.
149. Gilard M, Barragan P, Noryani AA, Noor HA, Majwal T, Hovasse T, et al. 6-versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: the randomized, multicenter ITALIC trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(8):777-86.
150. Piek JJ, Claessen BE, Davies JE, Escaned J. Physiology-guided myocardial revascularisation in complex multivessel coronary artery disease: beyond the 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularisation. *Open Heart*. 2015;2(1):e000308.
151. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *The Lancet*. 2010;376(9748):1233-43.
152. Berger JS. Aspirin, clopidogrel, and ticagrelor in acute coronary syndromes. *The American journal of cardiology*. 2013;112(5):737-45.
153. Yusuf S. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502.
154. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation*. 2004;110(10):1202-8.
155. Sadeghi R, Babahajian A, Sarveazad A, Kachoueian N, Bahardoust M. Dual antiplatelet therapy before coronary artery bypass grafting; a systematic review and meta-analysis. *Archives of academic emergency medicine*. 2020;8(1).
156. Smith PK, Goodnough LT, Levy JH, Poston RS, Short MA, Weerakkody GJ, et al. Mortality Benefit With Prasugrel in the TRITON-TIMI 38 Coronary Artery Bypass

- Grafting Cohort: Risk-Adjusted Retrospective Data Analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012 Jul 31;60(5):388-96.
157. Held C, Åsenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(6):672-84.
158. Silber S, Albertsson P, Avilés FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions: the Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2005;26(8):804-47.
159. Bojar RM. *Manual of perioperative care in adult cardiac surgery*. John Wiley & Sons; 2009 Aug 19.
160. Sun JC, Whitlock R, Cheng J, Eikelboom JW, Thabane L, Crowther MA, et al. The effect of pre-operative aspirin on bleeding, transfusion, myocardial infarction, and mortality in coronary artery bypass surgery: a systematic review of randomized and observational studies. *European heart journal*. 2008;29(8):1057-71.
161. Deja MA, Kargul T, Domaradzki W, Stącel T, Mazur W, Wojakowski W, et al. Effects of preoperative aspirin in coronary artery bypass grafting: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2012;144(1):204-9.
162. Berg K, Langaas M, Ericsson M, Pleym H, Basu S, Nordrum IS, et al. Acetylsalicylic acid treatment until surgery reduces oxidative stress and inflammation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2013;43(6):1154-63.
163. Mirhosseini SJ, Forouzannia SK, Manshadi SM, Ali-Hasan-Al-Saegh S, Naderi N, Sanatkar M. Comparison of aspirin plus heparin with heparin alone on asymptomatic perioperative deep vein thrombosis in candidates for elective off-pump coronary artery bypass graft: a randomized clinical trial. *Cardiology Journal*. 2013;20(2):139-43.
164. Morawski W, Sanak M, Cisowski M, Szczeklik M, Szczeklik W, Dropinski J, et al. Prediction of the excessive perioperative bleeding in patients undergoing coronary artery bypass grafting: role of aspirin and platelet glycoprotein IIIa polymorphism. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2005;130(3):791-6.

165. Goldman S, Copeland J, Moritz T, Henderson W, Zadina K, Ovitt T, et al. Starting aspirin therapy after operation. Effects on early graft patency. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *Circulation*. 1991;84(2):520-6.
166. Kallis P, Tooze JA, Talbot S, Cowans D, Bevan DH, Treasure T. Pre-operative aspirin decreases platelet aggregation and increases post-operative blood loss--a prospective, randomised, placebo controlled, double-blind clinical trial in 100 patients with chronic stable angina. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 1994;8(8):404-9.
167. Klein M, Keith PR, Dauben HP, Schulte HD, Beckmann H, Mayer G, et al. Aprotinin counterbalances an increased risk of peri-operative haemorrhage in CABG patients pre-treated with aspirin. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 1998;14(4):360-6.
168. Myles PS, Smith JA, Forbes A, Silbert B, Jayarajah M, Painter T, et al. Stopping vs. continuing aspirin before coronary artery surgery. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(8):728-37.
169. Bybee KA, Powell BD, Valeti U, Rosales AG, Kopecky SL, Mullany C, et al. Preoperative aspirin therapy is associated with improved postoperative outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Circulation*. 2005;112(9_supplement):I-286.
170. Cao L, Young N, Liu H, Silvestry S, Sun W, Zhao N, et al. Preoperative aspirin use and outcomes in cardiac surgery patients. *Annals of surgery*. 2012;255(2):399-404.
171. Di Minno MN, Prisco D, Ruocco AL, Mastronardi P, Massa S, Di Minno G. Perioperative handling of patients on antiplatelet therapy with need for surgery. *Internal and emergency medicine*. 2009;4:279-88.
172. Writing Committee Members, Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, Bittl JA, Cohen MG, DiMaio JM, Don CW. 2021 ACC/AHA/SCAI guideline for coronary artery revascularization: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(2):e21-129.
173. Yende S, Wunderink RG. Effect of clopidogrel on bleeding after coronary artery bypass surgery. *Critical care medicine*. 2001;29(12):2271-5.

174. Kapetanakis EI, Medlam DA, Boyce SW, Haile E, Hill PC, Dullum MK, et al. Clopidogrel administration prior to coronary artery bypass grafting surgery: the cardiologist's panacea or the surgeon's headache?. *European heart journal*. 2005;26(6):576-83.
175. Cao C, Indraratna P, Ang SC, Manganas C, Park J, Bannon PG, et al. Should clopidogrel be discontinued before coronary artery bypass grafting for patients with acute coronary syndrome? A systematic review and meta-analysis. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2014;148(6):3092-8.
176. Petricevic M, Knezevic J, Biocina B, Mikus M, Konosic L, Rasic M, et al. Association among Clopidogrel cessation, platelet function, and bleeding in coronary bypass surgery: an observational trial. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 2021;69(07):630-8.
177. Capodanno D, Angiolillo DJ. Management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease requiring cardiac and noncardiac surgery. *Circulation*. 2013;128(25):2785-98.
178. Writing Committee Members*, Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, Cigarroa JE, DiSesa VJ, Hiratzka LF, Hutter Jr AM. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;124(23):2610-42.
179. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(11):1045-57.
180. Ferraris VA, Saha SP, Oestreich JH, Song HK, Rosengart T, Reece TB, et al. 2012 update to the Society of Thoracic Surgeons guideline on use of antiplatelet drugs in patients having cardiac and noncardiac operations. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2012;94(5):1761-81.
181. Gherli R, Mariscalco G, Dalén M, Onorati F, Perrotti A, Chocron S, et al. Safety of preoperative use of ticagrelor with or without aspirin compared with aspirin alone in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass grafting. *JAMA cardiology*. 2016;1(8):921-8.
182. Saraf S, Bensalha I, Gorog DA. Antiplatelet Resistance—Does it exist and How to Measure it?. *Clinical medicine. Cardiology*. 2009;3:CMC-S2159.

183. Mărginean A, Bănescu C, Scridon A, Dobreanu M. Anti-platelet therapy resistance—concept, mechanisms and platelet function tests in intensive care facilities. *The Journal of Critical Care Medicine*. 2016;2(1):6-15.
184. Paniccia R, Priora R, Alessandrello Liotta A, Abbate R. Platelet function tests: a comparative review. *Vascular health and risk management*. 2015;18:133-48.
185. Adan A, Alizada G, Kiraz Y, Baran Y, Nalbant A. Flow cytometry: basic principles and applications. *Critical reviews in biotechnology*. 2017;37(2):163-76.
186. Gachet C, Aleil B. Testing antiplatelet therapy. *European Heart Journal Supplements*. 2008;10(suppl_A):A28-34.
187. Varenhorst C, James S, Erlinge D, Braun OÖ, Brandt JT, Winters KJ, et al. Assessment of P2Y12 inhibition with the point-of-care device VerifyNow P2Y12 in patients treated with prasugrel or clopidogrel coadministered with aspirin. *American heart journal*. 2009;157(3):562-e1.
188. Hussein HM, Emiru T, Georgiadis AL, Qureshi AI. Assessment of platelet inhibition by point-of-care testing in neuroendovascular procedures. *American Journal of Neuroradiology*. 2013;34(4):700-6.
189. Tóth O, Calatzis A, Penz S, Losonczy H, Siess W. Multiple electrode aggregometry: a new device to measure platelet aggregation in whole blood. *Thrombosis and haemostasis*. 2006;96(12):781-8.
190. McGlasson DL, Fritsma GA. Whole blood platelet aggregometry and platelet function testing. In *Seminars in thrombosis and hemostasis 2009 Mar (Vol. 35, No. 02, pp. 168-180)*. © Thieme Medical Publishers.
191. Aradi D, Storey RF, Komócsi A, Trenk D, Gulba D, Kiss RG, et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *European heart journal*. 2014;35(4):209-15.
192. Klempfner R, Barac YD, Younis A, Kopel E, Younis A, Ronen G, et al. Early referral to coronary artery bypass grafting following acute coronary syndrome, trends and outcomes from the Acute Coronary Syndrome Israeli Survey (ACSIS) 2000–2010. *Heart, Lung and Circulation*. 2018;27(2):175-82.
193. Ghaffarinejad MH, Fazelifar AF, Shirvani SM, Asdaghpour E, Fazeli F, Bonakdar HR, et al. The effect of preoperative aspirin use on postoperative bleeding and perioperative myocardial infarction in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Cardiology Journal*. 2007;14(5):453-7.

194. Leavitt BJ, Sheppard L, Maloney C, Clough RA, Braxton JH, Charlesworth DC, et al. Effect of diabetes and associated conditions on long-term survival after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 2004;110(11_suppl_1):II-41.
195. Garatti A, Castelvechio S, Canziani A, Santoro T, Menicanti L. CABG in patients with left ventricular dysfunction: indications, techniques and outcomes. *Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2018;34:279-86.
196. Jin R, Grunkemeier GL, Furnary AP, Handy Jr JR. Is obesity a risk factor for mortality in coronary artery bypass surgery?. *Circulation*. 2005;111(25):3359-65.
197. Jönsson A, Hammar N, Nordquist T, Ivert T. Left main coronary artery stenosis no longer a risk factor for early and late death after coronary artery bypass surgery—an experience covering three decades. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2006;30(2):311-7.
198. Mehta GS, LaPar DJ, Bhamidipati CM, Kern JA, Kron IL, Upchurch Jr GR, et al. Previous percutaneous coronary intervention increases morbidity after coronary artery bypass grafting. *Surgery*. 2012;152(1):5-11.
199. Jastrzebska M, Lisman D, Szelepajlo A, Oledzki S, Chelstowski K, Clark JS, et al. Evaluation of platelet reactivity during combined antiplatelet therapy in patients with stable coronary artery disease in relation to diabetes type 2 and the GPIIB/IIIa receptor gene polymorphism. *J Physiol Pharmacol*. 2019;70(2):175-85.
200. Puskas J, Cheng D, Knight J, Angelini G, DeCannier D, Diegeler A, et al. Off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting: a meta-analysis and consensus statement from the 2004 ISMICS consensus conference. *Innovations*. 2005;1(1):3-27.
201. Acar C, Jebara VA, Portoghese M, Fontaliran F, Dervanian P, Chachques JC, et al. Comparative anatomy and histology of the radial artery and the internal thoracic artery. Implication for coronary artery bypass. *Surgical and Radiologic Anatomy: SRA*. 1991;13(4):283-8.
202. Qu J, Zhang H, Rao C, Chen S, Zhao Y, Sun H, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin versus aspirin monotherapy in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Journal of the American Heart Association*. 2021;10(11):e020413.
203. Charif F, Hamdan R, Youness G, El Zein A, Issa M, Jassar Y, et al. Dual antiplatelet therapy up to the time of non-elective coronary artery bypass grafting with

prophylactic platelet transfusion: is it safe?. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2019;14(1):1-7.

204. DeStephan CM, Schneider DJ. Antiplatelet therapy for patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*. 2018;76(6):945-52.
205. Hastings S, Myles P, McIlroy D. Aspirin and Coronary Artery Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Survey of Anesthesiology*. 2016;60(3):96.

BIOGRAFIJA

Vladimir Stojiljković rođen je 09. decembra 1983. godine u Nišu. Osnovnu školu i gimnaziju „Bora Stanković“ u Nišu završio je sa odličnim uspehom i nosilac je Vukove Diplome. Medicinski fakultet u Nišu završio je 2008. godine sa prosečnom ocenom 9,95 i ocenom 10 na diplomskom ispitu.

Tokom studija bio je demonstrator na predmetu histologija sa embriologijom četiri školske godine. Doktorske akademske studije, smer Klinička medicina, upisao je 2011. godine na Medicinskom fakultetu u Nišu, a 2018. godine prelazi na smer Medicinske nauke i položio je sve ispite predviđene planom i programom.

Vladimir Stojiljković je od 04.06.2010. godine zaposlen u Kliničkom centru Niš, najpre na Klinici za vaskularnu hirurgiju a potom i na Klinici za kardiohirurgiju.

Specijalističke studije iz Kardiohirurgije upisao je 2012. godine, na Medicinskom fakultetu u Beogradu.

Od 27.10.2017. godine, nakon polaganja specijalističkog ispita odličnom ocenom, radi kao specijalista kardiohirurgije, na Klinici za kardiohirurgiju, Univerzitetskog Kliničkog Centra u Nišu.

Decembra 2022. godine, nakon završenih subspecijalističkih studija na Medicinskom fakultetu u Beogradu, stekao je zvanje specijalista uže specijalizacije angiologije.

Oženjen je i otac troje dece.

Изјава 1.

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

Утицај преоперативне дисфункције тромбоцита на вредности маркера миокардне некрозе у периоперативном и раном постоперативном периоду након хируршке реваскуларизације миокарда

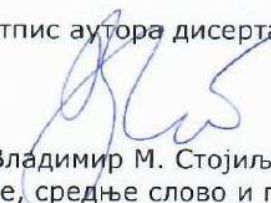
која је одбрањена на Медицинском факултету Универзитета у Нишу:

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да ову дисертацију, ни у целини, нити у деловима, нисам пријављивао на другим факултетима, нити универзитетима;
- да нисам повредио ауторска права, нити злоупотребио интелектуалну својину других лица.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са ауторством и добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, _____

Потпис аутора дисертације:


Владимир М. Стојиљковић
(Име, средње слово и презиме)

Изјава 2.

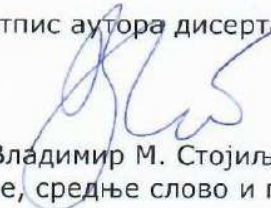
ИЗЈАВА О ИСЛОВЕТНОСТИ ЕЛЕКТРОНСКОГ И ШТАМПАНОГ ОБЛИКА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Наслов дисертације: Утицај преоперативне дисфункције тромбоцита на вредности маркера миокардне некрозе у периоперативном и раном постоперативном периоду након хируршке реваскуларизације миокарда

Изјављујем да је електронски облик моје докторске дисертације, коју сам предао/ла за уношење у **Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу**, истоветан штампаном облику.

У Нишу, _____

Потпис аутора дисертације:


Владимир М. Стојиљковић
(Име, средње слово и презиме)

Изјава 3:

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу унесе моју докторску дисертацију, насловом:

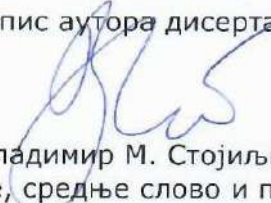
Утицај преоперативне дисфункције тромбоцита на вредности маркера миокардне некрозе у периоперативном и раном постоперативном периоду након хируршке ревакуларизације миокарда Дисертацију са свим прилозима предао сам у електронском облику, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио.

1. Ауторство **(CC BY)**
2. Ауторство – некомерцијално **(CC BY-NC)**
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде **(CC BY-NC-ND)**
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима **(CC BY-NC-SA)**
5. Ауторство – без прераде **(CC BY-ND)**
6. Ауторство – делити под истим условима **(CC BY-SA)¹**

У Нишу, _____

Потпис аутора дисертације:


Владимир М. Стојиљковић
(Име, средње слово и презиме)

