

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Др Душан Д. Аврамовић

**Однос налаза отпорности на
ацетилсалицилну киселину и појаве
нежељених догађаја на срцу
и крвним судовима после
перкутане коронарне интервенције**

Докторска дисертација

Београд, 2017.

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Dr Dušan D. Avramović

**The ratio of the finding of
resistance to acetylsalicylic acid
and incidence of adverse cardiovascular
events after percutaneous coronary
intervention**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2017

Ментор:

Проф. др Бранко Белеслин, Универзитет у Београду, Медицински факултет, Клиника за кардиологију

Чланови комисије:

1. Проф. др Димитра Калимановска Оштрић, Универзитет у Београду, Медицински факултет, Клиника за кардиологију

2. Проф. др Ана Ђорђевић Дикић, Универзитет у Београду, Медицински факултет, Клиника за кардиологију

3. Проф. др Милоје Томашевић, Универзитет у Крагујевцу, Факултет медицинских наука

Датум одбране:

Изјава захвалности

Захваљујем се учитељу и ментору Проф. др Бранку Белеслину, без чије стручне подршке, сталожености и стрпљења, израда ове тезе не би била могуће. Захваљујем се мом ментору што ми је помогао да се остварим и у научном раду у секундарној превенцији обољења срца и крвних судова, области која представља срж мог професионалног интересовања.

Захваљујем се Проф. др Димитри Калимановској Оштрић, Проф. др Ани Ђорђевић Дикић и Проф. др Милоју Томашевићу, мојим професорима на Медицинском факултету Универзитета у Београду, као и члановима њихових тимова - интервентним кардиолозима, техничарима, и сестрама који неуморно раде у салама за интервентну кардиологију, Клинике за кардиологију, Клиничког центра Србије.

Захваљујем се Проф. др Наташи Милић, која ми је са само њој својственом лакоћом помогла око наизглед нерешивих статистичких недоумица које сам имао током обраде резултата на којима се заснива ова докторска дисертација.

Захваљујем се Академику Миодрагу Ч. Остојићу и Проф. др Милану Недељковићу што су ми омогућили да током скупа светски признатих стручњака у области интервентне кардиологије BASICS у њиховој организацији укључим значајну групу испитаника.

Захваљујем се од срца својој породици, јер израда ове докторске дисертације не би била могућа без несебичне подршке и искреног разумевања од стране Божидара, Јулијане, Андрије, Јелене, Драгослава и у том периоду са нама Косаре.

Однос налаза отпорности на ацетилсалицилну киселину и појаве нежељених догађаја на срцу и крвним судовима после перкутане коронарне интервенције

Сажетак

Увод: Спречавање агрегације тромбоцита игра важну улогу у секундарној превенцији кардиоваскуларних догађаја. Испитали смо учесталост високе реактивности тромбоцита после перкутане коронарне интервенције са успешном уградњом стента код болесника са различитим профилем кардиоваскуларног ризика.

Методe: Сви пацијенти су били на двојној оралној антиромбоцитној терапији (ацетилсалицилна киселина + клопидогрел) пре и након успешно обављене интервенције. Реактивност тромбоцита је процењивана из узорка комплетне венске крви коришћењем више-електродног анализатора тромбоцита. Пацијенти су били подељени у три групе, према присуству метаболичког синдрома и дијабетес мелитуса тип 2.

Резултати: Укупна преваленца отпорности на ацетилсалицилну киселину је била 6.7% (код пацијената са метаболичким синдромом 12.1%, код пацијената са метаболичким синдромом и дијабетес мелитусом тип 2 7.4%), и у контролној групи 0.0%. Укупна регистрована преваленца отпорности на клопидогрел је била 37.8% (код пацијената са метаболичким синдромом 42.4%, код пацијената са метаболичким синдромом и дијабетес мелитусом тип 2 29.6%, а у контролној групи 40.0%). Абдоминална гојазност је била једини кардиоваскуларни фактор ризика појединачно повезан са смањеном реакцијом на ацетилсалицилну киселину. Током периода праћења, реваскуларизација је нешто чешће регистрована код пацијената са метаболичким синдромом и дијабетес мелитусом тип 2, као и краће време преживљавања без значајних кардиоваскуларних догађаја.

Закључци: Налаз високе резидуалне реактивности тромбоцита након перкутане коронарне интервенције, упркос двојној антиромбоцитној терапији, учесталији је код

пацијената са метаболичким кардиоваскуларним синдромом. У таквих пацијената, процена кардиоваскуларног ризика и индивидуални приступ у антиромбоцитној терапији треба сматрати реалном могућношћу након успешне перкутане коронарне интервенције.

Научна област : медицина

Ужа научна област : кардиологија

Кључне речи: тест функције тромбоцита, ацетилсалицилна киселина, коронарна болест срца, кардиометаболички синдром

The ratio of the finding of resistance to acetylsalicylic acid and incidence of adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention

Abstract

Introduction: Suppression of platelet aggregation plays an important role in the secondary prevention of cardiovascular events. We examined the prevalence of high on-treatment platelet reactivity after percutaneous coronary intervention with successful stent placement in patients with different cardiovascular risk profile.

Methods: All patients were on dual oral antiplatelet treatment (acetylsalicylic acid+clopidogrel) prior to intervention and continued after it. Platelet reactivity was estimated from venous whole blood samples using multielectrode platelet analyzer. Patients were divided in three groups according to presence of metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus.

Results: The overall prevalence of acetylsalicylic acid nonresponsiveness was 6.7% (in patients with metabolic syndrome 12.1%, in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus 7.4%), and in control group 0.0%. The overall registered prevalence of clopidogrel nonresponsiveness was 37.8% (in patients with metabolic syndrome 42.4%, in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus 29.6%, and in control group 40.0%). Abdominal obesity was the only cardiovascular risk factor individually associated with low responsiveness to acetylsalicylic acid. During follow-up period, more prevalent revascularization was registered in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus, followed by shorter survival time free of major cardiovascular events.

Conclusions: High residual platelet reactivity after percutaneous coronary intervention, despite dual antiplatelet therapy, is a more prevalent finding in patients with metabolic cardiovascular syndrome. In such patients, cardiovascular risk evaluation and individualized approach to antiplatelet treatment should be considered as an option after successful coronary intervention.

Scientific area : medicine

Narrow scientific area : cardiology

Key words: platelet function tests, aspirin, coronary heart diseases, metabolic cardiovascular syndrome

Садржај

1. УВОД.....	1
1.1. Коронарна срчана болест.....	2
1.2. Антитромбоцитна терапија и значај примене ацетилсалицилне киселине.....	6
1.3. Отпорност на ацетилсалицилну киселину.....	7
1.4. Анализатор за процену функције тромбоцита.....	8
1.5. Принцип мерења агрегације тромбоцита.....	11
1.6. Метаболички синдром и отпорност на ацетилсалицилну киселину.....	12
1.7. Дијабетес мелитус тип 2 и отпорност на ацетилсалицилну киселину.....	13
2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА.....	16
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД РАДА.....	18
3.1. Селекција испитаника.....	19
3.2. Показатељи коронарне срчане болести и фактори ризика.....	21
3.3. Узорци венске крви.....	22
3.4. Анализа узорка.....	22
3.5. Тип студије.....	23
3.6. Место и период истраживања.....	23
3.7. Инструменти мерења.....	24
3.8. Праћени клинички исходи.....	26
3.9. Статистичка анализа.....	27
4. РЕЗУЛТАТИ.....	29
4.1. Основни подаци о испитаницима.....	30
4.1.1. Животно доба.....	30
4.1.2. Пол испитаника.....	30
4.1.3. Телесна маса испитаника и Индекс телесне масе.....	30
4.1.4. Постојећа обољења срца и крвних судова.....	31
4.1.5. Појединачни коморбидитети.....	32
4.1.5.1. Артеријска хипертензија.....	33
4.1.5.2. Поремећај нивоа масноћа у крви.....	34
4.1.5.3. Дијабетес мелитус тип 2.....	34
4.1.6. Навика пушења дувана.....	34

4.2. Налаз отпорности на ацетилсалицилну киселину након примене антитромбоцитне терапије.....	35
4.3. Реваскуларизација током перкутане коронарне интервенције.....	37
4.4. Период праћења испитаника.....	38
4.5. Криве вероватноће преживљавања по Каплан-Мајеру током периода праћења у односу на главни нежељени кардиоваскуларни и цереброваскуларни догађај.....	42
4.5.1. Време од укључења у истраживање до појаве првог главног нежељеног догађаја након перкутане коронарне интервенције у односу на налаз отпорности на ацетилсалицилну киселину.....	46
4.5.2. Време од укључења у истраживање до појаве првог главног нежељеног догађаја након перкутане коронарне интервенције у односу на налаз отпорности на клопидогрел.....	46
4.6. Отпорност на ацетилсалицилну киселину и укупан број главних нежељених догађаја током периода праћења.....	47
4.6.1. Отпорност на ацетилсалицилну киселину и појава инфаркта миокарда током периода праћења.....	47
4.6.2. Отпорност на ацетилсалицилну киселину и поновна перкутана коронарна интервенција током периода праћења.....	47
4.7. Постојање отпорности на клопидогрел и појава главних нежељених догађаја током периода праћења.....	47
4.8. Резултати по групама.....	48
4.8.1. Група 1 - без присутног метаболичког синдрома и без присутног дијабетес мелитуса тип 2.....	48
4.8.2. Група 2 - присутан само метаболички синдром.....	49
4.8.3. Група 3 - присутан и метаболички синдром и дијабетес мелитус тип 2.....	50
4.9. Криве вероватноће преживљавања по Каплан-Мајеру без главног нежељеног кардиоваскуларног и цереброваскуларног догађаја у зависности од групе.....	53
5. ДИСКУСИЈА.....	56
6. ЗАКЉУЧЦИ.....	90
7. ЛИТЕРАТУРА.....	92

1. УВОД

1.1. Коронарна срчана болест

Коронарна срчана болест је веома често обољење и водећи узрок смртности у општој популацији у свету и код нас. Може да постоји као самостална болест, код пацијената без до сада познатих фактора ризика, или удружена са дијабетес мелитусом тип 2, метаболичким синдромом, и другим обољењима.

Према подацима Института за јавно здравље „Батут“ објављеним 2012. године, током 2011. године више од половине (53,9%) свих смртних исхода на територији Републике Србије било је последица умирања од болести система крвотока, односно крвних судова и срца.(Институт за јавно здравље „Др Милан Јовановић Батут,“ 2012)

Болести кардиоваскуларног система најчешћи су узрочник превремене смрти у развијеним земљама савременог друштва, заслужне за 4.35 милиона смртних исхода годишње у Европи.(Peterson S. i sar. 2005, Allender S. i sar. 2008) Главни облици кардиоваскуларне болести су коронарна срчана болест и мождани удар (цереброваскуларни инсулт). Коронарна срчана болест најчешћи је појединачни узрок смртности у Европи, са 1.95 милиона умрлих годишње.(Peterson S. i sar. 2005, Allender S. i sar. 2008) Постоје регионалне разлике у стопи смртности од коронарне срчане болести, са највишом учесталošћу у Источној и Централној Европи, а најнижом у Италији, Француској и Јапану.(Allender S. i sar. 2008) Такође, стопа смртности у општој популацији, виша је у мушкараца него код жена, и расте са животном доби, а повезана је и са социо-економским статусом

(виша стопа смртности у нижим социо-економским слојевима друштва).(Allender S. i sar. 2008)

Вероватноћа развоја коронарне срчане болести код одређене особе расте са порастом броја присутних чинилаца ризика и коморбидитета, постојања наследне склоности и свакодневног присуства штетних животних навика.

Постоје одређени чиниоци на које не можемо утицати као што су животна доб, пол, наслеђена склоност, претходни кардиоваскуларни догађаји.

У измењиве факторе ризика, односно штетне животне навике (стил живота) за које је доказано да су повезане са настанком и развојем коронарне срчане болести, а могу бити промењене, убрајамо: пушење дувана, физичку неактивност (седентарни начин живота), стрес, претерани унос алкохола, неправилну исхрану са високим уносом засићених масти, смањеним уносом свежег воћа и поврћа, односно исхрану богату простим шећерима која најчешће за последицу има развој гојазности са нагомилавањем масног ткива око унутрашњих органа у пределу стомака (тзв. абдоминална гојазност).

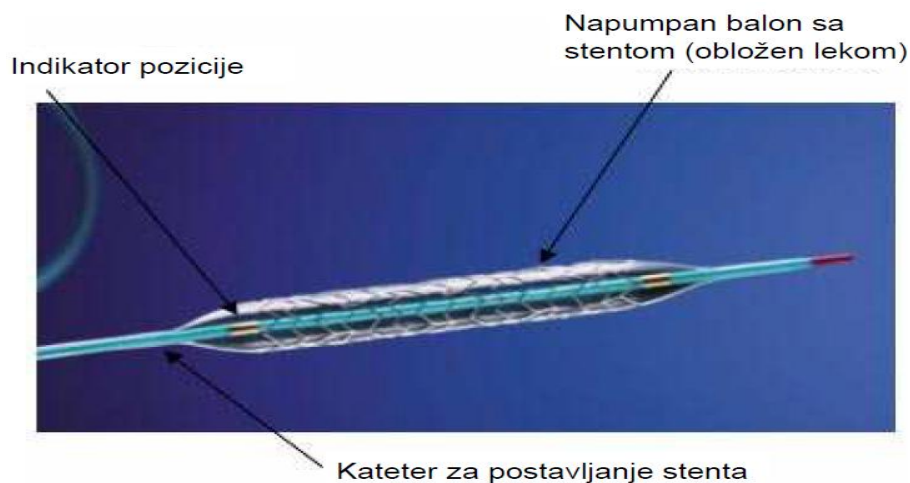
До сада је у медицини, за превенцију и лечење обољења срца и крвних судова укључујући и коронарну срчану болест, проучавана и развијана примена фармакотерапије, а од друге половине прошлог века и многе интервентне методе (у области интервентне кардиологије).

Докази из 287 студија које су укључиле укупно око 135 000 пацијената са обољењима кардиоваскуларног система, у оквиру којих и

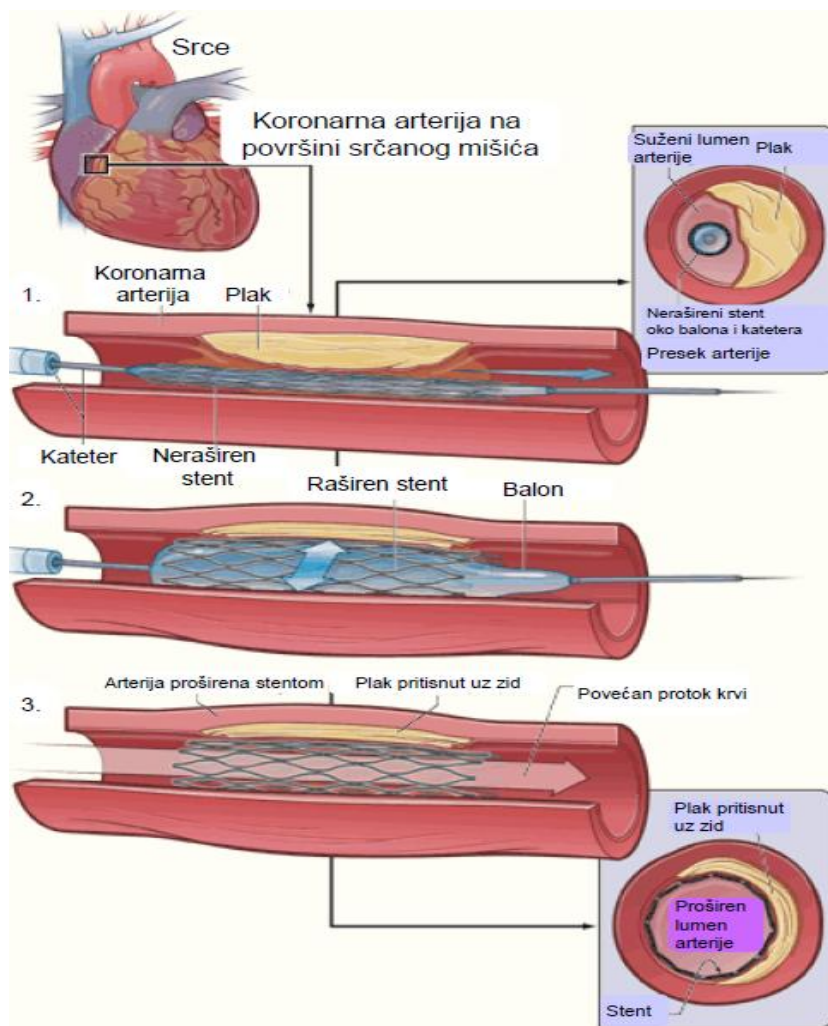
стабилну ангину пекторис показали су да антиромбоцитна терапија, пре свега ацетилсалицилна киселина (аспирин) у дозама од 75 до 150 мг на дан доноси осетно смањење значајних васкуларних догађаја, броја не-фаталних инфаркта миокарда, броја не-фаталних можданих удара и смртности од васкуларних болести.(Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002)

Као златни стандард у новије време примењује се комбиновање интервентних метода уз одговарајућу пратећу фармакотерапију (на пр. ацетилсалицилна киселина и тиенопиридински препарат).(Steinhubl SR i sar. 2002)

Слика 1. Илустрација катетера са балоном и стентом (обложен леком)
(Извор: www.fda.gov)



Слика 2. Илустрација постављања стента у коронарни крвни суд срца (адаптирано са: www.nhlbi.nih.gov)



Као мотив за ову докторску дисертацију постављено је питање да ли постоји један или више фактора који могу утицати на појаву смањене ефикасности примене антиромбоцитне терапије (ацетилсалицилна киселина) код различитих група пацијената са обољењем коронарних крвних судова срца код којих је примењена ПЦИ са уградњом стента.

1.2. Антитромбоцитна терапија и значај примене ацетилсалицилне киселине

Лекови који садрже ацетилсалицилну киселину имају један од најзначајнијих утицаја у историји хумане медицине. Заштитно дејство примене ацетилсалицилне киселине на нивоу срца и крвних судова основ је због којег је користе милиони људи широм света у циљу смањења ризика за развој инфаркта миокарда, исхемијског мозданог удара, и других кардиоваскуларних догађаја. Овакав, релативно неочекивани учинак примене ацетилсалицилне киселине у малим дозама, последица је њеног антитромбоцитног дејства, и то својство је откривено тек недавно, педесетих година прошлог века. Ацетилсалицилна киселина је први антитромбоцитни лек који је откривен и представља „златни стандард“ (Schrör K 1997), са којим се у клиничким студијама сви остали новији лекови пореде. (CAPRIE trial 1996, Creager MA, 1998)

Аналгетичке особине салицилата (основне компоненте АСК) познате су од давнина, кроз примену листа и коре дрвета беле врбе (*salix alba*) која се наводи на асирским глиненим плочама и египатским папирусима израђеним око 1500 година пре наше ере. Такође, око 400. године пре наше ере, „отац савремене медицине“ Хипократ препознао је антипиретичка и аналгетичка својства примене листа и коре врбе које је редовно препоручивао својим пацијентима у свакодневном раду, што је и наведено у збирци *Corpus Hippocraticum* из тог времена. Средином деветнаестог века екстракт коре врбе имао је широку примену у медицини, а многи истраживачи тог

времена, пре свега из Француске, Италије и Немачке, су експериментисали у циљу проналаска хемијски стабилне форме салицилне киселине која би могла да се комерцијализује. Током 1897.године, синтетисана је ацетилсалицилна киселина у хемијски чистом облику за комерцијалну примену у медицини и фармацији у форми белог праха. Мада се заслуге за проналазак приписују немачком истраживачу Феликсу Хофману, значајну улогу је одиграо и његов сарадник и колега Артур Ејхенгрин који је највероватније први предложио ацетилизацију салицилне киселине. Патент за овај проналазак је регистрован у Немачкој почетком марта 1899. године, и од тог тренутка фирма за хемијске производе Бајер почиње са производњом, рекламирањем и продајом ацетилсалицилне киселине под именом аспирин.

Једна од претпоставки је и да је име аспирин („а+спир+ин“) настало као скраћеница од првих слогова речи „ацетилисана“ и „спиреинска“ (како се у то време називала салицилна) киселина, са тада изузетно честим додатком за лекове „ин“.

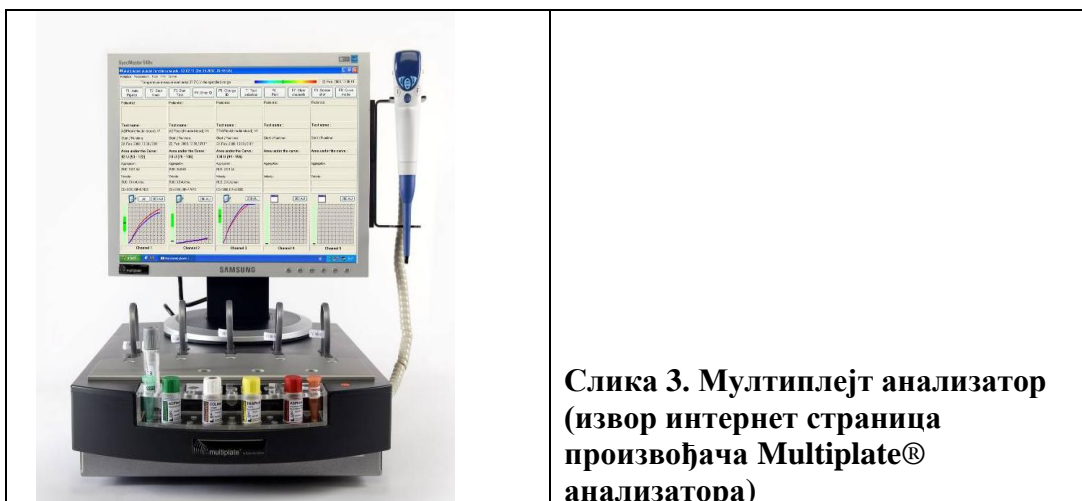
1.3. Отпорност на ацетилсалицилну киселину

Неинхибирану, перзистентну реактивност тромбоцита и поред примењене терапије ацетилсалицилном киселином дефинишемо као аспиринска отпорност (лабораторијска отпорност). Отпорност, или резистенција на аспирин, као што је нагласио Патроно (Patrono С. 2003), појам је који обухвата више различитих појава које се манифестују могућим постојањем смањеног учинка примене аспирина на заштиту болесника од

појаве тромбозе као компликације, затим да не проузрокује продужено време крварења, да не инхибише агрегацију тромбоцита ex-vivo, или да не инхибише стварање тромбоксана. Ова појава може бити повезана са тромбозом стента, с тим да још увек није утврђено на који начин и у ком степену.

1.4. Анализатор за процену функције тромбоцита

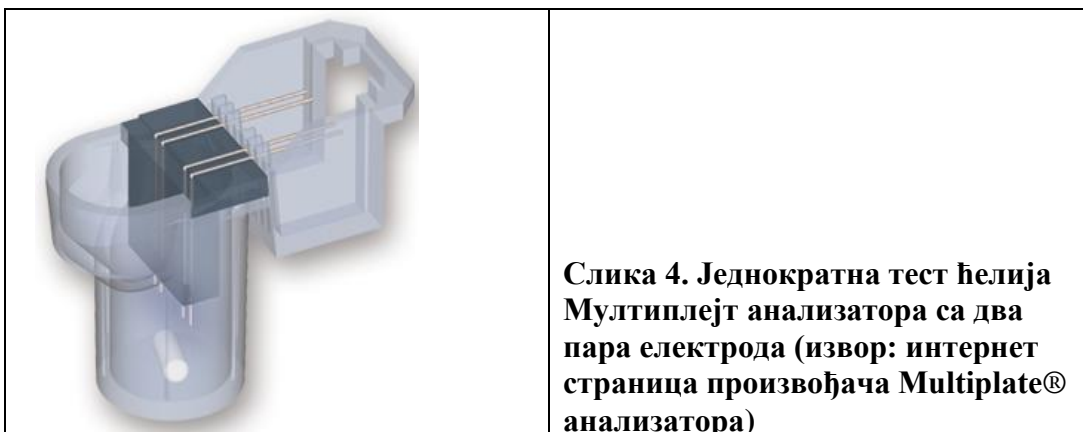
Мултиплејт припада групи савремених апарата за процену функције тромбоцита у узорку комплетне венске крви.



Систем има високу сензитивност за антиромбоцитне лекове (Аспирин, клопидогрел, прасугрел, ГП IIb/IIIa антагонисте). Користи се у лабораторијама и у болничким условима непосредно уз пацијента (углавном у истраживачке сврхе). Досадашње студије су показале добар ниво предикције развоја тромбоемболизма у случајевима када тромбоцити не дају адекватан одговор на терапију.(Sibbing D 2009)

Мултиплејт технологија заснована је на унапређеној процени агрегације тромбоцита методом мерења импеданце у крви. Ову методологију су први пут описали Кардинал и Флауер 1979. године.(Cardinal DC 1979)

Основна предност нове технологије је у иновативној тест ћелији са два пара сензора.

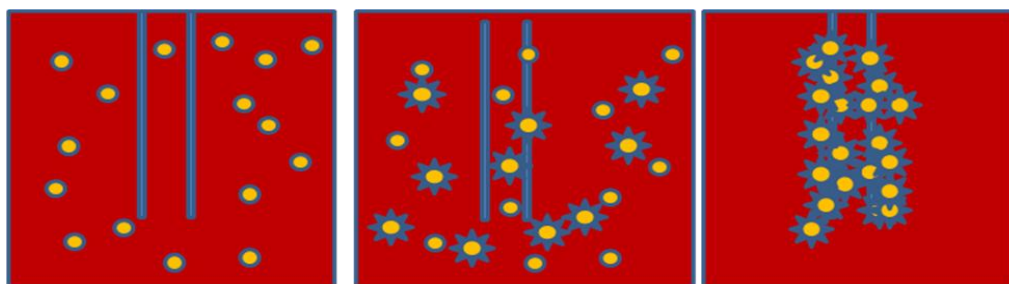


На овај начин се постиже аутоматска контрола квалитета мерења упоредно вршећи два мерења и поредећи добијене резултате.

Такође, користи се узорак комплетне венске крви, чиме су поред тромбоцита у узорку и сви остали фактори крви који могу утицати на агрегацију. Овим се постиже висок ниво сличности са окружењем у којем се тромбоцити физиолошки налазе.



Након узорковања 5 мл венске крви, вакутејнер епрувета одстоји најмање 30 минута током којих се обезбеди хомогенизација узорка са На-хепаринским садржајем. Стартује се компјутерски програм који управља дозирањем узорака и одговарајућих реагенаса у тест ћелије, и упишу подаци испитаника чији се узорак анализира. Потом се свака ћелија постави и повеже каблом са апаратом. Електронском пипетом апарата у постављене ћелије за анализу одмери се и улије предвиђена количина физиолошког раствора (NaCl 0.9%) загрејаног на 37°C, крви, и реагенса за сваку анализу током предефинисаног временског интервала. Кроз електроде у тест ћелијама пролази електрична струја ниске волтаже, и континуирано се мери импеданца између електрода у сваком пару засебно. У свакој тест ћелији одиграва се процес лепљења тромбоцита за површину сваке металне електроде, формирајући у почетку једнослојни филм тромбоцита. Током периода мерења, наставља се процес агрегације тромбоцита, који у зависности од активности тромбоцита ствара вишеслојну наслагу на електродама и директно утиче на проводљивост пропуштене струје и промену измерене електричне импеданце.



Слика 6. Процес агрегације тромбоцита на електродама унутар тест ћелије (Извор: илустрација адаптирана из стручног материјала произвођача)

Период вишеканалног мерења траје 6 минута, након чега наглашен је крај мерења и врши се исписивање завршног резултата. Измерена вредност за сваки канал је изражена у АУЦ јединицама. АУЦ јединице представљају површину испод криве вредности агрегационих јединица (АУ) у јединици времена које рачуна компјутерски програм на основу измерених вредности импеданце. У случају да мерење показује значајну разлику у оквиру парова електрода исте тест ћелије, резултат је аутоматски назначен као невалидан („QC flagged“) и може се поновити процедура са новом ћелијом и узорком из већ узете венске крви.

1.5. Принцип мерења агрегације тромбоцита

Једна тест ћелија анализатора садржи две независне сензорске јединице (два пара електрода). Анализатор иницијално мери електричну импеданцу између упарених електрода и бележи сваку промену вредности.

Пораст импеданце услед слепљивања тромбоцита за електроду детектује се на сваком сензору засебно и прерачунава у вредност агрегационих јединица (AU - aggregatory units) које се бележе у јединици времена (AUC - area under the curve). Двоструке електроде служе да би се извршила интерна контрола током сваког мерења. Прорачун се врши применом Пирсоновог коефицијента корелације између крива забележених на оба пара електрода током појединачног мерења и разлике између забележених површина под кривом (АУЦ). Уколико су на овај начин добијени резултати ван прихватљивог опсега вредности (коефицијент корелације <0.98 , диференца у односу на средишњу криву $>20\%$) резултат бива означен црвеном заставицом („red flagged“).

1.6. Метаболички синдром и отпорност на ацетилсалицилну киселину

Метаболички синдром је недавно формулисан ентитет који је повезан са повећаним ризиком за болести кардиоваскуларног система, развој дијабетес мелитус тип 2 и смртност од свих узрока. (American Heart Association 2002)

Метаболички синдром је медицински ентитет који означава присуство више доказаних метаболичких фактора ризика код исте особе. (Reaven GM 1995, Grundy SM 1999, Meigs JB 2000)

Различити фактори ризика могу бити повезани са метаболичким синдромом, а општеприхваћени фактори ризика карактеристични за метаболички синдром су: абдоминална гојазност, атерогена дислипидемија, повишени

артеријски крвни притисак, инсулинска отпорност (са или без интолеранције на глукозу), протромботско стање, проинфламаторно стање.

Пацијенти са метаболичким синдромом као и пацијенти са дијабетес мелитусом тип 2 сврставају се у групу високог ризика за коронарну срчану болест и представљају више од 1/4 болесника који се подвргавају процедури реваскуларизације коронарних судова срца.(Berry С 2007)

1.7. Дијабетес мелитус тип 2 и отпорност на ацетилсалицилну киселину

Дијабетес мелитус тип 2, представља скуп метаболичких обољења који карактерише хипергликемија, повећан ниво шећера у крви, као последица поремећаја у секрецији инсулина, поремећаја инсулинске сензитивности, или оба ова поремећаја заједно.(American Diabetes Association 2009) Дијабетес мелитус тип 2, са пратећим повишеним нивоом шећера у крви, може дуго остати асимптоматски, односно недијагностикован дуги низ година, па се дијагноза неретко постави случајним налазом приликом анализе нивоа шећера у крви или у мокраћи, или услед развијеног коморбидитета (коронарна срчана болест; нефропатија; неуропатија; ампутација; ретинопатија). Код особа са дијабетес мелитусом тип 2, кардиоваскуларне компликације су узрок смрти у преко 50% случајева, а најчешћа кардиоваскуларна компликација је коронарна срчана болест (ангина пекторис, инфаркт миокарда). Према подацима ИДФ (IDF Diabetes Atlas 4th Edition 2010) у општој популацији животне доби од 20 до 79 година, процењена преваленција дијабетеса у Европи износи 6.9%, а у

Србији у истој старосној групи износи око 6%.(Institut za javno zdravlje „Dr Milan Jovanović Batut, 2010)

Већ дуже од 40 година је познато да су тромбоцити особа оболелих од дијабетес мелитуса тип 2 склонији агрегацији, и да стварају повећане количине простагландина (ПГ) и тромбоксана А₂ (ТХА₂), у односу на тромбоците здравих особа.(Kwaan HC 1972)

Иако се аспирин сматра терапијом избора у секундарној превенцији нежељених догађаја на срцу и крвним судовима повезаних са артеријском тромбозом и стандардном терапијом након изведене перкутане коронарне интервенције, у раду Фатех-Могадам и сар.(Fateh-Moghadam S 2005) код 172 обрађена пацијента са дијабетес мелитусом тип 2 (гојазних, са високим процентом хипертензије и хиперхолестеролемије) забележена је појава аспиринаске отпорности у 21.5% случајева.

Очекује се да након примењене антитромбоцитне терапије и успешно извршене перкутане коронарне интервенције налаз отпорности на ацетилсалицилну киселину буде учесталији код пацијената са метаболичким синдромом без/са дијабетес мелитусом тип 2.

У односу на раније студије које су истраживале учесталост налаза отпорности на ацетилсалицилну киселину код пацијената након успешне перкутане коронарне интервенције са постављањем стента, у овој докторској студији додатно истражујемо и позитиван налаз ОАК са аспекта стратификације кардиоваскуларног ризика (метаболички синдром и удружени метаболички синдром са дијабетес мелитусом тип 2), као и њену повезаност са нежељеним кардиоваскуларним догађајима током периода

праћења у групама испитаника без и са наведеним факторима ризика за болести срца и крвних судова.

2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

Примарни циљ:

(1) утврдити заступљеност налаза отпорности на ацетилсалицилну киселину код пацијената после перкутане коронарне интервенције,

Секундарни циљеви:

(2) утврдити однос налаза отпорности на ацетилсалицилну киселину и појаве нежељених кардиоваскуларних догађаја након перкутане коронарне интервенције код истих пацијената,

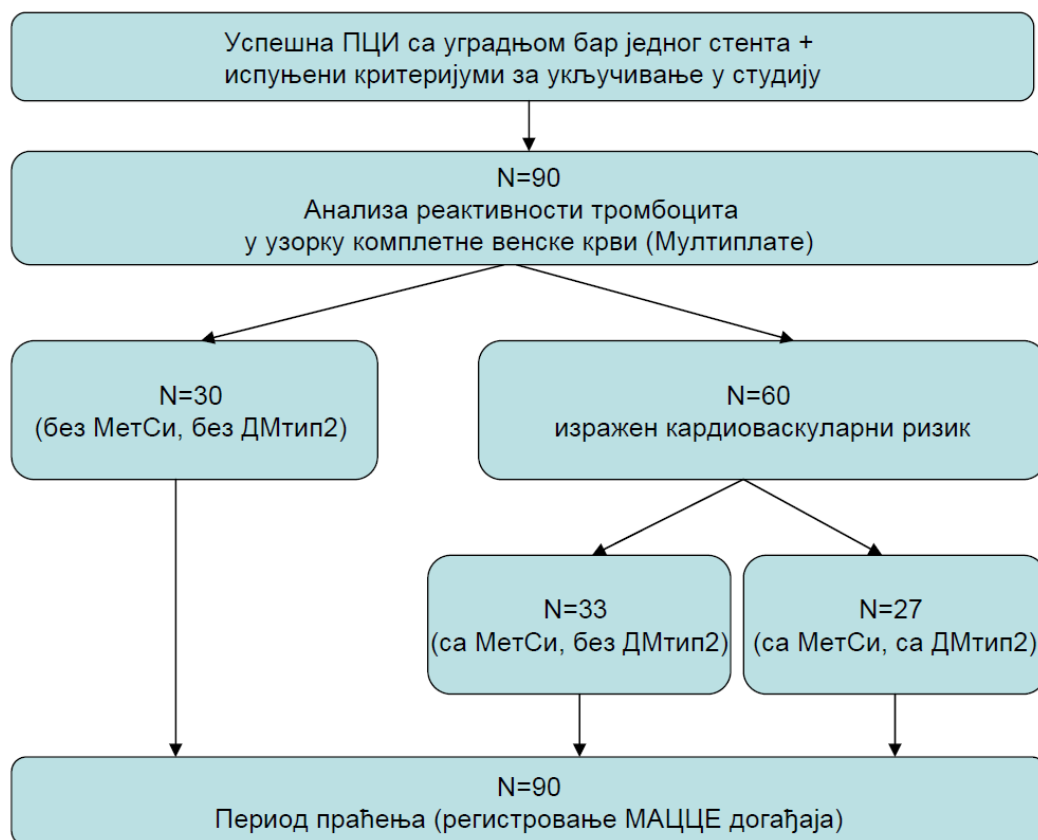
(3) испитати учесталост налаза отпорности на ацетилсалицилну киселину и повезаност са појавом нежељених догађаја на срцу и крвним судовима после перкутане коронарне интервенције у односу на присутан степен кардиоваскуларног ризика (метаболички синдром, метаболички синдром и дијабетес мелитус тип 2) код истих пацијената,

(4) испитати да ли је неки од индивидуално присутних фактора ризика повезан са налазом отпорности на ацетилсалицилну киселину и појавом нежељених догађаја на срцу и крвним судовима после перкутане коронарне интервенције код болесника са изолованим метаболичким синдромом и болесника са удруженим метаболичким синдромом и дијабетес мелитусом тип 2.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД РАДА

3.1 Селекција испитаника

У испитивање је укључено 90 пунолетних болесника оба пола, са доказаним постојањем коронарне срчане болести, без метаболичког синдрома, односно са постојањем метаболичког синдрома без или са дијабетес мелитусом тип 2, који су подвргнути перкутаној коронарној интервенцији са уградњом бар једног стента. Према наведеним критеријумима у студију је укључено 90 испитаника.



Прву групу чине испитаници са коронарном болешћу, критеријумима за ПЦИ, уграђеним бар једним стентом, а у којих није дијагностиковано постојање ни метаболичког синдрома ни ДМ тип 2, и они представљају контролну групу. Прву групу чини 30 испитаника.

Другу групу чине испитаници са доказаном коронарном болешћу, критеријумима за ПЦИ, уграђеним бар једним стентом и постојањем метаболичког синдрома. Другу групу чини 33 испитаника.

Трећу групу чине испитаници са доказаном коронарном болешћу, критеријумима за ПЦИ, уграђеним бар једним стентом, постојањем метаболичког синдрома и истовременим постојањем дијабетес мелитуса тип 2. Трећу групу чини 27 испитаника.

Пацијенти који су укључени у студију су испуњавали следеће критеријуме: - животна доб 35 и више година, - постављена дијагноза коронарне срчане болести, - медицинска индикација за перкутану коронарну интервенцију, - уградња бар једног или више стентова (у складу са одлуком оператора), - примењена антиромбоцитна терапија (ацетилсалицилна киселина).

Критеријуми за не-укључивање у студију су: - тромбоза стента и/или летални исход током интервенције, - NYHA class IV, - контраиндикација за примену антиромбоцитне терапије, - трудноћа, - примена антигликопротеин Пв/Ша, - број тромбоцита мањи од $100 \times 10^6/\text{л}$, - клиренс креатинина мањи од 30 мл/мин, - алергијска реакција на јодни контраст током интервенције, - испитаници са дијагностикованим активним малигним процесом.

Критеријум за искључивање из студије - промена или прекид (из било ког разлога) антиромбоцитне терапије ацетилсалицилном киселином током периода праћења, - немогућност остваривања контакта са испитаником током периода праћења.

Сви пацијенти су примили оралним путем таблету ацетилсалицилне киселине пре перкутане коронарне интервенције, и то 100 mg (обложу

форму) уколико су на хроничној терапији, или дозу пуњења 300 mg (обложену форму) уколико нису пре тога узимали ацетилсалицилну киселину, као и одговарајућу пратећу терапију. Сви укључени пацијенти су били упознати са методологијом и циљем студије, и потписали информисани пристанак за узорковање венске крви и учествовање у студији.

3.2 Показатељи коронарне срчане болести и фактори ризика

Дијагноза коронарне срчане болести постављана је на основу анамнезе, клиничке слике и објективног налаза, лабораторијских анализа, ЕКГ и тестова за процену миокардне исхемије тамо где је то неопходно. Пресудну улогу у постављању дијагнозе је имала коронарографија на основу које је процењено постојање болести, степен и место сужења или запушења једног или више крвних судова. У складу са коронарографским налазом укључени испитаници су били лечени перкутаном коронарном процедуром са уградњом бар једног стента.

За процену постојања метаболичког синдрома, одређивани се следећи параметри: обим струка (показатељ абдоминалне гојазности), повишен ниво триглицерида у крви, снижен ниво ХДЛ холестерола у крви, постојање повишеног артеријског крвног притиска, повишен ниво гликемије наше, а према дефиницији Америчке асоцијације за срце/Националног института за срце, плућа и крв.(АНА/NHLBI NCEP АТР III 2002)

За постављање дијагнозе дијабетес мелитуса тип 2 примењена је стандардна метода.

3.3 Узорци венске крви

Узорци венске крви за тестирање реактивности тромбоцита узимани су у количини од 5 ml из антекубиталне вене, након успешно изведене ПЦИ са уградњом стента, у одговарајуће вакутаинер епрувете, обложене На-хепаринским филмом. Епрувета са узорком је потом затворена пратећим силиконским заптивачем, обележена идентификацијом пацијента, 3 до 4 пута лагано протресена и смештена на за то предвиђен носач анализатора, где је стајала током наредних минимум 30 минута, али не дуже од 60 минута.

3.4 Анализа узорка

Тестирање реактивности тромбоцита у узорку венске крви је вршено на анализатору Multiplate®, произвођача Dynabyte Medical из Минхена, постављеном на одговарајућем месту непосредно до сале где се врше перкутане коронарне интервенције. Коришћени су реагенси (ASPI тест, и ADP тест HS- високе осетљивости са додатком простагландина) истог произвођача, припремљени према произвођачкој спецификацији. Из узорка крви сваког пацијента укљученог у студију одређени су следећи параметри:

- ASPI test - инхибиција агрегације тромбоцита индуковане арахидонском киселином, супстратом циклооксигеназе (формира тромбоксан A2), која високо корелира са одговарајућим ефектом ацетилсалицилне киселине.

- ADP test HS - инхибиција агрегације индуковане АДП-ом корелира са одговарајућим ефектом клопидогрела, јер АДП стимулише активацију тромбоцита преко рецептора за АДП (најважнији P2Y12 који блокирају клопидогрел, прасугрел и тиклодипин) уз додатак простагландина ПГЕ1 чиме се постиже већа сензитивност за ефекат клопидогрела.

Трајање целокупне процедуре мерења је око 10 минута по узорку једног пацијента. Резултати су графички приказани у виду криве која показује вредности промене импеданце, односно брзину агрегације (агрегационе јединице - АУ) у јединици времена (мин) и вредност површине испод криве (АУЦ - AUC area under the curve) као референтног параметра мерења (АУ*мин). Завршни резултати могу бити сачувани у електронском облику или одштампани. У случају када рачунарски програм забележи неправилност током мерења, процедура се понавља са новом тест ћелијом и узорком из већ узете венске крви.

3.5 Тип студије

Студија представља проспективно клиничко истраживање, неинтервентног карактера.

3.6 Место и период истраживања

Истраживање, укључивање и праћење болесника обављено је у Клиничком центру Србије у Београду, у Клиници за кардиологију, са првим укљученим

пацијентом током августа 2010. године и последњим контактом са пацијентом током периода праћења у новембру 2012. године.

Протокол студије и сви пратећи материјали су прегледани и одобрени од стране Етичке комисије Службе за последипломске студије Медицинског факултета у Београду, и одобрени од стране директора Клинике за кардиологију КЦС.

3.7 Инструменти мерења

Ниво триглицерида у крви мерен је стандардном лабораторијском процедуром у лабораторији КЦ Србије, изражен у ммол/л, а измерена вредност једнака или изнад 1.7 ммол/л је бележена као повишена вредност триглицерида у крви.(АНА/NHLBI NCEP АТР III 2002)

Ниво ХДЛ холестерола у крви мерен је стандардном лабораторијском процедуром у лабораторији КЦ Србије, изражен у ммол/л, а измерена вредност код мушкараца испод 1.03 ммол/л, а код жена испод 1.30 ммол/л је бележена као снижена вредност ХДЛ холестерола у крви.(АНА/NHLBI NCEP АТР III 2002) Испитаници који су на терапији лековима за регулисање нивоа масноћа у крви, сматрани су као испитаници са поремећеним нивоом масноћа у крви.

Абдоминална гојазност је одређивана мерењем обима струка стандардним тракастим метром, изражена у сантиметрима. Постојање абдоминалне гојазности потврђено је измереним обимом струка код

мушкараца већим од 102 цм, а код жена већим од 88 цм.(АНА/ННЛВН NСЕР АТР III 2002)

Ниво артеријског крвног притиска мерен је стандардном методом, манометром са живиним стубом, изражен у mmHg у амбуланти клинике за кардиологију КЦС. Повишени крвни притисак сматран је када је измерена вредност систолног крвног притиска једнака или преко 130, односно измерена вредност дијастолног крвног притиска једнако или преко 85 mmHg.(АНА/ННЛВН NСЕР АТР III 2002) Испитаници који су на терапији лековима за артеријску хипертензију, сматрани су као испитаници са повишеним крвним притиском.

Ниво шећера у крви мерен је стандардном лабораторијском процедуром у лабораторији КЦ Србије, изражен у ммол/л, а измерена вредност једнако или преко 5.6 ммол/л, а мање од 7.0 ммол/л бележен је према напред наведеним критеријумима као интолеранција на глукозу у оквиру метаболичког синдрома.(АНА/ННЛВН NСЕР АТР III 2002) Испитаници који су на терапији лековима за регулисање нивоа шећера у крви, сматрани су као испитаници са дијабетес мелитусом тип 2.

У циљу постављања дијагнозе дијабетес мелитуса тип 2 мерена је вредност гликемије наше, најмање 8 часова без калоријског уноса. Критеријум за постојање ДМ тип 2 била је измерена вредност једнака или већа од 7.0 ммол/л, или при случајном мерењу (без обзира на доба дана и последњи калоријски унос) вредношћу једнаком или већом од 11.1 ммол/л, или измереном вредношћу једнаком или већом од 11.1 ммол/л, два сата након урађеног стандардног теста оптерећења глукозом (ОГТТ).

За постављање дијагнозе истовременог постојања дијабетес мелитуса тип 2 и метаболичког синдрома, коришћени су раније наведени критеријуми.

За процену отпорности на ацетилсалицилну киселину коришћен је апарат Multiplate[®] који је у редовној примени у лабораторији КЦ Србије. Multiplate[®] ASPItest аспирин-специфичан тест анализира функцију тромбоцита након примене таблете аспирина у дози од најмање 100 мг. За један сет тестова коришћено је 0.3 мл крви испитаника узете 4 до 8 часова након примене таблете ацетилсалицилне киселине. Налаз је изражен у стандардним АУЦ=АУ*мин (aggregatory unit x minute) јединицама. Cut-off вредност је 600 АУЦ, односно, након примене таблете ацетилсалицилне киселине, вредности испод 600 представљају смањену активност тромбоцита као добар одговор на аспирин, а вредности једнако и преко 600 АУЦ показују да нема адекватног одговора на аспирин, односно постојање високе реактивности тромбоцита и након примене ацетилсалицилне киселине.

3.8 Праћени клинички исходи

Током трајања студије у фази праћења након ПЦИ, бележили смо следеће значајне (мајор) кардио- и цереброваскуларне догађаје (МАССЕ): - инфаркт миокарда, - поновна коронарна интервенција, - цереброваскуларни инсулт, - смрт. Догађаји током праћења су забележени на основу расположиве медицинске документације.

3.9 Статистичка анализа

У раду су коришћене методе дескриптивне и инференцијалне статистике. Од метода дескриптивне статистике коришћене су мере централне тенденције и мере варијабилитета и то: аритметичка средина са стандардном девијацијом, медијана са интерквartilним опсегом, минималне и максималне вредности, као и релативни бројеви за категоријалне варијабле.

Од метода инференцијалне статистике коришћене су методе за процену значајности разлике и то: Студент-ов т тест за невезане узорке, као и Хи квадрат тест и Фишеров тест тачне вероватноће у зависности од нумеричких ограничења.

За евалуацију налаза отпорности на ацетилсалицилну киселину и клопидогрел, а ради сагледавања могућности њене примене у предикцији нежељених коронарних догађаја код болесника након перкутане коронарне интервенције, рађена је ROC (Receiver Operating Characteristic) анализа, приказана статистичка значајност вредности површине испод криве за посматрану карактеристику, одређена је cut – off вредност и на крају рачуната сензитивност и специфичност.

За анализу преживљавања болесника након перкутане коронарне интервенције коришћена је Каплан Мајер-ова анализа, са Лог Ранк тестом за поређење преживљавања између испитиваних група. За идентификацију фактора ризика након перкутане коронарне интервенције коришћен је униваријантни и мултиваријанти Кокс-ов регресиони модел. Статистичка анализа је урађена коришћењем статистичког програма СПСС (SPSS for Windows, release 17.0, SPSS, Chicago, IL). Величина узорка, односно,

довољан број јединица посматрања рачунат је у односу на примарни циљ истраживања - процену заступљености отпорности на ацетилсалицилну киселину код пацијената са перкутаном коронарном интервенцијом. Обзиром на велики варијабилитет заступљености отпорности на ацетилсалицилну киселину у публикованој литератури (0-50%) (Grottemeyer КН i sar. 1993; Helgason CM i sar. 1994; Eikelboom JW i sar. 2002), за прорачун је узет податак о преваленци резистенције из систематског прегледа литературе свих клиничких студија које су евалуирале отпорност на ацетилсалицилну киселину, а који је износио 25% (Hovens MMC i sar. 2007). Уз алфа грешку од 0.05 ($Z=1,96$) и прецизност од 0,09, израчунат је минималан неопходан број пацијената са перкутаном коронарном интервенцијом лечених ацетилсалицилном киселином од 89 пацијената.

Обзиром да смо у секундарним циљевима желели да испитамо и постојање разлике у одговору пацијента на терапију ацетилсалицилном киселином између пацијената без кардиометаболичког ризика (пацијенти без метаболичког синдрома и без дијабетеса) и са кардиометаболичким ризиком (пацијенти са метаболичким синдромом са и без дијабетес мелитуса тип 2), расподела једнаког броја пацијената по овим групама (минимум 26 испитаника у свакој) би уз алфа грешку од 0.05 омогућила детекцију разлике од 25% између група (претпоставка о очекиваној заступљености аспиринаске резистенције од 25% у групама са кардиометаболичким ризиком према 0% у групи без ризика).

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1 Основни подаци о испитаницима

Укупно су у статистичку обраду података укључени резултати за 90 испитаника.

4.1.1 Животно доба

Просечно животно доба (године живота) испитаника приказано је на Табели 1.

Табела 1. Животно доба испитаника

	Сви	Група 1	Група 2	Група 3	<i>p</i> -вредност
n	90	30	33	27	
Животна доб (године)	63 (СД 12)	64 (СД 15)	62 (СД 11)	63 (СД 9)	.256

Приликом анализе повезаности животне доби испитаника и налаза постојања отпорности на АСК нисмо нашли значајну статистичку повезаност ($F=.707$, $df=40$, $p=.869$).

4.1.2 Пол испитаника

Испитаника мушког пола је 62 (68,9%) и женског пола 28 (31,1%).

Табела 2. Пол испитаника

n / (%)	Сви	Група 1	Група 2	Група 3	<i>p</i> -вредност
Мушко	62 (68.9)	23 (76.7)	21 (63.6)	18 (66.7)	.513
Женско	28 (31.1)	7 (23.3)	12 (36.4)	9 (33.3)	

Анализа пола испитаника и налаза постојања отпорности на АСК у групи пацијената укључених у нашу студију показала је да нема статистички значајне повезаности ($\chi^2 = .015$, $df=1$, $p=.903$).

4.1.3. Телесна маса испитаника и Индекс телесне масе

Табела 3. Телесна маса испитаника и Индекс телесне масе

	Сви	Група 1	Група 2	Група 3	<i>p</i> -вредност
Телесна маса (у кг)	81.4	78.6	80.6	85.5	.431
Индекс телесне масе (кг/м ²)	27.1	25.1	27.3	28.1	.032

4.1.4. Постојећа обољења срца и крвних судова

Од постојећих стања срца и крвних судова код укључених испитаника претходна појава инфаркта миокарда не постоји у 22,2 % (20 испитаника), постоји код 76,7% (69 испитаника) и 1 претходни цереброваскуларни инсулт (1,1%). Без претходне перкутане коронарне интервенције је 65 испитаника (72,2%), претходна ПЦИ је урађена код 22 испитаника (24,4%). Претходна ЦАБГ је постојала код 2 испитаника (2,2%), а 1 испитаник (1,1%) је са претходно уграђеним пејсмејкером. (Табела 4)

Табела 4. Постојеће обољење срца и претходне интервенције

n / (%)		Сви	Група 1	Група 2	Група 3	р-вредност
Ејекциона фракција (ЕФ%)		54.2	52.0	54.8	55.5	.368
Претходни инфаркт миокарда		69 (76.7)	24 (80.0)	26 (78.8)	19 (70.4)	.574
Претходне интервенције	ПЦИ	22 (24.4)	7 (23.3)	10 (30.3)	5 (18.5)	.655
	ЦАБГ	2 (2.2)	0	1 (3.0)	1 (3.7)	
	Пејсмејкер	1 (1.1)	1 (3.3)	0	0	

Истражили смо повезаност постојања претходног инфаркта миокарда и налаза отпорности на АСК. Резултат је указао да постоји високо значајна статистичка повезаност ($\chi^2=7.213$, $df=1$, $p=.007$) између одсуства претходног инфаркта миокарда и позитивног налаза отпорности на АСК.

Табела 5. Вредности показатеља обухваћених метаболичким синдром (и ДМ тип 2)

	Сви	Група 1	Група 2	Група 3	р-вредност	
Обим струка (цм)	98.9	93.6	101.3	101.8	.000	
Триглицериди ммол/л	1.89	1.53	1.85	2.19	.120	
ХДЛ-холестерол ммол/л	1.16	1.26	1.13	1.14	.392	
гликемија ммол/л	6.52	5.44	5.38	8.42	.030	
Артеријски крвни притисак (mmHg)	систолни	131.4	134.3	126.5	133.4	.263
	дијастолни	81.4	84.5	79.0	80.5	.045

Табела 6. Присуство фактора ризика према дефиницији Метси и дм тип 2

п / (%)	Сви	Група 1	Група 2	Група 3	р-вредност
Абдоминална гојазност	53 (58.9)	6 (20.0)	26 (78.8)	21 (77.8)	<0.005
Артеријска хипертензија	79 (87.8)	20 (66.7)	32 (97.0)	27 (100.0)	<0.005
Поремећај липида	70 (77.8)	18 (60.0)	30 (90.9)	22 (81.5)	<0.05
Дијабетес мелитус тип 2	27 (30.0)	0	0	27(100.0)	.000

4.1.5. Појединачни коморбидитети

Од пратећих појединачних коморбидитета, абдоминалну гојазност нема 37 испитаника (41,1%), абдоминалну гојазност смо забележили код 53 испитаника (58,9%). (Табела 7)

Табела 7. Присутност абдоминалне гојазности

n / (%)	Сви	Група 1	Група 2	Група 3	p-вредност
Абдоминална гојазност	53 (58.9)	6 (20.0)	26 (78.8)	21 (77.8)	<0.005

Абдоминалну гојазност смо забележили код 6 испитаника (100%) са отпорношћу на АСК, и код 47 испитаника (56%) без присутне отпорности на АСК.

Статистичка анализа методом Хи квадрат теста ($\chi^2 = 4.488$, $df=1$, $p=0.034$) и Фишевог теста ($p=.041$) потврдила је статистички високо значајну повезаност.

4.1.5.1 Артеријска хипертензија

Артеријску хипертензију нема 11 испитаника (12,2%), а повишен артеријски крвни притисак има 79 испитаника (87,8%). (Табела 8)

Табела 8. Присутност артеријске хипертензије

n / (%)	Сви	Група 1	Група 2	Група 3	p-вредност
Артеријска хипертензија	79 (87.8)	20 (66.7)	32 (97.0)	27 (100.0)	<0.005

Артеријска хипертензија је присутна код 6 испитаника (100%) са забележеном резистенцијом, и код 73 испитаника (86,9%) без отпорности на АСК.

Анализом податка о присутности артеријске хипертензије и налаза постојања отпорности на АСК, нисмо забележили статистички значајну повезаност ($\chi^2 = .895$, $df=1$, $p=.344$).

4.1.5.2. Поремећај нивоа масноћа у крви

Поремећај нивоа масноћа у крви не бележимо код 20 испитаника (22,2%), а повишен ниво масноћа у крви постоји код 70 испитаника (77,8%). (Табела 9)

Табела 9. Присутност поремећаја нивоа масноћа у крви

n / (%)	Сви	Група 1	Група 2	Група 3	р-вредност
поремећај масноћа	70 (77.8)	18 (60.0)	30 (90.9)	22 (81.5)	<0.05

Поремећен ниво масноћа у крви забележили смо код 6 испитаника (100%) са присутном отпорношћу на АСК, и 64 испитаника (76,2%) без отпорности на АСК. Приликом испитивања повезаности поремећаја нивоа липида у крви и налаза постојања отпорности на АСК, нисмо забележили статистички значајну повезаност ($\chi^2 = 1.837$, $df=1$, $p=.175$).

4.1.5.3. Дијабетес мелитус тип 2

Дијагнозу дијабетес мелитуса тип 2 бележимо искључиво код 27 испитаника (100%) у групи 3, односно код оба испитаника са отпорношћу на АСК у истој групи (Табела 10).

Табела 10. Присутност дијабетес мелитус тип 2

	Сви	Група 1	Група 2	Група 3	р-вредност
Дијабетес мелитус тип 2	27 (30.0)	0	0	27(100.0)	.000

4.1.6. Навика пушења дувана

Од свих укључених испитаника, 39 (43,3%) су непушачи, бивших пушача је 23 (25,6%), а активних пушача је 28 (31,1%). (Табела 11.)

Табела 11. Навика пушења дувана

Пушење дувана	Сви	Група 1	Група 2	Група 3	р-вредност
Непушач	39 (43.3)	13 (43.3)	10 (30.3)	16 (59.3)	.116
Бивши пушач	23 (25.6)	8 (26.7)	8 (24.2)	7 (25.9)	
Активни пушач	28 (31.1)	9 (30.0)	15 (45.5)	4 (14.8)	

Према навици пушења дувана у групи са присутном резистенцијом на АСК бележимо 3 непушача (50%), 1 бившег пушача (16,7%) и 2 активна пушача (33,3%). У групи без отпорности на АСК бележимо 36 непушача (42,9%), 22 бивша пушача (26,2%) и 26 активних пушача (31,0%).

Навика пушења дувана код испитаника у нашој студији није била статистички повезана ($\chi^2=.275$, $df=2$, $p=.872$) са налазом постојања отпорности на АСК.

4.2. Налаз отпорности на ацетилсалицилну киселину након примене антиромбоцитне терапије

Укупно, добар одговор тромбоцита на примењену ацетилсалицилну киселину бележимо код 84 (93,3%) испитаника, а налаз отпорности на ацетилсалицилну киселину забележели смо код 6 (6,7%) испитаника.

(Табела 12)

Табела 12. Налаз отпорности на ацетилсалицилну киселину (АР)

п / %	Сви	група 1	група 2	група 3	р-вредност
има АР	6 (6.7)	0	4 (66.7)	2 (33.3)	.154
нема АР	84 (93.3)	30 (35.7)	29 (34.5)	25 (29.8)	

Табела 13. Присуство фактора ризика за кардиоваскуларне болести и отпорност на ацетилсалицилну киселину

присуство фактора ризика		отпорност на ацетилсалицилну киселину		<i>P</i> -вредност
		Нема n(%)	Има n(%)	
артеријска хипертензија	Нема	11 (12.2)	0(0)	.344
	Има	73 (81.1)	6(6.7)	
поремећај масноћа	Нема	20 (22.2)	0(0)	.175
	Има	64 (71.1)	6(6.7)	
поремећај гликемије	Нема	59 (65.6)	4 (4.4)	.154
	Има	25 (27.8)	2 (2.2)	
абдоминална гојазност	Нема	37 (41.1)	0(0)	.034
	Има	47 (52.2)	6(6.7)	
пушење дувана	непушач	36 (40.0)	3 (3.3)	.872
	бивши пушач	22 (24.4)	1 (1.1)	
	активни пушач	26 (28.9)	2 (2.2)	
отпорност на клопидогрел	Нема	54 (60.0)	2 (2.2)	.131
	Има	30 (33.3)	4 (4.4)	

У целокупној популацији у овој студији забележили смо налаз постојања отпорности на АСК код 6 (6,7%) испитаника, односно у групи 1 - 0 испитаника, у групи 2 - 4(12,1%) испитаника, и у групи 3 - 2(7,4%) испитаника.

Позитиван одговор на примену клопидогрела је био код 56 (62,2%) испитаника, а резистенцију на клопидогрел смо забележили код 34 (37,8%) испитаника. (Табела 14)

Табела 14. Отпорност на клопидогрел (ОК)

n / %	Сви	група 1	група 2	група 3	p-вредност
има ОК	34 (37.8)	12 (35.3)	14 (41.2)	8 (23.5)	.569
нема ОК	56 (62.2)	18 (32.1)	19 (33.9)	19 (33.9)	

Резистенцију на клопидогрел смо забележили код 30 испитаника (35,7%) без отпорности на АСК и код 4 испитаника (66,7%) са истовременом резистенцијом на АСК. (Табела 15)

Табела 15. Истовремено забележена отпорност на АСК и клопидогрел

присуство отпорности (резистенције)		отпорност на клопидогрел		p- вредност
		Нема n(%)	Има n(%)	
отпорност на аспирин	Нема	54 (64.3)	30 (35.7)	.131
	Има	2 (33.3)	4 (66.7)	

4.3. Реваскуларизација током перкутане коронарне интервенције

Комплетна реваскуларизација током перкутане коронарне интервенције је постигнута код 58(64,4%) испитаника, док није била комплетна код 32(35,6%) испитаника.(Табела 16)

Табела 16. Реваскуларизација током перкутане коронарне интервенције

Реваскуларизација	Сви N (%)	Група 1	Група 2	Група 3	p-вредност
није комплетна	32 (35.6)	10 (33.3)	13 (39.4)	9 (33.3)	.846
комплетна	58 (64.4)	20 (66.7)	20 (60.6)	18 (66.7)	

Успешна реваскуларизација је постигнута код 89 (98,9%) испитаника, док у једном случају (1,1%) није била успешна. (Табела 17)

Табела 17. Успешност реваскуларизације

реваскуларизација	Сви N (%)	Група 1	Група 2	Група 3	p-вредност
Успешна	89 (98.9)	30 (100.0)	32 (97.0)	27 (100.0)	.418
није успешна	1 (1.1)	0	1(3.0)	0	

Према врсти стента, БМ стент је уграђен код 51 (56,7%) испитаника, ДЕ стент је уграђен код 34 (37,8%) испитаника, док је комбиновано БМ+ДЕ стент уграђен код 5(5,6%) испитаника.

Табела 18. Врста уграђеног стента

		Сви N (%)	Група 1	Група 2	Група 3	p-вредност
Тип стента	БМС	51 (56.7)	15 (50.0)	21 (63.6)	15 (55.6)	.814
	ДЕС	34 (37.8)	13 (43.3)	10 (30.3)	11 (40.7)	
	БМС+ДЕС	5 (5.6)	2 (6.7)	2 (6.1)	1 (3.7)	

4.4. Период праћења испитаника

Праћење испитаника је вршено током периода од просечно 11 месеци.

(Табела 19)

Табела 19. Период праћења испитаника

Трајање периода праћења (N=90)	просечно	најмање	највише	СД
Број месеци	11.03	5.00	18.00	2.6

Током периода праћења забележен је инфаркт миокарда код 12(13,3%) испитаника (Табела 20).

Табела 20. Појава инфаркта миокарда током периода праћења

Инфаркт миокарда током периода праћења	Сви N (%)	Група 1	Група 2	Група 3	<i>p</i> -вредност
Без	78 (86.7)	26 (86.7)	28 (84.8)	24 (88.9)	.900
Са	12 (13.3)	4 (13.3)	5 (15.2)	3 (11.1)	

Реваскуларизација је урађена код 19 (21,1%) испитаника,

Табела 21. Реваскуларизација током периода праћења

Реваскуларизација током периода праћења	Сви N (%)	Група 1	Група 2	Група 3	<i>p</i> -вредност
Без	71 (78.9)	25 (83.3)	26 (78.8)	20 (74.1)	.694
Са	19 (21.1)	5 (16.7)	7 (21.2)	7 (25.9)	

није забележен ни један случај цереброваскуларног инсульта (0%), и забележили смо 2 (2,2%) смртна исхода у оквиру МАССЕ, и један (1,1%) смртни исход који није у оквиру МАССЕ. (Табела 22)

Табела 22. Смртни исход током периода праћења

Смртни исход током периода праћења	Сви N (%)	Група 1	Група 2	Група 3	<i>p</i> -вредност
Без	87 (96.7)	28 (93.3)	32 (97.0)	27 (100)	.570
Услед МАССЕ	2 (2.2)	1 (3.3)	1 (3.0)	0 (0)	
Невезан за МАССЕ	1 (1.1)	1 (3.3)	0 (0)	0 (0)	

Здружени узрочници смрти (Табела 23)

Табела 23. Здружени узрочници смрти

Смртни исход током периода праћења	Сви N (%)	Група 1	Група 2	Група 3	<i>p</i> -вредност
Без (и не-МАССЕ)	88 (97.8)	29 (96.6)	32 (97.0)	27 (100)	.570
Услед МАССЕ	2 (2.2)	1 (3.3)	1 (3.0)	0	

Укупно је било 33 МАССЕ догађаја код 21 испитаника, од којих 9 (10%) испитаника је доживело по 1 МАССЕ догађај, а 12 (13,3%) испитаника је имало по 2 МАССЕ догађаја. (Табела 24)

Табела 24. Приказ броја главних нежељених догађаја током периода праћења

број МАССЕ догађаја по испитанику	Сви N (%)	Група 1	Група 2	Група 3	p-вредност
Без МАССЕ	69 (76.7)	24 (80.0)	25 (75.8)	20 (74.1)	.872
1 МАССЕ	9 (10.0)	2 (6.7)	3 (9.1)	4 (14.8)	
2 МАССЕ	12 (13.3)	4 (13.3)	5 (15.2)	3 (11.1)	
укупна учесталост МАССЕ догађаја	33 (36.7)	10 (33.3)	13 (39.4)	10 (37.0)	.570

Ни један МАССЕ догађај није забележен код 69(76,7%) испитаника.

Приликом укључивања у студију праћена је актуелна примена фармакотерапије за хронична обољења код свих испитаника. (Табела 25)

Табела 25. Фармакотерапија за хронична обољења приликом укључивања у студију

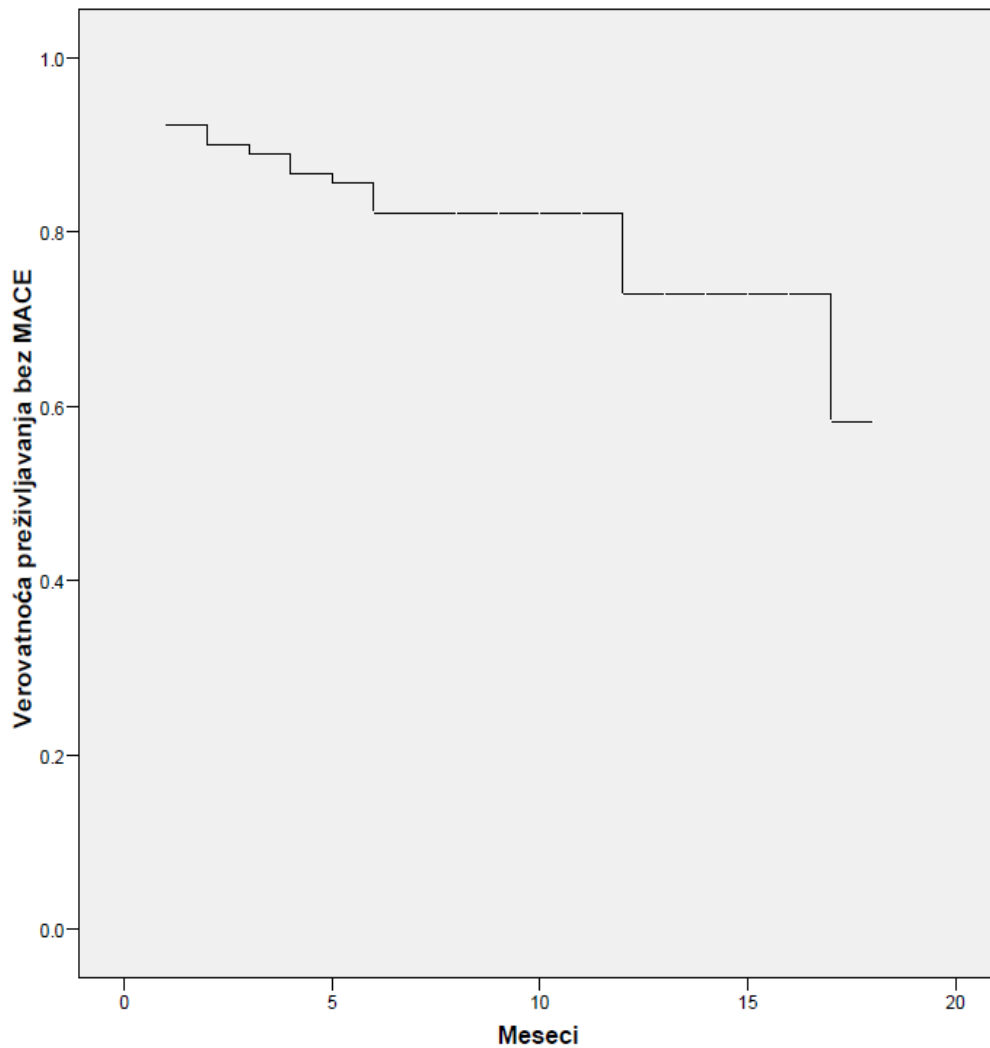
Тренутна терапија		Сви	Група 1	Група 2	Група 3	p-вредност
	n / (%)	90	30	33	27	
статини		57(63.3)	17(56.7)	22(66.7)	18(66.7)	.650
β-блокатори		37(41.1)	9(30.0)	13(39.4)	15(55.6)	.142
АЦЕ инхибитори/АРБ		47(52.2)	15(50.0)	16(48.5)	16(59.3)	.677
Са-антагонисти		9(10.0)	3(10.0)	5(15.2)	1(3.7)	.339
нитрати		42 (46.7)	12(40.0)	18(54.5)	12(44.4)	.494
диуретици		14(15.6)	2(6.7)	6(18.2)	6(22.2)	.236
ИПП/Х2-антагонисти		23(25.6)	8(26.7)	7(21.2)	8(29.6)	.747
орални антидијабетици		24 (26.7)	0(0.0)	0(0.0)	24 (88.9)	.000

Табела 26. Навика пушења дувана

Пушење дувана		Сви	Група 1	Група 2	Група 3	<i>p</i> -вредност
	н / (%)	90	30	33	27	
Непушач		39 (43.3)	13 (43.3)	10 (30.3)	16 (59.3)	.116
Бивши пушач		23 (25.6)	8 (26.7)	8 (24.2)	7 (25.9)	
Активни пушач		28 (31.1)	9 (30.0)	15 (45.5)	4 (14.8)	

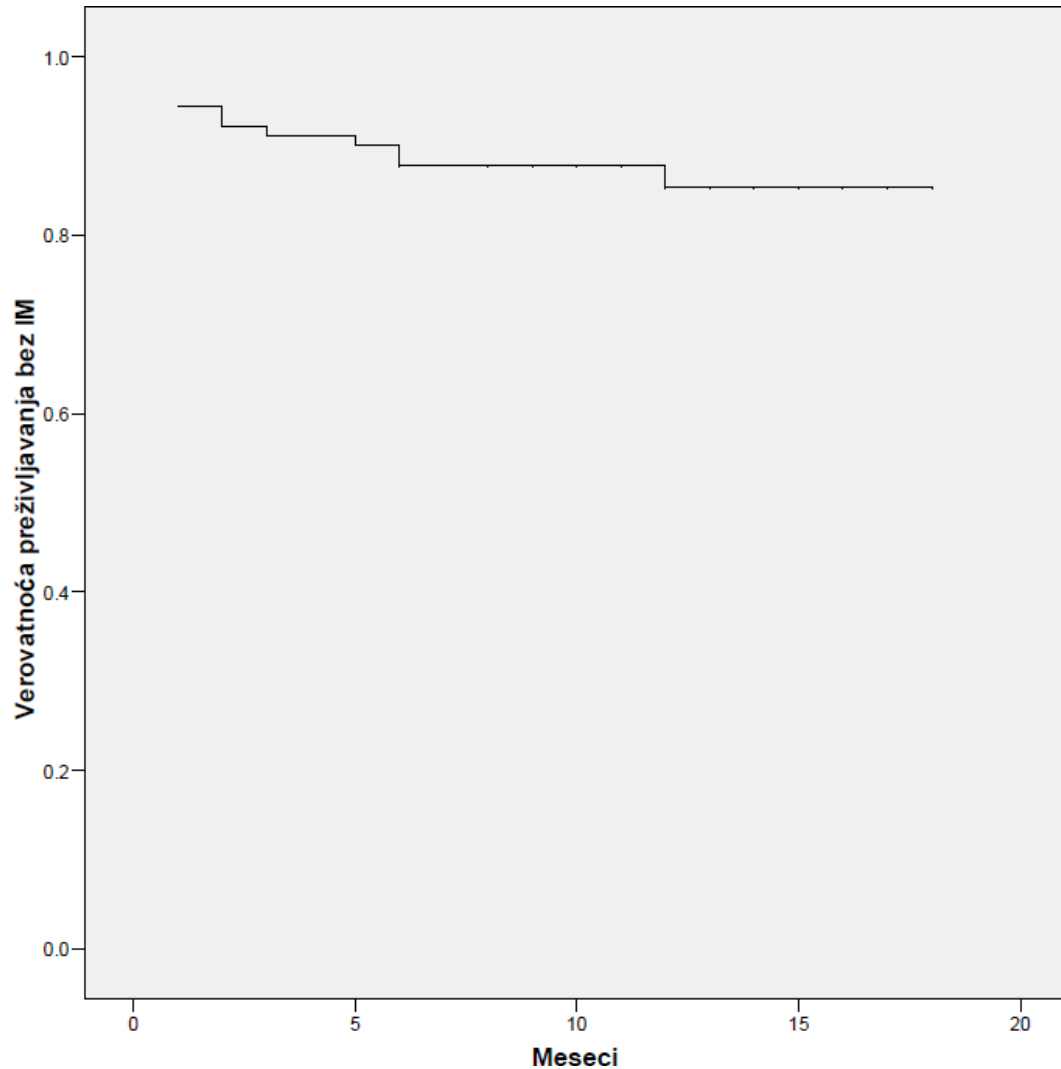
4.5. Криве вероватноће преживљавања по Каплан-Мајеру током периода праћења у односу на главни нежељени кардиоваскуларни и цереброваскуларни догађај

Слика 1 Каплан-Мајер вероватноћа преживљавања у односу на одсуство МАССЕ догађаја током периода праћења



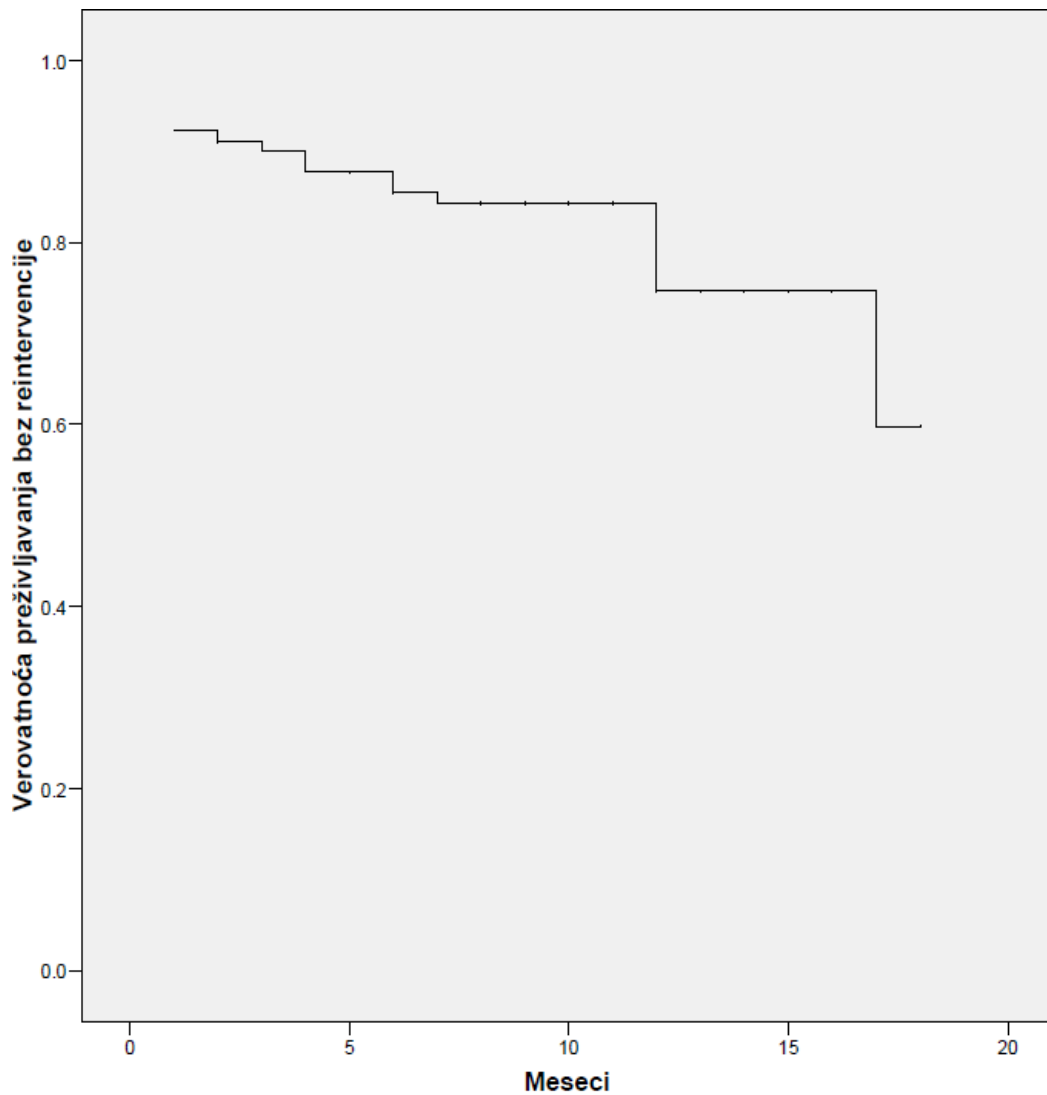
На слици 1. може се запазити да се највећи број главних нежељених догађаја бележи током првих шест месеци након интервенције.

Слика 2. Каплан-Мајер вероватноћа преживљавања у односу на одсуство инфаркта миокарда током периода праћења



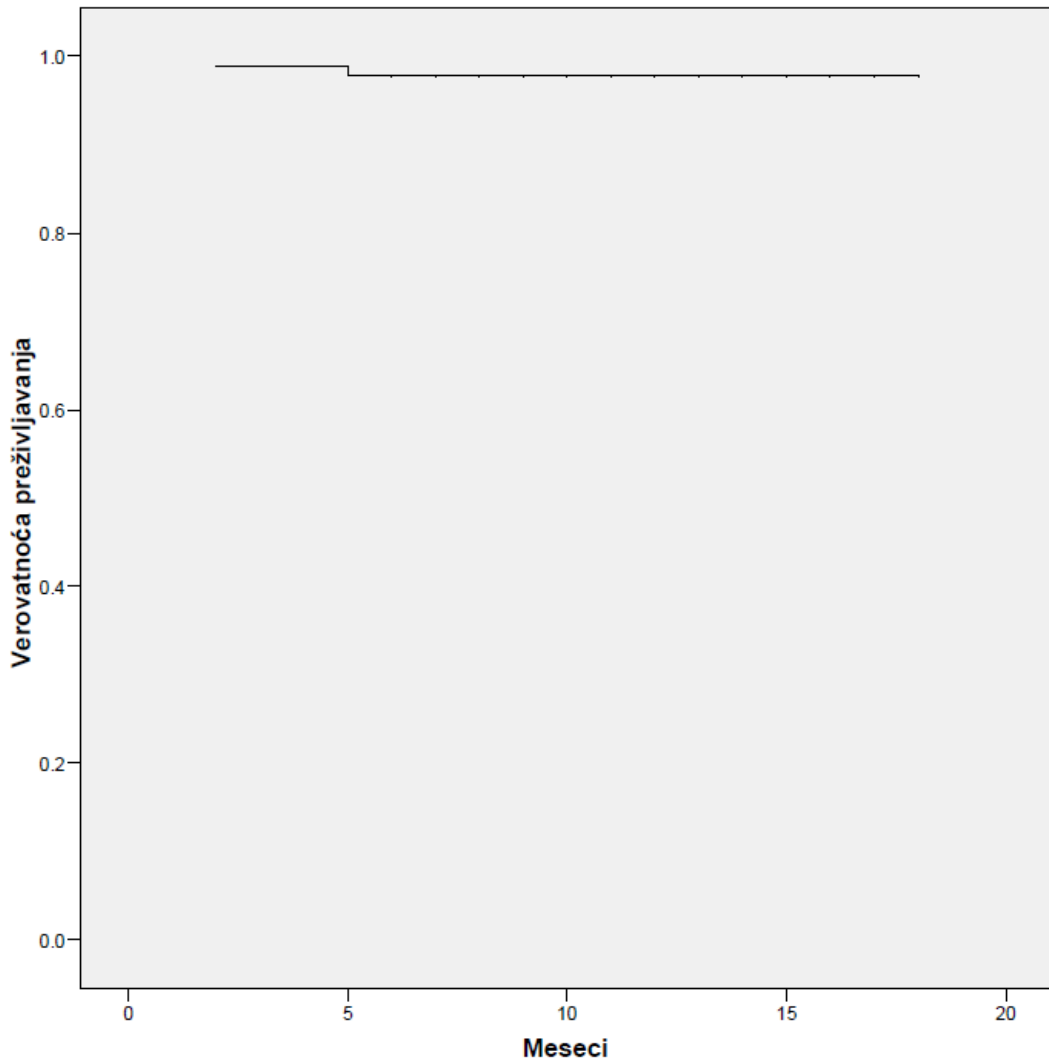
На слици 2. запажамо значајан пад вероватноће преживљавања без инфаркта миокарда у првих шест месеци након интервенције, док је релативно стабилна у даљем периоду праћења.

Слика 3. Каплан-Мајер вероватноћа преживљавања у односу на одсуство реваскуларизације током периода праћења



На слици 3. запажамо значајан пад вероватноће преживљавања без реинтервенције у првих шест месеци након интервенције, а тај пад се наставља и у даљем периоду праћења.

Слика 4. Каплан-Мајер вероватноћа преживљавања без смртог исхода током периода праћења



На слици 4. запажамо висок и стабилан степен вероватноће преживљавања без смртог исхода током целог периода праћења.

4.5.1. Време од укључења у истраживање до појаве првог главног нежељеног догађаја након перкутане коронарне интервенције у односу на налаз отпорности на ацетилсалицилну киселину

Број главних нежељених догађаја (МАССЕ) догађаја

Има АР:	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Нема АР:	0	6	2	2	2	1	3	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	1
Време (дана)	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390	420	450	480	510

Можемо запазити да је време након перкутане коронарне интервенција са уградњом стента до првог главног нежељеног догађаја у просеку краће код испитаника код којих је регистрована отпорност на аспирин али без статистичке значајности (p=.143).

Медиан Време до првог главног нежељеног догађаја

налаз АР	Med ВРЕМЕ (месеци)
АР >600 НЕМА АР	4.2500
ИМА АР	1.5000

4.5.2 Време од укључења у истраживање до појаве првог главног нежељеног догађаја након перкутане коронарне интервенције у односу на налаз отпорности на клопидогрел - Слика 6.

Број МАССЕ догађаја

Има ЦР:	0	3	3	1	3	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Нема ЦР:	0	4	2	2	0	0	0	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Време(дана)	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390	420	450	480	510

Запажамо да је време до првог главног нежељеног догађаја у просеку слично код испитаника са и без регистроване отпорност на клопидогрел.

Медиан Време преживљавања до првог главног нежељеног догађаја

отпорност на клопидогрел	Med ВРЕМЕ (месеци)
CR >=468	NEMA CR IMA CR
	5.4667 5.8947

4.6. Отпорност на ацетилсалицилну киселину и укупан број главних нежељених догађаја током периода праћења

Табела 27. Присуство отпорности на аспирин и појава бар једног МАССЕ

Присуство отпорности и испитаници са бар једним МАССЕ		најмање 1 и више МАССЕ током периода праћења		<i>p</i> -вредност
		Нема n(%)	Има n(%)	
отпорност на АСК	Нема	63 (75.0)	21 (25.0)	.646
	Има	5 (83.3)	1 (16.7)	

4.6.1. Отпорност на ацетилсалицилну киселину и појава инфаркта миокарда током периода праћења

Табела 28. Присуство отпорности на аспирин и појава инфаркта миокарда

присуство отпорности и испитаници инфарктом миокарда		инфаркта миокарда током периода праћења		<i>p</i> -вредност
		Нема n(%)	Има n(%)	
отпорност на АСК	Нема	73 (86.9)	11 (13.1)	.804
	Има	5 (83.3)	1 (16.7)	

4.6.2. Отпорност на ацетилсалицилну киселину и поновна перкутана коронарна интервенција током периода праћења

Табела 29. Присуство отпорности на аспирин и реваскуларизација

присуство отпорности и реваскуларизација		реваскуларизација током периода праћења		<i>p</i> -
		Нема n(%)	Има n(%)	

				вредност
отпорност на АСК	Нема	66 (78.6)	18 (21.4)	.782
	Има	5 (83.3)	1 (16.7)	

4.7. Постојање отпорности на клопидогрел и појава главних нежељених догађаја током периода праћења

Табела 30. Налаз отпорности на клопидогрел и испитаници са бар једним МАССЕ

присуство отпорности и испитаници са бар једним МАССЕ		најмање 1 и више МАССЕ током периода праћења		<i>p</i> -вредност
		Нема n(%)	Има n(%)	
отпорност на клопидогрел	Нема	44 (78.6)	12 (21.4)	.393
	Има	24 (70.6)	10 (29.4)	

4.8. Резултати по групама

4.8.1. Група 1 - без присутног метаболичког синдрома и без присутног дијабетес мелитуса тип 2

У групи 1 је било 30 испитаника. У овој групи је било 23(76,7%) испитаника мушког пола и 7(23,3%) испитаница женског пола. Непушача је било 14 (46,7%), 8 бивших пушача (26,7%) и 8 активних пушача (26,6%). Током перкутане коронарне интервенције уграђени су БМ стентови код 14 пацијената (46,7%), ДЕ стентови су уграђени код 14 пацијената (46,7%), а код 2 пацијента (6,7%) су уграђени и БМ и ДЕ стентови. У групи 1 нисмо забележили ни један случај постојања отпорности на аспирин.

Током периода праћења у овој групи смо забележили укупно 12 МАССЕ догађаја код 8 пацијената (2 са једним МАССЕ догађајем и 5 са два МАССЕ

догађаја), од којих 5 инфаркта миокарда (16,7%), 6 (20,0%) реинтервенција (4 након инфаркта), ни један случај цереброваскуларног инсульта (шлога), и 1 (3,3%) смртни случај (након инфаркта миокарда). У овој групи је, током периода праћења, код једног пацијента забележен смртни исход током абдоминалне хируршке интервенције. Овај догађај није забележен као МАССЕ догађај.

4.8.2. Група 2 - присутан само метаболички синдром

У групи 2 је било 33 испитаника. У овој групи је било 21 мушка испитаника (63,6%) и 12 женских испитаница (36,4%). Непушача је било 9 (27,3%), 8 бивших пушача (24,2%) и 16 активних пушача (48,5%).

Током перкутане коронарне интервенције уграђени су БМ стентови код 22 пацијента (66,7%), ДЕ стентови су уграђени код 9 пацијената (27,3%), а код 2 пацијента (6,0%) су уграђени и БМ и ДЕ стентови.

Током периода праћења у овој групи смо забележили укупно 11 МАССЕ догађаја, од којих 4 инфаркта миокарда (12,1%), 6 (18,2%) реинтервенција (3 након инфаркта), ни један случај цереброваскуларног инсульта (шлога), и 1 (3,0%) смртни случај (након инфаркта миокарда).

У групи 2 забележили смо 4 случаја (12,1%) постојања аспиринаске отпорности. Код пацијената са утврђеним постојањем аспиринаске отпорности у овој групи нисмо забележили ни један МАССЕ догађај.

У групи 2, током периода праћења, од 29 пацијената код којих није забележена аспиринаска отпорност, 11 МАССЕ догађаја је забележено код 7 пацијената (3 са једним МАССЕ и 4 са 2 МАССЕ догађаја) и то 4 инфаркта

миокарда (13,8%), 6 (20,7%) реинтервенција (3 након инфаркта), ни један случај цереброваскуларног инсульта (шлога), и 1 (3,4%) смртни случај (након инфаркта миокарда).

4.8.3. Група 3 - присутан и метаболички синдром и дијабетес мелитус тип 2

У групи 3 било је 27 испитаника. У овој групи је било 18 мушких испитаника (67,0%) и 9 женских испитаница (33,0%). Непушача је било 16 (59,3%), 7 бивших пушача (25,9%) и 4 активна пушача (14,8%). Током перкутане интервенција уграђени су БМ стентови код 15 пацијената (55,6%), ДЕ стентови су уграђени код 11 пацијената (40,7%), а код 1 пацијента (3,7%) су уграђени и БМ и ДЕ стентови. Током периода праћења у овој групи смо забележили укупно 10 МАССЕ догађаја, од којих 3 инфаркта миокарда (11,1%), 7 (25,9%) реинтервенција (3 након инфаркта), ни један случај цереброваскуларног инсульта (шлога), и ни један смртни случај.

У групи 3 забележили смо 2 случаја (7,4%) постојања аспиринаске отпорности. Код пацијената са утврђеним постојањем аспиринаске отпорности током периода праћења смо забележили 2 МАССЕ догађаја код 1 испитаника, 1 инфаркт миокарда (50,0%), 1 (50,0%) реинтервенцију (након инфаркта), ни један случај цереброваскуларног инсульта (шлога), и ни један смртни случај.

У групи 3, током периода праћења, од 25 пацијената код којих није забележена аспиринаска отпорност, 8 МАССЕ догађаја је забележено код 6 пацијената (4 са једним МАССЕ и 2 са 2 МАССЕ догађаја) и то 2 инфаркта

миокарда (8,0%), 6 (24,0%) реинтервенција (2 након инфаркта), ни један случај цереброваскуларног инсульта (шлога), и ни један смртни случај.

Табеларни приказ по групама (1 и 2+3) (Табела 31)

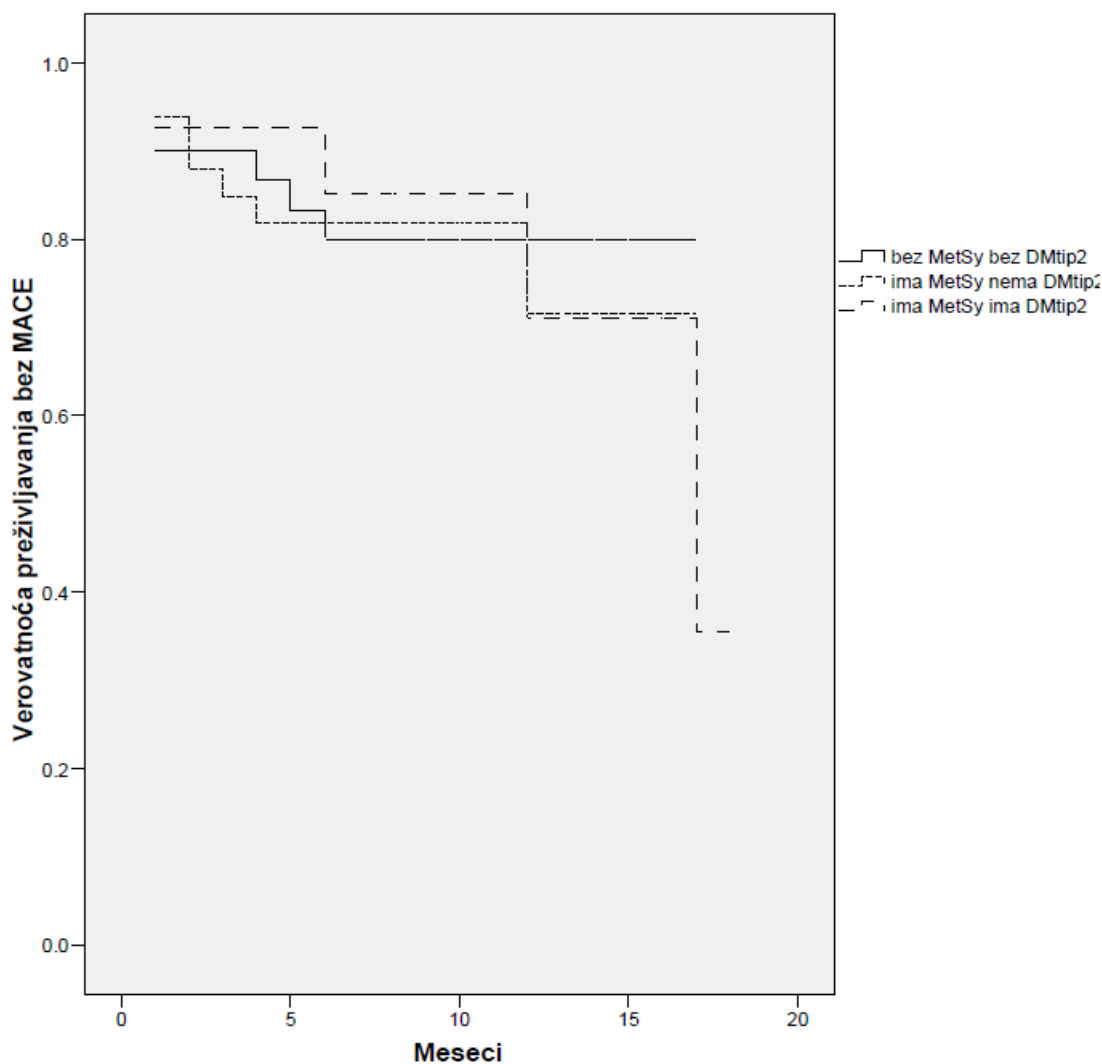
Табела 31. Подаци за 2 групе (групе 2 и 3 уједињене)

		сви испитаници	група 1	група 2+3	<i>p</i> -вредност
н / (%)		90 (100%)	30	60	-
године живота		63 (СД 12)	64 (СД 15)	63 (СД 10)	.394
мушки пол		62 (68,9%)	23 (76,7%)	39 (65,0%)	.260
женски пол		28 (31,1%)	7 (23,3%)	21 (35,0%)	
претходни инфаркт миокарда		69 (76,7%)	24 (80,0%)	45 (75,0%)	.717
претходне интерве- нције	ПЦИ	22 (73,3%)	7 (23,3%)	15 (25,0%)	.387
	ЦАБГ	2	0	2 (3,3%)	
	Пејсмејкер	1 (1,1%)	1 (3,3%)	0	
гојазност (абдоминална)		53 (58,9%)	6 (20,0%)	47 (78,3%)	0.0005
артеријска хипертензија		79 (87,8%)	20 (66,7%)	59 (98,3%)	0.0005
поремећај масноћа у крви		70 (77,8%)	18 (60,0%)	52 (86,7%)	0.005
пушење дувана	непушач	39 (43,3%)	13 (43,3%)	26 (43,3%)	.980
	бивши пушач	23 (25,6%)	8 (26,7%)	15 (25,0%)	
	активни пушач	28 (31,1%)	9 (30,0%)	19 (31,7%)	
отпорност на ацетилсалицилну киселину (АУЦ>600)		6 (6,7%)	0	6 (10,0%)	.073 ЛР=0,024
отпорност на клопидогрел (АУЦ>468)		34 (37,8%)	12 (40%)	22 (36,7%)	.758
комплетна реваскуларизација		58 (64,4%)	20 (66,7%)	38 (63,3%)	.755
успешна реваскуларизација		89 (98,9%)	30 (100,0%)	59 (98,3%)	.473

тип стента	БМС	51 (56,7%)	15 (50,0%)	36 (60,0%)	.663
	ДЕС	34 (37,8%)	13 (43,3%)	21 (35,0%)	
	БМС+ДЕС	5 (5,6%)	2 (6,7%)	3 (5,0%)	
Период праћења	Инфаркт миокарда	12 (13,3%)	5 (16,7%)	7 (11,7%)	.511
	Реинтервен- ција	19 (21,1%)	5 (16,7%)	14 (23,3%)	.465
	Церебро- васкуларни инсулт	0	0	0	-
	МАССЕ СМРТ	2 (2,2%)	1 (3,3%)	1 (1,7%)	.213
	МАССЕ укупно	33 (36,7%)	10 (33,3%)	23 (38,3%)	.513

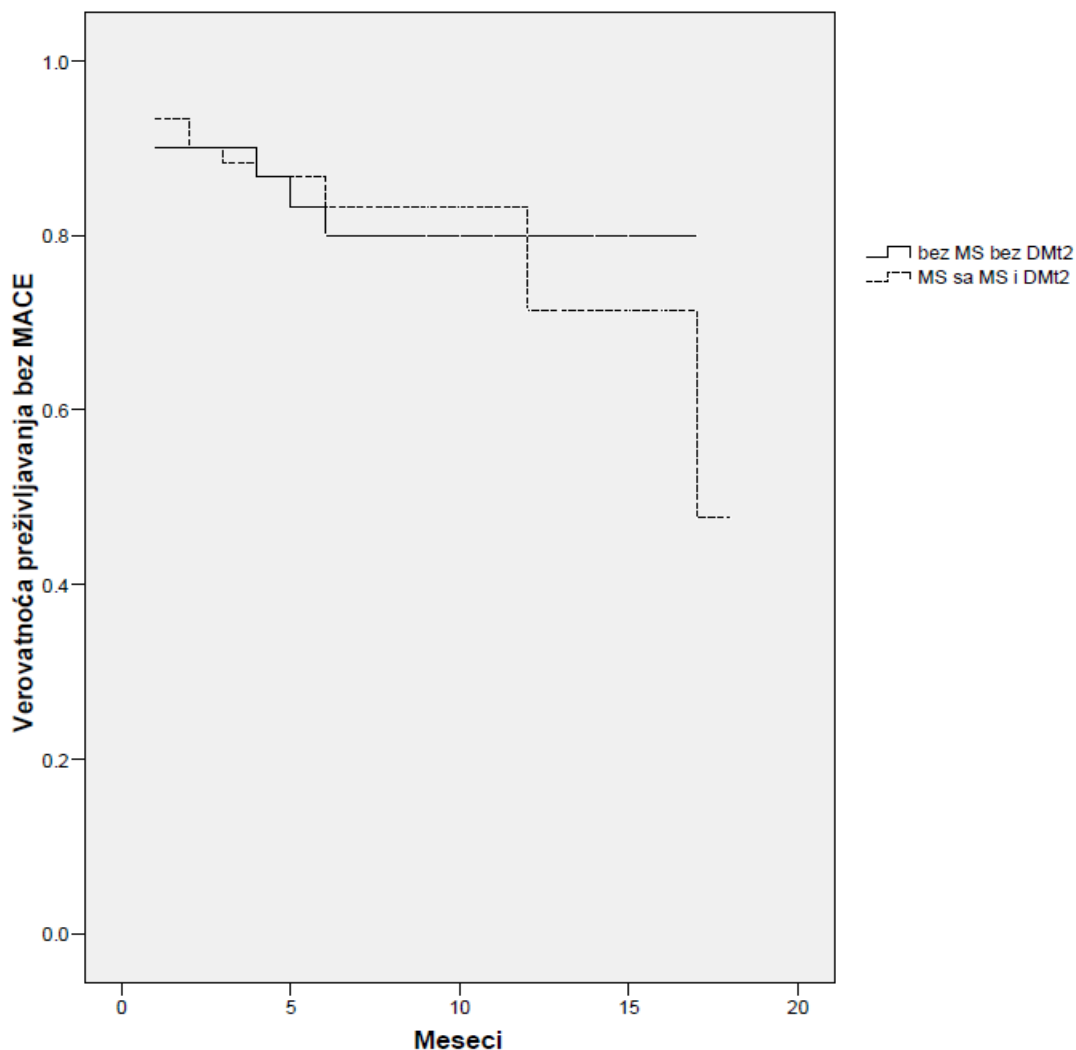
ЛР - Likelihood ratio - степен вероватноће догађаја

4.9. Криве вероватноће преживљавања по Каплан-Мајеру без главног нежељеног кардиоваскуларног и цереброваскуларног догађаја у зависности од групе (без МетСу без ДМтип2, са МетСу без ДМтип2, са МетСу са ДМтип2) - Слика 5.



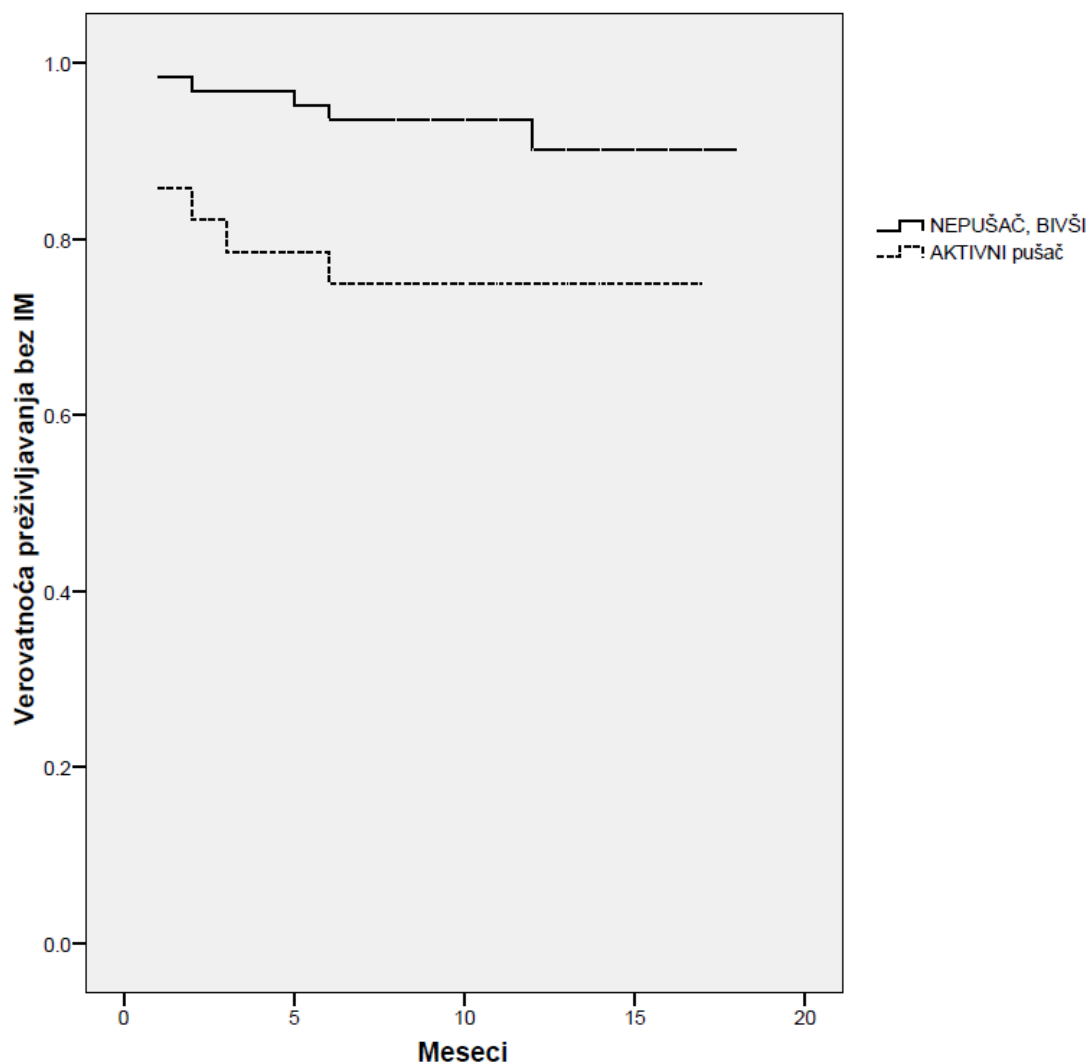
На слици 5. запажамо да је пад вероватноће преживљавања без МАССЕ догађаја подједнак у првих шест месеци након интервенције, док се пад наставља код испитаника са метаболичким синдромом као и код испитаника са метаболичким синдромом и присутним дијабетес мелитусом тип 2 и у даљем периоду праћења.

Слика 6. Криве вероватноће преживљавања по Каплан-Мајеру без главног нежељеног кардиоваскуларног и цереброваскуларног догађаја код испитаника груписаних у две групе (без МетСи без ДМтип2, и са МетСи без ДМтип2 /+са МетСи са ДМтип2)



На слици 6. запажамо да је пад вероватноће преживљавања без МАССЕ догађаја подједнак међу испитаницима у првих шест месеци након интервенције, док је значајно изражен код испитаника са наглашеним кардиометаболичким ризиком (метаболички синдром са или без присутног дијабетес мелитуса тип 2) у даљем периоду праћења.

Слика 7. Криве вероватноће преживљавања по Каплан-Мајеру без главног нежељеног кардиоваскуларног и цереброваскуларног догађаја груписаних према навици пушења дувана у две групе (непушач/бивши пушач, активни пушач)



На слици 7. запажамо да је вероватноћа преживљавања без инфаркта миокарда у периоду праћења након перкутане коронарне интервенције интервенције, значајно снижена код испитаника који су бивши или активни пушачи дувана.

5. ДИСКУСИЈА

Налаз отпорности на ацетилсалицилну киселину, односно присуство несмањене реактивности тромбоцита након успешно извршене перкутане коронарне интервенције са имплантацијом најмање једног стента и примене одговарајуће антиромбоцитне терапије (ацетилсалицилна киселина у дози 100/300 мг), процењен методом мерења импеданце у узорку комплетне венске крви статистички се чешће бележи у пацијената са коронарном болешћу срца код којих је уједно присутан метаболички синдром или удружени метаболички синдром и дијабетес мелитус тип 2.

Позитиван налаз отпорности на ацетилсалицилну киселину, односно несмањене реактивности тромбоцита након примене одговарајуће антиромбоцитне терапије, процењен методом мерења импеданце у узорку комплетне венске крви није повезан са накнадном појавом нежељених кардиоваскуларних догађаја у пацијената са коронарном болешћу срца којима је успешно извршена перкутана коронарна интервенција са имплантацијом најмање једног стента.

Од појединачних фактора ризика који су повезани са метаболичким синдромом са или без присуства дијабетес мелитуса тип 2, обим струка као показатељ абдоминалне гојазности статистички значајно чешће се јавља код пацијената са позитивним налазом отпорности на АСК, односно несмањене реактивности тромбоцита након примене одговарајуће антиромбоцитне терапије (ацетилсалицилна киселина), процењен методом мерења импеданце у узорку комплетне венске крви.

У циљу процене минималног неопходног броја испитаника који би био укључен у нашу студију, ослонили смо се на сажетке стручних радова са

темом која одговара теми ове докторске тезе објављеним на Pubmedu и Cochrane library, а као критеријум поставили смо 1) популацију и основно обољење, 2) постојеће коморбидитете, 3) примењена ДАТ (аспирин +клопидогрел), 4) врсту апарата за процену отпорности на аспирин, 5) дефиниција МАССЕ и период праћења. Ово је у складу са студијом (Li Lei и sar. 2013) која обрађује тему аспиринаске резистенце на 86 испитаника, анализом узорака комплетне венске крви, што је у складу са нашом методом, сличан је и однос полова, постојећи коморбидитети, врста интервенције, као и учесталост праћеног МАЦЦЕ, а разлика је што Ли обрађује азијатску популацију, врши процену АР другом врстом апарата, и период праћења им је 30 дана јер прати превасходно рану тромбозу стента. Ли је забележио учесталост АР у 19.8% (17 испитаника). Такође, мета-анализа 9 студија (Jiabei Li и sar. 2013) укључених на основу тога што су проспективно истраживале повезаност налаза отпорности на ацетилсалицилну киселину код испитаника са коронарном болешћу срца и ризика од појаве нежељених кардиоваскуларних догађаја током периода праћења, показали су да АР може бити забележена код 19.0 до 54.7% испитаника, са примењеним дозама аспирина од 80 до 500 mg, и да обухвата од 86 до 496 испитаника са периодом праћења од месец дана до 2.5 године. Према овој мета-анализи, студија Li и sar. са 86 укључених пацијената је оцењена највишом оценом за квалитет студије по Newcastle-Ottawa скали.

Примена двојне антитромбоцитне терапије, ацетилсалицилне киселине (аспирин) и тиенопиридинског препарата (клопидогрел), препоручена је код пацијената са акутним коронарним синдромом и пацијената код којих је

извршена ПЦИ са постављањем стента. (Bertrand ME i sar. 2002) Објављени резултати студије CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) показали су потребу за применом рутинске двојне антиромбоцитне терапије, којом се значајно смањује ризик од смрти због кв обољења, нефаталног инфаркта миокарда, и možданог удара код пацијената са акутним коронарним синдромом без елевације СТ сегмента.(Yusuf S i sar. 2001)

Терапија коронарне срчане болести подразумева примену одговарајуће фармакотерапије и/или примену интервентних кардиолошких процедура, као што је перкутана коронарна интервенција (ПЦИ) са уградњом једног или више стентова (Beleslin B i sar. 2008), а некад је потребна и кардиохируршка интервенција.

Реактивност тромбоцита који циркулишу у крвним судовима представља централну улогу у процесу стварања тромба услед спонтане руптуре плака и након изведене перкутане коронарне интервенције. (Marcus AJ 1995, Marcus AJ 1993) Увођење антиромбоцитне терапије, као златног стандарда, довело је до значајног смањења тромботских догађаја након ПЦИ, пре свега тромбозе стента и инфаркта миокарда. Како тромбоцити представљају основну компоненту у стварању артеријског тромба и иницијацији тромбозе након изведене ПЦИ, може се претпоставити да пацијенти са потпунијом инхибицијом функције тромбоцита имају мању вероватноћу од развоја исхемичног догађаја након ПЦИ. Ризик од поновног кардиоваскуларног догађаја код пацијената на терапији ацетилсалицилном киселином у циљу секундарне превенције ових догађаја и даље заузима значајно место.

Ацетилсалицилна киселина (АСК), у америчкој литератури аспирин, спада у групу лекова који се једним именом називају нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ). Поред свог антиинфламаторног деловања, аспирин има и аналгетичко, антипиретичко, и антитромбоцитно дејство. Током 1971. године научник Џон Вејн, на основу истраживања свог тима, описао је механизам дејства ацетилсалицилне киселине, њено противупално, аналгетско и антипиретско дејство, и за свој рад добио је Нобелову награду 1982. године за достигнуће у области медицине.(Vane JR 1971)

Утицај примене ацетилсалицилне киселине на хемостазу, први је описао специјалиста за ухо, грло и нос, Сингер 1945. године, када је приметио продужено крварење након тонзилектомије код пацијената који су редовно користили аспирин.(Singer R 1945) Током 1949. године, Гибсон је први објавио податке о успешности примене аспирина у циљу превенције ангинозног бола и тромбозе коронарних крвних судова срца, на основу упитника који је послао својим колегама који су препоручивали аспирин својим пацијентима.(Gibson PC, 1949) Прво значајније и систематичније истраживање о антитромботском учинку примене ацетилсалицилне киселине у циљу превенције инфаркта миокарда објавио је Лоренс Крејвен, лекар опште праксе из Калифорније, САД. Он је код 400 својих пацијената мушког пола, животне доби од 40 до 65 година, препоручивао свакодневну примену аспирина у циљу превенције инфаркта миокарда и ни код једног пацијента није забележио тромботски догађај.(Craven LL, 1950)

У даљој пракси, свакодневну примену аспирина препоручио је код укупно више од 8000 својих пацијената. Лоренс Крејвен је умро 1957. године у 74. години живота од инфаркта миокарда, и поред редовне свакодневне примене ацетилсалицилне киселине.

Као и други лекови из групе НСАИЛ, аспирин остварује свој терапијски учинак тако што инхибише простагландин Г/Х синтетазе 1 и 2, познате и као циклооксигеназа 1 и 2 (COX-1 и COX-2). Функција ензима COX-1 и COX-2, као катализатора, је да помогну конверзију арахидонске киселине у простагландин Г2, и простагландина Г2 даље у простагландин Х2. Простагландин Х2 представља прекурсор за многе друге простагландине, као што је и простагландин Е2, који учествује у механизмима настанка бола, повишене температуре и запаљења. Синтеза простагландина Е2 повезана је са процесом адхезије и миграције гранулоцита, полиморфонуклеарних леукоцита и макрофага, (Freedman, JE 2005) а спречавање овог процеса на месту запаљења представља антиинфламаторно дејство аспирина.

Аспирин је јединствен у односу на друге НСАИЛ зато што иреверзибилно инхибише активност ензима циклооксигеназе. Ацетилсалицилна киселина иреверзибилно ацетилише серински бочни ланац COX чиме инактивира овај ензим. Поновна ензимска активност може се постићи једино де ново синтезом COX. Ова јединствена особина аспирина и вишеструко већа селективност за COX-1 у односу на COX-2 чине га изузетно ефикасним антитромбоцитним агенсом. (Schrör K 1997)

Тромбоцити садрже COX-1, кључни ензим за стварање тромбоксана А2 (TXA2), који је снажан иницијатор агрегације тромбоцита. Како су

тромбоцити безједарне ћелије, немају могућност стварања нових количина ЦОХ, па је и стварање тромбоксана А2 немогуће током даљег животног века тромбоцита (7 до 10 дана). То је основни механизам због којег се аспирин као антитромбоцитни лек користи у превенцији кардиоваскуларних болести, као што је инфаркт миокарда.(Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002)

Такође, због системског дејства на простагландине примена препарата ацетилсалицилне киселине може код одређених особа да буде повезана са иритацијом слузокоже желуца и крварењем из гастроинтестиналног тракта, пре свега као последице инхибиције синтезе простагландина који су задужени за заштиту ћелија мукозе желуца. (Undas A, 2007)Приликом анализе повезаности налаза постојања отпорности на ацетилсалицилну киселину и појединачних чинилаца, полазна тачка, без сумње, је податак да је клиничка корист од примене аспирина потврђена у ИСИС-2 (Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2) Collaborative Group 1988) студији код пацијената након акутног инфаркта миокарда, чији резултати показују значајно смањење не-фаталних реинфарката и не-фаталних можданих удара, без пораста броја церебралних хеморагија или крварења код којих је потребна трансфузија.

Хетерогеност у одговору тромбоцита на примену ацетилсалицилне киселине присутна је у различитим популацијама. Код пацијената који узимају аспирин за секундарну превенцију кардиоваскуларних догађаја, неке студије су показале да неинхибирана активност ЦОХ ензима се наставља код млађих и пацијената са већом телесном масом, као и код оних који су већ раније доживели инфаркт миокарда.(Maree AO 2005)

Такође, тромбоцити код женских испитаника у неким студијама су показали и иницијално већу реактивност.(Becker DM 2006)

Коронарни синдром након престанка примене аспирина представља додатни ризик за тромбозу стента. Просечан период од превременог престанка примене ацетилсалицилне киселине до настанка акутног коронарног синдрома је око 10 дана (\pm 1.9 дана).(Ferrari E 2005) Разлози за превремени прекид примене аспирина су мање хируршке, ендоскопске или стоматолошке интервенције, појава крварења, и у највећем броју случајева не-комплијанса пацијента.(Ferrari E 2005)

Приликом разматрања односа према претходним налазима можемо као прву ставку сагледати учесталост налаза постојања отпорности на ацетилсалицилну киселину у свих испитаника, као и по групама.

У целокупној популацији у овој студији забележили смо налаз постојања отпорности на АСК код 6 (6,7%) испитаника, односно у групи 1 - 0 испитаника, у групи 2 - 4(12,1%) испитаника, и у групи 3 - 2(7,4%) испитаника, што је у складу са извештајима других аутора који наводе процену учесталости налаза отпорности на АСК од 5 до 45% код болесника са кардиоваскуларним болестима, односно 5 до 65% код болесника са акутним исхемијским можданим ударом.(McKee SA 2002; Mason PJ 2005)

У нашој студији, налаз отпорности на АСК није забележен ни код једног испитаника у групи 1 (испитаници без присуства метаболичког синдрома и без дијабетес мелитуса тип 2).

Релативно ниска учесталост налаза отпорности на примену АСК у нашој студији у складу је са резултатима објављених студија других аутора који

наводе да у одређеним популацијама (N=400, једнократно примењена доза 325 мг) нису успели идентификовати ни један случај слабог одговора на примену ацетилсалицилне киселину.(Grosser T, 2012)

Према учесталости налаза отпорности на ацетилсалицилну киселину код испитаника у групи 2 (испитаници са метаболичким синдромом) резултати указују да постоји разлика у односу на испитанике из групе 1.

Метаболички синдром дефинисан је постојањем три или више следећих фактора ризика: абдоминална гојазност, повишен ниво триглицерида у крви, снижен ниво ХДЛ-холестерола у крви, постојање повишеног артеријског крвног притиска и повишен ниво гликемије на ште.(АНА/NHLBI NCEP АТР III 2002).

У основне узрочнике метаболичког синдрома убрајамо прекомерну телесну тежину (пре свега претерано нагомилано масно ткиво у пределу абдомена), смањену физичку активност, и генетско наслеђе. Присуство метаболичког синдрома је уско повезано са општим метаболичким поремећајем који називамо инсулинска отпорност, када је присутан неадекватан одговор ткива и ћелија на присуство инсулина.(Kolaczynski JW 1998, Zimmet P 1999, Haffner SM 1999) Постоје особе код којих је присутна генетска, наследна склоност за развој инсулинске отпорности, и код ових особа стечени фактори ризика, претерано масно ткиво и физичка неактивност могу бити окидач за развој инсулинске отпорности и метаболичког синдрома. Највећи број особа које болују од инсулинске отпорности пате и од абдоминалне гојазности.(Després J-P 1993; Després J-P. 1998; Bjorntorp P 1997) Још увек

није у потпуности разјашњен комплексан механизам који повезује инсулинску резистенцију и метаболичке факторе ризика.

Према налазима студије СЕМИНАР (Српска студија за евалуацију преваленце метаболичког синдрома и абдоминалне гојазности код пацијената који посећују лекаре опште праксе, кардиологе и ендокринологе) аутора М. Остојића и сар., преваленца метаболичког синдрома у Србији је висока (66% укупно вс. 60% у свету). (Ostojić M. i sar., 2008)

Код испитаника у овој групи забележили смо 4 случаја (12,1%) постојања аспиринаске отпорности. Овакав резултат је у складу са радом других аутора (Murasaki KM i sar, 2006), који наводе да код пацијената са обољењем коронарних крвних судова срца, постојање метаболичког синдрома утиче на повећану биосинтезу тромбоксана и последично повећану реактивност тромбоцита, односно повећану склоност ка агрегацији.

Налаз отпорности на АСК код испитаника у групи 3 (испитаници са метаболичким синдромом и дијабетес мелитусом тип 2) је чешћи у односу на испитанике у групи 1.

Резултати више студија које су обухваћене систематским прегледом и мета-анализом стручне литературе од стране Јаапјан Д. и сарадника (Jaarjan DS 2007), показали су да код пацијената код којих је лабораторијски потврђено постојање отпорности на ацетилсалицилну киселину постоји и повишен ризик од развоја поновног кардиоваскуларног догађаја у односу на пацијенте код којих је утврђено да су им тромбоцити осетљиви на ацетилсалицилну киселину.

Дијабетес је повезан са низом поремећаја метаболизма који могу узроковати повећани ризик за развој кардиоваскуларних обољења, укључујући и повећан ризик од стварања тромба у крви. Код пацијената са дијабетес мелитусом тип 2 постоји повећано стварање тромбоксана А2, који има кључну улогу у процесу агрегације тромбоцита и згрушавања крви. Тромбоцити ових особа имају повећану осетљивост на иницијаторе згрушавања.(Colwell JA i sar., 2003) Како свакодневна терапија ацетилсалицилном киселином у малој дози инхибише стварање тромбоксана А2, у циљу смањења штетног утицаја дијабетес мелитуса тип 2 на срце, крвне судове и реактивност тромбоцита примена АСК препоручена је код особа са овим обољењем.(National Institute for Clinical Excellence. NICE, 2008) Резултати неколико студија су показали корисност примене ацетилсалицилне киселине у малим дозама у циљу смањења ризика од кардиоваскуларних обољења код пацијената са дијабетес мелитусом тип 2.(Colwell JA i sar., 2003; Pulcinelli FM, i sar, 2004; Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, 1992; Belch J i sar, 2008) Одговор на примену аспирина може варирати у различитих група пацијената, укључујући и оне са дијабетесом. Пулцинели и сар. (Pulcinelli FM, i sar, 2004) истраживали су осетљивост ЦОХ-1 и стварање тромбоксана А2 код пацијената са дијабетесом тип 1 и тип 2 који су били на хроничној терапији аспирином, а такође су проучили и повезаност између стварања тромбоксана А2 и показатеља запаљења и метаболичких процеса као што су високо сензитивни Ц-реактивни протеин (HS CRP), ниво гликемије наше и ниво гликозилираног хемоглобина А1ц (HbA1c). Као закључак поменути аутори

наводе да су осетљивост за ЦОХ-1 и стварање тромбоксана А2 подједнако смањени и код особа са дијабетесом тип 1 и особа са дијабетесом тип 2 који редовно примењују терапију ацетилсалицилном киселином. Такође, исти аутори су показали да постоји повезаност између стварања тромбоксана А2 и, или гликемије наше или нивоа гликозилираног хемоглобина А1ц (HbA1c), што су протумачили и тако да код пацијената са дијабетесом хипергликемија представља значајан чинилац у смањеној сензитивности тромбоцита на примену аспирина. Једно од објашњења може бити и да код пацијената са дијабетесом постоји појачано стварање и потрошња тромбоцита.(Colwell JA i sar., 2003; Pulcinelli FM, i sar, 2004; Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, 1992; Belch J i sar, 2008)

У нашој студији испитаници претежно су били у зрелијој животној доби. Приликом анализе повезаности животне доби испитаника и налаза постојања отпорности на АСК нисмо нашли значајну статистичку повезаност. Овај налаз је у супротности са налазом других истраживача да се неинхибирана активност тромбоцита наставља код пацијената млађе животне доби који узимају АСК за секундарну превенцију кардиоваскуларних догађаја.(Maree AO i sar, 2005) Ова разлика може бити објашњена зрелијим животним добом испитаника у нашој студији.

Нешто већи проценат испитаника мушког пола у нашој студији, у складу је са објављеним резултатима истраживања из других универзитетских центара (мушки пол 71.6%, женски пол 28.4%).(Hoyle JR i sar, 2011) Анализа методом Хи-квадрат теста, пола испитаника и налаза постојања отпорности на АСК у групи пацијената укључених у нашу студију показала је да нема

статистички значајне повезаности. Овај налаз је у супротности са налазом других истраживача да се неинхибирана активност ЦОХ ензима наставља код пацијената женског пола који узимају аспирин за секундарну превенцију кардиоваскуларних догађаја (Maree AO i sar, 2005), могуће је да укупно мањи број испитаница у нашој студији није довољан за утврђивање овакве разлике.

Као један од непроменљивих фактора ризика, код испитаника у нашој студији, у значајном броју бележимо претходни инфаркт миокарда. Учесталост претходног инфаркта миокарда код пацијената у нашој студији је три пута чешћа у односу на наводе других аутора (23,0% до 23,5%).(Roe MT i sar, 2010) Истражили смо повезаност постојања претходног инфаркта миокарда и налаза отпорности на АСК. Резултат је указао да постоји високо значајна статистичка повезаност између одсуства претходног инфаркта миокарда и позитивног налаза отпорности на АСК. Овакав резултат је у супротности од резултата других аутора који наводе да код пацијената који узимају аспирин за секундарну превенцију кардиоваскуларних догађаја, неинхибирана активност ЦОХ ензима се наставља код оних који су већ раније доживели инфаркт миокарда. (Maree AO i sar, 2005)

Као што је добро познато, код особа са обољењима срца и крвних судова, услед појаве акутног коронарног синдрома, једна од терапија избора је и перкутана коронарна интервенција (ПЦИ), а у најтежим случајевима и интервенција извођења бајпаса на коронарним артеријама срца (ЦАБГ).

У нашој студији претходна ПЦИ је урађена код око четвртине укупног броја испитаника, и овакав налаз је у складу са подацима других аутора.(Roe MT i sar, 2010).

У један од променљивих фактора ризика, односно фактора ризика на које се може утицати, убраја се и абдоминална гојазност, која се може утврдити и мерењем обима струка.

Гојазност се сматра болешћу која представља фактор ризика за бројна кардиоваскуларна и метаболичка обољења. У савременој медицини постоји више метода којом се процењује степен гојазности.

Абдоминално масно ткиво нагомилава се на три локације: висцерално, субкутано и ретроперитонеално. Ове разлике су значајне, зато што је висцерално локализовано масно ткиво (масно ткиво нагомилано око унутрашњих органа у абдомену, нарочито јетре) значајно повезано са повећаним ризиком од развоја кардиоваскуларних болести (КВБ) и дијабетес мелитуса тип 2.

Код пацијената који узимају аспирин за секундарну превенцију кардиоваскуларних догађаја, група аутора је утврдила да неинхибирана активност ЦОХ ензима се наставља код пацијената са већом телесном масом.(Maree AO i sar, 2005) Ипак, како на појаву артеријске тромбозе утиче више чинилаца, неретко истовремено, артеријски тромботски догађај у лумену стента може представљати последицу неуспеха свеукупне терапије, можда и пре него као последица утврђене отпорности на АСК.(Grundy S i sar., 2005; Patrono C. 2003)

Већи број студија је указао на значај локализације нагомиланог масног ткива, пре свега висцералног у односу на поткожно масно ткиво, које је значајније повезано са ризиком од развоја болести (Han TS i sar, 1995; Pouliot MC i sar, 1994), и да је најпрактичнија метода за одређивање абдоминалног масног ткива мерење обима струка.(Despres JP i sar, 2001) Ове студије сугеришу да измерена вредност обима струка треба да буде прихваћена и као један од виталних параметара (Despres JP i sar, 2001), те да треба да буде мерен приликом рутинских прегледа, као што је то случај са артеријским крвним притиском и Индексом телесне масе. Недавно објављени резултати ретроспективне студије указали су да постоји позитивна корелација између измерених вредности обима струка и инсулинске резистенце - једног од кључних чинилаца у патогенези дијабетес мелитуса типа 2. (Barnett AH, 2008)

Абдоминална гојазност је чинилац који је код испитаника у нашој студији показао високо статистички значајну повезаност са позитивним налазом отпорности на АСК.

Овај резултат наше студије додатно иде у прилог резултатима аутора са клинике Мауо, објављеним 2013.године који су, кроз вредност односа обима струка према обиму кукова показали да је код пацијената са коронарном артеријском болешћу срца „централна гојазност“ повезана са повећаним морталитетом(Coutinho T. i sar, 2013), као и са другим ауторима који су истраживали значај појединачних чинилаца (гојазност) у оквиру метаболичког синдрома и дијабетес мелитуса.(Cameron A., 2010)

Резултати систематских прегледа литературе других аутора, објављени током 2013.године, који су укључили у анализу више од 15 хиљада особа са коронарном артеријском болешћу срца, потврдили су да су пацијенти са „нормалном“ телесном масом (нормалан Индекс телесне масе), и са повећаним обимом струка (централна - абдоминална гојазност) под највећим ризиком од морталитета.(Coutinho T. i sar, 2013)

Овакав налаз можемо објаснити и чињеницом да гојазност, пре свега метаболички активно масно ткиво депоновано у пределу абдомена, проузрокује одговор организма на нивоу хроничног запаљенског процеса, којег карактерише повећана продукција адипокина, и последична активација више проинфламаторних сигналних путева, што резултује индукцијом неколико биолошких показатеља запаљења.(Hotamisligil GS, i sar 1993; Fried SK i sar, 1998; Bastard JP i sar., 2002; Samad F., i sar, 1997; Samad F., i sar 1996; Sartipy P i sar 2003) Бело масно ткиво представља физиолошки депо енергије у облику масних капљица. Поред тога, оно је укључено и у низ физиолошких и патофизиолошких процеса који се одвијају у организму. Код гојазних особа, ћелије белог масног ткива стварају и луче повећане количине медијатора запаљења, као што су тумор некротирајући фактор (ТНФ) и интерлеукин-6 (ИЛ-6) који могу имати утицаја локално на ткиво, као и системски утицај на нивоу других органа. Постојање абдоминалне гојазности самим тим може бити повезано са одређеним степеном субклиничког запаљенског стања које утиче на повећан ниво прозапаљенских фактора у циркулацији, и последично томе повећану „потрошњу“ ацетилсалицилне киселине након њене примене.

Један од свеprisутних и, вероватно, најпроучаванијих познатих фактора ризика за болести срца и крвних судова је артеријска хипертензија.

Артеријску хипертензију код испитаника у нашој студији бележимо чешће у односу на податке из регистара других великих ПЦИ центара (76,5% до 83,5%).(Roe MT i sar, 2010) Анализом податка о присутности артеријске хипертензије и налаза постојања отпорности на АСК, нисмо забележили статистички значајну повезаност. Овакав налаз је у складу са резултатима других аутора, и они бележе да је код значајног процента (45% то 63.5%) пацијената са налазом отпорности на АСК присутна и артеријска хипертензија.(Eikelboom JW, i sar 2002; Gasparyan AY i sar 2008)

Такође, Фехер и сар.(Feher G. i sar 2006), недавно су објавили да постоји и статистички значајна разлика у односу на инциденцу присутности артеријске хипертензије која је виша код пацијената осетљивих на примену аспирина (100 до 325 мг) у односу на пацијенте са налазом отпорности на АСК (80% према 60%).

Поремећај нивоа липида у крви представља фактор ризика који се све више проучава и све више добија на значају током последњих неколико деценија.

Учесталост налаза поремећаја нивоа масноћа у крви код испитаника у нашој студији у складу је са наводима других аутора (73,4% до 81,0%).(Roe MT i sar, 2010) Приликом испитивања повезаности поремећаја нивоа липида у крви и налаза постојања отпорности на АСК, нисмо забележили статистички значајну повезаност. Овакав налаз није у складу са резултатима неких аутора који наводе да постоје многи фактори који могу утицати на

варијабилност одговора тромбоцита након примене АСК, у које убрајају и поремећаје нивоа липида у крви. (Coma-Canella I., i sar 2007)

Пушење дувана убрајамо у променљиве факторе ризика, мада резултати наше студије указују да одређени број испитаника наставља са овом навиком и након преживљеног инфаркта миокарда и перкутане коронарне интервенције са постављањем стента.

Процент активних пушача у нашој студији скоро двоструко је виши у односу на учесталост приказану у регистрима из других великих ПЦИ центара (18,8% до 30,8%).(Roe MT i sar, 2010) Навика пушења дувана код испитаника у нашој студији није била статистички повезана са налазом постојања отпорности на АСК. Овакав налаз није у складу са резултатима неких аутора који наводе да се у факторе који могу утицати на варијабилност одговора тромбоцита након примене АСК, убраја и активна навика пушења дувана.(Coma-Canella I., i sar 2007; Којур Ј и sar, 2010)

У оквиру наше студије пратили смо и налаз отпорности на тиенопиридине (клопидогрел), јер ови лекови чине саставни део двојне антитромбоцитне терапије. Код испитаника у нашој студији нисмо утврдили постојање статистичке повезаности између налаза постојања отпорности на клопидогрел и налаза постојања отпорности на АСК. Овакав налаз је у потпуности у складу са резултатима других истраживача који такође нису утврдили повезаност постојања отпорности на клопидогрел и отпорности на АСК.(Fontana P i sar, 2006)

Коронарна срчана болест представља болест крвних судова срца. Коронарни крвни судови, односно коронарне артерије срца снабдевају срчани мишић крвљу, кисеоником и хранљивим материјама.

Коронарна срчана болест представља појаву сужења коронарних крвних судова, чему доприноси таложење масних капљица холестерола у зиду крвног суда и развој плака. Као резултат оваквог сужења, долази до смањеног протока крви до срчаног мишићног ткива, слабије исхрањености и недостатка кисеоника, што изазива оштећење срчаног мишића, које може бити умереног или тешког карактера. Клинички, овакав поремећај крвотока у коронарним артеријама дијагностикује се на месту настанка као акутни коронарни синдром, у случају потпуног прекида дотока крви и као инфаркт миокарда.

Смањен доток крви у срчани мишић код пацијената доводи до појаве симптома као што су изненадан бол у грудима (ангина пекторис), губитак даха, губитак свести, или других симптома и знакова карактеристичних за ово обољење. Коронарна срчана болест се развија током дужег периода живота, више година, а неретко се и први пут дијагностикује приликом прегледа кардиолога након доласка пацијента са симптомима ангине пекторис (стабилне или нестабилне), акутног коронарног синдрома или инфаркта миокарда.

Коронарне артерије срца су главни крвни судови који снабдевају срчани мишић крвљу, кисеоником и нутријентима. Болест коронарних артерија срца настаје када се ови крвни судови оштете или оболе (стварање плака - наслага холестерола у зиду крвног суда). Најчешћи узрок је настанак наслага масних

капљица (плака) у зидовима коронарних артерија. Услед сталног пораста, плак може да смањи лумен крвног суда на месту где се налази, узрокујући тако смањен доток крви до срчаног мишића кроз коронарне артерије. Овако настале промене код оболелог могу приликом напора или у мировању имати симптоме као што су бол у грудима (ангина пекторис), изненадни бол који зрачи у руку, губитак даха и друге. Уколико дође до пуцања плака, са последичним стварањем тромба на месту оштећења или потпуног престанка циркулације кроз коронарну артерију услед зачепљења тромбом на месту већ постојећег сужења, развија се инфаркт миокарда који може имати и смртни исход. Стварање плака у зиду крвног суда процес је који се одвија годинама, и неретко се први пут дијагностикује приликом инфаркта миокарда. Када говоримо о патогенези атеросклеротског плака, морамо пре свега да нагласимо појаву атеросклерозе која је главни узрочник настанка болести коронарних артерија. Овај процес почиње поремећајем функције ендотела услед акумулације капљица липопротеина у тунки интими коронарних крвних судова. Капљице масти нерастворљиве у води путују кроз крвоток везане за аполипипропротеине који су растворљиви у води (липипропротеини). Повећане концентрације липипропротеина ниске густине (ЛДЛ - low density lipoproteins) могу да прођу кроз већ оштећени или дисфункционални ендотел где подлежу оксидацији или код особа са дијабетес мелитусом тип 2, гликозилацији. Измењени липипропротеини мале густине привлаче леукоците у интиму и бивају фагоцитовани од стране макрофага чиме настају пенасте ћелије (foam cells). Ове ћелије се реплицирају и формирају најранију патолошку промену - масну трачицу.

Масна трачица најранији је знак процеса атеросклерозе који се може визуелизирати. Након тога, ангажују се ћелије глатких мишића и мигрирају у зону пенстих ћелија. Ћелије глатких мишића пролиферишу и стварају ванћелијски матрикс. Велики део плака сачињава ванћелијски матрикс (колаген и протеогликан) који лаче ћелије глатких мишића. Током тог процеса масна трачица прераста у фиброзни плак. То је тренутак када плак почиње да смањује лумен крвног суда. Такође, током времена у плаку почињу да се развијају мали крвни судови процесом неоангиогенезе, а у даљем развоју плак може и да калцификује. Током настанка и развоја плака важну улогу игра и процес запаљена који промовише миграцију ћелија глатких мишића и њихову пролиферацију. У завршној фази, плак као знапредовала комплексна промена изузетно тромбогеног карактера, састоји се од фиброзног чепа који покрива језгро богато липидима које додатно садржи и некротизирани материјал.(Stary HC i sar, 1994)

Перкутана коронарна интервенција је метода у интервентној кардиологији која је на револуционаран начин повећала вероватноћу преживљавања код особа које су доживеле акутни коронарни синдром или инфаркт миокарда.

Реваскуларизација миокарда представља основну терапију болести коронарних артерија већ готово 50 година. Коронарни артеријски бај-пас (ЦАБГ) у клиничкој пракси је још од 60-их година прошлог века и једна је од најпроучаванијих хируршких интервенција, док је перкутана коронарна интервенција (ПЦИ) предмет истраживања највећег броја рандомизованих клиничких студија. Перкутану транслуминалну коронарну ангиопластику (ПТЦА) први пут је извео Андреас Груентзиг у септембру 1977. године код

мушкарца старог 38 година.(Stanković G i sar, 2011) Почетак примене стентова у крвним судовима срца у интервентној кардиологији везује се за 1986. годину(Stanković G i sar, 2011) када је група француских истраживача први пут у свету извела интервенцију позиционирања стента унутар коронарног крвног суда код људи.

Током перкутане коронарне интервенције врши се проширивање лумена крвног суда (балон дилатација) и позиционирање стента на месту сужења крвног суда због којег настају тегобе и симптоми код оболелог. Стент је опругица од метала, карактеристика прилагођених за интраваскуларну примену. Ове опругице се производе у више различитих дужина и дијаметара, од 2.25 до 5.0 мм и дужине 8 до 38 мм, како би се на основу процене интервентног кардиолога могле што адекватније применити у одговарајућем крвном суду. Стент може бити Беров метални стент (БМС) или леком обложен стент (ДЕС). Метални стентови се праве од нерђајућег челика (ознака квалитета 316Л) или хромкобалта. Америчка Управа за храну и лекове ФДА (Food and Drug Administration) одобрила је примену стента на крвним судовима срца код људи 1994. године.(US FDA.Center for Devices and Radiological Health, 1994)

Као могућа компликација након уградње стента свакако је и инфаркт миокарда са смртним исходом који се према неким ауторима може јавити у чак 45% случајева.(Hoffmann R i sar., 2007) Оштећење крвног суда изазвано дилатационим балоном под високим притиском и позиционирањем стента доводи до миграције и слепљивања тромбоцита за само место повреде. Том приликом ослобађају се тромбоксан А2, аденозин дифосфат (АДП) и други

прокоагулациони фактори. Ослобађање ових фактора даље доводи до повећане агрегације тромбоцита и стварања тромба богатих слепљеним тромбоцитима. Овај процес почиње готово истовремено са балон дилатацијом и постављањем стента. Контакт фактора коагулације у крвотоку, пре свега активираних тромбоцита, са површином стента чини да место постављања стента буде склоно развоју тромба све док у потпуности не буде покривено неоинтимом.(Lüscher TF i sar, 2007)

Стентови обложени леком (ДЕС) су развијени као одговор на могућу пролиферацију неоинтима крвног суда у који су постављени, која може проузроковати рестенозу, и повећати ризик од новог тромботског догађаја у лумену стента. За разлику од Берових металних стентова, ДЕ стентови су обложени антипролиферативним агенсом, чиме се зауставља процес пролиферације неоинтима и смањује ризик од настанка рестенозе. Ови агенси делују на специфичном месту током раста ћелија неоинтима и савремени агенси могу бити сиролимус, еверолимус, зотаролимус, биолимус, паклитаксел и други. Постоје бројни стручно-медицински показатељи (број и место лезија, дужина и приступачност лезије, промер лумена крвног суда, процена ризика од развоја рестенозе, ризика од крварења током антитромбоцитне терапије) који утичу на избор стента, такође цена и тренутна расположивост у ангио сали значајно утичу да ли ће бити постављен БМС, ДЕС или стентови из обе групе.(ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization 2014)

Успешност реваскуларизације код испитаника у нашој студији, у складу је са резултатима других аутора (98.2 до 99.1%).(Hoffmann R i sar., 2007)

Учесталост примене различитих типова стентова (БМС, ДЕС, или БМС+ДЕС) у складу је са праксом показаном у истраживањима других аутора (БМС 59,5%, ДЕС 40,5%).(Wenaweser P i sar 2008)

Тромбоза стента (ТС), односно акутна тромботска оклузија на месту где је имплементиран стент, ретка је али и изузетно озбиљна компликација перкутане коронарне процедуре. Ризик од развоја акутне ТС највећи је у раним фазама након уградње, око 2% за све врсте стентова (Wenaweser P i sar 2008; Iakovou I. i sar, 2005). Након тог периода ризик опада и током прве године износи око 0.5% (за ДЕС).(Iakovou I. i sar, 2005) У литератури је описано да је, након доживљене тромбозе стента морталитет од 20-40%.(Kukreja N. i sar 2009)

Према времену и начину дијагностиковања, тромбоза стента може бити груписана у складу са АРЦ дефиницијом.(Academic Research Consortium 2006; Cutlip DE i sar, 2007; Mauri L i sar 2007) Потврда догађаја може бити дефинитивна, описана као акутни коронарни синдром са ангиографском или потврдом тромбозе стента приликом аутопсије, односно вероватна дефинисана као необјашњена смрт унутар 30 дана од имплементације стента без аутопсије или акутни инфаркт миокарда у регији где је стент имплантиран али без ангиографске потврде, као и могућа, необјашњена смрт 30 и више дана од имплантације стента без аутопсије. Када говоримо о временском оквиру може бити рана акутна – током процедуре имплантације стента (ПЦИ), субакутна – унутар 30 дана од имплантације стента (ПЦИ), касна (ЛСТ): 1-12 месеци након имплантације стента (до годину дана), или веома касна (ВЛСТ): годину и више дана након имплантације стента.

За рану ТС (током првих 30 дана након уградње стента), најјачи независни чинилац је акутна индикација за ПЦИ (на пр. акутни коронарни синдром).(Lagerqvist B. i sar 2009) За касну ТС (током периода након 30. дана до годину дана), кључну улогу играју превремени прекид или лош одговор на антиромбоцитну терапију. Поред наведених, постоје и други чиниоци који могу допринети појави ТС, као што су постојање дијабетес мелитуса тип 2, калцификације зида крвног суда, дугачке лезије на судовима малог дијаметра, неадекватно постављен стент.(Novack V i sar 2009) Када поредимо БМС и ДЕС, БМ стентови носе већи ризик за ТС током раног периода након постављања, док ДЕ стентови носе већи ризик у периоду након првих шест месеци од постављања стента.(Lagerqvist B i sar, 2009; Stolker JM i sar 2011)

Један од циљева наше студије је и анализа повезаности налаза постојања отпорности на ацетилсалицилну киселину и МАССЕ догађаја током периода праћења након перкутане коронарне интервенције. Као најчешћи и клинички најзначајнији нежељени догађај у нашој студији је инфаркт миокарда током периода праћења.

Током периода праћења испитаника у нашој студији забележена учесталост инфаркта миокарда у складу је са резултатима (7.9% до 8.8%) других аутора. Код испитаника у нашој студији утврдили смо да не постоји статистички значајна повезаност ($\chi^2 = .062$, $df=1$, $p=.804$) између инфаркта миокарда током периода праћења и налаза постојања отпорности на АСК. Овакав налаз није у складу са резултатима истраживача који су показали да постојање налаза аспиринаске отпорности представља значајан и независан

фактор ризика за развој инфаркта миокарда, током првих 12 месеци након изведене перкутане коронарне интервенције.(Wong S i sar 2004)

Као један од догађаја који се могу забележити код пацијената након уградње стента, у нашој студији смо бележили и појаву реинтервенције током периода праћења.

Код испитаника у нашој студији учесталост реинтервенције током периода праћења у складу је са налазима других аутора.(Kuchulakanti PK i sar 2006)

Такође, утврдили смо да не постоји статистички значајна повезаност ($\chi^2 = .076$, $df=1$, $p=.782$) између реинтервенције током периода праћења и налаза постојања отпорности на АСК.

У нашој студији код испитаника у све три групе није био забележен ни један цереброваскуларни инсулт током периода праћења.

Код испитаника у нашој студији забележили смо 2(2,2%) смртна исхода у оквиру МАССЕ, што је у складу са забележеном смртношћу (2,9% током првих 12 месеци након ПЦИ) према резултатима истраживања других аутора.(Kuchulakanti PK i sar 2006) Утврдили смо да не постоји статистички значајна повезаност ($\chi^2 = .222$, $df=2$, $p=.895$) између смрти услед МАССЕ догађаја током периода праћења и налаза постојања отпорности на АСК.

Код испитаника у нашој студији утврдили смо да не постоји статистички значајна повезаност ($\chi^2 = .734$, $df=2$, $p=.693$) између укупног броја МАССЕ догађаја током периода праћења и налаза постојања отпорности на АСК.

Овакав налаз није у складу са резултатима истраживача који су показали да постојање налаза аспиринаске отпорности представља значајан и независан фактор ризика за развој збирних МАССЕ догађаја, током првих 12 месеци

након изведене перкутане коронарне интервенције.(Marcusci R i sar 2006)
Напротив, резултати наше студије су у складу са радовима других аутора који наводе да са тренутно расположивом методологијом, процена агрегације тромбоцита након примене препарата ацетилсалицилне киселине, није параметар који са високим степеном сигурности може бити повезан са клиничким исходом код болесника са обољењем срца и крвних судова.(Kojuri J i sar 2010)

У светлу резултата наше студије, свакако треба нагласити да се у могуће фармакодинамске узроке за развој „праве“ отпорности на АСК убрајају полиморфизми гена одговорних за ЦОХ-1 и алтерације у осетљивости рецептора ЦОХ-1 на ацетилсалицилну киселину. Наведени поремећаји могу бити превазиђени повећањем дозе АСК која се примењује.

Описано је и неколико протромботских генетских варијација повезаних са антитромбоцитним дејством АСК, укључујући и оне везане за ЦОХ-1. Овакви наследни поремећаји пре свега доприносе повећаној резидуалној активности тромбоцита што може утицати на слабији одговор након примене АСК.

Механизми који могу утицати на постојање отпорности на АСК, могу бити повезани са различитим обољењима (као што се сматра код пацијената са атероскелортским процесима), активација тромбоцита путем независним од примене АСК (агонизам аденозин дифосфата-АДП), затим ЦОХ-2 зависно формирање тромбоксана (присутно код запаљенских стања као што је атеросклероза) као и присуство изопростана (на пр. код пацијената са дијабетес мелитусом тип 2) који могу узроковати активацију тромбоцита

неосетљиву на примену АСК. Код пацијената са повећаним стварањем и потрошњом тромбоцита, као током значајнијих хируршких интервенција, након траума, или код пацијената са мијелопролиферативним обољењима или дијабетесом, теоретски можемо очекивати повећан удео младих тромбоцита са активном (неацетилисаном) ЦОХ што омогућава стварање тромбокрана без присуства активна АСК.

Као могуће ограничење ове студије пре свега наводимо да је анализа узорака крви на постојање отпорности на АСК рађена једнократно након ПЦИ са уградњом стента, јер због изузетно ограничених ресурса, протоколом није било предвиђено да се ради поновна анализа (на пр. током периода праћења - 6 или 12 месеци након ПЦИ). С тога немамо информацију да ли постоји промена у нивоу одговора тромбоцита на примену АСК у истој групи испитаника. Такође, због ограничених ресурса, забележени подаци о кардиоваскуларним догађајима током периода праћења су без ангиографске потврде. У наредним студијама са додатном ангиографском потврдом постојала би могућност идентификације и евентуалних асимптоматских догађаја.

Период праћења испитаника у овој студији у просеку је био 11 месеци. Од иницијално идентификованих испитаника током периода праћења „изгубљена“ су два испитаника, из разлога немогућности ступања у контакт са њима или њима блиским особама услед неисправних и невалидних контакт података. Подаци ова два пацијента нису укључени у статистичку обраду.

Последњих година персонализација, односно индивидуализација антиромбоцитне терапије са циљем повећања ефикасности у превенцији и лечењу болести код особа са кардиоваскуларним обољењима изазива пажњу великог броја истраживача. Мада је до сада истраживано и развијено више метода за процену активности тромбоцита, и даље не постоји јединствен начин довољно проучен и научно потврђен као “златни стандард”.(Beigel R 2011)

МЕА метода биоимпеданце са мултиплим електродама се често користи у студијама којима се проучава функција тромбоцита.

Недавно су објављени резултати студије (Lordkipanidzé M i sar, 2007) у којој су истраживачи поредили поновљивост и усаглашеност неколико најчешће примењиваних метода за процену реактивности тромбоцита након примене антиромбоцитне терапије.

Њихови закључци су да је МЕА - метода биоимпеданце са мултиплим електродама (принцип рада Мултиплате апарата) најсензитивнија за процену отпорности на ацетилсалицилну киселину, уз напомену да код сваке методе постоји одређени степен интериндивидуалних и интраиндивидуалних разлика које могу утицати на тумачење резултата.

Агрегометрија заснована на проводљивости светла (ЛТА) индукована арахидонском киселином (АК) 1.0 мМ, позната и као агрегометрија по Борну. Одређивање агрегације тромбоцита овом методом мери способност различитих агенаса (арахидонска киселина, аденозин дифосфат) да узрокују ин витро активацију и међусобно слепљивање тромбоцита. За класичну Борнову (ЛТА) агрегометрију користи се плазма богата тромбоцитима, али

се може анализирати и узорак комплетне венске крви. Када се агенс дода у узорак који се тестира, долази до агрегације тромбоцита, повећава се проводљивост светлости и фотоћелија мери ту промену.

Један од апарата за анализу функције тромбоцита које се користи у студијама је и ПФА-100 (Platelet Function Analyzer).

Метода ПФА-100 представља систем за анализу функције тромбоцита након агрегације индуковане са колагеном/епинефрином. Овај систем користи узорак комплетне крви, који се након додавања цитратног агенса у оквиру касетице за једнократну примену аспирира кроз одговарајућу мембрану. Систем у секундама мери време (тзв. “време затварања”) до потпуног престанка проласка тромбоцита кроз отвор мембране што означава тренутак потпуне агрегације тромбоцита.

Друга група аутора је поредила резултате добијене применом неколико различитих метода за процену функције тромбоцита које користе истраживачи широм света у циљу одређивања постојања отпорности на АСК.(Grove EL 2010) Они су у групи пацијената са стабилном коронарном болешћу потврдили значај скрининга и процене одговора тромбоцита на примену АСК, али су утврдили и да не постоји јасна корелација и усклађеност резултата између метода за процену отпорности на АСК које су тестирали. Поред показаног значаја за примену код пацијената са болестима кардиоваскуларног система, објављено је и више студија које анализирају значај процене функције тромбоцита и постојања отпорности на АСК у различитих група пацијената, као што су пацијенти у преоперативној

процедуре (Koscielny J i sar 2004; Koscielny J i sar 2004) или педијатријски пацијенти.(Lippi G. i sar 2001)

Према сазнањима кандидата из расположиве стручне литературе, препарати ацетилсалицилне киселине (у америчкој литератури обухваћени изразом аспирин), представљају јединствени пример у историји медицине да се у оквиру званичних смерница у истој индикацији могу препоручити у распону од минималне до четвороструке минималне дозе (81-325 мг). Овакав распон, који може бити повезан са постојањем налаза отпорности на ацетилсалицилну киселину, може довести до недоумица у свакодневној клиничкој пракси, јер је у стручној литератури добро потврђено да повећање дозе препарата ацетилсалицилне киселине, носи са собом и повећан ризик од крварења.

Резултати наше студије, говоре у прилог постојању значајне повезаности налаза отпорности на ацетилсалицилну киселину и одређених фактора ризика.

Ово се пре свега односи на особе са обољењем коронарних крвних судова срца код којих је присутна абдоминална гојазност, дефинисана повећаним обимом струка, као чиниоца присутног и код пацијената са метаболичким синдромом и код пацијената са метаболичким синдромом истовремено оболелих од дијабетес мелитуса тип 2. Потребна су додатна истраживања која би потврдила антиромбоцитни учинак примене ацетилсалицилне киселине у већим дозама (300-325 мг/дан) у циљу примарне (одсуство претходног инфаркта миокарда) и секундарне

превенције кардиоваскуларних догађаја код пацијената код којих је присутна абдоминална гојазност.

Примена сазнања базираних на резултатима ове докторске дисертације може имати велике и значајне клиничке импликације на адекватно лечење и дозирање АСК код ове групе пацијената после изборне перкутане коронарне интервенције, у циљу повећања ефикасности савремене антиромбоцитне терапије.

Научни допринос ове докторске дисертације огледа се у резултатима који у складу са заједничким напором многих истраживача омогућавају да се боље разуме и у клиничкој пракси на користан начин за пацијента примене сазнања о повезаности реактивности тромбоцита и антиромбоцитне терапије, након примењене перкутане коронарне интервенције са уградњом стента, нарочито код пацијената са присутним метаболичким синдромом и придруженим обољењима (нпр. дијабетес мелитусом тип 2).

Резултат ове студије указује на значај процене реактивности тромбоцита и њиховог одговора на примену АСК, нарочито код пацијената код којих је присутна абдоминална гојазност. У складу са резултатима наше студије јавља се потреба за редовном проценом абдоминалне гојазности (једноставном методом мерења обима струка) и ову процедуру треба уврстити као неизоставну, нарочито код пацијената са коронарном артеријском болешћу срца, у циљу боље идентификације пацијената који су под повишеним ризиком за појаву отпорности на ацетилсалицилну киселину након перкутане коронарне интервенције са уградњом стента.

С обзиром на и даље изузетну актуелност теме евентуалног постојања поремећаја окарактерисаног постојањем несмањене реактивности тромбоцита након примене препарата ацетилсалицилне киселине, потребна су додатна истраживања и развој стандардизоване лабораторијске методологије.

У прилог резултатима наше студије иду и резултати објављени у прегледном чланку (Kasotakis G., i sar. 2009) који је обухватио резултате 44 студије (од којих у 20 студија укључених испитаника има $n=12$ до $n=88$) и приказује примењену дозу аспирина, тип коришћеног анализатора и број испитаника укључених у студију, код особа које редовно узимају аспирин, забележена је учесталост налаза отпорности на ацетилсалицилну киселину у распону од 0.4% до 70% (на укључених $n=12$ до $n=468$ испитаника).

Баш због великог распона могућих закључака, има аутора (Gurbel PA, i sar. 2007) који отпорност на ацетилсалицилну киселину и њену повезаност са појавом нежељених догађаја и даље сматрају контроверзном темом.

У нашој студији, налаз постојања високе агрегабилности тромбоцита након примене АСК представља обележје је пацијената са високим ризиком за обољења срца и крвних судова, а не отпорности на примену АСК која би била повезана са пратећим тромбоемболијским догађајем.

У смислу практичне примене нових сазнања добијених у виду резултата ове докторске дисертације, као предлог мера наводимо потребу за обавезном индивидуалном проценом кардиоваскуларног ризика, укључујући и процену постојања абдоминалне гојазности, мерењем обима струка код пацијената са коронарном артеријском болешћу срца.

Код пацијената са коронарном артеријском болешћу срца, присутним метаболичким синдромом без/са дијабетес мелитусом тип 2 и абдоминалном гојазношћу, у циљу правилног дозирања двојне антиагрегационе терапије, додатно је потребно урадити и процену активности тромбоцита након примене антитромбоцитне терапије (ацетилсалицилна киселина) уколико се ови пацијенти подвргавају перкутаној коронарној интервенцији.

6. ЗАКЉУЧЦИ

(1) Учесталост налаза отпорности на ацетилсалицилну киселину после перкутане коронарне интервенције виша је код болесника са метаболичким синдромом без/са дијабетес мелитусом тип 2 у односу на болеснике без присуства наведених коморбидитета.

(2) Налаз отпорности на ацетилсалицилну киселину није повезан са појавом нежељених догађаја на срцу и крвним судовима после перкутане коронарне интервенције са уградњом стента код болесника са метаболичким синдромом.

(3) Налаз отпорности на ацетилсалицилну киселину није повезан са појавом нежељених догађаја на срцу и крвним судовима после перкутане коронарне интервенције код болесника са метаболичким синдромом и дијабетес мелитусом тип 2.

(4) Не постоји значајна разлика у учесталости налаза отпорности на ацетилсалицилну киселину и појаве нежељених догађаја на срцу и крвним судовима после перкутане коронарне интервенције код болесника са изолованим метаболичким синдромом и болесника са удруженим метаболичким синдромом и дијабетес мелитусом тип 2.

7. ЛИТЕРАТУРА

1. Academic Research Consortium US investigators Harvard clinical research institute, Cardiovascular research foundation, Duke clinical research institute, European investigators Cardialysis Erasmus MC, Rotterdam, Bern, Switzerland, Paris, France 2006
2. Allender S., Peto V., Scarborough P, O'Flaherty M, Capewell S. Coronary Heart Disease Statistics, British Heart Foundation, London; 2008
3. American Diabetes Association (ADA): Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2009;Vol 32(Suppl 1):S14
4. American Heart Association. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report Circulation. 2002;106:3143
5. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002;324(7329):71-86
6. Barnett AH. The importance of treating cardiometabolic risk factors in patients with type 2 diabetes Diabetes Vasc Dis Res 2008;5:9–14
7. Bastard JP, Maachi M, Tran Van Nhieu J, Jardel C, Bruckert E, Grimaldi A, Robert JJ, Capeau J, Hainque B. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:2084-9
8. Becker DM, Segal J, Vaidya D, Yanek LR, Herrera-Galeano JE, Bray PF, Moy TF, Becker LC, Faraday N. Sex differences in platelet reactivity and response to low-dose aspirin therapy. JAMA. 2006;295:1420–7
9. Beigel R, Hod H, Fefer P, Asher E, Novikov I, Shenkman B, Savion N, Varon D, Matetzky S. Relation of aspirin failure to clinical outcome and to platelet response to aspirin in patients with acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 2011;107(3):339-42
10. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, Lee R, Bancroft J., MacEwan S, Shepherd J, Macfarlane P, Morris A, Jung R, Kelly C, Connacher A, Peden N, Jamieson A, Matthews D, Leese G, McKnight J, O'Brien I, Semple C, Petrie J, Gordon D, Pringle S, MacWalter R. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. BMJ. 2008;337:a1840

11. Beleslin B, Ostojić M, Đorđević-Dikić A, Vukcevic V, Stojkovic S, Nedeljkovic M, Stankovic G, Orlic D, Milic N, Stepanovic J, Giga V, Saponjski J. The value of fractional and coronary flow reserve in predicting myocardial recovery in patients with previous myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2008;29(21):2617-24
12. Berry C, Tardif JC, Bourassa M. Coronary heart disease in patients with diabetes. Part II : Recent advances in coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(6):643-56
13. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, de Feyter. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002;23(23):1809-40
14. Bjorntorp P. Body fat distribution, insulin resistance, and metabolic diseases. *Nutrition* 1997;13:795-803
15. Cameron A. The metabolic syndrome: validity and utility of clinical definitions for cardiovascular disease and diabetes risk prediction. *Maturitas* 2010;65(2):117-21
16. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996 Volume 348, No. 9038, p1329–1339
17. Cardinal DC, Flower RJ. The study of platelet aggregation in whole blood [proceedings]. *Br J Pharmacol*.1979;66(1):94P-95P
18. Cochrane library preko internet stranice <http://www.cochranelibrary.com/> posećivane u periodu 2010-2014.
19. Colwell JA, Nesto RW. The platelet in diabetes: focus on prevention of ischemic events. *Diabetes Care* 2003;26:2181–8
20. Coma-Canella I, Velasc A. Variability in individual responsiveness to aspirin: clinical implications and treatment. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2007;7(4):274-87
21. Coutinho T., Goel K., de Sá DC. Combining Body mass index with measures of central obesity in the assessment of mortality in subjects with coronary disease - role of “Normal Weight Central Obesity”. *Am Coll Cardiol*. 2013;61(5):553-60
22. Craven, L.L. Acetylsalicylic acid, possible prevention of coronary thrombosis. *Annals of Western Medicine and Surgery*.1950;4: 95–9

23. Creager MA. Results of the CAPRIE trial: efficacy and safety of clopidogrel. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Vasc Med.* 1998;3(3):257-60
24. Cutlip DE, Chhabra AG, Baim DS, Chauhan MS, Marulkar S, Massaro J, Bakhai A, Cohen DJ, Kuntz RE, Ho KK. Beyond Restenosis. Five-Year Clinical Outcomes From Second-Generation Coronary Stent Trials. *Circulation.* 2004;110:1226-30
25. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, Steg PG, Morel MA, Mauri L. Clinical end points in coronary stent trials – a case for standard definitions. *Circulation* 2007;115:2344-51
26. Despres JP, Lemieux I, Prud'homme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ* 2001;322:716-20
27. Després J-P. Abdominal obesity as important component of insulin-resistance syndrome. *Nutrition* 1993;9:452-9
28. Després J-P. The insulin resistance-dyslipidemic syndrome of visceral obesity: effect on patients' risk. *Obes Res* 1998;6(suppl 1):8S-17S
29. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S.. Aspirin resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002;105:1650–5
30. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, Shaw LK, Tuttle RH, Mark DB, Kramer JM. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA*, 2007;297(2):159-68
31. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) *European Heart Journal* 2014 doi:10.1093/eurheartj/ehq277:4-55
32. ETDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. *JAMA* 1992;268:1292–300
33. Fateh-Moghadam S, Ploeckinger U, Cabeza N, Htun P, Reuter T, Ersel S, Gawaz M, Dietz R, Bocksch W. Prevalence of aspirin resistance in patients with type 2 diabetes. *Acta Dabetol* 2005;42:99-103
34. Feher G, Koltai K, Papp E, Alkonyi B, Solyom A, Kenyeres P, Kesmarky G, Czopf L, Toth K. Aspirin resistance: possible roles of cardiovascular risk factors, previous disease history, concomitant medications and haemorrheological variables. *Drugs Aging* 2006;23:559–67

35. Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Marcel B. Coronary syndromes following aspirin withdrawal: A special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:456–9
36. Fontana P, Nolli S, Reber G, de Moerloose P. Biological effects of aspirin and clopidogrel in a randomized cross-over study in 96 healthy volunteers. *J Thromb Haemost.*2006;4(4):813-9
37. Freedman, JE. Molecular Regulation of Platelet-Dependent Thrombosis. *Circulation.*2005;112: 2725-34
38. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:847-50
39. Gasparyan AY, Watson T, Lip GY. The Role of Aspirin in Cardiovascular Prevention - Implications of Aspirin Resistance *JACC* 2008:Vol.51, No.19:1829–43
40. Gibson PC. Aspirin in the treatment of vascular diseases. *Lancet* 1949; 2:1172–4
41. Grosser T, Fries S, Lawson JA, Kapoor SC, Grant GR, FitzGerald GA. Drug resistance and pseudoresistance: An unintended consequence of enteric coating aspirin. *Circulation* 2012;Dec 4: published online before print
42. Grottemeyer KH, Scharafinski HW, Husstedt IW. Two-year follow-up of aspirin responder and aspirin non responder. A pilot-study including 180 post-stroke patients. *Thromb Res* 1993;71:397–403.
43. Grove EL, Hvas A-M, Johnsen HL, Hedegaard SS, Pedersen SB, Mortensen J, Kristensen SD. A comparison of platelet function tests and thromboxane metabolites to evaluate aspirin response in healthy individuals and patients with coronary artery disease. *Thrombosis and Haemostasis* 2010;103(6):1245-53
44. Grundy S, Cleeman J, Daniels S, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement.*Circulation* 2005;112:2735-52
45. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1999;83:25F-9F

46. Gurbel PA, Becker RC, Mann KG, Steinhubl SR, Michelson AD. Platelet Function Monitoring in Patients With Coronary Artery Disease *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1822–34
47. Haffner SM. Epidemiology of insulin resistance and its relation to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999;84:11J-4J
48. Han TS, van-Leer EM, Seidell JC, Lean ME. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *BMJ* 1995;311:1401-05
49. Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA, et al. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke* 1994;25:2331–6.
50. Hennekens CH, Schrör K, Weisman S, GitzGeral GA. Terms and conditions. Semantic complexity and aspirin resistance. *Circulation* 2004;110:1706-8
51. Hoffmann R, Stellbrink E, Schröder J, Grawe A, Vogel G, Blindt R, Kelm M, Radke PW. Impact of the metabolic syndrome on angiographic and clinical events after coronary intervention using bare-metal or sirolimus-eluting stents. *Am J Cardiol* 2007;100:1347-52
52. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87-91
53. Hovens MMC, Snoep JD, Eikelboom JCJ, van der Bom JG, Mertens BJA, Huisman MV. Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: a systematic review. *Am Heart J* 2007;153:175–81.
54. Hoyer JR, Haani AN. Gender disparity in 7,545 consecutive patients undergoing PCI - analysis from a single university centre. *EuroIntervention*. 2011;Vol 7(Suppl M):106
55. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airoldi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Corvaja N, Briguori C, Gerckens U, Grube E, Colombo A. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293:2126–30
56. Institut za javno zdravlje „Dr Milan Jovanović Batut“. Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije 2011. Beograd. 2012: 424-4
57. Internet stranica <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm081189.htm> posećena i adaptirana 23.10.2012.

58. Internet stranica http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/Angioplasty/Angioplasty_WhatIs.html Author: National Institutes of Health. posećena i adaptirana 23.10.2012.
59. Internet stranica Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan JovanovićBatut”http://www.batut.org.rs/activenews_view.asp?articleID=306 posećena 07.03.2010.
60. Internet stranica proizvođača BD vacutainer <https://www.bd.com/vacutainer/products/venous/> posećena 27.03.2014.
61. Internet stranica proizvođača Multiplate analizatora <http://www.cobas.com/home/product/hemostasis-testing/multiplate-analyzer.html> posećena 27.03.2014.
62. Internet stranica US Food and Drug Administration. Center for Devices and Radiological Health (CDRH) <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm081189.htm> posećena 12.02.2013
63. Internet stranica. International Diabetes Foundation. IDF Diabetes Atlas 4thEdition<http://www.diabetesatlas.org/content/prevalence-estimates-diabetes-mellitus-dm-2010> posećena 07.03.2010.
64. Jaapjan DS, Marcel MC, Hovens MD. Association of Laboratory-Defined Aspirin Resistance With a Higher Risk of Recurrent Cardiovascular Events. A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2007;167(15):1593-9
65. Jiabei L., Song M., Jian Z., Guo W., Chen G., Jiang G., Wang J., Wu X., Huang L.. Laboratory Aspirin resistance and the risk of major adverse cardiovascular events in patients with coronary heart disease on confirmed aspirin adherence. *J Atheroscler Thromb* 2013;20: published online Nov 7,2013
66. Kasotakis G., Pipinos I., Lynch T. Current evidence and clinical implications of aspirin resistance. *J Vasc Surg* 2009;50:1500-10
67. Kojuri J, Mahmood Y, Sabegh BZ, Jannati M, Mahboodi A, Khalili A. Dose-related effect of aspirin on laboratory-defined platelet aggregation and clinical outcome after coronary stenting. *Cardiovasc Ther.* 2010;28(3):147-52
68. Kolaczynski JW, Caro JF. Insulin resistance: site of the primary defect or how the current and the emerging therapies work. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1998;9:281-94

69. Koscielny J, von Tempelhoff GF, Ziemer S, Radtke H, Schmutzler M, Sinha P, Salama A, Kiesewetter H, Latza R. A practical concept for preoperative management of patients with impaired primary hemostasis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2004;10:155-66
70. Koscielny J, Ziemer S, Radtke H, Schmutzler M, Pruss A, Sinha P, Salama A. A practical concept for preoperative identification of patients with impaired primary hemostasis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2004;10:195-204
71. Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, Ohlmann P, Rha SW, Clavijo LC, Kim SW, Bui A, Gevorkian N, Xue Z, Smith K. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2006;113(8):1108-13
72. Kukreja N, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, Daemen J, van Domburg R, Serruys PW. The risk of stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with bare-metal and drug-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2(6):534-41
73. Kwaan HC, Colwell JA, Cruz S. Increased platelet aggregation in diabetes mellitus. *J lab Clin Med* 1972;80:236-46
74. Lagerqvist B., Carlsson J, Fröbert O, Lindbäck J, Scherstén F, Stenestrand U, James SK. Stent thrombosis in Sweden: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2009;2(5):401-8
75. Li Lei, Li Hai-yan, Qiao Rui, Yu Hai-yi, Zeng Hui, Gao Wei, Zhang Jie. Predictive value of antiplatelet resistance on early stent thrombosis in patients with acute coronary syndrome *Chin Med J* 2013;126 (4) 626-633
76. Lippi G, Manzato F, Franchini M, Brocco G, Florenziani G, Guidi G. Establishment of reference values for the PFA-100 platelet function analyzer in pediatrics. *Clin Exp Med.* 2001;1:69-70
77. Lordkipanidzé M, Pharand C, Schampaert E, Turgeon J, Palisaitis DA, Diodati JG. A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2007 Jul;28(14):1702-8
78. Lüscher TF, Steffel J, Eberli FR, Joner M, Nakazawa G, Tanner FC, Virmani R. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: Biological mechanisms and clinical implications. *Circulation* 2007;115:1051-8
79. Marcucci R, Panizza R, Antonucci E, Gori AM, Fedi S, Giglioli C, Valente S, Prisco D, Abbate R, Gensini GF. Usefulness of aspirin resistance after percutaneous coronary intervention for acute myocardial

- infarction in predicting one-year major adverse coronary events. *Am J Cardiol.* 2006;98(9):1156-9
80. Marcus AJ, Safier LB, Kaminski WE, Islam N, Hajjar KA, Jendraschak E, Silverstein RL, Broekman MJ, von Schacky C, Fließbach JH. Principles of thromboregulation: control of platelet reactivity in vascular disease. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res.* 1995;23:413-8.
 81. Marcus AJ, Safier LB. Thromboregulation: multicellular modulation of platelet reactivity in hemostasis and thrombosis. *FASEB J.* 1993 Apr 1;7(6):516-22.
 82. Maree AO, Curtin RJ, Dooley M, Conroy RM, Crean P, Cox D, Fitzgerald DJ. Platelet response to low-dose enteric-coated aspirin in patients with stable cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1258–63
 83. Mason PJ, Jacobs AK, Freedman JE. Aspirin resistance and atherothrombotic disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:986-93
 84. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug eluting stents. *N Engl J Med* 2007;356:1020-9
 85. Mayr S, Erdfelder E., Buchner A. Faul F. A short tutorial of GPower. *Tutorials in Quantitative Methods for Psychology* 2007, Vol. 3(2), 51-9
 86. McKee SA, Sane DC, Deliargyris EN. Aspirin resistance in cardiovascular disease: a review of prevalence, mechanisms, and clinical significance. *Thromb Haemost* 2002;88(5):711-5
 87. Meigs JB. Invited commentary: insulin resistance syndrome? Syndrome X? Multiple metabolic syndrome? A syndrome at all? Factor analysis reveals patterns in the fabric of correlated metabolic risk factors. *Am J Epidemiol* 2000;152:908-11
 88. Michelson AD, Cattaneo M, Eikelboom JW, Gurbel P, Kottke-Marchant K, Kunicki TJ, Pulcinelli FM, Cerletti C, Rao AK. Aspirin resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance. *J Thromb Haemost* 2005;3(6):1309–11
 89. Murasaki KM, Omori H, Sato K. Abstract 474: Metabolic Syndrome contributes to aspirin-resistant thromboxane biosynthesis via inducing platelets COX-2 expression in patients with stable angina. *Circulation.*2006;114:II-71
 90. National Institute for Clinical Excellence. NICE. Type 2 diabetes. National clinical guideline for management in primary and secondary care (update) 200812

91. Novack V, Cutlip D, Kleiman N, Pencina M, Mauri L, Yen C-H, Berger M, Goldberg S, Kellett M, Waksman R, Hong M, Raizner AE, Cohen DJ. In-hospital and 1-year outcomes among unselected percutaneous coronary intervention patients treated with either sirolimus- or paclitaxel-eluting stents: results from the EVENT (Evaluation of Drug Eluting Stents and Ischemic Events) registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009; 2(8):767-75
92. Ostojić M., Milić N., Parapid B. SEMINAR – Srpska studija za evaluaciju prevalence metaboličkog sindroma i abdominalne gojaznosti kod paijenata koji posećuju lekare opšte prakse, kardiologe i endokrinologe. 2008; In press
93. Patrono C: Aspirin resistance: definition, mechanism and clinical read-outs. *J Thromb Haemost* 2003;I:1710-3
94. Peterson S., Peto V., Rayner M. *European Cardiovascular Disease Statistics*, British Heart Foundation, London; 2005
95. Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, Nadeau A, Lupien PJ. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994;73:460-8
96. Pubmed baza citata iz stručne biomedicinske literature <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
97. Pulcinelli FM, Pignatelli P, Celestini A, Riondino S, Gazzaniga PP, Violi F. Inhibition of platelet aggregation by aspirin progressively decreases in long-term treated patients. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:979–84
98. Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev* 1995;75:473-86
99. Roe MT, Messenger JC, Weintraub WS, Cannon CP, Fonarow GC, Dai D, Chen AY, Klein LW, Masoudi FA, McKay C, Hewitt K, Brindis RG, Peterson ED, Rumsfeld JS. Treatments, trends, and outcomes of acute myocardial infarction and percutaneous coronary intervention *JACC* 2010;Vol 56(4):254–63
100. Samad F, Yamamoto K, Loskutoff DJ. Distribution and regulation of plasminogen activator inhibitor-1 in murine adipose tissue in vivo. Induction by tumor necrosis factor-alpha and lipopolysaccharide. *J Clin Invest* 1996;97:37-46

101. Samad F, Yamamoto K, Pandey M, Loskutoff DJ. Elevated expression of transforming growth factor-beta in adipose tissue from obese mice. *Mol Med* 1997;3:37-48
102. Sartipy P, Loskutoff DJ. Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci* 2003;100:7265-70
103. Schrör K. Aspirin and platelets: the antiplatelet action of aspirin and its role in thrombosis treatment and prophylaxis. *Semin Thromb Hemost.* 1997;23(4):349-56.
104. Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;2:349-60
105. Sibbing D, Braun S, Morath T. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:849-56
106. Singer R. Acetylsalicylic acid, a probable cause for secondary post-tonsillectomy hemorrhage. A preliminary report. *Arch Otolaryngol.* 1945;42(1):19-20
107. Stanković G., Babić R. Perkutane koronarne intervencije. U Ostojić M., Kanjuh V., Beleslin B. i sar. *Udžbenik Kardiologija.* 2011:918-30
108. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1994 May;89(5):2462-78
109. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:2411-20.
110. Stolker JM, Cohen DJ, Lindsey JB, Kennedy KF, Kleiman NS, Marso SP. Mode of death after contemporary percutaneous coronary intervention A Report From the Evaluation of Drug Eluting Stents and Ischemic Events Registry *Am Heart J.* 2011;162(5):914-21
111. Undas A, Brummel-Ziedins KE, Mann KG. Antithrombotic properties of aspirin and resistance to aspirin: beyond strictly antiplatelet actions. *Blood* 2007;109:2285-2292

112. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971;231:232–5.
113. Wenaweser P, Daemen J, Zwahlen M, van Domburg R, Jüni P, Vaina S, Hellige G, Tsuchida K, Morger C, Boersma E, Kukreja N, Meier B, Serruys PW, Windecker S. Incidence and correlates of drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice. 4-year results from a large 2-institutional cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52 (14):1134-40
114. Wong S, Appleberg M, Ward CM, Lewis DR. Aspirin resistance in cardiovascular disease: a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2004;27(5):456-65.
115. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, and Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345(7):494-502
116. Zimmet P, Boyko EJ, Collier GR, de Courten M. Etiology of the metabolic syndrome: potential role of insulin resistance, leptin resistance, and other players. *Ann NY Acad Sci* 1999;892:25-44

Скраћенице

АДП - аденозин дифосфат

АКС - акутни коронарни синдром

АР - аспиринска резистенца

АСК – ацетилсалицилна киселина

АУ - агрегациона јединица

АУЦ - површина под кривом

БМС - Беров метални стент

ЦАБГ – coronary artery bypass graft

ЦОХ (СОХ) - циклооксигеназа

ДАТ - двојна антиагрегациона терапија

ДЕС – стент обложен леком

ДО - доза одржавања

ГП - гликопротеин

ИАТ - инхибиција агрегације тромбоцита

ИМ - инфаркт миокарда

ЛД - доза пуњења

МАССЕ - главни нежељени кардиоваскуларни и цереброваскуларни догађај

НСТЕМИ - инфаркт миокарда без елевације СТ

ОАСК - отпорност на ацетилсалицилну киселину

ПЦИ - перкутана коронарна интервенција

СТЕМИ - инфаркт миокарда за СТ елевацијом

ТС - тромбоза стента

ТХА2 - тромбоксан А2

Биографија аутора

Др Душан (Драгослав) Аврамовић рођен је 04.04.1973. године у Београду (Србија). Медицински факултет у Београду уписао је школске 1991./92. године, а завршио дана 30.12.1997. године са просечном оценом 9,69. Обавезни лекарски стаж обавио је током 1998./99. године и положио стручни испит 24.02.1999. године.

Магистарске студије уписао је школске 1998./99. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду. Магистарску тезу под називом: „Модел предвиђања дугорочних ефеката мера за смањење телесне масе код гојазних особа“ одбранио је 31.12.2004. на Медицинском факултету Универзитета у Београду. Веће научних области медицинских наука Универзитета у Београду донело је 21.10.2010. године одлуку о одобрењу израде докторске дисертације кандидата под називом „Однос налаза резистенције на ацетилсалицилну киселину и појаве нежељених догађаја на срцу и крвним судовима после перкутане коронарне интервенције“. За ментора је именован Доц. др Бранко Белеслин.

Специјалистичке студије из Хигијене уписао је школске 1998./99. године на Медицинском факултету у Београду. Специјалистички испит положио је 28.03.2003. године. У периоду од 1999. до 2001. године био је запослен у звању асистента приправника на Катедри за Хигијену и медицинску екологију на Медицинском факултету у Београду са оптерећењем од 135 часова по семестру на предмету „Хигијена и медицинска екологија“. Др Душан Аврамовић је стицао педагошко искуство за време студија као демонстратор на предметима „Хистологија“ (од 1994. до 1995. године) на Фармацеутском факултету Универзитета у Београду, „Хистологија са ембриологијом“ (од 1995. до 1997. године) на Медицинском факултету и „Хистологија са ембриологијом на енглеском језику“ (од 1997. до 1999. године) на Медицинском факултету Универзитета у Београду.

У периоду од новембра 2003.године до децембра 2011. године Др Душан Аврамовић је радио у сектору примарне и секундарне превенције кардиоваскуларних

болести у представништву међународне фармацеутске куће на позицијама представника продаје, руководиоца производа, и медицинског саветника за лек Аспирин (100mg и 300mg).

Др Душан Аврамовић је био предавач на следећим скуповима: „Научне основе превенције атеросклерозе“, Центар за континуирану медицинску едукацију Медицинског факултета Универзитета и Београду и Друштво физиолога Републике Србије под покровитељством International Atherosclerosis Society (2006.); 12. Конгрес о исхрани са међународним учешћем „Исхраном до здравља у 21. Веку“ (2012.); 13. Конгрес о исхрани са међународним учешћем (2016.); Конференција „Дани завода 2014“ са темом „Савремени приступ у превенцији заразних и незаразних болести“ (2014.). Конференција „Дани завода 2016“ са темом „Јавноздравствени значај примене плана адаптације на климатске промене на територији Београда“ (2016.). Поред тога, Др Душан Аврамовић је руководио и први аутор акредитованих он-лајн тестова континуиране медицинске едукације „Климатске промене и здравље 1: Топлотни таласи и хроничне незаразне болести“ (2015.), и „Здравствени значај воде за пиће“ (2016.).

Од децембра 2001. године до новембра 2003. године Др Душан Аврамовић је боравио на усавршавању из области клиничког третмана гојазности и пратећих обољења у болници Le Scotte, Универзитет у Сијени, Италија. Октобра 2012. године учествовао је на едукативном курсу терапије гојазности EASO Obesity Management Task Force Educational Course на Златибору, у организацији Европског удружења за проучавање гојазности (European Association for the Study of Obesity) и Српског удружења за проучавање гојазности.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а _____ Душан Д. Аврамовић _____

број уписа _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Однос налаза отпорности на ацетилсалицилну киселину и појаве нежељених догађаја на срцу и крвним судовима после перкутане коронарне интервенције

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, _____ 17.01.2017.године _____

Душан Д. Аврамовић

Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора _____ Душан Д. Аврамовић _____

Број уписа _____

Студијски програм _____

Наслов рада Однос налаза отпорности на ацетилсалицилну киселину и појаве
нежељених догађаја на срцу и крвним судовима после перкутане коронарне
интервенције

Ментор _____ Проф др Бранко Белеслин _____

Потписани _____ Душан Аврамовић _____

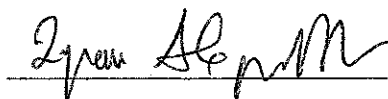
изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, _____ 17.01.2017.године _____



Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Однос налаза отпорности на ацетилсалицилну киселину и појаве нежељених догађаја на срцу и крвним судовима после перкутане коронарне интервенције

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

Потпис докторанда

У Београду, _____ 17.01.2017.године

