

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