

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Krunoslav Fučkar

**Otpornost na acetilsalicilnu kiselinu u
kasnom poslijeoperacijskom razdoblju
nakon kirurške revaskularizacije miokarda**

DISERTACIJA



Zagreb, 2016.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Krunoslav Fučkar

**Otpornost na acetilsalicilnu kiselinu u
kasnom poslijeoperacijskom razdoblju
nakon kirurške revaskularizacije miokarda**

DISERTACIJA

Zagreb, 2016.

Disertacija je izrađena na Odjelu Kardiološke rehabilitacije Specijalne bolnice za medicinsku rehabilitaciju Krapinske Toplice

Voditelj rada: doc. dr. sc. Duško Cerovec

Zahvaljujem se svim kolegama i osoblju Odjela kardiološke rehabilitacije Specijalne bolnice Krapinske Toplice na susretljivosti, strpljenju i pomoći u različitim faza izrade ovog doktorskog rada.

Zahvaljujem se svom šefu dr. Nedeljku Ciglenečkom na stalnom bodrenju, strpljenju i neiscrpoj životnoj energiji.

Zahvaljujem se svom mentoru i medicinskom učitelju doc. dr. sc. Dušku Cerovcu na svim savjetima, pomoći i nesebičnoj potpori tijekom izrade ove distertacije.

Zahvaljujem se doc. dr. sc. Nenadu Lakušiću na dugogodišnjem povjerenju i pruženoj pomoći bez koje moj znanstveni život nikada ne bi postojao.

Zahvaljujem se svom prijatelju Damiru na idejama, sugestijama i logističkoj potpori u izradi i finalizaciji ove disertacije.

Zahvaljujem se svojoj majci Đurđi, ocu Ivanu i sestri Dunji na cjeloživotnom odricanju, podršci i vjeri u sve moje životne odluke.

I na kraju, ali najvažnije, zahvaljujem se svojoj maloj obitelji, supruzi Ireni, sinu Ivanu i tek rođenoj kćerkici Steli, na beskrajnom strpljenju i bezgraničnoj ljubavi s kojom u mom životu sve počinje i završava, pa tako i ova doktorska disertacija.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Ishemijska bolest srca.....	1
1.1.1. Akutni koronarni sindrom	2
1.1.2. Stabilna koronarna bolest	3
1.2. Invazivno liječenje koronarne bolesti	3
1.2.1 Perkutana koronarna intervencija.....	3
1.2.2. Aortokoronarno premoštenje.....	4
1.3. Antiagregacijska terapija.....	5
1.3.1. Acetilsalicilna kiselina	5
1.3.2. Antiagregacijska terapija nakon kirurške revaskularizacije miokarda.....	7
1.4. Otpornost na acetilsalicilnu kiselinu	8
1.4.1. Definicija i patofiziologija otpornosti na acetilsalicilnu kiselinu.....	9
1.4.2. Otpornost na acetilsalicilnu kiselinu i kardiokirurška revaskularizacija miokarda.....	10
1.5. Metode određivanja otpornosti na acetilsalicilnu kiselinu	12
1.5.1. Impedancijska agregometrija	13
1.6. Kardiološka rehabilitacija i otpornost na acetilsalicilnu kiselinu.....	14
2. HIPOTEZA	17
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	18
4. ISPITANICI I METODE	19
4.1. Osnovni podaci o ispitanicima i metodologiji istraživanja	19
4.2. Kriteriji uključenja	19
4.3. Kriteriji neuključenja.....	20
4.4. Osnovni ustroj studije.....	20
4.4.1. Skupine bolesnika	23
4.5. Obrada podataka i statistička analiza	24
5. REZULTATI.....	25
5.1. Vrijednosti impedancijske agregometrije procijenjene ASPI testom u promatranih bolesnika	25
5.1. Osnovne karakteristike bolesnika u skupini 1	27
5.2. Osnovne karakteristike bolesnika u skupini 2.....	30

5.3. Usporedba osnovnih karakteristika bolesnika među skupinama.....	34
5.3.1. Usporedba karakteristika bolesnika među skupinama prema kategorijskim varijablama ...	34
5.3.2. Usporedba bolesnika među skupinama prema kontinuiranim (kvantitativnim) varijablama	48
5.4. Korelacija vrijednosti ASPI i TRAP testa s pojedinim kliničkim varijablama.....	58
5.5. Utjecaj povišenja doze acetilsalicilne kiseline na vrijednosti ASPI testa u bolesnika iz skupine 2A.....	66
5.6. Utjecaj fizičkog treninga tijekom rehabilitacije na vrijednosti ASPI testa u bolesnika iz skupine 2B.....	67
5.5. Razlike među bolesnicima obzirom na primarne i sekundarne točke praćenja	69
5.7. Prediktivna vrijednost ASPI i TRAP testa vezano uz pojavnost velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja tijekom vremena praćenja bolesnika.....	76
5.8. Prediktivna vrijednost bivarijatno statistički značajnih varijabli vezanih uz pripadnost skupini bolesnika s aspirinskom rezistencijom.....	77
6. RASPRAVA.....	78
6.1. Analiza i rasprava o učestalosti otpornosti na acetilsalicilnu kiselinu u kasnom poslijeoperacijskom periodu u bolesnika nakon kardiokirurške revaskularizacije miokarda.....	78
6.2. Analiza i rasprava o utjecaju povišenja doze acetilsalicilne kiseline na vrijednosti ASPI testa u bolesnika iz skupine 2A	79
6.3. Analiza i rasprava o utjecaju programiranog fizičkog treninga na vrijednosti ASPI testa u bolesnika iz skupine 2B.....	80
6.4. Analiza i rasprava o utjecaju upotrebe stroja za izvantjelesni krvotok na vrijednosti ASPI testa u kasnom poslijeoperacijskom razdoblju.....	80
6.5. Vrijednost određivanja rezidualne aktivnosti trombocita u bolesnika nakon CABG u kasnom poslijeoperacijskom periodu – pitanje dvojne antiagregacijske terapije.....	81
6.6. Identifikacija mogućih rizičnih skupina bolesnika u kontekstu rutinske evaluacije otpornosti na ASK u bolesnika nakon CABG	82
6.7. Analiza i rasprava o pojavnosti primarne i sekundarnih točaka praćenja – prediktivna vrijednost ASPI i TRAP testa.....	86
6.8. Mjere kojima bi se moglo utjecati na smanjenje aspirinske rezistencije u bolesnika nakon CABG.....	88

6.9. Ograničenja ove studije.....	88
7. ZAKLJUČCI.....	90
8. SAŽETAK.....	93
9. SUMMARY	96
10. LITERATURA.....	99
11. ŽIVOTOPIS	114

POPIS KRATICA

CCS	Kanadsko udruženje za kardiovaskularne bolesti (engl. <i>Canadian Cardiovascular Society</i>)
PCI	Perkutana koronarna intervencija (engl. <i>Percutaneous coronary intervention</i>)
PTCA	Perkutana transluminalna koronarna angioplastika (engl. <i>Percutaneous transluminal coronary angioplasty</i>)
CABG	Aortokoronarno premoštenje (engl. <i>Coronary artery bypass grafting</i>)
ASK	Acetilsalicilna kiselina
TXA2	Tromboksan A2
PGI2	Prostaciklin
COX 1	Ciklooksigenaza 1
COX 2	Ciklooksigenaza 2
ASR	Otpornost na acetilsalicilnu kiselinu (engl. <i>Aspirin resistance</i>)
LDL	Lipoprotein niske gustoće (engl. <i>Low density lipoprotein</i>)
ADP	Adenozin difosfat
mRNA	Glasnička ribonukleinska kiselina (engl. <i>messenger ribonucleic acid</i>)
LTA	Optička transmisijska agregometrija (engl. <i>Light transmission aggregometry</i>)
PRP	Plazma bogata trombocitima (engl. <i>Platelet-rich plasma</i>)
POCT	Testiranje na mjestu gdje se bolesniku pruža skrb (engl. <i>Point of care testing</i>)
ARU	Jedinica aspirinske reakcije (engl. <i>Aspirin reaction unit</i>)
PFA	Analizator funkcije trombocita (engl. <i>Platelet function analyzer</i>)
CT	Vrijeme zatvaranja (engl. <i>Closure time</i>)
COL	Kolagen (engl. <i>Collagen</i>)
EPI	Adrenalin (engl. <i>Epinephrine</i>)

TXB2	Tromboksan B2
TRAP	Peptidni aktivator receptora trombina (engl. <i>Thrombin receptor activating peptide</i>)
AU	Jedinica agregacije (engl. <i>Aggregation unit</i>)
TRAP-6	Peptidni aktivator receptora trombina 6 (engl. <i>Thrombin receptor activating peptide 6</i>)
KKS	Kompletna krvna slika
PV	Protrombinsko vrijeme
INR	Međunarodni standardizirani omjer (engl. <i>International normalized ratio</i>)
APTV	Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme
CRP	C reaktivni protein
GUK	Glukoza u krvi
HDL	Lipoprotein visoke gustoće (engl. <i>High density lipoprotein</i>)
AST	Aspartat aminotransferaza
ALT	Alanin aminotransferaza
K	Kalij
Na	Natrij
NSTEMI	Infarkt miokarda bez ST elevacije (engl. <i>Non ST elevation myocardial infarction</i>)
STEMI	Infarkt miokarda sa ST elevacijom (engl. <i>ST elevation myocardial infarction</i>)
PAR-1	Proteazom aktivirani receptor 1 (engl. <i>Protease activating receptor 1</i>)
W	Vat (engl. <i>Watt</i>)
VSR	Varijabilnost srčanog ritma
SDNN	Standardna devijacija normalnih RR intervala
ACE	Angiotenzin konvertirajući enzim (engl. <i>Angiotensin convertase enzyme</i>)

AT2	Angiotenzin 2
MET	Metabolički ekvivalent (engl. <i>Metabolic equivalent</i>)
p	Razina značajnosti
OR	Omjer izgleda (engl. <i>Odds ratio</i>)
CI	Interval pouzdanosti (engl. <i>Confidence interval</i>)
POEMS	Elektronički sistem monitoriranja uzimanja lijekova (engl. <i>Polymedication electronic monitoring system</i>)

1. UVOD

1.1. Ishemijska bolest srca

Ishemijska bolest srca predstavlja skup nekoliko različitih kliničkih sindroma nastalih zbog nesrazmjera potrebe miokarda za kisikom te njegove opskrbe uslijed nedostatne koronarne cirkulacije. S obzirom na učestalost te visoku stopu mortaliteta i invaliditeta predstavlja, poglavito u razvijenim zemljama, značajan socio-ekonomski i medicinski problem.

Procjenjuje se da je u 2010. godini u Sjedinjenim Američkim Državama oko 17,5 milijuna ljudi bolovalo od ishemijske bolesti srca (1). U Republici Hrvatskoj kardiovaskularne su bolesti također vodeći uzrok mortaliteta, što dokazuje činjenica da je u 2009. godini u Hrvatskoj od bolesti srca i krvnih žila umrlo oko 26 tisuća ljudi, uz udio u ukupnom mortalitetu od 49,6% (2). Velike studije pokazuju da je ukupna smrtnost od akutnog infarkta miokarda u prvom mjesecu bolesti do čak 50%, dok na smrtnost od infarkta miokarda unutar prva dva sata od početka simptoma otpada oko polovica ukupne smrtnosti (3). Ishemijska bolest srca se u svim dobnim skupinama javlja značajno češće u muškaraca nego u žena (omjer 4-8:1) dok se u dobi >70 godina taj omjer gotovo izjednačava (4). Najčešći uzrok ishemijske bolesti srca su aterosklerotske promjene na koronarnim krvnim žilama, koje ovisno o tipu aterosklerotskog plaka (stabilan ili nestabilan) uzrokuju različite kliničke pojavnosti ishemijske bolesti srca.

Sekundarna prevencija ishemijske bolesti srca iznimno je važna zbog velikog broja bolesnika koji prežive akutni srčani infarkt te posljedično tome imaju simptome angine pektoris ili kroničnog srčanog popuštanja, uz značajno sniženu kvalitetu života i visoke troškove liječenja i zdravstvene skrbi. Pronalaženje kratkoročnih i dugoročnih prognostičkih čimbenika rizika u bolesnika nakon preboljelog infarkta srca te intervencija i promjena načina života koji bi poboljšali preživljavanje i kvalitetu njihovog života uz smanjenje troškova skrbi, čini danas važan dio aktivnosti kliničke kardiologije.

Prepoznato je nekoliko velikih neovisnih čimbenika rizika za koronarnu bolest kao što su pušenje, arterijska hipertenzija, šećerna bolest, sedentarni način života te hiperkolesterolemija za koju su studije pokazale da predstavlja najznačajniji neovisni čimbenik rizika (5).

Posljednjih je godina naglašena važnost primarne prevencije koronarne bolesti koja je poglavito usmjerena na kontrolu spomenutih čimbenika rizika (regulacija lipidnog profila, prestanak pušenja, kontrola arterijskog tlaka, dijetalni režim prehrane sa smanjenim unosom soli i životinjskih masnoća te svakodnevna fizička aktivnost). U razvijenim zemljama upravo je međudjelovanje primarne prevencije, uvođenje prehospitalne fibrinolitičke terapije, provođenje mjera kardiopulmonalne resuscitacije na terenu te novih medikamentnih i intervencijskih mogućnosti liječenja dovelo do smanjenja učestalosti i smrtnosti od ishemijske bolesti srca.

1.1.1. Akutni koronarni sindrom

Akutni koronarni sindrom obuhvaća skup kliničkih sindroma nastalih kao posljedica naglog poremećaja cirkulacije u koronarnim arterijama s posljedičnom ishemijom pripadajućeg dijela miokarda. Ovisno o tome radi li se o kompletnoj okluziji koronarne arterije ili samo stenozi različitog stupnja uzrokovanoj najčešće rupturom nestabilnog aterosklerotskog plaka klinički, elektrokardiografski i terapijski razlikujemo akutni infarkt miokarda s elevacijom ST segmenta s jedne strane te nestabilnu anginu pectoris i akutni infarkt miokarda bez ST elevacije s druge strane. U početnom su dijagnostičkom algoritmu osim anamneze od ključnog značenja snimanje 12-kanalnog elektrokardiograma te određivanje markera miokardijalne nekroze (kreatin-kinaze, MB frakcije kreatin-kinaze te troponina T ili I). Farmakološko se liječenje sastoji od antitrombotske (acetilsalicilna kiselina, inhibitori P2Y₁₂-receptora, inhibitori glikoproteina IIb/IIIa), antikoagulantne (niskomolekularni heparin) i antiishemijske terapije (nitrati, betaadrenergički blokatori). Ovisno o trajanju simptoma bolesti te elektrokardiografskim promjenama pristupa se različitim metodama revaskularizacije miokarda (parenteralna trombolitička terapija te invazivne metode revaskularizacije) (6).

1.1.2. Stabilna koronarna bolest

Stabilna angina pectoris klinički je entitet uzrokovan stabilnim aterosklerotskim plakom koji značajno sužava lumen koronarne arterije, a koji je karakteriziran bolom, nelagodnom u prsima ili dispnejom. Navedeni su simptomi najčešće izazvani fizičkom naporom ili nekom stresnom situacijom, traju do desetak minuta i prestaju otklanjanjem provocirajućih faktora ili primjenom brzodjelujućeg nitrata. Tijek bolesti ovisi o više čimbenika dok je najvažniji prognostički čimbenik stupanj sistoličke funkcije lijevog ventrikula. U dijagnostičkom je algoritmu dobro uzeta anamneza od iznimne važnosti. Stabilna se angina pectoris prema težini simptoma klasificira u četiri stadija (CCS I-IV) prema Kanadskom udruženju za kardiovaskularne bolesti (CCS; engl. *Canadian Cardiovascular Society*) (7). Temeljni je cilj dijagnostičkih pretraga procjena stupnja stenoze koronarnih arterija odnosno broja aterosklerozom zahvaćenih arterija. Farmakološko je liječenje prema smjernicama usmjereno s jedne strane prevenciji infarkta miokarda i kardiovaskularne smrti (antitrombocitna terapija, statini, inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima, betaadrenergički blokatori), a s druge strane smanjenu simptoma ishemije (brzo i dugodjelujući nitrati, metabolička terapija). Krajnji je cilj liječenja revaskularizacija miokarda (perkutana koronarna intervencija ili aortokoronarno premoštenje) (8).

1.2. Invazivno liječenje koronarne bolesti

Obzirom da se primjenom isključivo medikamentne terapije gotovo nikada ne uspijeva postići potpuna restitucija lumena aterosklerozom zahvaćene koronarne arterije, kompletna se revaskularizacija postiže perkutanom koronarnom intervencijom ili aortokoronarnim premoštenjem (9).

1.2.1 Perkutana koronarna intervencija

Od 1977. godine, kada je švicarski radiolog dr. Andreas Grüntzig izvršio prvu perkutanu transluminalnu koronarnu angioplastiku (PTCA; engl. *Percutaneous transluminal coronary angioplasty*), odnosno perkutanu koronarnu intervenciju, ta je metoda liječenja koronarne bolesti doživjela vrtoglavi rast i razvoj (10). Učestalost primjene perkutane koronarne

intervencije (PCI; engl. *Percutaneous coronary intervention*) u liječenju ishemijske koronarne bolesti u posljednjih je nekoliko desetljeća dramatično porasla. U Sjedinjenim se Američkim Državama godišnje učini oko milijun PCI procedura čime se nadmašuje broj kirurških zahvata revaskularizacije miokarda (1). Metodološki razlikujemo balonsku dilataciju koja se danas sve rjeđe primjenjuje nasuprot dilatacije uz implantaciju potpornice (stenta). Obzirom na konkomitantnu terapiju razlikujemo *primarnu PCI*, odnosno intervenciju bez prethodne fibrinolitičke terapije, potom *PCI kombiniranu s fibrinolitičkom terapijom* te «*spašavajuću*» *PCI* (engl. *rescue PCI*) – intervencijski zahvat nakon neuspješne primjene fibrinolize. Razvojem novih tehnologija u proizvodnji potpornica (metalni stentovi, stentovi koji luče lijek) postignuto je smanjenje restenoza u stentu te samim tim i potreba za reintervencijom (9).

1.2.2. Aortokoronarno premoštenje

Kirurška revaskularizacija miokarda (CABG; engl. *Coronary artery bypass grafting*) uglavnom je indicirana je kod bolesnika kod kojih je verificirana stenoza stabla lijeve koronarne arterije („*left main*“ stenoza), zatim trožilna koronarna bolest (ili dvožilna koja uključuje proksimalni segment prednje silazne grane lijeve koronarne arterije uz „*SYNTAX score*” >22) (11, 12), smanjena globalna sistolička funkcija lijeve klijetke (procijenjena ejskijska frakcija <50%) te šećerna bolest (11). Postoje također i slučajevi potrebe hitnog kardiokirurškog zahvata u akutnom infarktu miokarda zbog akutno nastale teške mitralne insuficijencije uslijed rupture papilarnog mišića, novonastalog ventrikularnog septalnog defekta ili komplikacija primarne PCI (13).

Najčešće upotrebljavane krvne žile u konstruiranju premosnica su *arteria thoracica interna* te *vena saphena magna*. Desetogodišnja prohodnost venskih graftova je oko 60%, dok su arterijske premosnice prohodne u više od 90% slučajeva. Rana okluzija venskog grafta (unutar mjesec dana od operativnog zahvata) najčešće je uzrokovana trombozom. U kasnijem tijeku prve postoperacijske godine ključnu ulogu u razvoju stenoze ili okluzije grafta imaju intimalna hiperplazija te ubrzani aterosklerotski procesi u sklopu pseudoarterijalizacije venske premosnice (10).

Kirurški postupak aortokoronarnog premoštenja može se vršiti s ili bez uporabe stroja za izvantjelesni krvotok. Potonji, tzv. „*off pump*“ CABG relativno je novija i manje invazivna metoda (oko 20% zahvata) koja uključuje manju potrebu za transfuzijskim liječenjem, manje ishemijski perioperativno oštećenje miokarda te manju učestalost renalne insuficijencije uz podjednako preživljenje (14).

1.3. Antiagregacijska terapija

Trombociti su stanice bez jezgre koje nastaju fragmentacijom citoplazme megakariocita iz koštane srži. Predstavljaju ključnu staničnu komponentnu procesa hemostaze. Isto tako imaju veliku ulogu u aterotrombozi obzirom na njihovu sposobnost adhezije na oštećene dijelove endotela, kemotaksije okolnih trombocita, otpuštanja vazoaktivnih medijatora i promotora vazokonstrikcije (15). Mnogi danas dostupni inhibitori agregacije trombocita (acetilsalicilna kiselina, inhibitori P2Y₁₂-receptora, blokatori receptora glikoproteina IIb/IIIa) djeluju na različitim mjestima (vežu se na različite receptore na površini trombocita) i različitim mehanizmima inhibiraju o kalciju ovisne puteve aktivacije trombocita (16). Time se postiže smanjenje rizika od trombotskih događaja (17), međutim uz povećani rizik od krvarenja ovisan o vrsti odnosno kombinaciji lijekova (18).

1.3.1. Acetilsalicilna kiselina

Acetilsalicilna kiselina (aspirin, dalje u tekstu: ASK) jedan je od najstarijih komercijaliziranih lijekova još uvijek u kliničkoj upotrebi. Sintetizirana je 1897. godine kao sredstvo s antipiretičkim odnosno protuupalnim učincima (19). Tek 50-ih godina prošlog stoljeća počela su istraživanja učinaka ASK u smislu inhibicije agregacije trombocita koja su dokazala moguću ulogu ASK u prevenciji koronarne tromboze (20).

Trombociti i endotelne stanice koriste prostaglandin H₂ za stvaranje tromboksana A₂ (TXA₂) koji potiče agregaciju trombocita i vazokonstrikciju te prostaciklina (PGI₂) koji dovodi do vazodilatacije i inhibira agregaciju. Stvaranje TXA₂ posredovano je aktivnošću izoenzima ciklooksigenaze 1 (COX-1) te stoga visoko osjetljivo na inhibiciju acetilsalicilnom kiselinom. ASK već u nižim dozama (75-150 mg) ireverzibilno acetilira enzim COX-1,

vežući se za aminokiselinu serin na položaju 529, što predstavlja daleko najvažniji antitrombocitni učinak aspirina (21). Na taj način posredno inhibira sintezu TXA₂, koji je vrlo potentan aktivator trombocita, a koji kako je navedeno između ostalog uzrokuje vazokonstrikciju i proliferaciju glatke muskulature (22).

Obzirom da su trombociti primitivne stanice koje ne mogu sintetizirati proteine, inhibicija COX-1 aktivnosti u trombocitu traje koliko i životni vijek trombocita (8-10 dana) (23).

Inducibilna forma enzima ciklooksigenaze (COX-2) nalazi se primarno u stanicama endotela i monocitima, međutim izražena je i u novostvorenim trombocitima poglavito u kontekstu njihovog pojačanog stvaranja (24). Aktivnost COX-2 enzima glavni je izvor vaskularnog PGI₂, neosjetljiv na inhibiciju nižim dozama ASK (25). Kao inhibitor COX-2 aktivnosti vežući se za aminokiselinu serin na položaju 516, ASK je oko 170 puta manje potentna (16, 26). Radi toga potrebne su 10-100 puta veće doze ASK kada se koristi kao protuupalni, a ne antiagregacijski lijek (26). ASK interferira u procesu koagulacije na više razina. Smanjuje produkciju trombina, inhibirajući pritom trombinom posredovane koagulacijske procese. Acetilirajući fibrinogen ASK uzrokuje povećanu propusnost fibrinskog ugruška te njegovu pojačanu lizu (26).

ASK se nakon ingestije vrlo brzo apsorbira u želucu i tankom crijevu te se već nakon 30-40 minuta postižu vršne koncentracije u plazmi uz inhibiciju agregacije trombocita detektabilnu već unutar jednog sata (26). Poluvrijeme djelovanja u plazmi je kratko (15-20 minuta), međutim učinak je dugotrajan radi ireverzibilne acetilacije COX-1 enzima. ASK također acetilira i megakariocitnu COX-1 inhibirajući tako produkciju tromboksana i u novostvorenim trombocitima (27).

U sekundarnoj bi prevenciji gotovo svi kardiovaskularni bolesnici, ukoliko nemaju kontraindikacija, trebali uzimati ASK radi dokazanog prosječno 25%-tnog smanjenja rizika ponovnih neželjenih kardiovaskularnih događaja (16).

Brojne studije i meta-analize pokazuju da je doza ASK 75-100 mg dostatna za smanjenje rizika od infarkta miokarda i smrti kod stabilne (28) odnosno nestabilne koronarne bolesti (29) te smanjenje rizika od moždanog udara i smrti u bolesnika nakon preboljele tranzitorne ishemijske atake (30) ili karotidne trombendarterektomije (31). Rezultati CURRENT-OASIS-7 studije (engl. *A randomized, 2x2 factorial trial evaluating optimal dosing strategies for clopidogrel and aspirin in patients with ST and non-ST elevation acute coronary syndromes*

managed with an early invasive strategy) pokazuju kako viša doza ASK (300-325 mg) nema nikakvih prednosti u odnosu na standardnu dozu (75-100 mg) uz prevenciji neželjenih kardiovaskularnih događanja u bolesnika nakon akutnog infarkta miokarda (32).

Najčešće su nuspojave uzimanja ASK gastrointestinalne tegobe u smislu mučnine, nelagode u truhu i povraćanja, što se do neke mjere može reducirati uzimanjem želučano protektivnog oblika ASK (16). Učestalost i težina nuspojava vezani su uz dozu ASK. Standardne doze ASK gotovo da udvostručuju rizik od gastrointestinalnog krvarenja i povećavaju rizik od intracerebralne hemoragije za 65%, međutim u apsolutnim je brojevima potrebno liječiti 769 bolesnika kroz godinu dana da bi uzrokovali jedno krvarenje (33).

Zbog povećanog rizika od krvarenja bolesnicima bez poznate kardiovaskularne bolesti u primarnoj prevenciji ne bi trebalo davati ASK (34). Rezultati nekih studija o povoljnim učincima ASK na redukciju učestalosti i smrtnosti od kolorektalnog karcinoma (35) mogli bi promijeniti mišljenje o širem uvođenju ASK u primarnoj prevenciji.

1.3.2. Antiagregacijska terapija nakon kirurške revaskularizacije miokarda

Obzirom da trombociti igraju ključnu ulogu u patofiziologiji tromboze preosnica, ASK jest osnovni antiagregacijski lijek za koji je dokazano da poboljšava prohodnost preosnica u prvoj godini nakon revaskularizacije miokarda (36, 37). Terapija ASK započeta unutar 48 sati nakon CABG zahvata, a koja se daje doživotno, smanjuje rizik smrti bolesnika za 65% (38). Unatoč tome primjena ASK ne uspijeva u potpunosti otkloniti problem rane tromboze preosnica u prvom mjesecu nakon operativnog zahvata (36, 37, 39). Korištenje nižih doza želučano otporne formulacije ASK (<100 mg) povezano je s suboptimalnom inhibicijom agregacije trombocita u gotovo polovice ispitivanih bolesnika sa stabilnom koronarnom bolesti (23).

Prednost monoterapije klopidogetromom u odnosu na ASK u bolesnika nakon CABG dosadašnjim studijama nije uniformno dokazana (40). Rezultati CAPRIE studije (engl. *Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events*) u jednoj mjeri (i uz značajna ograničenja) podastiru dokaze o smanjenu relativnog rizika neželjenih kardiovaskularnih događaja u bolesnika na terapiji klopidogetromom u odnosu na ASK (41, 42).

Rezultati CASCADE studije (engl. *The clopidogrel after surgery for coronary artery disease*) nisu pokazali očekivanu dobrobit uvođenja klopidogrela uz ASK na poboljšanje prohodnosti venske prenosnice nakon godine dana (43).

Jedna meta-analiza 14 kliničkih studija u bolesnika nakon CABG s ili bez upotrebe stroja za izvantjelesni krvotok također je pokazala da dodavanje klopidogrela uz ASK (ili klopidogrel sam) ne pridonosi smanjenju rizika od neželjenih kardiovaskularnih događaja u odnosu na bolesnike koji uzimaju samo ASK (44).

Recentne smjernice za primjenu antiagregacijske terapije preporučuju davanje 100-325 mg ASK doživotno bolesnicima nakon CABG. Jedino u slučaju preosjetljivosti odnosno alergije na ASK u terapiji se može koristiti klopidogrel 75 mg (13).

1.4. Otpornost na acetilsalicilnu kiselinu

Pojam otpornosti na acetilsalicilnu kiselinu (ASR; engl. *aspirin resistance*) u suvremenoj literaturi izaziva brojne kontroverze (45). Neke su opservacijske studije pokazale da se u gotovo jedne trećine bolesnika koji uzimaju ASK nalazi laboratorijski dokazana smanjena inhibicija agregacije trombocita uz povišene koncentracije TXA u urinu (46, 47). Obzirom na velike razlike među pojedinim studijama glede karakteristika bolesnika, korištene ostale medikamentne terapije, testova korištenih za procjenu inhibicije agregacije trombocita i „cut off” vrijednosti rezultata, teško je adekvatno procijeniti učestalost aspirinske rezistencije (48).

Postoje studije koje su dokazale da je razina inhibicije agregacije trombocita ovisna o dozi ASK (49). Isto tako neke su studije dokazale da se veliki neželjeni kardiovaskularni događaji mogu do neke mjere predvidjeti nekim testovima inhibicije agregacije trombocita, međutim njihova je učestalost izrazito niska (50). Postoje dokazi o kliničkoj implikaciji aspirinske rezistencije u bolesnika sa stabilnom anginom pectoris, u bolesnika nakon preboljelog infarkta miokarda te učinjene PCI, u smislu povećanog rizika od nastanka neželjenih kardiovaskularnih događaja (28).

S druge strane rezultati studije ASCET (engl. *Aspirin nonresponsiveness and clopidogrel endpoint trial*) nisu uspjeli dokazati bolji učinak klopidogrela u odnosu na ASK kod aspirin rezistentnih stabilnih kardiovaskularnih bolesnika (51).

Rezultati velike meta-analize 20-ak kliničkih studija (ukupno oko 3000 kardiovaskularnih bolesnika) pokazuju da dvojna antiagregacijska terapija nema nikakvih kliničkih prednosti u odnosu na ASK kod aspirin rezistentnih bolesnika (52).

Prema literarnim podacima oko 30-40% kardiokirurški revaskulariziranih bolesnika boluje od šećerne bolesti (53). Podaci o utjecaju šećerne bolesti na učestalost aspirinske rezistencije u tih bolesnika su oprečni. Prema rezultatima nekih istraživanja gotovo svaki četvrti dijabetičar ima pojačanu agregabilnost trombocita unatoč terapiji ASK (54). S druge strane postoji jedna studija koja je dokazala kako je otpornost na acetilsalicilnu kiselinu u dijabetičara povezana isključivo s pušenjem i povišenim vrijednostima lipoproteina niske gustoće (LDL) (55).

Također postoje dokazi o povećanoj učestalosti rezistencije na ASK nakon CABG u bolesnika s kliničkom slikom kroničnog srčanog popuštanja što se tumači promjenama u unutarstaničnom metabolizmu trombocita (56).

1.4.1. Definicija i patofiziologija otpornosti na acetilsalicilnu kiselinu

Radna grupa za aspirinsku rezistenciju, obzirom na dosadašnje spoznaje o mehanizmima te kliničkom značaju rezistencije, još nije uspjela zajednički usuglasiti farmakološku i kliničku definiciju (50). Farmakološki gledano ona se definira kao poremećaj inhibicije agregacije trombocita posredovane acetilsalicilnom kiselinom, odnosno neučinkovitost ASK u smanjenju sinteze tromboksana A₂. Iako se konsenzus o klinički smisljenoj definiciji aspirinske rezistencije tek treba donijeti, ona se za sada definira kao neučinkovitost ASK u sprečavanju akutnih trombotskih događaja u bolesnika koji redovito i u primjerenoj dozi uzimaju ASK (50).

Pretpostavljaju se različiti mehanizmi nastanka aspirinske rezistencije. Bilo da je to smanjena bioraspodivnost ASK uzrokovana nesuradljivošću bolesnika ili istovremenom primjenom drugih nesteroidnih antireumatika koji se „natječu“ za isto vezno mjesto na COX-1 enzimu, zatim pojačana sinteza (engl. *turn-over*) trombocita te alternativni putevi aktivacije trombocita kao što je pojačana ekspresija COX-2 enzima ili njezinih izoformi (57), pojačana osjetljivost trombocita na izlaganje kolagenu odnosno adenozin difosfatu (ADP) te formiranje tzv. izoprostana. Isto tako polimorfizam gena koji kodiraju slijed aminokiselina za COX-1,

TXA₂, ADP receptor P2Y₁₂ ili faktor XIII može biti uzrokom aspirinske rezistencije (50, 58).

Prema Weberu postoje tri tipa aspirinske rezistencije, obzirom na inhibiciju sinteze TXA₂ (59). Tip 1, tzv. farmakokinetički tip podrazumijeva ASK rezistenciju „in vivo“ koja nestaje u „in vitro“ uvjetima nakon dodavanja ASK (neredovito uzimanje terapije, drugi NSAID u terapiji). Tip 2, tzv. farmakodinamički tip pretpostavlja rezistenciju u „in vivo“ i „in vitro“ uvjetima. Tip 3 rezistencije identificira trombocite u kojih ASK postiže svoj farmakodinamički učinak, koji međutim biva prevladan drugim ASK neovisnim faktorima aktivacije trombocita (polimorfizam gena za COX-1 ili receptor GpIIb/IIIa, odnosno formiranje izoprostana kao ne-enzimatski nastalih metabolita arahidonske kiseline).

1.4.2. Otpornost na acetilsalicilnu kiselinu i kardiokirurška revaskularizacija miokarda

Malobrojne su studije proučavale učestalost i kliničko značenje aspirinske rezistencije u bolesnika nakon kirurške revaskularizacije miokarda (60, 61, 62). Rezultati istih značajno se razlikuju poglavito glede učestalosti ASK rezistencije. Studije su se značajno razlikovale obzirom na dizajn, broj promatranih bolesnika, dozu ASK te trajanje perioda praćenja, što sa sobom povlači i značajne razlike u njihovim rezultatima, poglavito u kontekstu kliničke vrijednosti aspirinske rezistencije.

Isto je tako važno naglasiti da su se dosadašnja istraživanja aspirinske rezistencije u CABG bolesnika orijentirala poglavito na rano poslijeoperativno razdoblje (do mjesec dana od operativnog zahvata) (61, 63, 64, 65). Sukladno tome većina je studija pokazala povećanu učestalost aspirinske rezistencije u ranom poslijeoperacijskom periodu (unutar mjesec dana, ovisno o vremenu koje je prošlo od CABG zahvata procijenjena učestalost varirala je između 10-90%) (60, 61, 64, 65). Tumačenja tih rezultata su različita, bilo da se radi o povećanoj sintezi i reaktivnosti trombocita, posljedici sistemskog upalnog odgovora ili pojačanoj ekspresiji imunoizoforne COX-2a enzima odnosno promjene u replikaciji trombocitne COX-2 mRNA (66).

Pojedine podgrupe CABG bolesnika ovisno o korištenju stroja za izvantjelesni krvotok također su bile predmetom brojnih studija.

Kod bolesnika nakon CABG uz korištenje stroja za izvantjelesni krvotok zamijećena je u ranom poslijeoperacijskom razdoblju fazi veća učestalost otpornosti na ASK (67, 68). Navedeno se tumači povećanim sistemskim upalnim odgovorom (69) odnosno pojačanom aktivnošću i produkcijom trombocita (70, 71).

U bolesnika nakon „off-pump“ kirurškog zahvata također je registrirana otpornost na ASK (61) međutim njena je učestalost značajno manja u odnosu na “on-pump” CABG, što se tumači manjim intenzitetom sistemskog upalnog odgovora (72, 73, 74, 75).

Podaci o kliničkom ishodu bolesnika s laboratorijski dokazanom aspirinskom rezistencijom nakon kirurške revaskularizacije miokarda su limitirani.

Postoje studije koje uspoređuju učinak dodavanja klopidogrela 75 mg uz ASK u različitim dozama (75-300 mg) kod aspirin rezistentnih bolesnika nakon CABG (76, 77).

Postoji nekoliko studija na malom broju bolesnika koje su proučavale kliničko značenje ASK rezistencije nakon CABG zahvata, a koje podastiru u jednoj mjeri dokaze da su trombociti u bolesnika s okluzijom venskog grafta nakon CABG zahvata manje osjetljivi na djelovanje ASK (62, 78).

Ne postoje kliničke studije koje direktno uspoređuju učinke niskih, srednjih i visokih doza ASK u bolesnika s dokazanom ASK rezistencijom nakon aortokoronarnog premoštenja iako neke meta-analize pokazuju statistički značajnu prevalenciju ASK rezistencije u bolesnika na dozi ASK manjoj ili jednakoj 100 mg u odnosu na dozu od 300 mg (49, 79).

Jedna je studija dokazala da intravenska primjena ASK u ranoj postoperativnoj fazi nakon CABG smanjuje prevalenciju otpornosti na ASK međutim bez poznatog kliničkog značaja (80).

Unatoč svim dosadašnjim provedenim istraživanjima još uvijek ne postoje čvrsti dokazi o potrebi revizije antiagregacijske terapije (bilo da se radi o zamjeni ASK klopidogrelom ili drugim inhibitorom receptora P2Y12 ili o uvođenju dvojne antiagregacijske terapije) u bolesnika s laboratorijski dokazanom aspirinskom rezistencijom (13, 50).

Stanje u Republici Hrvatskoj vezano uz obrađenu temu je različito. Ukupno pet kardiokirurških centara upućuju svoje bolesnike nakon CABG na stacionarnu kardiološku rehabilitaciju u Specijalnu bolnicu Krapinske Toplice. Dva centra gotovo svim bolesnicima postoperativno uvode dvojnu antiagregacijsku terapiju (ASK + inhibitor receptora P2Y12) bez prethodnog testiranja agregabilnosti trombocita. Dva se centra striktno pridržavaju još

uvijek važećih smjernica i bolesnicima uvode postoperativno samo ASK u dozi 100-150 mg, također bez testiranja agregacije. U jednom se centru gotovo svim bolesnicima nakon CABG određuje stupanj inhibicije agregacije trombocita i temeljem nalaza bolesnike otpuštaju s dozom ASK 100 mg (uredno inhibirana agregacija trombocita posredovana ASK) odnosno 300 mg (laboratorijski dokazana poremećena inhibicija agregacije trombocita u smislu otpornosti na ASK).

Upravo te spomenute razlike u određivanju antiagregacijske terapije nakon kirurške revaskularizacije miokarda u našoj zemlji potaknule su nas na ovo istraživanje.

1.5. Metode određivanja otpornosti na acetilsalicilnu kiselinu

Danas postoji više različitih laboratorijskih načina detekcije neadekvatnog odgovora trombocita na antiagregacijsku terapiju. Postojeći testovi funkcije trombocita nisu jednako učinkoviti u procjeni antitrombocitnog učinka ASK uz značajne razlike u dobivenim rezultatima (81). Korist tih testova u kliničkoj procjeni rezistencije na ASK još je uvijek nepoznata (81).

Svjetlosna ili optička transmisijaska agregometrija (LTA; engl. *Light transmission aggregometry*) još se uvijek smatra “zlatnim standardom” u laboratorijskom određivanju funkcije trombocita, međutim zbog svoje je kompleksnosti i dugotrajnosti testiranja dostupna samo u specijaliziranim laboratorijima (50, 82, 83). Temelji se na principu mjerenja porasta prolaza svjetlosnog snopa kroz suspenziju posebno pripremljene plazme bogate trombocitima (PRP; engl. *Platelet-rich plasma*) do čega dolazi nakon dodatka nekog od agonista agregacije (adenozin difosfat, adrenalin, trombin, kolagen, arahidonska kiselina) čime se potiče stvaranje trombocitnih agregata. Uz arahidonsku kiselinu kao agonist agregacije granica otpornosti na ASK je rezultat veći ili jednak 20% (83, 84).

Obzirom na navedene nedostatke LTA u kliničku su upotrebu uvedeni razni uređaji za procjenu funkcije agregacije trombocita za korištenje uz krevet bolesnika (POCT; engl. *Point of care testing*), međutim malo se zna o mogućnostima međusobnog uspoređivanja rezultata njihovih testiranja (81).

VerifyNow-Aspirin™ (Ultegra Rapid Platelet Function Assay, Accumetrics Inc., San Diego, California) jest metoda koja se temelji na principu sličnom LTA. Puna se krv dodaje u

testnu komoricu u kojoj se nalazi arahidonska kiselina kao agonist agregacije te fibrinogenom obložene mikročestice, što dovodi do njihove aglutinacije. Propusnost za prolaz svjetlosti proporcionalna je jačini agregacije i izražava se u jedinicama aspirinske reakcije (ARU; engl. *Aspirin reaction units*). Granica otpornosti na ASK jest rezultat veći ili jednak 500 ARU (84, 85).

PFA 100® (Platelet function analyzer, Siemens Healthcare Diagnostics, Inc., Deerfield, Illinois) još je jedna POCT metoda koja ispituje funkciju trombocita oponašajući sile smicanja kojima su trombociti prirodno izloženi na mjestu endotelne ozljede u krvnoj struji. Mjeri se vrijeme zatvaranja (CT; engl. *closure time*) koje je potrebno da dođe do stvaranja okluzivnog trombocitnog čepa na otvoru membrane jednokratne kasete koja je obložena različitom mješavinom agonista: kolagen i adrenalin (COL/EPI koja se najčešće radi u dijagnostici aspirinske rezistencije) ili kolagen i ADP (COL/ADP). Metoda je jednostavna i brza te zahtijeva mali uzorak krvi, međutim skupa je, a rezultati su ovisni o hematokritu i koncentraciji von Willebrandova faktora u plazmi. Granica otpornosti na ASK uz agonist COL/EPI je ovisno o autoru manja od 165-203 sekunde (84, 86).

Određivanje koncentracije tromboksana B2 (TXB2) u serumu i njegova metabolita u urinu jest neinvazivna metoda procjene funkcije trombocita uz mogućnost dugotrajnijeg pohranjivanja uzoraka do trenutka testiranja. Rezultati ove metode odraz su aktivacije trombocita posredovane COX1 enzimom koji je zapravo mjesto antiagregacijskog djelovanja ASK, međutim ovisni su do neke mjere o ekskrecijskoj funkciji bubrega, a ne uzimaju u obzir i postojeći, iako mali, utjecaj metabolita COX2 enzima. Granica otpornosti na ASK je iznad 75 percentile koncentracije TXB2 u urinu (84, 87).

1.5.1. Impedancijska agregometrija

U određivanju agregabilnosti trombocita u izradi ove disertacije koristila se, u odnosu na ranije spomenute, najnovija POCT metoda **Multiplate® analyzer** (Multiple platelet function analyzer, Dynabyte, Munich, Germany), a čiji su rezultati u usporedbi s ostalim POCT metodama validirani u više studija (88, 89, 90, 91). Uzorak pune heparinizirane krvi inkubira se u fiziološkoj otopini 90 sekundi na radnoj temperaturi aparata od 36-37°C nakon čega se uzorku dodaje odgovarajući reagens ovisno o željenom testiranju (ADP test, ADP test HS,

ASPI test, TRAP test, COL test, RISTO low, RISTO high). Nakon inkubacije u trajanju od 6 minuta aparat izbacuje grafički prikaz krivulje agregacije uz pripadajuću brojčanu vrijednost. Metoda se temelji na principu detekcije promjena u impedanciji između dviju elektroda ovisnih o agregaciji trombocita na njihovoj površini. Multiplom elektronskom agregometrijom postiže se kontrola kvalitete mjerenja putem dva para senzora uz potrebnu vrlo malu količinu uzorka pune krvi.

U procjeni rezidualne aktivnosti trombocita u ovom smo istraživanju koristili dva reagensa: ASPI test i TRAP test (engl. *Thrombin receptor activating peptide*).

ASPI test je visokosenzitiv i specifičan u procjeni razine otpornosti na ASK, a koristi arahidonsku kiseline kao agonist agregacije trombocita. Rezultati se izražavaju u agregacijskim jedinicama (AU; engl. *Aggregation units*) po minuti (10 AU/min=1 U). Granica otpornosti na ASK je rezultat veći od 30 U (92).

TRAP test manje je senzitiv u procjeni agregacijske inhibicije posredovane ASK, a kao agonist agregacije koristi TRAP-6 (engl. *Thrombin receptor activating peptide 6*). Snižene vrijednosti testa nalazimo u prisutnosti antagonista receptora glikoproteina IIb/IIIa odnosno u stanjima prirodene deficijencije receptora GPIIb/IIIa (Glanzmanova trombastenija). Testiranje se temelji na aktivaciji receptora trombina posredovanoj peptidom 6 čime se stimulira agregacija trombocita putem proteazom aktiviranog receptora 1 (PAR-1). U odsutnosti specifičnog antagonista receptora GPIIb/IIIa, TRAP testom procjenjujemo bazičnu agregabilnost trombocita (90, 92).

1.6. Kardiološka rehabilitacija i otpornost na acetilsalicilnu kiselinu

Rehabilitacija kardiovaskularnih bolesnika obuhvaća kompleksne i dugotrajne procese koji uključuju medicinsku evaluaciju, programirani fizički trening, modifikaciju kardiovaskularnih čimbenika rizika, edukaciju i savjetovanja. Programi su dizajnirani s ciljem ograničenja fizioloških i psihosocijalnih učinaka srčanih bolesti, smanjenja rizika nagle smrti ili reinfarkta, kontroliranja simptoma bolesti, stabiliziranja ili smanjenja aterosklerotskih procesa i poboljšanja psihosocijalnog i radnog statusa odabranih bolesnika (93,92).

Najvažniji učinci kardiovaskularne rehabilitacije prema dosadašnjim znanstvenim radovima jesu poboljšanje funkcionalnog kapaciteta odnosno podnošenja napora (94, 95, 96,

97), smanjenje simptoma bolesti (98, 99), poboljšanje lipidnog statusa (100, 101, 102, 103, 104), smanjenje pušenja (105, 106), poboljšanje osjećaja dobrog zdravlja i smanjenje stresa (107, 108, 109), smanjenje smrtnosti (110, 111, 112).

I u bolesnika s lošom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, kardiološka se rehabilitacija pokazala učinkovitom u smanjenju smrtnosti (112).

Kardiološka rehabilitacija obično se provodi u tri faze: I. faza – akutna i rana postakutna hospitalna faza; II. faza – kasna postakutna hospitalna faza; III. faza – održavajuća faza (113).

II. faza rehabilitacije može se organizirati kao ambulatna ili stacionarna. Izabrani organizacijski model ovisi dominantno o stratifikaciji rizika kardioloških bolesnika, ali i o dostupnosti pojedinih oblika rehabilitacije, geografskim, transportnim, tradicijskim, financijskim i drugim čimbenicima (113, 114).

Ciljevi stacionarne rehabilitacije isti su kao i oni ambulatne rehabilitacije, ali su programi posebno strukturirani da omoguće intenzivnije i/ili kompleksnije intervencije. Idealno bi bilo da stacionarnu rehabilitaciju slijedi dugotrajni program ambulatne rehabilitacije.

Temeljne komponente rehabilitacijskih programa jesu: klinička pomoć i optimiziranje terapije za smanjenje simptoma i postizanje stabilnosti bolesti, fizički trening, edukacija i savjetovanje o čimbenicima rizika i promjenama životnog stila, biheviorističke intervencije, savjetovanje oko povratka na posao, praćenje bolesnika (113, 114, 115).

Podaci o utjecaju vježbanja na aktivnost trombocita su oprečni. Rezultati većine studija pokazuju da ravnoteža između sustava koagulacije i fibrinolize kod zdravih osoba ovisi o intenzitetu fizičkog napora odnosno programiranog treninga, odnosno da umjereni fizički trening aktivira procese fibrinolize bez provociranja stanja hiperkoagulabilnosti (116). U bolesnika s koronarnom bolešću agregacijska aktivnost trombocita raste s fizičkim naporom unatoč terapiji ASK (117). Isto tako kod bolesnika s povišenim arterijskom tlakom postoji prolongirana aktivacija trombocita nakon umjerenog fizičkog napora (118).

Rezultati jedne studije pokazali su kako u gotovo 20% ispitanika kardiovaskularnih bolesnika primjena ASK nije uspjela neutralizirati vježbanjem induciranu pojačanu agregabilnost trombocita, unatoč urednom nalazu inhibicije agregacije trombocita posredovane ASK učinjenom prije fizičkog treninga (119). Porast prevalencije otpornosti na

ASK uzrokovane vježbanjem povezuje se s višom koncentracijom solubilnog CD40L proteina u krvi (120).

2. HIPOTEZA

1. **Primarna hipoteza** - laboratorijski dokazana otpornost na acetilsalicilnu kiselinu u kasnom poslijeoperacijskom razdoblju u bolesnika nakon aortokoronarnog premoštenja klinički je značajna glede pojavnosti kasnijih velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja.

2. **Sekundarna hipoteza** - povećanjem doze ASK postiže se smanjenje prevalencije ASK rezistencije, a posljedično tome i neželjenih kardiovaskularnih događaja.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Brojne su studije istraživale prevalenciju aspirinske rezistencije u ranom poslijeoperacijskom razdoblju nakon kirurške revaskularizacije miokarda, rezultati kojih pokazuju maksimalnu prevalenciju 3-5 dana nakon operativnog zahvata s tendencijom daljnjeg smanjenja tijekom vremena. Međutim njezino kliničko značenje još uvijek nije do kraja razjašnjeno.

Primarni cilj ove doktorske disertacije bio je metodom impedancijske agregometrije ustanoviti kolika je učestalost laboratorijski dokazane aspirinske rezistencije tijekom kasnog poslijeoperacijskog razdoblja u bolesnika nakon aortokoronarnog premoštenja (između 1-6 mjeseci nakon kirurškog zahvata).

Nadalje studija je kroz primarne i sekundarne točke praćenja nastojala pokazati i u kojem je opsegu laboratorijski dokazana aspirinska rezistencija klinički relevantna glede pojavnosti kasnijih velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja.

Na kraju željeli smo utvrditi kakav je utjecaj povećanja doze ASK na prevalenciju aspirinske rezistencije kao i na klinički ishod aspirin rezistentnih bolesnika.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Osnovni podaci o ispitanicima i metodologiji istraživanja

Istraživanje je provedeno na Odjelu kardiološke rehabilitacije Specijalne Bolnice za medicinsku rehabilitaciju u Krapinskim Toplicama (u daljnjem tekstu „Odjel“) od ožujka 2010. godine do travnja 2013. godine.

U ovu je kliničku studiju uključeno 300 bolesnika starijih od 18 godina koji su primljeni na trodnevnu stacionarnu kardiološku rehabilitaciju u našu Ustanovu nakon učinjene kirurške revaskularizacije miokarda, unutar 1-6 mjeseci od dana operativnog zahvata.

Odjel je u trenutku pisanja disertacije obuhvaćao 148 bolničkih kreveta te 5 liječnika specijalista interne medicine (od toga tri subspecijalista kardiologa). Svi podaci o bolesnicima i njihovoj bolesti prikupljeni su uzimanjem detaljne anamneze i kliničkog statusa bolesnika. Bolesnici koji su sudjelovali u ovom istraživanju državljani su Republike Hrvatske i osiguranici Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje.

U izradi i provedbi istraživanja apsolutno je poštivana anonimnost bolesnika. Svaki bolesnik dobio je detaljan informirani pristanak kojeg je nakon detaljnog usmenog objašnjenja liječnika potpisao i time pristao biti sudionikom ove studije.

Plan i program studije predstavljen je kod dva neovisna etička povjerenstva (Bolnice za medicinsku rehabilitaciju Krapinske Toplice i Medicinskog fakulteta u Zagrebu) gdje je kao takav i odobren.

U svakom trenutku provođenja ovoga istraživanja pridržavali smo se načela uobičajene kliničke prakse uz maksimalnu zaštitu zdravlja bolesnika, a u skladu sa svim dosadašnjim znanstvenim dokazima i spoznajama iz navedenog područja istraživanja.

4.2. Kriteriji uključanja

Kriteriji uključanja bolesnika u studiju bili su aortokoronarno premoštenje učinjeno 1-6 mjeseci pred prijem na Odjel te antiagregacijska monoterapija ASK u dozi od 100 mg dnevno (enterički ili ne-enterički oblik lijeka).

4.3. Kriteriji neuključenja

Kriteriji neuključenja u studiju bili su: dvojna antiagregacijska terapija, peroralna antikoagulantna terapija, klinički jasno upalno zbivanje, uzimanje nesteroidnih antireumatika, umjetne srčane valvule, akutno ili kronično srčano popuštanje definirano ehokardiografskim nalazom ejekeijske frakcije <40%, kompleksne aritmije, nestabilna koronarna bolest, akutna venska ili arterijska tromboza, bilo kakvi drugi operativni zahvati nakon CABG te hematološke bolesti.

Tijekom trotjedne kardiološke rehabilitacije ni kod jednog uključenog bolesnika nije došlo do pojave stanja ili bolesti koje bi predstavljale indikaciju za isključenje iz studije. Ni jedan bolesnik tijekom hospitalizacije nije povukao informirani pristanak odnosno odustao od sudjelovanja u studiji.

4.4. Osnovni ustroj studije

Istraživanje je dizajnirano kao prospektivna monocentrična randomizirana kontrolirana studija.

Bolesnicima koji su zadovoljavali ranije navedene ulazne kriterije po prijemu je uzet detaljan status i anamneza. Upoznati su s postupcima i ciljevima studije, nakon čega su potpisali obavijesni pristanak.

Zatim je bolesnicima izvađen uzorak krvi za standardne hematološko-biokemijske pretrage (KKS, PV/INR, APTV, TV, fibrinogen, CRP, GUK, ureja, kreatinin, trigliceridi, kolesterol, HDL, LDL, kalij, natrij, bilirubin, AST, ALT), snimljen je EKG i učinjena neinvazivna kardiološka obrada (ergometrijsko testiranje, 24-satno snimanje EKG-a te transtorakalni ultrazvuk srca) što je uglavnom dio uobičajenog protokola kod prijema na Odjel.

Uzorci krvi za hematološke analize obrađeni su na hematološkom brojaču Cell-Dyn 1800. Koagulacijske analize krvi rađene su koagulometrijskim tehnikama na koagulometru Sysmex CA-560. Biokemijske su analize krvi rađene na analizatoru Olympus AU 400 (GUK, ureja, kreatinin, bilirubin, AST, ALT fotometrijski, K i Na potenciometrijski, trigliceridi

fotometrijski GPO-PAP, kolesterol fotometrijski CHOD-PAP, HDL-kolesterol homogenom enzimimunoinhibicijskom metodom, LDL-kolesterol direktnim određivanjem, CRP imunoturbidimetrijom).

12-kanalni elektrokardiogram snimljen je na uređaju Cardioline «Elan».

Ergometrijsko testiranje obavljeno je na bicikl-ergometru povezanom na računalnu jedinicu, model Cardioline ECT WS 2000. Test je bio maksimalan, simptomima ograničen. Početno je opterećenje iznosilo 50 W, uz povećanje opterećenja po 25 W svake dvije minute.

Ultrazvučni je pregled srca obavljen na uređaju Aloka Prosound alpha-10, širokopojasnom multifrekventnom sondom. Mjerenja srčanih šupljina vršena su iz M-moda, a istisna frakcija lijeve klijetke računata je iz M-moda po Teicholtzu i iz 2D (B-moda) po Simpsonu.

24-satni elektrokardiogram (Holter) bilježen je na trokanalnim ili dvanaestkanalnim uređajima DMS 300, a zapis je analiziran računalnim programom Cardioscan II, v. 10.2.0011. Zapis su pregledali iskusan tehničar i liječnik. Iz zapisa su uklonjeni artefakti te je potom učinjena automatska računalna analiza 24-satnog zapisa. Varijabilnost srčanog ritma (VSR) je analizirana tehnikom brze Fourierove transformacije. Za potrebe ovog istraživanja radi procjene VSR u vremenskoj je domeni analizirana SDNN.

Bolesnici su nakon inicijalne evaluacije bili uključeni u standardne rehabilitacijske procedure prosječnog trajanja od tri tjedna koje su uključivale: dozirani fizički trening, savjetovanje o načinu života i prehrane, psihološko savjetovanje, razgovor s liječnikom tijekom vizita, dva predavanja o koronarnoj bolesti i sekundarnoj prevenciji, po potrebi korekciju kardiološke medikamentne terapije. Temeljem rezultata ergometrijskog testa i procjene općeg stanja bolesnika određen je početni stupanj opterećenja u svakodnevnom fizičkom treningu tijekom rehabilitacije.

Fizički trening bolesnika provodio se svakodnevno, većinom grupno, a po potrebi individualno, uz vođenje posebne evidencijske liste za svakog bolesnika s podacima o pulsu, tlaku, subjektivnoj procjeni zamora prema Borgovoj skali i komentare fizioterapeuta i liječnika. Trening su nadzirali educirani fizioterapeuti i povremeno liječnik.

Kod prvog uključivanja u trening bolesnikov je elektrokardiogram praćen telemetrijski kao i kod svake promjene intenziteta treninga.

Dijetni režim prehrane sastojao se od ukupnog dnevnog energetskeg unosa od oko 1800 cal, uz udio masti u prehrani od 30-35% koje su većinom činile namirnice koje sadrže nezasićene masne kiseline biljnog podrijetla.

Radi ispitivanja učinka ASK na agregabilnost trombocita, bolesnicima je 4-6 dan od dolaska na Odjel (prosječno 5,1 dan), ujutro natašte (najmanje 12 sati nakon prethodnog fizičkog treninga) uzet uzorak krvi (2 ml u litij-hepariniziranu epruvetu). Nakon vađenja krvi epruveta s uzorkom mirovala je u vertikalnom položaju najmanje 30 minuta, a testiranje je provedeno najkasnije 180 minuta nakon vađenja krvi (minimalno 31 minutu, maksimalno 58 minuta, prosječno 39,08 minuta).

Korištena je metoda impedancijske agregometrije iz pune krvi pomoću aparata Multiplate® analizator (Multiple platelet function analyzer, Roche Diagnostics, Mannheim, Njemačka). Za procjenu rezidualne aktivacije trombocita uz terapiju ASK korišteni su ASPI test (arahidonska kiselina kao agonist aktivacije trombocita, 20 µL) i TRAP test (peptid koji aktivira receptor trombina, 20 µL). Nakon zagrijavanja aparata na radnu temperaturu 36-37°C u mjerne se posudice priključene na kabel za prijenos podataka dodalo 300 µL zagrijane fiziološke otopine (0,9% NaCl), zatim 300 µL pune krvi iz litij-heparinizirane epruvete te na kraju agonist agregacije (arahidonska kiselina odnosno peptidni aktivator receptora trombina). Rezultat pretrage izražen je u agregacijskim jedinicama (AU) po minuti (10 AU/min=1 U). Kao „cut off“ vrijednost ASPI testa prema dosadašnjim spoznajama uzeta je vrijednosti od 30 U (92). Vrijednosti manje ili jednako 30 U označavale su značajno sniženu rezidualnu aktivnost trombocita, a vrijednosti veće od 30 U smatrane su povišenom rezidualnom aktivnošću trombocita odnosno podrazumijevale su postojanje laboratorijski dokazane otpornosti na ASK. Referentni raspon vrijednosti rezultata u ASPI testu kod bolesnika koje ne uzimaju ASK bio je 79-141 (prema tvorničkim podacima aparata uz korištenje litij-hepariniziranih epruveta). Referentni raspon vrijednosti rezultata u TRAP testu kod bolesnika koje ne uzimaju ASK bio je 92-151 (uz korištenje litij-hepariniziranih epruveta).

Po otpustu kući bolesnici su kontaktirani telefonskim putem nakon 6 mjeseci, godinu dana te dvije godine (što je bilo konačno trajanje vremena praćenja u ovom istraživanju) i bili

zamoljeni da odgovore na prethodno uniformirani upitnik. Time su dobivene potrebne informacije o kliničkom stanju bolesnika, ponovljenim hospitalizacijama (pogoršanje osnovne bolesti u smislu okluzije grafta, razvoj srčanog popuštanja, reinfarkt miokarda, postoperativna angina pektoris, eventualna reoperacija, pojava klinički značajnih aritmija, iznenadna smrt). Kod 27 (9%) bolesnika uspostava nikakvog kontakta nije bila moguća, te su isti isključeni iz studije u dijelu procjene učestalosti neželjenih kardiovaskularnih događaja.

Primarna točka praćenja bila je smrt kardiovaskularnog uzroka.

Sekundarne točke praćenja bile su: ponovljeni infarkt miokarda, novonastala ili progresivna angina pektoris, ponovna revaskularizacija miokarda (PCI ili kardiokirurški zahvat), srčano popuštanje ili srčane aritmije koje zahtijevaju hospitalizaciju, komplikacije antiagregacijske terapije koje zahtijevaju bolničko liječenje, moždani udar te ukupna smrtnost.

4.4.1. Skupine bolesnika

Obzirom na nalaz impedancijske agregometrije formirane su dvije skupine bolesnika: **Skupina 1** obuhvatila je bolesnike kod kojih je verificiran uredan nalaz inhibicije agregacije trombocita uz terapiju ASK, tzv. *aspirin osjetljivi* bolesnici. **Skupina 2** obuhvatila je bolesnike kod kojih je registrirana ASK rezistencija, tzv. *aspirin rezistentni* bolesnici. Uspoređujući ove dvije skupine bolesnika određena je učestalost otpornosti na ASK u kasnoj postoperativnoj fazi nakon aortokoronarnog premoštenja.

Bolesnici iz skupine 2 nadalje su randomizirani (koristeći računalni program „*random number generator*“ koji generira parne ili neparne brojeve) u dvije podskupine: u **podskupini 2A** (parni brojevi) bolesnicima je povećana doza ASK na 300 mg dnevno, dok se kod bolesnika u **podskupini 2B** (neparni brojevi) terapija nije mijenjala, odnosno nastavili su uzimati ASK 100 mg. 10-14 dana (prosječno 11,4 dana) nakon provedenog inicijalnog testiranja agregacije trombocita bolesnicima iz **podskupine 2A** i **2B** ponovo je uzet uzorak krvi (2 ml u hepariniziranu epruvetu) za još jedno ispitivanje agregabilnosti trombocita sa svrhom procjene učinka povećanja doze ASK odnosno fizičkog treninga na prevalenciju aspirinske rezistencije.

4.5. Obrada podataka i statistička analiza

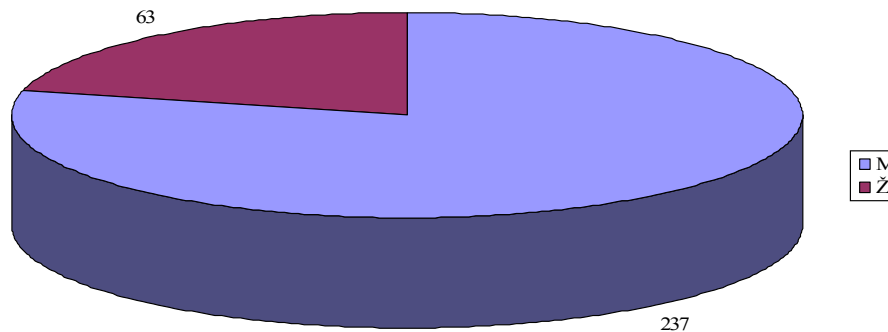
Ovaj je istraživački rad dizajniran kao prospektivna monocentrična randomizirana kontrolirana studija s vremenom praćenja od 2 godine. Podaci su prikupljeni u obliku pogodnom za računalom asistiranu obradu i statističke analize. Podaci su prikazani tablično i grafički. Kategorijske i nominalne vrijednosti su prikazane kroz odgovarajuće frekvencije i udjele, dok su se kvantitativne vrijednosti prikazale kroz medijane i interkvartilne raspone. Kolmogorov-Smirnovljevim testom analizirana je raspodjela kvantitativnih podataka te su se shodno dobivenim podacima primijenili odgovarajući neparametrijski testovi. Usporedbe između kvantitativnih vrijednosti analizirane su Kruskal-Wallisovim testom. Razlike u kategorijskim varijablama analizirane su X^2 testom. Povezanost pojedinih kliničkih parametara s vrijednostima ASPI i TRAPtesta analizirana je Spearmanovim korelacijskim koeficijentima. Wilcoxonov test je korišten u analizi razlike rezultatima ASPI testa u bolesnika iz Skupine 2A i 2B. Načinjen je binarni logistički regresijski model predikcije nastanka primarnih i sekundarnih kardiovaskularnih neželjenih događaja u odnosu na rezultate ASPI i TRAPtesta. Sve P vrijednosti manje od 0,05 su smatrane značajnima. U analizi se koristila statistička podrška IBM SPSS Statistics, verzija 21.0 (www.spss.com).

5. REZULTATI

5.1. Vrijednosti impedancijske agregometrije procijenjene ASPI testom u promatranih bolesnika

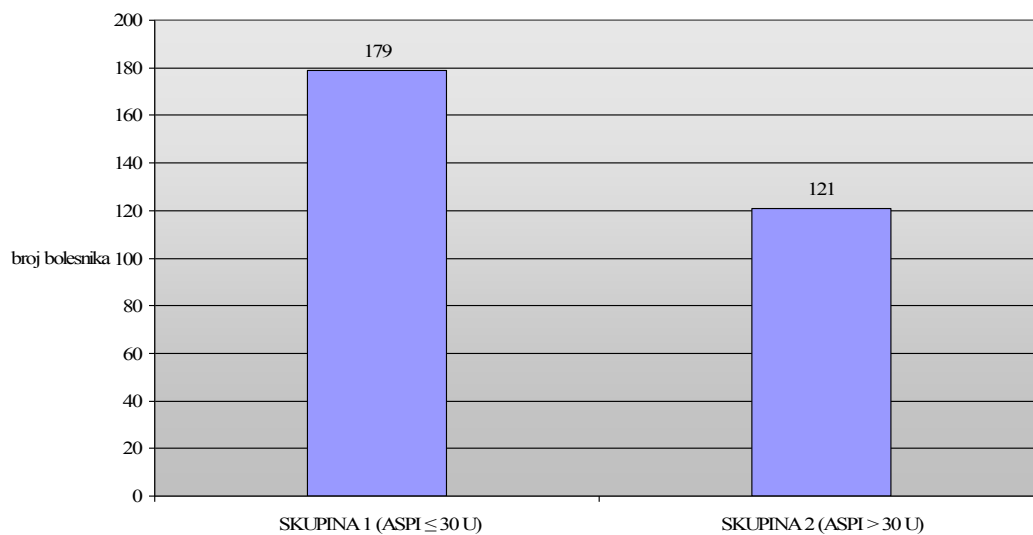
U studiju je inicijalno uključeno ukupno 300 bolesnika. Slika 1. prikazuje distribuciju bolesnika prema spolu. Bilo je 237 muškaraca (79%) i 63 žene (21%). Prosječna dob bolesnika iznosila je 63,6 godina s rasponom od 39 do 85 godina.

Slika 1. Grafički prikaz distribucije bolesnika prema spolu

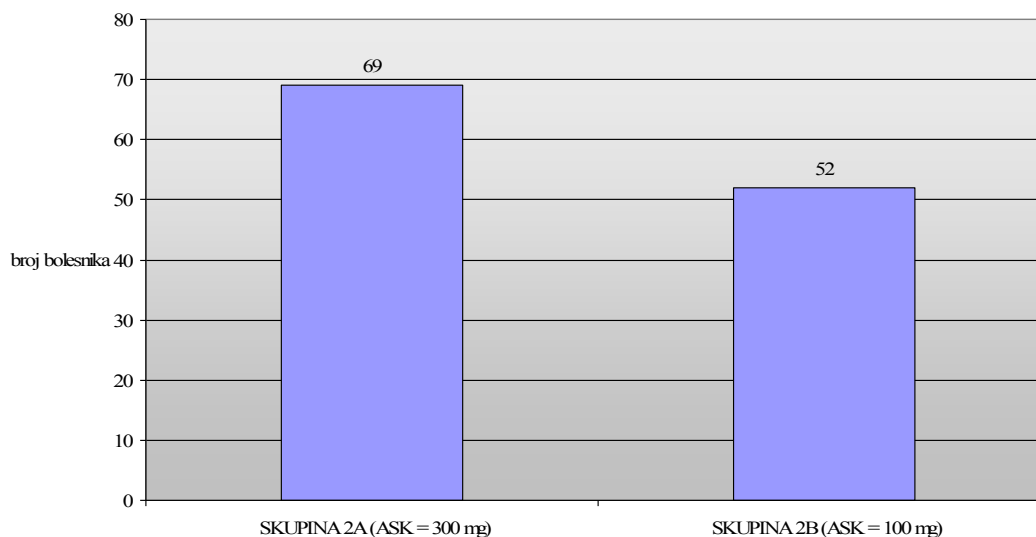


179 (59,7%) bolesnika imalo je vrijednosti ASPI testa manje ili jednako 30 U te je pripalo skupini 1 (slika 2.). Bolesnici s laboratorijski verificiranom aspirinskom rezistencijom (vrijednosti ASPI testa veća od 30 U), njih 121 (40,3%) randomizirano je u dvije podskupine (slika 3.). Skupina 2A obuhvatila je 69 (23,0%) bolesnika kojima je povišena doza ASK na 300 mg. Skupina 2B obuhvatila je 52 (17,3%) bolesnika kojima doza ASK nije mijenjana. Medijan vrijednosti ASPI testa prikazan je u tablici 1.

Slika 2. Grafički prikaz distribucije bolesnika prema vrijednostima ASPI testa



Slika 3. Grafički prikaz distribucije randomiziranih bolesnika u skupini 2



Tijekom vremena praćenja kod ukupno 27 bolesnika nismo uspjeli uspostaviti nikakav kontakt niti dobiti potrebne informacije o daljnjem kliničkom tijeku odnosno pojavnosti primarne i sekundarnih točaka praćenja. 18 bolesnika bili su muškarci, a 9 bolesnika žene. 11 bolesnika pripadalo je skupini 1 (6,1%), 10 bolesnika pripadalo je skupini 2A (14,4%) dok je 6 bolesnika pripadalo skupini 2B (11,5%).

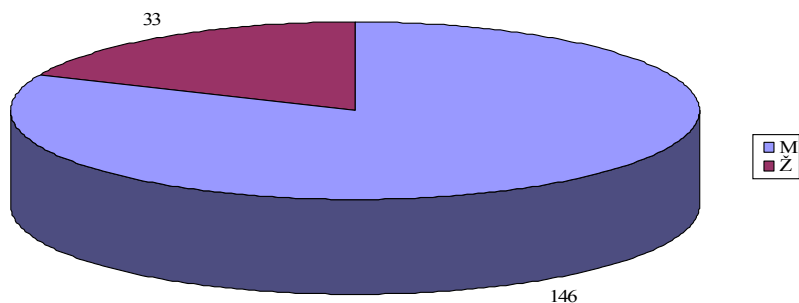
Tablica 1. Vrijednosti ASPI testa prema skupinama bolesnika

	Skupine	N	Min	Max	Centile		
					25.	Medijan	75.
ASPI test (U)	1	179	8,00	30,00	18,00	23,00	27,00
	2A	69	31,00	103,00	43,50	57,00	80,00
	2B	52	31,00	129,00	35,00	39,00	55,50

5.1. Osnovne karakteristike bolesnika u skupini 1

Demografski podaci. Skupina 1 obuhvatila je bolesnike s urednom inhibicijom agregacije trombocita, njih ukupno 179, od čega je bilo 146 muškaraca (81,6%) i 33 žene (18,4%) (slika 4.). Medijan dobi iznosio je 62 godine s rasponom od 39 do 85 godina. Medijan vrijednosti indeksa tjelesne mase iznosio je 27,74 kg/m² s rasponom od 19,93 do 35,19 kg/m².

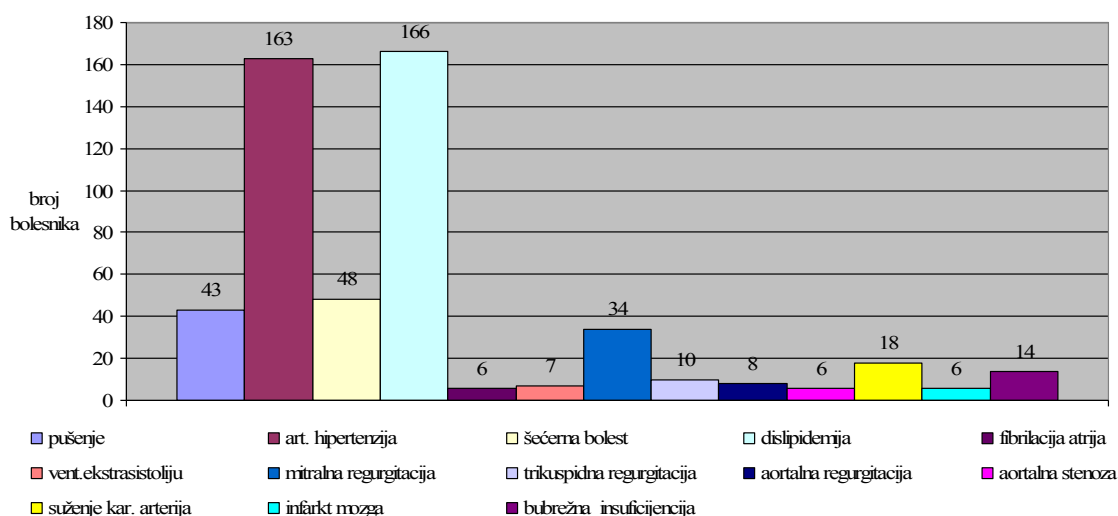
Slika 4. Grafički prikaz distribucije bolesnika u skupini 1 prema spolu



Anamnestički podaci. Od faktora rizika za koronarnu bolest, pušenje je zabilježeno kod 43 (24%) bolesnika, arterijska hipertenzija kod 163 (91,1%) bolesnika, šećerna bolest kod 48 (26,8%) bolesnika, dislipidemija kod 166 (92,7%) bolesnika. 6 (3,4%) bolesnika imalo je

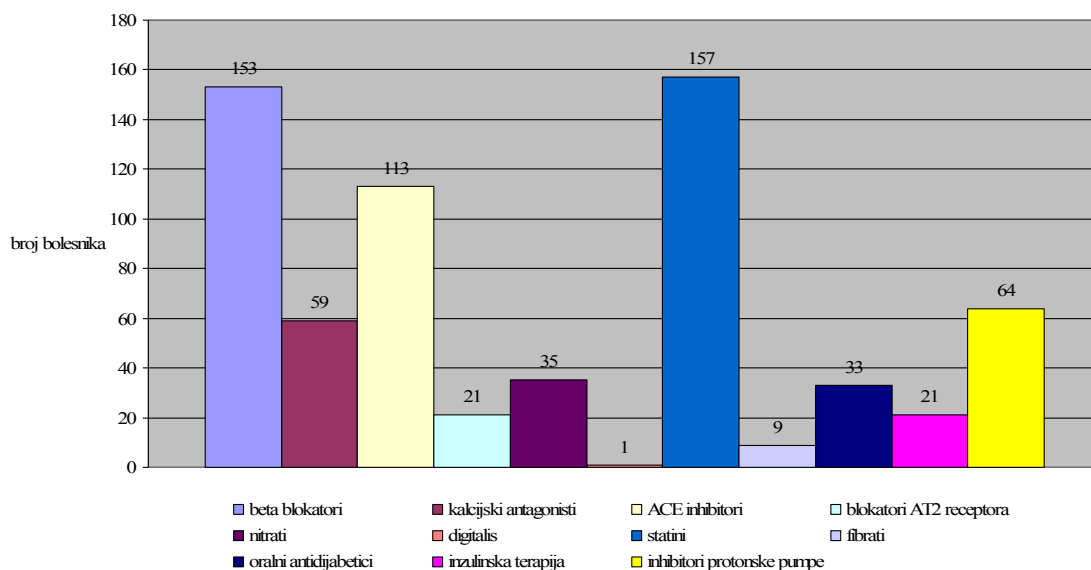
anamnezu fibrilacije atrija, a 7 (3,9%) bolesnika ventrikularnu ekstrasistoliju. Što se tiče valvularne bolesti srca kod 34 (19%) bolesnika potvrđena je mitralna regurgitacija, kod 10 (5,6%) trikuspidna regurgitacija, kod 8 (4,5%) aortalna regurgitacija i kod 6 (3,4%) aortalna stenoz. 18 (10,1%) bolesnika imalo je dijagnosticirano suženje karotidnih arterija, dok je njih 6 (3,4%) preboljelo infarkt mozga. U 14 (7,8%) bolesnika zabilježen je određeni stupanj kronične bubrežne insuficijencije (slika 5.).

Slika 5. Grafički prikaz distribucije promatranih dijagnoza u bolesnika skupine 1



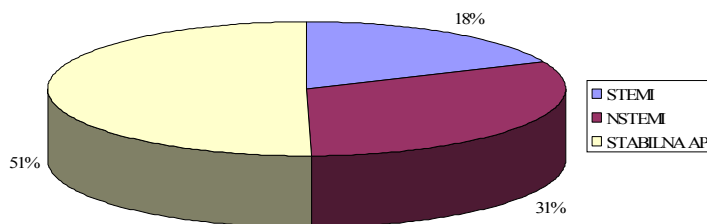
Lijekovi. U liječenju arterijske hipertenzije 153 (85,5%) bolesnika uzimala su beta blokatore, kalcijске antagoniste uzimalo je 59 (33%) bolesnika, ACE inhibitore uzimalo je 113 (63,1%) bolesnika, blokatore AT2 receptora uzimao je 21 (11,7%) bolesnik. Nitrate je uzimalo 35 (19,6%) bolesnika, digitalis je uzimao 1 (0,6%) bolesnik. U liječenju dislipidemije 157 (87,7%) bolesnika uzimalo je statine dok je 9 (5,0%) uzimalo fibrate. 33 (18,4%) bolesnika uzimala su oralne antidijabetike dok je 21 (11,7%) bolesnik bio na inzulinskoj terapiji. 64 (35,8%) bolesnika uzimala su inhibitore protonске pumpe (slika 6.).

Slika 6. Grafički prikaz distribucije promatrane medikamentne terapije u bolesnika skupine 1



Aortokoronarno premoštenje. Medijan vremena proteklog od operativnog zahvata do dolaska na stacionarnu kardiološku rehabilitaciju iznosio je 6 mjeseci s rasponom od 2 do 6 mjeseci. Medijan broja preosnica iznosio je 2 s rasponom od 1 do 5. Povod za kardiokiruršku revaskularizaciju miokarda bio je infarkt miokarda bez ST elevacije kod 56 (31,3%) bolesnika, infarkt miokarda s ST elevacijom kod 33 (18,4%) bolesnika te stabilna angina pektoris kod 90 (50,3%) bolesnika (slika 7.).

Slika 7. Manifestacija koronarne bolesti prije učinjenog CABG zahvata u bolesnika skupine 1



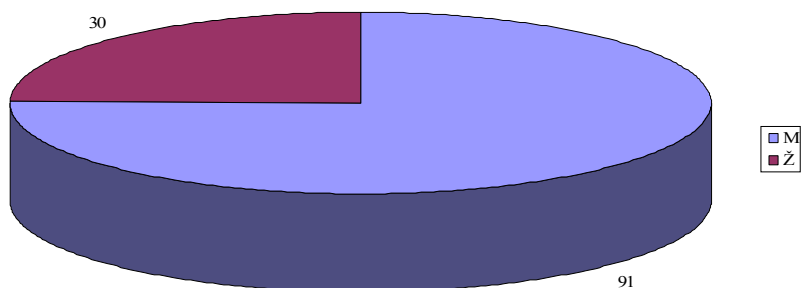
U akutnoj fazi infarkta miokarda kod 4 (2,2%) bolesnika provedena je fibrinolitička terapija. Kod 132 (83,0%) bolesnika tijekom zahvata aortokoronarnog premoštenja korišten je stroj za izvantjelesni krvotok, dok je kod 27 (17,0%) bolesnika zahvat revaskularizacije učinjen „off pump“ metodom. U ranom postoperativnom periodu kod 43 (24,0%) bolesnika zabilježena je neka od komplikacija liječenja (najučestaliji su bili paroksizmi fibrilacije atrijske i postoperativne infekcije).

Rezultati učinjene neinvazivne kardiološke obrade. 11 (6,3%) bolesnika imalo je pozitivan ergometrijski test koronarne rezerve na početku rehabilitacijskog programa. Medijan vrijednosti maksimalnog postignutog opterećenja na bicikl ergometru izraženo u Watt-ima iznosio je 100 W s rasponom od 50-200 W, izraženo u metaboličkim jedinicama iznosio je 5,45 MET-a (engl. *Metabolic equivalent*) s rasponom od 3,0 do 9,2 MET-a. Medijan vrijednosti SDNN-a kao mjere varijabilnosti srčane frekvencije iznosio je 126 ms s rasponom od 32-187 ms. Medijan vrijednosti ultrazvučno procijenjene (M mode) ejekecijske frakcije lijevog ventrikula iznosio je 64% s rasponom od 41-87%

5.2. Osnovne karakteristike bolesnika u skupini 2

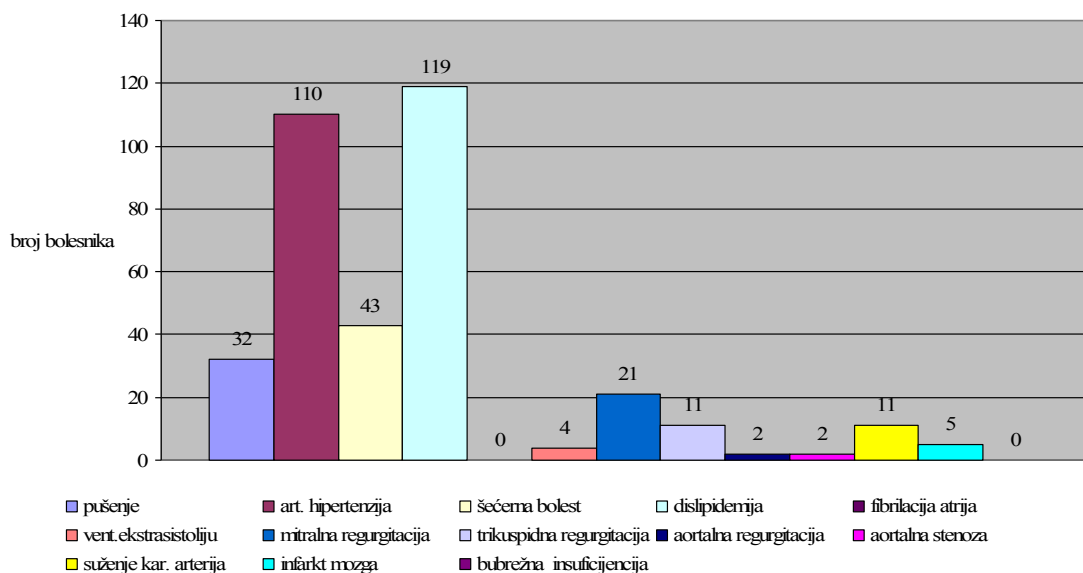
Demografski podaci. Skupina 2 obuhvatila je bolesnike s patološkim nalazom ASPI testa u smislu prisutne rezidualne aktivnosti trombocita unatoč terapiji ASK. Bio je ukupno 121 bolesnik, od čega je bio 91 muškarac (75,2%) i 30 žena (24,8%) (slika 8.). Medijan dobi iznosio je 65 godine s rasponom od 48 do 84 godine. Medijan vrijednosti indeksa tjelesne mase iznosio je 29,05 kg/m² s rasponom od 20,03 do 37,18 kg/m².

Slika 8. Grafički prikaz distribucije bolesnika u skupini 2 prema spolu



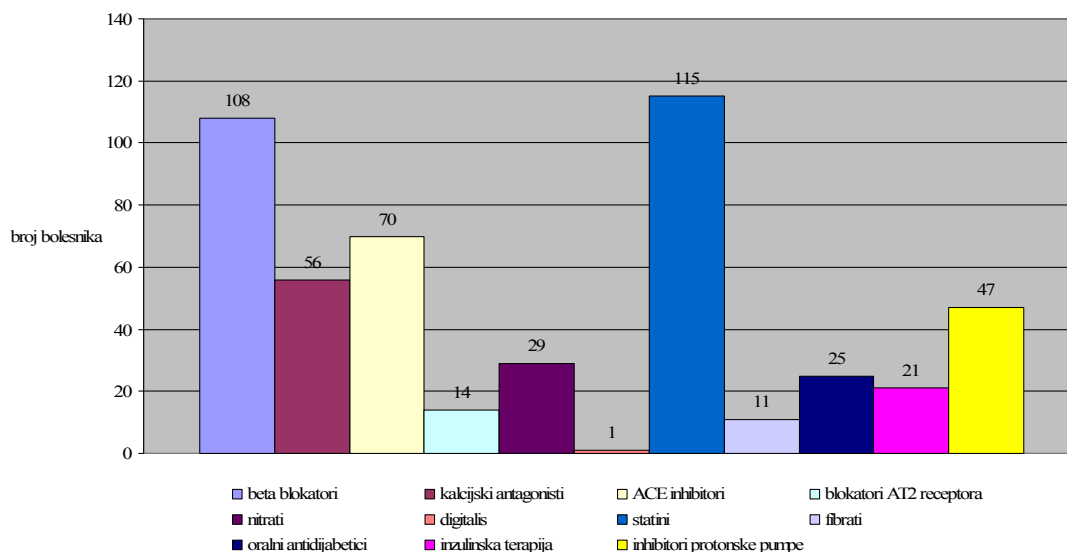
Anamnestički podaci. Od faktora rizika za koronarnu bolest, pušenje je zabilježeno kod 32 (26,4%) bolesnika, arterijska hipertenzija kod 110 (90,9%) bolesnika, šećerna bolest kod 43 (35,5%) bolesnika, dislipidemija kod 119 (98,3%) bolesnika. 4 (3,3%) bolesnika imalo je anamnezu ventrikularne ekstrasistolije. Što se tiče valvularne bolesti srca kod 21 (17,4%) bolesnika potvrđena je mitralna regurgitacija, kod 11 (9,1%) trikuspidna regurgitacija, kod 2 (1,7%) aortalna regurgitacija i kod 2 (1,7%) aortalna stenoza. 11 (9,1%) bolesnika imalo je dijagnosticirano suženje karotidnih arterija, dok je njih 5 (4,1%) preboljelo infarkt mozga. Nije bilo bolesnika s zabilježenom kroničnom bubrežnom insuficijencijom niti fibrilacijom atriya (slika 9).

Slika 9. Grafički prikaz distribucije promatranih dijagnoza u bolesnika skupine 2



Lijekovi. U liječenju arterijske hipertenzije 108 (89,3%) bolesnika uzimala su beta blokatore, kalcijске antagoniste uzimalo je 56 (46,3%) bolesnika, ACE inhibitore uzimalo je 70 (57,9%) bolesnika, blokatore AT2 receptora uzimalo je 14 (11,6%) bolesnika. Nitrate je uzimalo 29 (24,2%) bolesnika, digitalis je uzimao 1 (0,8%) bolesnik. U liječenju dislipidemije 115 (95,0%) bolesnika uzimalo je statine dok je 11 (9,1%) uzimalo fibrate. 25 (20,7%) bolesnika uzimalo je oralne antidijabetike dok je 21 (17,4%) bolesnik bio na inzulinskoj terapiji. 47 (38,8%) bolesnika uzimalo je inhibitore protonske pumpe (slika 10.).

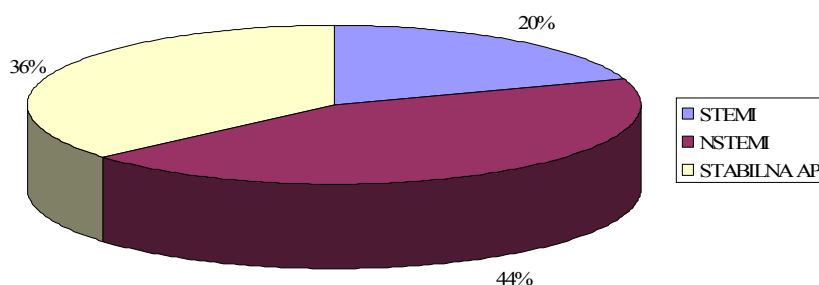
Slika 10. Grafički prikaz distribucije promatrane medikamentne terapije u bolesnika skupine 2



Aortokoronarno premoštenje. Medijan vremena proteklog od operativnog zahvata do dolaska na stacionarnu kardiološku rehabilitaciju iznosio je 6 mjeseci s rasponom od 3 do 6 mjeseci. Medijan broja preosnica iznosio je 3 s rasponom od 1 do 4. Povod za kardiokiruršku revaskularizaciju miokarda bio je infarkt miokarda bez ST elevacije kod 53 (43,8%) bolesnika, infarkt miokarda s ST elevacijom kod 24 (19,8%) bolesnika te stabilna angina pectoris kod 44 (36,4%) bolesnika (slika 11.). U akutnoj fazi infarkta miokarda kod 3 (2,5%) bolesnika provedena je fibrinolitička terapija. Kod 101 (90,2%) bolesnika tijekom zahvata aortokoronarnog premoštenja korišten je stroj za izvantjelesni krvotok, dok je kod 11

(9,8%) bolesnika zahvat revaskularizacije učinjen „off pump“ metodom. U ranom postoperativnom periodu kod 24 (19,8%) bolesnika zabilježena je neka od komplikacija liječenja (i u skupini 2 najučestaliji su bili paroksizmi fibrilacije atrijske i postoperativne infekcije).

Slika 11. Manifestacija koronarne bolesti prije učinjenog CABG zahvata u bolesnika skupine 2



Rezultati učinjene neinvazivne kardiološke obrade. 7 (6,0%) bolesnika imalo je pozitivan ergometrijski test koronarne rezerve na početku rehabilitacijskog programa. Medijan vrijednosti maksimalnog postignutog opterećenja na bicikl ergometru izraženo u Watt-ima iznosio je 100 W s rasponom od 50-175 W, izraženo u metaboličkim jedinicama iznosio je 5,30 MET-a s rasponom od 2,9 do 8,4 MET-a. Medijan vrijednosti SDNN-a kao mjere varijabilnosti srčane frekvencije iznosio je 107 ms s rasponom od 12-179 ms. Medijan vrijednosti ultrazvučno procijenjene (M mode) ejijske frakcije lijevog ventrikula iznosio je 62% s rasponom od 45-82%.

5.3. Usporedba osnovnih karakteristika bolesnika među skupinama

Obzirom na veliku količinu prikupljenih podataka prilikom statističke obrade i analize dobivenih rezultata iste smo odlučili podijeliti na kategorijske odnosno kontinuirane (kvantitativne) varijable.

5.3.1. Usporedba karakteristika bolesnika među skupinama prema kategorijskim varijablama

Tablica 1. Međusobne razlike između ispitivanih skupina (1, 2A i 2B) u odnosu na promatrane kategorijske varijable

		Skupine					
		1		2A		2B	
		N	%	N	%	N	%
Spol	Ženski	33	18,4%	20	29,0%	10	19,2%
	Muški	146	81,6%	49	71,0%	42	80,8%
Upotreba stroja za izvantjelesni krvotok	OFF pump	27	17,0%	7	11,1%	4	8,2%
	ON pump	132	83,0%	56	88,9%	45	91,8%
NSTE infarkt miokarda	Ne	123	68,7%	41	59,4%	27	51,9%
	Da	56	31,3%	28	40,6%	25	48,1%
STE infarkt miokarda	Ne	146	81,6%	54	78,3%	43	82,7%
	Da	33	18,4%	15	21,7%	9	17,3%
Stabilna angina pectoris	Ne	74	41,3%	41	59,4%	28	53,8%
	Da	90	50,3%	23	33,3%	21	40,4%
Fibrinoliza	Ne	175	97,8%	69	100,0%	49	94,2%
	Da	4	2,2%	0	,0%	3	5,8%
Postoperativne komplikacije	Ne	136	76,0%	58	84,1%	39	75,0%
	Da	43	24,0%	11	15,9%	13	25,0%

Pušenje	Ne	136	76,0%	51	73,9%	38	73,1%
	Da	43	24,0%	18	26,1%	14	26,9%
Hipertenzija	Ne	16	8,9%	7	10,1%	4	7,7%
	Da	163	91,1%	62	89,9%	48	92,3%
Šećerna bolešt	Ne	131	73,2%	47	68,1%	31	59,6%
	Da	48	26,8%	22	31,9%	21	40,4%
Dislipidemija	Ne	13	7,3%	2	2,9%	0	,0%
	Da	166	92,7%	67	97,1%	52	100,0%
Fibrilacija atrija	Ne	173	96,6%	69	100,0%	52	100,0%
	Da	6	3,4%	0	,0%	0	,0%
Ventrikularna ekstrasistolija	Ne	172	96,1%	65	94,2%	52	100,0%
	Da	7	3,9%	4	5,8%	0	,0%
Mitralna regurgitacija	Ne	145	81,0%	55	79,7%	45	86,5%
	Da	34	19,0%	14	20,3%	7	13,5%
Aortalna regurgitacija	Ne	171	95,5%	67	97,1%	52	100,0%
	Da	8	4,5%	2	2,9%	0	,0%
Aortalna stenoza	Ne	173	96,6%	67	97,1%	52	100,0%
	Da	6	3,4%	2	2,9%	0	,0%
Trikuspidna regurgitacija	Ne	169	94,4%	63	91,3%	47	90,4%
	Da	10	5,6%	6	8,7%	5	9,6%

Tablica 2. Međusobne razlike između ispitivanih skupina (1, 2A i 2B) u odnosu na promatrane kategorijske varijable (nastavak Tablice 1.)

		Skupine					
		1		2A		2B	
		N	%	N	%	N	%
Infarkt mozga	Ne	173	96,6%	66	95,7%	50	96,2%
	Da	6	3,4%	3	4,3%	2	3,8%
Bubrežna insuficijencija	Ne	165	92,2%	69	100,0%	52	100,0%
	Da	14	7,8%	0	,0%	0	,0%
Suženje karotidnih arterija	Ne	161	89,9%	64	92,8%	46	88,5%
	Da	18	10,1%	5	7,2%	6	11,5%
Beta- blokatori	Ne	26	14,5%	7	10,1%	6	11,5%
	Da	153	85,5%	62	89,9%	46	88,5%
Nitrati	Ne	144	80,4%	53	76,8%	38	74,5%
	Da	35	19,6%	16	23,2%	13	25,5%
Antagonisti kalcijevih kanala	Ne	120	67,0%	37	53,6%	28	53,8%
	Da	59	33,0%	32	46,4%	24	46,2%
Diuretici	Ne	108	60,3%	39	56,5%	35	67,3%
	Da	71	39,7%	30	43,5%	17	32,7%
ACE inhibitori	Ne	66	36,9%	28	40,6%	23	44,2%
	Da	113	63,1%	41	59,4%	29	55,8%
AT2 blokatori	Ne	158	88,3%	60	87,0%	47	90,4%
	Da	21	11,7%	9	13,0%	5	9,6%
Digitalis	Ne	178	99,4%	69	100,0%	51	98,1%
	Da	1	,6%	0	,0%	1	1,9%
Statini	Ne	22	12,3%	4	5,8%	2	3,8%
	Da	157	87,7%	65	94,2%	50	96,2%

fibrati	Ne	170	95,0%	65	94,2%	45	86,5%
	Da	9	5,0%	4	5,8%	7	13,5%
Oralni antidijabetici	Ne	146	81,6%	56	81,2%	40	76,9%
	Da	33	18,4%	13	18,8%	12	23,1%
Inzulin	Ne	158	88,3%	58	84,1%	42	80,8%
	Da	21	11,7%	11	15,9%	10	19,2%
Inhibitori protonske pumpe	Ne	115	64,2%	41	59,4%	33	63,5%
	Da	64	35,8%	28	40,6%	19	36,5%
Ergometrijski test	Neg	164	93,7%	63	95,5%	46	92,0%
	Poz	11	6,3%	3	4,5%	4	8,0%

Tablice 1. i 2. prikazuju međusobne razlike između ispitivanih skupina (1, 2A i 2B) u odnosu na promatrane kategorijske varijable. Značajne razlike između ispitivanih skupina zabilježene su u učestalosti bubrežne insuficijencije (najveća učestalost u skupini 1, $P=0,007$). Razlike u ostalim kategorijskim varijablama između ovih skupina nisu bile značajne.

Tablica 3. Rezultati X^2 testova iz Tablica 1-2.

	Skupine	
Spol	X^2	3,460
	test	
	df	2
	P	,177
Upotreba stroja za izvantjelesni krvotok (ONpump/OFFpump)	X^2	2,993
	test	
	df	2
	P	,224

NSTE infarkt miokarda	X2 test df P	5,610 2 ,061
STE infarkt miokarda	X2 test df P	,470 2 ,790
Stabilna angina pektoris	X2 test df P	7,489 2 0,078
Fibrinolitička terapija	X2 test df P	4,350 2 0,114
Komplikacije kirurškog zahvata	X2 test df P	2,133 2 ,344
Pušenje	X2 test df P	,237 2 ,888
Hipertenzija	X2 test df P	,220 2 ,896
Šećerna bolest	X2 test df	3,613 2

	P	,164
Dislipidemija	X2	5,307
	test	
	df	2
	P	0,07
Fibrilacija atriya	X2	4,139
	test	
	df	2
	P	0,126
Ventrikularna ekstrasistolija	X2	2,896
	test	
	df	2
	P	0,235
Mitralna regurgitacija	X2	1,053
	test	
	df	2
	P	,591
Aortalna regurgitacija	X2	2,550
	test	
	df	2
	P	0,279
Aortalna stenoza	X2	1,763
	test	
	df	2
	P	0,414
Trikuspidna regurgitacija	X2	1,400
	test	
	df	2
	P	0,496
Infarkt mozga	X2	,146
	test	

	df	2
	P	0,93
Bubrežna insuficijencija	X2	9,927
	test	
	df	2
	P	0,007
Suženje karotidnih arterija	X2	,703
	test	
	df	2
	P	,704
Beta-blokatori	X2	,964
	test	
	df	2
	P	,618
Nitrati	X2	1,001
	test	
	df	2
	P	,606
Antagonisti kalcijevih kanala	X2	5,419
	test	
	df	2
	P	,067
Diuretici	X2	1,466
	test	
	df	2
	P	,480
ACE inhibitori	X2	1,011
	test	
	df	2
	P	,603
AT2 blokatori	X2	,340

AT2 blokatori	test	
	Df	2
	P	,844
Digitalis	X2	1,734
	test	
	Df	2
	P	0,42
Statini	X2	4,720
	test	
	Df	2
	P	,094
Fibrati	X2	4,715
	test	
	Df	2
	P	0,095
Oralni antidiabetici	X2	,570
	test	
	Df	2
	P	,752
Inzulin	X2	2,163
	test	
	Df	2
	P	,339
Inhibitori protonske pumpe	X2	,503
	test	
	Df	2
	P	,778
Ergometrijski test	X2	,593
	test	
	Df	2
	P	0,744

Tablica 4. Međusobne razlike između ispitivanih skupina (1 i 2) u odnosu na promatrane kategorijske varijable

		Skupine 2			
		1		2 (2A i 2B)	
		N	%	N	%
Spol	Ženski	33	18,4%	30	24,8%
	Muški	146	81,6%	91	75,2%
Upotreba stroja za izvantjelesni krvotok	OFF pump	27	17,0%	11	9,8%
	ON pump	132	83,0%	101	90,2%
NSTE infarkt miokarda	Ne	123	68,7%	68	56,2%
	Da	56	31,3%	53	43,8%
STE infarkt miokarda	Ne	146	81,6%	97	80,2%
	Da	33	18,4%	24	19,8%
Stabilna angina pektoris	Ne	74	41,3%	69	57,0%
	Da	105	58,7%	44	36,4%
Fibrinoliza	Ne	175	97,8%	118	97,5%
	Da	4	2,2%	3	2,5%
Postoperativne komplikacije	Ne	136	76,0%	97	80,2%
	Da	43	24,0%	24	19,8%
Pušenje	Ne	136	76,0%	89	73,6%
	Da	43	24,0%	32	26,4%
Hipertenzija	Ne	16	8,9%	11	9,1%
	Da	163	91,1%	110	90,9%
Šećerna bolest	Ne	131	73,2%	78	64,5%
	Da	48	26,8%	43	35,5%
Dislipidemija	Ne	13	7,3%	2	1,7%
	Da	166	92,7%	119	98,3%
Fibrilacija atrijska	Ne	173	96,6%	121	100,0%

	Da	6	3,4%	0	,0%
Ventrikularna ekstrasistolija	Ne	172	96,1%	117	96,7%
	Da	7	3,9%	4	3,3%
Mitralna regurgitacija	Ne	145	81,0%	100	82,6%
	Da	34	19,0%	21	17,4%
Aortalna regurgitacija	Ne	171	95,5%	119	98,3%
	Da	8	4,5%	2	1,7%
Aortalna stenoza	Ne	173	96,6%	119	98,3%
	Da	6	3,4%	2	1,7%
Trikuspidna regurgitacija	Ne	169	94,4%	110	90,9%
	Da	10	5,6%	11	9,1%

Tablica 5. Međusobne razlike između ispitivanih skupina (1 i 2) u odnosu na promatrane kategorijske varijable (nastavak Tablice 4.)

		Skupine 2			
		1		2 (2A i 2B)	
		N	%	N	%
Infarkt mozga	Ne	173	96,6%	116	95,9%
	Da	6	3,4%	5	4,1%
Bubrežna insuficijencija	Ne	165	92,2%	121	100,0%
	Da	14	7,8%	0	,0%
Suženje karotidnih arterija	Ne	161	89,9%	110	90,9%
	Da	18	10,1%	11	9,1%
Beta-blokatori	Ne	26	14,5%	13	10,7%
	Da	153	85,5%	108	89,3%
Nitрати	Ne	144	80,4%	91	75,8%
	Da	35	19,6%	29	24,2%
Antagonisti	Ne	120	67,0%	65	53,7%

kalcijevih kanala	Da	59	33,0%	56	46,3%
Diuretici	Ne	108	60,3%	74	61,2%
	Da	71	39,7%	47	38,8%
ACE inhibitori	Ne	66	36,9%	51	42,1%
	Da	113	63,1%	70	57,9%
AT2 blokatori	Ne	158	88,3%	107	88,4%
	Da	21	11,7%	14	11,6%
Digitalis	Ne	178	99,4%	120	99,2%
	Da	1	,6%	1	,8%
Statini	Ne	22	12,3%	6	5,0%
	Da	157	87,7%	115	95,0%
Fibrati	Ne	170	95,0%	110	90,9%
	Da	9	5,0%	11	9,1%
Oralni antidijabetici	Ne	146	81,6%	96	79,3%
	Da	33	18,4%	25	20,7%
Inzulini	Ne	158	88,3%	100	82,6%
	Da	21	11,7%	21	17,4%
Inhibitori protonske pumpe	Ne	115	64,2%	74	61,2%
	Da	64	35,8%	47	38,8%
Ergometrijski test	Neg	164	93,7%	109	94,0%
	Poz	11	6,3%	7	6,0%

Tablice 4. i 5. prikazuju međusobne razlike između ispitivanih skupina 1 i 2 (2A i 2B) u odnosu na promatrane kategorijske varijable. Značajne razlike između ispitivanih skupina zabilježene su u učestalosti NSTEMI infarkta miokarda (značajno češći u skupini 2, P=0,027), bubrežne insuficijencije (značajno češća u skupini 1, P=0,007), dislipidemije (značajno češća u skupini 2, P=0,029), fibrilacije atrijske (značajno češća u skupini 1, P=0,042), korištenju antagonista kalcijevih kanala (značajno češće u skupini 2, P=0,020) i statina (značajno češće u skupini 2, P=0,032). Razlike u ostalim kategorijskim varijablama između ovih skupina nisu bile značajne.

Tablica 6. Rezultati X² testova iz Tablica 4-5.

		Skupine 2
Spol	X2 test	1,759
	df	1
	P	,185
Upotreba stroja za izvantjelesni krvotok	X2 test	2,794
	df	1
	P	,095
NSTE infarkt miokarda	X2 test	4,890
	df	1
	P	0,027
STE infarkt miokarda	X2 test	,092
	df	1
	P	,762
Angina pectoris	X2 test	3,743
	df	1
	P	0,082
Fibrinoliza	X2 test	,019
	df	1
	P	0,89
Postoperativne komplikacije	X2 test	,730
	df	1
	P	,393
Pušenje	X2 test	,226
	df	1
	P	,634
Hipertenzija	X2 test	,002
	df	1

	P	,964
Šećerna bolest	X2 test	2,599
	df	1
	P	,107
Dislipidemija	X2 test	4,783
	df	1
	P	0,029
Fibrilacija atrijsa	X2 test	4,139
	df	1
	P	0,042
Ventrikularna ekstrasistolija	X2 test	,075
	df	1
	P	0,785
Mitralna regurgitacija	X2 test	,130
	df	1
	P	,719
Aortalna regurgitacija	X2 test	1,777
	df	1
	P	0,182
Aortalna stenoza	X2 test	,803
	df	1
	P	0,37
Trikuspidalna regurgitacija	X2 test	1,362
	df	1
	P	,243
Infarkt mozga	X2 test	,124
	df	1
	P	0,724
Bubrežna insuficijencija	X2 test	9,927
	df	1

	P	0,002
Suženje karotidnih arterija	X2 test	,077
	df	1
	P	,781
Beta-blokatori	X2 test	,913
	df	1
	P	,339
Nitrati	X2 test	,909
	df	1
	P	,340
Antagonisti kalcijevih kanala	X2 test	5,419
	df	1
	P	0,020
Diuretici	X2 test	,020
	df	1
	P	,886
ACE inhibitori	X2 test	,845
	df	1
	P	,358
AT2 blokatori	X2 test	,002
	df	1
	P	,966
Digitalis	X2 test	,078
	df	1
	P	0,78
Statini	X2 test	4,586
	df	1
	P	0,032
Fibrati	X2 test	1,915
	df	1

	P	,166
Oralni antidijabetici	X2 test	,229
	df	1
	P	,632
Inzulin	X2 test	1,896
	df	1
	P	,168
Inhibitori protonske pumpe	X2 test	,295
	df	1
	P	,587
Ergometrijski test	X2 test	,008
	df	1
	P	,931

5.3.2. Usporedba bolesnika među skupinama prema kontinuiranim (kvantitativnim) varijablama

Tablica 7. Razlike u kvantitativnim vrijednostima između ispitivanih skupina (1, 2A i 2B):

Kruskal-Wallisov test

	Skupine	N	Min	Max	Centile			P
					25.	Medijan	75.	
ASPI test (U)	1	179	8,00	30,00	18,00	23,00	27,00	<0,001
	2A	69	31,00	103,00	43,50	57,00	80,00	
	2B	52	31,00	129,00	35,00	39,00	55,50	
ASPI test 2 (U)	1	0	<0,001
	2A	69	11,00	78,00	26,00	30,00	37,00	
	2B	52	27,00	72,00	32,25	37,00	44,00	

TRAP test (U)	1	179	20,00	173,00	99,00	118,00	137,00	0,043
	2A	69	50,00	195,00	115,50	125,00	138,50	
	2B	52	47,00	183,00	98,50	119,00	136,25	
Dob (godine)	1	179	39,00	85,00	56,00	62,00	70,00	0,004
	2A	69	51,00	84,00	60,50	67,00	74,50	
	2B	52	48,00	77,00	57,25	61,00	69,00	
Težina (kg)	1	179	58,00	114,00	75,00	83,00	92,00	0,923
	2A	69	62,00	110,00	74,00	82,00	91,50	
	2B	52	62,00	108,00	72,25	81,50	93,75	
Visina (m)	1	179	1,50	1,88	1,68	1,74	1,78	0,001
	2A	69	1,52	1,83	1,61	1,70	1,74	
	2B	52	1,52	1,86	1,68	1,71	1,77	
BMI (kg/m ²)	1	179	19,93	35,19	25,62	27,74	30,22	0,059
	2A	69	0,00	37,18	26,26	30,04	32,04	
	2B	52	21,13	34,77	25,26	28,58	31,45	
Vrijeme nakon operacije (mjeseci)	1	179	2,00	6,00	4,00	6,00	6,00	0,109
	2A	69	3,00	6,00	5,00	6,00	6,00	
	2B	52	3,00	6,00	4,00	6,00	6,00	
Broj premosnica	1	179	1,00	5,00	2,00	2,00	3,00	0,507
	2A	69	1,00	4,00	2,00	3,00	3,00	
	2B	52	1,00	4,00	2,00	2,00	3,00	

Tablica 8. Razlike u kvantitativnim vrijednostima između ispitivanih skupina (1, 2A i 2B):
Kruskal-Wallisov test (nastavak Tablice 7.)

	Skupine	N	Min	Max	Centile			P
					25.	Medijan	75.	
E	1	179	3,63	5,94	4,32	4,64	5,10	0,945
	2A	69	3,56	5,49	4,37	4,60	5,10	
	2B	52	4,20	5,57	4,43	4,60	4,80	

Hgb (g/L)	1	179	102,00	169,00	131,00	139,00	146,00	0,962
	2A	69	95,00	160,00	131,00	138,00	146,00	
	2B	52	117,00	171,00	131,00	137,00	146,00	
Hct	1	179	0,32	0,51	0,39	0,42	0,44	0,775
	2A	69	0,30	0,49	0,39	0,42	0,44	
	2B	52	0,36	0,50	0,39	0,41	0,44	
L	1	179	2,90	9,60	6,00	6,80	7,50	0,455
	2A	69	3,80	11,40	5,85	7,10	7,90	
	2B	52	5,00	10,10	5,80	6,85	7,48	
Trc	1	179	116,00	389,00	209,00	244,00	288,00	0,036
	2A	69	130,00	459,00	207,00	269,00	310,00	
	2B	52	164,00	355,00	229,25	262,00	297,75	
PV	1	173	0,66	1,00	0,92	1,00	1,00	0,222
	2A	63	0,69	1,00	0,89	1,00	1,00	
	2B	51	0,69	1,00	0,91	0,98	1,00	
INR	1	173	1,00	1,50	1,00	1,00	1,10	0,937
	2A	63	1,00	1,20	1,00	1,00	1,10	
	2B	51	1,00	1,40	1,00	1,00	1,10	
fibrinogen (g/L)	1	173	2,00	6,40	3,10	3,40	3,90	0,671
	2A	63	2,00	5,90	3,20	3,50	3,80	
	2B	50	2,10	5,20	3,20	3,60	3,90	
MPV (fL)	1	171	7,90	16,70	9,30	10,10	11,00	0,407
	2A	63	8,10	13,40	9,30	10,10	10,90	
	2B	49	0,70	14,50	9,70	10,20	11,20	
APTV (s)	1	173	19,90	29,00	22,60	23,70	25,00	0,816
	2A	63	20,90	28,10	22,80	23,40	25,00	
	2B	51	20,90	28,00	23,00	23,80	24,80	
TV (s)	1	173	14,00	21,00	16,35	17,70	18,80	0,866
	2A	63	14,00	20,10	16,50	17,70	18,60	
	2B	51	14,40	20,10	16,40	17,40	18,90	

CRP (mg/L)	1	179	1,00	19,00	3,00	3,00	3,90	0,193
	2A	69	2,00	22,00	3,00	3,00	5,00	
	2B	52	2,00	26,00	3,00	3,00	4,75	
GUK (mmol/L)	1	179	4,50	14,20	5,40	5,90	6,60	0,197
	2A	69	4,70	14,50	5,40	5,80	7,15	
	2B	52	4,80	16,20	5,43	6,30	7,28	

Tablica 9. Razlike u kvantitativnim vrijednostima između ispitivanih skupina (1, 2A i 2B):
Kruskal-Wallisov test (nastavak Tablice 8.)

	Skupine	N	Min	Max	Centile			P
					25.	Medijan	75.	
ureja (mmol/L)	1	179	4,00	27,70	5,60	6,50	7,80	0,682
	2A	69	4,10	11,40	5,60	6,10	7,65	
	2B	52	4,20	10,50	5,83	6,60	7,30	
kreatinin (umol/L)	1	179	60,00	389,00	88,00	98,00	115,00	0,124
	2A	69	65,00	128,00	87,50	97,00	106,00	
	2B	52	62,00	136,00	80,25	98,00	104,00	
TRIG (mmol/L)	1	179	0,60	6,00	1,10	1,40	2,00	0,292
	2A	69	0,70	4,30	1,20	1,60	2,00	
	2B	52	0,60	4,20	1,13	1,40	1,70	
KOL (mmol/L)	1	179	2,40	8,50	3,60	4,20	5,20	0,535
	2A	69	2,40	6,60	3,50	4,20	4,80	
	2B	52	2,50	6,80	3,63	4,20	4,78	
HDL (mmol/L)	1	179	0,60	1,90	0,90	1,10	1,20	0,808
	2A	69	0,60	1,50	0,90	1,10	1,30	
	2B	52	0,70	1,70	0,93	1,10	1,30	
LDL (mmol/L)	1	179	1,20	5,60	2,20	2,50	3,30	0,543
	2A	69	1,00	4,70	1,90	2,70	3,00	

	2B	52	1,20	5,00	2,10	2,55	3,08	
K (mmol/L)	1	179	3,80	5,90	4,20	4,50	4,80	0,286
	2A	69	3,90	5,70	4,20	4,50	4,75	
	2B	52	3,80	5,90	4,25	4,55	4,88	
Na (mmol/L)	1	179	135,00	148,00	139,00	141,00	142,00	0,772
	2A	69	134,00	145,00	140,00	142,00	143,00	
	2B	52	135,00	145,00	140,00	141,00	142,75	

Tablica 10. Razlike u kvantitativnim vrijednostima između ispitivanih skupina (1, 2A i 2B):
Kruskal-Wallisov test (nastavak Tablice 9.)

	Skupine	N	Min	Max	Centile			P
					25.	Medijan	75.	
bilirubin (umol/L)	1	175	6,00	40,00	12,00	14,00	17,00	0,137
	2A	68	7,00	26,00	12,00	13,00	16,00	
	2B	51	7,00	44,00	11,00	14,00	17,00	
AST (U/L)	1	175	0,00	68,00	17,00	21,00	25,00	0,565
	2A	68	12,00	32,00	17,00	20,00	24,75	
	2B	51	12,00	38,00	18,00	21,00	25,00	
ALT (U/L)	1	175	7,00	191,00	17,00	24,00	31,00	0,324
	2A	68	10,00	44,00	17,25	22,00	26,75	
	2B	51	10,00	51,00	18,00	24,00	34,00	
Ejekcijska frakcija (%)	1	179	41,00	87,00	58,00	64,00	69,00	0,119
	2A	69	46,00	82,00	56,00	61,00	65,00	
	2B	51	45,00	80,00	55,00	62,00	69,00	
SDNN (ms)	1	103	32,00	187,00	100,00	126,00	148,00	0,009
	2A	44	12,00	178,00	78,00	104,50	133,75	
	2B	33	58,00	179,00	98,50	128,00	150,00	
Postignuto	1	168	50,00	200,00	75,00	100,00	125,00	0,116

opterećenje u Watt-ima	2A	65	50,00	175,00	75,00	100,00	125,00	
	2B	50	50,00	175,00	75,00	100,00	150,00	
Postignuto opterećenje u MET-ima	1	168	3,00	9,20	4,80	5,45	6,20	
	2A	65	3,50	8,40	4,25	5,30	6,10	0,292
	2B	50	2,90	8,20	4,48	5,40	6,33	

Tablice 7. do 10. prikazuju razlike u kvantitativnim vrijednostima između ispitivanih skupina (1, 2A i 2B). Očekivano značajne razlike bile su u ASPI testu 1 i 2 gdje su najveće vrijednosti zabilježene u skupini 2A na početku (ASPI 1 medijan 57,0 (43,5-80,0)) dok su najniže vrijednosti bile u skupini 1 (ASPI 1 medijan 23,0 (18,0-27,0)). Od ostalih značajnih razlika izdvajaju se TRAP test (najveće vrijednosti u skupini 2A, u odnosu na ostale skupine; $P=0,043$). Ispitanici su se značajno razlikovali po dobi – skupina 2A imala je medijan dobi od 67,0 (60,5-74,5) godina, dok je skupina 2B imala 61,0 (57,3-69,0) godina, a skupina 1 62,0 (56,0-70,0) godina; $P=0,004$. Kod ostalih promatranih kliničkih parametara nije bilo statistički značajnih razlika između tri promatrane skupine.

Tablica 11. Razlike u kvantitativnim vrijednostima između ispitivanih skupina (1 i 2):

Mann-Whitney U test

Skupine	N	Min	Max	Centile			P	
				25.	Medijan	75.		
ASPI test (U)	1	179	8,00	30,00	18,00	23,00	27,00	<0,001
	2 (2A i 2B)	121	31,00	129,00	39,00	49,00	68,00	
TRAP test (U)	1	179	20,00	173,00	99,00	118,00	137,00	0,116
	2 (2A i 2B)	121	47,00	195,00	108,50	121,00	137,00	
Dob (godine)	1	179	39,00	85,00	56,00	62,00	70,00	0,036
	2 (2A i 2B)	121	48,00	84,00	59,00	65,00	71,00	

Težina (kg)	1	179	58,00	114,00	75,00	83,00	92,00	0,715
	2 (2A i 2B)	121	62,00	110,00	73,00	82,00	91,50	
Visina (m)	1	179	1,50	1,88	1,68	1,74	1,78	0,001
	2 (2A i 2B)	121	1,52	1,86	1,64	1,70	1,75	
BMI (kg/m ²)	1	179	19,93	35,19	25,62	27,74	30,22	0,040
	2 (2A i 2B)	121	0,00	37,18	25,74	29,05	31,89	
Vrijeme nakon operacije (mjeseci)	1	179	2,00	6,00	4,00	6,00	6,00	0,054
	2 (2A i 2B)	121	3,00	6,00	5,00	6,00	6,00	
Broj premosnica	1	179	1,00	5,00	2,00	2,00	3,00	0,340
	2 (2A i 2B)	121	1,00	4,00	2,00	3,00	3,00	

Tablica 12. Razlike u kvantitativnim vrijednostima između ispitivanih skupina (1 i 2): Mann-Whitney U test (nastavak Tablice 11.)

	Skupine	N	Min	Max	Centile			P
					25.	Medijan	75.	
E	1	179	3,63	5,94	4,32	4,64	5,10	0,991
	2 (2A i 2B)	121	3,56	5,57	4,41	4,60	4,97	
Hgb (g/L)	1	179	102,00	169,00	131,00	139,00	146,00	0,782
	2 (2A i 2B)	121	95,00	171,00	131,00	138,00	146,00	
Hct	1	179	0,32	0,51	0,39	0,42	0,44	0,510

	2 (2A i 2B)	121	0,30	0,50	0,39	0,41	0,44	
L	1	179	2,90	9,60	6,00	6,80	7,50	0,592
	2 (2A i 2B)	121	3,80	11,40	5,80	7,00	7,70	
Trc	1	179	116,00	389,00	209,00	244,00	288,00	0,010
	2 (2A i 2B)	121	130,00	459,00	220,00	267,00	299,50	
PV	1	173	0,66	1,00	0,92	1,00	1,00	0,322
	2 (2A i 2B)	114	0,69	1,00	0,89	1,00	1,00	
INR	1	173	1,00	1,50	1,00	1,00	1,10	0,732
	2 (2A i 2B)	114	1,00	1,40	1,00	1,00	1,10	
fibrinogen (g/L)	1	173	2,00	6,40	3,10	3,40	3,90	0,386
	2 (2A i 2B)	113	2,00	5,90	3,20	3,60	3,80	
MPV (fL)	1	171	7,90	16,70	9,30	10,10	11,00	0,526
	2 (2A i 2B)	112	0,70	14,50	9,40	10,15	11,00	
APTV (s)	1	173	19,90	29,00	22,60	23,70	25,00	0,686
	2 (2A i 2B)	114	20,90	28,10	23,00	23,70	24,85	
TV (s)	1	173	14,00	21,00	16,35	17,70	18,80	0,944
	2 (2A i 2B)	114	14,00	20,10	16,48	17,55	18,83	
CRP (mg/L)	1	179	1,00	19,00	3,00	3,00	3,90	0,110
	2 (2A i 2B)	121	2,00	26,00	3,00	3,00	5,00	
GUK	1	179	4,50	14,20	5,40	5,90	6,60	0,253

(mmol/L)	2 (2A i 2B)	121	4,70	16,20	5,40	5,90	7,20	
ureja	1	179	4,00	27,70	5,60	6,50	7,80	0,570
(mmol/L)	2 (2A i 2B)	121	4,10	11,40	5,65	6,30	7,50	
kreatinin	1	179	60,00	389,00	88,00	98,00	115,00	0,046
(umol/L)	2 (2A i 2B)	121	62,00	136,00	84,50	97,00	105,00	

Tablica 13. Razlike u kvantitativnim vrijednostima između ispitivanih skupina (1 i 2): Mann-Whitney U test (nastavak Tablice 12.)

	Skupine	N	Min	Max	Centile			P
					25.	Medijan	75.	
TRIG (mmol/L)	1	179	0,60	6,00	1,10	1,40	2,00	0,778
	2 (2A i 2B)	121	0,60	4,30	1,20	1,50	1,90	
KOL (mmol/L)	1	179	2,40	8,50	3,60	4,20	5,20	0,302
	2 (2A i 2B)	121	2,40	6,80	3,60	4,20	4,80	
HDL (mmol/L)	1	179	0,60	1,90	0,90	1,10	1,20	0,892
	2 (2A i 2B)	121	0,60	1,70	0,90	1,10	1,30	
LDL (mmol/L)	1	179	1,20	5,60	2,20	2,50	3,30	0,299
	2 (2A i 2B)	121	1,00	5,00	1,95	2,60	3,00	
K (mmol/L)	1	179	3,80	5,90	4,20	4,50	4,80	0,490
	2 (2A i 2B)	121	3,80	5,90	4,20	4,50	4,80	
Na (mmol/L)	1	179	135,00	148,00	139,00	141,00	142,00	0,886
	2 (2A i 2B)	121	134,00	145,00	140,00	142,00	143,00	
bilirubin (umol/L)	1	175	6,00	40,00	12,00	14,00	17,00	0,105
	2 (2A i 2B)	119	7,00	44,00	11,00	13,00	16,00	
AST (U/L)	1	175	0,00	68,00	17,00	21,00	25,00	0,640

	2 (2A i 2B)	119	12,00	38,00	18,00	21,00	25,00	
ALT (U/L)	1	175	7,00	191,00	17,00	24,00	31,00	0,370
	2 (2A i 2B)	119	10,00	51,00	18,00	23,00	30,00	
Ejekcijska frakcija (%)	1	179	41,00	87,00	58,00	64,00	69,00	0,065
	2 (2A i 2B)	120	45,00	82,00	56,00	62,00	67,75	
SDNN (ms)	1	103	32,00	187,00	100,00	126,00	148,00	0,041
	2 (2A i 2B)	77	12,00	179,00	94,50	107,00	140,50	
Postignuto opterećenje u Watt-ima	1	168	50,00	200,00	75,00	100,00	125,00	0,230
	2 (2A i 2B)	115	50,00	175,00	75,00	100,00	125,00	
Postignuto opterećenje u MET-ima	1	168	3,00	9,20	4,80	5,45	6,20	0,241
	2 (2A i 2B)	115	2,90	8,40	4,30	5,30	6,20	

Tablice 11. do 13. prikazuju razlike u kvantitativnim vrijednostima između ispitivanih skupina (1 i 2 (2A i 2B)). Kao i u prethodne tri tablice očekivano značajne razlike bile su u ASPI testu 1 gdje su najveće vrijednosti zabilježene u skupini 2 (ASPI 1 medijan 49,0 (39,0-68,0)) dok su najniže vrijednosti bile u skupini 1 (ASPI 1 medijan 23,0 (18,0-27,0)); $P < 0,001$. Ispitanici su se značajno razlikovali po dobi – skupina 2 je značajno starija; $P = 0,036$. U odnosu na razlike koje su promatrane na tri skupine, TRAP test nije bio značajan, dok se dodatno pokazala značajna razlika u indeksu tjelesne mase (skupina 2 ima značajno veći BMI; $P = 0,040$), broju trombocita (značajno veći broj u skupini 2; $P = 0,010$), kreatininu (značajno veća razina u skupini 1; $P = 0,046$) te SDNN (veća razina u skupini 1; $P = 0,041$). Kod ostalih promatranih kliničkih parametara nije bilo statistički značajnih razlika između promatranih skupina.

5.4. Korelacija vrijednosti ASPI i TRAP testa s pojedinim kliničkim varijablama

Tablica 14. Usporedbe kontinuiranih ASPI vrijednosti u odnosu na pojedine kategorijske kliničke varijable: Mann-Whitney U test

		ASPI test (U)					P
		Aritmetička sredina	SD	Medijan	25. centila	75. centila	
Spol	Ženski	38,4	24,2	30,0	23,0	47,0	0,248
	Muški	35,0	21,4	27,0	22,0	41,0	
Upotreba stroja za izvantjelesni krvotok	OFF pump	31,2	20,6	27,0	21,0	39,0	0,192
	ON pump	36,6	22,4	28,0	22,0	44,0	
NSTE infarkt miokarda	Ne	33,8	21,5	27,0	20,0	40,0	0,015
	Da	38,9	22,6	30,0	23,0	48,0	
STE infarkt miokarda	Ne	34,9	21,3	27,0	21,0	42,0	0,268
	Da	38,9	24,8	28,0	24,0	44,0	
Stabilna angina pectoris	Ne	39,4	23,2	29,0	23,0	49,0	0,001
	Da	32,3	20,4	27,0	20,0	35,0	
Fibrinoliza	Ne	35,6	22,1	28,0	22,0	42,0	0,562
	Da	39,3	22,2	25,0	25,0	71,0	
Postoperativne komplikacije	Ne	36,7	23,4	28,0	22,0	44,0	0,391
	Da	32,3	16,1	27,0	21,0	39,0	
Pušenje	Ne	35,1	22,0	28,0	21,0	42,0	0,297
	Da	37,5	22,3	28,0	24,0	52,0	
Hipertenzija	Ne	36,1	21,5	27,0	21,0	49,0	0,901
	Da	35,7	22,1	28,0	22,0	42,0	

Šećerna bolest	Ne	35,8	22,8	27,0	22,0	42,0	0,807
	Da	35,4	20,3	28,0	21,0	45,0	
Dislipidemija	Ne	27,6	18,8	24,0	17,0	27,0	0,039
	Da	36,1	22,2	28,0	22,0	43,0	
Fibrilacija atrijska	Ne	36,0	22,1	28,0	22,0	43,0	0,014
	Da	18,5	7,7	19,0	11,0	25,0	
Ventrikularna ekstrasistolija	Ne	35,8	22,4	28,0	22,0	43,0	0,819
	Da	32,3	10,5	26,0	25,0	42,0	
Mitralna regurgitacija	Ne	36,0	23,1	28,0	21,0	44,0	0,531
	Da	34,4	16,6	28,0	24,0	41,0	
Aortalna regurgitacija	Ne	36,0	22,3	28,0	22,0	44,0	0,437
	Da	27,1	8,7	28,0	20,0	29,0	
Aortalna stenozna	Ne	36,0	22,2	28,0	22,0	43,5	0,310
	Da	23,9	9,7	27,5	17,5	30,0	
Trikuspidna regurgitacija	Ne	35,8	22,3	28,0	22,0	43,0	0,760
	Da	34,2	18,7	32,0	24,0	40,0	

Tablica 15. Usporedbe kontinuiranih ASPI vrijednosti u odnosu na pojedine kategorijske kliničke varijable: Mann-Whitney U test (nastavak Tablice 14.)

		ASPI test (U)					P
		Aritmetička sredina	SD	Medijan	25. centila	75. centila	
Infarkt mozga	Ne	35,4	21,9	28,0	22,0	42,0	0,298
	Da	43,6	26,0	28,0	24,0	57,0	
Bubrežna insuficijencija	Ne	36,5	22,3	28,0	22,0	44,0	0,001
	Da	20,1	6,1	20,5	19,0	25,0	
Suženje karotidnih arterija	Ne	36,1	22,4	28,0	22,0	43,0	0,434
	Da	31,6	17,9	28,0	21,0	34,0	

Beta-blokatori	Ne	30,8	14,2	27,0	23,0	34,0	0,609
	Da	36,4	22,9	28,0	21,0	44,0	
Nitrati	Ne	35,5	22,4	28,0	21,0	43,0	0,326
	Da	36,3	21,0	28,0	24,0	43,5	
Antagonisti kalcijevih kanala	Ne	32,7	19,4	27,0	20,0	39,0	0,012
	Da	40,5	25,1	29,0	23,0	54,0	
Diuretici	Ne	37,7	24,1	28,0	22,0	45,0	0,206
	Da	32,6	18,2	27,5	20,0	41,0	
ACE inhibitori	Ne	37,3	24,0	28,0	22,0	44,0	0,558
	Da	34,7	20,7	27,0	22,0	41,0	
AT2 blokatori	Ne	36,3	23,0	28,0	22,0	44,0	0,595
	Da	30,9	12,6	27,0	20,0	41,0	
Digitalis	Ne	35,7	22,1	28,0	22,0	42,0	0,612
	Da	28,0	22,6	28,0	12,0	44,0	
Statini	Ne	32,6	23,5	24,0	18,0	30,0	0,083
	Da	36,0	21,9	28,0	22,0	43,0	
Fibrati	Ne	35,1	21,2	27,5	22,0	42,0	0,319
	Da	44,6	30,8	35,5	16,5	70,0	
Oralni antidiabetici	Ne	35,9	22,3	28,0	22,0	42,0	0,518
	Da	34,7	21,3	27,5	19,0	43,0	
Inzulin	Ne	35,7	22,4	28,0	21,0	42,0	0,636
	Da	35,4	19,7	29,5	22,0	45,0	
Inhibitori protonske pumpe	Ne	35,9	22,2	28,0	22,0	41,0	0,734
	Da	35,3	21,9	27,0	22,0	48,0	

Tablice 14. i 15. prikazuju usporedbe kontinuiranih ASPI vrijednosti u odnosu na pojedine kategorijske kliničke varijable, neovisno o pripadnosti skupinama 1 ili 2.

Značajno više vrijednosti ASPI testa zabilježene su u ispitanika koji su preboljeli NSTE infarkt miokarda 28,0 (22,0-44,0) naprema 20,5 (19,0-25,0); $P=0,015$), zatim koji imaju dijagnozu dislipidemije (28,0 (22,0-43,0) naprema 24,0 (17,0-27,0); $P=0,039$) i koji u liječenju arterijske hipertenzije koriste Ca antagoniste (29,0 (23,0-54,0) naprema 27,0 (20,0-39,0); $P=0,012$).

Značajno niže vrijednosti ASPI testa pronađene su kod ispitanika koji imaju dijagnozu fibrilacije atrijske (19,0 (11,0-25,0) naprema 28,0 (22,0-43,0); $P=0,014$), stabilne angine pektoris (27,0 (20,0-35,0) naprema 29,0 (23,0-49,0); $P=0,001$) i kronične renalne insuficijencije (20,5 (19,0-25,0) naprema 28,0 (22,0-44,0); $P=0,001$).

U odnosu na ostale kliničke varijable nije bilo značajnih razlika u razini ASPI.

Tablica 16. Korelacije ASPI i TRAP testova s pojedinim kontinuiranim kliničkim vrijednostima: Spearmanov koeficijent korelacije rho

		ASPI test (U)	TRAP test (U)	ASPI test 2 (U)
Dob (godine)	Korelacijski koeficijent rho	-0,010	-0,042	-0,370
	P	0,859	0,464	<0,001
	N	300	300	121
Težina (kg)	Korelacijski koeficijent rho	0,003	-0,064	0,040
	P	0,957	0,268	0,667
	N	300	300	121
Visina (m)	Korelacijski koeficijent rho	-0,173	-0,004	0,121

	P	0,003	0,947	0,185
	N	300	300	121
BMI (kg/m ²)	Korelacijski koeficijent	0,106	-0,072	-0,024
	rho			
	P	0,067	0,212	0,795
	N	300	300	121
Vrijeme nakon operacije (mjeseci)	Korelacijski koeficijent	0,119	-0,099	0,074
	rho			
	P	0,040	0,087	0,419
	N	300	300	121
Broj premosnica	Korelacijski koeficijent	0,121	0,048	0,001
	rho			
	P	0,036	0,408	0,992
	N	300	300	121
E	Korelacijski koeficijent	-0,035	0,010	0,025
	rho			
	P	0,545	0,862	0,786
	N	300	300	121
Hgb (g/L)	Korelacijski koeficijent	-0,068	-0,037	-0,037
	rho			
	P	0,238	0,520	0,687
	N	300	300	121
Hct	Korelacijski koeficijent	-0,074	-0,031	0,022
	rho			
	P	0,203	0,593	0,811
	N	300	300	121
L	Korelacijski koeficijent	-0,031	0,066	-0,111
	rho			
	P	0,596	0,251	0,224
	N	300	300	121

Trc	Korelacijski koeficijent rho	0,125	0,024	0,002
	P	0,030	0,683	0,979
	N	300	300	121
PV	Korelacijski koeficijent rho	0,095	0,084	0,002
	P	0,110	0,156	0,985
	N	287	287	114

Tablica 17. Korelacije ASPI i TRAP testova s pojedinim kontinuiranim kliničkim vrijednostima: Spearmanov koeficijent korelacije rho (nastavak Tablice 16.)

		ASPI test (U)	TRAP test (U)	ASPI test 2 (U)
INR	Korelacijski koeficijent rho	-0,102	-0,118	0,037
	P	0,086	0,046	0,698
	N	287	287	114
fibrinogen (g/L)	Korelacijski koeficijent rho	0,061	-0,155	-0,148
	P	0,302	0,009	0,117
	N	286	286	113
MPV (fL)	Korelacijski koeficijent rho	-0,009	-0,004	-0,073
	P	0,881	0,951	0,443
	N	283	283	112
APTV (s)	Korelacijski koeficijent rho	-0,011	0,064	0,034
	P	0,852	0,278	0,722
	N	287	287	114
TV (s)	Korelacijski koeficijent rho	0,045	-0,237	0,131
	P	0,449	<0,001	0,166
	N	287	287	114

CRP (mg/L)	Korelacijski koeficijent rho	0,123	0,018	-0,058
	P	0,034	0,761	0,528
	N	300	300	121
GUK (mmol/L)	Korelacijski koeficijent rho	0,042	-0,094	-0,048
	P	0,467	0,105	0,601
	N	300	300	121
urea (mmol/L)	Korelacijski koeficijent rho	-0,191	-0,197	-0,283
	P	0,001	0,001	0,002
	N	300	300	121
kreatinin (umol/L)	Korelacijski koeficijent rho	-0,194	-0,175	-0,129
	P	0,001	0,002	0,160
	N	300	300	121
TRIG (mmol/L)	Korelacijski koeficijent rho	-0,065	0,063	0,065
	P	0,263	0,277	0,482
	N	300	300	121
KOL (mmol/L)	Korelacijski koeficijent rho	-0,023	0,023	-0,047
	P	0,690	0,687	0,607
	N	300	300	121
HDL (mmol/L)	Korelacijski koeficijent rho	0,016	0,147	-0,189
	P	0,784	0,011	0,038
	N	300	300	121
LDL (mmol/L)	Korelacijski koeficijent rho	-0,024	0,078	-0,069
	P	0,678	0,179	0,455
	N	300	300	121

Tablica 18. Korelacije ASPI i TRAP testova s pojedinim kontinuiranim kliničkim vrijednostima: Spearmanov koeficijent korelacije rho (nastavak Tablice 17.)

		ASPI test (U)	TRAP test (U)	ASPI test 2 (U)
K (mmol/L)	Korelacijski koeficijent rho	-0,041	-0,020	-0,094
	P	0,480	0,733	0,306
	N	300	300	121
Na (mmol/L)	Korelacijski koeficijent rho	0,044	-0,043	-0,064
	P	0,443	0,463	0,483
	N	300	300	121
bilirubin (umol/L)	Korelacijski koeficijent rho	0,014	-0,066	0,117
	P	0,809	0,260	0,205
	N	294	294	119
AST (U/L)	Korelacijski koeficijent rho	-0,034	0,021	0,068
	P	0,561	0,722	0,466
	N	294	294	119
ALT (U/L)	Korelacijski koeficijent rho	-0,073	-0,021	0,261
	P	0,213	0,714	0,004
	N	294	294	119
Ejekcijska frakcija (%)	Korelacijski koeficijent rho	-0,027	-0,080	0,127
	P	0,647	0,166	0,167
	N	299	299	120
SDNN (ms)	Korelacijski koeficijent rho	-0,079	0,012	0,104
	P	0,294	0,868	0,368
	N	180	180	77
Postignuto opterećenje u Watt-ima	Korelacijski koeficijent rho	-0,019	0,086	0,285
	P	0,745	0,150	0,002
	N	283	283	115
Postignuto opterećenje u MET-ima	Korelacijski koeficijent rho	-0,013	0,123	0,229
	P	0,823	0,039	0,014
	N	283	283	115

Tablice 16. do 18. prikazuju korelacije ASPI i TRAP testova s pojedinim kontinuiranim kliničkim vrijednostima.

Značajne pozitivne korelacije (više vrijednosti ASPI testa povezane s višom vrijednosti pojedine kliničke varijable) na početku istraživanja zabilježene su s vremenom proteklom nakon operacije, brojem premosnica, brojem trombocita i C reaktivnim proteinom.

Značajne negativne korelacije vrijednosti ASPI testa pronađene su u odnosu na visinu ispitanika, te koncentraciju uree i kreatinina.

Značajno pozitivne korelacije vrijednosti ponovljenog ASPI testa (kod bolesnika u skupinama 2A i 2B) zabilježene su u odnosu na vrijednosti ALT, postignuto opterećenje u W i potrošnju u MET-ima na ergometrijskom testiranju, dok su negativne korelacije bile prisutne u odnosu na dob, koncentraciju uree i HDL.

TRAP test je značajno pozitivno korelirao s vrijednostima potrošnje kisika tijekom testa opterećenja izraženih u MET-ima i vrijednostima HDL-a, a negativno s vrijednostima INR, fibrinogena, trombinskog vremena, uree i kreatinina.

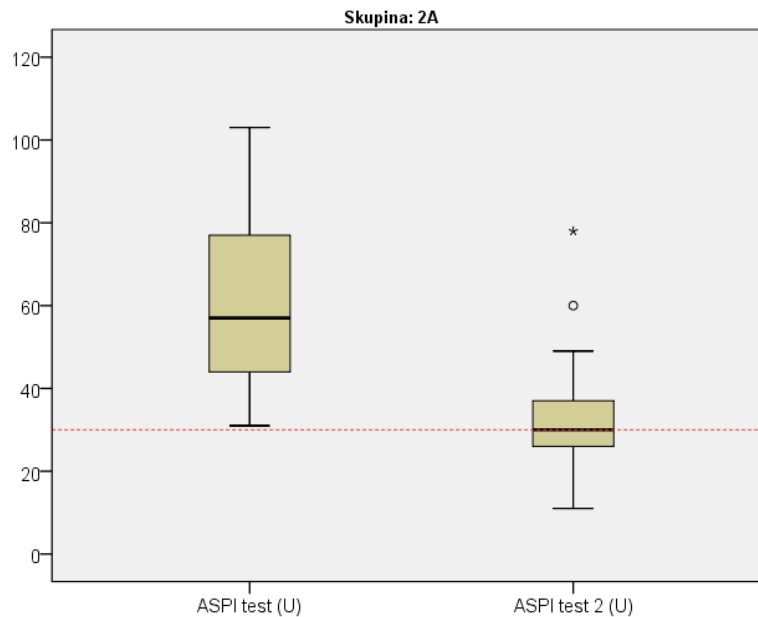
5.5. Utjecaj povišenja doze acetilsalicilne kiseline na vrijednosti ASPI testa u bolesnika iz skupine 2A

Povišenjem doze ASK s 100 ma 300 mg u bolesnika iz skupine 2A postignuli smo statistički značajno poboljšanje inhibicije agregacije trombocita što se očitovalo smanjenim vrijednostima ponovljenog ASPI testa u odnosu na njegove inicijalne vrijednosti.

Tablica 19. Razlika u rezultatima ASPI testa kod bolesnika iz Skupine 2A nakon povišenja doze ASK na 300 mg: Wilcoxonov test

	N	Min	Max	Centile			P
				25.	Medijan	75.	
ASPI test (U)	69	31	103	43,50	57,00	80,00	<0,001
ASPI test 2 (U)	69	11	78	26,00	30,00	37,00	

Slika 1. Razlika u rezultatima ASPI testa kod bolesnika iz Skupine 2A nakon povišenja doze ASK na 300 mg



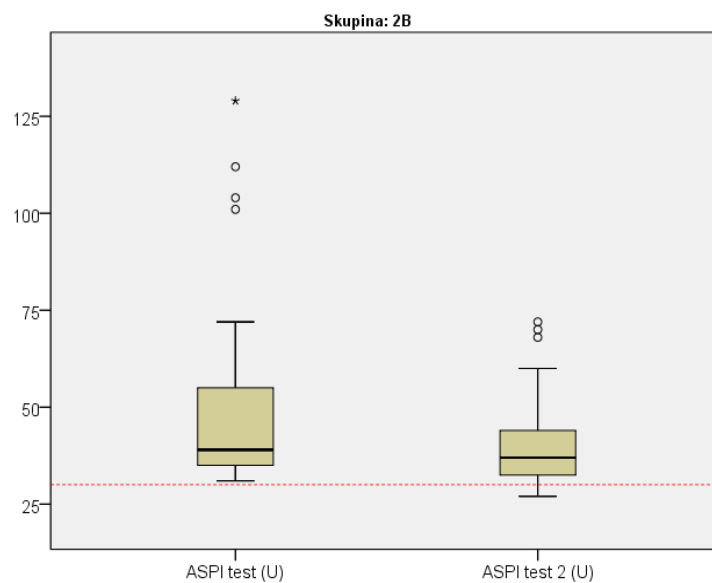
5.6. Utjecaj fizičkog treninga tijekom rehabilitacije na vrijednosti ASPI testa u bolesnika iz skupine 2B

Kod bolesnika iz skupine 2B ponovljene su vrijednosti ASPI testa na kraju kardiološke rehabilitacije bile statistički značajno niže u odnosu na inicijalne, međutim uz i dalje prisutnu nedovoljnu inhibiciju agregacija trombocita (medijan vrijednosti ponovljenog ASPI testa bio je 37).

Tablica 20. Razlika u rezultatima ASPI testa kod bolesnika iz Skupine 2B nakon završenog rehabilitacijskog programa: Wilcoxonov test

	N	Min	Max	Centile			P
				25.	Medijan	75.	
ASPI test (U)	52	31	129	35,00	39,00	55,50	<0,001
ASPI test 2 (U)	52	27	72	32,25	37,00	44,00	

Slika 2: Razlika u rezultatima ASPI testa kod bolesnika iz Skupine 2B nakon završenog rehabilitacijskog programa: Wilcoxonov test



5.5. Razlike među bolesnicima obzirom na primarne i sekundarne točke praćenja

Tablica 21. Međusobne razlike između ispitivanih skupina (1, 2A i 2B) u odnosu na primarni i sekundarne točke praćenja

		Skupine					
		1		2A		2B	
		N	%	N	%	N	%
Ponovne hospitalizacije	Ne	155	87,1%	60	87,0%	46	88,5%
	Da	23	12,9%	9	13,0%	6	11,5%
Vrijeme pojave neželjenih događaja	Bez	148	84,6%	50	86,2%	46	92,0%
	<6 mjeseci	8	4,6%	0	,0%	0	,0%
	6-12 mjeseci	3	1,7%	1	1,7%	3	6,0%
	>12 mjeseci	16	9,1%	7	12,1%	1	2,0%
Smrt	Ne	176	98,9%	69	100,0%	51	98,1%
	Da	2	1,1%	0	,0%	1	1,9%
Zatajenje srca	Ne	170	95,5%	67	97,1%	49	96,1%
	Da	8	4,5%	2	2,9%	2	3,9%
Ponovljeni infarkt miokarda	Ne	176	98,9%	69	100,0%	52	100,0%
	Da	2	1,1%	0	,0%	0	,0%
Postoperativna angina pectoris	Ne	174	97,8%	67	97,1%	52	100,0%
	Da	4	2,2%	2	2,9%	0	,0%
Aritmije	Ne	176	98,9%	69	100,0%	52	100,0%
	Da	2	1,1%	0	,0%	0	,0%
Infarkt mozga	Ne	174	97,8%	69	100,0%	52	100,0%
	Da	4	2,2%	0	,0%	0	,0%
Ponovljena revaskularizacija miokarda	Ne	175	98,3%	69	100,0%	51	98,1%
	Da	3	1,7%	0	,0%	1	1,9%

Gastrointestinalno krvarenje	Ne	174	97,8%	63	91,3%	50	96,2%
	Da	4	2,2%	6	8,7%	2	3,8%
Bol u prsima	Ne	163	91,6%	65	94,2%	49	94,2%
	Da	15	8,4%	4	5,8%	3	5,8%
Operacija karotida	Ne	174	97,8%	68	98,6%	51	98,1%
	Da	4	2,2%	1	1,4%	1	1,9%
Perkutana transluminalna angioplastika	Ne	174	97,8%	67	97,1%	52	100,0%
	Da	4	2,2%	2	2,9%	0	,0%
Nekardiovaskularni uzroci hospitalizacije	Ne	169	94,9%	65	94,2%	48	92,3%
	Da	9	5,1%	4	5,8%	4	7,7%

Tablica 22. Rezultati X^2 testova iz Tablice 21.

		Skupine
Ponovne hospitalizacije	X2	,078
	test	
	df	2
	P	,962
Vrijeme pojave neželjenih događaja	X2	11,687
	test	
	df	6
	P	0,069
Smrt	X2	1,168
	test	
	df	2
	P	0,558

Zatajenje srca	X2 test df P	,329 2 0,848
Ponovljeni infarkt miokarda	X2 test df P	1,369 2 0,504
Angina pectoris	X2 test df P	1,396 2 0,498
Aritmije	X2 test df P	1,369 2 0,504
Infarkt mozga	X2 test df P	2,756 2 0,252
Ponovljena revaskularizacija miokarda	X2 test df P	1,233 2 0,54
Gastrointestinalno krvarenje	X2 test df P	5,372 2 0,068
Bol u prsima	X2 test	,738

	df	2
	P	,692
Operacija karotida	X2	,163
	test	
	df	2
	P	0,922
Perkutana transluminalna angioplastika	X2	1,396
	test	
	df	2
	P	0,498
Nekardiovaskularni uzroci hospitalizacije	X2	,524
	test	
	df	2
	P	0,77

Tablica 23. Međusobne razlike između ispitivanih skupina (1 i 2) u odnosu na promatrane kategorijske varijable

		Skupine 2			
		1		2 (2A i 2B)	
		N	%	N	%
Ponovljene hospitalizacije	Ne	155	87,1%	106	87,6%
	Da	23	12,9%	15	12,4%
Vrijeme pojave neželjenih događaja	Bez	148	84,6%	96	88,9%
	<6 mjeseci	8	4,6%	0	,0%
	6-12 mjeseci	3	1,7%	4	3,7%
	>12 mjeseci	16	9,1%	8	7,4%
Smrt	Ne	176	98,9%	120	99,2%
	Da	2	1,1%	1	,8%

Zatajenje srca	Ne	170	95,5%	116	96,7%
	Da	8	4,5%	4	3,3%
Ponovljeni infarkt miokarda	Ne	176	98,9%	121	100,0%
	Da	2	1,1%	0	,0%
Postoperativna angina pectoris	Ne	174	97,8%	119	98,3%
	Da	4	2,2%	2	1,7%
Aritmije	Ne	176	98,9%	121	100,0%
	Da	2	1,1%	0	,0%
Infarkt mozga	Ne	174	97,8%	121	100,0%
	Da	4	2,2%	0	,0%
Ponovljena revaskularizacija miokarda	Ne	175	98,3%	120	99,2%
	Da	3	1,7%	1	,8%
Gastrointestinalno krvarenje	Ne	174	97,8%	113	93,4%
	Da	4	2,2%	8	6,6%
Bol u prsima	Ne	163	91,6%	114	94,2%
	Da	15	8,4%	7	5,8%
Operacija karotida	Ne	174	97,8%	119	98,3%
	Da	4	2,2%	2	1,7%
Perkutana transluminalna angioplastika	Ne	174	97,8%	119	98,3%
	Da	4	2,2%	2	1,7%
Nekardiovaskularni uzroci hospitalizacije	Ne	169	94,9%	113	93,4%
	Da	9	5,1%	8	6,6%

Tablica 24. Rezultati X² testova iz Tablice 23.

		Skupine
		2
Ponovljene hospitalizacije	X2 test	,018
	df	1
	P	,894
Vrijeme pojave neželjenih događaja	X2 test	6,387
	df	3
	P	0,094
Smrt	X2 test	,064
	df	1
	P	0,800
Zatajenje srca	X2 test	,250
	df	1
	P	0,617
Ponovljeni infarkt miokarda	X2 test	1,369
	df	1
	P	0,242
Postoperativna angina pectoris	X2 test	,129
	df	1
	P	0,719
Aritmije	X2 test	1,369
	df	1
	P	0,242
Infarkt mozga	X2 test	2,756
	df	1
	P	0,097
Ponovljena revaskularizacija	X2 test	,403
	df	1

miokarda	P	0,526
Gastrointestinalno krvarenje	X2 test	3,562
	df	1
	P	0,059
Bol u prsima	X2 test	,738
	df	1
	P	,390
Operacija karotida	X2 test	,129
	df	1
	P	0,719
Perkutana transluminalna angioplastika	X2 test	,129
	df	1
	P	0,719
Nekardiovaskularni uzroci hospitalizacije	X2 test	,325
	df	1
	P	,569

Iz podataka navedenih u tablicama 21. do 24. vidljivo je kako nema statistički značajnih razlika u smrtnosti kao i učestalosti sekundarnih točaka praćenja među skupinama bolesnika tijekom vremena praćenja.

U skupini 1 umrla su 2 bolesnika (1,1%), u skupini 2B jedan bolesnik (1,9%) dok je smrtnost bolesnika u skupini 2A bila 0%. Svi zabilježeni smrtni slučajevi klasificirani su kao iznenadna srčana smrt.

Vrijeme pojave neželjenih kardiovaskularnih događaja u skupini 1 i 2A bilo je najčešće u periodu praćenja između 12-24 mjeseca (9,1% i 12,1%), dok je u skupini 2B najveća učestalost neželjenih događaja zabilježena u periodu praćenja između 6 i 12 mjeseci (6%).

Valja ipak napomenuti kako je učestalost gastrointestinalnog krvarenja ipak veća u skupini 2A (8,7%) u odnosu na bolesnike u skupini 1 (2,2%) i skupini 2B (2,8%) iako nije postignuta statistička značajnost ($P = 0,068$).

5.7. Prediktivna vrijednost ASPI i TRAP testa vezana uz pojavnost velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja tijekom vremena praćenja bolesnika

Tablica 25. Binarni logistički regresijski model predikcije nastanka primarnih i sekundarnih kardiovaskularnih neželjenih događaja

	B	S.E.	Wald	df	OR	95% CI		P
						Donji	Gornji	
ASPI 1>30	-0,74	0,43	2,98	1,00	0,48	0,21	1,11	0,084
ASPI 2>30	1,38	1,09	1,62	1,00	3,99	0,47	33,55	0,203
TRAP >150	1,04	0,48	4,75	1,00	2,83	1,11	7,24	0,029

Tablica 25. prikazuje binarni logistički regresijski model predikcije nastanka primarnih i sekundarnih kardiovaskularnih neželjenih događaja u odnosu na korištene testove analize reaktivnosti trombocita. Jedini značajni nezavisni prediktor nastanka neželjenih primarnih i sekundarnih kardiovaskularnih događaja je rezultat TRAP testa iznad gornjih granica referentnih vrijednosti (>150): ispitanici s takvim rezultatom imaju 2,83 puta veću šansu nastanka neželjenih događaja (OR=2,83, 95% CI: 1,11-7,24; P=0,029).

5.8. Prediktivna vrijednost bivarijatno statistički značajnih varijabli vezanih uz pripadnost skupini bolesnika s aspirinskom rezistencijom

Tablica 26. Binarni logistički regresijski model predikcije pripadnosti skupini bolesnika s aspirinskom rezistencijom

	B	S.E.	Wald	df	P	OR	95% CI	
							Donji	Gornji
Dob (godine)	0,06	0,02	8,84	1	0,003	1,06	1,02	1,10
BMI (kg/m ²)	0,04	0,04	1,16	1	0,282	1,04	0,96	1,13
Vrijeme nakon operacije	0,18	0,14	1,81	1	0,178	1,20	0,92	1,57
Broj premosnica	-0,10	0,18	0,30	1	0,582	0,91	0,64	1,28
Stabilna angina pektoris	-0,62	0,34	3,31	1	0,069	0,54	0,28	1,05
NSTEMI	0,14	0,35	0,16	1	0,685	1,15	0,58	2,31
Dislipidemija	1,30	0,98	1,77	1	0,184	3,67	0,54	25,01
Antagonisti kalcijevih kanala	0,61	0,28	4,87	1	0,027	1,85	1,07	3,18
Statini	0,89	0,60	2,21	1	0,137	2,45	0,75	7,96
Broj trombocita	0,01	0,00	6,66	1	0,010	1,01	1,00	1,01

Tablica 26. prikazuje binarni logistički regresijski model predikcije pripadnosti skupini bolesnika u kojoj je ASPI >30. Kao prediktorske varijable uzete su one koje su bivarijatno bile značajne (ili na granici značajnosti poput BMI). Regresijski model je statistički značajan ($p < 0,001$), objašnjava 28% varijance ASPI te ispravno klasificira 70% ispitanika. Od individualnih prediktorskih varijabli značajno se izdvajaju one koje su u tablici istaknute crvenom bojom. Šansu za pripadnost skupini aspirin rezistentnih bolesnika povećava korištenje Ca antagonista (OR=1,85 puta), veća dob (za svaku godinu starosti 1,06 puta) te veći broj trombocita (1,01 puta).

6. RASPRAVA

6.1. Analiza i rasprava o učestalosti otpornosti na acetilsalicilnu kiselinu u kasnom poslijeoperacijskom periodu u bolesnika nakon kardiokirurške revaskularizacije miokarda

Literaturni su podaci o učestalosti aspirinske rezistencije u kasnoj poslijeoperacijskoj fazi nakon CABG rijetki (60, 61, 62), dok u ranoj fazi učestalost rezistencije na aspirin raste i do 60% (121). Studija koje su pratile aspirin rezistentne bolesnike nakon aortokoronarnog premoštenja dulje od 12 mjeseci u dostupnoj literaturi nema.

Kempfert i suradnici pokazali u svojoj studiji na 59 bolesnika kako incidencija aspirinske rezistencije (postoperativno 49%) pada s produljenjem vremena proteklog nakon operativnog zahvata čak do 0% nakon vremena praćenja od 12 mjeseci, bez statistički značajnog porasta smrtnosti bolesnika rezistentnih na aspirin (78).

Rezultati našeg istraživanja pokazuju razmjerno veliku učestalost aspirinske rezistencije (40,3%) unatoč tome što se radi o kasnoj postoperativnoj fazi (medijan vremena nakon operativnog zahvata iznosio je 6 mjeseci).

Mogući uzrok dobivenih rezultata mogao bi biti neredovito svakodnevno uzimanje preparata acetilsalicilne kiseline, obzirom da se uglavnom radi o bolesnicima koji dolaze od kuće i kao takvi više nisu u bolničkoj skrbi odnosno u neposrednoj kontroli medicinskog osoblja pri uzimanju terapije.

Rezultati studije Waltera i suradnika na 82 bolesnika kod kojih je pažljivo monitorirana suradljivost pri uzimanju lijekova koristeći POEMS sustav (engl. *Polymedication electronic monitoring system*) govorili su o incidenciji aspirinske rezistencije od 20% uz napomenu da se u ovom slučaju ne radi isključivo o bolesnicima nakon kardiokirurške revaskularizacije miokarda (122).

Također valja imati na umu da i laboratorijska metoda određivanja aspirinske rezistencije također može utjecati na njenu konačnu prevalenciju.

Hovens i suradnici u svojoj su meta-analizi dokazali da korištenje „point of care“ aparata (kakav je i Multiplate® uređaj korišten u našem istraživanju) u određivanju trombocitnog

odgovora na antiagregacijsku terapiju ASK značajno povećava prevalenciju laboratorijski dokazane aspirinske rezistencije (123).

U istraživanju Brambille i suradnika pri procjeni aspirinske rezistencije korišteno je nekoliko različitih laboratorijskih testova detekcije neodgovarajućeg trombocitnog odgovora na terapiju aspirinom uz različite dobivene rezultate. Korištena „point of care“ metoda (PFA-100®) pokazivala je veću incidenciju rezistencije na aspirin u odnosu na optičku transmisijsku agregometriju (124).

Navedeno je dokaz kako se rezultati različitih laboratorijskih metoda određivanja aspirinske rezistencije ne mogu uspoređivati.

6.2. Analiza i rasprava o utjecaju povišenja doze acetilsalicilne kiseline na vrijednosti ASPI testa u bolesnika iz skupine 2A

Povišenjem doze ASK s 100 na 300 mg dnevno kod bolesnika u skupini 2A postignuto je očekivano statistički značajno sniženje vrijednosti ASPI testa ($P < 0,001$). Dobiveni su rezultati sukladni dosadašnjim istraživanjima.

U već spomenutoj studiji Brambilla i suradnici dokazali su na uzorku od 56 bolesnika u ranoj poslijeoperacijskoj fazi nakon CABG značajno manju incidenciju aspirinske rezistencije u bolesnika koji su uzimali 325 mg ASK u odnosu na dozu od 100 mg (124).

Miličić i suradnici u kliničkom prikazu koronarnog bolesnika multirezistentnog na antiagregacijske lijekove također dokazuju optimizaciju inhibicije agregacije trombocita nakon povećanja doza ASK na 300 mg dnevno (125).

U već spomenutoj meta-analizi Hovenssa i suradnika također se navodi statistički značajno niža prevalencija ASK rezistencije u bolesnika koji su uzimali 300 mg ASK dnevno (123).

6.3. Analiza i rasprava o utjecaju programiranog fizičkog treninga na vrijednosti ASPI testa u bolesnika iz skupine 2B

Bolesnici u skupini 2B nastavili su uzimati ASK u dozi od 100 mg unatoč laboratorijski dokazanom određenom stupnje rezistencije na aspirin. Na kraju rehabilitacijskog programa ponovljeno je ASPI testiranje kako bi se utvrdile eventualne razlike u rezultatima testa obzirom da su bolesnici bili podvrgnuti svakodnevnom fizičkom treniranju bez promjene u terapijskom medikamentnom režimu. Analiza rezultata pokazala je statistički značajno sniženje vrijednosti ponovljenog ASPI testa na kraju rehabilitacije ($P < 0,001$) iako u apsolutnim vrijednostima ipak i dalje u rasponu aspirinske rezistencije (medijan vrijednosti ASPI testa bio je 37 U). Navedeni su rezultati oprečni većini dosadašnjih istraživanja.

Gulmez i suradnici u studiji na 101 bolesniku dokazali su gotovo 20% prevalenciju aspirinske rezistencije odmah nakon jačeg kratkotrajnog fizičkog treninga u bolesnika koji su u mirovanju bili aspirin osjetljivi (119). U našem je istraživanju ponovljeno ASPI testiranje rađeno najmanje 12 sati nakon prethodnog umjerenog fizičkog treninga čime se dijelom mogu objasniti razlike u dobivenim rezultatima.

El-Sayed i suradnici navode kako umjereni fizički trening pojačava fibrinolitičku aktivnost krvi bez konkomitantne aktivacije mehanizama koagulacije (126), što također govori u prilog našim rezultatima.

6.4. Analiza i rasprava o utjecaju upotrebe stroja za izvantjelesni krvotok na vrijednosti ASPI testa u kasnom poslijeoperacijskom razdoblju

Rezultati dosad objavljenih studija pokazali su veću učestalost aspirinske rezistencije nakon CABG u bolesnika kod kojih je tijekom operacije korišten stroj za izvantjelesni krvotok (67,68). Navedeni se podaci odnose isključivo na rano postoperativno razdoblje, a tumače se pojačanim upalnim odgovorom organizma odnosno pojačanim stvaranjem trombocita (69,70,71).

Rezultati naše studije u kasnijoj poslijeoperacijskoj fazi nakon CABG ne nalaze statistički značajnih razlika u incidenciji aspirinske rezistencije ovisno o upotrebi stroja za izvantjelesni krvotok ($P=0,192$). Izostanak te razlike upravo potvrđuje ranije spomenuta saznanja o uzroku učestalije rezistencije na aspirin u bolesnika nakon „on-pump“ CABG zahvata. Našom smo studijom još jednom indirektno dokazali prolaznost porasta prevalencije ASK rezistencije ovisnu o upotrebi stroja za izvantjelesni krvotok. Dobiveni podaci vezani uz raspravljanu temu bili bi još značajniji kada bismo imali i rezultate određivanja aspirinske rezistencije kod tih istih ispitanika u ranoj poslijeoperacijskoj fazi nakon CABG. Stoga tu činjenicu ističemo kao jedno od ograničenja ove studije.

Valja napomenuti kako je nekoliko bolesnika uključenih u studiju imalo podatak o rezistenciji na aspirin u ranoj fazi nakon operacije. Kod aspirin osjetljivih bolesnika rezultati laboratorijskog određivanja aspirinske rezistencije u ranoj i kasnoj postoperativnoj fazi bili su istovjetni, što nam je i poslužilo kao jedna od indirektnih metoda interlaboratorijske kontrole nalaza. Bolesnici koji su u ranoj poslijeoperacijskoj fazi bili aspirin rezistentni dolazili su na kardiološku rehabilitaciju s dozom ASK od 300 mg te kao takvi nisu bili uključeni u naše istraživanje.

6.5. Vrijednost određivanja rezidualne aktivnosti trombocita u bolesnika nakon CABG u kasnom poslijeoperacijskom periodu – pitanje dvojne antiagregacijske terapije

Obzirom da rezultati ove studije na uzorku od gotovo 300 bolesnika u vremenu praćenja od dvije godine ne pokazuju statistički značajne razlike u smrtnosti ili pojavnosti neželjenih kardiovaskularnih događaja među ispitivanim skupinama bolesnika ostaje pitanje potrebe rutinske laboratorijske kontrole učinka ASK na agregaciju trombocita. U dostupnoj medicinskoj literaturi za sada nema nedvosmislenih jednoznačnih podataka koji bi govorili u prilog potrebe revizije antiagregacijske terapije bilo da se radi o povećanju doze ASK ili uvođenju dodatnog antitrombocitnog lijeka.

Gašparović i suradnici proučavali učinak dvojne antiagregacijske terapije (aspirin 300 mg + klopidogrel 75 mg) u odnosu na aspirin 300 mg dnevno u 219 bolesnika s dokazanom aspirinskom rezistencijom nakon CABG s vremenom praćenja od 6 mjeseci. Dodavanje klopidogrela aspirin rezistentnom bolesniku nije smanjilo incidenciju promatranih neželjenih događaja, osim u adipoznih bolesnika te mlađih od 65 godina (127).

Patel i suradnici objavili su rezultate meta-analize 14 studija u kojima također nije dokazan jasan doprinos klopidogrela u smanjenju učestalosti neželjenih kardiovaskularnih događaja uz istovremeno porast učestalosti krvarenja, uz napomenu da studije nisu obuhvaćale detekciju aspirinske rezistencije u ispitivanih bolesnika (44).

6.6. Identifikacija mogućih rizičnih skupina bolesnika u kontekstu rutinske evaluacije otpornosti na ASK u bolesnika nakon CABG

Studije koje su ciljano proučavale pojedine kliničke osobine bolesnika nakon CABG u smislu pojačanog rizika odnosno sklonosti rezistenciji na aspirin nedostaju.

Obradom rezultata našeg istraživanja u skupini aspirin rezistentnih bolesnika dokazali smo statistički značajno veću učestalost uzimanja antagonista kalcijevih kanala ($P=0,020$), pojavnost NSTEMI infarkta miokarda ($P=0,007$), dijagnoze dislipidemije ($P=0,029$) i sukladno tome uzimanja statina ($P=0,032$), višu dob ($P=0,036$) i veći BMI ($P=0,040$). Statistički značajne razlike među skupinama dokazane su i u odnosu na broj prenosnica, broj trombocita, SDNN i vrijednosti serumskog kreatinina.

Antagonisti kalcijevih kanala. Veća učestalost aspirinske rezistencije u bolesnika na terapiji Ca-antagonistima moguće je posljedica interakcija navedene skupine lijekova s aspirinom na molekularnoj razini. Rezultati dosadašnjih istraživanja su oprečni.

Al-Azzam i suradnici u svojoj su studiji na 418 bolesnika koji iz različitih razloga uzimaju svakodnevno ASK nisu našli povezanost aspirinske rezistencije i uzimanja Ca-antagonista (128).

Ikada i suradnici na uzorku od 167 bolesnika na terapiji ASK s vremenom praćenja od dvije godine dokazali su suprotno. Uzimanje antagonista kalcijevih kanala bilo je vezano uz smanjenu prevalenciju ASK rezistencije (129).

Značajno je veća povezanost uzimanja Ca-antagonista dokazana u kontekstu rezistencije na klopidogrel u smislu porasta prevalencije rezistencije uz istovremenu terapiju blokatorima kalcijevih kanala (130, 131).

NSTE infarkt miokarda. U skupini aspirin rezistentnih bolesnika zabilježena je statistički značajno veća učestalost dijagnoze NSTE infarkta miokarda preoperativno u odnosu na dijagnozu stabilne angine pectoris. Studije učestalosti ASK rezistencije u populaciji bolesnika s NSTE infarktom miokarda su rijetke.

Borna i suradnici u istraživanju koje je obuhvatilo 135 bolesnika s bolom u prsima dokazalo je značajno veću učestalost ASK rezistencije samo u skupini STEMI bolesnika. U skupini bolesnika s NSTEMI učestalost rezistencije bila je neznačajno povišena u odnosu na kontrolnu grupu (132).

Rezultati studije Aydinalpa i suradnika na 338 koronarnih bolesnika dokazali su pak značajno veću pojavnost ASK rezistencije u skupini bolesnika s akutnim koronarnim sindromom uključujući i NSTEMI bolesnike (133).

Moguće je da postojanje rezistencije na aspirin zaista predstavlja pojačani rizik komplikacija koronarne bolesti, iako daljnje statističke analize rezultata našeg istraživanja nisu dokazale značajnu vrijednosti ASPI testa (OR 0,48, P=0,084) u predikciji neželjenih kardiovaskularnih događanja nakon operativnog zahvata.

Dislipidemija i šećerna bolest. Bolesnici s anamnezom dislipidemije, neovisno o sadašnjim vrijednostima serumskih lipida (terapija statinima), imali su veću učestalost aspirinske rezistencije. Podaci dostupni u literaturi adresiraju navedenu temu gotovo isključivo u kontekstu šećerne bolesti koja se u našem istraživanju nije pokazala statistički značajno povezanom s rezultatima ASPI testa. Obzirom na opisanu relativno veliku učestalost šećerne bolesti među CABG bolesnicima pitanje utjecaja dijabetesa na vrijednosti testova procjene trombocitnog odgovora na antiagregacijsku terapiju postaje sve značajnije.

Iako rezultati našeg istraživanja nisu pokazali statistički značajnije razlike u detekciji otpornosti na ASK ovisno o postojanju šećerne bolesti (P=0,107) u bolesnika nakon aortokoronarnog premoštenja, istraživanja na temu aspirinske rezistencije u dijabetičara sve

su brojnija. Postoje tako studije na bolesnicima sa šećernom bolesti koje su definirale pojedine podskupine bolesnika sklonije rezistenciji na aspirin.

Kaplon-Cieslicka i suradnici u studiji na 186 dijabetičara dokazali su mlađu dob bolesnika, povišene vrijednosti indeksa tjelesne mase i niže koncentracije adiponektina visoke molekularne mase kao važne prediktore smanjene osjetljivosti trombocita na terapiju ASK (134). Druga studija istog autora na uzorku od 171 šećernog bolesnika spominje pušenje, kronično srčano popuštanje i supkliničku inflamaciju kao moguće uzroke povišene reaktivnosti trombocita unatoč terapiji ASK (135). U obje studije ASK rezistencija nije određivana upotrebom metode impedancijske agregometrije.

Studija Labuz-Roszak i suradnika na 51 dijabetičaru pokazala je povezanost dislipidemije i pušenja s većom prevalencijom aspirinske rezistencije detektiranoj metodom impedancijske agregometrije (55).

Kim i suradnici u svojem istraživanju na 1045 šećernih bolesnika dokazali su kako je povišeni „non-HDL“ kolesterol u adipoznih dijabetičara neovisni faktor rizika za pojavnost aspirinske rezistencije (136).

Dob. Rezultati našeg istraživanja ukazuju na značajno višu dob bolesnika u skupini ASK rezistentnih u odnosu na aspirin osjetljive bolesnike. Podaci o utjecaju dobi na rezultate ispitivanja osjetljivosti na aspirin su oskudni.

Vaturi i suradnici u studiji na 583 stabilna koronarna bolesnika koristeći VerifyNow® test dokazali su da je dob značajan faktor u predikciji aspirinske rezistencije (137).

U istraživanju Zhanga i suradnika na uzorku od 150 dijaliznih bolesnika starija je dob također bila značajan prediktor smanjene osjetljivosti trombocita na terapiju aspirinom (138).

Indeks tjelesne mase. Kod bolesnika s većim indeksom tjelesne mase zabilježena je veća učestalost aspirinske rezistencije. Navedeni se rezultati podudaraju s rezultatima ranije opisanih studija na CABG i šećernim bolesnicima (134 Kaplon, 58 Wang, 139 Rocca).

Ekstenzija ranije spomenute studije Gašparovića i suradnika koju su objavili Petričević i suradnici na ukupno 325 bolesnika u ranoj poslijeoperacijskoj fazi nakon CABG (prevalencija ASK rezistencije bila je 33,8%) na terapiji ASK 300 mg dnevno također nije pokazala značajnije razlike u kliničkom ishodu bolesnika iz pojedinih skupina, osim kod pretilih bolesnika (140).

Broj trombocita. U skupini aspirin rezistentnih bolesnika zabilježene su statistički značajno više vrijednosti trombocita što se podudara s dosadašnjim spoznajama.

Petričević i suradnici u studiji na 131 bolesniku u ranoj poslijeoperacijskoj fazi nakon aortokoronarnog premoštenja također su dokazali povišeni broj trombocita u skupini bolesnika otpornih na terapiju ASK (141).

Povećana produkcija trombocita u smislu prisutnosti još nezrelih formi u plazmi smatra se značajnom u patofiziologiji trombocitnog odgovora na ASK, poglavito u kontekstu akutnih trombotskih koronarnih događaja (142), obzirom da se isti mehanizam također pretpostavlja kao jedan od razloga porasta prevalencije ASK rezistencije u bolesnika nakon „on-pump“ CABG zahvata (70, 71).

Broj premosnica. Aspirin rezistentni bolesnici imali su prosječno veći broj ugrađenih premosnica po operativnom zahvatu. Navedeno bismo mogli tumačiti indirektno u kontekstu eventualno produljenog vremena operativnog zahvata te vrlo vjerojatno češćeg korištenja stroja za izvantjelesni krvotok u takvim slučajevima.

Varijabilnost srčane frekvencije. Kao parametar procjene varijabilnosti srčane frekvencije u ovom je istraživanju korištena mjera SDNN (standardna devijacija normalnih RR intervala). Rezultati su pokazali statistički značajno niže vrijednosti SDNN-a u skupini aspirin rezistentnih bolesnika iako prosječno i dalje u granicama normale (>93 ms). Veći uzorak bolesnika uz detaljniju analizu elektrokardiografskih varijabli zasigurno bi još točnije definirali povezanost aspirinske rezistencije i varijabilnosti srčane frekvencije.

Studija Durmaza i suradnika na 69 koronarnih bolesnika pokazala je značajno niže vrijednosti SDNN-a u bolesnika koji su definirani kao aspirin rezistentni što bi moglo pridonijeti povećanom kardiovaskularnom riziku u takvih bolesnika (143). Rezultati istraživanja Lakušića i suradnika upravo na CABG bolesnicima dokazuju čak i prediktivnu vrijednost snižene varijabilnosti srčane frekvencije u mortalitetu takvih bolesnika (144).

Vrijednosti serumskog kreatinina. Bolesnici s višim vrijednostima serumskog kreatinina češće su imali nalaz urednih vrijednosti ASPI testa što je u suprotnosti s podacima dostupnim u medicinskoj literaturi. Navedeno tumačimo najvjerojatnije premalim uzorkom bolesnika.

Naime Blann i suradnici u studiji na 169 stabilnih koronarnih bolesnika dokazali su gotovo dvostruko veću prevalenciju aspirinske rezistencije u skupini bolesnika s lošijom

glomerularnom filtracijom što pretpostavljaju jednim od važnijih mehanizama u patofiziologiji tromboze kod bubrežnih bolesnika (145).

Isto tako Kilickesmez i suradnici u svojoj studiji na 78 terminalnih bubrežnih bolesnika ne samo da dokazuju veću prevalenciju ASK rezistencije već i njeno prognostičko značenje u smislu pojavnosti velikih neželjenih događaja (146).

Kao neovisni pojedinačni prediktori pripadnosti skupini aspirin rezistentnih bolesnika izdvajaju se dob, broj trombocita i uzimanje antagonista kalcijevih kanala.

6.7. Analiza i rasprava o pojavnosti primarne i sekundarnih točaka praćenja – prediktivna vrijednost ASPI i TRAP testa

Rezultati ovog istraživanja nisu dokazali statistički značajnu razliku u incidenciji primarne točke praćenja (ukupna smrtnost, $P=0,558$) kao ni u incidenciji sekundarnih točaka praćenja. Neovisno o laboratorijskom nalazu aspirinske rezistencije zabilježena je u vremenu praćenja podjednaka učestalost velikih neželjenih događaja u obje skupine bolesnika.

Otpornost na acetilsalicilnu kiselinu dokazana ASPI testom impedancijske agregometrije u kasnoj poslijeoperacijskoj fazi u bolesnika nakon aortokoronarnog premoštenja nije klinički značajna glede pojavnosti kasnijih velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja. Time možemo odbaciti postavljenu primarnu hipotezu.

Iako je povećanjem doze ASK postignuto statistički značajno sniženje prevalencije ASK rezistencije čime možemo potvrditi našu sekundarnu hipotezu, pojavnost sekundarnih točaka praćenja nije se statistički značajno razlikovala od ostalih skupina bolesnika uz već spomenutu napomenu o ipak većoj zabilježenoj učestalosti gastrointestinalnog krvarenja.

Sukladno rezultatima već spomenute CURRENT-OASIS-7 studije na bolesnicima nakon akutnog infarkta miokarda povišenje doze ASK na 300 mg ne smanjuje pojavnost neželjenih kardiovaskularnih događaja istovremeno izlažući bolesnike povišenom riziku od krvarenja (32).

Studije na aspirin rezistentnim bolesnicima nakon CABG su malobrojne. Buchanan i suradnici u rezultatima BRAT (engl. *the Benefits and Risks of ASA on Thrombosis*) studije na 289 bolesnika s vremenom praćenja od dvije godine koristeći vrijeme krvarenja kao metodu

određivanja rezistencije na ASK pokazali su također neznačajne razlike u učestalosti trombotskih događaja među skupinama bolesnika (60).

Poston i suradnici su na uzorku od 225 „off-pump“ CABG bolesnika s vremenom praćenja od 30 dana ipak uspjeli dokazati da je vrijednost testa aspirinske rezistencije prvog poslijeoperacijskog dana značajan neovisni prediktor tromboze venskog grafta (OR 2,59, $P < 0,025$) koristeći tri testa procjene ASK rezistencije: tromboelastografiju, agregometriju iz pune krvi te protočnu citometriju iz pune krvi (61).

Yilmaz i suradnici u studiji na 14 CABG bolesnika također, suprotno našim rezultatima, podastiru dokaze o eventualnom kliničkoj važnosti ASK rezistencije u smislu njene značajno veće prevalencije u bolesnika s dokazanom okluzijom venskog grafta u kasnoj fazi nakon operativnog zahvata (prosječno 7,5 godina) i to 50% u odnosu na 7,1 kod bolesnika s prohodnom venskom prenosnicom. Testiranje rezistencije provedeno je na aparatu PFA-100, a kao očigledan manjak studije navodi se mali broj obuhvaćenih bolesnika (62).

U već ranije spomenutim studijama Gašparovića, Petričevića i suradnika na gotovo 325 bolesnika CABG bolesnika u ranoj poslijeoperacijskoj fazi uz vrijeme praćenja do 6 mjeseci također nije dokazana statistički značajna razlika u učestalosti velikih neželjenih događaja u skupinama bolesnika ovisno o nalazu ASK rezistencije procijenjene ASPI testom, odnosno ovisno medikamentnoj terapiji: ASK 300 mg u odnosu na ASK 300 mg + klopidogrel 75 mg (127, 140).

Prema rezultatima našeg istraživanja rezultati ASPI testa nisu pokazali statistički značajnu prediktivnu vrijednost glede pojavnosti velikih neželjenih događaja. Jedini značajni nezavisni prediktor nastanka neželjenih primarnih i sekundarnih kardiovaskularnih događaja bio je rezultat TRAP testa iznad gornjih granica referentnih vrijednosti (>151). Bolesnici s takvim rezultatom imaju 2,83 puta veću šansu nastanka neželjenih događaja (OR=2,83, 95% CI: 1,11-7,24; $P=0,029$). Navedeno smatramo značajnim znanstvenim doprinosom obzirom na činjenicu da literaturni podaci na temu prediktivne vrijednosti TRAP testa u kontekstu aspirin rezistentnog CABG bolesnika za sada ne postoje.

6.8. Mjere kojima bi se moglo utjecati na smanjenje aspirinske rezistencije u bolesnika nakon CABG

Dodatne studije na navedenu temu s većim brojem bolesnika te duljim vremenom praćenja svakako bi još detaljnije rasvijetlile problem učestalosti rezistencije na ASK te klinički učinak koji takva laboratorijski dokazana rezistencija ima na preživljenje bolesnika.

Kontinuirana edukacija bolesnika o važnosti redovitog uzimanja propisane medikamentne, u ovom slučaju antiagregacijske terapije od neupitne je važnosti za smanjenje učestalosti rezistencije na aspirin uz pomniji monitoring interakcije lijekova (122).

Također postoje studije koje adresiraju pitanje režima uzimanja antiagregacijske terapije na dnevnoj razini. Rocca i suradnici spominju da su niže doze ASK dva puta dnevno učinkovitije u inhibiciji agregacije trombocita nego viša doza ASK jednom na dan (131). Slično dokazuju Paikin i suradnici u svojoj studiji na 110 bolesnika u ranoj poslijeoperacijskoj fazi nakon CABG u kojoj zaključuju da je niska doza ASK (81 mg) administrirana peroralno četiri puta dnevno učinkovitija u smanjenju koncentracije TXB2 u serumu u odnosu na visoku dozu ASK (325 mg) jednom dnevno (147).

Put primjene ASK također je bio predmetom nekih istraživanja. Tako Bach i suradnici u studiji na 42 bolesnika u ranoj poslijeoperacijskoj fazi nakon CABG dokazuju značajno smanjenje prevalencije aspirinske rezistencije nakon intravenske primjene aspirina (80). Potonje spomenuti način primjene ima svoje značenje i mjesto isključivo u ranoj postoperacijskoj fazi nakon CABG još za vrijeme trajanja hospitalizacije, jer svakodnevna intravenska primjena aspirina u izvanbolničkim uvjetima nije izvediva. Najveću bi dobrobit od takve terapije mogli imati bolesnici nakon „on-pump“ CABG zahvata, kada je dokazan prolazni porast prevalencije ASK rezistencije.

6.9. Ograničenja ove studije

Jedan od najvećih nedostataka ovog istraživanja bila je nemogućnost dodatnih kontrola inhibicije agregacije trombocita u vremenskim točkama praćenja (nakon 6 mjeseci, godinu dana i završno nakon 2 godine). Obzirom na zemljopisne uvjete (veliki broj bolesnika bio je

iz Slavonije ili Dalmacije) nismo bili u mogućnosti bolesnicima osigurati dolazak u našu bolnicu kako bi se navedena testiranja izvršila. Stoga uvijek postoji mogućnost kako bi rezultati istih pokazali dodatno smanjenje učestalosti aspirinske rezistencije što bi svakako točnije koreliralo rezultatima dosadašnjih studija.

Drugi je nedostatak bio nemogućnost točne procjene tipa aspirinske rezistencije. Jedno od najvažnijih pitanja koje se postavljaju tijekom ove studije, kao i brojnih drugih na istu temu, jest pitanje utjecaja nesuradljivosti bolesnika u redovitom uzimanju terapije na rezultat incidencije aspirinske rezistencije. U nedostatku reagensa nismo bili u mogućnosti dokazati istovremeno postojanje „in vivo“ i „in vitro“ rezistencije (farmakodinamički tip 2 rezistencije prema Weberu). Navedenom smo problemu pokušali doskočiti izvođenjem ASPI testa tek petog dana hospitalizacije kako bi se osigurala što bolja adherencija bolesnika, odnosno monitoriranje redovitog uzimanja ASK od strane bolničkog osoblja.

Treći je nedostatak studije činjenica da kod velike većine bolesnika nismo imali podatke o aspirinskoj rezistenciji u akutnoj odnosno ranom poslijeoperacijskom periodu. Određeni broj bolesnika kojima je zahvat aortokoronarnog premoštenja učinjen na kardiokirurgiji KBC Rebro imalo je podatak o vrijednostima ASPI testa u ranom poslijeoperacijskom periodu u otpusnom pismu i rezultati našeg ispitivanja poklapali su se s ranije provedenim testiranjima osjetljivosti na ASK, što smo i iskoristili u svrhu indirektne interlaboratorijske kontrole nalaza.

7. ZAKLJUČCI

Rezultati provedenog istraživanja mogli bi se sažeti u nekoliko slijedećih točaka:

- Dobiveni rezultati ukazuju na razmjerno visoku učestalost ASK rezistencije u kasnom poslijeoperacijskom razdoblju nakon CABG (40,3%).
- Vrijednost ASPI testa u smislu rezistencije na ASK u kasnom poslijeoperacijskom periodu u bolesnika nakon aortokoronarnog premoštenja nije klinički značajna glede pojavnosti kasnijih velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja. *Time možemo odbaciti postavljenu primarnu hipotezu.*
- Povišenjem doze ASK na 300 mg dnevno u 2A skupini bolesnika postignuto je očekivano statistički značajno sniženje vrijednosti ponovljenog ASPI testa, odnosno smanjenje prevalencije ASK rezistencije ($P < 0,001$) *čime smo potvrdili našu sekundarnu hipotezu.*
- Vrijednosti ponovljenog ASPI testa u 2B skupini bolesnika na kraju rehabilitacijskog programa fizičkog treninga bile su statistički značajno manje ($p < 0,001$) nego pri inicijalnom testiranju, međutim u apsolutnim vrijednostima dalje u rasponu vrijednosti klasificiranih kao aspirinska rezistencija (medijan vrijednosti ASPI testa bio je 37 U).
- Rezultati naše studije u kasnijoj poslijeoperacijskoj fazi nakon CABG ne nalaze statistički značajnih razlika u incidenciji aspirinske rezistencije ovisno o upotrebi stroja za izvantjelesni krvotok ($P = 0,192$).
- Veća učestalost aspirinske rezistencije u bolesnika na terapiji Ca-antagonistima što je oprečno dosadašnjim podacima u medicinskoj literaturi.
- U skupini aspirin rezistentnih bolesnika zabilježena je statistički značajno veća učestalost dijagnoze NSTEMI infarkta miokarda preoperativno u odnosu na dijagnozu stabilne angine pectoris preoperativno.
- Bolesnici s anamnezom dislipidemije, neovisno o trenutnim vrijednostima serumskih lipida jer su bili na terapiji statinima, imali su veću učestalost aspirinske rezistencije.

- Rezultati našeg istraživanja ukazuju na značajno višu dob bolesnika te veći indeks tjelesne mase u skupini ASK rezistentnih u odnosu na aspirin osjetljive bolesnike što je sukladno literaturnim podacima.
- U skupini aspirin rezistentnih bolesnika zabilježene su statistički značajno više vrijednosti trombocita što se podudara s dosadašnjim spoznajama.
- Aspirin rezistentni bolesnici imali su prosječno veći broj ugrađenih prenosnica po operativnom zahvatu.
- U skupini aspirin rezistentnih bolesnika statistički su značajno niže vrijednosti SDNN-a iako prosječno i dalje u granicama normale (>93 ms).
- Bolesnici s višim vrijednostima serumskog kreatinina češće su imali nalaz urednih vrijednosti ASPI testa što je u suprotnosti s podacima dostupnim u medicinskoj literaturi.
- Neovisni pojedinačni prediktori aspirinske rezistencije bili su uzimanje antagonista kalcijevih kanala, dob i broj trombocita
- Rezultati ASPI testa nisu pokazali statistički značajnu prediktivnu vrijednost glede pojavnosti velikih neželjenih događaja.
- Jedini nezavisni prediktor nastanka neželjenih primarnih i sekundarnih kardiovaskularnih događaja bio je rezultat TRAP testa iznad gornjih granica referentnih vrijednosti (>151) što smatramo značajnim znanstvenim doprinosom obzirom na činjenicu da literaturni podaci na temu prediktivne vrijednosti TRAP testa u kontekstu aspirin rezistentnog CABG bolesnika za sada ne postoje.
- Kontinuirana edukacija bolesnika o važnosti redovitog uzimanja propisane medikamentne, u ovom slučaju antiagregacijske terapije od neupitne je važnosti za smanjenje učestalosti rezistencije na aspirin.
- Promjena režima doziranja ASK ili puta primjene lijeka neke su od predloženih mjera smanjenja prevalencije aspirinske rezistencije.
- Obzirom da rezultati ove studije na uzorku od gotovo 300 bolesnika u vremenu praćenja od dvije godine ne pokazuju statistički značajne razlike u smrtnosti ili pojavnosti neželjenih kardiovaskularnih događaja među ispitivanim skupinama bolesnika pitanje

potrebe rutinske laboratorijske kontrole učinka ASK na agregaciju trombocita i dalje ostaje neodgovorenim.

- Potrebne su dodatne studije koje bi obuhvaćale veći broj bolesnika, uključivale i ranu i kasnu poslijeoperacijsku fazu nakon CABG uz medikamentnu antiagregacijsku terapiju prema važećim smjernicama, kako bi točnije definirali neovisni prediktivni čimbenici vezani uz prognozu aspirin rezistentnog CABG bolesnika.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Poznato je da u ranoj poslijeoperacijskoj fazi nakon kardiokirurške revaskularizacije miokarda postoji povećana prevalencija aspirinske rezistencije u odnosu na vrijednosti prije operacije. Podaci o učestalosti ASK rezistencije u kasnijoj poslijeoperacijskoj fazi te njenom prognostičkom značenju su rijetki. Cilj ovog istraživanja bio je metodom impedancijske agregometrije ustanoviti kolika je učestalost laboratorijski dokazane aspirinske rezistencije tijekom kasne postoperativne faze u bolesnika nakon aortokoronarnog premoštenja (između 1-6 mjeseci nakon kirurškog zahvata). Studija je kroz primarne i sekundarne točke praćenja nastojala pokazati i u kojem je opsegu laboratorijski dokazana aspirinska rezistencija klinički relevantna glede pojavnosti kasnijih velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja. Isto tako željeli smo utvrditi kakav je utjecaj povećanja doze ASK na prevalenciju aspirinske rezistencije kao i na klinički ishod aspirin rezistentnih bolesnika.

Dizajn studije: prospektivna monocentrična randomizirana kontrolirana studija s vremenom praćenja od dvije godine.

Bolesnici i metode: U istraživanje je uključeno 300 bolesnika starijih od 18 godina nakon učinjene kirurške revaskularizacije miokarda, unutar 1-6 mjeseci od dana operativnog zahvata na terapiji ASK u dozi od 100 mg dnevno (enterički ili ne-enterički oblik lijeka). Za procjenu rezidualne aktivacije trombocita uz terapiju ASK korištena je metoda impedancijske agregometrije iz pune krvi pomoću aparata Multiplate® analizator (ASPI test i TRAP test). Obzirom na nalaz agregometrije formirane su dvije skupine bolesnika: aspirin osjetljivi (skupina 1) te aspirin rezistentni (skupina 2). Bolesnici iz skupine 2 randomizirani su u podskupine 2A (povećana doza ASK na 300 mg) te 2B (nastavak terapije ASK 100 mg). Po otpustu kući bolesnici su kontaktirani telefonskim putem nakon 6 mjeseci, godinu dana te dvije godine, što je bilo konačno trajanje vremena praćenja u ovom istraživanju. Primarna točka praćenja bila je smrt kardiovaskularnog uzroka. Sekundarne točke praćenja bile su: ponovljeni infarkt miokarda, novonastala ili progresivna angina pectoris, ponovna revaskularizacija miokarda (PCI ili kardiokirurški zahvat), srčano popuštanje ili srčane aritmije koje zahtijevaju hospitalizaciju, komplikacije antiagregacijske terapije koje zahtijevaju bolničko liječenje, moždani udar te ukupna smrtnost.

Rezultati: Učestalost aspirinske rezistencije u kasnoj poslijeoperacijskoj fazi nakon CABG bila je razmjerno visokih 40,3%. Vrijednost ASPI testa u kasnoj poslijeoperacijskoj fazi u bolesnika nakon CABG nije bila klinički značajna glede pojavnosti kasnijih velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja. Povišenjem doze ASK na 300 mg dnevno u 2A skupini bolesnika postignuto je očekivano statistički značajno sniženje vrijednosti ponovljenog ASPI testa ($P < 0,001$). Vrijednosti ponovljenog ASPI testa u 2B skupini bolesnika pred kraj rehabilitacijskog programa bile su statistički značajno manje ($p < 0,001$) nego pri inicijalnom testiranju iako u apsolutnim vrijednostima ipak i dalje u rasponu vrijednosti koja se klasificirana kao aspirinska rezistencija. Nije bilo statistički značajnih razlika u incidenciji aspirinske rezistencije ovisno o upotrebi stroja za izvantjelesni krvotok ($P = 0,192$). U skupini aspirin rezistentnih bolesnika dokazali smo statistički značajno veću učestalost uzimanja antagonista kalcijevih kanala ($P = 0,020$), pojavnost NSTEMI infarkta miokarda ($P = 0,007$), dijagnoze dislipidemije ($P = 0,029$) i sukladno tome uzimanja statina ($P = 0,032$), višu dob ($P = 0,036$) i veći BMI ($P = 0,040$). Statistički značajne razlike među skupinama dokazane su i u odnosu na broj preosnica, broj trombocita, vrijednost SDNN-a i vrijednosti serumskog kreatinina.

Zaključak: Rezultati ASPI testa nisu pokazali statistički značajnu prediktivnu vrijednost glede pojavnosti velikih neželjenih događaja. Jedini nezavisni prediktor nastanka neželjenih primarnih i sekundarnih kardiovaskularnih događaja bio je rezultat TRAP testa iznad gornjih granica referentnih vrijednosti (> 151) što smatramo značajnim znanstvenim doprinosom obzirom na činjenicu da literaturni podaci na temu prediktivne vrijednosti TRAP testa u kontekstu aspirin rezistentnog CABG bolesnika za sada ne postoje. Kontinuirana edukacija bolesnika o važnosti redovitog uzimanja antiagregacijske terapije od neupitne je važnosti za smanjenje učestalosti rezistencije na aspirin. Obzirom da rezultati ove studije na uzorku od gotovo 300 bolesnika u vremenu praćenja od dvije godine ne pokazuju statistički značajne razlike u smrtnosti ili pojavnosti neželjenih kardiovaskularnih događaja među ispitivanim skupinama bolesnika pitanje potrebe rutinske laboratorijske kontrole učinka ASK na agregaciju trombocita i dalje ostaje neodgovorenim. Potrebne su dodatne studije koje bi obuhvaćale veći broj bolesnika, uključivale i ranu i kasnu poslijeoperacijsku fazu nakon CABG uz medikamentnu antiagregacijsku terapiju prema važećim smjernicama, kako bi

točnije definirali neovisni prediktivni čimbenici vezani uz prognozu aspirin rezistentnog CABG bolesnika.

Ključne riječi: aspirinska rezistencija, aortokoronarno premoštenje, impedancijska agregometrija, Multiplate

9. SUMMARY

ASPIRIN RESISTANCE IN LATE POSTOPERATIVE PERIOD AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

Study goals: In patients after coronary artery bypass grafting during the early postoperative stage there is a higher prevalence of aspirin resistance. Data concerning the issue of aspirin resistance in the late postoperative period are rare. Clinical impact of aspirin resistance has not yet been thoroughly investigated. The primary objective of this dissertation was to assess the prevalence of laboratorically defined aspirin resistance during the late postoperative period after CABG (1-6 months after the procedure) using the method of whole blood impedance aggregometry. Furthermore, by assessing primary and secondary endpoints, this study will attempt to show to which extent the laboratorically defined high on-aspirin platelet reactivity is clinically relevant with regard to major adverse cardiac events. Also we are addressing the impact of high aspirin dose on the prevalence of aspirin resistance as well as its clinical significance.

Study design: Prospective monocentric randomized controlled study with 2 years follow-up period.

Patients and methods: We enrolled 300 consecutive patients over 18 years old admitted to three week stationary cardiac rehabilitation after CABG meeting all the inclusion criteria: CABG 1-6 months prior to admission and antiaggregation monotherapy with ASK 100 mg daily (enteric or non-enteric form). To assess aspirin resistance we used whole blood impedance aggregometry with Multiplate® analyzer (Multiple platelet function analyzer). Residual platelet activity on-aspirin treatment was measured with ASPI and TRAP test. With respect to impedance aggregometry results two groups of patients were formed: group 1 included patients with significantly depleted platelet function (*aspirin sensitive* patients) and group 2 included patients with high on-aspirin platelet reactivity (*aspirin resistant* patients). Group 2 patients were afterwards randomized in subgroup 2A (increased the dosage of ASK to 300 mg daily) and subgroup 2B (100 mg ASK daily) Upon discharge patients were contacted via telephone after a period of 6 months, one year and again after two years which

was the overall follow-up period in this research. Primary end point of this study was cardiovascular death. Secondary end points were: recurrent myocardial infarction, progressive or new onset angina pectoris, recurrent myocardial revascularization (PCI or CABG), heart failure or arrhythmias which demanded hospitalization, complications of antiaggregation therapy which demanded hospitalization, stroke and overall mortality.

Results: Prevalence of aspirin resistance in late postoperative phase after CABG was rather high 40, 3%. The value of ASPI test in late postoperative period in patients after CABG proved to be clinically non-significant in regard to major adverse cardiac events. Increasing the dose of ASA from 100 mg up to 300 mg daily we achieved significant reduction of repeated ASPI test values as expected ($P<0,001$). Repeated ASPI test values in 2B subgroup of patients at the end of cardiac rehabilitation were also significantly lower ($P<0,001$) in comparison with initial testing, although in absolute values still within the range of aspirin resistance. There were no statistically significant differences in aspirin resistance prevalence in regard to „on-pump“ CABG ($P=0,192$). In aspirin resistance group we have proven significantly higher prevalence of calcium channel blockers usage ($P=0,020$), NSTEMI myocardial infarction ($P=0,007$), dyslipidemia ($P=0,029$) statin usage ($P=0,032$), higher age ($P=0,036$) and higher BMI values ($P=0,040$). Statistically significant differences between two groups have also been proven in relation to number of grafts, platelet count, SDNN values and serum creatinine values.

Conclusion: ASPI test results had no predictive value with respect to prevalence of major adverse cardiac events. The only independent predictor of major primary and secondary cardiovascular events was the result of TRAP test above the upper reference range limit (<151). The latter constitutes a significant scientific contribution taking into consideration the fact that there are so far no available data on TRAP test predictive value in aspirin resistant CABG patients. Patients' compliance with respect to antiaggregation therapy is an imperative when addressing the topic of aspirin resistance prevalence. The results of our study did not reveal any significant differences in mortality or prevalence of major adverse cardiac events between two groups of patients. Whether or not to routinely test the platelet response to aspirin therapy still remains an unanswered question. Further studies including early and late postoperative period after CABG on greater number of patients using

guidelines oriented antiaggregation therapy are needed in order to define more accurately the independent predictive factors of aspirin resistant CABG patients' prognosis.

Key words: aspirin resistance, coronary artery bypass grafting, whole blood impedance aggregometry, Multiplate

10. LITERATURA

1. Lloyd-Jones, Adams RJ, Brown TM i sur. Heart disease and stroke statistic - 2010 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121:46, 948.
2. Hrvatski Zavod za javno zdravstvo. Kardiovaskularne bolesti u Republici Hrvatskoj. Hrvatski Zavod za javno zdravstvo. Zagreb, 2009.
3. Antman EM, Selwyn AP, Braunwald E, Loscalzo J. Ischaemic heart disease. U: Fauci AS, Casper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL Jameson JL, Loscalzo J, ur. *Harrison's principles of internal medicine*. Philadelphia: W.B.Saunders Company; 2008:1514-1527.
4. Štambuk K. Ishemijska bolest srca. U: Vrhovac B, Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vucelić B, ur. *Interna medicina*. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008:573-575.
5. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts): European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2012;33:1661-1687.
6. Mihatov Š. Akutni koronarni sindrom. U: Vrhovac B, Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vucelić B, ur. *Interna medicina*. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008:582-586.
7. Kaul P, Naylor CD, Armstrong PW i sur. Assessment of activity status and survival according to the Canadian Cardiovascular Society angina classification, *Can J Cardiol*. 2009;25:225.
8. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology: Guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013;34:2978-2981,2991.
9. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery: Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2014;35:2589-2590.

10. Ernst E, Gašparović H. Revaskularizacija miokarda. U: Vrhovac B, Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vucelić B, ur. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008, str. 601-606.
11. Morice NC, Serruys PV, Kappetein AP i sur. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation*. 2010;121:2645– 53.
12. Serruys PV, Morice NC, Kappetein AP i sur. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:961– 72.
13. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circulation*. 2011;124:664-676.
14. Sellke FW, DiMaio JM, Caplan JR i sur. Comparing on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting: numerous studies but few conclusions: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia in collaboration with the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation*. 2005;111:2858– 64.
15. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2007;35724:2482-2494.
16. Opie LH. Antithrombotic agents. U: Opie HL, Gersh BJ, ur. *Drugs for the heart*. Philadelphia: W.B.Saunders Company. 2009;293-333.
17. Kroll MH, Reséndiz JC, Loscalzo J, Schafer AI. Mechanisms of platelet activation. *Thrombosis and Hemorrhage*. Baltimore, MD Williams & Wilkins. 2002:187-205.
18. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA i sur. Platelet-active drugs: the relationship among dose, effectiveness and side-effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126-3:234-264.
19. Jack DB. One hundred years of aspirin. *Lancet*. 1997;350:437-439.

20. Craven LL. Acetylsalicylic acid, possible preventive of coronary thrombosis. *Ann West Med Surg.* 1950;4:95.
21. Loll PJ, Picot D, Garavito RM. The structural basis of aspirin activity inferred from the crystal structure of inactivated prostaglandin H₂ synthase. *Nat Struct Biol.* 1995;28:637-643.
22. Majerus PW. Arachidonate metabolism in vascular disorders. *J Clin Invest.* 1983;725:1521-1525.
23. Maree AO, Curtin RJ, Conroy RM i sur. Platelet response to low-dose enteric coated aspirin in patients with stable cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1258-1263.
24. Rocca B, Secchiero P, Ciabatonì G i sur. Cyclooxygenase-2 expression is induced during human megakaryopoiesis and characterizes newly formed platelets. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;9911:7634-7639.
25. FitzGerald GA, Oates JA, Hawiger J i sur. Endogenous biosynthesis of prostacyclin and thromboxane and platelet function during chronic administration of aspirin in man. *J Clin Invest.* 1983;713:676-688.
26. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA i sur. *Antiplatelet Drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141:89-119.
27. Demers LM, Budin RE, Shaikh BS. The effects of aspirin on megakaryocyte prostaglandin production. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1980;1631:24-29.
28. Jull-Moeller S, Edvardsson N, Jahnmatz B I sur. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet.* 1992;3408833:1421-1425.
29. The RISC Group. The RISC Group Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet.* 1990;3368719:827-830.
30. The SALT Collaborative Group The SALT Collaborative Group Swedish Aspirin Low-Dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet.* 1991;3388779:1345-1349.

31. Lindblad B, Persson NH, Takolander R i sur. Does low-dose acetylsalicylic acid prevent stroke after carotid surgery? A double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke*. 1993;248:1125-1128.
32. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S i sur. CURRENT-OASIS 7 Investigators: Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2010;36310:930-942.
33. McQuaid KR i sur. Systematic review ant meta-analysis of adverse events of low dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med*. 2006;119:624-638.
34. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849–1860.
35. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF i sur. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2011;3779759:31-41.
36. Goldman S et al. Improvement in early saphenous vein graft patency after coronary artery bypass surgery with antiplatelet therapy: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *Circulation*. 1988; 77:1324-32.
37. Goldman S et al. Saphenous vein graft patency 1 year after coronary artery bypass surgery and effects of antiplatelet therapy. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *Circulation* 1989;80:1190-1197.
38. Mangano DT. Aspirin and mortality after coronary bypass surgery. *N Engl J Med*. 2002.
39. Motwani JG, Topol EJ. Aortocoronary saphenous vein graft disease: pathogenesis, predisposition and prevention. *Circulation* 1998;97:916-931.
40. Fox KA, Mehta SR, Peters R i sur. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation*. 2004;110:1202-8.

41. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
42. Bhatt DL, Chew DP, Hirsch AT i sur. Superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with prior cardiac surgery. *Circulation* 2001;103:363-368.
43. Kulik A, LeMay MR, Voisine P i sur. Aspirin plus clopidogrel versus aspirin alone after coronary artery bypass grafting: the clopidogrel after surgery for coronary artery disease (CASCADE) Trial. *Circulation*. 2010;122:2680-7.
44. Patel JH et al. Evidence for using clopidogrel alone or in addition to aspirin in post coronary artery bypass surgery patients. *Am J Cardiol*. 2009;103(12):1687-93.
45. Hennekens CH, Schroer Km Weisman S i sur. Terms and conditions. Semantic complexity and aspirin resistance. *Circulation*. 2004;110:1706.
46. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R i sur. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2005;35322:2373-2383.
47. Antithrombotic Trialists' Collaboration. 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;3247329:71-86.
48. Cox D, Maree AO, Dooley M i sur. Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers. *Stroke*. 2006;378:2153-2158.
49. Gurbel PA, Bilden KP, DiChiara J i sur. Evaluation of dose-related effects of aspirin on platelet function: results from the Aspirin-Induced Platelet Effect (ASPECT) study. *Circulation*. 2007;11525:3156-3164.
50. Michelson AD et al. Aspirin resistance: position of the Working group on aspirin resistance. *J Thromb Haemost*. 2005;3:1309-11.
51. Pettersen AA, Seljeflot I, Abdelnoor M i sur. Unstable angina, stroke, myocardial infarction and death in aspirin non-responders. A prospective, randomized trial. The ASCET (ASpirin non-responsiveness and Clopidogrel Endpoint Trial). *J Am Heart Assoc*. 2012;3:703.

52. Krasopoulos G, Brister SJ, Scott Beattie W i sur. Aspirin resistance and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *Br Med J*. 2008;336:195-198.
53. Cornwell LD, Omer S, Rosenqart T i sur. Changes over time in risk profile of patients who undergo coronary artery bypass graft surgery: The Veterans Affairs Surgical Quality Improvement Program (VASQIP). *JAMA Surg*. 2015; published on line ahead of print.
54. Simpson SH, Abdelmoneim AS, Omran D i sur. Prevalence of high on-treatment platelet reactivity in diabetic patients treated with aspirin. *Am J Med*. 2014;127:1-9.
55. Labus-Roszak B, Pierzchala K, Tyrpien K. Resistance to acetylsalicylic acid in patients with type 2 diabetes mellitus is associated with lipid disorders and history of current smoking. *J Endocrinol Invest*. 2014;37:331-8.
56. Grinshtein IuI et al. Peculiarities of hemostasis, metabolic activity of platelets and rate of aspirin resistance in patients with chronic heart failure after aorto-coronary bypass surgery. *Kardiologia*. 2008;48(6):51-6.
57. Schroer K, Weber AA, Hohlfeld T. Aspirin resistance. *Blood Cells Mol Dis*. 2006;36:171-6.
58. Wang Z, Gao F, Men J i sur. Polymorphism and high on-aspirin platelet reactivity after off-pump coronary artery bypass grafting. *Scand Cardiovasc J*. 2013;47:194-9.
59. Weber AA, Przytulsky B, Schanz A i sur. Towards a definition of aspirin resistance: a typological approach. *Platelets*. 2002;13:37-40.
60. Buchanan MR et al. Results of the BRAT study – A pilot study investigating the possible significance of ASA non responsiveness on the benefits and risks of ASA on thrombosis in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Can J Cardiol*. 2000;16(11):1385-90.
61. Poston RS et al. Endothelial injury and acquired aspirin resistance as promoters of regional thrombin formation and early vein graft failure after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131(1):122-30.
62. Yilmaz MB et al. Late saphenous vein graft occlusion in patients with coronary bypass: possible role of aspirin resistance. *Thromb Res*. 2005;115(1-2):25-9.

63. Bednar F et al. Aspirin in insufficient in inhibition of platelet aggregation and thromboxane formation early after coronary artery bypass surgery. *J Thromb Thrombolysis*. 2009;27(4):394-9.
64. Golanski J, Chlopicki S, Golanski R i sur. Resistance to aspirin in patients after coronary artery bypass grafting is transient: impact on the monitoring of aspirin antiplatelet therapy. *Ther Drug Monit*2005;27:484-490.
65. Zimmermann N et al. Detection and duration of aspirin resistance after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135(4):947-8.
66. Censarek P et al. Alternative splicing of platelet cyclooxygenase-2 mRNA in patients after coronary artery bypass grafting. *Thromb Haemost*. 2007;98(6):1309-15.
67. Zimmermann N, Kienzle P, Weber AA i sur. Aspirin resistance after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:982-984.
68. Guthikonda S, Lev EI, Patel R i sur. Reticulated platelets and uninhibited COX-1 and COX-2 decrease the antiplatelet effects of aspirin. *J Thromb Haemost*. 2007;5:490-496.
69. Levy JH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003;75:S715-S720.
70. Hyde JA, Chinn JA, Graham TR. Platelets and cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 1998;13:389-407.
71. Weerasinghe A, Taylor KM. The platelet in cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998;66:2145-2152.
72. Ballotta A, Saleh HZ, El Baghdady HW I sur. Comparison of early platelet activation in patients undergoing on-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:132-138.
73. Moeller CH, Steinbruechel HA. Platelet function after coronary artery bypass grafting: is there a procoagulant activity after off-pump compared with on-pump surgery? *Scand Cardiovasc J* 2003;37:149-153.
74. Zimmermann N et al. Is cardiopulmonary bypass a reason for aspirin resistance after coronary artery bypass grafting? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27:606-10.

75. Suwalski G et al. The effect of off-pump coronary artery bypass grafting on platelet activation in patients on aspirin therapy until surgery day. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34(2):365-9.
76. Gasparovic H, Petricevic M, Kopjar T i sur. Dual antiplatelet therapy in patients with aspirin resistance following coronary artery bypass grafting: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.*2012;13:148.
77. Rafiq S, Johansson PI, Zacho M i sur. Thrombelastographic haemostatic status and antiplatelet therapy after coronary artery bypass surgery (TEG-CABG trial): assessing and monitoring the antithrombotic effect of clopidogrel and aspirin versus aspirin alone in hypercoagulable patients: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2012;13:48.
78. Kempfert J et al. Postoperative development of aspirin resistance following coronary artery bypass. *Eur J Clin Invest.* 2009;39(9):769-74.
79. Lim E, Ali Z, Ali A i sur. Indirect comparison meta-analysis of aspirin therapy after coronary surgery. *Br J Med.* 2003;327:1309.
80. Bach J et al. The impact of intravenous aspirin administration on platelet aspirin resistance after on-pump coronary artery bypass grafting. *Platelets.* 2009;20(3):150-7.
81. Lordkipanidze M, Pharand C, Schampaert E i sur. A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary disease. *Eur Heart J.* 2007;28:1702-8.
82. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA i sur. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:961-65.
83. Nicholson N, Panzer-Knodle S, Haas N i sur. Assessment of platelet function assays. *Am Heart J.* 1998;135:170-8.
84. Miličić D, Skorić B. Aspirinska rezistencija. *Liječ Vjesn.* 2011;133:337-342.
85. Wang JC, Aucoin-Barry D, Manuelian D i sur. Incidence of aspirin nonresponsiveness using the Ultegra rapid platelet function assay-ASA. *Am J Cardiol.* 2003;92:1492-4.

86. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E i sur. Influence of aspirin resistance on platelet function profiles in patients on long-term aspirin and clopidogrel after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2006;97:38-43.
87. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI i sur. 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.
88. Mueller T, Dieplinger B, Poelz W i sur. Utility of the PFA-100 Instrument and the novel Multiplate analyzer for the assessment of aspirin and clopidogrel effects on platelet function in patients with cardiovascular disease. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009;15:652-9.
89. Pedersen SB, Grove EL, Nielsen HL i sur. Evaluation of aspirin response by Multiplate® whole blood aggregometry and light transmission aggregometry. *Platelets.* 2009;20:415-20.
90. Velik-Salchner C et al. Point-of-care whole blood impedance aggregometry versus classical light transmission aggregometry for detecting aspirin and clopidogrel: the results of a pilot study. *Anesth Analg.* 2008;107(6):1798-806.
91. Velik-Salchner C et al. An assessment of cardiopulmonary bypass-induced changes in platelet function using whole blood and classical light transmission aggregometry: the results of a pilot study. *Anesth Analg.* 2009;108(6):1747-54.
92. von Pape KW et al. Control of aspirin effect in chronic cardiovascular patients using two whole blood platelet function assays. PFA-100 and Multiplate. *Hamostaseologie.* 2007;27(3):155-60.
93. Wenger NK, Froelicher ES, Smith LK i sur. Cardiac Rehabilitation. Clinical Practice Guideline No. 17. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute. AHCPR Publication No. 96-0672, 1995.
94. Barletta GA, Fattirolli F, Bisi G i sur. Short-term responses to cardiac rehabilitation after acute myocardial infarction. Cardiac function evaluation before and after physical training at rest and during stress test. *Eur Heart J.* 1983;4:761-72.

95. Monpere C, Francois G, Brochier M. Effects of a comprehensive rehabilitation programme in patients with three-vessel coronary disease. *Eur Heart J.* 1988; Suppl M:28-31.
96. McCartney N. Role of resistance training in heart disease. *Med Sci Sports Exerc.* 1998; 30:S396-402.
97. Wright DJ, Khan KM, Gossage EM i sur. Assessment of a low-intensity cardiac rehabilitation programme using the six-minute walk test. *Clin Rehabil.* 2001;15:119-24.
98. Dennis C, Houston-Miller N, Schwartz RG i sur. Early return to work after uncomplicated myocardial infarction. Results of a randomized trial. *JAMA* 1988;260:214-20.
99. Ignone G, Giordano A, Tavazzi L. Effects of a short-term training programme in post-infarct patients with residual myocardial ischaemia. *Eur Heart J.* 1988; 9 Suppl M:13-21.
100. Vincelj J, Turkulin K, Cerovec D. Utjecaj fizičkog treninga i dijetetskih mjera na razinu kolesterola i triglicerida u bolesnika nakon infarkta miokarda. U. I Jugoslavenski kongres o kardiovaskularnoj rehabilitaciji Krapinske Toplice – zbornik radova. Krapinske Toplice; 1988, str. 121-124.
101. Yoshida T, Yoshida K, Yamamoto C i sur. Effects of a two-week, hospitalized phase II cardiac rehabilitation program on physical capacity, lipid profiles and psychological variables in patients with acute myocardial infarction. *Jpn Circ J.* 2001;65:87-93.
102. Lee CW, Wu YT, Lai CP i sur. Factors influencing the long-term effects of supervised cardiac rehabilitation on the exercise capacity of patients with acute myocardial infarction. *J Formos Med Assoc.* 2002; 101:60-7.
103. Franklin B, Bonzheim K, Warren J i sur. Effects of a contemporary, exercise-based rehabilitation and cardiovascular risk-reduction program on coronary patients with abnormal baseline risk factors. *Chest* 2002; 122:338-43.
104. Lakušić N, Ramqaj T, Baborski F, i sur. The effect of 3-weeks stationary cardiac rehabilitation on plasma lipids level in 444 patients with coronary heart disease. U:

- ESC working group on rehabilitation and exercise physiology – Annual spring meeting. Bergen; 2001, str. 58.
105. Jost S. Value of smoking cessation, physical training and psychological interventions in secondary prevention of coronary heart disease. *Z Kardiol.* 1994;83:742-58.
 106. Giallauria F, Paragliola T, Pileri F i sur. Role of smokers in the household and of cardiac rehabilitation in smoking behaviour after acute myocardial infarction. *Monaldi Arch Chest Dis* 2005;64:110-5.
 107. Trzcieniecka-Green A, Steptoe A. Stress management in cardiac patients: a preliminary study of the predictors of improvement in quality of life. *J Psychosom Res* 1994; 38:267-80.
 108. Denollet J, Brutsaert DL. Enhancing emotional well-being by comprehensive rehabilitation in patients with coronary heart disease. *Eur Heart J.* 1995;16:1070-8.
 109. Janz NK, Janevic MR, Dodge JA i sur. Factors influencing quality of life in older women with heart disease. *Med Care* 2001; 39:588-98.
 110. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S i sur. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004; 116:682-92.
 111. Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer M i sur. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction: Combining data from randomized clinical trials. *JAMA* 1988; 260:945-80.
 112. Whellan DJ, Shaw LK, Bart BA i sur. Cardiac rehabilitation and survival in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J* 2001;142:160-6.
 113. Wenger NK, Kent Smith L, Sivarajan Froelicher E i sur. *Cardiac Rehabilitation. A Guide to Practice in the 21st Century.* New York, Basel: Marcel Dekker, Inc, 1999.
 114. Corra U, Giannuzzi P, Adamopoulos S i sur. Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology. Executive summary of the position paper of the Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology (ESC): core components of cardiac rehabilitation in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12:321-5.

115. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW i sur. American College of Cardiology; American Heart Association; Canadian Cardiovascular Society. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction-- executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:671-719. Ispravak u: *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1376.
116. El-Sayed MS, EL-Sayed AZ, Ahmadizad S. Exercise and training effects on blood hemostasis in health and disease: an update. *Sports Med.* 2004;34:181-200.
117. El-Sayed MS, Ali N, El-Sayed AZ. Aggregation and activation of blood platelets in exercise and training. *Sports Med.* 2005;35:11-22.
118. Hong S, Adler KA, Von Kaenel R i sur. Prolonged platelet activation in individuals with elevated blood pressure in response to a moderate exercise challenge. *Psychophysiology.* 2009;46:276-84.
119. Gulmez O, Yildirim A, Bal U i sur. Assessment of biochemical aspirin resistance at rest and immediately after exercise testing. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2007;18-9-13.
120. Kuliczowski W, Kobusiak-Prokopowicz M, Prajs I i sur. Aspirin failure course during exercise and its connection with soluble CD40L. *Thromb Res.* 2007;119:679-86.
121. Sanioglu S, Tetik S, Sokullu O i sur. Aspirin resistance after CABG. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;57:281-5.
122. Walter PN, Tsakiris DA, Romanens M i sur. Antiplatelet resistance in outpatients with monitored adherence. *Platelets.* 2014;25:532-8.
123. Hovens MM, Snoep JD, Eikenboom JC i sur. Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: a systematic review. *Am Heart J.* 2007;153:175-81.
124. Brambilla M, Parolari Q, Camera M i sur. Effect of two doses of aspirin on thromboxane biosynthesis and platelet function in patients undergoing coronary surgery. *Thromb Haemost.* 2010;103:516-24.

125. Milicic D, Skoric B, Lovric D. Drug-specific thienopyridine resistance in patient with recurrent coronary stent thrombosis. *J Invasive Cardiol.* 2009;8:157-60.
126. El-Sayed MS, Sale C, Jones PG i sur. Blood hemostasis in exercise and training. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32:918-25.
127. Gasparovic H, Petricevic M, Kopjar T i sur. Impact of dual antiplatelet therapy on outcomes among aspirin resistant patients following coronarx artera bypass grafting. *Am J Cardiol.* 2014;113:1660-7.
128. Al-Azzam SI, Alzoubi KH, Khabour O i sur. The prevalence and factors associated with aspirin resistance in patients premedicated with aspirin. *Acta Cardiol.* 2012;67:445-8.
129. Ikeda T, Taniguchi R, Watanabe S i sur. Characterization of the antiplatelet effect od aspirin at enrollment and after 2-year follow-up in a real clinical setting in Japan. *Circ J.* 2010;74:1227-35.
130. Al-Azzam SI, Alzoubi KH, Khabour OF i sur. Factors that contribute to clopidogrel resistance in cardiovascular disease patients: environmental and genetic approach. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2013;51:179-86.
131. Hasan MS, Basri HB, Hin LP i sur. Genetic polymorphisms and drug interactions leading to clopidogrel resistance: why the Asian population requires special attention. *Int J Neurosci.* 2013;123:143-54.
132. Borna C, Lazarowski E, van Heusden C i sur. Resistance to aspirin is increased ba ST-elevation myocardial infarction and correlates with adenosine diphosphate levels. *Thromb J.* 2005; 3:10.
133. Aydinalp A, Atar I, Gulmez O i sur. The clinical significance of aspirin resistance in patients with chest pain. *Clin Cardiol.* 2010; 33:1-7.
134. Kaplon-Cieslicka A, Postula M, Rosiak M i sur. Younger age, higher body mass index and lower adiponectin concentration predict higher serum thromboxane B2 level in aspirin-treated patients with type 2 diabetes: an observational study. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:112.
135. Kaplon-Cieslicka A, Rosiak M, Postula M i sur. Predictors of high platelet reactivity during aspirin treatment in patients with type 2 diabetes. *Kardiol Pol.* 2013;71:893-902.

136. Kim JD, Park CY, Ahn KJ i sur. Non-HDL cholesterol is an independent risk factor for aspirin resistance in obese patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2014;234:146-51.
137. Vaturi M, Vaduganathan M, Bental T i sur. Relation of aspirin response to age in patients with stable coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2013;112:212-6.
138. Zhang C, Cui T, Zhao S. The incidence of aspirin resistance and relevant influencing factors in patients on maintenance hemodialysis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2014;53:178-83.
139. Rocca B, Dragani A, Pagliaccia F. Identifying determinants of variability to tailor aspirin therapy. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013;11:365-79.
140. Petricevic M, Kopjar T, Gasparovic H i sur. Impact of aspirin resistance on outcomes among patients following coronary artery bypass grafting: exploratory analysis from randomized controlled trial (NCT01159639). *J Thromb Thrombolysis*. 2015;39:522-31.
141. Petričević M, Biočina B, Konosić S i sur. Definition of acetylsalicylic acid resistance using whole blood impedance aggregometry in patients undergoing coronary artery surgery. *Coll Atropol*. 2013;37:833-9.
142. Grove EL. Antiplatelet effect of aspirin in patients with coronary artery disease. *Dan Med J*. 2012;59.
143. Durmaz T, Keles T, Ozdemir O i sur. Heart rate variability in patients with stable coronary artery disease and aspirin resistance. *Int Heart J*. 2008;49:413-22.
144. Lakusic N, Mahovic D, Sonicki Z i sur. Outcome of patients with normal and decreased heart rate variability after coronary artery bypass grafting. *Int J Cardiol*. 2013;166:516-8.
145. Blann AD, Kuzniatsova N, Velu S i sur. Renal function and aspirin resistance in patients with coronary artery disease. *Thromb Res*. 2012;130:103-6.
146. Kilickesmez KO, Kocas C, Abaci O i sur. Follow-up of aspirin-resistant patients with end-stage kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2013;45:1097-102.
147. Paikin JS, Hirsh J, Ginsberg JS i sur. Multiple daily doses of acetyl-salicylic acid (ASA) overcome reduced platelet response to once daily ASA after coronary artery

bypass grafting surgery: a pilot randomized controlled trial. *J Thromb Haemost.* 2015;13:448-56.

11. ŽIVOTOPIS

Opći podaci: Rođen sam 1979. godine u Zaboku. Po nacionalnosti sam Hrvat. Od rođenja živim u Krapinskim Toplicama, oženjen sam, otac jednog sina.

Školovanje: Medicinski fakultet u Zagrebu upisao sam 1997, a diplomirao 2003. godine s prosječkom ocjena 4,38. Po Državni sam ispit položio 2005. godine. Sekundarijat sam obavljao u Specijalnoj bolnici za medicinsku rehabilitaciju Krapinske Toplice. Specijalizaciju iz interne medicine obavljao sam u Zagrebu, a specijalistički sam ispit položio 08. prosinca 2010. godine. Tijekom specijalizacije pohađao sam doktorski poslijediplomski znanstveni studij iz područja biomedicine i zdravstva koji sam završio 2011. godine. Tijekom specijalizacije završio sam tri poslijediplomska tečaja prve kategorije: Hitnosti u kliničkoj medicini, Doplerska UZV dijagnostika bolesti krvnih žila te Srčane aritmije – racionalni pristup. U tijeku je obavljanje subspecijalističkog staža iz područja kardiologije.

Zaposlenje: Od 2004. godine stalno sam zaposlen u Specijalnoj bolnici za medicinsku rehabilitaciju Krapinske Toplice, gdje radim kao liječnik u Jedinici intenzivnog liječenja te laboratoriju za angiologiju i neurovegetativna testiranja. Kao vanjski suradnik nekoliko sam godina predavao u srednjoj medicinskoj školi u Pregradi.

Članstva: Član sam Hrvatske liječničke komore, Hrvatskog liječničkog zbora i Hrvatskog kardiološkog društva. U slobodno se vrijeme bavim lovstvom, član sam nekoliko društava za uzgoj i lov divljači, ovlašten sam predavač iz područja biologije divljači.

Stručne aktivnosti i publikacije: Do sada sam objavio četiri izvorna znanstvena i stručna rada, od kojih dva citirana u Current Contents, te preko desetak kongresnih priopćenja. Bio sam sudionik hrvatskih i međunarodnih stručnih skupova i kongresa, a pohađao sam i niz domaćih i međunarodnih seminara i tečajeva. Održao sam niz predavanja iz područja interne medicine i kardiologije za liječnike primarne zdravstvene zaštite i liječnike specijaliste.

Adresa:

Dr. Krunoslav Fučkar
Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju
Krapinske Toplice
Gajeva 2
49217 Krapinske Toplice

Tel. (049) 383-336

Fax. (049) 232-140

E-mail: krunoslav.fuckar@kr.t-com.hr