

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Petar A. Milačić

Prevalencija rezistencije na acetilsalicilnu kiselinu i
njen uticaj na rane ishode hirurške revaskularizacije
miokarda

doktorska disertacija

Beograd, 2026

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Petar A. Milačić

Prevalence and Clinical Implications of
Acetylsalicylic Acid Resistance on Early Outcomes
After Surgical Myocardial Revascularization

doctoral dissertation

Belgrade, 2026

Mentori i članovi komisije za odbranu doktorske disertacije

Mentor 1. *Prof dr Ivan Stojanović*, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Klinika za kardiohirurgiju Instituta za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“

Mentor 2. *Prof dr Slobodan Mićović*, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Klinika za kardiologiju Instituta za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“

Članovi komisije za odbranu doktorske disertacije:

1. *Prof. dr Svetozar Putnik*, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za kardiohirurgiju,
2. *Doc. dr Petar Vuković*, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Klinika za kardiohirurgiju Instituta za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“
3. *Doc. dr Ivana Petrović*, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjaluci, Klinika za kardiologiju Instituta za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“

Datum odbrane: _____, Beograd

Zahvaljujem se koautorima radova koji su proizašli kao rezultat istraživanja u okviru ove doktorske teze jer su učestvovali u:

1. Kreiranju koncepta teze: *prof. dr Ivan Stojanović, prof. dr Slobodan Mićović, prof. dr Milan Milojević*
2. Prikupljanju podataka: *dr Zoran Tabaković, dr Milica Ivanović*
3. Istraživanju: *doc. dr Ivana Petrović, kl. ass dr Igor Živković*
4. Formalnoj analizi: *prof. dr Jelena Rakočević*
5. Metodologiji: *prof. dr Milan Milojević*
6. Superviziji: *prof dr Ivan Stojanović*
7. Pisanju – originalni nacrt : *kl. ass dr Igor Živković*
8. Pisanju – recenzija i uređivanje: *prof. dr Slobodan Mićović, prof. dr Milan Milojević*

Prevalencija rezistencije na acetilsalicilnu kiselinu i njen uticaj na rane ishode hirurške revaskularizacije miokarda

Cilj: Istraživanje je za glavni cilj imalo da ispita uticaj laboratorijski potvrđene rezistencije na acetilsalicilnu kiselinu (ASA) na rane kliničke ishode kod bolesnika podvrgnutih elektivnoj hirurškoj revaskularizaciji miokarda (CABG). U literaturi postoji nedovoljno podataka o kliničkom značaju preoperativno definisane ASA rezistencije u populaciji bolesnika koji se podvrgavaju elektivnoj CABG operaciji, naročito u kontekstu sistematske procene rane graft prohodnosti primenom CT koronarografije. Sekundarni ciljevi istraživanja su obuhvatali utvrđivanje prevalencije laboratorijski potvrđene rezistencije na ASA u ispitivanoj populaciji, procenu povezanost ASA rezistencije sa ranom okluzijom grafta I analizu uticaja ASA rezistencije na perioperativni infarkt miokarda, akutno oštećenje bubrega, postoperativno krvarenje i tridesetodnevni ispitati

Materijal i metode: Ova studija je sprovedena kao opservaciona kohortna analiza bolesnika podvrgnutih elektivnoj hirurškoj revaskularizaciji miokarda na Institutu za KVB Dedinje. U istraživanje je uključeno ukupno 170 bolesnika kod kojih je preoperativno određena vrednost ASPI testa radi procene trombocitne reaktivnosti na acetilsalicilnu kiselinu. Na osnovu ASPI vrednosti, bolesnici su podeljeni u dve grupe - responderi i nonresponderi, Demografski, klinički, laboratorijski i perioperativni podaci prikupljeni su iz institucionalne baze podataka. Rana graft prohodnost procenjena je CT koronarografijom. Klinički ishodi definisani su prema savremenim međunarodnim kriterijumima. Period praćenja obuhvatio je prvih 30 dana nakon operativnog zahvata.

Rezultati: Laboratorijski potvrđena rezistencija na acetilsalicilnu kiselinu registrovana je kod 20% bolesnika, dok je 80% bolesnika bilo u grupi respondera. Nije utvrđena statistički značajna razlika između grupa u učestalosti perioperativnog infarkta miokarda, (5,9% vs 5,9%; $p > 0,99$), rane okluzije grafta (14,7% vs 5,9%; $p = 0,21$), akutnog oštećenja bubrega (nije registrovan nijedan slučaj prema KDIGO kriterijumima), postoperativnog krvarenja, potrebe za revizijom hemostaze i transfuzijom krvnih derivata, tridesetodnevnog mortaliteta (1,5% vs 0%; $p > 0,99$). Kompozitni tridesetodnevni ishemijski/trombotski ishod (infarkt miokarda, okluzija grafta, moždani udar i mortalitet) registrovan je kod 24,3% bolesnika u grupi respondera i 17,6% bolesnika u grupi nonrespondera, bez statistički značajne razlike ($p = 0,499$; OR 1,50; 95% CI 0,57–3,92). Ženski pol je identifikovan kao značajan faktor povezan sa ranom okluzijom grafta (RR 2,77; 95% CI 1,31–5,83).

Zaključak: Laboratorijski potvrđena rezistencija na acetilsalicilnu kiselinu nije bila povezana sa povećanim rizikom rane graft okluzije, perioperativnog infarkta miokarda, akutnog oštećenja bubrega, postoperativnog krvarenja, tridesetodnevnog mortaliteta niti kompozitnog ishemijskog/trombotskog ishoda kod bolesnika podvrgnutih elektivnoj CABG operaciji.

Rezultati ove studije ne podržavaju intenziviranje antitrombocitne terapije isključivo na osnovu jednog preoperativnog testa trombocitne funkcije. Rana graft insuficijencija predstavlja multifaktorijalni proces, pri čemu dominantnu ulogu imaju hirurški, hemodinamski i bolesniku-specifični faktori.

Ključne reči: hirurška revaskularizacija miokarda, acetilsalicilna kiselina, aspirin rezistencija, ASPI test, graft okluzija, infarkt miokarda, rani postoperativni ishodi

Naučna oblast: medicina

Uža naučna oblast: rekonstruktivna hirurgija

UDK broj:

Prevalence and Clinical Implications of Acetylsalicylic Acid Resistance on Early Outcomes After Surgical Myocardial Revascularization

Aim: The primary end point of this study was to evaluate the impact of laboratory-confirmed aspirin resistance on early clinical outcomes in patients undergoing elective coronary artery bypass grafting (CABG). The clinical significance of preoperatively defined aspirin resistance in patients undergoing elective CABG remains insufficiently elucidated in the current literature, particularly in the context of systematic assessment of early graft patency using CT coronary angiography. Secondary objectives included determining the prevalence of laboratory-confirmed aspirin resistance in the study population, assessing the association between aspirin resistance and early graft occlusion, and evaluating the impact of aspirin resistance on perioperative myocardial infarction, acute kidney injury, postoperative bleeding, and 30-day mortality.

Materials and Methods: This study was conducted as an observational cohort analysis of patients undergoing elective CABG at the Institute for Cardiovascular Diseases “Dedinje”. A total of 170 patients were included, all of whom underwent preoperative assessment of platelet function using the ASPI test to evaluate responsiveness to acetylsalicylic acid. Based on ASPI values, patients were categorized into two groups: responders and non-responders. Demographic, clinical, laboratory, and perioperative data were obtained from the institutional database. Early graft patency was assessed using CT coronary angiography. Clinical outcomes were defined according to contemporary international criteria. The follow-up period included the first 30 days after surgery.

Results: Laboratory-confirmed aspirin resistance was identified in 20% of patients, while 80% were classified as responders. No statistically significant differences were observed between the groups in the incidence of perioperative myocardial infarction (5.9% vs. 5.9%; $p>0.99$), early graft occlusion (14.7% vs. 5.9%; $p=0.21$), acute kidney injury (no cases met KDIGO criteria), postoperative bleeding, need for surgical re-exploration, transfusion of blood products, or 30-day mortality (1.5% vs. 0%; $p>0.99$). The composite 30-day ischemic/thrombotic endpoint (myocardial infarction, graft occlusion, stroke, and mortality) occurred in 24.3% of responders and 17.6% of non-responders, without a statistically significant difference ($p=0.499$; OR 1.50; 95% CI 0.57–3.92). Female sex was identified as a significant factor associated with early graft occlusion (RR 2.77; 95% CI 1.31–5.83).

Conclusion: Laboratory-confirmed aspirin resistance was not associated with an increased risk of early graft occlusion, perioperative myocardial infarction, acute kidney injury, postoperative bleeding, 30-day mortality, or the composite ischemic/thrombotic endpoint in patients undergoing elective CABG. The findings of this study do not support intensification of antiplatelet therapy solely based on a single preoperative platelet-function test. Early graft failure represents a multifactorial process predominantly influenced by surgical, hemodynamic, and patient-specific factors.

Keywords: coronary artery bypass grafting, acetylsalicylic acid, aspirin resistance, ASPI test, graft occlusion, myocardial infarction, early postoperative outcomes

Scientific field: medicine

Scientific subfield: Reconstructive Surgery

UDC number:

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1 Koronarna arterijska bolest i njen klinički značaj	1
1.1.1. <i>Etiologija koronarne bolesti</i>	1
1.1.2. <i>Epidemiologija koronarne bolesti</i>	3
1.2 Hirurška revaskularizacija miokarda	4
1.2.1 <i>Istorijat razvoja hirurške revaskularizacije miokarda</i>	6
1.2.2 <i>Hirurška revaskularizacija miokarda danas</i>	9
1.3 Acetilsalicilna kiselina	20
1.3.1 <i>Istorijski aspekti primene salicilata i razvoj acetilsalicilne kiseline</i>	20
1.3.2 <i>Farmakokinetika i mehanizma delovanja acetilsalicilne kiseline</i>	22
1.3.3 <i>Uloga Acetilsalicilne kiseline u bolesnika sa koronarnom bolešću</i>	24
1.4 Definicija i klinički značaj rezistencije na acetilsalicilnu kiselinu	25
1.4.1 <i>Definicija rezistencije na acetilsalicilnu kiselinu</i>	26
1.4.2 <i>Mehanizmi rezistencije na acetyl salicilnu kiselinu</i>	27
2. RADNA HIPOTEZA I CILJEVI ISTARŽIVANJA	29
3. MATERIJAL I METODE	30
3.1 Tip studije	30
3.2 Mesto i period istraživanja	30
3.3 Selekcija ispitanika	31
3.4 Protokol perioperativnog postupka i postoperativnog lečenja	32
3.5 Instrumenti merenja	32
3.5.1 <i>Demografske karakteristike</i>	33
3.5.2 <i>Preoperativne varijable</i>	33

3.5.3	<i>Perioperativni podaci.....</i>	33
3.5.4	<i>Dogadjaji od značaja u postoperativnom periodu.....</i>	34
3.5.5	<i>Praćenje bolesnika nakon otpusta iz bolnice.....</i>	36
3.6.	Statistička analiza.....	36
4.	REZULTATI.....	37
5.	DISKUSIJA.....	70
6.	ZAKLJUČCI.....	79
7.	LITERATURA.....	80

1. UVOD

1.1 KORONARNA ARTERIJSKA BOLEST I NJEN KLINIČKI ZNAČAJ

Koronarna arterijska bolest (Coronary Artery Disease, CAD), poznata i kao ishemijska bolest srca, predstavlja hronično, progresivno oboljenje koje nastaje kao posledica razvoja aterosklerotskih plakova u koronarnim arterijama, sa postepenim suženjem njihovog lumena i redukcijom protoka krvi ka miokardu. Osnovni patofiziološki mehanizam u nastanku bolesti jeste neravnoteža između potreba miokarda za kiseonikom i hranljivim materijama i kapaciteta koronarne cirkulacije da te potrebe zadovolji, što se u literaturi opisuje kao *supply-demand mismatch*. Ova diskrepanca postaje naročito izražena u uslovima povećanog miokardnog rada, kada su povećane i potrebe srčanog mišića (fizički napor, emocionalni stres, tahikardija) (1).

Klinička prezentacija koronarne arterijske bolesti obuhvata širok spektar modaliteta, u koje su uključeni stabilna angina pectoris, akutnog koronarnog sindroma (AKS), koji uključuje nestabilnu anginu pectoris, akutni infarkt miokarda sa ili bez ST-elevacije i naglu srčanu smrt. Poseban klinički entitet predstavlja ishemija miokarda bez simptoma (*silent ischemia*), koja se češće registruje kod bolesnika sa dijabetes melitusom i u starijoj životnoj dobi, a povezana je sa lošijom prognozom zbog kasnog postavljanja dijagnoze i odsustva ranih upozoravajućih simptoma (1,2).

1.1.1. Etiologija koronarne bolesti

Etiologija koronarne arterijske bolesti je multifaktorijalna i rezultat je kompleksne interakcije genetskih predispozicija, metaboličkih poremećaja i faktora okruženja. Faktori rizika su podeljeni na neizmenjive i izmenjive. Neizmenjivi faktori rizika uključuju pol, starost, pozitivnu porodičnu anamnezu i genetske varijacije povezane sa metabolizmom lipida i inflamatornim odgovorom, dok izmenjivi faktori obuhvataju arterijsku hipertenziju, gojaznost, pušenje, dislipidemije i psiho-socijalne varijable, poput hroničnog stresa i depresije (3). U tabeli 1. prikazani su faktori rizika odgovorni za nastanak i razvoj koronarne arterijske bolesti.

Tabela 1. Faktori rizika za nastanak i razvoj CAD

neizmenjivi faktori rizika	izmenjivi faktori rizika
pol	hipertenzija
godine starosti	gojaznost
pozitivna porodična anamneza	pušenje
genetske promene	dislipidemije
	psoho-socijalne varijable

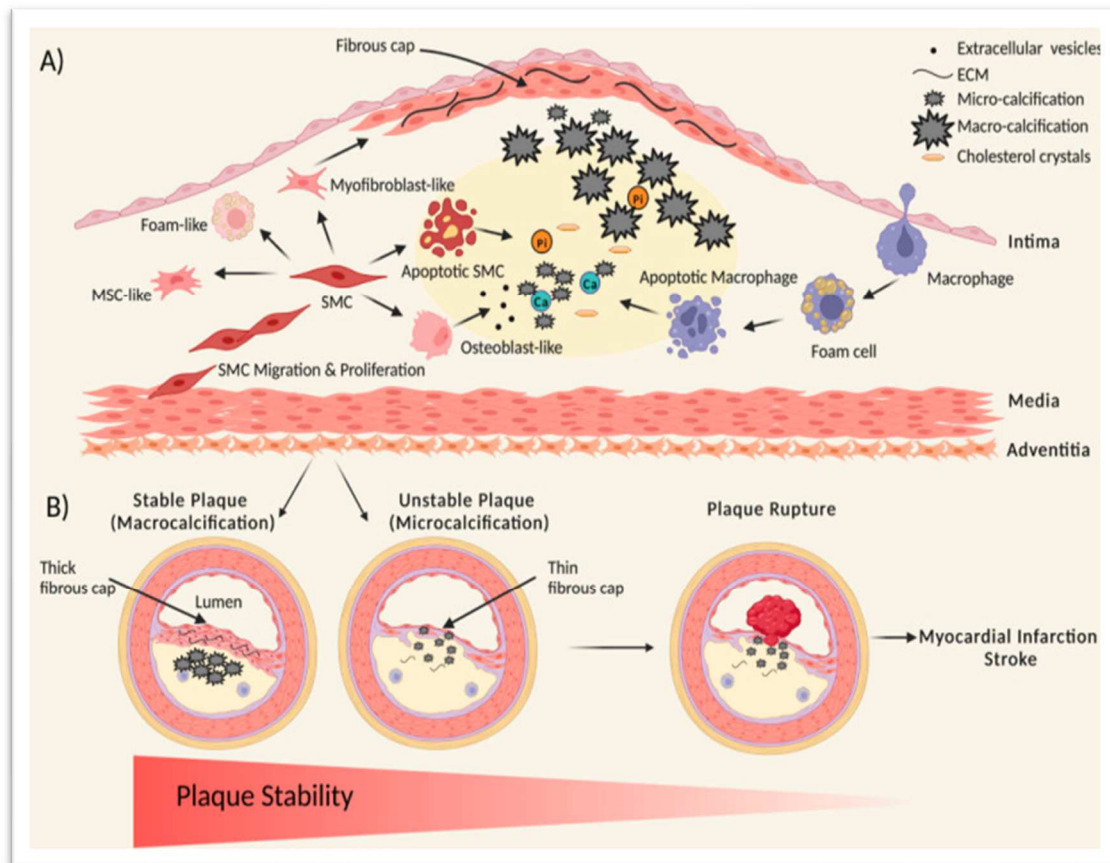
Epidemiološke studije ukazuju da su muškarci podložniji razvoju koronarne arterijske bolesti u odnosu na žene, naročito u mlađim i srednjim starosnim grupama, dok se nakon menopauze incidencija bolesti kod žena približava onoj kod muškaraca.(1) Dislipidemija predstavlja jedan od najznačajnijih izmenjivih faktora rizika, pri čemu su povišene koncentracije ukupnog holesterola i LDL-holesterola u serumu direktno povezane sa povećanim rizikom za nastanak CAD-a, dok su više vrednosti HDL-holesterola udružene sa smanjenom incidencom bolesti. Gojaznost je takođe jasno povezana sa povećanom prevalencom kardiovaskularnih bolesti, pri čemu se abdominalna gojaznost, izražena odnosom obima struka i kukova (*waist-to-hip ratio*), pokazala kao pouzdaniji prediktor kardiovaskularnog rizika u odnosu na indeks telesne mase (BMI) (3).

U osnovi patofiziološkog razvoja koronarne arterijske bolesti nalazi se aterosklerotski proces, koji započinje disfunkcijom endotela i razvojem hroničnog inflamatornog odgovora u zidu krvnog suda. Prvi morfološki prepoznatljiv stadijum ateroskleroze predstavlja formiranje masnih linija, nastalih subendotelnim nakupljanjem makrofaga opterećenih lipidima, poznatih kao penaste ćelije (*foam cells*). Nakon oštećenja intime, monociti migriraju u subendotelni prostor, gde se diferenciraju u makrofage i fagocituju oksidovane LDL čestice. Istovremeno dolazi do aktivacije T-limfocita i oslobađanja proinflamatornih citokina, čime se održava i amplifikuje inflamatorni odgovor (1,4).

Oslobodeni faktori rasta stimulišu migraciju i proliferaciju glatkih mišićnih ćelija iz medije u intimu, gde one sintetišu kolagen i druge komponente ekstracelularnog matriksa. Ovaj proces dovodi do formiranja aterosklerotskog plaka, koji se stabilizuje razvojem fibrozne kape i vremenom može podleći procesu kalcifikacije. Daljim rastom plaka dolazi do progresivnog suženja lumena koronarne arterije, koje postaje hemodinamski značajno kada stenoza zahvati približno 70% ili više lumena krvnog suda.(1)

Stabilnost aterosklerotskog plaka u velikoj meri zavisi od njegove strukture i tipa prisutne kalcifikacije. Stabilni plakovi karakterišu se prisustvom makrokalcifikacija i kolagenom bogatog ekstracelularnog matriksa unutar fibrozne kape, što obezbeđuje veću mehaničku otpornost. Nasuprot tome, nestabilni plakovi imaju tanku fibroznju kapu, bogatu lipidima i mikrokalcifikacijama, koje povećavaju lokalni mehanički stres i sklonost ka rupturi. Ruptura fibrozne kape dovodi do izlaganja trombogenog sadržaja plaka krvnoj struji, aktivacije tkivnog faktora i nastanka tromboze koronarnog krvnog suda, što se klinički prezentuje razvojem akutnog koronarnog sindroma (5).

Na slici 1, prikazani su mehanizmi formiranja aterosklerotskog plaka, njegova evolucija i stepen stabilnosti koji je direktno zavistan od njegove gradje (6).



Slika 1. Formiranje i evolucija aterosklerotskog plaka (6)

1.1.2. Epidemiologija koronarne bolesti

Aterosklerotska bolest koronarnih krvnih sudova, u okviru šireg spektra kardiovaskularnih bolesti (CVD), i dalje predstavlja vodeći uzrok smrtnosti na globalnom nivou. Prema najnovijim procenama Svetske zdravstvene organizacije i Global Burden of Disease (GBD) studije, u 2022. godini približno 19,8 miliona smrtnih ishoda širom sveta bilo je povezano sa kardiovaskularnim bolestima, što čini oko 32% ukupnog mortaliteta (7,8). U poređenju sa 2010. godinom, zabeležen je porast ukupnog broja smrtnih slučajeva od CVD od približno 18–20%, što se dominantno pripisuje starenju populacije i porastu prevalencije faktora rizika (8,9).

Starosno standardizovana stopa smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti u 2021–2022. godini iznosila je približno 235–240 smrti na 100.000 stanovnika, uz izražene regionalne razlike između razvijenih i zemalja u razvoju (9). Ukupna globalna prevalenca kardiovaskularnih bolesti procenjena je na više od 600 miliona obolelih, što predstavlja porast veći od 25% u odnosu na 2010. godinu, čime CVD ostaju jedan od najvećih izazova savremenog javnog zdravlja (9).

Ishemijska bolest srca, koja uključuje koronarnu arterijsku bolest, čini najveći pojedinačni deo ovog tereta. Prema GBD i American Heart Association (AHA) podacima, u

2021–2023. godini oko 240–255 miliona ljudi globalno je živelo sa ishemijskom bolešću srca, dok je godišnji broj smrtnih ishoda direktno pripisanih ovom entitetu iznosio približno devet miliona. Iako je u mnogim razvijenim zemljama tokom poslednjih decenija zabeležen pad starosno standardizovanih stopa mortaliteta od koronarne bolesti, apsolutni broj obolelih i umrlih i dalje raste, što ukazuje na dugoročni epidemiološki značaj ovog oboljenja (9,10).

U Sjedinjenim Američkim Državama, prema najnovijim AHA izveštajima, prevalenca koronarne arterijske bolesti iznosi približno 5% odrasle populacije starije od 20 godina, što odgovara broju od 12–13 miliona obolelih. Tokom 2022. godine, koronarna bolest srca ostala je vodeći pojedinačni uzrok smrtnosti, sa više od 370.000 smrtnih ishoda, uprkos napretku u prevenciji i terapijskim strategijama (10,11).

Kardiovaskularne bolesti predstavljaju i vodeći uzrok smrti u Republici Srbiji. Prema podacima Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“, u 2024. godini od kardiovaskularnih bolesti umrlo je 48.277 osoba, što je činilo 49,8% ukupnog broja umrlih, čime su CVD zadržale primat kao najčešći uzrok smrti u našoj zemlji. U izveštaju za 2023. godinu, incidenca akutnog koronarnog sindroma iznosila je 207,9 na 100.000 stanovnika, dok je stopa smrtnosti povezana sa AKS bila 36,7 na 100.000 stanovnika. Ovi podaci jasno ukazuju na izuzetno visok zdravstveni i socioekonomski značaj koronarne arterijske bolesti i njenih komplikacija, kao i na potrebu za kontinuiranim unapređenjem mera primarne i sekundarne prevencije, rane dijagnostike i savremenog lečenja (12).

1.2 HIRURŠKA REVASKULARIZACIJA MIOKARDA

Revaskularizacija miokarda predstavlja ključni terapijski pristup u lečenju bolesnika sa značajnom koronarnom arterijskom bolešću, naročito u kontekstu akutnog koronarnog sindroma.

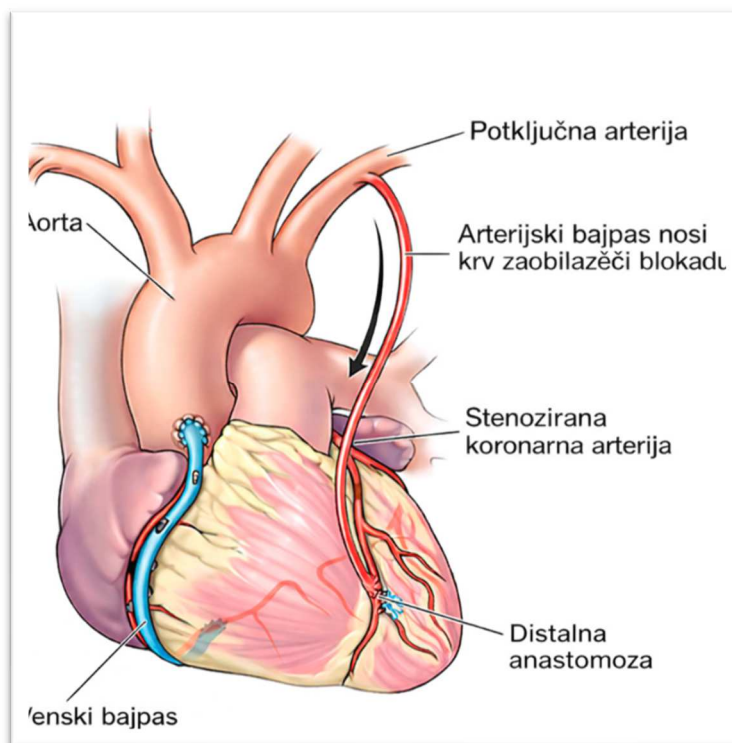
U savremenoj kliničkoj praksi razlikuju se tri osnovna modaliteta revaskularizacije srčanog mišića:

1. *Farmakološka (trombolitička) revaskularizacija* – podrazumeva primenu fibrinolitičkih agenasa, kao što su streptokinaza, alteplaza, reteplaza ili tenekteplaza, sa ciljem razgradnje sveže formiranog tromba u koronarnoj arteriji i ponovnog uspostavljanja protoka krvi kroz infarktno zahvaćeni segment (13). Ovaj vid terapije indikovano je prvenstveno kod bolesnika sa ST-elevacionim infarktom miokarda (STEMI) kod kojih nije dostupna primarna perkutana koronarna intervencija u preporučenom vremenskom okviru, u skladu sa aktuelnim evropskim i američkim preporukama. Uprkos dokazanoj efikasnosti u smanjenju rane smrtnosti, trombolitičku terapiju prati značajan rizik od krvarenja, uključujući intrakranijalna krvarenja i krvarenja iz gastrointestinalnog i urinarnog trakta. Pored toga, terapijski efekat je ograničen u poređenju sa mehaničkom reperfuzijom, sa nižom stopom potpune reperfuzije (TIMI 3 protok) i većim rizikom od reinfarkta i reokluzije (13,14).
2. *Perkutane koronarne intervencije (PCI)* - obuhvataju mehaničke tehnike revaskularizacije, uključujući balon dilataciju, tromboaspiraciju u selektovanim

slučajevima i implantaciju intrakoronarnih stentova. Razvojem savremenih stentova koji oslobađaju lekove (drug-eluting stents, DES) značajno su unapređeni kratkoročni i dugoročni ishodi PCI procedura, uz smanjenje rizika od restenoze i ponovnih intervencija. Zahvaljujući ovim tehnološkim unapređenjima i poboljšanoj periproceduralnoj farmakoterapiji, PCI danas u velikom broju slučajeva predstavlja adekvatnu alternativu hirurškoj revaskularizaciji, dok je u jasno definisanim kliničkim situacijama, prema važećim preporukama, i metod prvog izbora za revaskularizaciju miokarda, posebno kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom (15,16).

3. *Hirurška revaskularizacija miokarda – Aortokoronarni bypass (CABG)* - Uprkos značajnom napretku perkutane intervencije i farmakoloških strategija, hirurška revaskularizacija miokarda i dalje zauzima centralno mesto u lečenju bolesnika sa kompleksnom koronarnom arterijskom bolešću. Aorto-koronarni by-pass predstavlja etabliranu i dugoročno efikasnu metodu revaskularizacije, naročito kod bolesnika sa višesudovnom bolešću, zahvatanjem glavnog stabla leve koronarne arterije ili difuznim aterosklerotskim promenama koje nisu pogodne za perkutanu intervenciju (17,18). Prednost CABG procedure ogleda se u mogućnosti potpunije i trajnije revaskularizacije miokarda, sa dokazanim smanjenjem mortaliteta, učestalosti ponovnih revaskularizacija i velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja u odabranim populacijama bolesnika. Izbor hirurške revaskularizacije zasniva se na integraciji kliničkih karakteristika bolesnika, anatomije koronarnih lezija i procene ukupnog kardiovaskularnog rizika, u skladu sa važećim međunarodnim preporukama.

Osnovna ideja aorto-koronarnog by-passa jeste premošćavanje mesta hemodinamski značajne stenoze na koronarnoj arteriji korišćenjem autolognog grafta. Procedura se sastoji u povezivanju aorte sa segmentima epikardnih krvnih sudova distalno od suženja, čime se omogućava ponovno uspostavljanje adekvatnog protoka krvi i kiseonika u miokardno tkivo. Cilj ovog postupka je ne samo ublažavanje simptoma bolesti (angina-e pectoris), već i prevencija infarkta miokarda, smanjenje rizika od nagle srčane smrti i poboljšanje dugoročne funkcije srca (19,20). Na slici 2. prikazan je princip formiranja aorto-koronarnog *by pass-a*.



Slika 2. Aorto-koronarni bypass – ACB

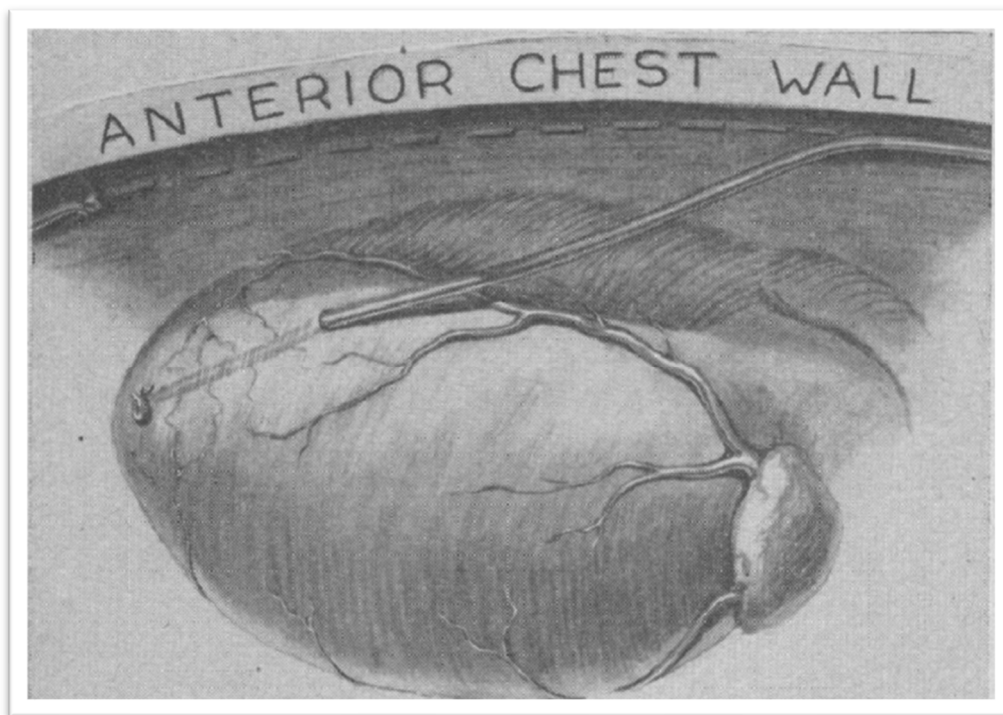
1.2.1. Istorijat razvoja hirurške revaskularizacije miokarda

Ideja revaskularizacije ishemijskog srčanog mišića datira još od početka dvadesetog veka, kada su istraživači pokušavali da poboljšaju perfuziju miokarda bez direktnog zahvata na koronarnoj cirkulaciji. Prve metode bile su indirektno revaskularizacione metode:

- denervaciju srčanog mišića s ciljem modulacije tonusa krvnih sudova,
- formiranje arterio-venskih fistula na srcu kako bi se povećao protok krvi u miokard,
- stvaranje komunikacija između perifernih arterija i koronarnih sudova, u nadi da će se razviti funkcionalni kolateralni krvni sudovi.

Rezultati ovih procedura bili su ograničeni, sa minimalnim kliničkim benefitom, ali su značajno doprineli razumevanju mehanizama ishemijske miokardne ishemije i postavili su temelje za sledeći razvoj direktnih metoda revaskularizacije (21,22).

Najpoznatija procedura iz ove epohe bila je Vinbergova metoda, koja je podrazumevala uranjanje dela unutrašnje torakalne arterije u 5 cm dugačak tunel formiran u mišiću leve komore, sa idejom da se razviju kolateralni krvni sudovi između miokarda i prednje descendentne arterije (LAD) (23). Iako je ova tehnika bila revolucionarna u svom vremenu i otvorila nove pravce u kardiohirurgiji, danas ima isključivo istorijski značaj i služi kao primer rane inovativnosti u oblasti revaskularizacije miokarda (slika 3) (24).



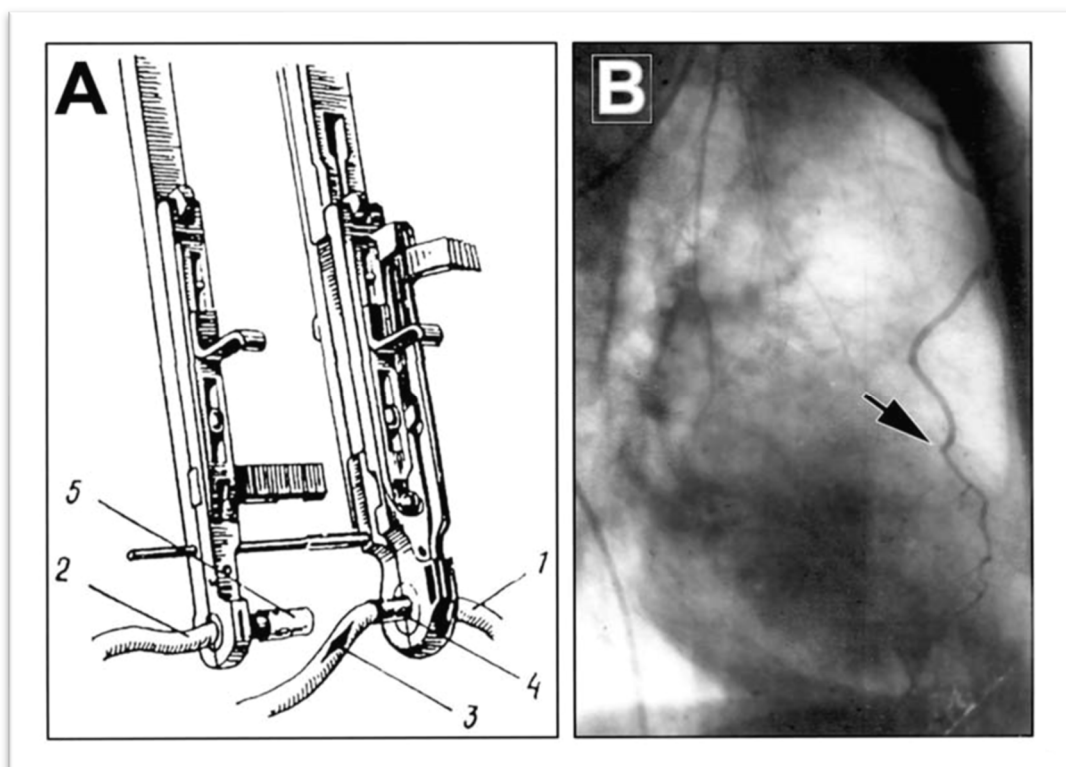
Slika 3. Vinebergova procedura (24)

Daljim razvojem ideja i tehnika hirurške revaskularizacije miokarda došlo se do direktnih metoda revaskularizacije. Počelo se sa endarterektomijama krvnih sudova srca (pedesete godine dvadesetog veka) koje nisu dale zadovoljavajuće rezultate i iz kojih je proizašla tehnika premoščavanja stenozе na koronarnom krvnom sudu – *by pass*.

Demikhov je 29. jula 1953. godine izveo prvi eksperimentalni bypass na psima, koristeći bešavnu tehniku i *Payr* kanilu. Četri operisana psa su preživela više od dve godine sa angiografski potvrđenom prohodnošću graftova (25,26).

Prvu ovakvu proceduru na čoveku izveo je *Robert Goetz* 2. maja 1960. godine na *Albert Einstein College of Medicine* u Njujorku. On je formirao anastomozu između desne koronarne arterije i desne unutrašnje torakalne arterije, što se smatra i prvim uradjenim *by-pass-om* (27).

Naredni veliki korak u razvoju koronarne hirurgije načinjen je 1967. godine kada je ruski hirurg *Vasilii Kolesov* primenio levu unutrašnju torakalnu arteriju za premoščavanje stenozе na koronarnim krvnim sudovima. Koristio je šavnu tehniku za formiranje anastomoza uz pomoć posebno dizajniranog mikrostaplera i bez podrške mašine za ekstrakorporalni krvotok (*off pump*). Objavio je svoje uspešne rezultate na prvih pet bolesnika 1967. godine (slika 4) (28).



Slika 4. A) Vaskularni stapler koji je koristio Kolesov. 1 – koronarna arterija 2 – LITA ; 3 arteriotomija B) Angiogram uradjen 7 meseci posle hirurgije koji pokazuje prohodnu distalnu anastomozu (28)

Venski graft u koronarnoj hirurgiji prvi put je upotrebljen 1967. godine. Argentinski hirurg Rene Favoloro je tokom procedure endarterektomije desne koronarne arterije, a zbog njene povrede, iskoristio autolognu veliku safensku venu za formiranje *by pass-a* izmedju ascedentne aorte i desne koronarne arterije (29).

Radijalnu arteriju, kao drugi arterijski graft u koronarnoj hirurgiji, prvi je upotrebio *Alain Carpentier* 1973. godine (30). Početni rezultati upotrebe ovog grafta se nisu pokazali dobrim zbog vazospazma (kome je radijalna arterija sklona) i posledične rane okluzije grafta te nije bila opšte prihvaćena, Ponovnoj aktuelizaciji radijalne arterije u koronarnoj hirurgiji doprineo je francuski kardiohirurg *Cristophe Acar*. On je 1992. godine objavio seriju od preko 100 bolesnika kod kojih je radijalna arterija iskorišćena kao drugi arterijski graft sa odličnim rezultatima. Suština uspešnosti primene radijalne arterije kao koronarnog grafta, ogledala se u poboljšanoj tehnici pripreme (*harvestinga*) radijalne arterije (*no-touch technique*) i upotrebi farmakoloških dilatatora u ranom postoperativnom periodu (radi prevencije spazma kome je radijalna arterija sklona) (31).

1.2.2. Hirurška revaskularizacija miokarda danas

Nakon više od šezdeset godina od izvođenja prve hirurške revaskularizacije miokarda, aorto-koronarni *by-pass* (CABG) i dalje predstavlja jednu od najčešće izvođenih kardiohirurških procedura u svetu, sa prosečno 62 operacije na 100.000 stanovnika godišnje

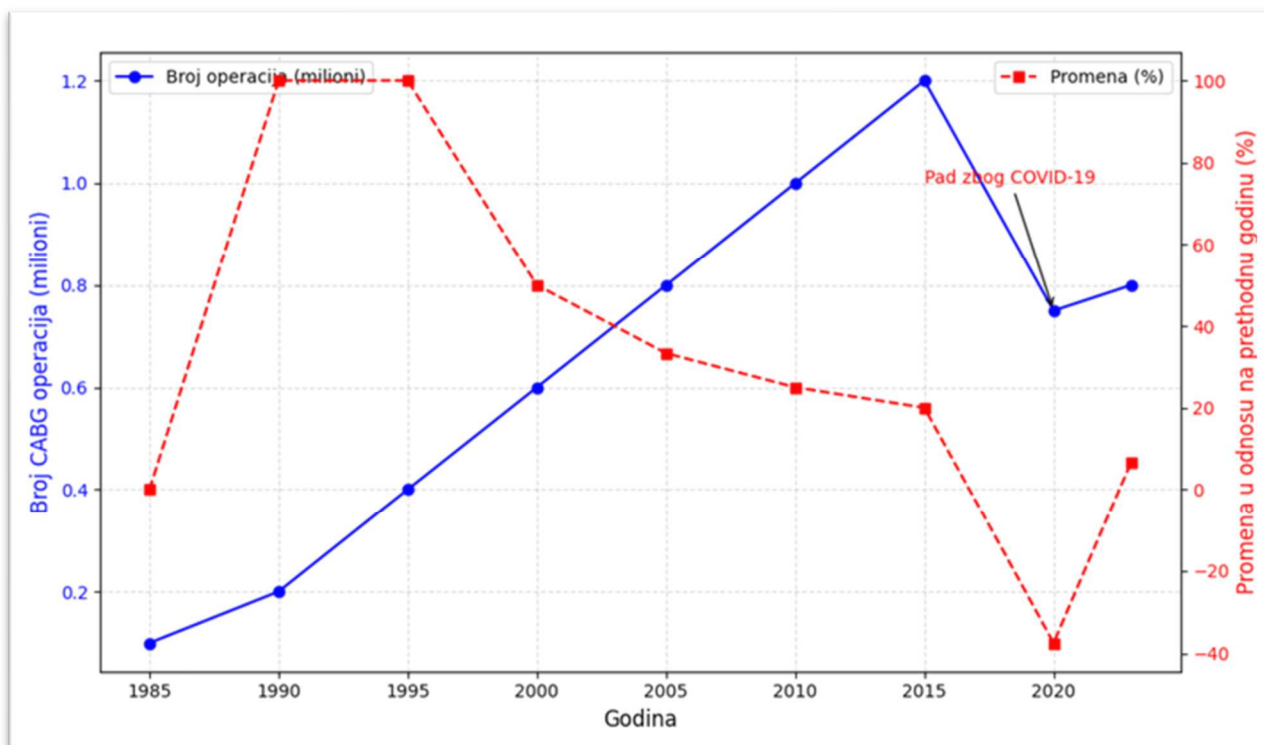
(15,32). Ova procedura ne samo da značajno smanjuje mortalitet i učestalost akutnih kardiovaskularnih događaja, već i poboljšava funkcionalni status pacijenata, kvalitet života i dugoročne ishode kod bolesnika sa složenim lezijama koronarnih arterija (33).

Uz perkutane intervencije na koronarnim arterijama, hirurška revaskularizacija miokarda (CABG) ostaje ključni modalitet lečenja bolesnika sa uznapredovalom koronarnom bolešću. Procedura je posebno indikovana kod pacijenata sa višesudovnom bolešću, zahvatanjem glavnog stabla leve koronarne arterije (LAD) i u slučajevima kada perkutana intervencija nije tehnički izvodljiva ili ne garantuje dugoročnu prohodnost koronarnih sudova (15).

Epidemiološki podaci ukazuju na značajan rast globalnog broja CABG operacija. Od 1985. godine, broj intervencija se udvostručava otprilike na svakih pet godina, da bi se u savremenom periodu dostigao nivo od oko 800.000 operacija godišnje. Ovi podaci prikazani su u Tabeli 2. i na grafikonu 1.

Tabela 2. Globalni trend CABG operacija (1985–2023)

Godina	Broj CABG operacija (milijon)	Promena u odnosu na prethodni period
1985.	0.10	-
1990.	0.20	+100%
1995.	0.40	+100%
2000.	0.60	+50%
2005.	0.80	+33%
2010.	1.00	+25%
2015.	1.20	+20%
2020.	0.75	-37.5%
2023.	0.80	+6.7%



Grafikon 1. Globalni trend CABG operacija sa procentualnim promenama (1985-2023.)

Grafikon jasno ilustruje globalni rast broja CABG operacija od 1985. do 2015. godine, sa udvostručenjem broja procedura otprilike na svakih pet godina. Pad u 2020. godini odražava smanjenje elektivnih kardiohirurških intervencija tokom pandemije COVID-19, dok podaci za 2023. pokazuju blagi oporavak broja operacija na približno 0,8 miliona godišnje. Crvena linija na grafikonu prikazuje procentualne promene u odnosu na prethodni period, čime se vizuelno naglašava dinamika rasta i privremenog pada (uzrokovanog COVID pandemijom). Ovi podaci potvrđuju da CABG ostaje jedna od najčešće izvođenih i klinički značajnih kardiohirurških procedura u svetu (15,32).

U Republici Srbiji, nacionalni centri za kardiohirurgiju izvode više od 2.000 CABG procedura godišnje, sa intrahospitalnim mortalitetom od 2–3%, što potvrđuje relativnu sigurnost i efikasnost procedure u savremenim uslovima (34).

Izneti podaci naglašavaju kontinuirani porast potražnje za hirurškom revaskularizacijom miokarda, ali i značaj planiranja zdravstvenih resursa i edukacije kadrova za dugoročno održavanje kvaliteta rada, a samim tim i ishoda operativnih procedura.

1.2.2.1. Izbor graftova u hirurškoj revaskularizaciji miokarda

Leva unutrašnja torakalna arterija (Left Internal Mammary Artery, LITA) kao graft na prednju silaznu granu leve koronarne arterije (Left Anterior Descending artery, LAD) predstavlja zlatni standard u savremenoj hirurškoj revaskularizaciji miokarda. Njena primena je široko prihvaćena i potkrepljena višedecenijskim kliničkim iskustvom, kao i velikim brojem opservacionih i randomizovanih studija koje potvrđuju njenu superiornost u poređenju sa drugim vrstama graftova. Osnovni razlog za ovakav status LITA grafta leži u njegovim izuzetnim biološkim i hemodinamskim karakteristikama, uključujući otpornost na aterosklerotske promene, povoljan endotelni odgovor i sposobnost prilagođavanja protoku krvi u skladu sa metaboličkim potrebama miokarda (33,35).

Dugoročna prohodnost LITA–LAD grafta iznosi između 85% i 95% nakon deset godina od operacije, što je značajno više u odnosu na venske graftove i druge arterijske alternative (36). Ovakva visoka stopa prohodnosti direktno se odražava na smanjenje incidence velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja (Major Adverse Cardiac Events – MACE), uključujući infarkt miokarda, potrebu za ponovnom revaskularizacijom i kardiovaskularni mortalitet, čime se značajno poboljšava dugoročno preživljavanje operisanih bolesnika (37).

Uprkos sve većem interesovanju za arterijske graftove, venski graftovi i dalje predstavljaju najčešće korišćene graftove u hirurškoj revaskularizaciji miokarda, naročito za revaskularizaciju koronarnih arterija koje nisu LAD. Velika safenska vena (Vena saphena magna, VSM) ostaje graft izbora u mnogim kardiohirurškim centrima zbog svoje hirurške dostupnosti, dovoljne dužine koja omogućava formiranje više distalnih anastomoza, kao i odgovarajućeg prečnika i kvaliteta zida u većini bolesnika (38). Međutim, venski graftovi su skloni progresivnim degenerativnim promenama, uključujući intimalnu hiperplaziju i ubranu ateroskleroza, što dovodi do postepenog smanjenja njihove dugoročne prohodnosti (39).

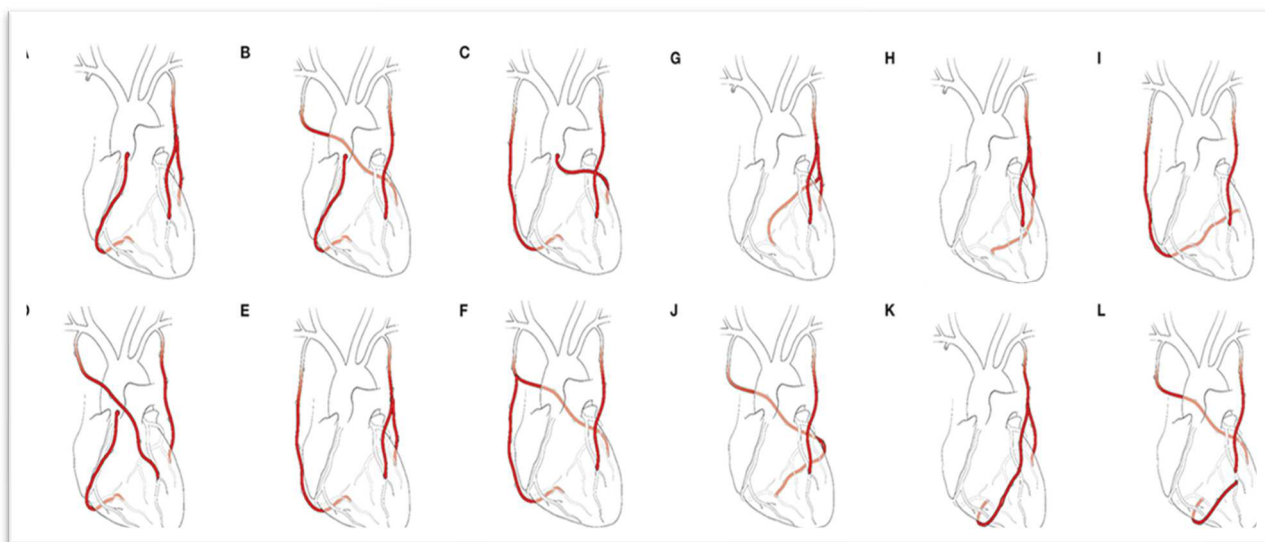
Podaci iz dugoročnih praćenja pokazuju da prohodnost venskih graftova nakon deset godina iznosi približno 65–70%, uz značajan pad već u prvih pet godina nakon operacije (40). Ova ograničenja venskih graftova predstavljaju važan motiv za razvoj i širu primenu alternativnih arterijskih graftova u cilju unapređenja dugoročnih ishoda hirurške revaskularizacije miokarda.

Upotreba desne unutrašnje torakalne arterije (Right Internal Mammary Artery, RITA) kao drugog arterijskog grafta u hirurškoj revaskularizaciji miokarda još uvek nije opšteprihvaćena u rutinskoj kliničkoj praksi. Iako više opservacionih studija i meta-analiza ukazuje na bolju dugoročnu prohodnost RITA grafta u poređenju sa venskim graftovima, naročito kada se koristi kod selektovanih bolesnika, rezultati randomizovanih prospektivnih studija nisu jednoznačni (41,42). Najznačajnija među njima je Arterial Revascularization Trial (ART), u kojoj su Taggart i saradnici pokazali da ne postoje jasni dokazi o superiornosti RITA grafta u odnosu na venske graftove kada ciljani krvni sud nije LAD (43).

Na osnovu dostupnih dokaza, primena RITA kao drugog arterijskog grafta, se najčešće preporučuje kod mlađih bolesnika sa očuvanom ili dobrom ejakcionom frakcijom leve komore, adekvatnim ciljnim koronarnim krvnim sudovima i odsustvom značajnih komorbiditeta, naročito diabetes mellitus-a, koji je povezan sa povećanim rizikom od sternalnih komplikacija (44). U situacijama kada se RITA koristi kao drugi arterijski graft, postoji više mogućnosti njenog kombinovanja sa LITA, uključujući in situ primenu, slobodni graft ili formiranje

kompozitnih graftova u obliku „Y“ ili „T“ konfiguracije. Izbor optimalne tehnike zahteva individualizovan pristup i detaljnu procenu anatomskih, kliničkih i funkcionalnih karakteristika svakog bolesnika (45).

Različiti modaliteti upotrebe obe unutrašnje torakalne arterije u hirurškoj revaskularizaciji miokarda prikazani su na slici 5, čime se dodatno ilustruje kompleksnost i fleksibilnost savremenih strategija kompletne arterijske revaskularizacije.



Slika 5. Različite strategije revaskularizacije unutrašnjim grudnim arterijama

Radijalna arterija (Arteria radialis) danas se smatra najboljim izborom za drugi arterijski graft u hirurškoj revaskularizaciji miokarda, sa jasnim prednostima u odnosu na venske graftove. Njena sve šira primena zasniva se na rezultatima brojnih randomizovanih prospektivnih studija i meta-analiza koje su potvrdile superiornu dugoročnu prohodnost, kao i povoljniji klinički ishod kod bolesnika kod kojih je radijalna arterija korišćena kao graft (46,47).

Dugoročna prohodnost radijalne arterije iznosi približno 83% u periodu od deset godina nakon operacije, što je značajno više u poređenju sa venskim graftovima u istom vremenskom intervalu (45). Pored povoljne angiografske prohodnosti, primena radijalne arterije povezana je i sa statistički značajnim smanjenjem incidence velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja (Major Adverse Cardiac Events – MACE). U poređenju sa bolesnicima kod kojih su korišćeni venski graftovi, zabeleženo je smanjenje rizika od MACE događaja uz hazard ratio od približno 0,73, što dodatno potvrđuje opravdanost upotrebe ovog arterijskog grafta (48).

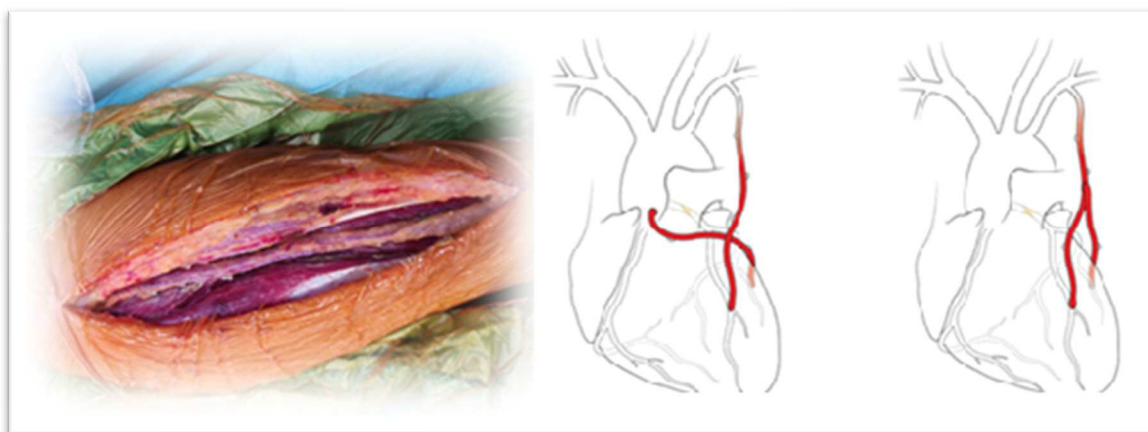
Ključni preduslov za optimalan ishod pri korišćenju radijalne arterije jeste adekvatna selekcija ciljnog koronarnog krvnog suda. Radijalna arterija se preporučuje za revaskularizaciju koronarnih arterija sa visokostepenim stenozama, najčešće većim od 70–80%, čime se osigurava minimalan kompetitivni protok i smanjuje rizik od spazma i kasnije

okluzije grafta (49). Prisustvo značajnog kompetitivnog protoka smatra se jednim od glavnih faktora neuspeha radijalnog grafta i mora se uzeti u obzir prilikom planiranja operativne strategije (50).

Upotreba radijalne arterije nije preporučljiva kod bolesnika kod kojih je prethodno rađena transradijalna koronarna kateterizacija (Transradial Coronary Catheterization – TRC), zbog mogućeg oštećenja endotela, intimalne hiperplazije i kompromitovanja dugoročne prohodnosti grafta (51). Stoga je preoperativna procena stanja radijalne arterije, uključujući klinički pregled i ultrazvučnu potvrdu o adekvatnom kvalitetu potencijalnog grafta, neophodna u cilju obezbeđivanja dobrih dugoročnih rezultata.

Zbog izražene sklonosti radijalne arterije ka vazospazmu, obavezna je primena vazodilatatorne terapije u postoperativnom periodu. Preporučuje se upotreba kalcijumskih antagonista, sa ili bez nitrata, u trajanju od najmanje jedne godine nakon operacije, što se pokazalo efikasnim u smanjenju spazma i poboljšanju dugoročne prohodnosti grafta (52). Danas, ovaj terapijski pristup predstavlja standardnu komponentu postoperativnog lečenja bolesnika kod kojih je korišćen radijalni graft.

Na slici 6. prikazana je radijalna arterija *in situ* tokom otvorene hirurške preparacije, kao i različiti modaliteti njene upotrebe kao drugog arterijskog grafta u hirurškoj revaskularizaciji miokarda. Ovi modaliteti uključuju primenu radijalne arterije kao slobodnog grafta sa proksimalnom anastomozom na aortu ili u okviru kompozitnih graftova u kombinaciji sa unutrašnjim torakalnim arterijama, čime se dodatno proširuju mogućnosti kompletne arterijske revaskularizacije.



Slika 6. Radijalna arterija *in situ* i različite strategije njene upotrebe u hirurškoj revaskularizaciji

1.2.2.2. Aktuelne preporuke za revaskularizaciju miokarda

Najnovije objavljene preporuke za revaskularizaciju miokarda predstavljaju zajednički dokument Evropskog udruženja za kardio-torakalnu hirurgiju (European Association for Cardio-Thoracic Surgery – EACTS) i Evropskog kardiološkog društva (European Society of Cardiology – ESC), publikovan 2024. godine (15). Ove preporuke imaju izuzetan klinički značaj, jer uvode važne suštinske i praktične promene u savremeni pristup lečenju bolesnika sa koronarnom bolešću srca, posebno u populaciji sa hroničnim koronarnim sindromom (Chronic Coronary Syndrome – CCS).

Značaj novih preporuka ogleda se, pre svega, u činjenici da je EACTS zvanično povukao podršku prethodnim ESC preporukama iz 2018. godine koje su se odnosile na revaskularizaciju glavnog stabla leve koronarne arterije (Left Main – LM). Time su ranije preporuke, naročito u delu koji se odnosi na indikacije za perkutanu koronarnu intervenciju u lečenju LM bolesti, praktično proglašene zastarelim i više se ne smatraju validnim osnovom za donošenje kliničkih odluka (53). Ova promena predstavlja važan zaokret u korist hirurške revaskularizacije kod odabranih grupa bolesnika i naglašava potrebu za opreznijom selekcijom terapijskog pristupa.

U novim preporukama jasno je naznačeno da se ažurirane preporuke za revaskularizaciju bolesnika sa hroničnim koronarnim sindromom ne očekuju u skorijoj budućnosti, odnosno ne pre 2029. godine. Ova činjenica dodatno povećava značaj dokumenta iz 2024. godine, jer on predstavlja dugoročni referentni okvir za kliničku praksu u narednom višegodišnjem periodu (15). U tom kontekstu, pravilno razumevanje i dosledna primena preporuka imaju ključnu ulogu u standardizaciji lečenja i unapređenju ishoda kod bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću.

Posebno se naglašava ponovno uvođenje i snažno isticanje interdisciplinarnog pristupa u donošenju terapijskih odluka, poznatog kao tzv. „evropski pristup“ (European approach). Ovaj koncept podrazumeva obavezno formiranje i aktivno učešće multidisciplinarnog Heart team-a, koji uključuje kliničkog kardiologa, interventnog kardiologa i kardiokirurga, a po potrebi i druge specijaliste. Cilj ovakvog pristupa jeste individualizacija terapije i izbor optimalnog modaliteta lečenja za svakog bolesnika ponaosob, uzimajući u obzir kliničko stanje, anatomiju koronarne bolesti, komorbiditete i očekivani dugoročni ishod (54).

U grupi bolesnika sa hroničnim koronarnim sindromom (CCS) i očuvanom ejectionom frakcijom leve komore, nove preporuke jasno definišu situacije u kojima je revaskularizacija koronarnih krvnih sudova indikovana sa ciljem poboljšanja ukupnog preživljavanja i smanjenja rizika od nastanka kardiovaskularnih događaja. Hirurška revaskularizacija ima indikaciju klase IA kod bolesnika sa značajnom bolešću glavnog stabla leve koronarne arterije, kao i kod bolesnika sa trosudovnom koronarnom bolešću (15,55) – tabela 3. Ove preporuke su zasnovane na snažnim dokazima iz randomizovanih kliničkih studija i dugoročnih registara koji ukazuju na jasnu prognostičku korist hirurške revaskularizacije u navedenim kliničkim situacijama.

Tabela 3. Preporuke za revaskularizaciju bolesnika sa hroničnim koronarnim sindromom (CSS) čija je EF >35 %

Preporuka	klasa	nivo dokaza
Kod bolesnika sa CCS i EF > 35% i značajnom LM stenozom, preporučuje se revaskularizacija miokarda u odnosu na OMT u cilju poboljšanja preživljavanja	I	A
Kod bolesnika sa CCS i EF > 35% i značajnom trosudovnom bolešću, preporučuje se revaskularizacija miokarda u odnosu na OMT u cilju poboljšanja preživljavanja, smanjenja dugoročnog kardiovaskularnog mortaliteta i smanjenja rizika za nastanak IM	I	A
Kod bolesnika sa CCS i EF > 35% i značajnom jedno ili dvosudovnom bolešću koja uključuje proksimalnu LAD, preporučuje se revaskularizacija miokarda u odnosu na OMT u cilju smanjenja dugoročnog kardiovaskularnog mortaliteta i smanjenja rizika za nastanak IM	I	B

Kod bolesnika sa značajno oštećenom sistolnom funkcijom leve komore, definisanom ejectionom frakcijom manjom od 35% (EF < 35%), terapijski pristup revaskularizaciji miokarda razlikuje se u odnosu na bolesnike sa očuvanom ili blago redukovanom funkcijom leve komore. Ova populacija predstavlja posebno vulnerabilnu grupu, sa visokim rizikom od kardiovaskularnog mortaliteta i dalje progresije srčane insuficijencije, zbog čega je donošenje odluke o optimalnom modalitetu lečenja od izuzetnog kliničkog značaja (15).

Prema najnovijim ESC/EACTS preporukama iz 2024. godine, hirurška revaskularizacija miokarda se favorizuje u odnosu na optimalnu medikamentoznu terapiju (Optimal Medical Therapy – OMT) isključivo kod bolesnika koji su podobni za hirurško lečenje, i to sa ciljem poboljšanja dugoročnog preživljavanja (klasa preporuke IB) (15,56). Ova preporuka zasniva se na rezultatima velikih kliničkih studija koje su pokazale da kod pažljivo selektovanih bolesnika sa teškom disfunkcijom leve komore, kompletna hirurška revaskularizacija može dovesti do smanjenja mortaliteta i broja hospitalizacija zbog srčane insuficijencije, u poređenju sa isključivo konzervativnim pristupom (57). Neophodno je naglasiti da korist od hirurške revaskularizacije u ovoj grupi bolesnika nije univerzalna i da u velikoj meri zavisi od individualnog profila rizika, prisustva vitalnog miokarda, anatomije koronarne bolesti i opšteg kliničkog stanja. Procena hirurškog rizika, najčešće uz pomoć validiranih skor sistema (EuroSCORE II, STS score, Frailty score), predstavlja neizostavan deo preoperativne evaluacije i ima ključnu ulogu u selekciji kandidata za operativno lečenje (58).

Kod bolesnika sa visokim ili neprihvatljivim rizikom za hiruršku revaskularizaciju, a prisutnom značajnom višesudovnom koronarnom bolešću, perkutana koronarna intervencija (Percutaneous Coronary Intervention – PCI) može se razmatrati kao alternativni terapijski pristup (klasa preporuke IIB) (tabela 4) (15). Iako PCI u ovoj populaciji nije pokazala jasnu prednost u pogledu dugoročnog preživljavanja u poređenju sa optimalnom medikamentoznom terapijom (OMT), ona može imati ulogu u smanjenju simptoma angine, poboljšanju kvaliteta života i potencijalno u stabilizaciji kliničkog toka kod odabranih bolesnika (59).

Tabela 4. Preporuke za revaskularizaciju bolesnika sa hroničnim koronarnim sindromom (CSS) čija je EF < 35 %

Preporuka	klasa	nivo dokaza
Kod bolesnika sa CCS i EF < 35% preporuka je da se izabere između revaskularizacije i OMHeart team-a, koji treba da uzme u razmatranje anatomiju krvnih sudova srca, uznapredovalosti koronarne bolesti, komorbiditeta, perspektive pacijenta; individualnog <i>risk/benefit</i> odnosa	I	C
Kod bolesnika sa CCS i EF < 35% i značajnom višesudovnom bolešću koji su kandidati za revaskularizaciju, hirurška revaskularizacija miokarda se preporučuje u odnosu na OMT u cilju poboljšanja dugoročnog preživljavanja	I	B
Kod seketovanih bolesnika sa CCS i EF < 35% i značajnom višesudovnom bolešću i kod kojih je visok operativni rizik (ili su neoperabilni) može se razmotriti PCI kao alternativa CABG	IIb	B

Upravo zbog složenosti odluka u ovoj grupi bolesnika, preporuke dodatno naglašavaju značaj multidisciplinarnog Heart team pristupa, u okviru kojeg se zajednički procenjuju rizici i koristi svakog terapijskog modaliteta. Individualizacija terapije, zasnovana na integraciji kliničkih, anatomsko-funkcionalnih i prognostičkih parametara, predstavlja osnov savremenog i racionalnog pristupa lečenju bolesnika sa teškom disfunkcijom leve komore i koronarnom bolešću (54) – tabela 5.

Tabela 5. Informisani pristanak i zajednička odluka Heart team-a o modalitetu lečenja

Preporuka	klasa	nivo dokaza
Preporučuje se da bolesnik koji je kandidat za PCI ili CBAG proceduru bude u potpunosti informisan o svim rizicima i koristima, terapijskim posledicama i mogućim alternativama revaskularizaciji (OMT) u sklopu donošenja zajedničke odluke o modalitetu lečenja	I	C
U slučajevima kada CABG i PCI imaju isti nivo preporuke, preporučuje se odluka Heart Teama-a u kome su kardiohirurg, interventni kardiolog, neinterventni kardiolog i po potrebi specijalisti iz drugih medicinskih oblasti. Zadatak ovog tima je donošenje odluke o najoptimalnijem modalitetu lečenja bolesnika u cilju poboljšanja ishoda intervencije i poboljšanja kvaliteta života	I	C
Predlog Heart Teama-a je potrebno prezentovati i objasniti bolesniku na jasan, njemu razumljiv način	I	C
Preporuka je da odluka o revaskularizaciji miokarda, kao i o njenom modalitetu bude orjentisana prema bolesniku, poštujući njegove prioritete, zdravstvenu pismenost, kulturološke i socijalne okolnosti	I	C
Preporučuje se da Heart Team razvije institucionalne protokole o revaskularizaciji miokarda u skladu sa aktuelnim preporukama strukovnih udruženja	I	C

Posebnu kliničku grupu čine bolesnici kod kojih je koronarnom bolešću zahvaćeno glavno stablo leve koronarne arterije (Left Main – LM), što predstavlja visoko rizičnu populaciju sa značajno povišenim mortalitetom ukoliko se ne sprovede adekvatna

revaskularizacija (15). KOD ovih bolesnika postoji veliko isemijsko područje miokarda i često prisustvo višesudovne bolesti, što dodatno komplikuje izbor optimalnog terapijskog pristupa. Pravilno definisanje indikacija za revaskularizaciju kod LM bolesti je od ključnog značaja za postizanje dugoročnog preživljavanja i smanjenje broja kardiovaskularnih događaja.

Prema prethodnim ESC preporukama iz 2018. godine, perkutana koronarna intervencija (PCI) imala je isti nivo preporuke kao hirurška revaskularizacija kod odabranih bolesnika sa LM bolešću, što je dovelo do značajnih nedoumica u kliničkoj praksi i nejasnoća pri odlučivanju između PCI i aortokoronarnog bypassa (CABG) (60). Suprotno tome, u najnovijim preporukama ESC/EACTS iz 2024. godine, aortokoronarni bypass je jasno definisan kao metoda izbora za revaskularizaciju bolesnika sa LM bolešću, sa najvišim nivoom dokaza i klase preporuke IA (15,54). Ovakva promena odražava kumulativne dokaze iz dugoročnih randomizovanih i opservacionih studija koje pokazuju superiornu dugoročnu prohodnost graftova i nižu stopu kardiovaskularnog mortaliteta nakon CABG u poređenju sa PCI u ovoj populaciji (61).

U situacijama kada bolesnici imaju izrazito povišen operativni rizik, ili kada je anatomski kompleksnost bolesti relativno niska, procenjena SYNTAX skorom ≤ 22 , PCI se može razmotriti kao alternativa hirurškoj revaskularizaciji, uz klasu preporuke IIA (15,62). Ovaj pristup se zasniva na prednosti manje invazivnosti intervencije, kraćem periodu oporavka i smanjenom riziku od perioperativnih komplikacija, što može biti odlučujuće kod starijih bolesnika ili onih sa značajnim komorbiditetima. Ipak, pri razmatranju PCI kao alternativnog modaliteta lečenja, klinički tim mora pažljivo proceniti dugoročne ishode, rizik od ponovnog PCI zahvata i potencijalni uticaj na kvalitet života. Heart team pristup ostaje nezaobilazan, jer omogućava multidisciplinarnu evaluaciju faktora rizika i prednosti svakog modaliteta lečenja, uključujući kompleksnost lezije, funkciju leve komore i ukupno kardiovaskularno stanje bolesnika (15,54).

Tabela 6 jasno ilustruje stratifikaciju indikacija za revaskularizaciju kod LM bolesti, uključujući preporuke za CABG i PCI u zavisnosti od operativnog rizika i anatomske kompleksnosti, što omogućava standardizaciju odluka u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Tabela 6. Preporuke o modalitetu intervencije kod bolesnika sa značajnom LM stenozom (15)

Preporuka	klasa	nivo dokaza
Kod bolesnika sa značajnom LM stenozom i CCS-om (hronični koronarni sindrom) i malim operativnim rizikom hirurška revaskularizacija (CABG) preporučena je u odnosu na OMT u cilju poboljšanja preživljavanja	I	A
Kod bolesnika sa značajnom LM stenozom i CCS-om (hronični koronarni sindrom) i malim operativnim rizikom hirurška revaskularizacija (CABG) preporučena je u odnosu na PCI, obzirom na smanjen rizik od spontanog IM i potrebe za ponovnom revaskularizacijom	I	A
Kod bolesnika sa značajnom LM stenozom i CCS-om i kod kojih je koronarna bolest manje kompleksna – SYNTAX score < 22 , PCI se preporučuje kao alternativa CABG-u, obzirom na manju invazivnost procedure i podjednaku dužinu preživljavanja	I	A
Kod bolesnika sa značajnom LM stenozom i CCS-om i kod kojih je koronarna bolest umerene kompleksnosti (SYNTAX score je između 23 i 32) i kod kojih se PCI-om može postići kompletna revaskularizacija, treba	IIa	A

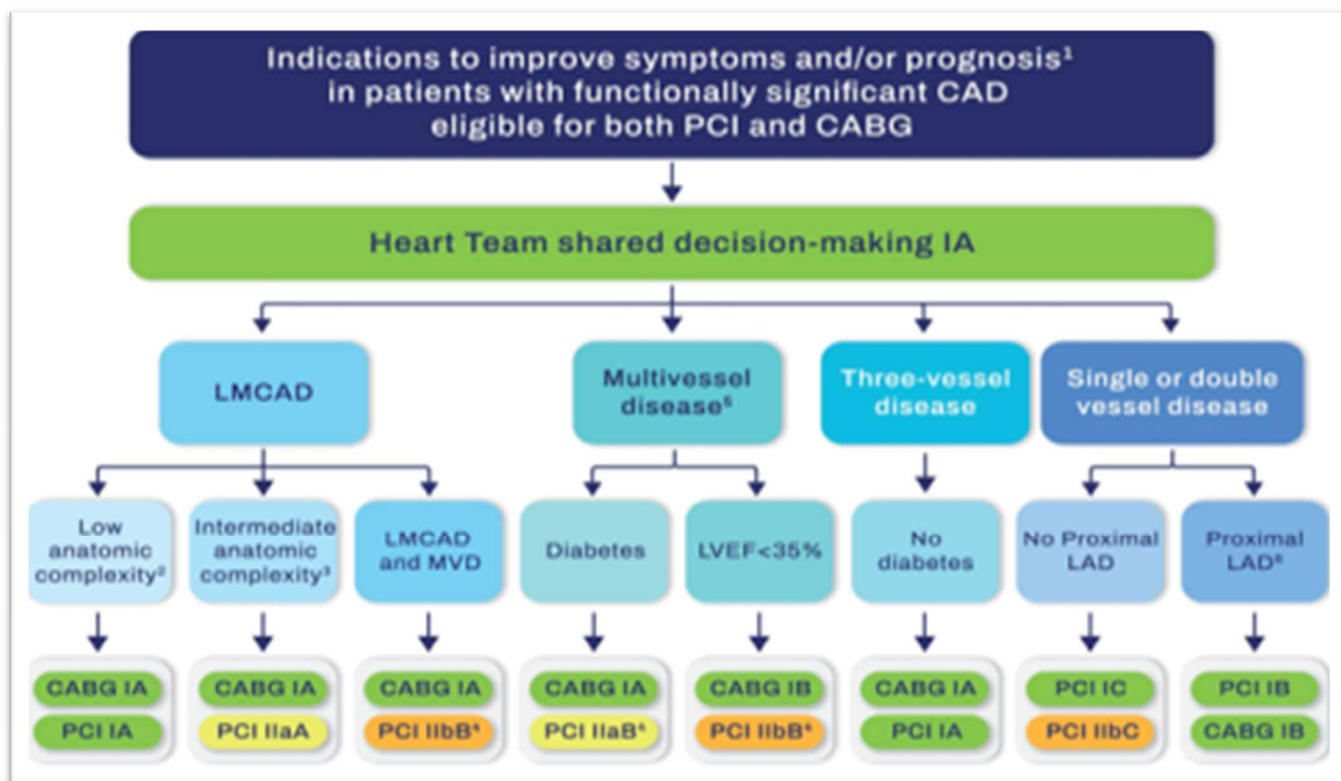
razmotriti PCI obzirom na manju invazivnost procedure i podjednaku dužinu preživljavanja		
Preporučuje intrakoronarnim imaging-om vodjena PCI (IVUS ili OCT) naročito za kompleksne lezije, bifurkacione i dugačke lezije	I	A
Kod bolesnika sa značajnom LM stenozom udruženom sa višesudovnom bolešću i CCS-om kod kojih operativni rizik nije visok, preporučuje se CABG u odnosu na OMT u cilju poboljšanja preživljavanja	I	A
Kod bolesnika sa značajnom LM stenozom udruženom sa višesudovnom bolešću i CCS-om kod kojih je operativni rizik visok, treba razmotriti mogućnost PCI, kao boljeg modaliteta lečenja, u odnosu na OMT	IIb	B

Bolesnici sa višesudovnom koronarnom bolešću u kombinaciji sa dijabetes mellitusom (DM) predstavljaju posebno visoko-rizik grupu kod koje je hirurška revaskularizacija miokarda (Coronary Artery Bypass Grafting – CABG) jasno preporučena, sa klasom preporuke IA, osim u situacijama kada postoji izrazito visok operativni rizik. U takvim slučajevima, perkutana koronarna intervencija (Percutaneous Coronary Intervention – PCI) može se razmotriti kao prihvatljiva alternativna metoda, sa klasom preporuke IIA (15,63). Ova preporuka odražava kumulativne dokaze iz kliničkih studija i dugoročnih registara koji ukazuju na superiorne ishode CABG-a kod bolesnika sa dijabetesom, uključujući smanjenje mortaliteta, nižu stopu ponovnih revaskularizacija i manju učestalost kardiovaskularnih događaja u poređenju sa PCI (64,65).

Hirurška revaskularizacija miokarda se smatra superiornom u odnosu na PCI kod sledećih podgrupa bolesnika:

- kod bolesnika sa kompleksnom koronarnom bolešću, definisanom SYNTAX skorom većim od 33,
- kod bolesnika sa dijabetes mellitusom,
- kod bolesnika sa značajno oslabljenom funkcijom leve komore (EF < 35%),
- kod bolesnika sa višesudovnom koronarnom bolešću koja zahvata glavno stablo leve koronarne arterije (LM) (15,63).

Na slici 7. prikazan je algoritam donošenja odluke o optimalnom načinu revaskularizacije kod bolesnika sa koronarnom bolešću, sa jasno istaknutim nivoima preporuke za CABG i PCI u različitim kliničkim scenarijima. Ovaj algoritam predstavlja praktičan vodič za primenu ESC/EACTS 2024 preporuke u svakodnevnoj kliničkoj praksi, olakšavajući standardizaciju odluka i poboljšavajući dugoročne ishode bolesnika sa kompleksnom koronarnom bolešću (15).



Slika 7. Algoritam donošenja odluke o optimalnom načinu revaskularizacije sa nivoima preporuke (preuzeto iz reference 15)

1.3 ACETILSALICILNA KISELINA

1.3.1. *Istorijski aspekti primene salicilata i razvoj acetilsalicilne kiseline*

Acetil-salicilna kiselina (ASK) predstavlja jedan od najstarijih i najznačajnijih farmakoloških agenasa u istoriji medicine, čija se primena u terapijske svrhe može pratiti unazad više hiljada godina. Najraniji pisani tragovi o upotrebi supstanci koje sadrže salicilate datiraju pre približno 4.000 godina i potiču iz perioda Sumerske civilizacije. Zapisi sačuvani na glinenim tablicama ukazuju na primenu kore i lišća breze u cilju ublažavanja bola različite etiologije, što predstavlja jedan od prvih dokumentovanih primera racionalne upotrebe prirodnih supstanci u terapijske svrhe (66,67).

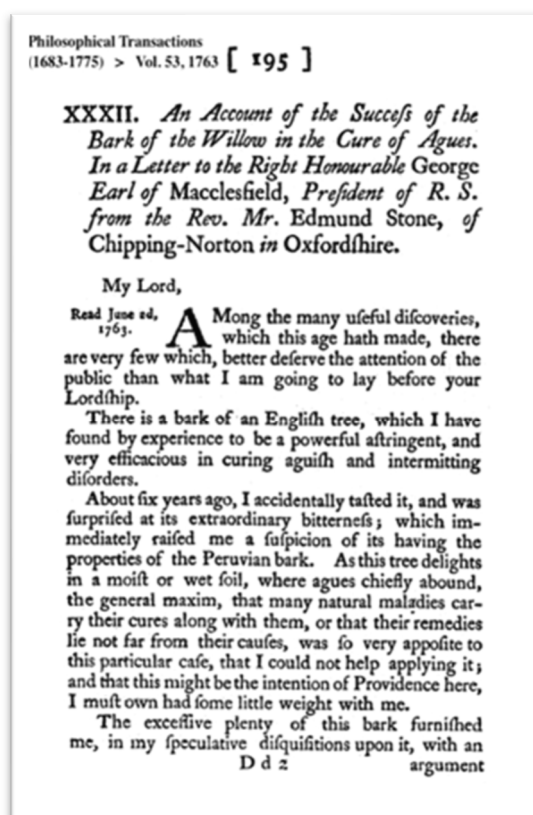
Znanja o analgetskim, antipiretičkim i antiinflamatornim svojstvima biljnih ekstrakata bogatih salicilatima nastavila su da se razvijaju i prenose u okviru drugih drevnih civilizacija. U staroj Mesopotamiji i Kini, ekstrakti dobijeni iz drveta breze i srodnih biljnih vrsta korišćeni su u lečenju bola, povišene telesne temperature i inflamatornih stanja, što svedoči o ranom prepoznavanju njihovog farmakološkog potencijala (68).

Poseban doprinos razumevanju terapijske vrednosti salicilata dao je Hipokrat (460–370. p.n.e.), koji se smatra ocem moderne medicine. U svojim spisima on preporučuje žvakanje

kore brezinog drveta kod bolesnika sa febrilnim stanjima i bolovima, kao i upotrebu čaja pripremljenog od brezine kore kod žena tokom porođaja, u cilju ublažavanja porođajnih bolova (67). Ovi zapisi predstavljaju značajan korak ka sistematizaciji medicinskog znanja i primeni empirijskih zapažanja u kliničkoj praksi.

Dalji razvoj medicinske upotrebe salicilata zabeležen je početkom nove ere, kada grčki lekar i farmakolog Pedanije Dioskorid, oko 100. godine nove ere, u svom delu *De Materia Medica* opisuje brezinu koru (*Salix* spp.) kao efikasan antiinflamatorni agens. Ovo delo, koje je vekovima predstavljalo osnovni farmakološki priručnik, značajno je doprinelo očuvanju i širenju znanja o terapijskim svojstvima biljaka koje sadrže salicilate, čime je postavljen temelj za kasniji razvoj sintetske acetil-salicilne kiseline i njenu široku primenu u savremenoj medicini (66).

Prvu sistematski dokumentovanu studiju koja je ukazala na povoljan terapijski efekat praha dobijenog iz kore breze u lečenju bolesnika sa febrilnim stanjima sproveo je Edvard Stoun (Edward Stone, 1702–1768). U svom radu, Stoun je opisao klinička zapažanja o primeni praha kore breze kod bolesnika sa groznicom, pri čemu je uočeno značajno smanjenje intenziteta simptoma. Rezultate svog istraživanja Stoun je 1763. godine dostavio u formi pisma Londonskom kraljevskom društvu (Royal Society of London), gde se ovaj dokument i danas čuva kao jedan od najranijih primera naučne komunikacije u oblasti eksperimentalne terapije (slika 8.) (69). Ovaj rad predstavlja važnu prekretnicu u prelasku sa empirijske upotrebe biljnih preparata ka sistematičnom proučavanju njihovog terapijskog potencijala, čime je postavljen temelj za kasniji razvoj savremene farmakologije salicilata.

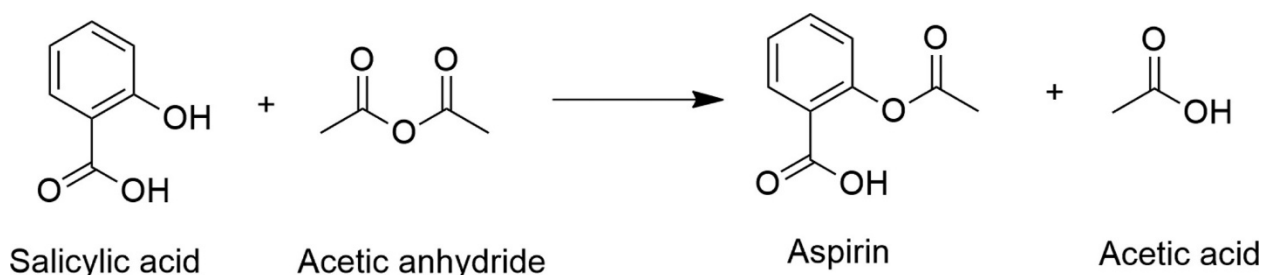


Slika 8. Pismo E. Stone-a o efektima primene praha dobijenog iz brezine kore kod bolesnika sa groznicom upućeno ka *Royal Society of London* (69)

Početak XIX veka dolazi do značajnog intenziviranja naučnih istraživanja usmerenih ka izolaciji aktivne supstance iz kore breze, za koju je empirijski već bilo poznato da poseduje izražena terapijska svojstva. U tom periodu, profesor Johan Buhner (Johann Buchner) sa Univerziteta u Minhenu uspeo je 1828. godine da iz taninskih ekstrakata dobijenih iz kore breze izoluje žutu supstancu kojoj je dao naziv salicilin, prema latinskom nazivu za brezu (*Salix*) (70). Ovo otkriće predstavlja jedan od prvih uspešnih pokušaja izolacije biološki aktivne komponente iz prirodnog izvora, čime je napravljen važan korak ka razvoju moderne farmakologije.

Dalji napredak ostvaren je već naredne godine, kada je francuski hemičar Anri Leru (Henri Leroux) 1829. godine uspeo da izoluje salicilin u čistom, kristalnom obliku. Leru je ovaj preparat primenjivao u terapiji bolesnika sa reumatskim oboljenjima, pri čemu su zabeleženi povoljni klinički efekti, naročito u pogledu smanjenja bola i inflamacije (71,72). Ovi rezultati dodatno su potvrdili terapijski potencijal salicilata i podstakli dalja istraživanja njihovih hemijskih i farmakoloških osobina.

Zbog izraženih gastrointestinalnih neželjenih efekata prirodnih salicilata, postojala je potreba za razvojem stabilnijeg i lakše podnošljivog leka. Ključni iskorak u tom pravcu ostvario je nemački hemičar Feliks Hofman (Felix Hoffmann), koji je 1897. godine prvi uspeo da sintetiše stabilan oblik acetilsalicilne kiseline, jedinjenja koje se, u praktično neizmenjenoj formi, koristi u kliničkoj praksi i danas (73). Ovo otkriće označilo je početak ere savremene primene acetilsalicilne kiseline i postavilo temelje njenoj širokoj upotrebi u terapiji bola, inflamacije i kardiovaskularnih bolesti (slika 9).



Slika 9. Hemijska reakcija sinteze Acetilsalicilne kiseline (ASA)

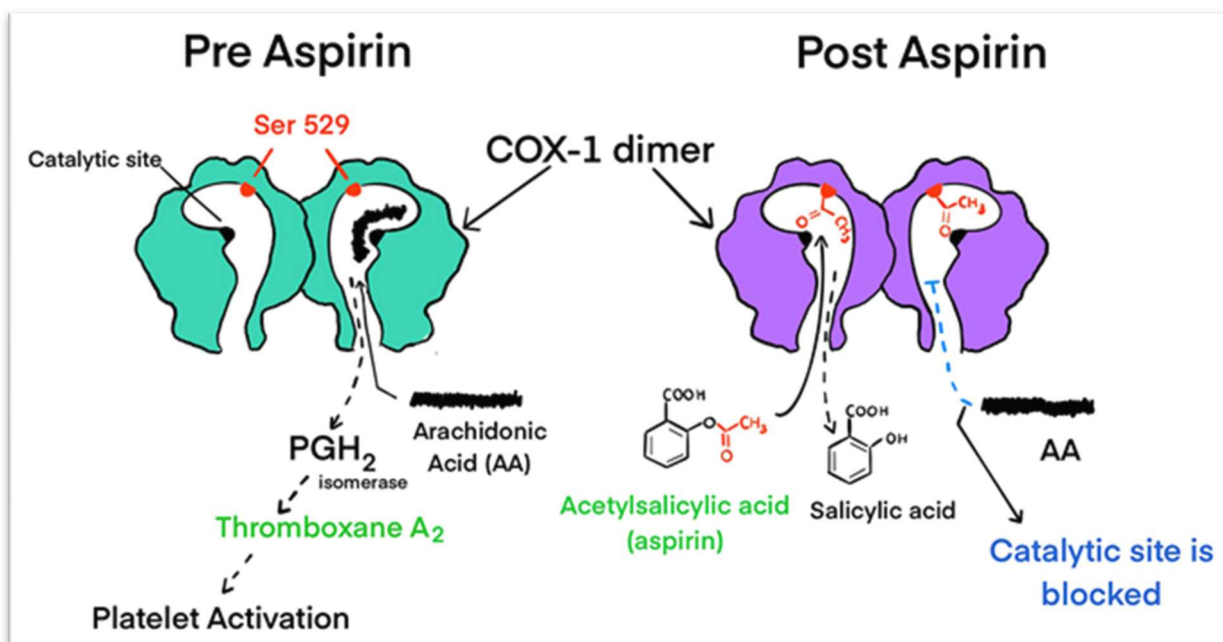
1.3.2. Farmakokinetika i mehanizma delovanja acetilsalicilne kiseline

Acetilsalicilna (ASA) kiselina ima jasno definisanu farmakokinetiku koja direktno utiče na njen klinički efekat. Nakon oralne primene, ASA se brzo i gotovo potpuno apsorbuje u gornjem gastrointestinalnom traktu, prvenstveno u želucu i duodenumu, a maksimalna plazmatska koncentracija postiže se obično 30–40 minuta nakon uzimanja. Poluvreme

eliminacije ASA iznosi 15–20 minuta zbog brzog hidrolitičkog metabolizma u salicilnu kiselinu, koja ima duže poluvreme eliminacije (2 do 4 sata) kod standardnih terapijskih doza (74). ASA i njeni metaboliti se primarno izlučuju putem bubrega, pri čemu bubrežna funkcija značajno utiče na farmakokinetički profil leka (75).

ASA spada u grupu nesteroidnih antiinflamatornih lekova (nonsteroidal anti-inflammatory drugs – NSAID), koji svoj farmakološki efekat ostvaruju inhibicijom enzima ciklooksigenaze (COX). Za razliku od ostalih NSAID, kod kojih je vezivanje za COX reverzibilno, ASA deluje ireverzibilno, što ima ključnu ulogu u njenoj antiagregacionoj aktivnosti. Enzimi ciklooksigenaze učestvuju u sintezi prostaglandina, koji su ključni medijatori u različitim fiziološkim procesima, uključujući modulaciju inflamatornih reakcija (COX-2), aktivaciju trombocita (COX-1) i očuvanje integriteta gastrointestinalne sluznice (COX-1) (76).

Mehanizam delovanja ASA zasniva se na acilaciji serinskog ostatka u blizini aktivnog centra COX-1 enzima, što dovodi do blokade konverzije arahidonske kiseline u tromboksan A₂ (TXA₂) – ključni medijator aktivacije trombocita i pozitivne povratne sprege agregacije trombocita (77,78). Ovaj proces rezultira trajnom inhibicijom funkcije trombocita, budući da trombociti nemaju sposobnost de novo sinteze COX-1 enzima, te efekat ASA traje tokom celog životnog veka trombocita, približno 7–10 dana (79). Ipak, putevi aktivacije trombocita nezavisni od TXA₂, poput stimulacije trombinom ili ADP-om, ostaju funkcionalni tokom primene ASA, što omogućava očuvanje određenih fizioloških funkcija hemostaze (80). Na slici 10. prikazan je mehanizam delovanja acetil salicilne kiseline na enzim ciklooksigenazu 1 (COX-1) i posledična inhibicija njene katalitičke aktivnosti.



Slika 10. Mehanizam delovanja ASA na COX-1 (78)

Optimalna antiagregaciona doza ASA se određuje ravnotežom između efikasne inhibicije trombocita i minimizacije gastrointestinalnih i drugih sistemskih nuspojava. Klinički podaci sugeriraju da niske doze ASA (obično 75–100 mg dnevno) dovoljno inhibiraju TXA2-sintetu u trombocitima, dok ujedno smanjuju rizik od gastrointestinalnih komplikacija u poređenju sa višim terapijskim dozama.

Ova sinteza farmakokinetičkih i farmakodinamskih osobina objašnjava kako čak i mala oralna doza može dugotrajno modulirati trombotski rizik, čineći ASA osnovom sekundarne prevencije kardiovaskularnih događaja kod pacijenata sa istorijom infarkta miokarda, moždanog udara i/ili stabilne koronarne bolesti (81).

1.3.3. Uloga Acetilsalicilne kiseline (ASA) u bolesnika sa koronarnom bolesti

Terapija acetilsalicilnom kiselinom (ASA) predstavlja ključni segment primarne i sekundarne prevencije kardiovaskularnih bolesti kod pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću (KAB). Sekundarna prevencija ASA-om široko je prihvaćena nakon opsežne meta-analize iz 2002. godine koja je uključila više od 200 studija i preko 200.000 pacijenata sa kardiovaskularnim oboljenjima. Rezultati su pokazali da hronična terapija ASA-om smanjuje rizik od mortaliteta i značajnih kardiovaskularnih događaja za približno 22%, pri čemu je kombinovani rizik od nefatalnog infarkta miokarda, nefatalnog ishemijskog moždanog udara ili smrti od vaskularnih uzroka smanjen sa 8,2% na 6,7% godišnje, što odgovara relativnom smanjenju rizika (RR) od 31%, 22% i 9% za pojedinačne ishode. Ova terapija je rezultirala smanjenjem broja ozbiljnih vaskularnih događaja za 15 na svakih 1000 bolesnika lečenih tokom jedne godine. S druge strane, primena ASA je povećala incidencu gastrointestinalnih i ekstrakranijalnih krvarenja sa 0,07% na 0,10% godišnje ($P < 0,0001$), dok je povećanje rizika od hemoragijskog moždanog udara bilo statistički neznačajno (81,82). Dakle, ono što čini suštinu sekundarne prevencije, hronična terapija niskim dozama ASA dovodi do značajnog smanjenja incidence ishemijskih događaja.

Najčešće korišćena antiagregaciona doza ASA iznosi 75–100 mg dnevno, a lek se primenjuje kod bolesnika sa KAB, bez obzira na prethodni infarkt miokarda. Terapija ASA-om smanjuje rizik od svih tromboembolijskih komplikacija, uključujući naglu srčanu smrt, infarkt miokarda i moždani udar, ali sa povećanim rizikom od spontanog i postoperativnog krvarenja kod pacijenata koji se podvrgavaju aorto-koronarnom bypass-u (CABG) (83).

Pitanje prekida hronične terapije ASA-om pre planirane operacije razjašnjeno je kroz meta-analizu 13 randomizovanih kontrolisanih studija koja je obuhvatila više od 2300 bolesnika. Kontinuirana primena ASA do same operacije, u poređenju sa prekidom sedam dana pre zahvata, bila je povezana sa smanjenjem rizika perioperativnog infarkta miokarda (OR 0.56), bez značajne razlike u operativnom mortalitetu (OR 1.16). Nastavak terapije ASA-om povećavao je perioperativni gubitak krvi i potrebu za transfuzijom, ali nije povećavao rizik od ponovnog hirurškog zahvata radi revizije hemostaze (84). Prekid terapije sedam dana pre operacije trebalo bi razmotriti samo kod bolesnika sa visokim rizikom od krvarenja koji uključuju reoperacije, teške forme hronične bubrežne bolesti (stadijum IV i V) i bolesnike sa različitim poremećajima hemostaze (85).

Prospektivna studija Mangano i saradnika (2002) pokazala je da rana postoperativna primena ASA (unutar 48 sati od operacije) značajno smanjuje rizik od smrti i glavnih kardiovaskularnih događaja (infarkt miokarda, moždani udar, srčana slabost) kod pacijenata koji su prošli hiruršku revaskularizaciju srca. Na osnovu ovih dokaza, preporučuje se primena ASA što ranije u postoperativnom periodu, idealno unutar šest sati od operacije, a ne kasnije od 24 sata (86,87).

Ovi podaci potvrđuju da ASA u niskim dnevnim dozama predstavlja osnovni lek u sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih događaja, sa jasno definisanim profilom koristi i rizika, te da pažljivo planiranje perioperativne strategije može minimizovati potencijalne komplikacije.

Tabela 7. prikazuje aktuelne preporuke za terapiju acetilsalicilnom kiselinom u preoperativnom i ranom postoperativnom periodu kod bolesnika kojima je uradjena hirurška revaskularizacija miokarda (88).

Tabela 7. Preporuke za terapiju ASA-om u pre i postoperativnom periodu

Preporuka	klasa	nivo dokaza
Preoperativni period: Kod pacijenata koji se podvrgavaju hirurškoj revaskularizaciji miokarda i na terapiji su niskim dozama ASA preoperativno, nastavak ASA terapije je preporučen u perioperativnom periodu sa ciljem smanjivanja incidence ishemijskih događaja	I	B
Postoperativni period: Kod pacijenata koji su podvrgnuti hirurškoj revaskularizaciji miokarda, preporuka je započeti/nastaviti terapiju niskim dozama ASA unutar 24 h od operacije (idealno unutar 6h) u cilju smanjenja incidence ishemijskih događaja i okluzije graftova	I	B

1.4. DEFINICIJA I KLINIČKI ZNAČAJ REZISTENCIJE NA ACETIL SALICILNU KISELINU

Iako je korist od terapije acetilsalicilnom kiselinom (ASA) jasno potvrđjena u primarnoj i sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih događaja, njena klinička efikasnost nije uniformna kod svih pacijenata. Studije pokazuju da kod 8–18% bolesnika dolazi do razvoja neželjenih kardiovaskularnih događaja, uključujući infarkt miokarda, moždani udar ili druge vaskularne događaje u periodu od dve godine nakon prvog događaja, uprkos primeni ASA (89,90). Rizik od ovih događaja je posebno visok kod pacijenata sa zahvaćenošću tri vaskularna sistema – koronarnih arterija, karotidnih arterija i arterija donjih ekstremiteta – kod kojih se on povećava na 27% (91).

Termin *rezistencija na ASA* uveden je da označi stanje u kojem ASA ne uspeva da adekvatno inhibira sintezu tromboksana A₂ i, posljedično, aktivaciju i agregaciju trombocita. Klinički značaj rezistencije ogleda se u tome da povećani stepen ASA rezistencije nezavisno korelira sa većim rizikom od nastanka neželjenih kardiovaskularnih događaja (92). Važno je napomenuti da objavljene meta-analize koje potvrđuju efikasnost ASA u sekundarnoj prevenciji često nisu uzimale u obzir postojanje pacijenata sa rezistencijom, što može značiti da su stvarni benefiti terapije kod bolesnika koji adekvatno odgovaraju na terapiju ASA-om potencijalno značajno veći nego što statistički podaci sugerišu (92,93).

Ovi nalazi naglašavaju potrebu za identifikacijom non-respondera i individualizaciju terapijskih pristupa, uključujući kombinovane antiagregacione režime ili promene doze ASA, kako bi se optimizovala sekundarna prevencija i smanjio rizik od neželjenih kardiovaskularnih događaja.

1.4.1. Definicija rezistencije na acetilsalicilnu kiselinu

Osnovni izazov u definisanju rezistencije na acetilsalicilnu kiselinu (ASA) leži u nedostatku standardizovanih metoda za praćenje funkcije trombocita, kao i u odsustvu opšteprihvaćenih graničnih vrednosti laboratorijskih testova, na osnovu kojih bi pacijente mogli pouzdano svrstati u grupu respondera ili non-respondera.

Načelno, rezistencija na ASA se definiše na dva načina:

1. *klinička rezistencija* – okarakterisana je pojavom neželjenih kardiovaskularnih događaja uprkos redovnoj terapiji ASA u propisanim dozama; u literaturi često naziva i terapijski neuspeh
2. *laboratorijska rezistencija* - dijagnostikovana kada in vitro reaktivnost trombocita nije adekvatno inhibirana uprkos primeni terapije ASA-om u standardizovanim dozama

Klinička rezistencija je, zbog svoje subjektivne i retrospektivne prirode, često neprecizna i teško primenjiva u naučnim istraživanjima, dok laboratorijska rezistencija omogućava objektivnu i kvantitativnu procenu (94).

Opsežna meta-analiza koja je obuhvatila 65 studija sa više od 10.000 pacijenata pokazala je da laboratorijska rezistencija na ASA postoji kod približno 24,7% testiranih bolesnika. Kod ovih pacijenata, rizik od neželjenih kardiovaskularnih događaja bio je gotovo četiri puta veći u poređenju sa pacijentima koji optimalno reaguju na terapiju. Značajno je istaći i da su žene identifikovane kao grupa sa nešto većim rizikom za postojanje laboratorijske rezistencije (odds ratio 1.16) (95).

Za laboratorijsku identifikaciju rezistencije, danas se koriste različiti testovi za procenu trombocitne funkcije, uključujući aktivaciju, sekreciju, adheziju i agregaciju trombocita. U ovoj studiji, laboratorijska rezistencija na ASA biće dijagnostikovana korišćenjem jednog od najstandardizovanih metoda – *Multiplate ASPI* testa (multiple electrode impedance aggregometry) i *VerifyNow® Aspirin Sensitivity Testa* (VerifyNow Aspirin Assay, Accumetrics Inc./Werfen USA LLC, San Diego, CA, USA). Ovi testovi omogućavaju precizno merenje antitrombocitnog efekta ASA. Rezultati se izražavaju u jedinicama *Aspirin Reaction Units* (ARU), pri čemu vrednosti ispod 550 ARU ukazuju na efikasnu inhibiciju trombocitne

aktivnosti (responderi), dok vrednosti iznad 550 ARU označavaju suboptimalnu antiagregacionu reakciju, tj. laboratorijsku rezistenciju na ASA (96,97).

1.4.2. Mehanizmi rezistencije na acetilsalicilnu kiselinu

Postojanje rezistencije na acetilsalicilnu kiselinu (ASA) najverovatnije predstavlja rezultat složene interakcije kliničkih, bioloških i genetskih faktora koji direktno ili indirektno utiču na funkciju trombocita, modulaciju trombocitne agregacije i sintezu tromboksana A2 (TXA2) što je prikazano u tabeli 8. (98)

Tabela 8. Mehanizmi razvoja rezistencije na ASA (98)

Klinički
1. nepridržavanje propisane terapije
2. pušenje – pojačava funkciju trombocita
Farmakodinamski
1. dozno – zavisna
2. dužina trajanja terapije
3. interakcije sa drugim lekovima (NSAID)
Biološki
1. biosinteza tromboksana A2 nezavisna od aspirina
2. alternativni putevi aktivacije trombocita:
a) povećana osetljivost na kolagen
b) kateholaminima izazvana aktivacija trombocita
c) nemogućnost inhibicije ne-TXA2 indukovana agregacija trombocita
3. Jedinjenja slična prostaglandinima (izoprostan)
4. Inflamacija krvnih sudova
Genetski
1. Mutacije i polimorfizmi COX1 gena

2. Polimorfizam glikoproteinskih IIb/IIIa receptora

Sa kliničke perspektive, individualne razlike u odgovoru na ASA mogu biti posledica širokog spektra faktora, uključujući životne navike pacijenata, kao što su pušenje i neadekvatno pridržavanje propisane terapije, kao i istovremena primena drugih lekova, naročito nesteroidnih antiinflamatornih (NSAID), koji mogu interferirati sa efektom ASA na COX-1 enzim. Takođe, trajanje terapije ASA-om i kumulativni efekti hronične primene mogu doprineti varijabilnosti odgovora trombocita (89). Studije su pokazale da pušenje može povećati aktivaciju trombocita i pospešiti stvaranje tromba, uprkos supresiji sinteze TXA2, čime se smanjuje klinička efikasnost ASA terapije.

Uloga NSAID lekova u smanjenju dugoročnih antitrombotičkih efekata ASA objašnjava se njihovim jakim afinitetom za specifične regione trombocitnog enzima COX-1. To dovodi do konkurentnog vezivanja i sprečavanja ireverzibilne inhibicije koju ASA normalno ostvaruje acetilizacijom serinskog ostatka u aktivnom mestu enzima (99). Pulcinelli i saradnici su u prospektivnoj studiji sa 150 ispitanika pokazali da dugotrajna primena ASA može dovesti do progresivnog smanjenja osetljivosti trombocita na njegov efekat, što naglašava potrebu za praćenjem funkcionalnog odgovora trombocita kod pacijenata na hroničnoj terapiji (98).

Raznovrsnost puteva i receptora koji učestvuju u aktivaciji trombocita može značajno doprineti problemu rezistencije na ASA. Putevi aktivacije trombocita koji funkcionišu nezavisno od TXA2, uključujući trombin, ADP, epinefrin i kolagen, mogu zaobići inhibicioni efekat ASA, što dovodi do kontinuirane aktivacije trombocita i stvaranja tromba, čak i kod pacijenata koji se pridržavaju propisane terapije. Alternativni putevi sinteze TXA2, kao i identifikacija jedinjenja sličnih prostaglandinima (izoprostani), pružaju dodatna molekularna objašnjenja za postojanje rezistencije. Biosinteza TXA2 koja je neosetljiva na ASA može nastati indukcijom COX-2 u ćelijama koje nisu trombociti, uključujući monocite, makrofage i endotelne ćelije, pod uticajem lokalnih inflamatornih stimulusa (100).

Izoprostani, koji nastaju usled lipidne peroksidacije, cirkulišu u povećanim koncentracijama kod pacijenata sa nestabilnom anginom, dijabetesom, hiperlipidemijom, kao i kod pušača, i deluju, između ostalog, kao lokalni vazokonstriktori. Ova jedinjenja mogu pojačati trombocitnu reaktivnost i povećati osetljivost trombocita na druge stimulative agoniste, čime se dodatno smanjuje efekt ASA terapije (101).

Na genetskom nivou, rezistencija na ASA može biti povezana sa polimorfizmima u genu COX-1, kompleksu receptora glikoproteina IIb/IIIa, ili prisustvom PIA2 alela, što dodatno doprinosi individualnoj heterogenosti odgovora na terapiju i potencijalnom smanjenju antitrombotičkog efekta ASA kod određenih pacijenata (102).

Sve navedeno ukazuje da rezistencija na ASA nije jedinstveni fenomen te razumevanje ovih kliničkih, bioloških i genetskih faktora ključno je za identifikaciju pacijenata sa suboptimalnim odgovorom na ASA, što može omogućiti personalizovan pristup (prilagodjavanje doze, kombinovanje više antiagregacionih agenasa) u antitrombotičkoj terapiji i optimizaciju prevencije neželjenih kardiovaskularnih događaja.

2. CILJEVI ISTARŽIVANJA

Ciljevi ovog istraživanja jesu:

1. Utvrditi prevalencu laboratorijski potvrđene rezistencije na acetilsalicilnu kiselinu (ASA) u ispitivanoj populaciji bolesnika.
2. Proceniti uticaj rezistencije na ASA na učestalost ranih nepovoljnih postoperativnih ishoda kod bolesnika podvrgnutih elektivnoj hirurškoj revaskularizaciji miokarda, uključujući:
 - rani mortalitet,
 - tromboembolijske komplikacije od kliničkog značaja (perioperativni infarkt miokarda, moždani udar, plućna embolija, akutna bubrežna insuficijencija, mezenterijalna ishemija),
 - potrebu za hitnom koronarnom angiografijom sa ili bez perkutane koronarne intervencije (PCI),
 - potrebu za ponovnom hirurškom revaskularizacijom miokarda.
3. Ispitati povezanost rezistencije na ASA sa ranom prohodnošću koronarnih graftova nakon elektivne hirurške revaskularizacije miokarda.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Tip studije

Ovo istraživanje je koncipirano kao prospektivna, opservaciona klinička studija, u kojoj su ispitanici praćeni od momenta preoperativne pripreme do završetka definisanog ranog postoperativnog perioda (30 dana od operativnog zahvata). Dizajn studije omogućio je sistematsko i kontrolisano prikupljanje kliničkih, laboratorijskih i postoperativnih podataka, sa ciljem objektivne procene povezanosti između rezistencije na ASA i kliničkih ishoda nakon hirurške revaskularizacije miokarda.

Studija je sprovedena u skladu sa etičkim principima definisanim Helsinškom deklaracijom o etičkim načelima za medicinska istraživanja koja uključuju ljude, kao i u skladu sa važećim nacionalnim i institucionalnim preporukama. Pre započinjanja istraživanja pribavljena je saglasnost nadležnog etičkog odbora zdravstvene ustanove u kojoj je studija sprovedena.

Svaki bolesnik uključen u istraživanje bio je detaljno informisan o ciljevima, metodologiji, potencijalnim rizicima i očekivanim koristima studije. Učešće u istraživanju bilo je u potpunosti dobrovoljno. Od svih ispitanika pribavljen je potpisani informisani pristanak, uz jasno naglašeno pravo na povlačenje iz studije u bilo kom trenutku, bez navođenja razloga i bez ikakvih posledica po dalje lečenje i kvalitet pružene zdravstvene zaštite. Posebna pažnja posvećena je zaštiti privatnosti i poverljivosti podataka ispitanika. Svi prikupljeni podaci obrađivani su anonimno (inicijali i broj istorije bolesti) i korišćeni su isključivo u naučno-istraživačke svrhe.

3.2 Mesto i period istraživanja

Istraživanje je sprovedeno na Institutu za kardio-vaskularne bolesti Dedinje, tercijarnoj zdravstvenoj ustanovi specijalizovanoj za dijagnostiku i lečenje kardiovaskularnih oboljenja. U studiju su uključeni bolesnici kod kojih je u navedenoj ustanovi izvedena elektivna hirurška revaskularizacija miokarda u periodu od januara 2021. godine do novembra 2024. godine.

Analizirani klinički, laboratorijski i operativni podaci prikupljeni su retrospektivnim uvidom u medicinsku dokumentaciju, uključujući istorije bolesti, operativne protokole, anesteziološke karte, kao i elektronsku bazu podataka Instituta. Podaci su sistematizovani i obrađeni u skladu sa unapred definisanim protokolom istraživanja.

3.3 Selekcija ispitanika

U studiju je uključeno 170 bolesnika sa indikacijom za elektivnu hiruršku revaskularizaciju miokarda i koji su, zbog koronarne bolesti, na hroničnoj antiagregacionom terapijom acetilsalicilnom kiselinom u dozi od 100mg dnevno, u kontinuitetu najmanje 30 dana pre planiranog operativnog zahvata.

Kriterijumi za uključivanje u studiju

U studiju su uključeni bolesnici koji ispunjavaju sve sledeće kriterijume:

1. Starost ≥ 18 godina
2. Potpisani informisani, pisani pristanak za učešće u istraživanju
3. Elektivni bolesnici sa indikacijom za izolovanu hiruršku revaskularizaciju miokarda, kao i bolesnici kod kojih je indikovana udružena elektivna hirurška revaskularizacija miokarda i operacija aortnog zaliska
4. Očuvana funkcija leve komore, definisana kao ejeckiona frakcija (EF) $\geq 30\%$, procenjena standardnim ultrazvučnim metodama

Kriterijumi za isključivanje iz studije:

Iz istraživanja su isključeni bolesnici koji ispunjavaju jedan ili više od sledećih kriterijuma:

1. Akutni koronarni sindrom, uključujući pacijente kod kojih je potrebna hitna hirurška revaskularizacija miokarda
2. Prethodne kardiohirurške intervencije (redo hirurgija)
3. Sve kombinovane hirurške procedure osim ACB + AVR
4. Tromboembolijske bolesti
5. Uznapredovala hronična bubrežna insuficijencija (CKD stage 4 i 5) prema KDIGO kriterijumima (103)
6. Primena antikoagulantne terapije ili P2Y12 inhibitora (klopidogrel, tikagrelor, prasugrel ili kangrelor) u periodu od 7 dana pre operacije, ili primena GPIIb/IIIa antagonista u periodu od 24 sata pre operacije.
7. Perkutane koronarne intervencije (PCI) u prethodnih 12 meseci.
8. Hereditarne trombocitne disfunkcije.
9. Aktivni peptički ulkus u trenutku uključivanja u studiju.

3.4 Protokol perioperativnog postupka i postoperativnog lečenja

Svi bolesnici uključeni u studiju podvrgnuti su standardnoj preoperativnoj kliničkoj i laboratorijskoj evaluaciji, u skladu sa važećim nacionalnim i međunarodnim preporukama za lečenje koronarne arterijske bolesti i pripremu za kardiohirurške procedure. Evaluacija je obuhvatala detaljnu anamnezu, fizički pregled, laboratorijske analize, EKG, ehokardiografiju i druge dijagnostičke postupke neophodne za bezbedno izvođenje planiranog operativnog zahvata.

Testiranje odgovora bolesnika na terapiju acetilsalicilnom kiselinom obaviće se neposredno pre hirurške intervencije. Rezultati testa biće kovertirani i otvoreni tek u okviru završnog prikupljanja podataka, čime se obezbeđuje objektivnost i neutralnost tokom postoperativne procene ishoda. Definicija rezistencije na ASA zasniva se na protokolu laboratorije Instituta i analizi ASPI testa. Na osnovu laboratorijskih nalaza, bolesnici će biti raspoređeni u dve grupe:

1. Rezistentna grupa: bolesnici kod kojih je laboratorijski potvrđena rezistencija na ASA
2. Grupa respondera: bolesnici koji optimalno reaguju na terapiju ASA-om

Poređenjem ranih postoperativnih ishoda i incidencije praćenih neželjenih događaja između ove dve grupe biće izvedeni adekvatni statistički i klinički zaključci.

Svi bolesnici u studiji operisani su isključivo od strane specijalista kardiohirurgije sa iskustvom u izvođenju hirurške revaskularizacije miokarda. Izbor tipa graftova i modaliteta hirurške revaskularizacije bio je u nadležnosti hirurškog tima i u skladu sa važećim preporukama Evropskog udruženja kardio-torakalnih hirurga (EACTS).

Postoperativno lečenje bolesnika u jedinici intenzivne nege sprovedeno je po standardizovanom protokolu odeljenja za intenzivno lečenje i reanimaciju. Odvajanje od mehaničke ventilacije i ekstubacija izvršeni su po zadovoljenju standardnih kriterijuma, uključujući hemodinamsku stabilnost, odgovarajući nivo svesti i očuvanu respiratornu i mišićnu funkciju.

Dalje lečenje bolesnika nastavljeno je na odeljenju kardiohirurgije, gde je planiran i otpust pacijenata po zadovoljenju definisanih kliničkih kriterijuma. Tokom hospitalizacije, bolesnicima je na dnevnom nivou rađen EKG, dok je dan pre otpusta izvršena ehokardiografija srca i CT koronarna angiografija sa ciljem utvrđivanja prohodnosti koronarnih graftova.

3.5 Instrumenti merenja

Prikupljani su sveobuhvatni demografski podaci (starost, pol, telesna masa, pridružene bolesti), preoperativni parametri (kliničko stanje, laboratorijski nalazi, funkcija leve komore, terapija ASA i ostalih medikamenata), perioperativni podaci (tip operacije, izbor graftova, trajanje hirurške intervencije, komplikacije tokom operacije) i postoperativni ishodi (rani mortalitet, tromboembolijski događaji, funkcija graftova, dužina hospitalizacije i potrebe za ponovnim intervencijama).

3.5.1 Demografske karakteristike

Preoperativno su kod svih ispitanika uključenih u istraživanje zabeleženi osnovni demografski podaci, uključujući pol, telesnu masu, telesnu visinu i starost. Na osnovu telesne mase i visine izračunat je indeks telesne mase (Body Mass Index, BMI), definisan kao odnos telesne mase u kilogramima i kvadrata telesne visine u metrima (kg/m^2). BMI će biti korišćen u komparativnoj analizi radi procene uticaja telesne konstitucije na postoperativne ishode i potencijalnu povezanost sa laboratorijski potvrđenom rezistencijom na acetilsalicilnu kiselinu.

3.5.2 Preoperativne varijable

Preoperativno prikupljeni podaci, koji će biti sastavni deo analize ovog istraživanja, razvrstani su u sledeće kategorije:

1. *faktori rizika* – pušenje, HTA, HLP, pozitivna porodična anamneza za kardiovaskularne bolesti
2. *pridružene bolesti od značaja* - Diabetes mellitus, cerebrovaskularna bolest, periferna vaskularna bolest
3. *klinički status ispitanika* – ocenjen prema NYHA (New York Heart Association) i CCS (Canadian Cardiovascular Society) klasifikaciji, EuroSCORE II, ejekcionoj frakciji (EF), broju značajno obolelih koronarnih krvnih sudova, prisustvu značajne stenozе glavnog stabla (LM), prethodnim infarktima miokarda (IM) i prethodnim perkutanim koronarnim intervencijama (PCI)
4. *prethodna terapija* - uključuje primenu ACE inhibitora, blokatora kalcijumskih kanala (Ca blokatori) i beta-blokatora (B adrenergicki blokatori).

3.5.3 Perioperativni podaci

U sklopu perioperativnih varijabli od značaja za ovo istraživanje prikupljeni su sledeći podaci:

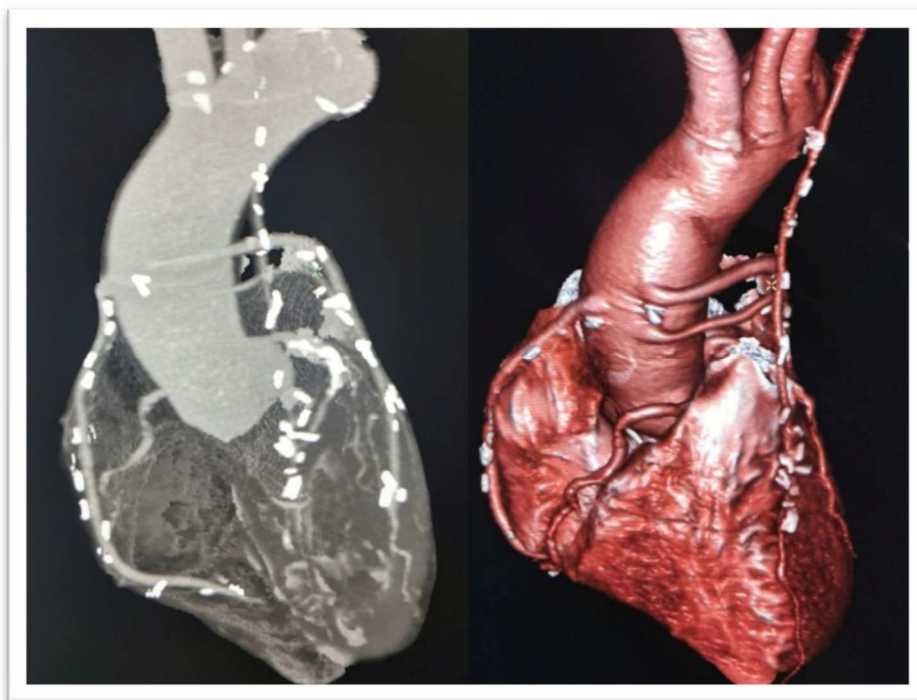
1. *operativne varijable* – uključuju broj distalnih anastomoza, totalnu revaskularizacija srca, vreme trajanja aortne kleme i vreme trajanja ekstra-korporalnog krvotoka (EKC)
2. *perioperativna terapija* – obuhvata neophodnost upotrebe vazopresornih i/ili inotropnih lekova tokom i nposredno posle operacije
3. *nadoknada krvnih derivata*- uključuje transfuziju koncentrovanih eritrocita (PRBC), trombocita i sveže smrznute plazme (FFP) prema standardnim inikacijama

3.5.4 Događaji od značaja koji će se beležiti u postoperativnom periodu

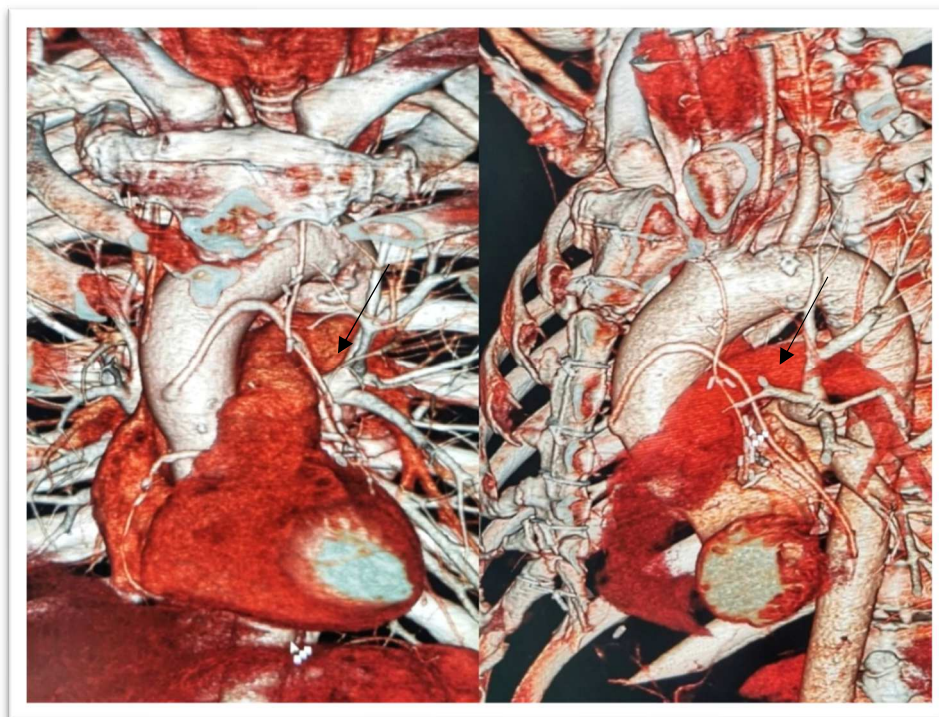
U postoperativnom periodu, kod svih ispitanika biće sistematski praćeni i dokumentovani sledeći događaji od kliničkog značaja:

1. *Tridesetodnevni mortalitet* - smrt bilo kog uzroka u prvih 30 dana nakon nakon hirurške revaskularizacije miokarda
2. *Rana okluzija koronarnih graftova:*

Postoperativna procena prohodnosti koronarnih graftova kod svih ispitanika izvršena je kontrolnom CT koronarnom angiografijom. Pregled je obavljen u roku od sedam dana nakon hirurške revaskularizacije miokarda, korišćenjem Philips Brilliance CT skenera sa retrospektivnom EKG sinhronizacijom i debljinom preseka od 0,67 mm. Nejonska kontrastna sredstva primenjivana su prema standardizovanom protokolu Instituta. Prohodnost graftova analizirana je korišćenjem multiplanarnih rekonstrukcija i volumetrijskih prikaza (volume-rendered reconstructions), omogućavajući detaljnu vizualizaciju arterijskih i venskih graftova. Doza zračenja tokom pregleda kretala se u opsegu od 5 do 15 mSv, u skladu sa preporučenim granicama za kliničku radiološku dijagnostiku. Ovaj radiološki protokol omogućava objektivnu i kvantitativnu procenu uspeha hirurške revaskularizacije i identifikaciju eventualnih ranih okluzija graftova – slike 11 i 12.



Slika 11. CT rekonarografija nakon CABG - patentni graftovi RIA-LIMA, Ao-SVG-RCA, SVG-OM1 i OM2



Slika 12. CT rekonstrukcija nakon CABG – okludiran venski graft za DG

3. Ishemijske komplikacije:

- *Infarkt miokarda* - definisan prema kriterijumima za MI tip 5 iz Četvrtе univerzalne definicije infarkta miokarda
- *Moždani udar* - uključuje infarkt mozga ili intrakranijalno krvarenje potvrđeno CT snimkom, ili pojavu novonastalih neuroloških simptoma (paraliza, pareza, afazija) koji traju duže od 24 sata ili dovode do smrtnog ishoda u prvih 24 sata
- *Plućna embolija* - potvrđena CT angiografijom ili konvencionalnom angiografijom
- *Akutna bubrežna insuficijencija* - definisana prema KDIGO kriterijumima za akutno oštećenje bubrega
- *Infarkt creva* - dijagnostikovao ukoliko je neophodna hirurška resekcija ili postavljen obdukcioni postmortem nalazom.

4. Komplikacije vezane za krvarenje:

- postoperativna drenaža merena na 4,12 i 24h, kao i ukupna drenaža
- reoperacija zbog krvarenja ili tamponade
- potreba za transfuzijom krvi i krvnih derivata

5. Ostale komplikacije:

- produženo vreme boravka u intenzivnoj nezi (duže od 48h)
- duboka infekcija rane

3.5.5 Praćenje bolesnika nakon otpusta iz bolnice

Obzirom da je cilj studije fokusiran na procenu ranih ishoda kod bolesnika nakon hirurške revaskularizacije miokarda, praćenje ispitanika ograničeno je na tridesetodnevni postoperativni period. Podaci su prikupljeni tokom prve redovne kontrole operisanih bolesnika na Institutu za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“, koja se zakazuje mesec dana nakon operacije. U slučajevima kada su bolesnici izostali sa kontrolnog pregleda, neophodni podaci prikupljeni su putem telefonske ankete. Tokom ovog perioda sistematski su praćeni svi prethodno definisani neželjeni događaji od značaja

3.6 Statistička analiza

Demografski podaci bolesnika i značajne kliničke karakteristike prvo će biti analizirani primenom metoda deskriptivne statistike radi procene varijabilnosti parametara. Opis studijskog uzorka obuhvatiće mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana), mere varijabiliteta (interval varijacije, standardna devijacija, koeficijent varijacije, standardna greška) kao i relativne brojeve (proporcije, procenti).

Za ispitivanje statistički značajnih razlika između dve grupe bolesnika koristiće se parametarski i neparametarski statistički testovi. Komparacija kontinuiranih varijabli vršiće se primenom nezavisnog t-testa. Statistička značajnost razlika procenjivana log-rank testom.

Dodatne analize obuhvataće Hi-kvadrat test za procenu značajnosti razlika kod neparametarskih karakteristika, dok će Mann-Whitney U test biti korišćen za ispitivanje značajnosti razlika kod parametarskih karakteristika. Korelaciona analiza uključivaće Pirsonov i Spearmanov koeficijent korelacije. Za tabele kontigencije povezanost kategorijskih varijabli ispitanih je pomoću Hi-kvadrat testa uz Jejtsovu korekciju ili Fišerovog egzakt testa, u zavisnosti od veličine uzorka i raspodele podataka.

Za sve testove statističke značajnosti korišćena je granica $p < 0,05$. Statistička obrada podataka izvršena je korišćenjem statističkog paketa SPSS, verzija 22.

4. REZULTATI

4.1. Prevalenca rezistencije na Acetil salicilnu kiselinu

U studiju je uključeno ukupno 170 bolesnika koji su podvrgnuti hirurškoj revaskularizaciji miokarda na Institutu za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“ u periodu od januara 2021. do novembra 2024. godine. Svi ispitanici su prethodno bili na hroničnoj terapiji acetilsalicilnom kiselinom (ASA) u dozi od 100 mg/dan najmanje 30 dana pre operacije.

Na osnovu rezultata laboratorijskog ASPI testa, bolesnici su podeljeni u dve grupe:

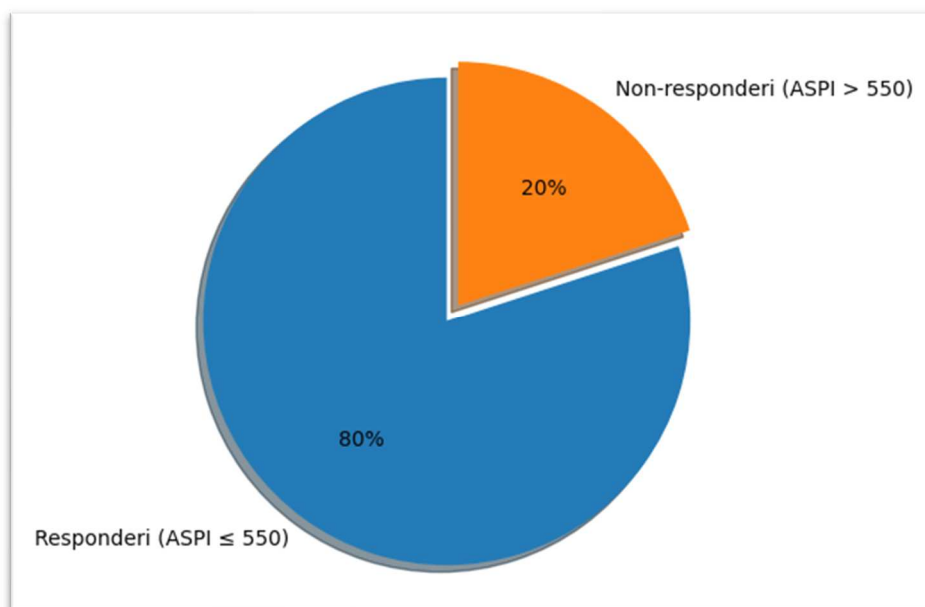
- **Grupa I – responderi na ASA (ASPI \leq 550):** obuhvatila je 136 ispitanika, odnosno 80% ukupnog uzorka.
- **Grupa II – nonresponderi na ASA (ASPI $>$ 550):** obuhvatila je 36 ispitanika, što odgovara 20% ukupnog broja bolesnika.

Ovi rezultati ukazuju na to da je rezistencija na acetilsalicilnu kiselinu prisutna kod približno jedne petine operisanih bolesnika. Detaljan prikaz distribucije bolesnika po grupama prikazan je u Tabeli 9.

Tabela 9. Podela bolesnika u grupe na osnovu ASPI vrednosti

	ASPI	N
Grupa I - responderi	≤ 550	136 (80%)
Grupa II - nonresponderi	> 550	34 (20%)

Grafikon 2 vizuelno ilustruje relativni udeo respondera i nonrespondera u ukupnom studijskom uzorku.



Grafikon 2. Prevalenca rezistencije na Acetil salicilnu kiselinu

4.2. Demografske karakteristike bolesnika

Većina ispitanika u studijskom uzorku bila je muškog pola. U grupi I (responderi na acetilsalicilnu kiselinu) bilo je 107 muškaraca (78,7%), dok je u grupi II (nonresponderi) bilo 27 muškaraca (79,4%).

Prosečna starost bolesnika u grupi I iznosila je 65,5 godina, sa medijanom od 28 do 77 godina, dok je prosečna starost u grupi II bila 65 godina, sa medijanom od 50 do 82 godine.

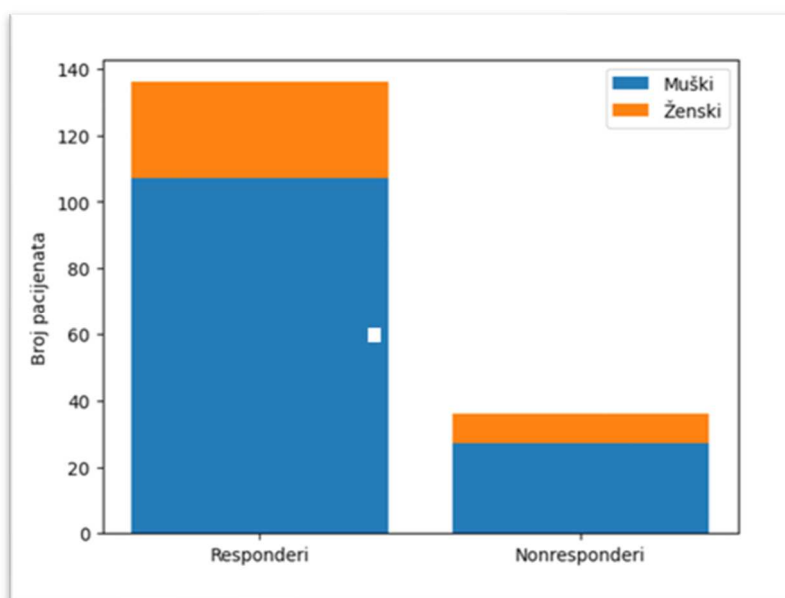
Ispitanici grupe I imali su prosečan indeks telesne mase (BMI) od 27,7 kg/m², sa medijanom od 19,1 do 41,5 kg/m², dok je prosečan BMI ispitanika u grupi II iznosio 27,8 kg/m², sa medijanom od 22,2 do 37,8 kg/m².

Primena χ^2 testa uz korekciju prema Yates-u nije pokazala statistički značajnu razliku u distribuciji pola između grupa ($p = 0,925$). Testiranje starosne strukture ispitanika primenom Mann-Whitney U testa takođe nije pokazalo statistički značajne razlike između grupa ($p = 0,795$). Poređenje prosečnog BMI između grupa primenom Independent Samples t-testa takođe nije pokazalo statistički značajne razlike ($p = 0,743$).

Rezultati jasno ukazuju da studijske grupe nisu značajno različite u pogledu osnovnih demografskih karakteristika i telesne konstitucije, što omogućava dalju analizu uticaja rezistencije na acetilsalicilnu kiselinu bez uticaja ovih faktora – vidi Tabelu 10 i grafikon 3.

Tabela 10. Demografske karakteristike bolesnika

Demografske karakteristike pacijenta		ASPI		p
		≤550	>550	
Pol	Muški	107 (78,7%)	27 (79,4%)	0,925
	Ženski	29 (21,3%)	7 (20,6%)	
Starost (godine)		66,5 (77,0-28,0)	65,0 (50,0-82,0)	0,795
BMI (kg/m ²)		27,7 (19,1-41,5)	27,8 (22,2-37,8)	0,743



Grafikon 3. Raspodela pola ispitanika po grupama

4.3. Preoperativne varijable

4.3.1. Faktori rizika za kardio-vaskularne bolesti i pridružene bolesti od značaja

Najveći broj ispitanika u obe posmatrane grupe bolovao je od arterijske hipertenzije (Grupa I – 99,3%; Grupa II – 100%; $p = 1,000$), hiperlipoproteinemije (Grupa I – 95,6%; Grupa II – 91,2%; $p = 0,304$) i Diabetes mellitus-a (Grupa I – 50,7%; Grupa II – 64,7%; $p = 0,144$).

Pozitivna porodična anamneza kardiovaskularnih bolesti zabeležena je kod više od polovine ispitanika, i to kod 66,9% bolesnika u grupi I i 55,9% u grupi II ($p = 0,209$).

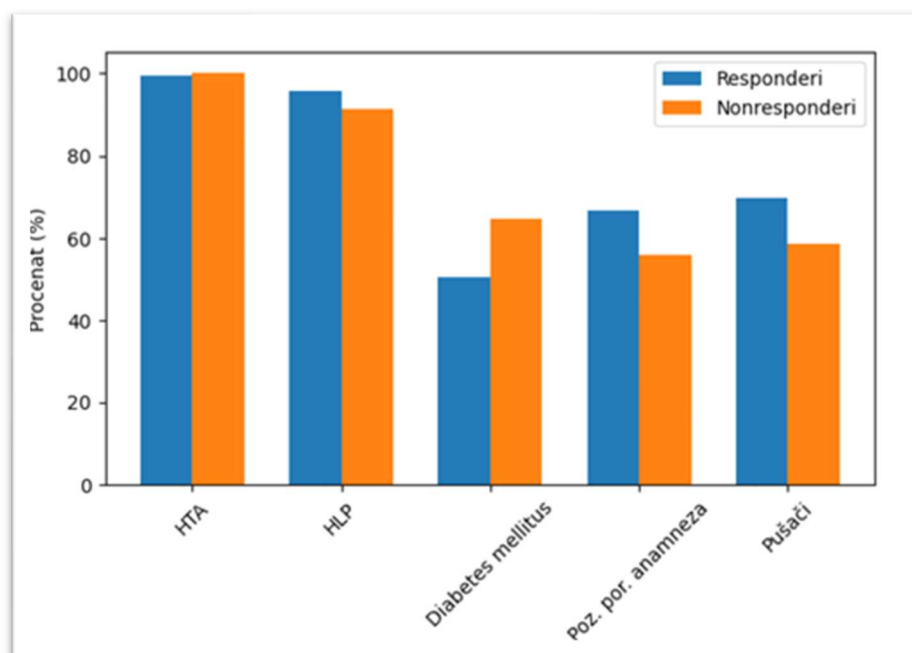
Istovremeno, većina ispitanika u obe grupe nije imala dijagnostikovanu perifernu vaskularnu niti cerebrovaskularnu bolest.

U pogledu pušačkog statusa, u grupi I je 69,9% ispitanika bilo aktivnih ili bivših pušača, dok je taj procenat u grupi II iznosio 58,8% ($p = 0,219$).

Analizom posmatranih faktora rizika i pridruženih komorbiditeta nije utvrđena statistički značajna razlika između dve studijske grupe. Ovi rezultati ukazuju na to da su grupe bile uporedive u pogledu osnovnih kardiovaskularnih faktora rizika i pridruženih bolesti, čime se smanjuje verovatnoća njihovog uticaja na dalje ispitivane postoperativne ishode - Tabela 11, Grafikon 4.

Tabela 11. Faktori rizika i pridružene bolesti od značaja

Faktori rizika i pridružene bolesti od značaja	Grupa I		Grupa II		
	Ne	Da	Ne	Da	
Pušenje	41 (30,1%)	95 (69,9%)	14 (41,2%)	20 (58,8%)	0,219
DM	67 (49,3%)	69 (50,7%)	12 (35,3%)	22 (64,7%)	0,144
HTA	1 (0,7%)	135 (99,3%)	0	34 (100%)	1,000
HLP	4 (4,4%)	130 (95,6%)	3 (8,8%)	31 (91,2%)	0,304
Porodična anamneza	45 (33,1%)	91 (66,9%)	15 (44,1%)	19 (55,9%)	0,229
Periferna vask. bolest	114 (83,8%)	22 (16,2%)	28 (82,4%)	6 (17,6%)	0,836
Cerebro-vaskularna bolest	126 (92,6%)	10 (7,4%)	31 (91,2%)	3 (8,8%)	0,773



Grafikon 4. Komparativni prikaz faktora rizika po grupama

4.3.2. Klinički status ispitanika i prethodna terapija

U Tabeli 12. prikazani su pokazatelji preoperativnog kliničkog statusa bolesnika, kao i terapija koju su ispitanici primali pre hirurške intervencije. Analizom podataka nije utvrđena statistički značajna razlika između posmatranih grupa ni u jednom od analiziranih parametara, što ukazuje na dobru uporedivost studijskih grupa u pogledu početnog kliničkog stanja i terapijskog režima.

Prethodni infarkt miokarda (IM) zabeležen je kod 49,2% bolesnika u grupi I i 58,8% bolesnika u grupi II ($p = 0,319$). Prethodna perkutana koronarna intervencija (PCI) evidentirana je kod 24,2% ispitanika u grupi I i 12,5% u grupi II ($p = 0,151$).

Prema CCS klasifikaciji angine pektoris, raspodela ispitanika po funkcionalnim klasama bila je slična u obe grupe, bez statistički značajne razlike. Najveći procenat bolesnika pripadao je II i IV klasi u obe grupe. Takođe, prema NYHA klasifikaciji srčane insuficijencije, većina ispitanika bila je u II i III funkcionalnoj klasi, bez značajne razlike između grupa.

Distribucija ejectiveske frakcije leve komore (LVEF) pokazala je da je najveći broj bolesnika imao očuvanu ili blago redukovanu sistolnu funkciju ($\geq 40\%$), bez statistički značajne razlike između grupa. Srčana insuficijencija (HF) bila je prisutna kod 10,3% ispitanika u grupi I i 8,8% u grupi II ($p = 0,798$).

Procena operativnog rizika, izražena kroz EuroSCORE II i STS PROM skor, nije pokazala statistički značajnu razliku između grupa (EuroSCORE II: $p = 0,482$; STS PROM: $p = 0,821$), što dodatno potvrđuje homogenost uzorka u pogledu procenjenog perioperativnog rizika.

Analiza prethodne farmakoterapije pokazala je da je najveći broj bolesnika u obe grupe bio na terapiji ACE inhibitorima/ARB/ARNI, beta-blokatorima i statinima. Takođe, primena kalcijumskih antagonista, nitrata, amjodarona i diuretika bila je slična u obe grupe. Ni za jednu od navedenih terapijskih kategorija nije utvrđena statistički značajna razlika između grupa.

Ukupno posmatrano, rezultati ukazuju da su grupe bile uporedive u pogledu preoperativnog kliničkog statusa, komorbiditeta, procenjenog operativnog rizika i prethodne terapije, čime je obezbeđena adekvatna osnova za dalju analizu uticaja rezistencije na acetilsalicilnu kiselinu na rane postoperativne ishode (Tabela 12).

Tabela 12. – Preoperativni klinički status bolesnika i prethodna terapija

	Grupa I		Grupa II	p
Preth. IM	Ne	67 (50,8%)	14 (41,2%)	0,319
	Da	65 (49,2%)	20 (58,8%)	
Preth. PCI	Ne	97 (75,8%)	28 (87,5%)	0,151
	Da	31 (24,2%)	4 (12,5%)	
CCS AP	Ne	19 (14,0%)	5 (14,7%)	
	I	29 (21,3%)	10 (29,4%)	
	II	47 (34,6%)	9 (26,5%)	
	III	12 (8,8%)	2 (5,9%)	
	IV	29 (21,3%)	8 (23,5%)	
NYHA	1	9 (6,6%)	3 (8,8%)	
	2	76 (55,9%)	19 (55,9%)	
	3	49 (36,0%)	11 (32,4%)	
	4	2 (1,5%)	1 (2,9%)	
LVEF	≥50%	52 (38,5%)	16 (48,5%)	
	40-49%	52 (38,5%)	12 (36,4%)	
	30-39%	20 (14,8%)	2 (6,1%)	
	<30%	11 (8,1%)	3 (9,1%)	
HF	Ne	122 (89,7%)	31 (91,2%)	0,798
	Da	14 (10,3%)	3 (8,8%)	
EuroSCORE II		1,51 (0,50-9,42)	1,28 (0,76-3,35)	0,482
STS PROM		1,865 (0,332-8,321)	1,543 (0,643-4,576)	0,821
ACE/ARB/ARNI	Ne	7 (5,1%)	3 (8,8%)	0,415
	Da	129 (94,9%)	31 (91,2%)	

Beta blokatori	Ne	6 (4,4%)	2 (6,1%)	0,689
	Da	130 (95,6%)	31 (93,9%)	
Ca antagonisti	Ne	89 (65,9%)	23 (67,6%)	0,850
	Da	46 (34,1%)	11 (32,4%)	
Nitrati	Ne	96 (70,6%)	20 (58,8%)	0,188
	Da	40 (29,4%)	14 (41,2%)	
Statini	Ne	16 (11,9%)	2 (5,9%)	0,313
	Da	119 (88,1%)	32 (94,1%)	
Amjodaron	Ne	128 (94,1%)	30 (88,2%)	0,231
	Da	8 (5,9%)	4 (11,8%)	
Diuretici	Ne	62 (45,6%)	14 (41,2%)	0,644
	Da	74 (54,4%)	20 (58,8%)	

4.3.3. Ehokardiografske karakteristike ispitanika

Najveći broj bolesnika u obe posmatrane grupe imao je blagu do umerenu mitralnu regurgitaciju (Grupa I – 77,2%; Grupa II – 73,5%; $p = 0,651$), dok su nalazi na ostalim srčanim zaliscima bili u granicama fiziološkog. Nije utvrđena statistički značajna razlika u stepenu valvularnih promena između grupa.

U pogledu dimenzija leve komore, srednja vrednost krajnjeg sistolnog dijametra leve komore (LVESD) u grupi I iznosila je 36,5 mm, dok je u grupi nonrespondera bila 35 mm ($p = 0,312$). Sličan odnos zabeležen je i prilikom merenja krajnjeg dijastolnog dijametra leve komore (LVEDD), pri čemu nije utvrđena statistički značajna razlika između grupa ($p = 0,839$).

Analiza parametara dobijenih ultrazvučnim pregledom srca ukazuje na homogenost grupa u pogledu morfoloških i funkcionalnih karakteristika leve komore, što dodatno potvrđuje njihovu uporedivost u preoperativnom periodu (Tabela 13).

Tabela 13. Ehokardiografske karakteristike bolesnika

eho karakteristika pacijenta		ASPI		p
		≤550	>550	
MR (do 2+)	Ne	31 (22,8%)	9 (26,5%)	0,651
	Da	105 (77,2%)	25 (73,5%)	
MS	Ne	134 (98,5%)	34 (100%)	1,000

	Da	2 (1,5%)	0	
AR	Ne	87 (64,0%)	22 (64,7%)	0,936
	Da	49 (36,0%)	12 (35,3%)	
AS	Ne	129 (94,9%)	32 (94,1%)	0,864
	Da	7 (5,1%)	2 (5,9%)	
TR	Ne	65 (47,8%)	18 (52,9%)	0,591
	Da	71 (52,2%)	16 (47,1%)	
LVESD		36,5 (5,0-59,0)	35,0 (27,0-51,0)	0,312
LVEDD		53,0 (23,0-71,0)	52,5 (47,0-68,0)	0,839

4.3.4. Angiografske karakteristike bolesnika

Analiza angiografskih karakteristika nije pokazala statistički značajne razlike između posmatranih grupa u pogledu broja značajno suženih koronarnih krvnih sudova. U najvećem broju slučajeva radilo se o trosudovnoj koronarnoj bolesti, koja je bila prisutna kod 77,2% ispitanika u grupi I i 76,5% u grupi II ($p = 0,874$). Jednosudovna bolest bila je retka i zabeležena je kod 2,2% ispitanika u grupi I, dok u grupi II nije registrovana. Višesudovna bolest bila je prisutna kod gotovo svih bolesnika u obe grupe (97,8% u grupi I i 100% u grupi II).

Bolest glavnog stabla leve koronarne arterije (LM) bila je prisutna kod 29,4% ispitanika u grupi I i 32,4% u grupi II, bez statistički značajne razlike između grupa ($p = 0,738$). U okviru podgrupe bolesnika sa LM lezijom, raspodela prema broju dodatno zahvaćenih sudova (LM+1, LM+2, LM+3) nije pokazala značajne razlike. Stepennost stenoziranja bio je sličan u obe grupe (medijana 60%), bez statistički značajne razlike ($p = 0,509$).

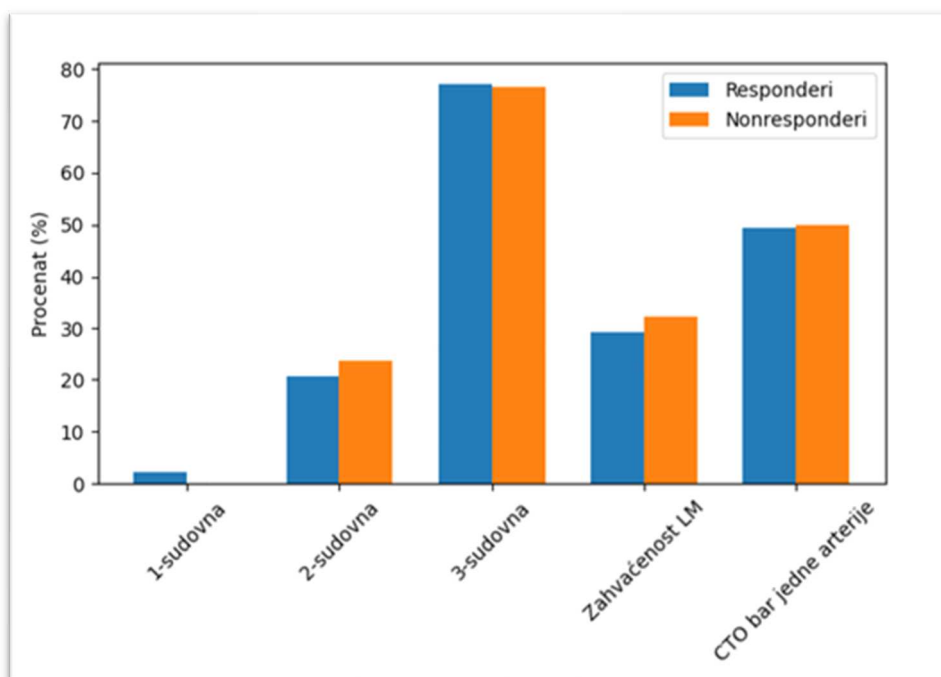
Što se tiče pojedinačnih koronarnih arterija, zahvaćenost cirkumfleksne arterije (Cx) zabeležena je kod 94,1% ispitanika u grupi I i 85,3% u grupi II ($p = 0,083$), dok je zahvaćenost prednje silazne arterije (LAD) bila gotovo univerzalna (96,3% u grupi I i 100% u grupi II; $p = 0,256$). Zahvaćenost desne koronarne arterije (RCA) registrovana je kod 90,4% bolesnika u grupi I i 94,1% u grupi II ($p = 0,499$). Stepennost stenoziranja Cx, LAD i RCA arterija nije se statistički značajno razlikovao između grupa ($p > 0,05$ za sve posmatrane parametre).

Ukupna okluzija jedne ili više koronarnih arterija bila je prisutna kod približno polovine ispitanika u obe grupe (49,3% u grupi I i 50,0% u grupi II; $p = 0,939$). Najčešće su bile okluzije LAD i RCA arterije.

Na osnovu navedenih rezultata može se zaključiti da su studijske grupe bile homogene u pogledu angiografskih karakteristika, uključujući broj zahvaćenih sudova, prisustvo LM lezije, stepennost stenoziranja i učestalost totalnih okluzija. Ova homogenost predstavlja važan preduslov za validnu procenu uticaja rezistencije na acetilsalicilnu kiselinu na postoperativne ishode (Tabela 14, Grafikon 5).

Tabela 14. Angiografske karakteristike bolesnika

Karakteristika pacijenta		Grupa I	Grupa II	p
Sudovnost	1	3 (2,2%)	0	0,874
	2	28 (20,6%)	8 (23,5%)	
	3	105 (77,2%)	26 (76,5%)	
Jednosudovna		3 (2,2%)	0	1,000
Višesudovna		133 (97,8%)	34 (100%)	
LM	Ne	96 (70,6%)	23 (67,6%)	0,738
	Da	40 (29,4%)	11 (32,4%)	
LM plus	LM+1	3 (7,5%)	0	
	LM+2	8 (20,0%)	4 (36,4%)	
	LM+3	29 (72,5%)	7 (63,6%)	
LM stenoza		60 (5-90)	60 (30-80)	0,509
Cx	Ne	8 (5,9%)	5 (14,7%)	0,083
	Da	128 (94,1%)	29 (85,3%)	
Cx stenoza		90 (40-100)	90 (50-100)	0,908
LAD	Ne	5 (3,7%)	0	0,256
	Da	131 (96,3%)	34 (100%)	
LAD stenoza		90 (50-100)	90 (60-100)	0,186
RCA	Ne	13 (9,6%)	2 (5,9%)	0,499
	Da	123 (90,4%)	32 (94,1%)	
RCA stenoza		90 (30-100)	99 (40-100)	0,565
Okluzija koronarne arterije	Ne	69 (50,7%)	17 (50,0%)	0,939
	Da	67 (49,3%)	17 (50,0%)	
Okluzija LAD	Da	19	6	
Okluzija RCA	Da	48	13	
Okluzija Cx	Da	21	4	



Grafikon 5. Komparativni prikaz angiografskih karakteristika po grupama

4.4. Perioperativne varijable

Analizom perioperativnih parametara od značaja nije utvrđena statistički značajna razlika između posmatranih grupa, osim u pojedinim specifičnim varijablama (Tabela 15).

Kod većine bolesnika nije učinjena kompletna revaskularizacija miokarda (Grupa I – 79,9%; Grupa II – 87,9%; $p = 0,288$), dok je totalna arterijska revaskularizacija izvedena kod svega šest bolesnika iz grupe I ($p = 0,212$). Ukupno trajanje poprečne aortne kleme nije se značajno razlikovalo između grupa (58 min naspram 56,5 min; $p = 0,901$), kao ni trajanje kardio-pulmonalnog bajpasa (87 min naspram 91,5 min; $p = 0,203$). Parcijalna klema za formiranje proksimalnih anastomoza korišćena je u manjem broju slučajeva u obe grupe (15,4% naspram 26,5%; $p = 0,131$).

Tokom ekstrakorporalnog krvotoka bolesnici su održavani u uslovima umerene hipotermije, sa prosečnom najnižom telesnom temperaturom od 33°C, bez statistički značajne razlike između grupa ($p = 0,35$). Parametri protekcije miokarda, uključujući primenu ponavljane kardioplegije i ukupnu količinu primenjene kardioplegije, bili su slični u obe grupe ($p > 0,05$).

U pogledu upravljanja hemostazom, vrednosti aktiviranog koagulacionog vremena (ACT) pre započinjanja kardio-pulmonalnog bajpasa, primenjena doza heparina i protamina, kao i konačni ACT nakon neutralizacije heparina, nisu pokazali statistički

značajne razlike između grupa ($p > 0,05$ za sve parametre). Antifibrinolitička terapija primenjena je kod gotovo svih bolesnika u obe grupe.

Jedini intraoperativni parametar koji je pokazao statistički značajnu razliku između grupa bila je pojava intraoperativne hiperglikemije (glikemija > 180 mg/dl), koja je bila značajno češća kod bolesnika sa laboratorijski potvrđenom rezistencijom na acetilsalicilnu kiselinu (8,6% naspram 26,5%; $p = 0,005$). Međutim, dužina trajanja hiperglikemije nije se značajno razlikovala između grupa ($p = 0,36$). Najniže vrednosti hemoglobina tokom operacije takođe su bile uporedive ($p = 0,18$).

U analizi anesteziološkog pristupa, inhalacioni anestetik za održavanje anestezije češće je korišćen kod bolesnika iz grupe nonrespondera (69,5% naspram 88,2%; $p = 0,026$), što je predstavljalo profesionalni izbor nadležnog anesteziologa.

Što se tiče cirkulatorne podrške, nije utvrđena statistički značajna razlika između grupa. Inotropna potpora bila je potrebna kod manjeg broja bolesnika u obe grupe (22,8% naspram 26,5%; $p = 0,651$), dok je vazopresorna terapija primenjena kod približno 44% ispitanika u obe grupe ($p = 1,000$). Privremena mehanička potpora cirkulaciji bila je retko indikovana; Intraaortna balon pumpa primenjena je kod jednog bolesnika iz grupe I, dok ECMO potpora nije bila potrebna ni u jednom slučaju.

Transfuzija krvnih derivata bila je indikovana kod manjeg broja bolesnika. Koncentrisane eritrocite primilo je 15,4% bolesnika iz grupe I i 11,8% bolesnika iz grupe II ($p = 0,588$). Intraoperativna primena trombocita i sveže smrznute plazme bila je neophodna samo u pojedinačnim slučajevima bolesnika iz grupe I.

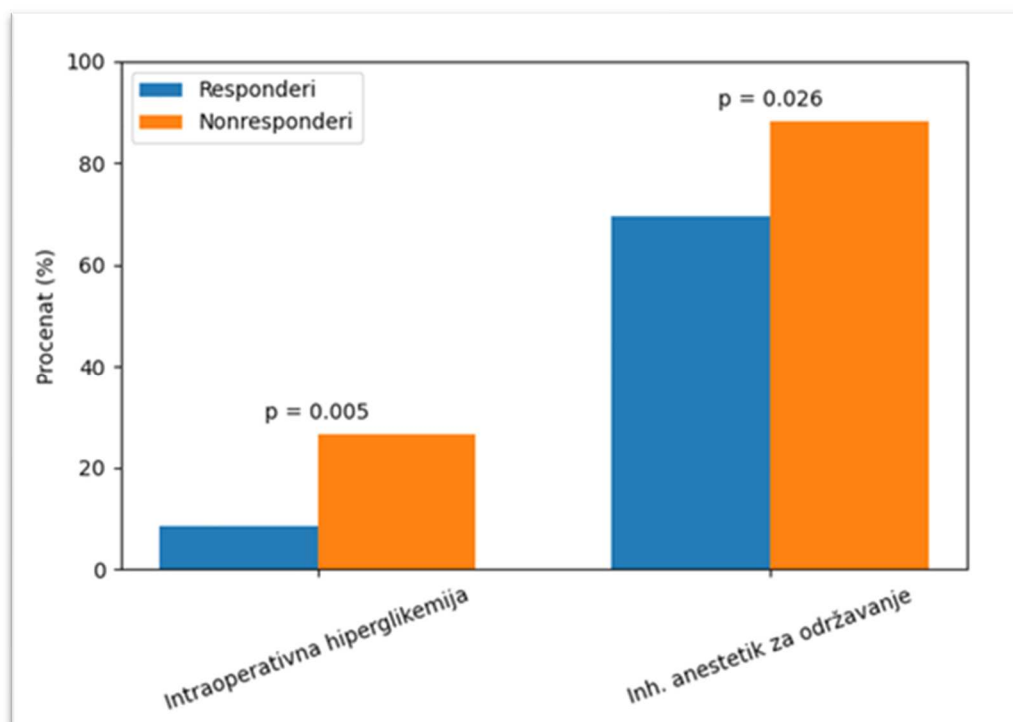
Ukupno posmatrano, perioperativni tok i primenjeni terapijski protokoli bili su u velikoj meri homogeni i uporedivi između grupa, pri čemu je statistički značajna razlika registrovana jedino u učestalosti intraoperativne hiperglikemije i upotrebi inhalacionog anestetika u cilju održavanja anestezije.

Tabela 15. – Perioperativne varijable

Karakteristike ispitanika	ASPI		p-value
	≤ 550	> 550	
<i>Operacija i perfuzija</i>			
Kardiopulmonalni bypass, min	87 (27-197)	91,5 (59,0-284,0)	0.20
Poprečna klema, min	58 (0-154)	56,5 (0-123,0)	0.90
No touch preparacija vena	7 (5.1%)	2 (5.9%)	0.89
Kompletna revaskularizacija	107 (79,9%)	29 (87,9%)	0.29
<i>Protekcija miokarda i temperatura</i>			
ponavljena kardioplegija	26 (19,3%)	8 (23,5%)	0.58

Ukupna kardioplegija, ml	1200 (600-2200)	1200 (800-2100)	0.68
Najniža telesna temperatura, °C	33,0 (30,1-35,0)	33,0 (31,0-36,0)	0.35
<i>Anestezija</i>			
Inhalacioni anestetik za održavanje	89 (69,5%)	30 (88,2%)	0.026
<i>Metabolički parametri</i>			
Glikemija > 180 mg/dl	11 (8,6%)	9 (26,5%)	0.005
Dužina trajanja hiperglikemije, min.	95 (30-180)	105 (30-250)	0.36
Najniži hemoglobin	89 (54-117)	91 (64-129)	0.18
<i>Kontrola i korekcija hemostaze</i>			
ACT pre početka CPB	561,4±69,8	532,8±45,6	0.98
Heparin doza, IU	35000 (11500-47500)	32000 (25000-40000)	0.16
Protamine doza, mg	300 (200-450)	300 (200-400)	0.20
Konačni ACT	121 (98-215)	116 (105-166)	0.41
Antifibrinolitik	133 (98,5%)	34 (100%)	>0.99
<i>Cirkulatorna podrška</i>			
Inotropi pri odvajanju od CPB	31 (22,8%)	9 (26,5%)	0.65
Vazopresori pri odvajanju od CBP	60 (44,1%)	15 (44,1%)	>0.99
Privremena mehanička potpora cirkulaciji	1 (0,7%)	0	>0.99
Privremeni PM	66 (48,5%)	16 (47,1%)	0.88
<i>Transfuzija</i>			
PRBC	21 (15,4%)	4 (11,8%)	0.59
Trombociti	1 (0,7%)	0	>0.99

Na grafikonu 6. prikazana su jedina dva perioperativna parametra za koje je utvrđeno postojanje statistički značajne razlike između dve posmatrane grupe ispitanika.



Grafikon 6. Perioperativni parametri sa statistički značajnom razlikom između grupa

Postoperativne varijable

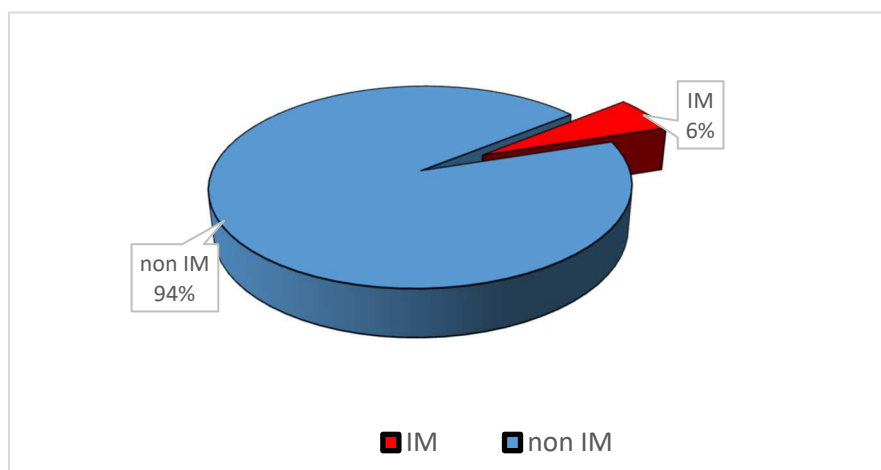
4.4.1. Infarkt miokarda i kardiospecifični enzimi

Infarkt miokarda dijagnostikovao je u skladu sa kriterijumima za infarkt miokarda tip 5, definisanim u Četvrtoj univerzalnoj definiciji infarkta miokarda. U grupi bolesnika koji su adekvatno reagovali na terapiju acetilsalicilnom kiselinom infarkt miokarda registrovan je kod 8 ispitanika, dok je u grupi nonrespondera dijagnostikovao kod 2 bolesnika. Navedena razlika nije dostigla statističku značajnost ($p > 0.99$) – Tabela 16. Tokom posmatranog perioda praćenja nisu zabeleženi slučajevi hitne rekoronarografije niti potrebe za ponovnom revaskularizacijom miokarda.

Tabela 16. IM u peri/postoperativnom periodu

		Grupa 1	Grupa 2	p
IM	Ne	128 (94.1%)	32 (94.1%)	>0.99
	Da	8 (5.9%)	2 (5.9%)	
Rekoronarografija	Ne	136 (100%)	34 (100%)	1
	Da	0	0	

Obzirom da nije bilo razlike u pojavi IM u obe posmatrane grupe (5,9%), na grafikonu 7 prikazan je ukupan broj infakta miokarda (10/170)



Grafikon 7. Procenat postoperativnog infarkta miokarda u obe grupe ispitanika

Visoko senzitivni troponin

Kardiospecifični enzimi – visoko-senzitivni troponin T (hs-TnT), kreatin-kinaza (CK) i njen MB izoenzim (CK-MB) – određivani su preoperativno, kao i u postoperativnim intervalima od 4, 12, 24, 48 i 72 sata nakon hirurške revaskularizacije miokarda – tabela 17.

Tabela 17. – Trend kardiospecifičnih enzima u funkciji proteklog vremena od operacije

	Grupa 1	Grupa 2	p
Troponin preop	12.2 (1.1 – 426.7)	11,4 (3,6-498,1)	0,644
CK preop	63 (17-414)	73 (3,9-300,0)	0,362
CK – MB preop	11 (4-232)	11 (5-34)	0,754
Troponin 4h	3504,3 (15,3-43337,0)	3489,7 (399,7-58426,5)	0,988

CK 4h	380,5 (35-1728)	406 (175-1327)	0,098
CK-MB 4h	31 (10-254)	33,5 (13-113)	0,343
Troponin 12h	2328,3 (50,6-54358,5)	2383,8 (217,2-15741,2)	0,671
CK 12h	419,5 (51-3037)	528,5 (122-1229)	0,119
CK-MB 12h	28 (11-843)	30 (12,6-79,0)	0,410
Troponin 24h	1328,3 (32,0-50213,2)	1101,7 (127,2-6067,3)	0,387
CK 24h	429 (19-2693)	466 (132-4549)	0,749
CK-MB 24h	21 (9-363)	23,7 (11,0-71,3)	0,862
Troponin 48h	769,7 (31,3-23020,8)	325,9 (111,0-8213,6)	0,002
CK 48h	348 (23-4892)	323 (82-1612)	0,345
CK-MB 48h	16 (6-315)	14,3 (7,0-36,7)	0,176
Troponin 72h	368,4 (16,3-18141,4)	308,2 (33,0-1897,5)	0,135
CK 72h	258 (43-6601)	222 (36-5448)	0,226
CK-MB 72h	14 (5-140)	12,4 (7,0-85,9)	0,377

Analizom dobijenih vrednosti nije utvrđena statistički značajna razlika između posmatranih grupa u koncentracijama CK i CK-MB ni u jednoj vremenskoj tački merenja ($p > 0,05$ za sva poređenja). Takođe, vrednosti hs-TnT bile su uporedive u ranom postoperativnom periodu (4h, 12h i 24h), bez statistički značajnih razlika između grupa.

Statistički značajna razlika registrovana je jedino u 48. postoperativnom satu, kada su vrednosti troponina bile više u grupi I u poređenju sa grupom II (769,7 [31,3–23020,8] naspram 325,9 [111,0–8213,6]; $p = 0,002$). Međutim, u 72. satu razlika više nije bila statistički značajna ($p = 0,135$). Ovi nalazi ukazuju na prolaznu razliku u dinamici opadanja koncentracije troponina između grupa, bez klinički značajne razlike u učestalosti infarkta miokarda – tabela 17.

Daljom analizom vremenske dinamike promena hs-cTnT, posmatrajući obe grupe zajedno, utvrđeno je da maksimalne vrednosti ovog biomarkera nastupaju u periodu između 4. i 12. sata nakon operacije – tabela 18.

Tabela 18. Koncentracija troponina u funkciji vremena obe grupe ispitanika

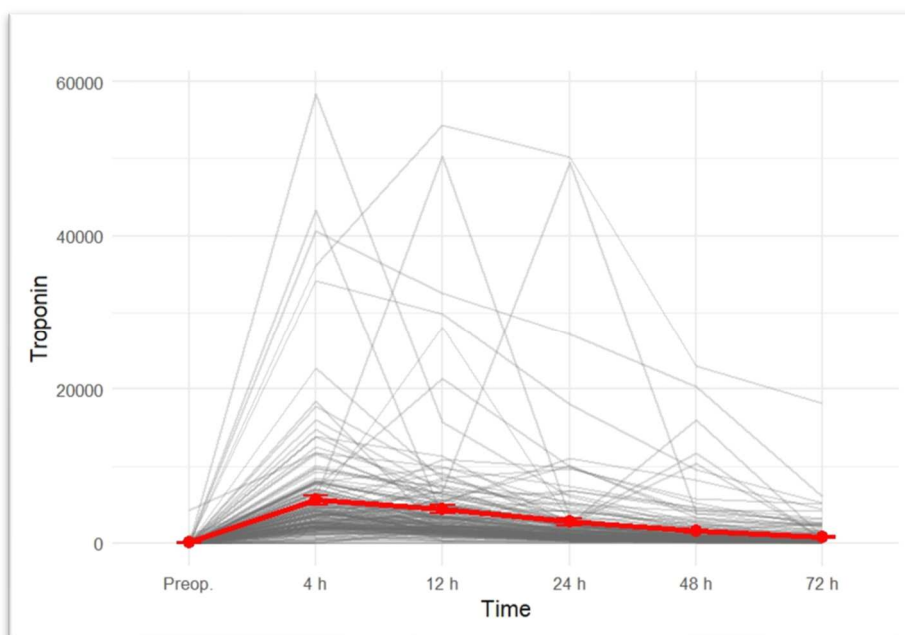
	Troponin 0	Trop. 4h	Trop. 12h	Trop. 24h	Trop. 48h	Trop. 72h
Medijana	11,9	3504,25	2328,3	1262,7	623,1	351,6
Opseg	1,1-4267,0	15,3-58426,5	50,6-54358,5	32,0-50213,2	31,3-23020,8	16,3-18141,4

Friedman-ov test ponovljenih merenja pokazao je postojanje statistički značajne razlike između vrednosti troponina u različitim vremenskim tačkama ($\chi^2 = 683,04$; $p < 0,001$), što potvrđuje dinamičan postoperativni obrazac oslobađanja ovog markera oštećenja miokarda. Post hoc analiza parnim Wilcoxon-ovim testom uz Bonferroni korekciju pokazala je statistički značajne razlike između svih vremenskih tačaka merenja ($p < 0,001$), što ukazuje na progresivno i statistički značajno smanjenje koncentracije troponina tokom vremena – tabela 19.

Tabela 19. Statistička analiza vrednosti troponina u jedinici vremena

	Troponin.0	Troponin.4h	Troponin.12h	Troponin.24h	Troponin.48h
Troponin.0	-				
Troponin.4h	<0,001	-			
Troponin.12h	<0,001	<0,001			
Troponin.24h	<0,001	<0,001	<0,001		
Troponin.48h	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	
Troponin.72h	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Na Grafikonu 8. prikazan je trend promena koncentracije troponina u funkciji proteklog vremena od operacije, sa jasno izraženim vršnim vrednostima u periodu 4–12 sati, nakon čega sledi postepeni pad koncentracije u narednim vremenskim intervalima.



Grafikon 8. Porast koncetracije troponina u funkciji proteklog vremena od operacije

Kreatin kinaza

Vrednosti kreatin-kinaze (CK) određivane su u postoperativnim intervalima od 4, 12, 24, 48 i 72 sata nakon operativnog zahvata. Medijane dobijenih vrednosti prikazane su u Tabeli 20.

Tabela 20. Vrednosti CK u funkciji vremena proteklog od operacije

CK medijana	CK 4h	CK 12h	CK 24h	CK 48h	CK 72h
64,5	390,5	426,5	440,0	340,5	242,5

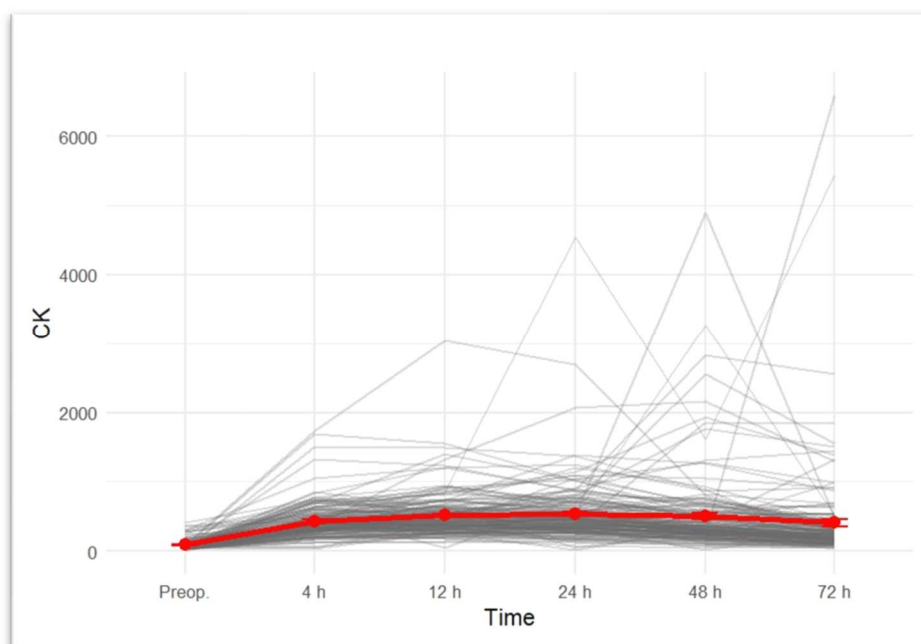
U preoperativnom periodu medijana CK iznosila je 64,5 U/L, dok su u postoperativnom toku registrovane sledeće medijane: 390,5 U/L nakon 4 sata, 426,5 U/L nakon 12 sati, 440,0 U/L nakon 24 sata, 340,5 U/L nakon 48 sati i 242,5 U/L nakon 72 sata. Ovakav obrazac ukazuje na postepeni porast vrednosti CK u ranom postoperativnom periodu sa najvišim vrednostima u intervalu 12–24 sata, nakon čega sledi progresivni pad koncentracije ovog enzima.

Analizom ponovljenih merenja primenom Friedman-ovog testa utvrđena je statistički značajna razlika između vrednosti CK u različitim vremenskim tačkama ($\chi^2 = 475,82$; $p < 0,001$), što potvrđuje dinamičan postoperativni trend ovog biomarkera. Post hoc analiza parnim Wilcoxon-ovim testom uz Bonferroni korekciju pokazala je statistički značajne razlike između gotovo svih vremenskih intervala ($p < 0,001$), sa izuzetkom pojedinih poređenja između 12. i 24. sata, gde razlika nije bila statistički značajna ($p = 1,000$), kao i između 4. i 48. sata ($p = 1,000$). Ovi nalazi ukazuju da se najveće promene vrednosti CK dešavaju u ranoj fazi nakon operacije, dok se stabilizacija i opadanje vrednosti beleže u kasnijem postoperativnom toku - tabela 21.

Tabela 21. Statistička analiza vrednosti CK u jedinici vremena

	CK.1	CK.4h	CK.12h	CK.24h	CK.48h
CK.1	-				
CK.4h	<0,001	-			
CK.12h	<0,001	<0,001			
CK.24h	<0,001	0,001	1,000		
CK.48h	<0,001	1,000	<0,001	<0,001	
CK.72h	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Na Grafikonu 9. prikazan je trend promena koncentracije kreatin-kinaze u funkciji proteklog vremena od operacije, sa karakterističnim porastom u prvih 12–24 sata i postepenim smanjenjem tokom narednih 48–72 sata.



Grafikon 9. Porast koncentracije kreatin kinaze u funkciji proteklog vremena od operacije

Kreatin kinaza - MB

Vrednosti kreatin-kinaze MB frakcije (CK-MB) praćene su u postoperativnim intervalima od 4, 12, 24, 48 i 72 sata nakon operativnog zahvata. Dobijene vrednosti medijana prikazane su u Tabeli 22.

Tabela 22. Vrednosti CK MB u jedinici vremena

CK-MB medijana	CK-MB 4h	CK-MB 12h	CK-MB 24h	CK-MB 48h	CK-MB 72h
11,0	31,1	28,0	22,0	16,0	14,0

Uporednom analizom između grupa nije utvrđena statistički značajna razlika u koncentracijama CK-MB ni u jednoj vremenskoj tački merenja ($p > 0,05$), što ukazuje da laboratorijski potvrđena rezistencija na acetilsalicilnu kiselinu nije bila povezana sa razlikama u postoperativnom porastu ovog enzima.

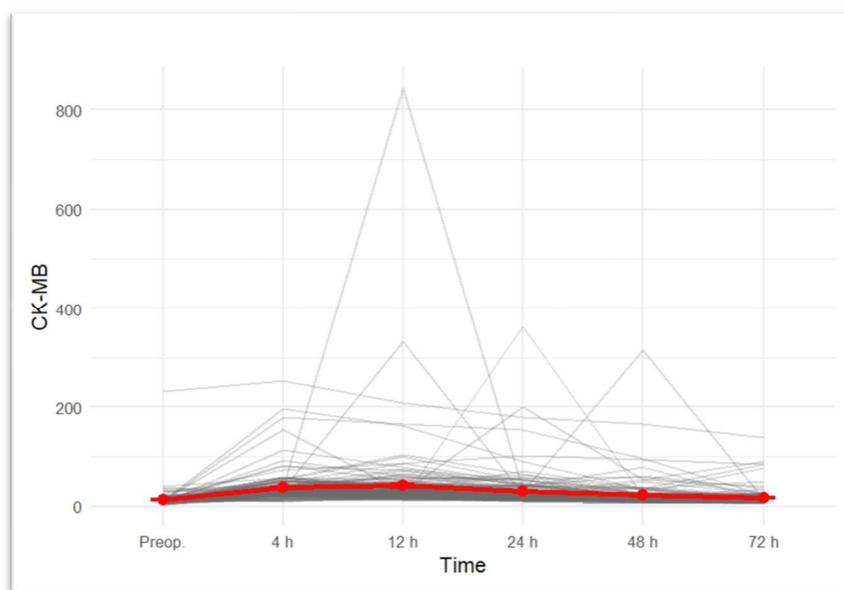
Medijane vrednosti CK-MB iznosile su: preoperativno 11,0 U/L, 31,1 U/L nakon 4 sata, 28,0 U/L nakon 12 sati, 22,0 U/L nakon 24 sata, 16,0 U/L nakon 48 sati i 14,0 U/L nakon 72 sata (Tabela 21). Ovaj obrazac ukazuje na rani porast koncentracije CK-MB sa vršnim vrednostima u intervalu 4–12 sati nakon operacije, nakon čega sledi postepeni pad tokom narednog postoperativnog perioda.

Analiza ponovljenih merenja primenom Friedman-ovog testa pokazala je postojanje statistički značajne razlike između vrednosti CK-MB u različitim vremenskim tačkama ($\chi^2 = 524,1$; $p < 0,001$), što potvrđuje dinamičan postoperativni trend ovog markera oštećenja miokarda. Post hoc analiza parnim Wilcoxon-ovim testom uz Bonferroni korekciju pokazala je da između svih pojedinačnih vremenskih tačaka postoji statistički značajna razlika ($p < 0,001$ u svim poređenjima), što ukazuje na jasno definisanu vremensku dinamiku porasta i postepenog opadanja koncentracije CK-MB – tabela 23.

Tabela 23. Statistička analiza vrednosti CK - MB u jedinici vremena

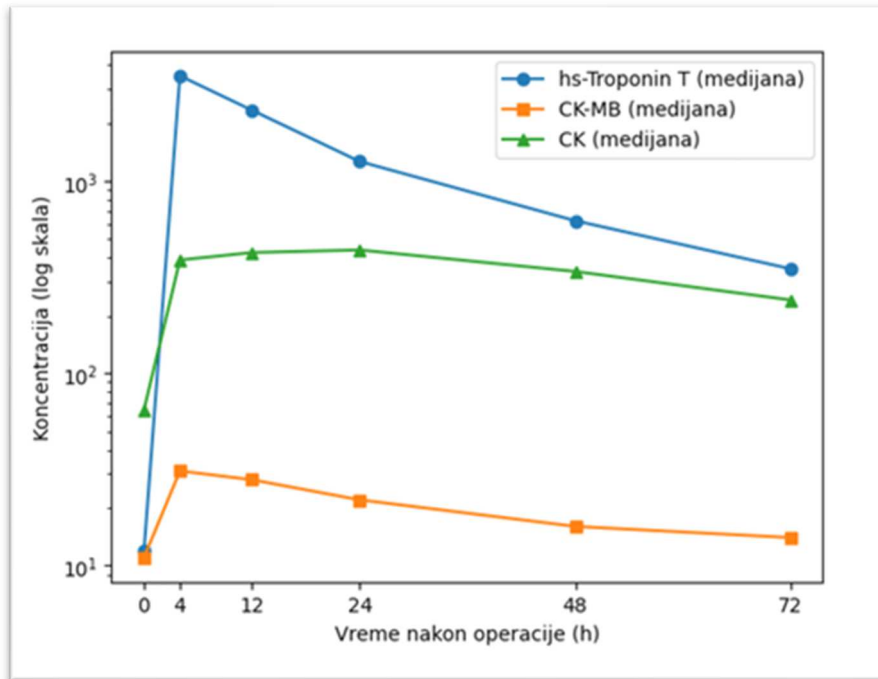
	CKMB.1	CKMB.4h	CKMB.12h	CKMB.24h	CKMB.48h
CKMB.1	-				
CKMB.4h	<0,001	-			
CKMB.12h	<0,001	0,002			
CKMB.24h	<0,001	<0,001	<0,001		
CKMB.48h	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	
CKMB.72h	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Na Grafikonu 10 prikazan je trend promena vrednosti CK-MB u funkciji proteklog vremena od operativnog zahvata, sa maksimalnim vrednostima zabeleženim u periodu između 4. i 12. sata nakon intervencije, nakon čega dolazi do progresivnog smanjenja koncentracije ovog biomarkera miokardnog oštećenja.



Grafikon 10. Porast koncetracije kreatin kinaze MB u funkciji proteklog vremena od operacije

Grafikon 11. prikazuje dinamički trend koncentracija hs-Troponina T, CK i CK-MB u funkciji vremena nakon hirurške revaskularizacije miokarda, sa logaritamskom skalom koja omogućava paralelnu vizuelizaciju sva tri biomarkera uprkos njihovim značajno različitim apsolutnim vrednostima.



Grafikon 11. Trend kardiospecifičnih enzima u funkciji vremena proteklog od operacije

Uočava se karakterističan obrazac postoperativnog porasta svih enzima u ranom periodu nakon operacije, sa maksimalnim vrednostima hs-Troponina T i CK-MB u intervalu 4–12 sati, dok CK dostiže maksimalne vrednosti nešto kasnije, oko 24. sata. Nakon dostizanja maksimuma, kod sva tri markera beleži se postepeni i kontinuirani pad koncentracija tokom narednih 48–72 sata, što odgovara očekivanoj kinetici oslobađanja kardiospecifičnih enzima nakon kardiohirurške intervencije.

Iako je u 48. postoperativnom satu registrovana statistički značajna razlika u vrednostima hs-Troponina T između grupa, analiza celokupnog trenda kardiospecifičnih enzima ne ukazuje na postojanje klinički značajne razlike u stepenu postoperativnog oštećenja miokarda između bolesnika sa i bez laboratorijski potvrđene rezistencije na acetilsalicilnu kiselinu. Ova razlika bila je prolaznog karaktera i nije bila praćena razlikama u ostalim vremenskim tačkama niti u drugim biomarkerima. Takođe, CK-MB je pokazao očekivanu postoperativnu dinamiku porasta i pada, ali bez statistički značajnih razlika između grupa u bilo kom vremenskom intervalu, što dodatno potvrđuje odsustvo značajnog uticaja rezistencije na acetilsalicilnu kiselinu na rane biohemijske markere oštećenja miokarda.

Ukupno posmatrano, rezultati ukazuju da laboratorijski potvrđena rezistencija na acetilsalicilnu kiselinu nije bila povezana sa značajnim razlikama u ranim postoperativnim vrednostima kardiospecifičnih enzima, niti sa izraženijim biohemijskim dokazima miokardnog oštećenja nakon hirurške revaskularizacije.

4.4.2. Akutna bubrežna insuficijencija i vrednosti serumskog kreatinina

Primenom KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) kriterijuma za dijagnostiku akutne bubrežne insuficijencije (ABI), ni kod jednog bolesnika, ni u jednoj od ispitivanih grupa, nije zabeležen razvoj akutnog oštećenja bubrega u ranom postoperativnom periodu. Ovaj nalaz ukazuje da operativni zahvat, kao ni eventualne razlike u laboratorijski potvrđenoj rezistenciji na acetilsalicilnu kiselinu (ASPI ≤ 550 vs. ASPI > 550), nisu bile povezane sa klinički manifestnim pogoršanjem bubrežne funkcije prema važećim međunarodnim kriterijumima

Međutim, analiza serumskih koncentracija kreatinina pokazala je izvesne razlike između grupa u pojedinim vremenskim tačkama. Kao što je prikazano u Tabeli 24, vrednosti kreatinina bile su statistički značajno više u prvoj grupi ispitanika (ASPI ≤ 550) nakon 24 sata ($p=0,017$) i 72 sata ($p=0,027$) od operativnog zahvata. U ostalim mernim intervalima (preoperativno, 4h, 12h i 48h) razlike nisu dostigle nivo statističke značajnosti. Iako su u navedenim vremenskim tačkama registrovane statistički značajne razlike, apsolutne vrednosti kreatinina ostale su u opsegu koji ne ispunjava kriterijume za dijagnozu akutne bubrežne insuficijencije prema KDIGO klasifikaciji. Time se može zaključiti da je uočena razlika više odraz blage, prolazne postoperativne dinamike renalne funkcije, nego klinički relevantnog oštećenja bubrega.

Tabela 24. Vrednosti serumskog kreatinina u obe grupe bolesnika

Karakteristika pacijenta	ASPI		p
	≤ 550	> 550	
Kreatinin preop.	76,5 (5,0-294,3)	73,9 (49,2-178,1)	0,184
Kreatinin 4h	77,9 (39,4-417,8)	73,8 (45,6-167,1)	0,110
Kreatinin 12h	82,8 (39,4-588,0)	74,6 (50,6-996,0)	0,213
Kreatinin 24h	77,4 (33,7-535,0)	68,4 (42,5-217,7)	0,017
Kreatinin 48h	80,3 (43,6-1098,0)	75,2 (40,8-317,3)	0,318
Kreatinin 72h	79,2 (40,8-649,4)	69,3 (44,1-240,3)	0,027

Daljom analizom promena kreatinina u funkciji vremena (Tabele 25,26) potvrđeno je postojanje statistički značajne razlike u ponavljanim merenjima (Friedman $\chi^2=32,213$; $p<0,001$), što ukazuje na očekivanu postoperativnu fluktuaciju bubrežne funkcije u celokupnoj kohorti. Post hoc analiza primenom Wilcoxon-ovog testa sa Bonferroni korekcijom pokazala je da je statistički značajno povećanje koncentracije kreatinina zabeleženo nakon 12 sati u odnosu na preoperativne vrednosti i 4 sata nakon operacije ($p<0,001$), dok su pojedine razlike između kasnijih vremenskih tačaka (24h i 48h) takođe bile značajne u odnosu na inicijalne vrednosti.

Tabela 25. Vrednosti serumskog kreatinina obe grupe bolesnika u jedinici vremena

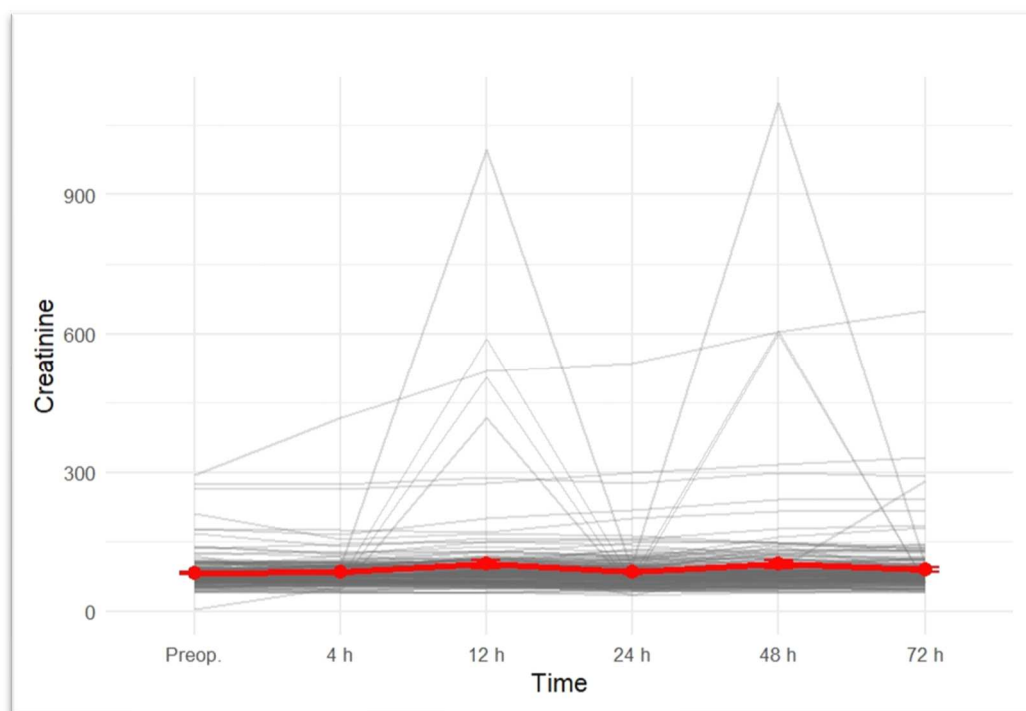
Kreatinin medijana	Kreatinin 4h	Kreatinin 12h	Kreatinin 24h	Kreatinin 48h	Kreatinin 72h
75,64	76,60	82,05	75,70	79,20	77,59

Tabela 26. Statistička analiza vrednosti serumskog kreatinina obe grupe u jedinici vremena

	Kreatinin.1	Kreatinin.4h	Kreatinin.12h	Kreatinin.24h	Kreatinin.48h
Kreatinin.1	-				
Kreatinin.4h	0,949	-			
Kreatinin.12h	<0,001	<0,001			
Kreatinin.24h	1,000	1,000	<0,001		
Kreatinin.48h	0,005	0,504	1,000	0,008	
Kreatinin.72h	0,018	1,000	1,000	0,079	1,000

Ovakav obrazac kretanja kreatinina — inicijalni porast u ranom postoperativnom periodu, praćen stabilizacijom i blagim oscilacijama — u skladu je sa očekivanom hemodinamskom i inflamatornom reakcijom organizma nakon kardiohirurškog zahvata. Posebno treba naglasiti da nijedna od registrovanih promena nije imala kliničku manifestaciju u vidu razvoja akutnog oštećenja bubrega.

Na Grafikonu 12. prikazana je vremenska dinamika serumskog kreatinina, koja jasno ilustruje blagi tranzitorni porast u ranim satima nakon operacije, bez progresivnog trenda ka pogoršanju renalne funkcije.



Grafikon 12. Vrednosti serumskog kreatinina u funkciji proteklog vremena od operacije

Sumirajući dobijene vrednosti, i pored statistički značajnih razlika u pojedinim vremenskim tačkama, rezultati ne ukazuju na klinički značajnu povezanost između laboratorijski potvrđene rezistencije na acetilsalicilnu kiselinu i postoperativnog oštećenja bubrežne funkcije. Ovi nalazi dodatno potvrđuju da rezistencija na ASA, u okviru ispitivane populacije, nije bila faktor rizika za razvoj ranog postoperativnog akutnog oštećenja bubrega.

4.4.3. *Krvarenje i nadoknada derivata krvi*

U cilju procene postoperativnog krvarenja, analizirana je količina izdrenirane krvi u vremenskim intervalima od 4, 12, 24 i 48 časova nakon operativnog zahvata, kao i ukupna drenaža do momenta vađenja drenova. Kao što je prikazano u Tabeli 27, nije utvrđena statistički značajna razlika između ispitivanih grupa ni u jednoj od posmatranih vremenskih tačaka.

Tabela 27. – Parametri postoperativnog krvarenja

		Grupa 1	Grupa 2	p
Drenaža 4h		150 (0-600)	175 (0-500)	0,267
Drenaža 12h		350 (50-1750)	350 (50-1350)	0,806
Drenaža 24h		500 (50-2200)	500 (150-1550)	0,362
Najniži Hgb u prvih 24h		103,0±14,8	102,6±14,4	0,882
Tamponada	Ne	134 (98,5%)	33 (97,1%)	0,490
	Da	2 (1,5%)	1 (2,9%)	
Revizija hemostaze	Ne	132 (97,1%)	32 (94,1%)	0,406
	Da	4 (2,9%)	2 (5,9%)	
Drenaža 48h		700 (100-3300)	700 (150-2450)	0,702
Ukupna drenaža pre vađenja drenova		700 (100-3300)	750 (150-4500)	0,669
Pleuralni dren izvadjeni nakon h		45 (24-52)	46,5 (24,0-52,0)	0,740
Medijastinalni dren izvađen nakon h		45 (24-52)	46,5 (24-52)	0,740

Medijana drenaže nakon 4 časa iznosila je 150 ml u prvoj i 175 ml u drugoj grupi ($p=0,267$), nakon 12 časova 350 ml u obe grupe ($p=0,806$), dok je nakon 24 časa medijana iznosila 500 ml u obe grupe ($p=0,362$). Ukupna drenaža do 48 časova, kao i ukupna drenaža pre vađenja drenova, takođe nije pokazala statistički značajne razlike između grupa (700 ml vs 700 ml; $p=0,702$, odnosno 700 ml vs 750 ml; $p=0,669$). Vreme uklanjanja pleuralnih i medijastinalnih drenova bilo je uporedivo između grupa ($p=0,740$), što dodatno potvrđuje odsustvo klinički relevantnih razlika u postoperativnom krvarenju.

Analiza dinamike drenaže u funkciji vremena (Tabela 28, 29) pokazala je očekivani progresivni porast kumulativne količine drenirane tečnosti (150 ml nakon 4h, 350 ml nakon 12h, 500 ml nakon 24h i 700 ml ukupno). Friedman-ov test ukazao je na postojanje statistički značajne razlike u ponavljanim merenjima ($\chi^2=497,2$; $p<0,001$), što odražava fiziološki očekivanu dinamiku postoperativne drenaže. Post hoc Wilcoxon-ov test sa Bonferroni korekcijom potvrdio je statistički značajne razlike između svih vremenskih tačaka ($p<0,001$), što je rezultat kumulativnog karaktera merenja, a ne razlike između ispitivanih grupa.

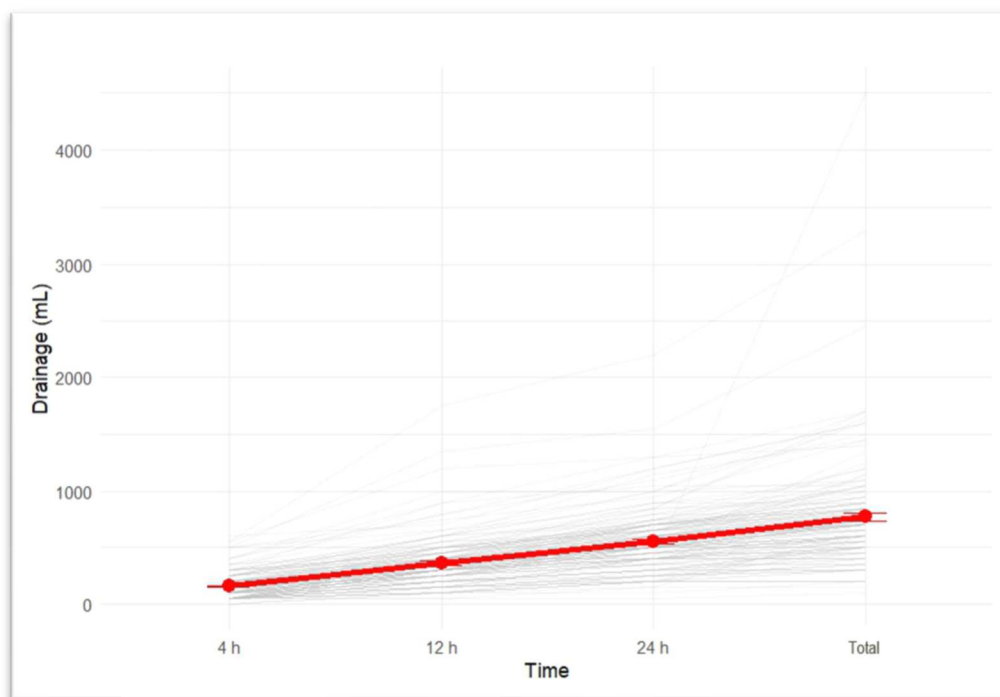
Tabela 28. Postoperativna drenaža u funkciji vremena

Drenaža 4h	Drenaža 12h	Drenaža 24h	Ukupna drenaža
150	350	500	700

Tabela 29. Statistička analiza drenaže u funkciji vremena

	Drenaža 4h	Drenaža 12h	Drenaža 24h
Drenaža 4h	-		
Drenaža 12h	<0,001	-	
Drenaža 24h	<0,001	<0,001	-
Ukupna drenaža	<0,001	<0,001	<0,001

Grafikon 13. ilustruje linearan, predvidiv trend porasta drenaže u obe grupe bez divergencije između njih.



Grafikon 13. Trend drenaže u obe grupe u funkciji vremena

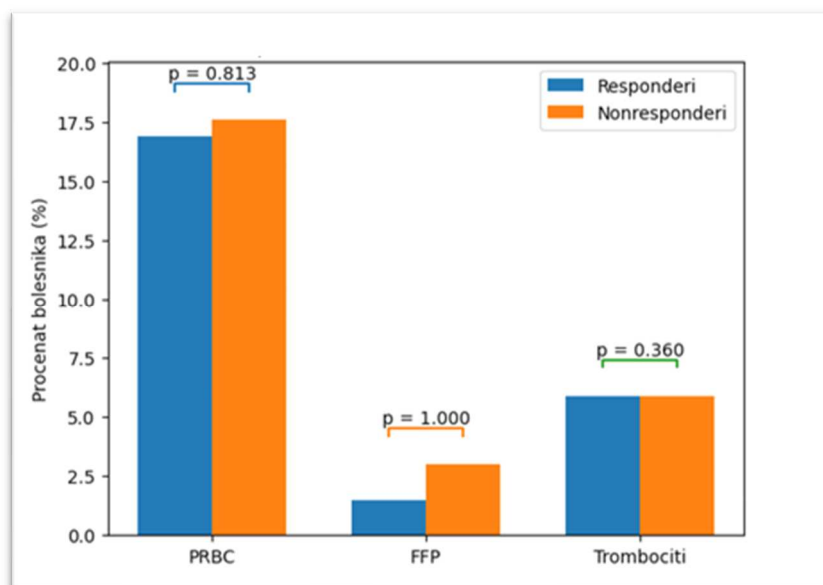
U postoperativnom periodu praćena je i potreba za nadoknadom derivata krvi — koncentrovanih eritrocita (PRBC), sveže smrznute plazme (FFP) i trombocita (Tabela 30). Najčešće je bila neophodna transfuzija koncentrovanih eritrocita (16,9% u prvoj vs 17,6% u

drugoj grupi; $p=0,813$), dok je primena FFP i trombocita bila sporadična (FFP: 1,5% vs 3%; trombociti: 5,9% vs 5,9%), bez statistički značajnih razlika između grupa tabela 30.

Tabela 30. Postoperativna nadoknada derivata krvi

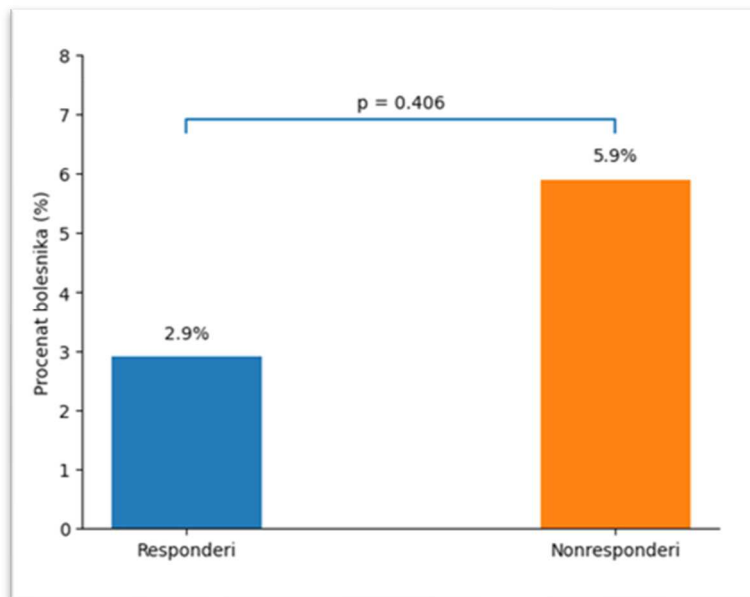
		Grupa 1	Grupa 2	p
PRBC	Ne	113 (83.1%)	28 (82.4%)	0.813
	Da	23 (16.9%)	6 (17.6%)	
FFP	Ne	134 (98.5%)	33 (97%)	1
	Da	2 (1.5%)	1 (3%)	
Trombociti	Ne	128 (94.1%)	32 (94.1%)	0.36
	Da	8 (5.9%)	2 (5.9%)	

Na Grafikonu 14. ilustrovana je uporediva potreba za postoperativnom nadoknadom krvnih derivata kod respondera i nonrespondera na acetilsalicilnu kiselinu, bez statistički značajnih razlika između grupa.



Grafikon 14. Postoperativna nadoknada krvnih derivata

Revizija hemostaze bila je neophodna kod 4 bolesnika (2,9%) u prvoj i 2 bolesnika (5,9%) u drugoj grupi, bez statistički značajne razlike ($p=0,406$). Incidenca srčane tamponade bila je niska i takođe bez značajne razlike između grupa (1,5% vs 2,9%; $p=0,490$). Ovi podaci ukazuju da laboratorijski potvrđena rezistencija na acetilsalicilnu kiselinu nije bila povezana sa povećanim rizikom od klinički značajnog postoperativnog krvarenja niti sa većom učestalošću hirurške reintervencije zbog hemostaze – grafikon 15.



Grafikon 15. Revizija heomstaze

4.4.4. Ostale postoperativne komplikacije i događaji od značaja

U postoperativnom periodu kod ispitanika praćena je pojava tranzitornog ishemijskog ataka (TIA-e) i cerebrovaskularnog insulta (CVI), kao kliničkih manifestacija ishemijskog centralnog nervnog sistema. Pored njih, u ovoj grupi neželjenih događaja praćeni su i pojava plućne embolije, značajne ishemijske gastro-intestinalnog trakta (infarkt creva), produženo vreme boravka u jedinici intenzivnog lećenja, kao i pojava duboke infekcije grudne rane – tabela 31.

Tabela 30. Postoperativne komplikacije

		Grupa 1	Grupa 2	p
TIA	Ne	134 (98.5%)	36 (100%)	1
	Da	2 (1.5%)	0	
CVI	Ne	135 (99.2%)	33 (97%)	0,44
	Da	1 (0.8%)	1 (3%)	
Infarkt creva	Ne	136 (100%)	34 (100%)	1

	Da	0	0	
Plućna embolija	Ne	136 (100)	34 (100%)	1
	Da	0	0	
Produženo vreme boravka u ICU	Ne	107 (78.7%)	30 (88.2%)	0.23
	Da	29 (21.3%)	4 (11.8%)	
Duboka infekcija rane	Ne	135 (99.2%)	32 (94.1%)	0.14
	Da	1 (0.8%)	2 (5.9%)	
Rehospitalizacija unutar 30 dana	Da	2 (1,5%)	2 (8,8%)	0,025

Incidencija TIA-e bila je niska i zabeležena je kod 2 bolesnika (1,5%) u prvoj grupi, dok u drugoj grupi nije registrovan nijedan slučaj ($p=1,000$). Cerebrovaskularni insult je dijagnostikovao kod jednog bolesnika u obe grupe (0,8% vs 3%; $p=0,44$), bez statistički značajne razlike. U posmatranom uzorku nije zabeležen nijedan slučaj infarkta creva niti plućne embolije u obe grupe ispitanika.

Produženi boravak u jedinici intenzivnog lečenja zabeležen je kod 29 bolesnika (21,3%) u prvoj i 4 bolesnika (11,8%) u drugoj grupi, bez dostizanja statističke značajnosti ($p=0,23$). Duboka infekcija grudne rane registrovana je kod jednog bolesnika (0,8%) u prvoj i dva bolesnika (5,9%) u drugoj grupi ($p=0,14$), takođe bez statistički značajne razlike.

Rehospitalizacija u periodu od 30 dana nakon operacije zabeležena je kod 2 bolesnika (1,5%) u grupi respondera i kod 2 bolesnika (8,8%) u grupi nonrespondera. Učestalost rehospitalizacije bila je statistički značajno viša u grupi nonrespondera ($p=0,025$).

Neophodno je napomenuti da je analiza sprovedena primenom Fisher-ovog egzaktnog testa, obzirom na mali broj događaja u pojedinim kategorijama. Iako između grupa nije utvrđena statistički značajna razlika ni za jedan od praćenih ishoda, treba naglasiti da je ukupna incidenca komplikacija bila izuzetno niska. Zbog malog broja događaja i malog apsolutnog broja slučajeva, statistička snaga analize je, za ove kategorije, ograničena.

4.4.5. Okludirani graftovi

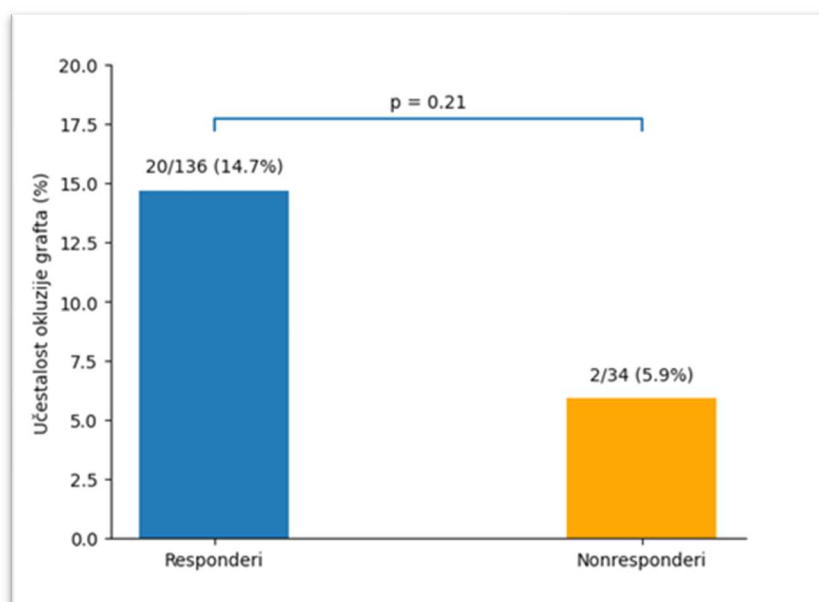
U okviru ranog postoperativnog praćenja sprovedena je CT koronarografija sa ciljem procene prohodnosti aorto-koronarnih graftova i identifikacije eventualnih okluzija. Dobijeni rezultati prikazani su u Tabeli 31.

Okluzija grafta registrovana je kod 20 bolesnika (14,7%) u grupi respondera i kod 2 bolesnika (5,9%) u grupi nonrespondera, bez statistički značajne razlike između grupa ($p=0,21$) – tabela 31.

Tabela 31. Okludirani graftovi

		Grupa 1	Grupa 2	p
Okludirani graftovi	Ne	116 (85,3%)	32 (94.1%)	0,21
	Da	20 (14,7%)	2 (5,9%)	

Iako je numerički veća učestalost okluzije zabeležena u grupi respondera, razlika nije dostigla nivo statističke značajnosti. Ovakav nalaz ukazuje da laboratorijski potvrđena rezistencija na acetilsalicilnu kiselinu nije bila povezana sa povećanim rizikom od rane okluzije grafta u ispitivanoj populaciji – grafikon 16.



Grafikon 16. Postoperativna okluzija grafta cerifikovana CT pregledom

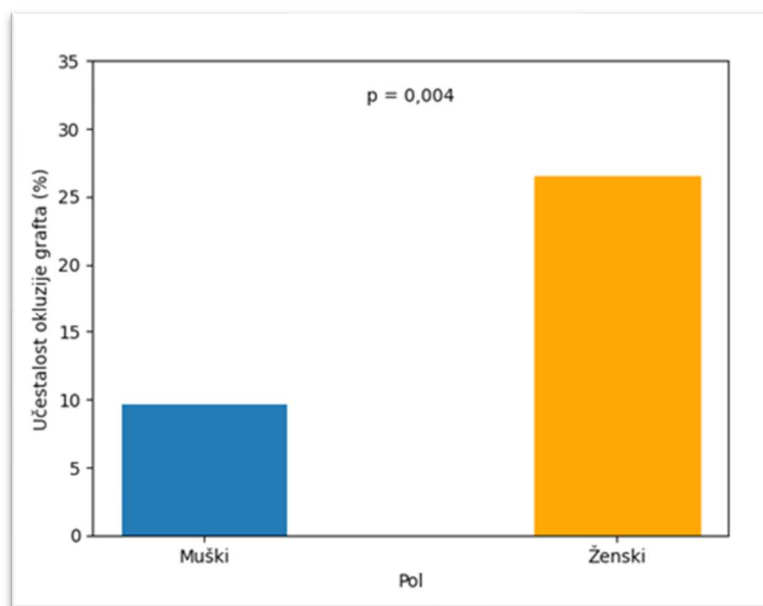
U cilju identifikacije potencijalnih faktora povezanih sa ranom okluzijom grafta, sprovedena je dodatna analiza učestalosti ovog događaja u odnosu na pol ispitanika, obzirom na poznate anatomske i kliničke razlike između muškaraca i žena. Rezultati ove analize prikazani su u Tabeli 32.

Tabela 32. Okludirani graftovi – distribucija po polu ispitanika

Okludirani graftovi	Pol		p vrednost
	Muški	Ženski	
Ne	123 (90,4%)	25 (73,5%)	0,004
Da	13 (9,6%)	9 (26,5%)	

U analizi povezanosti pola i rane okluzije grafta, okluzija je registrovana kod 9 od 34 žene (26,5%) i kod 13 od 136 muškaraca (9,6%). Učestalost okluzije bila je statistički značajno viša kod žena u poređenju sa muškarcima ($p=0,004$).

Ženski pol bio je udružen sa značajno većim rizikom rane graft okluzije. Relativni rizik iznosio je 2,77 (95% CI 1,31–5,83), što ukazuje da su žene imale gotovo tri puta veći rizik razvoja okluzije u odnosu na muškarce. Analiza odnosa šansi pokazala je da je verovatnoća okluzije kod žena bila više nego trostruko veća (OR 3,41; 95% CI 1,30–8,95) – grafikon 17.



Grafikon 17. Rana okluzija grafta u odnosu na pol

Ovi rezultati ukazuju da je pol značajno povezan sa ranom prohodnošću graftova u ispitivanoj populaciji.

4.4.6. Tridestodnevni mortalitet

Ukupna smrtnost u prvih 30 dana nakon operativnog zahvata bila je niska u obe grupe ispitanika. Smrtni ishod zabeležen je kod 2 bolesnika (1,5%) u grupi respondera, dok u grupi nonrespondera nije registrovan nijedan slučaj. Razlika između grupa nije bila statistički značajna ($p>0,99$) – tabela 33.

Tabela 33. Tridesetodnevni mortalitet

	grupa 1	grupa 2	p vrednost
tridesetodnevni mortalitet	2 (1.5%)	0	>0.99

4.4.7. Kompozitni tridesetodnevni ishemijski/trombotski ishod

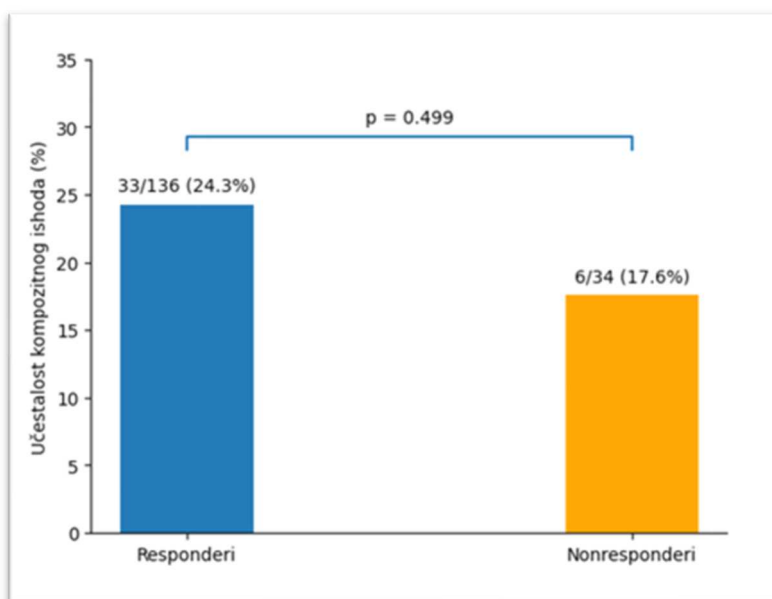
Obzirom na retku pojavu pojedinačnih kliničkih događaja izvršena je i analiza kompozitnog ishoda koji objedinjuje klinički srodne i patofiziološki povezane ishode, sa ciljem povećanja statističke snage i smanjenja rizika od lažno negativnih rezultata. U sklopu kompozitnog događaja analizirana je pojava infarkta miokarda, CT verifikovane okluzije grafta, cerebrovaskularniog insulta i ukupnog tridesetodnevnog mortaliteta – tabela 34.

Tabela 34. Tridesetodnevni kompozitni ishod

	Grupa 1	Grupa 2	P vrednost
Infarkt miokarda	8 (5.9%)	2 (5.9%)	>0.99
Okluzija grafta	20 (14.7%)	2 (5.9%)	0.21
Moždani udar	3 (2.2%)	2 (5.9%)	0.25
Ukupni tridesetodnevni mortalitet	2 (1,5%)	0	>0.99
Kompozitni ishod	33/136 (24,3%)	6/34 (17.6%)	0.499

Statističkom analizom primenom Fisher-ovog egzaktnog testa nije utvrđena statistički značajna razlika između grupa ($p = 0,499$). Izračunati odnos šansi (OR) iznosio je 1,50 (95% CI: 0,57–3,92).

Grafikon 18. prikazuje učestalost tridesetodnevnog kompozitnog ishoda, koji obuhvata infarkt miokarda, okluziju grafta, moždani udar i ukupni mortalitet.



Grafikon 18. Kompozitni 30-o dnevni ishod

Iako je kompozitni tridesetodnevni ishod numerički bio češći u Grupi 1, razlika između grupa nije dostigla statističku značajnost, što ukazuje da laboratorijski definisana rezistencija na acetilsalicilnu kiselinu nije bila povezana sa povećanim rizikom od nastanka ovog kompozitnog ishoda događaja.

5. DISKUSIJA

U ispitivanoj kohorti od 170 bolesnika podvrgnutih elektivnoj hirurškoj revaskularizaciji miokarda, laboratorijski potvrđena rezistencija na acetilsalicilnu kiselinu (ASPI > 550) registrovana je kod 20% ispitanika, dok je 80% bolesnika bilo u grupi respondera. Ova prevalenca je u skladu sa podacima iz literature, gde se učestalost laboratorijski definisane aspirin rezistencije u populaciji sa stabilnom ili uznapredovalom aterosklerotskom bolešću najčešće kreće između 10% i 30%, u zavisnosti od korišćenog testa i definisanog praga vrednosti laboratorijskih testova (104,105).

Varijabilnost učestalosti u literaturi objašnjava se razlikama u metodologiji merenja (svetlosna transmisivna agregometrija, Multiplate/ASPI, VerifyNow, određivanje tromboksan metabolita), kao i heterogenošću ispitivanih populacija (106). U tom kontekstu, nalaz od 20% u našoj studiji može se smatrati očekivanim i klinički relevantnim, jer potvrđuje da je rezistencija na ASA prisutna kod približno jedne petine bolesnika koji dolaze na kardiohiruršku intervenciju.

Analiza distribucije po polu nije pokazala statistički značajnu razliku između grupa (muški pol: 78,7% kod respondera naspram 79,4% kod nonrespondera; $p = 0,925$). Iako pojedini radovi ukazuju na moguće polne razlike u trombocitnoj reaktivnosti i farmakodinamskom odgovoru na ASA, pri čemu žene u nekim studijama pokazuju višu rezidualnu reaktivnost trombocita uprkos terapiji, ovi nalazi nisu konzistentni u svim populacijama i pri svim metodama testiranja (107). U našoj kohorti, odsustvo razlike sugerise da pol nije bio determinanta laboratorijski potvrđene rezistencije na ASA.

Kada je reč o telesnoj konstituciji, prosečan indeks telesne mase (BMI) bio je gotovo identičan u obe grupe (27,7 kg/m² kod respondera naspram 27,8 kg/m² kod nonrespondera; $p = 0,743$). U literaturi je opisana povezanost gojaznosti i povećane trombocitne reaktivnosti, kao i potencijalno slabijeg farmakodinamskog efekta ASA, što se objašnjava hroničnim inflamatornim stanjem, povećanim prometom trombocita i metaboličkim poremećajima prisutnim kod gojaznih bolesnika (105,108). Ipak, u našoj studiji nije potvrđena povezanost između BMI i rezistencije na ASA, što može biti posledica relativno ujednačene raspodele telesne mase u uzorku, kao i činjenice da BMI kao globalni antropometrijski pokazatelj ne odražava u potpunosti visceralnu gojaznost i metabolički rizik, koji su potencijalno relevantniji za trombocitnu hiperreaktivnost (108).

U ispitivanoj kohorti, učestalost ključnih kardiovaskularnih faktora rizika i komorbiditeta bila je visoka u obe grupe, što je očekivano za populaciju bolesnika sa uznapredovalom koronarnom bolešću upućenih na hiruršku revaskularizaciju. Istovremeno, nijedan od analiziranih faktora rizika nije se statistički značajno razlikovao između respondera i nonrespondera na ASA.

Arterijska hipertenzija i hiperlipoproteinemija bile su gotovo univerzalno prisutne u obe grupe ispitanika (HTA 99,3% vs 100%, $p=1,000$; HLP 95,6% vs 91,2%, $p=0,304$), dok je diabetes mellitus bio čest (50,7% vs 64,7%, $p=0,144$), ali bez statistički značajne razlike. Ovakav nalaz je metodološki povoljan, budući da su diabetes mellitus i dislipidemija među najčešće opisivanim kliničkim stanjima koja su povezana sa povećanom bazalnom reaktivnošću trombocita, ubrzanim prometom trombocita i većom verovatnoćom nepotpune

inhibicije tromboksanskog puta pri standardnim dozama acetilsalicilne kiseline. U literaturi je opisano da kod bolesnika sa dijabetesom može postojati ubrzani oporavak aktivnosti ciklooksigenaze-1 (COX-1) i sinteze tromboksana tokom 24-časovnog intervala između doza, što je povezano sa telesnom masom, stepenom metaboličke kontrole i drugim parametrima insulinske rezistencije. Ovaj fenomen predstavlja jedan od potencijalnih mehanizama varijabilnosti u odgovoru na terapiju acetilsalicilnom kiselinom i može doprineti pojavi laboratorijski detektovane rezistencije (108). *Pamukcu et al* su pokazali da hiperlipoproteinemija može biti udružena sa smanjenom reaktivnošću (laboratorijski dokazanom) na acetilsalicilnu kiselinu, pri čemu su više koncentracije ukupnog i LDL holesterola povezane sa izraženijom rezidualnom trombocitnom agregacijom uprkos primenjenoj antiagregacionoj terapiji (109).

Pušački status nije se razlikovao među grupama (69,9% vs 58,8%, $p=0,219$). *Hung* sa saradnicima je utvrdio da pušenje uopšteno povećava trombocitnu aktivaciju i prokoagulantni potencijal te da akutno može i pojačati trombotičnu aktivnost i u prisustvu terapije acetilsalicilnom kiselinom (110). Obzirom da je u posmatranom uzorku distribucija pušenja slična između grupa, ovaj faktor verovatno nije doprineo grupnim razlikama.

U okviru ove studije, peri/postoperativni infarkt miokarda (IM) definisan je u skladu sa kriterijumima iz Četvrte univerzalne definicije infarkta miokarda - MI tip 5. Prema ovom okviru, sama izolovana postoperativna elevacija troponina nakon CABG nije dovoljna za dijagnozu MI-5, jer se povišene vrednosti očekuju i nakon rutinske procedure; za postavljanje dijagnoze neophodna je kombinacija značajnog porasta kardiospecifičnih biomarkera (tipično $>10 \times 99$. percentila) uz dodatni dokaz nove ishemije (EKG, imidžing ili angiografski nalaz) (111). Dakle, pored laboratorijskih vrednosti kardiospecifičnih enzima, za dijagnostikovanje perioperativnog događaja neophodna je i integracija kliničkih, EKG i ehokardiografskih parametara što je u skladu sa preporukama za postupanje kod sumnje na ranopostoperativnu ishemiju i/ili *graft-failure* nakon CABG (60). Ovakav pristup je klinički važan jer smanjuje rizik od lažno pozitivnih dijagnoza IM, naročito u situaciji kada je perioperativna povreda miokarda (biohemijski registrovana) očekivana i često benignog toka.

U našoj kohorti, incidenca IM bila je identična u obe grupe (5,9% kod respondera i 5,9% kod nonrespondera; $p>0,99$), bez potrebe za hitnom rekoronarografijom ili ponovnom revaskularizacijom. Slične stope perioperativnog infarkta miokarda (IM) nakon elektivne CABG operacije opisane su i u savremenoj literaturi, pri čemu se incidenca periproceduralnog IM, u zavisnosti od primenjenih dijagnostičkih kriterijuma (CK-MB vs. hs-cTnT, univerzalna definicija IM), kreće u rasponu od 3% do 10% kod elektivnih bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću (112).

Rezultati ove studije pokazuju da laboratorijski potvrđena rezistencija na ASA, u okviru ispitivanog uzorka i standardizovanog perioperativnog protokola, nije bila udružena sa većim rizikom klinički manifestne perioperativne ishemije miokarda. Ovo se može tumačiti u svetlu činjenice da je perioperativni trombotski rizik u elektivnim uslovima multifaktorijalan i da zavisi od tehničkih faktora (kvalitet distalnih anastomoza, protok kroz graft), bioloških karakteristika grafta (venski vs. arterijski), sistemskog inflamatornog odgovora, kao i opšteg kliničkog profila bolesnika, a ne isključivo od preoperativno laboratorijski procenjene trombocitne reaktivnosti (112, 45). Odsustvo potrebe za hitnom rekoronarografijom ili ponovnom revaskularizacijom dodatno potvrđuje da subkliničke razlike u trombocitnoj funkciji nisu imale klinički značajnu reperkusiju u ranom postoperativnom periodu u našem uzorku.

Kinetika kardiospecifičnih enzima u našoj studiji pokazala je očekivani postoperativni obrazac. Hs-TnT je imao najviše vrednosti u periodu 4–12 sati, uz postepeni pad do 72. sata, dok je CK dostizao maksimum nešto kasnije (najčešće u intervalu 12–24 sata), a CK-MB je pratio obrazac ranijeg porasta (4–12 sati) i potom opadanja. Ovakav obrazac je u skladu sa savremenim nalazima koji pokazuju da visoko-senzitivni troponini nakon CABG često dostižu visoke vrednosti čak i kod nekomplikovanog postoperativnog toka, pri čemu je vrh često u prvih 6–12 sati, a povišene vrednosti mogu perzistirati i nakon 48 sati. Upravo zbog te „fiziološke“ postoperativne elevacije, više savremenih analiza naglašava da se granične vrednosti za MI-5 zasnovane na starijim, konvencionalnim preporukama moraju tumačiti oprezno kada se koriste visoko-senzitivni testovi (113,114).

U poređenju između grupa, u našim rezultatima nije bilo razlike u CK i CK-MB ni u jednoj vremenskoj tački, dok je kod hs-TnT registrovana prolazna statistički značajna razlika u 48. satu od operativnog zahvata (više vrednosti u grupi respondera; $p=0,002$), koja se u 72. satu više nije održala. Klinička interpretacija ovakvog nalaza mora biti oprezna iz nekoliko razloga. Prvo, izolovana razlika u jednoj vremenskoj tački bez konzistentnog obrasca kroz više merenja i bez paralelnih razlika u CK-MB (marker koji se tradicionalno smatra specifičnijim za perioperativni MI u kontekstu kardiohirurgije) sugerise da je verovatnije reč o varijabilnosti postoperativne kinetike troponina, nego o razlici u stvarnom stepenu ishemijskog oštećenja miokarda (113,115). Drugo, odsustvo razlike u učestalosti kliničkog IM između grupa dodatno podržava zaključak da pomenuta troponinska razlika nije imala jasnu kliničku korelaciju. Potencijalni mehanizmi koji mogu objasniti ovakvu prolaznu razliku u vrednostima hs-TnT uključuju: individualne razlike u stepenu intraoperativne miokardne manipulacije i reperfuzione povrede, mikroembolizaciju, varijacije u kardioplegičnoj protekciji i trajanju hipotermije, kao i razlike u perioperativnoj hemodinamici i bubrežnoj eliminaciji troponina.

Bez obzira što se se rezistencija na acetilsalicilnu kiselinu često posmatra kao potencijalni faktor povećanog trombotičkog rizika, naročito u kontekstu pojačane trombocitne reaktivnosti nakon kardiohirurških intervencija, dostupni podaci ukazuju da i sama kardiohirurška procedura, posebno kada se izvodi uz upotrebu ekstrakorporalnog krvotoka (CPB), može značajno modifikovati funkciju i kinetiku trombocita. CPB je povezan sa aktivacijom, potrošnjom i hemodilucijom trombocita, kao i sa povećanim trombocitnim prometom, što dovodi do pojave mlađih, metabolički aktivnijih trombocita sa većim potencijalom agregacije. Ovi novonastali trombociti mogu pokazivati relativno smanjenu osetljivost na ciklooksigenaznu inhibiciju acetilsalicilnom kiselinom (ASA), što se klinički može manifestovati kao prolazno slabljenje antitrombocitnog efekta u ranom postoperativnom periodu, nezavisno od preoperativno utvrđenog potojanja (ne)rezistencije na ASA (114,115).

Zaključno, naši rezultati pokazuju da laboratorijski potvrđena rezistencija na ASA nije bila povezana sa većom učestalošću peri/postoperativnog infarkta miokarda, niti sa nepovoljnijim ukupnim trendom kardiospecifičnih enzima. Prolazna razlika hs-TnT u 48. satu, bez razlika u CK/CK-MB i bez kliničke korelacije u pogledu IM, najverovatnije odražava biološku i perioperativnu varijabilnost kinetike troponina, a ne klinički relevantno povećanje ishemijskog oštećenja miokarda.

U ispitivanoj populaciji bolesnika, primenom KDIGO kriterijuma, nije registrovan nijedan slučaj akutnog oštećenja bubrega (AKI) u ranom postoperativnom periodu. Ovaj nalaz je u skladu sa podacima iz literature, imajući u vidu da je *CSA-AKI* (cardiac surgery-associated AKI) česta komplikacija nakon CABG, sa široko varijabilnom incidencom u zavisnosti od definicije, rizika bolesnika i perioperativnog pristupa (116,117). Ipak, odsustvo

dijagnostikovane akutne bubrežne insuficijencije ne isključuje postojanje tranzitornih, subkliničkih promena renalne funkcije, već pre ukazuje da registrovani porasti serumske koncentracije kreatinina nisu prešle prag klinički definisane disfunkcije prema KDIGO kriterijumima (103).

U elektivnim CABG procedurama kod bolesnika sa očuvanom preoperativnom bubrežnom funkcijom, incidenca klinički značajnog AKI (KDIGO \geq stadijum 1) najčešće se kreće između 5% i 10%, dok je potreba za renalnom nadoknadnom terapijom znatno ređa (<2%) (118, 119). Odsustvo AKI u našoj populaciji može se objasniti elektivnim karakterom zahvata, standardizovanim perioperativnim protokolom, kao i verovatno niskim preoperativnim rizikom ispitanika za razvoj AKI.

Iako je zabeležen statistički značajan porast serumskog kreatinina u 12. postoperativnom satu, kao i razlike između grupa u 24. i 72. satu, apsolutne vrednosti nisu dostigle prag za dijagnozu AKI prema KDIGO kriterijumima. Ovakav obrazac (tranzitorni porast kreatinina u ranoj fazi nakon operacije, praćen stabilizacijom) u skladu je sa poznatom patofiziologijom kardiohirurški indukovano renalnog stresa, koji uključuje hemodiluciju, inflamatorni odgovor na CPB, oksidativni stres i prolazne promene renalne perfuzije (117,120).

Važno je naglasiti da CPB može dovesti do subkliničkog tubularnog oštećenja čak i u odsustvu manifestnog porasta kreatinina, što ukazuje na ograničenu senzitivnost serumskog kreatinina kao ranog biomarkera renalne disfunkcije (120). Međutim, u našoj kohorti nije registrovan progresivni trend niti klinička manifestacija pogoršanja bubrežne funkcije, što potvrđuje da je uočena dinamika bila prolazna i bez kliničkog značaja.

Rezultati iz ovog istraživanja ne ukazuju na povezanost između laboratorijski definisane smanjene osetljivosti na acetilsalicilnu kiselinu i postoperativne renalne disfunkcije. Iako se pojačana trombocitna reaktivnost teorijski može dovesti u vezu sa mikrovaskularnim trombotskim događajima i renalnom hipoperfuzijom, dostupna literatura ne potvrđuje jasnu i nezavisnu vezu između ASA rezistencije i razvoja AKI nakon CABG. Time se potvrđuje da je postoperativni rizik za razvoj AKI multifaktorijalan i primarno determinisan hemodinamskim, inflamatornim faktorima, kao i prisutnim komorbiditetima, a ne izolovanim parametrima trombocitne funkcije (121).

Odsustvo akutnog oštećenja bubrega u obe grupe navodi na zaključak da laboratorijski potvrđena rezistencija na ASA u našoj populaciji nije imala klinički značajan uticaj na postoperativnu renalnu funkciju.

Prema dostupnoj literaturi, postoperativno krvarenje nakon elektivne CABG operacije najčešće se kreće u rasponu od 500 do 1000 ml u prvih 24–48 časova, dok je potreba za revizijom hemostaze prisutna kod 2–6% bolesnika (122,123). U našoj studiji, medijana ukupne drenaže (700 ml) uklapa se u očekivane vrednosti za elektivne procedure, dok je stopa revizije (2,9% vs 5,9%) u granicama prijavljenim u savremenim serijama.

Ovim istraživanjem nije utvrđena statistički značajna razlika u količini postoperativne drenaže između bolesnika sa laboratorijski potvrđenom rezistencijom na acetilsalicilnu kiselinu i onih sa očuvanom osetljivošću na ASA, ni u jednom od posmatranih vremenskih intervala, incidenci tamponade niti potrebi za hirurškom revizijom hemostaze. Ovi nalazi ukazuju da preoperativni ASPI status nije bio povezan sa povećanim rizikom od klinički značajnog postoperativnog krvarenja. Važno je naglasiti da je dinamika drenaže u obe grupe

pokazala linearan, predvidiv porast kumulativne količine krvi tokom vremena, bez divergencije između grupa, što dodatno potvrđuje da registrovane razlike nisu bile posledica poremećaja hemostaze, već očekivane postoperativne fiziologije. Statistička značajnost Friedman-ovog testa odražava kumulativni karakter merenja, a ne patološku progresiju krvarenja.

Iako je teoretski moguće da bolesnici sa smanjenim odgovorom na ASA imaju niži rizik od krvarenja usled manje izražene inhibicije trombocita, naši rezultati ne ukazuju na takvu kliničku razliku. Ovo je u skladu sa studijama koje pokazuju da laboratorijski parametri trombocitne funkcije imaju ograničenu prediktivnu vrednost za perioperativno krvarenje u kardiohirurgiji, gde hemostaza zavisi od kompleksne interakcije faktora: hirurške tehnike, trajanja CPB, hemodilucije, inflamatornog odgovora i koagulacione ravnoteže (124,125).

Stopa transfuzije PRBC u obe grupe (oko 17%) odgovara podacima iz savremenih registara za elektivni CABG, gde se učestalost transfuzije eritrocita kreće između 15% i 30%, u zavisnosti od rizičnog profila i primenjenih restriktivnih transfuzionih strategija (123,126). Niska učestalost primene FFP i trombocita dodatno potvrđuje odsustvo koagulopatije kliničkog značaja.

Savremene ESC/EACTS preporuke za miokardnu revaskularizaciju predlažu nastavak terapije acetilsalicilnom kiselinom u perioperativnom periodu kod bolesnika koji se podvrgavaju CABG, jer koristi u prevenciji trombotskih komplikacija nadmašuju potencijalni rizik od povećanog krvarenja (Class I preporuka) (60). Dodatno, EACTS preporuke o perioperativnoj medikaciji potvrđuju da monoterapija ASA ne predstavlja značajan nezavisan faktor rizika za ozbiljno postoperativno krvarenje kod elektivnih bolesnika, naročito kada je primenjen standardizovan hirurški i transfuzioni protokol (127).

Na osnovu dobijenih podataka, možemo zaključiti da su naši nalazi u skladu sa savremenim dokazima i preporukama koje ukazuju da nastavak ASA terapije, kao i varijabilnost u laboratorijskom odgovoru na ASA, ne predstavljaju nezavisan prediktor klinički relevantnog postoperativnog krvarenja kod elektivnih CABG procedura. Time se dodatno potvrđuje da laboratorijski definisana rezistencija na acetilsalicilnu kiselinu, u okviru standardizovanog perioperativnog lečenja, nema klinički značajan uticaj na rane hemoragijske ishode.

Incidenca ozbiljnih postoperativnih nepoželjnih događaja bila je niska i bez statistički značajnih razlika između bolesnika sa očuvanom osetljivošću na ASA i onih sa laboratorijski potvrđenom rezistencijom, sa izuzetkom rehospitalizacije unutar 30 dana. Ovakav obrazac ukazuje da laboratorijski definisana ASA (ne)responsivnost nije bila povezana sa povećanim rizikom ranih sistemskih tromboembolijskih ili infektivnih komplikacija nakon elektivne CABG operacije.

Incidenca cerebrovaskularnih događaja u našoj kohorti (TIA 1,5%; CVI 0,8–3%) nalazi se u opsegu prijavljenom u savremenoj literaturi, gde se stopa perioperativnog moždanog udara nakon elektivne CABG kreće između 1% i 3% (128,129). Prema ESC/EACTS preporukama za miokardnu revaskularizaciju, perioperativni moždani udar ostaje jedna od najozbiljnijih komplikacija kardiohirurgije, ali je njegov nastanak dominantno povezan sa aterosklerotskim opterećenjem aorte, manipulacijom tokom operacije i hemodinamskom nestabilnošću, a ne sa izolovanom varijabilnošću odgovora na ASA (60). Odsustvo razlike između grupa u našem uzorku dodatno potvrđuje da laboratorijski definisana ASA rezistencija verovatno nema značajan uticaj na rani cerebrovaskularni rizik u elektivnim uslovima.

U posmatranom uzorku nije zabeležen nijedan slučaj plućne embolije niti mezenterične ishemije, što je u skladu sa njihovom niskom incidencom u savremenim serijama elektivnih CABG procedura (<1%) (130). Produženi boravak u jedinici intenzivnog lečenja registrovan je kod približno petine bolesnika u prvoj grupi i 11,8% u drugoj, bez statističke značajnosti. U literaturi se produženi ICU boravak najčešće dovodi u vezu sa komorbiditetima, intraoperativnim komplikacijama i respiratornom disfunkcijom, dok direktna povezanost sa trombocitnom reaktivnošću nije jasno dokazana (131).

Incidenca duboke infekcije grudne rane u našoj kohorti (0,8% vs 5,9%) numerički je viša u grupi nonrespondera, ali bez statističke značajnosti. U savremenim registrima, učestalost duboke sternalne infekcije kreće se između 1% i 4%, uz dominantan uticaj faktora kao što su dijabetes, gojaznost, produženo trajanje operacije i transfuzija, dok uloga ASA rezistencije u ovom kontekstu nije potvrđena (132).

Jedini ishod kod koga je registrovana statistički značajna razlika bila je rehospitalizacija unutar 30 dana (1,5% vs 8,8%; $p=0,025$). Međutim, s obzirom na mali apsolutni broj događaja (2 vs 2 bolesnika) i relativno mali broj ispitanika u drugoj grupi, interpretacija ovog nalaza mora biti oprezna. Mala numerička promena u grupi sa manjim uzorkom može dovesti do statističke značajnosti bez jasne kliničke implikacije. U savremenoj literaturi, stopa 30-dnevne rehospitalizacije nakon CABG varira između 8% i 15%, najčešće usled srčanih, infektivnih ili respiratornih komplikacija (133). U tom kontekstu, apsolutne vrednosti u našoj kohorti ostaju niže od proseka prijavljenog u velikim registrima. Važno je naglasiti da je statistička analiza sprovedena primenom Fisher-ovog egzaktnog testa zbog malog broja događaja, što metodološki odgovara strukturi podataka, ali istovremeno ukazuje na ograničenu statističku snagu studije za retke ishode.

Veoma niska incidenca posmatranih tromboembolijskih, infektivnih i drugih ozbiljnih komplikacija u obe grupe potvrđuje povoljan peri/rani postoperativni profil kohorte i podržava zaključak da laboratorijski potvrđena rezistencija na acetilsalicilnu kiselinu nije bila povezana sa povećanim rizikom ranih postoperativnih neželjenih događaja nakon elektivne CABG operacije.

U okviru ranog postoperativnog praćenja, CT koronarografijom je registrovana okluzija grafta kod 14,7% bolesnika u grupi respondera i 5,9% bolesnika u grupi nonrespondera, bez statistički značajne razlike između grupa ($p=0,21$). Iako je numerički veća učestalost okluzije zabeležena u grupi sa očuvanom osetljivošću na ASA, odsustvo statističke značajnosti ukazuje da laboratorijski potvrđena rezistencija na acetilsalicilnu kiselinu nije bila povezana sa povećanim rizikom rane graft okluzije u našoj populaciji. Važno je naglasiti da je analiza sprovedena na relativno malom broju događaja, posebno u grupi nonrespondera, što ograničava statističku snagu za detekciju potencijalno suptilnih razlika. Numerički veća stopa okluzije u grupi respondera može biti posledica slučajne varijacije ili neravnomerne raspodele tipa graftova i tehničkih faktora, koji u ovoj analizi nisu dodatno stratifikovani.

Incidenca rane okluzije grafta nakon CABG u literaturi varira u zavisnosti od tipa grafta i metode detekcije. Kod venskih graftova, stopa okluzije u prvih 30 dana kreće se između 10% i 20%, dok je kod arterijskih graftova (posebno LIMA) značajno niža, najčešće <5% (38, 45). S obzirom na to da je u našoj kohorti ukupna incidenca okluzije iznosila približno 13%, dobijeni rezultat uklapa se u očekivane vrednosti za rani postoperativni period.

Patofiziološki, rana okluzija grafta najčešće je multifaktorijalna i nastaje kao posledica tehničkih faktora (kvalitet anastomoze, distalni runoff), tromboze usled endotelnog oštećenja (pokreće se trombocitna aktivacija, adhezija i formiranje tromba) i hemodinamskih uslova. Ovi procesi mogu biti pojačani tokom kardiopulmonalnog bajpasa usled sistemske inflamatorne i koagulacione aktivacije (39).

ESC/EACTS preporuke za miokardnu revaskularizaciju naglašavaju da je rana primena ASA nakon CABG (u prvih 6–24 časa) ključna za prevenciju graft tromboze (Class I), pri čemu se rutinsko testiranje funkcije trombocita radi prilagođavanja terapije u stabilnih bolesnika ne preporučuje zbog nedostatka dokaza da takav pristup poboljšava kliničke ishode (60). Opravdano bi bilo pretpostaviti da smanjena inhibicija trombocita može povećati rizik trombotske okluzije grafta, ali dostupni podaci iz kliničkih studija nisu dosledno potvrdili jasnu povezanost laboratorijski definisane ASA rezistencije i rane tromboze grafta (134). Naši rezultati dodatno podržavaju stav da laboratorijski parametri trombocitne reaktivnosti sami po sebi nemaju dovoljnu prediktivnu snagu za ranu okluziju grafta u elektivnim uslovima i uz standardizovan perioperativni protokol.

Interesantan nalaz naše analize jeste da je pol identifikovan kao potencijalni faktor rizika za ranu okluziju grafta. Okluzija je registrovana kod 26,5% žena u poređenju sa 9,6% muškaraca, pri čemu su žene imale gotovo trostruko veći relativni rizik (RR 2,77; 95% CI 1,31–5,83) i više nego trostruko veće izgleda za razvoj rane okluzije grafta (OR 3,41; 95% CI 1,30–8,95).

Velike registarske analize ukazuju da žene u poređenju sa muškarcima imaju manji kalibar i broj koronarnih krvnih sudova pogodnih za revaskularizaciju, opsežniju difuznu aterosklerozu i izraženije komorbiditete (češći su prisutni diabetes mellitus i arterijska hipertenzija). Ovi parametri često utiču na tehničku težinu formiranja distalnih anastomoza i imaju direktan uticaj na formiranje nepovoljnih hemodinamskih uslova u samom graftu, čime se posledično povećava rizik od nastanka rane okluzije grafta (135,136). Gaudino i saradnici su u velikoj analizi pokazali da su žene imale lošije rane i dugoročne ishode nakon CABG, pri čemu su anatomske i biološke faktori prepoznati kao mogući mehanizmi razlika (135).

Dobijeni rezultati ukazuju da preoperativni ASPI status (kao merilo odgovora na hroničnu terapiju acetilsalicilnom kiselinom) nije bio nezavisan prediktor rane okluzije grafta, čime se potvrđuje dominantna uloga hirurških i bolesniku-specifičnih faktora (anatomskih i bioloških) u determinisanju rane prohodnosti graftova.

Ukupna tridesetodnevna smrtnost u našoj kohorti bila je niska i iznosila je 1,5% u grupi respondera, dok u grupi nonrespondera nije registrovan nijedan smrtni ishod. Razlika između grupa nije bila statistički značajna ($p > 0,99$). Ovakva stopa mortaliteta u skladu je sa savremenim podacima iz velikih registara i randomizovanih studija, gde se tridesetodnevna smrtnost nakon elektivne CABG operacije kod bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću kreće između 1 i 3% (136,137).

Primena kompozitnog ishoda u ovom kontekstu metodološki je opravdana, imajući u vidu retku pojavu pojedinačnih kliničkih događaja od značaja. U kardiohirurškim studijama, kompozitni ishodi često se koriste radi povećanja statističke snage i bolje procene ukupnog trombotskog rizika, posebno u populacijama sa niskom incidencijom pojedinačnih komplikacija (138).

Kada je reč o kompozitnom tridesetodnevnom ishemijskom/trombotskom ishodu, koji je obuhvatio infarkt miokarda, CT-verifikovanu okluziju grafta, moždani udar i ukupni mortalitet, učestalost događaja iznosila je 24,3% u Grupi 1 i 17,6% u Grupi 2, bez statistički značajne razlike ($p=0,499$). Izračunati odnos šansi (OR 1,50; 95% CI 0,57–3,92) ukazuje da nije postojala statistički potvrđena povezanost između ASPI statusa i rizika od kompozitnog ishoda. Važno je naglasiti da širok interval poverenja za OR (0,57–3,92) odražava ograničenu statističku snagu studije i relativno mali broj događaja. Iako numerička razlika postoji, ona nije dostigla statističku značajnost, što sugerise da eventualni efekat ASA rezistencije, ukoliko postoji, verovatno nije klinički izražen u elektivnoj populaciji sa standardizovanim perioperativnim protokolom.

Analiza kompozitnog tridesetodnevnog ishoda dodatno potvrđuje da laboratorijski potvrđena rezistencija na acetilsalicilnu kiselinu nije bila povezana sa povećanim rizikom za nastanak klinički relevantnih ranih ishemijskih/trombotskih događaja. Ovi nalazi podržavaju stav da procena perioperativnog rizika mora ostati integrisana i zasnovana na ukupnom kliničkom profilu bolesnika, a ne na izolovanom laboratorijskom parametru.

Studija ima nekoliko ograničenja. Prvo, trombocitna funkcija procenjena je primenom jednog laboratorijskog testa u jednoj preoperativnoj vremenskoj tački, bez serijskih postoperativnih merenja koja bi bolje odražavala dinamične promene hemostatskog i trombocitnog odgovora nakon CABG. Drugo, relativno mali broj bolesnika u grupi nonrespondera i nizak broj kliničkih događaja ograničavaju statističku snagu studije i mogućnost detekcije manjih, ali potencijalno klinički relevantnih razlika između grupa, dok odsustvo multivarijantne analize ne dozvoljava potpunu kontrolu mogućih konfaundera. Treće, studija je sprovedena u jednoj ustanovi, što može ograničiti eksternu validnost rezultata na druge populacije i različite hirurške centre.

Uprkos navedenim ograničenjima, studija ima više značajnih prednosti. Pre svega, sprovedena je u dobro definisanoj, homogenoj kohorti bolesnika podvrgnutih elektivnoj CABG operaciji, uz standardizovan perioperativni protokol, čime je smanjena metodološka heterogenost. Rana prohodnost graftova procenjena je objektivno primenom CT koronarografije, što predstavlja pouzdanu i savremenu metodu za detekciju graft okluzije i značajno povećava validnost ishoda. Dodatno, ishodi su definisani prema savremenim međunarodnim kriterijumima (MI tip 5, KDIGO), što omogućava uporedivost sa drugim studijama. Konačno, studija sistematski integriše laboratorijske parametre trombocitne funkcije sa kliničkim i radiološkim ishodima, pružajući sveobuhvatnu procenu ranog postoperativnog rizika nakon hirurške revaskularizacije miokarda.

6. ZAKLJUČCI

- Prevalenca laboratorijski potvrđene rezistencije na acetilsalicilnu kiselinu u ispitivanoj populaciji bolesnika podvrgnutih elektivnoj hirurškoj revaskularizaciji miokarda iznosila je 20%, što je u skladu sa podacima iz savremene literature.
- Laboratorijski potvrđena rezistencija na acetilsalicilnu kiselinu nije bila povezana sa povećanom učestalošću perioperativnog infarkta miokarda, niti sa nepovoljnijim ukupnim trendom kardiospecifičnih enzima u ranom postoperativnom periodu.
- Rezistencija na ASA nije bila povezana sa povećanim rizikom akutnog oštećenja bubrega prema KDIGO kriterijumima, niti sa klinički relevantnim pogoršanjem postoperativne renalne funkcije.
- Preoperativno dobijena vrednost ASPI testa (*responder/nonresponder*) nije pokazala statistički značajnu povezanost sa učestalošću postoperativnog krvarenja, potrebom za revizijom hemostaze niti sa povećanom potrebom za transfuzijom krvnih derivata.
- Laboratorijski potvrđena rezistencija na ASA nije bila povezana sa povećanim rizikom rane okluzije grafta nakon elektivne CABG operacije.
- Rana prohodnost grafta i postoperativni trombotski ishodi u elektivnim uslovima dominantno su determinisani hirurškim, hemodinamskim i bolesniku-specifičnim faktorima, dok izolovana laboratorijska procena trombocitne funkcije nema dovoljnu prognostičku vrednost u ovom kontekstu.
- Ženski pol je identifikovan kao značajan faktor povezan sa ranom okluzijom grafta, pri čemu su žene imale gotovo trostruko veći relativni rizik i više nego trostruko veće izgleda za razvoj rane okluzije grafta u poređenju sa muškarcima.
- Analiza kompozitnog tridesetodnevnog ishemijskog/trombotskog ishoda (infarkt miokarda, okluzija grafta, moždani udar i mortalitet) nije pokazala statistički značajnu povezanost sa laboratorijski definisanom rezistencijom na acetilsalicilnu kiselinu.
- Na osnovu dobijenih rezultata, radna hipoteza ove studije, da laboratorijski potvrđena rezistencija na acetilsalicilnu kiselinu u značajnoj meri utiče na rane ishode hirurške revaskularizacije miokarda nije potvrđena.
- Rezultati ove studije ukazuju da procena ranog postoperativnog rizika nakon elektivne CABG operacije treba da bude zasnovana na integrisanom kliničkom pristupu koji obuhvata hirurške, hemodinamske i bolesniku-specifične faktore, dok izolovana laboratorijska procena trombocitne funkcije nema dovoljnu prognostičku vrednost u ovom kontekstu.

7. Literatura:

1. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):56
2. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(21):e984–e1010.
3. Bauersachs R, Zeymer U, Brière JB, Marre C, Bowrin K, Huelsebeck M. Burden of Coronary Artery Disease and Peripheral Artery Disease: A Literature Review. *Cardiovasc Ther*. 2019 Nov 26;2019:8295054.
4. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*. 2005;366(9497):1640–9.
5. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8 Suppl):C13–8.
6. Nakahara T, Dweck MR, Narula N, Pisapia D, Narula J, Strauss HW. Coronary Artery Calcification: From Mechanism to Molecular Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017 May;10(5):582-593.
7. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs): Key facts. Geneva: WHO; 2023.
8. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2022. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(25):2499–2543.
9. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2025 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2025.
10. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2024 Update. *Circulation*. 2024;149:e347–e913.
11. Khalid N, Haider S, Abdullah M, Asghar S, Laghari MA, Rajeswaran Y. Trends and disparities in coronary artery disease prevalence among U.S. adults from 2019 to 2022. *Curr Probl Cardiol*. 2024 Aug;49(8):102645. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2024.102645. Epub 2024 May 25.
12. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“. *Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije 2023–2024*. Beograd; 2024.
13. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018;39(2):119–177.
14. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2013;127(4):e362–e425.
15. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2024 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2024;45
16. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI guideline for coronary artery revascularization. *Circulation*. 2022;145(3):e18–e114.
17. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, Claeys MJ, Dan GA, Dweck MR, Galbraith M, Gilard M, Hinterbuchner L, Jankowska EA, Jüni P, Kimura T, Kunadian V, Leosdottir M, Lorusso R, Pedretti RFE, Rigopoulos AG, Rubini Gimenez M, Thiele H, Vranckx P, Wassmann S, Wenger NK, Ibanez B; ESC Scientific

- Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2023 Oct 12;44(38):3720-3826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191. Erratum in: *Eur Heart J.* 2024 Apr 1;45(13):1145
18. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, Banning AP, Budaj A, Buechel RR, Chiariello GA, Chieffo A, Christodorescu RM, Deaton C, Doenst T, Jones HW, Kunadian V, Mehilli J, Milojevic M, Piek JJ, Pugliese F, Rubboli A, Semb AG, Senior R, Ten Berg JM, Van Belle E, Van Craenenbroeck EM, Vidal-Perez R, Winther S; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2024 Sep 29;45(36):3415-3537. doi: 10.1093/eurheartj/ehae177. Erratum in: *Eur Heart J.* 2025 Apr 22;46(16):1565.
 19. Taggart DP, Altman DG, Gray AM, Lees B, Gerry S, Benedetto U, et al. Randomized trial of bilateral versus single internal-thoracic-artery grafts. *N Engl J Med.* 2016;375:2540–2549.
 20. Alexander JH, Smith PK. Coronary-Artery Bypass Grafting. *N Engl J Med.* 2016;374(20):1954-64.
 21. Chaitman BR. Historical perspectives on myocardial revascularization. *Circulation.* 2000;102(12 Suppl 1):Iii16–Iii22.
 22. Zaporozhan, Nikolay & Sapegina, Faina & Karasov, Ilya. (2023). Historical review of development of indirect methods of myocardial revascularization. *Perm Medical Journal.* 40. 46-55.
 23. Vinberg E. Experimental methods of myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1965;49:65–74.
 24. Thomas JL. The Vineberg legacy: internal mammary artery implantation from inception to obsolescence. *Tex Heart Inst J.* 1999;26(2):107-13.
 25. Demikhov VP. Transplantation of vital organs in experiments. Moscow: Medgiz; 1960.
 26. Demikhov VP. Experimental transplantation of vital organs. Authorized translation from the Russian by Basil Haigh. New York: Consultant's Bureau; 1962.
 27. Konstantinov IE. Robert H. Goetz: the surgeon who performed the first successful clinical coronary artery bypass operation. *Ann Thorac Surg.* 2000 Jun;69(6):1966-72
 28. Konstantinov IE. Vasilii I Kolesov: a surgeon to remember. *Tex Heart Inst J.* 2004;31(4):349-58.
 29. Perić, Miodrag. Hirurška revaskularizacija ishemičnog miokarda. Beograd: Medicinski fakultete, Univerzitet u Beogradu, 2013.
 30. Carpentier A, Guermontprez JL, Deloche A, et al. The aorta-to-coronary radial artery bypass graft. A technique avoiding pathological changes in grafts. *Ann Thorac Surg* 1973;16:111-21
 31. Acar C, Jebara VA, Portoghese M, et al. Revival of the radial artery for coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1992;54:652-9; discussion 659-60
 32. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2016;133:e38–e360.
 33. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, Williams GW, et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med.* 1986;314:1–6.
 34. Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodina. *Godišnji izveštaj o kardiohirurškim intervencijama u Srbiji 2023.* Novi Sad: IKVB; 2024.

35. Cameron A, Davis KB, Green G, Schaff HV. Coronary bypass surgery with internal-thoracic-artery grafts—effects on survival over a 15-year period. *N Engl J Med*. 1996;334:216–219.
36. Sabik JF, Blackstone EH, Gillinov AM, et al. Occurrence and risk factors for reintervention after coronary artery bypass grafting. *Circulation*. 2006;114:I454–I460.
37. Goldman S, Zadina K, Moritz T, et al. Long-term patency of saphenous vein and left internal mammary artery grafts after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:2149–2156.
38. Fitzgibbon GM, Kafka HP, Leach AJ, et al. Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5,065 grafts related to survival and reoperation. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:616–626.
39. Motwani JG, Topol EJ. Aortocoronary saphenous vein graft disease: pathogenesis, predisposition, and prevention. *Circulation*. 1998;97:916–931.
40. Bourassa MG, Fisher LD, Campeau L, et al. Long-term fate of bypass grafts: the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *Circulation*. 1985;72:V71–V78.
41. Buxton BF, Hayward PA, Raman J, et al. Long-term results of bilateral internal thoracic artery grafting: a randomized trial. *Ann Thorac Surg*. 2010;90:56–62.
42. Yi G, Shine B, Rehman SM, et al. Effect of bilateral internal mammary artery grafts on long-term survival: a meta-analysis approach. *Circulation*. 2014;130:539–545.
43. Taggart DP, Altman DG, Gray AM, et al. Randomized trial of bilateral versus single internal-thoracic-artery grafts. *N Engl J Med*. 2016;375:2540–2549.
44. Kappetein AP, Head SJ, Milojevic M, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40:87–165.
45. Gaudino M, Benedetto U, Fremes S, et al. Radial-artery or saphenous-vein grafts in coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2018;378:2069–2077.
46. Acar C, Ramsheyi A, Pagny JY, et al. The radial artery for coronary artery bypass grafting: clinical and angiographic results at five years. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;116:981–989.
47. Desai ND, Cohen EA, Naylor CD, Fremes SE. A randomized comparison of radial-artery and saphenous-vein coronary bypass grafts. *N Engl J Med*. 2004;351:2302–2309.
48. Deb S, Singh SK, de Souza D, et al. Radial artery and saphenous vein conduits for coronary artery bypass surgery: current status, controversies, and results of randomized trials. *Circulation*. 2012;126:361–373.
49. Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA. The radial artery in coronary surgery: a 5-year experience—clinical and angiographic results. *Ann Thorac Surg*. 2002;73:143–147.
50. Manabe S, Sunamori M. The impact of competitive flow on radial artery graft patency. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126:765–771.
51. Kamiya H, Ushijima T, Kanamori T, et al. Use of the radial artery graft after transradial catheterization: is it safe? *Ann Thorac Surg*. 2003;76:1505–1509.
52. He GW. Arterial graft spasm: mechanisms and prevention. *Ann Thorac Surg*. 1996;62:1360–1367.
53. Sousa-Uva M, Neumann FJ, Ahlsson A, et al. Left main coronary artery disease: evolving evidence and implications for guidelines. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2023;64:1–10.
54. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, et al. Heart team decision making in complex coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2014;35:2510–2518.
55. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the SYNTAX trial. *Lancet*. 2013;381:629–638.

56. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med.* 2011;364:1607–1616.
57. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy: 10-year follow-up of the STICH trial. *N Engl J Med.* 2016;374:1511–1520.
58. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41:734–744.
59. Perera D, Clayton T, O’Kane P, et al. Percutaneous revascularization for ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med.* 2022;387:1351–1360.
60. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40:87–165.
61. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al. 5-year outcomes after PCI or CABG for left main coronary artery disease: the SYNTAX trial. *N Engl J Med.* 2014;371:2009–2020.
62. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: update on PCI indications in LM disease. *Eur Heart J.* 2014;35:2541–2619.
63. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012;367:2375–2384.
64. Banning AP, Caballero J, Windecker S, et al. Coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention in patients with diabetes mellitus and multivessel disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 2017;38:1034–1042.
65. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, et al. Coronary artery bypass grafting versus PCI in patients with multivessel and complex coronary artery disease. *Lancet.* 2018;392:1325–1334.
66. Mahdi JG. Medicinal potential of willow: A chemical perspective of aspirin discovery. *J Saudi Chem Soc.* 2010;14(3):317–322.
67. Jack DB. One hundred years of aspirin. *Lancet* 1997;350:437-9.
68. Sneader W. The discovery of aspirin: A reappraisal. *BMJ.* 2000;321(7276):1591–1594.
69. Stone E. ‘An account of the success of the bark of the willow in the cure of agues’, *Philosophical Transactions Royal Society*, 53 (1763), 195-200
70. Buchner J. Über das Salicin. *Repertorium für die Pharmacie.* 1828;29:405–420.
71. Leroux H. Note sur le salicine. *J Chim Med.* 1829;5:489–491.
72. Montinari MR, Minelli S, De Caterina R. The first 3500 years of aspirin history from its roots - A concise summary. *Vascul Pharmacol.* 2019 Feb;113:1-8
73. Sneader W. The discovery of aspirin: a reappraisal. *BMJ* 2000;321: 1591-4
74. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.* 1998;104:2S–8S.
75. Rao GN, Berk BC. Cyclic nucleotides and prostaglandins in cardiovascular disease. *Circ Res.* 1992;71:1–8.
76. Patrono C, García Rodríguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med.* 2005;353:2373–83.
77. FitzGerald GA. Mechanisms of platelet activation: thromboxane A2 as a key regulator. *Semin Thromb Hemost.* 1992;18:321–31.
78. FitzGerald, D.J. and FitzGerald, G.A. (2013) Historical Lessons in Translational Medicine: Cyclooxygenase Inhibition and P2Y12 Antagonism. *Circulation Research*, 112, 174-194.

79. Patrono C, Rocca B. Aspirin: new pharmacological insights on an old drug. *Eur Heart J*. 2008;29:2585–92
80. Wurtz M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of low-dose aspirin. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40:85–96.
81. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86.
82. Patrono C, García Rodríguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2005;353:2373–83.
83. Bhatt DL, et al. Aspirin in the prevention of cardiovascular events: a review of the literature. *JAMA*. 2003;290:1603–10.
84. Zhang Y, et al. Perioperative aspirin continuation and cardiovascular outcomes in coronary artery bypass graft surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2010;31:2926–34.
85. Karthikeyan G, et al. Management of perioperative antiplatelet therapy in cardiac surgery. *Heart*. 2006;92:1685–90.
86. Mangano D. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med*. 2002;347:1309.
87. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849–60.
88. Pagano D, Milojevic M, Meesters MI, Benedetto U, Bolliger D, von Heymann C, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2018;53(1):79-111.
89. Eikelboom JW, et al. Aspirin resistance and risk of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2002;287:2534–40.
90. Krasopoulos G, et al. Aspirin “resistance” and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008;336:195–8.
91. Michelson AD. Platelet function testing in cardiovascular disease. *Circulation*. 2004;110:4–10.
92. Hurlen M, et al. Aspirin resistance: impact on secondary prevention in patients with coronary artery disease. *Am Heart J*. 2006;152:1127–33.
93. Gum PA, et al. Evaluation of platelet function and resistance to antiplatelet therapy in patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:311–6.
94. Pamukcu B, Kaya Z, Murat SN. A review of aspirin resistance; definition, possible mechanisms, detection with platelet function tests, and its clinical outcomes. *J Thromb Thrombolysis*. 2007;23(3):213–22.
95. Ebrahimi P, Farhadi Z, Behzadifar M, et al. Prevalence of laboratory-defined aspirin resistance and its associated factors in patients with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Caspian J Intern Med*. 2020;11(2):124–31.
96. Jakubowski JA, Berger PB, Bell MR, et al. VerifyNow™ Aspirin assay: performance characteristics and utility in clinical applications. *Am J Clin Pathol*. 2003;119(4):501–9
97. Collet JP, Montalescot G, Guéret P, et al. Laboratory assessment of platelet response to aspirin: methods and clinical relevance. *Thromb Haemost*. 2005;94(4):914–20.
98. Pulcinelli FM, Gori AM, Petrucci G, et al. Long-term aspirin therapy and platelet sensitivity: progressive reduction of response in patients with cardiovascular disease. *Thromb Res*. 2002;106(3):145–52

99. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, et al. Laboratory detection of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Circulation*. 2001;104(14):1463–8.
100. Lordkipanidze M, Kalia N, Ahmed N, et al. Platelet activation pathways contributing to aspirin resistance: a review. *J Thromb Thrombolysis*. 2007;24(2):147–55.
101. Patrono C, Rocca B, Giustino G. Mechanisms of aspirin resistance: clinical and laboratory perspectives. *Circulation*. 2003;107(24):3552–6.
102. Freedman JE, Loscalzo J. Genetic and molecular basis of aspirin resistance: impact on therapy and clinical outcomes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(7):1497–504.
103. Khwaja A: KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clin Pract* 2012;120:c179-c184
104. Patrono C, et al. Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):199S–233S.
105. Lordkipanidzé M, Pharand C, Schampaert E, Turgeon J. A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2007;28(14):1702–1708.
106. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin “resistance” and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008;336(7637):195–198.
107. Becker DM, Segal J, Vaidya D, et al. Sex differences in platelet reactivity and response to low-dose aspirin therapy. *JAMA*. 2006;295(12):1420–1427.
108. Rocca B, Santilli F, Pitocco D, et al. The recovery of platelet cyclooxygenase activity explains interindividual variability in responsiveness to low-dose aspirin in patients with and without diabetes. *J Thromb Haemost*. 2012;10(7):1220–1230.
109. Pamukcu B, Oflaz H, Onur I, Ozcan M, Umman B, Meric M, et al. The relationship between hyperlipidemia and aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease. *Thromb Res*. 2005;115(6):509–515. doi:10.1016/j.thromres.2004.10.009.
110. Hung J, Lam JY, Lacoste L, Letchacovski G. Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. *Circulation*. 1995;92(9):2432–2436. doi:10.1161/01.CIR.92.9.2432.
111. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*.
112. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, et al. Stroke and myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J*. 2018;39(47):4206–4214.
113. Heuts S, et al. Meta-analysis evaluating high-sensitivity cardiac troponin T kinetics after coronary artery bypass grafting in relation to the current definitions of myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2022;163:25–31.
114. Zimmermann N, et al. Functional and biochemical evaluation of platelet aspirin resistance after coronary artery bypass surgery. *Circulation*. 2003;108:542–547.
115. Arazi HC, et al. Impaired anti-platelet effect of aspirin, inflammation and platelet turnover after coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;10(6):863–867.
116. Thakar CV, Worley S, Arrigain S, Yared JP, Paganini EP. Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery. *Circulation*. 2005;111:1627–1632.
117. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:19–32.
118. Hobson CE, Yavas S, Segal MS, et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation*. 2009;119:2444–2453.

119. Mehta RH, Grab JD, O'Brien SM, et al. Bedside tool for predicting the risk of postoperative dialysis in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation*. 2006;114:2208–2216.
120. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, et al. Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:752–760.
121. Aradi D, Komócsi A, Price MJ, et al. Bleeding and thrombotic outcomes after coronary artery bypass surgery in relation to platelet reactivity. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:521–529.
122. Biancari F, et al. Meta-analysis of the incidence of postoperative bleeding and reoperation after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012.
123. Bennett-Guerrero E, et al. Variation in use of blood transfusion in coronary artery bypass graft surgery. *JAMA*. 2010.
124. Ferraris VA, et al. Perioperative blood management in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2011.
125. Karkouti K, et al. Predictors of massive blood transfusion in cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2004.
126. Murphy GJ, et al. Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2015.
127. Sousa-Uva M, Head SJ, Milojevic M, et al. 2024 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2024;65(1)
128. Head SJ, et al. Stroke after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J*. 2018.
129. Gaudino M, et al. Stroke after CABG: incidence and predictors. *J Am Coll Cardiol*. 2019
130. Biancari F, et al. Complications after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg*. 2012.
131. Shahian DM, et al. Predictors of prolonged ICU stay after cardiac surgery. *Circulation*. 2009.
132. Loop FD, et al. Sternal wound complications after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 1990.
133. Hannan EL, et al. Thirty-day readmission after CABG surgery. *Circulation*. 2011.
134. Zimmermann N, et al. Aspirin resistance after CABG and clinical outcomes. *Circulation*. 2003;108:542–547.
135. Gaudino M, Bakaeen F, Benedetto U, et al. Sex differences in outcomes after coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(18):2199–2208.
136. Head SJ, et al. Coronary artery bypass grafting: outcomes in contemporary practice. *Eur Heart J*. 2018.
137. Shahian DM, et al. Predictors of mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 2009.
138. Freemantle N, et al. Composite outcomes in cardiovascular clinical trials: advantages and limitations. *Eur Heart J*. 2003.

PUBLIKOVANI RADOVI IZ TEZE DOKTORSKE DISERTACIJE

1. Milacic P, Tabakovic Z, Ivanovic M, Petrovic I, Milojevic M, Rakocevic J, Stojanovic I, Micovic S, Zivkovic I. Aspirin Responsiveness and Early Saphenous Vein Graft Occlusion After Coronary Artery Bypass Grafting: A CT Coronary Angiography Study. *Medicina* 2026, 62(2):367.
DOI 10.3390/medicina62020367

2. Milacic P, Stojanovic I. Rezistencija na acetilsalicilnu kiselinu kod pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću – klinički značaj i terapijske strategije. *Medicinski podmladak*. 2026; 81(1)
DOI 10.5937/mp81-64666

Biografija autora

Petar Milačić rođen je 24. avgusta 1978. godine u Beogradu.

Osnovnu školu i gimnaziju završio je u Užicu. Medicinski fakultet u Beogradu upisao je 1996. godine i diplomirao 2003. godine sa prosečnom ocenom 9.43/10.0

Redovan pripravnički staž obavio je u Kliničkom centru Srbije.

Specijalistički staž iz opšte hirurgije započeo je 2009. godine kao stalno zaposleni na Institutu za kardio-vaskularne bolesti "Dedinje". Specijalistički ispit iz Opšte hirurgije položio je 2014. godine sa ocenom deset.

Užu specijalizaciju iz Kardiohirurgije upisao je 2014. godine i položio je 2016. godine sa ocenom deset. Završni rad uže specijalizacije pod nazivom "Uticaj transapikalne kanulacije na rezultate hirurškog lečenja bolesnika sa akutnom disekcijom aorte tip A" uspešno je odbranio 2017. godine.

Specijalističke akademske studije na studijskom programu Medicinske nauke, modul Vaskularna hirurgija sa angiologijom završio je 2017. god sa prosečnom ocenom 9.45. Završni rad specijalističkih akademskih studija sa temom: " Rani rezultati hirurškog lečenja akutne disekcije aorte tip A" uspešno je odbranio 2017. godine.

Tokom 2018. godine bio je na stručnom usavršavanju u Herman Hospitalu (Texas, USA) kod prof. Igora Gregorića na edukaciji iz hirurškog lečenja terminalne srčane insuficijencije (kratkotrajne i dugotrajne mehaničke potpore cirkulaciji ECMO, LVAD, kao i transplantacionim tehnikama u kardiohirurgiji)

Učesnik je više međunarodnih i domaćih kongresa. Autor je i koautor većeg broja radova koji su objavljeni u stranim i domaćim časopisima.

Zaposlen je na Institutu za Kardiovaskularne Bolesti „Dedinje“ od 2003. godine. Do 2009. godine radio je na Klinici za vaskularnu hirurgiju, a od 2009. do danas radi na Klinici za kardiohirurgiju.

Do sada je uradio preko 1900 operacija iz oblasti kompletne kardiovaskularne hirurgije (karotidna hirurgija i hirurgija supraaortnih grana, hirurgija abdominalne aorte i perifernih arterija, venska hirurgija, koronarna hirurgija, hirurgija srčanih zalistaka, hirurgija ascendentne aorte, REDO procedure u kardiohirurgiji, urođene srčane mane u odraslih, minimalno invazivna hirurgija mitralne i aortne valvule – port access, implantacija LVAD-a).

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора: Петар Милачић

Број индекса: PX 5109

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом:

Преваленција резистенције на ацетилсалицилну киселину и њен утицај на ране исходе хируршке реваскуларизације миокарда

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

Потпис аутора

У Београду, _____

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора: Петар Милачић

Број индекса: РХ 5109

Студијски програм: Реконструктивна хирургија

Наслов рада: Преваљенција резистенције на ацетилсалицилну киселину и њен утицај на ране резултате фирурске реваскуларизације миокарда

Ментор: проф. др Иван Стојановић

Ментор: проф. др Слободан Мићовић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

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

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

Потпис аутора

У Београду, _____

Изјава о коришћењу

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

Преваленција резистенције на ацетилсалицилну киселину и њен утицај на ране исходе хируршке реваскуларизације миокарда

која је моје ауторско дело.

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

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

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

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци. Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, _____
