

# Povezanost duljine perioda od isključenja klopidogeta do operacije s aktivnosti trombocitnih adenozin-difosfatnih receptora te opsegom krvarenja i potrebe za transfuzijskim liječenjem kod bolesnika ...

---

Konosić, Lucija

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:434587>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-22**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Lucija Konosić**

**Povezanost duljine perioda od isključenja  
klopidogrela do operacije s aktivnosti  
trombocitnih adenozin-difosfatnih receptora te  
opsegom krvarenja i potrebe za transfuzijskim  
liječenjem kod bolesnika koji se podvrgavaju  
operaciji koronarnog premoštenja**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2018.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Lucija Konosić**

**Povezanost duljine perioda od isključenja  
klopidogrela do operacije s aktivnosti  
trombocitnih adenozin-difosfatnih receptora te  
opsegom krvarenja i potrebe za transfuzijskim  
liječenjem kod bolesnika koji se podvrgavaju  
operaciji koronarnog premoštenja**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2018.**

Ovaj ekvivalent diplomskom radu izrađen je u Klinici za kardijalnu kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Bojana Biočine i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018. Rad je nagrađen Dekanovom nagradom za najbolji znanstveni rad studenata akademske godine 2015./2016.

## Popis kratica

ACT – engl. Activated coagulation time

ADP – adenzin-difosfat (engl. *adenosine diphosphate*)

APT – engl. Antiplatelet therapy

AUC – engl. Area under curve

CABG – engl. Coronary artery bypass grafting

CI – interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*)

CTO – engl. Chest tube output

DAPT – engl. Dual antiplatelet therapy

FFP – engl. Fresh frozen plasma

HES – engl. Hydroxyethyl starch

MEA – impedancijska agregometrija

OR – omjer izgleda (engl. *odds ratio*)

PCI – engl. Percutaneous coronary intervention

POC – engl. *point of care*

PRBC – engl. *packed red blood cells*

PVC – polivinil klorid (engl. *polyvinyl chloride*)

ROC – engl. Receiver operating curve

## Sadržaj

Sažetak

Summary

1. Uvod.....	1
2. Hipoteza .....	3
3. Opći i specifični ciljevi rada .....	4
4. Ispitanici i metode .....	5
4.1. Odabir bolesnika .....	5
4.2. Primarni i sekundarni ishod .....	7
4.3. Uzorkovanje krvi.....	8
4.4. Multipla elektrodna agregometrija (MEA).....	8
4.5. Perioperativno zbrinjavanje .....	8
4.6. Statistička analiza .....	9
5. Rezultati .....	11
6. Rasprava .....	18
7. Zaključci .....	23
8. Zahvale .....	25
9. Popis literature.....	26
10. Životopis .....	29

## Sažetak

**Povezanost duljine perioda od isključenja klopidogrela do operacije s aktivnosti trombocitnih adenozin-difosfatnih receptora te opsegom krvarenja i potrebe za transfuzijskim liječenjem kod bolesnika koji se podvrgavaju operaciji koronarnog premoštenja**

**Lucija Konosić**

### *CILJEVI*

Cilj studije je utvrditi na koji način vrijeme od isključenja klopidogrela do operacije i trombocitna funkcija mjerena impedancijskom agregometrijom utječu na rizik za ekscesivno krvarenje i transfuzijsko liječenje po operaciji koronarnog premoštenja (CABG).

### *METODE*

277 bolesnika izloženih klopidogrelu unutar 7 dana od CABG-a bilo je podijeljeno u 3 grupe prema vremenu isključenja klopidogrela (Grupa 1:  $\leq 3$ ; Grupa 2: 4-5 i Grupa 3: 6-7 dana prije operacije). 24-satna drenaža na torakalne drenove bila je primarni ishod razmatranja dok je transfuzijsko liječenje bilo sekundarni ishod.

### *REZULTATI*

Bolesnici iz grupe 1 imali su višu stopu komplikacija vezanih za krvarenje kao i stopu transfuzijskog liječenja. Impedancijska agregometrija s testovima ASPI ( $\leq 25$  AUC) i ADP ( $\leq 63$  AUC), kao i prijeoperacijski interval nakon isključenja klopidogrela ( $\leq 3$  dana) bili su prediktori opsega krvarenja.

### *ZAKLJUČAK*

Skraćenje vremena čekanja od isključenja klopidogrela do operacijskog zahvata je prihvatljivo ukoliko evidentiramo adekvatnu trombocitnu funkciju (ASPI  $>25$  AUC, ADP  $> 63$  AUC).

*KLJUČNE RIJEČI:* impedancijska agregometrija, krvarenja, transfuzija, koronarno premoštenje, klopidogrel

## Summary

### **Association between duration of clopidogrel cessation before coronary artery bypass surgery and adenosine di-phosphate platelet receptors activity and bleeding outcomes/transfusion requirements**

**Lucija Konosić**

#### *OBJECTIVES*

The goal of the present study was to determine how do the timing of clopidogrel discontinuation and the platelet function assessed by multiple electrode aggregometry influence bleeding complications and transfusion requirements in patients undergoing coronary artery bypass (CABG).

#### *METHODS*

A total number of 277 patients exposed to clopidogrel within 7 days of CABG) were divided into three groups based on the number of days without clopidogrel before the surgery (Group 1:  $\leq 3$  ; Group 2: 4-5 and Group 3: 6-7 days. 24h chest tube output was considered as study primary outcome, whereas transfusion requirements were considered to be secondary outcomes.

#### *RESULTS*

Group 1 patients were found to have a significantly higher rate of bleeding complications and transfusion requirements. Multiple electrode aggregometry ASPI ( $\leq 25$  AUC) and ADP ( $\leq 63$  AUC) tests and the clopidogrel free interval ( $\leq 3$  days) were predictive of bleeding amount.

#### *CONCLUSION*

The shortening of the waiting period after clopidogrel cessation sounds reasonable if coupled with adequate platelet reactivity.

**KEYWORDS:** multiple electrode aggregometry, hemorrhage, transfusion, coronary artery bypass grafting, clopidogrel



## 1. Uvod

Upravljanje procesom ordiniranja antitrombocitne terapije (APT) prije aortokoronarnog premoštenja (CABG) može utjecati na komplikacije krvarenja povezane s CABG. Jedini najpouzdaniji čimbenik povezan s povećanim rizikom poslijeoperacijskih patoloških događaja nakon CABG je perioperativna transfuzija [1]. Transfuzija krvnih pripravaka implicira moguće ozbiljne posljedice po ishod bolesnika [1]. S druge strane, Dixon i suradnici utvrdili su da je drenaža na torakalne drenove (CTO) najjači neovisni prediktor smrtnosti ( $p < 0.001$ ) nakon kardiokirurških operacija [2]. Autori su zaključili da za bolesnike koji su podvrgnuti operaciji srca, krvarenje doprinosi smrtnosti putem mehanizama koji nisu direktno povezani s transfuzijom krvi [2].

Dvojna antitrombocitna terapija (DAPT), kombinacija aspirina i inhibitora P2Y12, etablišana je kao osnova APT-a prije i poslije perkutanih koronarnih intervencija (PCI) [3]. Dosadašnje smjernice i saznanja pokazuju da bi klopidogrel trebalo isključiti 5 ili više dana prije CABG-a kako bi se izbjegle komplikacije vezane za krvarenje [4-6]. Nedavno je predložen kraći vremenski period od isključenja klopidogrela [7], ali vrijeme čekanja nakon isključenja klopidogrela nije jedini faktor u učinku klopidogrela na komplikacije krvarenja. Velika varijabilnost u inhibitornoj reakciji trombocita na inhibitore P2Y12 mogla bi imati značajan učinak i na administraciju/isključenje klopidogrela te kliničke ishode, kako je nedavno pokazala naša istraživačka grupa [8].

Mahla i suradnici proveli su prvu prospektivnu studiju u kojoj su evaluirali strategiju upravljanja APT-om zasnovanu na mjerenju funkcije trombocita te pokazali učinak takve strategije na smanjenje krvarenja i vremena čekanja u bolesnika liječenih klopidogrelom prije CABG-a [7]. Autori su pokazali da strategija upravljanja prijeoperacijskom APT koja je zasnovana na ispitivanju funkcije trombocita kod bolesnika koji se podvrgavaju CABG-u ( $n=86$ ) povezana s istom količinom krvarenja u odnosu na bolesnike koji se nisu liječili klopidogrelom ( $n=94$ ) te skoro 50% kraćim vremenom čekanja od preporučenog u sadašnjim smjernicama (prosječno 2.7 dana nasuprot 5 dana po bolesniku) [7].

Za razliku od skraćivanja vremena čekanja nakon isključenja klopidogrela, nekoliko meta-analiza ustanovilo je povezanost između izloženosti klopidogrelu prije CABG  $< 5$  dana i većeg gubitka krvi, transfuzije i stope reoperacije [9-12]. Nadalje, Hansson i suradnici provodili su retrospektivnu opservacijsku studiju u formi nacionalnog registra u svrhu ispitivanja povećava li kraće vrijeme isključenja prije operacije rizik od velikog krvarenja u bolesnika podvrgnutih CABG-u koji su prijeoperacijski izloženi ticagreloru ili klopidogrelu [13]. Ukratko,

isključenje 3 dana prije CABG-a, za razliku od 5 dana, povećalo je rizik od komplikacija krvarenja u bolesnika liječenih klopidogrelom prijeoperacijski.

Oprečni dokazi i nesigurnost u definiranju vremena čekanja koje je potrebno nakon isključenja klopidogrela, naglašavaju moguću ulogu ispitivanja funkcije trombocita u rukovođenju prijeoperacijskog isključenja klopidogrela.

## **2. Hipoteza**

U bolesnika koji se podvrgavaju CABG-u uz prisutno prijeoperacijsko liječenje dvojnog antiagregacijskom terapijom (aspirin plus klopidogrel), kvantifikacija trombocitne aktivnosti upotrebom lijek specifičnih testova impedancijske agregometrije omogućuje predikciju rizika krvarenja. Bazirano na stratifikaciji rizika pomoću testova impedancijske agregometrije, moguće je skraćivanje vremena čekanja nakon isključenja klopidogrela koje je sugerirano smjernicama.

### **3. Opći i specifični ciljevi rada**

Opći cilj našeg istraživanja je utvrditi kako vrijeme isključenja klopidogrela utječe na komplikacije krvarenja i potrebe za transfuzijom u bolesnika podvrgnutih CABG-u.

Specifični cilj istraživanja je utvrditi može li prijeoperacijsko ispitivanje funkcije trombocita u ovoj kategoriji bolesnika pružiti klinički relevantne i korisne informacije u svezi pripisanog rizika poslijeoperacijskog krvarenja i povećanih potreba za transfuzijom.

## 4. Ispitanici i metode

Studija je dizajnirana i provedena kao retrospektivna analiza prospektivno prikupljenih podataka. Predmetna studija sastavni je dio istraživanja koje je odobreno od strane etičkog povjerenstva KBC Zagreb (Klasa: 8.1-15/89-2; Broj: 02/21/JG) uz izuzimanje potrebe za dobivanjem informiranog pristanka.

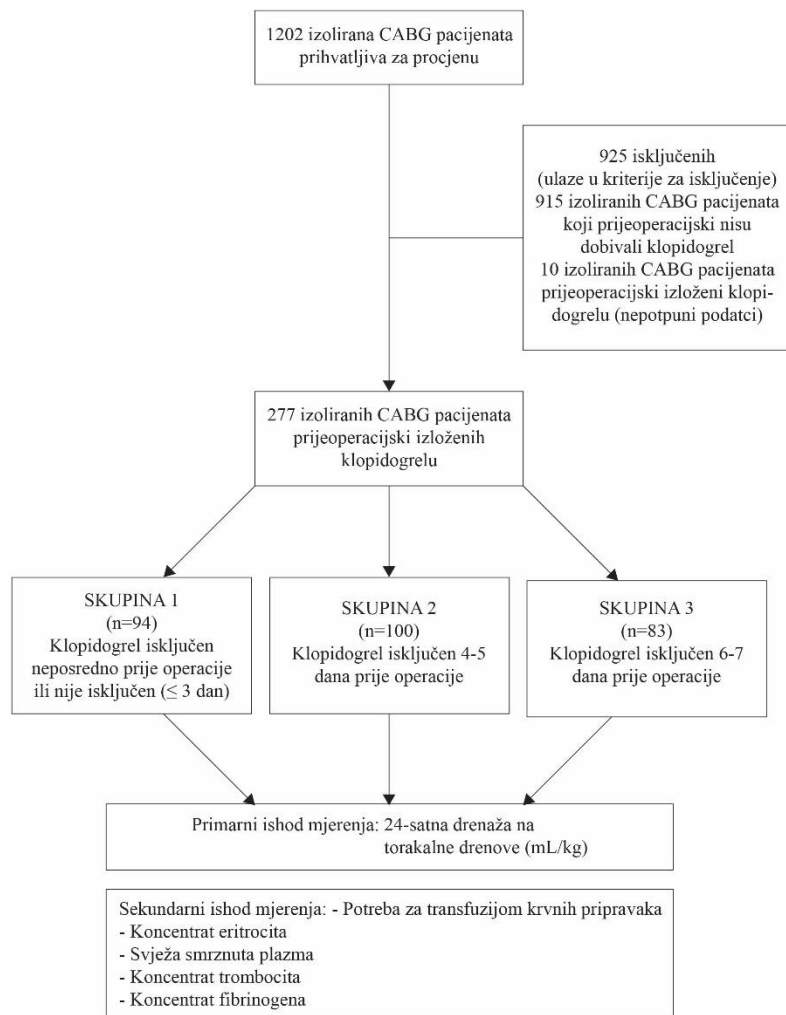
Od rujna 2009. svim bolesnicima predviđenim za CABG evaluirana je trombocitna funkcija multiplom elektrodnom agregometrijom (MEA). MEA pripada skupini tzv. POC uređaja (*engl.* point of care) kojima se provode testovi u blizini bolesnika te bez potrebe za profesionalnim laboratorijskim osobljem. Testovi su provedeni na jutro operacije na uređaju koji je smješten u operacijskom bloku.

### 4.1. Odabir bolesnika

Tijekom razdoblja studije (rujan 2009. – ožujak 2016.), izvršeno je 1202 izoliranih postupaka CABG-a (Slika 1). Tijekom istog razdoblja, operirano je ukupno 287 bolesnika izloženih klopidogetrelu unutar 7 dana od operacijskog zahvata. Od tih bolesnika, 10 je isključeno iz završne analize podataka zbog nepotpunog prikupljanja podataka i/ili nedostatne dokumentacije. Preostalih 277 bolesnika činilo je populaciju studije.

U našoj kohorti, nadležni kardiolog je ordinirao APT. U bolesnika koji su prijeoperacijski dobili aspirin, aspirin se nastavio davati do dana operacije. U bolesnika koji su dobivali klopidogetrel, lijek se prestao davati kod prijema na kardiokirurški odjel, u različitim intervalima prije operacijskog zahvata. Vrijeme od isključenja klopidogetrela do operacije se pojedinačno razlikovalo, ovisno o datumu prijema na kardiokirurški odjel i datuma operacijskog zahvata (Tablica 1). Svi bolesnici s prijeoperacijskim APT-om, bili su izloženi APT-u kontinuirano barem 10 dana prije prijema na kardiokirurški odjel.

U svezi s razdobljem između isključenja klopidogetrela i kirurškog zahvata, bolesnici su podijeljeni u tri grupe (Slika 1, Tablica 1): Grupa 1 (n=94, klopidogetrel je isključen  $\leq 3$  dana prije kirurškog zahvata); Grupa 2 (n=100, klopidogetrel je isključen 4-5 dana prije kirurškog zahvata) te Grupa 3 (n=83, klopidogetrel je isključen 6-7 dana prije kirurškog zahvata). Detaljnije, bolesnici izloženi klopidogetrelu su uzeli ili dobili lijek ujutro. Broj dana bez klopidogetrela odgovarao je broju jutarnjih doza klopidogetrela koje su preskočene. Smatralo se da je bolesnik 0 dana bez klopidogetrela ako je lijek ordiniran na dan kirurškog zahvata. Ukratko, broj dana bez klopidogetrela odgovarao je broju dana bez uzetog klopidogetrela. Detaljni postupnik svrstavanja bolesnika u grupe na temelju intervala bez klopidogetrela prikazan je u Tablici 1.



Slika 1. Dijagram toka studije

Tablica 1. Detaljan obrazac podjele pacijenata u 3 grupe temeljen na prijeoperacijskom razdoblju bez klopidogrela. Skraćenice: DWCLO (*engl. Days without clopidogrel*) – broj dana bez klopidogrela; CLOG (*engl. Clopidogrel given*) – klopidogrel ordiniran; OP (*engl. Operating procedure*) – operacijski zahvat.

	DAN 0		DAN 1		DAN 2		DAN 3		DAN 4		DAN 5		DAN 6		DAN 7		GRUPA
DWCLO	CLOG	OP	CLOG	OP	CLOG	OP	CLOG	OP	CLOG	OP	CLOG	OP	CLOG	OP	CLOG	OP	
0	DA	DA	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	G1
1	DA	NE	NE	DA	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	G1
2	DA	NE	NE	NE	NE	DA	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	G1
3	DA	NE	NE	NE	NE	NE	NE	DA	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	G1
4	DA	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	DA	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	G2
5	DA	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	DA	n/a	n/a	n/a	n/a	G2
6	DA	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	DA	n/a	n/a	G3
7	DA	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	DA	G3

#### 4.2. Primarni i sekundarni ishod

Primarni ishod razmatranja definiran je kao volumen drenaže na torakalne drenove (*eng. Chest tube output - CTO*). Kako bi se procijenio gubitak krvi, precizno smo dokumentirali CTO tijekom prva 24 poslijeoperacijska sata i podijelili je s težinom bolesnika. Drenaža se mjerila nakon završetka razdoblja stabilizacije od 30 minuta, a razdoblje stabilizacije nije uključeno u procjenu obujma krvarenja jer CTO sadržaj evidentiran u tom periodu može biti uzrokovan posturalnim promjenama kod transfera bolesnika s operacijskog stola na krevet, te zbog tekućine u pleuralnim ili medijastinalnim šupljinama koje su se mogle pojaviti zbog ispiranja kirurškog polja izotoničnom fiziološkom otopinom tijekom kirurške hemostaze.

Zabilježena je kirurška reeksploracija medijastinuma radi pretjeranog krvarenja, zajedno sa svim kirurškim objašnjenjima hemoragije.

U svezi s primarnim ishodom, bolesnici su podijeljeni u dvije skupine: „oni koji ne krvare“ i „oni koji krvare“. Bolesnici su podijeljeni u „one koji ne krvare“ i „one koji krvare“,

prema postoperativnom CTO od 24 sata, podijeljenom s njihovom tjelesnom težinom (24h CTO u mL/kg). Ako je drenaža tijekom 24 sata premašila 75. percentilu distribucije CTO cjelokupne populacije studije, bolesnici su okarakterizirani kao „oni koji krvare“. Isti ili sličan način definiranja pretjeranog krvarenja već je opisan u literaturi [14]. U našoj kohorti studije, 75. percentila distribucije CTO tijekom 24 sata odgovarala je 14 mL/kg. Tako su se bolesnici s CTO tijekom 24 sata koji je premašivao 14 mL/kg smatrali „onima koji krvare“. Sekundarni ishodi razmatranja definirani su kao intraoperativne i postoperativne potrebe za transfuzijom (PRBC u mL, FFP u mL, koncentracije fibrinogena u gramima i koncentracije trombocita u jedinicama).

#### **4.3. Uzorkovanje krvi**

Uzorci krvi dobiveni su jedan sat prije kirurškog zahvata uz pomoć venepunkcije i prikupljeno je 4 mL krvi u 4 mL heparinizirane plastične cjevčice BD Vacutainer (litijev heparin 68 IU).

#### **4.4. Multipla elektrodna agregometrija (MEA)**

Agregacija pune krvi utvrđena je korištenjem impedancijskog agregometra nove generacije (Multiplate<sup>®</sup> analizator, Roche Diagnostics, Mannheim, Njemačka). Detaljan opis metode već je objavljen [15-18]. Ukratko, MEA se temelji na načelu da trombociti nisu trombogeni u stanju mirovanja, ali izlaganje receptora na njihovoj površini prilikom njihove aktivacije omogućava njihovo lijepljenje na ozlijeđena mjesta u krvnoj žili i umjetne površine. Kada se trombociti zalijepe na žice senzora Multiplatea, povećava se električni otpor između njih, što se kontinuirano zapisuje. Povećanje impedancije izražava se u arbitrarno definiranim jedinicama područja pod krivuljom (AUC), što predstavlja parametar s najvećom dijagnostičkom snagom [18]. Trombocitna agregacija utvrđena je kao reakcija na stimulaciju arahidonskom kiselinom s finalnom koncentracijom od 0.5 mM (ASPI test je dizajniran za procjenu učinka aspirina), adenzin difosfatom (ADP) s finalnom koncentracijom od 6.4 μM (ADP test napravljen je za procjenu učinka tienopiridina, kao što je klopidogrel).

#### **4.5. Perioperativno zbrinjavanje**

Svi bolesnici imali su iste timove za anesteziju i perfuziju i primljeni su barem 1 dan prije kirurškog zahvata. Kirurški zahvat izvršen je standardnom tehnikom. U svim slučajevima



kirurški pristup bio je kroz medijanu sternotomiju. Sva mjerenja izvršena su od strane osobe koja nije direktno uključena u liječenje bolesnika. Kirurški zahvat izvršen je u jednoj jedinici sa standardnim kirurškim tehnikama. Kirurško krvarenje kontroliralo se dijatermijom i koštanim voskom.

Izvantjelesni krvotok sastojao se od Medtronic Affinity Trillium membranskog oksigenatora, venskog rezervoara i PVC sistema cijevi (Medtronic, Minneapolis, MN, SAD) i Stoeckert III roller pumpe (Stoeckert, München, Njemačka). Ciljan je protok pri 2.2 L/min/m<sup>2</sup> i srednji krvni tlak protoka od 60 mmHg. Srce je zaustavljeno pomoću hladne krvne kardioplegije. Sistemska heparinizacija provodila se s ciljanim ACT (engl. *Activated Coagulation Time*) većim od 480 sekundi, što je kasnije praćeno s potpunom antagonizacijom upotrebom protamina nakon dekaniliranja. Traneksaminska kiselina u dozi 1 g upotrebljavana je pri indukciji anestezije te nakon administracije protamina. Inotropna potpora radu srca aplicirana je u cilju potrebe za održavanjem indeksa rada srca iznad 2.2 L/min/m<sup>2</sup>. Odvajanje od stroja za izvantjelesni krvotok započelo je nakon što se stabilizirao ritam rada srca po uspostavi normotermije. Kardiotomijski sukcijski sistem vraćao je krv u sistem izvantjelesnog krvotoka. Koncentrat eritrocita (PRBC) bio je transfudiran kad bi vrijednost hematokrita bila manja od 20% za vrijeme izvantjelesnog krvotoka ili manja od 25% nakon odvajanja bolesnika od sistema izvantjelesnog krvotoka, ili u slučajevima kada bi značajno krvarenje bilo očito. Ako je aktivirano vrijeme zgrušavanja bilo veće od 170 s nakon antagonizacije heparina, dana je dodatna doza protamina od 50 mg. U svakom slučaju cilj je bio postizanje adekvatne kirurške hemostaze. Redovito smo koristili koštani vosak i dijatermiju za kontrolu krvarenja. Lijevi pleuralni prostor otvoren je za uzimanje lijeve unutarnje arterije dojke. Korištena je unipolarna elektrokauterizacija niske voltaže praćena s izdašnim korištenjem hemostatičkih stezaljki. Svježa smrznuta plazma (FFP) dana je u slučajevima prolongacije protrombinskog vremena (manje od 45%), ili prema kliničkoj odluci ordinirajućeg anesteziologa. Koncentrat fibrinogena i koncentrat trombocita bili su ordinirani u slučajevima ekscesivnog krvarenja od strane ordinirajućeg anesteziologa. Nadoknada volumena u jedinici intenzivnog liječenja ordinirala se kada je to smatrao potrebnim ordinirajući anesteziolog upotrebom HES (engl. *hydroxyethyl starch 6% 130/0.4*) otopine te otopine Ringerovog laktata. Nadoknada koncentrata eritrocita transfudirala se ako je to nadležni anesteziolog smatrao potrebnim.

#### **4.6. Statistička analiza**

Podaci će biti prikazani tablično i grafički. Napravit će se deskriptivna statistika s mjerama centralne tendencije za kvantitativne varijable (aritmetička sredina i standardna devijacija, odnosno medijani i odgovarajući interkvartilni rasponi), dok će se kategorijske varijable prikazati kroz apsolutne frekvencije i odgovarajuće učestalosti. Smirnov-

Kolmogorovljev testom će se procijeniti normalnost raspodjele podataka, a shodno rezultatima primjeniti odgovarajući parametrijski, odnosno neparametrijski testovi. U analizama razlika kategorijskih varijabli između ispitivanih skupina primjenit će se  $\chi^2$  test. Razlike u kvantitativnim vrijednostima između ispitivanih skupina će se analizirati nezavisnim t-testom, odnosno Mann-Whitney U testom ako raspodjela ne slijedi normalnu. Analiza varijance za ponavljana mjerenja, odnosno Friedmanov test, u slučaju raspodjele koja ne slijedi normalnu, će se koristiti prilikom usporedbe vrijednosti dobivenih iz pojedinih mjerenja. Izračunat će se i odgovarajući koeficijenti korelacije između ispitivanih varijabli. ROC analiza (engl. Receiver Operating Curve) bit će izvedena u slučajevima signifikantnih korelacija s ciljem detekcije vrijednosti parametara impedancijske agregometrije uzorka pune krvi koji determiniraju sklonost ekscesivnom krvarenju. U procjeni rizika za predikciju rizičnog krvarenja provest će se binarna logistička regresija. Sve P vrijednosti manje od 0,05 će se smatrati značajnima. U analizi će se koristiti programska podrška MedCalc for Windows verzija 11.2.1 ([www.medcalc.be](http://www.medcalc.be)).

## 5. Rezultati

Dijagram toka je prikazan na slici 1. Ukupan broj od 277 pacijenata podvrgnutih izoliranom CABG-u, koji su prijeoperacijski bili izloženi klopidogrelu unutar 7 dana do operacije su uključeni u završnu analizu. Osnovni demografski i laboratorijski podatci su prikazani u tablici 2a i tablici 2b.

Tablica 2a.

		Grupe bolesnika prema isključenju klopidogrela						P
		<=3 dana N=94		4-5 dana N=100		6-7 dana N=83		
		N	%	N	%	N	%	
SPOL	M	69	73.4%	86	86.0%	65	78.3%	0.091
	Ž	25	26.6%	14	14.0%	18	21.7%	
PRIJEOPERACIJSKI SRČANI RITAM	SR	93	98.9%	99	99.0%	77	92.8%	0.019
	FA	1	1.1%	1	1.0%	6	7.2%	
DIJABETES MELITUS	DA	24	25.5%	37	37.0%	29	34.9%	0.199
	NE	70	74.5%	63	63.0%	54	65.1%	
HIPERLIPIDEMIJA	DA	86	91.5%	95	95.0%	77	92.8%	0.619
	NE	8	8.5%	5	5.0%	6	7.2%	
HIPERTENZIJA	DA	89	94.7%	97	97.0%	81	97.6%	0.538
	NE	5	5.3%	3	3.0%	2	2.4%	
PUŠENJE	DA	40	43.0%	38	38.0%	35	42.2%	0.750
	NE	53	57.0%	62	62.0%	48	57.8%	
INSUFICIJENCIJA BUBREGA	DA	2	2.1%	4	4.0%	8	9.6%	0.063
	NE	92	97.9%	96	96.0%	75	90.4%	
DEBLO LIJEVE KORONARNE ARTERIJE	DA	47	50.0%	38	38.0%	32	38.6%	0.172
	NE	47	50.0%	62	62.0%	51	61.4%	
TROŽILNA KORONARNA BOLEST	DA	59	62.8%	74	74.0%	57	68.7%	0.242
	NE	35	37.2%	26	26.0%	26	31.3%	
PRIJEOPERACIJSKI BETA BLOKATORI	DA	81	86.2%	82	82.0%	70	84.3%	0.728
	NE	13	13.8%	18	18.0%	13	15.7%	
PRIJEOPERACIJSKI AMIODARON	DA	7	7.4%	6	6.0%	7	8.4%	0.814
	NE	87	92.6%	94	94.0%	76	91.6%	
PRIJEOPERACIJSKI BLOKATORI KALCIJSKIH KANALA	DA	45	47.9%	42	42.0%	35	42.2%	0.655
	NE	49	52.1%	58	58.0%	48	57.8%	
PRIJEOPERACIJSKI LIJEKOVI KOJI SNIŽAVAJU LIPIDE	DA	85	90.4%	90	90.0%	75	90.4%	0.994
	NE	9	9.6%	10	10.0%	8	9.6%	
PRIJEOPERACIJSKI ASPIRIN	DA	88	93.6%	88	88.0%	76	91.6%	0.384
	NE	6	6.4%	12	12.0%	7	8.4%	
ASPIRIN "RESPONDERI" PRIJEOPERACIJSKI	DA	72	77.4%	67	67.0%	48	58.5%	0.027
	NE	21	22.6%	33	33.0%	34	41.5%	

(ASPI ≤ 30 AUC)								
BROJ GRAFTOVA	1	1	1.1%	3	3.0%	4	4.8%	0.434
	2	49	52.1%	41	41.0%	35	42.2%	
	3	41	43.6%	54	54.0%	40	48.2%	
	4	3	3.2%	2	2.0%	4	4.8%	
LIMA	DA	88	93.6%	98	98.0%	74	89.2%	0.046
	NE	6	6.4%	2	2.0%	9	10.8%	
INOTROPI	DA	28	29.8%	33	33.0%	28	33.7%	0.831
	NE	66	70.2%	67	67.0%	55	66.3%	
REVIZIJA RADI KRVARENJA	DA	6	6.4%	1	1.0%	1	1.2%	0.045
	NE	88	93.6%	99	99.0%	82	98.8%	
PREKOMJERNO KRVARENJE	DA	33	35.1%	18	18.0%	17	20.5%	0.013
	NE	61	64.9%	82	82.0%	66	79.5%	
TRANSFUZIJA CRVENIH KRVNIH ZRNACA	NE	17	18.1%	33	33.0%	26	31.3%	0.043
	DA	77	81.9%	67	67.0%	57	68.7%	
TRANSFUZIJA SVJEŽE SMRZNUTE PLAZME	NE	61	64.9%	81	81.0%	68	81.9%	0.010
	DA	33	35.1%	19	19.0%	15	18.1%	
TRANSFUZIJA KONCENTRATA TROMBOCITA	NE	84	89.4%	98	98.0%	83	100.0%	0.001
	DA	10	10.6%	2	2.0%	0	0.0%	
TRANSFUZIJA KONCENTRATA FIBRINOGENA	NE	77	81.9%	94	94.0%	79	95.2%	0.003
	DA	17	18.1%	6	6.0%	4	4.8%	

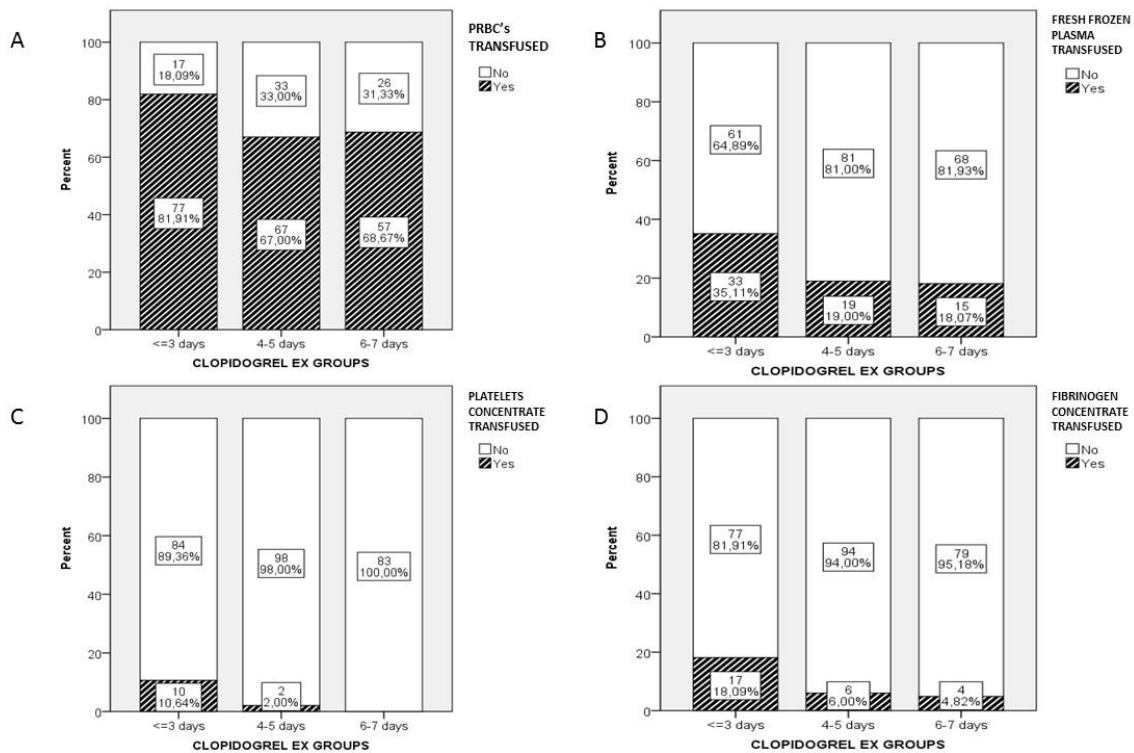
Tablica 2b.

	CLOPIDOGREL EX GROUPS												P value
	<=3 days				4-5 days				6-7 days				
	N	Percentiles			N	Percentiles			N	Percentiles			
		25th	50th (Median)	75th		25th	50th (Median)	75th		25th	50th (Median)	75th	
EUROSCORE 1	56	1.25	2.09	4.41	75	1.40	2.09	3.86	63	1.25	2.06	3.78	0.851
EUROSCORE 2	38	1.12	1.74	3.04	25	0.96	1.61	2.43	20	1.52	2.22	2.63	0.362
TJELESNI INDEKS MASE (KG/M2)	94	25.88	28.70	30.80	100	25.95	28.70	31.35	83	25.88	28.04	31.65	0.592
POVRŠINA TIJELA (M2)	94	1.83	1.97	2.11	100	1.90	2.02	2.17	83	1.83	2.00	2.14	0.172
GODINE (YEARS)	94	57.75	63.00	69.00	100	57.00	65.00	70.00	83	57.00	64.00	69.00	0.421
EF %	94	50.00	55.00	62.50	100	50.00	57.00	65.00	83	46.00	55.00	60.00	0.124

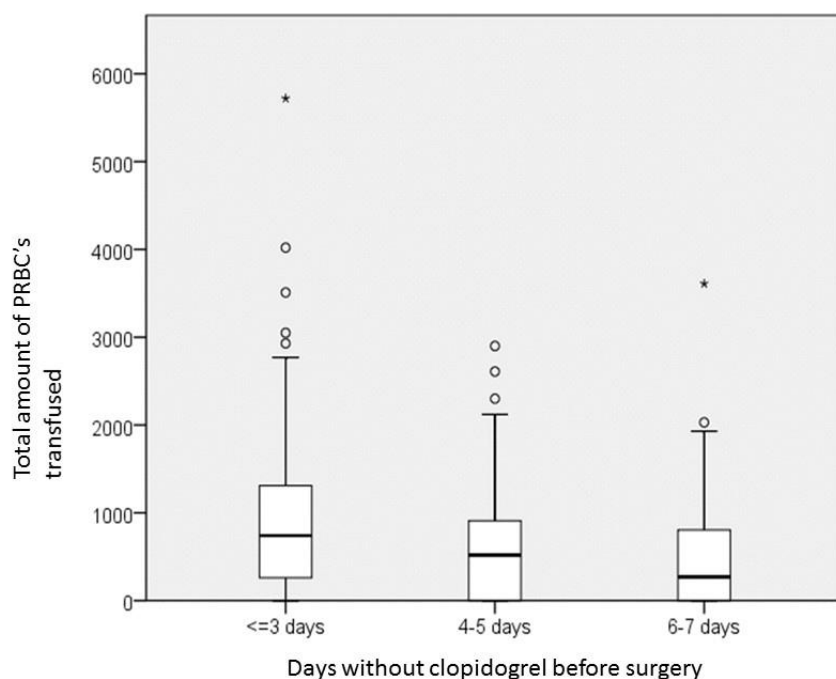
PRIJEOPERACIJSKI BROJ CRVENIH KRVNIH ZRNACA	94	4.18	4.61	4.91	100	4.35	4.65	4.93	83	4.38	4.60	4.81	0.852
PRIJEOPERACIJSKI HEMOGLOBIN	94	127.75	138.00	148.00	100	128.25	139.00	149.00	83	129.00	139.00	146.00	0.874
PRIJEOPERACIJSKI HEMATOKRIT	94	0.37	0.40	0.43	100	0.38	0.41	0.44	83	0.39	0.41	0.44	0.630
PREOPERATIVNI BROJ TROMBOCITA	94	184.50	210.00	249.50	100	174.25	205.50	249.25	83	170.00	210.00	248.00	0.519
PRIJEOPERACIJSKI INR	93	0.96	1.00	1.06	100	0.94	1.00	1.07	83	0.95	0.99	1.07	0.954
PRIJEOPERACIJSKI RAZINA FIBRINOGENA	94	3.18	3.75	4.50	100	3.30	3.80	4.30	83	3.20	3.70	4.30	0.484
PRIJEOPERACIJSKI MULTIPLATE ASPI TEST (AUC)	93	13.00	19.00	27.00	100	12.00	20.00	34.75	82	14.00	23.00	41.25	0.222
PRIJEOPERACIJSKI MULTIPLATE ADP TEST (AUC)	93	45.00	64.00	82.00	100	47.00	66.00	85.50	82	43.50	61.00	81.50	0.492
INTRAOPERATIVNA TRANSFUZIJA PRBC	94	0.00	275.00	750.00	100	0.00	120.00	517.50	83	0.00	220.00	520.00	0.049
AOX	89	40.00	52.00	65.50	96	42.00	56.50	67.75	80	41.00	55.50	71.00	0.458
CPB	90	62.00	75.00	91.25	96	65.25	79.00	96.00	80	64.25	81.00	99.50	0.434
TNT POD 1	94	0.32	0.60	1.28	100	0.30	0.60	1.02	83	0.30	0.50	1.30	0.935
RBC POD 1	94	2.92	3.20	3.42	100	3.00	3.30	3.58	83	3.01	3.33	3.60	0.237
HGB POD 1	94	89.00	95.00	104.00	100	92.25	99.00	106.00	83	91.00	101.00	106.00	0.078
HCT POD 1	94	0.26	0.28	0.30	100	0.27	0.30	0.31	83	0.27	0.30	0.32	0.025
PC POD1	94	107.00	134.50	168.25	100	107.25	132.50	167.00	83	101.00	134.00	156.00	0.614
F POD 1	93	3.20	3.90	4.65	100	3.30	4.10	5.00	82	3.18	4.00	4.62	0.416

VENTILACIJA (H)	94	6.00	8.50	14.00	99	7.00	8.00	11.00	82	6.75	8.50	10.25	0.644
C.T.O. 24H (ML)	94	637.50	950.00	1350.00	100	600.00	800.00	1000.00	83	600.00	700.00	1000.00	0.009
C.T.O. 24H (ML/KG)	94	7.80	11.04	17.64	100	6.87	9.51	13.00	83	6.74	8.11	12.00	0.003
C.T.O. UKUPNI (ML/KG)	94	9.87	15.93	24.64	100	9.50	13.26	18.32	83	9.69	12.03	19.47	0.027
UKUPNI BROJ TRANSFUNDIRANIH CRVENIH KRVNIH ZRNACA (ML)	94	257.50	740.00	1310.00	100	0.00	520.00	940.00	83	0.00	270.00	810.00	0.003
DANI BORAVKA U ICU	94	1.00	2.00	2.25	100	1.00	2.00	2.00	83	1.00	2.00	2.00	0.176

Pacijenti koji su bili izloženi klopidogrelu unutar 3 dana prije operacije (Grupa 1) imali su učestalije transfuzije s PRBC-om, FFP-om, koncentratom trombocita i koncentratom fibrinogena (Tablica 2a, Slika 2). Uzimajući u obzir PRBC transfuziju, pacijenti u Grupi 1 ne samo da su učestalije primili transfuziju, nego su i transfuzije bile s većim dozama PRBC-a (Tablica 2b, Slika 2b).



Slika 2a.



Slika 2b.

Pacijenti u grupi 1 (izloženi klopidogetrelu unutar 3 dana do operacije) su imali bolji odgovor na terapiju aspirinom, procijenjeno ASPI testom. Udio od 77.4% pacijanata u grupi 1 je imalo primjeren odgovor na terapiju aspirinom, dok je samo 58.5% pacijenata u grupi 3 imalo primjeren inhibicijski odgovor trombocita na terapiju aspirinom. Zanimljivo, pronašli smo značajno veću proporciju pacijenata s primjerenim odgovorom na terapiju aspirinom u podgrupi "onih koji krvare" uspoređeno s "onima koji ne krvare" (80.9% prema 63.8% pacijenata s primjerenim inhibicijskim odgovorom trombocita na aspirin u "onih koji krvare" spram "onih koji ne krvare",  $p=0.009$ ).

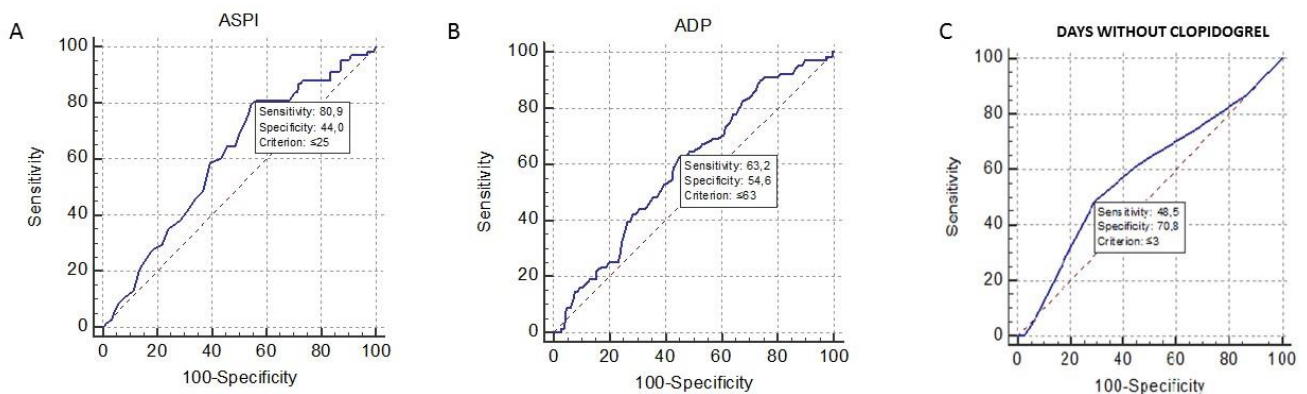
Vrijedan pažnje je podatak da su pacijenti u grupi 1 imali značajno veću količinu 24 satnog CTO u odnosu na grupe 2 i 3 (Tablica 2b). Isto vrijedi i za 24 satni CTO i ukupni CTO. Uzimajući u obzir komplikacije krvarenja, značajne razlike su evidentirane u stopi revizija radi krvarenja ( $p=0.045$ ) kao i prekomjernog krvarenja ( $p=0.013$ ). Naime, reeksploracijsko krvarenje i prekomjerno krvarenje je bilo najveće u grupi 1 u odnosu na grupu 2 i 3 koje su imale usporedivu prevalenciju reeksploracijskog krvarenja i prekomjerne brzine krvarenja.

Kada su pacijenti bili podijeljeni u "one koji krvare" i "one koji ne krvare", pronašli smo značajno veću proporciju "onih koji krvare" u grupi 1 uspoređeno s grupom 2 i 3 (48.5% "onih koji krvare" u grupi 1 u odnosu na 26.5% u grupi 2 i 25% u grupi 3,  $p=0.013$ ). Očekivano, "oni koji krvare" su češće primali transfuziju ( $p<0.001$ ) i češće su bili podvrgnuti reeksploraciji zbog prekomjernog krvarenja (11.8% naprotiv 0%,  $p<0.001$ ).

Uzimajući u obzir rezultate MEA testa, "oni koji krvare" su imali značajno niže vrijednosti i ASPI testa (18 (10.25-23.75) u usporedbi s 22 (14-39) AUC,  $p=0.008$ ) i ADP testa (58 (43.5-76.7) u usporedbi s 66 (47-86) AUC,  $p=0.019$ ).

Vrijednosti MEA ASPI i ADP testa su značajno korelirale s količinom 24 satnog CTO (mL/kg). Značajne korelacije su primijećene i za ASPI ( $r = -0.258$ ,  $p<0.001$ ) i za ADP test ( $-0.164$ ,  $p=0.007$ ). Podjela u grupe 1, 2 i 3 utemeljena na vremenskom intervalu između prestanka uzimanja klopidogetela i operacije značajno je korelirala s 24 satnim CTO-om ( $r = -0.199$ ,  $p=0.001$ ). Isto vrijedi i za trajanje vremenskog intervala između prekidanja uzimanja klopidogetela i operacije ( $r = -0.200$ ,  $p=0.001$ ).

S obzirom na spomenute ovisnosti, ROC analiza je napravljena radi prikazivanja granične vrijednosti koja definira sklonost krvarenju. Parametri za ROC krivulju i granične vrijednosti za ASPI test, ADP test i "dane bez klopidogetela", su izračunati i prikazani na Slici 3.



Slika 3.

Razvijen je model binarne logističke regresije o predviđanju prekomjernog krvarenja. Model je pokazao statističku značajnost ( $p<0.001$ ), objašnjavajući 13%-tnu varijancu zavisne varijable (Nagelkerke R Square) i točno klasificiranje 75.3% ispitanika. Što se tiče multivarijatnog utjecaja svih triju varijabli (granične vrijednosti definirane pomoću ROC analize:  $ASPI \leq 25$  AUC,  $ADP \leq 63$  AUC i  $\leq 3$  dana bez klopidogetela prije operacije), pokazalo je značajno predviđanje s najvećim OR za  $ASPI \leq 25$  AUC (Tablica 5a). Na kraju, negativne i



pozitivne prediktivne vrijednosti su izračunate, a prije spomenute granične vrijednosti i podatci su pokazani u Tablici 5b.

Tablica 5a.

	B	S.E.	Wald	df	OR	95% CI		P
						Lower	Upper	
CLOP ex ≤3	0.73	0.30	6.02	1.00	2.08	1.16	3.73	0.014
ADP ≤63	0.67	0.30	5.00	1.00	1.95	1.09	3.50	0.025
ASPI ≤25	1.04	0.35	8.94	1.00	2.82	1.43	5.55	0.003

Tablica 5b.

	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
ASPI TEST ≤ 25 AUC	32.16% (25.24% - 39.72%)	<b>87.5% (79.57% - 93.17%)</b>
<b>ADP TEST ≤ 63 AUC</b>	31.39% (23.73% - 39.87%)	<b>81.88% (74.43% - 87.92%)</b>
<b>CLOPIDOGREL INTERVAL ≤ 3 DAYS</b> FREE	35.11% (25.54% - 45.64%)	<b>80.87% (74.42% - 86.3%)</b>

## 6. Rasprava

Ova retrospektivna analiza prospektivno prikupljenih podataka je provedena s dva cilja:

- 1) radi procjene utjecaja intervala između isključenja klopidogetrela i kirurškog zahvata na komplikacije krvarenja i potrebe za transfuzijom
- 2) radi predikcije ekscesivnog krvarenja koristeći lijek - specifične testove funkcije trombocita prije kirurškog zahvata.

Prema našim rezultatima, pacijenti koji su prijeoperacijski bili izloženi klopidogetrelu tri i manje dana, češće su primali transfuziju PRBC-a, FFP-a, koncentrata fibrinogena i koncentrata trombocita. Usprkos tome što su bili češće podvrgnuti transfuziji prokoagulantnim krvnim komponentama, pacijenti koji su bili izloženi klopidogetrelu unutar tri dana od kirurškog zahvata češće su ekscesivno krvarili što je definirano kao 24 satni CTO veći od 14 mL/kg (35.1% spram 18.0% i 20.5% u grupama 2 i 3;  $p=0.013$ ) i češće su bili podvrgnuti reviziji radi ekscesivnog krvarenja (6.4% spram 1.0% i 1.2% u grupama 2 i 3;  $p=0.045$ ). Linearno smanjenje broja PRBC-transfudiranih je navedeno u grupama pacijenata podijeljenim prema broju dana bez klopidogetrela, krenuvši od medijana vrijednosti od 740 mL u grupi 1 koji je smanjen do 520 mL u grupi 2 i na kraju spušten do medijana od 270 mL transfudiranog PRBC-a u grupi 3.

Koch i suradnici istražili su morbiditet i mortalitet povezan s transfuzijom crvenih krvnih zrnaca i krvnih pripravaka kod pacijenata podvrgnutih CABG-u [1]. U opservacijskoj kohortnoj studiji koja je obuhvatila 11963 pacijenta, transfuzija PRBC-a je bila povezana s povećanim rizikom svakog poslijeoperacijskog neželjenog ishoda: smrtnost (omjer rizika [OR], 1.77; 95%-tni interval pouzdanosti [CI], 1.67-1.87;  $p<.0001$ ), zatajenje bubrega (OR, 2.06; 95% CI, 1.87-2.27;  $p<.0001$ ), produljena ventilacijska potpora (OR, 1.79; 95% CI, 1.72-1.86;  $p<.0001$ ), teška infekcija (OR, 1.76; 95% CI, 1.68-1.84;  $p<.0001$ ), srčane komplikacije (OR, 1.55; 95% CI, 1.47-1.63;  $p<.0001$ ) i neurološke komplikacije (OR, 1.37; 95% CI, 1.30-1.44;  $p<.0001$ ) [1]. Svaka transfuzija PRBC-om je bila povezana s postupno povećanim rizikom nepovoljnog ishoda [1]. Konačno, autori su zaključili da je transfuzija PRBC-a jedini čimbenik koji je najviše povezan s povećanim rizikom poslijeoperacijskih smrtnih ishoda nakon CABG-a [1].

U našoj studiji pronađeno je da su pacijenti koji su bili izloženi klopidogetrelu 3 i manje dana imali značajno višu količinu CTO u odnosu na one koji su mu bili izloženi unutar 4 do 5 i 6 do 7 dana od operacije. Isto vrijedi i za 24-satni CTO ( $p=0.003$ ) kao i za ukupnu količinu CTO ( $p=0.023$ ) kako je prikazano u Tablici 2b. Dixon i suradnici su iznijeli pretpostavku da 24 satni CTO može sam po sebi biti štetan bez obzira na potrebe transfuzije [2]. Multivarijatna logistička regresijska analiza je pokazala da je 24 satni CTO najjači neovisni prediktor mortaliteta

( $p < 0.001$ ) sugerirajući da to kod pacijenata kojima se dogodi krvarenje u kardiokirurškom zahvatu pridonosi smrtnosti putem mehanizama koji nisu vezani uz transfuziju krvi [2].

Naša studija pokazuje da se nakon tri dana od isključenja klopidogrela manje često pojavljuju komplikacije krvarenja kao i potrebe za transfuzijom.

2011. godine, ACCF/AHA (The American College of Cardiology Foundation/American Heart Association) su izdali smjernice za CABG [19]. Uzimajući u obzir prijeoperacijski prekid primjene klopidogrela, operativna skupina je preporučila isključenje klopidogrela barem 5 dana prije kirurškog zahvata kod pacijenata koji su bili kandidati za CABG (Razred 1, Stupanj dokaza: B) [19]. Međutim dvije trećine pacijenata na terapiji klopidogrelom su podvrgnuti CABG-u u intervalu manjem od 5 dana od isključenja klopidogrela [20, 21]. Podaci o 2858 pacijenata s akutnim koronarnim sindromom tijekom CRUSADE studije (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse Outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) su pokazali da je 87% pacijenata tretiranih klopidogrelom podvrgnuto kardiokirurškom zahvatu unutar 5 dana nakon prekida APT-a [21]. Ovo neslaganje sa smjericama se rukovodi brigom za stabilnost pacijenta, pravilnim korištenjem resursa, preferencijama pacijenta i povjerenja u kirurški tim u tretiranju hemostaze [19]. Zanimljivo je da 2011 ACCF/AHA CABG smjernice ostavljaju otvorenu mogućnost skraćivanja perioda čekanja nakon prekida primjene klopidogrela [19]. Kod pacijenata na koje se odnosio hitni CABG, sugeriran je prekid primjene klopidogrela barem 24 sata prije zahvata [19], predlažući da bi možda bilo razumno izvesti kirurški zahvat za manje od 5 dana nakon prekida uzimanja lijeka [19]. Kasnije su Mahla i suradnici objavili prospektivnu, nerandomiziranu studiju procjenjujući strategiju individualnog pristupa u tempiranju CABG-a nakon prekida primjene klopidogrela bazirano na testiranju funkcije trombocita uz bolesnikov krevet [7]. Primarni ishod je bio definiran na isti način kao u našoj studiji (24-satni CTO), a strategija zasnovana na prijeoperacijskom testiranju funkcije trombocita kako bi se odredilo idealno vrijeme CABG-a kod pacijenata tretiranih s klopidogrelom je bila povezana s istom količinom krvarenja kao i kod bolesnika koji nisu bili izloženi klopidogrelu i 46% kraćim vremenom čekanja od onog preporučenog u smjericama (medijan 2.7 dana spram 5 dana po pacijentu) [19]. Naša studija potvrđuje hipotezu prihvatljivog skraćivanja perioda čekanja nakon prekida primjene klopidogrela. Nakon tri dana perioda čekanja uslijed isključenja klopidogrela, stopa i količina krvarenja se značajno smanjuju.

Važno je napomenuti da vrijeme čekanja nakon isključenja klopidogrela nije jedini faktor koji reflektira efekt klopidogrela na komplikacije vezane za krvarenje. Ogromna varijabilnost u inhibitornom odgovoru trombocita na P2Y12 inhibitore bi mogla imati značajan utjecaj kako na primjenu/prestanak primjene klopidogrela tako i na kliničke ishode [7].

Očekivana inhibicija funkcije trombocita nakon primjene klopidogrela se dosta razlikuje među pacijentima, od izražene inhibicije trombocita do visokog nivoa rezidualne reaktivnosti trombocita. Učinak prekidanja davanja klopidogrela na komplikacije vezane uz krvarenje uglavnom ovise o dva faktora: (1) uočena inhibicija trombocita, koja ovisi o inherentnoj funkciji trombocita prije same primjene klopidogrela i inhibitornom odgovoru trombocita na klopidogrel, i (2) obnavljanje funkcije trombocita baziranoj na novonastaloj sposobnosti trombocita da uspostavi opet normalnu agregaciju nakon prekida blokatora ADP receptora. Ovo rezultira visoko varijabilnom individualnom varijabilnosti u aktivnosti trombocitnih ADP-receptora koja posljedično odražava sličnu varijabilnost u sklonosti ekscesivnom krvarenju i/ili nepovoljnim ishemičnim događajima [22]. Zasnivano na značajnim korelacijama između ASPI testa, ADP testa i "broju dana bez klopidogrela" s 24-satnim CTO, izveli smo "Receiver operating curve" (ROC) analizu s ciljem da definiramo granične vrijednosti koje opisuju sklonost krvarenju s najboljim omjerom specifičnosti i osjetljivosti (Slika 3). Izračunate granične vrijednosti su izrazile visoke negativne prediktivne vrijednosti što je dosljedno rezultatima iz studije koju su objavili Ranucci i suradnici [23]. U njihovoj studiji autori su pronašli značajnu vezu između rezultata testa prijeoperacijske funkcije trombocita i količine ranog poslijeoperacijskog krvarenja [23]. Izračunate granične vrijednosti su bile, kao u našoj studiji, povezane s visokim negativnim prediktivnim vrijednostima i niskim pozitivnim prediktivnim vrijednostima [23]. Dobivena granična vrijednost za ADP test je bila 22 AUC, koja se prilično razlikuje od 63 AUC, izračunate u našoj studiji [23]. Ova razlika potječe od različito dizajnirane studije, različitosti kohorte uzimajući u obzir tip operacijskog zahvata, različitih perioperacijskih protokola liječenja i u najvećoj mjeri poradi različite definicije što predstavlja pretjerano krvarenje [23]. Naša radna skupina dosljedno koristi isti način u definiranju onoga što pretpostavlja pretjeranim krvarenjem [15-17, 24] što nam olakšava uspoređivanje rezultata i validaciju mogućih razlika uočenih između različitih kohortnih studija.

Zasnivano na primarnom ishodu, mogli bi zaključiti da bi se nakon tri dana perioda čekanja trebali moći početi s kirurškim zahvatom budući da bi se komplikacije krvarenja događale s značajno manjom učestalošću. Ovaj bi se, pak, zaključak trebao uzeti s oprezom zbog dva glavna razloga:

- 1) Kad se analizira cjelokupna količina transfudiranog PRBC-a, pacijenti u Grupi 3 su bili podvrgnuti transfuziji s manjom količinom PRBC-a nego oni u Grupi 2 što nas može dovesti do zaključka da svako skraćivanje vremena čekanja nakon isključenja klopidogrela može biti povezano s višom količinom transfudiranog PRBC-a (Tablica 2). Usporedba medijanskih vrijednosti cjelokupne količine transfudiranog PRBC-a među sve tri grupe je otkrila postupno smanjenje količine koja bi odgovarala jednoj jedinici transfudiranog PRBC-a. Ovo bi se neizostavno trebalo uzeti u obzir pri donošenju odluke da se skрати vrijeme čekanja nakon

prestanka terapije klopidogrelom budući da se svaka jedinica crvenih krvnih zrnaca koja se transfudira povezuje s postupno povećanim rizikom od nepovoljnog ishoda [1].

2) Ranije spomenuta diskrepancija između količine krvarenja i količine transfundiranih PRBC među grupama bi trebao postaviti pitanje da li primarni ishod (definiran kao 24 satni CTO) adekvatno odražava stvarni gubitak krvi. Mjereći poslijeoperacijski CTO, ne računamo količinu gubitka krvi tijekom kirurškog zahvata. Premda kardiotska sukucija vraća krv u rezervoar, činjenica je da se određena količina krvi zapravo izgubi tokom zahvata. Mjereći intraoperativni gubitak krvi mogli bi preciznije izmjeriti ukupan opseg krvarenja. Međutim, mjerenje težine tufera kao i mjerenje vremena provedenog na kirurškoj hemostazi nije bilo moguće u našoj svakodnevnoj rutinskoj kliničkoj praksi. Dodajemo da je teško definirati što stvara abnormalno poslijeoperacijsko krvarenje.

Iako je CTO prikazana kao kontinuirana varijabla, razdvajanje normalnog od ekscesivnog krvarenja je potrebno kako bi bolesnike klasificirali u skupinu koja krvari i koja ne krvari. Postoje izvjesni nedostaci u kvantifikaciji volumena CTO. Krv koja se drenira kroz drenažni sustav sačinjena je od određenog udjela koji nastaje radi poremećaja hemostaze te određenog udjela koji nastaje poradi kirurškog krvarenja, tj. krvarenja uzrokovanog dominantno kirurškim ozljedama. Osim toga, sadržaj u sistemu torakalne drenaže mješavina je krvi, seroznog sadržaja kao i tekućine koja ostaje nakon ispiranja medijastinuma po završetku operacije. Udio takozvanog kirurškog krvarenja sigurno ograničava negativnu prediktivnu vrijednost proporcionalno svom iznosu u ukupnoj sumi CTO-a. Ipak, više vrijednosti negativne prediktivne vrijednosti nije realno očekivati. Naime, ukoliko bi ostvarili 100% - tnu negativnu prediktivnu vrijednost na temelju prijeoperacijski učinjenih testova trombocitne funkcije, to bi pretpostavilo da procjena samo jednog segmenta hemostaze, i to u vremenu prije operacijskog zahvata koji remeti hemostazu, omogućuje predikciju krvarenja. Osim toga, to bi značilo i da ne postoji tzv. kirurško krvarenje koje je uvjetovano kirurškom tehnikom a ne poremećajem hemostaze, što nije realno za očekivati.

Kao zanimljivost vrijedi istaknuti višu prevalenciju atrijske fibrilacije ( $p=0.019$ , Tablica 2a) kod bolesnika kod kojih je klopidogrel bio isključen rano prije operacije (Grupa 3). U istoj skupini bolesnika zabilježili smo višu prevalenciju aspirinske rezistencije ( $p=0.027$ , Tablica 2a). Ovi podatci potvrđuju naša prethodno publicirana saznanja o povezanosti aspirinske rezistencije i atrijske fibrilacije [25]. Vrlo recentno, naša istraživačka grupa istražila je povezanost između aspirinske rezistencije i poslijeoperacijske fibrilacije atrijske nakon CABG-a [25]. Aspirinska rezistencija imala je veću stopu prevalencije među bolesnicima koji su poslijeoperacijski imali fibrilaciju atrijske (64.1% prema 50.7%; omjer izgleda [OR], 1.74 ; 95% interval pouzdanosti [CI], 1.08-2.82;  $p=0.023$ ) [25]. Statistički model ujednačavanja svojstava

bolesnika u različitim grupama bio je učinjen [25]. Nakon ujednačavanja svojstava bolesnika u dvjema skupinama, bolesnici sa atrijskom fibrilacijom imali su višu stopu prevalencije aspirinske rezistencije (64.1% prema 45.7%; [OR] 2.13; 95% [CI] 1.18-3.85; p=0.012). Zaključujemo kako smo u našoj studiji potvrdili prisutnost fenomena povezanosti aspirinske rezistencije i fibrilacije atrijske, ovog puta uočene u prijeoperacijskom periodu.

U konačnici, zaključujemo kako je podvrgavanje operaciji prihvatljivo nakon tri dana od isključenja klopidogrela, bazirano na očekivanom opsegu poslijeoperacijskog krvarenja. Ovakav pristup može biti povezan sa povećanim opsegom transfuzije PRBC-a. U donošenju odluke o podvrgavanju operacijskom zahvatu nakon isključenja klopidogrela potrebno je svakako razmotriti broj dana nakon isključenja klopidogrela kao i procijeniti funkciju trombocita lijek specifičnim testovima impedancijske agregometrije. Prema nalazima tih testova moći će se u budućnosti i definirati terapijski prozor za te lijekove kao i razviti model personaliziranog pristupa u perioperacijskom ordiniranju antiagregacijske terapije.

## 7. Zaključci

Naša studija bitno doprinosi optimizaciji prijeoperacijskog menadžmenta antiagregacijskih lijekova. Bazirano na primarnom ishodu razmatranja, možemo zaključiti kako su opseg poslijeoperacijskog krvarenja kao i pojavnost drugih komplikacija vezanih za krvarenje značajno manji nakon što prođu 3 dana od isključenja klopidogeta. Ovaj podatak je vrlo bitan jer se skraćuje vrijeme potrebno od isključenja klopidogeta do operacije od barem 5 dana, kako je preporučeno u smjernicama. Upotrebom testova impedancijske agregometrije moguće je predvidjeti rizik krvarenja. Visoke stope negativne prediktivne vrijednosti nam odgovaraju prije na pitanje tko neće krvariti, nego tko će krvariti. Podatak tko ne bi trebao krvariti ima višestruke praktične implikacije. Naime, ukoliko imamo vrijednosti testova impedancijske agregometrije koje su iznad vrijednosti definiranih ROC analizom, predviđeni rizik krvarenja poradi hemostatskih alteracija je niži što znači da se u tom slučaju može reducirati stopa nepotrebne transfuzije prokoagulantnih krvnih pripravaka. Također, ukoliko imamo izmjerene vrijednosti impedancijske agregometrije koje su iznad graničnih vrijednosti definiranih ROC analizom, a perioperacijski perzistira krvarenje, hemostatski menadžment trebao bi se usmjeriti prema mogućem kirurškom uzroku krvarenja. Više negativne prediktivne vrijednosti od onih zabilježenih u našoj studiji teško je očekivati iz više razloga. Naime, proces hemostaze je kompleksan, i ukoliko bi prijeoperacijskim mjerenjem funkcije trombocita ostvarili teoretski maksimum od 100% negativne prediktivne vrijednosti, to bi pretpostavljalo da procjenom samo jednog dijela složenog procesa hemostaze možemo objasniti 100% poremećaja krvarenja što je malo vjerojatno. Osim toga, način na koji smo mi u našoj studiji definirali opseg krvarenja ne omogućuje nam razdiobu volumena poslijeoperacijskog krvarenja prema uzorku na 1) krvarenje radi poremećaja hemostaze i 2) kirurško krvarenje koje se može zaustaviti isključivo kirurškim mjerama uspostave hemostaze. Podatci dobiveni našim istraživanjem proširuju kvantum znanja i razumijevanja poremećaja hemostaze u kardiokirurških bolesnika te imaju iznimnu kliničku važnost. Skraćanjem vremena od isključenja klopidogeta do operacije skraćuje se zapravo vrijeme potrebno za obavljanje operacije koronarnog premoštenja koja je prethodno indicirana. Čekanje na operacijski zahvat nakon isključenja klopidogeta povezano je sa mogućim komplikacijama u smislu nastanka neželjenih ishemijskih zbivanja. U tom smislu, skraćenje vremena čekanja djeluje povoljno na ishod liječenja bolesnika. U dodatku tome, vrijedi spomenuti svakako da skraćenje vremena čekanja na operacijski zahvat zapravo skraćuje vrijeme trajanja hospitalizacije bolesnika čime se ostvaruju i povoljni ekonomski učinci. Naša studija predstavlja dobru platformu za buduće studije koje bi mogle biti dizajnirane bilo u modelu studije prije/poslije, u modelu randomiziranog pokusa, ili pak u modelu tzv. "stepped wedge" randomiziranog pokusa. Ove buduće studije mogle bi evaluirati utjecaj personaliziranog pristupa u prijeoperacijskom

upravljanju liječenjem klopidogrelom na kliničke ishode bolesnika. Prospektivne studije trebale bi biti organizirane u formi multicentričnih studija u cilju postizanja adekvatnog broja bolesnika i isključenja mogućnosti za grešku tipa 2. Eventualna potvrda naših rezultata u smislu unaprijeđenja kliničkih ishoda mogla bi u budućnosti značajno promijeniti tj. unaprijediti rutinsku kliničku praksu te optimizirati proces liječenja bolesnika koji se podvrgavaju operaciji koronarnog premoštenja.



## **8. Zahvale**

Zahvaljujem mentoru, doc. dr. sc. Bojanu Biočini na svesrdnoj pomoći tijekom istraživanja i pisanja rada. Veliko hvala i dr. sc. Mati Petričeviću na vrlo stručnom i smirenom vodstvu kroz sve faze izrade ovog rada. Nepochjenjivi su bili njegovi savjeti pri eksperimentalnoj izradi rada kao i plodonosne diskusije pri interpretaciji dobivenih rezultata. Zahvaljujem i doc. dr. sc. Milanu Miloševiću na pomoći u statističkoj analizi i prikazu rezultata mjerenja.

Posebno hvala mojoj majci Nadi, sestri Sanji, Branimiru, mojoj obitelji i prijateljima koji bili uz mene i pružali mi podršku tijekom cijelog studija. Svi su oni uvijek imali vremena, strpljenja, pravu riječ ili savjet te vjerujem da se na njihovu pomoć mogu osloniti u svim nadolazećim izazovima.

## 9. Popis literature

1. Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic T, Cosgrove DM, Loop FD et al. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med* 2006;34:1608-16.
2. Dixon B, Santamaria JD, Reid D, Collins M, Rechnitzer T, Newcomb AE et al. The association of blood transfusion with mortality after cardiac surgery: cause or confounding? (CME). *Transfusion* 2013;53:19-27.
3. Sousa-Uva M, Storey R, Huber K, Falk V, Leite-Moreira AF, Amour J et al. Expert position paper on the management of antiplatelet therapy in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J* 2014;35:1510-4.
4. Biancari F, Airaksinen KE, Lip GY. Benefits and risks of using clopidogrel before coronary artery bypass surgery: systematic review and meta-analysis of randomized trials and observational studies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:665-75 e4.
5. Nijjer SS, Watson G, Athanasiou T, Malik IS. Safety of clopidogrel being continued until the time of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis of 34 studies. *Eur Heart J* 2011;32:2970-88.
6. Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, Pavie A, Kolh P, Lockowandt U et al. Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:73-92.
7. Mahla E, Suarez TA, Bliden KP, Rehak P, Metzler H, Sequeira AJ et al. Platelet function measurement-based strategy to reduce bleeding and waiting time in clopidogrel-treated patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the timing based on platelet function strategy to reduce clopidogrel-associated bleeding related to CABG (TARGET-CABG) study. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:261-9.
8. Samardzic J, Krpan M, Skoric B, Pasalic M, Petricevic M, Milicic D. Serial clopidogrel dose adjustment after platelet function testing improves outcome of acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention with high on-treatment platelet reactivity. *J Thromb Thrombolysis* 2014;38:459-69.
9. Morici N, Moja L, Rosato V, Oreglia JA, Sacco A, De Marco F et al. Time from adenosine di-phosphate receptor antagonist discontinuation to coronary bypass

surgery in patients with acute coronary syndrome: meta-analysis and meta-regression. *Int J Cardiol* 2013;168:1955-64.

10. Pickard AS, Becker RC, Schumock GT, Frye CB. Clopidogrel-associated bleeding and related complications in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Pharmacotherapy* 2008;28:376-92.
11. Purkayastha S, Athanasiou T, Malinovski V, Tekkis P, Foale R, Casula R et al. Does clopidogrel affect outcome after coronary artery bypass grafting? A meta-analysis. *Heart* 2006;92:531-2.
12. Siller-Matula JM, Petre A, Delle-Karth G, Huber K, Ay C, Lordkipanidze M et al. Impact of preoperative use of P2Y12 receptor inhibitors on clinical outcomes in cardiac and non-cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *European heart journal Acute cardiovascular care* 2015.
13. Hansson EC, Jideus L, Aberg B, Bjursten H, Dreifaldt M, Holmgren A et al. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with ticagrelor or clopidogrel: a nationwide study. *Eur Heart J* 2016;37:189-97.
14. Petricevic M, Kopjar T, Biocina B, Milicic D, Kolic K, Boban M et al. The predictive value of platelet function point-of-care tests for postoperative blood loss and transfusion in routine cardiac surgery: a systematic review. *Thorac Cardiovasc Surg* 2015;63:2-20.
15. Petricevic M, Biocina B, Milicic D, Konosic S, Ivancan V, Milosevic M et al. Bleeding risk assessment using multiple electrode aggregometry in patients following coronary artery bypass surgery. *J Thromb Thrombolysis* 2013;35:31-40.
16. Petricevic M, Biocina B, Milicic D, Konosic S, Svetina L, Lekic A et al. Bleeding risk assessment using whole blood impedance aggregometry and rotational thromboelastometry in patients following cardiac surgery. *J Thromb Thrombolysis* 2013;36:514-26.
17. Petricevic M, Konosic S, Biocina B, Dirkmann D, White A, Mihaljevic MZ et al. Bleeding risk assessment in patients undergoing elective cardiac surgery using ROTEM platelet and Multiplate impedance aggregometry. *Anaesthesia* 2016.
18. Toth O, Calatzis A, Penz S, Losonczy H, Siess W. Multiple electrode aggregometry: a new device to measure platelet aggregation in whole blood. *Thromb Haemost* 2006;96:781-8.

19. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:e123-210.
20. Ebrahimi R, Dyke C, Mehran R, Manoukian SV, Feit F, Cox DA et al. Outcomes following pre-operative clopidogrel administration in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: the ACUIITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1965-72.
21. Mehta RH, Roe MT, Mulgund J, Ohman EM, Cannon CP, Gibler WB et al. Acute clopidogrel use and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:281-6.
22. Petricevic M, Biocina B, Svetina L, Milicic D. Adenosine di-phosphate receptor antagonist discontinuation management prior to coronary artery surgery. *Int J Cardiol* 2013;168:1678-9.
23. Ranucci M, Colella D, Baryshnikova E, Di Dedda U, Surgical, Clinical Outcome Research G. Effect of preoperative P2Y12 and thrombin platelet receptor inhibition on bleeding after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2014;113:970-6.
24. Petricevic M, Milicic D, White A, Boban M, Mihaljevic MZ, Piljic D et al. Development of a concept for a personalized approach in the perioperative antiplatelet therapy administration/discontinuation management based on multiple electrode aggregometry in patients undergoing coronary artery surgery. *J Thromb Thrombolysis* 2015;40:383-91.
25. Kopjar T, Petricevic M, Gasparovic H, Svetina L, Milicic D, Biocina B. Postoperative Atrial Fibrillation Is Associated With High On-Aspirin Platelet Reactivity. *Ann Thorac Surg* 2015;100:1704-11.

## 10. Životopis

Rođena sam u Zagrebu 19. veljače 1993. Pohađala sam V. gimnaziju u Zagrebu (matematički smjer) koju sam završila 2012. godine. Iste godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom druge godine studija bila sam demonstrator na Katedri za anatomiju za studente hrvatskog studija i studija na engleskom jeziku, a tijekom šeste godina bila sam demonstrator na Katedri za pedijatriju. Od 2013. godine aktivno sam uključena u izradu baze podataka pri projektu "Hemostatski menadžment visokorizičnog kardiokirurškog bolesnika" pod voditeljstvom doc. dr. sc. Bojana Biočine te sam na temelju toga koautor dvaju članaka objavljenih u bazi podataka Current Contents. Osim toga, sudjelovala sam u izradi preglednog rada objavljenog u bazi podataka Scopus. Dobitnica sam Dekanove nagrade za najbolji znanstveni rad studenata akademske godine 2015./2016. te Dekanove nagrade za najbolju studenticu šeste godine studija medicine. Unazad tri godine suradnica sam časopisa Medicinar i za to vrijeme napisala sam sedam članaka objavljenih u časopisu, od akademske godine 2016./2017. urednica sam rubrike Znanost, a tijekom akademske godine 2017./2018. bila sam zamjenica glavnog urednika časopisa Medicinar. Kao volonter Hrvatskog Crvenog križa sudjelovala sam u projektu pomoći starijima i nemoćnima. Aktivno govorim engleski i njemački jezik.