



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Маја М. Стојановић

**УТИЦАЈ ШЕЋЕРНЕ БОЛЕСТИ НА ПОЈАВУ
ТРОМБОЗЕ СТЕНТА КОД ПАЦИЈЕНАТА КОД КОЈИХ
СУ ИМПЛАНТИРАНИ СТЕНТОВИ ПРВЕ
ГЕНЕРАЦИЈЕ ОБЛОЖЕНИ ЛЕКОМ**

Докторска дисертација

Крагујевац, 2021 година



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Maja M. Stojanovic

**INFLUENCE OF DIABETES ON STENT THROMBOSIS
IN PATIENTS WITH IMPLANTED FIRST GENERATION
DRUG-ELUTING STENTS**

Doctoral dissertation

Kragujevac, 2021

I Аутор
Име и презиме: Маја Стојановић
Датум и место рођења: 14.07.1979, у Београду
Садашње запошљење: Центар Војномедицинских установа
II Докторска дисертација
Наслов: Утицај шећерне болести на појаву тромбозе стента код пацијената код којих су имплантирани стентови прве генерације обложени леком
Број страница: 88
Број слика: 34 графикана, 34 табела
Број библиографских података: 60
Установа и место где је рад израђен: Факултет медицинских наука, Универзитет у Београду
Научна област (УДК): Интерна медицина, кардиологија
Ментор: Проф. др Виолета Ирић Ћупић, ванредни професор Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу
III Оцена и одбрана
Датум пријаве тезе: 09.04.2019. године
Број одлуке и датум прихватања теме докторске дисертације: IV-03-774/8, 10.10.2018. године
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Проф. др Горан Давидовић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу област интерна медицина, председник 2. Проф. др Бранко Белеслин, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан 3. Проф. др Марко Фолић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, члан 4. Проф. др Владимир Милорадовић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област интерна медицина, члан 5. Проф. др Милан Милаиловић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Радиологија, члан
Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације:
Датум одбране дисертације:

**Захваљујем се својој породици и ментору на
огромној подршци**

САЖЕТАК

Циљ овог истраживања је био да се одреди ниво појава тромботичких компликација код пацијената код којих су имплантирани стентови прве генерације обложени леком (drug-eluting стентови) у зависности од постојања шећерне болести. У складу са овим основним циљем дефинисани су конкретни задаци:

1. анализа учесталости појаве акутних, субакутних, удаљених и врло удаљених тромбоза у зависности од постојања шећерне болести код пацијената код којих су имплантирани стентови прве генерације обложени леком (drug-eluting стентови).
2. анализа утицаја квалитета гликорегулације на појаву тромбозе стента
3. утврђивање инциденце значајних срчаних догађаја

КЉУЧНЕ РЕЧИ: тромбоза стента, фактори ризика, шећерна болест, хиперлиппротеинемиа, пушење, срчани догађаји

ABSTRACT

The main goal of the research is to determine the level of thrombotic complications in patients with implanted first-generation stents coated with a drug (drug-eluting stents), depending on the existence of diabetes. In accordance with this basic goal, specific tasks are defined:

1. analysis of the frequency of acute, subacute, distant and very distant thrombosis depending on the existence of diabetes in patients in whom first-generation stents coated with the drug (drug-eluting stents) were implanted.
2. analysis of the influence of the quality of glycoregulation on the occurrence of stent thrombosis
3. determining the incidence of significant cardiac events

KEY WORDS: stent thrombosis, risk factors, diabetes, hyperlipoproteinemia, smoking, cardiac events

САДРЖАЈ

1. УВОД	1
1.1 Коронарни артеријски стентови	2
1.1.1 Компликације везане за стентове обложене леком	3
1.2 ЗНАЧАЈ ПРИМЕНЕ СТЕНТОВА ОБЛОЖЕНИХ ЛЕКОМ	5
1.3 ШЕЋЕРНА БОЛЕСТ.....	10
1.3.1 Класификација дијабетеса	11
1.3.2 Дијагноза шећерне болести	12
1.3.3 Утицај шећерне болести на функцију тромбоцита	12
1.4 КАРАКТЕРИСТИКЕ КОРОНАРНЕ БОЛЕСТИ КОД ШЕЋЕРНЕ БОЛЕСТИ.....	13
2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ РАДА.....	15
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ РАДА	17
3.1 Врста студије	18
3.2 Популација која се истржује.....	18
3.3 Узорковање.....	18
3.4 Варијабле које се мере у студији.....	19
3.5 Статистичка обрада података.....	20

4. РЕЗУЛТАТИ	21
5. ДИСКУСИЈА	69
6. ЗАКЉУЧАК	72
7. СКРАЋЕНИЦЕ.....	74
8. ЛИТЕРАТУРА	76

1. УВОД

У лечењу болесника са коронарном болешћу данас су нам на располагању три основне стратегије: медикаментозно лечење, перкутана коронарна ангиопластика и бу-пасс хирургија. Одлука о оптималном начину лечења за сваког појединачног болесника је веома комплексна. На ту одлуку веома много утиче клиничка презентација коронарне болести, тј. да ли је у питању асимптоматска, стабилна, нестабилна коронарна болест, или акутни инфаркт миокарда. Затим веома су важне могућности и искуства тимова из одређених установа у примени појединих облика медикаментозне терапије и реваскуларизационих процедура. Морфолошки супстрат на коронарографији, тј. спектар од једносудовне до тешке дифузне тросудовне коронарне болести, затим глобална сегментна срчана функција и коморбидна стања, индивидуализују приступ лечењу код сваког коронарног болесника. (1)

Коронарна артеријска болест или исхемијска болест срца или коронарна болест је назив за групу болести срца које настају услед смањеног протока крви кроз срчане артерије.(2) Најчешћи узрок смањеног протока је атеросклероза. Као последица болести јавља отежано снабдевање срчаног мишића кисеоником, са пратећим болом у грудима. Болести срца и крвотока су већ деценијама уназад водећи узрок оболевања, радне неспособности, изостајања са посла и превремене смртности (пре 65. године живота) у развијеним земљама и у земљама у развоју. На почетку 20. века, од кардиоваскуларне болести умирао је тек сваки 10. становник, да би се на почетку 21. века, услед нове фазе тзв. „епидемиолошке транзиције“, тај број повећао на 30%. Сваке године у свету од кардиоваскуларне болести умре преко 17 милиона становника, док само од акутног инфаркта миокарда оболи преко 6 милиона становника, од чега се смртни исход јавља код приближно 25% случајева.(3) Иако се различите земље налазе у различитим фазама транзиције, предвиђа се да ће до 2020. године болести срца и крвних судова постати водећи узрок умирања у свим земљама, нарочито у неразвијеним. Већ сада је процењено да преко 80% смртности од свих кардиоваскуларних болести и 60% оптерећења од исхемијске болести срца потиче из земаља у развоју и неразвијених земаља. (4)

1.1 Коронарни артеријски стентови

Коришћење перкутане коронарне интервенције (PCI) за лечење коронарне исхемијске болести доживело је драматичну експанзију у претходне две деценије. У исто време, процедурални успех, сигурност и трајност PCI су се драматично побољшали због непрекидних технолошких побољшања, побољшања у перипроцедуралној додатној фармакологији и бољег разумавања раних и касних исхода лечења. Ова побољшања подржавају експанзивно коришћење PCI као дефинитивне терапије (5).

Највећи напредак у перкутаним коронарним интервенцијама, још од самог увођења методе представљају стентови – металне ендопротезе које се перкутаним путем уграђују на циљно место у коронарној артерији. Стентови су значајно смањили и ране и касне компликације коронарних ангиопластика (6). Број перкутаних коронарних интервенција расте из године у годину, током 2004. године је у САД-у урађено око милион перкутаних коронарних интервенција и нешто мање у Европи.

Основне пожељне особине стента су савитљивост, способност да пролази кроз тортузионе артерије, видљивост на скопији, резистентност на стварање тромба, биокомпатибилност (што значи да нема акутне и хроничне реакције ткива), поуздана дилатација до жељеног промера, велика радијална снага, покривеност циркумференције, мали однос површине метал/зона стента (мања од 20%), могућност пролажења коронарном жицом у бочну грану кроз стент и да омогућава неометан, брз проток крви. Данас се овом може додати и да садржи неке од лекова који спречавају пролиферацију глаткомишићних ћелија.(7)

Компоненте стента обложеног леком (DES) се могу поделити на платформу (стент), носач (обично полимер) и средство (лек). Стентови представљају идеално средство јер омогућују локално ослобађање активне супстанце на месту самог сужења крвног суда. Развој одговарајућег носача за транспорт лека је представљао приличан изазов јер је носач морао бити механички резистентан на абразију за време имплантације, погодан за стерилизацију, погодан за временски и дозно контрлисано ослобађање лека, нетромбоген и антиинфламаторан. Након бројних покушаја и испитивања, полимери су данас најчешће употребљивани носачи на стентовима. Трећа компонента, лек који се ослобађа, би требало да успешно инхибира комплексну каскаду догађаја који доводе до неointималне пролиферације након имлантације стента. Инфламаторни и пролиферативни механизми општег ткивног одговора и специфичне компоненте крви и зида крвног суда представљају потенцијалне циљеве терапијског приступа са циљем да се смањи неointимална пролиферација (8).

1.1.1 Компликације везане за стентове обложене леком

Примена стентова још увек има за последицу две потенцијално веома важне компликације, а то су тромбоза стента и рестеноза на месту уградње. Због тога се покушава да се направе стентови који ће бити мање тромбогени и који ће изазвати мању инфламаторну реакцију, те смањити поменуте компликације на минимум. Стентови обложени биокомпатибилним материјалима нису значајније смањивали незелење кардиолошке догађаје. За разлику од биокомпатибилних стентова, стентови са сиролимусом и паклитакселом су се показали веома ефикасни у смањењу нежељених кардиолошких догађаја (9).

Компликације везане за стентове са лековима – са растућим бројем интервенција у којима се користе сиролимус и паклитаксел, највероватније због антипролиферативног дејства ових лекова, може доћи до компликације перкутане коронарне интервенције које су доста специфичне за ову врсту стентова. Настаје такозвана некомплетна апозиција делова стента временом (одвајање дела стента од зида крвног суда, ствара могућност за тромбозу између стента и зида крвног суда), до стварања анеуризми артерије са проширењем лумена артерије за више од 1,2 пута у односу на референтни лумен, и до дилатације артерије (више од 1,2 пута од референтног дијаметра крвног суда). (10)

Фактори који утичу на тромбозу стента се могу поделити у три групе, клинички фактори, фактори везани за карактеристике лезије и процедурални фактори. Од клиничких фактора старосна доб, шећерна болест, хиперлипопротеинемиа и нестабилност коронарне болести вероватно највише утиче на појаву тромбозе. Карактеристике лезије су такође веома значајне (11). Учесталост дијабетеса је у огромном порасту у целом свету. Хиперлипопротеинемиа (ХЛП) се дефинише као повећани садржај појединачних липопротеина у крви. Важност високог нивоа липида у серуму и првенствено повишеног холестерола као фактора ризика за болест коронарних артерија и начини за њено

смањење све су више препознати. Општа доследност корисних ефеката смањења холестерола довела је до националних образовних програма за холестерол и друге липиде. Коронарна болест срца представља најчешћу макроваскуларну компликацију шећерне болести.(12)

Врсте тромбозе стента: АКУТНА – 24 сата од уградње стента, СУБАКУТНА – 24 сата до 30 дана након уградње стента, КАСНА – 30 дана до 1 године од уградње стента, ВРЛО КАСНА – више од једне године од уградње стента.

Нова дефиниција тромбозе стента је предложена од стране Academic Research Consortium (ARC). Неки аутори сматрју да се коришћењем управо Academic Research Consortium (ARC) дефиниције – тромбозе стента обезбеђује најбоља процена праве учесталости овог феномена (13).

Класификација тромбозе стента: СИГУРНА (DEFINITIVE) – ангиографски доказ тромбозе стента са клиничким знацима миокардне исхемије унутар 48х (бол у грудима са ЕКГ променама или пораст кардиоспецифичних ензима). Патолошки доказ тромбозе стента. ВЕРВАТНА (PROBABLE) – неразјашњена смрт унутар 30 дана након уградње стента. Инфаркт миокарда регије стентираних артерије. МОГУЋА (POSSIBLE) – неразјашњена смрт након више од 30 дана од уградње стента.

Тромбоза се обично јавља током првих 48 сати након перкутане коронарне интервенције, а знатно ређе током прве недеље по уградњи стента. Учесталост тромбозе коронарног стента као компликације перкутаних коронарних интервенција је од 0,4% до 2,8% код пацијената са више стентова. Тромбоза стента представља озбиљну компликацију која готово увек узрокује смртни исход или нефатални инфаркт миокарда (ИМ), обично удружен са елевацијом ST сегмента. Клиничка презентација свих типова тромбозе стента је акутни коронарни синдром са елевацијом ST сегмента (69%), без елевације ST сегмента (23%), као и срчани застој или вентрикуларна фибрилација заступљена са 8% .(14)

Крајем 2006. године, на многим међународним стручним скуповима одржана су предавања која упућују на могућност повећаног ризика од касне тромбозе стента код болесника којима је имплантиран стент обложен леком (drug eluting stent – DES) . Како би се разрешила ова недоумица, Food drug administration - FDA је 2006. године иницирао формирање нових препорука о трајању двојне антиагрегационе терапије након имплантације DES, а у циљу превенције нежелјених коронарних догађаја. Америчко удружење кардиолога у сарадњи са Америчким удружењем за срце (The American College of Cardiologists/ American Heart Association) издало је водич за примену перкутаних коронарних интервенција (percutaneous coronary intervention – PCI, guidelines), који је такође подржан од Друштва за кардиоваскуларне ангиографске интервенције и Британског друштва за кардиоваскуларне интервенције – (Society for Cardiovascular Angiography Interventions / British Cardiovascular Intervention Society) у коме се препоручује продужење трајања антиагрегационе терапије пацијентима којима је имплантиран DES на најмање 12 месеци. (15) Након овог времена препоручује се даља процена потребе за наставком терапије, узимајући у обзир индивидуални ризик пацијента са DES од даљих срчаних догађаја. Код болесника којима је имплантиран BMS препоручено трајање антиагрегационе терапије је од најмање једног до идеалних 12 месеци. (16)

Сличне смернице, издало је и Европско удружење кардиолога (ЕАС) у којима се за пацијенте са имплантираним стентом обложени леком (DES), препоручује 6-12 месеци трајања антиагрегационе терапије, а 3-4 недеље за пацијенте са имплантираним BMS. Међутим, оптимално трајање антиагрегационе терапије остаје и даље недоумица, а до тромбозе стента може доћи и упркос њеној употреби. (17)

Због тога се у новим смерницама о спровођењу клиничких студија везаних за употребу DES, захтева дугорочно праћење сигурносних исхода у свим студијама са иначе 12-месечним периодом праћења, уз обавезно постојање података 24-месечног праћења код већине пацијента у време подношења пријаве за дозволу о употреби стента на тржишту. Препорука је заправо од стране FDA, да период праћења пацијената у студијама које процењују употребу DES, треба по протоколу продужити на петогодишњи период праћења

1.2 Значај примене стентова обложених леком

У кардиологији је као ни у једној другој грани медицине заживео концепт "на доказима засноване медицине". На велики број важних питања покушано је да се дође до одговора путем добро осмишљених, контролисаних, проспективних, рандомизираних студија. (18)

Први позитивни клинички подаци о примени DES долазе из студија које су испитивале примену рапамицином (заштићено име Сиrolимус) обложених стентова (SES). Рапамицин је природни макроциклични лактон са потентним антипролиферативним, антиинфламаторним и имуносупресивним дејством који делује инхибиторно на активацију *mammalian target of rapamycin* (mTOR), доводећи на крају до застоја ћелијског циклуса (19).

Cypher (Cordis, Johnson&Johnson) је стент од нерђајућег челика обложен врло танким слојем нееродирујућег полимера који садржи рапамицин. Прва имплантација Cypher стента је урађена у First in Man (FIM) клиничкој студији у Сао Паолу, Бразил и Роттердаму, Холандија. Четири месеца након имплантације обе студије су показале минималну неинтималну хиперплазију интраваскуларним ултразвуком као и квантитативном коронарном ангиографијом. У Бразилској студији интраваскуларни ултразвук је након 4 године праћења показао континуирану супресију интималне хиперплазије у групи од 30 болесника са споро-ослобађајућим SES, са преживљавањем без значајних клиничких догађаја од 87%. (20)

Студија *A Randomized Comparison of Sirolimus-Eluting Stent with a Standard Stent for Coronary Revascularization* (RAVEL студија) објављена у јуну 2002. године у *New England Journal of Medicine, NEJM*, од стране Морице-а и сарадника поредила је металне и стентове обложене сиrolимусом у реваскуларизацији појединачних, примарних лезија нативних коронарних артерија. Ова рандомизована, дупло слепа, мултицентрична студија укључила је 238 пацијената у 19 медицинских центара. Ова студија је укључила пацијенте са појединачним примарним лезијама нативних коронарних артерија дијаметра 2.5-3.5 које су могле бити покривене стентом од 18мм, са ТИМИ протоком од најмање 1 степена.

Нису укључени пацијенти са акутним инфарктом миокарда, стенозом главног стабла леве коронарне артерије незаштићене графтом, лефт маин стенозис, више од 50%, остијалне лезије, калцификоване лезије које нису могле бити адекватно предилатирани, визуализован тромб на месту лезије, ејекциона фракција леве коморе (ЛВЕФ) мања од 30%, пацијенти са интолеранцијом аспирина, клопидогрела, тиклопидина, хепарина, нерђајућег челика или контрастног материјала. Пацијенти су третирани Аспирином, у дози од најмање 100мг, најкасније 12х пре процедуре и настављен доживотно. Клопидогрел је дат 300мг 48х пре процедуре и настављен у дози од 75мг дневно током осам недеља, алтернативно Тиклопидине је дат у дози од 250мг два пута на дан, један дан пре процедуре и настављен током осам недеља. Није било епизода тромбозе стента током периода праћења ни у једној испитиваној групи. Током периода праћења од 12 месеци, укупна инциденца значајних, нежељених, кардијалних догађаја, мајор адверсе цардиал евентс МАСЕ, у SES групи била је 5,8%, а у групи стандардних стентова 28.8% ($p < 0.001$). Разлика је у потпуности последица више инциденце реваскуларизације циљног крвног суда, таргет вессел реваскуларизационом, TVR, у групи са стандардним стентовима. Ова студија послужила је за одобрење употребе стентова са сиролимусом у Европи и њихову клиничку примену(21).

Палитаксел је потентан антипролиферативни лек који инхибира скуп микротубула прекидајући ћелијски циклус. Серија студија под називом *The Randomized, Double-Blind Trial of a Slow Release Paclitaxel-Eluting Stent for de Novo Coronary Lesions* (TAXUS) су спроведене ради прикупљања података о два паклитакселом обложена стента : NIR стент и Express стент (Boston Scientific). Облагање стента тзв. Кополимером (Translute, Angiotech) је искоришћено и за бифазно ослобађање паклитаксела: иницијално у већој дози у прва два дана, и потом нешто спорије отпуштање током наредних десет дана.

TAXUS I студија из 2003 године је испитала изводљивост и сигурност примене паклитакселом оближених стентова (PES) у поређењу са класичним металним стентовима и показала да у периоду од 1,6,9, или 12 месеци није дошло до појаве тромбозе стента у посматраним групама (15). TAXUS-II студија је испитала две формулације PES: споро-ослобађајућу и умерено-ослобађајућу (16). Оба стента су показала одличне резултате, али је само стент са умерено-ослобађајућом компонентом одобрен за употребу у Европи. Рандомизована, двоструко слепа TAXUS-IV студија са 1314 болесника, је испитала сигурност и ефикасност споро ослобађајућег PES и омогућила његово регистровање у Сједињеним Државама(17). Након девет месеци праћења потреба за поновном реваскуларизацијом у PES групи болесника у овој студији је била 4,7% у односу на 12,0 у контролној групи ($p < 0,001$). TAXUS V и TAXUS VI су потврдиле ефикасност примене PES у лечењу лезија на малим крвним судовима (<2.5 мм дијаметра) и у лечењу дугачких лезија. (22)

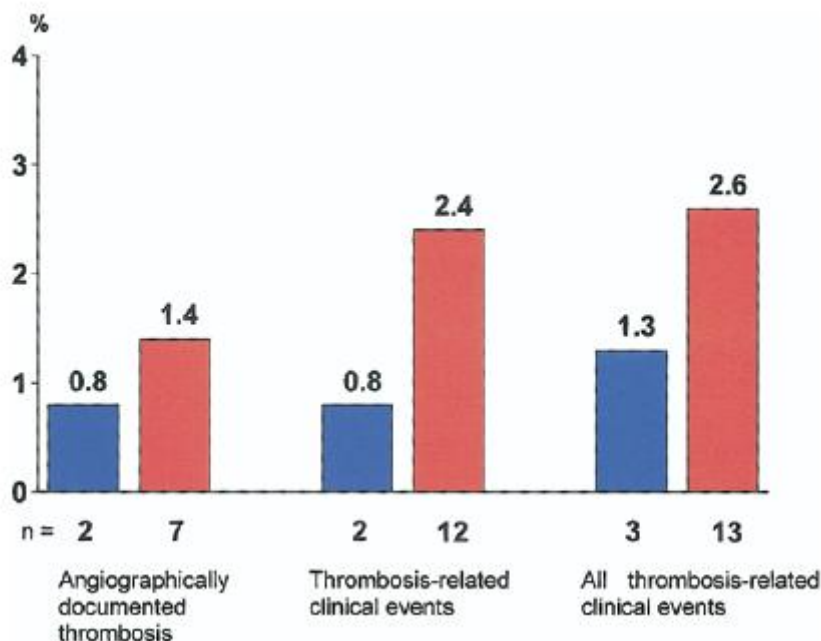
У студији објављеној у *NEJM*-у октобра 2003. аутора Мосес и сарадника за SIRIUS групу, *Sirolimus-Eluting Stents versus Standard Stents in Patients with Stenosis in a Native Coronary Artery*. . Студија је била рандомизована, душло слепа, мултицентрична и укључила је 1058 пацијената у 53 центра у Сједињеним Америчким Државама. Лезије третиране у студији су де ново и на нативним коронарним артеријама. Испитивана група имала је 26% дијабетичара, просечна дужина третираних лезија је 14,4 мм са дијаметром 2,80 мм. Пре и након процедуре пацијенти су добијали Аспирин 325 мг дневно и Клопидогрел лоадинг од 300 до 375 мг 24х пре процедуре и потом 75 мг дневно током три месеца. Током процедуре пацијенти су третирани инравенским Хепарином, док је употреба ллб/ллл гликопротеин антагониста била према одлуци оператера. Ексклузиони

критеријуми су били: инфаркт миокарда унутар 48 сати од процедуре, ЛВЕФ мања од 25%, остијална, бифуркациона или незаштићена значајна стеноза глвног стабла леве коронарне артерије, тромб третираног крвног суда, *terget vessel failure (TVF)*, композиторни циљ састављен од смрти срчаног порекла, инфаркта миокарда и поновљене перкутане или хируршке реваскуларизације третитаног крвног суда унутар 270 дана од процедуре. TVF је снижена са 21% у групи стандардних стентова на 8,6% у групи третираној СЕС ($p < 0,001$). Овакав резултат узрокован је смањеном инциденцом поновне реваскуларизације циљног крвног суда (16,6% у групи стандардних стентова према 4,1% у групи сиролимус стентова). Ангиографски и према налазима ИВУС-а неоинтимална хиперплазија била је значајно смањена у групи сиролимусом обложених стентова. Није било значајне разлике између испитиваних група у инциденци значајних, нежељених кардијалних догађаја, *major adverse cardiac events (MACE)* . Приметна је ниска инциденца тромбозе стента. Није било акутне тромбозе стента у испитиваним групама (унутар 24 сата након интервенције), по један случај субакутне тромбозе стента у обе испитивае групе (од 1 до 30 дана након интервенције) и четири случаја касне тромбозе стента (између 30 и 270 дана од интервенције), један у групи Сиролимус стентова и три у групи стандардних стентова. Кумулативна инциденца тромбозе у Сиролимус групи била је 0,4%, а 0,8% у групи стандардних стентова (23).

The Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) регистар (2004 година) је укључио 508 болесника са де ново коронарним лезијама лечених СЕС и контролну групу од 450 пацијената са класичним металним стентовима. Ова студија је показала значајно нижу стопу нежељених догађаја након годину дана у групи болесника лечених SES у односу на контролну групу (9.7% vs. 14,8%, $p = 0.008$). Разлика је предоминантно проистекла због смањења потребе за клинички оправданом реинтервенцијом (3.7% vs. 10.9%, $p < 0.001$) (24).

Оптимизам везан за стентове обложене леком јављао се у појединчним студијама до студије BASKET-LATE Investigators из 2006 године.

Студија која је у једном периоду довела до смањене употребе DES је BASKET-LATE Investigators (Basel Stent Kosten Effektivitats Trial) аутора Pfisterer са сарадницима из 2006 године обухватила је 746 пацијената са 1133 стентова који су преживели 6 месеци без MACE догађаја. Пацијенти су праћени годину дана после прекида у узимању клопидогрела. У групама DES и BMS у периоду од 18 месеци није било разлике у кардиолошким догађајима смрт/инфаркт миокарда. Међутим после прекида у узимању клопидогрела (између 7 и 18 месеци) ови догађаји су се јавили 4.9% у DES групи и 1.3% у BMS групи. Касна тромбоза стента и догађаји смрт/инфаркт миокарда били су два пута чешћи после имплантације DES у односу на BMS. Тромбоза између 15 и 362 дана после прекида у узимању клопидогрела узроковала је инфаркт миокарда или смрт у 88% случајева (25).



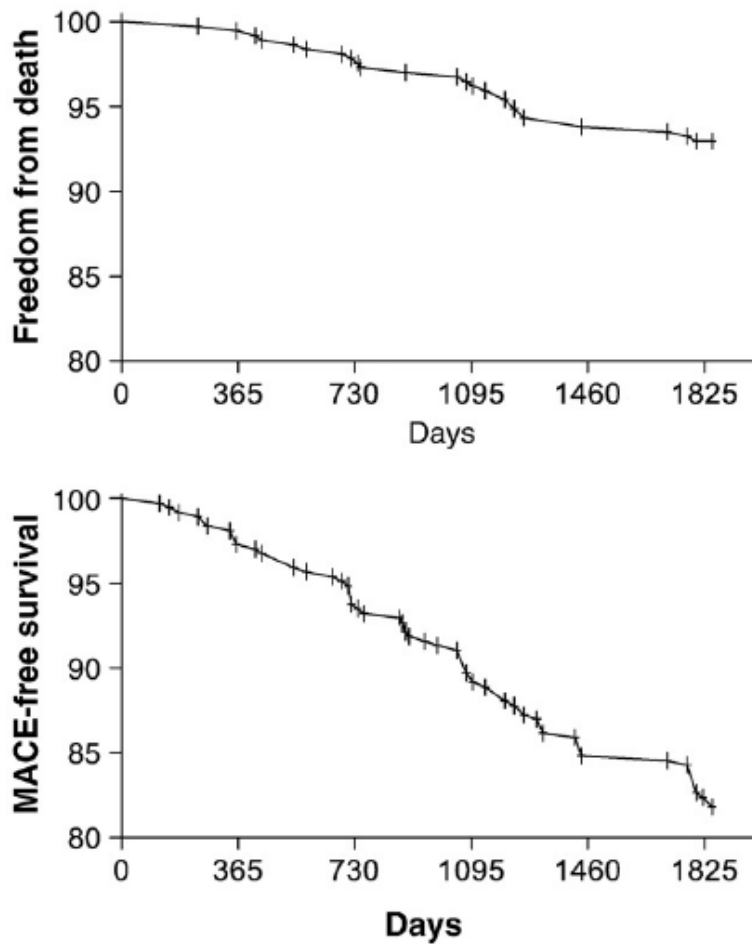
Графикон 1: Приказ тромбозе стента и сродних клиничких догађаја. Ангиографски потврђена тромбоза стента и тромбоза сродних клиничких догађаја за DES (црвено) и BMS (плаво)

Међутим многа друга истраживања демантовала су ову студију и показала велики значај употребе DES.

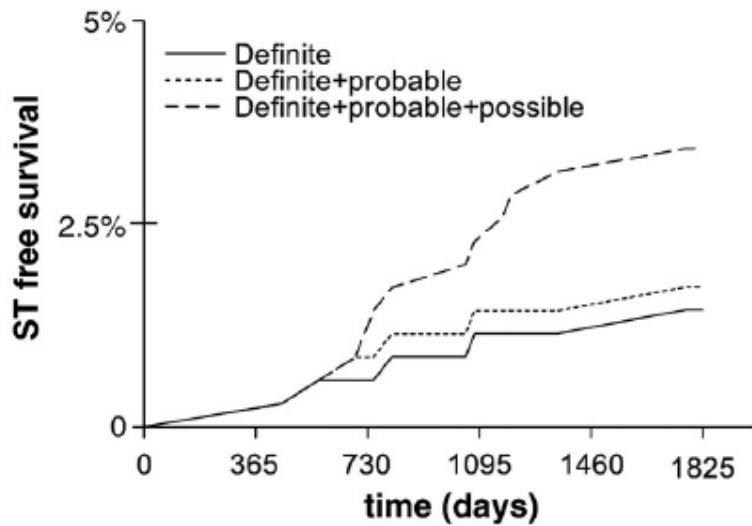
У студији А. Коломба из 2007 анализирана је учесталост тромбозе стента кроз период од 18 месеци и везу учесталости тромбозе стента са употребом тиенипиридина. У студији је учествовао 3021 пацијент. У периоду од 18 месеци од уградње стента, тромбоза стента се јавила код 58 пацијената (1,9%). Код 42 пацијента (1,4%), тромбоза стента се јавила у првих 6 месеци од имплантације стента. Акутни инфаркт миокарда код пацијената са тромбозом стента се јавио код 46 пацијената (79%), смртни исход се јавио код 23 пацијента (39%) са тромбозом стента. Закључак студије је да је главни узрок тромбозе стента у првих 6 месеци од уградње стента нередовно коришћење тиенопиридина, фактор ризика (хазард ратио) 13,34. Нередовно коришћење тиенопиридина после 6 месеци од имлантације стента није узрок тромбозе стента, фактор ризика (хазард ратио) 0,94 (26).

Студија Гоу, са сарадницима из 2009 године анализирао је 350 пацијената са уграђеним СЕС између априла и децембра 2002. године у три Швајцарске болнице. Пацијенти су били 63+/-6 година, 78% су били мушкарци, 20% су имали акутни коронарни синдром, 19% су били пацијенти са дијабетесом. Тромбоза стента се јавила код 12 пацијената (3,6%). Дефинитивна тромбоза стента се јавила код 6 (1,8%), вероватна 1 (0,3%), могућа 5 (1,5%). 81 пацијент је био без компликација. МАСЕ догађаји су се јавили код 74 пацијента

(21%): срчана смрт 10 (3%), несрчана смрт 16 (5%), инфаркт миокарда 6 (2%), TLR 26 (8%), TVR 9 (3%), by-pass графт 6 (2%). (27)



Графикон 2: Крива преживљавања и приказ MACE догађаја у току 5 година



Графикон 3 : Приказ тромбозе стента у току 5 година .

1.3 Шећерна болест

Шећерна болест представља сложено обољење које се одликује постојањем хипергликемије због дефицита у секрецији инсулина, његовог дејства или постојања комбинације ових поремећаја. (28)

1.3.1 Класификација дијабетеса

Етиолошка класификација дијабетеса, којом су раздвојени типови дијабетеса према патогенетским механизмима настанка дијабетеса у 4 основне категорије: (1) тип 1 дијабетеса; (2) тип 2 дијабетеса; (3) други специфични облици дијабетеса и (4) гестацијски дијабетес

Етиолошка класификација дијабетеса

1). Тип 1 дијабетеса (деструкција бета ћелија која води потпуном недостатку инсулинске секреције) А. Посредован имунолошким процесом Б. Идиопатски

2). Тип 2 дијабетеса (може се рангирати од доминантне инсулинске резистенције до доминантног дефицита секреције инсулина који је удружен са инсулинском резистенцијом)

3). Други специфични типови дијабетеса А. Генетски дефицити функције β ћелија услед мутација на гену за: 1. Хромозом 12, хепатоцитни нуклеарни транскрипциони фактор 1 (ХНФ1 α ; МОРУ3) 2. Хромозом 7, глукокиназу (МОРУ 2) 3. Хромозом 20, ХНФ 4 α (МОРУ 3) 4. Хромозом 13, инсулин промотор фактор-1 (ИПФ-1; МОРУ 4) 5. Хромозом 17, ХНФ 1 β (МОРУ 5) 6. Хромозом 2, Неуро Д1 (МОРУ 6) 7. Митохондријалну ДНА Б. Генетски условљени дефект у дејству инсулин: 1. Тип А инсулинска резистенција 2. Лепрецаунизм 3. Рабсон Менденхалл синдром 4. Липоатрофични дијабетес 5. Остали Ц. Дијабетес мелитус услед болести егзокриног панкреаса: 1. Панкреатитис 2. Траума/панкреатектомија 3. Неоплазије 4. Цистична фиброза 5. Хемохроматоза 6. Фиброкалкулозна панкреатопатија 7. Остали Д. Дијабетес мелитус у оквиру ендокриних болести: 1. Акромегалија 2. Кушингов синдром 3. Глукагоном 4. Феохромоцитом 5. Хипертиреоза 6. Соматостатином 7. Алдостеронома 8. Остали Е. Дијабетес мелитус индукован лековима или хемикалијама: 1. Вакор 2. Пентамидин 3. Никотинска киселина 4. Глукокортикостероиди 5. Тиреоидни хормоне 6. Диазоксид 7. β адренергички агонисти 8. Тиазиди 9. Дилантин 10. γ Интерферон 11. Остали Ф. Дијабетес мелитус индукован инфекцијама: 1. Конгенитална рубелла 2. Инфекције проузроковане цитомегаловирусом 3. Остали Г. Ретки облици имунолошки посредованог дијабетес мелитуса: 1. "Стифф ман синдром" 2. Антитела на инсулински рецептор 3. Остали Х. Друге наследне болести у којих се може јавити дијабетес мелитус: 1. Доњнов синдром 2. Клинефелтеров синдром 3. Турнеров синдром 4. Њолфраммов синдром 5. Фриедрицхова атаксија 6. Хунтингова хореа 7. Лауренце-Моон-Биедлов синдром 8. Миотична дистрофија 9. Порфирија 10. Прадер Њилијев синдром 11.

4). Гестацијски дијабетес (ГД) (29)

1.3.2 Дијагноза шећерне болести

Према препорукама СЗО (Светска здравствена организација) и ИДФ (Међународна дијабетесна федерација), одређивање гликемије из венског узорка плазме и даље остаје основа тестирања глукозне толеранције и треба да буде стандардни метод за одређивање и саопштавање налаза. (30) Међународни експертски комитет, Америчке асоцијације за дијабетес (АДА), Европске асоцијације за студије у дијабетесу (ЕАСД) и Међународне дијабетесне федерације (ИДФ), у циљу одређивања нових средстава за дијагнозу дијабетеса, издао је консензус препорука и уврстио ХбА1ц као критеријум и за постављање дијагнозе дијабетеса. Гликозилирани хемоглобин (ХбА1ц) одражава просечну вредност гликемије у плазми током претходна 2–3 месеца у једном мерењу, које може бити спроведено било када у току дана и не захтева посебне припреме укључујући и стање гладовања. Дијагнозу дијабетеса треба поставити када је ХбА1ц $\geq 6.5\%$ и потврдити је понављањем налаза ХбА1ц. (31)

1.3.3. Утицај шећерне болести на функцију тромбоцита

Тромбоцити су најмањи уобличени ћелијски елементи крви, без једра, дискоидног облика, просечног дијаметра 2-5 μm , средњег волумена 7-9 фл и дебљине 0,5 μm , који потичу из цитоплазме мегакариоцита. Животни век тромбоцита траје 7-10 дана уколико не буду раније укључени у процес хемостазе или тромбозе (32). Тромбоцити имају кључну улогу у примарној хемостазе и стварању примарног хемостаског угрушка, као и даљем одвијању процеса коагулације. Међутим, сложеност и вишеструкост тромбоцитних функција омогућавају тромбоцитима значајну улогу у настанку васкуларног инфламаторног одговора и атеротромбозе ослобађањем проинфламаторних имитогених материја које оштећују иначе тромборезистентну површину ендотелне ћелије, привлачелеукоците, стимулаторно делују на пролиферацију глатких мишићних ћелија и доприносе разградњи матрикса (33). Код шећерне болести постоје структурне и функционе промене тромбоцита које доводе до њихове хроничне активације. Хиперактивност тромбоцита се може приписати повећаном уделу млађих, незрелијих, већих и реактивнијих тромбоцита, специфичном метаболичком миљеу дијабетеса (хипергликемија, инсулинска

резистенција, хиперлипидемија) као и васкуларном оштећењу (34). Хипергликемија узрокује хиперреактивност тромбоцита на више начина. Неензимском гликацијом површинских протеина смањује се флуидност плазматске мембране што повећава укупну тромбоцитну адхезивност (35). Тромбоцити дијабетичара експримирају више адхезионих молекула попут ЦД31, ЦД36, ЦД42б, ЦД49б, ЦД62П, ЦД63, ЦД41, ЦД61 .(36) Осмотском активношћу, гликоза активише ПКЦ (медијатор тромбоцитне активације), индукује експресију П-селектина и ЦД40Л на површини тромбоцита те активише ГПІІІб/ІІІІа (37). Повећана експресија П-селектина условљава стварање више тромбоцитно-леукоцитних агрегата гЛДЛ повећава интраћелијску концентрацију калцијума што повећава степен дегранулације и агрегабилност тромбоцита (38). Хиперагрегабилност тромбоцита у условима инсулинске резистенције доводи се у везу са повећаном интраћелијском концентрацијом калцијума.(39) Гојазност, која се јавља у склопу метаболичког синдрома и шећерне болести, доводи се у везу са повећаним прометом тромбоцита, повећаним МПВ, повећаном концентрацијом интраћелијског калцијума и повишеним степеном оксидативног стреса.(40) Такође, код шећерне болести, усходно је регулисан П2У12 сигнални пут, што смањује концентрацију цАМП-а и повећава адхезивност, агрегабилност и прокоагулантну активност тромбоцита (41). Модулација оксидативног статуса са повећањем РОС, код шећерне болести, доводи до поремећаја васкуларне и тромбоцитне функције. Повећана тромбоцитна продукција О2- и Х2О2 повећава степен активације тромбоцита . Услед убрзаног метаболизма арахидонске киселине, у дијабетичким тромбоцитима је повећана синтеза ТХА2. Код шећерне болести повећан је ниво ПМПс, а сматра се да ове честице играју нарочито важну улогу у развоју макроваскуларних компликација у ових болесника активишући ендотелне ћелије и моноците те промовишући везивање моноцита за ендотел. Повећан је проценат младих, ретикулисаних тромбоцита, који су незрели, садрже више мРНА, повећан им је МПВ. Садрже већи број тамних гранула, присутна је повећана ЦОХ-2 активност и имају укупно већи хемостатски потенцијал од зрелих тромбоцита (42). Повећани проценат ретикулисаних тромбоцита у болесника са шећерном болести позитивно корелише са абдоминалним типом гојазности и инсулинском резистенцијом (43). У дијабетичара је повећан ниво сЦД40Л и сПселектина, који се одљубљују са површине активисаног тромбоцита, а сматра се да указују на постојање убрзаног процеса атеросклерозе и протромбозно стање. Интензивна активација и дегранулација тромбоцита доводе до отпуштања инфламаторних, митогених, хемотаксних и проадхезивних материја што интензивира комуникацију тромбоцита са ендотелом и леукоцитима (44). Ендотелна дисфункција, прокоагулантно стање, смањен фибринолизни потенцијал, су механизми који доприносе укупном протромботичком потенцијалу болесника са шећерном болести. Међутим, хиперреактивни тромбоцити, место су укрштања ових механизма и имају водећу улогу у настанку и развоју атеротромбозе и њених компликација (45).

1.4 КАРАКТЕРИСТИКЕ КОРОНАРНЕ БОЛЕСТИ КОД ШЕЋЕРНЕ БОЛЕСТИ

Микроскопске промене захватају како крвне судове срца, тако и интерстицијум. Промене се јављају на најситнијим капиларима, интрамуралним артеријама и на епикардним артеријама. Оне се огледају у задебљању базалне мембране и појави сакуларних микроанеуризми у миокарду. (46) На интрамуралним крвним судовима промера до 500 μm долази до пролиферације ендотела, местимичне појаве едема, хипертрофије субендотелних хистиоцита и стварања капиларних мостића од група ћелија које сужавају

и облитеришу лумен артерије. У интерстицијуму долази до гомилања ПАС-позитивног материјала који је гликопротеинске природе и изражене фиброзе. Атеросклероза епикардних артерија се не разликује од оне виђене у општој популацији, али је учесталост и озбиљност коронарне болести много већа и најважнији је узрок смрти код болесника са дијабетесом (47).

2. ЦИЉЕВИ СТУДИЈЕ

Циљ рада

Основни циљ истраживања је одредити ниво појава тромботичких компликација код пацијената код којих су имплантирани стентови прве генерације обложени леком (drug-eluting стентови) у зависности од постојања шећерне болести. У складу са овим основним циљем дефинисани су конкретни задаци:

1. анализа учесталости појаве акутних, субакутних, удаљених и врло удаљених тромбоза у зависности од постојања шећерне болести код пацијената код којих су имплантирани стентови прве генерације обложени леком (drug-eluting стентови).
2. анализа утицаја квалитета гликорегулације на појаву тромбозе стента
3. утврђивање инциденце значајних срчаних догађаја

Хипотезе рада

- 1) Појава тромбозе стента код пацијената са стентовима прве генерације обложених леком најучесталија је код болесника који болују од шећерне болести
- 2) Учесталост тромбозе стента је велика и код пацијента који болују од шећерне болести а имају задовољавајућу гликорегулацију

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ РАДА

3.1 Врста студије

Студија је ретроспективна, клиничка, неинтервенционистичка са периодом праћења од пет година за појединачног пацијента.

3.2 Популација која се истражује

Праћени су сви консекутивни пацијенти на Институту за КВБ Дедиње код којих су уграђени стентови обложени леком, са сиролимусом (Cypher) и паклитакселом (Taxus), у периоду од пет година. Метод праћења: амбулантни прегледи, односно телефонски контакти са пацијентом.

3.3 Узорковање

Иницијално је у испитивању било укључено 800 пацијената који су били подвргнути индексној перкутаној коронарној ангиопластици са имплантацијом стента обложеним паклитакселом или сиролимусом.

Квалитет гликорегулације је одређен са вредности HbA1C, одређена је и просечна вредност HbA1C у петогодишњем праћењу.

Подаци о пацијентима су укључени у базу података формирану ради праћења клиничког стања пацијената. Њихови демографски, клинички, ангиографски подаци су унети у индивидуалну листу клиничког праћења пацијента. Демографски подаци пацијената су подрзумевали: идентификационе иницијале пацијената, адресу, контакт телефон, датум рођења, пол, име ординирајућег интервентног кардиолога. Клинички подаци о пацијентима су подаци о кардијалним тегобама који представљају постојање или одсуство ангинозних тегоба, инфаркта миокарда, ре-коронарографију, ре-операцију, резултате теста оптерећења. Узети су подаци о прописаној терапији са посебним

акцентом на примену ацетил-салицилне киселине, тиенопиридинских антиагрегационих лекова, и планирано време трајања терапије тиенопиридином, терапије статинима.

Телефонски интервју са пацијентима је базиран на упитнику који садржи контакт податке о пацијенту, датум телефонског контакта, евалуацију ангинозних тегоба, евентуалну смрт пацијента, податке о наступању смрти, хоспитализацију због кардијалних разлога, инфаркт миокарда, поновну перкутану коронарну интервенцију или хируршку реваскуларизацију миокарда. Садржај упитника су питања везана за све лекове које пацијент узима након интервенције, нарочито двојне антиагрегационе терапије, као и трајање терапије тиенопиридинским дериватима, и статинима. Пацијенти су позвани на амбулантни преглед на основу ког су упућивани на неинвазивно тестирање постојања провокабилне исхемије, и у случају постојања исхемије, упућивани су на коронарну ангиографију и следствену перкутану или хируршку реваскуларизацију миокарда или наставак медикаментозне терапије. Тромбоза стента се манифестује као акутни коронарни синдром, дијагноза тромбозе стента је постављена коронарографским налазом.

3.4 Варијабле које се мере у студији

Значајни, нежељени кардијални догађаји, MACE (major adverse cardiovascular events)-смрт, инфаркт, TVR, TLR, су дефинисани на следећи начин. Смрт је дефинисана тако да се може бити кардијалног или некардијалног порекла. Смрт непознатог узрока евидентирана је као кардијалног порекла. (Инфаркт миокарда означава некрозу срчаног мишића услед нагло настале оклузије коронарне артерије. На основу исхемијских промена у ЕКГ-у и/или пораста СК три пута изнад горње границе референтних вредности за лабораторију, пораста тропонина Т изнад горње границе референтних вредности коришћени су за дефиницију инфаркта миокарда. Све реинтервенције унутар стента имплантираног током индексне процедуре, као и 5мм проксимално или дистално од ивице имплантираног стента су класификоване као поновна реваскуларизација циљне лезије, TLR (target lesion revascularization). Друге перкутане коронарне интервенције на истом крвном суду ван дефинисане зоне су одређене као поновна реваскуларизација циљног крвног суда, TVR (target vessel revascularization).

Праћени исход код пацијената у испитиваној групи била је и тромбоза стента према ARC (Academic Research Consortium) критеријумима.

Квалитет гликорегулације биће одређен са вредности HbA1C, одредиће се просечна вредност HbA1C у петогодишњем праћењу.

3.5 Статистичка обрада података

За приказивање података, уз опис испитиваних група користиће се мере дескриптивне статистике, и то:

- мере централне тенденције (аритметичка средина и меридијана)
- мере варијабилитета (интервал варијације и стандардна девијација) и
- релативни бројеви
- За анализу података користиће се параметарске и непараметарске методе инференцијалне статистике, у зависности од доказане расподеле података.

За међусобно поређење испитиваних група користиће се методе за испитивање значајности разлике:

- једнофакторска нумричка анализа варијансе (ANOVA)
- студент-ов т тест
- тест суме рангова (Mann-Whitney U test)
- хи-квадрат тест

За утврђивање значаја утицаја појединих фактора на настанак тромбозе након одређеног периода од интервенције користиће се методе за испитивање значајности повезаности и то:

- униваријантна и мултиваријантна логистичка регресиона анализа

За утврђивање значајности утицаја појединих фактора на кардиолошки клинички исход током праћења користиће се такође метод за испитивање значајности повезаности:

- Кокс-ов пропорциони регресиони хазардни модел.

4. РЕЗУЛТАТИ

Иницијално у испитивању је укључено 800 пацијената који су подвргнути индексној перкутаној коронарној ангиопластици. Након индексне процедуре клиничко праћење је комплетирано за 701 пацијената (87.6%) чији су подаци након завшетка периода праћења подвргнути статистичкој анализи.

Просечна старост успитиване популације је 68,4+/-8,4 година, од чега су 585 пацијената били мушкарци (83.4%). Код четири пацијента (0,6%) наступио је смртни исход. Код два пацијента смрт је некардијалног порекла, а код два пацијента смртни исход је последица кардијалног догађаја. Појаву ангинозних тегоба навело је 288 пацијената (36.8%). Тест оптерећења био је позитиван код 215 пацијената (30.7%). Након интервенције свим пацијентима је препоручена двојна антиагрегациона терапија, Аспирином и једним од тиенопиридинских деривата, тиклопидином или клопидегрелом. Инфаркт миокарда наступио је код девет пацијената (1,3%). Ре-PCI је рађен код 103 пацијента (14,3%). Хируршка ревакуларизација миокарда урађена је код 42 пацијента (5,8%). Укупна инциденца МАСЕ догађаја је 14.5%, односно 102 пацијената. Рекоронарографија је рађена код 230 пацијената (32.8%).

Тромбоза стента, дефинитивна према АРЦ критеријумима, се јавила код 22 пацијента (3,14%), код 5 пацијената (0,7%) је третирано хируршком ревакуларизацијом миокарда, а код 17 пацијената (2,36%) је урађено ре-пци. Вероватна тромбоза стента код 1 пацијента (0,14%), могућа тромбоза стента код 1 пацијента (0,14%).

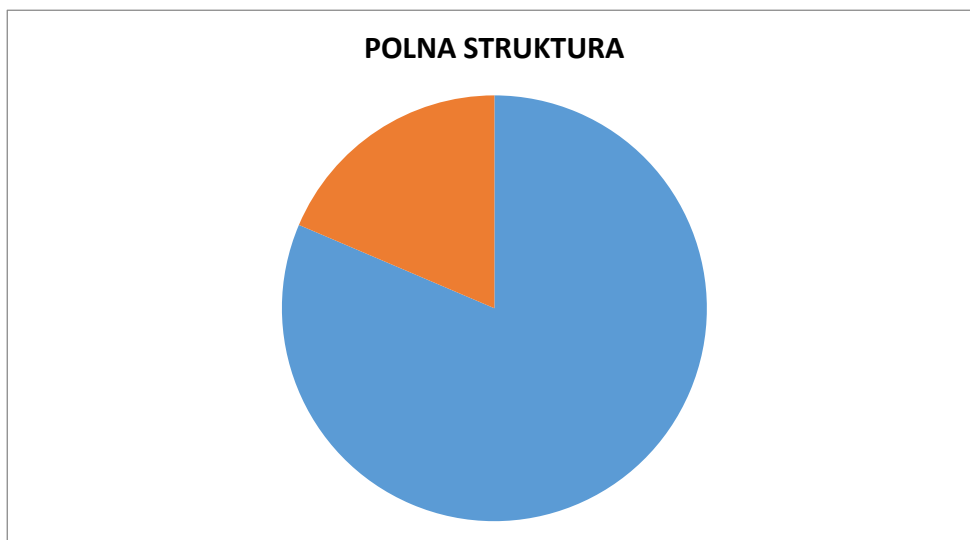
Пацијенти који су укључени у статистику обраду као дијабетичари, боловали су од дијабетеса 5 година и више.

ПОЛ

Табела 1 – Дистрибуција испитаника према полу

Полна структура	n	%
мушки	585	83,4
женски	116	16,6
укупно	701	100,0

Од свих испитаника укључених у истраживање 83,4% било је мушког а 16,6% женског пола

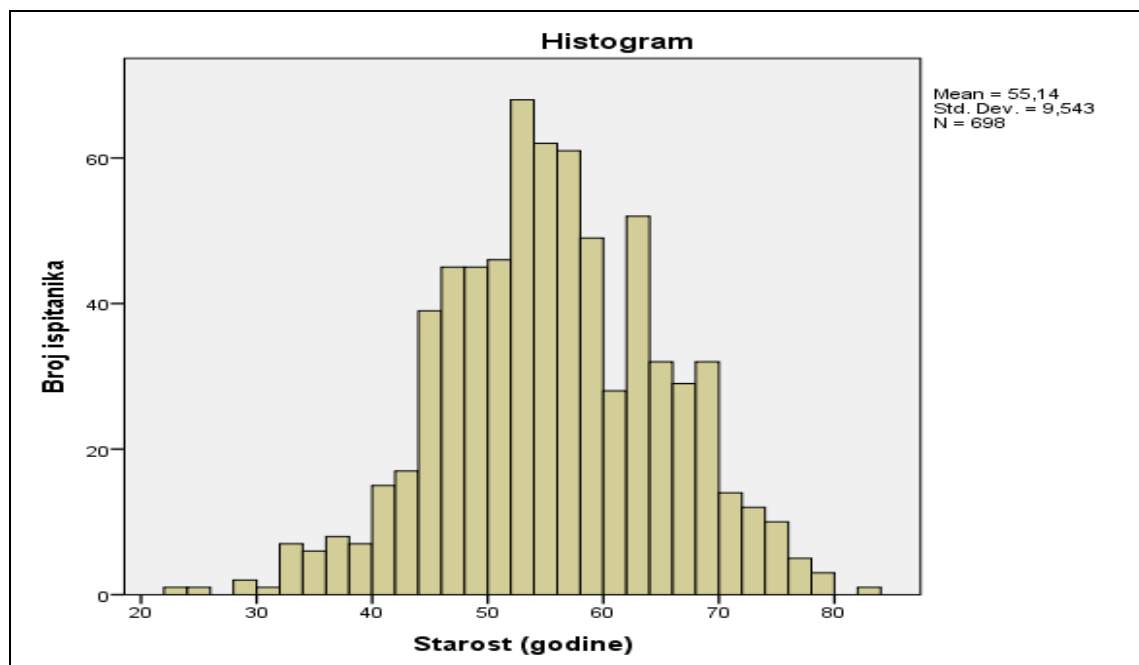


Графикон 4 – Дистрибуција испитаника према полу

СТАРОСТ

Просечна старост свих испитаника укључених у истраживање износила је 68.4 ± 8.4 година

Најмлађи испитаник имао је 23 а најстарији 83 године



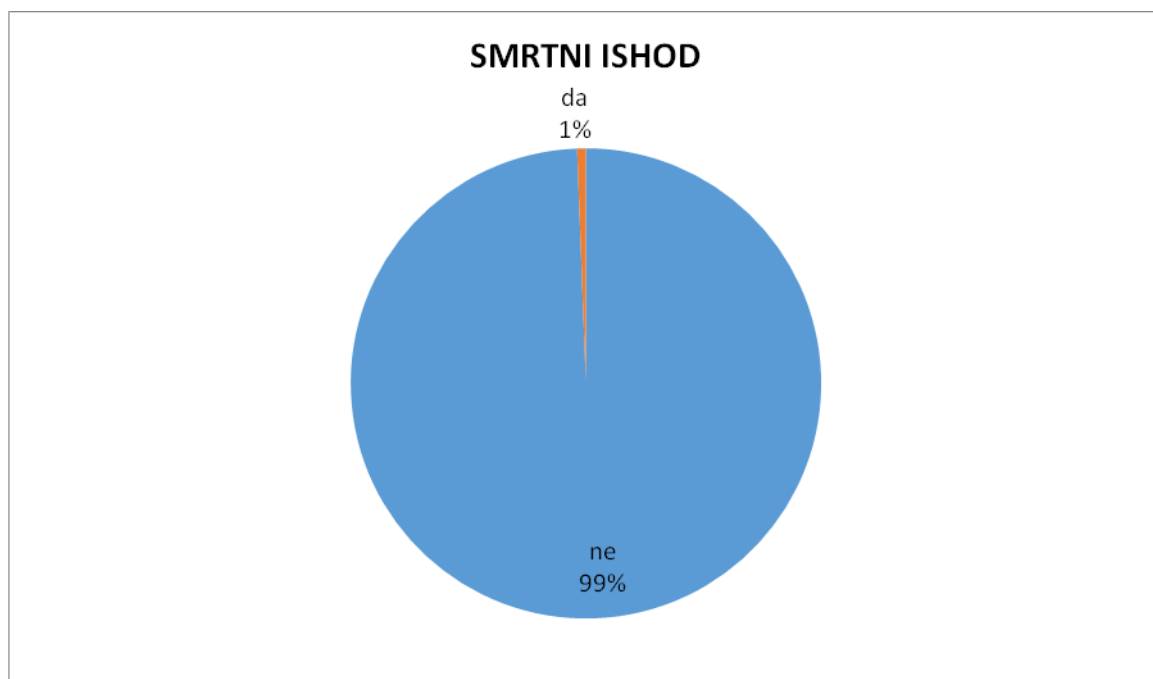
Графикон 5 –дистрибуција испитаника према годинама старости

СМРТНИ ИСХОД

Табела 2 – Дистрибуција испитаника према смртном исходу

Смртни исход	n	%
не	697	99,4
да	4	0,6
укупно	701	100,0

Од свих испитаниха укључених у истраживање смртни исход имала су 4 (0,6%) испитаника



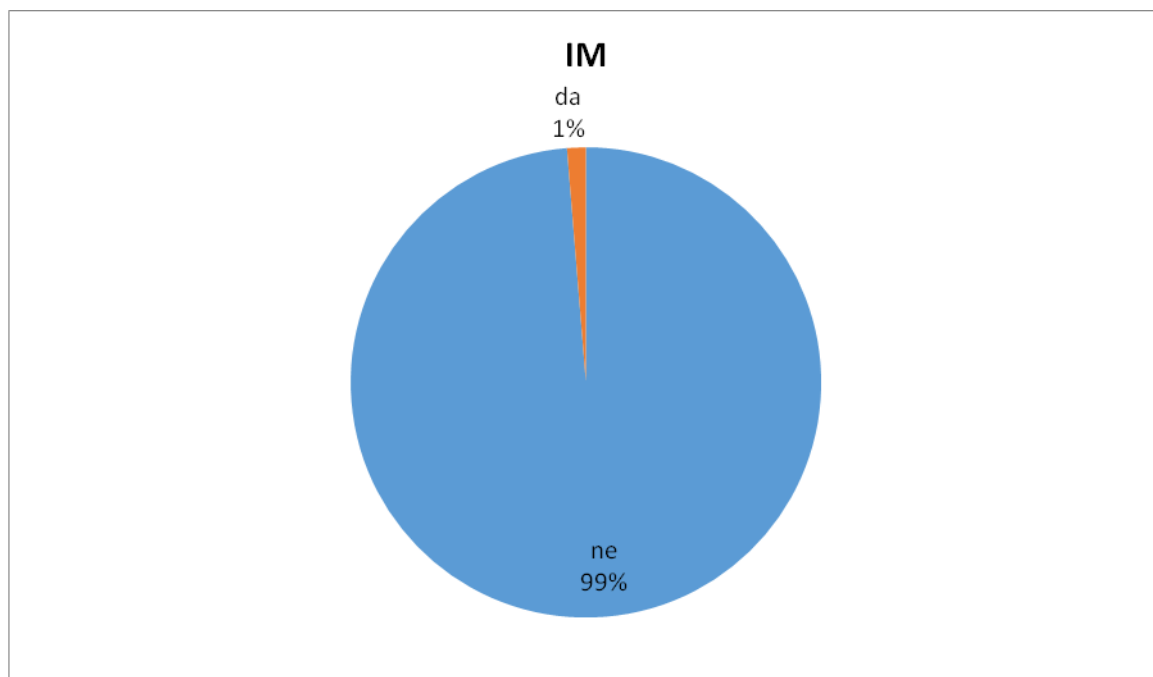
Графикон 6 – Дистрибуција испитаника према смртном исходу

IM

Табела 3 – Дистрибуција испитаника према IM

Инфаркт	n	%
не	692	98,7
да	9	1,3
укупно	701	100,0

Од свих испитаника укључених у истраживање IM имало је 9 (1,3%) испитаника



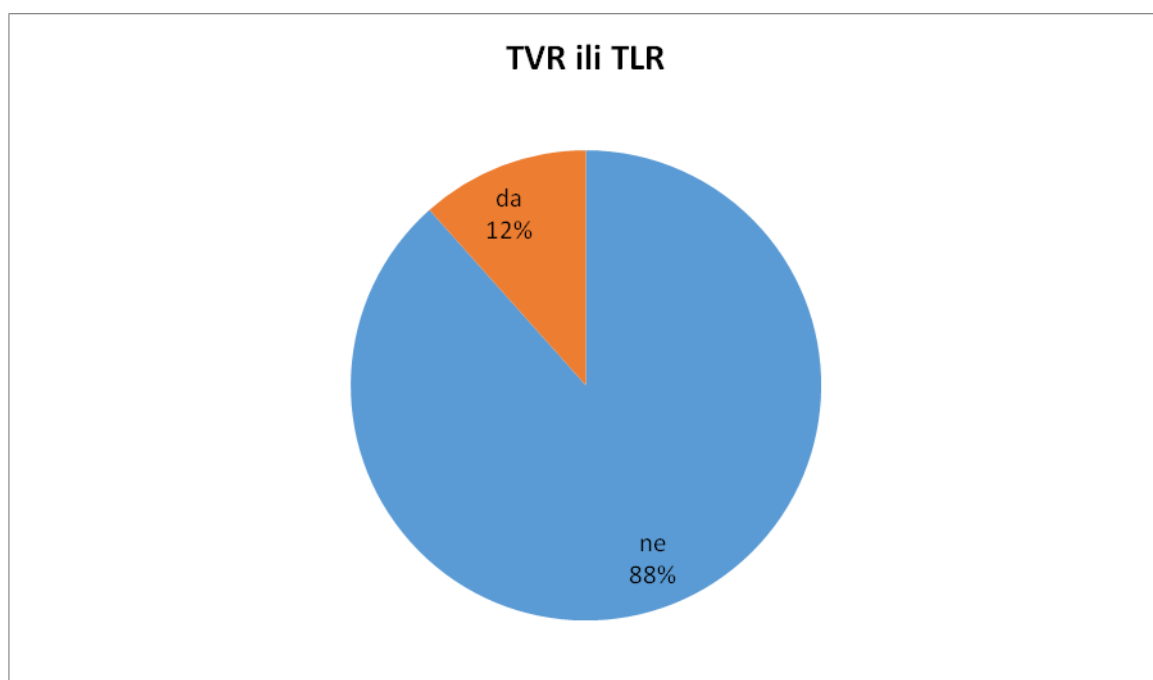
Графикон 7 – Дистрибуција испитаника према IM

TVR или TLR

Tabela 4 – Дистрибуција испитаника према TVR или TLR

TVR ili TLR	n	%
ne	614	87,6
да	87	12,4
укупно	701	100,0

Од свих испитаниха укључених у истраживање TVR или TLR имало је 87 испитаника



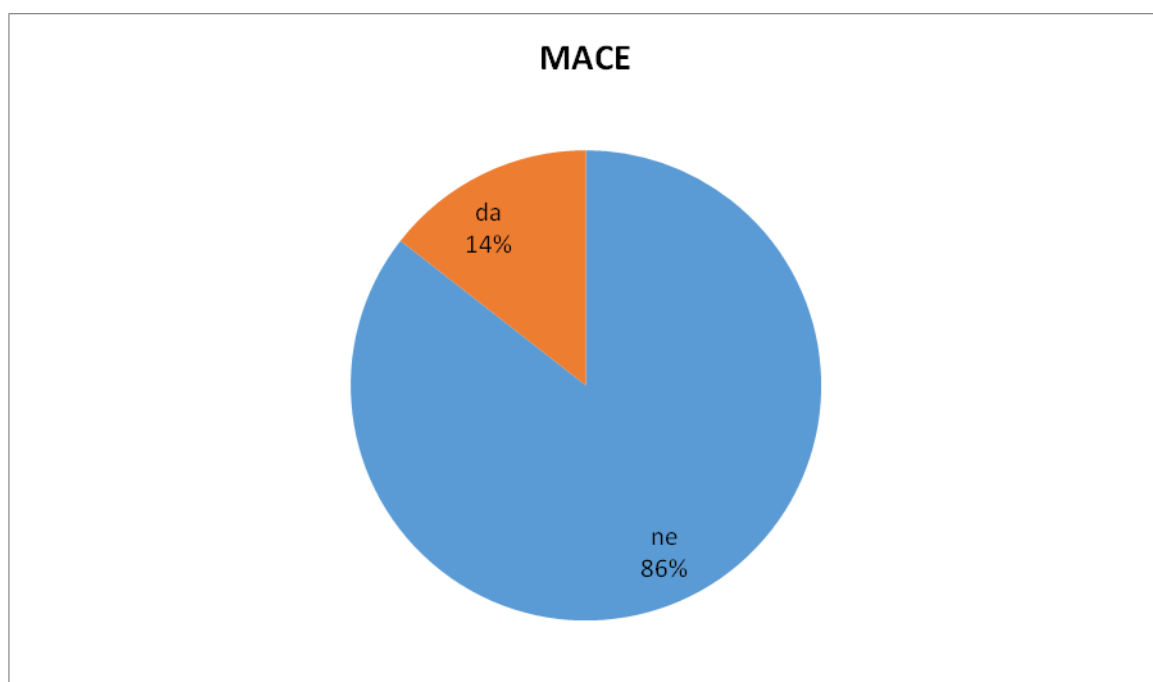
Графикон 8 – Дистрибуција испитаника према TVR или TLR

MACE

Табела 5 – Дистрибуција испитаника према MACE

MACE	n	%
не	599	85,5
да	102	14,4
укупно	701	100,0

Од свих испитаника укључених у истраживање MACE догађаје имало је 102 испитаника



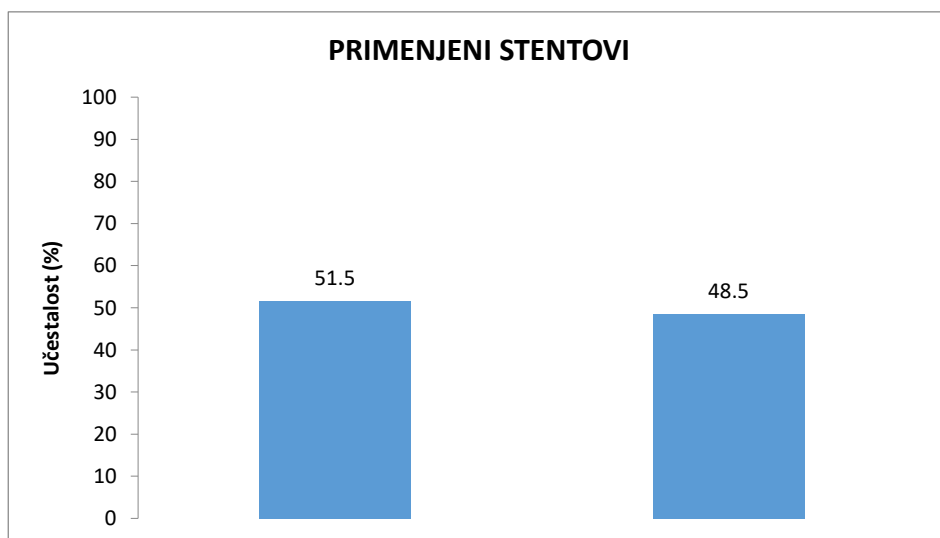
Графикон 9 – Дистрибуција испитаника према MACE

STENTOVI

Табела 6 – Дистрибуција испитаника према врсти стента

Стентови	n	%
SES	340	48.5
PES	361	51.5
Укупно	701	100,0

Од свих испитаника укључених у истраживање SES стентове добило је 340 (48.5%), док је PES добило 361(51.5%) испитаника



Графикон 10 – Дистрибуција испитаника према врсти стента

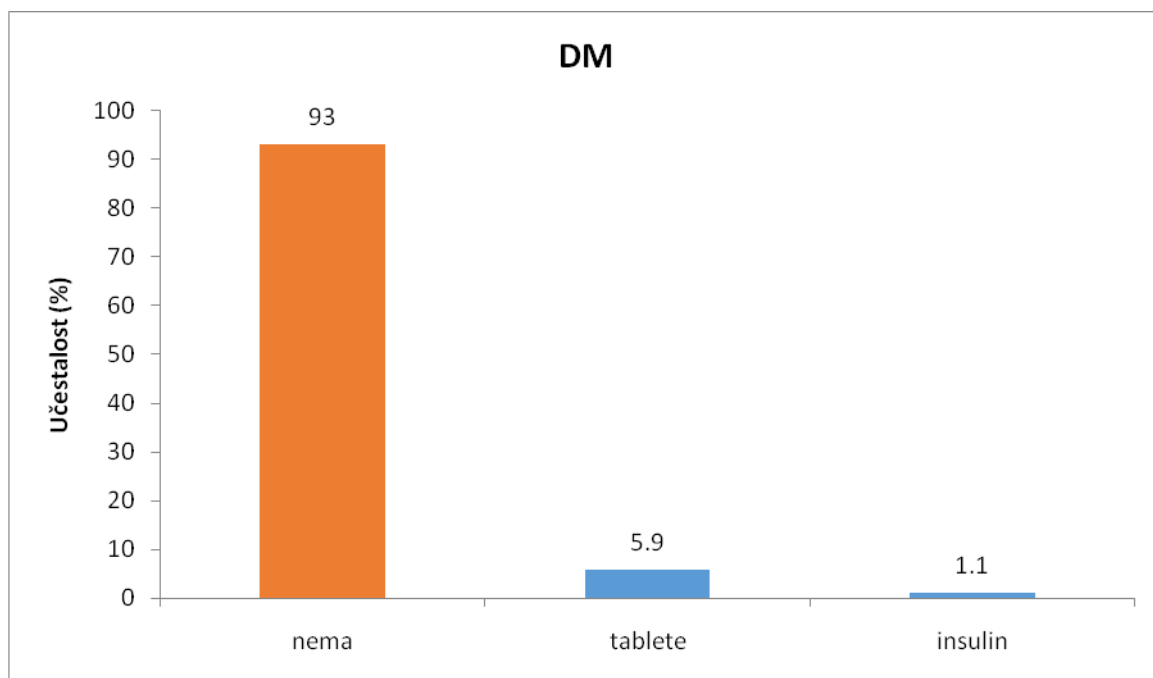
DM

Табела 7: Расподела пацијената према присуству дијабетеса

diabetics					
		Frequency	Percent	ValidPercent	cumulative percent
Valid	without DM	651	93,1	92,8	92,8
	DM(tbl) 1	42	5,8	5,9	98,9
	DM(ins) 2	8	1,1	1,1	100,0
	Total	701	100,0	100,0	

Од свих испитаника укључених у исраживање 93,0% није имало DM.

Од испитаника са DM 42 испитабика су користила таблете а 8 инсулин.



Графикон 11 – Дистрибуција испитаника према DM

Табела 8: Расподела пола у односу на присуство дијабетеса

		diabetics			Total	
		0	1	2		
Pol sex	1	Count	547	31	7	585
		% within sex	93,5%	5,3%	1,2%	100,0%
		% within diabetes	81,6%	73,8%	87,5%	81,3%
	2	Count	104	11	1	116
		% within sex	91,1%	8,1%	,7%	100,0%
		% within diabetes	18,4%	26,2%	12,5%	18,8%
Total		Count	651	42	8	701
		% within sex	93,1%	5,8%	1,1%	100,0%
		% within diabetes	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Равномерна расподела полова (%) у поређењу са ДМ (0, 1 или 2)

Табела 9: Преглед преживљавања након перкутане коронарне интервенције у односу на присуство дијабетеса

		diabetics			Total	
		0	1	2		
smrt death	0	Count	647	42	8	697
		% within death	93,0%	5,9%	1,1%	100,0%
		% within diabetes	99,4%	100,0%	100,0%	99,4%
	1	Count	4	0	0	4
		% within death	100,0%	,0%	,0%	100,0%
		% within diabetes	,6%	,0%	,0%	,6%
Total	Count	651	42	8	701	
	% within death	93,1%	5,8%	1,1%	100,0%	
	% within diabetes	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Нема статистичке значајности ($p = 0,861$), између пацијената који су умрли (4 пацијента) и дијабетеса

Табела 10: Расподела инфаркта миокарда након перкутане коронарне интервенције у односу на присуство дијабетеса

		diabetics			Total	
		0	1	2		
im	0	Count	642	42	8	692
		% within im	93,0%	5,9%	1,1%	100,0%
		% within diabetes	98,7%	100,0%	100,0%	98,8%
	1	Count	9	0	0	9
		% within im	100,0%	,0%	,0%	100,0%
		% within diabetes	1,3%	,0%	,0%	1,3%
Total	Count	651	42	8	701	
	% within im	93,1%	5,8%	1,1%	100,0%	
	% within diabetes	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Код појаве инафаркта миокарда нема статистички значајне разлике, сви пацијенти који су имали инафаркт миокарда нису имали дијабетес ($p=0.712$)

Табела 11: Расподела ТЛР-а након перкутане коронарне интервенције у односу на присуство дијабетеса

		diabetics			Total	
		0	1	2		
TLR	0	Count	627	35	8	670
		% within TLR	93,8%	5,1%	1,2%	100,0%
		% within diabetes	96,4%	83,3%	100,0%	95,7%
	1	Count	24	7	0	31
		% within TLR	77,4%	22,6%	,0%	100,0%
		% within diabetes	3,6%	16,7%	,0%	4,3%
Total	Count	651	42	8	701	
	% within TLR	93,1%	5,8%	1,1%	100,0%	
	% within diabetes	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Нежељени догађај (ТЛР) се чешће дешава код пацијената са ДМ1 ($p < 0,001$)

Табела 12: Расподела ТВР након перкутане коронарне интервенције у односу на присуство дијабетеса

		diabetics			Total	
		0	1	2		
TVR	0	Count	585	37	7	629
		% within TVR	93,2%	5,7%	1,1%	100,0%
		% within diabetes	90,1%	88,1%	87,5%	90,0%
1	1	Count	66	5	1	72
		% within TVR	91,7%	6,9%	1,4%	100,0%
		% within diabetes	9,9%	11,9%	12,5%	10,0%
Total		Count	651	42	8	701
		% within TVR	93,1%	5,8%	1,1%	100,0%
		% within diabetes	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Није било значајне повезаности између ТВР догађаја и оболелих од дијабетеса

Табела 13: Расподела МАЦЕ догађаја након перкутане коронарне интервенције у односу на присуство дијабетеса

		diabetics			Total	
		0	1	2		
MACE	0	Count	560	31	7	598
		% within MACE	93,8%	5,0%	1,1%	100,0%
		% within diabetes	86,4%	73,8%	87,5%	85,7%
	1	Count	91	11	1	103
		% within MACE	88,3%	10,7%	1,0%	100,0%
		% within diabetes	13,6%	26,2%	12,5%	14,3%
Total	Count	651	42	8	701	
	% within MACE	93,1%	5,8%	1,1%	100,0%	
	% within diabetes	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Овде се налази гранични статистичка значајност (МАЦЕ повезаност и ДМ1).

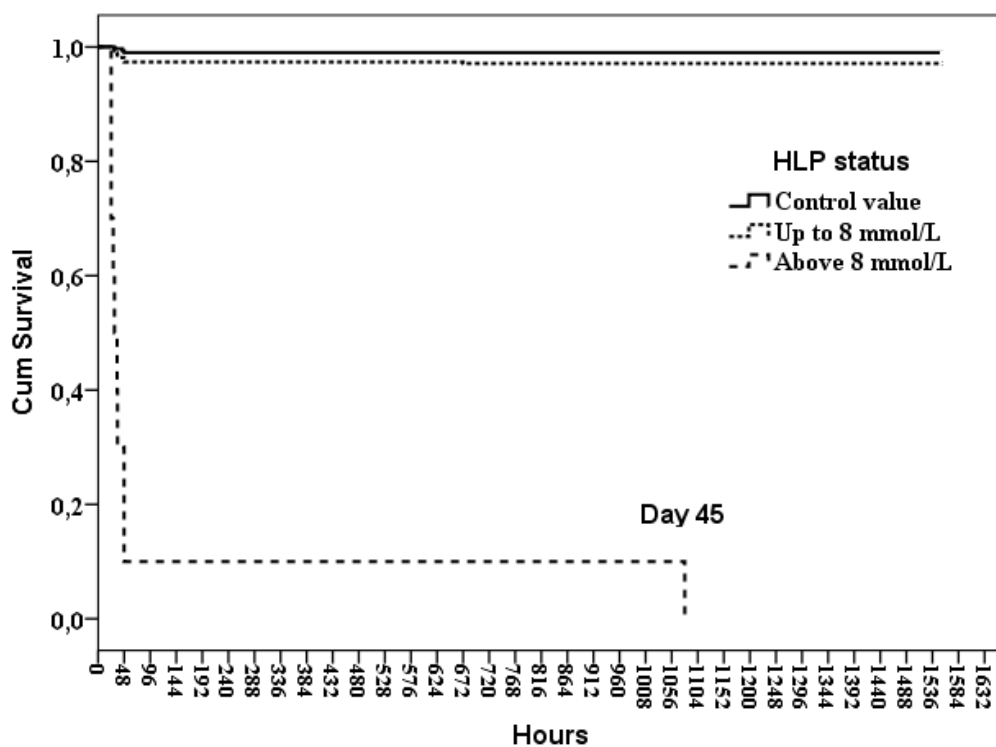
HLP

Табела 14 – Дистрибуција испитаника према HLP

HLP	n	%
не	297	42,3
да	404	57,6
укупно	701	100,0

Табела 15: Табела која приказује субјекте са статусом HLP, број тромбоза и број оних који нису имали тромбозу

HLP; 0-non; 1- (5.5 to 8mmol/L); 2-over 8 mmol/L	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
0	310	4	306	98,7%
1	271	0	271	100%
2	120	20	100	83.3%
Overall	701	24	677	96,6%



Графикон 12: Графикон приказује динамику појаве тромбозе у 3 групе.

Table 16: Основни клинички подаци

General characteristics of the respondents	Patients: grouped by total cholesterol level (mg/dL)(mmol/L)				p Value	p Value (A vs.B)	p Value (A vs.C)	p Value (B vs.C)
	[ALL]	A: < 200(5.5)	B: 200 – 300(5.5-8.0)	C: > 300(8.0)				
	N=701	N= 297	N=284	N=120				
Gender:					0.992 ^a	0.896 ^a	0.967 ^a	0.954 ^a
Male	584 (83.3%)	248 (83.5%)	236 (83.1%)	100 (83.3%)				
Female	117 (16.7%)	49 (16.5%)	48 (16.9%)	20 (16.7%)				
Age, years (M ± SD)	51.98±6.28	51.42±6.59	52.50±5.91	52.10±6.28	0.116 ^b	0.05 ^c	0.316 ^c	0.563 ^c
Smoking Status:					0.01 ^a	0.01 ^a	0.01 ^a	0.480 ^a
Negative	444 (63.3%)	168 (56.6%)	191 (67.3%)	85 (70.8%)				
Positive	257 (36.7%)	129 (43.4%)	93 (32.7%)	35 (29.2%)				
Comorbidities:								
Diabetes mellitus	50 (7.1%)	18 (6.1%)	16 (5.6%)	16 (13.3%)	0.05 ^a	0.827 ^a	0.05 ^a	0.01 ^a
Hypertensio arterialis	232 (33.1%)	74 (24.9%)	80 (28.2%)	78 (65.0%)	<0.001 ^a	0.374 ^a	<0.001 ^a	<0.001 ^a
IM	9 (1.3%)	3 (1.0%)	3 (1.1%)	3 (2.5%)	0.429 ^a	0.956 ^a	0.247 ^a	0.273 ^a
Renal disease	31 (4.4%)	9 (3.0%)	11 (3.9%)	11 (9.2%)	0.05 ^a	0.577 ^a	0.01 ^a	0.05 ^a
HDL (mg/dL):					<0.001 ^a	<0.001 ^a	<0.001 ^a	<0.001 ^a
35-55	283 (40.4%)	147 (49.5%)	111 (39.1%)	25 (20.8%)				
< 35	267 (38.1%)	15 (5.1%)	157 (55.3%)	95 (79.2%)				
> 55	151 (21.5%)	135 (45.5%)	16 (5.6%)	0 (0.0%)				
LDL (mg/dL):					<0.001 ^a	<0.001 ^a	<0.001 ^a	<0.001 ^a
< 100	157 (22.4%)	145 (48.8%)	12 (4.2%)	0 (0.0%)				
100-129	240 (34.2%)	140 (47.1%)	100 (35.2%)	0 (0.0%)				
130-190	213 (30.4%)	12 (4.0%)	172 (60.6%)	29 (24.2%)				
> 190	91 (13.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	91 (75.8%)				
Trygliceride (mg/dL):					<0.001 ^a	<0.001 ^a	<0.001 ^a	<0.001 ^a
< 150	95 (13.6%)	70 (23.6%)	17 (6.0%)	8 (6.7%)				
150-199	368 (52.5%)	188 (63.3%)	162 (57.0%)	18 (15.0%)				
200-499	231 (33.0%)	38 (12.8%)	102 (35.9%)	91 (75.8%)				
> 500	7 (1.0%)	1 (0.3%)	3 (1.1%)	3 (2.5%)				
STEMI	4 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	2 (1.7%)	0.216 ^a			
NSTEMI	5 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.8%)	0.984 ^a			
Unstable AP	288 (41.1%)	51 (17.2%)	151 (53.2%)	86 (71.7%)	<0.001 ^a	<0.001 ^a	<0.001 ^a	0.01 ^a
STATIN	677 (96.6%)	297 (100.0%)	280 (98.6%)	100 (83.3%)	<0.001 ^a	0.05 ^a	<0.001 ^a	<0.001 ^a
Dual antiplatelet Th	701 (100%.0)	297 (100%)	284 (100%)	120 (100%)	NA	NA	NA	NA
Re - PCI	103 (14.7%)	31 (10.4%)	35 (12.3%)	37 (30.8%)	<0.001 ^a	0.474 ^a	<0.001 ^a	<0.001 ^a
Surgical Revascularisation	42 (6.0%)	12 (4.0%)	20 (7.0%)	10 (8.3%)	0.155 ^a	0.113 ^a	0.076 ^a	0.651 ^a

Abbreviations: M ± SD =mean ± standard deviation, n = number of patients, NA = not applicable, Re-PCI= repeated revascularization , unstable AP = unstable angina pectoralis

^aChi-square test, ^bANOVA test, ^cTukey Post Hoc Test;

Table 17: Ангиографске и интервентне студије

	Patients: grouped by total cholesterol level (mg/dL)(mmol/L)				p Value	p Value (A vs.B)	p Value (A vs.C)	p Value (B vs.C)
	[ALL]	A: < 200(5.5)	B: 200 – 300(5.5-8.0)	C: > 300(8.0)				
	N=701	N= 297	N=284	N=120				
Number of diseased vessels:					< 0.001	0.295	< 0.001	< 0.001
Single vessel	359 (51.2%)	185 (62.3%)	159 (56.0%)	15 (12.5%)				
Two vessels	299 (42.7%)	97 (32.7%)	107 (37.7%)	95 (79.2%)				
Three vessels	43 (6.1%)	15 (5.1%)	18 (6.3%)	10 (8.3%)				
Number of vessels treated with angioplastic:					< 0.001	0.190	< 0.001	< 0.001
Single vessel	410 (58.5%)	195 (65.7%)	180 (63.4%)	35 (29.2%)				
Two vessels	269 (38.4%)	97 (32.7%)	92 (32.4%)	80 (66.7%)				
Three vessels	22 (3.1%)	5 (1.7%)	12 (4.2%)	5 (4.2%)				
Vessel receiving the stent					0.05	0.01	0.073	0.510
vessel receiving the stent LAD (left anterior descending artery)	31 (4.4%)	11 (3.7%)	12 (4.2%)	8 (6.7%)				
vessel receiving the stent circumflex	564 (80.5%)	255 (85.9%)	217 (76.4%)	92 (76.7%)				
vessel receiving the stent right coronary artery	106 (15.1%)	31 (10.4%)	55 (19.4%)	20 (16.7%)				
Incidence of complex angioplasty								
incidence of complex angioplasty (left main)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0.479	0.306	NA	0.515
incidence of complex angioplasty (multiple vessels)	11 (1.6%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	10 (8.3%)	< 0.001	0.328	< 0.001	< 0.001
incidence of complex angioplasty (long lesions)	16 (2.3%)	5 (1.7%)	0 (0.0%)	11 (9.2%)	< 0.001	0.05	< 0.001	< 0.001
incidence of complex angioplasty (small vessels)	13 (1.9%)	4 (1.3%)	4 (1.4%)	5 (4.2%)	0.119	0.949	0.073	0.086
incidence of major complication (arterial dissection)	3 (0.4%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)	0.061	0.328	0.146	0.05

Abbreviations: n = number of patients, NA = not applicable, Chi-square test was performed;

Table 18: Исходи пацијената и праћење

	Patients: grouped by total cholesterol level(mg/dL)(mmol/L)				p
	[ALL]	< 200(5.5)	200 – 300 (5.5-8.0)	> 300(8.0)	
Total patients with stent thrombosis	24 / 701 (3.42%)	4 / 297 (1.35%)	0 / 284 (0.0%)	20 / 120 (16.67%)	< 0.001
Category of stent thrombosis:					0.01
Definitive	22 / 701 (3.14%)	2 / 297 (0.67%)	0 / 284 (0.0%)	20 / 120 (16.67%)	
Probable	1 / 701 (0.14%)	1 / 297 (0.34%)	0 / 284 (0.0%)	0 / 120 (0.0%)	
Possible	1 / 701 (0.14%)	1 / 297 (0.34%)	0 / 284 (0.0%)	0 / 120 (0.0%)	
Outcomes - death	0 / 701 (0.0%)	0 / 297 (0.0%)	0 / 284 (0.0%)	0 / 120 (0.0%)	

Abbreviations: n = number of patients; Chi-square test was performed; number of patients/total patients (%) are shown in table; DEFINITIVE (in the first 48h), PROBABLE (in the first 30 days), POSSIBLE (after 30 days)

Table 19: Приказ времена преживљавања

HLP; 0-No; 1-Yes < 8mmol/L; 2-Yes > 8 mmol/L	Mean ^a				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
0	1545,300	8,446	1528,746	1561,854
1	1517,688	12,672	1492,850	1542,526
2	137,700	104,739	,000	342,989	30,000	5,534	19,153	40,847
Overall	1510,213	10,127	1490,364	1530,061

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

Табела 20: Табела упоређивања за све три групе: 0 до 1; 0 до 2 и 1 до 2. Тест рангирања који се користи за парне поређења. Може се видети да су групе 0 и 1 статистички значајно боље од групе 2 на нивоу вероватноће $p < 0,001$.

Pairwise Comparisons

		0		1		2	
HLP; 0-non; 1-to 8mmol/L; 2-over 8 mmol/L		Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	0			3,169	,075	437,362	,000
	1	3,169	,075			341,480	,000
	2	437,362	,000	341,480	,000		

Пацијенти са HLP већим од 8 ммол / л имали су знатно већу вероватноћу да ће доживети епизоде тромбозе. Већина ових догађаја одвија се у року од 48 сати.

Од 404 пацијента који су имали ХЛП, вредности укупног холестерола преко 300мг / дЛ (8.0 ммол/Л) измерене су код 120 пацијената. Двадесет пацијената са дефинитивном тромбозом стента имало је холестерол преко 300 мг / дл. Пацијенти са вероватном и могућом тромбозом стента нису имали ХЛП, што значи да се сва тромбоза стента код пацијената са ХЛП догодила у првих 48 сати од имплантације стента.

Број пацијената са инфарктом миокарда био је сличан у групи са укупним холестеролом испод 200мг/дЛ(5.5ммол/Л) (1,0%), 1,1% испитаника са холестеролом 200-300мг/дЛ(5.5-8.0ммол/Л) имало је инфаркт миокарда, док је 2,5% оних са укупним холестеролом преко 300 имало инфаркт миокарда. Постоји статистички значајна разлика између све три испитиване групе у погледу вредности ХДЛ, ЛДЛ и триглицерида.

Што се тиче присуства дијабетес мелитуса, постоји статистички значајна разлика између пацијената групе А (укупни холестерол <200) и групе Ц (укупни холестерол > 300), као и између пацијената групе Б (укупни холестерол 200-300) и Ц. Насупрот томе, између пацијената групе А и Б не постоји статистички значајна разлика. Постоји статистички значајна разлика у статусу пушења између ове три групе пацијената (А, Б, Ц). Позитиван статус пушења био је чешћи у групи са укупним холестеролом до 200 (43,4%) него у групама са холестеролом од 200-300 (32,7%) и преко 300 (29,2%) (табела 10).

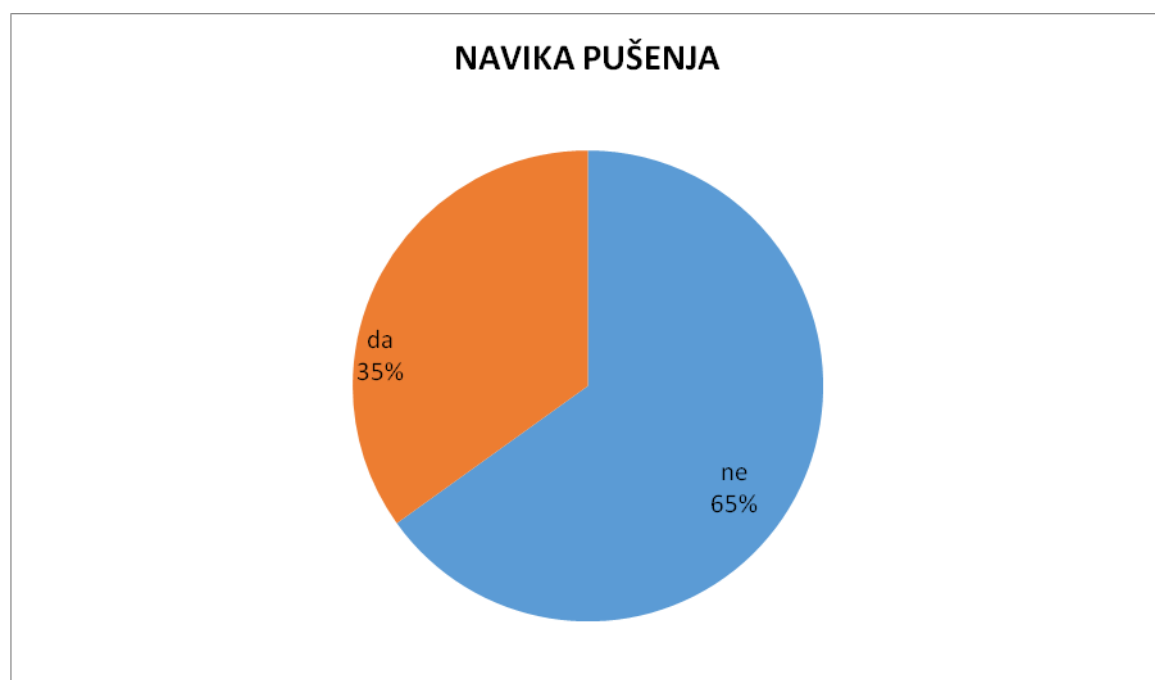
Што се тиче три испитиване групе А (укупни холестерол <200), Б (укупни холестерол 200-300), Ц (укупни холестерол > 300), број оболелих судова, број судова лечених ангиопластиком, посуда која прима стент, инциденца је приказана сложена ангиопластика, учесталост главних компликација. Што се тиче броја оболелих судова, постоји статистички значајна разлика између група А и Ц и група Б и Ц. Што се тиче броја судова лечених ангиопластиком, постоји и статистички значајна разлика између група А и Ц и групе Б. У приказу посуде која прима стент постоји статистички значајна разлика само између група А и Б (табела 11).

Што се тиче три испитиване групе А (укупни холестерол <200), Б (укупни холестерол 200-300), Ц (укупни холестерол > 300), појава тромбозе стента (коначна, вероватна, могућа) приказана је у табели 12.

НАВИКА ПУШЕЊА

Tabela 21

Навика пушења	n	%
не	455	65,0
да	246	34,9
укупно	701	100,0

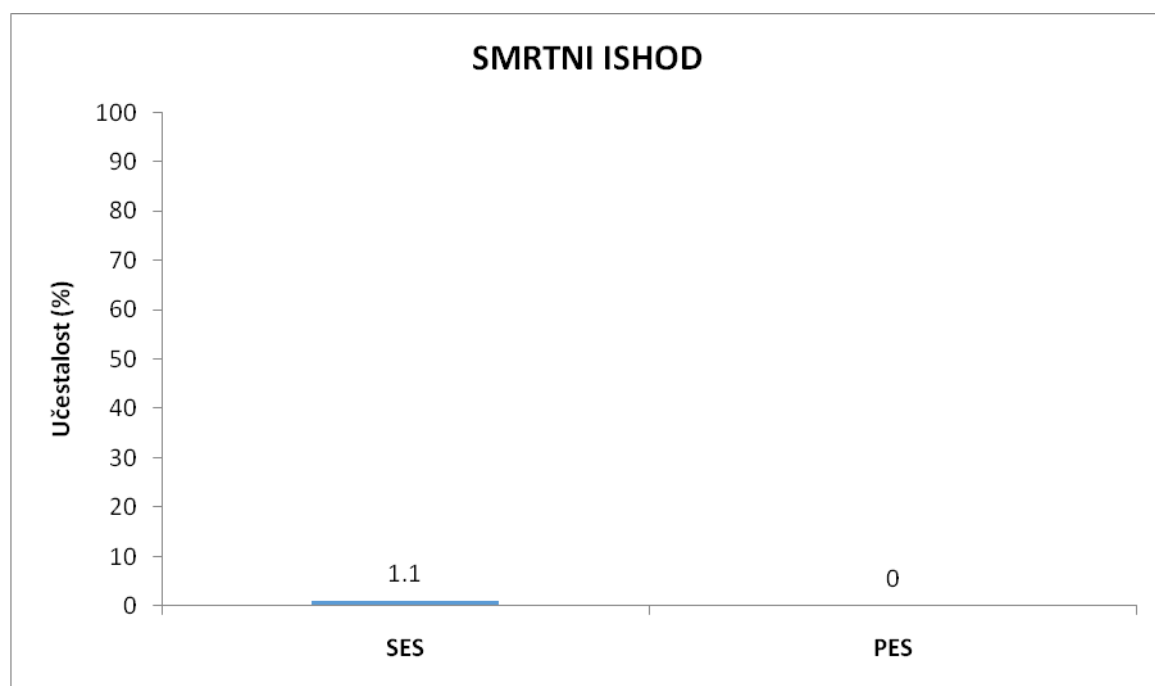


Графикон 13– Дистрибуција испитаника према навици пушења

СМРТНИ ИСХОД ПРЕМА ВРСТИ СТЕНТА

Tabela 22

Смртни исход	SES		PES	
	n	%	n	%
не	336	98,9	361	100,0
да	4	1,1	0	0,0
укупно	340	100,0	361	100,0

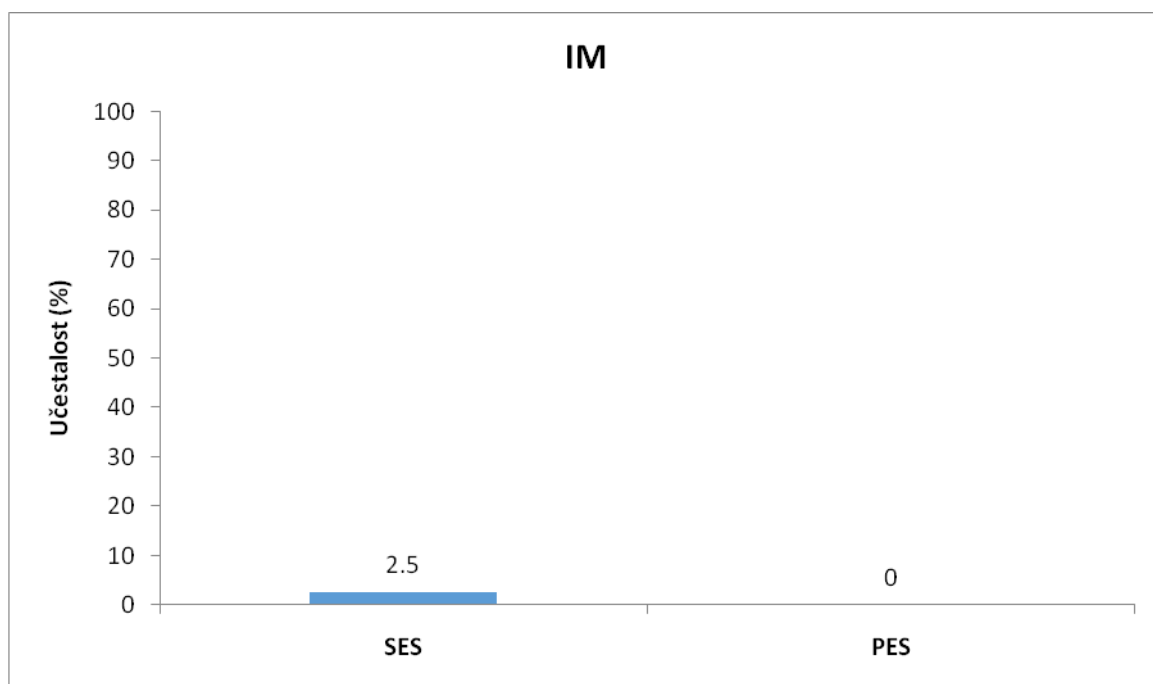


Графикон 14– Дистрибуција испитаника према врсти стента и смртном исходу

IM И ВРСТА СТЕНТА

Табела 23

IM	SES		PES	
	n	%	n	%
не	331	97,5	361	100,0
да	9	2,5	0	0,0
укупно	340	100,0	361	100,0

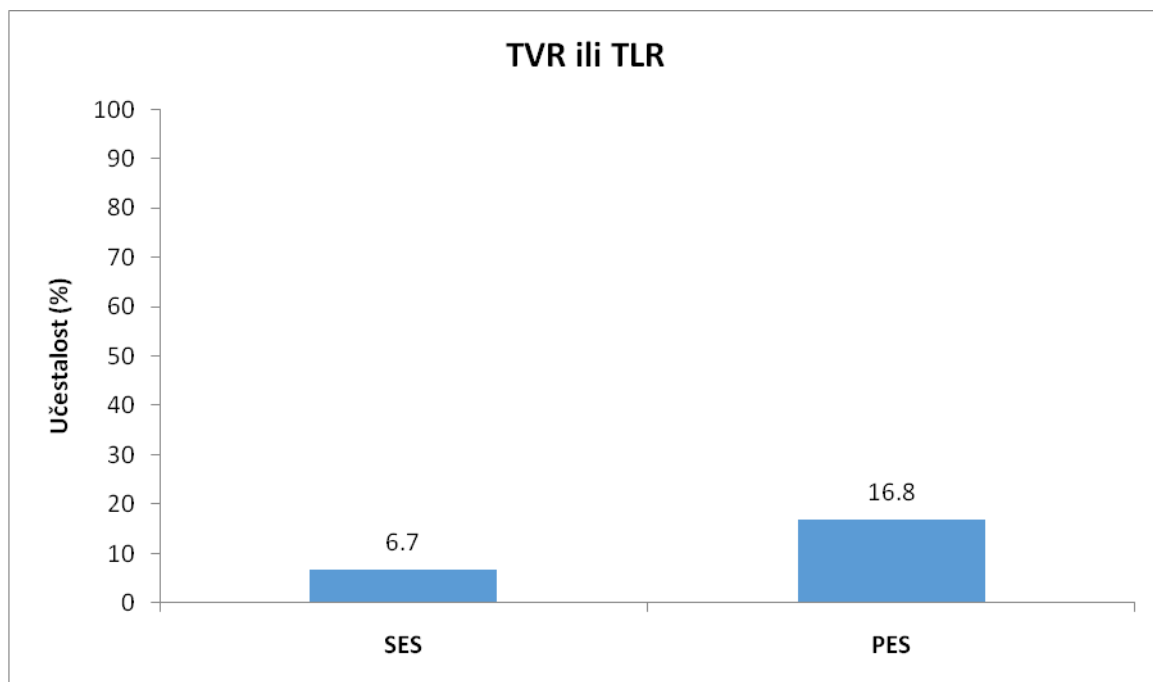


Графикон 15– Дистрибуција испитаника према врсти стента и IM

TVR или TLR

Табела 24

TVR или TLR	SES		PES	
	n	%	n	%
не	315	93	299	84
да	25	6,7	62	16,8
укупно	340	100,0	361	100,0

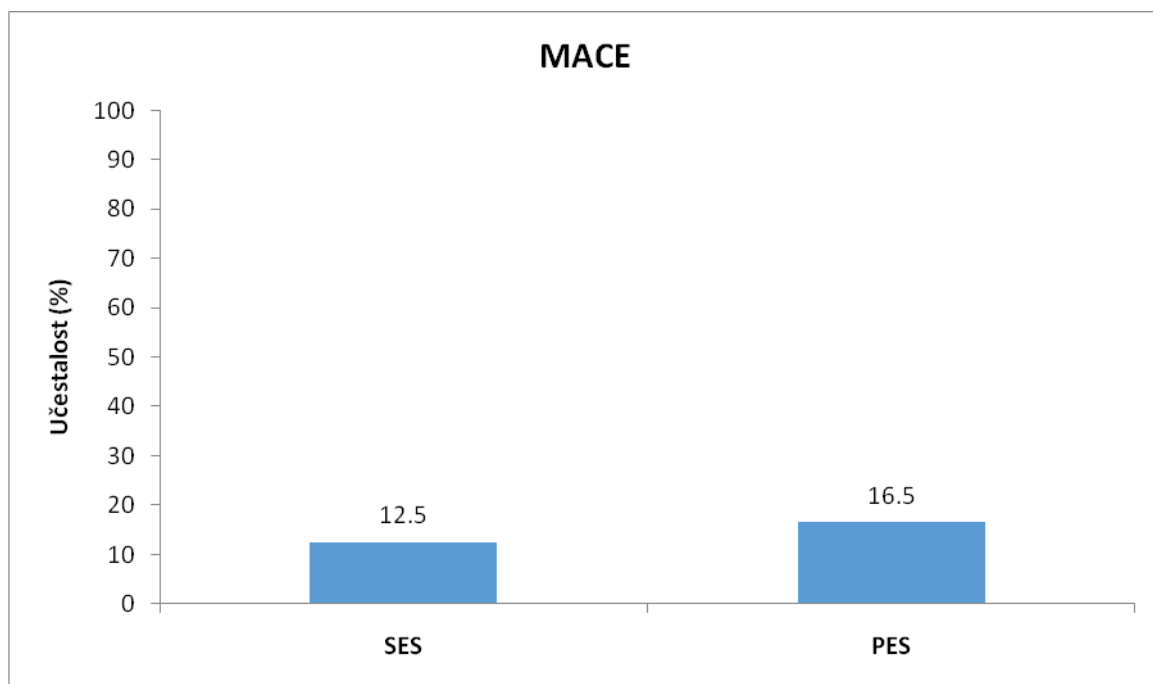


Графикон 16– Дистрибуција испитаника према врсти стента и TVR или TLR

MACE

Tabela 25

MACE	SES		PES	
	n	%	n	%
не	294	87,5	305	83,5
да	46	12,5	56	16,5
укупно	340	100,0	361	100,0

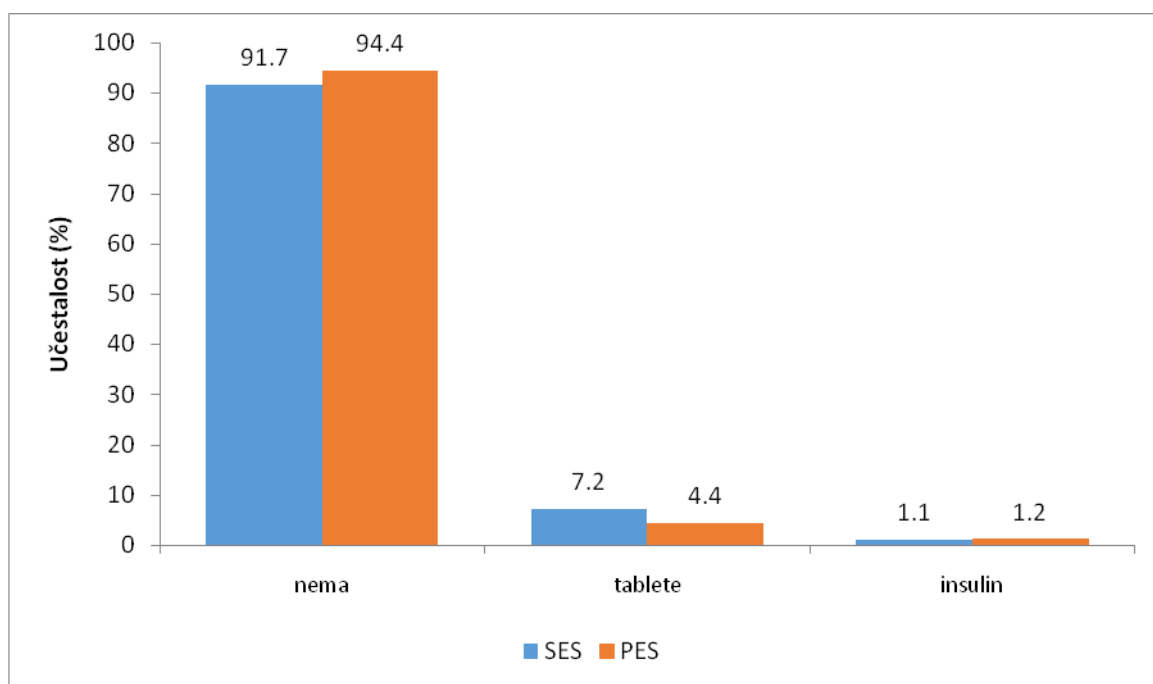


Графикон 17– Дистрибуција испитаника према врсти стента и MACE

DM

Табела 26

DM	SES		PES	
	n	%	n	%
нема	310	91,7	341	94,4
таблете	26	7,2	16	4,4
инсулин	4	1,1	4	1,2
укупно	340	100,0	361	100,0

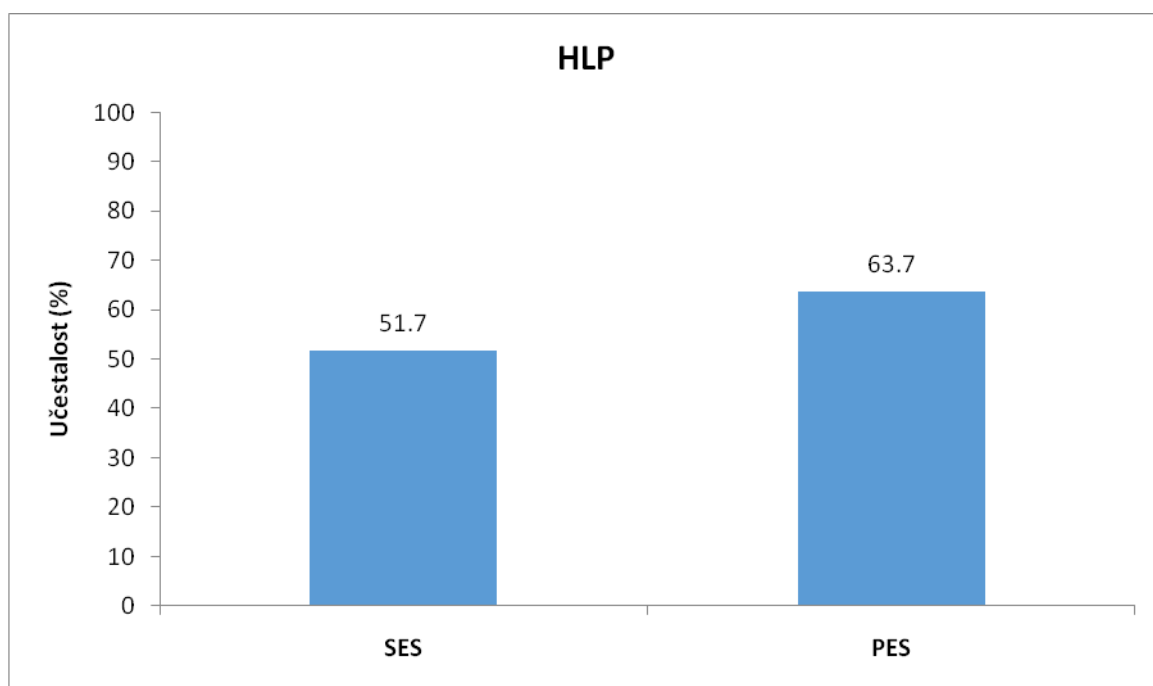


Графикон 18– Дистрибуција испитаника према врсти стента и DM

HLP

Табела 27

HLP	SES		PES	
	n	%	n	%
не	166	48,3	131	36,3
да	174	51,7	230	63,7
укупно	340	100,0	361	100,0

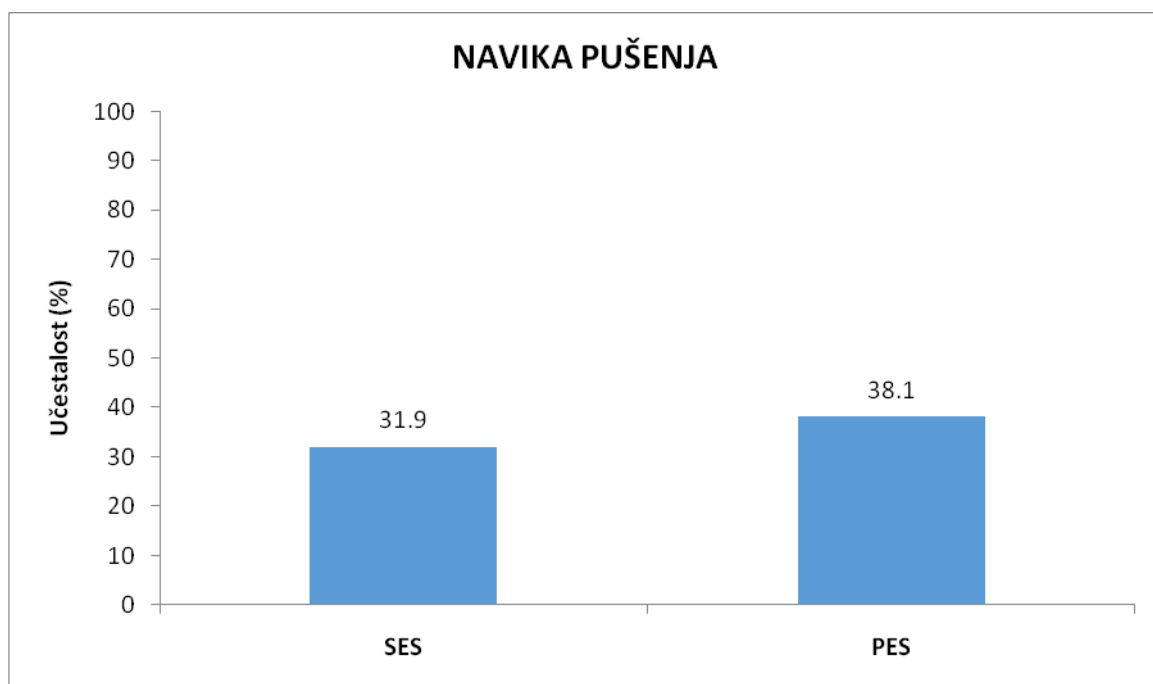


Графикон 19– Дистрибуција испитаника према врсти стента и HLP

НАВИКА ПУШЕЊА

Tabela 28

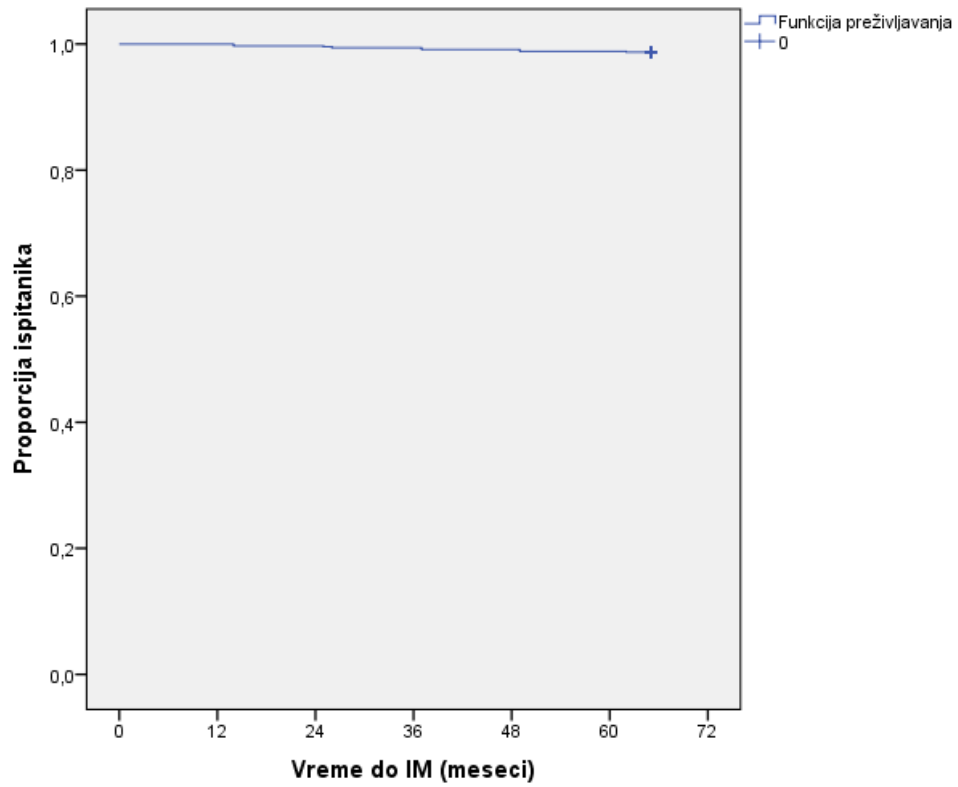
Навика пушења	SES		PES	
	n	%	n	%
не	231	68,1	224	61,9
да	109	31,9	137	38,1
укупно	340	100,0	361	100,0



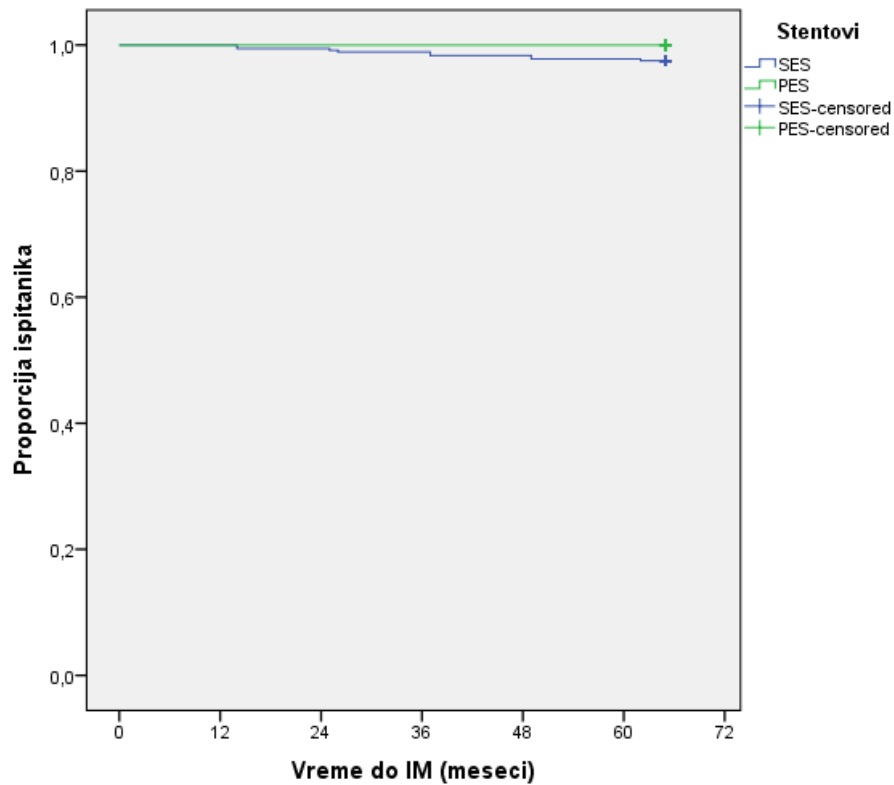
Графикон 20– Дистрибуција испитаника према врсти стента и навика пушења

ВРЕМЕ ОД ИСХОДА ОД ИНТЕРЕСА

IM

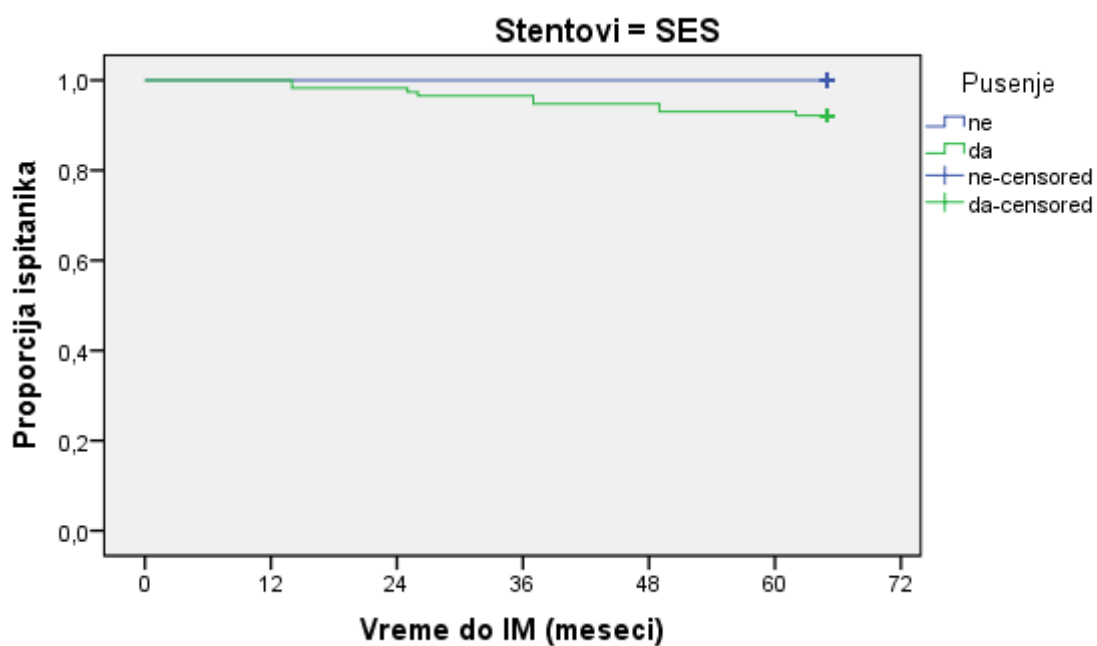


Графикон 21: Процењена аритметичка средина времена до IM код свих испитаника износи 64,6 месеци (95% CI 64,3 – 64,9).



Графикон 22: Процењена аритметичка средина времена до ИМ код испитаника са СЕС износи 64,2 месеци (95% CI 63,7 – 64,8), док код PES ниједан испитаник није имао ИМ.

Постоји статистички значајна разлика у времену до ИМ између испитаника у односу на тип стента (хи-квадрат=8,571; $p=0,003$).



Графикон 23: Постоји статистички значајна разлика у времену до ИМ догађаја између испитаника у односу на навику пушења за тип стента ($\chi^2=19,848$; $p<0,001$).

Сви испитаници са ИМ су били пушачи са SES стентом.

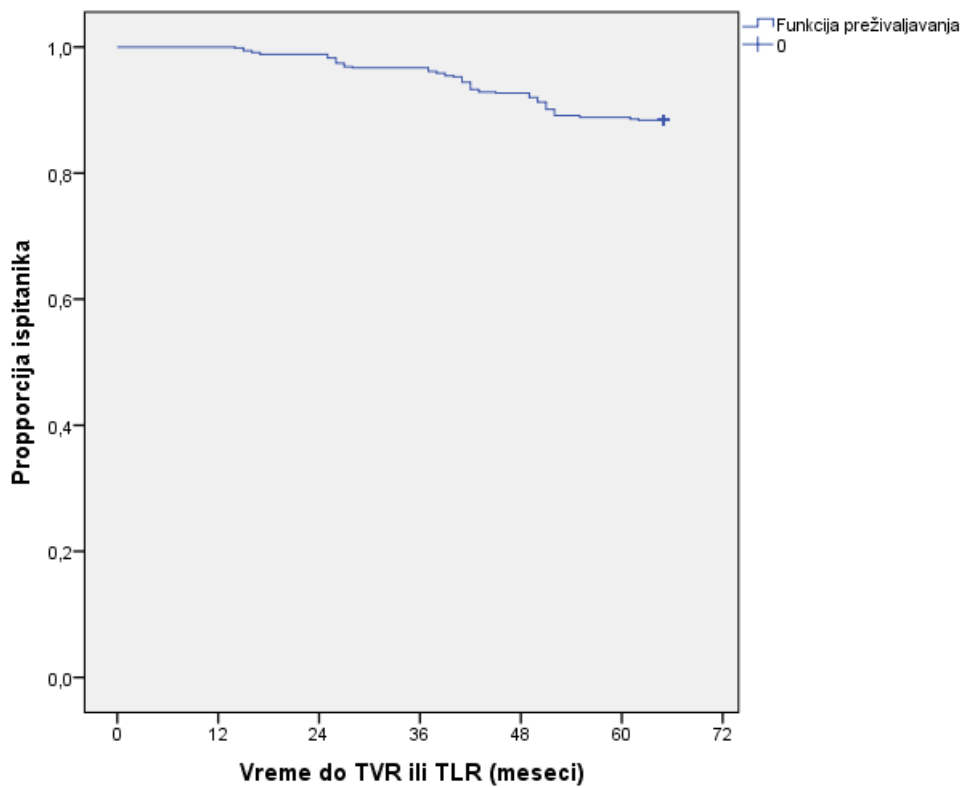
Табела 29:

**УНИВАРИЈАНТНИ СОХ РЕГРЕСИОНИ МОДЕЛИ СА ИМ КАО ЗАВИСНОМ
ВАРИЈАБЛОМ**

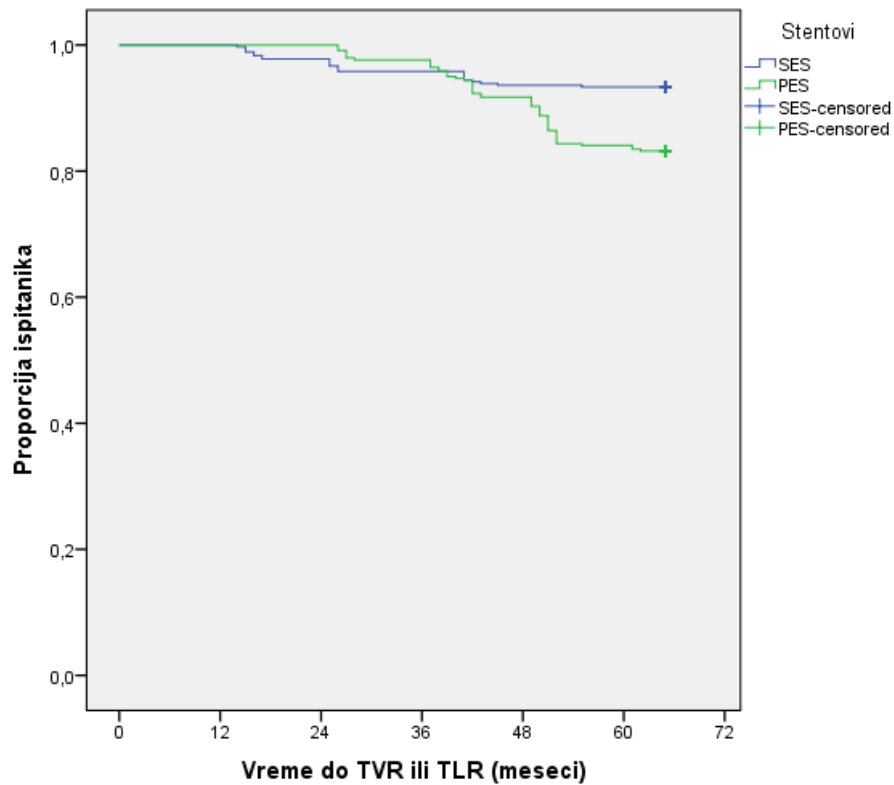
Независна варијабла	B	p	HR	95% interval poverenja	
				donja granica	gornja granica
Starost (godine)	-0,009	0,801	0,99	0,93	1,06
Pol (ženski / muški)	-3,320	0,368	0,04	<0,01	49,68
Stentovi (PES / SES)	-4,130	0,131	0,02	<0,01	3,43
DM (ima / nema)	-3,111	0,589	-	-	-
HLP (ima / nema)	0,958	0,232	2,61	0,54	12,55
Pušenje (ima / nema)	5,033	0,098	-	-	-

У униваријантним СОХ регресионим моделима ниједна варијабланије повезана са повећаним хазардом за појаву ИМ.

TVR ili TLR

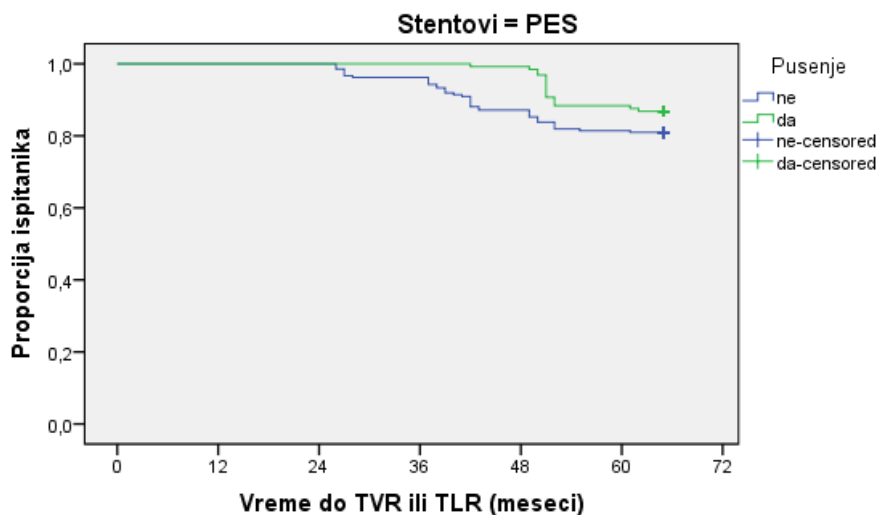
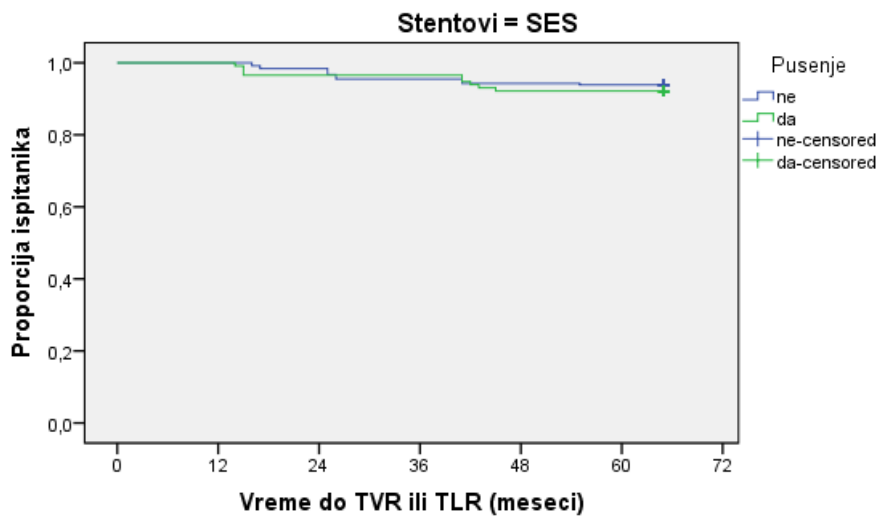


Графикон 24: Процењена аритметичка средина времена до TVR или TLR код свих испитаника износи 62,1 месец (95% CI 61,4 – 62,7).



Графикон 25: Процењена аритметичка средина времена до TVR или TLR код испитаника са SES износи 62,6 месеци (95% CI 61,6 – 63,6), док код PES износи 61,5 месеци (95% CI 60,6 – 62,4).

Постоји статистички значајна разлика у времену до TVR или TLR између испитаника у односу на тип стента ($\chi^2=16,225$; $p<0,001$).



Графикон 26 и 27: Procenjena aritmetička sredina vremena do TVR ili TLR događaja:

- u statumu SES kod nepušača iznosi 62,7 meseci (95% CI 61,6 – 63,9) a kod pušača iznosi 62,3 meseci (95% CI 60,4 – 64,1).
- u statumu PES kod nepušača iznosi 60,4 meseci (95% CI 59,1 – 61,8) a kod pušača iznosi 63,2 meseci (95% CI 62,4 – 64,1).

Ne postoji statistički značajna razlika u vremenu do TVR ili TLR događaja između ispitanika u odnosu na naviku pušenjaadjustirano za tip stenta (hi-kvadrat=1,091; p=0,296).

Процењена аритметичка средина времена до TVR или TLR догађаја:

- у статусу SES код непушача износи 62,7 месеци (95% CI 61,6 – 63,9) а код пушача износи 62,3 месеци (95% CI 60,4 – 64,1).
- у статусу PES код непушача износи 60,4 месеци (95% CI 59,1 – 61,8) а код пушача износи 63,2 месеци (95% CI 62,4 – 64,1).

Не постоји статистички значајна разлика у времену до TVR или TLR догађаја између испитаника у односу на навику пушења адјустирано за тип стента ($hi-kvadrat=1,091$; $p=0,296$).

Табела 30:

УНИВАРИЈАНТНИ СОХ РЕГРЕСИОНИ МОДЕЛИ СА TVR ИЛИ TLR КАО ЗАВИСНОМ ВАРИЈАБЛОМ

Независна варијабла	B	p	HR	95% interval poverenja	
				donja granica	gornja granica
Starost (godine)	-0,041	<0,001	0,96	0,94	0,98
Pol (ženski / muški)	0,322	0,220	1,38	0,83	2,31
Stentovi (PES / SES)	0,942	<0,001	2,57	1,59	4,13
DM (ima / nema)	0,277	0,483	1,32	0,61	2,86
HLP (ima / nema)	0,419	0,076	1,52	0,96	2,41
Pušenje (ima / nema)	-0,157	0,509	0,85	0,54	1,36

У униваријантним СОХ регресионим моделима варијабле које су повезане са повећаним хазардом за појаву TVR или TLR су: **ниже године старости** ($B=-0,041$; $p<0,001$) и **PES врста стентова** ($B=0,942$; $p<0,001$).

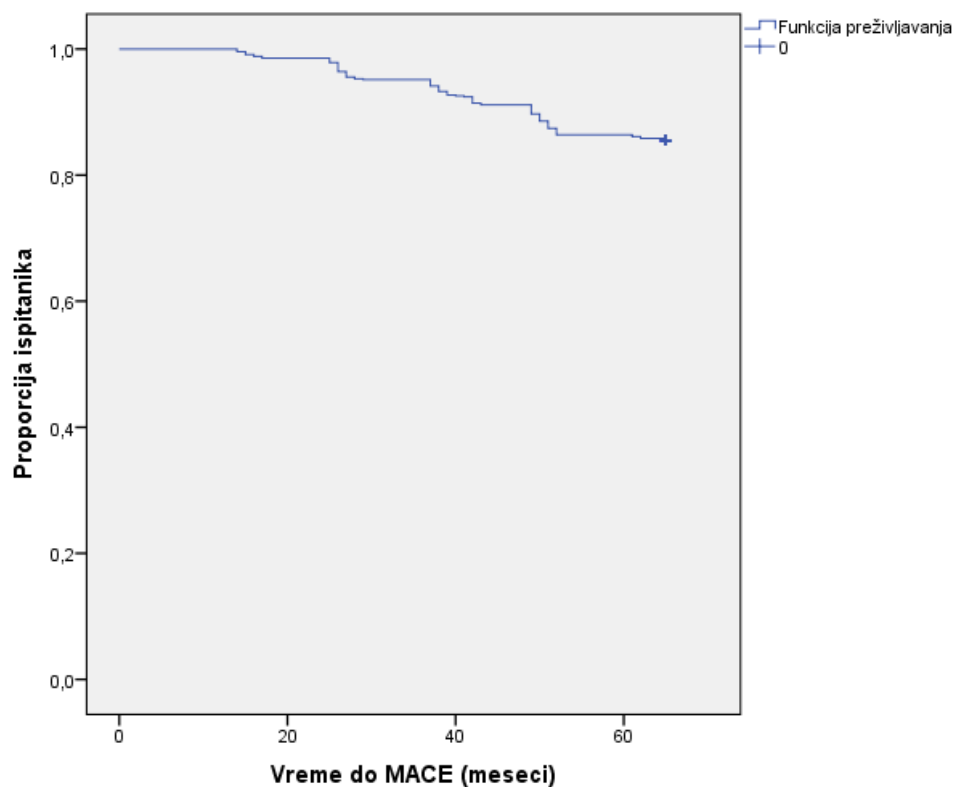
Табела 31:

МУЛТИВАРИЈАНТНИ СОХ РЕГРЕСИОНИ МОДЕЛ СА TVR ИЛИ TLR КАО ЗАВИСНОМ ВАРИЈАБЛОМ

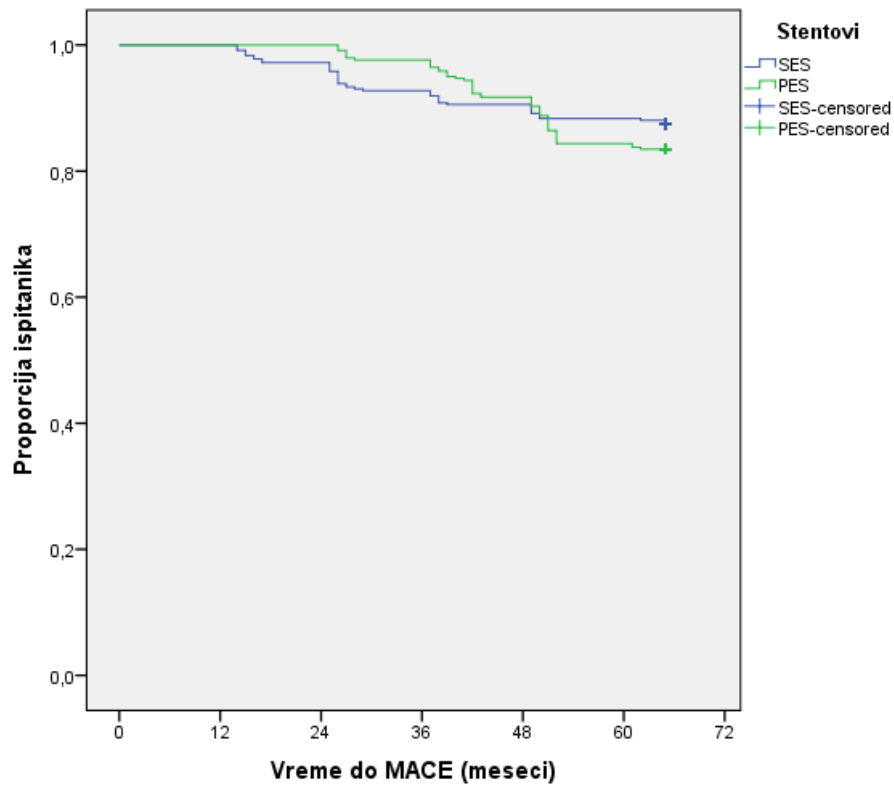
Nezavisna varijabla	B	p	HR	95% interval poverenja	
				donja granica	gornja granica
Starost (godine)	-0,040	<0,001	0,96	0,94	0,98
Stentovi (PES / SES)	0,917	<0,001	2,50	1,55	4,03

У мултиваријантном СОХ регресионом моделу варијабле које су повезане са повећаним хазардом за појаву TVR или TLR су: **ниже године старости** ($B=-0,040$; $p<0,001$) чији је $HR=0,96$, што значи да са сваком годином више опада хазард за TVR или TLR за 4% уз контролу свих осталих фактора у моделу; и **PES врста стентова** ($B=0,917$; $p<0,001$) чији је $HR=2,50$, што значи да пацијенти са PES стентовима имају 2,5 пута већи хазард за TVR или TLR уз контролу свих осталих фактора у моделу.

MACE

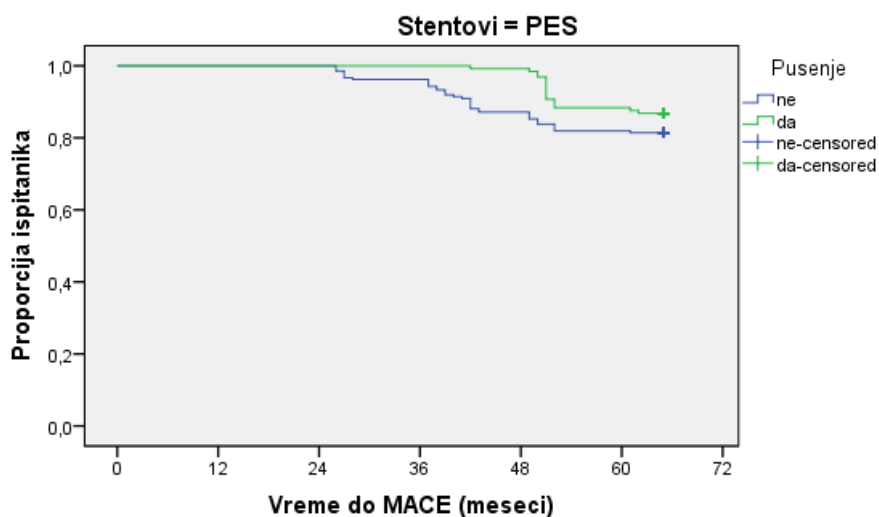
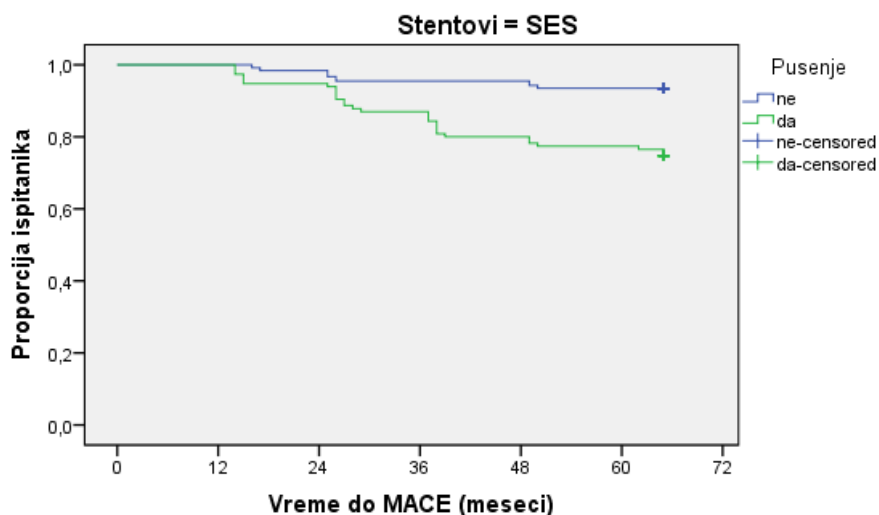


Графикон 28: Процењена аритметичка средина времена до MACE догађаја код свих испитаника износи 61,2 месеца (95% CI 60,4 – 62,0).



Графикон 29: Процењена аритметичка средина времена до MACE догађаја код испитаника са SES износи 60,9 месеци (95% CI 59,7 – 62,2), док код PES износи 61,5 месеци (95% CI 60,6 – 62,5).

Не постоји статистички значајна разлика у времену до MACE догађаја између испитаника у односу на тип стента ($\chi^2=1,667$; $p=0,197$).



Графикон 30 и 31: Процењена аритметичка средина времена до MACE догађаја:

- у статусу SES код непушача износи 62,8 месеци (95% CI 61,6 – 63,9) а код пушача износи 57,0 месеци (95% CI 54,1 – 59,9).
- у статусу PES код непушача износи 60,5 месеци (95% CI 59,1 – 61,9) а код пушача износи 63,2 месеци (95% CI 62,4 – 64,1).

Постоји статистички значајна разлика у времену до MACE догађаја између испитаника у односу на навику пушења за тип стента ($hi-kvadrat=4,380$; $p=0,036$).

Табела 32:

УНИВАРИЈАНТНИ СОХ РЕГРЕСИОНИ МОДЕЛИ СА МАСЕ КАО ЗАВИСНОМ ВАРИЈАБЛОМ

Независна варијабла	B	p	HR	95% interval poverenja	
				donja granica	gornja granica
Starost (godine)	-0,035	0,001	0,97	0,95	0,99
Pol (ženski / muški)	0,148	0,547	1,16	0,72	1,87
Stentovi (PES / SES)	0,257	0,200	1,29	0,87	1,91
DM (ima / nema)	0,656	0,033	1,93	1,05	3,52
HLP (ima / nema)	0,189	0,355	1,21	0,81	1,80
Pušenje (ima / nema)	0,468	0,019	1,60	1,08	2,36

У униваријантним СОХ регресионим моделима варијабле које су повезане са повећаним хазардом за појаву МАСЕ су: **ниже године старости**($B=-0,035$; $p=0,001$), **постојање ДМ** ($B=0,656$; $p=0,033$) и **навика пушења**($B=0,468$; $p=0,019$).

Табела 33:

МУЛТИВАРИЈАНТНИ СОХ РЕГРЕСИОНИ МОДЕЛ СА МАСЕ КАО ЗАВИСНОМ ВАРИЈАБЛОМ

Независна варијабла	B	p	HR	95% interval poverenja	
				donja granica	gornja granica
Starost (godine)	-0,036	0,001	0,97	0,95	0,99
DM (ima / nema)	0,739	0,017	2,10	1,14	3,84
Pušenje (ima / nema)	0,404	0,044	1,50	1,01	2,22

У мултиваријантном СОХ регресионом моделу варијабле које су повезане са повећаним хазардом за појаву МАСЕ су: **ниже године старости** ($B=-0,036$; $p=0,001$) чији је $HR=0,97$, што значи да са сваком годином више опада хазард за МАСЕ за 3% уз контролу свих осталих фактора у моделу; **постојање DM** ($B=0,656$; $p=0,033$) чији је $HR=2,1$ што значи да испитаници са DM имају више од 2 пута већи хазард за МАСЕ уз контролу свих осталих фактора у моделу; и **навика пушења** ($B=0,468$; $p=0,019$) чији је $HR=1,5$ што значи да испитаници са навиком пушења имају 1,5 пута већи хазард за МАСЕ уз контролу свих осталих фактора у моделу.

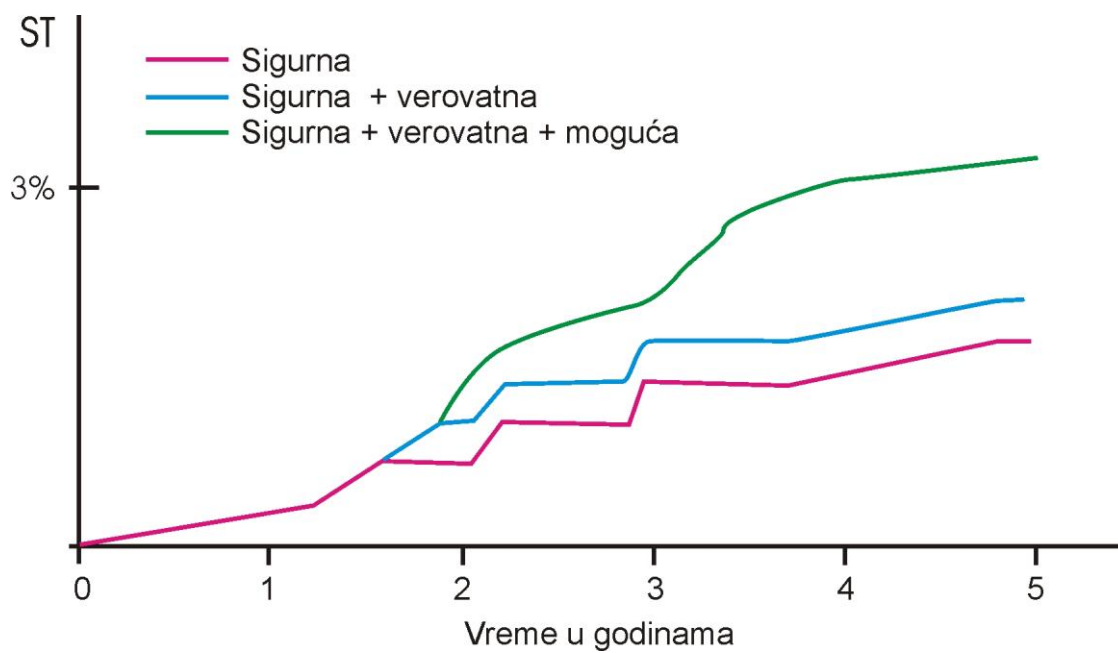
Табела 34: Табеларни приказ појаве тромбозе стента

Тромбоза стента	24	3.42%
сигурна	22	3.14%
вероватна	1	0.14%
могућа	1	0.14%

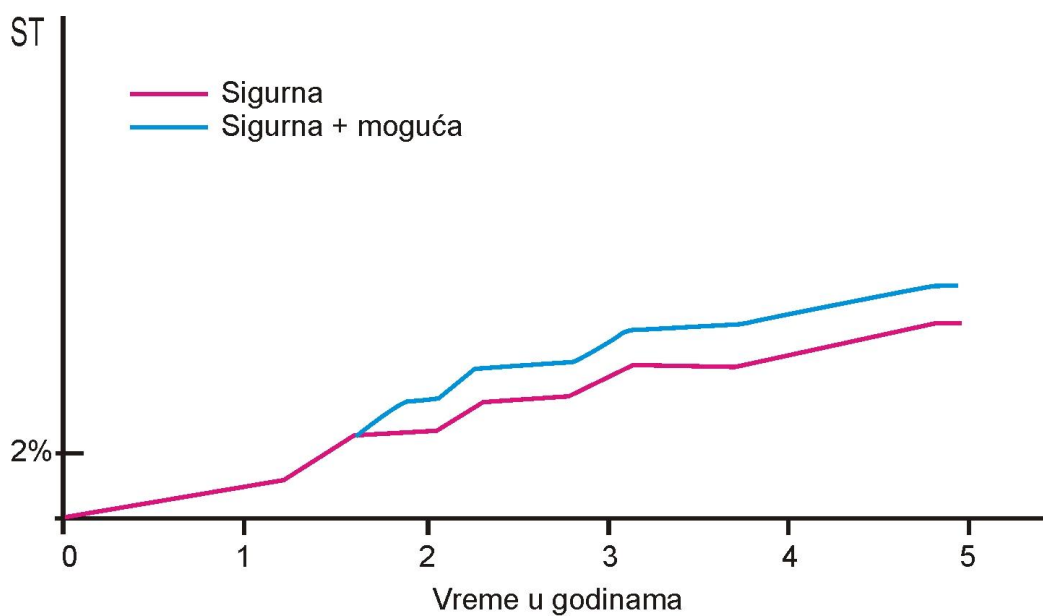
Од 24 пацијента код којих се јавила тромбоза стента 10 (1.4%) је имало стент обложен сиролимусом, 14 (2%) је имало стент обложен паклитакселом.

Од 22 пацијента код којих се јавила сигурна тромбоза стента, 12 (1.7%) пацијената је имало стент обложен са паклитакселом, 10 (1.4%) пацијената је имало стент обложен са сиролимусом. Вероватна тромбоза стента се јавила код 1 (0,14%) пацијента са паклитакселом, могућа тромбоза стента се јавила код 1 (0,14%) са сиролимусом. Пет пацијената са тромбозом стента подврнуто је хируршкој реваскуларизацији а код 17 пацијената је урађен rePCI

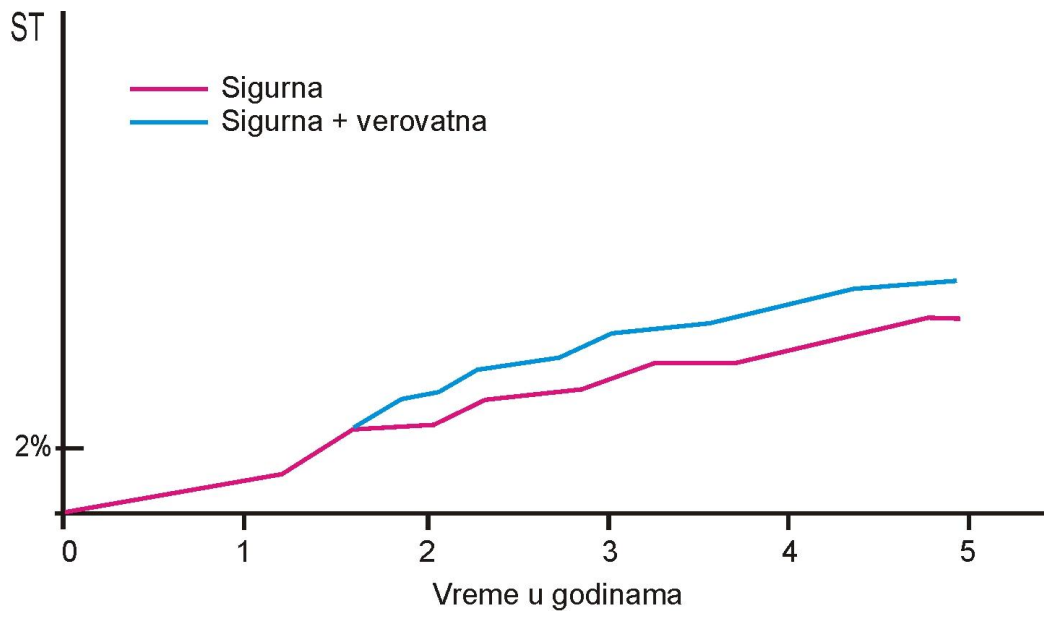
Сви пацијенти код којих се јавила тромбоза стента болују од шећерне болести



Графикон 32: Графички приказ појаве тромбозе стента у току 5 година



Графикон 33: Графички приказ тромбозе стента у току 5 година код пацијената са стентом обложеним сиролимурусом



Графикон 34: Графички приказ тромбозе стента у току 5 година код пацијената са стентом обложеним паклитакселом

5. ДИСКУСИЈА

Просечна старост становништва је успитиване 68,4+ -8,4 године, од чега су 585 пацијената били мушкарци (81,2%). Четири пацијента (0,6%) су са смртним исходом. Смрт два пацијента (0,3%) била је некардијалног порекла, тако да је код два пацијента (0,2%) смртна последица кардијалних догађаја. Инфаркт миокарда догодио се код девет пацијената (1,25%). ТЛР догађаји догодили су се код 31 пацијента, ТВР код 72 пацијента. Укупна инциденција МАЦЕ догађаја била је 14,3%, или 103 пацијента. Стентови обложени лековима су сигурно и ефикасно средство за перкутане коронарне интервенције које се спроводе за лечење атеросклеротске болести коронарних артерија. Примена стентова обложених лековима доводи до нижих стопа поновљене ревакуларизације (перкутана коронарна интервенција или бајпас операција). Пацијенти који су учествовали у истраживању имали су врло добар регулациони дијабетеса, па није било статистички значајне разлике у петогодишњим исходима након перкутане коронарне интервенција. Нема значајног ($p = 0,861$) преживљавања. Без обзира на то што је преминулом пацијенту дијагностикован дијабетес, то није значајно због малог броја смртних случајева. Сличан је ИМ, нема статистички значајних разлика између пацијената са дијабетесом и пацијената који не болују од дијабетеса у погледу инфаркта миокарда. Студија је показала приближно једнаку расподелу полова пацијената који пате од дијабетеса, оних са дијабетес мелитусом типа 1 пацијената са дијабетесом типа 2. Нежељени догађај (ТЛР) се чешће дешава код пацијената са ДМ1.

Тромбоза стента, дефинитивна према АРЦ критеријумима, се јавила код 22 пацијента (3,14%) Вероватна тромбоза стента код 1 пацијента (0,14%), могућа тромбоза стента код 1 пацијента (0,14%).

Пацијенти који су укључени у статистику обраду као дијабетичари, боловали су од дијабетеса 5 година и више.

У нашем истраживању укупног броја (701 пацијент) испитаника, 404 (57,5%) пацијента је имало хиперлипопротеинемију, што указује да ХЛП има значајан ефекат на појаву болести коронарних артерија. Од 24 пацијента са тромбозом стента, 20 пацијената је имало хиперлипопротеинемију, што представља статистичку значајност и указује на хиперлипопротеинемију као значајан фактор у појави коронарне болести. Такође, резултати ове студије су значајни у погледу утицаја ХЛП на развој тромбозе стента. Ових 20 пацијената са хиперлипопротеинемијом имало је укупан холестерол > 300 мг / дл, што указује да хиперлипопротеинемија има велики утицај на појаву коронарне болести. Пацијенти са ХЛП који су развили тромбозу стента нису редовно користили статине нити су се придржавали препорученог хигијенског дијететског режима, и поред двоструке антиагрегационе терапије, појавила се и тромбоза стента. Такође, ови пацијенти се нису јављали на редовне, заказане кардиолошке прегледе, нити су извршавали све планиране комплетне лабораторијске анализе које су планиране на нивоу примарне здравствене заштите. Нису ни следили савете и препоруке у погледу спречавања других фактора ризика као што су дијабетес, пушење, артеријска хипертензија. А нису ни применили умерену физичку активност која им је саветована. Тромбоза стента је акутни исхемијски догађај који је ангиографски документован као проток -тромболизе у инфаркту миокарда (ТИМИ) 0 или 1, тј. постојање тромба који ограничава проток у сегменту стента.

(48) "Клинички осетљива" тромбоза стента је клиничка манифестација која одговара акутном исхемијском догађају у присуству електрокардиографског промене које одговарају сегменту стента (артерије), што подразумева изненадну смрт у року од 30 дана од интервенције, а шира дефиниција укључује изненадну необјашњиву смрт током периода дужег од 30 дана. (49) Тромбоза се обично јавља током првих 48 сати након перкутане коронарне интервенције, а знатно мање током прве недеље након уградње стента. (50) Инциденца тромбозе коронарног стента као компликације перкутане коронарне интервенције је од 0,4% до 2,8% код пацијената са вишеструким стентовима. (51) Тромбоза стента представља озбиљну компликацију која готово увек узрокује фатални исход или нефатални инфаркт миокарда (ИМ), обично повезан са повишењем СТ сегмента. (52) Повишени ниво липида у крви - хиперлиппротеинемичка (ХЛП) такође су најчешћи метаболички поремећаји у општој популацији. (53) Према подацима америчког Националног института за срце, око 36% одраслих и 10% деце узраста од 9 до 12 година има повишени ниво холестерола. Ризик од исхемијских болести срца повећао се за 2-3% са сваких 1% повећања укупног нивоа холестерола. Због тога мушкарци старости 55-65 година са порастом укупног холестерола од 10% имају око 38% повећану смртност од исхемијске болести срца. (54) Према студијама резултата Фрамингхама, мушкарци са укупним холестеролом већим од 300 мг / дЛ, жене са већим од 250 мг / дЛ имају 3-5 пута већу вероватноћу да оболе од исхемијске болести срца у наредних пет година. (55) Бројне студије су показале да ниска вредност ЛДЛ (липопротеини мале густине) може смањити морбидитет и морталитет од исхемијске болести срца за око 40%. (56) Ово указује на важност откривања и лечења липидних поремећаја за примену и друге препоруке за спречавање кардиоваскуларних болести.

Успех стентова обложених леком у великој мери зависи од сваке компоненте комплекса и интеракције између елемената самог комплекса. (57) Различити ДЕС имају различит потенцијал да инхибирају неоинтималну пролиферацију. (58) С обзиром да се експерименти на животињским моделима не могу директно превести у људску популацију, користе се резултати клиничких студија. (59) Стентови обложени сиролимузом и паклитакселом су сигурно и ефикасно средство у перкутаним коронарним интервенцијама спроведеним за лечење атеросклеротске болести коронарних артерија. (60) Ова студија показује да је сличан број пацијената са инфарктом миокарда у три испитиване групе А (укупни холестерол <5.5 mmol/L или 200mg/dL), Б (укупни холестерол 5.5-8.0mmol/L или 200-300mg/dL), Ц (укупни холестерол > 8.0mmol/L или 300mg/dL). У групи А појава инфаркта миокарда је 1,0%, у групи Б 1,1%, у групи Ц 2,5%. Код пацијената са дијабетес мелитусом у групи А било је 6,1% пацијената, у групи Б 5,6% пацијената и у групи Ц 13,3% пацијената са дијабетес мелитусом. Постоји статистички значајна разлика између група А и Ц и група Б и Ц. Највећи проценат пацијената са дијабетес мелитусом догодио се код пацијената са укупним холестеролом > 300 (група Ц). Што се тиче броја оболелих судова у групи А, највећи проценат испитаника (62,3%) догодио се у оболелим појединачним судовима. У групи Б највећи проценат испитаника (56,0%) такође се јавља у оболелим појединачним судовима, а у групи Ц највећи проценат испитаника (79,2%) јавља се у оболелим два суда. Инциденција тромбозе стента је чешћа код пацијената са хиперлиппротеинемичком. Висок ниво серумских липида и, пре свега, повишени холестерол као фактор ризика за болест коронарних артерија, као и начини за његово смањење, су веома важни. Пратећи узроци тромбозе стента су недисциплинован став пацијената у погледу недоласка на заказане прегледе на нивоу примарне и секундарне здравствене заштите, у оквиру којих нису извршени контролни дијагностички поступци - ЕХО срца, ергометрија, ХОЛТЕР ЕКГ, 24-часовно праћење крвног притиска и комплетна лабораторијска анализа. Ова студија је пружила нове информације о динамички нивоа липопротеина код пацијената са коронарним болестима који су били подвргнути

перкутаној коронарној интервенцији. Такође, ова студија је описала динамику липопотеина у великој кохорти са огромним периодом праћења након имплантације стента обложеним леком, а резултати ове студије могу бити клинички значајни.

6. ЗАКЉУЧАК

Успех стентова обложених леком је веома зависан од сваке компоненте комплекса као и од интеракције међу самим елементима комплекса. Различити ДЕС имају различити потенцијал да инхибирају неointималну пролиферацију. С обзиром на чињеницу да се експерименти на анималним моделима не могу директно превести на хуману популацију, користе се резултати клиничких студија. Сиролимусом и паклитакселом обложени стентови представљају сигурно и ефикасно средство у перкутаним коронарним интервенцијама спроведеним ради третмана атеросклеротске болести коронарних артерија.

Истраживањем смо показали да је примена стентова обложених леком у лечењу коронарних болести показала ниску инциденцу значајних срчаних догађаја (смрт, инфаркт миокарда, TLR, TVR) током праћења од пет година испитиване групе пацијената. Примена DES доводи до смањења учесталости поновне реваскуларизације (перкутане коронарне интервенције или by-pass хирургије).

Појава тромбозе стента најучесталија је код болесника који болују од шећерне болести . Учесталост тромбозе стента је велика и код пацијента који болују од шећерне болести а имају задовољавајућу гликорегулацију.

Значај нашег истраживања је у приказу резултата из клиничке праксе са дугорочним праћењем пацијената због актуелног питања тромбозе стента код стентова обложених леком.

Учесталост тромбозе стента чешћа је код пацијената са хиперлипипропротеинемijом. Повишени нивои липида у крви - хиперлипидопотинемija су чест метаболички поремећај у општој популацији. Високи ниво серумских липида и, пре свега, повишен холестерол као фактор ризика за настанак коронарне артеријске болести, као и начини како да се смање, су веома важни. Поред тога што хиперлипипропротеинемija утиче на развој коронарне болести, има велики утицај на појаву компликација након перкутане коронарне интервенције.

Истраживање је показало велики утицај пушења као фактора ризика на развој неповољних срчаних догађаја. Постоји значајна повезаност између пушења као фактора ризика и појаве смртног исхода и ако број смртних исхода није био алармантан. Пушење као фактор ризика такође значајно доприноси појави инафаркта миокарда, статистички значајно доприноси тој појави.

Најважнији закључак ове студије је да су сви пацијенти који болију од шећерне болести имали тромбозу стента. Овај закључак има велики допринос чињеници да људи који болују од шећерне болести имају промене на крвним судовима упркос задовољавајућој гликорегулацији. Научни значај ове студије би стога био да производњу стентова обложених леком треба усмерити ка лековима који би смањили тромбогени ефекат нарочито код пацијената који болују од шећерне болести.

7. СКРАЋЕНИЦЕ

PCI – *engl.* percutaneous coronary intervention, *превод:* перкутана коронарна интервенција

DES – *engl.* drug-eluting stent, *превод:* стентови обложени леком

XЛП – хиперлипопротеинемија

ИМ – инфаркт миокарда

FDA – *engl.* food drug administration, *превод:* агенција за лекове

EAC- *engl.* European Association of Cardiologists, *превод:* европско удружење кардиолога

SES- *engl.* sirolimus eluting stent, *превод:* сиролимусом обложен стент

PES- *engl.* palitaxel eluting stent, *превод:* паклитакселом обложен стент

mTOR – *engl.* mamalian target of rapamycin, *превод:* центар рапамицина

TVF – *engl.* target vessel failure, *превод:* неуспели циљни суд

MACE- *engl.* major adverse cardiac events, *превод:* значајни кардиолошки догађаји

BMS- *engl.* bare metal stent, *превод:* метални стент

ADA- *engl.* American Diabetes Association, *превод:* Америчка асоцијација за дијабетес

EASD- *engl.* European Association for Diabetes Studies , *превод:* Европска Асоцијација за студије о дијабетесу

IDF – *engl.* International Diabetes Federation *превод:* Међународна дијабетесна федерација

HbA1C- гликозилирани хемоглобин

TLR- *engl.* target lesion revascularisation, *превод.* реваскуларизација циљне лезије

TVR- *engl.* target vessel revascularisation, *превод:* реваскуларизација циљног суда

DM- diabetes mellitus

LAD- left anterior descendentis artery

HDL- high-density lipoprotein

LDL- low-density lipoprotein

8. ЛИТЕРАТУРА

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death, Collaborators. "Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013." *Lancet* 2014;385:117–171
2. Tsai ML, Chen CC, Chen DY, Yang CH, Hsieh MJ, Lee CH, et al. Review: The outcomes of different vessel diameter in patients receiving coronary artery stenting. *Int J Cardiol*. 2016 Dec 1;224:317-322.
3. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(1):188.
4. Baumbach A, Heg D, Räber L, Ostojic M, Brugaletta S, Strange JW, et al. Selective use of contemporary drug eluting stents in primary angioplasty for ST elevation myocardial infarction. Pooled analysis of COMFORTABLE-AMI and EXAMINATION. *EuroIntervention*. 2016 Oct 18. pii: EIJ-D-16-00408
5. Sotomi Y, Suwannasom P, Serruys PW, Onuma Y. Possible Mechanical Causes of Scaffold Thrombosis: Insights from Case Reports with Intracoronary Imaging *EuroIntervention*. 2016 Oct 25. pii: EIJ-D-16-00471
6. Montefusco A, D'Ascenzo F, Gili S, Smolka G, Chieffo A, Baumbach A, Escaned J, Sganzerla P, Tomassini F, Secco GG, Ugo F, Tamburino C, Nicolino A, Mancone M, Poli A, Yew KL, Cirillo P, Wanha W, Pastormerlo LE, di Summa R, Sardella G, Colombo A, Gaita F Self-expandable sirolimus-eluting stents compared to second-generation drug-eluting stents for the treatment of the left main: A propensity score analysis from the SPARTA and the FAILS-2 registries. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018 Oct 8.
7. Advances in stent technologies and their effect on clinical efficacy and safety. *Med Devices (Auckl)*. 2014; 7:165-78. B
8. Jackson SP, Schoenwaelder SM. Antiplatelet therapy: in search of the 'magic bullet' *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:775-89.
9. Ron Waksman, Ajay J. Kirtane, Rebecca Torguson, David J. Cohen, Thomas Ryan, Lorenz Räber, Robert Applegate, Sergio Waxman, Paul Gordon, Kimberly Kaneshige, Martin B. Leon and DESERT Investigators Correlates and Outcomes of Late and Very Late Drug-Eluting Stent Thrombosis Results From DESERT (International Drug-Eluting Stent Event Registry of Thrombosis) *JACC: Cardiovascular Interventions* Volume 7 Issue 10, October 2014
10. Kim JY, Choi EY, Mun HS, Min PK, Yoon YW, Lee BK, Hong BK, Rim SJ, Kwon HM. Usefulness of metabolic syndrome score in the prediction of angiographic coronary artery

- disease severity according to the presence of diabetes mellitus: relation with inflammatory markers and adipokines. *Cardiovasc Diabetol*.2013;12:140.
11. Zhang H, Mo X, Hao Y, Huang J, Lu X, Cao J, Gu D. Adiponectin levels and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Med Sci*. 2013;345:455–46
 12. Kickler TS. Platelet biology-an overview. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine* 2006;2:79-85.
 13. ARC definition of stent Thrombosis, 25. Oct 2006 (Washington, DC), TCT meeting 2006. New Standard Stent Thrombosis Definition Yields Comparable Event Rates for DES and Bare-Metal Stents. Available at: www.medscape.com/viewarticle/546575. Accessed October 2006.
 14. Drube E; Silber S; Hauptmann K et al. Six- and Twelve-Month Results From a Randomized, Double-Blind Trial on a Slow-Release Paclitaxel-Eluting Stent for De Novo Coronary Lesions. *Circulation* 2003; 107: 38-42.
 15. Nesbitt WS, Giuliano S, Kulkarni S, Dopheide SM, Harper IS, Jackson SP. Intercellular calcium communication regulates platelet aggregation and thrombus growth *J Cell Biol* 2003;160(7):1151-61.
 16. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 221-231.
 17. Hahn JY, Song YB, Oh JH, Cho DK, Lee JB, Doh JH, Kim SH, Jeong JO, Bae JH, Kim BO, Cho JH, Suh IW, Kim DI, Park HK, Park JS, Choi WG, Lee WS, Kim J, Choi KH, Park TK, Lee JM, Yang JH, Choi JH, Choi SH, Gwon HC 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial.; SMART-DATE investigators. *Lancet*. 2018 Mar 31;391(10127):1274-1284.
 18. Gachet C. ADP receptors of platelets and their inhibition. *Thromb Haemost* 2001;86:222-23.
 19. Jurk K, Kehrel BE. Platelets: Physiology and Biochemistry. *Semin Thromb and Hemost* 2005;31(4):381-92.
 20. Chen J, Lopez JA. Interactions of platelets with subendothelium and endothelium *Microcirculation* 2005;12(3):235-46.
 21. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773-80.
 22. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation* 2003; 108: 788-794
 23. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-Eluting Stents versus Standard Stents in Patients with Stenosis in a Native Coronary Artery. *N Engl J Med* 2003; 349: 1315-23.
 24. Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT, et al. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the *real world* : the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Circulation* 2004; 109: 190-195.

25. Pfisterer M, Brunner-La Rocca H, Buser P et al.(BASKET LATE Investigators 2006) Late Clinical Events After Clopidogrel Discontinuation May Limit the Benefit of Drug-Eluting Stents. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2584-91.
26. Colombo A; Airolidi F; Morici N; et al. Incidence and Predictors of Drug-Eluting Stent Thrombosis During and After Discontinuation of Thienopyridine Treatment. *Circulation* 2007; 116: 745-754.
27. Goy J, Urban P, Kaufmann U et al. Incidence of stent thrombosis and adverse cardiac events 5 years after sirolimus stent implantation in clinical practice. *Am Heart J* 2009; 157: 883-8.
28. Jin RC, Voetsch B, Loscalzo J. Endogenous mechanisms of inhibition of platelet function. *Microcirculation* 2005;12(3):247-58.
29. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012; 35 (Suppl 1): S64–S71
30. Wagner DD, Frenette PS. The vessel wall and its interactions. *Blood* 2008;111(11):5271-81.
31. Frenette PS, Denis CV, Weiss L, Jurk K, Subbarao S, Kehrel B, et al. P-Selectin glycoprotein ligand 1 (PSGL-1) is expressed on platelets and can mediate platelet-endothelial interactions in vivo. *J Exp Med* 2000;191(8):1413-22.
32. Jennings LK. Role of platelets in atherothrombosis. *Am J Cardiol* 2009; 103(Suppl A):4-10.
33. Antoniades C, Bakogiannis C, Tousoulis D, Antonopoulos AS, Stefanadis C. The CD40/CD40 ligand system: linking inflammation with atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(8):669-77.
34. Semple JW, Italiano JE Jr, Freedman J. Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol* 2011;11(4):264-74.
35. Von Hundelshausen P, Weber C. Platelets as Immune Cells. Bridging inflammation and cardiovascular disease. *Circ Res* 2007;100:27-40.
36. Ferreira JL, Gomez-Hospital JA, Angiolillo DJ. Platelet abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes & Vascular Disease Research* 2010;7(4):251-9.
37. Kim JH, Bae HY, Kim SY. Clinical marker of platelet hyperreactivity in diabetes mellitus. *Diabetes Metab J* 2013; 37:423-8.
38. Gremmel T, Kopp CW, Seidinger D, Koppensteiner R, Steiner S, Panzer S. Impact of diabetes on platelet activation in different manifestations of atherosclerosis. *Swiss Med Wkly* 2013;143:w1380.
39. Guthikonda S, Alviar CL, Vaduganathan M. Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. *JACC* 2008;52(9):743–9.
40. Saboor M, Moinuddin M, Ilyas S. Platelets structural, functional and metabolic alterations in diabetes mellitus. *Pak J physiol* 2012;8(2):40-3.
41. Franczyk A, Moleda P, Safranow K, Pieckota W, Majkowska L. Increased Concentration of C- Reactive Protein in Obese Patients with Type 2 Diabetes is Associated with Obesity and Presence of Diabetes but not with Macrovascular and Microvascular Complications or Glycemic control. *Inflamm* 2014; 37
42. Shvangiradze TA, Bondarenko IZ, Troshina EA, Shestakova MV. MiRNA in the diagnosis of cardiovascular diseases associated with type 2 diabetes mellitus and obesity. *Ter Arkh* 2016; 88(10): 87-92.

43. Kraakman MJ, Lee MK, Al-Sharea A, Dragoljević D, Barrett TJ, Montenont E, et al. Neutrophil-derived S100 calcium-binding protein A8/A9 promote reticulated thrombocytosis and atherogenesis in diabetes. *J Clin Invest* 2017; 127(6): 2133-47.
44. Christensen KH, Grove EL, Wurtz M, Kristensen SD, Hvas AM. Reduced antiplatelet effect of aspirin during 24 hours in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes. *Platelets*. 2015;26(3):230–235.
45. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 1020-1029.
46. Ong AT, Hoyer A, Aoki J, et al. Thirty-day incidence and six-month clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare-metal, sirolimus, or paclitaxel stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:947-53.
47. Stettler S, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;370:937-48.
48. Factors Affecting Delay in Filling Prescriptions for Dual Antiplatelet Therapy After Coronary Stenting. Chua D, Shalansky, Sinova A, Mackay M. *Can J Cardiol*. 2019 Jul;35(7):931-934. .2019.03.025. Epub 2019
49. Baber U, Stefanini GG, Giustino G, Stone GW, Leon MB, Sartori S, Aquino M, Steg PG, Windecker S, Wijns W, Serruys PW, Valgimigli M, Morice MC, Camenzind E, Weisz G, Smits PC, Kandzari DE, von Birgelen C, Dangas GD, Galatius S, Jeger RV, Kimura T, Mikhail GW, Itchhaporia D, Mehta L, Ortega R, Kim HS, Kastrati A, Chieffo A, Mehran R Impact of Diabetes Mellitus in Women Undergoing Percutaneous Coronary Intervention With Drug-Eluting Stents.. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019 Jul;12(7)
50. Schapiro-Dufour E, Tricotel A, Slama MS, Ducimetière P, Trinh-Duc A, Sichel C, Le Tri T, Galmiche H, Dray-Spira R, Zureik M Major ischaemic and bleeding risks following current drug-eluting stent implantation: Are there differences across current drug-eluting stent types in real life?.*Arch Cardiovasc Dis*. 2019 Jun 28.1875-2136(19)30101-9.
51. Lu H, Lee J, Ray S, Tanaka K, Bezerra HG, Rollins AM, Wilson DL Automated stent coverage analysis in intravascular OCT (IVOCT) image volumes using a support vector machine and mesh growing.. *Biomed Opt Express*. 2019 May 16;10(6):2809-2828.
52. Siddiqui WJ, Khan MY, Rawala MS, Jethwani K, Khan MH, Alvarez C, Kashif R, Hasni SF, Aggarwal S, Kohut A, Eisen H Anti-thrombotic therapy strategies with long-term anticoagulation after percutaneous coronary intervention - a systematic review and meta-analysis.. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2019 Jun 19;9(3):203-210. .
53. Sharma AN, Deyell JS, Sharma SN, Barseghian A.Role of and Recent Evidence for Antiplatelet Therapy in Prevention of Cardiovascular Disease in Diabetes. *Curr Cardiol Rep*. 2019 Jun 28;21(8):78
54. Yin SH, Xu P, Wang B, Lu Y, Wu QY, Zhou ML, Wu JR, Cai JJ, Sun X, Yuan H. Duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2019 Jun 28;365
55. Wells GA, Elliott J, Kelly S, Bai Z, Boucher M, Skidmore B, So D, Laplante S, Lee K Dual Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention: Clinical and Economic Impact of Standard Versus Extended Duration [Internet]..Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Mar.

56. Bagust A, Grayson AD, Palmer ND, Perry RA, Walley T. Cost effectiveness of drug eluting coronary artery stenting in a UK setting: cost-utility study. *Heart* 2006;92(1):68-74.
57. Garg P, Cohen DJ, Gaziano T, Mauri L. Balancing the risks of restenosis and stent thrombosis in bare-metal versus drug-eluting stents: results of a decision analytic model. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(19):1844-53.
58. Jensen LJ, Munk K, Flyvbjerg A, Botker HE, Bjerre M. Soluble receptor of advanced glycation end-products in patients with acute myocardial infarction treated with remote ischaemic conditioning. *Clinical Laboratory*. 2015;61(3-4):323–328.
59. Watanabe H, Domei T, Morimoto T, Natsuaki M, Shiomi H, Toyota T, Ohya M, Suwa S, Takagi K, Nanasato M, Hata Y, Yagi M, Suematsu N, Yokomatsu T, Takamisawa I, Doi M, Noda T, Okayama H, Seino Y, Tada T, Sakamoto H, Hibi K, Abe M, Kawai K, Nakao K, Ando K, Tanabe K, Ikari Y, Hanaoka KI, Morino Y, Kozuma K, Kadota K, Furukawa Y, Nakagawa Y, Kimura T; STOPDAPT-2 Investigators. *JAMA*. 2019 Jun 25;321(24):2414-2427
60. Korotaeva ES, Koroleva LY, Kovaleva GV, Kuzmenko EA, Nosov VP Double antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention: individual efficacy and hemorrhagic safety of P2Y12 blockers of ticagrelor and clopidogrel in actual clinical practice]. *Kardiologija*. 2019 Jun 20;59(5S):27-36

БИОГРАФИЈА

Др Маја (Милорад) Стојановић, је рођена 14.07.1979. у Панчеву.

Медицински факултет је уписала у Београду школске 1998/99 године.

Медицински факултет је завршила у Београду 31.03.2005. године.

Академску специјализацију из кардиологије је уписала школске 2006/2007 године на Медицинском факултету у Београду.

Енглески језик је положила у оквиру студија на Медицинском факултету.

На специјализацији из интерне медицине је од 15.10.2012 на ВМА.

Специјализацију из интерне медицине је завршила 12.10.2017.

У сталном је радном односу, интерни кабинет ВМЦ Карабурма

БИБЛИОГРАФИЈА

Effect and Significant of Hyprlipoproteinemia on Stent Thrombosis in Patients with Implanted Drug-Eluting Stents: The 5-Year Follow Up Study. The American Journal of the Medical Sciences. ISSN 0002-9629 Published May 20, 2021

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2021.05.012>

Acute and Remote Thrombotic Complications in Patients with Implanted Drug-eluting Stents; Influence of Smoking as a Risk Factor. Journal of the Hong Kong College of Cardiology Volume 27 ISSN 1027-7811. Stojanovic M, Babic R, Stajic Z, Cizmic M, Iric Cupic V

Relationship between plasma high-sensitivity C-reactive protein and traditional cardiovascular risk factors among active-duty military personnel in Republic of Serbia. Vojnosanit Pregl 2022; July vol. 79 (No 07). Ratkovic N, Pandre M, Stojanovic M, Rancic N.

Influence and importance of diabetes, the five-year outcomes in patients who underwent percutaneous coronary intervention Br. 1 (2017): Materia Medica ISSN: 0352-7786 Stojanovic M, Čizmic M, Stajic Z

Cardiovascular diseases during pregnancy and delivery. Stajić Z, Mijailović Z, Bogavac M, Lazović B, Stojanović M. Med Pregl. 2013 Nov-Dec;66(11-12):507-13. Review. .

Prolaps mitralne valvule kao uzrok non-sustained
Ventrikularne tahikardije – prikaz slučaja Oktobarski zdravstveni dani 2012 Kragujevac
Abstrakt P12 Medicinski casopis Kragujevac 2012
Stajic Z, Mijailovic Z, Stojanovic M, Tavciovski D.

“off-label Pci” jednostrukom antiagregacionom terapijom - Prikaz slučaja Zoran Stajić, Dragan Tavčiovski, Žarko Vučinić, Radomir Matunovic, Biljana Lazović, Maja Stojanović, Predrag Đurić, Zdravko Mijailović Klinika za kardiologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd , Klinika za internu medicinu, Kliničko-bolnički centar Zemun, Beograd

Под пуном моралном, материјалном и кривичном одговорношћу

ИЗЈАВЉУЈЕМ

да су подаци изнети у завршеној докторској дисертацији под насловом:

"Утицај ветерне болести на привредну вредност свинја које инфицираних код којих су имбалансирани системски прве генерације оболелих ледам"

добити строго поштујући методолошке процедуре наведене у дисертацији, да су м ауторско дело, да сам без ограничења носилац ауторских права над њима (у складу са Законом о ауторском и сродним правима и да њиховим коришћењем не вређам пр трећих лица.

Крагујевац

07.06.2021

Давалац изјаве-кандидат

Марија Савранковић

бр.досијеа: 100/2013

Тачност изјаве потврђује ментор:

Високица Кривошанић

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Марија Сеодановић, изјављујем да докторска дисертација под насловом:

Утицај интерн совести на прву страву свих људи
као дисциплине код којих су имплементирани
автоматски процена остварене објективне целине

која је одбрањена на Медицинском факултету
Универзитета у Крагујевцу представља оригинално ауторско дело настало као резултат сопственог истраживачког рада.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам једини аутор наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији нисам извршио/ла повреду ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,
- да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

У Београду, 07.06.2021 године,

Марија Сеодановић
потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Марија Сивковић,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

Утицај метарк бонели на нивоу промодог система под напуњеним кој кури у имплементацији свих врста генерација одвојени делови

која је одбрањена на Медицинском факултету

Универзитета у Крагујевцу, и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем преузимања.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам¹

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

у Београду, 07.06.2021 године,


потпис аутора

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org/rs/>

