

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Dragana Z. Dinić

**RANI TRIDESTODNEVNI POSTOPERATIVNI
MORBIDITET I REHOSPITALIZACIJE NAKON HIRUŠKE
REVASKULARIZACIJE MIOKARDA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Beograd, 2022

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Dragana Z. Dinić

**EARLY 30 DAY POSTOPERATIVE MORBIDITY AND
REHOSPITALIZATIONS AFTER CORONARY ARTERY
BYPASS GRAFTING**

DOCTORAL DISSERTATION

Belgrade, 2022

Mentor: Prof. Dr Petar Otašević, Institut za Kardiovaskularne Bolesti Dedinje, Medicinski Fakultet, Univerzitet u Beogradu.

Članovi komisije:

- 1. Prof. Dr Miodrag Perić,** Institut za Kardiovaskularne Bolesti Dedinje, Medicinski Fakultet, Univerzitet u Beogradu.
- 2. Prof. Dr Branko Beleslin,** Klinički Centar Srbije, Medicinski Fakultet, Univerzitet u Beogradu.
- 3. Prof. Dr Marina Deljanin Ilić,** Institut za Rehabilitaciju i Lečenje Niška Banja, Medicinski Fakultet, Univerzitet u Nišu.

Datum odbrane:

Posvećeno svim entuzijastima koji imaju hrabrost za promene.

"Napredak je nemoguć bez promena, a oni koji ne mogu promeniti svoje mišljenje ne mogu ništa promeniti." - **George Bernard Shaw**

Zahvalnost dugujem svojoj porodici i prijateljima za svu podršku i razumevanje!

RANI TRIDESTODNEVNI POSTOPERATIVNI MORBIDITET I REHOSPITALIZACIJE NAKON HIRUŠKE REVASKULARIZACIJE MIOKARDA

Apstrakt

Cilj: Cilj ovog istraživanja je bio da se identifikuju značajni razlozi ranih rehospitalizacija u 30 dana nakon hiruške revaskularizacije miokarda (HRM), kao i glavne postoperativne komplikacije i da se uporede stope ranih rehospitalizacija uzrokovanih hiruškim infekcijama (HI) pre i nakon implementacije internacionalnih preporuka za hirušku antibiotsku profilaksu.

Metod: Analizirali smo 2,225 bolesnika kojima je urađena HRM u period između Januara 2017. i Decembra 2019. god., koji su imali smernicama vođenu antibiotsku profilaksu (SVAP = 568) ili institucionalnu antibiotsku profilaksu (ne-SVAP = 1,657). Primarni događaj je bio kompozit od događaja infekcije sternalne rane i rane mesta uzimanja graftova. Sekundarni događaji su bili pojedinačne komponente primarnog kompozitnog događaja, stopa HI u indexnoj hospitalizaciji i produžena indexna hospitalizacija (PIH) > 7 dana. Primenjeno je uparivanje bolesnika po sličnosti (Propensity Score Matching) za finalno upoređivanje i analizu.

Rezultati: Pre implementacije SVAP, najčešći razlog ranih rehospitalizacije su bile HI, izazivajući 58.2% svih rehospitalizacija u 30 dana nakon HRM, zajedno sa nehiruškim infekcijama i atrijskom fibrilacijom, koje su ujedno bile i glavni razlozi produžene indexne hospitalizacije. Od 429 uparenih bolesnika, 48 bolesnika iz SVAP grupe i 67 bolesnika iz ne-SVAP grupe su bili rehospitalizovani u 30 dana nakon HRM zbog bilo kog razloga (11.2 vs. 15.6%, $p = 0.048$). U SVAP grupi je utvrđeno smanjenje stope rehospitalizacija zbog HI, ali razlika nije dostigla statističku značajnost (7.4 vs. 10.0%, $p = 0.069$). Adherenca prema SVAP je bila povezana sa smanjenjem rizika od HI tokom indexne hospitalizacije i PIH (19.6 vs. 26.6%, $p = 0.015$).

Zaključak: U ovom istraživanju savremene kliničke prakse, samo adherence prema SVAP nije bila dovoljna mera za smanjenje ranih rehospitalizacija zbog HI. Prezentovani rezultati ukazuju da je u budućnosti neophodno istražiti dodatne faktore koji doprinose nastanku HI nakon završetka indexne hospitalizacije.

Ključne reči

Hiruška revaskularizacija miokarda • Preporuke • Medicina zasnovana na dokazima • Rehospitalizacije • Hiruške infekcije • Postoperativne komplikacije

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Istraživanja u kardiovaskularnoj medicini

UDK broj:

EARLY 30 DAY POSTOPERATIVE MORBIDITY AND REHOSPITALIZATIONS AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

Abstract

Objectives: The present study aimed to identify significant causes of readmission within 30 days following coronary artery bypass graft (CABG) surgery, as well as main postoperative complications, and to compare readmission incidence related to surgical site infections (SSIs) before and after implementing international recommendations for antibiotic prophylaxis.

Methods: We analyzed 2,225 CABG patients who received either guideline-directed antibiotic prophylaxis (GDAP = 568) or institutional antibiotic prophylaxis (non-GDAP = 1,657) between January 2017 and December 2019. The primary outcome was a composite of sternal wound infection (SWI) or harvest SWI. Secondary outcomes consisted of the individual components of composite end point, the incidence of in-hospital SSIs, and prolonged postoperative length of hospital stay (LOS) (>7 days). Propensity matching was used to select pairs for final comparison.

Results: Before implementing GDAP, the most frequent reason for readmission were SSIs, causing 58.2% of all readmissions within 30 days, along with non-surgical infections and atrial fibrillation, which were at the same time main causes for prolonged index hospitalization. Of 429 matched pairs, 48 patients in the GDAP group and 67 patients in the non-GDAP group were readmitted to a hospital within 30 days for any cause (11.2 vs. 15.6%, $p = 0.048$). We found a decreased readmission incidence for reasons related to SSIs, although these differences did not reach statistical significance (7.4 vs. 10.0%, $p = 0.069$). Adherence to GDAP was associated with reduced in-hospital risks of SSIs and prolonged postoperative LOS (19.6 vs. 26.6%, $p = 0.015$).

Conclusions: In this contemporary clinical practice study, the adherence to GDAP was an insufficient measure to decrease rehospitalization due to SSIs. The present findings warrant further investigation on factors that may contribute to SSIs development after hospital discharge.

Keywords

Coronary artery bypass surgery • Guidelines • Evidence-based medicine • Readmissions • Surgical site infections • Postoperative complications

Scientific field: Medicine

Scientific subfield: Research in cardiovascular medicine

UDK number:

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Koronarna bolest	1
1.2. Hiruška revaskularizacija miokarda	4
1.2.1. Razvoj hiruške revaskularizacije miokarda	4
1.2.2. Graftovi u hiruškoj revaskularizaciji miokarda	6
1.2.3. „On-pump“ i „Off-pump“ hiruška revaskularizacija miokarda	7
1.2.4. Minimalno invazivne hiruške tehnike	8
1.2.5. Robotske hiruške revaskularizacije miokarda	9
1.3. Hibridna revaskularizacija miokarda	9
1.4. Indikacije za hirušku revaskularizaciju miokarda	12
1.5. Procena perioperativnog rizika	16
1.6. Ishodi nakon hiruške revaskularizacije miokarda	17
1.6.1. Dugoročni ishodi nakon hiruške revaskularizacije miokarda	17
1.6.2. Kratkoročni ishodi nakon hiruške revaskularizacije miokarda	20
1.7. Rehospitalizacije u 30 dana nakon hiruške revaskularizacije miokarda	23
1.8. Strategije poboljšanja kvaliteta lečenja hiruškom revaskularizacijom miokarda	24
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	28
3. METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA	29
3.1 Dizajn istraživanja	29
3.2. Studijska populacija	33
3.3. Krajnji događaji i definicije	34
3.4. Statistička analiza	35
4. REZULTATI	36
4.1. Poredbene grupe	36
4.1.1. Ne-SVAP grupa	36

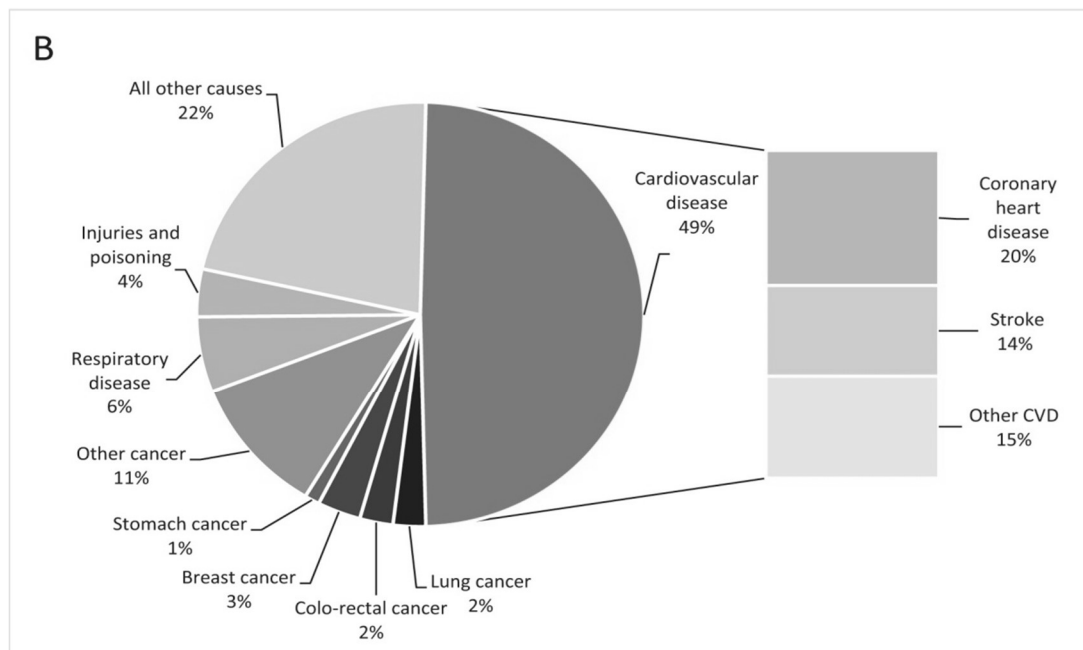
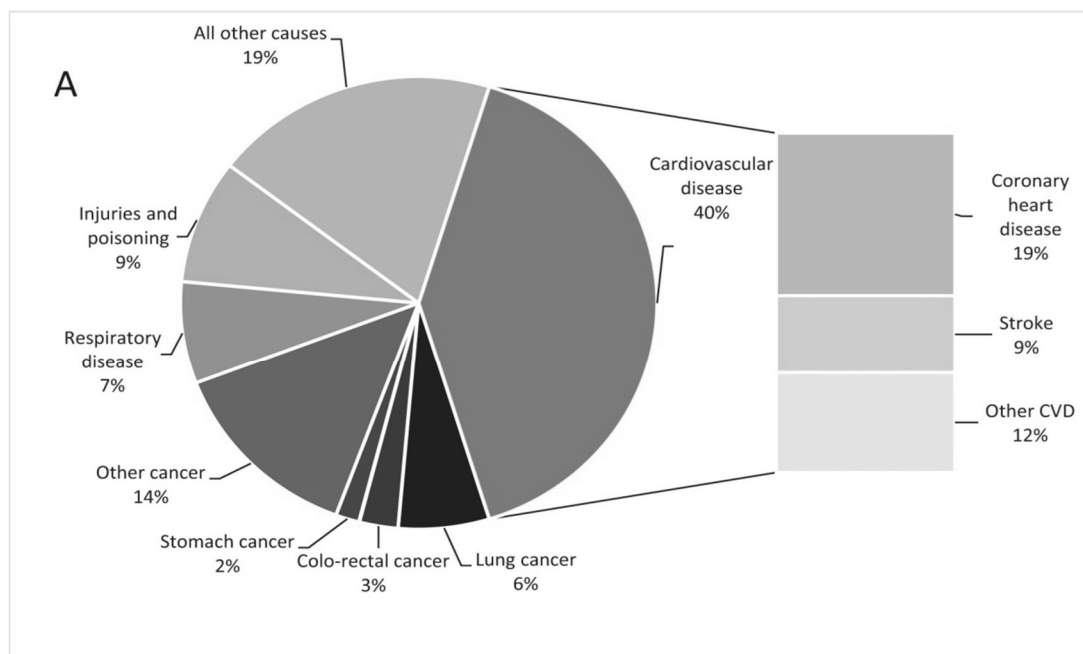
4.1.1. SVAP grupa	36
4.2. Osnovne demografske, kliničke i operativne karakteristike	39
4.3. Neposredni postoperativni događaji	44
4.4. Uticaj SVAP-protokola na rane rehospitalizacije u 30 dana	48
4.5. Prediktori nepovoljnih postoperativnih događaja	49
4.5.1. Prediktori infekcija hiruških rana	49
4.5.2. Prediktori postoperativnog mortaliteta	50
4.5.3. Prediktori postoperativnog morbiditeta	51
4.5.4. Prediktori produženog postoperativnog lečenja	51
4.5.5. Prediktori ranih postoperativnih rehospitalizacija	51
4.6. Razlike između muške i ženske populacije u celoj kohorti	53
5. DISKUSIJA	59
6. ZAKLJUČCI	70
7. LITERATURA	71

RANI TRIDESTODNEVNI POSTOPERATIVNI MORBIDITET I REHOSPITALIZACIJE NAKON HIRUŠKE REVASKULARIZACIJE MIOKARDA

1. U V O D

1.1. KORONARNA BOLEST

Ishemijska bolest srca je vodeći uzrok oboljevanja i umiranja širom sveta. (1) Uprkos velikom naporu za poboljšanje dijagnostike i lečenja kardiovaskularnih bolesti, svake godine kardiovaskularne bolesti izazovu 3.9 miliona smrti u Evropi, što je 45% svih ukupnih smrtnih slučajeva, a prosečna stopa hospitalizacija zbog koronarne bolesti iznosi oko 19.5 na 1000 bolesnika, sa prosečnim trajanjem hospitalizacije od 8.7 dana. (2) Širom Evrope, od koronarne bolesti (KB) godišnje umre više od 860 000 muškaraca (19 %) i više od 875 000 žena (20 %). (Slika 1) Pored toga što najviše doprinose umiranju, kardiovaskularne bolesti značajno doprinose i ukupnom morbiditetu. Širom sveta se svake godine registruje ogroman broj novih slučajeva kardiovaskularnih bolesti (KVB), npr. u Evropi je 2015. godine bilo 11.3 miliona novo-otkrivenih slučajeva, 5.4 miliona među muškarcima i 5.8 miliona među ženama, a polovina ovih slučajeva je bila zbog ishemijske bolesti srca (IBS), kod oba pola. (3) Te godine je procenjeno da širom Evrope živi preko 85 miliona ljudi koji boluju od kardiovaskularnih bolesti, od kojih preko 35% ima ishemijsku bolest srca, te da je stopa prevalencije u Evropi za muškarce 7147 na 100 000, a za žene 5612 na 100 000. (3) Decenijama unazad se beleži konstantan rast incidence i prevalencije KVB širom Evrope, a porast apsolutnog broja bolesnika sa KVB korelira sa povećanjem ukupne populacije, naročito starije. Ishemijska bolest srca i ostale KVB stvaraju ogromno opterećenje kod obolelih, ali i kod zdravstvenog sistema i društva u celini. Reusrsi koji se angažuju za bolničko i vanbolničko lečenje ovih bolesnika, njihovu rehabilitaciju i sprovođenje mera sekundarne prevencije, zahtevaju velika materijalna i nematerijalna sredstva. Svaka osoba koja boluje od ishemijske bolesti srca i drugih KVB ima značajno smanjene životne kapacitete i lošiji kvalitet života zbog psiho-fizičkih, radnih i socijalnih ograničenja. Svi bolesnici sa KB zahtevaju modifikaciju životnih navika i doživotno medikamentno lečenje u cilju smanjnja tegoba, usporavanja progresije bolesti, kao i u cilju smanjnja rizika od nastanka infarkta miokarda, srčane slabosti i smrti. (4) Bolest se ne može izlečiti, ali se progresija bolesti može usporiti, simptomi i rizici umanjiti, a kvalitet života poboljšati. Usvajanje zdravih životnih navika značajno redukuje prevremeni mortalitet i produžuje život. (5) U fazi progresije i pogoršanja bolesti, kad medikamentozno lečenje i mere prevencije nisu dovoljne za kontrolu bolesti i njenih simptoma, moraju se primeniti drugi invazivniji modalitet lečenja, perkutana i/ili hiruška revaskularizacija miokarda. (6–9) Revaskularizacija miokarda je rezervisana za pojedine bolesnike sa akutnim koronarnim sindromom, ali prevashodno za bolesnike sa hroničnom KB koji imaju simptome uprkos maksimalnoj medikamentoznoj terapiji, za bolesnike koji ne tolerišu dobro maksimalnu medikamentoznu terapiju ili pak žele da povećaju svoj funkcionalni kapacitet, kao i za one bolesnike koji imaju kompleksnu KB (stenoze glavnog stabla leve koronarne arterije i/ili višesudovna koronarna bolest) gde je jasno dokazano da miokardna revaskularizacija obezbeđuje bolje preživljavanje u odnosu na medikamentoznu terapiju. (9)

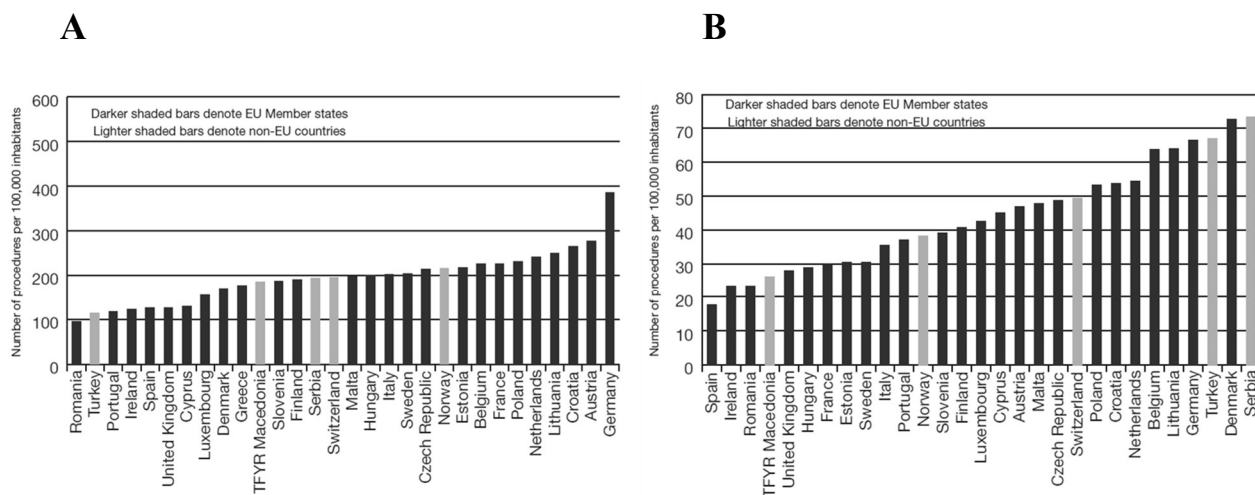


Note: no data available for Andorra.

Source: WHO Mortality Database.

Slika 1. Uzroci smrti u Evropi, među muškarcima (A) i ženama (B). Izvor: WHO Mortality database 2016. (2)

Odabir najoptimalnijeg modaliteta revaskularizacije za svakog bolesnika mora biti baziran na naučnim istinama i u skladu sa ličnim preferencama svakog bolesnika. Proces donošenja odluke je veoma složen i zahteva multidisciplinarni pristup tima kardiovaskularnih profesionalaca, koji svakodnevno funkcioniše u visoko specijalizovanim i dobro strukturisanim kardiovaskularnim centrima, a čije odluke moraju biti u skladu sa aktuelnim smernicama za lečenje. (9) Oba modaliteta miokardne revaskularizacije se ubrzano razvijaju i usavršavaju. Perkutana transkateterska koronarna revaskularizacija pokazuje konstantno poboljšanje po pitanju dugoročne efikasnosti i sigurnosti kroz ubrzani razvoj i unapređenje stentova, dok se rezultati hiruške revaskularizacije takođe neprekidno poboljšavaju upotrebom većeg broja arterijskih graftova, primenom novih mini-invazivnih hiruških tehnika, kao i poboljšanjem perioperativne nege i lečenja. U savremenom lečenju sve više se pristupa takozvanoj funkcionalnoj revaskularizaciji kod oba modaliteta, da bi se izbegla kontraproduktivna nepotrebna/nesvrishodna revaskularizacija koja često rezultira nepovoljnim ishodom. Ova kontinuirana evolucija revaskularizacionih modaliteta rezultira stalnom debatom po pitanju najoptimalnijeg modaliteta u različitim kategorijama bolesnika. (10) Precizan odgovor na ovo pitanje, zahteva još relevantnih kliničkih ispitivanja, naročito u odnosu na različite kategorije bolesnika, a vezano za najbitnije prediktore preživljavanja, kao što su godine starosti, dijabetes melitus, hronična bubrežna bolest, ejekciona frakcija leve komore (EF LK) i anatomija koronarnih lezija. Regionalna varijabilnosti kliničkih praksa u izvođenju revaskularizacionih procedura, je uslovljena organizacionim, infrastrukturnim i populacionim različitostima regiona, ali i činjenicom da definisanje ciljnih kategorija bolesnika za pojedine modalitete revaskularizacija još uvek nije precizno. (Slika 2)



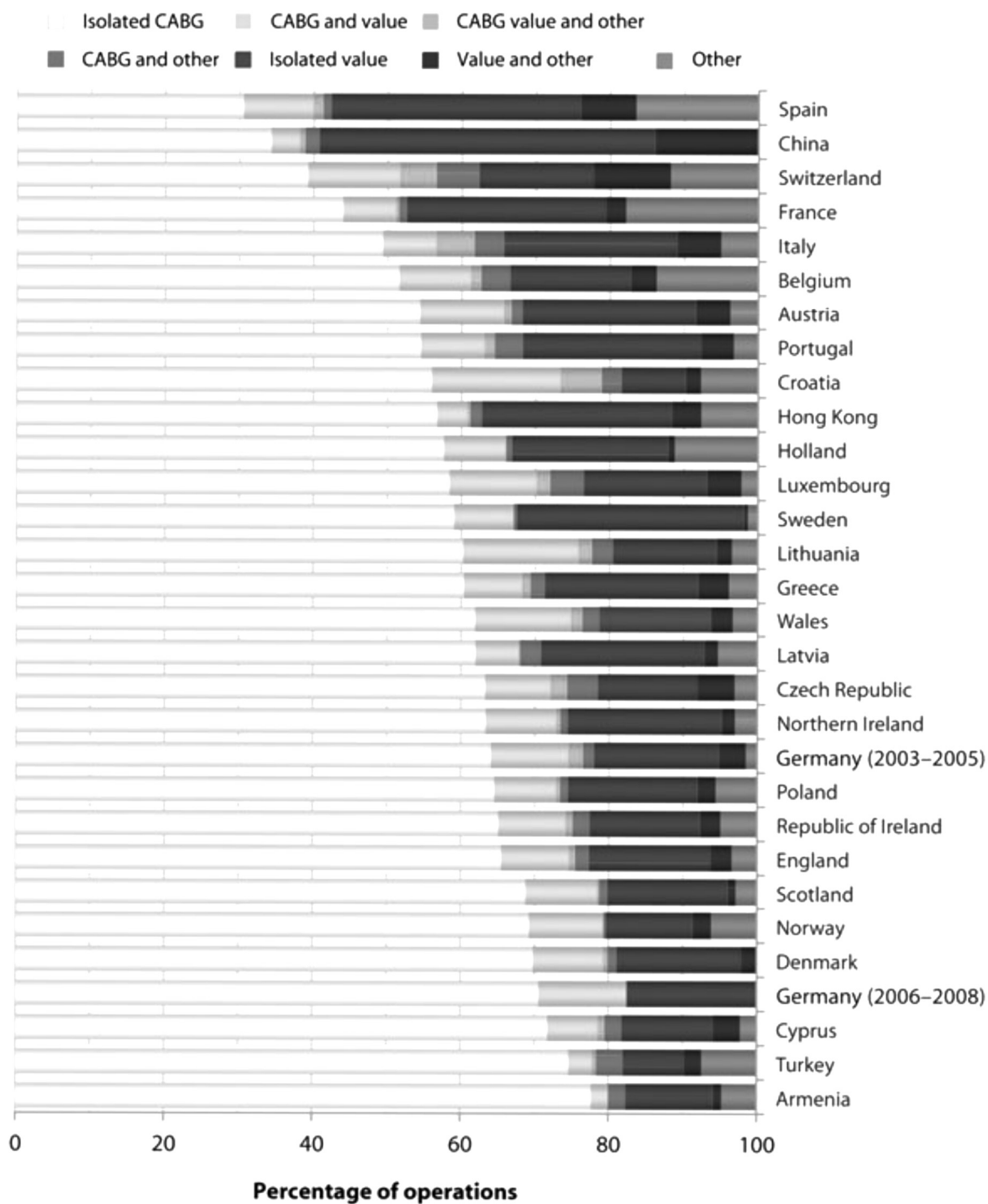
Slika 2. Učestalost perkutanih (A) i hiruških (B) revaskularizacija miokarda u Evropi u 2017. Izvor: *European Cardiovascular Disease Statistics 2017*. (2)

1.2. HIRUŠKA REVASKULARIZACIJA MIOKARDA

1.2.1. RAZVOJ HIRUŠKE REVASKULARIZACIJE MIOKARDA

Hiruška revaskularizacija miokarda je najučestaliji modalitet kardiohirušskog lečenja (Slika 3).

(11) Na medicinskoj sceni je više od jednog veka, od svojih pionirskih dana do aktuelne moderne kardiohiruške ere. Pionirski eksperimentalni radovi su počeli još početkom 20. veka, Alexis Carrel je prvi opisao koncept operacija na koronarnoj cirkulaciji davne 1910. god. i uspešno izveo anastomoze između aorte i srca kod pasa; potom su usledili pokušaji poboljšavanja prokrvljenosti srca ubacivanjem mišićne peteljke, omentuma i perikardne masnoće unutar perikarda; Arthur Vineberg prvi put implantira unutrašnju torakalnu arteriju (left internal thoracic artery - LITA) 1946. godine, direktno na zid leve komore. (12) Charles Baily je 1956. godine uspešno uradio koronarne endarterektomije kod ljudi, a dalji ubrzan razvoj na polju hiruške revaskularizacije miokarda se dešava nakon pojave *koronarne angiografije*, a nakon što je 1958. god. Mason Sones na Clivlend klinici slučajno ubrizgao kontrast u desnu koronarnu arteriju mladom bolesniku. (12) Ovo znamenito dostignuće je zapravo prekretnica u razvoju kardiovaskularne medicine. Šezdesetih godina prošlog veka započinje intezivna evolucija hiruške revaskularizacije miokarda. Pre upotrebe graftova, eksperimentisalo se sa pokušajem direktnog proširivanja lumena koronarnih arterija, ubacivanjem perikardnih „patch“-eva, a prvo uspešno premošćavanje koronarnih arterija graftom (Coronary artery bypass grafting - CABG) je uradio Robert Goetz 1960. god. na Albert Einstein College of Medicine-Bronx Municipal Hospital Cente, New York, napravivši anastomozu između desne unutrašnje torakalne arterije (right internal thoracic artery – RITA) i desne koronarne arterije (DKA), pomoću Rosenak prstenova od tantala. (12) Šezdesetih godina 20. veka je počelo direktno ručno šivenje *venskih graftova* na koronarne arterije; David Sebastian iz “Johns Hopkins” bolnice u Baltimoru, 1962. god. anastomozira graft vene safene („saphenous vein graft” - SVG) na DKA na kucajućem srcu (“off-pump”); Edward Garret i Michael DeBakey 1964. god. u Hjustonu graftuju levu koronarnu arteriju (LKA) venskim graftom; 1964. god. u Rusiji, Vasiliji I. Kolessov našiva RITA graft na DKA na kucajućem srcu. George Green iz Saint Luke’s Hospital - New York City, 1968. godine prvi put izvodi *LITA-LAD* (“left anterior descendent”) anastomozu, što je postao *zlatni standard* moderne CABG hirurgije. (12) Rene Favaloro, kardiohirurg sa “Cleveland Clinic”, se smatra najzaslužnijim za upotrebu venskih SVG graftova, a uradio je preko 1000 operacija u period od 1967-1970. godine, mada su već početkom ’70 godina pato-morfološke studije počele da ukazuju na brzo “propadanje” venskih graftova (stvaranje intimalnih/medijalnih zadebljanja i tromboza grafta). (12) Dalja istraživanja su dodatno dokazala da su upravo intimalna hiperplazija i preuranjena ateroskleroza odgovorne za inferiorniju funkcionalnost venskih u odnosu na arterijske graftove. (13) Prva klinička potvrda o superiornosti *ITA grafta* (“internal thoracic artery”- ITA) je dobijena sredinom ’80 godina prošlog veka, kada je pokazano da je upotreba unutrašnje torakalne arterije - ITA grafta, povezana sa boljim 10-godišnjem preživljavanjem operisanih bolesnika i dugoročnim smanjenjem rizika od infarkta miokarda, rehspitalizacija i ponovljenih revaskularizacija. (14) Nakon ove potvrde o superiornosti ITA grafta, vezano za povoljnije dugoročne kliničke ishode nakon hiruške revaskularizacije miokarda, nastupila je nova era *koncepta arterijske revaskularizacije*.



Slika 3. Kardiohiruške procedure u različitim zemljama. Izvor: EACTS database 2013. (11)

(CABG: coronary artery bypass grafting. "Other" se odnosi na druge kardiohiruške procedure koje nisu CABG ili operacije zalistaka, npr. operacije aorte.)

1.2.2. GRAFTOVI U HIRUŠKOJ REVASKULARIZACIJI MIOKARDA

U eri arterijske revaskularizacije pored ITA graftova, počele su da se koriste radijalna arterija (RA) i gastroepiploična arterija (GEA). Nakon pojave značajnog broja naučnih dokaza o boljoj dugoročnoj prohodnosti i boljim kliničkim rezultatima u odnosu na venske SVG graftove, **RA graft** je počeo šire da se primenjuje. (15,16) RAPCO (Radial Artery Patency and Clinical Outcomes) studija, koja je poredila RA graft ili “free” RITA graft uz LITA-LAD, je pokazala superiorniju dugoročnu funkcionalnost RA grafta u odnosu na venske graftove i “free” RITA graft, nakon 10 godina od revaskularizacije. (17) Utvrđeno je da je najveća korist od RA grafta na visokostepenim stenozama > 90 %, čime se izbegava kompetitivna cirkulacija i gubitak funkcije grafta, tj. pojava angiografskog znak strune (“string sign”). (18) Zato se danas RA graft koristi za revaskularizaciju visokostepene stenoze DKA ili distalnog područja cirkumfleksne grane LKA (Cx), ili kao alternativa za RITA graft kod bolesnika koji su u riziku za nastanak medijastinita.

Za razliku od RA, upotreba gastro-epiploične arterije, tj. **GEA grafta** nije šire prihvaćena, bez obzira što nudi neke prednosti (in situ GEA graft omogućava da se ne manipuliše sa aortom kad to nije poželjno, npr. kod aterosklerotski izmenjene aorte), a najverovatnije zbog neophodnosti otvaranja abdomena prilikom preparacije grafta, što pontecijalno povećava rizik od kontaminacije. (19) Zbog ovog razloga, ali i zbog limitiranosti dužine GEA grafta, varijabilnosti veličine i malog distalnog dijametra, GEA graft se retko koristi u Severnoj Americi i Evropi. (20)

I ako je **ITA graft** prvi put eksperimentalno upotrebljen '40 godina prošlog veka, revaskularizacija leve koronarne arterije LITA – LAD anastomozom postaje zlatni standard hiruške revaskularizacije od kraja '60 godina 20. veka. Danas postoji velika količina kliničkih i angiografskih potvrda da je istovremena upotreba obe unutrašnje torakalne arterije - **bilateralna ITA (BITA) graft**, bolja nego jedan ITA graft (single internal thoracic artery – SITA), naročito kod mlađih bolesnika, jer naučni dokazi ukazuju da je procenjena starosna granica za ispoljavanje jasnog kliničkog benefita između 60 i 70 godina starosti. (21,22) BITA u odnosu na SITA graft, obezbeđuje bolje dugoročno preživljavanje i manji rizik od ponovljenih revaskularizacija, kod oba pola, čak i kod dijabetičara, bez obzira na tehniku preparisanja arterije (pedunkularno ili skeletonizacija) i konfiguraciju grafta (Y-graft vs. in situ). (23–25) Za razliku od ranijih nerandomizovanih studija, prva prospektivna multicentrična randomizovana studija, ART studija (“Arterial Revascularization Trial”), je poredila kliničke ishode (“all-cause” mortalitet, kompozitni događaj - smrt ili infarkt miokarda ili šlog ili ponovljene revaskularizacije), nakon 5 i 10 godina od hiruške revaskularizacije upotrebom BITA ili SITA grafta, a “intention-to-treat” analiza nije pokazala značajnu razlika između ispitivanih grupa ni u jednom od definisanih ciljeva. (26) Istraživači u ovoj studiji su istakli nekoliko mogućih razloga za ovakav rezultat istraživanja, među kojima i značaj aditivne upotrebe RA grafta uz ITA graftove, što omogućuje dodatni klinički benefit u poređenju sa SVG+ITA graft, što se u vreme dizajniranja studije 2001. god. nije znalo, pa ispitivane grupe nisu bile “mečovane” za kategoriju RA+ITA, već samo za osnovne kliničke karakteristike (stepen koronarne bolesti i broj upotrebljenih graftova). (26) Klinički benefit multiplih arterijskih graftova se trenutno ispituje u jednoj velikoj multicentričnoj randomizovanoj studiji, “Randomized Comparison of the Clinical Outcome of Single versus Multiple Arterial Grafts (ROMA)”, pa se očekuje da rezultati ovog istraživanja dodatno rasvetle klinički značaj višestrukih arterijskih graftova. (27) Treba napomenuti da pojedini hiruzi nerado primenjuju BITA graft iz straha od povećanja rizika za nastanak dubokih infekcija sternalne rane. Rizik od poremećaja zarastanja sternuma nakon upotrebe BITA grafta je naročito prisutan kod gojaznih žena, dijabetičara i bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom (HBI) i hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (HOBP). (9) Primenjivanje tehnike skeletonizacije prilikom preparacije ITA graftova umanjuje ovaj rizik, verovatno zbog optimalnije prokrvljenost sternuma nego prilikom pedunkularne preparacije. (28) Zato upotrebu BITA

grafta treba uzeti u obzir kod bolesnika mlađih od 70 godina koji nisu u povećanom riziku od nastanka infekcija sternalnih rana (Nivo dokaza B, klasa IIa). (9)

Izbor graftova za premošćavanje koronarnih lezija u hiruškoj revaskularizaciji je stalna tema debate u kardiohiruškim krugovima. I ako aktuelne smernice za hirušku revaskularizaciju ukazuju da je neophodno povećati broj arterijskih graftova prilikom hiruške revaskularizacije miokarda (9,29,30), zastupljenost multiplie arterijske revaskularizacije ITA graftovima i/ili RA i GEA graftovima, ostaje perzistentno niska. (31) Sve preporuke za izbor graftova prilikom hiruške revaskularizacije miokarda su saglasne da kod većine bolesnika LITA graft treba koristiti za revaskularizaciju LAD, a da izbor drugog arterijskog grafta zavisi od očekivane dužine života bolesnika, rizika za nastanak komplikacija sternalne rane, koronarne anatomije, stepena target stenoze, kvaliteta grafta i hiruške ekspertize. (9,29,30) Ipak, najrasprostanjenija praksa savremene hiruške revaskularizacije miokarda je da se LITA graft koristi za LAD, a da se venski SVG graftovi koriste za lezije na preostalim koronarnim arterijama. Širom sveta se uočava značajna varijabilnost u hiruškoj praksi revaskularizacije miokarda, po pitanju upotrebe kardiopulmonalnog bajpasa, vrste kardioplegije i odabira graftova. (32)

1.2.3. “ON-PUMP” I “OFF-PUMP” HIRUŠKA REVASKULARIZACIJA MIOKARDA

“On-pump” kardiohirurgija je prvi primenjen kardiohiruški koncept, koji je omogućio operacije na otvorenom srcu (“open heart surgery”). Većina CABG procedura se izvodi kroz medijalnu sternotomiju, sa upotrebom kardio-pulmonalnog bajpasa (CPB) uz pomoć srce-pluća mašine koja omogućuje vantelesnu cirkulaciju i oksigenaciju krvi dok srce miruje, tj. dok je u “arrest”- u. Srčani “arrest” omogućava da se graftovi direktno našiju na koronarne arterije, a srce se uvodi u “arrest” kardioplegijom, rastvorom bogatim kalijumom, koji inhibiše ciklus depolarizacije/repolarizacije u kardiomiocitima i na taj način onemogućava mišićnu kontrakciju. Na kraju operacije se srce ponovo pokreće direktnim elektro stimulansom. Koncept vantelesnog krvotoka se prvi put pojavljuje u eksperimentalnim studijama na životinjama još u 19. veku, ali je klinička upotreba kardio-pulmonalnog bajpasa mogla da se ostvari tek nakon dodatnih naučnih otkrića, npr. na polju krvnih grupa, heparina, protimin sulfata, silikonskih materijala itd. Dr John Gibbon Jr. je prvi uspeo, nakon 20 godina rada na otkriću, da 1953. god. uspešno upotrebi mašinu za vantelesni krvotok, najpre na psima, a potom i na ljudima. (33) Ovo dosignuće je omogućilo operacije na otvorenom srcu i početak nove kardiohiruške ere, kakvu je mi danas poznajemo. Na daljem razvoju i usavršavanju CPB radio je veliki broj inovativnih naučnika, među kojima i američki kardiohirurg C. Walton Lillehei iz Minnesota-e, koji se smatra jednim od najvećih pionira kardiohirurgije i verovatno jednim od začetnika koncepta nauke zasnovane na dokazima.

Manji broj kardiohiruških procedura se izvodi na kucajućem srcu (“off-pump”) bez kardiopulmonalnog bajpasa i kardioplegije. (20) Procedura je tehnički zahtevnija, ali se njome potencijalno izbegavaju posledice upotrebe kardiopulmonalnog bajpasa (sistemska inflamatorna reakcija, mikroembolizacije zbog manipulacije aortom prilikom stavljanja na mašinu srce-pluća, trombocitopenije zbog upotrebe pumpe za vantelesni krvotok, itd). Argentinski kardiohirurg Benetti i kardiohirurg Buffolo iz Brazila su prvi počeli direktnu koronarnu revaskularizaciju bez upotrebe CPB krajem '70. i početkom '80. godina 20. veka, a tehnika je šire prihvaćena '90. godina prošlog veka. (33) Od tada se vodi stalna debata o benefitima i pravim indikacijama za “off-pump” revaskularizaciju miokarda. Sprovedeno je preko 60 randomizovanih kliničkih studija koje su poredile “off-pump” sa “on-pump” CABG, a sve meta analize ovih istraživanja su došle do istih zaključaka: “off-pump” hiruška revaskularizacija miokarda ima značajno manju kratkoročnu stopu šloga i bubreže slabosti kod bolesnika sa niskim i mešovitim rizikom, ali ne i manju stopu mortaliteta i infarkta miokarda. (34,35) Kod visokorizičnih bolesnika mortalitet je manji sa “off-pump” revaskularizacijom, ali su stope ponovnih

revaskularizacija veće u odnosu na “on-pump” revaskularizaciju. (35,36) Da li odabir “on/off-pump” tehnike hiruške revaskularizacije miokarda ima uticaj na preživljavanje i dalje ostaje kontroverzno. GOPCABE (German Off Pump Coronary Artery Bypass in Elderly Study) istraživanje na 2539 bolesnika preko 75 godina starosti je pokazalo slične komparabilne jednogodišnje stope preživljavanja, šloga, infarkta miokarda, potrebe za dijalizom, ponovljenih revaskularizacija, kao i udruženih događaja (bilo koji navedeni), kod oba načina hiruške revaskularizacije miokarda. (37) Među novijim randomizovanim studijama koje su imale 5-godišnje praćenje bolesnika, CORONARY (CABG Off or On Pump Revascularization Study) studija je pokazala da je preživljanje bolesnika slično kod obe tehnike (38), dok je među bolesnicima iz Veterans Affairs ROOBY (Randomised On/Off Bypass) istraživanja pokazana značajno niža stopa ukupnog preživljavanja i “event-free” preživljavanja vezano za “off-pump” revaskularizaciju (39). Činjenica da su postoperativni mortalitet i razne postoperativne komplikacije (šlog, infarkt miokarda, bubrežna slabost, itd.) komparabilne ili samo skromno različite između “off-pump” i “on-pump” hiruške revaskularizacije miokarda, implicira da kardiopulmonalni bajpas nije glavni uzrok komplikacija koje nastaju postoperativno. U kardiohiruškim krugovima postoji izvesna zabrinutost u vezi potencijalno niže stope kompletne revaskularizacije i pitanja dugoročne prohodnosti graftova sa primenom “off-pump” tehnike (40,41), pa se zato kardiohiruzi ređe odlučuju za “off-pump” revaskularizaciju i pored izjednačenosti obe tehnike u odnosu na kratkoročne i dugoročne postoperativne ishode. Tome doprinosi i veća tehnička zahtevnosti same procedure, kao i nešto duža kriva učinja u odnosu na “on-pump” hirurgiju. Zaista, pokazano je da su rezultati “off-pump” hiruške revaskularizacije bolji ukoliko hiruzi koji izvode procedure imaju > 50 ovakvih procedura godišnje, ali i da je podjednako važno koliko se ovih procedura godišnje izvodi u kardiohiruškom centru. (42,43) Sa tim u vezi, kliničke smernice za revaskularizaciju miokarda preporučuju da se “off-pump” procedure izvode samo u centrima sa velikim iskustvom. (9) Jedna od potencijalnih benefita “off-pump” hirurgije je i izbegavanje manipulacije aortom, tzv. “clampless” i “no-touch” hirurgija, koju je teško ostvariti u potpunosti, jer je našivanje proksimalnih anastomoza na aortu ipak često potrebno. Time su povrede plakova na aorti i dalje moguće, a samim tim i embolizacije koje mogu da dovedu do nastanka šloga, a što bi moglo biti objašnjenje zašto redukcija perioperativnog šloga sa “off-pump” tehnikom nije bila impresivnija u istraživanjima. (31) Potrebno je istaći da izbegavanje klemovanja aorte u “off-pump” hirurgiji dovodi do značajnog smanjenja hospitalnog mortaliteta bilo kog uzroka i niže stope perioperativnog šloga. (44) Zbog toga “no-touch” tehnika bez kontakta aorte postaje sve više primamljiva. Sve više je dokaza da je “no-touch” totalna arterijska revaskularizacija najmanje rizična za nastanak šloga, bilo da se primenjuje “on-pump” ili “off-pump” hirurgija. Meta-analiza na 37720 bolesnika iz 13 studija potvrđuje ovu činjenicu, pokazavši značajnu redukciju mortaliteta, šloga i bubrežne slabosti kod primene bez-kontaktne (“no-touch”) tehnike u totalnoj arterijskoj hiruškoj revaskularizaciji miokarda. (45) *Epiaortno ultrazvučno skeniranje* aorte pre kanulacije ili klemovanja može biti od velike koristi hiruzima prilikom odabira operativne tehnike. Uticaj ove metode na redukciju šloga u svima kardiohiruškim procedurama je dokazana u retrospektivnim studijama, naročito kod hiruške revaskularizacije miokarda. (46) Tradicionalno hirurzi palpatorno pregledaju aortu pre kanulacije i našivanja proksimalnih anastomoza, ali je tehnika insuficijentna u detekciji mekih plakova, koji su takođe izvor potencijalnih embolizacija prilikom manipulacije. Epikarno ultrazvučno skeniranje je svakako bolji metod detekcije svih vrsta aortnih plakova u odnosu na tradicionalnu palpaciju, pa bi ga trebalo razmotriti kao buduću rutinsku praksu.

1.2.4. MINIMALNO INVAZIVNE HIRUŠKE TEHNIKE

Savremena tendencija u kardiohirurgiji je sve veća orijentacija ka minimalno invazivnim tehnikama, tj. ka limitiranim hiruškim pristupima, čime se smanjuje hiruška trauma i omogućava brži oporavak bolesnika nakon operacija. Mini-invazivne tehnike, za razliku od klasične medijalne sternotomije, omogućavaju pristup srcu kroz ograničeno područje, bilo mini sternotomijom ili lateralnom

torakotomijom. Da bi se izvela minimalno invazivna direktna hiruška revaskularizacija, tj. MIDCAB (Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass), srcu se pristupa kroz malu (5-10 cm) levu prednju torakotomiju. Kroz nju se pristupa preparaciji LITA grafta, bilo direktno pod kontrolom oka ili endoskopskom tehnikom. Tehnika je veoma primamljiva, kako za hirurge, tako i za bolesnike, pre svega zbog izbegavanja sternotomije i kardiopulmonalnog bajpasa. MIDCAB procedura se pojavila sredinom '90 prošlog veka. Antonio Calafiore iz Italije je prvi opisao seriju od 155 bolesnika, nakon čega je tehnika standardizovana i precizno opisana od strane Valavanur Subramanian. (12) Pokazalo se da je MIDCAB sigurna procedura, sa prihvatljivim morbiditetom i mortalitetom i retkom konverzijom u klasičnu sternotomiju. (47) Nakon MIDCAB operacije kratkoročno i srednjeročno preživljavanje bolesnika je odlično. (47–49) Dugoročno ukupno preživljavanje i preživljavanje bez simptoma je takođe odlično, kako su prikazali Holzhey i saradnici na seriji od 1768 bolesnika koji su dobili MIDCAB revaskularizaciju u period od 1996. do 2009. godine, sa stopom 5-god. i 10-god. preživljanja od 88.3 % i 76.6 %, kao i sa stopom preživljanja bez simptoma u istom periodu 85.3 % i 70.9 %. (50) Bolesnici su takođe zadovoljni brzim oporavkom i brzim postizanjem optimalnog kvaliteta života. (51) Randomizovana istraživanja koja su poredila benefite MIDCAB u odnosu na standardni CABG na otvorenom srcu, su malobrojna, a rezultati uporedivih podataka su limitirani na pojedinačne hirurge i pojedinačne centre. Većina manjih studija koja je poredila ishode nakon klasične hiruške revaskularizacije i MIDCAB revaskularizacije, je došla do zaključka da su rezultati slični. (52–55) MIDCAB revaskularizacija je ipak povezna sa manjim davanjem transfuzija nakon intervencije, potom sa kraćim boravkom u bolnici, a samim tim sa značajnim smanjenjem troškova lečenja. (55) Na taj način se ostvaruje bolja utilizacija resursa uz manje troškove i poboljšava nega bolesnika, što opravdava napor koji treba uložiti da MIDCAB bude šire prihvaćen.

1.2.5. ROBOTSKE HIRUŠKE REVASKULARIZACIJE

Dve postojeće robotski asistirane hiruške revaskularizacije miokarda su MIDCAB procedura sa robotskom endoskopskom prepracijom LITA grafta i totalno endoskopski CABG (TECAB). Termin robotske hiruške revaskularizacije se uglavnom odnosi na robotsku preperaciju LITA grafta, nakon koje se “off-pump” ručno šije LIMA-LAD anastomoza kroz malu (3-4 cm) levu lateralnu torakotomiju bez ekscizije rebara. Operacija je sigurna i ako obično duže traje u odnosu na klasičan CABG sa sternotomijom, ali su kratkoročni ishodi nakon operacije veoma slični, a stepen konverzije u CABG sa sternotomijom je mali oko 2.5 %. (56,57) Prohodnost grafta se pokazala kao zadovoljavajuća, do 95 % neposredno nakon operacije i 92 % - 98 % nakon dužeg praćenja od 8 godina. (58–60)

Totalno endoskopski CABG (TECAB) podrazumeva da se LITA graft i prepariše i anstomozira endoskopskom robotskom tehnikom, pomoću robotskog Vinci sistema (Intuitive Surgical, Inc, Mountain View, CA), koji je trenutno jedini robotski sistem u kliničkoj upotrebi. Koristi se za jednostruki LITA-LAD graft, ali i za BITA i venske SVG graftove, uz pomoć kardiopulmonalnog bajpasa ili na kucajućem srcu. (12) Procedura je veoma tehnički zahtevna i neophodna je dobra selekcija bolesnika. Stopa konverzije procedure u standardnu CABG procedure sa sternotomijom je značajna oko 15-20 %, ali pojedine studije ukazuju da se eventualnost konverzije smanjuje sa povećanjem volumena procedura i poboljšanjem iskustva u odabiru bolesnika. (61,62) Procedura se za sada izvodi sporadično u manjem broju centara, a za njeno šire prihvatanje je neophodno da se poboljša robotska oprema za našivanje anastomoza kako bi bila lakše primenjiva u rutinskoj praksi.

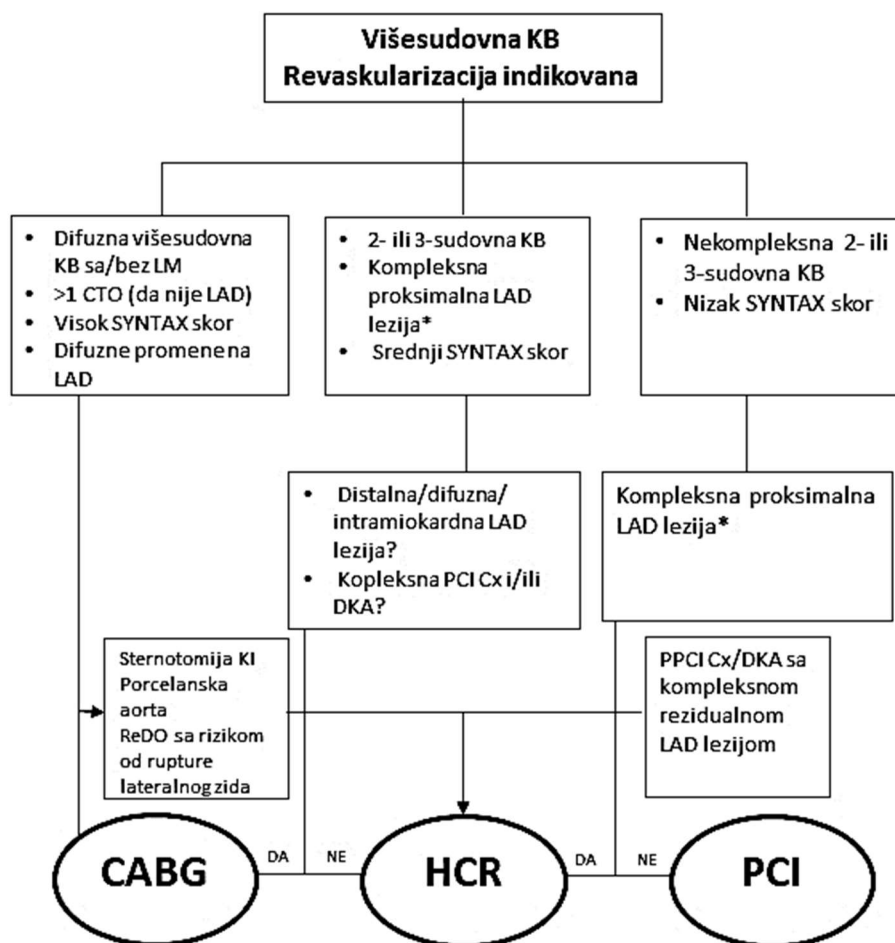
1.3. HIBRIDNA REVASKULARIZACIJA MIOKARDA

Većinu benefita koji se ostvaruju hiruškom revaskularizacijom miokarda je zahvaljujući superiornoj dugoročnoj prohodnost LITA-LAD grafta. (63) Venski SVG graftovi imaju manju stopu prohodnosti u odnosu na LITA-LAD graft (64), ali se najčešće koriste za revaskularizaciju ostalih

koronarnih arterija, uprkos dokazanim prednostima koju ima multiarterijska revaskularizacija (31). Sa razvojem i poboljšanjem stentova obloženih lekovima, dolazi do smanjenja stopa restenoza i ponovljenih revaskularizacija target arterija (repeat target vessel revascularization - TVR) nakon perkutanih revaskularizacija (percutaneous coronary intervention – PCI). (65,66) Dodatno je pokazano da PCI ima komparabilne kratkoročne rezultate u odnosu na CABG kod bolesnika sa jednosudovnom i/ili manje kompleksnom višesudovnom koronarnom bolešću. (67,68) Suprotno ovome, efikasnost i rezultati PCI kod kompleksnih višesudovnih lezija koje uključuju i proksimalnu LAD su lošiji u odnosu na CABG. (69)

Hiruška revaskularizacija LAD je neuporedivo značajnija u odnosu na hirušku revaskularizaciju ostalih koronarnih arterija, gde hiruška revaskularizacija i PCI stentovima obloženim lekovima (drug eluting stent - DES) imaju podjednako dobre rezultate, a kako je savremeno lečenje orijentisano ka smanjnu invazivnosti, došlo je do razvoja hibridne koronarne revaskularizacije (hybrid coronary revascularization - HCR), gde se LITA-LAD anastomoza izvodi minimalno invazivnom MIDCAB ili TECAB robotskom hiruškom procedurom, dok se ostale arterije revaskularizuju perkutano. Cilj osmišljavanja koncepta hibridne revaskularizacije je da se iskoristi najbolje od oba modaliteta revaskularizacije, a da se umanje limitiranosti obe procedure. HCR je pokazala zadovoljavajuću sigurnost, a pojedine studije pokazuju da su dugoročni rezultati uporedivi sa čistom perkutanom revaskularizacijom. (70,71) Rezultati hibridne revaskularizacije su uporedivi i sa hiruškom i sa perkutanom revaskularizacijom, a najveći benefit hibridne procedure je manji kratkoročni morbiditet i bolja utilizacija resursa u odnosu na klasičan CABG, kao i manja stopa ponovljene revaskularizacije u odnosu na PCI i to na račun redih reintervencija na LAD. (72)

HCR može biti urađena u jednom aktu ili u dva akta, bilo da PCI predhodi hiruškoj revaskularizaciji ili obrnuto. Prednost istovremene hiruške i perkutane revaskularizacije je ostvarivanje kompletne revaskularizacije u jednom aktu, pri čemu je neohodna kordinacija hiruškog i interventnog tima, kao i usklađivanje standardnih hiruških i interventnih antitrombotičnih protokola, koji su često oponirani jedan drugome jer su usklađeni sa periproceduralnim rizicima. Jedna skorija studija koja je poredila HCR u jednom aktu sa klasičnim CABG se prevremeno završila zbog povećanih hemoragijskih komplikacija u HCR kohorti, jer se nije odustalo od standardnog interventnog antitrombotičnog protokola. (73) Izvođenjem HCR u dva akta se izbegava problem odustajanja od proceduralnih uobičajenih antitrombotičnih protokola i eliminiše potreba kordinacije interventnih/hiruških timova. Najveća nepovoljnost pristupa u 2-akta je privremena nekompletna revaskularizacija, koja otvara prostor za nastanak akutnih koronarnih događaja. Odabir pogodnih bolesnika je ključan za uspešnost HCR, a kriterijumi su sledeći: postojanje proksimalne LAD lezije graftabilne MIDCAB ili TECAB procedurom; rezidualne lezije pogodne za PCI (najviše intermedijski SYNTAX skor); odsustvo kontraindikacija za dvojni antitrombotičnu terapiju. HCR treba izvoditi u visoko specijalizovanim centrima sa velikim volumenom svih revaskularizacionih modaliteta, a u kojima na regularnoj bazi funkcioniše specijalizovani tim za evaluaciju bolesnika i donošenje odluka o najoptimalnijem modalitetu lečenja (*“heart team”*). Ovaj tim treba da proceni potencijalne benefite i rizike svih revaskularizacionih modaliteta (PCI, CABG i HCR), a potom donese odluku koji je modalitet individualno najbolji kod svakog bolesnika sa višesudovnom bolešću. (Slika 4) Samo retki pažljivo odabrani bolesnici se trenutno smatraju kandidatima za HCR. (74) Hibridna revaskularizacija se za sada sporadično izvodi, što pokazuje i analiza 198622 bolesnika koji su imali hirušku revaskularizaciju miokarda u SAD između 2011. i 2013. godine, a od kojih je samo 0.5 % bilo podvrgnuto hibridnoj revaskularizaciji. (75) Pošto za sada nema dokaza iz velikih randomizovanih kontrolisanih studija koji bi podržali širu upotrebu HCR kao alternativu multiarterijskoj hiruškoj revaskularizaciji miokarda, HCR je trenutno limitirana za manji broj bolesnika sa specifičnim indikacijama. (31)



Slika 4. Odabir modaliteta revaskularizacije miokarda kod bolesnika sa višesudovnom koronarnom bolešću. (72,74)

(CABG: coronary artery bypass grafting; CTO: chronic total occlusion; Cx: cirkuflesna arterija; DKA: desna koronarna arterija; HCR: hybrid coronary revascularization; KB: koronarna bolest; KI: kontraindikacija; LAD: left anterior descendent; PCI: percutaneous coronary intervention; PPCI: primarna PCI; ReDo: ponovna kardiohiruška operacija; SYNTAX - Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery. * ostijalna, bifurkaciona, kalcifikovana, tortuozna lezija.)

U opservacionoj studiji Puskasa i saradnika, National Institutes of Health-funded Hybrid Observational Trial, prikazana je široka varijabilnost u aktuelnoj praksi HCR, u 11 glavnih kardiohiruških centara mreže za HCR u SAD. (71) Od 6669 uzastopnih bolesnika kojima je urađena koronarografija u ovim centrima, samo 12.2 % je bilo pogodno za HCR. Između 200 bolesnika kojima je bila urađena HCR i 98 bolesnika koji su imali višesudovnu PCI, nije uočena bitna razlika tokom 17.8 meseci praćenja, po pitanju glavnih srčanih i cerebrovaskularnih događaja. Ovakvi zadovoljavajući rezultati su veoma ohrabljujući za buduća istraživanja u ovoj oblasti. Uzimajući u obzir da je HCR tehnički i organizaciono veoma zahtevna, za njenu širu upotrebu je pored potkrepljujućih rezultata za sada limitiranih randomizovanih studija, potrebno i da kardiohiruzi predhodno više prihvate MIDCAB.

1.4. INDIKACIJE ZA HIRUŠKU REVASKULARIZACIJU MIOKARDA

Hiruška revaskularizacija miokarda obezbeđuje bolje preživljavanje i poboljšanje kvaliteta života kod bolesnika sa kompleksnom koronarnom bolešću. Dijagnostički i funkcionalni testovi za dijagnostiku i procenu težine KB su detaljno diskutovani u smernicama za lečenje stabilne KB. (8) Kandidati za eventualnu hirušku revaskularizaciju miokarda čine bolesnici sa stabilnom KB kojima optimalno medikamentozno lečenje ne kontroliše simptome. Što je bolest teža i kompleksnija benefiti od hiruške revaskularizacije miokarda su veći. (69) Bolesnicima sa progresivnom aterosklerozom koja dovodi do difuzne KB i stvaranja kompleksnih lezija na koronarnim arterijama, npr. kod dijabetičara, CABG popravља dugoročnu prognozu. (68,76) U velikoj SYNTAX studiji, analiza različitih podgrupa bolesnika u smislu ekstenzivnosti KB, je pokazala upadljivo veću efikasnost hiruške u odnosu na perkutanu revaskularizaciju, samo kod intermedijarno i veoma teške KB, definisane prema SYNTAX skor. (77,78)

Selektivna angiografija koronarnih arterija – koronarografija, omogućava da se definiše anatomija koronarnih arterija i ekstenzivnost koronarne bolesti, što je osnova za dalju evaluaciju u smeru odabira načina lečenja, odnosno modaliteta revaskularizacije kada je ona potrebna. Dalja dijagnostička evaluacija opstruktivne KB je kritična u definisanju značajnosti lezija koje će imati benefit od revaskularizacije, a to uključuje testove za procenu funkcionalnosti lezija, ali i testove za procenu ishemije i vijabilnosti miokarda. (9) Značajnost lezije se dodatno nadograđuje procenom funkcionalnosti lezija FFR (fractional flow reserve) metodom. To dalje omogućava funkcionalnu revaskularizaciju, jer oslanjanje samo na morfološki nalaz često dovodi do nesvrishodne nepotrebne revaskularizacije, a i do lošijih postproceduralnih ishoda. Funkcionalni stepen stenoze se određuje FFR metodom na osnovu gradijenta pritiska na mestu lezije, a vrednosti ≤ 0.80 se smatraju značajnim. (79) Dobro je poznato da je FFR-vođena perkutana revaskularizacija povezana sa boljim rezultatima. (80) Značaj FFR-vođene revaskularizacije u hirurgiji je manje ispitivan od FFR-vođene perkutane revaskularizacije. Jedno od većih istraživanja na ovu temu su sprovedi Toth i saradnici, upoređujući FFR-vođeni CABG sa anatomski vođenim CABG, gde su našli da je funkcionalna hiruška revaskularizacija (FFR-vođeni CABG) povezana sa nešto manjim brojem anastomoza i većim brojem operacija na kucajućem srcu, ali sa sličnim stopama kompozitnog događaja (smrt/infarkt miokarda/ponovljena TVR), tokom praćenja od 3 godine. (81)

Ishemijska bolest srca često dovodi do slabljenja performansa leve komore i pada EF LK. Pojava ishemijska kardiomiopatija predstavlja poseban problem, kako za bolesnike, tako i za lekare koji učestvuju u lečenju ovih bolesnika. Sa pojavom ishemijske kardiomiopatije bolesnici pored angine pectoris počinju da doživljavaju i simptome srčanog slabljenja i smanjenja funkcionalnog kapaciteta, što značajno narušava kvalitet života i pogoršava prognozu. Dugo se sumnjalo u svrishodnost CABG kod ovih bolesnika, pre svega zbog prisustva faktora koji povećavaju operativni rizik. STICH studija (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure) je ispitivala benefite CABG kod ove grupe bolesnika. Među 1212 bolesnika sa EF LK $< 35\%$ koji su randomizovani na CABG i medikamentno lečenje, 10-godišnje praćenje je pokazalo superiornost CABG u odnosu na medikamentozno lečenje, po pitanju preživljavanja, analizirajući smrti bilo kojeg uzroka (58.9 % vs. 66.1 %, $p = 0.02$) i kardiovaskularne smrtno ishode (40.5 % vs. 49.3 %, $p = 0.006$). (82) Pozitivan uticaj CABG na smanjenje kardiovaskularnih smrti je prisutan u svim starosnim grupama. (83) Preporučeno je da se bolesnicima sa sniženom EF LK koji imaju okluzivnu KB, urade dodatni testovi na ishemiju i vijabilnost pre donošenja odluke o potrebi za revaskularizacijom (Nivo dokaza B, klasa IIb). (9) Na bazi rezultata STICH studije definisana je indikacija za hirušku revaskularizaciju miokarda i kod bolesnika sa značajno sniženom EF, te različite internacionalne smernice za revaskularizaciju miokarda preporučuju CABG kod kompleksne koronarne bolesti, čak i u posebnim kategorijama bolesnika, npr. kod bolesnika sa dijabetesom i sniženom ejekcionom frakcijom LK. (9,29) Evropske smernice za miokardnu revaskularizaciju iz 2018.

godine (9) pružaju jasno vođenje u procesu evaluacije težine bolesti i odabira modaliteta lečenja bolesnika sa okluzivnom KB u svim kategorijama bolesnika, a neke od originalnih poruka ovih smernica su prikazane na slici 5.

Slika 5. Poruke Evropskih Smernica za Miokardnu Revaskularizaciju 2018 – „šta raditi, a šta ne raditi na osnovu naučnih dokaza“. (9)

Risk models to assess short- and long-term outcomes after myocardial revascularization		Class ^a	Level ^b
When evidence of ischaemia is not available, FFR or iwFR are recommended to assess the haemodynamic relevance of intermediate-grade stenosis.		I	A
It is recommended that the STS score is calculated to assess in-hospital or 30 day mortality, and in-hospital morbidity, after CABG.		I	B
In patients with LM or multivessel disease, it is recommended that the SYNTAX score is calculated to assess the anatomical complexity of CAD and the long-term risk of mortality and morbidity after PCI.		I	B
Indications for revascularization in patients with stable angina or silent ischaemia			
For prognosis	LM disease with stenosis >50%. ^c	I	A
	Any proximal LAD stenosis >50%. ^c	I	A
	Two- or three-vessel disease with stenosis >50%. ^c with impaired LV function (LVEF ≤35%). ^c	I	A
	Large area of ischaemia detected by functional testing (>10% LV) or abnormal invasive FFR. ^d	I	B
For symptoms	Any haemodynamically significant coronary stenosis in the presence of limiting angina or angina equivalent, with an insufficient response to optimized medical therapy.	I	A

Type of revascularization (CABG or PCI) in patients with SCAD with suitable coronary anatomy for both procedures and low predicted surgical mortality				
Recommendations according to the extent of CAD	CABG		PCI	
	Class ^a	Level ^b	Class ^a	Level ^b
One-vessel CAD				
With proximal LAD stenosis	I	A	I	A
Two-vessel CAD				
With proximal LAD stenosis	I	B		
LM CAD				
LM with low SYNTAX score 0 - 22	I	A	I	A
LM with intermediate SYNTAX score >22 and ≤32	I	A		
LM with high SYNTAX score >32. ^e	I	A	III	B
Three-vessel CAD without diabetes mellitus				
Three-vessel disease with low SYNTAX score 0 - 22	I	A	I	A
Three-vessel disease with intermediate or high SYNTAX score >22 ^e	I	A	III	A
Three-vessel CAD with diabetes mellitus				
Three-vessel disease with low SYNTAX score 0 - 22	I	A		
Three-vessel disease with intermediate or high SYNTAX score >22 ^e	I	A	III	A

Nastaviće se ...

Invasive evaluation and revascularization in NSTEMI-ACS		
An early invasive strategy (<24 h) is recommended in patients with at least one high-risk criterion (Figure 4).	I	A
An invasive strategy (<72 h after first presentation) is indicated in patients with at least one intermediate-risk criterion (Figure 4) or recurrent symptoms.	I	A
It is recommended that the revascularization strategy (<i>ad hoc</i> culprit-lesion PCI/multivessel PCI/CABG) is based on the patient's clinical status and comorbidities, as well as the disease severity, i.e. distribution and angiographic lesion characteristics (e.g. SYNTAX score), according to the principles for SCAD.	I	B
In cardiogenic shock, routine revascularization of non-IRA lesions is not recommended during primary PCI.	III	B

Primary PCI for myocardial reperfusion in STEMI		
Indication		
Reperfusion therapy is indicated in all patients with time from symptom onset <12 h duration and persistent ST-segment elevation.	I	A
A primary PCI strategy is recommended over fibrinolysis within indicated timeframes.	I	A
Logistics		
It is recommended that the pre-hospital management of STEMI patients be based on regional networks that are designed to timely and effectively deliver reperfusion therapy, and to offer primary PCI to as many patients as possible.	I	B
It is recommended that primary PCI-capable centres deliver a 24 h/7 day service and ensure that primary PCI is performed as fast as possible.	I	B
Patients transferred to a PCI-capable centre for primary PCI should bypass the emergency department and be transferred directly to the catheterization laboratory.	I	B
Strategy/technique		
In cardiogenic shock, routine revascularization of non-IRA lesions is not recommended during primary PCI.	III	B
Routine use of thrombus aspiration is not recommended.	III	A

Nastaviće se ...

Disease progression and late graft failure		
Repeat revascularization is indicated in patients with extensive ischaemia or severe symptoms despite medical therapy.	I	B
IMA is the conduit of choice for redo CABG in patients in whom the IMA was not used previously.	I	B
DES are recommended for the treatment of in-stent restenosis within BMS or DES.	I	A
Drug-coated balloons are recommended for the treatment of in-stent restenosis within BMS or DES.	I	A
Prevention of ventricular arrhythmias by revascularization		
A primary PCI strategy is recommended in patients with resuscitated cardiac arrest and an ECG consistent with STEMI.	I	B
Perioperative oral β -blocker therapy is recommended for the prevention of post-operative AF after CABG surgery.	I	B
Procedural aspects of CABG		
Arterial grafting with an IMA to the LAD system is recommended.	I	B
Use of the radial artery is recommended over the saphenous vein in patients with high-degree stenosis.	I	A
Skeletonized IMA dissection is recommended in patients with high risk of sternal wound infection.	I	B
Minimization of aortic manipulation is recommended.	I	B
Procedural aspects of PCI		
DES ^c are recommended over BMS for any PCI irrespective of: - clinical presentation - lesion type - planned non-cardiac surgery - anticipated duration of DAPT - concomitant anticoagulant therapy.	I	A
Radial access is recommended as the standard approach, unless there are overriding procedural considerations.	I	A
Stent implantation in the main vessel only, followed by provisional balloon angioplasty with or without stenting of the side branch, is recommended for PCI of bifurcation lesions.	I	A

Recommendations on revascularizations in patients with chronic heart failure and systolic LV dysfunction (EF $\leq$ 35%)		
In patients with severe LV systolic dysfunction and coronary artery disease suitable for intervention, myocardial revascularization is recommended.	I	B
CABG is recommended as the first revascularization strategy choice in patients with multivessel disease and acceptable surgical risk.	I	B
Revascularizations in patients with cardiogenic shock		
Emergency invasive evaluation is indicated in patients with acute heart failure or cardiogenic shock complicating ACS.	I	B
Emergency PCI is indicated for patients with cardiogenic shock due to STEMI or NSTEMI-ACS, independent of time delay of symptom onset, if coronary anatomy is amenable.	I	B
Emergency CABG is recommended for patients with cardiogenic shock if the coronary anatomy is not amenable to PCI.	I	B
Routine use of IABP in patients with cardiogenic shock due to ACS is not recommended.	III	B
Prevention of contrast-induced nephropathy		
Patients with moderate-to-severe CKD		
Use of low- or iso-osmolar contrast media is recommended.	I	A
It is recommended that the volume of contrast media is minimized.	I	B
Severe CKD		
Haemodialysis therapy is not recommended as a preventative measure.	III	B
Pre-operative strategies to reduce the incidence of stroke in patients undergoing CABG		
In patients undergoing CABG, carotid DUS is recommended in patients with recent (<6 months) history of stroke/TIA.	I	B

1.5. PROCENA PERIOPERATIVNOG RIZIKA

Odluku o revaskularizacionom lečenju treba doneti na osnovu racionalnog odmeravanja benefita i rizika mogućih modaliteta revaskularizacije. Preproceduralna evaluacija bolesnika podrazumeva uvid u istoriju bolesti, klinički, ehokardiografski i angiografski status, kao i eventualne dopunske preglede. Odluku donosi tim kardiovaskularnih profesionalaca ("heart team"), koga čine klinički i interventni kardiolog i kardiohirurg, a može biti dodatno dopunjen lekarima drugih specijalnosti, a prema individualnim potrebama svakog kliničkog slučaja. (84) Tokom donošenja ove odluke od esencijalnog značaja je proceniti hiruški rizik. U tome nam pomažu skor modeli za predikciju perioperativnog mortaliteta. Njima se izračunava prediktivni rizik od umiranja nakon operacije uzimajući u obzir različite grupe kliničkih i angiografskih karakteristika. U najširoj upotrebi su EuroSCORE II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) i STS skor (the Society of Thoracic Surgeons' risk model). (85,86) Dok EuroSCORE II računa samo prediktivni perioperativni mortalitet, STS skor računa prediktivni perioperativni mortalitet i morbiditet, poput rizika od šloga, bubrežne slabosti, infekcija sternalnih rana i rizik od produženog boravka u bolnici (LOS-length of stay). Varijable koje uključuju rizik skor modeli se mogu podeliti u nekoliko kategorija: 1. Demografske (godine starosti i pol); 2. Raniji kardiovaskularni događaji (predhodna kardiovaskularna hirurgija ili intervencija, infarkt miokarda, šlog (CVI) ili tranzitorni ishemijski atak (TIA); 3. Kardiovaskularne varijable - funkcija leve komore, dijabetes melitus (DM), hipertenzija (HTA), aritmije i periferna vaskularna bolest (PVB); 4. Nekardiovaskularne varijable poput bubrežne slabosti i hronične opstruktivne bolesti pluća; 5. Kompleksnosti koronarne bolesti, broj zahvaćenih koronarnih arterija, stepen valvularne stenoze/insuficijencije, prisustvo endokarditisa; 6. Hematološki status poput broja leukocita, vrednosti hematokrita i hemoglobina; 7. Hemodinamski status i status urgencije operativnog lečenja. Oba prediktivna modela, STS skor i EuroSCORE II, su podjednako u upotrebi. (87,88) Postoje i drugi komorbiditeti i funkcionalne karakteristike koji nisu obuhvaćeni ovim modelima, a sasvim sigurno utiču na hiruški rizik, pa ih treba uzeti u obzir prilikom njegove procene. (89) SYNTAX skor je baziran na morfologiji/anatomiji lezija i kvantifikuje kompleksnost koronarne bolesti uzimajući u obzir lokaciju/dužinu lezija, prisustvo hroničnih totalnih okluzija, kalcifikacija, ostijalnih i bifurkacionih stenoza, tortuozitet arterija, difuznost/distalnost koronarne bolesti. (90) SYNTAX studija je pokazala da se SYNTAX skor samo baziran na anatomskim karakteristikama, ne može dovesti u vezu sa kliničkim ishodima nakon CABG, te kao takav ne može da služi za predikciju perioperativnog mortaliteta/morbiditeta, već samo služi za definisanje kompleksnosti KB. (77) Zato je osmišljen SYNTAX II skor model (SSII), koji je kombinacija origanilnog anatomsko baziranog SYNTAX skora, sa kliničkim varijablama koje su se pokazale značajnim prediktorima 4-godišnjeg mortaliteta bilo kog uzroka u SYNTAX studiji, a koji služi za predikciju dugoročnog mortaliteta nakon CABG procedure i pomaže u odabiru optimalnog revaskularizacionog modalitet. (91) Njegova validnost je dobro ispitana u relevantnim randomizovanim kliničkim studijama kod bolesnika sa kompleksnom KB (trosudovna KB i/ili LM lezija), ali podaci za njegovu validnost kod bolesnika sa manje kompleksnom KB manjkaju. (91–93) Kliničke smernice svakako preporučuju upotrebu sva tri prediktivna modela (EuroScore II, STS skor, SYNTAX scor II) u procesu odlučivanja o optimalnom modalitetu revaskularizacije. (9,29) U ovom procesu odabira revaskularizacionog modaliteta, svakako treba uzeti u obzir i preference bolesnika, naročito ako je rizik-benefit odnos izbalansiran za oba načina revaskularizacije.

1.6. ISHODI NAKON HIRUŠKE REVASKULARIZACIJE MIOKARDA

1.6.1. DUGOROČNI ISHODI NAKON HIRUŠKE REVASKULARIZACIJE MIOKARDA

Sasvim je jasno da hiruška revaskularizacija miokarda poboljšava i kratkoročnu i dugoročnu prognozu bolesnika sa koronarnom bolešću, a što je bolest ekstenzivnija i kompleksnija benefiti od CABG su veći. (69) Još su ranija randomizovana klinička ispitivanja pokazala da je CABG superiorniji u odnosu na medikamentoznu terapiju i perkutanu revaskularizaciju tokom 10-godišnjeg praćenja bolesnika sa višesudovnom KB, po pitanju pojave neželjenih kardiovaskularnih događaja i kontrole simptoma. (94,95) Izuzetan dugoročni benefit koji pruža hiruška revaskularizacija po pitanju preživljavanja je posebno izražen kod bolesnika sa dijabetesom, mnogo izraženiji nego kod bolesnika koji nemaju dijabetes. (94) MASS II (Medicine, Angioplasty, or Surgery Study; MI, myocardial infarction) studija je pokazala da se rizik za nastank kombinovanih kardiovaskularnih događaja (infarkt miokarda/srčana smrt/dodatna revaskularizacija), uvećava 2.29 puta ako se bolesnici leče samo lekovima i 1.46 puta ako se leče perkutanom revaskularizacijom, u odnosu na operisane bolesnike. (95) Studija je takođe pokazala da se desetogodišnje preživljavanje bolesnika nakon CABG procedure ($\approx 75\%$) ne razlikuje bitnije u odnosu na preživljavanje nakon PCI i medikamentoznog lečenja. Savremene tendencije u hiruškoj revaskularizaciji miokarda, tj. sve veća upotreba arterijskih graftova i mini-invazivnih hiruških tehnika, doprinose poboljšanju dugoročnih ishoda nakon CABG, a u novije vreme dugoročno preživljavanje bolesnika nakon CABG je vidno poboljšano. Noviji rezultati randomizovanih istraživanja koja su pratili bolesnike sa kompleksnom KB nakon hiruške revaskularizacije miokarda, pokazuju da je 10-godišnja stopa preživljavanja nakon CABG između 76% i 80.2% . (26,96,97) Istovremeno postoji konstantno napredovanje perkutane revaskularizacije miokarda, upotreba nove generacije DES i biorazgradivih stentova, tako da se dugoročna prognoza bolesnika nakon perkutane revaskularizacije takođe poboljšava. SYNTAX Extended Survival (SYNTAXES) je prva studija koja je pratila i poredila 10-godišnje preživljavanje bolesnika sa kompleksnom 3-sudovnom bolešću i LM-stenozom, nakon CABG procedure i PCI procedure sa DES stentovima prve generacije. (96) Nakon 10 godina od intervencija, nije nađena značajna razlika između grupa, po pitanju smrti od bilo kojeg uzroka (DES stentovi prve generacije-obloženi paclitaxal-om vs. CABG). Pod-grupnom analizom je utvrđeno da CABG obezbeđuje bolje preživljavanje nakon 10 godina kod bolesnika sa 3-sudovnom bolešću, ali ne i u grupi bolesnika sa LM-lezijom, što je dodatno potvrdilo 5-godišnje rezultate, tako da je SYNTAXES pružio dodatnu utemeljenje već poznate činjenice, da je CABG najoptimalniji modalitete revaskularizacije za trosudovnu koronarnu bolest. (96,98) Za ostale prezentacije koronarne bolesti, uključujući i LM-lezije, perkutana revaskularizacija je pouzdana alternativa hiruškoj revaskularizaciji.

Rezultati veliki relevantnih CABG istraživanja, po pitanju glavnih kardiovaskularnih neželjenih događaja nakon 5 godina od hiruške revaskularizacije miokarda, pokazuju da se mortalitet bilo kog uzroka kreće između 5% i 15% , da je učestalost infarkta miokarda $2-8\%$, a šloga $1-4\%$, u zavisnosti od populacije bolesnika na kojoj je istraživanje rađeno i definicija koje su korišćene za potrebe istraživanja. Stopa ponovnih revaskularizacija se kreće od 2% do 15% , u zavisnosti da li je indikovana samo na osnovu morfološkog nalaza na koronarografiji ili je bila indikovana ishemijskim događajem. Stope glavnih kardiovaskularnih ili cerebrovaskularnih neželjenih događaja nakon revaskularizacije miokarda, na 5-godišnjem (38,64,76,98–104) i 10-godišnjem nivou (26,94–97), u velikim randomizovanim studijama su pokazani u Tabeli 1.

Tabela 1. 5-godišnji i 10-godišnji ishodi nakon hiruške revaskularizacije miokarda u randomizovanim kliničkim studijama.

Studija	Kriterijumi uključivanja	Ispitivane grupe	Broj bolesnika	Period uključivanja	5-godišnji ishodi nakon CABG, %					
					Smrt	IM	CVI	Smrt+IM+CVI	MACCE	PR*
SYNTAX ⁹⁸	3-sudovna bolest i LM	PCI vs. CABG	1800	2005-2007	11.4	3.8	3.7	16.7	26.9	13.7
MASS III ⁹⁹	Višesudovna bolest	On- vs. Off-pump	308	2001-2006	5.2-8.4	1.9-6.5	1.9-3.2			5.9-6.5
FREEDOM ⁷⁶	Višesudovna bolest i DM	PCI vs. CABG	1900	2005-2010	10.9	6.0	5.2			
PRECOMBAT ¹⁰⁰	LM bolest	PCI vs. CABG	600	2004-2009	7.9	1.7	0.7	9.6	14.3	5.5
PREVENT IV ⁶⁴	Svaka KB	Prevenција propadanja SVG sa edifoligide	3014	2002-2003	10.9-12.5					
BEST ¹⁰¹	Višesudovna bolest	PCI vs. CABG	880	2008-2013	5.0	2.7	2.9	9.5	13.3	5.4
NOBLE ¹⁰²	LM bolest	PCI vs. CABG	1201	2008-2015	9	3	2		19	10
EXCEL ¹⁰⁴	LM bolest (Syntax skor ≤32)	PCI vs. CABG	1905	2010-2014	9.9	3.1	3.7	19.2		10.5
CORONARY ³⁸	Svaka KB	On- vs. Off-pump	4752	2006-2011	13.5-14.6	7.5-8.2	2.3-2.8			2.3-2.8
ART ¹⁰³	Višesudovna bolest	SITA vs. BITA	3102	2004-2007	8.4-8.7	3.4-3.5	2.5-3.2	12.2-12.7		6.5-6.6
					10-godišnji ishodi nakon CABG, %					
					Smrt	IM	CVI	Smrt+IM+CVI	MACCE	PR*
ART ²⁶	Višesudovna bolest	SITA vs. BITA	3102	2004-2007	20.3-21.2			24.9-27.3		
SYNTAXES ⁹⁶	3-sudovna bolest i LM	PCI vs. CABG	1800	2005-2007	21-28					
MAIN-COMPARE ⁹⁷	LM bolest	PCI vs. CABG	2240	2000-2006	21.4			24.6		
BARI ⁹⁴	Višesudovna bolest	PCI vs. CABG	1829	1988-1991	26.5-29					20.3
MASS II ⁹⁵	Višesudovna bolest	PCI vs. CABG vs. lekovi	611	1995-2000	25.1	10.3	8.4			

PR* se odnosi na ponovljenu revaskularizaciju. Akronimi su objašnjeni u poglavlju “Skracenicе i akronimi”. BITA, bilateral internal thoracic artery; CABG, coronary artery bypass grafting; CVI, cerebrovaskularni incident, podrazumeva šlog ili tranzitorni ishemijski atak; IM, infarkt miokarda; KB, koronarna bolest; LM, left main; MACCE, major adverse cardiac or cerebrovascular event; PCI, percutaneous coronary intervention; SITA, single internal thoracic artery.

Pored SYNTAX studije, još nekoliko velikih istraživanja je poredilo efikasnost perkutane i hiruške revaskularizacije u lečenju bolesti glavnog stabla leve koronarne arterije. Među njima i skorije objavljena EXCEL (Evaluation of XIENCE versus Coronary Artery Bypass Graft Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization) studija, koja je izazvala veliku polemiku u naučnim krugovima, po pitanju svog dizajna i izveštavanja rezultata. Studija je bila sponzorisana od strane kompanije Abbott Vascular, a 2019. god. su objavljeni rezultati koji impliciraju da je kod bolesnika sa niskom i intermedijarno rizičnom LM bolešću, PCI sa upotrebom DES stentova nove generacije podjednako efikasna kao i CABG (bez značajne razlike u stopama primarnog ishoda - kompozitni događaj smrt, šlog ili infarkt miokarda). (104) EXCEL studija je dizajnirana da ispita novu generaciju DES stentova u odnosu na CABG, ali su rezultati studije trenutno pod lupom ispitivanja, zbog kontaverzne metodologije istraživanja i načina prezentovanja rezultata, kontroverzne definicije periproceduralnog infarkta miokarda i evidentnog konflikta interesa, obzirom da je istraživanje sponzorisao jedan od vodećih proizvođača stentova. Jedna od glavnih zamerki ovoj studiji je da je stopa mortaliteta bilo kog uzroka, definisana kao sekundarni cilj istraživanja i ako bi po naučnim principima to trebalo da bude najbitniji primarni događaj u svakom istraživanju. (105) U EXCEL studiji je incidenca "all-cause mortality" bila značajno veća u PCI grupi (13.0 % PCI vs 9.9 % CABG; OR 1.38; 95 % CI [1.03–1.85]), na petogodišnjem nivou, a mortalitet je pokazivao upadljivu divergencu među grupama tokom perioda praćenja u pravcu CABG benefita, ali je ovo sakriveno pod velom sekundarnog endpointa. (104)

Koliko je EXCEL studija uzburkala naučnu javnost, pokazuje i činjenica da je Evropsko udruženje kardiorakalnih hirurga (European Association of Cardiothoracic Surgery – EACTS) objavilo povlačenje podrške zajedničkim EACTS/ESC preporukama iz 2018. godine, a vezano za lečenje LM bolesti, sve dok nezavisna istraga EXCEL studije ne bude završena. (106) Tim povodom je generalni sekretar EACTS udruženja, Prof. Domenico Pagano uputio i otvoreno pismo glavnim istraživačima EXCEL studije. (107)

Predhodno je SYNTAX studija (prva studija koja je upoređivala CABG i PCI kod kompleksne KB) potvrdila da hiruška revaskularizacija miokarda ostaje standard u lečenju kompleksne KB. (98) Za bolesnike sa manje kompleksnom bolešću i za bolesnike sa LM bolešću, SYNTAX studija je našla da je PCI prihvatljiva alternativa i ako zapravo nije bila dizajnirana da ispita ukupnu efikasnost PCI naspram CABG procedure. Na 10-godišnjem nivou CABG bolesnici sa 3-sudovnom bolešću su imali značajnu bolju stopu preživljavanja, dok se preživljavanje u grupi sa LM bolešću nije razlikovalo u odnosu na dva različita modaliteta revaskularizacije, kako je pokazala SYNTAXES studija. (96) Treba napomenuti da su bolesnici iz PCI kohorte u SYNTAX studiji dobijali prvu generaciju DES stentova. Događaji nakon revaskularizacije miokarda u randomizovanim studijama koje su poredile PCI i CABG na 5-godišnjem nivou u lečenju bolesti glavnog stabla leve koronarne arterije su sumirani u Tabeli 2.

Zaključke SYNTAX studije treba smatrati referentnim do daljnjeg, a odluku o lečenju svakog bolesnika sa kompleksnom KB treba donositi u skladu sa relevantnim naučnim dokazima, nepristrasno ni prema jednoj revaskularizacionoj proceduri, već pažljivo odmeravajući proceduralne rizike i bolesnik-zavisne karakteristike, poštujući i preference bolesnika kad su proceduralni rizici izbalansirani. Krajnja odluka treba da bude proizvod timskog iskustva i mudrosti svih članova "heart team"-a.

Tabela 2. 5-godišnji ishodi nakon revaskularizacije u randomizovanim studijama koje su poredile PCI sa CABG u lečenju bolesti glavnog stabla leve koronarne arterije.

Studija	Godina publikovanja	Broj bolesnika	Period praćenja	Primarni cilj (PCI vs. CABG), %	Sekundarni cilj (PCI vs. CABG), %			
					Smrt [†]	IM	Šlog	PR*
SYNTAX⁹⁸	2014	705	5 godina	MACCE 36.9 vs.31 (p=0.12)	12.8 vs. 14.6 (p=0.53)	8.2 vs. 4.8 (p=0.1)	1.5 vs. 4.3 (p=0.03)	26.7 vs. 15.5 (p<0.001)
PRECOMBAT¹⁰⁰	2015	600	5 godina	MACCE 17.5 vs. 14.3 (p=0.26)	5.7 vs. 7.9 (p=0.32)	2 vs. 1.7 (p=0.7)	0.7 vs. 0.7 (p=0.99)	13 vs. 7.3 (p=0.020)
NOBLE¹⁰²	2020	1201	5 godina	MACCE 28 vs 19 (p=0.0002)	9 vs 9 (p=0.68)	8 vs.3 (p=0.0002)	4 vs. 2 (p=0.11)	17 vs. 10 (p=0.0009)
EXCEL¹⁰⁴	2019	1905	5 godina	Composit** 22 vs. 19.2 (p=0.13)	(13 vs.9.9)	10.6 vs. 9.1	2.9 vs. 3.7	17.2 vs.10.5

Akronimi su objašnjeni u poglavlju „Skraćenice i akronimi“. Smrt[†] podrazumeva smrt bilo kojeg uzroka („all-cause mortality“). PR* podrazumeva ponovljenu revaskularizaciju. Composit** podrazumeva udruženi ishod lečenja (smrt ili šlog ili infarkt miokarda). CABG, coronary artery bypass grafting; IM, infarkt miokarda; MACCE, major adverse cardiac or cerebrovascular event; PCI, percutaneous coronary intervention.

1.6.2. KRATKOROČNI ISHODI NAKON HIRUŠKE REVASKULARIZACIJE MIOKARDA

I ako su bolesnici koji se podvrgavaju hiruškoj revaskularizaciji miokarda sve stariji (11) i imaju više komorbiditeta, perioperativni mortalitet u savremnoj praksi ima tendenciju opadanja, a stopa se kreće od 1 % do 3 %. (108–111) Kod bolesnika za većim prediktivnim rizikom (kod hitnih operacija, ili kod prisustva multiplih komorbiditeta i starijih bolesnika) opservirana stopa mortaliteta je takođe viša. Mortalitet nakon hiruške revaskularizacije miokarda se smatra procedura-zavisnim ukoliko je javi u prvih 30 dana nakon operacije. Uprkos poboljšanju ishoda nakon CABG, koji je rezultat usavršavanja procedure, rizik od postoperativnih komplikacija je i dalje značajan. (108) Rani postoperativni morbiditet se tipično meri do 30 dana po završetku operativnog lečenja, a komplikacije koje se najčešće javljaju su smrt, šlog, infarkt miokarda, retorakotomije zbog krvarenja, bubrežna slabost (naročito ona koja zahteva dijalizu), atrijska fibrilacija (AF) i infekcije hiruških rana (surgical site infections – SSIs), među njima medijastinitis kao najdevastirajuća hiruška infekcija. (Slika 6) Nakon hiruške revaskularizacije miokarda, 1-3 % bolesnika ima šlog, koji je najčešće ishemijske etiologije. (109–114) Nastanak šloga 5-6 puta povećava rani 30-dnevni mortalitet nakon CABG, a dugoročno preživljavanje bolesnika koji dožive šlog je značajno smanjeno. (112–114) Incidenca infarkta miokarda značajno varira među istraživanjima, zbog neusaglašenosti definicija koje su korišćene, ali se kreće od 2-10 %. (31,108,109,115–117) Čak 3 % bolesnika sa IM imaju ranu disfunkciju grafta i zahteva ponovnu revaskularizaciju (PCI ili ponovni CABG). (31) Stopa retorakotomija zbog krvarenja nakon CABG je 2-6 %, a ova komplikacija povećava rizik za nastanak drugih postoperativnih neželjenih događaja. (31,108,118–120) Kontrola hemostaze tokom operacije se poboljšava upotrebom tehnike konzervacije autologe krvi (“Cell-saver machines”), upotrebom anifibrinolitika, kao i transfuzijom trombocita i plazme. Postoperativni delirijum se javlja u 8-50 % bolesnika nakon CABG procedure, a postojanje preoperativne depresije i kognitivnih

poremećaja, kao i starija životna dob značajno povećavaju rizik za njegov nastanak. (31,108,121–123) Stopa bubrežne slabosti nakon CABG veoma varira u zavisnosti od definicije koja je upotrebljena u različitim istraživanjima, a kreće se od 5-50 %. (108) Na sreću, bubrežna slabost koja zahteva dijalizu se javlja samo u oko 1 % slučajeva (31,108,124–126). Bubrežna slabost je značajan prediktor kratkoročnog i dugoročnog mortaliteta nakon CABG, čak i kod bolesnika koji su preoperativno imali normalnu bubrežnu funkciju. (124,125) Atrijalna fibrilacija je veoma česta nakon hiruške revaskularizacije miokarda, javlja se kod trećine operisanih bolesnika. Stopa postoperativne AF se kreće od 15-30 %. (31,108,127–131) Obično se radi o paroksizmalnoj AF, koja je samolimitirajuća, retko dovodi do hemodinamskih problema i retko zahteva specifično lečenje, ali ima visoku stopu rekurencije u periodu dok su inflamacija i oksidativni stres naglašeni. Vremenom se sistemska inflamacija i oksidativni stres smanjuju, kao i rekurencija AF. Atrijalna fibrilacija je prediktor šloga i povezana je sa smanjenjem dugoročnog preživljavanja bolesnika nakon CABG. (127,128) Medijastinitis je duboka infekcija sternalne hiruške rane i najverovatnije najzastrašujuća komplikacija hiruške revaskularizacije miokarda, ako se izuzme smrt. Na sreću javlja se retko, sa učestalošću od 0.5-3 %. (31,108,132–138) Kod bolesnika sa medijastinitisom je neophodna dodatna rekonstruktivna hirurgija i hiruški debridman inficirane rane. Medijastinitis je značajno povezan sa produženom indexnom hospitalizacijom, ranim rehospitalizacijama nakon operacije i sa povišenim kratkoročnim i dugoročnim mortalitetom, kao i sa povećanim troškovima lečenja. Ranije se sumnjalo da nakon hiruške revaskularizacije miokarda dolazi do slabljenja neurokognitivnih funkcija (139), ali relevantna istraživanja to nisu potvrdila, ni kod “on-pump”, ni kod “off-pump” hirurgije (140).

Prosečna dužina hospitalizacije nakon hiruške revaskularizacije miokarda varira od 7 do 10 dana, a u proseku je ≈ 7 dana. (11) Nakon operacije bolesnici su obično oko 6 nedelja limitirani u svojim aktivnostima, a nakon otpusta iz bolnice treba što pre započeti sa rehabilitacijom, optimalno u period od 2-4 nedelje nakon otpusta. Rehabilitacija optimalizuje psihofizički kapacitet i omogućava bolesnicima da se resocijalizuju i poboljšaju kvalitet života. (141) Primenjivanje mera sekundarne prevencije KVB je esencijalno nakon operacije, pa je potrebno bolesnike edukovati po pitanju usvajanja zdravih životnih navika i propisane terapije. Skorija istraživanja pokazuju da bolja komplijansa bolesnika u odnosu na antitrombotične lekove, beta-blokatore, angiotenzin konvertirajući enzim inhibitore (ACEI) i statine, značajno popravља dugoročne ishode. (142) Svakom bolesniku nakon CABG treba prepisati intezivnu ili maksimalno-tolerabilnu dozu statina, da bi se postigla ciljna vrednost LDL holesterola od < 1.8 mmol/L (70 mg/dL). Beta blokatore treba dati bolesnicima koji su preoperativno imali IM i/ili bolesnicima sa EF LK $< 35\%$, dodatno beta blokatori smanjuju rekurenciju postoperativne AF. Svim bolesnicima sa EF LK $< 40\%$ i stopom glomerularne filtracije $> 30 \text{ ml min}^{-1} 1.73 \text{ m}^2$ treba dati ACEI. Acetilsalicilna kiselina - aspirin® je stožer sekundarne prevencije u akutnoj i hroničnoj kardiovaskularnoj bolesti, i značajno smanjuje mortalitet, IM i CVI, a nakon CABG se ponovo započinje sa njenom upotrebom već u prvih 24h nakon operacije (ukoliko je hemoragijski rizik prihvatljivo nizak). (143) Većina bolesnika je preoperativno dobijala aspirin®, a nakon operacije se obično nastavlja doživotno uzimanje aspirina®, ukoliko nema kontra-indikacija za njegovu upotrebu.

Mortalitet ¹⁰⁸⁻¹¹¹ 1-3 %	•PREDIKTORI: RF za KVB; komorbiditeti poput HOBP, HBI...; status bolesnika; hitnost procedure. •PREVENCIJA: Mini-invazivne operacije, selekcija bolesnika, „heart team“, odlaganje operacije u AIM, kardiogeni šok-upotreba mehaničke potpore.
Šlog ¹⁰⁹⁻¹¹⁴ 1-3 %	•PREDIKTORI: Istorija CVB, AF, HTA, PVB, ateroskleroza aorte. •PREVENCIJA: „off-pump“, „no-touch“ hirurgija, epiaortno skeniranje.
Infarkt miokarda ^{109,115-117} 2-10 %	•PREDIKTORI: Hitne operacije, skoriji IM, loša miokardna protekcija, veći broj distalnih anastomoza, duži CPB, konfiguracija graftova, inkompletna revaskularizacija, vazdušni embolizam. •PREVENCIJA: kardioplegija, termalna regulacija, intraOP TTFM.
Retorakotomije zbog krvarenja ^{108,118-120} 2-6 %	•PREDIKTORI: BMI, kompleksnost KB i broj graftova, preOP ATT, imunosupresivi, hitne operacije, ReDO, kardiogeni šok. •PREVENCIJA: preporuke za perioperativnu medikaciju (ATT), skraćanje trajanja operacije.
Delirijum ^{108,121-123} 8-50 %	•PREDIKTORI: Stariji, raniji CVI, senilnost, dužina CPB, HBI. •PREVENCIJA: Višekomponentna preoperativna intervencija za rukovođenje kognitivnim poremećajima, imobilnošću, poremećajima sna, vida i sluha i dehidracije.
Bubrežna slabost /dijaliza ^{108,124-126} 5-50 %, 1 % dijaliza	•PREDIKTORI: PreOP bubrežna funkcija, preOP kardiogeni šok, dijabetes. •PREVENCIJA: "off-pump", izbegavanje hipotenzije, vazoplegije, hipovolemije, hemoragije, nefrotoksičnih lekova, upotreba izoosmolarnih kontrastnih sredstava.
Atrijalna fibrilacija ^{108,127-131} 15-30 %	•PREDIKTORI: Stariji, gojazni, PVB, ranija AF. •PREVENCIJA: Atrijalni pejsing, Amodaron, Sotalol, BB, antinfamatorni steroidni lekovi, ACEI, statini, N-acetilcistein, omeg-3-masne kiseline.
Medijastinitis ^{108,132-138} 0.5-3 %	•PREDIKTORI: gojaznost, dijabetes, HTA, HBI sa dijalizom, ReDO, BITA, duži CPB, retorakotomije zbog krvarenja. •PREVENCIJA: PreOP kupanje i brijanje, GDSAP, Vankomicinske paste, Selekcija bolesnika za BITA, Optimalna kontrola glikemije.

Slika 6. Incidenca, prediktori i potencijalne preventivne mere ranog postoperativnog mortaliteta i morbiditeta nakon hiruške revaskularizacije miokarda.

(AF, atrijalna fibrilacija; ATT, antitrombotična terapija; BMI, body mass index; CPB, kardiopulmonalni bajpas; CVI, cerebrovaskularni incident; CVB, cerebrovaskularne bolesti; BB, beta blokatori; BITA, bilateral internal thoracic artery; GDSAP, guideline directed surgical antibiotic prophylaxis.; HBI, hronična bubrežna insuficijencija; HOBP, hronična opstruktivna bolest pluća; HTA, hipertenzija; IM, infarct, miokarda; IntraOP, intraoperativno; KB, koronarna bolest; KVB, kardiovaskularne bolesti; PreOP, preoperativno; PVB, periferna vaskularna bolest; ReDO, ponovna kardiohiruška intervencija; RF, riziko faktori; TTFM, transit-time flow measurement.)

1.7. REHOSPITALIZACIJE U 30 DANA NAKON HIRUŠKE REVASKULARIZACIJE MIOKARDA

Svi događaji nakon hiruške revaskularizacije miokarda koji nastanu u 30 dana od završetka hiruškog lečenja se dovode u vezu sa operacijom i smatraju se ranim postoperativnim komplikacijama. Događaji koji nastanu u ovom periodu, a zahtevaju ponovno hospitalno lečenje, čine dodatno opterećenje i bolesnicima i medicinskom sistemu. (144,145) Rane neplanirane rehospitalizacije nakon hiruške revaskularizacije miokarda spadaju u rane nepovoljne događaje nakon operacije. Stopa ranih rehospitalizacija nakon CABG nije visoko povezana sa stopama postoperativnog mortaliteta i zato predstavlja još jedan nezavisni pokazatelj kvaliteta hiruškog lečenja. (146–149) Hiruška revaskularizacija miokarda ima prihvatljivu stopu ranih postoperativnih rehospitalizacija. Istraživanja su pokazala da se stopa rehospitalizacija u 30 dana nakon CABG-a kreće u rasponu od 12.9 % do 23 %, da približno 1 od 8 bolesnika koji su imali hirušku revaskularizaciju miokarda zahteva ranu rehospitalizaciju i da su infekcije jedan od najčešćih razloga rehospitalizacija u 30 dana od završetka indexne hospitalizacije. (144–151) Skoro svaka treća do šesta rana postoperativna rehospitalizacija je zbog infekcije koja zahteva institucionalno lečenje. (147–151). Većina analiza ukazuje da su ne-kardiogene rane postoperativne komplikacije nakon hiruške revaskularizacije miokarda češći razlog rehospitalizacija, u odnosu na kardiogene rane postoperativne komplikacije. Identifikovan je čitav niz bolesnik-zavisnih faktora i institucija-zavisnih karakteristika koje se mogu dovesti u čvrstu vezu sa pojavom ranih postoperativnih rehospitalizacija nakon hiruške revaskularizacije miokarda. EJ Hannan i saradnici su u analizi 16325 hiruški revaskularizovanih bolesnika, pokazali da su čvrsti prediktori ranih postoperativnih revaskularizacija među bolesnik-zavisnim karakteristikama: ženski pol, veća starost bolesnika, afro-američka rasa, IM < 7 dana pre CABG, veća telesna površina (body surface area-BSA) i nekoliko drugih komorbiditeta (kongestivna srčana slabost, femoro-poplitealna PVB, HOBP, dijabetes, renalna i hepatalna slabost); a među institucija-zavisnim prediktorima: produžena indeksna hospitalizacija preko 5 dana, kardiohirurg sa manjim godišnjim volumenom procedura (< 100 operacija godišnje), kao i prevoz bolesnika u drugu medicinsku/socijalnu ustanovu nakon završetka indexne hospitalizacije. (146) Stariji bolesnici, ženski pol, dijabetes, hepatalna i renalna slabost, raniji IM ili operacija na otvorenom srcu, su bili zajednički prediktori postoperativnog mortaliteta i ranih rehospitalizacija u 30 dana nakon otpusta u ovom istraživanju. (146) Slično je pokazano i u drugim istraživanjima, npr. da ženski pol i dijabetes dvostruko uvećavaju rizik od pojave ranih rehospitalizacija nakon hiruške revaskularizacije miokarda i da većina uobičajenih riziko-faktora za postoperativni mortalitet, nisu nužno povezani sa većim stopama rehospitalizacija. (149) Bolesnici koji su imali hirušku revaskularizaciju miokarda neposredno nakon akutnog infarkta miokarda (unutar 30 dana od IM) imaju izrazito povećan rizik za rane rehospitalizacije nakon otpusta, skoro četvrtina bude ponovo hospitalizovana u 30 dana od otpusta, češće ako su u pitanju žene, ili ako je IM bio do 7 dana pre indexne hospitalizacije ili su imali postoperativnu atrijsku fibrilaciju. (150)

Prva meta-analiza 8 937 457 pulovanih bolesnika koji su hiruški revaskularizovani, iz 53 opservacione studije, je pokazala da je ukupna stopa rehospitalizacija u 30 dana bila 12.9 % (95 % CI: 11.2 - 14.4 %); da je sepsa je bila najčešći uzrok ranih rehospitalizacija (6.9 - 28.6 %), potom aritmije (4.5 - 26.7 %), kongestivna srčana slabost (5.8 - 15.7 %), respiratorne komplikacije (1 – 20 %) i pleuralni izlivi (0.4 - 22.5 %); a da su “pacijent-zavisni” prediktori bili godine starosti (OR na 10-god. povećanje 1.12 [CI: 1.04 - 1.20]), ženski pol (OR 1.29 [CI: 1.25 - 1.34]), ne-bela rasa (OR 1.15 [CI: 1.10 - 1.21]), odsustvo privatnog osiguranja (OR 1.39 [CI: 1.27 - 1.51]), kao i razni komorbiditeti (DM, HTA, srčana slabost, raniji IM, AF, šlog, PVB, bubrežna bolest, plućna bolest, hepatalna bolest, gojaznost); dok su “institucija-zavisni” faktori, uključujući iskustvo hirurga i bolnice, veličina i kvalitet bolnice i status bolnice u edukaciji, bili nekozistentni među uključenim studijama, pa se nisu mogli identifikovati faktori koji bi zadovoljili kriterijume za nezavisne predictore. (151)

Redukcija neplaniranih rehospitalizacija nakon hiruške revaskularizacije miokarda bi trebala da bude prioritet svih hospitalnih ustanova, jer sva istraživanja pokazuju da su rehospitalizacije u 30 dana od hiruške revaskularizacije miokarda povezane sa lošijim operativnim ishodom, uključujući i veći mortalitet, ali i sa povećanjem ukupnih troškova lečenja. (144,145,152,153) Razvijene zemlje poput SAD čak imaju programe (Hospital Readmissions Reduction Program - HRRP) u kojima su propisani penali za ustanove koje imaju neočekivano višu stopu ranih rehospitalizacija nakon hiruške revaskularizacije miokarda. (154)

U razvijenim zemljama stopa hiruških revaskularizacija miokarda značajno opada u poslednje dve decenije u odnosu na raniji period, mada su bolesnici koji se podvrgavaju CABG-u sve stariji i sa više komorbiditeta nego ranije. (108) Ovaj opadajući trend je verovatno uslovljen usavršavanjem drugih manje invazivnih modaliteta lečenja, poput perkutane revaskularizacije. Uprkos tome što su bolesnici zahtevniji i izazovniji za hiruško lečenje, primetno je poboljšanje preživljavanja nakon operacije. Savremena analiza u SAD na preko 12 miliona bolesnika (operisani u periodu od početka 2003. pa do kraja 2016. god.) ukazuje na značajniji trend opadanja mortaliteta (risk-adjusted mortality) nakon CABG, u odnosu na druge modalitete revaskularizacije miokarda. (155) Ovo je evidentno pokazatelj poboljšanja kvaliteta hiruškog lečenja, uzimajući u obzir da je perioperativni mortalitet njegov glavni pokazatelj, ali ne i jedini. Stopa ranih rehospitalizacija nakon hiruške revaskularizacije miokarda ne prati trend opadanja stope umiranja nakon procedure, naprotiv primećeno je da se ona ne menja značajno u poslednje dve dekade. (148) Rehospitalizacije u 30 dana nakon otpusta daju dodatni uvid u kvalitet hiruškog lečenja, a njihova klinička i ekonomska implikacija ukazuje da analiza prediktora i osmišljavanje mera prevencije neplaniranih rehospitalizacija treba da budu standardne mere poboljšanja kvaliteta. Identifikovanje kauzaliteta ranih rehospitalizacija nakon hiruške revaskularizacije miokarda na institucionalnom nivou (institucije koje izvode CABG) je prvi korak u definisanju preventivnih mera. Ispitivanje povezanosti bolesnik-zavisnih faktora sa ranim neplaniranim rehospitalizacijama može pomoći u identifikovanju posebne grupe bolesnika na koju treba usmeriti poboljšanje bolničkog lečenja i nege, ali i vanbolničkog praćenja u prvih 30 dana nakon otpusta. Učestalost ranih neplaniranih rehospitalizacija, kao i institucionalne preventivne mere značajno variraju (156,157), što ukazuje da je evaluacija institucionalnih karakteristika takođe neophodna u osmišljavanju preventivnih mera, što sve zajedno treba da rezultira definisanju intervencija za unapređenje lečenja i prevenciju ranih rehospitalizacija. Sa tim u vezi, već postoje pokušaji da se razviju prediktivni modeli koji bi pomogli u blagovremenom identifikovanju grupe bolesnika sa povećanim rizikom od ranih rehospitalizacija u 30 dana od otpusta, a koji su se dobro pokazali u procesu validacije. (158)

1.8. STRATEGIJE POBOLJŠANJA KVALITETA LEČENJA HIRUŠKOM REVASKULARIZACIJOM MIOKARDA

Primarni cilj svakog lečenja, pa i hiruške revaskularizacije miokarda, je da rezultuje što boljim kratkoročnim i dugoročnim ishodima. Veliki napori se ulažu u nastojanjima da se preoperativno predvide postoperativne komplikacije i rizik za njihovo nastajanje, kao i da se identifikuju grupe bolesnika kod kojih je ovaj rizik prisutan, a potom i da se osmisle i primene preventivne mere kojima bi se blagovremeno reagovalo. Sa tim u vezi, dobra selekcija bolesnika i blagovremeno smišljen plan preoperativne preventivne akcije, mogu značajno da doprinesu poboljšanju ishoda nakon hiruške revaskularizacije miokarda. Institucionalne karakteristike takođe značajno doprinose kvalitetu lečenja, a one značajno variraju među institucijama koje pružaju uslugu. Zato kritički uvid u organizaciju i proces rada, primenjivanje najoptimalnije kliničke prakse zasnovane na naučnim dokazima, uz tendenciju smanjivanja troškova ukupnog lečenja, mora biti imperativ u svakoj instituciji koja pruža uslugu i za svakog profesionalca koji se bavi lečenjem.

Još je krajem prošlog veka, u razvijenim zemljama poput SAD, započet novi pristup u zdravstvenom sistemu, orjentisan na upravljanje troškovima, kojim se identifikuju ustanove sa povećanim troškovima, a potom primenjuje program poboljšanja kvaliteta lečenja (Quality improvement-QI) i racionalizacija troškova. (159) Principi poboljšanja kvaliteta lečenja podrazumevaju analizu aktuelne strategije lečenja i stvaranje nove QI orjentisane prakse, ciljano usmerene na uočene probleme, čime se omogućava direktno povezivanje intervencije sa boljim kliničkim ishodima i manjim troškovima lečenja. Metodologija QI orjentisanog lečenja objedinjuje institucionalnu kliničku praksu i internacionalne smernice lečenja koje su zasnovane na naučnim dokazima. Upotreba QI orjentisane prakse podrazumeva oformljivanje tima koji sprovodi objektivnu analizu institucionalne prakse, implementira principe lečenja zasnovanog na dokazima kroz usvajanje internacionalnih smernica, prati njihovo usvajanje i primenu, validira promenjenu praksu i modifikuje QI plan ukoliko je potrebno, sve do ostvarenja krajnjeg cilja - najbolji rezultat/najmanji troškovi. Primenjivanje QI-bazirane prakse omogućava odabir najoptimalnijeg lečenja i merenje njegovog rezultata.

ProvenCare program je QI model za ostvarivanje visoko pouzdane prakse u kardiohirurgiji u SAD, koji se sastoji od tri komponente: 1. Uspostavljanje najbolje prakse za elektivnu hirušku revaskularizaciju miokarda; 2. Konstituisanje multidisciplinarnog tima koji omogućuje da ova praksa postane standard; 3. Implementiranje programa uz skupljanje i analizu podataka u realnom vremenu i redizajniranje programa u cilju obezbeđivanja stalne visoko-kvalitetne prakse. Od momenta implementiranja programa do njegovog kompletnog usvajanja bilo je potrebno da prođe 3 meseca, ali je to dovelo da značajnog poboljšanja 30-dnevnih ishoda i bolje utilizacije resursa: operativni mortalitet je opao, verovatnoća da bolesnik bude otpušten je značajno porasla, učestalost i dužina rehospitalizacija su takođe opale, kao i prosečni hospitalni troškovi. (160) Nakon što je 1989. god. ministarstvo zdravlja SAD započelo skupljanje, analizu i objavljivanje informacija o riziko faktorima, mortalitetu i komplikacijama CABG procedure, sve bolnice u SAD su bile podstaknute da primenjuju QI programe. To je dovelo da poboljšanja ishoda nakon hiruške revaskularizacije miokarda: Hannan i saradnici su u opservacionoj studiji pokazali smanjenje mortaliteta sa 3.52 % u 1989. god. na 2.78 % u 1992. godini, a pošto se težina bolesnika povećala u istom periodu, "risk-adjusted" mortalitet se čak skoro duplo smanjio, od 4.17 % na 2.45 %, uz napomenu da nije bilo značajne razlike između aktuelnog i predviđenog mortaliteta po svim kategorijama bolesnika. (161) U daljem praćenju uticaja ovog programa transparentnog prikazivanja podataka o CABG ishodima i njegove implementacije u bolnicama širom SAD, sličan opadajući trend "risk-adjusted" bolničkog i 30-dnevnog mortaliteta se nastavio i narednih 10 godina. (162) Sve veće opservacione studije koje su istraživale uticaj QI programa na ishode hiruške revaskularizacije miokarda u 30 dana od otpusta, pokazuju da je prihvatanje preporukama vođenog lečenja (rana ekstubacija, upotreba arterijskih graftova, upotreba aspirina®, beta blokatora, statina...) dovela do značajnog poboljšanja po pitanju "risk-adjusted" operativnog i 30-dnevnog mortaliteta, pojave ranih rehospitalizacija i drugih komplikacija. (163,164)

Rehospitalizacije u 30 dana nakon hiruške revaskularizacije miokarda, kao još jedno korisno sredstvo za procenu kvaliteta lečenja nakon CABG procedure, su u fokusu QI strategija u SAD od 2015. god. (Patient Protection and Affordable Care Act 2010), kada je primećeno povećanje stope neplaniranih ranih rehospitalizacija, što je podstaklo Institut za unapređenje zdravstvene zaštite (Institute for Healthcare Improvement), da na nacionalnom nivou osmisli "The State Action on Avoidable Rehospitalizations (STAAR)" program za redukciju rehospitalizacija u 30 dana od otpusta. To je dovelo do značajnog smanjenja ukupne stope ranih rehospitalizacija sa 25.8 % na 12.0 %, a od svih ispitivanih bolesnik-zavisnih faktora pronađeno je da je samo HOBP značajno povezana sa njihovom pojavom. (165) U dosadašnjim istraživanjima, povezanost "institucija-zavisnih" karakteristika je više ispitivana u odnosu na mortalitet, nego u odnosu na rane rehospitalizacije. Neka istraživanja koja su ispitivala povezanost "institucija-zavisnih" karakteristika sa ranim rehospitalizacijama pokazuju da godišnji volume CABG

procedura po hirurgu direktno utiče na stopu ranih rehospitalizacija. (146) Suprotno tome, druge opservacione studije koje su analizirale efekat QI programa, fokusirano na povezanost “institucija-zavisnih” faktora poput volumena godišnjih CABG procedura (institucija/hirurg), sa mortalitetom i morbiditetom nakon hiruške revaskularizacije miokarda, pokazuju da se odlični rezultati hiruške revaskularizacije miokarda mogu postići čak i u ustanovama koje imaju relativno manji godišnji volumen operacija (<200 godišnje), jer ishodi nakon CABG procedure nisu bili povezani sa institucija/hirurg godišnjim volumenom operacija, već su direktno korelirali sa boljom komplijansom prihvatanja “evidence-based” standarda kvaliteta lečenja. (166,167) Iz predhodnog se može zaključiti da je stopa ranih rehospitalizacija osetljivija na Institucija/hirurg godišnji volume procedura u odnosu na stopu mortaliteta, tako da unapređenje ove institucija-zavisne karakteristike može rezultirati redukcijom ranih rehospitalizacija, odnosno poboljšanju kvaliteta lečenja.

Očigledno da se učestalost ranih rehospitalizacija u 30 dana nakon završetka lečenja hiruškom revaskularizacijom miokarda može smanjiti usmerenim intervencijama QI programa na identifikovane korektabilne faktore. Osmišljena implemetacija ne samo jedne intervencije, već više udruženih pojedinačnih intervencija, verovatno predstavlja efikasniju strategiju u redukciji ranih rehospitalizacija. (165)

Uprkos činjenici da se veliki broj istraživanja fokusirao na definisanje riziko-faktora za pojavu neplaniranih ranih rehospitalizacija nakon hiruške revaskularizacije miokarda (146–151,168), malo se zna o prevenciji ranih rehospitalizacija kroz delovanje na potencijalno promenjive riziko faktore. Sa tim u vezi, ključna pitanja na koja treba odgovoriti su:

1. Koji su potencijalno korektabilni riziko faktori ranih rehospitalizacija na koje se može uticati?
2. Koje bi QI strategije bile najefikasnije u prevenciji ranih rehospitalizacija?

Aktuelni QI programi u dostupnoj literaturi, su najčešće usmereni na različite nivoe institucionalnog i van-institucionalnog lečenja, koji ciljaju na poboljšanje edukacije bolesnika o sekundarnoj prevenciji nakon CABG lečenja, na podršku koju treba da pruži zdravstveni sistem u koordinaciji tzv. tranzicione nege bolesnika nakon CABG lečenja, na razvoj institucionalnih/nacionalnih registra za prikupljanje i prikazivanje podataka o rezultatima lečenja u realnom vremenu, potom na standardizovanje lečenja, na optimizaciju praćenja bolesnika nakon završetka indexne hospitalizacije i na koordinaciju između bolničke i vanbolničke nege bolesnika. Neke od ovih QI strategija su u toku, neke su tek na nivou implemetacije, a neke tek treba da budu definisane, ali je činjenica da QI programi vidno evoluiraju, naročito u SAD, jer je primetna razlika u značajnosti koju QI program imaju u SAD u odnosu na ostatak sveta. U dostupnoj literaturi trenutno postoji primetni jaz između istraživanja koja su adresirana na “bolesnik-zavisne” promenjive riziko-faktore i onih koja ispituju QI programe i strategije u redukciji ranih rehospitalizacija nakon hiruške revaskularizacije miokarda (169), tako da buduća istraživanja treba usmeriti na objedinjavanje pronalažanja potencijalno korektabilnih riziko-faktora sa intervencijama kojima bi se na njih delovalo, a potom i na validaciju efikasnost ovih mera po pitanju prevencije komplikacija i ranih rehospitalizacija.

Svaka institucija koja se bavi hiruškim lečenjem je dužna da na institucionalnom nivou kontinuirano radi na poboljšanju kvaliteta usluge i poboljšanju komplijanse usvajanja “evidence-based” standarda kvaliteta lečenja. Svako QI-orjentisano lečenje u kardiohirurgiji, a vezano za hirušku revaskularizaciju miokarda, treba da odgovori na nekoliko pitanja prilikom osmišljavanja i primene preventivnih intervencija:

- Koja(e) je(su) naučestalija(e) rana(e) komplikacija(e) nakon hiruške revaskularizacije miokarda?

- Koji su potencijalno korektabilni faktori koji se mogu dovesti u vezu sa identifikovanim problemom(ima)?
- Kakva je QI akcija potrebna da bi se delovalo na ciljani korektabilni faktor?
- Kako dizajnirati potencijalno najefikasniju QI akciju?
- Kako najbolje implemetirati odabranu QI akciju?
- Kako se izabrani QI plan pokazao u procesu validacije?
- Da li je postignut željeni rezultat?
- Da li su potrebne dodatne preventivne akcije i modifikovanje QI plana?

Ukoliko se tendencija poboljšanja kvaliteta lečenja dodatno podigne sa institucionalnog i na nacionalni nivo, savremena praksa hiruškog lečenja će poprimiti sasvim novu dimenziju i vrlo verovatno rezultirati boljim ishodima uz manje troškove lečenja, što doprinosi opštem nacionalnom prosperitetu.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

U nameri da se identifikuju najčešći uzroci ranih rehospitalizacija u 30 dana nakon izolovane hiruške revaskularizacije miokarda i značajne neposredne postoperativne komplikacije, pre i nakon izolovane intervencije poboljšanja kvaliteta lečenja, implemetacije smernicama vođene antibiotske profilakse (SVAP), kao i da se identifikuju potencijalni riziko-faktori koji se mogu dovesti u vezu sa navedenim događajima, definisani su sledeći ciljevi istraživanja:

1. Utvrđivanje stope ranih neplaniranih rehospitalizacija u 30 dana po završetku indexne hospitalizacije nakon hiruške revaskularizacije miokarda, posebno onih uzrokovanih infekcijama hiruških rana, pre i nakon implementacije SVAP.
2. Utvrđivanje stope mortaliteta (postoperativnog i 30-dnevnog mortaliteta) nakon hiruške revaskularizacije miokarda, pre i nakon implementacije SVAP.
3. Utvrđivanje učestalosti postoperativnih komplikacija.
4. Da se utvrde nezavisni prediktori infekcija hiruških rana nakon hiruške revaskularizacije miokarda, kako onih koje su se manifestovale već tokom indexne hospitalizacije, tako i onih koje uzrokuju rehospitalizacije u 30 dana nakon hiruške revaskularizacije miokarda.
5. Da se utvrde nezavisni prediktori ostalih postoperativnih neželjenih događaja (postoperativnog mortaliteta, postoperativnog morbiditeta i ranih rehospitalizacija bilo kog uzroka u 30 dana nakon hiruške revaskularizacije miokarda).
6. Evaluacija uticaja implementirane intervencije programa poboljšanja kvaliteta (QI) lečenja na identifikovanu predominantnu komplikaciju hiruškog lečenja, tj. povezanost smernicama vođene antibiotske profilakse (SVAP) sa postoperativnim infekcijama hiruških rana (SSIs) i ranim rehospitalizacijama uzrokovanih njihovom pojavom.

3. METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA

3.1. DIZAJN ISTRAŽIVANJA

Na Institutu za Kardiovaskularne Bolesti Dedinje je tokom 2017. godine definisana nova intervencija u sklopu programa za poboljšanje kvaliteta lečenja (QI). U sklopu ovog programa, osmišljena je analiza kvaliteta kardiohirušskog lečenja kroz pokušaj da se utvrdi učestalost ranih neplaniranih rehospitalizacija uzrokovanih komplikacijama u 30 dana nakon izolovane hiruške revaskularizacije miokarda, kao predominantne kardiohiruške procedure u našoj ustanovi. Dodatno je osmišljeno da se identifikuju faktori koji se mogu dovesti u vezu sa ranim 30-dnevnim rehospitalizacijama. Identifikovane su sve rehospitalizacije u 30 dana nakon završetka lečenja u indexnoj hospitalizaciji u kojoj je urađena hiruška revaskularizacija miokarda, koje su potom klasifikovane po grupama u odnosu na uzrok (komplikacija koja je definisana kao uzrok), a prema definicijama iz ranijih istraživanja (146). Uzroci ranih rehospitalizacija su onda rangirani prema opserviranim stopama. (Tabela 3) Dodatno je utvrđeno da su infekcije hiruških rana među vodećim uzrocima dužeg trajanja indexne hospitalizacije. (Tabela 4) Ova analiza je identifikovala hiruške infekcije kao predominantnu komplikaciju nakon hiruške revaskularizacije miokarda, pa je osmišljena usmerena intervencija programa za poboljšanje kvaliteta lečenja, sa ciljem da se uspostavi bolja kontrola nad pojavom hiruških infekcija. Opravdanost potrebe za ovakvom intervencijom je proistekla iz težnje ka ostvarenju visokokvalitetnog lečenja, uz bolju utilizaciju resursa i smanjenje troškova.

Tabela 3. Glavni razlozi ranih rehospitalizacija u 30 dana nakon izolovane hiruške revaskularizacije miokarda pre implemetiranja smernicama vođene antibiotske profilakse (SVAP).

Glavna dijagnoza	n (%)	n/N (%)
Infekcije hiruških rana	166 (58.2)	166/1,604 (10.3)
SSWI	103 (36.1)	103/1,604 (6.4)
DSWI	12 (4.2)	12/1,604 (0.7)
HSWI	51 (17.9)	51/1,604 (3.2)
Ne-hiruške infekcije	31 (10.9)	31/1,604 (1.9)
Atrijalna fibrilacija	21 (7.4)	21/1,604 (1.3)
Postperikardektomija sindrom	18 (6.3)	18/1,604 (1.2)
Clostridium difficile colitis	10 (3.4)	10/1,604 (0.6)
Srčana slabost	10 (3.4)	10/1,604 (0.6)
DVT i/ili PE	5 (1.8)	5/1,604 (0.3)
Akutni koronarni sindrom	4 (1.4)	4/1,604 (0.2)
Periferna vaskularna bolest	4 (1.4)	4/1,604 (0.2)
Cerebrovaskularni incident	3 (1.1)	3/1,604 (0.2)
Gastrointestinalna krvarenja	1 (0.4)	1/1,604 (0.1)
Respiratorna insuficijencija	2 (0.7)	2/1,604 (0.1)
Akutna bubrežna slabost	1 (0.4)	1/1,604 (0.1)
Drugo*	9 (3.2)	9/1,604 (0.6)
Total	285 (100)	285/1,604 (17.7)

Vrednosti su prikazane kao n (%) ili n/N (%), kako je prikladnije. *Anemija, Hipotenzija, Hipertenzija, Aritmije koje nisu atrijalna fibrilacija ; SSWI: superficial sternal wound infection, površna infekcija sternalne rane; DSWI: deep sternal wound infection, duboka infekcija sternalne rane; HSWI: harvest site wound infection, infekcija mesta sa kojeg se uzima graft; DVT: duboka venska tromboza; PE: plućna embolija.

Tabela 4. Opservirane stope komplikacija koje dovode do produžene hospitalizacije nakon hiruške revaskularizacije miokarda pre implementacije smernicama vođene antibiotske profilakse (SVAP).

Komplikacija	n (%)	n/N (%)
Ne-hiruške infekcije:	132 (29.0)	132/1,657 (7.9)
Urinarne infekcije	50 (11.0)	50/1,657 (3.0)
Pneumonija	2 (0.4)	2/1,657 (0.1)
Sepsa	8 (1.8)	8/1,657 (0.5)
Drugo*	72 (15.9)	72/1,657 (4.3)
Atrijalna fibrilacija	99 (21.8)	99/1,657 (6.0)
Infekcije hiruških rana	46 (10.1)	46/1,657 (2.8)
SSWI	27 (5.9)	27/1,657 (1.6)
DSWI	17 (3.7)	17/1,657 (1.0)
HSWI	2 (0.4)	2/1,657 (0.1)
Delirijum	28 (6.1)	28/1,657 (1.7)
Clostridium difficile colitis	26 (5.7)	26/1,657 (1.6)
Srčana slabost	25 (5.5)	25/1,657 (1.5)
Perioperativni IM	23 (5.0)	23/1,657 (1.4)
Cerebrovaskularni incident**	21 (4.6)	21/1,657 (1.3)
Bubrežna slabost†	15 (3.3)	15/1,657 (0.9)
Postperikardektomija sindrom	13 (2.9)	13/1,657 (0.8)
Respiratorna insuficijencija	7 (105)	7/1,657 (0.4)
Gastrointestinalna krvarenja	6 (1.3)	6/1,657 (0.4)
VT/VF	5 (1.1)	5/1,657 (0.3)
SPM/ICD	5 (1.1)	5/1,657 (0.3)
Periferna vaskularna bolest	3 (0.6)	3/1,657 (0.2)
Total	454 (100)	454/1,657 (27.4)

Vrednosti su prikazane kao n (%) ili n/N (%), kako je prikladnije.

SSWI, superficial sternal wound infection, površna infekcija sternalne rane; DSWI, deep sternal wound infection, duboka infekcija sternalne rane; HSWI, harvest site wound infection, infekcija mesta sa kojeg se uzima graft; IM, infarct miokarda; SPM/ICD, stalni pejsmejker ili implatabilni kardioverter defibrillator; VT/VF, ventrikularna tahikardija ili fibrilacija.

*Infekcije ubodnih mesta za intravaskularne kanile i katetere, inflamacije/infekcije pojedinačnih šavova koje ne zadovoljavaju kriterijume za infekcije hiruških rana, tromboflebitis, celulitis, infekcije gornjeg respiratornog trakta, orofaringealne infekcije.

**Šlog i tranzitorni ishemijski atak

†Akutna bubrežna slabost i akutizacija hronične bubrežne bolesti

Nakon upoređivanja institucionalnog protokola za antibiotsku profilaksu u kardiohirurgiji (hiruška antibiotska profilaksa - HAP) sa preporučenim antimikrobnim protokolom iz aktuelnih internacionalnih smernica Evropskog Udruženja Kardiorakalnih Hirurga iz 2017. godine (143), utvrđene su protokolarne razlike koje su definisane kao “slabe tačke” koje treba poboljšati. Prema institucionalnom HAP protokolu antibiotici (cefalosporini/vankomicin) su davani u jednoj dozi, neposredno nakon intubacije (okvirno 15-30 minuta pre prve hiruške incizije), nezavisno od dužine trajanja operacije, intraoperativne hemodilucije ili gubitaka krvi. Nakon operacije trajanje HAP je zavisilo od individualne preference odgovornih lekara, bez postojanja striktnih i uniformnih protokola za trajanje HAP. Sa druge strane, prihvaćene smernice za perioperativnu medikaciju jasno preporučuju prilagođavanje inicijalnog doziranja i redoziranja antibiotika, u cilju održavanja adekvatnih serumskih koncentracija tokom i neposredno nakon operacije, kao i maksimalno trajanje HAP do 48h. (143) Odlučeno je da nova intervencija u sklopu QI programa bude potpuno i striktno prihvaćanje preporučenog HAP protokola iz aktuelnih smernica, a novi protokol je nazvan smernicama vođena antibiotska profilaksa (SVAP). SVAP tretman je definisan kao što sledi: prva doza cefalosporina/vankomicina je davana 30-60 minuta pre prvog hiruškog reza; intraoperativno re-doziranje je primenjivano ako operacija traje duže od 150 min; ukupno trajanje SAP je bilo do 48h. (Tabela 5) Predhodni institucionalni HAP protokol je označen kao ne-SVAP. Primarni cilj nam je bio da uporedimo povezanost ova dva protokola sa pojavom infekcija hiruških rana (SSIs), naročito ranih rehospitalizacija uzrokovanih ovim infekcijama.

Nakon hiruške revaskularizacije miokarda, bolesnici bez komplikacija su ostajali u bolnici 5-7 dana, tokom čega se monitorisao njihov oporavak. Tokom ovog perioda započinjalo se sa ranom postoperativnom rehabilitacijom i fizioterapijom, da bi se podstakla rana mobilizacija. Takođe se započinjalo i sa edukativnim programom u kome se bolesnici uče o važnosti adherence prema merama sekundarne prevencije kardiovaskularnih događaja, tj. prema propisanoj medikamentoznoj terapiji i usvajanju zdravih navika (prestanak pušenja, zdrava ishrana, fizička aktivnost). Nakon toga su se bolesnici sposobni da nastave dalji kućni oporavak i lečenje otpuštali svojim kućama, a bolesnici sa značajnijim ograničenjima su se prevodili u rehabilitacione centre ili na neki drugi institucionalni nivo. Bolesnici koji su odlazili svojim kućama su dobijali pisano upustvo o njihovim daljim aktivnostima, zdravim životnim navikama i ostalim merama sekundarne prevencije, kao i plan daljeg kliničkog praćenja. Prva postoperativna klinička kontrola je bila zakazivana 30 dana od dana otpusta, a bolesnicima se savetovalo da započnu rehabilitacioni program počevši od 4 nedelje nakon otpusta, pa sve do 3 meseca od otpusta. Neresorptivni kožni šavovi su se uklanjali nakon 15 dana od operacije, bilo u našoj ustanovi ili u regionalnim hiruškim ambulantama, onako kako to odgovara bolesnicima. Na prvoj postoperativnoj kontroli u našoj ustanovi, 30 dana po otpustu, obavljao se kardiološki klinički i ehokardiografski pregled, kao i hiruška evaluacija operativnih rana. Nakon toga bolesnici su nastavljali sa daljim lečenjem i praćenjem kod svojih izabranih lekara, ukoliko nije bilo drugačije određeno njihovim kliničkim statusom na prvoj postoperativnoj kontroli.

Tabela 5. Antibiotiski protokol u smernicama vođenju hiruškoj antibiotskoj profilaksi (SVAP).

SVAP	Inicijalna doza	Poluživot (T _{1/2})	Redoziranje**	Snižena bubrežna funkcija
Cefuroksim	1.5 g i.v.	70 minuta	Intraoperativno: pp 750 mg-1.5 g i.v. Postoperativno: 1.5g/8h i.v. ≤ 48h	KK 10-20 mL/min: 1.5 g/12h i.v. KK<10 mL/min: 1.5 g/24h i.v. HD: 750 mg nakon dijalize
Cefazolin	TT≤120 kg: 2 g i.v. TT>120 kg: 3 g i.v.	94 minuta	Intraoperativno: pp 1-2 g i.v. Postoperativno: 2g/8h i.v. ≤ 48h	KK 35-50 mL/min: 1g/>8h i.v. KK 10-35 mL/min: 1g/12h i.v. KK<10 mL/min: 1g/24h
Vankomicin*	15-20 mg/kg i.v. TT≤ 80 kg: 1g i.v. TT 80-90 Kg: 1.25 g i.v. TT 100-120 Kg: 1.5 g i.v. TT≥100 kg 2g i.v.	6 sati	Intraoperativno se ne redozira! Postoperativno: Ista doza kao inicijalna/12h ≤ 48h	KK<50 mL/min: 15 mg/Kg/24h i.v. HD: 15 mg/Kg i.v. nakon dijalize <i>Preporučeno je merenje serumske koncetracije!</i>

HD, hemodijaliza; i.v.,intravenski; KK, kliren kreatinina; SVAP, smernicama vođena antibiotška profilaksa; T_{1/2}, poluživot; TT, telesna težina.

* Vankomicin se upotrebljava u slučaju da su bolesnici nosioci meticilin rezistentnog Staphylococcus aureus-a (MRSA) ili kad je β-laktamska preosetljivost dokumentovana.

**Redoziranja tokom operacije je potrebno u slučaju da trajanje operacije premaši dužinu dvostrukog T_{1/2}, ili kad postoji značajna hemodilucija i/ili značajan gubitak krvi. Prilikom intraoperativnog redoziranja daje se pola do cela inicijalna doza u zavisnosti od TT, stepena hemodilucije i/ili gubitaka krvi, kao i bubrežne funkcije. Redoziranje u toku operacije se ne sprovodi ukoliko se daje vankomicin, zbog dugačkog T_{1/2}; a u slučaju upotrebe cefalosporina, ukoliko je značajnije smanjena bubrežna funkcija (KK<20 ml/min za cefuroksim; KK<35 ml/min za cefazolin) Redoziranje nakon operacije se nastavlja 4h nakon poslednjeg hiruškog reza u uobičajenim doznim intervalima za dati antibiotik, a ne treba da traje duže od 48h.

Primarni podaci koji su korišćeni u ovom istraživanju su dobijeni iz Institucionalne baze podataka za kardiohiruške procedure, specifično za hirušku revaskularizaciju miokarda, koja je prospektivno održavan registar svih bolesnika kojima se radi kardiohiruško lečenje na Institutu za Kardiovaskularne Bolesti Dedinje. Baza sadrži veliki broj različitih demografskih varijabli, kliničkih riziko-faktora, perioperativnih komplikacija, podataka o otpustu i 30-dnevnom statusu bolesnika, kao i podatke o broju i razlozima neplaniranih ranih rehospitalizacija u 30 dana od otpusta (kada postoje). U cilju duple provere tačnosti podataka, dodatno su proveravani izveštaji odabranih lekara bolesnika, podaci dobijeni iz civilnih registara ili telefonskih intervju sa bolesnikom/članovima porodice/staraocima ili lekarima iz regionalnih bolnica i to od strane dva lekara (D.D. i N. P.) Tokom obrade i prikazivanja podataka striktno su se pratile i poštovale preporuke za obradu i prikazivanje podataka u opservacionim studijama. (170)

3.2. STUDIJSKA POPULACIJA

Da bi se smanjila heterogenost grupa prilikom upoređivanja, ovo istraživanje je bilo ograničeno na bolesnike kojima je bila urađena izolovana “on-pump” hiruška revaskularizacija miokarda na otvorenom srcu kroz medijalnu sternotomiju, sa otvorenim preparisanjem i našivanjem venskih i arterijskih graftova (SITA, BITA, RA graftovi) pod kontrolom oka. Svi drugi vidovi hiruške revaskularizacije miokarda, u kojima se ne koriste opisana tehnika nisu bili uzeti u obzir, kao ni kombinovane kardiohiruške procedure u kojima se hiruška revaskularizacija miokarda simultano izvodi sa npr. operacijama zalistaka i/ili aorte. Nakon što su isključene kombinovane i “off-pump” CABG procedure, ukupno 2225 bolesnika je zadovoljilo inkluzioni kriterijum za dalju analizu. Svi bolesnici koji su preživeli operaciju, su regularno praćeni i savetovano im je da obave prvu postoperativnu kontrolu u našoj ustanovi 30 dana nakon otpusta. Praćenje je kompletirano kod 99.2% bolesnika. Svi klinički generisani podaci, uključujući i hiruške infekcije, su registrovani i prikazani prema preporukama ekspertskog konsenzusa za prijavljivanje komplikacija hiruških rana nakon kardiohirurgije. (171)

3.3. KRAJNJI DOGAĐAJI I DEFINICIJE

Primarni krajnji događaj istraživanja su bile rane rehospitalizacije u 30 dana nakon završetka indexne hospitalizacije uzrokovane infekcijama hiruških rana – SSIs, koje su definisane kao *kompozitni događaj* sačinjen od događaja – površna infekcija grudne rane (SSWI) i događaja – duboka infekcija grudne rane (DSWI) i događaja – infekcija “harvesting” mesta (HSWI).

Sekundarni krajnji događaji su pojedinačne komponente kompozitnog događaja.

Učestalost hiruških infekcija je opserivara u dva bitna vremenska okvira, za vreme indexne hospitalizacije i u 30 dana nakon otpusta (one hiruške infekcije koje uzrokuju neplanirane rane rehospitalizacije). U svakodnevnoj praksi, kao i tokom istraživanja, prihvaćene su definicije infekcija hiruških rana iz relevantnih programa za nadgledanje i prevenciju hiruških infekcija, kao i definicije iz preporuka ekspertskog konsenzusa za prijavljivanje komplikacija hiruških rana nakon kardiohirurgije. (171,172) Definicije infekcija hiruških rana korišćene tokom istraživanja su navedene u Tabeli 6. Svi definisani krajnji događaji su nadgledani od strane nezavisne komisije za praćenje kliničkih događaja, koja je sačinjena od iskusnih kardiohirurga i kliničkih kardiologa.

Tabela 6. Vrste infekcija hiruških rana u kardiohirurgiji i njihove definicije i prateći simptomi.

Vrste infekcija hiruških rana (SSIs)	†Definicija	†Simptomi (makar jedan od)	†Vreme pojavljivanja	Zahvaćeni organi ili prostor	Ne zadovoljava kriterijume definicije
Površna infekcija sternalne rane (SSWI)	Infekcija zahvata samo površne slojeve rane, kožu i potkožu.	-Purulentan iscedak iz rane -lokalizovana bol/osetljivost -lokalizovani otok - lokalizovan eritem -lokalizovana toplota - Spontana dehiscencija kože/potkože - Namerno sekundarno otvorena hiruška rana* - Pozitivne MB	Unutar 30 dana od operacije (dan 1 je dan kada je operacija urađena)	Ø	<i>Celulitis</i> (eritem/toplota/otok) sam za sebe <i>Apces</i> (inflamacija i iscedak) na pojedinačnom šavu
Duboka infekcija sternalne rane (DSWI)	Infekcija zahvata duboke meke slojeve fascije/mišiće ili je proširena na grudnu kost i prednji medijastinum.	-Purulentan iscedak iz rane -Febrilnost -Lokalizovana bol/osetljivost -Spontana dehiscencija sve do dubljih slojeva rane -Namerno sekundarno otvorena rana* - Pozitivne MB kulture -Anatomske i/ili PH i/ili CT/MRI dokaz zahvatanja dubokih struktura	Unutar 90 dana od operacije (dan 1 je dan kada je operacija urađena)	Potkožni apcesi i fistule Osteomijelitis Medijastinitis Perikarditis Miokarditis	
Infekcija mesta uzimanja graftova (HSWI)	Infekcija zahvata najčešće kožu i potkožu, ređe dublje meko tkivne slojeve i kost.	Sve isto kako je navedeno za DSWI	Unutar 30 ili 90 dana od operacije (dan 1 je dan operacija urađena)	Vaskulitis Osteomijelitis Potkožni apcesi i fistule	<i>Celulitis</i> (eritem/toplota/otok) sam za sebe <i>Apces</i> (inflamacija i iscedak) na pojedinačnom šavu

†Sve navedeno mora da bude prisutno.

*Sekundarno otvorenje rane se sprovodi radi anatomske/patohistološke dijagnostike i lečenja rane.

CT, computed tomography; DSWI, deep sternal wound infection; HSWI, harvesting site wound infection; MB, mikrobiološke; MRI, magnetic resonance imaging; SSIs, surgical site infections; SSWI, superficial sternal wound infection.

3.4. STATISTIČKA ANALIZA

Statističku analizu je uradio tim sastavljen od analitičara podataka i statističara. Numeričke varijable su prikazane kao aritmetičke sredine sa standardnom devijacijom (SD) ili medijanom sa opsegom (min-max), u zavisnosti od distribucije podataka. Normalna distribucija je testirana matematičkim (koeficijent varijacije, skewness, kurtosis i Kolmogorov-Smirnov tests) i grafičkim (histogram, box plot, Q-Q dijagrami) metodama. Kategorijske varijable su prikazane kao apsolutni sa relativnim brojevima. Dve nezavisne grupe su poređene Stundetovim t testom ili Mann-Whitney U testom u slučaju numeričkih podataka, a kod kategorijskih varijabli χ^2 testom.

Pošto primena SVAP nije bila bazirana na randomizaciji, korišćeno je uparivanje po sličnosti bolesnika - Propensity Score Matching (PSM), koji je generisan za svakog bolesnika iz multivarijabilnog logističnog regresionog modela baziranog na sledećim preoperativnim i intraoperativnim kovarijantama kao nezavisnim varijablama: godine starosti, pol, body mass index (BMI), diabetes mellitus (DM), hipertenzija lečena lekovima (HTA), periferna vaskularna bolest (PVB), raniji cerebrovaskularni insult (CVI), hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP), ejekciona frakcija leve komore (EF LK), preoperativna atrijska fibrilacija (AF), EuroSCORE II, hitnost operacije, kardiopulmonalni bajpas (CPB), upotreba jedne unutrašnje torakalne arterije (SITA), upotreba dve unutrašnje torakalne arterije (BITA), upotreba radijalne arterije (RA). Standardna razlika je upotrebljena za procenu balansa kovarijanti nakon “matching”-a. Parovi bolesnika su ostvareni upotrebom “greedy 1:1 matching” uparivanja, sa kaliperom širine od 0.2 SD od “logit of the PS (Match It R package)”. Za evaluaciju nezavisnih prediktora definisanih ishoda, korišćen je model logističke regresije. Statistička analiza je rađena pomoću SPSS Statistics version 23.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

4. REZULTATI

4.1. Poredbene grupe bolesnika

4.1.1. *Ne-SVAP grupa*

U periodu od Januara 2017. god. do Oktobra 2018. god. 1657 bolesnika je bilo podvrgnuto izolovanoj hiruškoj revaskularizaciji miokarda, na Institutu za Kardiovaskularne Bolesti Dedinje u Beogradu, Republika Srbija. Ukupan postoperativni mortalitet („in-hospital“ mortalitet) je bio 2.1 % (n = 34) i 1.1 % (n = 19) bolesnika je izgubljeno tokom daljeg praćenja. Od svih bolesnika koji su završili praćenje 17.7 % (n = 285) je bilo rehospitalizovano u 30 dana od završetka indexne hospitalizacije (Tabela 3), a 27.4 % (n = 454) bolesnika je imalo produženu (> 7 dana) indexnu hospitalizaciju zbog nastanka neke od komplikacija hiruškog lečenja (Tabela 4). Kao što se pretpostavljalo, infekcije hiruških rana (SSIs) su bile najučestaliji uzrok ranih rehospitalizacija u 30 dana od otpusta, čineći 58.2 % svih ranih rehospitalizacija. Distribucija različitih tipova SSIs prema klasifikaciji je bila sledeća: površne sternalne rane (SSWI) su činile 62 %, infekcije mesta uzimanja graftova (HSWI) su činile 30.7 %, duboke infekcije sternalnih rana (DSWI) su činile 7.3 % svih hiruških infekcija. Po učestalosti odmah iza SSIs su bile ne-hiruške infekcije, postoperativna AF, postperikardektomija sindrom, klostridijalni enterokolitis i srčana slabost (Tabela 3). Infekcije hiruških rana su takođe bile među tri najčešća razloga za produženu indexnu hospitalizaciju nakon hiruške revaskularizacije miokarda, odmah iza ne-hiruških infekcija i atrijalne fibrilacije, 10.1 % (n = 46) svih produženih hospitalizacija je bilo zbog hiruških infekcija, sa sledećom distribucijom različitih tipova SSIs prema klasifikaciji: SSWI 58.7 %, DSWI 37 %, HSWI 4.3 % svih infekcija hiruških rana. Ostale komplikacije koje su uzrokovale produženu indexnu hospitalizaciju nakon hiruške revaskularizacije miokarda su prikazane u Tabeli 4.

4.1.2. *SVAP grupa*

Nakon implemetiranja smernicama vođene antibiotske profilakse (SVAP), hiruška revaskularizacija miokarda je bila urađena kod 568 bolesnika, u periodu od Novembra 2018. do Decembra 2019. godine. Od ukupnog broja operisanih bolesnika 2.6 % (n = 15) je umrlo u bolnici pre otpusta. Praćenje tokom 30 dana nakon otpusta je kompletirano kod svih preživelih bolesnika (100%). Infekcije hiruških rana su bile jedan od vodećih razloga dužeg ostajanja u bolnici (>7 dana) nakon hiruške revaskularizacije miokarda, 10 % (n = 12) svih produženih hospitalizacija je bilo zbog hiruških infekcija, sa sledećom distribucijom različitih tipova SSIs prema klasifikaciji: HSWI 41.6 %, SSWI 33.3 %, DSWI 25 % svih infekcija hiruških rana. Potrebu da bude rehospitalizovano u 30 dana nakon otpusta je imalo 11.3% (n = 64) svih operisanih bolesnika koji su završili praćenje. Infekcije hiruških rana, 65.6 % (n = 42) svih rehospitalizacija u 30 dana nakon otpusta, su bile vidno najčešći razlog rane rehospitalizacije. Infekcije sternalnih hiruških rana su prednjačile [DSWI 42.8 % (n/N = 18/42) i SSWI 40.5 % (n/N = 17/42) svih SSIs] u odnosu na infekcije mesta uzimanja graftova [HSWI 16.7 % (n/N = 7/42) svih SSIs]. Ostali dominantni razlozi ranih rehospitalizacija u 30 dana nakon otpusta po hiruškoj revaskularizaciji miokarda su bile ne-hiruške infekcije, respiratorna insuficijencija i atrijalna fibrilacija (Tabela 8).

Tabela 7. Glavni razlozi produžene indexne hospitalizacije nakon hiruške revaskularizacije miokarda, nakon implementacije smernicama vođene antibiotske profilakse (SVAP-grupa).

Komplikacija	n (%)	n/N (%)
Ne-hiruške infekcije:	38 (31.6)	132/568 (6.7)
Urinarne infekcije	15 (12.5)	15/568 (2.6)
Pneumonija	2 (1.7)	2/568 (0.4)
Sepsa	2 (1.7)	2/568 (0.4)
Drugo*	19 (15.8)	19/568 (3.3)
Atrijalna fibrilacija	19 (15.8)	19/1,657 (3.3)
Infekcije hiruških rana	12 (10.0)	12/568 (2.1)
SSWI	4 (3.3)	4/568 (0.7)
DSWI	3 (2.5)	3/568 (0.5)
HSWI	5 (4.2)	5/568 (0.9)
Srčana slabost	12 (10)	12/568 (2.1)
Clostridium difficile colitis	9 (7.5)	9/568 (1.6)
Postperikardektomija sindrom	7 (5.8)	7/568 (1.2)
Cerebrovaskularni incident**	5 (4.1)	5/568 (0.9)
Respiratorna insuficijencija	5 (4.1)	5/568 (0.9)
Delirijum	3 (2.5)	3/568 (0.7)
Perioperativni IM	4 (3.3)	4/568 (0.7)
Bubrežna slabost†	2 (1.6)	2/568 (0.4)
Periferna vaskularna bolest	2 (1.6)	2/568 (0.4)
VT/VF	1 (0.8)	1/568 (0.2)
SPM/ICD	1 (0.8)	1/568 (0.2)
Total	120 (100)	120/568 (21.1)

Vrednosti su prikazane kao n (%) ili n/N (%), kako je prikladnije.

SSWI, superficial sternal wound infection, površna infekcija sternalne rane; DSWI, deep sternal wound infection, duboka infekcija sternalne rane; HS WI, harvest site wound infection, infekcija mesta sa kojeg se uzima graft; IM, infarkt miokarda; SPM/ICD, stalni pejsmejker ili implatabilni kardioverter defibrillator; VT/VF, ventrikularna tahikardija ili fibrilacija.

*Infekcije ubodnih mesta za intravaskularne kanile i katetere, inflamacije/infekcije pojedinačnih šavova koji ne zadovoljavaju kriterijume za infekcije hiruških rana, tromboflebitis, infekcije gornjeg respiratornog trakta, orofaringealne infekcije.

**Šlog i tranzitorni ishemijski atak

†Akutna bubrežna slabost i akutizacija hronične bubrežne bolesti

Tabela 8. Glavni razlozi ranih rehospitalizacija u 30 dana nakon hiruške revaskularizacije miokarda, nakon implemetiranja smernicama vođene antibiotske profilakse (SVAP-grupa).

Glavna dijagnoza	n (%)	n/N (%)
Infekcije hiruških rana	42 (65.6)	42/553 (7.6)
SSWI	17 (26.6)	17/553 (3.1)
DSWI	18 (28.1)	18/553 (3.3)
HSWI	7 (10.9)	7/553 (1.3)
Respiratorna insuficijencija	5 (7.8)	7/553 (1.3)
Ne-hiruške infekcije*	4 (6.3)	6/553 (1.1)
Atrijalna fibrilacija	3 (4.7)	3/553 (0.5)
Cerebrovaskularni incident**	2 (3.1)	2/553 (0.4)
Bubrežna slabost†	2 (3.1)	2/553 (0.4)
Periferna vaskularna bolest	2 (3.1)	2/553 (0.4)
Postperikardektomija sindrom	2 (3.1)	2/553 (0.4)
DVT i/ili PE	1 (1.5)	1/553 (0.2)
Gastrointestinalna krvarenja	1 (1.5)	1/553 (0.2)
Total	64(100)	64/553 (11.3)

Vrednosti su prikazane kao n (%) ili n/N (%), kako je prikladnije.

SSWI, superficial sternal wound infection, površna infekcija sternalne rane; DSWI, deep sternal wound infection, duboka infekcija sternalne rane; HSWI, harvest site wound infection, infekcija mesta sa kojeg se uzima graft; DVT, duboka venska tromboza; PE, plućna embolija; SVAP, smernicama vođena antibiotska profilaksa.

*Infekcije ubodnih mesta za intravaskularne kanile i katetere, inflamacije/infekcije pojedinačnih šavova koji ne zadovoljavaju kriterijume za infekcije hiruških rana, tromboflebitis, bronhopulmonalne infekcije, urinarne infekcije, klostridijalni enterokolitis.

**Šlog i tranzitorni ishemijski atak

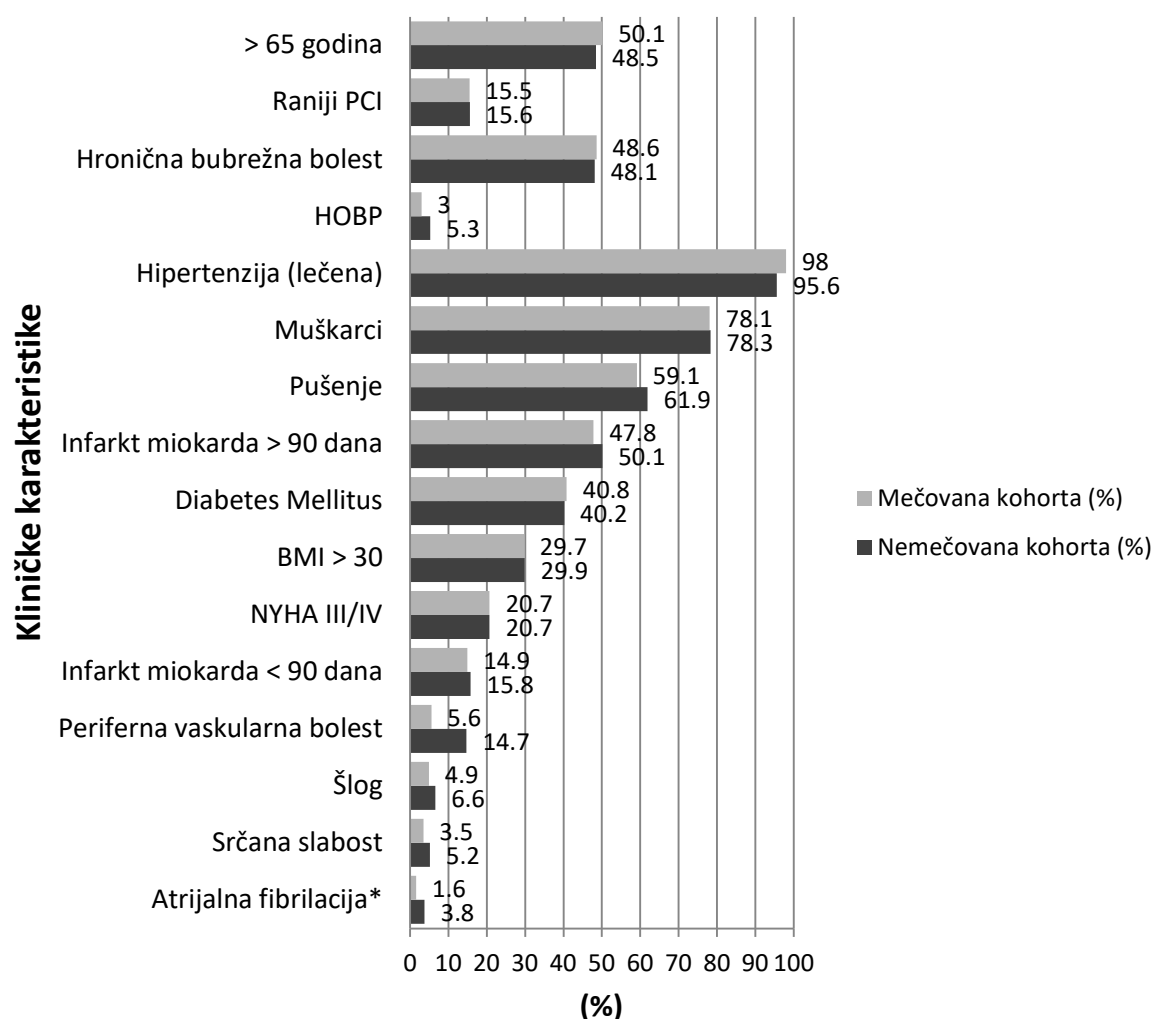
†Akutna bubrežna slabost i akutizacija hronične bubrežne bolesti

4.2. OSNOVNE DEMOGRAFSKE, KLINIČKE I OPERATIVNE KRAKTERISTIKE

Celokupnu nemečovanu kohortu od 2225 bolesnika koji su bili podvrgnuti hiruškoj revaskularizaciji miokarda, su predominantno sačinjavali muškarci, sa učestalošću od 78.3 % (n = 1743). Prosečna starost bolesnika je bila 64.73 ± 8.20 godina, a prosečan BMI je bio 28.13 ± 4.03 Kg/m², a 48.1 % (n = 1071) bolesnika je bilo prehranjeno (BMI 25-29.9 Kg/m²). Zastupljenost gojaznih bolesnika sa BMI > 30 Kg/m² je bila 29.9 % (n = 664). Najveći broj bolesnika su bili lečeni hipertoničari, sa zastupljenošću od čak 95.6 % (n = 2127), a čak 61.9 % (n = 61.9%) su bili aktivni ili bivši pušači. Dijabetičari su sačinjavali 40.2 % (n = 895) ukupne opservirane populacije operisanih bolesnika, od čega je 42% bilo na insulinskoj terapiji. Skoriji infarkt miokarda u okviru do 90 dana od operacije imalo je 15.8 % (n = 352) bolesnika, a raniji infarkt miokarda u preiodu > 90 dana od operacije je imalo čak 50.1 % (n = 1114) bolesnika. Ostale predhodne srčane događaje, (predhodna perkutana revaskularizacija miokarda) je imalo 15.6 % (n = 347) bolesnika. Manifestna cerebrovaskularna bolest u vidu ranijeg šloga je bila zastupljena 6.6 % (n = 147), a manifestnu perifernu vaskularnu bolest je imalo 14.7 % (n = 326) bolesnika. Zastupljenost bolesnika sa srčanom slabošću je bila 5.2 % (n = 116), neki vid atrijske fibrilacije (paroksizmalna/perzistentna/permanentna) je imalo 3.8 % (n = 84) bolesnika. Utvrđeno je prisustvo značajnog komorbiditeta, poput hronične opstruktivne bolesti pluća i naročito hronične bubrežne bolesti kod većeg broja bolesnika. [5.3 % (n = 119), 48.2 % (n = 1073), redosledom kako je navedeno]. Posebno naglašene simptome i značajno smanjenje funkcionalne sposobnosti, tj. NYHA III/IV klasu je imalo 20.7 % (n = 461) bolesnika iz celokupne nemečovane kohorte. Prosečan prediktivni perioperativni mortalitet, izračunat EuroSCOR II modelom je bio 1.48 % (0-28.07 %). Slične učestalosti bazičnih demografskih i kliničkih karakteristika se uočavaju i u celokupnoj mečovanoj kohorti. Grafičkih prikaz bazičnih demografskih i kliničkih karakteristika u mečovanoj i nemečovanoj kohorti bolesnika je prikazan na slici 7.

Analiza procedura-zavisnih karakteristika je pokazala da je velika većina bolesnika iz celokupne nemečovane kohorte, čak 98.7% (n = 2195), revaskularizovano upotrebom makar jednog arterijskog grafta, dok je upotreba samo venskih graftova bila neznatna, samo u 1.3 % (n = 30) slučajeva. (Slika 8) Najveći broj bolesnika je dobijao jedan LITA-LAD graft, sa učestalošću 93% (n = 2069), a kod manjeg broja bolesnika je upotrebljen BITA graft ili RA graft uz LITA-LAD, sa SVG graftovima na preostalim koronarnim arterijama [5.3% (n = 117), 8.9 % (n = 198), redosledom kako je navedeno]. U većinskom delu populacije koja je dobila jedan ili više arterijskih graftova, tokom hiruške revaskularizacije miokarda, učestalost SITA, BITA, RA graftova i totalne arterijske revaskularizacije (TAR), ima sledeću distribuciju: SITA graft 94.3%, RA graft 9%, BITA graft 5.3% i TAR 3.5 % svih bolesnika sa najmanje jednim arterijskim graftom u celoj nemečovanoj kohorti. Prosečan broj graftova po hiruškoj revaskularizaciji miokarda je bio 3.09 ± 0.73 u celoj nemečovanoj kohorti. Čak je 20.5 % (n = 457) bolesnika imalo hitnu operaciju zbog urgentnosti medicinskog stanja, a 0.9 % (n = 22) je dobilo mehaničku cirkulatornu potporu u vidu intra-aortne balon pumpe (IABP), pre ili posle kardiopulmonalnog bajpasa. Prosečno trajanje kardio-pulmonalnog bajpasa je bilo 79.0 (0.0 – 277) minuta. Slični rezultati su dobijeni u celokupnoj mečovanoj kohorti nakon primene PSM. (Tabela 10)

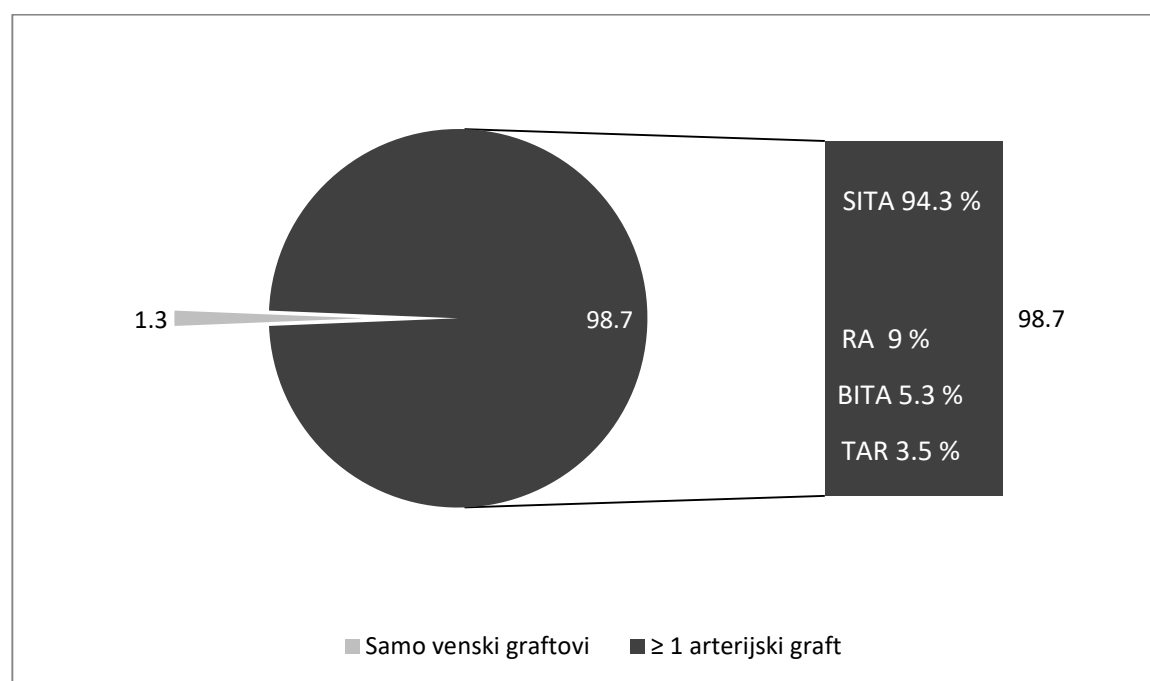
Bazične demografske i kliničke karakteristike bolesnika u obe kohorte



Slika 7. Bazične demografske i kliničke karakteristike bolesnika u celoj nemečovanoj ($N = 2225$) i mečovanoj kohorti ($N = 858$).

(Vrednosti su prikazane kao %. BMI, body mass index; NYHA, New York Heart Association; PCI, percutaneous coronary intervention. * paroksizmalna ili perzistentna ili permanentna atrijalna fibrilacija)

U ne-SVAP grupi nemečovane kohorte je bilo značajno više pušača kao i bolesnika sa srčanom slabošću i perifernom vaskularnom bolešću, a nasuprot tome, u SVAP grupi je bilo značajno više bolesnika sa poremećenom bubrežnom funkcijom i atrijskom fibrilacijom i nešto boljom funkcijom leve komore (Tabela 9). Jedina značajna razlika u operativnim karakteristikama je bila duži kardiopulmonalni bajpas u SVAP grupi i veća zastupljenost samo jednog ITA grafta u Ne-SVAP grupi (Tabela 10). Nakon primene PSM izdvojeno je 429 parova bolesnika iz obe ispitivane grupe sa sličnom distribucijom kovarijansi, kao što se može videti u Tabelama 9 i 10.



Slika 8. Zastupljenost arterijske revaskularizacije tokom hiruške revaskularizacije miokarda u celoj nemečovanoj kohorti bolesnika.

(Vrednosti su prikazane kao %. BITA, bilateral internal thoracic artery; RA, radial artery; TAR, totalna arterijska revaskularizacija; SITA, single internal thoracic artery.)

Tabela 9. Demografski podaci i osnovne kliničke karakteristike bolesnika sa izolovnom hiruškom revaskularizacijom miokarda, tretiranih ili netretiranih SVAP protokolom, pre i nakon PSM.

Osnovne karakteristike	Pre PSM			Posle PSM		
	SVAP N=568	Ne-SVAP N=1657	P vrednost	SVAP N=429	Ne-SVAP N=429	P vrednost
Starost	65.12±7.57	64.60±8.40	0.17	65.07±7.43	65.27±8.37	0.70
Muškarci	428 (75.4)	1315 (79.4)	0.045	335 (78.1)	335 (78.1)	>0.99
BMI	28.12±4.09	28.13±4.01	0.98	28.28±4.08	27.96±4.37	0.28
DM	236 (41.5)	659 (39.8)	0.46	175 (40.8)	175 (40.8)	>0.99
Insulin	97 (17.1)	278 (16.8)	0.87	69 (16.1)	64 (14.9)	0.64
Lečena HTA	543 (95.6)	1584 (95.6)	>0.99	420 (97.9)	420 (97.9)	>0.99
Pušenje	296 (52.1)	1082 (65.3)	<0.001	225 (52.4)	237 (55.3)	0.12
PVB	52 (9.2)	274 (16.5)	<0.001	24 (5.6)	24 (5.6)	>0.99
Skoriji IM (< 90 dana)	80 (15.3)	272 (16.4)	0.54	59 (13.8)	69 (16.1)	0.34
Raniji IM (> 90 dana)	287 (50.5)	827 (49.9)	0.80	210 (49.0)	200 (46.6)	0.49
Raniji CVI	41 (7.2)	106 (6.4)	0.50	21 (4.9)	21 (4.9)	>0.99
HOBP	38 (6.7)	81 (4.9)	0.10	13 (3.0)	13 (3.0)	>0.99
HBB	299 (52.6)	774 (46.7)	0.017	213 (49.7)	204 (47.6)	0.18
SI	20 (3.5)	96 (5.8)	0.036	11 (2.6)	19 (4.4)	0.14
LKEF	46.34±11.34	44.22±11.37	<0.001	46.63±10.74	46.13±10.78	0.49
Ranija AF	39 (6.9)	45 (2.7)	<0.001	7 (1.6)	7 (1.6)	>0.99
Ranija PCI	80 (14.1)	267 (16.1)	0.25	62 (14.5)	71 (16.6)	0.39
EuroSCORE II	1.47 (0.50-28.07)	1.49 (0.0-26.49)	0.33	1.38 (0.5-10.81)	1.34 (0-13.07)	0.78

Vrednosti su prikazane kao n (%) ili kao srednja vrednost ± SD/medijana (min-max).

AF, atrijalna fibrilacija; BMI, body mass index; CVI, cerebrovaskularni incident; DM, diabetes mellitus; EuroSCORE II, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; IM, infarkt miokarda; HBB, hronična bubrežna bolest; HOBP, hronična opstruktivna bolest pluća; HTA, hipertenzija; LKEF, ejeckiona frakcija leve komore; PSM, propensity score matching; PVB, periferna vaskularna bolest; SI, srčana insuficijencija; SVAP, smernicama vođena antibiotska profilaksa.

*Operacija rađena zbog urgentnog medicinskog stanja.

**IABP plasirana pre ili nakon CPB.

Tabela 10. Operativne karakteristike bolesnika sa izolovonom hiruškom revaskularizacijom miokarda, tretiranih ili netretiranih SAVP protokolom, pre i nakon PSM.

Operativne karakteristike	Pre PSM			Posle PSM		
	SVAP N=568	Ne-SVAP N=1657	<i>P</i> vrednost	SVAP N=429	Ne-SVAP N=429	<i>P</i> vrednost
Hitna operacija*	116 (20.4)	341 (20.6)	0.94	76 (17.7)	76 (17.7)	>0.99
IABP **	5 (0.9)	17 (1.0)	0.20	1 (0.2)	6 (1.4)	0.058
CPB	83.0 (0-270)	79.0 (26.0-277)	0.024	82 (32-120)	80 (32-180)	0.55
≥ 1 arterijski graft	559(98.4)	1636 (98.7)	0.57	426 (99.3)	426 (99.3)	>0.99
SITA	516 (90.8)	1553 (93.7)	0.020	412 (96.0)	412 (96.0)	>0.99
BITA	36 (6.3)	81 (4.9)	0.18	14 (3.3)	14 (3.3)	>0.99
RA	44 (7.7)	154 (9.3)	0.26	27 (6.3)	27 (6.3)	>0.99
Samo SVG-i	9 (1.6)	21 (1.3)	0.572	0	3 (0.7)	0.083

Vrednosti su prikazane kao n (%) ili kao srednja vrednost ± SD/medijana (min-max).

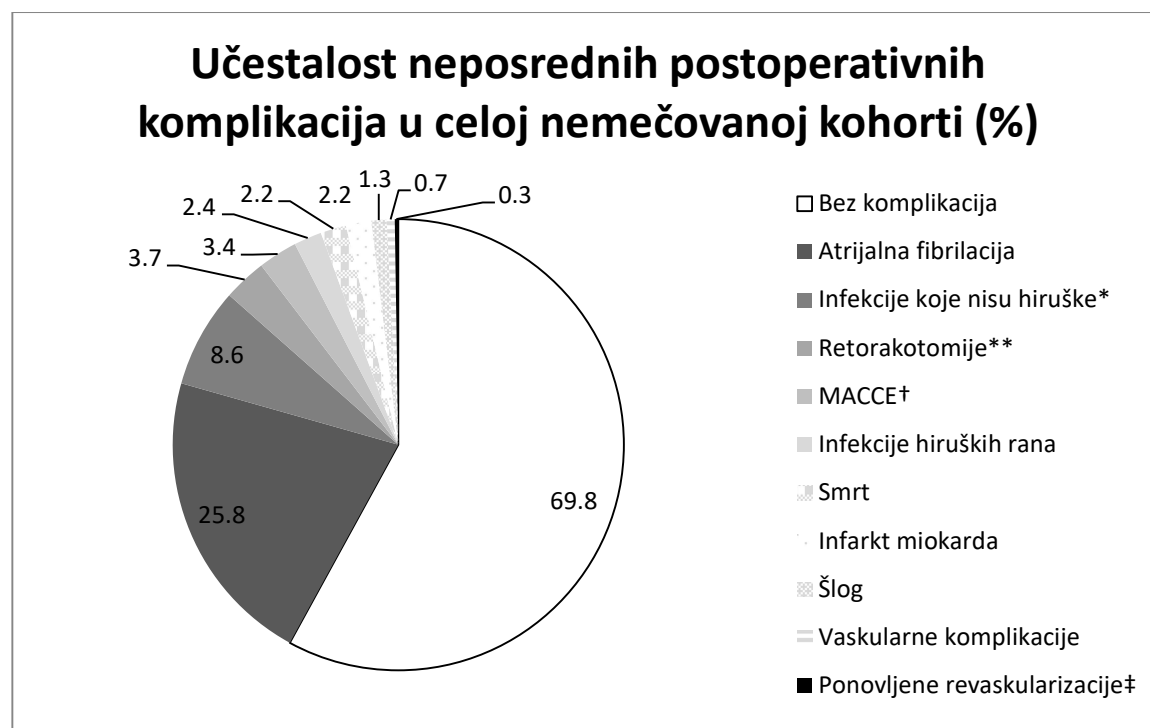
BITA, Bilateral internal thoracic artery; CPB, kardio-pulmonalni bajpas; IABP, intra-aortna balon pumpa; PSM, propensity score matching; RA, radijalna arterija; SITA, single internal thoracic artery; SI, srčana insuficijencija; SVAP, smernicama vođena antibiotska profilaksa; SVG, safena vena graft.

*Operacija rađena zbog urgentnog medicinskog stanja.

**IABP plasirana pre ili nakon CPB.

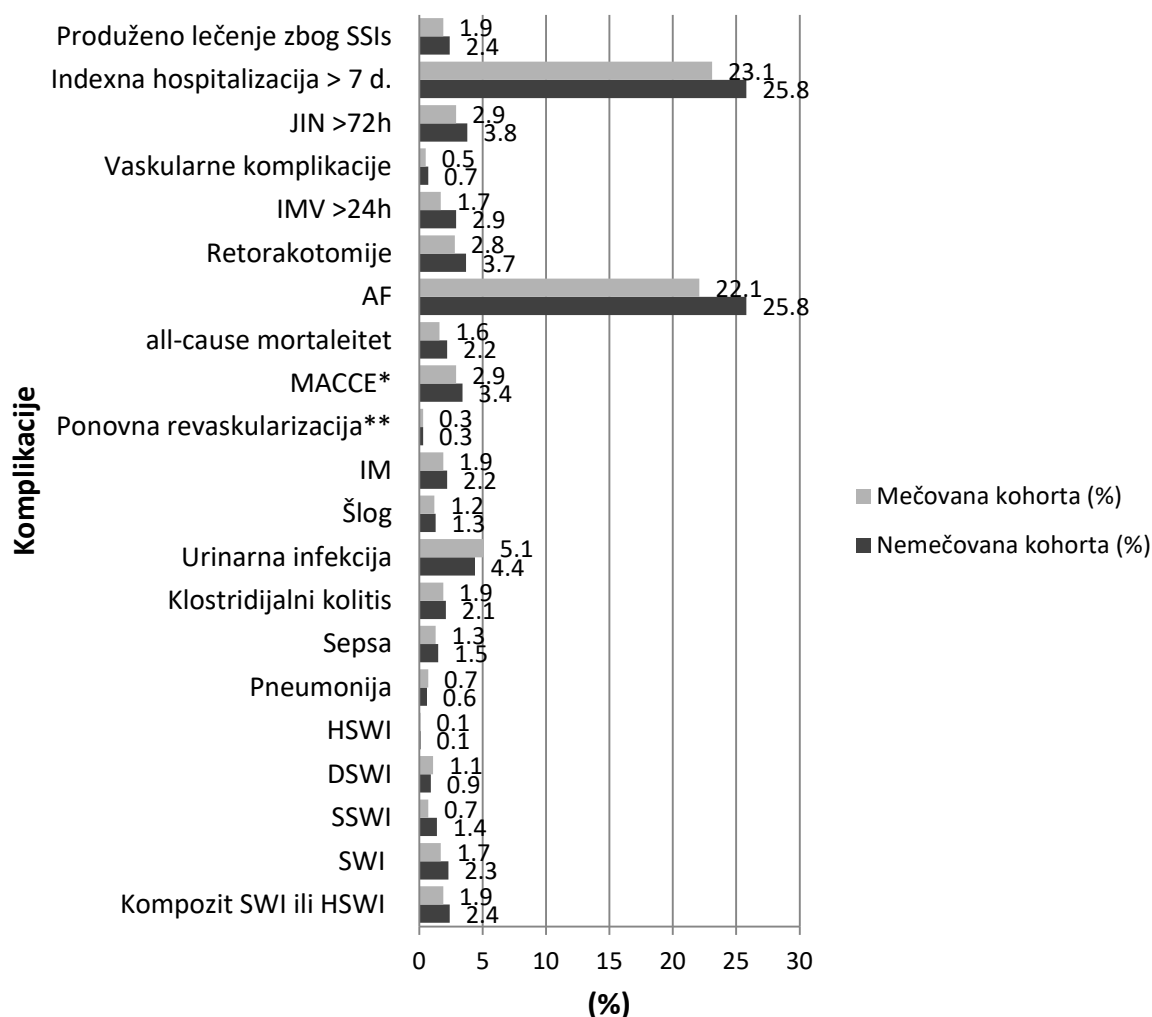
4.3. NEPOSREDNI POSTOPERATIVNI DOGAĐAJI

Gledajući celu kohortu nemečovanih bolesnika, “all-cause” postoperativni mortalitet je bio 2.2 % (n = 49). Najučestalija postoperativna komplikacija je bila “de novo” atrijalna fibrilacija, koja se javila u 25.9 % (n = 575) bolesnika nakon hiruške revaskularizacije miokarda, odmah za njom po učestalosti su bile ne-hiruške infekcije, retorakotomije zbog hemoragijskih komplikacija i infekcije hiruških rana [8.6 % (n = 192), 3.7% (n = 82), 2.4 % (n = 53), istim redosledom kako je navedeno]. Infekcije hiruških rana su bile među najučestalijim postoperativnim komplikacijama neposredno nakon hiruške revaskularizacije miokarda, sa sledećom distribucijom učestalosti: SSWI 60.4 %, DSWI 35.8 %, HSWI 3.8 % svih hiruških infekcija. Postoperativni infarkt miokarda je registrovan kod 2.2 % (n = 48) bolesnika, a postoperativni šlog kod 1.3% (n = 30) bolesnika. Potreba za ponovnom revaskularizacijom miokarda, bilo hiruškom ili perkutanom, neposredno nakon hiruške revaskularizacije miokarda je registrovana kod 0.3 % (n = 6) bolesnika. Opservirana stopa udruženih glavnih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih neželjenih događaja - MACCE događaj (smrt ili šlog ili infarkt miokarda ili ponovljena revaskularizacija) je bila 3.4 % (n = 75). Grafički prikaz distribucije neposrednih postoperativnih komplikacija u celoj nemečovanoj kohorti je dat na Slici 9. Slična distribucija neposrednih postoperativnih komplikacija je dobijena nakon mečovanja bolesnika, a uporedni prikazi stopa neposrednih postoperativnih komplikacija u celoj nemečovanoj i mečovanoj kohorti bolesnika je dat na slici 10.



Slika 9. Opservirane stope postoperativnih komplikacija neposredno nakon izolovane hiruške revaskularizacije miokarda u celoj nemečovanoj kohorti. (Vrednosti su prikazane kao %. MACCE, major adverse cardiac and cerebrovascular events. *urinarne infekcije, pneumonija, sepsa, klostridijalni colitis; **retorakotomije zbog hemoragijskih komplikacija; †smrt ili šlog ili infarkt miokarda ili ponovljene revaskularizacije; ‡hirurške ili perkutane revaskularizacije miokarda.)

Učestalost postoperativnih događaja u obe kohorte



Slika 10. Komplikacije neposredno nakon izolovane hiruške revaskularizacije miokarda na celoj nemečovanoj (N=2225) i mečovanoj kohorti (N=858).

Vrednosti su prikazane kao (%). AF, atrijalna fibrilacija; IM, infarkt miokarda; IMV, intermittent mandatory ventilation; MACCE, major adverse cardiac and cerebrovascular event; SWI, sternal wound infection, SSWI: superficial sternal wound infection, površna infekcija sternalne rane; DSWI: deep sternal wound infection, duboka infekcija sternalne rane; HSWI: harvest site wound infection, infekcija mesta sa kojeg se uzima graft.

* smrt ili infarkt miokarda ili šlog ili ponovna revaskularizacija.

** ponovna hiruška ili perkutana revaskularizacija.

Hospitalni neposredni postoperativni događaji i dužina lečenja su prikazani u Tabelama 11 i 12. Primena SVAP protokola nije uticala na “in-hospital” mortalitet, tj. nije bilo razlike u smrtnosti bilo kojeg uzroka između SVAP i ne-SVAP grupe u obe kohorte [nemečovana kohorta (1.6 % vs. 2.1 %, $p = 0.41$) i mečovana kohorta (1.2 % vs. 2.1 %, $p = 0.28$)]. Adherenca prema SVAP je dovela do smanjenja stope bilo koje hiruške infekcije od 1.6 % i 0.9 %, redom, u nemečovanoj i mečovanoj kohorti, tj. bila je povezana sa smanjenjem stope kompozitnog događaja SWI ili HSWI [nemečovana kohorta (1.2 % vs. 2.8 %, $p = 0.037$) i mečovana kohorta (0.9 % vs. 2.8 %, $p = 0.043$)]. Takođe je uočen i nesignifikantni trend smanjenja infekcija sternalnih rana (SWI) koje su se manifestovale odmah tokom indexne hospitalizacije (1.2 % vs. 2.7 %, $p = 0.051$), koji je i nakon PSM ostao nesignifikantan (Tabela 11). Učestanost produženog hospitalnog lečenja zbog hiruških infekcija je takođe bila značajno redukovana za 1.6 % u nemečovanoj i 0.9 % u mečovanoj kohorti (Tabela 11).

Iz prikaza Tabele 12 se vidi da je primena SVAP protokola, tj. adherence prema HAP preporučenoj u smernicama, takođe uticala na smanjenje stopa produženog hospitalnog lečenja od 6.3 % u nemečovanoj i 7 % u mečovanoj kohorti, tj. bila je povezana sa smanjenjem učestalosti produžene indexne hospitalizacije [nemečovana kohorta (21.1 vs. 27.4 %, $p = 0.003$), mečovana kohorta (19.6 vs. 26.6 %, $p = 0.015$)]; a prosečna dužina hospitalizacije među bolesnicima tretiranih SVAP protokolom je bila značajno kraća za 1 dan u nemečovanoj i mečovanoj kohorti ($p < 0.001$).

Tabela 11. Hospitalni neposredni postoperativni nepovoljni događaji nakon izolovone hiruške revaskularizacije mikorda, kod bolesnika tretiranih ili netretiranih SVAP protokolom, pre i posle PSM.

Komplikacije	Pre PSM			Posle PSM		
	SVAP N=568	Ne-SVAP N=1657	<i>P</i> vrednost	SVAP N=429	Ne-SVAP N=429	<i>P</i> vrednost
Infekcije						
Kompozit (SWI ili HSWI)	7 (1.2)	46 (2.8)	0.037	4 (0.9)	12 (2.8)	0.043
SWI	7 (1.2)	44 (2.7)	0.051	4 (0.9)	11 (2.6)	0.068
SSWI	5 (0.9)	27 (1.6)	0.120	2 (0.5)	4 (0.9)	0.41
DSWI	2 (0.3)	17 (1.1)	0.13	2 (0.5)	7 (1.6)	0.094
HSWI	0	2 (0.1)	>0.99	0	1 (0.2)	>0.99
Pneumonija	6 (1.1)	7 (0.4)	0.087	3 (0.7)	3 (0.7)	>0.99
Urinarne infekcije	31 (5.5)	67 (4.0)	0.16	25 (5.8)	19 (4.4)	0.35
Sepsa	10 (1.8)	24 (1.4)	0.60	5 (1.2)	6 (1.4)	0.76
<i>Clostridium difficile</i> kolitis	12 (2.1)	35 (2.1)	>0.99	10 (2.3)	6 (1.4)	0.31
Glavni nepovoljni srčani i cerebrovaskularni događaji						
“All-cause” mortalitet	15 (2.6)	34 (2.1)	0.41	5 (1.2)	9 (2.1)	0.28
Šlog	7 (1.2)	23 (1.4)	0.78	5 (1.2)	5 (1.2)	>0.99
IM	11 (1.9)	37 (2.2)	0.67	7 (1.6)	9 (2.1)	0.61
Ponovna revaskularizacija*	1 (0.2)	5 (0.3)	0.62	1 (0.2)	2 (0.5)	0.56
MACCE (Composit bilo koji predhodni)	18 (3.2)	57 (3.4)	0.76	12 (2.8)	13 (3.0)	0.84
Drugi nepovoljni događaji						
Re-torakotomije†	21 (3.7)	61 (3.7)	0.99	14 (3.3)	10 (2.3)	0.31
PostOP AF	132 (23.1)	443 (26.7)	0.011	90 (21.0)	100 (23.3)	0.41
Produžena IMV (>24h)	17 (3.0)	47 (2.8)	0.85	5 (1.2)	10 (2.3)	0.19
Vaskularne komplikacije	4 (0.7)	11 (0.7)	0.92	1 (0.2)	3 (0.7)	0.32

Vrednosti su prikazane kao n (%). AF, atrijalna fibrilacija; IM, infarkt miokarda; IMV, intermittent mandatory ventilation; MACCE, major adverse cardiac and cerebrovascular event; SWI, sternal wound infection, SSWI: superficial sternal wound infection, površna infekcija sternalne rane; DSWI: deep sternal wound infection, duboka infekcija sternalne rane; HSWI: harvest site wound infection, infekcija mesta sa kojeg se uzima graft; PSM, propensity score match; SVAP, smernicama vođena antibiotska profilaksa.

*ponovna hiruška ili perkutana revaskularizacija

†retorakotomije zbog hemoragijskih komplikacija

Tabela 12. Dužina ukupnog bolničkog lečenja i lečenja u jedinici intenzivne nege, nakon izolovane hiruške revaskularizacije mikorda, kod bolesnika tretiranih ili netretiranih SVAP protokolom, pre i posle PSM.

Dužina lečenja	Pre PSM			Posle PSM		
	SVAP N=568	Ne-SVAP N=1657	P vrednost	SVAP N=429	Ne-SVAP N=429	P vrednost
JIN > 72h	37 (6.5)	47 (2.8)	<0.001	15 (3.5)	10 (2.3)	0.31
PostOP lečenje (dani)	6 (3-120)	7 (2-210)	<0.001	6 (3-120)	7 (3-179)	<0.001
Lečenje >7 dana	120 (21.1)	454 (27.4)	0.003	84 (19.6)	114 (26.6)	0.015
Produženo lečenje zbog SSIs	7 (1.2)	46 (2.8)	0.037	4 (0.9)	12 (2.8)	0.043

Vrednosti su prikazane kao n (%) ili kao srednja vrednost $\pm$ SD/medijana (min-max). JIN, jedinica intenzivne nege; PostOP, postoperativno; PSM, propensity score matching; SSIs, surgical site infections; SVAP, smernicama vođena antibiotska profilaksa.

4.4. UTICAJ SVAP – PROTOKOLA NA RANE REHOSPITALIZACIJE U 30 DANA

Od svih preživelih bolesnika nakon izolovane hiruške revaskularizacije miokarda, u 30 dana od otpusta je umrlo još 42 bolesnika u celoj nemečovanoj kohorti, 11 bolesnika iz SVAP grupe i 31 iz ne-SVAP grupe, kao i 13 bolesnika iz mečovane grupe (7 iz SVAP grupe i 6 iz ne-SVAP grupe). Nakon izolovane hiruške revaskularizacije miokarda stopa 30-dnevnog mortaliteta u celoj nemečovanoj grupi je bila 4.1 % (n = 91), a u mečovanoj grupi 3.1 % (n = 27). Primena SVAP protokola nije uticala na 30 – dnevni mortalitet bilo kog uzroka (“all-cause”), nezvezano za PSM, međugrupna razlika je nesignifikantna, kako u nemečovanoj kohorti [4.6 % (n = 26) vs. 3.9 % (n = 65), $p = 0.50$], tako i u mečovanoj kohorti [2.8 % (n = 12) vs. 3.5 % (n = 15), $p = 0.56$].

Nakon implementacije SVAP protokola, ukupna stopa ranih rehospitalizacija bilo kog uzroka u 30 dana nakon završetka indexne hospitalizacije se značajno smanjila (11.3 % vs. 17.2 %, $p = 0.001$), sa redukcijom učestalosti od 5.9 % u nemečovanoj i 4.4 % u mečovanoj kohorti (Tabela 13). Takođe je nađena i nesignifikantna tendencija smanjenja ranih rehospitalizacija zbog infekcija hiruških rana (7.4 % vs. 10.0 %, $p = 0.069$). Uočena je inverzna povezanost primene SVAP protokola i incidence ranih rehospitalizacija zbog dubokih infekcija grudne rane (3.2 % vs. 0.7 %, $p < 0.001$), dok u odnosu na rane rehospitalizacije uzrokovane drugim tipovima hiruških infekcija (SSWI i HSWI) nije bilo razlike (Tabela 13). Nakon prilagođavanja prema bazičnim kovarijansama, opservirani rezultati su ostali statistički značajni u korist SVAP protokola za ukupnu stopu svih ranih rehospitalizacija u 30 dana od otpusta, ali redukcija kompozitnog događaja (SWI ili HSWI) za hiruške infekcije nije dostigla statističku značajnost (Tabela 13).

Tabela 13. Rane rehospitalizacije u 30 dana nakon hiruške revaskularizacije miokarda, ukupne i samo uzrokovane hiruškim infekcijama, u grupi bolesnika tretiranih ili netretiranih SVAP protokolom, pre i posle PSM.

Rane rehospitalizacije	Pre PSM			Posle PSM		
	SVAP N=549	Ne-SVAP N=1604	P vrednost	SVAP N=429	Ne-SVAP N=429	P vrednost
Bilo koja rehospitalizacija	64 (11.3)	285 (17.2)	0.001	48 (11.2)	67 (15.6)	0.048
Kompozit SWI ili HSWI	42 (7.4)	166 (10.0)	0.069	30 (7.0)	41 (9.6)	0.18
Samo HSWI	7 (1.2)	51 (3.1)	0.017	6 (1.4)	15 (3.5)	0.048
Samo SWI	35 (6.4)	115 (7.2)	0.52	24 (5.6)	26 (6.1)	0.78
DSWI	18 (3.2)	12 (0.7)	<0.001	12 (2.8)	2 (0.5)	0.007
SSWI	17 (3.0)	103 (6.2)	0.003	12 (2.8)	24 (5.6)	0.042

Vrednosti su prikazane kao n (%). PSM, propensity score matching; DSWI, deep sternal wound infection; HSWI, harvesting site wound infection; SSWI, superficial sternal wound infection; SVAP, smernicama vođena antibiotska profilaksa; SWI, sternal wound infection.

4.5. PREDIKTORI NEPOVOLJNIH POSTOPERATIVNIH DOGAĐAJA

4.5.1. PREDIKTORI INFEKCIJA HIRUŠKIH RANA

U multivarijantnoj analizi, neprimenjivanje SVAP protokola vs. primanjivanje SVAP protokola nije postiglo statističku značajnost za infekcije hiruških rana koje su se manifestovale u indexnoj hospitalizaciji neposredno nakon izolovane hiruške revaskularizacije miokarda (odnos verovatnoća [OR] = 2.88, 95 % interval poverenja [CI] 0.91-9.07; $p = 0.073$). Multivarijantna analiza je pokazala da su ženski pol i veći BMI (povećanje po 1 kg/m^2) nezavisni prediktori nastanka bilo koje hiruške infekcije, tj. kompozitnog događaja (SWI ili HSWI), kao i za nastanak samo infekcija sternalnih rani, dok je postojanje HOBP nezavisni prediktor za nastanak infekcija mesta uzimanja graftova (HSWI) tokom indexne hospitalizacije u nemečovanoj kohorti. (Tabela 14) U mečovanoj kohorti čak i univarijantna analiza nije pokazala značajnu vezu ni sa jednim od mogućih prediktora za hiruške infekcije koje su se manifestovale odmah tokom indexne hospitalizacije.

Tabela 14. Nezavisni prediktori infekcija hiruških rana neposredno nakon hiruške revaskularizacije miokarda u indexnoj hospitalizaciji, u celoj nemečovanoj kohorti.

	OR (95% CI)	P-Vrednost
Kompozitni događaj (SWI ili HSWI)		
Ne-SVAP vs. SVAP	2.88 (0.91-9.07)	0.073
Ženski pol	3.28 (1.16-9.23)	0.025
BMI na 1 kg/m^2 povećanje	1.13 (1.04-1.24)	0.003
Samo SWI		
Ženski pol	3.41 (1.21-9.62)	0.021
BMI na 1 kg/m^2 povećanje	1.11 (1.02-1.21)	0.011
Samo HSWI		
HOBP	7.51 (1.26-28.49)	0.032

BMI, body mass index; HOBP, hronična opstruktivna bolest pluća; HSWI, harvesting site wound infection; SVAP, smernicama vođena antibiotska profilaksa; SWI, sternal wound infection.

Nezavisni prediktori za nastanak infekcija hiruških rana zbog kojih bolesnici moraju da budu rehospitalizovani u 30 dana nakon indexne hospitalizacije, u nemečovanoj kohorti, su bili gotovo identični identifikovanim prediktorima hiruških infekcija u indexnoj hospitalizaciji, osim što je multivarijantna analiza identifikovala i predhodni CVI, kao dodatni nezavisni prediktor (OR = 2.74, 95 % CI: 1.17-6.44; $p = 0.020$) (Tabela 15). U odvojenim modelima, rezultati su bili slični, mada su ženski pol i veći BMI bili visoko prediktivni za nepovoljne događaje. Treba reći da je multivarijantni model skoro pa pokazao, da se neprimenjivanje SVAP protokola može smatrati nezavisnim prediktorom ranih rehospitalizacija u 30 dana zbog HSWI (OR = 2.57, 95 % CI: 0.98-6.67; $p = 0.054$) (Tabela 15). Veći rizik od ranih rehospitalizacija zbog bilo koje hiruške infekcije (kompozit SWI ili HSWI) u mečovanoj kohorti, su bile značajno povezane sa lošijom funkcijom bubrega [svako smanjenje klirensa kreatinina (KK) ispod 50 ml/min, uključujući i bolesnike na dijalizi] i sa manjim brojem arterijskih graftova tokom hiruške revaskularizacije [(OR = 0.54, 95 % CI: 0.31-0.92; $p = 0.023$), (OR = 0.31, 95 % CI: 0.11-0.87; $p = 0.027$), redom kako je navedeno]. U odvojenim modelima multivarijantna analiza nije definisala ni jedan značajni prediktor i ako je univarijantna analiza ukazala na značajnu vezu lošije funkcije bubrega (KK < 50 ml/min), uključujući i terminalnu bubrežnu slabost, sa većim rizikom od infekcija sternalnih rana (OR = 0.51, 95 % CI: 0.27-0.98; $p = 0.043$), kao i na značajnu vezu pušenja sa većim rizikom od HSWI (OR = 4.30, 95 % CI: 1.26-14.72; $p = 0.02$).

Tabela 15. Nezavisni prediktori ranih rehospitalizacija uzrokovanim infekcijama hiruških rana u 30 dana nakon hiruške revaskularizacije miokarda, u celoj nemečovanoj kohorti.

	OR (95% CI)	P-Vrednost
Kompozitni događaj (SWI ili HSWI)		
Ženski pol	4.12 (2.46-6.90)	<0.001
BMI na 1 kg/m ² povećanje	1.11 (1.05-1.17)	<0.001
Predhodni šlog	2.74 (1.17-6.44)	0.020
Samo SWI		
Ženski pol	5.63 (3.07-10.32)	<0.001
BMI na 1 kg/m ² povećanje	1.11 (1.05-1.18)	<0.001
Samo HSWI		
Ne-SVAP vs. SVAP	2.57 (0.98-6.67)	0.054
Predhodni šlog	4.98 (1.59-15.69)	0.006

BMI, body mass index; HOBP, hronična opstruktivna bolest pluća; HSWI, harvesting site wound infection; SVAP, smernicama vođena antibiotska profilaksa; SWI, sternal wound infection.

4.5.2. PREDIKTORI POSTOPERATIVNOG MORTALITETA

Nezavisni prediktori neposrednog postoperativnog “in-hospital” mortaliteta, za bolesnike iz nemečovane kohorte, su godine starosti, prisustvo PVB, preboleli infarkt miokarda > 90 dana, EF LK < 40 %, nekoliko komorbiditeta (HOBP, terminalna bubrežna bolest-dijaliza, srčana slabost) i nekoliko procedura zavisnih karakteristika (IABP, dužina CPB, operacije u akutnom koronarnom sindromu). (Tabela 17) Nezavisni prediktori 30-dnevnog postoperativnog mortaliteta u nemečovanoj kohorti, iz grupe “bolesnik-zavisnih” karakteristika, su slični kao i za neposredni postoperativni mortalitet, osim što je multivarijantna analiza dodatno izdvojila EuroSCOR II u ovu grupu, dok su “procedura-zavisni” prediktori identični. (Tabela 17) Nakon primene PSM po varijablama opisanih u metodologiji istraživanja, izbalansirani su rizici za nastanak postoperativnih događaja, tako da je multivarijantna

analiza izdvojila neuporedivo manji broj prediktora. Nezavisni prediktori 30-dnevnog mortaliteta nakon izolovane hiruške revaskularizacije miokarda u mečovanoj kohorti su prikazani u Tabeli 16.

4.5.3. PREDIKTORI POSTOPERATIVNOG MORBIDITETA

Slično prediktorima mortaliteta, uočena je značajna povezanost srčane slabosti pre operacije, terminalne bubrežne bolesti i EuroSCORE II, sa povišenim rizikom za nastanak bilo koje neposredne postoperativne komplikacije u nemečovanoj kohorti, zajedno sa predhodnim CVI i još dva “procedura-zavisna” riziko-faktora - dužinom CPB i operacijom u AKS. (Tabela 17) U mečovanoj kohorti, čak ni univarijantna analiza nije pokazala značajnu vezu potencijalnih riziko-faktora sa nastankom postoperativnih komplikacija, što je posledica formiranja kohorte izbalansiranog rizika primenom PSM.

4.5.4. PREDIKTORI PRODUŽENOG POSTOPERATIVNOG LEČENJA

Neprimenjivanje SVAP protokola je u snažan prediktor nastanka produženog postoperativnog lečenja > 7 dana, u obe kohorte, nemečovanoj i mečovanoj, [(OR = 0.68, 95 % CI: 0.53-0.88; $p = 0.003$), (OR = 0.67, 95 % CI: 0.48-0.93; $p = 0.017$), redosledom kako je navedeno]. Dok su u mečovanoj kohorti identifikovana još dva nezavisna prediktora, komorbiditeti srčana slabost i hronična bubrežna bolest (Tabela 16), u nemečovanoj kohorti ih je znatno više (ženski pol, godine starosti, prethodni cerebrovaskularni incident, HOBP, dijaliza, EF LK < 40 %, EuroSCORE II, IABP, trajanje CPB). (Tabela 17) Kako se iz tabelarnog prikaza vidi, to su gotovo svi prediktori za postoperativni morbiditet, uz još dve demografske karakteristike – godine starosti i ženski pol, kao i jednu „bolesnik-zavisnu“ karakteristiku - sniženu sistolnu funkciju leve komore i jednu „procedera-zavisnu“ karakteristiku - perioperativnu upotrebu IABP.

4.5.5. PREDIKTORI RANIH POSTOPERATIVNIH REHOSPITALIZACIJA

Ne primenivanje SVAP protokola je u veoma značajnoj vezi sa povećanim rizikom za nastanak ranih rehospitalizacija bilo kog uzroka, u 30 dana nakon izolovane hiruške revaskularizacije miokarda, u obe kohorte, nemečovanoj i mečovanoj [(OR = 0.58, 95 % CI: 0.43-0.79; $p < 0,001$), (OR = 0.66, 95 % CI: 0.44-0.99; $p = 0.043$), redosledom kako je navedeno]. Ostali nezavisni prediktori ranih rehospitalizacija u 30 dana nakon hiruške revaskularizacije miokarda u nemečovanoj kohorti su ženski pol, lečenje insulinom, srčana slabost pre operacije i dužina CPB (Tabela 17), kao i infarkt miokarda u period preko 90 dana pre operacije u mečovanoj kohorti (Tabela 16).

Tabela 16. Nezavisni prediktori „in-hospital“ i 30-dnevnog mortaliteta, produžene indexne hospitalizacije i ranih rehospitalizacija bilo kog uzroka, u mečovanoj kohorti.

Događaj	Prediktori	OR (95% CI)	P-Vrednost
“In-hospital” mortalitet	Srčana slabost preOP	6.99 (1.65-29.61)	0.008
	IABP	27.11 (4.47-174.20)	<0,001
30-dnevni mortalitet	Srčana slabost preOP	3.86 (1.10-13.61)	0.035
	IABP	20.26 (3.45-118.99)	0.001
Produžene hospitalizacije	Ne-SVAP vs. SVAP	0.67 (0.48-0.93)	0.017
	Srčana slabost preOP	3.33 (1.53-7.26)	0.002
	HBB	1.48 (1.04-2.09)	0.027
Bilo koja rana rehospitalizacija	ne-SVAP vs. SVAP	0.66 (0.44-0.99)	0.043
	IM > 90 dana	1.62 (1.09-2.42)	0.018

CI, confidential interval; HBB, hronična bubrežna bolest; IM, infarkt miokarda; OP, operacija; OR, odds ratio; SVAP, smernicama vođena antibiotska profilaksa.

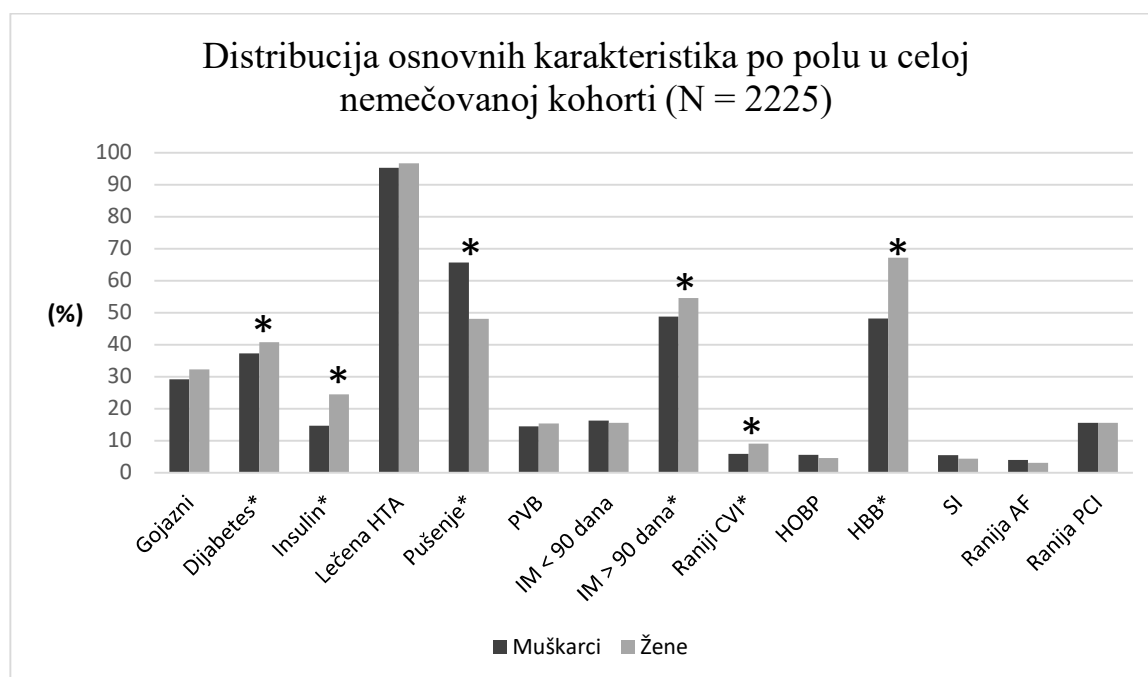
Tabela 17. Nezavisni prediktori „in-hospital“ i 30-dnevnog mortaliteta, postoperativnih komplikacija, produžene indexne hospitalizacije i ranih rehospitalizacija bilo kog uzroka, u nemečovanoj kohorti.

Događaj	Prediktori	OR (95% CI)	P-Vrednost
“In-hospital” mortalitet	Godine starosti	1.07 (1.02-1.13)	<0,001
	PVB	2.77 (1.29-5.54)	0.008
	IM > 90 dana	2.35 (1.03-5.34)	0.042
	HOBP	2.77 (1.13-6.77)	0.025
	Srčana slabost preOP	3.77 (1.69-8.42)	0.001
	TBB (dijaliza)	20.08 (0.47-97.88)	<0,001
	EF LK < 40 %	2.37 (1.12-5.01)	0.024
	IABP	9.71 (3.25-29.04)	<0,001
	CPB	1.01 (1.01-1.02)	0.009
	Operisani u AKS	3.90 (1.27-12.01)	0.018
30-dnevni mortalitet	Godine starosti	1.06 (1.03-1.10)	0.001
	PVB	2.19 (1.29-3.74)	0.004
	Srčana slabost preOP	3.59 (1.87-6.87)	<0,001
	TBB (dijaliza)	8.01 (1.87-34.20)	0.005
	EuroSCORE II	1.09 (1.01-1.17)	0,042
	IABP	7.32 (2.60-20.64)	<0,001
	CPB	1.01 (1.01-1.02)	0.015
	Operisani u AKS	3.31 (1.44-7.60)	0.005
Postoperativne komplikacije	Predhodni CVI	1.56 (1.07-2.23)	0.019
	Srčana slabost preOP	1.72 (1.12-2.63)	0.013
	TBB (dijaliza)	41.74 (5.44-320.36)	<0,001
	EuroSCORE II	1.17 (1.09-1.26)	<0,001
	CPB	1.01 (1.01-1.02)	0.001
	Operisani u AKS	1.65 (1.09-2.51)	0.019
Produžene hospitalizacije	Ne-SVAP vs. SVAP	0.68 (0.53-0.88)	0.003
	Ženski pol	1.28 (1.01-1.66)	0.048
	Starost	1.04 (1.02-1.05)	<0,001
	Predhodni CVI	1.63 (1.11-2.34)	0.014
	HOBP	1.66 (1.09-2.53)	0.018
	Srčana slabost preOP	2.38 (1.53-3.68)	<0,001
	TBB (dijaliza)	3.45 (1.24-9.58)	0.017
	EF LK < 40 %	1.37 (1.09-1.73)	0.007
	EuroSCORE II	1.12 (1.04-1.20)	0.001
	IABP	5.73 (1.78-18.48)	0.003
	CPB	1.01 (1.01-1.02)	<0,001
Bilo koja rana rehospitalizacija	ne-SVAP vs. SVAP	0.58 (0.43-0.79)	<0,001
	Ženski pol	1.82 (1.38-2.39)	<0,001
	Diabetes Mellitus (insulin)	1.68 (1.26-2.24)	<0,001
	Srčana slabost preOP	1.91 (1.17-3.12)	0.010
	CPB	1.005 (1.01-1.02)	0.011

AKS, akutni koronarni sindrom; CI, confidential interval; CPB, cardiopulmonary bypass; CVI, cerebro-vaskularni incident; EF LK, ejekciona frakcija leve komore; EuroSCORE II, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; HOBP, hronična opstruktivna bolest pluća; IABP, intraortna balon pumpa; IM, infarkt miokarda; TBB, terminalna bubrežna bolest; OP, operacija; OR, odds ratio; PVB, periferna vaskularna bolest; SVAP, smernicama vođena antibiotska profilaksa.

4.6. RAZLIKE IZMEĐU MUŠKE I ŽENSKE POPULACIJE U CELOJ KOHORTI

Obzirom da je ženski pol bio značajno povezan sa povećanim rizikom od hiruških infekcija, produženog postoperativnog lečenja, kao i sa većom verovatnoćom nastanka bilo koje rane rehospitalizacije u 30 dana nakon izolovane hiruške revaskularizacije miokarda, urađena je uporedna analiza muške i ženske populacije u celoj kohorti. U celoj kohorti od 2225 bolesnika, je bilo 1743 (78.3 %) muškaraca i 482 (21.7 %) žena. Prosečna starost muške i ženske populacije se značajno razlikovala (64.14 ± 8.28 vs. 66.87 ± 7.51 , $p < 0.001$). Prosečan stepen uhranjenosti među osobama oba pola je bila slična (28.09 ± 3.92 vs. 28.26 ± 4.41 , $p = 0.44$), sa velikom većinom prehranjenih i gojaznih, bez razlike među polovima. (Tabela 18) Prosečna sistolna funkcija leve komore je bila nešto lošija u muškoj populaciji (44.11 ± 11.48 vs. 47.11 ± 10.79 , $p < 0.001$). Razlika u funkcionalnom statusu je takođe bila značajno povezana sa polom ($p < 0.001$). Prosečan prediktivni mortalitet među muškarcima je bio značajno niži u odnosu na žene [1.35 (0-26.49) vs. 1.99 (0.55-28.07), $p < 0.001$]. U muškoj populaciji je bilo značajno manje dijabetičara, naročito onih na insulinskoj terapiji, kao i bolesnika sa hroničnom bubrežnom bolešću, bolesnika sa prednodnim šlogom i predhodnim infarktom miokarda u periodu preko tri meseca, ali je bilo značajno više pušača, dok se u ostalim osnovnim karakteristikama nije uočila razlika između polova. (Tabela 18) Uporedni prikaz osnovnih karakteristika između muške i ženske populacije je prikazan na slici 11.



Slika 11. Razlika u distribuciji osnovnih karakteristika između polova u celoj nemečovanoj kohorti.

(*Pokazana značajna razlika u distribuciji karakteristike između muške i ženske populacije. AF, atrijska fibrilacija; BMI, body mass index; CVI, cerebrovaskularni incident; DM, diabetes mellitus; EuroSCORE II, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; IM, infarkt miokarda; HBB, hronična bubrežna bolest; HOBP, hronična opstruktivna bolest pluća; HTA, hipertenzija; LK EF, ejekciona frakcija leve komore; PVB, periferna vaskularna bolest; SI, srčana insuficijencija.)

Tabela 18. Razlike među polovima u stopama osnovnih karakteristika bolesnika u celoj nemečovanoj kohorti.

Osnovne karakteristike	Total N = 2225	Muškarci n = 1743		Žene n = 482		P vrednost
	N (%)	n (%)	n/N (%)	n (%)	n/N (%)	
Starost	64.73 ± 8.20	64.14 ± 8.28		66.87 ± 7.51		< 0.001
BMI	28.13 ± 4.03	28.09 ± 3.92		28.26 ± 4.41		0.44
Prehranjeni BMI 25-29.9 Kgm⁻²	1071 (48.1)	856 (49.1)	856/1071 (79.9)	215 (44.6)	215/1071 (20.1)	0.25
Gojazni BMI > 30 Kgm⁻²	664 (29.8)	508 (29.2)	508/664 (76.5)	156 (32.3)	156/664 (23.5)	0.25
DM	895 (40.2)	650 (37.3)	650/895 (72.6)	245 (40.8)	245/895 (27.4)	< 0.001
Insulin	375 (16.9)	257 (14.7)	257/375 (68.5)	118 (24.5)	118/375 (31.5)	< 0.001
Lečena HTA	2127 (95.6)	1661 (95.3)	1661/2127 (78.1)	466 (96.7)	466/2127 (21.9)	0.19
Pušenje	1378 (61.9)	1146 (65.7)	1146/1378 (83.2)	232 (48.1)	232/1378 (16.8)	< 0.001
PVB	326 (14.7)	252 (14.5)	252/326 (77.3)	74 (15.4)	74/326 (22.7)	0.62
IM < 90 dana	359 (16.1)	284 (16.3)	284/359 (79.1)	75 (15.6)	75/359 (20.9)	0.69
IM > 90 dana	1114 (50.1)	851 (48.8)	851/1114 (76.4)	263 (54.6)	263/1114 (23.6)	0.026
Raniji CVI	147 (6.6)	103 (5.9)	103/147 (70.1)	44 (9.1)	44/147 (29.9)	0.012
HOBP	119 (5.3)	97 (5.6)	97/147 (66.0)	22 (4.6)	22/147 (34.0)	0.43
HBB	1073 (48.2)	749 (43.0)	749/1073 (69.8)	324 (67.2)	324/1073 (30.2)	< 0.001
SI	116 (5.2)	95 (5.5)	95/116 (81.9)	21 (4.4)	21/116 (18.1)	0.42
LKEF	44.76 ± 11.40	44.11 ± 11.48		47.11 ± 10.79		< 0.001
Ranija AF	116 (5.2)	67 (4.0)	67/116 (57.6)	15 (3.1)	15/116 (42.4)	0.39
Ranija PCI	347 (15.6)	272 (15.6)	272/347 (78.4)	75 (15.6)	75/272 (21.6)	0.98
EuroSCORE II	1.48 (0-28.07)	1.35 (0-26.49)		1.99 (0.55-28.07)		< 0.001
NYHA klasa						
I	222 (9.98)	200 (11.5)	200/222 (90.1)	22 (4.6)	22/222 (9.9)	< 0.001
II	1683 (75.6)	1325 (76)	1325/1683 (78.7)	358 (74.3)	358/1683 (21.3)	
III	274 (12.3)	181 (10.4)	181/274 (66.1)	93 (19.3)	93/274 (33.9)	
IV	42 (1.9)	36 (2.1)	36/42 (85.7)	6 (1.2)	6/42 (14.3)	

Vrednosti su prikazane kao N (%), n (%), n/N (%) ili kao srednja vrednost ± SD/medijana (min-max), kako je prikladnije.

AF, atrijalna fibrilacija; BMI, body mass index; CVI, cerebrovaskularni incident; DM, diabetes mellitus; EuroSCORE II, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; IM, infarkt miokarda; HBB, hronična bubrežna bolest; HOBP, hronična opstruktivna bolest pluća; HTA, hipertenzija; LKEF, ejekciona frakcija leve komore; PVB, periferna vaskularna bolest; SI, srčana insuficijencija.

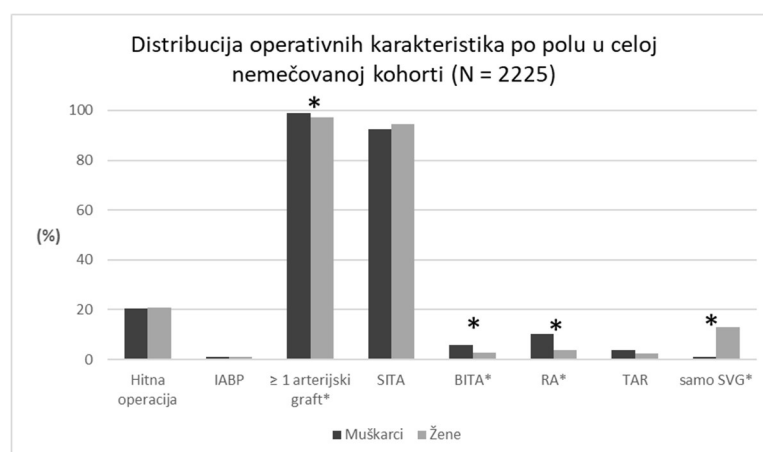
Grafički prikaz uporedne distribucije operativnih karakteristika unutar muške i ženske populacije je dat na Slici 12. Među muškarcima je bilo značajno više revaskularizovanih najmanje jednim arterijskim graftom, nego kod žena; kao i onih sa BITA graftom i dodatnim RA graftom uz LITA-LAD graft [1726 (99.0) vs. 469 (97.3), $p = 0.008$; 103 (5.9) vs. 14 (2.9), $p = 0.008$; 179 (10.3) vs. 19 (3.9), $p < 0.001$; redom kako je navedeno], a manje revaskularizovanih samo venskim graftovima [17 (1.0) vs. 13 (2.7), $p = 0.004$]; dok se ostale operativne karakteristike nisu razlikovale između muškaraca i žena. (Tabela 19)

Tabela 19. Razlike među polovima u operativnim karakteristikama u celoj nemečovanoj kohorti.

Operativne karakteristike	Total N = 2225	Muškarci n = 1743		Žene n = 482		P vrednost
	N (%)	n (%)	n/N (%)	n (%)	n/N (%)	
Hitna operacija*	457 (20.5)	356 (20.4)	356/457 (77.9)	101 (21.0)	101/457 (22.1)	0.79
IABP **	22 (1.0)	17 (1.0)	17/22 (77.3)	5 (1.0)	5/22 (22.7)	0.76
CPB	79.0 (0-277)	80.0 (0-277)		76.0 (0-270)		0.06
≥ 1 arterijski graft	2195 (98.7)	1726 (99.0)	1726/2195 (78.6)	469 (97.3)	469/2195 (21.4)	0.004
SITA	2069 (93.0)	1614 (92.6)	1614/2069 (78.0)	455 (94.4)	455/2069 (22.0)	0.19
BITA	117 (5.3)	103 (5.9)	103/117 (88.0)	14 (2.9)	14/117 (12.0)	0.008
RA	198 (8.9)	179 (10.3)	179/198 (90.4)	19 (3.9)	19/198 (9.6)	< 0.001
TAR	77 (3.5)	66 (3.8)	66/77 (85.7)	11 (2.3)	11/77 (14.3)	0.11
Samo SVG	30 (1.3)	17 (1.0)	17/30 (56.7)	13 (2.7)	13/30 (43.3)	0.004

Vrednosti su prikazane kao N (%), n (%), n/N (%) ili kao srednja vrednost ± SD/medijana (min-max), kako je prikladnije.

*Operacija rađena zbog urgentnog medicinskog stanja; **IABP plasirana pre ili nakon CP. BITA, Bilateral internal thoracic artery; CBP, kardio-pulmonalni bajpas; IABP, intra-aortna balon pumpa; RA, radijalna arterija; SITA, single internal thoracic artery; SI, srčana insuficijencija; SVG, Safena vena graft.

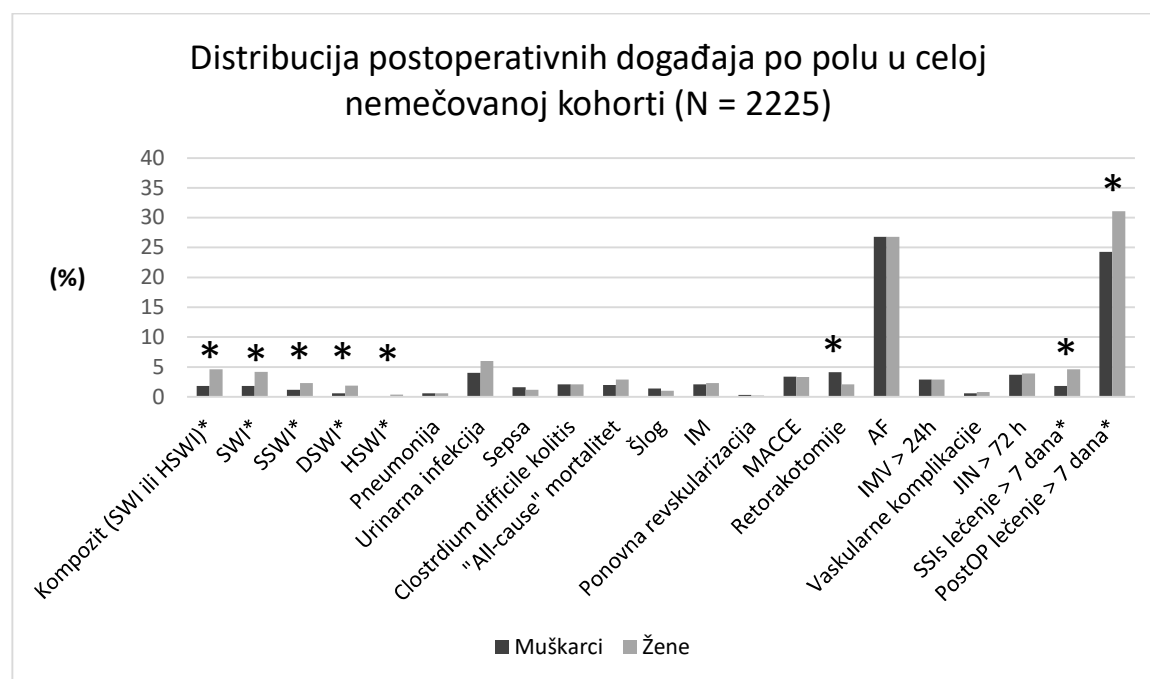


Slika 12. Distribucija operativnih karkterista među polovima u celoj nemečovanoj kohorti.

(*Utvrđena značajna razlika u distribuciji karakteristike između polova. BITA, Bilateral internal thoracic artery; CBP, kardio-pulmonalni bajpas; IABP, intra-aortna balon pumpa; RA, radijalna arterija; SITA, single internal thoracic artery; SI, srčana insuficijencija; SVG, Safena vena graft.)

Distribucija neželjenih postoperativnih događaja, tokom indexne hospitalizacije, nakon izolovane hiruške revaskularizacije miokarda, u muškoj i ženskoj populaciji je prikazana na slici 13. Učestalost retorakotomija zbog hemoragijskih komplikacija nakon hiruške revaskularizacije miokarda među muškom populacijom je bila značajno veća u odnosu na žensku [72 (4.1) vs. 10 (2.1), $p = 0.04$], za razliku od hiruških infekcija (kompozitni događaj SWI ili HSWI) koje su bile značajno učestalije među ženama [31 (1.8) vs. 22 (4.6), $p < 0.001$], kao i učestalost svake vrste infekcija hiruških rana zasebno, isto kao i postoperativno lečenje > 7 dana. (Tabela 20)

Stope mortaliteta nakon izolovane hiruške revaskularizacije miokarda se nisu razlikovale između muške i ženske populacije, kako za “in-hospital” postoperativni mortalitet [35 (2.0) vs. 14 (2.9), $p = 0.24$], tako ni za 30-dnevni postoperativni mortalitet [67 (3.8) vs. 24 (5.0), $p = 0.27$]. U 30 dana nakon završetka indexne hospitalizacije, zabeležena je značajno manja učestalost ranih rehospitalizacija među muškom populacijom, kako rehospitalizacija iz bilo kojeg razloga [240 (14.2) vs. 109 (23.7), $p < 0.001$], tako i ranih rehospitalizacija zbog hiruških infekcija [120 (7.1) vs. 88 (19.0), $p < 0.001$]. (Tabela 21) Distribucija događaja u 30 dana po završetku indexne hospitalizacije, nakon izolovane hiruške revaskularizacije miokarda, među polovima, je prikazana na slici 14.



Slika 13. Distribucija postoperativnih događaja među polovima u celoj nemećovanoj kohorti. (*Stope događaja unutar muške i ženske populacije značajno različite. †ponovna hiruška ili perkutana revaskularizacija. ‡retorakotomije zbog hemoragijskih komplikacija. AF, atrijalna fibrilacija; IM, infarkt miokarda; IMV, intermittent mandatory ventilation; JIN, jedinica intezivne nege; MACCE, major adverse cardiac and cerebrovascular event; SWI, sternal wound infection, površna infekcija sternalne rane; DSWI: deep sternal wound infection, duboka infekcija sternalne rane; HSWI: harvest site wound infection, infekcija mesta sa kojeg se uzima graft.)

Tabela 20. Razlike među polovima u stopama postoperativnih događaja u celoj nemečovanoj kohorti.

Postoperativni događaji	Total N = 2225	Muškarci n = 1743		Žene n = 482		P vrednost
	N (%)	n (%)	n/N (%)	n (%)	n/N (%)	
Infekcije						
Kompozit (SWI ili HSWI)	53 (2.4)	31 (1.8)	31/53 (58.5)	22 (4.6)	22/53 (41.5)	< 0.001
SWI	51 (2.3)	31 (1.8)	31/51 (60.8)	20 (4.2)	20/51 (39.2)	0.002
SSWI	32 (1.4)	21 (1.2)	21/32 (65.6)	11 (2.3)	11/32 (34.4)	0.08
DSWI	19 (0.9)	10 (0.6)	10/19 (52.6)	9 (1.9)	9/19 (47.4)	0.011
HSWI	2 (0.1)	0 (0.0)	0/2 (0.0)	2 (0.4)	2/2 (100)	0.047
Pneumonija	13 (0.6)	10 (0.6)	10/13 (76.9)	3 (0.6)	3/13 (23.1)	0.90
Urinarna infekcija	98 (4.4)	69 (4.0)	69/98 (70.4)	29 (6.0)	29/98 (29.6)	0.051
Sepsa	34 (1.5)	28 (1.6)	28/34 (82.4)	6 (1.2)	6/34 (17.6)	0.57
Clostridium difficile colitis	47 (2.1)	37 (2.1)	37/47 (36.8)	10 (2.1)	10/47 (21.3)	0.95
Glavni nepovoljni srčani i cerebrovaskularni događaji						
“All-cause” mortalitet	49 (2.2)	35 (2.0)	35/49 (71.4)	14 (2.9)	14/49 (28.6)	0.24
Šlog	30 (1.3)	25 (1.4)	25/30 (83.3)	5 (1.0)	5/30 (16.7)	0.66
IM	48 (2.2)	37 (2.1)	37/48 (77.1)	11 (2.3)	11/48 (22.9)	0.83
Ponovna revaskularizacija*	6 (0.3)	5 (0.3)	5/6 (83.3)	1 (0.2)	1/6 (16.7)	1.0
MACCE (Kompozit bilo koji predhodni)	75 (3.4)	59 (3.4)	59/75 (78.7)	16 (3.3)	16/75 (21.3)	0.94
Ostali nepovoljni događaji						
Re-torakotomije†	82 (3.7)	72 (4.1)	72/82 (87.8)	10 (2.1)	10/82 (12.2)	0.04
PostOP AF	575 (25.9)	446 (26.8)	446/575 (77.6)	129 (26.8)	129/575 (22.4)	0.61
IMV >24h	64 (2.9)	50 (2.9)	50/65 (78.1)	14 (2.9)	14/65 (21.9)	0.97
Vaskularne komplikacije	15 (0.7)	11 (0.6)	11/15 (73.3)	4 (0.8)	4/15 (26.7)	0.56
JIN > 72h	84 (3.8)	65 (3.7)	65/84 (65.8)	19 (3.9)	19/84 (22.6)	0.83
PostOP lečenje (dani)	7 (2-210)	7 (2-210)		7 (2-179)		0.02
PostOP lečenje >7 dana	574 (25.8)	424 (24.3)	424/574 (73.9)	150 (31.1)	150/574 (26.1)	0.003
Produženo lečenje zbog SSIs	53 (2.4)	31 (1.8)	31/53 (58.5)	22 (4.6)	22/53 (41.5)	< 0.001

Vrednosti su prikazane kao N (%), n (%), n/N (%) ili kao srednja vrednost $\pm$ SD/medijana (min-max), kako je prikladnije.

AF, atrijalna fibrilacija; IM, infarkt miokarda; IMV, intermittent mandatory ventilation; MACCE, major adverse cardiac and cerebrovascular event; SWI, sternal wound infection, SSWI: superficial sternal wound infection, površna infekcija sternalne rane; DSWI: deep sternal wound infection, duboka infekcija sternalne rane; HSWI: harvest site wound infection, infekcija mesta sa kojeg se uzima graft;

*ponovna hiruška ili perkutana revaskularizacija

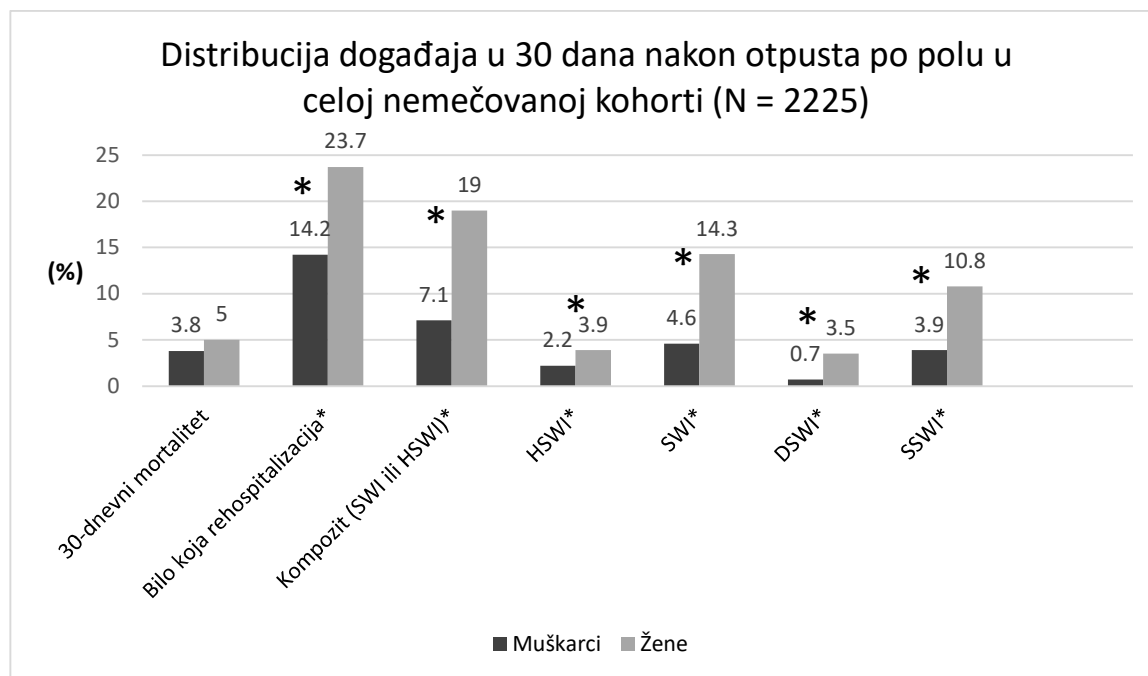
†retorakotomije zbog hemoragijskih komplikacija

Tabela 21. Razlike među polovima u stopama ranih rehospitalizacija u 30 dana po završetku indexne hospitalizacije nakon izolovane hiruške revaskularizacije miokarda u celoj nemečovanoj kohorti.

Rane rehospitalizacije	Total N = 2176	Muškarci n = 1708		Žene n = 468		P vrednost
	N (%)	n (%)	n/N (%)	n (%)	n/N (%)	
Bilo koja rehospitalizacija	349 (16.2)	240 (14.2)	240/349 (68.8)	109 (23.7)	109/349 (31.2)	< 0.001
Kompozit SWI ili HSWI	208 (9.6)	120 (7.1)	120/208 (57.7)	88 (19.0)	88/208 (42.3)	< 0.001
Samo HSWI	58 (2.6)	39 (2.2)	39/58 (67.2)	19 (3.9)	19/58 (32.8)	0.04
Samo SWI	150 (6.7)	81 (4.6)	81/150 (54.0)	69 (14.3)	69/150 (46.0)	< 0.001
DSWI	30 (1.3)	13 (0.7)	13/30 (43.3)	17 (3.5)	17/30 (56.7)	< 0.001
SSWI	120 (5.4)	68 (3.9)	68/120 (56.7)	52 (10.8)	52/120 (43.3)	< 0.001
30-dnevni mortalitet	91/2225 (4.1)	67/1743 (3.8)	67/91 (73.6)	24/482 (5.0)	24/91 (26.4)	0.27

Vrednosti su prikazane kao N (%), n (%), n/N (%), kako je prikladnije.

DSWI, deep sternal wound infection; HSWI, harvesting site wound infection; SSWI, superficial sternal wound infection; SWI, sternal wound infection.



Slika 14. Distribucija događaja u 30 dana po završetku indexne hospitalizacije, nakon izolovane hiruške revaskularizacije miokarda, među polovima u celoj nemečovanoj kohorti.

*Stope događaja unutar muške i ženske populacije značajno različite. Skraćenice kao u tabeli 21.

5. DISKUSIJA

Ova doktorska disertacija istražuje nepovoljne događaje nakon izolovane hiruške revaskularizacije miokarda, neposredno postoperativno i do 30 dana nakon lečenja, sa posebnim osvrtom na učestalost i kauzalitet ranih rehospitalizacija u tom periodu. Dodatna komponenta ovog istraživanja je evaluacija uticaja implementirane intervencije programa poboljšanja kvaliteta (QI) lečenja na identifikovanu predominantnu komplikaciju hiruškog lečenja, tj. povezanost smernicama vođene antibiotske profilakse (SVAP) sa postoperativnim infekcijama hiruških rana (SSIs) i ranim rehospitalizacijama uzrokovanih njihovom pojavom.

Značajni rezultati istraživanja su sledeći:

1. Aproksimativno 1 od 6 bolesnika koji se podvrgavaju izolovanjoj hiruškoj revaskularizaciji miokarda biva ponovno hospitalizovan u 30 dana nakon indexne hospitalizacije.
2. Skoro svaka druga rana rehospitalizacija je uzrokovana infekcijom hiruških rana.
3. Implementacija SVAP protokola u perioperativno lečenje je rezultirala značajnim smanjenjem stopa svih ranih rehospitalizacija, mada benefit na rehospitalizacije zbog hiruških infekcija nije dokazan.
4. Aproksimativno 1 od 3 bolesnika koji se podvrgavaju izolovanoj hiruškoj revaskularizaciji miokarda ima produženo bolničko lečenje nakon operacije.
5. Svaka deseta produžena indexna hospitalizacija je uzrokovana ranom pojavom infekcija hiruških rana.
6. Implementacija SVAP protokola je rezultirala smanjenjem incidence hiruških infekcija koje su se pojavile neposredno postoperativno tokom indexne hospitalizacije.
7. Usvajanje SVAP protokola je dovelo do značajnog skraćenja indexne hospitalizacije.

Ovo je prva studija koja je ispitivala efekte savremenih principa lečenja (aktuelnim smernicama vođene antibiotske profilakse) na specifične kliničke ishode nakon hiruške revaskularizacije miokarda, koliko je nama poznato. Naši rezultati ukazuju da je implementacija SVAP protokola u svakodnevnu kliničku praksu povezana sa smanjenjem verovatnoće od 4.4 % za nastanak bilo koje rehospitalizacije u 30 dana nakon završetka indexne hospitalizacije posle izolovane bajpas hirurgije. Rezultati takođe ukazuju da implementacija SVAP protokola dovodi do redukcije verovatnoće od 1.9% za nastanak infekcije hiruških rana neposredno nakon operacije tokom indexne hospitalizacije i produženo indexno lečenje zbog hiruških infekcija, što se sasvim logično odrazilo i na značajno smanjenje verovatnoće od 7 % za nastanak produžene indexne hospitalizacije. Usvajanjem SVAP protokola postignuta je redukcija hiruških infekcija u indexnoj hospitalizaciji, ali ne i redukcija ranih rehospitalizacija izazvanih hiruškim infekcijama, a uzimajući u obzir činjenicu da se infekcije hiruških rana javljaju najčešće tek nakon otpusta iz bolnice unutar 30 dana po kardiohiruškom lečenju (173,174) i da je u našoj kohorti skoro 60 % neplaniranih ranih rehospitalizacija uzrokovano infekcijama hiruških rana, zaključujemo da samo usvajanje i primena SVAP protokola u rutinsku kliničku praksu predstavlja ključnu meru QI programa, koja izolovano ipak nije bila dovoljna za željenu kontrolu hiruških infekcija. Naše istraživanje potvrđuje neophodnost daljeg modifikovanja QI-plana i evaluaciju drugih doprinosećih kofaktora za nastanak SSIs, jer ako je predhodno smernicama definisan protokol za HAP adekvatno usvojen i sproveden, a nakon njegove implementacije izostane značajna redukcija rizika od nastanka hiruških infekcija unutar 30 dana od završetka operativnog lečenja, željena kontrola hiruških infekcija nije postignuta, uprkos tome da su neki pozitivni efekti sprovedene QI intervencije dokazani. Ovo je posebno važno u zemljama limitiranih resursa, poput Srbije, gde se drugi potencijalni kofaktori obično zanemaruju i nedovoljno ispituju. Evaluacija dodatnih doprinosećih kofaktora najčešće rezultira definisanjem dodatnih QI intervencija, koje udruženo sa već primenjenom intervencijom sačinjavaju grupnu intervenciju od koje se očekuje bolji

rezultat u odnosu na svaku pojedinačno. Ovakvi QI programi su definisani kao „specijalni pristupi” za lokacije/populacije gde kontrola hiruških infekcija nije zadovoljavajuća. (171) U tom smislu, jedna od dodatnih intervencija koja se predlaže u ovim “specijalnim programima” je i potpunije usvajanje aktuelnih naprednijih operativnih tehnika, poput minimalno invazivne hiruške revaskularizacije, koje dokazano dovode do smanjenja postoperativnih komplikacija, posebno hiruških infekcija (31,74,175), nasuprot klasičnoj hiruškoj revaskularizaciji miokarda sa sternotomijom i CPB, koja se isključivo izvodila na našoj ispitivanoj kohorti.

Tokom poslednje decenije, velike internacionalne organizacije i stručna udruženja su razvili nekoliko kliničkih smernica i konsenzus dokumenata u cilju poboljšanja lečenja i smanjenja rehospitalizacija u adultnoj kardiohirurgiji. (9,143) Ove smernice su esencijalne za sprovođenje QI-bazirane kliničke prakse (176), ali je izuzetno teško implemetirati i ostati potpuno adherentan istovremeno prema širokom dijapazonu različitih intervencija u svim aspektima perioperativnog lečenja koji su obuhvaćeni smernicama. Zato je razvijanje akcionog plana neophodno za bolju kontrolu postoperativnih komplikacija, pre nego primena izolovanih pojedinačnih intervencija, kao što je to bio slučaj u našem istraživanju. U adekvatnom sprovođenju akcionog plana, neophodno je definisati vremenski okvir u kome će plan biti sproveden, koji je dovoljan da se angažuju i usaglase svi dostupni resursi i sprovede adekvatna edukacija za implementaciju novog plana perioperativnog lečenja. Usaglašeno delovanje svih resursa je neophodan pred-uslov za sprovođenje plana i ostvarivanje dobrih rezultata. Neophodno je oformiti komisije koje u realnom vremenu prospektivno rade na razvoju, implementaciji i validaciji akcionog plana. Vremenom novi akcioni planovi postaju rutinska praksa, naročito ako se pozitivni rezultati dokažu u procesu validacije.

Uzimajući u obzir značaj i mogućnosti hiruške antibiotske profilakse (HAP), treba naglasiti da prema definiciji, HAP podrazumeva upotrebu efikasnog antimikrobnog agensa, koji pravovremeno dat pre prve hiruške incizije, u adekvatnoj dozi, postiže efikasnu plazma koncentraciju, neophodnu za adekvatno antimikrobno delovanje. (177) Osnovni cilj HAP je da smanji mikrobnu invaziju za vreme operacije, kada zapravo postoji kritično opterećenje mikroorganizmima. Mnogobrojne eksperimentalne i kliničke studije su demonstrirale efekat pravovremenog započinjanja HAP na hiruške infekcije (177,178), ali je optimalni „timing” još uvek predmet naučne debate (nivo dokaza B). Razna istraživanja koja su ispitivala povezanost HAP sa hiruškim infekcijama, u odnosu na bitne aspekte profilakse – odabira antibiotika, momenta davanja prve doze, doziranja i redoziranja, kao i dužine trajanja profilakse, pokazuju veliku varijabilnost u dizajnu i populacionim karakteristikama, pa su rezultati teško uporedivi i nekonzistentni. Uprkos naporima da se ostvari visokokvalitetna praksa kroz poboljšanje HAP, ponekad izostaju željeni rezultati: istraživanje Sun i saradnika nije demonstriralo uticaj promene protokola HAP na pojavu hiruških infekcija, u smislu da davanje prve doze antibiotika u intervalu ≤ 1 h od prve hiruške incizije i skraćenje ukupnog trajanja profilakse na ≤ 24 h, nije dovelo do redukcije hiruških infekcija u 30 dana od operacije (179); studija Ribed i saradnika na 83 ortopedskih bolesnika je, slično našem istraživanju, demonstrirala da bolja adherenca prema HAP protokolu iz smernica dovodi do skraćenja hospitalizacije za 1 dan i redukcije bilo koje rehospitalizacije za 15%, takođe bez uticaja na hiruške infekcije u 30 dana od operacije (180); Gulack i saradnici su pokazali u svom istraživanju na 2174 CABG bolesnika, da vrsta primenjenog antibiotika i dužina trajanja HAP kod hiruške revaskularizacije miokarda, nisu bile povezane sa povećanjem rizika od nastanka infekcije mesta uzimanja graftova (181). Ni u jednom od navedenih istraživanja nije ispitivan uticaj promene HAP protokola na rane rehospitalizacije zbog infekcija hiruških rana.

Veoma je bitno naglasiti da HAP nije usmerena na hiruške infekcije uzrokovane kontaminacijom nakon operacije, tj. da HAP nema sposobnost preveniranja postoperativne kontaminacije, a dodatno treba istaći i činjenicu da je sama hiruška rana višestruko podložnija mikroboj invaziji u odnosu na normalno

tkivo. (182) Takođe, po otpustu iz bolnice i nastavku vanbolničkog lečenja/oporavka, verovatnoća moguće kontaminacije hiruških rana se povećava, zbog dejstva dodatnih faktora koji nisu pod uticajem HAP, poput kapaciteta bolesnika i lokalne zajednice za nadgledanje i negu hiruških rana. Kontrolu svih potencijalnih doprinosećih činilaca u nastanku hiruških infekcija je jako teško uspostaviti i to zahteva angažovanje velikog broja ljudskih i drugih materijalnih i nematerijalnih resursa.

HAP je veoma moćna preventivna mera, ali očigledno ne i jedina mera prevencije koju treba sprovoditi u borbi protiv hiruških infekcija. Postoje i drugi, dobro znani, potencijalno korektabilni rizikofaktori za nastanak hiruških infekcija, a koji su izvan delovanja HAP. Ranija istraživanja su istakla neke od prediktora hiruških infekcija, poput gubitaka krvi za vreme operacije, produžene intubacije, loše regulisane glikemije, hiruških re-eksploracija, produženog lečenja u bolnici, naročito u jedinici intenzivne neg. (174,183–187) U našem istraživanju su identifikovani nezavisni prediktivni faktori za nastanak postoperativnih komplikacija, naročito hiruških infekcija, samo u svojstvu dodatnog objašnjenja i boljeg razumevanja dinamike nastanka neželjenih postoperativnih događaja. Osmišljavanje specifične intervencije usmerene na neke od identifikovanih rizikofaktora nije bio predmet ovog istraživanja, pa bi buduća istraživanja verovatno trebalo usmeriti na bolje povezivanje dodatnih kofaktora i SVAP sa nastankom infekcija hiruških rana. To će dodatno razjasniti uticaj udruženih intervencija QI-baziranog lečenja na prevenciju infekcija hiruških rana i ranih rehospitalizacija.

Ovu kompleksnu interakciju doprinosećih kofaktora u nastanku hiruških infekcija verovatno najbolje prikazuju studije koje su istraživale još neke dodatne intervencije uz “poboljšanje HAP protokola”, koje jedino udruženo sprovedene, dovode do značajne redukcije infekcija hiruških rana. (188–191) Veoma je teško reći koje to udružene intervencije daju najbolje rezultate u kontroli hiruških infekcija, pa se hiruške institucije najčešće odlučuju za grupu intervencija koja je najprikladnija lokalnoj situaciji i lokalnoj bolesničkoj populaciji.

Razmatrajući potencijalne aditivne mere, od izuzetnog je značaja prepoznavanje mogućnosti drugih pojedinačnih intervencija u formiranju paketa intervencija u QI – baziranom lečenju. U vezi sa tim treba napomenuti neka bitna saznanja, tj. činjenice vezano za korektabilne faktore na koje se potencijalno može delovati. Jedna od potencijalnih intervencija je racionalizovanje antibiotske terapije, npr. upotreba vankomicina, klindamicina i hinolona kod bolesnika sa β -laktamskom alergijom je povezana sa češćom pojavom infekcija izazvanih multirezistentnim sojevima poput vankomicin rezistentnih *Enterococcus* sojeva i *Clostridium Difficile* (192), što značajno utiče na povećanje hospitalnog mortaliteta i morbiditeta, kao i troškova lečenja. Sa druge strane oko 15 % bolesnika prijavljuje da ima alergiju na penicilin, ali je formalno ispitivanje pokazalo da u 95-99% prijavljenih alergija na penicilin ona zapravo ne postoji, te da se penicilin i ostali β -laktamski antibiotici mogu sigurno primenjivati (193), odnosno da se HAP može sprovesti uobičajeno cefalosporinima koji pokrivaju većinu G (+) sojeva. Zato bi provera i objektiviziranje anamnestičkih podataka o alergiji na β -laktamske antibiotike sigurno dodatno racionalizovala upotrebu antibiotika, odnosno smanjila upotrebu onih antibiotika koji su povezani sa nastankom infekcija uzrokovanih multirezistentnim mikrobima. Sledeći primer je preoperativna priprema osoba koje su nosioci rezistentnih bakterijskih sojeva, tj. upotreba kožnih briseva u cilju skrininga bolesnika na prisustvo visoko rezistentnih sojeva, naročito ukoliko su predhodno koristili antibiotike od rizika. Ovo može biti efektivna mera prevencije bolničkih i hiruških infekcija, koja obezbeđuje smanjenje troškova lečenja. (193,194) Kod bolesnika koji su nosioci meticilin rezistentnih *Staphylococcus* sojeva, preporučeno je davanje vankomicina u sklopu HAP (143,195,196), ali su pojedina istraživanja pokazala da dodatno nazalno aplikovanje masti mupirocina 20 mg/ml i kupanje 5% hlor-heksidin glukonatom (CHG) 5 dana pred operaciju kod ovih osoba dovodi do značajnog smanjenja hiruških infekcija. (189,190,197,198) Postoje izvesni dokazi da lokalno aplikovanje antibiotika u područje hiruških incizija, dodatno smanjuje mikrobnu invaziju, poput aplikovanja kolagenskih spona

natopljenih gentamicinom, čija upotreba dovodi do značajnog smanjenja incidence infekcije sternalnih rana. (199) Pre više decenija je prepoznato da je implemetiranje prospektivnog nadgledanja i izveštavanja hiruških infekcija prema odgovornim hirurzima dovelo do smanjenja stope hiruških infekcija za 20-50%, nakon čega je ova praksa definisana kao ključna u četiri velika QI programa u SAD. (200–203) Ovo je jedna relativno jednostavna i efikasna mera u kontroli hiruških infekcija, koja se lako može implementirati u svakodnevnu institucionalnu praksu, mada njena popularnost među kardiohirurzima nije zavidna. Čak je i promena načina preoperativnog brijanja, zamena žileta upotrebom makaza, u pripremi operativnog polja, dokazano bila efikasnija u redukciji kompleksnih infekcija hiruških rana (204), ali se ova praksa retko gde primenjuje. Neke druge mere koje sasvim sigurno imaju uticaj na kontrolu hiruških infekcija je teško ispitati u studijama, poput kontrole načina i efikasnosti sterilizacije hiruških instrumenata, kontrole kretanja u operacionom bloku, kontrole održavanja higijene operisanog bolesnika, itd. Ove mere je nemoguće standardizovati, jer svaka institucija ima pravo da ih uredi prema ličnim potrebama i mogućnostima. Još je pre više decenija dokazana snaga udruženih mera u redukciji SSIs i hospitalnog mortaliteta (202,205), ali još uvek nemamo jasno definisane “dobitne kombinacije”. I ako se efikasnost određenih grupa intervencija intenzivno ispituje, teško ih je standardizovati i nedostaju randomizovane studije koje bi poredile efikasnost različitih grupnih mera prevencije.

U svetlu činjenice da je i u našem istraživanju lečenje insulinom bilo značajno povezano sa povećanjem rizika za nastanak ranih rehospitalizacija, a uzimajući u obzir da je dijabetes jedan od glavnih riziko faktora za nastanak hiruških infekcija i ranih rehospitalizacija nakon hiruške revaskularizacije miokarda, naročito insulin zavisni dijabetes, treba napraviti poseban osvrt na još jednu potencijalno korektabilnu meru, koja ima snažan uticaj na pojavu nepovoljnih događaja nakon operacije, uključujući i SSIs, na kontrolu glikemije nakon kardiohirušskog lečenja. Postoperativna hiperglikemija je indukovana operativnim stresom i upotrebom inotropnih lekova i javlja se čak u 15 % bolesnika nakon kardiohiruških procedura (183), a sama po sebi je povezana sa neželjenim događajima nakon operacije, bilo da se javlja kod bolesnika sa ili bez dijabetesa. Dijabetičari su uvek posebna populacija bolesnika, gde se dodatno ispituju kratkoročni i dugoročni ishodi lečenja, pogotovo što su kontrolisane studije pokazala da dijabetičari imaju veću stopu mortaliteta i morbiditeta nakon kardiohirušskog lečenja (206), ali bolji dugoročni benefit od hiruške revaskularizacije miokarda (94). Treba istaći da čak 20-30 % kardiohiruških bolesnika ima predijabetično stanje i da prevalenca predijabetesa i neprepoznatog DM ima značajan udela u visokim vrednostima plazma koncentracije glukoze nakon operacije. (207) Čak i mala povećanja nivoa postoperativne glikemije, imaju veliki uticaj na porast hospitalnog morbiditeta i mortaliteta. (207,208) Registrovanje bolesnika sa DM bi trebala da bude univerzalna praksa u preoperativnoj pripremi, te bi svakom bolesniku koji ima jutarnju glikemiju na tašte > 6.6 mmol/L (120 mg/dL) trebalo izmeriti i nivo A1c hemoglobin (HbA1c). Perioperativno merenja nivoa glikemije i tehnike perioperativne kontrole glikemije su veoma heterogene i nemaju solidnu naučnu utemeljenost, pa je potrebna opreznost prilikom tumačenja rezultata u istraživanjima. Osvrnućemo se na neka randomizovana istraživanja koja pokazuju da je bolja kontrola perioperativne glikemije povezana sa smanjenjem rizika od smrti i mnogih neželjenih događaja nakon kardiohirušskog lečenja, uključujući i hiruške infekcije. (209–211) Što se ranije pre operacije uspostavi bolja kontrola glikemije (gledano kroz nivo HbA1c), čak nedeljama pre planiranog operativnog lečenja, to su nakon operacije ređi smrtni ishodi, šlog, bubrežna slabost, hiruške infekcije, produžena hospitalizacija i rane rehospitalizacije. (212) Blaga do umerena hiperglikemija, indukovana operativnim stresom, je korisna i predstavlja normalan biohumoralni odgovor na stres, tako da nivo hiperglikemije zapravo predstavlja marker opšteg stanja u kome se organizam nalazi nakon operacije. I ako je loša kontrola glikemije povezana sa lošijim postoperativnim ishodima, ne treba je doživljavati kao uzrok morbiditeta ili mortaliteta. (213) Jasne granične vrednosti hiperglikemije iznad kojih se ona može smatrati kontraproektivnom (kada počinje da raste rizik od postoperativnih komplikacija) nisu jasno definisane. Mnoge opservacione studije su se bavile ovim pitanjem, a jedna je pokazala da je kriva povezanost nivoa glikemije i mortaliteta u vidu

slova “U”, gde je najmanja stopa mortaliteta opserviranom pri glikemiji 6.7 – 8.9 mmol/L (125 - 160 mg/dL). (214) Iz ovakvog odnosa nivoa glikemije i smrtnih događaja, sasvim je jasno da i niže vrednosti glikemije mogu biti podjednako opasne, kao i visoke vrednosti, pa treba biti racionalan u težnji da se nivo glikemije optimalizuje. Naučni dokazi zaista ukazuju da umerena kontrola glikemije ima najveći benefit. (215–218) Rezultati velike studije, The Controlled Trial of Intensive Versus Conservative Glucose Control in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery (GLUCO-CABG), su pokazali da intenzivna insulinska terapija sa ciljnim vrednostima glikemije od 6.1 – 7.8 mmol/L (110-140 mg/dL) u odnosu na ciljane vrednosti od 7.8 – 9.9 mmol/L (141-180 mg/dL), nije dovela do značajnog smanjenja postoperativnih komplikacija nakon CABG procedure. (219) U drugoj velikoj randomizovanoj studiji, the Normoglycemia in Intensive Care Evaluation and Surviving Using Glucose Algorithm Regulation (NICE-SUGAR), je dodatno pokazano da su normalne vrednosti glikemije u rasponu od 4.5 – 6 mmol/L (81-108 mg/dL,) u poređenju sa vrednostima od ≤ 10 mmol/L (180 mg/dL), povezane sa većim stopama “all-cause” mortaliteta kod operisanih ili neoperisanih kritično bolesnih osoba. (220) Opservaciona istraživanja, sa druge strane pokazuju da je kod dijabetičara na insulinskoj terapiji glikemija ispod preporučenog nivoa od 10 mmol/L (180 mg/dL), povezana sa povrećanjem postoperativnih komplikacija, dok su kod dijabetičara na oralnoj terapiji i bolesnika koji nisu dijabetičari više vrednosti glikemije povezane sa lošijim postoperativnim ishodima. (221,222) Definisanje i stratifikovanje nivoa glikemije prema preoperativnom dijabetičnom statusu ostaje za sada nepoznanica i na budućim je istraživanjima da ga definišu. Trenutno odsustvo preciznih i uniformnih smernica za monitorisanje nivoa glikemije, inteziteta insulinske terapije, prevođenje insulina na subkutani režim davanja i/ili oralne hipoglikemike nakon kardiohirušskog lečenja, je posledica heterogenosti u naučnim istraživanjima, tako da su postojeće smernice često predmet debate u naučnim krugovima. (223) Koliko je optimalna perioperativna kontrola glikemije bitna mera u postizanju boljih postoperativnih rezultata, ali i koliko je njeno ostvarivanje kompleksno, pokazuje i činjenica da aktuelne evropske smernice za perioperativnu medikaciju u adultnoj kardiohirurgiji, nalažu postojanje multidisciplinarnog tima za perioperativnu kontrolu glikemije, koji će biti zadužen za monitorisanje i kontrolu glikemije kod kardiohiruških bolesnika, definisanje insulinskih parenteralnih protokola i tranziciju na frakcionisano davanje insulin i/ili oralnih hipoglikemika, a koji će ujedno sprovoditi i edukaciju bolesnika i krajnju endokrinološku evaluaciju radi utvrđivanja plana daljeg vanbolničkog lečenja sa ciljnim vrednostima $HbA1c < 7\%$. (143) Dobra perioperativna kontrola glikemije je zauzela posebno mesto u diskusiji ove doktorske disertacije, jer je prepoznata kao potencijalno korektabilni riziko faktor za nastanak SSIs na koji bi se moglo delovati u sklopu preventivnog plana, što bi udruženo sa SVAP i još nekim predhodno navedenim mogućim preventivnim merama činilo buduću grupnu intervenciju QI-baziranog lečenja u borbi protiv hiruških i ostalih bolničkih infekcija.

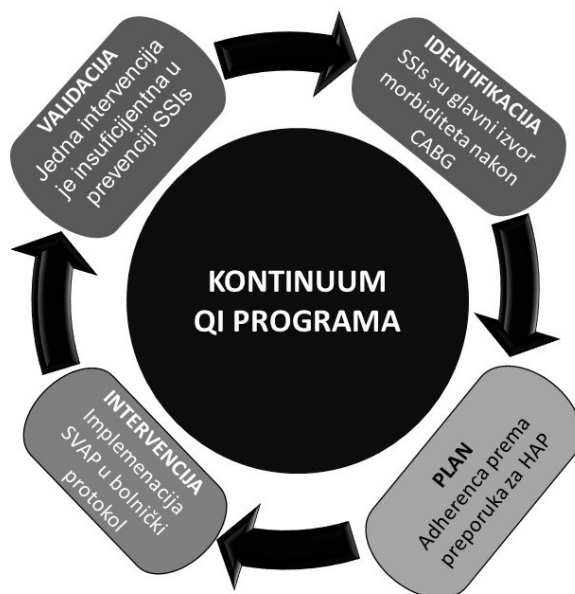
Treba napomenuti da se velika većina dostupnih naučnih istraživanja na polju postoperativnih ishoda u kardiohirurgiji, primarno fokusira na “bolesnik-zavisne” i “procedura-zavisne” riziko faktore, kao i na njihov uticaj na postoperativne događaje, zapostavljajući veliki broj drugih faktora za koje je dokazano da su bitni u postizanju sigurnih i visoko-kvalitetnih rezultata. Naučna evaluacija faktora koji su van okvira bolesnik/procedura zavisnih riziko faktora bi mogla da obezbedi dublje i šire razumevanje postoperativnih rezultata, između ostalog i nastanka hiruških infekcija. Neke od tih evaluacija su npr. ispitivanja hiruškog okruženja u kome se donose odluke o lečenju; zatim, razumevanje suptilnosti donošenja odluka u različitoj dinamici hiruškog okruženja; potom, razumevanje svih uticaja na komunikaciju unutar hiruškog tima i odabir krajnjih odluka. (224)

Kontinuum plana za poboljšanje kvaliteta lečenja je bitan aspekt svakodnevne prakse. Rezultati ovog istraživanja su pokazali da jedna izolovana intervencija u QI-orjentisanom hiruškom lečenju (primena SVAP protokola) sama po sebi nije dovoljna u ostvarivanju željene kontrole hiruških infekcija i ranih rehospitalizacija uzrokovanih njima, verovatno zbog istovremenog delovanja mnogih kofaktora,

koji nisu uopšte ili su samo delimično pod uticajem hiruške antibiotske profilakse. Ovo potvrđuje da je neophodna primena udruženih pojedinačnih intervencija, kao što je to već ranije pokazano (165). U cilju ostvarivanja visokokvalitetnog lečenja nameće se neophodnost kontinuiranog prilagođavanja QI-programa (Slika 15).

Proces poboljšanja kliničke prakse mora biti neprekidan, a pridruživanje novih intervencija poboljšanja kvaliteta lečenja mora biti stalno prisutno u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Jedino takva praksa ukazuje na visoki profesionalizam i rezultira poboljšanim ishodima hiruškog lečenja, kao poboljšanim individualnim benefitima za svakog hiruškog bolesnika.

Proces Poboljšanja Kliničke Prakse



Slika 15. Zaključak istraživanja u kontekstu kontinuuma QI programa. (HAP, hiruška antibiotska profilaksa; QI, quality improvment; SSIs, surgical site infections; SVAP, smernicama vođena antibiotska profilaksa.)

Uprkos činjenici da su studije koje naučno evaluiraju QI-baziranu praksu često suboptimalne metodologije, pre svega zbog nedostatka randomizacije, pa rezultate treba oprezno tumačiti (225), stremljenje ka visoko-kvalitetnom operativnom lečenju i stalna tendencija poboljšanja kvaliteta lečenja kroz QI-baziranu praksu je evidentno i često rezultira redukcijom hiruških infekcija i troškova lečenja (188–191), ali željeni rezultati nekada izostanu uprkos naporima koji su uloženi da bi se ostvarili (179–181), kao i u našoj QI intervenciji. Pored toga što smo zaključili da je izolovano samo jedna intervencija QI programa, u našem slučaju implementacija SVAP protokola, nedovoljna za postizanje željene kontrole hiruških infekcija, a o čemu je predhodno opširno diskutovano, sagledali smo i specifičnosti ispitivane populacije i stavili je u kontekst rezultata ranijih istraživanja i potencijalnih budućih aditivnih preventivnih mera.

Naša studijska populacija se prilično razlikovala u odnosu na populacije drugih istraživanja čiji su rezultati pokazali sličnu distribuciju ranih rehospitalizacija u 30 dana od otpusta nakon hiruške revaskularizacije miokarda. (146,148) Nju su sačinjavali uglavnom prehranjeni ili gojazni muški 60-godišnjaci, sa značajnim komorbiditetima i biheviornalnim hazardima i ograničenim ličnim mogućnostima i mogućnostima zajednice u nadgledanju i nezi hiruških rana nakon otpusta iz bolnice.

Među ispitanicima je preko polovina bolesnika imala već neki kardiovaskularni događaj (IM/PCI), bubrežnu slabost i šećernu bolest, a skoro svi su bili lečeni hipertoničari. Skoro tri četvrtine ispitanika su bili prekomerno uhranjeni ili gojazni, a preko polovine su bili pušači. Većina dijabetičara je bila na insulinskoj terapiji. Istovremeno prisustvo ovolikog broja različitih dokazanih “bolesnik-zavisnih” faktora rizika za nastanak postoperativnih komplikacija, koji su već dokazani prediktori postoperativnog morbiditeta i mortaliteta (31,108), kao i njihovo udruženo delovanje, sasvim sigurno značajno doprinosi pojavi ranih rehospitalizacija i hiruških infekcija (137,138,146–149,184,185), što nas navodi na zaključak da je većina naših ispitanika bila u povećanom riziku za nastanak infekcija hiruških rana i za rehospitalizovanje u 30 dana nakon indexne hospitalizacije. Ovaj naglašeni rizik od pojave postoperativnih komplikacija, posebno hiruških infekcija i ranih rehospitalizacija, je potvrđen činjenicom da je zaista desetina svih operisanih bolesnika rehospitalizovana u 30 dana nakon otpusta zbog pojave hiruških infekcija, odnosno da je svaki peti do šesti operisani bolesnik bio rano rehospitalizovan iz nekog razloga.

Mnogobrojne “bolesnik-zavisne”, “procedura-zavisne” i “institucija-zavisne” karakteristike su identifikovane kao prediktori kardiohiruških infekcija (134–138,184–187) i ranih rehospitalizacija (146–151,153,158) u predhodnim istraživanjima. Najčešće spominjani “bolesnik-zavisni” faktori rizika su: godine starosti, ženski pol, gojaznost, rasa, pušenje, veliki broj komorbiditeta (DM, HOBP, HBB, bolesti jetre, PVB, trosudovna KB, kogestivna srčana slabost, aterosklerotska bolest aorte, imunosupresija, itd.). Često spominjani “procedura-zavisni” faktori rizika su: dužina operacije, dužina CPB, upotreba IABP, retorakotomije zbog krvarenja, produžen preoperativni boravak u bolnici, produženo postoperativno lečenje, prevod u drugu instituciju nakon lečenja. U dostupnoj literaturi se mogu naći i podaci o “institucija-zavisnim” riziko-faktorima, poput godišnjeg volumena procedura po bolnici i po hirurгу, veličine bolnice ili status bolnice u programu edukacije. (146,151)

Veliki broj identifikovanih riziko-faktora ukazuje da je kauzalitet nastanka postoperativnih hiruških infekcija i ranih rehospitalizacija izuzetno kompleksan. Tokom našeg istraživanja su takođe evaluirane razne demografske, preoperativne, postoperativne i proceduralne karakteristike, u smislu povezanosti sa rizikom od hiruških infekcija i ranih rehospitalizacija, kao i povezanosti sa rizikom od mortaliteta i ostalog postoperativnog morbiditeta. Multivarijantnom analizom je definisan veliki broj nezavisnih prediktora gore spomenutih događaja, iz još većeg pula bolesnik-zavisnih i procedura-zavisnih karakteristika za koje je univarijantna analiza pokazala značajnu vezu sa rizikom od nastanka događaja. Pokazalo se da je ne primenjivanje SVAP protokola značajno povezano sa povećanim rizikom od ranih rehospitalizacija bilo kojeg uzroka, kao i povećanim rizikom od produženog postoperativnog lečenja. Ovakav rezultat nas dodatno uverava da je lečenje zasnovano na naučnim činjenicama neophodno za ostvarivanje visokokvalitetne prakse i smanjenje troškova. U svetlu hiruških infekcija, ne primenjivanje SVAP protokola je jedino bilo skoro pa povezano ($p = 0.054$) sa povećanim rizikom za rehospitalizacije zbog infekcija mesta uzimanja graftova (HSWI), ali ne i sa rizikom od infekcija sternalnih rana (SWI), kao ni sa rizikom od primarnog događaja (kompozit SWI ili HSWI), kako u indexnim hospitalizacijama, tako i u ranim rehospitalizacijama. Moguće objašnjenje ovakvog rezultata možda treba potražiti u kompleksnosti različitih hiruških infekcija, naime infekcije sternalnih rana su po definiciji kompleksnije od HSWI i pa je verovatnije postojanje većeg broja neopserviranih kofaundera koji utiču na njihov nastanak. Verovatno zato izolovana primena SVAP ne može da dostigne značajnost u redukciji rizika od kompleksnih hiruških infekcija. Pokazalo se da su ženski pol i BMI dva nezavisna prediktora za nastanak bilo koje hiruške infekcije, odnosno samo infekcija sternalnih rana, konzistentno kako u indexnoj hospitalizaciji, tako i u ranim rehospitalizacijama, što je slično rezultatima ranijih istraživanja. Ženski pol je u većini ranijih istraživanja definisan kao nezavisni prediktor hiruških infekcija i ranih rehospitalizacija. (137,146–151,153,158,184) U našem istraživanju ženski pol je takođe značajno povezan ne samo sa povećanim rizikom od nastanka hiruških infekcija, već i sa povećanim rizikom od

ranih rehospitalizacija i produženog postoperativnog lečenja tokom indexne hospitalizacije. Ne može se sa sigurnošću objasniti zašto su žene generalno u većem riziku za nastanak neželjenih događaja nakon hiruške revaskularizacije miokarda, naročito hiruških infekcija i ranih rehospitalizacija, ali je naša ženska populacija imala više pridruženih komorbiditeta u odnosu na mušku populaciju, pa se može jednostavno reći da su bile u većem riziku za nastanak nepovoljnih ishoda nakon hiruške revaskularizacije miokarda. Treba skrenuti pažnju i na činjenicu da je u ženskoj populaciji bilo značajno manje drugih arterijskih graftova osim LITA-LAD grafta, a to je prema našem multivarijantnom regresionom modelu za mećovane bolesnike povezano sa povećanim rizikom za nastanak ranih rehospitalizacija zbog hiruških infekcija u 30-dana nakon operacije.

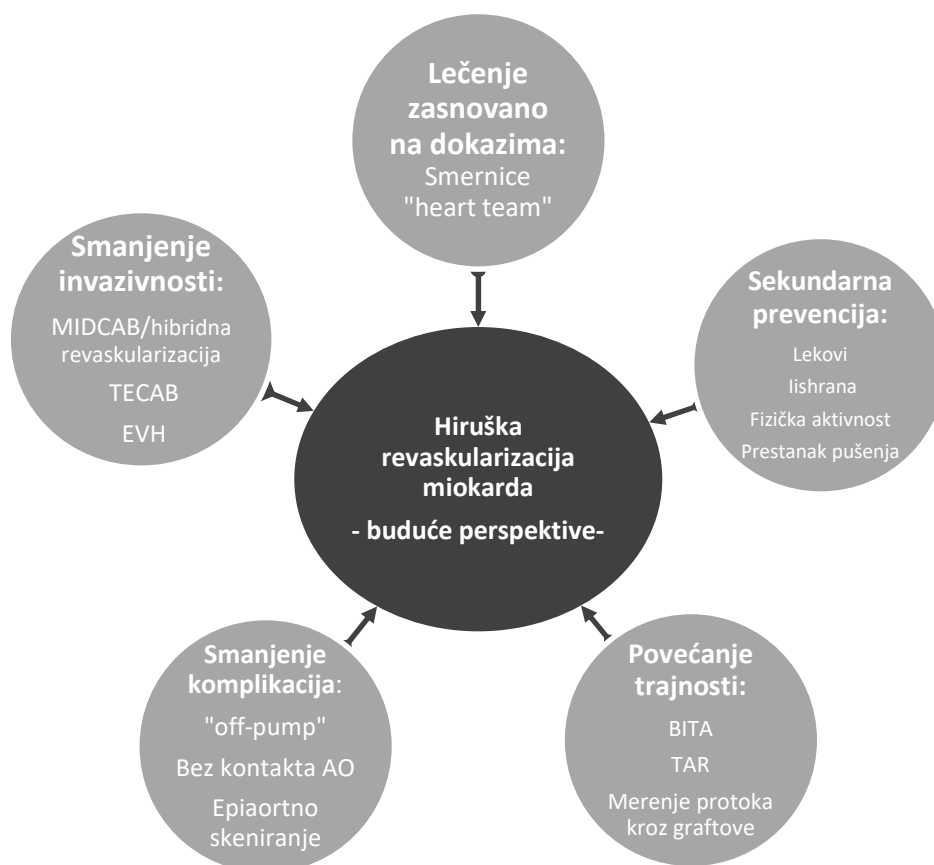
Gojaznost je takođe jedan od najčešće spominjanih riziko-faktora hiruških infekcija i ranih rehospitalizacija. (134,136–138,146,148,151,185,187) Kako je preko 75% naše ispitivane populacije bilo prekomerno uhranjeno, a gotovo trećina bila i gojazna ($BMI > 30 \text{ Kg/m}^2$), ne iznenađuje činjenica da je analiza pokazala da veći BMI predisponira nastanku hiruških infekcija, najverovatnije jer slabija prokrvljenost masnog tkiva uslovljava lošije zarastanje hiruških rana i predispoziciju ka mikrobnj invaziji. Takođe je pronađeno da su HOBP i predhodni CVI dva dodatna riziko-faktori za nastanak HSWI, HOBP za HSWI pre i nakon otpusta, CVI za HSWI nakon otpusta, kao i da je predhodni CVI nezavisni prediktor za nastanak ranih rehospitalizacija zbog bilo koje hiruške infekcije, što je konzistentno sa drugim istraživanjima (137,138,146–148,183,184,226). Može se diskutovati kako je to lošija ventilaciona plućna funkcija povezana sa nastankom HSWI. Uzimajući u obzir da je HOBP uglavnom povezana sa pušenjem, a kako su preko polovine naših ispitanika bili pušači, objašnjenje bi barem teoretski moglo biti sledeće: lošije zarastanje hiruških rana i lakša mikrobn invazija, sklonost ka dehiscenciji nakon preparacije venskih graftova i radijalne arterije, mogu biti posledica limitirane dostave kiseonika zbog plućne disfunkcije i periferne vazokonstrikcije kod pušača, kao i posledica antiproliferativnog efekta nikotina na krvne ćelije, fibroblaste i makrofage. Ponovo možemo samo da špekulišemo oko patofiziološkog obrasca povezanosti predhodnog cerebrovaskularnog događaja sa hiruškim infekcijama, a logička intuicija nas navodi da objašnjenje možda leži u disfunkcionalnim poremećajima koje CVI ostavlja, koji limitiraju bolesnike u nezi i nadgledanju hiruških rana nakon operacije, što dodatno stvara predispoziciju na nastanak infekcija. Zastupljenost oba komorbiditeta u našoj celokupnoj kohorti je bila niska, za HOBP 5,3 % i za predhodni CVI 6.6 %, što je nedovoljan uzorak da bi se bolje ispitao patofiziološki obrazac nastanka infekcija hiruških rana kod bolesnika sa HOBP i predhodnim CVI. Svakako je potreban daleko veći uzorak bolesnika sa ovim komorbiditetima u odnosu na uzorak koji je opserviran u našem istraživanju da bi se utvrdio patofiziološki obrazac. Prediktori mortaliteta nakon hiruške revaskularizacije miokarda koji su identifikovani u našem istraživanju (godine starosti, raniji infarkt miokarda, HOBP, PVB, srčana slabost pre operacije, snižena sistolna funkcija leve komore, bolesnici na dijalizi, veći EuroSCORE II, upotreba IABP, trajanje CPB, operacije u akutnom koronarnom sindromu) su u potpuno konzistentni sa ranijim istraživanjima (108–111). Naši rezultati pokazuju da se većina ovih prediktora takođe može dovesti u vezu sa povećanim rizikom za nastanak bilo koje postoperativne komplikacije i produženog postoperativnog lečenja, gde neprimenjivanje SVAP protokola, ženski pol i raniji CVI dodatno figurišu kao bitni prediktori produženih hospitalizacija. Neki od ovih prediktora su takođe i prediktori ranih rehospitalizacija (neprimenjivanje SVAP protokola, ženski pol, insulin zavisni dijabetes, raniji infarkt miokarda, srčana slabost pre operacije, dužina CPB), kao što je većina ranijih istraživanja pokazala (146–151). Rezultati ovog istraživanja ukazuju na jasan obrazac redoslada događaja, bolesnici sa više riziko-faktora su u većem riziku za nastanak postoperativnih komplikacija, produženo postoperativno lečenje, kao i u povećanom riziku za ponovno hospitalizovanje u 30 dana nakon završetka indexne hospitalizacije. Ova činjenica ukazuje na potrebu preoperativne selekcije grupe bolesnika sa povećanim rizikom od postoperativnih komplikacija, na kojoj će se pravovremeno primeniti specifično prilagođene preventivne mere i usmereno specifično lečenje i nega.

Prezentovani rezultati istraživanja na našoj kohorti bolesnika zapravo ističu značaj kontinuiranog monitoringa nepovoljnih događaja u realnom vremenu nakon završetka indexne hospitalizacije, jer su pokazali da se većina hiruških infekcija zapravo manifestuje nakon završetka indexne hospitalizacije, a to zatim uslovljava neplanirane rane rehospitalizacije. Kontinuirani monitoring nepovoljnih događaja u realnom vremenu može pružiti fundamentalnu osnovu za buduće unapređenje kvaliteta i sigurnosti hiruškog lečenja. (227) Uzimajući u obzir dodatno i činjenicu da se bolesnici u našoj zemlji, kao i u ostalim zemljama Regiona Zapadnog Balkana, suočavaju sa mnogim socio-ekonomskim izazovima koji utiču na sprovođenje mera sekundarne prevencije nakon kardiohirušskog lečenja, nadgledanje njihovog oporavka i zdravlja nakon što napuste bolnicu po završetku hiruškog lečenja je često suboptimalno, što doprinosi većem broju ranih rehospitalizacija i povećanju troškova lečenja. Zato sve mere preveniranja nepovoljnih postoperativnih događaja i ranih rehospitalizacija, koje se mogu sprovesti tokom indexne hospitalizacije (pre-, za vreme i nakon operacije) i po njenom završetku, uz kontinuirano praćenje bolesnika u realnom vremenu tokom vulnerabilnog ranog postoperativnog perioda, treba da predstavljaju sve-ukupni napor svake kardiohiruške ustanove u stremljenju ka boljoj nezi i nižim troškovima lečenja.

U svetlu buduće perspektive hiruške revaskularizacije miokarda, treba istaći par činjenica. Periproceduralni rizik elektivne hiruške revaskularizacije miokarda je u konstatnom opadanju u poslednjih par decada, uprkos činjenici da su bolesnici sve stariji i sa više komorbiditeta, kratkoročni ishodi su sve bolji, naročito 30-dnevni mortalitet, koji je se u savremenoj praksi kreće od 1 do 3 %. (31,108) Uprkos značajnom progresu hiruškog lečenja koji rezultira manjim stopama umiranja unutar 30 dana od operacije, rane rehospitalizacije perzistentno predstavljaju značajan nepovoljni događaj (110,146,148,228), koji je povezan sa lošijim ishodima i koji predstavlja značajno finansijsko opterećenje za zdravstveni sistem (228). To ih dodatno čini, pored postoperativnog mortaliteta, još jednim od bitnih pokazatelja kvaliteta kardiohirušskog lečenja. Istovremeno, velike varijacije u stopama postoperativnih komplikacija, naročito ranih rehospitalizacija, među različitim bolnicama i regionima, ukazuju da su mnoge rehospitalizacije preventabilne. (148) U tom smislu je mnogo napora uloženo da se istraže faktori koji su u vezi sa povećanim rizikom od vraćanja bolesnika na institucionalni nivo lečenja i osmisle modeli za njihovu predikciju (158,229), jer je razumevanje doprinosećih faktora osnova preveniranja neželjenog događaja (230). Hiruške infekcije, potencijalno preventabilna bolnička komplikacija, su jedan od vodećih izvora postoperativnog morbiditeta i vodeći razlog ranih rehospitalizacija nakon hiruške revaskularizacije miokarda u dostupnoj literaturi (157), što je i naše istraživanje pokazalo. Između 8 i 21 % bolesnika koji su hiruški revaskularizovani i uspešno završili indexnu hospitalizaciju, biva ponovo hospitalizovano u 30 dana od otpusta, od kojih skoro svaki treći biva rehospitalizovan zbog infekcije hiruških rana. (148,157) Zbog toga, veliki broj kardiohiruških ustanova implementira strategije standardizovanog prikupljanja podataka u cilju monitorisanja i prijavljivanja hiruških infekcija nakon kardiohirušskog lečenja, kao što implementira i QI-programe za poboljšanje kontrole infekcija hiruških rana i ranih rehospitalizacija zbog ove bolničke komplikacije. (159–165)

Uprkos dramatičnom poboljšanju kratkoročnih ishoda nakon hiruške revaskularizacije miokarda tokom dosadašnje istorije, nova unapređenja tehničkih aspekata procedure uglavnom imaju nisku stopu prihvatanja u savremenoj praksi. (74) Sigurno je da ishodi hiruške revaskularizacije miokarda imaju potencijal daljeg poboljšanja, a njeni rezultati će u budućnosti svakako biti još impresivniji sa širim prihvatanjem novih operativnih tehnika i lečenja zasnovanog na naučnim dokazima. (Slika 16) U tom smislu, kliničke smernice moraju biti jasne u preporučivanju određenih vidova lečenja i vođenju kroz njihovu upotrebu, a buduća istraživanja će morati da obezbede dovoljno naučnih dokaza za utemeljenje preporuka koje smernice obezbeđuju, ciljajući na specifične probleme gde optimalna terapija tek treba da bude definisana. Takođe je od esencijalnog značaja da adherenca prema preporukama iz

internacionalnih smernica mora biti potpuna, jer se jedino tako ostvaruju dobri rezultati lečenja i vsokokvalitetna praksa, kao i smanjenje troškova lečenja.



Slika 16. Buduća perspektiva hiruške revaskularizacije miokarda u cilju ostvarivanja visoko-kvalitetnog hiruškog lečenja – integracija poboljšanja kvaliteta u svim aspektima hiruškog lečenja. (AO, aorta; BITA, bilateral internal thoracic artery; EVH, endoscopic vien harvesting; MIDCAB, minimally invasive coronary artery bypass; TAR, totalna arterijska revaskularizacija. TECAB, totally endoscopic coronary artery bypass.)

Naše istraživanje je imalo nekoliko značajnih limitacija. Kao prvo, istraživanje je bilo opservaciono i sprovedeno je u jednom centru, mada su uključeni svi bolesnici sa izolovanom hiruškom revaskularizacijom miokarda u određenom periodu i nisu ciljano birane specifične bolesničke grupe. U istraživanje su uključeni svi bolesnici kojima je bila urađena izolovana hiruška revaskularizacija miokarda uz pomoć CPB jedne ustanove, pa se rezultati ne mogu generalizovati, prevashodno zbog postojanja različitih institucionalnih standarda u preoperativnom pristupu i HAP među kardiohiruškim ustanovama. Kao drugo, upotreba institucionalnih registara u naučnim projektima, koje smo mi koristili, često dovodi do nedovoljnog ili pogrešnog izveštavanja o ispitivanom događaju, pa se pogrešne dijagnoze ne mogu u potpunosti isključiti. Nezavisna kontrola raportiranih komplikacija nije sprovedena rutinski, već su događaji raportirani od strane odgovornog hirurga prema predhodno prespecificiranoj definiciji, mada je stručni revizor ocenio da postoji visoka stopa slaganja u okviru prijavljenih događaja. Zato verujemo da tačnost rezultata nije značajno umanjena. Treće, efekat SVAP protokola je mogao biti umanjen neopserviranim kofaunderima. Na posletku, zbog opservacione prirode studije, rezultati se jedino mogu interpretirati kao hipoteza-generišući.

Originalni doprinos ove doktorske disertacije se ogleda u sledećem: Po našem saznanju, ovo je prva studija sprovedena da istraži efekat savremene, smernicama-orjentisane kliničke prakse, na jedan od ishoda hiruške revaskularizacije miokarda, koja je dodatno pokazala da klinička praksa, osim što u svojoj esenciji mora biti smernicama vođena, mora biti i konzistentno QI-orjentisana, tj. prilagođavanje i validacija QI-plana se mora kontinuirano sprovoditi u realnom vremenu.

6. ZAKLJUČCI

Na osnovu rezultata ovog istraživanja, mogu se izvesti sledeći zaključci:

1. Zaključeno je da je primena SVAP protokola, kao izolovane QI-intervencije, imala pozitivan efekat na smanjenje rizika od ranih rehospitalizacija bilo kog razloga, kao i na smanjenje rizika od produženog postoperativnog lečenja tokom indexne hospitalizacije, dovodeći do skraćenja postoperativnog lečenja za 1 dan. Uprkos činjenici da je primena SVAP protokola dovela do smanjenja hiruških infekcija koje su se rano manifestovale već u indexnoj hospitalizaciji, nije zabeležen pozitivan efekat na rizik od ranih rehospitalizacija zbog hiruških infekcija u 30 dana nakon hiruške revaskularizacije miokarda. Zaključeno je da ova izolovana intervencija nije značajno uticala na ukupno smanjenje hiruških infekcija.
2. Primena SVAP protokola kao izolovana QI-intervencija, takođe nije imala uticaj na postoperativni mortalitet, ni na neposredni postoperativni mortalitet bilo kog uzroka, ni na 30-dnevni postoperativni mortalitet bilo kog uzroka. Zaključeno je da ova izolovana intervencija nije povezana sa rizikom od nastanka smrtnog ishoda.
3. Zaključeno je da izolovana primena SVAP protokola nije povezana sa rizikom od nastanka ostalih postoperativnih komplikacija, tj. postoperativnim morbiditetom. Najučestalije postoperativne komplikacije su nehiruške infekcije i atrijska fibrilacija, a primena SVAP protokola, kao izolovane QI-intervencije, nije dovela do značajne promene učestalosti ovih komplikacija, kao ni drugih ređih postoperativnih komplikacija.
4. U cilju boljeg razumevanja nastanka krajnjih događaja istraženi su i faktori koji doprinose nastanku postoperativnih komplikacija i ranih rehospitalizacija, naročito nastanku hiruških infekcija i ranih rehospitalizacija zbog njih. Prediktori hiruških infekcija i ranih rehospitalizacija koji su definisani u ranijim istraživanjima, su potvrđeni i u ovom istraživanju, poput ženskog pola, većeg BMI, hronične opstruktivne bolesti pluća i predhodnog šloga.
5. Zaključeno je da je ne primenjivanje SVAP protokola povezano sa rizikom od ranih neplaniranih rehospitalizacija bilo kog uzroka, kao i sa rizikom od produženog indexnog postoperativnog lečenja. Prediktori mortaliteta i drugih postoperativnih komplikacija koji su definisani ranijim istraživanjima su takođe potvrđeni u ovom istraživanju, a neki od njih su godine starosti, srčana slabost, terminalna bubrežna bolesti, raniji infarkt miokarda, periferna vaskularna bolest, upotreba IABP, duži CPB, operacije u akutnom koronarnom sindromu, itd.
6. Rezultati ovog istraživanja su pokazali, da i ako je adhirenca prema SVAP esencijalna mera u kontroli hiruških infekcija, sama po sebi nije dovoljna u ostvarivanju željene kontrole hiruških infekcija i ranih rehospitalizacija uzrokovanih njima, verovatno zbog istovremenog delovanja mnogih kofaktora, koji nisu uopšte ili su samo delimično pod uticajem hiruške antibiotske profilakse. Prepoznajući problem, zaključili smo da jedna izolovana intervencija u QI-orijentisanom hiruškom lečenju, nije dovoljna za postizanje optimalne kontrole hiruških infekcija i ranih rehospitalizacija zbog ovih infekcija, te da je u cilju ostvarivanja visokokvalitetnog lečenja, neophodno stalno prilagođavanje QI-programa u smislu definisanja novih dodatnih preventivnih mera i primene udruženih pojedinačnih intervencija.

7. LITERATURA

1. WHO's annual World Health Statistics reports. World Health Statistics 2021: Monitoring Health for the SDGs (published 2021 May 21) [Internet]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/publications/world-health-statistics>
2. Network European Heart. European CVD Statistics 2017 (published 2017 Nov 28) [Internet]. Available from: <https://ehnheart.org/cvd-statistics/cvd-statistics-2017.html>
3. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016 Nov 7;37(42):3232–45.
4. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020 Jan 14;41(3):407–77.
5. Li Y, Pan A, Wang DD, Liu X, Dhana K, Franco OH, et al. Impact of healthy lifestyle factors on life expectancies in the us population. *Circulation*. 2018;138(4):345–55.
6. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021 Apr 7;42(14):1289–367.
7. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018 Jan 7;39(2):119–77.
8. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013 Oct 7;34(38):2949–3003.
9. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019 Jan 7;40(2):87–165.
10. Stone GW. Multivessel PCI on its 40th anniversary: finally a match for CABG? *Eur Heart J*. 2017 Nov 7;38(42):3135–8.
11. Head SJ, Howell NJ, Osnabrugge RLJ, Bridgewater B, Keogh BE, Kinsman R, et al. The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) database: an introduction. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013 Sep;44(3):e175–80.
12. Melly L, Torregrossa G, Lee T, Jansens J-L, Puskas JD. Fifty years of coronary artery bypass grafting. *J Thorac Dis*. 2018 Mar 1;10(3):1960–7.
13. Cuminetti G, Gelsomino S, Curello S, Lorusso R, Maessen JG, Hoorntje JCA. Contemporary use of arterial and venous conduits in coronary artery bypass grafting: anatomical, functional and clinical aspects. *Neth Heart J*. 2017 Jan 1;25(1):4–13.

14. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, Williams GW, et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med*. 1986 Jan 2;314(1):1–6.
15. Gaudino M, Benedetto U, Fremes S, Biondi-Zoccai G, Sedrakyan A, Puskas JD, et al. Radial-Artery or Saphenous-Vein Grafts in Coronary-Artery Bypass Surgery. *N Engl J Med*. 2018 May 31;378(22):2069–77.
16. Benedetto U, Raja SG, Albanese A, Amrani M, Biondi-Zoccai G, Frati G. Searching for the second best graft for coronary artery bypass surgery: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015 Jan 1;47(1):59–65.
17. Buxton BF, Hayward PA, Raman J, Moten SC, Rosalion A, Gordon I, et al. RAPCO Investigators. Long-Term Results of the RAPCO Trials. *Circulation*. 2020;142(14):1330–8.
18. Desai ND, Cohen EA, Naylor CD, Fremes SE, Radial Artery Patency Study Investigators. Radial Artery Patency Study Investigators. A randomized comparison of radial-artery and saphenous-vein coronary bypass grafts. *N Engl J Med*. 2004 Nov 25;351(22):2302–9.
19. Suma H. The right gastroepiploic artery graft for coronary artery bypass grafting: A 30-year experience. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;49(4):225–31.
20. Mohr FW, Rastan AJ, Serruys PW, Kappetein AP, Holmes DR, Pomar JL, et al. Complex coronary anatomy in coronary artery bypass graft surgery: Impact of complex coronary anatomy in modern bypass surgery? Lessons learned from the SYNTAX trial after two years. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 Jan;141(1):130–40.
21. Mohammadi S, Dagenais F, Doyle D, Mathieu P, Baillot R, Charbonneau E, et al. Age cut-off for the loss of benefit from bilateral internal thoracic artery grafting. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008 Jun;33(6):977–82.
22. Kieser TM, Lewin AM, Graham MM, Martin BJ, Galbraith PD, Rabi DM, et al. APPROACH Investigators. Outcomes associated with bilateral internal thoracic artery grafting: The importance of age. *Ann Thorac Surg*. 2011 Oct;92(4):1269–76.
23. Lytle BW, Blackstone EH, Loop FD, Houghtaling PL, Arnold JH, Akhrass R, et al. Two internal thoracic artery grafts are better than one. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999 May;117(5):855–72.
24. Takagi H, Goto SN, Watanabe T, Mizuno Y, Kawai N, Umemoto T. A meta-analysis of adjusted hazard ratios from 20 observational studies of bilateral versus single internal thoracic artery coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Oct 1;148(4):1282–90.
25. di Mauro M, Iacò AL, Allam A, Awadi MO, Osman AA, Clemente D, et al. Bilateral internal mammary artery grafting: In situ versus Y-graft. Similar 20-year outcome. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 Oct 1;50(4):729–34.
26. Taggart DP, Benedetto U, Gerry S, Altman DG, Gray AM, Lees B, et al. Bilateral versus Single Internal-Thoracic-Artery Grafts at 10 Years. *New England Journal of Medicine*. 2019 Jan 31;380(5):437–46.

27. Gaudino M, Alexander JH, Bakaeen FG, Ballman K, Barili F, Calafiore AM, et al. Randomized comparison of the clinical outcome of single versus multiple arterial grafts: The ROMA trial-rationale and study protocol. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017 Dec 1;52(6):1031–40.
28. Benedetto U, Altman DG, Gerry S, Gray A, Lees B, Pawlaczyk R, et al. Arterial Revascularization Trial Investigators. Pedicled and skeletonized single and bilateral internal thoracic artery grafts and the incidence of sternal wound complications: Insights from the Arterial Revascularization Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016 Jul 1;152(1):270–6.
29. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011 Dec 6;124(23):e652-735.
30. Aldea GS, Bakaeen FG, Pal J, Fremes S, Head SJ, Sabik J, et al. The Society of Thoracic Surgeons Clinical Practice Guidelines on Arterial Conduits for Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg*. 2016 Feb 1;101(2):801–9.
31. Head SJ, Milojevic M, Taggart DP, Puskas JD. Current practice of state-of-the-art surgical coronary revascularization. *Circulation*. 2017 Oct 1;136(14):1331–45.
32. Head SJ, Parasca CA, Mack MJ, Mohr FW, Morice MC, Holmes DR, et al. SYNTAX Investigators. Differences in baseline characteristics, practice patterns and clinical outcomes in contemporary coronary artery bypass grafting in the United States and Europe: Insights from the SYNTAX randomized trial and registry. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015 Apr 1;47(4):685–95.
33. Hessel EA. History of cardiopulmonary bypass (CPB). *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2015;29(2):99–111.
34. Afilalo J, Rasti M, Ohayon SM, Shimony A, Eisenberg MJ. Off-pump vs. on-pump coronary artery bypass surgery: an updated meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *Eur Heart J* . 2012;33:1257–67.
35. Deppe AC, Arbash W, Kuhn EW, Slottosch I, Scherner M, Liakopoulos OJ, et al. Current evidence of coronary artery bypass grafting off-pump versus on-pump: A systematic review with meta-analysis of over 16 900 patients investigated in randomized controlled trials. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 Apr 1;49(4):1031–41.
36. Kowalewski M, Pawliszak W, Malvindi PG, Bokszanski MP, Perlinski D, Raffa GM, et al. Off-pump coronary artery bypass grafting improves short-term outcomes in high-risk patients compared with on-pump coronary artery bypass grafting: Meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016 Jan 1;151(1):60-77.e58.
37. Diegeler A, Börgermann J, Kappert U, Breuer M, Böning A, Ursulescu A, et al. GOPCABE Study Group. Off-Pump versus On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting in Elderly Patients. *New Engl J Med*. 2013 Mar 28;368(13):1189–98.

38. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Straka Z, et al. Five-Year Outcomes after Off-Pump or On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting. *New England Journal of Medicine*. 2016 Dec 15;375(24):2359–68.
39. Shroyer AL, Hattler B, Wagner TH, Collins JF, Baltz JH, Quin JA, et al. Veterans Affairs ROOBY-FS Group. Five-Year Outcomes after On-Pump and Off-Pump Coronary-Artery Bypass. *New Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):623–32.
40. Kirmani BH, Holmes M v., Muir AD. Long-term survival and freedom from reintervention after off-pump coronary artery bypass grafting. In: *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 1209–20.
41. Benedetto U, Puskas J, Kappetein AP, Brown WM, Horkay F, Boonstra PW, et al. Off-Pump Versus On-Pump Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019 Aug 13;74(6):729–40.
42. Lapar DJ, Mery CM, Kozower BD, Kern JA, Kron IL, Stukenborg GJ, et al. The effect of surgeon volume on mortality for off-pump coronary artery bypass grafting. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2012;143(4):854–63.
43. Konety SH, Rosenthal GE, Vaughan-Sarrazin MS. Surgical volume and outcomes of off-pump coronary artery bypass graft surgery: Does it matter? *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2009;137(5):1116-23.e1.
44. Börgermann J, Hakim K, Renner A, Parsa A, Aboud A, Becker T, et al. Clampless off-pump versus conventional coronary artery revascularization: A propensity score analysis of 788 patients. *Circulation*. 2012 Sep 11;126(11 SUPPL.1):S176-82.
45. Zhao DF, Edelman JJ, Seco M, Bannon PG, Wilson MK, Byrom MJ, et al. Coronary Artery Bypass Grafting With and Without Manipulation of the Ascending Aorta: A Network Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017 Feb 28;69(8):924–36.
46. Rosenberger P, Shernan SK, Löffler M, Shekar PS, Fox JA, Tuli JK, et al. The Influence of Epiaortic Ultrasonography on Intraoperative Surgical Management in 6051 Cardiac Surgical Patients. *Annals of Thoracic Surgery*. 2008 Feb;85(2):548–53.
47. McGinn JT, Usman S, Lapierre H, Pothula VR, Mesana TG, Ruel M. Minimally invasive coronary artery bypass grafting dual-Center experience in 450 consecutive patients. *Circulation*. 2009;120(SUPPL. 1):S78-84.
48. Ruel M, Shariff MA, Lapierre H, Goyal N, Dennie C, Sadel SM, et al. Results of the minimally invasive coronary artery bypass grafting angiographic patency study. In: *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Mosby Inc.; 2014. p. 203–9.
49. Diegeler A, Falk V, Matin M, Battellini R, Walther T, diger Autschbach R, et al. Minimally Invasive Coronary Artery Bypass Grafting Without Cardiopulmonary Bypass: Early Experience and Follow-up. Vol. 66, *Ann Thorac Surg*. 1998 p. 1022–5.
50. Holzhey DM, Cornely JP, Rastan AJ, Davierwala P, Mohr FW. Review of a 13-Year Single-Center Experience with Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass as the Primary Surgical Treatment

of Coronary Artery Disease. The Heart Surgery Forum [Internet]. 2012 Apr 26 [cited 2021 Nov 1];15(2):E61–8. Available from: <https://journal.hsforum.com/index.php/HSF/article/view/1047>

51. Al-Ruzzeh S, Mazrani W, Wray J, Modine T, Nakamura K, George S, et al. The Clinical Outcome and Quality of Life Following Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass Surgery. *Journal of Cardiac Surgery* [Internet]. 2004 Jan;19(1):12–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.0886-0440.2004.04003.x>
52. Ziankou A, Ostrovsky Y. Early and Midterm Results of No-Touch Aorta Multivessel Small Thoracotomy Coronary Artery Bypass Grafting A Propensity Score Matched Study. Vol. 10, *Innovations (Phila)*. 2015 p. 258–67; discussion 267.
53. Barsoum EA, Azab B, Shah N, Patel N, Shariff MA, Lafferty J, et al. Long-term mortality in minimally invasive compared with sternotomy coronary artery bypass surgery in the geriatric population (75 years and older patients). *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2015 Nov 19;47(5):862–7.
54. Raja SG, Benedetto U, Alkizwini E, Gupta S, Amrani M. Propensity Score Adjusted Comparison of MIDCAB Versus Full Sternotomy Left Anterior Descending Artery Revascularization [Internet]. Vol. 10, *Innovations (Phila)*. 2015 p. 174–8. Available from: <http://www.R-project.org>
55. Teman NR, Hawkins RB, Charles EJ, Mehaffey JH, Speir AM, Quader MA, et al. Minimally Invasive vs Open Coronary Surgery: A Multi-Institutional Analysis of Cost and Outcomes. In: *Annals of Thoracic Surgery*. Elsevier Inc.; 2021. p. 1478–84.
56. Halkos ME, Vassiliades TA, Myung RJ, Kilgo P, Thourani VH, Cooper WA, et al. Sternotomy Versus Nonsternotomy LIMA-LAD Grafting for Single-Vessel Disease. *ATS* [Internet]. 2012 [cited 2021 Nov 1];94(5):1469–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.05.049>
57. Bonatti J, Schachner T, Bonaros N, Lehr EJ, Zimrin D, Griffith B. Robotically assisted totally endoscopic coronary bypass surgery. *Circulation*. 2011 Jul 12;124(2):236–44.
58. Halkos ME, Liberman HA, Devireddy C, Walker P, Finn A v., Jaber W, et al. Early clinical and angiographic outcomes after robotic-assisted coronary artery bypass surgery. In: *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014. p. 179–85.
59. Yang M, Wu Y, Wang G, Xiao C, Zhang H, Gao C. Robotic total arterial off-pump coronary artery bypass grafting: Seven-year single-center experience and long-term follow-up of graft patency. *Annals of Thoracic Surgery*. 2015;100(4):1367–73.
60. Currie ME, Romsa J, Fox SA, Vezina WC, Akincioglu C, Warrington JC, et al. Long-term angiographic follow-up of robotic-assisted coronary artery revascularization. *Annals of Thoracic Surgery*. 2012 May;93(5):1426–31.
61. Argenziano M, Katz M, Bonatti J, Srivastava S, Murphy D, Poirier R, et al. Results of the Prospective Multicenter Trial of Robotically Assisted Totally Endoscopic Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg*. 2006 May;81(5):1666–75.
62. Giambruno V, Chu MW, Fox S, Swinamer SA, Rayman R, Markova Z, et al. Robotic-assisted coronary artery bypass surgery: an 18-year single-centre experience. *Int J Med Robot*. 2018 Jun 1;14(3):e1891.

63. Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA. Patencies of 2,127 arterial to coronary conduits over 15 years. *Annals of Thoracic Surgery*. 2004;77(1):93–101.
64. PREVENT IV Investigators* PII. Efficacy and Safety of Edifoligide, an E2F Transcription Factor Decoy, for Prevention of Vein Graft Failure Following Coronary Artery Bypass Graft Surgery: PREVENT IV: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* [Internet]. 2005 Nov 16 [cited 2021 Nov 1];294(19):2446–54. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/201881>
65. Garg S, Serruys PW, Miquel-Hebert K. Four-year clinical follow-up of the XIENCE v everolimus-eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions: The SPIRIT II trial. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2011 Jun 1;77(7):1012–7.
66. Sarno G, Lagerqvist B, Fröbert O, Nilsson J, Olivecrona G, Omerovic E, et al. Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of “new-generation” drug-eluting stents: A report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *European Heart Journal*. 2012 Mar;33(5):606–13.
67. Thiele H, Neumann-Schriedewind P, Jacobs S, Boudriot E, Walther T, Mohr FW, et al. Randomized Comparison of Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass Surgery Versus Sirolimus-Eluting Stenting in Isolated Proximal Left Anterior Descending Coronary Artery Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009 Jun 23;53(25):2324–31.
68. Kappetein AP, Head SJ, Morice MC, Banning AP, Serruys PW, Mohr FW, et al. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the syntax trial. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2013 May;43(5):1006–13.
69. Cavalcante R, Sotomi Y, Zeng Y, Lee CW, Ahn J-M, Collet C, et al. Coronary bypass surgery versus stenting in multivessel disease involving the proximal left anterior descending coronary artery. *Heart* [Internet]. 2017 Mar;103(6):428–33. Available from: <https://heart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/heartjnl-2016-309720>
70. Katz MR, van Praet F, de Canniere D, Murphy D, Siwek L, Seshadri-Kreaden U, et al. Integrated coronary revascularization: Percutaneous coronary intervention plus robotic totally endoscopic coronary artery bypass. Vol. 114, *Circulation*. 2006. p. I473-6.
71. Puskas JD, Halkos ME, DeRose JJ, Bagiella E, Miller MA, Overbey J, et al. Hybrid Coronary Revascularization for the Treatment of Multivessel Coronary Artery Disease: A Multicenter Observational Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016 Jul 26;68(4):356–65.
72. McKiernan M, Halkos ME. Hybrid coronary revascularization: Are we there yet? Vol. 35, *Current Opinion in Cardiology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 673–8.
73. Rimestad JM, Christiansen EH, Modrau IS. One-year cost-effectiveness and safety of simultaneous hybrid coronary revascularization versus conventional coronary artery bypass grafting. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2019 Aug 1;29(2):217–23.

74. Head SJ, Börgermann J, Osnabrugge RLJ, Kieser TM, Falk V, Taggart DP, et al. Coronary artery bypass grafting: Part 2 - Optimizing outcomes and future prospects. Vol. 34, *European Heart Journal*. 2013. p. 2873–86.
75. Harskamp RE, Brennan JM, Xian Y, Halkos ME, Puskas JD, Thourani VH, et al. Practice patterns and clinical outcomes after hybrid coronary revascularization in the United States: an analysis from the society of thoracic surgeons adult cardiac database. *Circulation*. 2014;130(11):872–9.
76. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al. FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *New Engl J Med*. 2012 Dec 20;367(25):2375–84.
77. Head SJ, Davierwala PM, Serruys PW, Redwood SR, Colombo A, Mack MJ, et al. Coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: Final five-year follow-up of the SYNTAX trial. *European Heart Journal*. 2014 Oct 21;35(40):2821–30.
78. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Ståhle E, Colombo A, et al. Five-Year outcomes in patients with left main disease treated with either percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery trial. *Circulation*. 2014 Jun 10;129(23):2388–94.
79. Adgej J, de Bruyne B, Floré V, di Gioia G, Ferrara A, Pellicano M, et al. Significance of intermediate values of fractional flow reserve in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2016 Feb 2;133(5):502–8.
80. de Bruyne B, Fearon WF, Pijls NHJ, Barbato E, Tonino P, Piroth Z, et al. Fractional Flow Reserve–Guided PCI for Stable Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. 2014 Sep 25;371(13):1208–17.
81. Toth G, de Bruyne B, Casselman F, de Vroey F, Pyxaras S, di Serafino L, et al. Fractional flow reserve-guided versus angiography-guided coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 2013 Sep 24;128(13):1405–11.
82. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, et al. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*. 2016 Apr 21;374(16):1511–20.
83. Petrie MC, Jhund PS, She L, Adlbrecht C, Doenst T, Panza JA, et al. Ten-Year Outcomes after Coronary Artery Bypass Grafting According to Age in Patients with Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction: An Analysis of the Extended Follow-Up of the STICH Trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure). *Circulation*. 2016 Nov 1;134(18):1314–24.
84. Head SJ, Kaul S, MacK MJ, Serruys PW, Taggart DP, Holmes DR, et al. The rationale for heart team decision-making for patients with stable, complex coronary artery disease. Vol. 34, *European Heart Journal*. 2013. p. 2510–8.
85. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. Euroscore II. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2012 Apr 1;41(4):734–45.

86. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 Cardiac Surgery Risk Models: Part 1-Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. *Annals of Thoracic Surgery*. 2009 Jul;88(1 SUPPL.).
87. Osnabrugge RL, Speir AM, Head SJ, Fonner CE, Fonner E, Kappetein AP, et al. Performance of EuroSCORE II in a large US database: Implications for transcatheter aortic valve implantation. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2014;46(3):400–8.
88. Wang TKM, Li AY, Ramanathan T, Stewart RAH, Gamble G, White HD. Comparison of four risk scores for contemporary isolated coronary artery bypass grafting. *Heart Lung and Circulation*. 2014;23(5):469–74.
89. Kappetein AP, Head SJ, G  n  reux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document †. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42(5):S45-60.
90. Sianos G, Morel M-A, Kappetein AP, Morice M-C, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* [Internet]. 2005 Aug [cited 2021 Nov 2];1(2):219–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19758907>
91. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: Development and validation of SYNTAX score II. *The Lancet*. 2013;381(9867):639–50.
92. Sotomi Y, Cavalcante R, van Klaveren D, Ahn JM, Lee CW, de Winter RJ, et al. Individual Long-Term Mortality Prediction Following Either Coronary Stenting or Bypass Surgery in Patients With Multivessel and/or Unprotected Left Main Disease: An External Validation of the SYNTAX Score II Model in the 1,480 Patients of the BEST and PRECOMBAT Randomized Controlled Trials. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2016 Aug 8;9(15):1564–72.
93. Campos CM, van Klaveren D, Iqbal J, Onuma Y, Zhang YJ, Garcia-Garcia HM, et al. Predictive performance of SYNTAX score II in patients with left main and multivessel coronary artery disease - Analysis of CREDO-Kyoto registry. *Circulation Journal*. 2014;78(8):1942–9.
94. BARI Investigators. The Final 10-Year Follow-Up Results From the BARI Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2007 Apr 17;49(15):1600–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109707004329>
95. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, Soares PR, Ribeiro EE, Pereira AC, et al. Ten-year follow-up survival of the medicine, angioplasty, or Surgery Study (MASS II): A randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation*. 2010 Sep 7;122(10):949–57.
96. Thuijs DJFM, Kappetein AP, Serruys PW, Mohr FW, Morice MC, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with three-vessel or left main coronary artery disease: 10-year follow-up of the multicentre randomised controlled SYNTAX trial. *The Lancet*. 2019 Oct 12;394(10206):1325–34.

97. Park DW, Ahn JM, Yun SC, Yoon YH, Kang DY, Lee PH, et al. 10-Year Outcomes of Stents Versus Coronary Artery Bypass Grafting for Left Main Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018 Dec 11;72(23):2813–22.
98. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Ståhle E, Colombo A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *The Lancet*. 2013;381(9867):629–38.
99. Hueb W, Lopes NH, Pereira AC, Hueb AC, Soares PR, Favarato D, et al. Five-year follow-up of a randomized comparison between off-pump and on-pump stable multivessel coronary artery bypass grafting. The MASS III Trial. *Circulation*. 2010 Sep 14;122(11 SUPPL. 1):S48-52.
100. Ahn JM, Roh JH, Kim YH, Park DW, Yun SC, Lee PH, et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease: 5-year outcomes of the PRECOMBAT study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015 May 26;65(20):2198–206.
101. Park S-J, Ahn J-M, Kim Y-H, Park D-W, Yun S-C, Lee J-Y, et al. Trial of Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2015 Mar 26;372(13):1204–12.
102. Holm NR, Mäkilä T, Lindsay MM, Spence MS, Erglis A, Menown IBA, et al. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in the treatment of unprotected left main stenosis: updated 5-year outcomes from the randomised, non-inferiority NOBLE trial. *The Lancet*. 2020 Jan 18;395(10219):191–9.
103. Taggart DP, Altman DG, Gray AM, Lees B, Gerry S, Benedetto U, et al. Randomized Trial of Bilateral versus Single Internal-Thoracic-Artery Grafts. *New England Journal of Medicine*. 2016 Dec 29;375(26):2540–9.
104. Stone GW, Kappetein AP, Sabik JF, Pocock SJ, Morice M-C, Puskas J, et al. Five-Year Outcomes after PCI or CABG for Left Main Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2019 Nov 7;381(19):1820–30.
105. Jahangiri M, Mani K, Yates MT, Nowell J. The EXCEL trial: The surgeons' perspective. *Eur Cardiol*. 2020;15:e67.
106. Pagano D. Changing Evidence, Changing Practice - EACTS. D. Pagano, Secretary General of EACTS, on behalf of the EACTS Council. (published 2019 Dec 19) [Internet]. Available from: <https://www.eacts.org/changing-evidence-changing-practice/>
107. Pagano D. Pagano Letter-to-EXCEL-Investigators. (published 2020 Jan 6) [Internet]. Available from: <https://www.eacts.org/wp-content/uploads/2020/01/Letter-to-EXCEL-Investigators.pdf>
108. Head SJ, Kieser TM, Falk V, Huysmans HA, Kappetein AP. Coronary artery bypass grafting: Part 1 - the evolution over the first 50 years. *Eur Heart J*. 2013 Oct 1;34(37):2862–72.
109. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, et al. CORONARY Investigators. Off-Pump or On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting at 30 Days. *New Engl J Med*. 2012 Apr 19;366(16):1489–97.

110. Shahian DM, He X, O'Brien SM, Grover FL, Jacobs JP, Edwards FH, et al. Development of a Clinical Registry-Based 30-Day Readmission Measure for Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. *Circulation*. 2014 Jul 29;130(5):399–409.
111. Newman MF, Ferguson TB, White JA, Ambrosio G, Koglin J, Nussmeier NA, et al. RED-CABG Steering Committee and Investigators. Effect of adenosine-regulating agent acadesine on morbidity and mortality associated with coronary artery bypass grafting: the RED-CABG randomized controlled trial. *JAMA*. 2012 Jul 11;308(2):157–64.
112. Tarakji KG, Sabik JF, Bhudia SK, Batizy LH, Blackstone EH. Temporal onset, risk factors, and outcomes associated with stroke after coronary artery bypass grafting. *JAMA*. 2011 Jan 26;305(4):381–90.
113. Bucerius J, Gummert JF, Borger MA, Walther T, Doll N, Onnasch JF, et al. Stroke after cardiac surgery: a risk factor analysis of 16,184 consecutive adult patients. *Ann Thorac Surg*. 2003 Feb;75(2):472–8.
114. Filsoufi F, Rahmanian PB, Castillo JG, Bronster D, Adams DH. Incidence, Topography, Predictors and Long-Term Survival After Stroke in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg*. 2008 Mar;85(3):862–70.
115. Alamanni F, Dainese L, Naliato M, Gregu S, Agrifoglio M, Polvani GL, et al. OPCAB Investigators. On- and off-pump coronary surgery and perioperative myocardial infarction: an issue between incomplete and extensive revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008 Jul;34(1):118–26.
116. Järvinen O, Julkunen J, Saarinen T, Laurikka J, Huhtala H, Tarkka MR. Perioperative myocardial infarction has negative impact on health-related quality of life following coronary artery bypass graft surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004 Sep;26(3):621–7.
117. Costa MA, Carere RG, Lichtenstein S v, Foley DP, de Valk V, Lindenboom W, et al. Incidence, predictors, and significance of abnormal cardiac enzyme rise in patients treated with bypass surgery in the arterial revascularization therapies study (ARTS). *Circulation*. 2001 Nov 27;104(22):2689–93.
118. Sun JCJ, Whitlock R, Cheng J, Eikelboom JW, Thabane L, Crowther MA, et al. The effect of pre-operative aspirin on bleeding, transfusion, myocardial infarction, and mortality in coronary artery bypass surgery: A systematic review of randomized and observational studies. *Eur Heart J*. 2008 Apr;29(8):1057–71.
119. Mehta RH, Sheng S, O'Brien SM, Grover FL, Gammie JS, Ferguson TB, et al. Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Surgery Database Investigators. Reoperation for bleeding in patients undergoing coronary artery bypass surgery: Incidence, risk factors, time trends, and outcomes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009 Nov;2(6):583–90.
120. Choong CK, Gerrard C, Goldsmith KA, Dunningham H, Vuylsteke A. Delayed re-exploration for bleeding after coronary artery bypass surgery results in adverse outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007 May;31(5):835–9.
121. Inouye SK, Bogardus ST, Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med*. 1999 Mar 4;340(9):669–76.

122. Greaves D, Psaltis PJ, Davis DHJ, Ross TJ, Ghezzi ES, Lampit A, et al. Risk Factors for Delirium and Cognitive Decline Following Coronary Artery Bypass Grafting Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2020 Nov 17;9(22):e017275.
123. Bakker RC, Osse RJ, Tulen JHM, Kappetein AP, Bogers AJJC. Preoperative and operative predictors of delirium after cardiac surgery in elderly patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012 Mar 1;41(3):544–9.
124. Chalmers J, Mediratta N, McShane J, Shaw M, Pullan M, Poullis M. The long-term effects of developing renal failure post-coronary artery bypass surgery, in patients with normal preoperative renal function. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013 Mar 1;43(3):555–9.
125. Brown JR, Cochran RP, Dacey LJ, Ross CS, Kunzelman KS, Dunton RF, et al. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Perioperative increases in serum creatinine are predictive of increased 90-day mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation.* 2006 Jul 4;114(1 Suppl):I409-13.
126. Mehta RH, Grab JD, O'Brien SM, Bridges CR, Gammie JS, Haan CK, et al. Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Surgery Database Investigators. Bedside Tool for Predicting the Risk of Postoperative Dialysis in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Circulation.* 2006 Nov 21;114(21):2208–16.
127. Filardo G, Hamilton C, Robert F. Hebel J, Hamman B, Grayburn P. New-Onset Postoperative Atrial Fibrillation After Isolated Coronary Artery Bypass Graft Surgery and Long-Term Survival. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2009 May;2(3):164–9.
128. El-Chami MF, Kilgo P, Thourani V, Lattouf OM, Delurgio DB, Guyton RA, et al. New-Onset Atrial Fibrillation Predicts Long-Term Mortality After Coronary Artery Bypass Graft. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Mar 30;55(13):1370–6.
129. Calò L, Bianconi L, Colivicchi F, Lamberti F, Loricchio ML, de Ruvo E, et al. N-3 Fatty Acids for the Prevention of Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Surgery: A Randomized, Controlled Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005 May 17;45(10):1723–8.
130. El-Chami MF, Kilgo PD, Elfstrom KM, Halkos M, Thourani V, Lattouf OM, et al. Prediction of New Onset Atrial Fibrillation After Cardiac Revascularization Surgery. *Am J Cardiol.* 2012 Sep 1;110(5):649–54.
131. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, et al. Investigators of the Ischemia Research and Education Foundation; Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. A Multicenter Risk Index for Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *JAMA.* 2004 Apr 14;291(14):1720–9.
132. Taggart DP, Altman DG, Gray AM, Lees B, Nugara F, Yu L-M, et al. ART Investigators. Randomized trial to compare bilateral vs. single internal mammary coronary artery bypass grafting: 1-year results of the Arterial Revascularisation Trial (ART). *Eur Heart J.* 2010 Oct 1;31(20):2470–81.
133. Gorlitzer M, Wagner F, Pfeiffer S, Folkmann S, Meinhart J, Fischlein T, et al. A prospective randomized multicenter trial shows improvement of sternum related complications in cardiac surgery with the Posthorax® support vest. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010 May 1;10(5):714–8.

134. Omran AS, Karimi A, Ahmadi SH, Davoodi S, Marzban M, Movahedi N, et al. Superficial and deep sternal wound infection after more than 9000 coronary artery bypass graft (CABG): incidence, risk factors and mortality. *BMC Infect Dis.* 2007 Sep 23;7:112.
135. Deo S v., Shah IK, Dunlay SM, Erwin PJ, Locker C, Altarabsheh SE, et al. Bilateral Internal Thoracic Artery Harvest and Deep Sternal Wound Infection in Diabetic Patients. *Ann Thorac Surg.* 2013 Mar 1;95(3):862–9.
136. Milano CA, Kesler K, Archibald N, Sexton DJ, Jones RH. Mediastinitis After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. Risk factors and long-term survival. *Circulation.* 1995 Oct 15;92(8):2245–51.
137. Fowler VG, O'Brien SM, Muhlbaier LH, Corey GR, Ferguson TB, Peterson ED. Clinical predictors of major infections after cardiac surgery. *Circulation.* 2005 Aug 30;112(9 Suppl):I358-65.
138. Ridderstolpe L, Gill H, Granfeldt H, åhlfeldt H, Rutberg H. Superficial and deep sternal wound complications: incidence, risk factors and mortality. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001 Dec 1;20(6):1168–75.
139. Selnes OA, Gottesman RF, Grega MA, Baumgartner WA, Zeger SL, McKhann GM. Cognitive and neurologic outcomes after coronary-artery bypass surgery. *New Engl J Med.* 2012 Jan 19;366(3):250–7.
140. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, et al. CORONARY Investigators. Effects of off-pump and on-pump coronary-artery bypass grafting at 1 year. *New Engl J Med.* 2013 Mar 28;368(13):1179–88.
141. Niebauer J. Is There a Role for Cardiac Rehabilitation After Coronary Artery Bypass Grafting? Treatment After Coronary Artery Bypass Surgery Remains Incomplete Without Rehabilitation. *Circulation.* 2016 Jun 14;133(24):2529–37.
142. Iqbal J, Zhang Y-J, Holmes DR, Morice M-C, Mack MJ, Kappetein AP, et al. Optimal Medical Therapy Improves Clinical Outcomes in Patients Undergoing Revascularization With Percutaneous Coronary Intervention or Coronary Artery Bypass Grafting: insights from the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial at the 5-year follow-up. *Circulation.* 2015;131(14):1269–77.
143. Sousa-Uva* M, Head SJ, Milojevic M, Collet J-P, Landoni G, Castella M, et al. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018 Jan 1;53(1):5–33.
144. Jencks SF, Williams M v, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. *N Engl J Med.* 2009 Apr 2;360(14):1418–28.
145. Eisenberg MJ, Filion KB, Azoulay A, Brox AC, Haider S, Pilote L. Outcomes and Cost of Coronary Artery Bypass Graft Surgery in the United States and Canada. . *Arch Intern Med.* 2005 Jul 11;165(13):1506–13.
146. Hannan EL, Racz MJ, Walford G, Ryan TJ, Isom OW, Bennett E, et al. Predictors of Readmission for Complications of Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *JAMA.* 2003 Aug 13;290(6):773–80.
147. Feng TR, White RS, Gaber-Baylis LK, Turnbull ZA, Rong LQ. Coronary artery bypass graft readmission rates and risk factors - A retrospective cohort study. *Int J Surg.* 2018 Jun 1;54(Pt A):7–17.

148. Hannan EL, Zhong Y, Lahey SJ, Culliford AT, Gold JP, Smith CR, et al. 30-Day Readmissions After Coronary Artery Bypass Graft Surgery in New York State. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011 May 1;4(5):569–76.
149. Stewart RD, Campos CT, Jennings B, Lollis SS, Levitsky S, Lahey SJ. Predictors of 30-day hospital readmission after coronary artery bypass. *Ann Thorac Surg.* 2000 Jul 1;70(1):169–74.
150. Case R, George J, Li Q, Arnaoutakis GJ, Keeley EC. Unplanned 30-Day Readmission after Coronary Artery Bypass in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Cardiovasc Revasc Med.* 2020 Apr 1;21(4):518–21.
151. Shawon MSR, Odutola M, Falster MO, Jorm LR. Patient and hospital factors associated with 30-day readmissions after coronary artery bypass graft (CABG) surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg.* 2021 Dec 10;16(1):172.
152. Brooke BS, Goodney PP, Kraiss LW, Gottlieb DJ, Samore MH, Finlayson SRG. Readmission destination and risk of mortality after major surgery: an observational cohort study. *Lancet.* 2015 Aug 29;386(9996):884–95.
153. Khoury H, Sanaiha Y, Rudasill SE, Mardock AL, Sareh S, Benharash P. Readmissions Following Isolated Coronary Artery Bypass Graft Surgery in the United States (from the Nationwide Readmissions Database 2010 to 2014). *Am J Cardiol.* 2019 Jul 15;124(2):205–10.
154. Bundled Payments for Care Improvement (BPCI) Initiative: General Information | CMS Innovation Center [Internet]. Available from: <https://innovation.cms.gov/innovation-models/bundled-payments>
155. Alkhouli M, Alqahtani F, Kalra A, Gafoor S, Alhajji M, Alreshidan M, et al. Trends in Characteristics and Outcomes of Hospital Inpatients Undergoing Coronary Revascularization in the United States, 2003-2016. *JAMA Netw Open.* 2020 Feb 5;3(2):e1921326.
156. Lancey R, Kurlansky P, Argenziano M, Coady M, Dunton R, Greelish J, et al. Uniform standards do not apply to readmission following coronary artery bypass surgery: A multi-institutional study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015 Mar 1;149(3):850-857.e1.
157. Li Z, Armstrong EJ, Parker JP, Danielsen B, Romano PS. Hospital Variation in Readmission After Coronary Artery Bypass Surgery in California. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012 Sep;5(5):729–37.
158. Zywoot A, Lau CSM, Glass N, Bonne S, Hwang F, Goodman K, et al. Preoperative Scale to Determine All-Cause Readmission After Coronary Artery Bypass Operations. *Ann Thorac Surg.* 2018 Apr 1;105(4):1086–93.
159. James B. Implementing practice guidelines through clinical quality improvement. *Front Health Serv Manage.* 1993 Jan 1;10(1):3–37; discussion 54.
160. Berry S, Doll M, McKinley K, Casale A, Bothe A. ProvenCare: quality improvement model for designing highly reliable care in cardiac surgery. *Qual Saf Health Care.* 2009 Oct;18(5):360–8.
161. Hannan EL, Kilburn H, Racz M, Shields E, Chassin MR. Improving the Outcomes of Coronary Artery Bypass Surgery in New York State. *JAMA.* 1994 Mar 9;271(10):761–6.

162. Hannan E, Sarrazin M, Doran D, Rosenthal G. Provider profiling and quality improvement efforts in coronary artery bypass graft surgery: the effect on short-term mortality among Medicare beneficiaries. *Med care*. 2003 Oct;41(10):1164–72.
163. Holman W, Allman R, Sansom M, Kiefe C, Peterson E, Anstrom K, et al. Alabama CABG Study Group. Alabama coronary artery bypass grafting project: results of a statewide quality improvement initiative. *JAMA*. 2001 Jun 20;285(23):3003–10.
164. Holman W, Sansom M, Kiefe C, Peterson E, Hubbard S, DeLong J, et al. Alabama coronary artery bypass grafting project: results from phase II of a statewide quality improvement initiative. *Ann Surg*. 2004 Jan;239(1):99–109.
165. Bates OL, O'Connor N, Dunn D, Hasenau SM. Applying STAAR Interventions in Incremental Bundles: Improving Post-CABG Surgical Patient Care. *Worldviews Evid Based Nurs*. 2014 Apr 1;11(2):89–97.
166. Peterson E, Coombs L, DeLong E, Haan C, Ferguson T. Procedural volume as a marker of quality for CABG surgery. *JAMA*. 2004 Jan 14;291(2):195–201.
167. Kurlansky P, Argenziano M, Dunton R, Lancey R, Nast E, Stewart A, et al. Quality, not volume, determines outcome of coronary artery bypass surgery in a university-based community hospital network. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143(2):287-293.e1.
168. Rosenblum JM, Lovasik BP, Hunting JC, Binongo J, Halkos ME, Leshnower BG, et al. Predicted Risk of Mortality Score predicts 30-day readmission after coronary artery bypass grafting. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2019 Feb 8;67(8):661–8.
169. Mary A. Prevention of 30-Day Readmission after Coronary Artery Bypass Surgery. *Home Healthc Now*. 2017 Jun 1;35(6):326–34.
170. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. STROBE Initiative. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ*. 2007 Oct 20;335(7624):806–8.
171. Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, et al. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Centers for disease control and prevention guideline for the prevention of surgical site infection, 2017. *JAMA Surg*. 2017 Aug 1;152(8):784–91.
172. Horan T, Gaynes R, Martone W, Jarvis W, Emori T. CDC Definitions of Nosocomial Surgical Site Infections, 1992: A Modification of CDC Definitions of Surgical Wound Infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1992;13(10):606–8.
173. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008 Jun;36(5):309–32.
174. Gudbjartsson T, Jeppsson A, Sjögren J, Steingrímsson S, Geirsson A, Friberg O, et al. Sternal wound infections following open heart surgery—a review. *Scand Cardiovasc J*. 2016 Nov 1;50(5–6):341–8.
175. Pinotti KF, Cataneo DC, Rodrigues OR, Cataneo AJM. Closure of the sternum with anchoring of the steel wires: Systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 Jul 1;156(1):178–86.

176. Carthey J, Walker S, Deelchand V, Vincent C, Griffiths WH. Breaking the rules: understanding non-compliance with policies and guidelines. *BMJ*. 2011 Sep 13;343(sep13 3):d5283.
177. Allegranzi B, Bischoff P, de Jonge S, Kubilay NZ, Zayed B, Gomes SM, et al. WHO Guidelines Development Group. New WHO recommendations on preoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. Vol. 16, *Lancet Infect Dis*. Lancet Publishing Group; 2016. p. e276–87.
178. Garey KW, Dao T, Chen H, Amrutkar P, Kumar N, Reiter M, et al. Timing of vancomycin prophylaxis for cardiac surgery patients and the risk of surgical site infections. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Sep;58(3):645–50.
179. Sun TB, Chao SF, Chang BS, Chen TY, Gao PY, Shyr MH. Quality improvements of antimicrobial prophylaxis in coronary artery bypass grafting. *J Surg Res*. 2011 May 15;167(2):329–35.
180. Ribed A, Monje B, García-González X, Sanchez-Somolinos M, Sanz-Ruiz P, Rodríguez-González CG, et al. Improving surgical antibiotic prophylaxis adherence and reducing hospital readmissions: a bundle of interventions including health information technologies. *Eur J Hosp Pharm*. 2020 Jul;27(4):237–42.
181. Gulack BC, Kirkwood KA, Shi W, Smith PK, Alexander JH, Burks SG, et al. Cardiothoracic Surgical Trials Network (CTSN). Secondary surgical-site infection after coronary artery bypass grafting: A multi-institutional prospective cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 Apr 1;155(4):1555-1562.e1.
182. Sanderson PJ. Antimicrobial prophylaxis in surgery: microbiological factors. *J Antimicrob Chemother*. 1993 Jan 1;31(suppl B):1–9.
183. Gelijns AC, Moskowitz AJ, Acker MA, Argenziano M, Geller NL, Puskas JD, et al. Cardiothoracic Surgical Trials Network (CTSN). Management practices and major infections after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 29;64(4):372–81.
184. Meszaros K, Fuehrer U, Grogg S, Sodeck G, Czerny M, Marschall J, et al. Risk Factors for Sternal Wound Infection after Open Heart Operations Vary According to Type of Operation. *Ann Thorac Surg*. 2016 Apr 1;101(4):1418–25.
185. Steingrimsson S, Gottfredsson M, Kristinsson KG, Gudbjartsson T. Deep sternal wound infections following open heart surgery in Iceland. A population-based study. *Scand Cardiovasc J*. 2008;42(3):208–13.
186. Sharma M, Fakih MG, Berriel-Cass D, Meisner S, Saravolatz L, Khatib R. Harvest surgical site infection following coronary artery bypass grafting: Risk factors, microbiology, and outcomes. *Am J Infect Control*. 2009 Oct;37(8):653–7.
187. Suljagić V, Jevtic M, Djordjevic B, Jovelic A. Surgical site infections in a tertiary health care center: Prospective cohort study. *Surg Today*. 2010 Aug;40(8):763–71.
188. Wick EC, Hobson DB, Bennett JL, Demski R, Maragakis L, Gearhart SL, et al. Implementation of a surgical comprehensive unit-based safety program to reduce surgical site infections. *J Am Coll Surg*. 2012 Aug;215(2):193–200.

189. Schweizer ML, Chiang HY, Septimus E, Moody J, Braun B, Hafner J, et al. Association of a bundled intervention with surgical site infections among patients undergoing cardiac, hip, or knee surgery. *JAMA*. 2015 Jun 2;313(21):2162–71.
190. Macedo TA, de Barros E Silva PGM, Machado AS, Ramos DL, Souza SF, Okada MY, et al. Clinical-care protocol for preventing mediastinitis after coronary artery bypass graft surgery: A quality improvement initiative from a private hospital. *J Card Surg*. 2019 May 1;34(5):274–8.
191. McConkey SJ, L'Ecuyer PB, Murphy DM, Leet TL, Sundt TM, Fraser VJ. Results of a Comprehensive Infection Control Program for Reducing Surgical-Site Infections in Coronary Artery Bypass Surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999 Aug;20(8):533–8.
192. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin “allergy” in hospitalized patients: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Mar;133(3):790–6.
193. Blumenthal KG, Shenoy ES, Varughese CA, Hurwitz S, Hooper DC, Banerji A. Impact of a clinical guideline for prescribing antibiotics to inpatients reporting penicillin or cephalosporin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015 Oct 1;115(4):294-300.e2.
194. Frigas E, Park MA, Narr BJ, Volcheck GW, Danielson DR, Markus PJ, et al. Preoperative evaluation of patients with history of allergy to penicillin: Comparison of 2 models of practice. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(6):651–7.
195. Anderson DJ, Podgorny K, Berrios-Torres SI, Bratzler DW, Dellinger EP, Greene L, et al. Strategies to Prevent Surgical Site Infections in Acute Care Hospitals: 2014 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014 Jun 1;35(6):605–27.
196. Zangrillo A, Landoni G, Fumagalli L, Bove T, Bellotti F, Sottocorna O, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus* species in a cardiac surgical intensive care unit: A 5-year experience. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2006 Feb;20(1):31–7.
197. Bode LGM, Kluytmans JAJW, Wertheim HFL, Bogaers D, Vandenbroucke-Grauls CMJE, Roosendaal R, et al. Preventing Surgical-Site Infections in Nasal Carriers of *Staphylococcus aureus*. *New Engl J Med*. 2010 Jan 7;362(1):9–17.
198. Kavanagh KT, Calderon LE, Saman DM, Abusalem SK. The use of surveillance and preventative measures for methicillin-resistant staphylococcus aureus infections in surgical patients. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2014 Dec 14;3(1):18.
199. Kowalewski M, Pawlitzak W, Zaborowska K, Navarese EP, Szwed KA, Kowalkowska ME, et al. Gentamicin-collagen sponge reduces the risk of sternal wound infections after heart surgery: Meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149(6):1631-1640.e6.
200. Cruse PJE, Foord R. The epidemiology of wound infection. A 10-year prospective study of 62,939 wounds. *Surg Clin North Am*. 1980;60(1):27–40.
201. Condon RE, Schulte WJ, Malangoni MA, Anderson-Teschendorf MJ. Effectiveness of a Surgical Wound Surveillance Program. *Arch Surg*. 1983 Mar 1;118(3):303–7.

202. Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG, Munn VP, et al. The Efficacy of Infection Surveillance and Control Programs in Preventing Nosocomial Infections in US Hospitals. *Am J Epidemiol*. 1985 Feb 1;121(2):182–205.
203. Olson MM, Lee JT. Continuous, 10-Year Wound Infection Surveillance: Results, Advantages, and Unanswered Questions. *Arch Surg*. 1990 Jun 1;125(6):794–803.
204. Sellick JA Jr, Stelmach M, Mylotte JM. Surveillance of surgical wound infections following open heart surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1991 Oct;12(10):591–6.
205. O'Connor GT, Plume SK, Olmstead EM, Morton JR, Maloney CT, Nugent WC, et al. A Regional Intervention to Improve the Hospital Mortality Associated With Coronary Artery Bypass Graft Surgery. The Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *JAMA*. 1996 Mar 20;275(11):841–6.
206. Kubal C, Srinivasan AK, Grayson AD, Fabri BM, Chalmers JAC. Effect of risk-adjusted diabetes on mortality and morbidity after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg*. 2005;79(5):1570–6.
207. Ascione R, Rogers CA, Rajakaruna C, Angelini GD. Inadequate blood glucose control is associated with in-hospital mortality and morbidity in diabetic and nondiabetic patients undergoing cardiac surgery. *Circulation*. 2008 Jul 8;118(2):113–23.
208. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff H v., O'Brien PC, et al. Intensive Intraoperative Insulin Therapy versus Conventional Glucose Management during Cardiac Surgery. *Ann Intern Med*. 2007 Feb 20;146(4):233.
209. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1359–67.
210. Haga KK, McClymont KL, Clarke S, Grounds RS, Ng KYB, Glyde DW, et al. The effect of tight glycaemic control, during and after cardiac surgery, on patient mortality and morbidity: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg*. 2011 Jan 10;6(1):3.
211. Giakoumidakis K, Eltheni R, Patelarou E, Theologou S, Patris V, Michopanou N, et al. Effects of intensive glycemic control on outcomes of cardiac surgery. *Heart Lung*. 2013 Mar;42(2):146–51.
212. Halkos ME, Puskas JD, Lattouf OM, Kilgo P, Kerendi F, Song HK, et al. Elevated preoperative hemoglobin A1c level is predictive of adverse events after coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008 Sep;136(3):631–40.
213. Marik PE. Tight glycemic control in acutely ill patients: low evidence of benefit, high evidence of harm! *Intensive Care Med*. 2016 Sep 1;42(9):1475–7.
214. Preiser JC, Straaten HMO van. Glycemic control: please agree to disagree. *Intensive Care Med*. 2016 Sep 1;42(9):1482–4.
215. Bhamidipati CM, Lapar DJ, Stukenborg GJ, Morrison CC, Kern JA, Kron IL, et al. Superiority of moderate control of hyperglycemia to tight control in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 Feb;141(2):543–51.

216. Lazar HL, McDonnell MM, Chipkin S, Fitzgerald C, Bliss C, Cabral H. Effects of aggressive versus moderate glycemic control on clinical outcomes in diabetic coronary artery bypass graft patients. *Ann Surg.* 2011 Sep;254(3):458–64.
217. Buchleitner AM, Martínez-Alonso M, Hernández M, Solà I, Mauricio D. Perioperative glycaemic control for diabetic patients undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Sep 12;9.
218. Desai SP, Henry LL, Holmes SD, Hunt SL, Martin CT, Hebsur S, et al. Strict versus liberal target range for perioperative glucose in patients undergoing coronary artery bypass grafting: A prospective randomized controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 Feb;143(2):318–25.
219. Umpierrez G, Cardona S, Pasquel F, Jacobs S, Peng L, Unigwe M, et al. Randomized controlled trial of intensive versus conservative glucose control in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: GLUCOCABG trial. *Diabetes Care.* 2015 Sep 1;38(9):1665–72.
220. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY-S, Blair D, Foster D, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *New Engl J Med.* 2009 Mar 26;360(13):1283–97.
221. Kotagal M, Symons RG, Hirsch IB, Umpierrez GE, Dellinger EP, Farrokhi ET, et al. SCOAP-CERTAIN Collaborative. Perioperative hyperglycemia and risk of adverse events among patients with and without diabetes. *Ann Surg.* 2015;261(1):97–103.
222. Greco G, Ferket BS, D'Alessandro DA, Shi W, Horvath KA, Rosen A, et al. Diabetes and the association of postoperative hyperglycemia with clinical and economic outcomes in cardiac surgery. *Diabetes Care.* 2016 Mar 1;39(3):408–17.
223. Mathioudakis N, Golden SH. A Comparison of Inpatient Glucose Management Guidelines: Implications for Patient Safety and Quality. *Curr Diab Rep.* 2015 Mar 1;15(3):13.
224. Vincent C, Moorthy K, Sarker SK, Chang A, Darzi AW. Systems Approaches to Surgical Quality and Safety: From Concept to Measurement. *Ann Surg.* 2004 Apr;239(4):475–82.
225. Levy SM, Phatak UR, Tsao K, Wray CJ, Millas SG, Lally KP, et al. What is the quality of reporting of studies of interventions to increase compliance with antibiotic prophylaxis? *J Am Coll Surg.* 2013 Nov;217(5):770–9.
226. Ku CH, Ku SL, Yin JC, Lee AJ. Risk factors for sternal and leg surgical site infections after cardiac surgery in Taiwan. *Am J Epidemiol.* 2005 Apr 1;161(7):661–71.
227. Shih T, Zhang M, Kommareddi M, Boeve TJ, Harrington SD, Holmes RJ, et al. Michigan Society of Thoracic and Cardiovascular Surgeons Quality Collaborative. Center-level variation in infection rates after coronary artery bypass grafting. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2014 Jul 1;7(4):567–73.
228. Shah RM, Zhang Q, Chatterjee S, Cheema F, Loor G, Lemaire SA, et al. Incidence, Cost, and Risk Factors for Readmission After Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg.* 2019 Jun 1;107(6):1782–9.

229. Kilic A, Magruder JT, Grimm JC, Dungan SP, Crawford T, Whitman GJR, et al. Development and Validation of a Score to Predict the Risk of Readmission After Adult Cardiac Operations. *Ann Thorac Surg*. 2017 Jan 1;103(1):66–73.
230. Milojevic M, Bond C, Theurer PF, Jones RN, Dabir R, Likosky DS, et al. The Role of Regional Collaboratives in Quality Improvement: Time to Organize, and How? *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;32(1):8–13.

SKRAĆENICE I AKRONIMI

ACEI - angiotenzin konvertirajući enzim inhibitori

AF - atrijska fibrilacija

AKS – akutni koronarni sindrom

ART - Arterial Revascularization Trial

BARI - Bypass Angioplasty Revascularization Investigation

BEST- Randomized Comparison of Coronary Artery Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multivessel Coronary Artery Disease

BITA - bilateral internal thoracic artery

BMI - body mass index

BSA - body surface area

CABG - coronary artery bypass grafting

CBP - cardiopulmonary bypass

CI - confident interval

CORONARY - Coronary Artery Bypass Surgery (CABG) Off or On Pump Revascularization Study

CT - computed tomography

CVI - cerebrovaskularni incident

DATT - dvojna antitrombotična terapija

DES - drug eluting stent

DKA - desna koronarna arterija

DM - diabetes mellitus

DSWI - deep sternal wound infection

EACTS - European Association of Cardiothoracic Surgery

EF LK - ejijska frakcija leve komore

ESC - European Society of Cardiology

EuroSCORE II - European System for Cardiac Operative Risk Evaluation

EXCEL - Evaluation of XIENCE versus Coronary Artery Bypass Graft Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization

FFR - fractional flow reserve

FREEDOM - Future Revascularization Evaluation in Patients With Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease

GEA - gastroepiploična arterija

GLUCO-CABG - The Controlled Trial of Intensive Versus Conservative Glucose Control in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery

HAP - hiruška antibiotska profilaksa

HbA1c - A1c hemoglobin

HBB – hronična bubrežna boleť

HBI - hronična bubrežna insuficijencija

HCR - hybrid coronary revascularization

HD - hemodijaliza

HOBP - hronična opstruktivna boleť pluća

HSWI - harvesting site wound infection

HTA - hipertenzija

i.v. - intravenski

IABP - intra-aortna balon pumpa

IBS - ishemijska boleť srca

IM – infarct miokarda

IMV - intermittent mandatory ventilation

ITA - internal thoracic artery

KB - koronarna boleť

KK - kliren kreatinina

KVB - kardiovaskularne boľesti

LAD - left anterior descendent

LDL - low density lipoprotein

LITA - left internal thoracic artery

LKA - leva koronarna arterija

LOS - length of stay

MACCE - major adverse cardiac and cerebrovascular events

MAIN-COMPARE - Revascularization for Unprotected Left Main Coronary Artery Stenosis: Comparison of Percutaneous Coronary Angioplasty Versus Surgical Revascularization

MASS - Medicine, Angioplasty, or Surgery Study

Max - maksimalno

MB - mikrobiološke

MIDCAB - minimally invasive direct coronary artery bypass

Min - minimalno

MRI - magnetic resonance imaging

MRSA - meticilin rezistentan Staphylococcus aureus

NICE-SUGAR - the Normoglycemia in Intensive Care Evaluation and Surviving Using Glucose Algorithm Regulation

NOBLE - Nordic-Baltic-British Left Main Revascularization Study; PCI, percutaneous coronary intervention

OR - Odds ratio

PCI - percutaneous coronary intervention

PRECOMBAT - Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery Versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients With Left Main Coronary Artery Disease

PREVENT IV - Project of Ex-Vivo Vein Graft Engineering via Transfection IV

PSM - propensity score matching

PVB - periferna vaskularna bolest

QI - Quality improvement

RA - radijalna arterija

RCx - cirkumfleksna koronarna arterija

RITA - right internal thoracic artery

SAD - Sjedinjene Američke Države

SD - standardna devijacija

SSII - SYNTAX Score II

SSIs - surgical site infections

SSWI - superficial sternal wound infection

STAAR - STate Action on Avoidable Rehospitalizations

STS - the Society of Thoracic Surgeons

SVAP - smernicama vođena antibiotska profilaksa

SVG - saphenous vein graft

SWI - sternal wound infection

SYNTAX - Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery

SYNTAXES - SYNTAX Extended Survival

T_{1/2} - poluživot

TAR - totalna arterijska revaskularizacija

TECAB - total endoscopic coronary artery bypass

TIA - tranzitorni ishemijski atak

TT - telesna težina

TVR - target vessel revascularization

BIOGRAFIJA AUTORA

Dr Dragana Dinić je rođena 10.05.1970.god. u Beogradu. Medicinski fakultet u Beogradu je upisala 1988. godine, a diplomirala 1994. godine sa prosečnom ocenom **9.64**.

Posle završenog opšteg lekarskog staža na Medicinskom fakultetu u Beogradu i položenog stručnog ispita, zapošljava se Institutu za Kardiovaskularne Bolesti (IKVB) „Dedinje“ 1996. godine, gde radi do današnjih dana. Specijalistički ispit iz Interne medicine je položila 2000. godine sa odličnom ocenom. Završne usmene ispite magistarskih i subspecijalističkih studija je položila 2006. godine sa ocenom 10. Magistarsku tezu pod nazivom „EFIKASNOST ANTIKOAGULANTNE TERAPIJE ZAPOČETE NISKOMOLEKULARNIM HEPARINOM U POREĐENJU SA NEFRAKCIONISANIM HEPARINOM U NEPOSREDNOM POSTOPERATIVNOM PERIODU NAKON UGRADNJE VEŠTAČKIH SRČANIH ZALISTAKA“, odbranila je 2010. godine i time stekla zvanje magista nauka. Subspecijalistički rad pod nazivom: „POVEZANOST PREOPERATIVNE ANTIAGREGACIONE TERAPIJE SA HEMORAGIJSKIM I TROMBOEMBOLIJSKIM KOMPLIKACIJAMA NEPOSREDNO NAKON OPERACIJE SRČANIH ZALISTAKA“, odbranila je 2017. godine i time stekla zvanje subspecijaliste iz oblasti kardiologije. Doktorske studije iz oblasti kardiologije upisala je 2016. godine.

Od 2000. godine aktivno učestvuje u naučnoistraživačkim aktivnostima i svakodnevnom radu na odeljenju poluintezivne nege klinike za kardiohirurgiju IKVB „Dedinje“. Aktivni je predavač u školi za ehokardiografiju koja je organizovana na IKVB „Dedinje“ pod pokroviteljstvom Udruženja Kardiologa Srbije (UKS) i Kardiološke sekcije. Član je i aktivni učesnik nacionalnog Udruženja Kardiologa Srbije, a trenutno je predsednik radne grupe UKS-a „Žene u Kardiologiji“. Od 2004. godine član je Evropskog Udruženja Kardiologa i Evropskog Ehokardiografskog Udružanja.

Izjava o Autorstvu

Ime i prezime autora: Dinić Z. Dragana

Broj indexa: DS16/5168

IZJAVLJUJEM

Da je doktorska disertacija pod naslovom:

**RANI TRIDESTODNEVNI POSTOPERATIVNI MORBIDITET I REHOSPITALIZACIJE
NAKON HIRUŠKE REVASKULARIZACIJE MIOKARDA**

Rezultat sopstvenog istraživačkog rada;

- Da disertacija u celini ni u delovima nije predložena za sticanje druge diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova;
- Da su rezultati korektno navedeni i
- Da nisam kršila autorska prava i koristila intelektualnu svojinu drugih lica.

U Beogradu, 10.12.2021. god.

Potpis autora

Dragana Dinić



Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Dragana Z. Dinić

Broj indexa: DS16/5168

Studijski program: doktorske studije-kardiologija

Mentor: Prof. Dr Petar Otašević

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predala radi pohranjivanja u Digitalnom Repozitorijumu Univerziteta u Beogradu.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog naziva doktora nauke, kao što su ime i prezime, godina rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke u elektronskom katalogu i publikacijama Univerziteta u Beogradu.

U Beogradu, 10.12.2021. god.

Potpis autora

Dragana Dinić



Izjava o Korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

RANI TRIDESTODNEVNI POSTOPERATIVNI MORBIDITET I REHOSPITALIZACIJE NAKON HIRUŠKE REVASKULARIZACIJE MIOKARDA

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predala sam u elektronskom format pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Beogradu i dostupnu u otvorenom pristupu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne Zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučila.

1. Autorstvo (CC BY)
2. Autorstvo – nekomercijalno (CC BY-NC)
- ☒ 3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade (CC BY-NC-ND)
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima (CC BY-NC-SA)
5. Autorstvo – bez prerade (CC BY-ND)
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima (CC BY-SA)

Potpis autora

U Beogradu, 10.12.2021. god.

Dragana Dinić

