

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Vientisųjų magistro studijų
Baigiamasis darbas

Kardiovaskuliniai įvykiai pilvo chirurgijoje

Cardiovascular Accidents in Abdominal surgery

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: **Greta Žaldokaitė VI kursas, 18 gr.**

Katedra/ Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas: **Klinikinės medicinos institutas
Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika**

Darbo vadovas

Prof. dr. Tomas Poškus

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. (HP) dr. Kęstutis Strupas

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Vilnius, 2024

Studento elektroninio pašto adresas:

greta.zaldokaite@stud.mf.vu.lt

TURINYS

ĮVADAS	6
1.LITERATŪROS APŽVALGA.....	8
1.1 Kardiovaskulinės komplikacijos	8
1.1.1 Prieširdžių virpėjimas.....	8
1.1.2 Miokardo infarktas	9
1.1.3 Miokardo pažeidimas	9
1.1.4 Koronarinė revaskuliarizacija	9
1.1.5 Širdinė mirtis.....	10
1.1.6 Nemirtinas širdies sustojimas	10
1.1.7 Didieji nepageidaujami širdies reiškiniai	10
1.1.8 Plaučių embolija.....	10
1.1.9 Giliųjų venų trombozė.....	11
1.1.10 Insultas.....	11
1.2 Kardiovaskulinių komplikacijų rizikos veiksniai.....	12
1.3 Pooperacinių kardiovaskulinių komplikacijų rizikos mažinimo rekomendacijos.....	13
2.METODAI.....	15
2.1 Tyrimo organizavimas	15
2.2 Tyrimo imtis	16
2.3 Tyrimo eiga ir metodologija.....	16
3.TYRIMO REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS	18
3.1 Tyrimo rezultatai.....	18
3.2 Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų rezultatai.....	25
3.3 Rezultatų aptarimas	28
IŠVADOS IR PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS	30
LITERATŪROS SĄRAŠAS	31

SANTRUMPOS

PV – prieširdžių virpėjimas

PMI – pooperacinis miokardo infarktas

EKG – elektrokardiograma

PKI – perkutaninė koronarinė intervencija

GVT – giliųjų venų trombozė

PSIP – praeinantis smegenų išemijos priepuolis

VUL SK – Vilniaus universitetinės ligoninės Santaros klinikos

SANTRAUKA

Temos aktualumas. Kardiovaskulinės komplikacijos po didžiųjų pilvo operacijų yra siejamos su padidėjusiu sergamumu ir mirtingumu. Iki šiol nėra aiškaus kardiovaskulinių komplikacijų apibrėžimo, todėl susiduriama su jų vertinimo ir valdymo skirtumais(1). Siekiant išsiaiškinti kardiovaskulinių komplikacijų pasireiškimo dažnį ir jų ryšį su 30 dienų pooperaciniu mirtingumu buvo atliktas tarptautinis kohortinis perspektyvinis tyrimas CASCADE, kuris buvo vykdomas nuo 2022 m. sausio mėn. iki 2022 m. gegužės mėn., pagal iš anksto nustatytą protokolą(2). Tyrime dalyvavo 446 ligoninės atliekančios didžiasias pilvo operacijas iš 28 šalių visoje Europoje(1). VUL SK tyrimas buvo atliekamas protokole nurodytais terminais. **Tyrimo tikslas:** įvertinti pooperacinių kardiovaskulinių komplikacijų dažnį ir jų ryšį 30 dienų pooperaciniam mirtingumui pilvo chirurgijoje. Šiam tikslui įgyvendinti buvo iškelti **uždaviniai:** Išsiaiškinti, kada pasireiškia ir kokios dažniausios pooperacinės kardiovaskulinės komplikacijos po didžiųjų pilvo operacijų; išsiaiškinti, kaip kardiovaskulinių komplikacijų atsiradimas susijęs su 30 dienų mirštamumu; apskaičiuoti, kokią įtaką pooperaciniam mirštamumui turėtų kardiovaskulinių komplikacijų prevencija. Rezultatams gauti buvo taikomi aprašomosios ir lyginamosios statistikos **metodai.** **Tyrimo rezultatai:** iš 24203 į tyrimą įtrauktų pacientų, pooperacinės kardiovaskulinės komplikacijos pasireiškė 611(2,5%) tiriamųjų. Dažniausiai pasireiškusios komplikacijos buvo naujai atsiradęs prieširdžių virpėjimas 273 (41,9%), plaučių embolija 121 (18,6%) ir miokardo infarktas 76 (11,7%). Iš viso pooperaciniu 30 dienų laikotarpiu mirė 458(1,9%) pacientai,

iš kurių 123 (26,9%) mirtys buvo dėl kardiovaskulinių priežasčių. Mirštamumo dažnis buvo žymiai didesnis tų pacientų, kuriems pasireiškė pooperacinės kardiovaskulinės komplikacijos po didžiųjų pilvo operacijų t.y 19,8%, lyginant su tais pacientais, kurie šių komplikacijų nepatyrė 1,4% ($p < 0.001$). Apskaičiuota, kad jeigu būtų visiškai išvengta pooperacinių kardiovaskulinių komplikacijų, pooperacinis mirštamumas sumažėtų 21,1%(1). Tyrime dalyvavusių VUL SK pacientų amžiaus vidurkis buvo 53 m., ir didesnę dalį tiriamųjų sudarė moterys (56,4%). Rūkantys pacientai sudarė 13,3%. Didžioji dalis pacientų atitiko KMI normą (46,4%), viršsvorį turėjo 6,4%, nutukimą 11% pacientų, o liguisto nutukimo neturėjo nė vienas pacientas. Iš gretutinių ligų dažniausios buvo kardiovaskulinės ligos (43,6%). Planinės operacijos sudarė 66,4% atvejų, o hepatopankreatobiliarinės operacijos sudarė beveik pusę visų atliekamų operacijų(49,1%). **Tyrimo išvados:** 1.Pooperacinės kardiovaskulinės komplikacijos po didžiųjų pilvo operacijų sudaro 2,5% visų pooperacinių komplikacijų ir dažniausiai pasireiškia ankstyvame pooperaciniame periode (pasireiškimo mediana 4 dienos). Iš jų dažniausiai sutinkamos yra naujai atsiradęs prieširdžių virpėjimas 41,9%, plaučių embolija 18,6%, bei miokardo infarktas 11,7 % atvejų. 2. Iš visų per 30 dienų po operacijos mirusių pacientų 458(1,9%), 123(26,9%) mirė dėl kardiovaskulinių priežasčių. Pacientų, kuriems pasireiškė kardiovaskulinės komplikacijos, mirštamumas buvo ženkliai didesnis nei tų, kuriems šios komplikacijos nepasireiškė (atitinkamai 19,8% ir 1,4%). 3.Tuo atveju jeigu būtų įmanoma visų pooperacinių kardiovaskulinių komplikacijų prevencija, bendras pooperacinis mirtingumas sumažėtų 21,1% ir 1 iš 5 pooperacinių mirčių būtų galima išvengti.

SUMMARY

The relevance of the topic. Cardiovascular events after major abdominal surgery are associated with higher morbidity and mortality. There is no clear definitions of cardiac complications, so there are differences in their assessment and management. In order to find out the timing of these complications and to investigate their impact on 30-day all-cause mortality there was conducted an international prospective cohort study CASCADE, which was performed from January 2022 to May 2022 according to a predetermined protocol(2). The study involved 446 hospitals performing major abdominal surgeries from 28 countries across Europe (1). VUL SK study was performed according to the time limits specified in the protocol. ***The aim of the research:*** to evaluate the frequency of postoperative cardiovascular complications and their effect on 30-day postoperative mortality in major abdominal surgery. ***Following goals:*** to find out when occurs and what are the most common postoperative cardiovascular complications after major abdominal surgeries; to find out how the development of cardiovascular

complications is associated with 30-day postoperative mortality; to calculate how the prevention of cardiovascular complications would affect 30-day postoperative mortality. To obtain the results there were used descriptive and comparative *methods* of statistics. **Results.** Of all included patients 24203, postoperative cardiovascular complications developed for 611 (2.5%). The most common complications were new-onset atrial fibrillation 273(41,9%), pulmonary embolism 121(18,6%) and myocardial infarction 76 (11,7%). In total, 458 (1.9%) patients died within 30 days of surgery, of which 123(26.9%) deaths were cardiac-related. Patients who developed postoperative cardiovascular complications had higher mortality rates than in those who did not (19.8% vs. 1.4%, $p<0.001$). It is estimated that in case all cardiovascular complications were prevented a relative risk reduction of mortality would be 21,1%. The average age of the VUL SK patients were 53 years old and a higher proportion of all subjects were women (56,4%). 13,3 % of subjects were currently in smoking status. The majority of patients had normal BMI rate (46,4%), 6,4% had overweight, 11% of patients had obesity and none of patients had morbid obesity. The most common comorbidities were cardiovascular diseases (43,6%). Elective surgeries were performed for 66,4% of cases and hepatopancreatobiliary surgery accounted almost a half of all performed surgeries (49,1%). **Conclusions:** 1. Cardiovascular complications after major abdominal surgery accounts 2,5% of all postoperative complications and mostly occur in the early postoperative period (median manifestation 4 days). The most common complications are new-onset atrial fibrillation (41,9%), pulmonary embolism (18,6%) and myocardial infarction (11,7%). 2. In total, 458 (1.9%) patients died within 30 days of surgery, of which 123 (26.9%) deaths were cardiac-related. Mortality rate of patients with cardiovascular complications was significantly higher than in those who did not developed these complications (19,8% vs 1,4%). 3. In case that all postoperative cardiovascular complications were prevented, the relative risk reduction in mortality would be 21,1% and up to 1 in 5 deaths estimated to be avoidable.

ĮVADAS

Kiekvienais metais pasaulyje yra atliekama apie 300 milijonų ne kardiochirurginių operacijų (3). Iš jų beveik 5 proc. operuotų pacientų per 30 dienų po operacijos patiria kardiovaskulines komplikacijas (4). Kasmet šis skaičius didėja, kadangi ilgėja vidutinė gyvenimo trukmė bei gretutinių kardiovaskulinių ligų skaičius, todėl atitinkamai išauga ir kardiovaskulinių komplikacijų rizika (5). Nors per pastaruosius dešimtmečius chirurginių ir anestezijos metodų pažanga ženkliai padidino atliekamų chirurginių procedūrų saugumą ir sumažino intraoperacinio mirtingumo rodiklius, chirurginės procedūros atliekamos pacientams, turintiems daugiau gretutinių ligų lemia pooperacinių komplikacijų rizikos ir mirtingumo didėjimą (6). Remiantis naujausiais statistiniais duomenimis, iš visų mirčių pasaulyje apie 4,2 mln. (7,7%) įvyksta per pirmąsias 30 dienų po operacijos ir dėl to pooperacinis mirtingumas tampa trečia dažniausia mirties priežastimi (7).

Pooperacinės kardiovaskulinės komplikacijos yra vienos iš kliniškai reikšmingiausių ir yra susijusios su dideliu sergamumu bei mirtingumu (1). Šių komplikacijų pasireiškimo spektras varijuoja nuo mažiau kliniškai reikšmingų, kaip pavyzdžiui supraventrikulnė aritmija iki didelės rizikos komplikacijų kaip miokardio infarktas, plaučių embolija ar širdies sustojimas (8). Publikuotose tyrimuose pooperacinių kardiovaskulinių komplikacijų pasireiškimo dažnis skiriasi ir priklausomai nuo skirtingų apibrėžimų gali siekti nuo 2% iki 35% (1, 5). Ilgėjant gyvenimo trukmei ir daugėjant gretutinių ligų, pacientai po didžiųjų pilvo operacijų vis dar išlieka su padidinta 30 dienų pooperacinių komplikacijų ir mirties rizika (1).

Iki šiol trūksta patikimų duomenų ir rekomendacijų apie pooperacines kardiovaskulines komplikacijas, jų poveikį pooperaciniam mirtingumui bei prevenciją po didžiųjų pilvo operacijų. Tai lemia bendras apibrėžimų neatitikimas, taip pat kai kurių rekomendacijų nesilaikymas ar jų įgyvendinamumo apribojimas dėl laiko ir finansų stokos (1). Kardiovaskulinės komplikacijos siejamos su didesnėmis sveikatos priežiūros išlaidomis, negalia, didesniu sergamumu ir mirtingumu, todėl siekiant kiek įmanoma labiau sumažinti šių komplikacijų pasireiškimo riziką ir padidinti bendrą supratimą apie pooperacinių kardiovaskulinių komplikacijų rizikos mažinimo priemonių kintamumą ir jų laikymąsi po didžiųjų pilvo operacijų, buvo nuspręsta atlikti tarptautinį daugiacentrį tyrimą visoje Europoje.

Tyrimo tikslas: įvertinti pooperacinių kardiovaskulinių komplikacijų dažnį ir jų ryšį 30 dienų pooperaciniam mirtingumui pilvo chirurgijoje.

Uždaviniai:

1. Išsiaiškinti, kada pasireiškia ir kokios dažniausios pooperacinės kardiovaskulinės komplikacijos po didžiųjų pilvo operacijų.
2. Išsiaiškinti, kaip kardiovaskulinių komplikacijų atsiradimas susijęs su 30 dienų mirštamumu.
3. Apskaičiuoti, kokią įtaką mirštamumui turėtų kardiovaskulinių komplikacijų prevencija.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

Literatūros apžvalgai atlikta straipsnių paieška PubMed, Google Scholar, ClinicalKey duomenų bazėse. Informacijos paieškai pasitelkti šie raktažodžiai ir jų kombinacijos anglų kalba: cardiovascular complications after non-cardiac surgery, atrial fibrillation, myocardial infarction, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, stroke, cardiac arrest, coronary revascularisation, major adverse cardiac events, cardiovascular complications risk factors, postoperative mortality. Straipsnių atrankos kriterijai: parašytas anglų kalba, prieinamas visas tekstas.

1.1 Kardiovaskulinės komplikacijos

Medicininėje literatūroje nėra konkretaus apibrėžimo, kokios būklės turėtų būti laikomos pooperacinėmis širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijomis. Remiantis standartizuotu perioperacinės medicinos vertinamųjų baigčių tyrimu į naują širdies ir kraujagyslių sistemos nepageidautinų baigčių sąrašą yra įtrauktos šios komplikacijos: prieširdžių virpėjimas, miokardo infarktas, miokardo pažeidimas, koronarinė revaskuliarizacija, širdinė mirtis, nemirtinas širdies sustojimas, didieji nepageidaujami širdies reiškiniai, plaučių embolija, giliųjų venų trombozė, insultas (8).

1.1.1 Prieširdžių virpėjimas

Prieširdžių virpėjimas (toliau PV) – tai dažniausiai pasireiškianti nereguliari širdies veikla, galinti sukelti tokias pavojingas komplikacijas kaip krešulių susidarymas širdyje, insultas, širdies nepakankamumas ir kt., (9). PV dar yra skirstomas į paroksizminį, persistuojantį ir permanentinį. Paroksizminis PV – tai prieširdžių virpėjimas, kuris nutrūksta savaime arba yra atstatomas iki 7 dienų laikotarpio. Persistuojantis PV užtrunka ilgiau nei 7 dienas ir atstatomas praėjus daugiau nei 7 dienoms. Permanentinis PV – ilgalaikis, kai sinusinio ritmo atstatymas nėra efektyvus (10). Pooperacinis prieširdžių virpėjimas yra dažna komplikacija, kurios dažnis skiriasi priklausomai nuo operacijos tipo. Pooperacinių PV dažnis po kardiochirurginių operacijų siekia nuo 10 iki 65 proc. Lyginant su ne kardiochirurginėmis operacijomis, kurių PV dažnis yra 0,8 – 29 proc., (11). Pooperacinio prieširdžių virpėjimo dažnis po torakalinės srities operacijų siekia 10 – 15 proc. po lobektomijos 20 – 30 proc., po pneumonektomijos (12). Po ne kardiochirurginių operacijų naujai atsiradęs pooperacinis PV yra susijęs ne tik su ilgesne hospitalizacija, didesne insulto, miokardo infarkto rizika bet ir visų šių faktorių nulemtu didesniu mirtingumu (11).

1.1.2 Miokardo infarktas

Pooperacinis miokardo infarktas (toliau PMI) yra apibrėžiamas kaip reikšmingas miokardo pažeidimas, pasireiškiantis operacijos metu arba per 30 dienų po operacijos ir yra siejamas su dideliu populiacijos sergamumu bei mirtingumu (13). Statistiškai PMI po ne kardiochirurginių operacijų pasireiškia nuo 3,5 proc. iki 19,1 proc. operuojamų pacientų (4). Didžioji dalis PMI t.y. apie 80 proc. išrinka praėjus 48 – 72 val. po operacijos ir apie 20 proc. atvejų išrinka operacijos metu (14). Pagal ketvirtąjį visuotinį miokardo infarkto apibrėžimą, paskelbtą 2018m., PMI diagnozė nustatoma kai pooperacinio širdies troponino (cTn) vertė yra virš 99 procentilės viršutinės ribos (> 0.014 ng/mL) ir kai yra bent vienas iš klinikinių požymių: išeminis krūtinės skausmas, nauji ir reikšmingi pakitimai elektrokardiogramoje (ST segmento ar T dantelio pokyčiai, kairioji Hiso pluošto blokada, ar Q dantelio pokyčiai), taip pat naujai atsiradę regioniniai sienelės susitraukimo pokyčiai echokardiogramoje bei intrakoronariniai trombai stebimi koronarografijoje (15). Pooperacinis miokardo infarktas yra linkęs būti besimptomis ir kadangi pooperacinė EKG nėra reguliariai taikoma rutininėje praktikoje, PMI dažnai laiku nepastebimas (8).

1.1.3 Miokardo pažeidimas

Miokardo pažeidimas po nekardiochirurginių operacijų yra apibrėžiamas kaip širdies troponino padidėjimas virš 99 procentilės per 30 dienų po operacijos, kuris gali pasireikšti su ar be klinikinių simptomų, būtinų miokardo infarkto diagnozei patvirtinti. Pacientams, turintiems didesnę kardiovaskulinę riziką, miokardo pažeidimo komplikacija pasireiškia 30 kartų dažniau nei miokardo infarktas (16).

1.1.4 Koronarinė revaskuliarizacija

Pooperacinė koronarinė revaskuliarizacija - tai procedūra taikoma siekiant atstatyti kraujotaką išeminėse širdies zonose, kurios atsiranda per 30 dienų po nekardiochirurginės operacijos. Koronarinė revaskuliarizacija gali būti atliekama perkutaninės koronarinės intervencijos (toliau PKI) arba chirurginiu aortos ir vainikinių arterijų jungties formavimo būdu (17). PKI – tai nechirurginė invazinė procedūra, skirta pašalinanti vainikinės arterijos susiaurėjimą ar okliuziją ir tokiu būdu pagerinti išeminio audinio aprūpinimą krauju. PKI gali būti atliekama susiaurėjusio segmento praplėtimu naudojant balioną arba atliekant stentavimą (18). Chirurginis aortos ir vainikinių arterijų jungties formavimas taikomas esant didelio laipsnio vainikinių arterijų stenozei ir/ar kai taikyta perkutaninė koronarinė intervencija buvo neefektyvi(19). Pagal Amerikos kardiologų asociacijos rekomendacijas aortokoronarinio šuntavimo indikacijos yra:

- Kairiosios pagrindinės koronarinės arterijos spindžio stenozė didesnė nei 50 proc.
- Trijų – kraujagyslių liga, stenozė didesnė nei 70 proc.
- Dviejų kraujagyslių liga – stenozuota kairioji priekinė nusileidžiančioji vainikinė arterija ir bet kuri kita iš pagrindinių vainikinių arterijų.
- Viena ar daugiau kliniškai reikšmingų stenozė, užimančių daugiau nei 70 proc. spindžio ir sukelti angininius simptomus nepaisant maksimalios medikamentinės terapijos.
- Vienos kraujagyslės liga, apimanti daugiau nei 70 proc. spindžio pacientui išgyvenusiam staigią širdinę mirtį su išemija siejama skilveline tachikardija (19).

1.1.5 Širdinė mirtis

Širdinė mirtis – tai mirtis dėl kardiovaskulinių priežasčių (įskaitant miokardo infarktą, širdies sustojimą bei koronarinę revaskuliarizaciją), pasireiškusių per 1 val. nuo pirmųjų simptomų atsiradimo (20).

1.1.6 Nemirtinas širdies sustojimas

Tai sėkmingas gaivinimas po dokumentuoto ar numanomo skilvelių virpėjimo, ilgalaikės ventrikulinės tachikardijos, asistolijos ar bepulsės elektrinės širdies veiklos reikalaujančios kardiopulmoninio gaivinimo, farmakologinio gydymo ar defibriliacijos (21). Širdies sustojimui būdingas staigus sąmonės netekimas, kurį sukelia smegenų kraujotakos sutrikimas, dėl širdies kaip kraujo siurblio funkcijos išnykimo (22).

1.1.7 Didieji nepageidaujami širdies reiškiniai

Literatūroje nėra konkretaus didžiųjų nepageidaujamų širdies reiškinių apibrėžimo, tačiau dažniausiai tai apima širdinę mirtį, miokardo infarktą, nemirtiną širdies sustojimą, koronarinę revaskuliarizaciją, eksliuduojant plaučių emboliją, giliųjų venų trombozę bei kraujavimą (23). Ypač didelę riziką pasireikšti antriniams didiesiems nepageidaujamiems širdies reiškiniais turi tie pacientai, kurie yra sirgę ar šiuo metu serga širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis (24).

1.1.8 Plaučių embolija

Plaučių embolija – tai staigi plaučių arterijos obstrukcija, kurią gali sukelti embolas atkeliavęs iš apatinės galūnės ar dubens srities venų (25). Tai yra trečia dažniausia hospitalizuotų pacientų širdies ir kraujagyslių sistemos mirties priežastis Vakarų Europoje, po miokardo infarkto ir insulto. Kliniškai plaučių embolija gali būti visiškai besimptomė ar pasireiškianti tipiniais dusulio (81 proc.) pleurinio

krūtinės skausmo, tachikardijos (70 proc.) ar sinkopės simptomais (26). Esant plaučių embolijai itin svarbi yra ankstyva diagnostika ir intervencija, kadangi didžioji dalis ūminės plaučių embolijos pasireiškia per pirmąsias kelias valandas ar dienas, o daugiau nei 70 proc. mirčių įvyksta per pirmąją valandą. Didesnę plaučių embolijos riziką turi pacientai, kuriems diagnozuotas navikas, neseniai buvo atlikta operacija bei tiems, kurie yra linkę į hiperkoaguliaciją (27).

1.1.9 Giliųjų venų trombozė

Giliųjų venų trombozė (toliau GVT) – tai krešulio formavimasis giliosiose venose, dažniausiai kojose, tačiau gali pasireikšti ir rankose, mezenterinėse ar smegenų venose (28). Statistiškai GVT yra trečia dažniausia kardiovaskulinė liga, po širdies sustojimo ir insulto (28). GVT pasireiškia asimetrišku galūnių tinimu, šiluma bei skausmu (29). Yra sukurtos specialios GVT rizikos vertinimo sistemos, kaip pavyzdžiui, Wells'o sistema, kurią sudaro 10 kriterijų: sutinusi visa koja; aktyvus vėžinis procesas; operacija ar imobilizacija per praėjusias 4 sav.; blauzdos tinimas >3cm.; kolateralinės (nevarikozinės) paviršinės venos; lokalus tempimas venų projekcijoje; įspaudžiama edema pažeistoje kojoje; paralyžius, parėzė ar apatinių galūnių imobilizacija; ankščiau buvusi dokumentuota GVT; galima alternatyvi diagnozė (30). Pooperacinė venų trombozės rizika yra didžiausia pirmąsias 90 dienų po operacijos. Rutiniškai prailginta GVT profilaktika nėra taikoma, tačiau pacientams, kuriems atliekama didelės apimties pilvo ar dubens srities operacija, GVT profilaktika pratęsiama dar iki 4 savaičių (31).

1.1.10 Insultas

Pooperacinis insultas mokslinėje literatūroje apibrėžiamas kaip išeminės ar hemoraginės kilmės smegenų kraujotakos sutrikimas, kuris pasireiškia 30 dienų po operacijos (32). Tai itin pavojinga komplikacija, kuri siejama su dideliu populiacijos sergamumu ir mirtingumu siekiančiu nuo 20 proc. iki 60 proc atvejų. Maždaug 50 proc. pooperacinio insulto atvejų pasireiškia per pirmas 1-3 dienas po operacijos (33). Pagal trukmę pooperacinis insultas dar gali būti skirstomas į ūminį, kurio klinikiniai simptomai trunka ilgiau nei 24 val. ir slaptą, kuris nėra tinkamai laiku pastebėtas dėl klaidingai įvertintos simptomatikos ir yra aptinkamas atliekant vaizdinius smegenų tyrimus (32).

Didžioji dauguma pooperacinių insultų yra išeminiai, pirmiausiai emboliniai po kardiochirurginių ar karotidinių operacijų ir emboliniai ar tromboziniai po nekardiochirurginių operacijų. Hemoraginiai insultai sudaro 1-4% visų pooperacinių insultų. Pooperacinio insulto atvejai po planinių nekardiochirurginių operacijų pacientams virš 65 m. amžiaus siekia 7% (33).

1.2 Kardiovaskulinių komplikacijų rizikos veiksniai

Pagrindinės pooperacinės kardiovaskulinės komplikacijos yra itin svarbios, kadangi sudaro ne mažiau kaip trečdalį perioperacinių mirčių, lemia didelį populiacijos sergamumą, prailgina hospitalizaciją, gydymo išlaidas bei turi įtakos tarpinėms ir ilgalaikėms prognozėms (34).

Kai kurie rizikos veiksniai gali padidinti pooperacinių kardiovaskulinių komplikacijų tikimybę. Šie veiksniai apima:

- **Jau esančios širdies ir kraujagyslių ligos:** pacientams, sergantiems vainikinių arterijų liga, širdies nepakankamumu, aritmijomis, vožtuvų patologija ar kitomis širdies ligomis, yra didesnė pooperacinių kardiovaskulinių komplikacijų rizika (35).
- **Vyresnis amžius:** vyresnio amžiaus pacientai dažniau serga širdies ir kraujagyslių ligomis ir gali turėti mažesnę fiziologinę rezervą, todėl yra jautresni pasireiškiančioms komplikacijoms po operacijos (35).
- **Cukrinis diabetas:** cukrinis diabetas yra susijęs su padidėjusia širdies ir kraujagyslių ligų, įskaitant vainikinių arterijų ir periferinių kraujagyslių ligą, rizika, todėl gali turėti didesnę įtaką pooperacinių kardiovaskulinių komplikacijų pasireiškimui (35).
- **Arterinė hipertenzija:** nekontroliuojamas aukštas kraujospūdis yra reikšmingas pooperacinių širdies ir kraujagyslių komplikacijų rizikos veiksnys, įskaitant hipertenzines krizes ir miokardo infarktą (35).
- **Nutukimas:** nutukimas yra siejamas su įvairiais širdies ir kraujagyslių rizikos veiksniais, įskaitant arterinę hipertenziją, dislipidemiją, atsparumą insulinui. Tai gali padidinti pooperacinių kardiovaskulinių komplikacijų tikimybę (35).
- **Rūkymas:** rūkymas yra nusistovėjęs širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnys ir gali turėti įtakos žaizdų gyjimui, didina trombozių riziką bei gali paaštrinti respiracines komplikacijas po operacijos (35).
- **Lėtinė inkstų liga:** pacientai, sergantys lėtine inkstų liga, dažnai kartu serga ir širdies bei kraujagyslių ligomis. Šie pacientai turi padidėjusią skysčių ir elektrolitų disbalanso riziką, kuri gali turėti įtakos pooperacinių komplikacijų atsiradimui (35).
- **Persirgęs insultas ar buvęs trumpalaikis praeinantis išemijos priepuolis (PSIP):** pacientams persirgusiems insultu ar PSIP, yra didesnė pasikartojančių cerebrovaskulinių įvykių po operacijos, įskaitant insultą, rizika (35).

- **Periferinių kraujagyslių liga:** pacientai sergantys periferinių kraujagyslių liga, turi padidėjusią perioperacinių širdies ir kraujagyslių komplikacijų, įskaitant infarktą ir išeminius galūnių įvykius, riziką (35).
- **Didelės rizikos chirurginė intervencija:** tam tikros chirurginės intervencijos, kaip pvz.: didelės apimties kraujagyslių chirurgija, krūtinės ląstos ar širdies chirurgija, sukelia didesnę kardiovaskulinę riziką dėl invazinio pobūdžio ir reikšmingų potencialių hemodinamikos pokyčių (35).
- **Skubi chirurgija:** skubios operacijos dažnai atliekamos ūmią būklę turintiems pacientams, kuriems atliekamas ribotas priešoperacinis ištyrimas, todėl padidėja pooperacinių kardiovaskulinių komplikacijų rizika (36).

Tinkamai įvertinus priešoperacinius rizikos veiksnius, galima laiku imtis prevencinių priemonių, optimizuoti medicininį rizikos veiksnių valdymą ir tinkamai įgyventinti gydymo strategijas, skirtas pooperacinių širdies ir kraujagyslių komplikacijų rizikos mažinimui.

1.3 Pooperacinių kardiovaskulinių komplikacijų rizikos mažinimo rekomendacijos

Kardiovaskulinių komplikacijų dažnis po ne kardiochirurginių operacijų priklauso nuo operacijos tipo ir su pacientu susijusios rizikos. Šių komplikacijų išsivystymo riziką galima sumažinti atliekant išsamų priešoperacinį vertinimą ir tinkamą pooperacinį stebėjimą (37).

Remiantis naujausiomis Europos kardiologų asociacijos parengtomis gairėmis dėl pacientų, kuriems atliekama ne kardiochirurginė operacija kardiovaskulinių įvykių valdymo, siekiant sumažinti pooperacinių kardiovaskulinių komplikacijų riziką pradiniam paciento įvertinimui rekomenduojama tinkamai surinkti anamnezę ir atlikti fizinį ištyrimą, ypatingą dėmesį skiriant širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniams bei nustatytoms kardiovaskulinėms ir kitoms gretutinėms ligoms (35). Pacientams, kuriems atliekama vidutinės ar didelės rizikos operacija rekomenduojama atlikti standartinius laboratorinius tyrimus (Hb, inkstų f-cijos rodikliai ir kt.). Tolimesnis paciento rizikos vertinimas gali būti atliekamas priklausomai nuo su pacientu ir su operacija susijusios rizikos. Rekomenduojama atlikti elektrokardiogramą (toliau EKG), įvertinti funkcinį pajėgumą ir išmatuoti biomarkerius (širdies troponinas; NT-proBNP; B natriuretinių peptidą) (35).

Pacientai <65 m. amžiaus be jokių gertutinių kardiovaskulinių ligų simptomų arba kuriems numatoma žema kardiovaskulinių veiksnių rizika, atliekant žemos ar vidutinės rizikos operaciją gali būti

operuojami be papildomo išankstinio priešoperacinio ištyrimo. Esant didelės rizikos operacijai, pacientams virš 45 m. amžiaus svarstyta atlikti EKG ir biomarkerių tyrimus esant (37). Pacientams, kurie neturi kardiovaskulinių ligų simptomatikos, tačiau iš šeiminės anamnezės yra žinoma apie genetinę kardiomiopatiją, siekiant atmesti ligos buvimą turėtų būti atlikta EKG ir širdies echokardiografinis tyrimas (35).

Pacientams, kurie yra ≥ 65 m. amžiaus ir kuriems yra kardiovaskulinę riziką didinančių veiksnių (hipertenzija, dislipidemija ar rūkymas) yra didesnė tikimybė turėti nenustatytą kardiovaskulinę ligą ir dažniau patirti kardiovaskulines komplikacijas po operacijos (38). Šiems pacientams gali būti taikomas SCORE 2 rizikos vertinimo modelis, skirtas nustatyti 10 metų rizikai įvertinti. Atliekant vidutinės ir didelės rizikos operacijas reikalingas papildomas įvertinimas: EKG prieš operaciją, biomarkerių tyrimas (širdies troponinas prieš ir 24val., 48val. po operacijos bei svarstyti NT-proBNP tyrimas prieš operaciją), funkcinio pajėgumo vertinimas (37).

Skiriant daugiau dėmesio kardiovaskulinių ligų ir kitų rizikos veiksnių identifikavimui prieš operaciją, galima sumažinti pooperacinių kardiovaskulinių komplikacijų riziką.

2. METODAI

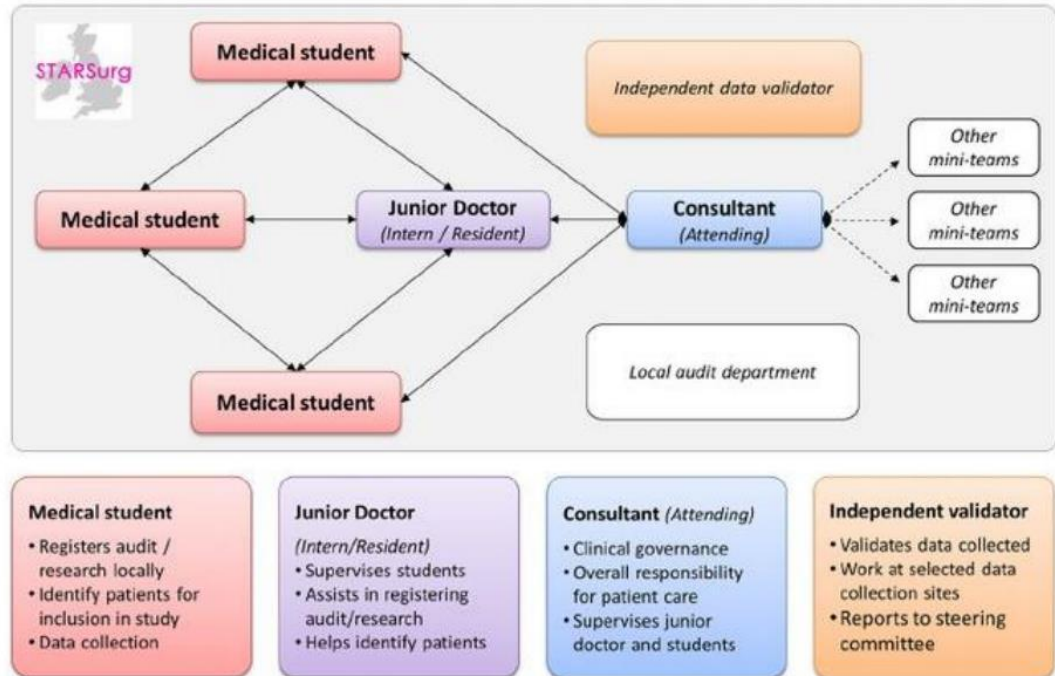
2.1 Tyrimo organizavimas

CASCADE (Cardiovascular outcomes after major abdominal surgery) – tai tarptautinis, perspektyvus kohortinis tyrimas, kuris buvo atliekamas pagal iš anksto paskelbtą protokolą (2) nuo 2022m. sausio mėn. iki 2022 m. gegužės mėn. bendradarbiaujant STARSurg ir EuroSurg centrams visoje Europoje bei Jungtinėje Karalystėje (1).

STARSurg (Student Audit and Research in Surgery) – tai studentų vadovaujama bendradarbiaujanti nacionalinė mokslinių tyrimų grupė, suteikianti medicinos studentams ir jaunesiems gydytojams galimybę atlikti aukštos kokybės auditą ir mokslinius tyrimus daugiacentrėje aplinkoje.

EuroSurg – tai tarptautinė mokslinių tyrimų grupė, kuriai vadovauja studentai ir gydytojas chirurgas (39).

VŠĮ VUL Santaros klinikose, Abdominalinės chirurgijos skyriuje tyrėjų komandą sudarė medicinos studentės Greta Žaldokaitė, Vaiva Olekaitė ir tyrimą kuravo abdominalinės chirurgijos gydytojas, profesorius Tomas Poškus (1 pav).



1 pav. STARSurg „Mini komandų“ struktūra, rolės ir atsakomybės. (2)

2.2 Tyrimo imtis

Į tarptautinį tyrimą buvo įtraukti 24246 pacientai (110 pacientų iš VUL SK), kuriems nuo 2022 m. sausio 24 d. 0:00 val. iki 2022 m. balandžio 3 d. 23:59 val. imtinai buvo atliktos didžiosios pilvo operacijos ir kuriems buvo daugiau nei 18 m., imtinai. Iš 24246 pacientų galutinę imtį sudarė 24203 pacientai. Į skaičiavimus neįtraukti 43 pacientai, iš kurių 32 dėl duomenų trūkumo apie pooperacinių komplikacijų pasireiškimą ir 11 dėl duomenų trūkumo apie pooperacinių mirtingumą.

2.3 Tyrimo eiga ir metodologija

Tyrimo pradžia 2022 m. sausio 24 d. – tyrimo pabaiga 2022 m. balandžio 3 d. Duomenų rinkimas vyko keliais etapais, kartu stebint ir 30 dienų pooperacinių laikotarpi:

1. Etapas: 2022 m. sausio 24 d. 00:00 val.– 2022 m. vasario 6 d. 23:59 val. (ir papildomas 30d. pooperacinis stebėjimas)
2. Etapas: 2022 m. vasario 7 d. 00:00 val.– 2022 m. vasario 20 d. 23:59 val. (ir papildomas 30d. pooperacinis stebėjimas)
3. Etapas: 2022 m. vasario 21 d. 00:00 val.– 2022 m. kovo 6 d. 23:59 val. (ir papildomas 30d. pooperacinis stebėjimas)
4. Etapas: 2022 m. kovo 7 d. 00:00 val.– 2022 m. kovo 20 d. 23:59 val. (ir papildomas 30d. pooperacinis stebėjimas)
5. Etapas: 2022 m. kovo 21 d. 00:00 val.– 2022 m. balandžio 3 d. 23:59 val. (ir papildomas 30d. pooperacinis stebėjimas)

Į tyrimą buvo įtraukti suaugę asmenys nuo 18 m., kuriems buvo atliktos didelės apimties pilvo srities chirurginės operacijos:

- Visceralinė rezekcija (visiška stemplės, skrandžio, plonosios žarnos, kepenų, kasos, tulžies pūslės, storosios žarnos, kirmėlinės ataugos, tiesiosios žarnos, inkstų, šlapimo pūslės, kiaušidžių ir/arba gimdos pašalinimas, įskaitant daugiau nei vieno organo rezekcijas).
- Stomos formavimas ir šalinimas (ileostoma, kolonostoma, urostoma).
- Atvira kraujagyslių chirurgija (pilvinio aortos segment aneurizma).
- Priekinės pilvo sienos išvaržos ar parostominės išvaržos operacija.
- Transplantacijos, įskaitant inkstų, kepenų, kasos chirurgiją.

Planinės dienos procedūros bei trauminės indikacijas turintys atvejai be visceralinės rezekcijos į tyrimą įtrauktos nebuvo.

Pacientų charakteristikos duomenys susiję su perioperacine priežiūra bei 30 dienų pooperaciniu laikotarpiu buvo renkami pagal iš anksto nurodytas formas protokole.

Tyrimo metu buvo renkami sociodemografiniai rodikliai (amžius, lytis), KMI, fizinė būklė pagal ASA klasifikaciją, rūkymo statusas. Taip pat buvo renkami duomenys apie gretutines ligas (prieširdžių virpėjimą, išeminę širdies ligą, stazinę širdies nepakankamumą, cerebrovaskulines ligas, cukrinį diabetą, lėtines inkstų ligas); operacijos skubumas (skubi/planinė); operacijos indikacijos (gerybinis/piktybinis), operacijos tipas (atvira/ minimaliai invazyvi); operacijos sritis, perioperacinis SARS-CoV-2 statusas; pooperacinis laikas reanimacijoje; hospitalizacijos trukmė; 30 dienų pooperacinis laikotarpis.

Duomenys buvo renkami anonimiškai ir dokumentuojami REDCap mokslinių tyrimų elektroniniuose duomenų serveriuose. Bendrai analizei priimti tik ≥ 95 proc. duomenų išsamumo ir atitinkantys duomenys.

Visi į tyrimą įtraukti pacientai buvo atitinkamai stebimi 30 dienų po operacijos dėl širdies ir kraujagyslių komplikacijų ir visų mirties priežasčių, naudojant turimus medicininių išrašų duomenis. Pooperacinės kardiovaskulinės komplikacijos buvo apibrėžtos pagal StEP-COMPAC visame pasaulyje pripažintą etaloną, kuris apima šias pagrindines komplikacijas: naujai atsiradusį prieširdžių virpėjimą, miokardo pažeidimą, miokardo infarktą, koronarinę revaskuliarizaciją, nemirtiną širdies sustojimą, giliųjų venų trombozę, plaučių emboliją bei insultą.

Bandymai naudojant atitinkamus parametrinius ar ne parametrinius testus buvo paremti vizualiniu ir statistinio normalumo įvertinimu. Kategoriniai duomenys buvo pateikiami kryžminėse lentelėse, o proporcijų skirtumai buvo vertinami pasitelkiant *chi* kvadrato kriterijų (χ^2). Tikėtinių stebėjimų skaičiui esant mažiau nei penki, papildomai vertintas tikslus Fišerio (Fisher's) testas. Duomenys laikyti statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$. Koreguotų ir nekoreguotų pooperacinių širdies ir kraujagyslių komplikacijų tarpcentriniai pokyčiai buvo vizualizuojami naudojant piltuvėlio tipo grafikus su metaanalize naudojant atsitiktinio poveikio modelį, kuris taikytas siekiant nustatyti bendrą centro pooperacinių kardiovaskulinių komplikacijų dažnio medianą ir tarpcentrinį heterogeniškumą (I2 statistika). Mišraus poveikio daugiamatė logistinė regresija buvo atlikta siekiant nustatyti pagal riziką pakoreguotą pooperacinių širdies ir kraujagyslių komplikacijų dažnį, pacientams esant ligoninėje (atsitiktinumo poveikis).

Ryšio tarp pooperacinių širdies ir kraujagyslių komplikacijų bei vėlesnio 30 dienų pooperacinio mirtingumo ištyrimui buvo pasitelkti du metodai.

Pirmiausiai, mišraus poveikio Cox proporcinis rizikos regresijos modelis buvo naudojamas apibūdinti ryšį tarp šių rezultatų kartu atsižvelgiant į kitus žinomus rizikos veiksnius. Kliniškai tikėtini priešoperaciniai ir chirurginiai kintamieji buvo inkorporuoti kaip fiksuotas poveikis, o ligoninė – kaip atsitiktinis. Širdies ir kraujagyslių komplikacijos buvo įtrauktos kaip nuo laiko priklausomas kovariatas, o proporcingumo prielaida buvo įvertinta naudojant Schoenfeld likutinės vertės. Galutinė modelio atranka atliekama iki minimumo sumažinant “Akaike” informacijos kriterijų ir maksimaliai padidinant c-statistiką. Poveikio įverčiai pateikiami kaip laiko iki įvykio rizikos santykis (95 % PI).

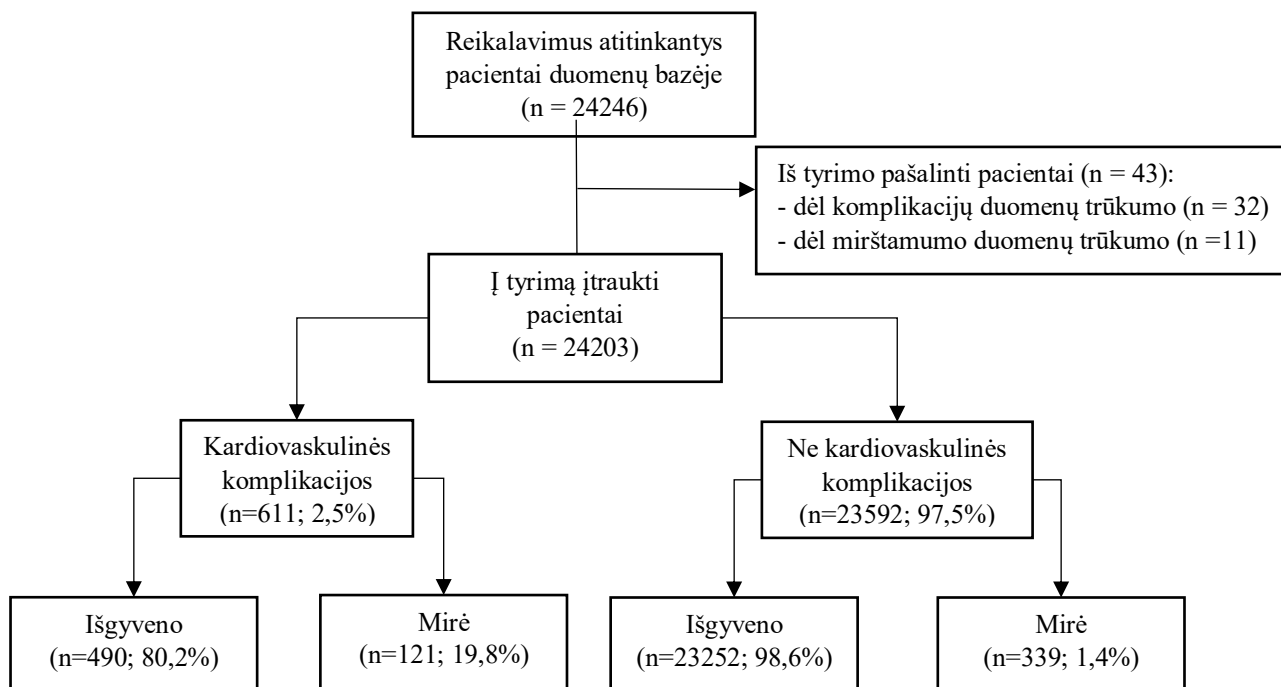
Antra, priežastinių išvadų metodai buvo naudojami siekiant paneigti painiavą naudojant priešingos padėties analizę. Tai leido imituoti scenarijų, kai pooperacinės kardiovaskulinės komplikacijos visiškai nepasireiškė ir dėl šios priežasties sumažėjo pooperacinių mirčių skaičius. Atvirkštinės tikimybės svorio įvertinimas buvo naudojamas pradinių klaidinančių veiksnių vertinimui, atsižvelgiant į tai ar pooperacinės kardiovaskulinės komplikacijos pasireiškė ar ne. Vėlesnis dvigubo patikimumo įvertinimas buvo atliktas koreguojant 30 dienų pooperacinio mirtingumo riziką taikant daugiamatę regresiją, įtraukiant atvirkštinės tikimybės svertinio vertinimo svorius. Vidutinis gydymo efektas buvo apskaičiuotas siekiant nustatyti 30 dienų mirtingumo skirtumą tuo atveju, jeigu būtų išvengta pooperacinių širdies ir kraujagyslių komplikacijų. Siekiant iširti pooperacinių kardiovaskulinių komplikacijų poveikį 30 dienų mirtingumui, buvo atliktos tolimesnės analizės, kad išanalizuoti šias subkomplikacijas (naujai atsiradusį prieširdžių virpėjimą, miokardo pažeidimą bei tromboembolinius įvykius). Duomenys laikyti statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$. Visos analizės atliktos naudojant R versiją 4.1.1.

3. TYRIMO REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

3.1 Tyrimo rezultatai

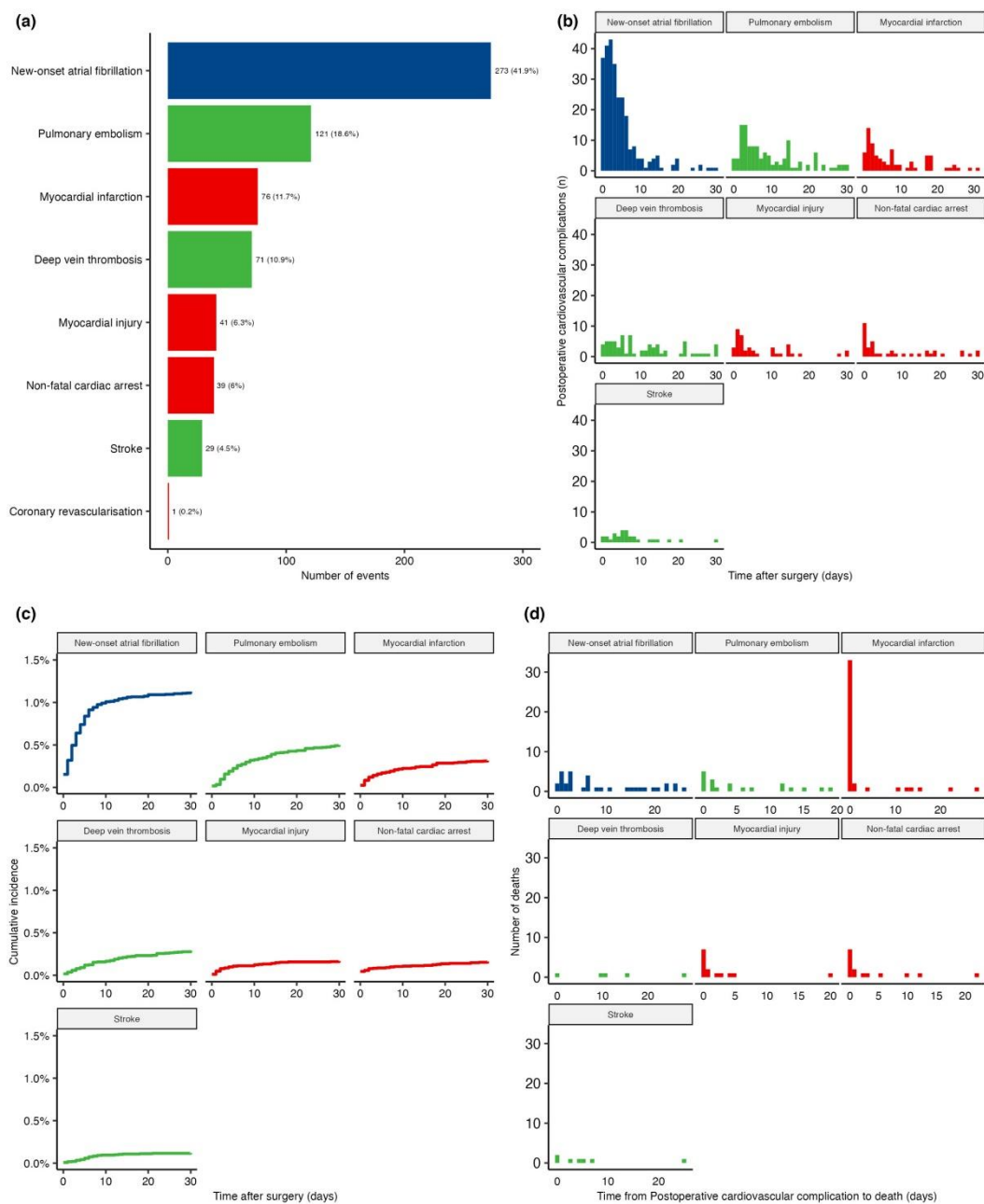
Tyrime dalyvavo 446 ligoninės iš 28 šalių visoje Europoje. Iš 24246 reikalavimus atitinkančių pacientų, kuriems buvo atlikta didelės apimties pilvo chirurginė procedūra, galutiniai į tyrimą buvo įtraukti 24203 pacientai su 30 dienų pooperaciniais duomenimis. Tiriamųjų amžiaus mediana 61 (24 [48-71]) m., trečdalis pacientų buvo atitinkantys ASA fizinės būklės klasifikacijos 3-4 balus ($n = 7640$, 31,6 %). Dažniausios gretutinės ligos buvo prieširdžių virpėjimas ($n=1292$, 5,3%); išeminė širdies liga ($n = 1081$, 4,1%); cerebrovaskulinės kilmės ligos ($n= 696$, 2,9%); stazinis širdies nepakankamumas ($n=560$, 2,3%). SARS-CoV-2 teigiami perioperaciniu laikotarpiu buvo 1185 (4,9%) pacientai. Dažniausiai

pasitaikiusios chirurginės procedūros buvo kolorektalinės (n=10288, 42,5%), hepatpankreatobiliarinės (n= 5865, 24,2%) ir ginekologinės (n=3421, 14,1%). Didžiajai daugumai pacientų buvo atliktos planinės operacijos (n=17,355 71,7%). Minimaliai invazinės chirurginės procedūros buvo atliktos (n=13895, 57,4%) pacientų.



1 pav. Į CASCADE kohortinį tyrimą įtrauktų pacientų flow diagrama

Iš visų tyrime dalyvavusių 24203 pacientų, 611(2,5%) pasireiškė bent viena pooperacinė kardiovaskulinė komplikacija(2a pav.). Dažniausios kardiovaskulinės komplikacijos buvo naujai atsiradęs prieširdžių virpėjimas (n=273,41,9%), plaučių embolija (n=121, 18,6%) ir miokardo infarktas (n=76, 11,7%). Pooperacinių kardiovaskulinių komplikacijų pasireiškimo mediana buvo 4(8[2-10]) dienos. Ankčiausiai pasireiškė naujai atsiradęs prieširdžių virpėjimas 3(4 [1-5]) dienos, o vėliausiai pooperaciniame periode pasireiškė giliųjų venų trombozė, vidutiniškai 7(13[3-16]) dienos po operacijos (2b ir c pav.).



2 pav. Atskirų pooperacinių širdies komplikacijų dažnis (a), pradžios laikas po oeracijos (b), suminis dažnis (c), laikas nuo atskirų pooperacinių kardiovaskulinių komplikacijų pradžios iki mirties pacientams, kuriems buvo atlikta didelės apimties pilvo operacija (d). Mėlyna spalva žymi naujai atsiradusį prieširdžių virpėjimą; žalia tromboembolinius įvykius; raudona miokardo įvykius.

Pacientai, kuriems pasireiškė pooperacinės kardiovaskulinės komplikacijos buvo reikšmingai vyresnio amžiaus, turėjo daugiau gretutinių ligų ir jiems dažniau buvo taikyta skubi, atviro tipo chirurgija (1 lentelė).

1 lentelė. Pradinės paciento ir operacinio lygio statistikos charakteristikos pagal pooperacinių kardiovaskulinių komplikacijų statusą.

		Visi pacientai	Pooperacinės kardiovaskulinės komplikacijos		p reikšmė
		Iš viso: n = 24203	Ne n=23,529	Taip n=611	
PACIENTŲ DUOMENYS					
Amžius (m)		61(23[48-71])	60(24[47-71])	72(16[63-79])	<0,001
Lytis	Vyrai	11,431(47,2%)	11,080(47,0%)	351(57,4%)	<0,001
	Moterys	12,772(52,8%)	12,512(53,0%)	260(42,6%)	
ASA fizinis statusas	1-2	15,945(65,9%)	15,717(66,6%)	228(37,3%)	<0,001
	3-4	7640(31,6%)	7271(30,8%)	369(60,4%)	
	Trūksta duomenų	618(2,6%)	604(2,6%)	14(2,3%)	
KMI	<18.5	564(2,3%)	542(2,3%)	22(3,6%)	0,295
	18.5-24.9	8151(33,7%)	7954(33,7%)	197(32,2%)	
	25-29.9	7968(32,9%)	7760(32,9%)	208(34,0%)	
	30-39.9	5034(20,8%)	4908(20,8%)	126(20,6%)	
	≥40	671(2,8%)	653(2,8%)	18(2,9%)	
	Trūksta	1815(7,5%)	1775(7,5%)	40(6,5%)	
Rūkymas	Šiuo metu ne	16,189(66,9%)	15,768(66,8%)	421(68,9%)	0,348
	Taip	4493(18,6%)	4388(18,6%)	105(17,2%)	
	Trūksta duomenų	3521(14,5%)	3436(14,6%)	85(13,9%)	
Išeminė širdies liga	Ne	23,122(95,5%)	22,572(95,7%)	550(90,0%)	<0,001
	Taip	1081(4,5%)	1020(4,3%)	61(10,0%)	
Stazinis ŠN	Ne	23,643(97,7%)	23,072(97,8%)	571(93,5%)	<0,001
	Taip	560(2,3%)	520(2,2%)	40(6,5%)	
Cerebrovaskulinė liga	Ne	23,507(97,1%)	22,374(94,8%)	537(87,9%)	<0,001
	Taip	696(2,9%)	665(2,8%)	31(5,1%)	
Prieširdžių virpėjimas	Ne	22,911(97,1%)	22,374(94,8%)	580(94,9%)	0,002
	Taip	1292(5,3%)	665(2,8%)	31(5,1%)	
LIL		19,			<0,001
	Ne	983(82,6%)	19,535(82,8%)	448(73,3%)	
	1-2 stadija	2680(11,1%)	2593(11,0%)	87(14,2%)	
	3-5 stadija	1536(6,3%)	1460(6,2%)	76(12,4%)	
	Trūksta duomenų	4(<0,1%)	4(<0,1%)	0	

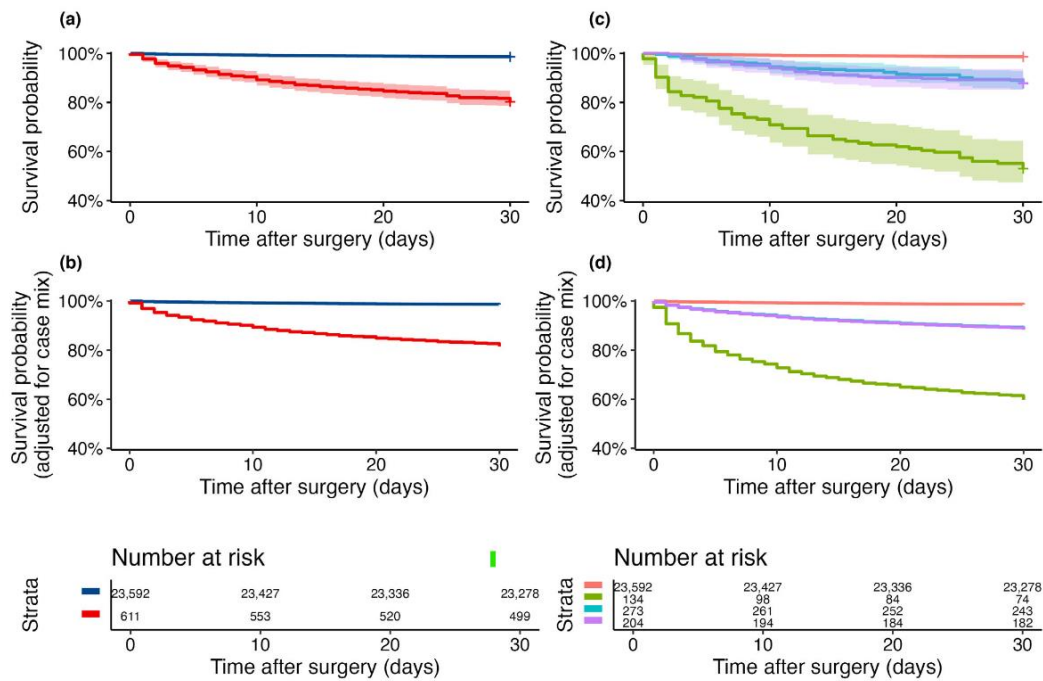
Kvėpavimo takų ligos	Ne	21,805(90,1%)	21,335(90,4%)	470(76,9%)	<0,001
	Taip	2398(9,9%)	2257(9,6%)	141(23,1%)	
Cukrinis diabetas	Ne	20,477(84,6%)	20,004(84,8%)	473(77,4%)	<0,001
	I tipo	819(12,0%)	783(3,3%)	36(5,7%)	
	II tipo	2902(12,0%)	2800(11,9%)	102(16,7%)	
	Trūksta duomenų	5(<0,1%)	5(0,1%)	0	
SARS-COV-2	Neigiamas	22,946(94,8%)	22,388(94,9%)	558(91,3%)	<0,001
	Teigiamas	1185(4,9%)	1133(4,8%)	52(8,5%)	
	Trūksta duomenų	72(0,3%)	71(0,3%)	1(0,2)	
CHIRURGINIAI FAKTORIAI					
Operacijos skubumas	Planinė	17,355(71,7%)	17,017(72,1%)	338(55,3%)	<0,001
	Skubi	6841(28,3%)	6568(27,8%)	273(44,7%)	
	Trūksta duomenų	7(0,1%)	7(<0,1%)	0	
Operacijos indikacija	Gerybinis	14,391(59,5%)	14,095(59,7%)	296(48,4%)	<0,001
	Piktybinis	9794(40,5%)	9479(40,2%)	409(66,9%)	
	Trūksta duomenų	18(0,1%)	18(0,1%)	0	
Operacijos užterštumas	Švari	10,004(41,3%)	9816(41,6%)	188(30,8%)	<0,001
	Švari-užteršta	12,263(50,7%)	11,950(50,7%)	314(51,4%)	
	Užteršta-nešvari	1904(7,9%)	1795(7,6%)	109(17,8%)	
	Trūksta duomenų	3421(14,1%)	3395(14,4%)	26(4,3%)	
Operacijos sritis	Ginekologinė	1796(7,4%)	1770(7,5%)	26(4,3%)	
	Urologinė	1687(7,0%)	1597(6,8%)	90(14,7%)	
	Viršutinis VT				
	Apatinis VT	10,288(42,5%)	9999(42,2%)	289(47,3%)	
	Hepatobiliarinė	5865(24,2%)	5750(24,4%)	115(18,8%)	
	Transplantacija	524(2,2%)	501(2,1%)	23(3,8%)	
	Kraujagyslinė	307(1,3%)	278(1,2%)	29(4,7%)	
	Kita	315(1,3%)	301(1,3%)	13(2,1%)	

Iš visų 445 tyrime dalyvavusių centrų, pooperacinių kardiovaskulinių komplikacijų dažnio mediana buvo 2,5% (2,3-2,7%), reikšmingo tarpcentrinio heterogeniškumo nebuvo 0,0%. Skaiciai išliko pastovūs ir pakoregavus atvejų derinį, naudojant mišraus poveikio logistinės regresijos modelį 2,5%.

30 dienų pooperacinis mirtingumas siekė 1,9% (n = 460) ir jis buvo reikšmingai didesnis pacientams, kuriems pasireiškė pooperacinės kardiovaskulinės komplikacijos (19,8% vs 1,4 %; p< 0.001). Vidutinis laikas nuo pooperacinių kardiovaskulinių komplikacijų pasireiškimo iki mirties buvo mažiausias pacientams, sergantiems miokardo infarktu, 0 (0[0-0]) dienų) ir didžiausias pacientams,

sergantiems prieširdžių virpėjimu ir giliųjų venų tromboze, atitinkamai 6 (15[2-17]) dienų ir 11(4[10-15]) dienų (2 pav., d.).

Pooperacinių kardiovaskulinių komplikacijų atsiradimas buvo siejamas su didesne koreguota mirštamumo rizika, rizikos santykis (95%CI) 4.15 (3.14-5.48) (3a pav.). Atlikus tolimesnę analizę pagal etiologiją (3b pav.) mirštamumo rizika esant prieširdžių virpėjimo komplikacijai 3.09 (2.12-4.49) ir tromboemboliniams įvykiams 3.56 (2.32-5.45) yra panaši. Reikšmingai didesnis mirštamumo rizikos santykis buvo stebimas pacientams, kuriems pasireiškė miokardo įvykiai 11.86 (8.70-16.18). Šių pacientų 30 dienų pooperacinis mirtingumas siekia beveik 50% (3c ir d pav.).



3 pav. Kaplan – Meier išgyvenamumo duomenų kreivės esant pooperacinėms kardiovaskulinėms komplikacijoms secant 30 dienų po didžiųjų pilvo operacijų. a) nekoreguoti Kaplan-Meier išgyvenamumo įverčiai pagal pooperacines kardiovaskulines komplikacijas; b) koreguoti Kaplan-Meier išgyvenamumo įverčiai pagal pooperacines kardiovaskulines komplikacijas; c) nekoreguoti Kaplan-Meier išgyvenamumo įverčiai pooperacinių kardiovaskulinių komplikacijų pogrupyje; d) pakoreguoti Kaplan-Meier išgyvenamumo įverčiai pooperacinių kardiovaskulinių komplikacijų pogrupyje. Mėlyna spalva – be pooperacinių komplikacijų; raudona – pooperacinės kardiovaskulinės komplikacijos; oranžinė – nėra pooperacinių kardiovaskulinių komplikacijų; žalia -miokardo įvykis; žydra – naujai atsiradęs prieširdžių virpėjimas; purpurinė – tromboembolinis įvykis.

Priešingos padėties analizės metodu buvo apskaičiuota, kad nesant visų pooperacinių širdies ir kraujagyslių komplikacijų, būtų stebimas absoliutus mirtingumo rizikos sumažėjimas 0,42% (0,32-0,52) ($p < 0,001$), (santykinis rizikos sumažėjimas 21,6%) (2 lentelė). Atlikus jautrumo analizę pooperacinių širdies ir kraujagyslių komplikacijų pogrupyje, prieširdžių virpėjimo ir tromboembolinių reiškinių nebuvimas lėmė statistiškai nereikšmingą absoliutų mirtingumo rizikos sumažėjimą (0,10% (0,00-0,25); $p = 0,08$ ir 0,08% (atitinkamai 0,02-0,33); $p = 0,35$). Tačiau, nesant visų miokardo reiškinių, buvo stebėtas absoliutus mirtingumo rizikos sumažėjimas 0,25% (0,17-0,33) ($p < 0,01$) (santykinės rizikos sumažėjimas 14,4%) (2 lentelė).

2 lentelė. Mišraus poveikio daugiamačių Cox proporcinų rizikos santykio regresijos modelių santrauka ir pooperacinių kardiovaskulinių komplikacijų bei pooperacinės mirties per 30 dienų po operacijos priešingos padėties analizė pagal rezultatų grupių.

	30 dienų mirtingumo dažnis	Ryšys su 30 dienų mirštamumu		Gydymo efektyvumas 30 dienų mirštamumui	
		Nekoreguotas rizikos santykis	Koreguotas rizikos santykis	Absoliutus rizikos sumažinimas	Santykinis rizikos sumažinimas
Visos pooperacinės kardiovaskulinės komplikacijos	121/611 (19,8%)	11,54 (8,91-14,95)*	415 (3,14-5,48)*	0,42% (0,32-0,52)*	21,1%
Komplikacijų subgrupės pagal tipą					
Naujai atsiradęs prieširdžių virpėjimas	33/273 (12,1%)	8,79 (6,15 - 12,57)*	3,09 (2,12-4,49)*	0,10% (0,00-0,25)	6,5%
Miokardo įvykiai	63/134 (47,0%)	44,33 (33,87-58,04)*	11,86 (8,70-16,18)*	0,25% (0,17 - 0,33)*	14,4%
Tromboemboliniai įvykiai	25/204 (12,3%)	8,97 (5,98-13,47)*	3,56 (2,32-5,45)*	0,08% (0,02-0,33)	13,0%

*Modelyje pakoreguoti kintamieji (amžius, lytis, KMI, sveikatos sutrikimų ir operacinių veiksmų skubumas, indikacija, metodas (atviras ar minimaliai invazyvus); operacijos užterštumas (švari, švari-užteršta; užteršta-nešvari) ir specifika. * $p < 0,001$.*

Apibendrinant galima teigti, kad po didžiųjų pilvo operacijų kardiovaskulinės komplikacijos dažniausiai pasireiškia vyresnio amžiaus žmonėms, turintiems daugiau gretutinių ligų ir kuriems yra atliekama skubi bei atviro tipo operacija. Taip pat stebimas reikšmingai didesnis 30 dienų pooperacinis

mirtingumas pacientų, kuriems pasireiškė pooperacinės kardiovaskulinės komplikacijos lyginant su tais pacientais, kuriems jos nepasireiškė. Labiausiai pooperacinį mirštamumą lemia su miokardo pažeidimu susijusios komplikacijos.

3.2 Vilniaus universiteto ligoninės Santaros Klinikų rezultatai

3 lentelė. Pacientų demografiniai duomenys (Nr.1)

		VUL SK duomenys	Tarptautinė kohorta
Skaičius (pacientų)		110	24260
Amžiaus vidurkis (standartinis nuokrypis)		53(19,1)	58.6 (16.3)
Lytis (Moterys, %)		62(56,4)	12795 (52.7)
ASA laipsnis (%)	I-II	67(60,9)	15978 (67.6)
	III-V	43(39,1)	7655 (32.4)
Rūkymas (%)		14(13,3)	4500 (21.7)
Klinikinio silpnumo skalė(%)	1-3	77(70,0)	18501 (76.3)
	4-6	30(27,3)	3287 (13.6)
	7-9	2(1,8)	264 (1.1)
	Nežinoma	1(0,9)	2202 (9.1)

Lyginant abiejų grupių rezultatus, tyrime dalyvavę VUL SK pacientai buvo santykinai jaunesni, nei tarptautinėje kohortoje - jų amžiaus vidurkis buvo 53 m. Taip pat abeiose grupėse didesnę tiriamųjų dalį sudarė moterys. Tiek tarptautiniu, tiek lokaliu mastu didžioji dauguma pacientų atitiko ASA I-II fizinių laipsnį. Abeiose grupėse pagal klinikinio silpnumo skalę daugiau nei 70proc. pacientų atitiko 1-3 balus. VUL SK rūkančių pacientų buvo 13,3 proc., o tarptautinėje kohortoje šis skaičius siekia šiek tiek daugiau nei penktadalį.

4 lentelė. Pacientų demografiniai duomenys (Nr.2)









		VUL SK	Tarptautinė kohorta
KMI (%)	<18.5 (trūksta svorio)	1 (0.9)	566 (2.3)
	18.5-24.9 (norma)	51(46.4)	8172 (33.7)
	25-29.9 (viršsvoris)	7(6.4)	7992 (33.0)
	30-39.9 (nutukimas)	11(10.0)	5037 (20.8)
	≥40 (liguistas nutukimas)	0(0.0)	671 (2.8)
	Nežinoma	40(36.4)	1812 (7.5)
Turimos ligos(%)	Kardiovaskulinės	48(43.6)	10698 (44.1)
	Kvėpavimo	6(5.5)	2403 (9.9)
	Cukrinis diabetas	12(10.9)	3731 (15.4)
	Piktybiniai susirgimai	20(18.2)	9610 (39.6)
Operacijos skubumas(%)	Planinė	73(66.4)	17388 (71.7)
	Skubi	37(33.6)	6865 (28.3)

Lyginant KMI rodiklius abeiose grupėse, per mažą kūno svorį VUL SK turėjo tik vienas pacientas ir tai sudarė 0,9 proc. visų VUL SK tiriamųjų, kai tuo tarpu tarptautiniu mastu šis rodiklis siekė 2,3 proc. Ženklus skirtumas buvo stebimas tarp normalų kūno svorį, viršsvorį, nutukimą ir liguistą nutukimą turinčių pacientų. KMI normą VUL SK atitiko beveik pusė pacientų t.y. 46.4 proc., o tarptautinėje kohortoje trečdalis pacientų. Viršsvorį VUL SK turėjo 6,4 proc. pacientų, kai tarptautiniu mastu šis skaičius siekė trečdalį tiriamųjų. Nutukimas VUL SK buvo stebimas dešimtadaliui pacientų, o tarptautinėje kohortoje nutukę pacientai sudarė maždaug penktadalį visų tiriamųjų. Reikšmingai skyrėsi liguistą nutukimą turinčių pacientų skaičius abeiose grupėse, kadangi VUL SK nebuvo nė vieno liguistai nutukusio paciento, o tarptautinėje kohortoje KMI ≥40 turėjo 2,8 proc. tiriamųjų. Didelės dalies VUL SK pacientų KMI liko nežinoma 36,4 proc., o tarptautiniu mastu šis skaičius siekė 7,5 proc.

Iš gretutinių ligų, kardiovaskulinės ligos abeiose grupėse buvo dažniausios, o kvėpavimo sistemos ligos buvo sutinkamos rečiau.









Tiek tarptautiniu mastu, tiek VUL SK didžiąją dalį operacijų sudarė planinės operacijos ir maždaug trečdalis atvejų buvo operuojami skubos tvarka.

5 lentelė. Operacijų sritys.

		VUL SK	Tarptautiniai atv.
Ginekologiniai (%)		0(0.0)	3423 (14.1)
Hepato-Pankreato-Biliariniai (%)		54(49.1)	5886 (24.3)
Apatinis VT(%)		47(42.7)	10315 (42.5)
Viršutinis VT(%)		7(6.4)	1689 (7.0)
Urologiniai(%)		0(0.0)	1796 (7.4)
Kraujagysliniai (%)		0(0.0)	307 (1.3)
Transplantacijos (%)		2(1.8)	524 (2.2)
Kiti multivisceraliniai (%)		0(0.0)	320 (1.3)

Didžiajai daliai tyrime dalyvavusių VUL SK pacientų buvo atliktos hepatopankreatobiliarinės operacijos, kurios sudarė 49,1proc., bei apatinio VT operacijos, kurios sudarė 42,7proc., visų atliktų operacijų. Tarptautinėje kohortoje didžiajai pacientų daliai buvo atliktos apatinio VT operacijos, kurios sudarė 42,5 proc., visų atliktų operacijų. Tyrimo metu VUL SK nebuvo nei vieno ginekologinio, urologinio, kraujagyslinio ar multivisceralinio atvejo.

6 lentelė. Kardiovaskulinių komplikacijų dažnis VULSK pagal operacijos sritį.

		VUL SK (%)	Tarptautiniai atv. (%)
Ginekologiniai		0	0.71
Hepato-Pancreato-Biliariniai		1,51	1.85
Apatinis VT		1,39	2.65
Viršutinis VT		2,79	5.08
Urologiniai		0	1.36
Kraujagysliniai		0	9.08
Transplantacijos		1,59	4.24
Kiti multivisceraliniai		0	3.89

Tarptautinėje kohortoje daugiausiai pooperacinių kardiovaskulinių komplikacijų pasireiškė po kraujagyslinių operacijų 9,8% ir viršutinio VT operacijų 5,08proc., o VUL SK didžiausias kardiovaskulinių komplikacijų skaičius buvo stebimas po viršutinio VT operacijų 2,79 proc.

3.3 Rezultatų aptarimas

Atlikus tyrimą, gauti rezultatai rodo, kad iš 24203 į tyrimą įtrauktų pacientų, pooperacinės kardiovaskulinės komplikacijos pasireiškė 611(2,5%) tiriamųjų. Dažniausiai pasireiškusios komplikacijos buvo naujai atsiradęs prieširdžių virpėjimas 273 (41,9%), plaučių embolija 121 (18,6%) ir miokardo infarktas 76 (11,7%). Iš viso pooperaciniu 30 dienų laikotarpiu mirė 458(1,9%) pacientai, iš kurių 123 (26,9%) mirtys buvo dėl kardiovaskulinių priežasčių. Mirštamumo dažnis buvo žymiai didesnis tų pacientų, kuriems pasireiškė pooperacinės kardiovaskulinės komplikacijos po didžiųjų pilvo operacijų t.y 19,8%, lyginant su tais pacientais, kurie šių komplikacijų nepatyrė 1,4% ($p < 0.001$). Apskaičiuota, kad jeigu būtų visiškai išvengta pooperacinių kardiovaskulinių komplikacijų, pooperacinis mirštamumas sumažėtų 21,1%. Taip pat apskaičiuota, kad 50 procentų didesnė mirties rizika yra tiems pacientams, kurie patiria miokardo pažeidimą.

Iki šiol atliktuose kohortiniuose ir atsitiktinių imčių studijose kardiovaskulinių komplikacijų pasireiškimo dažnis varijuoja nuo 2% (40) iki 35% (41). Platų dažnio intervalą lemia apibrėžimų skirtumas, todėl sunku interpretuoti tikrąjį paplitimą. Tai apima skirtingus pooperacinio miokardo sužalojimo po ne kardiochirurginių operacijų apibrėžimus, kadangi nėra priimto visuotinio termino ir jo kriterijų. Ankstesniuose kohortiniuose tyrimuose pooperacinio troponino (TnT) piko riba buvo ≥ 0.04 ng.ml⁻¹ kartu su išemijos požymiais(38). Tuo tarpu CASCADE tyrimas rėmėsi StEP-COMPAC pateiktomis naujausiomis apibrėžtimis, pagal kurias MINS diagnozuojamas kai TnT vertė yra virš 99 procentilio. Taip pat nėra pakankamai rekomendacijų, dėl mėginių ėmimo dažnumo ir nuoseklumo, todėl tai gali turėti įtakos tyrimuose užfiksuotų MINS dažnio svyravimams (1).

CASCADE kohortiniame tyrime pooperacinės kardiovaskulinės komplikacijos turėjo reikšmingą priežastinį ryšį pooperaciniam mirtingumui. Taip pat manoma, kad 1 iš 5 mirčių būtų galima išvengti, jeigu būtų išvengta pooperacinių kardiovaskulinių komplikacijų. Iki šiol nei vienas apie tokio pobūdžio potencialų priežastinį ryšį duomenų nepateikė. Ankščiau publikuotų tyrimų rezultatuose buvo kalbama tik apie kardiovaskulinių komplikacijų asociacijas su pooperaciniu 30 dienų mirštamumu, kuris siekia 17% (38). Skirtumai tarp ankščiau atliktų tyrimų ir šio kohortinio tyrimo duomenų atspindi pacientų, kuriems buvo atlikta didžioji pilvo operacija, charakteristikos duomenų pokytį, kadangi šiame tyrime dalyvavę pacientai buvo vyresni ir dažniau sirgo keliomis gretutinėmis ligomis (1).

Stipriausias CASCADE tyrimo privalumas yra tai, jog ši perspektyvinė tarptautinė kohorta yra didžiausias iki šiol atliktų pooperacinių kardiovaskulinių komplikacijų tyrimų. Taip pat šis tyrimas yra pirmasis, kurio metu priešastiniu būdu buvo įvertintas kardiovaskulinių komplikacijų ryšys su 30 dienų pooperaciniu mirtingumu. Nepaisant to, reikia pripažinti, kad tyrimas turėjo ir svarbių apribojimų. Visų pirma duomenys buvo surinkti nekeičiant klinikinės priežiūros būdų. Puikiai žinoma, kad naujai atsiradęs prieširdžių virpėjimas, miokardo pažeidimas ir ypač giliųjų venų tromboembolija yra nepakankamai diagnozuojama, dėl įprastinių troponino kiekio matavimų trūkumo (5). Dėl to, yra tikimybė, kad dalis pooperacinių mirčių gali būti dėl nediagnozuotų pooperacinių kardiovaskulinių komplikacijų, todėl indėlis į pooperacinį mirtingumą gali būti dar didesnis (1). Antra, tyrimo rezultatai apsiriboja tik dalyvaujančiomis Europos šalimis ir gali būti nepalyginami su centrais iš mažesnes bei vidutines pajamas gaunančių šalių arba su kitų nedalyvaujančių dideles pajamas gaunančių šalių rezultatais. Taip pat šiame kohortiniame tyrime nebuvo renkami duomenys apie visus galimus rizikos veiksnius ar kitas specifines pooperacines komplikacijas, kurios taip pat gali turėti įtakos pooperacinio mirtingumo rodikliams. Galiausiai, kadangi duomenys buvo renkami COVID-19 pandemijos metu, lieka neaišku, kiek įtakos tai galėjo turėti galutiniams rezultatams (1).

Šio tyrimo metu buvo nustatytas didėjantis pooperacinių kardiovaskulinių komplikacijų mastas ir poveikis pacientų, kuriems atliekamos didelės apimties pilvo operacijos, mirtingumui. Taip pat šio tyrimo išvados gali būti naudojamos rengiant būsimų intervencinių tyrimų planą, siekiant sumažinti pooperacines kardiovaskulines komplikacijas, taikant sudėtingus tyrimų modelius, apimančius įprastą rizikos stratifikaciją, indėlį daugiadisciplininėse grupėse ir įprastą stebėjimą. Svarbu pabrėžti, kad pooperacinių kardiovaskulinių komplikacijų masto įrodymų bazė mažas ir vidutines pajamas gaunančiose šalyse yra ribota, o tai rodo, kad reikia atlikti kohortinį tyrimą siekiant geriau suprasti pooperacinių kardiovaskulinių komplikacijų poveikį kitose šalyse (1).

Apibendrinant VUL SK rezultatus, galima teigti, kad lyginant su tarptautiniais duomenimis, tiriamųjų amžius, lytis, ASA laipsnis, gretutinės ligos bei operacijos skubumas buvo ganėtinai panašūs. Reikšmingai išsiskyrė tyrime dalyvavusių pacientų KMI, kadangi VUL SK buvo žymiai mažiau pacientų turinčių viršsvorį ar nutukimą, ir nebuvo nė vieno tiriamojo, kuris turėtų liguistą nutukimą, kai tarptautiniais duomenimis liguistą nutukimą turėjo beveik 3 proc., tiriamųjų. Taip pat VUL SK buvo stebimas mažesnis rūkančių pacientų skaičius (13,3%), o tarptautiniu mastu šis skaičius siekė šiek tiek daugiau nei penktadalį tiriamųjų (21,7%). Gretutinių ligų tokių kaip: kardiovaskulinės, kvėpavimo sistemos ligos, cukrinis diabetas bei piktybiniai susirgimai VUL SK tiriamieji turėjo mažiau, nei tarptautinė kohorta. Taip pat išsiskyrė ir atliktų operacijų dažnis kadangi VUL SK daugiausiai buvo

atlikta viršutinio VT operacijų, o tarptautiniais duomenimis didžiausią atliktų operacijų skaičių sudarė kraujagyslinės operacijos.

IŠVADOS IR PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Pooperacinės kardiovaskulinės komplikacijos po didžiųjų pilvo operacijų sudaro 2,5% visų pooperacinių komplikacijų ir dažniausiai pasireiškia ankstyvame pooperaciniame periode (pasireiškimo mediana 4 dienos). Iš jų dažniausiai sutinkamos yra naujai atsiradęs prieširdžių virpėjimas 41,9%, plaučių embolija 18,6%, bei miokardo infarktas 11,7 % atvejų.
2. Iš visų per 30 dienų po operacijos mirusių pacientų 458(1,9%), 123 (26,9%) mirė dėl kardiovaskulinių priežasčių. Pacientų, kuriems pasireiškė kardiovaskulinės komplikacijos mirštamumas buvo žymiai didesnis nei tų, kuriems šios komplikacijos nepasireiškė (atitinkamai 19,8% ir 1,4%). Didžiausią pooperacinį mirštamumą (beveik 50%) lemia miokardo pažeidimai dėl infarkto ir kt. priežasčių.
3. Tuo atveju jeigu būtų įmanoma visų pooperacinių kardiovaskulinių komplikacijų prevencija, bendras pooperacinis mirštamumas sumažėtų 21,1% ir 1 iš 5 pooperacinių mirčių būtų galima išvengti.

Praktinės rekomendacijos:

Būtina įvertinti perioperacinių kardiovaskulinių komplikacijų riziką kiekvienam pacientui prieš pilvo chirurgines intervencijas ir imtis prevencinių veiksnių rizikai mažinti ar jos išvengti.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Collaborative Stars, Collaborative the E. Impact of postoperative cardiovascular complications on 30-day mortality after major abdominal surgery: an international prospective cohort study. *Anaesthesia* [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2024 m. kovo 1 d.];n/a(n/a). Adresas: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/anae.16220>
2. Kouli O, Chaudhry D, Shafi SQ, Riad AM, Bhangu A, Biccadd B, ir kt. Cardiovascular outcomes after major abdominal surgery: study protocol for a multicentre, observational, prospective, international audit of postoperative cardiac complications after major abdominal surgery. *Br J Anaesth* [Prieiga per internetą]. 2022 m. gegužės 1 d. [žiūrėta 2024 m. sausio 12 d.];128(5):e324–7. Adresas: [https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912\(22\)00079-4/fulltext](https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(22)00079-4/fulltext)
3. Smilowitz NR, Gupta N, Ramakrishna H, Guo Y, Berger JS, Bangalore S. Perioperative Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events Associated With Noncardiac Surgery. *JAMA Cardiol* [Prieiga per internetą]. 2017 m. vasario 1 d. [žiūrėta 2024 m. balandžio 3 d.];2(2):181–7. Adresas: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.4792>
4. Gao L, Chen L, He J, Wang B, Liu C, Wang R, ir kt. Perioperative Myocardial Injury/Infarction After Non-cardiac Surgery in Elderly Patients. *Front Cardiovasc Med*. 2022 m.;9:910879.
5. Devereaux PJ, Sessler DI. Cardiac Complications in Patients Undergoing Major Noncardiac Surgery. *N Engl J Med* [Prieiga per internetą]. 2015 m. gruodžio 3 d. [žiūrėta 2024 m. vasario 22 d.];373(23):2258–69. Adresas: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1502824>
6. Cardiovascular complications after noncardiac surgery: New insights in surveillance and management - ClinicalKey [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2024 m. kovo 16 d.]. Adresas: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/journal/1-s2.0-S2405603022000371>
7. Nepogodiev D, Martin J, Biccadd B, Makupe A, Bhangu A, Nepogodiev D, ir kt. Global burden of postoperative death. *The Lancet* [Prieiga per internetą]. 2019 m. vasario 2 d. [žiūrėta 2024 m. kovo 5 d.];393(10170):401. Adresas: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673618331398>
8. Beattie WS, Lalu M, Bockock M, Feng S, Wijesundera DN, Nagele P, ir kt. Systematic review and consensus definitions for the Standardized Endpoints in Perioperative Medicine (StEP) initiative: cardiovascular outcomes. *Br J Anaesth* [Prieiga per internetą]. 2021 m. sausio 1 d. [žiūrėta 2024 m. sausio 12 d.];126(1):56–66. Adresas: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007091220307807>
9. Nesheiwat Z, Goyal A, Jagtap M. Atrial Fibrillation. *StatPearls* [Prieiga per internetą]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [žiūrėta 2024 m. sausio 29 d.]. Adresas: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526072/>
10. Banga S, Chalfoun NT. Arrhythmias and Antiarrhythmic Drugs. Elmoselhi A, sudarytojas. *Cardiology: An Integrated Approach* [Prieiga per internetą]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017 [žiūrėta 2024 m. sausio 30 d.]. Adresas: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1146874652

11. Prince-Wright LH, Akinyemi O, Nnorom SO, Bauer ES, Cornwell III EE, Fullum TM. Postoperative atrial fibrillation following non-cardiac surgery: Predictors and risk of mortality. *Am J Surg* [Prieiga per internetą]. 2022 m. spalio 1 d. [žiūrėta 2024 m. sausio 30 d.];224(4):1062–7. Adresas: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002961022004573>
12. Scheggi V, Menale S, Marcucci R, Dematté A, Giovacchini J, Cenni N, ir kt. Postoperative atrial fibrillation after thoracic surgery (PoAF): risk factors and outcome. *Cardiothorac Surg* [Prieiga per internetą]. 2023 m. rugėjo 21 d. [žiūrėta 2024 m. sausio 30 d.];31(1):1–7. Adresas: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=asn&AN=172313167&site=ehost-live>
13. Postoperative elevated cardiac troponin levels predict all-cause mortality and major adverse cardiovascular events following noncardiac surgery: A dose-response meta-analysis of prospective studies - ClinicalKey [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2024 m. sausio 31 d.]. Adresas: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/journal/1-s2.0-S0952818023001794?scrollTo=%231-s2.0-S0952818023001794-gr2>
14. Themes UFO. Reducing Major Adverse Cardiac Events and All-Cause Mortality in Noncardiac Surgery: Perioperative Strategies [Prieiga per internetą]. *Thoracic Key*. 2019 [žiūrėta 2024 m. sausio 31 d.]. Adresas: <https://thoracickey.com/reducing-major-adverse-cardiac-events-and-all-cause-mortality-in-noncardiac-surgery-perioperative-strategies/>
15. American College of Cardiology [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2024 m. sausio 31 d.]. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction: What’s New? Adresas: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2018/11/16/09/06/http%3a%2f%2fwww.acc.org%2flatest-in-cardiology%2farticles%2f2018%2f11%2f16%2f09%2f06%2ffourth-universal-definition-of-mi>
16. Smilowitz NR, Redel-Traub G, Hausvater A, Armanious A, Nicholson J, Puelacher C, ir kt. Myocardial Injury after Non-Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiol Rev* [Prieiga per internetą]. 2019 m. [žiūrėta 2024 m. sausio 12 d.];27(6):267–73. Adresas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6776733/>
17. Cleveland Clinic [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2024 m. vasario 5 d.]. Coronary Revascularization: Procedure Details & Risks. Adresas: <https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/24598-revascularization>
18. Ahmad M, Mehta P, Reddivari AKR, Mungee S. Percutaneous Coronary Intervention. *StatPearls* [Prieiga per internetą]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [žiūrėta 2024 m. vasario 24 d.]. Adresas: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556123/>
19. Bachar BJ, Manna B. Coronary Artery Bypass Graft. *StatPearls* [Prieiga per internetą]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [žiūrėta 2024 m. vasario 5 d.]. Adresas: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507836/>
20. Yow AG, Rajasurya V, Sharma S. Sudden Cardiac Death. *StatPearls* [Prieiga per internetą]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [žiūrėta 2024 m. vasario 7 d.]. Adresas: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507854/>
21. Gomella LG, Haist SA. Common Emergencies. *Gomella and Haist’s Clinician’s Pocket Reference* [Prieiga per internetą]. 12-asis leid. New York, NY: McGraw Hill LLC; 2022 [žiūrėta 2024 m. vasario 7 d.]. Adresas: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1202111784

22. Cardiac Arrest and Sudden Cardiac Death - ClinicalKey [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2024 m. vasario 7 d.]. Adresas: <https://www.clinicalkey.com#!/content/book/3-s2.0-B9780323722193000700?scrollTo=%23hl0002173>
23. Poudel I, Tejpal C, Rashid H, Jahan N. Major Adverse Cardiovascular Events: An Inevitable Outcome of ST-elevation myocardial infarction? A Literature Review. Cureus [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2024 m. vasario 16 d.];11(7):e5280. Adresas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6695291/>
24. Tsai IT, Wang CP, Lu YC, Hung WC, Wu CC, Lu LF, ir kt. The burden of major adverse cardiac events in patients with coronary artery disease. BMC Cardiovasc Disord [Prieiga per internetą]. 2017 m. sausio 4 d. [žiūrėta 2024 m. vasario 16 d.];17:1. Adresas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5210314/>
25. Pulmonary Embolism - ClinicalKey [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2024 m. vasario 13 d.]. Adresas: https://www.clinicalkey.com#!/content/clinical_overview/67-s2.0-569cb790-5fde-45ff-8599-6db0a7f33e73
26. Howard L. Acute pulmonary embolism. Clin Med [Prieiga per internetą]. 2019 m. gegužės [žiūrėta 2024 m. vasario 13 d.];19(3):243–7. Adresas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6542219/>
27. Martinez Licha CR, McCurdy CM, Maldonado SM, Lee LS. Current Management of Acute Pulmonary Embolism. Ann Thorac Cardiovasc Surg [Prieiga per internetą]. 2020 m. [žiūrėta 2024 m. vasario 13 d.];26(2):65–71. Adresas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7184035/>
28. Waheed SM, Kudaravalli P, Hotwagner DT. Deep Vein Thrombosis. StatPearls [Prieiga per internetą]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [žiūrėta 2024 m. vasario 8 d.]. Adresas: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507708/>
29. Stone J, Hangge P, Albadawi H, Wallace A, Shamoun F, Knuttien MG, ir kt. Deep vein thrombosis: pathogenesis, diagnosis, and medical management. Cardiovasc Diagn Ther [Prieiga per internetą]. 2017 m. gruodžio [žiūrėta 2024 m. vasario 8 d.];7(Suppl 3):S276–84. Adresas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5778510/>
30. Modi S, Deisler R, Gozel K, Reicks P, Irwin E, Brunsvold M, ir kt. Wells criteria for DVT is a reliable clinical tool to assess the risk of deep venous thrombosis in trauma patients. World J Emerg Surg WJES [Prieiga per internetą]. 2016 m. birželio 8 d. [žiūrėta 2024 m. balandžio 3 d.];11:24. Adresas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4898382/>
31. Colapkulu-Akgul N, Ozemir IA, Beyazadam D, Alimoglu O. Perioperative Short Term Prophylaxis against Deep Vein Thrombosis after Major Abdominal Cancer Surgery: Retrospective Cohort Study. Vasc Spec Int [Prieiga per internetą]. 2021 m. gruodžio 31 d. [žiūrėta 2024 m. vasario 8 d.];37:45. Adresas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8752334/>
32. Lindberg AP, Flexman AM. Perioperative stroke after non-cardiac, non-neurological surgery. BJA Educ [Prieiga per internetą]. 2021 m. vasario [žiūrėta 2024 m. vasario 17 d.];21(2):59–65. Adresas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7810781/>

33. Rohatgi N. Cerebrovascular Disease. Cohn SL, sudarytojas. Decision Making in Perioperative Medicine: Clinical Pearls [Prieiga per internetą]. New York, NY: McGraw Hill; 2021 [žiūrėta 2024 m. vasario 17 d.]. Adresas: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1179531470
34. Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, Lyons K, McMullen M, Srinathan S, ir kt. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery. *Can J Cardiol* [Prieiga per internetą]. 2017 m. sausio [žiūrėta 2024 m. vasario 27 d.];33(1):17–32. Adresas: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0828282X16309801>
35. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E, ir kt. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J* [Prieiga per internetą]. 2022 m. spalio 14 d. [žiūrėta 2024 m. kovo 1 d.];43(39):3826–924. Adresas: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/39/3826/6675076>
36. Adhikary D, Barman S, Ranjan R, Stone H. A Systematic Review of Major Cardiovascular Risk Factors: A Growing Global Health Concern. *Cureus* [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2024 m. kovo 19 d.];14(10):e30119. Adresas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9644238/>
37. Watkin D, Montgomery H, Gilbert-Kawai N. Cardiovascular assessment for non-cardiac surgery: updated European guidelines. *Br J Hosp Med* [Prieiga per internetą]. 2023 m. rugsėjo 2 d. [žiūrėta 2024 m. kovo 26 d.];84(9):1–8. Adresas: <https://www.magonlinelibrary.com/doi/full/10.12968/hmed.2023.0204>
38. Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Large, International, Prospective Cohort Study Establishing Diagnostic Criteria, Characteristics, Predictors, and 30-day Outcomes. *Anesthesiology* [Prieiga per internetą]. 2014 m. kovo 1 d. [žiūrėta 2024 m. kovo 25 d.];120(3):564–78. Adresas: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000113>
39. CASCADE (2021/22) – STARSurg UK [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2024 m. vasario 25 d.]. Adresas: <https://starsurg.org/cascade-hub/>
40. The Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators, Spence J, LeManach Y, Chan MTV, Wang CY, Sigamani A, ir kt. Association between complications and death within 30 days after noncardiac surgery. *Can Med Assoc J* [Prieiga per internetą]. 2019 m. liepos 29 d. [žiūrėta 2024 m. kovo 16 d.];191(30):E830–7. Adresas: <http://www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.190221>
41. Puelacher C, Lurati Buse G, Seeberger D, Szagary L, Marbot S, Lampart A, ir kt. Perioperative Myocardial Injury After Noncardiac Surgery. *Circulation* [Prieiga per internetą]. 2018 m. kovo 20 d. [žiūrėta 2024 m. kovo 24 d.];137(12):1221–32. Adresas: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030114>

Original Article

Impact of postoperative cardiovascular complications on 30-day mortality after major abdominal surgery: an international prospective cohort study

STARSurg Collaborative[†] and the EuroSurg Collaborative[†]

Academic Department of Surgery, Institute of Applied Health Research, University of Birmingham

Summary

Cardiovascular complications after major surgery are associated with increases in morbidity and mortality. There is confusion over definitions of cardiac injury or complications, and variability in the assessment and management of patients. This international prospective cohort study aimed to define the incidence and timing of these complications and to investigate their impact on 30-day all-cause mortality. We performed a prospective, international cohort study between January 2022 and May 2022. Data were collected on consecutive patients undergoing major abdominal surgery in 446 hospitals from 28 countries across Europe. The primary outcome measure was cardiovascular complications as defined by the Standardised Endpoints for Perioperative Medicine-Core Outcome Measures for Perioperative and Anaesthetic Care initiative up to 30 days after surgery. The secondary outcome was 30-day postoperative mortality. This study included 24,203 patients, of whom 611 (2.5%) developed cardiovascular complications. In total, 458 (1.9%) patients died within 30 days of surgery, of which 123 (26.9%) deaths were judged to be cardiac-related. Mortality rates were higher in patients who developed postoperative cardiovascular complications than in those who did not (19.8% vs. 1.4%), which persisted after risk adjustment (hazard ratio (95%CI) 4.15 (3.14–5.48)). We estimated an absolute risk reduction (95%CI) of 0.4 (0.3–0.5) in mortality in the absence of all cardiovascular complications. This would confer a relative risk reduction in mortality of 21.1% if all cardiovascular complications were prevented. Postoperative cardiovascular complications are relatively common and occur early after major abdominal surgery. However, over 1 in 5 postoperative deaths were attributable to these complications, highlighting an important area for future randomised trials.

Correspondence to: S. K. Kamarajah

Email: s.k.kamarajah@bham.ac.uk

Accepted: 27 November 2023

Keywords: abdominal surgery; cardiovascular complications; cohort study; mortality; postoperative

[†]Collaborators are detailed in online Supporting Information Appendix S1.

Twitter/X: @Sivesh93; @STARSurgUK; @EuroSurg

Introduction

Globally each year, 313 million patients undergo surgical procedures to improve quality of life and survival [1]. However, this can entail significant risk for patients due to postoperative complications associated with increased duration of hospital stay, healthcare utilisation and

mortality. Recent estimates suggest that 4.2 million (7.7%) of all deaths globally occur within 30 days of surgery [2], making postoperative mortality the third most common cause of death. Centralisation of care for complex surgery and advances in peri-operative care have led to substantial reductions in postoperative complications and mortality

Postoperative cardiac complications are recognised as being among the most clinically significant and are associated with morbidity and mortality [6, 7]. Peri-operative myocardial injury occurs commonly among asymptomatic patients undergoing non-cardiac surgery and its strong prognostic significance has increased the focus on cardiovascular outcomes in research regarding perioperative outcomes [8]. Unfortunately, variability in how cardiovascular outcomes are reported have made it difficult to ascertain their incidence and associated mortality. This is important given the growing proportion of older patients with associated frailty and multiple long-term health conditions who have surgery [9–11]. The risk of postoperative cardiovascular complications is known to be higher in patients who have pre-existing cardiovascular disease, as well as in those undergoing high-risk surgery [3].

There have been few large-scale, prospective cohort studies focusing on postoperative cardiovascular complications and their impact on postoperative mortality [7, 12]. Utilising the recently developed Standardised Endpoints for Perioperative Medicine-Core Outcome Measures for Perioperative and Anaesthetic Care (StEP-COMPAC) initiative [13], we aimed to determine the incidence of postoperative cardiovascular complications after major abdominal surgery across Europe and the impact of these complications on postoperative death.

Methods

CARDIOVASCULAR outcomes after major abdominal surgery (CASCADE) was an international, observational, multicentre, prospective cohort study across Europe, conducted according to a prespecified published protocol [6]. Any centre conducting eligible surgery in Europe was invited to participate, with prospective identification of patients by local collaborators across a pre-defined, two-week data collection window between 23 January and 1 May 2022. Consecutive adult patients (aged ≥ 18 years) undergoing a broad range of major abdominal surgical procedures were eligible (abdominal and/or pelvic visceral resection; formation or reversal of stoma; open vascular surgery; anterior abdominal wall hernia repair; or transplant surgery through any operative approach). Planned day-case procedures and those performed for traumatic indications or without visceral resection were not studied. This process collected routine anonymised data with no changes to clinical care pathways, and local principal investigators were responsible for obtaining required ethical approvals in line with local and national regulations. In the UK, this study was registered at each site as a service evaluation since no changes to clinical pathways were made and Caldicott guardian approvals were obtained before recruitment [14, 15].

Data relating to patient characteristics, peri-operative care and 30-day outcomes for each patient were collected using pre-specified case report forms. Clinically relevant covariables were selected for the purpose of adjustment for case mix. Patient characteristics recorded included: age; sex; BMI; ASA physical status; and smoking status. Other variables of interest were factors known to be associated with cardiac recovery after surgery including: comorbidities (atrial fibrillation, ischaemic heart disease, congestive heart failure, cerebrovascular disease, diabetes mellitus and chronic kidney disease); surgical urgency (elective or emergency); operative indication (benign or malignant); operative approach (open or minimally-invasive); operative contamination (clean, clean-contaminated, contaminated/ dirty); operative speciality; peri-operative SARS-CoV-2 status; critical care admission; critical care duration of stay; duration of hospital stay; and 30-day readmissions. Data were submitted and stored on secure Research Electronic Data Capture (REDCap) [16] servers hosted by the Birmingham Surgical Trials Consortium (University of Birmingham, UK), and only data collection periods with $> 95\%$ data completeness were accepted for pooled analysis.

All patients were followed up for 30 days postoperatively for cardiovascular complications and all-cause death using available medical record data. Postoperative cardiac complications were defined according to the StEP-COMPAC definition, a globally accepted benchmark established by interdisciplinary leaders in the field [13]. This standardised, composite outcome included diagnoses of the following: new-onset atrial fibrillation; myocardial events (myocardial injury, myocardial infarction, coronary revascularisation and non-fatal cardiac arrest); and thromboembolic events (deep vein thrombosis, pulmonary embolism and thromboembolic stroke) according to standard criteria (online Supporting Information Table S1).

Testing using appropriate parametric or nonparametric tests was done based on visual and statistical evaluation for normality. Categorical data were cross-tabulated, and differences in proportions were tested using χ^2 and Fisher's exact tests, as appropriate. Inter-centre variation in adjusted and unadjusted postoperative cardiovascular complications rates were visualised using funnel plots, with meta-analysis using a random-effects model applied to derive the overall median centre postoperative cardiovascular complications rate and intercentre heterogeneity (I^2 statistic). Mixed-effects multivariable logistic regression was performed to derive risk-adjusted postoperative cardiovascular complication rates, with patients clustered within their hospital (random effect). We explored the relationship between postoperative cardiovascular

complications and subsequent 30-day postoperative mortality using two approaches. First, we used mixed-effects Cox proportional hazards regression to describe the association between these outcomes, accounting for other known risk factors. Clinically plausible pre-operative and surgical variables were incorporated as fixed effects and hospital as a random effect. We included postoperative cardiovascular complications as a time-dependent covariate, and the proportionality assumption was evaluated using the Schoenfeld residuals. Final model selection performed through minimisation of the Akaike Information Criterion and maximising c-statistic. Effect estimates are presented as hazard ratios (95%CI) for time-to-event data. Second, causal inference methods were used to best negate for confounding as much as possible using counterfactual analyses [17]. This allowed simulation of a scenario where these postoperative cardiovascular complications did not occur with a resultant reduction in postoperative deaths. Inverse probability weight estimation was used to account for baseline confounding factors in terms of who did, or did not, experience a postoperative cardiovascular complication. Subsequent doubly robust estimation [18] was

performed through risk adjustment of 30-day mortality using multivariable regression, incorporating weights from inverse probability weight estimation. The average treatment effect was calculated to determine the difference in 30-day mortality if postoperative cardiovascular complications were prevented [19], with 95%CI's computed from non-parametric bootstrap procedure (25,000 bootstrap samples). To explore the effect of postoperative cardiovascular complications on 30-day mortality, we conducted further analyses to examine these sub-outcomes (new-onset atrial fibrillation; myocardial damage; and thromboembolic events). The threshold for statistical significance was $p < 0.05$. All analyses were undertaken using R version 4.1.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) with the tidyverse, finalfit, survival and WeightIt packages.

Results

In total, 445 hospitals from 29 countries across Europe participated. Of 24,246 eligible patients in the dataset undergoing major abdominal surgery, 24,203 had complete 30-day follow-up data (Fig. 1, online Supporting Information

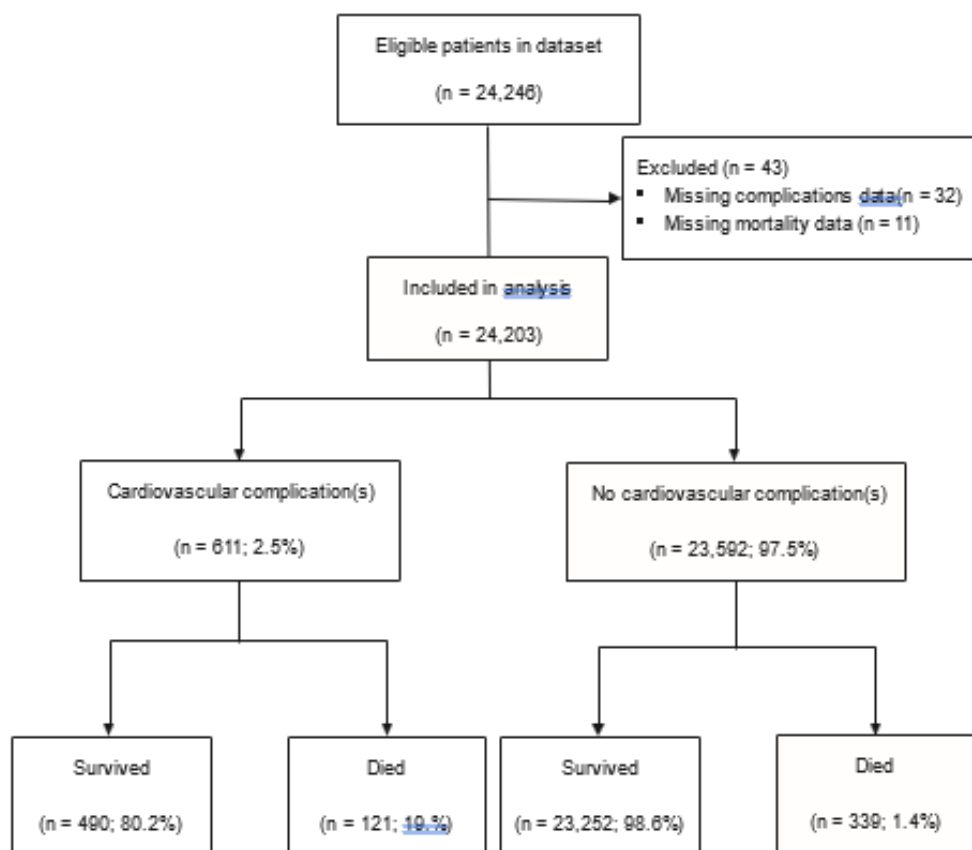


Figure 1 Study flow diagram of included patients in the CASCADE cohort study.

Table S2). Median (IQR [range]) age was 61 (24 [48–71]) y, with a third of patients classed as ASA physical status 3–4 (n = 7640, 31.6%). The most common cardiovascular comorbidities were atrial fibrillation (n = 1292, 5.3%); ischaemic heart disease (n = 1081, 4.5%); cerebrovascular disease (n = 696, 2.9%); and congestive heart failure (n = 560, 2.3%). Only 1185 (4.9%) patients were SARS-CoV-2 positive peri-operatively (Table 1). Surgical case-mix varied, with most common specialities being colorectal (n = 10,288, 42.5%), hepato-pancreato-biliary (n = 5865, 24.2%) and gynaecology (n = 3421, 14.1%). Overall, most patients underwent elective surgery (n = 17,355, 71.7%) and had minimally-invasive procedures (n = 13,895, 57.4%).

Of the 24,203 patients, 611 (2.5%) developed at least one postoperative cardiovascular complication (Fig. 2a), with the most common being new-onset atrial fibrillation (n = 273, 41.9%); pulmonary embolism (n = 121, 18.6%); and myocardial infarction (n = 76, 11.7%). Median (IQR [range]) time to developing a postoperative cardiovascular complication was 4 (8 [2–10]) days. This was consistent among individual postoperative cardiovascular complications with new-onset atrial fibrillation occurring the earliest at a median (IQR [range]) of 3 (4 [1–5]) days and deep vein thrombosis occurring the latest at 7 (13 [3–16]) days (Fig. 2b and c).

Patients who experienced postoperative cardiovascular complications were significantly older and comorbid, with higher rates of emergency surgery and open surgical approach (Table 1). Across all 445 centres, median (95%CI) postoperative cardiovascular complication rate was 2.5 (2.3– 2.7)%, with no significant inter-centre heterogeneity (I^2 (95% CI) 0.0% (0.0–12.3)) (online Supporting Information Figure S1a). This remained consistent following adjustment for case-mix using a mixed-effects logistic regression model at 2.4% (2.2–2.6) (I^2 0.0% (0.0–12.3)) (online Supporting Information Figure S1b and Table S3).

Overall 30-day postoperative mortality was 1.9% (n = 460) and this was significantly higher in patients who developed postoperative cardiovascular complications (19.8% vs. 1.4%; $p < 0.001$). Median (IQR [range]) time from onset of postoperative cardiovascular complications to death was lowest in patients suffering from myocardial infarction at 0 (0 [0–0]) days and highest in patients with atrial fibrillation and deep vein thrombosis (6 (15 [2–17]) days and 11 (4 [10–15]) days, respectively (Fig. 2d)).

The development of postoperative cardiovascular complications was associated with a higher adjusted mortality risk (hazard ratio (HR) (95%CI) 4.15 (3.14–5.48) (Fig. 3a and online Supporting Information Table S4)). On further analyses by aetiology (Fig. 3b and online Supporting Information Table S5),

there was a similar risk of death for both atrial fibrillation (HR (95%CI) 3.09 (2.12–4.49)) and thromboembolic events (HR (95%CI) 3.56 (2.32– 5.45)). However, this was significantly higher for patients who experienced a myocardial event (HR (95%CI) 11.86 (8.70–16.18)) with a 30-day mortality rate of nearly 50% (Fig. 3c and d).

The proposed causal model is reported in online Supporting Information Figure S2 and counterfactual analysis estimated that in the absence of all postoperative cardiovascular complications, an absolute risk reduction (95%CI) of 0.42% (0.32–0.52) ($p < 0.001$) in mortality would be observed (relative risk reduction 21.6%, Table 2). On sensitivity analysis by postoperative cardiovascular complications subgroup, the absence of atrial fibrillation and thromboembolic events conferred a non-significant absolute risk reduction (95%CI) in mortality (0.10% (0.00– 0.25); $p = 0.08$ and 0.08% (0.02–0.33); $p = 0.35$, respectively). However, in the absence of all myocardial events, an absolute risk reduction (95%CI) in mortality of 0.25% (0.17–0.33) ($p < 0.01$) was observed (relative risk reduction 14.4%) (Table 2).

Discussion

Over the past two decades, understanding of postoperative cardiovascular complications has been compounded by confusion over definitions of cardiac injury or complications and variability in assessment and management of patients. This international prospective cohort study including > 24,000 patients undergoing major abdominal surgery across Europe highlighted that postoperative cardiovascular complications occur infrequently, but when they do occur this happens principally in the early postoperative period. They may have a causal role in postoperative death, with up to 1 in 5 deaths estimated to be avoidable if these can be prevented. Although atrial fibrillation and thromboembolic events are significant contributors to mortality, myocardial events pose the greatest risk of postoperative death.

Previous studies have reported postoperative cardiovascular complications rates ranging from 2% to 35% [7, 8, 13, 20, 21]. This wide range reflects heterogeneity in definitions of these complications used in previous cohort studies and randomised trials, making interpretation of the true incidence challenging. This includes different definitions for postoperative myocardial injury since there is a lack of an acceptable universal definition. For instance, previous cohort studies have used myocardial injury after non-cardiac surgery (MINS), with a postoperative peak troponin T (TnT) ≥ 0.04 ng.ml⁻¹ with evidence of ischaemia [22]. This contrasts

Table 1 Baseline patient- and operative-level characteristics according to postoperative cardiovascular complication status. Values are median (IQR [range]) or number (proportion).

		All patients	Postoperative complications	cardiovascular	pvalue
		Total	Yes		
		n = 24,203	No n = 23,592	n = 611	
Patient factors					
Age; y		61 (23 [48–71])	60 (24 [47–71])	72 (16 [63–79])	< 0.001
Sex	Male	11,431 (47.2%)	11,080 (47.0%)	351 (57.4%)	< 0.001
	Female	12,772 (52.8%)	12,512 (53.0%)	260 (42.6%)	
ASA physical status	1–2	15,945 (65.9%)	15,717 (66.6%)	228 (37.3%)	< 0.001
	3–4	7640 (31.6%)	7271 (30.8%)	369 (60.4%)	
	Missing	618 (2.6%)	604 (2.6%)	14 (2.3%)	
BMI; kg·m ⁻²	18.5	564 (2.3%)	542 (2.3%)	22 (3.6%)	0.295
	24.9	8151 (33.7%)	7954 (33.7%)	197 (32.2%)	
	< 18.5–	7968 (32.9%)	7760 (32.9%)	208 (34.0%)	
	25–				
	30–				
	≥ 29.9				
	39.9	5034 (20.8%)	4908 (20.8%)	126 (20.6%)	
	40	671 (2.8%)	653 (2.8%)	18 (2.9%)	
Missing	1815 (7.5%)	1775 (7.5%)	40 (6.5%)		
Smoking status	Not current	16,189 (66.9%)	15,768 (66.8%)	421 (68.9%)	0.348
	Current	4493 (18.6%)	4388 (18.6%)	105 (17.2%)	
	Missing	3521 (14.5%)	3436 (14.6%)	85 (13.9%)	
Ischaemic heart disease	No	23,122 (95.5%)	22,572 (95.7%)	550 (90.0%)	< 0.001
	Yes	1081 (4.5%)	1020 (4.3%)	61 (10.0%)	
Congestive heart failure	No	23,643 (97.7%)	23,072 (97.8%)	571 (93.5%)	< 0.001
	Yes	560 (2.3%)	520 (2.2%)	40 (6.5%)	
Cerebrovascular disease	No	23,507 (97.1%)	22,927 (97.2%)	580 (94.9%)	0.002
	Yes	696 (2.9%)	665 (2.8%)	31 (5.1%)	
Atrial fibrillation	No	22,911 (94.7%)	22,374 (94.8%)	537 (87.9%)	< 0.001
	Yes	1292 (5.3%)	1218 (5.2%)	74 (12.1%)	
Chronic kidney disease	None	19,983 (82.6%)	19,535 (82.8%)	448 (73.3%)	< 0.001
	Stage 1–2	2680 (11.1%)	2593 (11.0%)	87 (14.2%)	
	Stage 3–5	1536 (6.3%)	1460 (6.2%)	76 (12.4%)	
	Missing	4 (<0.1%)	4 (<0.1%)	0	
Respiratory disease	No	21,805 (90.1%)	21,335 (90.4%)	470 (76.9%)	< 0.001
	Yes	2398 (9.9%)	2257 (9.6%)	141 (23.1%)	

Diabetesmellitus	None	20,477 (84.6%)	20,004 (84.8%)	473 (77.4%)	< 0.001
	NIDDM	2902 (12.0%)	2800(11.9%)	102 (16.7%)	
	IDDM	819 (3.4%)	783 (3.3%)	36 (5.9%)	
	Missing	5 (<0.1%)	5(<0.1%)	0	
SARS-COV-2 status	Negative	22,946 (94.8%)	22,388 (94.9%)	558 (91.3%)	< 0.001
	Positive	1185 (4.9%)	1133(4.8%)	52 (8.5%)	
	Missing	72 (0.3%)	71 (0.3%)	1 (0.2%)	
Surgicalfactors					
Surgicalurgency	Elective	17,355 (71.7%)	17,017 (72.1%)	338 (55.3%)	< 0.001
	Emergency	6841 (28.3%)	6568(27.8%)	273 (44.7%)	
	Missing	7 (<0.1%)	7(<0.1%)	0	

(continued)

Table 1 (continued)

		All patients	Postoperative complications	cardiovascular	pvalue
		Total	Yes		
		n = 24,203	No n = 23,592	n = 611	
Surgical indication	Benign	14,391 (59.5%)	14,095 (59.7%)	296 (48.4%)	< 0.001
	Malignant	9794 (40.5%)	9479(40.2%)	315 (51.6%)	
	Missing	18 (0.1%)	18 (0.1%)	0	
Surgical approach	Minimally invasive	13,895 (57.4%)	13,693 (58.0%)	202 (33.1%)	
	Open	10,305 (42.6%)	9896(41.9%)	409 (66.9%)	
	Missing	3 (<0.1%)	3(<0.1%)	0	
Surgical contamination	Clean	10,004 (41.3%)	9816(41.6%)		< 0.001
	Contaminated – clean	188 (0.8%)	188 (0.8%)	0	
	Contaminated – dirty	188 (30.8%)	188 (30.8%)	0	
	Clean – contaminated	12,264 (50.7%)	11,950 (50.7%)	314 (51.4%)	
	Missing	31 (0.1%)	31 (0.1%)	0	
Surgical speciality	Gynaecology	3421 (14.1%)	3395(14.4%)	26 (4.3%)	< 0.001
	Urology	1796 (7.4%)	1770(7.5%)	26 (4.3%)	
	Upper GI	1687 (7.0%)	1597(6.8%)	90 (14.7%)	
	Lower GI	10,288 (42.5%)	9999(42.4%)	289 (47.3%)	
	Hepatobiliary	5865 (24.2%)	5750(24.4%)	115 (18.8%)	
	Transplant	524 (2.2%)	501 (2.1%)	23 (3.8%)	
	Vascular	307 (1.3%)	278 (1.2%)	29 (4.7%)	
	Other	315 (1.3%)	302 (1.3%)	13 (2.1%)	

NIDDM, non-insulin-dependent diabetes mellitus; IDDM, insulin-dependent diabetes mellitus; GI, gastrointestinal.

with the definition used in the present study, defined according to the StEP-COMPAC definitions of detection of an elevated TnT value above the 99th percentile of upper range limit. In addition, there is limited guidance regarding sampling frequency and inconsistencies, which can further precipitate variations in the incidence of MINS captured by studies. For example, a shorter duration of monitoring and troponin sampling could lead to events being missed.

In our patient cohort, postoperative cardiovascular complications had a significant causal role in postoperative death, with up to 1 in 5 deaths estimated to be avoidable if these could be prevented; this potential causal relationship has not been reported to date. Studies have only reported associations of postoperative cardiovascular complications with a 30-day

mortality rate of up to 17% [7, 23, 24]. The VISION study, including > 40,000 patients across 28 centres in 14 countries, showed MINS was attributed to 17% of postoperative deaths [7]. The differences between the VISION study and our data may reflect changes in the profile of patients undergoing surgery, where those in the present study had higher rates of multiple long-term conditions and were older. The impact of postoperative cardiovascular complications persists with follow-up studies showing recurrent myocardial injury/infarction, congestive heart failure, serious arrhythmia (e.g. cardiac arrest) and increased mortality risk 1 year after surgery [8, 21, 22, 25].

The role of these postoperative cardiovascular complications in the causal pathway of deaths remains unclear. Cardiovascular complications may be a marker of physiological frailty

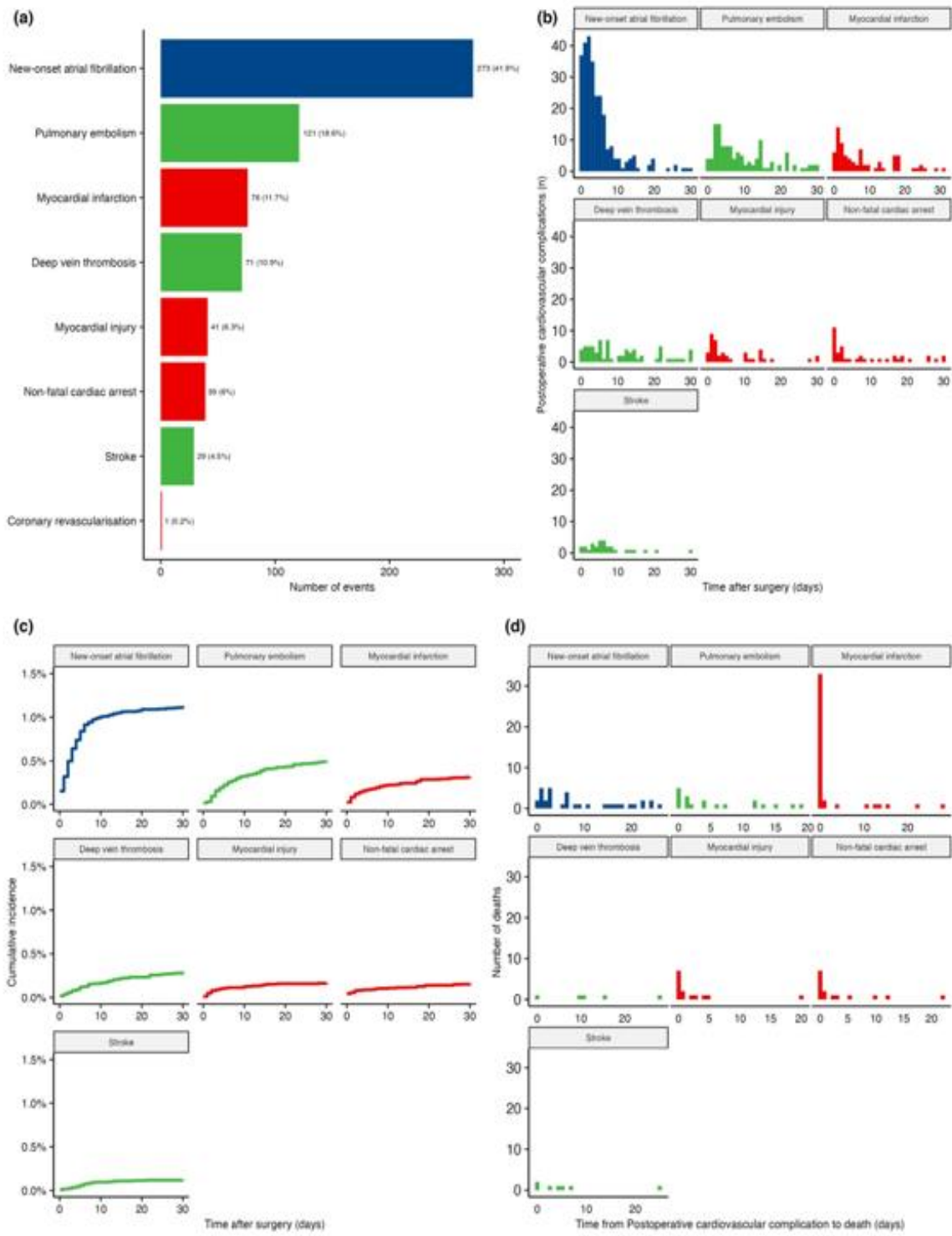


Figure 2 Incidence (a), time of onset after surgery (b), cumulative incidence (c) and time from onset to death of individual postoperative cardiac complications in patients undergoing major abdominal surgery (d). Blue, new-onset atrial fibrillation; green, thromboembolic event; red, myocardial event.

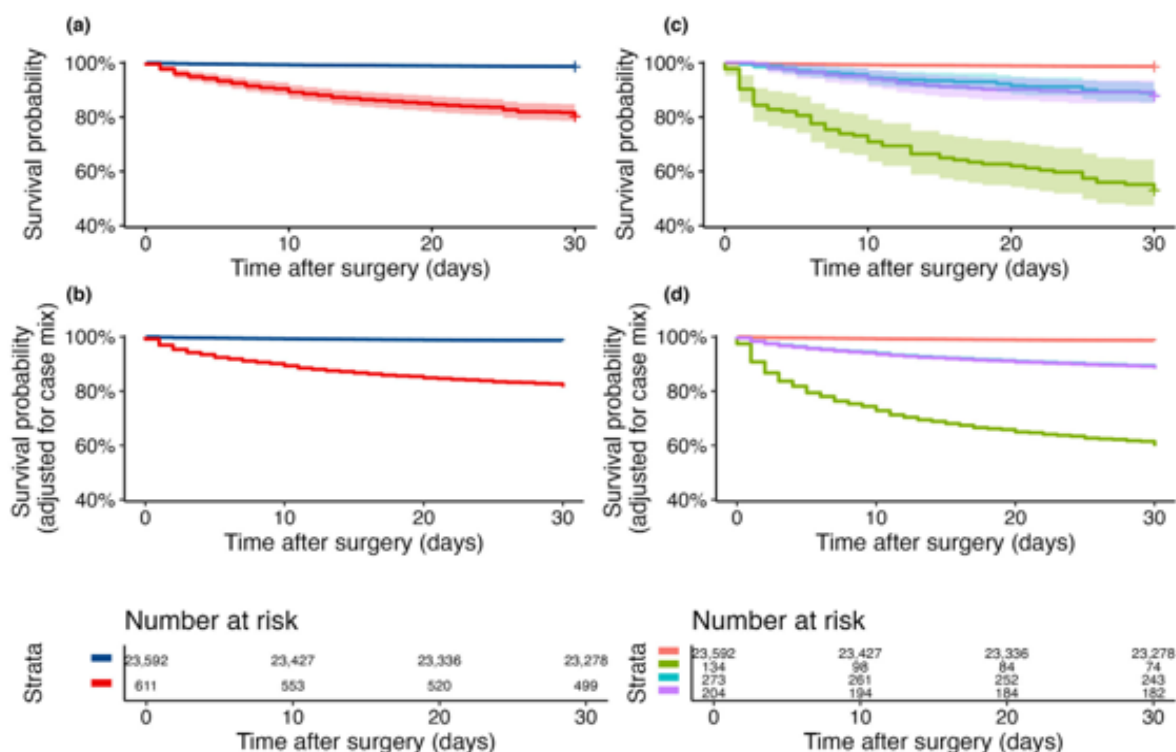


Figure 3 Kaplan-Meier survival curves of survival data in relation to postoperative cardiovascular complications, with follow-up duration of 30 days after major abdominal surgery. (a) Unadjusted Kaplan-Meier survival estimates by postoperative cardiovascular complications; (b) adjusted Kaplan-Meier survival estimates by postoperative cardiovascular complications; (c) unadjusted Kaplan-Meier survival estimates by postoperative cardiovascular complications subgroup and (d) adjusted Kaplan-Meier survival estimates by postoperative cardiovascular complications subgroup. Blue, no postoperative cardiovascular complications; red, postoperative cardiovascular complications; orange, no postoperative cardiovascular complications; green, myocardial event; light blue, new-onset atrial fibrillation; purple, thromboembolic event.

change to clinical care pathways. It is well established that new-onset atrial fibrillation, myocardial injury and venous thromboembolism in particular are underdiagnosed due to frequent lack of routine testing of troponin levels [3]. Therefore, while the reported rates of postoperative cardiovascular complications may be an underestimation, the most clinically significant complications would be expected to be captured. Nonetheless, it is possible that a proportion of postoperative deaths may be due to undiagnosed postoperative cardiovascular complications and so the contribution to postoperative mortality may be even higher. Second, results of the study are limited to only participating countries in Europe and may not be generalisable to centres from

low/middle-income countries or non-participating high-income countries.

This cohort study did not collect data for all possible risk factors or other specific postoperative complications which may also contribute to death, as data were restricted to what was routinely recorded and practical to be collected across international health systems. Finally, since the data were collected during the COVID-19 pandemic, it remains unclear if this may have had an impact on the results. Further analyses of the dataset will be undertaken to explore the role of perioperative anaemia and prevalence of multimorbidity in patients undergoing major abdominal surgery and their impact on postoperative major complications.

This study has important implications. First, it has established the growing scale and impact of postoperative cardiovascular complications on mortality in patients undergoing major abdominal surgery. This is important as we move towards an era of increasingly complex surgery performed on patients with frailty who may also have multiple long-term conditions [26]. Second, findings from this study can be used to inform the design of future interventional trials to reduce postoperative cardiovascular complications through complex trial designs involving routine risk stratification, input across multidisciplinary

Table 2 Summary of mixed-effects multivariable Cox proportional hazards regression models and counterfactual analysis of postoperative cardiovascular complications and postoperative death within 30 days of surgery, by outcome subgroup. Values are number proportion, hazard ratio (95%CI) and risk reduction (95%CI).

	30-day mortality	Association with 30-day mortality rate		Treatment effect on 30-day mortality		
		Unadjusted hazard ratio	Adjusted hazard ratio	Absolute risk reduction	Relative reduction	reduction
All postoperative cardiovascular complications	121/611 (19.8%)	11.54 (8.91–14.95)*	4.15 (3.14–5.48)*	0.42% (0.32–0.52)*		21.6%
Subgroup by type of complication						
New-onset atrial fibrillation	33/273 (12.1%)	8.79 (6.15–12.57)*	3.09 (2.12–4.49)*	0.10% (0.00–0.25)		6.5%
Myocardial event	63/134 (47.0%)	44.33 (33.87–58.04)*	11.86 (8.70–16.18)*	0.25% (0.17–0.33)*		14.4%
Thromboembolic event	25/204 (12.3%)	8.97 (5.98–13.47)*	3.56 (2.32–5.45)*	0.08% (0.02–0.33)		13.0%

Variables adjusted for in the model are: age; sex; BMI; presence of multiple long-term health conditions and operative factors such as urgency, indication, approach (open or minimally invasive); contamination (clean; clean – contaminated; contaminated – dirty) and speciality.

*p < 0.001.

teams and routine surveillance. Finally, the evidence base for the scale of postoperative cardiovascular complications in low/middle-income countries is limited, highlighting the need for a future cohort study to better understand the impact of postoperative cardiovascular complications in these countries.

Postoperative cardiac complications remain an urgent clinical concern that needs to be addressed, especially with the rising rates of multimorbidity and cardiovascular disease of patients undergoing surgery. As the capacity of surgical services is expanded over the next decade to meet the growing demands in healthcare systems worldwide, an urgent clinical need exists to better identify risk reduction strategies to reduce rates and impact of postoperative cardiovascular complications on patients undergoing major surgery. This is particularly important for patients with myocardial disease; the development of validated prediction tools that are clinically relevant in a global context is a research priority.

Acknowledgements

The Student Audit and Research in Surgery collaborative is supported by a strategic partnership with the British Journal of Surgery Society and sponsored by the Royal College of Surgeons of Edinburgh. The funders of the study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report. Full data are not available to be shared due to data protection issues, however, the corresponding author is happy to be contacted. No other competing interests declared.

References

1. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, Haynes AB, Lipsitz SR, Berry WR, Gawande AA. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet* 2008; 372: 139–44.
2. Nepogodiev D, Martin J, Biccard B, et al. Global burden of postoperative death. *Lancet* 2019; 393: 401.
3. Devereaux PJ, Sessler DI. Cardiac complications in patients undergoing major noncardiac surgery. *New England Journal of Medicine* 2015; 373: 2258–69.
4. Fowler AJ, Abbott TEF, Prowle J, Pearse RM. Age of patients undergoing surgery. *British Journal of Surgery* 2019; 106: 1012–8.
5. Abbott TEF, Fowler AJ, Dobbs TD, Harrison EM, Gillies MA, Pearse RM. Frequency of surgical treatment and related hospital procedures in the UK: a national ecological study using hospital episode statistics. *British Journal of Anaesthesia* 2017; 119: 249–57.
6. Student A, Research in Surgery C, European Surgical C. Cardiovascular outcomes after major abdominal surgery: study protocol for a multicentre, observational, prospective, international audit of postoperative cardiac complications after major abdominal surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2022; 128: e324–7.
7. Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation Study I, Spence J, LeManach Y, et al. Association between complications and death within 30 days after noncardiac surgery. *Canadian Medical Association Journal* 2019; 191: E830–7.
8. Puelacher C, Lurati Buse G, Seeberger D, et al. Perioperative myocardial injury after noncardiac surgery: incidence, mortality, and characterization. *Circulation* 2018; 137: 1221–32.
9. Rosen CB, Roberts SE, Wirtalla CJ, et al. Analyzing impact of multimorbidity on long-term outcomes after emergency general

- surgery: a retrospective observational cohort study. *Journal of the American College of Surgeons* 2022; 235: 724–35.
10. Hewitt J, Carter B, McCarthy K, et al. Frailty predicts mortality in all emergency surgical admissions regardless of age. An observational study. *Age Ageing* 2019; 48: 388–94.
 11. Parmar KL, Law J, Carter B, et al. Frailty in older patients undergoing emergency laparotomy: results from the UK observational emergency laparotomy and frailty (ELF) study. *Annals of Surgery* 2019; 273: 709–18.
 12. Wijeyesundera DN, Pearse RM, Shulman MA, et al. Assessment of functional capacity before major non-cardiac surgery: an international, prospective cohort study. *Lancet* 2018; 391: 2631–40.
 13. Beattie WS, Lalu M, Bocock M, et al. Systematic review and consensus definitions for the Standardized Endpoints in Perioperative Medicine (STEP) initiative: cardiovascular outcomes. *British Journal of Anaesthesia* 2021; 126: 56–66.
 14. STARSurg Collaborative. Impact of postoperative non-steroidal anti-inflammatory drugs on adverse events after gastrointestinal surgery. *British Journal of Surgery* 2014; 101: 1413–23.
 15. STARSurg Collaborative. Prognostic model to predict postoperative acute kidney injury in patients undergoing major gastrointestinal surgery based on a national prospective observational cohort study. *BJS Open* 2018; 2: 400–10.
 16. Harris PA, Taylor R, Minor BL, et al. The REDCap consortium: building an international community of software platform partners. *Journal of Biomedical Informatics* 2019; 95: 103208.
 17. Hoffer M. Causal inference based on counterfactuals. *BMC Medical Research Methodology* 2005; 5: 28.
 18. Funk MJ, Westreich D, Wiesen C, Sturmer T, Brookhart MA, Davidian M. Doubly robust estimation of causal effects. *American Journal of Epidemiology* 2011; 173: 761–7.
 19. Matsouaka RA, Liu Y, Zhou Y. Variance estimation for the average treatment effects on the treated and on the controls. *Statistical Methods in Medical Research* 2023; 32: 389–403.
 20. Ruetzler K, Smilowitz NR, Berger JS, et al. Diagnosis and management of patients with myocardial injury after noncardiac surgery: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021; 144: e287–305.
 21. Writing Committee for the VSI, Devereaux PJ, Biccari BM, et al. Association of postoperative high-sensitivity troponin levels with myocardial injury and 30-Day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 2017; 317: 1642–51.
 22. Botto F, Alonso-Coello P, Chan MT, et al. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology* 2014; 120: 564–78.
 23. Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, et al. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *Lancet* 2012; 380: 1059–65.
 24. Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *New England Journal of Medicine* 2014; 370: 1494–503.
 25. Levy M, Heels-Ansell D, Hiralal R, et al. Prognostic value of troponin and creatine kinase muscle and brain isoenzyme measurement after noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology* 2011; 114: 796–806.
 26. Kane AD, Soar J, Armstrong RA, et al. Patient characteristics, anaesthetic workload and techniques in the UK: an analysis from the 7th National Audit Project (NAP7) activity survey. *Anaesthesia* 2023; 78: 677–83.

Supporting Information

Additional supporting information may be found online via the journal website.

Appendix S1. STARSurg and EuroSurg collaborators.

Figure S1. International variation in the unadjusted and adjusted rates of postoperative cardiovascular complications.

Figure S2. Causal model linking the postoperative cardiac complications and 30-day mortality.

Table S1. Summary of definitions used for postoperative cardiovascular complications after major abdominal surgery.

Table S2. Patient data submitted and hospitals involved in the CASCADE cohort study by country.

Table S3. Mixed-effects multivariable logistic regression models of postoperative cardiovascular complications within 30 days of surgery.

Table S4. Univariate and mixed-effects multivariate Cox proportional hazards regression analysis of association between postoperative cardiovascular complications and 30-day postoperative mortality.

Table S5. Univariate and mixed-effects multivariate Cox proportional hazards regression analysis of association between postoperative cardiovascular complication subgroups and 30-day postoperative mortality.