



Gdański Uniwersytet Medyczny
Wydział Lekarski

Wojciech Karolak

**Pomostowanie tętnic wieńcowych - poszukiwanie najlepszych technik chirurgicznej
rewaskularyzacji ze szczególnym uwzględnieniem młodych chorych**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: dr hab. n. med. Rafał Pawlaczyk

Katedra i Klinika Kardiochirurgii i Chirurgii Naczyniowej
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Gdańsk 2019

PODZIĘKOWANIA

Pragnę podziękować wszystkim bez których niniejsza praca nie mogłaby powstać

Promotorowi – dr hab. Rafałowi Pawlaczykowi

za opiekę merytoryczną,
wsparcie i ogrom czasu poświęcony na dyskusję i poprawki

Kierownikowi Kliniki - Prof. dr hab. Janowi Rogowskiemu

za godne przyjęcie do Kliniki i wsparcie rozwojowe

wszystkim pacjentom których spotkałem na mojej drodze klinicznej

to zaszczyt im pomagać

Żonie Joannie i córce Julii

za wsparcie i miłość na co dzień,
wrozumiałość i umożliwienie poświęcenia czasu mojej kardiologii

SPIS TRESCI

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW	4
WYKAZ PRAC WCHODZĄCYCH W SKŁAD ROZPRAWY	5
STRESZCZENIE	
Wprowadzenie	6
Cele pracy	10
Omówienie publikacji wchodzących w skład rozprawy	11
Wnioski	17
SUMMARY	
Introduction	18
The aims of the doctoral dissertation	22
The overview of publications which are part of this doctoral dissertation	23
Conclusion	29
PIŚMIENNICTWO	30
PUBLIKACJE WCHODZĄCE W SKŁAD ROZPRAWY	35

WYKAZ STOSOWANYCH SKROTOW

CVD – choroby układu sercowo-naczyniowego (*ang. cardiovascular disease*)

CAD – choroba wieńcowa (*ang. coronary artery disease*)

PTCA – przezskórna angioplastyka naczyń wieńcowych (*ang. percutaneous transluminal coronary angioplasty*)

PCI – przezskórna interwencja wieńcowa (*ang. percutaneous coronary intervention*)

CABG – przeszłowanie naczyń wieńcowych (*ang. coronary artery bypass grafting*)

on-pump CABG – przeszłowanie naczyń wieńcowych z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego (*ang. on-pump coronary artery bypass grafting*)

off-pump CABG – przeszłowanie naczyń wieńcowych bez użycia krążenia pozaustrojowego (*ang. off-pump coronary artery bypass grafting*)

ESC – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (*ang. European Society of Cardiology*)

EACTS – Europejskie Towarzystwo Kardio-Torakochirurgów (*ang. European Association of Cardio-Thoracic Surgery*)

CPB – krążenie pozaustrojowe (*ang. cardiopulmonary bypass*)

RCT – badanie randomizowane (*ang. randomized controlled trial*)

OR – iloraz szans (*ang. odds ratio*)

CI – przedział ufności (*ang. confidence interval*)

EF – frakcja wyrzutowa (*ang. ejection fraction*)

UA – niestabilna dławica piersiowa (*ang. unstable angina*)

CHF – zastoinowa niewydolność serca (*ang. congestive heart failure*)

HR – współczynnik ryzyka (*ang. hazard ratio*)

ISMICS – Międzynarodowe Towarzystwo Małoinwazyjnej Kardio-Torakochirurgii (*ang. International Society of Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery*)

LOE – poziom dowodu (*ang. level of evidence*)

AF – migotanie przedsionków (*ang. atrial fibrillation*)

LAD – gałąź przednia zstępująca lewej tętnicy wieńcowej (*ang. left anterior descending artery*)

WYKAZ PRAC WCHODZĄCYCH W SKŁAD ROZPRAWY

1. Karolak W, Hirsch G, Buth K and Legare JF. Medium-term outcomes of coronary artery bypass graft surgery on pump versus off pump: Results from a randomized controlled trial. American Heart Journal 2007;153:689-695.

Czasopismo umieszczone na Liście Filadelfijskiej, wskaźnik Impact Factor: **3.649**

Punktacja ministerstwa: **24.000**

2. Trzeciak P, Karolak W, Gąsior M, Zembala M. In-hospital and long-term outcomes of coronary artery bypass graft surgery in patients ≤ 45 years of age and older (from the KROK Registry). Kardiologia Pol. 2017;75:884-892.

Czasopismo umieszczone na Liście Filadelfijskiej, wskaźnik Impact Factor: **1.341**

Punktacja ministerstwa: **15.000**

3. Trzeciak P, Zembala M, Desperak P, Karolak W, Zembala M, Gąsior M. Comparison of isolated primary CABG in two successive decades in patients under 40 years of age. Heart Surg Forum. 2016; 19(3):139-44.

Czasopismo umieszczone na Liście Filadelfijskiej, wskaźnik Impact Factor: **0.355**

Punktacja ministerstwa: **15.000**

Łączny **IMPACT FACTOR** prezentowanych prac: **5.345**

WPROWADZENIE

Choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD – cardiovascular disease) są główną przyczyną śmierci w populacjach krajów wysoko rozwiniętych. Dane literaturowe wskazują, że 29,6% zgonów na całym świecie spowodowanych jest przez CVD, jest to dwa razy więcej niż szacowany odsetek zgonów z przyczyn onkologicznych.^{1,2} Według analizowanego w wyżej wymienionych publikacjach materiału, w Europie z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego umiera rocznie 4 miliony ludzi, co stanowi 46% wszystkich zgonów. Opracowanie Nicolsa pokazuje, że choroba wieńcowa (CAD – coronary artery disease) odpowiada za około 20% przypadków śmierci, wśród wszystkich spowodowanych przez choroby układu sercowo-naczyniowego.¹ Klasyczna choroba niedokrwienna serca związana jest z postępującym procesem miażdżycowego zwężania tętnic wieńcowych. Doprowadza ona do pojawiania się objawów dławicowych, zawału mięśnia sercowego, uszkodzenia funkcji mechanicznej serca, zaburzeń rytmu i w konsekwencji może zakończyć się śmiercią chorego. Dokładna diagnoza choroby wieńcowej wymaga wykonania koronarografii (podania kontrastu selektywnie do tętnic wieńcowych), dzięki czemu możemy stwierdzić jak rozległe i jak ciasne są zmiany zwężające w naczyniach serca. Znajomość anatomii zmian pozwala bowiem ocenić zagrożenia oraz optymalnie wybrać sposób terapii.

W wielu sytuacjach leczenie CAD może być zachowawcze, jednak często warto zastosować metody interwencyjne, mające na celu poprawę napływu utlenowanej krwi, czyli rewaskularyzację serca. Kardiolodzy interwencyjni proponują zabiegi angioplastyki naczyń wieńcowych (znane jako PTCA lub PCI). Polegają one na wprowadzeniu cewników do zwężonych naczyń, poszerzenia ich przy pomocy balonu rozprężanego pod wysokim ciśnieniem i implantacji stentu, którego rusztowanie ma zabezpieczyć naczynie przed powstaniem nowego zwężenia. Metoda ta jest małoinwazyjna – wymaga tylko nakłucia tętnicy w znieczuleniu miejscowym, ale ma istotne ograniczenia nie pozwalające na jej zastosowanie w przypadku zbyt skomplikowanych anatomicznie zwężeń.

Opcja chirurgiczna rewaskularyzacji mięśnia sercowego to przeszłowanie tętnic wieńcowych (CABG), jest znacznie bardziej inwazyjna.³⁸ Wymaga znieczulenia ogólnego, otwarcia klatki piersiowej, pobrania własnego materiału na pomosty, często zastosowania krążenia pozaustrojowego i manipulacji chirurgicznej w obrębie aorty wstępującej w celu zespolenia z tętnicą główną przęseł omijających zwężenia. Mimo tych niedogodności, pozostaje ważnym sposobem leczenia. Broni się dobrymi wynikami odległymi, mimo że stosowana jest głównie u chorych z bardziej zaawansowanymi zmianami w naczyniach wieńcowych.

Obie metody: angioplastyka i chirurgia, mogą się wzajemnie uzupełnić, czasami wręcz planowo są wdrażane jako leczenie hybrydowe. Rewaskularyzacja naczyń wieńcowych to niewątpliwie przykład

dużego sukcesu współczesnej medycyny. Pozwala na cofnięcie się dolegliwości dławicowych, poprawia komfort życia i u wielu chorych wydłuża czas życia. Wyniki rewaskularyzacji serca są przedmiotem bardzo wielu doniesień naukowych,³⁹ dane z publikacji są ciągle analizowane i służą towarzystwom naukowym takim jak: ECS (Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne), czy EACTS (Europejskie Towarzystwo Kardio-Torakochirurgów) w edycji zaleceń dotyczących optymalnego leczenia chorych. Od lat sugerowane jest organizowanie spotkań kardiologów i kardiochirurgów (Heart Team) w celu wspólnego podejmowania jak najlepszych decyzji terapeutycznych.³

Pacjent dla którego wybrano rewaskularyzację chirurgiczną, może być operowany z zastosowaniem kilku technik wykonywania przeszć naczyńiowych. Dwie najczęściej wybierane to: pomostowanie na zatrzymanym sercu (z użyciem krążenia pozaustrojowego - *on-pump* CABG), oraz pomostowanie na bijącym sercu (bez użycia krążenia pozaustrojowego – *off-pump* CABG). Technika *off-pump* jest możliwa dzięki wykorzystaniu stabilizatorów powierzchni serca, bardzo ograniczających poruszanie się skurczowe segmentów serca, do których chirurg zamierza wszyć pomost. Dodatkowo można stosować czasowo zakładane tzw. shunt-y wewnątrzwieńcowe, zabezpieczające przepływ w naczyniu w czasie szycia zespolenia z otwartą tętnicą wieńcową. Technika *on-pump* polega na podłączeniu sztucznego płuco-serca do krwioobiegu chorego. Kaniula żylna odbiera nieutlenowaną krew z prawego przedsionka, pompa wymusza jej przepływ przez oksygenator, z niego utlenowana już krew podawana jest do aorty pacjenta. Ten system krążenia pozaustrojowego umożliwia bezpieczne wyłączenie serca, jego ułożenie na wszystkich możliwych płaszczyznach i precyzyjne wykonanie zespoć naczyńiowych na całkowicie nieruchomych naczyniach wieńcowych. W środowisku kardiochirurgicznym długo dyskutowano nad wadami i zaletami powyżej opisywanych metod, wręcz nie sposób zacytować wszystkich publikacji poświęconych niniejszemu tematowi. Jednak najważniejsze dla decyzji jaką z powyższych metod wybrać, powinno być z jednej strony zapewnienie niskiego ryzyka okołoperacyjnego, z drugiej zaś uzyskanie jak najlepszych wyników odległych.

Ostatnio Smart i współpracownicy opublikowali przegląd piśmiennictwa i metaanalizę dotyczącą odległych wyników operacji pomostowania tętnic wieńcowych metodą *on-pump* i *off-pump*.⁴ Włączono do niej 6 randomizowanych badań, które raportowały wyniki dłuższe niż 4-letnie.⁵⁻¹⁰ Analiza wykazała, że szansa wystąpienia zgonu odległego była istotnie większa w grupie *off-pump* (iloraz szans =1,16; dla 95% przedziału ufności 1,04-1,18; p=0,03). Zauważono w wielu pracach, że podczas operacji bez krążenia pozaustrojowego, chirurg wykonuje mniej zespoć wieńcowych (tzw. niepełna rewaskularyzacja). Autorzy są również zgodni co do tego, że jakość wykonanego zespolenia naczyniowego, jest gorsza gdy chirurg wykonuje je na bijącym sercu. Dwa największe wieloośrodkowe randomizowane badania w tej dziedzinie CORONARY i ROOBY wykazały gorszą wczesną drożność pomostów wykonanych metodą

off-pump, oraz większą liczbę konieczności wczesnych rewaskularyzacji w tej grupie. Jednakże w odległym okresie obserwacji różnice pomiędzy badanymi grupami w tych kwestiach nie były istotne, podobnie jak obserwowane częstości nawrotu dławicy, zawałów serca i udarów mózgu.

Podobne wnioski wyciągnęli autorzy dużych retrospektywnych badań kohortowych. Chikwe i współpracownicy dokonali analizy bazy danych ponad 22 000 chorych operowanych w stanie New Jersey.¹⁷ Wykazali, że operowani *off-pump* charakteryzowali się wyższą 10-letnią śmiertelnością (33,4 vs 29,6%) współczynnik ryzyka 1,11; przedział ufności 95% 1,06-1,23; $p=0,006$. Odnotowali, że operowani *off-pump* wymagali częściej ponownej rewaskularyzacji w ciągu 10 lat obserwacji (15,4 vs 14,0%, współczynnik ryzyka 1,17; przedział ufności 95% 1,01-1,37; $p=0,048$).

Przełożyło się to na stanowisko ISMICS (International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery - Międzynarodowe Towarzystwo Małoinwazyjnej Kardio-Torakochirurgii), że procedury *off-pump* związane są z niepełną rewaskularyzacją, gorszą drożnością pomostów i związaną z nimi koniecznością reinterwencji wieńcowych. Powyższe ustalenia oraz odnotowywana w wielu badaniach większa 5-letnia śmiertelność po operacjach *off-pump* uzyskało konsensus ISMICS poziom dowodu A, klasa zaleceń IIb.¹⁸ Potwierdzać to może ostatnie doniesienie Benedetto, który wykazał że rewaskularyzacja bez krążenia pozaustrojowego wiąże się z wyższą śmiertelnością odległą, jeśli choć jedno z terytoriów wieńcowych nie było pomostowane.

Argumentami zwolenników pomostowania *off-pump* są: uniknięcie krążenia pozaustrojowego i istotne ograniczenie a czasami całkowita rezygnacja z manipulacji na aorcie wstępującej. Wiadomo, że krążenie pozaustrojowe uruchamia reakcję zapalną, aktywuje kaskadę układu dopełniacza, aktywuje neutrofile i doprowadza do uwolnienia endotoksyn.^{22,23,31} Popularność pomostowania *off-pump* była powodowana chęcią uniknięcia tych zjawisk. Dodatkowo zabiegi bez krążenia, można wykonywać bez konieczności jakiegokolwiek manipulacji na aorcie. W dużej meta-analizie Misfeld i współautorzy analizowali wyniki uzyskane u ponad 11000 operowanych.⁴³ Wykazali oni, że u chorych ze zwiększonym ryzykiem powikłań neurologicznych, operacje bez dotykania aorty cechują się statystycznie znamienne niższym odsetkiem udarów. Badacze podejrzewali też, że zabiegi *off-pump* ze względu na ograniczenie efektu prozapalnego, będą cechowały się niższym odsetkiem pooperacyjnych epizodów migotania przedsionków. Jednak zarówno badania randomizowane, jak i kohortowe nie wykazały różnic w tym zakresie pomiędzy operacjami *on* i *off-pump*.²⁴ Jak już wspomniano powyżej, działania chirurgiczne na aorcie wstępującej (kaniulacja, klemowanie) i związane z nimi ryzyko uwolnienia materiału zatorowego, mogą doprowadzić do powikłań neurologicznych. Liczne prace potwierdzają istotną redukcję wczesnych powikłań neurologicznych, u chorych operowanych *off-pump*, zwłaszcza jeśli procedurę wykonano całkowicie bez dotykania aorty (ang. *non-touch-aorta CABG*). Jednak w odległym okresie obserwacji

w wieloośrodkowych badaniach randomizowanych nie stwierdza się istotnych różnic w częstości występowania udarów mózgu pomiędzy grupami chorych operowanych metodą *on-pump* i *off-pump*.^{20,28} Badania neuro-psychologiczne pokazują pewne różnice na korzyść operowanych bez krążenia, ale autorzy konkludują, że nie są one duże i nie mają istotnego wpływu na efekty kliniczne leczenia.²¹ Towarzystwo ISMICS zauważa zmniejszenie ilości wczesnych udarów (do 30 dni) po operacjach *off-pump* (poziom dowodu A), jednocześnie zauważa, że ilość udarów rok po zabiegach *on-pump* i *off-pump* nie różni się istotnie (poziom dowodu A).

Rozważając wczesne ryzyko okołooperacyjne i odległe korzyści będące skutkami dwóch omawianych technik chirurgicznej rewaskularyzacji mięśnia sercowego, sygnalizuję konieczność indywidualnego podejścia do operowanych chorych jako ważny, wspólny cel publikacji składających się na pracę doktorską. Pacjentom młodym i bardzo młodym, u których leczymy chorobę wieńcową należy zaoferować procedurę zapewniającą nie tylko niskie ryzyko powikłań wczesnych, ale przede wszystkim jak najlepsze wyniki odległe.^{15,16} Podsumowując wiele prac opublikowanych w czasie trwającej blisko 40 lat debaty „*on-pump* czy *off-pump*“, Adams i współpracownicy konkludują, że zbliżone wyniki wczesne i istotnie lepsze wyniki odległe operacji wykonanych w krążeniu pozaustrojowym powinny skłaniać nas do traktowania właśnie techniki *on-pump* jako „złoty standard“.¹³

CEL PRACY

Celem niniejszej dysertacji jest poszukiwanie najlepszej metody chirurgicznej rewaskularyzacji serca ze szczególnym uwzględnieniem młodych pacjentów (poniżej 45 roku życia).

Zadanie to wypełnione zostanie poprzez:

- Podsumowanie wyników badań randomizowanych i retrospektywnych badań kohortowych aby odnaleźć różnice pomiędzy wynikami uzyskiwanymi metodą *on-pump* i *off-pump*. Jedną z tych publikacji jest opracowane przeze mnie randomizowane badanie w tym zakresie. Mimo ponad 11 lat od jego opublikowania, w dalszym ciągu jest cytowane, a jego materiał włączono do wielu meta-analiz.
- Ocenę wczesnych i odległych wyników chirurgicznego leczenia choroby wieńcowej, u chorych poniżej 45 roku życia w Polsce.
- Porównanie kolejnych dwóch dekad leczenia operacyjnego choroby wieńcowej w Polsce, u chorych poniżej 40 roku życia.

Podsumowanie publikacji będących częścią pracy doktorskiej

Karolak W, Hirsch G, Buth K and Legare JF. Medium-term outcomes of coronary artery bypass graft surgery on pump versus off pump: Results from a randomized controlled trial. American Heart Journal 2007;153:689-695.

Badania randomizowane są najlepszym sposobem uwolnienia się od możliwości zafałszowania wyników, związanej z potencjalnie stronnictwem doboru pacjentów do dwóch porównywanych grup. Pomostowanie tętnic wieńcowych *on-pump* i *off-pump* było wielokrotnie opisywane i porównywane. Artykuł Karolaka i współpracowników był jednym z pierwszych opisujących średnio odległe wyniki, opisywał również duży jak na tamten czas materiał. Autor wpisał się w ważną debatę w dziedzinie kardiologii, poszukując odpowiedzi na pytanie, czy powinniśmy starać się wykonywać pomostowanie tętnic wieńcowych wyłącznie bez krążenia pozaustrojowego.

Grupa badana składała się z 300 chorych. Zgodnie z randomizacją u 150 wykonano pomostowanie tętnic wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym, a u 150 na bijącym sercu. Wyniki opracowano dla grup zgodnych z wylosowanym zamiarem leczenia. Porównywano śmiertelność, hospitalizacje z przyczyn kardiologicznych. Stosowano standardowe postępowanie chirurgiczne w obu porównywanych grupach. Kryteriami wyłączenia były: zabiegi w trybie ratunkowym, konieczność innej skojarzonej procedury kardiologicznej, frakcja wyrzutowa lewej komory poniżej 30%, i reoperacje. Charakterystyka pacjentów była podobna w obu grupach, średni wiek wynosił $63,7 \pm 10$ lat w grupie *on-pump* i $62,2 \pm 10$ lat w grupie *off-pump*.

W poprzedniej publikacji opisującej wczesne wyniki tego badania nie znaleziono istotnych różnic w śmiertelności (0,7% vs. 1,3%; $p=1,0$), ilości transfuzji (8,7% vs. 9,3%), częstości zawałów (0,7% vs. 2,7%; $p=0,37$), udarów (0% vs. 1,3%; $p=0,50$), nowych incydentów migotania przedsionków (32% vs. 25%; $p=0,20$), czy głębokiego zakażenia rany po sternotomii (0,7% vs. 0%; $p=1,0$). Dane śródoperacyjne dotyczące liczby wykonanych pomostów nie różniły się istotnie, choć obserwowano trend nieco mniejszej ich ilości w grupie *off-pump* (średnio $3,0 \pm 0,9$ w grupie *on-pump* vs. $2,8 \pm 0,9$ w grupie *off-pump*).²⁵ Taki trend zauważono w innych badaniach randomizowanych, a van Dijk²⁹ wykazał, że różnica na niekorzyść *off-pump* jest istotna statystycznie (2,4 vs. 2,6; $p=0,05$). Angellini w swoich badaniach BHACAS I i II stwierdził, że chorzy operowani bez krążenia wymagali mniej intensywnego wspomaganie aminami presyjnymi, rzadziej występowały u nich infekcje rany, migotanie przedsionków i wymagali mniej transfuzji.²⁶ Jednak w badaniu BHACAS II wykazano, że ponad 70% pacjentów z grupy *on-pump* otrzymało 3 i więcej pomostów, podczas gdy w grupie *off-pump* udało się to jedynie u 56% chorych. Puskas

i współautorzy badania SMART przedstawili zbliżone wyniki szpitalne porównując leczonych *on-pump* i *off-pump*, chociaż w grupie operowanych bez krążenia odnotowali mniej transfuzji i niższe poziomy biochemicznych markerów martwicy mięśnia sercowego (CK-MB i troponiny I) 8, 16, 24 i 48 godzin po zabiegu.³⁰ Duże badanie CORONARY (ponad 4700 chorych) nie odnotowało różnic w 30-dniowej śmiertelności, ilości zawałów, udarów mózgu, czy niewydolności nerek.²⁷ Stwierdzono mniejszą liczbę transfuzji w grupie operowanych bez krążenia, ale konieczność ponownych rewaskularyzacji była wśród tych pacjentów częstsza. Badanie ROOBY także nie wykazało istotnych różnic w wynikach wczesnych, jednakże pacjenci operowani *off-pump* charakteryzowali się mniejszą liczbą pomostów, a ich drożność po roku była niższa.¹² To wszystko może przekładać się na nieco gorsze spodziewane wyniki odległe wśród chorych operowanych techniką bez krążenia pozaustrojowego.

U opisywanych w naszej pracy 300 chorych śmiertelność w średnioodległym czasie obserwacji nie różniła się istotnie w porównywanych grupach, a skumulowany efekt niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (zdefiniowany jako śmiertelność plus konieczność rehospitalizacji z powodu incydentów kardiologicznych i naczyniowych) również był podobny w obu grupach. Wyciągnięto wnioski, że pomostowanie tętnic wieńcowych wykonywane *on-pump* i *off-pump* daje dobre wyniki średnioodległe niezależnie od rodzaju zastosowanej techniki chirurgicznej. To badanie jest jednym z wielu randomizowanych badań poświęconych porównaniu pomostowania wieńcowego w krążeniu pozaustrojowym z operacjami na bijącym sercu. Tak jak większość z nich nie wykazuje istotnych różnic we wczesnym okresie pooperacyjnym, podobnie jak w średnioodległym okresie obserwacji.^{12,25-27}

Trzeciak P, Karolak W, Gąsior M, Zembala M. In-hospital and long-term outcomes of coronary artery bypass graft surgery in patients ≤ 45 years of age and older (from the KROK Registry). Kardiologia Polska. 2017;75:884-892.

Ten artykuł poświęcony ocenie wyników chirurgicznego leczenia choroby wieńcowej, u chorych poniżej 45 roku życia. Materiał pracy jest retrospektywny, pochodzi z jednego ośrodka. Analizie poddano charakterystykę kliniczną, wyniki wczesne, 5-letnie wyniki odległe. Włączono chorych operowanych do końca 2011 roku, aby zakończone były wszystkie 5-letnie obserwacje. Spośród wszystkich 8196 chorych leczonych operacyjnie z powodu choroby wieńcowej, jedynie 130 miało mniej niż 45 lat (około 1,6%). Ten niski odsetek nie jest niespodzianką, albowiem często pierwotnym postępowaniem w tej grupie pacjentów jest przezskórna angioplastyka wieńcowa (PCI). Wynika to w dużej mierze z faktu, że w tej grupie wiekowej dominuje choroba jednego naczynia, gdzie PCI jest właściwym postępowaniem. W przypadku choroby wielonaczyniowej angioplastyka może być dobrą strategią początkową, odraczającą

pomostowanie chirurgiczne. Wiadomo bowiem, że u operowanych występuje zjawisko zwężania i zamykania się przeszć i po 15-20 latach od zabiegu wszelkie reinterwencje mogą być obarczone poważnym ryzykiem. Te rozważania nie są jednak uzasadnione w przypadkach rewaskularyzacji tętniczej, kiedy jako materiał na pomosty wykorzystuje się wyłącznie tętnice. Ich doskonała odległa drożność przekłada się na dużo lepsze wyniki kliniczne. Bardzo odległe bo ponad 15-letnie obserwacje przedstawił w swojej pracy Lytle, dokumentując że użycie dwóch tętnic piersiowych wewnętrznych zamiast jednej, skutkuje statystycznie istotnie niższą śmiertelnością, mniejszą ilością reoperacji i reinterwencji.³² Na podstawie tych danych, oraz innych opublikowanych ostatnio doniesień, postuluje się aby u wszystkich chorych o spodziewanym ponad 10-letnim przeżyciu, rozważyć użycie dwóch tętnic piersiowych.³³ Ta konkluzja jest ważna w aspekcie opublikowanych ostatnio 10-letnich wyników wieloośrodkowego badania ART (Arterial Revascularization Trial), w którym porównano użycie obu tętnic piersiowych z pojedynczą tętnicą piersiową. Praca prowadzona pod kierunkiem Taggarta⁴⁰, wykazała że w badanych grupach po 10 latach obserwacji nie ma istotnych różnic w śmiertelności odległej. Jednak ten wniosek dotyczy porównania grup zgodnie z przeprowadzoną randomizacją, nie uwzględniając możliwości, że część chorych zoperowano inaczej. Po porównaniu wyników w grupach zgodnie z faktycznie wykonaną operacją stwierdzono, że po 10 latach w grupie z użyciem obu tętnic piersiowych zmarło 18,6% pacjentów (315 z 1690), podczas gdy w grupie z jedną tętnicą piersiową 23,1% (307 z 1330), skorygowany współczynnik ryzyka 0,81 (0,68-0,95 dla 95% przedziału ufności). Także złożony punkt końcowy (zgon, zawał serca, zgon) występował rzadziej wśród operowanych z użyciem obu tętnic piersiowych 23,6% (399 z 1690), niż wśród operowanych z zastosowaniem tylko jednej 28,9% (385 z 1330), skorygowany współczynnik ryzyka 0,80 (0,69-0,93 dla 95% przedziału ufności). Autorzy konkludują, że tak jak stwierdził cytowany powyżej Lytle, istotne różnice będą prawdopodobnie zauważalne po 15 latach. Ten wniosek może wzmacniać ideę, że pomosty tętnicze powinny być stosowane u młodych i bardzo młodych chorych, jeśli nie występują u nich przeciwwskazania i naczynia docelowe są dobrej jakości.

Nasza publikacja odnotowuje wyraźny trend w kardiologii, aby u młodych chorych częściej stosować techniki małoinwazyjne. MIDCAB (minimally invasive direct coronary artery bypass –mniej inwazyjna bezpośrednia rewaskularyzacja naczyń wieńcowych) była wykorzystywana wyraźnie częściej 12,3% vs 3,9% ($p<0,0001$), podobnie częściej u młodych wykonywano całkowitą rewaskularyzację tętniczą 55,4% vs 18,1% ($p<0,0001$). Odległa śmiertelność była istotnie niższa w grupie młodszych pacjentów 4,6% vs 15,0% ($p=0,002$), nie stwierdzono natomiast istotnych różnic w zakresie liczby zawałów, nawrotu niestabilnej dławicy, konieczności reinterwencji wieńcowych oraz udarów. Analiza wieloczynnikowa pozwoliła na ustalenie czynnika predykcyjnego śmiertelności odległej u młodych chorych – jest nim przedoperacyjna frakcja wyrzutowa lewej komory – obniżenie o każde 5%. Pomysł wybrania raczej MIDCAB niż PCI w leczeniu istotnego izolowanego zwężenia LAD został przedstawiony

przez Cisowskiego i współautorów.^{41,42} W tej prospektywnej randomizowanej pracy wykazano wyższość techniki chirurgicznej nad interwencyjną. Po roku 100% pacjentów po MIDCAB nie miało objawów dławicy, podczas gdy po PCI odsetek ten wynosił 80%. Brak incydentów sercowo-naczyniowych po dwóch latach dotyczył 94% pacjentów po MIDCAB i 76% po PCI ($p < 0,05$).

Poddawanie młodych pacjentów dużej procedurze chirurgicznej jest związane zawsze z ryzykiem. Zwolennicy wykonywania PCI najpierw i CABG później, argumentują, że takie postępowanie zapobiega ryzyku udarów i zakażenia mostka (dwa ciężkie powikłania po operacjach na otwartym sercu). Jednak w pierwszej publikacji wchodzącej w skład rozprawy,¹⁴ raportowany jest tylko jeden przypadek zgonu (0,8%) i bardzo niska śmiertelność odległa w grupie młodych chorych.

Konieczność powtórnej rewaskularyzacji w niniejszym opracowaniu była zbliżona w grupie młodszych (12,3%) i starszych pacjentów (15,1%) $p = 0,178$. Chociaż w grupie poniżej 45 roku życia (gdzie chorobę jednego naczynia leczono częściej), mogła ona wynikać z faktu progresji miażdżycy w naczyniach, które w czasie kwalifikacji do zabiegu nie wymagały chirurgicznego pomostowania. Wiele doniesień naukowych sugeruje gorsze rezultaty u młodych pacjentów poddawanych chirurgicznej rewaskularyzacji,³⁴⁻³⁶ aczkolwiek może to wynikać z ich wieku. Nasza publikacja poddaje analizie dane z lat 2006-2011. Nowe techniki chirurgiczne, lepsza opieka pooperacyjna i nowoczesne podejście do młodego chorego przełożyło się zapewne na lepsze wyniki.

Podsumowując wyniki pracy, u pacjentów poniżej 45 roku życia poddanych chirurgicznemu leczeniu choroby wieńcowej stwierdzamy bardzo niski odsetek powikłań okołoperacyjnych i dobre wyniki odległe. Częściej stwierdzamy u nich chorobę jednego naczynia (starsze doniesienia nie zawierają tego spostrzeżenia), można w związku z tym zastosować mniej inwazyjne techniki rewaskularyzacji jak np. MIDCAB. Zazwyczaj w tej grupie stosuje się pomosty tętnicze. U młodych chorych z zaawansowaną chorobą wieńcową częściej wykonujemy rewaskularyzację tętniczą w krążeniu pozaustrojowym.

Pomysł aby dla młodych pacjentów zachować CABG „na później“, czyli kiedy zawiedzie PCI, nie zdaje egzaminu wobec możliwości współczesnej kardiochirurgii. Młodszym chorym powinno się zaoferować najlepszy możliwy sposób rewaskularyzacji chirurgicznej, z niskim odsetkiem powikłań i dobrym wynikiem odległym. U każdego młodego pacjenta należy rozważyć leczenie operacyjne, niezależnie od stopnia rozsiania zmian w naczyniach wieńcowych. Powinno się zastosować jak największą liczbę pomostów tętniczych.

Trzeciak P, Zembala M, Desperak P, Karolak W, Zembala M, Gąsior M. Comparison of isolated primary CABG in two successive decades in patients under 40 years of age. Heart Surg Forum. 2016; 19(3):139-44.

Ten artykuł opisuje trendy w chirurgicznym leczeniu choroby wieńcowej u młodych chorych (poniżej 40 roku życia), jakie miały miejsce w ciągu dwóch kolejnych dekad. Porównano dwie grupy – grupa 1 to operowani w latach 1990-2000, zaś operowani w latach 2001-2011 stanowią grupę 2. Analizowano złożony punkt końcowy, na który składały się zgon lub nawrót choroby (zdefiniowany jako zawał, konieczność angioplastyki wieńcowej, reoperacji wieńcowej lub pojawienie się zastoinowej niewydolności krążenia).

Grupa 1 składała się z 78 chorych, a grupa 2 z 67. Zauważono pewne różnice w ich charakterystyce klinicznej. Pacjenci operowani później (grupa 2), rzadziej byli aktywnymi palaczami (96,1% vs. 83,6%; $p = 0,011$), rzadziej stwierdzano u nich hipercholesterolemię (88,5% vs. 61,2%; $p = 0,001$). W odległej obserwacji wykazano, że większość pacjentów w obu grupach nie miała objawów nawrotu choroby wieńcowej ani objawów niewydolności krążenia. Jednak u operowanych dawniej (grupa 1) istotnie częściej występowały zdarzenia składające się na złożony punkt końcowy 33,9% vs. 17,9%; $p = 0,035$), w tym nawrót objawów (25,6% vs. 7,5%; $p = 0,039$) i konieczność angioplastyki wieńcowej (15,4% vs. 3,0%; $p = 0,012$).

Publikacja pokazuje kontrasty pomiędzy dwoma dekadami chirurgicznego leczenia choroby wieńcowej u młodych chorych. W grupie 1 stwierdzamy więcej czynników ryzyka i obserwujemy większą częstość nawrotów objawów i ponownych rewaskularyzacji. Lepsze rezultaty w grupie 2 mogą wynikać z lepszej opieki okołoperacyjnej i pooperacyjnej, z postępów jakie dokonały się w Polsce. Warto zauważyć, że młodzi pacjenci stanowią jedynie 2% z wszystkich chorych leczonych chirurgicznie z powodu choroby wieńcowej. Obecnie kardiologowie interwencyjni promują swoje metody, nawiązując do dawnych, z dzisiejszego punktu widzenia słabych wyników leczenia chirurgicznego. Grupę 1 możemy uznać za typową dla starych metod postępowania.³⁴⁻³⁶ Jednakże w kardiochirurgii zaszły istotne zmiany, rezultaty przedstawione w niniejszej pracy wyraźnie to stwierdzają. Wprowadzenie technik mniej inwazyjnych (MIDCAB, TECAB), oraz częstsze stosowanie pomostów tętniczych to znamienne różnice widoczne w ostatnich dekadach.

Generalna idea, chociaż nie wyrażona w publikacji Trzeciaka¹⁶, jest taka, że w obecnej dekadzie jeszcze częściej sięgamy po nowoczesne techniki chirurgiczne, aby zapewnić jak najlepsze wyniki odległe. Pomosty tętnicze (lepsze bardzo odległe rezultaty), a kiedy zmiany nie są bardzo rozsiane dostęp mało-inwazyjny (znów z zastosowaniem pomostów tętniczych by zminimalizować ryzyko reoperacji) – to

wszystko ma zapewnić bardzo dobre wyniki wczesne i odległe. W opinii autora dysertacji, młodym i bardzo młodym chorym powinno się przedstawiać tę opcję leczenia operacyjnego – ponieważ dzięki połączeniu wielu nowoczesnych możliwości chirurg jest w stanie tak dostosować procedurę do pacjenta, że uzyskane wyniki będą bardzo dobre, być może lepsze niż najbardziej wysublimowane techniki kardiologii interwencyjnej. Na koniec należy przyznać, że odnotowujemy zdecydowane postępy wszystkich trzech metod leczenia choroby wieńcowej: leczenia zachowawczego, procedur kardiologii interwencyjnej, jak i leczenia kardiochirurgicznego. Metody te nawzajem się uzupełniają i powodują, że możemy naszym pacjentom zaoferować coraz lepszą opiekę.

WNIOSKI

Porównanie techniki on-pump CABG vs. off-pump CABG to temat szeroko dyskutowany, opublikowano szereg wieloośrodkowych randomizowanych badań oraz meta-analiz w tym zakresie. Wczesne wyniki nie wykazują istotnych różnic pomiędzy tymi metodami chirurgicznej rewaskularyzacji serca. Wyniki średnio odległe są również porównywalne. Jednakże wyniki odległe są lepsze w grupie operowanych w krążeniu pozaustrojowym.

Młodzi chorzy operowani w Polsce z powodu choroby wieńcowej, to populacja odmienna od typowego chorego kierowanego na CABG. To najczęściej mężczyźni, z bardziej agresywną postacią miażdżycy, zazwyczaj palący i obciążeni hipercholesterolemią, po przebytym już zawale mięśnia sercowego. Obserwujemy trend do zwiększania się ilości wykonywanych pomostów tętniczych w tej grupie chorych, również procedury mniej inwazyjne są wykonywane u nich częściej. Młodzi chorzy to jedynie około 2% wszystkich operowanych z powodu choroby wieńcowej. Wczesne i odległe wyniki leczenia operacyjnego choroby wieńcowej u bardzo młodych chorych w Polsce są bardzo dobre, szczególnie widać to w ostatniej analizowanej dekadzie.

W opinii autora u osoby młodej kierowanej na CABG, należy w pierwszej kolejności rozważyć pomostowanie w krążeniu pozaustrojowym, z jak największą liczbą pomostów tętniczych. Młody chory powinien również zmienić styl życia, aby ograniczyć modyfikowalne czynniki ryzyka – wszystko to by poprawić wyniki odległe i zmniejszyć konieczność ponownych rewaskularyzacji. Połączenie współczesnych możliwości leczenia zachowawczego, kardiochirurgicznego i procedur kardiologii interwencyjnej (niezależnie od tego czy wykonywanych przed czy po leczeniu operacyjnym) zapewnia coraz lepsze wyniki dla naszych chorych. Kombinacja tych metod powinna być indywidualizowana, a decyzje o rodzaju interwencji powinny być konsultowane przez „Heart Team“.

INTRODUCTION

Cardiovascular disease (CVD) remains the leading cause of death among Europeans and around the world. Based on the Global Burden of Disease study CVD caused an estimated 29.6% of all deaths worldwide in 2010, putting this into perspective this is double the number of deaths caused by cancers.^{1,2,37} In Europe CVD is responsible for over 4 million deaths yearly (46% of all deaths). The paper by Nichols et al showed that among all CVD deaths – coronary artery disease (CAD) is responsible for 20% of these deaths.¹ CAD is a progressive disease of atherosclerotic coronary artery narrowing leading to symptoms (angina), myocardial infarction (blockage of blood flow and cardiac muscle injury) and possibly death. Over time CAD can weaken the heart muscle leading to heart failure and arrhythmias. Diagnosis of CAD is made by coronary angiogram (injection of contrast dye directly into the coronary arteries via arterial puncture of the femoral artery or the radial artery and with the use of special catheters) after which the combination of symptoms burden, the mode of presentation and extent of coronary artery narrowing is taken together to dictate the treatment of choice.

Patients are classified based on the number of coronary arteries narrowed. In general, the heart muscle is supplied by three coronary arteries divided into the left coronary artery (LCA) and right coronary artery (RCA), the LCA gives off two major branches the left anterior descending (LAD) and the circumflex (Cx) artery, the RCA is a single branch giving off distal branches. Treatment for coronary artery disease is either medical management (prescription medicines) or revascularization (improvement of blood flow to areas of the heart muscle distal to the narrowing). Revascularization is achieved either by percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) also known as percutaneous coronary intervention (PCI) or surgical myocardial revascularization (coronary artery bypass grafting – CABG).³⁸ PCI is the introduction of balloon and stents into coronary arteries addressing (dilating) the narrowing and restoring proper native coronary blood flow. In CABG surgery the flow is an extra-coronary bypass utilizing native inflow or attaching the conduit to the ascending aorta. CABG anastomosis is performed distal to all the narrowing thus addressing all preceding narrowing and portending better long-term revascularization of that coronary territory. Generally accepted criteria are that PCI revascularization is performed when one-vessel (1V CAD) or two-vessel (2V CAD) coronary artery disease is present and CABG revascularization (surgical revascularization) is reserved for higher disease burden – three-vessel coronary artery disease (3V CAD). Myocardial revascularization has been at the center of hundreds of trials – the choice of myocardial revascularization therapy, medical management, PCI and CABG it probably is one of the most scrutinized and published procedures in the medical literature.³⁹ All this work has led to the development of myocardial revascularization guidelines. The most recent edition published by the European Society of Cardiology

(ESC) together with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) give cardiologists and cardiac surgeons (the Heart Team) solid direction as to when each mode of therapy should be applied.³

When surgical myocardial revascularization is chosen this can be performed utilizing multiple techniques. Two of the most evaluated methods of performing CABG are on-pump - done with the help of cardiopulmonary bypass (CPB) vs. CABG done without the need for CPB - off-pump. In short performing CABG off-pump entails using utilizing stabilization devices and intracoronary shunts to safely open the coronary artery while the heart is beating. The shunt allows continuation of blood flow while the surgeon is performing the anastomosis (sewing the bypass), after which when the anastomosis is complete the shunt is removed and the suture is tied. Performing CABG on-pump entails the placement of a large arterial cannula placed in the distal ascending aorta and another large cannula placed into the right atrium. The right atrium is responsible for accepting 95% of the venous return (deoxygenated blood with high carbon dioxide content) from the body and heart and this blood is shunted away from the heart pumped through an oxygenator (addition of oxygen and removal of carbon dioxide) with the use of special roller pumps and returned to the arterial cannula now fully oxygenated and with normal – physiological level of carbon dioxide. The heart lung machine does the work of the lungs and heart allowing cardiac surgeons to operate on a quiescent field. It would be outside the scope of this doctoral dissertation to review all the aspects of the two methods and the trials that have been performed to date. The factors governing whether the surgeon chooses on-pump vs off-pump should be a combination of in-hospital outcomes and most important long-term outcomes. Recently Smart et al.⁴ performed a systemic review and meta-analysis to investigate the long-term clinical outcomes of on-pump versus off-pump CABG. This review included six RCTs which have reported long-term (>4 years) clinical outcomes.⁵⁻¹⁰ In this review the authors showed that in long-term the odds of dying were significantly greater in the off-pump group compared with the on-pump group –mortality in the long-term was significantly higher in the off-pump group (with an odds ratio [OR] of 1.16 and 95% confidence interval [CI]: 1.02 to 1.32 p=0.03). A general consensus exists and has been shown by multiple studies that lower number of grafts and lower quality grafts are performed in the off-pump group, this is supported by the short-term outcomes of the CORONARY and ROOBY trials which showed lower graft patency and higher rates of repeat revascularization in the off-pump group¹¹⁻¹², however, late follow up in the meta-analysis didn't shown any difference in the myocardial infarction (MI) incidence, angina incidence, requirement for revascularization or stroke incidence, yet mortality was higher in the off-pump group. Looking at retrospective cohort analysis, sometimes referred to as an all-comers database and more reflecting the real-world cardiac surgery patient, Chikwe et al¹⁷ looked at the New Jersey cardiac surgery registry analyzing over 22,000 patients (on-pump n=15,295 vs. off-pump n=6,950) they showed that off-pump CABG was associated with a higher risk of death at 10 years than on-pump CABG (33.4% vs. 29.6%; hazard ratio [HR]: 1.11 ; 95% confidence interval [CI]: 1.04 – 1.18; p=0.002). In the patients

treated with off-pump CABG incomplete revascularization was more common compared with on-pump CABG (15.7% vs. 8.8%, respectively; $p < 0.001$). This incomplete revascularization is associated with increased long-term mortality (HR: 1.15; 95% CI: 1.06 to 1.23; $p = 0.006$). Another long-term aspect of revascularization is the problem of repeat revascularization – Chikwe et al¹⁷ have shown that off-pump CABG is associated with higher rates of repeat revascularization at 10 years (15.4% vs. 14.0%; HR: 1.17; 95% CI: 1.01 to 1.37; $p = 0.048$). This finding is supported by the recent International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery (ISMICS) consensus statement of RCTs of off-pump vs. on-pump CABG – off-pump was associated with reduced number of grafts and with diminished graft patency – leading to increased coronary reintervention at 1 year and beyond. All these findings led to the ISMICS supporting increased mortality in off pump CABG at a median follow-up of 5 years by a class IIb and level of evidence (LOE) A.¹⁸ An even more recent paper by Benedetto et al¹⁹, the authors concluded that off-pump CABG is associated with significantly lower survival and affects long-term outcome even when only one coronary territory is not revascularized.

In-hospital outcomes also do matter, off-pump CABG avoids significant aortic manipulation and avoids the need for CPB, exposure to CPB triggers an inflammatory response – activation of complement cascade, neutrophil activation and endotoxin release.^{22, 23, 31} The popularity of off-pump CABG was mostly driven by these factors. It was also thought that avoiding the inflammatory response could lead to lower rates of post-cardiac surgery atrial fibrillation (AF), however, RCTs, reviews and retrospective cohort analysis have not shown any benefit of off-pump CABG and the risk of post-operative atrial fibrillation.²⁴ The aspect of avoiding aortic manipulation was thought to lead to lower risk of stroke and better long term neurocognitive outcomes, indeed early on risk of stroke with off-pump CABG is slightly reduced (previous comment) however, no long term benefit, from a neurological aspect, of off-pump CABG surgery is observed even one RCTs showing no significant benefit^{20,28} and another study showing that off-pump patients out-performed on-pump patients in several neuropsychological domains but they found these differences to be small and of uncertain clinical benefit.²¹ Indeed stroke risk can be reduced when off-pump CABG is performed with a no touch technique. In a large meta-analysis Midfield et al⁴³ analyzed over 11,000 patients in 8 studies – they concluded that in patients at a higher risk for neurologic complications the avoidance of manipulation of the aorta was statistically significant in lowering the incidence of neurologic complications. The ISMICS concluded that off-pump CABG is associated with lower incidence of stroke at 30 days (LOE A) and that off-pump and on-pump CABG are not significantly different with regard to stroke occurrence within 1 year (LOE A).

Considering early on perioperative risks and long term benefit the technique of surgical myocardial revascularization¹⁴ should be individualized and especially the technique with the best long-term prognosis

should be chosen – this is especially important in the patient cohort at the center of discussion in this doctoral dissertation. Young and very young patients undergoing myocardial revascularization for CAD should be proposed the technique which will be associated with low peri-operative risk, offer them good short-term outcomes but most importantly the best long-term results.¹⁵⁻¹⁶ Summarizing the above introduction, one can conclude that the aim for cardiac surgeons is to perform myocardial revascularization (when indications exist) and choose the technique which will give our patient the best short term result and something which is difficult to comprehend or address at the present moment is long term outcome. Thus, understanding the many trials and the close to 4-decade debate between on-pump and off-pump CABG Adams et al¹³ concluded this quite well – summarizing that with equivalent short-term safety of both approaches and superior long-term outcomes now being reported – on-pump surgery should be considered the gold standard.

AIMS

The aims of this doctoral dissertation were to search for the best technique of myocardial surgical revascularization with emphasis on young patients (<45 years old).

The task was accomplished by:

- summarizing randomized controlled trials and retrospective reviews used to look at the difference in short term and long-term outcomes in CABG performed on-pump versus off-pump, one of these publications is a randomized study in this field, yet, despite more than 11 years since its publication, it is still cited and its material has been included in many meta-analyzes
- showing the short-term and long-term outcomes of CABG in patients < 45 years old in Poland
- understanding and comparing two successive decades of CABG in patients < 40 years old in Poland

The overview of publications which are part of this doctoral dissertation

Karolak W, Hirsch G, Buth K and Legare JF. Medium-term outcomes of coronary artery bypass graft surgery on pump versus off pump: Results from a randomized controlled trial. *American Heart Journal* 2007;153:689-695.

Randomized controlled trials are the best way to remove as much bias when comparing two groups of patients who received the same treatment. The method of performing CABG on-pump versus off-pump has been compared for decades. In this article Karolak et al¹⁴ reported medium-term outcomes in one of the largest, at that time, RCTs comparing on-pump CABG vs. off-pump CABG. This article allowed the author of this doctoral dissertation to be introduced into the complex debate of on-pump vs. off-pump CABG.

The study group consisted of 300 patients randomized to either CABG performed on-pump (n=150) and off-pump (n=150). Analysis was performed on an intention-to-treat basis. Outcomes looked at were all-cause mortality and readmission to hospital for cardiac cause. Surgical technique was quite standardized in both groups, exclusion criteria was emergency surgery, concomitant major cardiac procedure, ejection fraction (EF) <30% and reoperations. Patient characteristics were similar as they should be in a RCT. Average age of patients was 63.7 ± 10 years in the on—pump group and 62.2 ± 10.0 years in the off-pump group.

In an earlier publication from this trial the authors showed no difference in-hospital outcomes in mortality (0.7% vs. 1.3%; $p=1.0$), transfusions (8.7% vs. 9.3%), perioperative myocardial infarction (0.7% vs. 2.7%; $p=0.37$), stroke (0% vs. 1.3%; $p=0.50$), new atrial fibrillation (32% vs. 25%; $p=0.20$) and deep sternal wound infection (0.7% vs. 0%; $p=1.0$). The in-hospital outcomes also showed a non-significant but a trend towards lower number of grafts performed in the off-pump group (mean of 3.0 ± 0.9 grafts in the on-pump group vs. 2.8 ± 0.9 grafts in the off-pump group).²⁵ These findings were similar to van Dijk et al²⁹ who also showed a trend towards lower number of grafts in the off-pump group (2.4 vs. 2.6; $p=0.05$). Angelini et al²⁶ in the early results of the BHACAS trial I and II showed that patient operated off-pump had lower rates of inotropic support, chest infection, atrial fibrillation and blood transfusion requirement. However, in the BHACAS trial II where all coronary territories were approached (the BHACAS trial I excluded patients with circumflex artery lesions requiring revascularization) via either on-pump or off-pump – more than 70% of the patients operated on in the on-pump group had 3 or more grafts performed, whereas, only 56% of patients had 3 or more grafts in the off-pump group. Puskas et al³⁰ in the SMART trial showed equivalent in-hospital outcomes with less transfusion requirement and less myocardial injury

as assessed by the serum level of creatine kinase MB and troponin I at 8, 16, 24 and 48 hours after the operation. In the large CORONARY trial (over 4700 patients) the authors showed no difference in 30-day in-hospital outcomes as far as death, myocardial infarction, stroke or renal failure, off-pump CABG resulted in less transfusion requirements but with the need for more early repeat revascularization.²⁷ Finally the ROOBY trial also showed no difference in the early 30-day outcomes, however, with the off-pump patients having fewer grafts performed with a lower rate of patency at one-year of follow up.¹²

Our results at medium-term follow-up showed all-cause mortality to be no different between the two groups and a composite outcome of adverse cardiovascular event (defined by a composite outcome of mortality and readmission to hospital) was not statistically different between the two groups either. We concluded that we have shown that in patients randomized to CABG surgery performed on-pump versus off-pump excellent medium-term outcomes can be obtained with either technique. This article is one of the many RCTs comparing on-pump vs. off-pump CABG surgery, in general it maintains the stance with the other studies which have shown no difference in the early peri-operative complications and equivalent medium-term outcomes.^{12,25-27}

Trzeciak P, Karolak W, Gašior M, Zembala M. In-hospital and long-term outcomes of coronary artery bypass graft surgery in patients ≤ 45 years of age and older (from the KROK Registry). *Kardiologia Polska*. 2017;75:884-892.

In this paper we focused exclusively to evaluate the outcomes of patients younger than 45 years old who underwent CABG. This was a single center retrospective review with a comparison to patients who underwent CABG over the age of 45 years old. Our aim was to evaluate clinical characteristics, in-hospital outcomes and long-term outcomes. Patients were included up to the end of 2011 to allow for over 5-year outcomes. This first striking statistic is the fact that out of a total of 8196 patients only n=130 were younger than 45 years old and had CABG (approximately 1.6%). Although not surprising is the small number of younger patients as many are primary revascularized by interventional cardiologists, the motivation for the young patients to undergo PCI is two-fold, first most of the time they present with single vessel CAD and are treated by PCI and secondly, if they have more extensive disease, the cardiologists adopt a strategy of initial attempt at PCI and saving CABG for later on if disease progression. This mentality is that in surgical revascularization conduits which are used have a certain life expectancy and operating on very young patients the grafts may narrow or occlude 15-20 years later and patients may be poor candidates for any re-intervention then. This mentality is contradicted by the fact that arterial revascularization (using arteries to perform bypasses) when performed meticulously and the proper conduit

and distal target is chosen have very long longevity. Very long follow-up in this aspect was presented by Lytle et al³² in which he presented over 15-year follow-up of patients who either had one or two internal thoracic artery grafts. The authors showed that death, reoperation and repeat revascularization was statistically more common in the group having single internal thoracic artery grafts. Based on this article and a more recent review the authors conclude by advocating that arterial revascularization with bilateral internal thoracic arteries should be considered in all patients who have a predicted survival rate of longer than 10 years.³³ This conclusion is recently even more important in light of new 10-year results of the Arterial Revascularization Trial (ART) which compared bilateral vs. single internal thoracic artery. The study piloted by Taggart et al⁴⁰ showed that at 10-years there is no difference in the rate of death from any cause. However, this result was achieved in the intention-to-treat group, patients who were analyzed on an as-treated basis (those who received multiple arterial grafts vs. single arterial graft) showed 315 deaths among 1690 patients (18.6%) vs. 307 deaths among 1330 patients (23.1%) – adjusted hazard ratio of 0.81; 95% CI 0.68 to 0.95. Furthermore, the composite outcome of death, myocardial infarction, or stroke occurred in 399 patients (23.6%) in the group with two or more arterial grafts and in 385 patients (28.9%) in the group with a single internal-thoracic-artery graft (adjusted hazard ratio, 0.80; 95% CI, 0.69 to 0.93). The authors conclude as did Lytle et al mentioned previously that – more important clinical results will probably be seen at 15 year and longer follow up. Again this conclusion further strengthens the idea of multiple arterial grafts should be performed in the young and very young patients if no contraindications exist and distal target vessels are acceptable.

Our publication showed a growing trend in cardiac surgery, younger patients were more often operated on with minimally invasive techniques (minimally invasive direct coronary artery bypass – MIDCAB) – 12.3% vs. 3.9%, $p < 0.0001$ and had complete arterial revascularization (55.4% vs. 18.1%, $p < 0.0001$). Long-term mortality occurred much less often in the younger patients (4.6% vs. 15.0%, $p = 0.002$) without significant difference in the number of MI, unstable angina (UA), coronary reinterventions or strokes in the follow-up period. Predictor of mortality on multi-variate analysis in the young patients was the preoperative LVEF – per 5% decrease. The idea of choosing MIDCAB (left internal mammary artery [LIMA] to left anterior descending artery [LAD] single surgical bypass) over PCI to the LAD was initially shown by Cisowski et al^{41,42}, in their preliminary and prospective randomized trial the authors showed the superiority of MIDCAB to LAD over PCI to LAD. At one-year follow up 100% ($n=50$) of the patients treated with MIDCAB were angina free as compared to 80% ($n=40$) in the MIDCAB group. Two-year follow-up showed that the freedom from MACE was higher in the MIDCAB group (94% vs. 76%, $p < 0.05$).

Subjecting young patients to a large surgical procedure is associated with risk, proponents of performing PCI in young patients and reserving CABG later (as mentioned above) advocate that it avoids the risks of stroke and sternal wound infection (two very dreaded complications of cardiac surgery). As in the first publication by Karolak et al¹⁴, we show very negligible in-hospital morbidity and mortality (n=1, 0.8%) and very low long-term mortality in the young patients. In our patient's cohort we see a statistically similar rate of repeat rate of revascularization (12.3% in the young patient group and 15.1% in the older patient group; p = 0.178), this finding may be attributed to the fact that the young patient's had more 1V CAD and thus in long term follow-up may have developed progressive disease in other coronary territory but their surgically revascularized territory was not the culprit. Published literature shows worse results in young patient undergoing surgical revascularization³⁴⁻³⁶, this may be attributed to the historical nature of most of these studies. This publication¹⁵ analyzes patients operated in a more contemporary time period, between years 2006 to 2011. New techniques and better perioperative care have developed, and our opinion is that this study depicts better the more modern approach to a young patient currently applied in cardiac surgery.

Summarizing this study, we observe that young patients ≤ 45 years old have very low perioperative risk and good long-term outcomes with surgical revascularization. Young patients were more often to have 1V CAD which in contrary to older literature, were subjected to a more modern approach to surgical revascularization (these patients had MIDCAB technique) and were revascularized more often with the use of an arterial conduit. Young patients with more advanced disease were more often subjected to complete arterial revascularization and were operated on with the on-pump technique.

The idea of saving CABG for young patients if failure of PCI occurs is not applicable in modern cardiac surgery. Young patients should be given the best available form of surgical revascularization with low peri-operative risk and good long-term outcome and patency as their first treatment choice. We feel even young patients should be considered for surgical revascularization regardless of their disease burden and should as much as possible be given multiple arterial conduits as a form of revascularization.

Trzeciak P, Zembala M, Desperak P, Karolak W, Zembala M, Gąsior M. Comparison of isolated primary CABG in two successive decades in patients under 40 years of age. Heart Surg Forum. 2016; 19(3):139-44.

In this review we focused on the surgical trends in two successive decades in young patients (<40 years old) who underwent CABG. Two decades were compared 1990-2000 (group 1) and 2001-2011

(group 2). We focused on a composite end point of death or recurrence of symptoms (defined as MI, the need for PCI, reoperation or congestive heart failure [CHF]).

Group 1 consisted of $n=78$ patients and group 2 had $n=67$ patients. These two groups demonstrated some differences in clinical characteristics. Patients operated on in the more recent decade (group 2) were less likely to be smokers (96.1% vs. 83.6%; $p = 0.011$) and less likely to have hypercholesterolemia (88.5% vs. 61.2%; $p = 0.001$). In long term follow up the majority of patients in both groups were in CCS I and NYHA I class. Group 1 patients had a higher prevalence of composite end point (33.9% vs. 17.9%; $p = 0.035$), recurrence of symptoms (25.6% vs. 7.5%; $p = 0.039$) and PCI (15.4% vs. 3.0%; $p = 0.012$).

This article shows the contrast of two most recent decades of CABG in young patients (< 40 years old). Group 1 patients presented with more risk factors and had more repeat revascularization, whereas, the more recent decade group 2 – showed significantly less repeat revascularization and less recurrence of symptoms. Most of these findings could be attributed to the better pre-operative, intra-operative and post-operative management in Poland. This trend is very important to highlight – as unfortunately previous results were the precedent for only 2% of young patients having surgical revascularization. Currently invasive cardiologists know only historical data in regard to CABG in young patient, which show moderate to poor outcomes – however, this is absolutely changing, and this conclusion is very important in this article. The results of group 1 patients are similar to other older publications on young patients undergoing CABG³⁴⁻³⁶ and were probably the motivating force to structure the invasive cardiologist approach to young patients as it stands today. Furthermore, patients operated on in the more recent decade again showed a growing trend in cardiac surgery – had more arterial revascularization and were operated on with minimally invasive techniques (MIDCAB).

The general idea, although maybe not well highlighted in the publication by Trzeciak et al¹⁶ is that in the more recent decade, and much more even in this present decade, young patients had a more modern approach in cardiac surgery as to the techniques, were revascularized more often with arterial conduits (better very long term results), when disease burden was low – a minimally invasive approach was used (but still arterial revascularization was used but allowing for reoperation risk to be minimal) – resulting in better short-term and long-term outcomes. It is the opinion of this author that more young and very young patients should be subjected to cardiac surgery – as combining the available techniques, pairing surgeon to disease process or procedure to be performed will yield very good and maybe even more superior outcomes when compared to invasive cardiology procedures or medical management. In the end all three, optimal medical management, open heart surgery and invasive cardiology procedures either preceding or following cardiac surgery will lead to the best and optimal care for our young and very young patients.

CONCLUSIONS

Many multi-center randomized trials and meta-analyses have been published comparing on-pump vs. off-pump CABG. Early results do not show significant difference between these two methods of surgical heart revascularization and mid-term results are also comparable. However, long-term results are better in the group operated on-pump.

Young patients undergoing cardiac surgery in Poland are a population different from the typical patient referred for CABG. They demonstrate different clinical characteristics, are more often male, have aggressive atherosclerosis, show a higher incidence of smoking and hypercholesterolemia and higher incidence of prior myocardial infarction, they constitute only about 2% of all patients who undergo CABG. Young patients in Poland have been subjected to a modern trend in surgical myocardial revascularization with more arterial grafting and minimally invasive techniques performed. Results in young patients in Poland, especially operated on in the recent decade, have very good in-hospital and long-term outcomes.

It is the authors opinion that young patients should be operated on with on-pump technique, should be offered more arterial revascularization and need aggressive secondary risk factor modification –all this should lead to better long-term outcomes and improvement in the need for repeat revascularization. The combination of optimal medical management, open heart surgery and invasive cardiology procedures either preceding or following cardiac surgery will lead to the best and optimal care for our patients – these three should be individualized and decided among a “heart team”.

PIŚMIENNICTWO

1. Nichols M, Townsend N, Scarborough P and Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J* 2014;35:2950-2959.
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Barker-Collo S, Bartels DH, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bhalla K, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Blyth F, Bolliger I, Boufous S, Bucello C, Burch M, Burney P, Carapetis J, Chen H, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahodwala N, De Leo D, Degenhardt L, Delossantos A, Denenberg J, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Erwin PJ, Espindola P, Ezzati M, Feigin V, Flaxman AD, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Franklin R, Fransen M, Freeman MK, Gabriel SE, Gakidou E, Gaspari F, Gillum RF, Gonzalez-Medina D, Halasa YA, Haring D, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Hoen B, Hotez PJ, Hoy D, Jacobsen KH, James SL, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Karthikeyan G, Kassebaum N, Keren A, Khoo JP, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Lipnick M, Lipshultz SE, Ohno SL, Mabweijano J, MacIntyre MF, Mallinger L, March L, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGrath J, Mensah GA, Merriman TR, Michaud C, Miller M, Miller TR, Mock C, Mocumbi AO, Mokdad AA, Moran A, Mulholland K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nasseri K, Norman P, O'Donnell M, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Phillips D, Pierce K, Pope CA 3rd, Porrini E, Pourmalek F, Raju M, Ranganathan D, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Rivara FP, Roberts T, De León FR, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Salomon JA, Sampson U, Sanman E, Schwebel DC, Segui-Gomez M, Shepard DS, Singh D, Singleton J, Sliwa K, Smith E, Steer A, Taylor JA, Thomas B, Tleyjeh IM, Towbin JA, Truelsen T, Undurraga EA, Venketasubramanian N, Vijayakumar L, Vos T, Wagner GR, Wang M, Wang W, Watt K, Weinstock MA, Weintraub R, Wilkinson JD, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Yip P, Zabetian A, Zheng ZJ, Lopez AD, Murray CJ, AlMazroa MA and Memish ZA. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systemic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095-2128.
3. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R and Zembala MO. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization - Task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;00:1-96.
4. Smart NA, Dieberg G and King N. Long Term Outcomes of On- Versus Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. *JACC* 2018;71:983-991.
5. Angelini GD, Culliford L, Smith DK, Hamilton MCK, Murphy GJ, Ascione R, Baumbach A and Reeves BC. Effects of on- and off-pump coronary artery surgery on graft patency, survival, and health-related quality of life: Long-term follow-up of 2 randomized controlled trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:295-303.
6. van Dijk D, Spoor M, Hijman R, Nathoe HM, Borst C, Jansen EWL, Grobbee DE, de Jaegere PPT and Kalkman CJ. Cognitive and Cardiac Outcomes 5 Years After Off-pump vs On-pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *JAMA* 2007;297:701-708.

7. Hueb W, Lopes NH, Pereira AC, Hueb AC, Soares PR, Favarato D, Vieira RD, Lima EG, Garzillo CL, Paulitch FD, Cesar LAM, Gersh BJ and Ramires JAF. Five-Year Follow Up of a Randomized Comparison Between Off-pump and On-Pump Stable Multivessel Coronary Artery Bypass Grafting. The MASS III Trial. *Circulation* 2010;122[suppl 1]:S48-S52.
8. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Straka Z, Piegas LS, Avezum A, Akar AR, Zanetti FL, Jain AR, Noiseux N, Padmanabhan C, Bahamondes JC, Novick RJ, Tao L, Olavegogeoascoechea PA, Airan B, Sulling TA, Whitlock RP, Ou Y, Gao P, Pettit S and Yusuf S for the CORONARY Investigators. Five-Year Outcomes After Off-Pump or On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. *N Eng J Med* 375;24:2359-2368.
9. Puskas JD, Williams WH, O'Donnell R, Patterson RE, Sigman SR, Smith AS, Baio KT, Kilgo PD and Guyton RA. Off-Pump and on-pump coronary artery bypass grafting are associated with similar graft patency, myocardial ischemia, and freedom from reintervention: long term follow-up of a randomized trial. *Ann Thorac Surg* 2011;91:1836-1842.
10. Shroyer AL, Hattler B, Wagner TH, Collins JF, Baltz JH, Quin JA, Almassi GH, Kozora E, Bakaeen F, Cleveland Jr JC, Bishawi M and Grover FL for the Veterans Affairs ROOBY-FS Group. *N Eng J Med* 2017;377:623-632.
11. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, Straka Z, Piegas LS, Akar AR, Jain AR, Noiseux N, Padmanabhan C, Bahamondes JC, Novick RJ, Vijayanath P, Reddy SK, Tao L, Olavegogeoascoechea PA, Airan B, Sulling TA, Whitlock RP, Ou Y, Pogue J, Chrolavicius S and Yusuf S for the CORONARY Investigators. Effects of off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting at 1 year. *N Eng J Med* 2013;368:1179-1188.
12. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, Kozora E, Lucke JC, Baltz JH and Novitzky D for the Veterans Affairs ROOBY Study Group. *N Eng J Med* 2009;361:1827-1837.
13. Adams DH and Chikwe J. On-Pump CABG in 2018 – Still the Gold Standard. *JACC* 2018;71:992-993.
14. Karolak W, Hirsch G, Buth K and Legare JF. Medium-Term outcomes of coronary artery bypass graft surgery on pump versus off pump: results from a randomized controlled trial. *Am Heart J* 2007;153:689-695.
15. Trzeciak P, Karolak W, Gasior M and Zembala M. In-hospital and long-term outcomes of coronary artery bypass graft surgery in patients ≤ 45 years of age and older (from the KROK registry). *Kardiologia Polska* 2017;75:884-892.
16. Trzeciak P, Zembala M, Desperak P, Karolak W, Zembala M and Gasior M. Comparison of Isolated Primary CABG in Two Successive Decades in Patients Under 40 Years of Age. *Heart Surg Forum* 2016;19:E139-E144.
17. Chikwe J, Lee T, Itagaki S, Adams DH and Egorova NN. Long-Term Outcomes after Off-pump versus On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting by Experienced Surgeons. *JACC* 2018;72:1478-1486.
18. Puskas JD, Martin J, Cheng DCH, Benussi S, Bonatti JO, Diegeler A, Ferdinand FD, Kieser TM, Lamy A, Mack MJ, Patel NC, Ruel M, Sabik JF, Yanagawa B and Zamvar V. ISMICS Consensus Conference and Statements of Randomized Controlled Trials of Off-Pump Versus Conventional Coronary Artery Bypass Surgery. *Innovations* 2015;10:219-229.

19. Benedetto U, Gaudino M, Di Franco A, Caputo M, Ohmes LB, Grau J, Glineur D, Girardi LN and Angelini GD. Incomplete Revascularization and Long-Term Survival after Coronary Artery Bypass Surgery. *Int J Cardiol* 2018;254:59-63.
20. van Dijk D, Spoor M, Hijman R, Nathoe HM, Borst C, Jansen EWL, Grobbee DE, de Jaegere PPT and Kalman CJ for the Octopus Study Group. Cognitive and Cardiac Outcomes 5 Years After Off-Pump vs On-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *JAMA* 2007;297:701-708.
21. Puskas JD, Stringer A, Hwang SN, Hatfield B, Smith AS, Kilgo PD and Williams WH. Neurocognitive and Neuroanatomic Changes after Off-Pump versus On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting: Long Term Follow-Up of a Randomized Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:1116-1127.
22. Wan S, LeClerc JL and Vincent JL. Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass: Mechanisms Involved and Possible Therapeutic Strategies. *CHEST* 1997;112:676-692.
23. Levin MA, Lin HM, Castillo JG, Adams DH, Reich DL and Fischer GW. Early On-Cardiopulmonary Bypass Hypotension and Other Factors Associated with Vasoplegic Syndrome. *Circulation* 2009;120:1664-1671.
24. Lewicki L, Siebert J and Rogowski J. Atrial Fibrillation Following Off-Pump vs On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting: Incidence and Risk Factors. *Cardiol J* 2016;23:518-523.
25. Legare JF, Buth KJ, King S, Wood J, Sullivan JA, Hancock Friesen C, Lee J, Stewart K and Hirsch GM. Coronary Bypass Surgery Performed Off Pump Does Not Result In Lower In Hospital Morbidity Than Coronary Artery Bypass Grafting Performed On Pump. *Circulation* 2004;109:887-892.
26. Angelini GD, Taylor FC, Reeves BC and Ascione R. Early and Midterm outcomes after Off-Pump and On-Pump Surgery in Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Studies (BHACAS 1 and 2): a pooled analysis of two randomized controlled trials. *Lancet* 2002;359:1194-1199.
27. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, Straka Z, Piegas LS, Akar AR, Jain AR, Noiseux N, Padmanabhan C, Bahamondes JC, Novick RJ, Vaijyanath P, Reddy S, Tao L, Olavegogeascoechea PA, Airan B, Sulling TA, Whitlock RP, Ou Y, Ng J, Chrolavicius S and Yusuf S for the CORONARY Inesitgators. *N Eng J Med* 2012;366:1489-1497.
28. van Dijk D, Jansen EWL, Hijman R, Nierich AP, Diephuis JC, Moons KGM, Lahpor JR, Borst C, Keirzer AMA, Nathoe HM, Grobbee DE, De Jaegere PPT and Kalkman CJ for the Octopus Study Group. Cognitive Outcome After Off-Pump and On-pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery – A Randomized Trial. *JAMA* 2002;287:1405-1412.
29. van Dijk D, Nierich AP, Jansen EWL, Nathoe HM, Suyker WJL, Diephuis JC, van Boven WJ, Borts C, Buskens E, Grobbee DE, de Medina EOR and de Jaegere PPT for the Octopus Study Group. Early Outcome After Off-Pump Versus On-Pump Coronary Artery Bypass Surgery – Results from a Randomized Trial. *Circulation* 2001;104:1761-1766.
30. Puskas JD, Williams WH, Duke PG, Staples JR, Glas KE, Marshall JJ, Leimback M, Huber P, Garas S, Sammons BH, McCall SA, Petersen RJ, Bailey DE, Chu H, Mahoney EM, Weintraub WS and Guyton RA. Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting Provides Complete Revascularization with Reduced Myocardial Injury, Transfusion Requirements and Length of Stay: A Prospective Randomized Comparison of two Hundred Unselected Patients Undergoing Off-Pump versus Conventional Coronary Artery Bypass Grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:797-808.

31. Shaefi S, Mittel A, Loberman D and Ramakrishna H. Off-Pump Versus On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting – A Systemic Review and Analysis of Clinical Outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2019;33:232-244.
32. Lytle BW, Blackstone EH, Loop FD, Houghtaling PL, Arnold JH, Akhrass R, McCarthy PM and Cosgrove DM. Two Internal Thoracic Artery Grafts are Better than One. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:855-872.
33. Lytle BW. Bilateral Internal Thoracic Artery Grafting. *Ann Cardiothorac Surg* 2013;2:485-492.
34. Kelly ME, DeLaria GA and Najafi H. Coronary Artery Bypass Surgery in Patients Less Than 40 Years of Age. *CHEST* 1988;94:1138-1141.
35. Cohen DJ, Basamania C, Graeber GM, Deshong JL and Burge JR. Coronary Artery Bypass Grafting in Young Patients Under 36 Years of Age. *CHEST* 1986;89:811-816.
36. Rohrer-Gubler I, Niederhauser U and Turina MI. Late Outcome of Coronary Artery Bypass Grafting in Young Versus Older Patients. *Ann Thorac Surg* 1998;65:377-382.
37. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, de Ferranti SD, Floyd J, Fornage M, Gillespie C, Isasi CR, Jiménez MC, Jordan LC, Judd SE, Lackland D, Lichtman JH, Lisabeth L, Liu S, Longenecker CT, Mackey RH, Matsushita K, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Palaniappan L, Pandey DK, Thiagarajan RR, Reeves MJ, Ritchey M, Rodriguez CJ, Roth GA, Rosamond WD, Sasson C, Towfighi A, Tsao CW, Turner MB, Virani SS, Voeks JH, Willey JZ, Wilkins JT, Wu JHY, Alger HM, Wong SS, Muntner P On behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics – 2017 Update – A Report from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e146-e603.
38. Alexander JH and Smith PK. Coronary Artery Bypass Grafting. *N Eng J Med* 2016;374:1954-1964.
39. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stahle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD and Mohr FW for the SYNTAX investigators. Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. *N Eng J Med* 2009;360:961-72.
40. Taggart DP, Benedetto U, Gerry S, Altman DG, Gray AM, Lees B, Gaudino M, Zamvar V, Bochenek A, Buxton B, Choong C, Clark S, Deja M, Desai J, Hasan R, Jasinski M, O’Keefe P, Moraes F, Pepper J, Seevanayagam S, Sudarshan C, Trivedi U, Wos S, Puskas J and Flather M for the Arterial Revascularization Trial Investigators. Bilateral versus Single Internal-Thoracic Artery Grafts at 10 years. *N Eng J Med* 2019;380:437-46.
41. Cisowski M, Drzewiecki J, Drzewicka-Gerber A, Jaklik A, Kruczak W, Szczeklik M and Bochenek A. Primary Stenting versus MIDCAG: Preliminary-Comparison of two Methods of Revascularization in Single Left Anterior Descending Coronary Artery Stenosis. *Ann Thorac Surg* 2002;74:S1334-9.
42. Cisowski M, Drzewiecka-Gerber A, Ulczok R, Abu Samra R, Drzewiecki J, Guzy M, Trusz-Gluza M and Bochenek A. Prospective, Randomized Controlled Trial comparing Primary Stenting and Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass Grafting in Patient with Proximal Left Anterior Descending Artery Stenosis. *Kardiologia Polska* 2004;61:258-261.

-
43. Misfield M, Brereton RJL, Sweetman EA and Doig GS. Neurologic Complications after Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting with and without Aortic Manipulation: Meta-Analysis of 11,398 cases from 8 studies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:e11-7.

PUBLIKACJE WCHODZĄCE W SKŁAD ROZPRAWY

1. Karolak W, Hirsch G, Buth K and Legare JF. Medium-Term outcomes of coronary artery bypass graft surgery on pump versus off pump: results from a randomized controlled trial. *Am Heart J* 2007;153:689-695 - <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.01.033>
2. Trzeciak P, Karolak W, Gasior M and Zembala M. In-hospital and long-term outcomes of coronary artery bypass graft surgery in patients ≤ 45 years of age and older (from the KROK registry). *Kardiologia Polska* 2017;75:884-892 - <https://doi.org/10.5603/KP.a2017.0090>
3. Trzeciak P, Zembala M, Desperak P, Karolak W, Zembala M and Gasior M. Comparison of Isolated Primary CABG in Two Successive Decades in Patients Under 40 Years of Age. *Heart Surg Forum* 2016;19:E139-E144 - <https://doi.org/10.1532/hsf.1448>