

MASURI DE PREVENTIE SECUNDARA DUPA REVASCLARIZATIA CHIRURGICALA A MIOCARDULUI

Amina VANGHELIE
UMF Tirgu-Mures

Rezumat: Scopul acestei lucrari este de a revizui datele existente in literatura in ceea ce priveste terapia pacientilor care au beneficiat de o operatie de revascularizatie chirurgicala a miocardului. Masurile de preventie secundara se refera atat la terapia medicamentoasa cit si la regimul igienico-dietetic al acestor pacienti. La ora actuala beneficiu cert asupra evolutiei pacientilor care au beneficiat de o interventie de revascularizatie miocardica este dovedit a avea terapia cu IEC, terapia antiagreganta si hipolipemianta; nu exista un „guideline” pentru utilizarea standardizata a beta-blocantelor, IEC, statine, anticoagulate sau antiagregante plachetare, existind doar recomandari de terapie.

Summary. The aim of this paper is to review the existing data on therapy for the patients exposed to coronary artery bypass surgery. Secondary prevention is referring both to medical therapy and hygienic and dietary life style. At the moment the certain benefit for those patients is the ACE inhibitors, antiagregant and hypolipemiant therapy; no guidelines are available on using the beta blockers, ACE inhibitors, statines, platelets antiagreggants and anticoagulants, only therapeutical recommendations.

Abrevieri folosite in text: IEC-inhibitori ai enzimei de conversie; DZ-diabet zaharat; IRC-insuficienta renala cronica; FE-fractia de ejectie a ventriculului sting; FDA-Food and Drug Administration; ACC-America College of Cardiology; AHA-American Heart Association

Introducere

Tratamentul chirurgical reprezinta un moment important in strategia terapeutica a pacientilor coronarieni, dar succesul terapeutic este rezultanta unei bune colaborari intre chirurg, cardiolog, nutritionist si medicul de familie.

Trialurile randomizate controlate care investigheaza datele privind terapia medicamentoasa la pacientii la care s-a practicat revascularizatie miocardica au demonstrat cu certitudine doar rolul *terapii antiagregante si hipolipemiante* (cu statine) in reducerea progresiunii aterosclerozei si reducerea aparitiei ocluziei in grefon. Nici un trial nu a evidentiat scaderea incidentei evenimentelor cardiovasculare la pacienti tratati cu beta-blocante sau blocante ale canalelor de calciu, in timp ce efectul terapiei cu nitrati nu a fost cercetat in nici un trial.(1) Un singur trial a evidentiat scaderea incidentei evenimentelor cardiovasculare la pacientii tratati cu *inhibitori de enzima de conversie (IEC)* dupa by-pass aorto-coronarian.(1)

Section 4.01 Un beneficiu cert asupra evolutiei acestor pacienti il are structurarea unei diete corespunzatoare precum si renuntarea la fumat. (9)

Terapia medicamentoasa

INHIBITORI DE ENZIMA DE CONVERSIE

Rolul pozitiv al IEC se bazeaza pe doua actiuni distincte:

- inhibarea formarii angiotensinei II si
- inhibarea inactivarii bradikininei.

a) Angiotensina II este un stimulent major al formarii de radicali liberi de oxigen (alaturi de hipercolesterolemie, fumat, diabet zaharat, HTA), factor cheie in procesul de ateroscleroza:

- modificarea LDL
- disfunctia endoteliala
- raspuns vascular inflamator-recrutare de leucocite, monocite, reducerea nivelului oxidului nitric

In plus, prin intermediul receptorilor AT1 angiotensina II stimuleaza vasoconstrictia cu HTA consecutiva si disfunctie endoteliala, ca si angiogeneza. Ateroscleroza este o leziune inflamatorie cronica, iar angiotensina II creste expresia genelor proinflamatorii si induce activarea interleukinei 6, citokina cu puternic efect proinflamator si protrombotic. Angiotensina II si interleukina 6 sint colocalizate in placa aterosclerotica, avind rol in progresia placii si progresia spre instabilitate a acesteia.

b) Efectul protector al IEC se datoreaza si inhibarii inactivarii bradikininei, care este un peptid cu efect vasodilatator, antiagregant si antiproliferativ pentru celulele musculare netede, efect antioxidant si amelioreaza disfunctia endoteliala.

Section 4.02 In concluzie, IEC reduc stressul oxidant celular, au efect antiaterosclerotic prin reducerea formarii neointimei, amelioreaza disfunctia endoteliala, cresc sinteza de oxid nitric in endoteliiu, stimuleza fibrinoliza, produc

vasodilatație prin intermediul bradikininei; modulează activitatea citokinelor, au acțiune antiinflamatorie, reduc expresia endotelială a receptorilor pentru LDL oxidate, refac sistemul de apărare antioxidant celular. În plus, au efect antihipertensiv și previn dilatarea progresivă a ventriculului stâng la pacienți cu disfuncție de ventricul stâng, ceea ce recomandă utilizarea lor în special la pacienții care prezintă asociat afecțiuni concomitente cu boala coronariană: FEVS < 40%, HTA, IRC, DZ.

Terapia antitrombotică

Ocluzia grefoanelor în chirurgia coronariană este în relație directă cu agregarea plachetară. Necesitatea inițierii precoce a terapiei se datorează vulnerabilității endoteliale la aderența plachetelor imediat după prepararea grefei.

ASPIRINA reduce semnificativ ocluzia grefoanelor venoase în primul an postoperator. Terapia trebuie inițiată în primele 24 ore postoperator, datorită pierderii efectului protector asupra grefoanelor venoase atunci când este inițiată tardiv (patența la o lună este de 94% vs 88% la grupul de control). (2) În cazul în care nu se poate administra aspirina datorită hemoragiei postoperatorii importante, se recomandă inițierea terapiei cât mai precoce. Dozele recomandate variază între 100-325 mg/zi pe o perioadă de 1 an. (8). Studiile efectuate pe o perioadă de 2 ani după primul an de terapie antiagregantă nu au evidențiat beneficii ale continuării terapiei, dar terapia antiagregantă rămâne ca și terapie *pe termen nelimitat* datorită bolii coronariene de fond a acestor pacienți.

Debutul preoperator al terapiei cu aspirina este asociat cu creșterea drenajului postoperator față de placebo și a riscului de reintervenție pentru hemostază. Studii mai recente sugerează că beneficiul terapiei preoperatorii este mai mare decât riscul de hemoragie postoperatorie, în special când se utilizează doze mici de aspirina (100 mg).

De asemenea, riscul de hemoragie gastro-intestinală este redus la dozele recomandate.

O nouă clasă de medicamente-*aspirina donatoare de oxid nitric-NO-ASA*, poate îmbunătăți impactul terapiei antiagregante asupra grefoanelor venoase, nu numai prin inhibarea trombozei dar și prin reducerea vasospasmului și inhibarea proliferării celulelor musculare netede, efecte datorate oxidului nitric. A fost studiat efectul acestor noi medicamente asupra relaxării „in vitro” și formării GMP-ciclic la nivelul unor segmente de vena ca și asupra proliferării celulelor musculare netede, comparativ cu efectul aspirinei și al nitroprusiatului de sodiu (donor de oxid nitric). Rezultatele au

aratat efectele favorabile superioare ale NO-ASA asupra tuturor parametrilor cercetați. (3)

Combinatia ASPIRINA-DIPIRIDAMOL în doze diferite, administrate în diferite scheme pre- și postoperatorii, nu a relevat beneficii suplimentare față de terapia unică cu aspirina cu debut în primele 24 ore.

TICLOPIDINA nu oferă avantaje suplimentare față de aspirina, dar este o alternativă pentru pacienții care prezintă alergii la aspirina, în doză de 500mg/zi. Poate produce purpură trombocitopenică și neutropenie severă.

CLOPIDOGREL este un analog al ticlopidinei care are mai puține efecte adverse, incidența neutropeniei severe fiind redusă. Doza de încărcare este de 300 mg la 6 ore postoperator, după care se continuă tratamentul cu 50-100 mg/zi. Se recomandă asocierea clopidogrel+aspirina pe o perioadă de 9-12 luni la pacienții la care s-a practicat revascularizare chirurgicală pentru un sindrom coronarian acut (4)

Tratamentul anticoagulant

Datele privind efectul terapiei anticoagulante asupra permeabilității *grefelor venoase* sunt mai puțin clare față de terapia antiagregantă. Unele studii au evidențiat permeabilitatea crescută a grefoanelor la pacienți care au primit terapie anticoagulantă; pentru că nu au existat grupuri de control, permeabilitatea bună la 1 an (87-89%) sugerează efectul favorabil al acesteia. Tratamentul anticoagulant se recomandă în special la pacienții la care s-a practicat o *intervenție valvulară simultană*, de exemplu înlocuire valvulară. Terapia anticoagulantă prezintă un risc crescut de hemoragie majoră sau fatală, care este mai frecvent la debutul terapiei și la doze mari (și consecutiv un INR mare). Într-un comunicat al FDA publicat în octombrie 2006 s-a emis o așa-zisă „cutie neagră” care atrage atenția asupra riscurilor terapiei anticoagulante. Potrivit acestui document, *factorii de risc* pentru sîngerare sînt următorii:

- -INR peste 4
- -vîrsta peste 65 ani
- -variații mari ale INR
- -istoric de hemoragie gastro-intestinală
- -hipertensiune arterială; boli cerebro-vasculare
- -anemia, trauma, malignitate
- -insuficiența renală
- -droguri concomitente care interferează cu mecanismul anticoagulant
- -durată lungă a terapiei anticoagulante

Pacienții care prezintă factori de risc necesită o monitorizare mai frecventă a INR și dozarea atentă a dozei pentru atingerea INR țintă: 2,5-3,5 (4).

În ceea ce privește tratamentul antiagregant și anticoagulant la pacienții cu *grefoane arteriale* (în special artera mamară internă) nici un studiu nu a evidențiat vre-un beneficiu asupra permeabilității acestora comparativ cu placebo. Unii investigații au explicat acest aspect prin selecția favorabilă a vasului-țintă pentru utilizarea arterei mamare, respectiv artera descendentă anterioară. Anastomoza distală și diametrul vasului țintă au fost evidențiate ca factori predictivi independenți pentru ocluzia grefelor atât arteriale cât și venoase. Și în acest caz este indicat tratamentul cu aspirină, în relație cu boala coronariană existentă. (4,9)

Terapia hipolipemiantă cu statine

Statinele sunt inhibitori de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzimă A-reductază, care este esențială în procesul de formare al mevalonatului, un precursor al colesterolului și al altor compuși. Șase statine sunt în uz curent: atorvastatin (Lipitor), fluvastatin (Lescol), lovastatin (Mevacor), pravastatin (Pravachol), rosuvastatin (Crestor) și simvastatin (Zocor). Prin acțiunea lor reduc nivelul seric al colesterolului total, LDL-colesterol și trigliceride, crescând moderat nivelul seric al HDL-colesterol. Studiile efectuate privind prevenția primară și secundară au demonstrat eficacitatea acestora în reducerea mortalității și morbidității de cauză cardiovasculară. Acest beneficiu a fost documentat atât la bărbați cât și la femei, la pacienți cu creștere marcată sau moderată a LDL-colesterol.

Hiperlipidemia este un factor de risc cunoscut pentru ocluzia precoce a grefelor venoase și ateroscleroza grefonului. După primul an postoperator, ateroscleroza este cauza primară a atritiei grefelor venoase. Placa de aterom în grefa venoasă progresează mai rapid și degenerază mai frecvent în placa instabilă decât în vasele native. Rata ocluziei grefelor venoase se află în strânsă relație cu nivelul preoperator al colesterolului seric. Lie și colab. au demonstrat că ateroscleroza apare în 79% din grefoane la pacienții dislipidemici, și numai în 12% din cazuri la pacienți cu nivel seric normal al lipidelor. Într-un alt studiu efectuat de Campeau și colab. s-a demonstrat o creștere de 13,1 ori a riscului de dezvoltare a ateromatozei pentru fiecare creștere cu o deviație standard a LDL-apolipoproteinelor B. Rezultatele trialurilor clinice au demonstrat și ele beneficiul scaderii LDL-colesterol la pacienții la care s-a practicat revascularizare miocardică:

-THE POSTCORONARY ARTERY BYPASS GRAFT TRIAL a urmărit timpul necesar progresiei aterosclerozei în grefon comparând terapia agresivă de scădere a LDL-colesterol (<85mg/dl), cu scăderea moderată (<140 mg/dl). După o perioadă de 4 ani, rata revascularizăției a fost cu 29% mai redusă în grupul cu terapie hipolipemiantă agresivă.

-studiul CLAS I (cholesterol-lowering atherosclerosis study) a fost un studiu randomizat, placebo-controlat, care a urmărit angiografic 162 bărbați cu ateroscleroză progresivă și istoric de revascularizare miocardică. Studiul efectuat pe durata de 2 ani a urmărit efectul benefic al terapiei hipolipemiantă asupra aterosclerozei coronariene și a grefoanelor venoase. Pacienții sub terapie au dezvoltat cu 40% mai puține leziuni aterosclerotice noi și 50% mai puține ocluzii ale grefoanelor față de grupul placebo. Studiul CLAS II, o extensie a studiului CLASS I a confirmat datele obținute inițial.

-studiul ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) a demonstrat reducerea incidenței fibrilației atriale cu 61% la pacienții care au primit 40 mg/zi de atorvastatin pe o perioadă de 7 zile preoperator la pacienți la care s-a utilizat circulația extracorporeală, față de grupul placebo. Acest efect se datorează probabil scaderii nivelului seric al colesterolului, care se pare că are rol aritmogen prin sporirea influxului de calciu, prelungirea intervalului QT și a duratei potențialului de acțiune, hiperinervare simpatică. Acest studiu evidențiază un alt efect pozitiv al statinelor la pacienți la care se practică revascularizarea miocardică, cu atât mai mult cu cât alte studii au evidențiat relația directă între menținerea ritmului sinusal și fluxul în grefa arterială și venoasă.

Studiile efectuate au depistat implementarea precară a tratamentului cu statine la pacienții la care s-a practicat revascularizare chirurgicală a miocardului, deși obținerea unui nivel optim al lipoproteinelor este un deziderat important la pacienții cu risc cardio-vascular crescut. Se remarcă o ameliorare semnificativă a aderenței la această terapie, dar un lot semnificativ de pacienți (38% în SUA) nu ating nivelul țintă la LDL-colesterol la 6 luni după externare, din mai multe motive:

- comunicarea inadecvată între clinician și pacient după externare duce la neinițierea terapiei sau abandonarea acesteia.
- o altă cauză potențială este răspunsul clinicianului la fluctuațiile nivelului LDL-colesterol, care scade tranzitor după

chirurgie (pina la 50%) și se poate mentine la nivel redus pentru saptamini sau luni. Medicul poate intrerupe terapia bazandu-se pe aceste valori, nerealizind ca nivelul lipidelor va crește pina la valorile preoperatorii.

- dozarea suboptimala poate duce la neatingerea nivelului tinta pentru LDL-colesterol in perioada postoperatorie.

Unele studii sugereaza ajustarea dozei de statine la nivelul de baza al LDL colesterol, iar altele insista asupra initiierii terapiei cu statine *in timpul spitalizării*, ceea ce amelioreaza aderența pacientului la terapie; intr-un studiu al lui Muhlestein, la 2 ani de urmarire, 77% dintre pacientii la care s-a initiat tratamentul in timpul spitalizării il urmau in continuare, in timp ce numai 40% dintre pacientii la care nu s-a prescris terapia in timpul internării erau sub tratament. Neinițierea terapiei in timpul spitalizării se poate datora scaderii toleranței la medicatia orala in primele zile postoperator, secundar grețurilor și varsaturilor; in aceasta perioada pot apare și modificari tranzitorii ale funcției hepatice și renale, toate acestea ducind in final la aminarea momentului inițierii terapiei. (6)

Procesul inflamator este un factor de risc dovedit in dezvoltarea leziunilor aterosclerotice. Numerosi parametri ai inflamatiei (fibrinogen, numar de leucocite, nivel seric al amiloidului A) sint in relatie cu riscul de ateromatoza, dar cea mai mare semnificatie practica o are nivelul seric al proteinei C reactive (PCR). *Pacientii cu nivel seric normal al LDL-colesterol și nivel seric crescut al PCR au acelasi risc pentru ateromatoza ca și pacientii cu nivel seric crescut al LDL-colesterol și nivel normal al PCR.* Date recente sugereaza ca beneficiul terapiei cu statine se extinde și asupra pacientilor care au nivel seric normal al LDL dar valori crescute ale PCR. (7)

In afara efectelor favorabile cunoscute, ele au și citeva *efecte adverse*:

- cel mai frecvent raportate sint durerea și slabiciunea musculara, care pot progresa pina la rabdomioliza și deces
- -efect toxic hepatic, cu cresterea nivelului seric al enzimelor de citoliza.

Daca sint depistate precoce, aceste simptome sint reversibile dupa abandonarea terapiei.

Factorii de risc pentru dezvoltarea miopatiei sint:
-virsta peste 80 ani

- sexul feminin, suprafata corporeala mica
- boli de sistem
- politerapia medicamentoasa, in special cind include: fibrati și acid nicotinic, macrolide, verapamil, amiodarona. Warfarina și

digoxinul interactioneaza cu statinele in caz de rabdomioliza.

- hipotiroidism

Riscul de rabdomioliza este direct proportional cu doza, ceea ce impune atentie in fata recomandarilor curente care urmaresc un nivel scazut al LDL-colesterol utilizind doze crescute de statine. Incidenta in populatia care primeste numai statine este de 0,1-0,2%, dar crește la 1-7% la cei care primesc politerapie și la cei care prezinta factori de risc pentru dezvoltarea efectului advers.

Pacientii candidati pentru terapia cu statine dupa interventia chirurgicala trebuie sa indeplineasca urmatoarele *conditii*:

- nivelul seric al LDL-colesterol preoperator >130 mg/dl
- fara istoric cunoscut de etilism cronic
- fara istoric de rabdomioliza
- fara contraindicatii ale terapiei cu statine:
- boala hepatica activa
- -crestere persistenta a testelor functionale hepatice, chiar inexplicabila (de ex, cresterea transaminazelor serice de trei ori valoarea maxima normala).
- pacientii aflati sub terapie inaintea spitalizării sint considerati candidati la continuarea terapiei dupa revascularizatie miocardica.

Recomandarile AHA și ACC privind terapia cu statine la pacientii care au beneficiat de o interventie de revascularizatie miocardica sint urmatoarele:

- daca nivelul seric al LDL-colesterol nu este cunoscut preoperator, initierea terapiei cu statine la un nivel seric >100mg/dl
- pacientii cu tratament preoperator continua postoperator terapia initiala și dieta hipolipidica

TERAPIA HORMONALA

Studii observationale au sugerat ca terapia de substitutie la femeile aflate in postmenopauza conduce la reducerea mortalitatii de cauza cardiaca, dar un trial randomizat recent pentru preventia secundara nu a reusit sa demonstreze vre-un efect benefic asupra ratei de aparitie a evenimentelor coronariene. De aceea, terapia de substitutie la femeile in postmenopauza dupa revascularizatie chirurgicala a miocardului ramine la latitudinea medicului curant, daca acesta considera ca potentialul beneficiu asupra circulatiei coronare nu este depasit de cresterea riscului de cancer uterin și mamar.(9)

RENUNTAREA LA FUMAT

Renunțarea la fumat reprezintă cea mai importantă strategie preventivă la pacienții fumatori după revascularizare miocardică. Renunțarea la fumat determină reducerea episoadelor de angină, scăderea numărului de internări în spital și îmbunătățirea supraviețuirii. De aceea este important tratamentul individualizat pentru fiecare pacient, urmărindu-se în mod special combaterea depresiei. Depresia este un factor care complică evoluția pacienților după revascularizare miocardică și este relativ frecvent întâlnită în perioada de sevraj nicotinic; combaterea ei necesită consiliere psihologică și terapie medicamentoasă: plasturi transdermici cu nicotină, spray nazal, guma de mestecat, ca și administrarea de *bupropion*, un antidepressiv care reduce dependența de nicotină și anxietatea la acești pacienți. (9)

REGIMUL DIETETIC

Recomandările privind regimul dietetic sînt un element cheie în managementul bolilor cardiovasculare. Există dovezi clare că o dietă adecvată modifică factorii de risc ai aterosclerozei, cum ar fi: obezitatea, dislipidemia, hipertensiunea, ca și factorii implicați în inflamația sistemică, rezistența la insulină, stresul oxidativ, funcția endotelială, tromboza endotelială și ritmul cardiac.

Pentru managementul greutatei corporale strategia constă într-un regim *hipocaloric și hipolipidic*. Conceptul restricției lipidice se bazează pe măsurarea calorimetrică tradițională, care recunoaște valoarea energetică crescută a lipidelor (9kcal/g) față de proteine și lipide (4kcal/g). Conceptul hipocaloric este o tehnică intuitivă pentru a induce o balanță energetică negativă. Dieta hipolipidică severă restrînge aportul lipidic la <15% din totalul calorilor, fiind întâlnită în special în regimurile vegetariene. Recomandările actuale permit însă un aport lipidic de 25-30% din totalul energetic, încurajînd consumul de *acizi grași polinesaturați* și *acizi grași mononesaturați* în defavoarea acizilor grași saturați. *Dieta mediteraneană* este bogată în fibre, fructe și legume, acizi grași nesaturați din fructele de mare și acidul linoleic (nuci, soia, semințe de in); acest tip de diete se asociază cu scăderea markerilor de inflamație; ea *poate scădea rata de ocluzie a grefoanelor venoase și poate induce regresia bolii coronariene*, ca și dieta hipolipidică.

Proteinele din soia reduc nivelul seric al colesterolului cu peste 20% la pacienții cu hipercolesterolemie severă.

Trialurile clinice au testat și *conceptul dietelor severe hipoglicidice*, încurajînd aportul glucidelor cu index glicemic scăzut. Unele trialuri au evidențiat o

scădere în greutate mai mare în dietele hipoglicidice decît în cele hipolipidice după 6 luni, dar această diferență pare a nu se mai evidenția după un an de dietă. Mecanismul prin care dieta hipoglicidică produce scăderea în greutate pare a fi diureza indusă de cetoza și scăderea apetitului.

Adeziunea pe termen lung poate fi o problemă în cazul dietelor ce impun restricții severe ale diferitelor grupe de alimente. În cazul dietei hipoglicidice, aportul crescut de proteine poate crește pe termen lung riscul de nefrolitiază. De asemenea, atunci cînd se impun modificări în proporția macronutrienților pe termen lung apar în mod natural modificări compensatorii ale altor nutrienți. Este necesară în acest caz suplimentarea vitaminelor, a căror deficiență poate avea efect negativ asupra biodisponibilității și absorbției unor micronutrienți importanți. (8)

Bibliografie

1. Okraie K, Platt R, Pilote L, Eisenberg MJ; cardiac medical therapy in patients after undergoing coronary artery bypass graft surgery; a review of randomized controlled trials; *J Am Coll Cardiol*.2005 Jan 18;45(2):177-84
2. Gavaghan,TP, GebSKI,V, Baron,DV (1991) Immediate postoperative aspirin improves vein graft patency early and late after CABG; a placebo-controlled, randomized study. *Circulation*, 83, 1526-1533
3. Nilima Shukla, PhD, Gianni D. Angelini, FRCS, Raimondo Ascione, FRCS, Sudath Talpahewa, FRCS, Radek Capoun, FRCS, Jamie Y. Jeremy, PhD ; Nitric oxide donating aspirins: novel drugs for the treatment of saphenous vein graft failure; *Ann Thorac Surg* 2003;75:1437-1442
4. Samer Nashef: Chairman Audit & Guidelines Committee; Perioperative management of anticoagulation and anti-platelet therapy in cardiac surgery. ; *EACTS Guidelines 2007*
5. Paul D. Stein, James E. Dalen, Steven Goldman; Antithrombotic Therapy in Patient With Saphenous vein and Internal Mammary Artery Bypass Grafts; *Chest* 2001;119:278S-282S
6. Ujjaini Khanderia, MS, PharmD; Kevin A. Townsend, PharmD, BCPS; Kim Eagle, MD and Richard Prager, MD, FCCP ; Statin Initiation Following Coronary Artery Bypass Grafting* ;*Chest*. 2005;127:455-463.
7. Ridker PM et al; Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein

- cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events; *N ENGL J Med* 2002; 347:1557-1565
8. Zarraga IG, Schwarz ER; Impact of dietary Patterns and Intervention on Cardiovascular health ; *Circulation* 2006;114:961-973
 9. K. A. Eagle, R. A. Guyton, R. Davidoff, G. A. Ewy; ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass graft surgery: A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association task force on Practice Guidelines; *J. Am. Coll. Cardiol.*, October 1, 1999; 34(4): 1262 - 1347.