

# Uso della doppia arteria mammaria scheletrizzata per la rivascularizzazione miocardica d'urgenza/emergenza nell'angina instabile: aspetti tecnici, risultati perioperatori ed a lungo termine

Francesco Battaglia, Massimo Maiani, Edvin Prifti\*, Marzia Leacche\*\*, Massimo Bonacchi

*Cattedra e Scuola di Specializzazione in Cardiocirurgia, Università degli Studi, Firenze. \*Dipartimento di Cardiocirurgia, Sunnybrook and Women's College Health Sciences Center, Toronto, Ontario, Canada. \*\*Divisione di Cardiocirurgia, Brigham and Women's Hospital, Harvard University, Boston, MA, USA*

**Key words:**  
Coronary artery bypass graft; Emergency surgery; Internal mammary artery; Unstable angina.

**Background.** Surgical revascularization employing bilateral internal mammary arteries (IMAs) is an excellent procedure in elective surgery, but its role in urgent/emergent procedures is still debating. This retrospective study evaluates the feasibility, safety and surgical early outcomes of employing double skeletonized IMAs in patients with unstable angina (UA) undergoing urgent/emergent revascularization.

**Methods.** From January 1997 to May 2004, 824 patients (491 males, 333 females, mean age  $64 \pm 12$  years) underwent urgent revascularization for UA. Bilateral IMAs were employed in 346 (42%) patients (group B) and isolated and/or saphenous vein grafts in the remaining 478 (58%) patients (group M). There were no significant differences in preoperative risk factors between the two groups (mean EuroSCORE value).

**Results.** Postoperative stay was free from complications in 87% of patients of group B and 91% of group M. In-hospital mortality (group B 5.9%, group M 5.3%,  $p = \text{NS}$ ) and perioperative myocardial infarction (group B 2.2%, group M 1.96%,  $p = \text{NS}$ ), mean coronary care unit stay and total hospital stay were similar in both groups. Actuarial survival at 1, 3, 5 and 7 years was respectively 98.7, 97.5, 96.9 and 96.1% in group B and 99, 93.4, 92.1 and 88.4% in group M ( $p < 0.05$ ). At a mean follow-up of 6.6 years the event-free survival ( $p = 0.021$ ) and reoperation-free cardiac survival ( $p = 0.003$ ) were better in group B. Multivariate analysis identified that age  $> 65$  years ( $p = 0.01$ ), congestive heart failure ( $p = 0.001$ ), left ventricular ejection fraction  $< 35\%$  ( $p = 0.03$ ), and  $> 1$  ischemic irreversible area ( $p = 0.02$ ) are negative predictors for reoperation-free cardiac survival. The employment of the left IMA ( $p = 0.006$ ) and of both IMAs ( $p = 0.001$ ) were positive predictors for the overall survival and reoperation-free cardiac survival.

**Conclusions.** Our results show that the use of skeletonized bilateral IMAs is associated with an acceptable risk and a lower incidence of postoperative complications in patients with UA, improving late outcomes in this group of patients.

(Ital Heart J Suppl 2004; 5 (10): 806-815)

© 2004 CEPI Srl

Ricevuto il 24 maggio 2004; nuova stesura l'1 settembre 2004; accettato il 15 ottobre 2004.

Per la corrispondenza:

Dr. Francesco Battaglia

Cattedra e Scuola di Specializzazione in Cardiocirurgia Università degli Studi Viale Morgagni, 85 50134 Firenze  
E-mail: fbattaglia@unifi.it

## Introduzione

L'angina instabile (AI) è una delle manifestazioni cliniche più rischiose della cardiopatia ischemica, associata ad un'alta incidenza di infarto miocardico e scadente prognosi a breve termine<sup>1-3</sup>. I meccanismi fisiopatologici alla base dell'AI includono la rottura di placca, l'aggregazione piastrinica e la formazione di trombi, eventi in grado di causare l'ostruzione coronarica e l'ischemia miocardica<sup>4</sup>. Attualmente le strategie terapeutiche per il trattamento dell'AI includono: 1) trombolisi sistemica in associazione agli inibitori dell'aggrega-

zione piastrinica, in particolare l'ultima generazione di inibitori del complesso glicoproteico IIb/IIIa<sup>5-7</sup> e 2) angioplastica coronarica associata all'eventuale impianto di stent<sup>8</sup>. In questi pazienti la rivascularizzazione miocardica mediante bypass aortocoronarico è indicata dopo fallimento delle terapie mediche conservative e/o in situazioni anatomico-cliniche che necessitano di intervento chirurgico<sup>1</sup> come nei casi con malattia del tronco comune, estesa malattia aterosclerotica diffusa a tutte le arterie coronarie e instabilità emodinamica non trattabile con contropulsazione intraortica.

Differenti studi hanno chiaramente dimostrato i benefici della rivascularizzazione miocardica mediante bypass aortocoronarico nei pazienti con angina stabile, ma pochi studi hanno analizzato il “timing” ed i risultati a breve termine dopo la procedura chirurgica in pazienti con AI. Altri studi riportano che il rischio di morte precoce o di infarto miocardico acuto è più alto dopo chirurgia per AI che dopo interventi elettivi in pazienti con angina pectoris stabile<sup>9-13</sup>.

Lo scopo di questo studio retrospettivo è stato valutare, in pazienti con AI sottoposti ad interventi di rivascularizzazione in urgenza/emergenza: 1) la fattibilità e la sicurezza dell'utilizzo di entrambe le arterie mammarie interne (AMI) scheletrizzate anastomizzate su rami coronarici del circolo sinistro; 2) il decorso postoperatorio ed i risultati a lungo termine ottenuti in confronto a pazienti trattati con AMI sinistra e/o vena grande safena; 3) i fattori predittivi determinanti la sopravvivenza globale e operatoria ed i risultati a lungo termine in questo tipo di pazienti.

## Materiali e metodi

Tra gennaio 1997 e maggio 2004, 824 pazienti (491 maschi, 333 femmine, età media  $64 \pm 12$  anni) con AI sono stati sottoposti a rivascularizzazione chirurgica in condizioni di urgenza/emergenza. I pazienti sono stati divisi in due gruppi:

- gruppo B: costituito da 346 (42%) pazienti, trattati mediante l'impiego di entrambe le AMI (AMI sinistra su arteria discendente anteriore e AMI destra sul ramo diagonale);
- gruppo M: costituito da 478 (58%) pazienti, trattati mediante l'impiego dell'AMI sinistra e/o con la vena grande safena (AMI sinistra su arteria discendente anteriore).

I parametri preoperatori relativi ai due gruppi sono riportati nella tabella I: i due gruppi sono risultati analoghi all'analisi statistica per tutti i fattori influenzanti l'EuroSCORE.

**Caratteristiche della popolazione di pazienti e indicazioni chirurgiche.** Tutti i pazienti presentavano AI con alterazioni elettrocardiografiche ma senza modifi-

**Tabella I.** Caratteristiche cliniche e demografiche.

Variabili	Gruppo M	Gruppo B	p
N. pazienti	478 (58%)	346 (42%)	
Femmine	200 (41.8%)	150 (43.3%)	NS
Età (anni)	$64.3 \pm 10.3$	$59.6 \pm 14.6$	NS
Diabete	157 (33%)	103 (30%)	NS
Ipertensione	210 (44%)	182 (53%)	0.042
Fumo	163 (34%)	155 (45%)	0.012
Dislipidemia	172 (36%)	138 (40%)	NS
Familiarità	167 (35%)	173 (50%)	0.009
Insufficienza renale cronica	37 (7.7%)	25 (7.3%)	NS
Ischemia cerebrale	8 (1.6%)	6 (1.7%)	NS
PVD	51 (10.6%)	41 (12%)	NS
BPCO	73 (15.2%)	49 (14.1%)	NS
Classe NYHA	$2.2 \pm 0.6$	$2.1 \pm 0.4$	NS
Reinterventi	12 (2.5%)	6 (1.8%)	NS
Progresso infarto miocardico	110 (23%)	95 (27.5%)	NS
Progresso PCI	126 (26.4%)	83 (24%)	NS
Acido acetilsalicilico	103 (21.5%)	63 (18.3%)	NS
Clopidogrel	74 (15.4%)	58 (16.8%)	NS
Eparina	100%	100%	NS
Nitroderivati	100%	100%	NS
EuroSCORE	$5.5 \pm 2.8$	$5.9 \pm 2.5$	NS
Aree ischemiche			
Anteroseptale	382 (80%)	301 (87%)	NS
Inferiore	154 (32.4%)	117 (34%)	NS
Laterale	102 (21.4%)	79 (23%)	NS
N. pazienti > 1 area di ischemia	118 (24.7%)	88 (25.5%)	NS
Esame coronarografico			
Malattia trivasale	397 (83%)	276 (80%)	NS
Stenosi del tronco comune	181 (38%)	131 (41%)	NS
FEVS < 35%	100 (21%)	65 (19%)	NS
Contropulsazione preoperatoria	53 (11%)	42 (12%)	NS

BPCO = broncopneumopatia cronica ostruttiva; FEVS = frazione di eiezione ventricolare sinistra; PCI = intervento coronarico percutaneo; PVD = malattia vascolare periferica.

cazioni del profilo enzimatico (transaminasi glutamico-ossalacetica, creatinfosfochinasi-CPK, CPK-MB e troponina I dal 1998): pazienti che presentavano CPK-MB/CPK > 10% e/o troponina I > 0.15 ng/ml nel pre-operatorio, non sono stati inclusi nello studio.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame coronarografico.

I pazienti con AI refrattaria al trattamento farmacologico (eparina e nitroderivati in infusione endovenosa continua, terapia antiaggregante con acido acetilsalicylico e/o clopidogrel dal 1999; calcioantagonisti o beta-bloccanti), sono stati sottoposti a rivascolarizzazione chirurgica in condizioni di urgenza/emergenza.

L'intervallo di tempo tra l'ultimo episodio di angina e l'inizio della circolazione extracorporea è stato < 3 ore in tutti i pazienti (Fig. 1).

I pazienti del gruppo B sono stati sottoposti a rivascolarizzazione miocardica mediante l'impiego di entrambe le AMI anastomizzate sul circolo coronarico di sinistra ed eventualmente della vena grande safena o dell'arteria radiale per le anastomosi sul circolo coronarico di destra.

I pazienti del gruppo M sono stati sottoposti a rivascolarizzazione miocardica in condizioni di urgenza/emergenza, mediante l'impiego dell'AMI sinistra (per l'anastomosi sull'arteria discendente anteriore o sul ramo diagonale) e la vena grande safena per l'anastomosi sull'arteria interventricolare anteriore e per altri eventuali bypass.

Il rischio operatorio è stato calcolato in tutti i pazienti mediante l'EuroSCORE: non ci sono state differenze statisticamente significative nel valore medio tra i gruppi oggetto di studio.

**Anestesia.** Tutti i pazienti sono stati sottoposti allo stesso tipo di regime anestetico. La premedicazione è stata ottenuta con diazepam (0.1 mg/kg), scopolamina (0.2-0.4 mg) e morfina (0.1 mg/kg). Durante l'intervento sono stati monitorati il tracciato elettrocardiografico, la pressione arteriosa in continuo mediante cannulazione dell'arteria radiale, la pressione venosa centrale, la temperatura faringea e rettale. L'induzione dell'aneste-

sia è stata ottenuta con fentanyl (25-30 µg/kg), diazepam (0.2 mg/kg) e pancuronio bromuro (0.1 mg/kg); il mantenimento dell'anestesia è stato assicurato da dosaggi supplementari di remifentanyl idrocloridrato (1-3 µg/kg/min), propofol (4-8 mg/kg/ora) e da basse concentrazioni di isoflurano se necessario.

**Bypass cardiopolmonare e cardioplegia.** In entrambi i gruppi la circolazione extracorporea è stata allestita mediante cannulazione dell'aorta ascendente e cannulazione in doppio stadio dell'atrio destro. L'eparina è stata somministrata alla dose di 300 UI/kg al fine di ottenere un "activated clotting time" > 450 s. La circolazione extracorporea è stata iniziata con 1000 ml della soluzione di Hartmann, 500 ml di gelofusina, 0.5 g/kg di mannitolo, 7 ml di 10% di gluconato di calcio e 60 mg di eparina. In tutti i pazienti è stata impiegata una circolazione a flusso continuo. In tutti i pazienti è stata somministrata soluzione cardioplegica ematica fredda in modo intermittente sia per via anterograda che retrograda e l'intervento è stato condotto in normotermia.

**Tecnica chirurgica.** L'accesso chirurgico mediante sternotomia longitudinale mediana è stato impiegato in tutti i pazienti. La preparazione dell'AMI è stata eseguita contemporaneamente a quella della vena grande safena e/o dell'arteria radiale.

In tutti i pazienti l'AMI è stata ottenuta secondo la tecnica scheletrizzata<sup>14-16</sup>. La pleura mediastinica è stata separata accuratamente dalla fascia endotoracica, evitando il danneggiamento di entrambe le strutture; successivamente la fascia endotoracica è stata incisa medialmente permettendo di visualizzare l'AMI ed entrambe le vene satelliti; l'AMI è stata separata dalla parete toracica e isolata dalla fascia; i suoi rami collaterali sternali, pericardici e intercostali sono stati esclusi mediante l'impiego di clip emostatiche. Dopo eparinizzazione sistemica il condotto arterioso è stato clippato distalmente, sezionato, clampato prossimamente con un bulldog e avvolto con una garza imbevuta di papaverina (4 mg/ml), al fine di ottenerne la massima vaso-

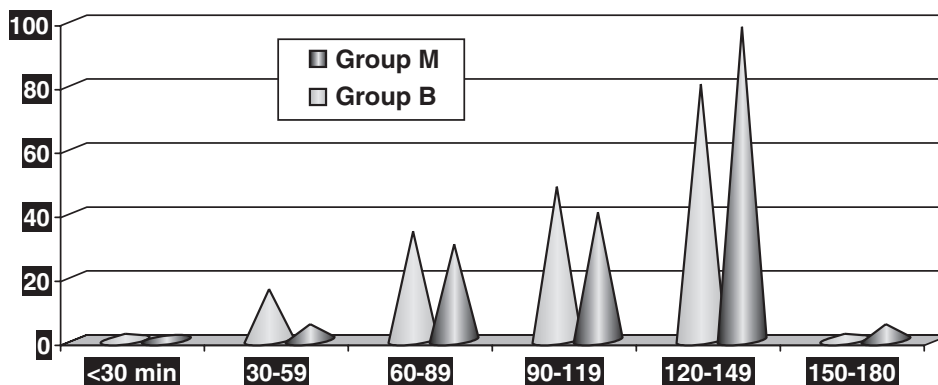


Figura 1. Tempo trascorso dall'ultimo episodio anginoso e l'avvio della circolazione extracorporea.

dilatazione. Il tempo necessario alla preparazione dell'AMI scheletrizzata è diminuito nel tempo con l'aumento della destrezza del chirurgo (da  $42 \pm 18$  min nel 1997 a  $18.2 \pm 14.6$  min nel 2003). In entrambi i lati del mediastino superiore i tessuti pleuro-pericardici sono stati sezionati e il "bed" dell'AMI è stato creato mantenendo l'integrità pleurica. Le AMI sono state mobilizzate attraverso questo "bed", anteriormente al nervo frenico e medialmente al polmone in modo tale che la ventilazione non determinava stiramenti o distorsioni delle AMI stesse. Inoltre il decorso in "profondità" nel mediastino costituisce una protezione per l'integrità di tali vasi nei casi di reintervento. Il diametro delle AMI è stato valutato al sito anastomotico, prima che l'anastomosi fosse confezionata: tutti i condotti arteriosi utilizzati presentavano un diametro  $> 1.5$  mm. Anche il flusso delle AMI è stato valutato intraoperatoriamente: in tutti i casi il flusso era  $> 50$  ml/min.

L'arteria radiale, quando impiegata, è stata preparata simultaneamente all'AMI e prelevata dal braccio non dominante. La valutazione del compenso palmare è stata eseguita preoperatoriamente con il test di Allen. Nei casi dubbi è stata utilizzata la pletismografia digitale e/o l'eco color Doppler. L'arteria radiale, sezionata bilateralmente, è stata cannulata con un catetere elastico di circa 1 mm di diametro attraverso il quale sono stati somministrati 10 ml di soluzione contenente dilzene (5 mg/ml) e nitroprussiato (10 mg/ml) in una soluzione di Ringer a 37-40°C.

Tutte le anastomosi coronariche sono state confezionate usando una sutura continua in polipropilene 7/0 per la vena safena e 8/0 per le AMI e l'arteria radiale.

I pazienti del gruppo B sono stati sottoposti a rivascolarizzazione miocardica in accordo con la tecnica precedentemente descritta<sup>16</sup>: l'AMI sinistra è stata anastomizzata sull'arteria discendente anteriore in tutti i pazienti; l'AMI destra è stata anastomizzata sul ramo collaterale più importante dell'arteria circonflessa, passando attraverso il seno traverso ed eventualmente fatta scorrere in posizione retrocavale. Le anastomosi distali e le anastomosi prossimali della vena grande safena o dell'arteria radiale (mediante sutura continua in polipropilene 5/0 o 6/0) sono state confezionate in clampaggio aortico totale.

L'infusione endovenosa di nitroderivati è stata iniziata subito dopo il declampaggio aortico e continuata durante il periodo postoperatorio in terapia intensiva, eventualmente implementata con diltiazem in relazione alle condizioni emodinamiche del paziente.

Nei casi che presentavano instabilità emodinamica preoperatoria e contropulsazione intraortica, la contropulsazione è stata interrotta con l'inizio della circolazione extracorporea ed è stata ripristinata dopo il declampaggio aortico. Quarantadue (12%) pazienti del gruppo B e 53 (11%) pazienti del gruppo M hanno richiesto l'ausilio della contropulsazione aortica intraoperatoria. Nel gruppo B, 6 pazienti dei 32 contropulsati nel preoperatorio hanno presentato instabilità emo-

dinamica ed alterazioni elettrocardiografiche ischemiche durante la fase iniziale dell'intervento. In questo sottogruppo di pazienti, il bypass cardiopolmonare è stato iniziato immediatamente: le AMI sono state quindi preparate in parte in circolazione extracorporea.

**Parametri postoperatori.** Sono state registrate ed analizzate le incidenze nei due gruppi di: infarto miocardico perioperatorio, sindrome da bassa portata, durata della permanenza in unità di terapia intensiva, complicanze extracardiache e mortalità precoce.

**Follow-up.** Il follow-up medio è stato  $6.6 \pm 1.4$  anni (4-86 mesi). Lo stato di salute è stato determinato mediante visita ambulatoriale o contatto telefonico.

**Definizioni.** Sono stati considerati pervi soltanto i graft di buon calibro, senza occlusioni, "string sign" o stenosi significative.

La mortalità ospedaliera è stata definita come morte per qualunque causa entro 30 giorni dall'intervento. L'infarto miocardico perioperatorio è stato definito come comparsa di onde Q o significativa perdita delle R, rapporto fra isoenzima MB e CPK massa  $> 10\%$  o troponina I  $> 0.15$  ng/ml. La sindrome da bassa gettata cardiaca è stata definita come indice cardiaco  $< 2.0$  l/min/m<sup>2</sup>, richiedendo terapia farmacologica isotropa (dopamina  $> 6$  ng/kg/min o adrenalina) e/o contropulsazione aortica. Le complicanze neurologiche sono state definite come transitorie o permanenti deficit neurologici sviluppati in conseguenza dell'intervento chirurgico. Lo "string sign" è stato definito come diffuso e reversibile restringimento di un condotto arterioso correlabile a spasmo dello stesso. La disfunzione renale postoperatoria è stata definita come un incremento del livello della creatinina  $\geq 1$  mg/dl rispetto ai valori preoperatori. Le complicazioni gastrointestinali includono le emorragie enteriche maggiori e minori, l'ischemia intestinale, la colecistite acuta e la pancreatite che si siano verificate nel postoperatorio.

**Analisi statistica.** I gruppi statistici sono stati espressi come media  $\pm$  DS. Il test generalizzato di Wilcoxon è stato impiegato per l'analisi statistica tra i gruppi. Il test esatto di Fisher è stato usato per le variabili non continue. La relazione tra le variabili pre e postoperatorie all'interno dello stesso gruppo è stata effettuata con il test di McNemar.

Il modello della regressione logistica multivariata è stato impiegato per determinare i fattori predittivi per la sopravvivenza a breve termine. L'analisi proporzionale secondo il modello di Cox (Statsoft 6-0) è stata impiegata per determinare i fattori predittivi indipendenti. La mortalità cumulativa "risk adjusted" è stata valutata sulla base dell'EuroSCORE. La sopravvivenza a lungo termine è stata calcolata usando il metodo di Kaplan-Meier e le differenze tra i due gruppi sono state valutate con il log rank test. I dati sono stati considerati statisticamente significativi quando  $p < 0.05$ .



## Risultati

L'analisi dei dati preoperatori rivela una più alta incidenza di ipertensione, fumo e familiarità nel gruppo B in comparazione con il gruppo M ( $p < 0.042$ ,  $p < 0.012$  e  $p < 0.009$  rispettivamente). Gli altri fattori di rischio e le patologie associate, l'incidenza di infarto miocardico e di angioplastica coronarica, e quindi il valore medio dell'EuroSCORE, sono risultati analoghi nei due gruppi (Tab. I).

Anche i parametri di gravità della cardiopatia ischemica sono risultati simili nei due gruppi, in particolare:  $> 1$  area di ischemia, l'incidenza di sede anteroseptale (dimostrata da dati elettro- ed ecocardiografici), la presenza di stenosi del tronco comune, l'incidenza di disfunzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione  $< 35\%$ ) e l'utilizzo del contropulsatore intraortico preoperatorio sono risultati non avere differenza statisticamente significativa fra i due gruppi (Tab. I).

L'intervallo di tempo medio tra l'ultimo episodio di angina e l'inizio del bypass cardiopolmonare nei pazienti del gruppo B è stato  $150 \pm 45$  min, nel gruppo M è stato di  $136 \pm 40$  min ( $p < 0.05$ ) e in ogni caso  $< 3$  ore (Fig. 1).

L'analisi dei dati intraoperatori non ha dimostrato alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi (Tab. II) ad eccezione del tempo impiegato per la preparazione delle AMI che è risultato  $42 \pm 21$  min nel gruppo B rispetto a  $25 \pm 9.5$  min nel gruppo M ( $p < 0.001$ ) e il tempo di clampaggio aortico che è risultato rispettivamente di  $37 \pm 13$  e  $46 \pm 9$  min nel gruppo B e nel gruppo M. Nei pazienti del gruppo B, l'AMI destra, fatta passare attraverso il seno traverso ed eventualmente in posizione retrocavale superiore, è stata in ogni caso usata per realizzare bypass su rami del circo-

lo coronarico di sinistra: ramo del margine ottuso in 249 pazienti (72%) e ramo posterolaterale in 97 (28%).

Nei gruppi M e B rispettivamente sono state realizzate  $3.2 \pm 0.5$  e  $3.3 \pm 0.5$  anastomosi distali per paziente ed in media  $0.82 \pm 0.2$  e  $2.2 \pm 0.7$  graft arteriosi per paziente ( $p < 0.001$ ).

Il decorso postoperatorio è stato privo di complicanze nell'87% dei pazienti nel gruppo B e nel 91% dei pazienti del gruppo M ( $p = \text{NS}$ ). La mortalità ospedaliera è stata di 20 (5.9%) pazienti nel gruppo B e 25 (5.3%) pazienti nel gruppo M ( $p = \text{NS}$ ). La principale causa di mortalità ospedaliera è risultata l'infarto miocardico acuto perioperatorio (9 e 12 pazienti nel gruppo B e M rispettivamente), la sindrome da bassa gettata cardiaca e l'insufficienza multiorgano. Le cause di mortalità precoce sono rappresentate in tabella III.

La durata della contropulsazione intraortica, l'utilizzo di inotropi, l'incidenza di infarto miocardico perioperatorio, la permanenza nell'unità di terapia intensiva, il tempo di ventilazione meccanica e altre complicanze postoperatorie sono risultate non differire come incidenza fra i due gruppi (Tab. IV). Non ci sono state differenze statisticamente significative nemmeno per quanto riguarda l'incidenza di reinterventi per sanguinamenti, di infezione profonda della ferita sternale, di insufficienza respiratoria postoperatoria, di ventilazione meccanica prolungata e di infarto miocardico perioperatorio.

I pazienti dimessi sono stati seguiti per un periodo medio di  $6.6 \pm 1.4$  anni. Al follow-up medio la sopravvivenza libera da eventi ( $p = 0.021$ ) (Fig. 2) e la sopravvivenza libera da reinterventi ( $p = 0.003$ ) sono risultate significativamente più elevate nel gruppo B. Otto (2.4%) pazienti del gruppo B e 18 (4.2%) pazienti del gruppo M hanno ripresentato angina pectoris ( $p = 0.004$ ). Reinterventi di rivascolarizzazione miocardica sono stati eseguiti in 7 (2%) pazienti del gruppo B e in 23 (5.2%) pazienti del gruppo M ( $p = 0.003$ ) (Tab. V). La sopravvivenza attuariale a 1, 3, 5 e 7 anni (Fig. 3) è risultata del 98.7, 97.5, 96.9 e 96.1% nei pazienti del gruppo B e del 99, 93.4, 92.1 e 88.4% nei pazienti del gruppo M ( $p < 0.05$  a 7 anni).

**Tabella II.** Parametri operatori.

Variabili	Gruppo M (n=478)	Gruppo B (n=346)	p
CEC (min)	$87 \pm 23$	$82 \pm 24$	NS
CAo (min)	$46 \pm 9$	$37 \pm 13$	$< 0.04$
Tempo AMI (min)	$25 \pm 9.5$	$42 \pm 21$	$< 0.001$
Tempo operatorio	$175 \pm 39$	$205 \pm 59$	0.02
N. anastomosi distali	$3.2 \pm 0.5$	$3.3 \pm 0.5$	NS
Graft sequenziali o compositi	30 (6.4%)	38 (10.8%)	0.045
AMI sinistra	363 (76%)	346 (100%)	$< 0.001$
AMI destra	0	346 (100%)	$< 0.001$
Arteria radiale	24 (5%)	24 (7%)	NS
Graft arteriosi/paziente	$0.82 \pm 0.2$	$2.2 \pm 0.7$	$< 0.001$
Procedure chirurgiche postoperatorie			
Revisione per DSWI	8 (1.6%)	8 (2.2%)	NS
Revisione per sanguinamento	21 (4.4%)	14 (4%)	NS
Resezione intestinale	2 (0.5%)	1 (0.28%)	NS

AMI = arteria mammaria interna; CAo = clampaggio aortico; CEC = circolazione extracorporea; DSWI = infezione profonda della ferita sternale.

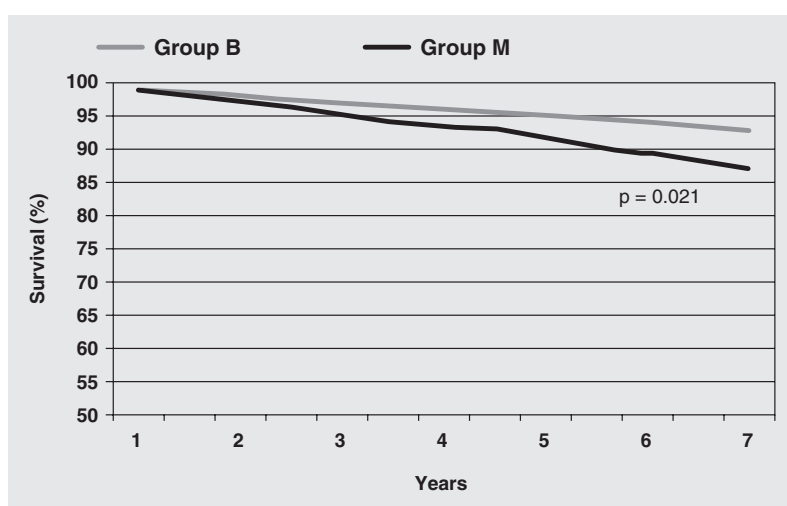
**Tabella III.** Cause di mortalità ospedaliera.

Variabili	Gruppo M	Gruppo B	p
N. pazienti	25 (5.3%)	20 (5.9%)	
Cause cardiache			
Infarto miocardico perioperatorio	12 (48%)	9 (44%)	NS
Dissezione aortica	1 (4%)	0	NS
Bassa gettata cardiaca	3 (13%)	3 (16%)	NS
Cause non cardiache			
Insufficienza multiorgano	6 (22%)	5 (25%)	NS
Insufficienza respiratoria	0	1 (5%)	NS
Stroke	2 (8.7%)	1 (5%)	NS
Sanguinamento	1 (4%)	1 (5%)	NS

**Tabella IV.** Morbilità e sopravvivenza immediata postoperatoria.

Variabili	Gruppo M (n=453)	Gruppo B (n=326)	p
Degenza UTIC (ore)	27 ± 11	25 ± 15	NS
Ventilazione meccanica (ore)	10.6 ± 9.5	11.3 ± 10	NS
Ospedalizzazione totale (giorni)	9.4 ± 6.3	10.5 ± 5.5	NS
Complicanze postoperatorie	48 (11%)	42 (13%)	NS
IABP (preoperatori esclusi)	11 (2.5%)	9 (2.6%)	NS
Tempo di IABP (ore)	44.4 ± 17.7	40 ± 18	NS
IMA perioperatorio	10 (2.2%)	7 (2%)	NS
Ultrafiltrazione/emodialisi	18 (4%)	16 (5%)	NS
Complicanze polmonari	22 (5%)	14 (5%)	NS
Complicanze gastrointestinali	9 (2.2%)	7 (2.2%)	NS
Complicanze neurologiche	11 (2.7%)	7 (2.2%)	NS
Uso di inotropi (dopamina > 6 γ/kg/min)	104 (23%)	58 (18%)	NS
Sanguinamento > 1000 ml	45 (10%)	36 (11.3%)	NS
Revisione chirurgica per sanguinamento	34 (7.7%)	28 (8.6%)	NS

IABP = contropulsatore intraortico; IMA = infarto miocardico acuto; UTIC = unità di terapia intensiva coronarica.



**Figura 2.** Sopravvivenza libera da eventi cardiaci maggiori.

**Tabella V.** Morbilità e sopravvivenza a 6.6 ± 1.4 anni di follow-up medio.

Variabili	Gruppo M	Gruppo B	p
N. pazienti	443 (2.6%)	335 (97%)	< 0.05
Sopravvivenza libera da eventi	385	311	0.021
Eventi cardiaci maggiori	15	4	0.012
Angina pectoris	18	8	0.004
Reinterventi di bypass	23	7	0.003
Trapianto cardiaco	2	1	NS

L'analisi multivariata in accordo con il modello di Cox rivela che l'età > 65 anni (p = 0.01), l'insufficienza cardiaca congestizia (p = 0.001), la frazione di eiezione ventricolare sinistra < 35% (p = 0.03), > 1 area di ischemia irreversibile (p = 0.02) sono fattori predittivi

negativi per la sopravvivenza libera da reinterventi, mentre l'impiego dell'AMI sinistra (p = 0.006) e di entrambe le AMI (p = 0.001) costituiscono fattori predittivi positivi per la sopravvivenza libera da reinterventi (Tab. VI).

La stessa analisi mostra che l'impiego di acido acetilsalicilico (odds ratio 1.5 e 1.4 nei pazienti del gruppo B e M rispettivamente) o clopidogrel (odds ratio 2.2 e 2.0 nei pazienti del gruppo B e M rispettivamente) sono fattori di rischio indipendenti per sanguinamento postoperatorio e per conseguente revisione chirurgica.

## Discussione

L'incidenza di AI in differenti coorti di pazienti affetti da cardiopatia ischemica che si sono sottoposti a rivascolarizzazione miocardica mediante bypass aorto-

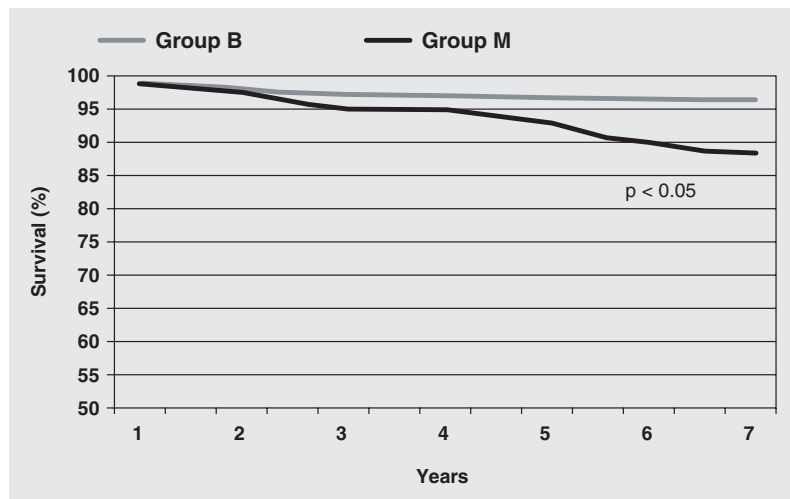


Figura 3. Sopravvivenza globale.

Tabella VI. Rischio di mortalità precoce e a lungo termine.

Variabili	Mortalità globale			Mortalità operatoria		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Età > 65 anni	2.2	1.4-4.2	0.01	1.8	8-3.9	0.03
CHF	2.4	1.7-4.5	0.001	2	1.6-3.9	0.005
FEVS < 35%	2.6	0.9-4.9	0.03	1.8	1-3.9	0.002
> 1 area di ischemia	0.7	0.6-1.5	0.02	1	0.8-1.8	0.14
Reinterventi	2.3	2-4.1	0.12	2.7	1.8-4.5	0.02
CAo > 70 min	1.9	1-3.9	0.08	2.1	1.3-4.2	0.004
N. AMI sinistra	3.2	1.2-5.7	0.006	2.7	1-4.9	0.15
N. entrambe AMI	2	0.8-4.2	0.001	1.8	0.7-4	0.003

AMI = arteria mammaria interna; CAo = clampaggio aortico; CHF = scompenso cardiaco congestizio; FEVS = frazione di eiezione ventricolare sinistra; IC = intervallo di confidenza; OR = odds ratio.

coronarico oscilla dal 28.5 al 47.8%<sup>17</sup>, significativamente maggiore di quanto riportato in una serie di pazienti con cardiopatia ischemica non trattati chirurgicamente (10-15%)<sup>18</sup>. Nonostante il rischio operatorio, sembra che l'approccio chirurgico rimanga il trattamento terapeutico migliore e sicuro anche se altre soluzioni alternative, come nuovi protocolli farmacologici e l'angioplastica con impianto di stent intracoronarico, hanno dimostrato eccellenti risultati<sup>6,7,10</sup>.

Il trattamento chirurgico dell'AI, eventualmente in regime di urgenza/emergenza, è riservato ai casi refrattari alla terapia medica massimale, quando l'angioplastica coronarica non è realizzabile a causa di malattia coronarica estesa, stenosi del tronco comune, funzione ventricolare sinistra depressa o in pazienti diabetici. Sicuramente tutte queste condizioni incrementano il rischio operatorio e peggiorano il decorso postoperatorio.

Nella nostra casistica di 758 pazienti con AI abbiamo ottenuto un decorso postoperatorio non complicato nel 94.6% dei casi, in maniera analoga ad altri dati riportati in letteratura<sup>1,17,19</sup>.

In ambito scientifico c'è oramai consenso unanime nel considerare le arterie mammarie i condotti di scelta per la rivascolarizzazione chirurgica del miocardio: la loro migliore pervietà a lungo termine determina un miglioramento della sopravvivenza e riduce il rischio di eventi cardiaci maggiori.

L'impiego delle AMI in pazienti con AI sottoposti a rivascolarizzazione chirurgica in condizioni di urgenza/emergenza non è ancora ben definito e standardizzato, a causa dello scarso impiego di questi condotti in condizioni critiche per il maggior tempo necessario alla preparazione di tale condotto arterioso rispetto a quello impiegato per preparare la vena grande safena. Dal 1996 noi abbiamo cominciato ad impiegare le AMI preparate con tecnica scheletrizzata per effettuare la rivascolarizzazione del circolo coronarico di sinistra<sup>14-16</sup> e più tardi, dopo il 1997, abbiamo esteso l'impiego di tale strategia chirurgica anche a situazioni di urgenza/emergenza, in pazienti con angina intrattabile o con condizioni di instabilità emodinamica importante. In queste situazioni preferiamo eventualmente allestire la

circolazione extracorporea ed iniziare un'assistenza circolatoria già durante la preparazione dei condotti, preferendo prolungare di qualche minuto il tempo di circolazione extracorporea al fine di preparare una od entrambe le AMI, tenendo in considerazione l'importanza del loro utilizzo nel determinismo della sopravvivenza a lungo termine del paziente. Inoltre l'impiego delle AMI riduce il tempo totale di bypass cardiopolmonare e di clampaggio aortico, in quanto utilizzando questi condotti non è necessario eseguire l'anastomosi prossimale sull'aorta ascendente.

Il principale obiettivo di questo studio è stato valutare l'efficacia e la sicurezza dell'impiego della doppia AMI durante rivascolarizzazioni miocardiche effettuate in condizioni di urgenza/emergenza, in pazienti con AI refrattaria alla terapia medica massimale rispetto alla rivascolarizzazione standard che prevede, in questa coorte di pazienti, l'utilizzo dell'AMI sinistra (o della vena grande safena) per l'anastomosi sull'arteria discendente anteriore e della vena grande safena per altri vasi. Questa strategia operatoria è stata applicata al fine di ristabilire un immediato e massimale flusso ematico e per evitare la sindrome da ipoperfusione perioperatoria<sup>10-12</sup>. I dati intraoperatori precedentemente raccolti riguardo al flusso nell'arteria mammaria dimostrano un valore molto inferiore rispetto a quello riferito alla vena grande safena<sup>12-14</sup>. Questi dati sono ottenuti utilizzando l'arteria mammaria preparata con tecnica pedunculata: la tecnica scheletrizzata da noi utilizzata per la preparazione del condotto arterioso permette di ottenere un flusso ematico migliore rispetto alla tecnica pedunculata ed analogo a quello dei graft di vena safena<sup>14,16</sup>.

L'analisi statistica dei dati intraoperatori non ha rivelato nessuna differenza tra i due gruppi studiati e in nessun caso si è verificata sindrome da ipoperfusione. Il tempo necessario alla preparazione dell'AMI (e conseguentemente il tempo operatorio totale) è risultato significativamente più alto nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione con doppia arteria mammaria (gruppo B), ma questo non ha influito negativamente sul decorso postoperatorio. Il tempo di clampaggio aortico è risultato più breve nel gruppo B, in relazione al minor numero di anastomosi da confezionare.

L'incidenza di complicanze postoperatorie, la permanenza in unità di terapia intensiva e il tempo di ospedalizzazione sono risultati simili nei due gruppi. Sanguinamenti postoperatori importanti (> 1000 ml) e conseguenti revisioni chirurgiche si sono verificati con un'incidenza accettabile e si sono mostrati non correlabili con la tecnica chirurgica applicata ma soltanto con l'impiego di farmaci antiaggreganti nell'immediato preoperatorio.

La mortalità ospedaliera è risultata in linea con quanto atteso dalla valutazione dell'EuroSCORE. Nei pazienti del gruppo B e in quelli del gruppo M la maggior parte dei decessi ospedalieri è stata imputata a cause cardiache (65 e 64%, rispettivamente).

Louagie et al.<sup>12</sup> hanno trovato che la sindrome da bassa gettata cardiaca è stata la causa di mortalità ospedaliera nel 69% dei pazienti operati per AI. La causa principale è stata la comparsa di infarto miocardico perioperatorio. Tale complicanza perioperatoria è riportata in letteratura in una percentuale di casi compresa tra il 4 e il 17%<sup>11</sup>. Bjessmoa et al.<sup>20</sup> hanno trovato che più dell'85% delle morti precoci sono dovute a cause cardiache. Nella stessa serie di pazienti sono stati identificati infarti miocardici non fatali nel 13% dei casi.

La più alta incidenza di infarto miocardico perioperatorio e di morte cardiaca in queste casistiche è probabilmente da relazionare alle tecniche di protezione miocardica intraoperatorie. Noi abbiamo impiegato in tutti i pazienti soluzione cardioplegica ematica fredda somministrata in via anterograda e retrograda ad intervalli di tempo predefiniti; inoltre l'intervento è stato condotto in condizioni di normotermia. Soltanto il 25 e il 50% dei pazienti riportati nello studio di Bjessmoa et al.<sup>20</sup> sono stati trattati rispettivamente con cardioplegia ematica fredda retrograda o cardioplegia ematica fredda anterograda e retrograda.

Noi crediamo che questa strategia di protezione miocardica durante la rivascolarizzazione coronarica dovrebbe essere presa in seria considerazione, in special modo quando sono impiegate entrambe le AMI, in relazione alla difficoltà della soluzione cardioplegica a raggiungere tutto il tessuto miocardico attraverso il solo flusso anterogrado, soprattutto se le stenosi coronariche sono multiple e serrate: l'impiego in associazione della via retrograda sembrerebbe favorire il raggiungimento di tutti i territori ischemici.

Allo studio statistico la sopravvivenza globale a 7 anni è risultata del 96.2% nei pazienti del gruppo B e dell'88.4% in quelli del gruppo M, differenza che raggiunge la significatività statistica. Sempre nelle valutazioni a 7 anni, il 93% dei pazienti appartenenti al gruppo B e l'87% dei pazienti del gruppo M non hanno presentato eventi cardiaci maggiori, risultati che in entrambi i gruppi sono migliori rispetto all'impiego di strategie terapeutiche non chirurgiche<sup>1,10,21</sup>, ma anche in questa analisi l'impiego della doppia AMI ha migliorato sostanzialmente la sopravvivenza a lungo termine libera da eventi ( $p = 0.021$ ), riducendo l'incidenza di eventi cardiaci maggiori ( $p = 0.012$ ), ricomparsa di angina pectoris ( $p = 0.004$ ) e necessità di reintervento di rivascolarizzazione ( $p = 0.003$ ).

Fattori predittivi negativi per le complicanze postoperatorie sono risultati la disfunzione ventricolare sinistra, l'età avanzata e la malattia coronarica diffusa. Inoltre, la mortalità operatoria è influenzata negativamente dal reintervento e da lunghi tempi di clampaggio aortico, i quali spesso riflettono estesa malattia coronarica (e conseguentemente necessità di effettuare anastomosi distali multiple su vasi coronarici di cattiva qualità).

Dai nostri dati l'impiego della doppia arteria mammaria in questi pazienti appare incrementare significa-



tivamente la sopravvivenza globale e ridurre il rischio di angina ricorrente e infarto miocardico nel follow-up a lungo termine. L'impiego di graft arteriosi non si è dimostrato, a differenza di quanto riportato in altri studi precedenti, associato ad un incremento del rischio di sindrome da ipoperfusione o ad un incremento dell'incidenza di sindrome da bassa gettata cardiaca postoperatoria. Per quanto riguarda i fattori di rischio operatori, i risultati di questo lavoro sono simili a quelli ottenuti in altri studi: la chirurgia di urgenza, il sesso femminile, l'età avanzata, il tempo di clampaggio aortico, la funzione ventricolare sinistra depressa, i reinterventi, il numero di vasi malati, la contropulsazione aortica preoperatoria, la stenosi del tronco comune e l'infarto miocardico preoperatorio incrementano il rischio di mortalità precoce<sup>8</sup>.

Possiamo quindi concludere che la rivascularizzazione miocardica mediante bypass aortocoronarico sembra essere associata a risultati accettabili in pazienti con AI e che quindi dovrebbe essere applicata il più precocemente possibile nei casi che presentano refrattarietà alla terapia medica massimale. Una rivascularizzazione coronarica completa e l'impiego di entrambe le AMI permette di avere buoni risultati sia a breve che a lungo termine anche in questo gruppo di pazienti: la rivascularizzazione coronarica mediante bypass aortocoronarico effettuata in condizioni di urgenza/emergenza è associata ad un più alto rischio operatorio ma ad un'accettabile morbilità e mortalità postoperatorie. Una corretta protezione miocardica intraoperatoria sembra essere capace di ridurre il rischio di infarto miocardico perioperatorio e di mortalità ospedaliera.

In conclusione, a) l'impiego di entrambe le AMI garantisce risultati postoperatori immediati analoghi a quelli ottenuti impiegando l'AMI sinistra e/o la vena grande safena in pazienti con AI sottoposti a rivascularizzazione coronarica in regime di urgenza/emergenza; b) anche in questo gruppo di pazienti i risultati a lungo termine sono significativamente migliori se la rivascularizzazione miocardica è effettuata utilizzando entrambe le arterie mammarie per rivascularizzare i rami coronarici di sinistra.

Dai nostri dati si può dedurre, anche se saranno necessarie ulteriori conferme, che anche nei pazienti con AI refrattaria operati in urgenza/emergenza, l'impiego della doppia arteria mammaria scheletrizzata per la rivascularizzazione del circolo coronarico di sinistra è da preferire visti i benefici a lungo termine in assenza di influenze negative sulla mortalità e morbilità operatoria.

## Riassunto

*Razionale.* La rivascularizzazione miocardica mediante l'impiego di entrambe le arterie mammarie interne (AMI) è un'eccellente procedura in elezione, ma il suo ruolo in urgenza/emergenza è ancora oggetto di valutazione. Questo studio retrospettivo valuta la fatti-

bilità dell'impiego di entrambe le AMI scheletrizzate in pazienti con angina instabile (AI) sottoposti a rivascularizzazione in urgenza/emergenza e l'influenza sul decorso postoperatorio immediato ed a lungo termine.

*Materiali e metodi.* Da gennaio 1997 a maggio 2004, 824 pazienti (491 maschi, 333 femmine, età media  $64 \pm 12$  anni) sono stati rivascularizzati in urgenza per AI. In 346 (42%) pazienti (gruppo B) sono state utilizzate entrambe le AMI, nei rimanenti 478 (58%) (gruppo M), è stata utilizzata l'AMI sinistra e/o vena grande safena. Non sono state riscontrate differenze tra i fattori di rischio preoperatori fra i due gruppi (valore medio dell'EuroSCORE).

*Risultati.* Il decorso postoperatorio è stato privo di complicanze nell'87% dei pazienti del gruppo B e nel 91% del gruppo M. Mortalità ospedaliera (gruppo B 5.9%, gruppo M 5.3%,  $p = \text{NS}$ ), incidenza di infarto miocardico perioperatorio (gruppo B 2.2%, gruppo M 1.96%,  $p = \text{NS}$ ), tempo di degenza in unità di terapia intensiva postoperatoria e tempo di ospedalizzazione totale sono risultati analoghi nei due gruppi. La sopravvivenza attuariale a 1, 3, 5 e 7 anni è risultata del 98.7, 97.5, 96.9 e 96.1% nel gruppo B e del 99, 94.3, 92.1 e 88.4% nel gruppo M ( $p < 0.05$ ). A  $6.6 \pm 1.4$  anni di follow-up medio la sopravvivenza libera da eventi ( $p = 0.021$ ) e la sopravvivenza libera da reintervento ( $p = 0.003$ ) sono risultate migliori nel gruppo B. L'analisi multivariata (modello di Cox) rivela che: età  $> 65$  anni ( $p = 0.01$ ), insufficienza cardiaca congestizia ( $p < 0.001$ ), frazione di eiezione ventricolare sinistra  $< 35\%$  ( $p = 0.03$ ),  $> 1$  area di ischemia irreversibile ( $p = 0.02$ ), sono fattori predittivi che influenzano negativamente la sopravvivenza globale libera da reinterventi. L'impiego dell'AMI sinistra ( $p = 0.006$ ) e di entrambe le AMI ( $p = 0.001$ ) costituiscono fattori predittivi positivi per sopravvivenza e necessità di reinterventi.

*Conclusioni.* Dai risultati emersi dal nostro studio si deduce che l'utilizzo della doppia AMI scheletrizzata si associa ad un accettabile rischio operatorio e ad una minore incidenza di complicanze postoperatorie in soggetti affetti da AI, migliorando i risultati a lungo termine anche in questo gruppo di pazienti.

*Parole chiave:* Angina instabile; Arteria mammaria; Bypass aortocoronarico; Chirurgia di emergenza; Doppia arteria mammaria.

## Ringraziamenti

Si ringrazia il Sig. Daniele Montini per l'insostituibile e continuo apporto tecnico durante la preparazione di questo studio.

## Bibliografia

1. Conti RC. Risk stratification in unstable angina: how to select patients who need emergency revascularization. *J Card Surg* 1993; 8: 391-5.

2. Kennon S, Suliman A, MacCallum PK, et al. Clinical characteristics determining the mode of presentation in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 2018-22.
3. Lloyd-Jones DM, Camargo CA, Lapuerta P, Guigliano RP, O'Donnell CJ. Electrocardiographic and clinical predictors of acute myocardial infarction in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1182-6.
4. Braunwald E. ACC/AHA guidelines update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction 2002. *Circulation* 2002; 106: 1893-900.
5. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1998; 2: 349-60.
6. Topol EJ. Toward a new frontier in myocardial reperfusion therapy: emerging platelet preeminence. *Circulation* 1998; 97: 211-8.
7. de Lemos JA, Antman EM, Gibson M, et al. Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in ST-elevation myocardial infarction. Observations from the TIMI 14 trial. *Circulation* 2000; 101: 239-43.
8. Grines CL, Cox DA, Stone GW, et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 341: 1949-56.
9. Craddock D, Iyer VS, Russell WJ. Factors influencing mortality and myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. *Curr Opin Cardiol* 1994; 9: 664-9.
10. Goldman BS, Katz A, Christakis G, Weisel R. Determinants of risk for coronary artery bypass grafting in stable and unstable angina pectoris. *Can J Surg* 1985; 28: 505-8.
11. Kaiser GC, Schaff HV, Killip T. Myocardial revascularization for unstable angina pectoris. *Circulation* 1989; 79 (Part II): I60-I67.
12. Louagie YA, Jamart J, Buche M, et al. Operation for unstable angina pectoris: factors influencing adverse in-hospital outcome. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1141-9.
13. Risum O, Abdelnoor M, Svennevig JL, et al. Risk factors for early and late mortality in surgical treatment of coronary artery disease. *Cardiovasc Surg* 1995; 3: 537-44.
14. Bonacchi M, Prifti E, Giunti G, Salica A. Right Y-graft, a new surgical technique using mammary arteries for total myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 820-3.
15. Bonacchi M, Prifti E, Giunti G, Salica A, Frati G, Sani G. Respiratory dysfunction after coronary artery bypass grafting employing bilateral internal mammary arteries: the influence of intact pleura. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19: 827-33.
16. Bonacchi M, Prifti E, Battaglia F, Frati G, Sani G, Popoff G. In situ retrocaval skeletonized right internal thoracic artery anastomosed to the circumflex system via transverse sinus: technical aspects and postoperative outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 1302-13.
17. Ferguson TB Jr, Hammill BG, Peterson ED, DeLong ER, Grover FL, for the STS National Database Committee. A decade of change - risk profiles and outcomes for isolated coronary artery bypass grafting procedures, 1990-1999: a report from the STS National Database. Committee and the Duke Clinical Research Institute. Society of Thoracic Surgeons. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 480-9.
18. American Heart Association. Heart and stroke facts 1995 statistical supplement. Dallas, TX: American Heart Association, 1996.
19. Leon MB, Wong SC. Intracoronary stents. A breakthrough technology or just another small step? *Circulation* 1994; 89: 1323-7.
20. Bjessmoa S, Hammarb NC, Sandbergb E, Ivverta T. Reduced risk of coronary artery bypass surgery for unstable angina during a 6-year period. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18: 388-92.
21. Every NR, Maynard C, Cochran RP, Martin J, Weaver WD, for the Myocardial Infarction Triage and Investigators. Characteristics, management and outcome of patients with acute myocardial infarction treated with bypass surgery. *Circulation* 1996; 94 (Suppl): II81-II86.